



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107922392 B

(45)授权公告日 2020.07.21

(21)申请号 201680009724.X

C07D 401/14(2006.01)

(22)申请日 2016.02.12

C07D 405/14(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

C07D 401/12(2006.01)

申请公布号 CN 107922392 A

C07D 403/14(2006.01)

(43)申请公布日 2018.04.17

C07D 409/14(2006.01)

(66)本国优先权数据

C07D 417/12(2006.01)

PCT/CN2015/073102 2015.02.15 CN

C07D 417/14(2006.01)

PCT/CN2015/076318 2015.04.10 CN

A61K 31/4025(2006.01)

PCT/CN2016/071061 2016.01.15 CN

A61K 31/402(2006.01)

A61K 31/4545(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 29/00(2006.01)

2017.08.10

A61P 11/00(2006.01)

A61P 11/06(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61P 11/14(2006.01)

PCT/EP2016/052950 2016.02.12

A61P 17/04(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

A61P 19/02(2006.01)

W02016/128529 EN 2016.08.18

A61P 27/16(2006.01)

(73)专利权人 豪夫迈·罗氏有限公司

(56)对比文件

地址 瑞士巴塞尔

EP 2805718 A1, 2014.11.26,

(72)发明人 安东尼·埃斯特拉德

WO 2015052264 A1, 2015.04.16,

马修·沃尔格拉夫 陈慧芬

WO 2014098098 A1, 2014.06.26,

亚历山大·科列斯尼科夫 (续)

CN 104203236 A, 2014.12.10,

WO 2015115507 A1, 2015.08.06,

(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任  
公司 11021

CN 104854086 A, 2015.08.19,

WO 2010141805 A1, 2010.12.09,

代理人 贺卫国 柳春琦

审查员 李占成

(51)Int.Cl.

C07D 403/12(2006.01)

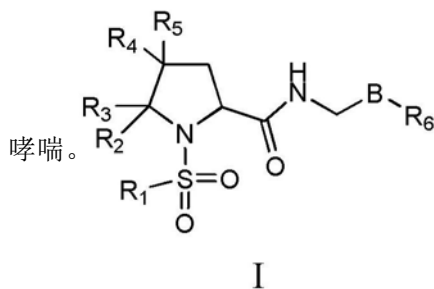
权利要求书3页 说明书360页

(54)发明名称

1-(杂)芳基磺酰基-(吡咯烷或哌啶)-2-甲  
酰胺衍生物及其用途

(57)摘要

本发明涉及如本文中所公开的式I的化合物及其盐以及式II-IX的其他化合物。此外,本发明涉及式I-IX的化合物的制备方法和使用方法以及含这些化合物的药物组合物。所述化合物可用于治疗通过TRPA1介导的疾病和病症,如疼痛或

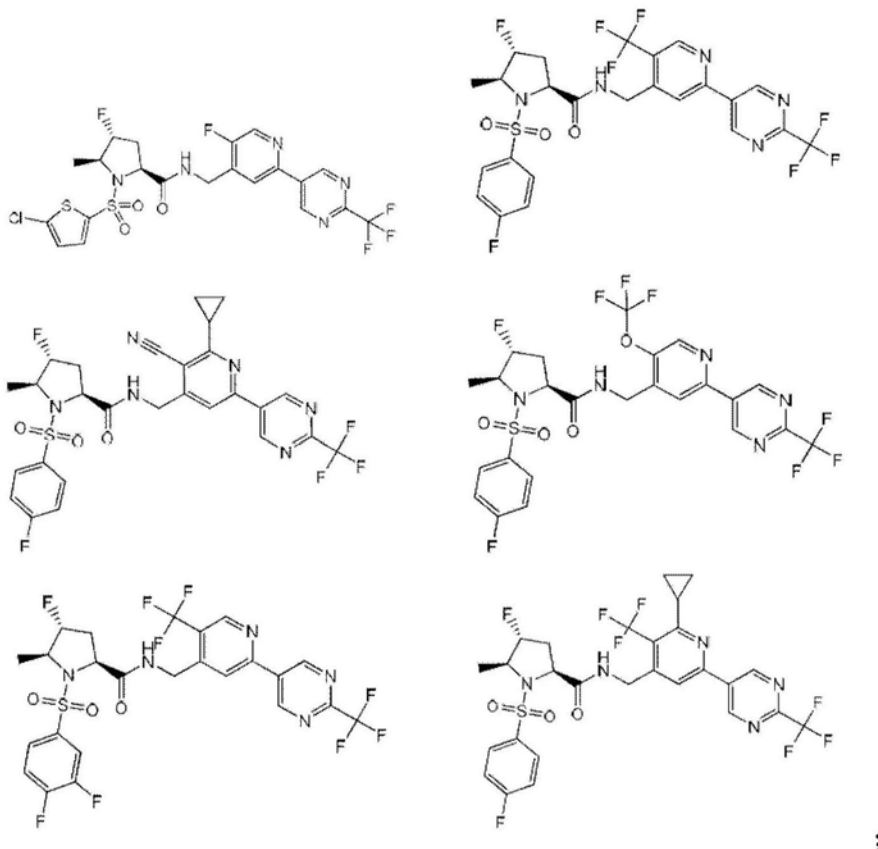


[接上页]

(72)发明人 伊莱沙·维尔缪 维沙尔·维尔马  
王兰 丹尼尔·肖尔 史蒂芬·多

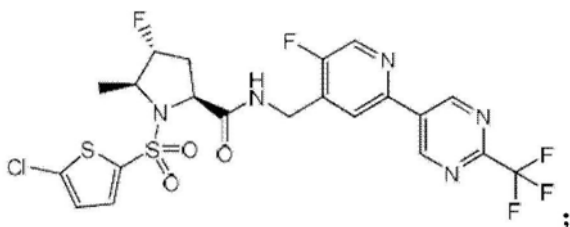
袁步伟 胡百华 吴国胜 林星雨  
陆爱军

1. 一种选自以下的化合物：



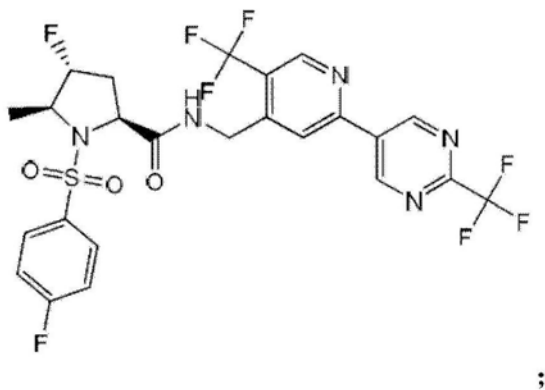
或其盐。

2. 根据权利要求1的化合物, 其是



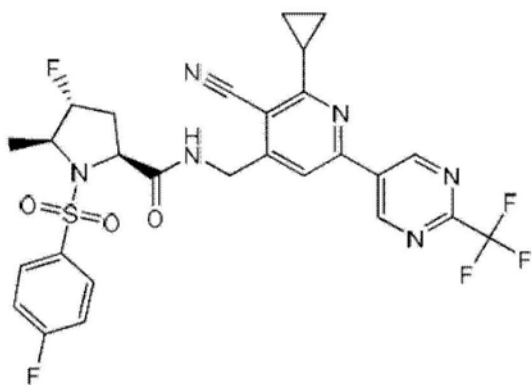
或其盐。

3. 根据权利要求1的化合物, 其是



或其盐。

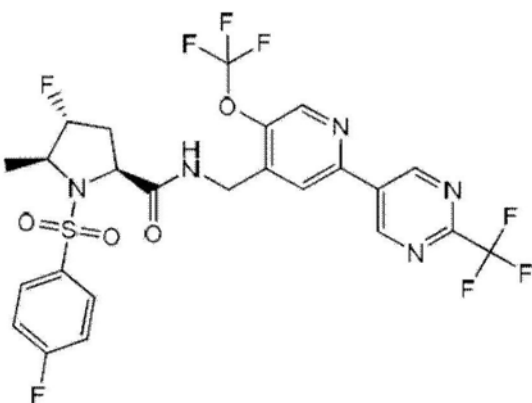
4. 根据权利要求1的化合物, 其是



;

或其盐。

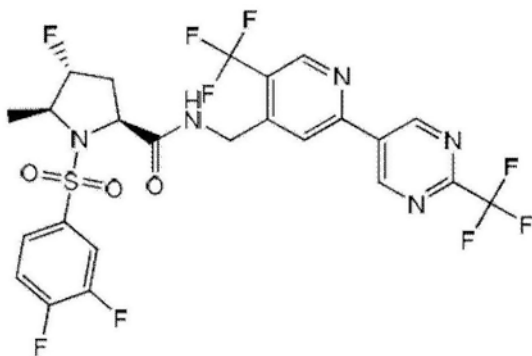
5. 根据权利要求1的化合物, 其是



;

或其盐。

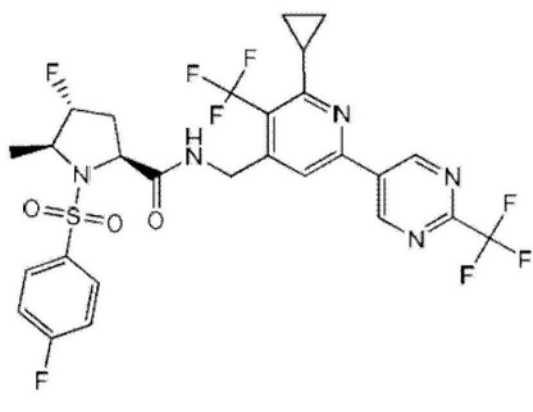
6. 根据权利要求1的化合物, 其是



;

或其盐。

7. 根据权利要求1的化合物, 其是



;

或其盐。

8. 一种药物组合物,其包含权利要求1-7中任一项所述的化合物或其药用盐,以及药用载体,稀释剂或赋形剂。

9. 权利要求1-7中任一项所述的化合物或其药用盐,其用于医学治疗。

10. 权利要求1-7中任一项所述的化合物或其药用盐,其用于治疗或预防呼吸病症。

11. 权利要求1-7中任一项所述的化合物或其药用盐,其用于制备药物,所述药物用于治疗或预防呼吸病症。

12. 权利要求1-7中任一项所述的化合物或其药用盐,其用于调节TRPA1活性。

13. 权利要求1-7中任一项所述的化合物或其药用盐,其用于治疗或预防TRPA1活性介导的疾病或病症。

14. 权利要求13的化合物,其中所述疾病或病症是疼痛,痒病,炎性病症,内耳病症,发烧或其他体温调节病症,气管支气管或膈肌功能障碍,胃肠或尿道病症,慢性阻塞性肺病,失禁,或与向CNS的血流量减少或CNS缺氧相关的病症。

15. 权利要求13的化合物,其中所述疾病或病症是疼痛,关节炎,痒病,咳嗽,哮喘,炎性肠病,或内耳病症。

16. 权利要求1-7中任一项所述的化合物或其药用盐用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防TRPA1活性介导的疾病或病症。

17. 权利要求16的用途,其中所述疾病或病症是疼痛,痒病,炎性病症,内耳病症,发烧或其他体温调节病症,气管支气管或膈肌功能障碍,胃肠或尿道病症,慢性阻塞性肺病,失禁,或与向CNS的血流量减少或CNS缺氧相关的病症。

18. 权利要求16的用途,其中所述疾病或病症是疼痛,关节炎,痒病,咳嗽,哮喘,炎性肠病,或内耳病症。

19. 权利要求1-7中任一项所述的化合物,其中所述化合物的盐是其药用盐。

## 1-(杂)芳基磺酰基-(吡咯烷或哌啶)-2-甲酰胺衍生物及其用途

[0001] 对相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2015年2月15日提交的国际申请号PCT/CN2015/073102, 2015年4月10日提交的国际申请号PCT/CN2015/076318, 和2016年1月15日提交的国际申请号PCT/CN2016/071061的利益, 所述国际申请都通过引用完整地结合于此。

### 发明领域

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

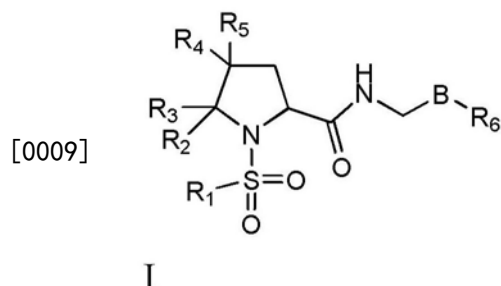
[0004] 发明背景

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

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

[0007] 发明概述

[0008] 本发明提供本发明的化合物, 其中之一是一种式I的化合物:



[0010] 其中:

[0011] B是B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, 或B<sup>3</sup>;

[0012] B<sup>1</sup>是在环中包含2个氮原子的5元杂芳基,其中每个5元杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基,0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,和0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基;

[0013] B<sup>2</sup>是苯基,其中每个苯基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基,0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,和0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基;

[0014] B<sup>3</sup>是6元杂芳基,其中每个6元杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基, 0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基,5或6元杂芳基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基,和4, 5,6,或7元杂环基;并且其中所述5或6元杂芳基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基,或 4,5,6,或7元杂环基基团中的任一个是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基, 0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,和0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基;

[0015] R<sup>1</sup>是苯基或杂芳基,其中每个苯基或杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基;

[0016] R<sup>2</sup>是(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基,或(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基;其中(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基任选地被0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基取代;

[0017] R<sup>3</sup>是H或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;或

[0018] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们所连接的原子一起形成(C<sub>3</sub>) 环烷基;

[0019] R<sup>4</sup>是H,F,或CN;

[0020] R<sup>5</sup>是H或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;或

[0021] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>中的一个和R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>中的一个与它们所连接的原子一起形成(C<sub>3</sub>) 环烷基;

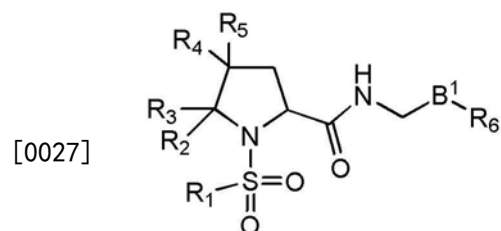
[0022] R<sup>6</sup>是苯基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基,5或6元杂芳基,或4,5,6或7元杂环,其中R<sup>6</sup>的任意苯基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基,5或6元杂芳基,或4,5,6或7元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN, SF<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基,0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,或0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基;或

[0023] R<sup>6</sup>是O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>;

[0024] R<sup>7</sup>是(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,4,5,6,或7元杂环,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基,或6元杂芳基,其中任意(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,4,5,6,或7元杂环,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基,或6 元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基,0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基,和 0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基;

[0025] 或其盐。

[0026] 本发明还提供一种式II的化合物:



## II

[0028] 其中:

[0029] B<sup>1</sup>是在环中包含2个氮原子的5元杂芳基,其中每个5元杂芳基是未取代的或被一

个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基,0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,和0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基;

[0030] R<sup>1</sup>是苯基或杂芳基,其中每个苯基或杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,和 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基;

[0031] R<sup>2</sup>是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基,或 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基;其中 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基任选地被 0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基取代;

[0032] R<sup>3</sup>是H或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;或

[0033] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们所连接的原子一起形成 (C<sub>3</sub>) 环烷基;

[0034] R<sup>4</sup>是H,F,或CN;

[0035] R<sup>5</sup>是H或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;或

[0036] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>中的一个和R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>中的一个与它们所连接的原子一起形成 (C<sub>3</sub>) 环烷基;

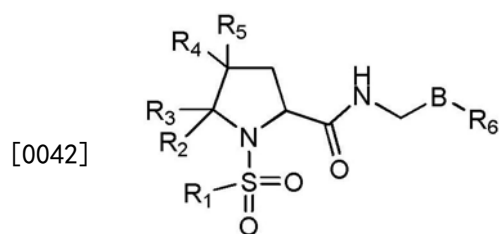
[0037] R<sup>6</sup>是苯基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基,5或6元杂芳基,或4,5,6或7元杂环,其中R<sup>6</sup>的任意苯基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基,5或6元杂芳基,或4,5,6或7元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN, SF<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基,0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,或0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基;或

[0038] R<sup>6</sup>是O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>;

[0039] R<sup>7</sup>是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,4,5,6,或7元杂环,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基,或6元杂芳基,其中任意 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,4,5,6,或7元杂环,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基,或6 元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基,0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基,和 0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基;

[0040] 或其盐。

[0041] 本发明还提供一种式III的化合物:



### III

[0043] 其中:

[0044] B是B<sup>2</sup>或B<sup>3</sup>;

[0045] B<sup>2</sup>是苯基,其中每个苯基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基,0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,和0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基;

[0046] B<sup>3</sup>是6元杂芳基,其中每个6元杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基, 0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基,5或6元杂芳基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基,和4, 5,6,或7元杂环基;并且其中所述5或6元杂芳基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基,或 4,5,6,或7元杂环基基团中的任一个是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基, 0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,和0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基;

[0047]  $R^1$ 是苯基或杂芳基,其中每个苯基或杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,  $(C_1-C_6)$  烷基,和  $(C_1-C_6)$  卤代烷基;

[0048]  $R^2$ 是  $(C_1-C_6)$  烷基,  $(C_1-C_6)$  卤代烷基,或  $(C_3-C_7)$  环烷基;其中  $(C_1-C_6)$  烷基任选地被  $0$   $(C_1-C_6)$  烷基取代;

[0049]  $R^3$ 是H或  $(C_1-C_6)$  烷基;或

[0050]  $R^2$ 和 $R^3$ 与它们所连接的原子一起形成  $(C_3)$  环烷基;

[0051]  $R^4$ 是H,F,或CN;

[0052]  $R^5$ 是H或  $(C_1-C_6)$  烷基;或

[0053]  $R^2$ 和 $R^3$ 中的一个和 $R^4$ 和 $R^5$ 中的一个与它们所连接的原子一起形成  $(C_3)$  环烷基;

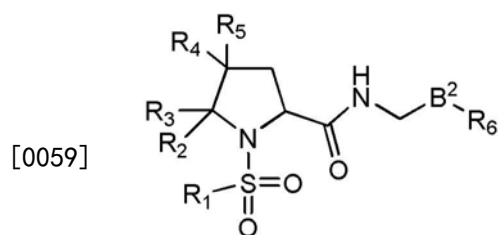
[0054]  $R^6$ 是苯基,  $(C_3-C_7)$  环烷基,5或6元杂芳基,或4,5,6或7元杂环,其中 $R^6$ 的任意苯基,  $(C_3-C_7)$  环烷基,5或6元杂芳基,或4,5,6或7元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,  $SF_5$ ,  $(C_1-C_6)$  烷基,  $(C_1-C_6)$  卤代烷基,  $0$   $(C_1-C_6)$  烷基,或 $0$   $(C_1-C_6)$  卤代烷基;或

[0055]  $R^6$ 是 $O-CH_2-R^7$ ;

[0056]  $R^7$ 是  $(C_1-C_6)$  烷基,4,5,6,或7元杂环,  $(C_3-C_7)$  环烷基,或6元杂芳基,其中任意  $(C_1-C_6)$  烷基,4,5,6,或7元杂环,  $(C_3-C_7)$  环烷基,或6 元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素, CN,  $(C_1-C_6)$  烷基,  $(C_1-C_6)$  卤代烷基,  $0$   $(C_1-C_6)$  烷基,  $(C_3-C_7)$  环烷基,和  $0$   $(C_1-C_6)$  卤代烷基;

[0057] 或其盐。

[0058] 本发明还提供一种式IV的化合物:



#### IV

[0060] 其中:

[0061]  $B^2$ 是苯基,其中每个苯基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,  $(C_1-C_6)$  烷基,  $(C_1-C_6)$  卤代烷基,  $0$   $(C_1-C_6)$  烷基,和 $0$   $(C_1-C_6)$  卤代烷基;

[0062]  $R^1$ 是苯基或杂芳基,其中每个苯基或杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,  $(C_1-C_6)$  烷基,和  $(C_1-C_6)$  卤代烷基;

[0063]  $R^2$ 是  $(C_1-C_6)$  烷基,  $(C_1-C_6)$  卤代烷基,或  $(C_3-C_7)$  环烷基;其中  $(C_1-C_6)$  烷基任选地被  $0$   $(C_1-C_6)$  烷基取代;

[0064]  $R^3$ 是H或  $(C_1-C_6)$  烷基;或

[0065]  $R^2$ 和 $R^3$ 与它们所连接的原子一起形成  $(C_3)$  环烷基;

[0066]  $R^4$ 是H,F,或CN;

[0067]  $R^5$ 是H或  $(C_1-C_6)$  烷基;或

[0068]  $R^2$ 和 $R^3$ 中的一个和 $R^4$ 和 $R^5$ 中的一个与它们所连接的原子一起形成  $(C_3)$  环烷基;

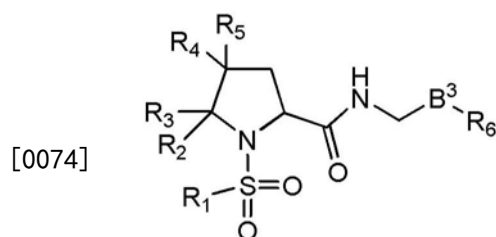
[0069]  $R^6$ 是苯基, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 5或6元杂芳基, 或4, 5, 6或7元杂环, 其中 $R^6$ 的任意苯基, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 5或6元杂芳基, 或4, 5, 6或7元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代: 卤素, CN, SF<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基, O (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 或O (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基; 或

[0070]  $R^6$ 是O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>;

[0071]  $R^7$ 是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 4, 5, 6, 或7元杂环, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 或6元杂芳基, 其中任意 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 4, 5, 6, 或7元杂环, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 或6元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代: 卤素, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基, O (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 和 O (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基;

[0072] 或其盐。

[0073] 本发明还提供一种式V的化合物:



V

[0075] 其中:

[0076] B<sup>3</sup>是6元杂芳基, 其中每个6元杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代: 卤素, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基, O (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, O (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基, 5或6元杂芳基, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 和4, 5, 6, 或7元杂环基; 并且其中所述5或6元杂芳基, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 或 4, 5, 6, 或7元杂环基基团中的任一个是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代: 卤素, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基, O (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 和O (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基;

[0077] R<sup>1</sup>是苯基或杂芳基, 其中每个苯基或杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代: 卤素, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 和 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基;

[0078] R<sup>2</sup>是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基, 或 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基; 其中 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基任选地被 O (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基取代;

[0079] R<sup>3</sup>是H或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基; 或

[0080] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们所连接的原子一起形成 (C<sub>3</sub>) 环烷基;

[0081] R<sup>4</sup>是H, F, 或CN;

[0082] R<sup>5</sup>是H或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基; 或

[0083] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>中的一个和R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>中的一个与它们所连接的原子一起形成 (C<sub>3</sub>) 环烷基;

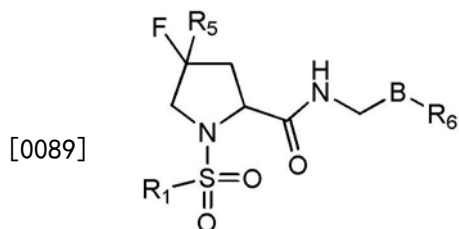
[0084]  $R^6$ 是苯基, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 5或6元杂芳基, 或4, 5, 6或7元杂环, 其中 $R^6$ 的任意苯基, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 5或6元杂芳基, 或4, 5, 6或7元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代: 卤素, CN, SF<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基, O (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 或O (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基; 或

[0085]  $R^6$ 是O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>;

[0086]  $R^7$  是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 4, 5, 6, 或 7 元杂环, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 或 6 元杂芳基, 其中任意 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 4, 5, 6, 或 7 元杂环, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 或 6 元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代: 卤素, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基, 0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 和 0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基;

[0087] 或其盐。

[0088] 本发明还提供一种式 VI 的化合物:



VI

[0090] 其中:

[0091] B 是 B<sup>2</sup> 或 B<sup>3</sup>;

[0092] B<sup>2</sup> 是苯基, 其中每个苯基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代: 卤素, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 和 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基;

[0093] B<sup>3</sup> 是 6 元杂芳基, 其中每个 6 元杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代: 卤素, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基, 0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基, 5 或 6 元杂芳基, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 和 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 杂环基; 并且其中所述 5 或 6 元杂芳基, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 或 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 杂环基基团中的任一个是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代: 卤素, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 和 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基;

[0094] R<sup>1</sup> 是苯基或杂芳基, 其中每个苯基或杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代: 卤素, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 和 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基;

[0095] R<sup>5</sup> 是 H 或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;

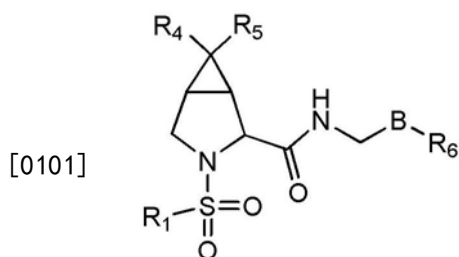
[0096] R<sup>6</sup> 是苯基, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 5-或 6 元杂芳基, 或 4, 5, 6 或 7 元杂环, 其中 R<sup>6</sup> 的任意苯基, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 5-或 6 元杂芳基, 或 4, 5, 6 或 7 元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代: 卤素, SF<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基, 0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 和 0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基; 或

[0097] R<sup>6</sup> 是 O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>;

[0098] R<sup>7</sup> 是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 3, 4, 5, 6, 或 7 元杂环, 3, 4, 5, 6, 或 7 元环烷基, 或 6 元杂芳基, 其中任意 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 3, 4, 5, 6, 或 7 元杂环, 3, 4, 5, 6, 或 7 元环烷基, 或 6 元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代: 卤素, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基, 0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 和 0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基;

[0099] 或其盐。

[0100] 本发明还提供一种式 VII 的化合物:



## VII

[0102] 其中:

[0103] B是B<sup>2</sup>或B<sup>3</sup>;

[0104] B<sup>2</sup>是苯基,其中每个苯基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;

[0105] B<sup>3</sup>是6元杂芳基,其中每个6元杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,5或6元杂芳基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,和(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)杂环基;并且其中所述5或6元杂芳基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,或(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)杂环基基团中的任一个是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;

[0106] R<sup>1</sup>是苯基或杂芳基,其中每个苯基或杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;

[0107] R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>各自独立地选自:H,卤素,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,或0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;

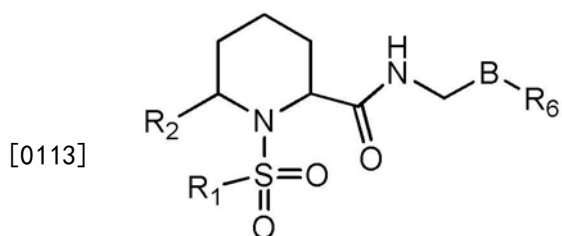
[0108] R<sup>6</sup>是苯基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,5-或6元杂芳基,或4,5,6或7元杂环,其中R<sup>6</sup>的任意苯基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,5-或6元杂芳基,或4,5,6或7元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,SF<sub>5</sub>,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;或

[0109] R<sup>6</sup>是O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>;

[0110] R<sup>7</sup>是(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,3,4,5,6,或7元杂环,3,4,5,6,或7元环烷基,或6元杂芳基,其中任意(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,3,4,5,6,或7元杂环,3,4,5,6,或7元环烷基,或6元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,和0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;

[0111] 或其盐。

[0112] 本发明还提供一种式VIII的化合物:



## VIII

[0114] 其中:

[0115] B是 $B^2$ 或 $B^3$ ;

[0116]  $B^2$ 是苯基,其中每个苯基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,( $C_1-C_6$ )烷基,和( $C_1-C_6$ )卤代烷基;

[0117]  $B^3$ 是6元杂芳基,其中每个6元杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,( $C_1-C_6$ )烷基,( $C_1-C_6$ )卤代烷基,0( $C_1-C_6$ )烷基,0( $C_1-C_6$ )卤代烷基,5或6元杂芳基,( $C_3-C_7$ )环烷基,和( $C_3-C_7$ )杂环基;并且其中所述5或6元杂芳基,( $C_3-C_7$ )环烷基,或( $C_3-C_7$ )杂环基基团中的任一个是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,( $C_1-C_6$ )烷基,和( $C_1-C_6$ )卤代烷基;

[0118]  $R^1$ 是苯基或杂芳基,其中每个苯基或杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,( $C_1-C_6$ )烷基,和( $C_1-C_6$ )卤代烷基;

[0119]  $R^2$ 是H或( $C_1-C_6$ )烷基;

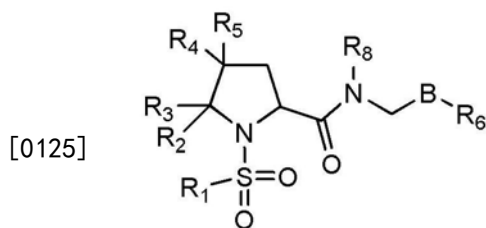
[0120]  $R^6$ 是苯基,( $C_3-C_7$ )环烷基,5-或6元杂芳基,或4,5,6或7元杂环,其中 $R^6$ 的任意苯基,( $C_3-C_7$ )环烷基,5-或6元杂芳基,或4,5,6或7元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素, $SF_5$ ,( $C_1-C_6$ )烷基,( $C_1-C_6$ )卤代烷基,0( $C_1-C_6$ )烷基,和0( $C_1-C_6$ )卤代烷基;或

[0121]  $R^6$ 是 $O-CH_2-R^7$ ;

[0122]  $R^7$ 是( $C_1-C_6$ )烷基,3,4,5,6,或7元杂环,3,4,5,6,或7元环烷基,或6元杂芳基,其中任意( $C_1-C_6$ )烷基,3,4,5,6,或7元杂环,3,4,5,6,或7元环烷基,或6元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,( $C_1-C_6$ )烷基,( $C_1-C_6$ )卤代烷基,0( $C_1-C_6$ )烷基,( $C_3-C_7$ )环烷基,和0( $C_1-C_6$ )卤代烷基;

[0123] 或其盐。

[0124] 本发明还提供一种式IX的化合物:



IX

[0126] 其中:

[0127] B是 $B^1$ , $B^2$ ,或 $B^3$ ;

[0128]  $B^1$ 是在环中包含2个氮原子的5元杂芳基,其中每个5元杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,( $C_1-C_6$ )烷基,( $C_1-C_6$ )卤代烷基,0( $C_1-C_6$ )烷基,和0( $C_1-C_6$ )卤代烷基;

[0129]  $B^2$ 是苯基,其中每个苯基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,( $C_1-C_6$ )烷基,( $C_1-C_6$ )卤代烷基,0( $C_1-C_6$ )烷基,和0( $C_1-C_6$ )卤代烷基;

[0130]  $B^3$ 是6元杂芳基,其中每个6元杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,( $C_1-C_6$ )烷基,( $C_1-C_6$ )卤代烷基,0( $C_1-C_6$ )烷基,0( $C_1-C_6$ )卤代烷基,5或6元杂芳基,( $C_3-C_7$ )环烷基,和4,5,6,或7元杂环基;并且其中所述5或6元杂芳基,( $C_3-C_7$ )环烷基,或4,5,6,或7元杂环基基团中的任一个是未取代的或被一个或多个独立地

选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;

[0131] R<sup>1</sup>是苯基或杂芳基,其中每个苯基或杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;

[0132] R<sup>2</sup>是(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,或(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基;其中(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基任选地被0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基取代;

[0133] R<sup>3</sup>是H或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;或

[0134] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们所连接的原子一起形成(C<sub>3</sub>)环烷基;

[0135] R<sup>4</sup>是H,F,或CN;

[0136] R<sup>5</sup>是H或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;或

[0137] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>中的一个和R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>中的一个与它们所连接的原子一起形成(C<sub>3</sub>)环烷基;

[0138] R<sup>6</sup>是苯基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,5或6元杂芳基,或4,5,6或7元杂环,其中R<sup>6</sup>的任意苯基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,5或6元杂芳基,或4,5,6或7元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,SF<sub>5</sub>,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,或0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;或

[0139] R<sup>6</sup>是O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>;

[0140] R<sup>7</sup>是(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,4,5,6,或7元杂环,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,或6元杂芳基,其中任意(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,4,5,6,或7元杂环,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,或6元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;

[0141] R<sup>8</sup>是CH<sub>2</sub>OP(=O)(OH)Na<sub>2</sub>;C(=O)OCH<sub>2</sub>OP(=O)(OH)Na<sub>2</sub>;C(=O)OCH<sub>2</sub>OC(=O)CHCHC(=O)OH;或C(=O)OCH<sub>2</sub>OC(=O)CHCHC(=O)ONa;

[0142] 或其盐。

[0143] 本发明还提供包含所述化合物的药物组合物,使用所述化合物的方法,和制备所述化合物的方法。

[0144] 发明详述

[0145] 定义

[0146] 除非另有说明,用于本说明书和权利要求书的以下具体术语和措辞定义如下:

[0147] 术语“部分(moiety)”是指化学键合的原子中的原子或基团,其通过一个或多个化学键连接于另一原子或分子,从而形成分子的一部分。例如,式I的变量R<sup>1</sup>至R<sup>5</sup>是指通过共价键连接于式I的核心结构的部分。

[0148] 关于具有一个或多个氢原子的特定部分,术语“取代的”是指该部分的至少一个氢原子被另一个取代基或部分替代的事实。例如,术语“被卤素取代的低级烷基”是指低级烷基(如下文定义)的一个或多个氢原子被一个或多个卤素原子(例如,三氟甲基,二氟甲基,氟甲基,氯甲基,等)替代的事实。

[0149] 术语“烷基”是指具有1至20个碳原子的脂肪族直链或支链饱和烃部分。在特定实施方案中烷基具有1至10个碳原子。在特定实施方案中烷基具有1至6个碳原子。

[0150] 术语“烷氧基”表示式-O-R'的基团,其中R'是烷基。烷氧基部分的实例包括甲氧基,乙氧基,异丙氧基,和叔丁氧基。

[0151] “芳基”意为具有6至16个碳环原子的单-、双-或三环的芳族环的环芳族烃部分。芳基可以任选地如本文定义的被取代。芳基部分的实例包括,但不限于,苯基,萘基,菲基,蒽基,茚基,并环戊二烯基,萘基,等,术语“芳基”还包括环芳族烃部分的部分氢化的衍生物,条件是环芳族烃部分的至少一个环是芳族的,各自任选地被取代。在一个实施方案中,芳基具有6至14个碳环原子(即,  $(C_6-C_{14})$  芳基)。在另一实施方案中,芳基具有6至10个碳环原子(即,  $(C_6-C_{10})$  芳基)。

[0152] 术语“杂芳基”表示5至12个环原子的芳族杂环单-或双环体系,其包含选自N,O和S的1,2,3或4个杂原子,剩余的环原子是碳。杂芳基部分的实例包括吡咯基,呋喃基,噻吩基,咪唑基,𫔿唑基,噻唑基,三唑基,𫔿二唑基,噻二唑基,四唑基,吡啶基,吡嗪基,吡唑基,哒嗪基,嘧啶基,三嗪基,异𫔿唑基,苯并呋喃基,异噻唑基,苯并噻吩基,吡啶基,异吡啶基,异苯并呋喃基,苯并咪唑基,苯并𫔿唑基,苯并异𫔿唑基,苯并噻唑基,苯并异噻唑基,苯并𫔿二唑基,苯并噻二唑基,苯并三唑基,嘌呤基,喹啉基,异喹啉基,喹啉基,或喹喔啉基。

[0153] 术语“卤代”,“卤素”和“卤化物”,可以交替使用,是指取代基氟,氯,溴,或碘。

[0154] 术语“卤代烷基”表示烷基,其中烷基的一个或多个氢原子已经被相同或不同卤素原子,特别是氟原子替代。卤代烷基的实例包括单氟-,二氟-或三氟-甲基,-乙基或-丙基,例如3,3,3-三氟丙基,2-氟乙基,2,2,2-三氟乙基,氟甲基,或三氟甲基。

[0155] “环烷基”意为具有单-或双环(包括桥接的双环)环并且在环中具有3至10个碳原子的饱和或部分不饱和碳环部分。环烷基部分可以任选地被一个或多个取代基取代。在特定实施方案中,环烷基含有3至8个碳原子(即,  $(C_3-C_8)$  环烷基)。在其它特定实施方案中,环烷基含有3至6个碳原子(即,  $(C_3-C_6)$  环烷基)。环烷基部分的实例包括,但不限于,环丙基,环丁基,环戊基,环己基,环庚基,和部分不饱和(环烯基)衍生物(例如环戊烯基,环己烯基,

和环庚烯基)。环烷基部分可以以“螺环烷基”的样式如“螺环丙基”:



[0156] “杂环”或“杂环基”是指饱和或部分不饱和的4,5,6和7-元单环或7,8,9和10-元双环(包括桥接的双环)杂环部分,并且在所述环中具有一个或多个(例如1,2,3或4个)选自氧,氮和硫的杂原子,其余环原子是碳。在特别的实施方案中,杂环或杂环基是指4,5,6或7元杂环。在有关杂环的环原子使用时,氮或硫还可以是氧化形式,并且氮可以被一个或多个  $(C_1-C_6)$  烷基或基团取代。杂环可以在任意杂原子或碳原子处连接于其侧基,产生稳定的结构并且任意环原子可以任选地被取代。这种饱和或部分不饱和杂环的实例包括,但不限于,四氢呋喃基,四氢噻吩基,吡咯烷基,吡咯烷酮基,哌啶基,吡咯啉基,四氢喹啉基,四氢异喹啉基,十氢喹啉基,𫔿唑烷基,哌嗪基,二𫔿烷基,二氧杂环戊烷,二氮杂𬝰基,氧氮杂𬝰基,硫氮杂𬝰基,吗啉基,和奎宁环基。术语杂环还包括其中杂环融合于一个或多个芳基,杂芳基,或环烷基环的基团,比如二氢吡啶基,3H-吡啶基,色满基,2-氮杂双环[2.2.1]庚基,八氢吡啶基,或四氢喹啉基。

[0157] 除非另有说明,术语“氢(hydrogen)”或“氢(hydro)”是指氢原子(-H)的部分并且不是 $H_2$ 。

[0158] 除非另有说明,术语“所述式的化合物”或“某式的化合物”或“所述式的多个化合

物”或“某式的多个化合物”是指选自该式限定的一类化合物的任意化合物(如果不另外说明,包括任何此种化合物的任意药用盐或酯)。

[0159] 术语“药用盐”是指保留游离碱或游离酸的生物学效用和性质的那些盐,其不是生物学上或另外不适宜的。盐可以由无机酸比如盐酸,氢溴酸,硫酸,硝酸,磷酸等,优选盐酸,和有机酸比如乙酸,丙酸,乙醇酸,丙酮酸,草酸,马来酸,丙二酸,水杨酸,琥珀酸,富马酸,酒石酸,柠檬酸,苯甲酸,肉桂酸,扁桃酸,甲磺酸,乙磺酸,对甲苯磺酸,N-乙酰基半胱氨酸等形成。此外,盐可以通过将无机碱或有机碱加入至游离酸来制备。源自无机碱的盐包括,但不限于,钠、钾、锂、铵、钙和镁盐等。源自有机碱的盐包括,但不限于伯、仲、叔胺,取代的胺包括天然存在的取代的胺,环胺和碱性离子交换树脂,比如异丙胺,三甲胺,二乙胺,三乙胺,三丙胺,乙醇胺,赖氨酸,精氨酸,N-乙基哌啶,哌啶,聚胺树脂等的盐。

[0160] 本发明的化合物可以以药用盐的形式存在。另一实施方案提供一种式 I 的化合物的非药用盐,其可以用作中间体,用于分离或纯化式 I 的化合物。本发明的化合物还可以以药用酯(即,要用作前药的式 I 的酸的甲酯和乙酯)的形式存在。本发明的化合物还可以被溶剂化,即水合。溶剂化可以在制备方法的过程中进行或可以例如作为起初无水的式 I 的化合物的吸湿性质的结果而发生。

[0161] 具有相同分子式但性质或它们的原子的结合的顺序不同或它们的原子在空间的排列不同的化合物被称为“异构体”。其原子在空间上的排布不同的异构体被称为“立体异构体”。非对映异构体是在一个或多个手性中心处具有相反构型的立体异构体,其不是对映异构体。带有一个或多个不对称中心的、彼此为不能重叠的镜像的立体异构体被称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心时,例如,如果碳原子结合于四个不同基团上,对映异构体对是可能的。对映异构体可以由其中一个不对称中心或多个不对称中心的绝对构型表征并且用Cahn,Ingold和Prelog的R-和S-排序规则描述,或用其中分子使偏振光平面旋转的方式描述,并且称为右旋或左旋(即,分别为(+)或(-)-异构体)。手性化合物可以作为个体对映异构体或作为其混合物存在。含有等比例对映异构体的混合物被称为“外消旋混合物”。在某些实施方案中,化合物富含以重量计至少约90%的单个非对映异构体或对映异构体。在其它实施方案中,所述化合物富含以重量计至少约95%, 98%,或99%的单个非对映异构体或对映异构体。

[0162] 本发明的某些化合物具有不对称碳原子(光学中心)或双键;外消旋物,非对映异构体,几何异构体,区域异构体和单个异构体(例如,分离的对映异构体)都意在包括在本发明的范围内。

[0163] 本发明的化合物可以含有非对称或手性中心,并且因此以不同的立体异构形式存在。有意的是,本发明化合物的所有立体异构形式,包括但不限于,非对映异构体,对映异构体和阻转异构体,及其混合物如外消旋混合物,形成本发明的部分。在一些情况下,立体化学未被确定或被临时指定。许多有机化合物以光学活性形式存在,即,其具有使面偏振光的平面旋转的能力。在对光学活性化合物的描述中,前缀D和L或R和S用于指示分子关于其手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)用于指示通过化合物的面偏振光的旋转的符号,其中(-)或l表示所述化合物是左旋的。前缀为(+)或d的化合物是右旋的。对于给定的化学结构,这些立体异构体是相同的,除了其彼此为镜像以外。一种具体的立体异构体也可以被称为对映异构体,并且此种异构体的混合物常被称为对映异构混合物。对映异构体的50:50

混合物被称为外消旋混合物或外消旋物,其可以出现在化学反应或过程中不存在立体选择或立体特异性的情况下。术语“外消旋混合物”和“外消旋物”是指两种对映异构物质的等摩尔混合物,其没有光学活性。对映异构体可以从外消旋混合物通过手性分离方法(如超临界流体色谱法(SFC))分离。分离的对映异构体中的手性中心处的构型的指定可以是假定的,并且显示在表1和2结构中用于说明的目的,而立体化学是由X射线晶体学数据明确确定的。

[0164] 术语“治疗有效量”的化合物意为有效预防、减轻或改善疾病的症状或延长要治疗的受治疗者的存活的化合物量。治疗有效量的确定在本领域技术内。根据本发明的化合物的治疗有效量或剂量可以在限度内改变并且可以以本领域已知的方式确定。将在各个特定情况下对个体需求调节该剂量,所述特定情况包括给药的特定化合物,给药途径,治疗的病症,以及治疗的患者。通常,在口服或肠胃外给药于重约70Kg的成人的情况下,约0.1 mg至约5,000mg,1mg至约1,000mg,或1mg至100mg的每日剂量可以是适当的,尽管当有迹象表明必要时可以超过下限和上限。可以以单个剂量或分开的剂量给药每日剂量,或对于肠胃外给药,可以以连续注入给药它。

[0165] 术语“药用载体”意在包括与药物给药相容的任意和所有物质,包括溶剂,分散介质,包衣,抗菌和抗真菌剂,等渗和吸收延缓剂,和与药物给药相容的其它物质和化合物。除非到了某一常规介质或试剂与活性化合物不相容的程度,否则考虑其在本发明组合物中的用途。补充的活性化合物也可以整合入组合物。

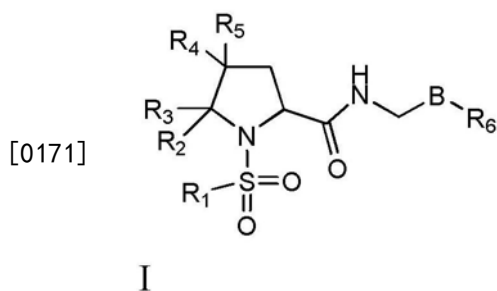
[0166] 用于制备其组合物的有用的药物载体可以是固体,液体或气体;因此,所述组合物可以采用片剂、丸剂、胶囊、栓剂、粉末剂、肠包衣的或其它保护的制剂(例如结合于离子交换树脂或包装在脂蛋白泡囊中)、缓释制剂、溶液、混悬剂、酏剂、气溶胶等的形式。所述载体可以选自不同油,包括石油、动物油、植物油或合成来源的油,例如,花生油,大豆油,矿物油,芝麻油等。水,盐水,含水葡萄糖,和乙二醇是优选的液体载体,特别是(当与血液等渗时)用于可注射溶液。例如,用于静脉给药的制剂包括活性成分的无菌水溶液,其通过将固体活性成分溶解于水来产生水溶液,并使得所述溶液无菌来制备。合适的药物赋形剂包括淀粉,纤维素,滑石,葡萄糖,乳糖,滑石,明胶,麦芽,大米,面粉,白垩,硅石,硬脂酸镁,硬脂酸钠,甘油单硬脂酸酯,氯化钠,无水脱脂乳,甘油,丙二醇,水,乙醇等。组合物可以加入常规药物添加剂比如防腐剂、稳定剂、湿润剂或乳化剂、用于调节渗透压的盐、缓冲剂等。合适的药物载体和它们的制剂在E.W.Martin的Remington's Pharmaceutical Sciences中描述。在任何情况下,这种组合物将含有与合适的载体一起的有效量活性化合物,以制备适当剂型用于适当给药于接受者。

[0167] 在本发明方法的实践中,有效量的本发明化合物中任一个或任何本发明化合物的组合或其药用盐或酯,通过本领域已知的任何常用和可接受方法,或者单独或者组合给药。所述化合物或组合物可以因此口服(例如,口腔),舌下,肠胃外(例如,肌肉内、静脉内、或皮下),经直肠(例如,通过栓剂或洗剂),经皮(例如,皮肤电穿孔)或通过吸入(例如,通过气溶胶),并且以固体、液体或气体剂型,包括片剂和悬浮液给药。所述给药可以以单个单位剂型以连续治疗或以单个剂量随意治疗进行。治疗组合物也可以是连同亲脂性盐比如扑酸的油乳状液或分散液的形式,或是用于皮下或肌肉内给药的可生物降解的缓释组合物的形式。

[0168] 化合物

[0169] 在一个方面,本发明提供如下文所述的式I的化合物作为本发明的第一实施方案(实施方案“E1”):

[0170] E1:一种式I的化合物:



[0172] 其中:

[0173] B是B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, 或B<sup>3</sup>;

[0174] B<sup>1</sup>是在环中包含2个氮原子的5元杂芳基,其中每个5元杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;

[0175] B<sup>2</sup>是苯基,其中每个苯基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;

[0176] B<sup>3</sup>是6元杂芳基,其中每个6元杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,5或6元杂芳基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,和(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)杂环基;并且其中所述5或6元杂芳基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,或(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)杂环基基团中的任一个是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;

[0177] R<sup>1</sup>是苯基或杂芳基,其中每个苯基或杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;

[0178] R<sup>2</sup>是(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,或(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基;

[0179] R<sup>3</sup>是H或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;或

[0180] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们所连接的原子一起形成(C<sub>3</sub>)环烷基;

[0181] R<sup>4</sup>是H,F,或CN;

[0182] R<sup>5</sup>是H或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;或

[0183] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>中的一个和R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>中的一个与它们所连接的原子一起形成(C<sub>3</sub>)环烷基;

[0184] R<sup>6</sup>是6元杂芳基或4,5,6或7元杂环,其中R<sup>6</sup>的任意6元杂芳基或4,5,6或7元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,和0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;或

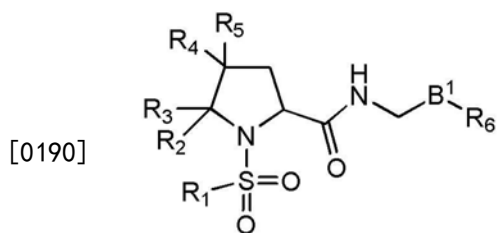
[0185] R<sup>6</sup>是O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>;

[0186] R<sup>7</sup>是6元杂芳基,其中任意6元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;

[0187] 或其盐。

[0188] 以下描述本发明的其他实施方案。

[0189] E2:E1的化合物,其中所述化合物具有式II:



## II

[0191] 其中:

[0192] B<sup>1</sup>是在环中包含2个氮原子的5元杂芳基,其中每个5元杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;

[0193] R<sup>1</sup>是苯基或杂芳基,其中每个苯基或杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基;

[0194] R<sup>2</sup>是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基,或 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基;

[0195] R<sup>3</sup>是H或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;或

[0196] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们所连接的原子一起形成 (C<sub>3</sub>) 环烷基;

[0197] R<sup>4</sup>是H,F,或CN;

[0198] R<sup>5</sup>是H或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;或

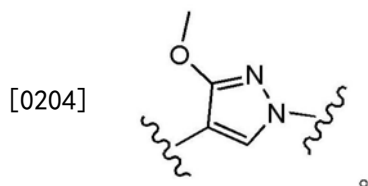
[0199] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>中的一个和R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>中的一个与它们所连接的原子一起形成 (C<sub>3</sub>) 环烷基;

[0200] R<sup>6</sup>是6元杂芳基或4,5,6或7元杂环,其中R<sup>6</sup>的任意6元杂芳基或4,5,6或7元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,和-0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;

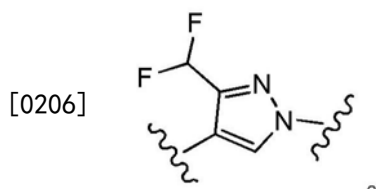
[0201] 或其盐。

[0202] E3:E1或E2中任一项的化合物,其中B<sup>1</sup>是未取代的或取代的吡唑基。

[0203] E4:E1-E3中任一项的化合物,其中B<sup>1</sup>是:

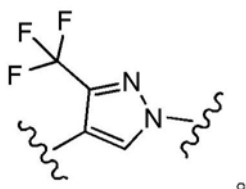


[0205] E5:E1-E3中任一项的化合物,其中B<sup>1</sup>是:



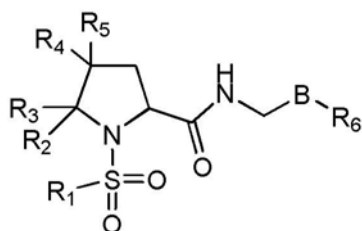
[0207] E6:E1-E3中任一项的化合物,其中B<sup>1</sup>是:

[0208]



[0209] E7:E1的化合物,其中所述化合物具有式III:

[0210]



## III

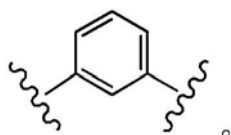
[0211] 其中:

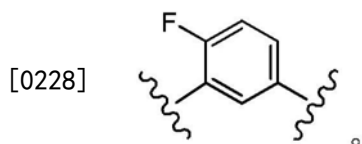
[0212] B是B<sup>2</sup>或B<sup>3</sup>;[0213] B<sup>2</sup>是苯基,其中每个苯基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;[0214] B<sup>3</sup>是6元杂芳基,其中每个6元杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,5或6元杂芳基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,和(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)杂环基;并且其中所述5或6元杂芳基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,或(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)杂环基基团中的任一个是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;[0215] R<sup>1</sup>是苯基或杂芳基,其中每个苯基或杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;[0216] R<sup>2</sup>是(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,或(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基;[0217] R<sup>3</sup>是H或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;或[0218] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们所连接的原子一起形成(C<sub>3</sub>)环烷基;[0219] R<sup>4</sup>是H,F,或CN;[0220] R<sup>5</sup>是H或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;或[0221] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>中的一个和R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>中的一个与它们所连接的原子一起形成(C<sub>3</sub>)环烷基;[0222] R<sup>6</sup>是6元杂芳基或4,5,6或7元杂环,其中R<sup>6</sup>的任意6元杂芳基或4,5,6或7元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,和-0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

[0223] 或其盐。

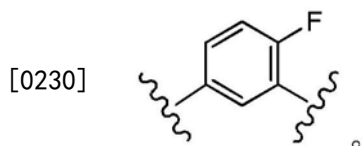
[0224] E8:E7的化合物,其中B<sup>2</sup>是未取代的或取代的苯基。[0225] E9:E7的化合物,其中B<sup>2</sup>是:

[0226]

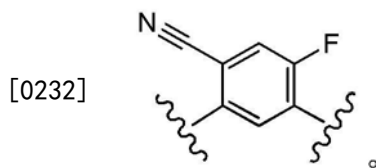
[0227] E10:E7的化合物,其中B<sup>2</sup>是:



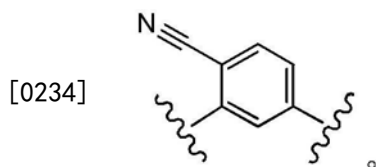
[0229] E11:E7的化合物,其中B<sup>2</sup>是:



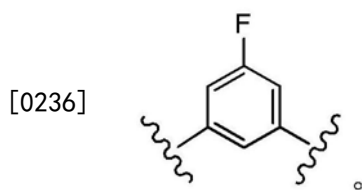
[0231] E12:E7的化合物,其中B<sup>2</sup>是:



[0233] E13:E7的化合物,其中B<sup>2</sup>是:

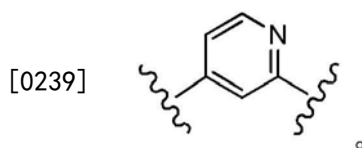


[0235] E14:E7的化合物,其中B<sup>2</sup>是:

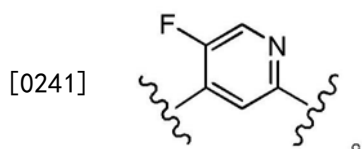


[0237] E15:E7的化合物,其中B<sup>3</sup>是未取代的或取代的6元杂芳基。

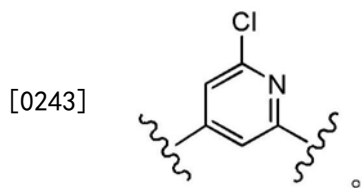
[0238] E16:E15的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



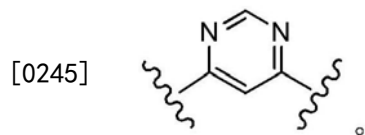
[0240] E17:E15的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



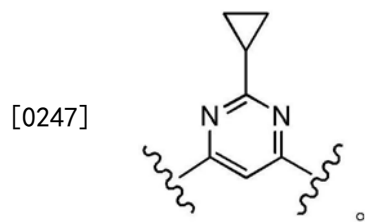
[0242] E18:E15的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



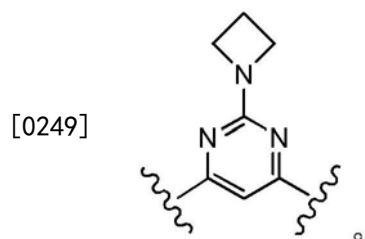
[0244] E19:E15的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



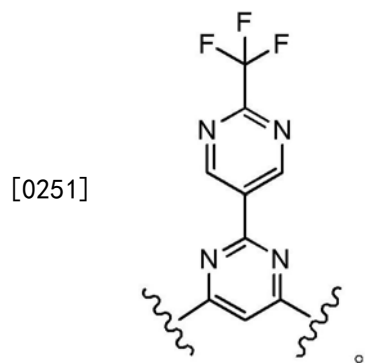
[0246] E20:E15的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



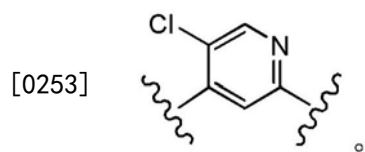
[0248] E21:E15的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



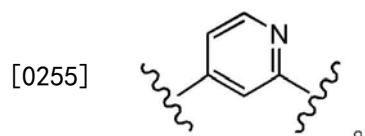
[0250] E22:E15的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



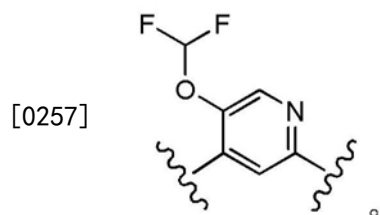
[0252] E23:E15的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



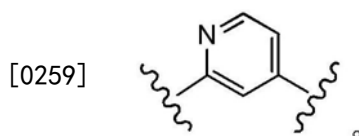
[0254] E24:E15的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



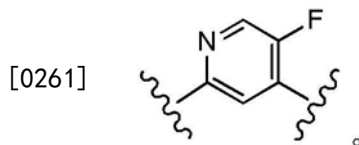
[0256] E25:E15的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



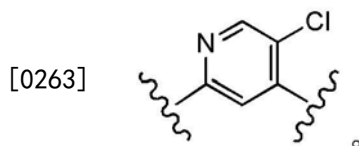
[0258] E26:E15的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



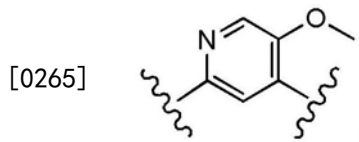
[0260] E27:E15的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



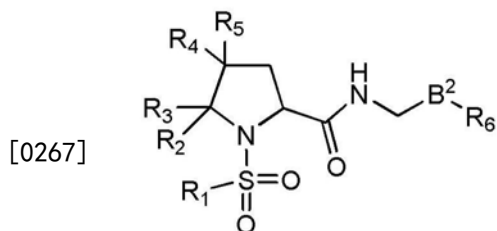
[0262] E28:E15的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



[0264] E29:E15的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



[0266] E30:E1的化合物,其中所述化合物具有式IV:



#### IV

[0268] 其中:

[0269] B<sup>2</sup>是苯基,其中每个苯基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;

[0270] R<sup>1</sup>是苯基或杂芳基,其中每个苯基或杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;

[0271] R<sup>2</sup>是(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,或(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基;

[0272] R<sup>3</sup>是H或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;或

[0273] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们所连接的原子一起形成(C<sub>3</sub>)环烷基;

[0274] R<sup>4</sup>是H,F,或CN;

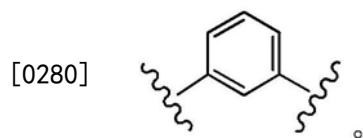
[0275] R<sup>5</sup>是H或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;或

[0276] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>中的一个和R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>中的一个与它们所连接的原子一起形成(C<sub>3</sub>)环烷基;

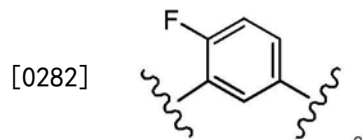
[0277] R<sup>6</sup>是6元杂芳基或4,5,6或7元杂环,其中R<sup>6</sup>的任意6元杂芳基或4,5,6或7元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,和0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

[0278] 或其盐。

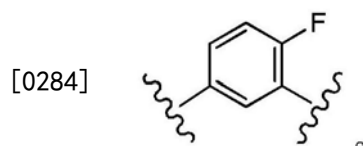
[0279] E31:E30的化合物,其中B<sup>2</sup>是:



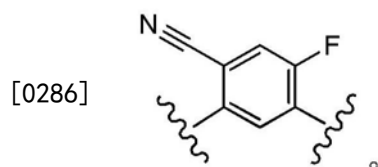
[0281] E32:E30的化合物,其中B<sup>2</sup>是:



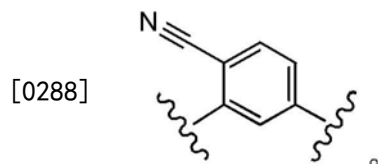
[0283] E33:E30的化合物,其中B<sup>2</sup>是:



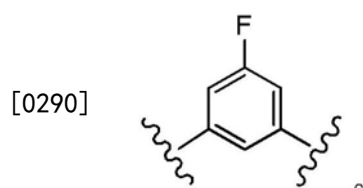
[0285] E34:E30的化合物,其中B<sup>2</sup>是:



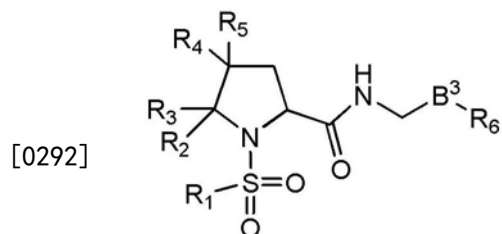
[0287] E35:E30的化合物,其中B<sup>2</sup>是:



[0289] E36:E30的化合物,其中B<sup>2</sup>是:



[0291] E37:E1的化合物,其中所述化合物具有式V:



V

[0293] 其中:

[0294] B<sup>3</sup>是6元杂芳基,其中每个6元杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下

各项的基团取代:卤素,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,5或6元杂芳基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,和(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)杂环基;并且其中所述5或6元杂芳基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,或(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)杂环基基团中的任一个是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;

[0295] R<sup>1</sup>是苯基或杂芳基,其中每个苯基或杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;

[0296] R<sup>2</sup>是(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,或(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基;

[0297] R<sup>3</sup>是H或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;或

[0298] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们所连接的原子一起形成(C<sub>3</sub>)环烷基;

[0299] R<sup>4</sup>是H,F,或CN;

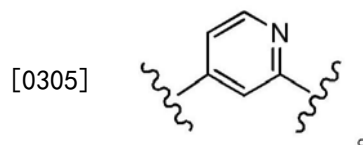
[0300] R<sup>5</sup>是H或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;或

[0301] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>中的一个和R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>中的一个与它们所连接的原子一起形成(C<sub>3</sub>)环烷基;

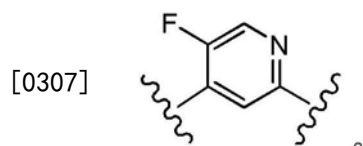
[0302] R<sup>6</sup>是6元杂芳基或4,5,6或7元杂环,其中R<sup>6</sup>的任意6元杂芳基或4,5,6或7元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,和0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

[0303] 或其盐。

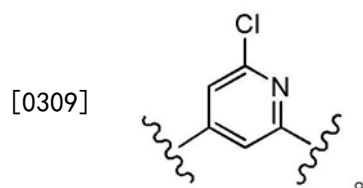
[0304] E38:E37的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



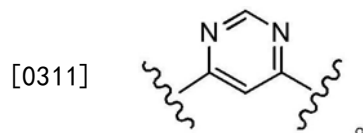
[0306] E39:E37的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



[0308] E40:E37的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

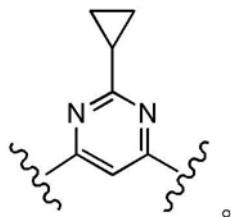


[0310] E41:E37的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

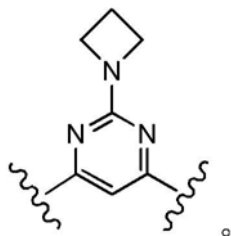


[0312] E42:E37的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

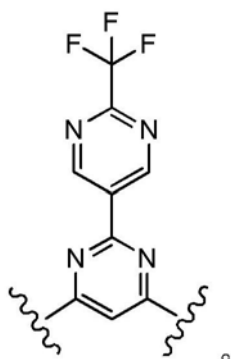
[0313]

[0314] E43:E37的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

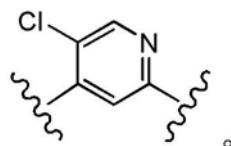
[0315]

[0316] E44:E37的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

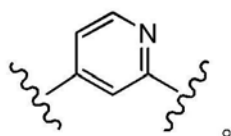
[0317]

[0318] E45:E37的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

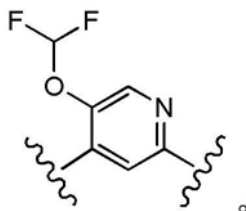
[0319]

[0320] E46:E37的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

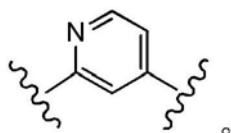
[0321]

[0322] E47:E37的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

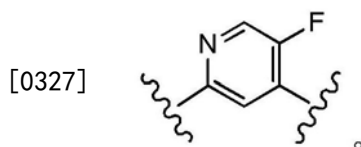
[0323]

[0324] E48:E37的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

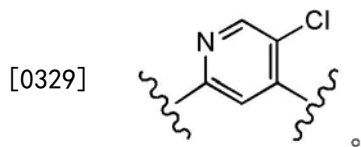
[0325]



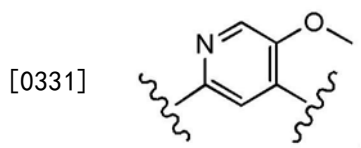
[0326] E49:E37的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



[0328] E50:E37的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



[0330] E51:E37的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



[0332] E52:根据E1-51中任一项所述的化合物,其中R<sup>2</sup>是(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。

[0333] E53:根据E52所述的化合物,其中R<sup>2</sup>是CH<sub>3</sub>。

[0334] E54:根据E52所述的化合物,其中R<sup>2</sup>是CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

[0335] E55:根据E52所述的化合物,其中R<sup>2</sup>是C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>。

[0336] E56:根据E1-51中任一项所述的化合物,其中R<sup>2</sup>是(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基

[0337] E57:根据E56所述的化合物,其中R<sup>2</sup>是C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>。

[0338] E58:根据E1-51中任一项所述的化合物,其中R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们所连接的原子一起形成(C<sub>3</sub>)环烷基。

[0339] E59:根据E58所述的化合物,其中R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们所连接的原子一起形成螺环丙基。

[0340] E60:根据E1-57中任一项所述的化合物,其中R<sup>3</sup>是H。

[0341] E61:根据E1-57中任一项所述的化合物,其中R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>中的一个和 R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>中的一个与它们所连接的原子一起形成(C<sub>3</sub>)环烷基。

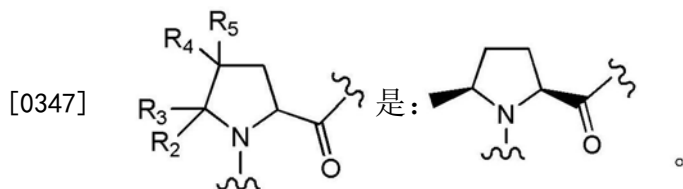
[0342] E62:根据E1-61中任一项所述的化合物,其中R<sup>4</sup>是H。

[0343] E63:根据E1-61中任一项所述的化合物,其中R<sup>4</sup>是F。

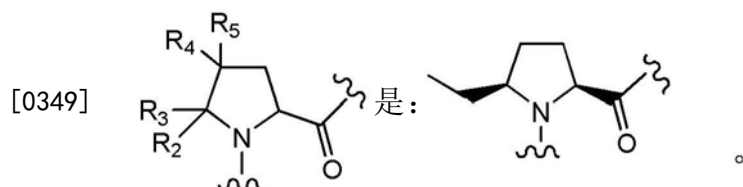
[0344] E64:根据E1-61中任一项所述的化合物,其中R<sup>4</sup>是CN。

[0345] E65:根据E1-61中任一项所述的化合物,其中R<sup>5</sup>是H。

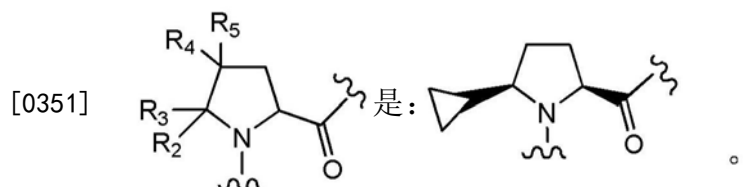
[0346] E66:根据E1-51中任一项所述的化合物,其中基团



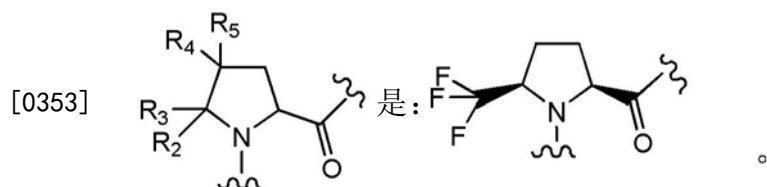
[0348] E67:根据E1-51中任一项所述的化合物,其中基团



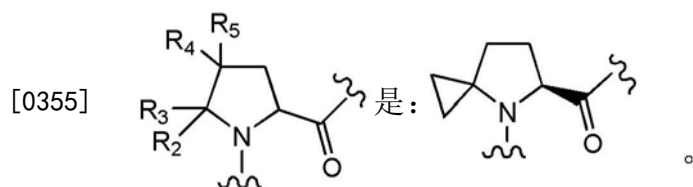
[0350] E68: 根据E1-51中任一项所述的化合物, 其中基团



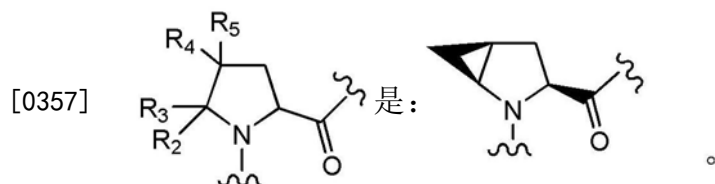
[0352] E69: 根据E1-51中任一项所述的化合物, 其中基团



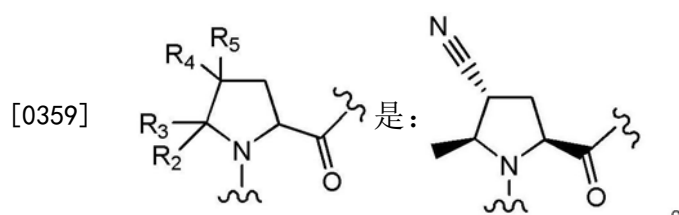
[0354] E70: 根据E1-51中任一项所述的化合物, 其中基团



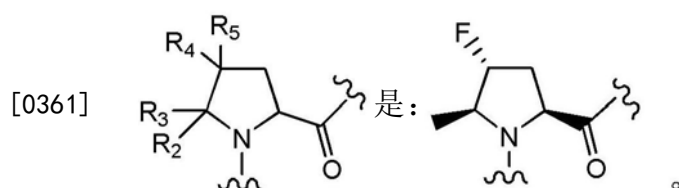
[0356] E71: 根据E1-51中任一项所述的化合物, 其中基团



[0358] E72: 根据E1-51中任一项所述的化合物, 其中基团



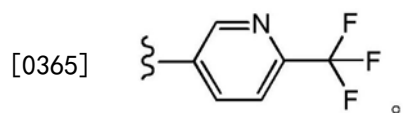
[0360] E73: 根据E1-51中任一项所述的化合物, 其中基团



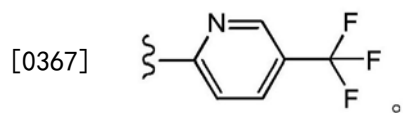
[0362] E74: 根据E1-73中任一项所述的化合物, 其中R<sup>6</sup>是6元杂芳基。

[0363] E75: 根据E74所述的化合物, 其中R<sup>6</sup>是吡啶基。

[0364] E76:根据E75所述的化合物,其中R<sup>6</sup>是:

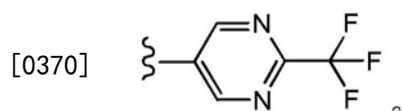


[0366] E77:根据E75所述的化合物,其中R<sup>6</sup>是:



[0368] E78:根据E74所述的化合物,其中R<sup>6</sup>是嘧啶基。

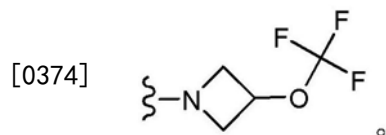
[0369] E79:根据E78所述的化合物,其中R<sup>6</sup>是:



[0371] E80:根据E1-79中任一项所述的化合物,其中R<sup>6</sup>是4,5,6或7元杂环。

[0372] E81:根据E80中任一项所述的化合物,其中R<sup>6</sup>是4元杂环。

[0373] E82:根据E81中任一项所述的化合物,其中R<sup>6</sup>是:



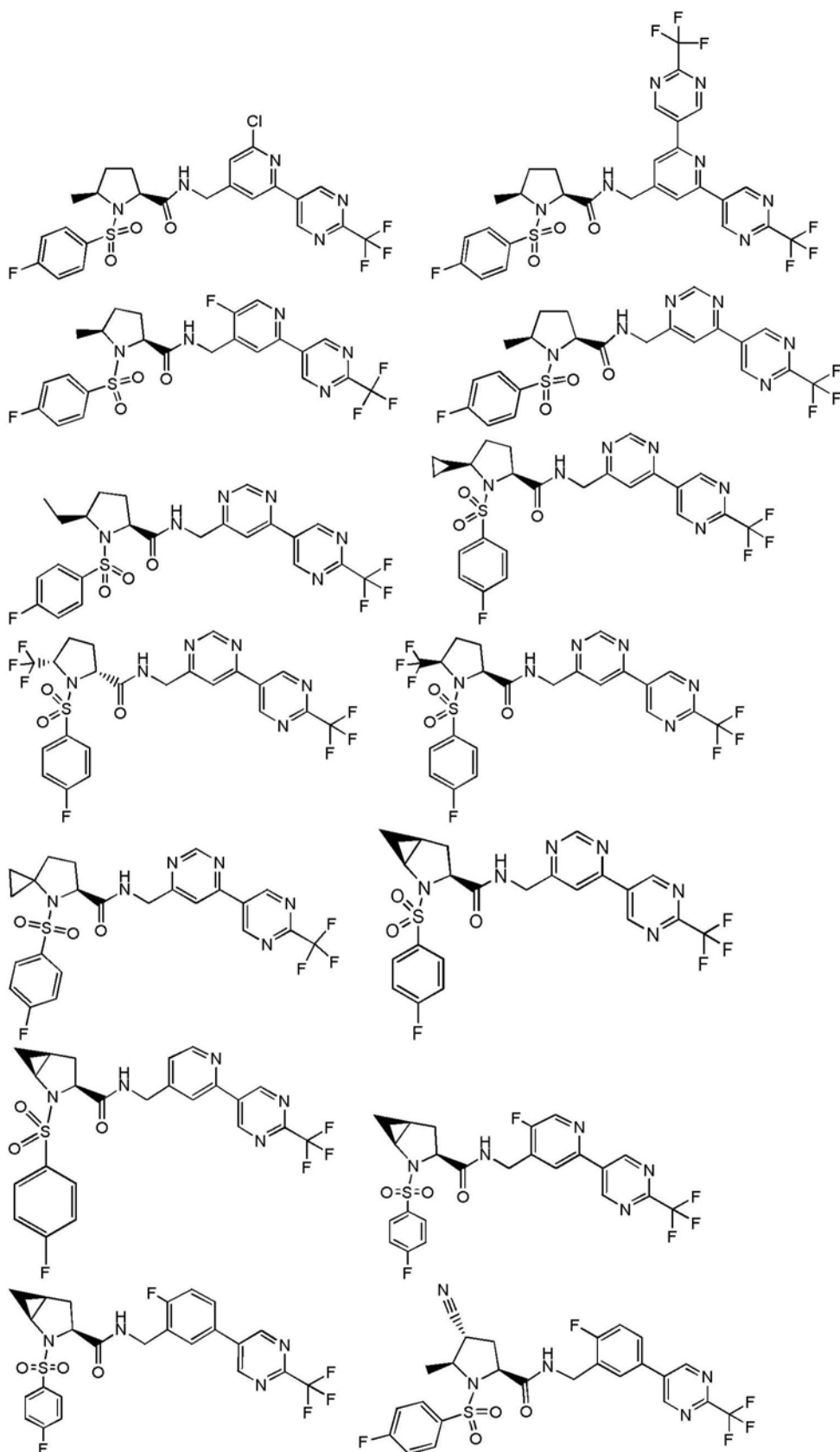
[0375] E83:根据E80中任一项所述的化合物,其中R<sup>6</sup>是5元杂环。

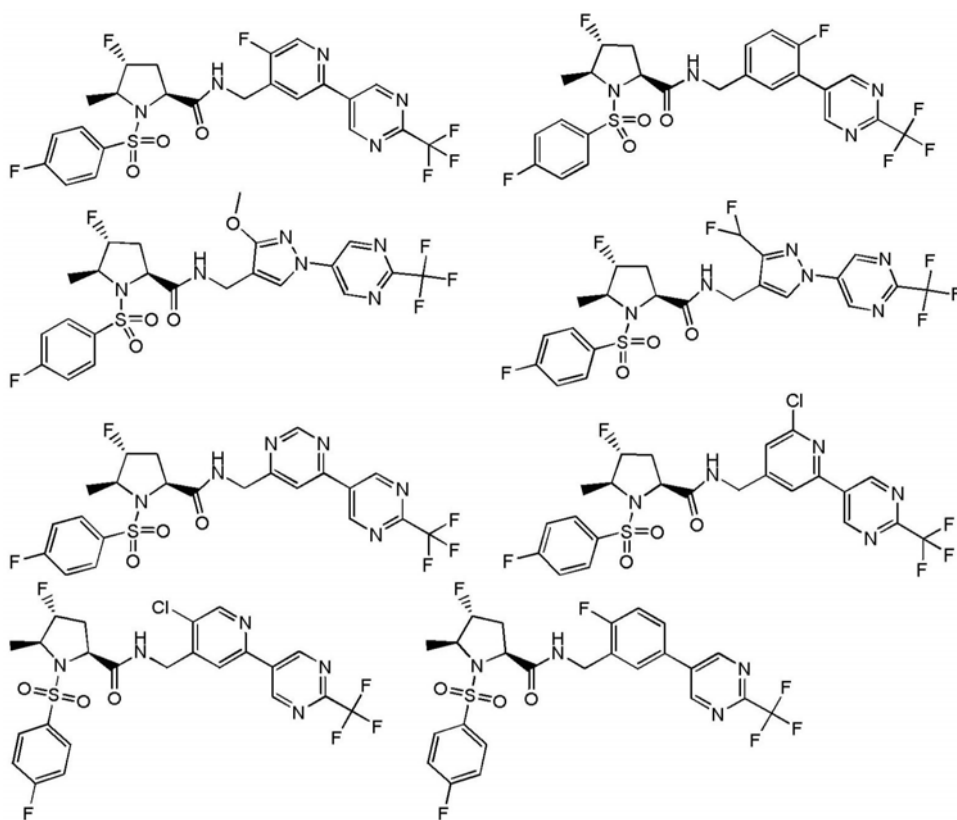
[0376] E84:根据E80中任一项所述的化合物,其中R<sup>6</sup>是6元杂环

[0377] E85:根据E80中任一项所述的化合物,其中R<sup>6</sup>是7元杂环。

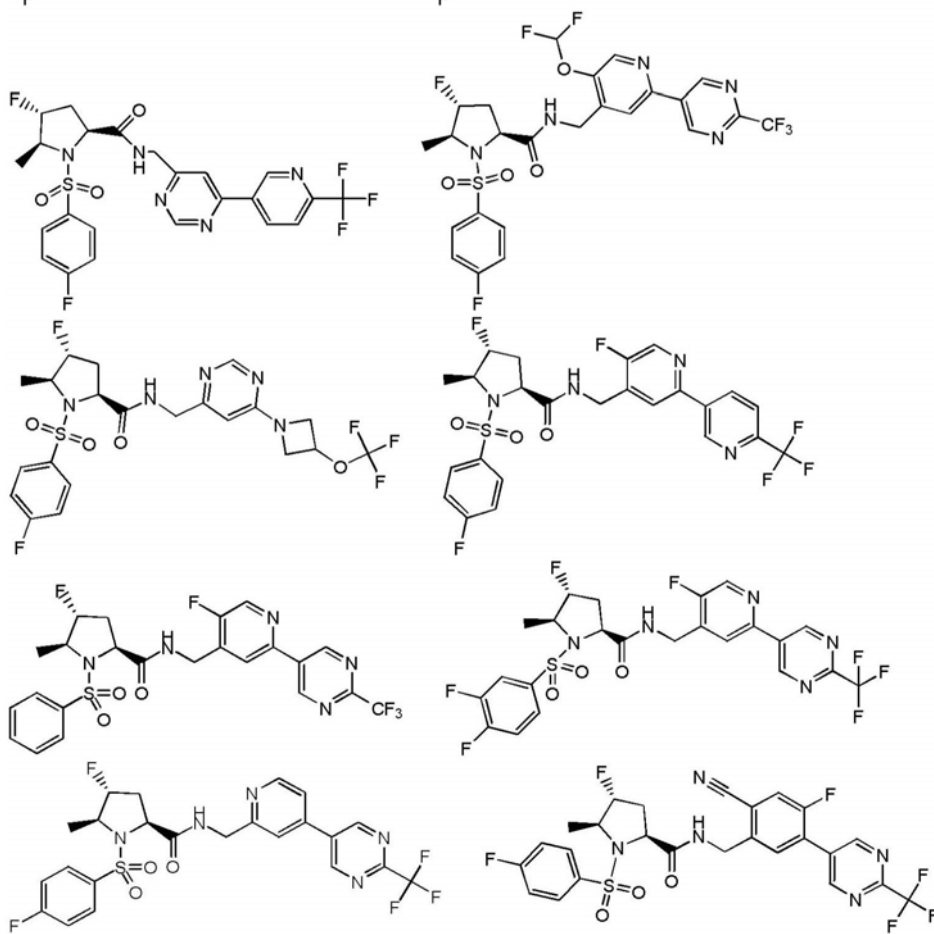
[0378] E86:根据E1所述的化合物,其是:

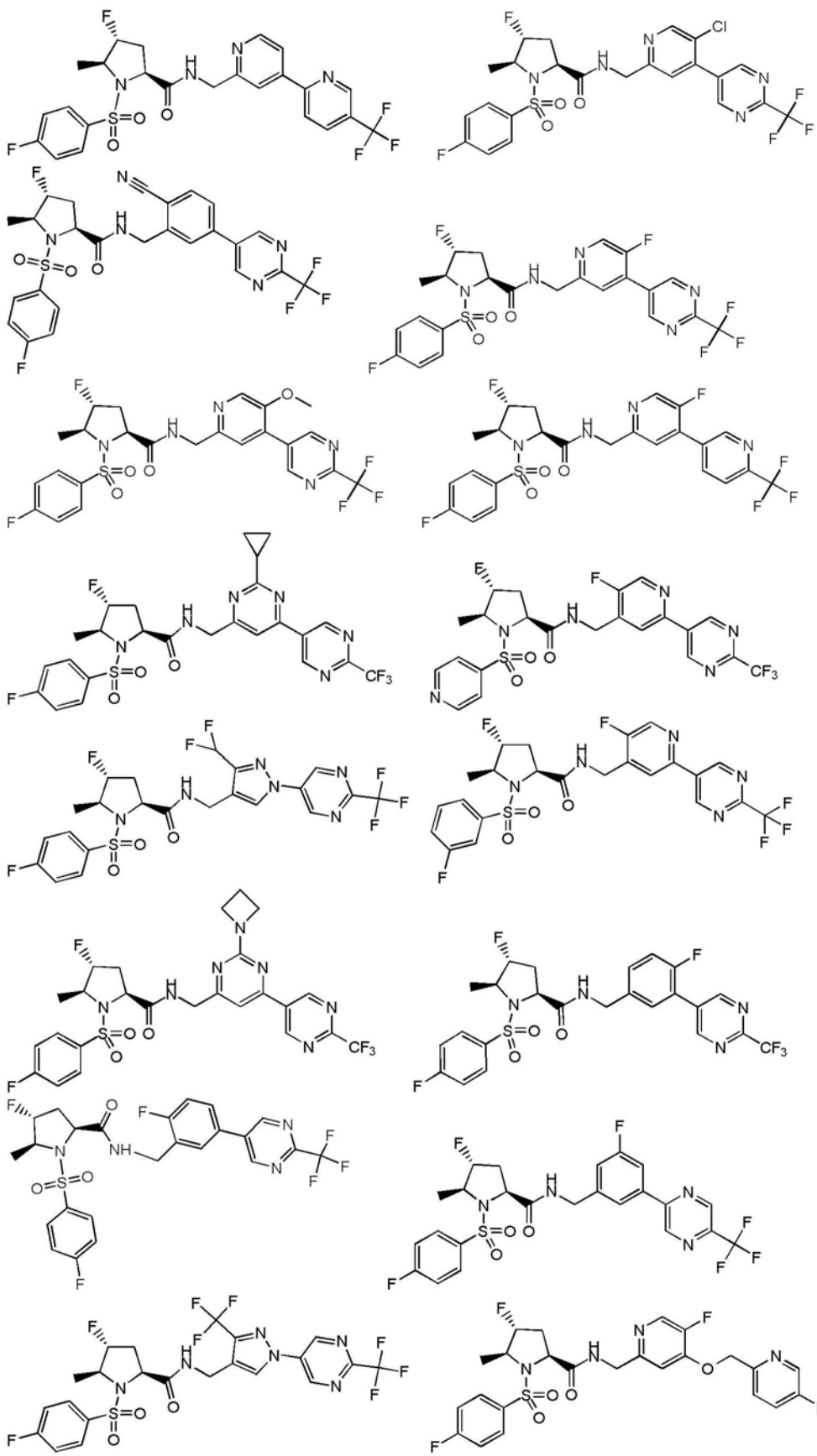
[0379]



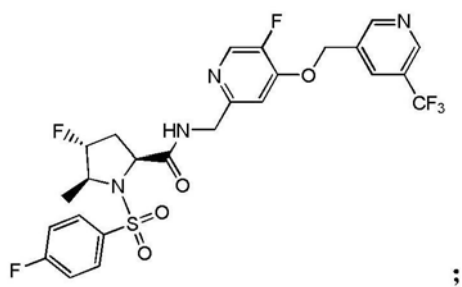


[0380]





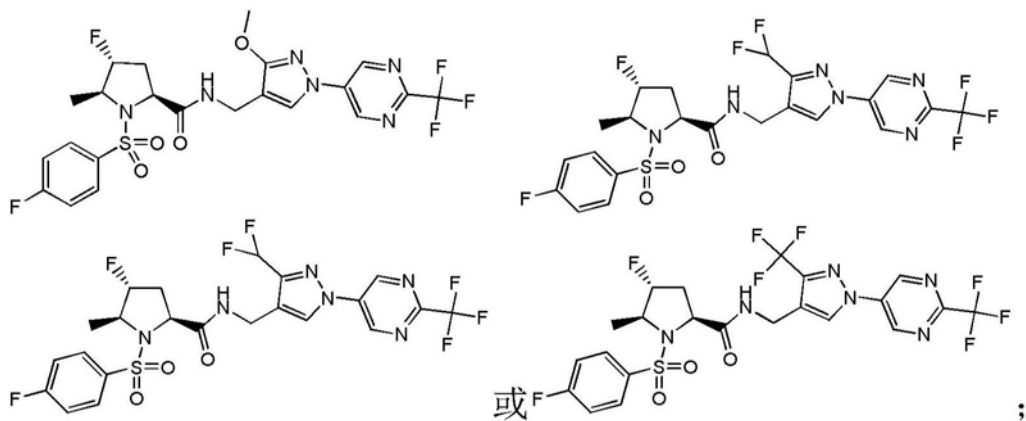
[0382]



[0383] 或其盐。

[0384] E87: 根据E2所述的化合物, 其是:

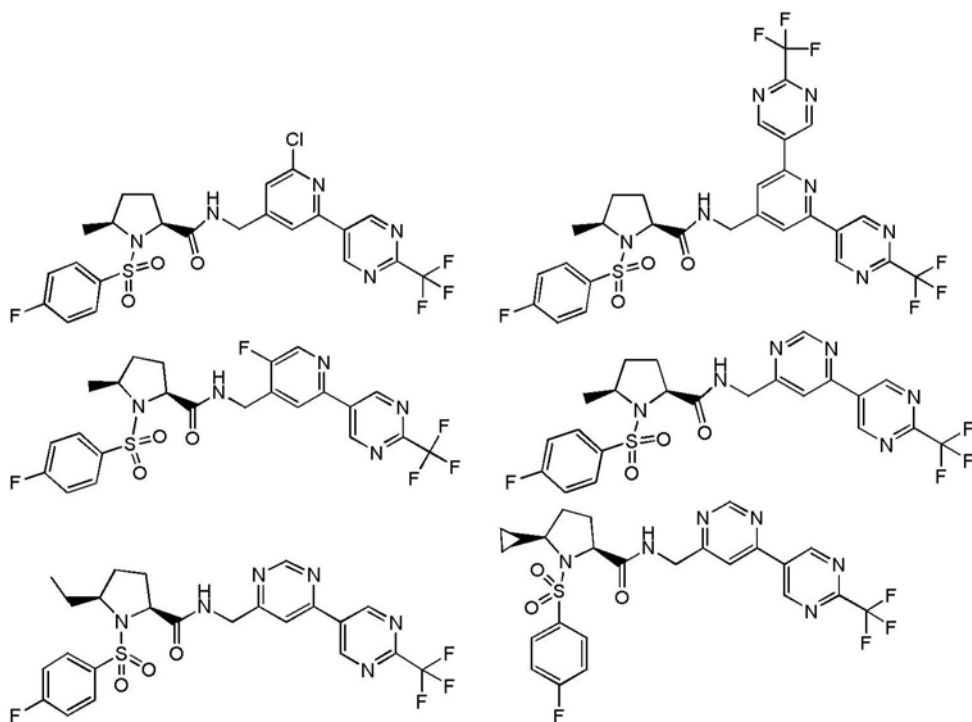
[0385]



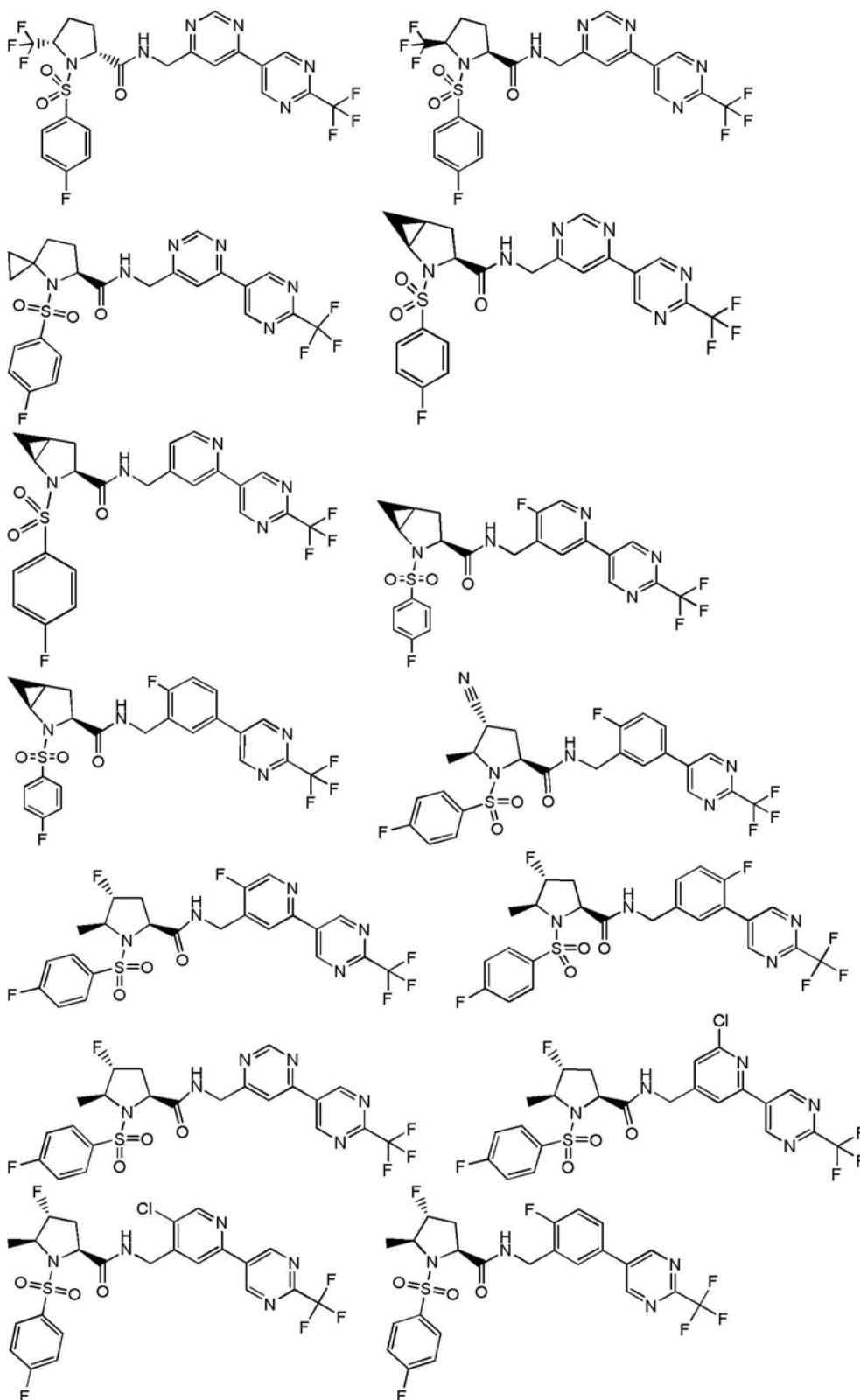
[0386] 或其盐。

[0387] E88: 根据E7所述的化合物, 其是:

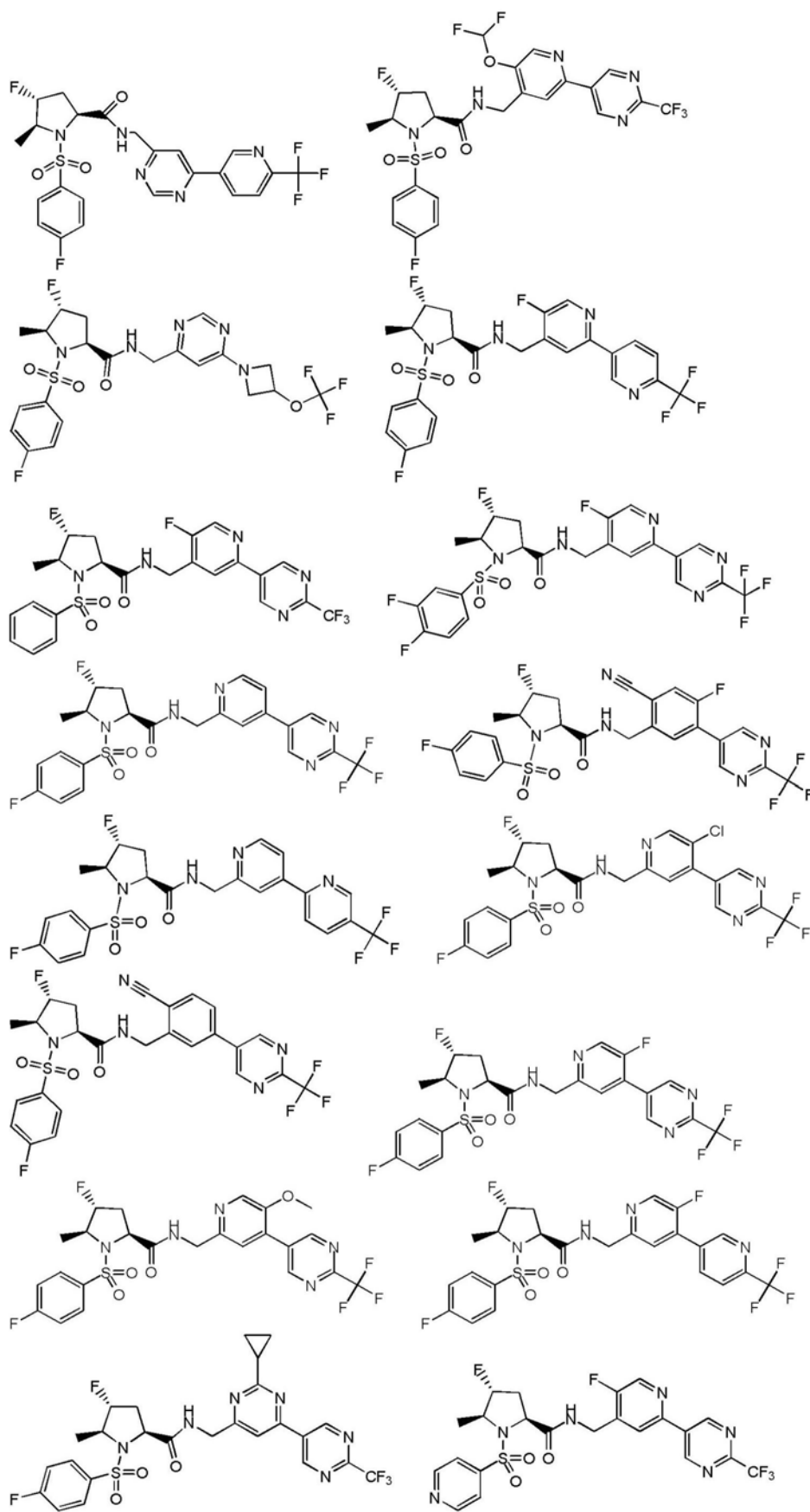
[0388]



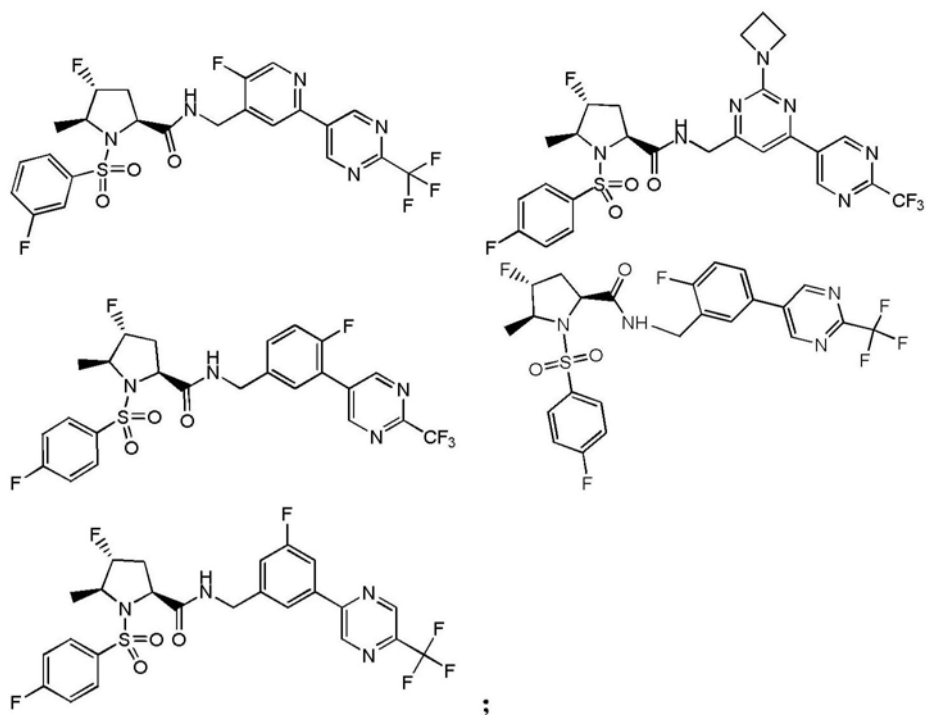
[0389]



[0390]



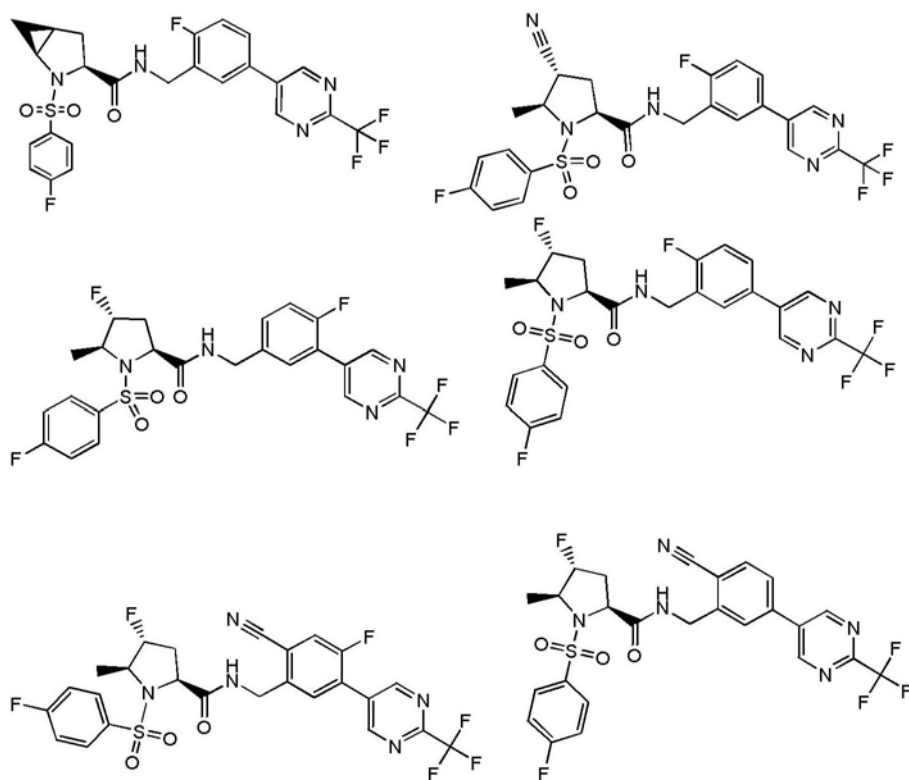
[0391]



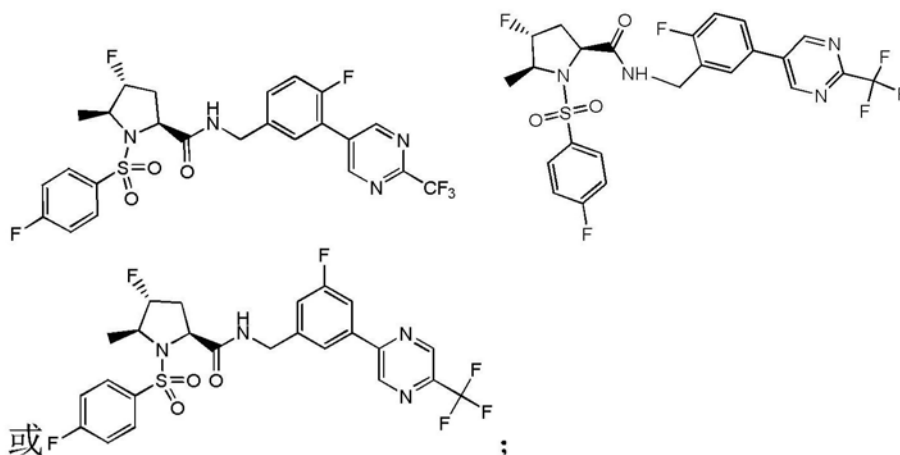
[0392] 或其盐。

[0393] E89: 根据E30所述的化合物, 其是:

[0394]



[0395]



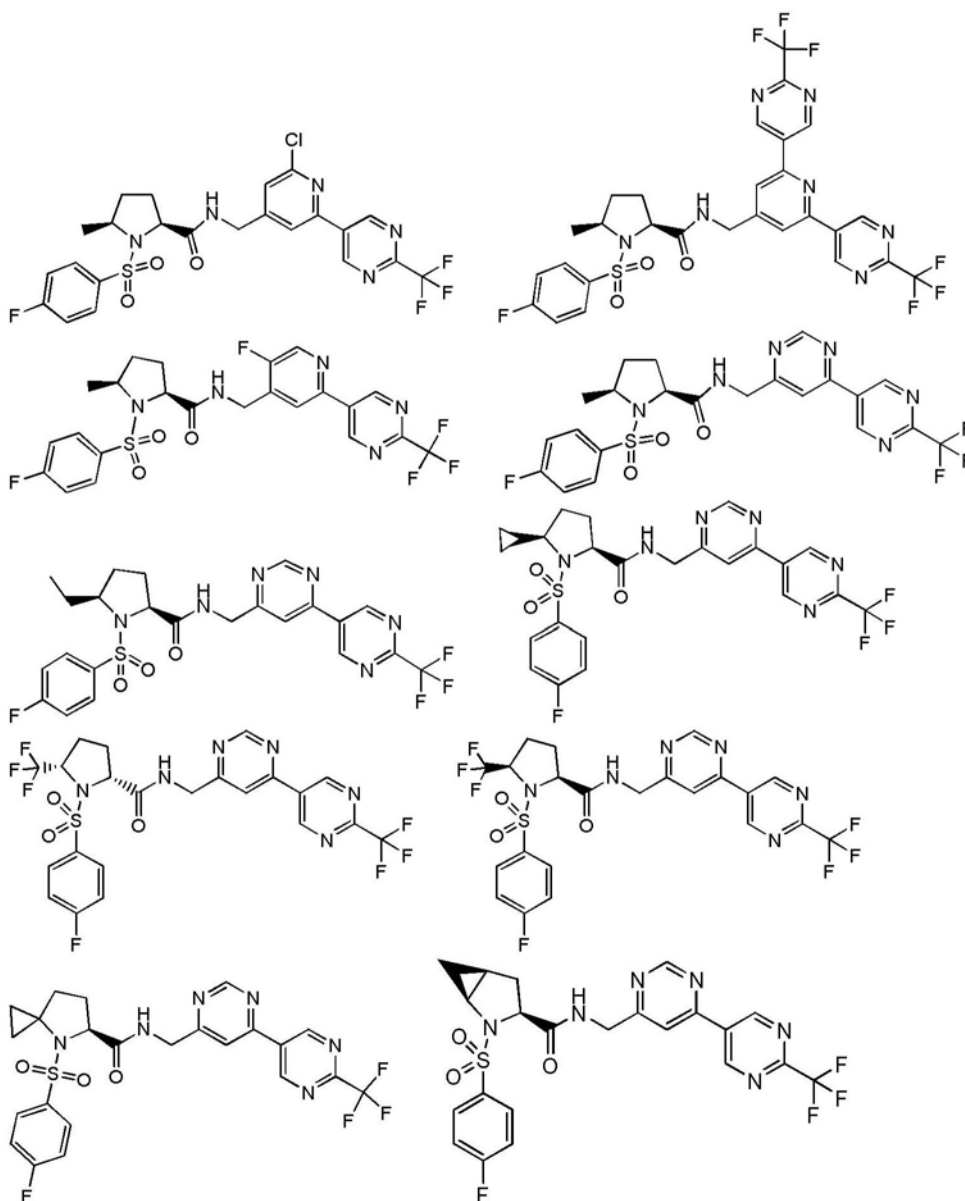
[0396]

或其盐。

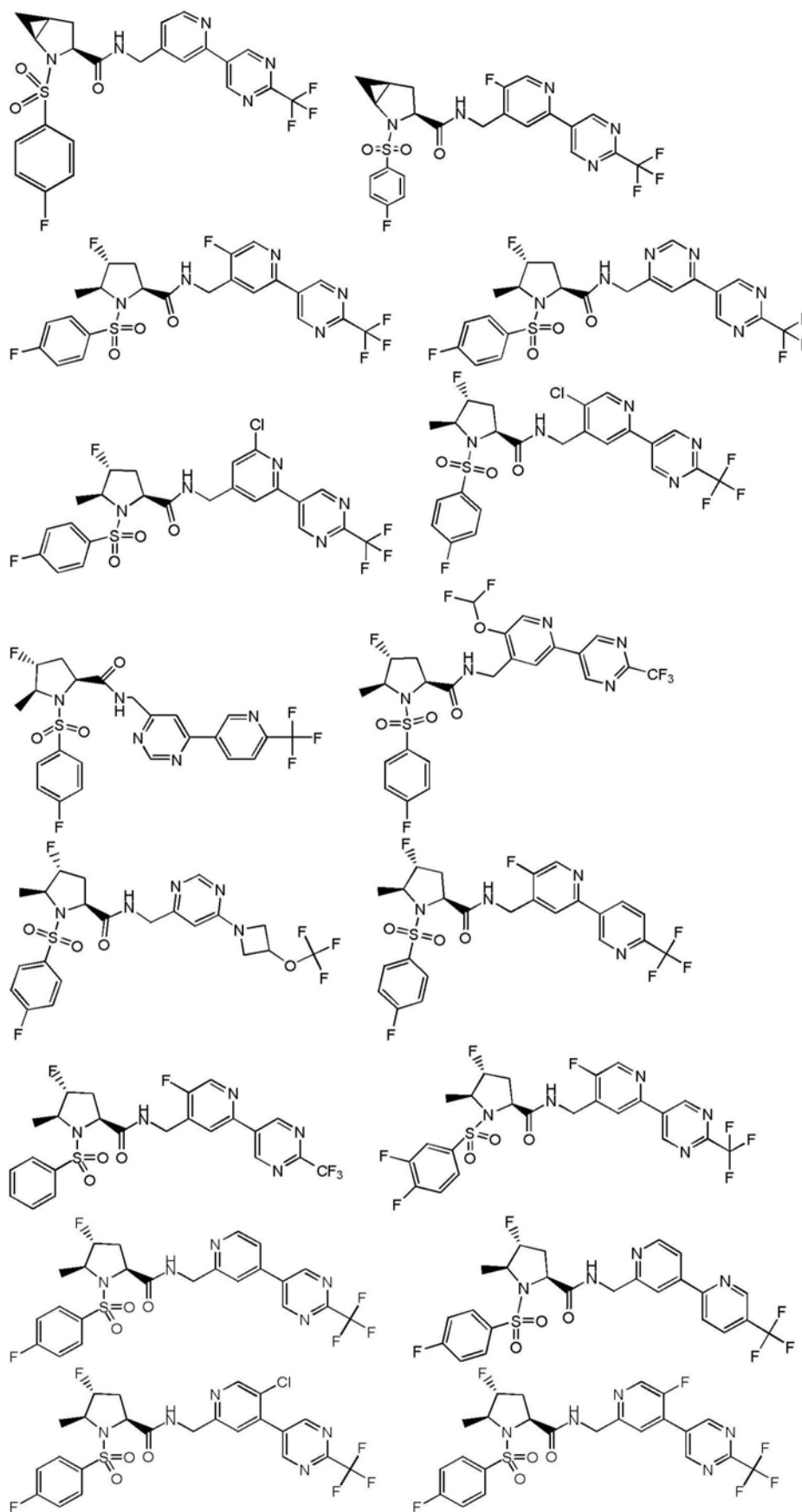
[0397]

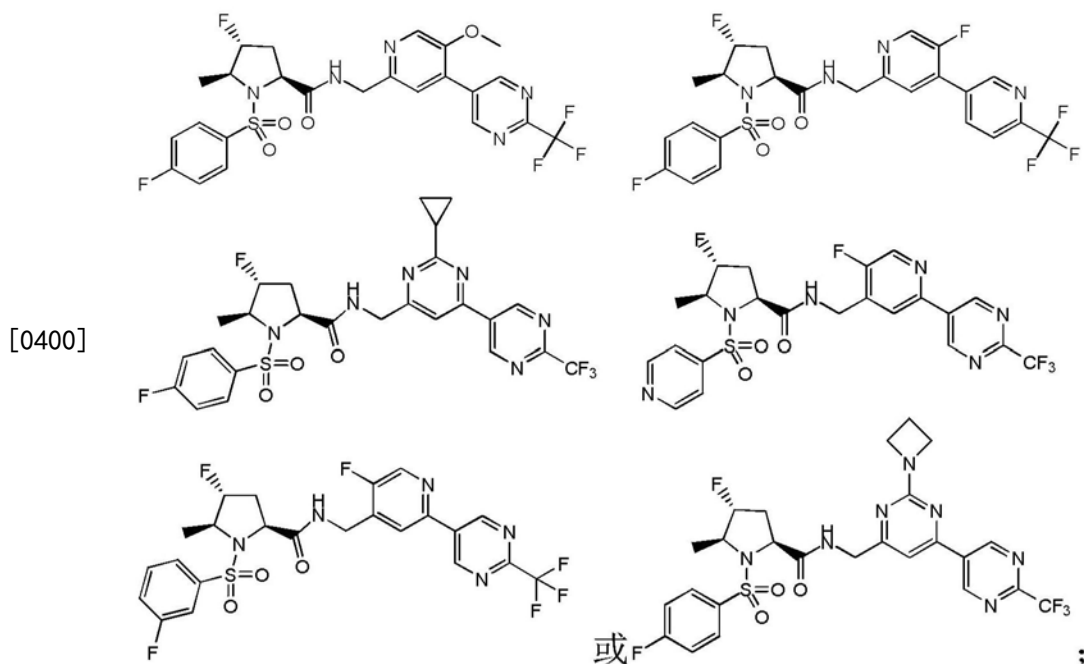
E90: 根据E37所述的化合物, 其是:

[0398]



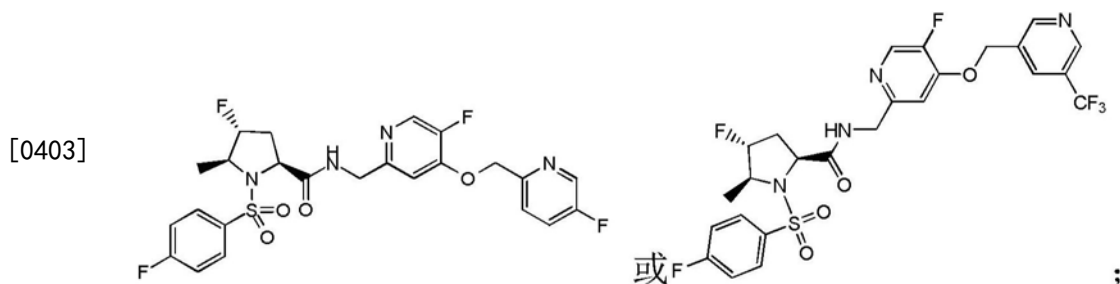
[0399]





[0401] 或其盐。

[0402] E91:E1的化合物,其中所述化合物是:



[0404] 或其盐。

[0405] E92:一种药物组合物,所述药物组合物包含E1-91中任一项所述的化合物或其药用盐,和药用载体,稀释剂或赋形剂。

[0406] E93:E1-91中任一项所述的化合物或其药用盐,其用于医学治疗。

[0407] E94:E1-91中任一项所述的化合物或其药用盐,其用于治疗或预防呼吸病症。

[0408] E95:E1-91中任一项所述的化合物或其药用盐,其用于制备药物,所述药物用于治疗或预防呼吸病症。

[0409] E96:一种用于治疗哺乳动物中的呼吸病症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物给药E1-91中任一项所述的化合物或其药用盐。

[0410] E97:E1-91中任一项所述的化合物或其药用盐,其用于调节TRPA1 活性。

[0411] E98:E1-91中任一项所述的化合物或其药用盐,其用于治疗或预防 TRPA1活性介导的疾病或病症。

[0412] E99:E98的化合物,其中所述疾病或病症是疼痛,痒病,炎症病症,内耳病症,发烧或其他体温调节病症,气管支气管或膈肌功能障碍,胃肠或尿道病症,慢性阻塞性肺病,失禁,或与向CNS的血流量减少或CNS 缺氧相关的病症。

[0413] E100:E98的化合物,其中所述疾病或病症是疼痛,关节炎,痒病,咳嗽,哮喘,炎症

肠病,或内耳病症。

[0414] E101:E1-91中任一项所述的化合物或其药用盐用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防TRPA1活性介导的疾病或病症。

[0415] E102:E101的用途,其中所述疾病或病症是疼痛,痒病,炎性病症,内耳病症,发烧或其他体温调节病症,气管支气管或膈肌功能障碍,胃肠或尿道病症,慢性阻塞性肺病,失禁,或与向CNS的血流量减少或CNS 缺氧相关的病症。

[0416] E103:E101的用途,其中所述疾病或病症是疼痛,关节炎,痒病,咳嗽,哮喘,炎性肠病,或内耳病症。

[0417] E104:一种用于调节TRPA1活性的方法,所述方法包括将TRPA1 与E1-91中任一项所述的化合物或其盐接触。

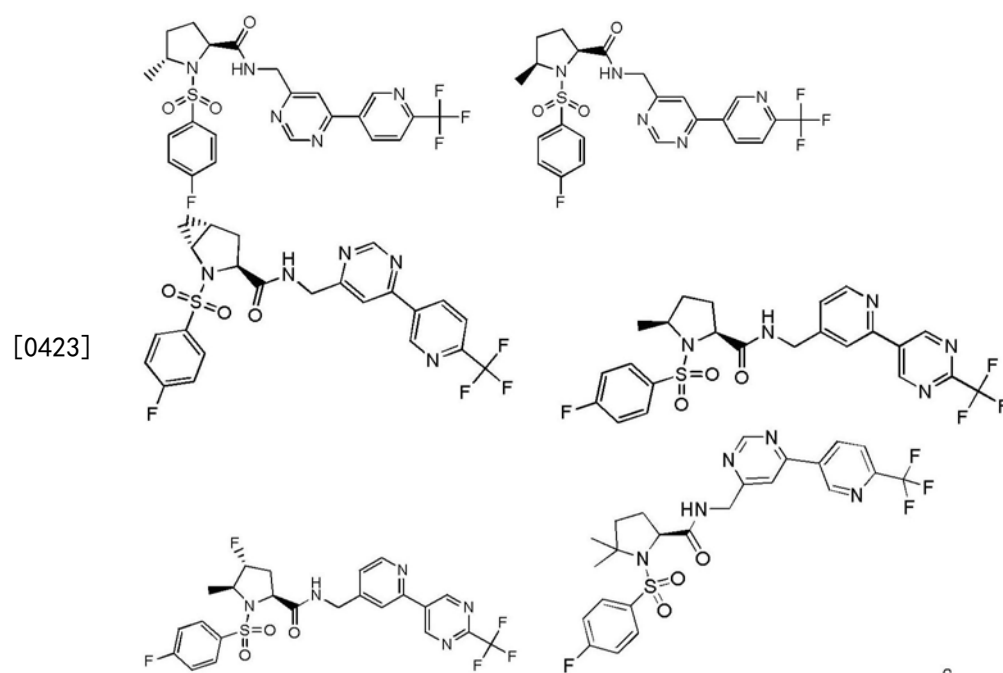
[0418] E105:一种用于治疗哺乳动物中的TRPA1活性介导的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物给药E1-91中任一项所述的化合物或其药用盐。

[0419] E106:E105的方法,其中所述疾病或病症是疼痛,痒病,炎性病症,内耳病症,发烧或其他体温调节病症,气管支气管或膈肌功能障碍,胃肠或尿道病症,慢性阻塞性肺病,失禁,或与向CNS的血流量减少或CNS 缺氧相关的病症。

[0420] E107:E105的方法,其中所述疾病或病症是疼痛,关节炎,痒病,咳嗽,哮喘,炎性肠病,或内耳病症。

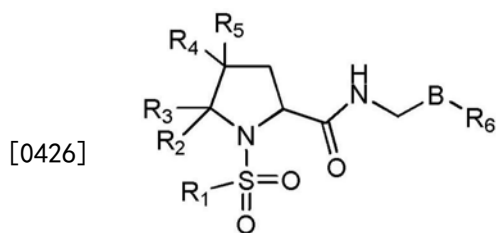
[0421] E108:E1的化合物,其中式I的化合物的盐是式I的化合物的药用盐。

[0422] E108:E1-85中任一项所述的化合物或其药用盐,其中式I的化合物不包括以下化合物:



[0424] 在另一个方面,本发明提供如下文所述的式I的化合物作为本发明的第二实施方案(实施方案“EE1”)。

[0425] EE1:一种式I的化合物:



## I

[0427] 其中：

[0428] B是 $B^1$ ,  $B^2$ , 或 $B^3$ ；

[0429]  $B^1$ 是在环中包含2个氮原子的5元杂芳基, 其中每个5元杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代: 卤素, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基, 0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 和0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基；

[0430]  $B^2$ 是苯基, 其中每个苯基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代: 卤素, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基, 0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 和0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基；

[0431]  $B^3$ 是6元杂芳基, 其中每个6元杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代: 卤素, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基, 0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基, 5或6元杂芳基, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 和4, 5, 6, 或7元杂环基; 并且其中所述5或6元杂芳基, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 或 4, 5, 6, 或7元杂环基基团中的任一个是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代: 卤素, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基, 0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 和0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基；

[0432]  $R^1$ 是苯基或杂芳基, 其中每个苯基或杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代: 卤素, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 和 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基；

[0433]  $R^2$ 是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基, 或 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基; 其中 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基任选地被 0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基取代；

[0434]  $R^3$ 是H或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基; 或

[0435]  $R^2$ 和 $R^3$ 与它们所连接的原子一起形成 (C<sub>3</sub>) 环烷基；

[0436]  $R^4$ 是H, F, 或CN；

[0437]  $R^5$ 是H或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基; 或

[0438]  $R^2$ 和 $R^3$ 中的一个和 $R^4$ 和 $R^5$ 中的一个与它们所连接的原子一起形成 (C<sub>3</sub>) 环烷基；

[0439]  $R^6$ 是苯基, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 5或6元杂芳基, 或4, 5, 6或7元杂环, 其中 $R^6$ 的任意苯基, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 5或6元杂芳基, 或4, 5, 6或7元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代: 卤素, CN, SF<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基, 0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 或0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基; 或

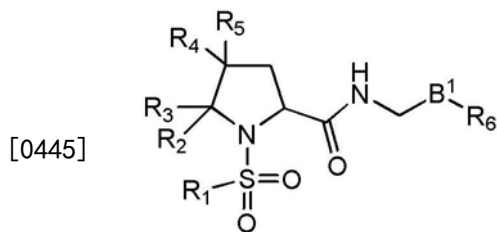
[0440]  $R^6$ 是O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>；

[0441]  $R^7$ 是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 4, 5, 6, 或7元杂环, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 或6元杂芳基, 其中任意 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 4, 5, 6, 或7元杂环, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 或6元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代: 卤素, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基, 0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 和0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基；

[0442] 或其盐。

[0443] 以下描述本发明的另外的实施方案。

[0444] EE2:EE1的化合物,其中所述化合物具有式II:



## II

[0446] 其中:

[0447] B<sup>1</sup>是在环中包含2个氮原子的5元杂芳基,其中每个5元杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基,0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,和0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基;

[0448] R<sup>1</sup>是苯基或杂芳基,其中每个苯基或杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,和 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基;

[0449] R<sup>2</sup>是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基,或 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基;其中 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基任选地被 0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基取代;

[0450] R<sup>3</sup>是H或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;或

[0451] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们所连接的原子一起形成 (C<sub>3</sub>) 环烷基;

[0452] R<sup>4</sup>是H,F,或CN;

[0453] R<sup>5</sup>是H或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;或

[0454] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>中的一个和R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>中的一个与它们所连接的原子一起形成 (C<sub>3</sub>) 环烷基;

[0455] R<sup>6</sup>是苯基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基,5或6元杂芳基,或4,5,6或7元杂环,其中R<sup>6</sup>的任意苯基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基,5或6元杂芳基,或4,5,6或7元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN, SF<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基,0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,或0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基;或

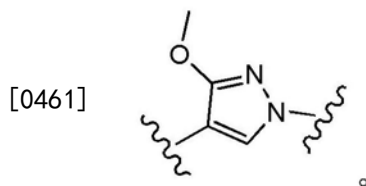
[0456] R<sup>6</sup>是O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>;

[0457] R<sup>7</sup>是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,4,5,6,或7元杂环,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基,或6元杂芳基,其中任意 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,4,5,6,或7元杂环,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基,或6 元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基,0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,和0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基;

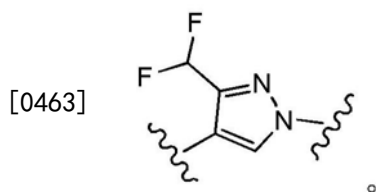
[0458] 或其盐。

[0459] EE3.EE1或EE2的化合物,其中B<sup>1</sup>是未取代的或取代的吡唑基。

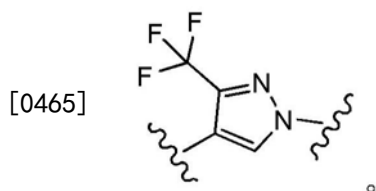
[0460] EE4.EE1-EE3中任一项的化合物,其中B<sup>1</sup>是:



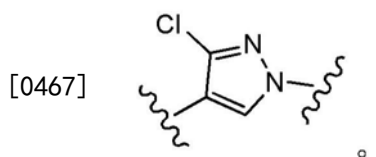
[0462] EE5.EE1-EE3中任一项的化合物,其中B<sup>1</sup>是:



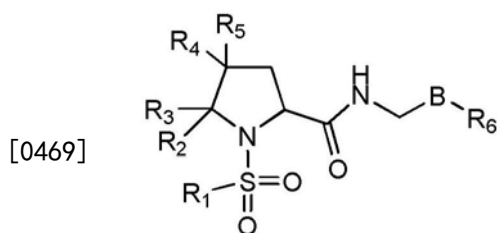
[0464] EE6.EE1-EE3中任一项的化合物,其中B<sup>1</sup>是:



[0466] EE7.EE1-EE3中任一项的化合物,其中B<sup>1</sup>是:



[0468] EE8.EE1的化合物,其中所述化合物具有式III:



### III

[0470] 其中:

[0471] B是B<sup>2</sup>或B<sup>3</sup>;

[0472] B<sup>2</sup>是苯基,其中每个苯基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;

[0473] B<sup>3</sup>是6元杂芳基,其中每个6元杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,5或6元杂芳基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,和4,5,6,或7元杂环基;并且其中所述5或6元杂芳基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,或4,5,6,或7元杂环基基团中的任一个是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;

[0474] R<sup>1</sup>是苯基或杂芳基,其中每个苯基或杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;

[0475] R<sup>2</sup>是(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,或(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基;其中(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基任选地被0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基取代;

[0476] R<sup>3</sup>是H或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;或

[0477] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们所连接的原子一起形成(C<sub>3</sub>)环烷基;

[0478] R<sup>4</sup>是H,F,或CN;

[0479]  $R^5$ 是H或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;或

[0480]  $R^2$ 和 $R^3$ 中的一个和 $R^4$ 和 $R^5$ 中的一个与它们所连接的原子一起形成(C<sub>3</sub>)环烷基;

[0481]  $R^6$ 是苯基, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基, 5或6元杂芳基, 或4, 5, 6或7元杂环, 其中 $R^6$ 的任意苯基, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基, 5或6元杂芳基, 或4, 5, 6或7元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代: 卤素, CN, SF<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基, 0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基, 或0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;或

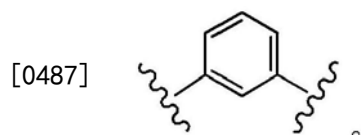
[0482]  $R^6$ 是O-CH<sub>2</sub>- $R^7$ ;

[0483]  $R^7$ 是(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基, 4, 5, 6, 或7元杂环, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基, 或6元杂芳基, 其中任意(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基, 4, 5, 6, 或7元杂环, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基, 或6元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代: 卤素, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基, 0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基, 和0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;

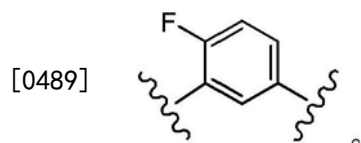
[0484] 或其盐。

[0485] EE9.EE8的化合物, 其中 $B^2$ 是未取代的或取代的苯基。

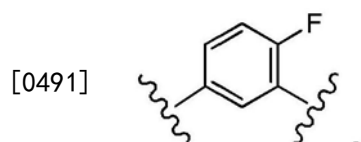
[0486] EE10.EE9的化合物, 其中 $B^2$ 是:



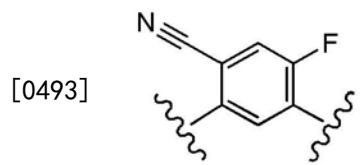
[0488] EE11.EE9的化合物, 其中 $B^2$ 是:



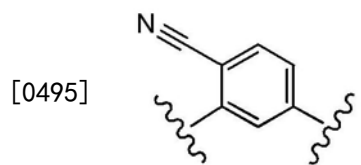
[0490] EE12.EE9的化合物, 其中 $B^2$ 是:



[0492] EE13.EE9的化合物, 其中 $B^2$ 是:

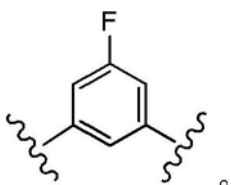


[0494] EE14.EE9的化合物, 其中 $B^2$ 是:

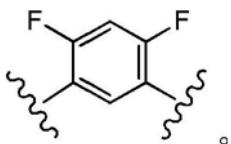


[0496] EE15.EE9的化合物, 其中 $B^2$ 是:

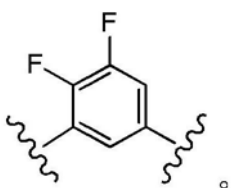
[0497]

[0498] EE16.EE9的化合物,其中B<sup>2</sup>是:

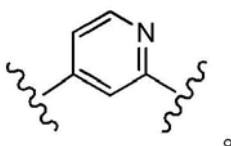
[0499]

[0500] EE17.EE9的化合物,其中B<sup>2</sup>是:

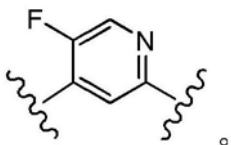
[0501]

[0502] EE18.EE8的化合物,其中B<sup>3</sup>是未取代的或取代的6元杂芳基。[0503] EE19.EE18的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

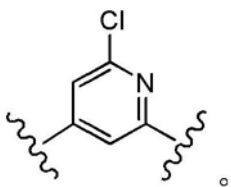
[0504]

[0505] EE20.EE18的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

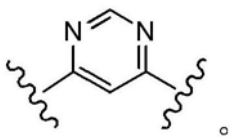
[0506]

[0507] EE21.EE18的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

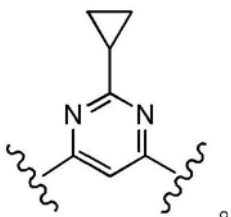
[0508]

[0509] EE22.EE18的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

[0510]

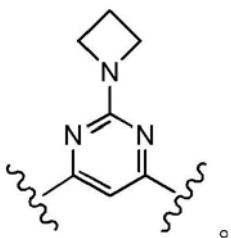
[0511] EE23.EE18的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

[0512]



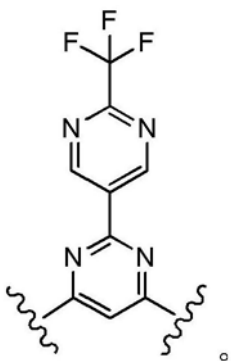
[0513] EE24.EE18的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

[0514]



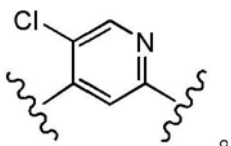
[0515] EE25.EE18的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

[0516]



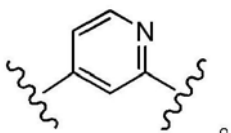
[0517] EE26.EE18的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

[0518]



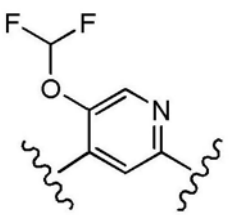
[0519] EE27.EE18的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

[0520]



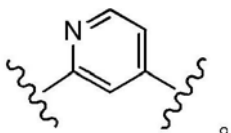
[0521] EE28.EE18的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

[0522]



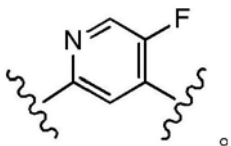
[0523] EE29.EE18的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

[0524]

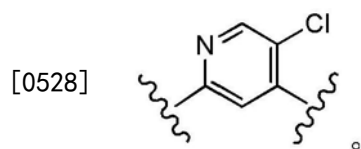


[0525] EE30.EE18的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

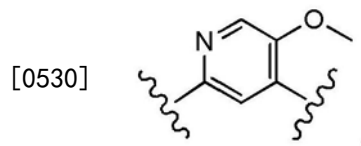
[0526]



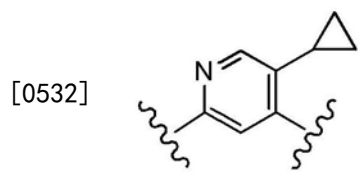
[0527] EE31.EE18的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



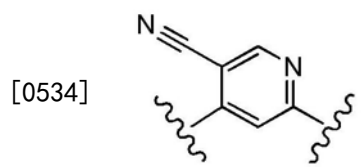
[0529] EE32.EE18的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



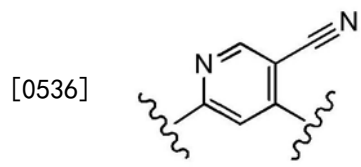
[0531] EE33.EE18的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



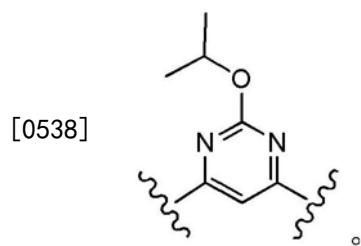
[0533] EE34.EE18的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



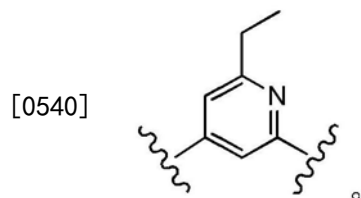
[0535] EE35.EE18的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



[0537] EE36.EE18的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

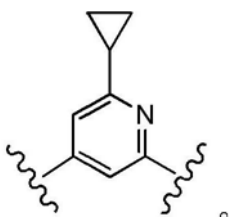


[0539] EE37.EE18的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



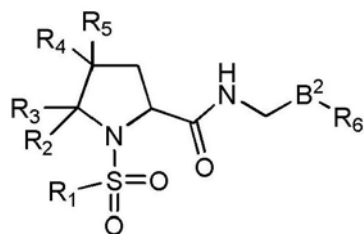
[0541] EE38.EE18的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

[0542]



[0543] EE39.EE1的化合物,其中所述化合物具有式IV:

[0544]



## IV

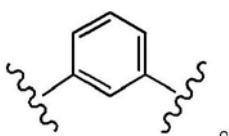
[0545] 其中:

[0546] B<sup>2</sup>是苯基,其中每个苯基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;[0547] R<sup>1</sup>是苯基或杂芳基,其中每个苯基或杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;[0548] R<sup>2</sup>是(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,或(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基;其中(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基任选地被0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基取代;[0549] R<sup>3</sup>是H或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;或[0550] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们所连接的原子一起形成(C<sub>3</sub>)环烷基;[0551] R<sup>4</sup>是H,F,或CN;[0552] R<sup>5</sup>是H或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;或[0553] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>中的一个和R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>中的一个与它们所连接的原子一起形成(C<sub>3</sub>)环烷基;[0554] R<sup>6</sup>是苯基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,5或6元杂芳基,或4,5,6或7元杂环,其中R<sup>6</sup>的任意苯基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,5或6元杂芳基,或4,5,6或7元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,SF<sub>5</sub>,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,或0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;或[0555] R<sup>6</sup>是O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>;[0556] R<sup>7</sup>是(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,4,5,6,或7元杂环,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,或6元杂芳基,其中任意(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,4,5,6,或7元杂环,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,或6元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;

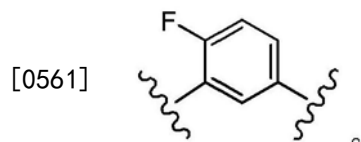
[0557] 或其盐。

[0558] EE40.EE39的化合物,其中B<sup>2</sup>是:

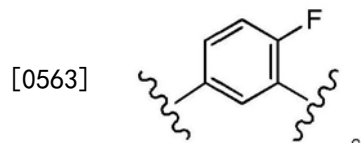
[0559]



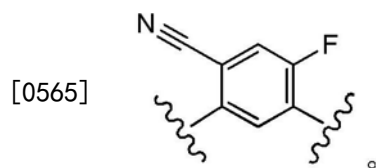
[0560] EE41.EE39的化合物,其中B<sup>2</sup>是:



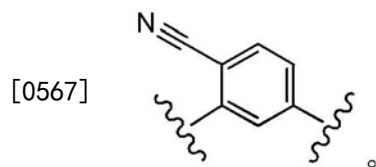
[0562] EE42.EE39的化合物,其中B<sup>2</sup>是:



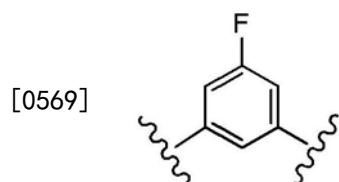
[0564] EE43.EE39的化合物,其中B<sup>2</sup>是:



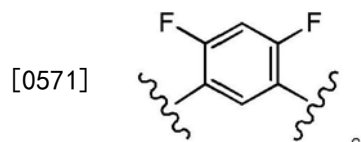
[0566] EE44.EE39的化合物,其中B<sup>2</sup>是:



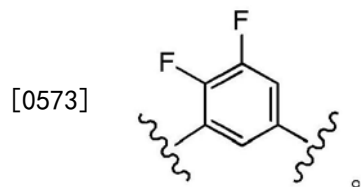
[0568] EE45.EE39的化合物,其中B<sup>2</sup>是:



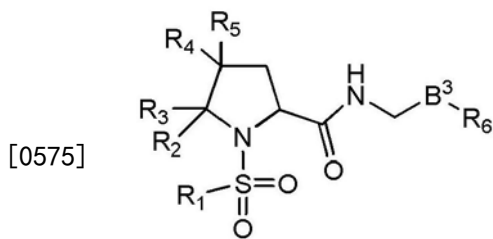
[0570] EE46.EE39的化合物,其中B<sup>2</sup>是:



[0572] EE47.EE39的化合物,其中B<sup>2</sup>是:



[0574] EE48.EE1的化合物,其中所述化合物具有式V:



V

[0576] 其中:

[0577] B<sup>3</sup>是6元杂芳基,其中每个6元杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,5或6元杂芳基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,和4,5,6,或7元杂环基;并且其中所述5或6元杂芳基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,或4,5,6,或7元杂环基基团中的任一个是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;

[0578] R<sup>1</sup>是苯基或杂芳基,其中每个苯基或杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;

[0579] R<sup>2</sup>是(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,或(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基;其中(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基任选地被0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基取代;

[0580] R<sup>3</sup>是H或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;或

[0581] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们所连接的原子一起形成(C<sub>3</sub>)环烷基;

[0582] R<sup>4</sup>是H,F,或CN;

[0583] R<sup>5</sup>是H或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;或

[0584] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>中的一个和R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>中的一个与它们所连接的原子一起形成(C<sub>3</sub>)环烷基;

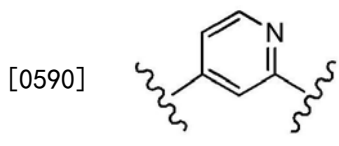
[0585] R<sup>6</sup>是苯基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,5或6元杂芳基,或4,5,6或7元杂环,其中R<sup>6</sup>的任意苯基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,5或6元杂芳基,或4,5,6或7元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,SF<sub>5</sub>,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,或0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;或

[0586] R<sup>6</sup>是O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>;

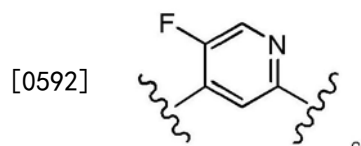
[0587] R<sup>7</sup>是(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,4,5,6,或7元杂环,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,或6元杂芳基,其中任意(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,4,5,6,或7元杂环,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,或6元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;

[0588] 或其盐。

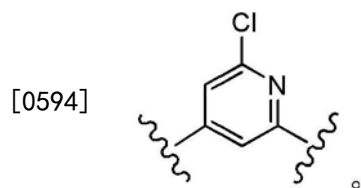
[0589] EE49.EE48的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



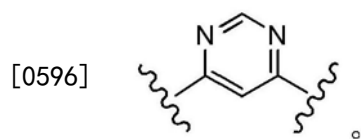
[0591] EE50.EE48的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



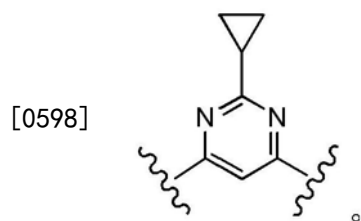
[0593] EE51.EE48的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



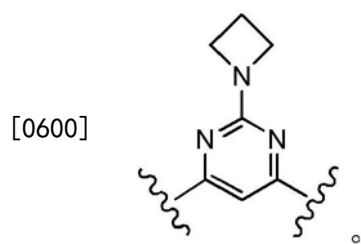
[0595] EE52.EE48的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



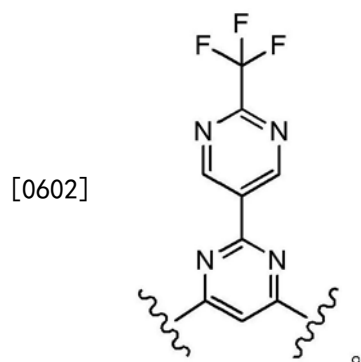
[0597] EE53.EE48的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



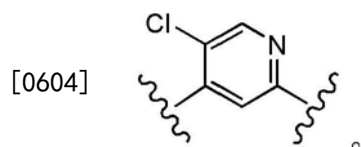
[0599] EE54.EE48的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



[0601] EE55.EE48的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

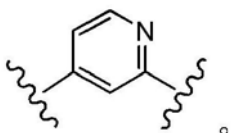


[0603] EE56.EE48的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



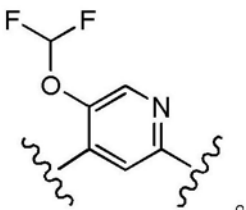
[0605] EE57.EE48的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

[0606]



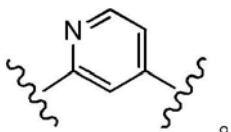
[0607] EE58.EE48的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

[0608]



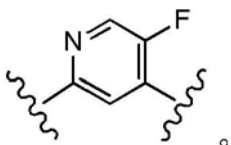
[0609] EE59.EE48的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

[0610]



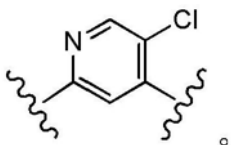
[0611] EE60.EE48的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

[0612]



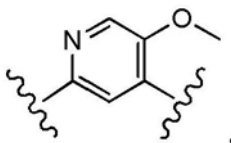
[0613] EE61.EE48的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

[0614]



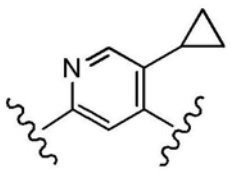
[0615] EE62.EE48的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

[0616]



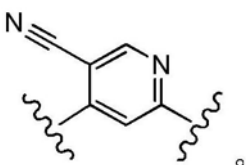
[0617] EE63.EE48的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

[0618]



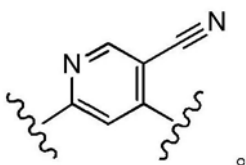
[0619] EE64.EE 48的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

[0620]

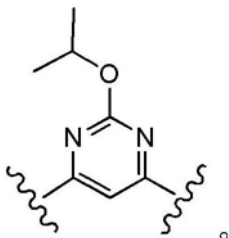


[0621] EE65.EE48的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

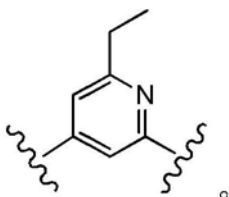
[0622]

[0623] EE66.EE48的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

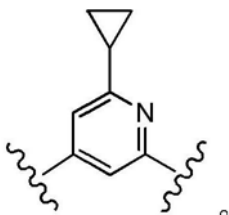
[0624]

[0625] EE67.EE48的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

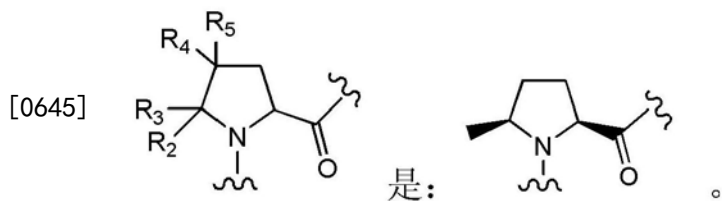
[0626]

[0627] EE68.EE48的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

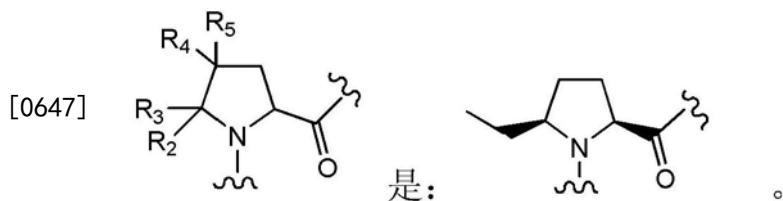
[0628]

[0629] EE69.EE1-EE68中任一项的化合物,其中R<sup>2</sup>是(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。[0630] EE70.EE69的化合物,其中R<sup>2</sup>是CH<sub>3</sub>。[0631] EE71.EE69的化合物,其中R<sup>2</sup>是CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。[0632] EE72.EE69的化合物,其中R<sup>2</sup>是C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>。[0633] EE73.EE1-EE68中任一项的化合物,其中R<sup>2</sup>是(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基[0634] EE74.EE73的化合物,其中R<sup>2</sup>是C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>。[0635] EE75.EE1-EE68中任一项的化合物,其中R<sup>2</sup>是-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>。[0636] EE76.EE1-EE68中任一项的化合物,其中R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们所连接的原子一起形成(C<sub>3</sub>)环烷基。[0637] EE77.EE76的化合物,其中R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们所连接的原子一起形成螺环丙基。[0638] EE78.EE1-EE75中任一项的化合物,其中R<sup>3</sup>是H。[0639] EE79.EE1-EE75中任一项的化合物,其中R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>中的一个和R<sup>4</sup>和 R<sup>5</sup>中的一个与它们所连接的原子一起形成(C<sub>3</sub>)环烷基。[0640] EE80.EE1-EE79中任一项的化合物,其中R<sup>4</sup>是H。[0641] EE81.EE1-EE79中任一项的化合物,其中R<sup>4</sup>是F。[0642] EE82.EE1-EE79中任一项的化合物,其中R<sup>4</sup>是CN。[0643] EE83.EE1-EE78中任一项的化合物,其中R<sup>5</sup>是H。

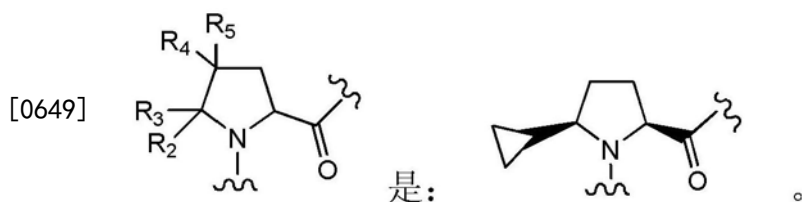
[0644] EE84.EE1-EE68中任一项的化合物,其中基团



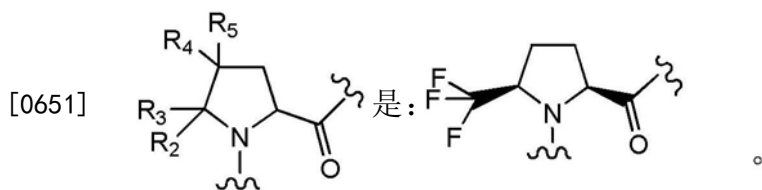
[0646] EE85.EE1-EE68中任一项的化合物,其中基团



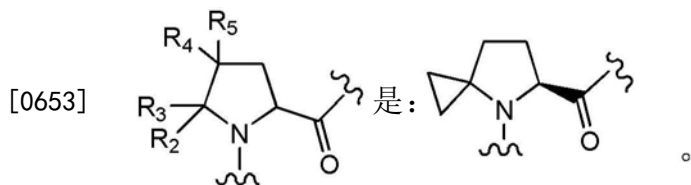
[0648] EE86.EE1-EE68中任一项的化合物,其中基团



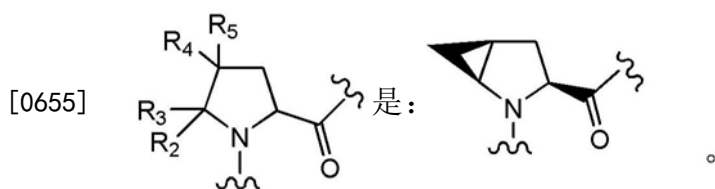
[0650] EE87.EE1-EE68中任一项的化合物,其中基团



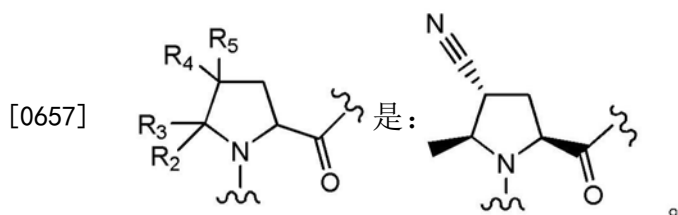
[0652] EE88.EE1-EE68中任一项的化合物,其中基团



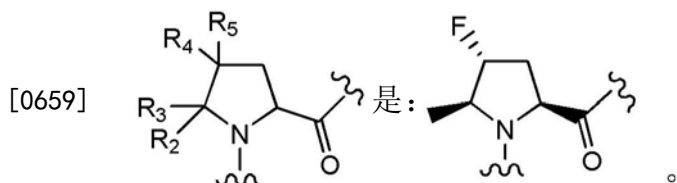
[0654] EE89.EE1-EE68中任一项的化合物,其中基团



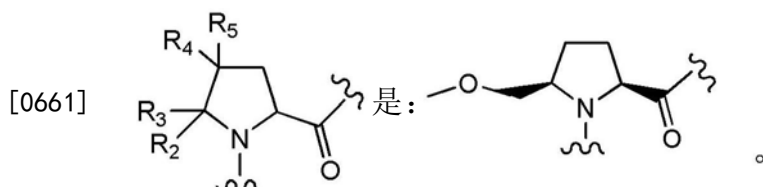
[0656] EE90.EE1-EE68中任一项的化合物,其中基团



[0658] EE91.EE1-EE68中任一项的化合物,其中基团

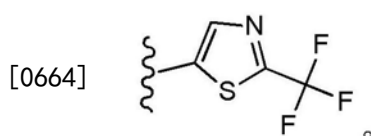


[0660] EE92.EE1-EE68中任一项的化合物,其中基团



[0662] EE93.EE1-EE92中任一项的化合物,其中R<sup>6</sup>是5元杂芳基。

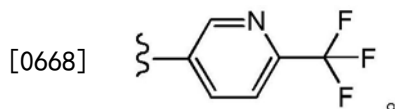
[0663] EE94.EE93的化合物,其中R<sup>6</sup>是:



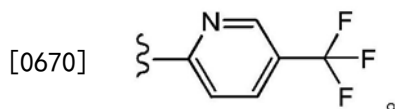
[0665] EE95.EE1-EE92中任一项的化合物,其中R<sup>6</sup>是6元杂芳基。

[0666] EE96.EE95的化合物,其中R<sup>6</sup>是吡啶基。

[0667] EE97.EE96的化合物,其中R<sup>6</sup>是:

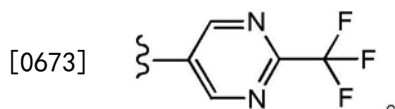


[0669] EE98.EE96的化合物,其中R<sup>6</sup>是:



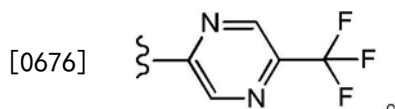
[0671] EE99.EE95的化合物,其中R<sup>6</sup>是嘧啶基。

[0672] EE100.EE99的化合物,其中R<sup>6</sup>是:



[0674] EE101.EE95的化合物,其中R<sup>6</sup>是吡嗪基。

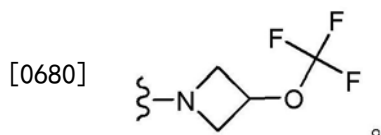
[0675] EE102.EE101的化合物,其中R<sup>6</sup>是:



[0677] EE103.EE1-EE92中任一项的化合物,其中R<sup>6</sup>是4,5,6或7元杂环。

[0678] EE104.EE103的化合物,其中R<sup>6</sup>是4元杂环。

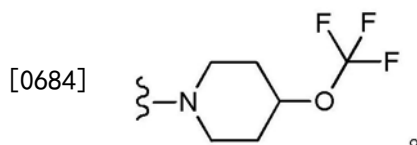
[0679] EE105.EE104的化合物,其中R<sup>6</sup>是:



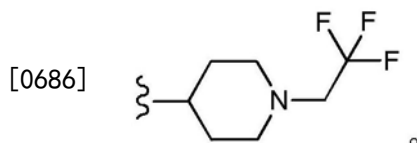
[0681] EE106.EE103的化合物,其中R<sup>6</sup>是5元杂环。

[0682] EE107.EE103的化合物,其中R<sup>6</sup>是6元杂环。

[0683] EE108.EE107的化合物,其中R<sup>6</sup>是:



[0685] EE109.EE107的化合物,其中R<sup>6</sup>是:

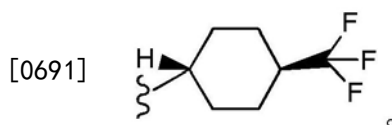


[0687] EE110.EE103的化合物,其中R<sup>6</sup>是7元杂环。

[0688] EE111.EE1-EE92中任一项的化合物,其中R<sup>6</sup>是(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基。

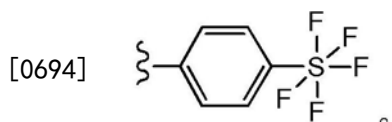
[0689] EE112.EE111的化合物,其中R<sup>6</sup>是(C<sub>6</sub>)环烷基。

[0690] EE113.EE112的化合物,其中R<sup>6</sup>是:

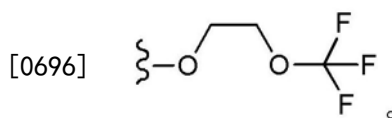


[0692] EE114.EE1-92中任一项的化合物,其中R<sup>6</sup>是苯基。

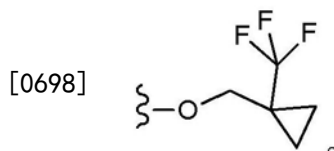
[0693] EE115.EE114的化合物,其中R<sup>6</sup>是:



[0695] EE116.EE1-92中任一项的化合物,其中R<sup>6</sup>是:



[0697] EE117.EE1-92中任一项的化合物,其中R<sup>6</sup>是:

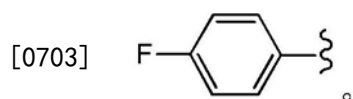


[0699] EE118.EE1-92中任一项的化合物,其中R<sup>7</sup>是(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。

[0700] EE119.EE1-92中任一项的化合物,其中R<sup>7</sup>是(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基。

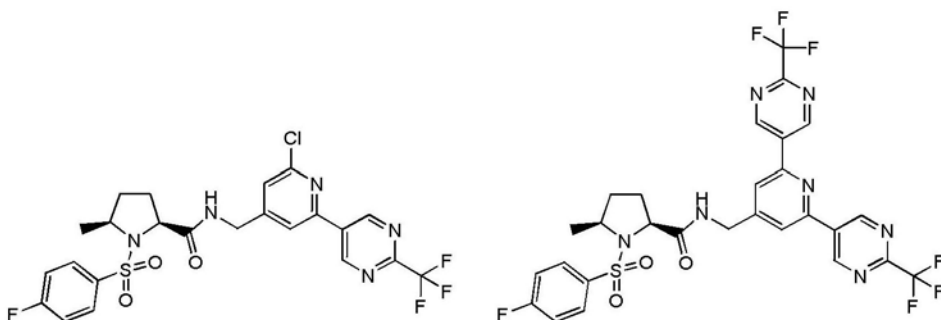
[0701] EE120.EE119的化合物,其中R<sup>7</sup>是(C<sub>3</sub>)环烷基。

[0702] EE121.EE1-120中任一项的化合物,其中R<sup>1</sup>是:

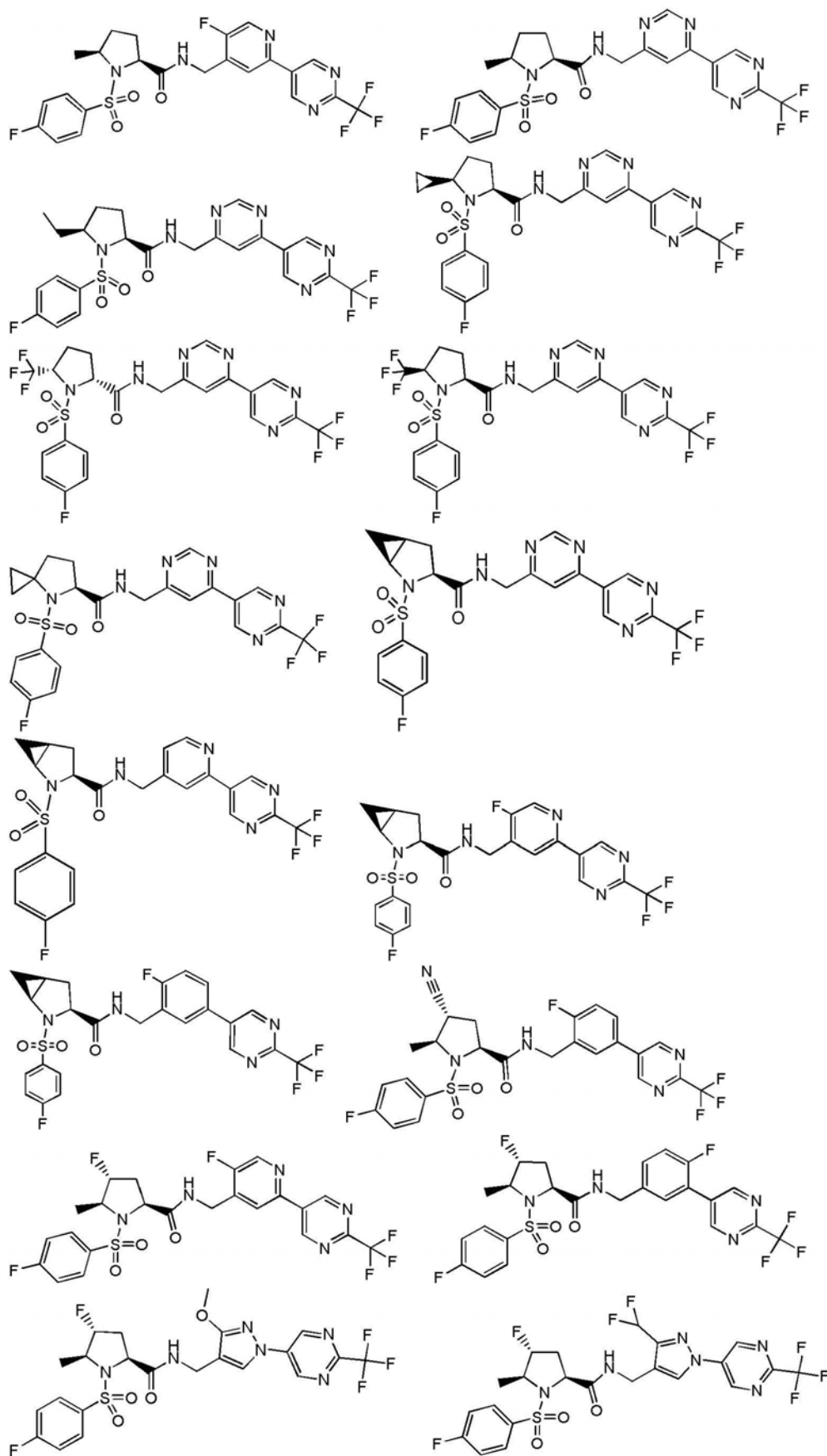


[0704] EE122.EE1的化合物,其是:

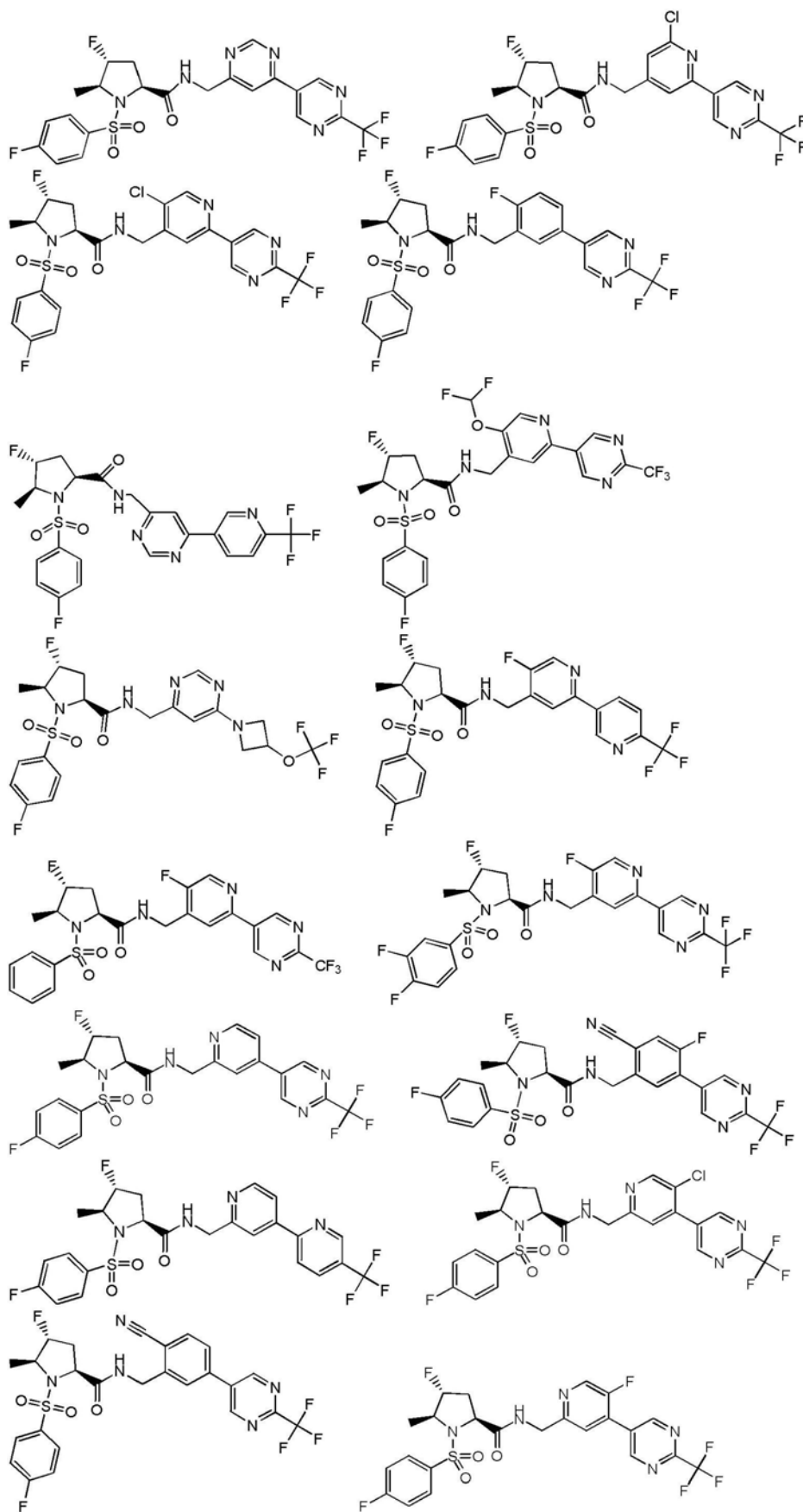
[0705]



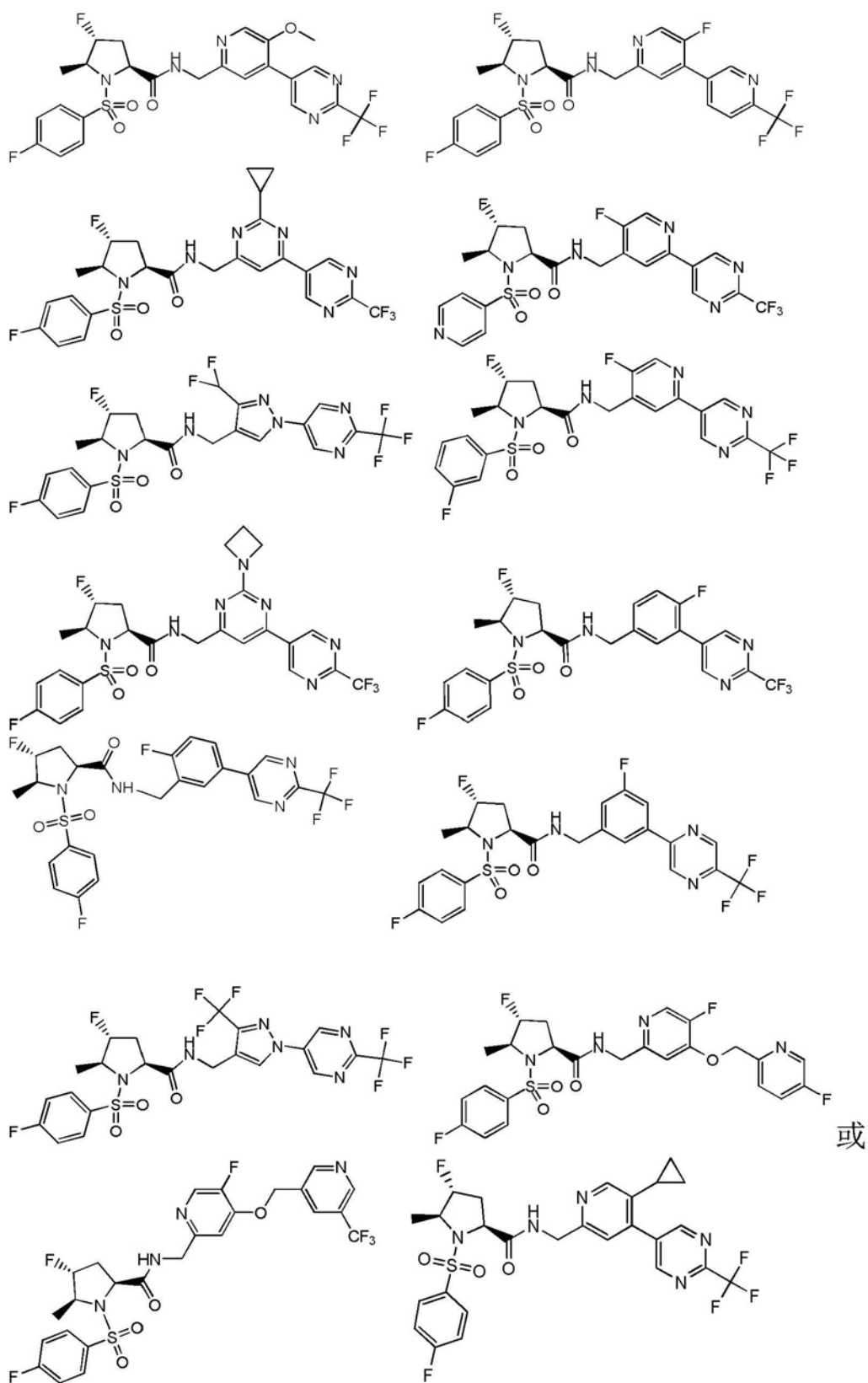
[0706]

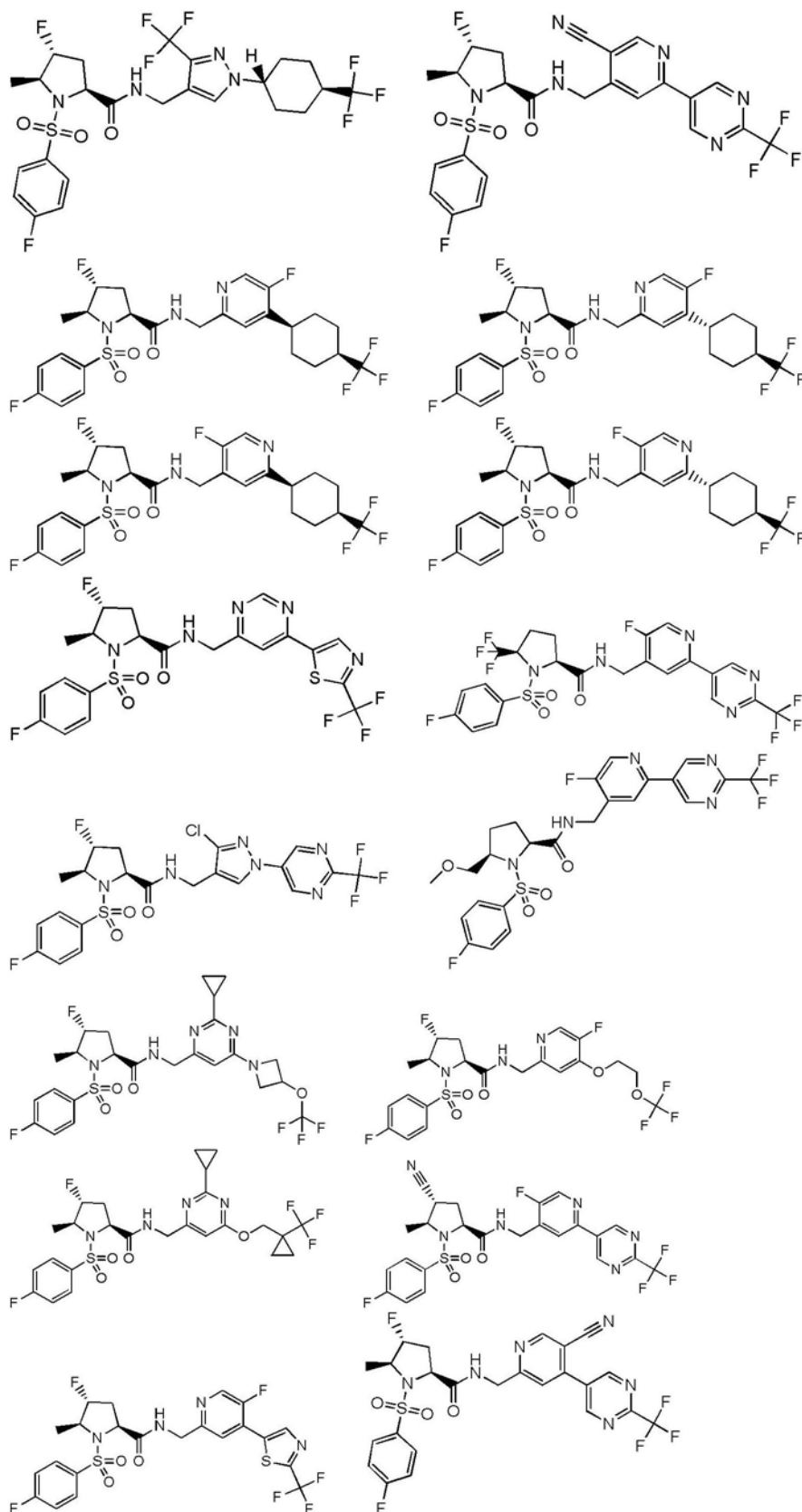


[0707]



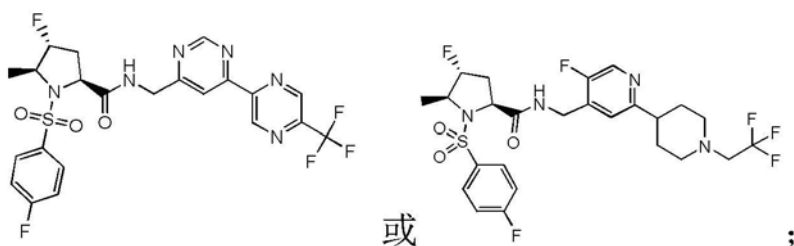
[0708]





[0709]

[0710]



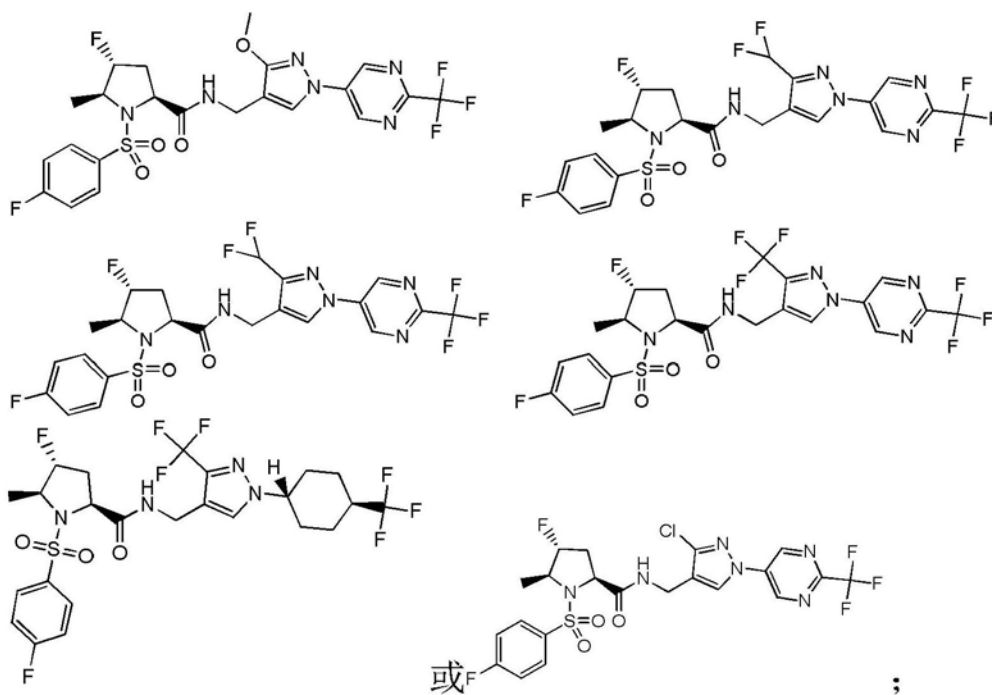
或

;

[0711] 或其盐。

[0712] EE123.EE2的化合物,其是:

[0713]



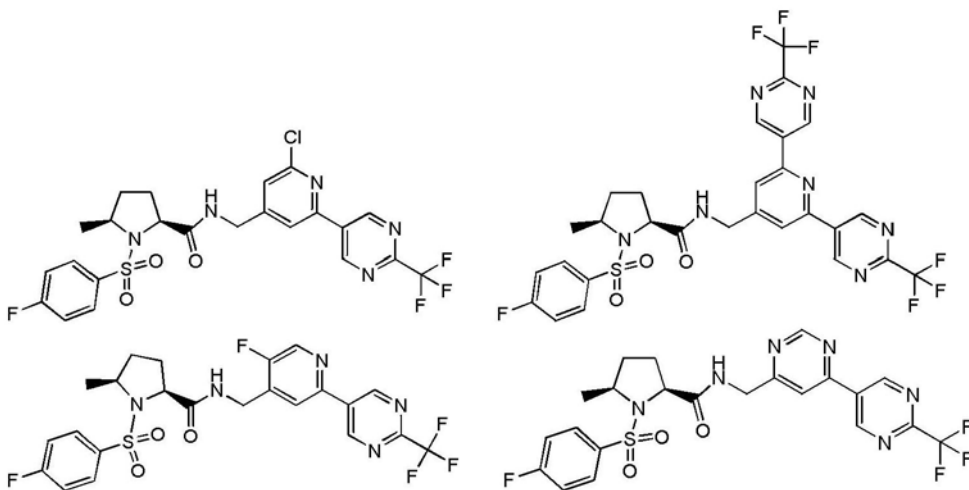
或

;

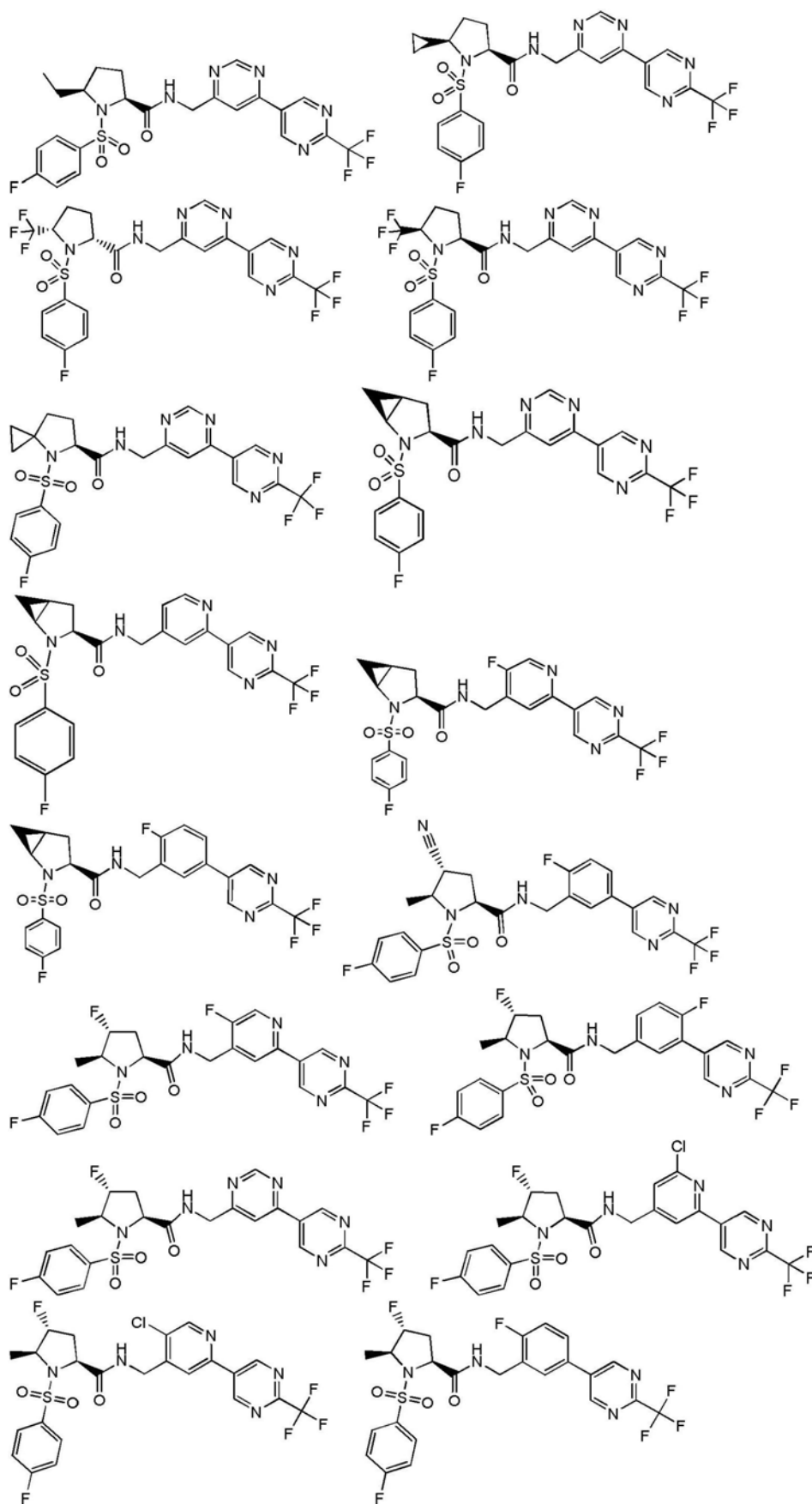
[0714] 或其盐。

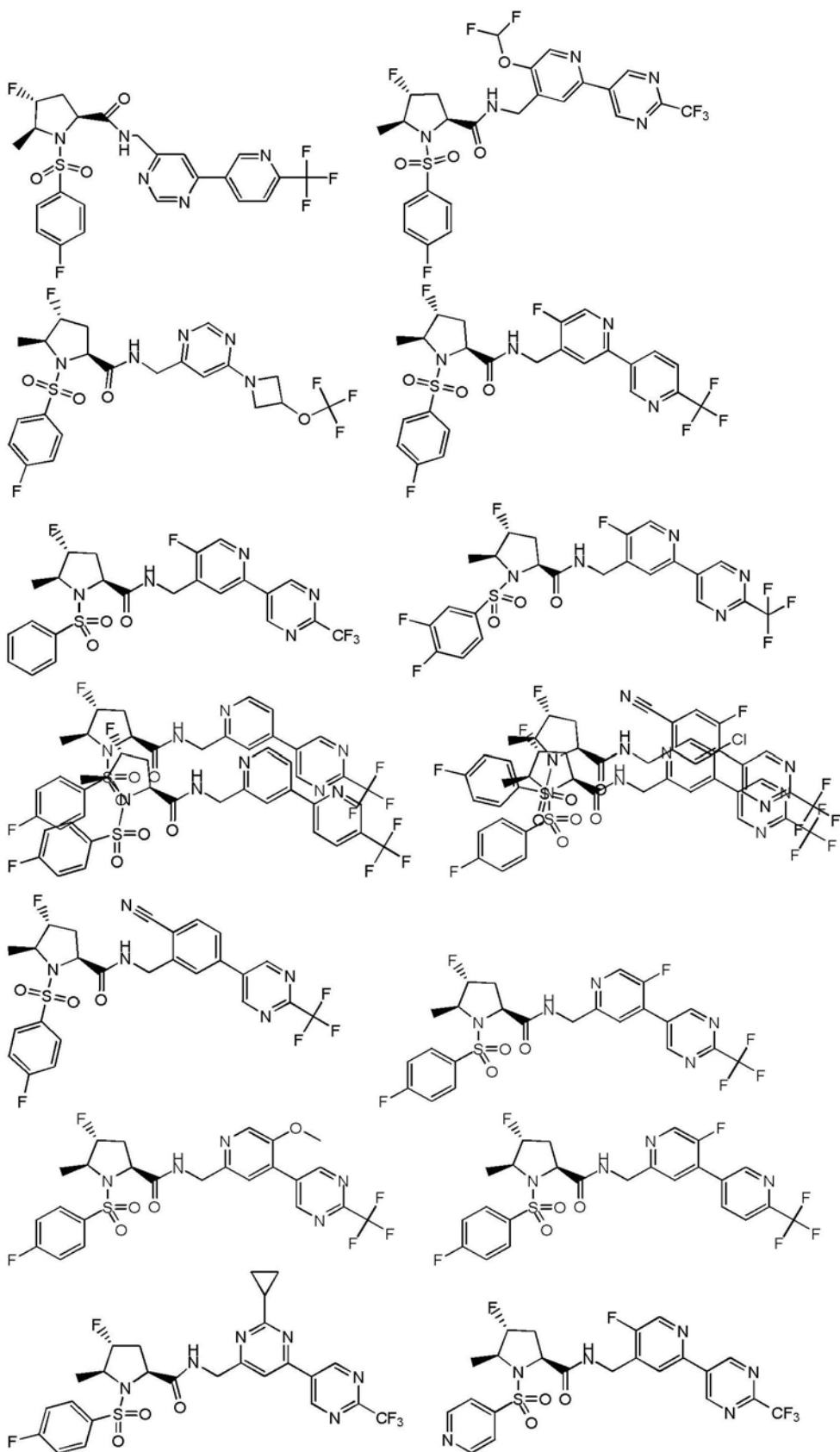
[0715] EE124.EE8的化合物,其是:

[0716]

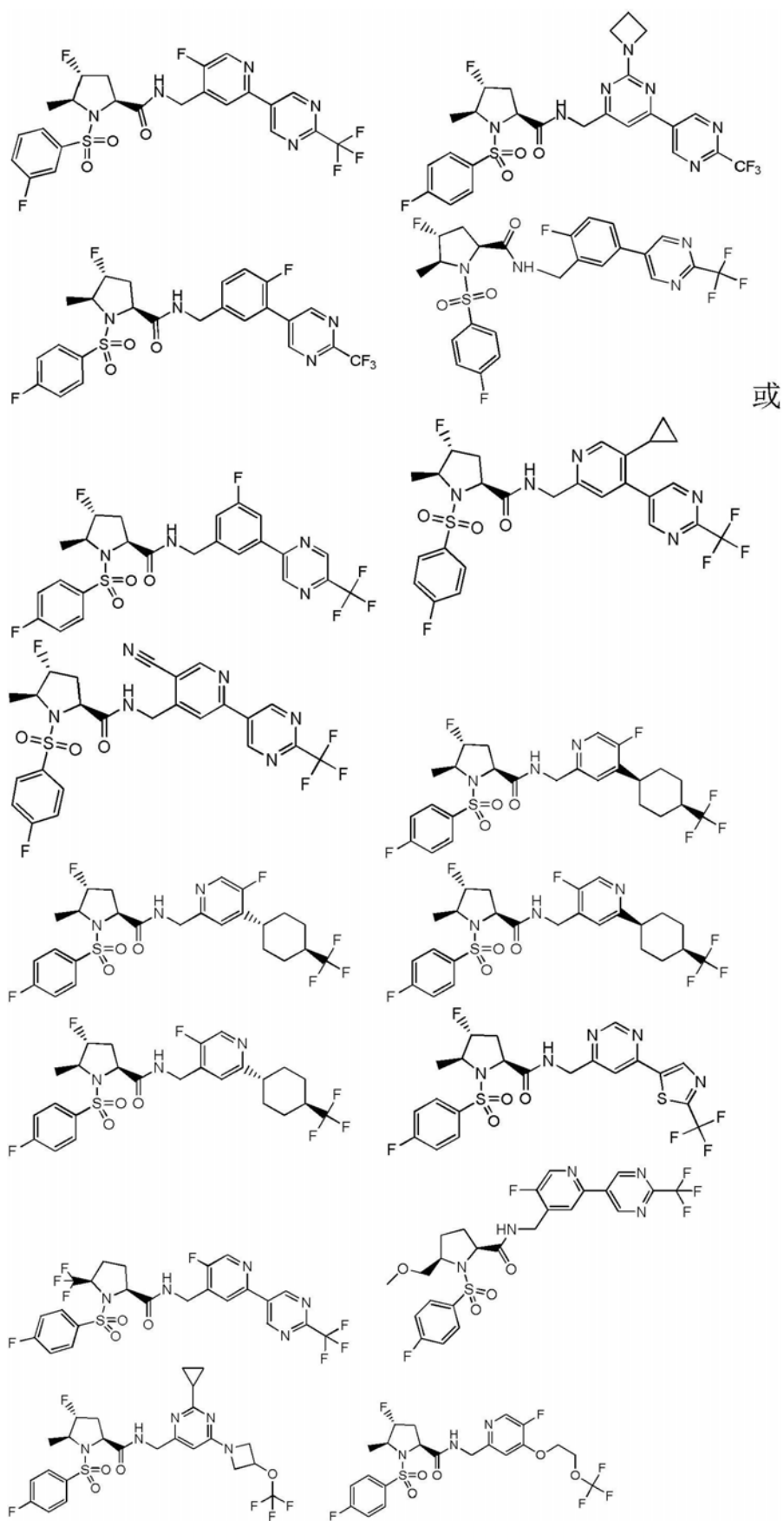


[0717]

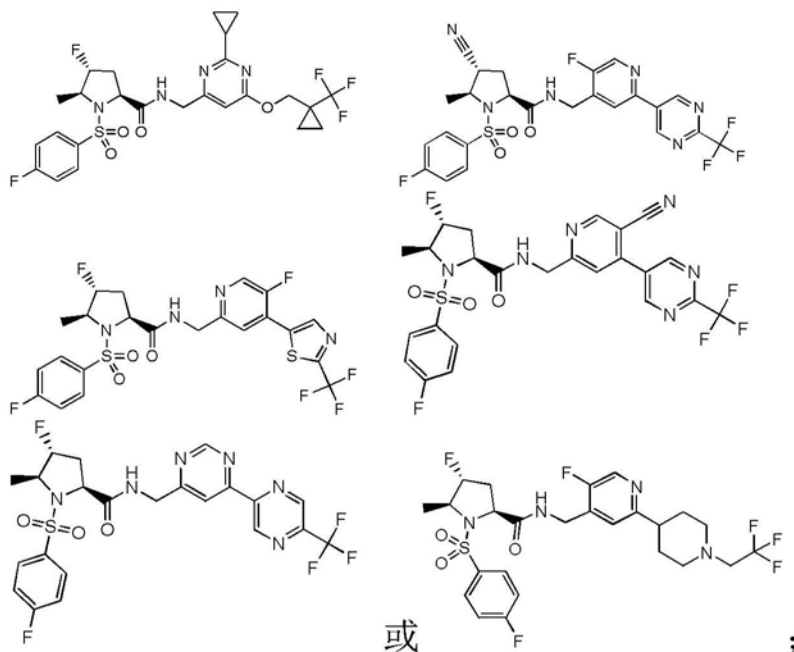




[0719]

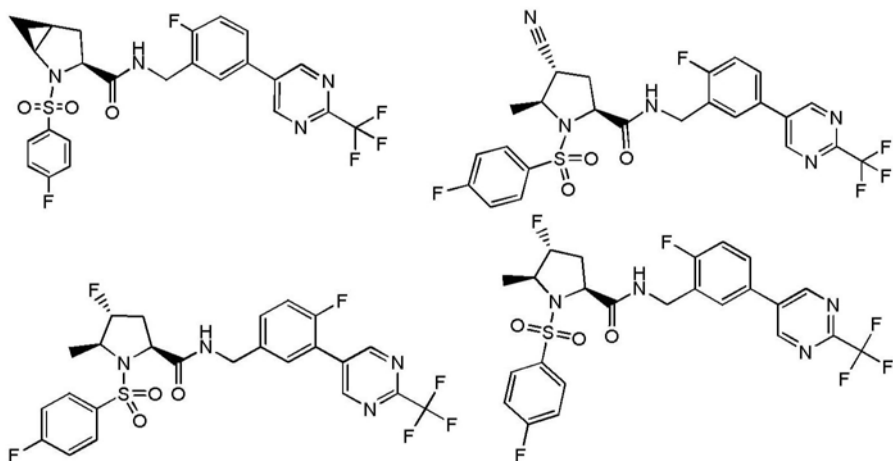


[0720]

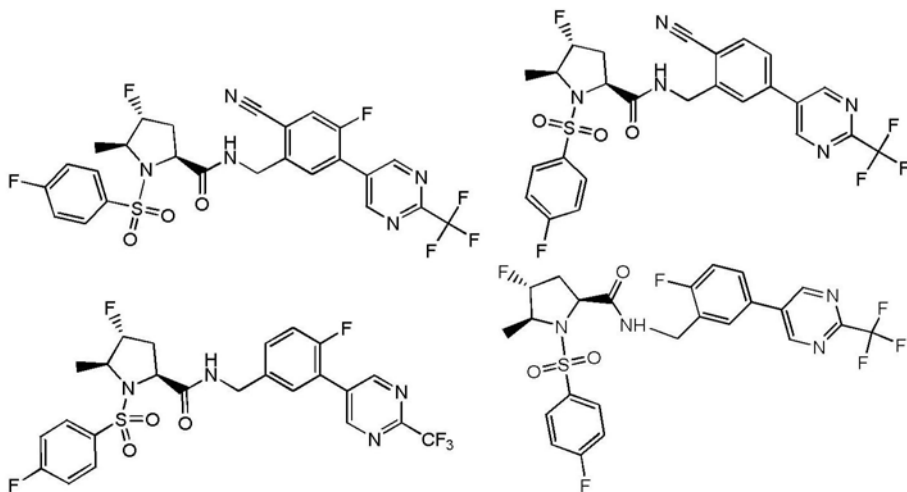


[0721] 或其盐。

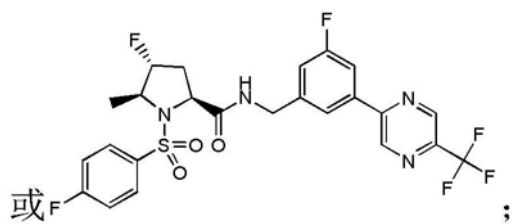
[0722] EE125.EE39的化合物,其是:



[0723]



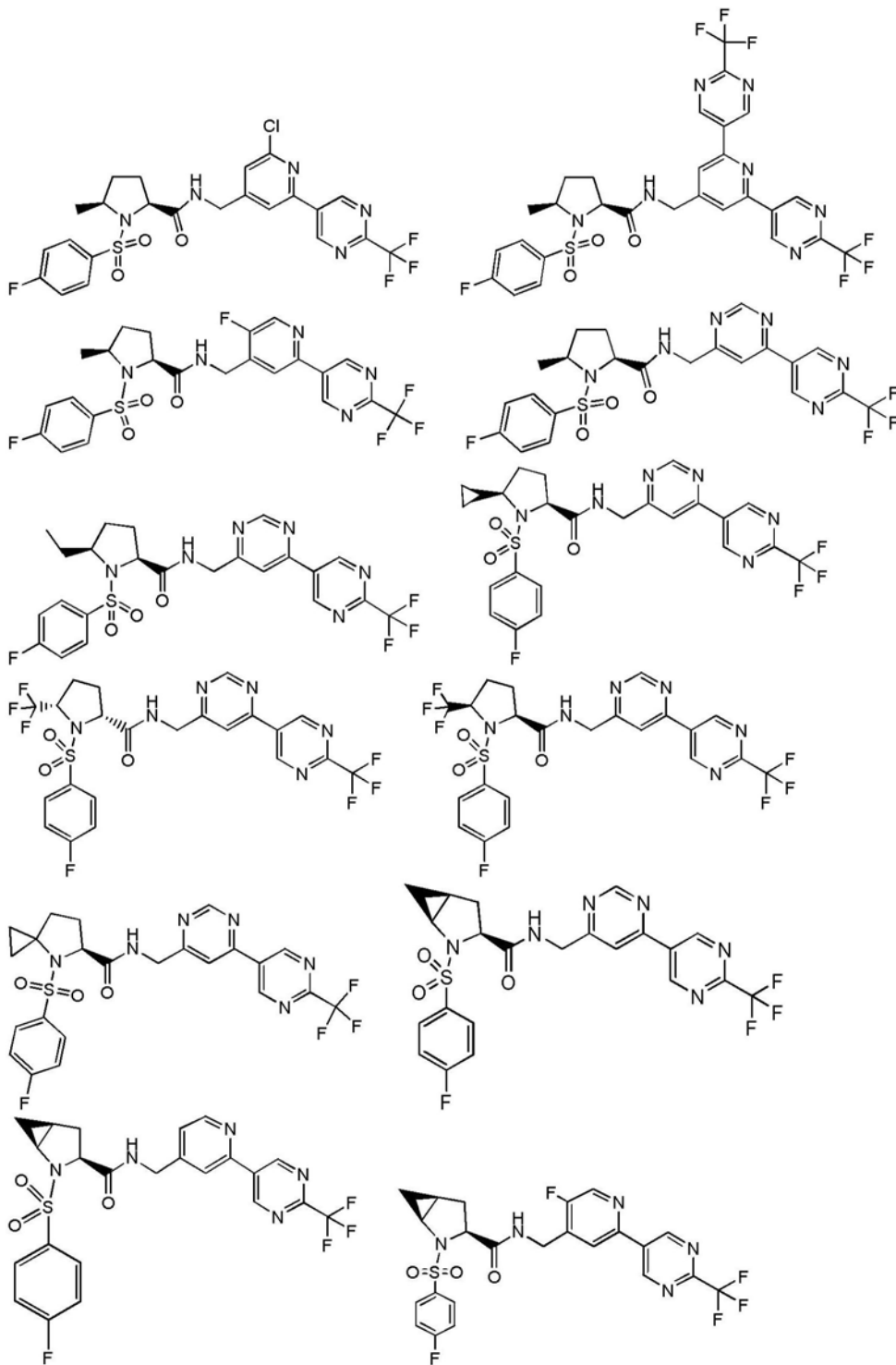
[0724]



[0725] 或其盐。

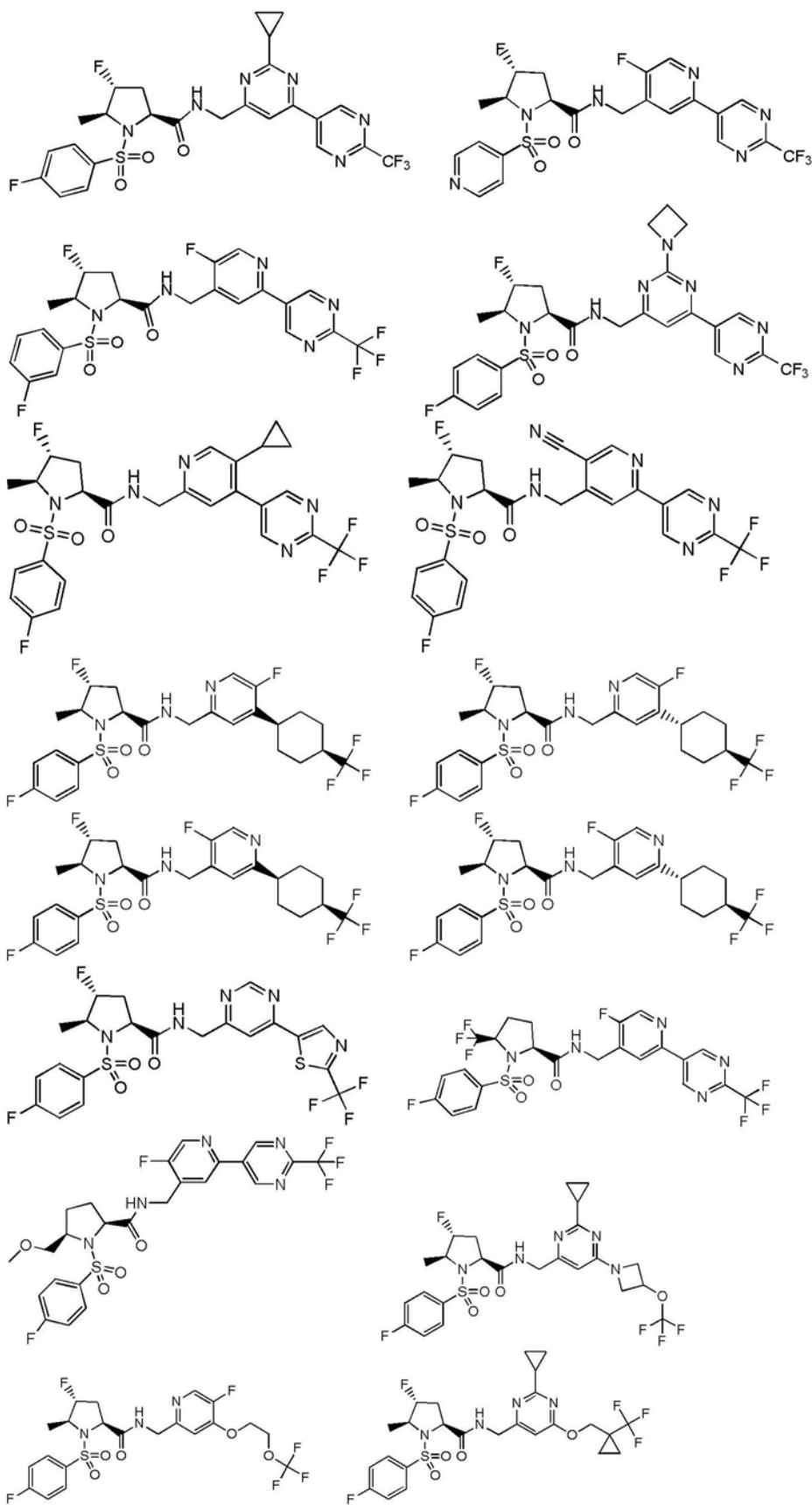
[0726] EE126.EE48的化合物,其是:

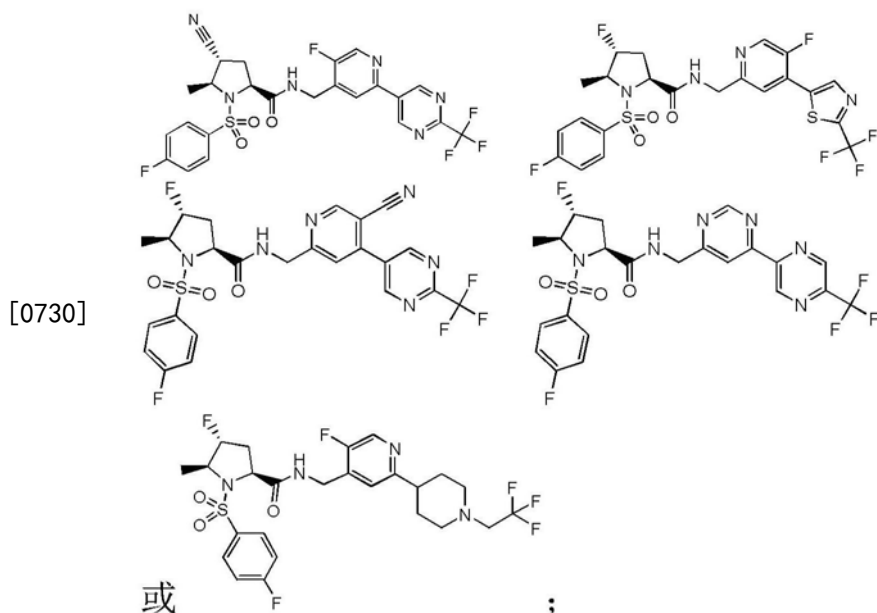
[0727]





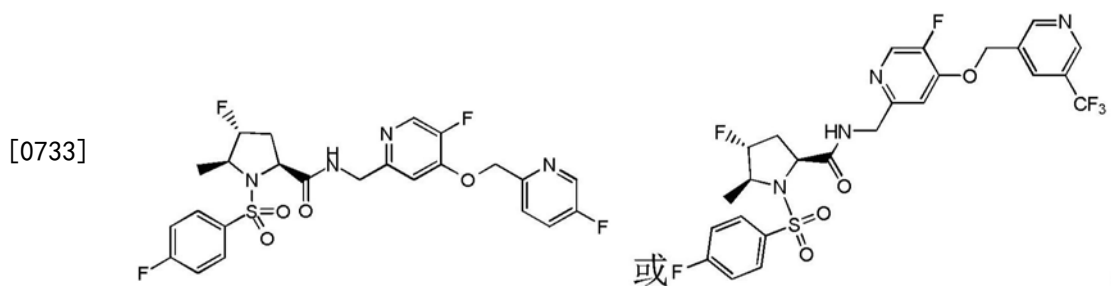
[0729]





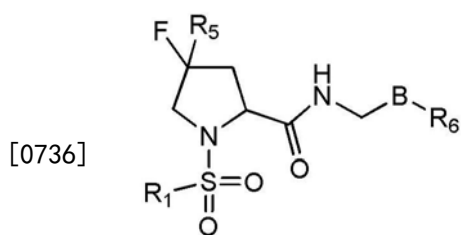
[0731] 或其盐。

[0732] EE127.EE1的化合物,其中所述化合物是:



[0734] 或其盐。

[0735] EE128.一种式VI的化合物:



VI

[0737] 其中:

[0738] B是B<sup>2</sup>或B<sup>3</sup>;

[0739] B<sup>2</sup>是苯基,其中每个苯基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;

[0740] B<sup>3</sup>是6元杂芳基,其中每个6元杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,5或6元杂芳基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,和(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)杂环基;并且其中所述5或6元杂芳基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,或(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)杂环基基团中的任一个是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;

[0741]  $R^1$ 是苯基或杂芳基,其中每个苯基或杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,  $(C_1-C_6)$  烷基,和  $(C_1-C_6)$  卤代烷基;

[0742]  $R^5$ 是H或  $(C_1-C_6)$  烷基;

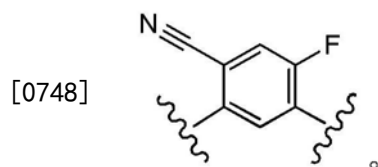
[0743]  $R^6$ 是苯基,  $(C_3-C_7)$  环烷基,5-或6元杂芳基,或4,5,6或7元杂环,其中 $R^6$ 的任意苯基,  $(C_3-C_7)$  环烷基,5-或6元杂芳基,或4,5,6或7元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,  $SF_5$ ,  $(C_1-C_6)$  烷基,  $(C_1-C_6)$  卤代烷基,0  $(C_1-C_6)$  烷基,和0  $(C_1-C_6)$  卤代烷基;或

[0744]  $R^6$ 是 $O-CH_2-R^7$ ;

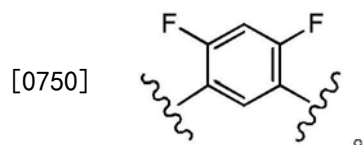
[0745]  $R^7$ 是  $(C_1-C_6)$  烷基,3,4,5,6,或7元杂环,3,4,5,6,或7元环烷基,或6元杂芳基,其中任意  $(C_1-C_6)$  烷基,3,4,5,6,或7元杂环,3,4,5,6,或7元环烷基,或6元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,  $(C_1-C_6)$  烷基,  $(C_1-C_6)$  卤代烷基,0  $(C_1-C_6)$  烷基,和0  $(C_1-C_6)$  卤代烷基;

[0746] 或其盐。

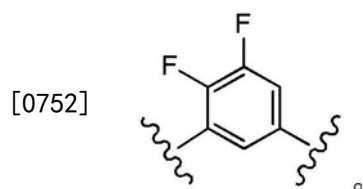
[0747] EE129.EE128的化合物,其中 $B^2$ 是:



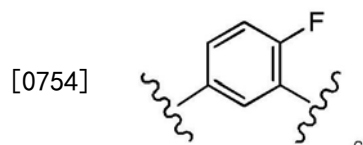
[0749] EE130.EE128的化合物,其中 $B^2$ 是:



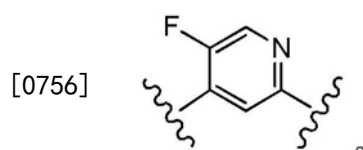
[0751] EE131.EE128的化合物,其中 $B^2$ 是:



[0753] EE132.EE128的化合物,其中 $B^2$ 是:

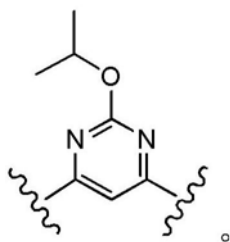


[0755] EE133.EE128的化合物,其中 $B^3$ 是:

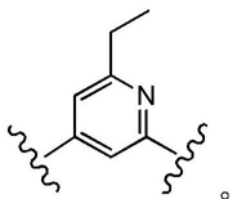


[0757] EE134.EE128的化合物,其中 $B^3$ 是:

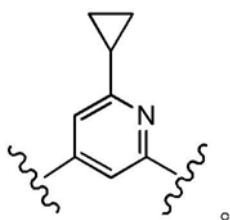
[0758]

[0759] EE135.EE128的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

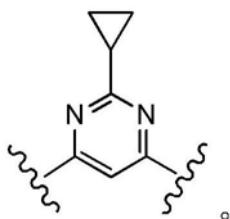
[0760]

[0761] EE136.EE128的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

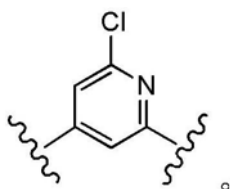
[0762]

[0763] EE137.EE128的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

[0764]

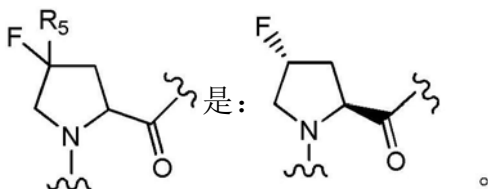
[0765] EE138.EE128的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

[0766]

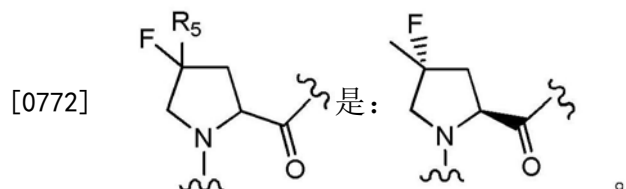
[0767] EE139.EE128-EE138中任一项的化合物,其中R<sup>5</sup>是H。[0768] EE140.EE128-EE138中任一项的化合物,其中R<sup>5</sup>是(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。

[0769] EE141.EE139的化合物,其中基团

[0770]



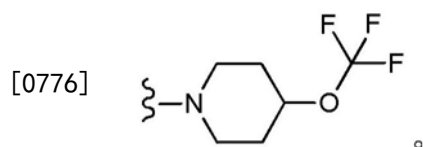
[0771] EE142.EE140的化合物,其中基团



[0773] EE143.EE128-142中任一项的化合物,其中R<sup>6</sup>是4,5,6或7元杂环。

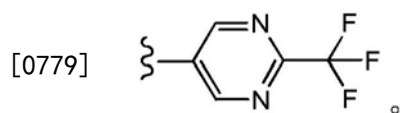
[0774] EE144.EE143的化合物,其中R<sup>6</sup>是6元杂环。

[0775] EE145.EE144的化合物,其中R<sup>6</sup>是:

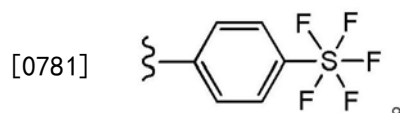


[0777] EE146.EE128-EE142中任一项的化合物,其中R<sup>6</sup>是6元杂芳基。

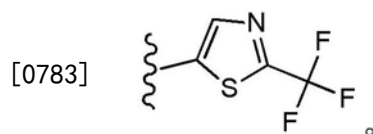
[0778] EE147.EE146的化合物,其中R<sup>6</sup>是:



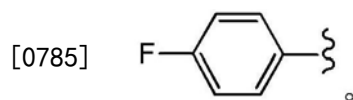
[0780] EE148.EE128-EE142中任一项的化合物,其中R<sup>6</sup>是:



[0782] EE149.EE128-EE142中任一项的化合物,其中R<sup>6</sup>是:

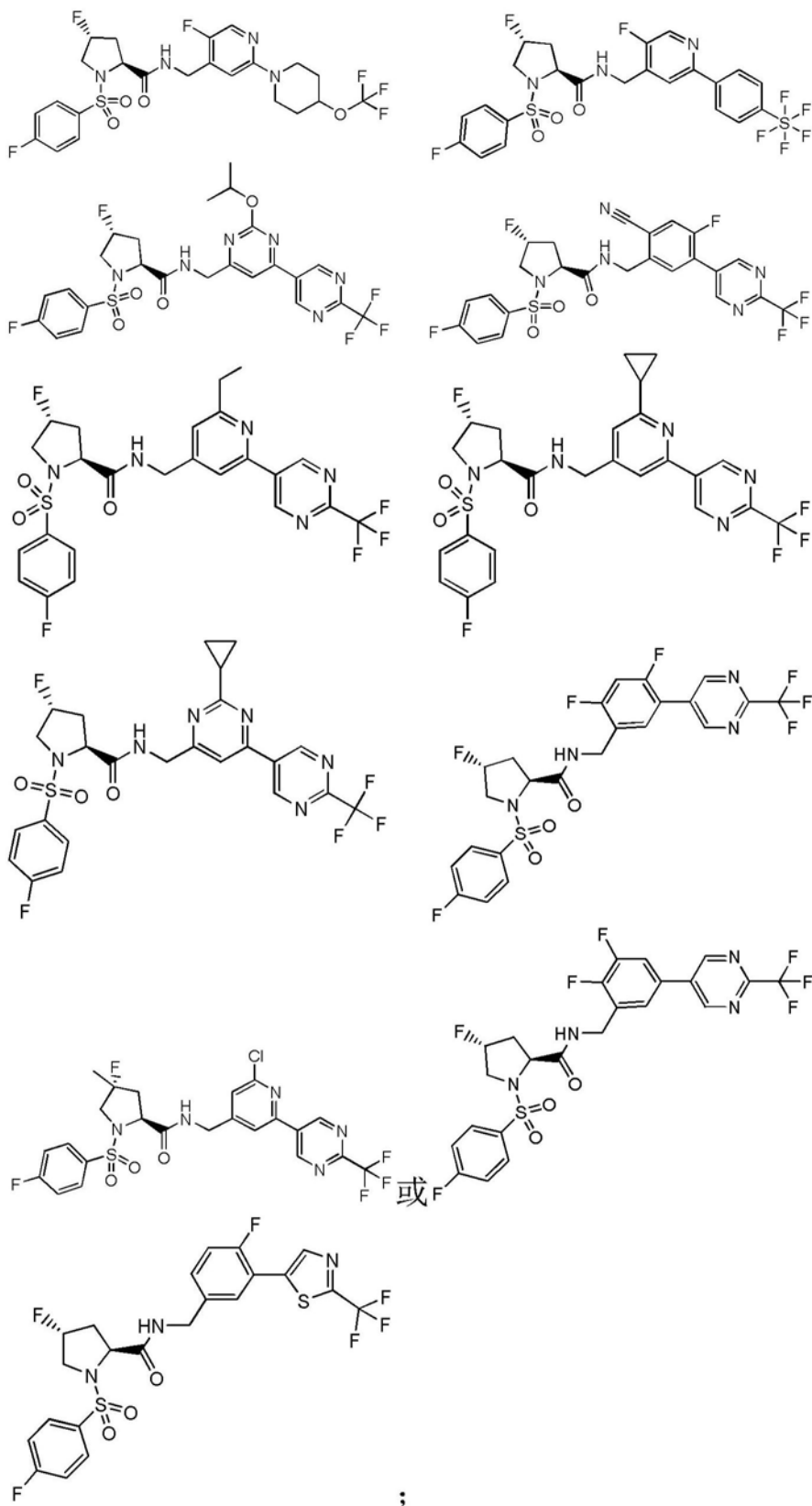


[0784] EE150.EE128-EE149中任一项的化合物,其中R<sup>1</sup>是:



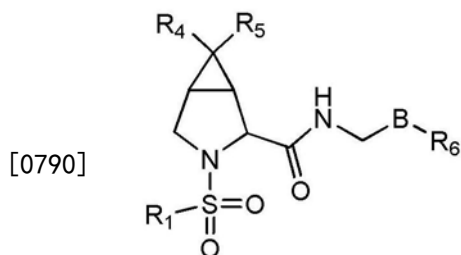
[0786] EE151.EE128的化合物,其中所述化合物是:

[0787]



[0788] 或其盐。

[0789] EE152. 一种式VII的化合物：



## VII

[0791] 其中:

[0792] B是B<sup>2</sup>或B<sup>3</sup>;

[0793] B<sup>2</sup>是苯基,其中每个苯基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;

[0794] B<sup>3</sup>是6元杂芳基,其中每个6元杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,5或6元杂芳基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,和(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)杂环基;并且其中所述5或6元杂芳基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,或(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)杂环基基团中的任一个是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;

[0795] R<sup>1</sup>是苯基或杂芳基,其中每个苯基或杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;

[0796] R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>各自独立地选自:H,卤素,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,或0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;

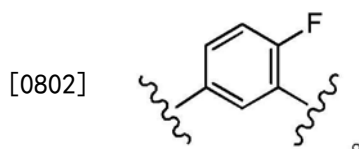
[0797] R<sup>6</sup>是苯基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,5-或6元杂芳基,或4,5,6或7元杂环,其中R<sup>6</sup>的任意苯基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,5-或6元杂芳基,或4,5,6或7元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,SF<sub>5</sub>,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;或

[0798] R<sup>6</sup>是O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>;

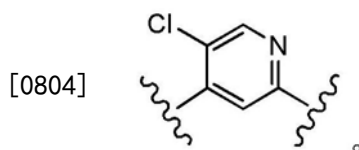
[0799] R<sup>7</sup>是(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,3,4,5,6,或7元杂环,3,4,5,6,或7元环烷基,或6元杂芳基,其中任意(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,3,4,5,6,或7元杂环,3,4,5,6,或7元环烷基,或6元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;

[0800] 或其盐。

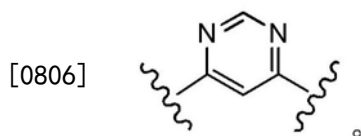
[0801] EE153.EE152的化合物,其中B<sup>2</sup>是:



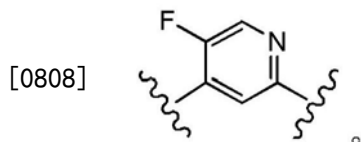
[0803] EE154.EE152的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



[0805] EE155.EE152的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



[0807] EE156.EE152的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

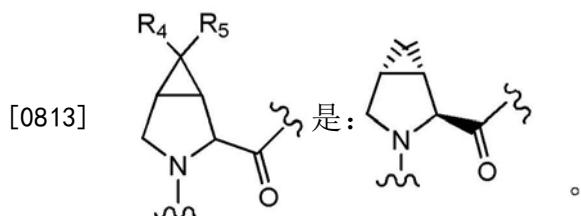


[0809] EE157.EE152-EE156中任一项的化合物,其中R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>各自是CH<sub>3</sub>。

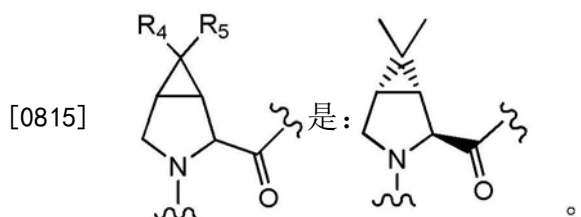
[0810] EE158.EE152-EE156中任一项的化合物,其中R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>各自是卤素。

[0811] EE159.EE158的化合物,其中R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>各自是氟。

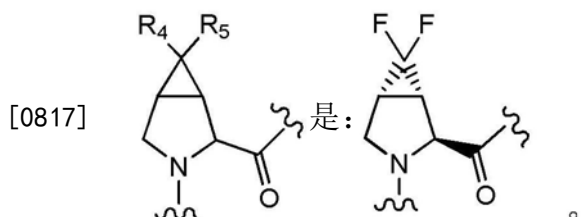
[0812] EE160.EE152-EE156中任一项的化合物,其中基团



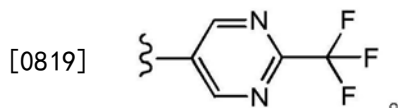
[0814] EE161.EE152-156中任一项的化合物,其中基团



[0816] EE162.EE152-EE156中任一项的化合物,其中基团

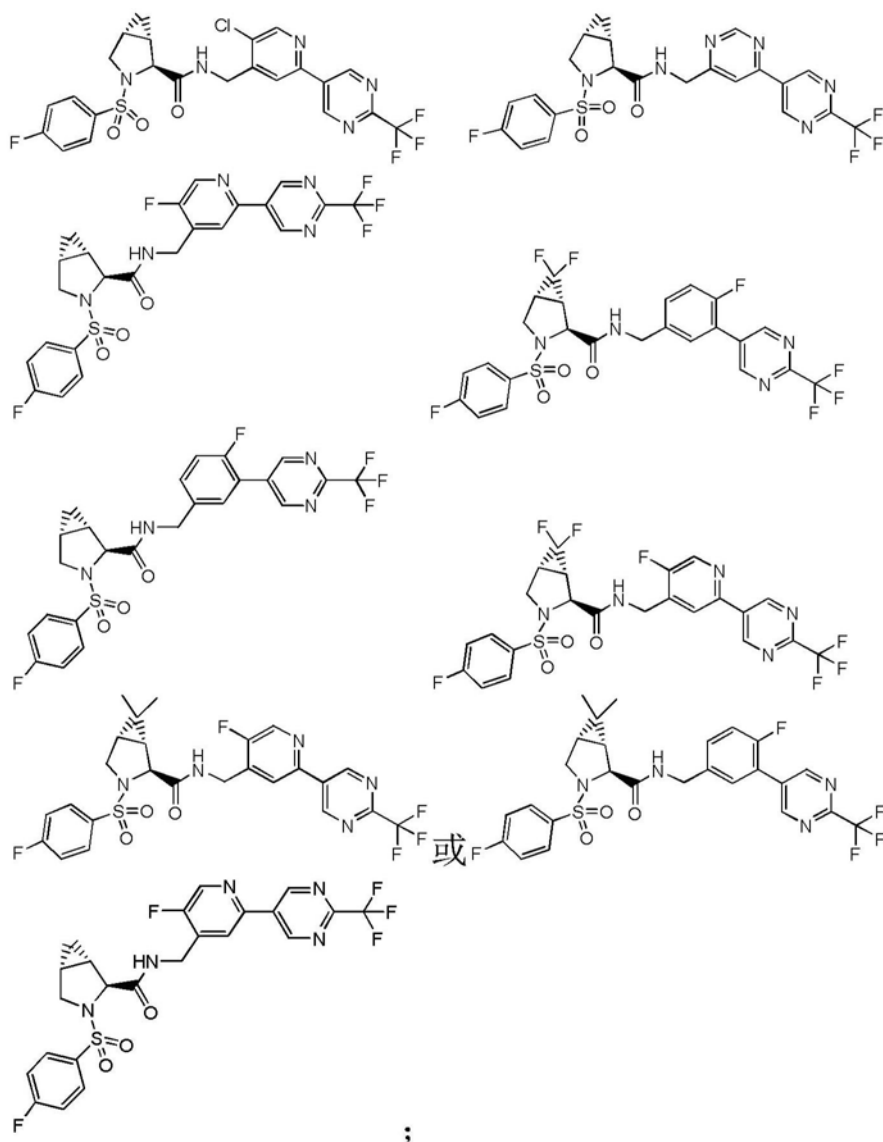


[0818] EE163.EE152-EE162中任一项的化合物,其中R<sup>6</sup>是:



[0820] EE164.EE152的化合物,其中所述化合物是:

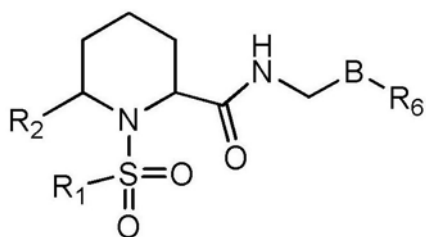
[0821]



[0822] 或其盐。

[0823] EE165. 一种式VIII的化合物:

[0824]



VIII

[0825] 其中:

[0826] B是B<sup>2</sup>或B<sup>3</sup>;[0827] B<sup>2</sup>是苯基,其中每个苯基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;[0828] B<sup>3</sup>是6元杂芳基,其中每个6元杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,5

或6元杂芳基, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 和 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 杂环基; 并且其中所述5或6元杂芳基, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 或 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 杂环基基团中的任一个是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代: 卤素, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 和 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基;

[0829] R<sup>1</sup>是苯基或杂芳基, 其中每个苯基或杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代: 卤素, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 和 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基;

[0830] R<sup>2</sup>是H或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;

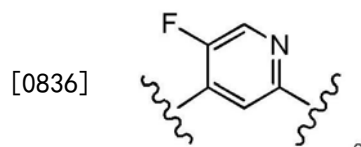
[0831] R<sup>6</sup>是苯基, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 5-或6元杂芳基, 或4, 5, 6或7元杂环, 其中R<sup>6</sup>的任意苯基, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 5-或6元杂芳基, 或4, 5, 6或7元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代: 卤素, SF<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基, 0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 和0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基; 或

[0832] R<sup>6</sup>是O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>;

[0833] R<sup>7</sup>是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 3, 4, 5, 6, 或7元杂环, 3, 4, 5, 6, 或7元环烷基, 或6元杂芳基, 其中任意 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 3, 4, 5, 6, 或7元杂环, 3, 4, 5, 6, 或7元环烷基, 或6元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代: 卤素, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基, 0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 和0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基;

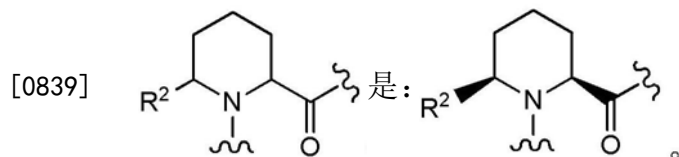
[0834] 或其盐。

[0835] EE166.EE165的化合物, 其中B<sup>3</sup>是:

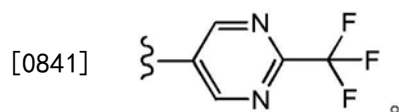


[0837] EE167.EE165-EE166中任一项的化合物, 其中R<sup>2</sup>是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基。

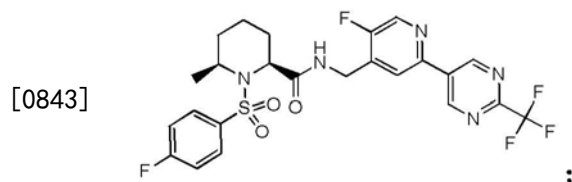
[0838] EE168.EE165-EE167中任一项的化合物, 其中基团



[0840] EE169.EE165-EE168中任一项的化合物, 其中R<sup>6</sup>是:



[0842] EE170.EE165的化合物, 其中所述化合物是:



[0844] 或其盐。

[0845] EE171. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含EE1-EE170中任一项所述的化合物或其药用盐, 和药用载体, 稀释剂或赋形剂。

[0846] EE172.EE1-EE170中任一项所述的化合物或其药用盐, 其用于医学治疗。

[0847] EE173.EE1-EE170中任一项所述的化合物或其药用盐,其用于治疗或预防呼吸病症。

[0848] EE174.EE1-EE170中任一项所述的化合物或其药用盐,其用于制备药物,所述药物用于治疗或预防呼吸病症。

[0849] EE175.一种用于治疗哺乳动物中的呼吸病症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物给药EE1-EE170中任一项所述的化合物或其药用盐。

[0850] EE176.EE1-EE170中任一项所述的化合物或其药用盐,其用于调节 TRPA1活性。

[0851] EE177.EE1-EE170中任一项所述的化合物或其药用盐,其用于治疗或预防TRPA1活性介导的疾病或病症。

[0852] EE178.EE177的化合物,其中所述疾病或病症是疼痛,痒病,炎性病症,内耳病症,发烧或其他体温调节病症,气管支气管或膈肌功能障碍,胃肠或尿道病症,慢性阻塞性肺病,失禁,或与向CNS的血流量减少或 CNS缺氧相关的病症。

[0853] EE179.EE177的化合物,其中所述疾病或病症是疼痛,关节炎,痒病,咳嗽,哮喘,炎性肠病,或内耳病症。

[0854] EE180.EE1-EE170中任一项所述的化合物或其药用盐用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防TRPA1活性介导的疾病或病症。

[0855] EE181.EE180的用途,其中所述疾病或病症是疼痛,痒病,炎性病症,内耳病症,发烧或其他体温调节病症,气管支气管或膈肌功能障碍,胃肠或尿道病症,慢性阻塞性肺病,失禁,或与向CNS的血流量减少或CNS 缺氧相关的病症。

[0856] EE182.EE180的用途,其中所述疾病或病症是疼痛,关节炎,痒病,咳嗽,哮喘,炎性肠病,或内耳病症。

[0857] EE183.一种用于调节TRPA1活性的方法,所述方法包括将TRPA1 与EE1-EE170中任一项所述的化合物或其盐接触。

[0858] EE184.一种用于治疗哺乳动物中的TRPA1活性介导的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物给药EE1-EE170中任一项所述的化合物或其药用盐。

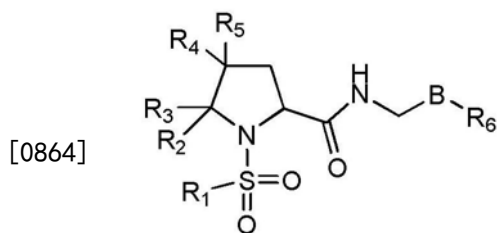
[0859] EE185.EE184的方法,其中所述疾病或病症是疼痛,痒病,炎性病症,内耳病症,发烧或其他体温调节病症,气管支气管或膈肌功能障碍,胃肠或尿道病症,慢性阻塞性肺病,失禁,或与向CNS的血流量减少或CNS 缺氧相关的病症。

[0860] EE186.EE184的方法,其中所述疾病或病症是疼痛,关节炎,痒病,咳嗽,哮喘,炎性肠病,或内耳病症。

[0861] EE187.前述实施方案EE1-EE170中任一项的化合物,其中所述化合物的盐是药用盐。

[0862] 在另一个方面,本发明提供如下文所述的式I的化合物作为本发明的第三实施方案(实施方案“EEE1”)。

[0863] EEE1.一种式I的化合物:



## I

[0865] 其中：

[0866] B是 $B^1$ ,  $B^2$ , 或 $B^3$ ；

[0867]  $B^1$ 是在环中包含2个氮原子的5元杂芳基，其中每个5元杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代：卤素，CN，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基，0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，和0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基；

[0868]  $B^2$ 是苯基，其中每个苯基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代：卤素，CN，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基，0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，和0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基；

[0869]  $B^3$ 是6元杂芳基，其中每个6元杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代：卤素，CN，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基，0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基，5或6元杂芳基，(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基，和4, 5, 6, 或7元杂环基；并且其中所述5或6元杂芳基，(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基，或 4, 5, 6, 或7元杂环基基团中的任一个是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代：卤素，CN，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基，0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，和0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基；

[0870]  $R^1$ 是苯基或杂芳基，其中每个苯基或杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代：卤素，CN，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，和 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基；

[0871]  $R^2$ 是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基，或 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基；其中 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基任选地被 0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基取代；

[0872]  $R^3$ 是H或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；或

[0873]  $R^2$ 和 $R^3$ 与它们所连接的原子一起形成 (C<sub>3</sub>) 环烷基；

[0874]  $R^4$ 是H, F, 或CN；

[0875]  $R^5$ 是H或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；或

[0876]  $R^2$ 和 $R^3$ 中的一个和 $R^4$ 和 $R^5$ 中的一个与它们所连接的原子一起形成 (C<sub>3</sub>) 环烷基；

[0877]  $R^6$ 是苯基，(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基，5或6元杂芳基，或4, 5, 6或7元杂环，其中 $R^6$ 的任意苯基，(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基，5或6元杂芳基，或4, 5, 6或7元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代：卤素，CN，SF<sub>5</sub>，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基，0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，或0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基；或

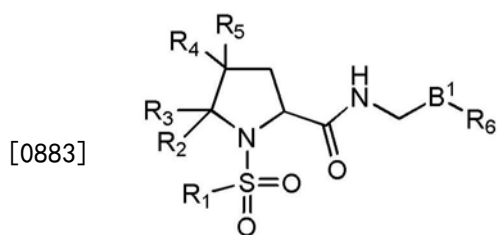
[0878]  $R^6$ 是O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>；

[0879]  $R^7$ 是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，4, 5, 6, 或7元杂环，(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基，或6元杂芳基，其中任意 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，4, 5, 6, 或7元杂环，(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基，或6 元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代：卤素，CN，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基，0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基，和0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基；

[0880] 或其盐。

[0881] 以下描述本发明的另外的实施方案。

[0882] EEE2.EEE1的化合物,其中所述化合物具有式II:



## II

[0884] 其中:

[0885] B<sup>1</sup>是在环中包含2个氮原子的5元杂芳基,其中每个5元杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基,0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,和0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基;

[0886] R<sup>1</sup>是苯基或杂芳基,其中每个苯基或杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,和 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基;

[0887] R<sup>2</sup>是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基,或 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基;其中 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基任选地被0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基取代;

[0888] R<sup>3</sup>是H或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;或

[0889] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们所连接的原子一起形成 (C<sub>3</sub>) 环烷基;

[0890] R<sup>4</sup>是H,F,或CN;

[0891] R<sup>5</sup>是H或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;或

[0892] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>中的一个和R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>中的一个与它们所连接的原子一起形成 (C<sub>3</sub>) 环烷基;

[0893] R<sup>6</sup>是苯基, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基,5或6元杂芳基,或4,5,6或7元杂环,其中R<sup>6</sup>的任意苯基, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基,5或6元杂芳基,或4,5,6或7元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN, SF<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基,0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,或0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基;或

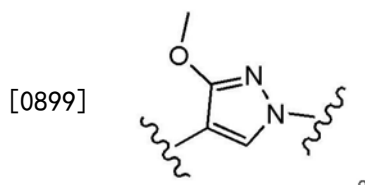
[0894] R<sup>6</sup>是O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>;

[0895] R<sup>7</sup>是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,4,5,6,或7元杂环, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基,或6元杂芳基,其中任意 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,4,5,6,或7元杂环, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基,或6元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基,0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基,和0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基;

[0896] 或其盐。

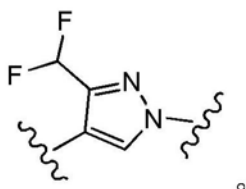
[0897] EEE3.EEE1或EEE2中任一项的化合物,其中B<sup>1</sup>是未取代的或取代的吡唑基。

[0898] EEE4.EEE1-3中任一项的化合物,其中B<sup>1</sup>是:

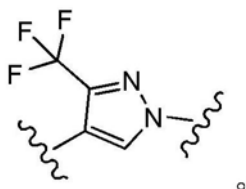


[0900] EEE5.EEE1-3中任一项的化合物,其中B<sup>1</sup>是:

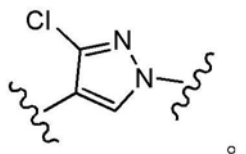
[0901]

[0902] EEE6. EEE1-3中任一项的化合物,其中B<sup>1</sup>是:

[0903]

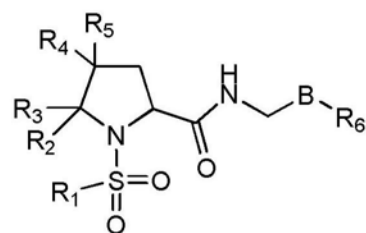
[0904] EEE7. EEE1-3中任一项的化合物,其中B<sup>1</sup>是:

[0905]



[0906] EEE8. EEE1的化合物,其中所述化合物具有式III:

[0907]



## III

[0908] 其中:

[0909] B是B<sup>2</sup>或B<sup>3</sup>;[0910] B<sup>2</sup>是苯基,其中每个苯基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;[0911] B<sup>3</sup>是6元杂芳基,其中每个6元杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,5或6元杂芳基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,和4,5,6,或7元杂环基;并且其中所述5或6元杂芳基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,或4,5,6,或7元杂环基基团中的任一个是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;[0912] R<sup>1</sup>是苯基或杂芳基,其中每个苯基或杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;[0913] R<sup>2</sup>是(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,或(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基;其中(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基任选地被0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基取代;[0914] R<sup>3</sup>是H或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;或[0915] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们所连接的原子一起形成(C<sub>3</sub>)环烷基;[0916] R<sup>4</sup>是H,F,或CN;

[0917]  $R^5$ 是H或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;或

[0918]  $R^2$ 和 $R^3$ 中的一个和 $R^4$ 和 $R^5$ 中的一个与它们所连接的原子一起形成(C<sub>3</sub>)环烷基;

[0919]  $R^6$ 是苯基, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基, 5或6元杂芳基, 或4, 5, 6或7元杂环, 其中 $R^6$ 的任意苯基, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基, 5或6元杂芳基, 或4, 5, 6或7元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代: 卤素, CN, SF<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基, 0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基, 或0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;或

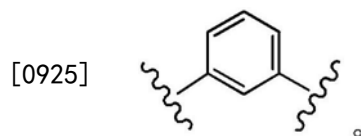
[0920]  $R^6$ 是O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>;

[0921]  $R^7$ 是(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基, 4, 5, 6, 或7元杂环, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基, 或6元杂芳基, 其中任意(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基, 4, 5, 6, 或7元杂环, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基, 或6元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代: 卤素, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基, 0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基, 和0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;

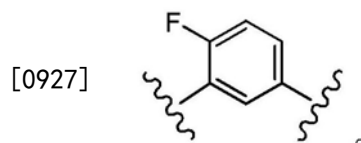
[0922] 或其盐。

[0923] EEE9.EEE8的化合物, 其中B<sup>2</sup>是未取代的或取代的苯基。

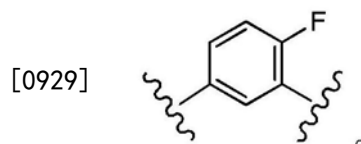
[0924] EEE10.EEE9的化合物, 其中B<sup>2</sup>是:



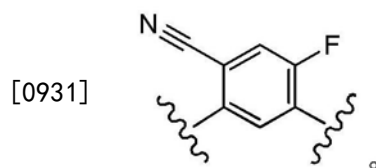
[0926] EEE11.EEE9的化合物, 其中B<sup>2</sup>是:



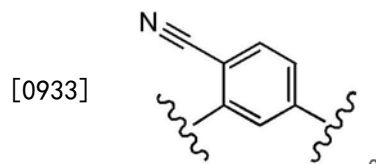
[0928] EEE12.EEE9的化合物, 其中B<sup>2</sup>是:



[0930] EEE13.EEE9的化合物, 其中B<sup>2</sup>是:

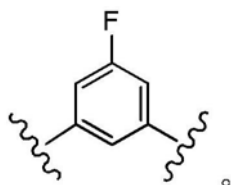


[0932] EEE14.EEE9的化合物, 其中B<sup>2</sup>是:

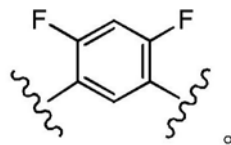


[0934] EEE15.EEE9的化合物, 其中B<sup>2</sup>是:

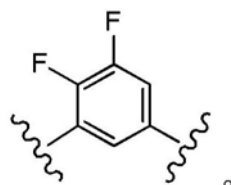
[0935]

[0936] EEE16.EEE9的化合物,其中B<sup>2</sup>是:

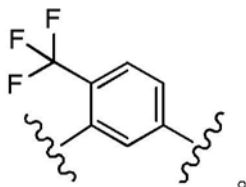
[0937]

[0938] EEE17.EEE9的化合物,其中B<sup>2</sup>是:

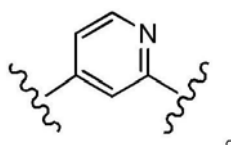
[0939]

[0940] EEE18.EEE9的化合物,其中B<sup>2</sup>是:

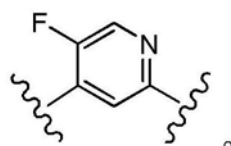
[0941]

[0942] EEE19.EEE8的化合物,其中B<sup>3</sup>是未取代的或取代的6元杂芳基。[0943] EEE20.EEE19的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

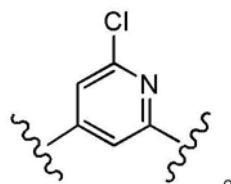
[0944]

[0945] EEE21.EEE19的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

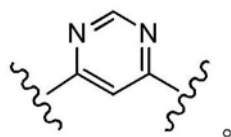
[0946]

[0947] EEE22.EEE19的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

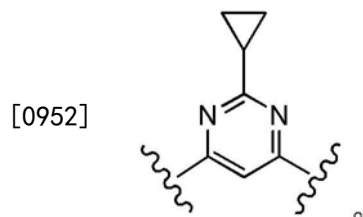
[0948]

[0949] EEE23.EEE19的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

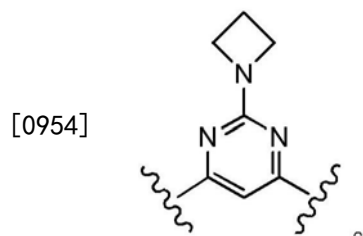
[0950]



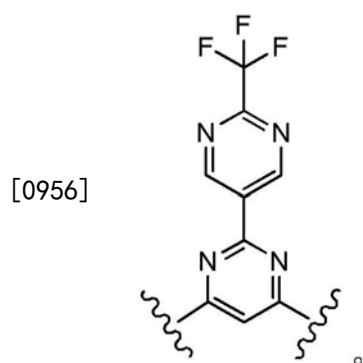
[0951] EEE24.EEE19的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



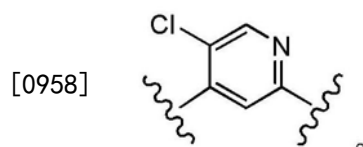
[0953] EEE25.EEE19的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



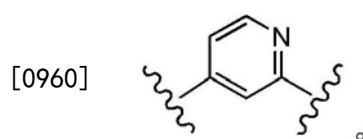
[0955] EEE26.EEE19的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



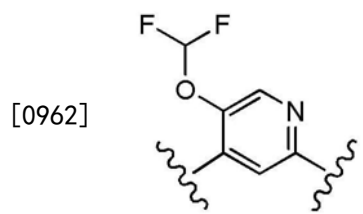
[0957] EEE27.EEE19的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



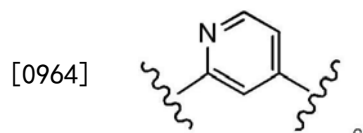
[0959] EEE28.EEE19的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



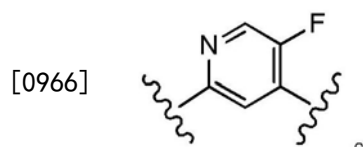
[0961] EEE29.EEE19的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



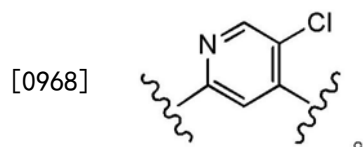
[0963] EEE30.EEE19的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



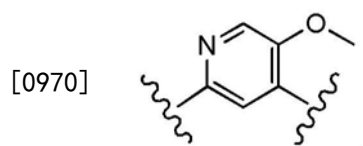
[0965] EEE31.EEE19的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



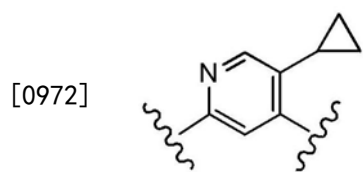
[0967] EEE32.EEE19的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



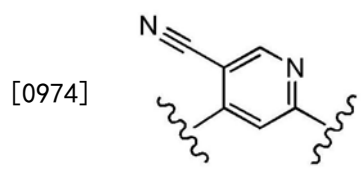
[0969] EEE33.EEE19的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



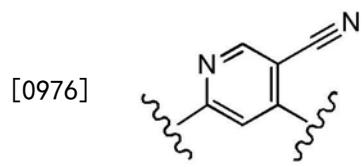
[0971] EEE34.EEE19的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



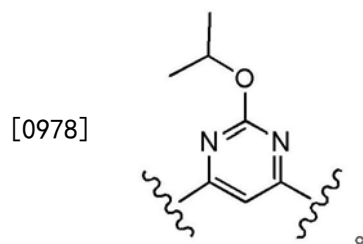
[0973] EEE35.EEE19的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



[0975] EEE36.EEE19的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

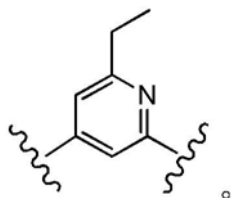


[0977] EEE37.EEE19的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

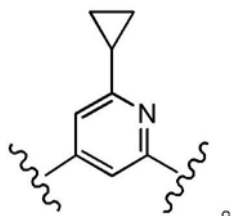


[0979] EEE38.EEE19的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

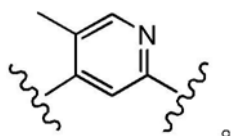
[0980]

[0981] EEE39.EEE19的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

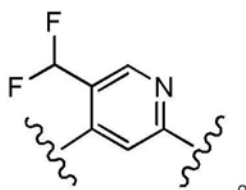
[0982]

[0983] EEE40.EEE19的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

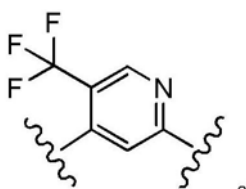
[0984]

[0985] EEE41.EEE19的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

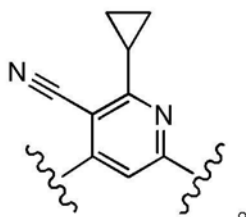
[0986]

[0987] EEE42.EEE19的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

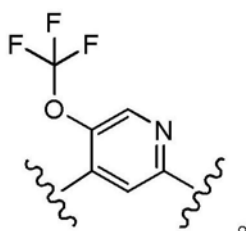
[0988]

[0989] EEE43.EEE19的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

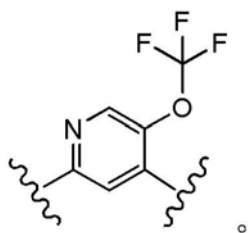
[0990]

[0991] EEE44.EEE19的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

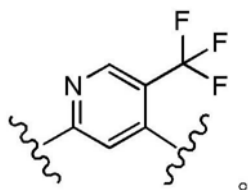
[0992]

[0993] EEE45.EEE19的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

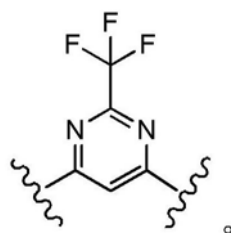
[0994]

[0995] EEE46.EEE19的化合物,其中 $\text{B}^3$ 是:

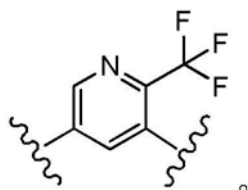
[0996]

[0997] EEE47.EEE19的化合物,其中 $\text{B}^3$ 是:

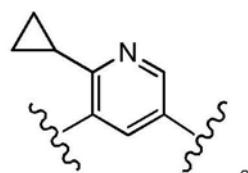
[0998]

[0999] EEE48.EEE19的化合物,其中 $\text{B}^3$ 是:

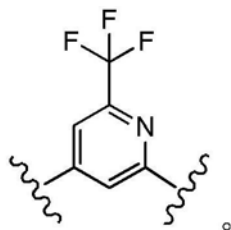
[1000]

[1001] EEE49.EEE19的化合物,其中 $\text{B}^3$ 是:

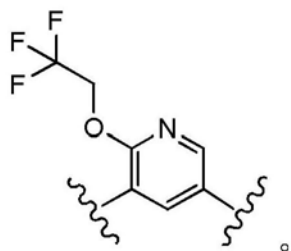
[1002]

[1003] EEE50.EEE19的化合物,其中 $\text{B}^3$ 是:

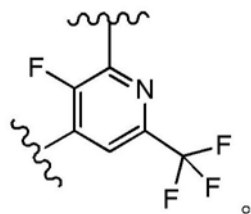
[1004]

[1005] EEE51.EEE19的化合物,其中 $\text{B}^3$ 是:

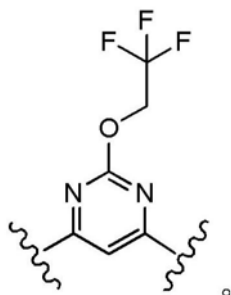
[1006]

[1007] EEE52.EEE19的化合物,其中 $\text{B}^3$ 是:

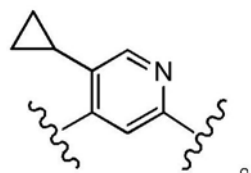
[1008]

[1009] EEE53.EEE19的化合物,其中 $\text{B}^3$ 是:

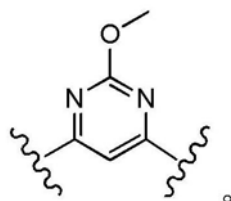
[1010]

[1011] EEE54.EEE19的化合物,其中 $\text{B}^3$ 是:

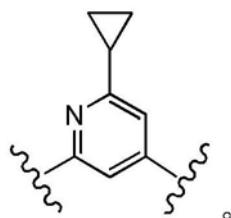
[1012]

[1013] EEE55.EEE19的化合物,其中 $\text{B}^3$ 是:

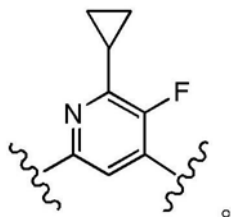
[1014]

[1015] EEE56.EEE19的化合物,其中 $\text{B}^3$ 是:

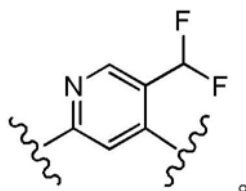
[1016]

[1017] EEE57.EEE19的化合物,其中 $\text{B}^3$ 是:

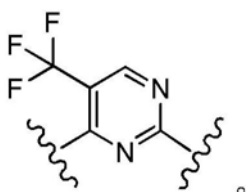
[1018]

[1019] EEE58.EEE19的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

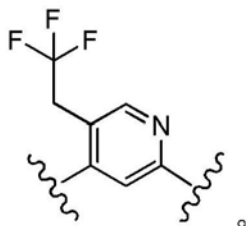
[1020]

[1021] EEE59.EEE19的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

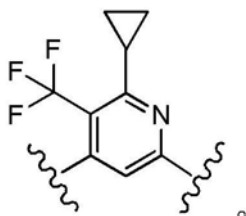
[1022]

[1023] EEE60.EEE19的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

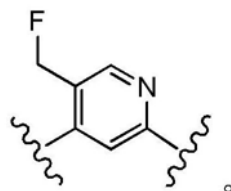
[1024]

[1025] EEE61.EEE19的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

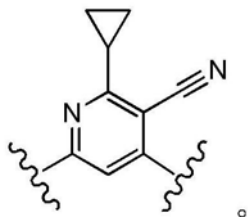
[1026]

[1027] EEE62.EEE19的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

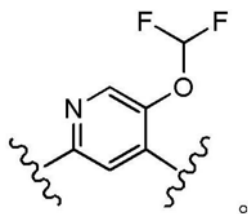
[1028]

[1029] EEE63.EEE19的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

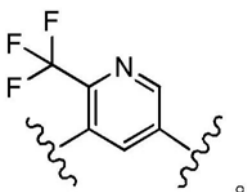
[1030]

[1031] EEE64.EEE19的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

[1032]

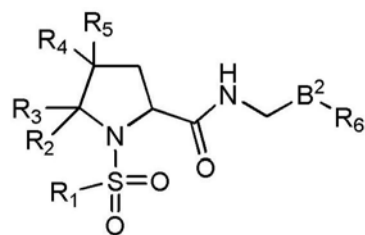
[1033] EEE65.EEE19的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

[1034]



[1035] EEE66.EEE1的化合物,其中所述化合物具有式IV:

[1036]



## IV

[1037] 其中:

[1038] B<sup>2</sup>是苯基,其中每个苯基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;[1039] R<sup>1</sup>是苯基或杂芳基,其中每个苯基或杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;[1040] R<sup>2</sup>是(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,或(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基;其中(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基任选地被0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基取代;[1041] R<sup>3</sup>是H或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;或[1042] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们所连接的原子一起形成(C<sub>3</sub>)环烷基;[1043] R<sup>4</sup>是H,F,或CN;[1044] R<sup>5</sup>是H或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;或[1045] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>中的一个和R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>中的一个与它们所连接的原子一起形成(C<sub>3</sub>)环烷基;[1046] R<sup>6</sup>是苯基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,5或6元杂芳基,或4,5,6或7元杂环,其中R<sup>6</sup>的任意苯基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,5或6元杂芳基,或4,5,6或7元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,SF<sub>5</sub>,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,或0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤

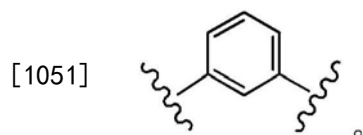
代烷基;或

[1047]  $R^6$ 是 $O-CH_2-R^7$ ;

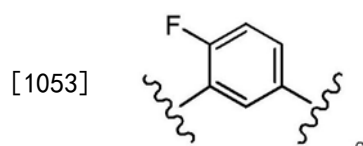
[1048]  $R^7$ 是 $(C_1-C_6)$ 烷基,4,5,6,或7元杂环, $(C_3-C_7)$ 环烷基,或6元杂芳基,其中任意 $(C_1-C_6)$ 烷基,4,5,6,或7元杂环, $(C_3-C_7)$ 环烷基,或6元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN, $(C_1-C_6)$ 烷基, $(C_1-C_6)$ 卤代烷基,0 $(C_1-C_6)$ 烷基, $(C_3-C_7)$ 环烷基,和0 $(C_1-C_6)$ 卤代烷基;

[1049] 或其盐。

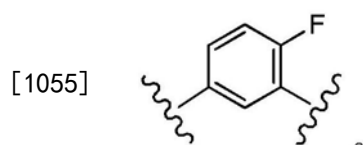
[1050] EEE67.EEE66的化合物,其中 $B^2$ 是:



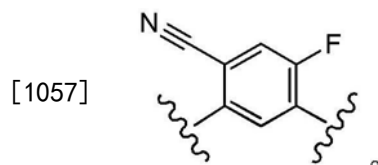
[1052] EEE68.EEE66的化合物,其中 $B^2$ 是:



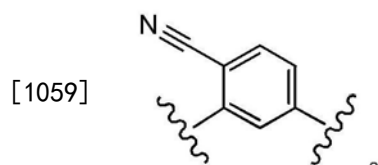
[1054] EEE69.EEE66的化合物,其中 $B^2$ 是:



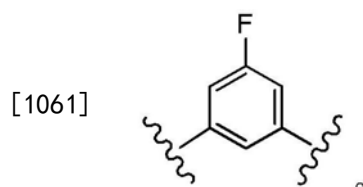
[1056] EEE70.EEE66的化合物,其中 $B^2$ 是:



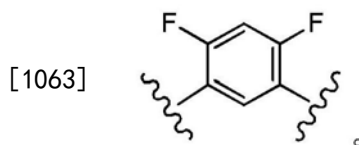
[1058] EEE71.EEE66的化合物,其中 $B^2$ 是:



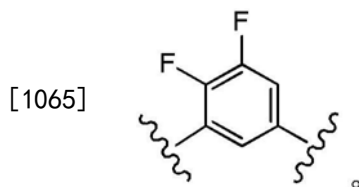
[1060] EEE72.EEE66的化合物,其中 $B^2$ 是:



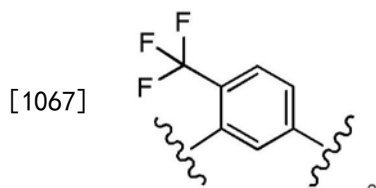
[1062] EEE73.EEE66的化合物,其中 $B^2$ 是:



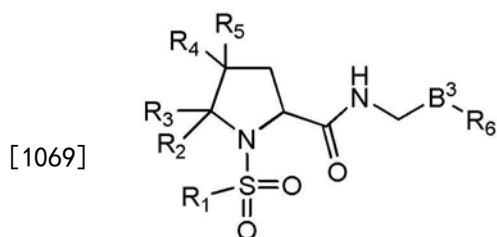
[1064] EEE74.EEE66的化合物,其中B<sup>2</sup>是:



[1066] EEE75.EEE66的化合物,其中B<sup>2</sup>是:



[1068] EEE76.EEE1的化合物,其中所述化合物具有式V:



V

[1070] 其中:

[1071] B<sup>3</sup>是6元杂芳基,其中每个6元杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,5或6元杂芳基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,和4,5,6,或7元杂环基;并且其中所述5或6元杂芳基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,或4,5,6,或7元杂环基基团中的任一个是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;

[1072] R<sup>1</sup>是苯基或杂芳基,其中每个苯基或杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;

[1073] R<sup>2</sup>是(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,或(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基;其中(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基任选地被0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基取代;

[1074] R<sup>3</sup>是H或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;或

[1075] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们所连接的原子一起形成(C<sub>3</sub>)环烷基;

[1076] R<sup>4</sup>是H,F,或CN;

[1077] R<sup>5</sup>是H或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;或

[1078] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>中的一个和R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>中的一个与它们所连接的原子一起形成(C<sub>3</sub>)环烷基;

[1079] R<sup>6</sup>是苯基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,5或6元杂芳基,或4,5,6或7元杂环,其中R<sup>6</sup>的任意苯基,

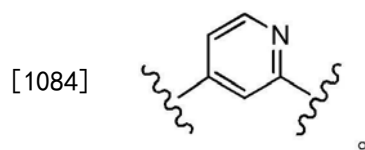
(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 5或6元杂芳基, 或4, 5, 6或7元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代: 卤素, CN, SF<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基, O (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 或O (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基; 或

[1080] R<sup>6</sup>是O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>;

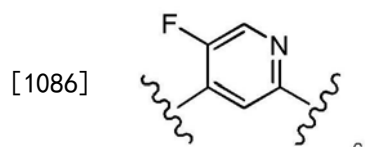
[1081] R<sup>7</sup>是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 4, 5, 6, 或7元杂环, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 或6元杂芳基, 其中任意 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 4, 5, 6, 或7元杂环, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 或6 元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代: 卤素, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基, O (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 和O (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基;

[1082] 或其盐。

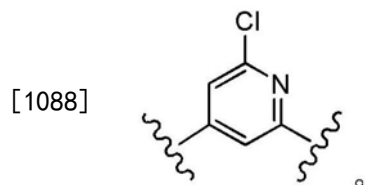
[1083] EEE77.EEE76的化合物, 其中B<sup>3</sup>是:



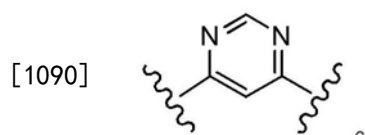
[1085] EEE78.EEE76的化合物, 其中B<sup>3</sup>是:



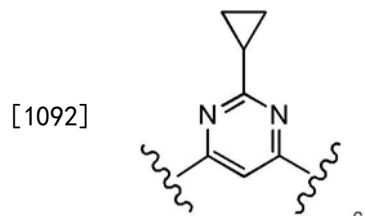
[1087] EEE79.EEE76的化合物, 其中B<sup>3</sup>是:



[1089] EEE80.EEE76的化合物, 其中B<sup>3</sup>是:

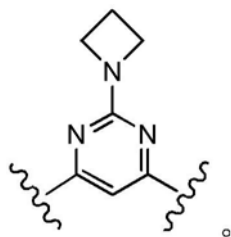


[1091] EEE81.EEE76的化合物, 其中B<sup>3</sup>是:

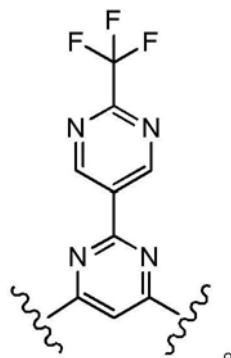


[1093] EEE82.EEE76的化合物, 其中B<sup>3</sup>是:

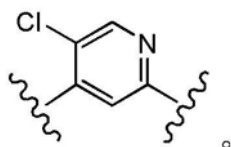
[1094]

[1095] EEE83.EEE76的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

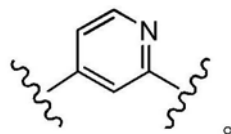
[1096]

[1097] EEE84.EEE76的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

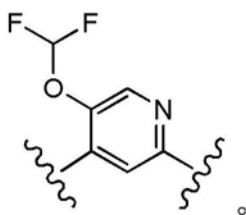
[1098]

[1099] EEE85.EEE76的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

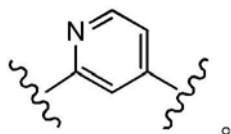
[1100]

[1101] EEE86.EEE76的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

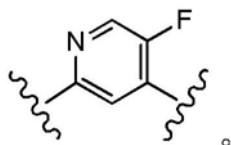
[1102]

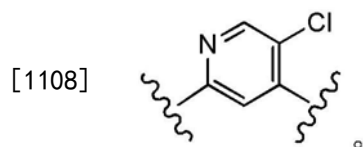
[1103] EEE87.EEE76的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

[1104]

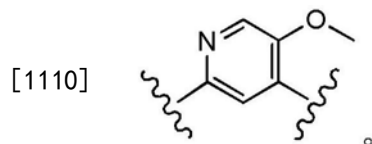
[1105] EEE88.EEE76的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

[1106]

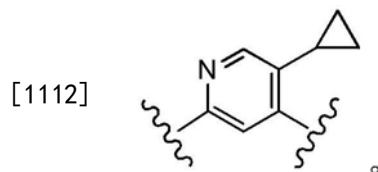
[1107] EEE89.EEE76的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



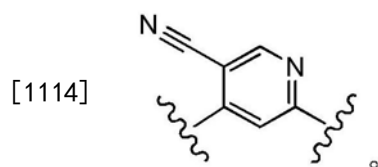
[1109] EEE90.EEE76的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



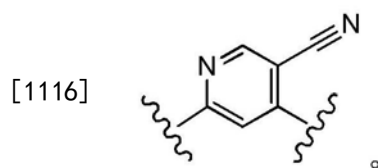
[1111] EEE91.EEE76的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



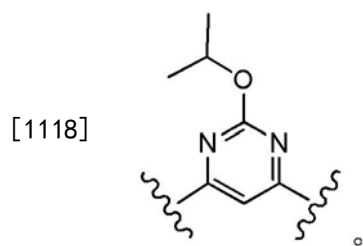
[1113] EEE92.EEE76的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



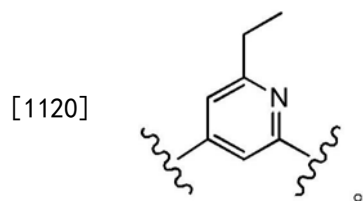
[1115] EEE93.EEE76的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



[1117] EEE94.EEE76的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

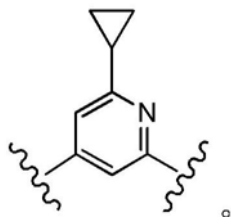


[1119] EEE95.EEE76的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

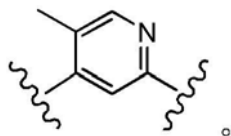


[1121] EEE96.EEE76的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

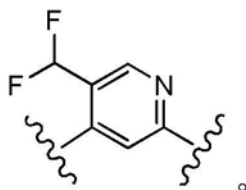
[1122]

[1123] EEE97.EEE76的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

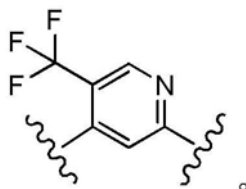
[1124]

[1125] EEE98.EEE76的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

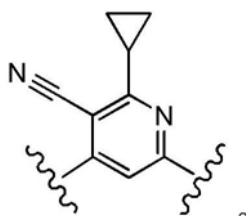
[1126]

[1127] EEE99.EEE76的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

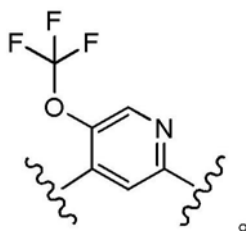
[1128]

[1129] EEE100.EEE76的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

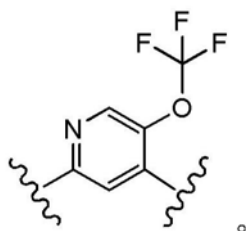
[1130]

[1131] EEE101.EEE76的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

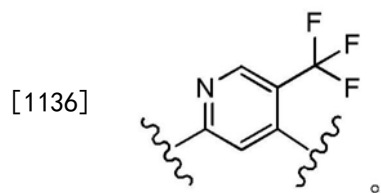
[1132]

[1133] EEE102.EEE76的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

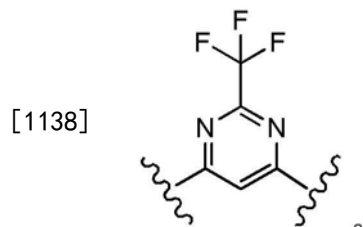
[1134]



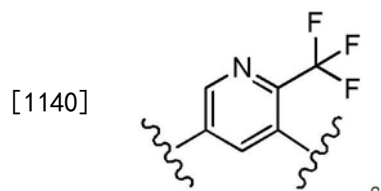
[1135] EEE103.EEE76的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



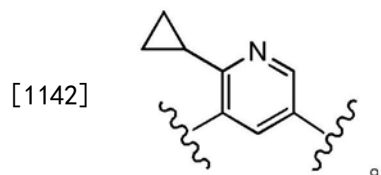
[1137] EEE104.EEE76的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



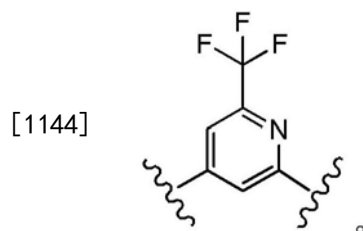
[1139] EEE105.EEE76的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



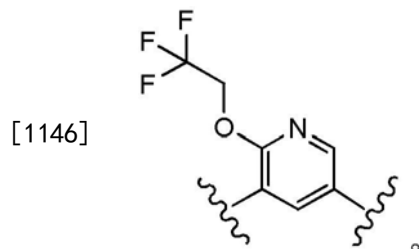
[1141] EEE106.EEE76的化合物,其中B<sup>3</sup>是:



[1143] EEE107.EEE76的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

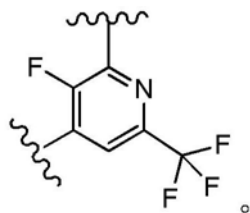


[1145] EEE108.EEE76的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

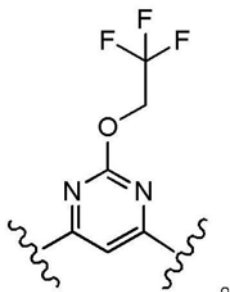


[1147] EEE109.EEE76的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

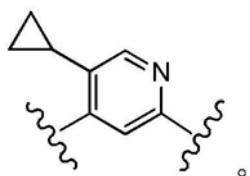
[1148]

[1149] EEE110.EEE76的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

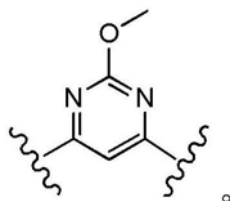
[1150]

[1151] EEE111.EEE76的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

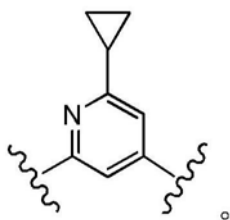
[1152]

[1153] EEE112.EEE76的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

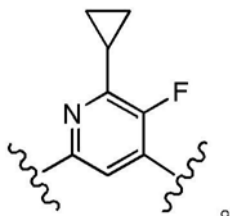
[1154]

[1155] EEE113.EEE76的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

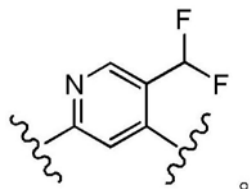
[1156]

[1157] EEE114.EEE76的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

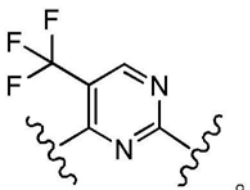
[1158]

[1159] EEE115.EEE76的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

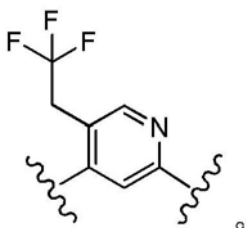
[1160]

[1161] EEE116.EEE76的化合物,其中 $\text{B}^3$ 是:

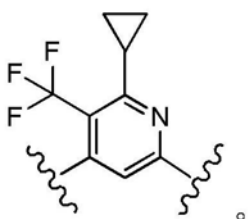
[1162]

[1163] EEE117.EEE76的化合物,其中 $\text{B}^3$ 是:

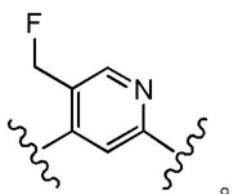
[1164]

[1165] EEE118.EEE76的化合物,其中 $\text{B}^3$ 是:

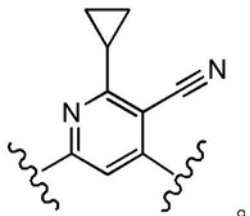
[1166]

[1167] EEE119.EEE76的化合物,其中 $\text{B}^3$ 是:

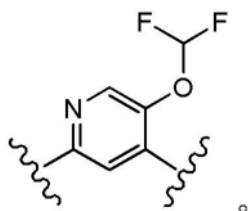
[1168]

[1169] EEE120.EEE76的化合物,其中 $\text{B}^3$ 是:

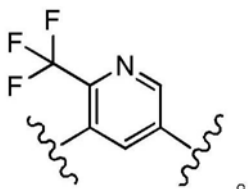
[1170]

[1171] EEE121.EEE76的化合物,其中 $\text{B}^3$ 是:

[1172]

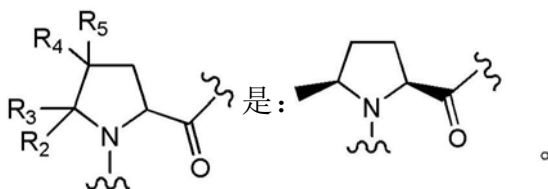
[1173] EEE12.EEE76的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

[1174]

[1175] EEE123.EEE1-122中任一项的化合物,其中R<sup>2</sup>是(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。[1176] EEE124.EEE123的化合物,其中R<sup>2</sup>是CH<sub>3</sub>。[1177] EEE125.EEE123的化合物,其中R<sup>2</sup>是CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。[1178] EEE126.EEE123的化合物,其中R<sup>2</sup>是C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>。[1179] EEE127.EEE1-122中任一项的化合物,其中R<sup>2</sup>是(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基[1180] EEE128.EEE127的化合物,其中R<sup>2</sup>是C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>。[1181] EEE129.EEE1-122中任一项的化合物,其中R<sup>2</sup>是-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>。[1182] EEE130.EEE1-122中任一项的化合物,其中R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们所连接的原子一起形成(C<sub>3</sub>)环烷基。[1183] EEE131.EEE130的化合物,其中R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们所连接的原子一起形成螺环丙基。[1184] EEE132.EEE1-129中任一项的化合物,其中R<sup>3</sup>是H。[1185] EEE133.EEE1-129中任一项的化合物,其中R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>中的一个和R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>中的一个与它们所连接的原子一起形成(C<sub>3</sub>)环烷基。[1186] EEE134.EEE1-133中任一项的化合物,其中R<sup>4</sup>是H。[1187] EEE135.EEE1-133中任一项的化合物,其中R<sup>4</sup>是F。[1188] EEE136.EEE1-133中任一项的化合物,其中R<sup>4</sup>是CN。[1189] EEE137.EEE1-132中任一项的化合物,其中R<sup>5</sup>是H。

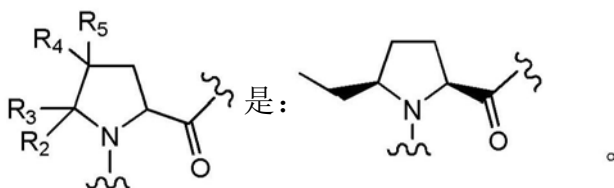
[1190] EEE138.EEE1-122中任一项的化合物,其中基团

[1191]

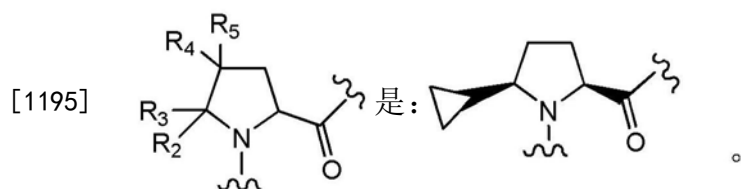


[1192] EEE139.EEE1-122中任一项的化合物,其中基团

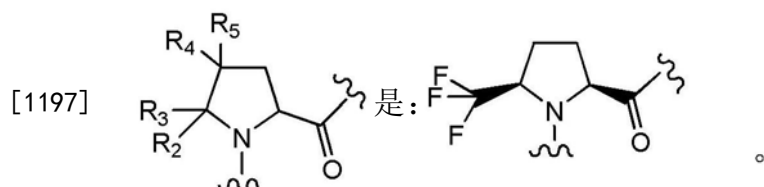
[1193]



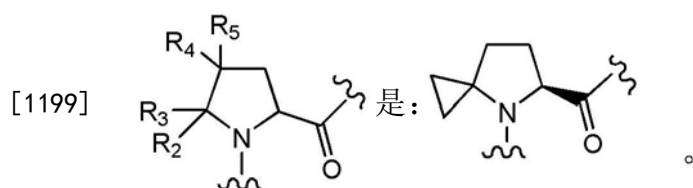
[1194] EEE140.EEE1-122中任一项的化合物,其中基团



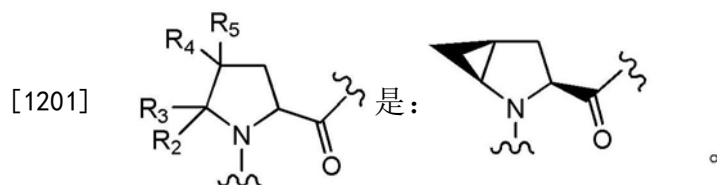
[1196] EEE141.EEE1-122中任一项的化合物,其中基团



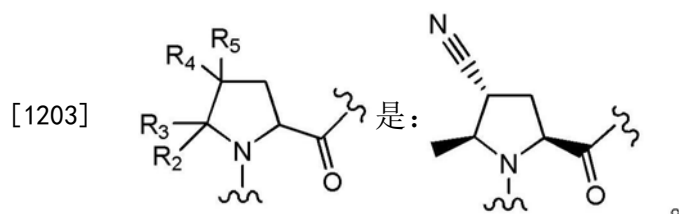
[1198] EEE142.EEE1-122中任一项的化合物,其中基团



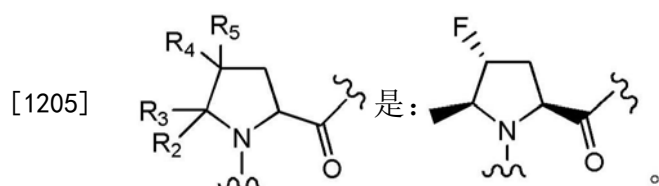
[1200] EEE143.EEE1-122中任一项的化合物,其中基团



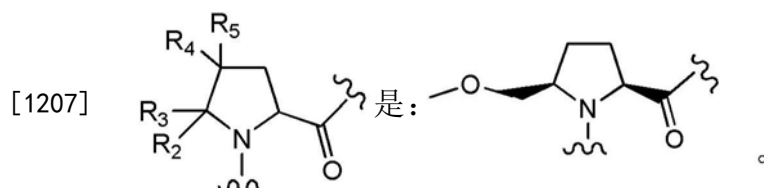
[1202] EEE144.EEE1-122中任一项的化合物,其中基团



[1204] EEE145.EEE1-122中任一项的化合物,其中基团

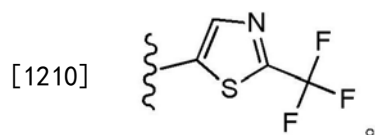


[1206] EEE146.EEE1-122中任一项的化合物,其中基团



[1208] EEE147.EEE1-146中任一项的化合物,其中R<sup>6</sup>是5元杂芳基。

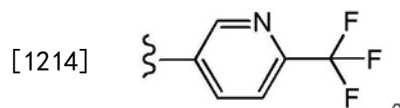
[1209] EEE148.EEE147的化合物,其中R<sup>6</sup>是:



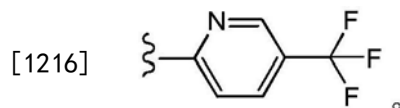
[1211] EEE149.EEE1-146中任一项的化合物,其中R<sup>6</sup>是6元杂芳基。

[1212] EEE150.EEE149的化合物,其中R<sup>6</sup>是吡啶基。

[1213] EEE151.EEE150的化合物,其中R<sup>6</sup>是:

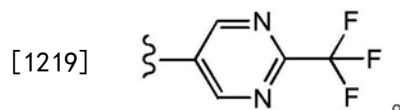


[1215] EEE152.EEE150的化合物,其中R<sup>6</sup>是:



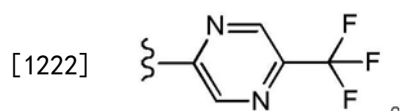
[1217] EEE153.EEE149的化合物,其中R<sup>6</sup>是嘧啶基。

[1218] EEE154.EEE153的化合物,其中R<sup>6</sup>是:



[1220] EEE155.EEE149的化合物,其中R<sup>6</sup>是吡嗪基。

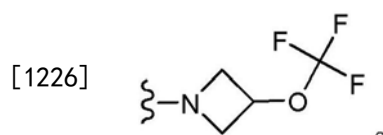
[1221] EEE156.EEE155的化合物,其中R<sup>6</sup>是:



[1223] EEE157.EEE1-146中任一项的化合物,其中R<sup>6</sup>是4,5,6或7元杂环。

[1224] EEE158.EEE157的化合物,其中R<sup>6</sup>是4元杂环。

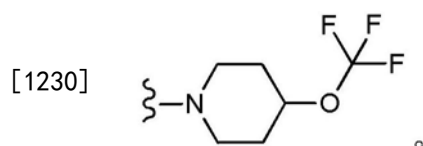
[1225] EEE159.EEE158的化合物,其中R<sup>6</sup>是:



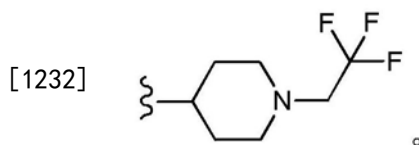
[1227] EEE160.EEE157的化合物,其中R<sup>6</sup>是5元杂环。

[1228] EEE161.EEE157的化合物,其中R<sup>6</sup>是6元杂环。

[1229] EEE162.EEE161的化合物,其中R<sup>6</sup>是:



[1231] EEE163.EEE161的化合物,其中R<sup>6</sup>是:

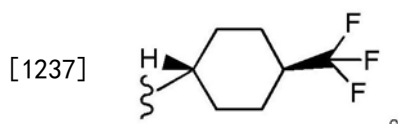


[1233] EEE164.EEE157的化合物,其中R<sup>6</sup>是7元杂环。

[1234] EEE165.EEE1-146中任一项的化合物,其中R<sup>6</sup>是(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基。

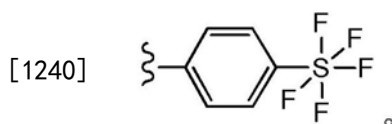
[1235] EEE166.EEE165的化合物,其中R<sup>6</sup>是(C<sub>6</sub>)环烷基。

[1236] EEE167.EEE166的化合物,其中R<sup>6</sup>是:

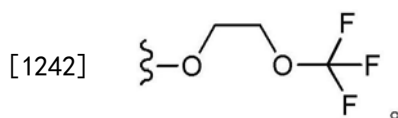


[1238] EEE168.EEE1-146中任一项的化合物,其中R<sup>6</sup>是苯基。

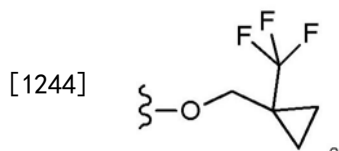
[1239] EEE169.EEE168的化合物,其中R<sup>6</sup>是:



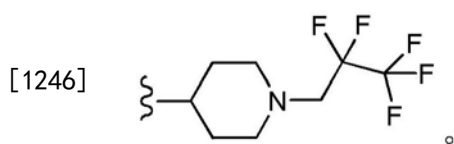
[1241] EEE170.EEE1-146中任一项的化合物,其中R<sup>6</sup>是:



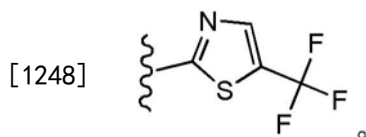
[1243] EEE171.EEE1-146中任一项的化合物,其中R<sup>6</sup>是:



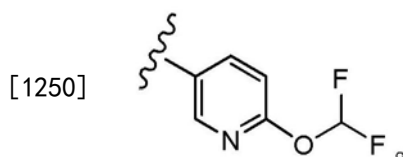
[1245] EEE172.EEE1-146中任一项的化合物,其中R<sup>6</sup>是:



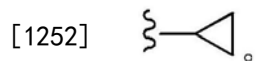
[1247] EEE173.EEE1-146中任一项的化合物,其中R<sup>6</sup>是:



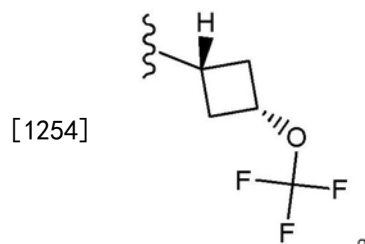
[1249] EEE174.EEE1-146中任一项的化合物,其中R<sup>6</sup>是:



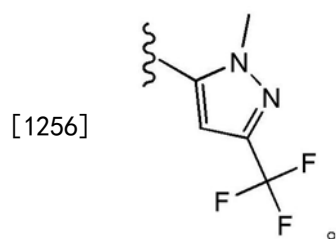
[1251] EEE175.EEE1-146中任一项的化合物,其中R<sup>6</sup>是:



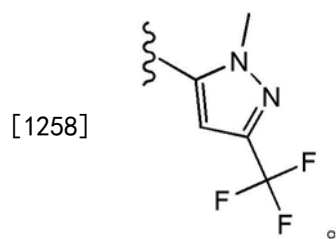
[1253] EEE176. EEE1-146中任一项的化合物, 其中R<sup>6</sup>是:



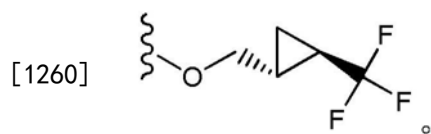
[1255] EEE177. EEE1-146中任一项的化合物, 其中R<sup>6</sup>是:



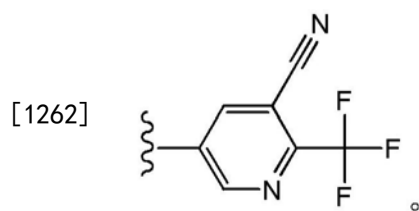
[1257] EEE178. EEE1-146中任一项的化合物, 其中R<sup>6</sup>是:



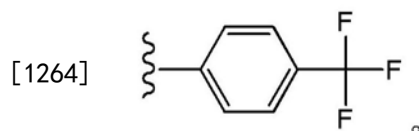
[1259] EEE179. EEE1-146中任一项的化合物, 其中R<sup>6</sup>是:



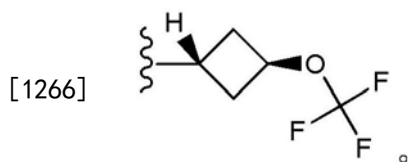
[1261] EEE180. EEE1-146中任一项的化合物, 其中R<sup>6</sup>是:



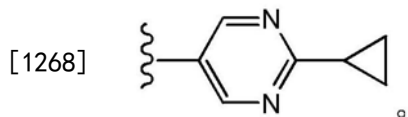
[1263] EEE181. EEE1-146中任一项的化合物, 其中R<sup>6</sup>是:



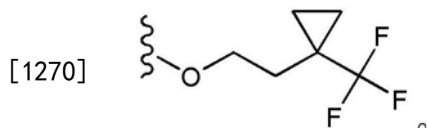
[1265] EEE182. EEE1-146中任一项的化合物, 其中R<sup>6</sup>是:



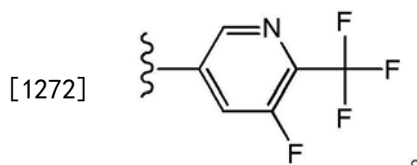
[1267] EEE183.EEE1-146中任一项的化合物,其中R<sup>6</sup>是:



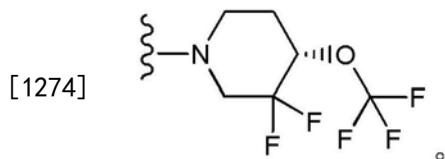
[1269] EEE184.EEE1-146中任一项的化合物,其中R<sup>6</sup>是:



[1271] EEE185.EEE1-146中任一项的化合物,其中R<sup>6</sup>是:



[1273] EEE186.EEE1-146中任一项的化合物,其中R<sup>6</sup>是:

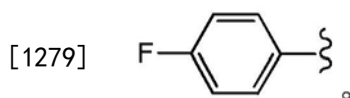


[1275] EEE187.EEE1-146中任一项的化合物,其中R<sup>7</sup>是(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。

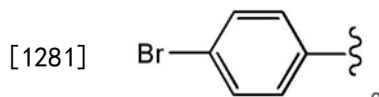
[1276] EEE188.EEE1-146中任一项的化合物,其中R<sup>7</sup>是(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基。

[1277] EEE189.EEE188的化合物,其中R<sup>7</sup>是(C<sub>3</sub>)环烷基。

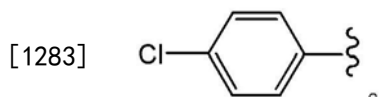
[1278] EEE190.EEE1-189中任一项的化合物,其中R<sup>1</sup>是:



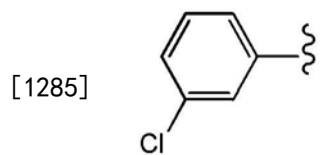
[1280] EEE191.EEE1-189中任一项的化合物,其中R<sup>1</sup>是:



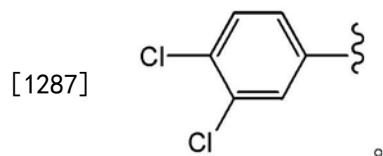
[1282] EEE192.EEE1-189中任一项的化合物,其中R<sup>1</sup>是:



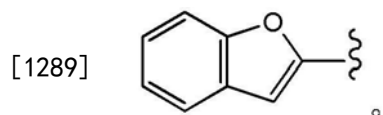
[1284] EEE193.EEE1-189中任一项的化合物,其中R<sup>1</sup>是:



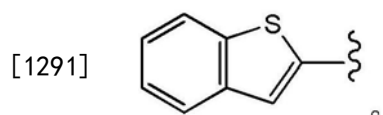
[1286] EEE194. EEE1-189中任一项的化合物, 其中R<sup>1</sup>是:



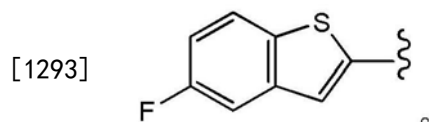
[1288] EEE195. EEE1-189中任一项的化合物, 其中R<sup>1</sup>是:



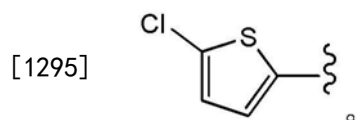
[1290] EEE196. EEE1-189中任一项的化合物, 其中R<sup>1</sup>是:



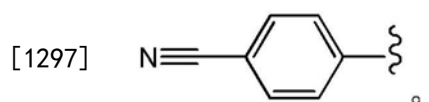
[1292] EEE197. EEE1-189中任一项的化合物, 其中R<sup>1</sup>是:



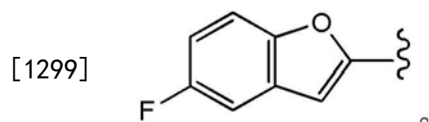
[1294] EEE198. EEE1-189中任一项的化合物, 其中R<sup>1</sup>是:



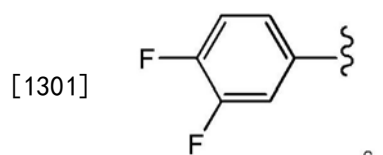
[1296] EEE199. EEE1-189中任一项的化合物, 其中R<sup>1</sup>是:



[1298] EEE200. EEE1-189中任一项的化合物, 其中R<sup>1</sup>是:

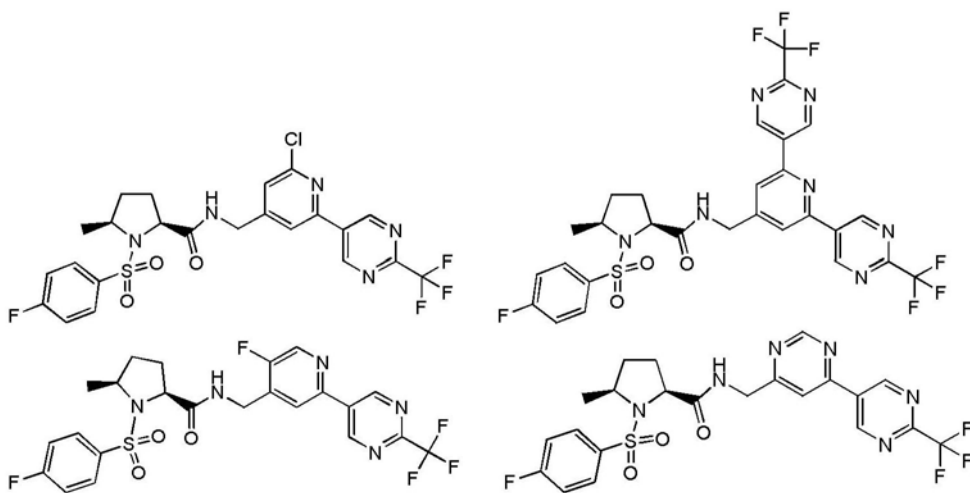


[1300] EEE201. EEE1-189中任一项的化合物, 其中R<sup>1</sup>是:

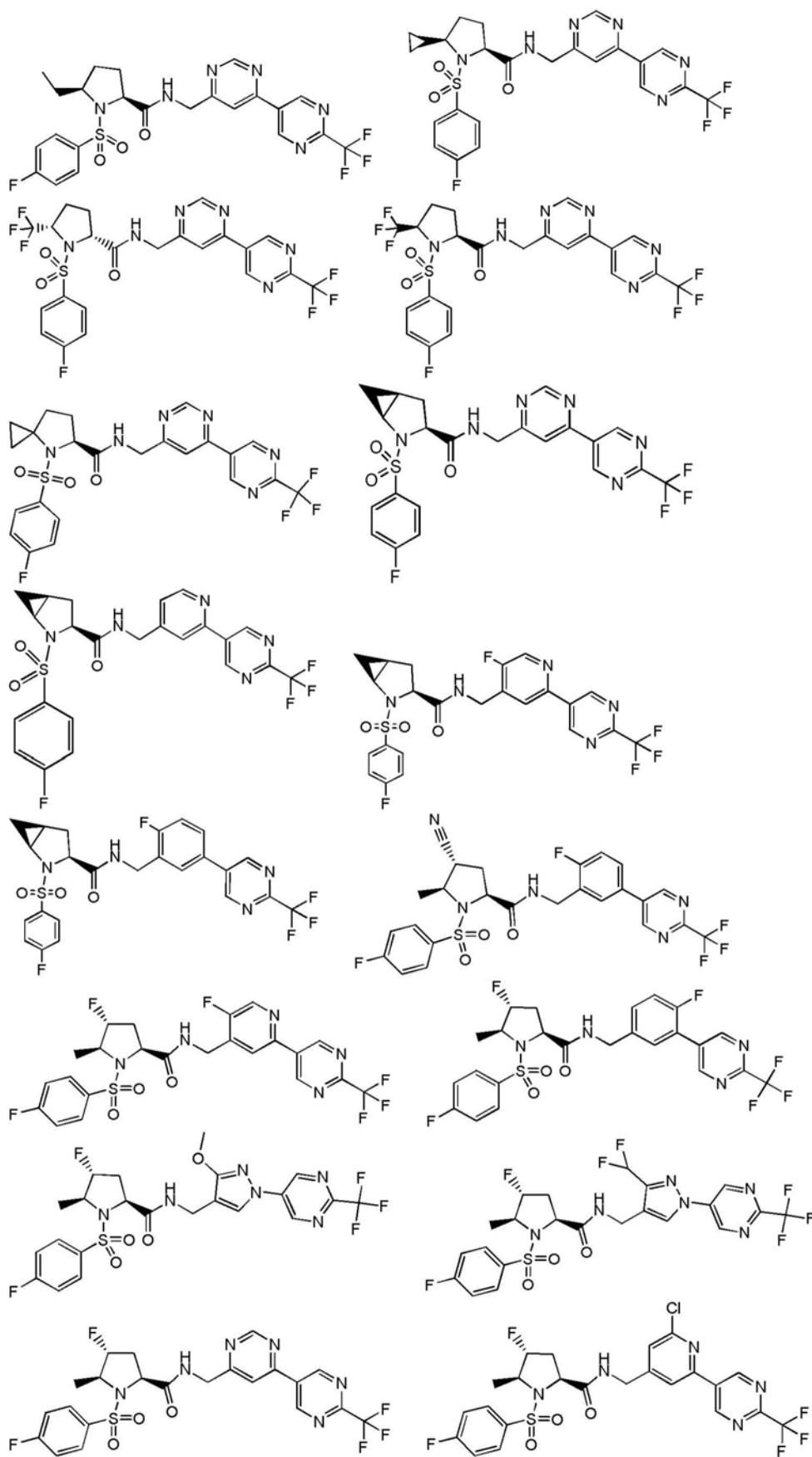


[1302] EEE202. EEE1的化合物, 其是:

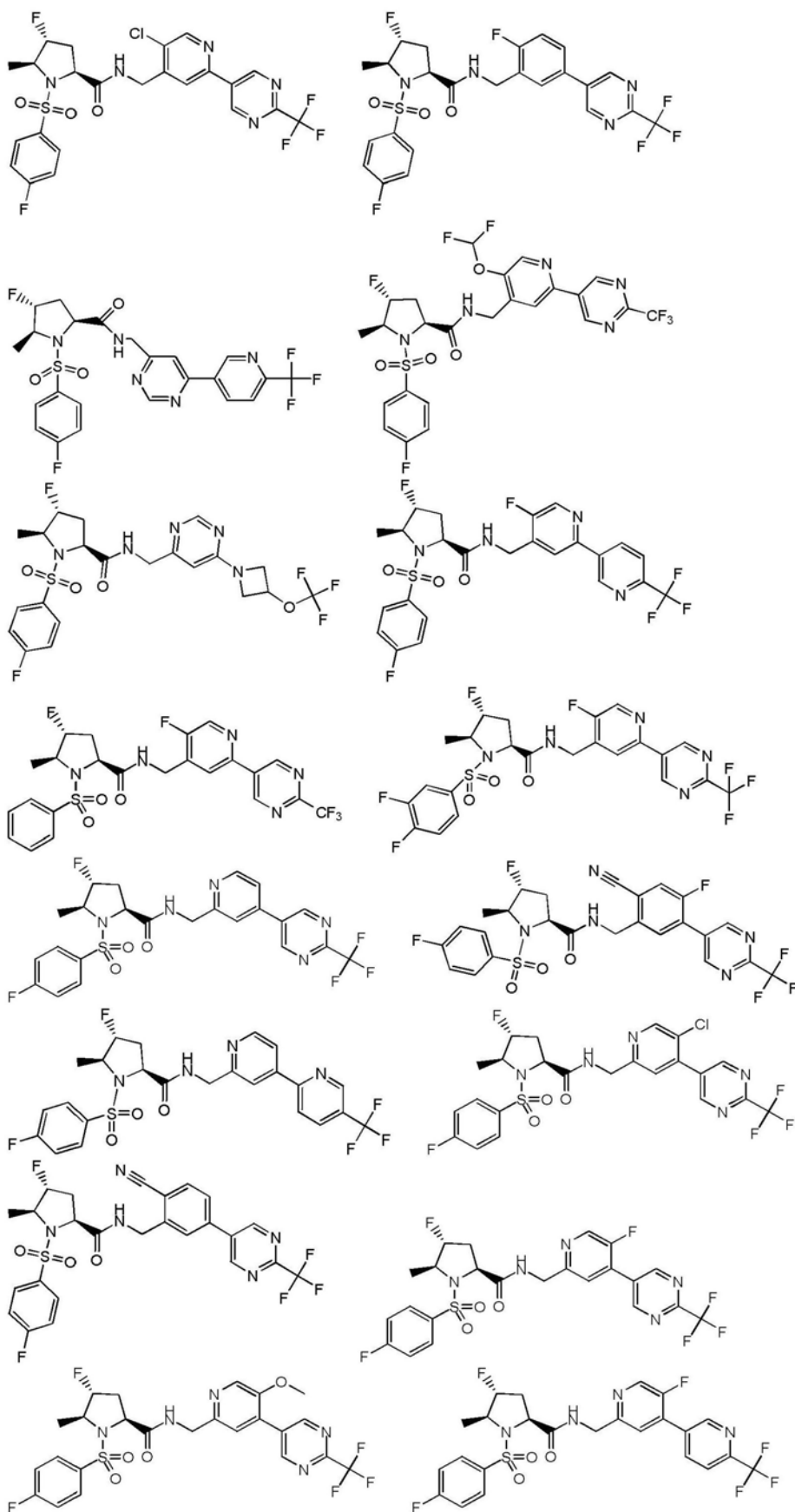
[1303]

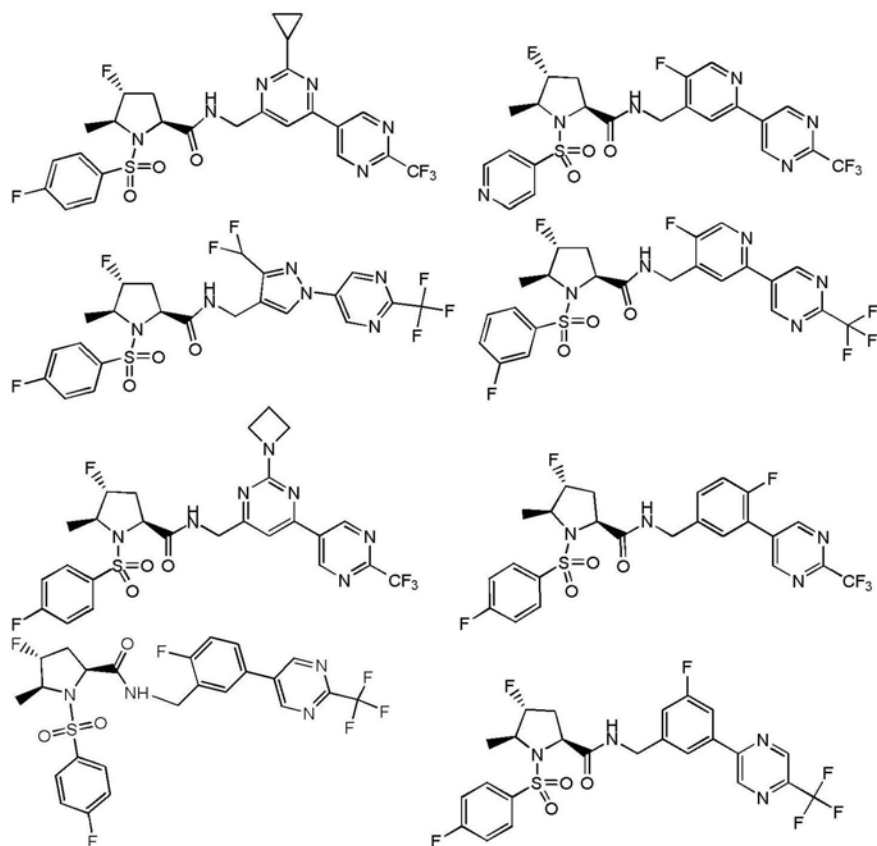


[1304]

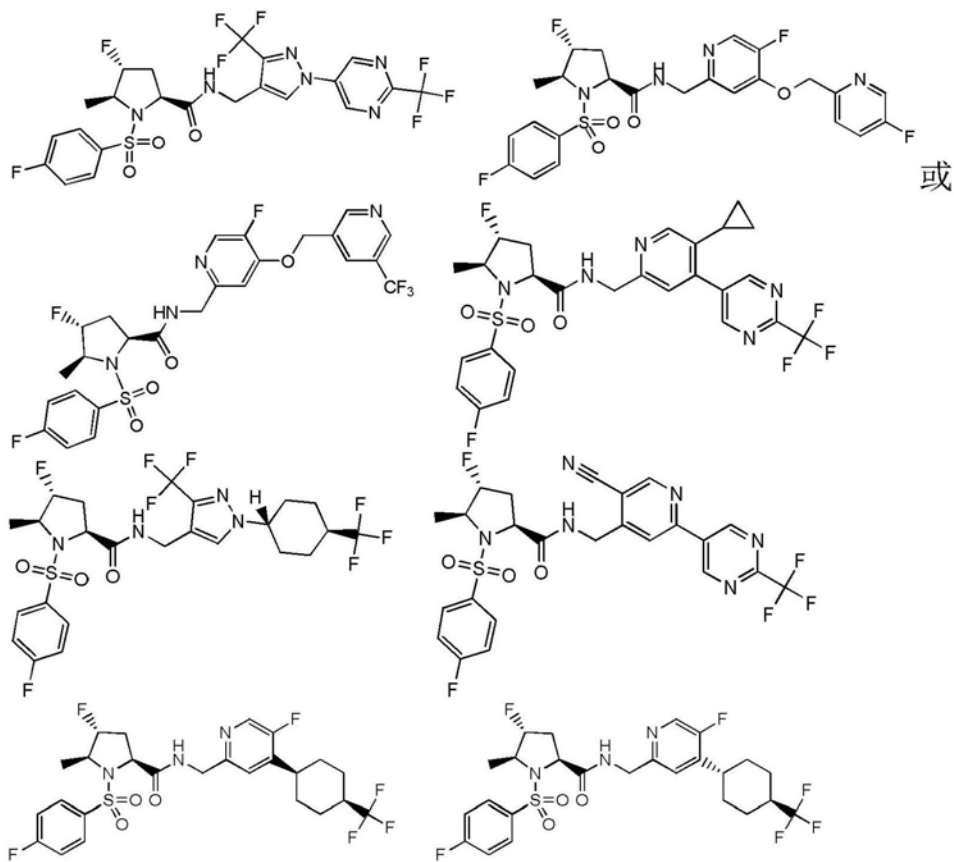


[1305]

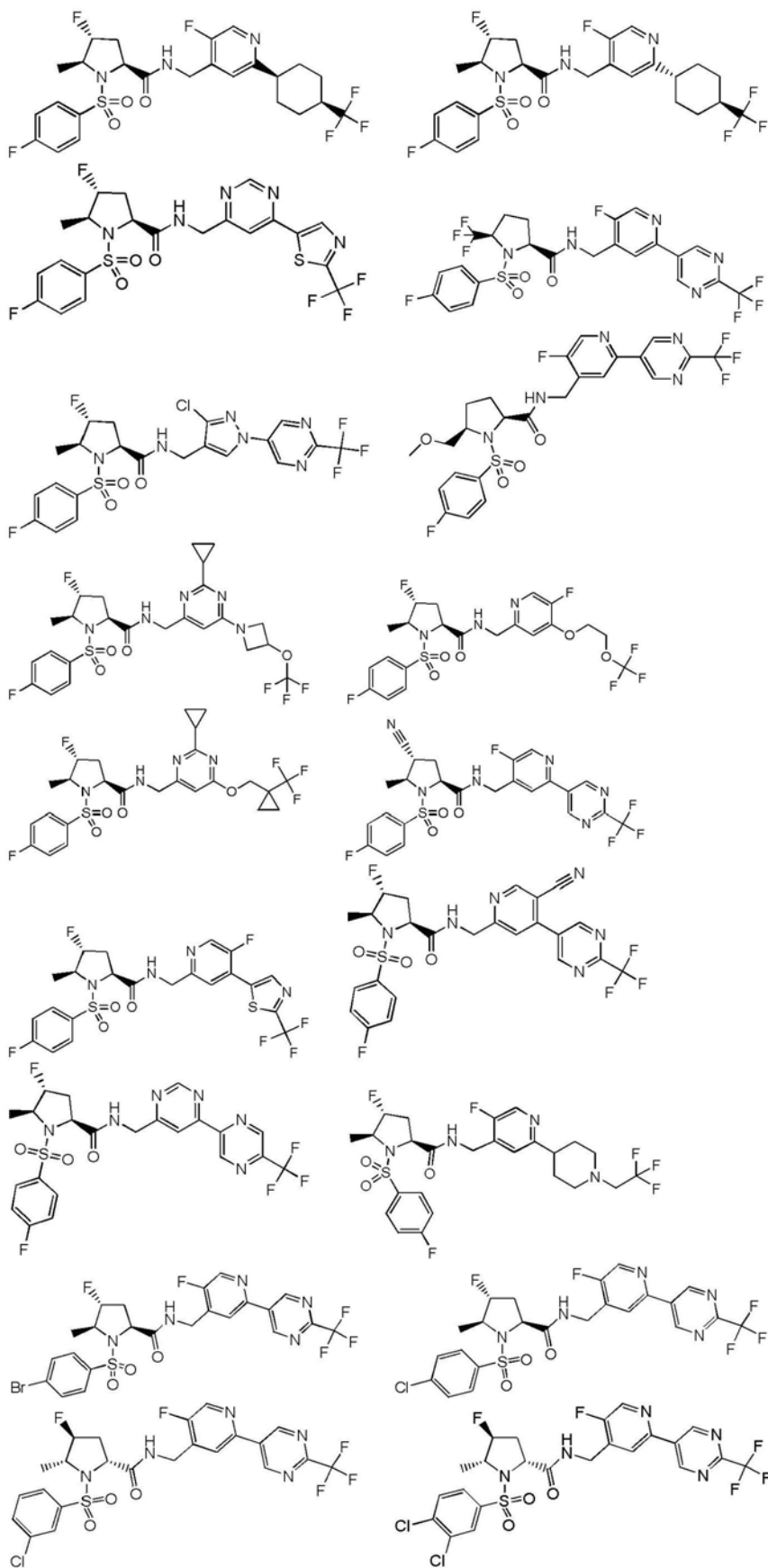




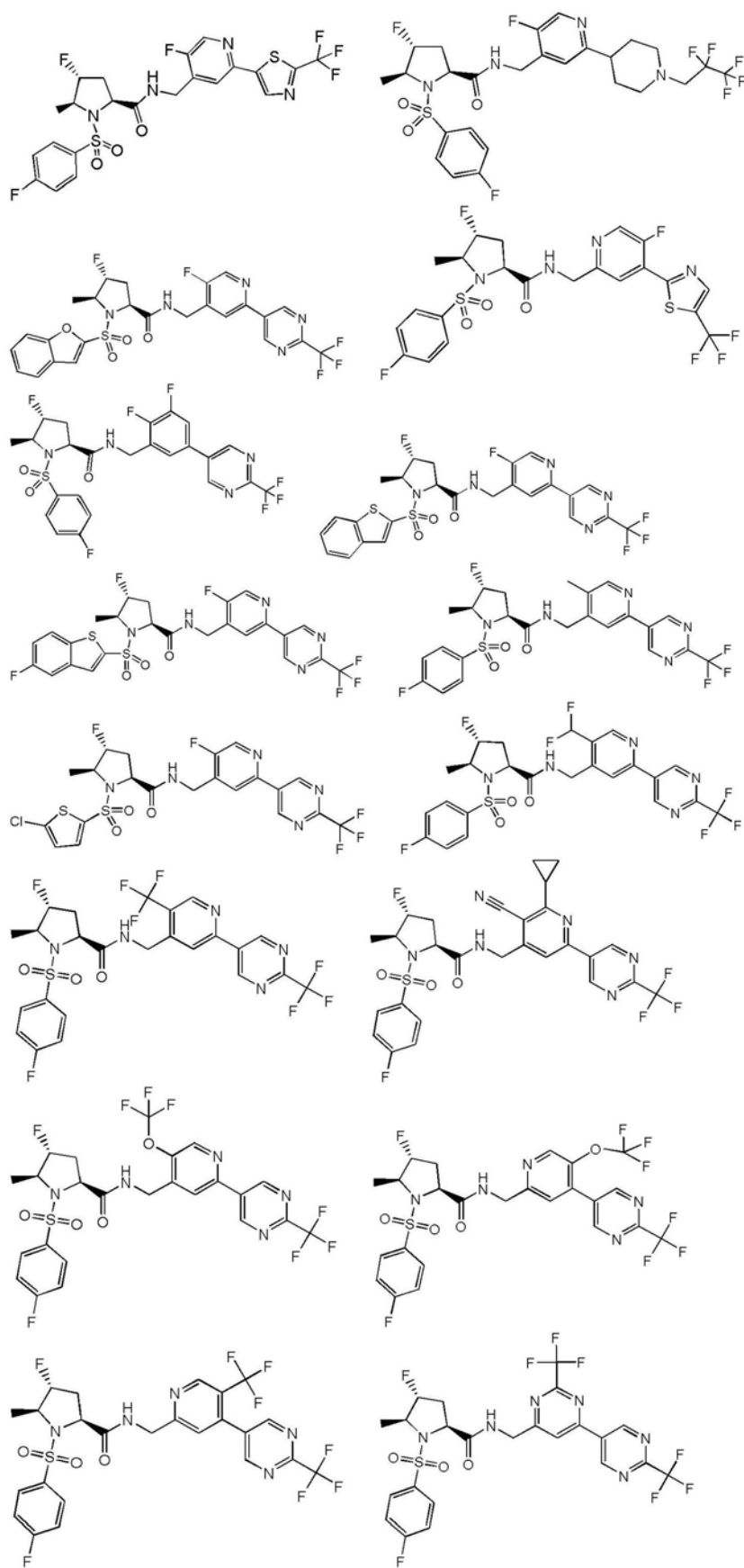
[1306]



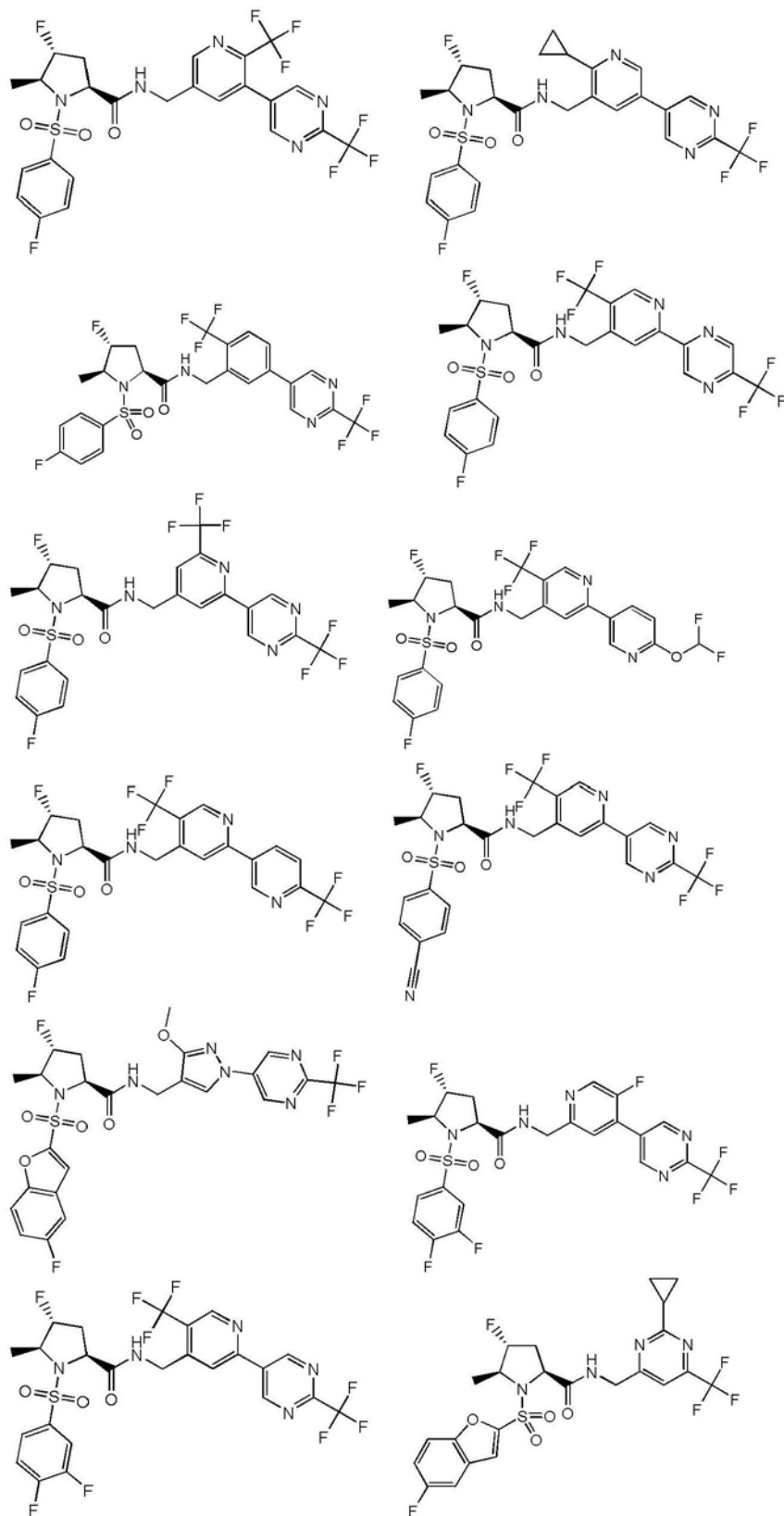
[1307]



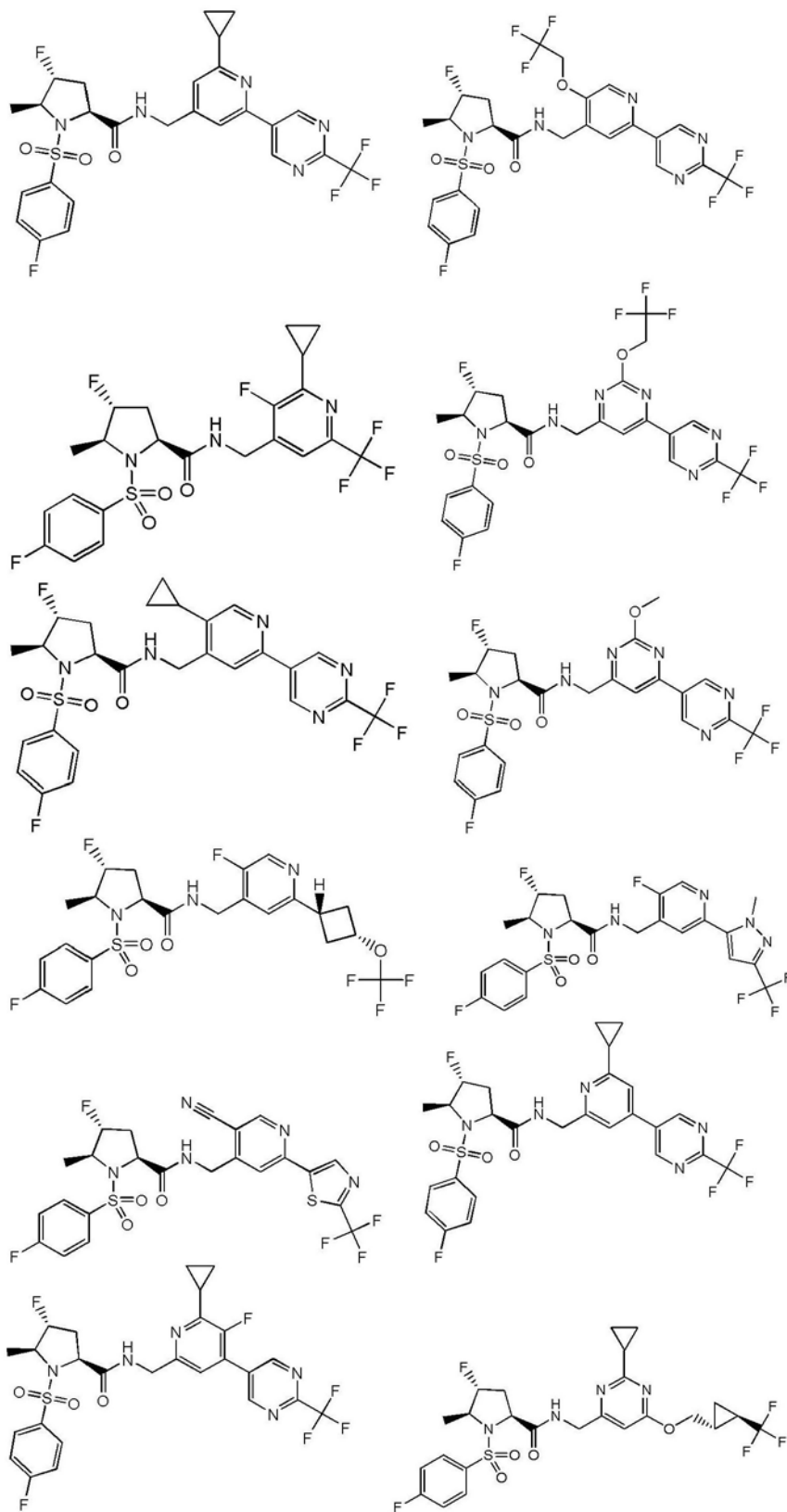
[1308]



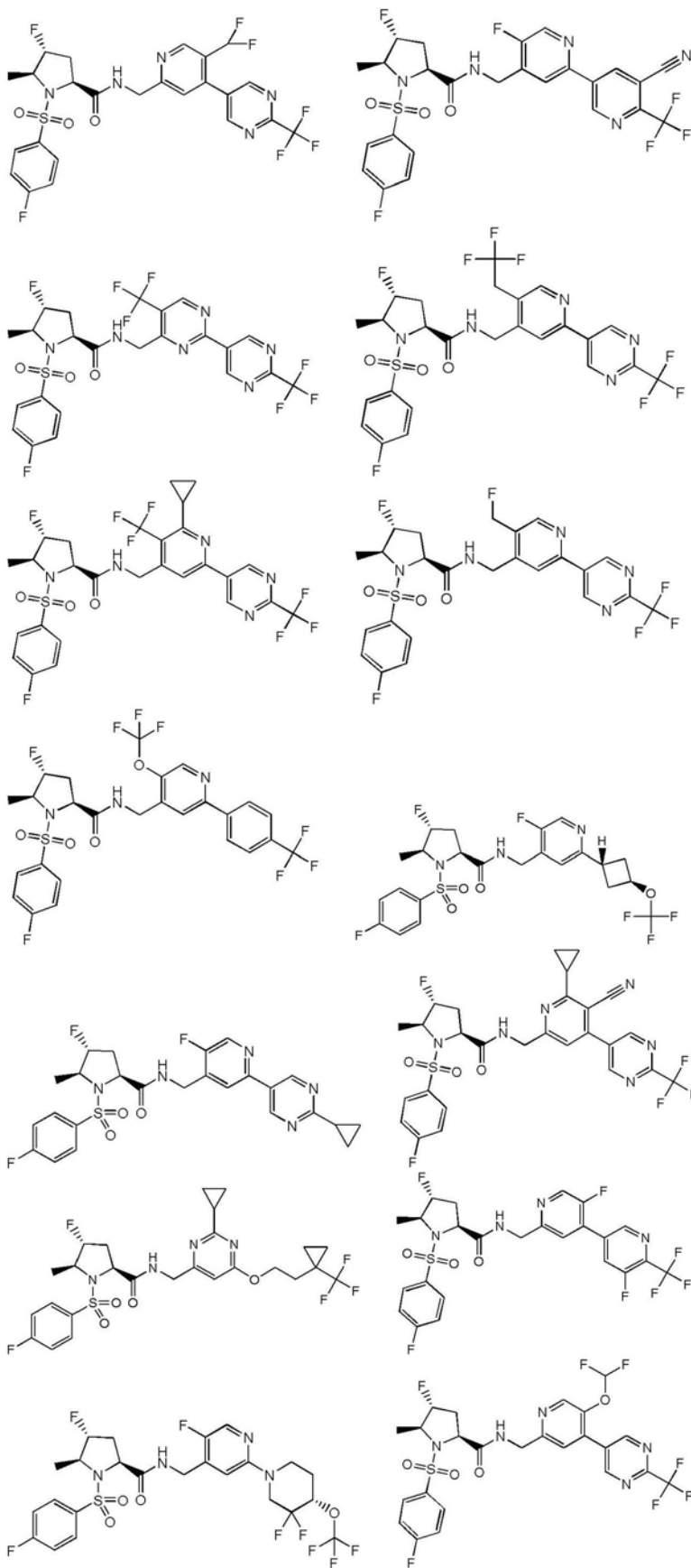
[1309]

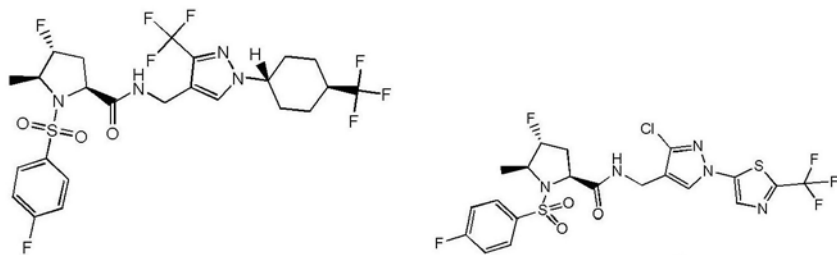


[1310]

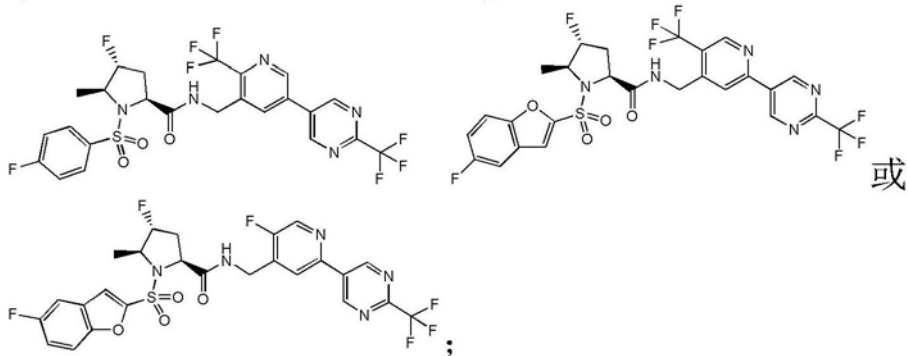


[1311]



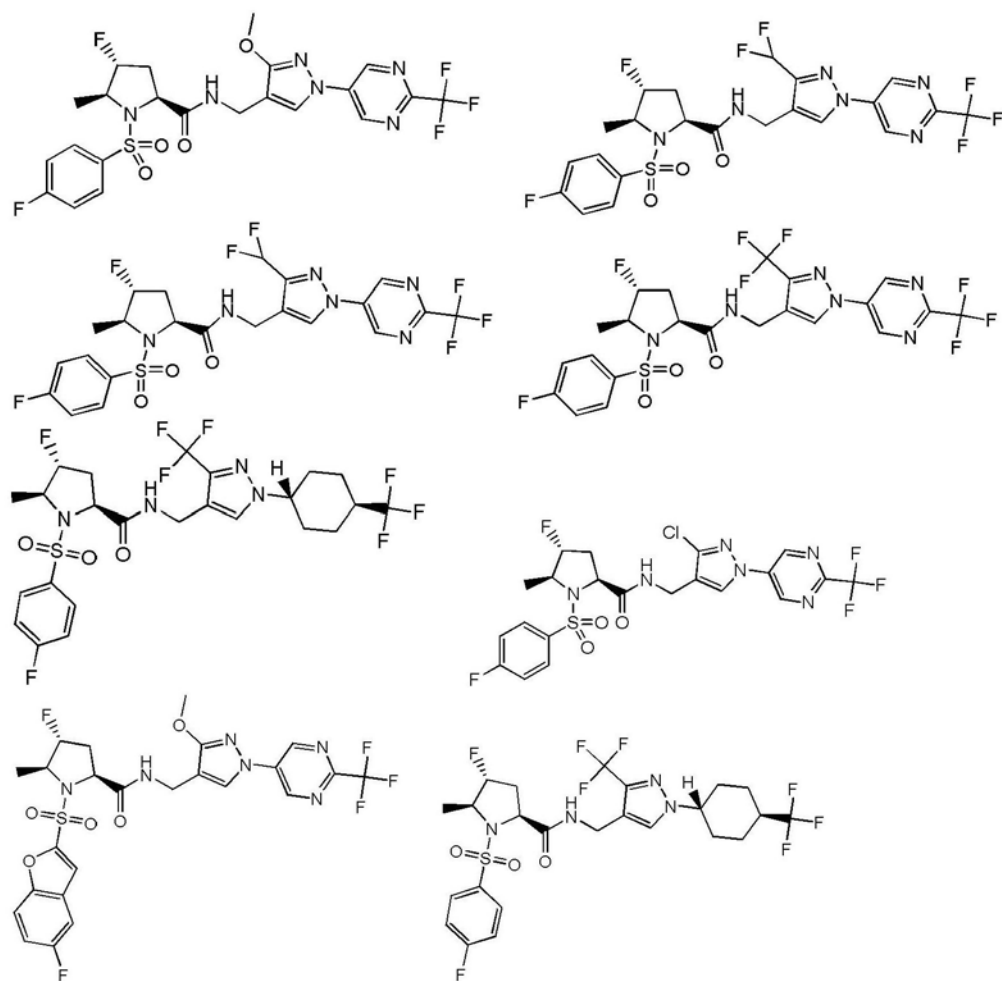


[1312]

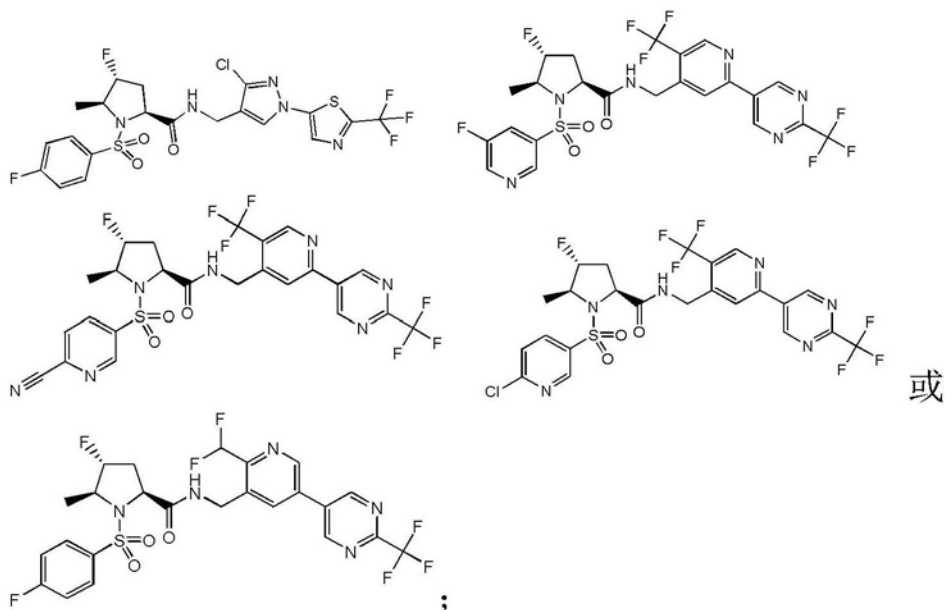


[1313] 或其盐。

[1314] EEE203.EEE2的化合物,其是:



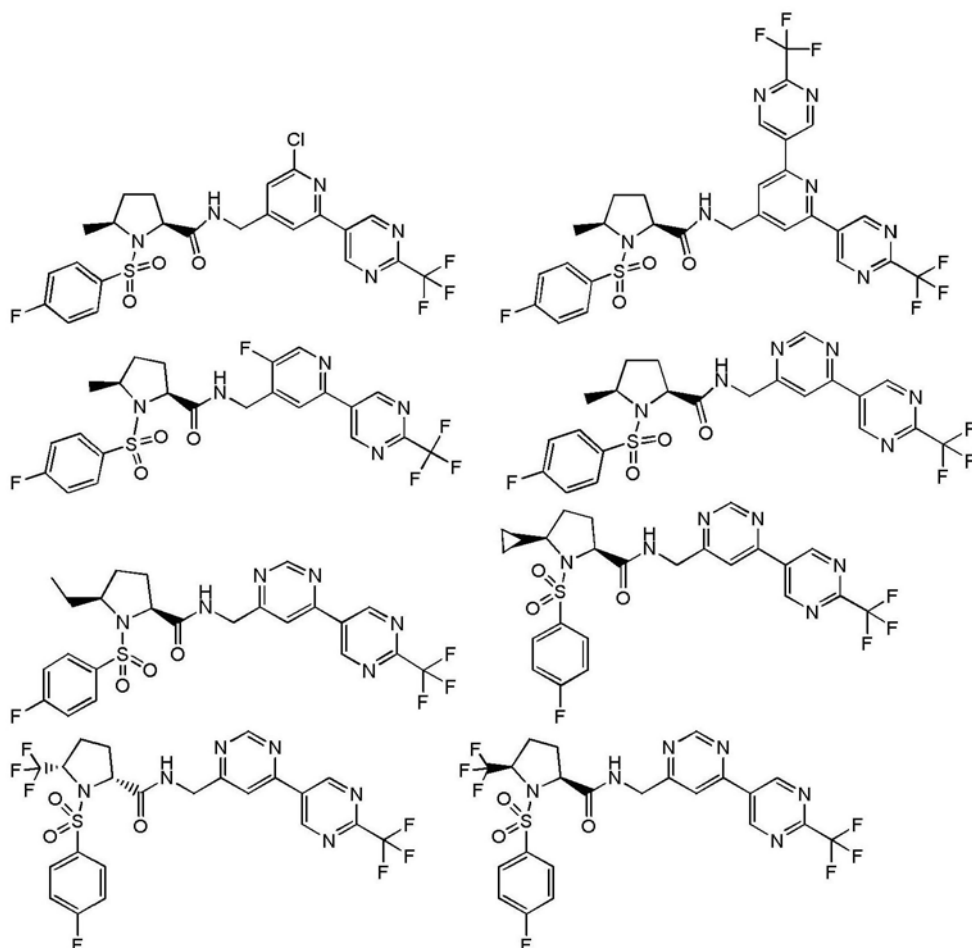
[1316]



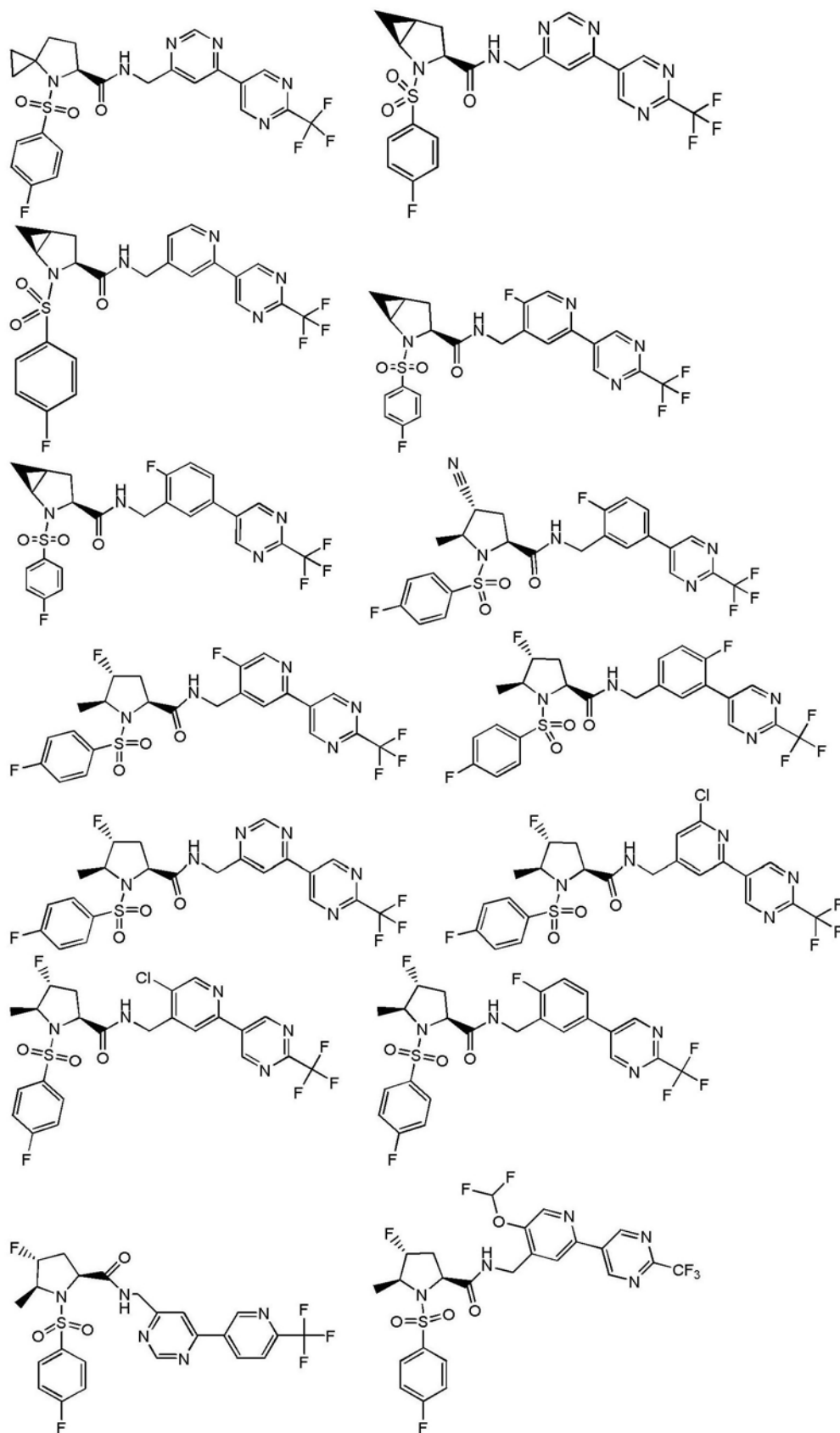
[1317] 或其盐。

[1318] EEE204.EEE8的化合物,其是:

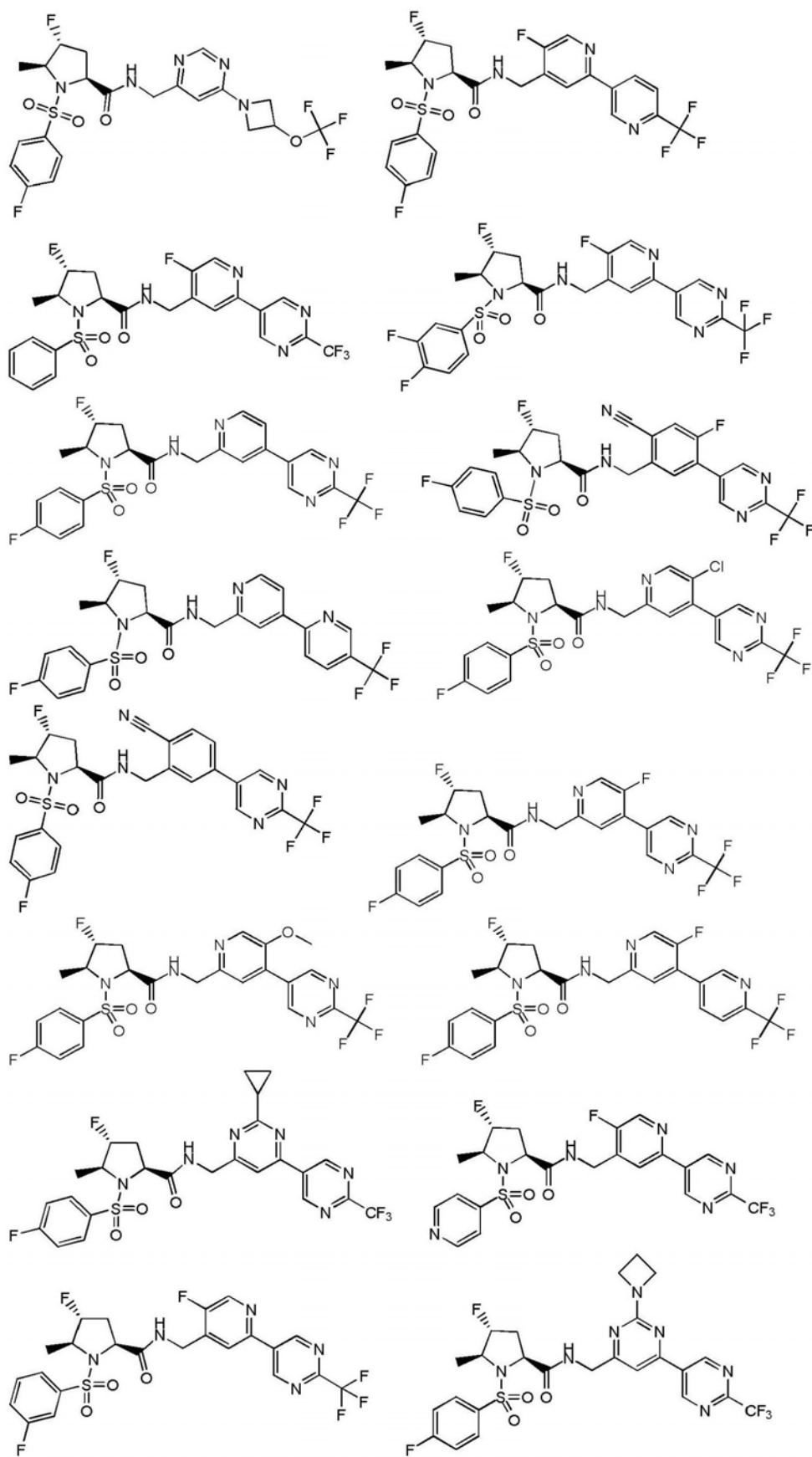
[1319]



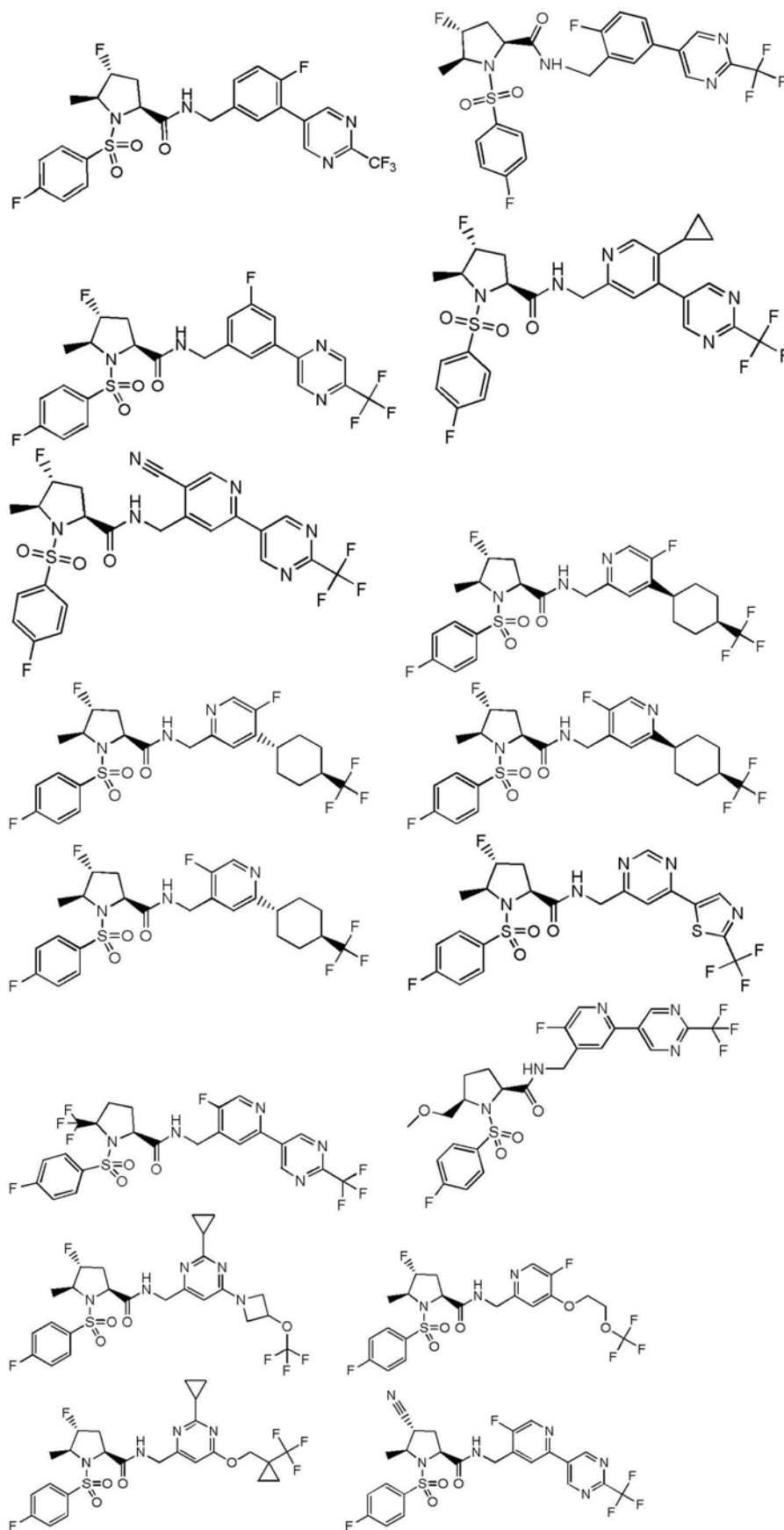
[1320]



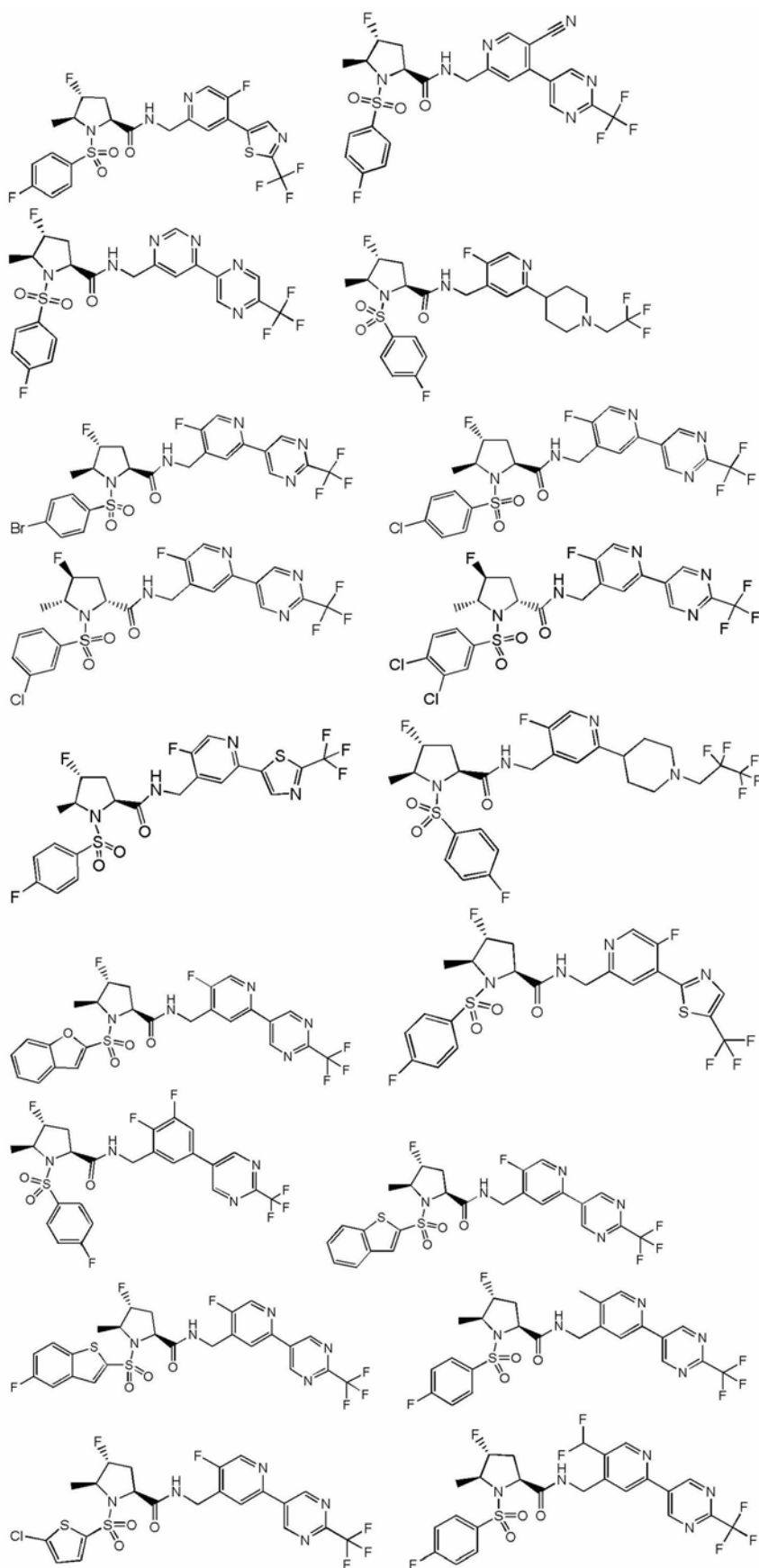
[1321]



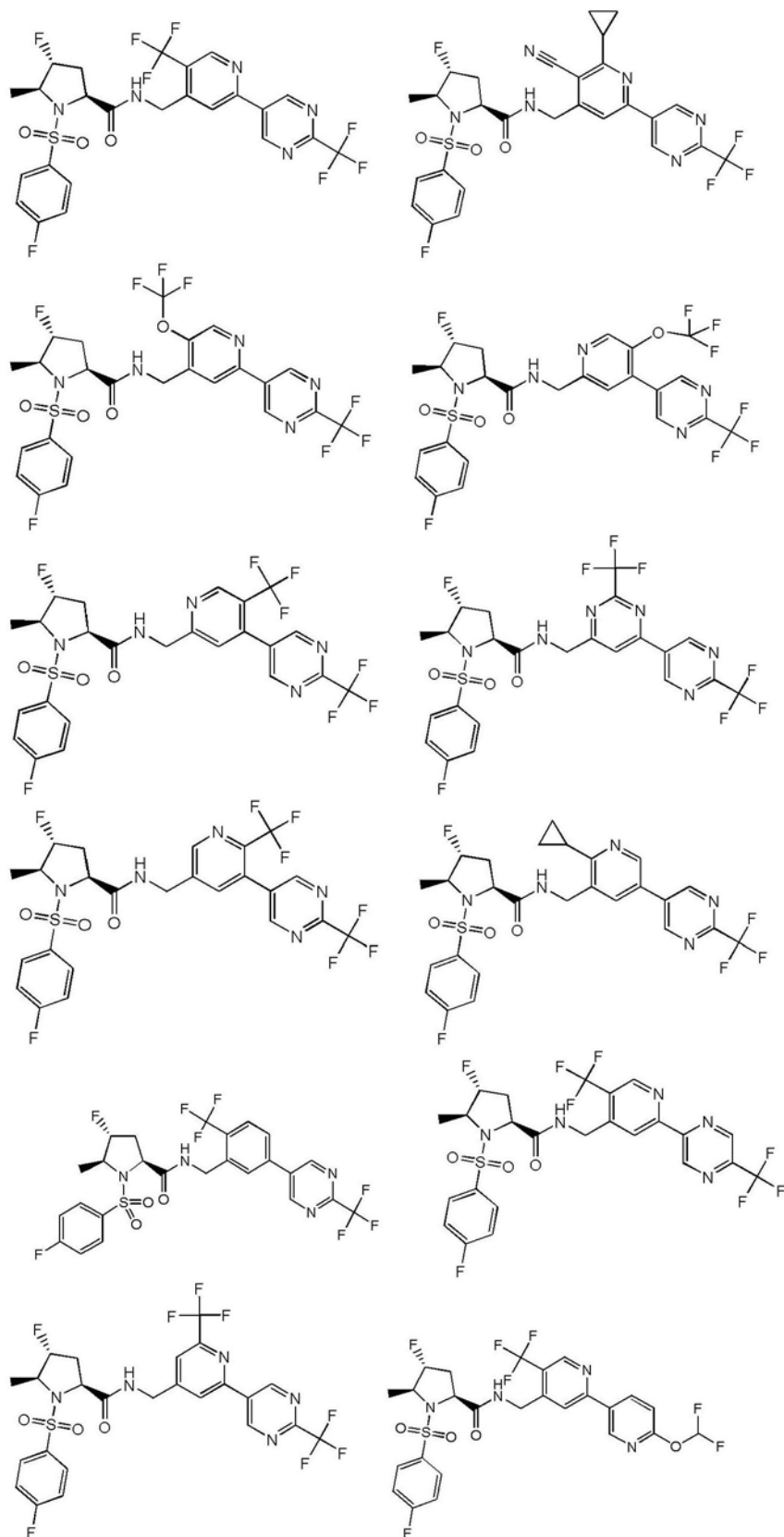
[1322]



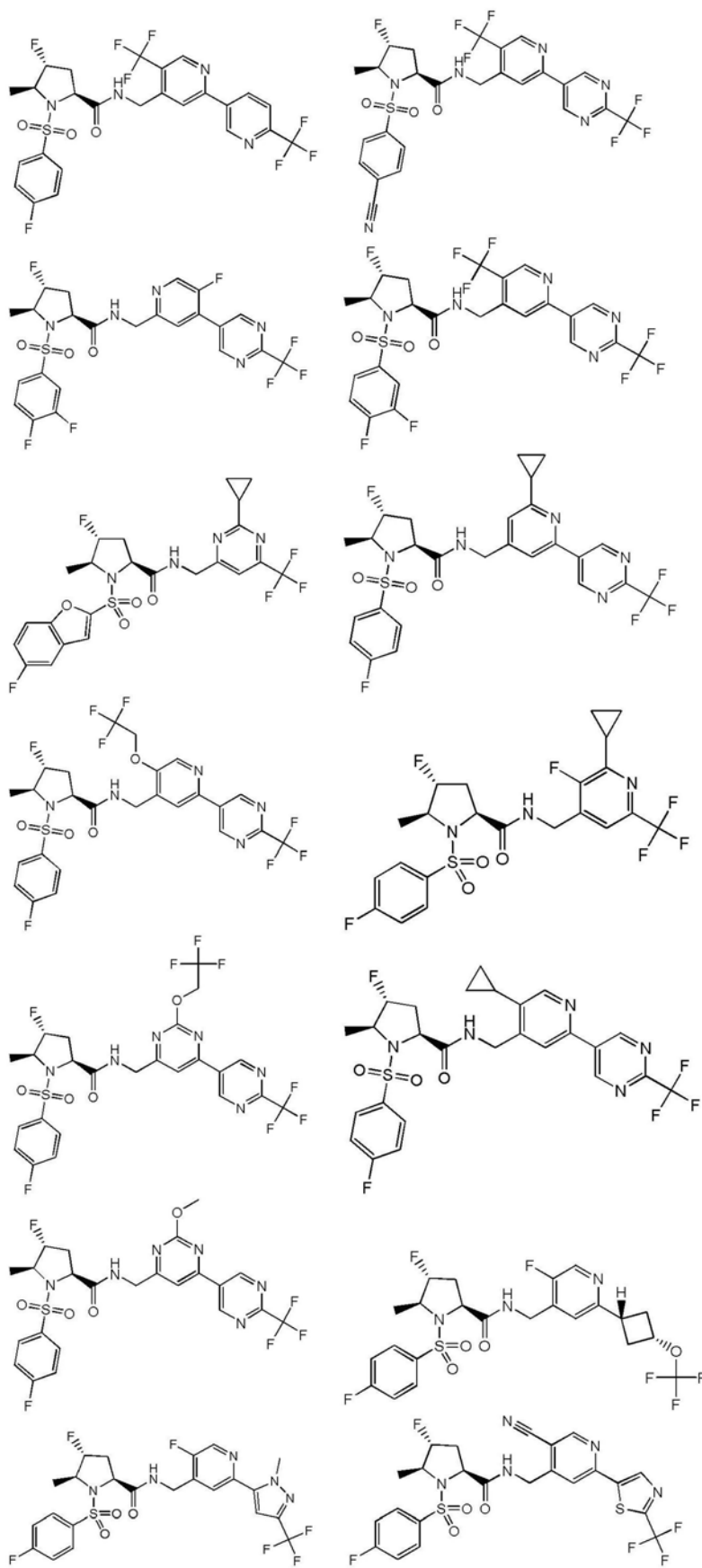
[1323]



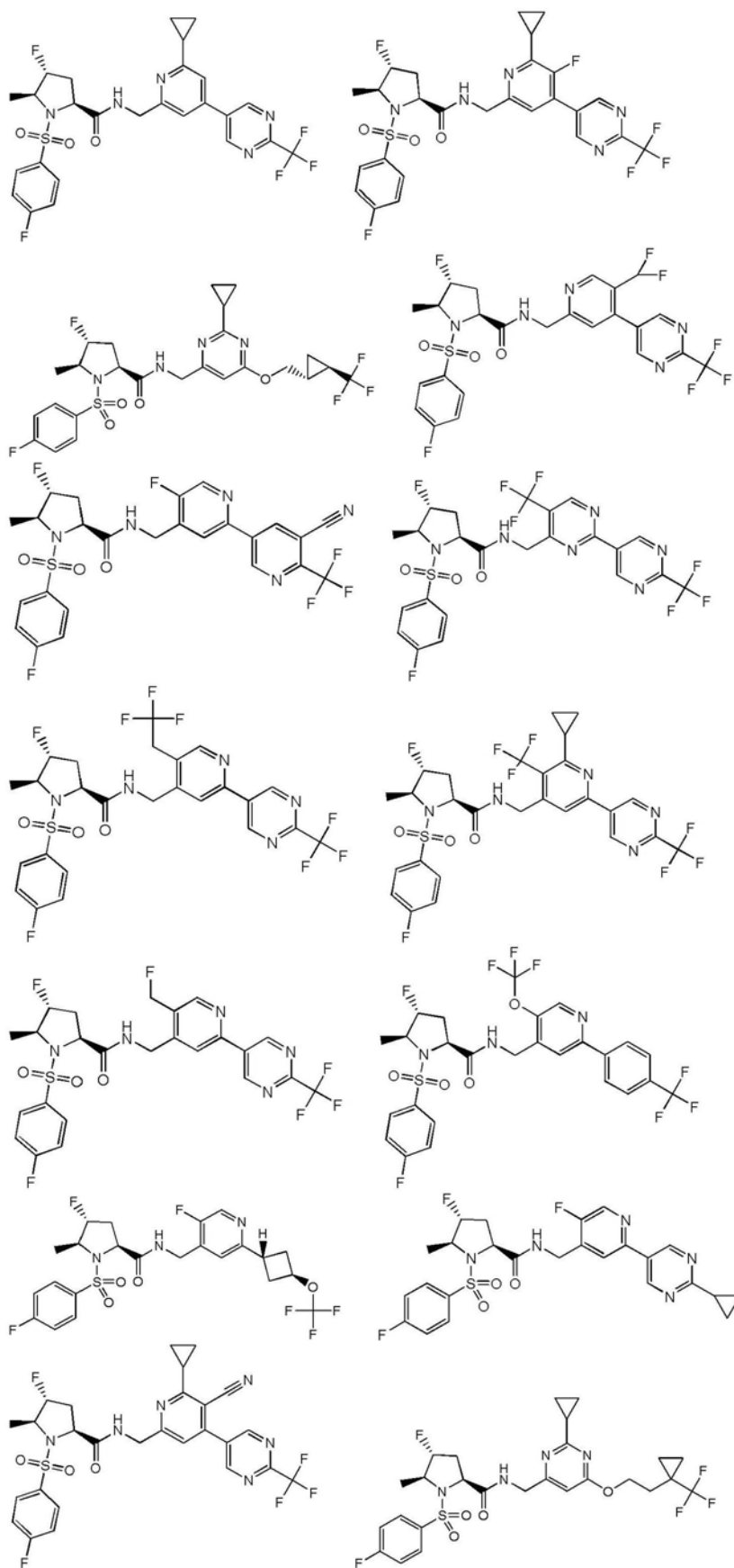
[1324]



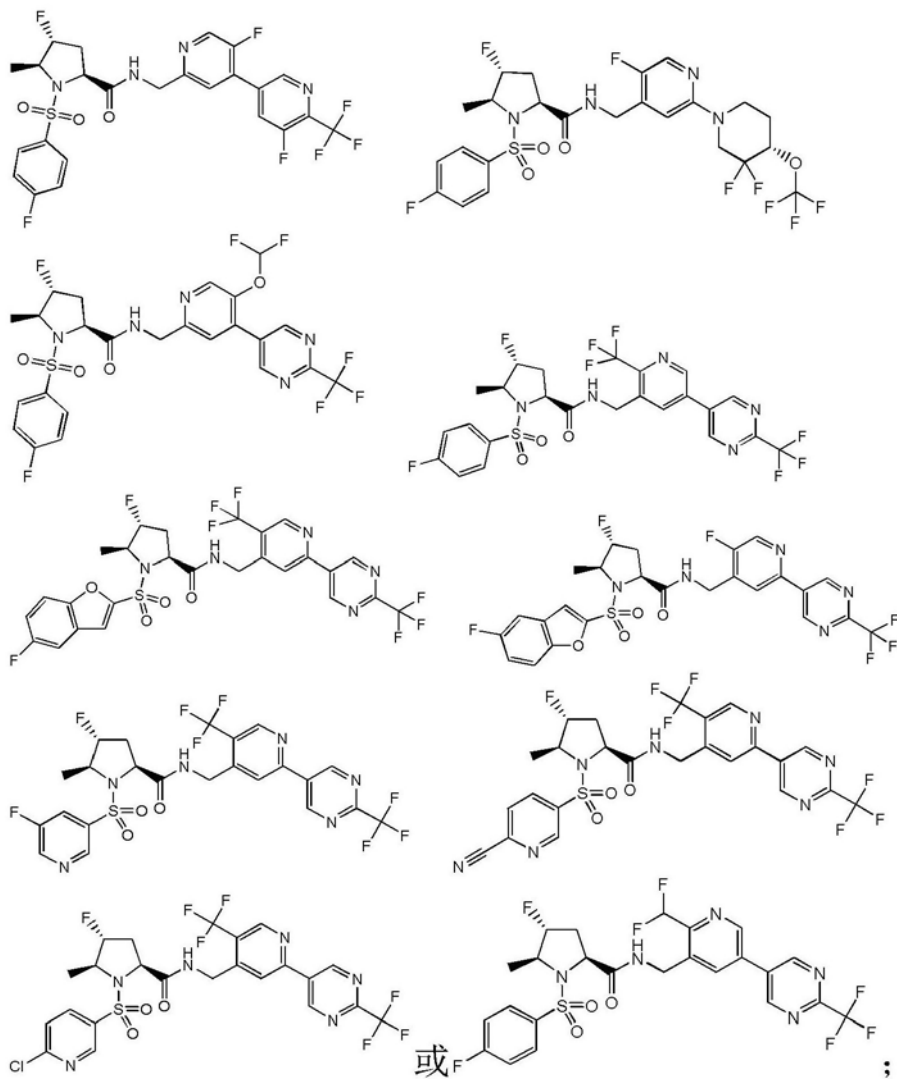
[1325]



[1326]



[1327]



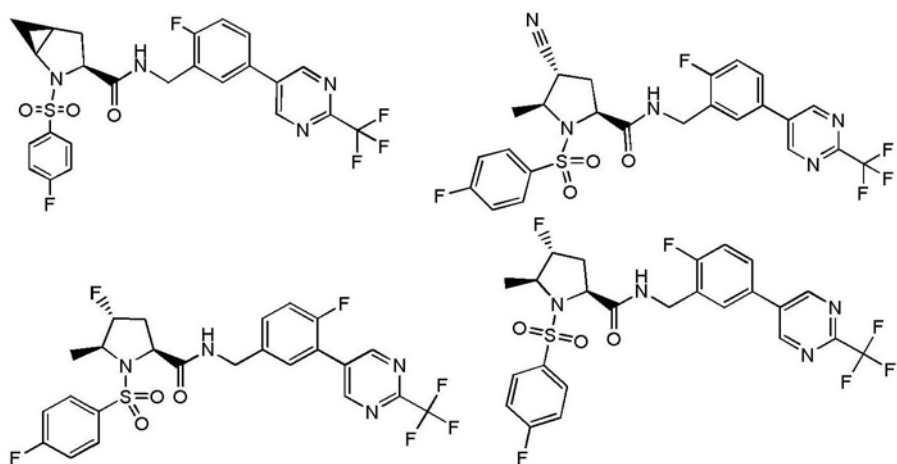
[1328]

或其盐。

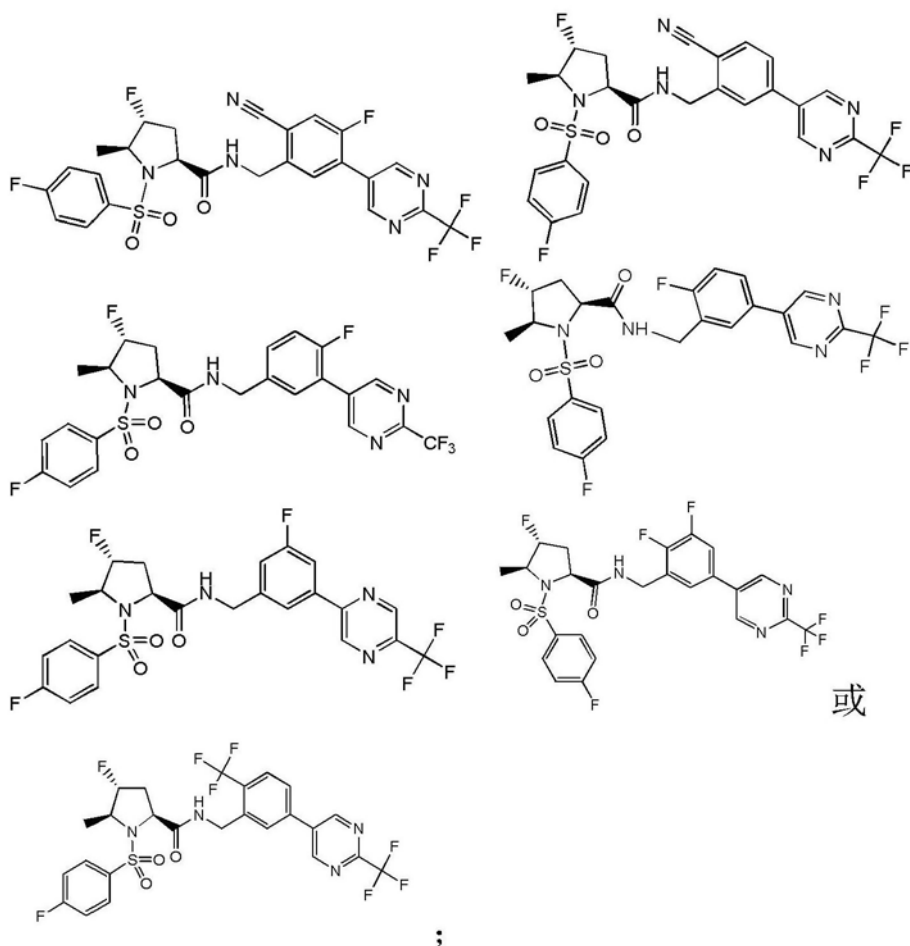
[1329]

EEE205.EEE66的化合物,其是:

[1330]



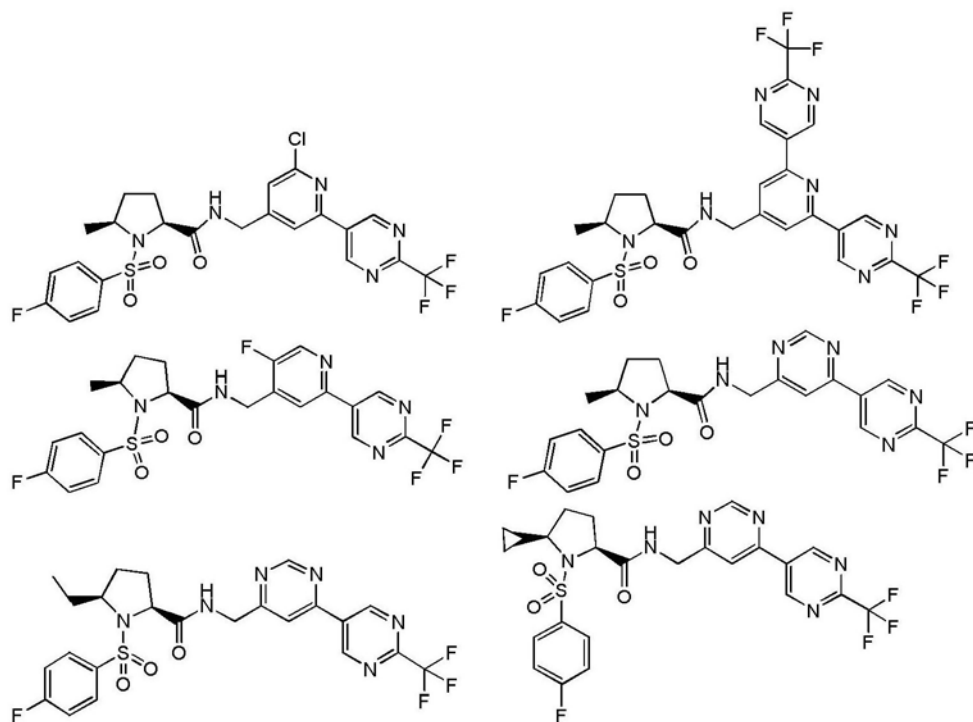
[1331]



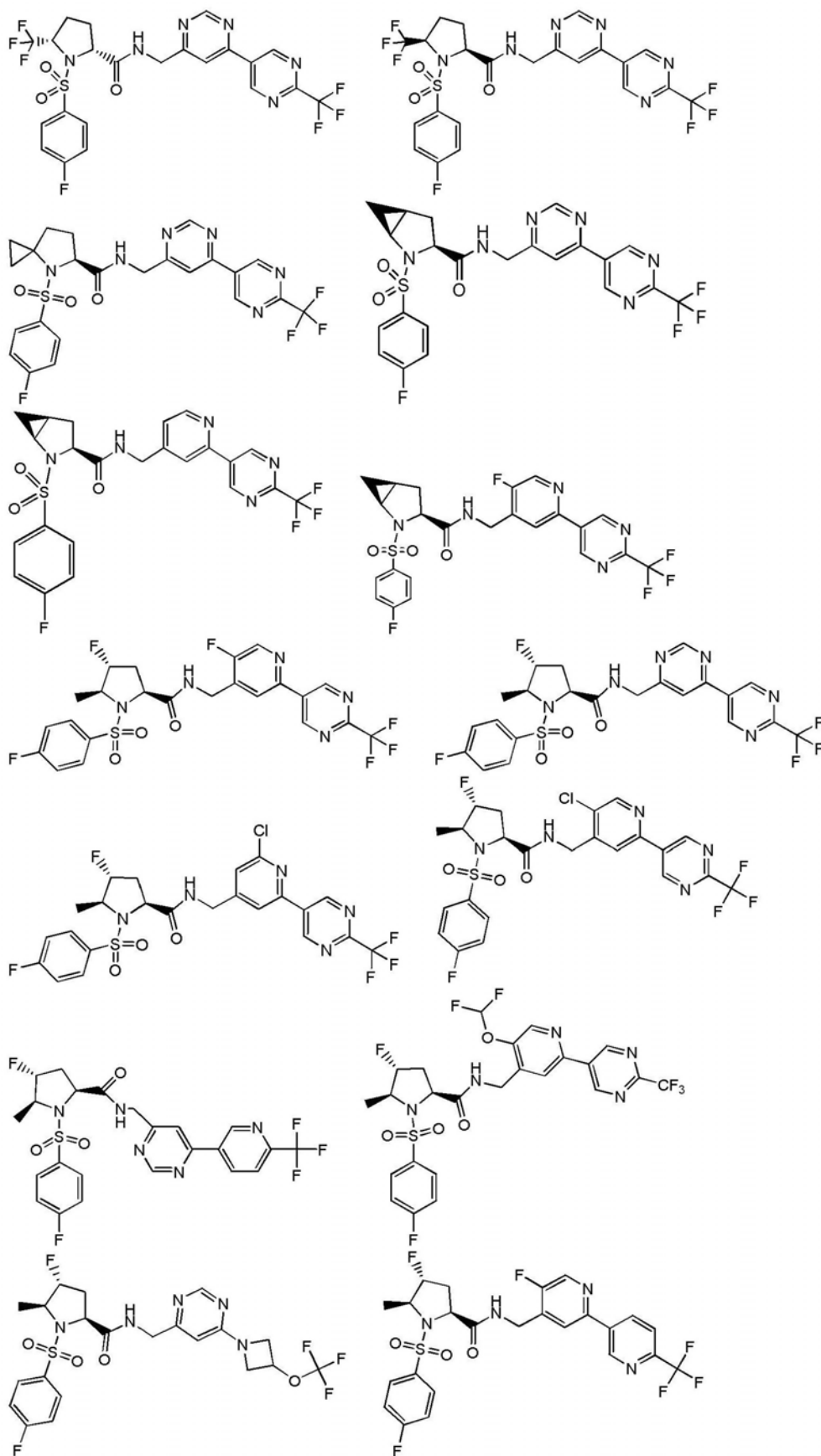
[1332] 或其盐。

[1333] EEE206.EEE76的化合物,其是:

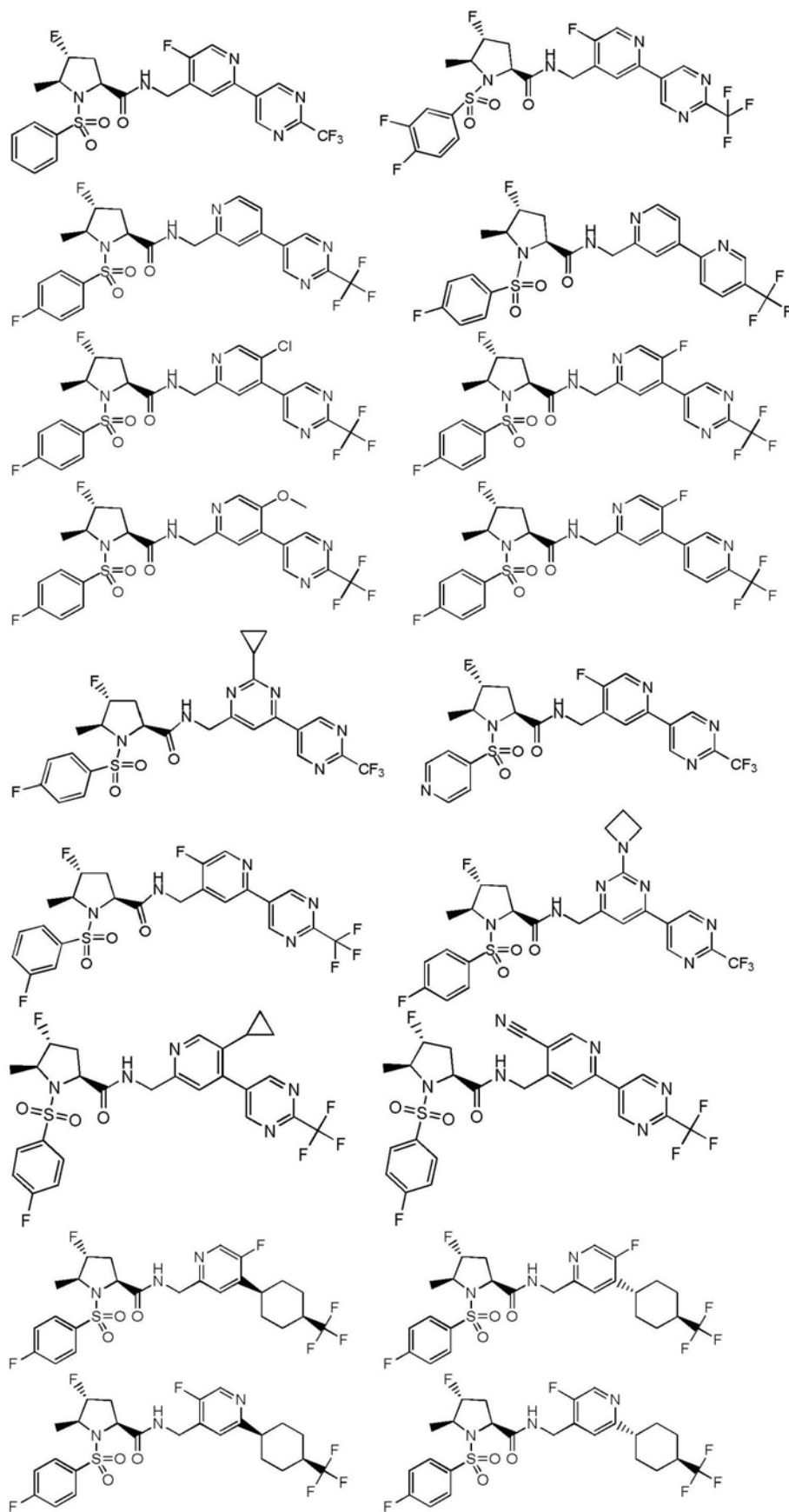
[1334]



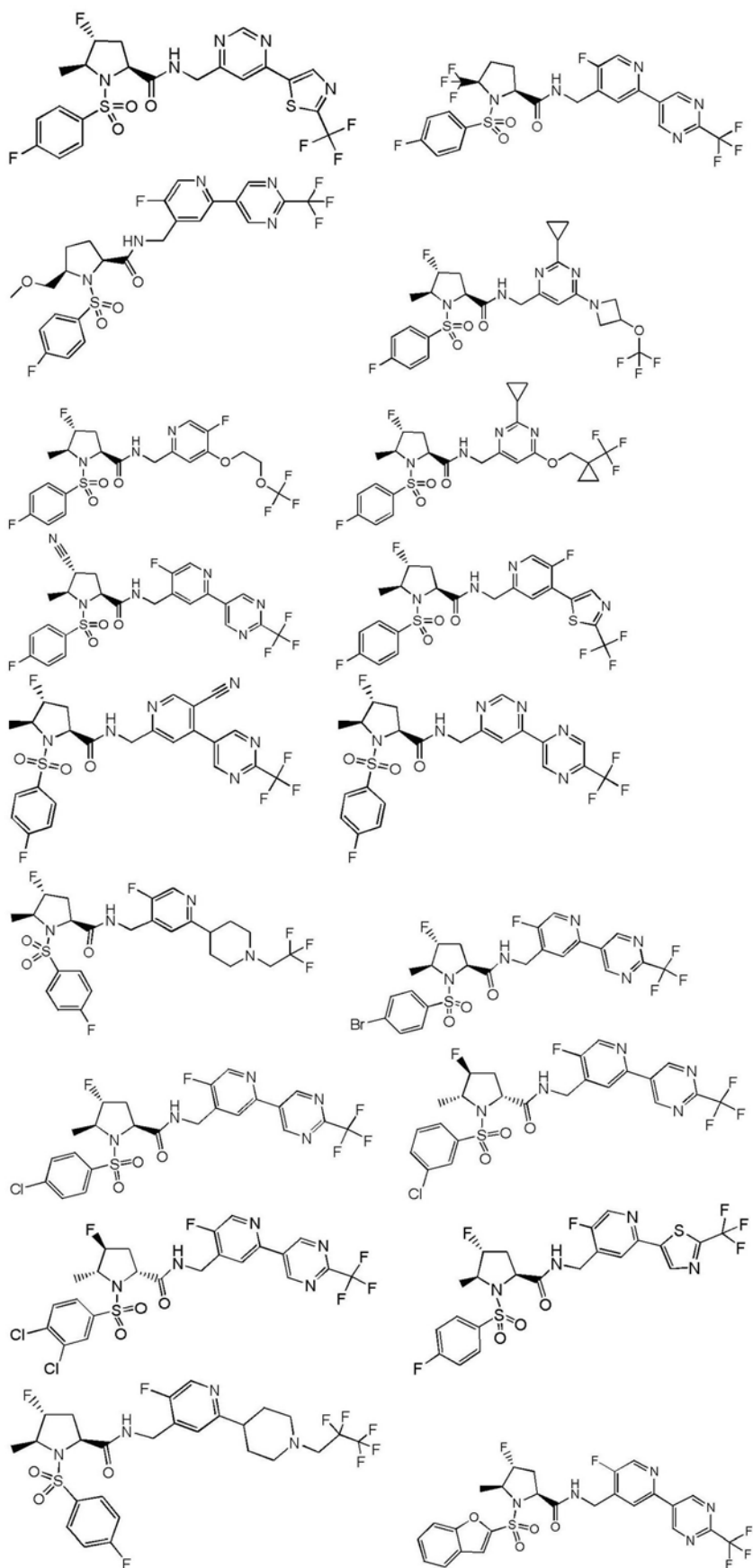
[1335]



[1336]

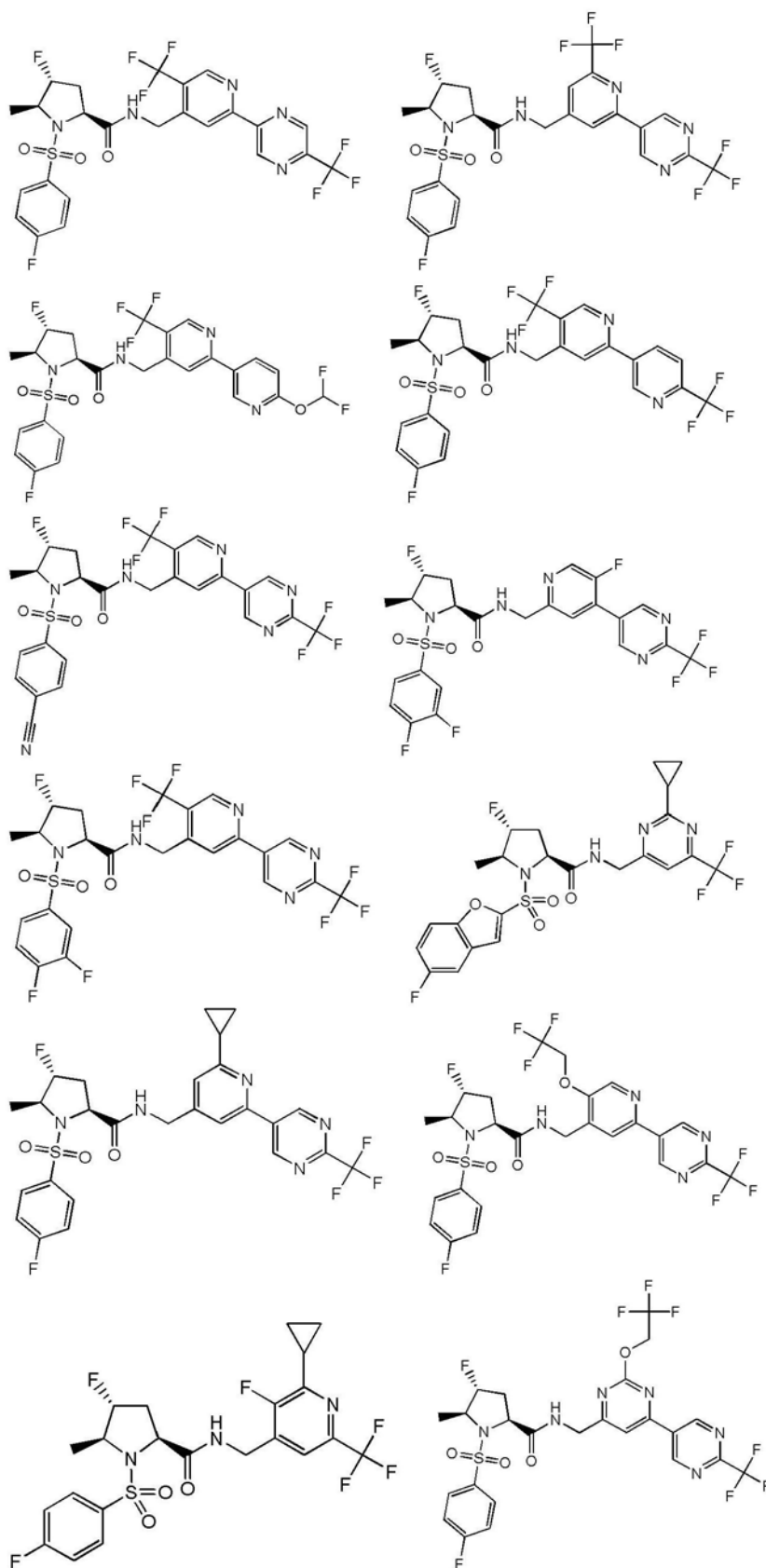


[1337]

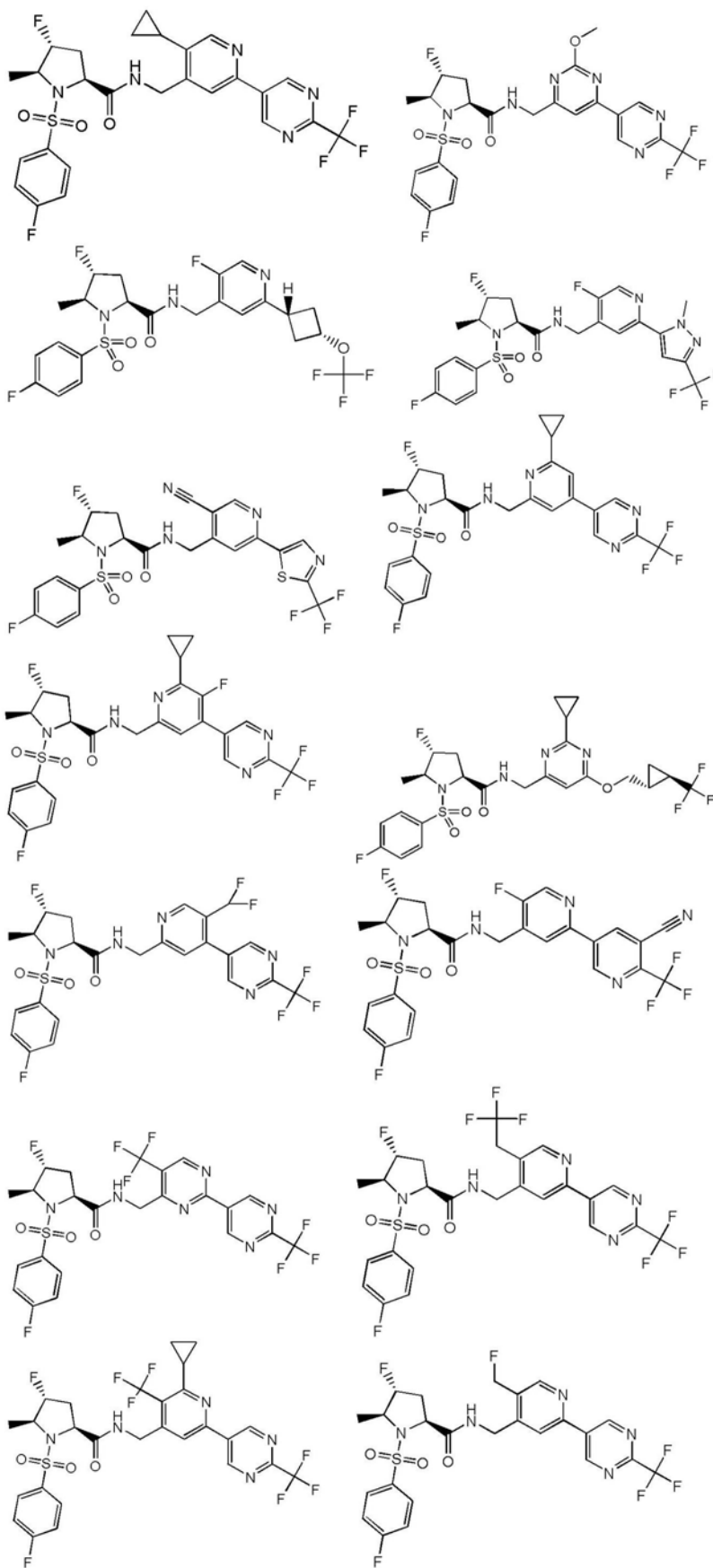




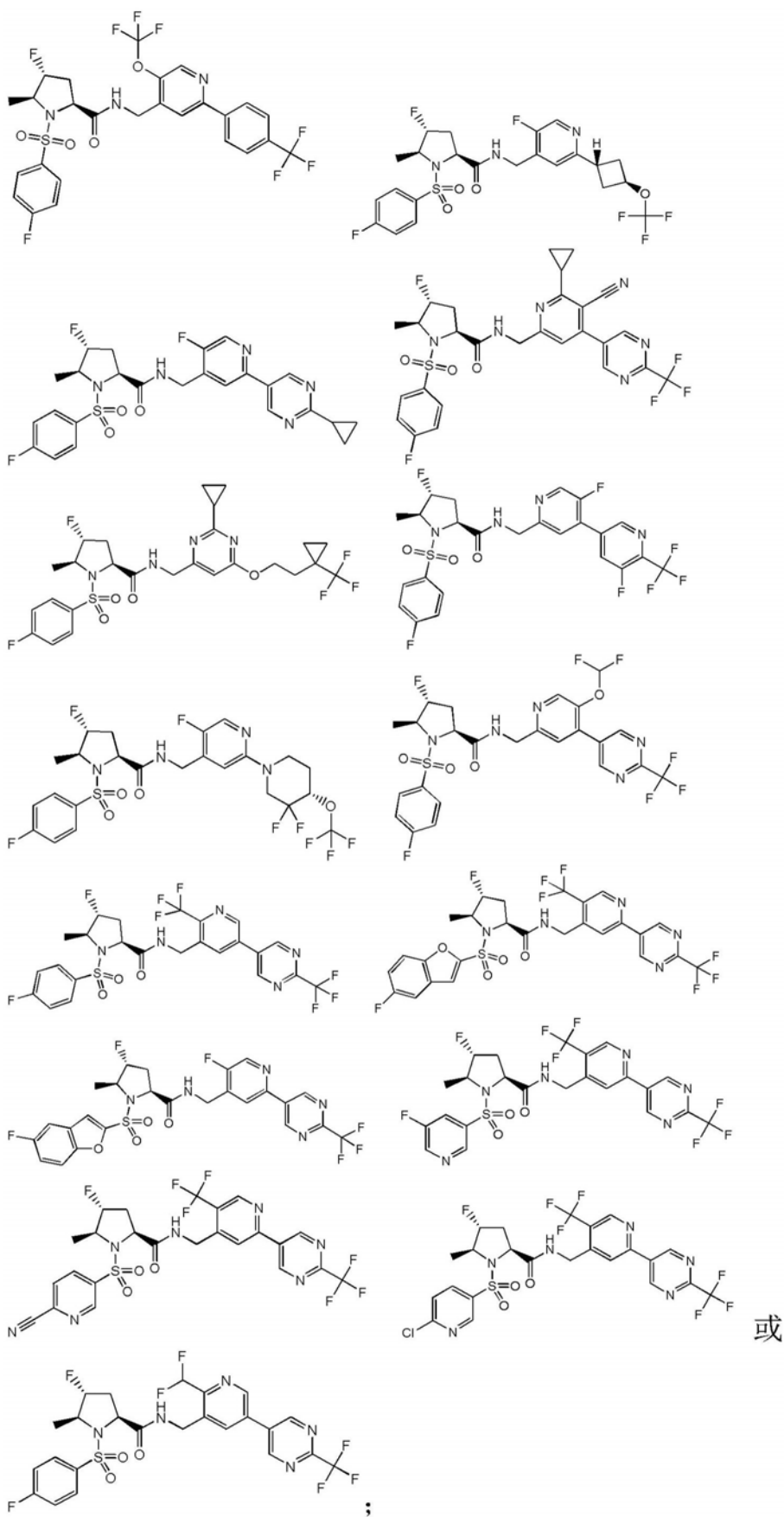
[1339]



[1340]



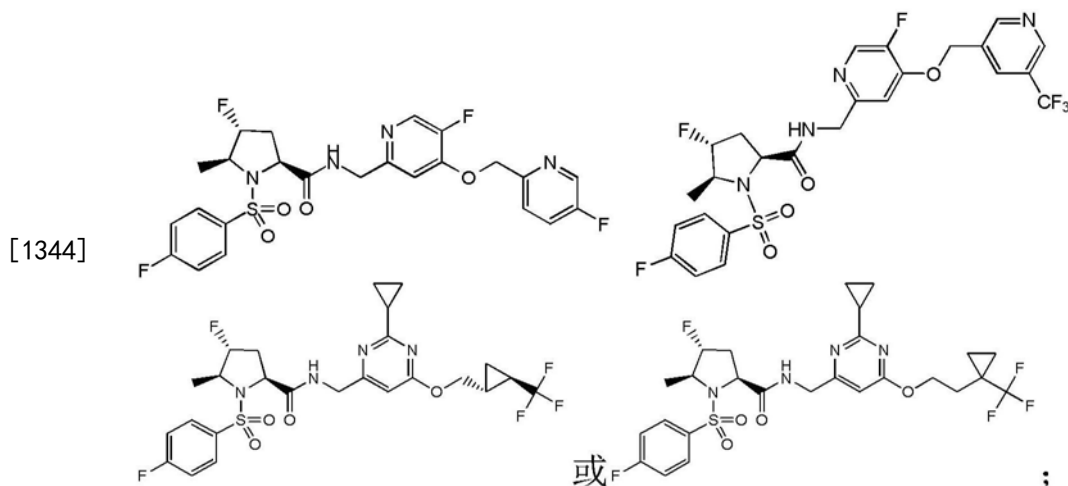
[1341]



或

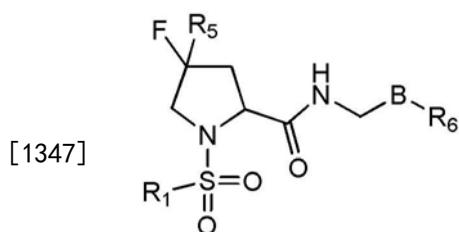
[1342] 或其盐。

[1343] EEE207.EEE1的化合物,其中所述化合物是:



[1345] 或其盐。

[1346] EEE208. 一种式VI的化合物：



VI

[1348] 其中：

[1349] B是B<sup>2</sup>或B<sup>3</sup>；

[1350] B<sup>2</sup>是苯基，其中每个苯基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代：卤素，CN，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，和 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基；

[1351] B<sup>3</sup>是6元杂芳基，其中每个6元杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代：卤素，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基，0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基，5或6元杂芳基，(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基，和 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 杂环基；并且其中所述5或6元杂芳基，(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基，或 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 杂环基基团中的任一个是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代：卤素，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，和 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基；

[1352] R<sup>1</sup>是苯基或杂芳基，其中每个苯基或杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代：卤素，CN，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，和 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基；

[1353] R<sup>5</sup>是H或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；

[1354] R<sup>6</sup>是苯基，(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基，5-或6元杂芳基，或4, 5, 6或7元杂环，其中R<sup>6</sup>的任意苯基，(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基，5-或6元杂芳基，或4, 5, 6或7元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代：卤素，SF<sub>5</sub>，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基，0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，和0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基；或

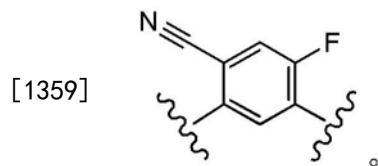
[1355] R<sup>6</sup>是O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>；

[1356] R<sup>7</sup>是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，3, 4, 5, 6, 或7元杂环，3, 4, 5, 6, 或7元环烷基，或6元杂芳基，其中任意 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，3, 4, 5, 6, 或7元杂环，3, 4, 5, 6, 或7元环烷基，或6元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代：卤素，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基，0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷

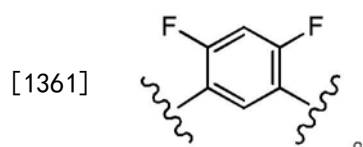
基, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 和0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基;

[1357] 或其盐。

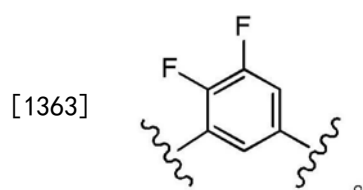
[1358] EEE209.EEE208的化合物, 其中B<sup>2</sup>是:



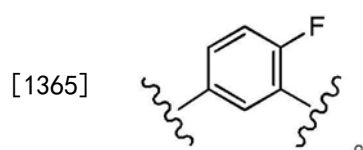
[1360] EEE210.EEE208的化合物, 其中B<sup>2</sup>是:



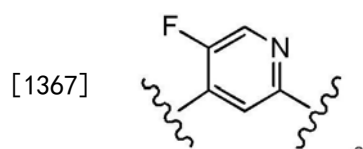
[1362] EEE211.EEE208的化合物, 其中B<sup>2</sup>是:



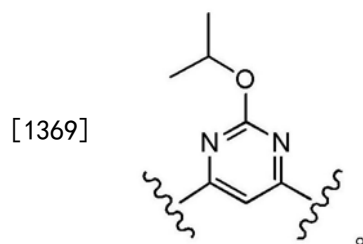
[1364] EEE212.EEE208的化合物, 其中B<sup>2</sup>是:



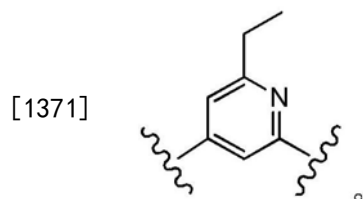
[1366] EEE213.EEE208的化合物, 其中B<sup>3</sup>是:



[1368] EEE214.EEE208的化合物, 其中B<sup>3</sup>是:

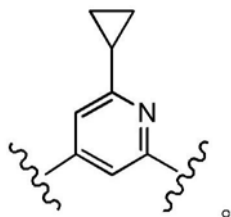


[1370] EEE215.EEE208的化合物, 其中B<sup>3</sup>是:

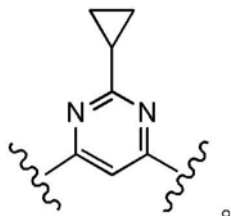


[1372] EEE216.EEE208的化合物, 其中B<sup>3</sup>是:

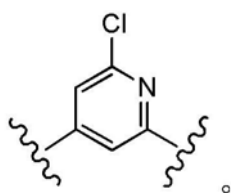
[1373]

[1374] EEE217.EEE208的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

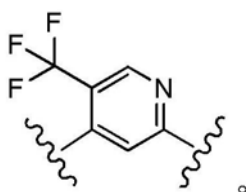
[1375]

[1376] EEE218.EEE208的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

[1377]

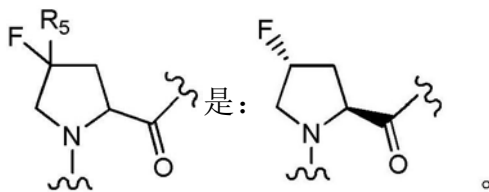
[1378] EEE219.EEE208的化合物,其中B<sup>3</sup>是:

[1379]

[1380] EEE220.EEE208-219中任一项的化合物,其中R<sup>5</sup>是H。[1381] EEE221.EEE208-219中任一项的化合物,其中R<sup>5</sup>是(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。

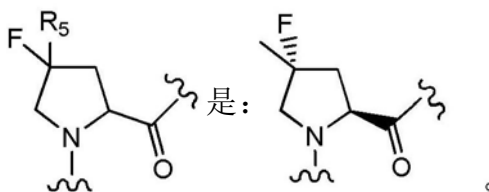
[1382] EEE222.EEE220的化合物,其中基团

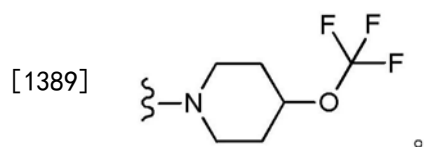
[1383]



[1384] EEE223.EEE220的化合物,其中基团

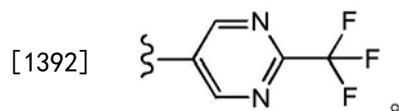
[1385]

[1386] EEE224.EEE208-223中任一项的化合物,其中R<sup>6</sup>是4,5,6或7元杂环。[1387] EEE225.EEE224的化合物,其中R<sup>6</sup>是6元杂环。[1388] EEE226.EEE225的化合物,其中R<sup>6</sup>是:

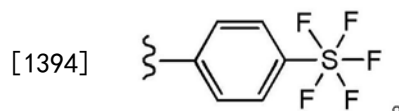


[1390] EEE227.EEE208-223中任一项的化合物,其中R<sup>6</sup>是6元杂芳基。

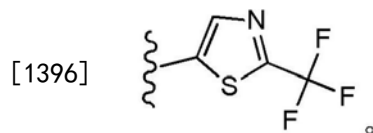
[1391] EEE228.EEE227的化合物,其中R<sup>6</sup>是:



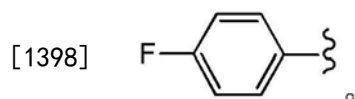
[1393] EEE229.EEE208-223中任一项的化合物,其中R<sup>6</sup>是:



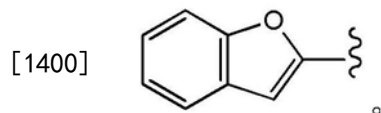
[1395] EEE230.EEE208-223中任一项的化合物,其中R<sup>6</sup>是:



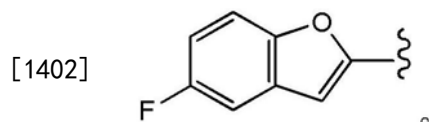
[1397] EEE231.EEE1-201和EEE208-230中任一项的化合物,其中R<sup>1</sup>是:



[1399] EEE232.EEE1-201和EEE208-230中任一项的化合物,其中R<sup>1</sup>是:

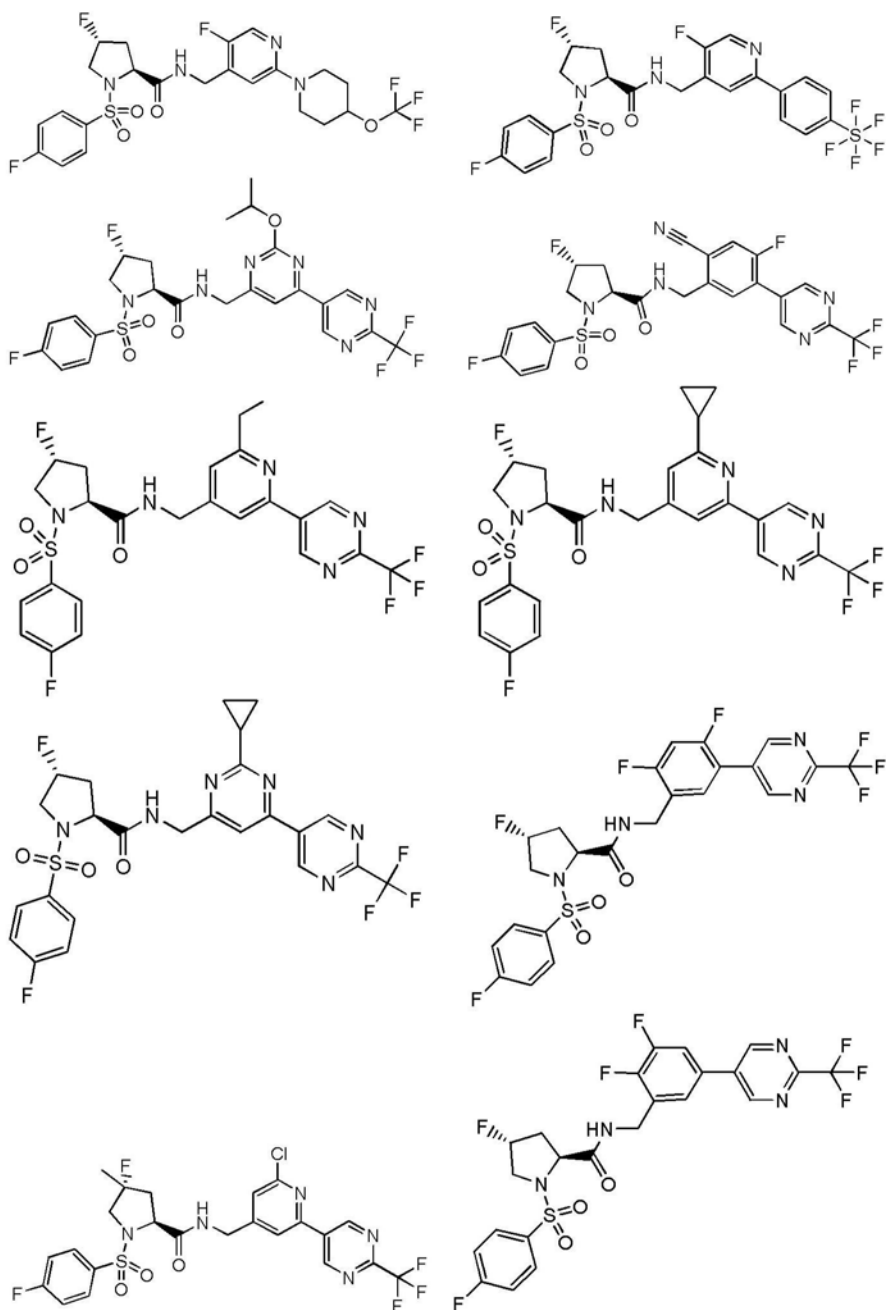


[1401] EEE233.EEE1-201和EEE208-230中任一项的化合物,其中R<sup>1</sup>是:

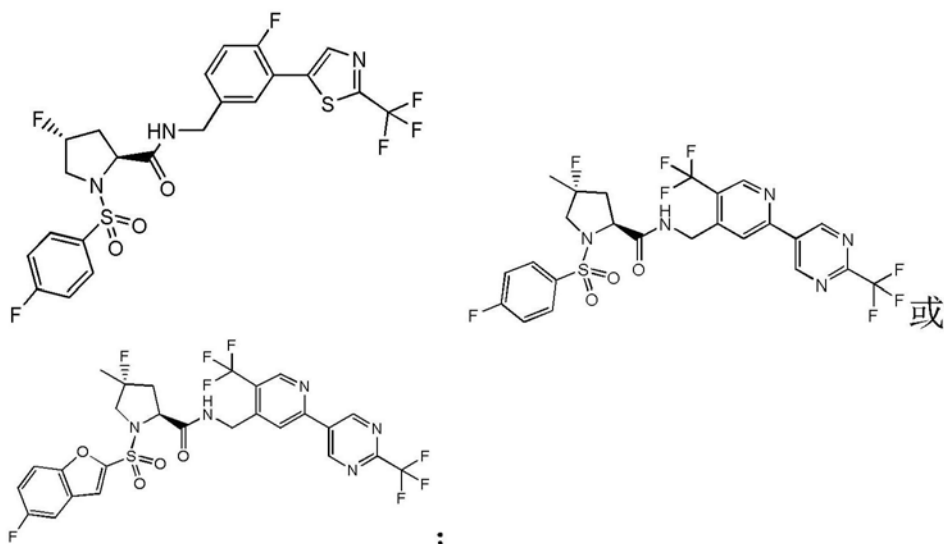


[1403] EEE234.EEE208的化合物,其中所述化合物是:

[1404]



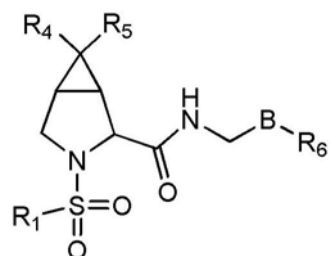
[1405]



[1406] 或其盐。

[1407] EEE235. 一种式VII的化合物:

[1408]



VII

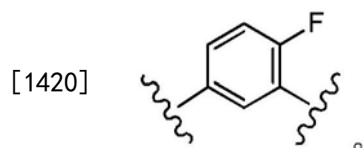
[1409] 其中:

[1410] B是B<sup>2</sup>或B<sup>3</sup>;[1411] B<sup>2</sup>是苯基,其中每个苯基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;[1412] B<sup>3</sup>是6元杂芳基,其中每个6元杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,5或6元杂芳基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,和(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)杂环基;并且其中所述5或6元杂芳基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,或(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)杂环基基团中的任一个是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;[1413] R<sup>1</sup>是苯基或杂芳基,其中每个苯基或杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;[1414] R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>各自独立地选自:H,卤素,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,或0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;[1415] R<sup>6</sup>是苯基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,5-或6元杂芳基,或4,5,6或7元杂环,其中R<sup>6</sup>的任意苯基,(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基,5-或6元杂芳基,或4,5,6或7元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,SF<sub>5</sub>,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基,0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,和0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基;或[1416] R<sup>6</sup>是O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>;

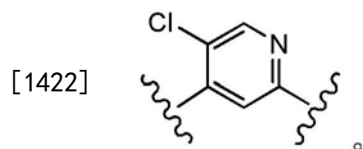
[1417]  $R^7$  是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 3, 4, 5, 6, 或 7 元杂环, 3, 4, 5, 6, 或 7 元环烷基, 或 6 元杂芳基, 其中任意 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 3, 4, 5, 6, 或 7 元杂环, 3, 4, 5, 6, 或 7 元环烷基, 或 6 元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代: 卤素, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基, 0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 和 0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基;

[1418] 或其盐。

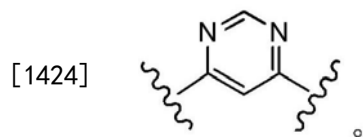
[1419] EEE236.EEE235 的化合物, 其中 B<sup>2</sup> 是:



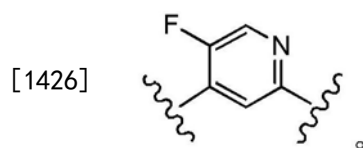
[1421] EEE237.EEE235 的化合物, 其中 B<sup>3</sup> 是:



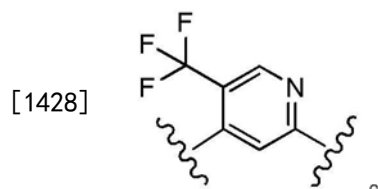
[1423] EEE238.EEE235 的化合物, 其中 B<sup>3</sup> 是:



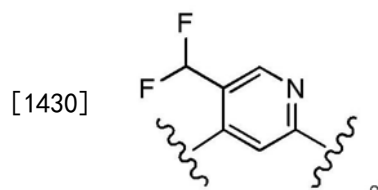
[1425] EEE239.EEE235 的化合物, 其中 B<sup>3</sup> 是:



[1427] EEE240.EEE235 的化合物, 其中 B<sup>3</sup> 是:

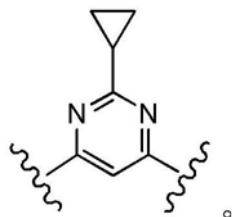


[1429] EEE241.EEE235 的化合物, 其中 B<sup>3</sup> 是:



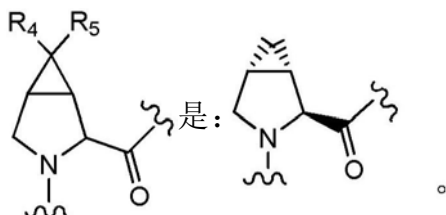
[1431] EEE242.EEE235 的化合物, 其中 B<sup>3</sup> 是:

[1432]

[1433] EEE243.EEE235-242中任一项的化合物,其中 $R^4$ 和 $R^5$ 各自是 $CH_3$ 。[1434] EEE244.EEE235-242中任一项的化合物,其中 $R^4$ 和 $R^5$ 各自是卤素。[1435] EEE245.EEE244的化合物,其中 $R^4$ 和 $R^5$ 各自是氟。

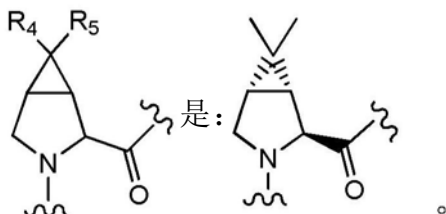
[1436] EEE246.EEE235-242中任一项的化合物,其中基团

[1437]



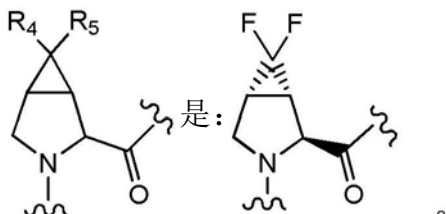
[1438] EEE247.EEE235-242中任一项的化合物,其中基团

[1439]

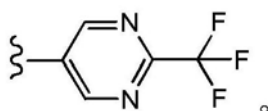


[1440] EEE248.EEE235-242中任一项的化合物,其中基团

[1441]

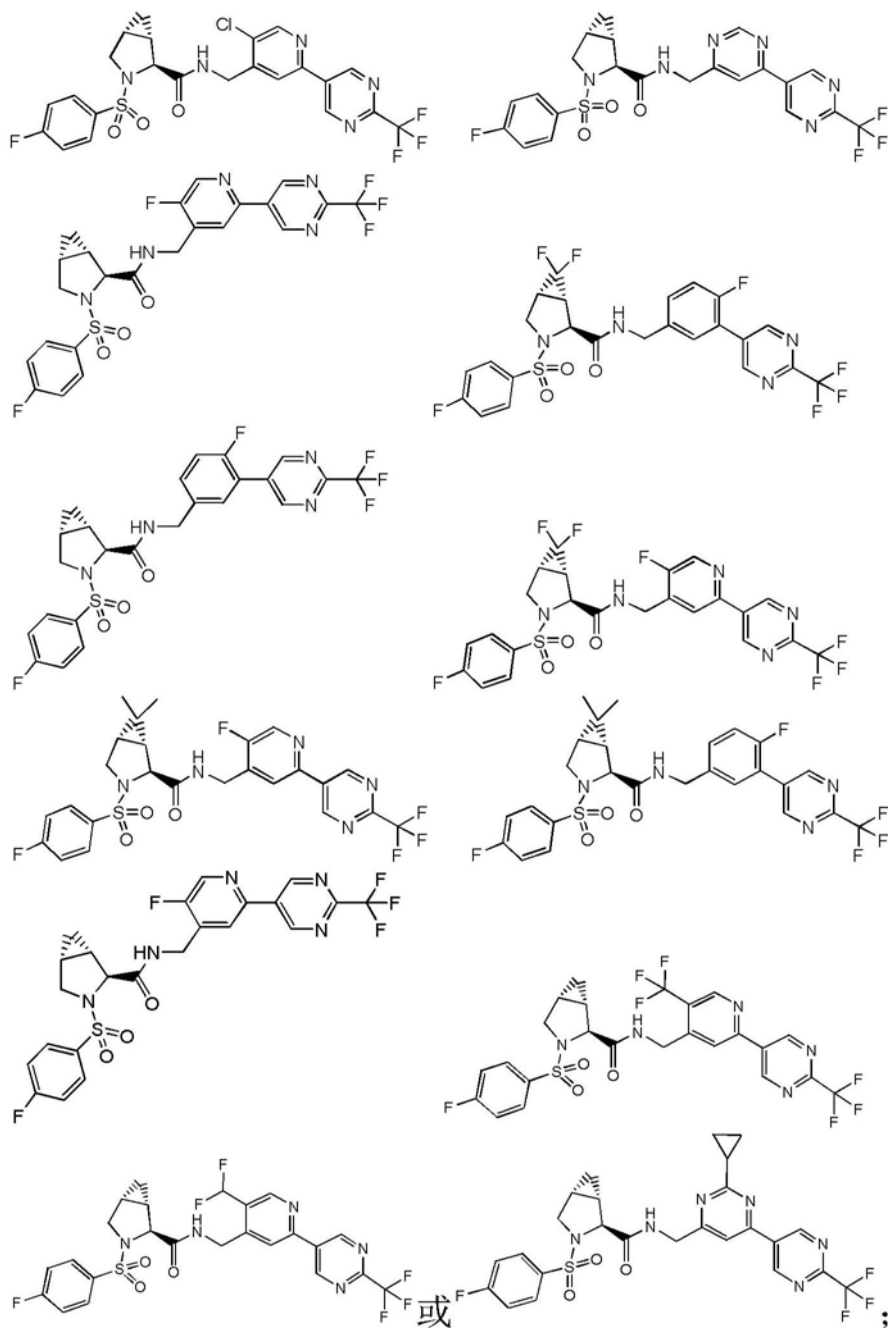
[1442] EEE249.EEE235-248中任一项的化合物,其中 $R^6$ 是:

[1443]



[1444] EEE250.EEE235的化合物,其中所述化合物是:

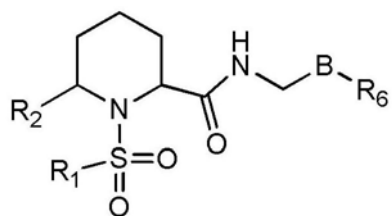
[1445]



[1446] 或其盐。

[1447] EEE251. 一种式VIII的化合物：

[1448]



VIII

[1449] 其中：

[1450] B是B<sup>2</sup>或B<sup>3</sup>；

[1451]  $B^2$ 是苯基,其中每个苯基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,( $C_1-C_6$ )烷基,和( $C_1-C_6$ )卤代烷基;

[1452]  $B^3$ 是6元杂芳基,其中每个6元杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,( $C_1-C_6$ )烷基,( $C_1-C_6$ )卤代烷基,0( $C_1-C_6$ )烷基,0( $C_1-C_6$ )卤代烷基,5或6元杂芳基,( $C_3-C_7$ )环烷基,和( $C_3-C_7$ )杂环基;并且其中所述5或6元杂芳基,( $C_3-C_7$ )环烷基,或( $C_3-C_7$ )杂环基基团中的任一个是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,( $C_1-C_6$ )烷基,和( $C_1-C_6$ )卤代烷基;

[1453]  $R^1$ 是苯基或杂芳基,其中每个苯基或杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,( $C_1-C_6$ )烷基,和( $C_1-C_6$ )卤代烷基;

[1454]  $R^2$ 是H或( $C_1-C_6$ )烷基;

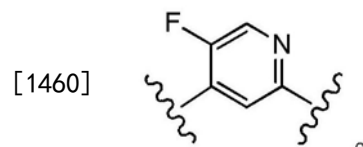
[1455]  $R^6$ 是苯基,( $C_3-C_7$ )环烷基,5-或6元杂芳基,或4,5,6或7元杂环,其中 $R^6$ 的任意苯基,( $C_3-C_7$ )环烷基,5-或6元杂芳基,或4,5,6或7元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素, $SF_5$ ,( $C_1-C_6$ )烷基,( $C_1-C_6$ )卤代烷基,0( $C_1-C_6$ )烷基,和0( $C_1-C_6$ )卤代烷基;或

[1456]  $R^6$ 是 $O-CH_2-R^7$ ;

[1457]  $R^7$ 是( $C_1-C_6$ )烷基,3,4,5,6,或7元杂环,3,4,5,6,或7元环烷基,或6元杂芳基,其中任意( $C_1-C_6$ )烷基,3,4,5,6,或7元杂环,3,4,5,6,或7元环烷基,或6元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,( $C_1-C_6$ )烷基,( $C_1-C_6$ )卤代烷基,0( $C_1-C_6$ )烷基,( $C_3-C_7$ )环烷基,和0( $C_1-C_6$ )卤代烷基;

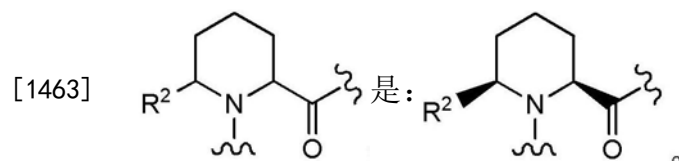
[1458] 或其盐。

[1459] EEE252.EEE251的化合物,其中 $B^3$ 是:

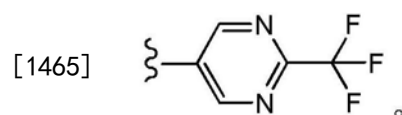


[1461] EEE253.EEE251-252中任一项的化合物,其中 $R^2$ 是( $C_1-C_6$ )烷基。

[1462] EEE254.EEE251-253中任一项的化合物,其中基团

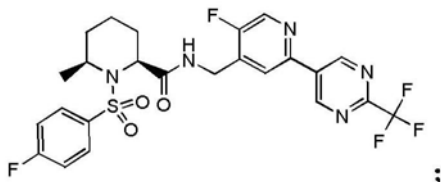


[1464] EEE255.EEE251-254中任一项的化合物,其中 $R^6$ 是:



[1466] EEE256.EEE251的化合物,其中所述化合物是:

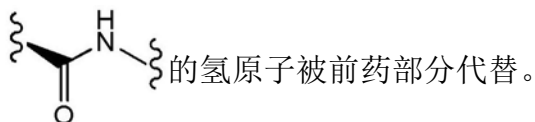
[1467]



[1468] 或其盐。

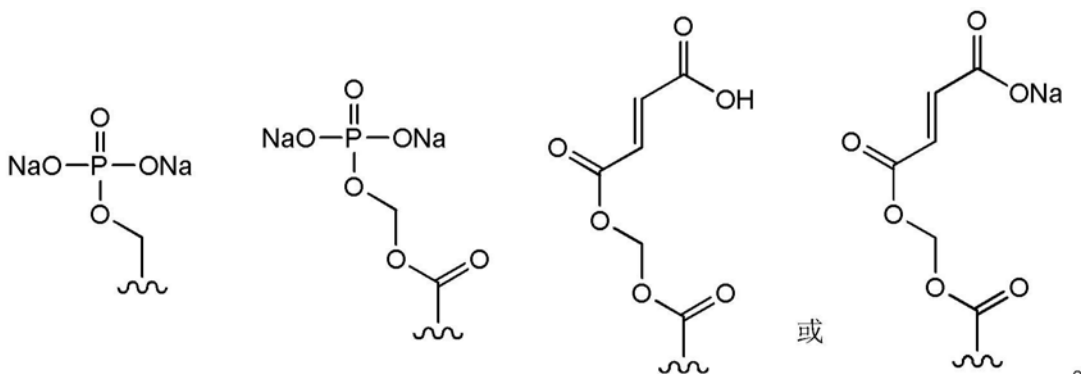
[1469] EEE257. EEE1-256中任一项的化合物,其中:

[1470]



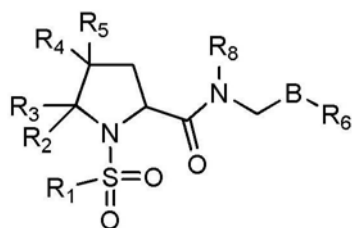
[1471] EEE258. EEE257的化合物,其中所述前药部分是:

[1472]



[1473] EEE259. 一种式IX的化合物:

[1474]



IX

[1475] 其中:

[1476] B是B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, 或B<sup>3</sup>;[1477] B<sup>1</sup>是在环中包含2个氮原子的5元杂芳基,其中每个5元杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基, 0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 和0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基;[1478] B<sup>2</sup>是苯基,其中每个苯基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基, 0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 和0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基;[1479] B<sup>3</sup>是6元杂芳基,其中每个6元杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基, 0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基, 5或6元杂芳基, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 和4, 5, 6, 或7元杂环基;并且其中所述5或6元杂芳基, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 或 4, 5, 6, 或7元杂环基基团中的任一个是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基, 0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 和0 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基;

[1480]  $R^1$ 是苯基或杂芳基,其中每个苯基或杂芳基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:卤素,CN,( $C_1-C_6$ )烷基,和( $C_1-C_6$ )卤代烷基;

[1481]  $R^2$ 是( $C_1-C_6$ )烷基,( $C_1-C_6$ )卤代烷基,或( $C_3-C_7$ )环烷基;其中( $C_1-C_6$ )烷基任选地被0( $C_1-C_6$ )烷基取代;

[1482]  $R^3$ 是H或( $C_1-C_6$ )烷基;或

[1483]  $R^2$ 和 $R^3$ 与它们所连接的原子一起形成( $C_3$ )环烷基;

[1484]  $R^4$ 是H,F,或CN;

[1485]  $R^5$ 是H或( $C_1-C_6$ )烷基;或

[1486]  $R^2$ 和 $R^3$ 中的一个和 $R^4$ 和 $R^5$ 中的一个与它们所连接的原子一起形成( $C_3$ )环烷基;

[1487]  $R^6$ 是苯基, ( $C_3-C_7$ ) 环烷基, 5或6元杂芳基, 或4, 5, 6或7元杂环, 其中 $R^6$ 的任意苯基, ( $C_3-C_7$ ) 环烷基, 5或6元杂芳基, 或4, 5, 6或7元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代: 卤素, CN,  $SF_5$ , ( $C_1-C_6$ ) 烷基, ( $C_1-C_6$ ) 卤代烷基, 0 ( $C_1-C_6$ ) 烷基, 或0 ( $C_1-C_6$ ) 卤代烷基; 或

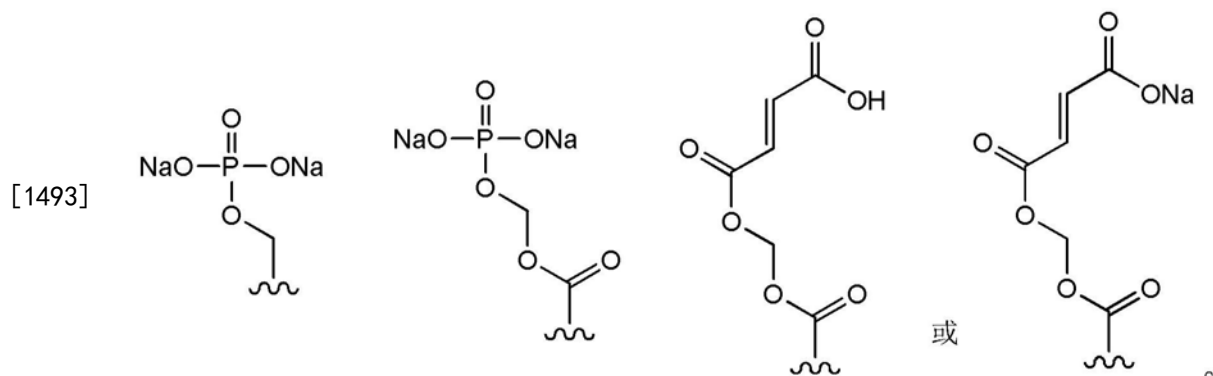
[1488]  $R^6$ 是 $O-CH_2-R^7$ ;

[1489]  $R^7$ 是( $C_1-C_6$ )烷基, 4, 5, 6, 或7元杂环, ( $C_3-C_7$ )环烷基, 或6元杂芳基, 其中任意( $C_1-C_6$ )烷基, 4, 5, 6, 或7元杂环, ( $C_3-C_7$ )环烷基, 或6元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代: 卤素, CN, ( $C_1-C_6$ )烷基, ( $C_1-C_6$ )卤代烷基, 0 ( $C_1-C_6$ )烷基, 和0 ( $C_1-C_6$ )卤代烷基;

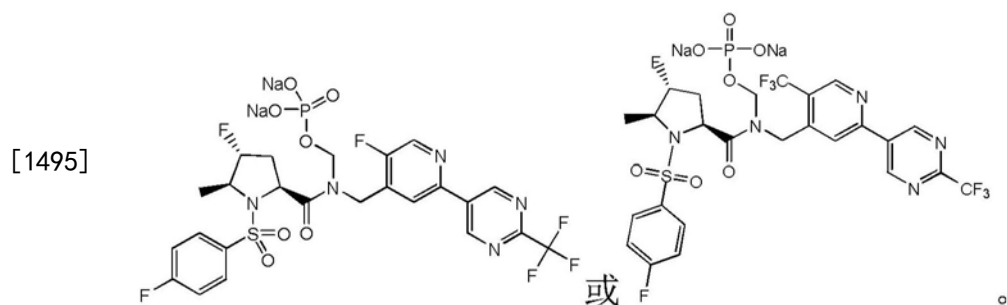
[1490]  $R^8$ 是 $CH_2OPO_3Na_2$ ;  $C(=O)OCH_2OPO_3Na_2$ ;  $C(=O)OCH_2OC(=O)CHCHC(=O)OH$ ; 或  $C(=O)OCH_2OC(=O)CHCHC(=O)ONa$ ;

[1491] 或其盐。

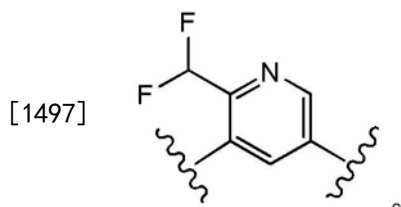
[1492] EEE260.EEE259的化合物, 其中 $R^8$ 是:



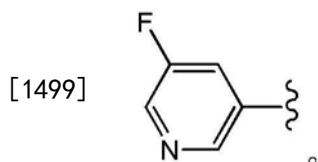
[1494] EEE261.EEE259的化合物, 其中所述化合物是:



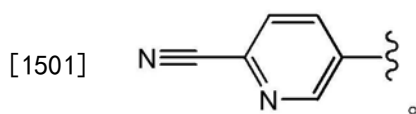
[1496] EEE262.EEE76的化合物, 其中 $B^3$ 是:



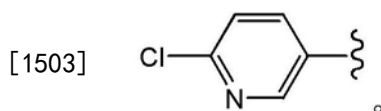
[1498] EEE263. EEE1-189中任一项的化合物,其中R<sup>1</sup>是:



[1500] EEE264. EEE1-189中任一项的化合物,其中R<sup>1</sup>是:



[1502] EEE265. EEE1-189中任一项的化合物,其中R<sup>1</sup>是:



[1504] EEE266. 一种药物组合物,所述药物组合物包含EEE1-265中任一项所述的化合物或其药用盐,和药用载体,稀释剂或赋形剂。

[1505] EEE267. EEE1-265中任一项所述的化合物或其药用盐,其用于医学治疗。

[1506] EEE268. EEE1-265中任一项所述的化合物或其药用盐,其用于治疗或预防呼吸病症。

[1507] EEE269. EEE1-265中任一项所述的化合物或其药用盐,其用于制备药物,所述药物用于治疗或预防呼吸病症。

[1508] EEE270. 一种用于治疗哺乳动物中的呼吸病症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物给药EEE1-265中任一项所述的化合物或其药用盐。

[1509] EEE271. EEE1-265中任一项所述的化合物或其药用盐,其用于调节 TRPA1活性。

[1510] EEE272. EEE1-265中任一项所述的化合物或其药用盐,其用于治疗或预防TRPA1活性介导的疾病或病症。

[1511] EEE273. EEE272的化合物,其中所述疾病或病症是疼痛,痒病,炎性病症,内耳病症,发烧或其他体温调节病症,气管支气管或膈肌功能障碍,胃肠或尿道病症,慢性阻塞性肺病,失禁,或与向CNS的血流量减少或CNS缺氧相关的病症。

[1512] EEE274. EEE272的化合物,其中所述疾病或病症是疼痛,关节炎,痒病,咳嗽,哮喘,炎性肠病,或内耳病症。

[1513] EEE275. EEE1-265中任一项所述的化合物或其药用盐用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防TRPA1活性介导的疾病或病症。

[1514] EEE276. EEE275的用途,其中所述疾病或病症是疼痛,痒病,炎性病症,内耳病症,发烧或其他体温调节病症,气管支气管或膈肌功能障碍,胃肠或尿道病症,慢性阻塞性肺病,失禁,或与向CNS的血流量减少或 CNS缺氧相关的病症。

[1515] EEE277.EEE275的用途,其中所述疾病或病症是疼痛,关节炎,痒病,咳嗽,哮喘,炎性肠病,或内耳病症。

[1516] EEE278.一种用于调节TRPA1活性的方法,所述方法包括将 TRPA1与EEE1-265中任一项所述的化合物或其盐接触。

[1517] EEE279.一种用于治疗哺乳动物中的TRPA1活性介导的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物给药EEE1-265中任一项所述的化合物或其药用盐。

[1518] EEE280.EEE279的方法,其中所述疾病或病症是疼痛,痒病,炎性病症,内耳病症,发烧或其他体温调节病症,气管支气管或膈肌功能障碍,胃肠或尿道病症,慢性阻塞性肺病,失禁,或与向CNS的血流量减少或 CNS缺氧相关的病症。

[1519] EEE281.EEE279的方法,其中所述疾病或病症是疼痛,关节炎,痒病,咳嗽,哮喘,炎性肠病,或内耳病症。

[1520] EEE282.EEE281的方法,其中所述疾病或病症是哮喘。

[1521] EEE283.前述实施方案中任一项的化合物,其中所述化合物的盐是药用盐。

[1522] 在本发明的另一个实施方案中,将式I的化合物通过使其中一个或多个原子被具有不同原子量或质量数的原子替代来同位素标记。这种同位素标记的(即,放射标记的)式I的化合物被认为在本发明的范围内。可以掺入式I化合物的同位素的实例分别包括氢,碳,氮,氧,磷,硫,氟,氯,和碘的同位素,比如,但不限于,<sup>2</sup>H,<sup>3</sup>H,<sup>11</sup>C,<sup>13</sup>C,<sup>14</sup>C,<sup>13</sup>N,<sup>15</sup>N,<sup>15</sup>O,<sup>17</sup>O,<sup>18</sup>O,<sup>31</sup>P,<sup>32</sup>P,<sup>35</sup>S,<sup>18</sup>F,<sup>36</sup>Cl,<sup>123</sup>I,和<sup>125</sup>I。这些同位素标记的化合物将可用于通过表征例如离子通道上的作用位点或模式,或对药理学重要的离子通道特别是TRPA1上作用位点的结合亲和性,确定或测量化合物的功效。某些同位素标记的式I的化合物,例如,掺入了放射性同位素的那些,可用于药物和/或底物组织分布研究。放射性同位素氚,即<sup>3</sup>H,和碳-14,即,<sup>14</sup>C,鉴于其容易结合且现成的检测方法,对于该目的特别有用。例如,式I的化合物可以富含百分之一,2,5,10,25,50,75,90, 95,或99的给定同位素。

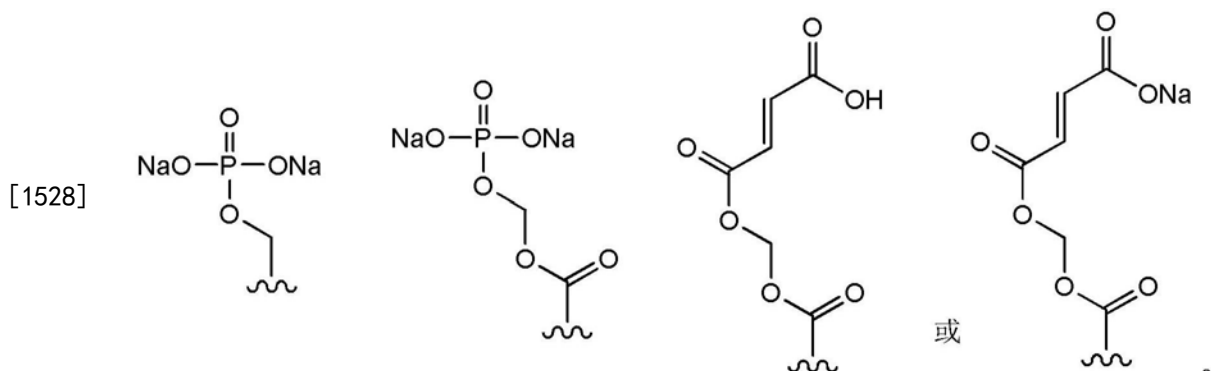
[1523] 用更重的同位素比如氘,即<sup>2</sup>H替代,可以提供由更好的代谢稳定性造成的某些治疗优势,例如,增加的体内半衰期或降低的剂量需求。

[1524] 用正电子发射同位素,比如<sup>11</sup>C,<sup>18</sup>F,<sup>15</sup>O和<sup>13</sup>N替代,可以在正电子发射断层摄影(PET)研究中使用,用于检测底物受体占有率。同位素标记的式I的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过类似于下文阐述的实施例描述的那些的方法,使用适当的同位素标记的试剂替代之前使用的非标记的试剂制备。

[1525] 在另一个实施方案中,本发明提供一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的根据式I的的化合物和药用载体。

[1526] 除了盐形式外,本发明提供前药形式的化合物。如本文使用的,术语“前药”是指在生理条件下易于经历化学变化以提供本发明的化合物的那些化合物。此外,前药可以通过化学或生物化学方法在离体环境被转化为本发明的化合物。例如,当置于透皮贴剂储器中时,前药可以以合适的酶或化学试剂缓慢转化为本发明的化合物。

[1527] 本发明的前药包括用前药部分哌啶氨酸的氢原子(N-H)的代替。前药部分可以包括磷酸盐,磷酸酯,烷基磷酸盐,烷基磷酸酯,酰基醚,或如下面讨论的其他前药部分。在一些实施方案中,前药部分是:



[1529] 还包括其他类型的前药。例如,其中氨基酸残基,或两个以上(例如,两个,三个或四个)氨基酸残基的多肽链通过酰胺或酯键共价连接于本发明化合物的游离氨基,羟基或羧酸基团。所述氨基酸残基包括但不限于20种天然存在的通常由三字母符号表示的氨基酸并且还包括磷酸丝氨酸,磷酸苏氨酸,磷酸酪氨酸,4-羟基脯氨酸,羟基赖氨酸,锁链赖氨酸(demosine),异锁链赖氨酸(isodemosine), $\gamma$ -羧基谷氨酸盐,马尿酸,八氢吡啶-2-甲酸,抑胃酶氨酸,1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酸,青霉胺,鸟氨酸,3-甲基组氨酸,降缬氨酸(norvaline), $\beta$ -丙氨酸, $\gamma$ -氨基丁酸,瓜氨酸,高半胱氨酸,高丝氨酸,甲基-丙氨酸,对苯甲酰基苯基丙氨酸,苯基甘氨酸,炔丙基甘氨酸,肌氨酸,蛋氨酸砒和叔丁基甘氨酸。

[1530] 还包括其它类型的前药。例如,本发明的化合物的游离羧基可以衍生为酰胺或烷基酯。作为另一个实施例,包含游离羟基的本发明的化合物可以通过将羟基转化为比如,但不限于,磷酸酯,半琥珀酸酯,二甲基氨基乙酸酯,或磷酰基氧基甲氧基羰基的基团而衍生为前药,如在Fleisher, D.等人,(1996) Improved oral drug delivery:solubility limitations overcome by the use of prodrugs Advanced Drug Delivery Reviews, 19:115中概述的。还包括羟基和氨基的氨基甲酸盐前药,同样的还有羟基的碳酸盐前药,磺酸酯和硫酸酯。还包括羟基衍生为(酰氧基)甲醚和(酰氧基)乙醚,其中酰基可以是任选地被包括但不限于醚,胺和羧酸官能团的基团取代的烷基酯,或其中酰基是如上文所述的氨基酸酯。该类型的前药在J.Med.Chem., (1996), 39:10中描述。更具体的实例包括用比如(C<sub>1-6</sub>)烷酰基氧基甲基, 1-((C<sub>1-6</sub>)烷酰基氧基)乙基, 1-甲基-1-((C<sub>1-6</sub>)烷酰基氧基)乙基, (C<sub>1-6</sub>)烷氧基羰氧基甲基, N-(C<sub>1-6</sub>)烷氧基羰基氨基甲基,琥珀酰基, (C<sub>1-6</sub>)烷酰基, $\alpha$ -氨基(C<sub>1-4</sub>)烷酰基,芳酰基和 $\alpha$ -氨基酰基,或 $\alpha$ -氨基酰基- $\alpha$ -氨基酰基的基团替代醇基团的氢原子,其中各个 $\alpha$ -氨基酰基独立地选自天然存在的L-氨基酸, P(O)(OH)<sub>2</sub>, -P(O)(O(C<sub>1-6</sub>)烷基)<sub>2</sub>或糖基(由去除碳水化合物的半缩醛形式的羟基得到的基团)。

[1531] 对于前药衍生物的其它实例,参见,例如,a) Design of Prodrugs, H. Bundgaard 编辑, (Elsevier, 1985) 和 Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, K. Widder, 等人编辑 (Academic Press, 1985); b) A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen 和 H. Bundgaard 编辑, 第5章 "Design and Application of Prodrugs," H. Bundgaard p. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8:1-38 (1992); d) H. Bundgaard 等人, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988); 和 e) N. Kakeya 等人, Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984), 其各自通过引用具体并入本文。

[1532] 此外,本发明提供本发明的化合物的代谢产物。如本文使用的,"代谢产物"是指经

指定化合物或其盐在体内的代谢产生的产物。这种产物可以例如从给药化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、去酰胺化、酯化、去酯化、酶切割等产生。

[1533] 代谢产物典型地通过制备本发明的化合物放射标记的(例如, $^{14}\text{C}$ 或 $^3\text{H}$ ) 同位素,将其以可检测剂量(例如,大于约0.5mg/kg)肠胃外给药于动物比如大鼠、小鼠、豚鼠、猴或给药于人,允许足够时间用于代谢发生(典型地约30秒到30小时)并从尿、血液或其它生物样本分离其转化产物来鉴定。这些产物容易被分离,因为它们被标记(其它的通过使用能够结合代谢产物中留存的表位的抗体来分离)。以常规模式,例如,通过MS,LC/MS或 NMR分析确定代谢产物结构。通常,代谢产物的分析以与本领域技术人员公知的常规药物代谢研究相同的方式进行。代谢产物,只要它们未另外在体内发现,在用于治疗性剂量给药本发明的化合物的诊断测定中是有用的。

[1534] 本发明的某些化合物可以以非溶剂化的形式以及溶剂化的形式,包括水合形式存在。通常,溶剂化形式等价于非溶剂化的形式,并且意在包括在本发明的范围内。本发明的某些化合物可以以多种晶体或无定形形式存在。通常,所有物理形式对于本发明考虑的用途而言均是等价的并且意在包括在本发明的范围内。

[1535] 药物组合物和给药

[1536] 除了一个或多个上文提供的化合物(包括立体异构体,几何异构体,互变异构体,溶剂化物,代谢产物,同位素,药用盐,或其前药)之外,本发明还提供包含式I化合物的组合物和药物或其实施方案和至少一种药用载体。本发明的组合物可以用于选择性抑制患者(例如,人)中TRPA1。

[1537] 如本文使用的术语“组合物”,意在包括包含指定量的指定成分的产物,以及直接或间接由指定量的指定成分的组合产生的任何产物。“药用的”意为载体,稀释剂或赋形剂必须与制剂的其它成分相容并且对其接受者是无害的。

[1538] 在一个实施方案中,本发明提供包含式I化合物的药物组合物或药物或其实施方案,和其立体异构体,几何异构体,互变异构体,溶剂化物,代谢产物,同位素,药用盐,或其前药)和药用载体,稀释剂或赋形剂。在另一个实施方案中,本发明提供制备包含本发明的化合物的组合物(或药物)。在另一个实施方案中,本发明提供向需要它的患者(例如,人患者)给药式I的化合物或其实施方案和包含式I化合物或其实施方案的组合物。

[1539] 以与良好医疗实践一致的方式配制、剂量给药和给药组合物。在这种情况下考虑的因素包括治疗的特定疾病、治疗的特定哺乳动物、个体患者的临床病症、疾病的原因、药剂的递送位点、给药方法、给药时间安排、和执业医师已知的其它因素。要给药化合物的有效量将受此种考虑支配,并且是抑制TRPA1活性所需的最小量,如预防或治疗不希望的疾病或病症,比如例如,疼痛所需的。例如,此种量可以低于对正常细胞,或作为整体的哺乳动物有毒的量。

[1540] 在一个实施例中,肠胃外给药的本发明的化合物的治疗有效量每剂量将在约0.01-100mg/kg的范围内,备选地约例如,0.1至20mg/kg患者体重/天,使用的化合物的典型初始范围是0.3至15mg/kg/天。在某些实施方案中,每日剂量以单个每日剂量或以分开的剂量每天二到六次,或以缓释形式给出。在70kg成年男性的情况下,总的每日剂量将通常是约7mg 至约1,400mg。可以调节该剂量方案以提供最佳治疗响应。可以以每天1 至4次,优选每天一次或两次的方案给药化合物。

[1541] 可以以任何方便的给药形式给药本发明的化合物,例如,片剂、粉末剂、胶囊、溶液、分散液、混悬剂、糖浆、喷雾、栓剂、凝胶、乳状液、凝胶、贴片等。这种组合物可以含有药物制剂中常规的成分,例如,稀释剂,载体,pH调节剂,甜味剂,填充剂和其它活性剂。

[1542] 本发明的化合物可以以任何合适的方式给药,包括口服,外用(包括口腔和舌下),直肠,阴道,经皮,肠胃外,皮下,腹膜内,肺内,皮内,鞘内以及硬膜外和鼻内,并且,如果需要用于局部治疗,病灶内的给药。肠胃外注入包括肌肉内、静脉内、动脉内、腹膜内、脑内、眼内、病灶内或皮下给药。

[1543] 包含式I的化合物或其实施方案的组合物通常根据标准药物实践配制为药物组合物。典型的制剂通过将本发明的化合物与稀释剂,载体或赋形剂混合来制备。合适的稀释剂,载体和赋形剂是本领域技术人员公知的并且详细描述在,例如,Ansel,Howard C.,等人,Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.Philadelphia:Lippincott,Williams &Wilkins,2004;Gennaro,Alfonso R.,等人Remington:The Science and Practice of Pharmacy.Philadelphia:Lippincott,Williams&Wilkins,2000;和Rowe,Raymond C.Handbook of Pharmaceutical Excipients.Chicago, Pharmaceutical Press,2005中。所述制剂还可以包括一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、湿润剂、润滑剂、乳化剂、混悬剂、防腐剂、抗氧化剂、遮盖剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、芳香剂、调味剂、稀释剂和其它已知的添加剂,以提供药物(即,本发明的化合物或其药物组合物)的雅致外观或在药物产物(即,药物)的制备中提供帮助。合适的载体,稀释剂和赋形剂是本领域技术人员公知的并且包括缓冲剂比如磷酸盐,柠檬酸盐以及其它有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸和甲硫氨酸;防腐剂(比如十八烷基二甲基苄基氯化铵;氯化六烃季铵;苯扎氯胺,氯苄乙铵;苯酚,丁基或苄基醇;烷基对羟基苯甲酸酯比如甲基或丙基对羟基苯甲酸酯;儿茶酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;和间甲酚);低分子量(小于约10个残基)多肽;蛋白,比如血清白蛋白,明胶,或免疫球蛋白;亲水聚合物比如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸比如甘氨酸,谷氨酰胺,天冬氨酸,组氨酸,精氨酸或赖氨酸;单糖,二糖和其它碳水化合物包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂比如EDTA;糖比如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇;成盐抗衡离子比如钠;金属复合体(例如,Zn-蛋白复合体);和/或非离子型表面活性剂比如TWEEN™,PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。本发明的活性药物成分(例如,式I的化合物或其实施方案)还可以被包埋入例如,通过凝聚技术或通过界面聚合制备的微胶囊(例如,分别为羟甲基纤维素或明胶-微胶囊和聚-(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊),胶状药物递送系统(例如,脂质体、白蛋白微球、微乳剂、纳米颗粒和纳米胶囊)或粗滴乳剂中。这种技术在Remington:The Science and Practice of Pharmacy:Remington the Science and Practice of Pharmacy(2005)第21版,Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia,PA中公开。使用的特定载体,稀释剂或赋形剂将依赖于给药本发明的化合物的方式和目的。通常基于本领域技术人员认为对于给药于哺乳动物安全(GRAS)的溶剂来选择溶剂。通常,安全溶剂是无毒水性溶剂比如水和可溶于水或在水中混溶的其它无毒溶剂。合适的水性溶剂包括水,乙醇,丙二醇,聚乙二醇(例如,PEG 400,PEG 300)等和其混合物。可接受的稀释剂,载体,赋形剂和稳定剂在使用的剂量和浓度对于接受者是无毒的,并且包括

[1544] 可以制备本发明的化合物(例如,式I的化合物或其实施方案)的缓释制剂。缓释制

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

[1545] 在一个实施例中,式I的化合物或其实施方案可以通过在环境温度在适当的pH,并以所需纯度,与生理学可接受的载体,即,在用于盖伦制剂给药形式的剂量和浓度对接受者无毒的载体混合来配制。制剂的pH主要依赖于化合物的特定用途和浓度,但优选约3至约8范围内的任意处。在一个实施例中,式I的化合物(或其实施方案)配制在pH 5的乙酸盐缓冲液中。在另一个实施方案中,式I的化合物或其实施方案是无菌的。化合物可以,例如,以固体或无定形组合物,以冻干制剂或以水溶液储存。

[1546] 适于口服给药的本发明的化合物的制剂(例如,式I的化合物或其实施方案)可以制备为分离的单位比如丸剂,胶囊,扁囊药剂或片剂,各自含有预定量的本发明的化合物。

[1547] 压制的片剂可以通过在合适的机器中将自由流动的形式比如粉末或颗粒的活性成分压制来制备,任选地与粘合剂,润滑剂,惰性稀释剂,防腐剂,表面活性或分散剂混合。模制片剂可以通过在合适的机器中将用惰性液体稀释剂湿润的粉末状活性成分的混合物模制来制备。片剂可以任选地包衣或记号并且任选地配制从而由此提供活性成分的缓慢或控制释放。

[1548] 片剂,药片,锭剂,水或油悬浮液,可分散粉末或颗粒,乳状液,硬或软胶囊,例如,明胶胶囊,糖浆或酏剂可以制备用于口服用途。意在用于口服用途的本发明的化合物(例如,式I的化合物或其实施方案)的制剂可以根据本领域已知的任意方法制备,用于制造药物组合物并且这种组合物可以含有包括甜味剂、芳香剂、着色剂、防腐剂的一种或多种化学剂,从而提供合意的制剂。含有与适于制备片剂的无毒药用赋形剂混合的活性成分的片剂是可接受的。这些赋形剂可以是,例如,惰性稀释剂,比如碳酸钙或碳酸钠,乳糖,磷酸钙或磷酸钠;成粒剂和崩解剂,比如玉米淀粉,或藻酸;粘合剂,比如淀粉,明胶或阿拉伯胶;和润滑剂,比如硬脂酸镁,硬脂酸或滑石。片剂可以是未包衣的或可以通过包括微囊化的已知技术包衣,以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,从而提供经更长时间的缓释作用。例如,可以使用延时物质比如单独甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯或与蜡一起。

[1549] 合适的口服给药形式的实例是含有与约90-30mg无水乳糖,约5-40mg 交联羧甲基纤维素钠,约5-30mg聚乙烯吡咯烷酮(PVP) K30,和约1-10mg 硬脂酸镁复合的约1mg,5mg,10mg,25mg,30mg,50mg,80mg,100mg,150mg,250mg,300mg和500mg的本发明化合物的片剂。首先将粉末化成分一起混合并随后与PVP的溶液混合。产生的组合物可以使用常规设备干燥,制粒,与硬脂酸镁混合并压制为片剂形式。气溶胶制剂的实例可以通过将化合物,例如

5-400mg的本发明化合物溶解于合适的缓冲液,例如磷酸盐缓冲液,如果需要,加入等渗剂(tonicifier),例如盐如氯化钠来制备。可以例如使用0.2微米滤器将溶液过滤,以去除杂质和污染物。

[1550] 为了治疗眼或其它外部组织,例如,口和皮肤,制剂优选以含有例如, 0.075至20%w/w量的活性成分的外用软膏或乳霜涂敷。当以软膏配制时,活性成分可以与石蜡族或水混溶性软膏基质一起使用。备选地,活性成分可以以水包油乳霜基质的乳霜配制。如果需要,乳霜基质的水相可以包括多元醇,即,具有两个或多个羟基的醇比如丙二醇,丁1,3-二醇,甘露醇,山梨醇,甘油和聚乙二醇(包括PEG 400)和其混合物。外用制剂可以根据需要包括增强活性成分经皮肤或其它受影响区域的吸收或穿透的化合物。这种透皮穿透增强剂的实例包括二甲亚砷和相关类似物。

[1551] 对于外用制剂,需要向靶区域例如,与要治疗的外周神经元相邻的皮肤表面,黏膜等给药有效量的根据本发明的药物组合物。该量的范围将通常从每次涂敷约0.0001mg到约1g的本发明的化合物,其依赖于要治疗的区域,是否是诊断、预防和治疗用途,症状的严重程度,和使用的载体性质。优选的外用制剂是软膏,其中每cc的软膏基质使用约0.001至约50mg的活性成分。药物组合物可以配制为经皮组合物或经皮递送装置(“贴片”)。这种组合物包括,例如,背衬、活性化合物储器,控制膜,衬垫和接触粘合剂。这种经皮贴片可以用于根据需要提供连续脉动的,或按需递送本发明的化合物。

[1552] 制剂可以包装在单位剂量或多剂量容器,例如密封的安瓿瓶和小瓶中,并且可以储存在冷冻干燥(冻干)条件,在即将使用前仅需要加入无菌液体载体,例如水,用于注射。临时的注射溶液和悬浮液从之前描述种类的无菌粉末,颗粒和片剂制备。优选的单位剂量制剂是含有活性成分的每日剂量或单位每日亚剂量,如上文列举的,或其适当级分的那些。

[1553] 当结合目标位于脑时,本发明的某些实施方案提供一种式I的化合物(或其实施方案)以穿过血脑屏障。某些神经变性疾病与血脑屏障渗透性的增加相关,从而式I的化合物(或其实施方案)可以容易被引入脑。当血脑屏障仍然完整时,存在多种本领域已知的用于将分子转运跨过它的方法,包括但不限于,物理方法,基于脂质的方法,和基于受体和通道的方法。

[1554] 将式I的化合物(或其实施方案)转运跨过血脑屏障的物理方法包括,但不限于,完全避开血脑屏障或通过血脑屏障中产生开口。

[1555] 避开方法包括,但不限于,直接注射于脑中(参见,例如,Papanastassiou 等人, Gene Therapy 9:398-406,2002),间质注入/对流增强递送(参见,例如,Bobo等人, Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.91:2076-2080,1994),和在脑中植入递送装置(参见,例如, Gill等人, Nature Med.9:589-595, 2003;和Gliadel Wafers<sup>TM</sup>, Guildford Pharmaceutical)。在屏障中产生开口的方法包括,但不限于,超声(参见,例如,美国专利公开号2002/0038086),渗透压(例如,通过给药高渗甘露醇(Neuwelt,E.A., Implication of the Blood-Brain Barried and its Manipulation,第1和2卷, Plenum Press,N.Y., 1989)),和通过例如,缓激肽或渗透剂A-7的透化作用(参见,例如,美国专利号5,112,596, 5,268,164,5,506,206,和5,686,416)。

[1556] 基于脂质的转运式I的化合物(或其实施方案)跨血脑屏障的方法包括,但不限于,将式I的化合物(或其实施方案)囊化入偶联于抗体结合片段的脂质体,所述抗体结合片段

结合于血脑屏障的血管内皮上的受体(参见,例如,美国专利申请公开号2002/0025313),和将式I的化合物(或其实施方案)包衣在低密度脂蛋白颗粒(参见,例如,美国专利申请公开号 2004/0204354)或载脂蛋白E(参见,例如,美国专利申请公开号 2004/0131692)中。

[1557] 基于受体和通道的转运式I的化合物(或其实施方案)跨血脑屏障的方法包括,但不限于,使用糖肾上腺皮质激素阻断剂增加血脑屏障的渗透性(参见,例如,美国专利申请公开号2002/0065259,2003/0162695,和 2005/0124533);激活钾通道(参见,例如,美国专利申请公开号 2005/0089473),抑制ABC药物转运剂(参见,例如,美国专利申请公开号2003/0073713);用转铁蛋白包衣式I的化合物(或其实施方案)并调节一个或多个转铁蛋白受体的活性(参见,例如,美国专利申请公开号 2003/0129186),和阳离子化抗体(参见,例如,美国专利号5,004,697)。

[1558] 为了脑内使用,在某些实施方案中,可以通过注入CNS的储液室连续给药化合物,尽管快速浓注可以是可接受的。抑制剂可以给药于脑室内或另外引入CNS或脊液中。给药可以通过使用留置导管和连续给药工具比如泵进行,或其可以通过移植给药,例如,脑内移植缓释载体。更具体地,抑制剂可以经长期植入套管注射或在渗透微泵的帮助下长期注入。皮下泵是可用的,其递送蛋白通过小管进入脑室。高度复杂的泵可以穿过皮肤再装满并且可以不用外科手术即设置其递送率。包括皮下泵装置或通过完全植入的药物递送系统连续脑室内灌注的合适的给药方案和递送系统的实例是用于给药多巴胺,多巴胺激动剂,和胆碱能激动剂至阿尔茨海默病患者和帕金森病动物模型的那些,如Harbaugh, J. Neural Transm. Suppl. 24:271,1987;和DeYebenes等人, Mov. Disord. 2:143,1987描述的。

#### [1559] 适应症和治疗方法

[1560] 代表性的本发明的化合物已经显示出调节TRPA1活性。因此,本发明的化合物可用于治疗TRPA1活性介导的疾病和病症。这种疾病或病症包括但不限于:疼痛(急性、慢性、炎性、或神经性疼痛);痒病或各种炎性疾病;内耳疾病;发烧或其它体温调节病症;气管支气管或膈肌功能障碍;胃肠或尿道疾病;慢性阻塞性肺病;失禁;和与向CNS的血流量减少或CNS缺氧相关的疾病。

[1561] 在特定实施方案中,可以给药本发明的化合物,以治疗疼痛,包括但不限于神经性和炎性疼痛等。疼痛的某些类型可以被认为是疾病或病症,而其它类型可以被认为是各种疾病或病症的症状,并且疼痛可以包括不同病因学。根据本发明可用TRPA1-调节剂治疗的示例性疼痛类型包括与以下疾病相关,由以下疾病引起,或由以下疾病导致的疼痛:骨关节炎,肌腱套疾病(rotator cuff disorders),关节炎(例如,类风湿性关节炎或炎性关节炎;参见,Barton等人Exp. Mol. Pathol. 2006, 81 (2), 166-170),纤维肌痛(fibromyalgia),偏头痛(migraine)和头痛(例如丛集性头痛(cluster headache),窦性头痛(sinus headache),或紧张性头痛(tension headache);参见,Goadsby Curr. Pain Headache Reports 2004, 8, 393),鼻窦炎(sinusitis),口腔黏膜炎(oral mucositis),牙痛,牙外伤(dental trauma),拔牙,牙感染,烧伤(Bolcskei等人, Pain 2005, 117 (3), 368-376),晒伤,皮炎(dermatitis),银屑病(psoriasis),湿疹(eczema),昆虫叮咬,肌骨骼病症,骨折,韧带扭伤(ligamentous sprains),足底筋膜炎(plantar fasciitis),肋软骨炎(costochondritis),腱炎(tendonitis),滑液囊炎(bursitis),网球肘(tennis elbow),投掷肘(pitcher's elbow),髌腱炎(patellar tendonitis),重复性劳损(repetitive

strain injury), 肌筋膜综合征(myofascial syndrome), 肌肉劳损(muscle strain), 肌炎(myositis), 颞颌关节疾病(temporomandibular joint disorder), 截肢(amputation), 腰痛(low back pain), 脊髓损伤, 颈痛, 急性颈部扭伤 (whiplash), 膀胱痉挛(bladder spasms), GI道疾病, 膀胱炎(cystitis), 间质性膀胱炎(interstitial cystitis), 胆囊炎(cholecystitis), 尿道感染, 尿道绞痛 (urethral colic), 肾绞痛(renal colic), 咽炎(pharyngitis), 唇疱疹(cold sores), 口腔炎(stomatitis), 外耳炎(external otitis), 中耳炎(otitis media) (Chan等人, Lancet, 2003, 361, 385), 口腔烧灼综合征(burning mouth syndrome), 粘膜炎(mucositis), 食管痛(esophageal pain), 食管痉挛(esophageal spasms), 腹部疾病, 胃食管返流疾病(gastroesophageal reflux disease), 胰腺炎(pancreatitis), 肠炎(enteritis), 肠易激症(irritable bowel disorder), 炎性肠病, 克罗恩病(Crohn's disease), 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis), 结肠肿胀(colon distension), 腹缢(abdominal constriction), 肠憩室病(diverticulosis), 憩室炎(diverticulitis), 肠积气(intestinal gas), 痔疮(hemorrhoids), 肛裂(anal fissures), 肛门直肠疾病, 前列腺炎(prostatitis), 附睾炎(epididymitis), 睾丸痛(testicular pain), 直肠炎(proctitis), 直肠痛, 分娩(labor), 生产 (childbirth), 子宫内膜异位(endometriosis), 经期痉挛(menstrual cramps), 骨盆痛(pelvic pain), 外阴痛(vulvodynia), 阴道炎(vaginitis), 口唇及生殖器感染(orolabial and genital infections) (例如单纯疱疹), 胸膜炎(pleurisy), 心包炎(pericarditis), 非心脏胸部疼痛(non-cardiac chest pain), 挫伤 (contusions), 擦伤(abrasions), 皮肤切口(skin incision) (Honore, P. 等人, J Pharmacol Exp Ther., 2005, 314, 410-21), 术后痛(postoperative pain), 外周神经病(peripheral neuropathy), 中枢神经病(central neuropathy), 糖尿病神经病变(diabetic neuropathy), 急性带状疱疹神经痛(acute herpetic neuralgia), 疱疹后神经痛(post-herpetic neuralgia), 三叉神经痛(trigeminal neuralgia), 舌咽神经痛(glossopharyngeal neuralgia), 非典型面部疼痛, 神经根病(radicular neuropathy), HIV相关神经病, 物理神经损伤, 灼痛(causalgia), 反射交感性营养不良(reflex sympathetic dystrophy), 坐骨神经痛(sciatica), 颈椎、胸椎或腰椎神经根病(radicular neuropathy), 臂丛病(brachial plexopathy), 腰丛病(lumbar plexopathy), 神经变性病症, 枕神经痛(occipital neuralgia), 肋间神经痛(intercostal neuralgia), 眶上神经痛(supraorbital neuralgia), 腹股沟神经痛(inguinal neuralgia), 感觉异常性股痛(meralgia paresthetica), 生殖股神经痛(genitofemoral neuralgia), 腕管综合征(carpal tunnel syndrome), 莫顿神经瘤(Morton's neuroma), 乳房切除术后综合征(post-mastectomy syndrome), 开胸术后综合征(post-thoracotomy syndrome), 小儿麻痹症后期综合症(post-polio syndrome), 古兰-巴雷综合症(Guillain-Barre syndrome), 雷诺综合征(Raynaud's syndrome), 冠状动脉痉挛(coronary artery spasm) (Printzmetal's或变异型心绞痛(variant angina)), 内脏痛觉过敏 (visceral hyperalgesia) (Pomonis, J.D等人 J.Pharmacol.Exp.Ther. 2003, 306, 387; Walker, K.M等人, J.Pharmacol.Exp.Ther. 2003, 304(1), 56-62), 丘脑性疼痛(thalamic pain), 癌症(例如由癌症引起的疼痛, 包括溶骨肉瘤 (osteolytic sarcoma), 由放射或化疗的癌症治疗引起的疼痛, 或与癌症相关的神经或骨损伤引起的疼痛 (参见, Menendez, L. 等人,

Neurosci.Lett. 2005,393(1),70-73;Asai,H.等人,Pain2005,117,19-29),或骨破坏疼痛(参见,Ghilardi,J.R.等人,J. Neurosci.2005,25,3126-31)),感染,或代谢疾病。此外,所述化合物可以用于治疗疼痛适应症比如内脏痛(visceral pain),眼痛(ocular pain),热痛(thermal pain),牙痛(dental pain),辣椒素引起的疼痛(以及其它由辣椒素引起的有症状的病症比如咳嗽,流泪,和支气管痉挛)。

[1562] 在另一特定实施方案中,可以给药本发明的化合物用于治疗痒病,所述痒病可以由多种来源产生,比如皮肤病或炎性疾病。

[1563] 在另一特定实施方案中,可以给药本发明的化合物以治疗炎性疾病,包括选自由以下各项组成的组的病症:肾脏或肝胆病症,免疫病症,药物反应和未知的/突发病症。可用本发明药剂治疗的炎性疾病包括,例如,炎性肠病(1B0),克罗恩病,和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)(Geppetti,P.等人,Br.J.Pharmacol.2004,141,1313-20;Yiangou,Y.等人,Lancet2001,357,1338-39;Kimball,E.S.等人,Neurogastroenterol.Motif.,2004,16,811),骨关节炎(Szabo,A.等人,J.Pharmacol.Exp.Ther.2005,314,111-119),银屑病,银屑病关节炎,类风湿关节炎,重症肌无力(myasthenia gravis),多发性硬化(multiple sclerosis),硬皮病(scleroderma),肾小球性肾炎(glomerulonephritis),胰腺炎,炎性肝炎,哮喘,慢性阻塞性肺病,变应性鼻炎,葡萄膜炎(uveitis),和炎症的心血管表现,包括动脉粥样硬化(atherosclerosis),心肌炎,心包炎,和脉管炎(vasculitis)。

[1564] 在另一特定实施方案中,可以给药本发明的化合物以治疗内耳疾病。这种病症包括,例如,听觉过敏(hyperacusis),耳鸣(tinnitus),前庭超敏性(vestibular hypersensitivity),和发作性眩晕(episodic vertigo)。

[1565] 例如,可以给药本发明的化合物以治疗气管支气管和膈肌功能障碍,包括,例如,哮喘和过敏相关的免疫应答(Agopyan,N.等人,Am.J.Physiol. Lung Cell Mol.Physiol.2004,286,L563-72;Agopyan,N.等人,Toxicol. Appl.Pharmacol.2003,192,21-35),咳嗽(例如,急性或慢性咳嗽,或来自胃食管返流疾病的刺激引起的咳嗽;参见,Laloo,U.G.等人,J.Appl. Physiol.1995,79(4),1082-7),支气管痉挛(bronchospasm),慢性阻塞性肺病,慢性支气管炎,肺气肿(emphysema),和嗝(打嗝,呃逆(singultus))。

[1566] 在另一特定实施方案中,可以给药本发明的化合物以治疗胃肠和尿道疾病比如,膀胱过度活动症(bladder overactivity),炎性痛觉过敏(inflammatory hyperalgesia),膀胱的内脏反射亢进(visceral hyperreflexia of the urinary bladder),出血性膀胱炎(hemorrhagic cystitis)(Dinis,P.等人,J Neurosci.,2004,24,11253-11263),间质性膀胱炎(Sculptoreanu,A.等人,Neurosci Lett.,2005,381,42-46),炎性前列腺疾病,前列腺炎(prostatitis)(Sanchez,M.等人,Eur J Pharmacol.,2005,515,20-27),恶心(nausea),呕吐,肠痉挛(intestinal cramping),肠胀气(intestinal bloating),膀胱痉挛(bladder spasms),尿急(urinary urgency),排便急迫(defecation urgency)和欲望性尿失禁(urge incontinence)。

[1567] 在另一特定实施方案中,可以给药本发明的化合物以治疗与向CNS的血流量减少或CNS缺氧相关的病症。这种病症包括,例如,头部创伤(head trauma),脊髓损伤(spinal injury),血栓栓塞性或出血性中风(thromboembolic or hemorrhagic stroke),短暂性脑缺血发作(transient ischaemic attacks),脑血管痉挛(cerebral vasospasm),低血糖

(hypoglycaemia), 心脏停搏 (cardiac arrest), 癫痫持续状态 (status epilepticus), 围产期窒息 (perinatal asphyxia), 阿尔茨海默病, 和亨廷顿病。

[1568] 在其它实施方案中, 可以给药本发明的化合物以治疗通过TRPA1活性介导的其它疾病, 病症, 或病症, 比如: 焦虑症 (anxiety); 学习或记忆病症; 眼相关病症 (比如青光眼 (glaucoma), 视力丧失 (vision loss), 眼内压增加 (increased intraocular pressure), 和结膜炎 (conjunctivitis)); 秃发 (例如, 通过刺激毛发生长); 糖尿病 (包括胰岛素抗性糖尿病或由胰岛素敏感性或分泌介导的糖尿病); 肥胖症 (例如, 通过食欲抑制); 消化不良 (dyspepsia); 胆绞痛; 肾绞痛; 膀胱疼痛综合征 (painful bladder syndrome); 食管炎 (inflamed esophagus); 上呼吸道疾病; 尿失禁; 急性膀胱炎; 和毒液螫入 (比如海物、蛇、或昆虫叮或咬, 包括水母, 蜘蛛, 或黄貂鱼 (stingray) 毒液螫入)。

[1569] 在一个特定实施方案中, 给药本发明的化合物以治疗疼痛 (包括但不限于急性、慢性、神经性和炎性疼痛), 关节炎, 痒病, 咳嗽, 哮喘, 或炎性肠病。

[1570] 在另一实施方案中, 本发明提供一种用于治疗神经性疼痛或炎性疼痛的方法, 所述方法包括以下步骤: 将治疗有效量的以上E1-91或EE1-170 中任一项所述的化合物向需要其的受治疗者给药。

[1571] 在另一个实施方案中, 本发明提供以上E1-91或EE1-170中任一项所述的化合物或其药用盐, 其用于调节TRPA1活性。

[1572] 在另一个实施方案中, 本发明提供以上E1-91或EE1-170中任一项所述的化合物, 或其药用盐, 其用于医学治疗。

[1573] 在另一实施方案中, 本发明提供一种用于治疗选自慢性阻塞性肺病 (COPD), 哮喘, 变应性鼻炎和支气管痉挛的呼吸病症的方法, 所述方法包括以下步骤: 将治疗有效量的以上E1-91或EE1-170中任一项所述的化合物向需要其的受治疗者给药。

[1574] 在另一个实施方案中, 本发明提供以上E1-91或EE1-170中任一项所述的化合物或其药用盐, 其用于治疗或预防呼吸病症。

[1575] 在另一个实施方案中, 本发明提供以上E1-91或EE1-170中任一项所述的化合物或其药用盐用于制备药物的用途, 所述药物用于治疗或预防呼吸病症。

[1576] 在另一个实施方案中, 本发明提供一种用于治疗哺乳动物 (例如, 人) 中的呼吸病症的方法, 所述方法包括向所述哺乳动物给药以上E1-91或 EE1-170中任一项所述的化合物或其药用盐。

[1577] 在另一个实施方案中, 本发明提供一种用于调节TRPA1活性的方法, 所述方法包括将TRPA1与以上E1-91或EE1-170中任一项所述的化合物或其盐接触。

[1578] 在另一个实施方案中, 本发明提供以上E1-91或EE1-170中任一项所述的化合物或其药用盐, 其用于治疗或预防TRPA1活性介导的疾病或病症。在该实施方案的方面内, 所述疾病或病症是疼痛 (包括但不限于急性、慢性、神经性和炎性疼痛), 痒病, 炎性病症, 内耳病症, 发烧或其他体温调节病症, 气管支气管或膈肌功能障碍, 胃肠或尿道病症, 慢性阻塞性肺病, 失禁, 或与向CNS的血流量减少或CNS缺氧相关的病症。在该实施方案的某些方面内, 其中所述疾病或病症是疼痛 (包括但不限于急性、慢性、神经性和炎性疼痛), 关节炎, 痒病, 咳嗽, 哮喘, 炎性肠病, 或内耳病症。

[1579] 在另一个实施方案中, 本发明提供以上E1-91或EE1-170中任一项所述的化合物或

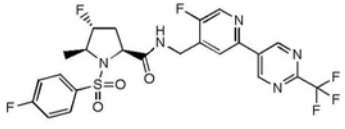
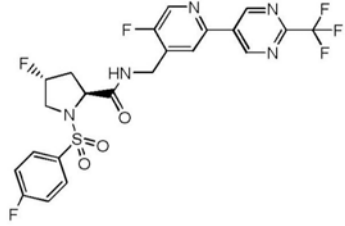
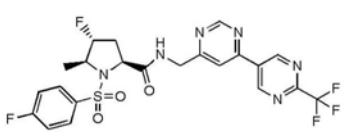
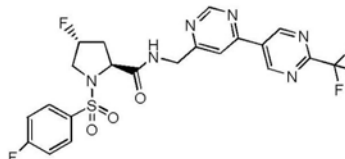
其药用盐用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防 TRPA1活性介导的疾病或病症。在该实施方案的方面内,所述疾病或病症是疼痛(包括但不限于急性、慢性、神经性和炎性疼痛),痒病,炎性病症,内耳病症,发烧或其他体温调节病症,气管支气管或膈肌功能障碍,胃肠或尿道病症,慢性阻塞性肺病,失禁,或与向CNS的血流量减少或CNS 缺氧相关的病症。在该实施方案的方面内,所述疾病或病症是疼痛(包括但不限于急性、慢性、神经性和炎性疼痛),关节炎,痒病,咳嗽,哮喘,炎性肠病,或内耳病症。

[1580] 在另一个实施方案中,本发明提供一种用于治疗哺乳动物(例如,人) 中的TRPA1活性介导的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物给药以上E1-91或EE1-170中任一项所述的化合物或其药用盐。在该实施方案的某些方面内,所述疾病或病症是疼痛(包括但不限于急性、慢性、神经性和炎性疼痛),痒病,炎性病症,内耳病症,发烧或其他体温调节病症,气管支气管或膈肌功能障碍,胃肠或尿道病症,慢性阻塞性肺病,失禁,或与向CNS的血流量减少或CNS缺氧相关的病症。在该实施方案的某些方面内,所述疾病或病症是疼痛(包括但不限于急性、慢性、神经性和炎性疼痛),关节炎,痒病,咳嗽,哮喘,炎性肠病,或内耳病症。

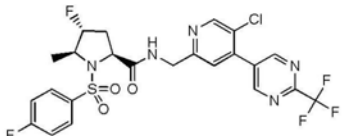
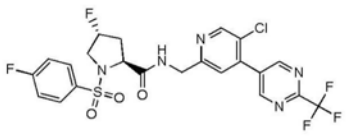
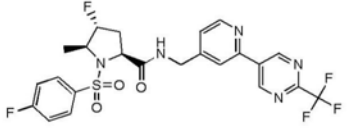
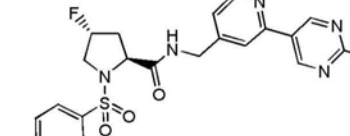
[1581] 在一个方面,与其他类似物相比,本发明的化合物惊人地显示更高的效力。例如,本发明的化合物各自在R<sup>2</sup>或R<sup>3</sup>位置处含有至少一个取代基。本发明范围中相应的,并且各自在R<sup>2</sup>或R<sup>3</sup>位置处含有至少一个取代基的代表性化合物惊人地显示增强的效力,其显示在以下表1中:

[1582] 表1.

[1583]

结构	名称	hTRPA1 Ca <sup>2+</sup> AUC (IC <sub>50</sub> )	CHO EVO
	(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.00201	
	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	0.0267	
	(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	0.0219	
	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	0.251	

[1584]

	(2S,4R,5S)-N-[[5-氯-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.00431
	(2S,4R)-N-[[5-氯-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.0422
	(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-N-[[2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	0.0195
	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	0.129

## [1585] 组合治疗

[1586] 在离子通道-介导的疾病和病症的治疗中,本发明的化合物可以有用地与一种或多种其它本发明的化合物或一种或多种其它治疗剂组合或作为其任意组合。例如,本发明的化合物可以与其它治疗剂组合同时、顺序或分开给药,所述其它治疗剂包括但不限于:

[1587] • 阿片类镇痛药,例如,吗啡,海洛因,可卡因,氧化吗啡,羟甲左吗喃,烯丙左吗喃(levallorphan),氧可酮,可待因,二氢可待因,丙氧芬,纳美芬,芬太尼(fentanyl),氢可酮,氢吗啡酮,meripidine,美沙酮,纳洛芬(nalorphine),纳洛酮(naloxone),纳曲酮(naltrexone),丁丙诺啡(buprenorphine),布托啡诺(butorphanol),纳布啡(nalbuphine)和戊唑辛(pentazocine);

[1588] • 非阿片类镇痛药,例如,acetomeniphen,水杨酸盐(例如,阿司匹林);

[1589] • 非甾类抗炎药物(NSAID),例如,布洛芬(ibuprofen),萘普生(naproxen),非诺洛芬(fenoprofen),酮洛芬(ketoprofen),塞来考昔(celecoxib),双氯芬酸(diclofenac),二氟尼柳(diflusal),依托度酸(etodolac),芬布芬(fenbufen),非诺洛

芬 (fenoprofen), 氟苯沙酸 (flufenisal), 氟比洛芬 (flurbiprofen), 布洛芬 (ibuprofen), 吲哚美辛 (indomethacin), 酮洛芬, 酮洛酸 (ketorolac), 甲氯芬那酸 (meclofenamic acid), 甲芬那酸 (mefenamic acid), 美洛昔康 (meloxicam), 萘丁美酮 (nabumetone), 萘普生, 尼美舒利 (nimesulide), 硝基氟吡洛芬 (nitroflurbiprofen), 奥撒拉嗪 (olsalazine), 噁丙嗪 (oxaprozin), 苯基丁氮酮, 吡罗昔康, 柳氮磺胺吡啶 (sulfasalazine), 舒林酸 (sulindac), 托美丁 (tolmetin) 和佐美酸 (zomepirac);

[1590] • 抗痉挛剂, 例如, 氨甲酰氮杂~~草~~, 奥卡西平 (oxcarbazepine), 拉莫三嗪 (lamotrigine), 丙戊酸钠 (valproate), 托吡酯 (topiramate), 加巴喷丁 (gabapentin) 和普加巴林 (pregabalin);

[1591] • 抗抑郁药比如三环类抗抑郁药, 例如, 阿米曲替林 (amitriptyline), 氯米帕明 (clomipramine), 脱甲丙咪嗪 (despramine), 丙咪嗪 (imipramine) 和去甲替林 (nortriptyline);

[1592] • COX-2 选择性抑制剂, 例如, 塞来考昔 (celecoxib), 罗非考昔 (rofecoxib), 帕瑞考昔 (parecoxib), 伐地考昔 (valdecoxib), 地拉考昔 (deracoxib), 艾托考昔 (etoricoxib), 和罗美西布 (lumiracoxib);

[1593] •  $\alpha$ -肾上腺素能物质, 例如, 多沙唑嗪 (doxazosin), 坦索罗辛 (tamsulosin), 氯压定 (clonidine), 胍法新 (guanfacine), dexmetatomidine, 莫达非尼 (modafinil), 和 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲磺酰胺基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基) 喹唑啉;

[1594] • 巴比妥类镇静药, 例如, 异戊巴比妥 (amobarbital), 阿普巴比妥 (aprobarbital), 仲丁巴比妥 (butabarbital), 布他巴比妥 (butabital), 甲苯巴比妥 (mephobarbital), 美沙比妥 (metharbital), 美索比妥 (methohexital), 戊巴比妥 (pentobarbital), 苯巴比妥 (phenobarbital), 司可巴比妥 (secobarbital), 他布比妥 (talbutal), theamylal 和戊硫代巴比妥 (thiopental);

[1595] • 速激肽 (tachykinin) (NK) 拮抗剂, 特别是 NK-3, NK-2 或 NK-1 拮抗剂, 例如, (aR, 9R)-7-[3,5-双(三氟甲基)苄基]-8,9,10,11-四氢-9-甲基-5-(4-甲基苄基)-7H-[1,4]二氮芳辛并[2,1-g][1,7]-蔡啶-6-13-二酮 (TAK-637), 5-[[[2R,3S]-2-[(1R)-1-[3,5-双(三氟甲基苄基)乙氧基-3-(4-氟苄基)-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)苄基]-甲基氨基]-2-苯基哌啶 (2S,3S);

[1596] • 煤焦油止痛药, 特别是扑热息痛;

[1597] • 血清素 (serotonin) 再摄取抑制剂, 例如, 帕罗西汀 (paroxetine), 舍曲林 (sertraline), 诺氟西汀 (norfluoxetine) (氟西汀 (fluoxetine) 去甲基代谢产物), 代谢产物去甲基舍曲林, '3 氟戊肟胺 (fluvoxamine), 帕罗西汀 (paroxetine), 西酞普兰 (citalopram), 西酞普兰代谢产物去甲基西酞普兰, 依他普仑 (escitalopram), d,1-芬氟拉明 (fenfluramine), 非莫西汀 (femoxetine), 伊福西汀 (ifoxetine), 氰基度硫平 (cyanodothiepin), 利托西汀 (litoxetine), 达泊西汀 (dapoxetine), 萘法唑酮 (nefazodone), 西克拉明 (cericlamine), 曲唑酮 (trazodone) 和氟西汀 (fluoxetine);

[1598] • 去甲肾上腺素 (noradrenaline) 再摄取抑制剂, 例如, 马普替林

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

[1599] • 双血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂, 比如文拉法辛, 文拉法辛代谢产物O-去甲文拉法辛, 氯米帕明 (clomipramine), 氯米帕明代谢产物去甲氯米帕明, 度洛西汀 (duloxetine), 米那普仑 (milnacipran) 和丙米嗪 (imipramine);

[1600] • 乙酰胆碱酯酶抑制剂比如多奈哌齐 (donepezil);

[1601] • 5-HT<sub>3</sub>拮抗剂比如奥坦西隆 (ondansetron);

[1602] • 代谢型谷氨酸受体 (mGluR) 拮抗剂;

[1603] • 局部麻醉剂比如美西律 (mexiletine) 和利多卡因 (lidocaine);

[1604] • 皮质甾类比如地塞米松 (dexamethasone);

[1605] • 抗心律失常药, 例如, 美西律和苯妥英 (phenytoin);

[1606] • 毒蕈碱拮抗剂, 例如, 托特罗定 (tolterodine), 丙哌维林 (propiverine), 曲司氯铵 (trospium chloride), 达非那新 (darifenacin), 索利那新 (solifenacin), 替米维林 (temiverine) 和异丙托铵 (ipratropium);

[1607] • 大麻素类;

[1608] • 辣椒素受体激动剂 (例如, 超强辣素 (resiniferotoxin)) 或拮抗剂 (例如, 辣椒平 (capsazepine));

[1609] • 镇静剂, 例如, 格鲁米特 (glutethimide), 甲丙氨酯 (meprobamate), 甲喹酮 (methaqualone), 和二氯醛安替比林 (dichloralphenazone);

[1610] • 抗焦虑药比如苯并二氮杂<sup>草</sup>类,

[1611] • 抗抑郁药比如米尔塔扎平 (mirtazapine),

[1612] • 外用制剂 (例如, 利多卡因 (lidocaine), 辣椒素 (capsacin) 和超强辣素);

[1613] • 肌肉松弛剂比如苯并二氮杂<sup>草</sup>类, 巴氯芬 (baclofen), 卡立普多 (carisoprodol), 氯唑沙宗 (chlorzoxazone), 环苯扎林 (cyclobenzaprine), 美索巴莫 (methocarbamol) 和 orphrenadine;

[1614] • 抗组胺类或H<sub>1</sub>拮抗剂;

[1615] • NMDA受体拮抗剂;

[1616] • 5-HT受体激动剂/拮抗剂;

[1617] • PDEV抑制剂;

[1618] • **Tramadol®**;

[1619] • 胆碱能 (烟碱) 镇痛剂;

[1620] •  $\alpha$ -2- $\delta$ 配体;

[1621] • 前列腺素E<sub>2</sub>亚型拮抗剂;

[1622] • 白细胞三烯B<sub>4</sub>拮抗剂;

[1623] • 5-脂肪氧合酶抑制剂;和

[1624] • 5-HT<sub>3</sub>拮抗剂。

[1625] 如本文使用的“组合”是指一种或多种本发明的化合物和一种或多种其它本发明的化合物或一种或多种另外的治疗剂的任意混合物或排列。除非本文另有澄清,“组合”可以包括同时或顺序地与一种或多种治疗剂一起递送本发明的化合物。除非本文另有澄清,“组合”可以包括本发明的化合物与另一种治疗剂的剂型。除非本文另有澄清,“组合”可以包括本发明的化合物与另一种治疗剂的给药途径。除非本文另有澄清,“组合”可以包括本发明的化合物与另一种治疗剂的制剂。剂型、给药途径和药物组合物包括,但不限于,本文中描述的那些。

[1626] 在另一个实施方案中,提供的是上文描述的发明。

[1627] 式I的化合物的一般制备

[1628] 用于制备这些化合物的起始材料和试剂通常可以从商业供应商比如 Aldrich Chemical Co. 获得,或由本领域技术人员已知的方法,按照在参考文献比如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis;Wiley&Sons: New York,1991,第1-15卷;Rodd\Chemistry of Carbon Compounds,Elsevier Science Publishers,1989,第1-5卷和增刊;和Organic Reactions,Wiley& Sons:New York,1991,第1-40卷中阐述的步骤制备。

[1629] 以下合成反应方案仅说明一些可以合成本发明的化合物的方法,并且这些合成反应方案的各种改进是可以进行的并且将对参考本申请中含有的公开内容的本领域技术人员是有暗示的。

[1630] 如果需要,可以使用常规技术,包括但不限于,过滤,蒸馏,结晶,色谱等来分离和纯化合成反应方案的起始材料和中间体。这种物质可以使用常规方法表征,所述常规方法包括物理常数和光谱数据。

[1631] 除非有相反指示,本文所述反应优选在惰性气氛下在大气压,在约 -78℃至约150℃,更优选约0℃至约125℃,并且最优选和方便地在约室温(或环境温度),例如,约20℃的反应温度进行。

## 实施例

[1632] 尽管在本文描述和叙述了某些示例性实施方案,但是本发明的化合物可以使用适当的起始材料根据本文中一般性描述的方法和/或通过本领域普通技术人员可获得的方法制备。

[1633] 中间体和最终化合物通过急骤色谱,和/或通过反相制备型HPLC(高效液相色谱),和/或通过超临界流体色谱纯化。除非另有陈述,急骤色谱在ISCOCombiFlash<sup>®</sup>色谱仪(来自Teledyne Isco,Inc.)上使用来自ISCO或 SiliCycle的预装的硅胶柱进行。反相制备型HPLC使用(1)Polaris C-185μM 柱(50 x 21mm),或(2)XBridge Prep C-18 OBD 5μM柱(19x 150mm)进行。超临界流体色谱使用具有柱尺寸如(1)4.6cm x 5cm,3μM,(2)4.6cm x 5 cm,5 μM,或(3)15cm x 21.2mm,5μM的Chiral Technologies,Chiralpak AD,Chiralpak AS,Chiralpak IA,Chiralpak IB,Chiralpak IC,Chiralcel OD,或Chiralcel OJ的填充柱进行。

[1634] 质谱(MS)使用(1)Sciex 15质谱仪以ES+模式,或(2)Shimadzu LCMS 2020质谱仪

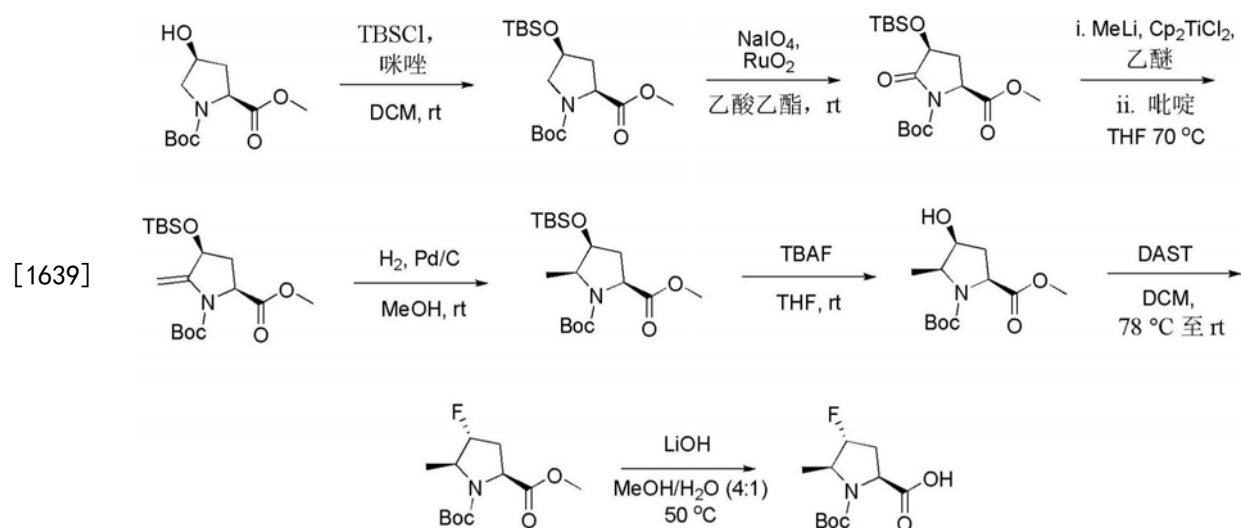
以ESI+模式进行。质谱数据通常仅表示母离子,除非另有陈述。对于特定中间体或化合物,在指出的情况下,提供MS或HRMS数据。

[1635] 使用(1)Bruker AV III 300 NMR光谱仪,(2)Bruker AV III 400 NMR光谱仪,或(3)Bruker AV III 500 NMR光谱仪,并参考四甲基硅烷进行核磁共振光谱分析(NMR)。对于特定中间体或化合物,在指出的情况下,提供 NMR数据。

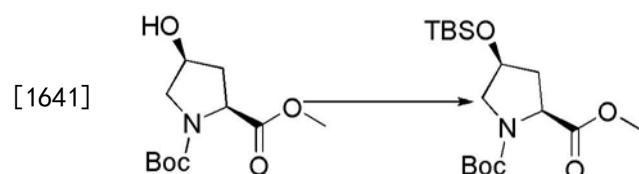
[1636] 涉及气敏性试剂的所有反应在惰性气氛下进行。使用从商业供应商接收到的试剂,除非另有说明。

[1637] 以下对于制备1-16和实施例1-4,59,68,71和78公开的合成程序可适用于表2中列出的实施例1-88。

[1638] 制备1: (2S,4R,5S)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟-5-甲基吡咯烷-2-甲酸

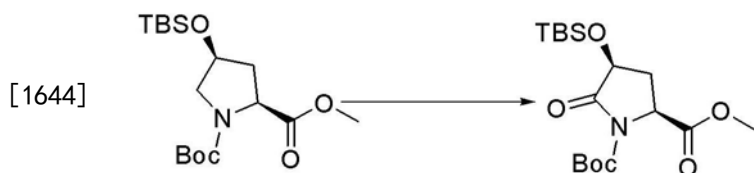


[1640] 步骤1: 制备 (2S,4S)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯



[1642] 在室温将在二氯甲烷(500mL)中的TBSCl (138g, 915.59mmol, 1.50 当量)逐滴加入至(2S,4S)-4-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯(150g, 611.57mmol, 1.00当量)在二氯甲烷(1500mL)和1H-咪唑(83g, 1.22mol, 2.00当量)中的溶液中。在室温搅拌过夜后,将所得的混合物用水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱来纯化。这产生标题化合物(205g, 93%),为无色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  360;  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4.48 (t,  $J=7.4$ Hz, 1H), 4.30 (t,  $J=7.2$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.58-1.26 (m, 11H), 0.90 (s, 9H), 0.18 (s, 3H), 0.14 (s, 3H)。

[1643] 步骤2: 制备 (2S,4S)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯



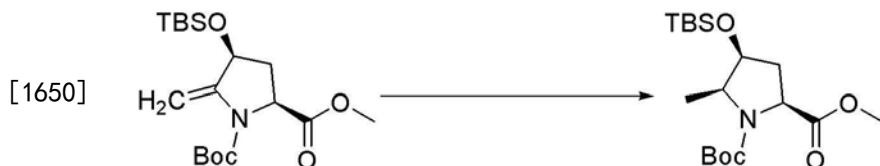
[1645] 将NaIO<sub>4</sub> (279g, 1.30mol, 4.00当量), 氧化钨 (iv) 水合物 (8.7g, 57.58 mmol, 0.20当量), 和 (2S, 4S)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 吡咯烷-1, 2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯 (117g, 325.42mmol, 1.00当量) 在乙酸乙酯 (1.2L) / 水 (1.2L) 中的混合物在室温搅拌过夜。将混合物分离并将有机物用饱和 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1:10) 洗脱来纯化。这产生标题化合物 (73g, 60%), 为无色油状物。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 374; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.50 -4.46 (t, J=7.4Hz, 1H), 4.32-4.38 (t, J=7.2Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.18 (s, 3H), 0.14 (s, 3H)。

[1646] 步骤3: 制备 (2S, 4S)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基]-5-亚甲基吡咯烷-1, 2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯



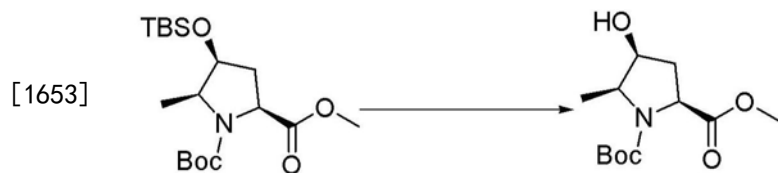
[1648] 在-50℃在氮下将CH<sub>3</sub>Li (510mL, 1.6M, 在二乙醚中, 11.00当量) 逐滴加入到二(环戊-1, 3-二烯-1-基) 钛二盐酸盐 (100g, 401.67mmol, 5.00当量) 在乙醚 (1L) 中的悬浮液中。将所得的溶液在0℃搅拌80min并在-50℃通过1L水猝灭。将混合物分离并将有机溶液用无水硫酸钠干燥。将所得的溶液用500mL的甲苯稀释。将大部分二乙醚在真空下除去。将 (2S, 4S)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基]-5-氧代吡咯烷-1, 2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯 (30g, 80.32mmol, 1.00当量) 和吡啶 (25g, 316.06mmol, 4.00 当量) 在四氢呋喃 (100ml) 中的溶液在室温加入以上溶液中。在70℃搅拌3h 后, 将所得的溶液冷却至室温并用1L的石油醚稀释。将固体滤出并将液体在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱用石油醚/乙酸乙酯 (20:1) 洗脱来纯化。这产生标题化合物 (25g, 84%), 为黄色油状物; LCMS [M+H]<sup>+</sup> 372。

[1649] 步骤4: 制备 (2S, 4S, 5S)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基]-5-甲基吡咯烷-1, 2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯



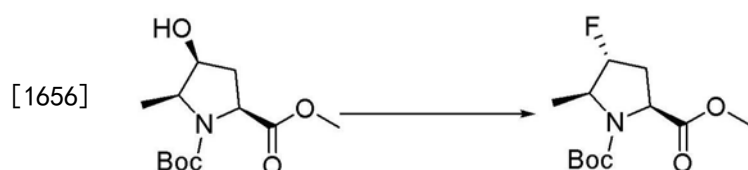
[1651] 将 (2S, 4S)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基]-5-亚甲基吡咯烷-1, 2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯 (25g, 67.29mmol, 1.00当量), 甲醇 (800mL) 和碳载钯 (2.5g) 的混合物在室温在氢下搅拌3h。将固体滤出并将液体在真空下浓缩。这产生标题化合物 (21g, 84%), 为无色油状物将其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 374; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.27-4.11 (m, 2H), 3.97-3.81 (t, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.35-2.26 (m, 1H), 2.03-1.91 (m, 1H), 1.45-1.39 (m, 9H), 1.25-1.15 (m, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)。

[1652] 步骤5:制备 (2S,4S,5S)-4-羟基-5-甲基吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯



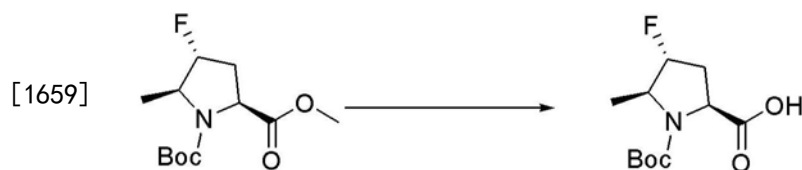
[1654] 将 (2S,4S,5S)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-甲基吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯 (21g, 56.22mmol, 1.00当量) 和TBAF (67mL, 1M 在THF中, 1.20当量) 在四氢呋喃 (210mL) 中的混合物在室温搅拌2h。将所得的溶液用乙酸乙酯稀释, 用盐水/HCl水溶液 (0.1%) /水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/10) 洗脱来纯化。这产生标题化合物 (14g, 96%), 为无色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  260。

[1655] 步骤6:制备 (2S,4R,5S)-4-氟-5-甲基吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯



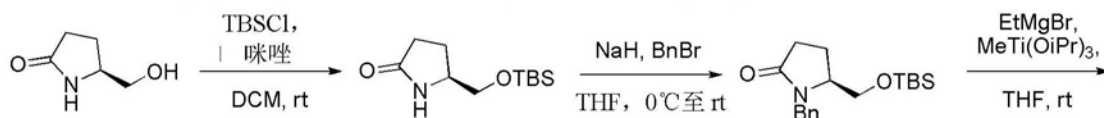
[1657] 在-78℃在氮下将DAST (41g, 254.36mmol, 6.00当量) 逐滴加入至 (2S,4S,5S)-4-羟基-5-甲基吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯 (11g, 42.42 mmol, 1.00当量) 在二氯甲烷 (250mL) 中的溶液中。使所得的溶液升温至室温并搅拌48h。在0℃将混合物通过饱和碳酸氢钠猝灭并将混合物的pH 值调至9。将所得的混合物用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/10) 洗脱来纯化。这产生标题化合物 (4.2g, 38%), 为淡黄色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  262;  $^1H$  NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4.97-4.75 (d,  $J=51.6$ Hz, 1H), 4.48-4.06 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.58-2.05 (m, 2H), 1.61-1.42 (m, 9H), 1.28-1.22 (m, 3H)。

[1658] 步骤7:制备 (2S,4R,5S)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟-5-甲基吡咯烷-2-甲酸

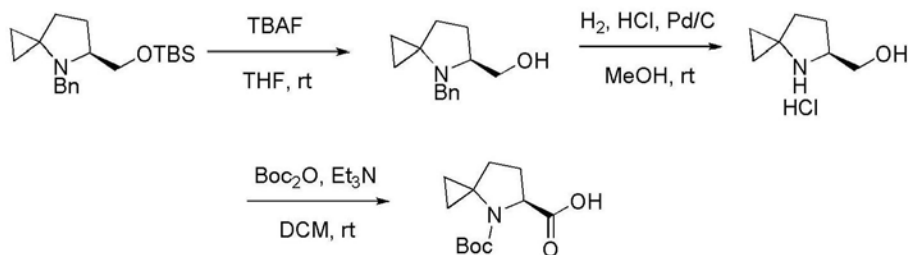


[1660] 将 (2S,4R,5S)-4-氟-5-甲基吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯 (2.4g, 9.19mmol, 1.00当量) 和LiOH (441mg, 18.42mmol, 2.01当量) 在甲醇 (100 mL) /水 (25mL) 中的混合物在50℃搅拌12h。将所得的混合物在真空下浓缩并将混合物溶解在水中。用氯化氢 (1N) 将水溶液的pH值调至3-5。将所得的溶液用乙酸乙酯萃取, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。这产生标题化合物 (2g), 为淡黄色固体, 将其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤。LCMS  $[M+H]^+$  148;  $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  5.00-4.86 (d,  $J=51.6$ Hz, 1H), 4.36-4.29 (m, 1H), 4.14-4.07 (m, 1H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.32-2.17 (m, 1H), 1.51-1.46 (m, 9H), 1.24-1.22 (d,  $J=7.2$ Hz, 3H)。

[1661] 制备2: (S)-4-(叔丁氧基羰基)-4-氮杂螺[2.4]庚烷-5-甲酸

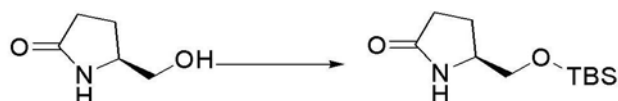


[1662]



[1663] 步骤1:制备 (5S)-5-[[ (叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 甲基]吡咯烷-2-酮

[1664]



[1665] 在室温将TBS-Cl (7.826g, 51.92mmol, 1.20当量) 分数批加入到 (5S)-5-(羟基甲基)吡咯烷-2-酮 (5g, 43.43mmol, 1.00当量) 和咪唑 (5.913g, 86.86mmol, 2.00当量) 在二氯甲烷 (100mL) 中的混合物中。在室温搅拌2h 后, 将所得的溶液用盐水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1:10) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (8.4g, 84%), 为无色油状物。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 230。

[1666] 步骤2:制备 (5S)-1-苄基-5-[[ (叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 甲基]吡咯烷-2-酮

[1667]



[1668] 在0°C在氮下将氢化钠 (3.535g, 147.31mmol, 4.17当量) 分数批加入到 (5S)-5-[[ (叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 甲基]吡咯烷-2-酮 (8.096g, 35.29 mmol, 1.00当量) 在四氢呋喃 (100mL) 中的溶液中。将反应物在0°C搅拌 30min, 然后逐滴加入苄基溴 (9.051g, 52.92mmol, 1.50当量), 同时在0°C搅拌。在室温搅拌12h后, 将所得的溶液用饱和NH<sub>4</sub>Cl稀释, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱用乙酸乙酯/己烷 (1/4) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (6g, 53%), 为黄色油状物。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 320。

[1669] 步骤3:制备 (5S)-4-苄基-5-[[ (叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 甲基]-4-氮杂螺[2.4]庚烷

[1670]



[1671] 在室温在氮下将乙基溴化镁 (28.1mL, 1M在THF, 3.00当量) 并且之后将甲基三(丙-2-基氧基)钛 (23.4mL, 1M, 在THF中, 2.50当量) 逐滴加入到 (5S)-1-苄基-5-[[ (叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 甲基]吡咯烷-2-酮 (3g, 9.39mmol, 1.00当量) 在四氢呋喃 (50mL) 中的混合物中。搅拌12h后, 将所得的溶液用水猝灭并用二乙醚稀释。将固体滤出并将液体用无水

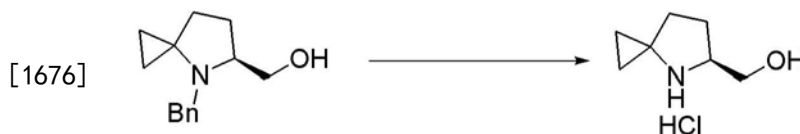
硫酸钠干燥。将混合物在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/20) 洗脱来纯化,从而提供标题化合物 (1.4g, 45%), 为无色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  332。

[1672] 步骤4: 制备 [(5S)-4-苄基-4-氮杂螺[2.4]庚-5-基]甲醇



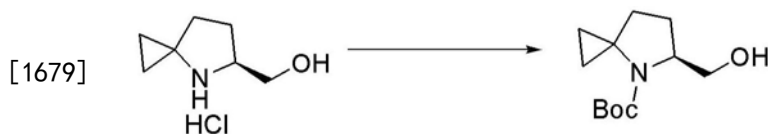
[1674] 将 [(5S)-4-苄基-5-[[ (叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 甲基]-4-氮杂螺[2.4] 庚烷 (1.4g, 4.22mmol, 1.00当量) 和 TBAF (4.2mL, 1M, 在 THF 中, 1.00 当量) 在四氢呋喃 (20mL) 中的混合物在室温搅拌 12h。将所得的溶液用水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/10) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (340mg, 37%), 为无色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  218。

[1675] 步骤5: 制备 (5S)-4-氮杂螺[2.4]庚-5-基甲醇盐酸盐



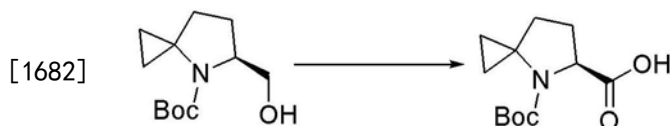
[1677] 将 [(5S)-4-苄基-4-氮杂螺[2.4]庚-5-基]甲醇 (540mg, 2.49mmol, 1.00 当量) 和碳载钯 (100mg) 以及浓盐酸 (1mL) 在甲醇 (100mL) 中的混合物在室温在氢下搅拌 5h。将固体滤出并将液体在真空下浓缩。这产生标题化合物 (1.0g), 为褐色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  128。

[1678] 步骤6: 制备 (5S)-5-(羟基甲基)-4-氮杂螺[2.4]庚烷-4-甲酸叔丁酯



[1680] 将 (5S)-4-氮杂螺[2.4]庚-5-基甲醇盐酸盐 (1.0g, 6.11mmol, 1.00当量), TEA (739mg, 7.30mmol, 1.20当量), 和  $\text{Boc}_2\text{O}$  (1.6g, 7.33mmol, 1.20 当量) 在二氯甲烷 (20mL) 中的混合物在室温搅拌 12h。将所得的溶液用二氯甲烷稀释, 用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/10) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (350mg, 25%), 为无色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  228。

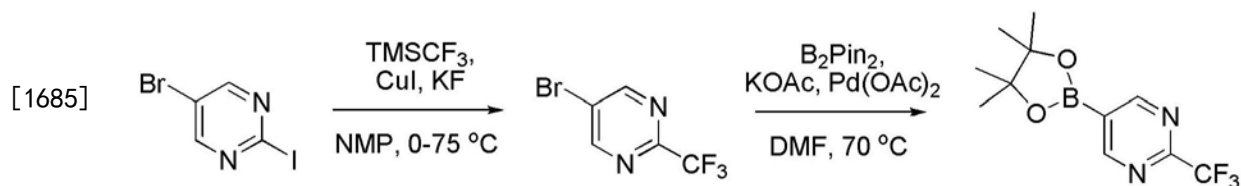
[1681] 步骤7: 制备 (5S)-4-[(叔丁氧基) 羰基]-4-氮杂螺[2.4]庚烷-5-甲酸



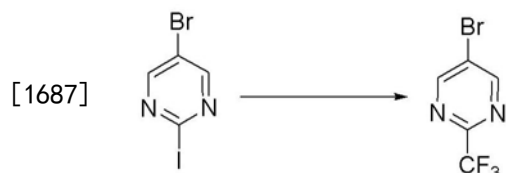
[1683] 在室温将  $\text{NaIO}_4$  (848mg, 3.96mmol, 3.00当量) 在水 (9mL) 中的溶液加入到 (5S)-5-(羟基甲基)-4-氮杂螺[2.4]庚烷-4-甲酸叔丁酯 (300mg, 1.32 mmol, 1.00当量) 在  $\text{CH}_3\text{CN}$  (6mL) /  $\text{CCl}_4$  (6mL) 中的溶液中。然后将  $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (6mg, 0.03mmol, 0.02当量) 加入到以上反应混合物中。将反应物在室温搅拌 12h。将所得的混合物用水稀释, 用二氯甲烷萃取, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。这产生标题化合物 (290mg, 粗制的), 为淡黄色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  242。

[1684] 制备 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) 噻

啉

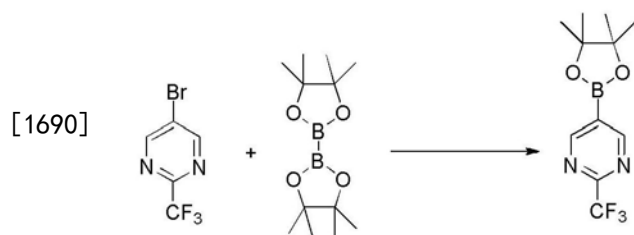


[1686] 步骤1:制备5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶



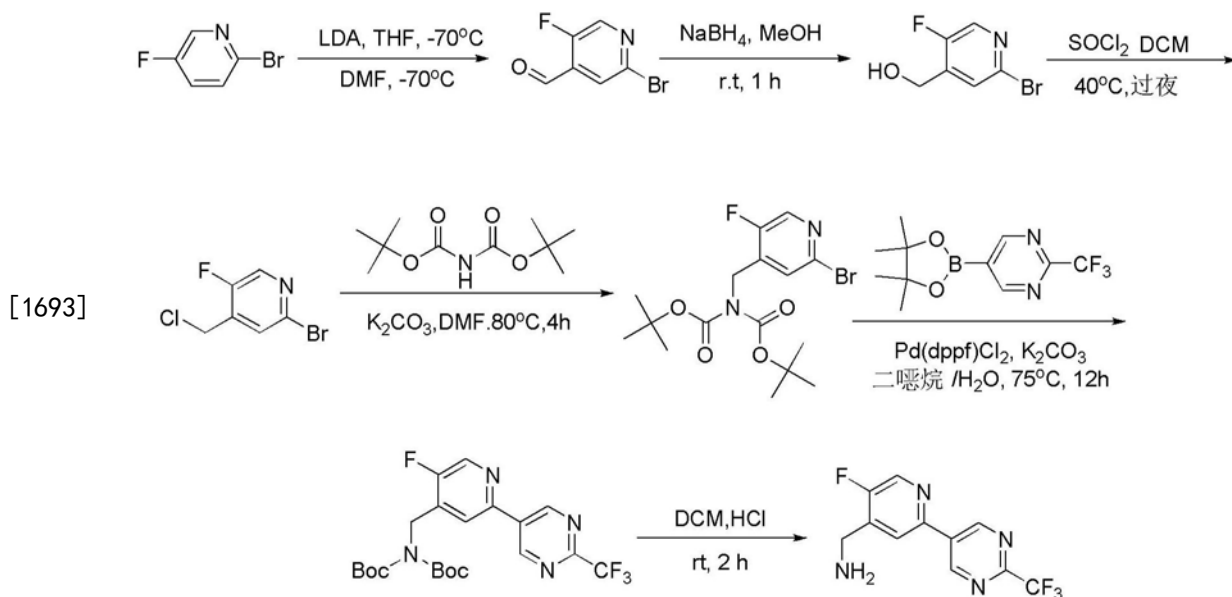
[1688] 在0℃在氮下在搅拌的同时将三甲基(三氟甲基)硅烷(400g,2.81mol, 4.01当量)逐滴加入到在NMP(1500mL)中的CuI(260g,1.37mol,1.95 当量),KF(82g,1.41mol,2.01当量),和5-溴-2-碘嘧啶(200g,702.048 mmol,1.0当量)的混合物中。然后将混合物在40℃搅拌1h然后在75℃搅拌12h。将反应冷却,然后通过加入3L水猝灭。将混合物用石油醚(3x1L)萃取,用盐水(4x2L)洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下在10℃浓缩。将粗制的油状物通过硅胶柱用石油醚洗脱来纯化,从而提供标题化合物(50 g,31%) (90%纯度,在石油醚中),为淡黄色固体。

[1689] 步骤2: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)嘧啶

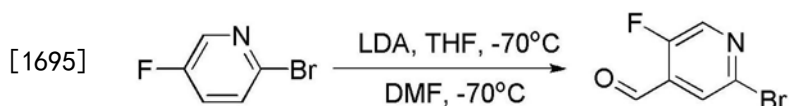


[1691] 向用惰性氮气吹扫并保持的500-mL 3颈圆底烧瓶中放置5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶(16.5g,73.0mmol,1.0当量),N,N-二甲基甲酰胺(150mL), 4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(18.6g,73.3mmol,1.0当量), KOAc(21.5g,219.7mmol,3.0当量),搅拌30min,然后放置Pd(OAc)<sub>2</sub>(525mg,2.33mmol,0.03当量)。将所得的溶液在70℃在油浴中搅拌12h。将固体滤出。将所得的溶液用500mL的盐水稀释。将所得的溶液用3x200mL的乙酸乙酯萃取并将有机层合并。将所得的混合物用3x500mL的盐水洗涤。将混合物用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。这产生26g(粗制的)的5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶,为褐色油状物。

[1692] 制备4: (5-氟-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲胺

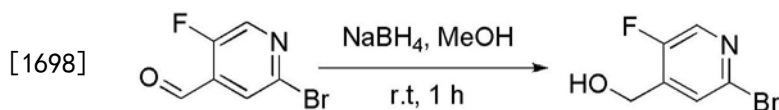


[1694] 步骤1: 制备2-溴-5-氟异烟醛



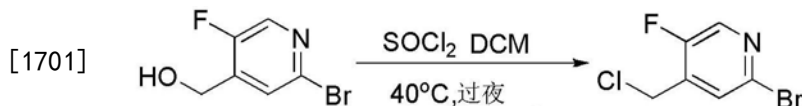
[1696] 向用惰性氮气吹扫并保持的3000-mL 4颈圆底烧瓶中放置二异丙胺 (86.57g, 1.50当量) 在四氢呋喃 (1500mL) 中的溶液, 之后在-35℃搅拌的情况下逐滴加入n-BuLi (2.4mol/L) (310mL, 1.30当量)。将所得的溶液在 -30℃搅拌30min。在-75℃搅拌的情况下向该混合物逐滴加入2-溴-5-氟吡啶 (100g, 568.23mmol, 1.00当量) 在四氢呋喃 (200mL) 中的溶液。将所得的溶液在-75℃搅拌另外2h。在-70℃搅拌的情况下向混合物逐滴加入N,N-二甲基甲酰胺 (83.4g, 2.00当量)。将所得的溶液在-70℃搅拌另外2h并且通过加入4N HCl 猝灭。用4N HCl溶液将溶液的pH值调至6。将所得的溶液用3x1000mL的乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用1x500mL的盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩, 从而提供125g (粗制的) 的2-溴-5-氟吡啶-4-甲醛, 为黄色油状物。

[1697] 步骤2: 制备 (2-溴-5-氟吡啶-4-基) 甲醇



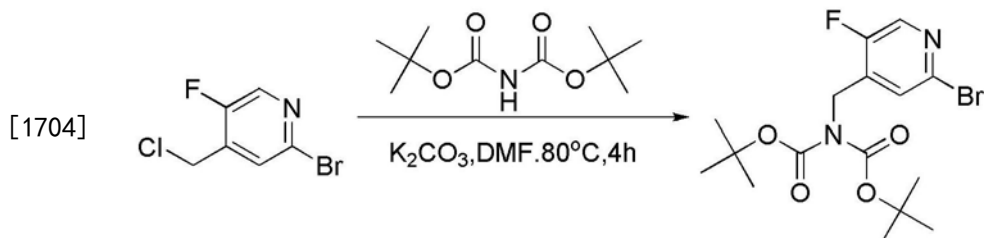
[1699] 向用惰性氮气吹扫并保持的2000-mL 4颈圆底烧瓶中放置2-溴-5-氟吡啶-4-甲醛 (125g, 612.75mmol, 1.00当量) 在甲醇 (1000mL) 中的溶液, 之后在0℃搅拌的情况下逐滴加入NaBH4 (23.4g, 635.44mmol, 1.00当量)。将所得的溶液在室温搅拌1h, 在真空下浓缩, 用500mL的H2O稀释, 并用3x800mL的乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用1x500mL的盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将剩余物施加到硅胶柱上, 用乙酸乙酯/石油醚 (1:4) 洗脱, 从而提供80g (63%) 的 (2-溴-5-氟吡啶-4-基) 甲醇, 为白色固体。

[1700] 步骤3: 制备2-溴-4-(氯甲基)-5-氟吡啶



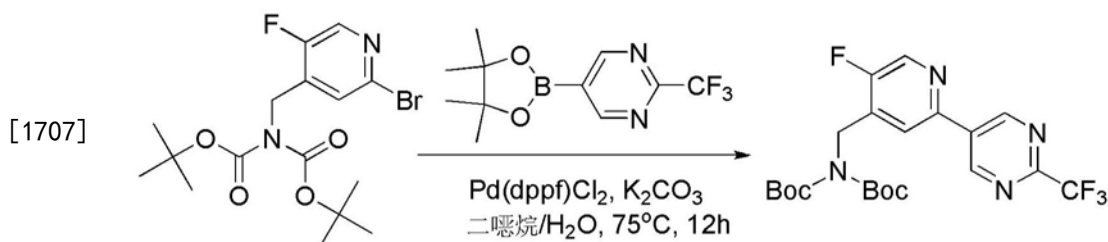
[1702] 向用惰性氮气氛围吹扫并保持在2000-mL 4颈圆底烧瓶中放置(2-溴-5-氟吡啶-4-基)甲醇(80g, 388.33mmol, 1.00当量)在二氯甲烷(800mL)中的溶液,之后在0℃搅拌的情况下逐滴加入亚硫酰氯(240mL)。将所得的溶液在40℃搅拌过夜并在真空下浓缩,从而提供90g(粗制的)的2-溴-4-(氯甲基)-5-氟吡啶,为黄色油状物。

[1703] 步骤4:制备(2-溴-5-氟吡啶-4-基)甲基氨基甲酸二-叔丁酯



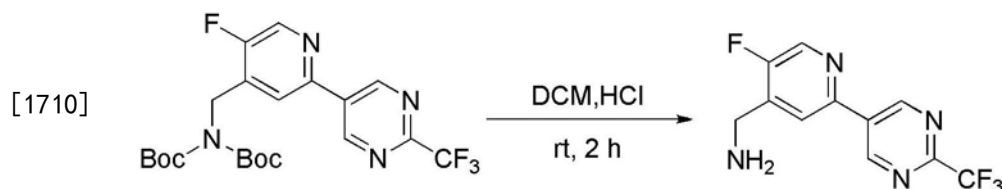
[1705] 向用惰性氮气氛围吹扫并保持在2000-mL 4颈圆底烧瓶中放置2-溴-4-(氯甲基)-5-氟吡啶(90g, 400.97mmol, 1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(900mL)中的溶液,  $K_2CO_3$  (167g, 1.20mol, 2.99当量)和N-[(叔丁氧基)羰基]氨基甲酸叔丁酯(103.7g, 477.30mmol, 1.19当量)。将所得的溶液在80℃搅拌4h,通过加入2000mL的水/冰猝灭,并用3x800mL的乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用1x600mL的盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将剩余物施加到硅胶柱上,用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱,从而提供110g(68%)的N-[(2-溴-5-氟吡啶-4-基)甲基]-N-[(叔丁氧基)羰基]氨基甲酸叔丁酯,为白色固体。

[1706] 步骤5:制备(5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基)甲基氨基甲酸二-叔丁酯



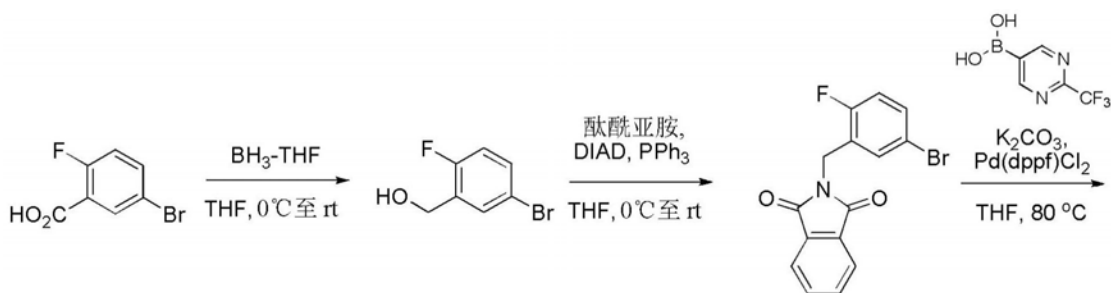
[1708] 向用惰性氮气氛围吹扫并保持在2000-mL 4颈圆底烧瓶中放置N-[(2-溴-5-氟吡啶-4-基)甲基]-N-[(叔丁氧基)羰基]氨基甲酸叔丁酯(105g, 259.09 mmol, 1.00当量)在二噁烷(1500mL)中的溶液, 5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(142g, 518.16mmol, 2.00当量),  $K_2CO_3$  (107.5g, 772.20mmol, 2.98当量)和水(150mL), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (20g, 27.33 mmol, 0.11当量)。将所得的溶液在75℃搅拌12h,冷却至室温,用2000 mL的乙酸乙酯稀释,并过滤。将滤液用2x500mL的水洗涤,用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将剩余物施加到硅胶柱上,用乙酸乙酯/石油醚(1:8)洗脱,从而提供60g(49%)的N-[(叔丁氧基)羰基]-N-[(5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯,为白色固体。

[1709] 步骤6:制备(5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基)甲胺

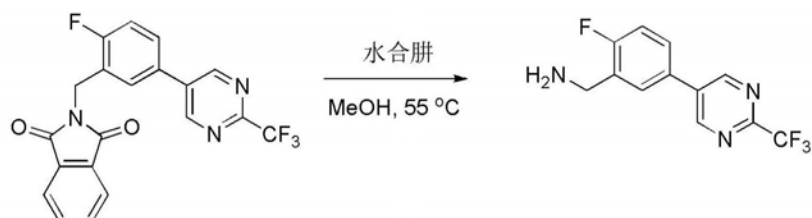


[1711] 向1000-mL 4颈圆底烧瓶中放置N-[(叔丁氧基)羰基]-N-([5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)氨基甲酸叔丁酯(60g, 127.00mmol, 1.00 当量)在二氯甲烷(600mL)中的溶液,之后导入氯化氢(充足,气体)。将所得的溶液在室温搅拌2h,在真空下浓缩,并用水稀释。用碳酸钠(2mol/L)水溶液将溶液的pH值调至9。将所得的溶液用3x1000mL的乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将剩余物施加到硅胶柱上,用乙酸乙酯/石油醚(9:1)洗脱。将粗制产物从EA:PE(比率为1:10)中再结晶,从而提供20g (58%)的[5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺,为黄色固体。LCMS  $[M+H]^+$  273;  $^1H$ -NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.65 (s, 2H), 8.67 (d,  $J=1.5$ Hz, 1H), 8.43 (d,  $J=6.0$ Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.17 (s, 2H)。

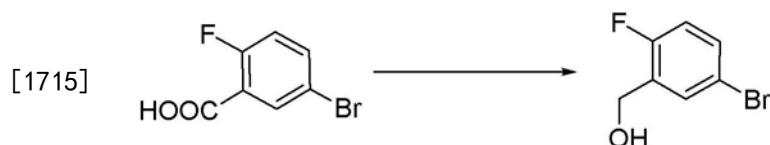
[1712] 制备5: (2-氟-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)苯基)甲胺



[1713]



[1714] 步骤1: 制备 (5-溴-2-氟苯基) 甲醇



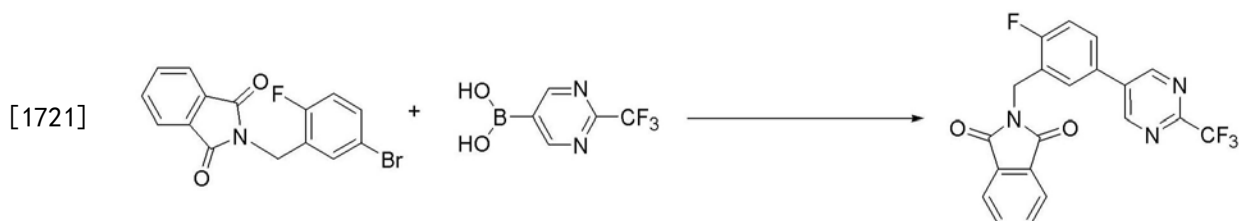
[1716] 在0℃在氮下将 $BH_3$ -THF (229mL, 1M, 在THF中, 5.00当量)逐滴加入到5-溴-2-氟苯甲酸(10g, 45.66mmol, 1.00当量)在四氢呋喃(150mL)中的溶液。将所得的溶液在室温搅拌过夜,通过水猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1:5)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(9.5g),为淡黄色油状物。GCMS  $m/z$  = 204, 206。

[1717] 步骤2: 制备2-[(5-溴-2-氟苯基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮



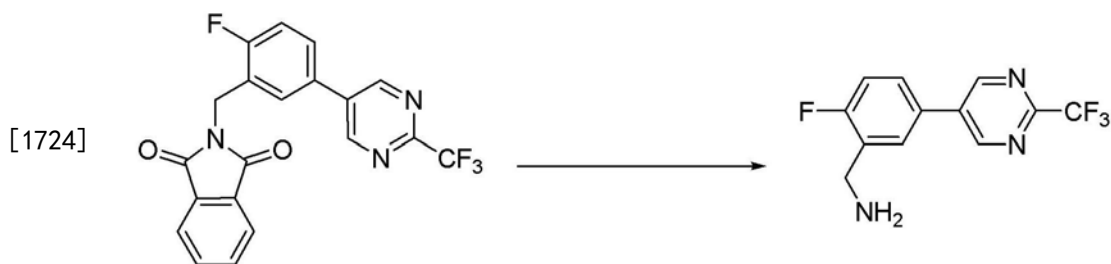
[1719] 在0℃在氮下将DIAD (18.8g, 92.97mmol, 2.01当量) 逐滴加入到 (5-溴-2-氟苯基) 甲醇 (9.5g, 46.34mmol, 1.00当量), 2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮 (13.6g, 92.44mmol, 2.00当量), 和PPh<sub>3</sub> (24.4g, 93.03mmol, 2.01 当量) 在四氢呋喃 (300mL) 中的经搅拌的混合物中。将所得的溶液在室温搅拌过夜并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1:10) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (9.5g, 61%), 为白色固体。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 334; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89-7.83 (m, 2H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 4.78 (s, 2H)。

[1720] 步骤3: 制备2-([2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮



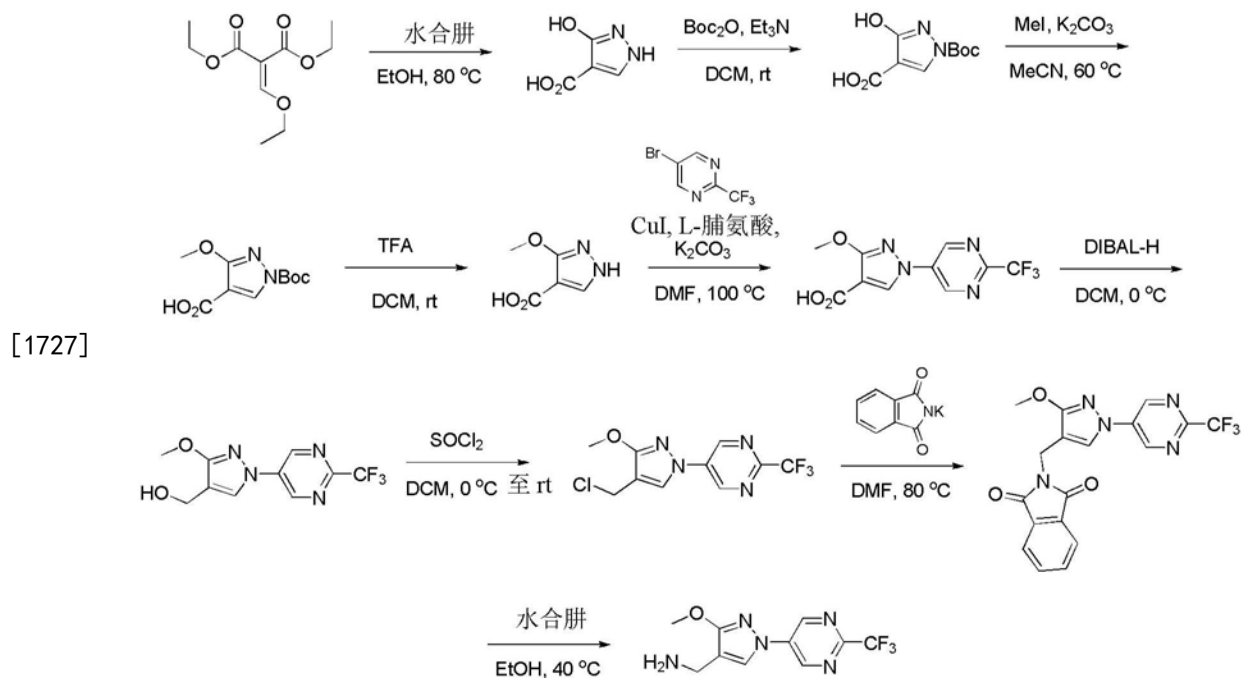
[1722] 将2-([5-溴-2-氟苯基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮 (2g, 5.99mmol, 1.00当量), 5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶 (2.1g, 7.66mmol, 1.28当量), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (438mg, 0.60mmol, 0.10当量), 和碳酸钾 (1.65g, 11.94mmol, 2.00当量) 在四氢呋喃 (25mL) 中的混合物在80℃搅拌过夜。将所得的混合物在真空下浓缩并将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1:100-1:10) 洗脱来纯化。这产生标题化合物 (1.7g, 71%), 为淡黄色固体。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 402。

[1723] 步骤4: 制备[2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲胺

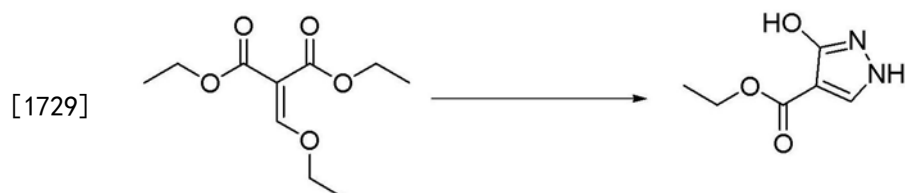


[1725] 将2-([2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮 (500mg, 1.25mmol, 1.00当量) 和水合肼 (623mg, 12.45mmol, 10.00当量) 在甲醇 (10mL) 中的混合物在55℃搅拌过夜。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物溶解在乙酸乙酯中。将固体滤出并将液体在真空下浓缩。这产生标题化合物 (300mg, 粗制的), 为淡黄色油状物。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 272

[1726] 制备6: [3-甲氧基-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-1H-吡唑-4-基]甲胺

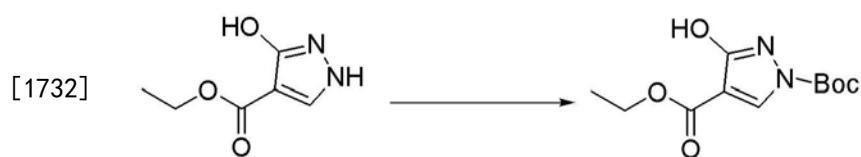


[1728] 步骤1: 制备3-羟基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯



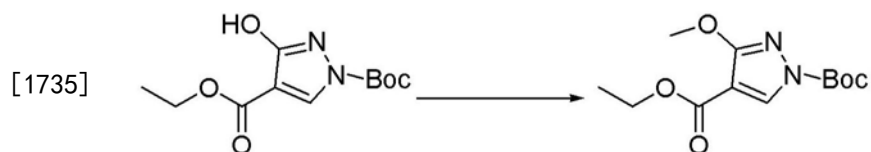
[1730] 在0℃将水合肼(18.52g,0.37mol)逐滴加入到2-(乙氧基亚甲基)丙二酸1,3-二乙酯(40.00g,0.18mol)在乙醇(400mL)中的经搅拌的溶液中。将所得的混合物在80℃搅拌过夜。将混合物冷却至室温。通过过滤收集固体,从而提供标题化合物(18g,62%),为淡黄色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>]157。

[1731] 步骤2: 制备3-羟基-1H-吡唑-1,4-二甲酸1-叔丁酯4-乙酯



[1733] 将3-羟基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(10g,64.05mmol),三乙胺(13g,128.47 mmol)和Boc<sub>2</sub>O(14g,64.15mmol)在二氯甲烷(200mL)中的混合物在室温搅拌过夜。将混合物在真空下浓缩并将剩余物用乙酸乙酯洗涤,从而提供标题化合物(6g,37%),为白色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>]257。

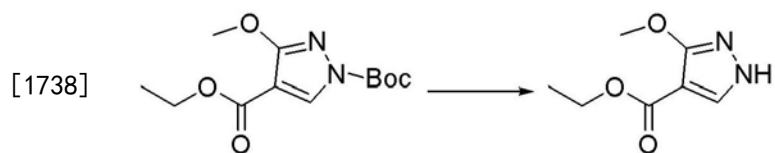
[1734] 步骤3: 制备3-甲氧基-1H-吡唑-1,4-二甲酸1-叔丁酯4-乙酯



[1736] 将在CH<sub>3</sub>CN(10mL)中的3-羟基-1H-吡唑-1,4-二甲酸1-叔丁酯4-乙酯(500mg,

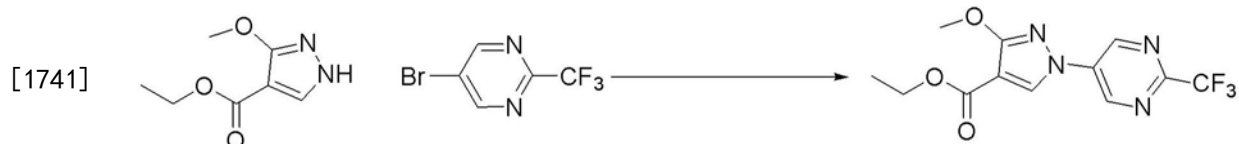
1.95mmol, 1.00当量), 碳酸钾 (540mg, 3.91mmol, 2.00当量), 和CH<sub>3</sub>I (830mg, 5.85mmol, 3.00当量) 的混合物在60℃搅拌过夜。将固体滤出并将液体在真空下浓缩, 从而提供标题化合物 (450mg, 85%), 为淡黄色油状物。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 271。

[1737] 步骤4: 制备3-甲氧基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯



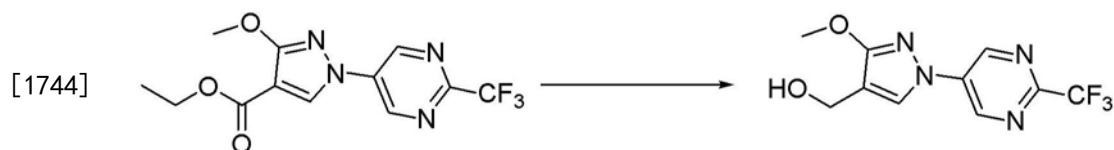
[1739] 将3-甲氧基-1H-吡唑-1,4-二甲酸1-叔丁酯4-乙酯 (450mg, 1.67mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 和三氟乙酸 (3mL) 中的混合物在室温搅拌3h。将反应混合物在真空下浓缩并用水稀释。用饱和碳酸氢钠水溶液将混合物的pH 值调至8。将所得的混合物用二氯甲烷萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1:5) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (200mg, 71%), 为淡黄色油状物。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 171。

[1740] 步骤5: 制备3-甲氧基-1-[2-(三氟甲基) 嘧啶-5-基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯



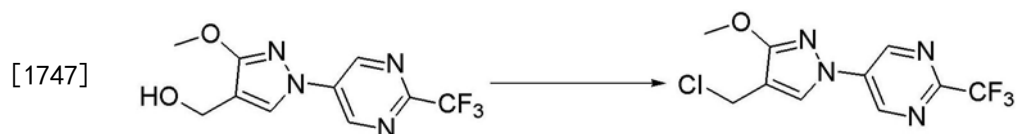
[1742] 在100℃在氮下将3-甲氧基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (200mg, 1.18mmol), CuI (23mg, 0.12mmol), L-脯氨酸 (28mg, 0.24mmol), 5-溴-2-(三氟甲基) 嘧啶 (320mg, 1.41mmol), 和碳酸钾 (407mg, 2.95mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (6mL) 中的混合物搅拌过夜。将固体滤出并将液体浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用二氯甲烷洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (210mg, 57%), 为淡黄色固体。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 317; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.21 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 4.39-4.32 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 1.38 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1743] 步骤6: 制备[3-甲氧基-1-[2-(三氟甲基) 嘧啶-5-基]-1H-吡唑-4-基]甲醇



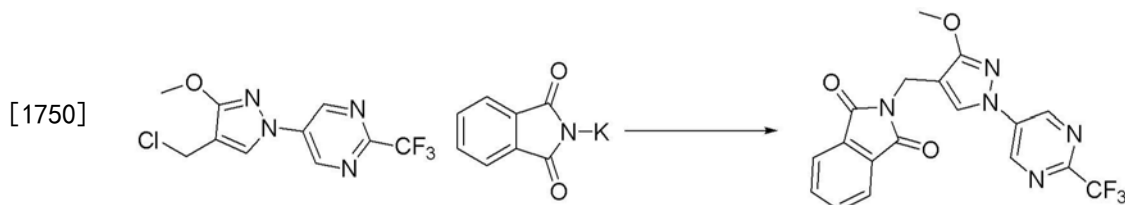
[1745] 在0℃在氮下将DIBAL-H (1.3mL, 1.30mmol, 1mol/L在己烷) 逐滴加入到3-甲氧基-1-[2-(三氟甲基) 嘧啶-5-基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (200mg, 0.63mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中的经搅拌的溶液中。在0℃搅拌3h后, 将反应用饱和氯化铵水溶液猝灭并用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用二氯甲烷/甲醇 (40:1) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (100mg, 58%), 为淡黄色固体。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 275; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.11 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.06 (s, 3H)。

[1746] 步骤7: 制备5-[4-(氯甲基)-3-甲氧基-1H-吡唑-1-基]-2-(三氟甲基) 嘧啶



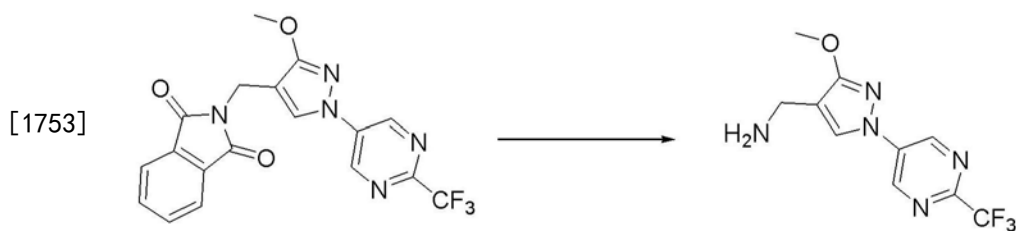
[1748] 在0℃将亚硫酸氯(174mg, 1.47mmol)逐滴加入到[3-甲氧基-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-1H-吡唑-4-基]甲醇(100mg, 0.37mmol)在二氯甲烷(10 mL)中的经搅拌的溶液中。将所得的溶液在室温搅拌30min。然后将反应通过饱和碳酸氢钠水溶液猝灭,用二氯甲烷萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1:5)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(70mg, 66%),为淡黄色固体。

[1749] 步骤8:制备2-([3-甲氧基-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-1H-吡唑-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮



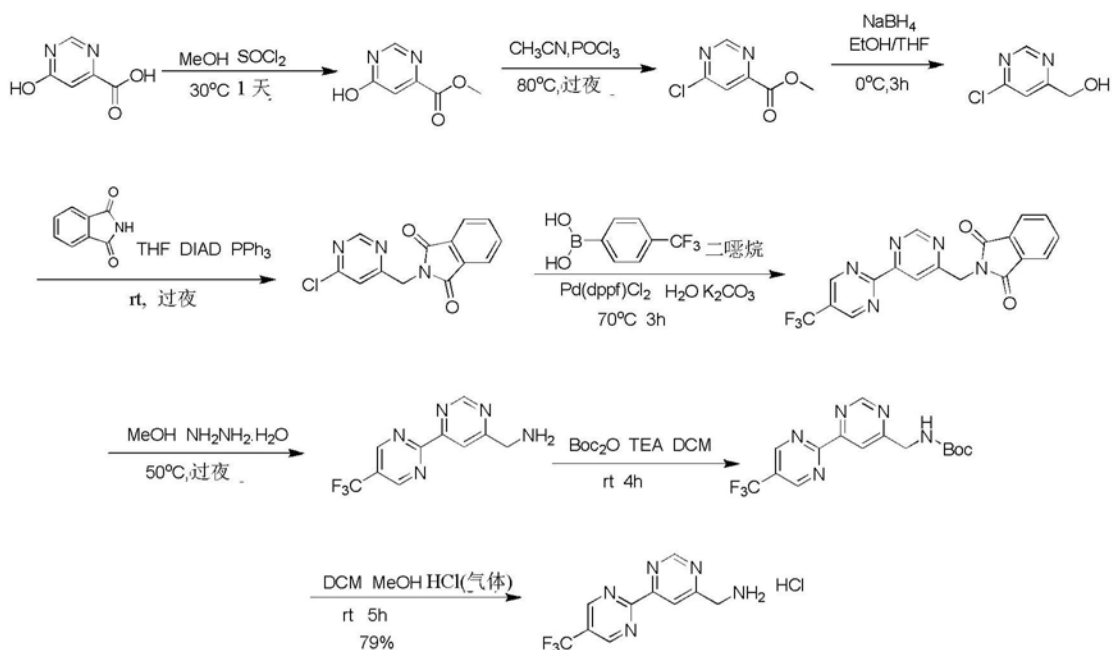
[1751] 将5-[4-(氯甲基)-3-甲氧基-1H-吡唑-1-基]-2-(三氟甲基)嘧啶(60mg, 0.21mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)和2-钾(potassio)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(60mg, 0.33mmol)中的混合物在80℃搅拌1h。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物溶解在二氯甲烷中。将固体滤出并将滤液浓缩,从而提供标题化合物(80mg, 97%),为灰白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  404。

[1752] 步骤9:制备[3-甲氧基-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-1H-吡唑-4-基]甲胺



[1754] 将2-([3-甲氧基-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-1H-吡唑-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(150mg, 0.38mmol)在乙醇(10mL)和水合肼(190 mg, 3.80mmol)中的混合物在40℃搅拌过夜。将反应混合物在真空下浓缩并将剩余物溶解在二氯甲烷中。将固体滤出并将滤液在真空下浓缩。这产生标题化合物(70mg, 69%),为灰白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  274。

[1755] 制备7: (5-(三氟甲基)-2,4'-联嘧啶-6'-基)甲胺



[1756]

[1757] 步骤1:制备6-羟基嘧啶-4-甲酸甲酯

[1758]



[1759] 向用惰性氮气吹扫并保持的5-L 4颈圆底烧瓶中放置6-羟基嘧啶-4-甲酸 (100g, 713.79mmol, 1.00当量) 和甲醇 (2000mL), 之后在0℃搅拌的情况下逐滴加入亚硫酸酐 (210g, 2.50当量)。将所得的溶液在30℃搅拌1 天并在真空下浓缩, 从而提供115g (粗制的) 的6-羟基嘧啶-4-甲酸甲酯, 为灰白色固体。LCMS  $[\text{M}+\text{H}]^+ 155$ 。

[1760] 步骤2:制备6-氯嘧啶-4-甲酸甲酯

[1761]



[1762] 向2000-mL 4颈圆底烧瓶中放置6-羟基嘧啶-4-甲酸甲酯 (115g, 746.16 mmol, 1.00当量),  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1200mL), 和  $\text{POCl}_3$  (340g, 2.22mol, 3.00 当量)。将所得的溶液在80℃搅拌过夜, 冷却至室温, 在真空下浓缩, 用 1000mL的EA稀释, 并用1000mL的水/冰猝灭。将所得的溶液用3x500 mL的乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用1x1000mL的水和1x1000mL的盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物施加到硅胶柱上, 用乙酸乙酯/石油醚 (1:4) 洗脱, 从而提供76g (59%) 的6-氯嘧啶-4-甲酸甲酯, 为白色固体。LCMS  $[\text{M}+\text{H}]^+ 173$ 。

[1763] 步骤3:制备 (6-氯嘧啶-4-基) 甲醇

[1764]



[1765] 向3000-mL 4颈圆底烧瓶中放置6-氯嘧啶-4-甲酸甲酯 (80g, 463.58 mmol, 1.00当量), 四氢呋喃 (1600mL), 和乙醇 (160mL), 之后在0℃分批加入  $\text{NaBH}_4$  (48g, 1.27mol, 3.00

当量)。将所得的溶液在0℃搅拌3h,通过加入1500mL的水/冰猝灭,并用3x800mL的乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用1x800mL的盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物施加到硅胶柱上,用乙酸乙酯/石油醚(1:2)洗脱,从而提供40g (60%)的(6-氯嘧啶-4-基)甲醇,为黄色固体。LCMS  $[M+H]^+$  145。

[1766] 步骤4:制备2-((6-氯嘧啶-4-基)甲基)异二氢吲哚-1,3-二酮



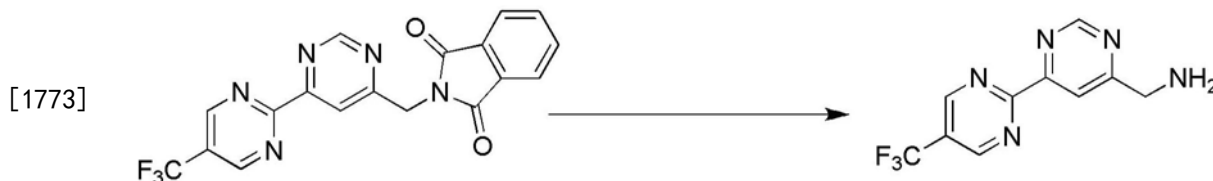
[1768] 向3000-mL 4颈圆底烧瓶中放置(6-氯嘧啶-4-基)甲醇(50g, 345.88 mmol, 1.00当量), 四氢呋喃(1500mL), 2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(76.4 g, 519.27mmol, 1.50当量), 和PPh<sub>3</sub>(136g, 518.51mmol, 1.50当量), 之后在0℃搅拌的情况下逐滴加入DIAD(105g, 519.26mmol, 1.50当量)。将所得的溶液在室温搅拌过夜,在真空下浓缩,用1000mL的EA稀释,再30min搅拌,并过滤。将滤饼用1x300mL的EA洗涤,从而提供65g (69%)的2-[(6-氯嘧啶-4-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮,为灰白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  274。

[1769] 步骤5:制备2-((5-(三氟甲基)-2,4'-联嘧啶-6'-基)甲基)异二氢吲哚-1,3-二酮



[1771] 向用惰性氮气氛吹扫并保持的3000-mL 4颈圆底烧瓶中放置2-[(6-氯嘧啶-4-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(50g, 182.70mmol, 1.00当量), 1,4-二噁烷(1500mL), 水(70mL), 碳酸钾(50g, 361.77mmol, 2.00 当量), [2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]硼酸(91g, 474.20mmol, 2.50当量), 和 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(4g, 5.47mmol, 0.02当量)。将所得的溶液在70℃搅拌3h,冷却至室温,通过加入3L的水猝灭,并用3x1L的乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将剩余物施加到硅胶柱上,用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱,从而提供55g (78%)的2-([6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮,为白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  386。

[1772] 步骤6:制备(5-(三氟甲基)-2,4'-联嘧啶-6'-基)甲胺



[1774] 向3000-mL 4颈圆底烧瓶中放置2-([6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(55g, 142.75mmol, 1.00当量), 甲醇(1500mL), 和NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O(110g, 15.00当量)。将所得的溶液在50℃搅拌过夜,冷却至室温,并过滤。将滤液用1L的H<sub>2</sub>O稀释并用3x500mL 的乙酸乙酯萃取,将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩,从而提供35g (粗制的)的[6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲胺,为褐色

固体。

[1775] 步骤7:制备(5-(三氟甲基)-2,4'-联嘧啶-6'-基)甲基氨基甲酸叔丁酯



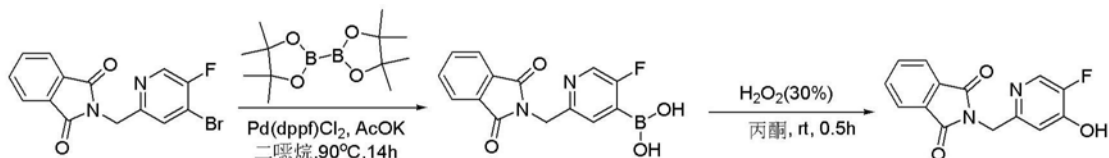
[1777] 向2000-mL 4颈圆底烧瓶中放置[6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲胺(35g,137.15mmol,1.00当量),二氯甲烷(700mL),TEA(20g,197.65 mmol,1.50当量),和(Boc)<sub>2</sub>O(44g,201.60mmol,1.50当量)。将所得的溶液在室温搅拌4h,用2L的H<sub>2</sub>O稀释,并用3x800mL的二氯甲烷萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将剩余物施加到硅胶柱上,用乙酸乙酯/石油醚(1:5)洗脱。这产生40g(82%)的N-([6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基)氨基甲酸叔丁酯,为黄色固体。LCMS[M+H]<sup>+</sup> 356。

[1778] 步骤8:制备(5-(三氟甲基)-2,4'-联嘧啶-6'-基)甲胺盐酸盐

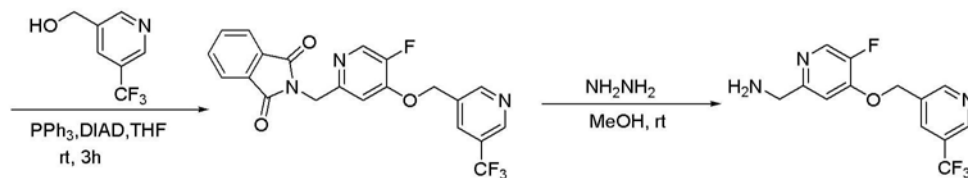


[1780] 向2000-mL 4颈圆底烧瓶中放置N-([6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基)氨基甲酸叔丁酯(40g,112.58mmol,1.00当量),二氯甲烷(800 mL),和甲醇(400mL)。向以上中引入氯化氢(充足,气体)。将所得的溶液在室温搅拌5h,在真空下浓缩,用200mL的己烷稀释,并过滤,从而提供26g(79%)的[6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲胺盐酸盐,为淡黄色固体。LCMS[M+H]<sup>+</sup>256;<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,DMSO) δ9.78(2H,s), 9.45(1H,s), 8.67-8.76(3H,ds), 8.62(1H,s), 4.33-4.37(2H,t)。

[1781] 制备8:(5-氟-4-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-2-基)甲胺



[1782]



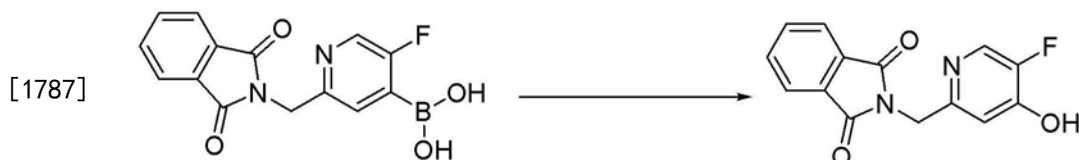
[1783] 步骤1:制备2-((1,3-二氧代异二氢吡啶-2-基)甲基)-5-氟吡啶-4-基硼酸



[1785] 将4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧杂环戊-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(3.5g,13.664mmol,1.500当量),2-[4-溴-5-氟吡啶-2-基]甲基]-2,3-二氢-

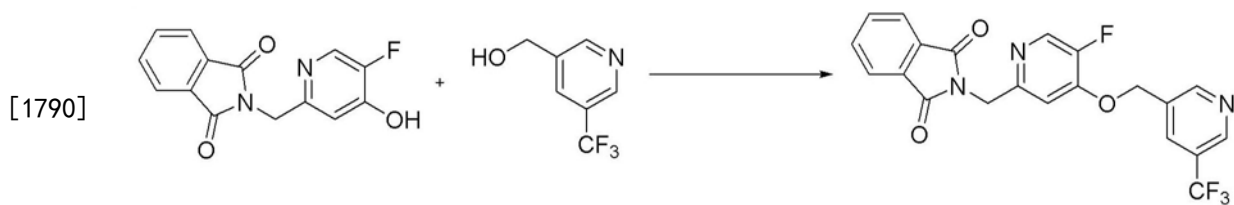
1H-异吲哚-1,3-二酮 (3g, 8.952mmol, 1.000当量), KOAc (1.8g, 18.341mmol, 2.000当量), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (660mg, 0.902mmol, 0.100 当量), 和二噁烷 (60mL) 的混合物在95℃在氮下搅拌过夜。将所得的溶液冷却至室温, 用EtOAc稀释, 用H<sub>2</sub>O洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物悬浮在100mL的己烷中。通过过滤收集固体, 从而提供3g (粗制的) 的标题化合物, 为褐色固体。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 301。

[1786] 步骤2: 制备2-((5-氟-4-羟基吡啶-2-基) 甲基) 异二氢吲哚-1,3-二酮



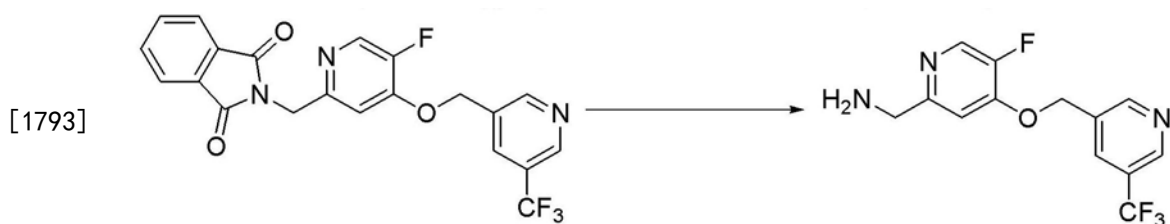
[1788] 在室温搅拌的情况下将H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%) (20mL) 逐滴加入到[2-[(1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基) 甲基]-5-氟吡啶-4-基]硼酸 (3g, 9.998mmol, 1.000当量) 在丙酮 (60mL) 中的溶液中。将所得的溶液在室温搅拌20min 并在真空下浓缩。通过过滤收集固体。这产生1.6g (59%) 的标题化合物, 为褐色固体。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 273

[1789] 步骤3: 制备2-((5-氟-4-((5-(三氟甲基) 吡啶-3-基) 甲氧基) 吡啶-2-基) 甲基) 异二氢吲哚-1,3-二酮



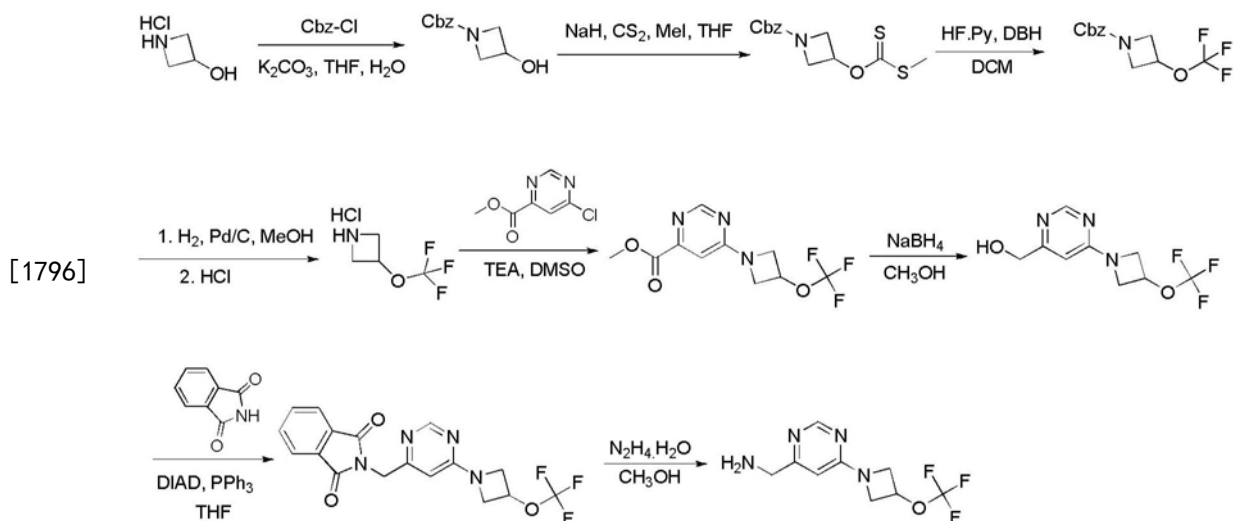
[1791] 在0℃在氮下搅拌的情况下将DIAD (570mg, 2.819mmol, 2.000当量) 逐滴加入到2-[(5-氟-4-羟基吡啶-2-基) 甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮 (384mg, 1.411mmol, 1.000当量), (5-(三氟甲基) 吡啶-3-基) 甲醇 (224mg, 1.265mmol, 0.900当量), PPh<sub>3</sub> (740mg, 2.821mmol, 2.000当量) 在四氢呋喃 (20mL) 中的溶液中。将所得的溶液在室温搅拌3h并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (2:1) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (520mg, 85%), 为白色固体。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 432。

[1792] 步骤4: 制备 (5-氟-4-((5-(三氟甲基) 吡啶-3-基) 甲氧基) 吡啶-2-基) 甲胺



[1794] 将2-((5-氟-4-((5-(三氟甲基) 吡啶-3-基) 甲氧基) 吡啶-2-基) 甲基) 异二氢吲哚-1,3-二酮 (520mg, 1.206mmol, 1.00当量), 水合肼 (1mL, 80%) 在甲醇 (10mL) 中的溶液在30℃搅拌过夜。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物溶解在50mL的EtOAc中。将固体滤出并将滤液在真空下浓缩。这产生350mg (粗制的) 的标题化合物, 为白色固体。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 302。

[1795] 制备9: [6-[3-(三氟甲氧基) 氮杂环丁-1-基] 嘧啶-4-基] 甲胺



[1797] 步骤1:制备3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯



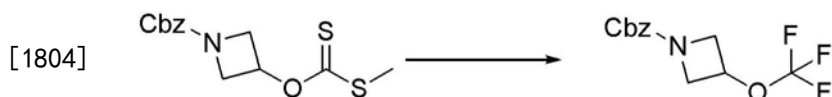
[1799] 将氮杂环丁-3-醇盐酸盐 (12g, 109.53mmol, 1.00当量), 四氢呋喃 (150 mL), 水 (70mL), 和碳酸钾 (30g, 217.07mmol, 2.00当量) 的混合物在室温搅拌30min。这之后, 逐滴加入氯甲基苄酯 (22g, 128.96mmol, 1.20 当量), 同时在0℃搅拌30min。将所得的溶液在室温搅拌过夜。将固体滤出并将溶液用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1:2) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (20g, 87%), 为淡黄色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  208;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.39-7.30 (m, 5H), 5.70-5.69 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 5.03 (s, 2H), 4.44-4.42 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.69 (m, 2H)。

[1800] 步骤2:制备3-[[ (甲硫基) 甲硫醇基] 氧基] 氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯



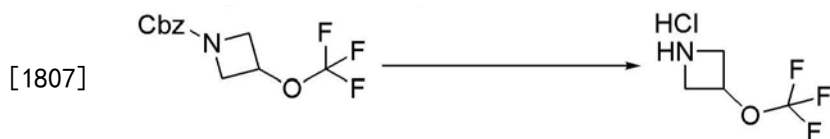
[1802] 在0℃在氮下将3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(11.5g, 55.0mmol, 1.00 当量)在四氢呋喃(30mL)中的溶液逐滴加入到氢化钠(5.32g, 221.89mmol, 4.00当量)在四氢呋喃(80mL)中的悬浮液中。将所得的溶液在室温搅拌30 min。这之后, 逐滴加入二硫化碳(12.65g, 116.13mmol, 3.00当量)在四氢呋喃(40mL)中的溶液, 同时在0℃搅拌。将所得的溶液在0℃搅拌1.5h。在0℃搅拌的情况下向此逐滴加入CH<sub>3</sub>I(12.33g, 86.86mmol, 6.00当量)。使所得的溶液在搅拌的情况下在室温反应另外3h。然后将反应通过NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)猝灭, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1:5)洗脱来纯化, 从而提供标题化合物(13g, 78%), 为黄色油状物。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 298; <sup>1</sup>HNMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.34-7.26(m, 5H), 5.61-5.60(d, J=3.6Hz, 1H), 5.10(s, 2H), 4.39-4.35(m, 2H), 4.12-4.10(m, 2H), 2.56(s, 3H)。

[1803] 步骤3:制备3-(三氟甲氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯



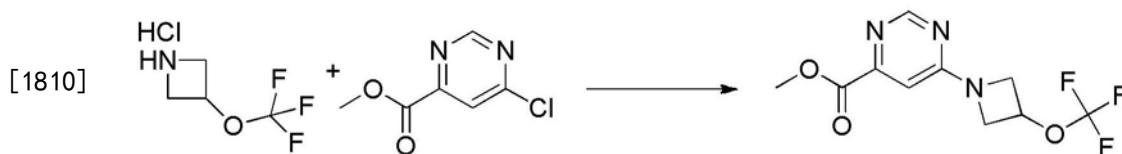
[1805] 在-78℃在氮下搅拌的情况下将HF-吡啶(42g, W=70%, 22.00当量) 逐滴加入到1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(11.56g, 40.43mmol, 3.00 当量)和二氯甲烷(100mL)的混合物中。在-78℃向此加入3-[[ (甲硫基) 甲硫酰基(thioyl)] 氧基]氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(4g, 13.45mmol, 1.00当量)在二氯甲烷(20mL)中的溶液。将所得的溶液在室温搅拌过夜。然后将反应通过NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)猝灭,用二氯甲烷萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1:5) 洗脱来纯化,从而提供标题化合物(3.5g, 95%),为黄色油状物。LCMS [M+H<sup>+</sup>] 276。

[1806] 步骤4:制备3-(三氟甲氧基)氮杂环丁烷



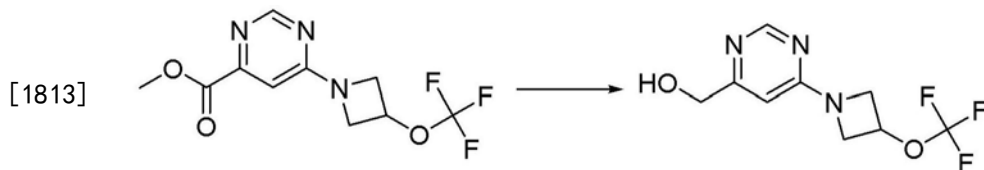
[1808] 将3-(三氟甲氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(1g, 3.63mmol, 1.00当量), 甲醇(20mL), 碳载钯(200mg)和浓盐酸(0.5mL)的混合物在室温在氢下搅拌2h。将固体滤出并将溶液在真空下浓缩。这产生标题化合物(560mg, 粗制的),为淡褐色固体,将其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤。LCMS [M+H<sup>+</sup>] 142。

[1809] 步骤5:制备6-[3-(三氟甲氧基)氮杂环丁-1-基]嘧啶-4-甲酸甲酯



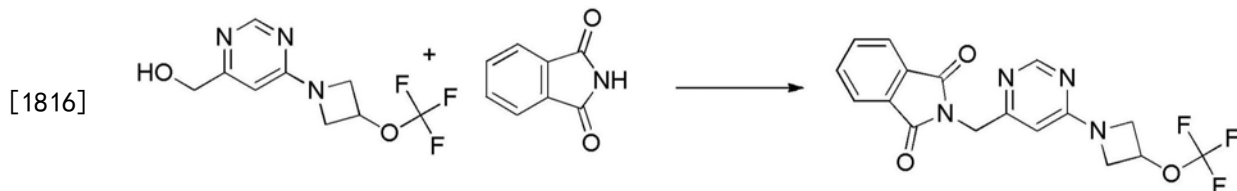
[1811] 将6-氯嘧啶-4-甲酸甲酯(200mg, 1.16mmol, 1.00当量), 3-(三氟甲氧基)氮杂环丁烷盐酸盐(300mg, 1.69mmol, 1.50当量), DMSO(6mL), 和TEA(350mg, 3.46mmol, 3.00当量)的混合物在室温搅拌5h。将所得的溶液用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这产生标题化合物(300mg, 95%),为褐色固体。LCMS [M+H<sup>+</sup>] 278。

[1812] 步骤6:制备[6-[3-(三氟甲氧基)氮杂环丁-1-基]嘧啶-4-基]甲醇



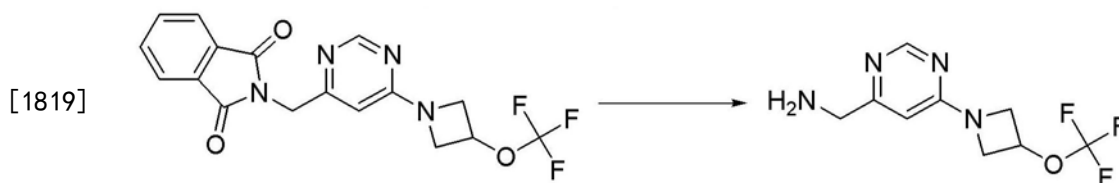
[1814] 将NaBH<sub>4</sub>(410mg, 10.8mmol, 10.00当量)分份加入到6-[3-(三氟甲氧基)氮杂环丁-1-基]嘧啶-4-甲酸甲酯(300mg, 1.08mmol, 1.00当量)和甲醇(15mL)的混合物中。将所得的溶液在室温搅拌过夜。然后将反应用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用二氯甲烷/甲醇(10:1)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(200mg, 74%),为白色固体。LCMS [M+H<sup>+</sup>] 250。

[1815] 步骤7:制备2-([6-[3-(三氟甲氧基)氮杂环丁-1-基]嘧啶-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮



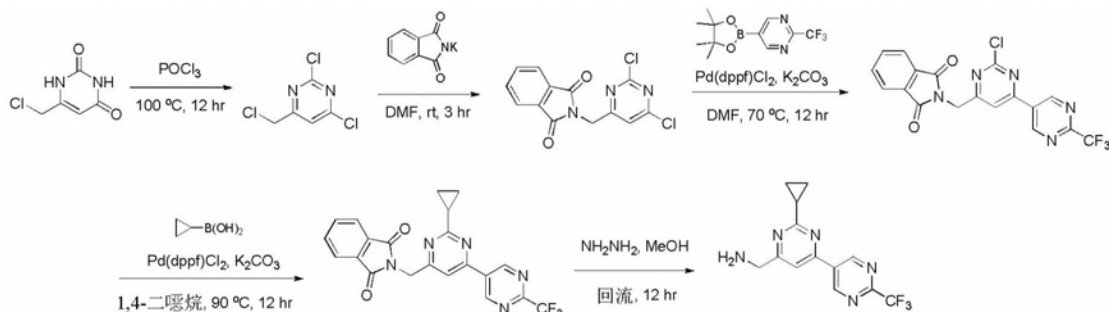
[1817] 在0℃在氮下搅拌的情况下将DIAD (324mg, 1.602mmol, 2.000当量) 逐滴加入到2, 3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮 (236mg, 1.60mmol, 2.00当量), [6-[3-(三氟甲氧基)氮杂环丁-1-基]嘧啶-4-基]甲醇 (200mg, 0.80mmol, 1.00当量), PPh<sub>3</sub> (420mg, 1.60mmol, 2.00当量) 和四氢呋喃 (20mL) 的混合物中。将所得的溶液在室温搅拌过夜并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱用二氯甲烷/甲醇 (10:1) 洗脱来纯化。这产生标题化合物 (290mg, 95%), 为淡黄色固体。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 379。

[1818] 步骤8: 制备[6-[3-(三氟甲氧基)氮杂环丁-1-基]嘧啶-4-基]甲胺



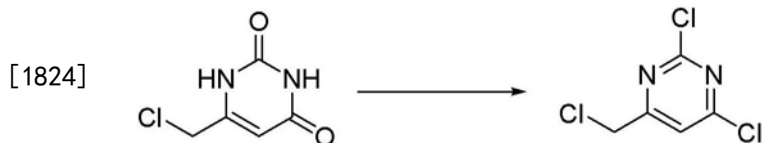
[1820] 将2-([6-[3-(三氟甲氧基)氮杂环丁-1-基]嘧啶-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮 (290mg, 0.77mmol, 1.00当量), 甲醇 (15mL), 和水合肼 (80%) (1mL) 的混合物在40℃搅拌3h。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物用乙酸乙酯溶解。将固体滤出并将液体在真空下浓缩。这产生标题化合物 (160mg, 84%), 为黄色油状物。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 249。

[1821] 制备10: [2-环丙基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲胺



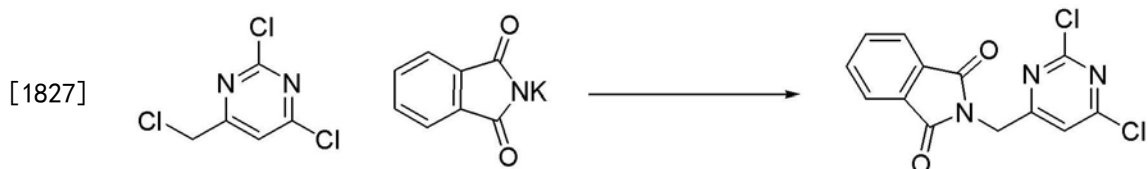
[1822]

[1823] 步骤1: 制备2,4-二氯-6-(氯甲基)嘧啶



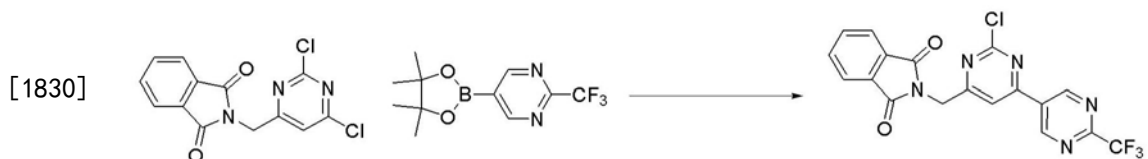
[1825] 将6-(氯甲基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-2,4-二酮 (9.2g, 57.30mmol, 1.00当量) 和 POCl<sub>3</sub> (50mL) 的混合物在100℃在油浴中搅拌12小时。然后将反应物倒入水/冰中, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱用石油醚洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (9.5g, 84%), 为淡黄色固体。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 197。

[1826] 步骤2: 制备2-[(2,6-二氯嘧啶-4-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮



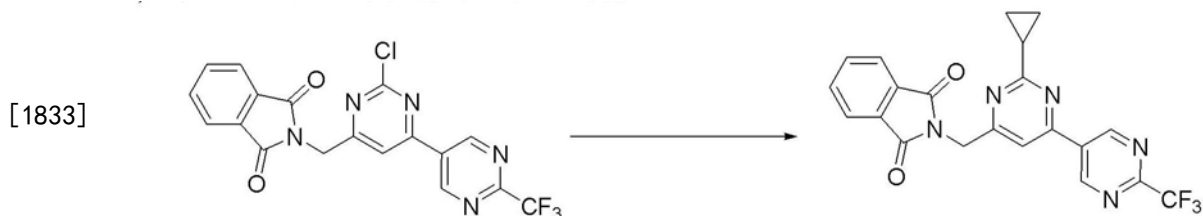
[1828] 将2-钾-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(13g,70.19mmol,1.51当量),2,4-二氯-6-(氯甲基)嘧啶(9.2g,46.59mmol,1.00当量),和N,N-二甲基甲酰胺(100mL)的混合物在室温搅拌3小时。将所得的溶液用水稀释。通过过滤收集固体并在真空下干燥,从而提供标题化合物(11.5g,80%),为黄色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>]308。

[1829] 步骤3:制备2-([2-氯-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮



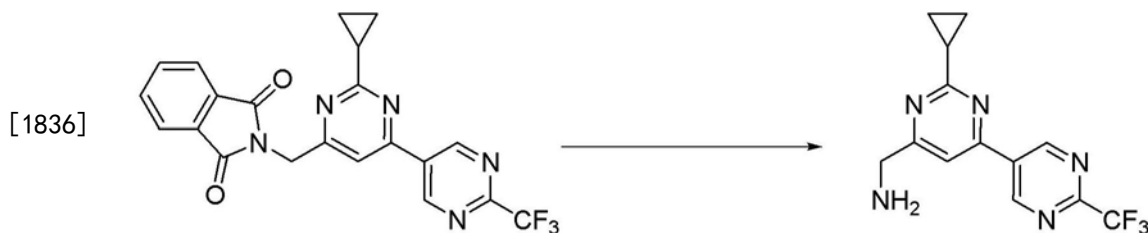
[1831] 将2-[(2,6-二氯嘧啶-4-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(3.98g,12.91mmol,1.00当量),5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(2.81g,10.27mmol,0.80当量),Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(945mg,1.29mmol,0.10当量),碳酸钾(5.477g,39.63mmol,3.07当量),和N,N-二甲基甲酰胺(150mL)的混合物在70℃在氮下搅拌12h。然后将固体滤除。将所得的溶液用盐水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用二氯甲烷/乙酸乙酯(50/1)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(1.75g,32%),为黄色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>]420。

[1832] 步骤4:制备2-([2-环丙基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮



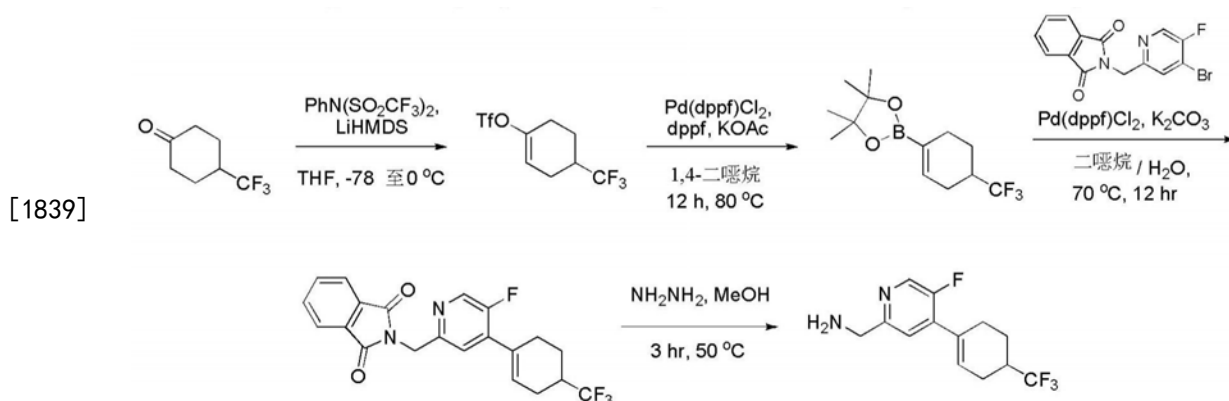
[1834] 将2-([2-氯-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(190mg,0.45mmol,1.00当量),环丙基硼酸(195mg,2.27mmol,5.02当量),Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(33mg,0.045mmol,0.10当量)和碳酸钾(188mg,1.36mmol,3.01当量),1,4-二噁烷(10mL)的混合物在90℃在氮下搅拌12小时。将固体滤除。将所得的溶液用盐水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用二氯甲烷/乙酸乙酯(50/1)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(175mg,91%),为黄色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>]426。

[1835] 步骤5:制备[2-环丙基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲胺

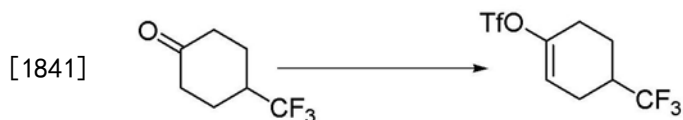


[1837] 将2-([2-环丙基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(175mg, 0.41mmol, 1.00当量), 甲醇(20mL),  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (206mg, 41.1mmol, 10.00当量)的混合物在油浴中加热至回流达12小时。将所得的混合物在真空下浓缩并溶解在乙酸乙酯中。将沉淀的固体滤除。将所得的溶液在真空下浓缩, 从而提供标题化合物(121 mg), 为黄色油状物。LCMS  $[\text{M}+\text{H}^+]$  296。

[1838] 制备11:[5-氟-4-[4-(三氟甲基)环己-1-烯-1-基]吡啶-2-基]甲胺



[1840] 步骤1: 制备三氟甲磺酸4-(三氟甲基)环己-1-烯基酯



[1842] 将4-(三氟甲基)环己-1-酮(2.17g, 13.06mmol, 1.00当量), 四氢呋喃(80mL), LiHMDS(15.7mL, 1M, 在THF中, 1.20当量), 和1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲烷)磺酰基甲磺酰胺(4.67g, 13.07mmol, 1.00当量)的混合物在-78℃至0℃搅拌9h。将混合物用 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液猝灭。将所得的溶液用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物溶解在己烷中, 用乙二醇洗涤并在真空下浓缩, 从而提供标题化合物(2.5g, 64%), 为黄色油状物。

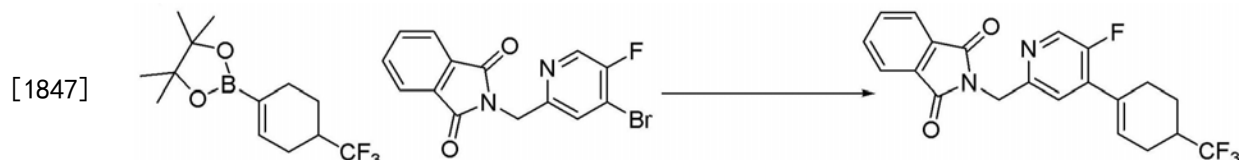
[1843] 步骤2: 制备4,4,5,5-四甲基-2-(4-(三氟甲基)环己-1-烯基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷



[1845] 将三氟甲磺酸4-(三氟甲基)环己-1-烯-1-基酯(2.24g, 7.50mmol, 1.00 当量), 4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(2.86g, 11.26mmol, 1.50当量),  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (160mg, 0.22 mmol, 0.03当量), dppf (125mg,

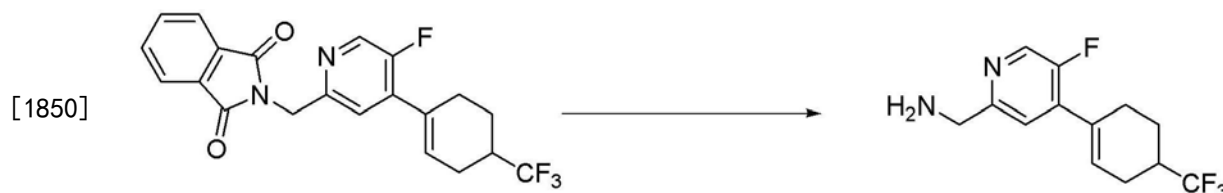
0.23mmol, 0.03当量), 和KOAc (2.2g, 22.42mmol, 2.99当量) 在二噁烷 (50mL) 中的混合物在 80°C 在氮下搅拌 12 h。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/20) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (1g, 48%), 为白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  277。<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.53 (s, 1H), 2.37–1.98 (m, 7H), 1.26 (m, 12H)。

[1846] 步骤3: 制备 2-([5-氟-4-[4-(三氟甲基)环己-1-烯-1-基]吡啶-2-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮



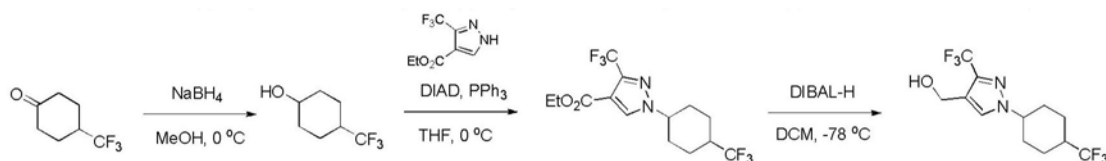
[1848] 将 4,4,5,5-四甲基-2-[4-(三氟甲基)环己-1-烯-1-基]-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (500mg, 1.81mmol, 1.00当量), 2-[(4-溴-5-氟吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮 (668mg, 1.99mmol, 1.10当量), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (132 mg, 0.18mmol, 0.10当量), 和碳酸钾 (750mg, 5.43mmol, 3.00当量) 在二噁烷 (20mL) / 水 (2mL) 中的混合物在 70°C 在氮下搅拌 12h。将所得的溶液用乙酸乙酯稀释, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/10) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (750mg), 为白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  405。

[1849] 步骤4: 制备 [5-氟-4-[4-(三氟甲基)环己-1-烯-1-基]吡啶-2-基]甲胺

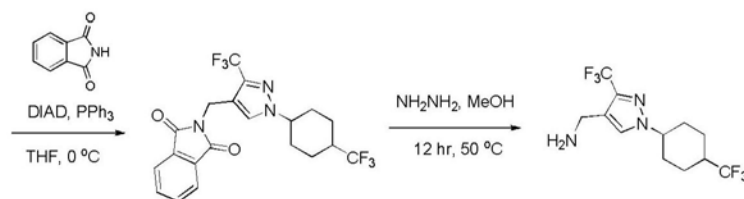


[1851] 将 2-([5-氟-4-[4-(三氟甲基)环己-1-烯-1-基]吡啶-2-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮 (735mg, 1.82mmol, 1.00当量), 甲醇 (20mL), 和 NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (909mg, 18.16mmol, 9.99当量) 的混合物在 50°C 搅拌 3h。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物溶解在乙酸乙酯中。将有机层通过过滤收集并在真空下浓缩。这产生标题化合物 (470mg, 94%), 为黄色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  275。

[1852] 制备 12: [3-(三氟甲基)-1-[4-(三氟甲基)环己基]-1H-吡唑-4-基]甲胺



[1853]

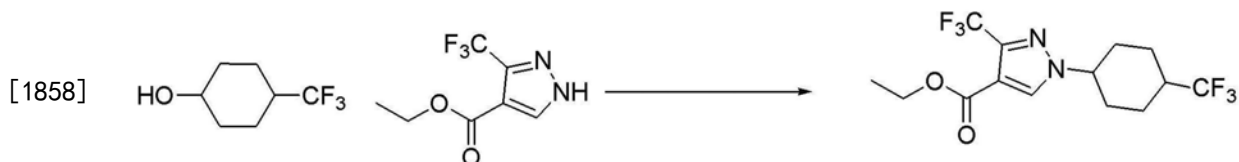


[1854] 步骤1: 制备 4-(三氟甲基)环己-1-醇



[1856] 在0℃在氮下将NaBH<sub>4</sub> (243mg, 6.42mmol, 1.00当量) 分份加入到 4-(三氟甲基)环己-1-酮 (1.06g, 6.38mmol, 1.00当量) 在甲醇 (10mL) 中溶液中。将所得的溶液在0℃搅拌30min。然后将反应通过加入水猝灭, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用二氯甲烷/乙酸乙酯 (4/1) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (300mg, 28%), 为淡黄色固体。

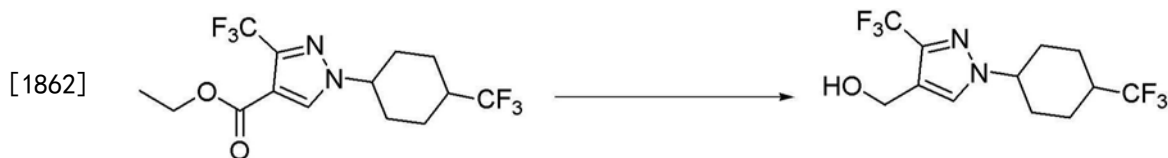
[1857] 步骤2: 制备3-(三氟甲基)-1-[4-(三氟甲基)环己基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯



[1859] 在0℃在氮下将DIAD (721mg, 3.57mmol, 2.00当量) 逐滴加入到4-(三氟甲基)环己-1-醇 (300mg, 1.78mmol, 1.00当量), 四氢呋喃 (20mL), 3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (371mg, 1.78mmol, 1.00当量), 和PPh<sub>3</sub> (936 mg, 3.57mmol, 2.00当量) 的混合物中。将所得的溶液在室温搅拌12h。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/5) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (500mg, 78%), 为淡黄色固体。LCMS [M+H<sup>+</sup>] 359。

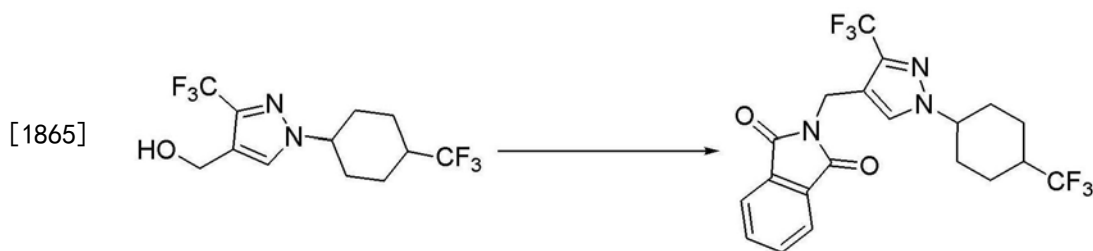
[1860] <sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10-8.05 (s, 1H), 4.42-4.32 (m, 3H), 2.41-2.24 (m, 3H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.88-1.83 (m, 4H), 1.39-1.23 (m, 3H)。

[1861] 步骤3: 制备[3-(三氟甲基)-1-[4-(三氟甲基)环己基]-1H-吡唑-4-基]甲醇



[1863] 在-78℃在氮下将DIBAL-H (4.2mL, 29.53mmol, 3.01当量) 逐滴加入到3-(三氟甲基)-1-[4-(三氟甲基)环己基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (500mg, 1.34 mmol, 1.00当量) 在二氯甲烷 (10mL) 中的溶液中。将所得的溶液在-78℃搅拌2h。将反应通过加入甲醇猝灭。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/1) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (294mg, 67%), 为黄色油状物。LCMS [M+H<sup>+</sup>] 317。

[1864] 步骤4: 制备2-[[3-(三氟甲基)-1-[4-(三氟甲基)环己基]-1H-吡唑-4-基]甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮

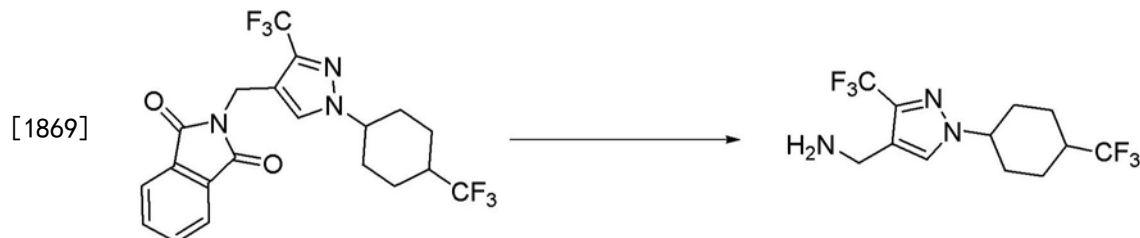


[1866] 在0℃在氮下将DIAD (376mg, 1.86mmol, 2.00当量) 逐滴加入到 [3-(三氟甲基)-1-[4-(三氟甲基)环己基]-1H-吡唑-4-基]甲醇 (294mg, 0.93 mmol, 1.00当量), 四氢呋喃

(20mL), 2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(274mg, 1.86mmol, 2.00当量)和PPh<sub>3</sub>(488mg, 1.86mmol, 2.00当量)的混合物中。将所得的溶液在室温搅拌12h并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用二氯甲烷/石油醚(1/10)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(280mg, 68%), 为白色固体。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 446。

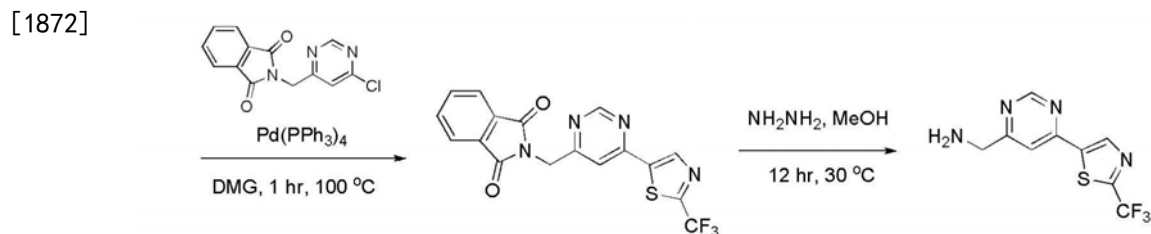
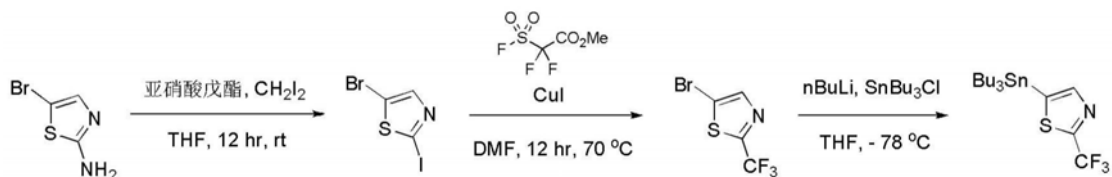
[1867] <sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.83-7.80 (m, 2H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.31-4.26 (m, 1H), 2.33-2.19 (m, 3H), 1.96 -1.74 (m, 6H)。

[1868] 步骤5: 制备[3-(三氟甲基)-1-[4-(三氟甲基)环己基]-1H-吡唑-4-基]甲胺



[1870] 将2-[[3-(三氟甲基)-1-[4-(三氟甲基)环己基]-1H-吡唑-4-基]甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(260mg, 0.58mmol, 1.00当量), 甲醇(10mL), 和NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O(292mg, 5.83mmol, 9.99当量)的混合物在50℃搅拌12h。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物溶解在乙酸乙酯中。将有机层通过过滤收集并在真空下浓缩。这产生标题化合物(110mg, 60%), 为黄色油状物。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 316。

[1871] 制备13: (6-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)嘧啶-4-基)甲胺



[1873] 步骤1: 制备5-溴-2-碘噻唑



[1875] 将亚硝酸3-甲基丁酯(8.79g, 75.03mmol, 1.50当量), 二碘甲烷(16.07 g, 60.00mmol, 1.20当量), 和5-溴-1,3-噻唑-2-胺氢溴酸盐(13.00g, 50.01 mmol, 1.00当量)在THF(100mL)中的混合物在室温搅拌12h。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/100)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(12.6g, 87%), 为黄色油状物。

[1876] 步骤2: 制备5-溴-2-(三氟甲基)噻唑



[1878] 将5-溴-2-碘-1,3-噻唑 (12.6g, 43.46mmol, 1.00当量), CuI (12.4g, 65.11mmol, 1.5当量), 2,2-二氟-2-(氟磺酰基) 乙酸甲酯 (12.6g, 65.59mmol, 1.51当量) 在DMF (50mL) 中的混合物在70℃在油浴中搅拌12h。将所得的溶液用100mL的己烷稀释, 用盐水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥。这产生在~100mL己烷中的标题化合物。

[1879] 步骤3: 制备5-(三丁基甲锡烷基)-2-(三氟甲基) 噻唑



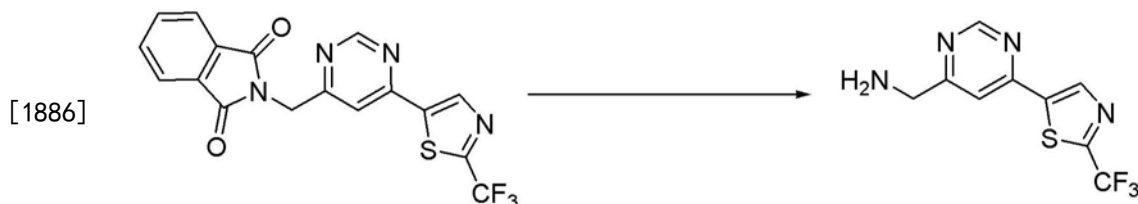
[1881] 在-78℃在氮下将n-BuLi (8.6mL, 2.5M, 在己烷中, 1.50当量) 逐滴加入到三丁基(氯) 甲锡烷 (10.5g, 32.3mmol, 1.50当量), 5-溴-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑 (50mL, 在己烷中, 来自步骤2) 在THF (100mL) 中的溶液中。将反应物在-78℃搅拌1h, 然后在室温搅拌另外12h。然后将反应通过加入水猝灭。将所得的溶液用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1:100) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (2g, 21%), 为黄色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  444。

[1882] 步骤4: 制备2-((6-(2-(三氟甲基) 噻唑-5-基) 嘧啶-4-基) 甲基)-异二氢吡啶-1,3-二酮



[1884] 在100℃在氮下将5-(三丁基甲锡烷基)-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑 (500mg, 1.13mmol, 1.00当量), 2-[(6-氯嘧啶-4-基) 甲基]-2,3-二氢-1H-异吡啶-1,3-二酮 (1.00g, 3.65mmol, 3.23当量), 和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (400mg, 0.35mmol, 0.31当量) 在DMF (10mL) 中的混合物用微波辐射照射1h。将所得的溶液用乙酸乙酯稀释, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/3) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (400mg, 91%), 为白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  391。

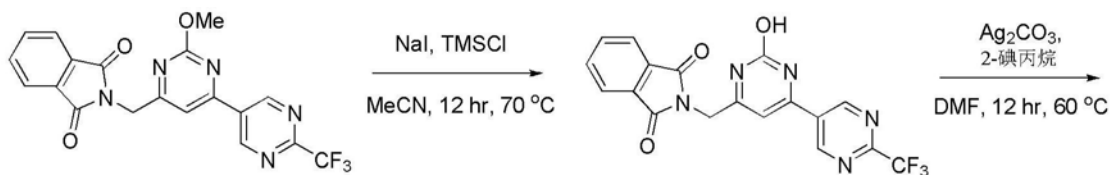
[1885] 步骤5: 制备(6-(2-(三氟甲基) 噻唑-5-基) 嘧啶-4-基) 甲胺



[1887] 将2-([6-[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]嘧啶-4-基] 甲基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1,3-二酮 (400mg, 1.03mmol, 1.00当量) 和NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (1g, 19.98 mmol, 19.49当量) 在CH<sub>3</sub>OH (20mL) 中的混合物在30℃在油浴中搅拌12h。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余

物溶解在乙酸乙酯中。将固体滤出并用乙酸乙酯洗涤。将所得的混合物在真空下浓缩。这产生标题化合物 (200 mg, 75%), 为黄色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  261。

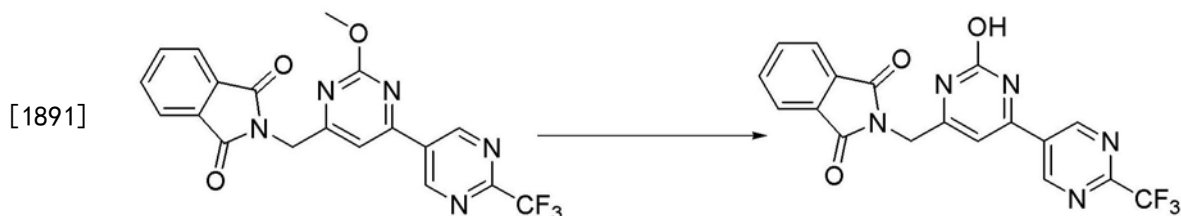
[1888] 制备14: (2-异丙氧基-2'-(三氟甲基)-4,5'-联嘧啶-6-基) 甲胺



[1889]

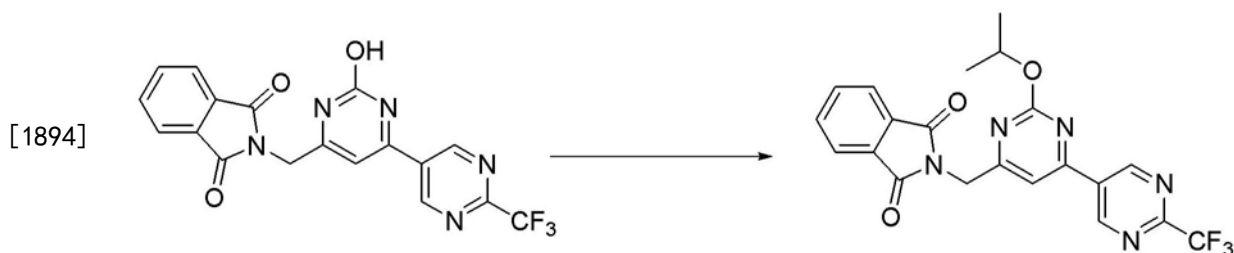


[1890] 步骤1: 制备2-((2-甲氧基-2'-(三氟甲基)-4,5'-联嘧啶-6-基) 甲基)-异二氢吡啶-1,3-二酮



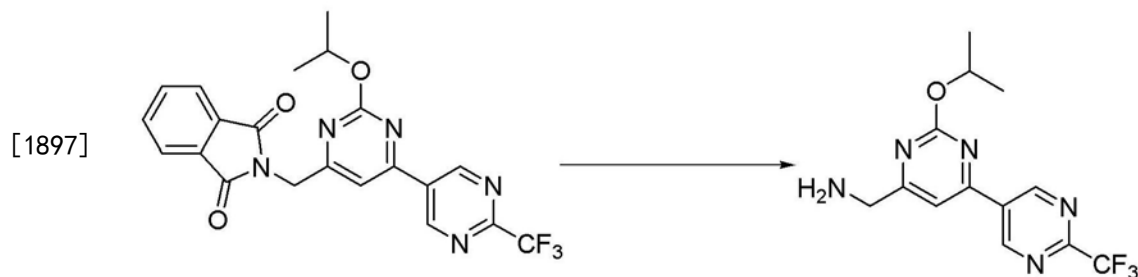
[1892] 将2-([2-甲氧基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1,3-二酮 (350mg, 0.84mmol, 1.00当量), NaI (315.79mg, 2.11mmol, 2.50当量), 和氯三甲基硅烷 (228.88mg, 2.11mmol, 2.50当量) 在CH<sub>3</sub>CN (20mL) 中的混合物在70°C在油浴中在氮下搅拌12h。然后将反应用水猝灭, 用乙酸乙酯萃取, 用饱和Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用二氯甲烷 / 甲醇 (10:1) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (200mg, 59%), 为淡黄色固体。LCMS  $[M+H]^+$  402。

[1893] 步骤2: 制备2-((2-羟基-2'-(三氟甲基)-4,5'-联嘧啶-6-基) 甲基) 异二氢吡啶-1,3-二酮



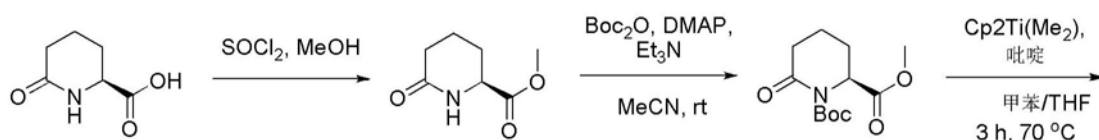
[1895] 将2-([2-羟基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1,3-二酮 (200mg, 0.50mmol, 1.00当量), Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (412.28mg, 1.50 mmol, 3.00当量), 和2-碘丙烷 (169.44mg, 1.00mmol, 2.00当量) 在DMF (10 mL) 中的混合物在60°C在油浴中搅拌12h。将固体滤出。将所得的溶液用乙酸乙酯稀释, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1:1) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (200mg, 91%), 为白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  444。

[1896] 步骤3:制备(2-异丙氧基-2'-(三氟甲基)-4,5'-联嘧啶-6-基)甲胺

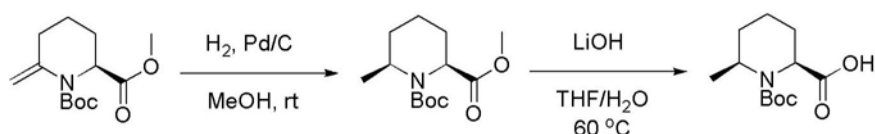


[1898] 将2-[[2-(丙-2-基氧基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(250mg, 0.56mmol, 1.00当量)和 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (564.53mg, 11.28mmol, 20.00当量)在甲醇(20mL)中的混合物在30℃在油浴中搅拌12h。将所得的混合物在真空下浓缩并将剩余物溶解在乙酸乙酯中。将固体滤出并将所得的溶液在真空下浓缩。这产生标题化合物(150 mg, 85%), 为白色固体。LCMS $[\text{M}+\text{H}^+]$  314。

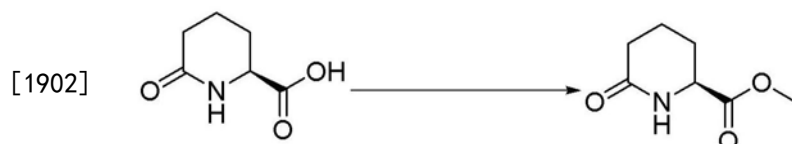
[1899] 制备15: (2S,6S)-1-(叔丁氧基羰基)-6-甲基哌啶-2-甲酸



[1900]



[1901] 步骤1:制备(S)-6-氧代哌啶-2-甲酸甲酯



[1903] 在0℃将亚硫酸氯(8.3g, 69.77mmol, 10.00当量)逐滴加入至(2S)-6-氧代哌啶-2-甲酸(1g, 6.986mmol, 1.000当量)在甲醇(20mL)中的溶液。将所得的溶液在室温搅拌过夜并在真空下浓缩。用饱和碳酸氢钠将溶液的pH值调至8。将混合物用3x50mL的乙酸乙酯萃取, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。这产生标题化合物(0.5g, 46%), 为无色油状物。LCMS $[\text{M}+\text{H}^+]$  158。

[1904] 步骤2:制备(S)-6-氧代哌啶-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯



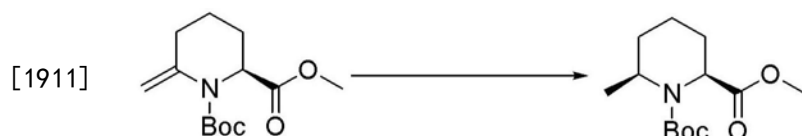
[1906] 将(2S)-6-氧代哌啶-2-甲酸甲酯(500mg, 3.181mmol, 1.00当量), Boc<sub>2</sub>O (833mg, 3.817mmol, 1.20当量), 4-二甲基氨基吡啶(78mg, 0.638mmol, 0.20当量), 和TEA(478mg, 4.72mmol, 1.50当量)在 $\text{CH}_3\text{CN}$ (10mL)中的溶液在室温搅拌过夜。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1:20)洗脱来纯化, 从而提供标题化合物(580mg, 71%), 为淡黄色油状物。LCMS $[\text{M}+\text{H}^+]$  258。

[1907] 步骤3:制备 (S)-6-亚甲基哌啶-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯



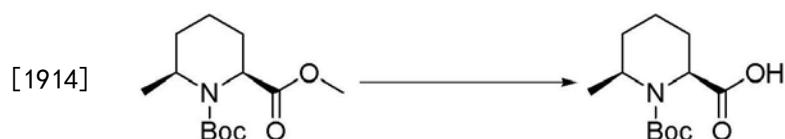
[1909] 将 (2S)-6-氧代哌啶-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯 (550mg, 2.138mmol, 1.00当量), 二(环戊-1,3-二烯-1-基)二甲基钛 (22mL, 105.707mmol, 5.00 当量), 和吡啶 (684mg, 8.647mmol, 4.00当量) 在甲苯 (10mL) / THF (4mL) 中的溶液在70℃在氮下搅拌3h。将所得的溶液用100mL的石油醚稀释。将固体滤出。将滤液在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1:20) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (156mg, 29%), 为淡黄色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  256。

[1910] 步骤4:制备 (2S,6S)-6-甲基哌啶-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯



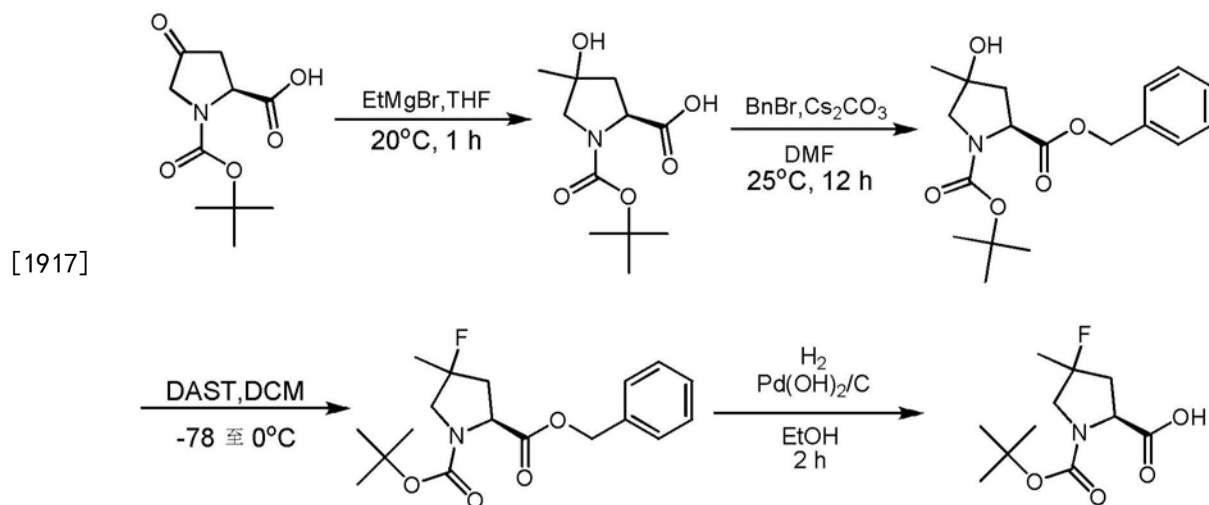
[1912] 将氢引入 (2S)-6-亚甲基哌啶-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯 (156mg, 0.611 mmol, 1.00当量) 和碳载钯 (20mg) 在10mL甲醇中的混合物中。将反应混合物在室温搅拌过夜。将固体滤出。将所得的混合物在真空下浓缩。这产生150mg (95%) 的标题化合物, 为淡黄色固体。LCMS  $[M+H]^+$  258。

[1913] 步骤5:制备 (2S,6S)-1-(叔丁氧基羰基)-6-甲基哌啶-2-甲酸

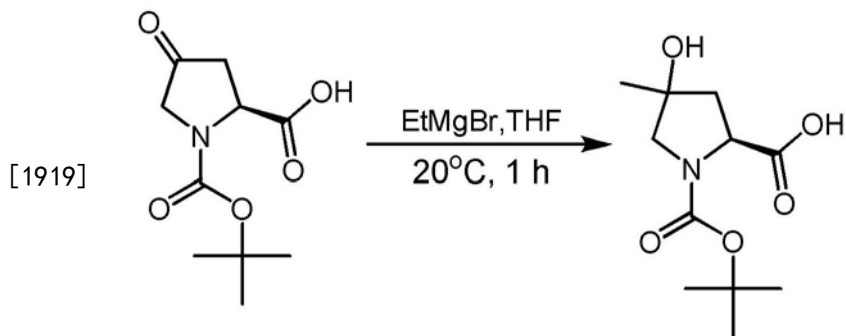


[1915] 将 (2S,6S)-6-甲基哌啶-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯 (150mg, 0.583mmol, 1.00当量) 和LiOH (42mg, 1.754mmol, 3.00当量) 在四氢呋喃 (5mL) / 水 (5 mL) 中的混合物在60℃搅拌过夜。用稀HCl将溶液的pH值调至2。将混合物用乙酸乙酯萃取, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。这产生110mg (78%) 的标题化合物, 为白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  244。

[1916] 制备16: (2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-氟-4-甲基吡咯烷-2-甲酸

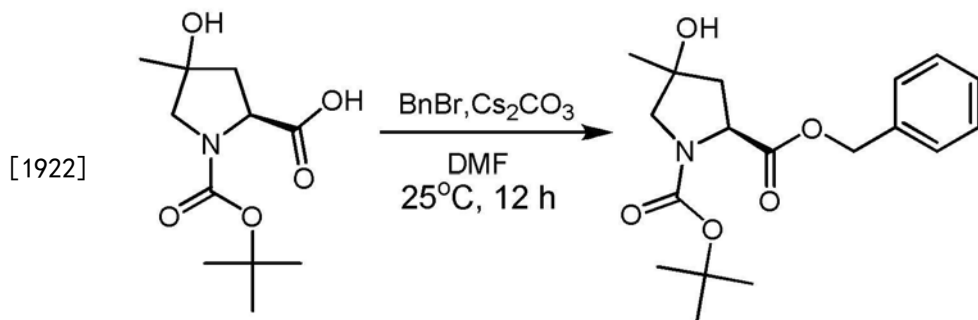


[1918] 步骤1:制备 (2S)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-羟基-4-甲基吡咯烷-2-甲酸



[1920] 向用惰性氮气吹扫并保持的5000-mL 4颈圆底烧瓶中放置 (2S)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氧代吡咯烷-2-甲酸 (219.8g, 958.86mmol, 1.00 当量) 和四氢呋喃 (2000mL), 之后在-20℃搅拌的情况下用30min逐滴加入溴(甲基)镁 (800mL, 2.50当量, 3M)。将所得的溶液在20℃搅拌1h, 用冰/盐浴冷却至0℃, 并通过加入2000mL的饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液猝灭。用氯化氢 (2mol/L) 将溶液的pH值调至2。将所得的溶液用3x1500mL的乙酸乙酯萃取。然后将合并的有机层用2x1000mL的盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩, 从而提供标题化合物 (202g, 86%), 为灰白色泡沫状物。

[1921] 步骤2:制备 (2S)-4-羟基-4-甲基吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-叔丁酯



[1923] 向用惰性氮气吹扫并保持的5000-mL 4颈圆底烧瓶中放置 (2S)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-羟基-4-甲基吡咯烷-2-甲酸 (202g, 823.57mmol, 1.00当量), N,N-二甲基甲酰胺 (3000mL), 和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (644.6g, 1.98mol, 2.40当量), 之后在搅拌的情况下逐滴加入(溴甲基)苯 (169.1g, 988.69 mmol, 1.20当量)。将所得的溶液在25℃搅拌12h并过滤。将滤液用4000 mL的H<sub>2</sub>O稀释。将所得的溶液用3x3000mL的乙酸乙酯萃取。然后将合并的有机层用5x2000mL的H<sub>2</sub>O洗涤, 用2x2000mL的盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物施加到硅胶柱上, 用乙酸乙酯/石油醚 (1:9) 洗脱。将粗制产物 (200g) 通过Flash-Prep-HPLC纯化, 从而提供标题化合物 (103g, 37%), 为黄色油状物。

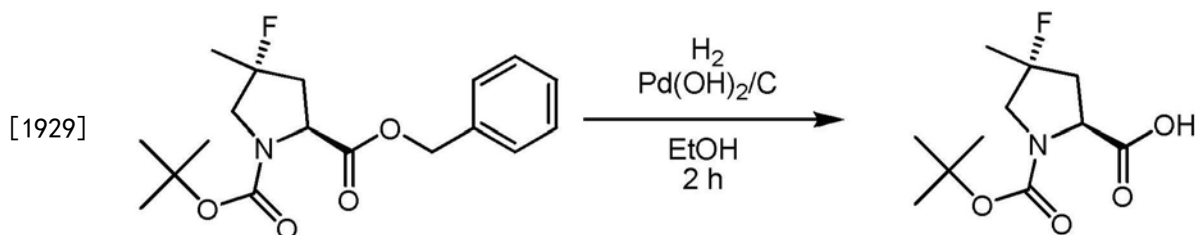
[1924] 步骤3:制备 (2S,4R)-4-氟-4-甲基吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-叔丁酯



[1926] 向用惰性氮气吹扫并保持在2000-mL 4颈圆底烧瓶中放置(2S)-4-羟基-4-甲基吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-叔丁酯(103g, 307.10mmol, 1.00当量)和二氯甲烷(1200mL), 之后在-78℃搅拌的情况下逐滴加入DAST (74.2g, 460.33mmol, 1.50当量)。将所得溶液的温度逐渐升至0℃。将反应通过加入1000mL的饱和碳酸氢钠水溶液猝灭, 然后用3x500mL的二氯甲烷萃取。将合并的有机层用1x300mL的H<sub>2</sub>O洗涤, 用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将剩余物施加到硅胶柱上并用乙酸乙酯/石油醚(1:40)洗脱, 从而提供标题化合物(21g, 20%), 为淡黄色油状物。

[1927] <sup>1</sup>H NMR: (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.35 (d, J=3.0Hz, 5H), 5.20 (m, 2H), 4.49 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.43 (dd, 1H), 2.57 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.55 (m, 3H), 1.400 (m, 9H)。

[1928] 步骤4: 制备(2S, 4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-氟-4-甲基吡咯烷-2-甲酸



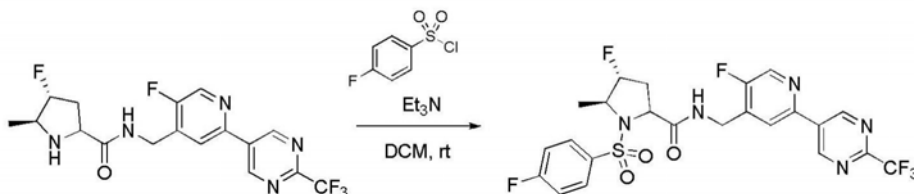
[1930] 向圆底烧瓶加入(2S)-4-氟-4-甲基吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-叔丁酯(2.03g, 6.02mmol)并将烧瓶排空并回充以氮(3x)。加入乙醇(60mL), 之后加入碳载氢氧化钯(845mg, 1.20mmol)并将氮鼓泡通过溶液达5分钟。然后添加氢气球并将氢气鼓泡通过溶液达5分钟。将反应混合物在氢气氛下搅拌2h。将反应混合物用DCM稀释并通过硅藻土过滤, 用DCM洗脱。将滤液在真空中浓缩, 从而提供标题化合物(1.49g, 100%), 为清的油状物, 将其在不进一步纯化的情况下直接使用。

[1931] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ12.69 (s, 1H), 4.22-4.12 (m, 1H), 3.63 (dd, J=20.9, 5.1Hz, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.10-1.88 (m, 1H), 1.54-1.42 (m, 3H), 1.42-1.33 (m, 9H)。

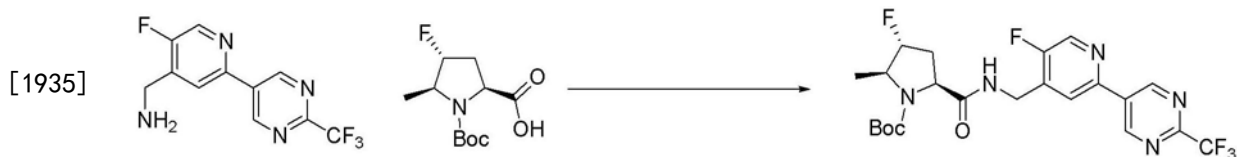
[1932] 实施例1: (2S, 4R, 5S)-4-氟-N-([5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺



[1933]



[1934] 步骤1: 制备(2S, 3R, 5S)-3-氟-5-[(5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)氨基甲酰基]-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



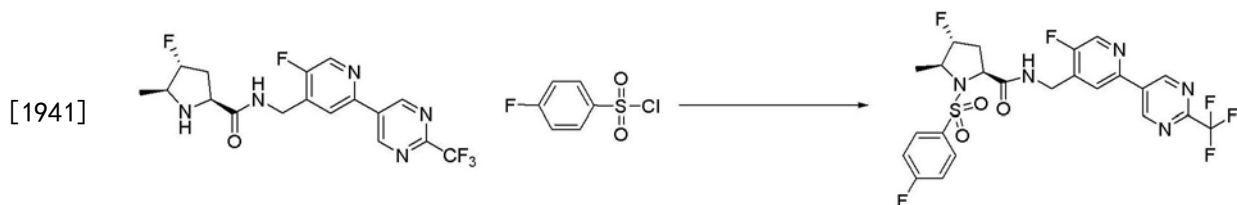
[1936] 将(2S,4R,5S)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟-5-甲基吡咯烷-2-甲酸(1.6g, 6.47mmol, 1.00当量), DIEA(2.39g, 18.49mmol, 2.86当量), HATU(2.82g, 7.42mmol, 1.15当量), 和[5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺(1.68g, 6.17mmol, 0.95当量)在N,N-二甲基甲酰胺(60mL)中的混合物在室温搅拌30min。将反应物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/5)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(1.95g, 60%),为黄色油状物。LCMS[M+H<sup>+</sup>]502。

[1937] 步骤2:制备(2S,4R,5S)-4-氟-N-([5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺



[1939] 将(2S,3R,5S)-3-氟-5-[(5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)氨基甲酰基]-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.95g, 3.89mmol, 1.00当量)在二氯甲烷(80mL)/三氟乙酸(20mL)中的混合物在室温搅拌12h。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物用水稀释。用碳酸氢钠的饱和溶液将溶液的pH值调至8。将所得的混合物用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这产生标题化合物(900mg),为黄色油状物,将其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤。LCMS[M+H<sup>+</sup>]402。

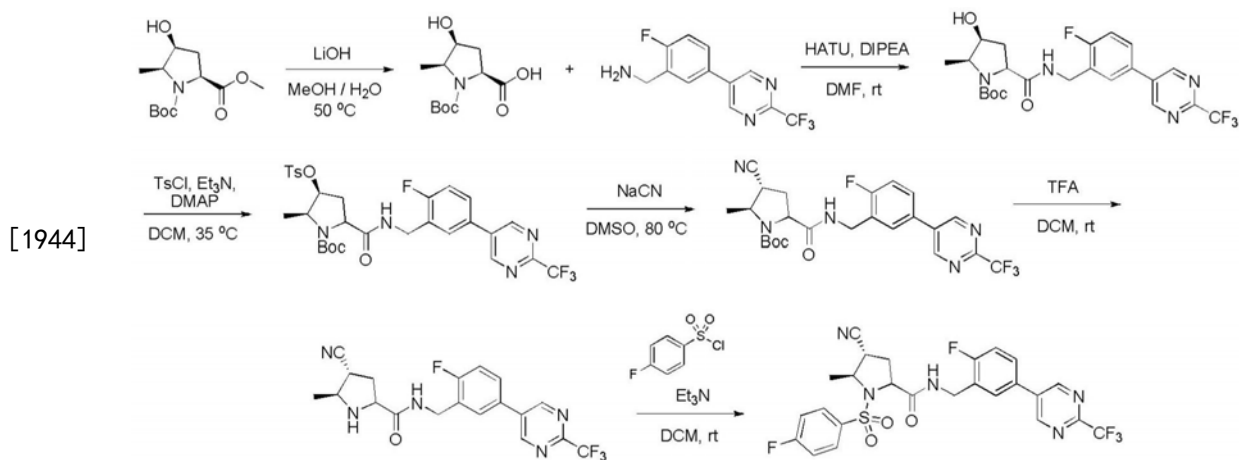
[1940] 步骤3:制备(2S,4R,5S)-4-氟-N-([5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺



[1942] 将(2S,4R,5S)-4-氟-N-([5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(900mg, 2.24mmol, 1.00当量), TEA(680mg, 6.72mmol, 3.00当量), 和4-氟苯-1-磺酰氯(656mg, 3.37mmol, 1.50当量)在二氯甲烷(50mL)中的混合物在室温搅拌12h。将混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱用二氯甲烷/乙酸乙酯(1/5)洗脱来纯化。将收集的级分合并并在真空下浓缩。将粗制产物(800mg)通过手性-Prep-HPLC纯化,从而提供标题化合物(650mg, 52%),为白色固体;LCMS[M+H<sup>+</sup>]560; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.59(s, 2H), 8.58-8.53(s, 1H), 8.32-8.30(m, 1H), 8.03-7.96(m, 2H), 7.34-7.27(m, 2H), 4.88-4.63(m, 3H), 4.28-4.22(m, 1H), 4.08-3.98(m, 1H), 3.29-3.27(s, 1H), 2.44-2.17(m, 2H), 1.34-1.32

(m, 3H)。

[1943] 实施例2: (2S,4R,5S)-4-氰基-N-([2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺

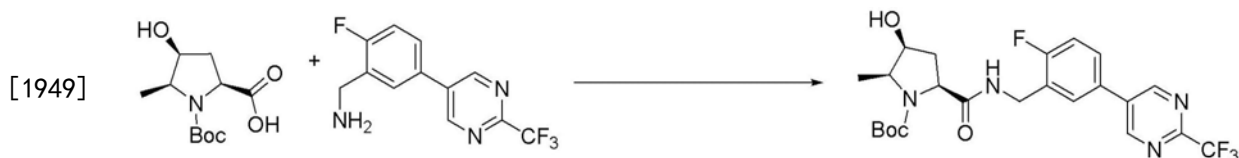


[1945] 步骤1:制备 (2S,4S,5S)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-羟基-5-甲基吡咯烷-2-甲酸



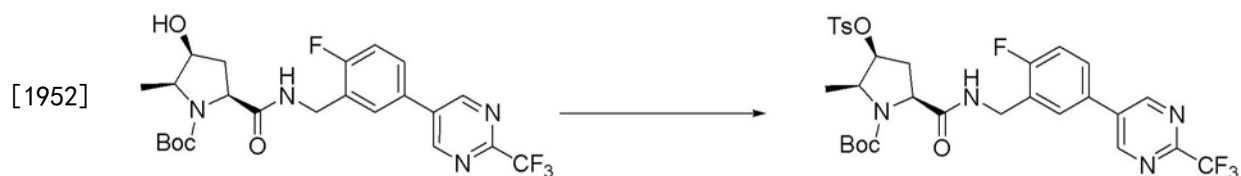
[1947] 将(2S,4S,5S)-4-羟基-5-甲基吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯(8.4g, 32.40mmol, 1.00当量)和LiOH(3.1g, 129.45mmol, 4.00当量)在甲醇(100 mL)/水(25mL)中的混合物在50℃搅拌12h。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物溶解在水中。用氯化氢(1N)将溶液的pH值调至3。将所得的溶液用乙酸乙酯萃取,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这产生标题化合物(6.1g, 77%),为白色固体,将其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤。LCMS[M+H<sup>+</sup>]246。

[1948] 步骤2: 制备 (2S,3S,5S)-5-[[[2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]氨基甲酰基]-3-羟基-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



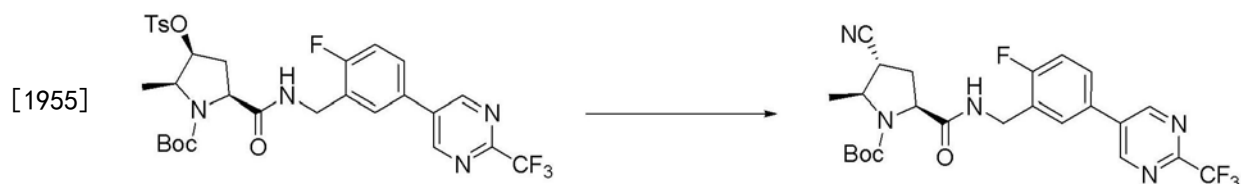
[1950] 将 (2S,4S,5S)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-羟基-5-甲基吡咯烷-2-甲酸 (629 mg, 2.56mmol, 1.00当量), 2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基甲胺 (695 mg, 2.56mmol, 1.00当量), HATU (1.459g, 3.84mmol, 1.50当量), 和 DIEA (660mg, 5.11mmol, 1.99当量) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 中的混合物在室温搅拌过夜。将所得的溶液用水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1:1) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (800mg, 63%), 为淡黄色油状物。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 499。

[1951] 步骤3: 制备 (2S,3S,5S)-5-[[[2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]氨基甲酰基]-2-甲基-3-[[[4-(甲基苯)磺酰基]氧基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



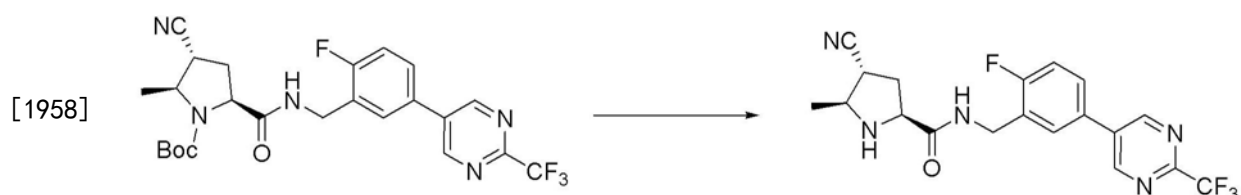
[1953] 将(2S,3S,5S)-5-[[[2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]氨基甲酰基]-3-羟基-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(450mg,0.90mmol,1.00当量),4-甲苯磺酰氯(342mg,1.79mmol,1.99当量),和4-二甲基氨基吡啶(109 mg,0.89mmol,0.99当量)在二氯甲烷(5mL)/TEA(181mg,1.79mmol,1.98当量)中的混合物搅拌过夜在35℃。将所得的混合物用二氯甲烷稀释,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1:5)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(200mg,34%),为淡黄色油状物。LCMS[M+H<sup>+</sup>]653。

[1954] 步骤4:制备(2S,3R,5S)-3-氰基-5-[[[2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]氨基甲酰基]-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



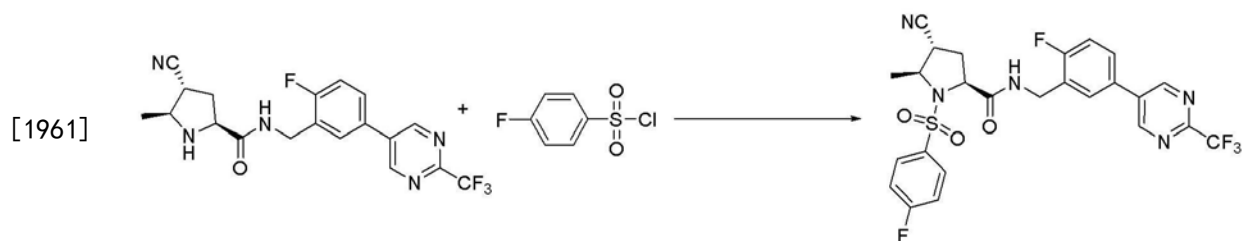
[1956] 将(2S,3S,5S)-5-[[[2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]氨基甲酰基]-2-甲基-3-[[[4-甲基苯]磺酰基]氧基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.31 mmol,1.00当量)和NaCN(75mg,1.53mmol,4.99当量)在DMSO(5mL)中的混合物在80℃搅拌过夜。将所得的溶液用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(100mg,粗制的),为淡黄色油状物。LCMS[M+H<sup>+</sup>]508。

[1957] 步骤5:制备(2S,4R,5S)-4-氰基-N-[[2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺



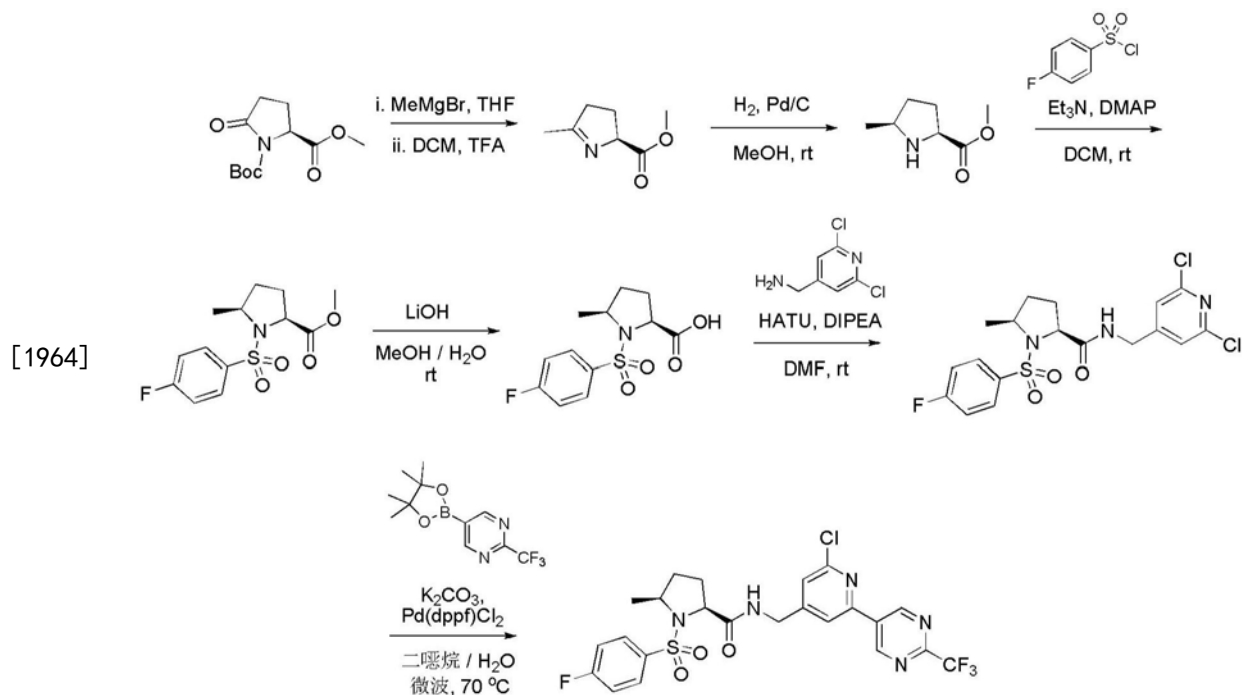
[1959] 将(2S,3R,5S)-3-氰基-5-[[[2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]氨基甲酰基]-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(90mg,0.18mmol,1.00当量)在二氯甲烷(10mL)/三氟乙酸(2mL)中的溶液在室温搅拌过夜。将所得的溶液在真空下浓缩并将剩余物用水稀释。用碳酸氢钠的饱和溶液将溶液的pH 值调至8。将所得的混合物用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这产生标题化合物(40mg,55%),为淡黄色油状物。LCMS[M+H<sup>+</sup>]408。

[1960] 步骤6:制备(2S,4R,5S)-4-氰基-N-[[2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]-1-[[4-氟苯]磺酰基]-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺



[1962] 将(2S,4R,5S)-4-氰基-N-([2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基)-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(90mg,0.22mmol,1.00当量)和4-氟苯-1-磺酰氯(85.7 mg,0.44mmol,1.99当量)在二氯甲烷(5mL)/TEA(44.6mg,0.44mmol,1.99当量)中的混合物在室温搅拌过夜。将所得的溶液用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱来纯化并且之后用Prep-HPLC来纯化,从而提供标题化合物(3.3mg,3%),为灰白色固体。LCMS[M+H]<sup>+</sup> 566;<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ9.12(s,2H),7.94-7.90(m,2H),7.72-7.70(m,1H),7.59-7.55(m,1H),7.36-7.30(m,4H),4.79-4.74(m,1H),4.64-4.58(m,1H),4.32-4.29(m,1H),3.80(t,J=8.6Hz,1H),2.81-2.63(m,2H),1.84-1.76(m,1H),1.58(s,3H)。

[1963] 实施例3:(2S,5S)-N-([2-氯-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺



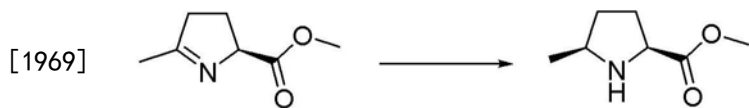
[1965] 步骤1:制备(2S)-5-甲基-3,4-二氢-2H-吡咯-2-甲酸甲酯



[1967] 在-40℃在氮下将MeMgBr(34.3mL,3M,在二乙醚中,1.20当量)逐滴加入到(2S)-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯(25g,102.77 mmol,1.00当量)在四氢呋喃(120mL)中的经搅拌的溶液中。将反应物在-40℃搅拌2h并在室温搅拌过夜。将混合物用NH<sub>4</sub>Cl水溶液猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将

剩余物重新溶解在二氯甲烷(100mL)和三氟乙酸(25mL)中。将所得的溶液在室温搅拌过夜并在真空下浓缩。这产生标题化合物(20g,粗制的),为淡黄色油状物。 $MS[M+H^+]$  142。

[1968] 步骤2:制备(2S,5S)-5-甲基吡咯烷-2-甲酸甲酯



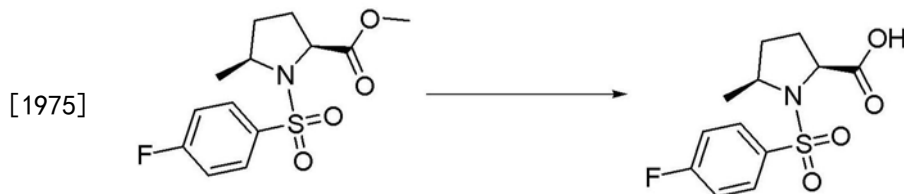
[1970] 将(2S)-5-甲基-3,4-二氢-2H-吡咯-2-甲酸甲酯(41g,290.44mmol,1.00当量)和碳载钯(1g)在甲醇(120mL)中的混合物在室温在氢下搅拌过夜。将固体滤出并将液体在真空下浓缩。这产生标题化合物(40g,粗制的),为白色固体。 $LCMS[M+H^+]$  144。

[1971] 步骤3:制备(2S,5S)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基吡咯烷-2-甲酸甲酯



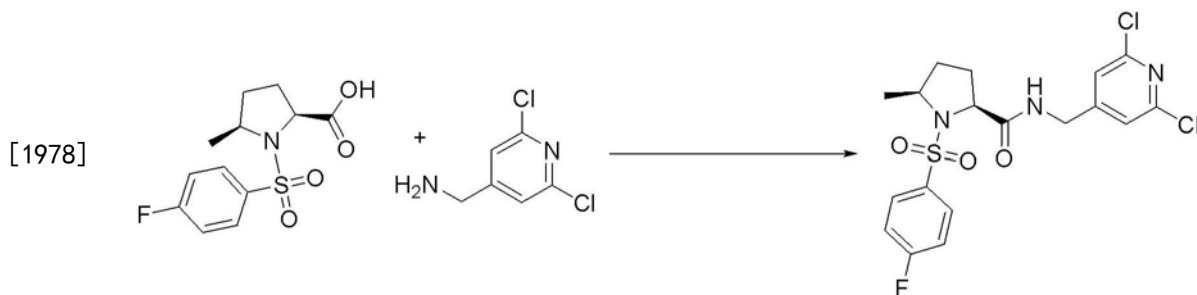
[1973] 将(2S,5S)-5-甲基吡咯烷-2-甲酸甲酯(35g,244.44mmol,1.50当量), TEA(66.5g,657.18mmol,4.000当量),4-二甲基氨基吡啶(2g,16.37mmol,0.10当量),和4-氟苯-1-磺酰氯(31.5g,161.86mmol,1.00当量)在二氯甲烷(400mL)中的混合物在室温搅拌1h。将所得的溶液用二氯甲烷稀释,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1:4)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(18.8g,26%),为淡黄色固体。 $LCMS[M+H^+]$  302。

[1974] 步骤4:制备(2S,5S)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基吡咯烷-2-甲酸



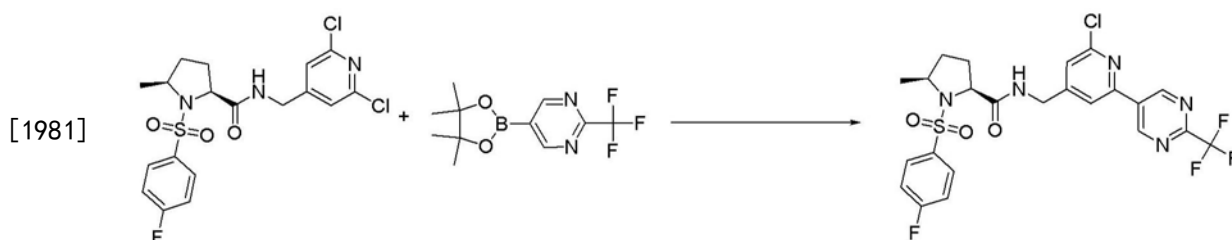
[1976] 将(2S,5S)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基吡咯烷-2-甲酸甲酯(18.8g,62.39mmol,1.00当量)和LiOH(3g,125.27mmol,2.00当量)在甲醇(60mL)/水(40mL)中的混合物在室温搅拌12h。将混合物在真空下浓缩。将剩余物溶解在水中。用稀HCl将溶液的pH值调至3。将混合物用二氯甲烷萃取,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这产生标题化合物(1.9g),为白色固体。 $LCMS[M+H^+]$  288。

[1977] 步骤5:制备(2S,5S)-N-[(2,6-二氯吡啶-4-基)甲基]-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺



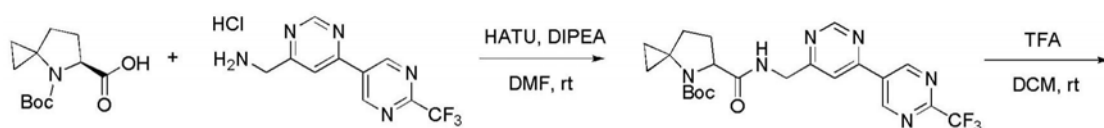
[1979] 将(2S,5S)-1-[ (4-氟苯) 磺酰基]-5-甲基吡咯烷-2-甲酸(3g,10.44mmol, 1.00当量), HATU(4.7g,12.36mmol,1.20当量), DIEA(2.6g,20.12mmol, 2.00当量), 和(2,6-二氯吡啶-4-基) 甲胺(2g,11.30mmol,1.10当量) 在N,N- 二甲基甲酰胺(100mL) 中的混合物在室温搅拌1h。将所得的溶液用乙酸乙酯稀释, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1:1) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物(3.6 g,77%), 为黄色油状物。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 446。

[1980] 步骤6: 制备(2S,5S)-N-([2-氯-6-[2-(三氟甲基) 嘧啶-5-基] 吡啶-4-基] 甲基)-1-[ (4-氟苯) 磺酰基]-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺

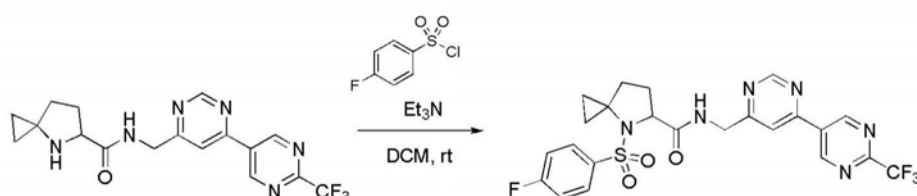


[1982] 将(2S,5S)-N-[(2,6-二氯吡啶-4-基) 甲基]-1-[ (4-氟苯) 磺酰基]-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(3.5g,1.00当量), 5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基) 嘧啶(1.5g,0.70当量), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(574mg,0.10当量), 和碳酸钾(3.2g,3.00当量) 在1,4-二噁烷(20mL)/水(2mL) 中的混合物在 70℃在氮下用微波辐射照射30min。将所得的混合物在真空下浓缩。将所得的溶液用乙酸乙酯稀释, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(2:3) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物(520.5mg), 为白色固体。LCMS[M+H]<sup>+</sup>558.2; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ9.56(s,2H), 7.94-7.91(m,3H), 7.54(s,1H), 7.40(s, 1H), 7.33-7.28(m,2H), 4.94-4.90(m,1H), 4.44-4.40(s,1H), 4.19- 4.16(s,1H), 3.75-3.70(s,1H), 2.21-2.18(m,1H), 1.77-1.68(s,2H), 1.56-1.49(m,4H)。

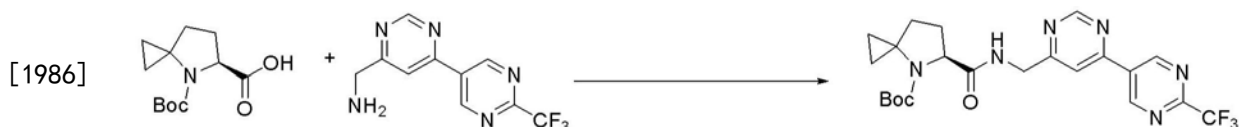
[1983] 实施例4: (5S)-4-[ (4-氟苯) 磺酰基]-N-([6-[2-(三氟甲基) 嘧啶-5-基] 嘧啶-4-基] 甲基)-4-氮杂螺[2.4]庚烷-5-甲酰胺



[1984]

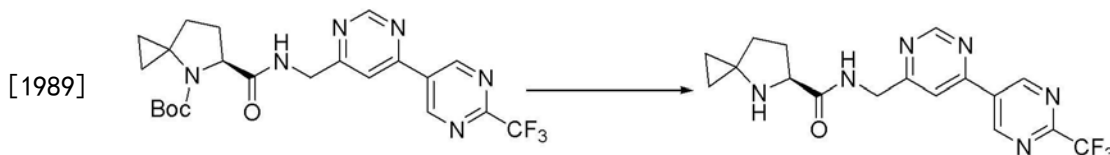


[1985] 步骤8: 制备(5S)-5-[ ([6-[2-(三氟甲基) 嘧啶-5-基] 嘧啶-4-基] 甲基) 氨基甲酰基]-4-氮杂螺[2.4]庚烷-4-甲酸叔丁酯



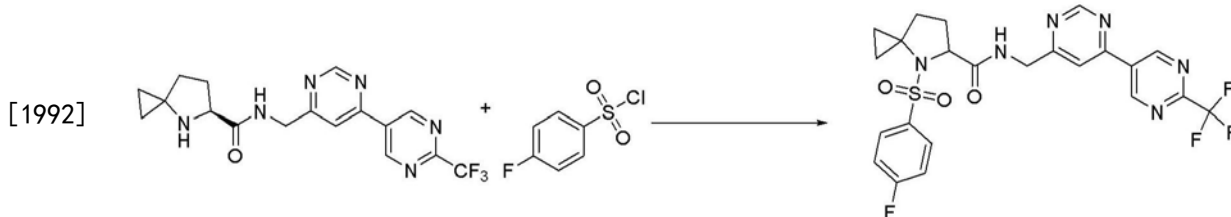
[1987] 将(5S)-4-[(叔丁氧基)羰基]-4-氮杂螺[2.4]庚烷-5-甲酸(290mg, 1.20 mmol, 1.00当量), DIEA(466mg, 3.61mmol, 3.00当量), HATU(686mg, 1.80mmol, 1.50当量), 和[6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲胺(153 mg, 0.60mmol, 0.45当量)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物在室温搅拌30min。将所得的溶液用乙酸乙酯稀释, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/4)洗脱来纯化, 从而提供标题化合物(395mg, 69%), 为淡黄色固体。LCMS  $[M+H]^+$  479。

[1988] 步骤9: 制备N-([6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基)-4-氮杂螺[2.4]庚烷-5-甲酰胺



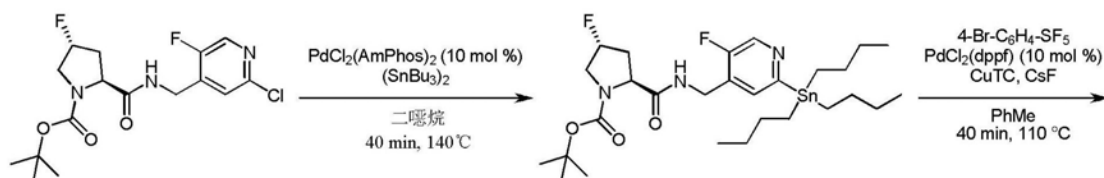
[1990] 在室温将三氟乙酸(5mL)逐滴加入到5-[(6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基)氨基甲酰基]-4-氮杂螺[2.4]庚烷-4-甲酸叔丁酯(390mg, 0.82mmol, 1.00当量)在二氯甲烷(25mL)中的溶液中。在室温搅拌30min后, 将所得的混合物在真空下浓缩, 用饱和碳酸氢钠稀释, 用乙酸乙酯萃取, 并用盐水洗涤。将有机物用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。这产生标题化合物(140mg, 粗制的), 为褐色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  379。

[1991] 步骤10: 制备(5S)-4-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基)-4-氮杂螺[2.4]庚烷-5-甲酰胺

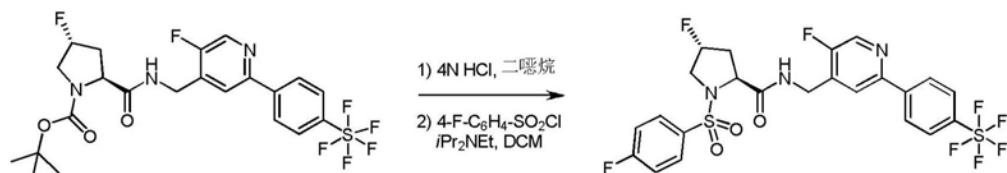


[1993] 将4-氟苯-1-磺酰氯(88mg, 0.452mmol, 1.222当量)在四氢呋喃(1mL)中的溶液逐滴加入到(5S)-N-([6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基)-4-氮杂螺[2.4]庚烷-5-甲酰胺(140mg, 0.370mmol, 1.000当量), 四氢呋喃(7 mL), 和碳酸氢钠(90mg, 1.07mmol, 2.9当量)在水(8mL)中的溶液的混合物中。在室温搅拌40min后, 将所得的混合物用盐水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将粗制产物通过Prep-HPLC纯化, 从而提供标题化合物(22.2mg, 11%), 为白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  549;  $^1H$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  9.69 (s, 2H), 9.32 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02-7.98 (m, 2H), 7.53-7.52 (m, 1H), 7.33 (t,  $J$  = 8.4Hz, 2H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.54-4.48 (m, 2H), 2.40-2.29 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.28-1.17 (m, 2H), 0.97-0.88 (m, 2H), 0.62-0.57 (m, 1H)。

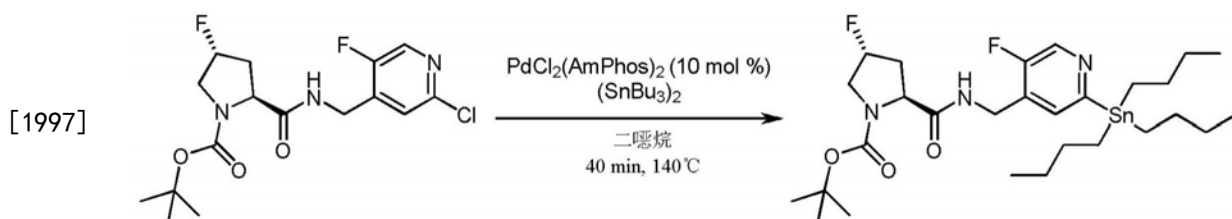
[1994] 实施例59: (2S, 4R)-4-氟-N-[[5-氟-2-[4-(五氟-硫基)苯基]-4-吡啶基]甲基]-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺



[1995]

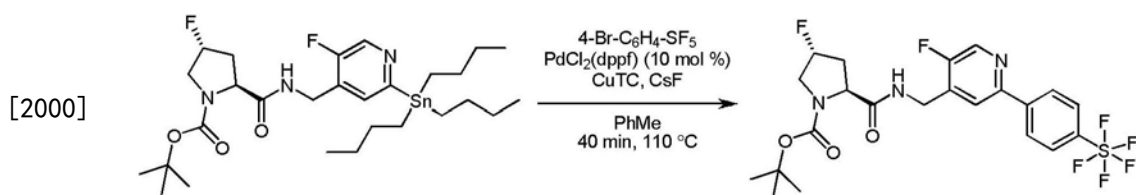


[1996] 步骤1:制备(2S,4R)-4-氟-2-[(5-氟-2-三丁基甲锡烷基-4-吡啶基)甲基氨基甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



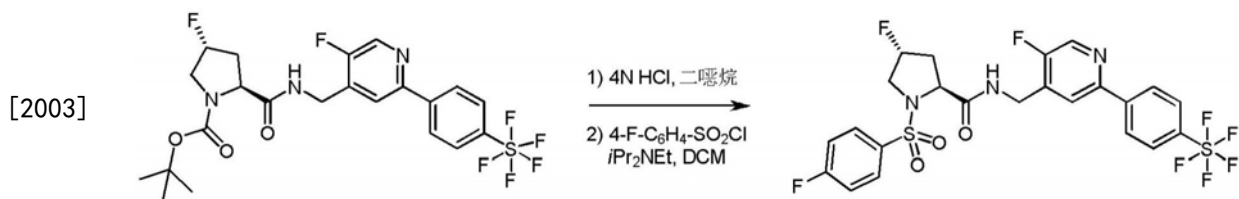
[1998] 向小瓶加入(2S,4R)-2-[(2-氯-5-氟-4-吡啶基)甲基氨基甲酰基]-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(269mg,0.716mmol)和二(二-叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯钯(II)(53mg,0.072mmol)。加入1,4-二噁烷(3.6mL),之后加入二(三丁基锡)(0.80mL,1.56mmol)。将反应混合物在微波照射下加热至140℃达30分钟,然后用二氯甲烷稀释,通过硅藻土过滤,用二氯甲烷洗脱并将滤液在真空下浓缩。将剩余物吸附在二氧化硅上并通过急骤柱色谱利用在庚烷中的0-50%EtOAc纯化,从而提供标题化合物(152mg,34%),为黄色油状物,其静置固化。

[1999] 步骤2:制备(2S,4R)-4-氟-2-[[5-氟-2-[4-(五氟-硫基)苯基]-4-吡啶基]甲基氨基甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



[2001] 向容纳有(2S,4R)-4-氟-2-[(5-氟-2-三丁基甲锡烷基-4-吡啶基)甲基氨基甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(71.9mg,0.114mmol)的小瓶中加入甲苯(2.0 mL),(4-溴苯基)-五氟硫烷(38.7mg,0.137mmol),1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷配合物(9.5mg,0.0114mmol),噻吩-2-甲酸铜(I)(34.0mg,0.171mmol)和氟化铯(34.7mg,0.228mmol)。将小瓶盖盖盖子并将氮鼓泡通过达5min,然后将反应混合物在微波下在110℃加热40 min。将反应混合物通过硅藻土过滤,用DCM洗脱。将滤液用饱和碳酸氢铵水溶液洗涤并将水层用DCM(2x)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将剩余物吸附在二氧化硅上并通过急骤柱色谱利用在庚烷中的0-100%EtOAc纯化,从而提供标题化合物(27.4mg,44%),为黄色固体。

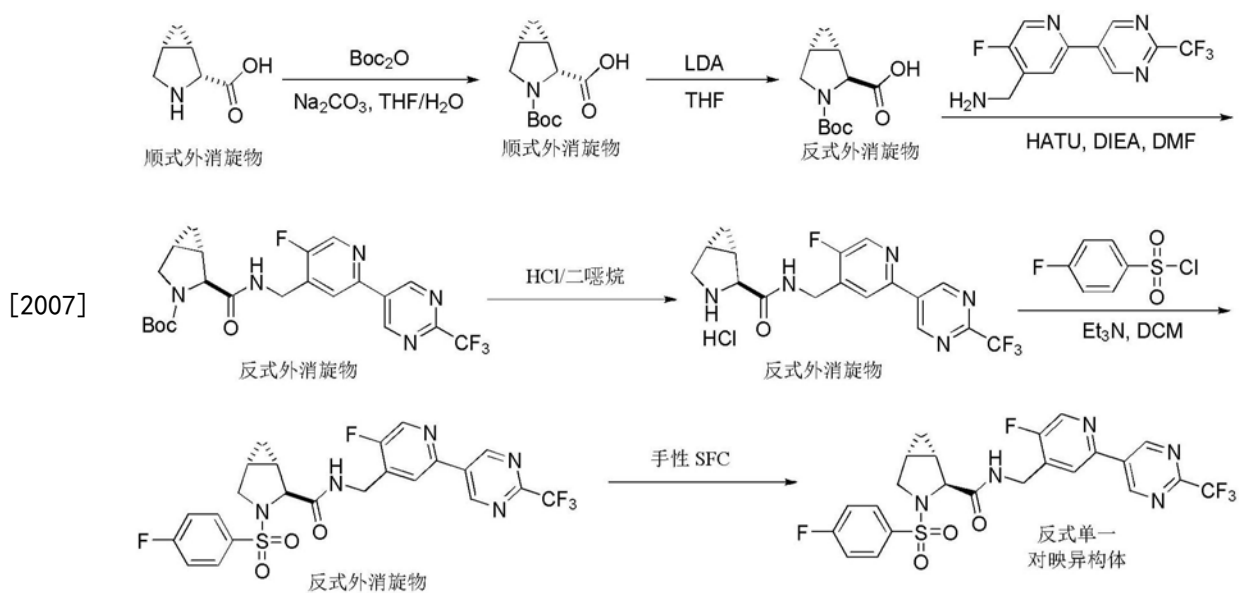
[2002] 步骤3: 制备 (2S,4R)-4-氟-N-[[5-氟-2-[4-(五氟-硫基)苯基]-4-吡啶基]甲基]-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺



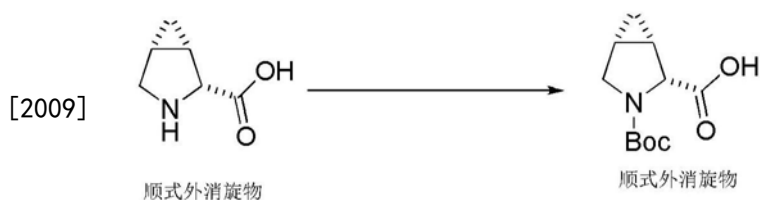
[2004] 向 (2S,4R)-4-氟-2-[[5-氟-2-[4-(五氟-硫基)苯基]-4-吡啶基]甲基氨基甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (27.4mg, 0.0504mmol) 在二氯甲烷 (1mL) 中的溶液加入在 1,4-二噁烷中的盐酸 (4mol/L) (0.3mL)。将反应混合物在室温搅拌 2h。将反应混合物在真空下浓缩并用二氯甲烷 (1.5mL) 稀释。加入 4-氟苯磺酰氯 (10.8mg, 0.0555mmol) 和三乙胺 (0.021mL, 0.151mmol) 并将反应混合物在室温搅拌 2h。将反应混合物用 DCM 和水稀释, 并将各层分离, 并将水层用 DCM (2x) 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩。将剩余物通过 RP-HPLC 纯化, 从而提供标题化合物 (23.3 mg, 77%), 为白色固体。

[2005] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.03 (t, J=5.9Hz, 1H), 8.68 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.11 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.05-7.91 (m, 4H), 7.54-7.41 (m, 2H), 5.30-5.11 (m, 1H), 4.51 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.23 (dd, J=10.0, 7.1Hz, 1H), 3.79-3.55 (m, 2H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.21-1.98 (m, 1H)。

[2006] 实施例68: (1S,2S,5R)-N-((5-氟-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-3-(4-氟苯基磺酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酰胺



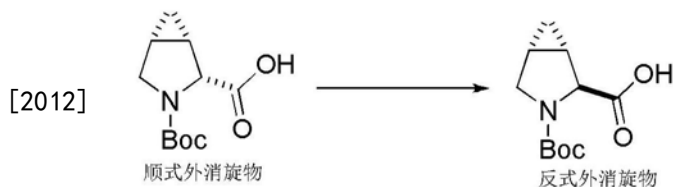
[2008] 步骤1: 制备 3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂-双环[3.1.0]己烷-2-甲酸



[2010] 在 0℃ 将 Boc<sub>2</sub>O (10g, 45.820mmol, 1.15 当量) 加入至 3-氮杂双环 [3.1.0] 己烷-2-

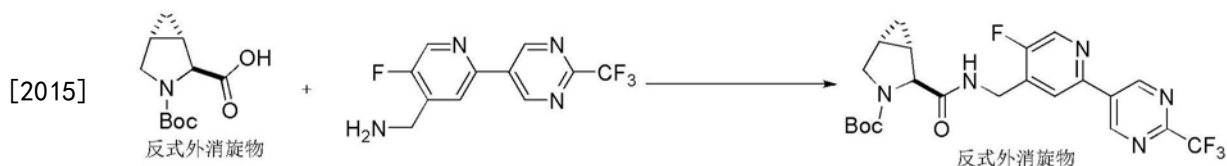
甲酸 (5g, 39.326mmol, 1.00当量), 水 (100mL) 和碳酸钠 (11 g, 103.785mmol, 2.50当量) 在四氢呋喃 (100mL) 中的溶液中。将所得的溶液在室温搅拌过夜。将反应用水猝灭并用乙酸乙酯洗涤。将水层用1M HCl酸化至pH 2并将所得的混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩, 从而提供标题化合物, 为白色固体7g (78%)。LCMS  $[M+H]^+$  228。

[2011] 步骤2: 制备3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂-双环[3.1.0]己烷-2-甲酸 (反式)



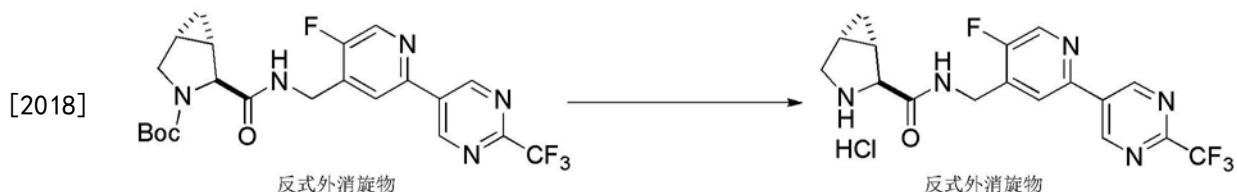
[2013] 在-78℃在氮下搅拌的情况下将n-BuLi (2.5M) (9mL, 95.54mmol, 1.50 当量) 逐滴加入至二(丙-2-基)胺 (2.2g, 21.74mmol, 1.50当量) 在四氢呋喃 (80mL) 中的溶液中。将所得的溶液在-50至-60℃搅拌30min。然后在-60℃逐滴加入3-[(叔丁氧基)羰基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酸 (3.2g, 14.081 mmol, 1.00当量) 在四氢呋喃 (20mL) 中的溶液并将所得的混合物在0℃搅拌4小时。将反应用水猝灭。将水层用乙酸乙酯洗涤并用1M HCl酸化至pH 2。将所得的混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。这产生标题化合物 (2.5g), 为黄色固体。LCMS  $[M+H]^+$  228。

[2014] 步骤3: 制备2-((5-氟-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基氨基甲酰基)-3-氮杂-双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯 (反式)



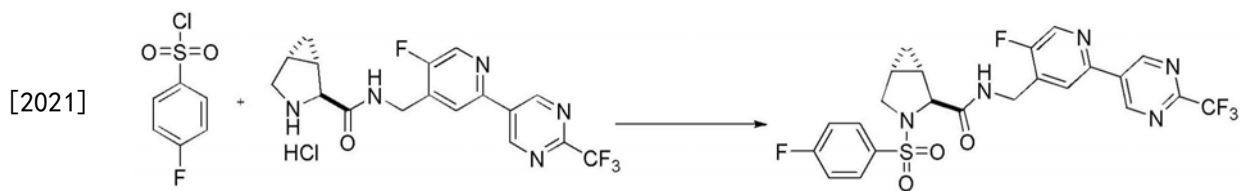
[2016] 在室温用2h将HATU (40g, 105.20mmol, 1.20当量) 分批加入至3-[(叔丁氧基)羰基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酸 (20g, 88.00mmol, 1.00当量), [5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺 (24g, 88.17mmol, 1.00当量) 和DIEA (34g, 263.07mmol, 3.00当量) 在N,N-二甲基甲酰胺 (150mL) 中的经搅拌的溶液中。将反应物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1:1) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (40g), 为白色固体 (94%)。LCMS  $[M+H]^+$  482。

[2017] 步骤4: 制备N-((5-氟-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-3-氮杂-双环[3.1.0]己烷-2-甲酰胺盐酸盐 (反式)



[2019] 将 (1S,5R)-2-[[5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯 (40g, 83.084mmol, 1.00当量) 在氯化氢饱和二噁烷 (500mL) 中的溶液在室温搅拌过夜。将所得的混合物在真空下浓缩。这产生36g的标题化合物, 为黄色粗制固体。LCMS  $[M+H]^+$  382。

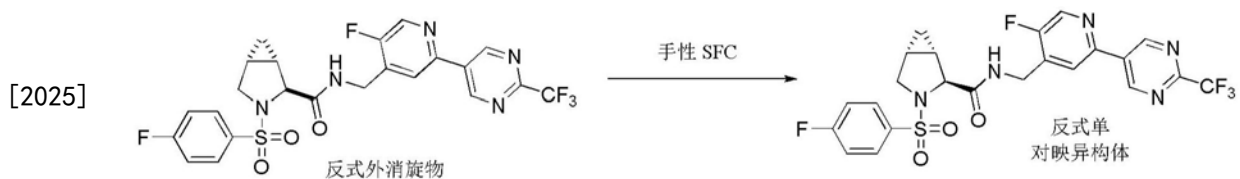
[2020] 步骤5:制备N-((5-氟-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-3-(4-氟苯基磺酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酰胺(反式)



[2022] 将在二氯甲烷(300mL)中的4-氟苯-1-磺酰氯(19g,97.631mmol,1.20当量)加入至N-([5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酰胺盐酸盐(35g,83.78mmol,1.00当量)和TEA(42g,415.06mmol,5.00当量)在300mL的二氯甲烷中的溶液中。将混合物在室温搅拌3h,用500mL的H<sub>2</sub>O洗涤,用硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。通过加入乙酸乙酯使固体沉淀。通过过滤收集固体。这产生24.9g(55%)的标题化合物,为白色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>]540。

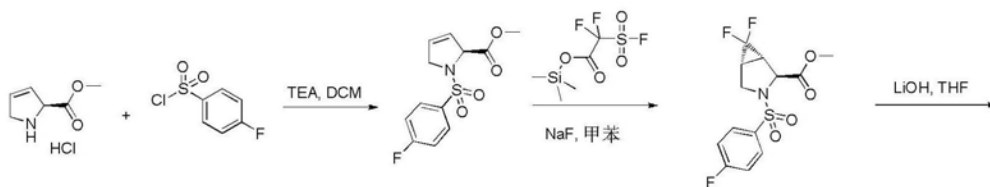
[2023] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.62(s,2H),8.93(t,J=5.9Hz,1H),8.79(d,J=1.3Hz,1H),8.15(d,J=5.7Hz,1H),7.95-7.91(m,2H),7.47(m,2H),4.57(dd,J=16.6,6.2Hz,1H),4.45(dd,J=16.7,5.7Hz,1H),4.24(s,1H),3.78-3.75(m,1H),3.50-3.33(m,1H),1.58(dt,J=7.7,3.8Hz,2H),0.57-0.52(m,1H),-0.86(q,J=4.5Hz,1H)。

[2024] 步骤6:制备(1S,2S,5R)-N-((5-氟-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-3-(4-氟苯基磺酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酰胺

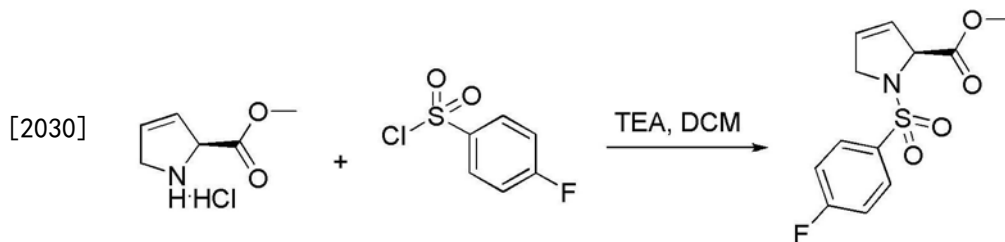


[2026] N-((5-氟-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-3-(4-氟苯基磺酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酰胺(反式)的手性纯化使用Waters-Thar 350SFC仪器进行。使用的手性柱是使用5微米粒子包装的Phenomenex Cellulose-4。纯化在等度条件下进行,采用70%二氧化碳和用0.1%氢氧化铵改性的30%甲醇。总流速为200g/分钟,背压调节器设定在100巴。发现活性对映异构体是洗脱的第3个峰。30g的外消旋物产生标题单一对映异构体,为白色固体(13.17g)。

[2027] 实施例71:(1S,2S,5R)-6,6-二氟-N-((5-氟-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-3-((4-氟苯基)磺酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酰胺



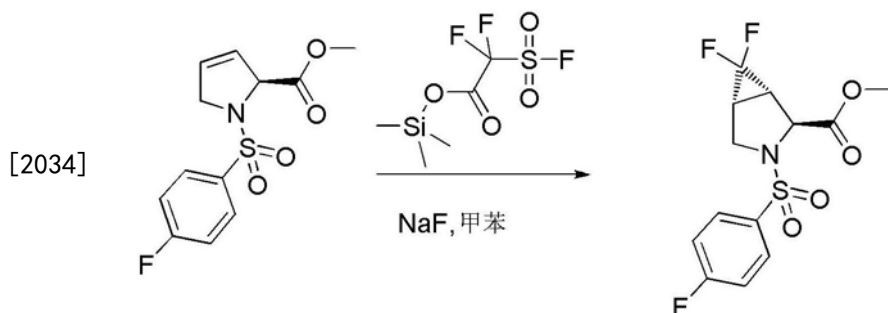
[2029] 步骤1:制备 (S)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-2-甲酸甲酯



[2031] 在0℃向 (2S)-2,5-二氢-1H-吡咯-2-甲酸甲酯盐酸盐 (250mg, 1.53 mmol) 在二氯甲烷 (3.00mL) 中的溶液逐滴加入三乙胺 (1.06mL, 7.64mmol) 和4-氟苯磺酰氯 (607mg, 3.05mmol)。将反应混合物在室温搅拌1h。然后将反应用水猝灭并用乙酸乙酯萃取。将粗制产物通过急骤色谱 (EtOAc/ 庚烷, 在40%EtOAc中洗脱) 纯化, 从而提供标题化合物 (292mg, 67%收率)。

[2032] MS-ESI:  $[M+H]^+$  285.9

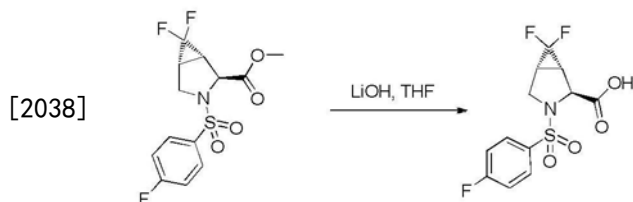
[2033] 步骤2:制备 (1S,2S,5R)-6,6-二氟-3-((4-氟苯基)磺酰基)-3-氮杂双环 [3.1.0] 己烷-2-甲酸甲酯



[2035] (2S)-1-(4-氟苯基)磺酰基-2,5-二氢吡咯-2-甲酸甲酯 (765mg, 2.681 mmol) 在甲苯 (0.54mL, 5.02mmol) 中的溶液加入氟化钠 (34mg, 0.81mmol)。将反应物在120℃加热30min, 然后用2h加入2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸三甲基甲硅烷酯 (1.12mL, 5.36mmol), 然后在120℃搅拌另外2h。将反应用饱和碳酸钠猝灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 并经由rotovap浓缩。将粗制产物通过急骤色谱 (EtOAc/庚烷\_在50%EtOAc 洗脱) 纯化, 从而提供标题化合物 (140mg, 11.7%收率)。

[2036] MS-ESI:  $[M+H]^+$  335.9

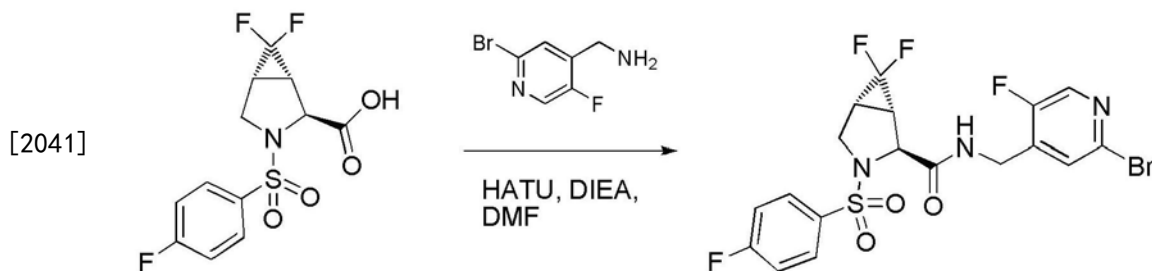
[2037] 步骤3:制备 (1S,2S,5R)-6,6-二氟-3-((4-氟苯基)磺酰基)-3-氮杂双环 [3.1.0] 己烷-2-甲酸



[2039] 向 (1R,4S,5S)-6,6-二氟-3-(4-氟苯基)磺酰基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-4-甲酸甲酯 (140mg, 0.42mmol) 在四氢呋喃 (2.8mL) 和水 (2.8mL) 中的溶液加入氢氧化锂水合物 (21.0mg, 0.501mmol)。将反应混合物在室温搅拌18h。LCMS显示完全转化为产物。将反应通过加入饱和氯化铵猝灭, 用乙酸乙酯萃取, 并将有机层浓缩, 从而在没有进一步纯化的情况

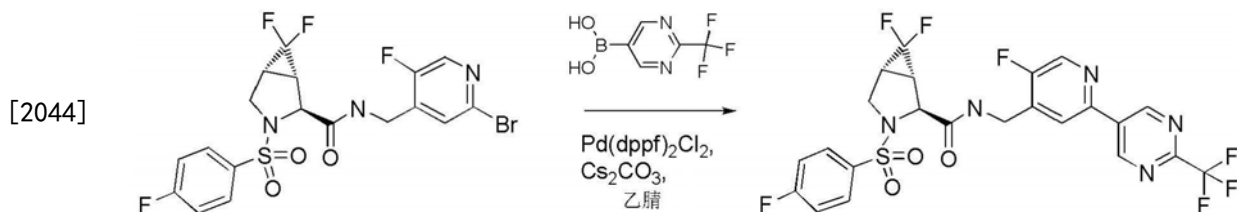
下提供标题化合物 (134mg, 100% 收率)。MS-ESI:  $[M+H]^+ 321.9$

[2040] 步骤4: 制备 (1S, 2S, 5R) -N-((2-溴-5-氟吡啶-4-基) 甲基)-6,6-二氟-3-((4-氟苯基) 磺酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酰胺



[2042] 向 (1R, 4S, 5S) -6,6-二氟-3-(4-氟苯基) 磺酰基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-4-甲酸 (81mg, 0.252mmol) 和 2-溴-5-氟吡啶-4-基) 甲胺 (58.6mg, 0.278mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (1.00mL) 中的溶液加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.088mL, 0.504mmol) 和 HATU (117mg, 0.303mmol)。然后将反应混合物在室温搅拌 2h。将反应用水猝灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 并经由 rotovap 浓缩, 从而提供标题化合物 (128mg, 100% 收率), 不进行进一步纯化。MS-ESI:  $[M+H]^+ 507.9$

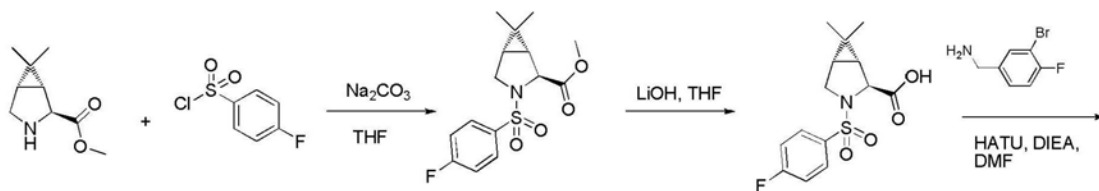
[2043] 步骤5: 制备 (1S, 2S, 5R) -6,6-二氟-N-((5-氟-2-(2-(三氟甲基) 嘧啶-5-基) 吡啶-4-基) 甲基)-3-((4-氟苯基) 磺酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酰胺



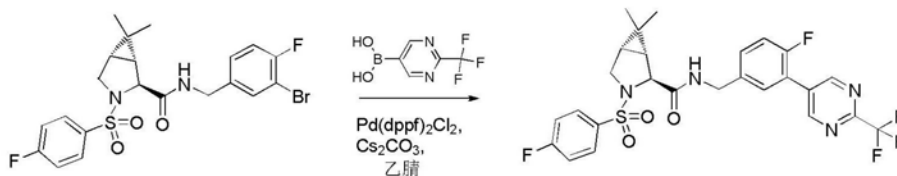
[2045] 将 2-(三氟甲基) 嘧啶-5-基硼酸 (92mg, 0.45mmol), (1R, 4S, 5S) -N-[(2-溴-5-氟-4-吡啶基) 甲基]-6,6-二氟-3-(4-氟苯基) 磺酰基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-4-甲酰胺 (192mg, 0.378mmol), 碳酸铯 (246mg, 0.756mmol) 和 [1,1'-二(二苯基膦基) 二茂铁] 二氯钯 (II) 二氯甲烷加合物 (31.5mg, 0.0378mmol) 在乙腈 (3.0mL) 和水 (1.5mL) 中的溶液脱气。然后将反应混合物在 95℃ 加热 2h。将反应物通过硅藻土过滤, 浓缩并通过急骤色谱 (MeOH/DCM, 在 8% MeOH 洗脱) 纯化。通过反相 HPLC 的纯化提供标题化合物 (62.7mg, 27.7% 收率)。MS-ESI:  $[M+H]^+ 576.2$

[2046]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO)  $\delta$  9.61-9.57 (s, 2H), 9.13-9.05 (m, 1H), 8.81-8.77 (d,  $J=1.3\text{Hz}$ , 1H), 8.22-8.16 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 2H), 4.62-4.49 (m, 2H), 4.48-4.45 (m, 1H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 2.75-2.64 (m, 2H)。

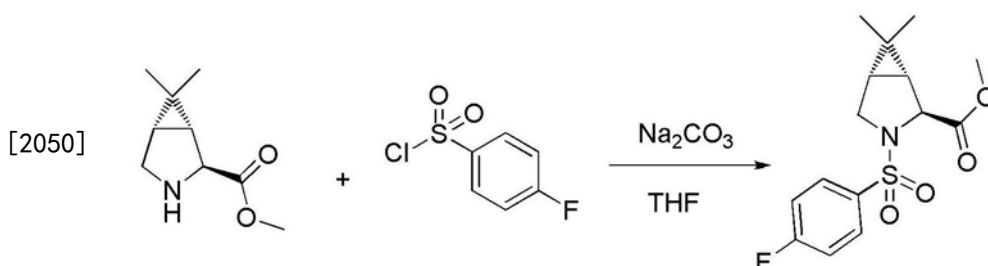
[2047] 实施例78: (1S, 4S, 5R) -3-(4-氟苯基) 磺酰基-N-[[4-氟-3-[2-(三氟甲基) 嘧啶-5-基] 苯基] 甲基]-6,6-二甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-4-甲酰胺



[2048]

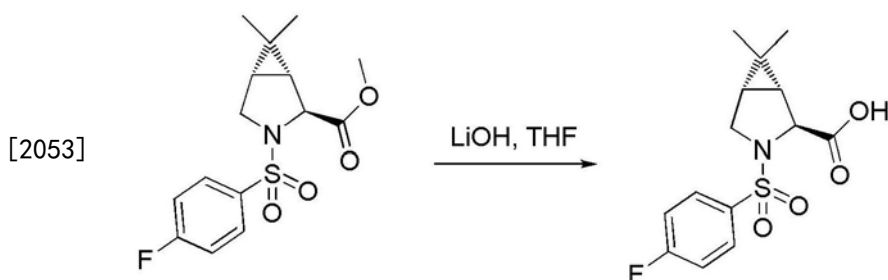


[2049] 步骤1:制备 (1R,2S,5S)-3-(4-氟苯基磺酰基)-6,6-二甲基-3-氮杂双环 [3.1.0] 己烷-2-甲酸甲酯



[2051] 在0℃向容纳有在四氢呋喃 (3.8mL) 中的 (1S,4S,5R)-6,6-二甲基-3-氮杂双环 [3.1.0] 己烷-4-甲酸甲酯盐酸盐 (390mg, 1.90mmol) 和在水 (4.74mL, 4.74mmol) 中的1.0M 碳酸钠的小瓶中,加入4-氟苯磺酰氯 (442.8mg, 2.28 mmol)。然后将反应混合物在0℃搅拌 1h。将反应用水猝灭,然后用乙酸乙酯萃取。然后将有机层用硫酸钠干燥,过滤,并经由 rotovap 浓缩。将粗制产物通过急骤色谱 (EtOAc/庚烷) 纯化,从而提供标题化合物 (580mg, 93.4% 收率)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  328.0

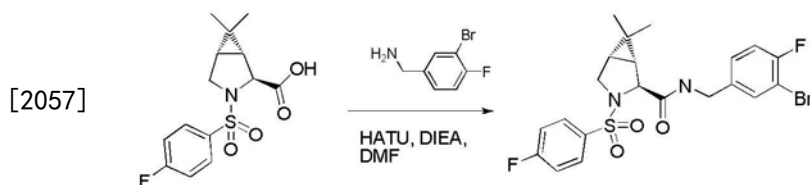
[2052] 步骤2:制备 (1R,2S,5S)-3-((4-氟苯基)磺酰基)-6,6-二甲基-3-氮杂双环 [3.1.0] 己烷-2-甲酸



[2054] 向 (1S,4S,5R)-3-(4-氟苯基)磺酰基-6,6-二甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷 -4-甲酸甲酯 (580mg, 1.77mmol) 在四氢呋喃 (12.0mL) 和水 (12.0mL) 中的溶液加入氢氧化锂水合物 (89.20mg, 2.13mmol)。将反应混合物在室温搅拌 18h。LCMS显示完全转化为产物。将反应物浓缩,从而提供标题化合物 (555mg, 100% 收率),不进行进一步纯化。

[2055] MS-ESI:  $[M+H]^+$  313.9

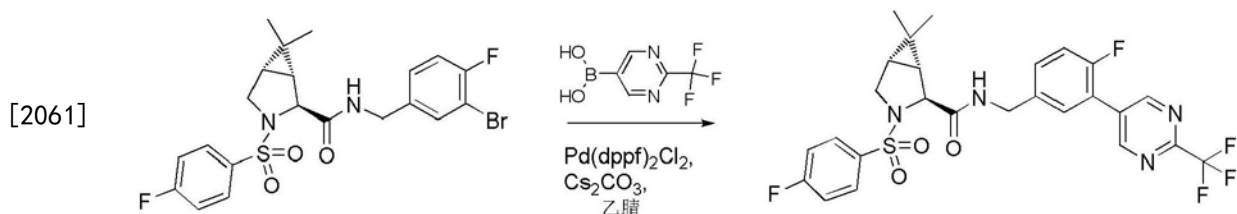
[2056] 步骤3: (1R,2S,5S)-N-(3-溴-4-氟苄基)-3-((4-氟苯基)磺酰基)-6,6-二甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酰胺



[2058] 向(1S,4S,5R)-3-(4-氟苯基)磺酰基-6,6-二甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-4-甲酸(97mg,0.31mmol)和3-溴-4-氟苄基胺盐酸盐(83.6mg,0.341mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1.3mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.0810 mL,0.464mmol)和HATU(144mg,0.37mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。然后将反应用水猝灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用硫酸钠干燥,过滤,并经由rotovap浓缩,从而提供标题化合物(155mg,100%收率),不进行进一步纯化。

[2059] MS-ESI:  $[M+H]^+$  499.0

[2060] 步骤4: (1R,2S,5S)-N-(4-氟-3-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)苄基)-3-((4-氟苯基)磺酰基)-6,6-二甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酰胺

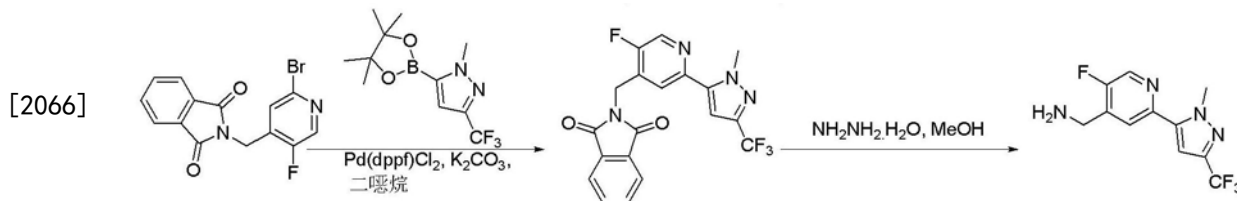


[2062] 将2-(三氟甲基)嘧啶-5-基硼酸(75mg,0.370mmol),(1S,4S,5R)-N-[(3-溴-4-氟-苄基)甲基]-3-(4-氟苯基)磺酰基-6,6-二甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-4-甲酰胺(154mg,0.3084mmol),碳酸铯(201.0mg,0.617mmol)和[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷加合物(26mg,0.031mmol)在乙腈(3.0mL)和水(1.5mL)中的溶液脱气。然后将反应混合物在95℃加热2h。将反应物通过硅藻土过滤并将粗制产物通过急骤色谱(MeOH/DCM)纯化。然后将终产物通过反相色谱纯化,从而提供标题化合物(28mg,17%收率)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  567.2

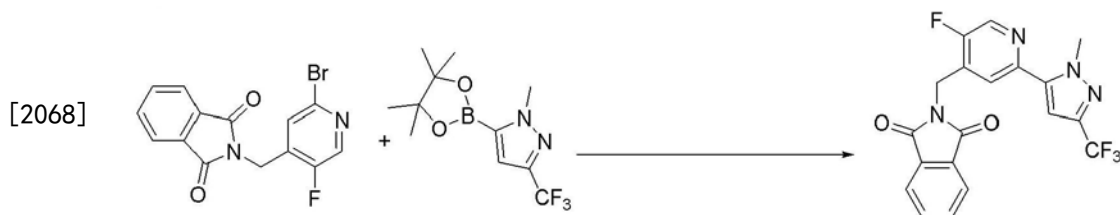
[2063]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  9.29-9.24 (d,  $J=1.3\text{Hz}$ , 2H), 8.80-8.74 (m, 1H), 7.87-7.81 (m, 2H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.47-7.37 (m, 3H), 4.45-4.30 (m, 2H), 4.10-4.03 (s, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.23-3.17 (m, 1H), 1.54-1.46 (m, 1H), 1.38-1.30 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 0.96-0.90 (s, 3H), 0.58-0.50 (s, 3H)。

[2064] 以下对于制备17-50和实施例93,94,100,102,103,104,112,114,115,122,126,129,142,157,158公开的合成程序适用于表2中列出的实施例89-158。

[2065] 制备17: [5-氟-2-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]吡啶-4-基]甲胺

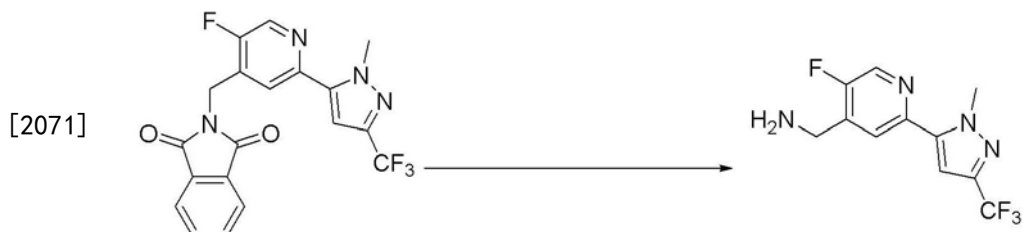


[2067] 步骤1: 制备2-([5-氟-2-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]吡啶-4-基]甲胺)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮



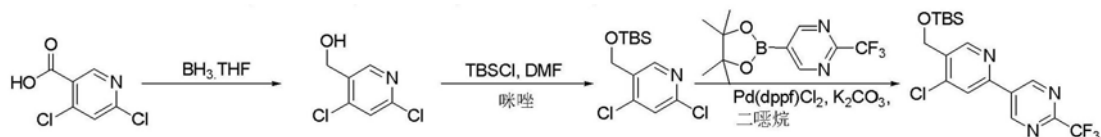
[2069] 将2-[(2-溴-5-氟吡啶-4-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(178mg, 0.531mmol, 0.67当量), 1-甲基-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑(220mg, 0.79mmol, 1.00当量), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(39 mg, 0.05mmol, 0.06当量), 碳酸钾(220mg, 1.59mmol, 1.99当量), 和二噁烷(10mL)的混合物在70℃在氮下搅拌12h。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物用乙酸乙酯稀释, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/4)洗脱来纯化, 从而提供标题化合物(90mg, 28%), 为白色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>]=405。

[2070] 步骤2: 制备[5-氟-2-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]吡啶-4-基]甲胺

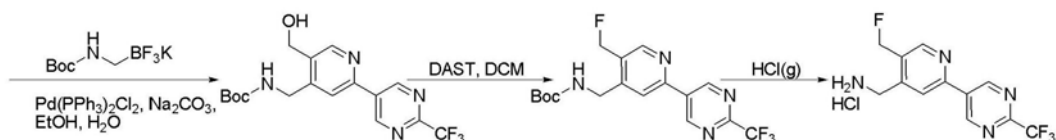


[2072] 将2-([5-氟-2-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]吡啶-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(90mg, 0.22mmol, 1.00当量), 甲醇(10mL), 和水合肼(111mg, 80%)的混合物在50℃搅拌12h。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物溶解在乙酸乙酯中。将固体滤除。将滤液在真空下浓缩, 从而提供标题化合物(60mg, 98%), 为淡黄色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>]=275。

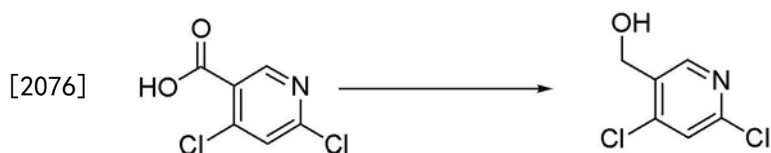
[2073] 制备18: [5-(氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺盐酸盐



[2074]



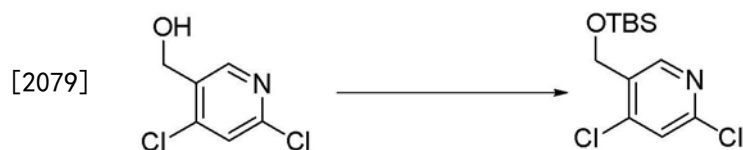
[2075] 步骤1: 制备(4,6-二氯吡啶-3-基)甲醇



[2077] 在0℃在氮下将BH<sub>3</sub>.THF(603mL, 6.30mol, 31.34当量)逐滴加入到4,6-二氯吡啶-3-甲酸(38.6g, 201.04mmol, 1.00当量)和四氢呋喃(500mL)的混合物中。将反应物在室温

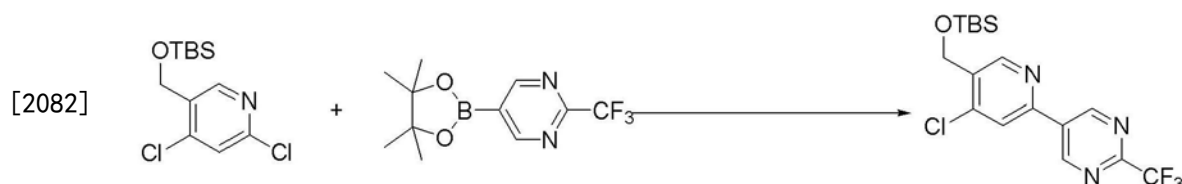
搅拌12h。然后将反应用1M碳酸氢钠猝灭,用二氯甲烷萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/4)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(24.7g,69%),为白色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>]178。

[2078] 步骤2:制备5-[[叔丁基二甲基甲硅烷基]氧基]甲基]-2,4-二氯吡啶



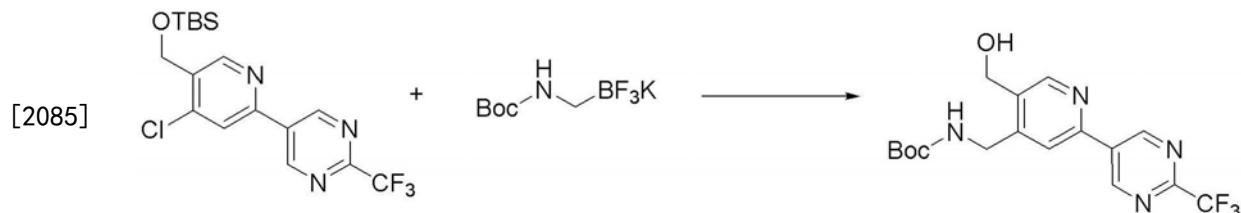
[2080] 将(4,6-二氯吡啶-3-基)甲醇(5g,28.08mmol,1.00当量),N,N-二甲基甲酰胺(25mL),和1H-咪唑(5.73g,84.16mmol,2.99当量),叔丁基(氯)二甲基硅烷(6.36g,42.19mmol,1.50当量)的混合物在室温搅拌12h。将所得的溶液用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/10)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(8.2g,98.8%),为淡黄色油状物。LCMS[M+H<sup>+</sup>]292。

[2081] 步骤3:制备5-(5-[[叔丁基二甲基甲硅烷基]氧基]甲基]-4-氯吡啶-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶



[2083] 将5-[[叔丁基二甲基甲硅烷基]氧基]甲基]-2,4-二氯吡啶(2g,6.843 mmol,1.00当量),5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(2.25g,8.21mmol,1.20当量),Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(500mg,0.68mmol,0.10当量),碳酸钾(2.84g,20.549mmol,3.00当量),二噁烷(80mL),和水(8 mL)的混合物在80℃在氮下搅拌3h。将所得的混合物在真空下浓缩,用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用二氯甲烷/石油醚(1/2)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(1.3g,47%),为白色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>]404。

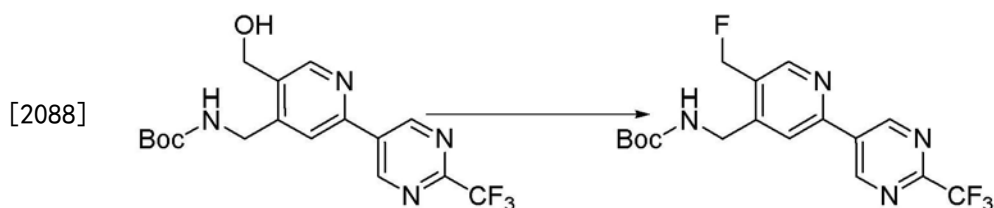
[2084] 步骤4:制备N-[[5-(羟基甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯



[2086] 将5-(5-[[叔丁基二甲基甲硅烷基]氧基]甲基]-4-氯吡啶-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(500mg,1.23mmol,1.00当量),N-[(三氟-λ4-硼烷基)甲基]氨基甲酸叔丁酯钾(441mg,1.86mmol,1.50当量),Pd(OAc)<sub>2</sub>(84mg,0.37mmol,0.30当量),Sphos(305mg,0.74mmol,0.60当量),碳酸钠(395mg,3.72 mmol,3.01当量),乙醇(15mL)和水(3mL)的混合物在80℃在氮下搅拌12 h。将反应混合物过滤并将滤液在真空下浓缩。将剩余物溶解在乙酸乙酯中,

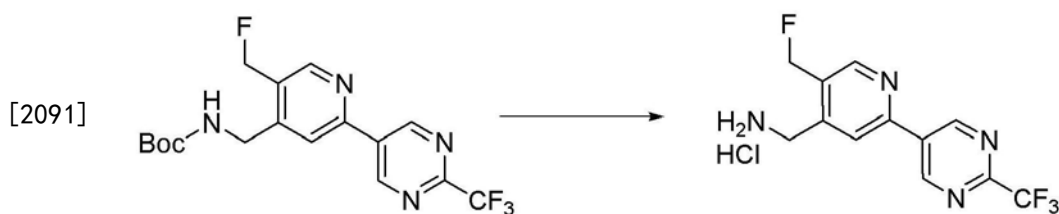
用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/1)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(313mg, 66%),为白色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>]385。

[2087] 步骤5:制备N-[[5-(氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯



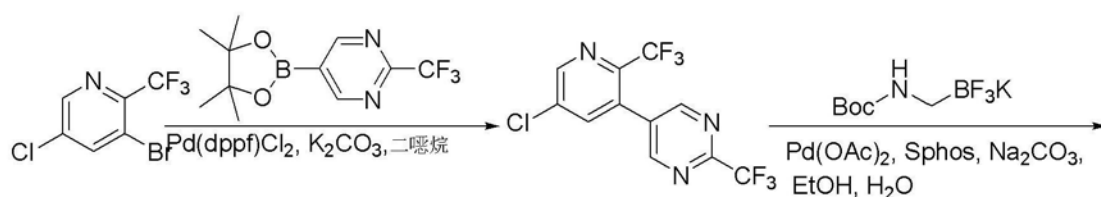
[2089] 在-78℃在氮下将DAST(84mg, 0.52mmol, 2.00当量)逐滴加入到 N-[[5-(羟基甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.26mmol, 1.00当量)和二氯甲烷(5mL)的混合物中。将反应物在室温搅拌2h。然后将反应用1M碳酸氢钠猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/1)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(73mg, 73%),为白色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>]387。

[2090] 步骤6:制备[5-(氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺盐酸盐

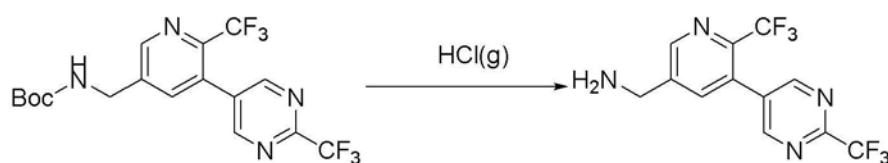


[2092] 将N-[[5-(氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(73mg, 0.18mmol, 1.00当量)和在二噁烷中的4N HCl(g)(20mL)的混合物在室温搅拌3h。将所得的混合物在真空下浓缩。这产生标题化合物(50mg, 92%),为淡黄色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>]287。

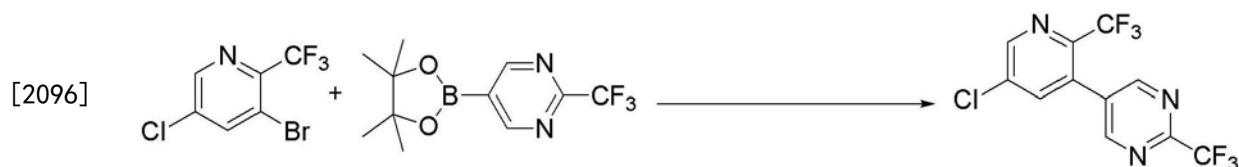
[2093] 制备19:[6-(三氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-3-基]甲胺盐酸盐



[2094]

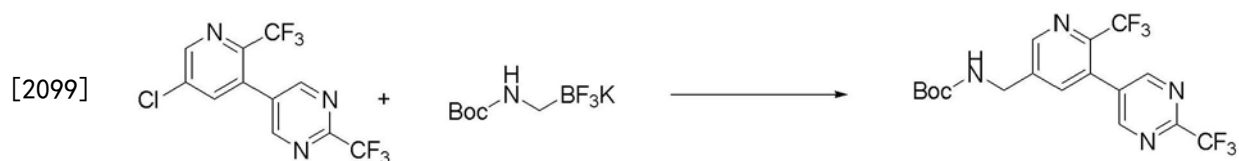


[2095] 步骤1:制备5-[5-氯-2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)嘧啶



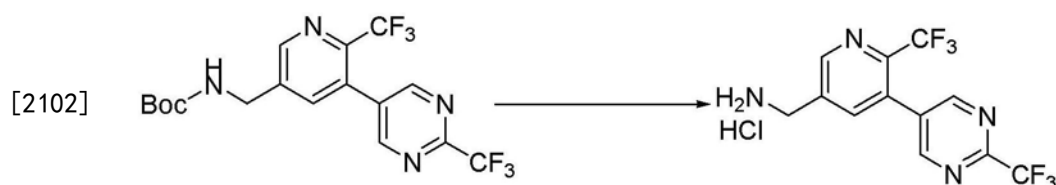
[2097] 将3-溴-5-氯-2-(三氟甲基)吡啶(300mg, 1.15mmol, 1.00当量), 5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(348mg, 1.27mmol, 1.10当量), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(84mg, 0.11mmol, 0.10当量), 碳酸钾(478mg, 3.45mmol, 3.00当量)和二噁烷(8mL)的混合物在70℃在氮下搅拌3h。将剩余物溶解在乙酸乙酯中, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/10)洗脱来纯化, 从而提供标题化合物(285mg, 76%), 为白色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 328。

[2098] 步骤2: 制备N-[[6-(三氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-3-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯



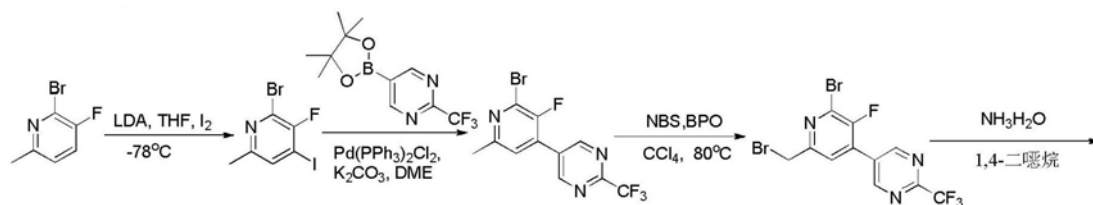
[2100] 将5-[5-氯-2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)嘧啶(260mg, 0.79 mmol, 1.00当量), N-[(三氟-λ4-硼烷基)甲基]氨基甲酸叔丁酯钾(375mg, 1.58mmol, 1.99当量), Pd(OAc)<sub>2</sub>(18mg, 0.08mmol, 0.10当量), SPhos (162mg, 0.39mmol, 0.49当量), 碳酸钠(252mg, 2.37mmol, 2.99当量), 乙醇(10mL), 和水(1mL)的混合物在80℃在氮下搅拌12h。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物溶解在乙酸乙酯中, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/10)洗脱来纯化, 从而提供标题化合物(130mg, 39%), 为淡黄色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 423。

[2101] 步骤3: 制备[6-(三氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-3-基]甲胺盐酸盐

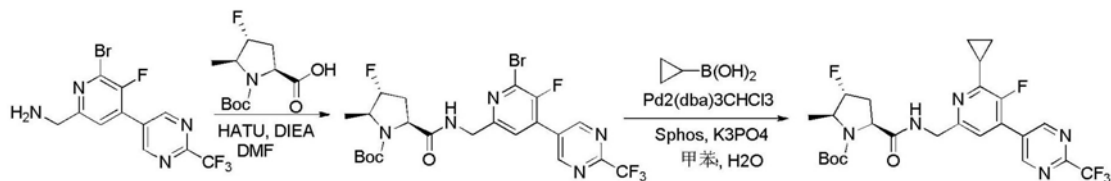


[2103] 将N-[[6-(三氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-3-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(130mg, 0.30mmol, 1.00当量), 在1,4-二噁烷中的4N HCl(g) (10 mL)的混合物在室温搅拌1h。将所得的混合物在真空下浓缩。这产生标题化合物(90mg, 91%), 为淡黄色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 323。

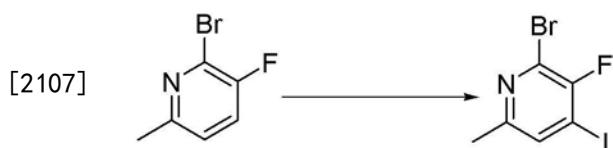
[2104] 制备20: (2S,3R,5S)-5-[[[6-环丙基-5-氟-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基]氨基甲酰基]-3-氟-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



[2105]

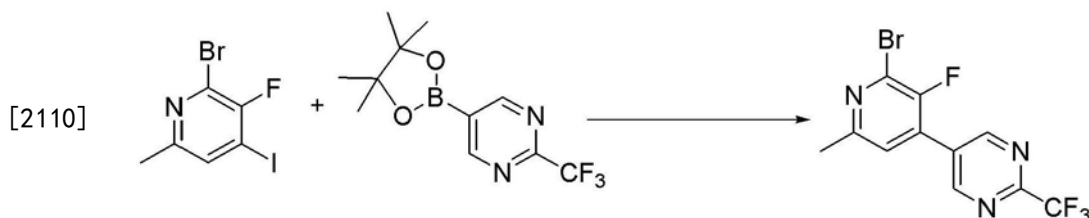


[2106] 步骤1:制备2-溴-3-氟-4-碘-6-甲基吡啶



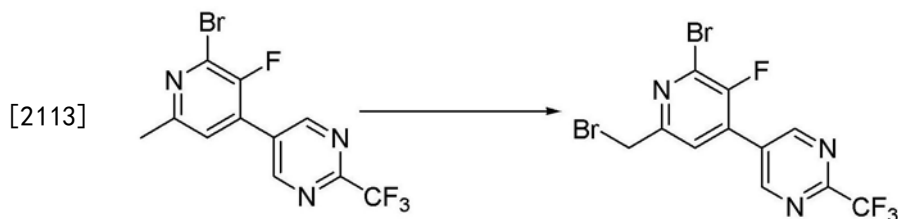
[2108] 在-78℃在氮下将 $n$ -BuLi (50.5mL, 1M, 在己烷中, 1.20当量) 逐滴加入到 $i$ -Pr<sub>2</sub>NH (6.37g, 62.95mmol, 1.50当量) 在四氢呋喃 (100mL) 中的经搅拌的溶液中。将所得的溶液在-78℃搅拌30min。在-78℃向此逐滴加入 2-溴-3-氟-6-甲基吡啶 (8g, 42.10mmol, 1.00当量) 在四氢呋喃 (30mL) 中的溶液。使所得的溶液在-78℃反应另外1h。在-78℃向混合物逐滴加入I<sub>2</sub> (16 g, 63.04mmol, 1.50当量) 在四氢呋喃 (30mL) 中的溶液。使所得的溶液在 -78℃反应另外30min。然后将反应用Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>的饱和溶液猝灭, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/2) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (12 g, 90%), 为淡黄色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 316。

[2109] 步骤2:制备5-(2-溴-3-氟-6-甲基吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)嘧啶



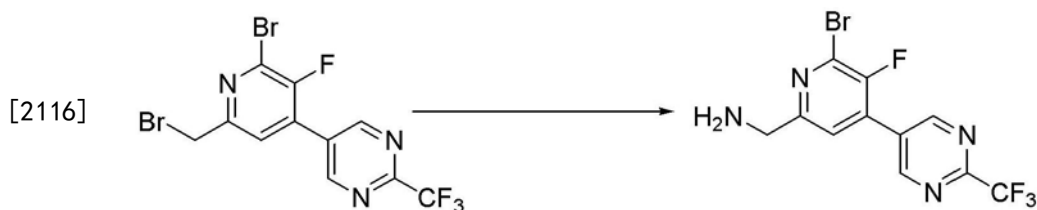
[2111] 将2-溴-3-氟-4-碘-6-甲基吡啶 (3g, 9.49mmol, 1.00当量), 5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶 (2.87g, 10.47mmol, 1.10 当量), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (668mg, 0.95mmol, 0.10当量), 碳酸钾 (2.63g, 19.03 mmol, 2.00当量), 乙二醇二甲醚 (100mL) 和水 (5mL) 的混合物在50℃搅拌过夜。将所得的溶液用乙酸乙酯稀释, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/10) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (1g, 31%), 为黄色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 336。

[2112] 步骤3:制备5-[2-溴-6-(溴甲基)-3-氟吡啶-4-基]-2-(三氟甲基)嘧啶



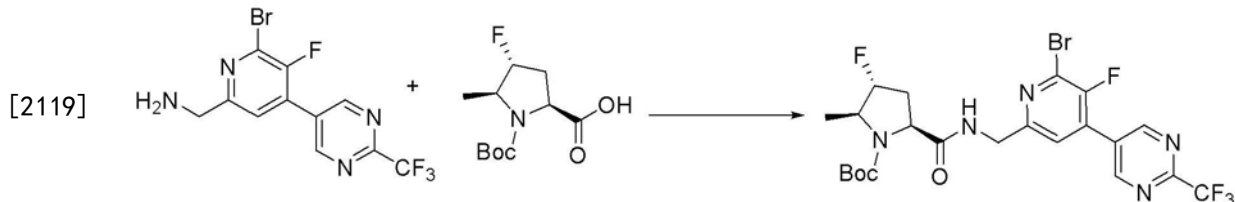
[2114] 将5-(2-溴-3-氟-6-甲基吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(800mg, 2.38 mmol, 1.00当量),  $\text{CCl}_4$  (30mL), BP0 (57mg, 0.22mmol, 0.10当量), 和NBS (425mg, 2.38mmol, 1.00当量) 的混合物在80℃在氮下搅拌24h。将所得的溶液用乙酸乙酯稀释, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。这产生标题化合物(500mg, 51%), 为黄色固体。LCMS  $[M+H]^+$  416。

[2115] 步骤4: 制备[6-溴-5-氟-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲胺



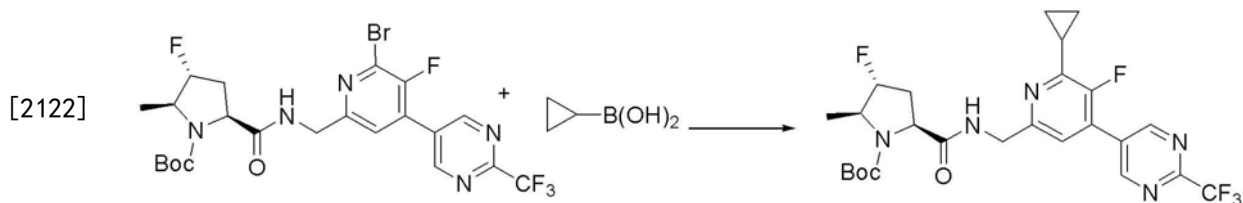
[2117] 将5-[2-溴-6-(溴甲基)-3-氟吡啶-4-基]-2-(三氟甲基)嘧啶(500mg, 1.20 mmol, 1.00当量), 1,4-二噁烷(10mL), 和氨(3mL, 40%) 的混合物在室温搅拌2h。将所得的混合物在真空下浓缩。这产生标题化合物(280mg, 66%), 为褐色固体。LCMS  $[M+H]^+$  351。

[2118] 步骤5: 制备(2S,3R,5S)-5-[[[6-溴-5-氟-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基]氨基甲酰基]-3-氟-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



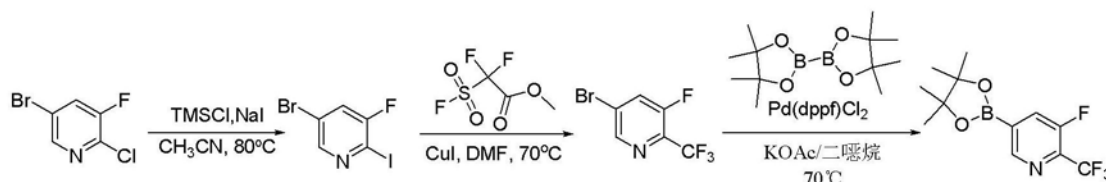
[2120] 将(2S,4R,5S)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟-5-甲基吡咯烷-2-甲酸(182mg, 0.73mmol, 1.00当量), HATU (338mg, 0.88mmol, 1.20当量), N,N-二甲基甲酰胺(10mL), DIEA (286mg, 2.21mmol, 3.00当量), 和[6-溴-5-氟-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲胺(240mg, 0.68mmol, 1.00当量) 的混合物在室温搅拌1h。将所得的溶液用乙酸乙酯稀释, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/3)洗脱来纯化, 从而提供标题化合物(300mg, 70%), 为淡黄色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  512。

[2121] 步骤6: 制备(2S,3R,5S)-5-[[[6-环丙基-5-氟-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基]氨基甲酰基]-3-氟-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

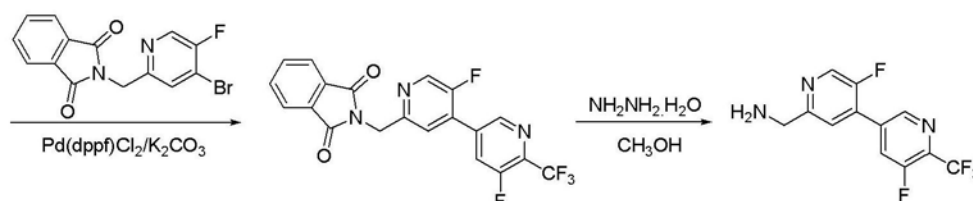


[2123] 将(2S,3R,5S)-5-[(6-溴-5-氟-4-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]吡啶-2-基]甲基)氨基甲酰基]-3-氟-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.34mmol,1.00当量),环丙基硼酸(290mg,3.37mmol,10.00当量), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (70 mg,0.06mmol,0.20当量),SPhos(70mg,0.17mmol,0.50当量), $\text{K}_3\text{PO}_4$ (220mg,1.03mmol,3.00当量),甲苯(5mL),和水(0.5mL)的混合物在70℃在氮下搅拌过夜。将所得的溶液用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/3)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(140mg,75%),为淡黄色固体。LCMS $[\text{M}+\text{H}^+]$ 542。

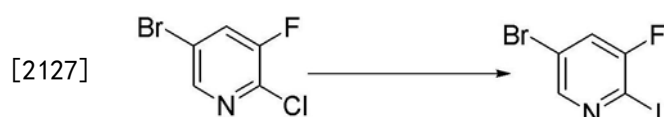
[2124] 制备21:[5-氟-4-[5-氟-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲胺



[2125]

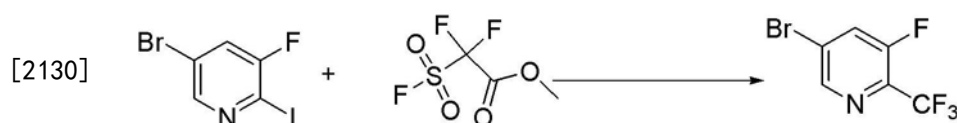


[2126] 步骤1:制备5-溴-3-氟-2-碘吡啶



[2128] 将5-溴-2-氯-3-氟吡啶(10g,47.52mmol,1.00当量),NaI(21.5g,143.43 mmol,3.00当量), $\text{CH}_3\text{CN}$ (100mL)和氯三甲基硅烷(5g,46.02mmol,1.00当量)的混合物在80℃在氮下搅拌2h。将所得的溶液用乙酸乙酯稀释,用 $\text{Na}_2\text{SO}_3$ 的饱和溶液和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱用石油醚洗脱来纯化,从而提供标题化合物(1.5g,10%),为淡黄色油状物。LCMS $[\text{M}+\text{H}^+]$ 302。

[2129] 步骤2:制备5-溴-3-氟-2-(三氟甲基)吡啶



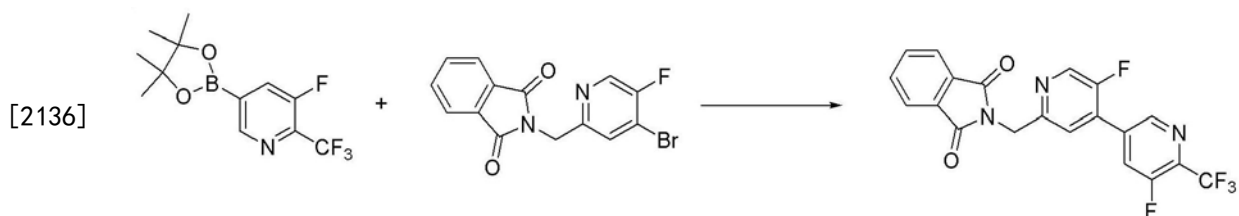
[2131] 将5-溴-3-氟-2-碘吡啶(1.5g,4.96mmol,1.00当量),2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(6.6g,34.35mmol,7.00当量),CuI(6.6g,34.65mmol,7.00当量)和N,N-二甲基甲酰胺(100mL)的混合物在70℃在氮下搅拌过夜。将所得的溶液用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这产生标题化合物(1g,82%),为褐色固体。LCMS $[\text{M}+\text{H}^+]$ 244。

[2132] 步骤3:制备3-氟-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶



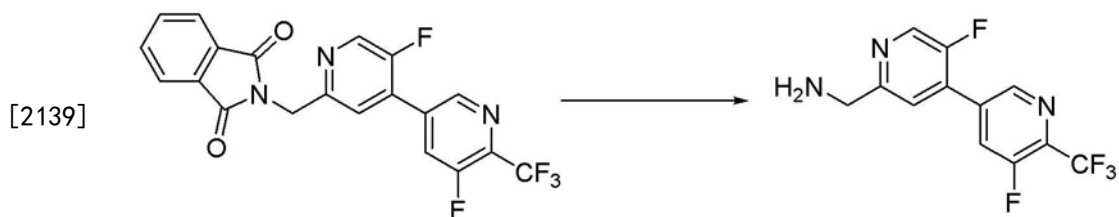
[2134] 将5-溴-3-氟-2-(三氟甲基)吡啶 (2g, 8.19mmol, 1.00当量), 4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (2.1g, 8.27mmol, 1.00当量), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (600mg, 0.82mmol, 0.10当量), KOAc (2.41g, 24.55mmol, 3.00当量), 和二噁烷 (120mL) 的混合物在70℃在氮下搅拌过夜。将所得的溶液用乙酸乙酯稀释, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。这产生标题化合物 (2.1g, 88%), 为褐色固体。LCMS [M+H<sup>+</sup>] 292。

[2135] 步骤4: 制备2-([5-氟-4-[5-氟-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮



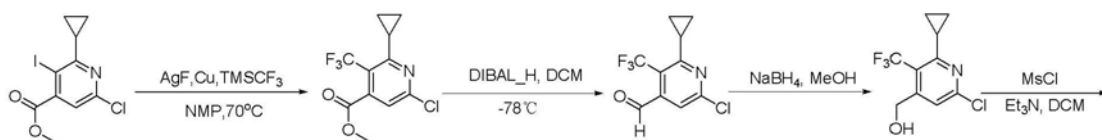
[2137] 将3-氟-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶 (1.8g, 6.18mmol, 3.00当量), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (301mg, 0.41mmol, 0.20当量), 2-[(4-溴-5-氟吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮 (688mg, 2.05mmol, 1.00当量), 碳酸钾 (852mg, 6.16mmol, 3.00当量), 和二噁烷 (50mL) 的混合物在70℃在氮下搅拌过夜。将所得的溶液用乙酸乙酯稀释, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1:2) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (350mg, 41%), 为黄色固体。LCMS [M+H<sup>+</sup>] 420。

[2138] 步骤5: 制备[5-氟-4-[5-氟-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲胺

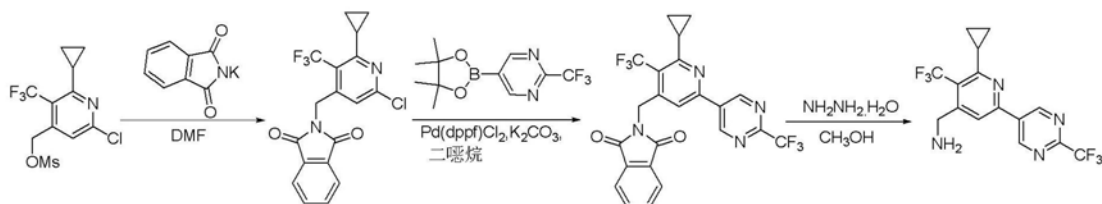


[2140] 将2-([5-氟-4-[5-氟-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮 (350mg, 0.83mmol, 1.00当量), 甲醇 (5mL), 和水合肼 (80%) (1mL) 的混合物在室温搅拌3h。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物用水溶解。用浓盐酸将溶液的pH值调至2。将所得的溶液用二氯甲烷萃取。用碳酸氢钠的饱和溶液将水溶液的pH值调至8。将所得的溶液用二氯甲烷萃取, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。这产生标题化合物 (210mg, 87%), 为黄色固体。LCMS [M+H<sup>+</sup>] 290。

[2141] 制备22: [2-环丙基-3-(三氟甲基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺



[2142]



[2143] 步骤1:制备6-氯-2-环丙基-3-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯

[2144]



[2145] 将AgF (673mg, 5.30mmol, 1.99当量), NMP (15mL), 三甲基(三氟甲基)硅烷 (758mg, 5.33mmol, 1.99当量), Cu (171mg, 2.69mmol, 1.00当量), 和6-氯-2-环丙基-3-碘吡啶-4-甲酸甲酯 (900mg, 2.66mmol, 1.00当量) 的混合物在室温搅拌12h并在70℃搅拌4h。将反应用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/8) 洗脱来纯化,从而提供标题化合物 (702mg, 94%), 为黄色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  280。

[2146] 步骤2:制备6-氯-2-环丙基-3-(三氟甲基)吡啶-4-甲醛

[2147]



[2148] 在-78℃在氮下将DIBAL-H (5mL, 1M, 在己烷中, 4.66当量) 逐滴加入到6-氯-2-环丙基-3-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯 (300mg, 1.07mmol, 1.00 当量) 在二氯甲烷 (35mL) 中的溶液中。将所得的溶液在-78℃搅拌2小时,用甲醇和水猝灭,用乙酸乙酯萃取,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这产生标题化合物 (280mg, 粗制的), 为黄色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  250。

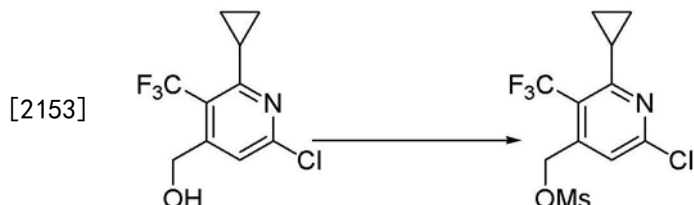
[2149] 步骤3:制备[6-氯-2-环丙基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲醇

[2150]

[2151] 在0℃将NaBH<sub>4</sub> (50mg, 1.32mmol, 0.50当量) 分份加入到6-氯-2-环丙基-3-(三氟甲

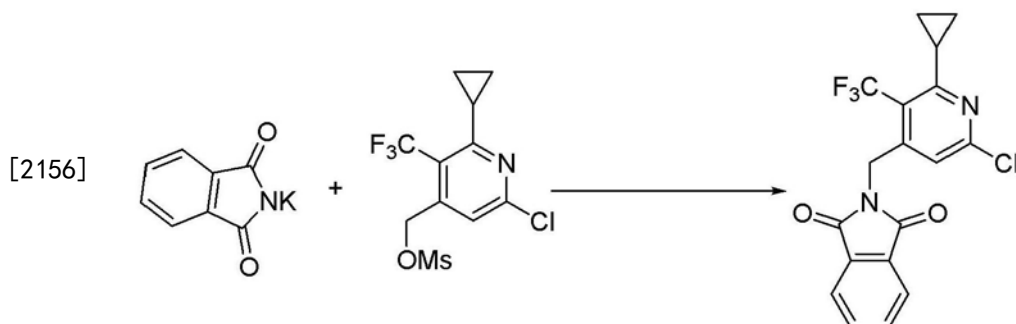
基)吡啶-4-甲醛(650mg, 2.60mmol, 1.00当量)在甲醇(30 mL)中的溶液中。在0℃搅拌1h后,将反应用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/10)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(340mg, 52%),为淡黄色固体。LCMS  $[M+H]^+$  252。

[2152] 步骤4:制备甲磺酸[6-氯-2-环丙基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲酯



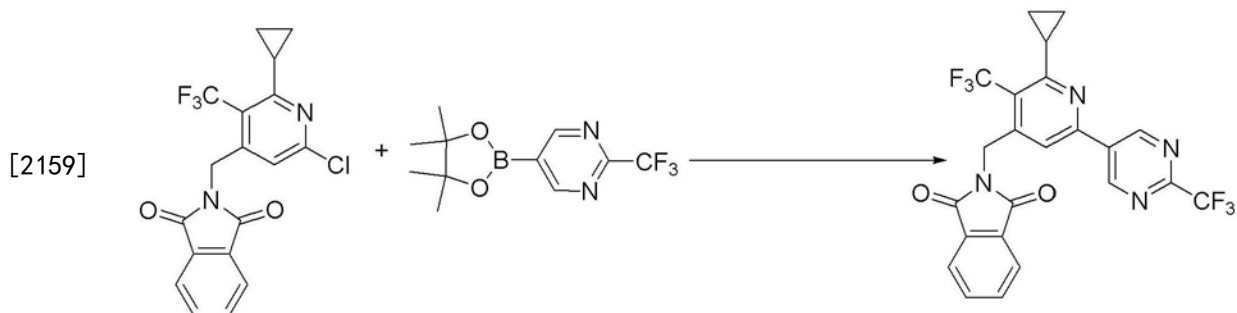
[2154] 在0℃在氮下将甲烷磺酰氯(185mg, 1.61mmol, 1.19当量)逐滴加入到[6-氯-2-环丙基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲醇(340mg, 1.35mmol, 1.00当量),二氯甲烷(15mL),和三乙胺(410mg, 4.05mmol, 2.99当量)的溶液中。将所得的溶液在0℃搅拌30min。然后将反应用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,用NH<sub>4</sub>Cl的饱和溶液和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这产生标题化合物(320mg, 72%),为淡黄色固体。LCMS  $[M+H]^+$  330。

[2155] 步骤5:制备2-[[6-氯-2-环丙基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮



[2157] 将甲磺酸[6-氯-2-环丙基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲酯(400mg, 1.21 mmol, 1.00当量)和1,3-二氧化异二氢吲哚-2-氨基钾(337mg, 1.81mmol, 1.49当量)在DMF(15mL)中的混合物在室温搅拌4h。将反应用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这产生标题化合物(515mg, 粗制的),为黄色固体。LCMS  $[M+H]^+$  381。

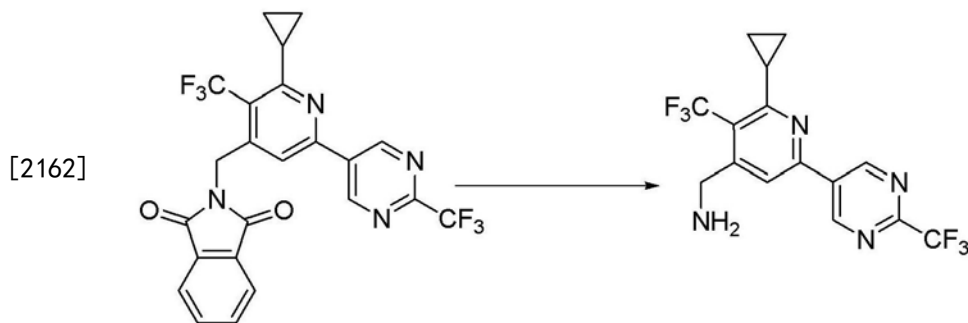
[2158] 步骤6:制备2-[[2-环丙基-3-(三氟甲基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮



[2160] 将2-[[6-氯-2-环丙基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(490mg, 1.28mmol, 1.00当量),5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三

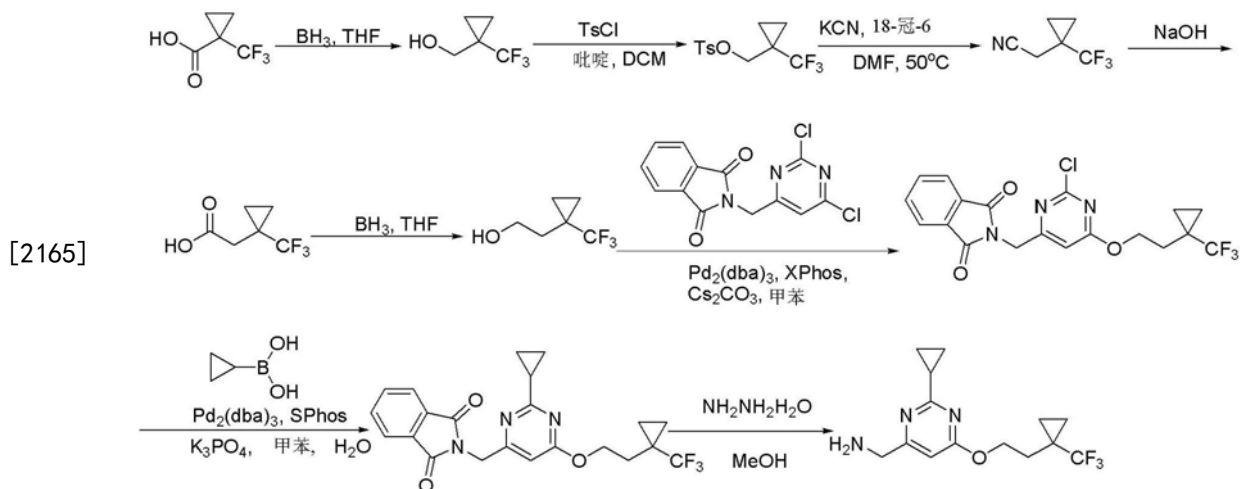
氟甲基) 嘧啶 (530mg, 1.93mmol, 1.50当量), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (105mg, 0.14mmol, 0.11当量), 碳酸钾 (534mg, 3.86mmol, 3.00当量), 和1,4-二噁烷 (10mL) 的混合物在100℃在氮下搅拌2小时。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (2/3) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (632mg), 为黄色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 493。

[2161] 步骤7: 制备[2-环丙基-3-(三氟甲基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺

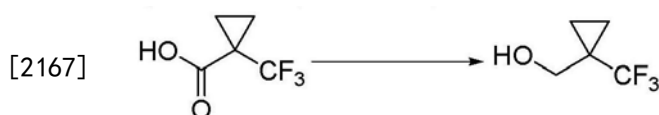


[2163] 将2-[[2-环丙基-3-(三氟甲基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮 (293mg, 0.59mmol, 1.00当量), 水合肼 (4mL, 80%), 和甲醇 (20mL) 的混合物在50℃搅拌4h。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物溶解在乙酸乙酯中。将固体滤出。将滤液在真空下浓缩, 从而提供标题化合物 (186mg, 86%), 为黄色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 363。

[2164] 制备23: (2-环丙基-6-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]嘧啶-4-基) 甲胺



[2166] 步骤1: 制备[1-(三氟甲基)环丙基]甲醇



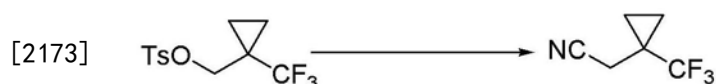
[2168] 将1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酸 (3.0g, 19.47mmol, 1.00当量), 四氢呋喃 (30mL), BH<sub>3</sub>·THF (31.2mL, 1M, 在THF中, 1.60当量) 的混合物在 40℃在氮下搅拌12h。将反应用饱和NH<sub>4</sub>Cl猝灭并将固体滤出。将液体用乙酸乙酯萃取, 用碳酸氢钠的饱和溶液和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。这产生标题化合物 (2.6g, 95%), 为无色油状物。GCMS [m/z] 140。

[2169] 步骤2:制备4-甲基苯-1-磺酸[1-(三氟甲基)环丙基]甲酯



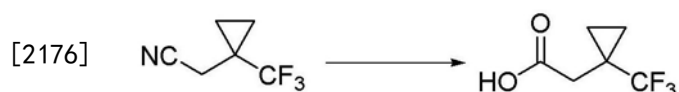
[2171] 将[1-(三氟甲基)环丙基]甲醇(2.6g,18.56mmol,1.00当量),二氯甲烷(30mL),TEA(5.63g,55.64mmol,3.00当量),4-二甲基氨基吡啶(227 mg,1.86mmol,0.10当量),和4-甲基苯-1-磺酰氯(4.26g,22.36mmol,1.20当量)的混合物在室温搅拌12h。将所得的溶液用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚洗脱来纯化,从而提供标题化合物(3.8g,70%),为无色油状物。GCMS [m/z]294。

[2172] 步骤3:制备3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙腈



[2174] 将4-甲基苯-1-磺酸[1-(三氟甲基)环丙基]甲酯(3.8g,12.91mmol,1.00 当量),N,N-二甲基甲酰胺(50mL),18-冠-6(5.12g,19.37mmol,1.50当量),和KCN(1.26g,19.35mmol,1.50当量)的混合物在55℃在油浴中搅拌48h。将所得的溶液用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这产生标题化合物(2.0g,95%),为淡黄色油状物。GCMS [m/z]149。

[2175] 步骤4:制备2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙酸



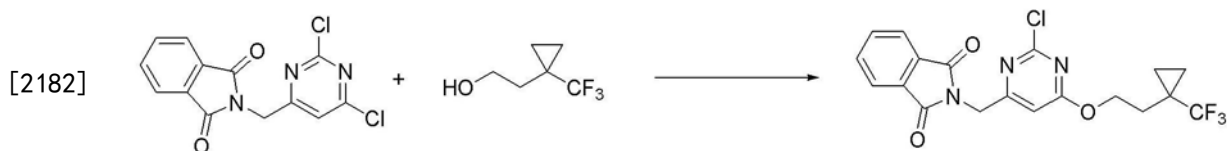
[2177] 将2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙腈(2.0g,13.41mmol,1.00当量),乙醇(100mL),水(10mL),和氢氧化钠(11.0g,275.02mmol,20.51当量)的混合物在80℃搅拌12h。将所得的混合物在真空下浓缩并溶解在水中。用氯化氢(1N)将pH值调至4。将混合物用乙酸乙酯萃取,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这产生标题化合物(1.1g,49%),为淡黄色油状物。LCMS [M-H<sup>+</sup>]167。

[2178] 步骤5:制备2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙-1-醇



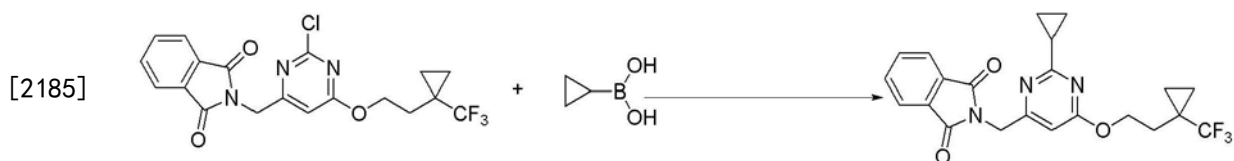
[2180] 在0℃在氮下将BH<sub>3</sub>·THF(13mL,1M,在THF中,2.00当量)逐滴加入到2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙酸(1.1g,6.54mmol,1.00当量)和四氢呋喃(15mL)的混合物中。在40℃在油浴中搅拌12h后,将反应用饱和NH<sub>4</sub>Cl 猝灭。将固体滤出。将所得的溶液用乙酸乙酯萃取,用饱和碳酸氢钠洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这产生标题化合物(1.1g,粗制的),为无色油状物。

[2181] 步骤6:制备2-[(2-氯-6-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]嘧啶-4-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮



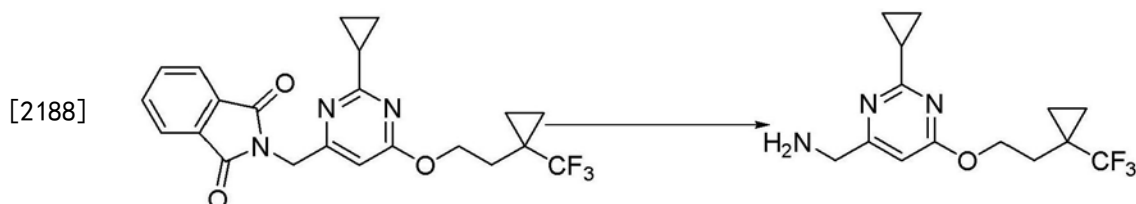
[2183] 将2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙-1-醇(890mg, 5.77mmol, 1.00当量), 2-[(2,6-二氯嘧啶-4-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(1.78g, 5.78 mmol, 1.00当量), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub>(598mg, 0.58mmol, 0.10当量), XantPhos (1.003g, 1.73mmol, 0.30当量), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5.652g, 17.38mmol, 3.00当量), 和甲苯(50mL)的混合物在50℃在氮下搅拌12h。将固体滤出并将溶液用盐水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。这产生标题化合物(900mg, 37%), 为白色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 426。

[2184] 步骤7: 制备2-[(2-环丙基-6-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]嘧啶-4-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮



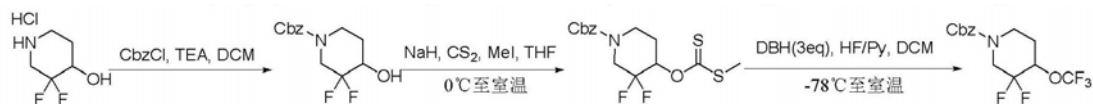
[2186] 将2-[(2-氯-6-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]嘧啶-4-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(850mg, 2.00mmol, 1.00当量), 环丙基硼酸(1.715 g, 19.97mmol, 10.00当量), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub>(319mg, 0.31mmol, 0.15 当量), SPhos(316mg, 0.77mmol, 0.39当量), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(981mg, 4.62mmol, 2.32当量), 甲苯(20mL), 和水(2mL)的混合物在100℃在氮下搅拌12h。将固体滤出, 溶解在乙酸乙酯中, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚洗脱来纯化, 从而提供标题化合物(700mg, 81%), 为黄色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 432。

[2187] 步骤8: 制备(2-环丙基-6-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]嘧啶-4-基)甲胺

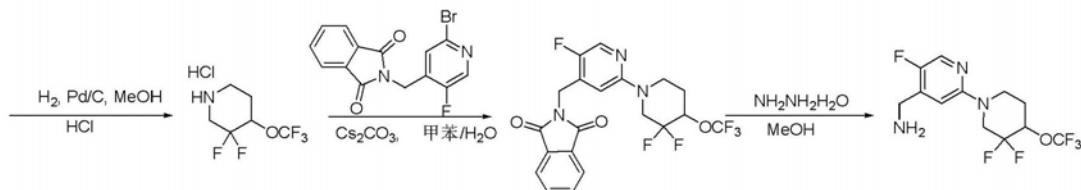


[2189] 将2-[(2-环丙基-6-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]嘧啶-4-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(700mg, 1.62mmol, 1.00当量), 甲醇(20 mL), 水合肼(1.22g, 80%)的混合物在室温搅拌12h。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物溶解在乙酸乙酯中。将固体滤出并将滤液在真空下浓缩。这产生标题化合物(550mg, 粗制的), 为黄色油状物。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 302。

[2190] 制备24: [2-[3,3-二氟-4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基]-5-氟吡啶-4-基]甲胺



[2191]



[2192] 步骤1:制备3,3-二氟-4-羟基哌啶-1-甲酸苄酯



[2194] 在0℃将Cbz-Cl (1.087g, 6.37mmol, 1.11当量) 逐滴加入到3,3-二氟哌啶-4-醇盐酸盐 (1g, 5.76mmol, 1.00当量) 在二氯甲烷 (100mL) 和TEA (2.358g, 23.30mmol, 4.05当量) 中的混合物中。将所得的溶液在室温搅拌12h并在真空下浓缩。将剩余物用饱和碳酸氢钠稀释, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用二氯甲烷/乙酸乙酯 (5/1) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (1.55g, 99%), 为无色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  272。

[2195] 步骤2:制备3,3-二氟-4-[[ (甲硫基) 甲硫酰基] 氧基] 哌啶-1-甲酸酯



[2197] 在0℃在氮下将氢化钠 (458mg, 60%, 在矿物油中, 3.34当量) 分数批加入到3,3-二氟-4-羟基哌啶-1-甲酸苄酯 (1.55g, 5.71mmol, 1.00当量) 在四氢呋喃 (50mL) 中的溶液中。30min后在0℃逐滴加入二硫化碳 (1.4mL, 23.19mmol, 4.05当量) 并将反应混合物搅拌30min。然后在0℃逐滴加入 MeI (1.625g, 11.45mmol, 2.00当量)。将所得的溶液在室温搅拌12h, 用盐水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用二氯甲烷洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (2g, 97%), 为黄色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  362。

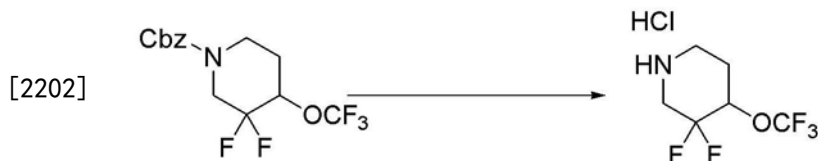
[2198] 步骤3:制备3,3-二氟-4-(三氟甲氧基)哌啶-1-甲酸苄酯



[2200] 在-78℃在氮下将HF-吡啶 (21mL, 70%) 逐滴加入到1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮 (7.915g, 27.68mmol, 4.00当量) 在二氯甲烷 (100mL) 中的混合物中。在-78℃逐滴加入3,3-二氟-4-[[ (甲硫基) 甲硫酰基] 氧基] 哌啶-1-甲酸苄酯 (2.5g, 6.92mmol, 1.00当量) 在二氯甲烷 (4mL) 中的溶液。在室温搅拌12h后, 将反应通过饱和碳酸氢钠猝灭。将固体

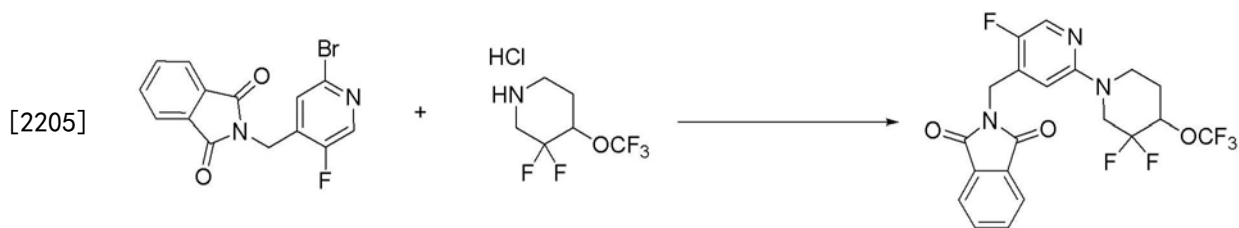
滤出并将溶液用二氯甲烷萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用二氯甲烷/石油醚(1/1)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(1.3g,55%),为无色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  340。

[2201] 步骤4:制备3,3-二氟-4-(三氟甲氧基)哌啶盐酸盐



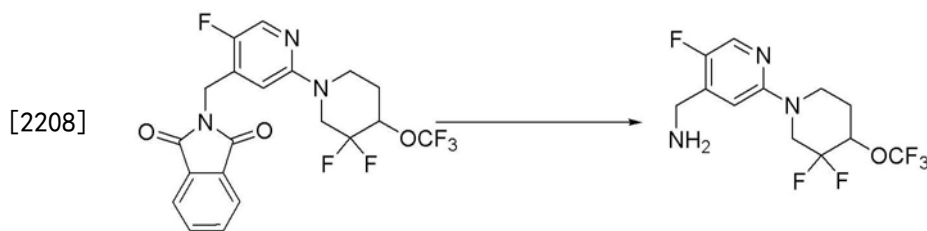
[2203] 将3,3-二氟-4-(三氟甲氧基)哌啶-1-甲酸苄酯(1.3g,3.83mmol,1.00 当量),甲醇(50mL),碳载钯(50mg,10%)的混合物在室温在氢下搅拌12 h。将固体滤出并将溶液倒入在二噁烷中的4N HCl中并在真空下浓缩。将剩余物用石油醚/乙酸乙酯(50/1)洗涤并在真空下干燥。这产生标题化合物(970mg,粗制的),为灰色固体。LCMS  $[M+H]^+$  206。

[2204] 步骤5:制备2-([2-[3,3-二氟-4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基]-5-氟吡啶-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮



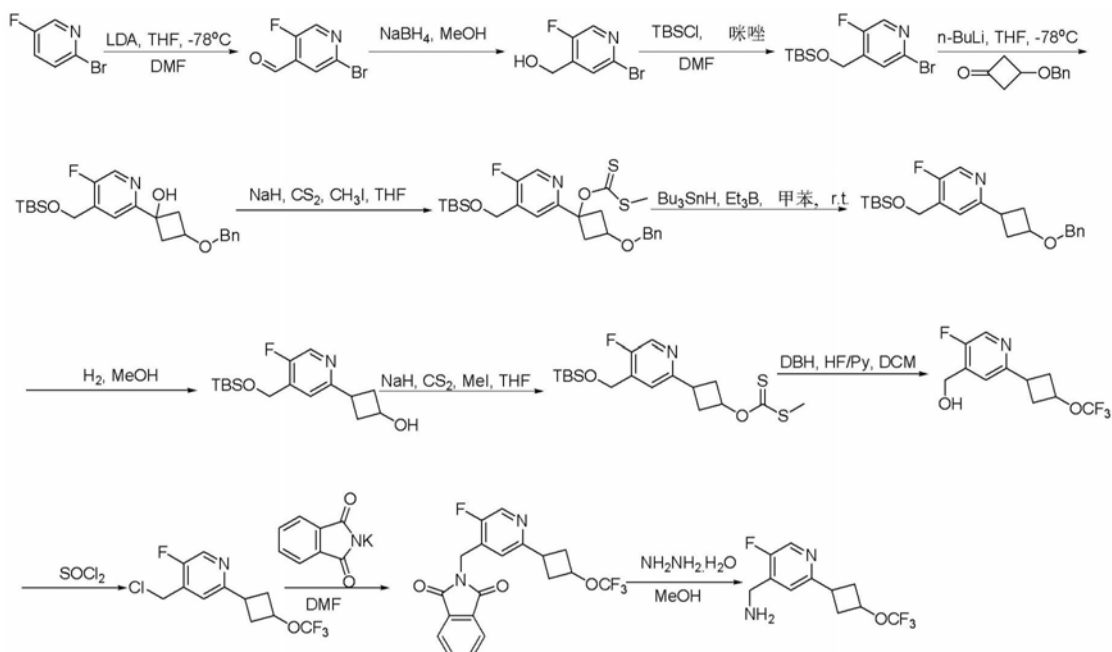
[2206] 将2-([2-溴-5-氟吡啶-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(1.038 g, 3.10mmol,1.50当量),3,3-二氟-4-(三氟甲氧基)哌啶盐酸盐(500mg, 2.07mmol,1.00当量), $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (214mg,0.21mmol,0.10当量), SPhos(170mg,0.41mmol,0.20当量),和 $CS_2CO_3$ (2.02g,6.20mmol, 3.00当量)在甲苯(10mL)/水(1mL)中的混合物在95℃在氮下搅拌12h。将固体滤出并将溶液用盐水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用二氯甲烷/石油醚(2/1)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(420mg,44%),为白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  460。

[2207] 步骤6:制备[2-[3,3-二氟-4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基]-5-氟吡啶-4-基]甲胺



[2209] 将2-([2-[3,3-二氟-4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基]-5-氟吡啶-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(420mg,0.91mmol,1.00当量)和水合肼(457mg, 80%)在MeOH(50mL)中的混合物在50℃搅拌12h。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物溶解在乙酸乙酯中。将固体滤出并将液体在真空下浓缩。这产生标题化合物(330mg,粗制的),为黄色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  330。

[2210] 制备25:[5-氟-2-[3-(三氟甲氧基)环丁基]吡啶-4-基]甲胺



[2212] 步骤1: 制备2-溴-5-氟吡啶-4-甲醛



[2214] 在 $-30^{\circ}\text{C}$ 在氮下将 $n\text{-BuLi}$  (7.4mL, 2.5M, 在己烷中, 1.30当量) 逐滴加入到 $i\text{-Pr}_2\text{NH}$  (2.15g, 21.25mmol, 1.50当量) 在四氢呋喃 (35mL) 中的溶液中。在 $-30^{\circ}\text{C}$  20min后, 反应混合物冷却至 $-78^{\circ}\text{C}$ 。在 $-78^{\circ}\text{C}$  逐滴加入2-溴-5-氟吡啶 (2.5g, 14.21mmol, 1.00当量) 在THF (4mL) 中的溶液。将所得的溶液在 $-78^{\circ}\text{C}$  搅拌另外2小时。在 $-78^{\circ}\text{C}$  向混合物逐滴加入 $N,N$ -二甲基甲酰胺 (2.1g, 28.73mmol, 2.02当量)。将所得的溶液在 $-78^{\circ}\text{C}$  搅拌2小时并在室温搅拌12小时。将反应用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液猝灭, 用乙酸乙酯萃取, 用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。这产生标题化合物 (2.6g, 90%), 为淡黄色油状物。LCMS  $[\text{M}+\text{H}^+]$  204。

[2215] 步骤2: 制备 (2-溴-5-氟吡啶-4-基) 甲醇



[2217] 在 $0^{\circ}\text{C}$  将 $\text{NaBH}_4$  (726mg, 19.19mmol, 1.51当量) 分份加入到2-溴-5-氟吡啶-4-甲醛 (2.6g, 12.75mmol, 1.00当量) 在甲醇 (50mL) 中的溶液中。将所得的溶液在 $0^{\circ}\text{C}$  搅拌1h。然后将反应用饱和碳酸氢钠溶液猝灭, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。这产生标题化合物 (2.5g, 95%), 为淡黄色油状物。LCMS  $[\text{M}+\text{H}^+]$  206。

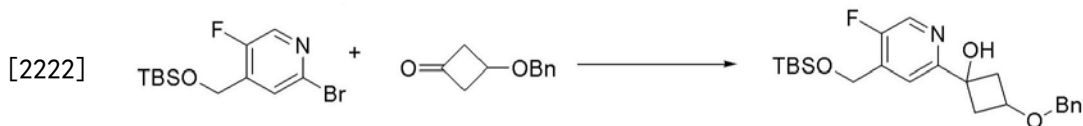
[2218] 步骤3: 制备2-溴-4-[[ (叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 甲基]-5-氟吡啶



[2220] 将 (2-溴-5-氟吡啶-4-基) 甲醇 (5g, 24.27mmol, 1.00当量),  $N,N$ -二甲基甲酰胺

(40mL), 咪唑 (4.95g, 72.71mmol, 3.00当量), 和TBSCl (5.5g, 36.49mmol, 1.50当量) 的混合物在室温在氮下搅拌2h。将所得的溶液用水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/10) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (7.3g, 94%), 为淡黄色固体。LCMS  $[M+H]^+$  322。

[2221] 步骤4: 制备3-[(苄基氧基) 甲基]-1-(4-[[ (叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 甲基]-5-氟吡啶-2-基) 环丁-1-醇



[2223] 在-78℃在氮下将n-BuLi (3.25mL, 34.50mmol, 1.50当量) 逐滴加入到2-溴-4-[[ (叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 甲基]-5-氟吡啶 (2g, 6.25mmol, 1.00当量) 在四氢呋喃 (100mL) 中的溶液中。将所得的溶液在-78℃搅拌1 小时。在-78℃向该混合物逐滴加入3-(苄基氧基) 环丁-1-酮 (1.65g, 9.36 mmol, 1.50当量)。然后将所得的溶液缓慢升温至室温并且使其在室温反应另外12h。将所得的溶液用饱和NH<sub>4</sub>Cl饱和溶液猝灭, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/20) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (1.5g, 56%), 为无色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  418。

[2224] 步骤5: 制备[3-(苄基氧基)-1-(4-[[ (叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 甲基]-5-氟吡啶-2-基) 环丁氧基] (甲硫基) 甲硫酮



[2226] 在0℃在氮下将氢化钠 (187mg, 60%, 在矿物油中, 1.50当量) 分份加入到3-(苄基氧基)-1-(4-[[ (叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 甲基]-5-氟吡啶-2-基) 环丁-1-醇 (1.3g, 3.11mmol, 1.00当量) 在四氢呋喃 (80mL) 中的溶液中。将所得的溶液在0℃搅拌30min。在0℃向此逐滴加入二硫化碳 (1.18g, 15.50mmol, 4.98当量)。将所得的溶液在0℃搅拌30min。在0℃向混合物逐滴加入CH<sub>3</sub>I (2.2g, 15.50mmol, 4.98当量)。将所得的溶液在室温搅拌12h, 用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液猝灭, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/10) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (1.1g, 70%), 为淡黄色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  508。

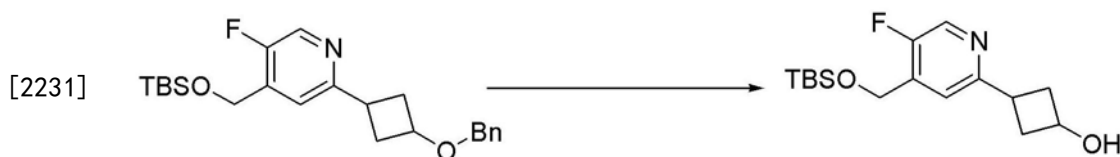
[2227] 步骤6: 制备2-[3-(苄基氧基) 环丁基]-4-[[ (叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 甲基]-5-氟吡啶



[2229] 将[3-(苄基氧基)-1-(4-[[ (叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 甲基]-5-氟吡啶-2-基) 环丁氧基] (甲硫基) 甲硫酮 (4.95g, 9.75mmol, 1.00当量), 甲苯 (50 mL), n-Bu<sub>3</sub>SnH

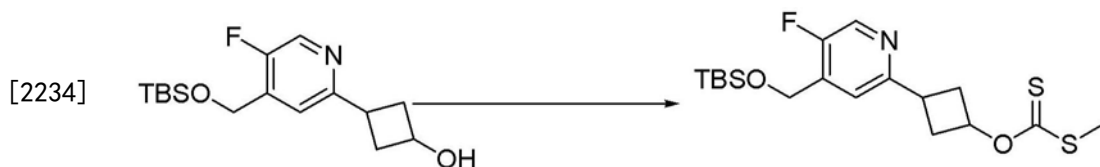
(4.25g, 14.60mmol, 1.50当量), 和三乙基硼烷 (14.6mL, 148.99mmol, 1.50当量) 的混合物在室温在氮下搅拌12h。将所得的混合物在真空下浓缩, 用水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用二氯甲烷/石油醚 (1/1) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (3.1g, 79%), 为淡黄色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  402。

[2230] 步骤7: 制备3-(4-[[ (叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 甲基]-5-氟吡啶-2-基) 环丁-1-醇



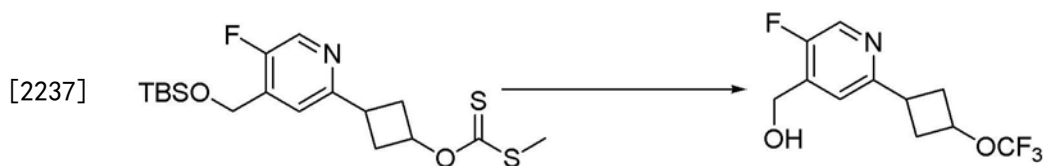
[2232] 将2-[3-(苄基氧基) 环丁基]-4-[[ (叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 甲基]-5-氟吡啶 (3g, 7.47mmol, 1.00当量), 甲醇 (50mL), 和阮内Ni (300mg, 3.50mmol, 0.47当量) 的混合物在室温在氢下搅拌12h。将固体滤出并将液体在真空下浓缩。这产生标题化合物 (1.9g, 82%), 为无色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  312。

[2233] 步骤8: 制备[3-(4-[[ (叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 甲基]-5-氟吡啶-2-基) 环丁氧基] (甲硫基) 甲硫酮



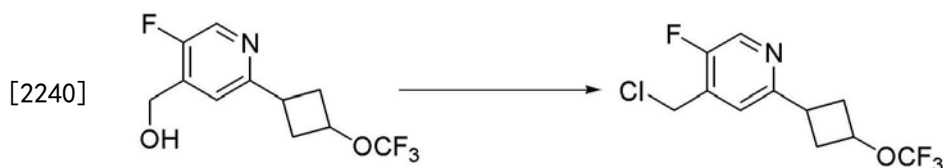
[2235] 在0℃在氮下将氢化钠 (489mg, 60%, 在矿物油中, 3.341当量) 分数批加入到3-(4-[[ (叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 甲基]-5-氟吡啶-2-基) 环丁-1-醇 (1.9g, 6.10mmol, 1.00当量) 在四氢呋喃 (150mL) 中的溶液中。将所得的溶液在0℃搅拌30min。在0℃向此逐滴加入二硫化碳 (1.8mL, 29.79 mmol, 4.88当量)。将所得的溶液在0℃搅拌30min。在0℃向混合物逐滴加入MeI (1.735g, 12.22mmol, 2.00当量)。在室温搅拌12h后, 反应混合物用水猝灭, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱用乙酸乙酯/己烷 (1/10) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (2.5 g, 粗制的), 为黄色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  402。

[2236] 步骤9: 制备[5-氟-2-[3-(三氟甲氧基) 环丁基] 吡啶-4-基] 甲醇



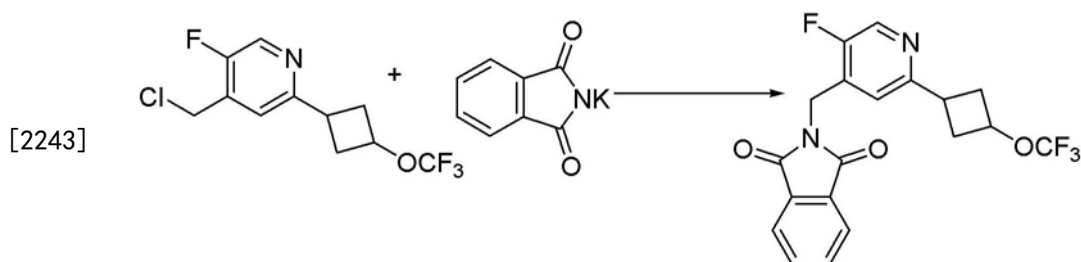
[2238] 在-78℃在氮下将HF-吡啶 (21mL, 70%) 逐滴加入到1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮 (5.34g, 18.68mmol, 3.00当量) 在二氯甲烷 (150mL) 中的溶液中。在-78℃向此逐滴加入[3-(4-[[ (叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 甲基]-5-氟吡啶-2-基) 环丁氧基] (甲硫基) 甲硫酮 (2.5g, 6.23mmol, 1.00当量) 在二氯甲烷 (3mL) 中的溶液。在室温搅拌12h后, 在0℃将反应用饱和碳酸钠猝灭。将固体滤出并将液体用乙酸乙酯萃取, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱用乙酸乙酯/己烷 (1/5) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (780mg, 47%), 为无色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  266。

[2239] 步骤10:制备4-(氯甲基)-5-氟-2-[3-(三氟甲氧基)环丁基]吡啶



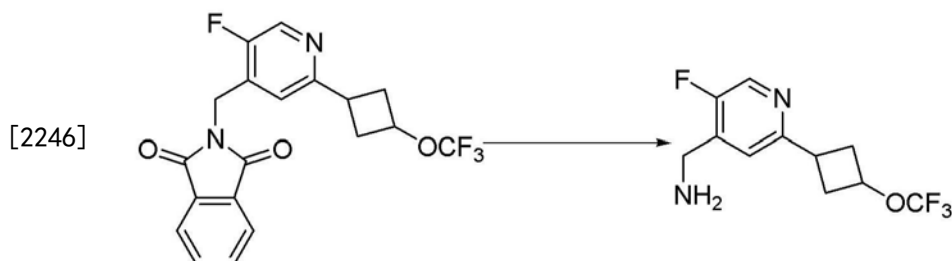
[2241] 将[5-氟-2-[3-(三氟甲氧基)环丁基]吡啶-4-基]甲醇(760mg, 2.87mmol, 1.00当量)和亚硫酸氯(683mg, 5.74mmol, 2.00当量)在二氯甲烷(20mL)中的溶液在室温搅拌12h。将反应混合物在真空下浓缩,从而提供标题化合物(810mg, 粗制的),为绿色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  284。

[2242] 步骤11:制备2-([5-氟-2-[3-(三氟甲氧基)环丁基]吡啶-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮



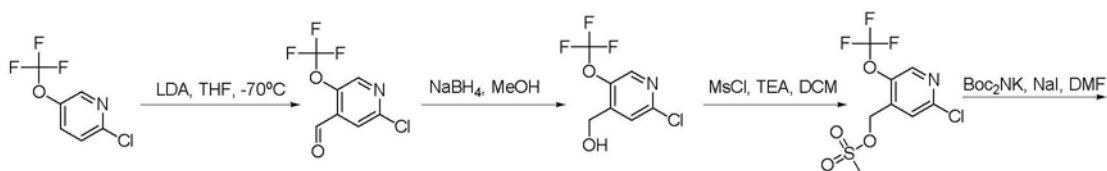
[2244] 将4-(氯甲基)-5-氟-2-[3-(三氟甲氧基)环丁基]吡啶(810mg, 2.86mmol, 1.00当量), 1,3-二氧化异二氢吲哚-2-氨基钾(1.582g, 10.75mmol, 3.77当量)和N,N-二甲基甲酰胺(15mL)的混合物在室温搅拌3h。将所得的溶液用盐水稀释。通过过滤收集固体并真空干燥,从而提供标题化合物(1.1g, 98%),为褐色固体。LCMS  $[M+H]^+$  395。

[2245] 步骤12:制备[5-氟-2-[3-(三氟甲氧基)环丁基]吡啶-4-基]甲胺

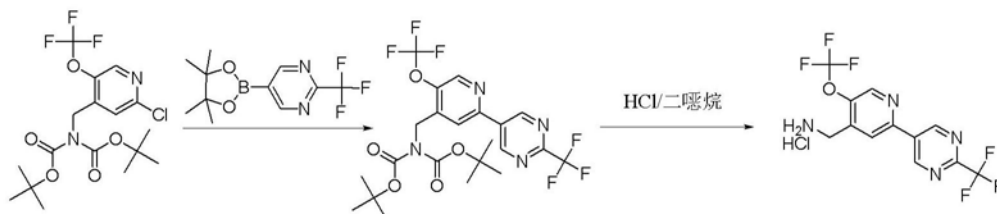


[2247] 将2-([5-氟-2-[3-(三氟甲氧基)环丁基]吡啶-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(1.1g, 2.79mmol, 1.00当量)和水合肼(2.8g, 80%)在MeOH (30mL)中的混合物在40℃搅拌3h。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物溶解在乙酸乙酯中。将固体滤出并将液体在真空下浓缩。这产生标题化合物(735mg, 粗制的),为黄色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  265。

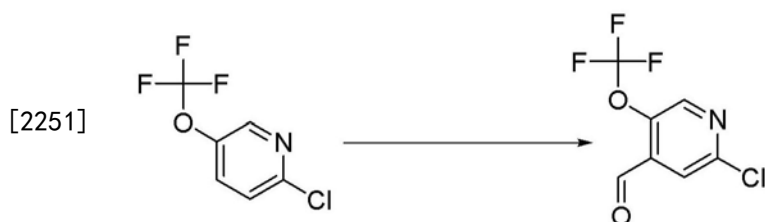
[2248] 制备26:[5-(三氟甲氧基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺盐酸盐



[2249]

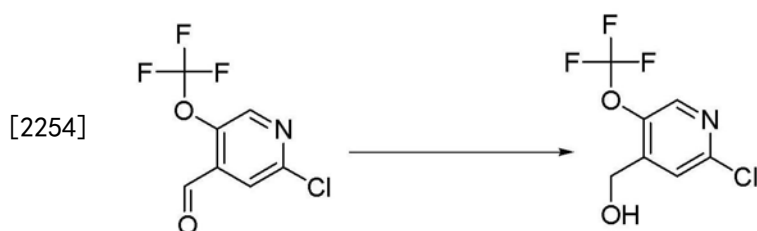


[2250] 步骤1:制备2-氯-5-(三氟甲氧基)吡啶-4-甲醛



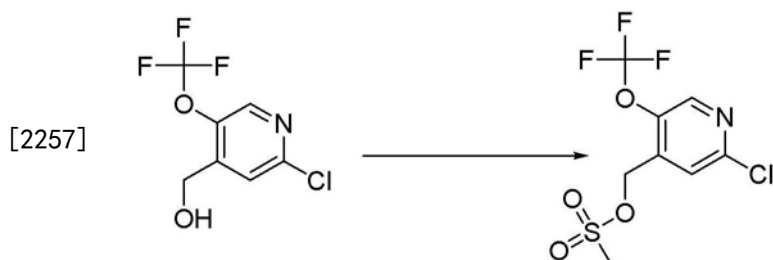
[2252] 在0℃在氮下将n-BuLi (20.2mL, 2.5M, 在己烷中, 2.00当量) 逐滴加入到i-Pr<sub>2</sub>NH (6.38g, 63.05mmol, 2.49当量) 在四氢呋喃 (100mL) 中的溶液中。将所得的溶液在0℃搅拌15min。在-70℃向此逐滴加入2-氯-5-(三氟甲氧基)吡啶 (5g, 25.311mmol, 1.00当量)。保持温度在-70℃的同时使所得的溶液反应另外1h。在-70℃向混合物逐滴加入N,N-二甲基甲酰胺 (9.22g, 126.14mmol, 4.98当量)。保持温度在-70℃的同时使所得的溶液反应另外30min。然后将反应用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液猝灭, 用乙酸乙酯萃取, 用氯化氢 (1M) 和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。这产生标题化合物 (4.5g, 79%), 为淡黄色油状物。LCMS [M+H<sup>+</sup>] 226。

[2253] 步骤2:制备[2-氯-5-(三氟甲氧基)吡啶-4-基]甲醇



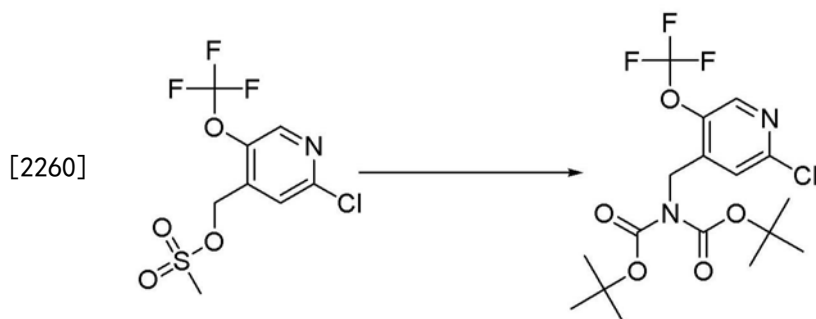
[2255] 在0℃在氮下将NaBH<sub>4</sub> (757mg, 20.01mmol, 1.00当量) 份份加入到 2-氯-5-(三氟甲氧基)吡啶-4-甲醛 (4.5g, 19.95mmol, 1.00当量) 在甲醇 (100 mL) 中的溶液中。在0℃搅拌10min后, 将反应通过饱和碳酸氢钠溶液猝灭, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。这产生标题化合物 (4.6g, 粗制的), 为淡黄色油状物。LCMS [M+H<sup>+</sup>] 228。

[2256] 步骤3:制备甲磺酸2-氯-5-(三氟甲氧基)吡啶-4-基]甲酯



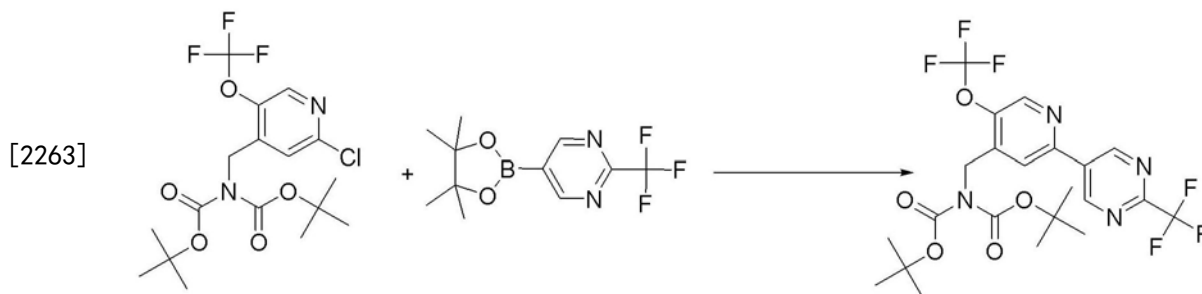
[2258] 将MsCl (2.8g, 24.44mmol, 1.21当量) 逐滴加入到[2-氯-5-(三氟甲氧基)吡啶-4-基]甲醇 (4.6g, 20.21mmol, 1.00当量) 和TEA (6.1g, 60.28mmol, 2.98当量) 在二氯甲烷 (100mL) 中的溶液中。在0℃搅拌15min后, 将反应用水猝灭, 用乙酸乙酯萃取, 用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。这产生标题化合物 (7.2g, 粗制的), 为淡黄色油状物。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 306。

[2259] 步骤4: 制备N-[(叔丁氧基)羰基]-N-[[2-氯-5-(三氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯



[2261] 将甲磺酸[2-氯-5-(三氟甲氧基)吡啶-4-基]甲酯 (7.2g, 23.56mmol, 1.00 当量), N,N-二甲基甲酰胺 (100mL), NaI (3.5g, 23.35mmol, 0.99当量), 和N-[(叔丁氧基)羰基]-N-钾氨基甲酸叔丁酯 (9g, 35.25mmol, 1.50当量) 的混合物在室温搅拌1h。将所得的溶液用水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/20) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (7.1g, 71%), 为淡黄色油状物。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 427。

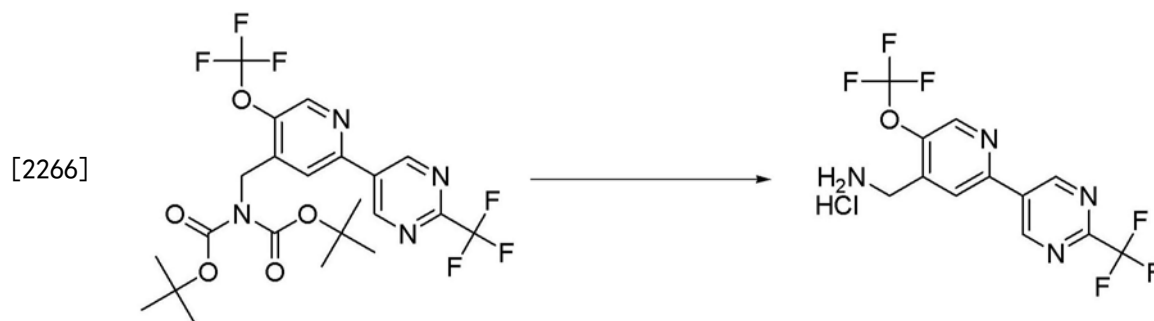
[2262] 步骤5: 制备N-[(叔丁氧基)羰基]-N-[[5-(三氟甲氧基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯



[2264] 将N-[(叔丁氧基)羰基]-N-[[2-氯-5-(三氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯 (5g, 11.72mmol, 1.00当量), 5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶 (4.2g, 15.33mmol, 1.31当量), Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (856mg, 1.17mmol, 0.10当量), 和碳酸钾 (4.8g, 34.73mmol, 2.96当量) 在二噁烷 (100mL) 中的混合物在85℃在氮下搅拌12h。将所

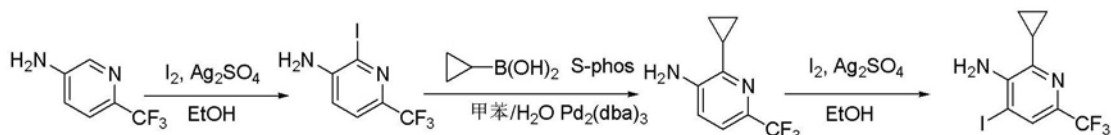
得的混合物在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/10)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(3.6g,57%),为黄色固体。LCMS  $[M+H]^+$  539。

[2265] 步骤6:制备[5-(三氟甲氧基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺盐酸盐

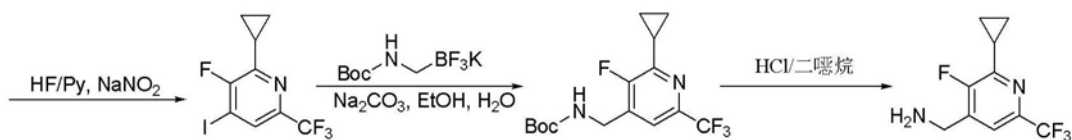


[2267] 将N-[(叔丁氧基)羰基]-N-[[5-(三氟甲氧基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(3.6g,6.69mmol,1.00当量)和在二噁烷中的4N氯化氢(30mL)的混合物在室温搅拌1h。通过过滤收集固体,并在减压下干燥。这产生标题化合物(2.3g,92%),为淡黄色固体。LCMS  $[M+H]^+$  339。

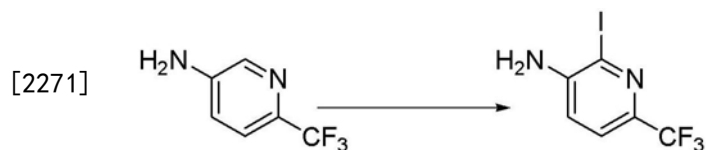
[2268] 制备27:[2-环丙基-3-氟-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲胺



[2269]

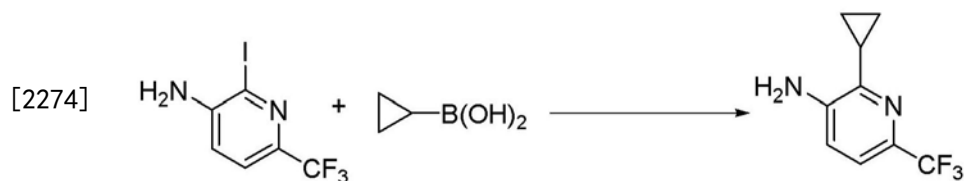


[2270] 步骤1:制备2-碘-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺



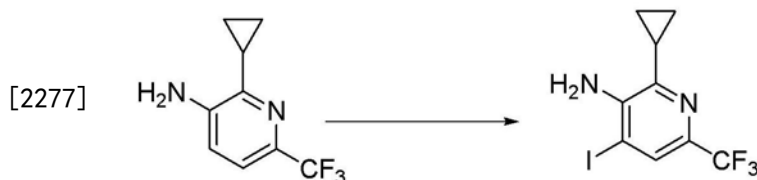
[2272] 将6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(1g,6.17mmol,1.00当量),硫酸银(1.9g,6.09mmol,1.00当量),和I<sub>2</sub>(1.57g,6.18mmol,1.00当量)在乙醇(30mL)中的混合物在室温搅拌1h。将固体滤出并将液体在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用二氯甲烷/石油醚(1/2)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(2g,粗制的),为白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  289。

[2273] 步骤2:制备2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺



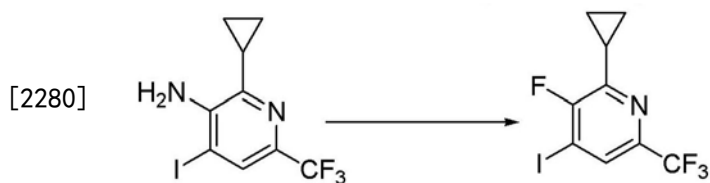
[2275] 将2-碘-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺 (2g, 6.94mmol, 1.00当量), 环丙基硼酸 (2.4g, 27.94mmol, 4.02当量),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (180mg, 0.17mmol, 0.03当量), SPhos (145mg, 0.35mmol, 0.05当量), 和  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (4.4g, 20.73 mmol, 2.99当量) 在甲苯 (30mL) / 水 (10mL) 中的混合物在70℃在氮下搅拌 12h。将固体滤出并将溶液用盐水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用二氯甲烷 / 石油醚 (1/10) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (1.2g, 85%), 为褐色油状物。LCMS  $[\text{M}+\text{H}^+]$  203。

[2276] 步骤3: 制备2-环丙基-4-碘-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺



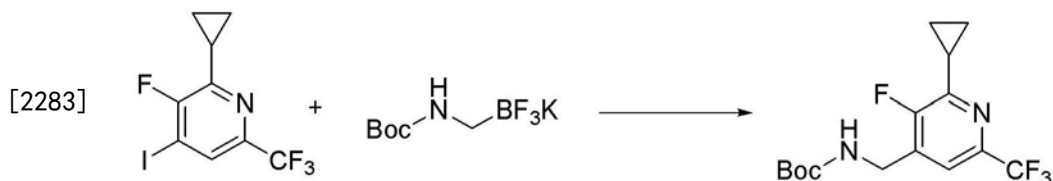
[2278] 将2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺 (1g, 4.95mmol, 1.00当量), 硫酸银 (1.54g, 4.94mmol, 1.00当量), 和  $\text{I}_2$  (1.26g, 4.96mmol, 1.00当量) 在乙醇 (20mL) 中的混合物在室温搅拌12h。将固体滤出。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯 / 石油醚 (1/1) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (1g, 62%), 为红色油状物。LCMS  $[\text{M}+\text{H}^+]$  329。

[2279] 步骤4: 制备2-环丙基-3-氟-4-碘-6-(三氟甲基)吡啶



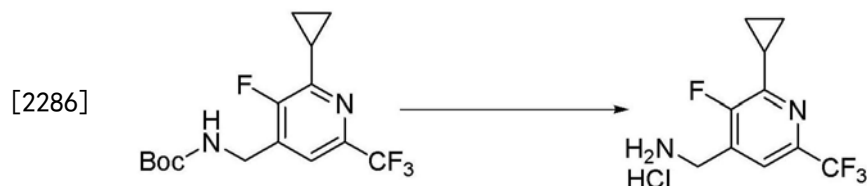
[2281] 在-10℃将  $\text{NaNO}_2$  (316mg, 4.58mmol, 1.50当量) 分数批加入到2-环丙基-4-碘-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺 (1g, 3.04mmol, 1.00当量) 和HF-吡啶 (15 mL, 70%) 的混合物中。将所得的溶液在-10℃搅拌40min, 在室温搅拌30 min, 并在80℃搅拌2h。然后将反应通过加入碳酸钠的饱和溶液来猝灭, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱用石油醚洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (350mg, 35%), 为无色油状物。LCMS  $[\text{M}+\text{H}^+]$  332。

[2282] 步骤5: 制备N-[[2-环丙基-3-氟-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯



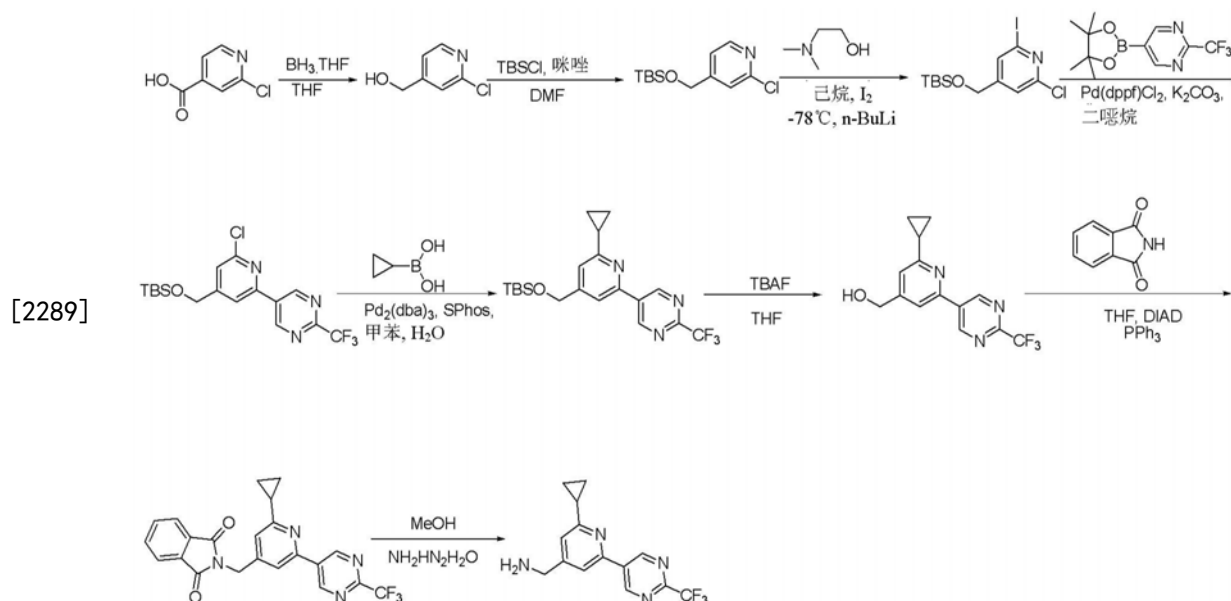
[2284] 将2-环丙基-3-氟-4-碘-6-(三氟甲基)吡啶 (350mg, 1.06mmol, 1.00当量), N-[(三氟甲硼烷基 (boranuide)) 甲基]氨基甲酸叔丁基钾盐 (300mg, 1.27 mmol, 1.20当量),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (48mg, 0.21mmol, 0.20当量), SPhos (174 mg, 0.42mmol, 0.40当量), 和碳酸钠 (335mg, 3.16mmol, 2.99当量) 在乙醇 (5mL) / 水 (1mL) 中的混合物在80℃在氮下搅拌12h。将固体滤出并将所得的溶液用盐水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用二氯甲烷 / 石油醚 (1/1) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (200mg, 57%), 为黄色固体。LCMS  $[\text{M}+\text{H}^+]$  335。

[2285] 步骤6:制备[2-环丙基-3-氟-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲胺盐酸盐

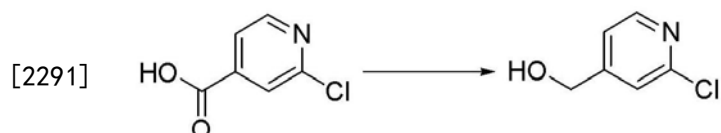


[2287] 将N-[[2-环丙基-3-氟-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯 (200mg, 0.60mmol, 1.00当量) 和在二噁烷中的4N HCl (10mL) 的混合物在室温搅拌12h。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物用 PE/EtOAc=10/1沉淀。通过过滤收集固体,从而提供标题化合物 (80mg, 57%), 为白色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 235。

[2288] 制备28:[2-环丙基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺



[2290] 步骤1:制备(2-氯吡啶-4-基)甲醇



[2292] 在0℃将BH<sub>3</sub>·THF (190mL, 2.21mol, 2.99当量) 逐滴加入到2-氯吡啶-4-甲酸 (10g, 63.47mmol, 1.00当量) 在四氢呋喃 (200mL) 中的溶液中。在室温搅拌12h后,将反应用甲醇猝灭并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用二氯甲烷/乙酸乙酯 (50/1) 洗脱来纯化,从而提供标题化合物 (11.9 g, 粗制的), 为褐色油状物。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 144。

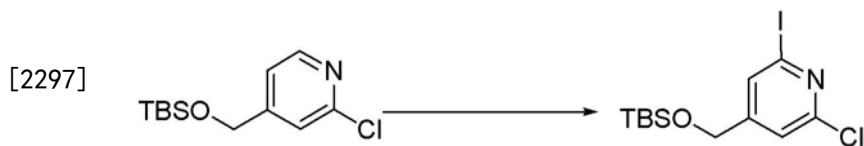
[2293] 步骤2:制备4-[[ (叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基]甲基]-2-氯吡啶



[2295] 在氮下将TBSCl (14.9g, 98.85mmol, 1.19当量) 分数批加入到(2-氯吡啶-4-基)甲醇 (11.9g, 82.89mmol, 1.00当量), N,N-二甲基甲酰胺 (100mL) 和咪唑 (11.2g, 164.52mmol, 1.99当量) 的混合物中。将所得的溶液在室温搅拌1h,然后用盐水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,并用无水硫酸钠干燥。将剩余物通过硅胶柱用二氯甲烷/石油醚 (2/1) 洗脱来纯

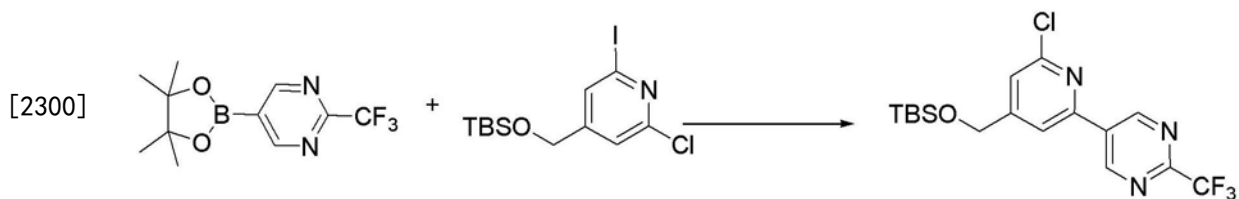
化。这产生标题化合物 (18g, 84%), 为淡黄色固体。LCMS  $[M+H]^+$  258。

[2296] 步骤3: 制备4-[[ (叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 甲基]-2-氯-6-碘吡啶



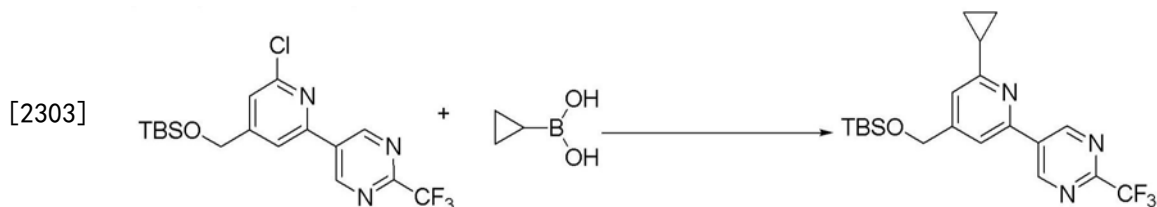
[2298] 在0℃在氮下用1小时将n-BuLi (46.5mL, 2.5M, 在己烷中, 5.99当量) 逐滴加入到2-(二甲基氨基) 乙-1-醇 (5.1g, 57.22mmol, 2.95当量) 在己烷 (50mL) 中的溶液中。将所得的溶液在0℃搅拌40min。在-70℃用1小时向此逐滴加入4-[[ (叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 甲基]-2-氯吡啶 (5g, 19.39mmol, 1.00当量) 在己烷 (50mL) 中的溶液。保持温度在-70℃的同时将所得的溶液搅拌1.5h。在-70℃用1.5小时向混合物逐滴加入I<sub>2</sub> (19.7g, 77.62mmol, 4.00当量) 在四氢呋喃 (200mL) 中的溶液。在-70℃搅拌30min 后, 将反应用5%的Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>猝灭, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用二氯甲烷/石油醚 (1/2) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (3.5g, 47%), 为黄色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  384。

[2299] 步骤4: 制备5-(4-[[ (叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 甲基]-6-氯吡啶-2-基)-2-(三氟甲基) 嘧啶



[2301] 将4-[[ (叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 甲基]-2-氯-6-碘吡啶 (1g, 2.61 mmol, 1.00当量), 5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基) 嘧啶 (642mg, 2.34mmol, 0.90当量), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (95mg, 0.13mmol, 0.05 当量), 和碳酸钾 (1.08g, 7.81mmol, 3.00当量) 在二噁烷 (10mL) / 水 (1mL) 中的混合物在60℃在氮下搅拌4h。将固体滤出并将所得的溶液用盐水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/50) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (870mg, 83%), 为黄色固体。LCMS  $[M+H]^+$  404。

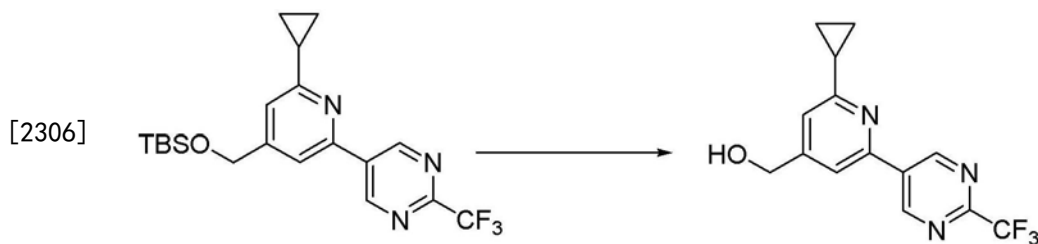
[2302] 步骤5: 制备5-(4-[[ (叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 甲基]-6-环丙基吡啶-2-基)-2-(三氟甲基) 嘧啶



[2304] 将5-(4-[[ (叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 甲基]-6-氯吡啶-2-基)-2-(三氟甲基) 嘧啶 (870mg, 2.15mmol, 1.00当量), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (111mg, 0.12mmol, 0.06当量), SPhos (88mg, 0.21mmol, 0.10当量), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.37g, 6.45mmol, 3.00当量), 和环丙基硼酸 (1.37g, 15.95mmol, 7.41当量) 在甲苯 (20mL) / 水 (2mL) 中的混合物在100℃在氮下搅拌3h。将固体

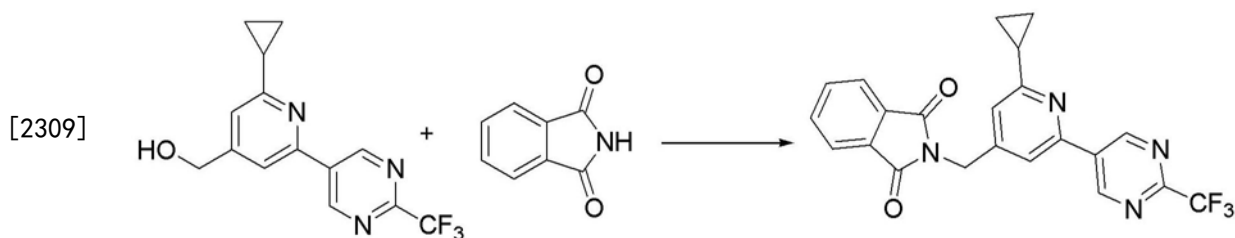
滤出并将所得的溶液用盐水稀释,用乙酸乙酯萃取,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/50)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(830mg,94%),为白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  410。

[2305] 步骤6:制备[2-环丙基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲醇



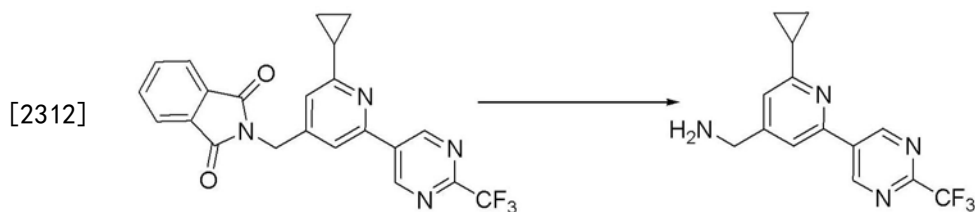
[2307] 将TBAF (2.43mL, 9.29mmol, 1.20当量) 逐滴加入到5-[4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基]-6-环丙基吡啶-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(830 mg, 2.03mmol, 1.00当量)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中。将所得的溶液在室温搅拌1h。将反应物用 $NH_4Cl$ 的饱和溶液稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/5)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(580mg, 97%),为黄色固体。LCMS  $[M+H]^+$  296。

[2308] 步骤7:制备2-([2-环丙基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮



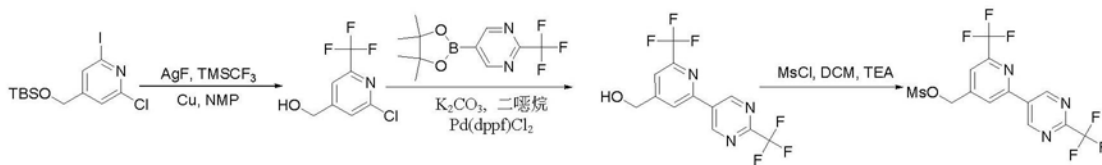
[2310] 在0℃在氮下将DIAD (794mg, 3.92mmol, 1.99当量) 逐滴加入到[2-环丙基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲醇(580mg, 1.96mmol, 1.00 当量), 2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(578mg, 3.93mmol, 2.00当量), 和  $PPh_3$  (1.03g, 3.93mmol, 2.00当量) 在四氢呋喃(50mL)中的溶液中。在室温搅拌12h后,将反应物在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用二氯甲烷/石油醚(10/1)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(600mg, 72%),为淡黄色固体。LCMS  $[M+H]^+$  425。

[2311] 步骤8:制备[2-环丙基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺

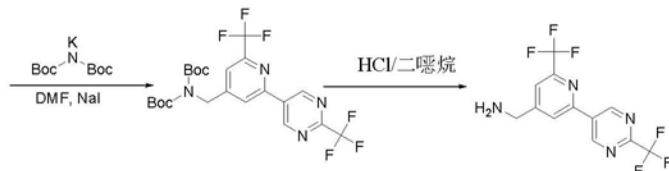


[2313] 将2-([2-环丙基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(120mg, 0.28mmol, 1.00当量) 和水合肼(142mg, 80%) 在甲醇(20mL)中的溶液在50℃搅拌3h。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物溶解在乙酸乙酯中。将固体滤出并将滤液在真空下浓缩。这产生标题化合物(80mg, 96%),为黄色固体。LCMS  $[M+H]^+$  295。

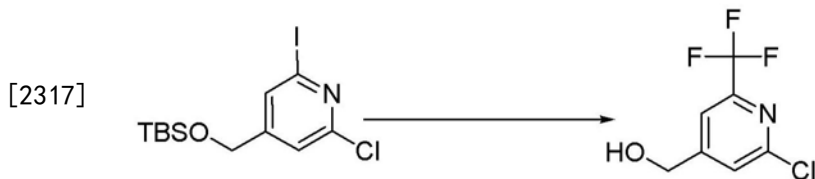
[2314] 制备29: [2-(三氟甲基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺盐酸盐



[2315]

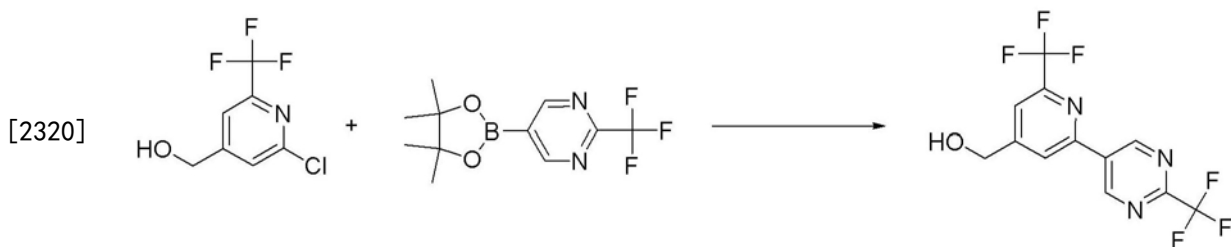


[2316] 步骤1: 制备 (2-氯-6-(三氟甲基)吡啶-4-基) 甲醇



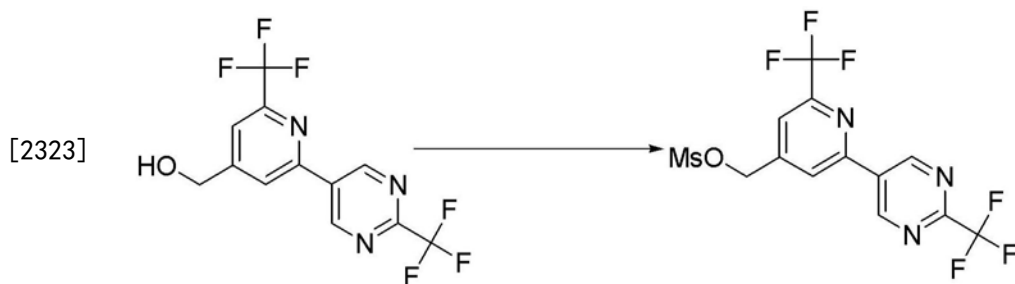
[2318] 将AgF (364mg, 2.87mmol, 2.20当量), 三甲基(三氟甲基)硅烷 (407mg, 2.86mmol, 2.20当量) 和Cu (166mg, 2.61mmol, 2.01当量) 在NMP (14mL) 中的混合物在室温搅拌6h。加入4-[[叔丁基二甲基甲硅烷基]氧基]甲基]-2-氯-6-碘吡啶 (500mg, 1.30mmol, 1.00当量) 并使所得的溶液在40℃反应12h。将固体滤出。将所得的溶液用盐水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/5) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (430mg, 粗制的), 为黄色油状物。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 212。

[2319] 步骤2: 制备 [2-(三氟甲基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基] 甲醇



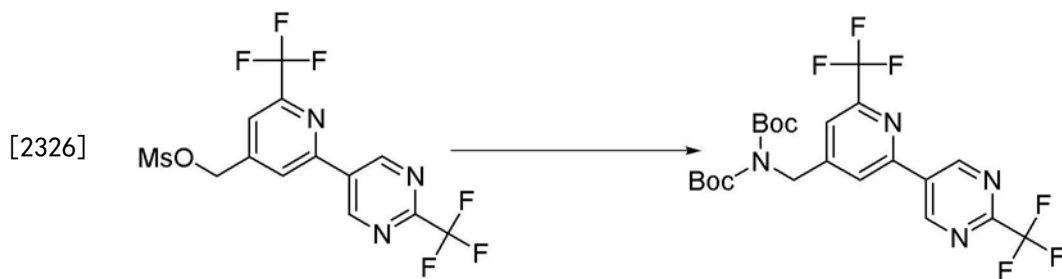
[2321] 将 [2-氯-6-(三氟甲基)吡啶-4-基] 甲醇 (212mg, 1.00mmol, 1.00当量), 5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶 (274mg, 1.00 mmol, 1.00当量), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (14mg, 0.02mmol, 0.02当量), 和碳酸钾 (414mg, 3.00mmol, 2.99当量) 在二噁烷 (10mL) 中的混合物在90℃在氮下搅拌12h。将固体滤出。将所得的混合物在真空下浓缩, 用盐水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/2) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (172mg, 53%), 为白色固体。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 324。

[2322] 步骤3: 制备甲磺酸 [2-(三氟甲基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基] 甲酯



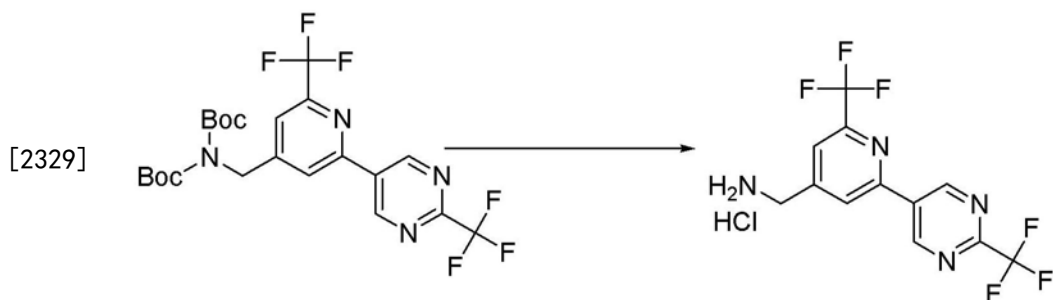
[2324] 在0℃在氮下将在二氯甲烷(1mL)中的MsCl(67mg,0.59mmol,1.20 当量)逐滴加入到[2-(三氟甲基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲醇(157mg,0.49mmol,1.00当量)和TEA(147mg,1.45mmol,2.99当量)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中。将所得的溶液在0℃搅拌5min。然后将反应用NH<sub>4</sub>Cl的饱和溶液猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这产生标题化合物(160mg,82%),为白色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 402。

[2325] 步骤4:制备N-[(叔丁氧基)羰基]-N-[[2-(三氟甲基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯



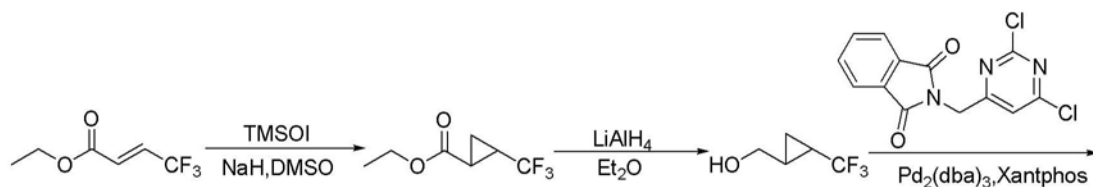
[2327] 将甲磺酸[2-(三氟甲基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲酯(140 mg,0.35mmol,1.00当量),NaI(79mg,0.53mmol,1.51当量),N,N-二甲基甲酰胺(3mL),和二[(叔丁氧基)羰基]氨基(azanide)钾(116mg,0.45 mmol,1.30当量)的混合物在室温搅拌12h。将所得的溶液用盐水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/10)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(200mg,粗制的),为无色油状物。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 523。

[2328] 步骤5:制备[2-(三氟甲基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺盐酸盐

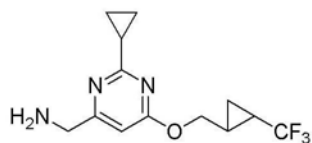
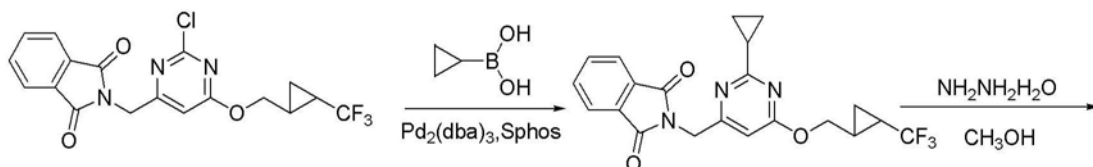


[2330] 将N-[(叔丁氧基)羰基]-N-[[2-(三氟甲基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.38mmol,1.00当量)和在二噁烷中的4N HCl(15mL)的混合物在室温搅拌4h。将所得的混合物在真空下浓缩,从而提供标题化合物(120mg,97%),为白色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 323。

[2331] 制备30:[2-环丙基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲胺



[2332]



[2333] 步骤1:制备2-(三氟甲基)环丙烷甲酸乙酯

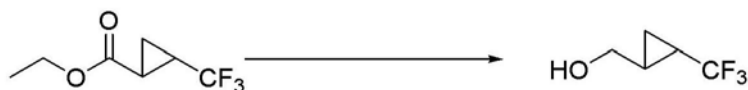
[2334]



[2335] 在N<sub>2</sub>下将氢化钠(3.6g, 90.00mmol, 1.51当量, 60%)用己烷(150mL)洗涤并通过注射器将溶剂除去。向NaH加入DMSO(100mL), 之后加入次碘酸三甲基硅酯(20g, 92.55mmol, 1.55当量)。在室温搅拌2h后, 将 (E)-4,4,4-三氟丁-2-烯酸乙酯(10g, 59.48mmol, 1.00当量)加入至溶液。将所得的溶液在室温搅拌60h, 用水猝灭, 用乙醚萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。这产生4g (37%)的标题化合物, 为黄色油状物。GCMS [m/z] 197。

[2336] 步骤2:制备(2-(三氟甲基)环丙基)甲醇

[2337]



[2338] 在0℃将LiAlH<sub>4</sub>(1.67g, 44.00mmol, 2.00当量)分份加入到2-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酸乙酯(4.00g, 21.96mmol, 1.00当量)在二乙醚(100mL)中的溶液中。在室温搅拌4h后, 将反应用水猝灭。将固体滤出。将溶液用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。这产生标题化合物(2.4g, 78%), 为黄色油状物。GCMS [m/z] 140。

[2339] 步骤3:制备2-((2-氯-6-((2-(三氟甲基)环丙基)甲氧基)嘧啶-4-基)甲基)异二氢吲哚-1,3-二酮

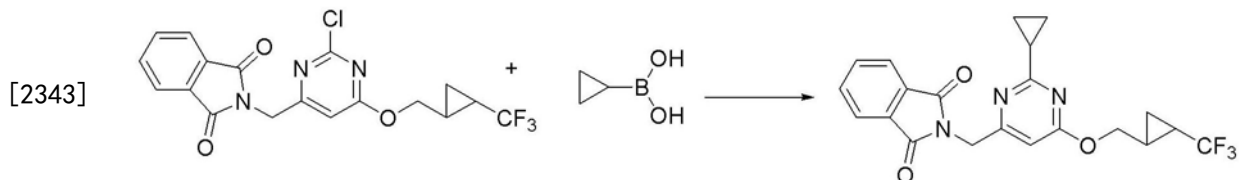
[2340]



[2341] 将2-[(2,6-二氯嘧啶-4-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(1.00g, 3.24mmol, 1.00当量), [2-(三氟甲基)环丙基]甲醇(1.00g, 3.56mmol, 1.00当量, 50%), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub>(342.66mg, 0.33mmol, 0.10当量), XantPhos (563.37mg, 0.97mmol, 0.30当量)

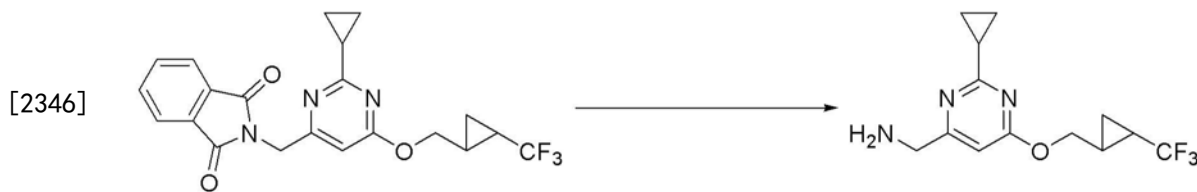
量), 和  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3.17g, 9.72mmol, 2.99 当量) 在甲苯 (15mL) 中的混合物在  $45^\circ\text{C}$  在  $\text{N}_2$  下搅拌 4h。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱用石油醚 (1/5) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (500mg, 37%), 为白色固体。LCMS  $[\text{M}+\text{H}^+]$  412。

[2342] 步骤4: 制备 2-((2-环丙基-6-((2-(三氟甲基)环丙基)甲氧基)嘧啶-4-基)甲基)异二氢吡咯-1,3-二酮



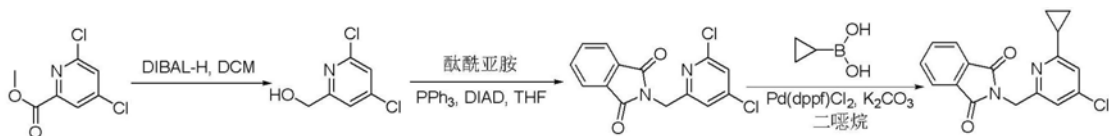
[2344] 将 2-[(2-氯-6-[[2-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]嘧啶-4-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吡咯-1,3-二酮 (500.00mg, 1.20mmol, 1.00 当量), 环丙基硼酸 (1.04 g, 12.00mmol, 10.00 当量),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (222mg, 0.24mmol, 0.20 当量), Sphos (249mg, 0.60mmol, 0.50 当量), 和  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (515mg, 2.40mmol, 2.00 当量) 在甲苯 (50mL) / 水 (5mL) 中的混合物在  $100^\circ\text{C}$  在  $\text{N}_2$  下搅拌 4h。将固体滤出并将溶液在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱用石油醚 (1/5) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (400mg, 79%), 为白色固体。LCMS  $[\text{M}+\text{H}^+]$  418。

[2345] 步骤4: 制备 (2-环丙基-6-((2-(三氟甲基)环丙基)甲氧基)嘧啶-4-基)甲胺

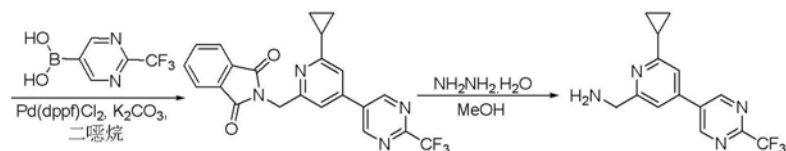


[2347] 将 2-[(2-环丙基-6-[[2-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]嘧啶-4-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吡咯-1,3-二酮 (400mg, 0.95mmol, 1.00 当量) 和肼 (1.2g, 19.00 mmol, 20.00 当量, 80%) 在甲醇 (50mL) 中的混合物在室温搅拌 2h。将所得的混合物在真空下浓缩并溶解在乙酸乙酯中。将沉淀的固体滤除。将滤液在真空下浓缩, 从而提供标题化合物 (250mg, 91%), 为黄色油状物。LCMS  $[\text{M}+\text{H}^+]$  288。

[2348] 制备 31: 2-((6-环丙基-4-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-2-基)甲基)异二氢吡咯-1,3-二酮



[2349]



[2350] 步骤1: 制备 4,6-二氯吡啶-2-基) 甲醇



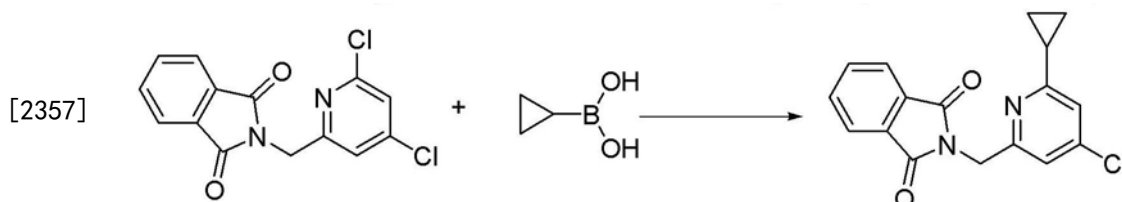
[2352] 在-78℃在N<sub>2</sub>下将DIBAL-H (73mL, 1M, 在己烷中, 3.00当量) 逐滴加入到4,6-二氯吡啶-2-甲酸甲酯 (5g, 24.26mmol, 1.00当量) 在二氯甲烷 (100mL) 中的溶液中。将所得的溶液在室温搅拌过夜。将反应用甲醇猝灭并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/20) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (9.5g, 84%), 为淡黄色固体。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 178。

[2353] 步骤2: 制备2-((4,6-二氯吡啶-2-基) 甲基) 异二氢吲哚-1,3-二酮



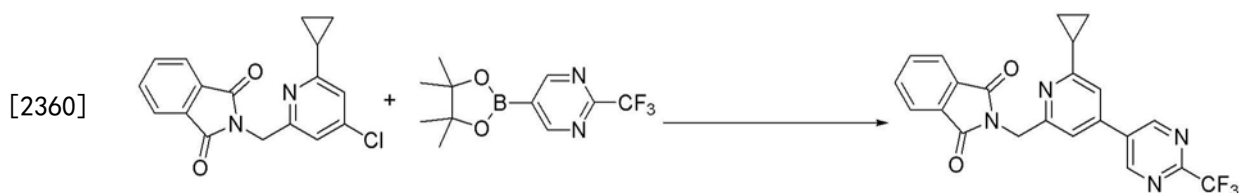
[2355] 在N<sub>2</sub>下将DIAD (6.87g, 33.97mmol, 2.00当量) 逐滴加入到2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮 (2.50g, 16.99mmol, 1.00当量), (4,6-二氯吡啶-2-基) 甲醇 (4.54g, 25.50mmol, 1.50当量), 和PPh<sub>3</sub> (8.91g, 33.97mmol, 2.00当量) 在无水四氢呋喃 (50mL) 中的溶液中。将所得的溶液在0℃搅拌2h, 在真空下浓缩, 并溶解在乙酸乙酯中。通过过滤收集固体并将滤液在真空下浓缩。这产生标题化合物 (2.8g, 54%), 为白色固体。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 307。

[2356] 步骤3: 制备2-((4-氯-6-环丙基吡啶-2-基) 甲基) 异二氢吲哚-1,3-二酮



[2358] 将2-[(4,6-二氯吡啶-2-基) 甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮 (1g, 3.25mmol, 1.000当量), 环丙基硼酸 (2.8g, 32.59mmol, 10.00当量), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (270mg, 0.33mmol, 0.10当量), 和碳酸钾 (1.4g, 10.13mmol, 3.11当量) 在二噁烷 (50mL) 中的混合物在70℃在N<sub>2</sub>下搅拌12h。将固体滤出并将滤液在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/5) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (700mg, 69%), 为白色固体。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 313。

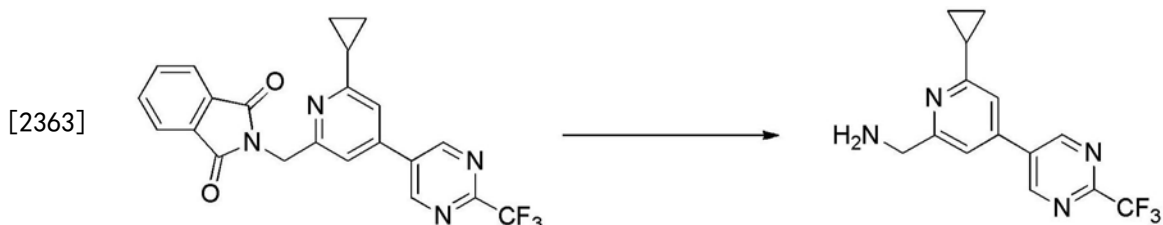
[2359] 步骤4: 制备2-((6-环丙基-4-(2-(三氟甲基) 嘧啶-5-基) 吡啶-2-基) 甲基) 异二氢吲哚-1,3-二酮



[2361] 将2-[(4-氯-6-环丙基吡啶-2-基) 甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮

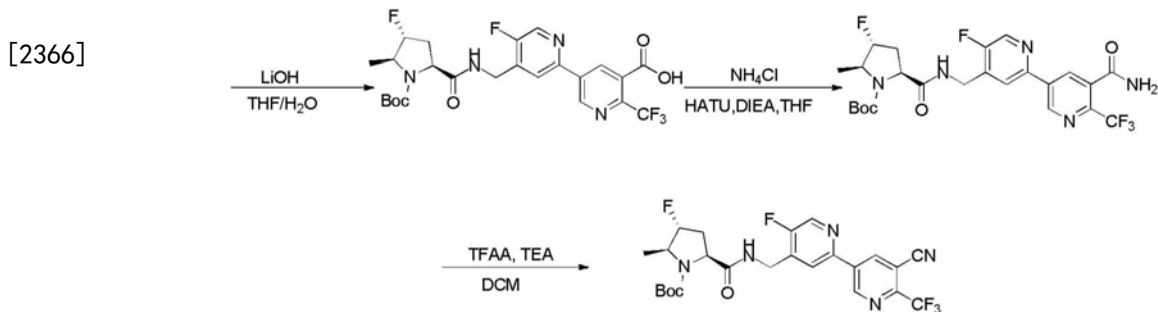
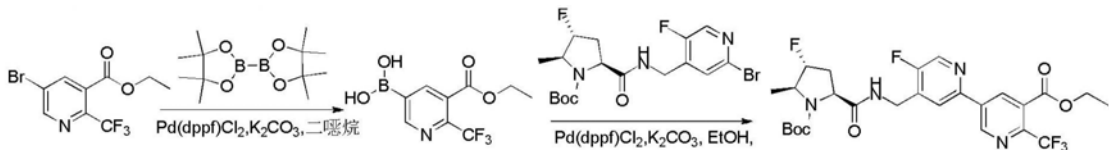
(700mg, 2.23mmol, 1.00当量), 5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶 (615mg, 2.24mmol, 1.00当量), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (183mg, 0.25mmol, 0.11当量), 和碳酸钾 (930mg, 6.72mmol, 3.00当量) 在二噁烷 (30mL) 中的混合物在 100℃ 在 N<sub>2</sub> 下搅拌 12h。将固体滤出并将滤液在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/4) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (600mg, 63%), 为白色固体。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 425。

[2362] 步骤5:制备2-((6-环丙基-4-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-2-基)甲基)异二氢吡啶-1,3-二酮

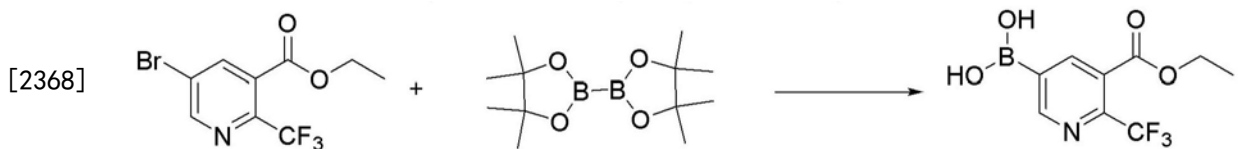


[2364] 将2-([6-环丙基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(600mg, 1.41mmol, 1.00当量)和水合肼(881mg, 80%) 在甲醇(50mL)中的溶液在50℃搅拌2h。将所得的混合物在真空下浓缩并溶解在乙酸乙酯中。将沉淀的固体滤除。将滤液在真空下浓缩,从而提供标题化合物(400mg, 96%),为黄色油状物。 $[M+H]^+$  295。

[2365] 制备32: (2S,3R,5S)-5-(((5'-氰基-5-氟-6'-(三氟甲基)-[2,3'-联吡啶]-4-基)甲基)氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



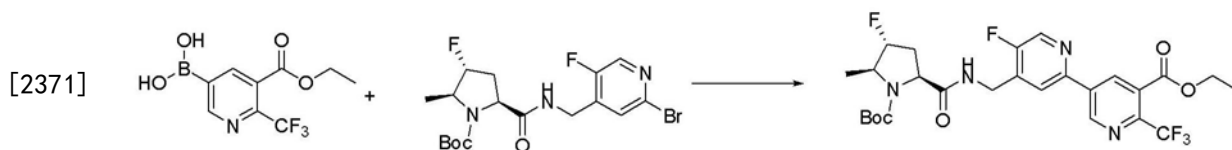
[2367] 步骤1:制备5-(乙氧基羰基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基硼酸



[2369] 将5-溴-2-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸乙酯(300mg, 1.00mmol, 1.00当量), 4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(500mg, 1.97mmol, 1.95当量), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>二氯甲烷(100mg, 0.12mmol, 0.12当量), 和KOAc(300mg, 3.06mmol, 3.03当量)在二噁烷(15mL)中的混合物在80℃在N<sub>2</sub>下搅拌2h。将所得的

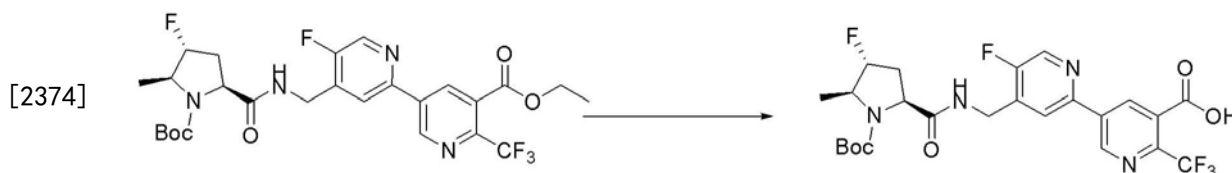
溶液用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这产生标题化合物400mg (粗制的),为黑色固体。LCMS  $[M+H]^+$  264。

[2370] 步骤2:制备4-(((2S,4R,5S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-氟-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺基)甲基)-5-氟-6'-(三氟甲基)-2,3'-联吡啶-5'-甲酸乙酯



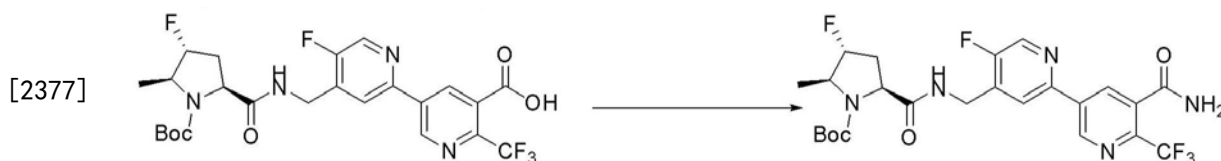
[2372] 将(2S,3R,5S)-5-[[ (2-溴-5-氟吡啶-4-基) 甲基]氨基甲酰基]-3-氟-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(120mg, 0.27mmol, 1.00当量), [5-(乙氧基羰基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]硼酸(200mg, 0.76mmol, 2.75当量), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(30mg, 0.04mmol, 0.15当量), 和碳酸钾(150mg, 1.09mmol, 3.92当量)在乙醇(15mL)/水(3mL)中的混合物在100℃在N<sub>2</sub>下用微波辐射照射2h。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/1)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(120mg, 76%),为白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  573。

[2373] 步骤3:制备4-(((2S,4R,5S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-氟-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺基)甲基)-5-氟-6'-(三氟甲基)-2,3'-联吡啶-5'-甲酸



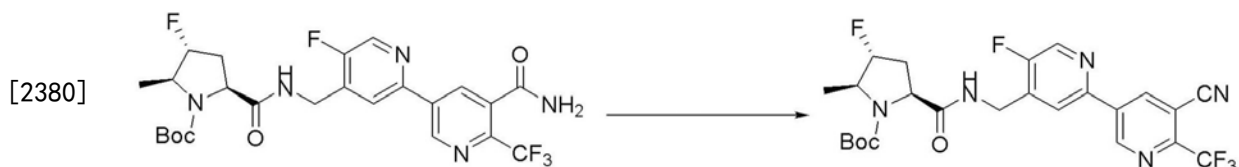
[2375] 将5-[4-(((2S,4R,5S)-1-(叔丁氧基)羰基)-4-氟-5-甲基吡咯烷-2-基)甲酰胺基]甲基)-5-氟吡啶-2-基]-2-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸乙酯(120mg, 0.21 mmol, 1.00当量)和LiOH(20mg, 0.83mmol, 4.00当量)在THF(10mL)/水(2mL)中的混合物在40℃搅拌12h。用氯化氢(4mol/L)将溶液的pH值调至3~5。将所得的混合物用乙酸乙酯萃取,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这产生标题化合物(100mg, 88%),为白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  545。

[2376] 步骤4:制备(2S,3R,5S)-5-((5'-氨基甲酰基-5-氟-6'-(三氟甲基)-2,3'-联吡啶-4-基)甲基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



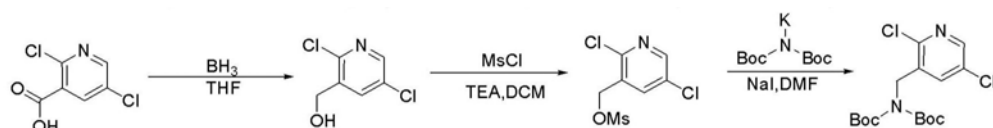
[2378] 将5-[4-(((2S,4R,5S)-1-(叔丁氧基)羰基)-4-氟-5-甲基吡咯烷-2-基)甲酰胺基]甲基)-5-氟吡啶-2-基]-2-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸(100mg, 0.18mmol, 1.00当量), NH<sub>4</sub>Cl(130mg, 2.43mmol, 13.23当量), HATU(114mg, 0.30 mmol, 1.60当量), 和DIEA(260mg, 2.00mmol, 11.00当量)在DMF(10 mL)中的混合物在室温搅拌2h。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/1)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(90mg, 90%),为白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  544。

[2379] 步骤5:制备(2S,3R,5S)-5-((5'-氟基-5-氟-6'-(三氟甲基)-2,3'-联吡啶-4-基)甲基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

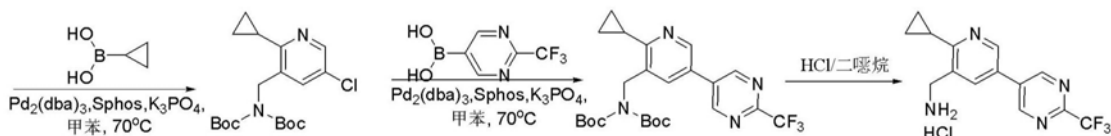


[2381] 在0℃在氮下将TFAA (51mg, 0.24mmol, 2.00当量) 逐滴加入到 (2S,3R,5S)-5-[[2-[5-氨基甲酰基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-5-氟吡啶-4-基]甲基]氨基甲酰基]-3-氟-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (66mg, 0.12mmol, 1.00 当量), 三乙胺 (13mg, 0.13mmol, 1.06当量) 在二氯甲烷 (10mL) 中的溶液中。在室温搅拌30min后, 将反应用水猝灭, 用二氯甲烷萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。这产生标题化合物 (80mg, 粗制的), 为白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  526。

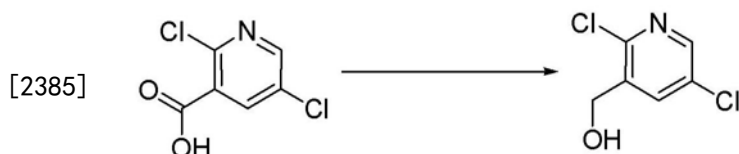
[2382] 制备33: (2-环丙基-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-3-基) 甲胺盐酸盐



[2383]

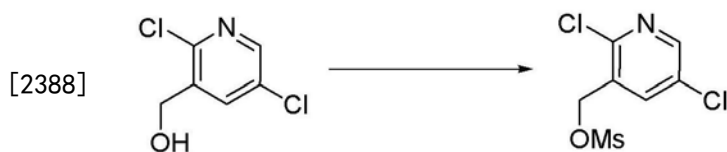


[2384] 步骤1: 制备 (2,5-二氯吡啶-3-基) 甲醇



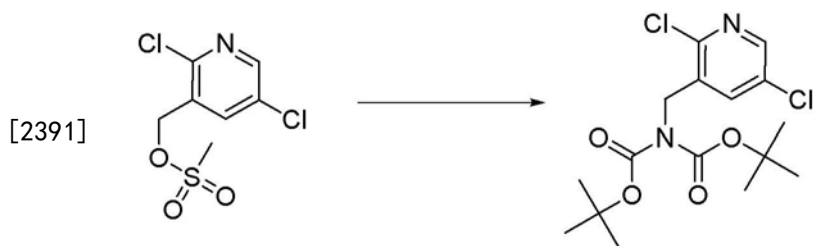
[2386] 在0℃在N<sub>2</sub>下将BH<sub>3</sub>·THF (100mL, 96mmol, 3.00当量) 逐滴加入到 2,5-二氯吡啶-3-甲酸 (6.2g, 32.29mmol, 1.00当量) 在THF (150mL) 中的溶液中。在0℃搅拌4h后, 将反应用水猝灭, 用乙酸乙酯萃取, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。这产生标题化合物 (3.5g, 64%), 为白色固体, 将其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤。LCMS  $[M+H]^+$  178。

[2387] 步骤2: 制备甲磺酸 (2,5-二氯吡啶-3-基) 甲基酯



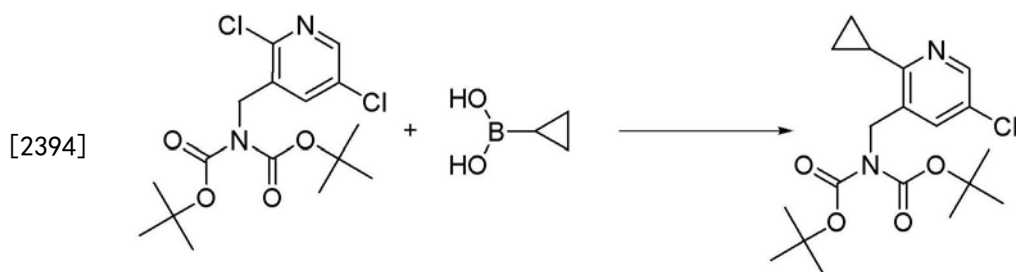
[2389] 在0℃将甲磺酰氯 (2.4g, 20.95mmol, 1.24当量) 逐滴加入到 (2,5-二氯吡啶-3-基) 甲醇 (3g, 16.85mmol, 1.00当量) 和TEA (5.2g, 51.38mmol, 3.04当量) 在二氯甲烷 (50mL) 中的溶液中。在0℃搅拌30min后, 将所得的混合物用水猝灭, 用二氯甲烷萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。这产生标题化合物 (3.5g, 64%), 为白色固体将其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤。LCMS  $[M+H]^+$  256。

[2390] 步骤3: 制备N-[(叔丁氧基)羰基]-N-[(2,5-二氯吡啶-3-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯



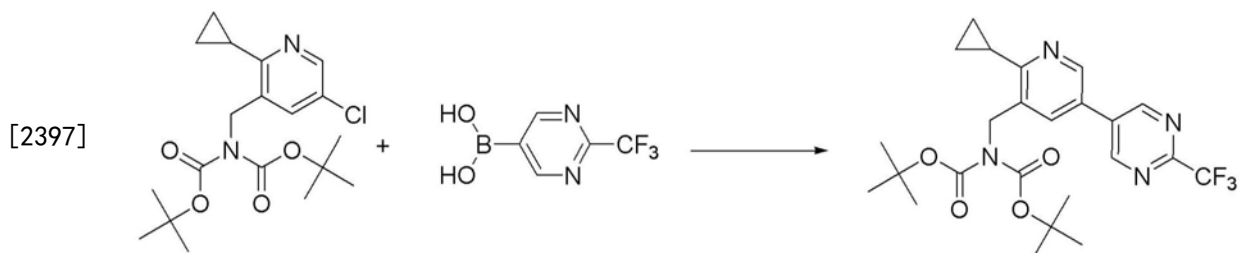
[2392] 将甲磺酸(2,5-二氯吡啶-3-基)甲基酯(3.4g,13.27mmol,1.00当量), NaI (2g, 13.34mmol,1.00当量), 和N-[(叔丁氧基)羰基]-N-钾氨基甲酸叔丁酯(6.8g,26.63mmol, 2.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中的混合物在室温搅拌1.5h。将所得的溶液用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/5)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(4g,80%),为白色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>]377。

[2393] 步骤4:制备N-[(叔丁氧基)羰基]-N-[(5-氯-2-环丙基吡啶-3-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯



[2395] 将N-[(叔丁氧基)羰基]-N-[(2,5-二氯吡啶-3-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(2 g, 5.30mmol,1.00当量), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (550mg,0.60mmol,0.11当量), SPhos (436mg,1.06mmol, 0.20当量), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3.4g,16.01mmol,3.02当量), 和环丙基硼酸(1.4g,16.29mmol,3.07当量)在水(2mL)/甲苯(20mL)中的混合物在70℃在N<sub>2</sub>下搅拌4h。将反应混合物在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/3)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(1.2 g, 59%),为白色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>]383。

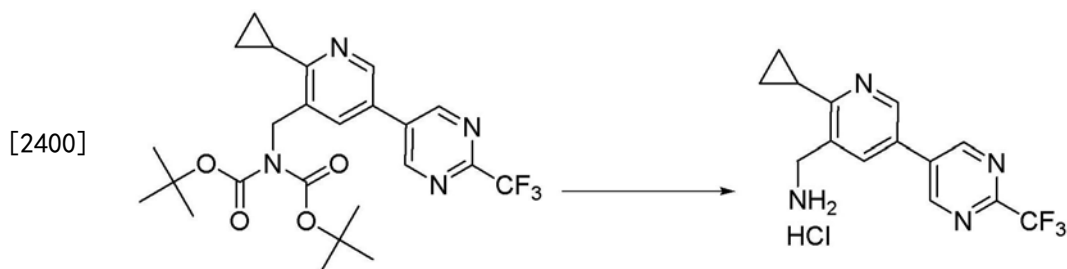
[2396] 步骤5:制备N-[(叔丁氧基)羰基]-N-([2-环丙基-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-3-基]甲基)氨基甲酸叔丁酯



[2398] 将N-[(叔丁氧基)羰基]-N-[(5-氯-2-环丙基吡啶-3-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(600mg,1.56mmol,1.00当量), [2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]硼酸(515mg, 2.68mmol,1.71当量), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>.CHCl<sub>3</sub> (163mg,0.15mmol,0.10当量), SPhos (129mg,0.31mmol,0.20当量), 和K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1g,4.71mmol,3.00 当量)在甲苯(15mL)中的混合物在100℃在N<sub>2</sub>下搅拌过夜。将固体滤出并将滤液在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/4)洗脱来纯

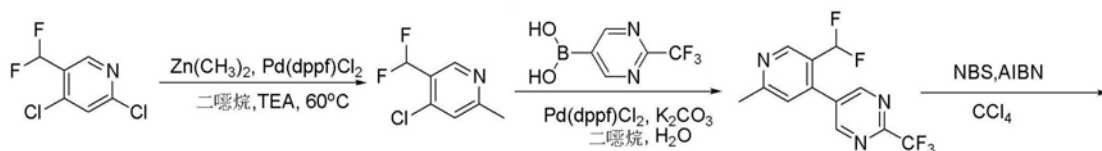
化,从而提供标题化合物(250mg,32%),为黄色油状物。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 495。

[2399] 步骤6:制备(2-环丙基-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-3-基)甲胺盐酸盐

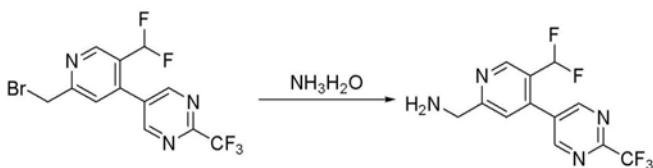


[2401] 将N-[(叔丁氧基)羰基]-N-([2-环丙基-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-3-基]甲基)氨基甲酸叔丁酯(240mg,0.48mmol,1.00当量)和在1,4-二噁烷中的4N氯化氢(10mL)的混合物在室温搅拌1h。将反应混合物在真空下浓缩,从而提供标题化合物(120mg,75%),为白色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 295。

[2402] 制备34:[5-(二氟甲基)-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲胺



[2403]

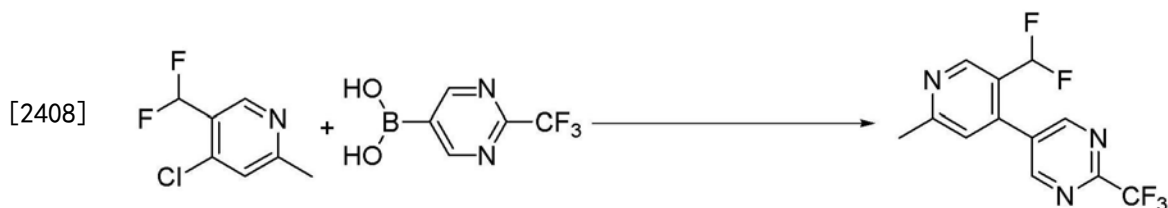


[2404] 步骤1:制备4-氯-5-(二氟甲基)-2-甲基吡啶



[2406] 将2,4-二氯-5-(二氟甲基)吡啶(2g,10.10mmol,1.00当量),Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(700mg,0.95mmol,0.09当量),和Zn(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(19mL,1M,在甲苯中,1.97当量)在二噁烷(20mL)中的混合物在60℃在氮下搅拌12h。将固体滤除并将滤液用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱用石油醚/乙酸乙酯(20/1)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(600mg,33%),为黄色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>]178。

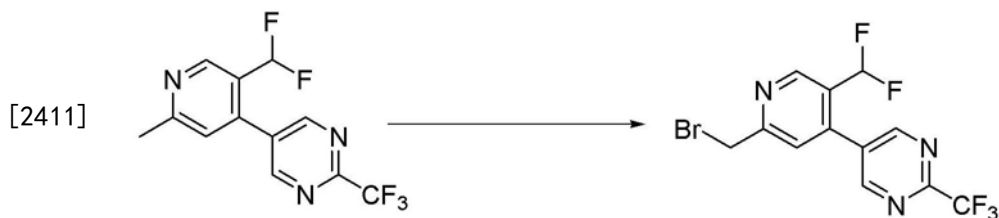
[2407] 步骤2:制备5-[5-(二氟甲基)-2-甲基吡啶-4-基]-2-(三氟甲基)嘧啶



[2409] 将4-氯-5-(二氟甲基)-2-甲基吡啶(600mg,3.37mmol,1.00当量),[2-(三氟甲

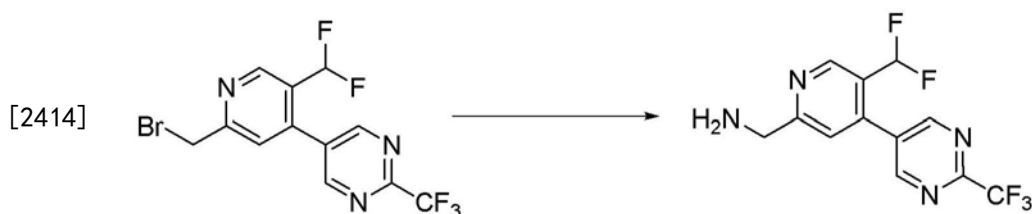
基) 嘧啶-5-基] 硼酸 (716mg, 3.73mmol, 1.10当量), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (248mg, 0.33mmol, 0.10当量), 碳酸钾 (1.4g, 10.13mmol, 2.99当量), 和二噁烷 (20mL) 的混合物在80℃在氮下搅拌12h。将固体滤除并将滤液用水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱用石油醚/乙酸乙酯 (10/1) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (610mg, 62%), 为褐色固体。LCMS [M+H<sup>+</sup>] 290。

[2410] 步骤3: 制备5-[2-(溴甲基)-5-(二氟甲基)吡啶-4-基]-2-(三氟甲基)嘧啶



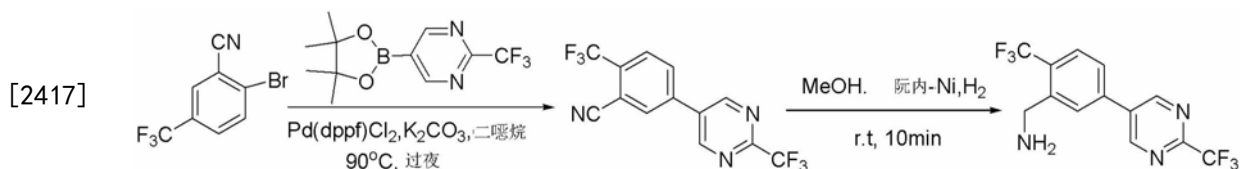
[2412] 将5-[5-(二氟甲基)-2-甲基吡啶-4-基]-2-(三氟甲基)嘧啶 (500mg, 1.72 mmol, 1.00当量), NBS (616mg, 3.46mmol, 2.00当量), 和AIBN (85mg, 0.51mmol, 0.29当量) 在二噁烷 (10mL) 中的混合物在75℃在氮下搅拌12h。将所得的溶液用乙酸乙酯稀释, 用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。这产生标题化合物 (600mg), 为白色固体。LCMS [M+H<sup>+</sup>] 368。

[2413] 步骤4: 制备[5-(二氟甲基)-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲胺

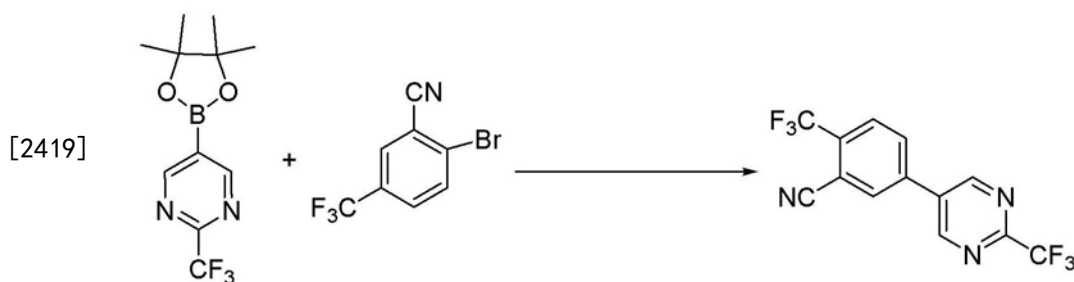


[2415] 将5-[2-(溴甲基)-5-(二氟甲基)吡啶-4-基]-2-(三氟甲基)嘧啶 (600mg, 1.63mmol, 1.00当量) 在二噁烷 (5mL) / 氨 (25%, 5mL) 中的溶液在室温搅拌1h。将所得的溶液用盐水稀释, 用二氯甲烷萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用二氯甲烷/甲醇 (20/1) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (150mg, 30%), 为无色固体。LCMS [M+H<sup>+</sup>] 305。

[2416] 制备35: (2-(三氟甲基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)苯基)甲胺

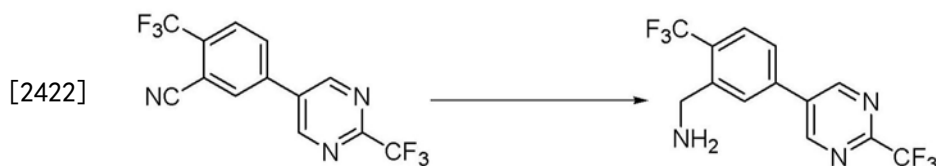


[2418] 步骤1: 制备2-(三氟甲基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)苄腈



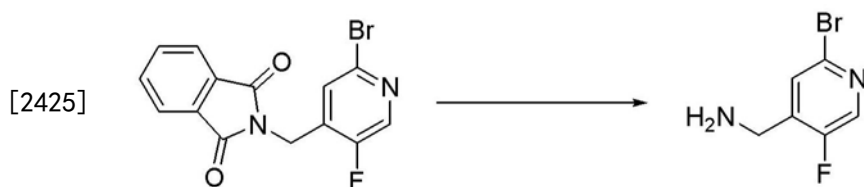
[2420] 将2-溴-5-(三氟甲基)苄腈(476mg, 1.90mmol, 1.00当量), 5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(524mg, 1.91mmol, 1.00当量), 碳酸钾(528mg, 3.82mmol, 1.00当量), 和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(140mg, 0.19mmol, 1.00当量)在二噁烷(10mL)中的混合物在90℃在氮下搅拌过夜。将所得的混合物用乙酸乙酯稀释, 用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/5)洗脱来纯化, 从而提供标题化合物(500mg, 83%), 为淡黄色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 318。

[2421] 步骤2: 制备(2-(三氟甲基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)苯基)甲胺

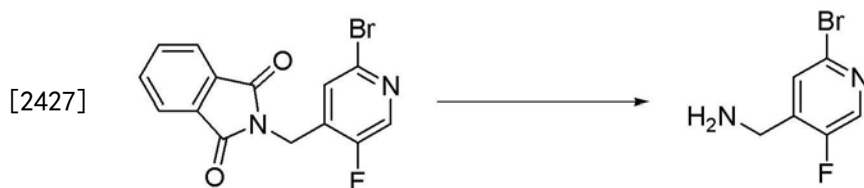


[2423] 将2-(三氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苄腈(470mg, 1.48mmol, 1.00当量), 阮内-Ni(100mg), 在甲醇(5%, 13mL)中的NH<sub>3</sub>的混合物在室温在氢下搅拌10min。将固体滤出并将滤液在真空下浓缩。这产生标题化合物(310mg, 65%), 为淡黄色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 322。

[2424] 制备36: (2-溴-5-氟吡啶-4-基)甲胺

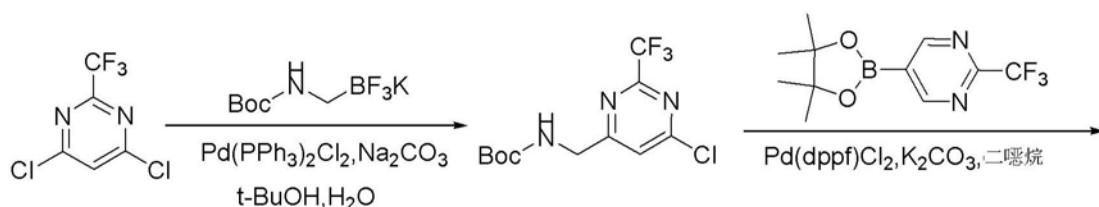


[2426] 步骤1: 制备2,4-二氯-6-(氯甲基)嘧啶



[2428] 将2-[(2-溴-5-氟吡啶-4-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(4g, 11.93mmol, 1.00当量)和水合肼(8.3mL, 80%)在甲醇(50mL)中的混合物在室温搅拌12h。将固体滤除并将液体用水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用二氯甲烷/乙酸乙酯(1/1)洗脱来纯化, 从而提供标题化合物(1.2g, 49%), 为黄色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 205。

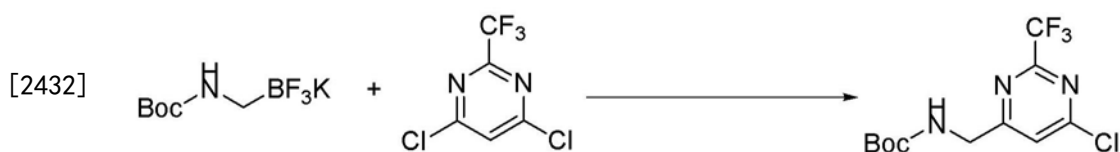
[2429] 制备37: [2-(三氟甲基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲胺盐酸盐



[2430]

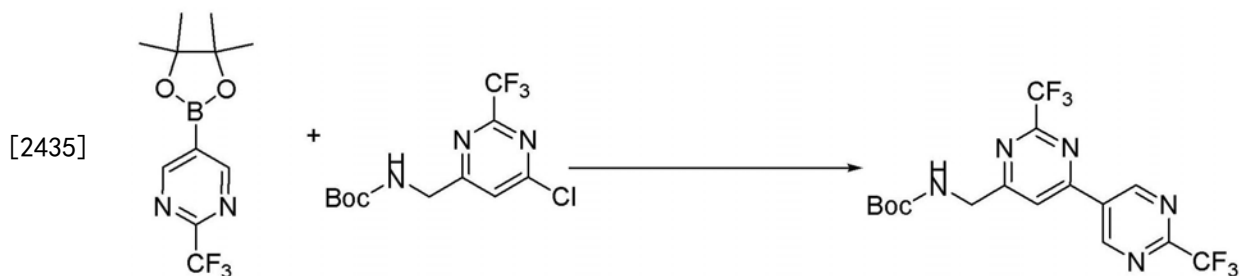


[2431] 步骤1:制备N-[[6-氯-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯



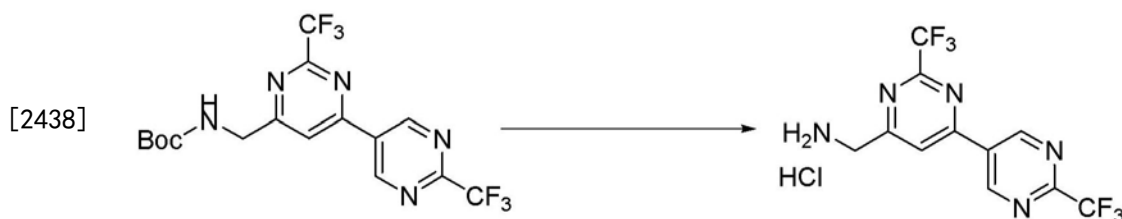
[2433] 将4,6-二氯-2-(三氟甲基)嘧啶(500mg, 2.30mmol, 1.00当量), N-[(三氟甲硼烷基)甲基]氨基甲酸叔丁基钾盐(546mg, 2.30mmol, 0.99当量), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(162mg, 0.23mmol, 0.10当量), 和碳酸钠(488mg, 4.60mmol, 1.99当量)在叔丁醇(10mL)/水(2mL)中的混合物在70℃在氮下搅拌2h。将固体滤除并将滤液用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/5)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(450mg, 63%),为白色固体。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 312。

[2434] 步骤2:制备N-[[2-(三氟甲基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯



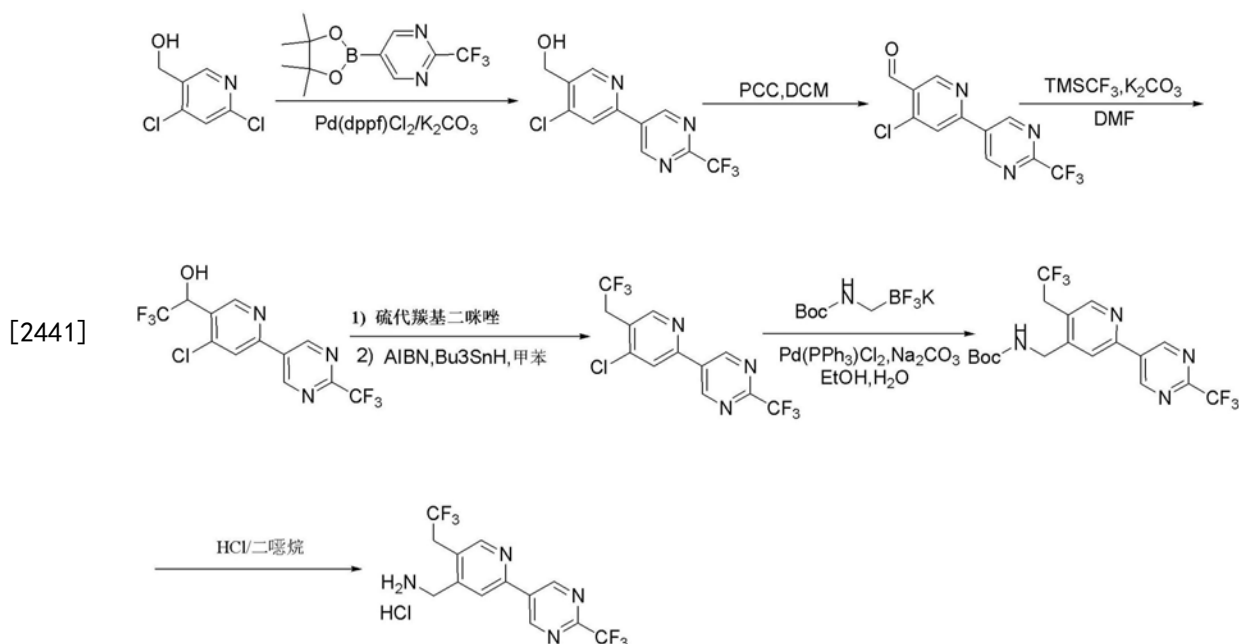
[2436] 将5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(450 mg, 1.64mmol, 1.00当量), N-[[6-氯-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(396mg, 1.27mmol, 0.77当量), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(106mg, 0.14mmol, 0.08当量), 和碳酸钾(400mg, 2.89mmol, 1.76当量)在二噁烷(15mL)中的混合物在80℃在氮下搅拌3h。将固体滤除。将滤液用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/5)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(400mg, 58%),为白色固体。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 424。

[2437] 步骤3:制备[2-(三氟甲基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲胺盐酸盐

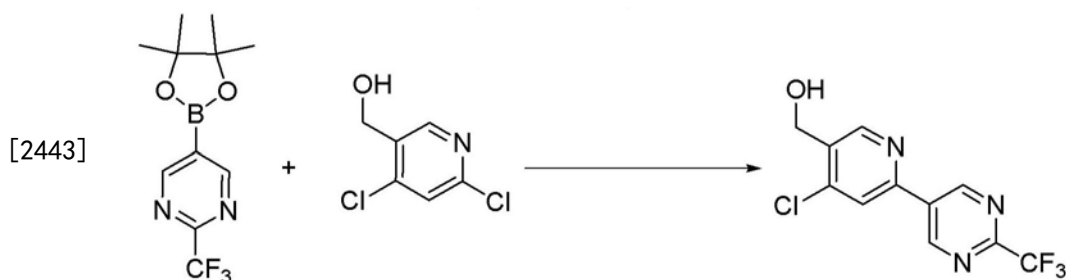


[2439] 将N-[[2-(三氟甲基)-6-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(400mg, 0.94mmol, 1.00当量)和在1,4-二噁烷中的4N HCl(10 mL)的混合物在室温搅拌2h。将所得的混合物在真空下浓缩,从而提供标题化合物(220mg),为黄色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  324。

[2440] 制备38:[5-(2,2,2-三氟乙基)-2-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺盐酸盐

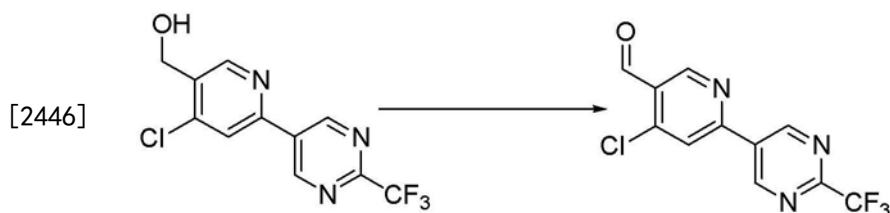


[2442] 步骤1:制备[4-氯-6-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]吡啶-3-基]甲醇



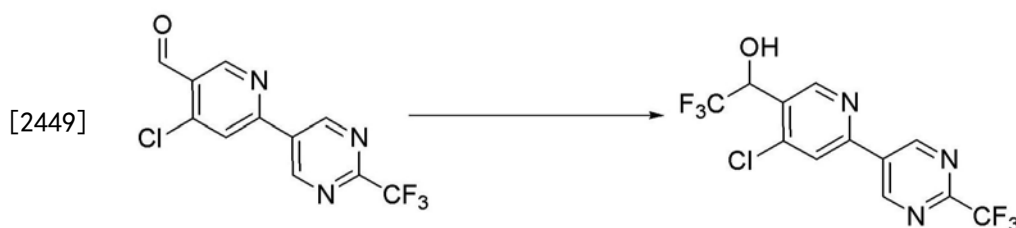
[2444] 将(4,6-二氯吡啶-3-基)甲醇(200mg, 1.123mmol, 1.000当量), 5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶(308mg, 1.12mmol, 1.00当量), 碳酸钾(310mg, 2.23mmol, 2.00当量), 和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(82mg, 0.11mmol, 0.10当量)在二噁烷(7mL)中的混合物在80℃在氮下搅拌2h。将固体滤除。将滤液用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(3/2)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(210mg, 65%),为白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  290。

[2445] 步骤2:制备4-氯-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-3-甲醛



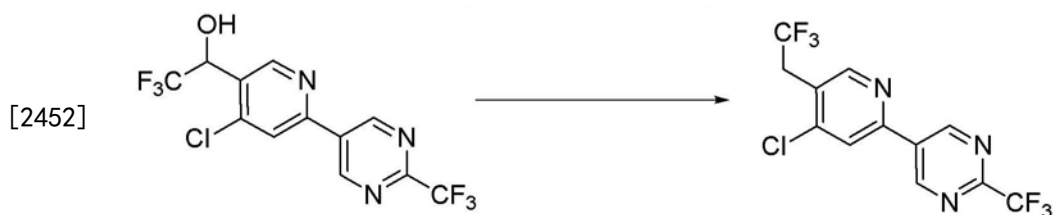
[2447] 将[4-氯-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-3-基]甲醇(600mg, 2.07 mmol, 1.00当量), PCC(894mg, 4.14mmol, 2.00当量), 硅胶(3g), 和二氯甲烷(30mL)的混合物在室温搅拌4h。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/1)洗脱来纯化, 从而提供标题化合物(340mg, 57%), 为白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  288。

[2448] 步骤3:制备1-[4-氯-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-3-基]-2,2,2-三氟乙-1-醇



[2450] 将4-氯-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-3-甲醛(340mg, 1.18mmol, 1.00当量), 三甲基(三氟甲基)硅烷(338mg, 2.37mmol, 2.01当量), 和碳酸钾(181mg, 1.31mmol, 1.10当量)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物在室温在氮下搅拌1h。将所得的溶液用乙酸乙酯稀释, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚洗脱来纯化, 从而提供标题化合物(180mg, 43%), 为白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  358。

[2451] 步骤4:制备5-[4-氯-5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基]-2-(三氟甲基)嘧啶



[2453] 将1-[4-氯-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-3-基]-2,2,2-三氟乙-1-醇(310mg, 0.867mmol, 1.000当量)和1-[(1H-咪唑-1-基)甲基]-1H-咪唑(231mg, 1.29mmol, 1.50当量)在四氢呋喃(5mL)中的混合物在氮下加热至回流达3 h。将所得的混合物在真空下浓缩然后用甲苯(7mL)溶解。向此加入AIBN(28mg, 0.17mmol, 0.20当量)和三-正丁基氢化锡(378mg, 1.30mmol, 1.50当量)。在85℃搅拌2h后, 将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/2)洗脱来纯化, 从而提供标题化合物(190mg, 64%), 为白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  342。

[2454] 步骤5:制备N-[[5-(2,2,2-三氟乙基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯

[2455]

Reaction scheme 2455 shows the synthesis of a Boc-protected compound. The reactants are  $\text{Boc-NH-CH}_2\text{BF}_3\text{K}$  and a pyridine derivative. The product is the Boc-protected compound where the  $\text{BF}_3$  group has been replaced by the pyridine derivative.

[2456] 将5-[4-氯-5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基]-2-(三氟甲基)嘧啶(16mg, 0.04mmol, 1.00当量), ((叔丁氧基羰基氨基)甲基)三氟硼酸钾(13mg, 0.05mmol, 1.20当量), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3.3mg, 0.01mmol, 0.10当量), 和碳酸钠(10mg, 0.09mmol, 2.00当量)在乙醇(1mL)/水(0.3mL)中的混合物在90℃在氮下搅拌2h。将所得的溶液用乙酸乙酯稀释, 用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/2)洗脱来纯化, 从而提供标题化合物(12mg, 60%), 为白色固体。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 437。

[2457] 步骤6: 制备[5-(2,2,2-三氟乙基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基] 甲胺盐酸盐

[2458]

Chemical reaction scheme showing the deprotection of a Boc-protected amine. The starting material is a pyridine ring substituted with a (2,6-bis(trifluoromethyl)phenyl)methyl group and a (2,6-bis(trifluoromethyl)phenyl)methylcarbamate group. The reaction arrow points to the product, which is the corresponding primary amine hydrochloride salt, where the Boc group has been removed.

[2459] 将N-[[5-(2,2,2-三氟乙基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(150mg, 0.34mmol, 1.00当量)和在1,4-二噁烷中的4N HCl (5mL)的混合物在室温搅拌2h。将所得的混合物在真空下浓缩,从而提供标题化合物(160mg,粗制的),为白色固体。LCMS [M+H<sup>+</sup>] 337。

[2460] 制备39: (2-(三氟甲基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)苯基)甲胺

[2461]

5-chloro-2-hydroxypyridine  $\xrightarrow[\text{NaH, DMF}]{\text{BrCH}_2\text{OCH}_3}$  5-chloro-2-methoxymethylpyridine  $\xrightarrow[\text{THF}]{\text{t-BuLi, I}_2}$  5-chloro-2-methoxymethyl-3-iodopyridine  $\xrightarrow[\text{THF}]{\text{HCl}}$  5-chloro-2-methoxymethyl-3-iodo-4-hydroxypyridine

5-chloro-2-methoxymethyl-3-iodo-4-hydroxypyridine  $\xrightarrow[\text{Cs}_2\text{CO}_3, \text{DMF}]{\text{CF}_2\text{ClCOONa}}$  5-chloro-2-methoxymethyl-3-iodo-4-hydroxypyridine

5-chloro-2-methoxymethyl-3-iodo-4-hydroxypyridine  $\xrightarrow[\text{二噁烷}]{\text{Pd(dppf)Cl}_2, \text{K}_2\text{CO}_3, \text{pinacol boronate ester}}$  biaryl intermediate

biaryl intermediate  $\xrightarrow[\text{二噁烷}]{(\text{CH}_3)_2\text{Zn, Pd(dppf)Cl}_2}$  biaryl intermediate

biaryl intermediate  $\xrightarrow[\text{CCl}_4]{\text{NBS, BPO}}$  bromomethyl intermediate

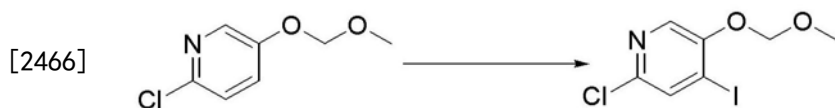
bromomethyl intermediate  $\xrightarrow[\text{二噁烷}]{\text{NH}_3, \text{H}_2\text{O}}$  2-(2-(2-(trifluoromethyl)pyridin-5-yl)-5-(2-chloro-4-(difluoromethoxy)pyridin-2-yl)pyridin-5-yl)pyridine

[2462] 步骤1: 制备2-氯-5-(甲氧基甲氧基)吡啶

[2463] BrCO + Oc1ccc(Cl)nc1 >> COC1=CC=C(Cl)N=C1

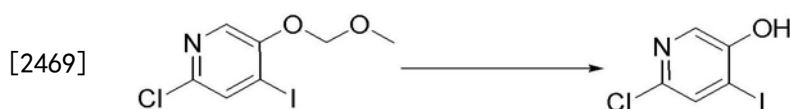
[2464] 在0℃在氮下将氢化钠(2.8g,60%,在矿物油中,1.26当量)分份加入到6-氯吡啶-3-醇(12g,92.63mmol,1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(200 mL)中的溶液中。将混合物在室温搅拌10分钟。向以上逐滴加入溴(甲氧基)甲烷(15g,120.03mmol,1.29当量)并将反应混合物在室温搅拌2h。将反应用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱用石油醚/乙酸乙酯(10/1)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(14g,87%),为无色油状物。LCMS[M+H<sup>+</sup>]174。

[2465] 步骤2:制备2-氯-4-碘-5-(甲氧基甲氧基)吡啶



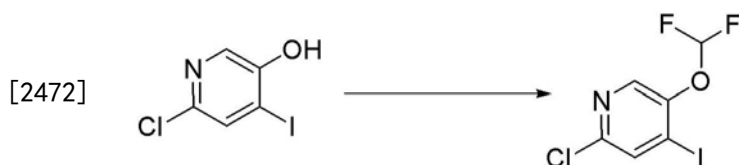
[2467] 在-78℃将n-BuLi(25.3mL,2.5M在己烷)逐滴加入到2-氯-5-(甲氧基甲氧基)吡啶(10g,57.61mmol,1.00当量)在四氢呋喃(200mL)中的溶液中并将混合物在氮下搅拌30分钟。在-78℃将I<sub>2</sub>(19g,74.86mmol,1.30 当量)在THF中的溶液逐滴加入到以上溶液中。在-78℃搅拌2小时后,将反应用5%的Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>溶液猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这产生标题化合物(16g,93%),为黄色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>]300。

[2468] 步骤3:制备6-氯-4-碘吡啶-3-醇



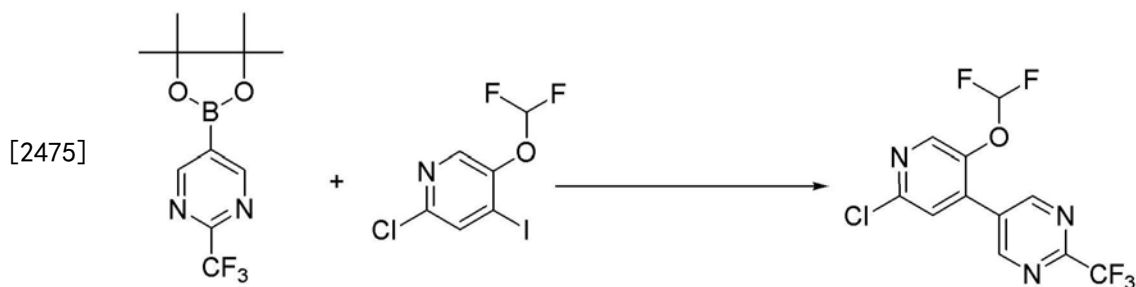
[2470] 将2-氯-4-碘-5-(甲氧基甲氧基)吡啶(5g,16.69mmol,1.00当量)和6N 氯化氢(10ml)在四氢呋喃(50mL)中的溶液在60℃搅拌2小时。将所得的溶液在真空下浓缩,用饱和碳酸氢钠稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这产生标题化合物(4.2g,98%),为黄色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>]256。

[2471] 步骤4:制备2-氯-5-(二氟甲氧基)-4-碘吡啶



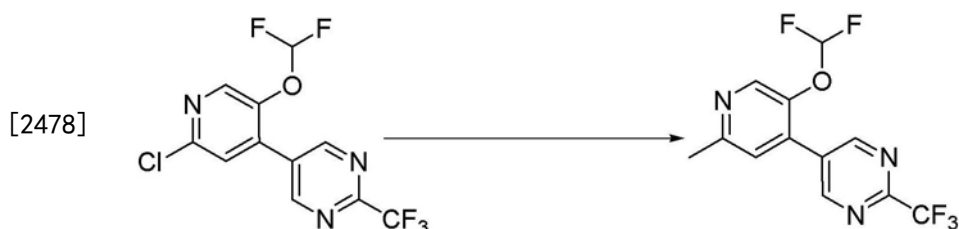
[2473] 将6-氯-4-碘吡啶-3-醇(2g,7.83mmol,1.00当量),Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.3g,10.13 mmol,1.29当量),N,N-二甲基甲酰胺(50mL),和2-氯-2,2-二氟乙酸钠(2.4 g,15.74mmol,2.01当量)的混合物在80℃搅拌3小时。将所得的溶液用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/10)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(2.2g,92%),为黄色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>]306。

[2474] 步骤5:制备5-[2-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-2-(三氟甲基)嘧啶



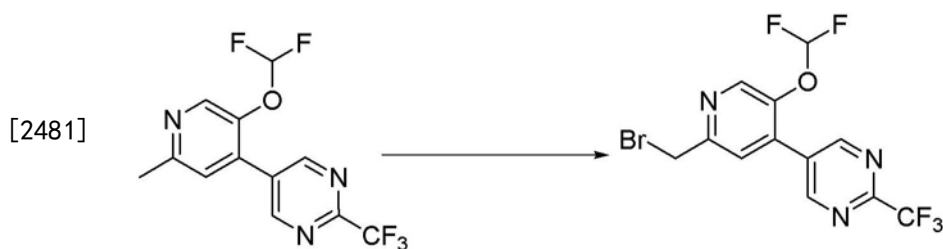
[2476] 将2-氯-5-(二氟甲氧基)-4-碘吡啶 (2g, 6.55mmol, 1.00当量), 5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶 (2.68g, 9.78mmol, 1.49当量), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (480mg, 0.66mmol, 0.10当量), 和碳酸钾 (2.7g, 19.54mmol, 2.98当量) 在1,4-二噁烷 (100mL) 中的混合物在60℃在氮下搅拌3h。将固体滤除。将滤液在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/10) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (1.6g, 75%), 为淡黄色固体。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 326。

[2477] 步骤6: 制备5-[5-(二氟甲氧基)-2-甲基吡啶-4-基]-2-(三氟甲基)吡啶



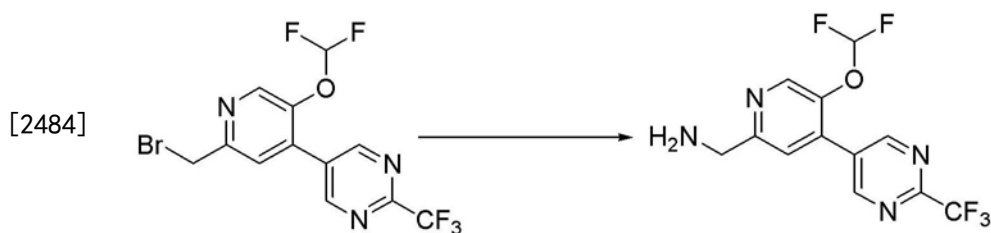
[2479] 将5-[2-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-2-(三氟甲基)吡啶 (800mg, 2.45 mmol, 1.00当量), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (179mg, 0.24mmol, 0.10当量), 和Zn(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5mL, 1M, 在甲苯中, 2.04当量) 在二噁烷 (10mL) 中的混合物在60℃在氮下搅拌过夜。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/3) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (600mg, 80%), 为绿色固体。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 306。

[2480] 步骤7: 制备5-[2-(溴甲基)-5-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-2-(三氟甲基)吡啶



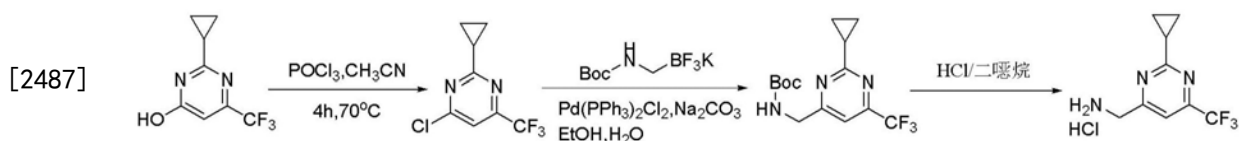
[2482] 将5-[5-(二氟甲氧基)-2-甲基吡啶-4-基]-2-(三氟甲基)吡啶 (600mg, 1.96mmol, 1.00当量), BPO (150mg, 0.58mmol, 0.29当量), 和NBS (420 mg, 2.36mmol, 1.20当量) 在CCl<sub>4</sub> (40mL) 中的混合物在室温搅拌过夜。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/3) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (600mg, 79%), 为绿色固体。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 384。

[2483] 步骤8: 制备[5-(二氟甲氧基)-4-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]吡啶-2-基]甲胺

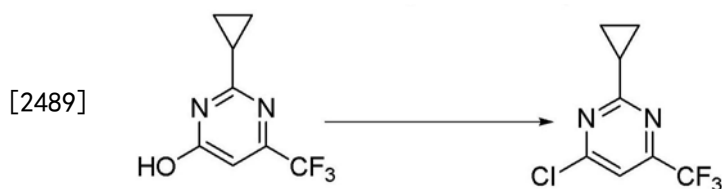


[2485] 将5-[2-(溴甲基)-5-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-2-(三氟甲基)嘧啶(550mg, 1.43mmol, 1.00当量)和氨(25%, 2mL)在二噁烷(10mL)中的混合物在室温搅拌2h。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用二氯甲烷/甲醇(10/1)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(100mg, 22%),为绿色固体。LCMS  $[M+H]^+$  321。

[2486] 制备40:[2-环丙基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]甲胺盐酸盐

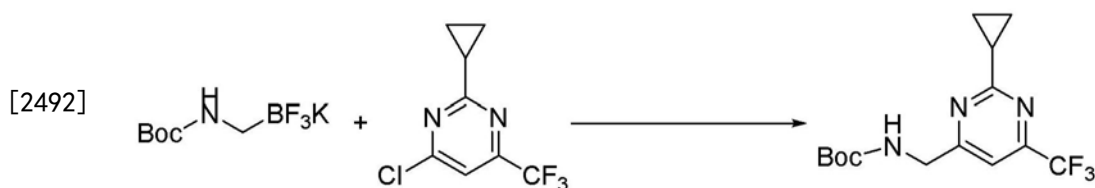


[2488] 步骤1:制备4-氯-2-环丙基-6-(三氟甲基)嘧啶



[2490] 将2-环丙基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-醇(1g, 4.89mmol, 1.00当量)和 $POCl_3$  (2.2g, 14.35mmol, 2.93当量)在 $CH_3CN$  (20mL)中的溶液在70℃搅拌4h。将所得的溶液用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这产生标题化合物(1g, 92%),为无色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  223。

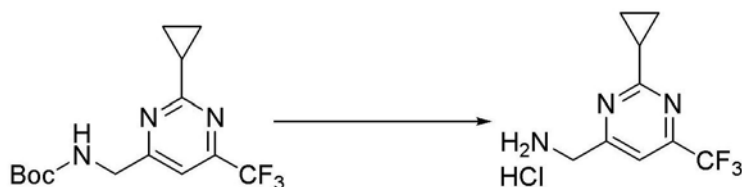
[2491] 步骤2:制备N-[[2-环丙基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯



[2493] 将4-氯-2-环丙基-6-(三氟甲基)嘧啶(500mg, 2.25mmol, 1.00当量), N-[(三氟甲硼烷基)甲基]氨基甲酸叔丁酯钾(600mg, 2.53mmol, 1.13当量),  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (150mg, 0.21mmol, 0.01当量), 和碳酸钠(750mg, 7.07mmol, 3.15当量)在乙醇(20mL)/水(2mL)中的混合物在80℃在氮下搅拌3小时。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/4)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(250mg, 35%),为绿色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  318。

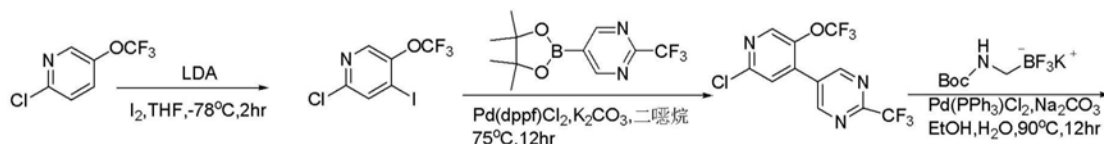
[2494] 步骤3:制备[2-环丙基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]甲胺盐酸盐

[2495]

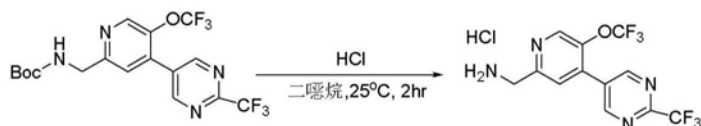


[2496] 将N-[[2-环丙基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(250.00 mg, 0.80mmol, 1.00当量)在二噁烷中的4N HCl (5mL)中的混合物在室温搅拌1h。将所得的混合物在真空下浓缩,从而提供标题化合物(150mg, 75%),为绿色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>]218。

[2497] 制备41: (5-(三氟甲氧基)-4-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-2-基)甲胺盐酸盐

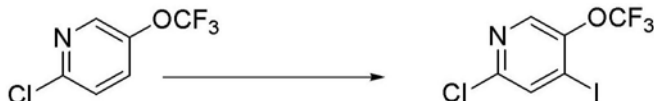


[2498]



[2499] 步骤1:制备2-氯-4-碘-5-(三氟甲氧基)吡啶

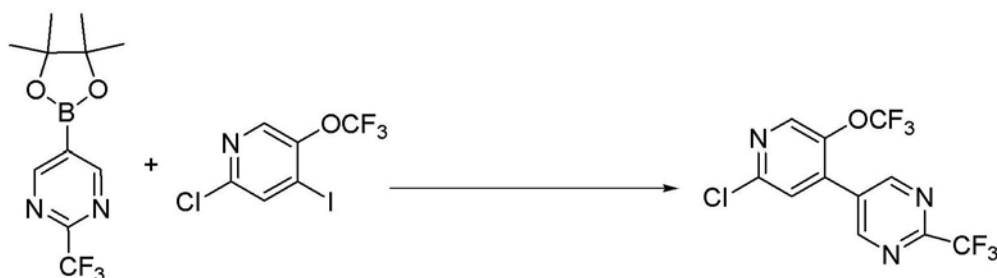
[2500]



[2501] 在-78℃将LDA(7.6mL, 2M, 在THF中, 1.20当量)逐滴加入到2-氯-5-(三氟甲氧基)吡啶(2.5g, 12.65mmol, 1.00当量)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中并将反应混合物在-78℃在氮下搅拌2小时。在-78℃向以上混合物逐滴加入I<sub>2</sub>(3.5g, 13.79mmol, 1.09当量)在四氢呋喃(20mL)中的溶液。在室温搅拌2小时后,然后将所得的混合物倒入水/冰中,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用二氯甲烷/乙酸乙酯(50/1)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(1.75g, 32%),为黄色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>]324。

[2502] 步骤2:制备5-(2-氯-5-(三氟甲氧基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)嘧啶

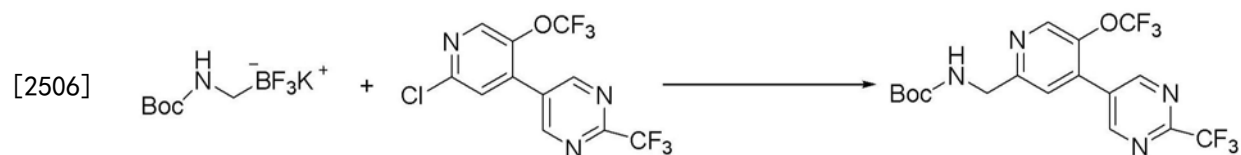
[2503]



[2504] 将2-氯-4-碘-5-(三氟甲氧基)吡啶(1.5g, 4.63mmol, 1.00当量), 4,4,5,5-四甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1.65g, 6.06mmol, 1.30当量), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(0.339mg, 0.46mmol, 0.01当量), 和碳酸钾(1.28g, 9.26mmol, 1.99当量)在二噁烷(20mL)中的混合物在75℃在氮下搅拌12小时。将固体滤除。将滤液用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸

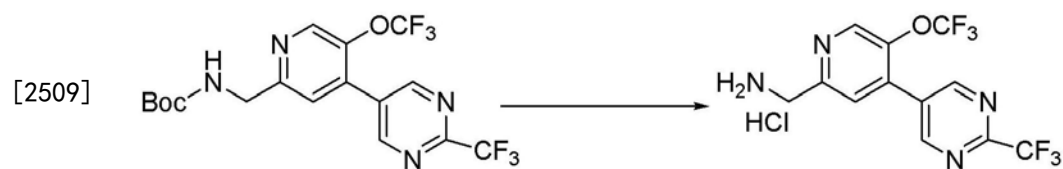
乙酯/石油醚(1/2)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(1.0g,63%),为淡黄色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>]344。

[2505] 步骤3:制备(5-(三氟甲氧基)-4-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯



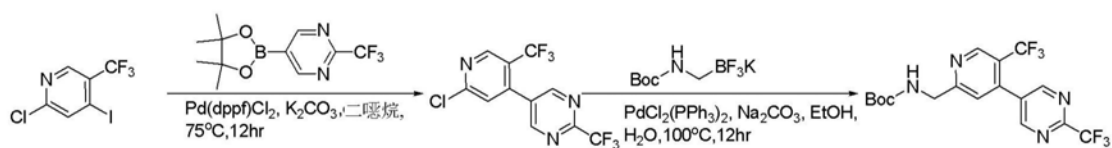
[2507] 将5-[2-氯-5-(三氟甲氧基)吡啶-4-基]-2-(三氟甲基)嘧啶(390mg,1.13 mmol,1.00当量),N-[(三氟甲硼烷基)甲基]氨基甲酸叔丁酯钾(350mg,1.47mmol,1.30当量),碳酸钠(359mg,3.38mmol,2.98当量),和 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(79mg,0.11mmol,0.09当量)在乙醇(5mL)/水(0.5mL)中的混合物在90℃在氮下搅拌12小时。将固体滤除。将滤液用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(2/1)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(200mg,40%),为淡黄色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>]439。

[2508] 步骤4:制备(5-(三氟甲氧基)-4-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-2-基)甲胺盐酸盐

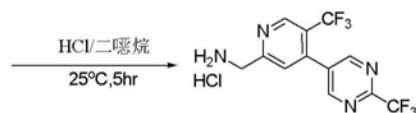


[2510] 将N-[[5-(三氟甲氧基)-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(180mg,0.41mmol,1.00当量)和在二噁烷中的4N HCl(8mL)的混合物在室温搅拌5小时。将混合物在真空下浓缩,从而提供标题化合物(130mg,86%),为淡黄色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>]339。

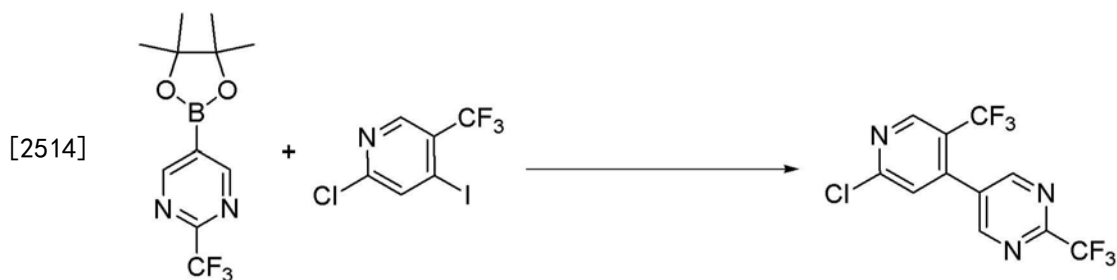
[2511] 制备42:(5-(三氟甲基)-4-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-2-基)甲胺盐酸盐



[2512]

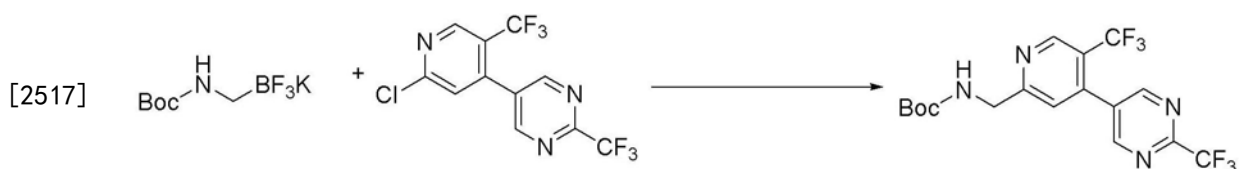


[2513] 步骤1:制备5-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)嘧啶



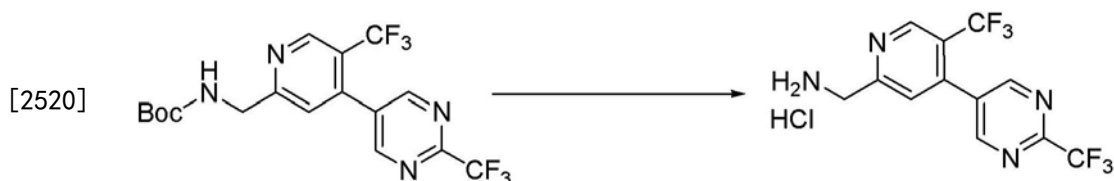
[2515] 将2-氯-4-碘-5-(三氟甲基)吡啶(1.79g, 5.82mmol, 1.00当量), 5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(3.2g, 11.67mmol, 2.00当量), 碳酸钾(1.6g, 11.57mmol, 1.98当量), 和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(813mg, 1.15mmol, 0.19当量)在二噁烷(3mL)/水(0.3mL)中的混合物在75℃在氮下搅拌12小时。将所得的溶液用水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/1)洗脱来纯化, 从而提供标题化合物(1.5g, 79%), 为淡黄色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>]328。

[2516] 步骤2: 制备(5-(三氟甲基)-4-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯



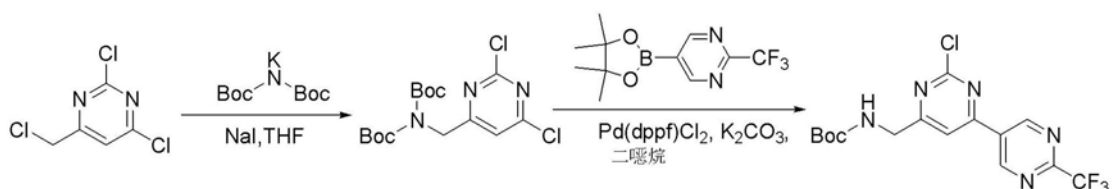
[2518] 将5-[2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2-(三氟甲基)嘧啶(1.1g, 3.35mmol, 1.00当量), N-[(三氟-λ4-硼烷基)甲基]氨基甲酸叔丁酯钾(1.194g, 5.03 mmol, 1.50当量), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(471mg, 0.67mmol, 0.20当量), 和碳酸钠(712mg, 6.71mmol, 2.00当量)在乙醇(30mL)/水(3mL)中的混合物在100℃在氮下搅拌12小时。将固体滤除。将滤液用水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/1)洗脱来纯化, 从而提供标题化合物(1.0g, 77%), 为淡黄色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>]423。

[2519] 步骤3: 制备(5-(三氟甲基)-4-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-2-基)甲胺盐酸盐

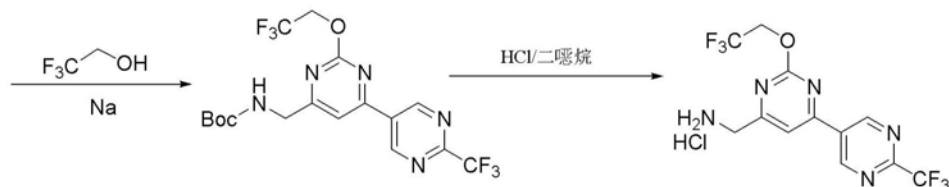


[2521] 将N-[[5-(三氟甲基)-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(1.8g, 4.26mmol, 1.00当量)和在1,4-二噁烷中的4N HCl(30mL)的混合物在室温搅拌5小时。将混合物在真空下浓缩, 从而提供标题化合物(1.3g, 85%), 为淡黄色油状物。LCMS[M+H<sup>+</sup>]323。

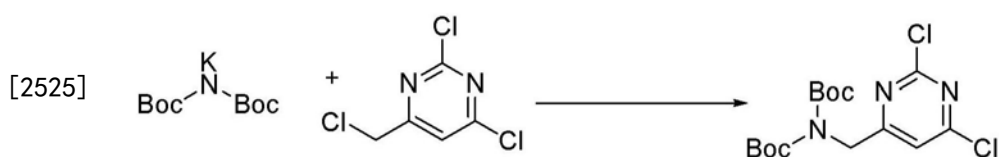
[2522] 制备43: (2-(2,2,2-三氟乙氧基)-2'-(三氟甲基)-4,5'-联嘧啶-6-基)甲胺盐酸盐



[2523]

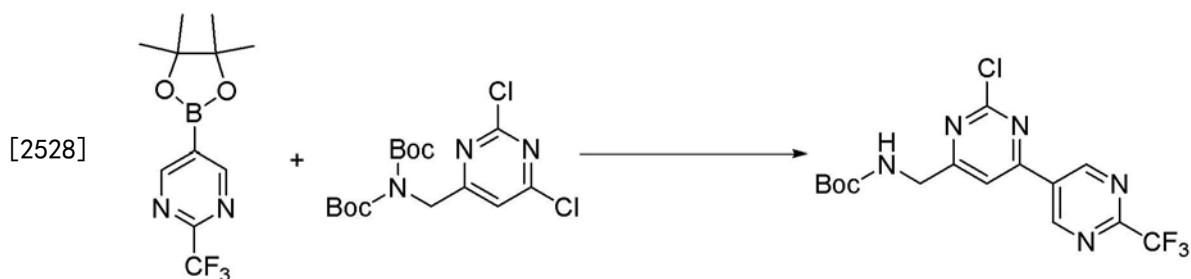


[2524] 步骤1:制备N-[(叔丁氧基)羰基]-N-[(3,5-二氯苯基)甲基]氨基甲酸叔丁酯



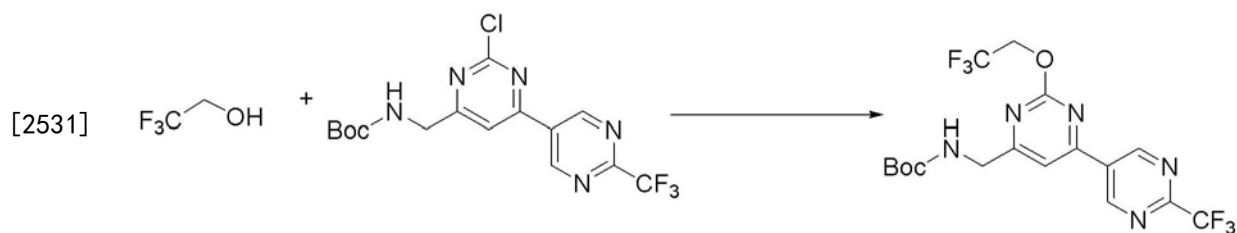
[2526] 将2,4-二氯-6-(氯甲基)嘧啶(4g, 20.25mmol, 1.00当量), NaI (6.4g, 42.69mmol, 2.10当量), 和N-[(叔丁氧基)羰基]-N-钾(potassio)氨基甲酸叔丁酯(8.4g, 32.89mmol, 1.62当量)在四氢呋喃(80mL)中的混合物在室温搅拌14h。将反应溶液用水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空中浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/2)洗脱来纯化, 从而提供标题化合物(3.2g, 42%), 为灰白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  378。

[2527] 步骤2:制备(2-氯-2'-(三氟甲基)-4,5'-联嘧啶-6-基)甲基氨基甲酸叔丁酯



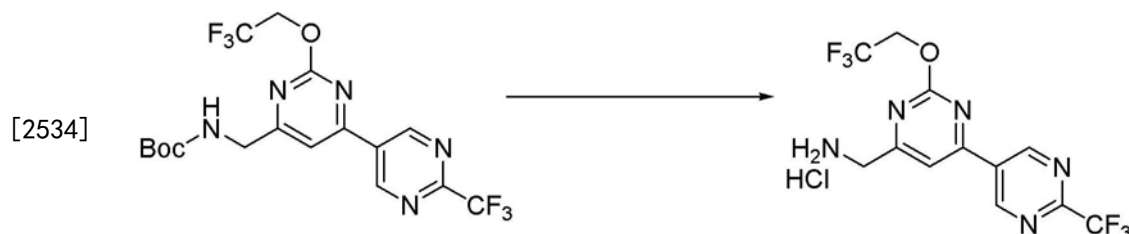
[2529] 将N-[(叔丁氧基)羰基]-N-[(2,6-二氯嘧啶-4-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(3.0g, 7.93mmol, 1.00当量), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(562mg, 0.76mmol, 0.0当量), 碳酸钾(3.3g, 23.96mmol, 3.02当量), 和5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(2.19g, 7.99mmol, 1.00当量)在二噁烷(100 mL)/水(10mL)中的混合物在80℃在氮下搅拌14h。将所得的混合物在真空中浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(2/3)洗脱来纯化, 从而提供标题化合物(1.1g, 36%), 为黄色固体。LCMS  $[M+H]^+$  390。

[2530] 步骤3:制备(2-(2,2,2-三氟乙氧基)-2'-(三氟甲基)-4,5'-联嘧啶-6-基)甲基氨基甲酸叔丁酯



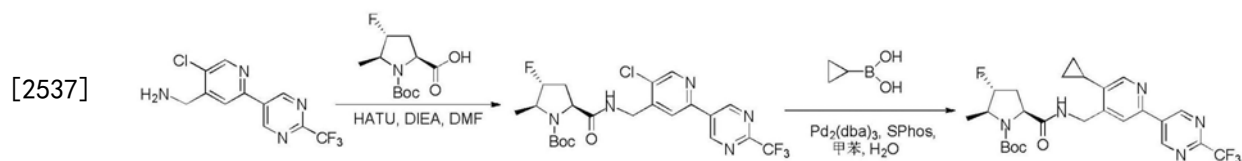
[2532] 将2,2,2-三氟乙-1-醇(8g,79.96mmol,62.33当量)和Na(50mg,2.17 mmol,1.69当量)的混合物在室温搅拌2h。向以上溶液加入N-([2-氯-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,1.28 mmol,1.00当量)并将反应混合物在0℃搅拌15min。将反应用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/2)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(420mg,72%),为灰白色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>]454。

[2533] 步骤4:制备(2-(2,2,2-三氟乙氧基)-2'-(三氟甲基)-4,5'-联嘧啶-6-基)甲胺盐酸盐

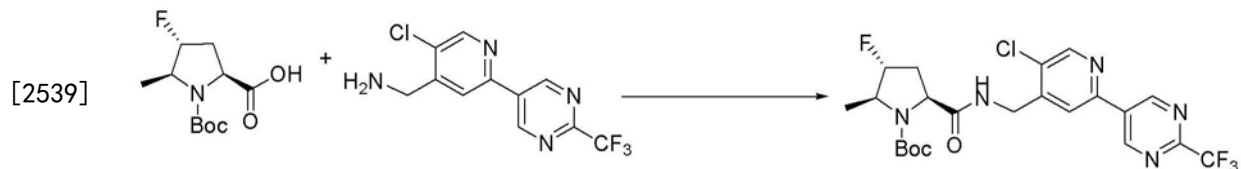


[2535] 将N-([2-(2,2,2-三氟乙氧基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基)氨基甲酸叔丁酯(400mg,0.88mmol,1.00当量)和在二噁烷中的饱和4N HCl(15mL)的混合物在室温搅拌4h。将所得的混合物在真空下浓缩,从而提供标题化合物(320mg,93%),为灰白色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>]354。

[2536] 制备44:(2S,4R,5S)-N-[[5-环丙基-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺



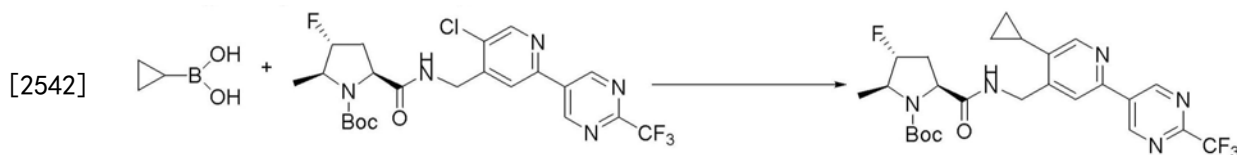
[2538] 步骤1:制备(2S,3R,5S)-5-[[([5-氯-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)氨基甲酰基]-3-氟-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



[2540] 将(2S,4R,5S)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟-5-甲基吡咯烷-2-甲酸(152mg,0.61mmol,0.88当量),[5-氯-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺(200 mg,0.69mmol,1.00当量),DIEA(398mg,3.07mmol,4.44当量),和 HATU(352mg,0.92mmol,1.33当量)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的混合物在室温搅拌1h。将反应溶液用乙酸乙酯稀释,

用水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (4/1) 洗脱来纯化,从而提供标题化合物 (300mg, 84%), 为白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  518。

[2541] 步骤2: 制备 (2S, 3R, 5S) -5-[(5-环丙基-2-[2-(三氟甲基) 嘧啶-5-基] 吡啶-4-基] 甲基] 氨基甲酰基]-3-氟-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

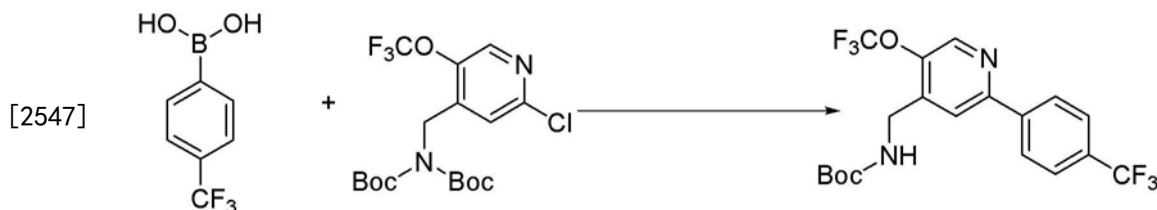


[2543] 将 (2S, 3R, 5S) -5-[(5-氯-2-[2-(三氟甲基) 嘧啶-5-基] 吡啶-4-基] 甲基] 氨基甲酰基]-3-氟-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (480mg, 0.92mmol, 1.00当量),  $Pd_2(dba)_3$  (96mg, 0.10mmol, 0.11当量), SPhos (76mg, 0.18mmol, 0.20当量), 碳酸钾 (265mg, 1.91mmol, 2.06当量), 和环丙基硼酸 (398mg, 4.63mmol, 4.99当量) 在甲苯 (25mL) / 水 (2.5mL) 中的混合物在 100℃ 在氮下搅拌 3h。将反应溶液用乙酸乙酯稀释, 用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/1) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (300mg, 62%), 为白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  524。

[2544] 制备 45: (5-(三氟甲氧基)-2-(4-(三氟甲基) 苯基) 吡啶-4-基) 甲胺盐酸盐

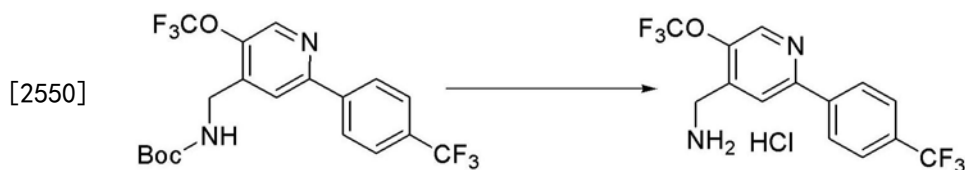


[2546] 步骤1: 制备 N-[(叔丁氧基) 羰基]-N-[[5-(三氟甲氧基)-2-[4-(三氟甲基) 苯基] 吡啶-4-基] 甲基] 氨基甲酸叔丁酯



[2548] 将 N-[(叔丁氧基) 羰基]-N-[[2-氯-5-(三氟甲氧基) 吡啶-4-基] 甲基] 氨基甲酸叔丁酯 (500mg, 1.17mmol, 1.00当量),  $Pd(dppf)Cl_2$  (86mg, 0.11mmol, 0.10当量), [4-(三氟甲基) 苯基] 硼酸 (335mg, 1.76mmol, 1.50当量), 和碳酸钾 (323mg, 2.33mmol, 1.99当量) 在水 (1mL) / 二噁烷 (10mL) 中的混合物在 100℃ 搅拌过夜。将所得的溶液用乙酸乙酯稀释, 用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/1) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (454mg, 89%), 为白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  437。

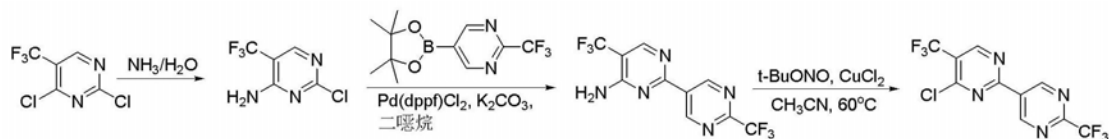
[2549] 步骤2: (5-(三氟甲氧基)-2-(4-(三氟甲基) 苯基) 吡啶-4-基) 甲胺盐酸盐



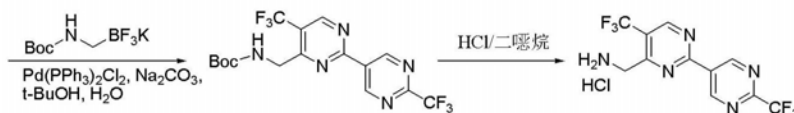
[2551] 将 N-[[5-(三氟甲氧基)-2-[4-(三氟甲基) 苯基] 吡啶-4-基] 甲基] 氨基甲酸叔丁

酯(560mg, 1.28mmol, 1.00当量)在二噁烷中的4N HCl (20mL)中的混合物在室温搅拌1小时。将所得的溶液在真空下浓缩,从而提供标题化合物(400mg, 93%),为白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  337。

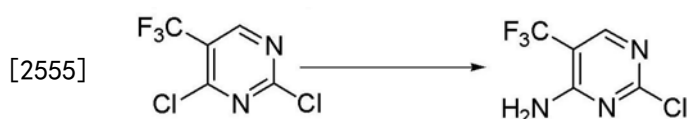
[2552] 制备46: (2', 5-二(三氟甲基)-2, 5'-联嘧啶-4-基) 甲胺盐酸盐



[2553]

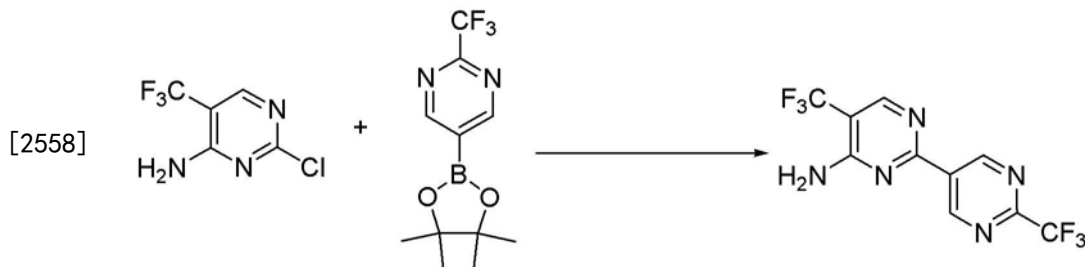


[2554] 步骤1: 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺



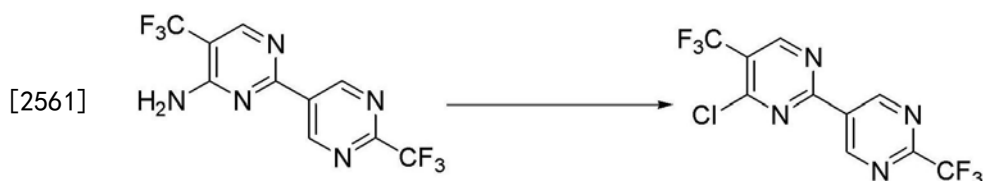
[2556] 将2, 4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶(4.7g, 21.66mmol, 1.00当量)和氨(25%, 在甲醇中, 3mL)在四氢呋喃(50mL)中的溶液在-5℃搅拌4小时。将反应溶液用水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。这产生标题化合物(2g, 47%), 为白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  198。

[2557] 步骤2: 制备2', 5-二(三氟甲基)-2, 5'-联嘧啶-4-胺



[2559] 将5-(四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(2g, 7.30mmol, 1.00当量), 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺(2.78g, 14.08mmol, 1.92当量), Pd(dppf)Cl2(0.74g, 1.02mmol, 0.13当量), 和碳酸钾(4.20g, 30.41mmol, 4.16当量)在二噁烷(15mL)/水(1.5mL)中的混合物在90℃在氮下搅拌4小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/3)洗脱来纯化, 从而提供标题化合物(2.3g, 51%), 为白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  310。

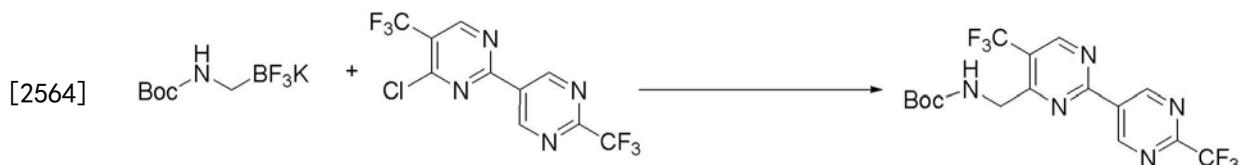
[2560] 步骤3: 制备4-氯-2', 5-二(三氟甲基)-2, 5'-联嘧啶



[2562] 将2', 5-二(三氟甲基)-2, 5'-联嘧啶-4-胺(2.3g, 7.43mmol, 1.00当量), CuCl2

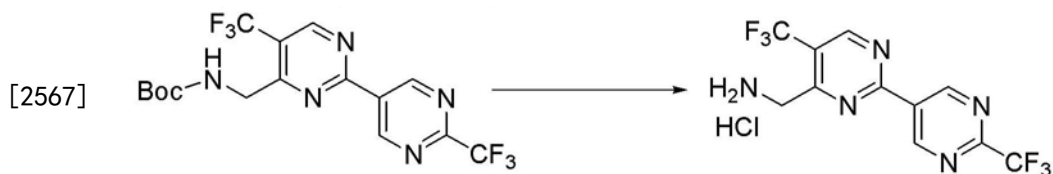
(1.49g, 11.12mmol, 1.49当量), 和亚硝酸叔丁酯 (1.2g, 11.15mmol, 1.49当量) 在CH<sub>3</sub>CN (15mL) 中的混合物在60℃在氮下搅拌过夜。将所得的溶液用盐水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/10) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (1.5g, 59%), 为黄色固体。LCMS [M+H<sup>+</sup>] 329。

[2563] 步骤4: 制备N-[[5-(三氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯



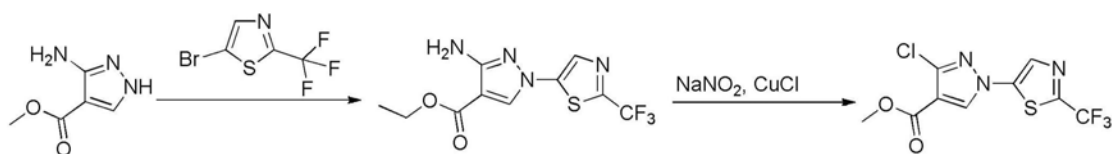
[2565] 将4-氯-5-(三氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶 (300mg, 0.91 mmol, 1.00当量), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (128mg, 0.18mmol, 0.20当量), 碳酸钠 (193mg, 1.82mmol, 1.99当量), 和钾N-[(三氟-λ4-硼烷基)甲基]氨基甲酸叔丁酯 (216mg, 0.91mmol, 0.99当量) 在叔丁醇 (10mL) / 水 (1mL) 中的混合物在80℃在氮下搅拌2小时。将所得的溶液用盐水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/8) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (230mg, 60%), 为白色固体。LCMS [M+H<sup>+</sup>] 424。

[2566] 步骤5: (2', 5'-二(三氟甲基)-2, 5'-联嘧啶-4-基) 甲胺盐酸盐

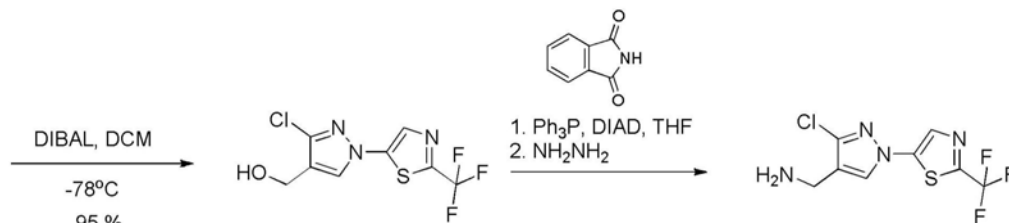


[2568] 将N-[[5-(三氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯 (230mg, 0.54mmol, 1.00当量) 在二噁烷中的4N HCl (10mL) 中的混合物在室温搅拌1小时。将所得的混合物在真空下浓缩, 从而提供标题化合物 (230mg, 粗制的), 为白色固体。LCMS [M+H<sup>+</sup>] 324。

[2569] 制备47: (2-(三氟甲基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-3-基) 甲胺盐酸盐



[2570]

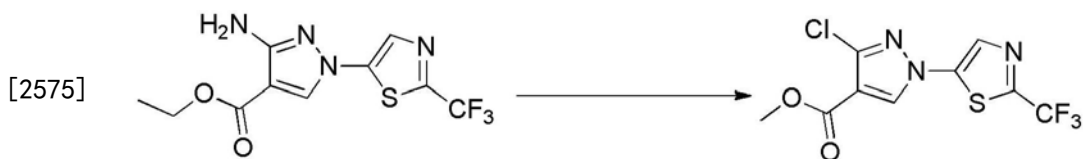


[2571] 步骤1: 制备3-氨基-1-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯



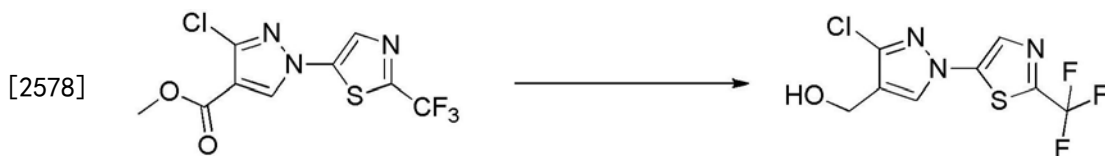
[2573] 向用惰性氮气吹扫并保持的压力烧瓶中放置3-氨基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(350mg, 2.2559mmol), 5-溴-2-(三氟甲基)噻唑(523mg, 2.2559 mmol), CuI (43mg, 0.22559mmol), L-脯氨酸(52mg, 0.45118mmol),  $K_2CO_3$  (623mg, 4.5118mmol), DMSO(1mL)。将所得的溶液在100摄氏度搅拌过夜。将固体滤出, 并将滤液用水洗涤之后用盐水洗涤。将粗制物质利用isco使用50% iPrOAc/庚烷纯化, 产生250mg白色固体(收率 82%)。

[2574] 步骤2: 制备3-氯-1-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯



[2576] 将3-氨基-1-[2-(三氟甲基)噻唑-5-基]吡唑-4-甲酸乙酯(250mg, 0.81630 mmol)在HCl (2mL, 24.36mmol) 中的溶液通过在0℃分批加入在水(0.5 mL)中的 $NaNO_2$  (85mg, 1.2244mmol) 处理。在0℃向此加入在HCl (37质量%)的 $H_2O$ 溶液(1.25mL, 15mmol)中的氯化铜(I) (97mg, 0.97956mmol)。将所得的溶液在0℃搅拌1h。使所得的溶液在室温搅拌过夜的情况下反应。将反应混合物用EtOAc萃取, 用饱和盐水洗涤, 干燥并浓缩。将粗制物质利用50% iPrOAc/庚烷纯化, 从而提供150mg产物(区域异构体), 为白色固体(收率46%)。

[2577] 步骤3: 制备(3-氯-1-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-1H-吡唑-4-基) 甲醇



[2579] 向用惰性氮气吹扫并保持的100-mL 3颈圆底烧瓶中放置, 向旋盖小瓶, 添加3-氯-1-[2-(三氟甲基)噻唑-5-基]吡唑-4-甲酸乙酯(165mg, 0.50660mmol), DCM(10mL)。这之后在-78℃加入在DCM中的1.0M DIBAL-H(1mL, 1mmol)。将所得的溶液在-78℃在液氮浴中搅拌1h。然后将反应通过加入3mL的甲醇猝灭。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物用iPrOAc洗涤, 从而提供黄色固体, 为140mg纯产物(收率97%)。

[2580] 步骤4: 制备(3-氯-1-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-1H-吡唑-4-基) 甲胺

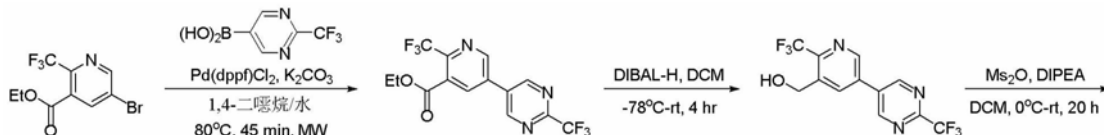


[2582] 向用惰性氮气吹扫并保持的圆底烧瓶中放置[3-氯-1-[2-(三氟甲基)噻唑-5-基]吡唑-4-基] 甲醇(100mg, 0.35253mmol), 2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(78mg, 0.52880mmol),  $PPh_3$  (139mg, 0.52880mmol), 氧杂环戊烷(1mL)。这之后在0℃搅拌的情况下逐滴加入DIAD(0.1mL, 0.52880 mmol)。将所得的溶液在室温搅拌12h。将所得的溶液用80mL的盐水稀释。将所得的溶液用3x60mL的乙酸乙酯萃取并将有机层合并。将所得的混合物用

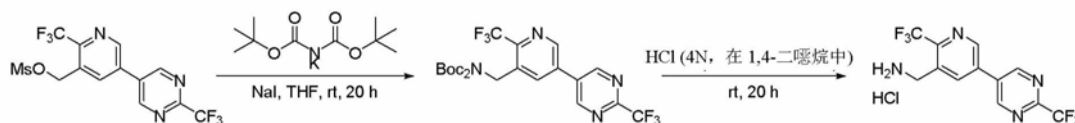
3x100mL的盐水洗涤。将混合物用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将剩余物施加到利用乙酸异丙酯/庚烷的硅胶柱上。将收集的级分合并并在真空下浓缩,从而提供白色固体140mg。

[2583] 向100-mL圆底烧瓶中放置2-[[3-氯-1-[2-(三氟甲基)噻唑-5-基]吡啶-4-基]甲基]异二氢吡啶-1,3-二酮(140mg, 0.3634mmol), MeOH (5mL, 123.49 mmol),  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (3.634mmol)。将所得的溶液在50℃在油浴中搅拌12h。将所得的混合物在真空下浓缩,并用EtOAc稀释。将固体滤出并将滤液浓缩。这产生60mg产物(收率58%)。

[2584] 制备48: (2-(三氟甲基)-5-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)吡啶-3-基)甲胺盐酸盐



[2585]

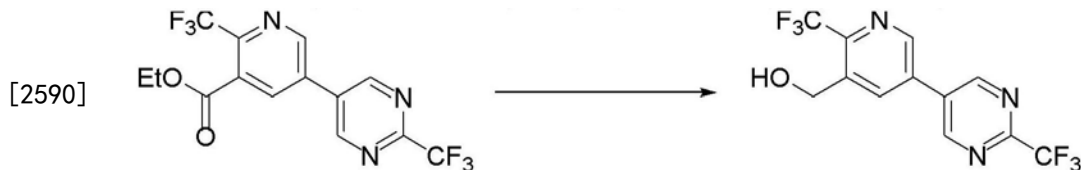


[2586] 步骤1:制备2-(三氟甲基)-5-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)烟酸乙酯



[2588] 在微波小瓶中装入5-溴-2-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸乙酯(1.00g, 3.35 mmol, 1.0当量), [2-(三氟甲基)噻唑-5-基]硼酸(772mg, 4.03mmol, 1.2当量), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(248mg, 0.34mmol, 0.1当量)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(937mg, 6.71 mmol, 2当量)并在氮下吹扫。加入经脱气的1,4-二噁烷(17mL)和水(1.7 mL)并将混合物在80℃在微波中搅拌45min。将反应混合物通过硅藻土过滤并用iPrOAc洗涤。将滤液用水分配并用iPrOAc (3x) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。将粗制混合物通过硅胶柱利用iPrOAc/庚烷(0-40%)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(1.20g, 98%),为白色固体。LCMS[M+H]<sup>+</sup> 366。

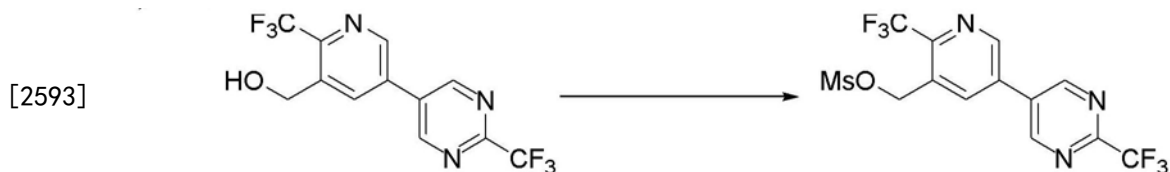
[2589] 步骤2:制备(2-(三氟甲基)-5-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)吡啶-3-基)甲醇



[2591] 在-78℃将二异丁基氢化铝(1.0M,在甲苯中)(8.20mL, 8.20mmol, 2.5当量)加入至2-(三氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)噻唑-5-基]吡啶-3-甲酸乙酯(1.20g, 3.30mmol, 1.0当量)在DCM(16mL)中的溶液中。用4小时使混合物升温至室温。将反应用iPrOAc在0℃猝灭。加入罗谢尔(Rochelle's)盐的饱和溶液并将混合物在室温搅拌1小时。加入水并将水层用iPrOAc (3x) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。将粗制混合物通过硅胶柱利用iPrOAc/庚烷(0-40%)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(673mg, 63%),为深橙色剩余物。LCMS[M+H]<sup>+</sup> 324。

[2592] 步骤3:制备甲磺酸(2-(三氟甲基)-5-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)吡啶-3-基)甲

酯



[2594] 在0℃将甲磺酸酐(561mg, 3.12mmol, 1.5当量)加入至[2-(三氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-3-吡啶基]甲醇(673mg, 2.08mmol, 1当量)和DIPEA(1.09mL, 6.25mmol, 3当量)在DCM(7mL)中的溶液。将混合物在室温搅拌过夜。将反应用饱和NaHCO<sub>3</sub>猝灭并用DCM(3x)萃取。将合并的有机萃取物用水和盐水洗涤并将其用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩, 从而提供标题化合物(907mg, 109%), 为粗制的橙色粘性油状物。将粗制产物原样使用。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 402。

[2595] 步骤4: N-叔丁氧基羰基-N-[[2-(三氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-3-吡啶基]甲基]氨基甲酸叔丁酯



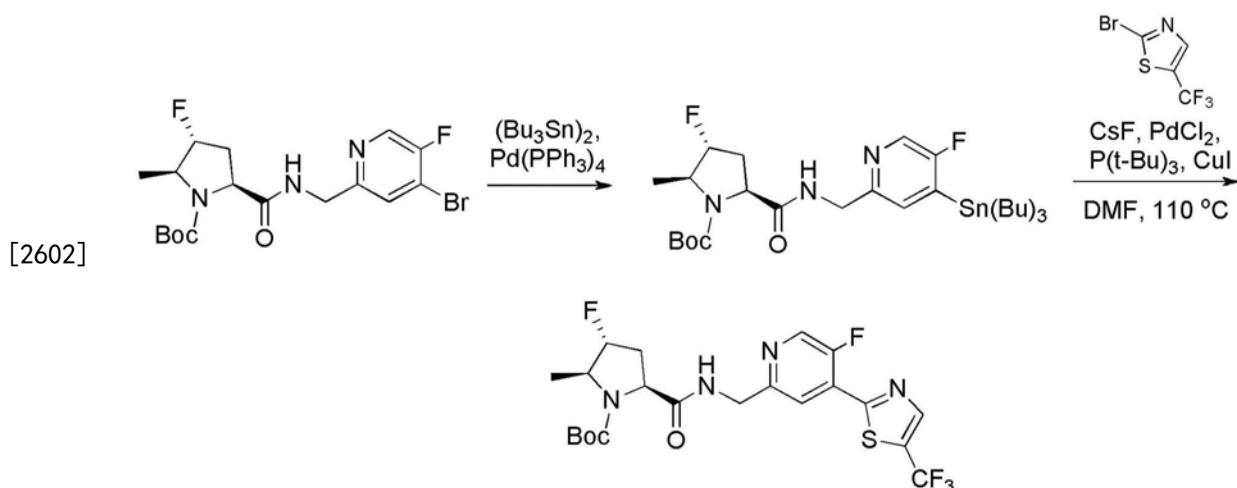
[2597] 将二(Boc)氨基钾(865mg, 3.39mmol, 1.5当量)加入到甲磺酸[2-(三氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-3-吡啶基]甲酯(907mg, 2.26mmol, 1.0当量)和碘化钠(359mg, 2.37mmol, 1.05当量)在THF(15mL)中的混合物中。将反应物在室温搅拌过夜。将反应混合物在水/iPrOAc中分配并用 iPrOAc(3x)萃取。将合并的有机萃取物用水和盐水洗涤并将其用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用iPrOAc/庚烷(0-40%)洗脱来纯化, 从而提供标题化合物(838mg, 71%), 为白色泡沫状物。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 522。

[2598] 步骤5: 制备(2-(三氟甲基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-3-基)甲胺盐酸盐

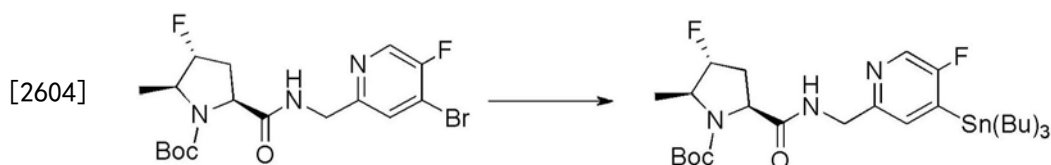


[2600] 将N-叔丁氧基羰基-N-[[2-(三氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-3-吡啶基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(838mg, 1.60mmol, 1.0当量)在HCl(4N, 在1,4-二噁烷中)(8.02mL, 32.08mmol, 20当量)中在室温(rt)搅拌过夜。将反应混合物在真空下浓缩, 从而提供标题化合物(575mg, 100%), 为粗制的白色泡沫状物。将粗制产物原样使用。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 323。

[2601] 制备49: (2S,3R,5S)-3-氟-5-(((5-氟-4-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酰基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

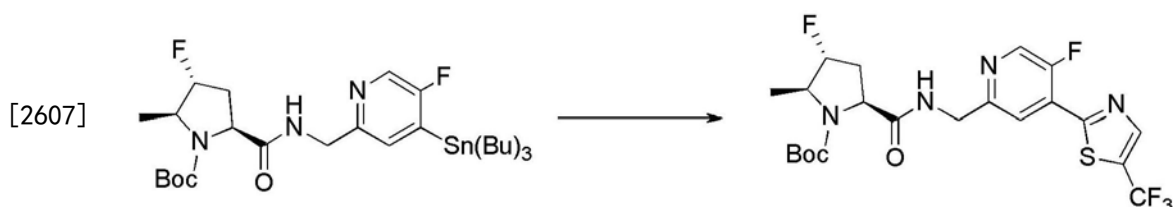


[2603] 步骤1:制备(2S,3R,5S)-3-氟-5-(((5-氟-4-(三丁基甲锡烷基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酰基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



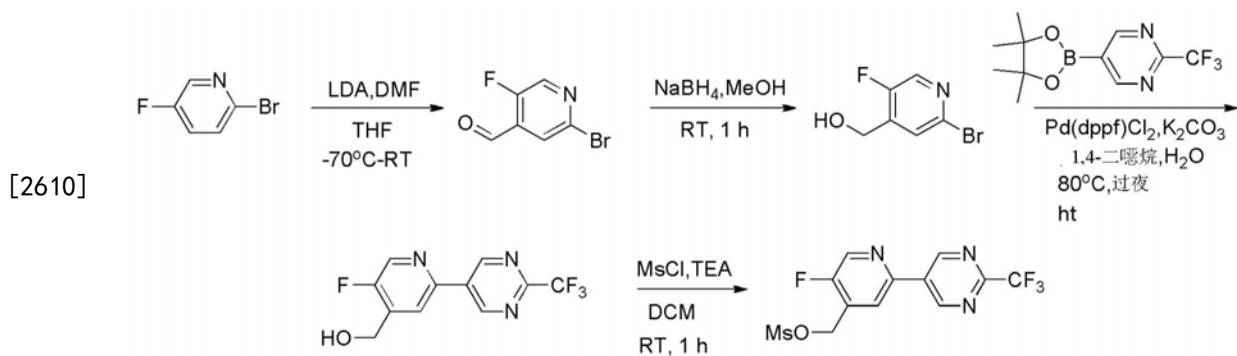
[2605] 将(2S,3R,5S)-5-(((4-溴-5-氟吡啶-2-基)甲基)氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1g,2.3mmol,1当量),二(三丁基锡)(3.5mL,6.9 mmol,3当量)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(162mg,0.23mmol,0.1当量)溶解在甲苯(12mL)中并将其在100℃搅拌.3h后,加入另外0.1当量的Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>。另外5h后,将所述物质通过急骤色谱(0→100% iPrOAc/庚烷)纯化,从而提供产物(1.5g,73%)。

[2606] 步骤2:制备(2S,3R,5S)-3-氟-5-(((5-氟-4-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酰基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

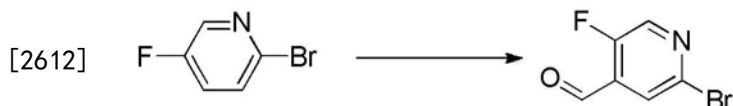


[2608] 将(2S,3R,5S)-3-氟-5-(((5-氟-4-(三丁基甲锡烷基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酰基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.3mmol,1当量)和2-溴-5-(三氟甲基)噻唑(72mg,0.3mmol,1当量)溶解在DMF(0.5mL)中。加入CsF(94mg,0.6mmol,2当量),然后加入PdCl<sub>2</sub>(5.6mg,0.03mmol,0.1当量),然后加入三叔丁基膦(0.06mL,1M,0.2当量)和CuI(12mg,0.06mmol,0.2当量)。将反应物加热至110℃达30min。将反应物用水和DCM稀释并用DCM萃取2次然后浓缩。将剩余物经由急骤色谱(0→100% iPrOAc/庚烷)纯化,从而提供产物(82mg,52%)。

[2609] 制备50:甲磺酸(5-氟-2-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)吡啶-4-基)甲酯

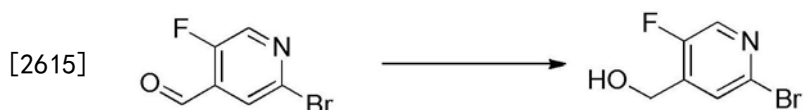


[2611] 步骤1: 制备2-溴-5-氟异烟醛



[2613] 向用惰性氮气吹扫并保持的2-L 4颈圆底烧瓶中放置2-溴-5-氟吡啶 (95g, 539.82mmol, 1.00当量) 和四氢呋喃 (950mL), 之后在-70℃搅拌的情况下逐滴加入LDA (2M, 在四氢呋喃中) (326mL)。将所得的溶液在 -70℃搅拌1h。在-70℃向该混合物加入N,N-二甲基甲酰胺 (81g, 1.11mol, 2.00当量)。使反应升温至室温, 通过加入950mL的水猝灭, 并用3x700mL 的乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用3x700mL的盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将沉淀通过过滤收集并干燥, 从而提供80g (73%) 的2-溴-5-氟吡啶-4-甲醛, 为白色固体。

[2614] 步骤2: 制备 (2-溴-5-氟吡啶-4-基) 甲醇



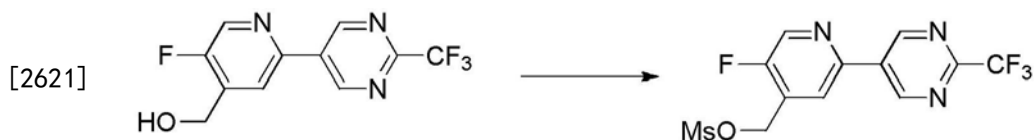
[2616] 向2-L 4颈圆底烧瓶中放置2-溴-5-氟吡啶-4-甲醛 (80g, 392.16mmol, 1.00当量) 和甲醇 (800mL), 之后在0℃搅拌的情况下分份加入NaBH<sub>4</sub> (18 g, 475.81mmol, 1.20当量)。将所得的溶液在室温搅拌1h, 通过加入800 mL的水猝灭, 在真空下浓缩, 并过滤。将滤饼在烘箱中在减压下干燥, 从而提供61g (76%) 的 (2-溴-5-氟吡啶-4-基) 甲醇, 为白色固体。

[2617] 步骤3: 制备 (5-氟-2-(2-(三氟甲基) 嘧啶-5-基) 吡啶-4-基) 甲醇



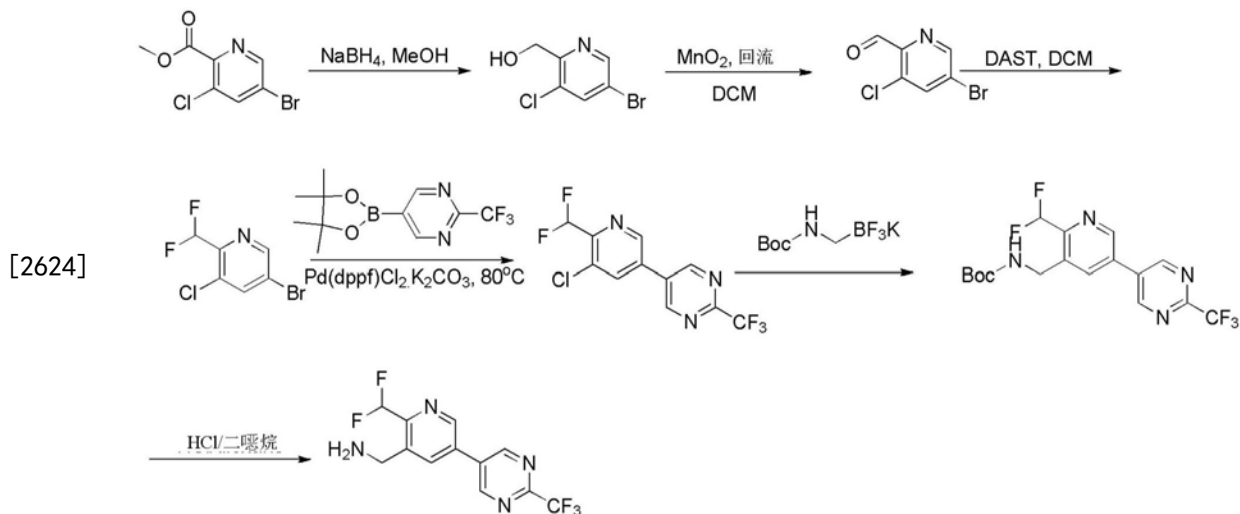
[2619] 向用惰性氮气吹扫并保持的2-L 4颈圆底烧瓶中放置 (2-溴-5-氟吡啶 -4-基) 甲醇 (60g, 291.25mmol, 1.00当量), 1,4-二噁烷 (900mL), 水 (90mL), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (120.6g, 866.30mmol, 3.00当量), 5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基) 嘧啶 (96g, 350.30mmol, 1.20当量), 和Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (21.3g, 29.11mmol, 0.10当量)。将所得的溶液在80℃搅拌过夜并在真空下浓缩。将剩余物施加到硅胶柱上, 用乙酸乙酯/石油醚 (0:1-2:3) 洗脱。将粗制产物用1x300mL的己烷洗涤并干燥, 从而提供79g (粗制的) 的 [5-氟 -2-[2-(三氟甲基) 嘧啶-5-基] 吡啶-4-基] 甲醇, 为白色固体。

[2620] 步骤4: 制备甲磺酸 (5-氟-2-(2-(三氟甲基) 嘧啶-5-基) 吡啶-4-基) 甲酯

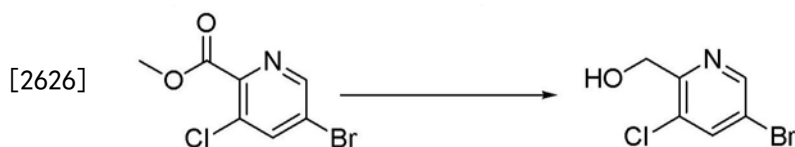


[2622] 向2-L 4颈圆底烧瓶中放置[5-氟-2-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]吡啶-4-基] 甲醇(75g, 274.54mmol, 1.00当量), 二氯甲烷(750mL), 和TEA(83.2g, 822.22mmol, 3.00当量), 之后在0℃搅拌的情况下逐滴加入甲烷磺酰氯(47.1g, 411.17mmol, 1.50当量)。将所得的溶液在室温搅拌1h, 通过加入750mL的水猝灭, 并用3x250mL的二氯甲烷萃取。将合并的有机层用3x500mL的盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。并在真空下浓缩。将剩余物用1x240mL的甲醇洗涤并通过过滤收集。将滤饼干燥, 从而提供36g (37%) 的甲磺酸[5-氟-2-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]吡啶-4-基]甲酯, 为白色固体。

[2623] 制备51: [2-(二氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]吡啶-3-基]甲胺



[2625] 步骤1: 制备(5-溴-3-氯吡啶-2-基) 甲醇



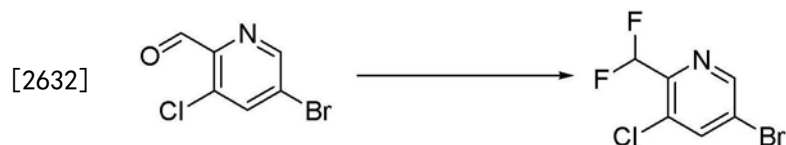
[2627] 在0℃将NaBH<sub>4</sub>(6g, 158.52mmol, 3.97当量) 加入至5-溴-3-氯吡啶-2-甲酸甲酯(10g, 39.92mmol, 1.00当量) 在甲醇(150mL) 中的溶液。将反应物在0℃搅拌3h。然后将反应用水猝灭, 用乙酸乙酯稀释, 用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。这产生标题化合物(8.9g, 粗制的), 为淡黄色固体。LCMS [M+H<sup>+</sup>] 224。

[2628] 步骤2: 制备5-溴-3-氯吡啶-2-甲醛



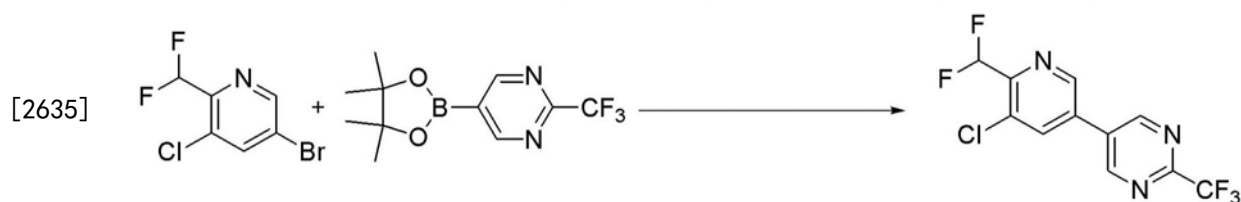
[2630] 将(5-溴-3-氯吡啶-2-基) 甲醇(2g, 8.99mmol, 1.00当量), MnO<sub>2</sub>(7.77g, 89.34mmol, 9.94当量), 和二氯甲烷(150mL) 的混合物在40℃搅拌过夜。将固体滤出并将滤液浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/20) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物(1.1g, 56%), 为淡黄色固体。LCMS [M+H<sup>+</sup>] 222。

[2631] 步骤3:制备5-溴-3-氯-2-(二氟甲基)吡啶



[2633] 在氮下在0℃将DAST (2.39g, 14.85mmol, 2.98当量) 逐滴加入到5-溴-3-氯吡啶-2-甲醛 (1.1g, 4.99mmol, 1.00当量) 在二氯甲烷 (100mL) 中的溶液中。将所得的溶液在室温搅拌1h。然后将反应用饱和碳酸氢钠猝灭, 用乙酸乙酯萃取, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/20) 洗脱来纯化。这产生标题化合物 (900mg, 74%), 为无色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  244。

[2634] 步骤4:制备5-[5-氯-6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)嘧啶



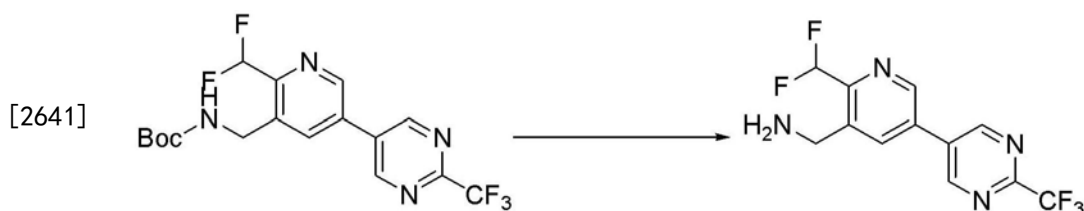
[2636] 将5-溴-3-氯-2-(二氟甲基)吡啶 (1g, 4.13mmol, 1.00当量), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (60mg, 0.08mmol, 0.02当量), 碳酸钾 (1.7g, 12.30mmol, 2.98当量), 5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶 (1.345g, 4.91 mmol, 1.19当量), 和二噁烷 (50mL) 的混合物在80℃在氮下搅拌2h。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/10) 洗脱来纯化。这产生标题化合物 (850mg, 67%), 为白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  310。

[2637] 步骤5:制备N-[[2-(二氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-3-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯



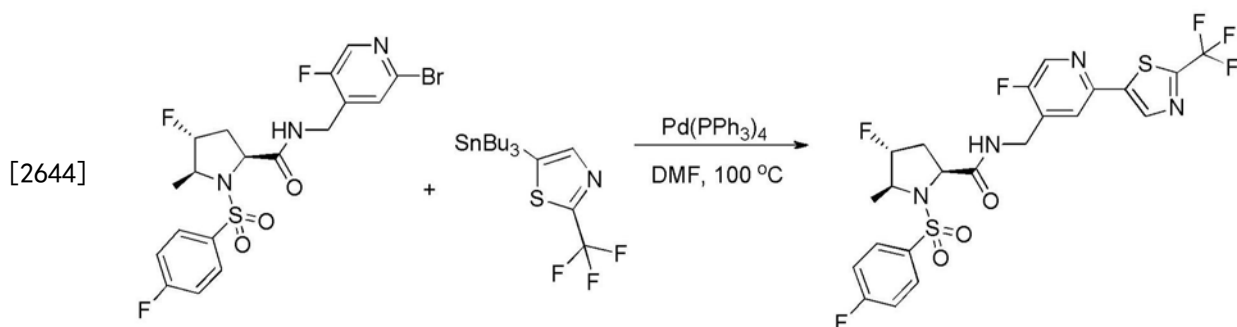
[2639] 将5-[5-氯-6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)嘧啶 (680mg, 2.20 mmol, 1.00当量), N-[(三氟甲硼烷基)甲基]氨基甲酸叔丁酯钾 (2.599g, 10.96mmol, 4.99当量), 第3代SPhos预催化剂 (342mg, 0.44mmol, 0.20 当量), SPhos (180mg, 0.44mmol, 0.20当量), 和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.430g, 4.39mmol, 2.00当量) 在乙醇/水 (10mL/5mL) 中的混合物在90℃在氮下搅拌过夜。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/2) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (80mg, 9%), 为黄色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  405。

[2640] 步骤6:制备[2-(二氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-3-基]甲胺

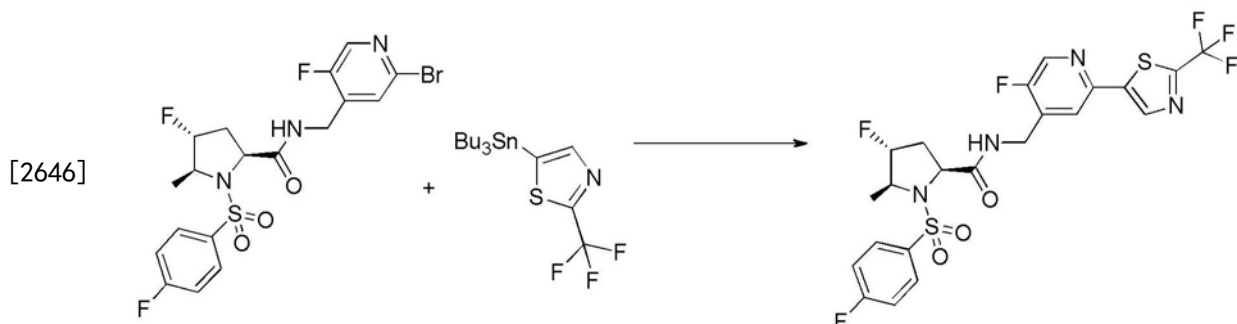


[2642] 将N-[[2-(二氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-3-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(80mg, 0.20mmol, 1.00当量), 在1,4-二噁烷中的4NHC1(g) (15 mL)的混合物在室温搅拌12h。将所得的混合物在真空下浓缩, 从而提供标题化合物(60mg, 粗制的), 为褐色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 305。

[2643] 实施例93: (2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-2-[2-(三氟甲基)噻唑-5-基]-4-吡啶基]甲基]-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺

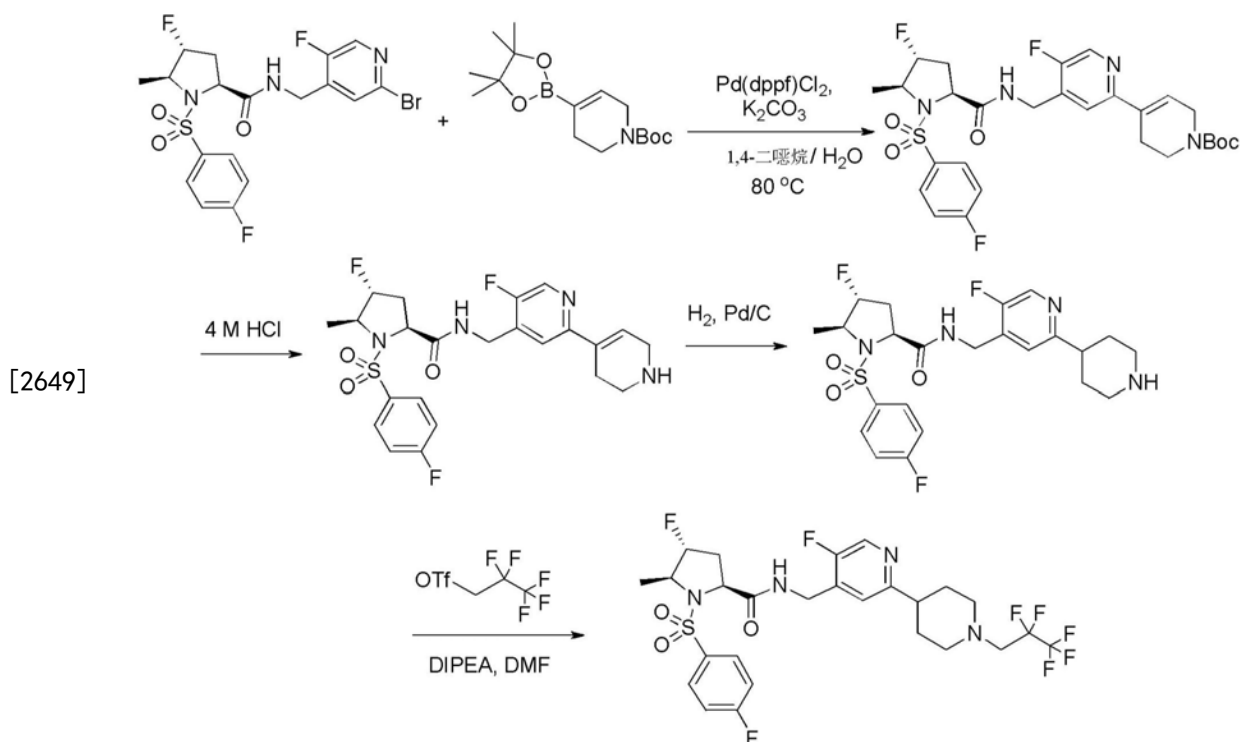


[2645] 步骤1: 制备(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-2-[2-(三氟甲基)噻唑-5-基]-4-吡啶基]甲基]-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺

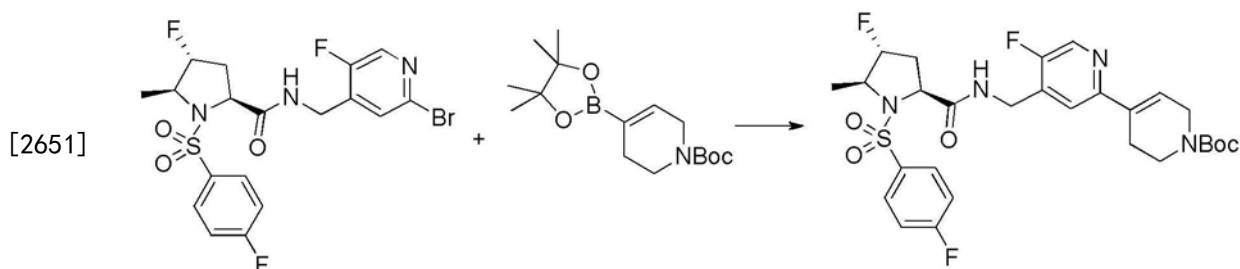


[2647] 将5-(三丁基甲锡烷基)-2-(三氟甲基)噻唑(135mg, 0.3mmol, 1.5当量), (2S,4R,5S)-N-((2-溴-5-氟吡啶-4-基)甲基)-4-氟-1-((4-氟苯基)磺酰基)-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(100mg, 0.2mmol, 1当量)和钯四(三苯基膦)(70mg, 0.06mmol, 0.3当量)溶解在微波小瓶中的DMF(2mL)中并在微波中加热至100℃达60min。将溶液用硅藻土过滤并通过HPLC纯化, 从而提供终产物(115mg, 41%)。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 565.1。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.04(t, J=6.0Hz, 1H), 8.71-8.51(m, 2H), 8.17(d, J=5.8Hz, 1H), 8.13-8.01(m, 2H), 7.62-7.38(m, 2H), 5.02-4.79(m, 1H), 4.69-4.34(m, 2H), 4.25(dd, J=10.1, 7.1Hz, 1H), 4.06-3.85(m, 1H), 2.45-2.02(m, 2H), 1.22(d, J=6.9Hz, 3H)。

[2648] 实施例94: (2S,4R,5S)-4-氟-N-[[5-氟-2-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-哌啶基]-4-吡啶基]甲基]-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺

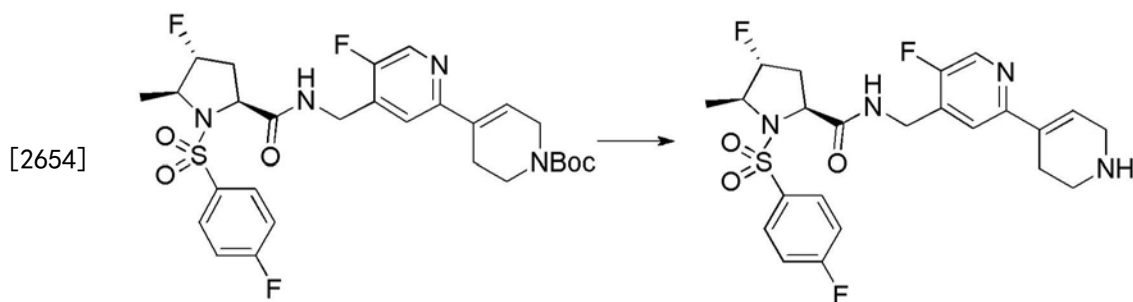


[2650] 步骤1: 制备5-氟-4-(((2S,4R,5S)-4-氟-1-((4-氟苯基)磺酰基)-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺基)甲基)-5',6'-二氢-[2,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯



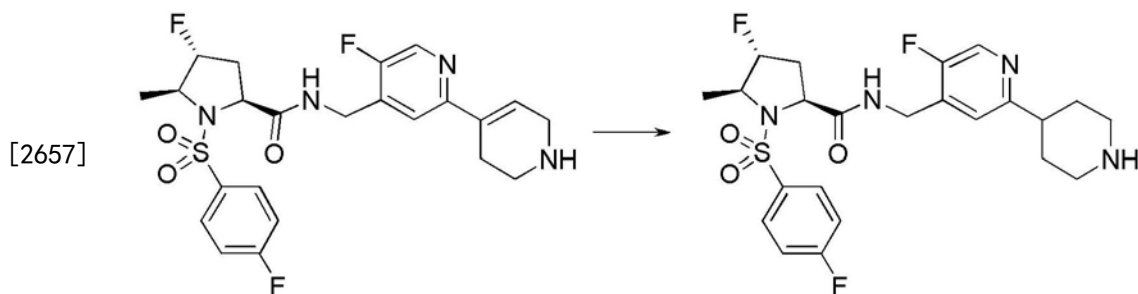
[2652] 将(2S,4R,5S)-N-((2-溴-5-氟吡啶-4-基)甲基)-4-氟-1-((4-氟苯基)磺酰基)-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(390mg, 0.8mmol, 1当量), 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(270mg, 0.9mmol, 1.1当量), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(67mg, 0.08mmol, 0.1当量)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(330mg, 2.4mmol, 3当量)称重入微波小瓶中并加入二噁烷(4mL)和水(2 mL)。将反应物在微波中在80℃加热30min。将水加入至反应物中并将溶液用iPrOAc萃取2x, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩。将剩余物通过急骤色谱(0→10%MeOH/DCM)纯化, 从而提供产物(344mg, 72%)。

[2653] 步骤2: 制备(2S,4R,5S)-4-氟-N-((5-氟-1',2',3',6'-四氢-[2,4'-联吡啶]-4-基)甲基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺



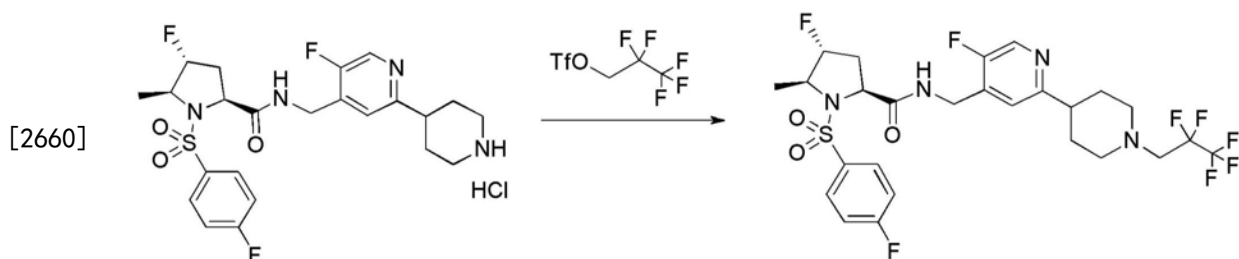
[2655] 将5-氟-4-(((2S,4R,5S)-4-氟-1-((4-氟苯基)磺酰基)-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺基)甲基)-5',6'-二氢-[2,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯(344mg, 0.58 mmol, 1当量)溶解在二噁烷(3mL)中并且逐滴加入HCl(1.5mL, 4M, 在二噁烷中)。2h后, 反应完成并且形成沉淀。将反应物浓缩并继续作为下一步的粗制物质。

[2656] 步骤3: 制备(2S,4R,5S)-4-氟-N-((5-氟-2-(哌啶-4-基)吡啶-4-基)甲基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺



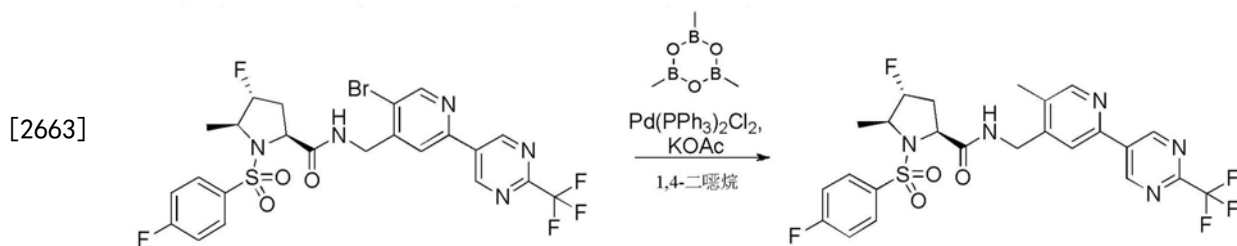
[2658] 将(2S,4R,5S)-4-氟-N-((5-氟-1',2',3',6'-四氢-[2,4'-联吡啶]-4-基)甲基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(230mg, 0.47mmol)溶解在MeOH(3.5mL)中。加入Pd/C(约50mg), 之后加入在二噁烷中的4M HCl(0.06mL)并将反应物用氢气球附加并将其搅拌48h。将溶液用硅藻土过滤并继续作为粗制物质。

[2659] 步骤4: 制备(2S,4R,5S)-4-氟-N-((5-氟-2-(1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)哌啶-4-基)吡啶-4-基)甲基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺

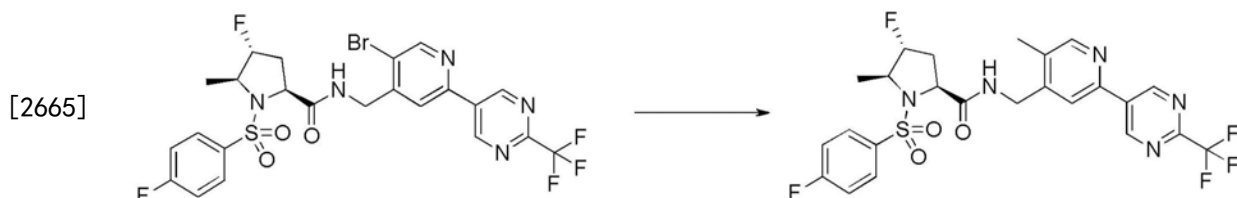


[2661] 将(2S,4R,5S)-4-氟-N-((5-氟-2-(哌啶-4-基)吡啶-4-基)甲基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(35mg, 0.065mmol, 1当量)溶解在DMF(0.3mL)中。加入三氟甲磺酸2,2,3,3,3-五氟丙酯(38mg, 0.13mmol, 2当量), 之后加入二异丙基乙胺(42mg, 0.33mmol, 5当量)并将反应物搅拌24h。将溶液通过HPLC纯化, 从而提供终产物(7.2mg, 18%)。LCMS  $[M+H]^+$  629.2。

[2662] 实施例100: (2S,4R,5S)-4-氟-1-((4-氟苯基)磺酰基)-5-甲基-N-((5-甲基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺

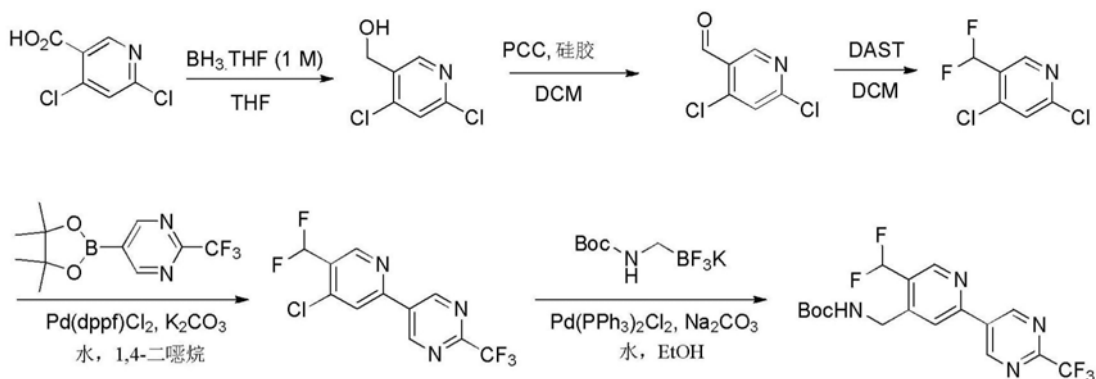


[2664] 步骤1: 制备 (2S,4R,5S)-4-氟-1-((4-氟苯基)磺酰基)-5-甲基-N-((5-甲基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺

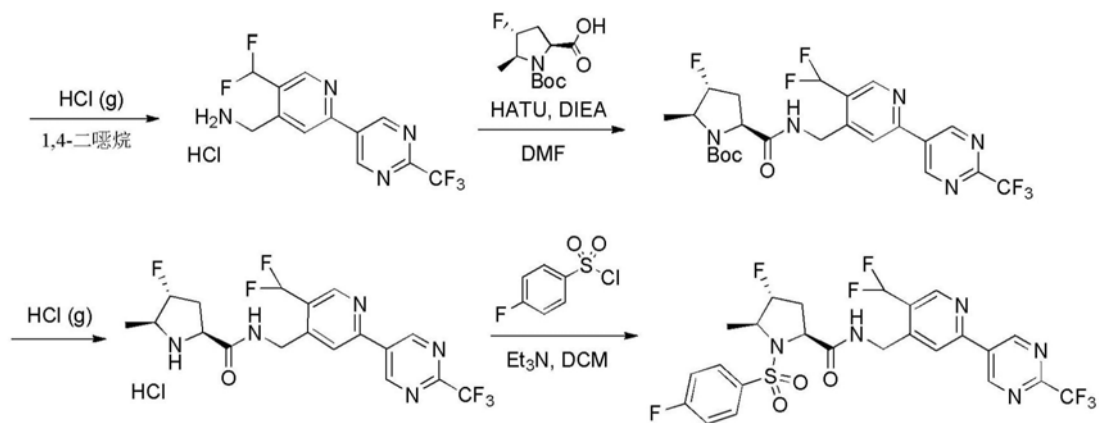


[2666] 将 (2S,4R,5S)-N-((5-溴-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-4-氟-1-((4-氟苯基)磺酰基)-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺 (30mg, 0.05mmol, 1当量), 三甲基环硼氧烷 (9mg, 0.07mmol, 1.5当量),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (4mg, 0.005 mmol, 0.1当量) 和  $\text{KOAc}$  (14mg, 0.15mmol, 3当量) 溶解在二噁烷 (1.2mL) 和水 (0.3mL) 中, 然后在  $100^\circ\text{C}$  加热 20h。将溶液通过 HPLC 纯化, 从而提供终产物 (4.6mg, 17%)。LCMS  $[\text{M}+\text{H}^+]$  556.2。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.63 (s, 2H), 8.95 (t,  $J=5.9\text{Hz}$ , 1H), 8.66–8.52 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10–7.97 (m, 2H), 7.57–7.37 (m, 2H), 4.90 (dd,  $J=51.4, 2.9\text{Hz}$ , 1H), 4.45 (ddd,  $J=66.2, 16.9, 5.8\text{Hz}$ , 2H), 4.27 (dd,  $J=10.1, 7.1\text{Hz}$ , 1H), 4.05–3.85 (m, 1H), 2.37 (s, 5H), 1.21 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H)。

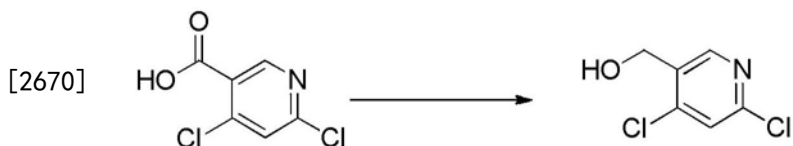
[2667] 实施例102: (2S,4R,5S)-4-氟-1-((4-氟苯基)磺酰基)-5-甲基-N-((5-(三氟甲基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺



[2668]



[2669] 步骤1:制备(4,6-二氯吡啶-3-基)甲醇



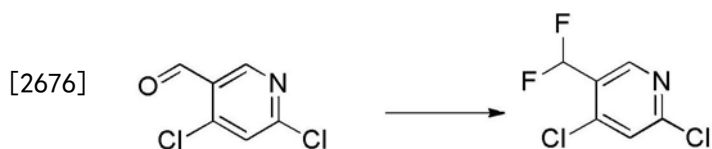
[2671] 向用惰性氮气吹扫并保持的5000-mL 4颈圆底烧瓶中放置4,6-二氯吡啶-3-甲酸(95g, 494.79mmol, 1.00当量)和四氢呋喃(1000mL),之后在 0℃搅拌的情况下逐滴加入BH<sub>3</sub>.THF (1M) (2111mL, 4.20当量)。将反应混合物在0℃搅拌30min并在室温搅拌过夜,通过加入1000mL的水/冰猝灭,并用3x1000mL的乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩,从而提供78.4g (89%)的(4,6-二氯吡啶-3-基)甲醇,为白色固体。

[2672] 步骤2:制备4,6-二氯吡啶-3-甲醛



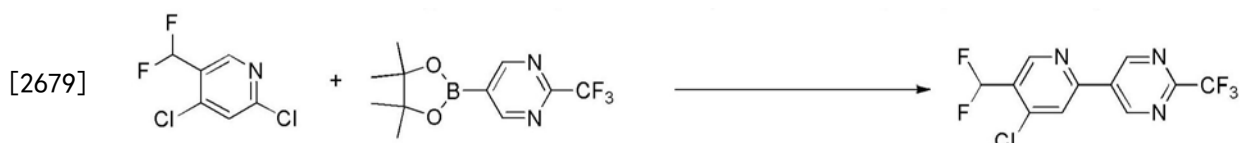
[2674] 向用惰性氮气吹扫并保持的2000-mL 4颈圆底烧瓶中放置(4,6-二氯吡啶-3-基)甲醇(78.4g, 440.41mmol, 1.00当量),二氯甲烷(1000mL), PCC(284.83g, 1.32mol, 3.00当量)和硅胶(235g)。将所得的混合物在室温搅拌4h并在真空下浓缩。将剩余物施加到硅胶柱上,用乙酸乙酯/石油醚(0:1-1:6)洗脱,从而提供62g (80%)的4,6-二氯吡啶-3-甲醛,为白色固体。

[2675] 步骤3:制备2,4-二氯-5-(二氟甲基)吡啶



[2677] 向用惰性氮气吹扫并保持的2000-mL 4颈圆底烧瓶中放置4,6-二氯吡啶-3-甲醛(62g, 352.27mmol, 1.00当量)和二氯甲烷(1000mL),之后在 $-20^{\circ}\text{C}$ 搅拌的情况下逐滴加入DAST(113.7g, 705.38mmol, 2.00当量)。将所得的溶液在 $-20^{\circ}\text{C}$ 搅拌30min并在室温搅拌另外3h,通过在搅拌的情况下逐滴加入500mL的水来猝灭,并用3x500mL的二氯甲烷萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将剩余物施加到硅胶柱上,用乙酸乙酯/石油醚(0:1-1:0)洗脱,从而提供36g(52%)的2,4-二氯-5-(二氟甲基)吡啶,为淡黄色固体。

[2678] 步骤4:制备5-[4-氯-5-(二氟甲基)吡啶-2-基]-2-(三氟甲基)嘧啶



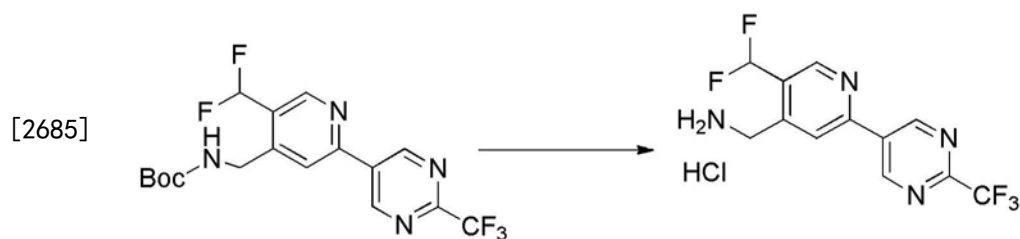
[2680] 向用惰性氮气吹扫并保持的3000-mL 4颈圆底烧瓶中放置2,4-二氯-5-(二氟甲基)吡啶(36g, 181.82mmol, 1.00当量),1,4-二噁烷(1800mL),水(180mL),5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(60 g, 218.94mmol, 1.20当量),碳酸钾(78g, 564.36mmol, 3.00当量)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15g, 18mmol, 0.10当量)。将所得的溶液在80℃搅拌过夜并过滤。将滤液在真空下浓缩。将剩余物施加到硅胶柱上,用乙酸乙酯/石油醚(0:1-5:95)洗脱,从而提供28g(50%)的5-[4-氯-5-(二氟甲基)吡啶-2-基]-2-(三氟甲基)嘧啶,为白色固体。

[2681] 步骤5:制备N-[[5-(二氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯



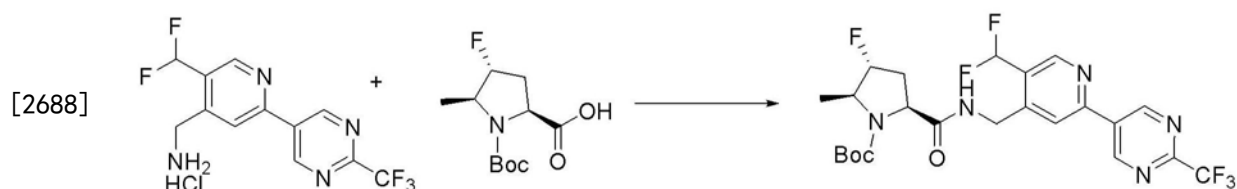
[2683] 向用惰性氮气吹扫并保持的3000-mL 4颈圆底烧瓶中放置5-[4-氯-5-(二氟甲基)吡啶-2-基]-2-(三氟甲基)嘧啶(20g, 64.59mmol, 1.00当量),乙醇(2000mL),水(400mL),N-[(三氟-4-硼烷基)甲基]氨基甲酸叔丁基钾盐(20g, 84.36mmol, 1.30当量),碳酸钠(22g, 207.57mmol, 3.20当量)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5g, 7.12mmol, 0.11当量)。将反应混合物首先在室温搅拌30min并在80℃搅拌过夜并过滤。将滤液在真空下浓缩。将剩余物施加到硅胶柱上,用乙酸乙酯/石油醚(0:1-1:6)洗脱,从而提供14g(54%)的N-[[5-(二氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯,为淡黄色固体。

[2684] 步骤6:制备[5-(二氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺盐酸盐



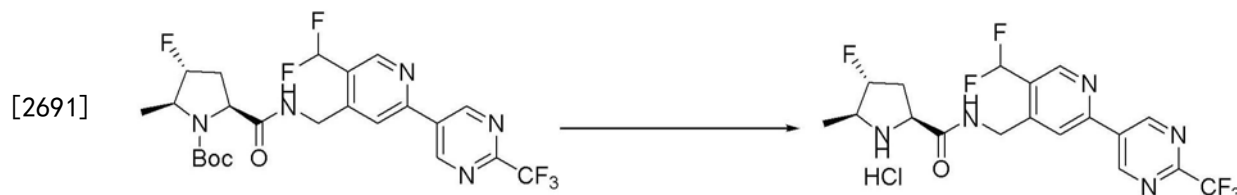
[2686] 向用惰性氮气吹扫并保持的1000-mL 3颈圆底烧瓶中放置N-[[5-(二氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(30g, 74.20mmol, 1.00当量)和1,4-二噁烷(500mL)。向以上反应混合物中引入 HCl(气体)。将所得的溶液在室温搅拌3h,在真空下浓缩,并过滤。将滤饼用1x300mL的EA洗涤并干燥,从而提供20.37g(81%)的[5-(二氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺盐酸盐,为黄色固体。LCMS  $[M+H]^+$  305。

[2687] 步骤7:制备(2S,3R,5S)-5-((5-(二氟甲基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-5-基)吡啶-4-基)甲基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



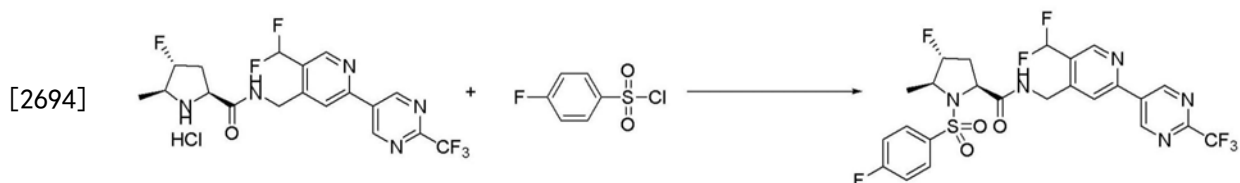
[2689] 将(2S,4R,5S)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟-5-甲基吡咯烷-2-甲酸(13.60g, 55.00mmol, 1.00当量), HATU(31.37g, 82.50mmol, 1.50当量), DIEA(21.33g, 165.03mmol, 3.00当量), 和[5-(二氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺盐酸盐(18.74g, 55.00mmol, 1.00当量)在DMF(150 mL)中的混合物在室温搅拌2h。将所得的溶液用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/1)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(25g, 85%),为白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  534。

[2690] 步骤8:制备(2S,4R,5S)-N-((5-(二氟甲基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-4-氟-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐



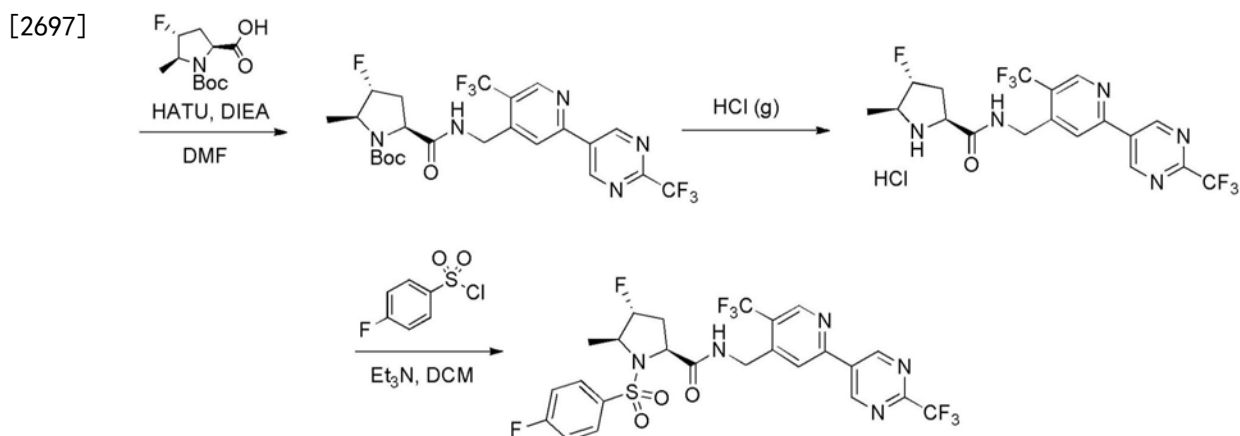
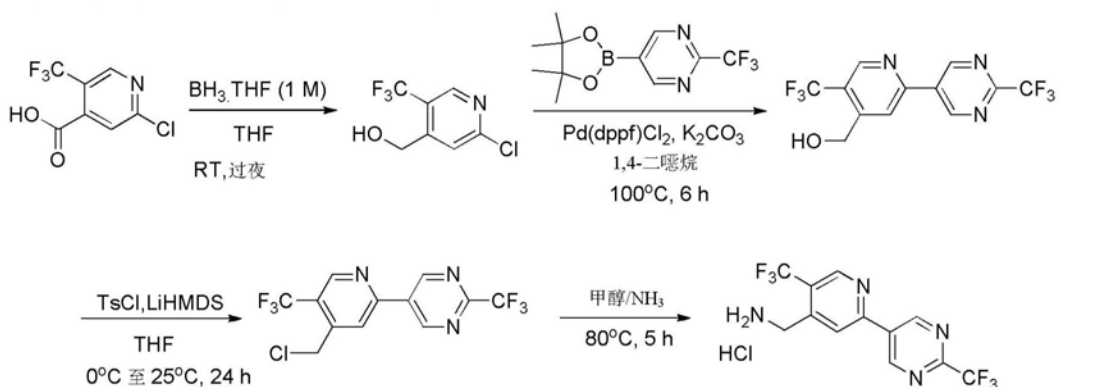
[2692] 将N-[[5-(二氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(25g, 61.83mmol, 1.00当量)和在1,4-二噁烷中的饱和HCl(g)(500mL)的混合物在室温搅拌12h。将所得的混合物在真空下浓缩,从而提供标题化合物(20g, 95%),为白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  434。

[2693] 步骤9:制备(2S,4R,5S)-N-((5-(二氟甲基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-4-氟-1-(4-氟苯基磺酰基)-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺

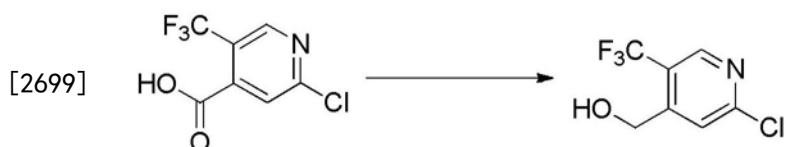


[2695] 将(2S,4R,5S)-N-[[5-(二氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]-4-氟-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(22g, 50.77mmol, 1.00当量), 三乙胺(15.5 g, 153.18mmol, 3.00当量), 和4-氟苯-1-磺酰氯(20g, 102.76mmol, 2.00 当量)在二氯甲烷(500mL)中的混合物在室温搅拌2h。将所得的混合物用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/1)洗脱来纯化, 从而提供标题化合物(25g, 82%), 为白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  592.  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.70 (s, 2H), 9.01 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.94-7.91 (m, 2H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 5.24-5.18 (m, 1H), 4.75 (d,  $J=51.2$ Hz, 1H), 4.59-4.54 (m, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 4.16-4.06 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H), 1.41-1.40 (d,  $J=7.2$ Hz, 3H)。

[2696] 实施例103: (2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基磺酰基)-5-甲基-N-((5-(三氟甲基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺



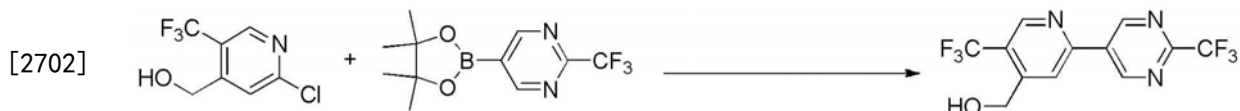
[2698] 步骤1: 制备(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲醇



[2700] 向用惰性氮气吹扫并保持在250-mL 3颈圆底烧瓶中放置2-氯-5-(三氟甲基)吡

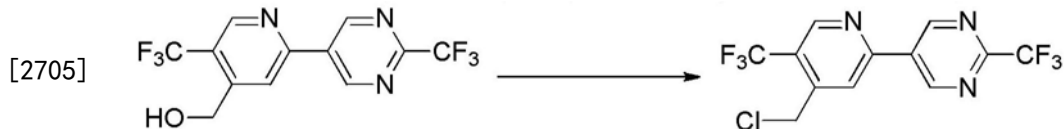
啉-4-甲酸 (4.5g, 19.95mmol, 1.00当量) 在四氢呋喃 (40mL) 中的溶液, 之后逐滴加入  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (1M) (40mL, 2.00当量), 在  $0^\circ\text{C}$  搅拌10min。将所得的溶液在室温搅拌过夜, 通过在  $0^\circ\text{C}$  加入10mL的甲醇猝灭, 在真空下浓缩, 并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚 (1:10) 洗脱来纯化, 从而提供3g (粗制) 的[2-氯-5-(三氟甲基)吡啉-4-基]甲醇, 为白色固体。

[2701] 步骤2: 制备 (5-(三氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啉-4-基) 甲醇



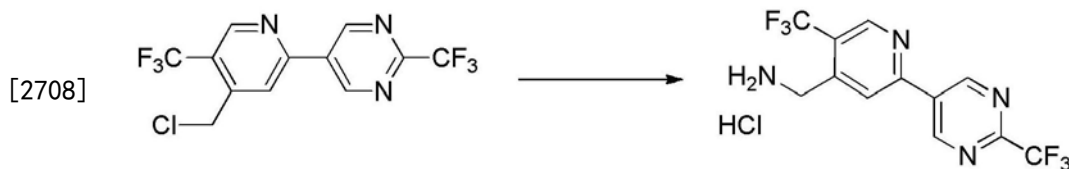
[2703] 向用惰性氮气氛吹扫并保持的3-L 3颈圆底烧瓶中放置[2-氯-5-(三氟甲基)吡啉-4-基]甲醇 (75.6g, 357.33mmol, 1.00当量), 1,4-二噁烷 (1.5L), 5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶 (110g, 401.39 mmol, 1.20当量),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (148g, 1.06mol, 3.00当量), 和  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (13 g, 17.77mmol, 0.05当量)。将所得的溶液在  $100^\circ\text{C}$  在氮气氛下搅拌6h, 冷却至室温, 并过滤。将滤饼用2x300mL的EA洗涤。将滤液在真空下浓缩。将剩余物施加到硅胶柱上, 用乙酸乙酯/石油醚 (1/5-1/2) 洗脱, 从而提供90g (78%) 的[5-(三氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啉-4-基]甲醇, 为白色固体。

[2704] 步骤3: 制备5-[4-(氯甲基)-5-(三氟甲基)吡啉-2-基]-2-(三氟甲基)嘧啶



[2706] 向用惰性氮气氛吹扫并保持的2-L 3颈圆底烧瓶中放置[5-(三氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啉-4-基]甲醇 (80g, 247.53mmol, 1.00当量) 在四氢呋喃 (800mL) 中的溶液, 之后在  $0^\circ\text{C}$  搅拌的情况下逐滴加入  $\text{LiHMDS}$  (1mol/L) (322mL, 1.30当量)。将混合物在  $0^\circ\text{C}$  搅拌1h。在  $0^\circ\text{C}$  在氮气氛下向该混合物分份加入4-甲基苯-1-磺酰氯 (61.2g, 321.01mmol, 1.30当量)。将所得的溶液从  $0^\circ\text{C}$  至  $25^\circ\text{C}$  搅拌24h, 冷却至  $0^\circ\text{C}$ , 通过加入 100mL的水猝灭, 并用3x500mL的乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将剩余物通过硅胶柱色谱用乙酸乙酯/石油醚 (1/10) 洗脱来纯化, 从而提供30g (35%) 的5-[4-(氯甲基)-5-(三氟甲基)吡啉-2-基]-2-(三氟甲基)嘧啶, 为淡黄色固体。

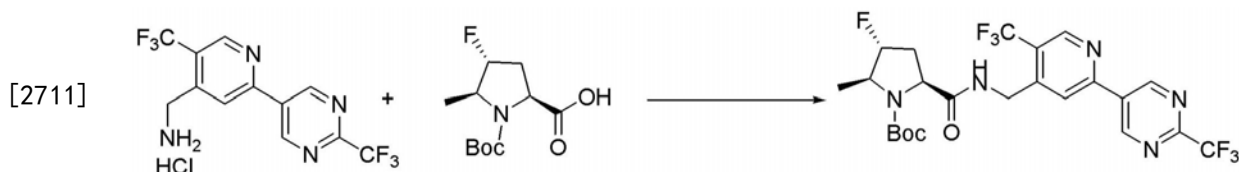
[2707] 步骤4: 制备[5-(三氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啉-4-基]甲胺盐酸盐



[2709] 向200-mL密封管中放置5-[4-(氯甲基)-5-(三氟甲基)吡啉-2-基]-2-(三氟甲基)嘧啶 (20g, 58.54mmol, 1.00当量) 在甲醇/ $\text{NH}_3$  (140mL) 中的溶液。将所得的溶液在  $80^\circ\text{C}$  在油浴中搅拌5h。将该反应重复2次。将反应混合物冷却至室温并在真空下浓缩。用饱和碳酸氢钠水溶液将水溶液的pH值调至8。将所得的溶液用3x300mL的二氯甲烷萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将剩余物施加到硅胶柱上, 用在石油醚中的10%至30%乙酸乙酯洗脱, 从而提供5-(三氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啉-4-基]甲胺

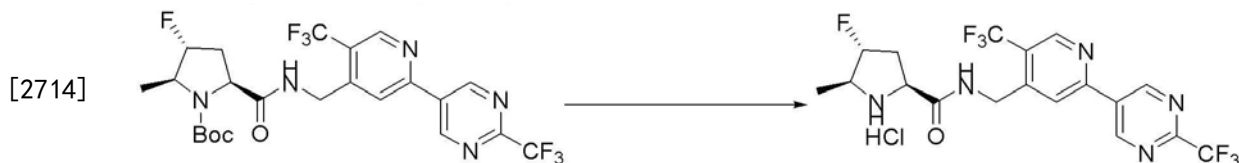
33g, 为淡黄色固体。将剩余物溶解在800mL的乙酸乙酯中。将产物通过加入乙酸乙酯/HCl (g) 沉淀。将所得的混合物在真空下浓缩。通过过滤收集固体。将滤饼用3x2500mL的乙醚洗涤并干燥, 从而提供31g (49.5%) 的[5-(三氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺盐酸盐, 为白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  323。

[2710] 步骤5: 制备 (2S,3R,5S)-3-氟-2-甲基-5-((5-(三氟甲基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



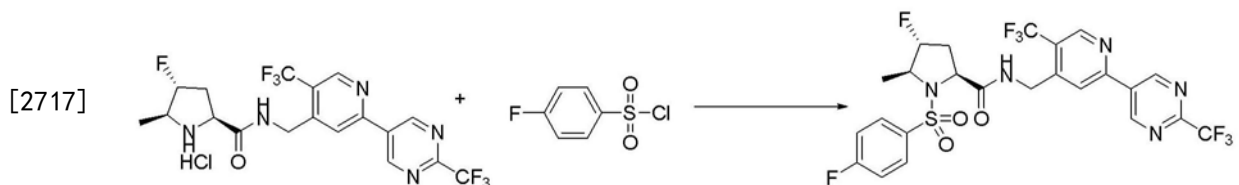
[2712] 将 (2S,4R,5S)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟-5-甲基吡咯烷-2-甲酸 (14g, 56.62mmol, 1.00当量), HATU (32g, 84.16mmol, 1.51当量), DIEA (22 g, 170.22mmol, 3.05当量), 和 [5-(三氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺盐酸盐 (20g, 55.76mmol, 1.00当量) 在DMF (150mL) 中的混合物在室温搅拌2h。将所得的溶液用乙酸乙酯稀释, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/1) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (28g, 91%), 为白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  552。

[2713] 步骤6: 制备 (2S,4R,5S)-4-氟-5-甲基-N-((5-(三氟甲基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐



[2715] 将 (2S,3R,5S)-3-氟-2-甲基-5-([5-(三氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (28g, 50.77mmol, 1.00当量) 和在1,4-二噁烷中的饱和HCl (g) (200mL) 的混合物在室温搅拌 12h。将所得的混合物在真空下浓缩, 从而提供标题化合物 (22g, 89%), 为白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  452。

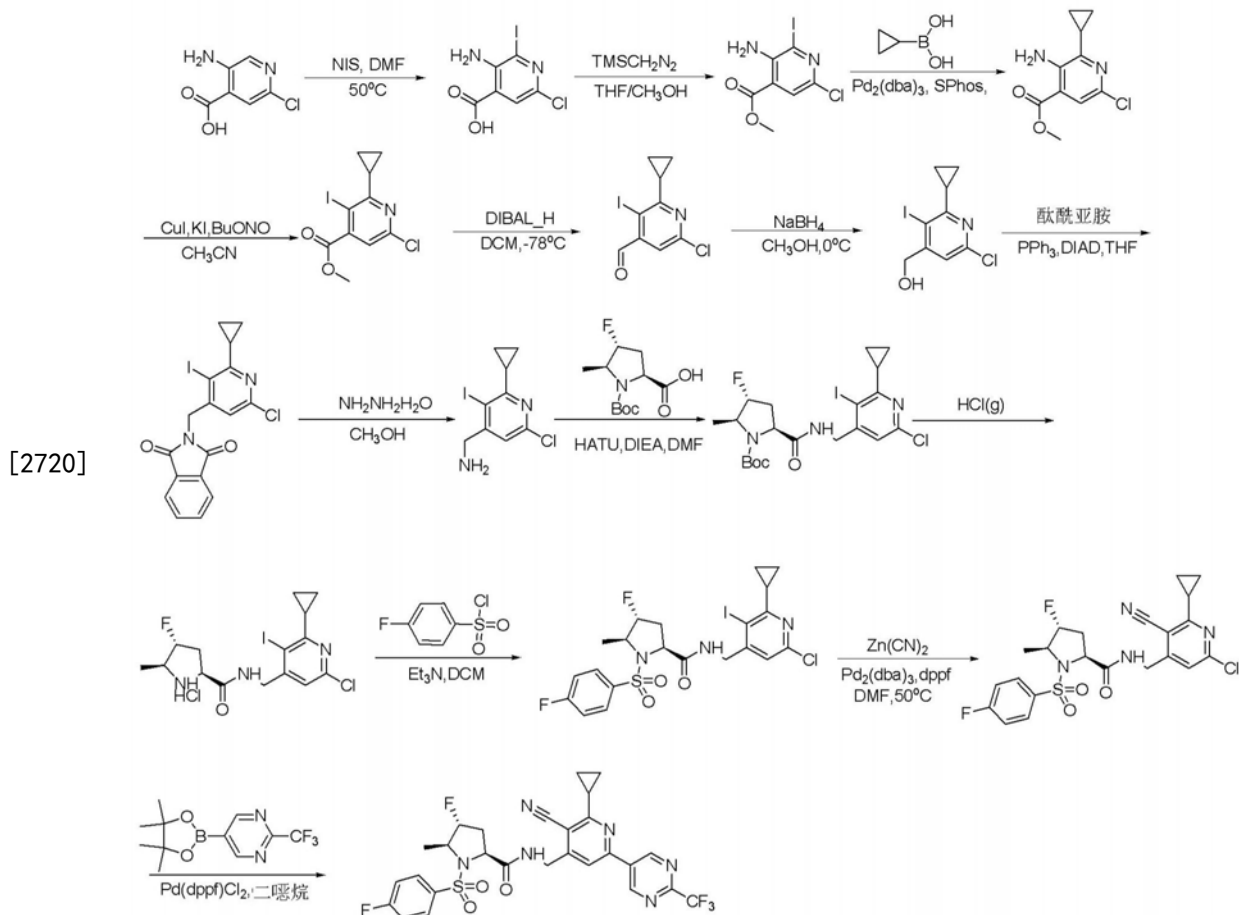
[2716] 步骤7: 制备 (2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基磺酰基)-5-甲基-N-((5-(三氟甲基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺



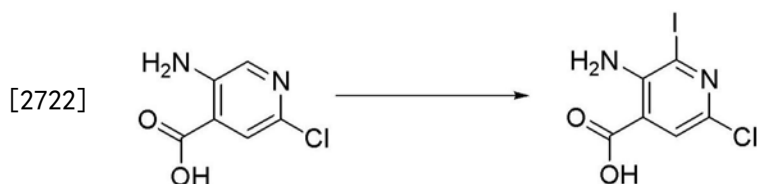
[2718] 将 (2S,4R,5S)-4-氟-5-甲基-N-([5-(三氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐 (24.5g, 50.22mmol, 1.00当量), 4-氟苯-1-磺酰氯 (20g, 102.76mmol, 2.00当量), 和TEA (15g, 148.23mmol, 3.00当量) 在二氯甲烷 (500mL) 中的混合物在室温搅拌2h。将所得的混合物用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/1) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (25g, 82%), 为白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  610。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.70 (s, 2H), 9.01 (s,

1H), 8.38 (s, 1H), 7.94–7.91 (m, 2H), 7.40–7.38 (m, 1H), 7.30–7.26 (m, 1H), 5.24–5.18 (m, 1H), 4.81–4.68 (d, J=51.2Hz, 1H), 4.59–4.54 (m, 1H), 4.35–4.31 (m, 1H), 4.16–4.06 (m, 1H), 2.68–2.58 (m, 1H), 1.41 (d, J=7.2Hz, 3H)。

[2719] 实施例104: (2S, 4R, 5S) -N-((3-氨基-2-环丙基-6-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-4-氟-1-(4-氟苯基磺酰基)-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺

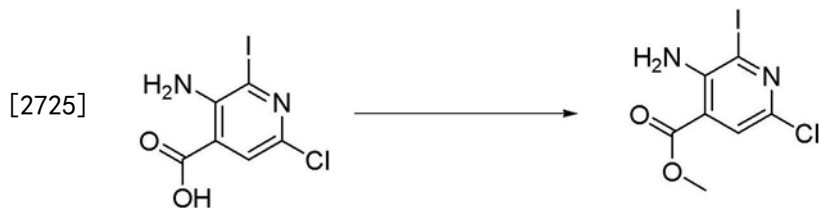


[2721] 步骤1: 制备3-氨基-6-氯-2-碘异烟酸



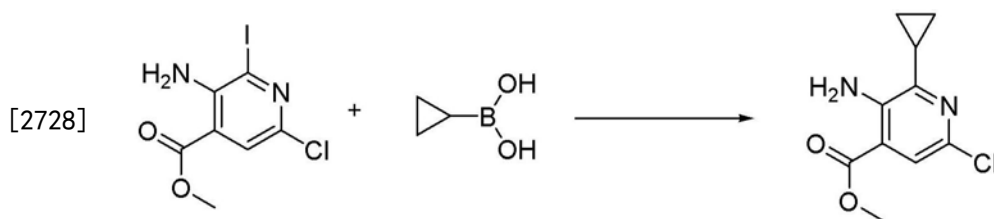
[2723] 将5-氨基-2-氯吡啶-4-甲酸 (11g, 63.74mmol, 1.00当量) 和NIS (28.68 g, 127.47mmol, 2.00当量) 在N,N-二甲基甲酰胺 (80mL) 中的混合物在0℃搅拌10min。将所得的溶液在80℃搅拌14h。将反应用冰水猝灭, 用乙酸乙酯萃取, 用Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (水溶液) 和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。这产生标题化合物 (15.6g, 82%), 为红色固体。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 299。

[2724] 步骤2: 制备3-氨基-6-氯-2-碘异烟酸甲酯



[2726] 在0℃在N<sub>2</sub>下将TMSCHN<sub>2</sub> (1mol/L, 在THF中, 100mL, 100.00mmol, 2.00当量) 逐滴加入到3-氨基-6-氯-2-碘吡啶-4-甲酸 (14.5g, 50mmol, 1.00 当量) 在THF (60mL) / 甲醇 (20mL) 中的溶液中。将所得的溶液在室温搅拌 14h并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/10) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (12.5g, 82%), 为红色固体。LCMS [M+H<sup>+</sup>] 312。

[2727] 步骤3: 制备3-氨基-6-氯-2-环丙基异烟酸甲酯



[2729] 将3-氨基-6-氯-2-碘吡啶-4-甲酸甲酯 (12g, 38.00mmol, 1.00当量), 环丙基硼酸 (19g, 224.00mmol, 6.00当量), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1.7g, 1.86mmol, 0.05当量), SPhos (1.4g, 3.41mmol, 0.10当量), 和碳酸钾 (25g, 180.00 mmol, 4.71当量) 在二噁烷 (400mL) / 水 (100mL) 中的混合物在50℃在N<sub>2</sub>下搅拌14h。将反应用水猝灭, 用乙酸乙酯萃取, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/8) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (8.6g, 99%), 为黄色固体。LCMS [M+H<sup>+</sup>] 227。

[2730] 步骤4: 制备6-氯-2-环丙基-3-碘异烟酸甲酯



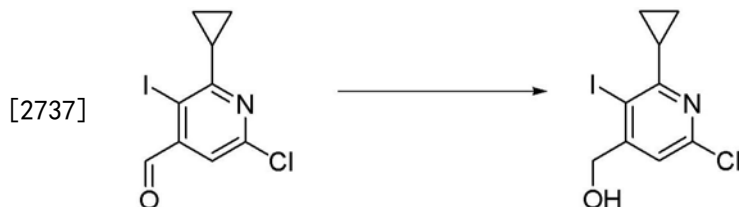
[2732] 将3-氨基-6-氯-2-环丙基吡啶-4-甲酸甲酯 (4g, 17.60mmol, 1.000当量), KI (15g, 90.30mmol, 5.00当量), CuI (4g, 21.00mmol, 1.20当量), 和t-BuONO (9g, 87.00mmol, 5.00当量) 在CH<sub>3</sub>CN (100ml) 中的混合物在 80℃在N<sub>2</sub>下搅拌12h。将反应用水猝灭, 在真空下浓缩, 用乙酸乙酯萃取, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/8) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (2g, 34%), 为黄色油状物。LCMS [M+H<sup>+</sup>] 338。

[2733] 步骤5: 制备6-氯-2-环丙基-3-碘异烟醛



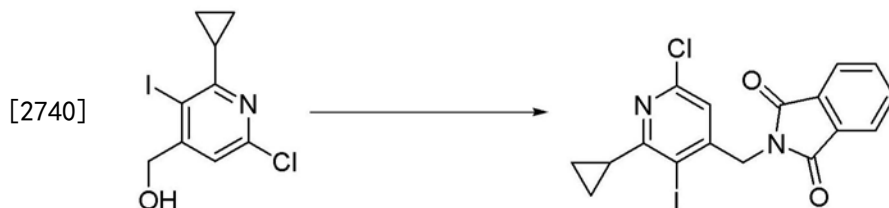
[2735] 在-78℃在N<sub>2</sub>下将DIBAL-H (1M, 在THF中, 13.5mL, 13.50mmol, 3.00当量) 逐滴加入到6-氯-2-环丙基-3-碘吡啶-4-甲酸甲酯 (1.5g, 4.50mmol, 1.00当量) 在二氯甲烷 (100mL) 中的溶液中。搅拌2h后, 将所得的溶液用 1N氢氧化钠猝灭, 用二氯甲烷萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/5) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (1.3g, 95%), 为黄色油状物。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 308。

[2736] 步骤6: 制备 (6-氯-2-环丙基-3-碘吡啶-4-基) 甲醇



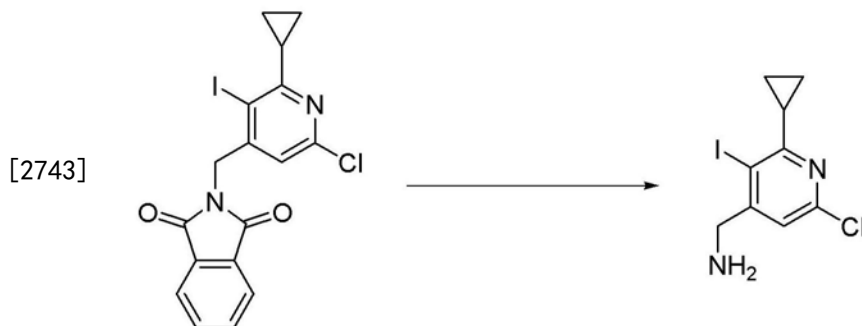
[2738] 在0℃将NaBH<sub>4</sub> (310mg, 8.50mmol, 2.00当量) 分份加入到6-氯-2-环丙基-3-碘吡啶-4-甲醛 (1.3g, 4.25mmol, 1.00当量) 在甲醇 (10mL) 中的溶液中。30分钟后, 将反应用水猝灭, 用乙酸乙酯萃取, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/4) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (1.2g, 92%), 为白色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 310。

[2739] 步骤7: 制备 2-((6-氯-2-环丙基-3-碘吡啶-4-基) 甲基) 异二氢吲哚-1,3-二酮



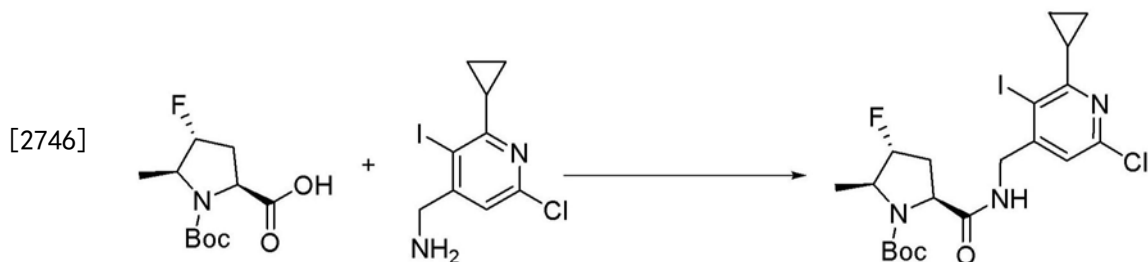
[2741] 在0℃将DIAD (3g, 14.84mmol, 3.00当量) 逐滴加入到 (6-氯-2-环丙基-3-碘吡啶-4-基) 甲醇 (1.2g, 3.88mmol, 1.00当量), 2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮 (1.5g, 10.20mmol, 2.00当量), 和PPh<sub>3</sub> (4g, 15.25mmol, 3.00当量) 在四氢呋喃 (50mL) 中的溶液中。搅拌12h后, 将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/4) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (1g, 59%), 为白色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 439。

[2742] 步骤8: 制备 (6-氯-2-环丙基-3-碘吡啶-4-基) 甲胺



[2744] 将2-[(6-氯-2-环丙基-3-碘吡啶-4-基) 甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮 (1g, 2.28mmol, 1.00当量) 和水合肼 (1.42g, 80%) 在甲醇 (50mL) 中的溶液在室温搅拌12h。将所得的混合物在真空下浓缩并溶解在乙酸乙酯中。将沉淀的固体滤除并将滤液在真空下浓缩。这产生标题化合物 (400mg, 57%), 为黄色油状物。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 309。

[2745] 步骤9:制备 (2S,3R,5S) -5-((6-氯-2-环丙基-3-碘吡啶-4-基) 甲基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



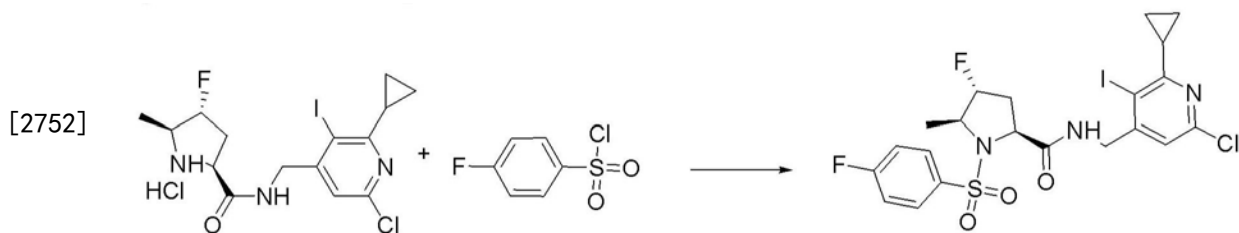
[2747] 将 (2S,4R,5S) -1-[(叔丁氧基) 羰基]-4-氟-5-甲基吡咯烷-2-甲酸 (400mg, 1.6mmol, 1.00当量), HATU (922mg, 2.42mmol, 1.50当量), DIEA (627 mg, 4.85mmol, 3.00当量), 和 (6-氯-2-环丙基-3-碘吡啶-4-基) 甲胺 (499.14 mg, 1.60mmol, 1.000当量) 在N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中的混合物在室温搅拌2h。将所得的溶液用乙酸乙酯稀释, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/1) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (300mg, 34%), 为白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  538。

[2748] 步骤10:制备 (2S,4R,5S) -N-((6-氯-2-环丙基-3-碘吡啶-4-基) 甲基)-4-氟-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐



[2750] 将 (2S,3R,5S) -5-[[ (6-氯-2-环丙基-3-碘吡啶-4-基) 甲基]氨基甲酰基]-3-氟-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (300mg, 0.56mmol, 1.00当量) 和HCl (g) (饱和溶液, 在50mL的1,4-二噁烷中) 的混合物在室温搅拌1h。将所得的混合物在真空下浓缩。这产生标题化合物 (220mg, 83%), 为白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  438。

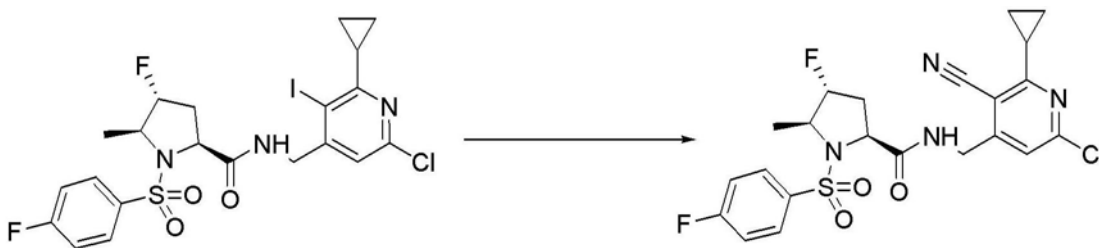
[2751] 步骤11:制备 (2S,4R,5S) -N-((6-氯-2-环丙基-3-碘吡啶-4-基) 甲基)-4-氟-1-(4-氟苯基磺酰基)-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺



[2753] 将 (2S,4R,5S) -N-[(6-氯-2-环丙基-3-碘吡啶-4-基) 甲基]-4-氟-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐 (150mg, 0.31mmol, 1.00当量), 三乙胺 (100mg, 0.99 mmol, 3.00当量), 和4-氟苯-1-磺酰氯 (124mg, 0.64mmol, 2.00当量) 在二氯甲烷 (10mL) 中的混合物在室温搅拌2h。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/1) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (180mg, 95%), 为白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  596。

[2754] 步骤12:制备 (2S,4R,5S) -N-((6-氯-3-氰基-2-环丙基吡啶-4-基) 甲基)-4-氟-1-(4-氟苯基磺酰基)-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺

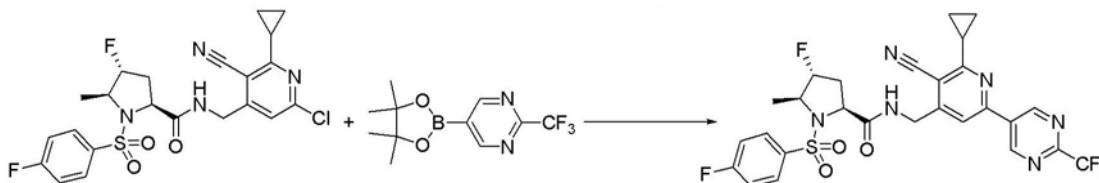
[2755]



[2756] 将(2S,4R,5S)-N-[(6-氯-2-环丙基-3-碘吡啶-4-基)甲基]-4-氟-1-[(4-氟苯基磺酰基)-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(450mg, 0.76mmol, 1.00当量), Zn(CN)<sub>2</sub> (80mg, 0.68mmol, 0.90当量), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> (80mg, 0.08mmol, 0.10当量), 和dppf (130mg, 0.23mmol, 0.31当量) 在N,N-二甲基甲酰胺(5mL) 中的混合物在50℃在N<sub>2</sub>下用微波辐射照射1h。将所得的溶液用乙酸乙酯稀释, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/1)洗脱来纯化, 从而提供标题化合物(200 mg, 54%), 为白色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 495。

[2757] 步骤13: 制备(2S,4R,5S)-N-((3-氰基-2-环丙基-6-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-4-氟-1-(4-氟苯基磺酰基)-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺

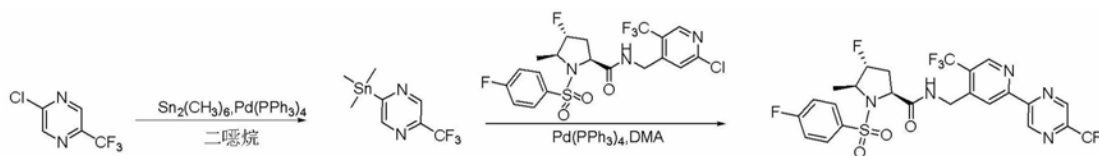
[2758]



[2759] 将(2S,4R,5S)-N-[(6-氯-3-氰基-2-环丙基吡啶-4-基)甲基]-4-氟-1-[(4-氟苯基磺酰基)-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(170mg, 0.34mmol, 1.00当量), 5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(141mg, 0.51mmol, 1.50当量), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (25mg, 0.03mmol, 0.10当量), 和碳酸钾(141mg, 1.00mmol, 3.00当量) 在1,4-二噁烷(5mL) 中的混合物在100℃在N<sub>2</sub>下搅拌2h。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物施加到硅胶柱上, 用乙酸乙酯/石油醚(1/1)洗脱。这产生标题化合物(84.7mg, 41%), 为白色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 607。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.60 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 5.18-5.09 (m, 1H), 4.73 (d, J=51Hz, 1H), 4.56-4.49 (m, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 4.12-4.03 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.37-2.12 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 3H), 1.29-1.21 (m, 4H)。

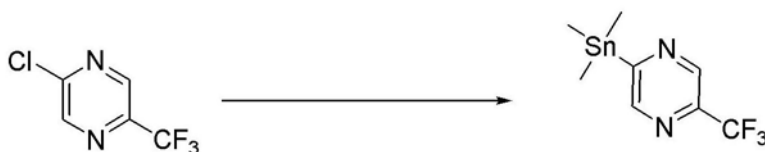
[2760] 实施例112: (2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基磺酰基)-5-甲基-N-((5-(三氟甲基)-2-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺

[2761]



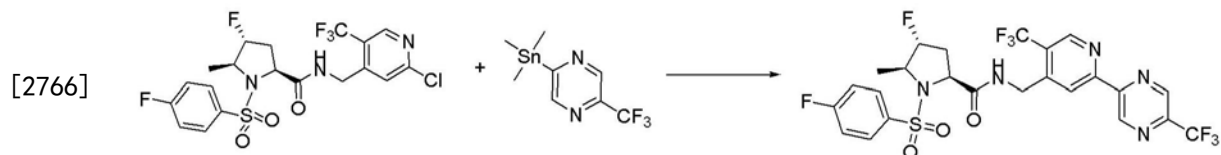
[2762] 步骤1: 制备2-(三氟甲基)-5-(三甲基甲锡烷基)吡嗪

[2763]



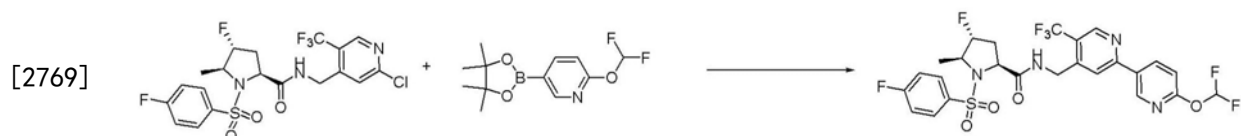
[2764] 将2-氯-5-(三氟甲基)吡嗪(150mg, 0.82mmol, 1.00当量), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (236mg, 0.20mmol, 0.24当量), 和六甲基二甲锡烷(403mg, 1.23mmol, 1.49当量)在二噁烷(5mL)中的混合物在100℃在N<sub>2</sub>下搅拌1h。将固体滤出并将所得的溶液在真空下浓缩。这产生标题化合物(150mg, 59%), 为黑色固体, 将其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 313。

[2765] 步骤2: 制备(2S, 4R, 5S)-4-氟-1-(4-氟苯基磺酰基)-5-甲基-N-((5-(三氟甲基)-2-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺



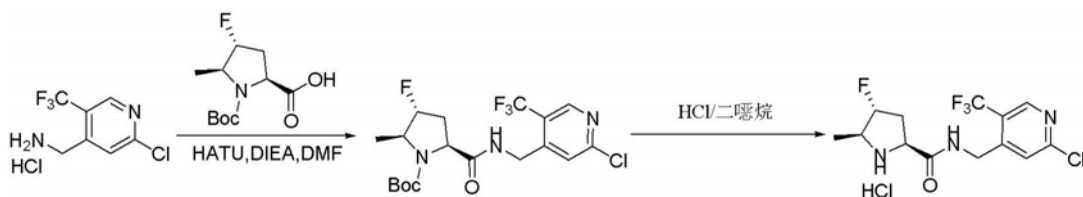
[2767] 将(2S, 4R, 5S)-N-[[2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基]-4-氟-1-[(4-氟苯基)磺酰基]-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(180mg, 0.36mmol, 1.00当量), 2-(三氟甲基)-5-(三甲基甲锡烷基)吡嗪(120mg, 0.38mmol, 1.06当量), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (70mg, 0.06mmol, 0.16当量)在二甲基乙酰胺(5mL)中的混合物在氮下在150℃用微波辐射照射1h。然后将反应用水猝灭, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过Prep-HPLC纯化, 从而提供标题化合物(41.7mg, 19%), 为白色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 610。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ9.81(s, 1H), 8.99(d, J=14.4Hz, 2H), 8.70(s, 1H), 7.95-7.92(m, 2H), 7.60(t, J=6.5Hz, 1H), 7.28-7.24(m, 2H), 4.92-4.69(m, 3H), 4.31-4.15(m, 2H), 2.59-2.37(m, 2H), 1.40(d, J=7.0Hz, 3H)。

[2768] 实施例114: (2S, 4R, 5S)-N-([2-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]-5-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯基)磺酰基]-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺

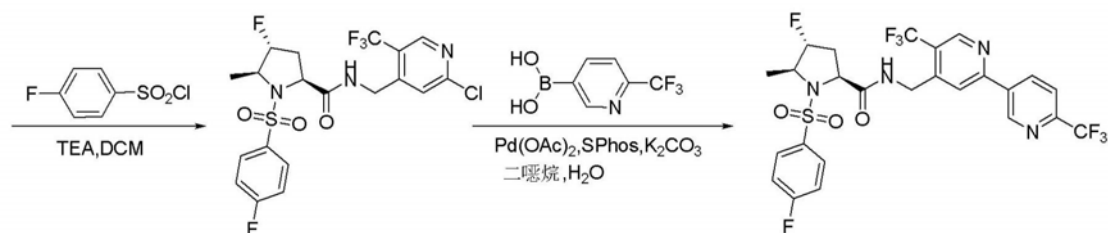


[2770] 将[4-([[(2S, 4R, 5S)-4-氟-1-[(4-氟苯基)磺酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基]甲酰胺基]甲基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氯鎓(chloranium)(94mg, 0.18mmol, 1.00当量), 2-(二氟甲氧基)-5-(四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(65 mg, 0.24mmol, 1.27当量), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(15mg, 0.02mmol, 0.10当量), 碳酸钾(83mg, 0.60mmol, 3.18当量), 1, 4-二噁烷(10mL)和水(1mL)的混合物在90℃在氮下搅拌1h。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/1)洗脱来纯化。将粗制产物(80mg)通过Prep-HPLC利用以下条件纯化:(2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)):柱, XBridge Shield RP18 OBD柱, 5μm, 19\*150mm; 移动相, Waters(0.05%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O)和ACN(7min内45.0%ACN高至70.0%); 检测器, UV 220nm。这产生标题化合物(39.9mg, 35%), 为白色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 607。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ9.02(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.62-8.55(m, 1H), 8.17(s, 1H), 7.94(dd, J=8.3, 4.8Hz, 2H), 7.76-7.51(m, 1H), 7.49-7.35(m, 1H), 7.34-7.30(m, 1H), 7.00(d, J=8.0Hz, 1H), 5.09(d, J=14.8Hz, 1H), 4.84-4.66(m, 1H), 4.61(d, J=16.7Hz, 1H), 4.32(t, J=8.8Hz, 1H), 4.15(dq, J=21.4, 7.1Hz, 1H), 2.60(td, J=17.5, 16.7, 7.4Hz, 1H), 2.44-2.21(m, 1H), 1.39(d, J=6.9Hz, 3H)。

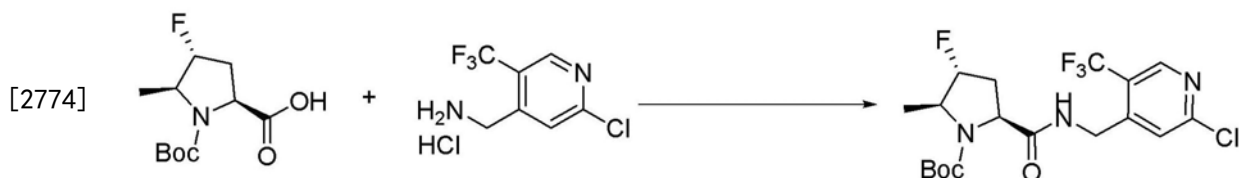
[2771] 实施例115: (2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-N-[[5-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺



[2772]

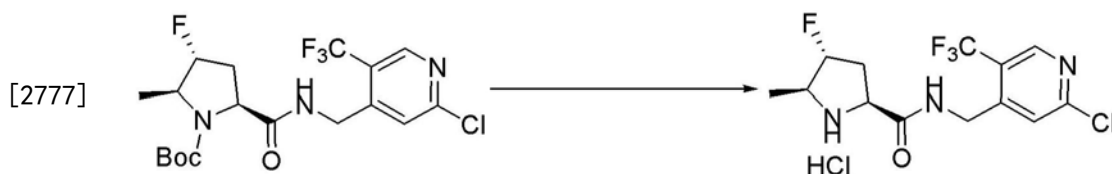


[2773] 步骤1: 制备 (2S,3R,5S)-5-([2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基)氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



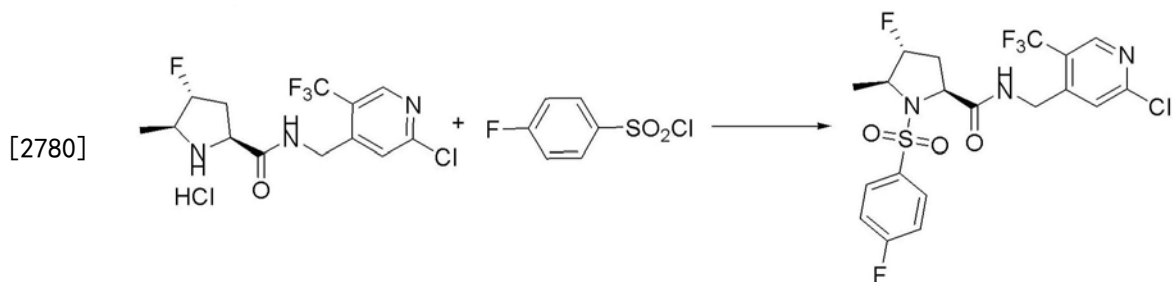
[2775] 将 (2S,4R,5S)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟-5-甲基吡咯烷-2-甲酸 (0.50g, 2.02mmol, 1.00当量), N,N-二甲基甲酰胺 (6mL), DIEA (1.306g, 10.10 mmol, 1.00当量), HATU (1.154g, 3.03mmol, 1.00当量), 和 [2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲胺盐酸盐 (0.55g, 2.22mmol, 1.00当量) 的混合物在室温搅拌30min。将反应物用水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 用NH<sub>4</sub>Cl的饱和溶液和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/6) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (760mg, 78%), 为淡黄色油状物。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 440。

[2776] 步骤2: 制备 (2S,4R,5S)-N-[[2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基]-4-氟-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐



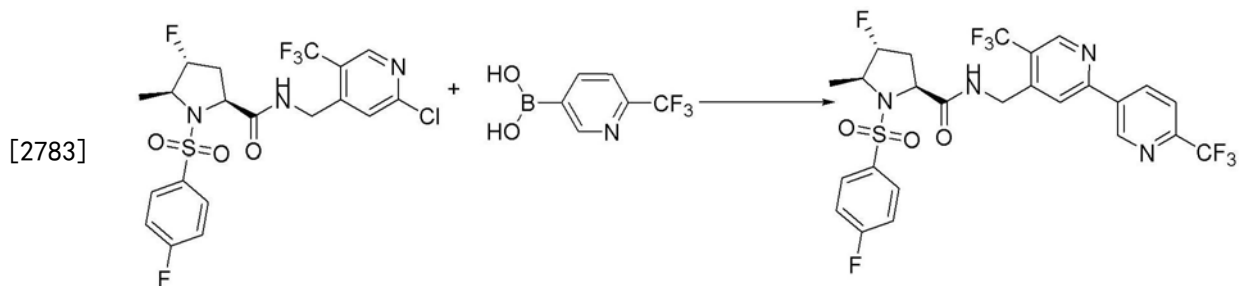
[2778] 将 (2S,3R,5S)-5-([2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基)氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (550mg, 1.25mmol, 1.00当量) 和在二噁烷中的4N HCl (10mL) 的混合物在室温搅拌过夜。将反应物在真空下浓缩, 从而提供标题化合物 (450mg, 96%), 为黄色固体。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 340。

[2779] 步骤3: 制备 (2S,4R,5S)-N-[[2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基]-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺



[2781] 将(2S,4R,5S)-N-[[2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基]-4-氟-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(450mg,1.19mmol,1.00当量),二氯甲烷(10mL),TEA(363.1mg,3.58mmol,3.00当量)和4-氟苯-1-磺酰氯(350.5mg,1.80 mmol,1.50当量)的混合物在室温搅拌过夜。将反应物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用NH<sub>4</sub>Cl的饱和溶液和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(3/5)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(500mg,84%),为白色固体。LCMS[M+H]<sup>+</sup>498。

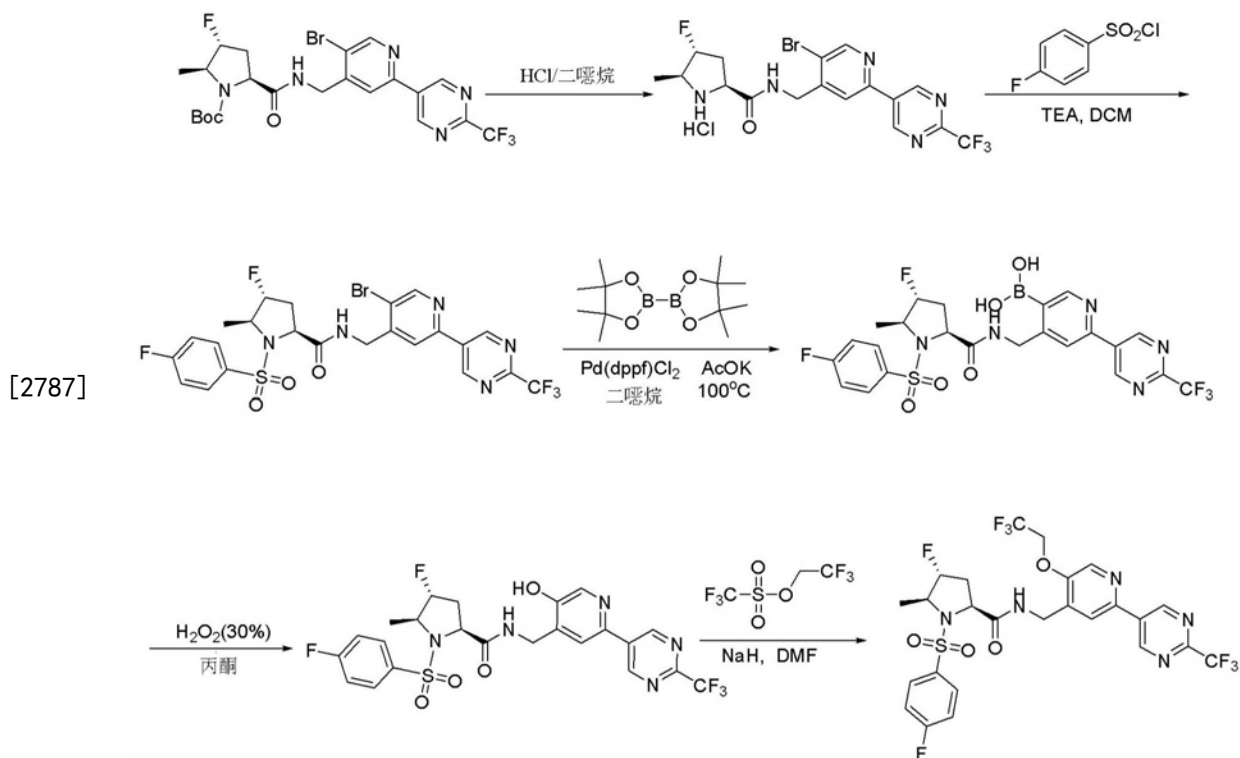
[2782] 步骤4:制备(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-N-[[5-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺



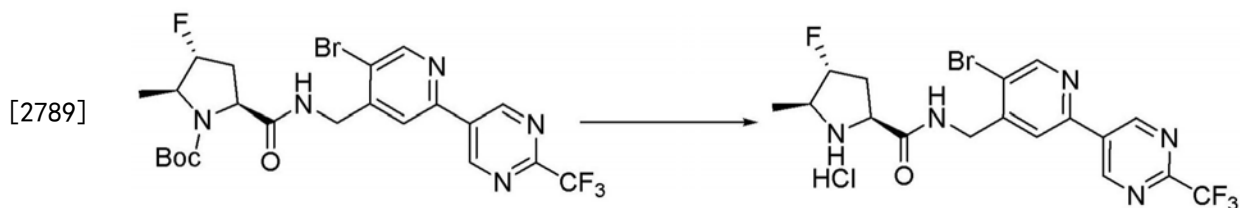
[2784] 将(2S,4R,5S)-N-[[2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(100mg,0.20mmol,1.00当量),二噁烷(5mL),水(0.5mL),碳酸钾(83mg,0.60mmol,2.99当量),[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]硼酸(78.5mg,0.41mmol,2.04当量),Pd(OAc)<sub>2</sub>(4.5mg,0.02mmol,0.10当量),和SPhos(16.5mg,0.04mmol,0.20当量)的混合物在100℃在氮下搅拌过夜。将反应物在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/4)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(62.9mg,51%),为白色固体。LCMS[M+H]<sup>+</sup>609。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ9.52(s,1H),8.99(s,1H),8.73-8.71(m,1H),8.30(s,1H),7.92(dd,J=4.4,2.5Hz,2H),7.79(d,J=8.1Hz,1H),7.46-7.41(m,1H),7.30-7.25(m,2H),5.18-5.12(m,1H),4.74(d,J=53.7Hz,1H),4.62-4.58(m,1H),4.31(t,J=8.9Hz,1H),4.17-4.08(m,1H),2.67-2.53(m,1H),2.41-2.19(m,1H),1.38(d,J=6.9Hz,3H)。

[2785] 实施例122:

[2786] (2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基磺酰基)-5-甲基-N-((5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺

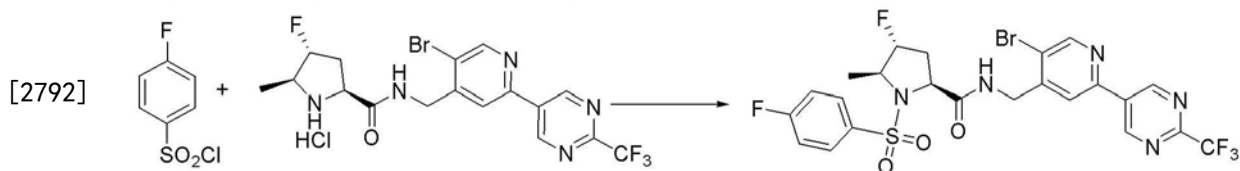


[2788] 步骤1:制备(2S,4R,5S)-N-((5-溴-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-4-氟-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐



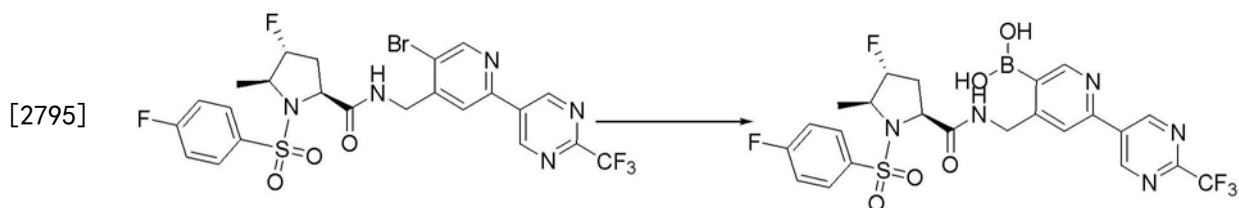
[2790] 将(2S,3R,5S)-5-[[[5-溴-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]氨基甲酰基]-3-氟-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(960mg,1.70mmol,1.00当量)和在二噁烷中的4N HCl(20mL)的混合物在室温搅拌2h。将所得的混合物在真空中浓缩,从而提供标题化合物(0.78g,92%),为黄色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  462。

[2791] 步骤2:制备(2S,4R,5S)-N-((5-溴-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-4-氟-1-(4-氟苯基磺酰基)-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺



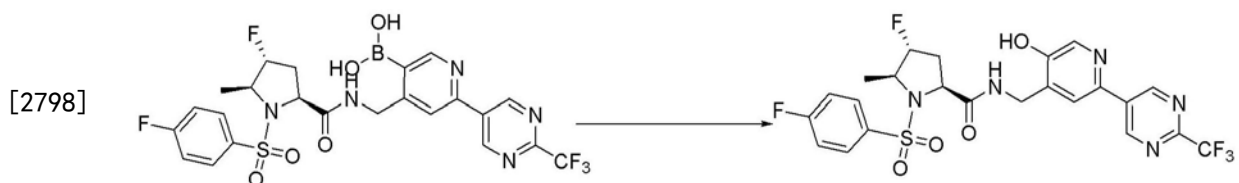
[2793] 将(2S,4R,5S)-N-((5-溴-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基)甲基)-4-氟-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(780mg,1.56mmol,1.00当量),TEA(480 mg,4.74mmol,3.03当量),和4-氟苯-1-磺酰氯(370mg,1.901mmol,1.216当量)在二氯甲烷(30mL)中的混合物在室温搅拌30min。将所得的混合物用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空中浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(3/2)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(550mg,57%),为白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  620。

[2794] 步骤3:制备40:4-(((2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基磺酰基)-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺基)甲基)-6-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-3-基硼酸



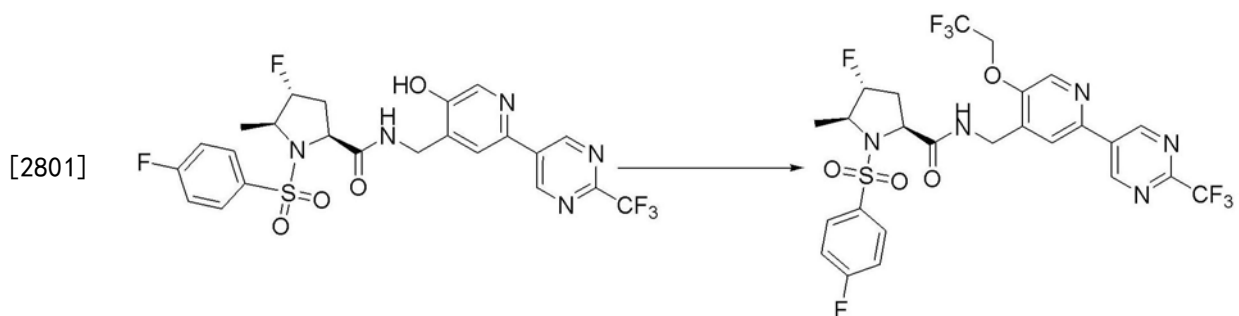
[2796] 将(2S,4R,5S)-N-([5-溴-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-4-氟-1-[4-氟苯基磺酰基]-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(380mg,0.61mmol,1.00当量),4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(312mg,1.22mmol,2.00当量),Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(50mg,0.06mmol,0.11当量),和乙酸钾(121mg,1.23mmol,2.01当量)在二噁烷(8mL)中的混合物在100℃在氮下搅拌14h。将反应溶液用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这产生标题化合物(200 mg,56%),为褐色油状物。LCMS[M+H<sup>+</sup>]586。

[2797] 步骤4:制备(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基磺酰基)-N-((5-羟基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺



[2799] 将[4-([[(2S,4R)-4-氟-1-[4-氟苯基磺酰基]吡咯烷-2-基]甲酰胺基)甲基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-3-基]硼酸(200mg,0.35mmol,1.00当量)和H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(30%)(4mL)在丙酮(12mL)中的溶液在室温搅拌0.5h。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/1)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(160mg),为褐色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>]558。

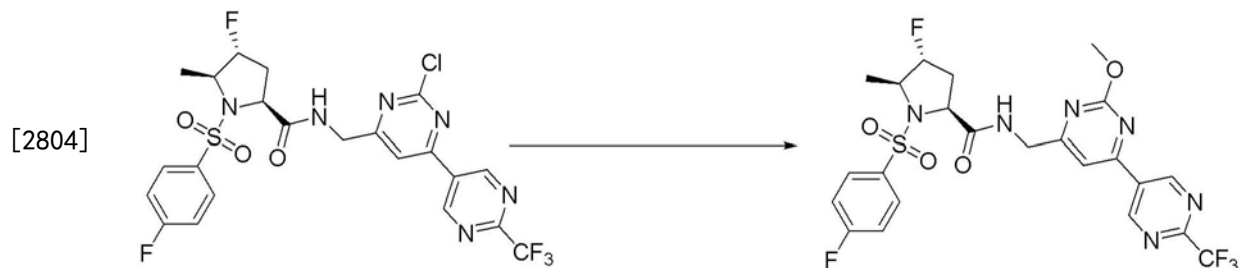
[2800] 步骤5:制备(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基磺酰基)-5-甲基-N-((5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺



[2802] 在0℃在氮下将氢化钠(20mg,60%,在矿物油中,2.90当量)分份加入到(2S,4R,5S)-4-氟-1-[4-氟苯基磺酰基]-N-([5-羟基-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(160mg,0.28mmol,1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(8mL)中的溶液中。将反应物在0℃在氮下搅拌5min。向以上加入三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(110mg,0.47mmol,1.65当量)并将反应混合物在室温搅拌另外3h。将反应用水猝灭,用乙酸

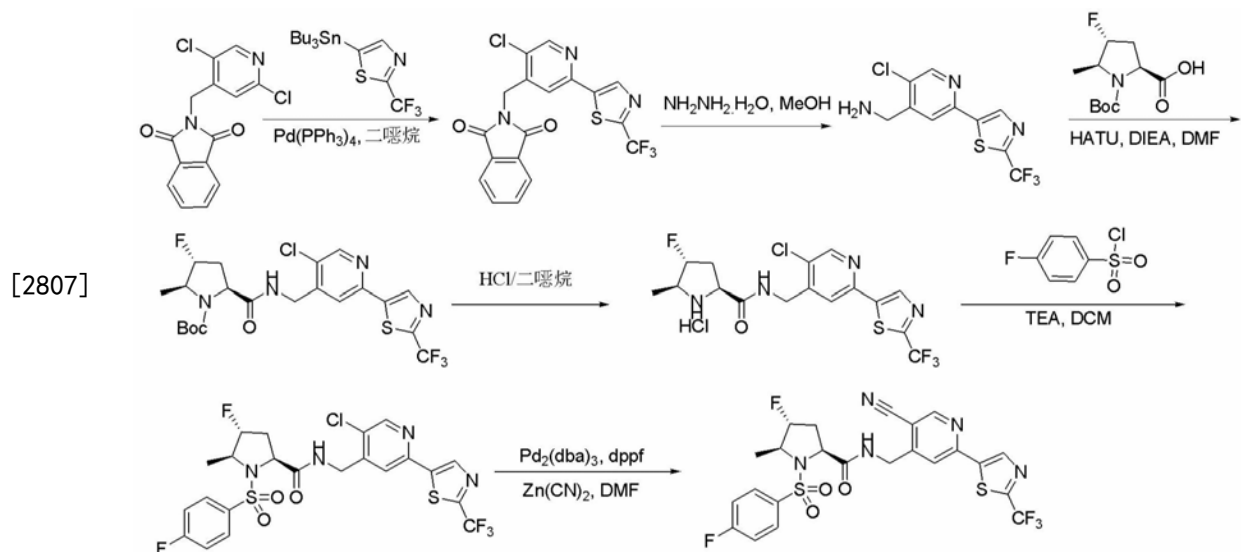
乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (3/2) 洗脱来纯化,从而提供标题化合物 (30mg, 16%), 为白色固体。LCMS  $[M+H]^+$  640。

[2803] 实施例126: (2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-甲氧基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基]-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺

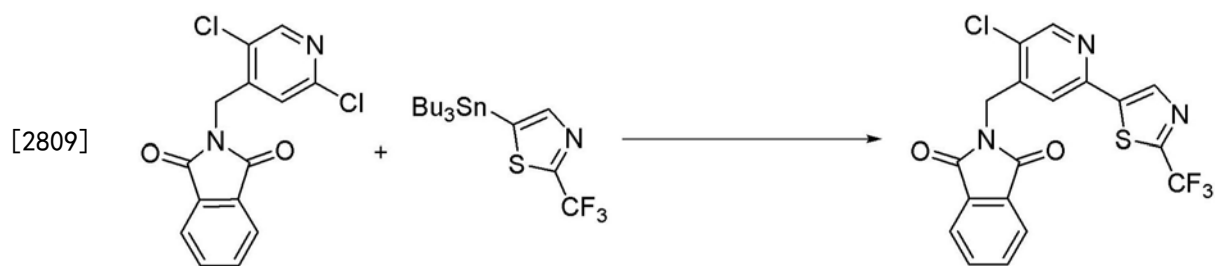


[2805] 将 (2S,4R,5S)-N-((2-氯-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基)甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺 (40mg, 0.06mmol, 1.00当量) 和甲醇钠 (5.3mg, 0.09mmol, 1.41当量) 在甲醇 (10mL) 中的混合物在室温搅拌1h。将反应用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (2/3) 洗脱来纯化,从而提供标题化合物 (25g, 63%), 为淡黄色固体。LCMS  $[M+H]^+$  573。

[2806] 实施例129: (2S,4R,5S)-N-((5-氰基-2-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)吡啶-4-基)甲基)-4-氟-1-((4-氟苯基)磺酰基)-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺

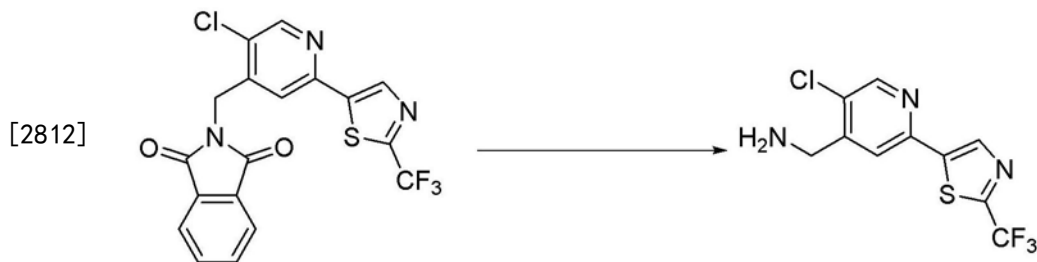


[2808] 步骤1: 制备2-((5-氯-2-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)吡啶-4-基)甲基)异二氢吲哚-1,3-二酮



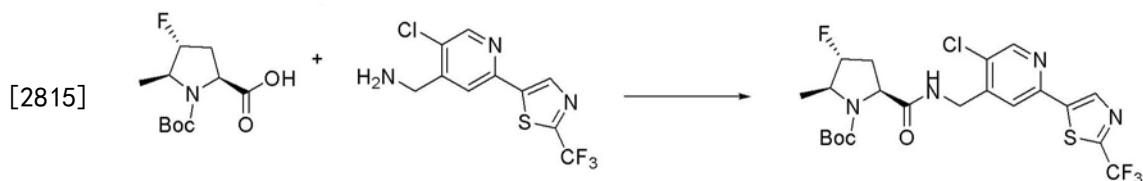
[2810] 将2-[(2,5-二氯吡啶-4-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(500.00 mg, 1.62mmol, 1.00当量), 5-(三丁基甲锡烷基)-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑(1.07 g, 2.44mmol, 1.50当量), 和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(190.00mg, 0.16mmol, 0.10当量)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物在100℃在N<sub>2</sub>下用微波辐射照射1h。将所得的溶液用乙酸乙酯稀释, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用二氯甲烷/乙酸乙酯(1/1)洗脱来纯化, 从而提供标题化合物(600mg, 87%), 为白色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 424。

[2811] 步骤2: 制备(5-氯-2-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)吡啶-4-基)甲胺



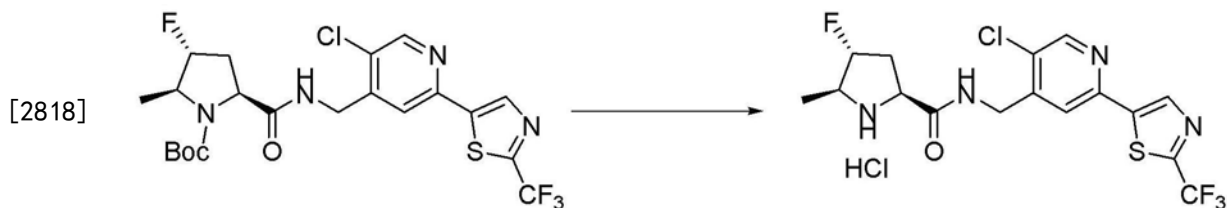
[2813] 将2-([5-氯-2-[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]吡啶-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(300mg, 0.70mmol, 1.00当量)和水合肼(885mg, 80%) 在甲醇(30mL)中的溶液在50℃在油浴中搅拌2h。将所得的混合物在真空下浓缩并溶解在乙酸乙酯中。将沉淀的固体滤除并将滤液在真空下浓缩。这产生标题化合物(150mg, 72%), 为黄色油状物。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 294。

[2814] 步骤3: 制备(2S,3R,5S)-5-(((5-氯-2-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)吡啶-4-基)甲基)氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



[2816] 将(2S,4R,5S)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟-5-甲基吡咯烷-2-甲酸(130.00 mg, 0.52mmol, 1.00当量), EDCI(201.58mg, 1.05mmol, 2.00当量), HOBT(142.08mg, 1.05mmol, 2.00当量), 三乙胺(159.60mg, 1.57mmol, 3.00当量), 和[5-氯-2-[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]吡啶-4-基]甲胺(154.41 mg, 0.52mmol, 1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的混合物在室温搅拌2h。将所得的溶液用乙酸乙酯稀释, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/1)洗脱来纯化。这产生标题化合物(120mg, 44%), 为白色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 523。

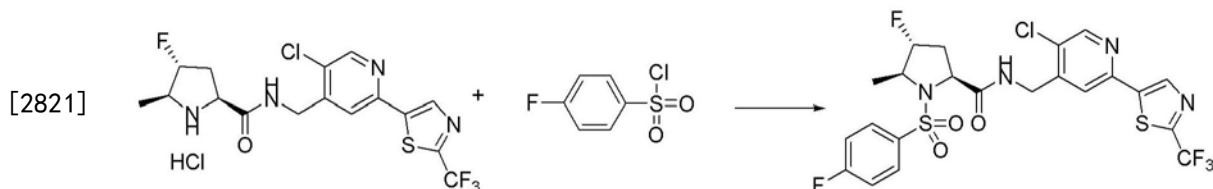
[2817] 步骤4: 制备(2S,4R,5S)-N-((5-氯-2-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)吡啶-4-基)甲基)-4-氟-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐



[2819] 将(2S,3R,5S)-5-([5-氯-2-[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]吡啶-4-基]甲基)

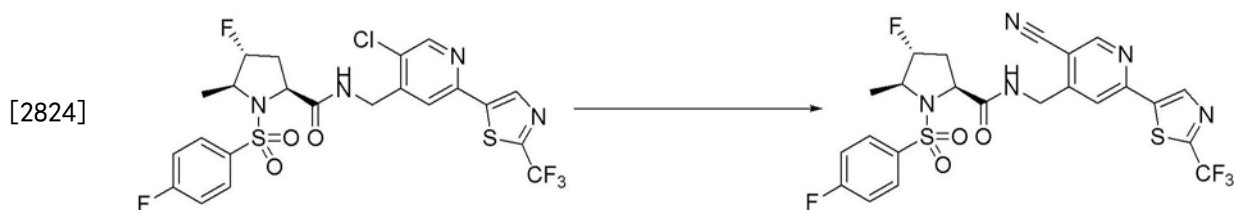
氨基甲酰基]-3-氟-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(120mg, 0.23mmol, 1.00 当量)和在1,4-二噁烷中的饱和HCl(g) (5mL)的溶液在室温搅拌1h。将所得的混合物在真空下浓缩,从而提供标题化合物(100mg,粗制的),为白色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>]423。

[2820] 步骤5:制备(2S,4R,5S)-N-((5-氯-2-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)吡啶-4-基)甲基)-4-氟-1-((4-氟苯基)磺酰基)-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺



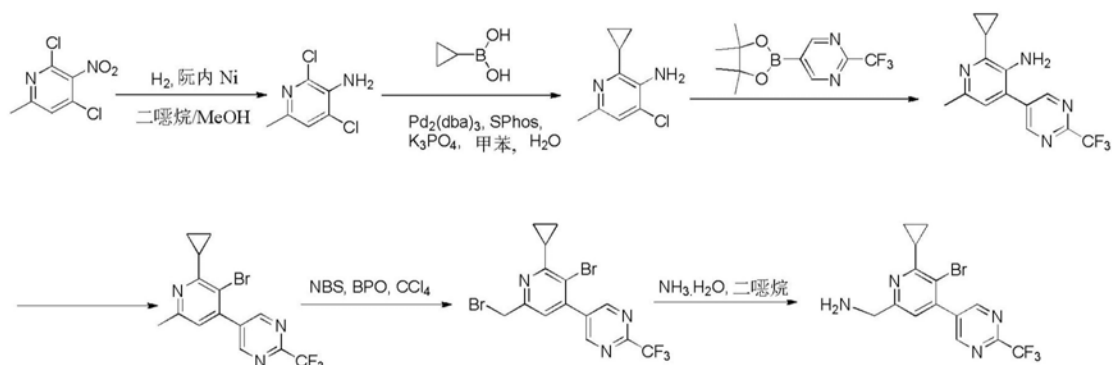
[2822] 将4-氟苯-1-磺酰氯(101.69mg, 0.523mmol, 2.000当量), (2S,4R,5S)-N-([5-氯-2-[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]吡啶-4-基]甲基)-4-氟-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(120.00mg, 0.26mmol, 1.00当量)和TEA (79.31mg, 0.78mmol, 3.00当量)在二氯甲烷(20mL)中的混合物在室温搅拌2h。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/1)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(100mg, 66%),为白色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>]581。

[2823] 步骤6:制备(2S,4R,5S)-N-((5-氰基-2-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)吡啶-4-基)甲基)-4-氟-1-((4-氟苯基)磺酰基)-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺

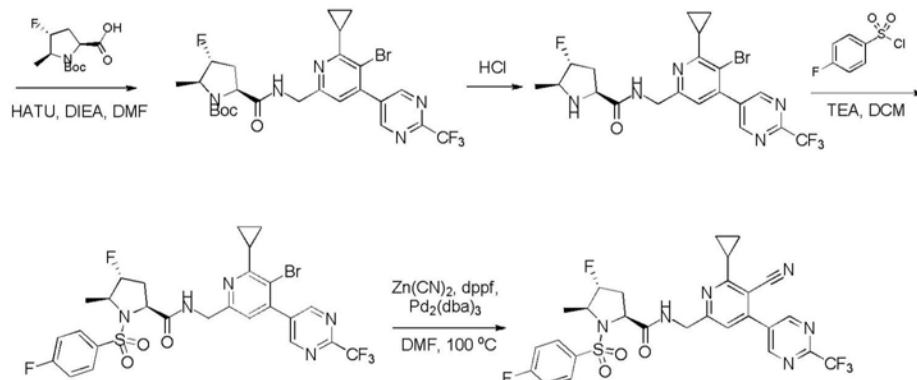


[2825] 将(2S,4R,5S)-N-([5-氯-2-[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]吡啶-4-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(80.00mg, 0.14mmol, 1.00当量), Zn(CN)<sub>2</sub> (24.26mg, 0.21mmol, 1.50当量), dppf (22.82mg, 0.04mmol, 0.30当量), 和Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> (14.25mg, 0.01mmol, 0.10 当量)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物在150℃在N<sub>2</sub>下用微波辐射照射1h。将所得的溶液用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/1)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(25.1mg, 32%),为白色固体。[M+H<sup>+</sup>]572。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.80 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 2H), 5.20-5.14 (m, 1H), 4.82-4.69 (d, J=51.2Hz, 1H), 4.56-4.51 (m, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 4.14-4.07 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 1H), 1.42 (d, J=6.8Hz, 3H)。

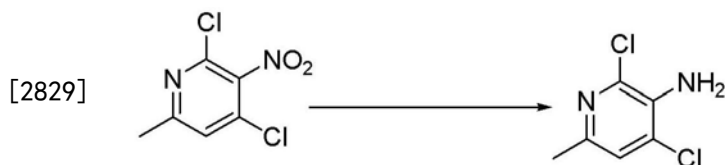
[2826] 实施例142:[5-溴-6-环丙基-4-[2-(三氟甲基)噻唑-5-基]吡啶-2-基]甲胺



[2827]

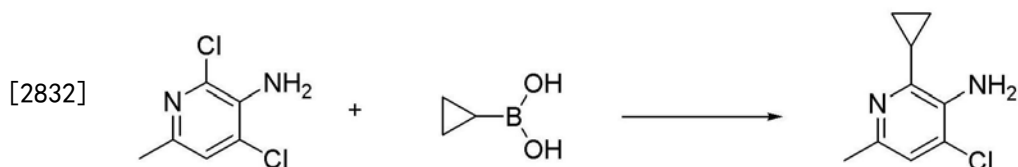


[2828] 步骤1:制备2,4-二氯-6-甲基吡啶-3-胺



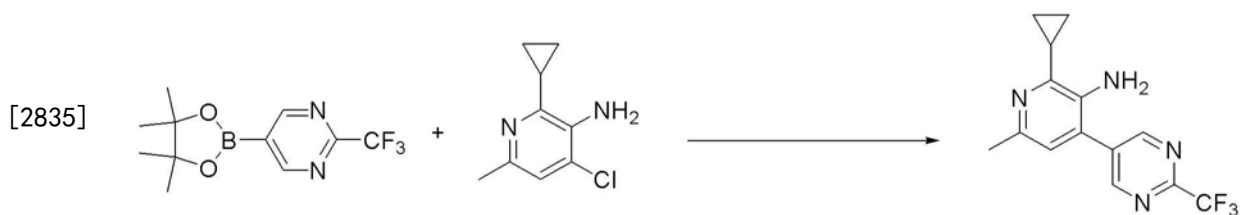
[2830] 将2,4-二氯-6-甲基-3-硝基吡啶 (2.0g, 9.66mmol, 1.00当量), 甲醇 (40 mL), 1,4-二噁烷 (40mL) 和阮内Ni (500mg, 5.84mmol, 0.60当量) 的混合物在室温在氮下搅拌6h。将固体滤出并将液体在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/10) 来纯化。这产生标题化合物1.6g (94%), 为无色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  177。

[2831] 步骤2:制备4-氯-2-环丙基-6-甲基吡啶-3-胺



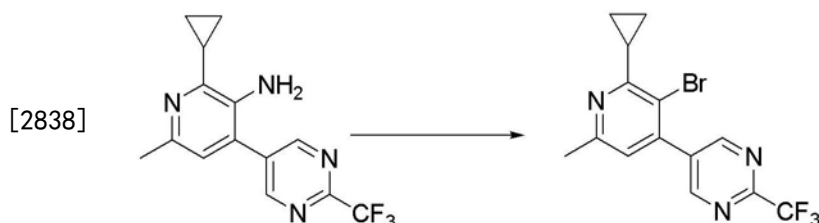
[2833] 将2,4-二氯-6-甲基吡啶-3-胺 (1.8g, 10.17mmol, 1.00当量), 环丙基硼酸 (4.4g, 51.22mmol, 5.04当量),  $Pd_2(dba)_3$  (1.05g, 1.15mmol, 0.11 当量), SPhos (833mg, 2.03mmol, 0.20当量),  $K_3PO_4$  (6.5g, 30.62mmol, 3.01当量), 甲苯 (80mL) 和水 (8mL) 的混合物在60℃在氮下搅拌12h。将所得的溶液用乙酸乙酯稀释, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚 (1/50) 洗脱来纯化, 从而提供标题化合物 (800mg, 43%), 为淡黄色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  183。

[2834] 步骤3:制备2-环丙基-6-甲基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-3-胺



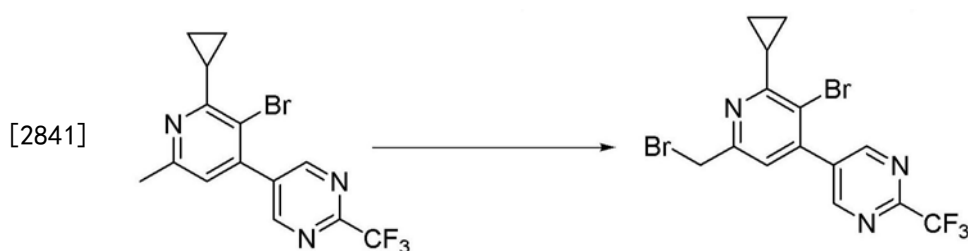
[2836] 将4-氯-2-环丙基-6-甲基吡啶-3-胺(530mg, 2.90mmol, 1.00当量), 5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(1.19g, 4.34 mmol, 1.50当量), Pd(OAc)<sub>2</sub>(65mg, 0.29mmol, 0.10当量), SPhos(238 mg, 0.58mmol, 0.20当量), 碳酸钾(1.21g, 8.76mmol, 3.02当量), 二噁烷(80mL)和水(8mL)的混合物在90℃在氮下搅拌12h。将所得的溶液用乙酸乙酯稀释, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/10)洗脱来纯化, 从而提供标题化合物(700mg, 82%), 为淡黄色固体。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 295。

[2837] 步骤4: 制备5-(3-溴-2-环丙基-6-甲基吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)嘧啶



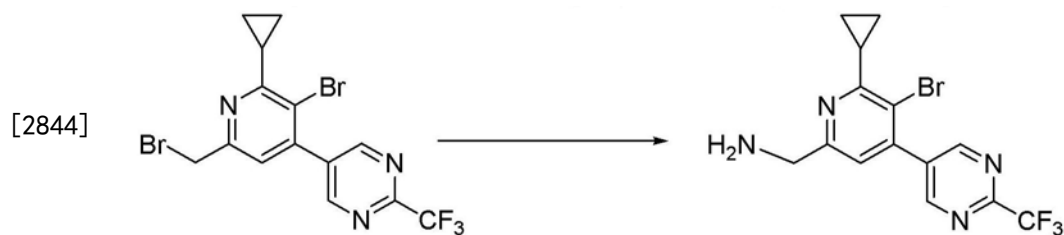
[2839] 将2-环丙基-6-甲基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-3-胺(900mg, 3.06 mmol, 1.00当量), CH<sub>3</sub>CN(50mL), CuBr<sub>2</sub>(1.365g, 6.11mmol, 2.00当量), 和t-BuNO<sub>2</sub>(473mg, 4.59mmol, 1.50当量)的混合物在80℃搅拌12 h。将所得的混合物在真空下浓缩, 用盐水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用二氯甲烷/石油醚(1/2)洗脱来纯化, 从而提供标题化合物(600mg, 55%), 为红色固体。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 358。

[2840] 步骤5: 制备5-[3-溴-6-(溴甲基)-2-环丙基吡啶-4-基]-2-(三氟甲基)嘧啶



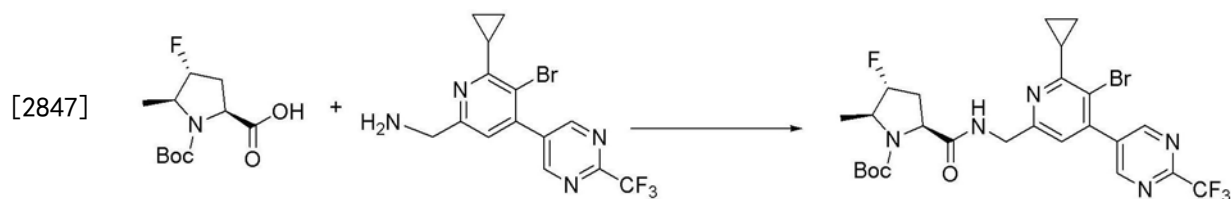
[2842] 将5-(3-溴-2-环丙基-6-甲基吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(550mg, 1.54 mmol, 1.00当量), NBS(656mg, 3.68mmol, 2.40当量), CCl<sub>4</sub>(20mL), 和BPO(148mg, 0.58mmol, 0.38当量)的混合物在80℃在氮下搅拌48h。将所得的混合物在真空下浓缩, 用盐水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用二氯甲烷/石油醚(1/2)洗脱来纯化, 从而提供标题化合物(140mg, 21%), 为褐色油状物。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 438。

[2843] 步骤6: 制备[5-溴-6-环丙基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲胺



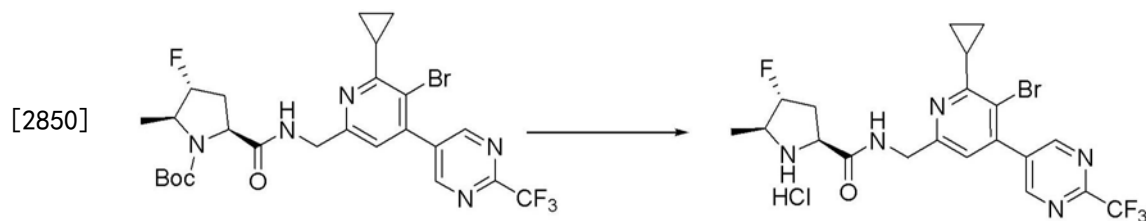
[2845] 将5-[3-溴-6-(溴甲基)-2-环丙基吡啶-4-基]-2-(三氟甲基)嘧啶(140mg, 0.32mmol, 1.00当量), 二噁烷(20mL), 氨(5mL, 40%)的混合物在室温搅拌12h。将所得的混合物在真空下浓缩, 从而提供标题化合物(120mg, 粗制的), 为褐色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  373。

[2846] 步骤7: 制备(2S, 3R, 5S)-5-[(5-溴-6-环丙基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基)氨基甲酰基]-3-氟-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



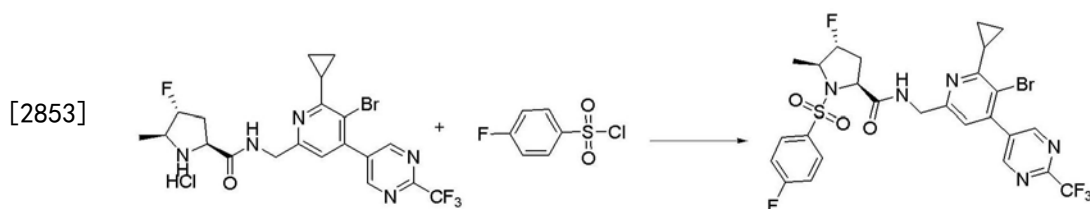
[2848] 将(2S, 4R, 5S)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟-5-甲基吡咯烷-2-甲酸(80mg, 0.32mmol, 1.01当量), HOBt(65mg, 0.48mmol, 1.50当量), EDC(93mg, 0.60mmol, 1.86当量), N,N-二甲基甲酰胺(3mL), DIEA(62mg, 0.48mmol, 1.49当量), [5-溴-6-环丙基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲胺(120 mg, 0.32mmol, 1.00当量)的混合物在室温搅拌12h。将所得的溶液用盐水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱用乙酸乙酯/己烷(1/2)洗脱来纯化, 从而提供标题化合物(60mg, 31%), 为黄色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  602。

[2849] 步骤8: 制备(2S, 4R, 5S)-N-[(5-溴-6-环丙基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基)-4-氟-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺



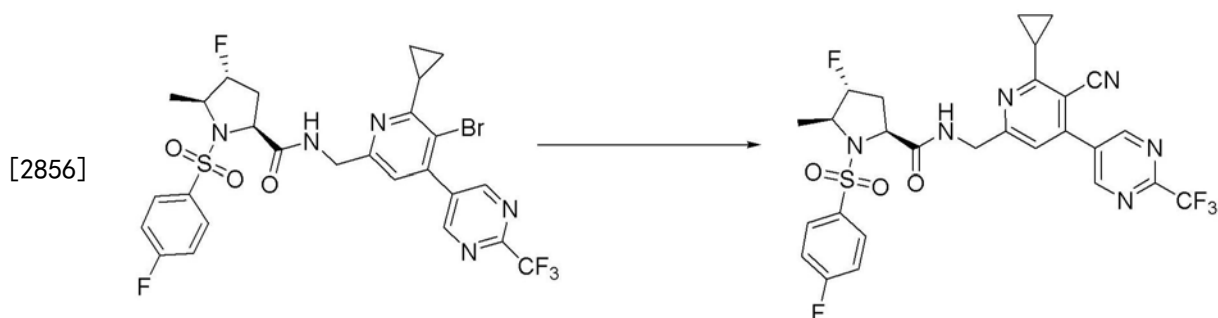
[2851] 将(2S, 3R, 5S)-5-[(5-溴-6-环丙基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基)氨基甲酰基]-3-氟-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(60mg, 0.10mmol, 1.00当量)和在1,4-二噁烷中的4N HCl(20mL)的混合物在室温搅拌1h。将所得的溶液在真空下浓缩, 从而提供标题化合物(50mg, 粗制的), 为黄色油状物。LCMS  $[M+H]^+$  502。

[2852] 步骤9: 制备(2S, 4R, 5S)-N-[(5-溴-6-环丙基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺



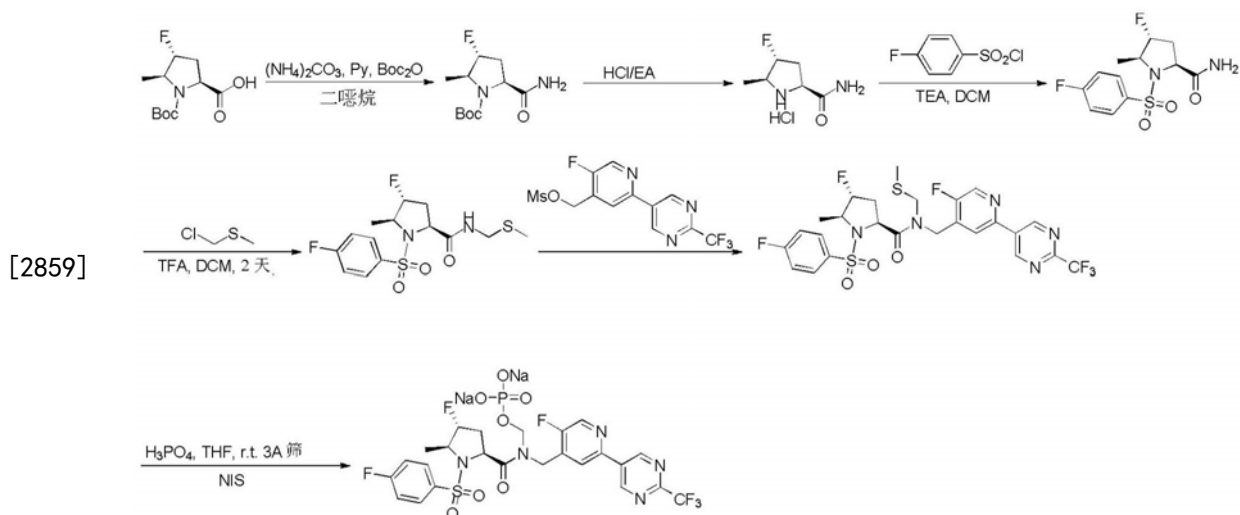
[2854] 将(2S,4R,5S)-N-([5-溴-6-环丙基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基)-4-氟-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(50mg,0.10mmol,1.00当量),4-氟苯-1-磺酰氯(39mg,0.20mmol,2.01当量),二氯甲烷(3mL),TEA(30mg,0.30mmol,2.98当量)的混合物在室温搅拌2h。将所得的混合物在真空下浓缩。将剩余物施加到Prep-TLC上,用乙酸乙酯/己烷(1/2)洗脱,从而提供标题化合物30mg(46%),为黄色油状物。LCMS[M+H<sup>+</sup>]662。

[2855] 步骤10:制备(2S,4R,5S)-N-([5-氰基-6-环丙基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺



[2857] 将(2S,4R,5S)-N-([5-溴-6-环丙基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(30mg,0.05mmol,1.00当量),Zn(CN)<sub>2</sub>(11mg,0.09mmol,2.06当量),Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub>(9mg,0.01mmol,0.19当量),dppf(10mg,0.02mmol,0.40当量),N,N-二甲基甲酰胺(1mL)的混合物在100℃在氮下用微波辐射照射2h。将所得的溶液用盐水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,并在真空下浓缩。将剩余物施加到硅胶柱上,利用乙酸乙酯/石油醚(1/2)和Prep-HPLC,从而提供标题化合物(3.6mg,13%),为白色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>]607。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 9.20(s,2H),7.90-7.86(m,2H),7.68(t,J=5.5Hz,1H),7.40(s,1H),7.29-7.24(m,2H),4.95-4.89(m,1H),4.74(d,J=52.3Hz,1H),4.55-4.49(m,1H),4.27-4.08(m,2H),2.68-2.25(m,3H),1.46-1.28(m,7H)。

[2858] 实施例157:磷酸((2S,4R,5S)-4-氟-N-((5-氟-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺基)甲酯钠



[2860] 步骤1:制备 (2S,3R,5S)-5-氨基甲酰基-3-氟-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



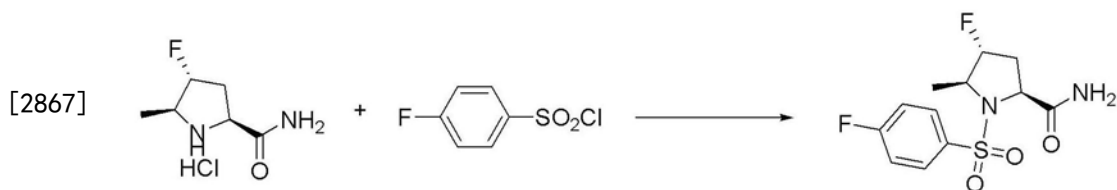
[2862] 在0℃在氮下将 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  (6.1g, 63.48mmol, 1.30当量) 份加入 到 (2S,4R,5S)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟-5-甲基吡咯烷-2-甲酸 (12g, 48.53mmol, 1.00当量), 二噁烷 (240mL), 吡啶 (2.4mL), 和 $\text{Boc}_2\text{O}$  (13.8g, 63.23mmol, 1.30当量) 的混合物中。将所得的溶液在室温搅拌12h。将所得的混合物在真空下浓缩, 用乙酸乙酯稀释, 用柠檬酸 (20%水溶液) 和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。这产生标题化合物 (13g, 粗制的), 为淡黄色固体。LCMS $[\text{M}+\text{H}^+]$  247。

[2863] 步骤2:制备 (2S,4R,5S)-4-氟-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐



[2865] 将 (2S,3R,5S)-5-氨基甲酰基-3-氟-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (13g, 52.78mmol, 1.00当量) 和氯化氢 (100mL, 1.9M, 在乙酸乙酯中) 的混合物在室温搅拌12h。将所得的混合物在真空下浓缩, 从而提供标题化合物 (10g, 粗制的), 为淡黄色固体。LCMS $[\text{M}+\text{H}^+]$  147。

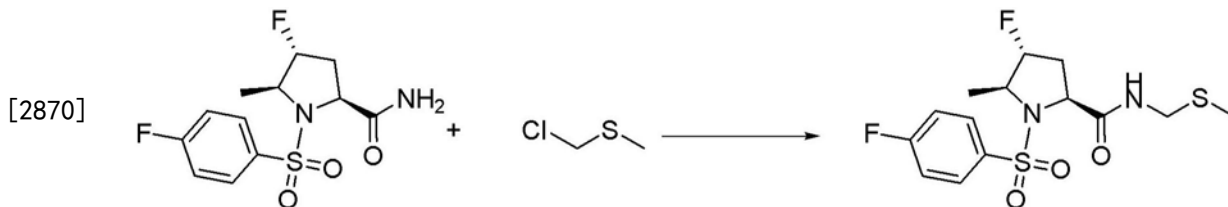
[2866] 步骤3:制备 (2S,4R,5S)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺



[2868] 将 (2S,4R,5S)-4-氟-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐 (10.1g, 55.30mmol, 1.00当量), 二氯甲烷 (100mL), TEA (16.7g, 165.03mmol, 2.98当量), 和4-氟苯-1-磺酰氯 (16.1g,

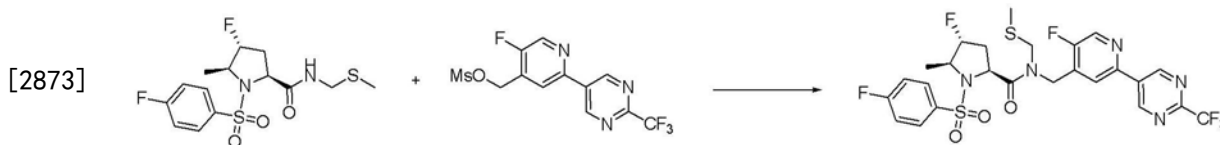
82.72mmol, 1.49当量)的混合物在室温搅拌 12h。将所得的溶液用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用NH<sub>4</sub>Cl的饱和溶液和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(99/1)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(10g, 59%),为白色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 305。

[2869] 步骤4:制备(2S,4R,5S)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基-N-[(甲硫基)甲基]吡咯烷-2-甲酰胺



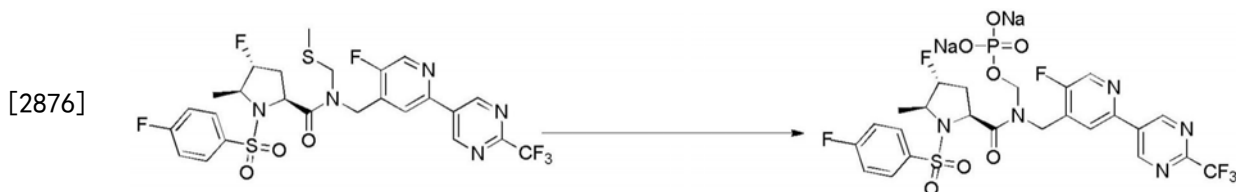
[2871] 将(2S,4R,5S)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(10g, 32.86mmol, 1.00当量),二氯甲烷(10mL),三氟乙酸(10mL),和氯(甲硫基)甲烷(10mL, 119.38mmol, 3.63当量)的混合物在室温搅拌2天。将所得的溶液用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/2)洗脱来纯化,从而提供标题化合物(5.6g, 47%),为淡黄色油状物。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 365。

[2872] 步骤5:制备(2S,4R,5S)-4-氟-N-[(5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基)甲基]-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基-N-[(甲硫基)甲基]吡咯烷-2-甲酰胺



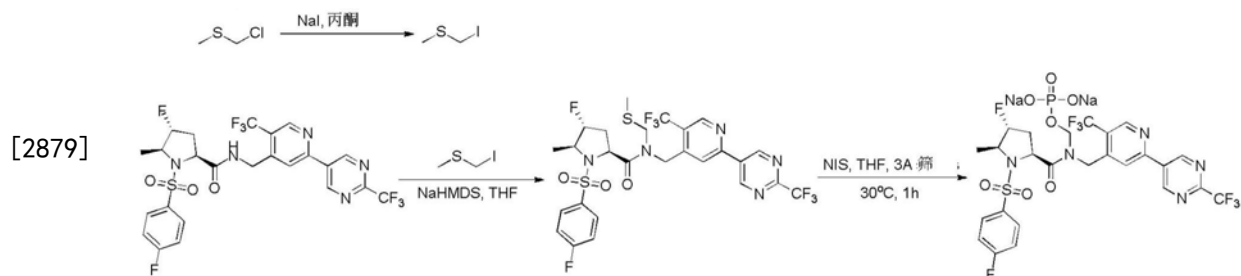
[2874] 在-5℃在氮下将氢化钠(1.02g, 60%, 在矿物油中, 3.00当量)分份加入到(2S,4R,5S)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基-N-[(甲硫基)甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(3.1g, 8.50mmol, 1.00当量)和四氢呋喃(600mL)的混合物中。将所得的混合物在-5℃搅拌1小时。在-5℃分份加入NaI(1.7g, 11.34mmol, 1.33当量),然后用90min在-5℃搅拌的情况下逐滴加入在100mL的THF中的甲磺酸[5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲酯(3.9g, 11.10 mmol, 1.30当量)。在搅拌的情况下,使所得的溶液在室温反应另外12h。将反应用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/4)洗脱来纯化。将收集的级分在真空下浓缩并且利用以下条件通过Flash-Prep-HPLC再纯化:柱,C18硅胶;移动相,CH<sub>3</sub>CN/水=5%在30min内增加至CH<sub>3</sub>CN/水=95%;检测器,UV 254nm。这产生标题化合物(300mg, 6%),为白色固体。LCMS[M+H<sup>+</sup>] 620。

[2875] 步骤6:制备磷酸((2S,4R,5S)-4-氟-N-[(5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基)甲基]-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺基)甲酯钠



[2877] 将(2S,4R,5S)-4-氟-N-([5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-1-[ (4-氟苯)磺酰基]-5-甲基-N-[(甲硫基)甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(330mg, 0.53mmol, 1.00当量), 四氢呋喃(20mL),  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (1.60g, 16.32mmol, 30.65当量) 和3A筛的混合物在室温搅拌15min。在0℃一次性加入NIS (240mg, 1.06mmol, 2.00当量)。将所得的溶液在室温搅拌1h并用20mL 的甲醇稀释。将固体滤出并将滤液用1N的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 猝灭。用固体碳酸钠将溶液的pH值调至10。将固体滤出并将液体在真空下浓缩。将剩余物通过Flash-Prep-HPLC利用以下条件纯化: 柱, C18硅胶; 移动相, 甲醇/ $\text{H}_2\text{O}$  = 0在30min内增加至甲醇/ $\text{H}_2\text{O}$  = 100; 检测器, UV 254nm。将级分浓缩并冻干至干燥, 从而提供钠盐(300mg, 84%), 为灰白色固体。LCMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  670。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9.63 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.20 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 1H), 8.11 (dd,  $J=8.9, 5.0\text{Hz}$ , 2H), 7.37 (t,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 5.77 (dd,  $J=10.7, 8.1\text{Hz}$ , 1H), 5.29-5.15 (m, 3H), 5.19-4.78 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.41-2.23 (m, 1H), 1.32 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H)。

[2878] 实施例158: 磷酸((2S,4R,5S)-4-氟-1-((4-氟苯基)磺酰基)-5-甲基-N-((5-(三氟甲基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺基)甲酯钠

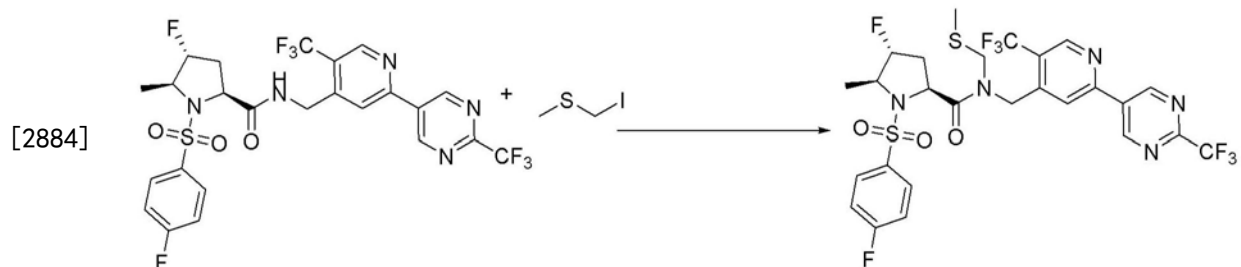


[2880] 步骤1: 制备碘(甲硫基)甲烷



[2882] 将氯(甲硫基)甲烷(1.5g, 15.53mmol, 1.00当量)和NaI (2.6g, 17.35 mmol, 1.12当量)在丙酮(20mL)中的混合物在室温在暗室中搅拌12h。将所得的混合物用水稀释, 用二乙醚萃取, 用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 的5%水溶液和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并在真空下在20℃以下浓缩。这产生标题化合物(2.5g, 粗制的), 为黄色油状物, 其被尽可能新鲜地用于下一步骤。

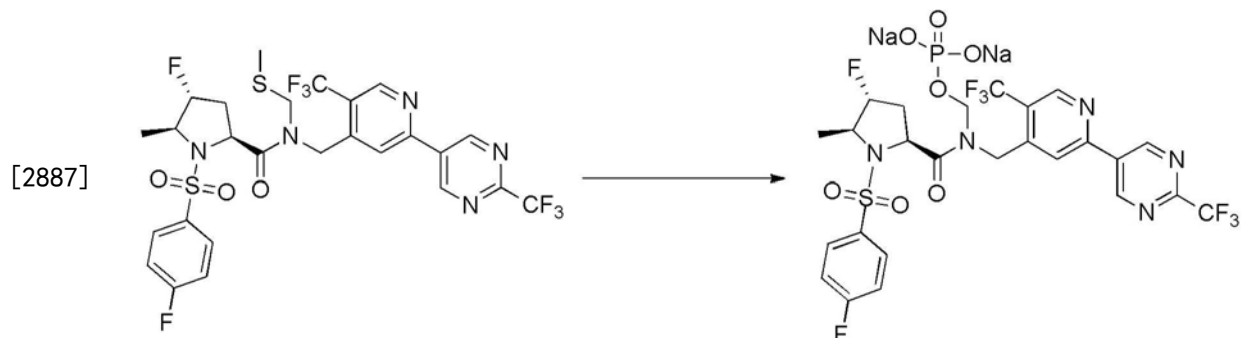
[2883] 步骤2: 制备(2S,4R,5S)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基-N-[(甲硫基)甲基]-N-[[5-(三氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺



[2885] 在-78℃在氮下将NaHMDS (2.46mL, 2M, 在THF中, 3.00当量) 逐滴加入到(2S,4R,5S)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基-N-[[5-(三氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(1.0g, 1.64 mmol, 1.00当量)在四氢呋喃(150mL)中的溶液中。将所得的溶液在-78℃搅拌30min。在-78℃向此逐滴加入碘(甲硫基)甲烷(2.5g, 13.30mmol, 8.10 当量)。将所得的溶液在室温搅拌12h。然后将反应用水猝灭, 用乙酸乙酯

萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将剩余物首先通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/4)洗脱来纯化。然后将所得的产物通过 Flash-Prep-HPLC利用以下条件进行再纯化:柱,C18硅胶;移动相,在 30min内CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (10mmol/L的NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) =5%增加至CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (10mmol/L的NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) =95%;检测器,UV 254nm。这产生标题化合物(500mg, 46%),为白色固体。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 670。

[2886] 步骤3:制备磷酸((2S,4R,5S)-4-氟-1-((4-氟苯基)磺酰基)-5-甲基-N-((5-(三氟甲基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺基)甲酯钠



[2888] 将(2S,4R,5S)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基-N-[(甲硫基)甲基]-N-[[5-(三氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(420mg, 0.63mmol, 1.00当量), H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(1.88g, 19.19mmol, 30.59 当量), 和3A筛在四氢呋喃(35mL)中的混合物在室温搅拌15min。在室温一次性加入NIS(282mg, 1.25mmol, 2.00当量)。将所得的溶液在30℃搅拌1h。将所得的溶液用35mL的甲醇稀释。将固体滤出。然后将反应用5%的Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>猝灭。利用固体碳酸钠将溶液的pH值调至10。将固体滤出。将所得的滤液在真空下浓缩。将粗制产物通过Flash-Prep-HPLC利用以下条件进行纯化:柱,C18硅胶;移动相,在30min内甲醇/H<sub>2</sub>O=0%增加至甲醇/H<sub>2</sub>O=100;检测器,UV 254nm。将在15%收集的级分在真空下浓缩然后冻干至干燥,从而提供钠盐(229mg, 51%),为白色固体。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 720。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.73 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.16-8.04 (m, 2H), 7.41-7.28 (m, 2H), 5.82 (dd, J = 11.1, 6.6Hz, 1H), 5.36 (d, J = 17.9Hz, 1H), 5.29-5.16 (m, 2H), 4.98 - 4.75 (m, 2H), 3.99-3.90 (m, 1H), 2.91-2.78 (m, 1H), 2.38-2.15 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.9Hz, 3H)。

[2889] 举例的化合物的IC<sub>50</sub>确定

[2890] 使用Hamamatsu FDSS荧光平板读数器确定人TRPA1通道上化合物的IC<sub>50</sub>(有效浓度)。将表达人TRPA1的CHO细胞铺板于384-孔板中,在 37℃孵育过夜,并且在37℃加载BD钙指示剂染料1hr,接着在室温15 分钟。测定缓冲液是Hank' s平衡盐溶液(HBSS),其含有20mM HEPES(将 pH重调至7.4)以及0.02%BSA。

[2891] 加载染料且平板冷却后,使用FLIPR Tetra将化合物加至细胞。然后将平板与化合物在室温孵育20分钟,之后加入激动剂。这步孵育后,加入~EC<sub>80</sub>浓度的肉桂醛(对于人TRPA1为75uM,并且对于大鼠TRPA1为 45uM)以活化通道,并且测量肉桂醛诱导的钙内流的阻断。

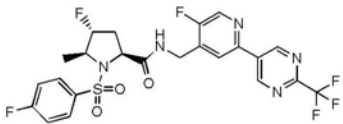
[2892] 将IC<sub>50</sub>与标准Hill函数匹配,保持Hill系数(n)固定于1.5。固定Hill 系数通常将减少IC<sub>50</sub>测定的变异性。个别地检查IC<sub>50</sub>以保证在验证结果之前正确设置最小(MIN)和最

大(MAX)点。

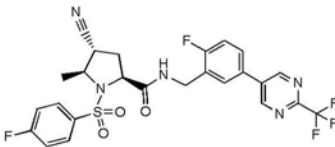
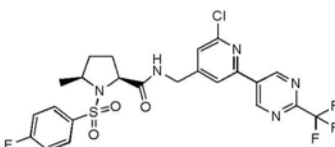
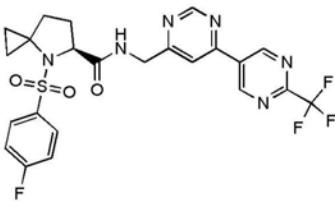
[2893] 以上实施例1-4,59,68,71,78,93,94,100,102,103,104, 112,114,115,122,126, 129,142,157,158的化合物以及使用以上方法制备的或通过商业来源购买的另外的化合物显示在以下表2中,还显示了所选化合物的hTRPA1 IC<sub>50</sub>(微摩尔浓度)和质子NMR数据。

[2894] 表2.

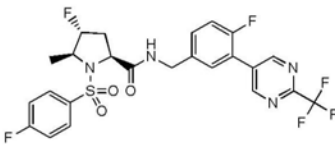
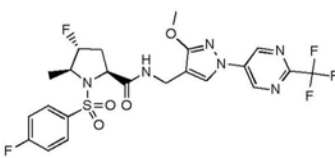
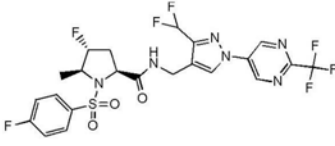
[2895]

实施 例	结构	名称	hTRPA1 CHO Ca2+ AUC EVO (IC <sub>50</sub> )	<sup>1</sup> H NMR	LCMS
1.		(2S,4R,5S)-4- - 氟 -1-(4- 氟 苯基)磺酰基 -N-[[5- 氟 -2-[2-( 三 氟 甲 基 ) 嘧 啶 -5- 基 ]-4- 吡 啶 基 ] 甲 基 ]-5- 甲基- 吡咯烷-2-甲	0.00191	<sup>1</sup> HNMR(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ9.59 (s , 2H), 8.58 - 8.53 (s, 1H), 8.32 - 8.30 (m, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 4.88 - 4.63 (m, 3H), 4.28 - 4.22 (m, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 1H), 3.29 - 3.27 (s,	560

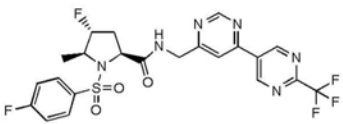
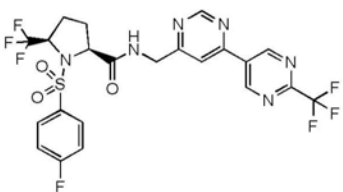
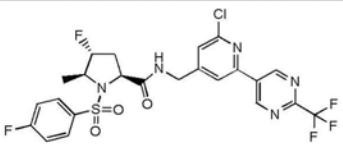
[2896]

		酰胺		1H), 2.44 - 2.17 (m, 2H), 1.34 - 1.32 (m, 3H)。	
2.		(2S,4R,5S)-4-氟基-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.00746	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.12 (s, 2H), 7.94 - 7.90 (m, 2H), 7.72 - 7.70 (m, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 4H), 4.79 - 4.74 (m, 1H), 4.64 - 4.58 (m, 1H), 4.32 - 4.29 (m, 1H), 3.82 - 3.79 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 2.81 - 2.63 (m, 2H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 1.58 (s, 3H)。	566
3.		(2S,5S)-N-[[2-氯-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.00112	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.56 (s, 2H), 7.94 - 7.91 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 4.94 - 4.90 (m, 1H), 4.44 - 4.40 (s, 1H), 4.19 - 4.16 (s, 1H), 3.75 - 3.70 (s, 1H), 2.21 - 2.18 (m, 1H), 1.77 - 1.68 (s, 2H), 1.56 - 1.49 (m, 4H)	558.2
4.		(5S)-4-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲基]-4-氮杂螺[2.4]庚烷-5-甲酰胺	0.0712	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.69 (s, 2H), 9.32 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 2H), 7.53 - 7.52 (m, 1H), 7.35 - 7.30 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.13 - 5.07 (m, 1H), 4.54 - 4.48 (m, 2H), 2.40 - 2.29 (m,	549

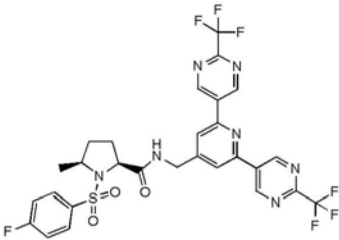
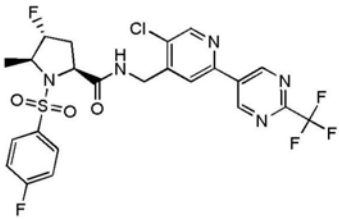
[2897]

				2H), 2.15 - 2.10 (m, 1H), 1.28 - 1.17 (m, 2H), 0.97 - 0.88 (m, 2H), 0.62 - 0.57 (m, 1H)	
5.		(2S,4R,5S)-4- - 氟 -1-(4- 氟 苯基)磺酰基 -N-[[4- 氟 -3-[2-( 三 氟 甲 基 ) 嘧 啶 -5-基]苯基] 甲 基 ]-5- 甲 基 - 吡 咯 烷 -2-甲酰胺	0.00377	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.16 (s, 2H), 7.86 - 7.79 (m, 2H), 7.59 - 7.56 (m, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 3H), 4.84 - 4.46 (m, 2H), 4.45 - 4.39 (m, 1H), 4.26 - 4.22 (m, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 2.51 - 2.25 (m, 2H), 1.32 (s, 3H)。	559
6.		(2S,4R,5S)-4- - 氟 -1-(4- 氟 苯基)磺酰基 -N-[[3- 甲 氧 基 -1-[2-( 三 氟 甲 基 ) 嘧 啶 -5-基]吡 啶 -4-基]甲 基 ]-5- 甲 基 - 吡 咯 烷 -2-甲 酰胺	0.00962	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.10 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 2H), 7.23 - 7.20 (m, 3H), 4.78 - 4.51 (m, 2H), 4.25 - 4.03 (m, 6H), 2.59 - 2.16 (m, 2H), 1.33 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H)。	561.2
7.		(2S,4R,5S)- N-[[3-( 二 氟 甲 基 )-1-[2-( 三 氟 甲 基 ) 嘧 啶 -5-基]吡 啶 -4-基]甲 基 ]-4- 氟 -1-(4- 氟 苯 基 ) 磺 酰 基 -5- 甲 基 - 吡 咯 烷 -2-甲 酰	0.0262	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.31 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 2H), 7.29 - 7.14 (m, 3H), 7.01 - 6.65 (t, <i>J</i> = 54 Hz, 1H), 4.93 - 4.84 (dd, <i>J</i> <sub>1</sub> = 9 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> = 9 Hz, 1H), 4.79 - 4.61 (dd, <i>J</i> <sub>1</sub> = 3 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> = 3 Hz, 1H), 4.46 - 4.39 (dd, <i>J</i> <sub>1</sub> = 3 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> = 6	581.2

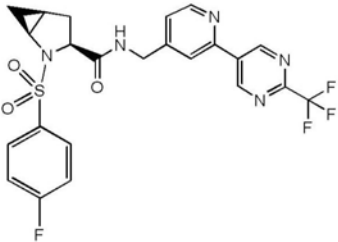
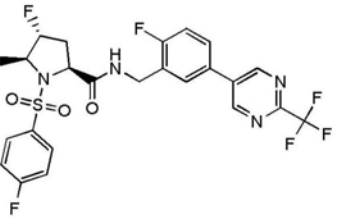
[2898]

		胺		Hz, 1H), 4.24 - 4.18 (m, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.35 - 2.17 (m, 1H), 1.38 - 1.36 (d, $J = 6$ Hz, 3H)。	
8.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-N-[[6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	0.0173	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 9.70 (s, 2H), 9.32 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.95 - 7.92 (s, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 2H), 5.07 (s, 1H), 4.82 - 4.69 (d, $J = 52$ Hz, 1H), 4.55 - 4.40 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 2.63 - 2.62 (m, 1H), 2.40 - 2.15 (m, 1H), 1.44 - 1.43 (m, 3H)	543.2
9.		(2S,5R)-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-(三氟甲基)-N-[[6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	0.0422	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.67 (s, 2H), 9.34 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.82 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 2H), 7.56 - 7.41 (m, 2H), 4.68 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.63 - 4.42 (m, 2H), 4.25 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.14 (s, 1H), 2.08 - 1.91 (m, 2H), 1.65 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H)。	579.2
10.		(2S,4R,5S)-N-[[2-氯-6-[2-(三氟甲基)嘧啶	0.00226	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 9.57 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 2H), 7.44 -	

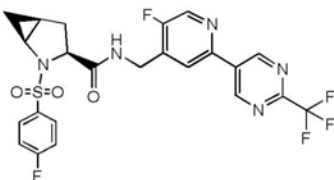
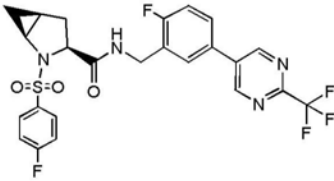
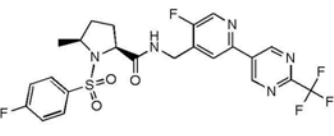
[2899]

		-5-基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺		7.39 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 4.95 - 4.87 (m, 1H), 4.81 - 4.80 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 4.64 - 4.63 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 4.42 - 4.24 (m, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 2.59 - 2.50 (m, 1H), 2.42 - 2.22 (m, 1H), 1.37 - 1.35 (d, $J = 6$ Hz, 3H)	
11.		(2S,5S)-N-[[2,6-二(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.00317	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 9.65 (s, 4H), 8.03 (s, 2H), 7.96 - 7.92 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 5.17 - 5.11 (m, 1H), 4.50 - 4.46 (m, 1H), 4.22 - 4.19 (m, 1H), 3.76 - 3.72 (m, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 1.87 - 1.80 (m, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.69 - 1.62 (m, 1H), 1.58 - 1.51 (m, 3H)	670.2
12.		(2S,4R,5S)-N-[[5-氯-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.00294	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 9.62 (s, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91-7.94 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 5.06-5.00 (m, 1H), 4.75 (d, $J = 52.8$ Hz, 1H), 4.49-4.43 (m, 1H), 4.32 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.17-4.07 (m, 1H), 2.67-2.57 (m, 1H),	576.1

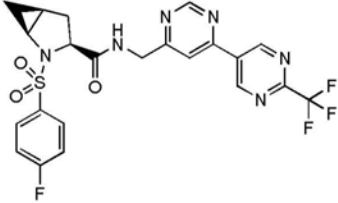
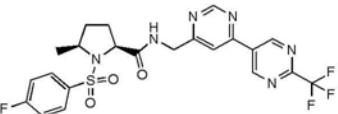
[2900]

				2.37-2.20(m, 1H), 1.27(s, 3H)。	
13.		(1S,3S,5S)-2-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺	0.023	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.65 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 2H), 8.74 (dd, <i>J</i> = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 8.69 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.11 (dd, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 8.09 – 7.97 (m, 2H), 7.58 – 7.45 (m, 2H), 7.45 – 7.35 (m, 1H), 4.55 (dd, <i>J</i> = 10.9, 2.4 Hz, 1H), 4.44 (dd, <i>J</i> = 9.7, 6.1 Hz, 2H), 3.68 (ddd, <i>J</i> = 7.1, 5.8, 2.6 Hz, 1H), 1.97 (dd, <i>J</i> = 13.2, 2.4 Hz, 1H), 1.69 – 1.52 (m, 1H), 1.34 (dq, <i>J</i> = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 0.71 (dt, <i>J</i> = 9.2, 6.8 Hz, 1H), 0.55 (ddd, <i>J</i> = 6.2, 4.8, 2.6 Hz, 1H)。	522.2
14.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.00214	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.15 (s, 2H), 7.90 - 7.83 (m, 3H), 7.57 - 7.54 (m, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.02 (m, 2H), 4.90 - 4.79 (m, 1H), 4.78 - 4.53 (m, 2H), 4.28 - 4.24 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 2.61 - 2.51 (m, 1H), 2.40 - 2.28 (m, 1H), 1.34 (s, 3H)	549

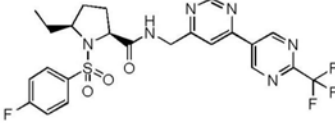
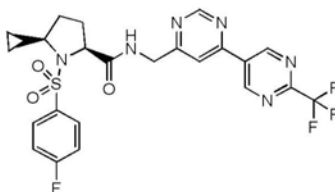
[2901]

15.		(1S,3S,5S)-2-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺	0.00060	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.60 (s, 2H), 8.77 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.70 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.10 – 7.98 (m, 2H), 7.55 – 7.40 (m, 2H), 4.65 – 4.36 (m, 3H), 3.68 (ddd, <i>J</i> = 6.9, 5.7, 2.6 Hz, 1H), 1.95 (dd, <i>J</i> = 13.2, 2.6 Hz, 1H), 1.72 – 1.53 (m, 1H), 1.35 (dq, <i>J</i> = 10.5, 5.5 Hz, 1H), 0.71 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 0.62 – 0.50 (m, 1H)。	540.2
16.		(1S,3S,5S)-2-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺	0.00212	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.36 (s, 2H), 8.53 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.09 – 7.96 (m, 2H), 7.96 – 7.80 (m, 2H), 7.54 – 7.34 (m, 3H), 4.52 (dd, <i>J</i> = 10.9, 2.4 Hz, 1H), 4.43 (dd, <i>J</i> = 10.0, 6.0 Hz, 2H), 3.65 (ddd, <i>J</i> = 7.0, 5.8, 2.6 Hz, 1H), 1.94 (dd, <i>J</i> = 13.1, 2.4 Hz, 1H), 1.67 – 1.54 (m, 1H), 1.41 – 1.23 (m, 1H), 0.73 – 0.60 (m, 1H), 0.57 (ddd, <i>J</i> = 6.1, 4.8, 2.6 Hz, 1H)。	539.2
17.		(2S,5S)-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-2-[2-(三	0.00137	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.58 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.13 – 8.12 (m, 1H),	543.2

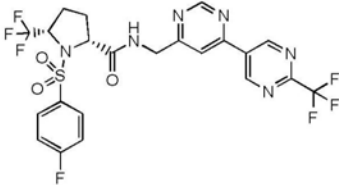
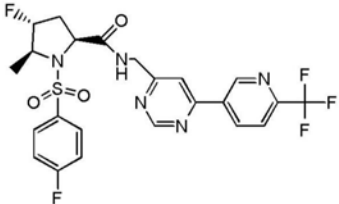
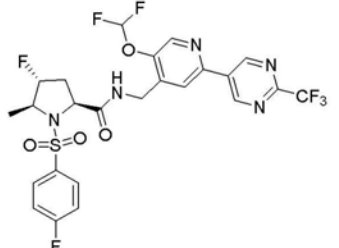
[2902]

		氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺		7.95 - 7.91 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 5.06 - 5.00 (s, 1H), 4.50 - 4.46 (m, 1H), 4.21 - 4.17 (m, 1H), 3.75 - 3.70 (m, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 2H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 1.51 - 1.50 (m, 3H)	
18.		(1S,3S,5S)-2-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基]-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺	0.0298	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.72 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 2H), 9.33 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.69 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.24 - 8.13 (m, 1H), 8.14 - 7.99 (m, 2H), 7.58 - 7.45 (m, 2H), 4.60 (dd, <i>J</i> = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 4.56 - 4.44 (m, 2H), 3.69 (td, <i>J</i> = 6.0, 3.7 Hz, 1H), 2.00 (dd, <i>J</i> = 13.2, 2.4 Hz, 1H), 1.59 (td, <i>J</i> = 12.4, 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.35 (dd, <i>J</i> = 7.7, 5.3 Hz, 1H), 0.72 (dd, <i>J</i> = 8.6, 5.4 Hz, 2H)。	523.2
19.		(2S,5S)-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-N-[[6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	0.00522	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.63 (s, 2H), 9.30 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 2H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 5.11 - 5.02 (m, 1H), 4.54 - 4.47 (m, 1H), 4.21 - 4.17 (m, 1H), 3.75 -	525.2

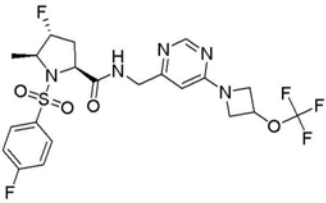
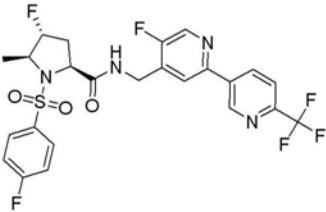
[2903]

				3.68 (m, 1H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 1.83 - 1.71 (m, 3H), 1.61 - 1.51 (m, 3H)	
20.		(2S,5S)-5-乙基-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	0.0109	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.71 (s, 2H), 9.34 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.77 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.11 - 8.01 (m, 2H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 4.64 - 4.47 (m, 2H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 3.62 - 3.50 (m, 1H), 1.99 - 1.71 (m, 3H), 1.65 - 1.47 (m, 2H), 1.46 - 1.32 (m, 1H), 0.88 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)。	539.2
21.		(2S,5R)-5-环丙基-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	0.0713	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.78 - 9.58 (m, 2H), 9.34 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.85 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.32 - 8.20 (m, 1H), 8.14 - 7.96 (m, 2H), 7.58 - 7.33 (m, 2H), 4.70 - 4.41 (m, 2H), 4.23 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 3.20 - 3.04 (m, 1H), 2.07 - 1.84 (m, 2H), 1.79 - 1.62 (m, 1H), 1.43 (ddt, <i>J</i> = 12.3, 9.6, 7.2 Hz, 1H), 1.11 (tdd, <i>J</i> = 8.3, 5.0, 3.4 Hz, 1H), 0.56 - 0.44 (m, 1H), 0.39 (ddt, <i>J</i> = 8.2, 1.9, 1.3 Hz, 2H),	551.2

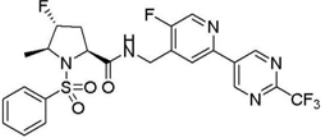
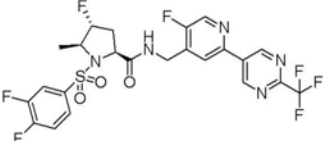
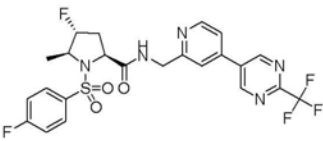
[2904]

				0.25 (dtd, $J = 9.4$ , $3.2$ , $1.5$ Hz, $1H$ )。	
22.		(2R,5S)-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-(三氟甲基)-N-[[6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	3.61	$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.67 (s, 2H), 9.34 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.82 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.19 – 8.05 (m, 2H), 7.63 – 7.40 (m, 2H), 4.68 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.63 – 4.41 (m, 2H), 4.25 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.14 (s, 1H), 2.00 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 1.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)。	579.2
23.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-N-[[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	0.0856	$^1H$ NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 9.55 (s, 1H), 9.31 (m, 1H), 8.75 - 8.73 (s, 1H), 8.20 - 8.16 (s, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 2H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 5.05 - 4.90 (m, 1H), 4.82 - 4.69 (m, 1H), 4.70 - 4.58 (m, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 1H), 2.60 - 2.57 (m, 1H), 2.57 - 2.27 (m, 1H), 1.44 - 1.35 (m, 3H)。	542.2
24.		(2S,4R,5S)-N-((5-(二氟氧基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)	0.0193	$^1H$ NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 9.59 (s, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.28 (s, 2H), 6.94 - 6.58 (t, $J =$	608

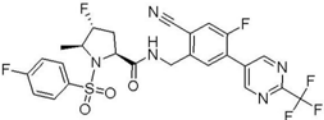
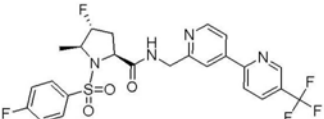
[2905]

		基)-4-氟-1-(4-氟苯基磺酰基)-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺		72.0 Hz, 1H), 5.01 - 4.90 (m, 1H), 4.81 - 4.67 (d, $J = 56.0$ Hz, 1H), 4.48 - 4.41 (m, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.36 - 2.07 (m, 1H), 1.40 - 1.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H)。	
25.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基磺酰基)-5-甲基-N-((6-(3-(三氟甲氧基)氮杂环丁-1-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺	2.4	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.69 (s, 1H), 7.95 - 7.92 (m, 2H), 7.69 - 7.48 (m, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 6.64 (m, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.80 - 4.62 (m, 2H), 4.53 - 4.49 (m, 2H), 4.48 - 4.38 (m, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 3H), 4.18 - 4.04 (m, 1H), 2.59 - 2.44 (m, 1H), 2.42 - 2.22 (m, 1H), 1.42 - 1.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H)。	536
26.		(2S,4R,5S)-4-氟-N-((5-氟-6'-(三氟甲基)-2,3'-联吡啶-4-基)甲基)-1-(4-氟苯基磺酰基)-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺	0.0412	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9.40 (s, 1H), 8.60 - 8.57 (m, 2H), 8.11 - 8.08 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 2H), 7.77 - 7.62 (m, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 3H), 4.99 - 4.90 (m, 1H), 4.82 - 3.81 (m, 1H), 4.65 - 4.49 (m, 1H), 4.31 - 4.25 (m, 1H), 4.19 - 4.08 (m, 1H), 2.64 - 2.20 (m, 2H), 1.38	559

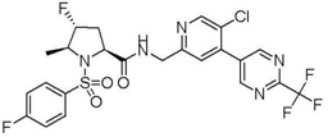
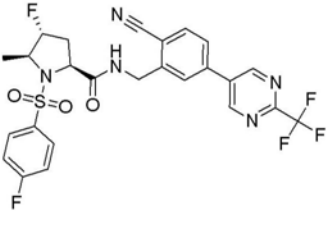
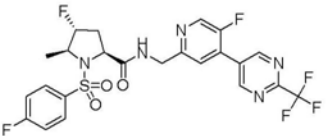
[2906]

				- 1.36 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。	
27.		(2S,4R,5S)-4- -氟-N-((5-氟 -2-(2-(三氟 甲基)吡啶 -5-基)吡啶 -4-基)甲基 )-5-甲基 -1-(苯基磺 酰基)吡咯烷 -2-甲酰胺	0.0464	<sup>1</sup> HNMR(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 9.58 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.23 - 8.21 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.90 - 7.87 (m, 2H), 7.72 - 7.70 (m, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.39 - 7.27 (m, 1H), 5.06 - 4.98 (m, 1H), 4.80 - 4.62 (m, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 4.37 - 4.31 (m, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 2.64 - 2.15 (m, 2H), 1.40 - 1.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。	542
28.		(2S,4R,5S)-1 -(3,4-二氟苯 基磺酰基)-4- 氟-N-((5-氟 -2-(2-(三氟 甲基)吡啶 -5-基)吡啶 -4-基)甲基 )-5-甲基 吡咯烷-2-甲 酰胺	0.00696	<sup>1</sup> HNMR(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 9.6 - 9.5 (s, 2H), 8.58 - 8.58 (s, 1H), 8.15 - 8.13 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.76 - 7.61 (m, 2H), 7.42 - 7.26 (m, 1H), 5.04 - 4.96 (m, 1H), 4.84 - 4.83 (m, 1H), 4.67 - 4.66 (m, 1H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 4.32 - 4.04 (m, 1H), 3.69 - 3.66 (m, 1H), 2.63 - 2.60 (m, 2H), 1.39 - 1.36 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。	578
29.		(2S,4R,5S)-4 -氟-1-(4-氟 苯基磺酰基)-5-甲基 -N-((4-(2-( 三氟甲基)吡	0.113	<sup>1</sup> HNMR(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 9.22 (s, 2H), 8.76 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 3H), 7.51 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.65	542

[2907]

		啉-5-基)吡啉-2-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺		(br, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 5.06 - 4.98 (m, 1H), 4.81 - 4.62 (m, 2H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 1H), 2.62 - 2.33 (m, 1H), 2.28 - 2.08 (m, 1H), 1.40 - 1.34 (m, 3H)。	
30.		(2S,4R,5S)-N-(2-氟基-4-氟-5-(2-(三氟甲基)吡啶-5-基)苄基)-4-氟-1-(4-氟苯基磺酰基)-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺	0.00865	<sup>1</sup> HNMR(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.20 (s, 2H), 7.92 - 7.85(m, 3H), 7.60 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.40 (m, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 5.10 - 5.04 (m, 1H), 4.74 (d, <i>J</i> = 50.8 Hz, 1H), 4.62 - 4.57 (m, 1H), 4.26 - 4.21 (m, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.38 - 2.20 (m, 1H), 1.39 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	584
31.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基磺酰基)-5-甲基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2'-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺	0.0587	<sup>1</sup> HNMR(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.98 (s, 1H), 8.72(d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.08 - 8.01 (m, 3H), 7.94 - 7.89 (m, 3H), 7.73 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 4.88 - 4.63 (m, 3H), 4.30 - 4.24 (m, 1H), 4.17 - 4.07 (m, 1H), 2.54 - 2.28 (m, 2H), 1.39 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	541.1

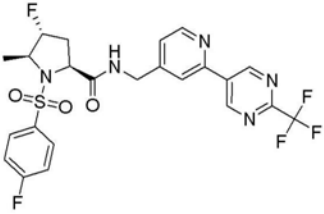
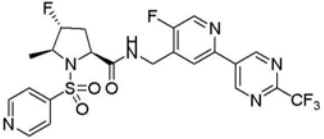
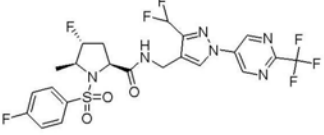
[2908]

32.		(2S,4R,5S)- N-((5- 氯 -4-(2-( 三 氟 甲 基 ) 嘧 啶 -5- 基 ) 吡 啶 -2- 基 ) 甲 基 )-4- 氟 -1-(4-氟苯基 磺酰基)-5- 甲基吡咯烷 -2-甲酰胺	0.0104	<sup>1</sup> H NMR(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.15 (s, 2H), 8.75(s, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 4.98 - 4.92 (m, 1H), 4.80 - 4.58 (m, 2H), 4.26 - 4.21 (m, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 2.61 - 2.50 (m, 1H), 2.40 - 2.23 (m, 1H), 1.39 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	576
33.		(2S,4R,5S)- N-([2- 氰 基 -5-[2-( 三 氟 甲 基 ) 嘧 啶 -5-基]苯基] 甲基)-4- 氟 -1-(4- 氟 苯) 磺酰基]-5- 甲基吡咯烷 -2-甲酰胺	0.00358	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 9.26 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.92 - 7.78 (m, 4H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 4.79 - 4.60 (m, 3H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 4.01 - 3.90 (m, 1H), 2.39 - 2.14 (m, 2H), 1.34 - 1.32 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	566
34.		(2S,4R,5S)-4 -氟-N-([5-氟 -4-(2-( 三 氟 甲 基 ) 嘧 啶 -5- 基 ) 吡 啶 -2- 基 ) 甲 基)-1-(4- 氟 苯 ) 磺 酰 基]-5- 甲 基 吡 咯 烷-2-甲 酰胺	0.0388	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.24 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 2H), 7.76 - 7.74 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.24 - 7.21 (m, 2H), 5.01 - 4.95 (m, 1H), 4.80 - 4.56 (m, 2H), 4.27 - 4.21 (t, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.14 - 4.00 (m, 1H), 2.62 - 2.18 (m, 2H), 1.39 - 1.37 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	560

[2909]

35.		(2S,4R,5S)-4- -氟-1-[(4-氟 苯)磺酰 基]-N-([5-甲 氧基 -4-[2-(三氟 甲基)嘧啶 -5-基]吡啶 -2-基]甲 基)-5-甲基 吡咯烷-2-甲 酰胺	0.0531	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.17(s, 2H), 8.40(s, 1H), 7.91 - 7.88(m, 2H), 7.67(m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 2H), 4.92 - 4.87(m, 1H), 4.78 - 4.58(m, 2H), 4.24 - 4.19(t, <i>J</i> = 9.2Hz, 1H), 4.13 -4.00(m, 4H), 2.57 - 2.50(m, 2H), 1.39 - 1.37 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	572
36.		(2S,4R,5S)-4 -氟-N-([5-氟 -4-[6-(三氟 甲基)吡啶 -3-基]吡啶 -2-基]甲 基)-1-[(4-氟 苯)磺酰 基]-5-甲基 吡咯烷-2-甲 酰胺	0.026	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.05 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.24 - 8.22 (d, <i>J</i> = 8Hz, 1H), 7.93 - 7.90 (m, 2H), 7.85 - 7.83 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 2H), 7.26 - 7.24 (m, 2H), 4.96 - 4.90 (m, 1H), 4.80 - 4.64 (m, 2H), 4.27 - 4.23 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.17 - 4.06 (m, 1H), 2.61 - 2.50 (m, 1H), 2.42 - 2.25 (m, 1H), 1.41 - 1.39 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)。	559
37.		(2S,4R,5S)- N-([2-环丙 基-6-[2-(三 氟甲基)嘧啶 -5-基]嘧啶 -4-基]甲 基)-4-氟 -1-[(4-氟苯) 磺酰基]-5-	0.0054	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 9.69 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 4.91 - 4.73 (m, 1H), 4.65 - 4.49 (m, 2H), 4.30 - 4.25 (m, 1H), 4.11 - 4.04	583

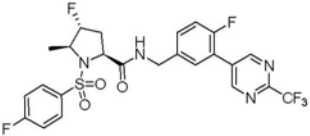
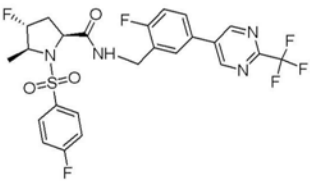
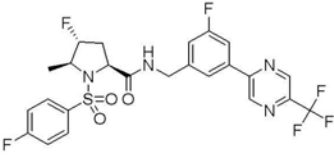
[2910]

		甲基吡咯烷 -2-甲酰胺		(m, 1H), 2.47 - 2.32 (m, 3H), 1.37 - 1.35 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.27 - 1.12 (m, 4H)。	
38.		(4R,5S)-4-氟 -1-[(4-氟苯) 磺酰基]-5- 甲基 -N-([2-[2-( 三氟甲基)吡 啶-5-基]吡 啶-4-基]甲 基)吡咯烷 -2-甲酰胺	0.0694	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 9.63 (s, 2H), 8.70 - 8.69 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03 - 8.01 (m, 2H), 7.52 - 7.51 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 4.86 - 4.74 (d, $J =$ 46.4 Hz, 1H), 4.70 - 4.54 (m, 2H), 4.27 - 4.23 (m, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 2.45 - 2.21 (m, 2H), 1.36 - 1.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。	542
39.		(2S,4R,5S)-4 -氟-N-((5-氟 -2-(2-(三氟 甲基)吡啶 -5-基)吡啶 -4-基)甲 基)-5-甲基 -1-(吡啶-4- 基磺酰基)吡 咯烷-2-甲酰 胺	0.63	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9.563 (s, 2H), 8.95 - 8.94 (s, 2H), 8.58 - 8.58 (s, 1H), 8.15 - 8.13 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.61 - 7.26 (m, 1H), 4.97 - 4.85 (m, 2H), 4.69 - 4.53 (m, 1H), 4.41 - 4.35 (m, 1H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 2.64 - 2.25 (m, 2H), 1.40 - 1.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。	543
40.		(2S,4R,5S)- N-([3-(二氟 甲 基)-1-[2-(三 氟甲基)吡啶	0.0431	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9.31 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 2H), 7.29 - 7.14 (m, 3H),	581

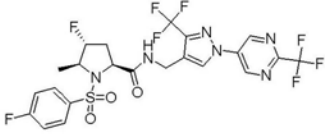
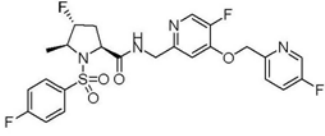
[2911]

		-5-基]-1H-吡唑-4-基]甲基]-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺		7.01 -6.65 (t, 1H), 4.93 - 4.84 (dd, $J_1 = 16.5$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz, 1H), 4.79 - 4.61 (dd, $J_1 = 51.0$ Hz, $J_2 = 27.0$ Hz, 1H), 4.46 - 4.39 (dd, $J_1 = 15.9$ Hz, $J_2 = 3.9$ Hz, 1H), 4.24 - 4.18 (m, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.35 - 2.17 (m, 1H), 1.38 - 1.36 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。	
41.		(2S,4R,5S)-4-氟-N-((5-氟-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-1-(3-氟苯基磺酰基)-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺	0.0405	$^1\text{H}$ NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9.55 (s, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 5.05 - 4.99 (m, 1H), 4.82 - 4.81 (m, 1H), 4.53 - 4.47 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.37 - 4.32 (m, 1H), 4.17 - 4.12 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.39 - 2.26 (m, 1H), 1.40 - 1.39 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。	560
42.		(2S,4R,5S)-N-((2-(氮杂环丁-1-基)-2'-(三氟甲基)-4,5'-联嘧啶-6-基)甲基)-4-氟-1-(4-氟苯	0.0219	$^1\text{H}$ NMR (300MHz, DMSO) $\delta$ 9.60 (s, 2H), 8.95 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 3H), 4.98 - 4.80 (d, $J = 55.5$ Hz, 1H), 4.49 - 4.41 (m,	598

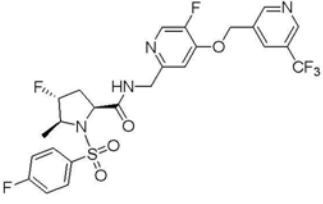
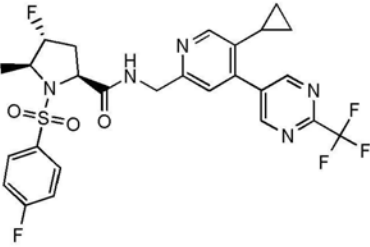
[2912]

		基 磺 酰 基)-5- 甲 基 吡咯烷-2-甲 酰胺		<sup>1</sup> H), 4.30 - 4.10 (m, 6H), 4.05 - 3.91 (m, 1H), 2.49 - 2.34 (m, 4H), 1.23 - 1.21 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H)。	
43.		(2S,4R,5S)-4 -氟-N-(4- 氟 -3-(2-( 三 氟 甲 基 ) 嘧 啶 -5- 基 ) 苄 基 )-1-(4- 氟 苯 基 磺 酰 基)-5- 甲 基 吡咯烷-2-甲 酰胺	0.00939	<sup>1</sup> H NMR (MHz , CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.16 (s, 2H), 7.86 - 7.79 (m, 2H), 7.59 - 7.56 (m, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.22(m, 3H), 4.84 - 4.46 (m, 2H), 4.45 - 4.39 (m, 1H), 4.22 - 4.26 (m, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 2.51 - 2.25 (m, 2H), 1.33 - 1.32 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)。	559
44.		(2S,4R,5S)-4 -氟-N-(2- 氟 -5-(2-( 三 氟 甲 基 ) 嘧 啶 -5- 基 ) 苄 基 )-1-(4- 氟 苯 基 磺 酰 基)-5- 甲 基 吡咯烷-2-甲 酰胺	0.00734	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.15 (s, 2H), 7.90 - 7.83 (m, 3H), 7.57 - 7.54 (m, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.02 (m, 2H), 4.90 - 4.79 (m, 1H), 4.78 - 4.53 (m, 2H), 4.28 - 4.24 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 2.61 - 2.51 (m, 1H), 2.40 - 2.28 (m, 1H), 1.34 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)。	549
45.		(2S,4R,5S)-4 -氟-N-(3- 氟 -5-(5-( 三 氟 甲 基 ) 吡 嗪 -2- 基 ) 苄 基 )-1-(4- 氟 苯 基 磺 酰	0.00805	<sup>1</sup> HNMR(300 MHz, DMSO) δ 9.50 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.94 - 8.90 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.06 - 7.94 (m, 4H), 7.50 - 7.40 (m, 3H), 4.98 -	559

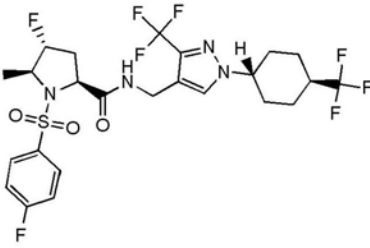
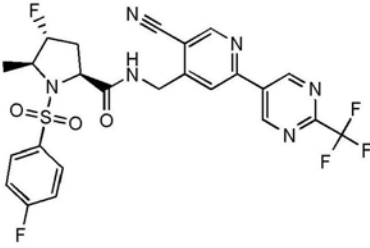
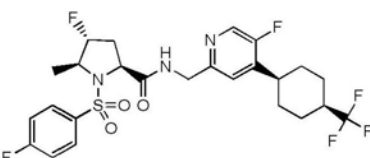
[2913]

		基)-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺		4.81(dd, $J_1 = 51.0$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 4.62 - 4.39 (m, 2H), 4.21 - 4.16 (m, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 2.36 - 2.11(m, 2H), 1.24 - 1.21(d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。	
46.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基磺酰基)-5-甲基-N-((3-(三氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)吡啶-5-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺	0.0262	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9.31 (s,1H), 8.60 (s,1H),7.91-7.86 (m,2H) , 7.29-7.23 (m,2H) , 7.18-7.14 (m,2H) , 4.93-4.79 (m,2H) , 4.39-4.22 (m,2H) , 4.10-4.01 (m,1H) , 2.65-2.51 (m,1H) , 2.35-2.31 (m,1H) , 1.39-1.36 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。	599
47.		(2S,4R,5S)-4-氟-N-((5-氟-4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-2-基)甲基)-1-(4-氟苯基磺酰基)-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺	1.9	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO) $\delta$ 8.89 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 2H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H),7.35(d, $J = 7.2$ Hz, 1H),5.31 (s, 2H), 4.95 - 4.82 (dd, $J_1 = 51.6$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 4.50 - 4.44 (m, 1H), 4.33 - 4.27 (m, 1H), 4.19 - 4.15 (m, 1H),4.01-3.87 (m, 1H), 2.51 - 2.06 (m, 2H), 1.23 (d, $J$	539

[2914]

				= 7.2 Hz, 3H)。	
48.		(2S,4R,5S)-4- -氟-N-((5-氟 -4-((5-(三氟 甲基)吡啶 -3-基)甲氧 基)吡啶-2- 基)甲基)-1-(4-氟 苯基磺酰基 )-5-甲基 吡咯烷-2-甲 酰胺	0.105	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.99-8.94 (m, 3H), 8.43 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.04 - 8.01 (m, 2H), 7.48 - 7.44 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.95 - 4.82 (dd, <i>J</i> <sub>1</sub> = 51.2 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> = 2.4 Hz, 1H), 4.53 - 4.47 (m, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 1H), 4.23 - 4.19 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 2H), 2.50 - 2.10 (m, 2H), 1.23 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	589
49.		(2S,4R,5S)- N-[[5-环丙 基-4-[2-(三 氟甲基)嘧啶 -5-基]-2-吡 啶基]甲基]-4-氟 -1-(4-氟苯 基)磺酰基 -5-甲基-吡 咯烷-2-甲 酰胺	0.0367	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.15 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.92 - 7.89 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 4.93 - 4.62 (m, 3H), 4.25 - 4.26 (m, 2H), 2.55 - 2.29 (m, 2H), 1.83 - 1.77 (m, 1H), 1.40 - 1.38 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.07 - 1.03 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 0.83 - 0.82 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H)。	582

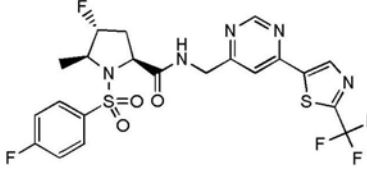
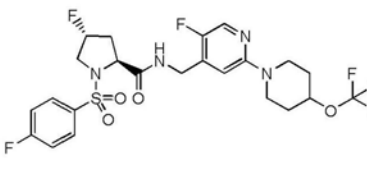
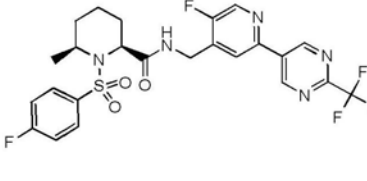
[2915]

50.		(2S,4R,5S)-4- - 氟 -1-(4- 氟 苯基)磺酰基 -5- 甲 基 -N-[[3-(三氟 甲 基)-1-[4-( 三 氟甲基)环己 基]吡 唑 -4- 基]甲基]吡 咯烷-2-甲酰胺	0.0505	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.89 - 7.87 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 4.76 - 4.60 (m, 2H), 4.45 - 4.34 (m, 2H), 4.19 - 4.06 (m, 2H), 2.43 - 2.40 (m, 3H), 2.24 - 2.21 (m, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 2H), 1.84 - 1.80 (m, 4H), 1.33 - 1.31 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)。	603.2
51.		(2S,4R,5S)- N-[[5- 氰 基 -2-[2-( 三 氟 甲 基 ) 嘧 啶 -5- 基 ]-4- 吡 啶 基 ] 甲 基 ]-4- 氟 -1-(4- 氟 苯 基 ) 磺 酰 基 -5- 甲 基 - 吡 咯 烷 -2-甲 酰 胺	0.0155	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.70 (s, 2H), 9.23 - 9.17 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.08 - 8.04 (m, 2H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.96 (d, <i>J</i> = 51.6 Hz, 1H), 4.72 - 4.59 (m, 2H), 4.25 - 4.21 (m, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 2.43 - 2.08 (m, 2H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)。	567.1
52.		(2S,4R,5S)-4- - 氟 -1-(4- 氟 苯基)磺酰基 -N-[[5- 氟 -4-[4-( 三 氟 甲 基 ) 环 己 基 ]-2- 吡 啶 基]甲基]-5- 甲基-吡咯烷 -2-甲酰胺	0.0089	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.32 - 8.31 (m, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 3H), 4.80 - 4.53 (m, 3H), 4.27 - 4.06 (m, 2H), 2.92 - 2.85 (s, 1H), 2.53 - 2.40 (m, 2H), 2.31 - 1.98 (m, 5H), 1.63 - 1.47 (m, 4H), 1.38 - 1.35 (d,	564.2

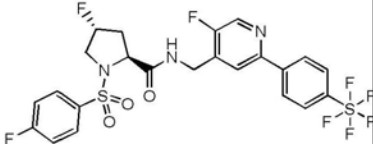
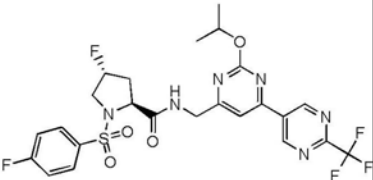
[2916]

53.		(2S,4R,5S)-4- - 氟 -1-(4- 氟 苯基)磺酰基 -N-[[5- 氟 -4-[4-( 三 氟 甲基) 环己 基]-2- 吡 啶 基]甲基]-5- 甲基-吡咯烷 -2-甲酰胺	0.0646	$J = 6.9 \text{ Hz}$ , 3H)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.32 - 8.31 (m, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 3H), 4.80 - 4.57 (m, 3H), 4.25 - 4.09 (m, 2H), 3.02 - 2.96 (s, 1H), 2.53 - 2.25 (m, 3H), 2.09 - 2.02 (m, 2H), 1.92 - 1.75 (m, 6H), 1.38 - 1.35 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$ , 3H)。	564.2
54.		(2S,4R,5S)-4- - 氟 -1-(4- 氟 苯基)磺酰基 -N-[[5- 氟 -2-[4-( 三 氟 甲基) 环己 基]-4- 吡 啶 基]甲基]-5- 甲基-吡咯烷 -2-甲酰胺	0.00638	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.36 (s, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 2H), 7.38 - 7.20 (m, 4H), 4.79 - 4.50 (m, 3H), 4.25 - 4.06 (m, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.59 - 2.10 (m, 5H), 1.83 - 1.70 (m, 6H), 1.33 - 1.31 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。	564.2
55.		(2S,4R,5S)-4- - 氟 -1-(4- 氟 苯基)磺酰基 -N-[[5- 氟 -2-[4-( 三 氟 甲基) 环己 基]-4- 吡 啶 基]甲基]-5- 甲基-吡咯烷 -2-甲酰胺	0.00589	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.36 (s, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 3H), 4.80 - 4.49 (m, 3H), 4.28 - 4.03 (m, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.59 - 2.21 (m, 2H), 2.09 - 2.05 (m, 5H), 1.70 - 1.41 (m, 4H), 1.34 - 1.32 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 3H)。	564.2

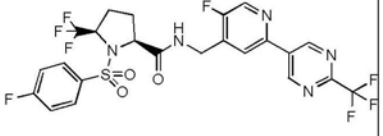
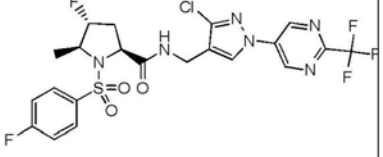
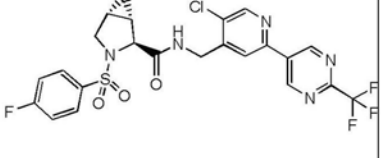
[2917]

56.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-N-[[6-[2-(三氟甲基)噻唑-5-基]吡啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	0.0669	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.15 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 - 7.92 (m, 2H), 7.47 - 7.44 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 5.07 - 5.00 (m, 1H), 4.75 (d, <i>J</i> = 51.2 Hz, 1H), 4.54 - 4.48 (m, 1H), 4.34 - 4.30 (m, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.39 - 2.21 (m, 1H), 1.43 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)。	548.1
57.		(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-2-[4-(三氟甲氧基)-1-哌啶基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	0.0494	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.01 (s, 1H), 7.91 - 7.88 (m, 2H), 7.28 - 7.24 (m, 3H), 6.90(br, 1H), 5.07 (d, <i>J</i> = 51.6 Hz, 1H), 4.78 - 4.72 (m, 1H), 4.49 - 4.37 (m, 2H), 4.32 - 4.28 (m, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 3H), 3.74 - 3.61 (m, 1H), 3.41 - 3.38 (m, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.32 - 2.17 (m, 1H), 2.04 - 2.00 (m, 2H), 1.87 - 1.84 (m, 2H)。	567.1
58.		(2S,6S)-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-2-[2-(三氟甲基)噻唑-5-基]-5-基]吡啶基]甲	0.0739	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.53 (s, 2H), 8.61 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.42 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.25	540.1

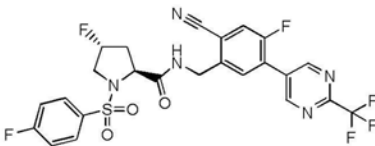
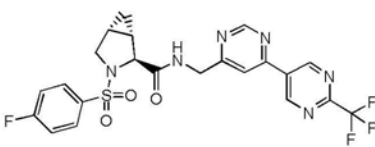
[2918]

		基]-6-甲基-哌啶-2-甲酰胺		(m, 2H), 4.88 - 4.77 (m, 1H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.48 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.32-4.29 (m, 1H), 2.37 - 2.33 (m, 1H), 1.75 - 1.68 (m, 1H), 1.46 - 1.35 (m, 2H), 1.29 - 1.23 (m, 4H), 1.08 - 1.03 (m, 1H)。	
59.		(2S,4R)-4-氟-N-[[5-氟-2-[4-(五氟硫基)苯基]-4-吡啶基]-1-(4-氟苯基)磺酰基]-吡咯烷-2-甲酰胺	0.161	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) $\delta$ 9.03 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.11 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.05 - 7.91 (m, 4H), 7.54 - 7.41 (m, 2H), 5.30 - 5.11 (m, 1H), 4.51 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.23 (dd, $J = 10.0, 7.1$ Hz, 1H), 3.79 - 3.55 (m, 2H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.21 - 1.98 (m, 1H)。	RT = 5.78 min [M+H] m/z = 602.3
60.		(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-异丙氧基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	0.0831	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 9.70 (s, 2H), 8.04 - 8.00 (m, 3H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 5.52 - 5.46 (m, 1H), 5.14 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.60 - 4.47 (m, 2H), 4.29 - 4.27 (m, 1H), 3.85 - 3.70 (m, 2H), 2.53 - 2.50 (m, 1H), 2.28 - 2.14 (m, 1H), 1.46 - 1.45 (d, $J = 6$ Hz, 6H)。	587.1

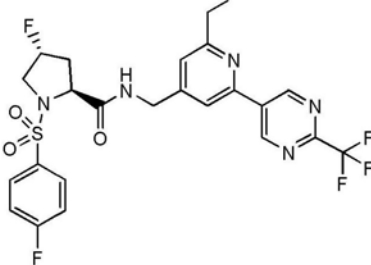
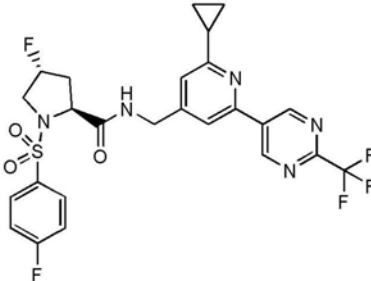
[2919]

61.		(2S,5R)-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-2-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-5-(三氟甲基)吡咯烷-2-甲酰胺	0.0216	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.56 (s, 2H), 8.82 – 8.68 (m, 2H), 8.17 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.16 – 8.09 (m, 2H), 7.54 – 7.41 (m, 2H), 4.65 (q, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.61 – 4.43 (m, 2H), 4.23 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 2.17 – 2.06 (m, 1H), 1.99 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.70 – 1.54 (m, 1H)。	596.1
62.		(2S,4R,5S)-N-[[3-氯-1-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.0582	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.25 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.92 – 7.88 (m, 2H), 7.29 – 7.25 (m, 2H), 7.19 – 7.16 (m, 1H), 4.80 – 4.66 (m, 2H), 4.30 – 4.05 (m, 3H), 2.63 – 2.53 (m, 1H), 2.37 – 2.20 (m, 1H), 1.39 – 1.37 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	565.1
63.		(1S,2S,5R)-N-[[5-氯-2-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-3-(4-氟苯基)磺酰基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酰胺	0.00616	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.62 (s, 2H), 8.96 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.85 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.05 – 7.83 (m, 2H), 7.63 – 7.27 (m, 2H), 4.72 – 4.35 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 3.92 – 3.66 (m, 1H), 3.49 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 1.61 (dtd, <i>J</i> = 8.6, 7.6, 7.1, 3.9 Hz, 2H),	556.1

[2920]

				0.71 – 0.42 (m, 1H), -0.89 (q, J = 4.5 Hz, 1H)。	
64.		(2S,4R)-N-[[ 2-氟基-4-氟 -5-[2-(三氟 甲基)吡啶 -5-基]苯基] 甲基]-4-氟 -1-(4-氟苯 基)磺酰基- 吡咯烷-2-甲 酰胺	0.0445	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.31 (s, 2H), 9.08 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.97 - 7.93 (m, 3H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 5.18 (d, J = 52.8 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.73 - 3.56 (m, 2H), 2.44 - 2.34 (m, 1H), 2.17 - 1.99 (m, 1H)。	570.1
65.		(1S,2S,5R)-3 -(4-氟苯基) 磺酰基 -N-[[6-[2-( 三氟甲基)吡 啶-5-基]吡 啶-4-基]甲 基]-3-氮杂 双环[3.1.0] 己烷-2-甲 酰胺	0.0648	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.70 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 9.35 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.98 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.06 – 7.78 (m, 2H), 7.64 – 7.27 (m, 2H), 4.69 – 4.37 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 3.76 (dd, J = 10.5, 3.9 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.84 – 1.40 (m, 2H), 0.56 (td, J = 7.9, 5.4 Hz, 1H), -0.83 (q, J = 4.5 Hz, 1H)。	523.2

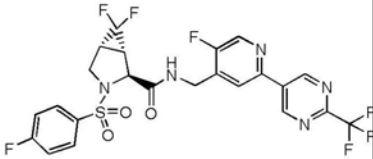
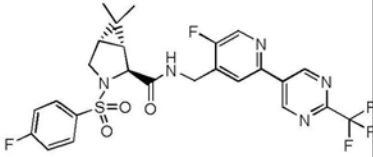
[2921]

66.		(2S,4R)-N-[[2-乙基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟苯基]-磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.0769	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.64 (s, 2H), 8.99 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.07 – 7.89 (m, 3H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 5.20 (d, <i>J</i> = 52.3 Hz, 1H), 4.57 – 4.38 (m, 2H), 4.20 (dd, <i>J</i> = 10.0, 7.1 Hz, 1H), 3.76 – 3.57 (m, 2H), 2.85 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.45 (dd, <i>J</i> = 3.8, 1.9 Hz, 1H), 2.22 – 1.96 (m, 1H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)。	556.2
67.		(2S,4R)-N-[[2-环丙基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟苯基]-磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.0651	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.60 (s, 2H), 8.97 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.08 – 7.95 (m, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.57 – 7.42 (m, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 5.20 (d, <i>J</i> = 52.3 Hz, 1H), 4.53 – 4.34 (m, 2H), 4.20 (dd, <i>J</i> = 10.0, 7.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.71 – 3.57 (m, 1H), 2.45 (dd, <i>J</i> = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 2.16 (ddd, <i>J</i> = 13.1, 8.3, 4.9 Hz, 2H), 1.14 – 0.95 (m, 4H)。	568.2

[2922]

68.		(1S,4R,5R)- 3-(4-氟苯基) 磺酰基 -N-[[5- 氟 -2-[2-( 三氟 甲基) 嘧啶 -5-基]-4-吡 啶基] 甲基 ]-3-氮杂 双环 [3.1.0] 己烷-4-甲酰胺	0.0146	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.60 (s, 2H), 8.92 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.04 – 7.78 (m, 2H), 7.69 – 7.13 (m, 2H), 4.69 – 4.37 (m, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.97 – 3.60 (m, 1H), 3.58 – 3.42 (m, 1H), 1.58 (dt, J = 7.7, 3.8 Hz, 2H), 0.72 – 0.36 (m, 1H), -0.86 (q, J = 4.5 Hz, 1H)。	540.1
69.		(1R,4S,5S)-6 ,6- 二 氟 -3-(4- 氟 苯 基) 磺酰基 -N-[[4- 氟 -3-[2-( 三氟 甲基) 嘧啶 -5-基] 苯基] 甲基]-3-氮 杂 双 环 [3.1.0] 己 烷 -4-甲酰胺	0.0457	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.32 – 9.27 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 8.93 – 8.88 (m, 1H), 7.92 – 7.85 (m, 2H), 7.73 – 7.68 (m, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 3H), 4.44 – 4.39 (m, 3H), 3.94 – 3.87 (m, 1H), 3.69 – 3.62 (m, 1H), 2.73 – 2.60 (m, 2H)。	575.2
70.		(1S,4R,5R)- 3-(4-氟苯基) 磺酰基 -N-[[4- 氟 -3-[2-( 三氟 甲基) 嘧啶 -5-基] 苯基] 甲基]-3-氮 杂 双 环 [3.1.0] 己 烷 -4-甲酰胺	0.0113	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.33 – 9.25 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 8.78 – 8.72 (m, 1H), 7.91 – 7.84 (m, 2H), 7.71 – 7.66 (dd, J = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 4H), 4.47 – 4.30 (m, 2H), 4.22 – 4.13 (s, 1H), 3.76 – 3.69 (m, 1H), 3.51 – 3.45 (d, J =	539.2

[2923]

				10.5 Hz, 1H), 1.62 – 1.50 (m, 2H), 0.58 – 0.48 (m, 1H), -0.75 – -0.83 (m, 1H)。	
71.		(1R,4S,5S)-6,6-二氟-3-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-4-甲酰胺	0.0462	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.61 – 9.57 (s, 2H), 9.13 – 9.05 (m, 1H), 8.81 – 8.77 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.22 – 8.16 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.98 – 7.91 (m, 2H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 4.62 – 4.49 (m, 2H), 4.48 – 4.45 (m, 1H), 3.99 – 3.89 (m, 1H), 3.69 – 3.63 (m, 1H), 2.75 – 2.64 (m, 2H)。	576.2
72.		(1S,4S,5R)-3-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-6,6-二甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-4-甲酰胺	0.0147	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.60 – 9.52 (s, 2H), 8.98 – 8.92 (m, 1H), 8.81 – 8.76 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.24 – 8.19 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.94 – 7.86 (m, 2H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 4.56 – 4.46 (m, 2H), 4.13 – 4.05 (m, 1H), 3.77 – 3.66 (m, 1H), 3.21 – 3.15 (m, 1H), 1.58 – 1.50 (m, 1H), 1.45 – 1.36 (m, 1H), 0.96 – 0.89 (s, 3H), 0.49 – 0.42 (s, 3H)。	568.2

[2924]

73.		(2S,4R)-N-[[2-环丙基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基]-4-氟苯基]-4-氟苯基磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.0567	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.62 (s, 2H), 7.93 - 7.87 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 2H), 5.07 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.95 - 4.89 (m, 1H), 4.45 - 4.31 (m, 1H), 3.89 - 3.66 (m, 2H), 2.62 - 2.34 (m, 2H), 2.33 - 2.11 (m, 2H), 1.27 - 1.15 (m, 4H)。	569.1
74.		(2S,4R)-N-[[2,4-二氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]-4-氟苯基]-4-氟苯基磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.0651	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.24 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 8.88 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.04 - 7.87 (m, 2H), 7.82 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.29 (m, 2H), 5.18 (d, J = 52.5 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.17 (dd, J = 10.0, 7.1 Hz, 1H), 3.77 - 3.65 (m, 1H), 3.66 - 3.48 (m, 1H), 2.39 (dq, J = 17.0, 9.7, 8.4 Hz, 1H), 2.07 (dddd, J = 42.5, 13.8, 10.0, 3.4 Hz, 1H)。	563.2
75.		(2S,4R)-N-[[2-氯-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]-4-氟苯基]-4-氟苯基磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.0666	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.60 (s, 2H), 9.04 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.22 - 8.17 (m, 1H), 8.05 - 7.94 (m, 2H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.56 - 7.42 (m, 2H), 4.60 - 4.42 (m, 2H)	RT = 6.27 min [M+H] <sup>+</sup> m/z = 576.2

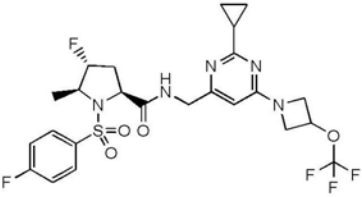
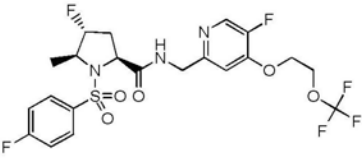
[2925]

		基)磺酰基 -4-甲基-吡 咯烷-2-甲酰 胺		(m, 2H), 4.25 – 4.15 (m, 1H), 3.72 – 3.48 (m, 2H), 2.45 – 2.34 (m, 1H), 2.16 – 1.95 (m, 1H), 1.39 (d, $J$ = 20.8 Hz, 3H)。	
76.		(2S,4R)-N-[[ 2,3- 二 氟 -5-[2-( 三 氟 甲 基 ) 嘧 啶 -5-基] 苯 基] 甲 基]-4- 氟 -1-(4- 氟 苯 基)磺酰基- 吡咯烷-2-甲 酰胺	0.0393	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.24 (d, $J$ = 1.4 Hz, 2H), 8.88 (t, $J$ = 5.9 Hz, 1H), 8.04 – 7.87 (m, 2H), 7.82 (t, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.57 (t, $J$ = 10.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.29 (m, 2H), 5.18 (d, $J$ = 52.5 Hz, 1H), 4.42 (d, $J$ = 5.8 Hz, 2H), 4.17 (dd, $J$ = 10.0, 7.1 Hz, 1H), 3.77 – 3.65 (m, 1H), 3.66 – 3.48 (m, 1H), 2.39 (dq, $J$ = 17.0, 9.7, 8.4 Hz, 1H), 2.07 (dddd, $J$ = 42.5, 13.8, 10.0, 3.4 Hz, 1H)。	563.2
77.		(2S,4R)-4- 氟 -1-(4- 氟 苯 基)磺酰基 -N-[[4- 氟 -3-[2-( 三 氟 甲 基 ) 噻 唑 -5-基] 苯 基] 甲 基]吡咯烷 -2-甲酰胺	0.0733	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) $\delta$ 8.92 – 8.85 (m, 1H), 8.61 – 8.56 (m, 1H), 8.02 – 7.95 (m, 2H), 7.94 – 7.88 (m, 1H), 7.53 – 7.42 (m, 4H), 5.28 – 5.10 (d, $J$ = 52.4 Hz, 1H), 4.50 – 4.34 (m, 2H), 4.21 – 4.14 (m, 1H), 3.74 – 3.60 (m, 2H), 2.42 – 2.30 (d, $J$ = 12.0 Hz, 1H), 2.19 – 1.98 (m, 1H)。	550.2

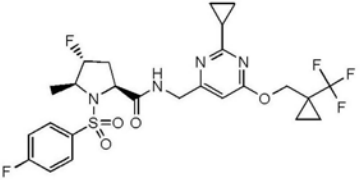
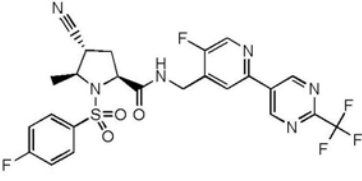
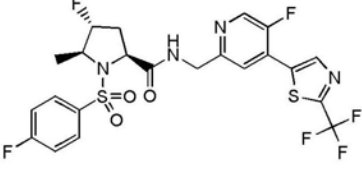
[2926]

78.		(1S,4S,5R)-3-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[4-氟-3-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]-6,6-二甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-4-甲酰胺	0.0234	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.29 – 9.24 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 8.80 – 8.74 (m, 1H), 7.87 – 7.81 (m, 2H), 7.72 – 7.67 (m, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.47 – 7.37 (m, 3H), 4.45 – 4.30 (m, 2H), 4.10 – 4.03 (s, 1H), 3.70 – 3.62 (m, 1H), 3.23 – 3.17 (m, 1H), 1.54 – 1.46 (m, 1H), 1.38 – 1.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 0.96 – 0.90 (s, 3H), 0.58 – 0.50 (s, 3H)。	567.2
79.		(1S,4R,5R)-3-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-4-甲酰胺	0.0146	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.60 (s, 2H), 8.92 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.04 – 7.78 (m, 2H), 7.69 – 7.13 (m, 2H), 4.69 – 4.37 (m, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.97 – 3.60 (m, 1H), 3.58 – 3.42 (m, 1H), 1.58 (dt, J = 7.7, 3.8 Hz, 2H), 0.72 – 0.36 (m, 1H), -0.86 (q, J = 4.5 Hz, 1H)。	540.1
80.		(2S,5R)-N-((5-氟-2-((三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-1-((4-氟	0.0982	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.59 (s, 2H), 8.78 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.69 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.12 – 7.97 (m, 2H),	572.1

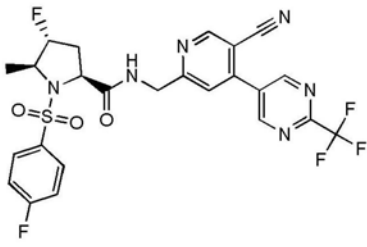
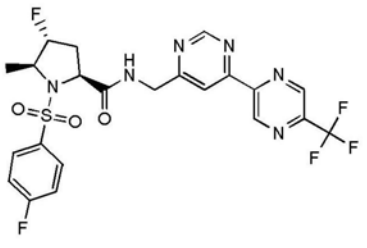
[2927]

		苯基)磺酰基)-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-2-甲酰胺		7.57 – 7.42 (m, 2H), 4.55 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.16 (dd, $J = 7.7, 6.4$ Hz, 1H), 3.83 – 3.70 (m, 1H), 3.57 – 3.43 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.96 – 1.71 (m, 3H), 1.54 – 1.41 (m, 1H)。	
81.		(2S,4R,5S)-N-[[2-环丙基-6-[3-(三氟甲氧基)氮杂环丁-1-基]甲基]-4-基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.0553	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.92 - 7.90 (m, 2H), 7.75 - 7.65 (m, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.09 - 5.07 (m, 1H), 4.79 - 4.65 (m, 1H), 4.60 - 4.54 (m, 1H), 4.44 - 4.25 (m, 3H), 4.23 - 4.07 (m, 4H), 2.54 - 2.48 (m, 1H), 2.36 - 2.20 (m, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 1H), 1.41 - 1.39 (m, 3H), 1.17 - 1.09 (m, 2H), 1.09 - 0.99 (m, 2H)。	576
82.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]-2-吡啶基]甲基]-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.166	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.33 (s, 1H), 7.94 - 7.91 (m, 2H), 7.57 - 7.40 (m, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 3H), 4.90 - 4.86 (m, 1H), 4.80 - 4.67 (d, $J = 54.6$ Hz, 1H), 4.59 - 4.55 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.28 - 4.24 (m, 1H), 4.15 - 4.03 (m, 1H), 2.60 - 2.50 (m, 1H), 2.39 - 2.23 (m, 1H),	542

[2928]

				1.41 - 1.40 (d, $J = 6.8\text{Hz}$ , 3H)。	
83.		(2S,4R,5S)- N-[[2- 环 丙 基 -6-[[1-( 三 氟甲基)环丙 基]甲氧基] 嘧 啶 -4- 基] 甲 基]-4- 氟 -1-(4- 氟 苯 基)磺酰基 -5- 甲基-吡 咯烷-2-甲酰 胺	0.147	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.54 (m, 3H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 6.57 (m, 1H), 4.79 - 4.66 (d, $J = 51\text{ Hz}$ , 1H), 4.53 - 4.45 (m, 4H), 4.24 - 4.10 (m, 2H), 2.55 - 2.27 (m, 2H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 1.42 - 1.40 (d, $J = 5.1\text{ Hz}$ , 3H), 1.27 - 1.09 (m, 6H), 0.98 - 0.91 (m, 2H)。	575.2
84.		(2S,4R,5S)-4 - 氰 基 -1-(4- 氟 苯 基)磺酰基 -N-[[5- 氟 -2-[2-( 三 氟 甲 基) 嘧 啶 -5- 基]-4- 吡 啶 基] 甲 基]-5- 甲基- 吡 咯 烷-2-甲 酰 胺	0.0653	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9.53 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.04 - 8.02 (m, 1H), 7.96 - 7.93 (m, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 3H), 4.94 - 4.86 (dd, $J = 17.4\text{Hz}$ , $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 4.58 - 4.50 (dd, $J = 16.8\text{Hz}$ , $J = 5.1\text{Hz}$ , 1H), 4.36 - 4.32 (m, 1H), 3.84 - 3.80 (m, 1H), 2.80 - 2.75 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.60 - 1.58 (d, $J = 6.3\text{Hz}$ , 3H)。	567.1
85.		(2S,4R,5S)-4 - 氟 -1-(4- 氟 苯 基)磺酰基 -N-[[5- 氟 -4-[2-( 三 氟	0.0337	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.61 - 8.58 (m, 2H), 7.94 - 7.87 (m, 3H), 7.56 - 7.53 (m, 1H), 7.28 - 7.24	565.1

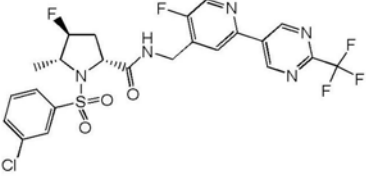
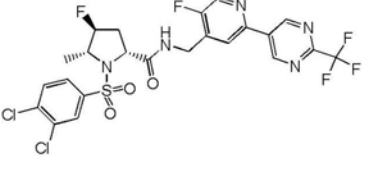
[2929]

		甲基)噻唑-5-基]-2-吡啶基]甲基-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺		(m, 2H), 4.98 - 4.80 (m, 1H), 4.80 - 4.67 (d, $J = 51.3$ , 1H), 4.67 - 4.53 (m, 1H), 4.30 - 4.26 (m, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 1.42 - 1.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。	
86.		(2S,4R,5S)-N-[[5-氰基-4-[2-(三氟甲基)噻唑-5-基]-2-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.124	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 9.29 (s, 2H), 9.05 (s, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 3H), 7.54 - 7.53 (m, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 2H), 5.13 - 5.07 (m, 1H), 4.81 - 4.61 (m, 2H), 4.29 - 4.25 (m, 1H), 4.12 - 4.05 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.39 - 2.22 (m, 1H), 1.41 - 1.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。	567
87.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-N-[[6-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]噻唑-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	0.184	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 9.85 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 2H), 7.28 - 7.24 (m, 3H), 4.88 - 4.68 (m, 3H), 4.29 - 4.11 (m, 2H), 2.58 - 2.34 (m, 2H), 1.44 - 1.43 (m, 3H)。	543

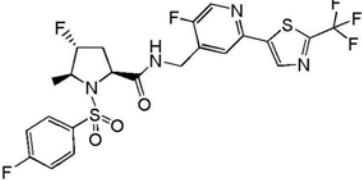
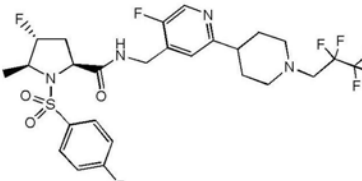
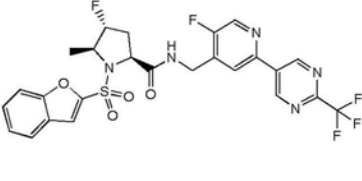
[2930]

88.		(2S,4R,5S)-4- -氟-1-(4-氟 苯基)磺酰基 -N-[[5-氟 -2-[1-(2,2,2- 三氟乙 基)-4-吡啶 基]甲基]-5- 甲基-吡咯烷 -2-甲酰胺	0.0423	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.83 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.09 – 7.91 (m, 2H), 7.53 – 7.42 (m, 2H), 7.39 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.88 (dd, J = 51.4, 2.9 Hz, 1H), 4.54 – 4.27 (m, 2H), 4.19 (dd, J = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 4.03 – 3.84 (m, 1H), 3.14 (q, J = 10.3 Hz, 2H), 3.02 – 2.89 (m, 2H), 2.72 – 2.53 (m, 1H), 2.47 – 2.03 (m, 4H), 1.85 – 1.61 (m, 4H), 1.20 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。	579.2
89.		(2S,4R,5S)-1 -(4-溴苯基) 磺酰基-4-氟 -N-[[5-氟 -2-[2-(三氟 甲基)嘧啶 -5-基]-4-吡 啶基]甲基]- 5-甲基- 吡咯烷-2-甲 酰胺	0.00708	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.59 (s, 2H), 9.05 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.97 – 7.80 (m, 4H), 4.90 (dd, J = 51.5, 2.8 Hz, 1H), 4.66 – 4.42 (m, 2H), 4.23 (dd, J = 10.1, 7.0 Hz, 1H), 4.05 – 3.89 (m, 1H), 2.44 – 2.12 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。	622.0
90.		(2S,4R,5S)-1 -(4-氯苯基) 磺酰基-4-氟 -N-[[5-氟 -2-[2-(三氟 甲基)嘧啶	0.00250	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.60 (s, 2H), 9.05 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 5.8 Hz, 1H),	576.1

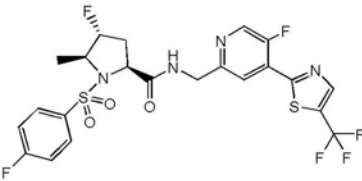
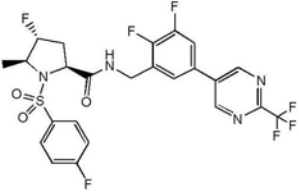
[2931]

		-5-基]-4-吡啶基]甲基]-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺		8.03 – 7.91 (m, 2H), 7.79 – 7.66 (m, 2H), 4.90 (dd, J = 51.3, 2.8 Hz, 1H), 4.68 – 4.43 (m, 2H), 4.24 (dd, J = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 4.03 – 3.88 (m, 1H), 2.47 – 2.09 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。	
91.		(2S,4R,5S)-1-(3-氯苯基)磺酰基-4-氟-N-[[5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.02002	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.60 (s, 2H), 9.10 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.03 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.93 (ddd, J = 7.9, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.80 (ddd, J = 8.1, 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 51.4, 2.8 Hz, 1H), 4.71 – 4.44 (m, 2H), 4.29 (dd, J = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 4.08 – 3.94 (m, 1H), 2.45 – 2.10 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。	576.1
92.		(2S,4R,5S)-1-(3,4-二氯苯基)磺酰基-4-氟-N-[[5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.00869	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.59 (s, 2H), 9.11 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.27 – 8.18 (m, 2H), 8.00 – 7.86 (m, 2H), 4.93 (dd, J = 51.3, 2.8 Hz, 1H), 4.55 (ddd, J = 55.8, 16.9, 5.8 Hz, 2H), 4.30 (dd, J =	610.0

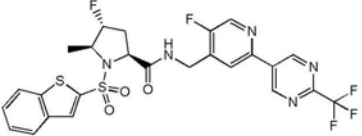
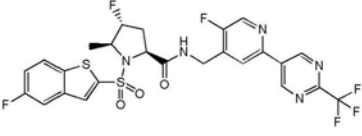
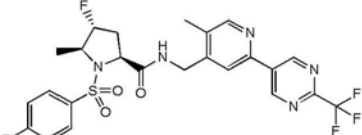
[2932]

				10.0, 7.1 Hz, 1H), 4.11 – 3.97 (m, 1H), 2.48 – 2.10 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。	
93.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-2-[2-(三氟甲基)噻唑-5-基]-4-吡啶基]甲基]-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.00538	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.04 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.71 – 8.51 (m, 2H), 8.17 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.13 – 8.01 (m, 2H), 7.62 – 7.38 (m, 2H), 5.02 – 4.79 (m, 1H), 4.69 – 4.34 (m, 2H), 4.25 (dd, J = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 4.06 – 3.85 (m, 1H), 2.45 – 2.02 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。	565.1
94.		(2S,4R,5S)-4-氟-N-[[5-氟-2-[1-(2,2,3,3-五氟丙基)-4-哌啶基]-4-吡啶基]甲基]-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.00552		629.2
95.		(2S,4R,5S)-1-(苯并呋喃-2-基)磺酰基-N-[[5-氟-2-[2-(三氟甲基)噻唑-5-基]-4-吡啶基]甲基]-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.00149	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.60 (s, 2H), 9.04 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.86 – 7.82 (m, 1H), 7.81 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H),	582.1

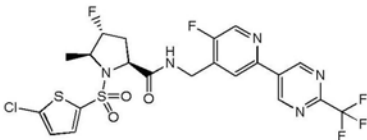
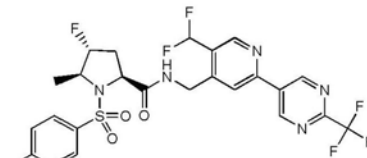
[2933]

		吡咯烷-2-甲酰胺		7.55 (ddd, J = 8.6, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.41 (td, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 5.09 – 4.78 (m, 1H), 4.64 – 4.39 (m, 3H), 4.10 (dt, J = 21.2, 6.9 Hz, 1H), 2.47 – 2.10 (m, 2H), 1.28 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。	
96.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-4-[5-(三氟甲基)噻唑-2-基]-2-吡啶基]甲基]-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.02250	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.94 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.77 (dq, J = 2.3, 1.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.06 – 7.92 (m, 2H), 7.53 – 7.38 (m, 2H), 5.00 – 4.75 (m, 1H), 4.60 – 4.44 (m, 2H), 4.20 (dd, J = 10.0, 7.2 Hz, 1H), 3.96 (dtd, J = 23.1, 7.5, 6.0 Hz, 1H), 2.40 – 2.02 (m, 2H)。	565.1
97.		(2S,4R,5S)-N-[[2,3-二氟-5-[2-(三氟甲基)噻唑-5-基]苯基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.00606	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.38 (s, 2H), 8.94 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.11 – 7.92 (m, 3H), 7.78 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.51 – 7.37 (m, 2H), 5.00 – 4.73 (m, 1H), 4.68 – 4.37 (m, 2H), 4.19 (dd, J = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 3.92 (ddd, J = 21.6, 8.0, 6.5 Hz, 1H), 2.45 – 2.00 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。	577.1

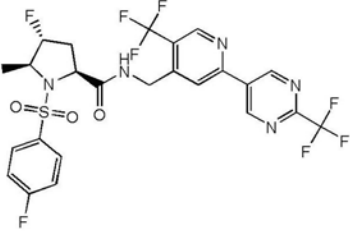
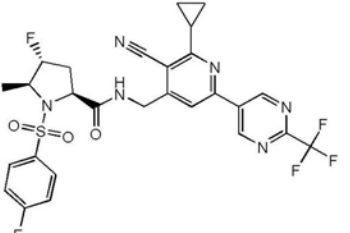
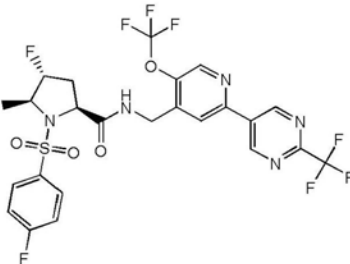
[2934]

98.		(2S,4R,5S)-1- -( 苯 并 噻 吩 -2- 基 磺 酰 基 )-4- 氟 -N-[[5- 氟 -2-[2-( 三 氟 甲 基 ) 噻 啶 -5- 基 ]-4- 吡 啶 基 ] 甲 基 ]-5- 甲 基- 吡 咯 烷-2-甲 酰 胺	0.00561	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.60 (s, 2H), 9.04 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.13 (dq, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 8.05 (dt, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.68 – 7.44 (m, 2H), 4.93 (d, J = 53.5 Hz, 1H), 4.56 (qd, J = 16.9, 5.9 Hz, 2H), 4.39 (dd, J = 10.2, 7.1 Hz, 1H), 4.18 – 3.98 (m, 1H), 2.48 – 2.14 (m, 2H), 1.29 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。	598.1
99.		(2S,4R,5S)-4 - 氟 -1-(5- 氟 苯 并 噻 吩-2- 基 ) 磺 酰 基 -N-[[5- 氟 -2-[2-( 三 氟 甲 基 ) 噻 啶 -5- 基 ]-4- 吡 啶 基 ] 甲 基 ]-5- 甲 基- 吡 咯 烷-2-甲 酰 胺	0.00967	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.60 (s, 2H), 9.04 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.29 – 8.10 (m, 3H), 7.86 (dd, J = 9.4, 2.6 Hz, 1H), 7.49 (td, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 4.55 (qd, J = 16.8, 5.8 Hz, 2H), 4.39 (dd, J = 10.2, 7.1 Hz, 1H), 4.16 – 3.99 (m, 1H), 2.48 – 2.12 (m, 2H), 1.29 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。	616.1
100.		(2S,4R,5S)-4 - 氟 -1-(4- 氟 苯 基 ) 磺 酰 基 -5- 甲 基	0.01270	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.63 (s, 2H), 8.95 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.66 –	556.2

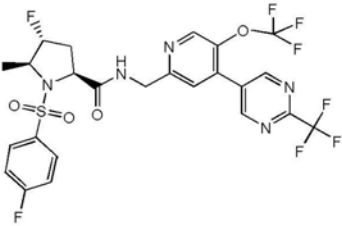
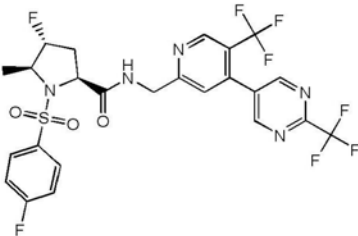
[2935]

		-N-[[5-甲基-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺		8.52 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 – 7.97 (m, 2H), 7.57 – 7.37 (m, 2H), 4.90 (dd, J = 51.4, 2.9 Hz, 1H), 4.45 (ddd, J = 66.2, 16.9, 5.8 Hz, 2H), 4.27 (dd, J = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 4.05 – 3.85 (m, 1H), 2.37 (s, 5H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。	
101.		(2S,4R,5S)-1-[(5-氯-2-噻吩基)磺酰基]-4-氟-N-[[5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	5.45E-04	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.58 (s, 2H), 9.01 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 51.2, 2.9 Hz, 1H), 4.66 – 4.39 (m, 2H), 4.27 (dd, J = 10.2, 7.0 Hz, 1H), 4.11 – 3.87 (m, 1H), 2.50 – 2.12 (m, 2H)。	582.0
102.		(2S,4R,5S)-N-[[5-(二氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-1-(4-氟苯基)磺酰基]-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.00407	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.70 (s, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.93 – 7.90 (m, 2H), 7.44 – 7.41 (m, 1H), 7.29 – 7.25 (m, 2H), 6.93 (t, J = 54 Hz, 1H), 5.15 – 5.09 (m, 1H), 4.81 – 4.67 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.58 – 4.57 (m, 1H), 4.33 – 4.28 (m, 1H), 4.15 – 4.08 (m, 1H), 2.64 – 2.56	592.1

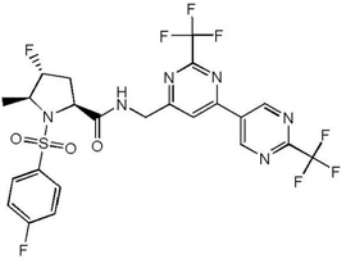
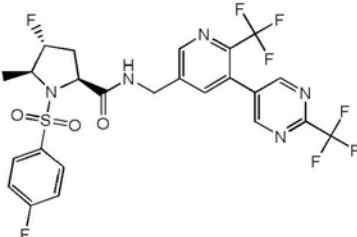
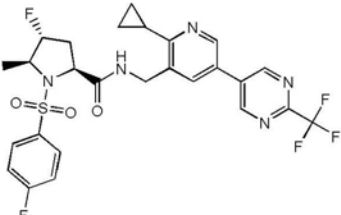
[2936]

				(m, 1H), 2.37 - 2.22 (m, 1H), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。	
103.		(2S,4R,5S)-4- - 氟 -1-(4- 氟 苯基)磺酰基 -5- 甲 基 -N-[[5-(三氟 甲 基)-2-[2-(三 氟甲基)嘧啶 -5- 基 ]-4- 吡 啶基 ] 甲基] 吡咯烷-2-甲 酰胺	7.77E-0 4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.70 (s, 2H), 9.01 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.94 - 7.91 (m, 2H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 5.24 - 5.18 (m, 1H), 4.75 (d, J = 51.2 Hz , 1H), 4.59 - 4.54 (m, 1H), 4.35 - 4.31 (m, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 1.41 (d, J = 7.2 Hz , 3H)。	610
104.		(2S,4R,5S)- N-[[3- 氰 基 -2- 环 丙 基 -6-[2-( 三 氟 甲 基 ) 嘧 啶 -5- 基 ]-4- 吡 啶 基 ] 甲 基 ]-4- 氟 -1-(4- 氟 苯 基 ) 磺 酰 基 -5- 甲 基 - 吡 咯 烷 -2- 甲 酰 胺	6.82E-0 4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.60 (s, 2H) , 8.06 (s , 1H), 7.92 - 7.87 (m, 2H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 5.18 - 5.09 (m, 1H), 4.73 (d, J = 51 Hz, 1H), 4.56 - 4.49 (m, 1H), 4.31 - 4.25 (m, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.37 - 2.12 (m, 1H), 1.41- 1.30 (m, 3H), 1.29 - 1.21 (m, 4H)。	607
105.		(2S,4R,5S)-4- - 氟 -1-(4- 氟 苯基)磺酰基 -5- 甲 基 -N-[[5-(三氟 甲 氧 基)-2-[2-(三	8.75E-0 4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.64 (s, 2H), 9.10 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.89 (q, J = 1.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.09 - 8.05 (m, 2H), 7.52 - 7.47	626

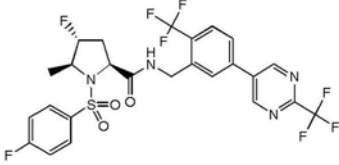
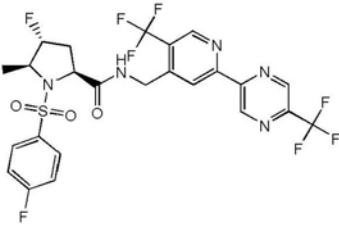
[2937]

		氟甲基)嘧啶 -5-基]-4-吡 啶基]甲基] 吡咯烷-2-甲 酰胺		(m, 2H), 4.91 (d, J = 53.6Hz, 1H), 4.61 - 4.52 (m, 2H), 4.26 - 4.22 (m, 2H), 2.45 - 2.10 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。	
106.		(2S,4R,5S)-4 - 氟 -1-(4- 氟 苯基)磺酰基 -5- 甲 基 -N-[[5-(三氟 甲 氧 基)-4-[2-(三 氟甲基)嘧啶 -5-基]-2-吡 啶基]甲基] 吡咯烷-2-甲 酰胺	0.00220	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.20 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 7.90 - 7.88 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 5.02 (dd, J = 24, 7.2 Hz, 1H), 4.80 - 4.58 (m, 2H), 4.26 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.40 - 2.22 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。	626.1
107.		(2S,4R,5S)-4 - 氟 -1-(4- 氟 苯基)磺酰基 -5- 甲 基 -N-[[5-(三氟 甲 基)-4-[2-(三 氟甲基)嘧啶 -5-基]-2-吡 啶基]甲基] 吡咯烷-2-甲 酰胺	0.00974	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- d <sub>6</sub> ) δ 9.17 (s, 2H), 9.10 (s, 1H), 9.06 - 9.03 (s, 1H), 7.95 - 7.92 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.44 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.94 - 4.80 (m, 1H), 4.69 - 4.54 (m, 2H), 4.19 - 4.15 (m, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 1H), 2.51 - 2.11 (m, 1H), 1.17 (d, J = 3.2 Hz, 3H)。	610

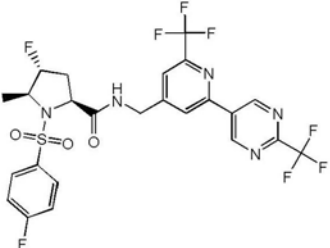
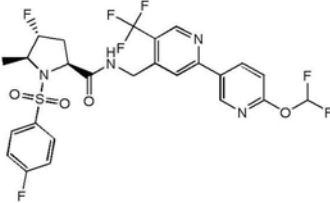
[2938]

108.		(2S,4R,5S)-4- - 氟 -1-(4- 氟 苯基)磺酰基 -5- 甲 基 -N-[[2-(三氟 甲 基)-6-[2-(三 氟甲基)嘧啶 -5- 基 ] 嘧 啶 -4- 基 ] 甲基] 吡咯烷-2-甲 酰胺	0.00200	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- d <sub>6</sub> ) δ 9.71 (s, 1H), 9.26 - 9.22 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 4.86 (d, J = 54 Hz, 1H), 4.76 - 4.68 (m, 2H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 2.49 - 2.17 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6 Hz, 3H)。	611.2
109.		(2S,4R,5S)-4- - 氟 -1-(4- 氟 苯基)磺酰基 -5- 甲 基 -N-[[6-(三氟 甲 基)-5-[2-(三 氟甲基)嘧啶 -5- 基 ]-3- 吡 啶基 ] 甲基] 吡咯烷-2-甲 酰胺	0.01688	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.96 (s, 4H), 8.83 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.92 - 7.79 (m, 6H), 7.43 (s, 3H), 7.25 (t, J = 8.4 Hz, 4H), 4.96 (dd, J = 16.1, 7.5 Hz, 2H), 4.79 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.51 (dd, J = 16.1, 4.7 Hz, 2H), 4.21 (dd, J = 9.6, 8.1 Hz, 2H), 4.16 - 4.04 (m, 2H), 2.63 - 2.47 (m, 2H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.27 (s, 1H), 1.34 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。	610
110.		(2S,4R,5S)- N-[[2- 环 丙 基 -5-[2-( 三 氟甲基)嘧啶 -5- 基 ]-3- 吡 啶基 ] 甲 基 ]-4- 氟	0.01056	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.19 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.89 - 7.84(m, 2H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 5.05 -	582

[2939]

		-1-(4- 氟 苯基)磺酰基 -5- 甲基 - 吡咯烷-2-甲酰胺		4.97 (m, 1H), 4.68 - 4.62 (m, 2H), 4.30 - 4.24 (m, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 2.58 - 2.49 (m, 1H), 2.42 - 2.24 (m, 1H), 2.15 - 2.00 (m, 1H), 1.34 - 1.29 (m, 5H), 1.26 - 1.10 (m, 2H)。	
111.		(2S,4R,5S)-4- 氟 -1-(4- 氟 苯基)磺酰基 -5- 甲 基 -N-[[2-(三 氟 甲 基)-5-[2-(三 氟 甲基)吡啶 -5-基]苯基] 甲基]吡咯烷 -2-甲酰胺	0.00175	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- d <sub>6</sub> ) δ 9.44 (s, 2H), 9.01 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03 - 7.94 (m, 4H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 4.97 - 4.81 (m, 1H), 4.80 - 4.67 (m, 1H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 4.26 - 4.20 (m, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 2.49 - 2.26 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	609.2
112.		(2S,4R,5S)-4- 氟 -1-(4- 氟 苯基)磺酰基 -5- 甲 基 -N-[[5-(三 氟 甲 基)-2-[5-(三 氟 甲基)吡啶 -2-基]-4- 吡啶基]甲基] 吡咯烷-2-甲酰胺	0.00194	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.81 (s, 1H), 8.99 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 8.70 (s, 1H), 7.95 - 7.92 (m, 2H), 7.60 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 4.92 - 4.69 (m, 3H), 4.31 - 4.15 (m, 2H), 2.59 - 2.37 (m, 2H), 1.40 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。	610

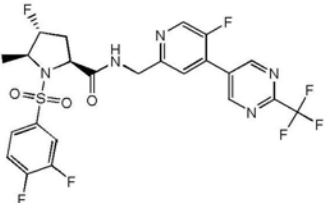
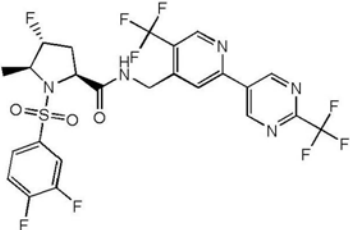
[2940]

113.		(2S,4R,5S)-4- - 氟 -1-(4- 氟 苯基)磺酰基 -5- 甲 基 -N-[[2-(三氟 甲 基)-6-[2-(三 氟甲基)吡啶 -5- 基 ]-4- 吡 啶基 ]甲基] 吡咯烷-2-甲 酰胺	0.00447	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.63 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 5.07 - 4.99 (m, 1H), 4.73 (d, J = 53.7 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 2.66 - 2.52 (m, 1H), 2.41 - 2.18 (m, 1H), 1.40 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。	610
114.		(2S,4R,5S)- N-[[2-[6-( 二 氟 甲 氧 基 )-3- 吡 啶 基 ]-5-( 三 氟 甲 基 )-4- 吡 啶 基 ] 甲 基 ]-4- 氟 -1-(4- 氟 苯 基 ) 磺 酰 基 -5- 甲 基 - 吡 咯 烷 -2- 甲 酰 胺	0.00357	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.02 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.62 - 8.55 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 8.3, 4.8 Hz, 2H), 7.76 - 7.51 (m, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.84 - 4.66 (m, 1H), 4.61 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.15 (dq, J = 21.4, 7.1 Hz, 1H), 2.60 (td, J = 17.5, 16.7, 7.4 Hz, 1H), 2.44 - 2.21 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。	607

[2941]

115.		(2S,4R,5S)-4- - 氟 -1-(4- 氟 苯基)磺酰基 -5- 甲 基 -N-[[5-(三氟 甲 基)-2-[6-(三 氟 甲 基)-3- 吡 啶 基 ]-4- 吡 啶 基 ] 甲 基 ] 吡 咯 烷 -2-甲酰胺	0.00134	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.52 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.73 - 8.71 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 4.4, 2.5 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 5.18 - 5.12 (m, 1H), 4.74 (d, J = 53.7 Hz, 1H), 4.62 - 4.58 (m, 1H), 4.31 (t, J = 8.9Hz, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 2.67 - 2.53 (m, 1H), 2.41 - 2.19 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。	609
116.		(2S,4R,5S)-1 -(4- 氰 基 苯 基 ) 磺 酰 基 -4-氟-5-甲基 -N-[[5-(三氟 甲 基)-2-[2-(三 氟 甲 基)嘧 啶 -5- 基 ]-4- 吡 啶 基 ] 甲 基] 吡 咯 烷-2-甲 酰胺	0.00575	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.69 (s, 2H), 9.03 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.22 - 5.16 (m, 1H), 4.76 (d, J = 50.8 Hz, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.36 - 4.31 (m, 1H), 4.17 - 4.07 (m, 1H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.40 - 2.22 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。	617
117.		(2S,4R,5S)-4 - 氟 -1-(5- 氟 苯 并 呋 喃-2- 基 ) 磺 酰 基 -N-[[3- 甲 氧 基 -1-[2-(三 氟 甲 基)嘧 啶	0.00109	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.13 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.12 -	601.1

[2942]

		-5-基]吡唑 -4-基]甲 基]-5-甲基- 吡咯烷-2-甲 酰胺		7.08 (m, 1H), 4.82 - 4.47 (m, 3H), 4.30 - 4.23 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.66 - 2.26 (m, 2H), 1.37 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。	
118.		(2S,4R,5S)-1- -(3,4-二氟苯 基)磺酰基 -4-氟-N-[[5- 氟-4-[2-(三 氟甲基)嘧啶 -5-基]-2-吡 啶基]甲基] -5-甲基- 吡咯烷-2-甲 酰胺	0.00229	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.25 (s, 2H), 8.61 (s, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 3H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 4.96 (dd, J = 15, 5 Hz, 1H), 4.83 - 4.65 (m, 1H), 4.61 - 4.54 (m, 1H), 4.27 - 4.22 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 1H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 2.43 - 2.24 (m, 1H), 1.37 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。	578.2
119.		(2S,4R,5S)-1- -(3,4-二氟苯 基)磺酰基 -4-氟-5-甲基 -N-[[5-(三 氟甲 基)-2-[2-(三 氟甲基)嘧啶 -5-基]-4-吡 啶基]甲基] 吡咯烷-2-甲 酰胺	8.36E-0 4	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.68 (s, 2H), 9.01 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.81 - 7.63 (m, 2H), 7.48 - 7.28 (m, 2H), 5.19 (dd, J = 17.8, 7.9 Hz, 1H), 4.84 - 4.61 (m, 1H), 4.64 - 4.52 (m, 1H), 4.34 - 4.28 (m, 1H), 4.18 - 4.02 (m, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 1H), 2.39 - 2.21 (m, 1H), 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。	628.1

[2943]

120.		(2S,4R,5S)-N-[[2-环丙基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]甲基]-4-氟-1-(5-氟苯并呋喃-2-基)磺酰基-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.00152	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.78 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.17 (m, 4H), 4.73 - 4.56 (m, 3H), 4.39 - 4.24 (m, 1H), 2.68 - 2.30 (m, 3H), 1.39 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.38 - 1.12 (m, 4H)。	543.1
121.		(2S,4R,5S)-N-[[2-环丙基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.00145	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.54 (s, 2H), 7.93 - 7.90 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 3H), 4.91 - 4.86 (m, 1H), 4.73 (d, J = 54.4 Hz, 1H), 4.42 - 4.37 (m, 1H), 4.31 - 4.27 (m, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.42 - 2.23 (m, 2H), 1.37 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.19 - 1.10 (m, 4H)。	582
122.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-N-[[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	0.00551	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- d <sub>6</sub> ) δ 9.59 (s, 2H), 8.98 - 9.00 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 - 8.08 (m, 2H), 7.46 - 7.51 (m, 2H), 5.09 - 5.15 (m, 2H), 4.90 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.48 - 4.54 (m, 1H), 4.31 - 4.37 (m, 1H), 4.22 - 4.26 (m, 1H), 3.92 - 3.99 (m,	640.1

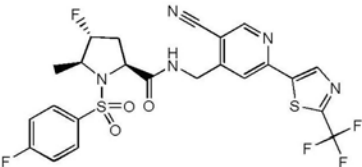
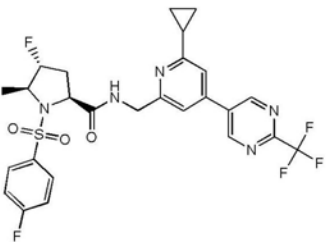
[2944]

				1H), 2.15 - 2.38 (m, 2H), 1.21 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。	
123.		(2S,4R,5S)-N-[[2-环丙基-3-氟-6-(三氟甲基)-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.01078	<u>1H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91 - 7.88 (m, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.26 - 7.23 (m, 2H), 4.80 - 4.58 (m, 3H), 4.26 - 4.14 (m, 2H), 2.57 - 2.30 (m, 2H), 1.34 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.27 - 1.08 (m, 4H)</u>	522
124.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-N-[[2-(2,2,2-三氟乙氧基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	0.00230	1H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.66 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.91 - 7.94 (m, 2H), 7.47 - 7.48 (m, 1H), 7.26 - 7.30 (m, 2H), 4.93 - 5.06 (m, 3H), 4.75 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 4.42 - 4.47 (m, 1H), 4.29 - 4.34 (m, 1H), 4.06 - 4.13 (m, 1H), 2.57 - 2.67 (m, 1H), 2.24 - 2.38 (m, 1H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。	641.2
125.		(2S,4R,5S)-N-[[5-环丙基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.0049	1H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.62 (s, 2H), 9.02 - 8.98 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.12 - 8.04 (m, 3H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 4.99 - 4.68 (m, 2H), 4.59 - 4.52 (m, 1H), 4.30 - 4.24 (m, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 2.51 - 1.97 (m,	582.1

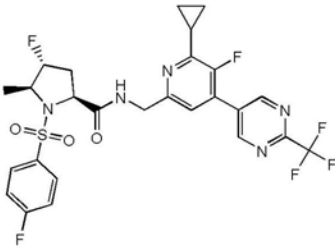
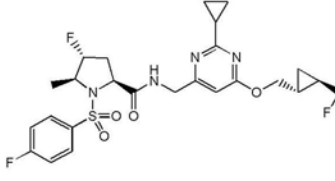
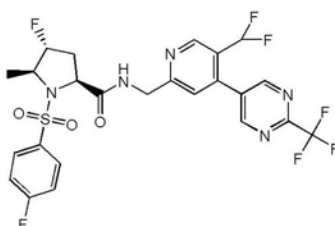
[2945]

		胺		3H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.08 (m, 2H), 0.87 (m, 2H)。	
126.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-甲氧基-6-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.01279	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.67 (s, 2H), 7.91 - 7.95 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.45 - 7.54 (m, 1H), 7.26 - 7.30 (m, 1H), 4.96 - 5.02 (m, 1H), 4.68 - 4.82 (m, 1H), 4.29 - 4.34 (m, 1H), 4.42 - 4.47 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.06 - 4.14 (m, 1H), 2.57 - 2.67 (m, 1H), 2.21 - 2.39 (m, 1H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。	573.1
127.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-2-[3-(三氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.00427	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.90 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 3H), 4.95 - 4.85 (m, 2H), 4.49 (dd, J = 16.8, 6.3 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 16.8, 5.5 Hz, 1H), 4.20 - 4.16 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.22 - 3.18 (m, 1H), 2.73 - 2.71 (m, 2H), 2.51 - 2.33 (m, 4H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。	552
128.		(2S,4R,5S)-4-氟-N-[[5-氟-2-[2-甲基-5-(三氟甲	0.01824	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.50 (s, 1H), 7.92 - 7.90 (m, 2H), 7.89 - 7.84 (m,	562

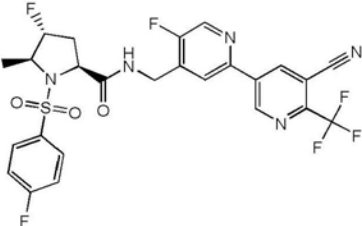
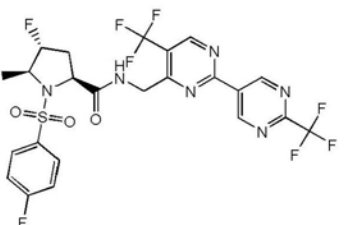
[2946]

		基)吡唑-3-基]-4-吡啶基]甲基]-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺		1H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.91 - 4.85 (m, 1H), 4.81 - 4.80 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.54 - 4.48 (m, 1H), 4.29 - 4.15 (m, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 2.43 - 2.29 (m, 1H), 1.37 (s, 3H)。	
129.		(2S,4R,5S)-N-[[5-氰基-2-[2-(三氟甲基)噻唑-5-基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.00414	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.80 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.95 - 7.92 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 2H), 5.20 - 5.14 (m, 1H), 4.82 - 4.69 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.51 (m, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。	572
130.		(2S,4R,5S)-N-[[6-环丙基-4-[2-(三氟甲基)噻唑-5-基]-2-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.00382	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.18 (m, 2H), 7.94 - 7.90 (m, 3H), 7.43 (s, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 3H), 4.88 - 4.57 (m, 3H), 4.27 - 4.22 (m, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 4.88 - 4.57 (m, 3H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 2.41 - 2.24 (m, 2H), 1.42 - 1.41 (m, 3H), 1.32 - 1.28 (m,	582

[2947]

				2H), 1.22 - 1.15 (m, 2H)。	
131.		(2S,4R,5S)-N-[[6-环丙基-5-氟-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.00404	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.21 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.97 - 7.93 (m, 2H), 7.47 - 7.45 (m, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 4.90 - 4.64 (m, 3H), 4.17 - 4.02 (m, 2H), 2.56 - 2.48 (m, 2H), 2.46 - 2.25 (m, 1H), 1.61 - 1.60 (m, 1H), 1.59 - 1.56 (m, 1H), 1.42 - 1.40 (m, 3H), 1.30 - 1.28 (m, 2H)。	600
132.		(2S,4R,5S)-N-[[2-环丙基-6-[(1R,2R)-2-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]嘧啶-4-基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.01523	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.93 - 7.91 (m, 3H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.79 - 4.65 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.50 - 4.49 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.31 - 4.16 (m, 4H), 2.50 - 2.20 (m, 2H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.73 - 1.60 (m, 1H), 1.59 - 1.50 (m, 1H), 1.41 - 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.20 - 1.07 (m, 5H), 0.92 - 0.88 (m, 1H)。	575
133.		(2S,4R,5S)-N-[[5-(二氟甲基)-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2-吡啶基]甲基]-4-氟	0.03054	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- d <sub>6</sub> ): δ 9.15 (s, 2H), 9.03 - 9.00 (m, 1H), 8.95 - 8.93 (m, 1H), 7.96 - 7.95 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.20 - 7.06 (m,	592.1

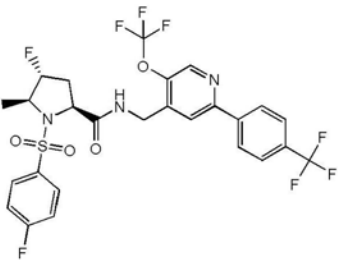
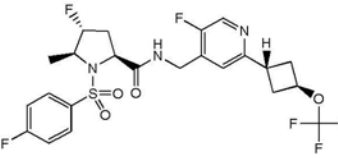
[2948]

		-1-(4- 氟 苯基)磺酰基 -5- 甲基-吡咯烷-2-甲酰胺		1H), 4.95 - 4.82 (m, 1H), 4.68 - 4.50 (m, 2H), 4.22 - 4.18 (m, 1H), 3.96 - 3.90 (m, 1H), 2.33 - 2.16 (m, 2H), 1.19 - 1.17 (m, 3H)。	
134.		(2S,4R,5S)- N-[[2-[5- 氟基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-氟-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4- 氟 苯基)磺酰基-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.03256	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.60 (s, 1H), 8.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.96 - 7.93 (m, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 5.06 - 5.00 (m, 1H), 4.76 (dd, J = 17.4, 4.5 Hz, 1H), 4.52 - 4.46 (m, 1H), 4.36 - 4.31 (m, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 1H), 2.39 - 2.22 (m, 1H), 1.41 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。	584.2
135.		(2S,4R,5S)-4- 氟-1-(4- 氟 苯基)磺酰基-5- 甲基-N-[[5-(三氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	0.01933	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10.02 (s, 2H), 9.11 (s, 1H), 8.34 - 8.32 (m, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 5.11 - 5.02 (m, 1H), 4.88 - 4.64 (m, 2H), 4.36 - 4.31 (m, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 1H), 2.55 - 2.34 (m, 2H), 1.35 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。	611.2

[2949]

136.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-N-[[5-(2,2,2-三氟乙基)-2-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	0.00811	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- d <sub>6</sub> ) δ 9.65 (s, 1H), 9.05 - 9.02 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07 - 8.03 (m, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 4.85 (d, J = 51.0 Hz, 1H), 4.72 - 4.51 (m, 2H), 4.26 - 4.20 (m, 1H), 4.05 - 3.90 (m, 3H), 2.50 - 2.08 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。	624.0
137.		(2S,4R,5S)-N-[[2-环丙基-3-(三氟甲基)-6-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	7.00E-04	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.62 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.97 - 7.87 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 5.14 (dd, J = 18.2, 7.6 Hz, 1H), 4.84 - 4.65 (m, 1H), 4.63 - 4.53 (m, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 1H), 2.69 - 2.54 (m, 1H), 2.53 - 2.46 (m, 1H), 2.39 - 2.16 (m, 1H), 1.43 - 1.25 (m, 5H), 1.16 (dt, J = 8.0, 3.3 Hz, 2H)。	650
138.		(2S,4R,5S)-4-氟-N-[[5-(氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-1-(4-氟	0.01165	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.69 - 9.61 (m, 2H), 8.73 - 8.72 (m, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 2H), 7.45 - 7.43 (m, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 5.74 - 5.52 (m, 2H), 5.08 - 5.02	574

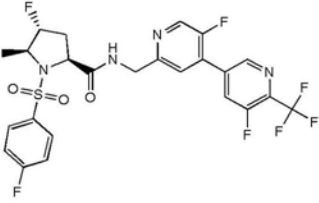
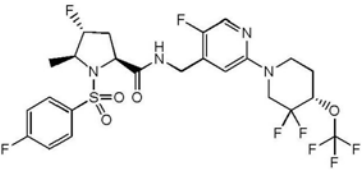
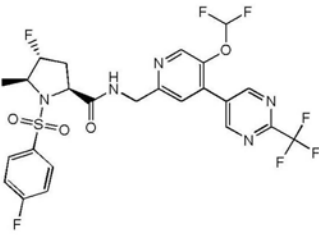
[2950]

		苯基)磺酰基 -5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺		(m, 1H), 4.81 - 4.80 (m, 1H), 4.68 - 4.67 (m, 1H), 4.56 - 4.50 (m, 1H), 4.32 - 4.27 (m, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 2.63 - 2.61 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 1.40 - 1.38 (s, 3H)。	
139.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-N-[[5-(三氟甲氧基)-2-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	0.00277	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.65 (m, 1H), 8.37 - 8.31 (m, 3H), 8.07 - 8.03 (m, 2H), 7.73 - 7.71 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 4.78 - 4.66 (m, 2H), 4.36 - 4.29 (m, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 2.47 - 2.25 (m, 2H), 1.37 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。	624.1
140.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-2-[3-(三氟甲氧基)环丁基]-4-吡啶基]甲基]-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.00356	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.89 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.02 - 8.00 (m, 2H), 7.50 - 7.40 (m, 3H), 5.15 - 5.12 (m, 1H), 4.95 - 4.82 (d, J = 54 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 16.8, 6.2 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 16.7, 5.6 Hz, 1H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.66 - 3.61 (m, 1H), 2.66 - 2.33 (m, 6H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。	552

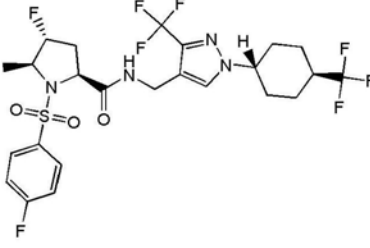
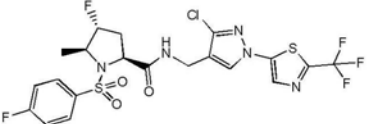
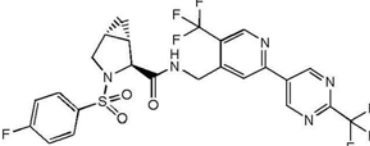
[2951]

141.		(2S,4R,5S)- N-[[2-(2-环 丙基嘧啶-5- 基)-5-氟-4- 吡啶基]甲 基]-4-氟 -1-(4-氟苯 基)磺酰基 -5-甲基-吡 咯烷-2-甲酰胺	0.02042	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- d <sub>6</sub> ) δ 9.21 (s, 2H), 9.03 -9.02 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 2H), 7.51 -7.49 (m, 2H), 4.89 (d, J = 54 Hz, 1H), 4.56 - 4.40 (m, 2H), 4.24 - 4.20 (m, 1H), 3.99 - 3.89 (m, 1H), 2.50 - 2.11 (m, 3H), 1.22 - 1.19 (m, 3H), 1.09 - 1.01 (m, 4H)。	532
142.		(2S,4R,5S)- N-[[5-氰基 -6-环丙基 -4-[2-(三氟 甲基)嘧啶 -5-基]-2-吡 啶基]甲 基]-4-氟 -1-(4-氟苯 基)磺酰基 -5-甲基-吡 咯烷-2-甲酰胺	0.01203	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.20 (s, 2H), 7.90 - 7.86(m, 2H), 7.68 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 2H), 4.95 - 4.89 (m, 1H), 4.74 (d, J = 52.3 Hz, 1H), 4.55 - 4.49 (m, 1H), 4.27 - 4.08 (m, 2H), 2.68 - 2.25 (m, 3H), 1.46 - 1.28 (m, 7H)。	607
143.		(2S,4R,5S)- N-[[2-环丙 基 -6-[2-[1-(三 氟甲基)环丙 基]乙氧基] 嘧啶-4-基] 甲基]-4-氟 -1-(4-氟苯 基)磺酰基 -5-甲基-吡 咯烷-2-甲酰胺	0.02240	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.93 (s, 3H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.70 (d, J = 54 Hz, 1H), 4.51 - 4.46 (m, 4H), 4.18 - 4.07 (m, 2H), 2.44 - 2.40 (m, 3H), 2.02 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.39 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.83 - 1.00 (m, 6H), 0.70 (s, 2H)。	589

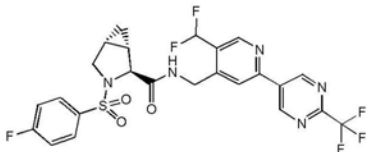
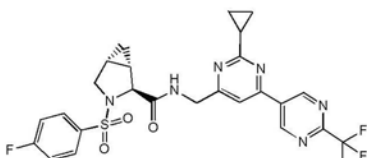
[2952]

144.		(2S,4R,5S)-4- -氟-N-[[5-氟 -4-[5- 氟 -6-(三氟甲 基)-3-吡啶 基]-2-吡啶 基]甲基-1-(4- 氟苯基)磺酰基 -5-甲基-吡 咯烷-2-甲酰胺	0.01702	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.89 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.03 (d, J = 10Hz, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 2H), 7.82 - 7.81 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 5.04 - 4.98 (m, 1H), 4.81 - 4.68 (m, 2H), 4.25 - 4.20 (m, 1H), 4.12 - 4.05 (m, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.50 - 2.3 (m, 1H), 1.41 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。	577
145.		(2S,4R,5S)- N-[[2-[(4S)- 3,3- 二 氟 -4-(三氟甲 氧基)-1-哌 啶基]-5-氟 -4-吡啶基] 甲基]-4-氟 -1-(4-氟苯 基)磺酰基 -5-甲基-吡 咯烷-2-甲酰胺	0.00836	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.04 (s, 1H), 7.92- 7.89 (m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 4.90 - 4.67 (m, 2H), 4.51 - 4.40 (m , 2H), 4.29 - 4.24 (m, 2H), 4.16 - 3.83 (m, 3H), 3.69 -3.64 (m, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.35 - 2.17 (m, 3H), 1.39 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。	617
146.		(2S,4R,5S)- N-[[5-(二氟 甲 氧 基)-4-[2-(三 氟甲基)嘧啶 -5-基]-2-吡 啶基]甲基- 1-(4-氟苯 基)磺酰基	0.03495	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.16 (s, 4H), 8.67 (s, 2H), 7.95 - 7.84 (m, 4H), 7.72 (s, 2H), 7.64 (s, 2H), 7.28 - 7.18 (m, 3H), 6.57 (s, 1H), 5.00 (dd, J = 16.6, 7.0 Hz, 2H), 4.81 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.73	608.1

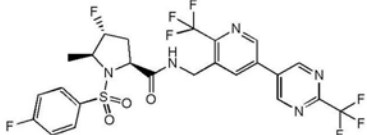
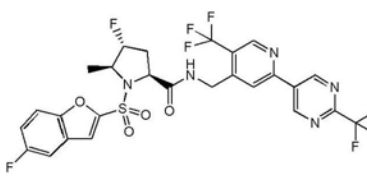
[2953]

		-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺		- 4.61 (m, 3H), 4.23 (dd, J = 9.7, 7.9 Hz, 2H), 4.16 - 4.00 (m, 2H), 2.65 - 2.21 (m, 4H), 1.39 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。	
147.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-N-[[3-(三氟甲基)-1-[4-(三氟甲基)环己基]吡唑-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	0.02453	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.89 - 7.87 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 4.76 - 4.60 (m, 2H), 4.45 - 4.34 (m, 2H), 4.19 - 4.06 (m, 2H), 2.43 - 2.40 (m, 3H), 2.24 - 2.21 (m, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 2H), 1.84 - 1.80 (m, 4H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。	603.2
148.		(4R,5S)-N-[[3-氯-1-[2-(三氟甲基)噻唑-5-基]吡唑-4-基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.00764	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.72 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.41 (q, J = 0.9 Hz, 1H), 8.10 - 7.88 (m, 2H), 7.55 - 7.34 (m, 2H), 4.87 (dd, J = 51.5, 2.8 Hz, 1H), 4.34 - 4.17 (m, 2H), 4.18 - 4.06 (m, 1H), 3.99 - 3.78 (m, 1H), 2.39 - 2.03 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。	570
149.		(1S,2S,5R)-3-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-(三氟甲基)-1-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]吡唑-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	0.000756	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.68 (s, 2H), 9.24 - 9.09 (m, 1H), 9.04 (t, J =	590.1

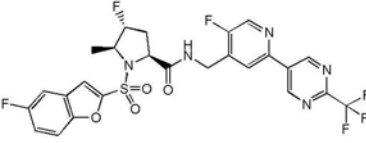
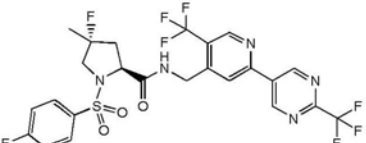
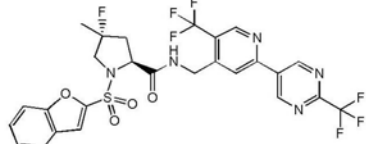
[2954]

		甲 基)-2-[2-(三 氟甲基)嘧啶 -5-基]-4-吡 啶基]甲 基]-3-氮杂 双环[3.1.0] 己烷-2-甲酰胺		5.9 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 – 7.75 (m, 2H), 7.62 – 7.21 (m, 2H), 4.81 – 4.42 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 3.90 – 3.69 (m, 1H), 3.58 – 3.43 (m, 1H), 1.76 – 1.42 (m, 2H), 0.70 – 0.43 (m, 1H), -0.91 (q, J = 4.5 Hz, 1H)。	
150.		(1R,4S,5S)- N-[[5-(二氟 甲 基)-2-[2-(三 氟甲基)嘧啶 -5-基]-4-吡 啶基]甲 基]-3-(4-氟 苯基)磺酰基 -3-氮杂双环 [3.1.0]己烷 -4-甲酰胺	0.00572	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.67 (s, 2H), 8.95 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.06 – 7.83 (m, 2H), 7.59 – 7.38 (m, 3H), 4.81 – 4.47 (m, 2H), 4.25 (s, 1H), 3.78 (dd, J = 10.5, 3.9 Hz, 1H), 3.60 – 3.42 (m, 1H), 1.76 – 1.32 (m, 2H), 0.69 – 0.33 (m, 1H), -0.90 (q, J = 4.4 Hz, 1H)。	572.1
151.		(1S,2S,5R)- N-[[2-环丙 基-6-[2-(三 氟甲基)嘧啶 -5-基]嘧啶 -4-基]甲 基]-3-(4-氟 苯基)磺酰基 -3-氮杂双环 [3.1.0]己烷 -2-甲酰胺	0.0010	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.66 (s, 2H), 8.90 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.10 – 7.64 (m, 3H), 7.73 – 7.25 (m, 2H), 4.66 – 4.33 (m, 2H), 4.26 (s, 1H), 3.90 – 3.59 (m, 1H), 3.65 – 3.37 (m, 1H), 2.32 (tt, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 1.78 – 1.32 (m, 2H), 1.32 – 0.95 (m, 4H), 0.80 – 0.34 (m, 1H), -0.85 (q, J = 4.4 Hz, 1H)。	563.1

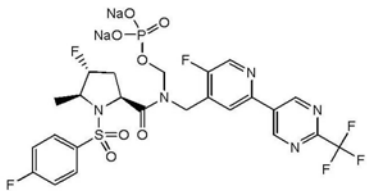
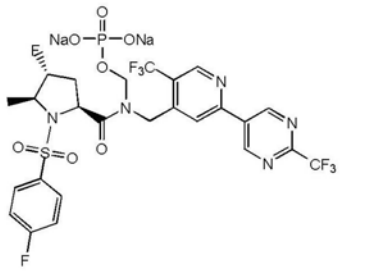
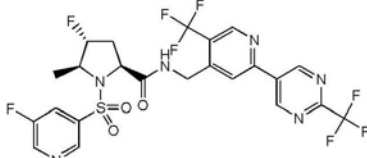
[2955]

152.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-N-[[2-(三氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]-3-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	0.00303	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.50 (s, 2H), 9.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.07 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 – 7.98 (m, 2H), 7.47 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.89 (dd, J = 51.4, 2.7 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 16.7, 6.0 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 16.5, 5.4 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 10.2, 7.1 Hz, 1H), 3.94 (dq, J = 21.4, 6.8 Hz, 1H), 2.43 – 2.33 (m, 1H), 2.34 – 2.09 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。</p>	610.1
153.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-(5-氟苯并呋喃-2-基)磺酰基-5-甲基-N-[[5-(三氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	2.29E-04	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.68 (s, 2H), 9.19 – 9.11 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.82 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.42 (td, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 5.09 – 4.84 (m, 1H), 4.64 (qd, J = 17.4, 5.7 Hz, 2H), 4.50 (dd, J = 10.2, 7.2 Hz, 1H), 4.13 (dq, J = 21.3, 6.9 Hz, 1H), 2.47 – 2.17 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。</p>	650.1

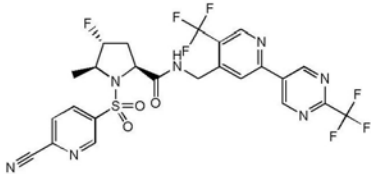
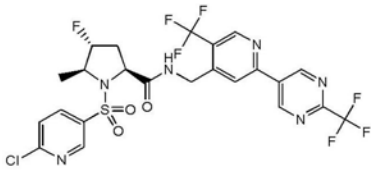
[2956]

154.		(2S,4R,5S)-4- -氟-1-(5-氟 苯并呋喃-2- 基)磺酰基 -N-[[5- 氟 -2-[2-(三氟 甲基)嘧啶 -5-基]-4-吡 啶基]甲基 ]-5-甲基- 吡咯烷-2-甲 酰胺	8.90E-0 4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.59 (s, 2H), 9.05 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 1H), 7.66 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.41 (td, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 51.4, 2.7 Hz, 1H), 4.63 – 4.41 (m, 3H), 4.19 – 4.04 (m, 1H), 2.47 – 2.14 (m, 2H), 1.28 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。	600.1
155.		(2S,4R)-4-氟 -1-(4- 氟 苯 基)磺酰基 -4- 甲 基 -N-[[5-(三氟 甲 基)-2-[2-(三 氟甲基)嘧啶 -5-基]-4-吡 啶基]甲基] 吡咯烷-2-甲 酰胺	0.00424	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.69 (s, 2H), 9.16 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.06 – 7.98 (m, 2H), 7.53 – 7.43 (m, 2H), 4.63 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.27 (dd, J = 10.2, 7.0 Hz, 1H), 3.76 – 3.48 (m, 2H), 2.48 – 2.35 (m, 1H), 2.19 – 1.98 (m, 1H), 1.38 (d, J = 20.6 Hz, 3H)。	610.1
156.		(2S,4R)-4-氟 -1-(5-氟苯并 呋喃-2-基) 磺酰基-4-甲 基-N-[[5-(三 氟 甲 基)-2-[2-(三 氟甲基)嘧啶	0.00193	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.68 (s, 2H), 9.19 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.47 – 7.37	650.1

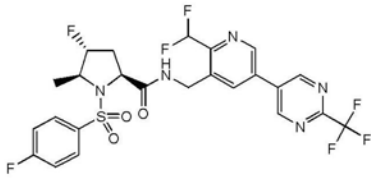
[2957]

		-5-基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺		(m, 1H), 4.73 – 4.48 (m, 3H), 3.85 – 3.63 (m, 2H), 2.59 – 2.51 (m, 1H), 2.23 – 2.04 (m, 1H), 1.40 (d, J = 20.9 Hz, 3H)。	
157.		磷酸 ((2S,4R,5S)-4-氟-N-((5-氟-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-5-甲基吡咯烷-2-甲酰胺基)甲酯钠	1.2	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 9.63 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.20 (d, J = 6Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.9, 5.0 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 8.7Hz, 2H), 5.77 (dd, J = 10.7, 8.1 Hz, 1Hz), 5.29 - 5.15 (m, 3H), 5.19 - 4.78 (m, 2H), 4.05 - 3.95 (m, 1H), 2.90 - 2.79 (m, 1H), 2.41 - 2.23 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。	670
158.		磷酸 ((2S,4R,5S)-4-氟-1-((4-氟苯基)磺酰基)-5-甲基-N-((5-(三氟甲基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺基)甲酯钠	14000	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 9.73 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.16 - 8.04 (m, 2H), 7.41 - 7.28 (m, 2H), 5.82 (dd, J = 11.1, 6.6 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 5.29 - 5.16 (m, 2H), 4.98 - 4.75 (m, 2H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 2.91 - 2.78 (m, 1H), 2.38 - 2.15 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。	720
159.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-[(5-氟-3-吡啶基)磺酰基]-5-	0.00231	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.68 (s, 2H), 9.04 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.80 (s,	611

[2958]

		甲基 -N-[[5-(三氟 甲 基)-2-[2-(三 氟甲基)嘧啶 -5-基]-4-吡 啶基]甲基] 吡咯烷-2-甲 酰胺		1H), 8.31 (s, 1H), 7.92 - 7.89 (m, 1H), 7.31 - 7.29 (m, 1H), 5.18 - 5.12 (m, 1H), 4.87 - 4.73 (d, $J = 50.8$ Hz, 1H), 4.66 - 4.61 (m, 1H), 4.38 - 4.34 (m, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 2.71 - 2.61 (m, 1H), 2.44 - 2.27 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。	
160.		(2S,4R,5S)-1- -[(6-氰基-3- 吡啶基)磺酰 基]-4-氟-5- 甲基 -N-[[5-(三氟 甲 基)-2-[2-(三 氟甲基)嘧啶 -5-基]-4-吡 啶基]甲基] 吡咯烷-2-甲 酰胺	0.00727	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 9.67 (s, 2H), 9.18 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.34 - 8.32(m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 5.18 - 5.12 (m, 1H), 4.88 - 4.75 (d, $J = 50.8$ Hz, 1H), 4.68 - 4.62 (m, 1H), 4.34 - 4.30 (m, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 2.73 - 2.60 (m, 1H), 2.47 - 2.31 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。	618
161.		(2S,4R,5S)-1- -[(6-氯-3-吡 啶基)磺酰 基]-4-氟-5- 甲基 -N-[[5-(三氟 甲 基)-2-[2-(三 氟甲基)嘧啶	0.00196	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 9.68 (s, 2H), 9.03 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.12 - 8.10 (m, 1H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 5.18 - 5.14 (m,	627

[2959]

		-5-基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺		<sup>1</sup> H), 4.87 - 4.74 (d, <i>J</i> = 50.8 Hz, 1H), 4.65 - 4.59 (m, 1H), 4.34 - 4.29 (m, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 2.72 - 2.61 (m, 1H), 2.43 - 2.26 (m, 1H), 1.41 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	
162.		(2S,4R,5S)-N-[[2-(二氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]-3-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	0.00234	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.25 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 2H), 7.31 - 7.21 (m, 3H), 6.82 (t, <i>J</i> = 54.3 Hz, 1H), 5.22 - 5.14 (m, 1H), 4.80 - 4.62 (m, 2H), 4.27 - 4.11 (m, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 2.64 - 2.50 (m, 1H), 2.37 - 2.13 (m, 1H), 1.38 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)。	592

[2960] 要理解,本发明不限于上述的本发明的特定实施方案,因为可以进行所述特定实施方案的变化形式并且仍然落在所附权利要求的范围内。本文引用和依赖的所有文献明确通过参考并入。