



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116249697 A

(43) 申请公布日 2023. 06. 09

(21) 申请号 202180067840.8

M·T·鲁德 L·魏 肖力 D·杨

(22) 申请日 2021.08.16

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

(30) 优先权数据

63/066,908 2020.08.18 US

专利代理师 陈文平

63/226,798 2021.07.29 US

(51) Int.Cl.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 403/12 (2006.01)

2023.03.31

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/046098 2021.08.16

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/040070 EN 2022.02.24

(71) 申请人 默沙东有限责任公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 S·L·伯根 D·J·克劳森

D·G·圭亚迪恩 J·郝 S·林

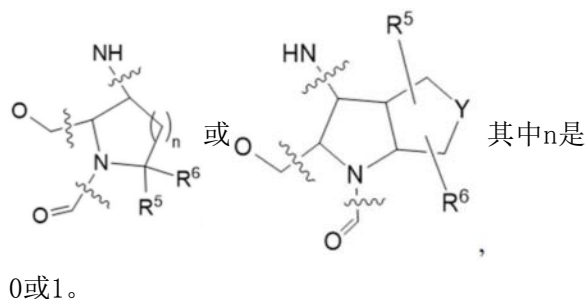
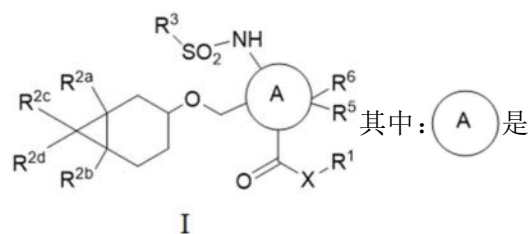
权利要求书14页 说明书147页

(54) 发明名称

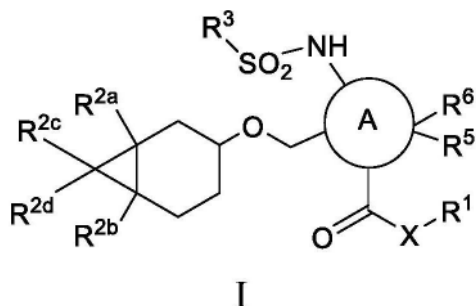
二环庚烷吡咯烷食欲素受体激动剂

(57) 摘要

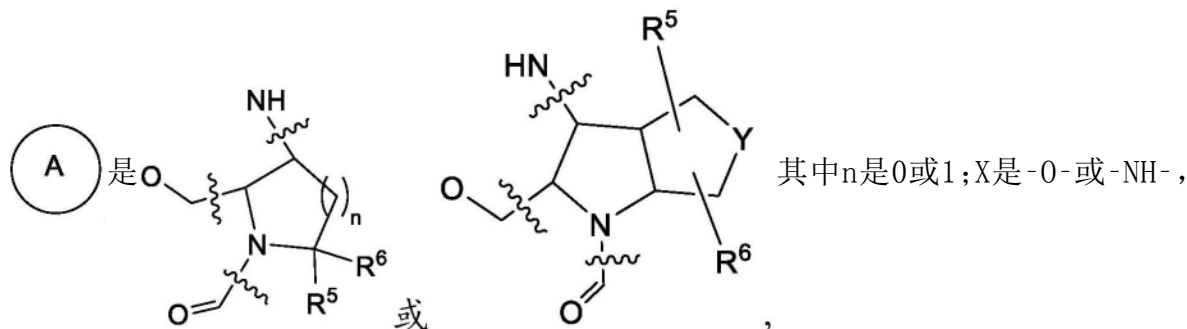
本发明涉及作为食欲素受体激动剂的二环[4.1.0]庚烷吡咯烷类化合物。本发明还涉及本文所述的化合物在潜在治疗或预防神经和精神障碍以及涉及食欲素受体的疾病中的用途。本发明还涉及包含这些化合物的组合物。本发明还涉及这些组合物在潜在预防或治疗涉及食欲素受体的此类疾病中的用途。I:



1. 式I的化合物:



其中:



或X可以是至R¹的直接键;

Y是O或CH₂;

R¹选自:

- (1) -C₁₋₆烷基, 其中所述烷基未被取代或被1至6个独立地选自R⁴的取代基取代,
- (2) -C₃₋₆环烷基, 其中所述环烷基未被取代或被1至6个独立选自R⁴的取代基取代; 以及
- (3) -杂环基, 其中所述杂环基未被取代或被1至3个独立选自R⁴的取代基取代;

R^{2a}和R^{2b}选自:

- (1) 氢,
- (2) -C₁₋₆烷基, 其中所述烷基未被取代或被1至6个独立选自R⁴的取代基取代,
- (3) -C₃₋₆环烷基, 其中所述环烷基未被取代或被1至6个独立选自R⁴的取代基取代,
- (4) -苯基, 其中所述苯基未被取代或被1至3个独立选自R⁴的取代基取代, 以及
- (5) -杂芳基, 其中所述杂芳基选自: 吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、噻唑基和吡嗪基, 并且所述杂芳基未被取代或被1至3个独立选自R⁴的取代基取代, 条件是R^{2a}和R^{2b}中的至少一个是氢;

R^{2c}和R^{2d}独立地选自:

- (1) 氢, 以及
- (2) 氟;

R³选自:

- (1) -C₁₋₆烷基, 其中所述烷基未被取代或被1至6个独立选自R⁴的取代基取代,
- (2) -C₃₋₆环烷基, 其中所述环烷基未被取代或被1至6个独立选自R⁴的取代基取代,
- (3) -苯基, 其中所述苯基未被取代或被1至3个独立选自R⁴的取代基取代, 以及
- (4) -NR¹⁰R¹¹, 其中R¹⁰和R¹¹独立地选自:
 - (a) 氢, 以及

(b) C_{1-6} 烷基,其未被取代或被1至6个 R^4 取代,(5)-杂环基,其中所述杂环基未被取代或被1至3个独立选自 R^4 的取代基取代;

(6) $-CHF_2$,以及

(7) $-CF_3$;

R^4 独立地选自:

(1) 羟基,

(2) 卤素,

(3) C_{1-6} 烷基,其未被取代或被1至6个独立选自 R^7 的取代基取代,

(4) C_{2-4} 烯基,

(5) C_{2-4} 炔基,

(6) $-C_{3-6}$ 环烷基,其未被取代或被1至6个独立选自 R^7 的取代基取代,

(7) $-O-C_{1-6}$ 烷基,其中所述烷基未被取代或被1至6个独立选自 R^7 的取代基取代,

(8) $-O(C=O)-C_{1-6}$ 烷基,

(9) $-NH_2$,

(10) $NH-C_{1-6}$ 烷基,

(11) $-NO_2$,

(12) 苯基,

(13) $-CO_2H$,

(14) $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基,

(15) $-C_{3-5}$ 环烷基(SO_2),

(16) $-CN$,

(17) -杂环基,其中所述杂环基未被取代或被1至3个独立选自 R^7 的取代基取代,

(18) $-CHF_2$,以及

(19) $-CF_3$;

R^5 和 R^6 独立地选自:

(1) 氢,

(2) C_{1-6} 烷基,其中所述烷基未被取代或被1至6个独立选自 R^4 的取代基取代,以及

(3) $-C_{3-6}$ 环烷基,其中所述环烷基未被取代或被1至6个独立选自 R^4 的取代基取代,

或者 R^5 和 R^6 与其所连接的碳原子连接在一起形成 $-C_{3-6}$ 环烷基环,其中所述环烷基未被取代或被1至6个独立地选自 R^4 的取代基取代;

R^7 独立地选自,

(1) 卤素,

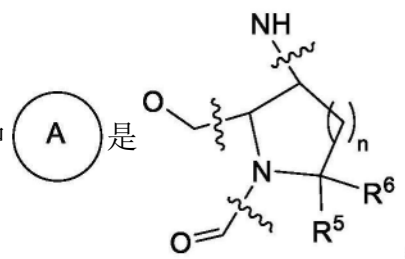
(2) C_{1-6} 烷基,其未被取代或被1至6个独立选卤素、苯基或环烷基的取代基取代,

(3) $-CHF_2$,以及

(4) $-CF_3$;

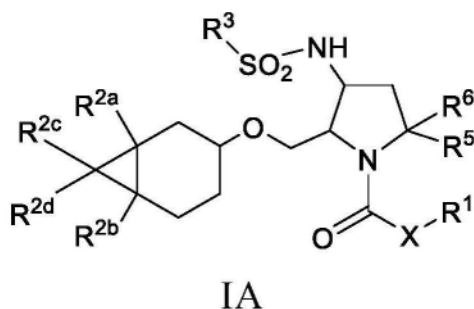
或其药学上可接受的盐。

2. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中(A)是



其中n是0或1。

3. 权利要求1或2中任一项所述的化合物,其具有式IA:



其中，

X是-O-或-NH-,或X可以是至R¹的直接键;

R^1 选自:

- (1) -C₁₋₆烷基, 其中所述烷基未被取代或被1至6个独立选自R⁴的取代基取代, 以及
- (2) -C₃₋₆环烷基, 其中所述环烷基未被取代或被1至6个独立选自R⁴的取代基取代;

(2) -C₃₋₆-环烷基, 其中所述环烷基未被取代或被1至6个独立选自R⁴的取代基取代;

R^{2a} 和 R^{2b} 选自：

- (1) 氢,
- (2) -C₁₋₆烷基, 其中所述烷基未被取代或被1至6个独立选自R⁴的取代基取代,
- (3) -C₃₋₆环烷基, 其中所述环烷基未被取代或被1至6个独立选自R⁴的取代基取代,
- (4) -苯基, 其中所述苯基未被取代或被1至3个独立选自R⁴的取代基取代, 以及
- (5) -杂芳基, 其中所述杂芳基选自: 吡啶基、嘧啶基和吡嗪基, 并且所述杂芳基未被取代或被1至3个独立选自R⁴的取代基取代,

(2) -C₁₋₆烷基, 其中所述烷基未被取代或被1至6个独立选自R⁴的取代基取代,

(3) -C₃₋₆环烷基, 其中所述环烷基未被取代或被1至6个独立选自R⁴的取代基取代,

(4) -苯基,其中所述苯基未被取代或被1至3个独立选自 R^4 的取代基取代,以及

(5) -杂芳基,其中所述杂芳基选自:吡啶基、嘧啶基和吡嗪基,并且所述杂芳基未被取代或被1至3个独立选自R⁴的取代基取代,

条件是 R^{2a} 和 R^{2b} 中的至少一个是氢；

R^{2c} 和 R^{2d} 独立地选自:

- (1) 氫, 以及
(2) 氟;

(2) 氟；

R^3 选自:

- (1) -C₁₋₆烷基, 其中所述烷基未被取代或被1至6个独立选自R⁴的取代基取代,
- (2) -C₃₋₆环烷基, 其中所述环烷基未被取代或被1至6个独立选自R⁴的取代基取代,
- (3) -苯基, 其中所述苯基未被取代或被1至3个独立选自R⁴的取代基取代, 以及
- (4) -NR¹⁰R¹¹, 其中R¹⁰和R¹¹独立地选自:

(2) -C₃₋₆环烷基, 其中所述环烷基未被取代或被1至6个独立选自R⁴的取代基取代,

(3) -苯基,其中所述苯基未被取代或被1至3个独立选自 R^4 的取代基取代,以及

(4) $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, 其中 R^{10} 和 R^{11} 独立地选自:

- (a) 氫, 以及

(b) C₁₋₆烷基, 其未被取代或被1至6个R⁴取代, R⁴独立地选自:

- (1) 羟基,

- (2) 卤素,
- (3) C_{1-6} 烷基, 其未被取代或被1至6个独立选自 R^7 的取代基取代,
- (4) C_{2-4} 烯基,
- (5) C_{2-4} 炔基,
- (6) $-C_{3-6}$ 环烷基, 其未被取代或被1至6个独立选自 R^7 的取代基取代,
- (7) $-O-C_{1-6}$ 烷基, 其中所述烷基未被取代或被1至6个独立选自 R^7 的取代基取代,
- (8) $-O(C=O)-C_{1-6}$ 烷基,
- (9) $-NH_2$,
- (10) $NH-C_{1-6}$ 烷基,
- (11) $-NO_2$,
- (12) 苯基,
- (13) $-CO_2H$,
- (14) $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基,
- (15) $-C_{3-5}$ 环烷基(SO_2),
- (16) $-CN$,
- (17) 杂环基, 其中所述杂环基未被取代或被1至3个独立选自 R^7 的取代基取代,
- (18) $-CHF_2$, 以及
- (19) $-CF_3$;

R^5 和 R^6 独立地选自:

- (1) 氢,
 - (2) C_{1-6} 烷基, 其中所述烷基未被取代或被1至6个独立选自 R^4 的取代基取代, 以及
 - (3) $-C_{3-6}$ 环烷基, 其中所述环烷基未被取代或被1至6个独立选自 R^4 的取代基取代,
- 或者 R^5 和 R^6 与其所连接的碳原子连接在一起形成 $-C_{3-6}$ 环烷基环, 其中所述环烷基未被取代或被1至6个独立地选自 R^4 的取代基取代;

R^7 独立地选自,

- (1) 卤素,
- (2) C_{1-6} 烷基, 其未被取代或被1至6个独立选卤素、苯基或环烷基的取代基取代,
- (3) $-CHF_2$, 以及
- (4) $-CF_3$;

或其药学上可接受的盐。

4. 权利要求1-3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 选自:

- (1) $-C_{1-6}$ 烷基, 其中所述烷基未被取代或被1至3个独立选自羟基、卤素、 $-C_{3-6}$ 环烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O(C=O)-C_{1-6}$ 烷基的取代基取代, 以及

- (2) $-C_{3-6}$ 环烷基, 其中所述环烷基未被取代或被1至3个独立选自 R^4 的取代基取代。

5. 权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{2a} 和 R^{2b} 选自:

- (1) 氢,
 - (2) $-C_{1-6}$ 烷基, 其中所述烷基未被取代或被1至3个氟取代,
 - (3) 苯基, 其未被取代或被1至3个氟、 $-CN$ 或 $-C_{1-6}$ 烷基取代,
- 其中所述烷基未被取代或被1至3个氟取代, 以及

(4) -杂芳基,其中所述杂芳基选自:吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、噻唑基和吡嗪基,并且所述杂芳基未被取代或被1至3个选自卤素、-C₃₋₆环烷基、-O-C₁₋₆烷基、CN或-C₁₋₆烷基的取代基取代,其中所述烷基未被取代或被1至3个氟取代;

条件是R^{2a}和R^{2b}中的至少一个是氢。

6. 权利要求1-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{2a}和R^{2b}选自:

- (1) 氢,
- (2) -CH₂(CH₃)₂,
- (3) -CF₃,
- (4) -CH₂CHF₂,
- (5) -CH₂CF₃,
- (6) 吡啶基,
- (7) 嘧啶基,
- (8) 吡嗪基,
- (9) 苯基,
- (10) 苯并噻唑基,
- (11) 噻唑基,

其中所述吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯基、苯并噻唑基或噻唑基未被取代或被卤素、-C₃₋₆环烷基、-O-C₁₋₆烷基、CN或-C₁₋₆烷基取代,其中所述烷基未被取代或被1至3个氟取代;

条件是R^{2a}和R^{2b}中的至少一个是氢。

7. 权利要求1-6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R³选自:

- (1) -C₁₋₆烷基,其中所述烷基未被取代或被1至4个独立选自R⁴的取代基取代,
- (2) -C₃₋₆环烷基,其中所述环烷基未被取代或被1至4个独立选自R⁴的取代基取代,
- (3) -苯基,其中所述苯基未被取代或被1至3个独立选自R⁴的取代基取代,
- (4) -NR¹⁰R¹¹,其中R¹⁰和R¹¹独立地选自:

(a) 氢,以及

(b) C₁₋₆烷基,其未被取代或被1至4个R⁴取代,

(5) -杂环基,其中所述杂环基是氮杂环丁烷基或氧杂环丁烷基并且未被取代或被1至3个独立选自R⁴的取代基取代;

(6) -CHF₂,以及

(7) -CF₃。

8. 权利要求1-7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R³是-C₁₋₆烷基,其中所述烷基未被取代或被1至3个氟取代。

9. 权利要求1-8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁵和R⁶独立地选自:

- (1) 氢,
- (2) 甲基,
- (3) 乙基,
- (4) -CHF₂,
- (5) -CF₃,

(6) -CH₂OH,

(7) -CH₂OCH₃, 以及

(8) 环丙基。

10. 权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R⁵是-C₁₋₆烷基, 其中所述烷基未被取代或被1至6个独立选自R⁴的取代基取代, 并且R⁶是氢。

11. 一种化合物, 其选自

(2R, 3S, 5R) -5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-2-(((6-苯基二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (实施例编号1和2)

(2R, 3S, 5R) -3-((N,N-二甲基胺磺酰基)氨基)-2-(((6-(3-氟苯基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯; (3);

(2R, 3S, 5R) -2-(((6-(3,5-二氟苯基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)氨基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯; (4)

(2R, 3S, 5R) -2-(((6-(4-氰基苯基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)氨基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯; (5)

(2R, 3S, 5R) -3-((N,N-二甲基胺磺酰基)氨基)-5-甲基-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (6)

(2R, 3S, 5R) -2-(((7,7-二氟-6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)氨基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯; (7) (2R, 3S, 5R) -3-((N,N-二甲基胺磺酰基)氨基)-5-甲基-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯; (8)

(2R, 3S, 5R) -3-((N,N-二甲基胺磺酰基)氨基)-5-甲基-2-(((6-(吡啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (9)

(2R, 3S, 5R) -3-((N,N-二甲基胺磺酰基)氨基)-5-甲基-2-(((6-(吡嗪-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (10)

(2R, 3S, 5R) -3-((N,N-二甲基胺磺酰基)氨基)-5-甲基-2-(((6-(吡嗪-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (11)

(2R, 3S, 5R) -3-((N,N-二甲基胺磺酰基)氨基)-5-甲基-2-(((6-(吡嗪-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (13)

(2R, 3S, 5R) -3-((N,N-二甲基胺磺酰基)氨基)-5-甲基-2-(((6-(吡嗪-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (14)

(2R, 3S, 5R) -5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (16)

(2R, 3S, 5R) -5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (17)

(2R, 3S, 5R) -5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-2-(((1S, 3S, 6R) -6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (19)

(2R, 3S, 5R) -5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-2-(((1R, 3R, 6S) -6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (20)

(2R, 3S) -3-(甲基磺酰胺基)-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)

吡咯烷-1-羧酸甲酯; (21);

(2R,3S)-3-(甲基磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (24)

(2R,3S)-3-(甲基磺酰胺基)-2-((((1R,3R,6S)-6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (25)

(2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯; (26);

(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯; (28)

(2R,3S,5R)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯; (29)

(2R,3S,5R)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯; (30)

(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-((三氟甲基)磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (31) (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (32)

(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(丙基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (33)

(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-((苄基)磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (34)

(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-((2-甲基丙基)磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (35) (2R,3S,5R)-3-(乙基磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯; (36)

(2R,3S,5R)-3-((氯甲基)磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯; (37)

(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-((1-甲基乙基)磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (38) (2R,3S,5R)-3-(氮杂环丁烷-1-磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯; (39)

(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(氧杂环丁烷-3-磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (40)

(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-((1-甲基丙基)磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (41) (2R,3S,5R)-3-(环丙烷磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯; (42)

(2R,3S,5R)-3-(氮杂环丁烷-1-磺酰胺基)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯; (43)

(2R,3S,5R)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-((三氟甲基)磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (44)

(2R,3S,5R)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-((苄基)磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (45)

(2R,3S,5R)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-((1-甲基乙基)磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (46) (2R,3S,5R)-3-(乙基磺酰胺基)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯; (47)

(2R,3S,5R)-3-((二氟甲基)磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯; (48)

(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸(3-氟环丁基)甲基酯; (49)

(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸1,1-二氟丁-2-基酯; (50)

(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸((1R,2R)-2-氟环丙基)甲基酯; (51)

(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸3,3-二氟丙基酯; (52)

(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸(1-氟环丁基)甲基酯; (53)

(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸2-环丁基-2-氟乙基酯; (54)

(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸((1R,3S)-2,2-二氟-3-甲基环丙基)甲基酯; (55)

(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸(3S,4S)-4-氟四氢呋喃-3-基酯; (56)

(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸(2,2-二氟-1-甲基环丙基)甲基酯; (57)

(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸2-氟丙基酯; (58) (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸(2,2-二氟环丙基)甲基酯; (59)

(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸2,2-二氟丁基酯; (60)

(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸(1-氟环丙基)甲基酯; (61)

(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸2-氟乙基酯; (62) (2R,3S,5R)-2-((((1S,

3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸1,1-二氟丙-2-基酯;(63)

(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸2,2-二氟丙基酯;(64)

(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸2,2,2-三氟乙基酯;(65)

(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸2,2-二氟乙基酯;(65)

(2R,3S,5R)-3-((二氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(67);

(2R,3S,5R)-3-((二氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基-2-((((1S,3S,6R)-6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(68);

(2R,3S,5R)-3-((二氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基-2-((((1R,3R,6S)-6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(69);

(2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氯-4-甲氧基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(70);

(2R,3S,5R)-2-(((6-(4,7-二氟苯并[d]噻唑-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(71)

(2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氯-4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(72)

(2R,3S,5R)-2-(((6-(4-(二氟甲基)-5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(73)

(2R,3S,5R)-2-(((6-(4-环丙基-5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(74)

(2R,3S,5R)-2-(((6-(5-(二氟甲氧基)-4-甲基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(75) (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氟-4-甲氧基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(76)

(2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氟-4-甲基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(77)

(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((二氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯;(78)

(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯;(79)

(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((二氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯;(81) (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((二氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯;(82)

(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟-4-甲氧基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)

氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯;(83)

(2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-氯-4-甲氧基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯;(84)

(2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氟-4-甲氧基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯;(85)

(2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氯-4-甲氧基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯;(86)

(2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-溴嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯;(87)

(2R,3S,5R)-2-(((6-(5-溴嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯;(89)

(2R,3S,5R)-3-((二氟甲基)磺酰胺基)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯;(90)

(2R,3S,5R)-3-((二氟甲基)磺酰胺基)-2-(((1R,3R,6S)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯;(91)

(2R,3S,5R)-3-((二氟甲基)磺酰胺基)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯;(92)

(2R,3S,5R)-3-((二氟甲基)磺酰胺基)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯;(93)

(2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯;(94)

(2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯;(95) (2R,3S,5R)-2-(((1R,3R,6S)-6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯;(96) (2R,3S,5R)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-2-(((1R,3R,6S)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯;(99)

(2R,3S,5R)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯;(100) (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-溴嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯;(103) (2R,3S,5R)-2-(((1R,3R,6S)-6-(5-溴嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯;(104) (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-溴嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯;(105)

(2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯;(107)

(2R,3S,5R)-2-(((6-(5-溴嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯;(108)

(2R,3S,5R)-3-((二氟甲基)磺酰胺基)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯;(109)

(2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯;(107)

(2R,3S,5R)-2-(((6-(5-溴嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯;(108)

(2R,3S,5R)-3-((二氟甲基)磺酰胺基)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯;(109)

(2R,3S,5R)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯; (111)

(2R,3S,5S)-5-(二氟甲基)-3-((二氟甲基)磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (112)

(2R,3S,5S)-5-(二氟甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (113)

(2R,3S,5S)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-(二氟甲基)-3-(乙基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (114) (2R,3S,5S)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-(二氟甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (115)

(2R,3S,5S)-3-(环丙烷磺酰胺基)-5-(二氟甲基)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (116)

(2R,3S,5S)-5-(二氟甲基)-3-(乙基磺酰胺基)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (117)

(2R,3S,5S)-5-(二氟甲基)-3-(乙基磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯; (118)

(2R,3S,5S)-5-(二氟甲基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯; (119)

(2R,3S,5S)-5-(二氟甲基)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((1-甲基乙基)磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (120)

(2R,3S)-3-((二氟甲基)磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)哌啶-1-羧酸异丙酯; (121)

(2R,3S)-3-(环丙烷磺酰胺基)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)哌啶-1-羧酸异丙酯; (122)

(2R,3S)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((三氟甲基)磺酰胺基)哌啶-1-羧酸异丙酯; (123)

(2R,3S)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)哌啶-1-羧酸异丙酯; (124)

(2R,3S)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(甲基磺酰胺基)哌啶-1-羧酸异丙酯; (125)

(2R,3S)-3-(乙基磺酰胺基)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)哌啶-1-羧酸异丙酯; (126)

(2R,3S,5S)-5-(二氟甲基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (127) (2R,3S,3aS,6aR)-3-(环丙烷磺酰胺基)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)六氢环戊并[b]吡咯-1(2H)-羧酸甲酯; (128) (2R,3S,3aS,6aR)-3-(乙基磺酰胺基)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)六氢环戊并[b]吡咯-1(2H)-羧酸甲酯; (129) (2R,3S,3aS,6aR)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)六氢环戊并[b]吡咯-1(2H)-羧酸甲酯; (130)

(2R,3S,3aS,6aR)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(甲基磺酰胺基)六氢环戊并[b]吡咯-1(2H)-羧酸甲酯; (131)

(2R,3S,5S)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-(甲氧基甲基)-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (132)

(2R,3S,5S)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(甲基磺酰胺基)-5-(三氟甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (133) (2R,3aS,6aS)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(甲基磺酰胺基)六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-1-羧酸甲酯; (134)

(2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (135)

(2R,3S,5R)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (136)

(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯 (137)

(2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (140)

(2R,3S,5R)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (141)

(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (142)

(2R,3S,5R)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-2-((((1R,3R,6S)-6-(噻唑-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (145)

(2R,3S,5R)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(噻唑-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (146)

(2R,3S,5R)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-2-(((6-(噻唑-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (149)

(2R,3S,5R)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯; (150)

(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯; (151)

(2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯; (154)

(2R,3S,5R)-5-甲基-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-甲基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (155)

(2R,3S,5R)-5-甲基-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-甲基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (156)

(2R,3S,5R)-5-甲基-2-(((6-(5-甲基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (159)

(2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)氨基)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-氟嘧啶-2-基)

二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯;(160)

(2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)氨基)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯;(161)

(2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)氨基)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯;(164)

(2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)氨基)-2-(((1R,3R,6S)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯;(165)

(2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)氨基)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯;(166)

(2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)氨基)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯;(167)

(2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)氨基)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯;(169)

(2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)氨基)-5-甲基-2-(((1R,3R,6S)-6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯;(170)

(2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)氨基)-5-甲基-2-(((1S,3S,6R)-6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯;(171)

(2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)氨基)-5-甲基-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯;(174)

(2R,3S,3aS,6aR)-3-(甲基磺酰胺基)-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)六氢环戊并[b]吡咯-1(2H)-羧酸甲酯;(175)

(2R,3S)-3-(甲基磺酰胺基)-2-(((1R,3R,6S)-6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(176)

(2R,3S)-3-(甲基磺酰胺基)-2-(((1S,3S,6R)-6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(177)

(2R,3S,5R)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-2-(((1R,3R,6S)-6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(180)

(2R,3S,5R)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-2-(((1S,3S,6R)-6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(181)

(2R,3S,5R)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(184)

(2R,3S)-3-(甲基磺酰胺基)-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(185)

(2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)氨基)-5-甲基-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(186)

(2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氰基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(188)

(2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-氰基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(190)

或其药学上可接受的盐。

12. 一种药物组合物,其包含惰性载体和权利要求1-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

13. 权利要求1-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗中。

14. 权利要求1-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗或预防睡眠障碍。

15. 一种治疗哺乳动物受试者的发作性睡病的方法,包括向患者施用有效量的权利要求1-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

16. 一种治疗哺乳动物受试者的睡眠过度的方法,包括向患者施用有效量的权利要求1-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

二环庚烷吡咯烷食欲素受体激动剂

背景技术

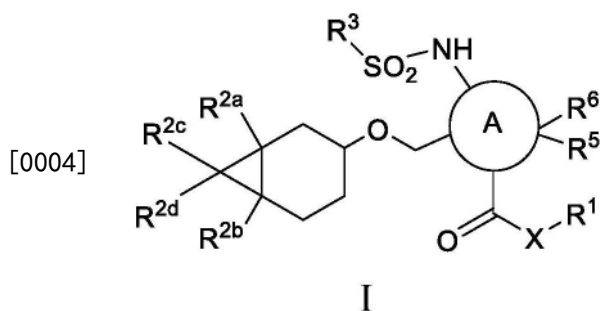
[0001] 食欲素(hypocretins)包含两种在下丘脑中产生的神经肽:食欲素A(OX-A)(一种33个氨基酸的肽)和食欲素B(OX-B)(一种28个氨基酸的肽)(Sakurai T.et al.,Cell,1998,92,573-585)。食欲素调节睡眠和觉醒状态,为发作性睡病、特发性嗜睡症、白天过度嗜睡、轮班工作障碍、阻塞型睡眠呼吸暂停和失眠开辟了潜在的新的治疗方法(Chemelli R.M.et al.,Cell,1999,98,437-451)。食欲素被发现可以刺激大鼠的食物消耗,这表明这些肽在调节进食行为的中枢反馈机制中作为介质具有生理作用(Sakurai T.et al.,Cell,1998,92,573-585)。食欲素也被证明在唤醒、情绪、能量稳态、反馈、学习和记忆中发挥作用(Peyron,et al.,Journal Neurosci.,1998,18(23):9996-100150,Harris,et al.,Trends Neurosci.,2006,29(10),571-577)。两种食欲素受体已经在哺乳动物中得到了克隆和表征。它们属于G蛋白偶联受体超家族(Sakurai T.et al.,Cell,1998,92,573-585):食欲素-1受体(OX或OX1R)对OX-A具有部分选择性,而食欲素-2受体(OX2或OX2R)能够以相似的亲和力结合OX-A和OX-B。推测食欲素参与的生理作用被认为是通过作为食欲素受体的两种亚型的OX1受体和OX2受体的一或两者表达的。

发明内容

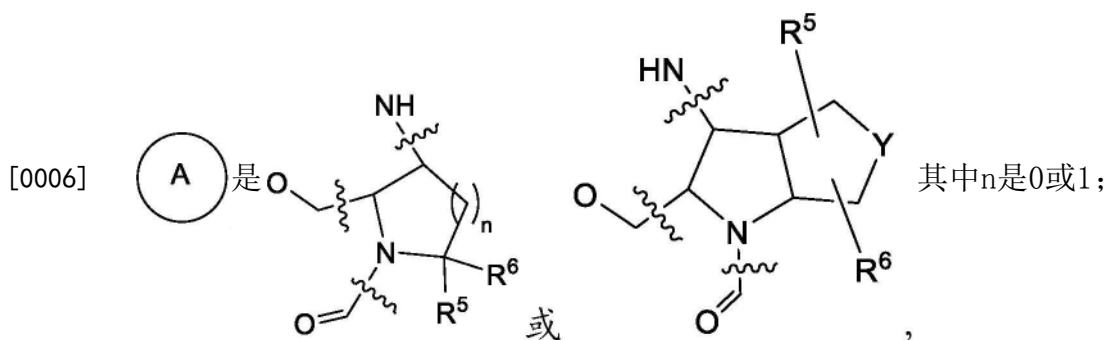
[0002] 本发明涉及作为食欲素受体激动剂的二环[4.1.0]庚烷吡咯烷化合物。本发明还涉及本发明所述的化合物在潜在治疗或预防神经和精神障碍以及涉及食欲素受体的疾病中的用途。本发明还涉及包含这些化合物的组合物。本发明还涉及这些组合物在潜在预防或治疗涉及食欲素受体的此类疾病中的用途。

具体实施方式

[0003] 本发明涉及式I的化合物:



[0005] 其中:



[0007] X是-O-或-NH-,或X可以是至R¹的直接键;

[0008] Y是O或CH₂;

[0009] R¹选自:

[0010] (1) -C₁₋₆烷基,其中所述烷基未被取代或被1至6个独立选自R⁴的取代基取代,

[0011] (2) -C₃₋₆环烷基,其中所述环烷基未被取代或被1至6个独立选自R⁴的取代基取代;

以及

[0012] (3) -杂环基,其中所述杂环基未被取代或被1至3个独立选自R⁴的取代基取代;

[0013] R^{2a}和R^{2b}选自:

[0014] (1) 氢,

[0015] (2) -C₁₋₆烷基,其中所述烷基未被取代或被1至6个独立选自R⁴的取代基取代,

[0016] (3) -C₃₋₆环烷基,其中所述环烷基未被取代或被1至6个独立选自R⁴的取代基取代,

[0017] (4) -苯基,其中所述苯基未被取代或被1至3个独立选自R⁴的取代基取代,以及

[0018] (5) -杂芳基,其中所述杂芳基选自:吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、噻唑基和吡嗪基,并且所述杂芳基未被取代或被1至3个独立选自R⁴的取代基取代,

[0019] 条件是R^{2a}和R^{2b}中的至少一个是氢;

[0020] R^{2c}和R^{2d}独立地选自:

[0021] (1) 氢,以及

[0022] (2) 氟;

[0023] R³选自:

[0024] (1) -C₁₋₆烷基,其中所述烷基未被取代或被1至6个独立选自R⁴的取代基取代,

[0025] (2) -C₃₋₆环烷基,其中所述环烷基未被取代或被1至6个独立选自R⁴的取代基取代,

[0026] (3) -苯基,其中所述苯基未被取代或被1至3个独立选自R⁴的取代基取代,以及

[0027] (4) -NR¹⁰R¹¹,其中R¹⁰和R¹¹独立地选自:

[0028] (c) 氢,以及

[0029] (d) C₁₋₆烷基,其未被取代或被1至6个R⁴取代,

[0030] (5) -杂环基,其中杂环基未被取代或被1至3个独立选自R⁴的取代基取代;

[0031] (6) -CHF₂,以及

[0032] (7) -CF₃;

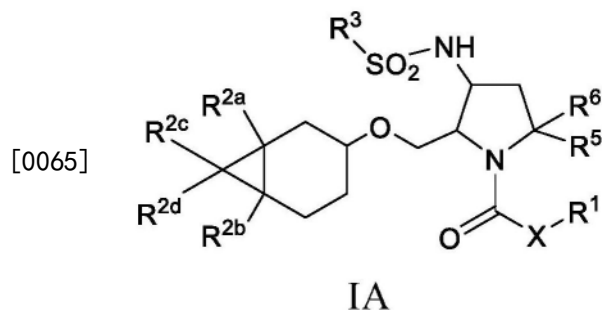
[0033] R⁴独立地选自:

[0034] (1) 羟基,

[0035] (2) 卤素,

[0036] (3) C₁₋₆烷基,其未被取代或被1至6个独立选自R⁷的取代基取代,

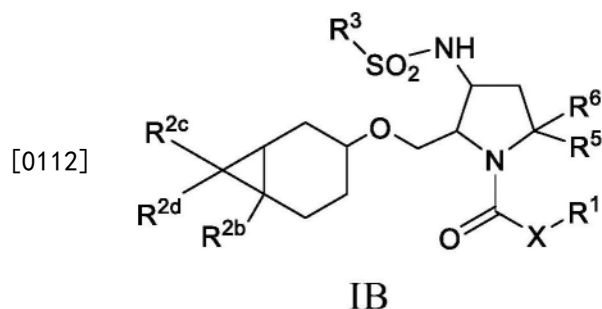
- [0037] (4) C_{2-4} 烯基,
- [0038] (5) C_{2-4} 炔基,
- [0039] (6) $-C_{3-6}$ 环烷基, 其未被取代或被1至6个独立选自 R^7 的取代基取代,
- [0040] (7) $-O-C_{1-6}$ 烷基, 其中所述烷基未被取代或被1至6个独立选自 R^7 的取代基取代,
- [0041] (8) $-O(C=O)-C_{1-6}$ 烷基,
- [0042] (9) $-NH_2$,
- [0043] (10) $NH-C_{1-6}$ 烷基,
- [0044] (11) $-NO_2$,
- [0045] (12) 苯基,
- [0046] (13) $-CO_2H$,
- [0047] (14) $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基,
- [0048] (15) $-C_{3-5}$ 环烷基(SO_2),
- [0049] (16) $-CN$,
- [0050] (17) 杂环基, 其中所述杂环基未被取代或被1至3个独立选自 R^7 的取代基取代,
- [0051] (18) $-CHF_2$, 以及
- [0052] (19) $-CF_3$;
- [0053] R^5 和 R^6 独立地选自:
- [0054] (1) 氢,
- [0055] (2) C_{1-6} 烷基, 其中所述烷基未被取代或被1至6个独立选自 R^4 的取代基取代, 以及
- [0056] (3) $-C_{3-6}$ 环烷基, 其中所述环烷基未被取代或被1至6个独立选自 R^4 的取代基取代,
- [0057] 或者 R^5 和 R^6 与其所连接的碳原子连接在一起形成 $-C_{3-6}$ 环烷基环, 其中所述环烷基未被取代或被1至6个独立地选自 R^4 的取代基取代;
- [0058] R^7 独立地选自,
- [0059] (1) 卤素,
- [0060] (2) C_{1-6} 烷基, 其未被取代或被1至6个独立选卤素、苯基或环烷基的取代基取代,
- [0061] (3) $-CHF_2$, 以及
- [0062] (4) $-CF_3$;
- [0063] 或其药学上可接受的盐。
- [0064] 本发明涉及式IA的化合物:



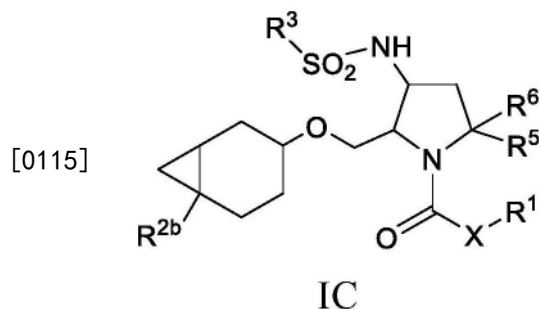
- [0066] 其中,
- [0067] X是 $-O-$ 或 $-NH-$, 或X可以是至 R^1 的直接键;
- [0068] R^1 选自:

- [0069] (1) $-C_{1-6}$ 烷基, 其中所述烷基未被取代或被1至6个独立选自 R^4 的取代基取代, 以及
- [0070] (2) $-C_{3-6}$ 环烷基, 其中所述环烷基未被取代或被1至6个独立选自 R^4 的取代基取代;
- [0071] R^{2a} 和 R^{2b} 选自:
- [0072] (1) 氢,
- [0073] (2) $-C_{1-6}$ 烷基, 其中所述烷基未被取代或被1至6个独立选自 R^4 的取代基取代,
- [0074] (3) $-C_{3-6}$ 环烷基, 其中所述环烷基未被取代或被1至6个独立选自 R^4 的取代基取代,
- [0075] (4) -苯基, 其中所述苯基未被取代或被1至3个独立选自 R^4 的取代基取代, 以及
- [0076] (5) -杂芳基, 其中所述杂芳基选自: 吡啶基、嘧啶基和吡嗪基, 并且所述杂芳基未被取代或被1至3个独立选自 R^4 的取代基取代,
- [0077] 条件是 R^{2a} 和 R^{2b} 中的至少一个是氢;
- [0078] R^{2c} 和 R^{2d} 独立地选自:
- [0079] (1) 氢, 以及
- [0080] (2) 氟;
- [0081] R^3 选自:
- [0082] (1) $-C_{1-6}$ 烷基, 其中所述烷基未被取代或被1至6个独立选自 R^4 的取代基取代,
- [0083] (2) $-C_{3-6}$ 环烷基, 其中所述环烷基未被取代或被1至6个独立选自 R^4 的取代基取代,
- [0084] (3) -苯基, 其中所述苯基未被取代或被1至3个独立选自 R^4 的取代基取代, 以及
- [0085] (4) $-NR^{10}R^{11}$, 其中 R^{10} 和 R^{11} 独立地选自:
- [0086] (a) 氢, 以及
- [0087] (b) C_{1-6} 烷基, 其未被取代或被1至6个 R^4 取代,
- [0088] R^4 选自:
- [0089] (1) 羟基,
- [0090] (2) 卤素,
- [0091] (3) C_{1-6} 烷基, 其未被取代或被1至6个取代基取代,
- [0092] (4) C_{2-4} 烯基,
- [0093] (5) C_{2-4} 炔基,
- [0094] (6) $-C_{3-6}$ 环烷基,
- [0095] (7) $-O-C_{1-6}$ 烷基,
- [0096] (8) $-O(C=O)-C_{1-6}$ 烷基,
- [0097] (9) $-NH_2$,
- [0098] (10) $NH-C_{1-6}$ 烷基,
- [0099] (11) $-NO_2$,
- [0100] (12) 苯基,
- [0101] (13) $-CO_2H$,
- [0102] (14) $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基,
- [0103] (15) $-C_{3-5}$ 环烷基(SO_2), 以及
- [0104] (16) $-CN$;
- [0105] R^5 和 R^6 独立地选自:
- [0106] (4) 氢,

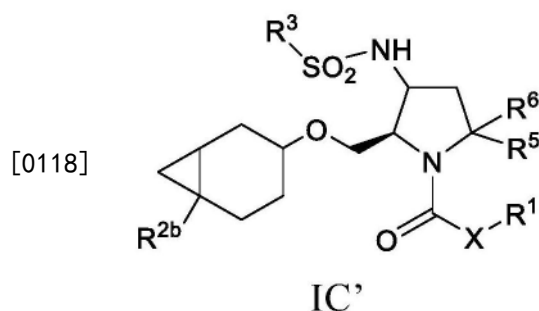
- [0107] (5) C_{1-6} 烷基, 其中所述烷基未被取代或被1至6个独立选自 R^4 的取代基取代, 以及
- [0108] (6) $-C_{3-6}$ 环烷基, 其中所述环烷基未被取代或被1至6个独立选自 R^4 的取代基取代,
- [0109] 或者 R^5 和 R^6 与其所连接的碳原子连接在一起形成 $-C_{3-6}$ 环烷基环, 其中所述环烷基未被取代或被1至6个独立地选自 R^4 的取代基取代;
- [0110] 或其药学上可接受的盐。
- [0111] 本发明的一个实施方案包含式IB的化合物:



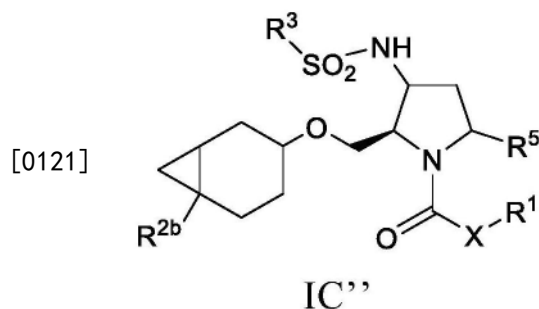
- [0113] 其中 $X, R^1, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^3, R^5$ 以及 R^6 如本发明所定义; 或其药学上可接受的盐。
- [0114] 本发明的一个实施方案包含式IC的化合物:



- [0116] 其中 X, R^1, R^{2b}, R^3, R^5 以及 R^6 如本发明所定义; 或其药学上可接受的盐。
- [0117] 本发明的一个实施方案包含式IC' 的化合物:

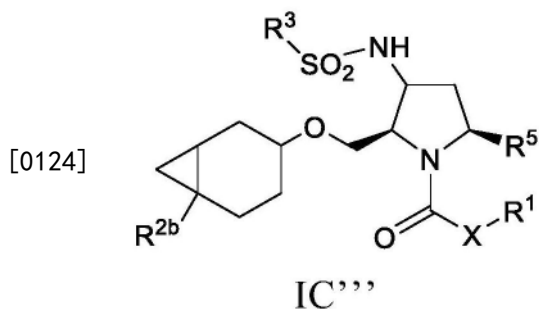


- [0119] 其中 X, R^1, R^2, R^3, R^5 以及 R^6 如本发明所定义; 或其药学上可接受的盐。
- [0120] 本发明的一个实施方案包含式IC'' 的化合物:



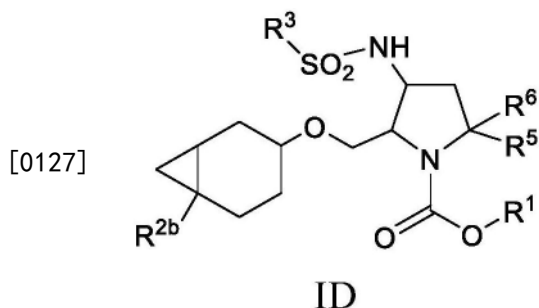
[0122] 其中 X , R^1 , R^{2b} , R^3 以及 R^5 如本发明所定义;或其药学上可接受的盐。

[0123] 本发明的一个实施方案包含式IC'''的化合物:



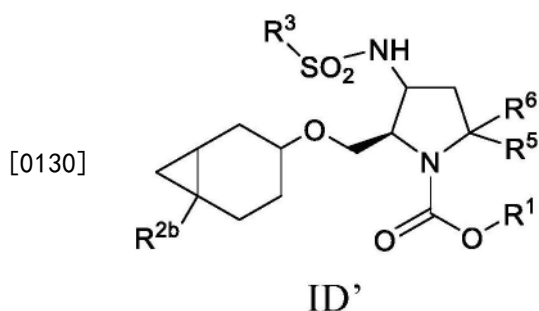
[0125] 其中 X , R^1 , R^{2b} , R^3 以及 R^5 如本发明所定义;或其药学上可接受的盐。

[0126] 本发明的一个实施方案包含式ID的化合物:



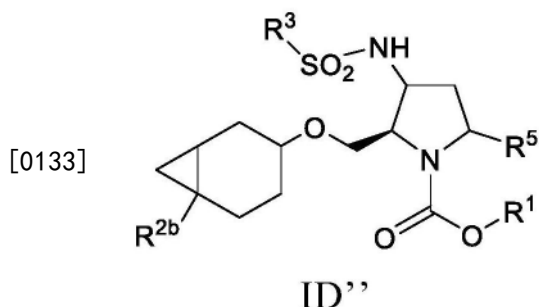
[0128] 其中 R^1 , R^{2b} , R^3 , R^5 以及 R^6 如本发明所定义;或其药学上可接受的盐。

[0129] 本发明的一个实施方案包含式ID'的化合物:



[0131] 其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^5 以及 R^6 如本发明所定义;或其药学上可接受的盐。

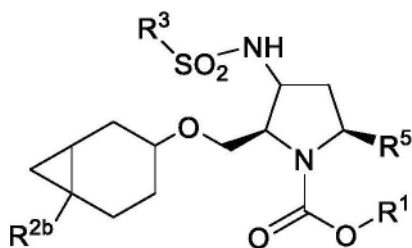
[0132] 本发明的一个实施方案包含式ID''的化合物:



[0134] 其中 R^1 , R^{2b} , R^3 以及 R^5 如本发明所定义;或其药学上可接受的盐。

[0135] 本发明的一个实施方案包含式ID'''的化合物:

[0136]

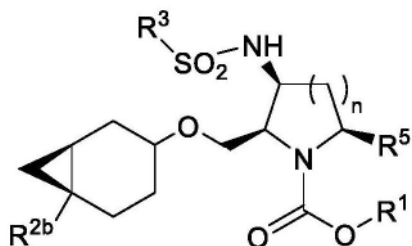


ID''''

[0137] 其中 R^1 , R^{2b} , R^3 以及 R^5 如本发明所定义;或其药学上可接受的盐。

[0138] 本发明的一个实施方案包含式IE的化合物:

[0139]



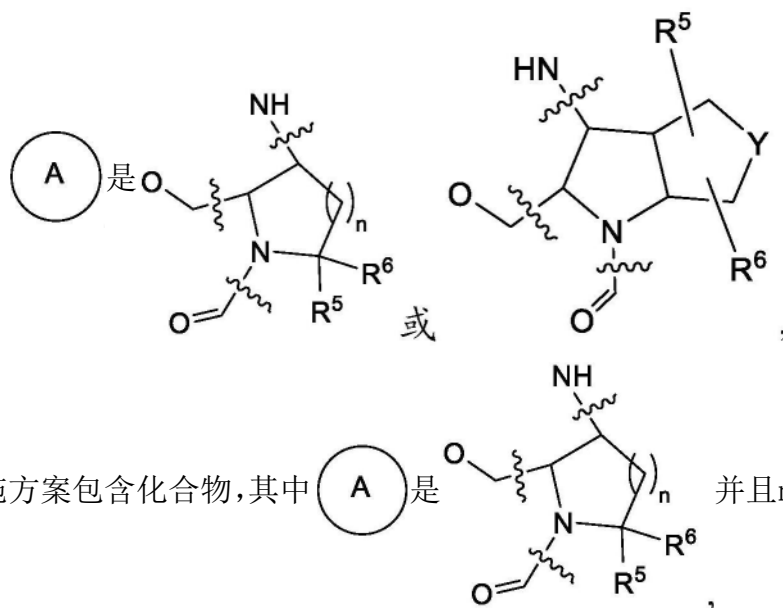
IE

[0140] 其中 R^1 , R^{2b} , R^3 以及 R^5 如本发明所定义;或其药学上可接受的盐。

[0141] 本发明的一个实施方案包含式IE的化合物,其中n是0。

[0142] 本发明的一个实施方案包含化合物,其中

[0143]



其中n是0或1。本发明的

一个实施方案包含化合物,其中(A)是 并且n是0。

[0144] 本发明的一个实施方案包括化合物,其中 R^1 选自:[0145] (1) $-C_{1-6}$ 烷基,其中所述烷基未被取代或被1至6个独立选自 R^4 的取代基取代,[0146] (2) $-C_{3-6}$ 环烷基,其中所述环烷基未被取代或被1至6个独立选自 R^4 的取代基取代;

以及

[0147] (3) 杂环基,其中所述杂环基未被取代或被1至3个独立选自 R^4 的取代基取代。[0148] 本发明的一个实施方案包含化合物,其中 R^1 选自:[0149] (1) $-C_{1-6}$ 烷基,其未被取代或被氟或 $-C(C=O)-C_{1-6}$ 烷基取代,

[0150] (2) $-C_{3-6}$ 环烷基, 以及

[0151] (3) $-CH_2-C_{3-6}$ 环烷基。

[0152] 本发明的一个实施方案包含化合物, 其中 R^1 是 $-C_{1-6}$ 烷基, 其未被取代或被 1 至 4 个独立选自 R^4 的取代基取代。

[0153] 本发明的一个实施方案包含化合物, 其中 R^1 选自:

[0154] (1) 甲基,

[0155] (2) 乙基,

[0156] (3) $-CH_2OH$,

[0157] (4) $-CH_2CF_3$,

[0158] (5) $-CH_2CHF$,

[0159] (6) $-CH(CH_3)_2$,

[0160] (7) $-CH_2CH_2CH_2F$,

[0161] (8) 环丙基,

[0162] (9) $-CH_2$ -环丙基,

[0163] (10) $-CH_2$ -环丁基, 以及

[0164] (11) $-CH_2O(C=O)CH_3$ 。

[0165] 本发明的一个实施方案包含化合物, 其中 R^1 是甲基。

[0166] 本发明的一个实施方案包含化合物, 其中 X 是 $-O-$ 。本发明的一个实施方案包含化合物, 其中 X 是 $-O-$ 并且 R^1 是甲基。本发明的一个实施方案包含化合物, 其中 X 是 $-O-$ 并且 R^1 是乙基。本发明的一个实施方案包含化合物, 其中 X 是 $-O-$ 并且 R^1 是 $-CH(CH_3)_2$ 。

[0167] 本发明的一个实施方案包含化合物, 其中 R^{2a} 和 R^{2b} 选自:

[0168] (1) 氢,

[0169] (2) $-C_{1-6}$ 烷基, 其中所述烷基未被取代或被 1 至 3 个独立选自 R^4 的取代基取代,

[0170] (3) -苯基, 其中所述苯基未被取代或被 1 至 3 个独立选自 R^4 的取代基取代, 以及

[0171] (4) -杂芳基, 其中所述杂芳基选自: 吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、噻唑基和吡嗪基, 并且所述杂芳基未被取代或被 1 至 3 个独立选自 R^4 的取代基取代;

[0172] 条件是 R^{2a} 和 R^{2b} 中的至少一个是氢。

[0173] 本发明的一个实施方案包含化合物, 其中 R^{2a} 和 R^{2b} 选自:

[0174] (1) 氢,

[0175] (2) $-C_{1-6}$ 烷基, 其中所述烷基未被取代或被 1 至 3 个氟取代,

[0176] (3) -苯基, 其未被取代或被 1 至 3 个氟、 $-CN$ 或 $-C_{1-6}$ 烷基取代, 其中烷基未被取代或被 1 至 3 个氟取代, 以及

[0177] (4) -杂芳基, 其中所述杂芳基选自: 吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、噻唑基和吡嗪基, 并且所述杂芳基未被取代或被 1 至 3 个选自卤素、 $-C_{3-6}$ 环烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 CN 或 $-C_{1-6}$ 烷基的取代基取代, 其中所述烷基未被取代或被 1 至 3 个氟取代;

[0178] 条件是 R^{2a} 和 R^{2b} 中的至少一个是氢。

[0179] 本发明的一个实施方案包含化合物, 其中 R^{2a} 和 R^{2b} 选自:

[0180] (1) 氢,

[0181] (2) $-CH_2(CH_3)_2$,

- [0182] (3) $-\text{CF}_3$,
- [0183] (4) $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$,
- [0184] (5) $-\text{CH}_2\text{CF}_3$,
- [0185] (6) 吡啶基,
- [0186] (7) 嘧啶基,
- [0187] (8) 吡嗪基,
- [0188] (9) 苯基,
- [0189] (10) 苯并噻唑基,
- [0190] (11) 噻唑基,
- [0191] 其中所述吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯基、苯并噻唑基或噻唑基未被取代或被卤素、 $-\text{C}_{3-6}$ 环烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、CN或 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基取代,其中所述烷基未被取代或被1至3个氟取代;
- [0192] 条件是 R^{2a} 和 R^{2b} 中的至少一个是氢。
- [0193] 本发明的一个实施方案包含化合物,其中 R^{2a} 和 R^{2b} 选自:
- [0194] (1) 氢,
- [0195] (2) 苯基,其未被取代或被1至3个独立选自 R^4 的取代基取代,以及
- [0196] (3) 嘧啶基,其未被取代或被1至3个独立选自 R^4 的取代基取代;
- [0197] 条件是 R^{2a} 和 R^{2b} 中的至少一个是氢。
- [0198] 本发明的一个实施方案包含化合物,其中 R^{2a} 和 R^{2b} 选自:
- [0199] (1) 氢,
- [0200] (2) $-\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$,
- [0201] (3) $-\text{CF}_3$,
- [0202] (4) $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$,
- [0203] (5) $-\text{CH}_2\text{CF}_3$,
- [0204] (6) 苯基,
- [0205] (7) 苯基- CF_3 ,
- [0206] (8) 苯基- CF_2CF_3 ,
- [0207] (9) 氟苯基,
- [0208] (10) 二氟苯基,
- [0209] (11) 三氟苯基,
- [0210] (12) 苯基-CN,
- [0211] (13) 吡啶基,
- [0212] (14) 嘧啶基,其中所述嘧啶基未被取代或被卤素、 $-\text{C}_{3-6}$ 环烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、CN或 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基取代,其中烷基未被取代或被1至3个氟取代,以及
- [0213] (15) 吡嗪基,
- [0214] 条件是 R^{2a} 和 R^{2b} 中的至少一个是氢。
- [0215] 本发明的一个实施方案包含化合物,其中 R^{2a} 和 R^{2b} 选自:
- [0216] (1) 氢,以及
- [0217] (2) 嘧啶基,所述嘧啶基未被取代或被卤素、 $-\text{C}_{3-6}$ 环烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、CN或 $-\text{C}_{1-6}$ 烷

基取代,其中烷基未被取代或被1至3个氟取代,

[0218] 条件是 R^{2a} 和 R^{2b} 中的至少一个是氢。

[0219] 本发明的一个实施方案包含化合物,其中 R^{2a} 是氢。

[0220] 本发明的一个实施方案包含化合物,其中 R^{2b} 是氢。

[0221] 本发明的一个实施方案包含化合物,其中 R^{2c} 是氢并且 R^{2d} 是氢。本发明的一个实施方案包含化合物,其中 R^{2c} 是氢并且 R^{2d} 是氟。本发明的一个实施方案包含化合物,其中 R^{2c} 是氟并且 R^{2d} 是氟。

[0222] 本发明的一个实施方案包含化合物,其中 R^3 选自:

[0223] (1) $-C_{1-6}$ 烷基,其中所述烷基未被取代或被1至4个独立选自 R^4 的取代基取代,

[0224] (2) $-C_{3-6}$ 环烷基,其中所述环烷基未被取代或被1至4个独立选自 R^4 的取代基取代,

[0225] (3) -苯基,其中所述苯基未被取代或被1至3个独立选自 R^4 的取代基取代,以及

[0226] (4) $-NR^{10}R^{11}$,其中 R^{10} 和 R^{11} 独立地选自:

[0227] (a) 氢,以及

[0228] (b) C_{1-6} 烷基,其未被取代或被1至4个 R^4 取代,

[0229] (5) -杂环基,其中所述杂环基是氮杂环丁烷基或氧杂环丁烷基并且未被取代或被1至3个独立选自 R^4 的取代基取代;

[0230] (6) $-\text{CHF}_2$,以及

[0231] (7) $-\text{CF}_3$ 。

[0232] 本发明的一个实施方案包含化合物,其中 R^3 选自:

[0233] (1) $-C_{1-6}$ 烷基,其中所述烷基未被取代或被1至3个氟取代,

[0234] (2) $-C_{3-6}$ 环烷基,

[0235] (3) $-\text{NH}_2$,

[0236] (4) $-\text{NH}(C_{1-6}\text{烷基})$,

[0237] (5) $-\text{NH}(C_{1-6}\text{烷基})(C_{1-6}\text{烷基})$,以及

[0238] (6) -苯基。

[0239] 本发明的一个实施方案包含化合物,其中 R^3 选自:

[0240] (1) 甲基,

[0241] (2) $-\text{CF}_3$,

[0242] (3) $-\text{CHF}_2$,

[0243] (4) $-\text{CH}_2\text{F}$,

[0244] (5) 乙基,

[0245] (6) 环丙基,

[0246] (7) $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,

[0247] (8) $-\text{NH}(\text{CH}_3)$,

[0248] (9) $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$,乙基

[0249] (10) -苯基。

[0250] 本发明的一个实施方案包含化合物,其中 R^3 选自:

[0251] (1) 甲基,以及

[0252] (2) $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0253] 本发明的一个实施方案包含化合物,其中 R^3 是 $-C_{1-6}$ 烷基,其中所述烷基未被取代或被1至3个氟取代。

[0254] 本发明的一个实施方案包含化合物,其中 R^5 和 R^6 独立地选自:

[0255] (1) 氢,

[0256] (2) 甲基,

[0257] (3) 乙基,

[0258] (4) $-\text{CHF}_2$,

[0259] (5) $-\text{CF}_3$,

[0260] (6) $-\text{CH}_2\text{OH}$,

[0261] (7) $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$,以及

[0262] (8) 环丙基。

[0263] 本发明的一个实施方案包含化合物,其中 R^5 是 $-C_{1-6}$ 烷基,其中烷基未被取代或被1至6个独立选自 R^4 的取代基取代,并且 R^6 是氢。本发明的一个实施方案包含化合物,其中 R^5 是 $-C_{1-6}$ 烷基,其中烷基未被取代或被1至6个独立选自卤素或 $-O-C_{1-6}$ 烷基的取代基取代,并且 R^6 是氢。本发明的一个实施方案包含化合物,其中 R^5 是甲基并且 R^6 是氢。本发明的一个实施方案包含化合物,其中 R^5 是氢并且 R^6 是氢。本发明的一个实施方案包含化合物,其中 R^5 是乙基并且 R^6 是氢。本发明的一个实施方案包含化合物,其中 R^5 是乙基并且 R^6 是乙基。本发明的一个实施方案包含化合物,其中 R^5 和 R^6 与其所连接的碳原子结合在一起形成环丙基环。。

[0264] 本发明的某些实施方案包含化合物,其选自由本发明中的实施例的主题化合物或其药学上可接受的盐。

[0265] 本发明的某些实施方案包含化合物,其选自:

[0266] (2R,3S,5R)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-2-(((6-苯基二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(实施例编号1和2)

[0267] (2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)胺基)-2-(((6-(3-氟苯基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯;(3);

[0268] (2R,3S,5R)-2-(((6-(3,5-二氟苯基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯;(4)

[0269] (2R,3S,5R)-2-(((6-(4-氰基苯基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯;(5)

[0270] (2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)胺基)-5-甲基-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(6)

[0271] (2R,3S,5R)-2-(((7,7-二氟-6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯;(7)

[0272] (2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)胺基)-5-甲基-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯;(8)

[0273] (2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)胺基)-5-甲基-2-(((6-(吡啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(9)

[0274] (2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)胺基)-5-甲基-2-(((6-(吡嗪-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(10)

- [0275] (2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)胺基)-5-甲基-2-(((6-(吡嗪-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (11)
- [0276] (2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)胺基)-5-甲基-2-(((6-(吡嗪-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (13)
- [0277] (2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)胺基)-5-甲基-2-(((6-(吡嗪-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (14)
- [0278] (2R,3S,5R)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (16)
- [0279] (2R,3S,5R)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (17)
- [0280] (2R,3S,5R)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (19)
- [0281] (2R,3S,5R)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-2-((((1R,3R,6S)-6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (20)
- [0282] (2R,3S)-3-(甲基磺酰胺基)-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (21);
- [0283] (2R,3S)-3-(甲基磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (24)
- [0284] (2R,3S)-3-(甲基磺酰胺基)-2-((((1R,3R,6S)-6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (25)
- [0285] (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯; (26);
- [0286] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯; (28)
- [0287] (2R,3S,5R)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯; (29)
- [0288] (2R,3S,5R)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯; (30)
- [0289] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-((三氟甲基)磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (31)
- [0290] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (32)
- [0291] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(丙基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (33)
- [0292] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-((苄基)磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (34)
- [0293] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-((2-甲基丙基)磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (35)
- [0294] (2R,3S,5R)-3-(乙基磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环

- [4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯;(36)
- [0295] (2R,3S,5R)-3-((氯甲基)磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯;(37)
- [0296] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-((1-甲基乙基)磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(38)
- [0297] (2R,3S,5R)-3-(氮杂环丁烷-1-磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯;(39)
- [0298] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(氧杂环丁烷-3-磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(40)
- [0299] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-((1-甲基丙基)磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(41)
- [0300] (2R,3S,5R)-3-(环丙烷磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯;(42)
- [0301] (2R,3S,5R)-3-(氮杂环丁烷-1-磺酰胺基)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯;(43)
- [0302] (2R,3S,5R)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-((三氟甲基)磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(44)
- [0303] (2R,3S,5R)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-((苄基)磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(45)
- [0304] (2R,3S,5R)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-((1-甲基乙基)磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(46)
- [0305] (2R,3S,5R)-3-(乙基磺酰胺基)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯;(47)
- [0306] (2R,3S,5R)-3-((二氟甲基)磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯;(48)
- [0307] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸(3-氟环丁基)甲基酯;(49)
- [0308] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸1,1-二氟丁-2-基酯;(50)
- [0309] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸((1R,2R)-2-氟环丙基)甲基酯;(51)
- [0310] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸3,3-二氟丙基酯;(52)
- [0311] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸(1-氟环丁基)甲基酯;(53)
- [0312] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸2-环丁基-2-氟乙基酯;(54)
- [0313] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸((1R,3S)-2,2-二氟-3-甲基环丙基)甲基

酯; (55)

[0314] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸(3S,4S)-4-氟四氢呋喃-3-基酯; (56)

[0315] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸(2,2-二氟-1-甲基环丙基)甲基酯; (57)

[0316] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸2-氟丙基酯; (58)

[0317] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸(2,2-二氟环丙基)甲基酯; (59)

[0318] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸2,2-二氟丁基酯; (60)

[0319] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸(1-氟环丙基)甲基酯; (61)

[0320] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸2-氟乙基酯; (62)

[0321] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸1,1-二氟丙-2-基酯; (63)

[0322] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸2,2-二氟丙基酯; (64)

[0323] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸2,2,2-三氟乙基酯; (65)

[0324] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸2,2-二氟乙基酯; (65)

[0325] (2R,3S,5R)-3-((二氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (67);

[0326] (2R,3S,5R)-3-((二氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基-2-((((1S,3S,6R)-6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (68);

[0327] (2R,3S,5R)-3-((二氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基-2-((((1R,3R,6S)-6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (69);

[0328] (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氯-4-甲氧基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (70);

[0329] (2R,3S,5R)-2-(((6-(4,7-二氟苯并噻唑-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (71)

[0330] (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氯-4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (72)

[0331] (2R,3S,5R)-2-(((6-(4-(二氟甲基)-5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (73)

[0332] (2R,3S,5R)-2-(((6-(4-环丙基-5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (74)

- [0333] (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-(二氟甲氧基)-4-甲基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (75)
- [0334] (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氟-4-甲氧基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (76)
- [0335] (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氟-4-甲基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (77)
- [0336] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((二氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯; (78)
- [0337] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯; (79)
- [0338] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((二氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯; (81)
- [0339] (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((二氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯; (82)
- [0340] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟-4-甲氧基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯; (83)
- [0341] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氯-4-甲氧基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯; (84)
- [0342] (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氟-4-甲氧基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯; (85)
- [0343] (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氯-4-甲氧基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯; (86)
- [0344] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-溴嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯; (87)
- [0345] (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-溴嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯; (89)
- [0346] (2R,3S,5R)-3-((二氟甲基)磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯; (90)
- [0347] (2R,3S,5R)-3-((二氟甲基)磺酰胺基)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯; (91)
- [0348] (2R,3S,5R)-3-((二氟甲基)磺酰胺基)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯; (92)
- [0349] (2R,3S,5R)-3-((二氟甲基)磺酰胺基)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯; (93)
- [0350] (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯; (94)
- [0351] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯; (95)
- [0352] (2R,3S,5R)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)

- 甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯;(96)
- [0353] (2R,3S,5R)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯;(99)
- [0354] (2R,3S,5R)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯;(100)
- [0355] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-溴嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯;(103)
- [0356] (2R,3S,5R)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-溴嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯;(104)
- [0357] (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-溴嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯;(105)
- [0358] (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯;(107)
- [0359] (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-溴嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯;(108)
- [0360] (2R,3S,5R)-3-((二氟甲基)磺酰胺基)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯;(109)
- [0361] (2R,3S,5R)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯;(111)
- [0362] (2R,3S,5S)-5-(二氟甲基)-3-((二氟甲基)磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(112)
- [0363] (2R,3S,5S)-5-(二氟甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(113)
- [0364] (2R,3S,5S)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-(二氟甲基)-3-(乙基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(114)
- [0365] (2R,3S,5S)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-(二氟甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(115)
- [0366] (2R,3S,5S)-3-(环丙烷磺酰胺基)-5-(二氟甲基)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(116)
- [0367] (2R,3S,5S)-5-(二氟甲基)-3-(乙基磺酰胺基)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(117)
- [0368] (2R,3S,5S)-5-(二氟甲基)-3-(乙基磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯;(118)
- [0369] (2R,3S,5S)-5-(二氟甲基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯;(119)
- [0370] (2R,3S,5S)-5-(二氟甲基)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((1-甲基乙基)磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(120)
- [0371] (2R,3S)-3-((二氟甲基)磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)哌啶-1-羧酸异丙酯;(121)

- [0372] (2R,3S)-3-(环丙烷磺酰胺基)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)哌啶-1-羧酸异丙酯; (122)
- [0373] (2R,3S)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((三氟甲基)磺酰胺基)哌啶-1-羧酸异丙酯; (123)
- [0374] (2R,3S)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)哌啶-1-羧酸异丙酯; (124)
- [0375] (2R,3S)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(甲基磺酰胺基)哌啶-1-羧酸异丙酯; (125)
- [0376] (2R,3S)-3-(乙基磺酰胺基)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)哌啶-1-羧酸异丙酯; (126)
- [0377] (2R,3S,5S)-5-(二氟甲基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (127)
- [0378] (2R,3S,3aS,6aR)-3-(环丙烷磺酰胺基)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)六氢环戊并[b]吡咯-1(2H)-羧酸甲酯; (128)
- [0379] (2R,3S,3aS,6aR)-3-(乙基磺酰胺基)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)六氢环戊并[b]吡咯-1(2H)-羧酸甲酯; (129)
- [0380] (2R,3S,3aS,6aR)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)六氢环戊并[b]吡咯-1(2H)-羧酸甲酯; (130)
- [0381] (2R,3S,3aS,6aR)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(甲基磺酰胺基)六氢环戊并[b]吡咯-1(2H)-羧酸甲酯; (131)
- [0382] (2R,3S,5S)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-(甲氧基甲基)-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (132)
- [0383] (2R,3S,5S)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(甲基磺酰胺基)-5-(三氟甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (133)
- [0384] (2R,3aS,6aS)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(甲基磺酰胺基)六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-1-羧酸甲酯; (134)
- [0385] (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (135)
- [0386] (2R,3S,5R)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (136)
- [0387] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (137)
- [0388] (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (140)
- [0389] (2R,3S,5R)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (141)
- [0390] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (142)
- [0391] (2R,3S,5R)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-2-((((1R,3R,6S)-6-(噻唑-2-基)二环

- [4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (145)
- [0392] (2R,3S,5R)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(噻唑-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (146)
- [0393] (2R,3S,5R)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-2-(((6-(噻唑-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (149)
- [0394] (2R,3S,5R)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯; (150)
- [0395] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯; (151)
- [0396] (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯; (154)
- [0397] (2R,3S,5R)-5-甲基-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-甲基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (155)
- [0398] (2R,3S,5R)-5-甲基-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-甲基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (156)
- [0399] (2R,3S,5R)-5-甲基-2-(((6-(5-甲基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯; (159)
- [0400] (2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)胺基)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯; (160)
- [0401] (2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯; (161)
- [0402] (2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)胺基)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯; (164)
- [0403] (2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)胺基)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯; (165)
- [0404] (2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯; (166)
- [0405] (2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)胺基)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯; (167)
- [0406] (2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)胺基)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯; (169)
- [0407] (2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)胺基)-5-甲基-2-((((1R,3R,6S)-6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯; (170)
- [0408] (2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)胺基)-5-甲基-2-((((1S,3S,6R)-6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯; (171)
- [0409] (2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)胺基)-5-甲基-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯; (174)
- [0410] (2R,3S,3aS,6aR)-3-(甲基磺酰胺基)-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)六氢环戊并[b]吡咯-1(2H)-羧酸甲酯; (175)

[0411] (2R,3S)-3-(甲基磺酰胺基)-2-((((1R,3R,6S)-6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(176)

[0412] (2R,3S)-3-(甲基磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(177)

[0413] (2R,3S,5R)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-2-((((1R,3R,6S)-6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(180)

[0414] (2R,3S,5R)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(181)

[0415] (2R,3S,5R)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(184)

[0416] (2R,3S)-3-(甲基磺酰胺基)-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(185)

[0417] (2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)胺基)-5-甲基-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(186)

[0418] (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氰基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯;(188)

[0419] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氰基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(190)

[0420] 或其药学上可接受的盐。

[0421] 本发明的某些实施方案包含化合物,其选自实施例编号:30,31,48,68,115,124,132,137以及142或其药学上可接受的盐。

[0422] 本发明的某些实施方案包含化合物,其选自实施例编号:30,48,68,137以及142或其药学上可接受的盐。

[0423] 应理解,除非另外规定,否则提及“式I”也涵盖式IA、式IA'、式IA''、式IA'''、式IB、式IB'、式IB''、式IB'''、式IC、式IC'、式IC''、式IC'''、式ID、式IE的化合物。

[0424] 本发明包含化合物,其可以含有一或多个不对称中心。因此,本发明的化合物包含可以作为外消旋体及外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构混合物及个别非对映异构体出现。取决于分子上的各种取代基的性质,可存在额外不对称中心。各此类不对称中心将独立地产生两种光学异构体,且旨在将呈混合物形式及呈纯化合物或部分纯化化合物形式的所有可能光学异构体及非对映异构体包括于本发明的范围内。本发明旨在涵盖此类化合物的所有此类异构形式。同样地,本发明包括本发明中公开的化合物的互变异构形式。式I以及本发明中其他式(例如IA、IB、IC及ID)展示不具有具体立体化学的化合物类别的结构。如本申请案中涉及的本发明的化合物的至少一些化学名称可已使用市售化学命名软件在自动基础上产生,且尚未独立验证。

[0425] 可根据现有技术通过适当修改本发明中所揭示的方法来实现此等非对映异构体的独立合成或其层析分离。其绝对立体化学可以通过(视需要)使用含有已知绝对组态的不对称中心的试剂衍生的结晶产物或结晶中间物的x-射线结晶学加以判定。绝对立体化学也可通过现有技术中已知的例如低温电子显微技术的其他技术加以阐明。相对立体化学可以通过核磁共振和现有技术的方法进行判定。立体化学可以通过类比基于它们的相对生物活

性为一组异构体加以指定,该相对生物活性遵循由类似立体化学定义的异构体组建立的相同趋势。根据需要,可分离化合物的外消旋混合物以便分离个别对映异构体。可以通过现有技术中熟知的方法进行分离,例如使化合物的外消旋混合物与对映异构性纯化合物耦合,形成非对映异构混合物,随后通过例如分步结晶或层析的标准方法分离个别非对映异构体。耦合反应通常使用对映异构性纯酸或碱以形成盐。然后可以通过裂解添加的手性残基将非对映异构衍生物转化为纯对映异构体。

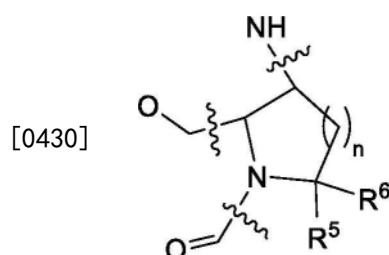
[0426] 化合物的外消旋混合物也可以直接通过使用手性固定相的层析方法直接分离,该方法是本领域众所周知的方法。本发明的化合物也可以通过超临界流体层析法(SFC)分离。异构体根据其离开管柱的次序(峰1、峰2等)来命名。对于具有类似于“峰2,部分B”或“峰2B”表示的异构体,本领域技术人员应当了解,有时峰值可含有超过单个异构体且当切成两半或分馏时进一步引起一个峰的“部分A”以及“部分B”。另外,一些分离需要通过相同的纯化方法和/或替代的纯化系统以进行多轮纯化将混合物分离为单一异构体(即,在进一步分离以得到峰2A和峰2b的初始纯化的后,峰2为多个异构体的混合物)。此外,混合物可以是2至4个立体异构体的混合物。替代地,化合物的任何对映异构体可以通过本领域熟知的方法通过立体选择性合成利用光学纯初始材料或已知构型的试剂获得。

[0427] 如本领域常规技术人员所理解的,本发明中所使用的卤素或或卤基旨在包括氟基、氯基、溴基和烷基。类似的,如 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 经定义以鉴别具有直链或支链排布的1、2、3、4、5和6个碳的基团,使得 C_{1-6} 烷基具体包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基和己基。此外,除非另外规定,杂环基指单以及双饱和环以及含有选自N、S及O的至少一个杂原子的环系统,所述各环具有3至10个原子,其中连接点可为碳或氮。“杂环”的实例包括但不限于氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、咪唑啉基、四氢呋喃基、1,4-二噁烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢噻吩基等。杂环也可以以互变异构形式存在,例如,2-以及4-吡啶酮。在一些实施方案中,杂环独立地选自氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、哌啶基、吡啶基、吡咯烷基或四氢呋喃基。在本发明的一个实施方案中, R^1 中的杂环为四氢呋喃基。在本发明的一个实施方案中, R^3 中的杂环选自氮杂环丁烷基或氧杂环丁烷基。表示为独立地被取代基取代的基团可以被多个这样的取代基独立地取代。

[0428] 本发明也包括式I化合物的所有药学上可接受的同位素变体,其中一个或多个原子被具有相同的原子序数但原子质量或质量数与自然界中常见的原子质量或质量数不同的原子取代。此类化合物与本发明中所公开的相同,但事实是一或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界中常见的原子质量或质量数的原子取代。适合于包括在本发明的化合物中的同位素的实例包括氢的同位素例如 ^2H 和 ^3H ,碳的同位素例如 ^{11}C , ^{13}C 和 ^{14}C ,氮的同位素例如 ^{13}N 和 ^{15}N ,氧的同位素例如 ^{15}O , ^{17}O 和 ^{18}O ,磷的同位素例如 ^{32}P ,硫的同位素例如 ^{35}S ,氟的同位素例如 ^{18}F ,碘的同位素例如 ^{123}I 和 ^{125}I ,以及氯的同位素例如 ^{36}Cl 。某些同位素标记的式I化合物,例如掺入放射性同位素的化合物,适用于药物和/或底物组织分布研究。放射性同位素氚(即, ^3H),以及碳-14(即, ^{14}C),鉴于它们易于掺入和现有的检测手段,特别适用于此目的。通过较重的同位素(例如, ^2H)取代,可以提供某些治疗优势,这是由于更高的代谢稳定性,例如增加的体内半衰期或减少的剂量需求,因此在某些情况下可能是优选的。使用正电子发射同位素(例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N)取代可用于正电子发射断层成像(PET)研究,以检查底物受体的占用情况。本发明的一个实施方案包括化合物,所述化合物被正电子发射同位

素取代。本发明的一个实施方案包括化合物,所述化合物被 ^{11}C 同位素取代。本发明的一个实施方案包括化合物,所述化合物被 ^{18}F 同位素取代。在本发明的化合物中,原子可呈现出其天然同位素丰度,或者一个或多个原子可能被人工富集在具有相同原子序数,但原子质量或质量数不同于自然界中主要发现的原子质量或质量数的特定同位素中。本发明旨在包括本发明的化合物的所有适合的同位素变体。举例而言,氢(H)的不同同位素形式包括氕(^1H)和氘(^2H)。氕为自然界中发现的氢的主要同位素。富含氕可以提供某些治疗优势,例如增加体内半衰期或减少剂量需求,或者可以提供可用作生物样品表征标准的化合物。本发明的富含同位素的化合物无需过度实验即可通过本领域技术人员熟知的常规技术或通过本发明的方案和实施例中描述的那些类似的方法使用适当的富含同位素的试剂和/或中间体来制备。

[0429] 在波浪线终止常规键的地方(与连接结构内的两个原子相反),它表示与结构的键合点,例如:



[0431] 表示所示的杂环基通过以波浪线终止的键与式I结构的其余部分键合。在使用字母符号表示取代基部分的情况下,使用破折号表示与指定底物的键合点,例如: $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{Cl}$ 表示乙酰氯部分通过该部分的亚甲基部分键合。

[0432] 除非在定义时另有说明,当任何变量(例如, R^4 、 R^7 等)在任何取代基中或式I中出现一次以上时,其在每次出现时的定义独立于其在其他每次出现时的定义。本领域的普通技术人员将认识到,结构表示中定义的各种取代基的组合,即 R^4 、 R^7 等,应根据众所周知的化学结构连通性和稳定性原则进行选择,并且只有当这种组合产生稳定的化合物时,才允许使用取代基和/或变量的组合。

[0433] “稳定的”化合物是可以制备和分离的化合物,其结构和性质在足以允许将该化合物用于本文所述目的的一段时间内保持或可以使其保持基本不变(例如,对受试者的治疗性给药)。本发明的化合物限于式I所包含的稳定化合物。

[0434] 本领域技术人员将认识到本发明的化合物可以形成盐的那些情况。在这种情况下,另一个实施方案提供了本发明化合物的药学上可接受的盐。因此,除非另有说明,本发明提及的本发明化合物应理解为包括提及其盐。术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒碱或酸制备的盐,包括无机或有机碱和无机或有机酸。此外,当本发明的化合物包含例如但不限于吡啶或咪唑的碱性部分以及例如但不限于羧酸的酸性部分时,可以形成两性离子(“内盐”),并且此类两性离子可以含在本发明中。衍生自无机碱的盐包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐、铁盐、亚铁盐、锂盐、镁盐、锰盐、亚锰盐、钾盐、钠盐、锌盐等。具体实施方案包括铵盐、钙盐、镁盐、钾盐和钠盐。固体形式的盐可以以一种以上的晶体结构存在,也可以以水合物或溶剂化物的形式存在。衍生自药学上可接受的有机无毒碱的盐包括伯胺、仲胺和叔胺的盐,取代胺包括天然存在的取代胺、环胺和碱性离子交换树脂,例如精氨酸、甜菜

碱、咖啡因、胆碱、N-N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙胺乙醇、2-二甲胺乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺(glucamine)、葡萄糖胺(glucosamine)、组氨酸、哈胺、异丙胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等。

[0435] 当本发明的化合物是碱性时,盐可以由药学上可接受的无毒酸制备,包括无机酸和有机酸。此类酸包括乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、帕莫酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等。具体实施方案包括柠檬酸、氢溴酸、盐酸、马来酸、磷酸、硫酸、富马酸和酒石酸。应当理解的是,如本发明所用,提及式I的化合物意在还包括药学上可接受的盐。本发明的化合物的盐可以通过本领域普通技术人员已知的方法形成,例如,通过使本发明的化合物与一定量的(例如等量的)酸或碱,在介质中(例如在盐沉淀物的介质中或在水性介质中)反应,随后冻干。

[0436] 举例说明本发明的是实施例和本文中公开的化合物的用途。本发明中的具体化合物包括选自以下实施例中公开的化合物及其药学上可接受的盐及其单独的对映异构体或非对映异构体的化合物。

[0437] 本发明还涉及本发明公开的化合物作为食欲素受体活性激动剂的用途。本发明化合物及其药学上可接受的盐可用于激动受试者(例如哺乳动物)中的食欲素受体活性的方法,该方法包括施用一定量的该化合物。除了灵长类动物,尤其人类以外,多种其他哺乳动物也可以用本发明的化合物给药。本发明涉及可用于治疗的本发明化合物或其药学上可接受的盐。本发明可进一步涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在人和动物中激动食欲素受体活性或治疗本发明所述的病症和疾病的药物中的用途。

[0438] 本发明化合物或其药学上可接受的盐的给药的受试者通常是哺乳动物,例如人类,男性或女性。受试者的化合物的给药量是足以激动受试者中的食欲素受体的量。在一个实施方案中,化合物的量可以是“有效量”,其中本发明的化合物的给药量将引起研究人员、兽医、医生或其他临床医生正在寻求的组织、系统、动物或人的生物学或医学反应。有效量不一定包括与化合物给药相关的毒性和安全性的考虑。应当认识到,本领域技术人员可以通过用有效量的本发明的化合物治疗目前患有该病症的受试者,或通过预防性治疗可能患有该病症的受试者,来影响与食欲素受体激活相关的神经和精神疾病。如本发明所用,术语“治疗(treatment)”和“治疗(treating)”是指可以减缓、中断、阻止、控制或停止本发明所述的神经和精神障碍的进展的所有过程,但不一定表示所有病症症状的完全消除,以及上述病症的预防性治疗,特别是在易患此类疾病或病症的受试者中。术语“给药(administration of)”和/或“给药(administratering a)”化合物应理解是指向受试者提供本发明的化合物或本发明化合物的前药。

[0439] 本发明所用的术语“组合物”旨在涵盖包含指定量的指定成分的产品,以及直接或间接由指定量的指定成分组合产生的任何产品。该术语旨在涵盖包含活性成分和构成载体的惰性成分的产品,以及任何两种或多种成分的组合、络合或聚集,或一种或多种成分的解离,或一种或多种其他类型的反应或相互作用直接或间接产生的任何产物。因此,本发明的组合物包含通过混合本发明的化合物和药学上可接受的载体制成的任何组合物。“药学上可接受的”是指载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂的其他成分相容并且对其接受者无害。

[0440] 根据本发明的化合物作为食欲素受体OX1R和/或OX2R激动剂的效用可以在无过度的实验的情况下通过本领域熟知的方法容易地确定。OX1R和/或OX2R G偶联蛋白受体(GPCR)通过Gαq信号通路偶联,最终通过肌醇三磷酸(IP3)的产生促进钙移动。IP-3的半衰期相对较短,被迅速代谢为肌醇单磷酸(IP-1),其可以轻松地被与表达所关注的靶受体的细胞系耦合的市售的检测试剂盒(IP-One;Cisbio;目录号621PAPEC)检测到。根据本发明的化合物作为食欲素受体OX1R和/或OX2R激动剂的效用可以利用该测定来确定。

[0441] 在典型实验中,OX1和OX2受体激动剂活性根据以下一般实验方法测定。表达人OX1R和/或人OX2R的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞在含有glutaMAX™、1% G418、100U/mL青霉素、100μg/mL链霉素和10%热灭活合格胎牛血清(FBS)的伊氏(Iscove's)改良DMEM中生长。OX2R细胞以10,000个细胞/孔/50μL的密度接种,OX1R细胞以20,000个细胞/孔/50μL的密度接种到384孔白色组织培养板(Greiner;目录号781080)中。所有细胞/培养基试剂均来自GIBCO-英杰公司(GIBCO-Invitrogen Corp)。将接种的细胞板在37℃、5%CO₂和85%湿度下孵育20-24小时。在测定当天,使用声学液体处理器(ECHO;莱博赛特(Labcyte))制备准备好测定的化合物板,该声学液体处理器经分配足够体积的测试化合物原液(10mM于DMSO中)或100%DMSO,以在384孔菱形板(Labcyte)的所有测试孔中制备最终容积为202.5nL/孔的10点、1/2-对数稀释度。完成测定的板后,重要的是,以最小的延迟执行接下来的三个步骤:1)使用Multidrop Combi(小盒,赛默飞科技(Thermo Fisher Scientific)目录号24073290)将20μl 1×刺激缓冲液添加到化合物板中;2)使用Bluewasher洗板机(平缓旋转;BlueCatBio)从细胞板中去除培养基;3)在37℃、5%CO₂和85%湿度下孵育细胞板(分别为OX1R和OX2R)1或2小时的前,使用Bravo液体处理器(安捷伦(Agilent))将14μl化合物/刺激缓冲液混合物添加到细胞板中。在孵育过程中,制备IP-one检测试剂(38:1:1裂解缓冲液:D2:AB-穴状化合物试剂)。使用Multidrop Combi(小盒,赛默飞科技(Thermo Fisher Scientific)目录号24073290)将6μL混合检测试剂添加到细胞板中,并在室温下避光孵育60分钟。使用Envision读板器(铂金埃尔默(Perkin Elmer))[LANCE/DELFIADual Enh(Em:APC 665;Ex:Cy5 620)]检测荧光信号。

[0442] 对于每种化合物,将数据拟合为四参数逻辑拟合(ActivityBase软件),并将EC₅₀报告为所得曲线的拐点。每种测试化合物的百分比效应被确定为样品原始值/平均最大效应的百分比,其中平均最大效应来自每个测定板32个对照孔的平均原始值(使用1μM的食欲素A(目录号003-30)用于人OX1R和1μM的参考化合物,其100%活性为通过先前与用于人OX2R的食欲素A进行比较而确定)。可用于本发明的化合物的内在食欲素受体激动剂活性可通过此等测定来确定。

[0443] 在上述IPOne测定中,以下实施例的所有最终化合物均具有激动人食欲素2受体的活性,其EC₅₀约为0.01nM至5000nM。在以下实施例中提供了额外的数据。这些结果表明用作食欲素-1受体和/或食欲素-2受体激动剂的化合物的内源活性。通常,本领域的普通技术人员会理解,如果一种物质在IPOne测定中的EC₅₀小于约50μM,或更具体地小于约1000nM,则该物质被认为有效地激动食欲素受体。

[0444] 食欲素受体涉及广泛的生物学功能。这表明这些受体在人类或其他物种的各种疾病过程中具有潜在作用。因此,本发明的化合物可潜在地用于治疗、预防、改善、控制或降低与食欲素受体相关的多种病症的风险,包括一种或多种以下病症或病症:发作性睡病、伴有

发作性睡病类症状,发作性睡病中的猝倒,发作性睡病中的日间嗜睡(EDS),睡眠过度,特发性睡眠过度,重复性睡眠过度,内源性睡眠过度,伴有日间睡眠过度,中断睡眠,睡眠呼吸暂停,觉醒,夜间肌阵挛,意识障碍(例如昏迷)、REM睡眠中断、时差、过度日间嗜睡、倒班工作睡眠紊乱、失眠、睡眠障碍、睡眠紊乱、抑郁症相关的睡眠过度、情感/情绪障碍、阿尔茨海默症或认知障碍、帕金森氏病、格巴二氏综合征(Guillain-Barre syndrome),克莱恩综合征(Kleine Levin syndrome)相关联的睡眠过度以及伴随衰老的睡眠障碍;阿尔兹海默日落症(Alzheimer's sundowning);与昼夜节律相关的病症以及与跨时区旅行相关的和倒班工作时间表相关的精神和身体病症;纤维肌痛;心力衰竭;与骨质流失有关的疾病;败血症;表现为非恢复性睡眠和肌肉疼痛或与睡眠期间呼吸障碍相关的睡眠呼吸暂停的综合征;睡眠质量下降导致的病症;和其他与一般食欲素受系统功能障碍有关的其他疾病。

[0445] 因此,在某些实施方案中,本发明可以提供以下方法:治疗或控制发作性睡病、伴有发作性睡病类症状,发作性睡病中的猝倒,发作性睡病中的日间嗜睡(EDS),睡眠过度,特发性睡眠过度,重复性睡眠过度,内源性睡眠过度,伴有日间睡眠过度,中断睡眠,睡眠呼吸暂停,意识障碍、REM睡眠中断、时差、倒班工作睡眠紊乱、睡眠失调、夜惊、抑郁症相关的失眠、情感/情绪障碍、阿尔茨海默症或认知障碍;治疗或控制与疾病相关的睡眠障碍,例如神经系统疾病,包括神经性疼痛和不宁腿综合征;治疗或控制成瘾障碍;治疗或控制精神活性物质的使用和滥用;促进认知;增加记忆力;治疗或控制肥胖;治疗或控制糖尿病和厌食症、味觉障碍、进食障碍或饮水障碍;治疗或控制胰岛素抵抗综合征;治疗或控制下丘脑疾病;治疗或控制抑郁症;治疗、控制、改善癫痫症(包括失神性癫痫症)或降低其风险;治疗或控制疼痛,包括神经性疼痛;治疗或控制帕金森病;治疗或控制格-巴二氏综合征;治疗或控制克莱恩综合征;治疗或控制精神病;治疗或控制精神抑郁病症、情绪障碍、精神病性和焦虑症;治疗麻醉引起的副作用或并发症;反转感觉缺失;手术后反转感觉缺失;治疗或控制抑郁症,包括重度抑郁症和重度抑郁病症;治疗或控制躁郁症;在哺乳动物受试者中治疗、控制、改善或降低精神分裂症的风险,其包括对该受试者施用本发明的化合物。

[0446] 本发明的化合物还可以潜在地用于治疗、预防、改善、控制或降低与食欲素受体相关的包括以下一种或多种病症或疾病多种其他病症的风险,包括增强睡眠质量、改善睡眠质量、提高睡眠效率、增强睡眠维持;增加根据受试者睡眠时间除以受试者试图睡眠的时间计算的值;改善睡眠启动;减少睡眠潜伏期或入睡时间(入睡所需的时间);减少入睡困难;增加睡眠连续性;减少睡眠中醒来的次数;减少睡眠期间的间歇性醒来;减少夜间苏醒;减少初次入睡后清醒所花的时间;提高睡眠总量;减少睡眠的碎片化;改变REM睡眠发作的时间、频率或持续时间;改变慢波(即第3或4阶段)睡眠发作的时间、频率或持续时间;增加第2阶段睡眠的时间和百分比;促进慢波睡眠;增强睡眠期间的EEG- δ 活动;减少夜间苏醒,尤其是清晨苏醒;提高白天的警觉性;减少白天的困倦;治疗或减少白天过度嗜睡;增加对睡眠强度的满意度;增加睡眠维持;特发性失眠;睡眠问题;失眠;与抑郁、情感/情绪障碍、阿尔茨海默病或认知障碍相关的夜惊和失眠,以及梦游和遗尿,以及伴随衰老的睡眠障碍;阿尔兹海默日落症;与昼夜节律相关的病症以及与跨时区旅行和倒班工作时间表相关的精神和身体病症,由于药物导致REM睡眠减少作为副作用的病症;纤维肌痛;表现为非恢复性睡眠和肌肉疼痛或与睡眠期间呼吸障碍相关的睡眠呼吸暂停的综合征;睡眠质量下降导致的情况;提高学习;增强记忆;提高记忆保持力;与过度食物摄入相关的饮食失调和与的相关的

并发症,强迫性进食障碍,肥胖(由于任何原因,无论是遗传还是环境),肥胖相关疾病暴饮暴食,厌食症,贪食症,恶病体质,食欲失调,高血压,糖尿病,血浆胰岛素浓度和胰岛素抵抗升高、血脂异常、高脂血症、子宫内膜癌、乳腺癌、前列腺癌和结肠癌、骨关节炎、阻塞性睡眠呼吸暂停、胆石症、胆结石、心脏病、肺病、异常心律和心律失常、心肌梗塞、充血性心力衰竭、冠状动脉心脏病、急性和充血性心力衰竭;低血压;高血压;尿潴留;骨质疏松症;心绞痛;心肌梗塞;缺血性或出血性中风;蛛网膜下腔出血;溃疡;过敏;良性前列腺肥大;慢性肾功能衰竭;肾病;葡萄糖耐受性异常;猝死、多囊卵巢疾病、颅咽管瘤、普-威二氏综合征(Prader-Willi syndrome)、佛洛里氏综合征(Frohlich's syndrome)、GH缺乏受试者、正常变异性矮小、特纳综合征和其他以总去脂体重的百分比形式显示代谢活动减少或静息能量消耗减少的其他病理学病症,例如患有急性淋巴细胞白血病的儿童,代谢综合征(也称为X综合征),胰岛素抵抗综合征,生殖激素异常,生殖功能障碍例如男性生育能力受损性、不育、性腺功能减退症和女性多毛症以及生殖功能障碍,与母体肥胖相关的胚胎缺陷,胃肠动力障碍,肠动力性运动障碍,肥胖相关的胃食管逆流,下丘脑疾病,垂体疾病,呼吸系统疾病、例如肥胖-换气不足综合征(匹克威克(Pickwickian syndrome)综合征),呼吸困难,心血管疾病,炎症、例如血管的系统性炎症、动脉硬化、高胆固醇血症、高尿酸血症、腰痛、胆囊疾病、痛风、肾癌、增加麻醉风险、降低肥胖继发性结果的风险,例如降低左心室肥大的风险;大脑中发生异常振荡活动的疾病或病症,包括抑郁症、偏头痛、神经性疼痛、帕金森病、精神病和精神分裂症,以及特别是通过丘脑活动异常耦合的疾病或病症;增强认知功能,包括在正常、健康、幼年、成人或老年人群中以及在精神、神经、心血管和免疫紊乱中短暂或长期发生的所有类型的注意力、学习和记忆功能的认知功能障碍;治疗或控制格-巴二氏综合征;治疗或控制克莱恩综合征;治疗或控制精神病治疗或控制精神抑郁病症、情绪障碍、精神病性疾病和焦虑症;治疗因麻醉引起的并发症;增强记忆力;提高记忆力保持力;增强免疫反应;增强免疫功能;潮热;盗汗;延长寿命;精神分裂症;由例如心律受神经系统施加的兴奋/放松节律控制的肌肉相关疾病,以及心血管系统的其他疾病;与细胞增殖相关的病症,例如血管舒张或血管收缩和血压;癌症;心律不齐;高血压;充血性心力衰竭;生殖/泌尿系统的状况;性功能障碍和生育能力障碍;肾功能是否充足;对麻醉剂的反应;情绪障碍,例如抑郁症或更具体的抑郁症,例如,单一间歇性或复发性重度抑郁症和精神抑郁病症,或躁郁症,例如双相I型情绪障碍症、双相II型情绪障碍症以及循环型精神障碍症,一般医学状况引起的情绪障碍,以及物质引起的情绪障碍;情感神经症;抑郁性神经症;焦虑症;焦虑症,包括急性应激障碍、广场恐惧症、广泛性焦虑症、强迫症、惊恐发作、恐慌症、创伤后应激障碍、分离焦虑症、社交恐惧症、特定对象恐惧症、物质诱发的焦虑症和因一般医疗病症引起的焦虑;急性神经和精神疾病,例如心脏旁路手术和移植术后的大脑缺损、中风、缺血性中风、脑缺血、脊髓外伤、头部创伤、围产期缺氧、心脏骤停、低血糖神经元损伤;亨廷顿氏舞蹈病(Huntington's Chorea);亨廷顿病和妥瑞氏综合征(Tourette syndrome);库欣氏综合征/库辛氏疾病(Cushing's syndrome/disease);嗜碱性细胞腺瘤(basophile adenoma);泌乳素瘤;高催乳素血症;垂体肿瘤/腺瘤;下丘脑疾病;炎症性肠病;胃运动障碍;胃溃疡;佛洛里氏综合征(Frohlich's syndrome);肾上腺垂体疾病(adrenohypophysis disease);垂体疾病;肾上腺垂体功能减退;肾上腺垂体机能亢进;下丘脑性腺功能减退症;卡尔曼综合征(Kallman's syndrome)(嗅觉减退、嗅觉减退);功能性

或精神性闭经;垂体功能减退症;下丘脑甲状腺功能减退症;下丘脑-肾上腺功能障碍;特发性高泌乳素血症;生长激素缺乏症的下丘脑疾病;特发性生长缺陷;侏儒症;巨人症;肢端肥大症;肌肉萎缩性脊髓侧索硬化症;多发性硬化症;眼部损伤;视网膜病变;认知障碍;特发性和药物引起的帕金森病;肌肉痉挛和与肌肉痉挛相关的疾病,包括震颤、癫痫、抽搐、癫痫发作、失神发作、复杂部分性和全身性癫痫发作;雷-加氏综合征(Lennox-Gastaut syndrome);认知障碍,包括痴呆(与阿尔茨海默病、缺血、外伤、血管问题或中风、艾滋病毒疾病、帕金森病、亨廷顿舞蹈病、匹克病(Pick's disease)、库-贾氏病(Creutzfeldt-Jacob disease)、围产期缺氧、其他一般医疗状况或药物滥用有关);谵妄、健忘症或与年龄相关的认知能力下降;精神分裂症或精神病,包括精神分裂症(偏执型、紊乱型、紧张型或未分化型)、精神分裂症样障碍、分裂情感障碍、妄想症、短暂性精神病性病症、共有性精神病性障碍、一般躯体疾病引起的精神病性障碍和物质诱发性精神病性障碍;解离症,包括多重人格综合征和心因性失忆症;物质相关障碍、物质使用、物质滥用、物质寻求、物质恢复、所有类型的心理和生理成瘾和成瘾行为、奖赏相关行为(包括物质诱发的谵妄、持续性痴呆、持续性遗忘症、精神病或焦虑症;耐受性、成瘾性摄食、成瘾性摄食行为、暴饮暴食/清除(purge)喂养行为、依赖、戒断或复发物质,包括酒精、安非他命、大麻、可卡因、致幻剂、吸入剂、吗啡、尼古丁、阿片类药物、苯环利定、镇静剂、安眠药或抗焦虑药);厌食症、味觉障碍、进食障碍或饮水障碍;运动障碍,包括运动不能和运动不能-僵硬综合征(包括帕金森病、药物诱发的帕金森综合征、脑炎后帕金森综合征、进行性核上性麻痹、多系统萎缩、皮质基底节变性、帕金森综合征-ALS痴呆综合征和基底神经节钙化)、慢性疲劳综合征、疲劳,包括帕金森疲劳、多发性硬化疲劳、由睡眠障碍或昼夜节律紊乱引起的疲劳、药物诱发的帕金森综合征(例如精神安定剂诱发的帕金森综合征、精神安定剂恶性综合征、精神安定剂诱发的急性肌张力障碍、精神安定剂诱发的急性静坐不能、精神安定剂诱发的迟发性运动障碍和药物引起的姿势性震颤)、吉尔斯德拉图雷特综合征(Gilles de la Tourette's syndrome)、癫痫和运动障碍[包括震颤(例如静止性震颤、原发性震颤、姿势性震颤和意向性震颤)、舞蹈病(如西德纳姆舞蹈病(Sydenham's chorea)、亨廷顿氏病,良性遗传性舞蹈病,神经棘红细胞增多症,症状性舞蹈病,药物性舞蹈病和偏侧肢体抽搐)、肌阵挛(包括全身性肌阵挛和局灶性肌阵挛)、抽动症(包括单纯性抽动症、复杂性抽动症和症状性抽动症)、不宁腿综合征和肌张力障碍(包括全身性肌张力障碍如特发性肌张力障碍、药物诱发性肌张力障碍、症状性肌张力障碍和发作性肌张力障碍,以及局灶性肌张力障碍,例如眼睑痉挛、口颌肌张力障碍、痉挛性发音障碍、痉挛性斜颈、轴向肌张力障碍、肌张力障碍性写作者痛性痉挛(dystonic writer's cramp)和偏瘫性肌张力障碍);神经退行性疾病,包括疾病学实体,例如去抑制-痴呆-帕金森症-肌萎缩症综合征(disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex);苍白球-桥脑-黑质退化症(pallido-ponto-nigral degeneration);癫痫症;癫痫发作;注意缺陷/多动症(ADHD);行为规范障碍;偏头痛(包括偏头痛头痛);头痛;痛觉过敏;疼痛;增强或扩大对疼痛的敏感性,如痛觉过敏、灼痛和异常性疼痛;急性疼痛;灼痛;非典型面部疼痛;神经性疼痛;背疼;复杂区域疼痛综合征I和II;关节炎疼痛;运动损伤疼痛;与感染相关的疼痛,例如HIV,化疗后疼痛;中风后疼痛;术后疼痛;神经痛;呕吐(emesis),恶心,呕吐(vomiting);胃运动障碍(gastric dyskinesia);胃溃疡;卡尔曼综合征(嗅觉丧失);哮喘;癌症;与内脏疼痛相关的疾病,如肠易激综合征和心

绞痛;饮食失调;尿失禁;物质耐受性、物质戒断(包括鸦片制剂、尼古丁、烟草制品、酒精、苯二氮草类药物、可卡因、镇静剂、安眠药等物质);精神病;精神分裂症;焦虑(包括广泛性焦虑症、恐慌症和强迫症);情绪障碍(包括抑郁症、躁狂症、躁郁症);三叉神经痛;听力损失;耳鸣;神经元损伤,包括眼部损伤;视网膜病变;眼睛黄斑变性;呕吐;脑水肿;疼痛,包括急性和慢性疼痛状态、剧烈疼痛、顽固性疼痛、炎症性疼痛、神经性疼痛、创伤后疼痛、骨骼和关节疼痛(骨关节炎)、重复性运动疼痛、牙痛、癌症疼痛、肌筋膜疼痛(肌肉损伤、纤维肌痛)、围手术期疼痛(普外科、妇科)、慢性疼痛、神经性疼痛、创伤后疼痛、三叉神经痛、偏头痛和偏头痛等与全身食欲素系统功能障碍有关的疾病。

[0447] 本发明化合物还可以进一步具有用于预防、治疗、控制、改善或降低本发明所述疾病、病症和病症的风险的方法的潜在用途。本发明组合中活性成分的剂量可以变化,但是,活性成分的量必须能够获得合适的剂型。活性成分可以以提供最佳药效的剂量施用于需要这种治疗的受试者(动物和人)。所选剂量取决于所需的治疗效果、给药途径和治疗持续时间。取决于疾病的性质和严重程度、受试者的体重、受试者随后遵循的特殊饮食、同时用药以及本领域技术人员将认识到的其他因素,剂量将因受试者而异。

[0448] 通常,每天向受试者(例如人类、青少年和老年人)施用0.0001至100mg/kg体重的剂量水平,以获得食欲素受体的有效激动作用。剂量范围通常为每名受试者每天约0.5mg至10.0g,可以单剂量或多剂量给药。在一个实施方案中,剂量范围将为每名受试者每天约0.5mg至500mg;在另一个实施方案中,每名受试者每天约0.5mg至200mg;在另一个实施方案中,每个受试者每天约5mg至50mg。本发明的药物组合物可以固体剂量制剂提供,例如包含约0.5mg至500mg活性成分,或包含约1mg至250mg活性成分。药物组合物可以以包含约1mg、5mg、10mg、25mg、30mg、50mg、80mg、100mg、200mg或250mg活性成分的固体剂型提供。对于口服给药,组合物可以以含有1.0至1000mg活性成分,例如1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900和1000mg的活性成分的片剂形式提供,用于对待治疗对象的剂量进行症状调整。化合物可以按照每天1至4次的方案施用,例如每天一次或两次。这些化合物可以在一天内给药一次或多次化合物可在醒来时或早上或清醒时给药。例如,可以在醒来后约1小时、醒来后约30分钟或醒来后立即施用化合物。

[0449] 本发明的化合物可以与一种或多种其他药物联合用于治疗、预防、控制、改善本发明化合物或其他药物可能具有效用的疾病或病症或降低其风险,药物组合在一起比单独使用任何一种药物更安全或更有效。这样的其他药物可以通过通常使用的途径和用量与本发明的化合物同时或依次给药。当本发明的化合物与一种或多种其他药物同时使用时,考虑了含有此类其他药物和本发明化合物的单位剂量形式的药物组合物。然而,联合疗法还可以包括本发明的化合物和一种或多种其他药物以不同的重叠时间表施用的疗法。还预期当与一种或多种其他活性成分组合使用时,本发明的化合物和其他活性成分可以比各自单独使用时更低的剂量使用。因此,除了本发明的化合物的外,本发明的药物组合物还包括含有一种或多种其他活性成分的药物组合物。上述组合不仅包括本发明的化合物与一种其他活性化合物的组合,而且还包括与两种或更多种其他活性化合物的组合。

[0450] 本发明的化合物与第二活性成分的重量比可以变化并且将取决于每种成分的有效剂量。通常,将使用每一种的有效剂量。因此,例如,当本发明的化合物与另一种药剂组合时,本发明的化合物与另一种药剂的重量比通常在约1000:1至约1:1000的范围内,例如约

200:1至约1:200。本发明的化合物和其他活性成分的组合通常也在上述范围内,但在每种情况下,应使用有效剂量的每种活性成分。在这样的组合中,本发明的化合物和其他活性剂可以单独或联合给药。此外,一种成分的施用可以在其他药剂的施用的前、同时或之后。

[0451] 本发明的化合物可以与本领域已知的可用于治疗或控制发作性睡病的化合物联合给药,包括例如哌醋甲酯、安非他命、匹莫林、苯乙肼、普罗替林、 γ -羟基丁酸、羟丁酸钠,或其他羧酸盐、莫达非尼、阿莫达非尼、咖啡因及其盐,及其组合,等等。

[0452] 本发明的化合物可以与本领域已知的可用于预防和治疗睡眠障碍和睡眠障碍的化合物联合给药,包括例如镇静剂、安眠药、抗焦虑药、抗精神病药、抗焦虑药、抗组胺药、苯二氮䓬类、巴比妥类(barbiturate)、环吡咯酮类、GABA激动剂、5HT-2拮抗剂(包括5HT-2A拮抗剂和5HT-2A/2C拮抗剂)、组胺拮抗剂(包括组胺H3拮抗剂)、组胺H3反相激动剂、咪唑吡啶、次要镇静剂、褪黑激素激动剂和拮抗剂、褪黑素作用剂、食欲素拮抗剂、其他食欲素激动剂、前动力蛋白激动剂和拮抗剂、吡唑并嘧啶类、T型钙通道拮抗剂、三唑并吡啶类等,例如:阿地那唑仑(adinazolam)、阿洛巴比妥(allobarbitol)、阿隆米酮(alonimid)、阿普唑仑(alprazolam)、阿米替林(amitriptyline)、异戊巴比妥(amobarbital)、阿莫沙平(amoxapine)、阿莫达非尼(modafinil)、APD-125、苯他西泮(bentazepam)、苯佐他明(benzoctamine)、溴替唑仑(brotizolam)、安非他酮(bupropion)、丁螺环酮(busprione)、布塔巴比妥(butabarbitol)、布他比妥(butalbital)、卡莫瑞林(capromorelin)、卡普脲(capuride)、碳氯醛(carbocloral)、氯醛甜菜碱(chloral betaine)、水合氯醛(chloral hydrate)、利眠宁(chlordiazepoxide)、氯米帕明(clomipramine)、可那氮平(clonazepam)、氯哌立酮(cloperidone)、氯氮平酸盐(clorazepate)、氯乙双酯(clorethate)、氯氮平(clozapine)、氯硝西泮(conazepam)、环丙西泮(cyprazepam)、地昔帕明(desipramine)、德克拉莫(dexclamol)、安定(diazepam)、氯醛比林(dichloralphenazone)、双丙戊酸钠(divalproex)、苯海拉明(diphenhydramine)、多塞平(doxepin)、EMD-281014、依利舍林(eplivanserin)、艾司唑仑(estazolam)、右佐匹克隆(eszopiclone)、乙氯炔诺(ethchlorynol)、依托咪酯(etomidate)、非诺班(fenobam)、氟硝西泮(flunitrazepam)、氟拉西泮(flurazepam)、氟伏沙明(flvoxamine)、氟西汀(fluxetine)、福沙西泮(fosazepam)、加波沙朵(gaboxadol)、格鲁米特(glutethimide)、哈拉西泮(halazepam)、安泰乐(hydroxyzine)、伊布莫仑(ibutamoren)、丙咪嗪(imipramine)、茚地普隆(indiplon)、锂、劳拉西泮(lorazepam)、氯甲西泮(lormetazepam)、LY-156735、马普替林(maprotiline)、MDL-100907甲氯喹酮(mecloqualone)、褪黑激素、甲苯巴比妥(mephobarbital)、甲丙氨酯(meprobamate)、甲喹酮(methaqualone)、甲乙哌酮(methypylon)、咪达氟(midaflur)、咪达唑仑(midazolam)、莫达非尼(modafinil)、奈法唑酮(nefazodone)、NGD-2-73、尼索氨酯(nisobamate)、硝西泮(nitrazepam)、去甲替林(nortriptyline)、奥去甲替林(ornortriptyline)、奥沙西泮(oxazepam)、三聚乙醛(paraldehyde)、帕罗西汀(paroxetine)、戊巴比妥(pentobarbital)、哌拉平(perlapine)、奋乃静(perphenazine)、苯乙肼(phenelzine)、苯巴比妥(phenobarbital)、普拉西泮(prazepam)、异丙嗪(promethazine)、异丙酚(propofol)、普罗替林(protriptyline)、夸西泮(quazepam)、雷美替胺(ramelteon)、雷克西泮(reclazepam)、罗来米特(roletamide)、司可巴比妥(secobarbital)、舍曲林

(sertraline), 舒普罗酮(suproclone), TAK-375, 羟基安定(temazepam), 疏利达嗪(thioridazine), 噻加宾(tiagabine), 曲卡唑酯(tracazolate), 反苯环丙胺(tranylcypromaine), 曲唑酮(trazodone), 三唑仑(triazolam), 曲匹洋(trepipam), 三氯乙酰胺(tricetamide), 三氯福司(triclofos), 三氟拉嗪(trifluoperazine), 曲美嗪(trimetozine), 曲米帕明(trimipramine), 乌达西泮(uldazepam), 文拉法辛(venlafaxine), 扎来普隆(zaleplon), 唑拉西泮(zolazepam), 佐匹克隆(zopiclone), 唑吡坦(zolpidem) 及其盐, 及其组合等, 或者本发明的化合物可以结合使用物理方法例如光疗法或电刺激来施用。

[0453] 在另一个实施方案中, 本发明化合物可以与本领域已知的其他化合物联合使用, 单独给药或在相同的药物组合物中给药, 其他化合物包括但不限于: 胰岛素敏化剂, 包括(i) PPAR γ 拮抗剂, 例如格列酮类(glitazone) (例如环格列酮(ciglitazone); 达格列酮(darglitazone); 恩格列酮(englitazone); 伊萨列酮(isaglitazone) (MCC-555); 吡格列酮(pioglitazone); 罗格列酮(rosiglitazone); 曲格列酮(troglitazone); 杜拉瑞克(tularik); BRL49653; CLX-0921; 5-BTZD)、GW-0207、LG-100641和LY-300512等); (iii) 双胍类药物, 例如二甲双胍和苯乙双胍; (b) 胰岛素或胰岛素模拟物(insulin glargine), 例如比欧塔(biota)、LP-100、诺和锐(novarapid)、地特胰岛素(insulin detemir)、赖脯胰岛素(insulin lispro)、甘精胰岛素(insulin glargine)、胰岛素锌悬浮液(长效(lente)和超长效(ultralente)); Lys-Pro胰岛素, GLP-1 (73-7) (促胰岛素(insulintropin)); 和GLP-1 (7-36) -NH₂; (c) 磺酰脲类, 例如乙酰己酰胺(acetohexamide); 氯磺丙脲(chlorpropamide); 特泌胰(diabinese); 格列本脲(glibenclamide); 格列吡嗪(glipizide); 格列本脲(glyburide); 格列美脲(glimepiride); 格列齐特(gliclazide); 格列肽(glipentide); 格列喹酮(gliquidone); 格列索脲(glisolamide); 托拉磺脲(tolazamide); 和甲苯磺丁脲(tolbutamide); (d) α -葡萄糖苷酶抑制剂, 如阿卡波糖(acarbose)、脂肪素(adiposine); 卡格列波糖(camiglibose); 乙格列酯(emiglitate); 米格列醇(miglitol); 伏格列波糖(voglibose); 普拉米星-Q(pradimicin-Q); 沙巴他汀(salbestatin); CKD-711; MDL-25,637; MDL-73,945; 和MOR 14等; (e) 降胆固醇药, 例如(i) HMG-CoA还原酶抑制剂(阿托伐他汀(atorvastatin)、伊伐他汀(itavastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、普伐他汀(pravastatin)、利伐他汀(rivastatin)、罗素他汀(rosuvastatin)、辛伐他汀(simvastatin)和其他他汀(statin)类药物), (ii) 胆汁酸吸收剂/多价螯合剂, 例如考来烯胺(cholestyramine), 考来替泊(colestipol), 交联葡聚糖的二烷基氨基烷基衍生物; **Colestid®**; **LoCholest®**等, (ii) 烟醇、烟酸或其盐, (iii) 增殖剂-激活剂受体 α 激动剂, 例如非诺贝特酸衍生物(fenofibric acid derivative) (吉非贝齐(gemfibrozil)、氯贝特(clofibrate)、非诺贝特(fenofibrate)和苯扎贝特(benzafibrate)), (iv) 胆固醇吸收抑制剂, 例如甾烷醇酯、 β -谷甾醇、甾醇甙(sterol glycoside) 例如替奎昔(tiqueside); 以及氮杂环丁酮例如依泽替米贝(ezetimibe)等, 以及(酰基CoA:胆固醇酰基转移酶(ACAT)) 抑制剂, 例如阿伐麦布(avasimibe)和甲亚油酰胺(melinamide), (v) 抗氧化剂, 例如普罗布考(probucol), (vi) 维生素E, 和(vii) 拟甲状腺素(thyromimetics); (f) PPAR α 激动剂, 例如贝氯贝特(beclofibrate)、苯扎贝特(benzafibrate)、环丙贝特(ciprofibrate)、氯贝特

(clofibrate)、依托贝特(etofibrate)、非诺贝特(fenofibrate)和吉非贝齐(gemfibrozil);和其他纤维酸衍生物,例如**Atromid®**、**Lopid®**和**Tricor®**等,以及W097/36579中描述的PPAR α 激动剂;(g) PPAR δ 激动剂,例如W097/28149中公开的那些;(h) PPAR α/δ 激动剂,例如莫格他唑(muraglitazar),以及美国专利第6,414,002号中公开的化合物;(i) 抗肥胖药,例如(1) 生长激素促分泌素、生长激素促分泌素受体激动剂/拮抗剂,例如NN703、海沙瑞林(hexarelin)、MK-0677、SM-130686、CP-424,391、L-692,429和L-163,255,以及例如美国专利第5,536,716号和第6,358,951号、美国专利申请案第2002/049196号和第2002/022637号以及PCT申请案W0 01/56592和W0 02/32888中公开的那些;(2) 蛋白酪氨酸磷酸酶-1B(PTP-1B) 抑制剂;(3) 大麻素受体配体,例如大麻素CB1受体拮抗剂或反向激动剂,如利莫那班(rimonabant)、他拉那班(taranabant)、AMT-251,以及SR-14778和SR 141716A(Sanofi Synthelabo)、SLV-319(Solvay)、BAY 65-2520(拜耳)和美国专利第5,532,237号,第4,973,587号,第5,013,837号,第5,081,122号,第5,112,820号,第5,292,736号,第5,292,736号,第5,624,941号,第6,028,084号,PCT申请案第W096/33159号,第W098/33765号,第W098/43636号,第W098/43635号,第W001/09120号,第W098/31227号,第W098/41519号,第W098/37061号,第W000/10967号,第W000/10968号,第W097/29079号,第W099/02499号,第W001/58869号,第W001/64632号,第W001/64633号,第W001/64634号,第W002/076949号,第W003/007887号,第W004/048317号以及第W005/000809号;(4) 抗肥胖血清素激活剂,如芬氟拉明(fenfluramine)、右芬氟拉明(dexfenfluramine)、芬特明(phentermine)和西布曲明(sibutramine);(5) β 3-肾上腺素能受体激动剂,例如AD9677/TAK677(Dainippon/Takeda)、CL-316,243、SB418790、BRL-37344、L-796568、BMS-196085、BRL-35135A、CGP12177A、BTA-243、Trecadrine,捷利康D7114(Zeneca D7114),SR59119A;(6) 胰脂肪酶抑制剂,例如奥利司他(orlistat)(**Xenical®**)、曲拉通WR1339(Triton WR1339)、RHC80267、利普斯他汀(lipstatin)、利普斯他汀(tetrahydrolipstatin)、茶皂素(teasaponin)、二乙基伞形酮磷酸酯(diethylumbelliferyl phosphate),以及PCT申请案第W001/77094号中公开的那些;(7) 神经肽Y1拮抗剂,如BIBP3226、J-115814、BIBO 3304、LY-357897、CP-671906、GI-264879A,以及美国专利第6,001,836号和PCT专利公开案第W096/14307号,第W001/23387号,第W099/51600号,第W001/85690号,第W001/85098号,第W001/85173号以及第W001/89528号中公开的那些;(8) 神经肽Y5拮抗剂,例如GW-569180A、GW-594884A、GW-587081X、GW-548118X、FR226928、FR240662、FR252384、1229U91、GI-264879A、CGP71683A、LY-37718691、PD-160170、SR-120562A、SR-120819A和JCF-104,以及美国专利号第6,057,335号;第6,043,246号;第6,140,354号;第6,166,038号;第6,180,653号;第6,191,160号;第6,313,298号;第6,335,345号;第6,337,332号;第6,326,375号;第6,329,395号;第6,340,683号;第6,388,077号;第6,462,053号;第6,649,624号以及第6,723,847号;欧洲专利第EP-01010691号以及第EP-01044970号;PCT国际专利公开案第W0 97/19682号、第W0 97/20820号、第W0 97/20821号、第W0 97/20822号、第W0 97/20823号、第W0 98/24768号;第W0 98/25907号;第W0 98/25908号;第W0 98/27063号、第W0 98/47505号;第W0 98/40356号;第W0 99/15516号;第W0 99/27965号;第W0 00/64880号、第W0 00/68197号、第W0 00/69849号、第W0 01/09120号、第W0 01/14376号;第W0 01/85714号、第W0 01/

85730号、第WO 01/07409号、第WO 01/02379号、第WO 01/02379号、第WO 01/23388号、第WO 01/23389号、第WO 01/44201号、第WO 01/62737号、第WO 01/62738号、第WO 01/09120号、第WO 02/22592号、第WO 0248152号以及第WO 02/49648号；第WO 02/094825号；第WO 03/014083号；第WO 03/10191号；第WO 03/092889号；第WO 04/002986号以及第WO 04/031175号中公开的那些；(9) 黑色素浓缩激素 (MCH) 受体拮抗剂，例如WO 01/21577和WO 01/21169中公开的那些；(10) 黑色素浓缩激素1受体 (MCH1R) 拮抗剂，例如T-226296 (Takeda)，以及在PCT专利申请案第WO 01/82925号，第WO 02/051809号，第WO 02/06245号，第WO 02/076929号，第WO 02/076947号，第WO 02/04433号，第WO 02/51809号，第WO 02/083134号，第WO 02/094799号，第WO 03/004027号；(11) 黑色素浓缩激素2受体 (MCH2R) 激动剂/拮抗剂；(12) 食欲素受体拮抗剂，例如SB-334867-A，以及本文专利公开中公开的那些；(13) 血清素再吸收抑制剂，例如氟西汀 (fluoxetine)、帕罗西汀 (paroxetine)、舍曲林 (sertraline) 等；(14) 黑皮质素激动剂，例如美拉诺坦II (Melanotan II)；(15) 黑皮质素4受体 (Mc4r) 激动剂，例如CHIR86036 (Chiron)、ME-10142和ME-10145 (Melacure)、CHIR86036 (Chiron)；PT-141和PT-14 (Palatin)；(16) 5HT-2激动剂；(17) 5HT2C (血清素受体2C) 激动剂，例如BVT933、DPCA37215、WAY161503、R-1065，以及美国专利第3,914,250号和PCT申请案第WO 02/36596号，第WO 02/48124号，第WO 02/10169号，第WO 01/66548号，第WO 02/44152号，第WO 02/51844号，第WO 02/40456号以及第WO 02/40457号中公开的那些；(18) 甘丙胺素拮抗剂；(19) CCK激动剂；(20) 胆囊收缩素-A (CCK-A) 激动剂，例如AR-R 15849、GI 181771、JMV-180、A-71378、A-71623和SR14613，以及美国专利第5,739,106号中描述的那些；(21) GLP-1激动剂；(22) 促肾上腺皮质激素释放激素激动剂；(23) 组胺受体3 (H3) 调节剂；(24) 组胺受体3 (H3) 拮抗剂/反向激动剂，例如硫丙咪胺 (hioperamide)、3- (1H-咪唑-4-基) 丙基N- (4-戊烯基) 氨基甲酸酯、克洛班普 (clobenpropit)、碘苯丙酸 (iodophenpropit)、因波西凡 (imoproxifan)、GT2394 (格莱塔奇 (Gliatech))，以及邻- [3- (1H-咪唑-4-基) 戊烯基] -氨基甲酸酯；(25) β -羟基类固醇脱氢酶-1抑制剂 (β -HSD-1)；(26) 磷酸二酯酶 (PDE) 抑制剂，例如茶碱 (theophylline)、己酮可可碱 (pentoxifylline)、扎普司特 (zaprinast)、西地那非 (sildenafil)、氨利酮 (amrinone)、米利酮 (milrinone)、西洛胺 (cilostamide)、洛利普兰 (rolipram) 和西洛司特 (cilomilast)；(27) 磷酸二酯酶3B (PDE3B) 抑制剂；(28) 正甲肾上腺素 (NE) 转运抑制剂，例如GW320659、地司匹林 (despiramine)、他舒普兰 (talsupram) 和诺米芬辛 (nomifensine)；(29) 生长素释放肽受体拮抗剂，例如PCT申请案第WO 01/87335号以及第WO 02/08250号中公开的那些；(30) 瘦素，包括重组人瘦素 (PEG-0B, Hoffman La Roche) 和重组甲硫氨酰人瘦素 (Amgen)；(31) 瘦素衍生物；(32) BRS3 (铃蟾肽受体亚型3) 激动剂，例如 [D-Phe6, beta-Ala11, Phe13, Nle14] Bn (6-14) 和 [D-Phe6, Phe13] Bn (6-13) 丙酰胺，以及肽科学 (Pept. Sci.)，2002年8月；8(8)：461-75中所公开的化合物；(33) 睫状神经营养因子 (CNTF)，例如GI-181771 (Glaxo-SmithKline)、SR146131 (Sanofi Synthelabo)、布塔滨地 (butabindide)、PD170,292和PD 149164 (Pfizer)；(34) CNTF衍生物，例如阿索开 (axokine) (Regeneron)；(35) 单胺再吸收抑制剂，如西布曲明；(36) 解偶联蛋白-1 (UCP-1)、2或3激活剂，例如植烷酸、4- [(E) -2- (5,6,7,8-四氢-5,5,8,8-四甲基-2-萘基) -1-丙烯基] 苯甲酸 (TTNPB)，视黄酸；(37) 甲状腺激素 β 激动剂，例如KB-2611 (KaroBioBMS)；(38) 脂肪酸合成酶 (FAS) 抑制剂，例如浅蓝菌素 (cerulenin) 和C75；(39) 二酰基甘油酰基转移酶1 (DGAT1) 抑制

剂; (40) 二酰基甘油酰基转移酶2 (DGAT2) 抑制剂; (41) 乙酰基-CoA羧基酶2 (ACC2) 抑制剂; (42) 糖皮质激素拮抗剂; (43) 酰基雌激素, 例如油酰雌酮, 公开于del Mar-Grasa, M. et al., Obesity Research, 9:202-9 (2001); (44) 二肽基肽酶IV (DP-IV) 抑制剂, 如异亮氨酸噻唑烷 (isoleucine thiazolidide)、缬氨酸吡咯烷 (valine pyrrolidide)、NVP-DPP728、LAF237、P93/01、TSL 225、TMC-2A/2B/2C、FE 999011、P9310/K364、VIP 0177、SDZ 274-444、西格列汀 (sitagliptin); 以及在US6,699,871、WO 03/004498; WO 03/004496; EP 1 258 476; WO 02/083128; WO 02/062764; WO 03/000250; WO 03/002530; WO 03/002531; WO 03/002553; WO 03/002593; WO 03/000180; WO 03/000181中公开的化合物; (46) 二羧酸转运蛋白抑制剂; (47) 葡萄糖转运蛋白抑制剂; (48) 磷酸盐转运蛋白抑制剂; (49) 二甲双胍 (**Glucophage®**); (50) 托吡酯 (**Topimax®**); (50) 肽YY、PYY 3-36、肽YY类似物、衍生物和片段, 例如BIM-43073D、BIM-43004C (Olitvak, D.A. et al., Dig. Dis. Sci. 44(3):643-48 (1999)); (51) 神经肽Y2 (NPY2) 受体激动剂, 例如NPY3-36、N乙酰基 [Leu (28,31)] NPY 24-36、TASP-V和环-(28/32)-Ac-[Lys28-Glu32]-(25-36)-pNPY; (52) 胰肽 (PP) 等神经肽Y4 (NPY4) 激动剂, 1229U91等其他Y4激动剂; (54) 环氧合酶-2抑制剂, 例如依托考昔 (etoricoxib)、塞来考昔 (celecoxib)、伐地考昔 (valdecoxib)、帕瑞昔布 (parecoxib)、鲁美昔布 (lumiracoxib)、BMS347070、替拉昔布 (tiracoxib) 或JTE522、ABT963、CS502和GW406381; (55) BIBP3226、J-115814、BIBO 3304、LY-357897、CP-671906、GI-264879A等神经肽Y1 (NPY1) 拮抗剂; (56) 阿片类拮抗剂, 例如纳美芬 (nalmefene) (**Revex®**)、3-甲氧基纳曲酮、纳洛酮 (naloxone)、纳曲酮 (naltrexone); (57) (1型11-β羟基类固醇脱氢酶) 11βHSD-1抑制剂, 例如BVT 3498、BVT 2733, 在W001/90091、WO 01/90090、W001/90092、US6,730,690和US2004-0133011中公开的那些; (58) 阿米雷司 (aminorex); (59) 胺非氯醛 (amphchloral); (60) 安非他命 (amphetamine); (61) 苄非他命 (benzphetamine); (62) 氯苯丁胺 (chlorphentermine); (63) 氯苄雷斯 (clobenzorex); (64) 氯福雷斯 (cloforex); (65) 氯胺雷斯 (clominorex); (66) 氯特胺 (clortermine); (67) 环己异丙甲胺 (cyclexedrine); (68) 右旋安非他命 (dextroamphetamine); (69) 二苯甲哌啶乙醇 (diphenmethoxidine), (70) N-乙基苯丙胺; (71) 芬布酯 (fenbutrazate); (72) 非尼雷斯 (fenisorex); (73) 芬普雷司 (fenproporex); (74) 氟多雷司 (fludorex); (75) 氟胺雷斯 (fluminorex); (76) 糠基甲基安非他命 (furfurylmethylamphetamine); (77) 左旋安非他命 (levamfetamine); (78) 左旋苯乙哌烷 (levophacetoperane); (79) 美菲雷司 (mefenorex); (80) 甲基苯丙酮 (metamfepramone); (81) 甲基安非他命 (methamphetamine); (82) 去甲伪麻黄碱 (norpseudoephedrine); (83) 喷托雷斯 (pentorex); (84) 苯二甲吗啉 (phendimetrazine); (85) 苯甲吗啉 (phenmetrazine); (86) 匹西雷斯 (picilorex); (87) 植物药57 (phytopharm 57); 以及(88) 唑尼沙胺 (zonisamide), (89) 神经调节素U及其类似物或衍生物, (90) 胃泌酸调节素及其类似物或衍生物, 以及(91) 神经激肽-1受体拮抗剂 (NK-1拮抗剂), 例如公开于以下的化合物: 美国专利第5,162,339号, 第5,232,929号, 第5,242,930号, 第5,373,003号, 第5,387,595号, 第5,459,270号, 第5,494,926号, 第5,496,833号以及第5,637,699号。

[0454] 在另一个实施方案中, 本发明化合物可以与抗抑郁药或抗焦虑药联合使用, 包括去甲肾上腺素再吸收抑制剂 (包括叔胺三环类和仲胺三环类)、选择性血清素再吸收抑制剂

(SSRI)、单胺氧化酶抑制剂(MAOI)、单胺氧化酶可逆抑制剂(RIMA)、血清素和正肾上腺素再吸收抑制剂(SNRI)、促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)拮抗剂、 α -肾上腺素受体拮抗剂、神经激肽-1受体拮抗剂、非典型抗抑郁药、苯二氮草类药物、5HT_{1A}激动剂或拮抗剂,尤其是5HT_{1A}部分激动剂和促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)拮抗剂。具体药物包括:阿米替林、氯米帕明、多塞平、丙咪嗪和曲米帕明;阿莫沙平、地昔帕明、麦普替林、去甲替林和普罗替林;西它普兰(citalopram)、度洛西汀(duloxetine)、氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀和舍曲林;异卡波肼(isocarboxazid)、苯乙肼、反苯环丙胺(tranylcypromine)和司来吉兰(selegiline);吗氯贝胺(moclobemide);文拉法辛;阿瑞匹坦;安非他酮、锂、奈法唑酮、曲唑酮和维洛沙嗪(viloxazine);阿普唑仑、氯二氮环氧化物、氯硝西洋、氯西洋、地西洋、哈拉西洋、劳拉西洋、奥沙西洋和普拉西洋;丁螺环酮、氟辛克生(flesinoxan)、吉哌隆和伊沙匹隆,及其药学上可接受的盐。

[0455] 在另一个实施方案中,本发明化合物可以与以下组合使用:抗阿尔茨海默药物; β -分泌酶抑制剂,例如韦卢比斯塔(verubecestat); γ -分泌酶抑制剂;生长激素促分泌素;重组生长激素;HMG-CoA还原酶抑制剂;NSAID,包括布洛芬;维生素E;抗淀粉样蛋白抗体;CB-1受体拮抗剂或CB-1受体反向激动剂;抗生素,例如多西环素(doxycycline)和利福平(rifampin)等;N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂,如美金刚(memantine);胆碱酯酶抑制剂,例如加兰他敏(galantamine)、雷斯替明(rivastigmine)、多奈哌齐(rivastigmine)和他克林(tacrine);生长激素促分泌剂,例如伊布莫仑、甲磺酸伊布莫仑和卡莫瑞林;组胺H3拮抗剂;AMPA激动剂;PDE IV抑制剂;GABA_A反向激动剂;或神经元烟碱激动剂。

[0456] 在另一个实施方案中,本申请化合物可以与镇静剂、催眠药、抗焦虑药、抗精神病药、抗焦虑药、环吡咯酮、咪唑并吡啶、吡唑并嘧啶、次要镇静剂、褪黑激素激动剂和拮抗剂、褪黑素剂、苯并二氮杂、巴比妥酸盐、5HT-2拮抗剂及其类似者,例如:阿地唑仑、阿洛巴比妥、阿洛米酮、阿普唑仑、阿米曲替林、异戊巴比妥、阿莫沙平·苯他西洋、苯佐他明、溴替唑仑、安非他酮、丁螺环酮、布塔巴比妥、布他比妥、卡普脉、卡波氯醛、氯醛甜菜碱、氯醛水合物、氯二氮环氧化物、氯米帕明、可那氮平、氯哌瑞吨、氯氮平酸盐、氯乙双酯、氯氮平、环丙西洋、地昔帕明、德克拉莫、安定、氯醛比林、双丙戊酸钠、苯海拉明、多塞平、艾司唑仑、乙氯维诺、依托咪酯、氟硝西洋、弗拉西洋、氟伏沙明、氟西汀、弗沙西洋、格鲁米特、哈拉西洋、安泰乐、丙咪嗪、锂、劳拉西洋、氯甲西洋、麦普替林、甲氯唑酮、褪黑激素、甲苯巴比妥、甲丙胺酯、甲喹酮、咪达氟、咪达唑仑、奈法唑酮、尼索胺酯、硝西洋、去甲替林、奥沙西洋、三聚乙醛、帕罗西汀、戊巴比妥、哌拉平、奋乃静、苯乙肼、苯巴比妥、普拉西洋、普敏太定、异丙酚、普罗替林、夸西洋、尼拉西洋、罗来米特、司可巴比妥、舍曲林、舒普罗酮、羟基安定、疏利达嗪、曲卡唑酯、反苯环丙胺、曲唑酮、三唑仑、曲匹洋、三甲氧苯酯酰胺胺、三氯福司、三氟拉嗪、曲美嗪、曲米帕明、乌达西洋、文拉法辛、扎来普隆、唑拉西洋、唑吡坦及其盐,及其组合,及其类似者,或本发明化合物可结合使用例如光疗法或电刺激的物理方法而施与。

[0457] 在另一实施方案中,本发明化合物可与以下成分组合使用:乙酰奋乃静(acetophenazine)、阿仑替莫(alentemol)、苯海索(benzhexol)、溴隐亭(bromocriptine)、比哌立登(biperiden)、氯丙嗪(chlorpromazine)、氯普噻吨(chlorprothixene)、氯氮平、安定、非诺多泮(fenoldopam)、氟奋乃静(fluphenazine)、氟哌啶醇(haloperidol)、左旋多巴(levodopa)、具有苄丝肼的左旋多巴(levodopa with benserazide)、具有卡比多巴的左

旋多巴(levodopa with carbidopa)、麦角乙脲(lisuride)、洛沙平(loxapine)、美索吡啶(mesoridazine)、吗茛酮(molindolone)、那高利特(naxagolide)、奥氮平(olanzapine)、培高利特(pergolide)、奋乃静、匹莫齐特(pimozide)、普拉克索(pramipexole)、利培酮(risperidone)、舒必利(sulpiride)、丁苯那嗪(tetrabenazine)、三己芬迪(trihexyphenidyl)、硫利达嗪(thioridazine)、替沃噻吨(thiothixene)或三氟拉嗪(trifluoperazine)。

[0458] 在另一实施方案中,本发明化合物可与来自以下的化合物组合使用:吩噻嗪(phenothiazine)、噻吨(thioxanthene)、杂环二苯并氮草(heterocyclic dibenzazepine)、苯丁酮(butyrophenone)、二苯基丁基哌啶(diphenylbutylpiperidine)及吲哚酮(indolone)类精神安定剂。吩噻嗪的适合实例包括氯丙嗪、美索吡啶、硫利达嗪、乙酰奋乃静、氟奋乃静、奋乃静及三氟拉嗪。噻吨的适合实例包括氯普噻吨及替沃噻吨。二苯并氮草的实例为氯氮平。苯丁酮的实例为氟哌啶醇。二苯基丁基哌啶的实例为匹莫齐特。吲哚酮的实例为吗茛酮。其他精神安定剂包括洛沙平、舒必利及利培酮。

[0459] 在另一实施方案中,本发明化合物可与以下组合施用:例如伐仑克林(varenicline)的烟碱激动剂或烟碱受体部分激动剂、类鸦片拮抗剂(例如,纳曲酮(包括纳曲酮储库)、安塔布司(antabuse)及纳美芬(nalmefene))、多巴胺能剂(dopaminergic agent)(例如,阿朴吗啡(apomorphine))、ADD/ADHD剂(例如,盐酸哌醋甲酯(methylphenidate hydrochloride)(例如,**Ritalin®**及**Concerta®**)、阿托西汀(atomoxetine)(例如,**Strattera®**)、单胺氧化酶抑制剂(MAOI)、安非他命(例如,**Adderall®**)及抗肥胖剂,例如apo-B/MTP抑制剂、11 β -羟基类固醇去氢酶-1(1型11 β -HSD)抑制剂、肽YY3-36或其类似物、MCR-4激动剂、CCK-A激动剂、单胺再吸收抑制剂、拟交感神经剂、 β 3肾上腺素能受体激动剂、多巴胺受体激动剂、黑色素细胞刺激素受体类似物、5-HT_{2c}受体激动剂、黑色素聚集激素受体拮抗剂、瘦素、瘦素类似物、瘦素受体激动剂、甘丙胺素受体拮抗剂、脂肪酶抑制剂、铃蟾素受体激动剂、神经肽-Y受体拮抗剂(例如,NPYY5受体拮抗剂)、拟甲状腺素剂、脱氢表雄酮或其类似物、糖皮质激素受体拮抗剂、例如苏沃雷生(suvorexant)的食欲素受体拮抗剂、其他食欲素激动剂、类升糖素肽-1受体激动剂、睫状神经营养因子、人类刺鼠相关蛋白拮抗剂、饥饿素受体拮抗剂、组胺3受体拮抗剂或反向激动剂及神经介素U受体激动剂及其医药学上可接受的盐。

[0460] 在另一实施方案中,本发明化合物可与例如以下的药剂组合使用:阿米雷司、胺非氯醛(amphechloral)、安非他命、苄非他明、对氯苯丁胺、氯苄雷司、氯福雷司、氯胺雷司、氯特胺、环己异丙甲胺、右芬氟拉明、右旋安非他命、安非拉酮(diethylpropion)、二苯甲哌啶乙醇、N-乙基安非他命、芬布酯、氟苯丙胺、非尼雷司、芬普雷司、氟多雷司、氟胺雷司、糠基甲基安非他命、左旋安非他命、左法哌酯、氯苯咪唑(mazindol)、美芬雷司、甲胺苯丙酮、甲基安非他命、去甲伪麻黄碱、喷托雷司、苯二甲吗啉、苯甲吗啉、苯丁胺、苯丙醇胺、匹西雷司及西布曲明;选择性血清素再吸收抑制剂(SSRI):卤化安非他命衍生物,包括氯苯丁胺、氯福雷司、氯特胺、右芬氟拉明、氟苯丙胺、匹西雷司及西布曲明;及其医药学上可接受的盐。

[0461] 在另一实施方案中,本发明化合物可与以下成分组合使用:鸦片激动剂;脂氧合酶

抑制剂,例如5-脂氧合酶的抑制剂;环氧合酶抑制剂,例如环氧合酶-2抑制剂;介白素抑制剂,例如介白素-1抑制剂;NMDA拮抗剂;一氧化氮的抑制剂或一氧化氮合成抑制剂;非类固醇抗炎剂,或抑制细胞因子的抗炎剂,例如与例如以下的化合物组合:乙酰胺苯酚、阿司匹林(aspirin)、可待因(codeine)、芬太尼(fentanyl)、布洛芬、吲哚美辛(indomethacin)、酮咯酸(ketorolac)、吗啡、萘普生(naproxen)、非那西汀(phenacetin)、吡罗昔康(piroxicam)、类固醇镇痛剂、舒芬太尼(sufentanyl)、苏林酸(sunlindac)、替尼达普(tenidap)及其类似物。类似地,本发明化合物可与以下成分一起施用:疼痛舒解剂;增强剂,例如咖啡碱、H₂-拮抗剂、聚二甲硅氧烷(Simethicone)、氢氧化铝或氢氧化镁;解充血剂,例如苯肾上腺素、苯丙醇胺、伪麻黄碱、羟甲唑啉(oxymetazoline)、肾上腺素、萘唑啉(naphazoline)、赛洛唑啉(xylometazoline)、环己丙甲胺或左去氧基麻黄素(levo-desoxy-ephedrine);止咳剂,例如可待因、氢可酮(hydrocodone)、卡拉美芬(caramiphen)、喷托维林(carbetapentane)或右美沙芬(dextramethorphan);利尿剂;及镇静或非镇静抗组胺剂。

[0462] 本发明的化合物可通过口服、非经肠(例如,肌肉内、腹膜内、静脉内、ICV、脑池内注入或输注、皮下注射或植入)、通过吸入喷雾、鼻腔、阴道、直肠、舌下或局部给药途径施与,并且可单独或一起配制为含有适合于各种给药途径的常规的药学上可接受的无毒载剂、佐剂及媒介物的适合剂量的单位制剂中。除了治疗温血动物(例如小鼠、大鼠、马、牛、绵羊、狗、猫、猴等)以外,本发明的化合物可有效用于人类。

[0463] 用于施与本发明的化合物的药物组合物可以以单位剂型呈现并且可通过药剂学技术熟知的方法中的任一种制备。所有方法均包括使活性成分与构成一或多种附属成分的载体结合的步骤。一般而言,通过使活性成分与液体载体或细粉状固体载体或两者均一旦紧密地结合,且接着必要时使产品成形为所需调配物来制备医药组合物。在医药组合物中,活性目标化合物的包括量足以对疾病的过程或病状起所需作用。如本文中所使用,术语「组合物」旨在涵盖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物产生的任何产物。

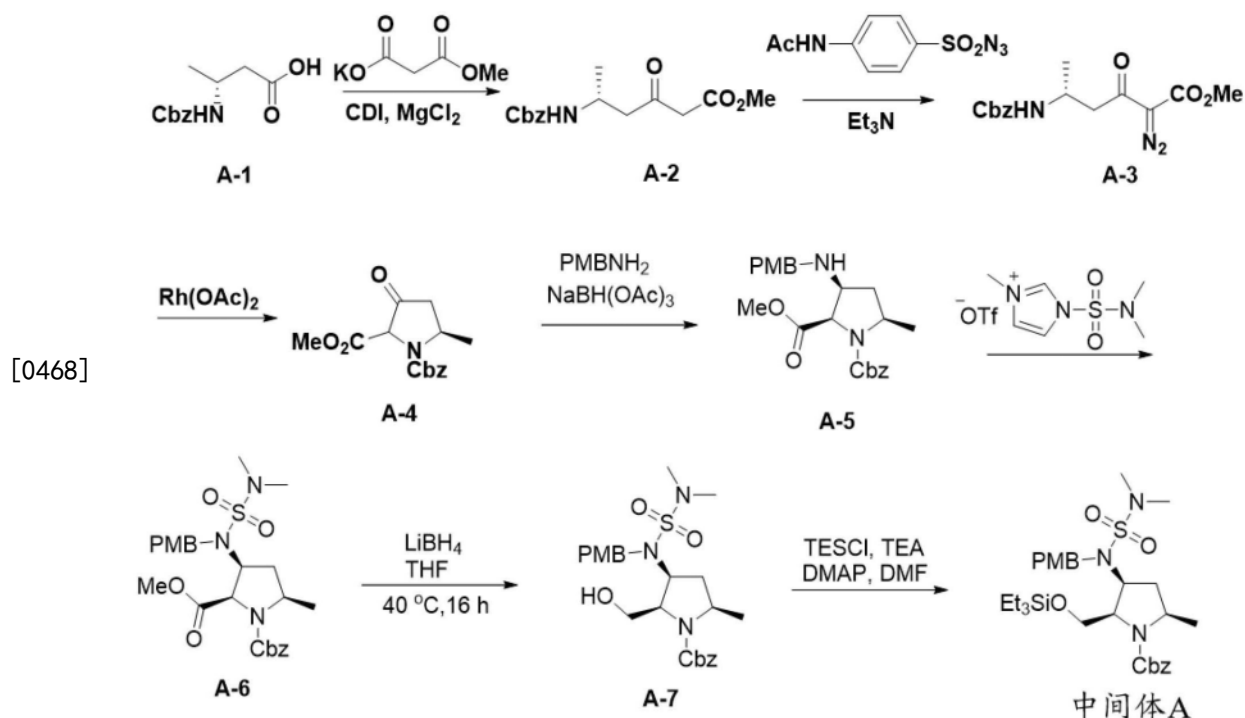
[0464] 旨在用于口服使用的医药组合物可根据用于制造医药组合物的此项技术已知的任何方法制备,且此类组合物可含有选自由以下一或多种试剂:甜味剂、调味剂、着色剂及防腐剂以便提供医药学上精致且适口的制剂。片剂含有与医药学上可接受的无毒赋形剂掺合的活性成分,这些赋形剂适用于制造片剂。这些赋形剂可为例如惰性稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;造粒剂及崩解剂,例如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯胶;及润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可未经包覆,或其可通过已知技术包覆以延缓在胃肠道中的崩解及吸收,且借此提供更长时间段的持续作用。用于口服使用的组合物还可以以硬明胶胶囊形式呈现,其中活性成分与惰性固体稀释剂(例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土)混合;或以软明胶胶囊形式呈现,其中活性成分与水或油状介质(例如花生油、液体石蜡或橄榄油)混合。水性悬浮液含有与适用于制造水性悬浮液的赋形剂掺合的活性材料。油性悬浮液可通过使活性成分悬浮于适合油中来调配。还可采用水包油乳化液。适用于通过添加水来制备水性悬浮液的可分散粉末及颗粒提供与分散剂或润湿剂、悬浮剂及一或多种防腐剂掺合的活性成分。本发明化合物的医药组合物可呈无菌可注射水溶液或油质悬浮液形式。本发明的化合物还可以用于经直肠施与的栓剂形式给

药。对于局部使用,可采用含有本发明的化合物的乳膏、软膏、凝胶剂、溶液或悬浮液等。本发明的化合物还可经调配用于通过吸入施与。本发明的化合物还可通过此项技术中已知的方法通过经皮贴片施与。

[0465] 本发明的化合物可以多种方式制备。在某些情况下,最终产品可能会进一步修改,例如,通过取代基的操作。这些操作可包括但不限于本领域技术人员公知的还原、氧化、烷基化、酰化和水解反应。在一些情况下,可以改变进行上述反应方案的顺序以促进反应或避免不需要的反应产物。提供以下实施例以便可以更充分地理解本发明。这些实施例仅是说明性的,不应被解释为以任何方式限制本发明。

[0466] 中间体A

[0467] (2R,3S,5R) -3-((N,N-二甲基胺磺酰基)(4-甲氧基苯甲基)胺基)-5-甲基-2-(((三乙基硅基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸苯甲酯



[0469] 步骤1: (R) -5-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-氧代己酸甲酯(A-2)

[0470] 在N₂下,向(R) -3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)丁酸(A-1) (6.25g, 26.3mmol)的无水THF(100ml)溶液中加入二(1H-咪唑-1-基)甲酮(6.41g, 39.5mmol)。在室温搅拌1小时后,加入预先混合的MgCl₂(4.64ml, 52.7mmol)和3-甲氧基-3-氧代丙酸钾(8.23g, 52.7mmol)。将所得混合物在室温下在N₂下再搅拌18小时。蒸发溶剂并将残余物溶解在乙酸乙酯(100ml)中并用盐水(20ml)洗涤。有机层经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过柱层析法(硅胶,己烷中0-100% EtOAc)纯化残余物以得到标题化合物。LC-MS 294(M+1)。

[0471] 步骤2: (R) -5-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-重氮-3-氧代己酸甲酯(A-3)

[0472] 在N₂下于室温下,向(R) -5-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-氧代己酸甲酯(A-2) (6.2g, 21.14mmol)的CH₂Cl₂(200ml)溶液中加入Et₃N(6.42g, 63.4mmol)和4-乙酰氨基苯-磺酰叠氮化物(5.08g, 21.14mmol)。将反应混合物搅拌12h。LC-MS显示反应完成。粗品用200ml DCM稀释,然后用50ml H₂O洗涤。收集有机相并经MgSO₄干燥,浓缩并经硅胶层析(己烷中0-100%乙酸乙酯)得到标题化合物。LC-MS 320(M+1)。

[0473] 步骤3: 2-甲基 (5R) -5-甲基-3-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸1-苯甲基酯2-甲基酯 (A-4)

[0474] 在N₂下于室温下,向(R)-5-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-重氮-3-氧代己酸甲酯(A-3) (2.0g, 6.26mmol)的甲苯(50ml)溶液中加入二乙酰氧基铯(0.138g, 0.313mmol)。将反应混合物脱气10分钟,然后在80℃下搅拌2小时。LC-MS显示反应完成。将反应混合物浓缩并经硅胶层析(己烷中0-100% EtOAc)得到标题化合物。LC-MS 292.28 (M+1)。

[0475] 步骤4: (R)-5-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-氧代己酸甲酯 (A-5)

[0476] 向(5R)-5-甲基-3-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸1-苯甲基酯2-甲基酯(A-4) (5000mg, 17.16mmol)的DCM(100ml)溶液中加入4-甲氧基苯甲基胺(2.467mL, 18.88mmol)。将混合物在室温下搅拌30分钟,然后将三乙酰氧基硼氢化钠(4.37g, 20.6mmol)加入混合物中。将反应在室温下搅拌过夜。反应用NaHCO₃ (50mL)饱和水溶液淬灭。用DCM(3×50ml)萃取。合并的有机相经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶层析纯化(己烷中0-100% EtOAc)以得到标题化合物。LC-MS 413 (M+1)。

[0477] 步骤5: (2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)(4-甲氧基苯甲基)胺基)-5-甲基吡咯烷-1,2-二羧酸1-苯甲基酯2-甲基酯 (A-6)

[0478] 在2000-mL 4颈圆底烧瓶中,放入DCM(450ml)、(R)-5-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-氧代己酸甲酯(A-5) (150g, 1eq)和1-(N,N-二甲基胺磺酰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓三氟甲烷磺酸盐(370g, 3当量),将所得溶液在80℃油浴中搅拌3天。将反应混合物冷却至室温并浓缩。将残余物用乙酸乙酯/石油醚(1/5-1/4)施加到硅胶柱上以得到所需产物。

[0479] 步骤6: (2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)(4-甲氧基苯甲基)胺基)-2-(羟基甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸苯甲酯 (A-7)

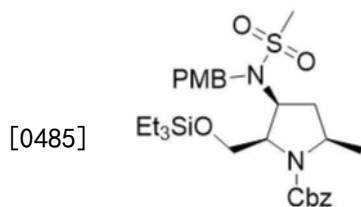
[0480] 向2000ml 3颈圆底烧瓶中吹扫并保持惰性氮气气氛,将(2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)(4-甲氧基苯甲基)胺基)-5-甲基吡咯烷-1,2-二羧酸1-苯甲基酯2-甲基酯(A-6) (40g, 80mmol)置于THF(400ml)的溶液中。随后在0℃搅拌下加入LiBH₄ (7g, 315mmol)。将所得溶液在40℃下搅拌16小时。然后通过加入水/冰来淬灭反应。所得溶液用3×500ml EA萃取,合并有机层并经Na₂SO₄干燥并浓缩得到所需产物。(ESI, m/z): (M+Na)⁺: 514

[0481] 步骤7: (2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)(4-甲氧基苯甲基)胺基)-5-甲基-2-(((三乙基硅基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸苯甲酯(中间体A)

[0482] 向1000ml 3颈圆底烧瓶中吹扫并保持惰性氮气气氛,向(2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)(4-甲氧基苯甲基)胺基)-2-(羟基甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸苯甲酯(A-7) (34g, 69mmol)的DMF(340ml)溶液中,在室温和N₂气氛下加入TEA(8.36g, 83mmol)。然后向系统中添加DMAP(1.68g, 14mmol)。随后在0℃搅拌下滴加TESCl(12.5g, 83mmol)。将所得溶液在25℃下搅拌3小时。然后通过加入水/冰来淬灭反应。所得溶液用2×300mL EA萃取。有机层用200mL盐水洗涤,合并有机层并用Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物用石油醚/乙酸乙酯(15/1)施加到硅胶柱上,得到所需产物。(ESI, m/z): (M+Na)⁺: 606。

[0483] 中间体B

[0484] (2R,3S,5R)-3-(N-(4-甲氧基苯甲基)甲基磺酰胺基)-5-甲基-2-(((三乙基硅基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸苯甲酯

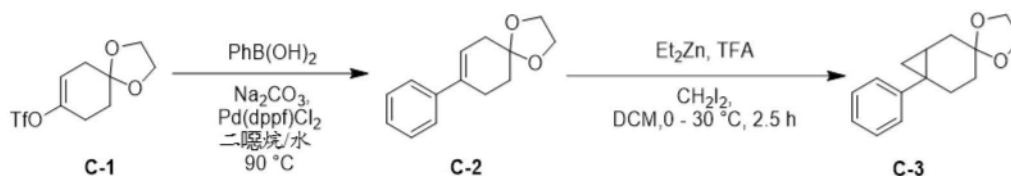


中间体B

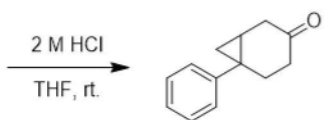
[0486] (2R,3S,5R)-3-(N-(4-甲氧基苯基)甲基磺酰胺基)-5-甲基-2-(((三乙基硅基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸苯甲酯(中间体B)根据中间体A中提供的相同程序通过用甲基磺酰氯代替适当的试剂来制备。

[0487] 中间体C

[0488] 6-苯基二环[4.1.0]庚-3-酮



[0489]



中间体C

[0490] 步骤1:8-苯基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯(C-2)

[0491] 在N₂下向C-1(10g,34.7mmol)的1,4-二噁烷(100mL)和水(20.00mL)的溶液中加入苯基硼酸(4.65g,38.2mmol)、Na₂CO₃(7.35g,69.4mmol)和Pd(dppf)Cl₂(2.54g,3.47mmol)。将混合物在90℃下搅拌2小时。将反应混合物倒入水(300mL)中,用EtOAc(100mL×3)萃取。合并的有机相用盐水(300mL)洗涤,并用Na₂SO₄干燥。过滤和浓缩后,通过快速硅胶层析(6% EtOAc/石油醚梯度)纯化残余物,得到标题化合物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.42-7.35(m,3H),7.33-7.20(m,2H),5.98(tt,J=1.8,3.7Hz,1H),4.08-3.98(m,4H),2.75-2.60(m,2H),2.48(br d,J=0.8Hz,2H),1.93(t,J=6.5Hz,2H)。

[0492] 步骤2:6-苯基螺[二环[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧戊环](C-3)

[0493] 在0℃下在30分钟内向二乙基锌(13.87mL,13.87mmol)(1.0M,在己烷中)的DCM(250mL)溶液中加入在无水DCM(20mL)中的TFA(3.31mL,43.0mmol)溶液。将反应混合物搅拌30分钟。然后将二碘甲烷(3.24mL,40.2mmol)添加到上述溶液中,经历5分钟添加在DCM(20mL)中的C-2(3g,13.87mmol)的溶液。添加完成后,将所得溶液温热至30℃,再搅拌50分钟。LCMS显示形成了所需的产物,红色溶液用1M HCl(250mL)淬灭。用水(200mL×3)洗涤有机层,用Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液浓缩并通过反向MPLC(0%~61%MeCN\H₂O(0.5%TFA)梯度)纯化,得到标题化合物。LCMS m/z(M+H):计算值231.2,实测值231.2。

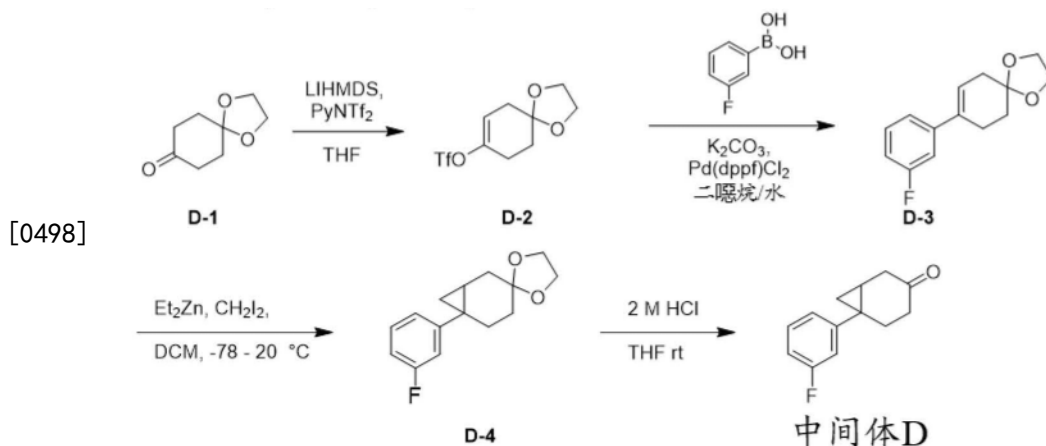
[0494] 步骤3:6-苯基二环[4.1.0]庚-3-酮(中间体C)

[0495] 向C-3(1.1g,4.78mmol)的THF(12mL)溶液中加入氯化氢(3mL,6.00mmol)(2.0M)并

在25℃下搅拌3小时。LCMS显示反应完成。将反应混合物倒入水(20mL)中,用EtOAc(10mL×3)萃取。有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并过滤。浓缩滤液并通过反向MPLC(0%~25% MeCN\H₂O(0.5%TFA))纯化,得到标题化合物。¹H NMR(500MHz,CDCl₃):δ7.32-7.22(m, 4H), 7.20-7.12(m, 1H), 2.81(dd, J=5.0, 18.6Hz, 1H), 2.71-2.58(m, 1H), 2.49-2.32(m, 2H), 2.28-2.12(m, 2H), 1.45(dtd, J=2.6, 5.3, 8.2Hz, 1H), 1.05(dd, J=5.8, 9.0Hz, 1H), 0.99-0.90(m, 1H)。

[0496] 中间体D

[0497] 6-(3-氟苯基)二环[4.1.0]庚-3-酮



[0499] 步骤1:1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基三氟甲烷磺酸酯(D-2)

[0500] 在-78℃下,向D-1(20g, 128mmol)和N,N-双(三氟甲基磺酰基)苯胺(50.3g, 141mmol)的无水THF(300mL)溶液中,在N₂下在-78℃下加入双(三甲基甲硅烷基)胺基锂(141mL, 141mmol)(1M,在THF中)。将混合物在-78℃搅拌30分钟并升温至25℃持续3小时。将反应混合物倒入水(500mL)中,用EtOAc(200mL×3)萃取,合并的有机相用盐水(500mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥。过滤浓缩后。通过快速硅胶层析(0~10%乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到标题化合物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ5.63(t, J=4.0Hz, 1H), 4.01-3.92(m, 4H), 2.55-2.47(m, 2H), 2.40-2.35(m, 2H), 1.88(t, J=6.6Hz, 2H)

[0501] 步骤2:8-(3-氟苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯(D-3)

[0502] 在25℃下向D-2(9.2g, 31.9mmol)的1,4-二噁烷(85mL)和水(17mL)的溶液中加入(3-氟苯基)硼酸(4.91g, 35.1mmol), K₂CO₃(8.82g, 63.8mmol)和PdCl₂(dppf)(2.335g, 3.19mmol)。将混合物在N₂下在90℃下搅拌2小时。然后将混合物用水(150mL)稀释,用EtOAc(100mL×3)萃取,用盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过快速硅胶层析(0~20%乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到标题化合物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.26-7.19(m, 1H), 7.16-7.11(m, 1H), 7.06(td, J=2.0, 10.9Hz, 1H), 6.92-6.85(m, 1H), 6.02-5.98(m, 1H), 4.00(s, 4H), 2.61(ddd, J=1.7, 4.5, 8.4Hz, 2H), 2.45(br s, 2H), 1.90(t, J=6.6Hz, 2H)。

[0503] 步骤3:6-(3-氟苯基)螺[二环[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧戊环](D-4)

[0504] 在-78℃下向二乙基锌(40.1mL, 40.1mmol)(1.0M)的DCM(26mL)溶液中加入CH₂I₂(6.45mL, 80mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌15分钟。然后在5分钟内加入D-3(4.7g, 20.06mmol)的DCM(10mL)溶液。完成添加后,将所得溶液升温至25℃,再搅拌15小时。LCMS显

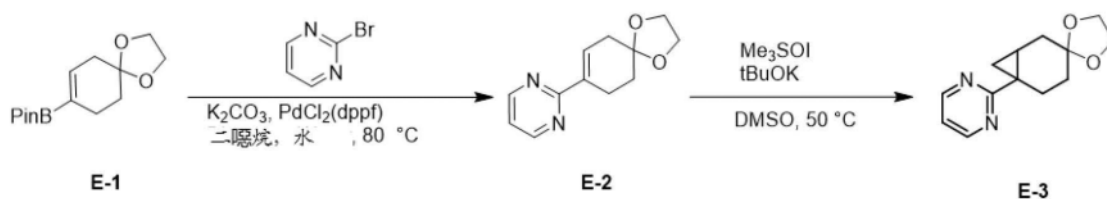
示形成了所需产物,溶液用1M HCl (100mL) 淬灭,用EtOAc (50mL x 3) 萃取。有机层用盐水 (100mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液浓缩并通过快速硅胶层析 (0~10% 乙酸乙酯/石油醚) 纯化,得到标题化合物。LCMS m/z (M+H): 计算值249.0。实测值249.0。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.16 (m, 1H), 7.05 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.99 (br d, J=10.5Hz, 1H), 6.87-6.79 (m, 1H), 4.02-3.83 (m, 4H), 2.37-2.09 (m, 3H), 1.80 (dd, J=1.0, 14.4Hz, 1H), 1.69-1.58 (m, 1H), 1.51-1.38 (m, 1H), 1.30-1.18 (m, 1H), 1.01 (dd, J=4.9, 9.3Hz, 1H), 0.77 (t, J=5.3Hz, 1H)。

[0505] 步骤4: 6-(3-氟苯基)二环[4.1.0]庚-3-酮(中间体D)

[0506] 向D-4 (2g, 8.06mmol) 的丙酮(80mL) 溶液中加入HCl (16mL, 32.0mmol) (2M, 在水中) 并将溶液在20℃下搅拌3h. 然后将混合物用NaOH (150mL) (1M, 在水中) 碱化, 用EtOAc (100mL × 3L) 萃取. 混合物用盐水 (150mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并过滤. 将滤液浓缩并通过硅胶层析 (0~15% 乙酸乙酯/石油醚) 纯化, 得到标题化合物。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ7.34-7.20 (m, 1H), 7.04 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.96 (td, J=2.0, 10.5Hz, 1H), 6.92-6.82 (m, 1H), 2.89-2.77 (m, 1H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.52-2.34 (m, 2H), 2.31-2.13 (m, 2H), 1.54-1.41 (m, 1H), 1.11-0.94 (m, 2H) .

[0507] 中间体E、F以及G

[0508] 6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-酮(中间体E), 6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-酮(中间体F), 以及6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-酮(中间体G)



[0509]



[0510] 步骤1:2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)嘧啶(E-2)

[0511] 向2-溴嘧啶(12g, 75mmol)的二噁烷(240mL)和水(80mL)的溶液中加入E-1(22.10g, 83mmol)、 K_2CO_3 (20.86g, 151mmol)和 $PdCl_2(dppf)$ (5.52g, 7.55mmol)。然后将混合物在80℃下搅拌3小时。LCMS显示形成了所需产物。将反应混合物倒入水(300mL)中,用EtOAc(100mL×3)萃取。有机层用盐水(200mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并过滤。将滤液浓缩并通过快速硅胶层析(0~40%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到标题化合物。

[0512] 步骤2:2-(螺[二环[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧戊环]-6-基)嘧啶(E-3)

[0513] 向三甲基碘化亚砷 (11.95g, 54.3mmol) 的DMSO (160mL) 的溶液中加入叔丁醇钾 (5.78g, 51.5mmol) 并在50℃下搅拌50分钟。加入在DMSO (20mL) 中的E-2 (3g, 13.75mmol) 并在50℃下搅拌12小时。LCMS显示形成了所需的产物。将反应混合物倒入水 (300mL) 中, 用EtOAc (150mL×3) 萃取。有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液浓缩并通过快速硅胶层析 (0~14% 乙酸乙酯/石油醚) 纯化, 得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃)

δ 8.58 (d, $J=5.1$ Hz, 2H), 7.00 (t, $J=4.7$ Hz, 1H), 4.00-3.88 (m, 4H), 3.10 (ddd, $J=5.7$, 10.3, 14.2Hz, 1H), 2.28-2.12 (m, 2H), 1.91 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.71 (dtd, $J=2.0, 5.8, 13.4$ Hz, 1H), 1.61-1.48 (m, 2H), 1.04 (dd, $J=3.9, 6.3$ Hz, 1H).

[0514] 步骤3: 6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-酮(中间体E)

[0515] 向E-3 (3g, 12.92mmol) 的THF (60mL) 的溶液中加入盐酸(25.8mL, 51.7mmol) (2.0M, 在H₂O中) 并在30℃下搅拌2小时。LCMS显示反应完成。将反应混合物倒入饱和溶液中。NaHCO₃ (100mL), 用EtOAc (50mL×3) 萃取。有机层用盐水(50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并过滤。浓缩滤液得到标题化合物。

[0516] 步骤4: 6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-酮(中间体F) 以及 6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-酮(中间体G)

[0517] 中间体E (2.3g, 12.22mmol) 通过SFC分离得到中间体F (RT=3.350) 和中间体G (RT=4.593)。

[0518] SFC条件:

[0519] 色谱柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*50mm, 10 μ m)

[0520] 条件: 0.1% NH₃H₂O 乙醇

[0521] 开始B: 40%

[0522] 结束B: 40%

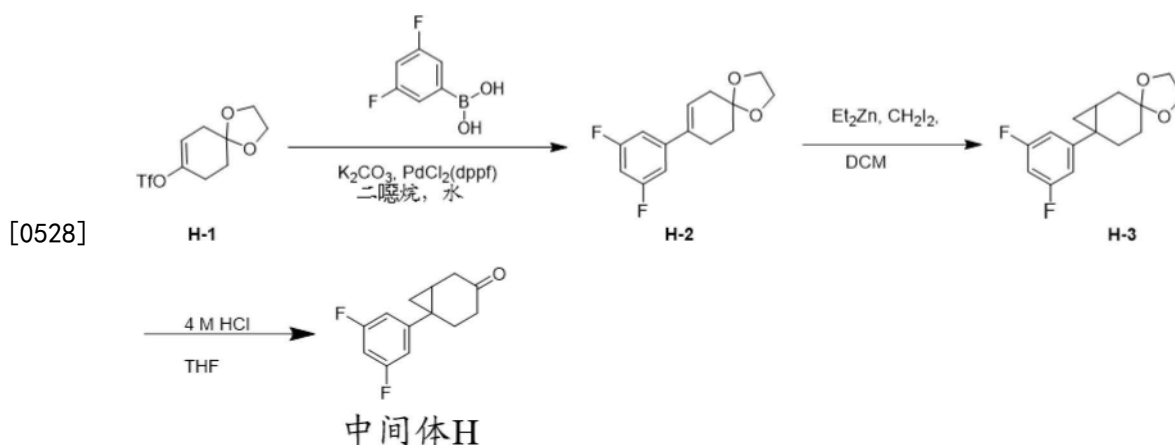
[0523] 流速 (ml/min): 200

[0524] 中间体F: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, $J=5.1$ Hz, 2H), 7.06 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 2.99 (ddd, $J=5.5, 10.4, 14.3$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J=5.5, 18.4$ Hz, 1H), 2.66-2.56 (m, 1H), 2.54-2.45 (m, 1H), 2.36 (td, $J=5.7, 14.1$ Hz, 1H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.90 (dtd, $J=3.1, 5.8, 8.8$ Hz, 1H), 1.72 (dd, $J=4.7, 9.0$ Hz, 1H), 1.14 (t, $J=5.3$ Hz, 1H).

[0525] 中间体G: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, $J=4.7$ Hz, 2H), 7.06 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 2.99 (ddd, $J=5.7, 10.2, 14.3$ Hz, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.36 (td, $J=5.5, 14.1$ Hz, 1H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.90 (dtd, $J=3.1, 5.6, 8.8$ Hz, 1H), 1.72 (dd, $J=5.1, 9.0$ Hz, 1H), 1.14 (t, $J=5.3$ Hz, 1H).

[0526] 中间体H

[0527] 6-(3,5-氟苯基)二环[4.1.0]庚-3-酮



[0529] 步骤1: 8-(3,5-氟苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯(H-2)

[0530] 在25℃向H-1 (6.7g, 23.24mmol) 的1,4-二噁烷 (85mL) 和水 (15mL) 的混合物中加入 (3,5-二氟苯基) 硼酸 (4.04g, 25.6mmol), K_2CO_3 (6.43g, 46.5mmol) 和 $PdCl_2(dppf)$ (0.850g, 1.162mmol)。将混合物在 N_2 保护下于90℃搅拌2小时。混合物用EtOAc (100mL×3) 萃取, 用盐水 (50mL×3) 洗涤。有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩滤液。粗产物通过快速硅胶层析 (10% EtOAc/石油醚) 纯化, 得到标题化合物。LCMS m/z (M+H): 实测值253.3。计算值253.1。

[0531] 步骤2: 6-(3,5-氟苯基) 螺[二环[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧戊环] (H-3)

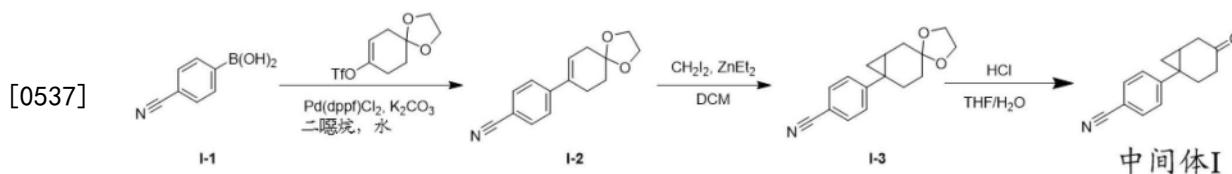
[0532] 在-78℃下, 向二乙基锌 (39.6mL, 39.6mmol) (1.0M, 在己烷中) 的DCM (30mL) 的溶液中添加二碘甲烷 (6.38mL, 79mmol) 的无水DCM (5mL) 溶液。然后将反应混合物在0℃下搅拌15分钟。然后在5分钟内将在DCM (5mL) 中的H-2 (5g, 19.82mmol) 添加到混合物中。加完后, 将所得溶液升温至25℃, 再搅拌16小时。红色溶液用 $NaHCO_3$ (10mmol, 50mL) 淬灭。混合物用EtOAc (50mL×3) 萃取, 用盐水 (100mL) 洗涤。有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩滤液。粗产物通过快速硅胶层析 (5% EtOAc/石油醚) 纯化, 得到标题化合物。LCMS m/z (M+H): 计算值267.1, 实测值267.3。

[0533] 步骤3: 6-(3,5-氟苯基) 二环[4.1.0]庚-3-酮 (中间体H)

[0534] 向H-3 (2g, 7.51mmol) 的THF (20mL) 的溶液中加入HCl (7.45mL, 29.8mmol) (4M, 在水中) 并将溶液在20℃下搅拌5小时。然后将混合物用NaOH (1M, 在水中) (50mL) 碱化。酸性水相用EtOAc (3×50mL) 萃取。混合物用盐水 (100mL) 洗涤。有机层经 Na_2SO_4 干燥。将滤液浓缩并通过制备型HPLC ($H_2O/MeCN$, 具有TFA改性剂) 纯化, 得到标题化合物。LCMS m/z (M+H+41): 计算值264.09, 实测值264.3。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 6.80 (dd, $J=2.2, 8.8$ Hz, 2H), 6.72-6.62 (m, 1H), 2.91-2.77 (m, 1H), 2.77-2.59 (m, 1H), 2.55-2.37 (m, 2H), 2.35-2.14 (m, 2H), 1.59-1.44 (m, 1H), 1.17-1.00 (m, 2H)。

[0535] 中间体I

[0536] 4-(4-氧代二环[4.1.0]庚-1-基) 苯甲腈



[0538] 步骤1: 4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基) 苯甲腈 (I-2)

[0539] 在25℃下向1,4-二氧杂环[4.5]癸-7-烯-8-基三氟甲烷磺酸酯 (5g, 17.35mmol) 的1,4-二噁烷 (85mL) 和水 (15mL) 的混合物中加入I-1 (2.80g, 19.08mmol)、 K_2CO_3 (4.79g, 34.7mmol) 和 $PdCl_2(dppf)$ (0.635g, 0.867mmol)。将混合物在 N_2 保护下于90℃搅拌2小时。混合物用EtOAc (100mL×3) 萃取, 用盐水 (50mL×3) 洗涤。有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩滤液。粗产物通过快速硅胶层析 (10% EtOAc/石油醚) 纯化, 得到标题化合物。LCMS m/z (M+H+41): 实测值283.3, 计算值283.1。

[0540] 步骤2: 4-(螺[二环[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧戊环]-6-基) 苯甲腈 (I-3)

[0541] 在-78℃下, 向二乙基锌 (20.72mL, 20.72mmol) (1.0M, 在己烷中) 的DCM (15mL) 溶液添加二碘甲烷 (11.10g, 41.4mmol) 的无水DCM (5mL) 溶液。然后将反应混合物在0℃下搅拌15分钟。然后历时5分钟添加在DCM (5mL) 中的I-2 (2.5g, 10.36mmol)。加完后, 将所得溶液升温至25℃, 再搅拌16小时。黄色溶液用 $NaHCO_3$ (100mL) 淬灭。混合物用EtOAc (100mL×3) 萃取,

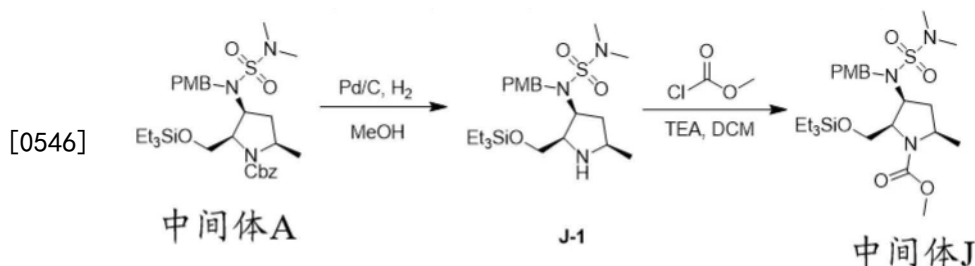
用盐水(100mL)洗涤。有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩滤液。粗产物通过快速硅胶层析(0~30%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到标题化合物。LCMS m/z (M+H): 计算值256.1。实测值256.3。

[0542] 步骤3: 4-(4-氧代二环[4.1.0]庚-1-基)苯甲腈(中间体I)

[0543] 向I-3(300mg, 1.175mmol)的THF(3mL)混合物中加入HCl(1.166mL, 4.66mmol) (4M, 在水中)并将溶液在25℃下搅拌2h。然后将混合物用NaOH(1M, 在水中) (5mL) 碱化。水相用EtOAc(3x10mL)萃取。混合物用盐水(20mL)洗涤。有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩滤液。粗产物通过快速硅胶层析(0~20%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到标题化合物。LCMS m/z (M+H): 计算值212.1。实测值212.3。

[0544] 中间体J

[0545] (2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)(4-甲氧基苯甲基)胺基)-5-甲基-2-(((三乙基硅基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯



[0547] 步骤1: J-1

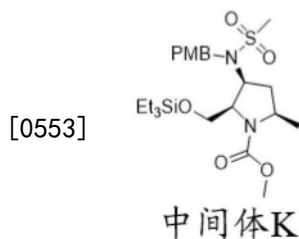
[0548] 向中间体A(250mg, 0.413mmol)的MeOH(5mL)溶液中加入Pd-C(43.9mg, 0.413mmol)并将该溶液在20℃和氢气(15psi)下搅拌1小时。过滤混合物并浓缩得到标题化合物。LCMS m/z (M+H): 计算值472.3, 实测值472.3。

[0549] 步骤2: (2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)(4-甲氧基苯甲基)胺基)-5-甲基-2-(((三乙基硅基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(中间体J)

[0550] 在0℃下,向J-1(195mg, 0.413mmol)的 CH_2Cl_2 (5mL)溶液中加入TEA(0.115mL, 0.827mmol)和氯甲酸甲酯(46.9mg, 0.496mmol)。将混合物在0℃下搅拌30分钟。LCMS显示形成了所需产物。将混合物倒入水(5mL)中,用DCM(5mL×3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,并用 Na_2SO_4 干燥。过滤和浓缩后,通过快速硅胶层析(80%乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到标题化合物。LCMS m/z (M+H): 计算值530.3, 实测值530.3。

[0551] 中间体K

[0552] (2R,3S,5R)-3-(N-(4-甲氧基苯甲基)甲基磺酰胺基)-5-甲基-2-(((三乙基硅基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯

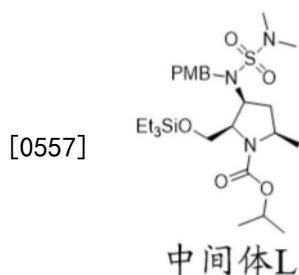


[0554] (2R,3S,5R)-3-(N-(4-甲氧基苯甲基)甲基磺酰胺基)-5-甲基-2-(((三乙基硅基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(中间体K)根据中间体J中提供的相同方法从中间体B开始

制备。

[0555] 中间体L

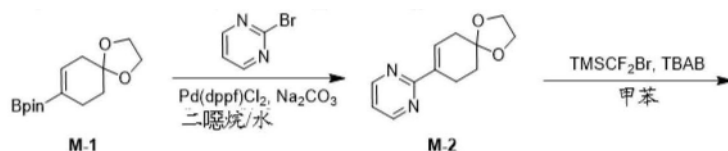
[0556] (2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)(4-甲氧基苯甲基)胺基)-5-甲基-2-(((三乙基硅基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯



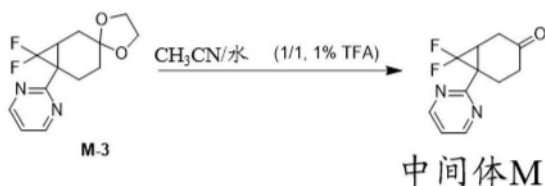
[0558] (2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)(4-甲氧基苯甲基)胺基)-5-甲基-2-(((三乙基硅基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯(中间体L)根据中间体J中提供的相同方法通过用氯甲酸异丙酯代替适当的试剂来制备。

[0559] 中间体M

[0560] 7,7-二氟-6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-酮



[0561]



[0562] 步骤1:2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)嘧啶(M-2)

[0563] 向2-溴嘧啶(5g,31.4mmol)的二噁烷(100mL)和水(35mL)溶液中加入M-1(9.21g,34.6mmol)、K₂CO₃(8.69g,62.9mmol)和Pd(dppf)Cl₂(2.301g,3.14mmol)。将混合物在80℃下搅拌4小时。LCMS显示形成了所需产物。将反应混合物倒入水(200mL)中,用EtOAc(100mL×3)萃取。有机层用盐水(200mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液浓缩并通过快速硅胶层析(0~40%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到标题化合物。LCMS m/z (M+H):计算值219.2,实测值219.1。

[0564] 步骤2:2-(7,7-二氟螺[二环[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧戊环]-6-基)嘧啶(M-3)

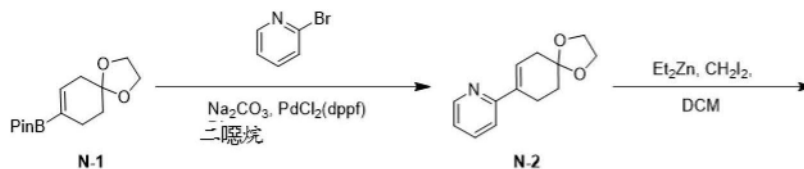
[0565] 向M-2(2g,9.16mmol)的甲苯(2mL)溶液中加入四丁基溴化铵(1.477g,4.58mmol)和(溴二氟甲基)三甲基硅烷(7.10mL,45.8mmol)。将混合物在110℃下搅拌2小时。LCMS显示形成产物。将反应倒入水(30mL)中,用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤。将滤液浓缩并通过TLC纯化(石油醚:EtOAc=1:1)得到标题化合物。LCMS m/z (M+H):计算值269.2,实测值269.3。

[0566] 步骤3:7,7-二氟-6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-酮(中间体M)

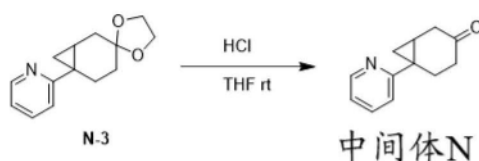
[0567] 将M-3 (500mg, 1.864mmol) 加入乙腈 (5mL) 和水 (1% TFA, W%) (5mL) 的溶液中, 并将该溶液在40℃下搅拌4小时。LCMS显示形成产物。通过HPLC (TEA) 纯化反应物, 得到标题化合物。LCMS m/z (M+H): 计算值225.2, 实测值225.3。

[0568] 中间体N

[0569] 6-(吡啶-2-基) 二环[4.1.0]庚-3-酮



[0570]



[0571] 步骤1: 2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)吡啶 (N-2)

[0572] 向N-1 (1.718g, 6.46mmol) 的二噁烷 (20mL) 和水 (4mL) 的溶液中加入2-溴吡啶 (0.85g, 5.38mmol)、 Na_2CO_3 (1.711g, 16.14mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.394g, 0.538mmol)。将混合物在90℃下搅拌16小时。LCMS显示形成了所需产物。将混合物倒入水 (20mL) 中, 用EtOAc (20mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤并用 Na_2SO_4 干燥。过滤和浓缩后, 残余物通过快速硅胶层析 (60% 乙酸乙酯/石油醚) 纯化, 得到标题化合物。LCMS m/z (M+H): 需求值218.2, 实测值218.2。

[0573] 步骤2: 2-(螺[二环[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧戊环]-6-基)吡啶 (N-3)

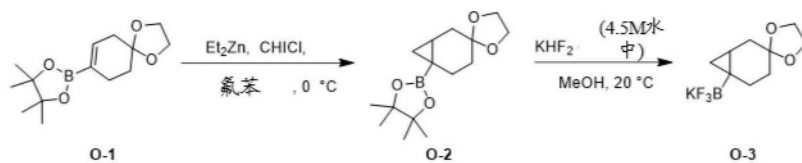
[0574] 在-78℃下, 历时30分钟, 向二乙基锌 (7.36mL, 7.36mmol) (1.0M, 在己烷中) 的DCM (10mL) 溶液中加入 CH_2I_2 (1.185mL, 14.73mmol) 在无水DCM (5mL) 中的溶液。将反应混合物在0℃下搅拌15分钟。然后在5分钟内添加在DCM (5mL) 中的N-2 (800mg, 3.68mmol)。加完后, 将所得溶液升温至20℃, 并搅拌2小时。LCMS显示形成了所需产物。将溶液用 H_2O (10mL) 淬灭, 用EtOAc (10mL $\times$ 3) 萃取。有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并过滤。将滤液浓缩并通过快速硅胶层析 (30% EtOAc/石油醚) 纯化以得到标题化合物。LCMS m/z (M+H): 计算值232.1。实测值232.1。

[0575] 步骤3: 6-(吡啶-2-基) 二环[4.1.0]庚-3-酮 (中间体N)

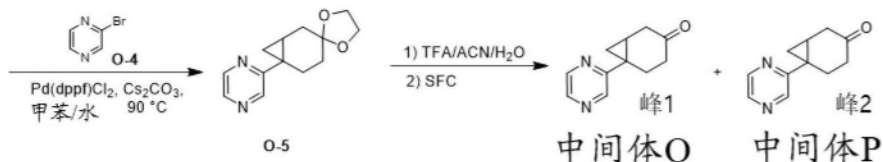
[0576] 向N-3 (100mg, 0.432mmol) 在THF (2mL) 中的溶液中加入HCl (1.081mL, 4.32mmol) (4M, 在水中) 并将该溶液在20℃下搅拌16小时。LCMS显示形成了所需产物。将混合物真空浓缩并用EtOAc (2 $\times$ 10mL) 萃取。用水 (2 $\times$ 10mL)、盐水 (10mL) 洗涤合并的有机层, 经 Na_2SO_4 干燥并过滤。浓缩滤液得到标题化合物。LCMS m/z (M+H): 计算值188.1。实测值188.1。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.51 (td, $J=0.9, 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.62 (dt, $J=1.8, 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.16-7.01 (m, 1H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.75-2.69 (m, 2H), 2.55-2.46 (m, 1H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.82 (dtd, $J=3.0, 5.5, 8.5\text{Hz}$, 1H), 1.48 (dd, $J=5.4, 9.1\text{Hz}$, 1H), 1.10 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H)。

[0577] 中间体O和中间体P

[0578] 6-(吡嗪-2-基)二环[4.1.0]庚-3-酮(中间体O)以及6-(吡嗪-2-基)二环[4.1.0]庚-3-酮(中间体P)



[0579]



[0580] 步骤1:4,4,5,5-四甲基-2-(螺[二环[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧戊环]-6-基)-1,3,2-二氧硼戊环(0-2)

[0581] 在-5℃下历时15分钟,向0-1(12g,45.1mmol)的氟苯(120mL)溶液中加入二乙基锌(180mL,180mmol)(1M,在甲苯中)。将反应混合物在-5℃搅拌15分钟。然后在15分钟内加入氯碘甲烷(63.6g,361mmol)的氟苯(56mL)溶液。将反应在-5℃下搅拌2小时。将溶液用NH₄Cl水溶液(200mL)淬灭并用EtOAc(200mL×3)萃取。有机层用盐水(200mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液浓缩并通过快速硅胶层析(40%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到标题化合物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ3.95-3.79(m,4H),2.31-2.19(m,1H),2.03-1.97(m,1H),1.91-1.83(m,1H),1.72-1.65(m,1H),1.49-1.34(m,2H),1.23-1.12(m,13H),0.86-0.79(m,1H),0.58-0.48(m,1H)。

[0582] 步骤2:三氟(螺[二环[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧戊环]-6-基)-14-硼烷,钾盐(0-3)

[0583] 在20℃下历经10分钟向0-2(12g,42.8mmol)的MeOH(150mL)溶液中加入氟化氢钾(46.8g,600mmol)(4.5M,在水中)。将反应混合物在20℃下搅拌32小时。真空浓缩混合物并冻干。将固体重新悬浮在MTBE(100mL)中并过滤。收集沉淀并重新悬浮于热丙酮中,过滤。浓缩滤液得到标题化合物。

[0584] 步骤3:2-(螺[二环[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧戊环]-6-基)吡嗪(0-5)

[0585] 向0-3(3g,11.53mmol)的甲苯(60mL)和水(12mL)溶液中加入2-溴吡嗪(2.200g,13.84mmol)、Cs₂CO₃(11.27g,34.6mmol)和Pd(dppf)Cl₂(0.844g,1.153mmol)。将混合物在90℃下搅拌16小时。LCMS显示形成了所需产物。将混合物倒入水(50mL)中,用EtOAc(50mL×3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,并用Na₂SO₄干燥。过滤并浓缩后,将残余物通过快速硅胶层析(60%乙酸乙酯/石油醚)纯化得到标题化合物。LCMS m/z (M+H):计算值233.0,实测值233.0。

[0586] 步骤4:6-(吡嗪-2-基)二环[4.1.0]庚-3-酮(中间体O)以及6-(吡嗪-2-基)二环[4.1.0]庚-3-酮(中间体P)

[0587] 向0-5(1.3g,5.60mmol)的CAN(10mL)和水(10mL)的溶液中加入TFA(1.294mL,16.79mmol)并将溶液在20℃下搅拌3小时。LCMS显示形成了所需产物,然后将混合物过滤并通过HPLC(C18,H₂O/MeCN,含TFA改性剂)纯化,得到标题化合物。LCMS m/z (M+H):计算值189.2,实测值189.2。

[0588] 通过SFC分离混合物,得到中间体Q(峰1)和中间体Q(峰2)。

[0589] SFC条件:

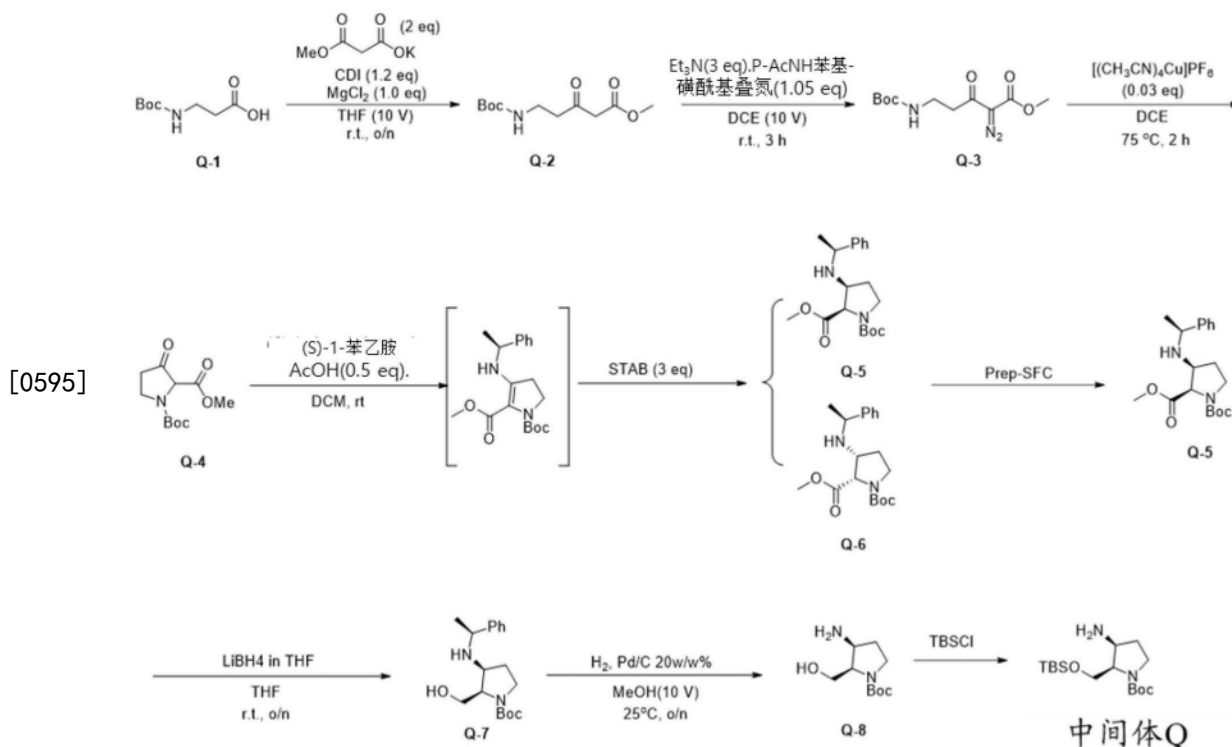
[0590] 色谱柱:Chiralcel OD-3 150*4.6mm I.D., 3 μ m

[0591] 流动相:A:CO₂ B:乙醇(0.05% DEA)

[0592] 梯度:5分钟内从5%到40% B,保持40% 2.5分钟,然后保持5% B 2.5分钟,流速:2.5mL/min,柱温:35℃,ABPR:1500psi。

[0593] 中间体Q

[0594] (2R,3S)-3-氨基-2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯



[0596] 步骤1:5-[[[(叔丁氧基)羰基]胺基]-3-氧代戊酸甲酯(Q-2)]

[0597] 向20-L 4颈圆底烧瓶中加入在THF (5L)中的CDI (514g, 1.2当量)并用惰性氮气气氛吹扫和保持。随后添加3-[[[(叔丁氧基)羰基]胺基]丙酸 (500g, 1当量)。将混合物在室温搅拌3小时。向其中加入1-甲基3-丙二酸钾盐 (825g, 2当量)和MgCl₂ (250g, 1当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。所得溶液用10L EA稀释。用KHSO₄水溶液 (5%)将溶液的pH值调节至4。分离有机层并依次用NaHCO₃水溶液 (3L)和H₂O (3L)洗涤。EA层经无水硫酸钠干燥并浓缩得到标题化合物。

[0598] 步骤2:5-[[[(叔丁基)羰基]胺基]-2-重氮-3-氧代戊酸甲酯(Q-3)]

[0599] 在用惰性氮气气氛吹扫并且保持的20-L 4颈圆底烧瓶中,放入在DCE (6.5L)中的5-[[[(叔丁氧基)羰基]胺基]-3-氧代戊酸甲酯(Q-2) (650g, 1当量)。然后,加入4-乙酰氨基苯-1-磺酰基叠氮化物 (669g, 1.05当量)。随后在搅拌下于5℃在1小时内逐滴滴加三乙胺 (805g, 3当量)。将所得溶液在25℃搅拌2h。滤出固体。用HCl水溶液 (1mol/L)将溶液的pH值调节至2。所得溶液用DCE萃取并合并有机层。所得混合物用2L NaHCO₃水溶液和2L NH₄Cl水溶液洗涤。混合物经无水硫酸钠干燥并直接用于下一步。

[0600] 步骤3:3-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-甲基酯(Q-4)

[0601] 将 $[(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{Cu}]\text{PF}_6$ (12g, 0.012当量)的DCE (150ml)溶液放入10-L 4颈圆底烧瓶中并保持惰性氮气气氛。将混合物升温至75℃。随后在搅拌下滴加在DCE (7.5L)中的5-[[叔丁基)羰基]胺基]-2-重氮-3-氧代戊酸甲酯(Q-3) (719g, 1当量)。将所得溶液在75℃下搅拌2小时。浓缩并将残余物通过柱层析纯化,其中EA:PE=15%,以得到标题化合物。

[0602] 步骤4: (2R,3S)-3-(((S)-1-苯基乙基)胺基)吡咯烷-1,2-二羧酸1-(叔丁基)酯2-甲基酯(Q-5)以及(2R,3S)-3-(((S)-1-苯基乙基)胺基)吡咯烷-1,2-二羧酸1-(叔丁基)酯2-甲基酯(Q-6)

[0603] 向用氮气吹扫和保持的2L四颈圆烧瓶中加入在DCM(800ml)中的3-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-甲基酯(Q-3) (80g, 0.33mol, 1当量)。在室温下加入(S)-1-苯基乙-1-胺(43g, 0.36mol, 1.1当量)和AcOH(9.9g, 0.165mol, 0.5当量)。将混合物搅拌30分钟。然后加入STAB(206g, 0.99mol, 3当量)。将混合物再搅拌2小时。将溶液用1L水淬灭并用DCM(2×1L)萃取。有机层用盐水(300ml)洗涤并用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。残余物用(EA:PE=0%-30%)柱纯化,得到标题化合物的混合物。

[0604] 步骤5: (2R,3S)-3-(((S)-1-苯基乙基)胺基)吡咯烷-1,2-二羧酸1-(叔丁基)酯2-甲基酯(Q-5)

[0605] 化合物Q-5和Q-6 (50g)的混合物通过Prep-SFC分离(色谱柱:CHIRALPAK IG5*25cm, 10 μm ; CO_2 :IPA(2mM NH_3 -MeOH)=80:20;流速=160g/min)。此得到纯Q-5。

[0606] 步骤6: (2R,3S)-2-(羟基甲基)-3-(((S)-1-苯基乙基)胺基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(Q-7)

[0607] 在用氮气吹扫和保持的1L四颈圆瓶中加入在THF(257ml)中的(2R,3S)-3-(((S)-1-苯基乙基)胺基)吡咯烷-1,2-二羧酸1-(叔丁基)酯2-甲基酯(Q-5) (27g, 76mmol, 1当量)。在室温下逐滴加入在THF中的 LiBH_4 (110.5ml, 2mol/L, 221mmol, 2当量)。将混合物搅拌过夜。溶液用257ml MeOH淬灭。浓缩并用EA(2×200mL)溶解残余物。有机层用 H_2O (100ml)和盐水(30ml)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。残余物通过柱用(EA:PE=20%-50%)纯化,得到标题化合物。

[0608] 步骤7: (2R,3S)-3-胺基-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(Q-8)

[0609] 向吹扫过的500mL三颈圆底烧瓶中加入在MeOH(200ml)中的(2R,3S)-2-(羟基甲基)-3-(((S)-1-苯基以及)胺基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(Q-7) (20g, 62.5mmol, 1当量)。添加Pd/C(4g, 20w/w%)。然后通入氢气。然后将混合物在氢气下搅拌过夜。过滤混合物并浓缩滤液得到标题化合物。LC-MS: (m/z): 239.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

[0610] $^1\text{H-NMR}$: (400MHz, DMSO-d_6 , ppm): δ 3.61-3.62 (m, 2H), 3.11-3.44 (m, 6H), 1.88-1.90 (m, 1H), 1.62-1.71 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)。

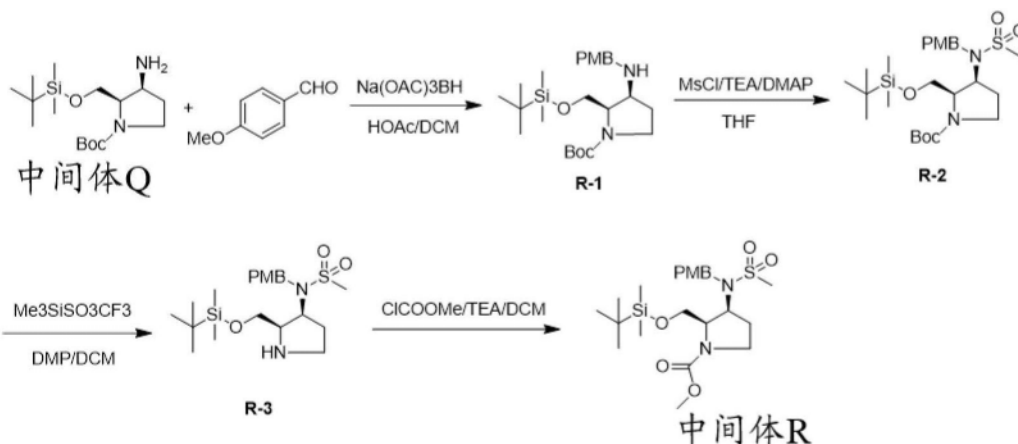
[0611] 步骤8: (2R,3S)-3-胺基-2-[[叔丁基二甲基硅基)氧基]甲基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(中间体Q)

[0612] 在用惰性氮气气氛吹扫和保持的500mL 3颈圆底烧瓶中,加入(2R,3S)-3-胺基-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(Q-8) (37.00g, 171.074mmol, 1.00当量), DMF (111.00mL)。然后在0℃下加入咪唑(23.29g, 342.147mmol, 2.00当量)。随后在0℃搅拌下,在30分钟内逐滴滴加含TBSCl(25.78g, 171.074mmol, 1.00当量)的DMF(74mL)。使所得溶液在搅拌下于25℃再反应16分钟。然后通过加入500mL水/冰来淬灭反应。所得溶液用2×

500mL MTBE萃取并合并有机层。所得混合物用 $3 \times 300\text{ml}$ 水洗涤。有机物用 Na_2SO_4 干燥。用二氯甲烷/甲醇(10/1)将粗产物施加到硅胶柱上以得到标题化合物。LC-MS: (ES, m/z): 331.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ^1H NMR: (300MHz, Chloroform-d, ppm): δ 4.16-3.81 (m, 2H), 3.74-3.16 (m, 4H), 2.06 (q, $J=10.4, 7.0\text{Hz}$, 1H), 1.91 (p, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 1.47 (s, 11H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 6H)。

[0613] 中间体R

[0614] (2R,3S)-2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-3-(N-(4-甲氧基苯甲基)甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯



[0615]

[0616] 步骤1: (2R,3S)-2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-3-((4-甲氧基苯甲基)胺基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(R-1)

[0617] 向(2R,3S)-3-胺基-2-[[[(叔丁基二甲基硅基)氧基]甲基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(中间体Q)(750mg, 2.269mmol)的DCM(25ml)溶液中加入4-甲氧基苯甲醛(371mg, 2.72mmol)和催化量的乙酸(65 μ l, 1.134mmol)和硫酸镁(0.8g)。将混合物在室温下搅拌1小时,然后将三乙酰氧基硼氢化钠(625mg, 2.95mmol)添加到混合物中。将反应在室温搅拌3天。反应用饱和 NaHCO_3 溶液淬灭,用DCM($3 \times 5\text{ml}$)萃取。合并的有机物经 MgSO_4 干燥。过滤并浓缩留下黄色油状物。通过硅胶层析(0%至50% EtOAc/己烷)纯化残余物以得到标题化合物。质谱: 452.6(M+1)。

[0618] 步骤2: (2R,3S)-2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-3-(N-(4-甲氧基苯甲基)甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(R-2)

[0619] 在 0°C 下 N_2 下向(2R,3S)-2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-3-((4-甲氧基苯甲基)胺基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(R-1, 917mg, 2.035mmol)的THF(20.00ml)溶液中加入Et₃N(0.851ml, 6.10mmol),然后加入Ms-Cl(0.190ml, 2.442mmol)和DMAP(19.89mg, 0.163mmol)。将所得混合物在 0°C 下搅拌1小时,然后升温至室温并在室温下搅拌过夜。用水淬灭反应,用 CH_2Cl_2 ($2 \times 10\text{ml}$)萃取。合并的有机相经 MgSO_4 干燥,过滤,并将滤液真空浓缩。通过硅胶层析(0%至40% EtOAc/己烷)纯化残余物以得到标题化合物。质谱: 530.4(M+1)。

[0620] 步骤3: N-((2R,3S)-2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)吡咯烷-3-基)-N-(4-甲氧基苯甲基)甲磺酰胺(R-3)

[0621] 在 0°C 下向(2R,3S)-2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-3-(N-(4-甲氧基苯甲基)甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(R-2, 477mg, 0.902mmol)的DCM(7ml)溶液中,添加

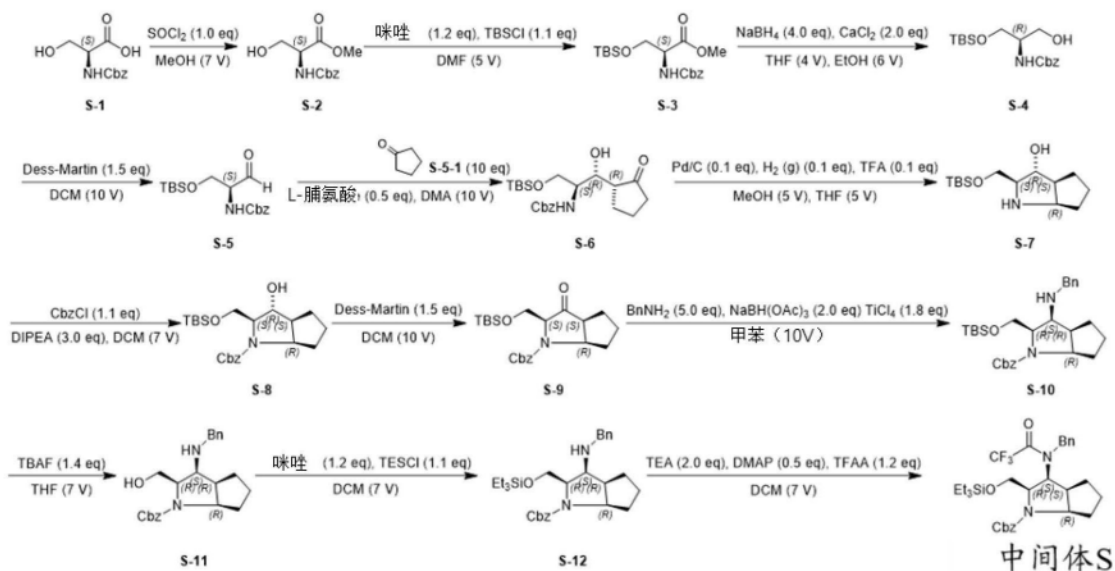
2,6-二甲基吡啶 (0.841ml, 7.22mmol), 然后添加三氟甲磺酸三甲基硅基酯 (0.490ml, 2.71mmol)。将反应混合物在0℃在氮气下搅拌15分钟。反应用饱和的NaHCO₃淬灭, 用DCM(×3)萃取。合并的有机部分用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并在减压下蒸发溶剂。残余物通过制备型硅胶TLC洗脱剂纯化, 洗脱剂为3% 7N NH₃的MeOH/DCM溶液, 得到标题的化合物。MS: 430.2 (M+1)。

[0622] 步骤4: (2R,3S)-2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-3-(N-(4-甲氧基苯甲基)甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(中间体R)

[0623] 在0℃下, 向N-((2R,3S)-2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)吡咯烷-3-基)-N-(4-甲氧基苯甲基)甲磺酰胺 (R-3, 340mg, 0.793mmol) 的DCM (6ml) 中加入TEA (332μl, 2.379mmol), 随后加入氯甲酸甲酯 (74μl, 0.952mmol)。将反应混合物在0℃搅拌30分钟。反应混合物用MeOH淬灭。残余物通过制备型硅胶TLC洗脱剂用2% MeOH/DCM纯化, 得到标题化合物。MS: 487.2 (M+1)。

[0624] 中间体S

[0625] (2R,3S,3aS,6aR)-3-(N-苯甲基-2,2,2-三氟乙酰氨基)-2-(((三乙基硅基)氧基)甲基)六氢环戊并[b]吡咯-1(2H)-羧酸苯甲酯



[0627] 步骤1: ((苯甲氧基)羰基)-L-丝氨酸甲酯(S-2)

[0628] 在10~20℃下, 在MeOH (3.5L) 中加入化合物S-1 (500g, 2.09mol, 1.00eq)。在0~5℃下向混合物中滴加SOCl₂ (248g, 2.09mol, 151mL, 1.00eq)。在70~80℃下搅拌混合物2小时。浓缩混合物得到标题化合物。

[0629] 步骤2: N-((苯甲氧基)羰基)-O-(叔丁基二甲基硅基)-L-丝氨酸甲酯(S-3)

[0630] 在10~20℃下在DMF (2.4L) 中加入化合物S-2 (480g, 1.90mol, 1.00eq)。将咪唑 (154g, 2.27mol, 1.20eq) 添加到混合物中。在0℃下将TBSCl (314g, 2.08mol, 255mL, 1.10eq) 添加到混合物中。将混合物在10~20℃下搅拌12小时。将混合物倒入冰水 (3.5L) 中并用EtOAc (3L) 稀释。分离有机层, 用EtOAc (1L) 萃取水相, 用饱和盐水 (2L) 洗涤合并的有机层, 减压浓缩, 得到标题化合物。

[0631] 步骤3: (R)-(1-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸苯甲酯(S-4))

[0632] 在10~20℃下将化合物S-3 (620g, 1.69mol, 1.00eq) 添加到THF (2.48L) 和EtOH (3.72L) 中。将CaCl₂ (374g, 3.37mol, 2.00eq) 添加到混合物中。在0℃下将NaBH₄ (255g, 6.75mol, 4.00eq) 添加到混合物中。在20~30℃下搅拌混合物3小时。将混合物倒入冰0.5M HCl溶液 (4L) 中, 并用EtOAc (4L) 稀释。分离有机层并用EtOAc (2L) 萃取水相并用NaHCO₃溶液 (4L) 和饱和盐水 (4L) 洗涤合并的有机层并减压浓缩, 得到标题化合物。

[0633] 步骤4: (S) - (1 - ((叔丁基二甲基硅基) 氧基) - 3 - 氧代丙 - 2 - 基) 胺基甲酸苯甲酯 (S-5)

[0634] 在DCM (5.1L) 中添加化合物S-4 (510g, 1.50mol, 1.00eq)。将Dess-Martin (955g, 2.25mol, 697mL, 1.50eq) 添加到混合物中。将混合物在20~30℃下搅拌3小时。过滤混合物得到滤液。用Na₂CO₃溶液 (3L) 洗涤滤液。分离有机层并减压浓缩, 得到标题化合物。

[0635] 步骤5: ((1R, 2S) - 3 - ((叔丁基二甲基硅基) 氧基) - 1 - 羟基 - 1 - ((R) - 2 - 氧代环戊基) 丙 - 2 - 基) 胺基甲酸苯甲酯 (S-6)

[0636] 在DMA (4.4L) 中添加化合物S-5 (440g, 1.30mol, 1.00eq)。将化合物S-5-1 (1100g, 13.0mol, 10.0eq) 和L-脯氨酸 (75.0g, 0.65mol, 0.50eq) 添加到混合物中。将混合物在10~20℃下搅拌12小时。将混合物倒入冰水 (5L) 中并用EtOAc (4L) 稀释。分离有机层, 用EtOAc (2L) 萃取水相, 用饱和盐水 (5L) 洗涤合并的有机层, 减压浓缩得到粗产物。粗品经硅胶层析 (石油醚/乙酸乙酯=100/1~1/1) 纯化, 得标题化合物。¹HNMR: (400MHz, CDCl₃) δ: 7.30-7.39 (m, 5H), 5.19-5.21 (m, 1H), 5.11-5.14 (m, 2H), 4.10-4.17 (m, 1H), 4.00-4.03 (m, 1H), 3.80-3.88 (m, 1H), 3.74-3.77 (m, 1H), 2.86-2.88 (m, 2H), 2.29-2.33 (m, 1H), 2.08-2.14 (m, 2H), 2.05-2.07 (m, 1H), 1.76-1.78 (m, 1H), 0.77-0.92 (m, 9H), 0.07-0.10 (m, 6H)。

[0637] 步骤6: (2S, 3R, 3aS, 6aR) - 2 - (((叔丁基二甲基硅基) 氧基) 甲基) 八氢环戊并[b]吡咯-3-醇 (S-7)

[0638] 在MeOH (775mL) 和THF (775mL) 中加入Pd/C (15.5g, 10%纯度)。向混合物中添加化合物S-6 (155g, 367mmol, 1.00eq) 和TFA (4.19g, 36.7mmol, 0.10eq)。在25℃和氢气下搅拌混合物12小时。后处理并过滤混合物, 得到滤液, 浓缩滤液, 得到标题化合物。

[0639] 步骤7: (2S, 3R, 3aS, 6aR) - 2 - (((叔丁基二甲基硅基) 氧基) 甲基) - 3 - 羟基六氢环戊并[b]吡咯-1 (2H) - 羟基苯甲酯 (S-8)

[0640] 在DCM (1.19L) 中添加化合物S-7 (170g, 0.62mol, 1.00eq)。将DIPEA (242g, 1.88mol, 3.00eq) 添加到混合物中。在0~10℃下, 将CbzCl (117g, 0.68mol, 1.10eq) 逐滴添加到混合物中。将混合物在10~20℃下搅拌2小时。将混合物倒入冰水 (1L) 中, 用1.0M HCl溶液 (1L) 将混合物调节至pH=4~5, 并用DCM (1L) 稀释。分离有机层并用DCM (500mL) 萃取水相并用NaHCO₃溶液 (2L) 和饱和盐水 (2L) 洗涤合并的有机层并在减压下浓缩以得到粗产物。粗品经硅胶层析 (石油醚/乙酸乙酯=100/1~1/1) 纯化, 得标题化合物。

[0641] 步骤8: (2S, 3aS, 6aR) - 2 - (((叔丁基二甲基硅基) 氧基) 甲基) - 3 - 氧代六氢环戊并[b]吡咯-1 (2H) - 羧酸苯甲酯 (S-9)

[0642] 在DCM (1.6L) 中添加化合物S-8 (160g, 394mmol, 1.00eq)。将Dess-Martin (250g, 591mmol, 1.50eq) 添加到混合物中。将混合物在20~30℃下搅拌3小时。过滤混合物得到滤液, 用Na₂CO₃溶液 (2L) 洗涤滤液。分离有机层并减压浓缩得到粗产物。粗品经硅胶层析 (石油醚/乙酸乙酯=100/1~1/1) 纯化, 得标题化合物。¹HNMR: (400MHz, CDCl₃) δ: 7.32-7.39 (m,

5H), 5.14-5.26 (m, 2H), 4.61-4.63 (m, 1H), 4.10-4.21 (m, 1H), 3.96-4.02 (m, 2H), 2.90-2.96 (m, 1H), 2.05-2.10 (m, 1H), 1.90-1.97 (m, 2H), 1.74-1.88 (m, 1H), 1.70-1.73 (m, 1H), 1.50-1.52 (m, 1H), 1.54-1.59 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.00 (s, 6H) .

[0643] 步骤9: (2R, 3S, 3aR, 6aR) -3-(苯甲基氨基)-2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)六氢环戊并[b]吡咯-1(2H)-羧酸苯甲酯(S-10)

[0644] 在10~20℃下在甲苯(1.35L)中添加化合物S-9(135g, 334mmol, 1.00eq)。在-10~-5℃下, 将TiCl₄(1.00M, 602mL, 1.80eq)逐滴添加到混合物中。在-5~0℃下将BnNH₂(179g, 1670mmol, 5.00eq)滴加到混合物中, 并在-5℃下搅拌混合物0.5小时。在-5℃下将NaBH(OAc)₃(141g, 669mmol, 2.00eq)添加到混合物中。将混合物在20~30℃下搅拌2小时。将混合物倒入Na₂CO₃溶液(1.5L)中, 用EtOAc(2L)稀释, 过滤混合物得到滤液。分离有机层, 用EtOAc(1L)萃取水相, 用饱和盐水(3L)洗涤合并的有机层, 减压浓缩得到粗产物。粗品经硅胶层析(石油醚/乙酸乙酯=50/1~1/1)纯化, 得标题化合物。

[0645] 步骤10: (2R, 3S, 3aR, 6aR) -3-(苯甲基氨基)-2-(羟基甲基)六氢环戊并[b]吡咯-1(2H)-羧酸苯甲酯(S-11)

[0646] 在10~20℃下将化合物10(80.0g, 161mmol, 1.00eq)加入THF(560mL)中。在0~10℃下将TBAF(59.2g, 226mmol, 1.40eq)添加到混合物中。将混合物在10~20℃下搅拌3小时。将混合物倒入NH₄Cl溶液(800mL)中并用EtOAc(500mL)稀释。分离有机层并用EtOAc(200mL)萃取水相并用NaHCO₃溶液(600mL)洗涤合并的有机层并减压浓缩, 得到标题化合物。

[0647] 步骤11: (2R, 3S, 3aR, 6aR) -3-(苯甲基氨基)-2-(((三乙基硅基)氧基)甲基)六氢环戊并[b]吡咯-1(2H)-羧酸苯甲酯(S-12)

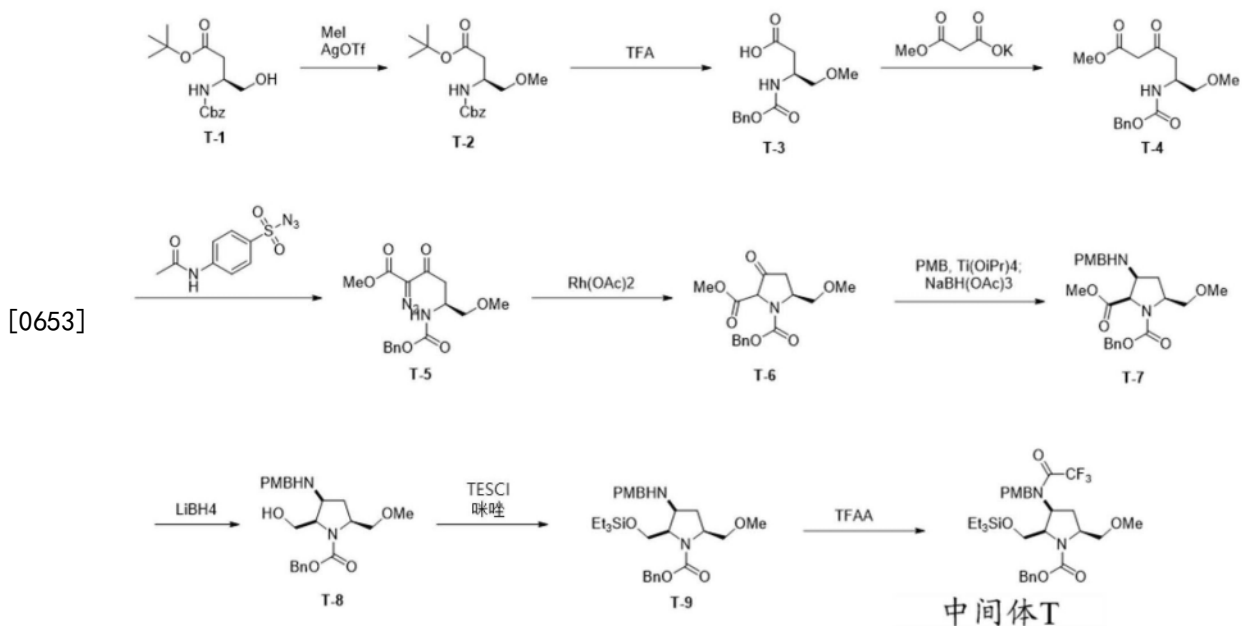
[0648] 在10~20℃下将化合物S-11(60.0g, 157mmol, 1.00eq)添加到DCM(420mL)中。将咪唑(12.8g, 189mmol, 1.20eq)添加到混合物中。在0℃下将TESCl(26.1g, 173mmol, 29.5mL, 1.10eq)添加到混合物中。将混合物在10~20℃下搅拌2小时。将混合物倒入冰水(500mL)中并用DCM(100mL)稀释。分离有机层并用DCM(100mL)萃取水相并用饱和盐水(400mL)洗涤合并的有机层并在减压下浓缩以得到粗产物。粗品经硅胶层析(石油醚/乙酸乙酯=100/1~1/1)纯化, 得标题化合物。

[0649] 步骤12: (2R, 3S, 3aS, 6aR) -3-(N-苯甲基-2,2,2-三氟乙酰氨基)-2-(((三乙基硅基)氧基)甲基)六氢环戊并[b]吡咯-1(2H)-羧酸苯甲酯(中间体S)

[0650] 在10~20℃下将化合物S-12(50.0g, 101mmol, 1.00eq)添加到DCM(350mL)中。将TEA(20.4g, 202mmol, 28.1mL, 2.00eq)和DMAP(6.17g, 50.5mmol, 0.50eq)添加到混合物中。在0~10℃下将TFAA(25.4g, 121mmol, 16.8mL, 1.20eq)逐滴添加到混合物中。将混合物在20~30℃下搅拌3小时。将混合物倒入冰水(300mL)中, 用0.5M HCl溶液(100mL)将混合物调节至pH=4~5。分离有机层并用DCM(200mL)萃取水相并用饱和NaHCO₃溶液(500mL)洗涤合并的有机层并在减压下浓缩以得到粗产物。粗品经硅胶层析(石油醚/乙酸乙酯=100/1~1/1)纯化, 得标题化合物。¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ: 7.29-7.35 (m, 8H), 7.05-7.25 (m, 2H), 4.85-5.14 (m, 5H), 4.23-4.47 (m, 1H), 3.89-4.14 (m, 2H), 3.57-3.70 (m, 1H), 2.37-2.66 (m, 1H), 2.18-2.65 (m, 1H), 1.90-2.06 (m, 1H), 1.56-1.80 (m, 2H), 1.25-1.31 (m, 2H), 0.84-1.02 (m, 9H), 0.54-0.62 (m, 6H) .

[0651] 中间体T

[0652] (2R,3S,5S) -5-(甲氧基甲基)-2-(((三乙基硅基)氧基)甲基)-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯基)乙酰氨基)吡咯烷-1-羧酸苯甲酯



[0654] 步骤1: (S) -3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-甲氧基丁酸叔丁酯(T-2)

[0655] 在0℃下向(S) -3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-羟基丁酸叔丁酯(T-1) (100g, 0.324mol, 1当量)在DCM(1L)中的混合物加入碘甲烷(73.5g, 0.518mol, 1.6当量)、2,6-二叔丁基-4-甲基吡啶(132.8g, 0.648mol, 2当量)和三氟甲磺酸银(133.1g, 0.0518mol, 1.6当量)。使混合物升温至环境温度并搅拌过夜。将所得混合物通过硅藻土垫过滤并浓缩。所得残余物用硅胶层析(2%至75% EtOAc/PE)纯化,以获得标题化合物。

[0656] 步骤2: (S) -3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-甲氧基丁酸(T-3)

[0657] 在用惰性氮气气氛吹扫并保持的1-L 3颈圆底烧瓶中,放入(S) -3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-甲氧基丁酸叔丁酯(T-2) (66g, 0.204mol, 1.00当量)的DCM(330mL)。随后在室温下在搅拌下滴加TFA(30g, 0.306mol, 1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌2小时。然后通过添加300mL水/冰来淬灭反应。所得混合物用3×200mL H₂O洗涤。混合物经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物施加到硅胶柱上(乙酸乙酯/石油醚0%-25%),得到标题化合物。

[0658] 步骤3: (S) -5-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-6-甲氧基-3-氧代己酸甲酯(S-4)

[0659] 在用惰性氮气吹扫和保持的500mL 3颈圆底烧瓶中,放入(S) -3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-甲氧基丁酸(T-3) (26.7g, 100mmol, 1.00equiv)的THF(267mL)溶液。随后在室温下在搅拌下滴加CDI(21.0g, 150mmol, 1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌3小时。随后在室温下在搅拌下逐滴添加MgCl₂(19.0g, 200mmol, 2.00当量)和1-甲基3-丙二酸钾盐(31.2g, 200mmol, 2.00当量)。使所得溶液在搅拌下在室温下再反应2天。所得溶液用150mL EA稀释。然后通过加入100mL水/冰来淬灭反应。所得混合物用2×200mL NaHCO₃洗涤。所得溶液用2×100mL乙酸乙酯萃取并合并有机层。所得混合物用1×200mL NaCl洗涤。混合物经无水硫酸钠干燥并浓缩,得到标题化合物。

[0660] 步骤4: (S) -5-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-重氮-6-甲氧基-3-氧代己酸甲酯(S-5)

[0661] 在用惰性氮气吹扫并保持的500mL 3颈圆底烧瓶中,放入(S)-5-(((苯甲氧基)羰基)氨基)-6-甲氧基-3-氧代己酸甲酯(S-4) (34.00g,粗产品)在DCM(340mL)中的溶液。随后在室温搅拌下滴加三乙胺(30.30g,300mmol,3当量)和4-乙酰氨基苯磺酰叠氮化物(24.00g,100mmol,1当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。滤出固体。滤液用2×100mL H₂O洗涤。所得混合物用1×100mL柠檬酸和1×200mL NaCl洗涤。混合物经无水硫酸钠干燥并浓缩,得到标题化合物。

[0662] 步骤5: (S)-5-(((苯甲氧基)羰基)氨基)-2-重氮-6-甲氧基-3-氧代己酸甲酯(S-6)

[0663] 在用惰性氮气气氛吹扫和保持的500mL 3颈圆底烧瓶中,放入甲基(S)-5-(((苯甲氧基)羰基)氨基)-2-重氮-6-甲氧基-3-氧代己酸甲酯(S-5) (34.00g,粗产品)在甲苯(340mL)中的溶液、(乙酰氧基)乙酸铈(2.21g,10mmol,0.10当量)中。将所得溶液在80℃油浴中搅拌3小时。用水浴冷却反应混合物。滤出固体。浓缩滤液。将残余物施加至硅胶柱(乙酸乙酯/石油醚0%-20%),得到标题化合物。

[0664] 步骤6: (2R,3S,5S)-3-((4-甲氧基苯甲基)氨基)-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-1,2-二羧酸1-苯甲基酯2-甲基酯(S-7)

[0665] 在用惰性氮气吹扫并保持的500mL 3颈圆底烧瓶中,放入(S)-5-(((苯甲氧基)羰基)氨基)-2-重氮-6-甲氧基-3-氧代己酸甲酯(S-6) (20.00g,62.3mmol,1.00当量)在THF(200mL)中的溶液,(4-甲氧基苯基)甲胺(10.2g,74.8mmol,1.20当量)。随后在搅拌下于0℃逐滴添加Ti(Oi-Pr)₄ (17.7g,62.3mmol,1.00当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。分几批向其中加入STAB(92.45g,436.1mmol,7.0当量)。使所得溶液在搅拌下在室温下再反应2天。所得溶液用100mL EA稀释。然后通过添加200mL NaHCO₃来淬灭反应。滤出固体。所得溶液用2×100mL乙酸乙酯萃取并合并有机层。所得混合物用2×200mL NaCl洗涤。混合物经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物施加至硅胶柱(乙酸乙酯/石油醚0%-45%),得到标题化合物。

[0666] 步骤7: (2R,3S,5S)-2-(羟基甲基)-3-((4-甲氧基苯甲基)氨基)-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-羧酸苯甲基(S-8)

[0667] 在用惰性氮气吹扫并保持的100-mL三颈圆底烧瓶中,放入(2R,3S,5S)-3-((4-甲氧基苯甲基)氨基)-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-1,2-二羧酸1-苯甲基酯2-甲基酯(S-7) (8.2g,18.569mmol,1.00当量)在THF(50mL)中的溶液。随后在室温下在搅拌下滴加LiBH₄ (1.21g,55.708mmol,3.00当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。然后通过添加20mL EA来淬灭反应。所得溶液用50mL H₂O/冰稀释。所得溶液用2×20mL乙酸乙酯萃取并合并有机层。所得混合物用2×50mL盐水洗涤。混合物经无水硫酸钠干燥并浓缩。粗产物通过制备型HPLC(MeCN/H₂O35%-57%)纯化,得到标题化合物。

[0668] 步骤8: (5S)-5-(甲氧基甲基)-3-[[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-2-[[(三乙基硅基)氧基]甲基]吡咯烷-1-羧酸苯甲基(S-9)

[0669] 在用氮气惰性气氛吹扫和保持的250mL 3颈圆底烧瓶中,放置(2R,3S,5S)-2-(羟基甲基)-3-((4-甲氧基苯甲基)氨基)-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-羧酸苯甲基(S-8) (10.00g,24.125mmol,1.00当量)在DCM(100mL)中的溶液,TEA(3.17g,31.363mmol,1.30当量),DMAP(0.29g,2.413mmol,0.10当量)。随后在搅拌下于0℃滴加三乙基氯硅烷(4.00g,26.538mmol,1.10当量)。将所得溶液在室温下搅拌2小时。然后通过加入100mL水/冰来淬灭

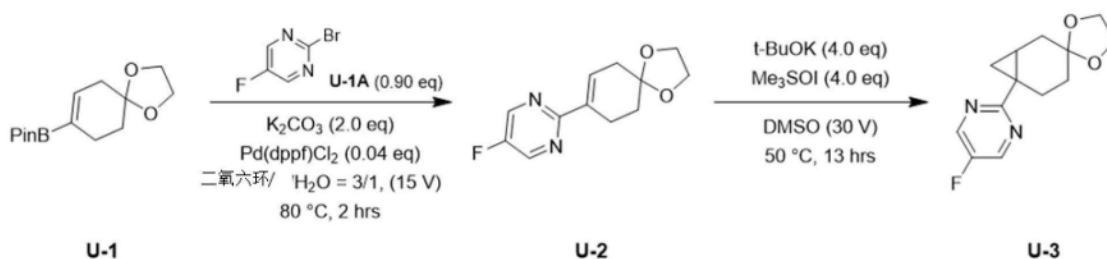
反应。所得溶液用2×50mL DCM萃取并合并有机层。所得混合物用2×100mL NaCl洗涤。混合物经无水硫酸钠干燥并浓缩,得到标题化合物。

[0670] 步骤9: (2R,3S,5S) -5-(甲氧基甲基)-2-(((三乙基硅基)氧基)甲基)-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯基)乙酰氨基)吡咯烷-1-羧酸苯甲酯(中间体T)

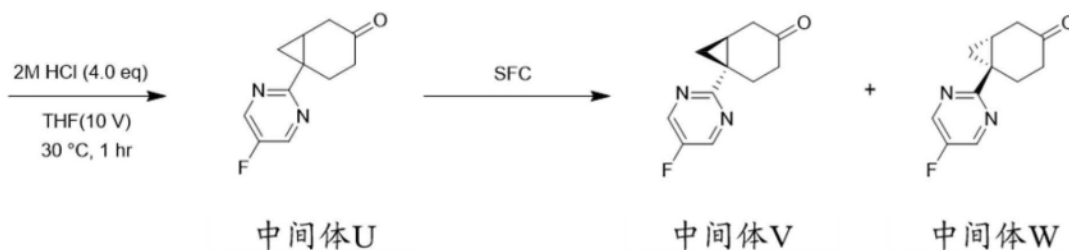
[0671] 在用氮气惰性气氛吹扫和保持的250-mL 3颈圆底烧瓶中,放置(5S)-5-(甲氧基甲基)-3-[[(4-甲氧基苯基) 甲基] 胺基]-2-[[(三乙基硅基) 氧基] 甲基] 吡咯烷-1-羧酸苯甲酯(S-9) (13.00g, 24.586mmol, 1.00当量) 在DCM(130mL) 中的溶液, TEA(4.98g, 49.171mmol, 2.00当量)。随后在搅拌下于0℃逐滴添加TFAA(6.20g, 29.503mmol, 1.20当量)。将所得溶液在室温下搅拌2小时。浓缩所得混合物。粗产物通过制备型HPLC (MeCN/H₂O 87%-100%) 纯化, 以获得标题化合物。LC-MS: (ES, m/z): 625 [M+1]⁺. H-NMR: (300MHz, 三氯甲烷-d, ppm): δ 7.36 (s, 5H), 7.03 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.7Hz, 2H), 5.26-5.00 (m, 2H), 4.94-4.80 (m, 2H), 4.67-4.37 (m, 2H), 3.98-3.71 (m, 6H), 3.60-3.44 (m, 1H), 3.40-3.15 (m, 4H), 2.42-2.07 (m, 1H), 1.85 (dt, J=12.9, 7.1Hz, 1H), 0.96 (t, J=8.0Hz, 9H), 0.71-0.52 (m, 6H)。

[0672] 中间体U, 中间体V和中间体W

[0673] 6-(5-氟嘧啶-2-基) 二环[4.1.0]庚-3-酮(中间体U), (1S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基) 二环[4.1.0]庚-3-酮(中间体V), 以及(1R,6S)-6-(5-氟嘧啶-2-基) 二环[4.1.0]庚-3-酮(中间体W)



[0674]



[0675] 步骤1: 5-氟-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)嘧啶(U-2)

[0676] 在N₂和25℃下, 将化合物U-1 (100g, 375mmol, 1.0eq) 添加到二噁烷(1.50L) 和H₂O (500mL) 中。将化合物1A(44.8g, 338mmol, 41.9mL, 0.9eq) 和K₂CO₃ (103g, 751mmol, 2.0eq) 添加到混合物中, 并在25℃下用N₂吹扫三次。将Pd(dppf)Cl₂ (11.0g, 15.0mmol, 0.04eq) 添加到混合物中, 将反应溶液再次用N₂吹扫三次, 然后将混合物加热至80℃。将混合物在80℃下搅拌2小时。将混合物倒入水(2.50L) 中, 过滤混合物并用乙酸乙酯(500mL×2) 洗涤滤饼, 然后用乙酸乙酯(1.00L×2) 萃取混合物, 合并有机层并用盐水(1.00L) 洗涤该有机层, 用Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩得到残余物。残余物经柱层析纯化(SiO₂, 石油醚: 乙酸乙酯=10:1至3:1), 得标题化合物。

[0677] 步骤2:5-氟-2-(螺[二环[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧戊环]-6-基)嘧啶(U-3)

[0678] 在25℃下将t-BuOK (38.0g, 338mmol, 4.0eq) 和Me₃SOI (74.5g, 338mmol, 4.0eq) 添加到DMSO (600mL) 混合物中。历时1小时将混合物加热至30℃。在DMSO (80.0mL) 中将化合物U-2 (20.0g, 84.6mmol, 1.0eq) 添加到30℃的混合物中。在50℃下搅拌混合物12小时。将溶液冷却至25℃, 进行以下后处理: 随着搅拌将混合物倒入饱和NH₄Cl (2.50mL) 溶液中。用乙酸乙酯 (1.50mL × 3) 萃取混合物, 合并有机层并用盐水 (1.50mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥并真空浓缩得到残余物。残渣经柱层析 (SiO₂, 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:0至40:1) 纯化, 得标题化合物。

[0679] 步骤3:6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-酮(中间体U)

[0680] 在30℃下将化合物U-3 (32.0g, 127mmol, 1.0eq) 添加到THF (150mL) 中。在30℃下将HCl水溶液 (2M, 255mL, 4.0eq) 添加到混合物中。将混合物在30℃下搅拌1小时。用水 (200mL) 稀释混合物, 随着搅拌用NaHCO₃水溶液调节混合物pH=8。用乙酸乙酯 (300mL × 2) 萃取混合物, 合并有机层并用盐水 (100mL) 萃取混合物, 用Na₂SO₄干燥并真空浓缩得到标题化合物。LCMS m/z (M+H): 207.2.

[0681] 步骤4: (1S, 6R) -6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-酮(中间体V), 以及 (1R, 6S) -6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-酮(中间体W)

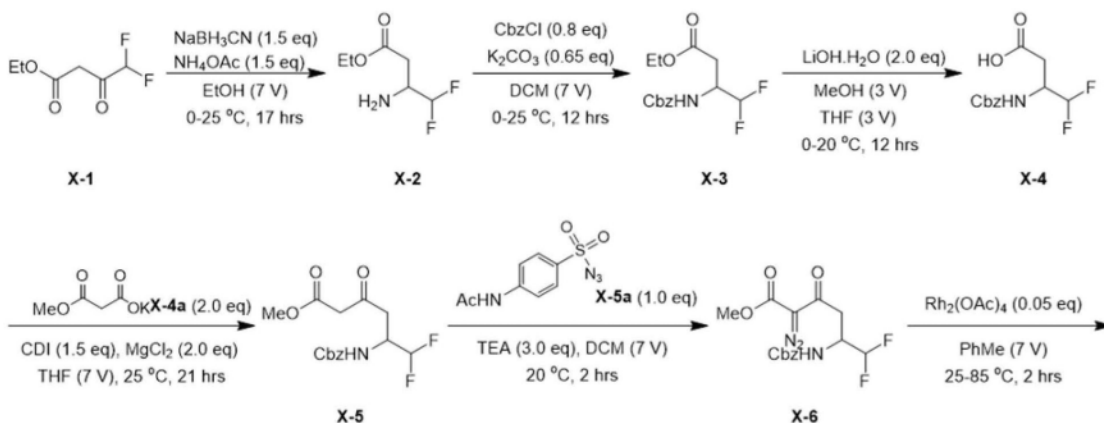
[0682] 通过SFC (管柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*50mm, 10um); 流动相: [Neu-EtOH]; B%: 40%-40%, 6min) 纯化化合物中间体U。

[0683] 中间体V: ¹HNMR: (400MHz, CDCl₃) δ 8.46 (s, 2H), 2.95-2.96 (m, 1H), 2.77-2.78 (m, 1H), 2.62-2.63 (m, 1H), 2.57-2.58 (m, 1H), 2.38-2.50 (m, 2H), 1.85-1.87 (m, 1H), 1.66-1.69 (m, 1H), 1.13-1.15 (t, 1H).

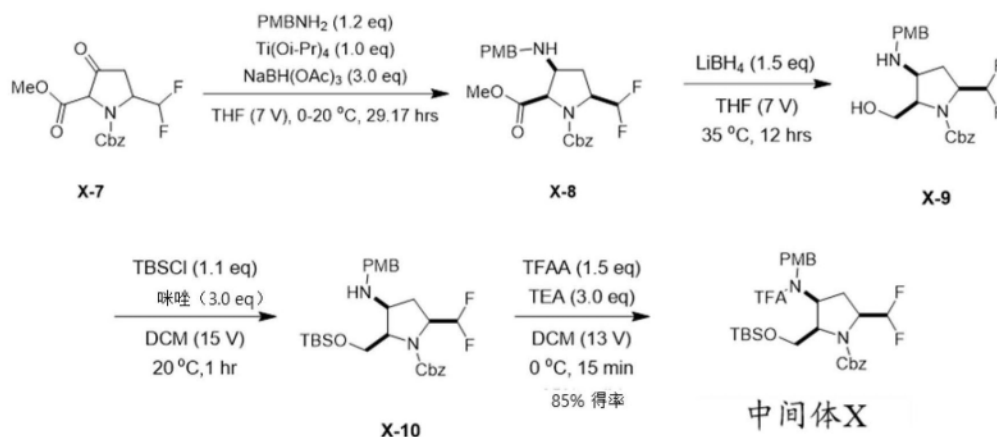
[0684] 中间体W: ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.46 (s, 2H), 2.95-2.98 (m, 1H), 2.77-2.79 (m, 1H), 2.62-2.63 (m, 1H), 2.58-2.59 (m, 1H), 2.38-2.47 (m, 2H), 1.86-1.87 (m, 1H), 1.66-1.70 (m, 1H), 1.13-1.16 (t, 1H).

[0685] 中间体X

[0686] (+/-) (2R, 3S, 5S) -2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-5-(二氟甲基)-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基)吡咯烷-1-羧酸苯甲酯



[0687]



[0688] 步骤1:3-胺基-4,4-二氟丁酸乙酯(X-2)

[0689] 在25℃下将化合物X-1 (400g, 2.41mol, 1.00eq) 和NH₄OAc (278g, 3.61mol, 1.50eq) 添加到EtOH (2800mL) 中。将混合物在25℃下搅拌12小时。将混合物冷却至0℃。在0℃添加NaBH₃CN (226g, 3.61mol, 1.50eq)。将混合物加热至25℃。将混合物在25℃下搅拌5小时。在45℃下浓缩混合物以获得粗产物。用乙酸乙酯 (1.50L) 溶解混合物, 用饱和Na₂CO₃溶液 (1.00L) 和盐水 (1.00L) 洗涤。用Na₂SO₄干燥混合物并浓缩, 以获得标题化合物。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 5.59-6.18 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.12-4.19 (m, 1H), 3.39-3.43 (m, 1H), 2.61-2.65 (m, 1H), 2.45-2.61 (m, 1H), 2.39-2.43 (m, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.86 (br s, 1H), 1.24 (t, J=0.01Hz, 2H)。

[0690] 步骤2:3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4,4-二氟丁酸乙酯(X-3)

[0691] 在25℃下将化合物X-2 (400g, 2.39mol, 1.00eq) 添加到DCM (2.80L) 中。将K₂CO₃ (214g, 1.56mol, 0.65eq) 添加到混合物中, 使水相从pH~4调节到pH~9 (需要1.80L的10%水溶液)。将混合物冷却至0℃。在0℃下历时0.5小时将CbzCl (326g, 1.91mol, 272mL, 0.80eq) 逐滴滴加到混合物中。将混合物加热至25℃。将混合物在25℃下搅拌5小时。用NaHCO₃ (1.50L) 溶液淬灭。用DCM (1.00L) 提取。用Na₂SO₄干燥并浓缩。将粗产物与MTBE (1.30L) 在20℃下研磨30分钟。过滤并干燥, 得到标题化合物。¹HNMR: (400MHz, CDCl₃) δ: 7.31-7.41 (m, 5H), 5.95-6.09 (m, 1H), 5.43 (d, J=8.00Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.40 (br s, 1H), 4.15-4.20 (m, 2H), 2.68-2.70 (m, 2H), 1.25-1.29 (m, 3H)。

[0692] 步骤3:3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4,4-二氟丁酸(X-4)

[0693] 在20℃下将化合物X-3 (460g, 1.53mol, 1.00eq) 添加到MeOH (1300mL) 和THF

(1300mL)中。将混合物冷却至0℃。在0℃下将LiOH·H₂O (2M, 1.53L, 2.00eq) 添加到混合物中。将混合物加热至20℃。将混合物在20℃下搅拌12小时。在45℃下浓缩得粗品。将粗产物倒入H₂O (10.0L) 中并用EtOAc (4.00L) 萃取。在0℃下用1M HCl将水相酸化至pH=5, 然后用MTBE (2.00L×2) 萃取。过滤并浓缩得到标题化合物。¹HNMR: (400MHz, MeOH) δ: 7.33-7.38 (m, 5H), 5.77-6.05 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.37 (br s, 1H), 2.53-2.74 (m, 2H)。

[0694] 步骤4: 5-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-6,6-二氟-3-氧代己酸甲酯(X-5)

[0695] 在25℃下在THF (2500mL) 中添加化合物X-4 (360g, 1.32mol, 1.00eq) 和CDI (320g, 1.98mol, 1.50eq)。在25℃下搅拌1小时。然后在25℃下将化合物X-4a (411g, 2.64mol, 2.00eq) 和MgCl₂ (250g, 2.64mol, 108mL, 2.00eq) 添加到混合物中。在25℃下搅拌20小时。用NaHCO₃ (1.50L) 溶液淬灭。用EtOAc (3.00L) 提取。用盐水 (1.50L) 洗涤有机相。用Na₂SO₄ 干燥。浓缩, 得到产物。将粗产物与MTBE在20℃下一起研磨30分钟, 以获得标题化合物。¹HNMR: (400MHz, MeOH) δ: 7.06-7.34 (m, 5H), 5.75-6.03 (m, 1H), 5.14-5.09 (m, 1H), 4.29 (br s, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.97-2.83 (m, 1H)。

[0696] 步骤5: 5-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-重氮-6,6-二氟-3-氧代己酸甲酯(X-6)

[0697] 在20℃下将化合物X-5 (184g, 0.28mol, 1.00eq) 添加到DCM (1250mL) 中。在20℃下将TEA (339g, 0.84mol, 3.00eq) 和化合物X-5a (165g, 0.84mol, 1.50eq) 添加到混合物中。将混合物在20℃下搅拌2小时。用水 (1.00L) 稀释。用DCM (2.00L) 提取。用盐水 (500mL) 洗涤有机物。用Na₂SO₄ 干燥并浓缩得到粗产物。残余物经硅胶层析(石油醚/乙酸乙酯=50/1, 2/1) 纯化, 得到标题化合物。¹HNMR: (400MHz, CDCl₃) δ: 7.22-7.29 (m, 5H), 5.82-6.11 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 5.37 (br s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.49 (br s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.43 (s, 1H)。

[0698] 步骤6: 5-(二氟甲基)-3-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸1-苯甲基酯2-甲基酯(X-7)

[0699] 在25℃下将化合物S-6 (360g, 1.01mol, 1.00eq) 添加到甲苯 (2500mL) 中。在25℃下将Rh₂(OAc)₄ (22.39g, 50.7mmol, 0.05eq) 添加到混合物中。将混合溶液加热至85℃。将混合溶液在85℃下搅拌2小时。将混合物冷却至大气温度的。过滤混合物以除去催化剂。浓缩混合物溶液以得到标题化合物。¹HNMR: (400MHz, CDCl₃) δ: 7.32-7.41 (m, 5H), 5.86-6.43 (m, 1H), 5.05-5.33 (m, 2H), 4.53-4.80 (m, 1H), 3.84 (d, J=0.01Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.88 (s, 2H), 2.32-2.39 (m, 1H)。

[0700] 步骤7: (2R,3S,5S)-5-(二氟甲基)-3-((4-甲氧基苯甲基)胺基)吡咯烷-1,2-二羧酸1-苯甲基酯2-甲基酯(X-8)

[0701] 在20℃下将化合物X-7 (10.0g, 458mmol, 1.00eq) 添加到THF (900mL) 中。将混合物冷却至0℃。在0℃添加PMBNH₂ (5.03g, 360mmol, 1.20eq)。在0℃下将Ti(Oi-Pr)₄ (8.68g, 300mmol, 1.00eq) 滴加到混合物中10分钟。将混合物加热至20℃并搅拌5小时。将混合物冷却至0℃。在0℃下将NaBH(OAc)₃ (19.40g, 1.37mol, 3.00eq) 添加到混合物中。将混合物加热至20℃并搅拌12小时。将混合物冷却至0℃。在0℃下将NaBH(OAc)₃ (19.40g, 1.37mol, 3.00eq) 添加到混合物中。将混合物加热至20℃并搅拌12小时。用EtOAc (1.00L) 稀释混合物溶液。用NaHCO₃ (1.00L) 溶液淬灭混合物。分离液体并用EtOAc (1.00L) 萃取有机物。用Na₂SO₄ 干燥。浓缩得粗品。残余物经硅胶层析(石油醚/乙酸乙酯=30/1, 1/1) 纯化得到产物。将粗产物与MTBE (200mL) 在20℃一起研磨30分钟, 以获得标题化合物。¹HNMR: (400MHz, DMSO) δ 7.32-7.40 (m, 5H), 7.22 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.86 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.20-6.48 (m, 1H), 5.03-

5.13(m, 2H), 4.62(d, J=8.0Hz, 1H), 4.24(br s, 1H), 3.72(s, 3H), 3.63(s, 5H), 3.52(br s, 1H), 2.22(m, 2H), 1.92-1.96(m, 1H) .

[0702] 步骤8: (2R, 3S, 5S) -5-(二氟甲基)-2-(羟基甲基)-3-((4-甲氧基苯甲基)氨基)吡咯烷-1-羧酸苯甲酯(X-9)

[0703] 在20℃下将化合物X-9(25.0g, 55.7mmol, 1.0eq)添加到THF(150mL)中。用N₂吹扫3次。将混合物冷却至0℃, 然后将LiBH₄(2M, 41.8mL, 1.5eq)分批加入混合物中。将混合物加热至20℃, 并在20℃下搅拌混合物12小时。向混合物中加入水(1000mL), 用EtOAc(500mL×2)萃取混合物, 合并两个有机层并用盐水(500mL)洗涤有机层, 用Na₂SO₄干燥并真空浓缩得到残余物。残余物经柱层析(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=30/1至0/1)纯化, 得到标题化合物。¹HNMR: (400MHz, CDCl₃) δ: 7.33-7.39(m, 5H), 7.19-7.21(d, J=8Hz, 2H), 6.86-6.88(d, J=8Hz, 2H), 6.14-6.43(t, J=60Hz, 1H), 5.14(s, 2H), 4.07-4.12(m, 1), 3.77-3.83(m, 8H), 3.44-3.46(m, 1H), 2.28-2.30(m, 1H), 2.25-2.28(m, 1H) .

[0704] 步骤9: (2R, 3S, 5S) -2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-5-(二氟甲基)-3-((4-甲氧基苯甲基)氨基)吡咯烷-1-羧酸苯甲酯(X-10)

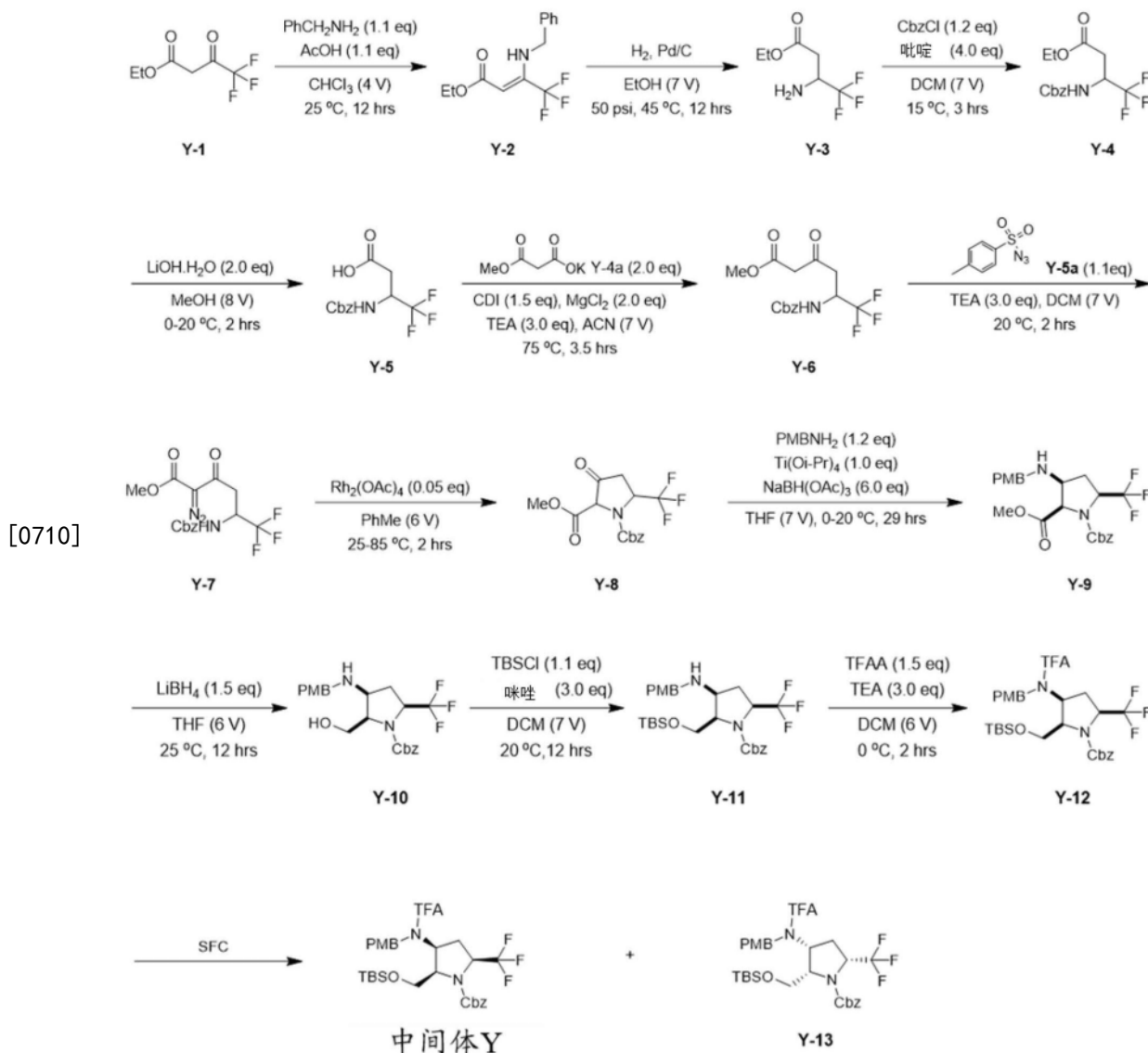
[0705] 在20℃下将TBSCl(13.0g, 86.3mmol, 10.6mL, 1.1eq)添加到DCM(190mL)中。在20℃下将化合物X-9(33.0g, 78.5mmol, 1.0eq)添加到混合物中。将混合物在20℃下搅拌1小时。真空浓缩混合物得到残余物。残余物经柱层析(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=30/1至5/1)纯化, 得到标题化合物。¹HNMR: (400MHz, CDCl₃) δ: 7.34-7.37(m, 5H), 7.23-7.25(d, J=8Hz, 2H), 6.85-6.87(d, J=8Hz, 2H), 6.12-6.45(m, 1H), 5.15(s, 2H), 4.02-4.05(m, 2H), 3.73-3.87(m, 7H), 3.37-3.73(m, 2H), 2.05-2.23(m, 2H), 0.90(s, 9H), 0.01-0.11(m, 6H) .

[0706] 步骤10: (+/-) (2R, 3S, 5S) -2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-5-(二氟甲基)-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基)吡咯烷-1-羧酸苯甲酯(中间体X)

[0707] 将化合物X-10(26.0g, 48.6mmol, 1.0eq)添加到DCM(160mL)中。将TEA(14.7g, 146mmol, 20.3mL, 3.0eq)添加到混合物中。将混合物冷却至0℃。向混合物中加入TFAA(15.3g, 72.9mmol, 10.1mL, 1.5eq)并将温度保持在0℃下0.5小时。向混合物中加入NaHCO₃(150mL)调节pH=8, 用DCM(100mL×2)萃取混合物, 合并有机层并用盐水(100mL)洗涤, 用Na₂SO₄干燥并真空浓缩, 得到残余物。残余物经柱层析纯化(SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=30:1至0:1), 得到标题化合物。¹HNMR: (400MHz, CDCl₃) δ: 7.33-7.39(m, 5H), 7.03-7.05(d, J=8Hz, 2H), 6.89-6.91(d, J=8Hz, 2H), 6.22-6.50(t, J=64Hz, 1H), 5.05-5.23(m, 2H), 4.81-4.96(m, 2H), 4.45-4.55(m, 2H), 3.89-4.12(m, 5H), 3.50-3.53(m, 1H), 2.47-2.53(m, 1H), 1.61-1.69(m, 1H), 0.89(s, 9H), 0.005-0.084(m, 6H) .

[0708] 中间体Y

[0709] (2R, 3S, 5S) -2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基)-5-(三氟甲基)吡咯烷-1-羧酸苯甲酯



[0711] 步骤1: (Z)-3-(苯甲基氨基)-4,4,4-三氟丁-2-烯酸乙酯(Y-2)

[0712] 在25℃下将化合物Y-1 (500g, 2.72mol, 1.00eq)、PhCH₂NH₂ (325g, 3.03mol, 1.10eq) 和CH₃COOH (185g, 3.08mol, 1.10eq) 添加到EtOH (2.00L) 中。将混合物在25℃下搅拌12小时。在45℃下浓缩混合物以获得粗产物。用乙酸乙酯 (1.00L) 溶解混合物, 用饱和Na₂CO₃溶液 (1.00L) 和盐水 (0.50L) 洗涤。用Na₂SO₄干燥混合物并浓缩得到标题化合物。¹HNMR: (400MHz, CDCl₃) . δ: 8.46 (br s, 1H), 7.29-7.39 (m, 5H), 5.18 (s, 1H), 4.49 (d, J=6.4Hz, 2H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.28 (t, J=7.2Hz, 3H) .

[0713] 步骤2: 3-氨基-4,4,4-三氟丙酸乙酯(Y-3)

[0714] 在15℃下将化合物Y-2 (90.0g, 0.39mol, 1.00eq) 添加到EtOH (0.60L) 中。在Ar下添加Pd/C (16.0g, 0.39mol, 10%纯度, 1.00eq)。将悬浮液脱气并用H₂吹扫12次。将混合物在H₂ (50Psi) 和50℃下搅拌12小时。过滤反应混合物并减压浓缩, 得到标题化合物。¹HNMR: (400MHz, CDCl₃) . δ: 4.20 (q, J=6.8Hz, 2H), 3.73-3.77 (m, 1H), 2.71-2.75 (m, 1H), 2.42-2.49 (m, 1H), 1.29 (t, J=7.2Hz, 3H) .

[0715] 步骤3: 3-(((苯甲氧基)羰基)氨基)-4,4,4-三氟丙酸乙酯(Y-4)

[0716] 在15℃下, 向DCM (2.40L) 中添加化合物Y-3 (360g, 1.94mol, 1.00eq)、CbzCl (398,

2.33mol, 1.20eq) 和吡啶 (615g, 7.78mol, 4.00eq)。将反应混合物在15℃下搅拌3小时。在0℃下, 用1M HCl使水相pH=2。将混合物搅拌30分钟, 然后用NaHCO₃溶液(1.00L)淬灭。用DCM (1.00L) 萃取, 用Na₂SO₄干燥, 然后浓缩。将粗产物与石油醚(0.60L)在20℃下研磨30分钟。过滤并干燥, 得到标题化合物。¹HNMR: (400MHz, CDCl₃) δ: 7.32-7.41 (m, 5H), 5.55 (d, J=9.6Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.17 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.75-2.80 (m, 1H), 2.60-2.66 (m, 1H) 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0717] 步骤4: 3-(((苯甲氧基)羰基)氨基)-4,4,4-三氟丁酸(Y-5)

[0718] 在20℃下将化合物Y-4 (350g, 1.10mol, 1.00eq) 添加到MeOH (2.80L) 中。将混合物冷却至0℃。在0℃下将LiOH·H₂O (2M, 1.10L, 2.00eq) 添加到混合物中。将混合物加热至20℃。将混合物在20℃下搅拌2小时。在45℃下浓缩得粗产物。将粗产物倒入H₂O (3.00L) 中并用EtOAc (2.00L) 萃取。在0℃下用1M HCl将水相酸化至pH=5, 然后用EtOAc (1.00L×2) 提取。用Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到标题化合物。¹HNMR: (400MHz, MeOH) δ: 7.29-7.34 (m, 5H), 5.08-5.14 (m, 2H), 4.7-4.74 (m, 1H), 2.75-2.80 (m, 1H), 2.57-2.64 (m, 1H)。

[0719] 步骤5: 5-(((苯甲氧基)羰基)氨基)-6,6,6-三氟-3-氧代己酸甲酯(Y-6)

[0720] 在25℃下将化合物Y-5 (320g, 1.10mol, 1.00eq) 和CDI (196g, 1.21mol, 1.10eq) 加入乙腈 (2.10L) 中。在25℃下搅拌1小时。在25℃下将化合物Y-4a (343g, 2.20mol, 2.00eq)、TEA (334g, 3.30mol, 3.00eq) 和MgCl (261g, 2.75mol, 2.50eq) 添加到混合物中。在75℃下搅拌2.5小时。将粗产物倒入H₂O (1.00L) 中。在0℃下用1M HCl将水相酸化至pH=5, 然后用EtOAc (1.00L×2) 提取。用Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到标题化合物。¹HNMR: (400MHz, CDCl₃) δ: 7.32-7.39 (m, 5H), 5.45 (d, J=9.2Hz, 1H), 5.09-5.17 (m, 2H), 4.81-4.84 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.45-3.50 (m, 2H), 2.94-3.04 (m, 2H)。

[0721] 步骤6: 5-(((苯甲氧基)羰基)氨基)-2-重氮-6,6,6-三氟-3-氧代己酸甲酯(Y-7)

[0722] 在15℃向DCM (4.00L) 中添加化合物Y-6 (320g, 0.94mol, 1.00eq), 化合物Y-5a (266g, 1.01mol, 75%纯度, 1.10eq), TEA (279g, 2.76mol, 3.00eq)。将混合物在20℃下搅拌2小时。在25℃下向混合物中加入水 (1.00L)。用DCM (1.00L) 提取。用盐水 (1.00L) 洗涤有机物。用Na₂SO₄干燥并浓缩得到粗产物。将粗产物与MTBE (1.00L) 在20℃下研磨30分钟。过滤并干燥, 得到标题化合物。¹HNMR: (400MHz, CDCl₃) δ: 7.32-7.38 (m, 5H), 5.37 (d, J=9.2Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.88 (br s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.28-3.34 (m, 1H), 3.16-3.21 (m, 1H)。

[0723] 步骤7: 3-氧代-5-(三氟甲基)吡咯烷-1,2-二羧酸1-苯甲基酯2-甲基酯(Y-8)

[0724] 在25℃下将化合物Y-7 (237g, 0.63mol, 1.00eq) 添加到甲苯 (1.40L) 中。在25℃下将Rh₂(OAc)₄ (14.0g, 0.03mol, 0.05eq) 添加到混合物中。将混合溶液加热至85℃。在85℃下搅拌混合溶液2小时。将混合物冷却至大气温度。过滤混合物以除去催化剂。浓缩混合物溶液, 以获得标题化合物。

[0725] 步骤8: (2R,3S,5S)-3-((4-甲氧基苯甲基)氨基)-5-(三氟甲基)吡咯烷-1,2-二羧酸1-苯甲基酯2-甲基酯(Y-9)

[0726] 在20℃下将化合物Y-8 (190g, 0.55mol, 1.00eq) 添加到THF (1.30L) 中。将混合物冷却至0℃。在0℃下添加PMBNH₂ (91.0g, 0.66mol, 1.20eq)。在0℃下滴加Ti(Oi-Pr)₄ (156g, 0.55mol, 1.00eq)。将混合物加热至20℃并搅拌5小时。将混合物冷却至0℃。在0℃下将NaBH(OAc)₃ (349g, 1.65mol, 3.00eq) 添加到混合物中。将混合物加热至20℃并搅拌12小时。将混

合物冷却至0℃。在0℃下将NaBH(OAc)₃ (349g, 1.65mol, 3.00eq) 添加到混合物中。用EtOAc (1.00L) 稀释混合溶液。用NaHCO₃ (1.00L) 溶液淬灭混合物。分离液体并用EtOAc (1.00L) 萃取有机物。用Na₂SO₄干燥。浓缩得粗产物。残余物经硅胶层析(石油醚/乙酸乙酯, 30/1-1/1) 纯化, 得到标题化合物。¹HNMR: (400MHz, MeOH) δ: 7.30-7.38 (m, 5H), 7.22 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.85 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.10-5.18 (m, 2H), 4.73 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.52-4.57 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.65-3.72 (m, 5H), 3.54-3.60 (m, 1H), 2.44-2.50 (m, 1H), 2.11-2.17 (m, 1H)。

[0727] 步骤9: (2R, 3S, 5S) -2-(羟基甲基)-3-((4-甲氧基苯甲基)胺基)-5-(三氟甲基)吡咯烷-1-羧酸苯甲酯(Y-10)

[0728] 在15℃下将化合物Y-9 (35.5g, 0.07mol, 1.00eq) 添加到THF (0.20L) 中。将混合物冷却至0℃。在0℃下历时1min将LiBH₄ (2M, 52.2mL, 1.40eq) 滴加到混合物中。在25℃下搅拌混合溶液12小时。混合物在冰浴中冷却。加入水 (200mL) 并将混合物用乙酸乙酯 (2×200mL) 萃取。用盐水 (200mL) 洗涤有机物。用Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗产物。经硅胶层析(石油醚/乙酸乙酯, 30/1-1/1) 纯化残余物, 得到标题化合物。

[0729] 步骤10: (2R, 3S, 5S) -2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-3-((4-甲氧基苯甲基)胺基)-5-(三氟甲基)吡咯烷-1-羧酸苯甲酯(Y-11)

[0730] 在15℃下将化合物Y-10 (27.0g, 61.5mmol, 1.00eq)、TBSCl (10.2g, 67.7mmol, 1.10eq) 和咪唑 (12.6g, 185mmol, 3.00eq) 添加到DCM (180mL) 中。在20℃下搅拌混合溶液12小时。用DCM (200mL) 稀释混合溶液。用H₂O (150mL) 溶液淬灭混合物。分离液体并用DCM (200mL) 萃取有机物。用Na₂SO₄干燥。浓缩, 得到标题化合物。¹HNMR: (400MHz, CDCl₃) δ: 7.32-7.39 (m, 5H), 7.22 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.86 (d, J=8.0Hz, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.20-4.36 (m, 2H), 3.90-3.94 (m, 1H), 3.76-3.81 (m, 6H), 3.30-3.35 (m, 1H), 2.42-2.45 (m, 1H), 2.01-2.06 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)。

[0731] 步骤11: (2R, 3S, 5S) -2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基)-5-(三氟甲基)吡咯烷-1-羧酸苯甲酯(Y-12)

[0732] 在15℃下将化合物Y-11 (34.0g, 61.5mmol, 1.00eq) 和TEA (18.7g, 184mmol, 3.00eq) 添加到DCM (200mL) 中。将混合物冷却至0℃。在0℃下将TFAA (19.4g, 92.3mmol, 1.50eq) 添加到混合物中。将混合物在0℃下搅拌2小时。用DCM (100mL) 稀释混合溶液。用H₂O (100mL) 溶液淬灭混合物。分离液体并用DCM (100mL) 萃取有机物。用Na₂SO₄干燥。浓缩, 得到粗产品。通过硅胶层析(石油醚/乙酸乙酯, 30/1-1/1) 纯化残余物, 以得到标题化合物。¹HNMR: (400MHz, DMSO) δ: 7.33-7.39 (m, 5H), 7.05 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.0Hz, 2H), 5.09-5.22 (m, 2H), 4.79-4.91 (m, 2H), 4.55 (br s, 1H), 4.41 (br s, 1H), 4.26 (br s, 1H), 3.81 (br s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.60 ((d, J=12Hz, 1H)), 2.59 (br s, 1H), 1.85-2.05 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。

[0733] 步骤12: (2R, 3S, 5S) -2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基)-5-(三氟甲基)吡咯烷-1-羧酸苯甲酯(中间体Y)以及(2S, 3R, 5R) -2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基)-5-(三氟甲基)吡咯烷-1-羧酸苯甲酯(Y-13)

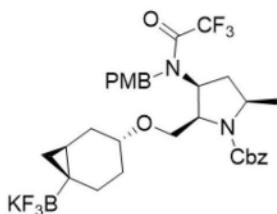
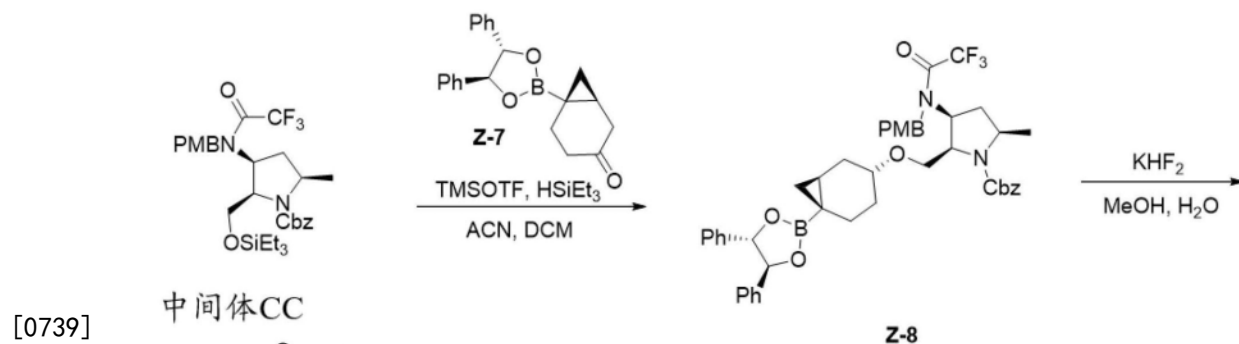
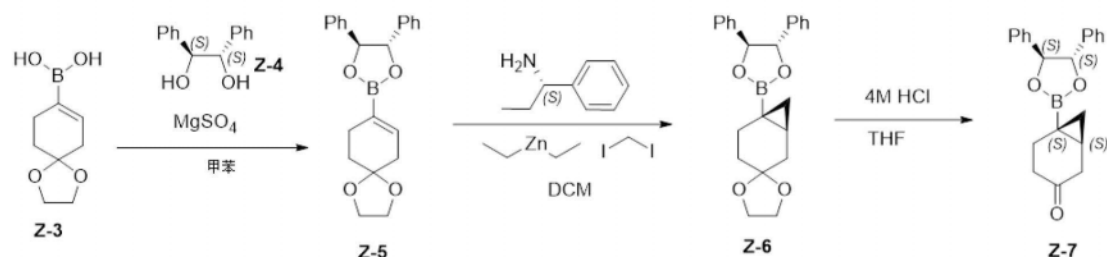
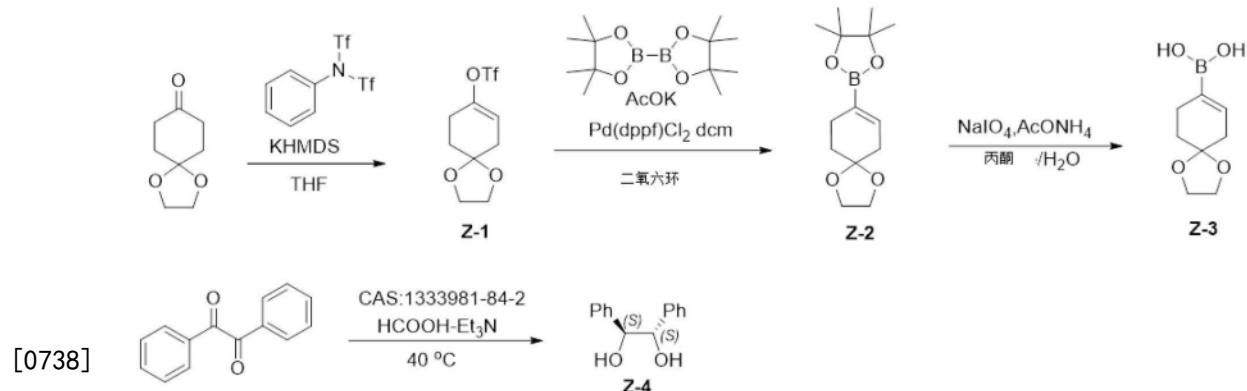
[0734] 化合物Y-12 (39.0g, 60.1mmol, 1.00eq) 由SFC (色谱柱: REGIS (s, s) WHELK-01 (250mmx50mm, 10um); 流动相: [0.1%NH₃H₂O ETOH]; B%: 40%-40%, 4.4min) 分离。在减压下

浓缩有机层。

[0735] 中间体Y: $^1\text{H NMR}$: (400MHz, CDCl_3) δ : 7.33-7.39 (m, 5H), 7.05 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.90 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 5.09-5.22 (m, 2H), 4.79-4.91 (m, 2H), 4.55 (br s, 1H), 4.41 (br s, 1H), 4.26 (br s, 1H), 3.81 (br s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.60 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 2.59 (br s, 1H), 1.85-2.05 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。

[0736] 中间体Z

[0737] ((1S, 4R, 6S)-4-(((2R, 3S, 5R)-1-((苯甲氧基)羰基)-5-甲基-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基)吡咯烷-2-基)甲氧基)二环[4.1.0]庚-1-基)三氟硼酸钾



中间体Z

[0740] 步骤1: 1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基三氟甲烷磺酸酯(Z-1)

[0741] 向用氮气的惰性气氛吹扫并且维持的20-L 4颈圆底烧瓶中加入四氢呋喃(5L)、1,

4-二氧杂螺[4.5]癸-8-酮(1kg, 6.40mol, 1.00eq.) 和1,1,1-三氟-N-苯基-N-三氟甲烷磺酸基甲烷磺酸胺(2.40kg, 6.72mol, 1.05eq.)。在-25℃下用1小时向上述混合物中逐滴滴加KHMDS(6.8L, 1mol/L, 1.05eq.)。将所得混合物在25℃下再搅拌2小时。通过在0℃加入10L冰水终止反应并再搅拌30分钟。所得混合物用PE(3×10L)萃取。合并的有机层用盐水(2×10L)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥。过滤后, 滤液减压浓缩, 得到标题化合物。

[0742] 步骤2: 2-{1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基}-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环(Z-2)

[0743] 向用氮气的惰性气氛吹扫并且维持的20-L 4颈圆底烧瓶中加入二噁烷(12L)、1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基三氟甲烷磺酸酯(Z-1)(1.6kg, 5.55mol, 1.00eq.)、双(频哪醇合)二硼(1.83kg, 7.22mol, 1.3eq.)、KOAc(1.63kg, 16.6mol, 3eq.)和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(45.22g, 55.5mmol, 0.01eq.)。将上述混合物在N₂气氛下加热至100℃并保持3小时。使混合物冷却至25℃。减压浓缩所得混合物。所得混合物用盐水(15L)稀释。所得混合物用PE(2×15L)萃取。合并的有机层用盐水(2×10L)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥。过滤后, 减压下浓缩滤液。0℃静置过夜, 过滤得标题化合物。

[0744] 步骤3: 1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基硼酸(Z-3)

[0745] 向用惰性氮气气氛吹扫并且保持的2*20-L 4颈圆底烧瓶中加入2-{1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基}-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环(Z-2)(2*600g, 4.51mol, 1.00eq.)、丙酮(2*6.00L)、NH₄OAc(2*521g, 13.5mol, 3eq.)、NaIO₄(2*1.45Kg, 13.5mol, 3eq.)和H₂O(2*6.00L)。将上述混合物在25℃下搅拌6小时。过滤所得混合物, 用EA(2×5L)洗涤滤饼。减压浓缩滤液。所得混合物用EA(3×10L)萃取。合并的有机层用盐水(2×10L)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥。过滤后, 减压浓缩滤液。残余物用Et₂O:PE(1:1)(1×4.8L)制成浆液。收集沉淀的固体, 以获得标题化合物。

[0746] 步骤4: (1S,2S)-1,2-二苯基乙烷-1,2-二醇(Z-4)

[0747] 向用惰性氮气气氛吹扫并且保持的5-L 4颈圆底烧瓶中加入TEA(2.12Kg, 20.93mol, 4.4eq.)。在-20℃下历时30分钟向上述混合物中滴加HCOOH(963g, 20.93mol, 4.4eq.)。将所得混合物在0℃和N₂气氛下搅拌30分钟。在0℃和N₂气氛下向上述混合物中加入苯偶酰(1Kg, 4.76mol, 1.00eq.)和RuCl(对甲基异丙基苯)[(R,R)-Ts-DENEB(3.1g, 4.769mmol)]。将所得混合物在N₂下于40℃再搅拌15小时。减压浓缩所得混合物。所得混合物用水(10L)稀释并搅拌1小时。通过过滤收集沉淀的固体并用H₂O(1×3L)洗涤。将所得湿滤饼自然风干。粗产物从EtOH(3L)中重结晶, 得到标题化合物。

[0748] 步骤5: (4S,5S)-2-{1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基}-4,5-二苯基-1,3,2-二氧硼戊环(Z-5)

[0749] 向用惰性氮气气氛吹扫并且保持的20-L 4颈圆底烧瓶中加入1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基硼酸(Z-3)(500g, 2.72mol, 1.00eq.)、(1S,2S)-1,2-二苯基乙烷-1,2-二醇(Z-4)(640g, 2.99mol, 1.1eq.)、MgSO₄(1.64g, 13.6mol, 5eq.)和甲苯(15L)。将所得混合物在N₂气氛下于25℃搅拌过夜。过滤所得混合物, 用EA(1L)洗涤滤饼。减压浓缩滤液。粗产物通过PE(1.5L)浆化。通过过滤收集沉淀的固体, 以得到标题化合物。

[0750] 步骤6: (4S,5S)-4,5-二苯基-2-[(1S,6S)-螺[二环[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧戊环]-6-基]-1,3,2-二氧硼戊环(Z-6)

[0751] 向用惰性氮气氛吹扫并且保持的20-L 4颈圆底烧瓶中加入(4S,5S)-2-{1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基}-4,5-二苯基-1,3,2-二氧硼戊环(Z-5)(800g,2.21mol,1.00eq.), (1S)-1-苯基丙-1-胺(597.23g,4.42mol,2eq.), DCM(8L)。在-40℃历时2小时向上述混合物中滴加二乙基锌(8.83L,8.83mol,4eq.)。将所得混合物在-40℃下再搅拌30分钟。在-20℃下历时30分钟向上述混合物中滴加二碘甲烷(3.55Kg,13.3mol,6eq.)。将所得混合物在-20℃下再搅拌6小时。将所得混合物在N₂气氛下于10℃搅拌过夜。所得混合物用DCM(8L)稀释。通过加入NH₄Cl饱和水溶液(20L)淬灭反应。所得混合物用DCM(8L)萃取。水层用DCM(8L)萃取。合并的有机层用盐水(2×15L)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,减压浓缩滤液。通过硅胶柱层析(PE:EA(比率从10:1至4:1))纯化残余物以得到600g粗产物。粗产物从正己烷(3L)中重结晶三次,得到标题化合物。

[0752] 步骤7: (1S,6S)-6-[(4S,5S)-4,5-二苯基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基]二环[4.1.0]庚-3-酮(Z-7)

[0753] 向用惰性氮气氛吹扫并且保持的3-L 4颈圆底烧瓶中加入(4S,5S)-4,5-二苯基-2-[(1S,6S)-螺[二环[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧戊环]-6-基]-1,3,2-二氧硼戊环(Z-6)(280g,744mmol,1.00eq.), 四氢呋喃(1.4L)。在0℃下历时20分钟向上述混合物中滴加盐酸水溶液(372mL,4mol/L,2eq.)。将所得混合物在25℃下再搅拌2小时。所得混合物用Et₂O(2×1.5L)萃取。合并的有机层用饱和NaHCO₃溶液(3×1.5L)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,减压浓缩滤液。所得油状物于25℃静置过夜,得标题化合物。¹H NMR:(400MHz,三氯甲烷-d, ppm) δ7.46-7.35(m,6H), 7.33-7.29(m,4H), 5.18(s,2H), 2.82(dd,J=17.9,5.6Hz,1H), 2.65-2.49(m,2H), 2.38(dt,J=18.0,6.0Hz,1H), 2.20(ddd,J=18.1,9.3,6.0Hz,1H), 2.02(dt,J=14.3,6.1Hz,1H), 1.66-1.56(m,1H), 1.24(dd,J=8.2,4.7Hz,1H), 0.80(t,J=4.9Hz,1H)。

[0754] 步骤8: (2R,3S,5R)-2-({[(1S,6S)-6-[(4S,5S)-4,5-二苯基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基]二环[4.1.0]庚-3-基]氧基}甲基)-5-甲基-3-{2,2,2-三氟-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]乙酰胺基}吡咯烷-1-羧酸苯甲酯(Z-8)

[0755] 在-30℃下在N₂气氛下向(2R,3S,5R)-5-甲基-2-({[(三乙基硅基)氧基]甲基}-3-{2,2,2-三氟-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]乙酰胺基}吡咯烷-1-羧酸苯甲酯(中间体CC)(111g,187mmol,1eq.)以及(1S,6S)-6-[(4S,5S)-4,5-二苯基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基]二环[4.1.0]庚-3-酮(Z-7)(74.4g,224mmol,1.2eq.)在ACN(750mL), DCM(250mL)中的经搅拌溶液中逐滴滴加在DCM(300mL)中的三乙基硅烷(26g,224mmol,1.2eq.)和300mL(ACN:DCM=3:1)中的TMSOTf(20.7g,93.3mmol,0.5eq.)。将所得混合物在-30℃和N₂气氛下搅拌2小时。在-30℃下用饱和NaHCO₃淬灭反应。所得混合物用EA(2×1L)萃取。合并的有机层用NaCl(2×500mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,减压浓缩滤液。通过硅胶柱层析(PE:EA 10:1)纯化残余物,以得到标题化合物。

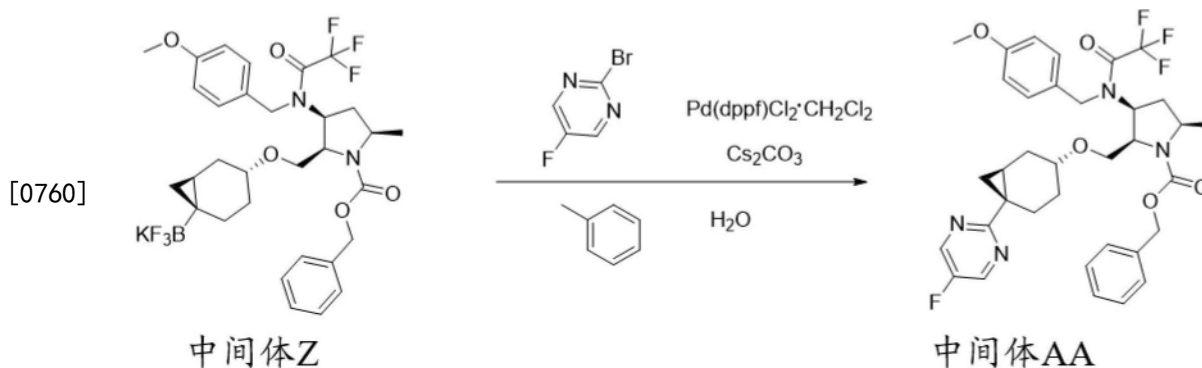
[0756] 步骤9: ((1S,4R,6S)-4-(((2R,3S,5R)-1-((苯甲氧基)羰基)-5-甲基-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯基)乙酰胺基)吡咯烷-2-基)甲氧基)二环[4.1.0]庚-1-基)三氟硼酸钾(中间体Z)

[0757] 在20℃向500mL烧瓶中加入在MeOH(240mL)中的(2R,3S,5R)-2-({[(1S,6S)-6-[(4S,5S)-4,5-二苯基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基]二环[4.1.0]庚-3-基]氧基}甲基)-5-甲

基-3-{2,2,2-三氟-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]乙酰胺基}吡咯烷-1-羧酸苯甲酯(Z-8) (12g, 15.1mmol, 1eq.) 和在H₂O (24mL) 中的KHF₂ (4.71g, 60.2mmol, 4eq.)。将所得混合物在N₂气氛下于20℃下搅拌16小时。真空浓缩所得混合物。所得混合物用丙酮(200mL) 稀释。过滤所得混合物, 用丙酮(2×100mL) 洗涤滤饼。真空浓缩滤液。通过用MTBE (200mL) 浆化来纯化残余物, 以获得标题化合物。LCMS: (ES, m/z): M+1: 619. H-NMR: (300MHz, 三氯甲烷-d, ppm): δ7.26 (s, 1H), 6.95 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.81 (d, J=8.5Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.21 (s, 1H), 3.12 (s, 2H), 2.28 (s, 1H), 1.80 (s, 5H), 1.32 (s, 4H), 1.19 (s, 3H), 0.72 (s, 1H), 0.46 (s, 1H)。

[0758] 中间体AA

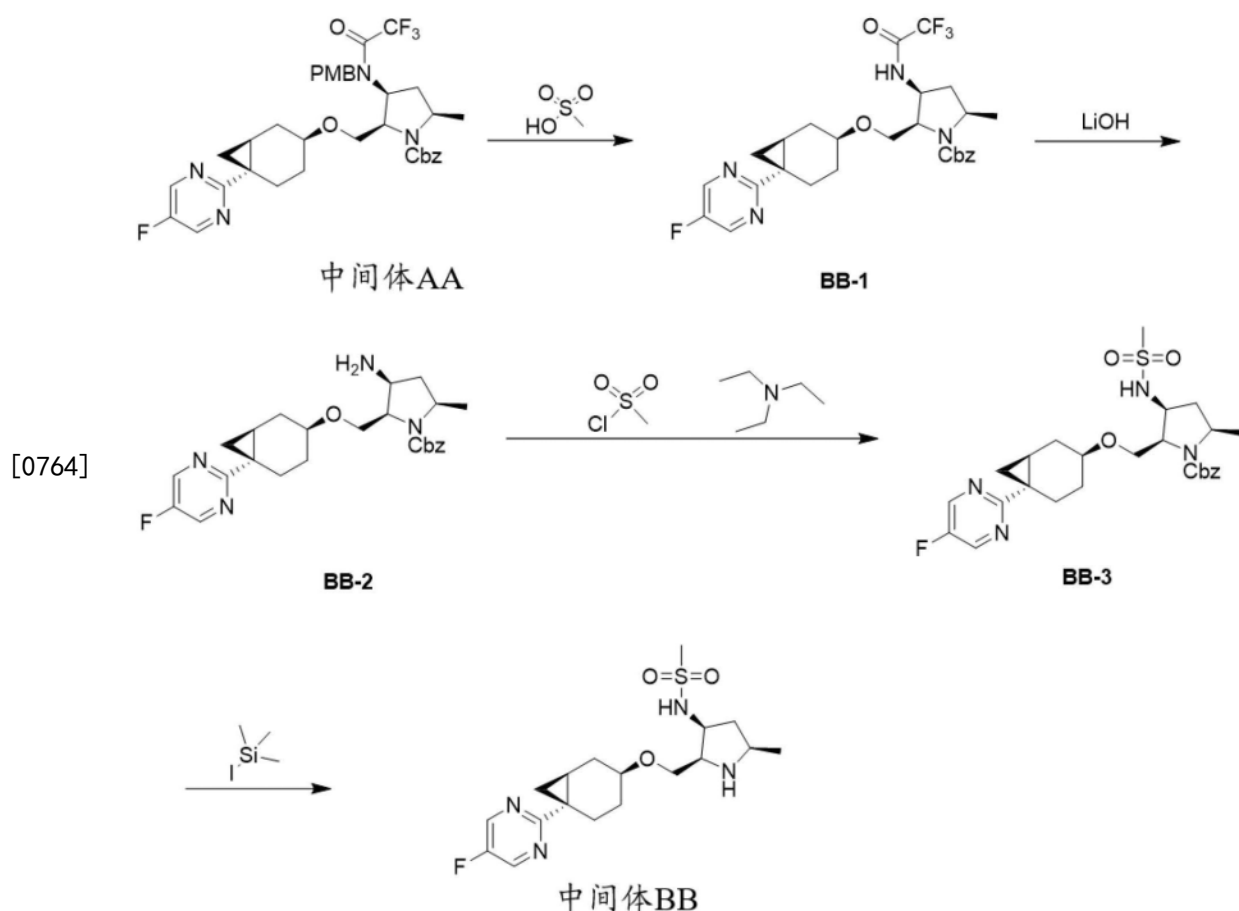
[0759] (2R, 3S, 5R) -2-(((1S, 3R, 6R) -6-(5-氟嘧啶-2-基) 二环[4.1.0]庚-3-基) 氧基) 甲基)-5-甲基-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯基) 乙酰胺基) 吡咯烷-1-羧酸苯甲酯



[0761] 在N₂气氛下在88℃下搅拌 (2R, 3S, 5R) -5-甲基-3-{2,2,2-三氟-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]乙酰胺基}-2-({[(1S, 3R, 6S) -6-(三氟-λ4-硼烷基) 二环[4.1.0]庚-3-基]氧基} 甲基) 吡咯烷-1-羧酸钾苯甲酯(中间体Z) (60g, 88.2mmol, 1eq.) 和2-溴-5-氟嘧啶 (31.2g, 176mmol, 2eq.) 和Cs₂CO₃ (86.2g, 264mmol, 3eq.) 和在甲苯 (1.2L) 中的Pd (dppf) Cl₂CH₂Cl₂ (14.4g, 17.6mmol, 0.2eq.) 和H₂O (240mL) 中的溶液16小时。使混合物冷却至20℃。过滤所得混合物, 用EA洗涤滤饼。所得混合物用EA (1×1L) 萃取。合并的有机层用NaCl (1×500mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥。过滤后, 减压浓缩滤液。通过硅胶柱层析 (PE:EA 10:1) 纯化残余物以得到外消旋产物。经SFC (色谱柱: OptiChiral-C9-10, 5*25cm, 10μm; 流动相A: CO₂, 流动相B: MeOH-----制备型; 流速: 200mL/min; 梯度: 等度40% B; 柱温 (℃): 35; 背压 (bar): 100; 波长: 270nm; RT1 (min): 4.53; RT2 (min): 5.37; 样品溶剂: MeOH-----制备型; 注射体积: 10mL; 运行次数: 25) 纯化外消旋产物, 得到标题化合物。LCMS: (ES, m/z): M+1: 671. H-NMR: (400MHz, 三氯甲烷-d, ppm) δ8.46 (s, 2H), 7.34 (d, J=5.7Hz, 4H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.03 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.5Hz, 2H), 5.17 (d, J=14.6Hz, 2H), 5.05 (d, J=12.6Hz, 0H), 4.90 (d, J=17.8Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.78 (s, 0H), 4.49 (d, J=13.2Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.58 (d, J=10.7Hz, 0H), 3.28 (d, J=11.2Hz, 2H), 2.66 (s, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.30 (d, J=14.0Hz, 1H), 1.94 (d, J=10.8Hz, 1H), 1.56 (d, J=10.7Hz, 1H), 1.48 (dd, J=9.5, 4.0Hz, 1H), 1.29 (s, 2H), 1.26-1.16 (m, 1H), 0.97 (t, J=5.2Hz, 1H)。

[0762] 中间体BB

[0763] N-((2R, 3S, 5R) -2-(((1S, 3S, 6R) -6-(5-氟嘧啶-2-基) 二环[4.1.0]庚-3-基) 氧基) 甲基)-5-甲基吡咯烷-3-基) 甲磺酰胺



[0765] 步骤1: (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(2,2,2-三氟乙酰胺基)吡咯烷-1-羧酸苯甲酯(BB-1)

[0766] 通过搅拌棒向100mL rbf中加入(2R,3S,5R)-2-(((1S,3R,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯基)乙酰胺基)吡咯烷-1-羧酸苯甲酯(中间体AA)(1g,1.491mmol)、 CH_2Cl_2 (14.91mL)和甲磺酸(1.002mL,15.43mmol)。将反应搅拌10分钟。反应用 NaHCO_3 (15mL)淬灭,用 CH_2Cl_2 (3×20mL)萃取,用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,并浓缩得到标题化合物。MS:551.4(M+H)。

[0767] 步骤2: (2R,3S,5R)-3-氨基-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸苯甲酯(BB-2)

[0768] 通过搅拌棒向200mL rbf中加入BB-1(821mg,1.491mmol)、氢氧化锂(0.238mL,14.91mmol)、THF(1.565mL)、甲醇(12.74mL)和水(8.05mL)。将反应在50℃下搅拌1h。真空除去大部分溶剂。残余物通过硅胶柱层析(0%至10%MeOH/DCM(含1% NH_4OH))纯化,以得到标题化合物。MS:455.4(M+H)。

[0769] 步骤3: (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸苯甲酯(BB-3)

[0770] 通过搅拌棒向小瓶中加入BB-2(660mg,1.452mmol)和 CH_2Cl_2 (4400μL)。将反应冷却至0℃并加入三乙胺(805μL,5.81mmol)和甲磺酰氯(292μL,2.90mmol)。将反应在0℃下搅拌20分钟。真空除去溶剂,混合物直接通过硅胶柱层析(5%至50%3:1EtOAc:EtOH/己烷)纯化,得到标题化合物。MS:533.4(M+H)。

[0771] 步骤4: N-((2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-

(基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-3-(基)甲磺酰胺(中间体BB)

酯萃取并合并有机层。所得混合物用1×1L H₂O和1×1L盐水洗涤。混合物经无水硫酸钠干燥并浓缩,得到标题化合物。

[0780] 步骤3: (5R)-5-[[(苯甲氧基) 羰基] 胺基]-2-重氮-3-氧代己酸甲酯 (CC-3)

[0781] 在0℃向5-L 4颈圆底烧瓶中加入(5R)-5-[[(苯甲氧基) 羰基] 胺基]-3-氧代己酸甲酯(CC-2) (167.00g, 569.34mmol, 1.00当量), ACN (1.70L) 和4-乙酰氨基苯磺酰叠氮化物(136.78g, 569.34mmol, 1.00当量)。在0℃下滴加TEA (11.52g, 113.84mmol, 0.20当量)。将烧瓶用铝箔包裹并将所得溶液在室温下在水/冰浴中搅拌3小时。通过过滤滤出固体。反应应用2L水淬灭。滤液用EA (2×2.7L) 萃取并合并有机层。混合物经无水硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到标题化合物。

[0782] 步骤4: (2R, 5R)-5-甲基-3-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸1-苯甲基酯2-甲基酯 (CC-4)

[0783] 在5-L圆底烧瓶中, 加入(5R)-5-[[(苯甲氧基) 羰基] 胺基]-2-重氮-3-氧代己酸甲酯(CC-3) (140g, 438.40mmol, 1.00当量), 甲苯(1.40L), 1,1,1-三(乙酰氧基)二铈-1-基乙酸酯(19.4g, 43.84mmol, 0.1当量)。将所得溶液在75℃下搅拌16小时。将残余物应用于硅胶柱(PE:THF=1:1), 以获得标题化合物。

[0784] 步骤5: (2R, 5R)-3-((4-甲氧基苯甲基) 亚胺基)-5-甲基吡咯烷-1,2-二羧酸1-苯甲基酯2-甲基酯 (CC-5)

[0785] 在5-L 4颈圆底烧瓶中, 加入(2R, 5R)-5-甲基-3-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸1-苯甲基酯2-甲基酯(CC-4) (95.00g, 326.12mmol, 1.00当量)、THF (1.80L)、4-甲氧基-苯甲胺(44.74g, 326.12mmol, 1.00当量)和四异丙氧基(甲基)钛(97.59g, 326.12mmol, 1.00当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。所得溶液直接用于下一步骤。

[0786] 步骤6: (2R, 3S, 5R)-3-[[(4-甲氧基苯基) 甲基] 胺基]-5-甲基吡咯烷-1,2-二羧酸苯甲基酯2-甲基酯氢氯化物 (CC-6)

[0787] 向步骤5的混合物中加入双(乙酰氧基)(钠)-λ⁴-乙酸硼烷酯(483g, 2.28mol, 7.00当量), 每半小时加入一次, 共加入7次。将所得溶液在30℃下搅拌过夜。然后通过添加5L水/冰来淬灭反应并搅拌1小时。所得溶液用1×1.8L乙酸乙酯萃取。有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩。将产品溶解在4L的MTBE中并添加HCl (4N, 在二噁烷中, 45mL)。搅拌5h后, 抽滤收集白色固体, 得标题化合物。

[0788] 步骤7: (2R, 3S, 5R)-2-(羟基甲基)-3-[[(4-甲氧基苯基) 甲基] 胺基]-5-甲基吡咯烷-1-羧酸苯甲酯 (CC-7)

[0789] 向2-L圆底烧瓶中添加(2R, 3S, 5R)-3-[[(4-甲氧基苯基) 甲基] 胺基]-5-甲基吡咯烷-1,2-二羧酸苯甲基酯2-甲基酯盐酸盐(CC-6) (72g, 0.16mol, 1.00当量)和EA (1L), 向其中添加40mL在二噁烷(4N)中的HCl的溶液。将所得溶液在室温下搅拌16小时。然后过滤反应物, 浓缩滤液。此产生了60g (2R, 3S, 5R)-3-[[(4-甲氧基硅基) 甲基] 胺基]-5-甲基吡咯烷-1,2-二羧酸1-苯甲基酯2-甲基酯。然后在2-L的4口圆底烧瓶中, 加入(2R, 3S, 5R)-3-[[(4-甲氧基苯基) 甲基] 胺基]-5-甲基吡咯烷-1,2-二羧酸1-苯甲基酯2-甲基酯(60.00g, 145.45mmol, 1.00当量), THF (1200mL)。随后分批添加锂-λ⁵-硼烷(12.67g, 581.83mmol, 4.00当量)。将所得溶液在40℃下搅拌16小时。然后通过添加3L水/冰来淬灭反应。所得溶液用EA (2×1.2L) 萃取, 有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物施加到硅胶柱(PE:EA=3:1), 以获得标题化合物。

[0790] 步骤8: (2R,3S,5R) -3-[[(4-甲氧基苯基) 甲基] 胺基] -5-甲基-2-[[(三乙基硅基) 氧基] 甲基] 吡咯烷-1-羧酸苯甲酯(CC-8)

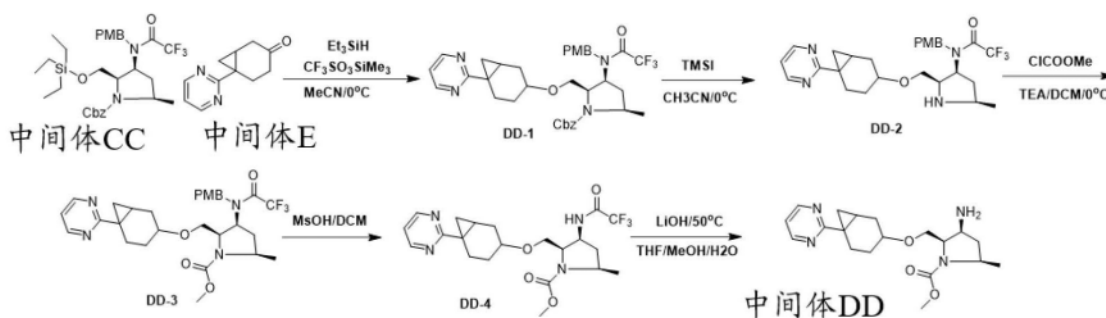
[0791] 在用惰性氮气气氛吹扫并且保持的1-L 3颈圆底烧瓶中,放入 (2R,3S,5R) -2- (羟基甲基) -3-[[(4-甲氧基苯基) 甲基] 胺基] -5-甲基吡咯烷-1-羧酸苯甲酯(CC-7) (40.00g, 104.03mmol, 1.00当量), 三乙醇胺(18.63g, 124.87mmol, 1.20当量), DCM(300mL)、4-二甲胺基吡啶(2.54g, 20.79mmol, 0.20当量)。在0℃向混合物中滴加氯三乙基硅烷(18.82g, 124.86mmol, 1.20当量)。将所得溶液在室温下搅拌1小时。然后通过加入1L水/冰来淬灭反应。所得溶液用DCM (2×200mL) 萃取, 有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物施加至硅胶柱(PE:THF=5:1~3:1), 得到标题化合物。

[0792] 步骤9: (2R,3S,5R) -5-甲基-2-(((三乙基硅基) 氧基) 甲基) -3- (2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯基) 乙酰胺基) 吡咯烷-1-羧酸苯甲酯(中间体CC)

[0793] 向1-L的三颈圆底烧瓶中,加入 (2R,3S,5R) -3-[[(4-甲氧基苯基) 甲基] 胺基] -5-甲基-2-[[(三乙基硅基) 氧基] 甲基] 吡咯烷-1-羧酸苯甲酯(CC-8) (42.0g, 84.20mmol, 1.0当量), 三乙醇胺(18.9g, 88.40mmol, 1.05当量) 和二氯甲烷(400mL)。在0℃向其中加入三氟乙酸(10.08g, 88.4mmol, 1.05当量)。将所得溶液在室温下搅拌30分钟。所得混合物用1×200mL饱和NaHCO₃ (水溶液) 洗涤。所得溶液用DCM (2×400mL) 萃取, 有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物施加到硅胶柱(PE:EA=10:1) 上, 以获得标题化合物。LC-MS: (ES, m/z): 595 [M+H]⁺. ¹H-NMR: (300MHz, CDCl₃, ppm) δ7.36 (s, 5H), 7.03 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.7Hz, 2H), 5.28-4.99 (m, 2H), 4.98-4.80 (m, 2H), 4.63-4.38 (m, 2H), 4.08-3.63 (m, 5H), 3.56-3.43 (m, 1H), 2.06-1.91 (m, 1H), 1.77-1.63 (m, 1H), 1.37-1.22 (m, 3H), 0.98 (t, J=7.5Hz, 10H), 0.64 (t, J=8.2Hz, 7H)。

[0794] 中间体DD

[0795] (2R,3S,5R) -3-胺基-5-甲基-2-(((6-(嘧啶-2-基) 二环[4.1.0] 二环-3-基) 氧基) 甲基) 吡咯烷-1-羧酸甲酯



[0797] 步骤1: (2R,3S,5R) -5-甲基-2-(((6-(嘧啶-2-基) 二环[4.1.0] 庚-3-基) 氧基) 甲基) -3- (2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯基) 乙酰胺基) 吡咯烷-1-羧酸甲酯(DD-1)

[0798] 在0℃下,向 (2R,3S,5R) -5-甲基-2-(((三乙基硅基) 氧基) 甲基) -3- (2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯基) 乙酰胺基) 吡咯烷-1-羧酸苯甲酯(中间体CC) (100mg, 0.168mmol) 在乙腈(2.5ml) 的溶液中加入6-(嘧啶-2-基) 二环[4.1.0] 庚-3-酮(中间体E) (41.1mg, 0.219mmol), 然后在N₂下加入三乙基硅烷(0.081ml, 0.504mmol)。在0℃下搅拌5分钟后,加入三氟甲磺酸三甲基硅基酯(0.183ml, 1.009mmol)。在0℃搅拌10分钟后,将反应混合物在冰浴中用NaHCO₃饱和和水溶液淬灭。反应混合物用2份10ml EtOAc萃取。收集并浓缩合并的有

机相。残余物通过在C18上(5-95% MeCN/水,具有0.05% TFA改性剂)层析纯化,以得到标题化合物。MS:653.5(M+1)。

[0799] 步骤2: 2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)-N-((2R,3S,5R)-5-甲基-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-3-基)乙酰胺(DD-2)

[0800] 在0℃下向MeCN(5ml)中的(2R,3S,5R)-5-甲基-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(DD-1,320mg,0.490mmol)溶液中添加TMS-I(100μl,0.735mmol)。将混合物在0℃搅拌80分钟。反应用MeOH淬灭。混合物直接通过制备硅胶TLC(洗脱剂为5% 7N NH₃的MeOH溶液/DCM)纯化,得到标题化合物。MS:519.5(M+1)。

[0801] 步骤3: (2R,3S,5R)-5-甲基-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(DD-3)

[0802] 在N₂下,向2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)-N-((2R,3S,5R)-5-甲基-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-3-基)乙酰胺(DD-2,205mg,0.395mmol)在CH₂Cl₂(4ml)中的溶液中加入Et₃N(0.165ml,1.186mmol),然后加入氯甲酸甲酯(0.040ml,0.514mmol)。将反应混合物在0℃搅拌15分钟,然后用MeOH淬灭。将混合物直接通过制备硅胶TLC(洗脱剂为4% MeOH/DCM)纯化,以得到标题化合物。MS:577.5(M+1)。

[0803] 步骤4: (2R,3S,5R)-5-甲基-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(2,2,2-三氟乙酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(DD-4)

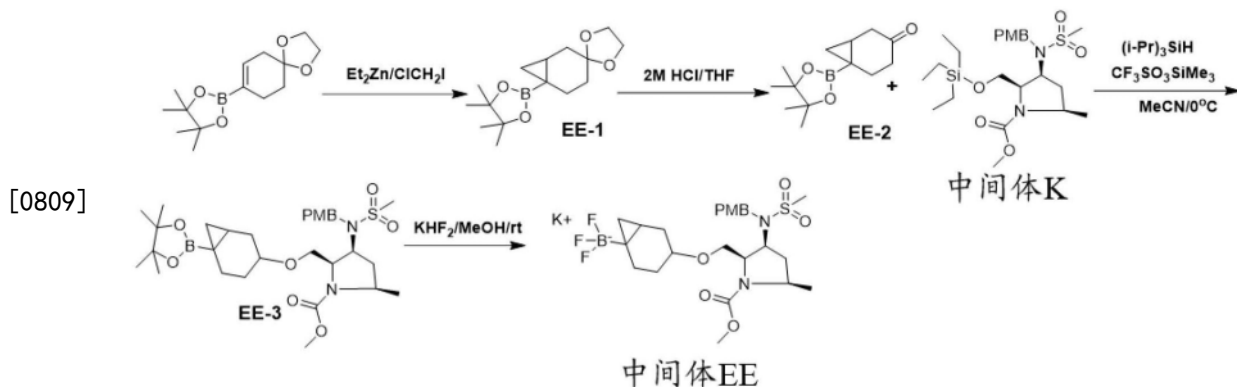
[0804] 向(2R,3S,5R)-5-甲基-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(DD-3,246mg,0.427mmol)在DCM(4ml)中的溶液中加入MsOH(0.416ml,6.40mmol)。将反应混合物在室温搅拌40分钟。将反应混合物在水和DCM的间分配。水层用DCM萃取两次。合并的有机层用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,浓缩得到标题化合物。MS:457.4(M+1)。

[0805] 步骤5: (2R,3S,5R)-3-胺基-5-甲基-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]二环-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(中间体DD)

[0806] 向(2R,3S,5R)-5-甲基-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(2,2,2-三氟乙酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(DD-4,195mg,0.427mmol)在THF(0.5ml)和MeOH(4.0ml)中的经搅拌的溶液中加入氢氧化锂(102mg,4.27mmol),然后加入水(2.5ml)。将混合物在50℃下加热20分钟。在减压下除去大部分溶剂。残余物通过制备型硅胶TLC(洗脱剂为5% 7N NH₃的MeOH溶液/DCM)纯化,得到标题化合物。MS:361.3(M+1)。

[0807] 中间体EE

[0808] 三氟(4-(((2R,3S,5R)-3-(N-(4-甲氧基苯甲基)甲基磺酰胺基)-1-(甲氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)二环[4.1.0]庚-1-基)硼酸钾



[0810] 步骤1: 4,4,5,5-四甲基-2-(螺[二环[4.1.0]庚-3,2'-[1,3]二氧戊环]-6-基)-1,3,2-二氧硼戊环(EE-1)

[0811] 在-5℃下,经历15分钟的过程向4,4,5,5-四甲基-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]庚-7-烯-8-基)-1,3,2-二氧硼戊环(9.0g,33.8mmol)在氟苯(90mL)的溶液中加入二乙基锌(1.0M,在己烷中,135mL,135mmol)。将反应混合物在-5℃搅拌15分钟。然后在15分钟内加入氯碘甲烷(19.64mL,271mmol)在氟苯(45mL)中的溶液。将反应在-5℃下搅拌2小时。将反应混合物用NH₄Cl(150mL)水溶液淬灭,并用EtOAc(150mL×3)萃取。有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并过滤。浓缩滤液。通过快速硅胶层析(0-20% EtOAc/己烷梯度)纯化残余物,以得到标题化合物。MS:280.2(M)。

[0812] 步骤2: 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)二环[4.1.0]庚-3-酮(EE-2)

[0813] 向4,4,5,5-四甲基-2-(螺[二环[4.1.0]庚-3,2'-[1,3]二氧戊环]-6-基)-1,3,2-二氧硼戊环(EE-1,3.0g,10.71mmol)在THF(48mL)中的溶液中添加2M HCl(21.42mL,42.8mmol)并在室温下搅拌15分钟。在0℃下将反应混合物用饱和的NaHCO₃(120mL)淬灭至PH=7,用DCM(30mL×3)萃取。有机层用盐水(20mL)洗涤,经MgSO₄干燥并过滤。将滤液浓缩并通过快速硅胶层析(己烷中的0~20% EtOAc)纯化,以得到标题化合物。MS:237.2(M+1)。

[0814] 步骤3: (2R,3S,5R)-3-(N-(4-甲氧基苯甲基)甲基磺酰胺基)-5-甲基-2-(((6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(EE-3)

[0815] 在0℃下,向(2R,3S,5R)-3-(N-(4-甲氧基苯甲基)甲基磺酰胺基)-5-甲基-2-(((三乙基硅基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(中间体K,500mg,1.698mmol)在乙腈(16.0mL)中的溶液中,添加6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)二环[4.1.0]庚-3-酮(EE-2,453mg,1.918mmol),然后在N₂下加入三异丙基硅烷(0.965mL,3.40mmol)。在0℃搅拌5分钟后,加入三氟甲磺酸三甲基硅基酯(0.307mL,1.698mmol)。将反应混合物在0℃继续搅拌40分钟。将反应混合物在冰浴中用饱和的NaHCO₃淬灭。反应混合物用2份30mL DCM萃取。收集并浓缩合并的有机相。残余物通过制备型硅胶TLC(洗脱剂用40% EtOAc/己烷)纯化,得到标题化合物。MS:607.5(M+1)。

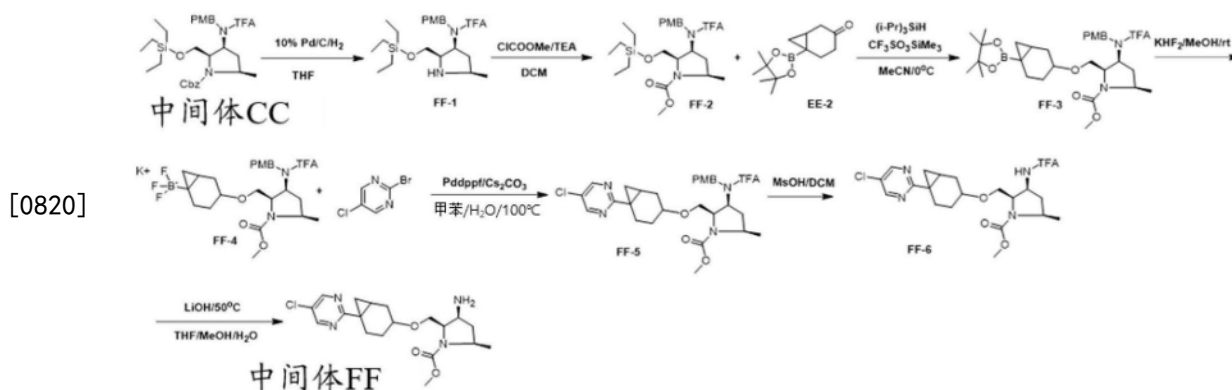
[0816] 步骤4: 三氟(4-(((2R,3S,5R)-3-(N-(4-甲氧基苯甲基)甲基磺酰胺基)-1-(甲氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)二环[4.1.0]庚-1-基)硼酸钾(中间体EE)

[0817] 在室温下向(2R,3S,5R)-3-(N-(4-甲氧基苯甲基)甲基磺酰胺基)-5-甲基-2-

((6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(EF-3, 775mg, 1.278mmol)在MeOH(17mL)中的溶液中加入氟化氢钾(4.5M在水中, 2.56ml, 11.50mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。混合物在真空下浓缩以留下白色固体。将固体重新悬浮在MTBE(60mL)中并过滤。收集沉淀并重新悬浮于热丙酮中, 过滤。浓缩滤液, 得到标题化合物。MS: 525.4(M+1)。

[0818] 中间体FF

[0819] (2R,3S,5R)-3-氨基-2-(((6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯



[0821] 步骤1: 2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)-N-((2R,3S,5R)-5-甲基-2-(((三乙基硅基)氧基)甲基)吡咯烷-3-基)乙酰胺(FF-1)

[0822] 向(2R,3S,5R)-5-甲基-2-(((三乙基硅基)氧基)甲基)-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基)吡咯烷-1-羧酸苯甲酯(中间体CC, 5.5g, 9.25mmol)在THF(70ml)中的溶液中加入10%碳载钯(787mg, 0.740mmol)。将反应混合物脱气并用气球中的H₂重新填充3次。将反应混合物在氢气球下于室温搅拌1.5小时。通过硅藻土垫过滤反应混合物。浓缩滤液, 得到标题化合物。MS: 462.4(M+1)。

[0823] 步骤2: (2R,3S,5R)-5-甲基-2-(((三乙基硅基)氧基)甲基)-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(FF-2)

[0824] 在0°C下, 向2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)-N-((2R,3S,5R)-5-甲基-2-(((三乙基硅基)氧基)甲基)吡咯烷-3-基)乙酰胺(FF-1, 2.4g, 5.21mmol)在CH₂Cl₂(45ml)中的溶液中加入Et₃N(2.179ml, 15.63mmol), 然后在N₂下加入氯甲酸甲酯(0.523ml, 6.77mmol)。将反应混合物在0°C搅拌20分钟, 然后升温至室温并在室温下搅拌过夜。用水淬灭反应混合物。分出有机层, 用MgSO₄干燥, 浓缩, 得到无色油状物。通过硅胶层析(0-25% EtOAc/己烷)纯化残余物, 以得到标题化合物。MS: 519.3(M+1)。

[0825] 步骤3: (2R,3S,5R)-5-甲基-2-(((6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(FF-3)

[0826] 在0°C下, 向(2R,3S,5R)-5-甲基-2-(((三乙基硅基)氧基)甲基)-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(FF-2, 1.76g, 3.39mmol)在乙腈(40ml)的溶液中加入6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)二环[4.1.0]庚-3-酮(EE-2, 962mg, 4.07mmol), 然后在N₂下加入三异丙基硅烷(1.390ml, 6.79mmol)。在0°C搅拌5分钟

后,加入三氟甲磺酸三甲基硅基酯(0.614ml,3.39mmol)。将反应混合物在0℃继续搅拌40分钟。将反应混合物在冰浴中用饱和的NaHCO₃淬灭。反应混合物用2份30ml DCM萃取。收集合并的有机相,并且浓缩。通过硅胶层析(0-25% EtOAc/己烷)纯化残余物,以得到标题化合物。MS:625.4(M+1)。

[0827] 步骤4:三氟(4-(((2R,3S,5R)-1-(甲氧基羰基)-5-甲基-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基)吡咯烷-2-基)甲氧基)二环[4.1.0]庚-1-基)硼酸钾(FF-4)

[0828] 在室温下向(2R,3S,5R)-5-甲基-2-(((6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(FF-3,1.53g,2.45mmol)在MeOH(26mL)中的溶液中加入氟化氢钾(4.5M,在水中,4.36ml,19.60mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。混合物在真空下浓缩以留下白色固体。将固体重新悬浮在MTBE(60mL)中并过滤。收集沉淀并重新悬浮于热丙酮中,过滤。浓缩滤液,得到标题化合物。MS:543.5(M+1)。

[0829] 步骤5:(2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(FF-5)

[0830] 用氮气向三氟(4-(((2R,3S,5R)-1-(甲氧基羰基)-5-甲基-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基)吡咯烷-2-基)甲氧基)二环[4.1.0]庚-1-基)硼酸钾(FF-4,450mg,0.744mmol)、2-溴-5-氯嘧啶(187mg,0.968mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钼(II)二氯化物二氯甲烷络合物(182mg,223μmol)和碳酸铯(728mg,2.233mmol)在甲苯(6ml)和水(1.2ml)的悬浮液鼓泡5min。将反应混合物密封在反应瓶中并在95℃下加热过夜。将反应混合物在EtOAc和水的间分配。有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,浓缩。残余物通过制备型硅胶TLC(洗脱剂用3%MeOH/DCM)纯化,以得到标题化合物。MS:611.5(M+1)。

[0831] 步骤6:(2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(2,2,2-三氟乙酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(FF-6)

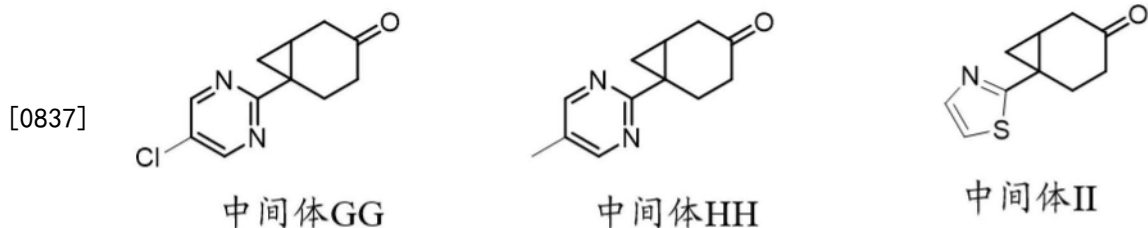
[0832] 向(2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(FF-5,410mg,0.671mmol)在DCM(6ml)中的溶液中加入MsOH(1.307ml,20.13mmol)。将反应混合物在室温搅拌20分钟。将反应浓缩以留下红色油状物。残余物通过制备型硅胶TLC(洗脱剂用5%MeOH/DCM)纯化,以得到标题化合物。MS:491.4(M+1)。

[0833] 步骤7:(2R,3S,5R)-3-氨基-2-(((6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯(中间体FF)

[0834] 向(2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(2,2,2-三氟乙酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(FF-6,99mg,0.202mmol)在THF(0.2ml)和MeOH(1.6ml)中经搅拌的溶液中加入氢氧化锂(48.43mg,2.017mmol),然后加入水(1.0ml)。将混合物在50℃下加热25分钟。在减压下除去大部分溶剂。残余物通过制备型硅胶TLC(洗脱剂为5%7N NH₃的MeOH溶液/DCM)纯化,得到标题化合物。MS:395.3(M+1)。

[0835] 中间体GG,中间体HH以及中间体II

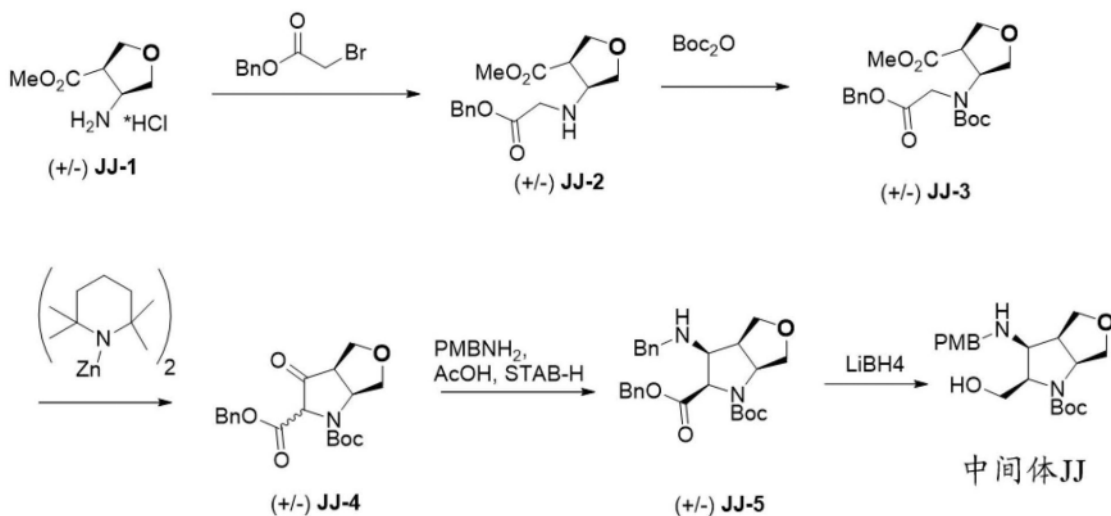
[0836] 6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-酮(中间体GG),6-(5-甲基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-酮(中间体HH)以及6-(噻唑-2-基)二环[4.1.0]庚-3-酮(中间体II)



[0838] 6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-酮(中间体GG), 6-(5-甲基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-酮(中间体HH)以及6-(噻唑-2-基)二环[4.1.0]庚-3-酮(中间体II)从合适的芳基卤化物开始以与的前描述的程序类似的方式制备。

[0839] 中间体JJ

[0840] (+/-) (2R, 3S, 3aR, 6aS) -2-(羟基甲基)-3-((4-甲氧基苯甲基)氨基)六氢-1H-咪喃并[3,4-b]吡咯-1-羧酸叔丁酯



[0842] 步骤1: (3R, 4S) -4-((2-(苯甲氧基)-2-氧代乙基)氨基)四氢咪喃-3-羧酸甲酯(JJ-2)

[0843] 向配备有磁力搅拌和氮气入口的圆底烧瓶中装入DMA (8mL) 以及DIPEA (2.2mL, 12.7mmol, 3eq) 中的JJ-1 (0.795g, 4.25mmol, 1eq)。抽空烧瓶气氛, 然后充入氮气。在室温下一次加入苯甲基溴基乙酸酯 (0.7mL, 4.46mmol, 1.05eq)。反应在室温下老化过夜。通过向烧瓶中反向添加水 (50mL) 和EtOAc (50mL) 来淬灭反应。经历分层并用50mL新鲜的EtOAc萃取水层。合并的有机物用水 (50mL) 洗涤两次。有机物用盐水然后用MgSO₄干燥并过滤。将有机物浓缩, 然后装载到硅胶柱上 (0-100% Hex/3:1EtOAc:EtOH), 以获得标题化合物。LC/MS (M+1=294)。

[0844] 步骤2: (3R, 4S) -4-((2-(苯甲氧基)-2-氧代乙基)(叔丁氧羰基)氨基)四氢咪喃-3-羧酸甲酯(JJ-3)

[0845] 向配备有磁力搅拌和氮气入口的圆底烧瓶中加入DCE (20mL) 中的JJ-2 (1.88g, 6.41mmol, 1eq)。一次性加入以固体形式的Boc酸酐 (2.80g, 12.81mmol, 2eq), 然后加入催化量的DMAP (0.078g, 0.641mmol, 0.1eq), 并历时2小时将烧瓶加热至50℃。通过向烧瓶中加入水 (50mL) 和EtOAc (50mL) 来淬灭反应。经历分层, 有机物用盐水洗涤, 然后用MgSO₄干燥并过滤。将有机物浓缩, 然后装载到硅胶柱上 (0-100% Hex/3:1EtOAc:EtOH), 得到标题化合物。LC/MS (M+1=394)。

[0846] 步骤3: 2-苯甲基1-(叔丁基)(3aR,6aS)-3-氧代六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-1,2-二羧酸2-苯甲基酯1-(叔丁基)酯(JJ-4)

[0847] 向配备有磁力搅拌和氮气入口的圆底烧瓶中加入JJ-3 (2.3g, 5.85mmol, 1eq) 和 THF (42mL)。将反应冷却至-25℃。历时5分钟加入双(2,2,6,6-四甲基哌啶基)锌(0.5M/在甲苯中) (58.5mL, 17.54mmol, 3eq)。反应在-25℃老化20分钟。然后将容器加热至-10℃老化30分钟。然后将容器加热至0℃并保持直至反应完成。在反应完成后,将其升温至室温并且用pH7缓冲水溶液层以及EtOAc反向淬灭至烧瓶中。分三次加入反应物并检查pH值以确保pH值不升至7以上。分离各层并将有机层用盐水洗涤,并且经MgSO₄干燥并浓缩。将有机物浓缩,然后装载到硅胶柱上(0-100% Hex/3:1 EtOAc:EtOH),得到标题化合物。LC/MS (M+1=362)。

[0848] 步骤4: (2R,3S,3aR,6aS)-3-(苯甲基氨基)六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-1,2-二羧酸2-苯甲基酯1-(叔丁基)酯(JJ-5)

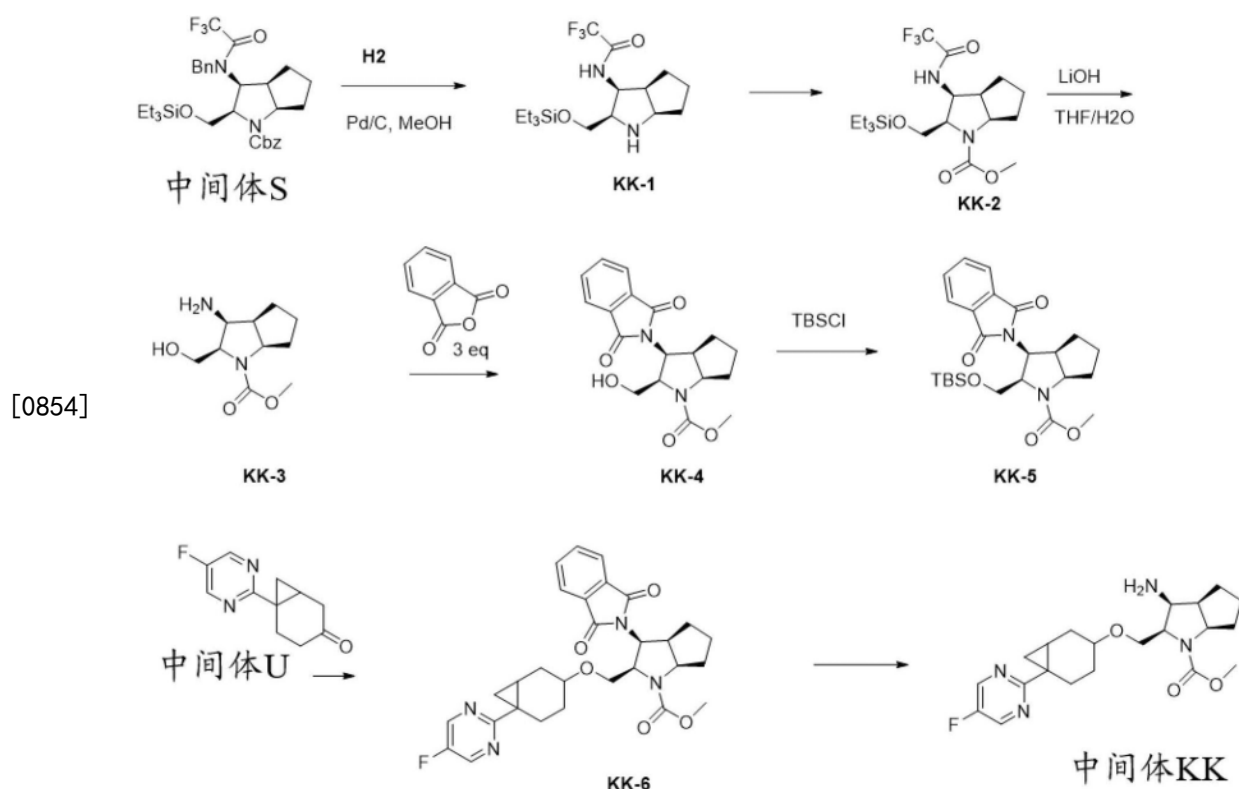
[0849] 向配备有磁力搅拌、内部温度探头和氮气入口的圆底烧瓶中加入JJ-4 (0.95g, 2.63mmol, 1eq) 和THF (9mL), 然后加入AcOH (150uL, 2.63mmol, 1eq) 和PMBNH₂ (412uL, 3.15mmol, 1.2eq) 并在室温下老化过夜。然后以固体形式一次性加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.11g, 5.26mmol, 2当量) 并老化2小时。将浆液反向淬灭到含有半饱和碳酸氢钠(100mL) 和EtOAc (50mL) 的烧瓶中。通过硅藻土过滤双相混合物并转移至分液漏斗。分离各层并将有机层用盐水洗涤,并且经MgSO₄干燥并过滤。将有机物浓缩,然后装载到硅胶柱上(0-100% Hex/3:1EtOAc:EtOH),得到标题化合物。LC/MS (M+1=483)。

[0850] 步骤5: (+/-) (2R,3S,3aR,6aS)-2-(羟基甲基)-3-((4-甲氧基苯甲基)氨基)六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-1-羧酸叔丁酯(中间体JJ)

[0851] 向配备有磁力搅拌和氮气入口的圆底烧瓶中加入JJ-5 (1.40g, 2.90mmol, 1eq) 和THF (14mL)。在室温下以固体形式一次性加入LiBH₄ (0.095g, 4.35mmol, 1.5eq)。历时5小时将反应加热至50℃。反向淬灭到半饱和碳酸氢钠水溶液(30mL) 和EtOAc (50mL) 中。分层并将有机层用盐水洗涤,用MgSO₄干燥并过滤。将有机物浓缩,然后装载到硅胶柱上(0-100% Hex/3:1 EtOAc:EtOH),得到标题化合物。LC/MS (M+1=378)。

[0852] 中间体KK

[0853] (2R,3S,3aR,6aR)-3-氨基-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)六氢环戊并[b]吡咯-1(2H)-羧酸甲酯



[0855] 步骤1: 2,2,2-三氟-N-((2R,3S,3aS,6aR)-2-(((三乙基硅基)氧基)甲基)八氢环戊并[b]吡咯-3基)乙酰胺(KK-1)

[0856] 在室温下在 H_2 下,搅拌(2R,3S,3aS,6aR)-3-(N-苯甲基-2,2,2-三氟乙酰胺基)-2-(((三乙基硅基)氧基)甲基)六氢环戊并[b]吡咯-1(2H)-羧酸苯甲酯(中间体S)(2.75g, 4.66mmol)、Pd/C(0.991g,0.931mmol)在MeOH(20ml)中的混合物2小时。过滤混合物,用甲醇洗涤,浓缩得到标题化合物。MS:368.4(M+1)

[0857] 步骤2: (2R,3S,3aR,6aR)-2-(((三乙基硅基)氧基)甲基)-3-(2,2,2-三氟乙酰胺基)六氢环戊并[b]吡咯-1(2H)-羧酸甲酯(KK-2)

[0858] 向2,2,2-三氟-N-((2R,3S,3aS,6aR)-2-(((三乙基硅基)氧基)甲基)八氢环戊并[b]吡咯-3基)乙酰胺(KK-1)(1.708g,4.66mmol)在DCM(20ml)中的经搅拌的冷却0℃混合物中添加氯甲酸甲酯(0.383ml,5.59mmol)并将混合物移至室温并在室温下搅拌15分钟。浓缩混合物,得到标题化合物。MS:425.3(M+1)

[0859] 步骤3: (2R,3S,3aR,6aR)-3-氨基-2-(羟基甲基)六氢环戊并[b]吡咯-1(2H)-羧酸甲酯(KK-3)

[0860] 将LiOH(0.558g,23.30mmol)添加到(2R,3S,3aR,6aR)-2-(((三乙基硅基)氧基)甲基)-3-(2,2,2-三氟乙酰胺基)六氢环戊并[b]吡咯-1(2H)-羧酸甲酯(KK-2)(1.978g, 4.66mmol)在THF(2.5ml)/MeOH(20ml)/水(10ml)中的搅拌混合物中并搅拌混合物,在50℃下保持30分钟。浓缩、干燥、残余物通过硅胶柱层析(0-20% DCM:MeOH(10% NH_3))纯化,得到标题化合物。MS:215.2(M+1)

[0861] 步骤4: (2R,3S,3aS,6aR)-3-(1,3-二氧异吲哚啉-2-基)-2-(羟基甲基)六氢环戊并[b]吡咯-1(2H)-羧酸甲酯(KK-4)

[0862] 将邻苯二甲酸酐(163mg,1.101mmol)添加到(2R,3S,3aR,6aR)-3-氨基-2-(羟基甲

基)六氢环戊并[b]吡咯-1(2H)-羧酸甲酯(KK-3)(118mg,0.551mmol)和DIPEA(0.481ml,2.75mmol)在甲苯(5ml)中的搅拌混合物中,并将混合物在110℃下搅拌过夜。冷却混合物,加入氯化铵水溶液(饱和,20mL)并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取混合物。合并的有机部分用盐水(饱和,20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压蒸发溶剂。通过硅胶柱层析(0-50% EtOAc/异己烷)纯化残余物,以得到标题化合物。MS:345.3(M+1)

[0863] 步骤5: (2R,3S,3aS,6aR)-2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-3-(1,3-二氧异吲哚啉-2-基)六氢环戊并[b]吡咯-1(2H)-羧酸甲酯(KK-5)

[0864] 将咪唑(147mg,2.160mmol)和TBS-Cl(119mg,0.792mmol)加入到(2R,3S,3aS,6aR)-3-(1,3-二氧异吲哚啉-2-基)-2-(羟甲基)六氢环戊并[b]吡咯-1(2H)-羧酸甲酯(KK-4)(248mg,0.720mmol)在DCM(5ml)中的经搅拌的混合物,并且在室温下搅拌1小时。溶液通过硅胶柱层析(0-40%EtOAc/异己烷)纯化,得到标题化合物。MS:460.4(M+1)

[0865] 步骤6: (2R,3S,3aS,6aR)-3-(1,3-二氧异吲哚啉-2-基)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)六氢环戊并[b]吡咯-1(2H)-羧酸甲酯(KK-6)

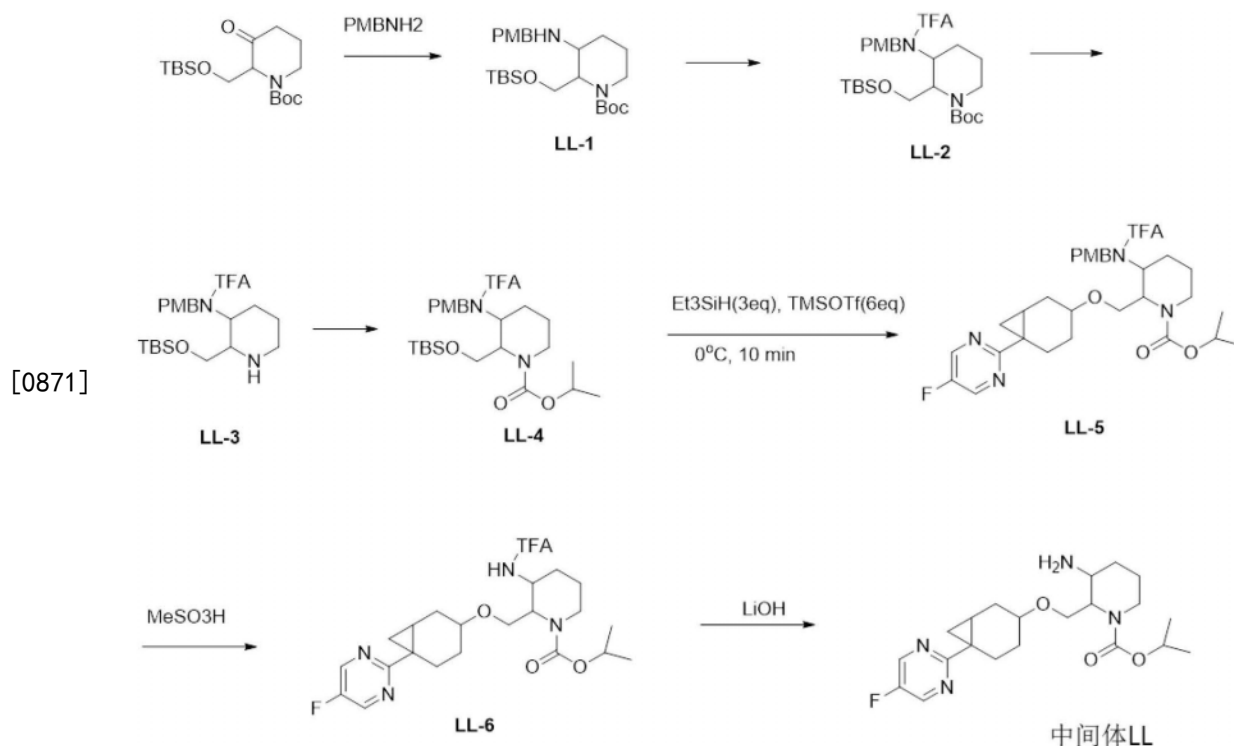
[0866] 将三异丙基硅烷(0.869ml,4.24mmol)添加到(2R,3S,3aS,6aR)-2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-3-(1,3-二氧异吲哚啉-2-基)六氢环戊并[b]吡咯-1(2H)-羧酸甲酯(KK-5)(389mg,0.848mmol)和6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-酮(中间体U)(210mg,1.018mmol)在乙腈(10ml)的溶液中。将反应混合物在室温搅拌15分钟。然后将反应移至0℃,加入三氟甲磺酸三甲基硅基酯(0.768ml,4.24mmol)。反应物向空气开放,将反应混合物在0℃下搅拌3h。加入碳酸氢钠水溶液(饱和,30mL),混合物用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机部分用盐水(饱和,20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压蒸发溶剂。残余物通过制备型TLC纯化(用EtOAc/异己烷(4:1)洗脱),得到标题化合物。MS:536.4(M+1)

[0867] 步骤7: (2R,3S,3aR,6aR)-3-胺基-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)六氢环戊并[b]吡咯-1(2H)-羧酸甲酯(中间体KK)

[0868] 将胼(0.021ml,0.670mmol)加入(2R,3S,3aS,6aR)-3-(1,3-二氧异吲哚啉-2-基)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)六氢环戊并[b]吡咯-1(2H)-羧酸甲酯(KK-6)(71.6mg,0.134mmol)在EtOH(3ml)中的搅拌混合物中,并将混合物在室温下搅拌30分钟。然后添加TFA(0.103ml,1.339mmol)并将反应混合物在50℃下搅拌2小时。过滤,溶液通过制备型HPLC反相(C-18)(用乙腈/水+0.1% TFA洗脱)纯化,得到标题化合物。MS:405.4(M+1)

[0869] 中间体LL

[0870] 3-胺基-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)哌啶-1-羧酸异丙酯



[0872] 步骤1: 2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-3-((4-甲氧基苯甲基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(LL-1)

[0873] 将4-甲氧基苯甲醛胺(2.85ml, 21.83mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(9.25g, 43.7mmol)添加到搅拌的2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-3-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(5g, 14.55mmol)在1,2-二氯乙烷(30ml)的溶液中,并将混合物在室温下搅拌过夜。添加碳酸氢钠水溶液(1M, 80mL)且混合物用乙酸乙酯(3×80mL)萃取。合并的有机部分用盐水(饱和, 50mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并减压蒸发溶剂。残余物通过硅胶柱层析(0-50% EtOAc/己烷,然后100% EtOAc:EtOH(3:1))纯化,得到标题化合物。MS: 466.5 (M+1)

[0874] 步骤2: 2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(LL-2)

[0875] 将TFAA(0.543ml, 3.91mmol)添加到2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-3-((4-甲氧基苯甲基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(LL-1)(1.21g, 2.60mmol)、Et₃N(1.089ml, 7.81mmol),在DCM(20ml)中的经搅拌的冷却0°C混合物中。混合物是在0°C下搅拌30分钟。加入碳酸氢钠水溶液(饱和, 50mL),混合物用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。合并的有机部分用盐水(饱和, 50mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压下蒸发溶剂。残余物通过硅胶柱层析(0-50% EtOAc/异己烷)纯化,得到标题化合物。MS: 562.5 (M+1)

[0876] 步骤3: N-(2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)哌啶-3-基)-2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺(LL-3)

[0877] 将三氟甲磺酸三甲基硅基酯(1.152ml, 6.37mmol)缓慢添加到2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(LL-2)(1.19g, 2.122mmol)和2,6-二甲基吡啶(1.977ml, 16.98mmol)在CH₂Cl₂(10ml)中,并将混合物在0°C下搅拌15分钟。倒入碳酸氢钠水溶液(饱和, 50mL)中。混合物用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。合并的有机部分用盐水(饱和, 50mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并减压蒸发溶

剂,得到标题化合物。MS:461.0(M+1)

[0878] 步骤4:2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基)哌啶-1-羧酸异丙酯(LL-4)

[0879] 将氯甲酸异丙酯(1M,在甲苯中)(3.18ml,3.18mmol)添加到N-(2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)哌啶-3-基)-2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺(LL-3)(0.977g,2.12mmol)和DIPEA(1.111ml,6.36mmol)在DCM(10ml)中的搅拌混合物中,然后将混合物在室温下搅拌15分钟,然后浓缩。通过硅胶柱层析(0-50% EtOAc/异己烷)纯化残余物以得到标题化合物。MS:548.5(M+1)

[0880] 步骤5:2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基)哌啶-1-羧酸异丙酯(LL-5)

[0881] 将三乙基硅烷(0.363ml,2.270mmol)添加到2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基)哌啶-1-羧酸异丙酯(LL-4)(413.7mg,0.757mmol)和6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-酮(中间体U)(187mg,0.908mmol)在乙腈(10ml)中的经搅拌的冷却0℃混合物中。然后将反应混合物在0℃下搅拌10分钟。添加三氟甲磺酸三甲基硅基酯(0.822ml,4.54mmol)。然后将反应混合物在0℃下搅拌15分钟。加入碳酸氢钠水溶液(饱和,30mL),混合物用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机部分用盐水(饱和,20mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并减压蒸发溶剂。通过制备型HPLC反相(乙腈/水+0.1% TFA)纯化残余物,得到标题化合物。MS:623.5(M+1)

[0882] 步骤6:2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(2,2,2-三氟乙酰胺基)哌啶-1-羧酸异丙酯(LL-6)

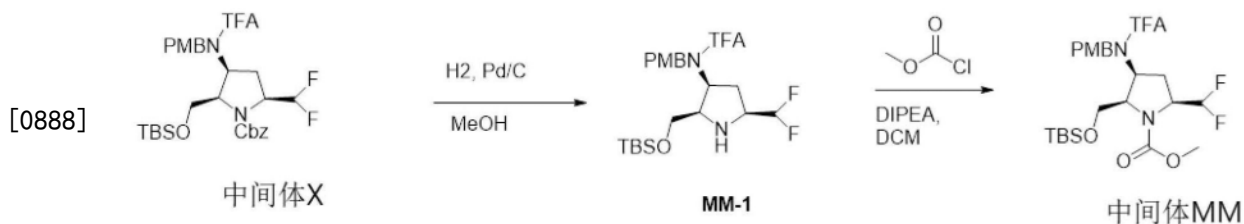
[0883] 将甲磺酸(0.069ml,1.065mmol)添加到2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基)哌啶-1-羧酸异丙酯(LL-5)(221mg,0.355mmol)在CH₂Cl₂(5ml)中的搅拌的室温混合物中,并将混合物在室温搅拌2小时。加入碳酸氢钠水溶液(饱和,20mL),混合物用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。合并的有机部分用盐水(饱和,20mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并减压蒸发溶剂得到标题化合物。MS:503.4(M+1)

[0884] 步骤7:3-氨基-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)哌啶-1-羧酸异丙酯(中间体LL)

[0885] 将LiOH(41.7mg,1.741mmol)添加到2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(2,2,2-三氟乙酰胺基)哌啶-1-羧酸异丙酯(LL-6)(175mg,0.348mmol)在THF(1ml)/甲醇(4ml)/水(2ml)中的搅拌混合物中,并在50℃下保持1小时。浓缩,重新溶解在MeOH(4mL)中,过滤,溶液通过制备型HPLC反相(乙腈/水+0.1% TFA)纯化,得到标题化合物。MS:407.4(M+1)

[0886] 中间体MM

[0887] (2R,3S,5S)-2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-5-(二氟甲基)-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯



[0889] 步骤1: (+/-)N-(2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-5-(二氟甲基)吡咯烷-3-基)-2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基(MM-1)

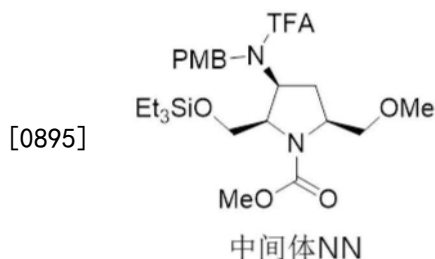
[0890] (+/-) (2R,3S,5S)-2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-5-(二氟甲基)-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基)吡咯烷-1-羧酸苯甲酯(中间体X) (1.62g, 2.57mmol) 和Pd/C (0.547g, 0.514mmol) 在MeOH (10ml) 中的混合物在H₂下在室温下搅拌30分钟。过滤混合物, 用甲醇洗涤, 浓缩溶液得到标题化合物。MS: 497.4 (M+1)

[0891] 步骤2: (2R,3S,5S)-2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-5-(二氟甲基)-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(中间体MM)

[0892] 将氯甲酸甲酯(0.210ml, 3.07mmol)添加到(+/-)N-(2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-5-(二氟甲基)吡咯烷-3-基)-2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基(MM-1) (1.27g, 2.56mmol) 在DCM (20ml) 中的经搅拌的冷却0℃混合物中, 并将混合物移至室温并在室温下搅拌15分钟。通过硅胶柱层析(0-50% EtOAc/异己烷)将残余物纯化为对映异构体的混合物。SFC对手性分离得到标题化合物。MS: 556.5 (M+1)

[0893] 中间体NN

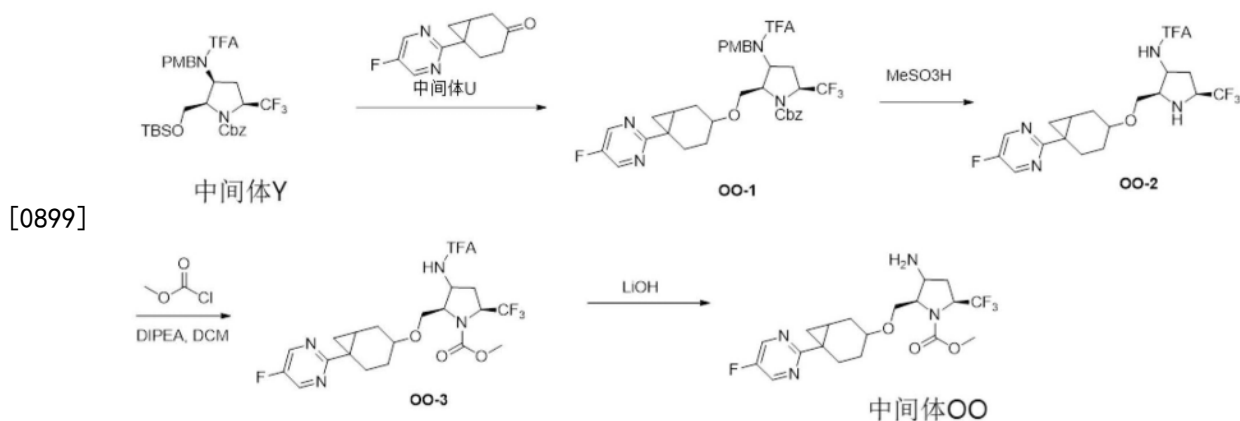
[0894] (2R,3S,5R)-5-甲基-2-(((三乙基硅基)氧基)甲基)-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯



[0896] 根据中间体MM中提供的相同程序在无SFC的情况下从中间体T开始制备(2R,3S,5R)-5-甲基-2-(((三乙基硅基)氧基)甲基)-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(中间体NN)。

[0897] 中间体00

[0898] (2R,3S,5S)-3-胺基-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-(三氟甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯



[0900] 步骤1: (2R,3S,5S) -2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基)-5-(三氟甲基)吡咯烷-1-羧酸苯甲酯(OO-1)

[0901] 将三乙基硅烷(0.752ml, 4.71mmol)添加到(2R,3S,5S) -2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基)-5-(三氟甲基)吡咯烷-1-羧酸苯甲酯(中间Y) (1.0182g, 1.570mmol) 和6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-酮(中间U) (0.388g, 1.883mmol) 在乙腈(30ml)中的经搅拌的冷却0℃混合物中。然后将反应混合物在室温下搅拌10分钟, 历时10分钟移回0℃。添加三氟甲磺酸三甲基硅基酯(1.704ml, 9.42mmol)。然后将反应混合物在0℃下搅拌15分钟。添加碳酸氢钠水溶液(饱和, 30mL), 混合物用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。合并的有机部分用盐水(饱和, 50mL)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤并减压蒸发溶剂。通过硅胶柱层析(0-20% EtOAc/异己烷)纯化残余物, 以得到标题化合物。MS: 725.6(M+1)

[0902] 步骤2: 2,2,2-三氟-N-((2R,3S,5S) -2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-(三氟甲基)吡咯烷-3-基)乙酰胺(OO-2)

[0903] 将甲磺酸(0.05ml, 0.771mmol)添加到(2R,3S,5S) -2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基)-5-(三氟甲基)吡咯烷-1-羧酸苯甲酯(OO-1) (55.1mg, 0.076mmol) 在 CH_2Cl_2 (1ml) 中的经搅拌的室温混合物中, 并将混合物在室温搅拌1小时。加入碳酸氢钠水溶液(饱和, 20mL), 混合物用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机级分用盐水(饱和, 30mL)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤并浓缩溶剂得到残余物。通过制备型HPLC反相(乙腈/水+0.1% TFA)纯化残余物, 得到标题化合物。MS: 471.4(M+1)

[0904] 步骤3: (2R,3S,5S) -2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(2,2,2-三氟乙酰胺基)-5-(三氟甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(OO-3)

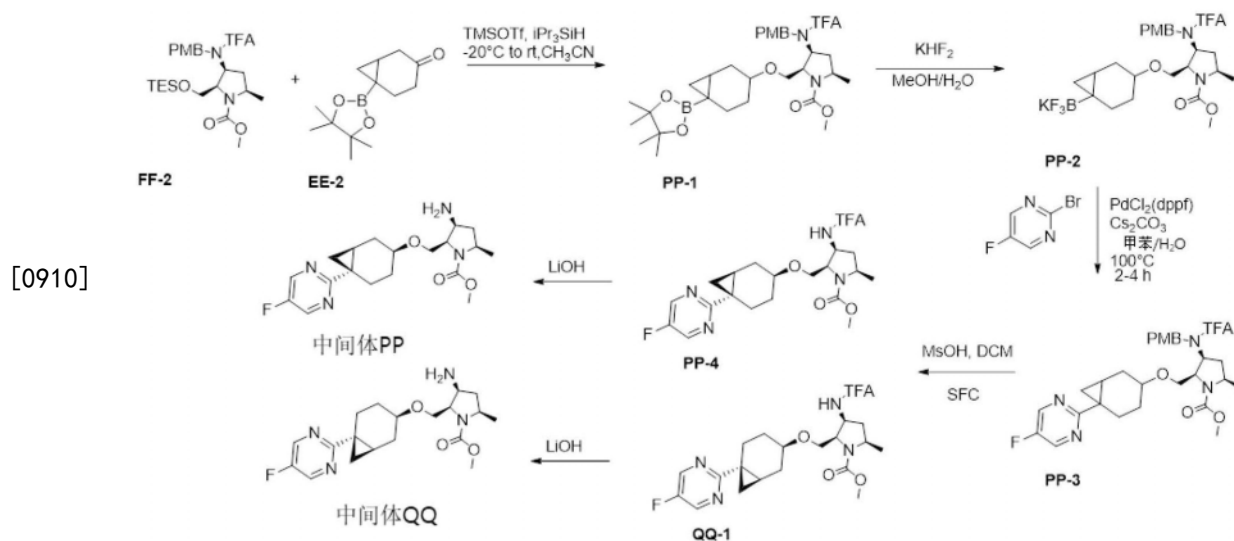
[0905] 将DIPEA(0.033ml, 0.188mmol)、氯甲酸甲酯(5.83μl, 0.075mmol)添加到2,2,2-三氟-N-((2R,3S,5S) -2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-(三氟甲基)吡咯烷-3-基)乙酰胺(OO-2) (29.5mg, 0.063mmol) 在DCM(3ml)中的经搅拌的冷却的室温混合物中, 并将该混合物在室温下搅拌15分钟。浓缩, 重新溶解在MeOH(2mL)中, 溶液通过制备型HPLC反相(乙腈/水+0.1% TFA)纯化, 得到标题化合物。MS: 529.4(M+1)

[0906] 步骤4: (2R,3S,5S) -3-胺基-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-(三氟甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(中间OO)

[0907] 将LiOH (7.48mg, 0.312mmol) 添加到 (2R, 3S, 5S) -2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基) 二环[4.1.0]庚-3-基) 氧基) 甲基) -3-(2,2,2-三氟乙酰胺基) -5-(三氟甲基) 吡咯烷-1-羧酸甲酯 (00-3) (33mg, 0.062mmol) 在THF (1ml)/甲醇 (4ml)/水 (2ml) 中的经搅拌的混合物中, 并在60℃下搅拌混合物1小时。浓缩, 残余物通过制备型HPLC反相 (乙腈/水+0.1% TFA) 纯化, 得到标题化合物。MS: 433.4.4 (M+1)

[0908] 中间体PP和中间体QQ

[0909] (2R, 3S, 5R) -3-氨基-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基) 二环[4.1.0]庚-3-基) 氧基) 甲基) -5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯 (中间体PP) 以及 (2R, 3S, 5R) -3-氨基-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基) 二环[4.1.0]庚-3-基) 氧基) 甲基) -5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯 (中间体QQ)



[0911] 步骤1: (2R, 3S, 5R) -5-甲基-2-(((6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基) 二环[4.1.0]庚-3-基) 氧基) 甲基) -3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯基) 乙酰胺基) 吡咯烷-1-羧酸甲酯 (PP-1)

[0912] 在室温和 N_2 下, 向6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基) 二环[4.1.0]庚-3-酮 (EE-2) (800mg, 3.39mmol) 和 (2R, 3S, 5R) -5-甲基-2-(((三乙基硅基) 氧基) 甲基) -3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯基) 乙酰胺基) 吡咯烷-1-羧酸甲酯 (FF-2) (1933mg, 3.73mmol) 在乙腈 (50ml) 中的溶液中加入三异丙基硅烷 (1073mg, 6.78mmol)。将反应混合物搅拌5分钟以制备均匀溶液。将反应混合物冷却至 $-10^\circ C$, 然后加入三氟甲磺酸三甲基硅基酯 (904mg, 4.07mmol)。使混合物升温至室温并搅拌4小时。添加2ml饱和 $NaHCO_3$ 水溶液, 通过50ml EtOAc吸收有机相, 浓缩并将粗品经硅胶层析 (己烷中的EtOAc, 0-80%) 得到标题化合物。LC-MS 625.5 (M+1)。

[0913] 步骤2: (2R, 3S, 5R) -5-甲基-2-(((6-(三氟-14-硼烷基) 二环[4.1.0]庚-3-基) 氧基) 甲基) -3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯基) 乙酰胺基) 吡咯烷-1-羧酸甲酯, 钾盐 (PP-2)

[0914] 在室温下向 (2R, 3S, 5R) -5-甲基-2-(((6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基) 二环[4.1.0]庚-3-基) 氧基) 甲基) -3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯基) 乙酰胺基) 吡咯烷-1-羧酸甲酯 (PP-1) (1900mg, 3.04mmol) 在MeOH (20ml) 中的溶液中加入溶解在 H_2O

(2.00ml)中的二氟化氢钾(713mg, 9.13mmol)溶液。将反应混合物搅拌2h。真空浓缩反应混合物,然后用10ml甲基叔丁基醚研磨,再次真空干燥。将白色固体溶于10ml丙酮,过滤,滤液真空浓缩,得到标题化合物。

[0915] 步骤3: (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(PP-3)

[0916] 向100ml RBF中加入碳酸铯(1941mg, 5.96mmol)、2-溴-5-氟嘧啶(527mg, 2.98mmol)、(2R,3S,5R)-5-甲基-2-(((6-(三氟-14-硼烷基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯,钾盐(PP-2)(1200mg, 1.985mmol)和PdCl₂(dppf)(145mg, 0.199mmol),然后是甲苯(50ml)和水(10ml)。将反应混合物脱气15分钟,然后在95℃下加热过夜。将反应混合物冷却至室温,然后将有机相加入20ml EtOAc中。收集有机相,浓缩,粗品经硅胶层析(EtOAc,己烷溶液,0-60%),得到标题化合物。LC-MS 595.5(M+1)。

[0917] 步骤4: (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(2,2,2-三氟乙酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(PP-4)以及(2R,3S,5R)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(2,2,2-三氟乙酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(QQ-1)

[0918] 在室温和N₂下,向(2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(PP-3)(810mg, 1.362mmol)在CH₂Cl₂(10ml)中的溶液中加入甲磺酸(393mg, 4.09mmol)。将反应混合物在室温下搅拌0.5小时。将粗产物加入到20ml DCM和2ml饱和NaHOC₃的搅拌混合物中。收集有机相,浓缩并经硅胶层析(0-80%的EtOAc己烷溶液),得到所需的外消旋产物。LC-MS 475.5(M+1)。使用手性分离(制备方法:管柱:0J-H, 21×250mm;注射体积:0.5ml;助溶剂:35% MeOH;UV波长:210nm;浓度:56mg在9ml MeOH中)纯化外消旋(2R,3S,5R)-2-((((1S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(2,2,2-三氟乙酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯,得到所需的手性中间体。

[0919] PP-3:LC-MS 475.5(M+1)。

[0920] QQ-1:LC-MS 475.5(M+1)。

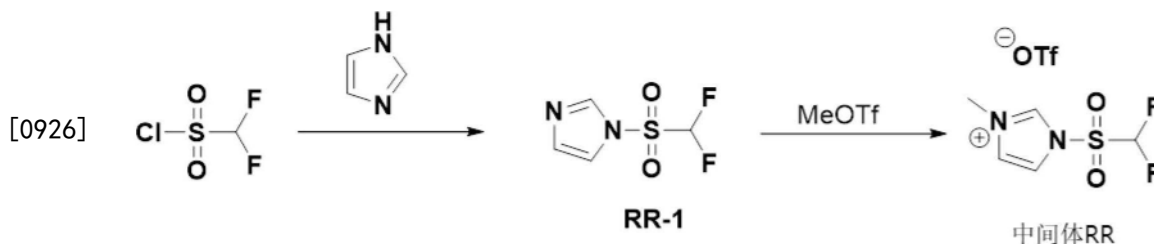
[0921] 步骤5: (2R,3S,5R)-3-胺基-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯(中间体PP)以及(2R,3S,5R)-3-胺基-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯(中间体QQ)

[0922] 在室温下在N₂下向(2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(PP-3)(180mg, 0.379mmol)在THF(5ml)中的溶液中加入LiOH(2N)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物过滤,然后浓缩,溶解在2ml的MeOH中,然后使用反相HPLC(乙腈/H₂O, 10-100%)纯化粗品,以得到标题化合物。中间体PP:LC-MS 379.4(M+1)。

[0923] 使用相同的程序制备(2R,3S,5R)-3-胺基-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯(中间体QQ)LC-MS 379.4(M+1)。

[0924] 中间体RR

[0925] 1-((二氟甲基)磺酰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓三氟甲烷磺酸盐



[0927] 步骤1: (R)-5-(((苯甲氧基)羰基)氨基)-3-氧代己酸甲酯(RR-1)

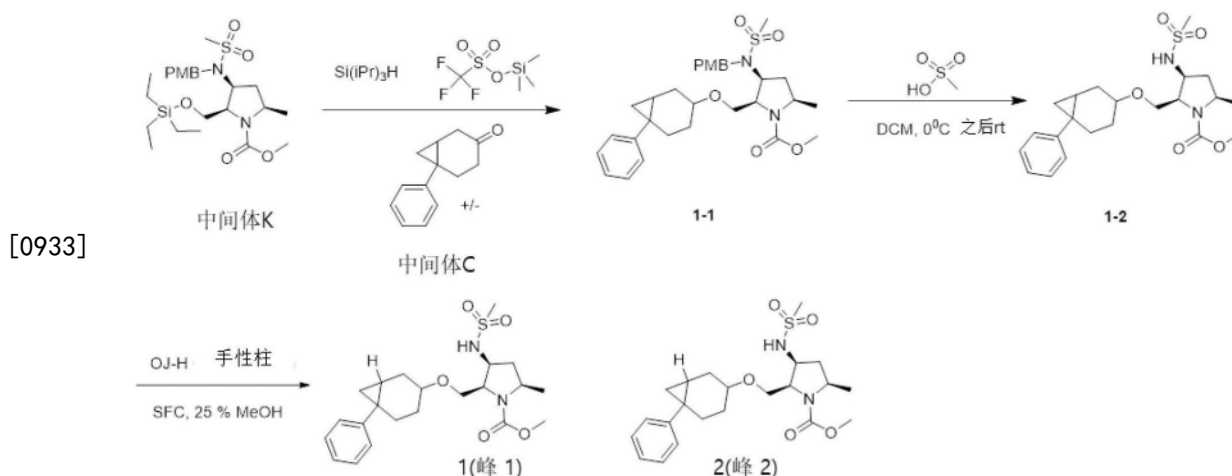
[0928] 在环境温度下,向1H-咪唑(226mg,3.32mmol)在DCM(10.100ml)中的混合物中加入三乙胺(0.509ml,3.65mmol),然后逐滴加入二氟甲磺酰氯(500mg,3.32mmol)。将混合物搅拌1小时,然后用H₂O(25mL)淬灭。混合物用DCM(3×25mL)萃取,用Na₂SO₄干燥,并浓缩。使用硅胶柱层析(5%至80%EtOAc/己烷)纯化所得残余物,以获得标题化合物。LCMS:182.9(M+H)

[0929] 步骤2:1-((二氟甲基)磺酰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓三氟甲烷磺酸盐

[0930] 在0℃下,向1-((二氟甲基)磺酰基)-1H-咪唑(RR-1)(400mg,2.196mmol)在DCM(6655μl)中的混合物中逐滴滴加三氟甲磺酸甲酯(266μl,2.416mmol)。将混合物搅拌1小时,然后浓缩并置于真空下,以获得标题化合物。

[0931] 实施例1和实施例2

[0932] (2R,3S,5R)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-2-(((6-苯基二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(1,峰1)以及(2R,3S,5R)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-2-(((6-苯基二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(2,峰2)



[0934] 步骤1: (2R,3S,5R)-3-(N-(4-甲氧基苯甲基)甲基磺酰胺基)-5-甲基-2-(((6-苯基二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(1-1)

[0935] 在25℃下将(2R,3S,5R)-3-(N-(4-甲氧基苯甲基)甲基磺酰胺基)-5-甲基-2-(((三乙基硅基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(中间体K)(160mg,0.320mmol)、6-苯基二环[4.1.0]庚-3-酮、(中间体C)(89mg,0.479mmol)和三异丙基硅烷(131μl,0.639mmol)的溶液搅拌5分钟。然后冷却至-35℃。然后逐滴滴加三氟甲磺酸三甲基硅基酯(57.7μl,0.320mmol),并将混合物在-35℃(用干冰保持温度)下搅拌3小时。历时30分钟升温至0℃,

然后在-35℃下用饱和NaHCO₃水溶液淬灭。升温至室温后,减压蒸发溶剂,残余物用EtOAc稀释并用水洗涤。有机层用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并减压浓缩得到粗品。将粗产物在硅胶(乙酸乙酯/己烷0-60%)上纯化,得到标题化合物。LC-MS:m/z=557.2(M+1)。

[0936] 步骤2: (2R,3S,5R)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-2-(((6-苯基二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(1-2)

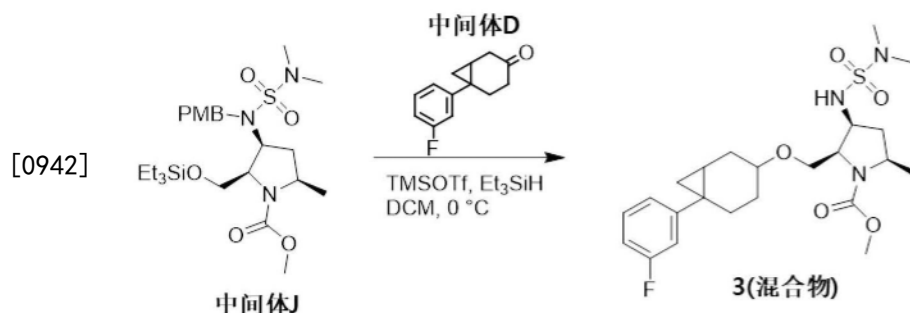
[0937] 将(2R,3S,5R)-3-(N-(4-甲氧基苯基)甲基磺酰胺基)-5-甲基-2-(((6-苯基二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(1-1)(57mg,0.102mmol)在DCM(512μl)中的溶液用甲磺酸(66.5μl,1.024mmol)处理,并将混合物在25℃下搅拌3小时。在0℃下,用饱和NaHCO₃水溶液淬灭反应。然后将混合物用DCM(x2)萃取并将有机层干燥(MgSO₄),过滤并在减压下浓缩,以得到粗产物。将粗产物在硅胶上(乙酸乙酯:乙醇(3:1)/己烷0-40%)纯化,得到标题化合物。LC-MS:m/z=437.3(M+1)。

[0938] 步骤3: (2R,3S,5R)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-2-(((6-苯基二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(1,峰1)以及(2R,3S,5R)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-2-(((6-苯基二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(2,峰2)

[0939] 然后将1-2的混合物在手性OJ-H(21×250mm)柱上分离,SFC与25% MeOH共洗脱,得到1(峰1)和2(峰2)。

[0940] 实施例3

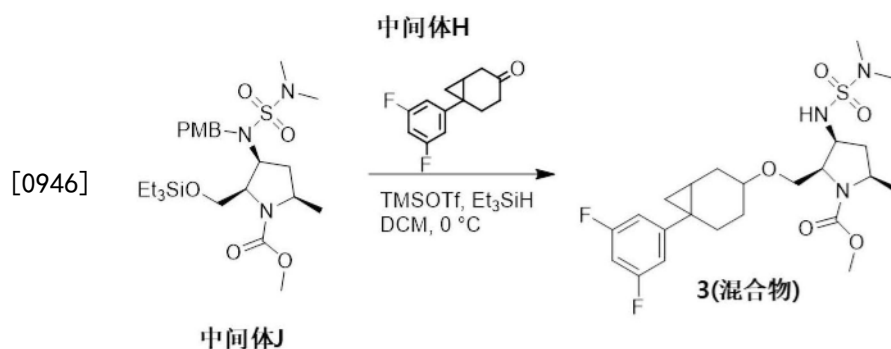
[0941] (2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)胺基)-2-(((6-(3-氟苯基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯



[0943] 在0℃下向6-(3-氟苯基)二环[4.1.0]庚-3-酮(中间体D)(48.2mg,0.236mmol)和中间体J(50mg,0.094mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入TMSOTf(84mg,0.378mmol)并在0℃下搅拌1小时。加入三乙基硅烷(43.9mg,0.378mmol)并将混合物在0℃下搅拌1小时。混合物用水(2mL)淬灭,用DCM(2mL×3)萃取。合并有机层并用Na₂SO₄干燥,过滤。将滤液浓缩并通过制备型HPLC(具有NH₄HCO₃改性剂的C18H₂O/MeCN)纯化,得到标题化合物。LCMS m/z(M+H):计算值484.2,实测值484.2。¹H NMR(500MHz,CD₃OD) δ7.27(dt,J=6.2,8.0Hz,1H),7.08(d,J=7.8Hz,1H),6.99(td,J=2.1,10.6Hz,1H),6.87(dt,J=2.1,8.4Hz,1H),4.06(br s,1H),3.91-3.67(m,7H),3.49-3.38(m,1H),2.80(d,J=2.4Hz,6H),2.67-2.51(m,1H),2.43-2.21(m,2H),2.12-1.75(m,3H),1.60-1.48(m,1H),1.38-1.20(m,5H),0.99(td,J=4.3,9.2Hz,1H),0.83(t,J=5.1Hz,1H)。

[0944] 实施例4

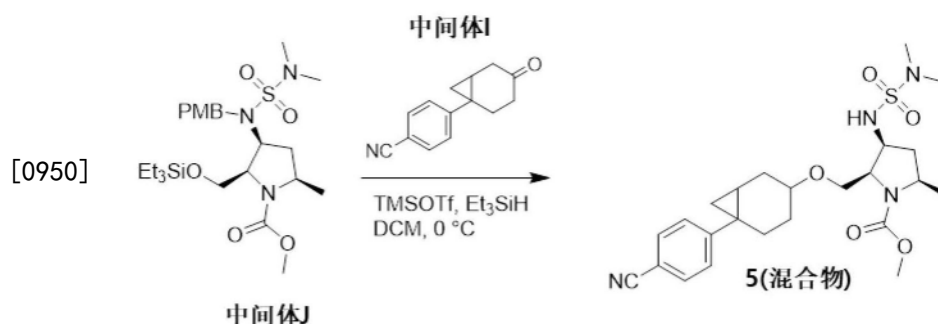
[0945] (2R,3S,5R)-2-(((6-(3,5-二氟苯基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯(混合物)



[0947] 在0℃下向6-(3,5-二氟苯基)二环[4.1.0]庚-3-酮(中间体H)(52.4mg, 0.236mmol)和中间体J(50mg, 0.094mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入TMSOTf(84mg, 0.378mmol)并在0℃下搅拌60分钟。加入三乙基硅烷(43.9mg, 0.378mmol)并将混合物在0℃下搅拌1小时。混合物用水(2mL)淬灭,用DCM(2mL×3)萃取,分离。合并有机层并用Na₂SO₄干燥,过滤。将溶液浓缩并通过制备型HPLC(具有NH₄HCO₃改性剂的C18 H₂O/MeCN)纯化,得到标题化合物。LCMS m/z (M+H): 计算值502.2, 实测值502.2。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ6.83-6.74 (m, 2H), 6.62 (tt, J=2.3, 9.1Hz, 1H), 3.96 (br s, 1H), 3.82-3.56 (m, 7H), 3.45-3.28 (m, 1H), 2.71 (d, J=2.3Hz, 6H), 2.58-2.42 (m, 1H), 2.32-2.12 (m, 2H), 2.02-1.66 (m, 3H), 1.55-1.41 (m, 1H), 1.28-1.11 (m, 5H), 0.91 (td, J=4.4, 9.3Hz, 1H), 0.78 (t, J=5.3Hz, 1H)。

[0948] 实施例5

[0949] (2R,3S,5R)-2-(((6-(4-氰基苯基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯(混合物)



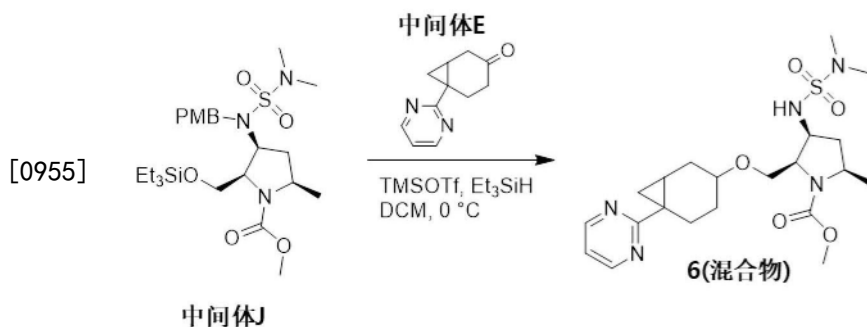
[0951] 在0℃下向4-(4-氧代二环[4.1.0]庚-1-基)苯甲腈(中间体I)(29.9mg, 0.142mmol)和中间体J(30mg, 0.057mmol)在DCM(3mL)中的溶液中加入TMSOTf(50.3mg, 0.227mmol)并在0℃下搅拌1小时。加入三乙基硅烷(26.3mg, 0.227mmol)并将混合物在0℃下搅拌1小时。LCMS显示找到所需化合物。混合物用水(2mL)淬灭,用DCM(2mL×3)萃取。合并有机层并用Na₂SO₄干燥,过滤。将溶液浓缩并通过制备型HPLC(具有TFA改性剂的C18 H₂O/MeCN)纯化,得到标题化合物。LCMS m/z (M+H): 计算值491.2, 实测值491.2。

[0952] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ7.62 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.2Hz, 2H), 4.03 (br s, 1H), 3.87-3.61 (m, 7H), 3.42 (br s, 1H), 2.77 (d, J=2.0Hz, 6H), 2.61 (br d, J=14.1Hz, 1H), 2.37-2.26 (m, 2H), 2.04-1.79 (m, 3H), 1.57 (br d, J=13.3Hz, 1H), 1.35-1.24 (m, 5H), 1.03 (br dd, J=4.1, 9.6Hz, 1H), 0.91 (t, J=5.5Hz, 1H)。

[0953] 实施例6

[0954] (2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)胺基)-5-甲基-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环

[4.1.0]庚-3-(基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(混合物)



[0956] 在0℃下向6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-酮(中间体E) (10.66mg, 0.057mmol) 和中间体J (30mg, 0.057mmol) 在DCM(2mL) 中的溶液中加入TMSOTf (50.3mg, 0.227mmol) 并在0℃下搅拌1小时。加入三乙基硅烷 (26.3mg, 0.227mmol) 并将混合物在0℃下搅拌1小时。LCMS显示找到所需化合物。混合物用水 (2mL) 淬灭, 用DCM (2mL×3) 萃取。合并有机层并用Na₂SO₄干燥, 过滤。将溶液浓缩并通过制备型HPLC (具有TFA改性剂的C18 H₂O/MeCN) 纯化, 得到标题化合物。LCMS m/z (M+H): 计算值468.2, 实测值468.2。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ8.68-8.58 (m, 2H), 7.29-7.13 (m, 1H), 4.06 (br s, 1H), 3.91-3.63 (m, 7H), 3.42-3.34 (m, 1H), 2.82-2.67 (m, 7H), 2.60-2.43 (m, 1H), 2.41-2.24 (m, 2H), 2.02-1.60 (m, 4H), 1.52-1.44 (m, 1H), 1.38-1.30 (m, 4H), 1.05 (dd, J=4.0, 6.2Hz, 1H)。

[0957] 实施例7

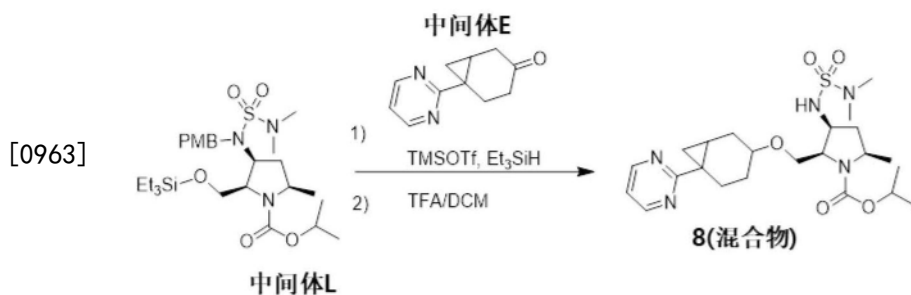
[0958] (2R, 3S, 5R) -2-(((7, 7-二氟-6-(嘧啶-2-基) 二环[4.1.0]庚-3-(基) 氧基) 甲基)-3-((N, N-二甲基胺磺酰基) 胺基) -5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯(混合物)



[0960] 在0℃下向中间体M (63.5mg, 0.283mmol) 和中间体J (60mg, 0.113mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液中加入三氟甲磺酸三甲基硅基酯 (101mg, 0.453mmol) 并在0℃下搅拌2小时。加入三乙基硅烷 (52.7mg, 0.453mmol) 并将混合物在0℃下搅拌2小时。LCMS显示找到所需化合物。混合物用水 (2mL) 淬灭, 用DCM (2mL×3) 萃取, 分离。合并有机层并用Na₂SO₄干燥, 过滤。将溶液浓缩并通过制备型HPLC (具有TFA改性剂的C18 H₂O/MeCN) 纯化, 得到标题化合物。LCMS m/z (M+H): 计算值504.3, 实测值504.3。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ6.72 (br s, 1H), 6.27-6.13 (m, 2H), 4.11 (br d, J=18.0Hz, 3H), 3.94-3.54 (m, 9H), 2.83-2.76 (m, 6H), 2.50-2.32 (m, 3H), 2.10-1.86 (m, 3H), 1.77 (br s, 1H), 1.31 (br dd, J=4.3, 14.9Hz, 3H)。

[0961] 实施例8

[0962] (2R, 3S, 5R) -3-((N, N-二甲基胺磺酰基) 胺基) -5-甲基-2-(((6-(嘧啶-2-基) 二环[4.1.0]庚-3-(基) 氧基) 甲基) 吡咯烷-1-羧酸异丙酯(混合物)

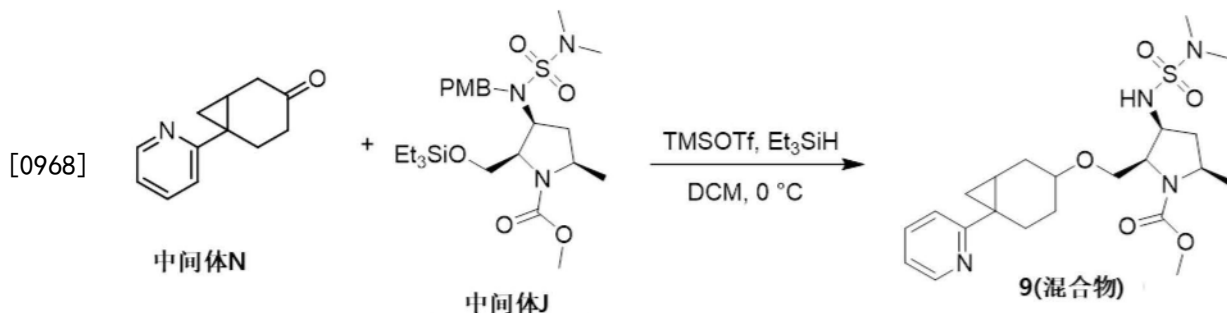


[0964] 在0℃下向中间体E (127mg, 0.672mmol) 和中间体L (150mg, 0.269mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液中加入三氟甲磺酸三甲基硅基酯 (239mg, 1.076mmol) 并在0℃下搅拌2小时。加入三乙基硅烷 (125mg, 1.076mmol) 并将混合物在0℃下搅拌2小时。LCMS显示找到所需化合物。混合物用水 (5mL) 淬灭, 用DCM (5mL*3) 萃取, 分离。合并有机层并用Na₂SO₄干燥, 过滤。将溶液浓缩并通过制备型HPLC (具有NH₄HCO₃改性剂的C18 H₂O/MeCN) 纯化, 得到 (2R, 3S, 5R) -3-((N,N-二甲基胺磺酰基) 胺基) -5-甲基-2-(((6-(嘧啶-2-基) 二环[4.1.0]庚-3-基) 氧基) 甲基) 吡咯烷-1-羧酸异丙酯。LCMS m/z (M+H): 计算值616.2, 实测值616.2。

[0965] 在15℃下将 (2R, 3S, 5R) -3-((N,N-二甲基胺磺酰基) 胺基) -5-甲基-2-(((6-(嘧啶-2-基) 二环[4.1.0]庚-3-基) 氧基) 甲基) 吡咯烷-1-羧酸异丙酯 (22mg, 0.036mmol) 在DCM (1mL) 和TFA (1mL) 中的溶液搅拌16小时。LCMS显示发现了所需的质量。将混合物浓缩并通过HPLC (具有TFA改性剂的C18 H₂O/MeCN) 纯化, 得到标题化合物。LCMS m/z (M+H): 计算值496.2, 实测值496.2。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ8.63 (d, J=4.9Hz, 2H), 7.19 (t, J=5.0Hz, 1H), 4.02 (br s, 1H), 3.91-3.62 (m, 4H), 2.84-2.67 (m, 7H), 2.57-2.43 (m, 1H), 2.40-2.23 (m, 2H), 2.02-1.57 (m, 5H), 1.45 (td, J=3.5, 9.5Hz, 1H), 1.35-1.26 (m, 9H), 1.06-1.00 (m, 1H)。

[0966] 实施例9

[0967] (2R, 3S, 5R) -3-((N,N-二甲基胺磺酰基) 胺基) -5-甲基-2-(((6-(吡啶-2-基) 二环[4.1.0]庚-3-基) 氧基) 甲基) 吡咯烷-1-羧酸甲酯 (混合物)

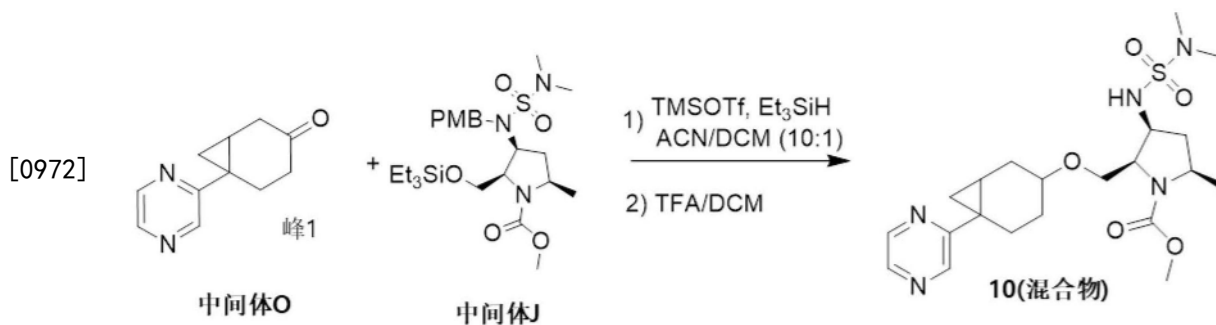


[0969] 在0℃下向中间体N (35.3mg, 0.189mmol) 和中间体J (40mg, 0.076mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液中加入三氟甲磺酸三甲基硅基酯 (67.1mg, 0.302mmol) 并在0℃下搅拌2小时。加入三乙基硅烷 (35.1mg, 0.302mmol) 并将混合物在0℃下搅拌2小时。LCMS显示找到所需化合物。混合物用水 (2mL) 淬灭, 用DCM (2mL*3) 萃取。合并有机层并用Na₂SO₄干燥, 过滤。将溶液浓缩并通过制备型HPLC (具有NH₄HCO₃改性剂的C18 H₂O/MeCN) 纯化, 得到标题化合物。LCMS m/z (M+H): 计算值467.3, 实测值467.3。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ8.41 (br d, J=4.1Hz, 1H), 7.73 (br t, J=7.0Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.25-7.10 (m, 1H), 4.06 (br s, 1H),

3.94-3.60 (m, 8H), 3.43 (br d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 2.80 (s, 6H), 2.67-2.48 (m, 1H), 2.44-2.22 (m, 3H), 2.05-1.74 (m, 2H), 1.67-1.48 (m, 2H), 1.38-1.26 (m, 4H), 1.20 (br dd, $J=4.0$, 3.9Hz, 1H), 0.91 (br t, $J=5.0\text{Hz}$, 1H).

[0970] 实施例10

[0971] (2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)氨基)-5-甲基-2-(((6-(吡嗪-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(混合物)

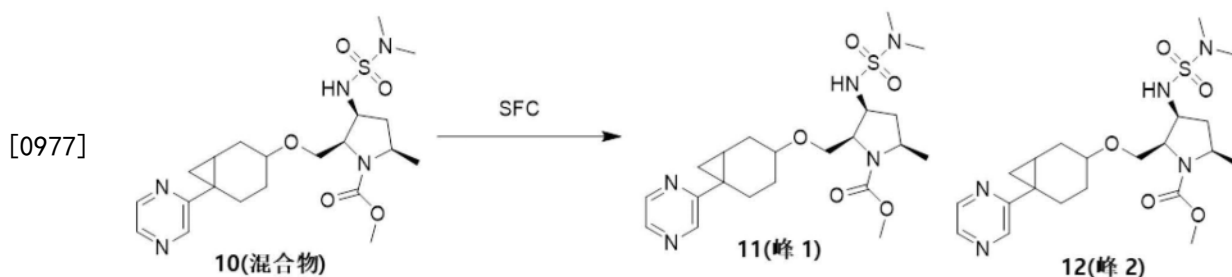


[0973] 在0℃下向中间体O(142mg, 0.755mmol)和中间体J(160mg, 0.302mmol)在ACN(5mL)中的溶液中加入在DCM(0.25mL)中的三氟甲磺酸三甲基硅基酯(268mg, 1.208mmol)并在0℃下搅拌1小时。加入在DCM(0.25mL)中的三乙基硅烷(140mg, 1.208mmol)并将混合物在0℃下搅拌1小时。LCMS显示找到所需化合物。混合物用水(5mL)淬灭,用DCM(5mL*3)萃取,分离。合并有机层并用 Na_2SO_4 干燥,过滤。将溶液浓缩并通过制备型HPLC(具有 NH_4HCO_3 改性剂的 $\text{C}_{18}\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$)纯化,得到(2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)(4-甲氧基苯甲基)氨基)-5-甲基-2-(((6-(吡嗪-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯。LCMS m/z (M+H): 计算值588.2, 实测值588.2。

[0974] 在15℃下将(2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)(4-甲氧基苯甲基)氨基)-5-甲基-2-(((6-(吡嗪-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(5mg, 8.51 μmol) 在DCM(0.5mL)和TFA(0.5mL)中的溶液搅拌16小时。LCMS显示发现了所需的质量。将混合物浓缩并通过HPLC(具有TFA改性剂的 $\text{C}_{18}\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$)纯化,得到标题化合物。LCMS m/z (M+H): 计算值468.4, 实测值468.4。 ^1H NMR(500MHz, CD_3OD) δ 8.61 (br s, 1H), 8.47 (br s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.85-3.65 (m, 7H), 3.43-3.38 (m, 1H), 2.85-2.71 (m, 6H), 2.61-2.47 (m, 1H), 2.46-2.29 (m, 3H), 2.06-1.90 (m, 1H), 1.80 (br d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 1.71-1.53 (m, 2H), 1.36-1.30 (m, 5H), 1.08-0.97 (m, 1H)。

[0975] 实施例11和实施例12

[0976] (2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)氨基)-5-甲基-2-(((6-(吡嗪-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(11,峰1)



[0978] 10(混合物)通过SFC分离,得到11(峰1)和12(峰2)。

[0979] LCMS m/z (M+H): 计算值468.4, 实测值468.4。

[0980] SFC条件:

[0981] 色谱柱: Chiralpak IC-3 150*4.6mm I.D., 3 μ m

[0982] 流动相: 40% 乙醇 (0.05% DEA) 的CO₂溶液

[0983] 流速: 2.5mL/min

[0984] 柱温: 35°C

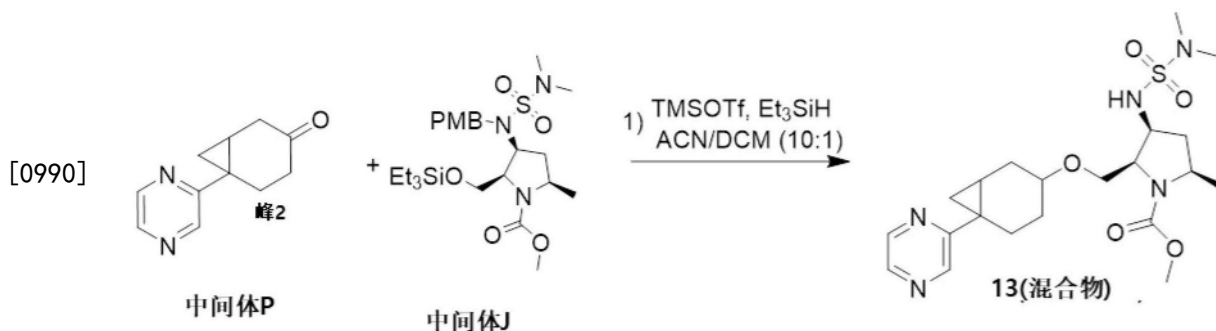
[0985] ABPR: 1500psi

[0986] 11 (峰1): ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.60 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.47 (dd, J=1.5, 2.4Hz, 1H), 8.33 (d, J=2.4Hz, 1H), 4.12-3.98 (m, 1H), 3.91-3.61 (m, 7H), 3.43-3.35 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 6H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 3H), 2.00-1.88 (m, 1H), 1.80 (br d, J=9.9Hz, 1H), 1.71-1.56 (m, 2H), 1.37-1.31 (m, 5H), 1.01 (dd, J=4.6, 6.0Hz, 1H) .

[0987] 12 (峰2): ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.60 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.47 (dd, J=1.6, 2.4Hz, 1H), 8.34 (d, J=2.6Hz, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.88-3.58 (m, 7H), 3.38 (tdd, J=3.1, 6.5, 17.1Hz, 1H), 2.84-2.69 (m, 6H), 2.56-2.30 (m, 4H), 2.02 (br dd, J=4.5, 8.9Hz, 1H), 1.81 (br d, J=10.7Hz, 1H), 1.70-1.56 (m, 2H), 1.34-1.29 (m, 5H), 1.02 (dd, J=4.4, 6.0Hz, 1H) .

[0988] 实施例13

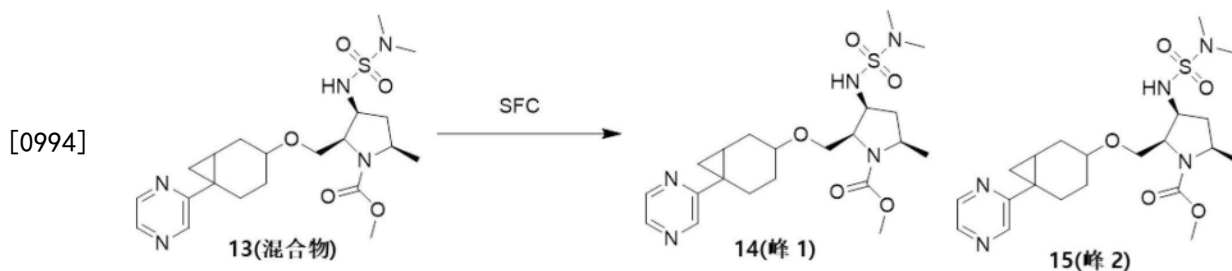
[0989] (2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)胺基)-5-甲基-2-(((6-(吡嗪-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(混合物)



[0991] 在0°C下向中间P (107mg, 0.566mmol) 和中间J (120mg, 0.227mmol) 在ACN (5mL) 中的溶液中添加在DCM (0.25mL) 中的三氟甲磺酸三甲基硅基酯 (201mg, 0.906mmol) 并在0°C下搅拌1小时。加入在DCM (0.25mL) 中的三乙基硅烷 (105mg, 0.906mmol) 并将混合物在0°C下搅拌1小时。LCMS显示找到所需化合物。混合物用水 (5mL) 淬灭, 用DCM (5mL*3) 萃取。合并有机层并用Na₂SO₄干燥, 过滤。将溶液浓缩并通过制备型HPLC (具有NH₄HCO₃改性剂的C18H₂O/MeCN) 纯化, 得到标题化合物。LCMS m/z (M+H): 计算值468.4, 实测值468.4。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.59 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.52-8.41 (m, 1H), 8.33 (d, J=2.6Hz, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.85-3.64 (m, 7H), 3.40-3.35 (m, 1H), 2.78 (s, 6H), 2.62-2.48 (m, 1H), 2.44-2.31 (m, 3H), 2.05-1.80 (m, 2H), 1.69-1.57 (m, 2H), 1.32 (br d, J=6.0Hz, 5H), 1.07-0.96 (m, 1H) .

[0992] 实施例14和实施例15

[0993] (2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)胺基)-5-甲基-2-(((6-(吡嗪-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯 (14, 峰1)



[0995] 13(混合物)通过SFC分离,得到14(峰1)和15(峰2)。

[0996] LCMS m/z (M+H): 计算值468.4, 实测值468.4。

[0997] SFC条件:

[0998] 色谱柱: Chiralpak IC-3 150*4.6mm I.D., 3 μ m

[0999] 流动相: 40%乙醇(0.05% DEA)的CO₂溶液

[1000] 流速: 2.5mL/min

[1001] 柱温: 35°C

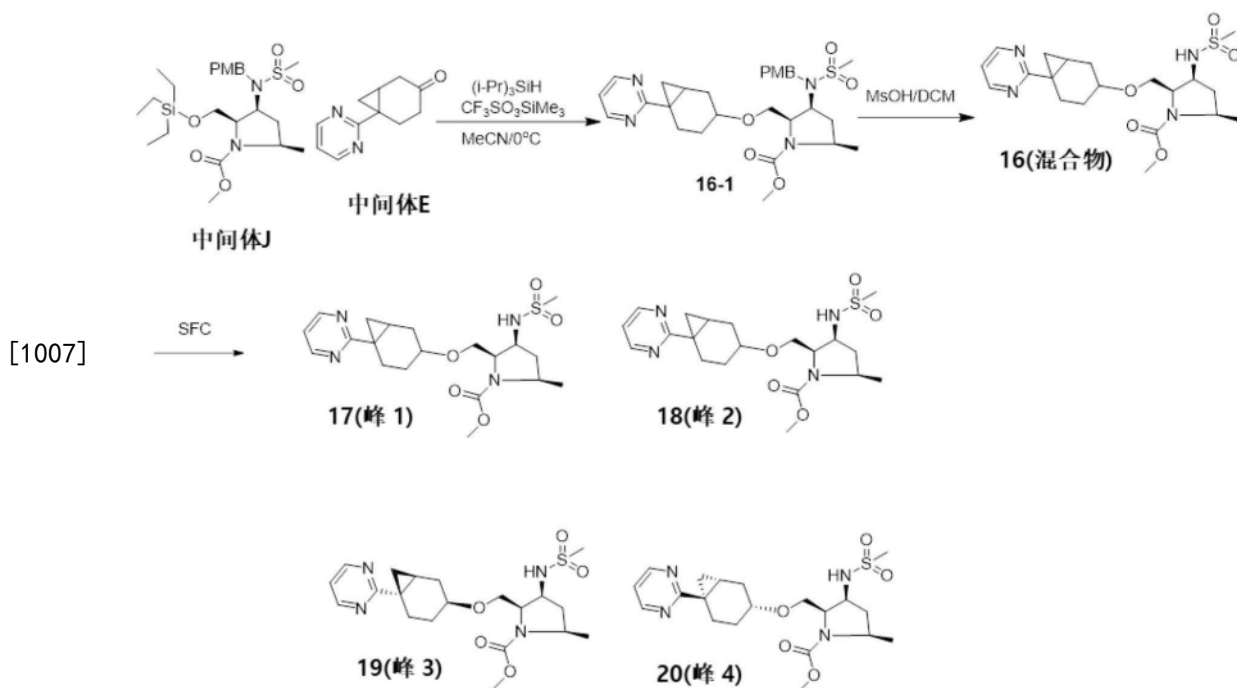
[1002] ABPR: 1500psi

[1003] 14(峰1): ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.60 (d, J=1.1Hz, 1H), 8.47 (dd, J=1.6, 2.4Hz, 1H), 8.34 (d, J=2.6Hz, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.89-3.64 (m, 7H), 3.45-3.36 (m, 1H), 2.85-2.72 (m, 6H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.45-2.29 (m, 3H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.80 (br d, J=10.2Hz, 1H), 1.71-1.56 (m, 2H), 1.36-1.30 (m, 5H), 1.06-0.99 (m, 1H)。

[1004] 15(峰2): ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.60 (d, J=1.1Hz, 1H), 8.47 (dd, J=1.5, 2.4Hz, 1H), 8.33 (d, J=2.6Hz, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.89-3.61 (m, 7H), 3.43-3.36 (m, 1H), 2.86-2.72 (m, 6H), 2.57-2.32 (m, 4H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.81 (br d, J=9.8Hz, 1H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.35-1.31 (m, 5H), 1.07-0.98 (m, 1H)。

[1005] 实施例16、17、18、19和20

[1006] (2R,3S,5R)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(16,混合物), (2R,3S,5R)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(17,峰1), (2R,3S,5R)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-2-(((1S,3S,6R)-6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(19,峰3)以及(2R,3S,5R)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-2-(((1R,3R,6S)-6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(20,峰4)



[1008] 步骤1: (2R,3S,5R) -3- (N- (4-甲氧基苯甲基) 甲基磺酰胺基) -5-甲基-2- (((6- (嘧啶-2-基) 二环[4.1.0]庚-3-基) 氧基) 甲基) 吡咯烷-1-羧酸甲酯 (16-1)

[1009] 在 0°C 下,向 (2R,3S,5R) -3- ((N,N-二甲基胺磺酰基) (4-甲氧基苯甲基) 胺基) -5-甲基-2- (((三乙基硅基) 氧基) 甲基) 吡咯烷-1-羧酸甲酯 (中间体J) (280mg, 0.559mmol) 的乙腈 (5.0ml) 溶液中加入6- (嘧啶-2-基) 二环[4.1.0]庚-3-酮 (中间体E) (137mg, 0.727mmol), 然后继续在 N_2 下加入三异丙基硅烷 (0.229ml, 1.118mmol)。在 0°C 下搅拌5分钟后,加入三氟甲磺酸三甲基硅基酯 (0.101ml, 0.559mmol)。将反应混合物在 0°C 继续搅拌45分钟。在 0°C 加入更多的三异丙基硅烷 (0.229ml, 1.118mmol, 2eq)。在 0°C 搅拌5分钟后,加入氟甲磺酸三甲基硅基酯 (0.101ml, 0.559mmol, 1eq)。在 0°C 下再搅拌3小时,然后让它缓慢升温至室温并在室温下搅拌过夜。将反应混合物用饱和的 NaHCO_3 水溶液淬灭。然后用2份10ml DCM萃取。收集并浓缩合并的有机相。残余物通过具有4% MeOH/DCM的制备型硅胶TLC纯化,以得到标题化合物。MS: 559.0。

[1010] 步骤2: (2R,3S,5R) -5-甲基-3- (甲基磺酰胺基) -2- (((6- (嘧啶-2-基) 二环[4.1.0]庚-3-基) 氧基) 甲基) 吡咯烷-1-羧酸甲酯 (16, 混合物), (2R,3S,5R) -5-甲基-3- (甲基磺酰胺基) -2- (((6- (嘧啶-2-基) 二环[4.1.0]庚-3-基) 氧基) 甲基) 吡咯烷-1-羧酸甲酯 (17, 峰1), (2R,3S,5R) -5-甲基-3- (甲基磺酰胺基) -2- (((1S,3S,6R) -6- (嘧啶-2-基) 二环[4.1.0]庚-3-基) 氧基) 甲基) 吡咯烷-1-羧酸甲酯 (19, 峰3) 以及 (2R,3S,5R) -5-甲基-3- (甲基磺酰胺基) -2- (((1R,3R,6S) -6- (嘧啶-2-基) 二环[4.1.0]庚-3-基) 氧基) 甲基) 吡咯烷-1-羧酸甲酯 (20, 峰4)

[1011] 在室温和 N_2 下,向 (2R,3S,5R) -3- (N- (4-甲氧基苯甲基) 甲基磺酰胺基) -5-甲基-2- (((6- (嘧啶-2-基) 二环[4.1.0]庚-3-基) 氧基) 甲基) 吡咯烷-1-羧酸甲酯 (16-1, 137mg, 0.245mmol) 在 CH_2Cl_2 (3ml) 中的溶液中加入MsOH (24 μl , 0.368mmol)。将反应混合物在室温搅拌30分钟。然后浓缩反应混合物。通过在C18 (具有0.05% TFA改性剂的5-95% MeCN/水) 上管柱层析纯化残余物,得到外消旋产物。

[1012] 16 (混合物): MS: 439.2 (M+1). 1H NMR (500MHz, 甲醇-d4) δ 8.69 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.87-3.55 (m, 7H), 3.52-3.28 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.92 (s, 1H), 2.63-2.12 (m, 3H), 1.90 (ddd, J=61.3, 43.2, 30.0Hz, 4H), 1.63 (s, 1H), 1.58-1.44 (m, 1H), 1.34 (s, 2H), 1.12 (dd, J=17.7, 8.5Hz, 2H), 0.92 (s, 1H).

[1013] 16 (混合物) 使用手性分离 (制备方法: AD-H (2×25cm); 20% 乙醇/CO₂; 100bar; 60mL/min, 220nm; 注射体积: 0.3mL; 10mg/mL 乙醇) 纯化。

[1014] 17 (峰1): MS: 439.2 (M+1). 1H NMR (500MHz, 甲醇-d4) δ 8.62 (s, 2H), 7.24-7.11 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 4.00-3.89 (m, 1H), 3.88-3.77 (m, 1H), 3.69 (d, J=18.4Hz, 5H), 3.32 (s, 6H), 3.00 (s, 3H), 2.72 (t, J=13.0Hz, 1H), 2.62-2.49 (m, 1H), 2.44-2.33 (m, 1H), 2.27 (d, J=14.5Hz, 1H), 1.86 (dd, J=34.4, 11.1Hz, 2H), 1.76-1.59 (m, 2H), 1.46 (d, J=8.8Hz, 1H), 1.32 (d, J=16.0Hz, 3H), 1.02 (s, 1H).

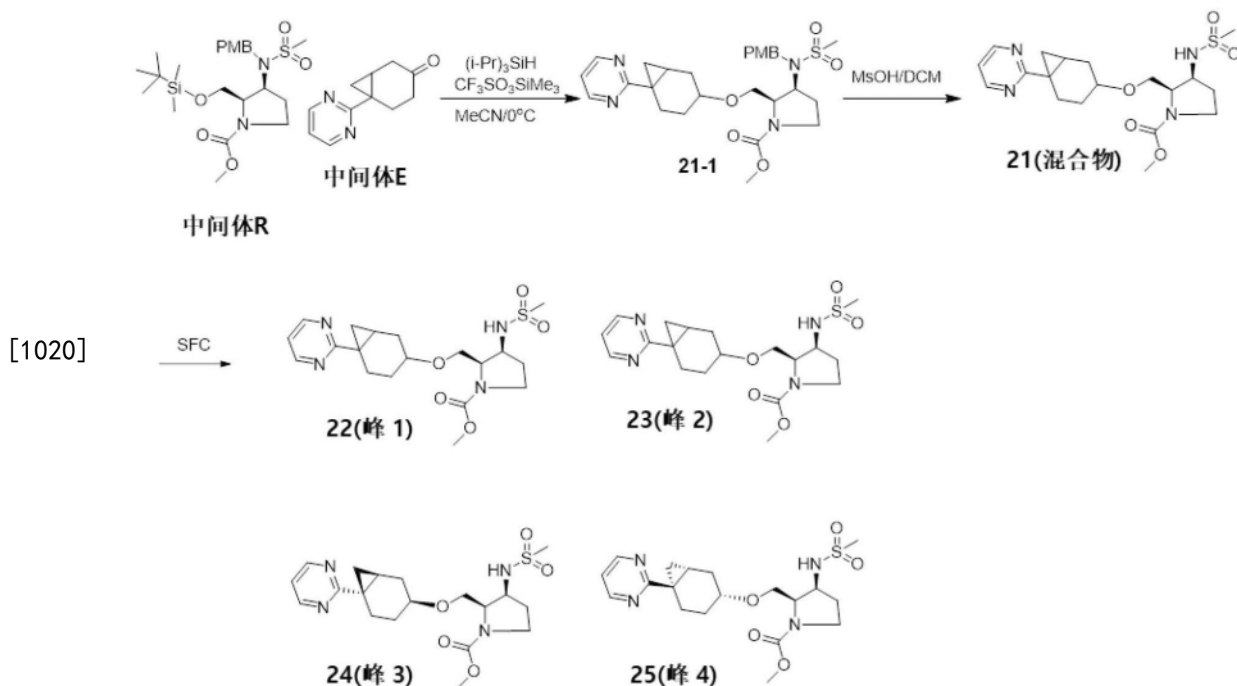
[1015] 18 (峰2): MS: 439.2 (M+1). 1H NMR (500MHz, 甲醇-d4) δ 8.62 (s, 2H), 7.26-7.11 (m, 1H), 4.05 (s, 1H), 4.00-3.89 (m, 1H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.67 (d, J=31.5Hz, 5H), 3.32 (s, 5H), 3.00 (s, 3H), 2.74 (t, J=11.9Hz, 1H), 2.55-2.23 (m, 3H), 1.96 (d, J=10.8Hz, 1H), 1.91-1.57 (m, 3H), 1.40 (d, J=61.1Hz, 5H), 1.02 (s, 1H).

[1016] 19 (峰3): MS: 439.2 (M+1). 1H NMR (500MHz, 甲醇-d4) δ 8.64 (s, 2H), 7.29-7.12 (m, 1H), 4.12-3.88 (m, 2H), 3.70 (s, 5H), 3.47 (s, 1H), 3.32 (s, 5H), 2.92 (s, 4H), 2.44-2.24 (m, 2H), 1.95 (d, J=12.2Hz, 1H), 1.76 (dd, J=53.3, 9.0Hz, 4H), 1.49 (d, J=20.6Hz, 2H), 1.11 (s, 3H), 0.87 (s, 1H).

[1017] 20 (峰4): MS: 439.2 (M+1). 1H NMR (500MHz, 甲醇-d4) δ 8.62 (s, 2H), 7.24-7.11 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 4.00-3.89 (m, 1H), 3.88-3.77 (m, 1H), 3.69 (d, J=18.4Hz, 5H), 3.32 (s, 5H), 3.00 (s, 3H), 2.72 (t, J=13.0Hz, 1H), 2.62-2.49 (m, 1H), 2.44-2.33 (m, 1H), 2.27 (d, J=14.5Hz, 1H), 1.86 (dd, J=34.4, 11.1Hz, 2H), 1.76-1.59 (m, 2H), 1.46 (d, J=8.8Hz, 1H), 1.32 (d, J=16.0Hz, 4H), 1.02 (s, 1H).

[1018] 实施例21、22、23、24和25

[1019] (2R,3S)-3-(甲基磺酰胺基)-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯 (21, 混合物), (2R,3S)-3-(甲基磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯 (24, 峰3) 以及 (2R,3S)-3-(甲基磺酰胺基)-2-((((1R,3R,6S)-6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯 (25, 峰4)



[1021] 步骤1: (2R,3S)-3-(N-(4-甲氧基苯甲基)甲基磺酰胺基)-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(21-1)

[1022] 在0℃下,向(2R,3S)-2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-3-(N-(4-甲氧基苯甲基)甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(中间体R,190mg,0.390mmol)的乙腈(4.0ml)溶液中加入6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-酮(中间体E)(85mg,0.449mmol),在N₂下然后加入三异丙基硅烷(0.160ml,0.781mmol)。在0℃搅拌5分钟后,加入三氟甲磺酸三甲基硅基酯(0.071ml,0.390mmol)。将反应混合物在0℃继续搅拌20分钟。在0℃加入更多的三异丙基硅烷(0.160ml,0.781mmol,2eq)。在0℃搅拌5分钟后,加入三氟甲磺酸三甲基硅基酯(0.071ml,0.390mmol,1当量)。在0℃下继续搅拌3小时。将反应混合物用饱和的NaHCO₃水溶液淬灭。然后用2份10ml DCM萃取。收集合并的有机相并浓缩得到黄色油状物。残余物通过具有3%MeOH/DCM的制备型硅胶TLC纯化,以得到标题化合物。MS:545.3(M+1)。

[1023] 步骤2: (2R,3S)-3-(甲基磺酰胺基)-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(21,混合物), (2R,3S)-3-(甲基磺酰胺基)-2-(((1S,3S,6R)-6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(24,峰3)以及 (2R,3S)-3-(甲基磺酰胺基)-2-(((1R,3R,6S)-6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(25,峰4)

[1024] 在室温和氮气下,向(2R,3S)-3-(N-(4-甲氧基苯甲基)甲基磺酰胺基)-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(21-1,99mg,0.182mmol)在CH₂Cl₂(2ml)中的溶液中加入MsOH(118μl,1.818mmol)。将反应混合物在室温搅拌30分钟。将反应混合物浓缩以留下褐色薄膜。通过在C18(具有0.05% TFA改性剂的5-95%MeCN/水)上管柱层析纯化残余物,得到外消旋产物。

[1025] 21(混合物):MS:425.2(M+1).¹H NMR(500MHz,甲醇-d₄) δ8.71(d,J=14.7Hz,2H), 7.30(d,J=13.6Hz,1H), 4.11-3.90(m,2H), 3.67(d,J=42.8Hz,5H), 3.53-3.13(m,4H), 3.09-2.65(m,4H), 2.58-1.26(m,9H), 1.22-0.82(m,1H)。

[1026] 21 (混合物) 使用手性分离 (制备方法: 管柱: 0J-H (21×250mm); 注射体积: 0.5mL; 共溶剂: 35% MeOH; UV 波长: 210nm; 浓度: 56mg 于 9mL MeOH 中) 纯化。

[1027] 22 (峰1): MS: 425.2 (M+1). ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 8.62 (s, 2H), 7.26-7.10 (m, 1H), 4.10-3.91 (m, 2H), 3.71 (s, 4H), 3.34 (d, J=18.2Hz, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.76 (t, J=12.2Hz, 1H), 2.47 (s, 1H), 2.13 (dd, J=51.9, 10.5Hz, 3H), 1.86-1.61 (m, 3H), 1.46 (d, J=8.5Hz, 1H), 1.33 (d, J=22.6Hz, 3H), 1.01 (s, 1H).

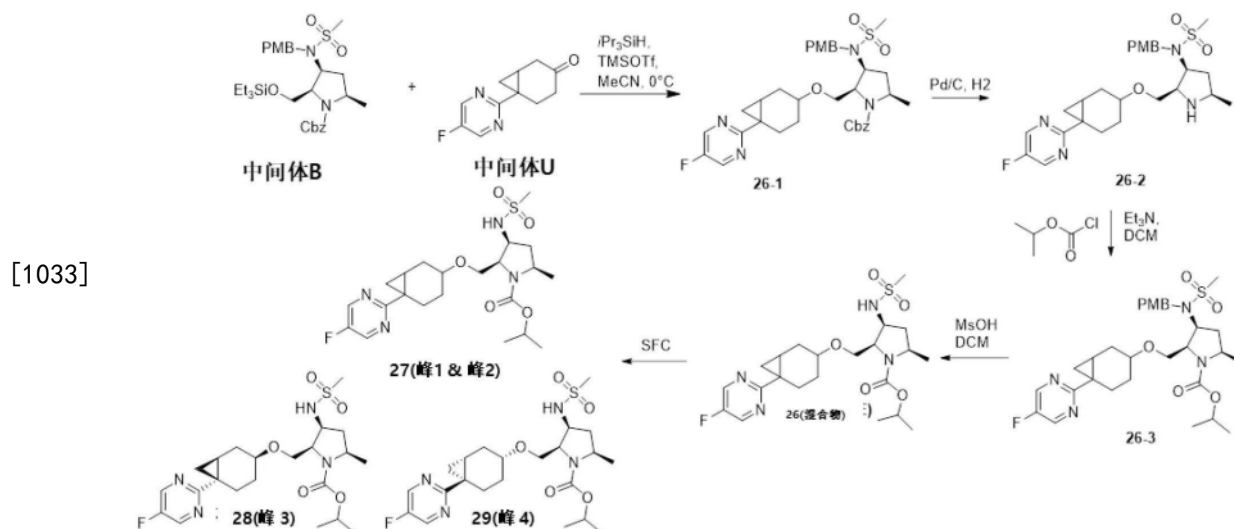
[1028] 23 (峰2): MS: 425.2 (M+1). ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 8.71 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 4.08-3.91 (m, 2H), 3.74 (d, J=30.6Hz, 5H), 3.44 (s, 1H), 3.34 (d, J=19.4Hz, 3H), 2.94 (s, 4H), 2.33 (s, 1H), 2.08 (s, 2H), 1.95 (d, J=11.7Hz, 1H), 1.89-1.70 (m, 3H), 1.56-1.42 (m, 2H), 1.31 (s, 1H), 0.92 (s, 1H).

[1029] 24 (峰3): MS: 425.2 (M+1). ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 8.68 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 4.12-3.92 (m, 2H), 3.72 (s, 5H), 3.34 (d, J=18.7Hz, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.73 (t, J=12.0Hz, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.20 (dd, J=46.5, 18.4Hz, 3H), 1.99-1.86 (m, 1H), 1.80-1.59 (m, 2H), 1.55-1.26 (m, 3H), 1.07 (s, 1H).

[1030] 25 (峰4): MS: 425.2 (M+1). ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 8.70 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 4.08-3.88 (m, 2H), 3.84-3.59 (m, 5H), 3.42 (s, 1H), 3.19 (s, 2H), 3.00 (s, 4H), 2.40-1.71 (m, 5H), 1.60 (s, 2H), 1.50 (s, 1H), 1.31 (s, 1H), 0.91 (s, 2H).

[1031] 实施例26、27、28、29以及30

[1032] (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯 (26, 混合物), (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯 (28, 峰3) 以及 (2R,3S,5R)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯 (29, 峰4)



[1034] 步骤1: (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(N-(4-甲氧基苯基)甲基磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯 (26-1)

[1035] 向 (2R,3S,5R)-3-(N-(4-甲氧基苯基)甲基磺酰胺基)-5-甲基-2-(((三乙基硅基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸苯甲酯 (中间体B) (400mg, 0.693mmol)、6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-酮 (中间体U) (172mg, 0.832mmol) 在乙腈 (10.0mL) 中的溶液中加入三异

丙基硅烷(220mg, 1.387mmol), 然后在-20℃和N₂下加入三氟甲磺酸三甲基硅基酯(185mg, 0.832mmol)。将反应混合物升高至0℃并搅拌2小时, 然后升高至室温并搅拌过夜。将反应混合物用1ml饱和的NaHCO₃水溶液淬灭。收集有机相, 浓缩并经硅胶层析(EtOAc的己烷溶液, 0-100%)得到标题化合物。LC-MS 653.5(M+1)。

[1036] 步骤2: N-((2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-3-基)-N-(4-甲氧基苯甲基)甲磺酰胺(26-2)

[1037] 向(2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(N-(4-甲氧基苯甲基)甲基磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯(26-1)(102mg, 0.156mmol)在四氢呋喃(10ml)中的溶液中加入钯/碳(1.663mg, 0.016mmol), 脱气, 然后重新填充来自气球的H₂(3.15mg, 1.563mmol)。将反应搅拌0.5小时。通过硅藻土过滤粗品。浓缩滤液, 粗产物使用反相HPLC(乙腈/H₂O 10-100%)进行层析分离, 得到标题化合物。LC-MS 519.3。

[1038] 步骤3: (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(N-(4-甲氧基苯甲基)甲基磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯(26-3)

[1039] 在0℃和N₂下, 向N-((2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-3-基)-N-(4-甲氧基苯甲基)甲磺酰胺(26-2)(52mg, 0.100mmol)的CH₂Cl₂(2ml)的溶液中加入TEA(0.028ml, 0.201mmol)和氯甲酸异丙酯(14.74mg, 0.120mmol)。将反应混合物搅拌1h。向反应混合物中加入几滴甲醇。将粗品浓缩并经硅胶层析(0-100% EtOAc/己烷)得到标题化合物。LC-MS 605.3。

[1040] 步骤4: (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯(26, 混合物), (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯(27, 峰1以及峰2), (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯(28, 峰3)以及(2R,3S,5R)-2-(((1R,3R,6S)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯(29, 峰4)

[1041] 在0℃和N₂下, 向(2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(N-(4-甲氧基苯甲基)甲基磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯(26-3)(32mg, 0.053mmol)的CH₂Cl₂(2ml)溶液中加入甲磺酸(0.034ml, 0.529mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物用10ml DCM稀释, 然后加入几滴饱和NaHCO₃水溶液。收集有机相, 干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩。将粗品在硅胶(EtOAc/己烷0-100%)上进行层析分离, 得到所需的产物(2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯(26, 混合物)。它是4种非对映异构体的混合物。LC-MS 485.3。

[1042] 26(混合物)使用手性分离(制备方法: 管柱: 0J-H(21×250mm); 注射体积: 0.5mL; 共溶剂: 35% MeOH; UV波长: 210nm; 浓度: 56mg于9ml MeOH中)纯化。

[1043] 27(峰1+峰2): MS: 485.3(M+1). ¹H NMR(500MHz, 甲醇-d₄) δ 8.56(d, J=5.5Hz, 2H), 4.89(dt, J=15.0, 6.2Hz, 1H), 4.03(s, 1H), 3.94(tt, J=11.6, 7.8Hz, 1H), 3.81-3.56(m, 3H), 3.52-3.41(m, 1H), 3.00(s, 1H), 2.93(s, 2H), 2.30(ddd, J=19.3, 10.7, 5.9Hz, 2H),

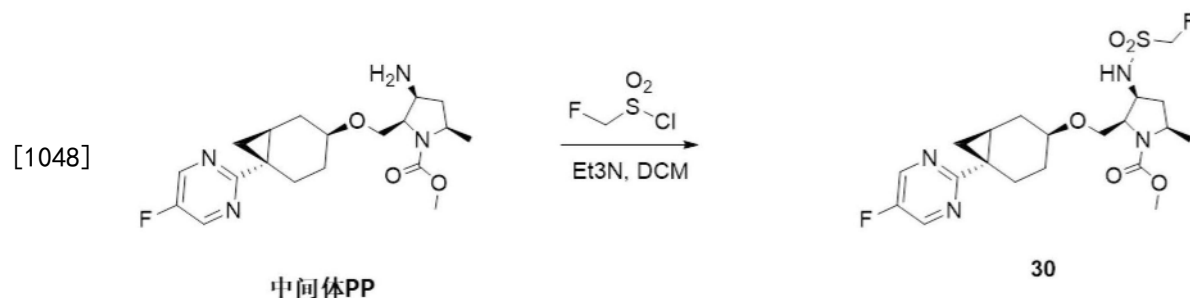
2.24-2.09(m, 1H), 1.92(dtd, J=15.3, 10.3, 9.5, 3.8Hz, 1H), 1.83(d, J=14.2Hz, 2H), 1.56(td, J=8.5, 5.3Hz, 2H), 1.51-1.41(m, 1H), 1.38-1.22(m, 6H), 1.23-1.02(m, 3H), 0.85(dd, J=6.3, 4.2Hz, 1H).

[1044] 28(峰3): MS: 485.3 (M+1). ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 8.55(s, 2H), 4.97-4.86(m, 1H), 4.03(s, 1H), 3.94(dt, J=12.0, 7.7Hz, 1H), 3.81(dt, J=9.3, 6.8Hz, 1H), 3.69(d, J=2.5Hz, 2H), 3.37(dd, J=6.9, 3.1Hz, 1H), 3.01(s, 3H), 2.75(td, J=13.9, 5.1Hz, 1H), 2.53(dd, J=13.6, 6.9Hz, 1H), 2.38(dt, J=12.0, 7.4Hz, 1H), 2.26(dt, J=14.2, 4.4Hz, 1H), 1.95-1.74(m, 2H), 1.74-1.59(m, 2H), 1.45(dd, J=9.4, 3.8Hz, 1H), 1.41-1.23(m, 10H), 1.01(dd, J=6.0, 4.0Hz, 1H).

[1045] 29(峰4): MS: 485.3 (M+1). ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 8.55(s, 2H), 4.90(dq, J=12.5, 6.2Hz, 1H), 4.04(s, 1H), 3.94(dt, J=12.0, 7.7Hz, 1H), 3.88-3.76(m, 1H), 3.71(dd, J=10.0, 2.4Hz, 1H), 3.68-3.60(m, 1H), 3.43-3.36(m, 1H), 3.33(s, 6H), 2.77(ddd, J=14.1, 12.0, 5.2Hz, 1H), 2.47(dd, J=13.8, 7.1Hz, 1H), 2.44-2.33(m, 1H), 2.27(dt, J=14.2, 4.5Hz, 1H), 2.03-1.91(m, 1H), 1.82(d, J=9.7Hz, 1H), 1.77-1.57(m, 2H), 1.45(dd, J=9.5, 3.8Hz, 1H), 1.40-1.18(m, 10H), 1.01(dd, J=6.0, 4.0Hz, 1H).

[1046] 实施例30

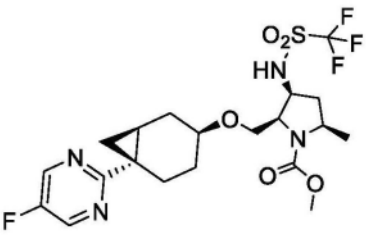
[1047] (2R, 3S, 5R) -3-((氟甲基)磺酰胺基)-2-((((1S, 3S, 6R) -6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯



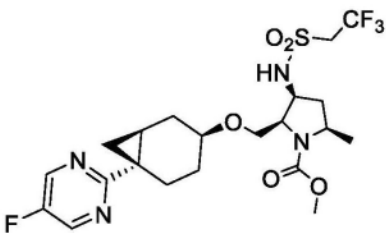
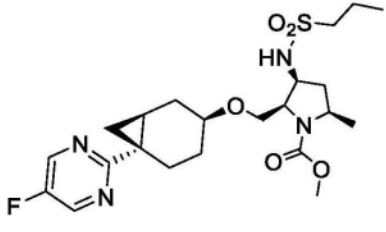
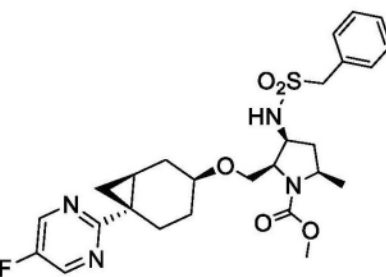
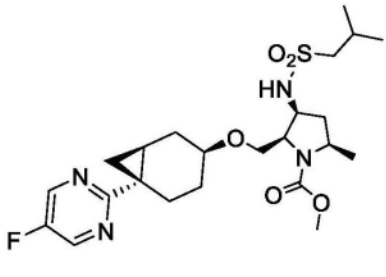
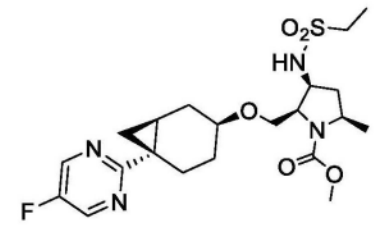
[1049] 向(2R, 3S, 5R) -3-氨基-2-((((1S, 3S, 6R) -6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯(中间体PP) (180mg, 0.476mmol) 在CH₂Cl₂ (10ml) 中的溶液中加入三乙胺(0.133ml, 0.951mmol) 和氟甲磺酰氯(95mg, 0.713mmol)。将反应混合物搅拌2h。向反应混合物中加入几滴甲醇, 然后将粗产物浓缩并使用反相HPLC(乙腈/H₂O 10-100%) 进行色谱, 得到标题化合物。LC-MS 475.9 (M+1). ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 8.55(s, 2H), 7.19(s, 1H), 5.26(ddd, J=46.9, 37.1, 10.0Hz, 2H), 4.03(s, 2H), 3.88-3.75(m, 1H), 3.70(d, J=9.2Hz, 4H), 2.82-2.68(m, 1H), 2.55(dt, J=14.0, 7.4Hz, 1H), 2.43-2.32(m, 1H), 2.27(d, J=14.3Hz, 1H), 1.86(d, J=12.6Hz, 2H), 1.75-1.58(m, 2H), 1.46(d, J=9.0Hz, 1H), 1.34(d, J=5.9Hz, 3H), 1.01(s, 1H).

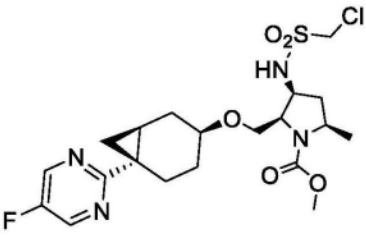
[1050] 根据实施例30中提供的一般程序和本发明的程序, 通过用适当的甲基胺磺酰氯取代, 从中间体PP制备以下化合物。原料或者如中间体部分所述制备, 可商购, 或者可以使用本领域公知的常规反应由商购试剂制备。

[1051]

实施例 编号	结构	名称	精确 质量 [M+H] ⁺
31		(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-((三氟甲基)磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯	511.7

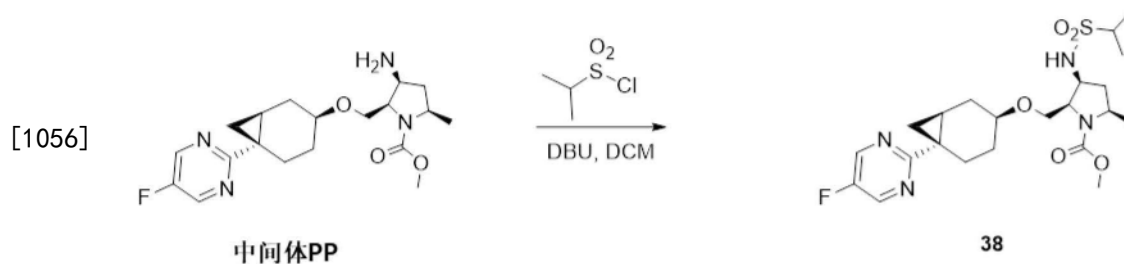
[1052]

32		(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯	475.6
33		(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(丙基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯	485.6
34		(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-((苄基)磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯	533.8
35		(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-((2-甲基丙基)磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯	499.7
36		(2R,3S,5R)-3-(乙基磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯	471.7

[1053]	37 	(2R,3S,5R)-3-((氯甲基)磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯	491.3
--------	---	--	-------

[1054] 实施例38

[1055] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-((1-甲基乙基)磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯

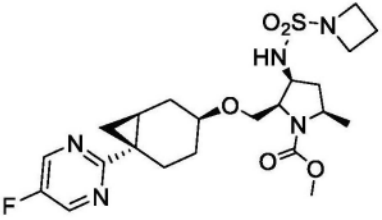
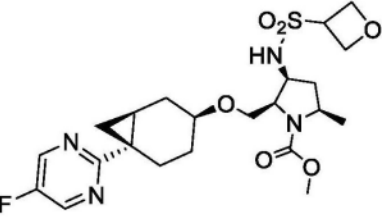
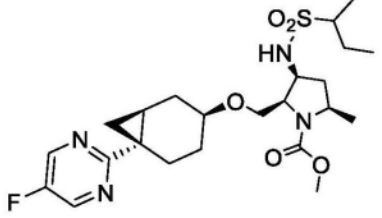
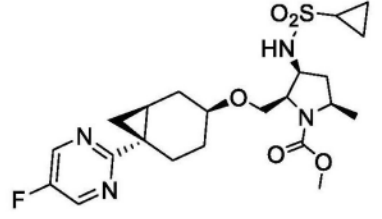


[1057] 向(2R,3S,5R)-3-氨基-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯(中间体PP)(5mg,0.013mmol)的CH₂Cl₂(2ml)溶液中加入2,3,4,6,7,8,9,10-八氢嘧啶并[1,2-a]氮杂(4.02mg,0.026mmol)和丙烷-2-磺酰氯(2.83mg,0.020mmol)。将反应混合物搅拌2h。停止反应并将粗品浓缩并使用反相HPLC(乙腈/H₂O 10-100%)进行层析分离,以得到标题化合物。LC-MS 485.4(M+1)。

[1058] 根据实施例38中提供的一般程序和本发明的程序,通过用适当的甲基氨磺酰氯代替,由中间体PP制备以下化合物。原料或者如中间体部分所述制备,可商购,或者可以使用本领域公知的常规反应由商购试剂制备。

[1059] 实施例编号	结构	名称	精确质量 [M+H] ⁺
--------------	----	----	----------------------------

[1060]

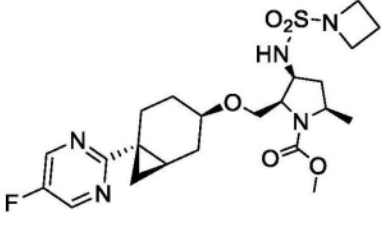
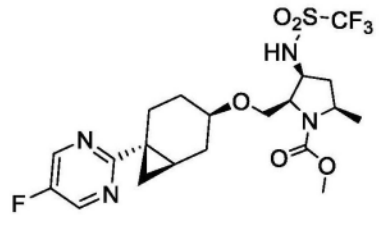
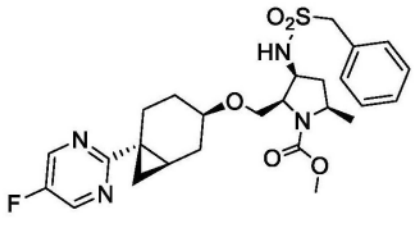
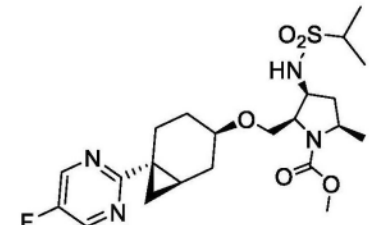
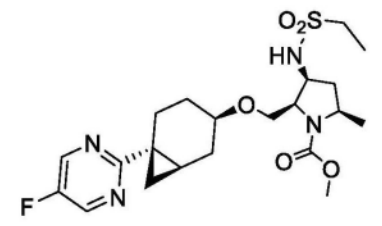
39		(2R,3S,5R)-3-(氮杂环丁烷-1-磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯	498.7
40		(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(氧杂环丁烷-3-磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯	499.4
41		(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-((1-甲基丙基)磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯	499.7
42		(2R,3S,5R)-3-(环丙烷磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯	483.2

[1061] 根据实施例30或实施例38中提供的一般程序和本发明的程序,通过用适当的甲基氨磺酰氯代替,由中间体QQ制备以下化合物。原料或者如中间体部分所述制备,可商购,或者可以使用本领域公知的常规反应由商购试剂制备。

[1062]

实施例 编号	结构	名称	精确 质量
-----------	----	----	----------

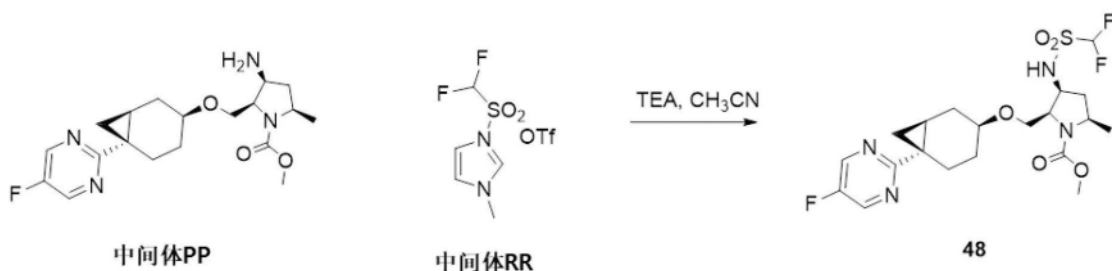
[1063]

			$[M+H]^+$
43		(2R,3S,5R)-3-(4-氮杂环丁烷-1-磺酰胺基)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯	498.8
44		(2R,3S,5R)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-((三氟甲基)磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯	511.6
45		(2R,3S,5R)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(苄基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯	533.8
46		(2R,3S,5R)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-((1-甲基乙基)磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯	485.5
47		(2R,3S,5R)-3-(乙基磺酰胺基)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯	471.6

[1064] 实施例48

[1065] (2R,3S,5R)-3-((二氟甲基)磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯

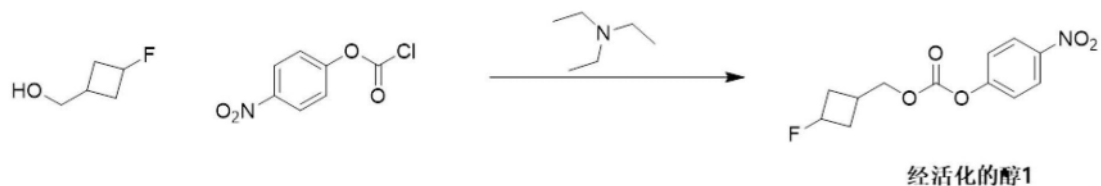
[1066]



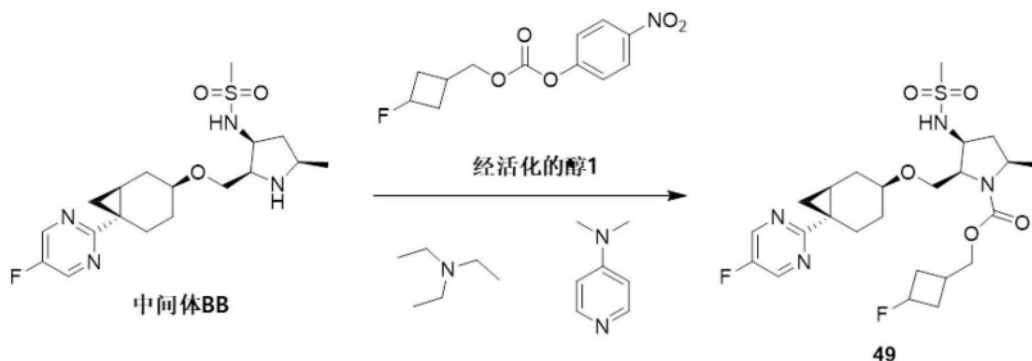
[1067] 向(2R,3S,5R)-3-氨基-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯(中间体PP)(36mg,0.095mmol)在乙腈(5ml)中的溶液中加入TEA(0.066ml,0.476mmol),随后在N₂下在室温下加入3-((二氟甲基)磺酰基)-1-甲基-1H-314-咪唑三氟甲烷磺酸酯(中间体RR)(99mg,0.285mmol)。搅拌0.5小时后,将反应混合物浓缩并通过反相HPLC(乙腈/水,0-100%,含0.05% TFA)进行层析分离,得到标题化合物。LC-MS 493.6 (M+1). ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 8.55 (s, 2H), 6.58 (t, J=53.3Hz, 2H), 4.05 (d, J=19.1Hz, 2H), 3.82 (d, J=7.7Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.68 (s, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.46-2.33 (m, 1H), 2.27 (d, J=14.1Hz, 1H), 1.90 (d, J=11.1Hz, 1H), 1.76-1.58 (m, 2H), 1.45 (d, J=5.9Hz, 1H), 1.43-1.29 (m, 3H), 1.01 (s, 1H).

[1068] 实施例49

[1069] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸(3-氟环丁基)甲基酯



[1070]



[1071] 步骤1:原位活化醇构建块(经活化的醇1)

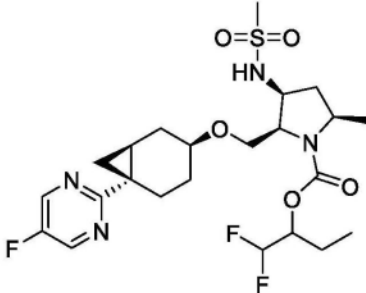
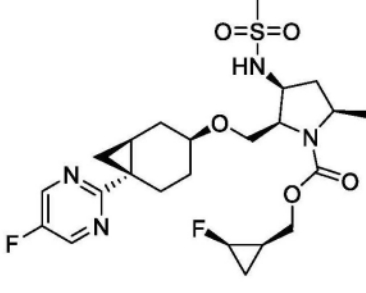
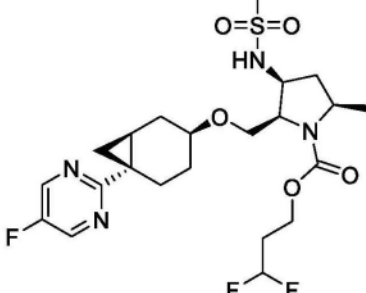
[1072] 向含有(3-氟环丁基)甲醇(52mg,0.5mmol)的4mL小瓶中加入CH₂Cl₂(0.5mL)、4-硝基苯基氯甲酸酯(50mg,0.25mmol)和三乙胺(0.105mL,76mg,0.75mmol)。将混合物在25℃下搅拌16小时并且不经进一步纯化直接使用。

[1073] 步骤2: (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸(3-氟环丁基)甲基酯(49)

[1074] 向装有搅拌棒的4mL小瓶中加入经活化的醇1(201μl的0.5MCH₂Cl₂溶液,0.0075mmol)。

制备中间体BB(420mg, 1.054mmol)、三乙胺(320mg, 441uL, 3.162mmol)、4-二甲基氨基吡啶(6.4mg, 0.053mmol)在CH₂Cl₂(2.798mL)中的储备溶液。将133uL该溶液(含有20mg, 0.05mmol中间体BB)添加到含有上述经活化的醇1的小瓶中。将反应混合物在25℃下搅拌16小时。反应混合物用800uL含有4%体积AcOH的DMSO稀释。使用制备型HPLC反相C18(乙腈/水)对混合物进行层析分离, 得到标题化合物。MS: 529.46 (M+1) . 1H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.74 (s, 2H) , 5.14 (dt, J=55.5, 6.1Hz, 1H) , 3.99 (d, J=6.6Hz, 2H) , 3.89 (m, 1H) , 3.84 (m, 1H) , 3.70 (s, 1H) , 3.51 (s, 1H) , 2.95 (s, 3H) , 2.70-2.62 (m, 1H) , 2.55 (s, 3H) , 2.48-2.39 (m, 1H) , 2.30-2.13 (m, 7H) , 1.76 (d, J=12.7Hz, 1H) , 1.68 (m, 1H) , 1.60-1.51 (m, 2H) , 1.35 (dd, J=9.4, 3.5Hz, 1H) , 1.22 (d, J=5.9Hz, 3H) .

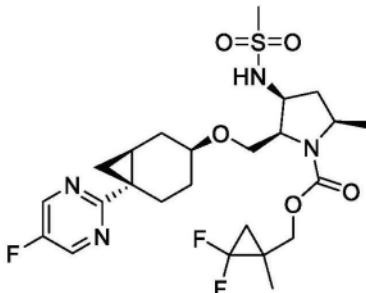
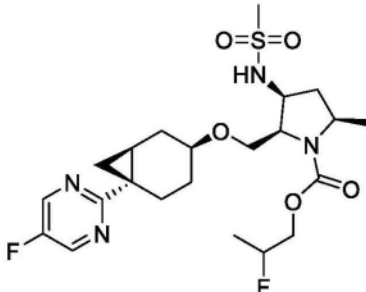
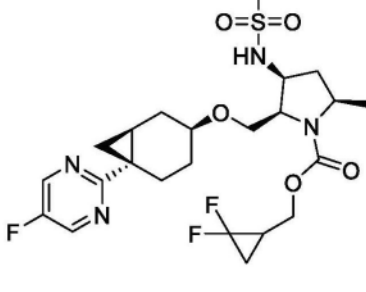
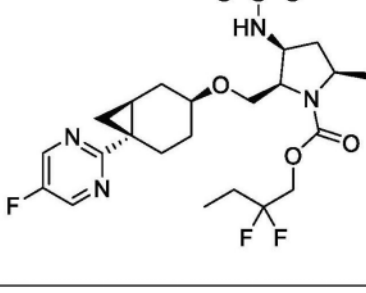
[1075] 表中所示的以下实施例, 以与上文描述的类似的方式, 使用先前描述的或商购可得合适起始材料制备。

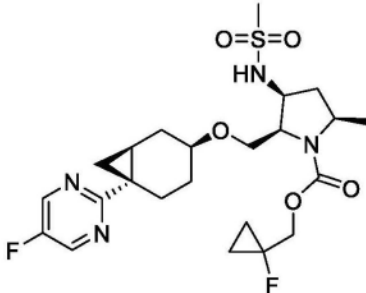
实施例 编号	结构	IUPAC 名称	观测质量 [M+H] ⁺
50		(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸 1,1-二氟丁-2-基酯	536.56
51		(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸((1R,2R)-2-氟环丙基)甲基酯	515.49
52		(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸 3,3-二氟丙	521.45

		基酯	
53		(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸(1-氟环丁基)甲基酯	529.46
54		(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸 2-环丁基-2-氟乙基酯	543.58
55		(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸((1R,3S)-2,2-二氟-3-甲基环丙基)甲基酯	547.47
56		(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷	531.2

[1077]

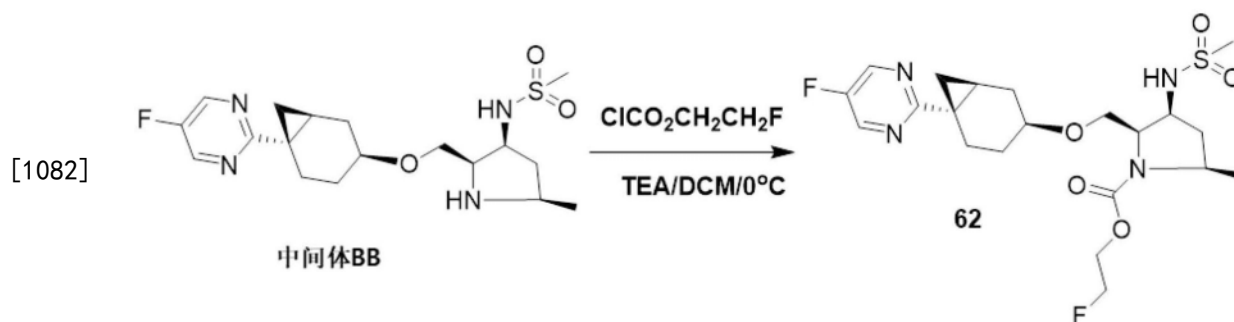
[1078]

		-1-羧酸(3S,4S)-4- 氟四氢呋喃-3-基酯	
57		(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸(2,2-二氟-1-甲基环丙基)甲基酯	547.47
58		(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸 2-氟丙基酯	503.39
59		(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸(2,2-二氟环丙基)甲基酯	533.45
60		(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸 2,2-二氟丁	535.51

		基酯	
[1079]	61 	(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸(1-氟环丙基)甲基酯	515.44

[1080] 实施例62

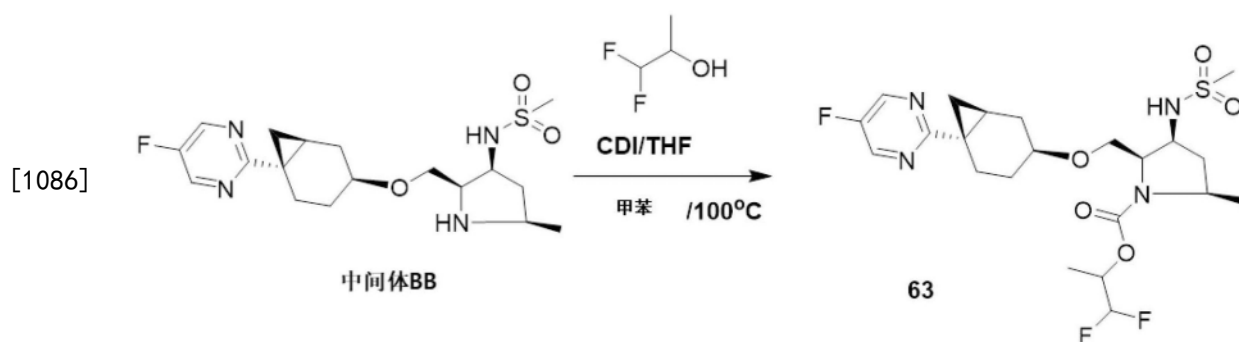
[1081] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸2-氟乙基酯



[1083] 在0℃下,向N-((2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-3-基)甲磺酰胺(中间体BB,15mg,0.038mmol)在DCM(0.6ml)中的溶液中加入TEA(16μl,0.113mmol),然后加入2-氟乙基氯甲酸酯(4.62μl,0.049mmol)。将反应在0℃下搅拌10分钟。将反应混合物用MeOH淬灭,真空浓缩。通过反相HPLC(具有0.05% TFA改性剂的5-95% MeCN/水)纯化残余物,得到标题化合物。MS:489.4 (M+1). ¹H NMR(500MHz, 甲醇-d₄) δ8.55(s,2H),4.61(d,J=47.8Hz,2H),4.33(d,J=26.7Hz,2H),4.08(d,J=7.4Hz,1H),4.03-3.79(m,2H),3.71(s,2H),3.01(s,3H),2.74(td,J=13.3,5.0Hz,1H),2.54(dt,J=14.1,7.8Hz,1H),2.47-2.34(m,1H),2.26(d,J=14.2Hz,1H),2.11-1.76(m,3H),1.75-1.58(m,2H),1.53-1.24(m,5H),1.07-0.95(m,1H)。

[1084] 实施例63

[1085] (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸1,1-二氟丙-2-基酯

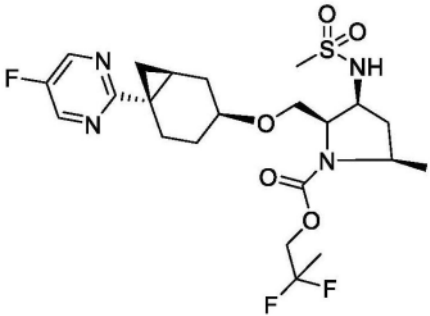
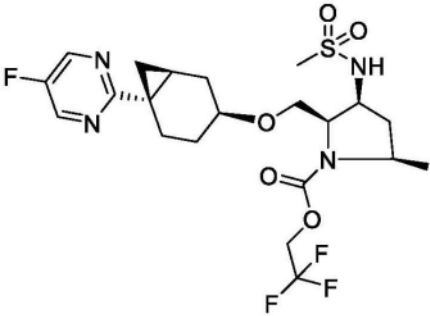
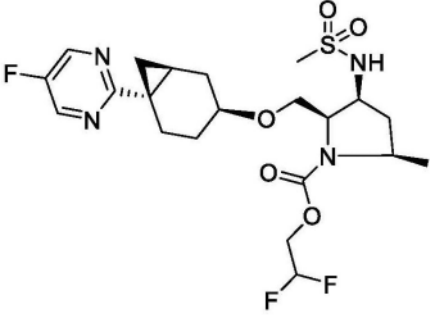


[1087] 向1,1-二氟丙-2-醇(4.42mg,0.056mmol)在THF(0.5ml)中的溶液中加入CDI(10.99mg,0.068mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应浓缩以除去THF溶剂。加入N-((2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-氟吡啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-3-基)甲磺酰胺(中间体BB,15mg,0.038mmol),然后加入甲苯(1.0ml)并在100℃下加热2小时。将反应混合物真空浓缩。通过反相HPLC(具有0.05%TFA改性剂的5-95% MeCN/水)纯化残余物,得到标题化合物。MS:521.3(M+1)。¹H NMR(500MHz,甲醇-d₄) δ 8.55(s,2H),6.10-5.72(m,1H),4.97(s,1H),4.19-3.60(m,5H),3.01(s,3H),2.75(t,J=14.9Hz,1H),2.54(dt,J=14.0,7.5Hz,1H),2.46-2.35(m,1H),2.27(d,J=14.2Hz,1H),2.00-1.77(m,3H),1.75-1.59(m,2H),1.52-1.23(m,8H),1.01(s,1H)。

[1088] 表中所示的以下实施例,以与上文描述的类似的方式,使用先前描述的或商购可得合适起始材料制备。

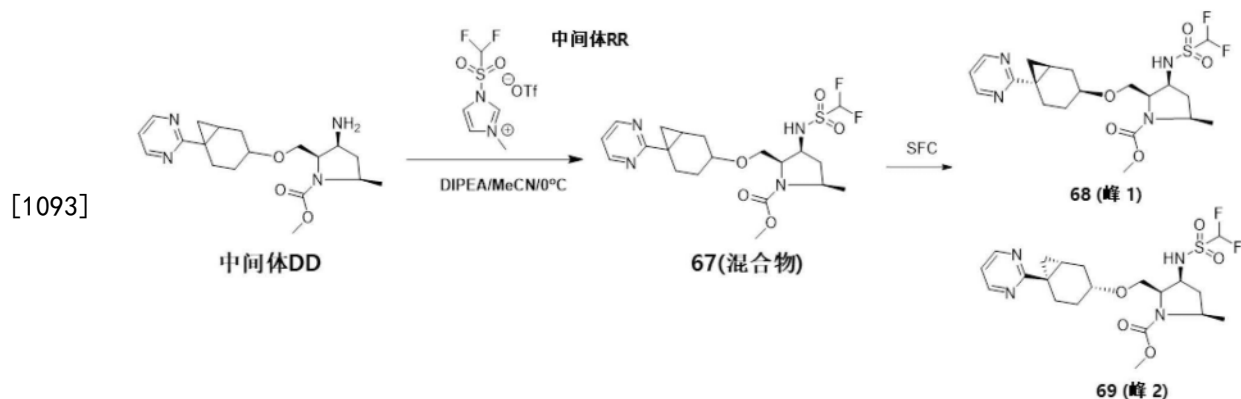
[1089] 实施例编	结构	IUPAC 名称	观测质量
-------------	----	----------	------

[1090]

号			[M+H] ⁺
64		2,2-二氟丙基 (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸 2,2-二氟丙基酯	521.3
65		(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸 2,2,2-三氟乙基酯	525.4
66		(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸 2,2-二氟乙基酯	507.4

[1091] 实施例67、68以及69

[1092] (2R,3S,5R)-3-((二氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(67,混合物), (2R,3S,5R)-3-((二氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基-2-((((1S,3S,6R)-6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(68,峰1)以及(2R,3S,5R)-3-((二氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基-2-((((1R,3R,6S)-6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(69,峰2)



[1094] 在0°C下向(2R,3S,5R)-3-氨基-5-甲基-2-(((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]二环-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(中间体DD,45mg,0.125mmol)的乙腈(2.0ml)溶液中添加3-((二氟甲基)磺酰基)-1-甲基-1H-3H-咪唑三氟甲烷磺酸酯(中间体RR,130mg,0.375mmol)。在0°C搅拌5分钟后,加入DIPEA(109μl,0.624mmol)。在0°C下继续搅拌5分钟。将反应混合物浓缩并将残余物通过反相HPLC(具有0.05%TFA改性剂的5-95% MeCN/水)纯化,得到标题化合物(67,混合物)。

[1095] 67(混合物):MS:475.4(M+1).¹H NMR(500MHz,甲醇-d₄) δ8.69(d,J=4.9Hz,2H),7.28(t,J=4.8Hz,1H),6.58(t,J=53.5Hz,1H),4.05(d,J=17.5Hz,2H),3.92-3.61(m,6H),2.69(td,J=12.5,5.7Hz,1H),2.52(ddt,J=32.2,14.3,7.7Hz,1H),2.43-2.20(m,2H),2.12-1.60(m,5H),1.57-1.45(m,1H),1.34(d,J=5.9Hz,4H),1.17-1.05(m,1H)。

[1096] 67(混合物),通过SFC分离得到68(峰1)和69(峰2)。

[1097] LCMS m/z(M+H):计算值475.4,实测值475.4。

[1098] SFC条件:

[1099] 管柱:0J-H(3×25cm)

[1100] 流动相:30%甲醇/CO₂

[1101] 流速:60mL/min,220nm

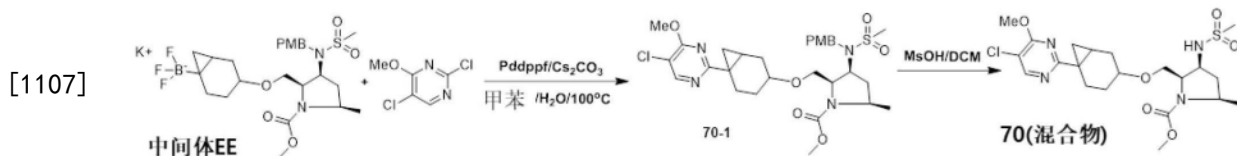
[1102] ABPR:100bar

[1103] 68(峰1).MS:475.2(M+1).¹H NMR(500MHz,甲醇-d₄) δ8.79-8.53(m,2H),7.18(s,1H),6.58(t,J=53.5Hz,1H),4.05(d,J=18.5Hz,2H),3.82(d,J=6.5Hz,1H),3.70(d,J=16.9Hz,5H),2.73(t,J=12.9Hz,1H),2.55(dt,J=14.0,7.7Hz,1H),2.45-2.23(m,2H),1.90(t,J=10.6Hz,2H),1.68(dt,J=36.1,9.6Hz,2H),1.46(d,J=9.4Hz,1H),1.34(d,J=5.4Hz,4H),1.02(s,1H)。

[1104] 69(峰2).MS:475.2(M+1).¹H NMR(500MHz,甲醇-d₄) δ8.75-8.40(m,2H),7.18(s,1H),6.58(t,J=53.5Hz,1H),4.06(d,J=16.9Hz,2H),3.82(d,J=6.8Hz,1H),3.77-3.62(m,5H),2.74(t,J=12.5Hz,1H),2.49(dt,J=13.9,7.5Hz,1H),2.43-2.23(m,2H),2.06-1.82(m,2H),1.67(dt,J=37.0,9.5Hz,2H),1.46(d,J=9.3Hz,1H),1.34(d,J=5.6Hz,4H),1.03(s,1H)。

[1105] 实施例70

[1106] (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氯-4-甲氧基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯



[1108] 步骤1: (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氯-4-甲氧基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(N-(4-甲氧基苯甲基)甲基磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯(70-1)

[1109] 用氮气向三氟(4-(((2R,3S,5R)-3-(N-(4-甲氧基苯甲基)甲基磺酰胺基)-1-(甲氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)二环[4.1.0]庚-1-基)硼酸钾(中间体EE, 15mg, 0.026mmol), 2,5-二氯-4-甲氧基嘧啶(6.87mg, 0.038mmol), 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化物二氯甲烷络合物(4.18mg, 5.11μmol)和碳酸铯(25.0mg, 0.077mmol)在甲苯(0.5ml)和水(0.1ml)中鼓泡5分钟。将反应混合物密封在反应瓶中并在90℃下加热过夜。将反应混合物在EtOAc和水的间分配。有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 浓缩。通过反相HPLC(具有0.05% TFA改性剂的5-95% MeCN/水)纯化残余物, 得到标题化合物。MS: 623.5 (M+1)。

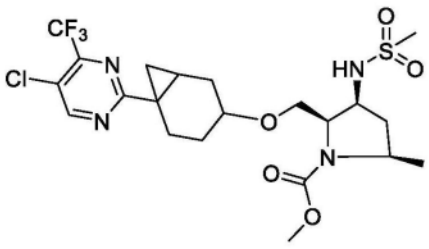
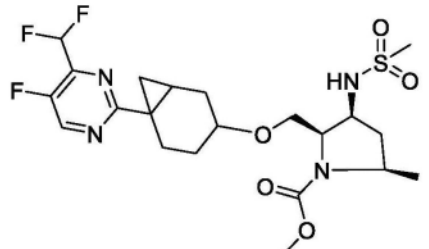
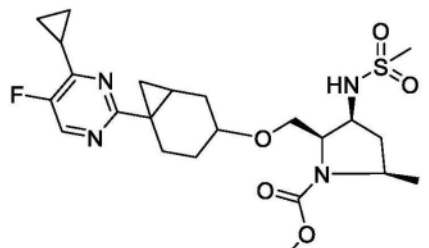
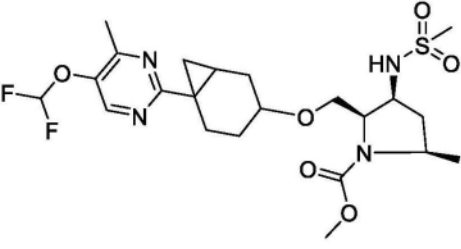
[1110] 步骤2: (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氯-4-甲氧基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(70, 混合物)

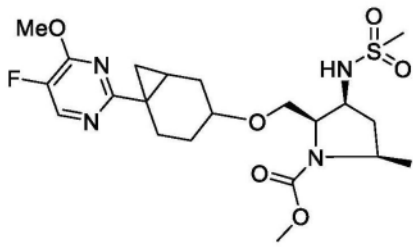
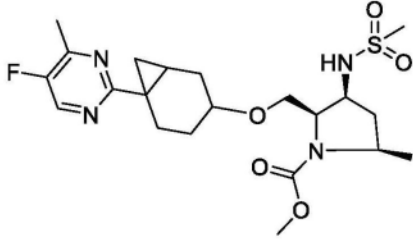
[1111] 向(2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氯-4-甲氧基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(N-(4-甲氧基苯甲基)甲基磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯(70-1, 9mg, 14μmol)在DCM(0.6ml)中的溶液中加入MsOH(11μl, 0.173mmol)。将反应混合物在室温搅拌15分钟。浓缩反应混合物。残留物经反相HPLC(具有0.05% TFA改性剂的5-95% MeCN/水)纯化, 得到标题化合物。MS: 503.3 (M+1)。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.35(d, J=7.7Hz, 1H), 4.14-3.54(m, 3H), 3.10-2.82(m, 4H), 2.80-2.63(m, 1H), 2.62-2.09(m, 4H), 2.07-1.45(m, 7H), 1.31(t, J=6.0Hz, 3H), 1.12(t, J=5.4Hz, 2H), 1.08-1.00(m, 1H), 0.90(d, J=3.0Hz, 1H)。

[1112] 表中所示的以下实施例, 以与实施例70类似的方式, 使用先前描述的或市售的合适的芳基卤化物制备。

实施例 编号	结构	IUPAC 名称	观测质 量 [M+H] ⁺
[1113] 71(混合物)		(2R,3S,5R)-2-(((6-(4,7-二氟苯并噻唑-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯	530.3

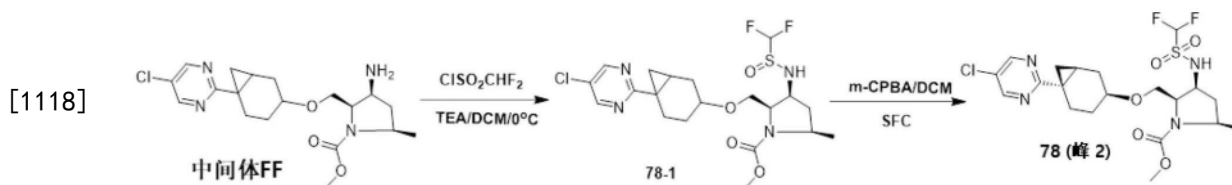
[1114]

72 (混合物)		(2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氯-4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯	541.3
73 (混合物)		(2R,3S,5R)-2-(((6-(4-(二氟甲基)-5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯	507.3
74 (混合物)		(2R,3S,5R)-2-(((6-(4-环丙基-5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯	497.4
75 (混合物)		(2R,3S,5R)-2-(((6-(5-(二氟甲氧基)-4-甲基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯	519.4

[1115]	76 (混合物) 	(2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氟-4-甲氧基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯 487.3
	77 (混合物) 	(2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氟-4-甲基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯 471.2

[1116] 实施例78

[1117] (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(((二氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯(峰2)



[1119] 步骤1: (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(((二氟甲基)亚磺基)氨基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯(78-1)

[1120] 向(2R,3S,5R)-3-氨基-2-(((6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯(中间体FF, 59mg, 0.149mmol)在CH₂Cl₂(1.5ml)中的溶液中加入TEA(521μl, 3.74mmol),然后在室温和氮气下加入二氟甲磺酰氯(225mg, 1.494mmol)。将反应混合物在室温下继续搅拌5分钟。将反应混合物用MeOH淬灭,真空浓缩。通过反相HPLC(具有0.05% TFA改性剂的5-95% MeCN/水)纯化残余物,得到标题化合物。MS: 493.4 (M+1)。

[1121] 步骤2: (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(((二氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯(78,峰2)

[1122] 在室温下向(2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(((二氟甲基)亚磺基)氨基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯(78-1, 44mg, 0.089mmol)在DCM(1.5ml)中的溶液中添加mCPBA(70%, 33.0mg, 0.134mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩。残余物通过反相HPLC纯化(具有0.05% TFA改性剂的5-95% MeCN/水),以得到化合物的混合物。

[1123] 通过SFC分离该混合物化合物,得到峰1和标题的化合物78(峰2)。

[1124] LCMS m/z (M+H): 计算值509.3, 实测值509.3。

[1125] SFC条件:

[1126] 管柱: AD-H (3×25cm)

[1127] 流动相: 35% 甲醇/ CO_2

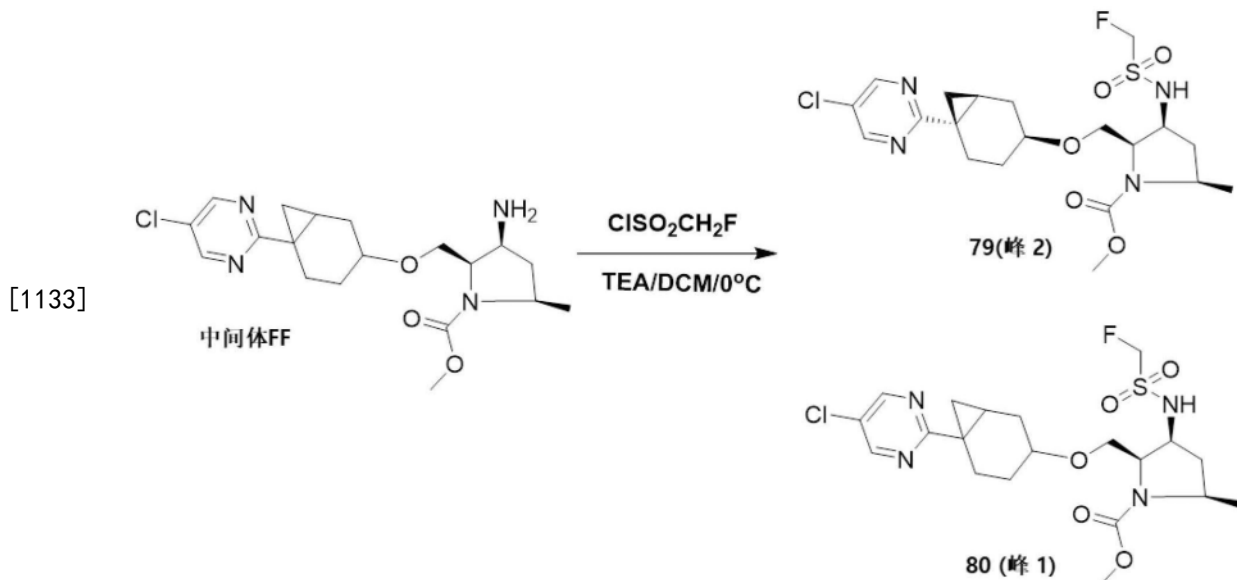
[1128] 流速: 80mL/min, 220nm

[1129] ABPR: 100bar

[1130] 78(峰2): MS: 509.3 (M+1). ^1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4) δ 8.62 (s, 2H), 6.58 (t, $J=53.4\text{Hz}$, 1H), 4.15-3.97 (m, 2H), 3.91-3.61 (m, 6H), 2.74 (td, $J=13.1, 4.9\text{Hz}$, 1H), 2.54 (dt, $J=14.1, 7.7\text{Hz}$, 1H), 2.37 (dt, $J=13.9, 7.1\text{Hz}$, 1H), 2.25 (d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H), 1.88 (q, $J=12.8, 11.0\text{Hz}$, 2H), 1.68 (dq, $J=31.3, 11.4, 10.0\text{Hz}$, 2H), 1.48 (dd, $J=9.4, 3.0\text{Hz}$, 1H), 1.42-1.25 (m, 5H), 1.13-1.01 (m, 1H).

[1131] 实施例79和80

[1132] (2R, 3S, 5R) -2- (((1S, 3S, 6R) -6- (5-氯嘧啶-2-基) 二环[4.1.0]庚-3-基) 氧基) 甲基) -3- ((氟甲基) 磺酰胺基) -5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯 (79, 峰2)



[1134] 在 0°C 和氮气下,向(2R, 3S, 5R) -3-胺基-2- (((6- (5-氯嘧啶-2-基) 二环[4.1.0]庚-3-基) 氧基) 甲基) -5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯(中间体FF, 25mg, 0.063mmol)的 CH_2Cl_2 (1.2mL)溶液中加入TEA (44 μL , 0.317mmol), 然后加入氟甲磺酰氯 (11.48mg, 0.082mmol)。在 0°C 搅拌20分钟后,将反应混合物真空浓缩。残留物经反相HPLC (具有0.05% TFA改性剂的5-95% MeCN/水) 纯化,得到混合物化合物。

[1135] 通过SFC分离该混合物化合物,得到80(峰1) 和79(峰2)。

[1136] LCMS m/z (M+H): 计算值491.3, 实测值491.3。

[1137] SFC条件:

[1138] 管柱: 0J-H (3×25cm)

[1139] 流动相: 25% 甲醇/ CO_2

[1140] 流速: 60mL/min, 220nm

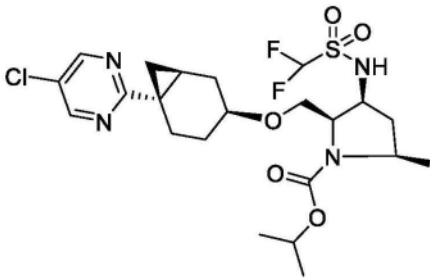
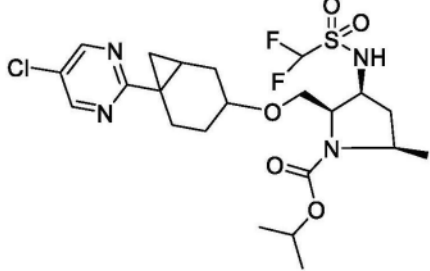
[1141] ABPR:100bar

[1142] 79(峰2):MS:491.3(M+1).1H NMR(500MHz,甲醇-d₄) δ 8.63(s,2H),5.27(ddd,J=46.8,40.2,10.1Hz,2H),4.01(d,J=16.3Hz,2H),3.82(dq,J=13.4,6.6Hz,1H),3.70(d,J=8.7Hz,5H),2.75(td,J=13.2,5.0Hz,1H),2.55(dt,J=14.2,7.6Hz,1H),2.43-2.32(m,1H),2.25(dt,J=14.2,4.1Hz,1H),1.87(t,J=11.1Hz,2H),1.68(ddd,J=33.6,14.6,9.7Hz,2H),1.48(dd,J=9.5,3.4Hz,1H),1.33(t,J=7.1Hz,5H),1.10-1.01(m,1H).

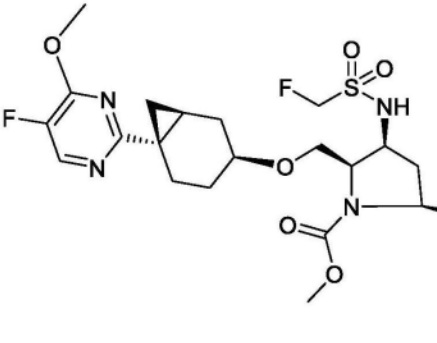
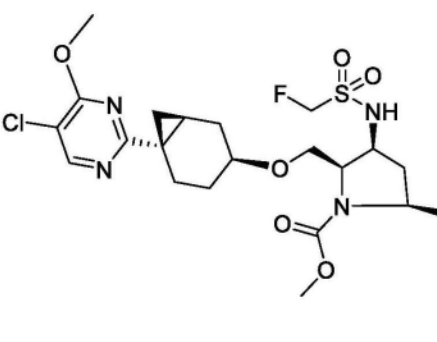
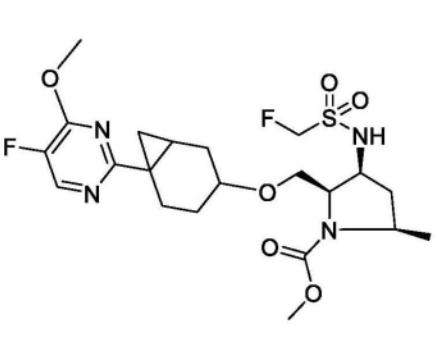
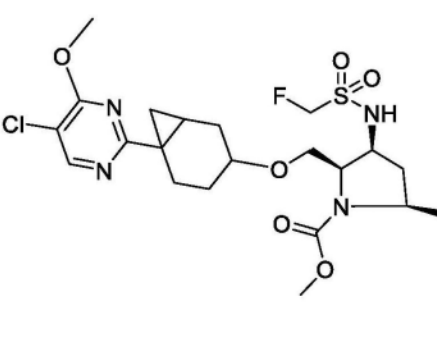
[1143] 80(峰1):MS:491.3(M+1).1H NMR(500MHz,甲醇-d₄) δ 8.65(s,2H),5.62-5.10(m,2H),4.02(d,J=15.0Hz,2H),3.87-3.55(m,5H),3.45(d,J=4.5Hz,1H),3.09(dd,J=16.8,7.6Hz,1H),2.36-2.12(m,2H),1.97-1.73(m,4H),1.67(dd,J=9.4,3.7Hz,1H),1.52(t,J=8.3Hz,2H),1.32(d,J=7.2Hz,1H),1.16(d,J=5.2Hz,3H),0.95-0.81(m,1H).

[1144] 表中所示的以下实施例,以与上文描述的类似的方式,使用先前描述的或商购可得合适起始材料制备。

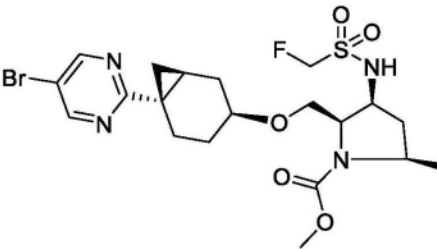
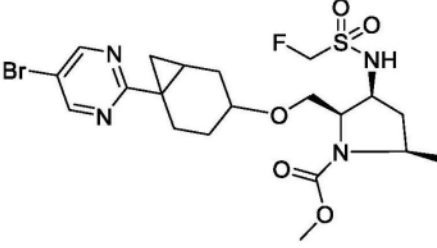
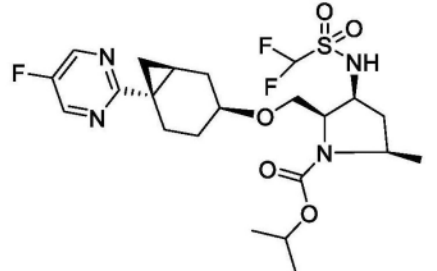
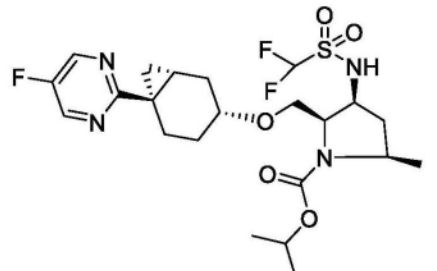
[1145]

实施例编号	结构	IUPAC 名称	观测质量 [M+H] ⁺
81 (SFC 的峰 2)		(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((二氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯	537.4
82 (混合物)		(2R,3S,5R)-2-((((6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((二氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯	537.4

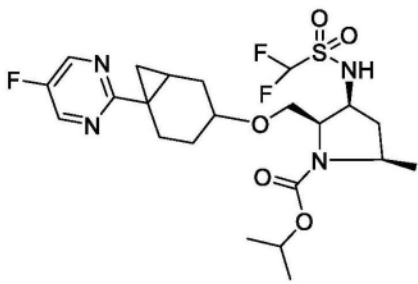
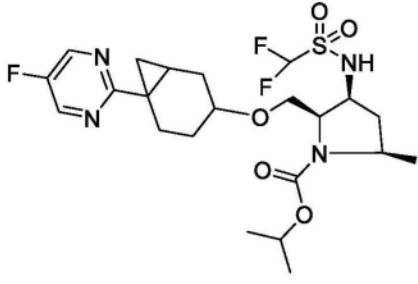
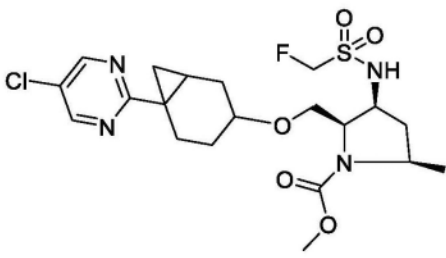
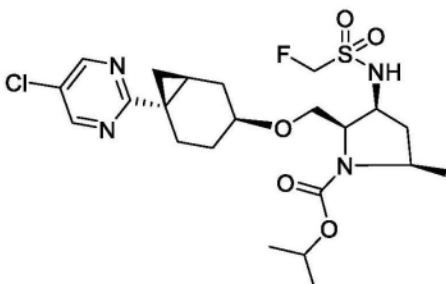
[1146]

83 (SFC 的峰 2)		(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟-4-甲氧基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯	505.4
84 (SFC 的峰 2)		(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氯-4-甲氧基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯	521.1
85 (混合物)		(2R,3S,5R)-2-((((6-(5-氟-4-甲氧基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯	505.2
86 (混合物)		(2R,3S,5R)-2-((((6-(5-氯-4-甲氧基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯	521.1

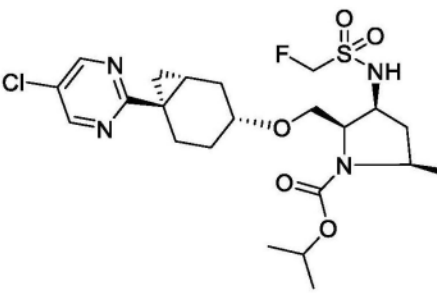
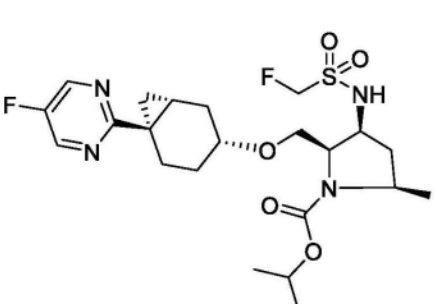
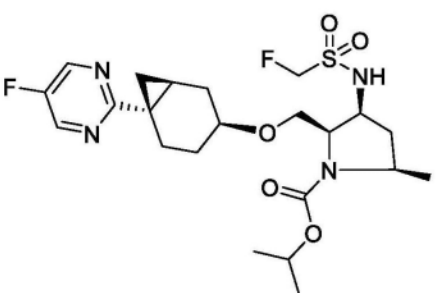
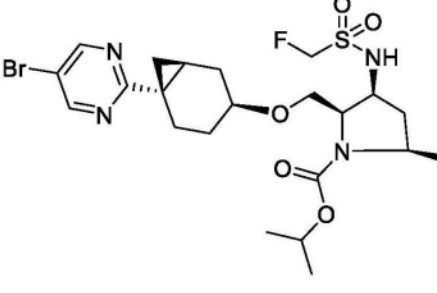
[1147]

87 (SFC 的峰 2)		(2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-溴嘧啶-2-基)二氢[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯	537.0
89 (混合物)		(2R,3S,5R)-2-(((6-(5-溴嘧啶-2-基)二氢[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯	537.0
90 (SFC 的峰 4)		(2R,3S,5R)-3-((二氟甲基)磺酰胺基)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二氢[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯	521.3
91 (SFC 的峰 3)		(2R,3S,5R)-3-((二氟甲基)磺酰胺基)-2-(((1R,3R,6S)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二氢[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯	521.4

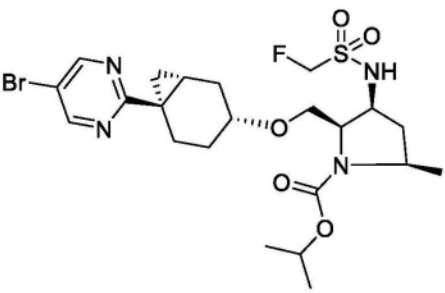
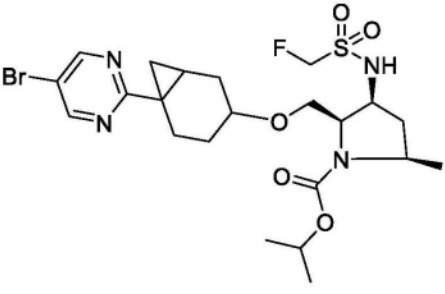
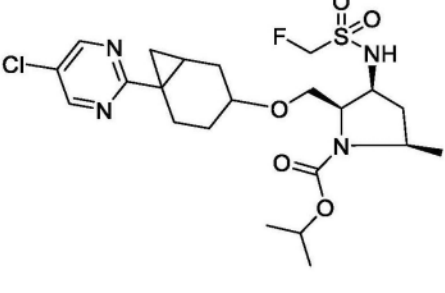
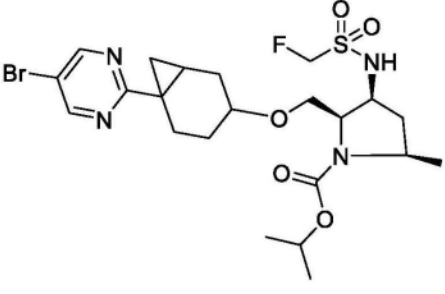
[1148]

92 (SFC 的峰 2)		(2R,3S,5R)-3-((二 氟甲基)磺酰胺 基)-2-(((6-(5-氟嘧 啶-2-基)二环 [4.1.0]庚-3-基)氧 基)甲基)-5-甲基 吡咯烷-1-羧酸异 丙酯	521.4
93 (SFC 的峰 1)		(2R,3S,5R)-3-((二 氟甲基)磺酰胺 基)-2-(((6-(5-氟嘧 啶-2-基)二环 [4.1.0]庚-3-基)氧 基)甲基)-5-甲基 吡咯烷-1-羧酸异 丙酯	521.4
94 (混合物)		(2R,3S,5R)-2-(((6- (5-氯嘧啶-2-基)二 环[4.1.0]庚-3-基) 氧基)甲基)-3-((氟 甲基)磺酰胺 基)-5-甲基吡咯烷 -1-羧酸甲酯	491.3
95 (SFC 的峰 4)		(2R,3S,5R)-2-(((1 S,3S,6R)-6-(5-氯 嘧啶-2-基)二环 [4.1.0]庚-3-基)氧 基)甲基)-3-((氟甲 基)磺酰胺基)-5- 甲基吡咯烷-1-羧 酸异丙酯	519.3

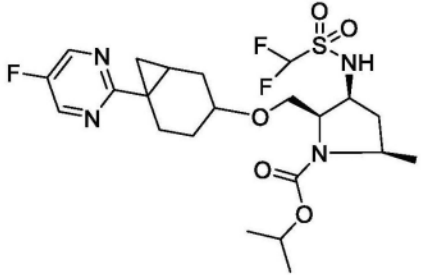
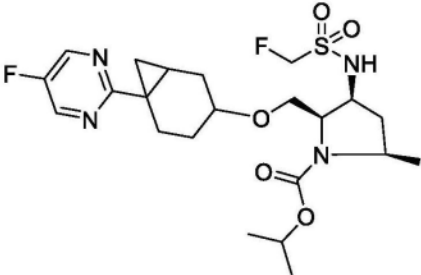
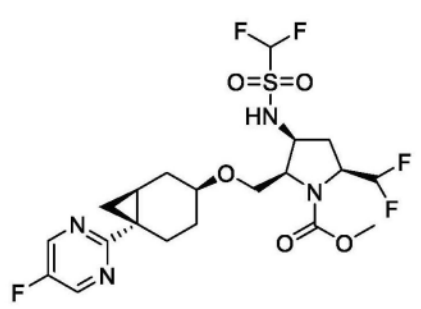
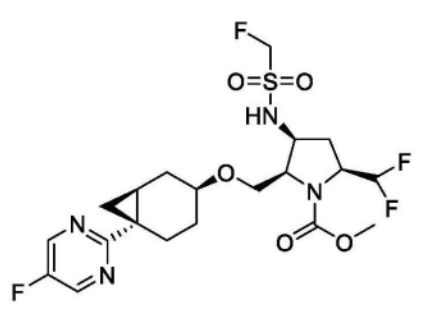
[1149]

96 (SFC 的峰 3)		(2R,3S,5R)-2-(((1R,3R,6S)-6-(5-氯吡啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯	519.3
99 (SFC 的峰 4)		(2R,3S,5R)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-2-(((1R,3R,6S)-6-(5-氟吡啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯	503.4
100 (SFC 的峰 3)		(2R,3S,5R)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-氟吡啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯	503.4
103 (SFC 的峰 4)		(2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-溴吡啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯	565.4

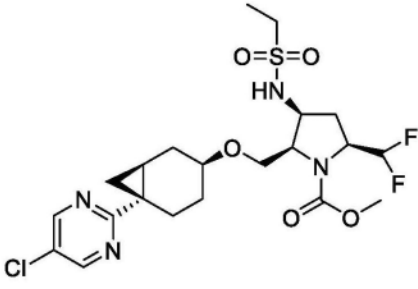
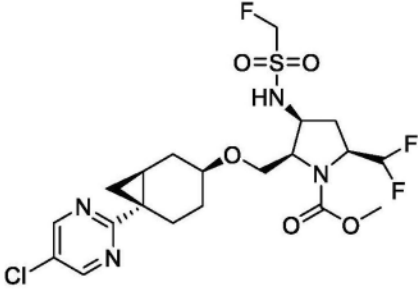
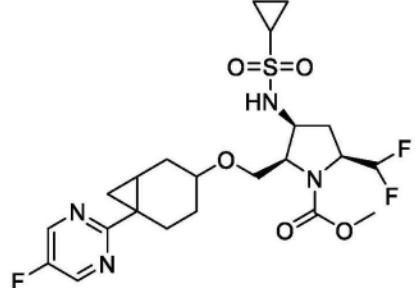
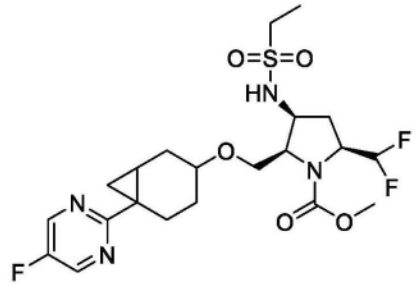
[1150]

104 (SFC 的峰 3)		(2R,3S,5R)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-溴嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯	565.4
105 (SFC 的峰 2)		(2R,3S,5R)-2-((((6-(5-溴嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯	565.4
107 (混合物)		(2R,3S,5R)-2-((((6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯	521.3
108 (混合物)		(2R,3S,5R)-2-((((6-(5-溴嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯	563.3

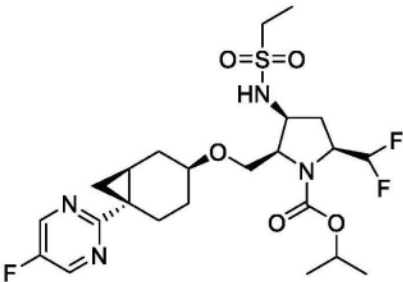
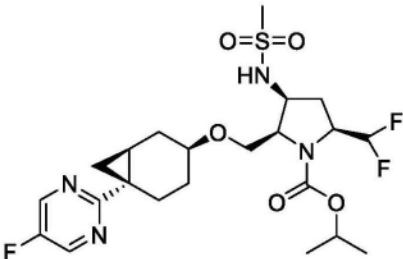
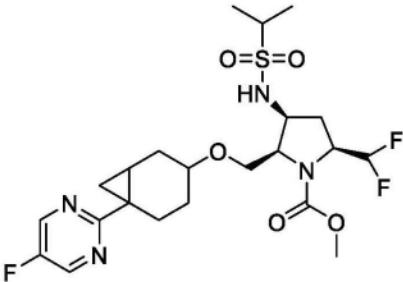
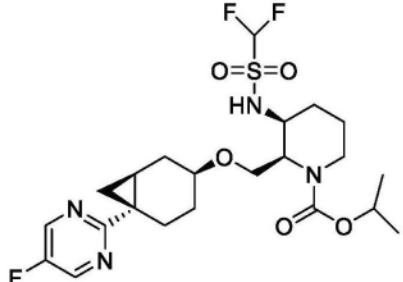
[1151]

109 (混合物)		(2R,3S,5R)-3-((二 氟甲基)磺酰胺 基)-2-(((6-(5-氟嘧 啶-2-基)二环 [4.1.0]庚-3-基)氧 基)甲基)-5-甲基 吡咯烷-1-羧酸异 丙酯	521.4
111 (混合物)		(2R,3S,5R)-3-((氟 甲基)磺酰胺 基)-2-(((6-(5-氟嘧 啶-2-基)二环 [4.1.0]庚-3-基)氧 基)甲基)-5-甲基 吡咯烷-1-羧酸异 丙酯	503.2
112 (SFC 的峰 1)		(2R,3S,5S)-5-(二 氟甲基)-3-((二氟 甲基)磺酰胺 基)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2- 基)二环[4.1.0]庚 -3-基)氧基)甲基) 吡咯烷-1-羧酸甲 酯	529.4
113 (SFC 的峰 1)		(2R,3S,5S)-5-(二 氟甲基)-3-((氟甲 基)磺酰胺 基)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2- 基)二环[4.1.0]庚 -3-基)氧基)甲基) 吡咯烷-1-羧酸甲 酯	511.4

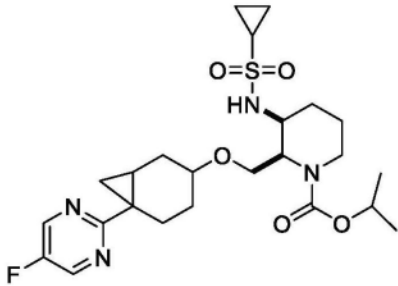
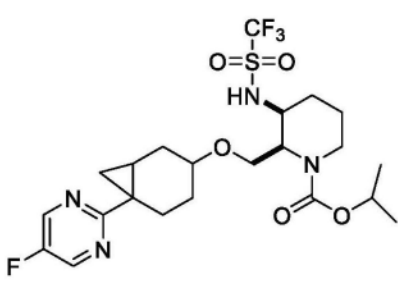
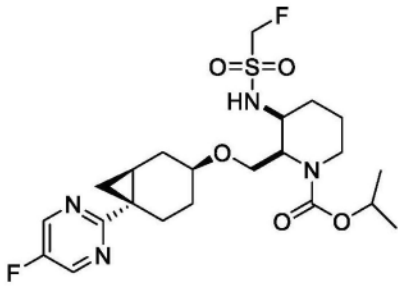
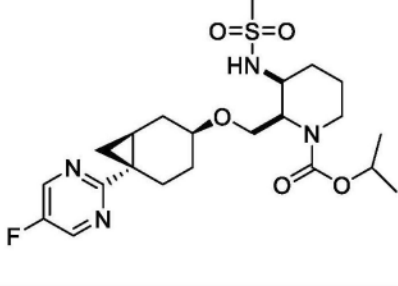
[1152]

114 (部分 B SFC 的峰 2)		(2R,3S,5S)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-(二氟甲基)-3-(乙基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯	523.4
115 (部分 C SFC 的峰 1)		(2R,3S,5S)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-(二氟甲基)-3-((氟甲基)磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯	527.4
116 (混合物)		(2R,3S,5S)-3-(环丙烷磺酰胺基)-5-(二氟甲基)-2-((((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯	519.4
117 (混合物)		(2R,3S,5S)-5-(二氟甲基)-3-(乙基磺酰胺基)-2-((((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯	507.4

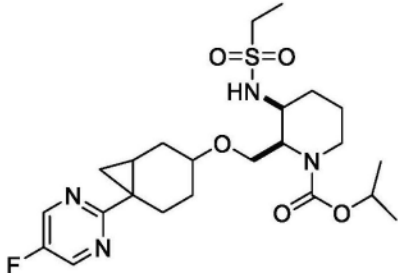
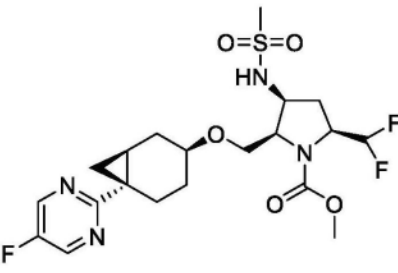
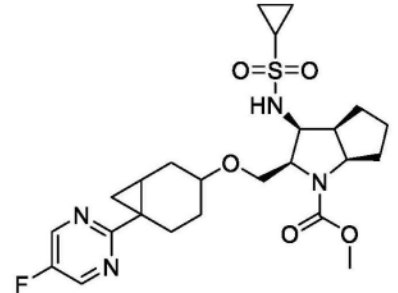
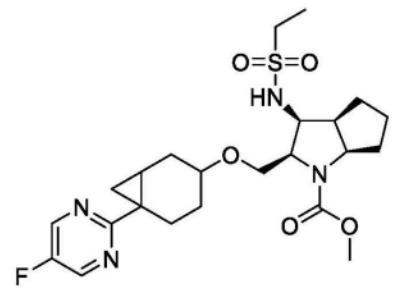
[1153]

118 (SFC 的峰 2)		(2R,3S,5S)-5-(二 氟甲基)-3-(乙基 磺酰胺 基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2- 基)二环[4.1.0]庚 -3-基)氧基)甲基) 吡咯烷-1-羧酸异 丙酯	535.5
119 (SFC 的峰 1B)		(2R,3S,5S)-5-(二 氟甲 基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2- 基)二环[4.1.0]庚 -3-基)氧基)甲 基)-3-(甲基磺酰 胺基)吡咯烷-1-羧 酸异丙酯	521.5
120 (混合物)		(2R,3S,5S)-5-(二 氟甲基)-2-(((6-(5- 氟嘧啶-2-基)二环 [4.1.0]庚-3-基)氧 基)甲基)-3-((1-甲 基乙基)磺酰胺基) 吡咯烷-1-羧酸甲 酯	521.4
121 (SFC 的峰 2B)		(2R,3S)-3-((二氟 甲基)磺酰胺 基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2- 基)二环[4.1.0]庚 -3-基)氧基)甲基) 哌啶-1-羧酸异丙 酯	521.5

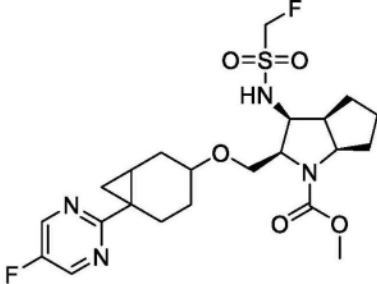
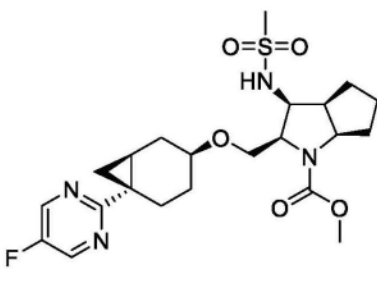
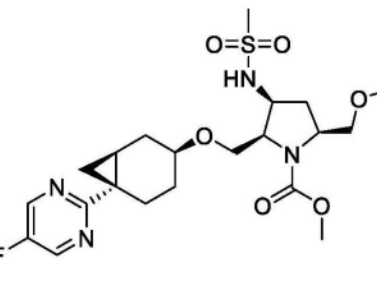
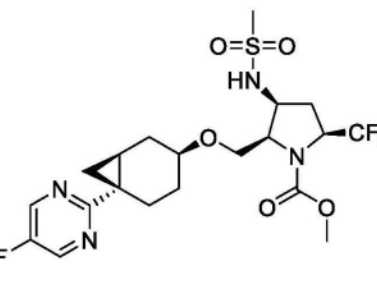
[1154]

122 (混合物)		(2R,3S)-3-(环丙烷磺酰胺基)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)哌啶-1-羧酸异丙酯	511.4
123 (混合物)		(2R,3S)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-((三氟甲基)磺酰胺基)哌啶-1-羧酸异丙酯	539.4
124 (SFC 的峰 2)		(2R,3S)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)哌啶-1-羧酸异丙酯	503.4
125 (SFC 的峰 3)		(2R,3S)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(甲基磺酰胺基)哌啶-1-羧酸异丙酯	485.4

[1155]

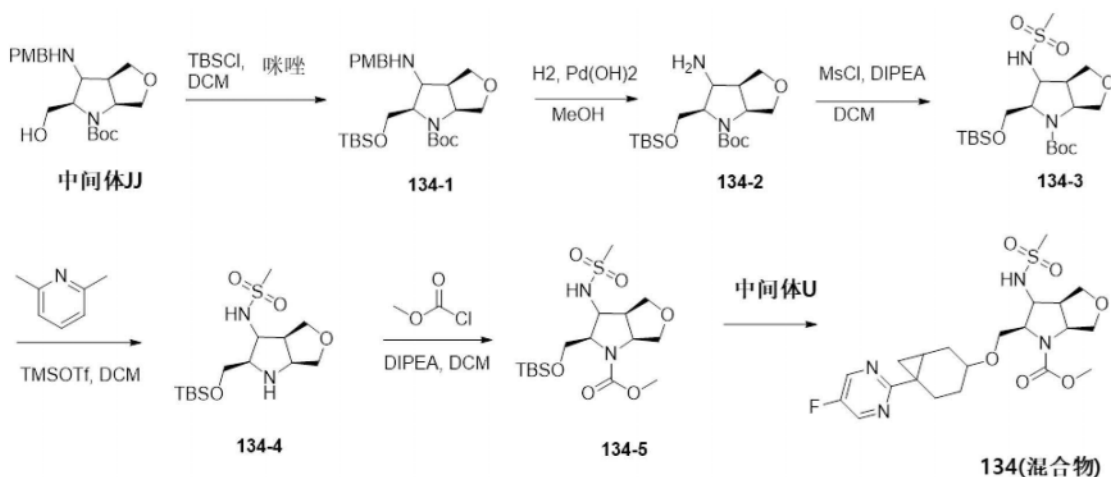
126 (混合物)		(2R,3S)-3-(乙基磺酰胺基)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)哌啶-1-羧酸异丙酯	499.4
127 (SFC 的峰 2)		(2R,3S,5S)-5-(二氟甲基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯	493.4
128 (混合物)		(2R,3S,3aS,6aR)-3-(环丙烷磺酰胺基)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)六氢环戊并[b]吡咯-1(2H)-羧酸甲酯	509.4
129 (混合物)		(2R,3S,3aS,6aR)-3-(乙基磺酰胺基)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)六氢环戊并[b]吡咯-1(2H)-羧酸甲酯	497.4

[1156]

130 (混合物)		(2R,3S,3aS,6aR)-3-((氟甲基)磺酰胺基)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)六氢环戊并[b]吡咯-1(2H)-羧酸甲酯	501.4
131 (SFC 的峰 4)		(2R,3S,3aS,6aR)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(甲基磺酰胺基)六氢环戊并[b]吡咯-1(2H)-羧酸甲酯	483.3
132 (SFC 的峰 2A)		(2R,3S,5S)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-(甲氧基甲基)-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯	487.3
133 (SFC 的峰 2)		(2R,3S,5S)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(甲基磺酰胺基)-5-(三氟甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯	511.3

[1157] 实施例134

[1158] (2R,3aS,6aS)-2-(((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(甲基磺酰胺基)六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-1-羧酸甲酯(混合物)



[1160] 步骤1: (2R,3aR,6aS)-2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-3-((4-甲氧基苯基)氨基)六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-1-羧酸叔丁酯(134-1)

[1161] 将咪唑(56.5mg,0.830mmol)和TBS-Cl(45.9mg,0.304mmol)添加到搅拌的(2R,3S,3aR,6aS)-2-(羟基甲基)-3-((4-甲氧基苯基)氨基)六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-1-羧酸叔丁酯(中间体JJ)(104.7mg,0.277mmol)在DCM(3ml)的溶液中,搅拌混合物室温下搅拌1h.通过硅胶柱层析(EtOAc/异己烷0-50%)纯化该溶液,得到标题化合物。MS:494.5(M+1)。

[1162] 步骤2: (2R,3aR,6aS)-3--2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-1-羧酸叔丁酯(134-2)

[1163] 将碳载氢氧化钡(27.9mg,0.040mmol)添加到(2R,3aR,6aS)-2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-3-((4-甲氧基苯基)氨基)六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-1-羧酸叔丁酯(134-1)(98mg,0.199mmol)在MeOH(5ml)中的搅拌混合物中,并将混合物在室温下搅拌90分钟。

[1164] 混合物过滤,甲醇洗涤,溶液浓缩,干燥得到标题化合物。MS:373.8(M+1)。

[1165] 步骤3: (2R,3aS,6aS)-2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-3-(甲基磺酰胺基)六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-1-羧酸叔丁酯(134-3)

[1166] 将甲磺酰氯(0.024ml,0.299mmol)添加到(2R,3aR,6aS)-3--2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-1-羧酸叔丁酯(134-2)(74.1mg,0.199mmol)和DIEA(0.104ml,0.597mmol)在DCM(3ml)中的搅拌混合物中,并将混合物在室温下搅拌15分钟。添加盐酸(1M,80mL)且混合物用乙酸乙酯(3×80mL)萃取。合并的有机部分用盐水(饱和,50ml)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并减压蒸发溶剂。残余物通过硅胶柱层析(EtOAc:己烷0-50%)纯化,得到标题化合物。MS:451.4(M+1)。

[1167] 步骤4: N-((2R,3aS,6aS)-2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-3-基)甲磺酰胺(134-4)

[1168] 将三氟甲磺酸三甲基硅基酯(0.070ml,0.386mmol)缓慢添加到(2R,3aS,6aS)-2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-3-(甲基磺酰胺基)六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-1-羧酸叔丁酯(134-3)(58mg,0.129mmol)和2,6-二甲基吡啶(0.120ml,1.030mmol)在CH₂Cl₂(5ml)并将混合物在0℃下搅拌90分钟,倒入碳酸氢钠水溶液(饱和,50mL)中,用乙酸乙酯(3×80mL)萃取混合物。合并的有机部分用盐水(饱和,60ml)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并减压蒸发溶剂,得到标题化合物。MS:351.3(M+1)。

[1169] 步骤5: (2R,3aS,6aS)-2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-3-(甲基磺酰胺基)六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-1-羧酸甲酯(134-5)

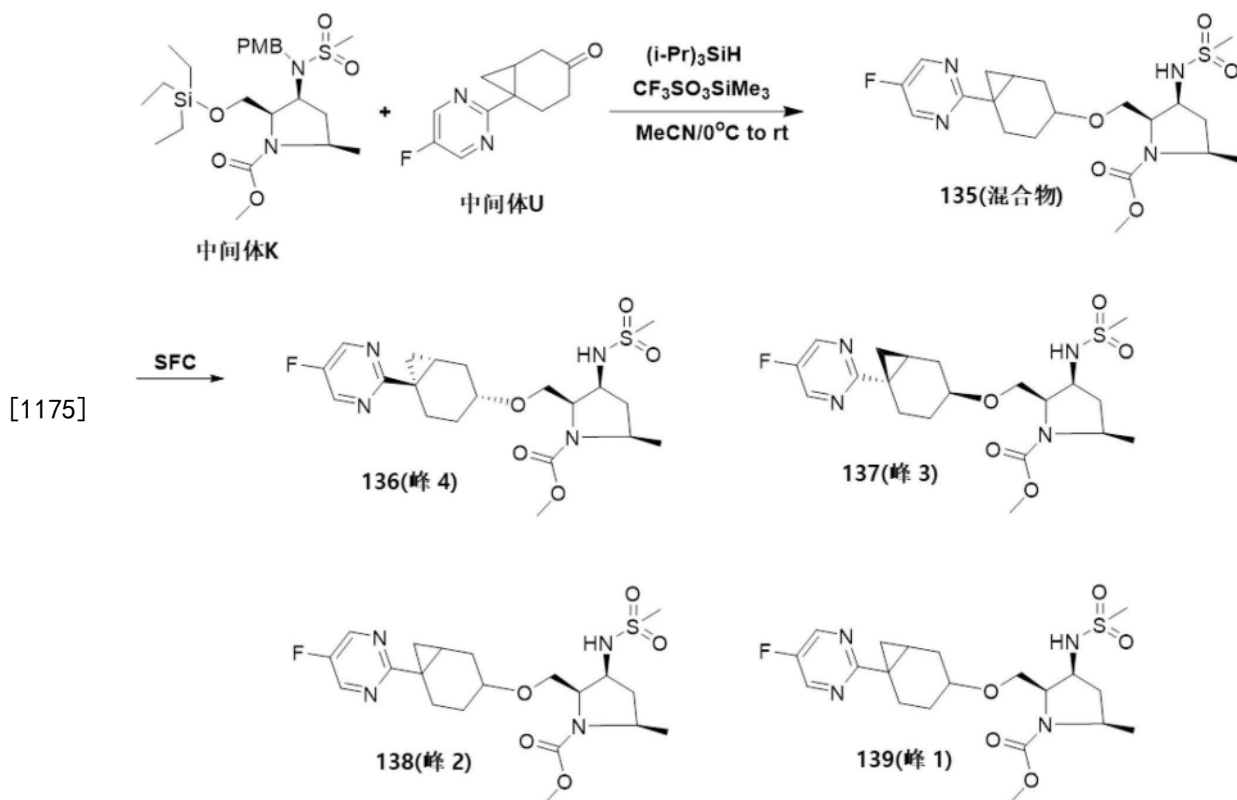
[1170] 将氯甲酸甲酯(10.55 μ l,0.154mmol)添加至N-((2R,3aS,6aS)-2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-3-(甲基磺酰胺基)六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-3-基)甲磺酰胺(134-4)(45mg,0.128mmol)和DIPEA(0.067ml,0.385mmol)在DCM(3ml)中的搅拌、冷却混合物中,并将混合物移至室温并在室温下搅拌15分钟。通过硅胶柱层析(EtOAc/异己烷0-70%-100%)纯化残余物,以标题化合物。MS:409.3(M+1)。

[1171] 步骤6: (2R,3aS,6aS)-2-((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-3-(甲基磺酰胺基)六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-1-羧酸甲酯(134,混合物)

[1172] 将三异丙基硅烷(0.045ml,0.220mmol)添加到(2R,3aS,6aS)-2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-3-(甲基磺酰胺基)六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-1-羧酸甲酯(134-5)(18mg,0.044mmol)和6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-酮(中间体U)(10.90mg,0.053mmol)在乙腈(2ml)中经搅拌的冷却0℃混合物中。将反应混合物在室温搅拌30分钟。然后将反应移至0℃,加入三氟甲磺酸三甲基硅基酯(0.048ml,0.264mmol)。然后将反应混合物在0℃下搅拌30分钟。加入碳酸氢钠水溶液(饱和,30mL),混合物用乙酸乙酯(3 $\times$ 30mL)萃取。合并的有机部分用盐水(饱和,20mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并减压蒸发溶剂。通过制备型TLC(EtOAc/异己烷4:1)纯化残余物,得到标题化合物(8种异构体的混合物)。MS:485.4(M+1)。

[1173] 实施例135、136、137、138以及139

[1174] (2R,3S,5R)-2-((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(135,混合物), (2R,3S,5R)-2-(((1R,3R,6S)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(136,峰4)以及 (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(137,峰3)



[1176] 在0℃下向(2R,3S,5R)-3-(N-(4-甲氧基苯甲基)甲基磺酰胺基)-5-甲基-2-(((三乙基硅基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(中间体K)(369mg,0.737mmol)的乙腈(8.0ml)溶液中加入6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-酮(中间体U)(182mg,0.884mmol),然后在N₂下加入三异丙基硅烷(0.302ml,1.474mmol)。在0℃搅拌5分钟后,加入三氟甲磺酸三甲基硅基酯(0.133ml,0.737mmol)。将反应混合物在0℃继续搅拌30分钟。添加更多的三异丙基硅烷(0.302ml,1.474mmol)。在0℃搅拌5分钟后,在0℃加入更多的三氟甲磺酸三甲基硅基酯(0.133ml,0.737mmol)。将反应混合物在0℃继续搅拌一小时。在0℃加入更多的三异丙基硅烷(0.302ml,1.474mmol)。在0℃搅拌5分钟后,加入更多三氟甲磺酸三甲基硅基酯(0.133ml,0.737mmol)。在0℃下持续搅拌10分钟。移除冰浴并使其缓慢升温至环境温度并在室温下搅拌过夜。将反应混合物用饱和的NaHCO₃水溶液淬灭。反应混合物用2份10ml DCM萃取。收集合并的有机相并浓缩得到黄色油状物。残余物通过反相HPLC(具有TFA改性剂的MeCN/H₂O)纯化,获得混合物标题化合物135(混合物)。MS:457.1(M+1)。¹H NMR(500MHz,甲醇-d₄) δ8.56(s,4H),4.18-3.89(m,4H),3.69(q,J=20.5,19.7Hz,12H),3.50-3.27(m,6H),2.97(d,J=36.5Hz,7H),2.74(s,1H),2.61-2.22(m,4H),2.15(d,J=14.8Hz,1H),2.04-1.39(m,12H),1.33(s,4H),1.12(d,J=18.3Hz,3H),1.00(s,1H),0.84(s,1H)。

[1177] 135(混合物)通过SFC分离,得到136(峰4)、137(峰3)、138(峰2)和139(峰1)。

[1178] LCMS m/z(M+H):计算值457.1,实测值457.1。

[1179] SFC条件:

[1180] 步骤1:

[1181] 管柱:SFC-B(2×25cm)

[1182] 流动相:12%甲醇/CO₂

[1183] 流速:60mL/min,220nm

[1184] ABPR:100bar

[1185] 步骤2:

[1186] 管柱:AD-H(2×15cm)

[1187] 流动相:15%异丙醇/CO₂

[1188] 流速:65mL/min,220nm

[1189] ABPR:100bar

[1190] 136(峰4):MS:457.3(M+1).1H NMR(500MHz,甲醇-d₄) δ8.54(s,2H),4.05(s,1H),4.00-3.89(m,1H),3.82(s,1H),3.67(d,J=29.0Hz,5H),3.00(s,3H),2.76(t,J=12.8Hz,1H),2.54-2.19(m,3H),1.88(dd,J=62.7,10.1Hz,2H),1.73-1.54(m,2H),1.44(d,J=8.4Hz,1H),1.33(s,5H),1.08-0.94(m,1H).

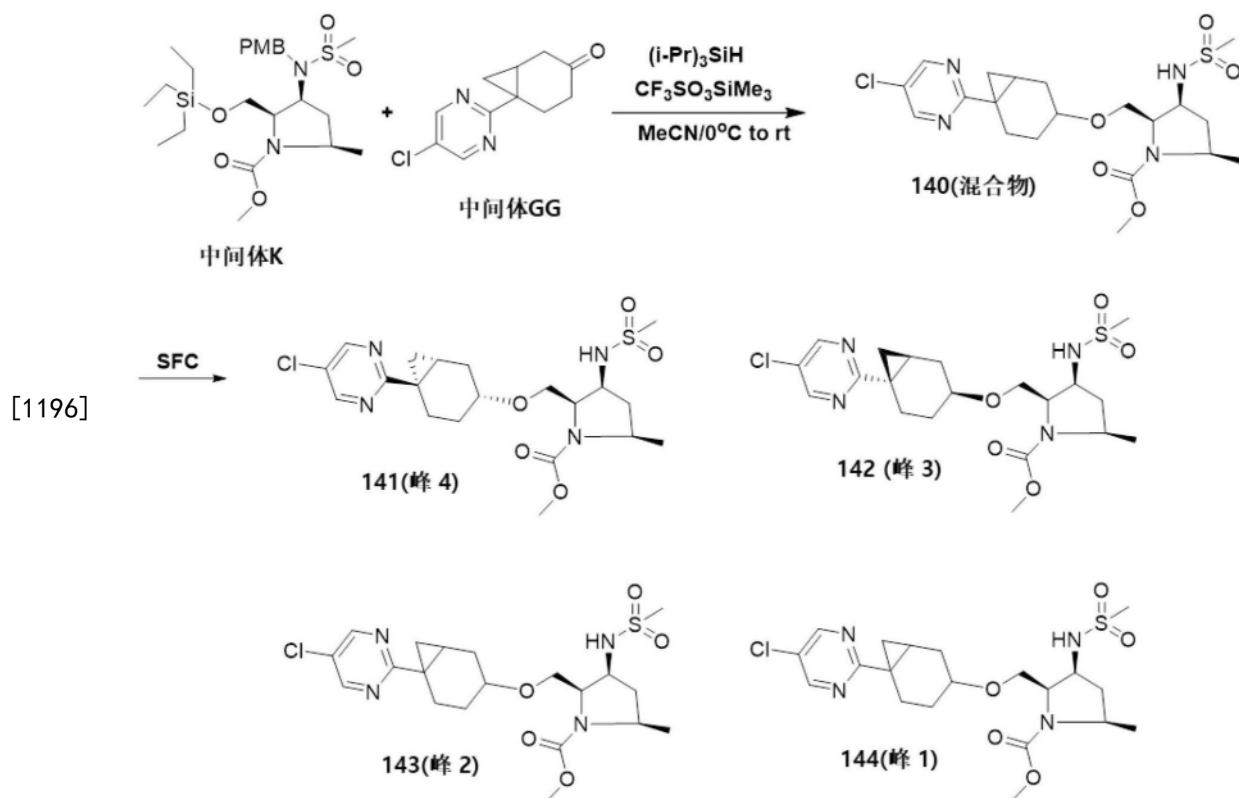
[1191] 137(峰3):MS:457.3(M+1).1H NMR(500MHz,甲醇-d₄) δ8.54(s,2H),4.04(s,1H),3.99-3.89(m,1H),3.82(s,1H),3.70(s,5H),3.00(s,3H),2.74(t,J=12.8Hz,1H),2.53(s,1H),2.42-2.33(m,1H),2.26(d,J=11.6Hz,1H),1.85(dd,J=31.8,11.2Hz,2H),1.74-1.54(m,2H),1.45(d,J=8.4Hz,1H),1.31(d,J=20.4Hz,5H),1.00(s,1H).

[1192] 138(峰2):MS:457.2(M+1).1H NMR(500MHz,甲醇-d₄) δ8.54(s,2H),4.04(s,1H),3.99-3.89(m,1H),3.82(s,1H),3.70(s,5H),3.00(s,3H),2.74(t,J=12.8Hz,1H),2.53(s,1H),2.42-2.33(m,1H),2.26(d,J=11.6Hz,1H),1.85(dd,J=31.8,11.2Hz,2H),1.74-1.54(m,2H),1.45(d,J=8.4Hz,1H),1.31(d,J=20.4Hz,5H),1.00(s,1H).

[1193] 139(峰1):MS:457.4(M+1).1H NMR(500MHz,甲醇-d₄) δ8.56(s,2H),4.12-3.90(m,2H),3.71(d,J=33.2Hz,6H),3.00(s,4H),2.38-2.23(m,1H),2.15(d,J=13.0Hz,1H),1.98-1.67(m,4H),1.55(d,J=15.8Hz,3H),1.14(s,4H),0.83(s,1H).

[1194] 实施例140、141、142、143以及144

[1195] (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(140,混合物), (2R,3S,5R)-2-(((1R,3R,6S)-6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(141,峰4)以及(2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(142,峰3)



[1197] 在0℃下向(2R,3S,5R)-3-(N-(4-甲氧基苯甲基)甲基磺酰胺基)-5-甲基-2-(((三乙基硅基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(中间体K)(369mg,0.737mmol)的乙腈(8.0ml)溶液中加入6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-酮(中间体GG)(189mg,0.847mmol),然后是三异丙基硅烷(0.302ml,1.474mmol)。在0℃搅拌5分钟后,加入三氟甲磺酸三甲基硅基酯(0.133ml,0.737mmol)。将反应混合物在0℃继续搅拌30分钟。加入更多的三异丙基硅烷(0.302ml,1.474mmol,2eq),然后加入三氟甲磺酸三甲基硅基酯(0.133ml,0.737mmol,1eq)。在0℃下继续搅拌50分钟。加入更多的三异丙基硅烷(0.302ml,1.474mmol,2eq),然后加入三氟甲磺酸三甲基硅基酯(0.133ml,0.737mmol,1eq)。在0℃下持续搅拌5分钟,然后移开冰浴,使其缓慢升温至室温并在室温下搅拌过夜。将反应混合物用饱和的NaHCO₃水溶液淬灭。反应混合物用2份20ml DCM萃取。收集并浓缩合并的有机相。残余物通过反相HPLC(具有TFA改性剂的MeCN/H₂O)纯化,以得到混合物标题化合物140(混合物)。MS:473.2(M+1)。¹H NMR(500MHz,甲醇-d₄) δ8.66-8.59(m,2H),4.05(s,1H),4.00-3.89(m,1H),3.88-3.57(m,6H),3.52-3.27(m,13H),3.00(s,4H),2.62-2.10(m,3H),2.00-1.42(m,7H),1.34(d,J=6.0Hz,2H),1.13(dd,J=15.8,5.9Hz,2H),0.96-0.81(m,1H)。

[1198] 140(混合物)通过SFC分离,得到141(峰4)、142(峰3)、143(峰2)和144(峰1)。

[1199] LCMS m/z(M+H):计算值473.2,实测值473.2。

[1200] SFC条件:

[1201] 步骤1:

[1202] 管柱:0J-H(2×25cm)

[1203] 流动相:20%甲醇/CO₂

[1204] 流速:60mL/min,220nm

[1205] ABPR:100bar

[1206] 步骤2:

[1207] 专栏:0D-H(2×15cm)

[1208] 流动相:15%异丙醇/CO₂

[1209] 流速:60mL/min,220nm

[1210] ABPR:100bar

[1211] 141 (峰4):MS:473.2 (M+1) .1H NMR (500MHz, 甲醇-d4) δ8.62 (s, 2H) , 4.05 (s, 1H) , 3.95 (dt, J=12.0, 7.7Hz, 1H) , 3.88-3.77 (m, 1H) , 3.76-3.59 (m, 5H) , 3.47-3.27 (m, 1H) , 3.00 (s, 3H) , 2.77 (ddd, J=14.2, 11.8, 5.2Hz, 1H) , 2.53-2.34 (m, 2H) , 2.25 (dt, J=14.2, 4.6Hz, 1H) , 2.00-1.90 (m, 1H) , 1.82 (q, J=11.5Hz, 1H) , 1.75-1.58 (m, 2H) , 1.47 (dd, J=9.5, 3.8Hz, 1H) , 1.40-1.25 (m, 4H) , 1.05 (dd, J=6.2, 3.9Hz, 1H)

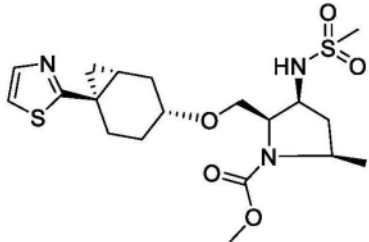
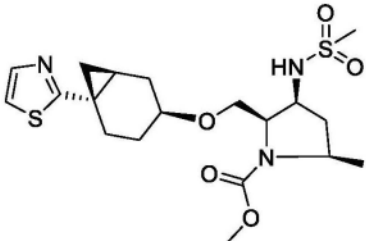
[1212] 142 (峰3):MS:473.2 (M+1) .1H NMR (500MHz, 甲醇-d4) δ8.62 (s, 2H) , 4.12-4.01 (m, 1H) , 3.94 (dt, J=12.0, 7.7Hz, 1H) , 3.88-3.77 (m, 1H) , 3.76-3.62 (m, 5H) , 3.45-3.28 (m, 1H) , 3.00 (s, 3H) , 2.75 (ddd, J=14.1, 12.1, 5.2Hz, 1H) , 2.53 (dt, J=14.9, 7.5Hz, 1H) , 2.38 (dt, J=12.0, 7.4Hz, 1H) , 2.24 (dt, J=14.2, 4.5Hz, 1H) , 1.96-1.76 (m, 2H) , 1.75-1.59 (m, 2H) , 1.48 (dd, J=9.5, 3.8Hz, 1H) , 1.42-1.26 (m, 4H) , 1.05 (dd, J=6.2, 3.9Hz, 1H) .

[1213] 143 (峰2):MS:473.2 (M+1) .1H NMR (500MHz, 甲醇-d4) δ8.62 (s, 2H) , 4.04 (s, 1H) , 3.93 (dt, J=11.8, 7.9Hz, 1H) , 3.82-3.58 (m, 6H) , 3.47 (dtd, J=5.9, 4.1, 2.1Hz, 1H) , 3.01-2.87 (m, 4H) , 2.32 (dt, J=12.7, 7.7Hz, 2H) , 2.00-1.63 (m, 5H) , 1.57-1.43 (m, 2H) , 1.11 (d, J=6.0Hz, 3H) , 0.89 (dd, J=6.3, 4.0Hz, 1H) .

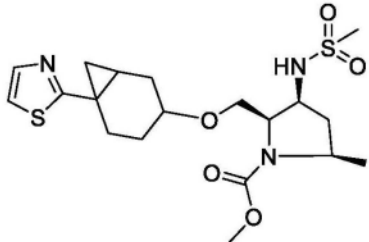
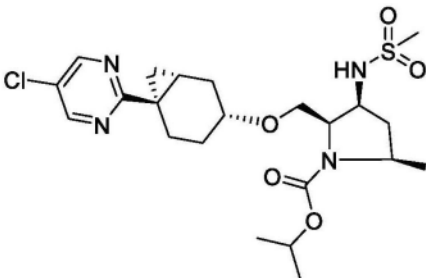
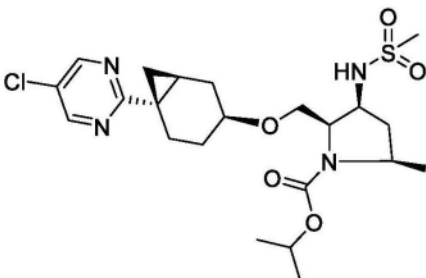
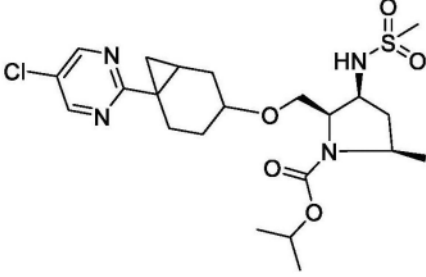
[1214] 144 (峰1):MS:473.2 (M+1) .1H NMR (500MHz, 甲醇-d4) δ8.63 (s, 2H) , 4.05 (d, J=7.3Hz, 1H) , 3.96 (dt, J=12.0, 7.7Hz, 1H) , 3.82-3.56 (m, 6H) , 3.44 (dtd, J=6.6, 4.6, 2.2Hz, 1H) , 3.09 (ddd, J=15.3, 10.1, 5.6Hz, 1H) , 3.00 (s, 3H) , 2.29 (dt, J=11.9, 7.4Hz, 1H) , 2.21-2.10 (m, 1H) , 1.98-1.68 (m, 4H) , 1.67-1.49 (m, 3H) , 1.14 (d, J=5.9Hz, 3H) , 0.91-0.84 (m, 1H) .

[1215] 表中所示的以下实施例, 以与上文描述的类似的方式, 使用先前描述的或商购可得合适起始材料制备。

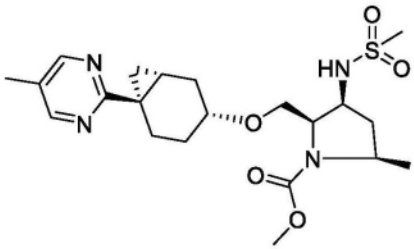
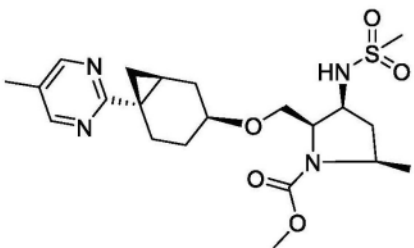
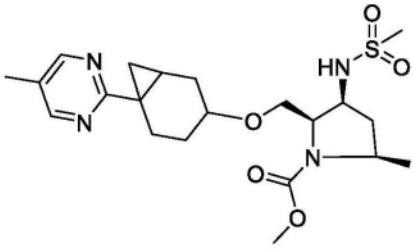
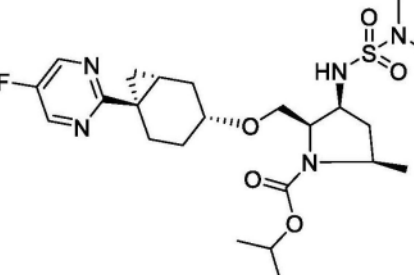
[1216]

实施例 编号	结构	IUPAC 名称	观测质量 [M+H] ⁺
145 (SFC 的峰 4)		(2R,3S,5R)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-2-((((1R,3R,6S)-6-(噻唑-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯	444.2
146 (SFC 的峰 3)		(2R,3S,5R)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(噻唑-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯	444.2

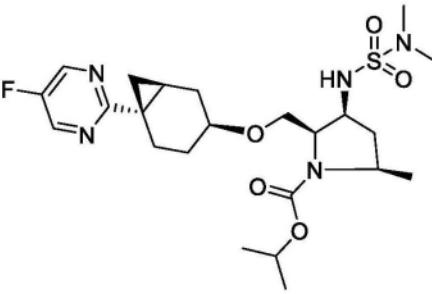
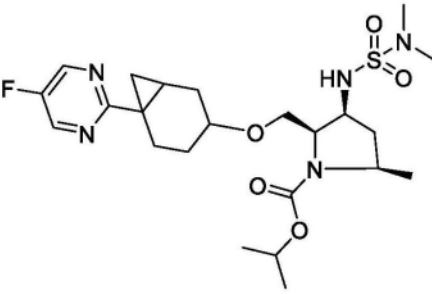
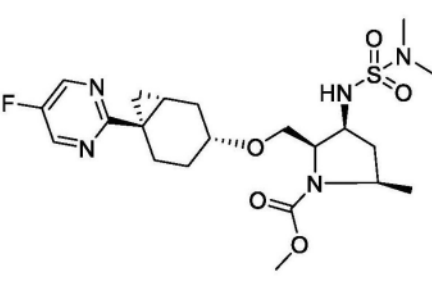
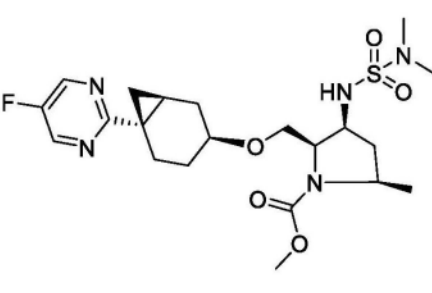
[1217]

149 (混合物)		(2R,3S,5R)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-2-(((6-(噻唑-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯	444.0
150 (SFC 的峰 4)		(2R,3S,5R)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯	501.3
151 (SFC 的峰 3)		(2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯	501.3
154 (混合物)		(2R,3S,5R)-2-((((6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯	501.3

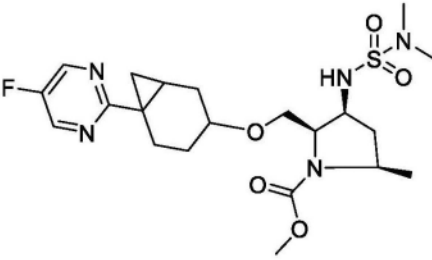
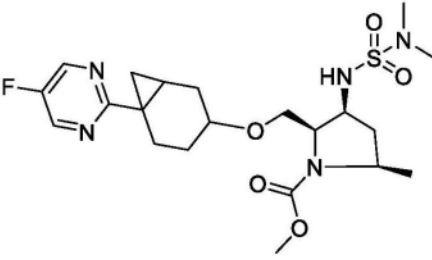
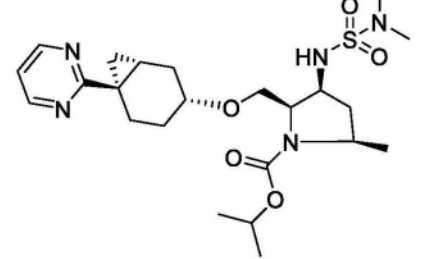
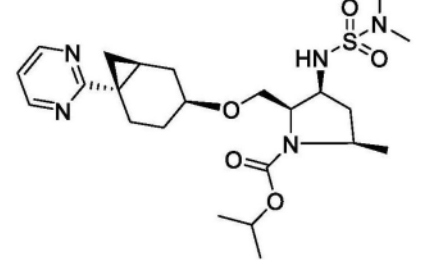
[1218]

155 (SFC 的峰 4)		(2R,3S,5R)-5-甲基 -2-(((1R,3R,6S)-6- (5-甲基嘧啶-2- 基)二环[4.1.0]庚 -3-基)氧基)甲 基)-3-(甲基磺酰 胺基)吡咯烷-1-羧 酸甲酯	453.2
156 (SFC 的峰 3)		(2R,3S,5R)-5-甲 基 -2-(((1S,3S,6R)-6- (5-甲基嘧啶-2- 基)二环[4.1.0]庚 -3-基)氧基)甲 基)-3-(甲基磺酰 胺基)吡咯烷-1-羧 酸甲酯	453.3
159 (混合物)		(2R,3S,5R)-5-甲 基-2-(((6-(5-甲基 嘧啶-2-基)二环 [4.1.0]庚-3-基)氧 基)甲基)-3-(甲基 磺酰胺基)吡咯烷 -1-羧酸甲酯	453.2
160 (SFC 的峰 4)		(2R,3S,5R)-3-((N, N-二甲基胺磺酰 基)胺 基)-2-(((1R,3R,6 S)-6-(5-氟嘧啶-2- 基)二环[4.1.0]庚 -3-基)氧基)甲 基)-5-甲基吡咯烷 -1-羧酸异丙酯	514.3

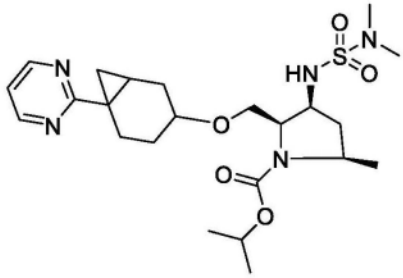
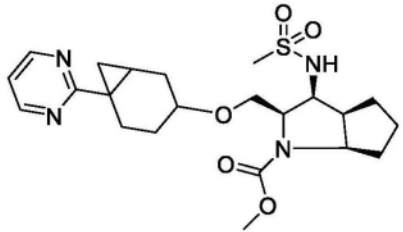
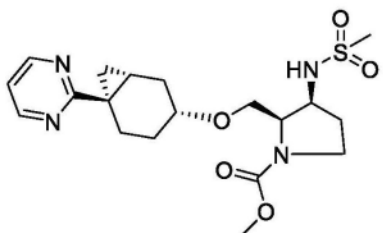
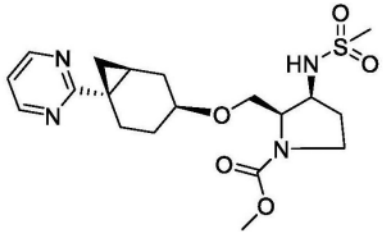
[1219]

161 (SFC 的峰 3)		(2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯	514.4
164 (混合物)		(2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)胺基)-2-((((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸异丙酯	514.2
165 (SFC 的峰 4)		(2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)胺基)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯	486.3
166 (SFC 的峰 3)		(2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯	486.3

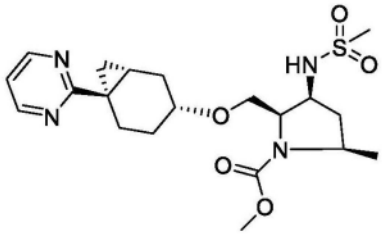
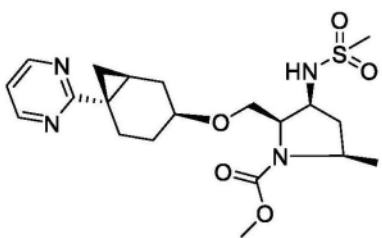
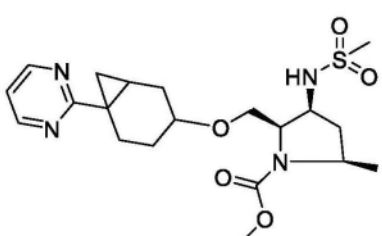
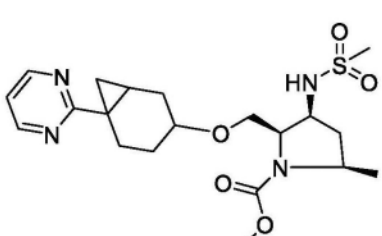
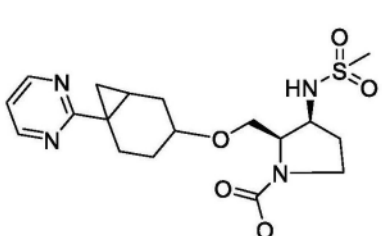
[1220]

167 (SFC 的峰 2)		(2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)胺基)-2-((((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯	486.4
169 (混合物)		(2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)胺基)-2-((((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸甲酯	486.3
170 (SFC 的峰 4)		(2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)胺基)-5-甲基-2-((((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯	496.3
171 (SFC 的峰 3)		(2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)胺基)-5-甲基-2-((((6-(5-氟嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯	496.3

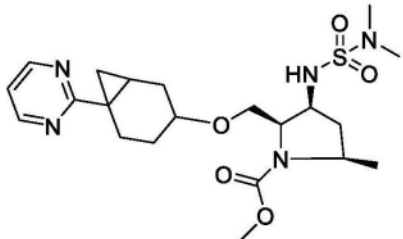
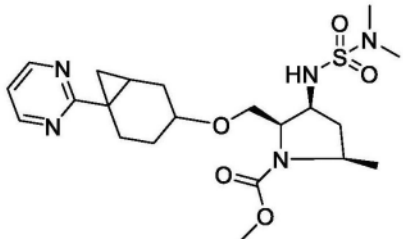
[1221]

174 (混合物)		(2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)氨基)-5-甲基-2-((((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯	496.3
175 (混合物)		(2R,3S,3aS,6aR)-3-(甲基磺酰胺基)-2-((((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)六氢环戊并[b]吡咯-1(2H)-羧酸甲酯	465.3
176 (SFC 的峰 4)		(2R,3S)-3-(甲基磺酰胺基)-2-((((1R,3R,6S)-6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯	425.3
177 (SFC 的峰 3)		(2R,3S)-3-(甲基磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯	425.3

[1222]

180 (SFC 的峰 4)		(2R,3S,5R)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-2-((((1R,3R,6S)-6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯	439.3
181 (SFC 的峰 3)		(2R,3S,5R)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-2-((((1S,3S,6R)-6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯	439.3
183 (SFC 的峰 1)		(2R,3S,5R)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-2-((((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯	439.2
184 (混合物)		(2R,3S,5R)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-2-((((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯	439.2
185 (混合物)		(2R,3S)-3-(甲基磺酰胺基)-2-((((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯	425.2

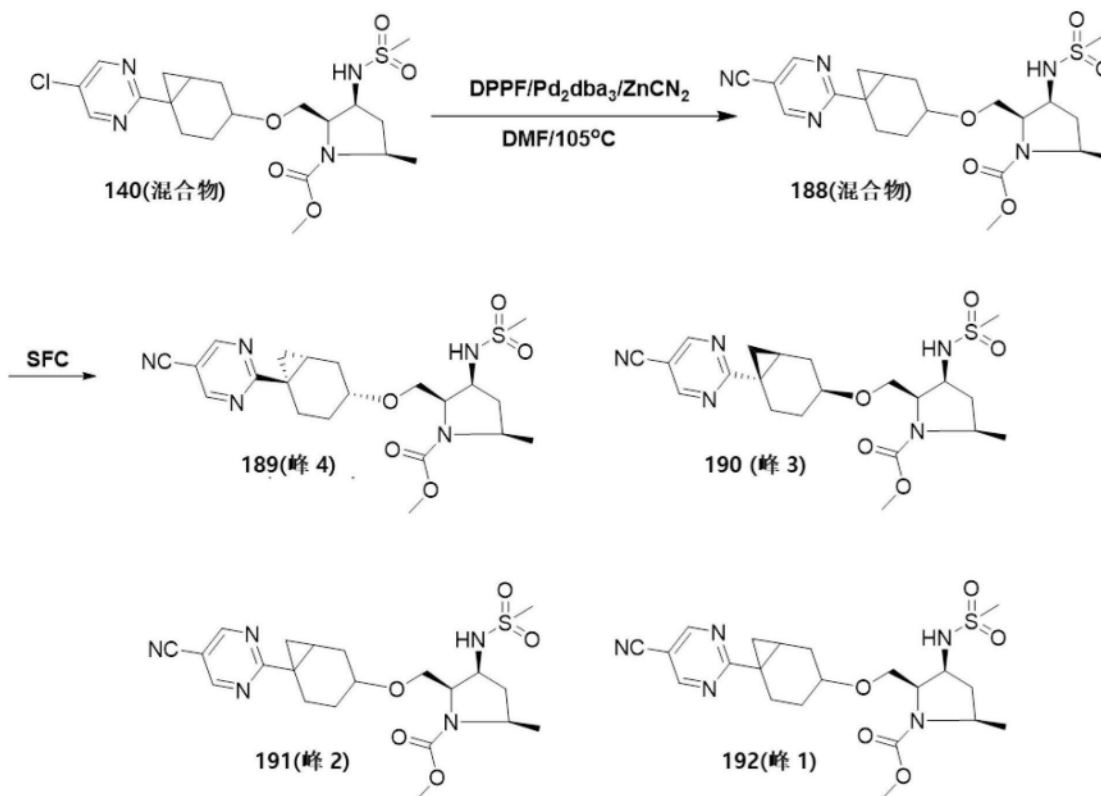
[1223]

186 (混合物, SFC 的峰 2)		(2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)氨基)-5-甲基-2-((((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯	468.2
187 (混合物, SFC 的峰 1)		(2R,3S,5R)-3-((N,N-二甲基胺磺酰基)氨基)-5-甲基-2-((((6-(嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸甲酯	468.2

[1224] 实施例188、189、190、191以及192

[1225] (2R,3S,5R)-2-((((6-(5-氰基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(188,混合物), (2R,3S,5R)-2-((((6-(1S,3S,6R)-6-(5-氰基嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(190,峰3)

[1226]



[1227] 向反应瓶中的 (2R,3S,5R)-2-((((6-(5-氯嘧啶-2-基)二环[4.1.0]庚-3-基)氧基)

甲基)-5-甲基-3-(甲基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(140,混合物)(194mg,0.410mmol)的DMF(4.5ml)溶液中加入DPPF(46.9mg,0.082mmol),然后加入三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)(37.6mg,0.041mmol)和氰化锌(144mg,1.230mmol)。使氮气鼓泡通过5分钟。将反应混合物密封在反应瓶中并在105℃下加热5天。将反应混合物在水和EtOAc的间分配。水层用EtOAc萃取两次。收集并浓缩合并的有机相。残余物通过制备硅胶TLC(60% EtOAc/己烷两次)纯化,以得到混合物188(混合物)。LCMS m/z (M+H):计算值464.3,实测值464.3。

[1228] 188(混合物)通过SFC分离,得到189(峰4)、190(峰3)、191(峰2)和192(峰1)。

[1229] LCMS m/z (M+H):计算值457.1,实测值457.1。

[1230] SFC条件:

[1231] 管柱:0J-H(2×25cm)

[1232] 流动相:15%异丙醇/CO₂

[1233] 流速:60mL/min,220nm

[1234] ABPR:100bar

[1235] 189(峰4):MS:464.3(M+1).1H NMR(500MHz,甲醇-d₄) δ 8.96(s,2H),4.12-4.01(m,1H),3.94(dt,J=13.3,7.5Hz,1H),3.81-3.58(m,4H),3.46(qd,J=5.8,4.8,3.5Hz,1H),3.17(ddd,J=14.8,9.6,5.7Hz,1H),3.00(s,3H),2.30(dt,J=11.9,7.4Hz,1H),2.15(dt,J=13.1,6.2Hz,1H),2.06-1.85(m,2H),1.83-1.53(m,4H),1.44-1.28(m,1H),1.16(dd,J=13.6,6.0Hz,4H),1.03(dd,J=6.5,3.8Hz,1H),0.99-0.78(m,1H)。

[1236] 190(峰3):MS:464.3(M+1).1H NMR(500MHz,甲醇-d₄) δ 8.95(s,2H),4.04(s,1H),3.98-3.87(m,1H),3.82-3.61(m,6H),3.54-3.46(m,1H),3.05(ddd,J=14.2,10.9,5.7Hz,1H),2.93(s,3H),2.31(ddd,J=12.9,7.1,3.8Hz,2H),1.98-1.73(m,4H),1.66(dd,J=9.6,3.8Hz,1H),1.56-1.45(m,1H),1.17(d,J=6.2Hz,2H),1.13-0.99(m,3H)。

[1237] 191(峰2):MS:464.3(M+1).1H NMR(500MHz,甲醇-d₄) δ 8.95(s,2H),4.10-4.01(m,1H),3.94(dt,J=12.8,7.4Hz,1H),3.88-3.77(m,1H),3.75-3.63(m,3H),3.45-3.29(m,1H),3.00(s,3H),2.84(ddd,J=14.3,11.6,5.3Hz,1H),2.52(dt,J=14.6,7.8Hz,1H),2.38(dt,J=12.0,7.4Hz,1H),2.23(dt,J=14.3,4.7Hz,1H),1.94-1.77(m,3H),1.74-1.66(m,1H),1.62(dd,J=9.6,3.7Hz,1H),1.45-1.29(m,4H),1.23-1.13(m,3H)。

[1238] 192(峰1):MS:464.3(M+1).1H NMR(500MHz,甲醇-d₄) δ 8.94(s,2H),4.13-4.02(m,1H),3.94(dt,J=12.7,7.6Hz,1H),3.88-3.78(m,1H),3.72(d,J=2.7Hz,4H),3.68-3.60(m,1H),3.44-3.35(m,1H),3.00(s,3H),2.86(ddd,J=14.5,11.3,5.3Hz,1H),2.52-2.33(m,2H),2.23(dt,J=14.3,4.8Hz,1H),1.99-1.89(m,1H),1.82(dt,J=17.3,9.3Hz,2H),1.69(ddd,J=13.7,8.8,1.8Hz,1H),1.61(dd,J=9.6,3.7Hz,1H),1.44-1.26(m,4H),1.25-1.13(m,1H)。

[1239] 下表显示了作为食欲素受体激动剂的示例的代表性化合物的数据,如通过本发明所述的测定所确定的。

[1240]

实施例	hOX2R_IP IC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
1	20.6	99.6%
2	176	100.5%
3	186.7	99.9%
4	604.2	97.3%
5	278	99.8%
6	0.94	100.7%
7	9389	39.4%
8	7.5	95.4%
9	28.8	99.0%
10	323.2	85.6%
11	146.2	96.1%
13	461.4	82.0%
14	160.5	93.5%
16	16.4	102.2%
17	2258	89.7%
19	4.5	100.9%
20	100.4	99.7%
21	1625	94.6%
24	238.2	99.8%
25	2033	94.7%
26	11.4	100.6%
28	3.4	102.7%
29	8.0	102.4%
30	0.57	99.2%
31	3.0	101.2%
32	8.9	102.7%
33	5.4	105.2%
34	34.4	96.5%
35	46.5	100.8%
36	0.93	102%
37	2.1	102.6%
38	0.90	100.5%

[1241]

39	2.0	103.3%
40	4.4	101.8%
41	8.0	103.7%
42	3.0	102.8%
43	49.3	97.82%
44	17.4	102.6%
45	172.8	92.66%
46	13.4	100.5%
47	13.8	98.4%
48	1.4	100.8%
49	1.1	103%
50	1.2	104.5%
51	1.3	101.9%
52	1.4	101.9%
53	6.1	104.4%
54	6.0	103.9%
55	1.0	105.1%
56	9.2	103.6%
57	1.4	102.3%
58	2.0	103%
59	0.71	103.7%
60	1.4	103.8%
61	2.3	103.5%
62	1.7	100%
63	0.77	103.7%
64	2.1	100.9%
65	1.6	102.4%
66	0.60	101.4%
67	3.4	101.2%
68	1.5	99.7%
69	20.4	101.2%
70	33.5	101.3%
71	832	57.9%
72	187	91.7%
73	220	90.7%
74	299	84.0%
75	257	89.5%
76	51.2	101.4%

[1242]

77	736	74.5%
78	1.2	100.8%
79	0.86	102.8%
81	4.5	100%
82	10.8	102.2%
83	7.6	100.5%
84	4.6	100.7%
85	25.2	97.1%
86	9.9	101.3%
87	2.0	102.3%
89	1.0	103.6%
90	1.2	101%
91	3.3	101.6%
92	775	73.2%
93	458	40.6%
94	1.7	102.1%
95	1.8	100.6%
96	6.5	103%
99	2.5	102.8%
100	1.0	100.4%
103	4.3	101.2%
104	34.5	101.5%
105	233	91.7%
107	4.5	103.7%
108	7.4	104.6%
109	3.5	104.8%
110	80.9	100.9%
111	1.0	98.5%
112	0.78	100.4%
113	0.60	103.4%
114	1.4	98.6%
115	1.1	103.1%
116	2.3	102%
117	1.2	100.6%
118	0.99	100.2%
119	1.4	100%
120	2.4	101.7%
121	0.86	108.1%

[1243]

122	6.1	104.3%
123	4.1	102.2%
124	0.37	99.3%
125	0.95	103.1%
126	3.3	104%
127	1.7	100.7%
128	1.8	100.4%
129	0.90	100.8%
130	1.4	101.1%
131	1.8	101.4%
132	9.7	102.8%
133	2.6	100.7%
134	83.7	99.7%
135	6.3	99.5%
136	24.5	100.9%
137	1.4	101.1%
140	11.1	103.1%
141	86.4	98.7%
142	2.8	102%
146	50.7	101.2%
149	179	96.8%
150	19.6	101.6%
151	4.4	101.2%
154	16.9	100.6%
155	717	54.3%
156	19.2	102.4%
159	79.4	98.1%
160	1.6	102.5%
161	0.80	102.3%
164	2.6	100%
165	3.9	100.7%
166	0.41	99.4%
167	575.1	74.4%
169	1.5	100.2%
170	5.2	99.5%
171	2.3	101.3%
174	7.5	95.4%
175	22.6	99.9%

[1244]

176	2033	94.7%
177	238	99.8%
180	100.4	99.7%
181	4.5	100.9%
183	2258	89.7%
184	16.4	102.2%
185	1625	94.6%
186	141.7	99.5%
187	2.1	100.0%
188	195	96.9%
190	49.5	103%

[1245] 关于其他化合物,例如US2017/0226137、W02017/135306、W0 2018/164191、W0 2018/164192、W0 2019/027003、W0 2019/027058、W02020/122092、W02020/122093、W0 2020/158958、US 9,527,807、US 10,287,305、US 10,428,023或US 10,508,083所公开的化合物,本发明的化合物如愿地表现出意想不到的性质,例如更好的药物样性质和更好的物理和药代动力学性质。例如,与US 2017/0226137、W0 2017/135306、W0 2018/164191、W0 2018/164192、W0 2019/027003、W0 2019/027058、W02020/122092、W02020/122093、W0 20928/15、US 9,527,807、US 10,287,305、US 10,428,023或US 10,508,083的化合物相比,本实施例的化合物可具有改进的效力和/或更好的代谢稳定性和溶解度。

[1246] 如本发明数据所示,本实施例的化合物提供了意想不到的作为食欲素受体激动剂的效力。作为食欲素受体激动剂的效力差异提供了更大的功能活性和增强体内功效的潜力,并且可以提供优于本领域已知的其他食欲素受体激动剂的益处。

[1247] 虽然本发明已参照其某些特定实施例进行了描述和说明,但本领域的技术人员将理解,在不脱离本发明的精神和范围的情况下,可以对程序和协议进行各种改编、改变、修改、替换、删除或添加。