(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119192137 A
(43)申请公布日 2024.12.27

(21)申请号 202411308053.X

(22)申请日 2020.10.16

(30)优先权数据
62/916,062 2019.10.16 US

(62)分案原申请数据
202080088450.4 2020.10.16

(71)申请人 莫菲克医疗股份有限公司
地址 美国

(72)发明人 马修·G·伯沙维奇 崔东晖
詹姆士·E·道龄
克里斯托夫·N·汉
拜尔斯·A·哈里森 林富扬
布雷斯·S·莉琶
布鲁斯·N·罗杰斯
唐·M·特洛斯特 钟诚
凯尔·D·康梓
艾力克西·I·杰洛西邬图
金丙濠 萨尔玛·拉菲 泰勒·伶
尤金·希克奇 埃弗利娜·霍昂
罗伯特·札勒

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 郭慧 彭昶

(51)Int.Cl.
C07D 401/06(2006.01)
C07D 213/64(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 1/00(2006.01)
A61P 1/04(2006.01)
A61K 31/4412(2006.01)
A61K 31/4427(2006.01)

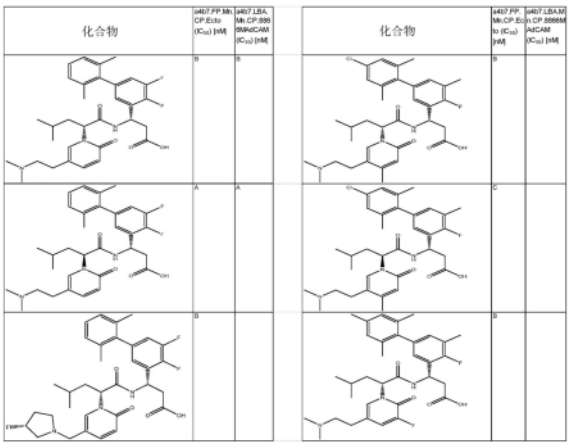
权利要求书15页 说明书497页 附图87页

(54)发明名称

抑制人整联蛋白$\alpha_4\beta_7$

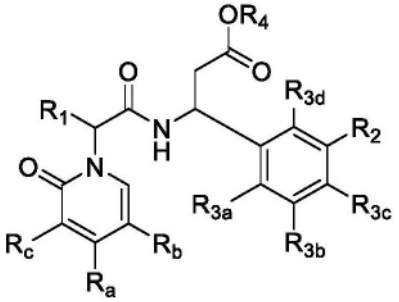
(57)摘要

公开了人$\alpha_4\beta_7$整联蛋白的小分子拮抗剂以及使用所述小分子拮抗剂治疗多种疾病和病状的方法。



CN 119192137 A

1.一种式(I)化合物:



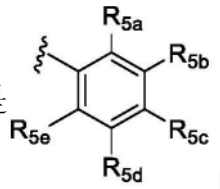
(I)

其中

R_a、R_b和R_c独立地选自由以下组成的组:H、Me、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2和-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);条件是R_a、R_b和R_c中的至少一个是-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);

R_x和R_y独立地选自由以下组成的组:H和经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基;或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到6元环;

R_1是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

R_2是  ;

R_{3a}和R_{3b}独立地选自由以下组成的组:H、(C_1-C_5)-烷基、(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、-OH、-CN、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、-(C_1-C_4)-烷氧基、-OCF_3和经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基;条件是R_{3a}和R_{3b}均不是H;

R_{3c}和R_{3d}是H;

R_4是H;

R_{5a}和R_{5e}独立地是甲基;

R_{5b}和R_{5c}独立地选自由以下组成的组:H、CN、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基;

R_{5d}是H;并且

其中所述式(I)化合物选自由以下组成的组:

a.(S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;

b.(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸;

c.(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸;

d.(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙

酸;

e.(S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;

f.(S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;

g.(S)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸;

h.(S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;

i.(S)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸;

j.(S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;以及

k.(S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;

或其药学上可接受的盐。

2.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是(S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

3.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

4.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

5.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

6.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是(S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

7.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是(S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

8.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是(S)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

9.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是(S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲

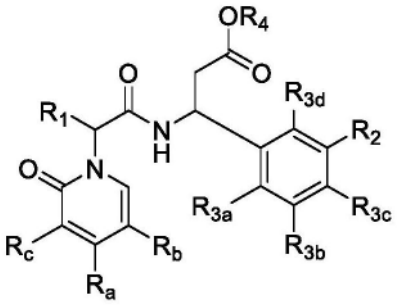
基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

10.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是(S)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

11.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是(S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

12.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是(S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

13.一种药物组合物,其包括式(I)化合物作为活性药物成分:



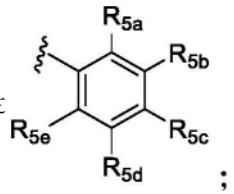
(I)

其中

R_a、R_b和R_c独立地选自由以下组成的组:H、Me、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2和-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);条件是R_a、R_b和R_c中的至少一个是-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);

R_x和R_y独立地选自由以下组成的组:H和经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基;或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到6元环;

R_1是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

R_2是  ;

R_{3a}和R_{3b}独立地选自由以下组成的组:H、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、-OH、-CN、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、-(C_1-C_4)-烷氧基、-OCF_3和经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基;条件是R_{3a}和R_{3b}均不是H;

R_{3c}和R_{3d}是H;

R_4是H;

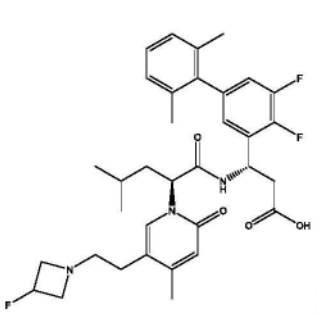
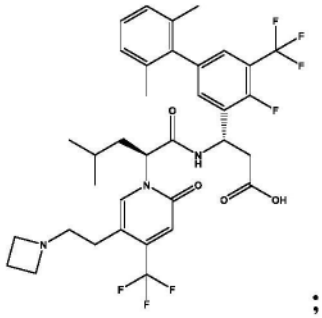
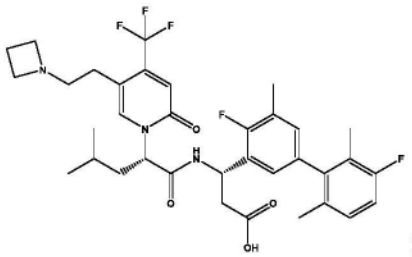
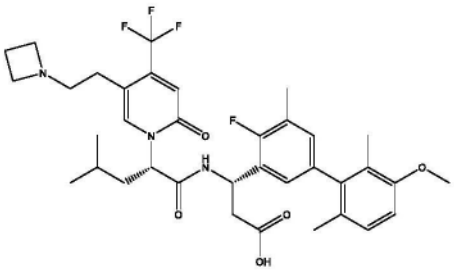
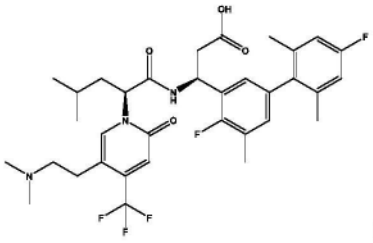
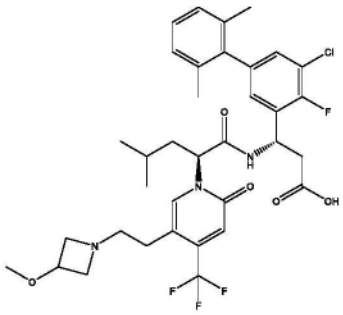
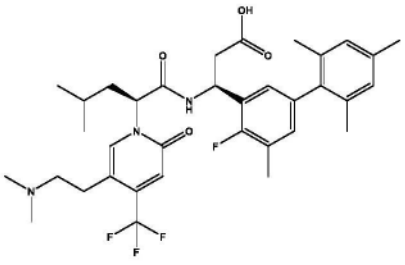
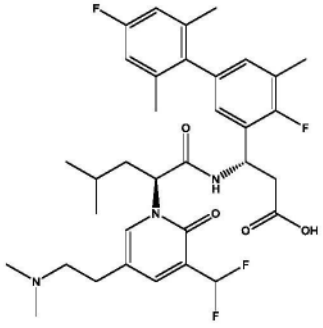
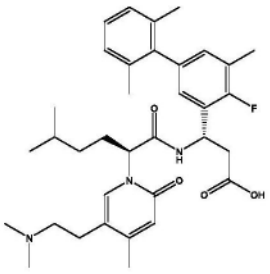
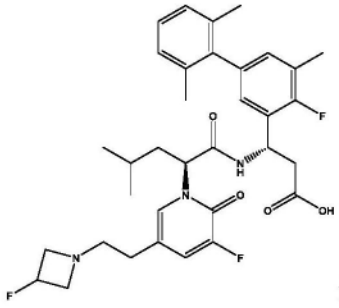
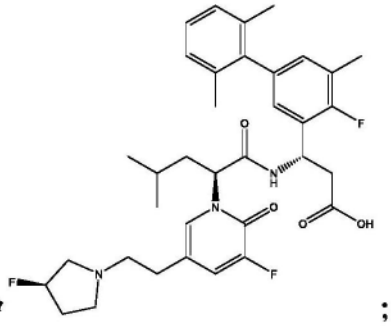
R_{5a}和R_{5e}独立地是甲基;

R_{5b}和R_{5c}独立地选自由以下组成的组:H、CN、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6

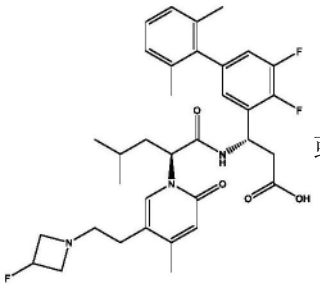
元杂环烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基；

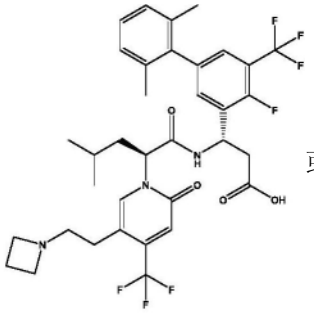
R_{5d}是H；并且

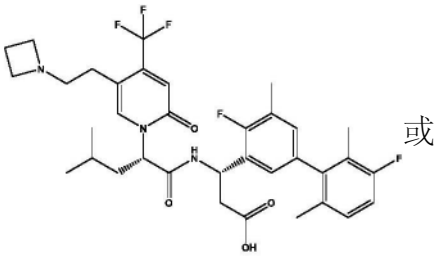
其中所述式(I)化合物选自由以下组成的组：


；

；

；

；

；

；

；

；

；

和

；

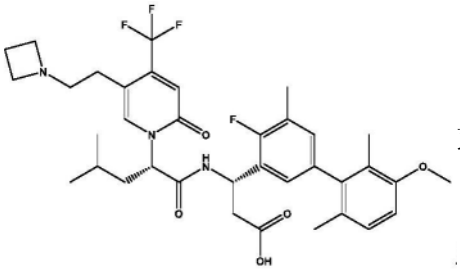
或其药学上可接受的盐。

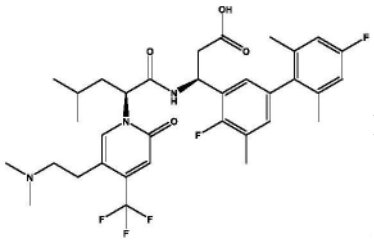
14.根据权利要求13所述的组合物,其中所述化合物是  或其药学上可接受的盐。

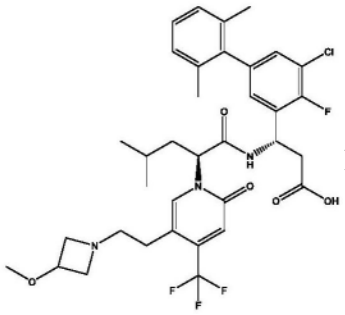
15.根据权利要求13所述的组合物,其中所述化合物是  或其药学上可接受的盐。

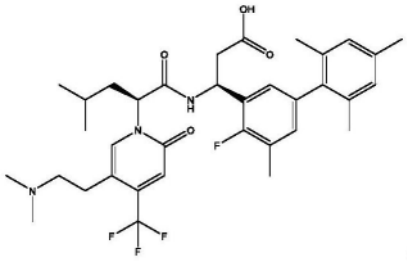
16.根据权利要求13所述的组合物,其中所述化合物是  或其药学上可接受的盐。

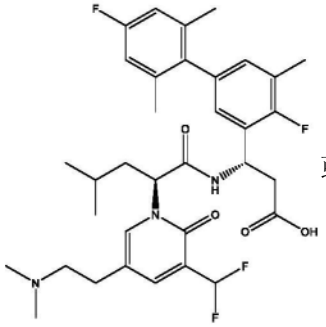
17.根据权利要求13所述的组合物,其中所述化合物是

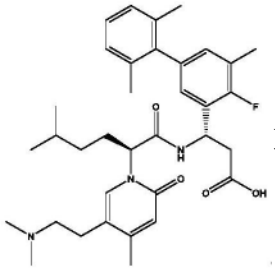
 或其药学上可接受的盐。

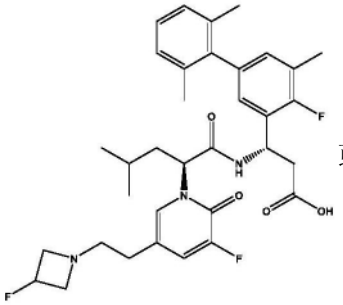
18.根据权利要求13所述的组合物,其中所述化合物是  或其药学上可接受的盐。

19.根据权利要求13所述的组合物,其中所述化合物是  或其药学上可接受的盐。

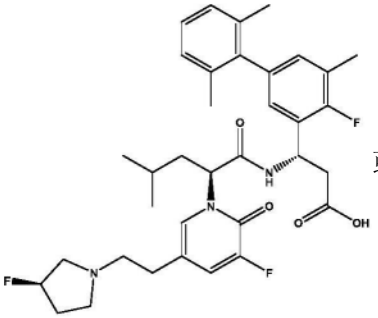
20.根据权利要求13所述的组合物,其中所述化合物是  或其药学上可接受的盐。

21.根据权利要求13所述的组合物,其中所述化合物是  或其药学上可接受的盐。

22.根据权利要求13所述的组合物,其中所述化合物是  或其药学上可接受的盐。

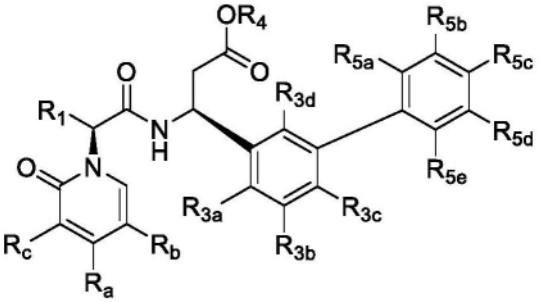
23.根据权利要求13所述的组合物,其中所述化合物是  或其药学上可接受的盐。

24.根据权利要求13所述的组合物,其中所述化合物是



或其药学上可接受的盐。

25.一种式(Ia)化合物：



(Ia)，

其中：

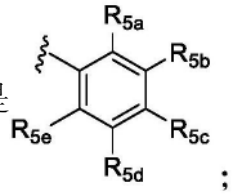
R_a是CF_3；

R_b是经取代的或未经取代的-$(C_1$-$C_5)$亚烷基-N-(R_x) (R_y)；

R_x和R_y独立地是经取代的或未经取代的$(C_1$-$C_6)$-烷基；或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到6元环；

R_c是H；

R_1是经取代的或未经取代的$(C_1$-$C_6)$-烷基；

R_2是  ；

R_{3a}和R_{3b}独立地选自由以下组成的组：H、经取代的或未经取代的$(C_1$-$C_5)$-烷基、经取代的或未经取代的$(C_3$-$C_6)$-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、-OH、-CN、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、-$(C_1$-$C_4)$-烷氧基、-OCF_3和经取代的或未经取代的$(C_1$-$C_4)$-亚烷基-$(C_1$-$C_4)$-烷氧基；条件是R_{3a}和R_{3b}均不是H；

R_{3c}是H；

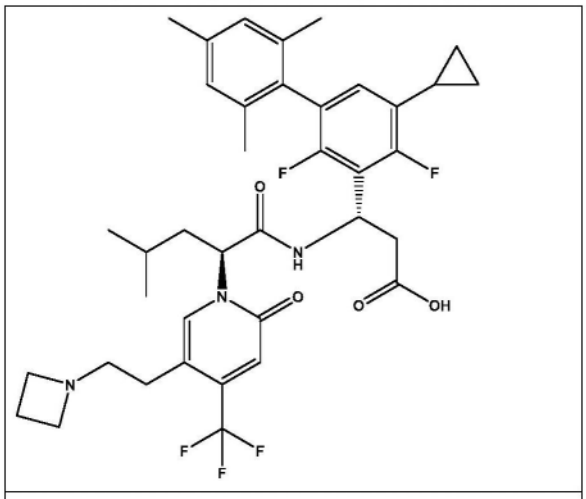
R_{3d}是卤素；

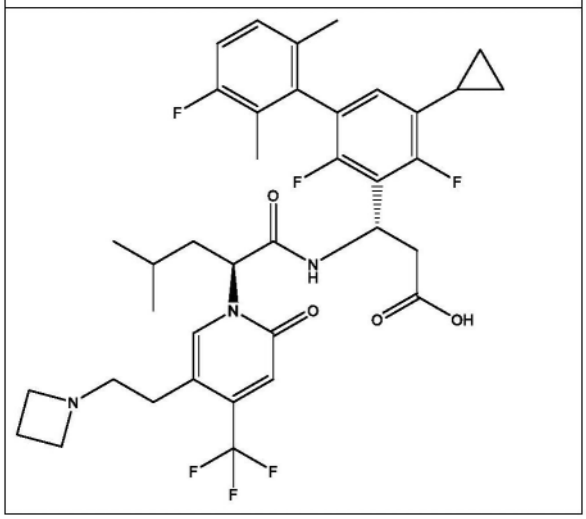
R_4是H；

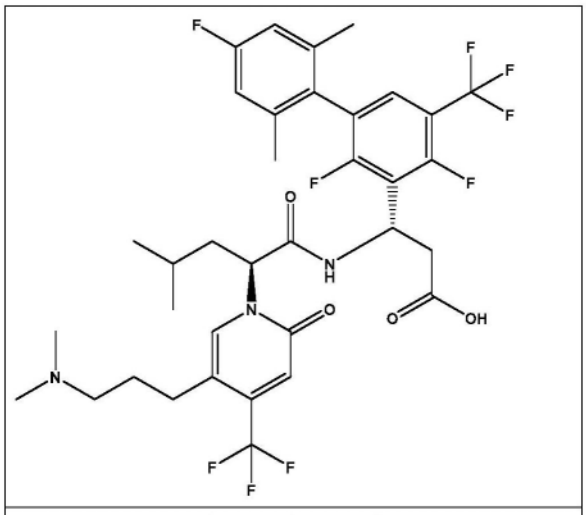
R_{5a}和R_{5e}各自独立地选自$(C_1$-$C_5)$-烷基；并且

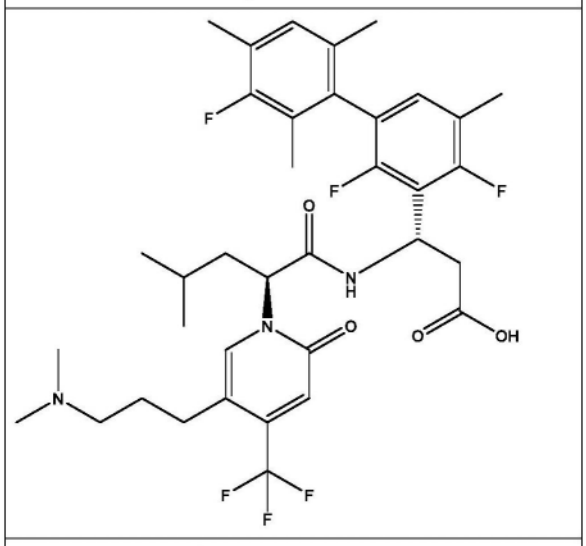
R_{5b}、R_{5c}和R_{5d}独立地选自由以下组成的组：H、CN、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、-CH_2CF_3、经取代的或未经取代的$(C_1$-$C_5)$-烷基、经取代的或未经取代的$(C_3$-$C_6)$-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、羟基和$(C_1$-$C_4)$-烷氧基；

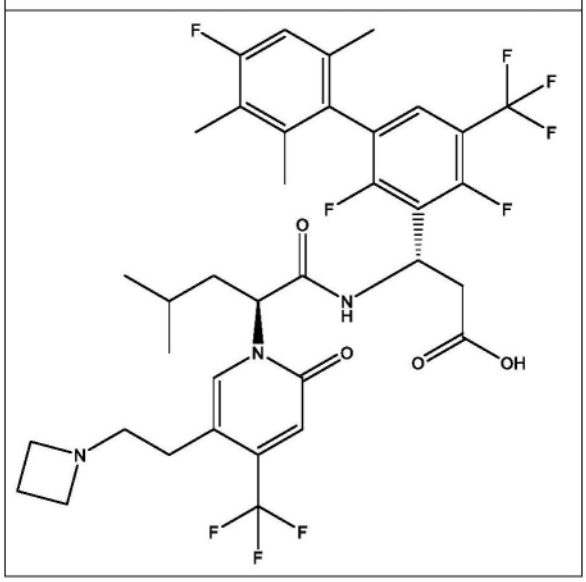
其中所述式(I)化合物选自由以下组成的组：

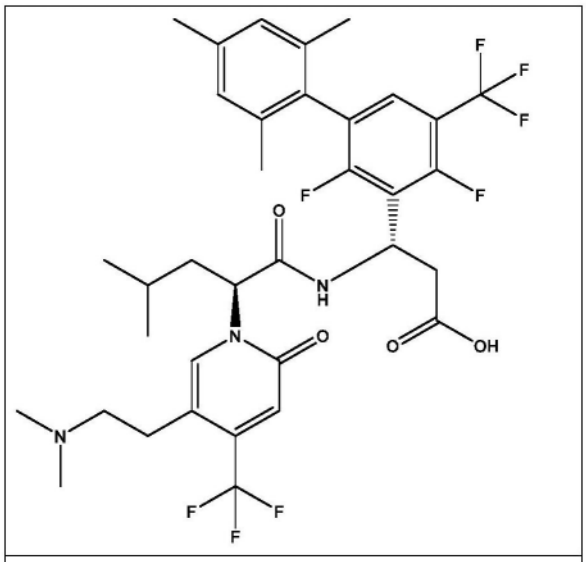


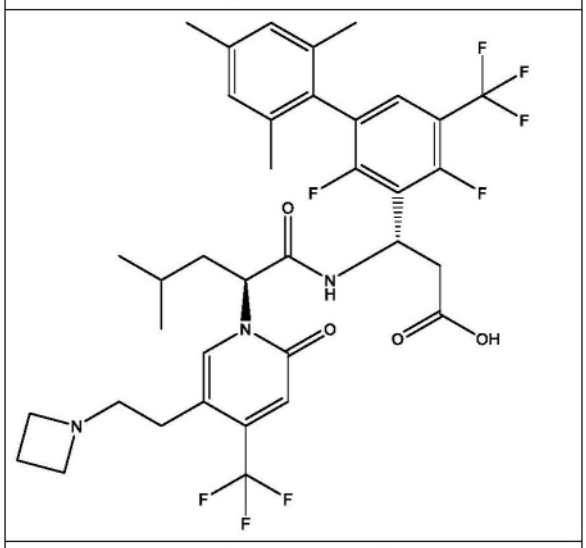


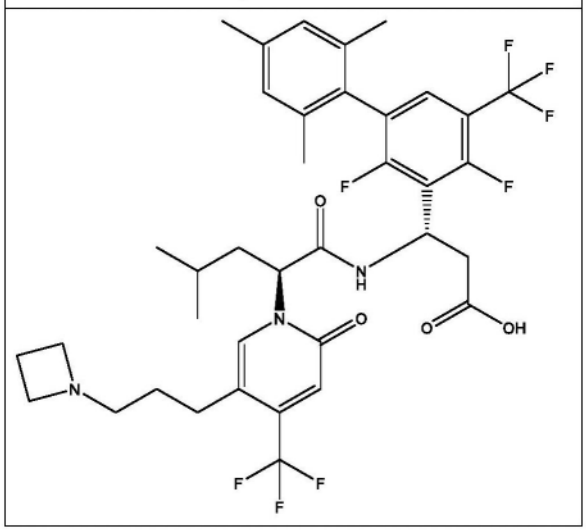


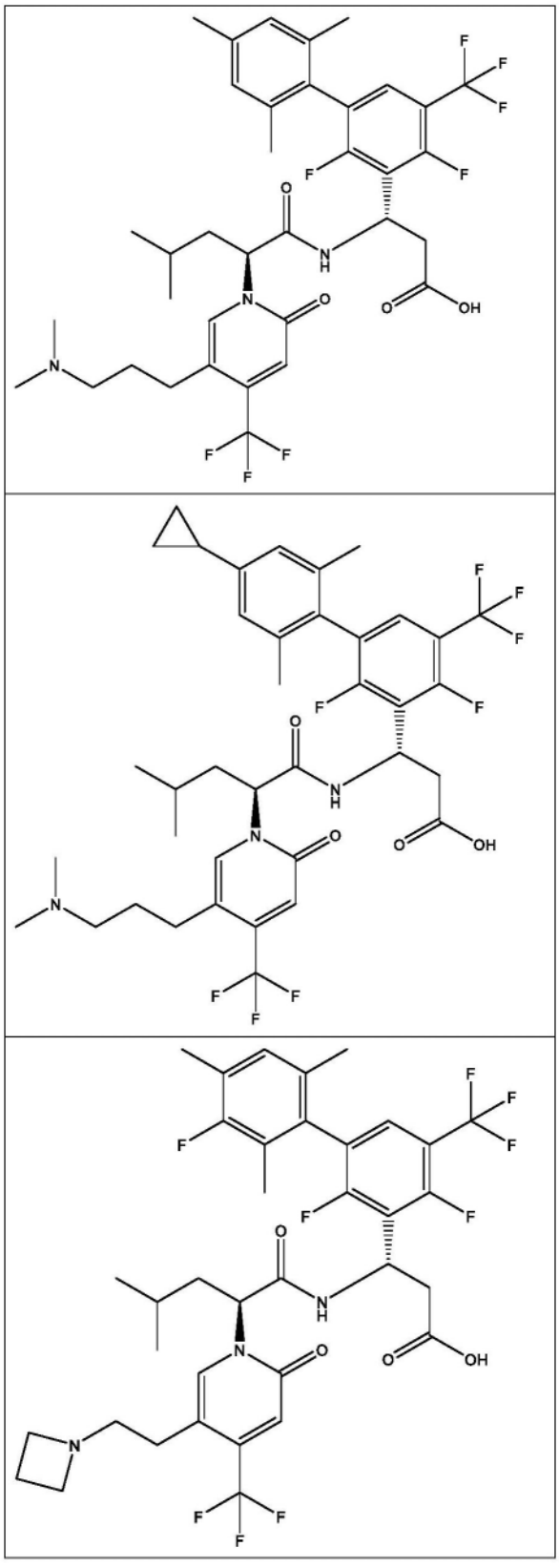




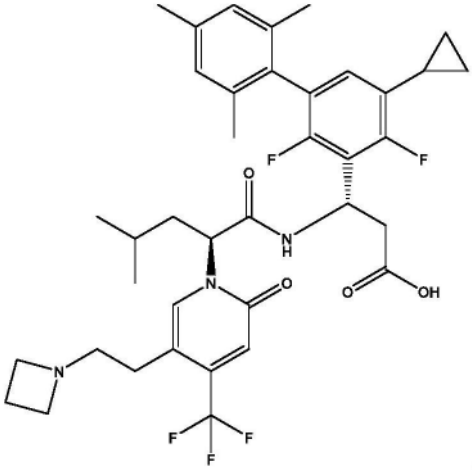






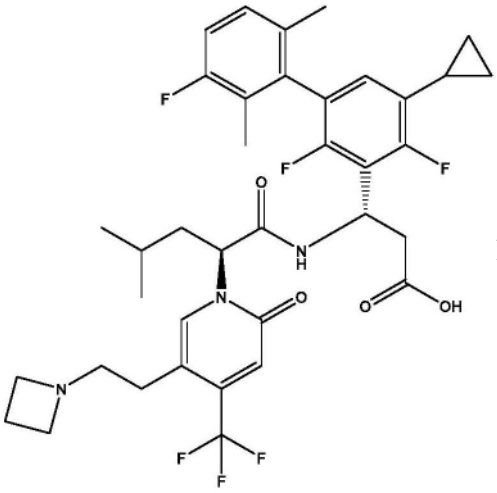


26.根据权利要求25所述的化合物,其中所述化合物是



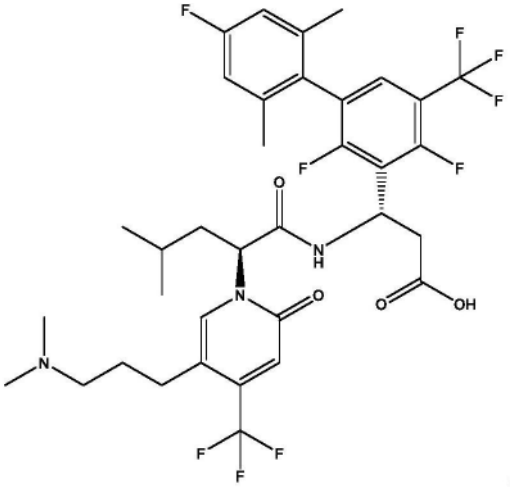
或其药学上可接受的盐。

27.根据权利要求25所述的化合物,其中所述化合物是



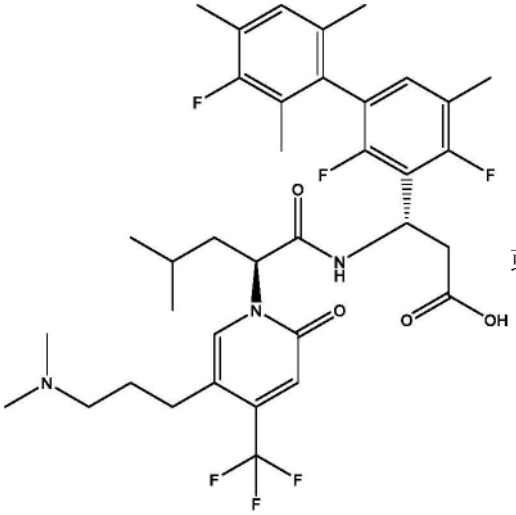
或其药学上可接受的盐。

28.根据权利要求25所述的化合物,其中所述化合物是



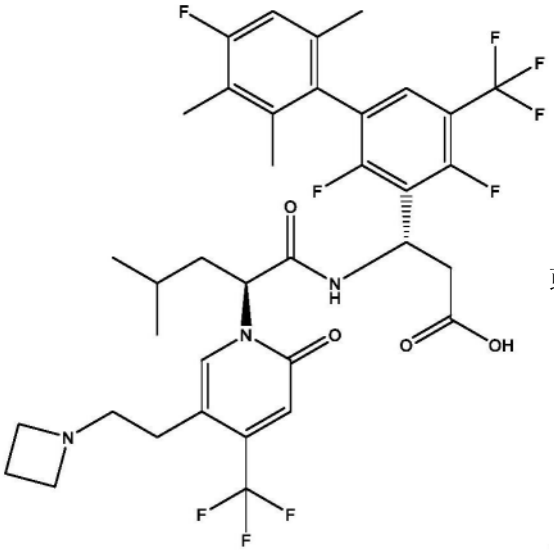
或其药学上可接受的盐。

29.根据权利要求25所述的化合物,其中所述化合物是



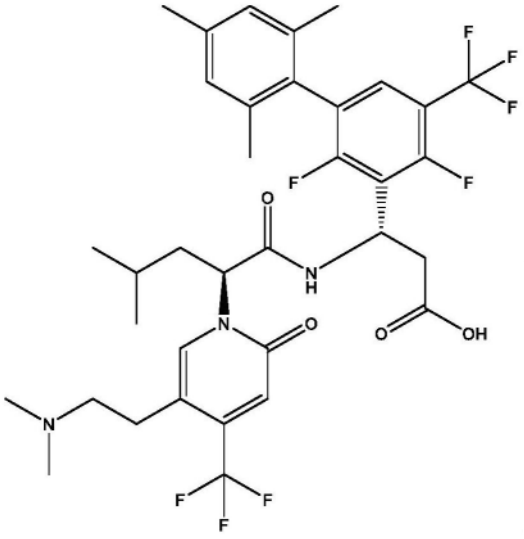
或其药学上可接受的盐。

30.根据权利要求25所述的化合物,其中所述化合物是



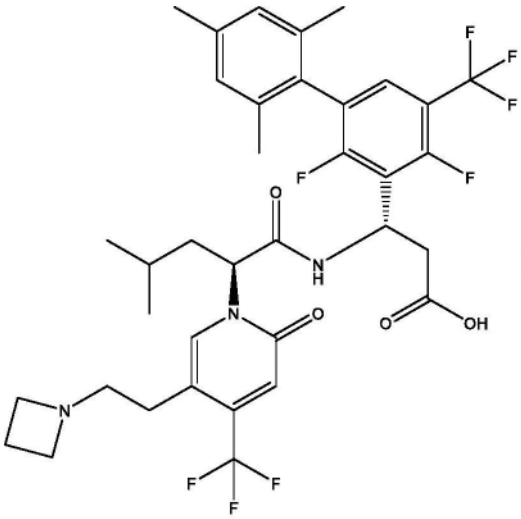
或其药学上可接受的盐。

31.根据权利要求25所述的化合物,其中所述化合物是



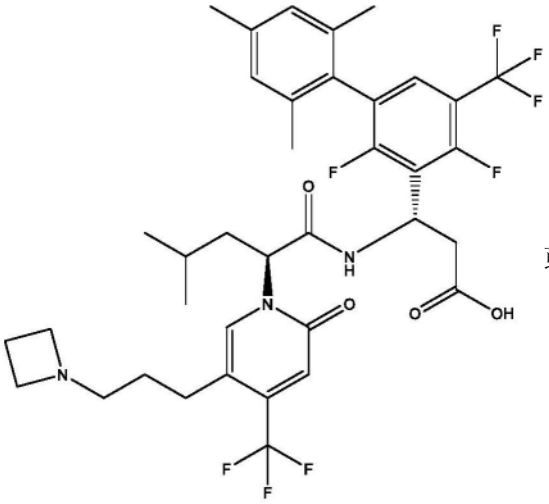
或其药学上可接受的盐。

32.根据权利要求25所述的化合物,其中所述化合物是



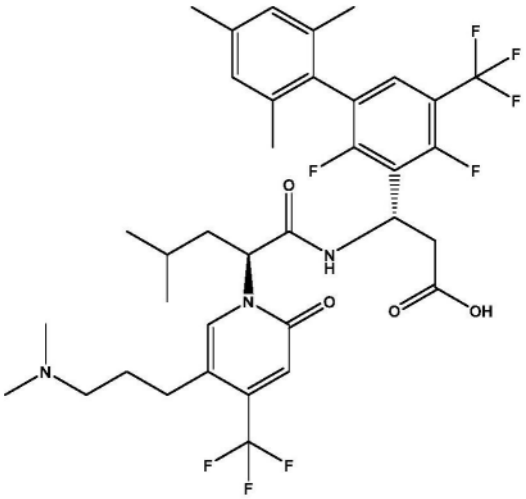
或其药学上可接受的盐。

33.根据权利要求25所述的化合物,其中所述化合物是



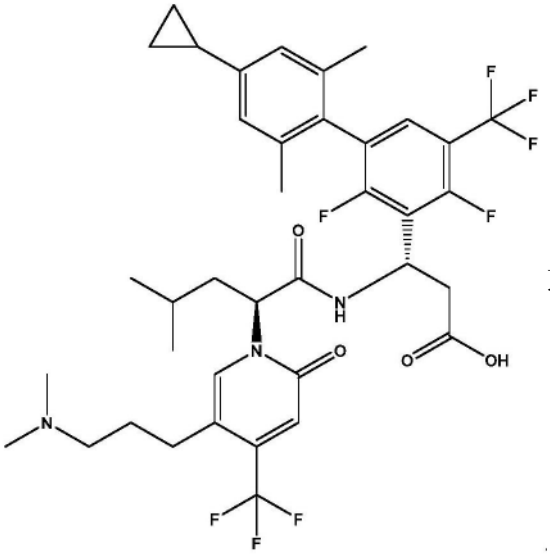
或其药学上可接受的盐。

34.根据权利要求25所述的化合物,其中所述化合物是



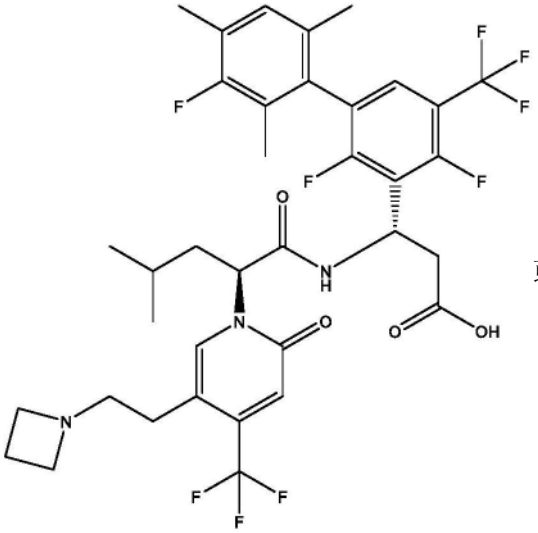
或其药学上可接受的盐。

35.根据权利要求25所述的化合物,其中所述化合物是



或其药学上可接受的盐。

36.根据权利要求25所述的化合物,其中所述化合物是



或其药学上可接受的盐。

37.一种药物组合物,其包括根据权利要求25到36中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐作为活性药物成分。

抑制人整联蛋白$\alpha_4\beta_7$

[0001] 本申请是申请日为2020年10月16日、题为《抑制人整联蛋白$\alpha_4\beta_7$》的中国发明专利申请202080088450.4的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求于2019年10月16日提交的美国临时专利申请第62/916,062号的优先权的权益。

技术领域

[0004] 公开了可用于抑制$\alpha_4\beta_7$整联蛋白的新型化合物和相关方法。本文所公开的化合物和方法适用于开发用于治疗如炎性肠病(IBD)、溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩氏病(Crohn's disease,CD)等$\alpha_4\beta_7$整联蛋白介导的病状的药物。

背景技术

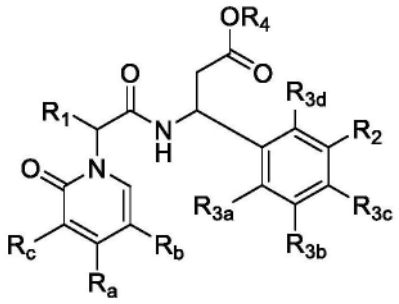
[0005] 整联蛋白是涉及许多细胞过程的非共价相关α/β异源二聚体细胞表面受体。整联蛋白的不同表达可以调节细胞的粘合特性,允许响应于不同的炎性信号而向特定器官募集不同的白细胞群体。包含$\alpha_4\beta_7$的α_4整联蛋白在整个胃肠道的淋巴细胞迁移中发挥作用。所述整联蛋白在包含B和T淋巴细胞的大多数白细胞上表达,其中它们通过与其一级配体、粘膜地址素细胞粘附分子(MAdCAM)的选择性结合来介导细胞粘附。表达$\alpha_4\beta_7$整联蛋白的记忆性T淋巴细胞优先地通过对粘膜血管地址素细胞粘附分子1(MAdCAM-1)的牢固粘附而迁移到胃肠道中。

[0006] 特异性整联蛋白-配体相互作用的抑制剂已用于治疗各种疾病。例如,显示出对$\alpha_4\beta_7$的高结合亲和力的单克隆抗体已显示出对如克罗恩氏病和溃疡性结肠炎等胃肠道自身炎性/自身免疫性疾病的治疗益处。然而,这些疗法还对患者具有某些不期望的特性。单克隆抗体$\alpha_4\beta_7$整联蛋白抑制剂通过肠胃外施用来施用,具有长的半衰期,不能快速地修饰暴露,并且由于抗药物抗体的形成而降低活性。与小分子疗法相比,单克隆抗体疗法在制造方面可能具有挑战性。另外,抑制$\alpha_4\beta_7$的一些疗法还干扰$\alpha_4\beta_1$整联蛋白-配体相互作用,从而对患者造成危险的副作用。在免疫抑制患者中,$\alpha_4\beta_1$整联蛋白处的活性涉及进行性多灶性白质脑病(PML)的出现,这是一种危及生命的和进行性脑感染。

[0007] 仍然存在对有效和安全的口服$\alpha_4\beta_7$整联蛋白抑制剂的医疗需求,作为如炎性肠病(IBD)、溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩氏病(CD)等$\alpha_4\beta_7$整联蛋白介导的病状的治疗性医疗设备的重要补充。

发明内容

[0008] 在某些实施例中,本发明涉及式(I)化合物:

[0009] 

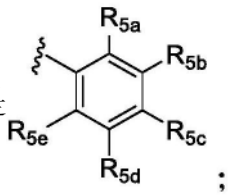
(I)

[0010] 其中

[0011] R_a、R_b和R_c独立地选自由以下组成的组:H、Me、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、-CN、-OCF_3、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷氧基、-CH_2CF_3、和经取代的或未经取代的-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);条件是R_a、R_b和R_c中的至少一个是-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);

[0012] R_x和R_y独立地选自由以下组成的组:H和经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基;或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到6元环;

[0013] R_1是经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基、经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_3-C_6)-环烷基或经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基;

[0014] R_2是  ;

[0015] R_{3a}和R_{3b}独立地选自由以下组成的组:H、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、-OH、-CN、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、-(C_1-C_4)-烷氧基、-OCF_3和经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基;条件是R_{3a}和R_{3b}均不是H;

[0016] R_{3c}选自由以下组成的组:H、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、羟基、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、-(C_1-C_4)-烷氧基、-OCF_3-CN和经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基;

[0017] R_{3d}选自由以下组成的组:H、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、羟基、卤素和-(C_1-C_4)-烷氧基;

[0018] R_4是H或经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-烷基;

[0019] R_{5a}和R_{5e}独立地选自由以下组成的组:H、CN、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、-CH_2CF_3、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基;并且

[0020] R_{5b}、R_{5c}和R_{5d}独立地选自由以下组成的组:H、CN、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、-CH_2CF_3、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基;

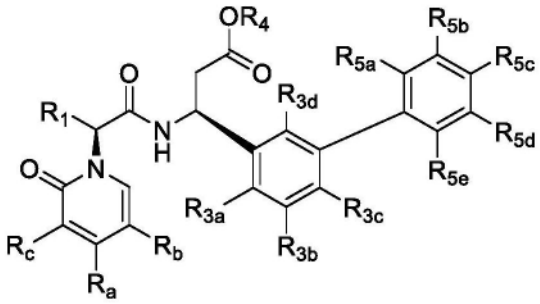
[0021] 或其药学上可接受的盐。

[0022] 在本发明的一些方面,式(I)化合物可以是这样一种化合物,其中R_a、R_b和R_c中的一个且仅一个是经取代的或未经取代的-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);R_1是(C_1-C_6)烷基(例如,异丁基);R_{3a}和R_{3b}独立地选自由以下组成的组:H、(C_1-C_4)-烷基(例如,甲基)、卤素(例如,F或Cl)、CF_3、C(H)F_2和C(F)H_2,条件是R_{3a}和R_{3b}均不是H;并且R_4是H。

[0023] 在一些实例中,式(I)化合物可以是这样一种化合物,其中R_a、R_b和R_c中的一个且仅一个是经取代的或未经取代的-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);R_x和R_y各自独立地是未经取代的(C_1-C_6)-烷基(例如,甲基)或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成经取代的或未经取代的4到6元杂环基环;R_1是未经取代的(C_1-C_6)烷基(例如,异丁基);R_{3a}和R_{3b}独立地选自由以下组成的组:H、未经取代的(C_1-C_4)-烷基(例如,甲基、乙基等)、卤素(例如,F或Cl)、CF_3、C(H)F_2和C(F)H_2,条件是R_{3a}和R_{3b}均不是H;R_{3c}选自由以下组成的组:H、F、Cl、羟基、经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-烷基(例如,甲基)、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基(例如,环丙基)、(C_1-C_4)-烷氧基(例如,甲氧基);R_{3d}选自由以下组成的组:H、卤素(例如,F或Cl)、经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-烷基(例如,甲基)和羟基;并且R_4是H。在一些实例中,式(I)、式(Ia)和/或式(Ib)化合物可以是这样一种化合物,其中R_a、R_b和R_c中的一个且仅一个是经取代的或未经取代的-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);R_x和R_y各自独立地是未经取代的甲基或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成经取代的或未经取代的4到6元杂环基环;R_1是异丁基;R_{3a}和R_{3b}独立地选自由以下组成的组:未经取代的(C_1-C_4)-烷基(例如,甲基)、卤素(例如,F或Cl)、CF_3、C(H)F_2和C(F)H_2,R_{3c}和R_{3d}均不是H;并且R_4是H。例如,式(I)、式(Ia)和/或式(Ib)化合物可以是这样一种化合物,其中R_1是异丁基;R_{3a}和R_{3b}独立地选自由以下组成的组:未经取代的(C_1-C_4)-烷基(例如,甲基)、卤素(例如,F或Cl)、CF_3、C(H)F_2和C(F)H_2,R_{3c}和R_{3d}均不是H;R_4是H;并且R_{5a}和R_{5e}各自是经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-烷基(例如,甲基)。式(I)化合物可以是这样一种化合物,其中R_a、R_b和R_c中的一个且仅一个是经取代的或未经取代的-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);R_x和R_y各自独立地是未经取代的甲基或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到6元杂环基环,其任选地被卤素(例如,F)取代;R_1是异丁基;R_{3a}和R_{3b}独立地选自由以下组成的组:未经取代的(C_1-C_4)-烷基(例如,甲基)、卤素(例如,F或Cl)、CF_3、C(H)F_2和C(F)H_2,R_{3c}和R_{3d}均不是H;R_4是H;R_{5a}和R_{5e}各自是经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-烷基(例如,甲基),并且R_{5b}、R_{5c}和R_{5d}各自独立地选自由以下组成的组:H、CN、卤素(例如,F、Cl)、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、(C_1-C_5)-烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中,本发明涉及一种治疗如克罗恩氏病和溃疡性结肠炎等自身炎性/自身免疫性疾病的方法;所述方法包括以下步骤:向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的化合物中的任何一种化合物。

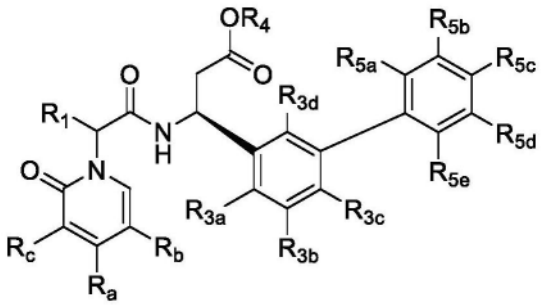
[0024] 在一些实施例中,式(I)化合物可以是式(Ia)化合物:

[0025]



(Ia)

[0026] 或其药学上可接受的盐,其中式(Ia)中R_a、R_b、R_c、R_1、R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}、R_{3d}、R_{5a}、R_{5b}、R_{5c}、R_{5d}、R_{5e}和R_4各自独立地如上文关于式(I)所定义。

[0027] 

(Ib)

[0028] 或其药学上可接受的盐,其中式(Ia)中R_a、R_b、R_c、R_1、R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}、R_{3d}、R_{5a}、R_{5b}、R_{5c}、R_{5d}、R_{5e}和R_4各自独立地如上文关于式(I)所定义。

[0029] 本文还提供了制备和分离式(I)、式(Ia)和/或式(Ib)化合物的方法。

附图说明

[0030] 图1是汇总示例性化合物对$\alpha_4\beta_7$整联蛋白的体外抑制的表(表1)(即,从实例5的荧光偏振测定和实例6的配体结合测定获得的数据)。

[0031] 图2是提供另外的示例性化合物的表(表2)。

[0032] 图3是汇总示例性化合物对$\alpha_4\beta_7$整联蛋白的体外抑制的表(表5)(即,从实例5的荧光偏振测定和实例6的配体结合测定获得的数据)。

[0033] 图4是汇总示例性化合物对$\alpha_4\beta_7$整联蛋白的体外抑制的表(表6)(即,从实例5的荧光偏振测定和实例6的配体结合测定获得的数据)。

具体实施方式

[0034] 在某些实施例中,本发明涉及拮抗$\alpha_4\beta_7$整联蛋白的化合物。所述化合物将可用于治疗可通过抑制$\alpha_4\beta_7$整联蛋白来治疗的疾病(例如,克罗恩氏病(CD)和溃疡性结肠炎(UC))。

[0035] 定义

[0036] 为方便起见,在进一步描述本发明之前,这里收集了说明书、实例和所附权利要求中所使用的某些术语。这些定义应根据本公开的剩余部分且如本领域技术人员所理解的那样理解。除非另有定义,否则本文所使用的所有技术术语和科学术语具有与本领域普通技术人员通常理解的含义相同的含义。

[0037] 为了使本发明更容易理解,下文和整个说明书对某些术语和短语进行了定义。

[0038] 冠词“一个/种”在本文中用于指代该冠词的一个/种或多于一个/种(即至少一个/种)语法对象。举例来说,“一个要素”意指一个要素或一个以上的要素。

[0039] 如本文在说明书中和权利要求中使用的,短语“和/或”应当理解为意指这样结合的要素中的“任一个或两个”,所述要素即在一些情况下共同存在而在其它情况下分开存在的要素。用“和/或”列出的多个要素应以相同的方式解释,即如此结合的要素中的“一个或多个”。除了由“和/或”从句具体标识的要素之外,其它要素可以任选地存在,无论是与具体标识的那些要素相关还是不相关。因此,作为非限制性实例,当结合如“包括”等开放式语言

使用时,对“A和/或B”的引用可以在一个实施例中仅指代A(任选地包含除B之外的要素);在另一个实施例中,仅指代B(任选地包含除了A之外的元件);在又另一个实施例中,指代A和B两者(任选地包含其它元件);等。

[0040] 如本文中在本说明书和权利要求中所使用的,“或”应被理解为具有与如上所定义的“和/或”相同的含义。例如,当将列表中的项分开时,“或”或“和/或”应被解释为包含性的,即包含许多要素或要素列表中的至少一个要素,但还包含多于一个要素以及任选地其它未列出的项目。仅仅明确地指示相反的术语,如“...中的仅一个”或“...中的恰好一个”或者在权利要求中使用时,“由...组成”将指代包含多个要素或要素列表中的恰好一个要素。一般而言,当之前有排他性术语,如“任一个”、“...之一”、“...中的仅一个”、或“...中的恰好一个”时,本文中使用的术语“或”应当仅被解释为指示排他性替代品(即,“一个或另一个、而不是两个”)。当在权利要求中使用时,“基本上由...组成”应当具有如在专利法领域中所使用的普通含义。

[0041] 如本文在说明书和权利要求中使用的,关于具有一个或多个要素的列表的短语“至少一个”应被理解为意指选自要素列表中的任一个或多个要素中的至少一个要素、但不一定包含要素清单内具体列出的每一个要素的至少一个,并且不排除要素清单中要素的任何组合。这个定义还允许可以任选地存在除在短语“至少一个”所指的要素列表内具体标识的要素之外的要素,而无论是否与具体标识的那些元素相关还是不相关。因此,作为非限制性实例,“A和B中的至少一个”(或等效地,“A或B中的至少一个”,或等效地“A和/或B中的至少一个”)在一个实施例中可以是指至少一个、任选地包括多于一个A,而不存在B(并且任选地包括除了B的要素);在另一个实施例中,可以指代至少一个、任选地包含多于一个B,而不存在A(并且任选地包含除A之外的元件);在又另一个实施例中,可以指代至少一个、任选地包含多于一个A,以及至少一个、任选地包含多于一个B(并且任选地包含其它元件);等。

[0042] 还应当理解,除非明确指出相反,否则在本文所要求保护的包含多于一个步骤或操作的任何方法中,所述方法的步骤或操作的顺序不一定限于叙述的所述方法的步骤或步骤的顺序。

[0043] 在权利要求以及以上说明书中,所有过渡性短语,如“包括”、“包含”、“携带”、“具有”、“含有”、“涉及”、“容纳”、“由...组成”等应被理解为是开放式的,即是指包含但不限于如美国专利局专利审查程序手册第2111.03节所述的,仅过渡短语“由...组成”和“基本上由...组成”应分别是封闭式或半封闭式过渡性短语。

[0044] 本发明的组合物中所含的某些化合物可以呈特定的几何或立体异构形式存在。另外,本发明的聚合物也可以是光学活性的。本发明将所有此类化合物,包含顺式和反式异构体、R-和S对映异构体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体、其外消旋混合物及其其它混合物考虑为落入本发明的范围内。另外的不对称碳原子可以存在于取代基(如烷基)中。所有此类异构体及其混合物都旨在包含在本发明中。

[0045] 例如,如果期望本发明的化合物的特定对映异构体,则其可以通过不对称合成或通过用手性助剂进行的衍生来制备,其中将所得非对映异构体混合物分离并将辅助基团裂解以产生纯的期望的对映异构体。可替代地,在分子含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)的情况下,与适当的光学活性酸或碱形成非对映异构体盐,然后通过分步结晶或本领域众所周知的色谱方法对因此形成的非对映异构体进行归结,并且随后回收纯的对

映异构体。

[0046] 本文所描述的结构还意指包含不同之处仅为存在一或多个同位素富集原子的化合物。例如,通过氘或氚替代氢或^{13}C-或^{14}C-富集碳替代碳产生的化合物处于本发明的范围内。

[0047] 如本文所使用的,术语“α4β7”、“a4B7”、“a4b7”、“α-4β-7”和“α4β7”等均指$\alpha_4\beta_7$。

[0048] 如本文所使用的,短语“药学上可接受的赋形剂”或“药学上可接受的载体”是指如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包囊材料等涉及将主题化学制品从一个器官或身体的一部分承载或运输到另一个器官或身体的另一部分的药学上可接受的材料、组合物或媒剂。在与调配物的其它成分相容的意义上来讲,每种载体必须是“可接受的”、对患者无害并且基本上无热原。可以充当药学上可接受的载体的材料的一些实例包含:(1)如乳糖、葡萄糖和蔗糖等糖类;(2)如玉米淀粉和马铃薯淀粉等淀粉;(3)纤维素和其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;(4)粉状黄蓍胶;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石;(8)如可可脂等赋形剂;(9)油,如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油以及大豆油;(10)如丙二醇等二醇;(11)多元醇,如甘油、山梨醇、甘露醇、以及聚乙二醇;(12)如油酸乙酯和月桂酸乙酯等酯;(13)琼脂;(14)如氢氧化镁和氢氧化铝等缓冲剂;(15)海藻酸;(16)无热原水;(17)等渗盐水;(18)林格氏溶液(Ringer’s solution);(19)乙醇;(20)磷酸盐缓冲溶液;以及(21)在药物调配物中采用的其它无毒相容物质。在某些实施例中,当施用于患者时,本发明的药物组合物是无热原的,即,不会诱导显著的温度升高。

[0049] 术语“药学上可接受的盐”是指一种或多种化合物的相对无毒的无机和有机酸加成盐。这些盐可以在一种或多种化合物的最终分离和纯化期间原位制备,或通过使呈其游离碱形式的一种或多种经纯化化合物与合适的有机或无机酸单独反应并分离因此形成的盐来制备。代表性的盐包含氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、硝酸盐、醋酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月硅酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、延胡索酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、萘甲酸盐、甲磺酸盐、葡庚糖酸盐、乳糖醛酸盐、和月桂基磺酸盐等。(参见,例如,Berge等人,(1977)“药用盐(Pharmaceutical Salts)”,《药物科学期刊(J.Pharm.Sci.)》66:1-19.)。

[0050] 在其它情况下,可用于本发明的方法的化合物可以含有一个或多个酸性官能团,并且因此能够与药学上可接受的碱形成药学上可接受的盐。在这些情况下,术语“药学上可接受的盐”是指一种或多种化合物的相对无毒的无机和有机碱加成盐。这些盐同样可以在一种或多种化合物的最终分离和纯化期间原位制备,或者通过使呈其游离酸形式的一种或多种经纯化化合物与合适的碱(如药学上可接受的金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐)、与氨或与药学上可接受的有机伯胺、仲胺或叔胺单独反应来制备。代表性碱或碱土金属盐包含锂盐、钠盐、钾盐、钙盐、镁盐和铝盐等。可用于形成碱加成盐的代表性有机胺包含乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等(参见例如,Berge等人,同上)。

[0051] 化合物的关于在治疗中使用的“治疗有效量”(或“有效量”)是指制剂中的化合物的量,当作为期望的剂量方案的一部分(向哺乳动物,优选地人)施用时,所述制剂出于要治疗的病症或病状或美容的目的根据临床上可接受的标准(例如,以适用于任何医学治疗的合理的益处/风险比率)缓解症状、改善病状或减缓疾病病状的发作。

[0052] 术语“预防性或治疗性”治疗是本领域公认的,并且包含向宿主施用主题组合物中

的一种或多种主题组合物。如果治疗是在临床表现出不希望的病状(例如,宿主动物的疾病或其它不希望的状态)之前施用的,则其是预防性的(即,其保护宿主免于发展出不希望的病状),而如果治疗是在表现出不希望的病状之后施用的,则其是治疗性的(即,其旨在减轻、改善或稳定现有的不希望的病状或其副作用)。

[0053] 术语“患者”是指需要特定治疗的哺乳动物。在某些实施例中,患者是灵长类动物、犬、猫或马。在某些实施例中,患者是人。

[0054] 脂肪族链包括下文所定义的几类烷基、烯基和炔基。直链脂肪链限于非支链碳链部分。如本文所使用的,术语“脂肪族基团”是指直链、支链或环状脂肪族烃基,并且包含饱和和不饱和脂肪族基团,如烷基、烯基或炔基。

[0055] “烷基”是指具有指定碳原子数或(如果未作说明)1到30个碳原子的完全饱和的环状或非环状、支链或非支链碳链部分。例如,1到8个碳原子的烷基是指如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基和辛基的部分以及是这些部分的位置异构体的那些部分。10到30个碳原子的烷基包含癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基、十八烷基、十九烷基、二十烷基、二十一烷基、二十二烷基、二十三烷基和二十四烷基。在某些实施例中,直链或支链烷基在其骨架中具有30个或更少的碳原子(例如,对于直链为C_1-C_{30},对于支链为C_3-C_{30})以及优选地20个或更少。烷基可以是经取代的或未经取代的。如本文所使用的,“Me”和-CH_3均指甲基。

[0056] 如本文所使用的,术语“亚烷基”是指具有指定碳数量(例如,2到12个碳原子)的烷基,其在其最长碳链上含有到化合物的其余部分的两个附接点。亚烷基的非限制性实例包含亚甲基-(CH_2)-、亚乙基-(CH_2CH_2)-、正亚丙基-($CH_2CH_2CH_2$)-、异亚丙基-($CH_2CH(CH_3)$)-等。亚烷基可以是环状或非环状、支链或非支链的碳链部分,并且可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0057] “环烷基”意指各自具有3到12个碳原子的单环或双环或桥接或螺环或多环的饱和碳环。同样,优选的环烷基在其环结构中具有3-10个碳原子,并且更优选在环结构中具有3-6个碳。环烷基可以为经取代或未经取代的。

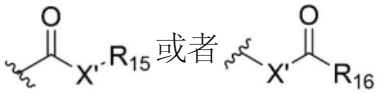
[0058] 除非碳数量另有说明,否则如本文所使用的“低级烷基”意指如上文所定义的但在其主链结构中具有一到十个碳、更优选地一到六个碳原子的烷基,如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。同样,“低级烯基”和“低级炔基”具有类似的链长。贯穿本申请,优选的烷基基团是低级烷基。在某些实施例中,本文中指定为烷基的取代基是低级烷基。

[0059] 如本文所使用的,术语“芳基”包含3到12元经取代的或未经取代的单环芳香族基团,其中环的每个原子为碳(即,碳环芳基)或其中一个或多个原子为杂原子(即,杂芳基)。优选地,芳基包含5到12元环、更优选地6到10元环。术语“芳基”还包含具有两个或更多个环状环的多环状环体系,其中两个或更多个碳是两个邻接环所共有的,其中所述环中的至少一个环是芳香族的,例如,其它环状环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。碳环芳基包含苯、萘、菲、苯酚、苯胺等。杂芳基包含经取代的或未经取代的芳香族的3到12元环结构、更优选地5到12元环、更优选地5到10元环,其环结构包含一到四个杂原子。杂芳基包含例如吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、恶唑、噻唑、三唑、吡唑、吡啶、吡嗪、哒嗪和嘧啶等。芳基和杂芳基可以是单环、双环或多环的。

[0060] 如本文所使用的,术语“卤基”、“卤素”或“卤素(halide或halogen)”意指卤素,并且包含例如但不限于呈放射性和非放射性形式的氟、氯、溴、碘等。在优选实施例中,卤代选自由氟、氯和溴组成的组。

[0061] 术语“杂环基(heterocyclyl)”或“杂环基(heterocyclic group)”是指3到12元环结构、更优选地5到12元环、更优选地5到10元环,其环结构包含一到四个杂原子。杂环可以是单环、双环、螺环或多环的。杂环基包含例如噻吩、噻蒽、呋喃、吡喃、异苯并呋喃、苯并吡喃、氧杂蒽、氧硫杂蒽、吡咯、咪唑、吡唑、异噻唑、异恶唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吲嗪、异吲哚、吲哚、吲唑、嘌呤、喹嗪、异喹啉、喹啉、酞嗪、萘啶、喹喔啉、喹唑啉、噌啉、蝶啶、咔唑、咔啉、菲啶、吖啶、嘧啶、菲咯啉、吩嗪、吩吡嗪、吩噻嗪、呋咱、吩噁嗪、吡咯烷、氧杂环戊烷、硫杂环戊烷、恶唑、哌啶、哌嗪、吗啉、内酯、内酰胺(如氮杂环丁酮和吡咯烷酮)、磺内酰胺、磺内酯等。杂环可以在一个或多个位置处被如上文所描述的此类取代基(例如,卤素、烷基、芳烷基、烯基、炔基、环烷基、羟基、氨基、硝基、巯基、亚氨基、酰胺基、磷酸酯、膦酸酯、次膦酸酯、羰基、羧基、甲硅烷基、氨磺酰基、亚磺酰基、醚、烷硫基、磺酰基、酮、醛、酯、杂环基、芳香族或杂芳香族部分、-CF_3、-CN等)取代。

[0062] 术语“羰基”是本领域公认的,并且包含可以由下式表示的此类部分:

[0063]  或者

[0064] 其中X’是键或表示氧或硫,并且R_{15}表示氢、烷基、烯基、-$(CH_2)_m$-R_{10}或药学上可接受的盐,R_{16}表示氢、烷基、烯基或-$(CH_2)_m$-R_{10},其中m和R_{10}如上文所定义的。在X’是氧并且R_{15}或R_{16}不是氢的情况下,所述式表示“酯”。在X’是氧并且R_{15}如上文所定义的情况下,部分在本文中被称为羧基,并且具体地是当R_{15}为氢时,所述式表示“羧酸”。在X’是氧并且R_{16}是氢的情况下,所述式表示“甲酸酯”。另一方面,在X’是键并且R_{15}不是氢的情况下,上式表示“酮”基团。在X’是键并且R_{15}是氢的情况下,上式表示“醛”基团。

[0065] 如本文所使用的,术语“取代的”被设想包含有机化合物的所有可允许的取代基。在广义方面,可允许的取代基包含有机化合物的无环和环状、支链和非支链、碳环和杂环、芳香族和非芳香族取代基。说明性取代基包含例如上文所描述的取代基,并且例如被选自以下的一个或多个取代基取代:烷基、环烷基、杂环烷基、卤素、OH、OMe、C(H)F_2、C(F)H_2、CF_3、C(H)$_2CF_3$、SF_5、$CHFCH_2$胺、CH_2胺和CN。对于适当的有机化合物,可允许的取代基可以是一个或多个并且可以是相同或不同的。出于本发明的目的,杂原子(如氮)可以具有本文描述的有机化合物的氢取代基和/或任何可允许的取代基,这些取代基将满足杂原子的化合价。本发明不旨在以任何方式受限于有机化合物的可允许的取代基。应当理解,“取代”或“被...取代”包含暗示的条件,即此种取代是根据经取代的原子和取代基的允许的化合价,并且取代产生稳定的化合物,例如,所述化合物不会如通过重新布置、环化、消除等自发地经历转化。

[0066] 如本文所使用的,术语“硝基”意指-NO_2;术语“卤素”指定-F、-Cl、-Br或-I;术语“羟基”意指-OH;并且术语“氰基”意指-CN。

[0067] 如本文所使用的,对于每种表达,例如烷基、m、n等的定义,当其在任何结构中出现多于一次时,其旨在独立于其在同一结构中的其它地方的定义。

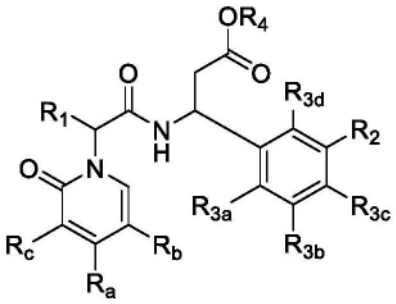
[0068] 如本文所使用的,术语“前药”涵盖在生理条件下转化成治疗活性剂的化合物。用于制备前药的常用方法是包含在生理条件下水解以显示期望的分子的所选部分。在其它实

施例中,前药通过宿主动物的酶促活性转化。

[0069] 出于本发明的目的,化学元素是根据元素周期表(Periodic Table of the Elements),CAS版,《化学和物理学手册(Handbook of Chemistry and Physics)》,第67版,1986-87,内页进行标识的。

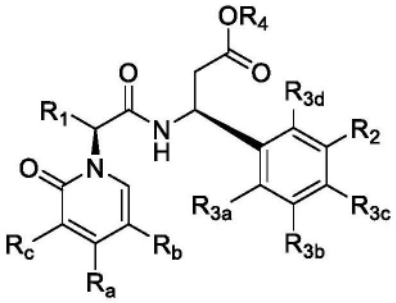
[0070] 示例性化合物

[0071] 在一些实施例中,本发明涉及式(I)、式(Ia)或式(Ib)化合物:

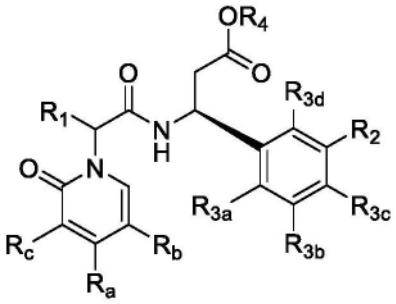


(I)

[0072]



(Ia)



(Ib)

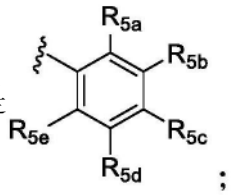
[0073] 或其药学上可接受的盐;

[0074] 其中

[0075] R_a、R_b和R_c独立地选自由以下组成的组:H、Me、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、-CN、-OCF_3、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷氧基、-CH_2CF_3、和经取代的或未经取代的-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);条件是R_a、R_b和R_c中的至少一个是-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);

[0076] R_x和R_y独立地选自由以下组成的组:H和经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基;或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到6元环;

[0077] R_1是经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基、经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_3-C_6)-环烷基或经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基;

[0078] R_2是 

;

[0079] R_{3a}和R_{3b}独立地选自由以下组成的组:H、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、-OH、-CN、卤素、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-(C_1-C_4)-烷氧基、-OCF_3和经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基;条件是R_{3a}和R_{3b}均不是H;

[0080] R_{3c}选自由以下组成的组:H、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、羟基、卤素、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-(C_1-C_4)-烷氧基、-OCF_3-CN和经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基;

[0081] R_{3d}选自由以下组成的组:H、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、羟基、卤素和-(C_1-C_4)-烷氧基;

[0082] R_4是H或经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-烷基;

[0083] R_{5a}和R_{5e}独立地选自由以下组成的组:H、CN、卤素、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-CH_2CF_3、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基;并且

[0084] R_{5b}、R_{5c}和R_{5d}独立地选自由以下组成的组:H、CN、卤素、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-CH_2CF_3、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基。

[0085] 在一些实施例中,式(Ia)化合物可以是这样一种化合物,其中:R_a是Me;R_b是经取代的或未经取代的-(C_1-C_5)亚烷基-N-$(R_x)(R_y)$;R_x和R_y独立地选自由以下组成的组:H和经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基;或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到6元环;R_c是H;R_1是(C_1-C_6)-烷基;R_{3a}是卤素;R_{3b}是(C_1-C_5)-烷基;R_{3c}是H;R_{3d}是H;R_4是H;R_{5a}和R_{5e}是(C_1-C_5)-烷基;并且R_{5b}、R_{5c}和R_{5d}独立地选自由以下组成的组:H、CN、卤素、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-CH_2CF_3、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基或其药学上可接受的盐。

[0086] 在一些实施例中,式(Ia)化合物可以是这样一种化合物,其中:R_a是Me;R_b是经取代的或未经取代的-(C_1-C_5)亚烷基-N-$(R_x)(R_y)$;R_x和R_y独立地选自由以下组成的组:H和经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基;或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到6元环;R_c是H;R_1是(C_1-C_6)-烷基;R_{3a}是卤素;R_{3b}是卤素;R_{3c}是H;R_{3d}是H;R_4是H;R_{5a}和R_{5e}是(C_1-C_5)-烷基;并且R_{5b}、R_{5c}和R_{5d}独立地选自由以下组成的组:H、CN、卤素、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-CH_2CF_3、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基或其药学上可接受的盐。

[0087] 在一些实施例中,式(Ia)化合物可以是这样一种化合物,其中:R_a是H;R_b是经取代的或未经取代的-(C_1-C_5)亚烷基-N-$(R_x)(R_y)$;R_x和R_y独立地选自由以下组成的组:H和经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基;或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到6元环;R_c是$CH(F)_2$;R_1是(C_1-C_6)-烷基;R_{3a}是卤素;R_{3b}是(C_1-C_5)-烷基;R_{3c}是H;R_{3d}是H;R_4是H;R_{5a}和R_{5e}是$(C_1-$

C_5)-烷基;并且R_{5b}、R_{5c}和R_{5d}独立地选自由以下组成的组:H、CN、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、-CH_2CF_3、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基或其药学上可接受的盐。

[0088] 在一些实施例中,式(Ia)化合物可以是这样一种化合物,其中:R_a是H;R_b是经取代的或未经取代的-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);R_x和R_y独立地选自由以下组成的组:H和经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基;或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到6元环;R_c是卤素;R_1是(C_1-C_6)-烷基;R_{3a}是卤素;R_{3b}是(C_1-C_5)-烷基;R_{3c}是H;R_{3d}是H;R_4是H;R_{5a}和R_{5e}是(C_1-C_5)-烷基;并且R_{5b}、R_{5c}和R_{5d}独立地选自由以下组成的组:H、CN、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、-CH_2CF_3、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基或其药学上可接受的盐。

[0089] 在一些实施例中,式(Ia)化合物可以是这样一种化合物,其中:R_a是CF_3;R_b是经取代的或未经取代的-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);R_x和R_y独立地选自由以下组成的组:H和经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基;或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到6元环;R_c是H;R_1是(C_1-C_6)-烷基;R_{3a}是卤素;R_{3b}是(C_1-C_5)-烷基;R_{3c}是H;R_{3d}是H;R_4是H;R_{5a}和R_{5e}是(C_1-C_5)-烷基;并且R_{5b}、R_{5c}和R_{5d}独立地选自由以下组成的组:H、CN、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、-CH_2CF_3、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基或其药学上可接受的盐。

[0090] 在一些实施例中,式(Ia)化合物可以是这样一种化合物,其中:R_a是CF_3;R_b是经取代的或未经取代的-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);R_x和R_y独立地选自由以下组成的组:H和经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基;或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到6元环;R_c是H;R_1是(C_1-C_6)-烷基;R_{3a}是卤素;R_{3b}是CF_3;R_{3c}是H;R_{3d}是H;R_4是H;R_{5a}和R_{5e}是(C_1-C_5)-烷基;并且R_{5b}、R_{5c}和R_{5d}独立地选自由以下组成的组:H、CN、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、-CH_2CF_3、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基或其药学上可接受的盐。

[0091] 在一些实施例中,式(Ia)化合物可以是这样一种化合物,其中:R_a是CF_3;R_b是经取代的或未经取代的-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);R_x和R_y独立地选自由以下组成的组:H和经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基;或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到6元环;R_c是H;R_1是(C_1-C_6)-烷基;R_{3a}是卤素;R_{3b}是卤素;R_{3c}是H;R_{3d}是H;R_4是H;R_{5a}和R_{5e}是(C_1-C_5)-烷基;并且R_{5b}、R_{5c}和R_{5d}独立地选自由以下组成的组:H、CN、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、-CH_2CF_3、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基或其药学上可接受的盐。

[0092] 在一些实施例中,式(Ia)化合物可以是这样一种化合物,其中:R_a是CF_3;R_b是经取代的或未经取代的-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);R_x和R_y独立地选自由以下组成的组:H和经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基;或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到6元环;R_c是H;R_1是(C_1-C_6)-烷基;R_{3a}是卤素;R_{3b}是(C_3-C_6)-环烷基;R_{3c}是H;R_{3d}是卤素;R_4是H;R_{5a}和R_{5e}是(C_1-C_5)-烷基;并且R_{5b}、R_{5c}和R_{5d}独立地选自由以下组成的组:H、CN、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、-CH_2CF_3、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基或其药学上可接受的盐。

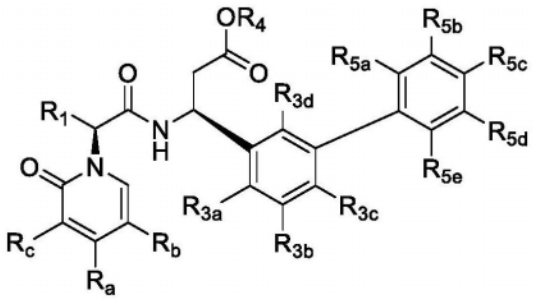
[0093] 在一些实施例中,式(Ia)化合物可以是这样一种化合物,其中:R_a是CF_3;R_b是经取

代的或未经取代的-($C_{1-}C_5$)亚烷基-N-(R_x)(R_y)；R_x和R_y独立地选自由以下组成的组：H和经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基；或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到6元环；R_c是H；R_1是(C_1-C_6)-烷基；R_{3a}是卤素；R_{3b}是CF_3；R_{3c}是H；R_{3d}是卤素；R_4是H；R_{5a}和R_{5e}是(C_1-C_5)-烷基；并且R_{5b}、R_{5c}和R_{5d}独立地选自由以下组成的组：H、CN、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、-CH_2CF_3、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基或其药学上可接受的盐。

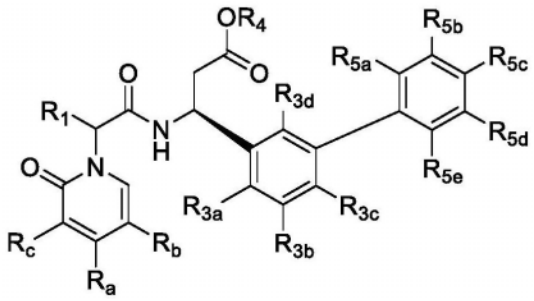
[0094] 在一些实施例中，式(Ia)化合物可以是这样一种化合物，其中：R_a是CF_3；R_b是经取代的或未经取代的-($C_{1-}C_5$)亚烷基-N-(R_x)(R_y)；R_x和R_y独立地选自由以下组成的组：H和经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基；或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到6元环；R_c是H；R_1是(C_1-C_6)-烷基；R_{3a}是卤素；R_{3b}是(C_1-C_5)-烷基；R_{3c}是H；R_{3d}是卤素；R_4是H；R_{5a}和R_{5e}是(C_1-C_5)-烷基；并且R_{5b}、R_{5c}和R_{5d}独立地选自由以下组成的组：H、CN、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、-CH_2CF_3、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基或其药学上可接受的盐。

[0095] 在一些实施例中，式(Ia)化合物可以是这样一种化合物，其中R_{5a}是卤素或(C_1-C_5)-烷基；R_{5b}是H、卤素或经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基；R_{5c}是H、卤素、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基或经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基；并且R_{5d}选自由以下组成的组：H、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、-CH_2CF_3、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基；并且R5e是卤素或(C_1-C_5)-烷基。

[0096] 在一些实施例中，式(I)化合物可以是式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)和/或式(Id)化合物：

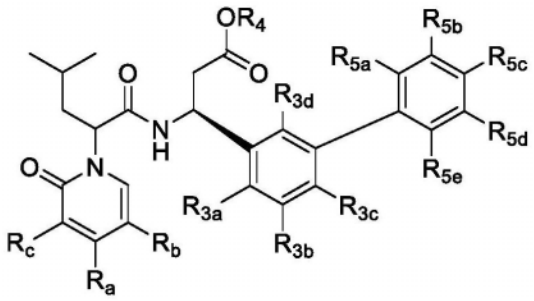


(Ia)

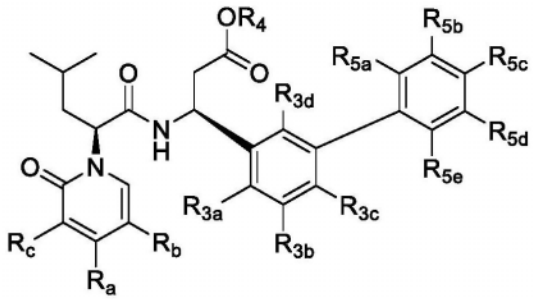


(Ib)

[0097]



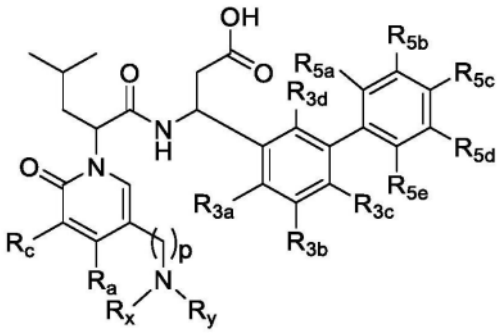
(Ic)



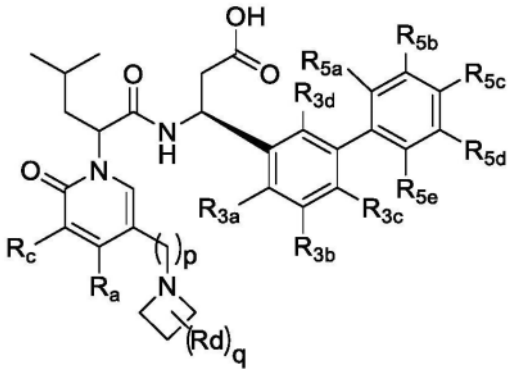
(Id)

[0098] 其中式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)和式(Id)中R_a、R_b、R_c、R_1、R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}、R_{3d}、R_{5a}、R_{5b}、R_{5c}、R_{5d}、R_{5e}和R_4各自独立地如上文关于式(I)所定义。

[0099] 在一些实施例中,式(I)化合物可以是式(II)化合物,包含式(IIa)、式(IIb)或式(IIc)化合物:

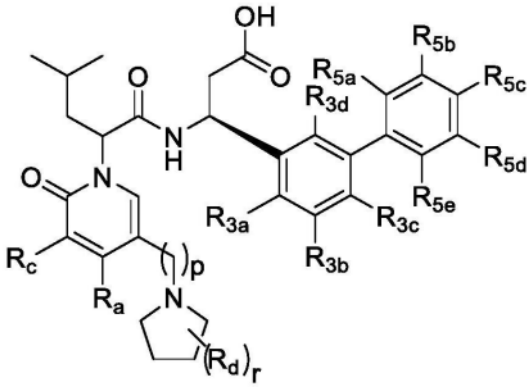


(II)

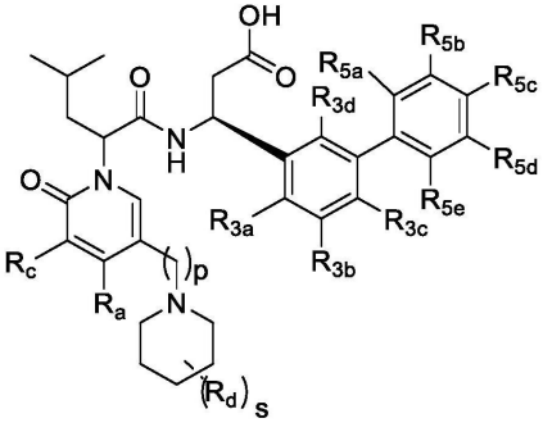


(IIa)

[0100]



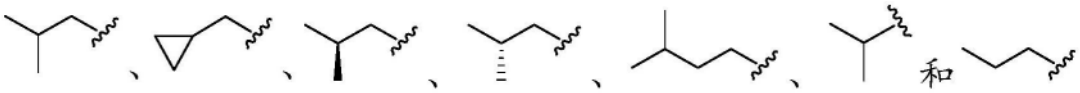
(IIb)



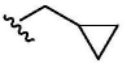
(IIc),

[0101] 其中R_a、R_c、R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}、R_{3d}、R_{5a}、R_{5b}、R_{5c}、R_{5d}和R_{5e}如式(I)中所描述的;p是1、2或3;q是0、1、2或3;r是0、1、2、3或4;s是0、1、2、3、4或5;并且每个R_d独立地选自由以下组成的组:卤素、$(C_1$-$C_5)$-烷基、$(C_1$-$C_4)$-烷氧基、$-CF_3$、$-C(H)F_2$、$-OCF_3$和-CN。在一些实施例中,R_d的至少一个实例是F或Cl。在一些实施例中,R_d的至少一个实例是甲基。在一些实施例中,R_d的至少一个实例是甲氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的式(IIa)化合物中的任何一种化合物,其中q是1。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的式(IIb)化合物中的任何一种化合物,其中r是1。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的式(IIc)化合物中的任何一种化合物,其中s是1。

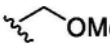
[0102] 在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_1是未经取代的$(C_1$-$C_6)$-烷基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_1是经取代的$(C_1$-$C_6)$-烷基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_1是经取代的或未经取代的$(C_1$-$C_4)$-烷基。在某些实施例中,R_1是甲基、乙基、异丙基、正丙基、异丁基、正丁基、仲丁基或叔丁基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_1选自由以下组成的组:



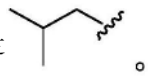
在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_1是经取代的$(C_1$-$C_4)$-亚烷基-$(C_3$-$C_6)$-环烷基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_1是未经取代的$(C_1$-$C_4)$-亚烷基-$(C_3$-$C_6)$-环烷基。在某些实施例中,R_1是



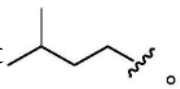
。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_1是经取代的$(C_1$-$C_4)$-亚烷基-$(C_1$-$C_4)$-烷氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_1是未经取代的$(C_1$-$C_4)$-亚烷基-$(C_1$-$C_4)$-烷氧基。在某些实施例中,R_1是



。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_1是



。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_1是



。

[0103] 在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3a}是H;条件是R_{3a}和R_{3b}均不是H。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3a}是未经取代的$(C_1$-$C_4)$-烷基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3a}是经取代的$(C_1$-$C_4)$-烷基。在某些实施例中,经取代的$(C_1$-$C_5)$-烷基被卤素取代。在某些实施例中,卤素是Cl或F。在某些实施例中,R_{3a}是甲基、乙基、异丙基、正丙基、异丁基、正丁基或叔丁基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3a}是经取代的$(C_3$-$C_6)$-环烷基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3a}是经取代的或未经取代的$(C_3$-$C_6)$-环烷基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3a}是环丙基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3a}是卤素。在一些实施例中,卤素是Cl或F。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合

物中的任何一种化合物,其中R_{3a}是CF_3。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3a}是$C(H)F_2$。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3a}是$C(F)H_2$。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3a}是经取代的(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3a}是未经取代的(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3a}是$-OCF_3$。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3a}是经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3a}是未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中,(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基是$-CH_2OMe$。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3a}是F。

[0104] 在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3b}是H;条件是R_{3a}和R_{3b}均不是H。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3b}是未经取代的(C_1-C_4)-烷基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3b}是经取代的(C_1-C_4)-烷基。在某些实施例中,经取代的(C_1-C_5)-烷基被卤素取代。在某些实施例中,卤素是Cl或F。在某些实施例中,R_{3b}是甲基、乙基、异丙基、正丙基、异丁基、正丁基或叔丁基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3b}是经取代的(C_3-C_6)-环烷基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3b}是经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3b}是环丙基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3b}是卤素。在一些实施例中,卤素是Cl或F。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3b}是CF_3。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3b}是$C(H)F_2$。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3b}是$C(F)H_2$。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3b}是经取代的(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3b}是未经取代的(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3b}是$-OCF_3$。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3b}是经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3b}是未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中,(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基是$-CH_2OMe$。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3b}选自由以下组成的组:(C_1-C_4)-亚烷基,其任选地被一个或多个卤素和(C_3-C_6)-环烷基取代。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3b}选自由以下组成的组:甲基、环丙基和CF_3。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3b}是甲基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3b}选自由以下组成的组:卤素、(C_1-C_4)-亚烷基,其任选地被一个或多个卤素和(C_3-C_6)-环烷基取代。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3b}选自由以下组成的组:F、Cl、甲基和CF_3。在

某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3b}是甲基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3b}是F。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3b}是Cl。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3b}是CF_3。

[0105] 在某些实施例中,R_{3a}和R_{3b}独立地选自由以下组成的组:H、(C_1-C_5)-烷基、卤素、CF_3、C(H)F_2和C(F)H_2;条件是R_{3a}和R_{3b}均不是H。例如,R_{3a}和R_{3b}可以独立地选自由以下组成的组:H、甲基、Cl、F、CF_3、C(H)F_2和C(F)H_2;条件是R_{3a}和R_{3b}均不是H。在某些实施例中,R_{3a}是卤素,并且R_{3b}选自由以下组成的组:(C_1-C_4)-亚烷基,其任选地被一个或多个卤素和(C_3-C_6)-环烷基取代。在某些实施例中,R_{3a}是F,并且R_{3b}选自由以下组成的组:(C_1-C_4)-亚烷基,其任选地被一个或多个卤素和(C_3-C_6)-环烷基取代。在某些实施例中,R_{3a}是F,并且R_{3b}选自由以下组成的组:甲基、环丙基和CF_3。在某些实施例中,R_{3a}是F,并且R_{3b}选自由以下组成的组:F、Cl、甲基和CF_3。在某些实施例中,R_{3a}是F,并且R_{3b}选自由以下组成的组:F、Cl、甲基、环丙基、和CF_3。

[0106] 在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3c}选自由以下组成的组:H、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的环丙基、羟基、甲氧基、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2和-CN。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3c}是H。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3c}是未经取代的(C_1-C_4)-烷基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3c}是经取代的(C_1-C_4)-烷基。在某些实施例中,经取代的(C_1-C_5)-烷基被卤素取代。在某些实施例中,卤素是Cl或F。在某些实施例中,R_{3c}是甲基、乙基、异丙基、正丙基、异丁基、正丁基或叔丁基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3c}是经取代的(C_3-C_6)-环烷基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3c}是经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3c}是环丙基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3c}是卤素。在一些实施例中,卤素是Cl或F。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3c}是CF_3。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3c}是C(H)F_2。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3c}是C(F)H_2。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3c}是经取代的(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3c}是未经取代的(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3c}是-OCF_3。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3c}是经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3c}是未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中,(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基是-CH_2OMe。

[0107] 在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3c}是H;R_{3a}是卤素;并且R_{3b}选自由以下组成的组:(C_1-C_4)-亚烷基,其任选地被一个或多个卤素和(C_3-C_6)-环烷基取代。在某些实施例中,R_{3c}是H;R_{3a}是F;并且R_{3b}选自由以下组成的组:$(C_1-$

C_4)-亚烷基,其任选地被一个或多个卤素和(C_3-C_6)-环烷基取代。在某些实施例中,R_{3c}是H;R_{3a}是F;并且R_{3b}选自由以下组成的组:甲基、环丙基和CF_3。在某些实施例中,R_{3c}是H;R_{3a}是F;R_{3b}选自由以下组成的组:F、Cl、甲基和CF_3。在某些实施例中,R_{3c}是H;R_{3a}是F;R_{3b}选自由以下组成的组:F、Cl、甲基、环丙基和CF_3。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3d}选自由以下组成的组:H、经取代或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、羟基、卤素、甲氧基、卤素、CF_3、C(H)F_2和C(F)H_2。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3d}是H。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3d}是未经取代的(C_1-C_4)-烷基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3d}是经取代的(C_1-C_4)-烷基。在某些实施例中,经取代的(C_1-C_5)-烷基被卤素取代。在某些实施例中,卤素是F。在某些实施例中,R_{3d}是甲基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3d}是经取代的(C_3-C_6)-环烷基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3c}是经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3d}是环丙基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3d}是卤素。在一些实施例中,卤素是Cl或F。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3d}是CF_3。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3d}是C(H)F_2。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3d}是C(F)H_2。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3d}是经取代的(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3d}是未经取代的(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中,-(C_1-C_4)-烷氧基是甲氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3d}是-OCF_3。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3d}是经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3d}是未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中,(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基是-CH_2OMe。

[0108] 在一些实施例中,R_{3c}和R_{3d}是相同的。在一些实施例中,R_{3c}和R_{3d}均是H。在一些实施例中,R_{3c}和R_{3d}不同。在一些实施例中,R_{3c}是H,并且R_{3d}是H或卤素。在一些实施例中,R_{3c}是H,并且R_{3d}是F。

[0109] 在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3c}和R_{3d}均是H;R_{3a}是卤素;并且R_{3b}选自由以下组成的组:(C_1-C_4)-亚烷基,其任选地被一个或多个卤素和(C_3-C_6)-环烷基取代。在某些实施例中,R_{3c}和R_{3d}均是H;R_{3a}是F;并且R_{3b}选自由以下组成的组:(C_1-C_4)-亚烷基,其任选地被一个或多个卤素和(C_3-C_6)-环烷基取代。在某些实施例中,R_{3c}和R_{3d}均是H;R_{3a}是F;并且R_{3b}选自由以下组成的组:甲基、环丙基和CF_3。在某些实施例中,R_{3c}和R_{3d}均是H;R_{3a}是F;R_{3b}选自由以下组成的组:F、Cl、甲基和CF_3。在某些实施例中,R_{3c}和R_{3d}均是H;R_{3a}是F;R_{3b}选自由以下组成的组:F、Cl、甲基、环丙基和CF_3。

[0110] 在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{3c}是H;R_{3d}是F;R_{3a}是卤素;并且R_{3b}选自由以下组成的组:(C_1-C_4)-亚烷基,其任选地被一个或多个卤素和(C_3-C_6)-环烷基取代。在某些实施例中,R_{3c}是H;R_{3d}是F;R_{3a}是F;并且R_{3b}选自由以下

组成的组：(C_1-C_4)-亚烷基，其任选地被一个或多个卤素和(C_3-C_6)-环烷基取代。在某些实施例中，R_{3c}是H；R_{3d}是F；R_{3a}是F；并且R_{3b}选自由以下组成的组：甲基、环丙基和CF_3。在某些实施例中，R_{3c}是H；R_{3d}是F；R_{3a}是F；R_{3b}选自由以下组成的组：F、Cl、甲基和CF_3。在某些实施例中，R_{3c}是H；R_{3d}是F；R_{3a}是F；R_{3b}选自由以下组成的组：F、Cl、甲基、环丙基和CF_3。

[0111] 在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_4是H。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_4是经取代的(C_1-C_4)-烷基。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_4是未经取代的(C_1-C_4)-烷基。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_4是甲基、乙基、正丙基或异丙基。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_4是甲基或乙基。

[0112] 在某些实施例中，R_{5a}是H。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5a}是经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-烷基。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5a}是未经取代的(C_1-C_4)-烷基。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5a}是经取代的(C_1-C_4)-烷基。在某些实施例中，经取代的(C_1-C_5)-烷基被一个或多个卤素取代。在某些实施例中，卤素是Cl或F。在某些实施例中，R_{5a}是甲基、乙基、异丙基、正丙基、异丁基、正丁基或叔丁基。在某些实施例中，R_{5a}是甲基。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5a}是卤素。在一些实施例中，卤素是Cl或F。在某些实施例中，R_{5a}是经取代的(C_3-C_6)-环烷基。在某些实施例中，R_{5a}是未经取代的(C_3-C_6)-环烷基。在一些实施例中，(C_3-C_6)-环烷基是环丙基。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5a}是CF_3。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5a}是$C(H)F_2$。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5a}是$C(F)H_2$。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5a}是(C_1-C_4)-烷氧基。在一些实施例中，(C_1-C_4)-烷氧基是甲氧基。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5a}是甲氧基。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5a}是羟基。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5a}是$-OCF_3$。在某些实施例中，R_{5a}是CN。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5a}是经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5a}是未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中，(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基是$-CH_2OMe$。在某些实施例中，R_{5a}是CH_2OH。

[0113] 在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5b}是CN。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5b}是未经取代的(C_1-C_4)-烷基。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5b}是经取代的(C_1-C_4)-烷基。在某些实施例中，经取代的(C_1-C_5)-烷基被卤素取代。在某些实施例中，卤素是Cl或F。在某些实施例中，R_{5b}是甲基、乙基、异丙基、正丙基、异丁基、正丁基或叔丁基。在某些实施例中，R_{5a}是甲基。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5b}是卤素。在一些实施例中，卤素是Cl或F。在某些实施

例中，R_{5b}是经取代的(C_3-C_6)-环烷基。在某些实施例中，R_{5b}是未经取代的(C_3-C_6)-环烷基。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5b}是CF_3。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5b}是$C(H)F_2$。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5b}是$C(F)H_2$。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5b}是(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5b}是甲氧基。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5b}是羟基。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5b}是$-OCF_3$。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5b}是经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5b}是未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中，(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基是$-CH_2OMe$。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5b}是氢。

[0114] 在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5c}是CN。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5c}是未经取代的(C_1-C_4)-烷基。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5c}是经取代的(C_1-C_4)-烷基。在某些实施例中，经取代的(C_1-C_5)-烷基被卤素取代。在某些实施例中，卤素是Cl或F。在某些实施例中，R_{5c}是甲基、乙基、异丙基、正丙基、异丁基、正丁基或叔丁基。在某些实施例中，R_{5c}是甲基。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5c}是卤素。在一些实施例中，卤素是Cl或F。在某些实施例中，R_{5c}是经取代的(C_3-C_6)-环烷基。在某些实施例中，R_{5c}是环丙基。在某些实施例中，R_{5c}是未经取代的(C_3-C_6)-环烷基。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5c}是CF_3。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5c}是$C(H)F_2$。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5c}是$C(F)H_2$。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5c}是(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5c}是甲氧基。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5c}是羟基。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5c}是$-OCF_3$。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5c}是经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5c}是未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中，(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基是$-CH_2OMe$。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5c}是氢。

[0115] 在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5d}是CN。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5d}是未经取代的(C_1-C_4)-烷基。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_{5d}是经取代的(C_1-C_4)-烷基。在某些实施例中，经取代的(C_1-C_5)-烷基被卤素取代。在某些实施例中，卤素是Cl或F。在某些实施例中，R_{5d}是甲基、乙基、异丙基、正丙基、异丁基、正丁基或叔丁基。在某些实施例中，R_{5d}是甲基。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到

的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5d}是卤素。在一些实施例中,卤素是Cl或F。在某些实施例中,R_{5d}是经取代的(C_3-C_6)-环烷基。在某些实施例中,R_{5d}是未经取代的(C_3-C_6)-环烷基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5d}是CF_3。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5d}是$C(H)F_2$。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5d}是$C(F)H_2$。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5d}是(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5d}是甲氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5d}是羟基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5d}是$-OCF_3$。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5d}是经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5d}是未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中,(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基是$-CH_2OMe$。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5d}是氢。

[0116] 在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5e}是CN。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5e}是未经取代的(C_1-C_4)-烷基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5e}是经取代的(C_1-C_4)-烷基。在某些实施例中,经取代的(C_1-C_5)-烷基被卤素取代。在某些实施例中,卤素是Cl或F。在某些实施例中,R_{5e}是甲基、乙基、异丙基、正丙基、异丁基、正丁基或叔丁基。在某些实施例中,R_{5e}是甲基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5e}是卤素。在一些实施例中,卤素是Cl或F。在某些实施例中,R_{5e}是经取代的(C_3-C_6)-环烷基。在某些实施例中,R_{5e}是未经取代的(C_3-C_6)-环烷基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5e}是CF_3。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5e}是$C(H)F_2$。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5e}是$C(F)H_2$。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5e}是(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5e}是甲氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5e}是羟基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5e}是$-OCF_3$。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5e}是经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5e}是未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中,(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基是$-CH_2OMe$。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5e}是氢。

[0117] 在某些实施例中,R_{5b}是H。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5b}是经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-烷基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5b}是未经取代的(C_1-C_4)-烷基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5b}是经取代的(C_1-C_4)-烷基。在某些实施例中,经取代的(C_1-C_5)-烷基被一个或多个卤素取代。在某些实

施例中,卤素是Cl或F。在某些实施例中,R_{5b}是甲基、乙基、异丙基、正丙基、异丁基、正丁基或叔丁基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5b}是卤素。在一些实施例中,卤素是Cl或F。在某些实施例中,R_{5b}是经取代的(C_3-C_6)-环烷基。在某些实施例中,R_{5b}是未经取代的(C_3-C_6)-环烷基。在一些实施例中,(C_3-C_6)-环烷基是环丙基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5b}是CF_3。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5b}是$C(H)F_2$。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5b}是$C(F)H_2$。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5a}是(C_1-C_4)-烷氧基。在一些实施例中,(C_1-C_4)-烷氧基是甲氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5b}是甲氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5b}是羟基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5b}是$-OCF_3$。在某些实施例中,R_{5b}是CN。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5b}是经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5b}是未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中,(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基是$-CH_2OMe$。在某些实施例中,R_{5b}是CH_2OH。

[0118] 在某些实施例中,R_{5c}是H。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5c}是经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-烷基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5a}是未经取代的(C_1-C_4)-烷基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5c}是经取代的(C_1-C_4)-烷基。在某些实施例中,经取代的(C_1-C_5)-烷基被一个或多个卤素取代。在某些实施例中,卤素是Cl或F。在某些实施例中,R_{5c}是甲基、乙基、异丙基、正丙基、异丁基、正丁基或叔丁基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5c}是卤素。在一些实施例中,卤素是Cl或F。在某些实施例中,R_{5c}是经取代的(C_3-C_6)-环烷基。在某些实施例中,R_{5c}是未经取代的(C_3-C_6)-环烷基。在一些实施例中,(C_3-C_6)-环烷基是环丙基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5c}是CF_3。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5c}是$C(H)F_2$。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5c}是$C(F)H_2$。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5c}是(C_1-C_4)-烷氧基。在一些实施例中,(C_1-C_4)-烷氧基是甲氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5c}是甲氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5c}是羟基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5c}是$-OCF_3$。在某些实施例中,R_{5c}是CN。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5a}是经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5c}是未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中,(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基是$-CH_2OMe$。在某些实施例中,R_{5c}是CH_2OH。

[0119] 在某些实施例中,R_{5d}是H。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5d}是经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-烷基。在某些实施例中,本发明

涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5d}是未经取代的(C_1-C_4)-烷基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5d}是经取代的(C_1-C_4)-烷基。在某些实施例中,经取代的(C_1-C_5)-烷基被一个或多个卤素取代。在某些实施例中,卤素是Cl或F。在某些实施例中,R_{5d}是甲基、乙基、异丙基、正丙基、异丁基、正丁基或叔丁基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5d}是卤素。在一些实施例中,卤素是Cl或F。在某些实施例中,R_{5d}是经取代的(C_3-C_6)-环烷基。在某些实施例中,R_{5d}是未经取代的(C_3-C_6)-环烷基。在一些实施例中,(C_3-C_6)-环烷基是环丙基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5d}是CF_3。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5d}是$C(H)F_2$。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5d}是$C(F)H_2$。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5d}是(C_1-C_4)-烷氧基。在一些实施例中,(C_1-C_4)-烷氧基是甲氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5d}是甲氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5d}是羟基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5d}是$-OCF_3$。在某些实施例中,R_{5d}是CN。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5d}是经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5d}是未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中,(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基是$-CH_2OMe$。在某些实施例中,R_{5d}是CH_2OH。

[0120] 在某些实施例中,R_{5e}是H。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5e}是经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-烷基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5e}是未经取代的(C_1-C_4)-烷基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5e}是经取代的(C_1-C_4)-烷基。在某些实施例中,经取代的(C_1-C_5)-烷基被一个或多个卤素取代。在某些实施例中,卤素是Cl或F。在某些实施例中,R_{5e}是甲基、乙基、异丙基、正丙基、异丁基、正丁基或叔丁基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5e}是卤素。在一些实施例中,卤素是Cl或F。在某些实施例中,R_{5e}是经取代的(C_3-C_6)-环烷基。在某些实施例中,R_{5e}是未经取代的(C_3-C_6)-环烷基。在一些实施例中,(C_3-C_6)-环烷基是环丙基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5e}是CF_3。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5e}是$C(H)F_2$。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5e}是$C(F)H_2$。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5e}是(C_1-C_4)-烷氧基。在一些实施例中,(C_1-C_4)-烷氧基是甲氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5e}是甲氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5e}是羟基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5e}是$-OCF_3$。在某些实施例中,R_{5e}是CN。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5e}是经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_{5e}是未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中,(C_1-C_4)-

亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基是-CH_2OMe。在某些实施例中,R_{5e}是CH_2OH。

[0121] 在一些实施例中,R_{5a}和R_{5e}相同。例如,R_{5a}和R_{5e}可以均是经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-烷基。在一些实施例中,R_{5a}和R_{5e}均是未经取代的(C_1-C_4)-烷基(例如,甲基)。在一些实例中,R_{5a}和R_{5e}均是未经取代的甲基。

[0122] 在一些实施例中,R_{5b}和R_{5d}相同。例如,R_{5a}和R_{5e}可以均是氢。

[0123] 在一些实施例中,R_{5a}和R_{5e}均被取代,并且R_{5b}和R_{5d}均是氢。例如,R_{5a}和R_{5e}可以均是(相同或不同)经取代或未经取代的(C_1-C_4)-烷基。在一些实例中,R_{5a}和R_{5e}可以均是未经取代的(C_1-C_4)-烷基(例如,甲基),并且R_{5b}和R_{5d}均是氢。在一些实例中,R_{5a}和R_{5e}均是未经取代的甲基,并且R_{5b}和R_{5d}均是氢。在一些实施例中,R_{5a}和R_{5e}独立地选自由以下组成的组:H、CN、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、(C_1-C_5)-烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基。

[0124] 在一些实施例中,R_{5c}是氢、卤素(例如,F)、经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-烷氧基(例如,甲氧基)或经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-烷基(例如,甲基)。

[0125] 在一些实施例中,R_{5a}和R_{5e}均是经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基,R_{5b}和R_{5d}均是氢,并且R_{5c}是氢、卤素(例如,F)、经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-烷氧基(例如,甲氧基)或经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-烷基(例如,甲基)。例如,R_{5a}和R_{5e}可以均是甲基;R_{5b}和R_{5d}均是氢;并且R_{5c}选自由以下组成的组:氢、卤素(例如,F)、经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-烷氧基(例如,甲氧基)和经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-烷基(例如,甲基)。在一些实例中,R_{5a}和R_{5e}可以均是甲基;R_{5b}和R_{5d}均是氢;并且R_{5c}选自由以下组成的组:氢、F、Cl、甲氧基和甲基。在一些实例中,R_{5a}、R_{5c}和R_{5e}各自是甲基;并且R_{5b}和R_{5d}均是氢。在一些实施例中,R_{5b}、R_{5c}和R_{5d}独立地选自由以下组成的组:H、CN、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、(C_1-C_5)-烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基。

[0126] 在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_a、R_b和R_c包括带电荷的胺。R_a、R_b和R_c中的至少一个可以是经取代的或未经取代的-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);其中R_x和R_y独立地选自由以下组成的组:H、经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基或经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基;或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成经取代的或未经取代的4到6元杂环基环。

[0127] 在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_a、R_b和R_c中的仅一个是经取代的或未经取代的-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);其中R_x和R_y独立地选自由以下组成的组:H、经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基或经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_a、R_b和R_c中的仅一个是经取代的或未经取代的-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);其中R_x和R_y独立地选自由以下组成的组:经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基或经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_a、R_b和R_c中的仅一个是经取代的或未经取代的-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);其中R_x和R_y独立地选自由以下组成的组:经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基。

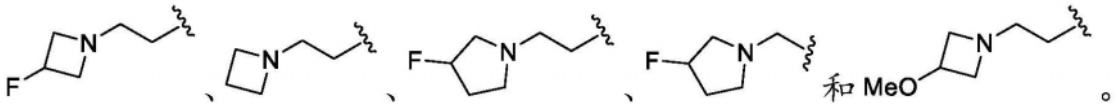
[0128] 在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_a、R_b和R_c中的仅一个是经取代的或未经取代的-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);其中R_x和R_y与其所连接的N一起形成经取代的或未经取代的4到6元杂环基环。在某些实施例中,本发明涉及上

文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_a、R_b和R_c中的仅一个是经取代的或未经取代的-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);其中R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到6元杂环基环,其任选地被一个或多个卤素(例如,F、Cl)取代。

[0129] 在一些实施例中,R_a、R_b和R_c独立地选自由以下组成的组:H、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-烷氧基、-OCF_3,并且R_a、R_b和R_c中的至少一个是---(C_1-C_3)亚烷基-N-(R_x)(R_y),其中R_x和R_y独立地选自由以下组成的组:H和(C_1-C_6)-烷基;或R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到6元杂环基环,其任选地被一个或多个卤素(例如,F或Cl)取代。

[0130] 在一些实施例中,R_a、R_b和R_c独立地选自由以下组成的组:H、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-烷氧基、-OCF_3,并且R_a、R_b和R_c中的至少一个是---(C_1-C_3)亚烷基-N-(R_x)(R_y),其中R_x和R_y独立地选自由以下组成的组:(C_1-C_6)-烷基(例如,甲基);或R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到6元杂环基环,其任选地被一个或多个卤素(例如,F或Cl)取代。

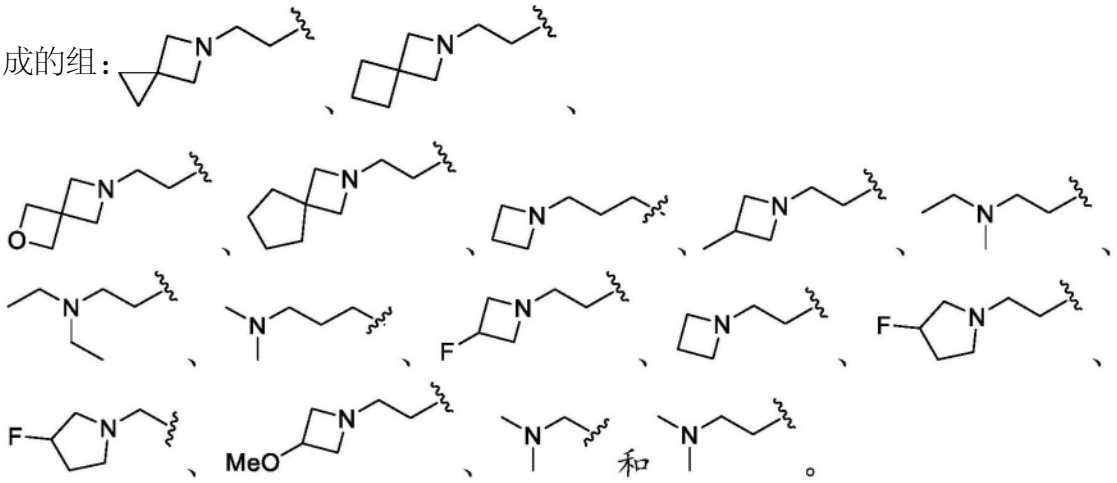
[0131] 在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_a、R_b和R_c中的至少一个选自由以下组成的组:



在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_a、R_b和R_c中的仅一个选自由以下组成的组:

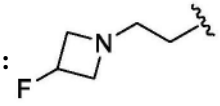
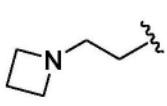
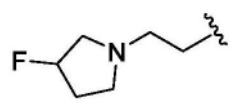
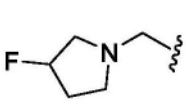
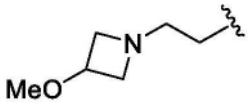
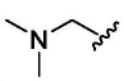
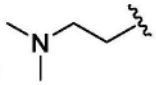
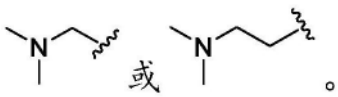


在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_a、R_b和R_c中的仅一个选自由以下组成的组:



[0132] 在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_a选自由以下组成的组:H、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、卤素、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-烷氧基和$-OCF_3$。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_a选自由以下组成的组:H、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、卤素、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-烷氧基和$-OCF_3$;并且R_b和R_c中的一个是经取代的或未经取代的$-(C_1-C_5)$亚烷基-N-(R_x) (R_y);其中R_x和R_y独立地选自由以下组成的组:H、经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基或经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基;或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成经取代的或未经取代的4到6元杂环基环。

[0133] 在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_a是H。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_a是Me。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_a是卤素。在一些实施例中,卤素是Cl或F。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_a是CF_3。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_a是$C(H)F_2$。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_a是$C(F)H_2$。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_a是经取代的(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_a是未经取代的(C_1-C_4)-烷氧基。在一些实施例中,(C_1-C_4)-烷氧基是甲氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_a是$-OCF_3$。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_a是经取代的$-(C_1-C_5)$亚烷基-N-(R_x) (R_y)。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_a是未经取代的$-(C_1-C_5)$亚烷基-N-(R_x) (R_y)。在一些实施例中,$-(C_1-C_5)$亚烷基-N-(R_x) (R_y)的$-(C_1-C_5)$亚烷基被一个或多个卤素或$-(C_1-C_4)$烷基取代。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中$--(C_1-C_5)$亚烷基-N-(R_x) (R_y)是$--(C_1-C_4)$亚烷基-N-(R_x) (R_y)。

[0134] 在一些实施例中,R_a是经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的(C_1-C_4)-烷氧基或经取代的$-(C_1-C_5)$亚烷基-N-(R_x) (R_y),其中经取代的意指被卤素或(C_1-C_4)-烷氧基取代。在一些实施例中,R_a是经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的(C_1-C_4)-烷氧基或经取代的$-(C_1-C_5)$亚烷基-N-(R_x) (R_y),其中经取代的意指被F或甲氧基取代。在一些实施例中,R_a选自由以下组成的组:  、  、  、  和  。在一些实施例中,R_a  和  。在一些实施例中,R_a是  。在一些实施例中,R_a是CF_3。

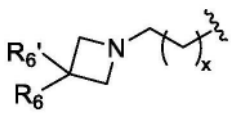
[0135] 在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_a选自由以下组成的组:H、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、卤素、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、经

取代的或未经取代的(C_1-C_4)-烷氧基和-OCF;和R_b是经取代的或未经取代的-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x) (R_y);其中R_x和R_y独立地选自由以下组成的组:H、经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基或经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基;或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成经取代的或未经取代的4到6元杂环基环。

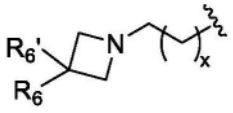
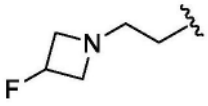
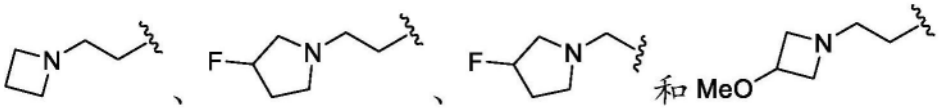
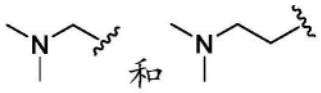
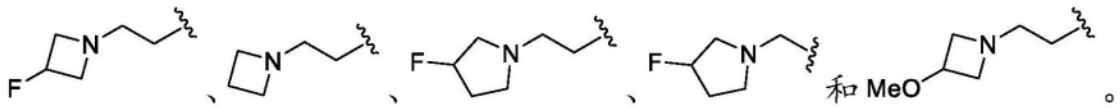
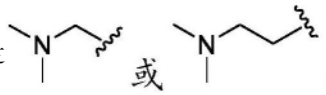
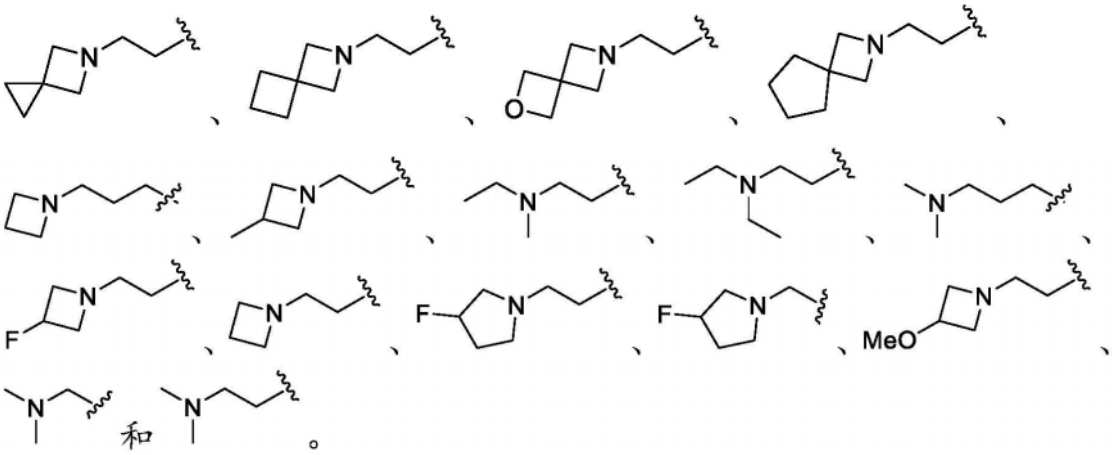
[0136] 在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_b是H。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_b是Me。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_b是卤素。在一些实施例中,卤素是Cl或F。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_b是CF_3。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_b是$C(H)F_2$。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_b是$C(F)H_2$。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_b是经取代的(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_b是未经取代的(C_1-C_4)-烷氧基。在一些实施例中,(C_1-C_4)-烷氧基是甲氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_b是-OCF_3。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_b是经取代的-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x) (R_y)。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_b是未经取代的-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x) (R_y)。在一些实施例中,-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x) (R_y)的-(C_1-C_5)亚烷基被一个或多个卤素或-(C_1-C_4)烷基取代。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中--(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x) (R_y)是--(C_1-C_4)亚烷基-N-(R_x) (R_y)。

[0137] 在一些实施例中,R_b是经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的(C_1-C_4)-烷氧基或经取代的-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x) (R_y),其中经取代的意指被卤素或(C_1-C_4)-烷氧基取代。在一些实施例中,R_b是经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的(C_1-C_4)-烷氧基或经取代的-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x) (R_y),其中经取代的意指被F或甲氧基取代。在一些实施例中,R_b是-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x) (R_y),其中R_x和R_y各自是甲基,或者其中R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到6元杂环基环,其任选地被一个或多个卤素(例如,F或Cl)取代。在一些实施例中,R_b是-(C_2-C_3)亚烷基-N-(R_x) (R_y),其中R_x和R_y各自是甲基,或者其中R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到6元杂环基环,其任选地被一个或多个卤素(例如,F或Cl)取代。在一些实施例中,R_b是-(C_2-C_3)亚烷基-N-(R_x) (R_y),其中R_x和R_y各自是甲基,或者其中R_x和R_y与其所连接的N一起形成4元杂环基环,其任选地被一个或多个卤素(例如,F或Cl)取代。在一些实施例中,R_b是-(C_2-C_3)亚烷基-N-(R_x) (R_y),其中R_x和R_y各自是甲基,或者其中R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到6元杂环基环,其任选地被一个或多个卤素(例如,F或Cl)取代。在一些实施例中,R_b是-(C_2-C_3)亚烷基-N-(R_x) (R_y),其中R_x和R_y各自是甲基,或者其中R_x和R_y与其所连接的N一起形成4元杂环基环,其任选地被一个或多个卤素(例如,F或Cl)取代。

[0138] 在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,R_b是



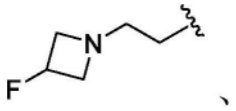
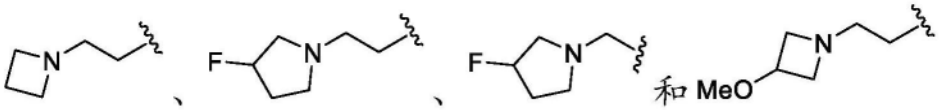
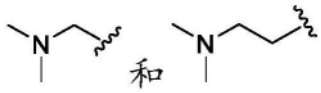
,其中x是1或2;R_6是H,并且R_6'是(C_1-C_4)烷基,其任选地被一个或多个卤素(例如,CF_3)取代,或者R_6和R_6'一起形成经取代的或未经取代的3到6元环烷基或杂环烷基。

在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，R_b是  其中x是1或2；R_6是H，并且R_6'是$(C_1\text{-}C_4)$烷基，其任选地被一个或多个卤素(例如，CF_3)取代，或者R_6和R_6'一起形成3到6元环烷基或杂环烷基，其任选地被卤素(例如，F)、$(C_1\text{-}C_4)$烷基(例如，甲基)、$(C_1\text{-}C_4)$烷氧基(例如，甲氧基)、$(C_3\text{-}C_6)$环烷基(例如，螺环丙基)或$(C_3\text{-}C_6)$杂环烷基(例如，氮杂螺环[3.3]庚基)取代。在一些实施例中，R_b选自由以下组成的组：  、  在一些实施例中，R_b  在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，R_b选自由以下组成的组：  在一些实施例中，R_b是  在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_b选自由以下组成的组： 

[0139] 在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_c是H。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_c是Me。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_c是卤素。在一些实施例中，卤素是Cl或F。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_c是CF_3。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_c是$C(H)F_2$。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_c是$C(F)H_2$。在某些实施例中，本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物，其中R_c是经取代的$(C_1\text{-}C_4)$-烷氧基。在一些实施例中，$(C_1\text{-}C_4)$-烷氧基是甲氧基。在

某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_c是未经取代的(C_1-C_4)-烷氧基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_c是$-OCF_3$。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_c是经取代的$-(C_1-C_5)$亚烷基-N-(R_x) (R_y)。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_c是未经取代的$-(C_1-C_5)$亚烷基-N-(R_x) (R_y)。在一些实施例中,$-(C_1-C_5)$亚烷基-N-(R_x) (R_y)的$-(C_1-C_5)$亚烷基被一个或多个卤素或$-(C_1-C_4)$烷基取代。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中--(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x) (R_y)是--(C_1-C_4)亚烷基-N-(R_x) (R_y)。

[0140] 在一些实施例中,R_c是经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的(C_1-C_4)-烷氧基或经取代的$-(C_1-C_5)$亚烷基-N-(R_x) (R_y),其中经取代的意指被卤素或(C_1-C_4)-烷氧基取代。在一些实施例中,R_c是经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的(C_1-C_4)-烷氧基或经取代的$-(C_1-C_5)$亚烷基-N-(R_x) (R_y),其中经取代的意指被F或甲氧基取代。

[0141] 在一些实施例中,R_c选自由以下组成的组:  、  和  。在一些实施例中,R_c

[0142] 在一些实施例中,R_a、R_b和R_c中的至少一个是H。

[0143] 在一些实施例中,R_a、R_b和R_c中的至少一个是带电荷的胺;并且R_a、R_b和R_c中的至少一个是H。

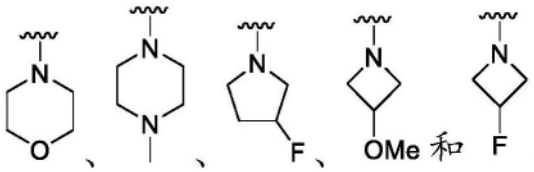
[0144] 在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_x是H。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_x是经取代的(C_1-C_6)-烷基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_x是未经取代的(C_1-C_6)-烷基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_x是经取代的(C_1-C_4)-烷基。在一些实施例中,(C_1-C_6)-烷基被OMe、CN或卤素取代。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_x是未经取代的(C_1-C_4)-烷基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_x是(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基。在一些实施例中,(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基是$-(CH_2)_2OMe$。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_x是Me。

[0145] 在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_y是H。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_y是经取代的(C_1-C_6)-烷基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_y是未经取代的(C_1-C_6)-烷基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_y是经取代的(C_1-C_4)-烷基。在一些实施例中,(C_1-C_6)-烷基被OMe、CN或卤素取代。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合

物,其中R_y是未经取代的(C_1-C_4)-烷基。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_y是(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基。在一些实施例中,(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基是-$(CH_2)_2OMe$。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_y是Me。

[0146] 在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_x是Me;并且R_y是Me。

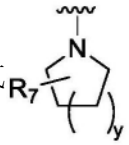
[0147] 在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中R_x和R_y与其所连接的N一起形成经取代的或未经取代的4到6元环。在一些实施例中,4到6元环是经取代的或未经取代的杂环烷基。在一些实施例中,经取代的4到6元杂环烷基被(C_1-C_6)烷基的卤素取代。在一些实施例中,4到6元环是经取代的或未经取代的杂芳基。在一些实施例中,经取代的4到6元杂芳基被(C_1-C_6)烷基的卤素取代。在一些实施例中,4到6元环选自



。在一些实施例中,R_x和R_y与其所连接的N一起形成



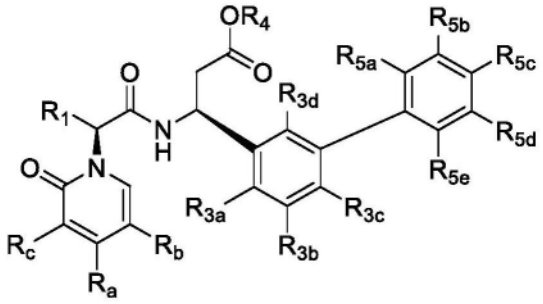
。在一些实施例中,R_x和R_y与其所连接的N一起形成式



的经取代的或未经取代的4到6元环,其中y是0、1或2;并且R_7是H、卤素、烷氧基、螺环3到5元环烷基和螺环3到5元杂环烷基。

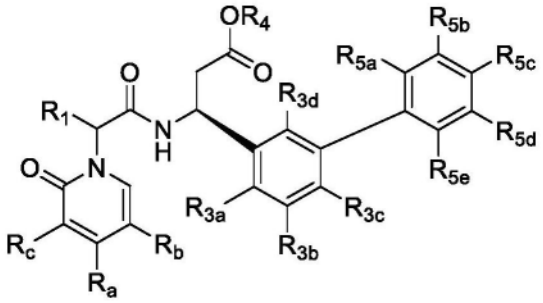
[0148] 在一些实施例中,R_a是(C_1-C_5)-烷基,其任选地被卤素取代;R_b是-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x) (R_y),其中R_x和R_y各自是甲基,或者其中R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到5元杂环基环,其任选地被一个或多个卤素或烷氧基(例如,甲氧基)取代;并且R_c是氢、卤素或(C_1-C_5)-烷基,其任选地被卤素取代。在一些实施例中,R_a是甲基,其任选地被卤素取代;R_b是-(C_2-C_3)亚烷基-N-(R_x) (R_y),其中R_x和R_y各自是甲基,或者其中R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到5元杂环基环,其任选地被一个或多个卤素(例如,F)取代;并且R_c是氢、卤素或甲基,其任选地被卤素取代。在一些实施例中,R_a是甲基或CF_3;R_b是-(C_2-C_3)亚烷基-N-(R_x) (R_y),其中R_x和R_y各自是甲基,或者其中R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到5元杂环基环,其任选地被一个或多个F或甲氧基取代;并且R_c是氢、F、CH_2F、CHF_2、CF_3。

[0149] 在某些实施例中,本发明涉及式(Ia)或(Ib)化合物:



(Ia)

[0150]



(Ib)

[0151] 其中

[0152] R_1、R_{3c}、R_{3d}、R_{5a}、R_{5b}、R_{5c}、R_{5d}、R_{5e}、R_a、R_b和R_c如上文关于式(I)所定义;

[0153] R_4是H;并且

[0154] R_a、R_b和R_c中的至少一个是-(C_1-C_3)亚烷基-N(R_x)(R_y);

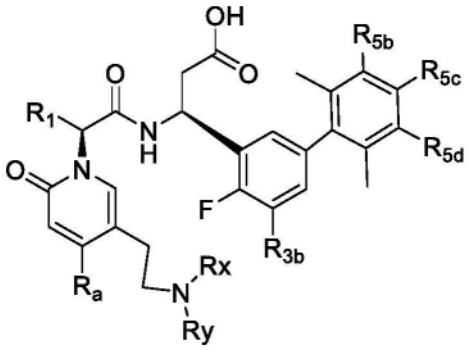
[0155] R_x和R_y独立地选自由H和甲基组成的组;或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到6元环;并且

[0156] R_{3a}和R_{3b}各自独立地选自由甲基和F组成的组。

[0157] 在某些实施例中,本发明涉及图1中所描绘的化合物中的任何一种化合物。在某些实施例中,本发明涉及图2中所描绘的化合物中的任何一种化合物。在某些实施例中,本发明涉及图3中所描绘的化合物中的任何一种化合物。在某些实施例中,本发明涉及图4中所描绘的化合物中的任何一种化合物。

[0158] 在某些实施例中,化合物是式(I)化合物,所述化合物不是图1中所描绘的化合物。在某些实施例中,化合物是式(I)化合物,所述化合物不是图2中所描绘的化合物。在某些实施例中,化合物是式(I)化合物,所述化合物不是图3中所描绘的化合物。在某些实施例中,化合物是式(I)化合物,所述化合物不是图4中所描绘的化合物。在某些实施例中,化合物是式(I)化合物,所述化合物不是图2、图3或图4中所描绘的化合物。

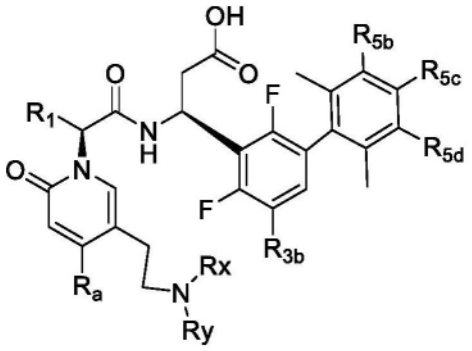
[0159] 在某些实施例中,本发明涉及式(IIIa)化合物:

[0160] 

(IIIa),

[0161] 其中R_1、R_a、R_x、R_y、R_{3b}、R_{5b}、R_{5c}、R_{5d}如上文关于式(I)所定义。

[0162] 在某些实施例中,本发明涉及式(IVa)化合物:

[0163] 

(IVa),

[0164] 其中R_1、R_a、R_x、R_y、R_{3b}、R_{5b}、R_{5c}、R_{5d}如上文关于式(I)所定义。

[0165] 在某些实施例中,本发明涉及选自由以下组成的组的化合物:

[0166] (3S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;

[0167] (3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸;

[0168] (3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸;

[0169] (3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸;

[0170] (3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;

[0171] (3S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;

[0172] (3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸;

[0173] (3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;

[0174] (3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基

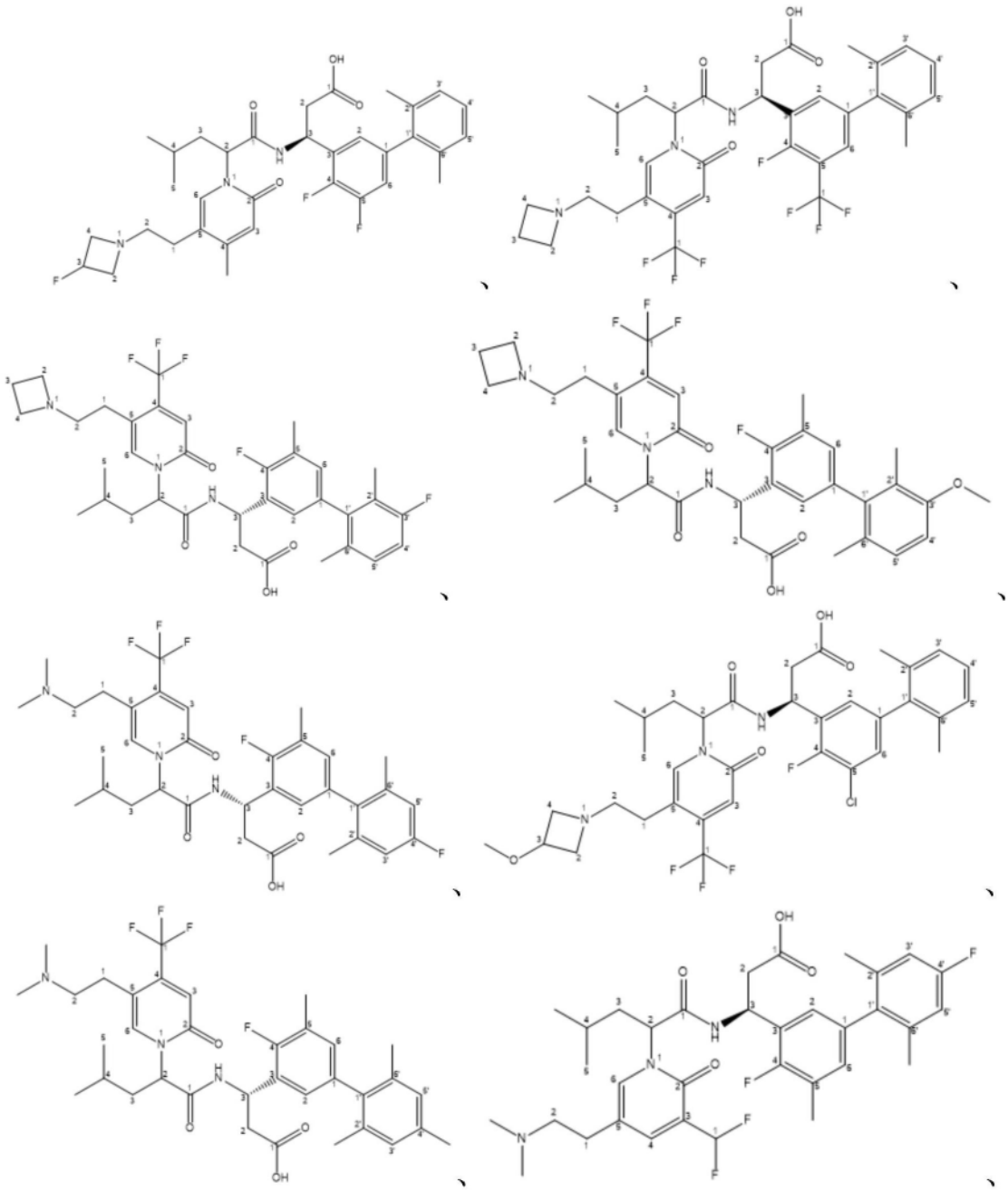
己酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸;

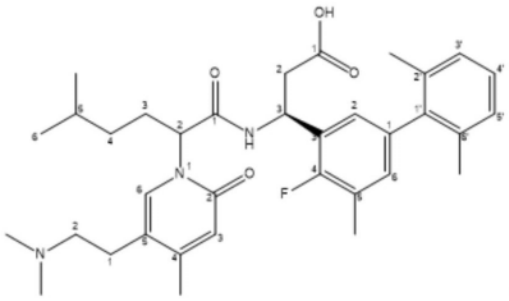
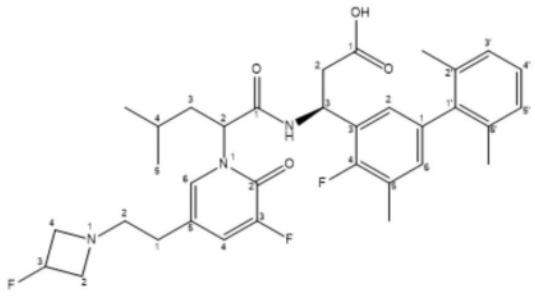
[0175] (3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;以及

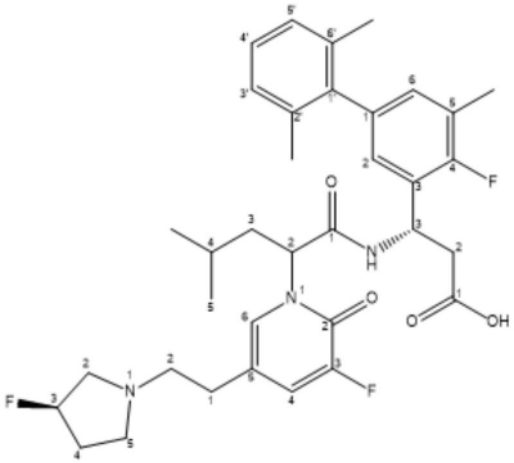
[0176] (3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸。

[0177] 或其药学上可接受的盐。

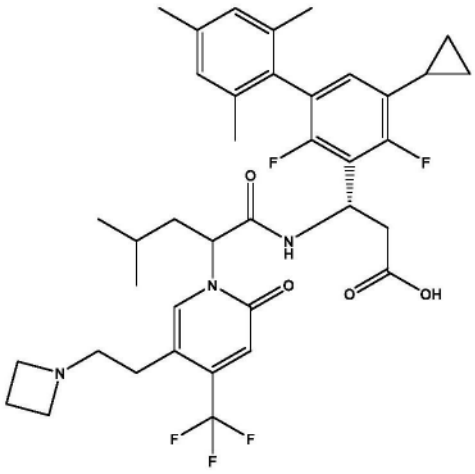
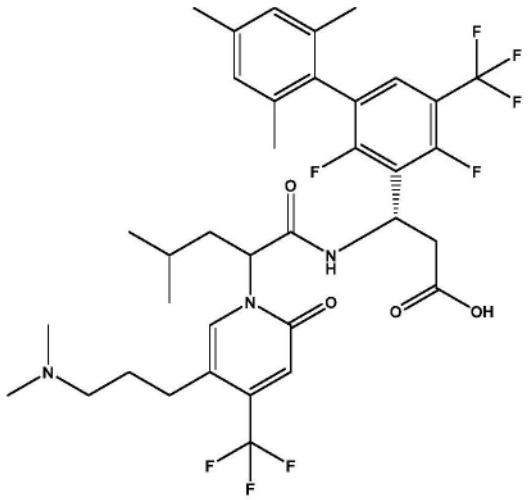
[0178] 在某些实施例中,本发明涉及选自由以下组成的组的化合物:

[0179] 

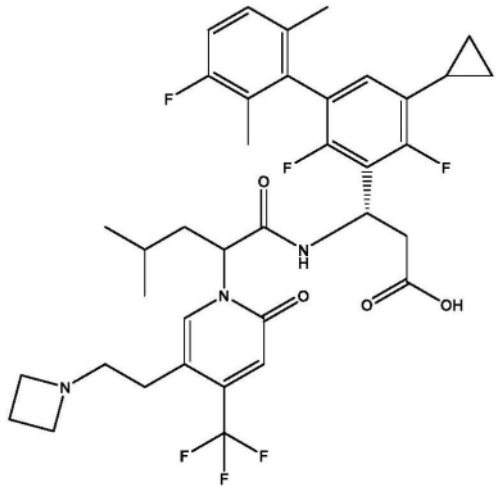
[0180]  、  和

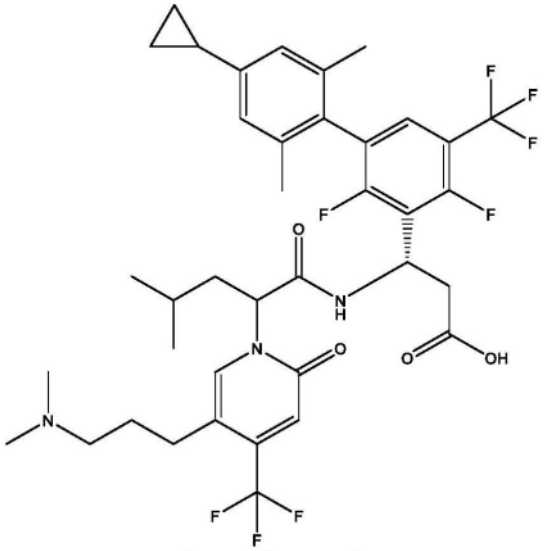
[0181]  或其药学上可接受的盐。

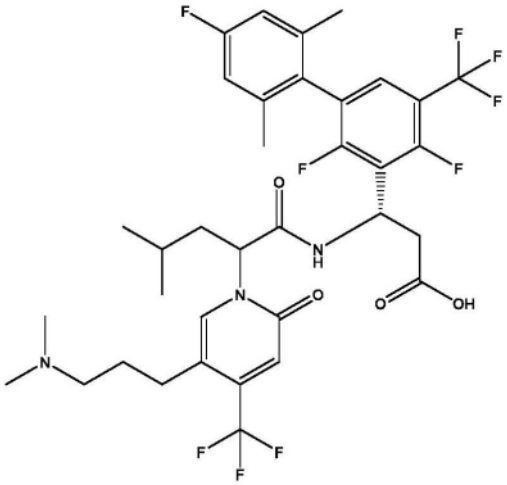
[0182] 在某些实施例中,本发明涉及选自由以下组成的组的化合物:

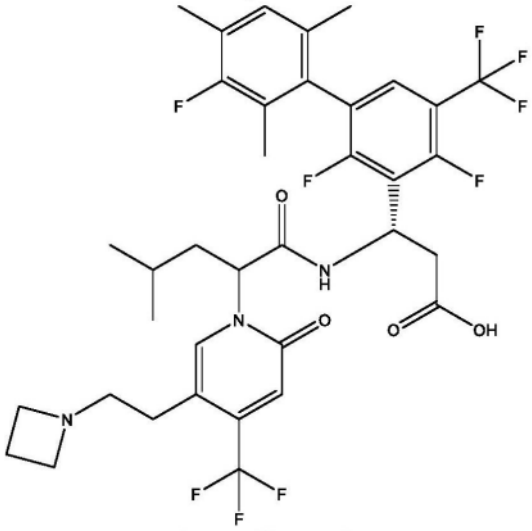
[0183]  

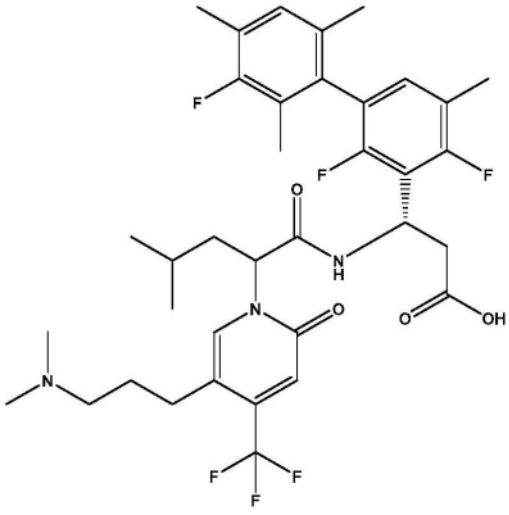
[0184]

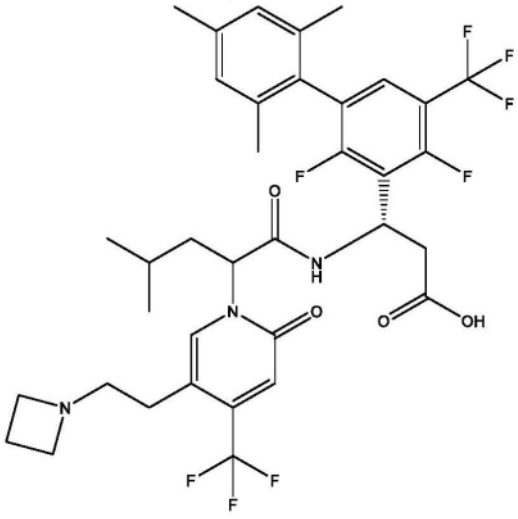


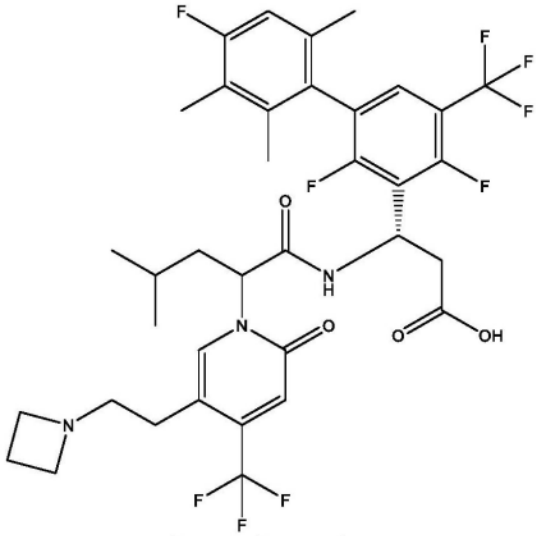
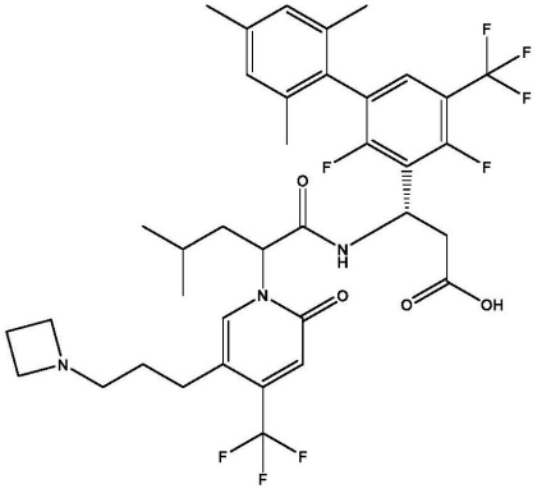
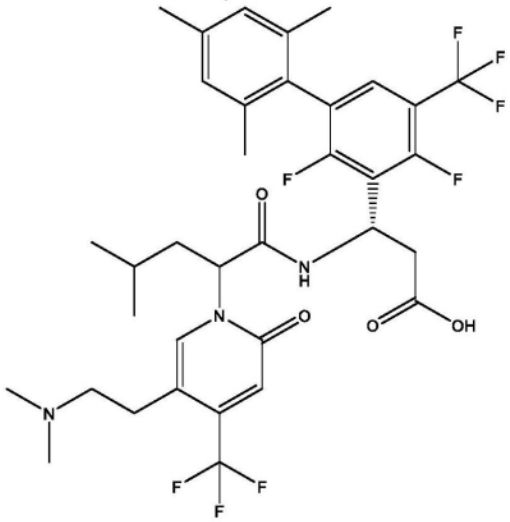










[0185]   

[0186] 在某些实施例中,本发明涉及选自由以下组成的组的化合物:

[0187] (S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;

[0188] (S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸;

[0189] (S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸;

[0190] (S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸;

[0191] (S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;

[0192] (S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;

[0193] (S)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸;

[0194] (S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;

[0195] (S)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸;

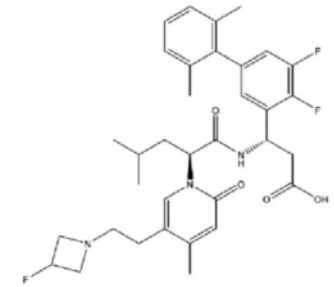
[0196] (S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;以及

[0197] (S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;

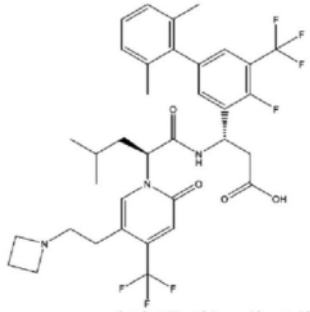
[0198] 或其药学上可接受的盐。

[0199] 在某些实施例中,本发明涉及选自由以下组成的组的化合物:

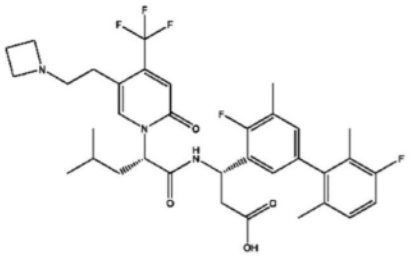
[0200]



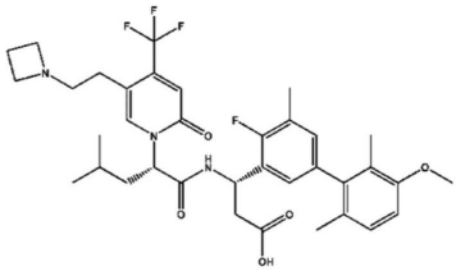
(S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;



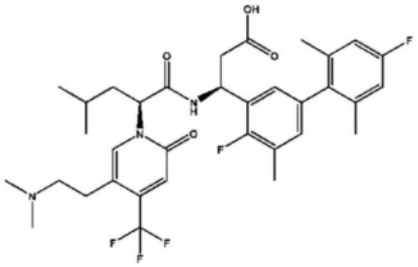
(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸;



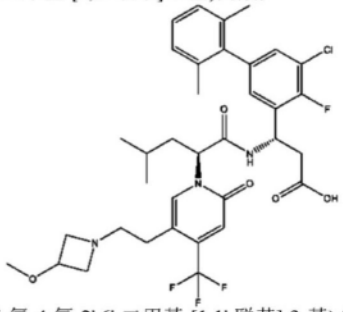
(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸；



(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸；

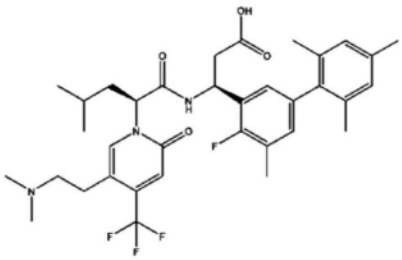


(S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸；

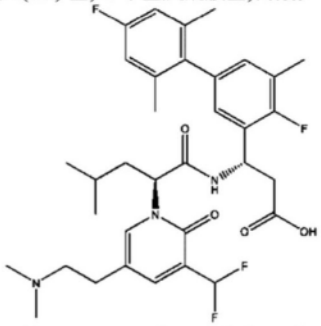


(S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸；

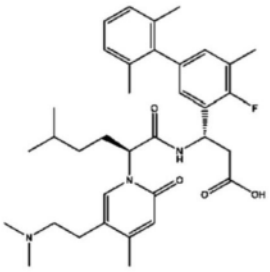
[0201]



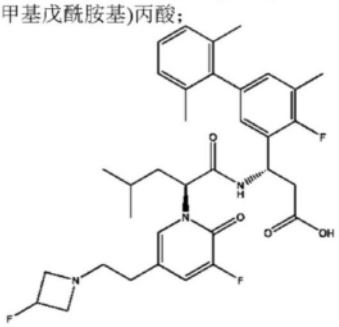
(S)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸；



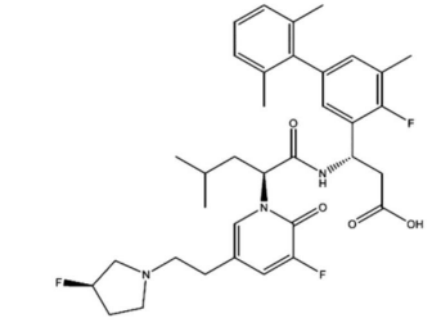
(S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸；



(S)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸；



(S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸；

[0202]  或其药学上可接受的盐。

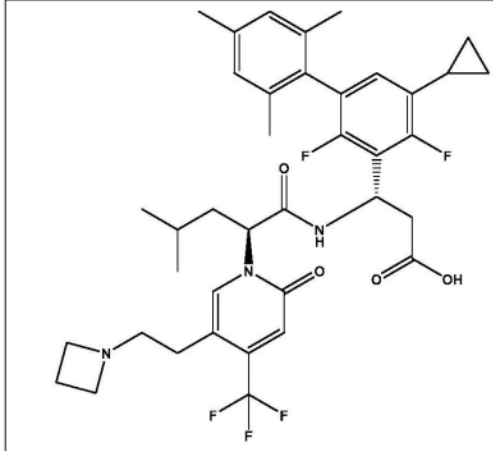
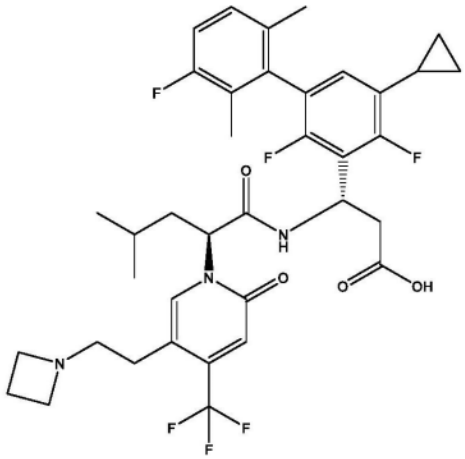
(S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;

和

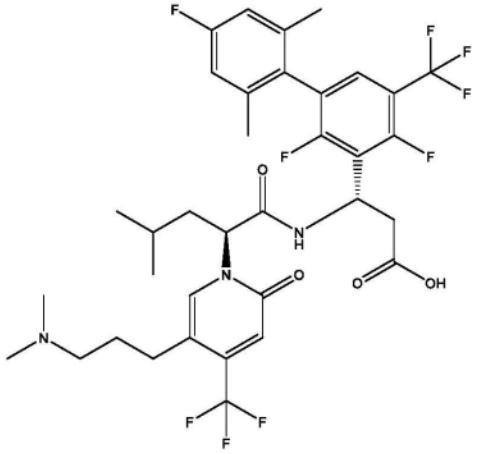
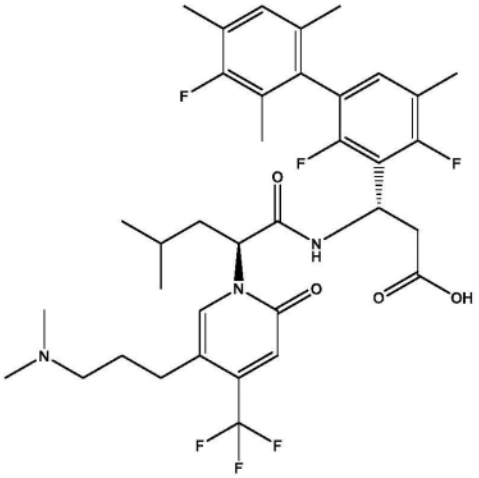
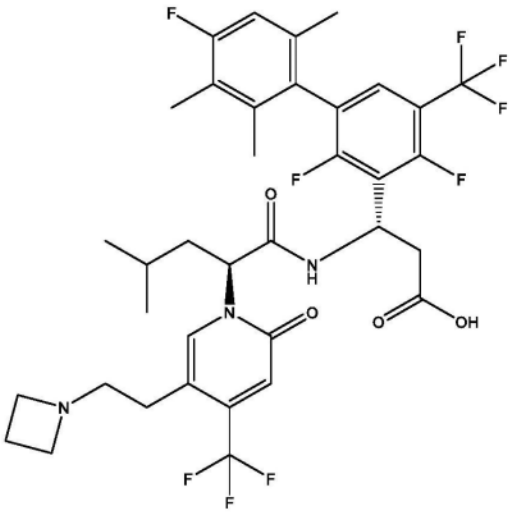
[0203] 在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中所述化合物呈药学上可接受的盐的形式。

[0204] 在某些实施例中,本发明涉及选自由以下组成的组的化合物:

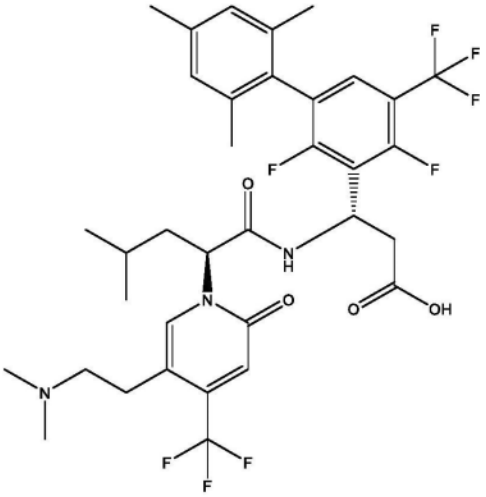
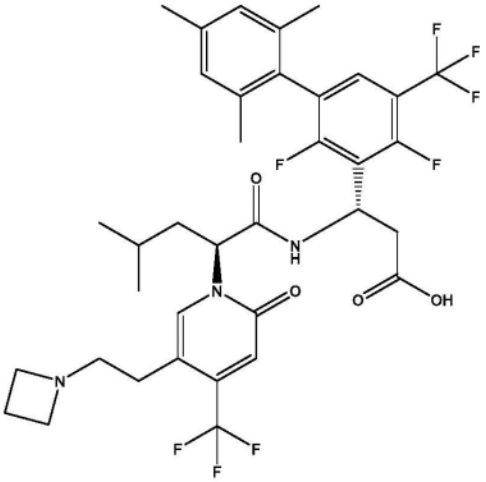
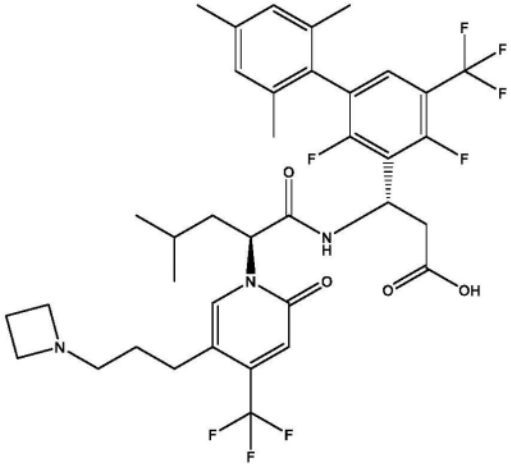
[0205]

结构	名称
	(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(5-环丙基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸;
	(3S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(5-环丙基-2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸;

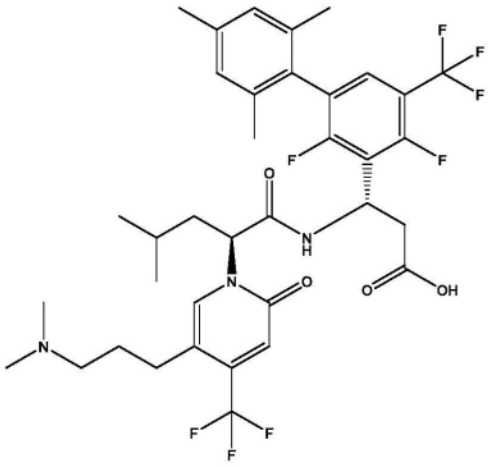
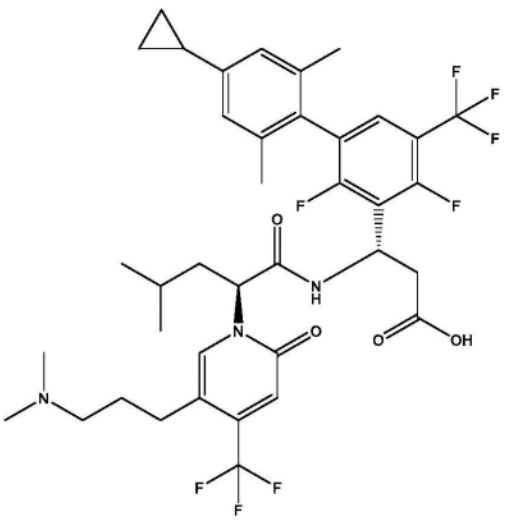
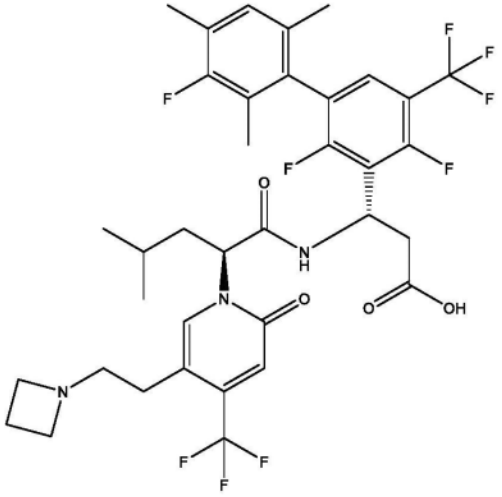
[0206]

结构	名称
	(S)-3-((S)-2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸;
	(3S)-3-((S)-2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸;
	(3S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸;

[0207]

结构	名称
	(S)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;
	(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸;
	(S)-3-((S)-2-(5-(3-(氮杂环丁烷-1-基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸;

[0208]

结构	名称
	(S)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;
	(S)-3-(4'-环丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;
	(3S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸;

[0209] 示例性药物组合物

[0210] 式(I)化合物可以在各种药物组合物中调配。式(I)化合物(包含如本文所提供的式(Ia)和式(Ib)化合物)以及其药学上可接受的盐可以是与一种或多种其它成分组合以形成药物物质药物组合物的活性药物成分(API)。药物物质(DS)药物组合物可以包括API(即,式(I)化合物或其药学上可接受的盐)和一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂。可以选择载体、稀释剂或赋形剂以与调配物的其它成分相容,并且对于预期疗法是适

当安全和有效的。式(I)化合物作为活性药物成分(API)的期望重量浓度可以与其它非活性成分组合,以在调配批次中形成药物物质(DS)。药学上可接受的组合物可以调配成用于通过适当的途径,例如通过单位剂型的口服递送(包含胶囊或片剂)施用。此类组合物可以通过使包括式(I)化合物的活性药物成分(API)与载体或赋形剂缔合来制备。

[0211] 在某些实施例中,本发明提供了一种药物组合物,所述药物组合物被调配成用于口服递送$\alpha_4\beta_7$整联蛋白抑制剂,所述组合物包括式(I)$\alpha_4\beta_7$整联蛋白抑制剂化合物作为API和被调配成用于口服治疗施用$\alpha_4\beta_7$整联蛋白抑制剂化合物的药学上可接受的载体。

[0212] 在某些实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐作为活性药物成分(API)。

[0213] 在某些实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包括式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐作为活性药物成分(API)。

[0214] 在某些实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包括式(Ib)化合物或其药学上可接受的盐作为活性药物成分(API)。

[0215] 在某些实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包括化合物(3S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐作为活性药物成分(API)。

[0216] 在某些实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包括化合物(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐作为活性药物成分(API)。

[0217] 在某些实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包括化合物(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐作为活性药物成分(API)。

[0218] 在某些实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包括化合物(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐作为活性药物成分(API)。

[0219] 在某些实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包括化合物(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐作为活性药物成分(API)。

[0220] 在某些实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包括化合物(3S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐作为活性药物成分(API)。

[0221] 在某些实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包括化合物(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐作为活性药物成分(API)。

[0222] 在某些实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包括化合物(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐作为活性药物成分(API)。

[0223] 在某些实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包括化合物(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐作为活性药物成分(API)。

[0224] 在某些实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包括化合物(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐作为活性药物成分(API)。

[0225] 在某些实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包括化合物(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐作为活性药物成分(API)。

[0226] 在某些实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包括化合物(S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐作为活性药物成分(API)。

[0227] 在某些实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包括化合物(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐作为活性药物成分(API)。

[0228] 在某些实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包括化合物(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐作为活性药物成分(API)。

[0229] 在某些实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包括化合物(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐作为活性药物成分(API)。

[0230] 在某些实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包括化合物(S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐作为活性药物成分(API)。

[0231] 在某些实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包括化合物(S)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐作为活性药物成分(API)。

[0232] 在某些实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包括化合物(S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐作为活性药物成分(API)。

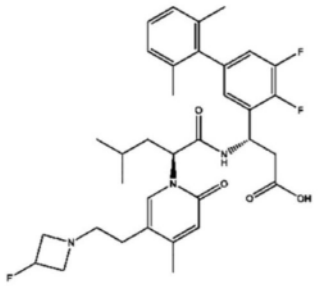
[0233] 在某些实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包括化合物(S)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐作为活性药物成分(API)。

[0234] 在某些实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包括化合物(S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐作为活性药物成分(API)。

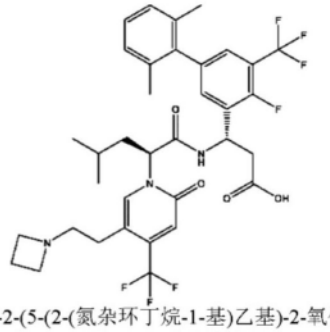
[0235] 在某些实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包括化合物(S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐作为活性药物成分(API)。

[0236] 在某些实施例中,本发明涉及一种药物组合物,其包括选自由以下组成的组的化合物:

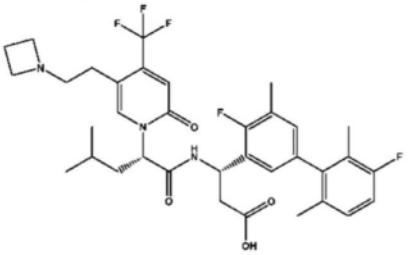
[0237]



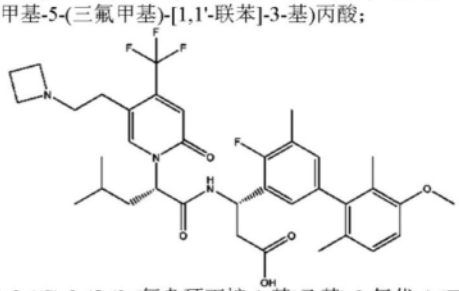
(S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸；



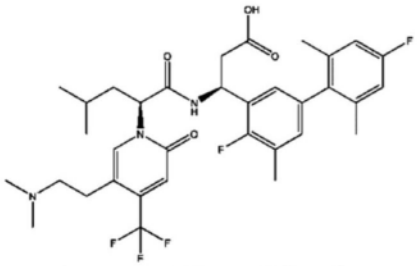
(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸；



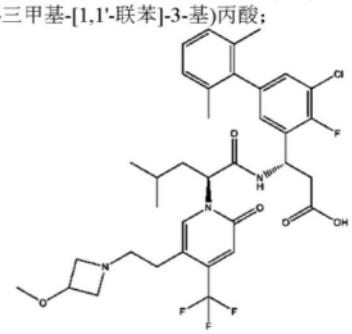
(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸；



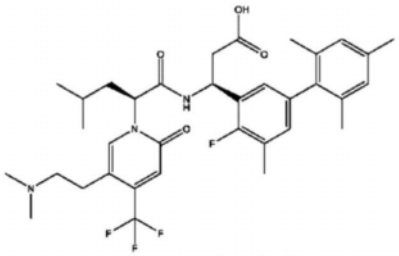
(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸；

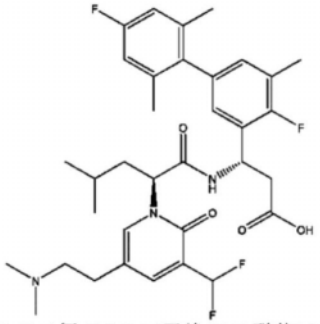


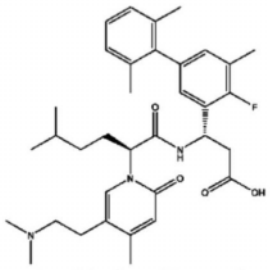
(S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸；

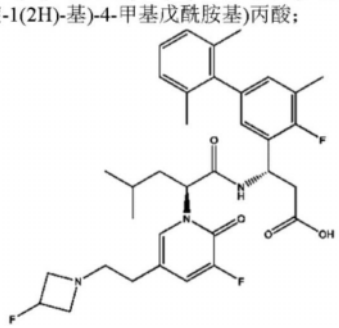


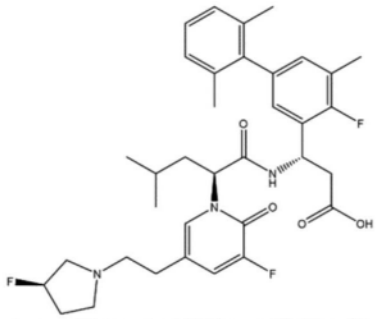
(S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸；

[0238] 
(S)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸；


(S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸；


(S)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸；

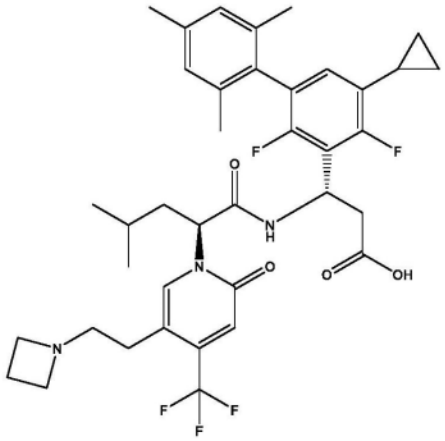

(S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸；

[0239] 
(S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸；

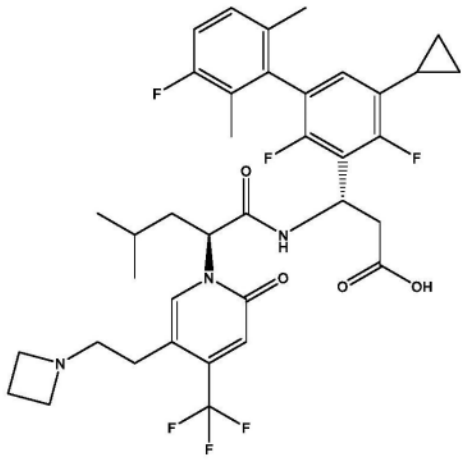
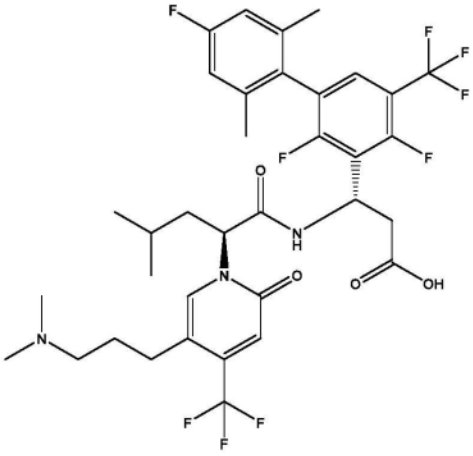
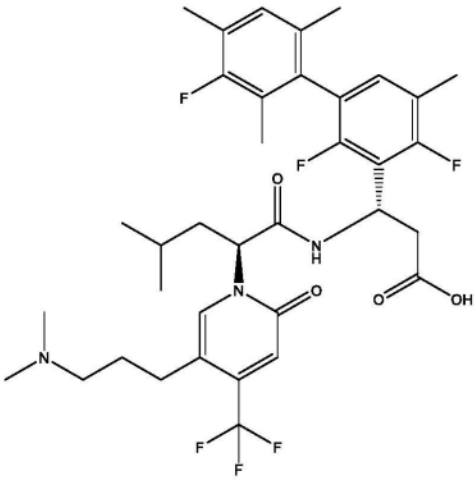
和 或其药学上可接受的盐。

[0240] 在某些实施例中,本发明涉及一种药物组合物,其包括选自由以下组成的组的化合物或其药学上可接受的盐作为活性药物成分(API)：

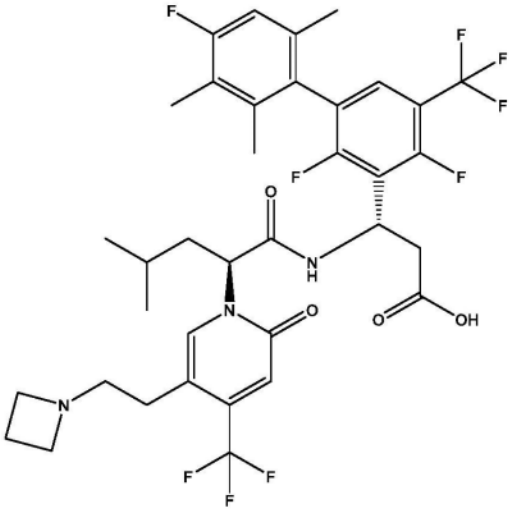
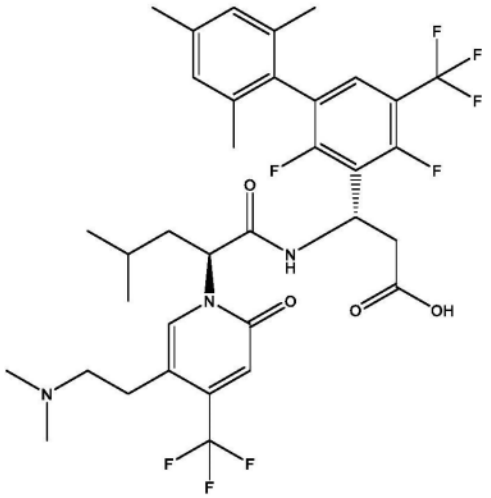
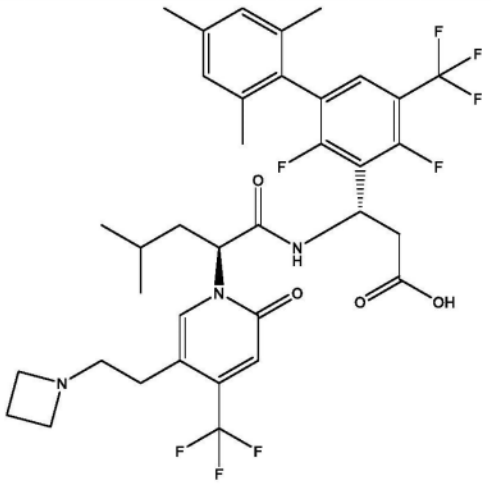
[0241]

结构	名称
	(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(5-环丙基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸；

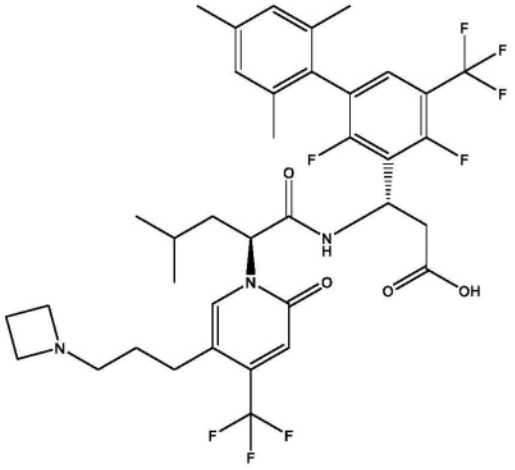
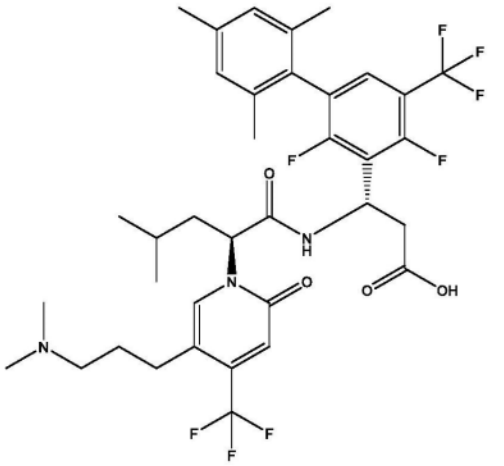
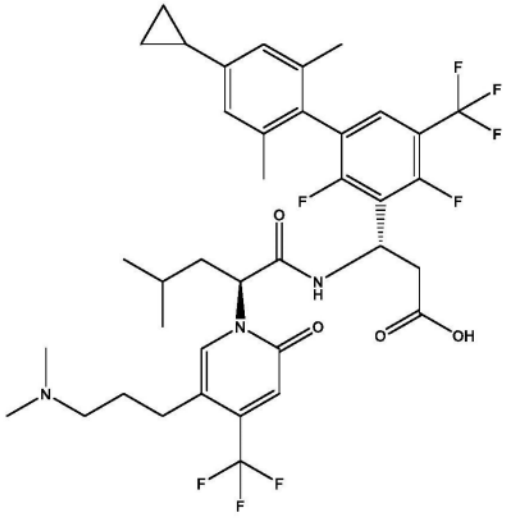
[0242]

结构	名称
	(3S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(5-环丙基-2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸;
	(S)-3-((S)-2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸;
	(3S)-3-((S)-2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸;

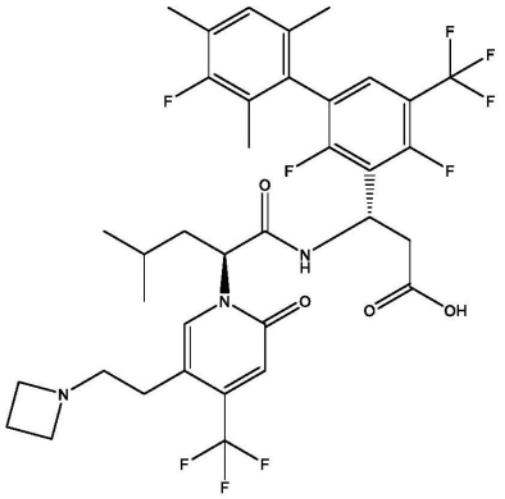
[0243]

结构	名称
	(3S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸;
	(S)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;
	(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸;

[0244]

结构	名称
	(S)-3-((S)-2-(5-(3-(氮杂环丁烷-1-基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸;
	(S)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;
	(S)-3-(4'-环丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;

[0245]

结构	名称
	(3S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸。

[0246] 包括式(I)化合物的药学上可接受的组合物可以通过各种程序制备。例如,式(I)化合物可以与合适的赋形剂、稀释剂或载体一起调配,并且形成为片剂或胶囊和其它合适的剂型。

[0247] 药物组合物可以含有预定量的API的单位剂量形式提供,所述预定量的API包括式(I)化合物/单位剂量。此类单位可以含有期望量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,这取决于所治疗的病状、施用途径以及患者的年龄、重量和状况。因此,此类单位剂量可以以期望剂量间隔施用。药物组合物中的活性化合物的浓度将取决于各种适用的参数和考虑因素,如药物的吸收率、失活率和排泄速率以及本领域技术人员已知的其它因素。应注意,剂量值还将随着待缓解的病状的严重程度而变化。应进一步理解,对于任何特定受试者,应根据个人需要和施用组合物或监督组合物的施用的人员的专业判断随时间调整具体给药方案,并且本文阐述的浓度范围仅仅是示例性的且不旨在限制所要求的组合物的范围和实践。活性成分可以一次施用,或者可以分成许多较小的剂量以不同的时间间隔施用。

[0248] 在某些实施例中,活性化合物的施用模式是口服。口服组合物将通常包含惰性稀释剂或可食用载体。它们可以被封装在明胶胶囊中或被压缩成片剂。出于口服治疗施用的目的,可以将活性化合物与赋形剂一起并入并以片剂、锭剂或胶囊的形式使用。可以包含药学上相容的粘合剂和/或佐剂材料,作为组合物的一部分。包括调配成用于口服递送的式(I)化合物的药物组合物可以单位剂型,如以式(I)化合物的期望的剂量强度的胶囊制备。对于液体形式的口服施用,可以将口服药物组分与任何口服的、无毒的、药学上可接受的惰性载体,如乙醇、甘油、水等组合。对于片剂或胶囊形式的口服施用,可以将式(I)化合物与口服、无毒、药学上可接受的惰性载体组合。适合此类调配物的赋形剂、稀释剂和载体的其它实例包含以下:填充剂和延伸剂如淀粉和糖;以及如纤维素衍生物等结合剂。此外,当期望或需要时,合适的结合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂也可以掺入混合物中。合适的结合剂包含淀粉、天然糖、天然和合成胶等。润滑剂和/或助流剂可以用于这些剂型。

[0249] 片剂、丸剂、胶囊、锭剂等可以含有以下成分中的任一种或具有类似性质的化合物:如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶等结合剂;如淀粉或乳糖等赋形剂、如海藻酸、Primogel或玉米淀粉等崩解剂;如硬脂酸镁或Sterotes等润滑剂;如胶态二氧化硅等助流剂;如蔗糖或糖精等甜味剂;或调味剂,如薄荷、水杨酸甲酯、或橙味调味剂。当剂量单位形式是胶囊时,

除了上述类型的材料之外,还可以含有液体载体如脂肪油。另外,剂量单位形式可以含有改变剂量单位的物理形式的各种其它材料,例如糖或其它肠溶剂的包衣。

[0250] 化合物可以作为酏剂、悬浮液、糖浆、薄片等的组分施用。除了一种或多种活性化合物之外,糖浆还可以含有蔗糖或增甜剂作为甜味剂以及某些防腐剂、染料和着色剂和调味剂。

[0251] 化合物可以被配制成适合于肠胃外施用的溶液,例如通过肌内、皮下或静脉内途径。例如,式(I)化合物可以溶解在合适的缓冲液中。包括期望浓度的式(I)化合物的药物组合物可以被配制成(有用的,例如在临床前动物研究中)中的可注射药物溶液。

[0252] 示例性方法

[0253] 抑制$\alpha_4\beta_7$的化合物可用于开发治疗溃疡性结肠炎和克罗恩氏病患者的药物。溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩氏病(CD)患者患有消化道的自身免疫性炎症,并且对于许多这些患者来说,$CD4^+$记忆T细胞通过其分泌肠道内促炎、效应细胞因子的能力来驱动疾病的进展和发作,从而影响周围免疫细胞和组织。据信,这些疾病病状的进展和发作包含T细胞的外渗,使血液进入肠道中的组织,导致在UC和CD中经由整联蛋白相关机制发现的炎性病状。抑制$\alpha_4\beta_7$可以破坏此机制,从而防止T细胞定位到组织,并且有效地治疗和预防如UC和CD等疾病。符合肠道的T细胞需要整联蛋白$\alpha_4\beta_7$和趋化因子受体CCR9的表面表达。虽然CCR9被细胞用于针对在小肠中表达的CCL25的梯度迁移,但$\alpha_4\beta_7$是结合配体、粘膜地址素细胞粘附分子1(MAdCAM-1)的系合分子。整联蛋白$\alpha_4\beta_7$以高亲和力结合MAdCAM-1,从而促进细胞滚动和牢固粘附,然后外渗到组织中。

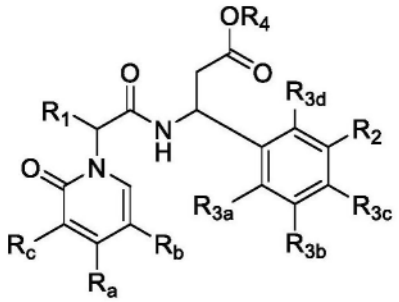
[0254] 药物组合物可以包括抑制炎性细胞上的$\alpha_4\beta_7$整联蛋白的化合物,所述化合物使这些细胞能够粘附到粘膜地址素细胞粘附分子-1(MAdCAM-1),并且抑制或阻止这些细胞进入肠固有层和肠相关淋巴组织。

[0255] 使用荧光偏振(FP)测定评估式(I)化合物,如实例5中所描述的。FP测定用于评估化合物对纯化蛋白的效力。FP测定由测量与替代或截短配体结合的纯化整联蛋白αβ二异源二聚体胞外结构域或头片组成。本文提供了式(I)示例性化合物的FP测定的结果。

[0256] 使用如实例6中所描述的配体结合测定(LBA)进一步评估式(I)化合物,以检查游离配体与在细胞上表达的受体结合的化合物效力。MAdCAM配体结合测定使用流式细胞术测量荧光标记的MAdCAM-1-Fc在存在Mn++的情况下与RPMI 8866细胞的结合。此测定评估化合物与细胞表面上的天然全长受体的结合。MAdCAM配体结合测定的一个优点是其定量和区分超过FP测定的功能灵敏度限值[Mn中~10nM]的强效化合物的活性的能力。配体结合测定(LBA)用于检查化合物效力和游离配体与在细胞上表达的受体结合的选择性。

[0257] 在一些实施例中,本发明的化合物可以选自以下编号的实施例中的一个或多个:

[0258] 1.一种式(I)化合物:

[0259] 

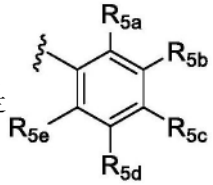
(I)

[0260] 其中

[0261] R_a、R_b和R_c独立地选自由以下组成的组:H、Me、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2和-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);条件是R_a、R_b和R_c中的至少一个是-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);

[0262] R_x和R_y独立地选自由以下组成的组:H和经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基;或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到6元环;

[0263] R_1是经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基、经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_3-C_6)-环烷基或经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基;

[0264] R_2是  ;

[0265] R_{3a}和R_{3b}独立地选自由以下组成的组:H、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、-OH、-CN、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、-(C_1-C_4)-烷氧基、-OCF_3和经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基;条件是R_{3a}和R_{3b}均不是H;

[0266] R_{3c}和R_{3d}是H;

[0267] R_4是H或经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-烷基;

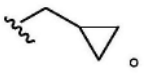
[0268] R_{5a}和R_{5e}独立地选自由以下组成的组:H、CN、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基;并且

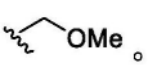
[0269] R_{5b}、R_{5c}和R_{5d}独立地选自由以下组成的组:H、CN、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基;

[0270] 或其药学上可接受的盐。

[0271] 2.根据实施例1所述的化合物,其中R_1是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

[0272] 3.根据实施例2所述的化合物,其中R_1是异丁基。

[0273] 4.根据实施例1所述的化合物,其中R_1是  。

[0274] 5.根据实施例1所述的化合物,其中R_1是  。

[0275] 6.根据实施例1到5中任一项所述的化合物,其中R_{3a}和R_{3b}独立地选自由以下组成

的组:卤素、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-烷氧基、CF_3、$C(H)F_2$和$C(F)H_2$。

[0276] 7.根据实施例6所述的化合物,其中R_{3a}和R_{3b}独立地选自由以下组成的组:卤素和(C_1-C_4)-烷基。

[0277] 8.根据实施例7所述的化合物,其中卤素是Cl或F。

[0278] 9.根据实施例7或8所述的化合物,其中(C_1-C_4)-烷基是甲基。

[0279] 10.根据实施例1到7中任一项所述的化合物,其中R_{3a}是甲基;并且R_{3b}是F。

[0280] 11.根据实施例1到7中任一项所述的化合物,其中R_{3a}是F;并且R_{3b}是甲基。

[0281] 12.根据实施例1到11中任一项所述的化合物,其中R_4是H。

[0282] 13.根据实施例1到11中任一项所述的化合物,其中R_4是甲基、乙基、正丙基、异丙基。

[0283] 14.根据实施例1到13中任一项所述的化合物,其中R_{5a}和R_{5e}独立地选自由以下组成的组:卤素、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$和经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-烷基。

[0284] 15.根据实施例1到14中任一项所述的化合物,其中R_{5a}是卤素。

[0285] 16.根据实施例15所述的化合物,其中R_{5a}是F或Cl。

[0286] 17.根据实施例1到14中任一项所述的化合物,其中R_{5a}是CF_3。

[0287] 18.根据实施例1到14中任一项所述的化合物,其中R_{5a}是$C(H)F_2$。

[0288] 19.根据实施例1到14中任一项所述的化合物,其中R_{5a}是$C(F)H_2$。

[0289] 20.根据实施例1到14中任一项所述的化合物,其中R_{5a}是未经取代的(C_1-C_4)-烷基。

[0290] 21.根据实施例20所述的化合物,其中R_{5a}是甲基。

[0291] 22.根据实施例1到14中任一项所述的化合物,其中R_{5a}是经取代的(C_1-C_5)-烷基,被至少一个卤素取代。

[0292] 23.根据实施例1到14中任一项所述的化合物,其中R_{5a}是未经取代的(C_1-C_4)-烷氧基。

[0293] 24.根据实施例23所述的化合物,其中R_{5a}是OMe。

[0294] 25.根据实施例1到24中任一项所述的化合物,其中R_{5e}是卤素。

[0295] 26.根据实施例25所述的化合物,其中R_{5e}是F或Cl。

[0296] 27.根据实施例1到24中任一项所述的化合物,其中R_{5e}是CF_3。

[0297] 28.根据实施例1到24中任一项所述的化合物,其中R_{5e}是$C(H)F_2$。

[0298] 29.根据实施例1到24中任一项所述的化合物,其中R_{5e}是$C(F)H_2$。

[0299] 30.根据实施例1到24中任一项所述的化合物,其中R_{5e}是未经取代的(C_1-C_4)-烷基。

[0300] 31.根据实施例30所述的化合物,其中R_{5e}是甲基。

[0301] 32.根据实施例1到24中任一项所述的化合物,其中R_{5e}是经取代的(C_1-C_5)-烷基,被至少一个卤素取代。

[0302] 33.根据实施例1到24中任一项所述的化合物,其中R_{5e}是未经取代的(C_1-C_4)-烷氧基。

[0303] 34.根据实施例33所述的化合物,其中R_{5e}是OMe。

[0304] 35.根据实施例1到34中任一项所述的化合物,其中R_{5b}、R_{5c}和R_{5d}独立地选自由以下组成的组:H、卤素、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基和经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-烷氧基。

[0305] 36.根据实施例1到35中任一项所述的化合物,其中R_{5b}是H。

[0306] 37.根据实施例1到35中任一项所述的化合物,其中R_{5b}是卤素。

[0307] 38.根据实施例37所述的化合物,其中R_{5b}是Cl或F。

[0308] 39.根据实施例1到35中任一项所述的化合物,其中R_{5b}是CF_3。

[0309] 40.根据实施例1到35中任一项所述的化合物,其中R_{5b}是$C(H)F_2$。

[0310] 41.根据实施例1到35中任一项所述的化合物,其中R_{5b}是$C(F)H_2$。

[0311] 42.根据实施例1到35中任一项所述的化合物,其中R_{5b}是未经取代的(C_1-C_4)-烷基。

[0312] 43.根据实施例37所述的化合物,其中R_{5b}是甲基。

[0313] 44.根据实施例1到35中任一项所述的化合物,其中R_{5b}是未经取代的(C_1-C_4)-烷氧基。

[0314] 45.根据实施例44所述的化合物,其中R_{5b}是OMe。

[0315] 46.根据实施例1到35中任一项所述的化合物,其中R_{5b}是未经取代的(C_3-C_6)-环烷基。

[0316] 47.根据实施例46所述的化合物,其中R_{5b}是环丙基。

[0317] 48.根据实施例1到47中任一项所述的化合物,其中R_{5c}是H。

[0318] 49.根据实施例1到47中任一项所述的化合物,其中R_{5c}是卤素。

[0319] 50.根据实施例49所述的化合物,其中R_{5c}是Cl或F。

[0320] 51.根据实施例1到47中任一项所述的化合物,其中R_{5c}是CF_3。

[0321] 52.根据实施例1到47中任一项所述的化合物,其中R_{5c}是$C(H)F_2$。

[0322] 53.根据实施例1到47中任一项所述的化合物,其中R_{5c}是$C(F)H_2$。

[0323] 54.根据实施例1到47中任一项所述的化合物,其中R_{5c}是未经取代的(C_1-C_4)-烷基。

[0324] 55.根据实施例54所述的化合物,其中R_{5c}是甲基。

[0325] 56.根据实施例1到47中任一项所述的化合物,其中R_{5c}是未经取代的(C_1-C_4)-烷氧基。

[0326] 57.根据实施例56所述的化合物,其中R_{5c}是OMe。

[0327] 58.根据实施例1到47中任一项所述的化合物,其中R_{5c}是未经取代的(C_3-C_6)-环烷基。

[0328] 59.根据实施例58所述的化合物,其中R_{5b}是环丙基。

[0329] 60.根据实施例1到59中任一项所述的化合物,其中R_{5d}是H。

[0330] 61.根据实施例1到59中任一项所述的化合物,其中R_{5d}是卤素。

[0331] 62.根据实施例61所述的化合物,其中R_{5d}是Cl或F。

[0332] 63.根据实施例1到59中任一项所述的化合物,其中R_{5d}是CF_3。

[0333] 64.根据实施例1到59中任一项所述的化合物,其中R_{5d}是$C(H)F_2$。

[0334] 65.根据实施例1到59中任一项所述的化合物,其中R_{5d}是$C(F)H_2$。

[0335] 66.根据实施例1到59中任一项所述的化合物,其中R_{5d}是未经取代的(C_1-C_4)-烷基。

[0336] 67.根据实施例66所述的化合物,其中R_{5d}是甲基。

[0337] 68.根据实施例1到67中任一项所述的化合物,其中R_{5d}是未经取代的(C_1-C_4)-烷氧基。

[0338] 69.根据实施例68所述的化合物,其中R_{5d}是OMe。

[0339] 70.根据实施例1到67中任一项所述的化合物,其中R_{5d}是未经取代的(C_3-C_6)-环烷基。

[0340] 71.根据实施例70所述的化合物,其中R_{5d}是环丙基。

[0341] 72.根据实施例1到35中任一项所述的化合物,其中R_{5b}和R_{5d}各自是H。

[0342] 73.根据实施例1到72中任一项所述的化合物,其中R_a是H。

[0343] 74.根据实施例1到72中任一项所述的化合物,其中R_a是Me。

[0344] 75.根据实施例1到72中任一项所述的化合物,其中R_a是卤素。

[0345] 76.根据实施例75所述的化合物,其中R_a是Cl或F。

[0346] 77.根据实施例1到72中任一项所述的化合物,其中R_a是CF_3。

[0347] 78.根据实施例1到72中任一项所述的化合物,其中R_a是$C(H)F_2$。

[0348] 79.根据实施例1到72中任一项所述的化合物,其中R_a是$C(F)H_2$。

[0349] 80.根据实施例1到72中任一项所述的化合物,其中R_a是未经取代的-(C_1-C_3)亚烷基-N-$(R_x)(R_y)$。

[0350] 81.根据实施例1到72中任一项所述的化合物,其中R_a是经取代的-(C_1-C_3)亚烷基-N-$(R_x)(R_y)$,其被F或OMe取代。

[0351] 82.根据实施例1到81中任一项所述的化合物,其中R_b是H。

[0352] 83.根据实施例1到81中任一项所述的化合物,其中R_b是Me。

[0353] 84.根据实施例1到81中任一项所述的化合物,其中R_b是卤素。

[0354] 85.根据实施例84所述的化合物,其中R_b是Cl或F。

[0355] 86.根据实施例1到81中任一项所述的化合物,其中R_b是CF_3。

[0356] 87.根据实施例1到81中任一项所述的化合物,其中R_b是$C(H)F_2$。

[0357] 88.根据实施例1到81中任一项所述的化合物,其中R_b是$C(F)H_2$。

[0358] 89.根据实施例1到81中任一项所述的化合物,其中R_b是未经取代的-(C_1-C_3)亚烷基-N-$(R_x)(R_y)$。

[0359] 90.根据实施例1到81中任一项所述的化合物,其中R_b是经取代的-(C_1-C_3)亚烷基-N-$(R_x)(R_y)$,其被F或OMe取代。

[0360] 91.根据实施例1到90中任一项所述的化合物,其中R_c是H。

[0361] 92.根据实施例1到90中任一项所述的化合物,其中R_c是Me。

[0362] 93.根据实施例1到90中任一项所述的化合物,其中R_c是卤素。

[0363] 94.根据实施例93所述的化合物,其中R_c是Cl或F。

[0364] 95.根据实施例1到90中任一项所述的化合物,其中R_c是CF_3。

[0365] 96.根据实施例1到90中任一项所述的化合物,其中R_c是$C(H)F_2$。

[0366] 97.根据实施例1到90中任一项所述的化合物,其中R_c是$C(F)H_2$。

[0367] 98.根据实施例1到90中任一项所述的化合物,其中R_c是未经取代的-(C_1-C_3)亚烷基-N-(R_x)(R_y)。

[0368] 99.根据实施例1到90中任一项所述的化合物,其中R_c是经取代的-(C_1-C_3)亚烷基-N-(R_x)(R_y),其被F或OMe取代。

[0369] 100.根据实施例1到99中任一项所述的化合物,其中R_x是H。

[0370] 101.根据实施例1到99中任一项所述的化合物,其中R_x是未经取代的(C_1-C_6)-烷基。

[0371] 102.根据实施例1到100中任一项所述的化合物,其中R_y是H。

[0372] 103.根据实施例1到100中任一项所述的化合物,其中R_y是未经取代的(C_1-C_6)-烷基。

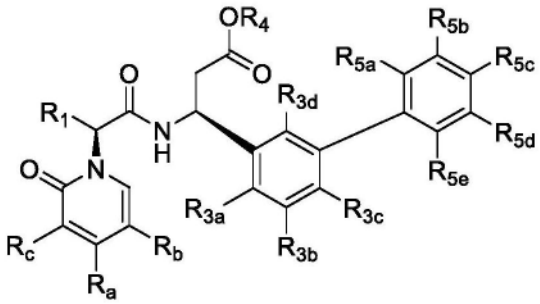
[0373] 104.根据实施例1到72、80到81、89到90和98-99中任一项所述的化合物,其中R_x和R_y与其所连接的N一起形成未经取代的4到6元环。

[0374] 105.根据实施例1到72、80到81、89到90和98-99中任一项所述的化合物,其中R_x和R_y与其所连接的N一起形成经取代的4到6元环,其被至少一个卤素、经取代的或未经取代的(C_1-C_4)烷基或OMe取代。

[0375] 106.根据实施例104或105所述的化合物,其中所述4到6元环是3到6元杂环烷基。

[0376] 107.根据实施例104或105所述的化合物,其中所述4到6元环是4到5元杂环烷基。

[0377] 108.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是式(Ia)的化合物:

[0378] 

(Ia)

[0379] 其中

[0380] R_a、R_b和R_c中的至少一个是-(C_1-C_3)亚烷基-N(R_x)(R_y);

[0381] R_x和R_y独立地选自由H和甲基组成的组;或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成经取代的或未经取代的4到6元环;并且

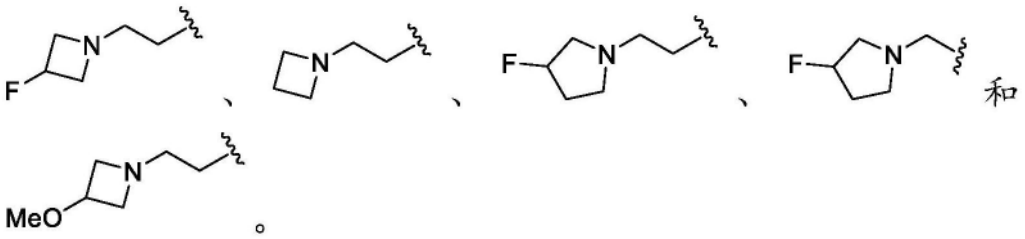
[0382] R_{3a}和R_{3b}各自独立地选自由甲基和F组成的组。

[0383] 109.根据实施例108所述的化合物,其中R_{5a}和R_{5e}独立地是未经取代的(C_1-C_4)烷基。

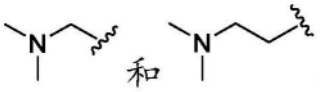
[0384] 110.根据实施例108或109所述的化合物,其中R_b是未经取代的-(C_1-C_3)亚烷基-N(R_x)(R_y)。

[0385] 111.根据实施例1或108所述的化合物,其中R_a选自由以下组成的组:H、C(H)F_2、CF_3和Me。

[0386] 112.根据实施例1或108所述的化合物,其中R_b选自由以下组成的组:



[0387] 113.根据实施例1或108所述的化合物,其中R_b选自由以下组成的组:



[0388] 114.根据实施例1或108所述的化合物,其中R_c是H或F。

[0389] 115.根据实施例1和108到114中任一项所述的化合物,其中R_1选自由以下组成的组:



[0390] 116.根据实施例108到115中任一项所述的化合物,其中R_{5a}是CF_3。

[0391] 117.根据实施例108到115中任一项所述的化合物,其中R_{5a}是$C(H)F_2$。

[0392] 118.根据实施例108到115中任一项所述的化合物,其中R_{5a}是$C(F)H_2$。

[0393] 119.根据实施例108到115中任一项所述的化合物,其中R_{5a}是甲基。

[0394] 120.根据实施例108到115中任一项所述的化合物,其中R_{5a}是OMe。

[0395] 121.根据实施例108到115中任一项所述的化合物,其中R_{5a}是F或Cl。

[0396] 122.根据实施例108到121中任一项所述的化合物,其中R_{5b}是H。

[0397] 123.根据实施例108到121中任一项所述的化合物,其中R_{5b}是CF_3。

[0398] 124.根据实施例108到121中任一项所述的化合物,其中R_{5b}是$C(H)F_2$。

[0399] 125.根据实施例108到121中任一项所述的化合物,其中R_{5b}是$C(F)H_2$。

[0400] 126.根据实施例108到121中任一项所述的化合物,其中R_{5b}是甲基。

[0401] 127.根据实施例108到121中任一项所述的化合物,其中R_{5b}是OMe。

[0402] 128.根据实施例108到121中任一项所述的化合物,其中R_{5b}是F或Cl。

[0403] 129.根据实施例108到128中任一项所述的化合物,其中R_{5c}是H。

[0404] 130.根据实施例108到128中任一项所述的化合物,其中R_{5c}是CF_3。

[0405] 131.根据实施例108到128中任一项所述的化合物,其中R_{5c}是$C(H)F_2$。

[0406] 132.根据实施例108到128中任一项所述的化合物,其中R_{5c}是$C(F)H_2$。

[0407] 133.根据实施例108到128中任一项所述的化合物,其中R_{5c}是甲基。

[0408] 134.根据实施例108到128中任一项所述的化合物,其中R_{5c}是OMe。

[0409] 135.根据实施例108到128中任一项所述的化合物,其中R_{5c}是F或Cl。

[0410] 136.根据实施例108到135中任一项所述的化合物,其中R_{5d}是H。

[0411] 137.根据实施例108到135中任一项所述的化合物,其中R_{5d}是CF_3。

[0412] 138.根据实施例108到135中任一项所述的化合物,其中R_{5d}是$C(H)F_2$。

[0413] 139.根据实施例108到135中任一项所述的化合物,其中R_{5d}是$C(F)H_2$。

[0414] 140.根据实施例108到135中任一项所述的化合物,其中R_{5d}是甲基。

[0415] 141.根据实施例108到135中任一项所述的化合物,其中R_{5d}是OMe。

[0416] 142.根据实施例108到135中任一项所述的化合物,其中R_{5d}是F或Cl。

[0417] 143.根据实施例108到142中任一项所述的化合物,其中R_{5e}是CF_3。

[0418] 144.根据实施例108到142中任一项所述的化合物,其中R_{5e}是$C(H)F_2$。

[0419] 145.根据实施例108到142中任一项所述的化合物,其中R_{5e}是$C(F)H_2$。

[0420] 146.根据实施例108到142中任一项所述的化合物,其中R_{5e}是甲基。

[0421] 147.根据实施例108到142中任一项所述的化合物,其中R_{5e}是OMe。

[0422] 148.根据实施例108到142中任一项所述的化合物,其中R_{5e}是F或Cl。

[0423] 149.根据实施例1和108到121中任一项所述的化合物,其中R_{5b}、R_{5c}和R_{5d}中的至少一个是H。

[0424] 150.根据实施例1和108到121中任一项所述的化合物,其中R_{5b}、R_{5c}和R_{5d}中的至少两个是H。

[0425] 151.根据实施例1和108到121中任一项所述的化合物,其中R_{5b}、R_{5c}和R_{5d}是H。

[0426] 152.根据实施例1和108到151中任一项所述的化合物,其中R_{3a}是H。

[0427] 153.根据实施例1和108到151中任一项所述的化合物,其中R_{3a}是甲基。

[0428] 154.根据实施例1和108到151中任一项所述的化合物,其中R_{3a}是卤素。

[0429] 155.根据实施例1和108到151中任一项所述的化合物,其中R_{3a}是CF_3。

[0430] 156.根据实施例1和108到151中任一项所述的化合物,其中R_{3a}是$C(H)F_2$。

[0431] 157.根据实施例1和108到151中任一项所述的化合物,其中R_{3a}是$C(F)H_2$。

[0432] 158.根据实施例1和108到151中任一项所述的化合物,其中R_{3a}是OMe。

[0433] 159.根据实施例1和108到158中任一项所述的化合物,其中R_{3b}是H。

[0434] 160.根据实施例1和108到158中任一项所述的化合物,其中R_{3b}是甲基。

[0435] 161.根据实施例1和108到158中任一项所述的化合物,其中R_{3b}是卤素。

[0436] 162.根据实施例1和108到158中任一项所述的化合物,其中R_{3b}是CF_3。

[0437] 163.根据实施例1和108到158中任一项所述的化合物,其中R_{3b}是$C(H)F_2$。

[0438] 164.根据实施例1和108到158中任一项所述的化合物,其中R_{3b}是$C(F)H_2$。

[0439] 165.根据实施例1和108到158中任一项所述的化合物,其中R_{3b}是OMe。

[0440] 166.根据实施例1和108到158中任一项所述的化合物,其中R_{3b}是OCF_3。

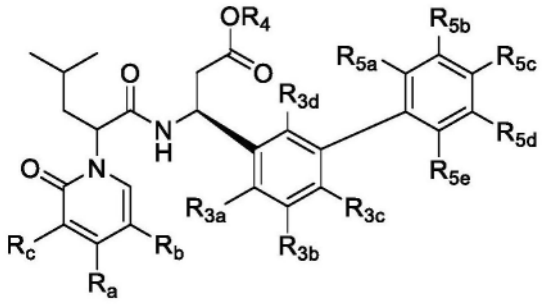
[0441] 167.根据实施例1和108到158中任一项所述的化合物,其中R_{3b}是环丙基。

[0442] 168.根据实施例108到151中任一项所述的化合物,其中R_{3a}是甲基,并且R_{3b}是F。

[0443] 169.根据实施例108到151中任一项所述的化合物,其中R_{3a}是F,并且R_{3b}是甲基。

[0444] 170.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物选自图1的化合物或其对映体中的任何一种。

[0445] 171.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是式(Ic)的化合物

[0446] 

(Ic)

[0447] 或其药学上可接受的盐,其中

[0448] R_a、R_b和R_c独立地选自由以下组成的组:H、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、卤素、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-烷氧基、$-OCF_3$和经取代的或未经取代的$-(C_1-C_5)$亚烷基-N-$(R_x)(R_y)$;条件是R_a、R_b和R_c中的一个是$-(C_1-C_5)$亚烷基-N-$(R_x)(R_y)$;

[0449] R_x和R_y独立地选自由以下组成的组:H、经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基或经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基;或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成经取代的或未经取代的4到6元杂环基环;

[0450] R_{3a}和R_{3b}独立地选自由以下组成的组:H、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、-OH、-CN、卤素、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-(C_1-C_4)-烷氧基、$-OCF_3$和经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基;条件是R_{3a}和R_{3b}均不是H;

[0451] R_{3c}选自由以下组成的组:H、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、羟基、卤素、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-(C_1-C_4)-烷氧基、$-OCF_3$-CN和经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基;

[0452] R_{3d}选自由以下组成的组:H、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、羟基、卤素和-(C_1-C_4)-烷氧基;

[0453] R_{5a}和R_{5e}独立地选自由以下组成的组:H、CN、卤素、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基;并且

[0454] R_{5b}、R_{5c}和R_{5d}独立地选自由以下组成的组:H、CN、卤素、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基;

[0455] 或其药学上可接受的盐。

[0456] 172.一种化合物,其选自由以下组成的组:

[0457] (3S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;

[0458] (3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸;

[0459] (3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸;

[0460] (3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸;

[0461] (3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;

[0462] (3S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;

[0463] (3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸;

[0464] (3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;

[0465] (3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸;

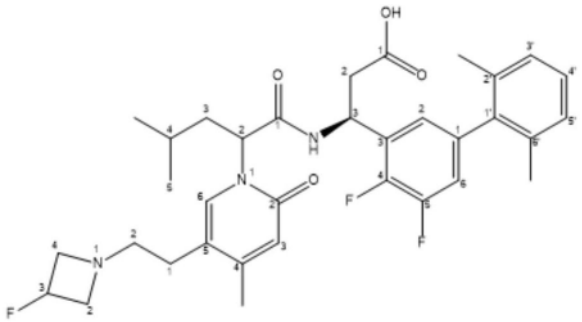
[0466] (3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;

[0467] (3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;以及

[0468] (3S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;

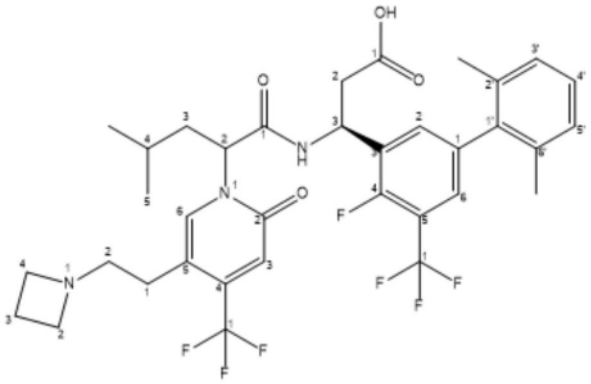
[0469] 或其药学上可接受的盐。

[0470] 173.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物为以下化合物:

[0471] 

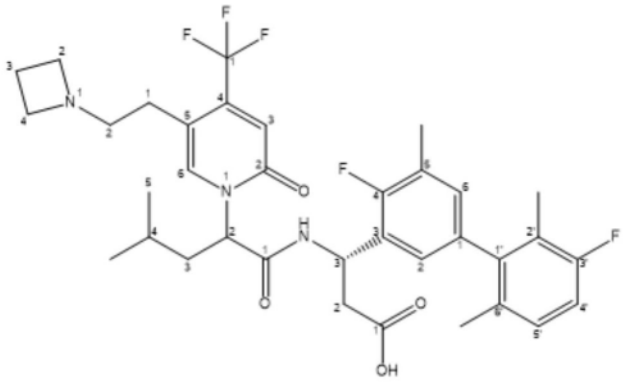
[0472] 或其药学上可接受的盐。

[0473] 174.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物为以下化合物:

[0474] 

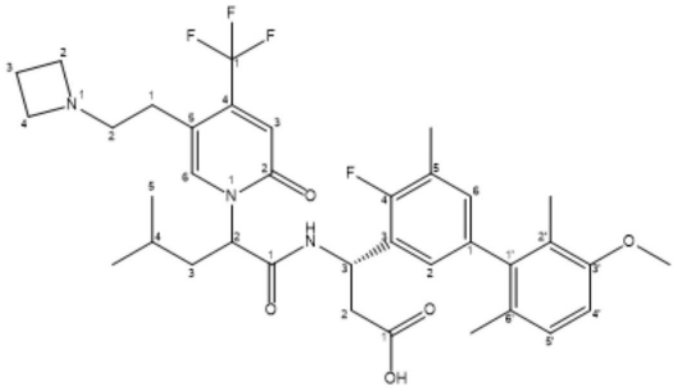
[0475] 或其药学上可接受的盐。

[0476] 175.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物为以下化合物:

[0477] 

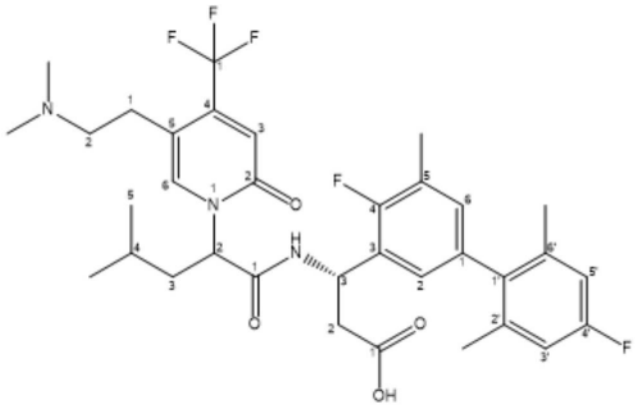
[0478] 或其药学上可接受的盐。

[0479] 176.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物为以下化合物:



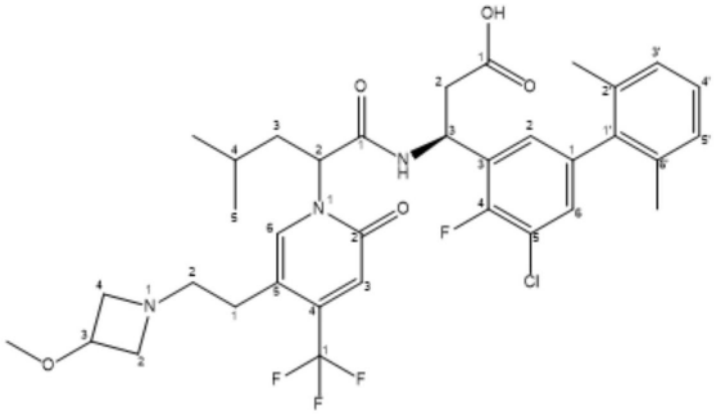
[0480] 或其药学上可接受的盐。

[0481] 177.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物为以下化合物:



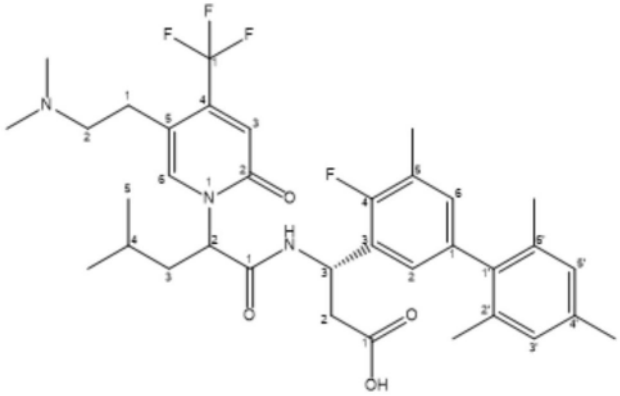
[0482] 或其药学上可接受的盐。

[0483] 178.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物为以下化合物:



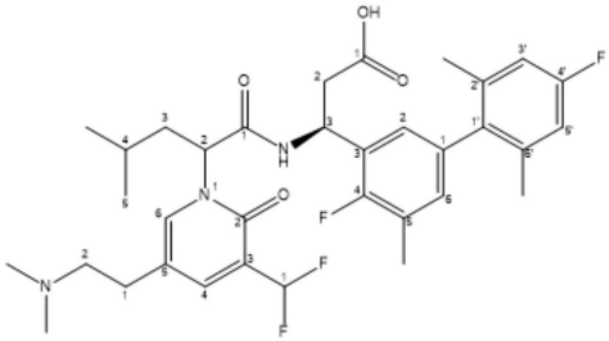
[0484] 或其药学上可接受的盐。

[0485] 179.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物为以下化合物:



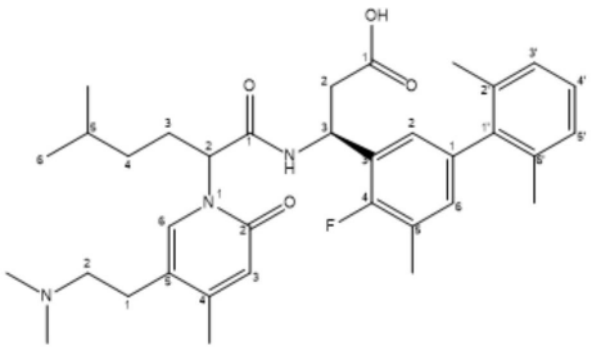
[0486] 或其药学上可接受的盐。

[0487] 180.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物为以下化合物:



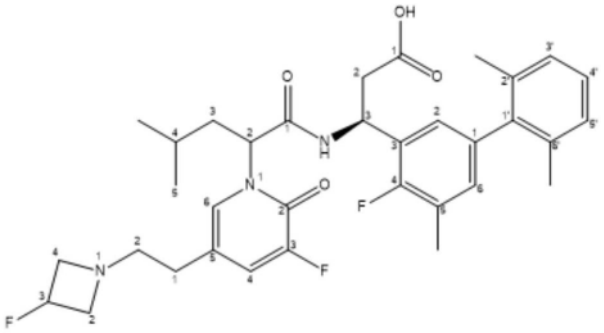
[0488] 或其药学上可接受的盐。

[0489] 181.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物为以下化合物:



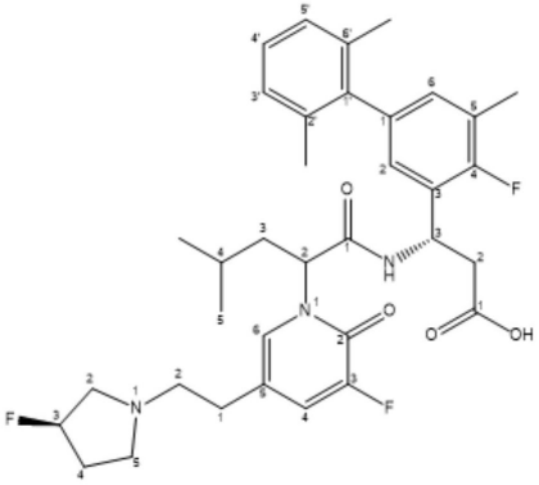
[0490] 或其药学上可接受的盐。

[0491] 182.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物为以下化合物:



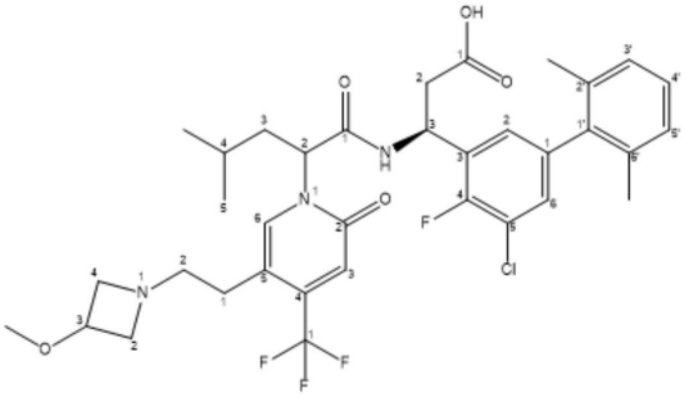
[0492] 或其药学上可接受的盐。

[0493] 183.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物为以下化合物:

[0494] 

[0495] 或其药学上可接受的盐。

[0496] 184.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物为以下化合物:

[0497] 

[0498] 或其药学上可接受的盐。

[0499] 185.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(3S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0500] 186.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0501] 187.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0502] 188.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0503] 189.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0504] 190.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(3S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0505] 191.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0506] 192.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0507] 193.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0508] 194.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0509] 195.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0510] 196.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(3S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0511] 197.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0512] 198.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0513] 199.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0514] 200.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0515] 201.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0516] 202.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0517] 203.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(S)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0518] 204.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0519] 205.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(S)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0520] 206.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0521] 207.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0522] 208.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

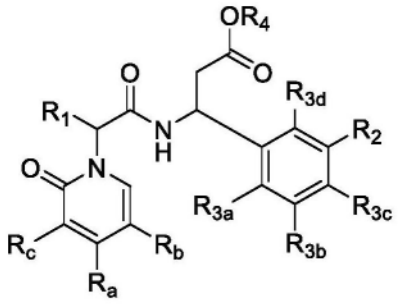
[0523] 209.一种药物组合物,其包括根据实施例1到208中任一项所述的化合物;以及药学上可接受的赋形剂。

[0524] 210.一种抑制细胞中的$\alpha_4\beta_7$整联蛋白的方法,所述方法包括在有效减少细胞对MAdCAM-1的粘附的条件下使所述细胞与实施例1到208中任一项的化合物接触。

[0525] 211.一种降低包括$\alpha_4\beta_7$整联蛋白的细胞对MAdCAM-1的粘附的方法,所述方法包括在有效减少细胞对MAdCAM-1的粘附的条件下使所述细胞与实施例1到208中任一项的化合物接触。

[0526] 212.一种治疗炎性肠病、溃疡性结肠炎或克罗恩氏病的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的实施例1到208中任一项的化合物。

[0527] 在一些实施例中,本发明的化合物可以是式(I)化合物:

[0528] 

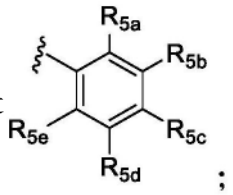
(I)

[0529] 其中

[0530] R_a、R_b和R_c独立地选自由以下组成的组:H、Me、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2和-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);条件是R_a、R_b和R_c中的至少一个是-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);

[0531] R_x和R_y独立地选自由以下组成的组:H和经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基;或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到6元环;

[0532] R_1是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

[0533] R_2是  ;

[0534] R_{3a}和R_{3b}独立地选自由以下组成的组:卤素、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-烷氧基、CF_3、C(H)F_2和C(F)H_2;

[0535] R_{3c}和R_{3d}是H;

[0536] R_4是H;

[0537] R_{5a}是甲基;

[0538] R_{5b}选自由以下组成的组:H、CN、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基;

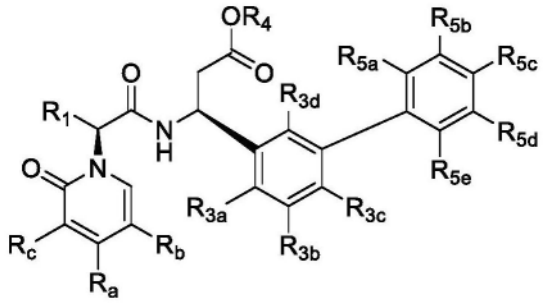
[0539] R_{5c}是甲基;

[0540] R_{5d}是H;

[0541] R_{5e}选自由以下组成的组:H、CN、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基;

[0542] 或其药学上可接受的盐。

[0543] 在一些实施例中,本发明的化合物可以是式(Ia)化合物:

[0544] 

(Ia)

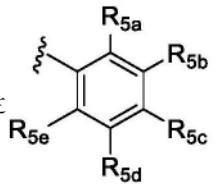
[0545] 其中

[0546] R_a、R_b和R_c独立地选自由以下组成的组:H、Me、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2和-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);条件是R_a、R_b和R_c中的至少一个是-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);

[0547] R_a、R_b和R_c中的至少一个是-(C_1-C_3)亚烷基-N(R_x)(R_y);

[0548] R_x和R_y独立地选自由H和甲基组成的组;或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成经取代的或未经取代的4到6元环;

[0549] R_1是经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基、经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_3-C_6)-环烷基或经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基;

[0550] R_2是  ;

[0551] R_{3a}和R_{3b}各自独立地选自由甲基和F组成的组,并且R_{3a}是卤素;

[0552] R_{3c}和R_{3d}是H;

[0553] R_4是H或经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-烷基;

[0554] R_{5a}选自由以下组成的组:H、CN、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基;并且

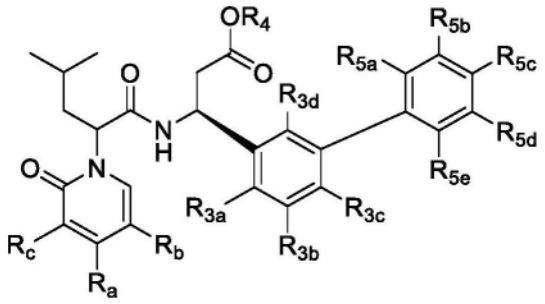
[0555] R_{5b}和R_{5c}独立地选自由以下组成的组:H、CN、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基;并且

[0556] R_{5d}是H;

[0557] R_{5e}是甲基;

[0558] 或其药学上可接受的盐。

[0559] 在一些实施例中,本发明的化合物可以是式(Ic)化合物,

[0560] 

(Ic)

[0561] 其中

[0562] R_a、R_b和R_c独立地选自由以下组成的组:H、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、卤素、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-烷氧基、-OCF_3和经取代的或未经取代的-(C_1-C_5)亚烷基-N-$(R_x)(R_y)$;条件是R_a、R_b和R_c中的一个是-(C_1-C_5)亚烷基-N-$(R_x)(R_y)$;

[0563] R_x和R_y独立地选自由以下组成的组:H、经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基或经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基;或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成经取代的或未经取代的4到6元杂环基环;

[0564] R_{3a}是卤素,并且R_{3b}选自由以下组成的组:H、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、-OH、-CN、卤素、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-(C_1-C_4)-烷氧基、-OCF_3和经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基;

[0565] R_{3c}是H、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、羟基、卤素、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-(C_1-C_4)-烷氧基、-OCF_3-CN和经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基;

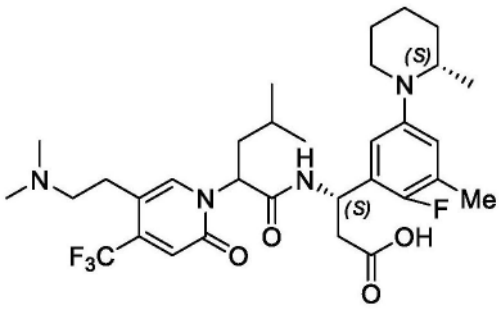
[0566] R_{3d}选自由以下组成的组:H、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、羟基、卤素和-(C_1-C_4)-烷氧基;

[0567] R_{5a}和R_{5e}独立地选自由以下组成的组:H、CN、卤素、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基;并且

[0568] R_{5b}、R_{5c}和R_{5d}独立地选自由以下组成的组:H、CN、卤素、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基;

[0569] 或其药学上可接受的盐。

[0570] 在一些实施例中,本发明的化合物可以是化合物(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2-氟-3-甲基-5-((S)-2-甲基哌啶-1-基)苯基)丙酸

[0571]  或其药学上可接受的盐。

[0572] 在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的方法中的任何一种方法,其中所述受试者为哺乳动物。在某些实施例中,本发明涉及上文所提到的化合物中的任何一种化合物,其中所述受试者为人。

[0573] 实例

[0574] 通过参考以下实例,将更容易理解现在总体上描述的本发明,这些实例仅出于说明本发明的某些方面和实施例的目的而被包含在内,并且不旨在限制本发明。

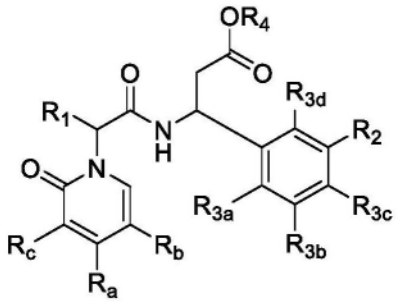
[0575] 实例1到4描述了图1中呈现的某些化合物的合成,包含式(Ia)和式(Ib)化合物。图1中的化合物可以制备为具有(3S)构型(即,在立体中心β处与羧酸部分)的非对映异构体化合物(例如,如在实例1-4中所公开的)的混合物,以及手性中心处与式(I)的吡啶酮环氮原子共价结合的非对映体的混合物(例如,如式(Ib)中所示)。

[0576] 在图1中,示出了在实例5的荧光偏振(FP)测定中具有较大活性的化合物与式(Ia)的立体化学。实例5描述了荧光偏振(FP)测定。实例6描述了配体结合(LB)测定。实例7描述了细胞粘附(CA)测定。

[0577] 另外的实施例

[0578] 在一些实施例中,化合物可以选自下文提供的列举的实施例中的一个或多个:

[0579] 1.一种式(I)化合物:

[0580] 

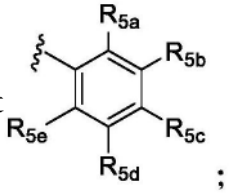
(I)

[0581] 其中

[0582] R_a、R_b和R_c独立地选自由以下组成的组:H、Me、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2和-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);条件是R_a、R_b和R_c中的至少一个是-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);

[0583] R_x和R_y独立地选自由以下组成的组:H和经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基;或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到6元环;

[0584] R_1是经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基、经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_3-C_6)-环烷基或经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基;

[0585] R_2是  ;

[0586] R_{3a}和R_{3b}独立地选自由以下组成的组:H、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、-OH、-CN、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、-(C_1-C_4)-烷氧基、-OCF_3和经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基;条件是R_{3a}和R_{3b}均不是H;

[0587] R_{3c}和R_{3d}是H;

[0588] R_4是H或经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-烷基;

[0589] R_{5a}和R_{5e}独立地选自由以下组成的组:H、CN、卤素、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基;并且

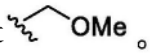
[0590] R_{5b}、R_{5c}和R_{5d}独立地选自由以下组成的组:H、CN、卤素、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基;

[0591] 或其药学上可接受的盐。

[0592] 2.根据实施例1所述的化合物,其中R_1是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

[0593] 3.根据实施例2所述的化合物,其中R_1是异丁基。

[0594] 4.根据实施例1所述的化合物,其中R_1是  。

[0595] 5.根据实施例1所述的化合物,其中R_1是  。

[0596] 6.根据实施例1到5中任一项所述的化合物,其中R_{3a}和R_{3b}独立地选自由以下组成的组:卤素、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-烷氧基、CF_3、$C(H)F_2$和$C(F)H_2$。

[0597] 7.根据实施例6所述的化合物,其中R_{3a}和R_{3b}独立地选自由以下组成的组:卤素和(C_1-C_4)-烷基。

[0598] 8.根据实施例7所述的化合物,其中卤素是Cl或F。

[0599] 9.根据实施例7或8所述的化合物,其中(C_1-C_4)-烷基是甲基。

[0600] 10.根据实施例1到7中任一项所述的化合物,其中R_{3a}是甲基;并且R_{3b}是F。

[0601] 11.根据实施例1到7中任一项所述的化合物,其中R_{3a}是F;并且R_{3b}是甲基。

[0602] 12.根据实施例1到11中任一项所述的化合物,其中R_4是H。

[0603] 13.根据实施例1到11中任一项所述的化合物,其中R_4是甲基、乙基、正丙基、异丙基。

[0604] 14.根据实施例1到13中任一项所述的化合物,其中R_{5a}和R_{5e}独立地选自由以下组成的组:卤素、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$和经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-烷基。

[0605] 15.根据实施例1到14中任一项所述的化合物,其中R_{5a}是卤素。

[0606] 16.根据实施例15所述的化合物,其中R_{5a}是F或Cl。

[0607] 17.根据实施例1到14中任一项所述的化合物,其中R_{5a}是CF_3。

[0608] 18.根据实施例1到14中任一项所述的化合物,其中R_{5a}是$C(H)F_2$。

[0609] 19.根据实施例1到14中任一项所述的化合物,其中R_{5a}是$C(F)H_2$。

[0610] 20.根据实施例1到14中任一项所述的化合物,其中R_{5a}是未经取代的(C_1-C_4)-烷基。

[0611] 21.根据实施例20所述的化合物,其中R_{5a}是甲基。

[0612] 22.根据实施例1到14中任一项所述的化合物,其中R_{5a}是经取代的(C_1-C_5)-烷基,被至少一个卤素取代。

[0613] 23.根据实施例1到14中任一项所述的化合物,其中R_{5a}是未经取代的(C_1-C_4)-烷氧基。

[0614] 24.根据实施例23所述的化合物,其中R_{5a}是OMe。

[0615] 25.根据实施例1到24中任一项所述的化合物,其中R_{5e}是卤素。

[0616] 26.根据实施例25所述的化合物,其中R_{5e}是F或Cl。

[0617] 27.根据实施例1到24中任一项所述的化合物,其中R_{5e}是CF_3。

[0618] 28.根据实施例1到24中任一项所述的化合物,其中R_{5e}是$C(H)F_2$。

[0619] 29.根据实施例1到24中任一项所述的化合物,其中R_{5e}是$C(F)H_2$。

[0620] 30.根据实施例1到24中任一项所述的化合物,其中R_{5e}是未经取代的(C_1-C_4)-烷基。

[0621] 31.根据实施例30所述的化合物,其中R_{5e}是甲基。

[0622] 32.根据实施例1到24中任一项所述的化合物,其中R_{5e}是经取代的(C_1-C_5)-烷基,被至少一个卤素取代。

[0623] 33.根据实施例1到24中任一项所述的化合物,其中R_{5e}是未经取代的(C_1-C_4)-烷氧基。

[0624] 34.根据实施例33所述的化合物,其中R_{5e}是OMe。

[0625] 35.根据实施例1到34中任一项所述的化合物,其中R_{5b}、R_{5c}和R_{5d}独立地选自由以下组成的组:H、卤素、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基和经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-烷氧基。

[0626] 36.根据实施例1到35中任一项所述的化合物,其中R_{5b}是H。

[0627] 37.根据实施例1到35中任一项所述的化合物,其中R_{5b}是卤素。

[0628] 38.根据实施例37所述的化合物,其中R_{5b}是Cl或F。

[0629] 39.根据实施例1到35中任一项所述的化合物,其中R_{5b}是CF_3。

[0630] 40.根据实施例1到35中任一项所述的化合物,其中R_{5b}是$C(H)F_2$。

[0631] 41.根据实施例1到35中任一项所述的化合物,其中R_{5b}是$C(F)H_2$。

[0632] 42.根据实施例1到35中任一项所述的化合物,其中R_{5b}是未经取代的(C_1-C_4)-烷基。

[0633] 43.根据实施例37所述的化合物,其中R_{5b}是甲基。

[0634] 44.根据实施例1到35中任一项所述的化合物,其中R_{5b}是未经取代的(C_1-C_4)-烷氧基。

[0635] 45.根据实施例44所述的化合物,其中R_{5b}是OMe。

[0636] 46.根据实施例1到35中任一项所述的化合物,其中R_{5b}是未经取代的(C_3-C_6)-环烷基。

[0637] 47.根据实施例46所述的化合物,其中R_{5b}是环丙基。

[0638] 48.根据实施例1到47中任一项所述的化合物,其中R_{5c}是H。

[0639] 49.根据实施例1到47中任一项所述的化合物,其中R_{5c}是卤素。

[0640] 50.根据实施例49所述的化合物,其中R_{5c}是Cl或F。

[0641] 51.根据实施例1到47中任一项所述的化合物,其中R_{5c}是CF_3。

[0642] 52.根据实施例1到47中任一项所述的化合物,其中R_{5c}是$C(H)F_2$。

[0643] 53.根据实施例1到47中任一项所述的化合物,其中R_{5c}是C(F)H_2。

[0644] 54.根据实施例1到47中任一项所述的化合物,其中R_{5c}是未经取代的(C_1-C_4)-烷基。

[0645] 55.根据实施例54所述的化合物,其中R_{5c}是甲基。

[0646] 56.根据实施例1到47中任一项所述的化合物,其中R_{5c}是未经取代的(C_1-C_4)-烷氧基。

[0647] 57.根据实施例56所述的化合物,其中R_{5c}是OMe。

[0648] 58.根据实施例1到47中任一项所述的化合物,其中R_{5c}是未经取代的(C_3-C_6)-环烷基。

[0649] 59.根据实施例58所述的化合物,其中R_{5b}是环丙基。

[0650] 60.根据实施例1到59中任一项所述的化合物,其中R_{5d}是H。

[0651] 61.根据实施例1到59中任一项所述的化合物,其中R_{5d}是卤素。

[0652] 62.根据实施例61所述的化合物,其中R_{5d}是Cl或F。

[0653] 63.根据实施例1到59中任一项所述的化合物,其中R_{5d}是CF_3。

[0654] 64.根据实施例1到59中任一项所述的化合物,其中R_{5d}是C(H)F_2。

[0655] 65.根据实施例1到59中任一项所述的化合物,其中R_{5d}是C(F)H_2。

[0656] 66.根据实施例1到59中任一项所述的化合物,其中R_{5d}是未经取代的(C_1-C_4)-烷基。

[0657] 67.根据实施例66所述的化合物,其中R_{5d}是甲基。

[0658] 68.根据实施例1到67中任一项所述的化合物,其中R_{5d}是未经取代的(C_1-C_4)-烷氧基。

[0659] 69.根据实施例68所述的化合物,其中R_{5d}是OMe。

[0660] 70.根据实施例1到67中任一项所述的化合物,其中R_{5d}是未经取代的(C_3-C_6)-环烷基。

[0661] 71.根据实施例70所述的化合物,其中R_{5d}是环丙基。

[0662] 72.根据实施例1到35中任一项所述的化合物,其中R_{5b}和R_{5d}各自是H。

[0663] 73.根据实施例1到72中任一项所述的化合物,其中R_a是H。

[0664] 74.根据实施例1到72中任一项所述的化合物,其中R_a是Me。

[0665] 75.根据实施例1到72中任一项所述的化合物,其中R_a是卤素。

[0666] 76.根据实施例75所述的化合物,其中R_a是Cl或F。

[0667] 77.根据实施例1到72中任一项所述的化合物,其中R_a是CF_3。

[0668] 78.根据实施例1到72中任一项所述的化合物,其中R_a是C(H)F_2。

[0669] 79.根据实施例1到72中任一项所述的化合物,其中R_a是C(F)H_2。

[0670] 80.根据实施例1到72中任一项所述的化合物,其中R_a是未经取代的-(C_1-C_3)亚烷基-N-(R_x)(R_y)。

[0671] 81.根据实施例1到72中任一项所述的化合物,其中R_a是经取代的-(C_1-C_3)亚烷基-N-(R_x)(R_y),其被F或OMe取代。

[0672] 82.根据实施例1到81中任一项所述的化合物,其中R_b是H。

[0673] 83.根据实施例1到81中任一项所述的化合物,其中R_b是Me。

[0674] 84.根据实施例1到81中任一项所述的化合物,其中R_b是卤素。

[0675] 85.根据实施例84所述的化合物,其中R_b是Cl或F。

[0676] 86.根据实施例1到81中任一项所述的化合物,其中R_b是CF_3。

[0677] 87.根据实施例1到81中任一项所述的化合物,其中R_b是$C(H)F_2$。

[0678] 88.根据实施例1到81中任一项所述的化合物,其中R_b是$C(F)H_2$。

[0679] 89.根据实施例1到81中任一项所述的化合物,其中R_b是未经取代的-(C_1-C_3)亚烷基-N-(R_x) (R_y)。

[0680] 90.根据实施例1到81中任一项所述的化合物,其中R_b是经取代的-(C_1-C_3)亚烷基-N-(R_x) (R_y),其被F或OMe取代。

[0681] 91.根据实施例1到90中任一项所述的化合物,其中R_c是H。

[0682] 92.根据实施例1到90中任一项所述的化合物,其中R_c是Me。

[0683] 93.根据实施例1到90中任一项所述的化合物,其中R_c是卤素。

[0684] 94.根据实施例93所述的化合物,其中R_c是Cl或F。

[0685] 95.根据实施例1到90中任一项所述的化合物,其中R_c是CF_3。

[0686] 96.根据实施例1到90中任一项所述的化合物,其中R_c是$C(H)F_2$。

[0687] 97.根据实施例1到90中任一项所述的化合物,其中R_c是$C(F)H_2$。

[0688] 98.根据实施例1到90中任一项所述的化合物,其中R_c是未经取代的-(C_1-C_3)亚烷基-N-(R_x) (R_y)。

[0689] 99.根据实施例1到90中任一项所述的化合物,其中R_c是经取代的-(C_1-C_3)亚烷基-N-(R_x) (R_y),其被F或OMe取代。

[0690] 100.根据实施例1到99中任一项所述的化合物,其中R_x是H。

[0691] 101.根据实施例1到99中任一项所述的化合物,其中R_x是未经取代的(C_1-C_6)-烷基。

[0692] 102.根据实施例1到100中任一项所述的化合物,其中R_y是H。

[0693] 103.根据实施例1到100中任一项所述的化合物,其中R_y是未经取代的(C_1-C_6)-烷基。

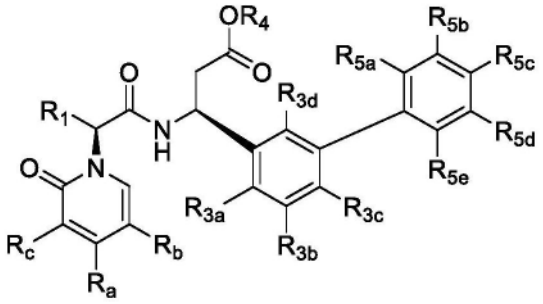
[0694] 104.根据实施例1到72、80到81、89到90和98-99中任一项所述的化合物,其中R_x和R_y与其所连接的N一起形成未经取代的4到6元环。

[0695] 105.根据实施例1到72、80到81、89到90和98-99中任一项所述的化合物,其中R_x和R_y与其所连接的N一起形成经取代的4到6元环,其被至少一个卤素、经取代的或未经取代的(C_1-C_4)烷基或OMe取代。

[0696] 106.根据实施例104或105所述的化合物,其中所述4到6元环是3到6元杂环烷基。

[0697] 107.根据实施例104或105所述的化合物,其中所述4到6元环是4到5元杂环烷基。

[0698] 108.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是式(Ia)的化合物:

[0699] 

(Ia)

[0700] 其中

[0701] R_a、R_b和R_c中的至少一个是-(C_1-C_3)亚烷基-N(R_x)(R_y)；

[0702] R_x和R_y独立地选自由H和甲基组成的组；或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成经取代的或未经取代的4到6元环；并且

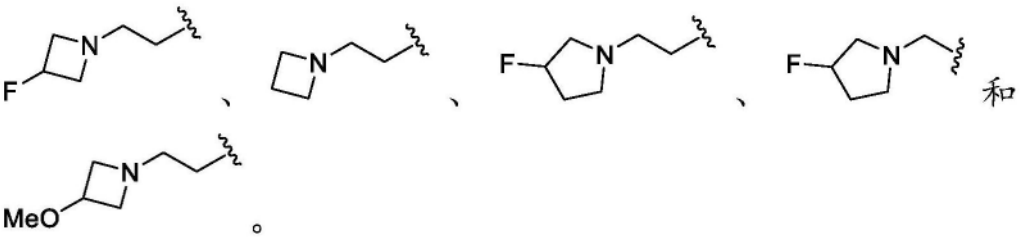
[0703] R_{3a}和R_{3b}各自独立地选自由甲基和F组成的组。

[0704] 109.根据实施例108所述的化合物，其中R_{5a}和R_{5e}独立地是未经取代的(C_1-C_4)烷基。

[0705] 110.根据实施例108或109所述的化合物，其中R_b是未经取代的-(C_1-C_3)亚烷基-N(R_x)(R_y)。

[0706] 111.根据实施例1或108所述的化合物，其中R_a选自由以下组成的组：H、C(H)F_2、CF_3和Me。

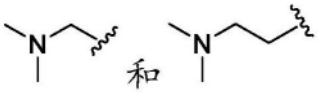
[0707] 112.根据实施例1或108所述的化合物，其中R_b选自由以下组成的组：



和

。

[0708] 113.根据实施例1或108所述的化合物，其中R_b选自由以下组成的组：

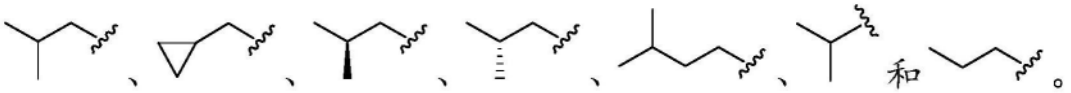


和

。

[0709] 114.根据实施例1或108所述的化合物，其中R_c是H或F。

[0710] 115.根据实施例1和108到114中任一项所述的化合物，其中R_1选自由以下组成的组：



和

。

[0711] 116.根据实施例108到115中任一项所述的化合物，其中R_{5a}是CF_3。

[0712] 117.根据实施例108到115中任一项所述的化合物，其中R_{5a}是C(H)F_2。

[0713] 118.根据实施例108到115中任一项所述的化合物，其中R_{5a}是C(F)H_2。

[0714] 119.根据实施例108到115中任一项所述的化合物，其中R_{5a}是甲基。

[0715] 120.根据实施例108到115中任一项所述的化合物，其中R_{5a}是OMe。

[0716] 121.根据实施例108到115中任一项所述的化合物，其中R_{5a}是F或Cl。

[0717] 122.根据实施例108到121中任一项所述的化合物,其中R_{5b}是H。

[0718] 123.根据实施例108到121中任一项所述的化合物,其中R_{5b}是CF_3。

[0719] 124.根据实施例108到121中任一项所述的化合物,其中R_{5b}是$C(H)F_2$。

[0720] 125.根据实施例108到121中任一项所述的化合物,其中R_{5b}是$C(F)H_2$。

[0721] 126.根据实施例108到121中任一项所述的化合物,其中R_{5b}是甲基。

[0722] 127.根据实施例108到121中任一项所述的化合物,其中R_{5b}是OMe。

[0723] 128.根据实施例108到121中任一项所述的化合物,其中R_{5b}是F或Cl。

[0724] 129.根据实施例108到128中任一项所述的化合物,其中R_{5c}是H。

[0725] 130.根据实施例108到128中任一项所述的化合物,其中R_{5c}是CF_3。

[0726] 131.根据实施例108到128中任一项所述的化合物,其中R_{5c}是$C(H)F_2$。

[0727] 132.根据实施例108到128中任一项所述的化合物,其中R_{5c}是$C(F)H_2$。

[0728] 133.根据实施例108到128中任一项所述的化合物,其中R_{5c}是甲基。

[0729] 134.根据实施例108到128中任一项所述的化合物,其中R_{5c}是OMe。

[0730] 135.根据实施例108到128中任一项所述的化合物,其中R_{5c}是F或Cl。

[0731] 136.根据实施例108到135中任一项所述的化合物,其中R_{5d}是H。

[0732] 137.根据实施例108到135中任一项所述的化合物,其中R_{5d}是CF_3。

[0733] 138.根据实施例108到135中任一项所述的化合物,其中R_{5d}是$C(H)F_2$。

[0734] 139.根据实施例108到135中任一项所述的化合物,其中R_{5d}是$C(F)H_2$。

[0735] 140.根据实施例108到135中任一项所述的化合物,其中R_{5d}是甲基。

[0736] 141.根据实施例108到135中任一项所述的化合物,其中R_{5d}是OMe。

[0737] 142.根据实施例108到135中任一项所述的化合物,其中R_{5d}是F或Cl。

[0738] 143.根据实施例108到142中任一项所述的化合物,其中R_{5e}是CF_3。

[0739] 144.根据实施例108到142中任一项所述的化合物,其中R_{5e}是$C(H)F_2$。

[0740] 145.根据实施例108到142中任一项所述的化合物,其中R_{5e}是$C(F)H_2$。

[0741] 146.根据实施例108到142中任一项所述的化合物,其中R_{5e}是甲基。

[0742] 147.根据实施例108到142中任一项所述的化合物,其中R_{5e}是OMe。

[0743] 148.根据实施例108到142中任一项所述的化合物,其中R_{5e}是F或Cl。

[0744] 149.根据实施例1和108到121中任一项所述的化合物,其中R_{5b}、R_{5c}和R_{5d}中的至少一个是H。

[0745] 150.根据实施例1和108到121中任一项所述的化合物,其中R_{5b}、R_{5c}和R_{5d}中的至少两个是H。

[0746] 151.根据实施例1和108到121中任一项所述的化合物,其中R_{5b}、R_{5c}和R_{5d}是H。

[0747] 152.根据实施例1和108到151中任一项所述的化合物,其中R_{3a}是H。

[0748] 153.根据实施例1和108到151中任一项所述的化合物,其中R_{3a}是甲基。

[0749] 154.根据实施例1和108到151中任一项所述的化合物,其中R_{3a}是卤素。

[0750] 155.根据实施例1和108到151中任一项所述的化合物,其中R_{3a}是CF_3。

[0751] 156.根据实施例1和108到151中任一项所述的化合物,其中R_{3a}是$C(H)F_2$。

[0752] 157.根据实施例1和108到151中任一项所述的化合物,其中R_{3a}是$C(F)H_2$。

[0753] 158.根据实施例1和108到151中任一项所述的化合物,其中R_{3a}是OMe。

[0754] 159.根据实施例1和108到158中任一项所述的化合物,其中R_{3b}是H。

[0755] 160.根据实施例1和108到158中任一项所述的化合物,其中R_{3b}是甲基。

[0756] 161.根据实施例1和108到158中任一项所述的化合物,其中R_{3b}是卤素。

[0757] 162.根据实施例1和108到158中任一项所述的化合物,其中R_{3b}是CF_3。

[0758] 163.根据实施例1和108到158中任一项所述的化合物,其中R_{3b}是$C(H)F_2$。

[0759] 164.根据实施例1和108到158中任一项所述的化合物,其中R_{3b}是$C(F)H_2$。

[0760] 165.根据实施例1和108到158中任一项所述的化合物,其中R_{3b}是OMe。

[0761] 166.根据实施例1和108到158中任一项所述的化合物,其中R_{3b}是OCF_3。

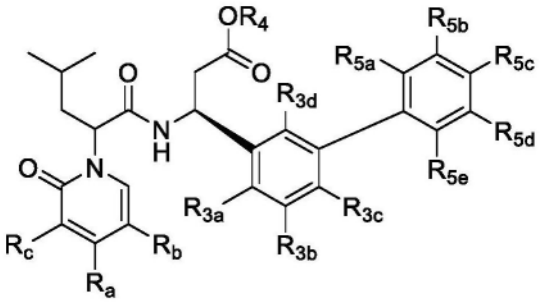
[0762] 167.根据实施例1和108到158中任一项所述的化合物,其中R_{3b}是环丙基。

[0763] 168.根据实施例108到151中任一项所述的化合物,其中R_{3a}是甲基,并且R_{3b}是F。

[0764] 169.根据实施例108到151中任一项所述的化合物,其中R_{3a}是F,并且R_{3b}是甲基。

[0765] 170.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物选自图1的化合物或其对映体中的任何一种。

[0766] 171.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是式(Ic)的化合物

[0767] 

(Ic)

[0768] 或其药学上可接受的盐,其中

[0769] R_a、R_b和R_c独立地选自由以下组成的组:H、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、卤素、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-烷氧基、-OCF_3和经取代的或未经取代的-(C_1-C_5)亚烷基-N-$(R_x)(R_y)$;条件是R_a、R_b和R_c中的一个是-(C_1-C_5)亚烷基-N-$(R_x)(R_y)$;

[0770] R_x和R_y独立地选自由以下组成的组:H、经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基或经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基;或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成经取代的或未经取代的4到6元杂环基环;

[0771] R_{3a}和R_{3b}独立地选自由以下组成的组:H、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、-OH、-CN、卤素、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-(C_1-C_4)-烷氧基、-OCF_3和经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基;条件是R_{3a}和R_{3b}均不是H;

[0772] R_{3c}选自由以下组成的组:H、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、羟基、卤素、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-(C_1-C_4)-烷氧基、-OCF_3-CN和经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基;

[0773] R_{3d}选自由以下组成的组:H、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、羟基、卤素和-(C_1-C_4)-烷氧基;

[0774] R_{5a}和R_{5e}独立地选自由以下组成的组:H、CN、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基;并且

[0775] R_{5b}、R_{5c}和R_{5d}独立地选自由以下组成的组:H、CN、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基;

[0776] 或其药学上可接受的盐。

[0777] 172.一种化合物,其选自由以下组成的组:

[0778] (3S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;

[0779] (3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸;

[0780] (3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸;

[0781] (3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸;

[0782] (3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;

[0783] (3S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;

[0784] (3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸;

[0785] (3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;

[0786] (3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸;

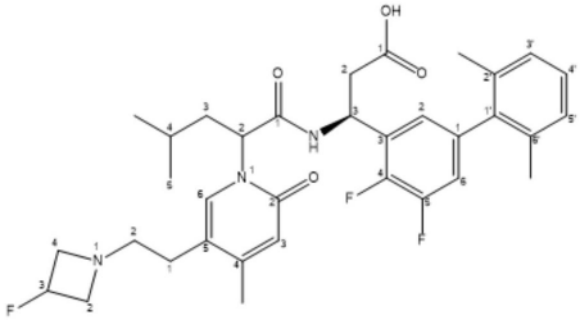
[0787] (3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;

[0788] (3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;以及

[0789] (3S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;

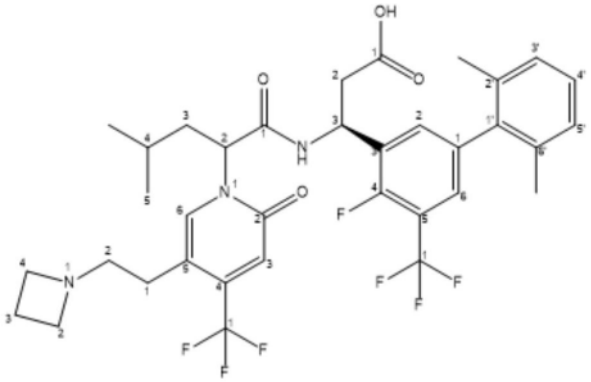
[0790] 或其药学上可接受的盐。

[0791] 173.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物为以下化合物:

[0792] 

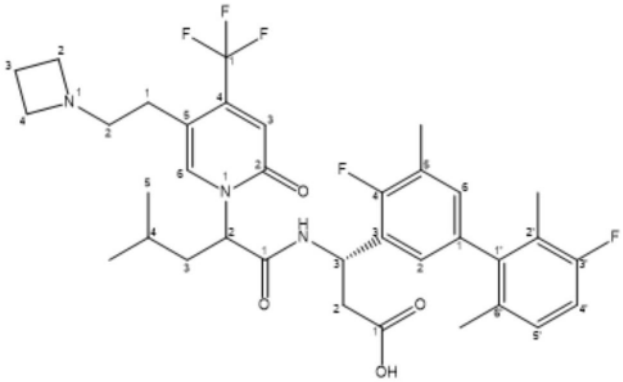
[0793] 或其药学上可接受的盐。

[0794] 174.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物为以下化合物:

[0795] 

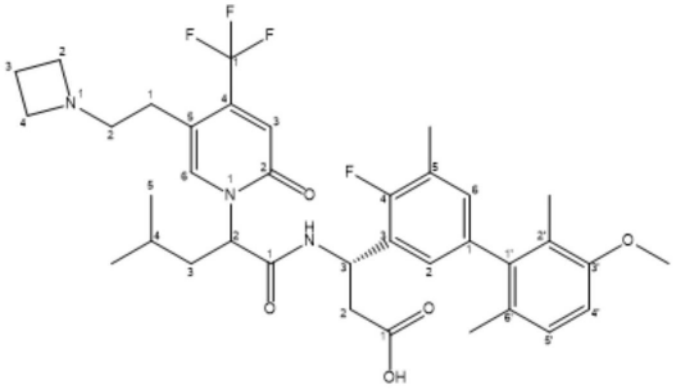
[0796] 或其药学上可接受的盐。

[0797] 175.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物为以下化合物:

[0798] 

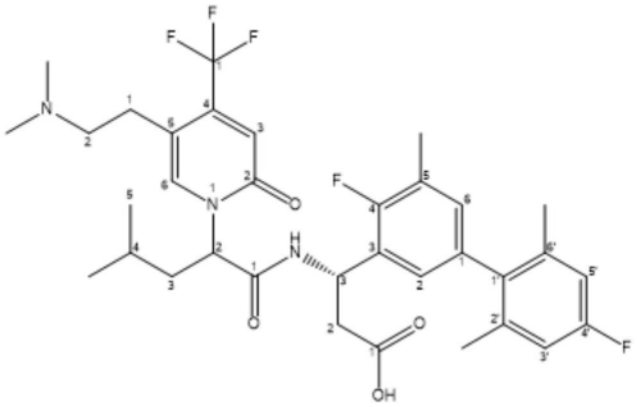
[0799] 或其药学上可接受的盐。

[0800] 176.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物为以下化合物:



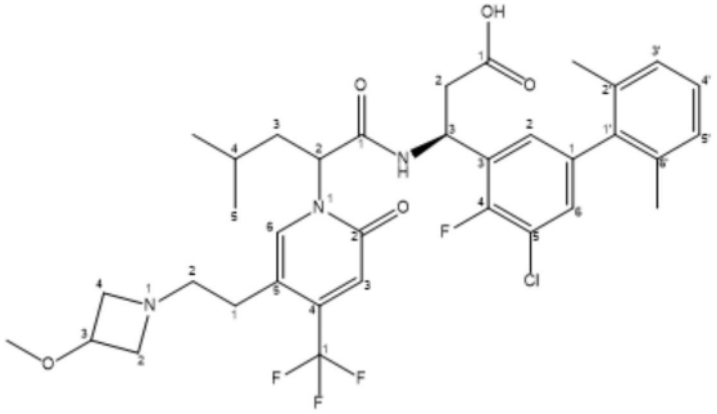
[0801] 或其药学上可接受的盐。

[0802] 177.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物为以下化合物:



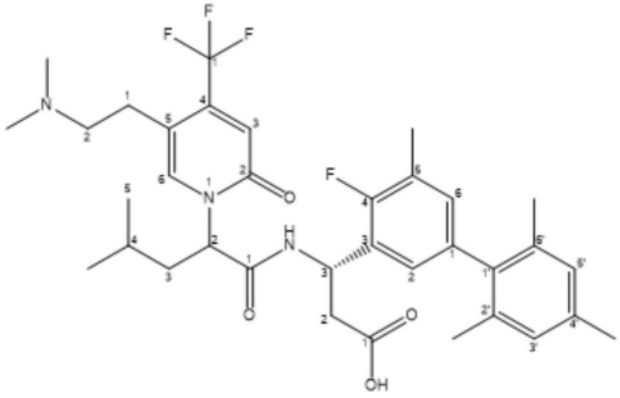
[0803] 或其药学上可接受的盐。

[0804] 178.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物为以下化合物:



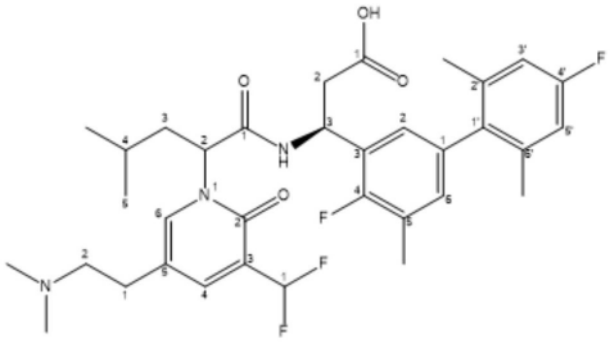
[0805] 或其药学上可接受的盐。

[0806] 179.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物为以下化合物:



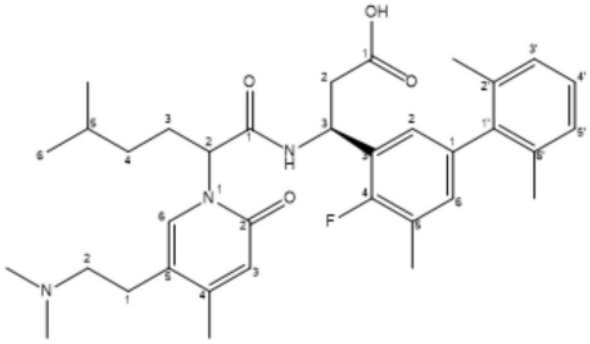
[0807] 或其药学上可接受的盐。

[0808] 180.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物为以下化合物:



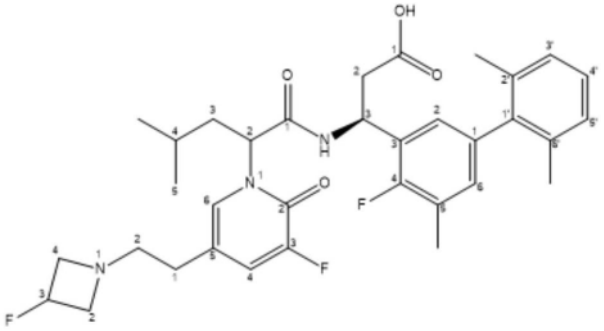
[0809] 或其药学上可接受的盐。

[0810] 181.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物为以下化合物:



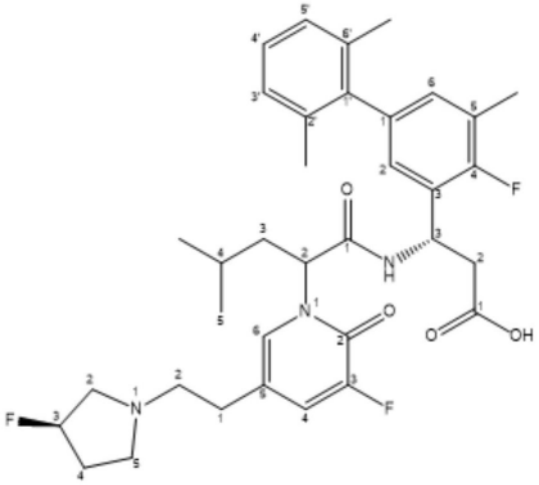
[0811] 或其药学上可接受的盐。

[0812] 182.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物为以下化合物:



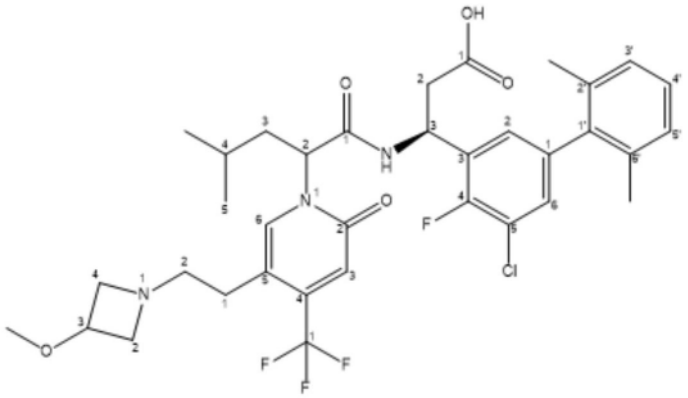
[0813] 或其药学上可接受的盐。

[0814] 183.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物为以下化合物:

[0815] 

[0816] 或其药学上可接受的盐。

[0817] 184.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物为以下化合物:

[0818] 

[0819] 或其药学上可接受的盐。

[0820] 185.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(3S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0821] 186.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0822] 187.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0823] 188.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0824] 189.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0825] 190.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(3S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0826] 191.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0827] 192.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0828] 193.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0829] 194.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0830] 195.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0831] 196.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(3S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0832] 197.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0833] 198.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0834] 199.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0835] 200.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0836] 201.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0837] 202.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0838] 203.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(S)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0839] 204.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0840] 205.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(S)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0841] 206.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0842] 207.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0843] 208.根据实施例1所述的化合物,其中所述化合物是(S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

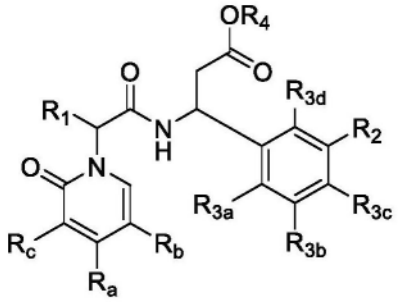
[0844] 209.一种药物组合物,其包括根据实施例1到208中任一项所述的化合物;以及药学上可接受的赋形剂。

[0845] 210.一种抑制细胞中的$\alpha_4\beta_7$整联蛋白的方法,所述方法包括在有效减少细胞对MAdCAM-1的粘附的条件下使所述细胞与实施例1到208中任一项的化合物接触。

[0846] 211.一种降低包括$\alpha_4\beta_7$整联蛋白的细胞对MAdCAM-1的粘附的方法,所述方法包括在有效减少细胞对MAdCAM-1的粘附的条件下使所述细胞与实施例1到208中任一项的化合物接触。

[0847] 212.一种治疗炎性肠病、溃疡性结肠炎或克罗恩氏病的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的实施例1到208中任一项的化合物。

[0848] 在一些实施例中,以下式(I)化合物:

[0849] 

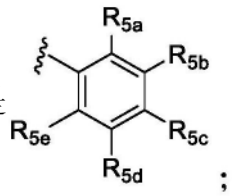
(I)

[0850] 其中

[0851] R_a、R_b和R_c独立地选自由以下组成的组:H、Me、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2和-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);条件是R_a、R_b和R_c中的至少一个是-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);

[0852] R_x和R_y独立地选自由以下组成的组:H和经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基;或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到6元环;

[0853] R_1是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

[0854] R_2是  ;

[0855] R_{3a}和R_{3b}独立地选自由以下组成的组:H、(C_1-C_5)-烷基、(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、-OH、-CN、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、-(C_1-C_4)-烷氧基、-OCF_3和经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基;条件是R_{3a}和R_{3b}均不是H;

[0856] R_{3c}和R_{3d}是H;

[0857] R_4是H;

[0858] R_{5a}和R_{5e}独立地是甲基;

[0859] R_{5b}和R_{5c}独立地选自由以下组成的组:H、CN、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基;

[0860] R_{5d}是H;并且

[0861] 其中所述式(I)化合物选自由以下组成的组:

[0862] a.(S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;

[0863] b.(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸;

[0864] c.(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸;

[0865] d.(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸;

[0866] e.(S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;

[0867] f.(S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;

[0868] g.(S)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸;

[0869] h.(S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;

[0870] i.(S)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸;

[0871] j.(S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;以及

[0872] k.(S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;

[0873] 或其药学上可接受的盐。

[0874] 在一些实施例中,其中所述化合物是(S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0875] 在一些实施例中,其中所述化合物是(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0876] 在一些实施例中,其中所述化合物是(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙

基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0877] 在一些实施例中,其中所述化合物是(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0878] 在一些实施例中,其中所述化合物是(S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0879] 在一些实施例中,其中所述化合物是(S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0880] 在一些实施例中,其中所述化合物是(S)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

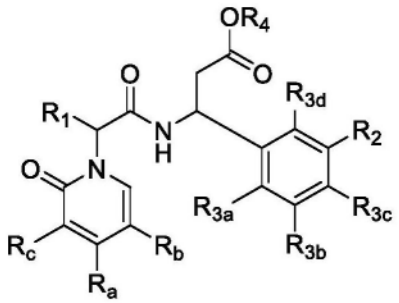
[0881] 在一些实施例中,其中所述化合物是(S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0882] 在一些实施例中,其中所述化合物是(S)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0883] 在一些实施例中,其中所述化合物是(S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0884] 在一些实施例中,其中所述化合物是(S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0885] 在一些实施例中,一种药物组合物,其包括式(I)化合物作为活性药物成分:

[0886] 

(I)

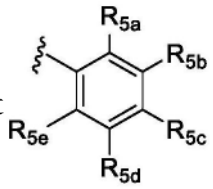
[0887] 其中

[0888] R_a、R_b和R_c独立地选自由以下组成的组:H、Me、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2和-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);条件是R_a、R_b和R_c中的至少一个是-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);

[0889] R_x和R_y独立地选自由以下组成的组:H和经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基;或

者R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到6元环；

[0890] R_1是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；

[0891] R_2是 

；

[0892] R_{3a}和R_{3b}独立地选自由以下组成的组：H、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、-OH、-CN、卤素、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-(C_1-C_4)-烷氧基、-OCF_3和经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基；条件是R_{3a}和R_{3b}均不是H；

[0893] R_{3c}和R_{3d}是H；

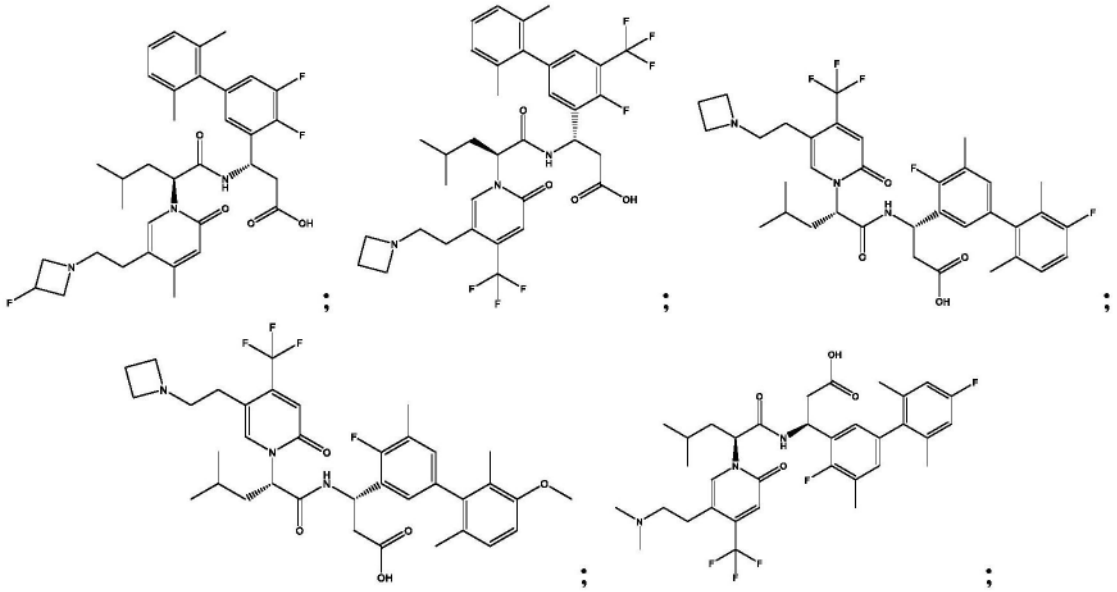
[0894] R_4是H；

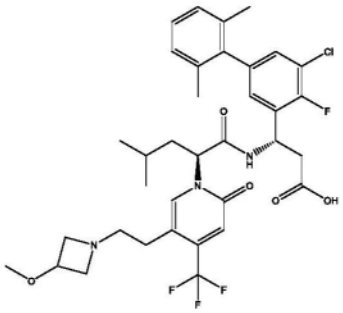
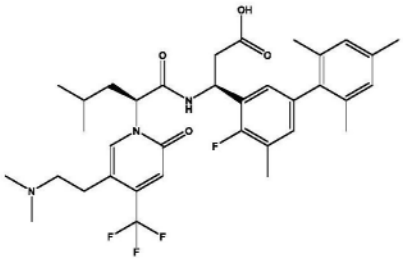
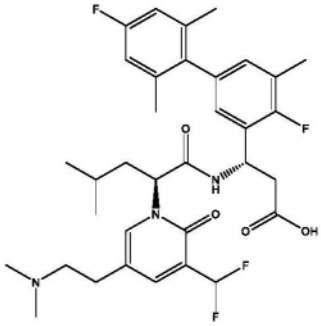
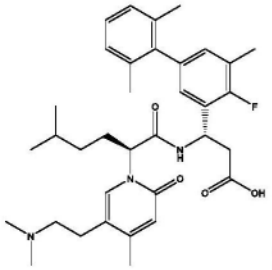
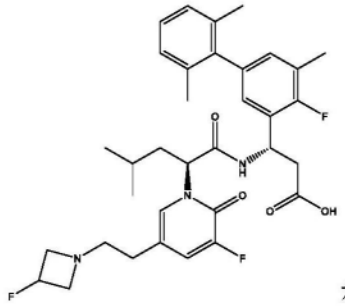
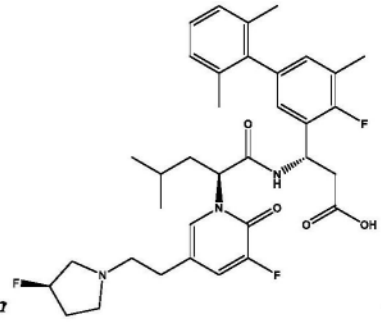
[0895] R_{5a}和R_{5e}独立地是甲基；

[0896] R_{5b}和R_{5c}独立地选自由以下组成的组：H、CN、卤素、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基；

[0897] R_{5d}是H；并且

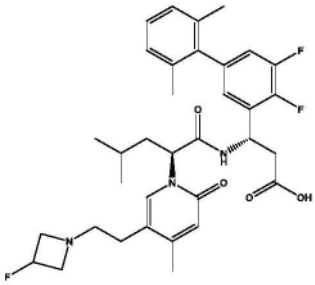
[0898] 其中所述式(I)化合物选自由以下组成的组：

[0899] 
；
；
；
；
；

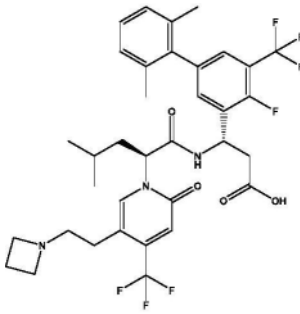
[0900] 
；

；

；

；

和

；

[0901] 或其药学上可接受的盐。

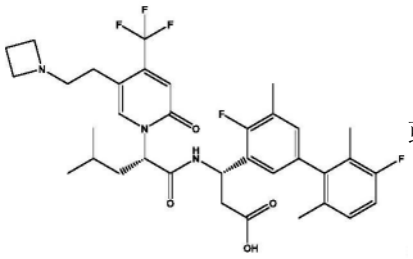
[0902] 在一些实施例中,其中所述化合物是

[0903] 
或其药学上可接受的盐。

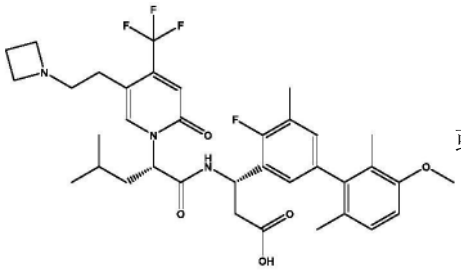
[0904] 在一些实施例中,其中所述化合物是

[0905] 
或其药学上可接受的盐。

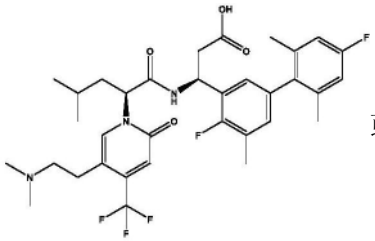
[0906] 在一些实施例中,其中所述化合物是

[0907]  或其药学上可接受的盐。

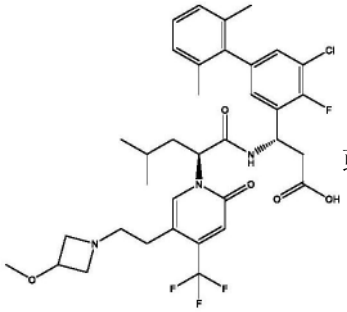
[0908] 在一些实施例中,其中所述化合物是

[0909]  或其药学上可接受的盐。

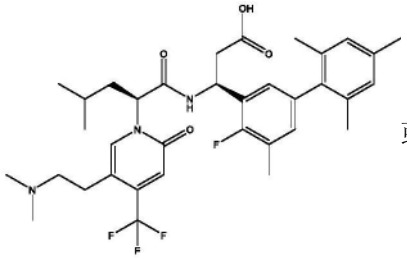
[0910] 在一些实施例中,其中所述化合物是

[0911]  或其药学上可接受的盐。

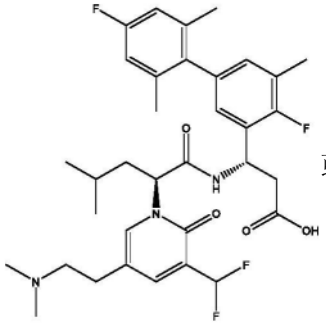
[0912] 在一些实施例中,其中所述化合物是

[0913]  或其药学上可接受的盐。

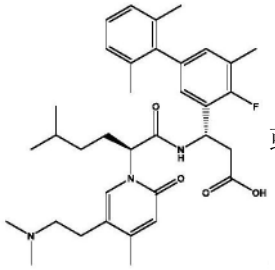
[0914] 在一些实施例中,其中所述化合物是

[0915]  或其药学上可接受的盐。

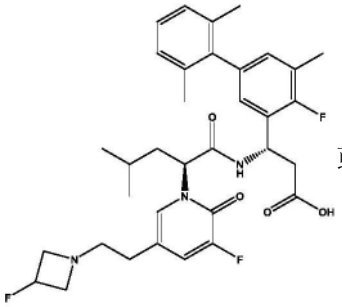
[0916] 在一些实施例中,其中所述化合物是

[0917]  或其药学上可接受的盐。

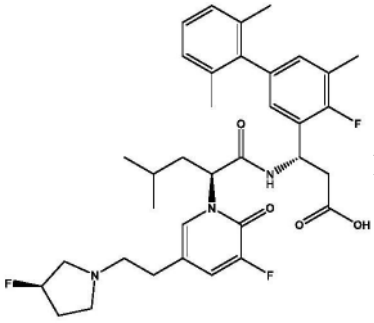
[0918] 在一些实施例中,其中所述化合物是

[0919]  或其药学上可接受的盐。

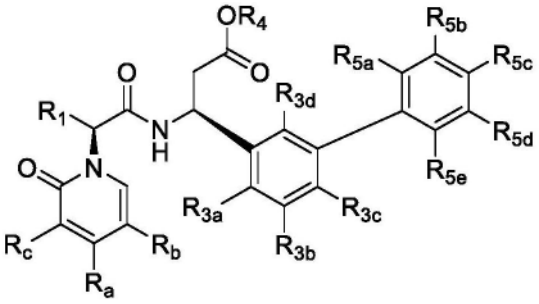
[0920] 在一些实施例中,其中所述化合物是

[0921]  或其药学上可接受的盐。

[0922] 在一些实施例中,其中所述化合物是

[0923]  或其药学上可接受的盐。

[0924] 在一些实施例中,式(Ia)化合物:

[0925] 

(Ia),

[0926] 其中：

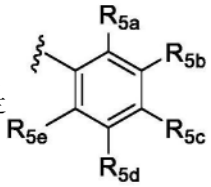
[0927] R_a是CF_3；

[0928] R_b是经取代的或未经取代的-$(C_1$-$C_5)$亚烷基-N-$(R_x)$$(R_y)$；

[0929] R_x和R_y独立地是经取代的或未经取代的$(C_1$-$C_6)$-烷基；或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到6元环；

[0930] R_c是H；

[0931] R_1是经取代的或未经取代的$(C_1$-$C_6)$-烷基；

[0932] R_2是 

；

[0933] R_{3a}和R_{3b}独立地选自由以下组成的组：H、经取代的或未经取代的$(C_1$-$C_5)$-烷基、经取代的或未经取代的$(C_3$-$C_6)$-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、-OH、-CN、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、-$(C_1$-$C_4)$-烷氧基、-OCF_3和经取代的或未经取代的$(C_1$-$C_4)$-亚烷基-$(C_1$-$C_4)$-烷氧基；条件是R_{3a}和R_{3b}均不是H；

[0934] R_{3c}是H；

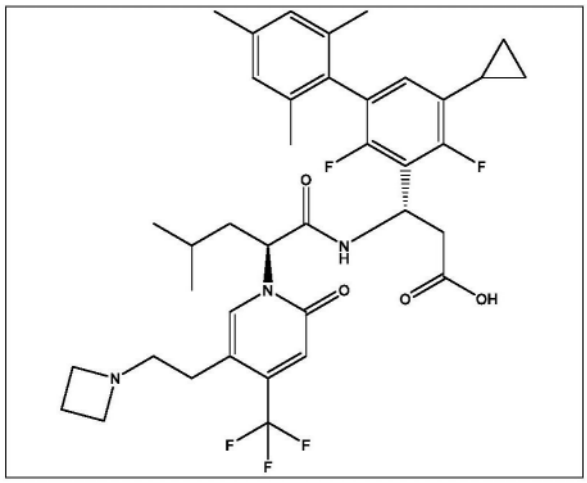
[0935] R_{3d}是卤素；

[0936] R_4是H；

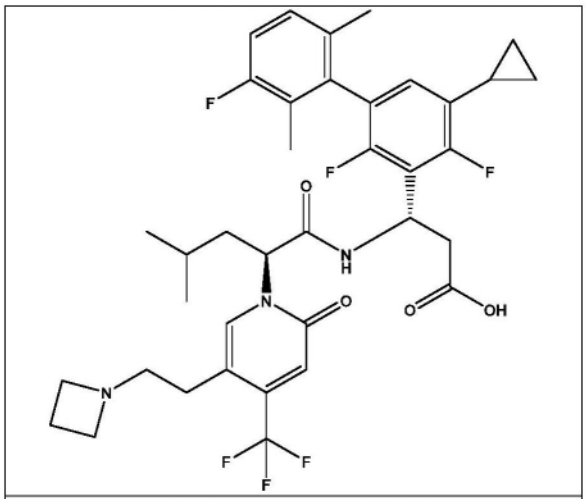
[0937] R_{5a}和R_{5e}各自独立地选自$(C_1$-$C_5)$-烷基；并且

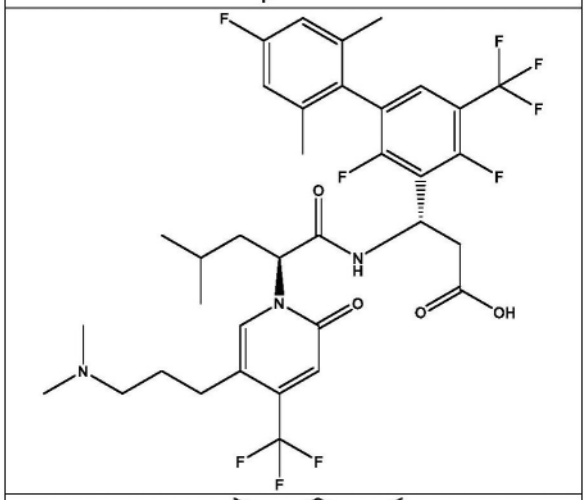
[0938] R_{5b}、R_{5c}和R_{5d}独立地选自由以下组成的组：H、CN、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、-CH_2CF_3、经取代的或未经取代的$(C_1$-$C_5)$-烷基、经取代的或未经取代的$(C_3$-$C_6)$-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、羟基和$(C_1$-$C_4)$-烷氧基；

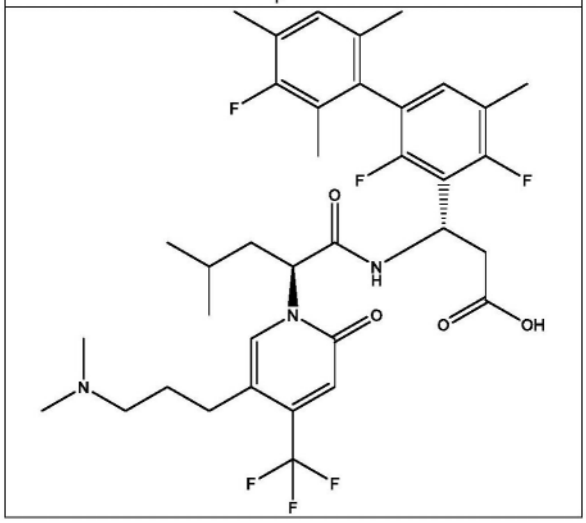
[0939] 其中所述式(I)化合物选自由以下组成的组：

[0940] 

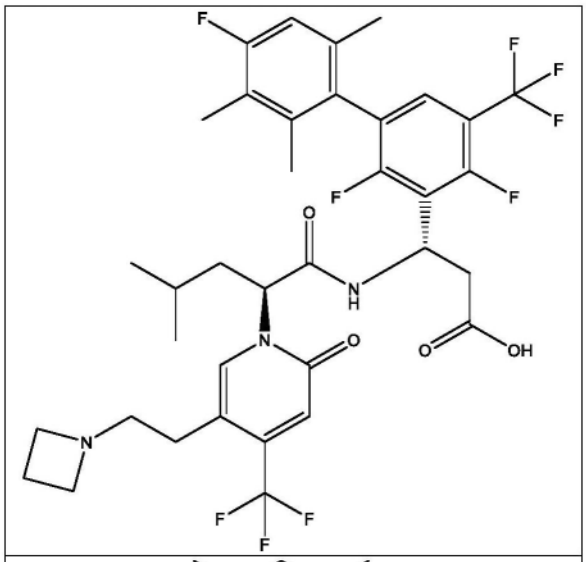
[0941]

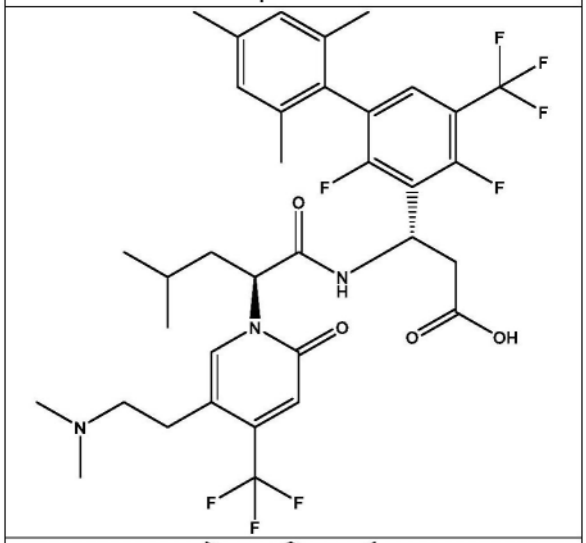


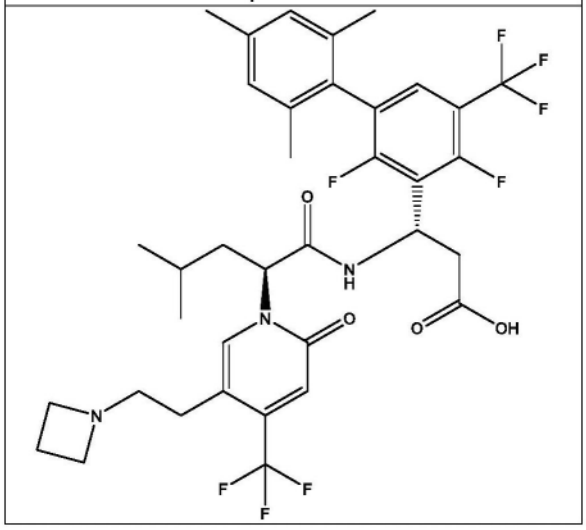




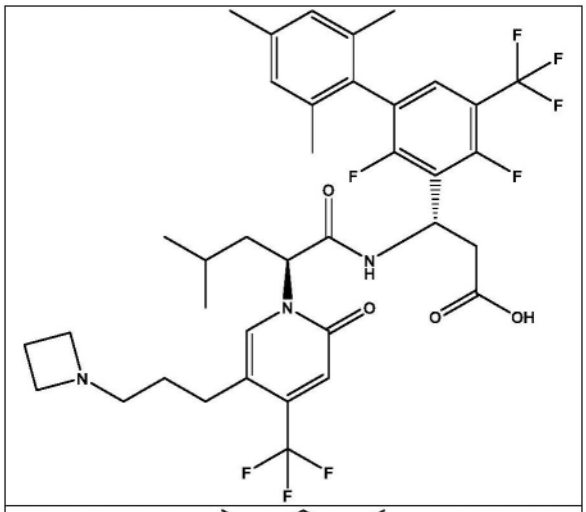
[0942]

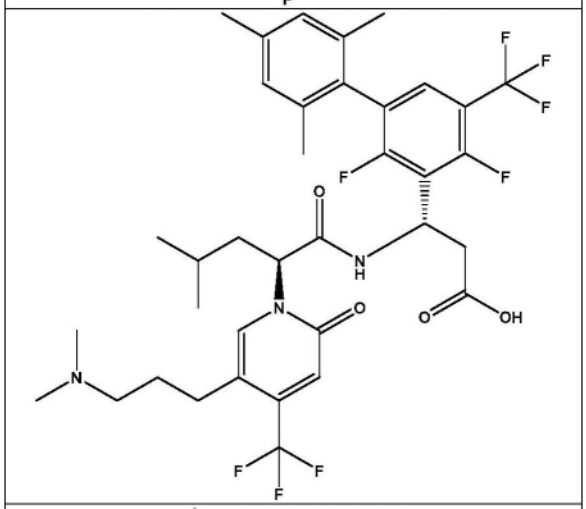


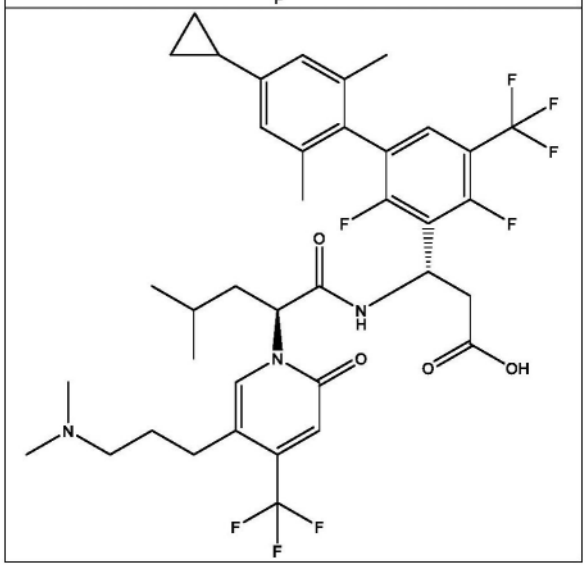


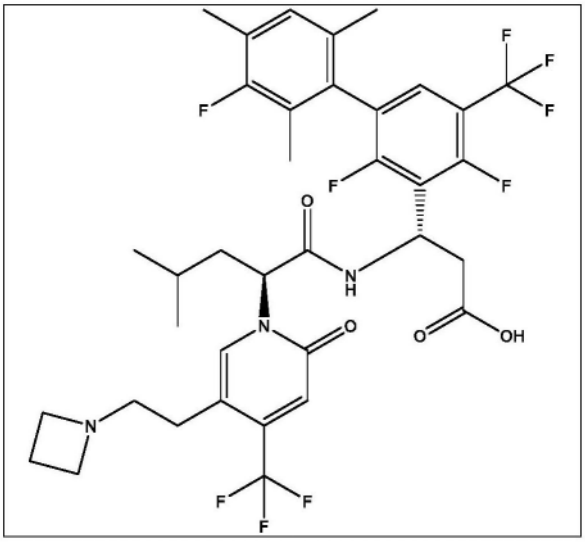


[0943]

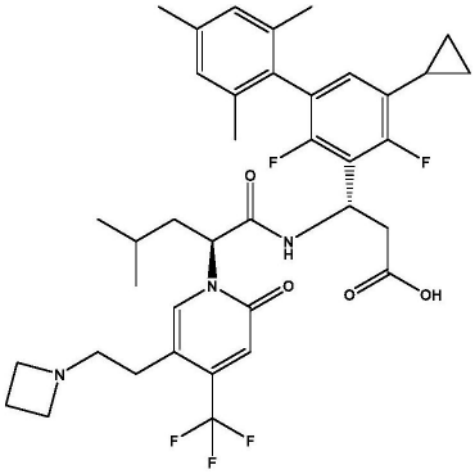




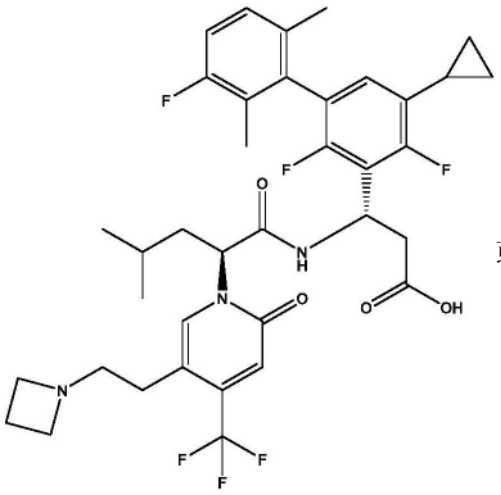


[0944] 

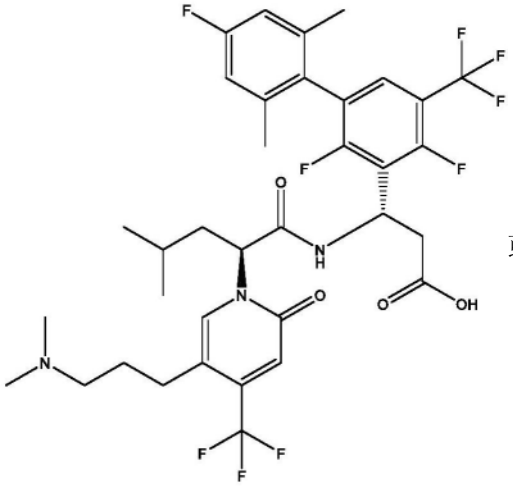
[0945] 在一些实施例中,其中所述化合物是

[0946]  或其药学上可接受的盐。

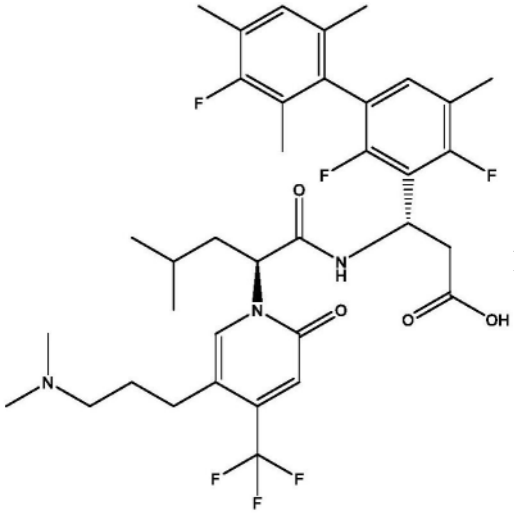
[0947] 在一些实施例中,其中所述化合物是

[0948]  或其药学上可接受的盐。

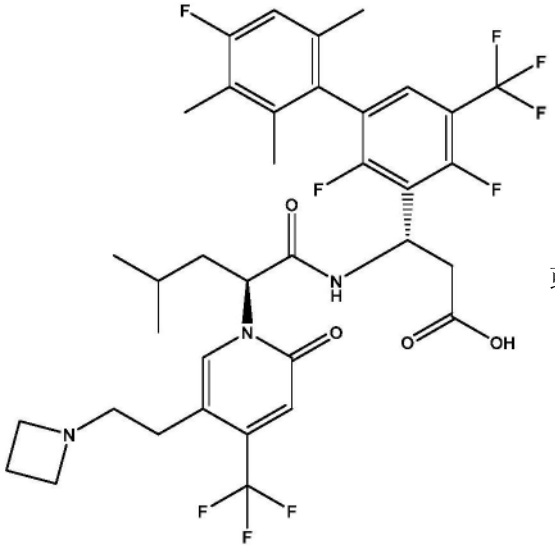
[0949] 在一些实施例中,其中所述化合物是

[0950]  或其药学上可接受的盐。

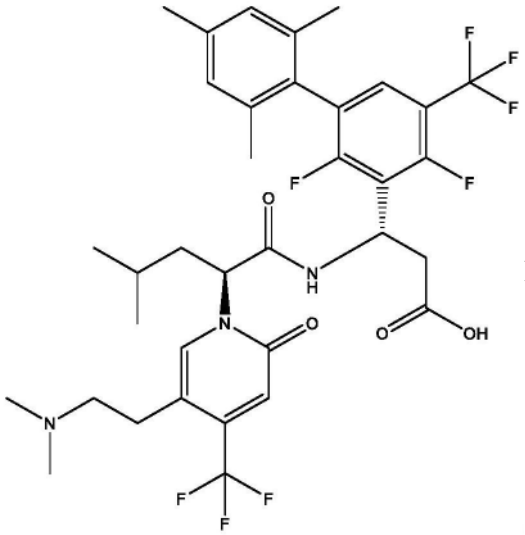
[0951] 在一些实施例中,其中所述化合物是

[0952]  或其药学上可接受的盐。

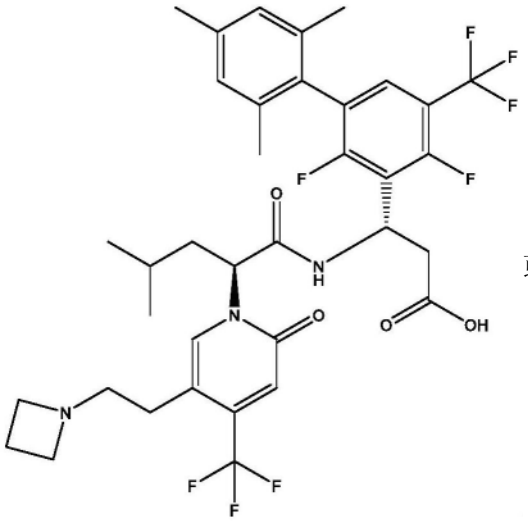
[0953] 在一些实施例中,其中所述化合物是

[0954]  或其药学上可接受的盐。

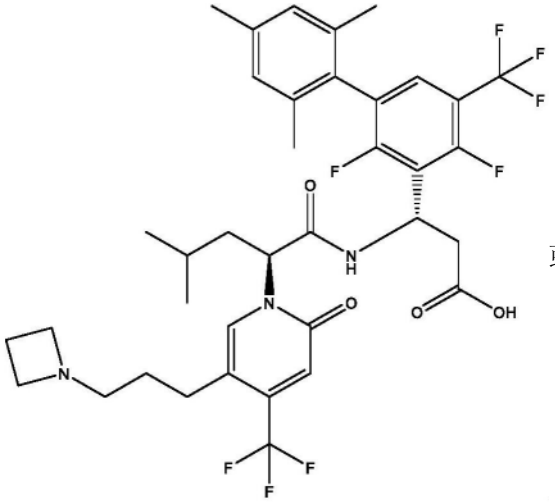
[0955] 在一些实施例中,其中所述化合物是

[0956]  或其药学上可接受的盐。

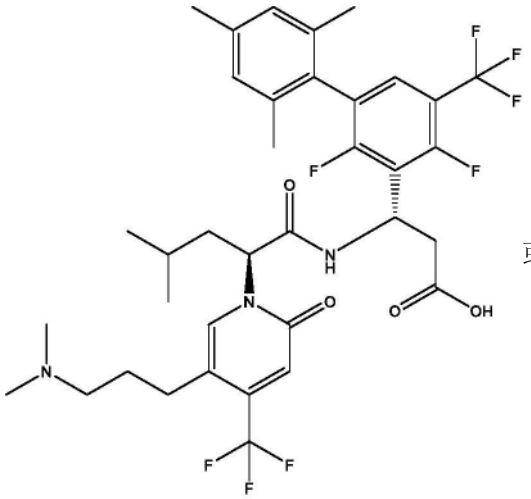
[0957] 在一些实施例中,其中所述化合物是

[0958]  或其药学上可接受的盐。

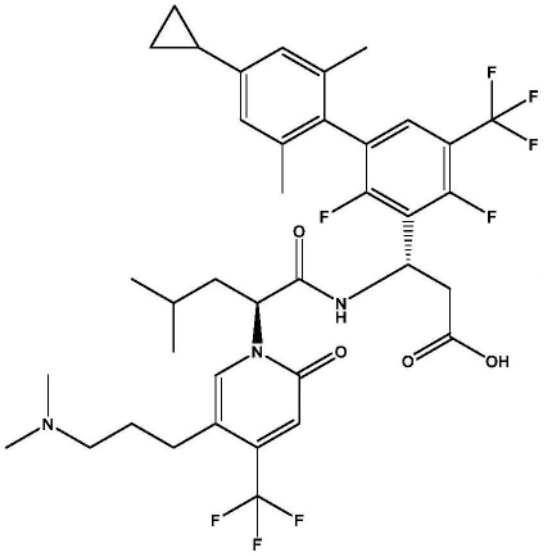
[0959] 根据权利要求25所述的化合物,其中所述化合物是

[0960]  或其药学上可接受的盐。

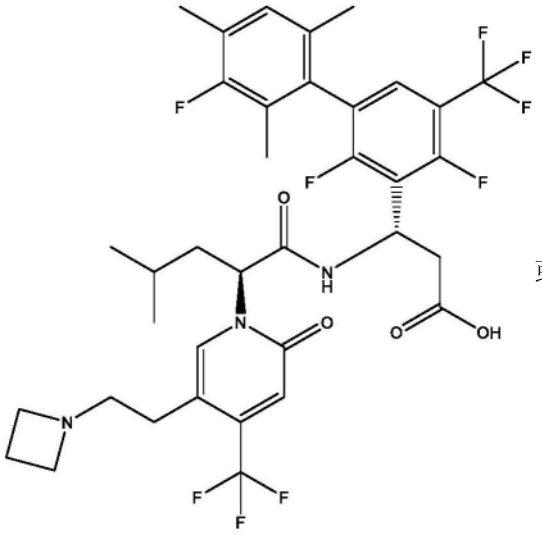
[0961] 根据权利要求25所述的化合物,其中所述化合物是

[0962]  或其药学上可接受的盐。

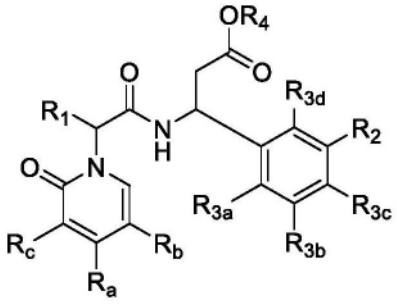
[0963] 在一些实施例中,其中所述化合物是

[0964]  或其药学上可接受的盐。

[0965] 在一些实施例中,其中所述化合物是

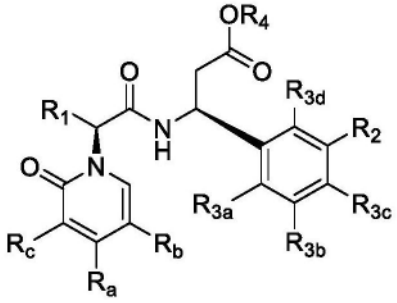
[0966]  或其药学上可接受的盐。

[0967] 在一些实施例中,一种药物组合物,其包括本申请的化合物或其药学上可接受的盐作为活性药物成分。在一些实施例中,本发明涉及式(I)、式(Ia)或式(Ib)化合物:

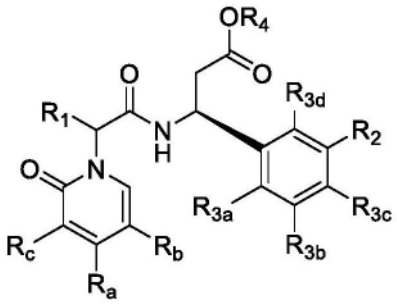


(I)

[0968]



(Ia)



(Ib)

[0969] 或其药学上可接受的盐;

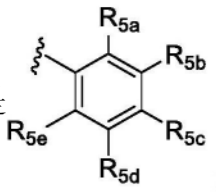
[0970] 其中

[0971] R_a、R_b和R_c独立地选自由以下组成的组:H、Me、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、-CN、-OCF_3、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、(C_1-C_5)-烷氧基、-CH_2CF_3、和经取代的或未经取代的-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);条件是R_a、R_b和R_c中的至少一个是-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y),

[0972] 其中经取代的(C_1-C_5)-烷基被卤素、氨基或(C_1-C_4)-烷基氨基取代;并且经取代的-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y)被卤素或(C_1-C_4)-烷氧基取代;

[0973] R_x和R_y独立地选自由以下组成的组:H和(C_1-C_6)-烷基;或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到6元环;

[0974] R_1是(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_4)-亚烷基-(C_3-C_6)-环烷基或(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基;

[0975] R_2是  ;

[0976] R_{3a}和R_{3b}独立地选自由以下组成的组:H、(C_1-C_5)-烷基、(C_3-C_6)-环烷基、3到6元杂环烷基、-OH、-CN、卤素、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-(C_1-C_4)-烷氧基、-OCF_3和(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基;条件是R_{3a}和R_{3b}均不是H;

[0977] R_{3c}选自由以下组成的组:H、(C_1-C_5)-烷基、(C_3-C_6)-环烷基、3到6元杂环烷基、羟基、卤素、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-(C_1-C_4)-烷氧基、-OCF_3-CN和(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基;

[0978] R_{3d}选自由以下组成的组:H、(C_1-C_5)-烷基、羟基、卤素和-(C_1-C_4)-烷氧基;

[0979] R_4是H或(C_1-C_4)-烷基;

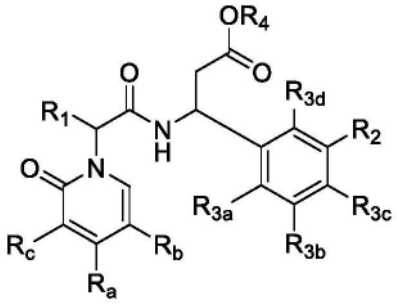
[0980] R_{5a}和R_{5e}独立地选自由以下组成的组:H、CN、卤素、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-CH_2CF_3、(C_3-C_6)-环烷基、(C_1-C_5)-烷基、3到6元杂环烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基;并且

[0981] R_{5b}、R_{5c}和R_{5d}独立地选自由以下组成的组:H、CN、卤素、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-CH_2CF_3、(C_1-C_5)-烷基、(C_3-C_6)-环烷基、3到6元杂环烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基。

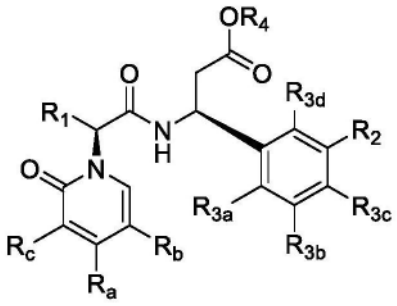
[0982] 在上述式(Ib)的一个实施例中,化合物不是图1中所叙述的化合物。

[0983] 在上述式(Ib)的一个实施例中,化合物是图2和/或3中所叙述的化合物。

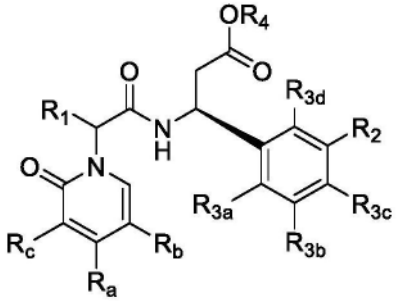
[0984] 在一些实施例中,本发明涉及式(I)、式(Ia)或式(Ib)化合物:

[0985] 

(I)



(Ia)

[0986] 

(Ib)

[0987] 或其药学上可接受的盐;

[0988] 其中

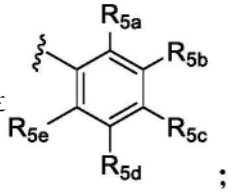
[0989] R_a、R_b和R_c独立地选自由以下组成的组:H、Me、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、-CN、-OCF_3、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、(C_1-C_5)-烷氧基、-CH_2CF_3、和经取代的或未经取代的-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);条件是R_a、R_b和R_c中的至少一个是-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y),

[0990] 其中经取代的(C_1-C_5)-烷基被卤素、氨基或(C_1-C_4)-烷基氨基取代;并且经取代的-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y)被卤素、(C_1-C_5)-烷基、(C_1-C_5)-烷基-OCH_3、(C_1-C_4)-卤代烷基、(C_3-C_6)-环烷基、(C_1-C_4)-烷氧基或杂环基取代;

[0991] R_x和R_y独立地选自由以下组成的组:H和(C_1-C_6)-烷基;或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到6元环;

[0992] R_1是经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_4)-亚烷基-(C_3-C_6)-环烷基或(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基,

[0993] 其中经取代的(C_1-C_6)-烷基被卤素或(C_3-C_6)-环烷基取代;

[0994] R_2是 

;

[0995] R_{3a}和R_{3b}独立地选自由以下组成的组:(C_1-C_5)-烷基、(C_3-C_6)-环烷基、3到6元杂环烷基、-OH、-CN、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、-(C_1-C_4)-烷氧基、-OCF_3和(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基;条件是R_{3a}和R_{3b}均不是H;

[0996] R_{3c}选自由以下组成的组:H、(C_1-C_5)-烷基、(C_3-C_6)-环烷基、3到6元杂环烷基、羟基、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、-(C_1-C_4)-烷氧基、-OCF_3-CN和经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基;

[0997] R_{3d}选自由以下组成的组:H、(C_1-C_5)-烷基、羟基、卤素和-(C_1-C_4)-烷氧基;

[0998] R_4是H或(C_1-C_4)-烷基;

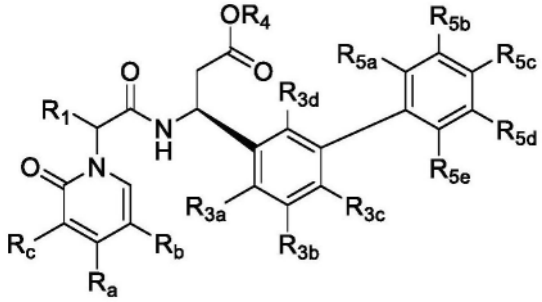
[0999] R_{5a}和R_{5e}独立地选自由以下组成的组:H、CN、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、-CH_2CF_3、(C_3-C_6)-环烷基、(C_1-C_5)-烷基、3到6元杂环烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基;并且

[1000] R_{5b}、R_{5c}和R_{5d}独立地选自由以下组成的组:H、CN、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、-CH_2CF_3、(C_1-C_5)-烷基、(C_3-C_6)-环烷基、3到6元杂环烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基。

[1001] 在上述式(Ib)的一个实施例中,化合物不是图1中所叙述的化合物。

[1002] 在上述式(Ib)的一个实施例中,化合物是图2和/或3中所叙述的化合物。

[1003] 在一些实施例中,式(I)化合物可以是式(Ib)化合物,

[1004] 

(Ib),

[1005] 其中

[1006] R_a选自由以下组成的组:氢和任选地被卤素取代的(C_1-C_5)-烷基;

[1007] R_b是-(C_1-C_5)亚烷基-N-$(R_x)(R_y)$;

[1008] R_x和R_y独立地选自由(C_1-C_6)-烷基组成的组;或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到6元环,其任选地被卤素或(C_1-C_4)-烷氧基取代;

[1009] R_c选自由以下组成的组:氢和任选地被卤素取代的(C_1-C_5)-烷基;

[1010] R_1是(C_1-C_6)-烷基;

[1011] R_{3a}是卤素;

[1012] R_{3b}选自由任选地被卤素取代的(C_1-C_5)-烷基和(C_3-C_6)-环烷基组成的组;

[1013] R_{3c}是氢;

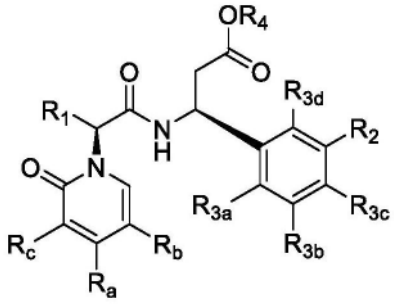
[1014] R_{3d}选自由以下组成的组:H和卤素;

[1015] R_4是氢;

[1016] R_{5a}和R_{5e}各自是(C_1-C_5)-烷基;并且

[1017] R_{5b}、R_{5c}和R_{5d}独立地选自由以下组成的组:H、CN、卤素、(C_1-C_5)-烷基,其任选地被卤素(例如,CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、$-CH_2CF_3$)取代,(C_3-C_6)-环烷基、3到6元杂环烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基。

[1018] 在一些实施例中,式(I)化合物可以是式(Ia)化合物,

[1019] 

(Ia)

[1020] 其中

[1021] R_a选自由氢和任选地被卤素取代的甲基组成的组;

[1022] R_b是-(C_1-C_5)亚烷基-N-$(R_x)(R_y)$;

[1023] R_x和R_y独立地选自由甲基和乙基组成的组;或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到5元环,其任选地被F或甲氧基取代;

[1024] R_c选自由氢和任选地被卤素取代的甲基组成的组;

[1025] R_1选自由异丁基和异戊基组成的组;

[1026] R_{3a}是F;

[1027] R_{3b}选自由任选地被F取代的(C_1-C_5)-烷基和(C_3-C_6)-环烷基组成的组;

[1028] R_{3c}是氢;

[1029] R_{3d}选自由以下组成的组:H和F;

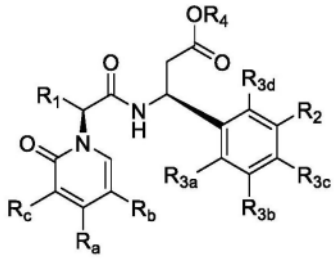
[1030] R_4是氢;

[1031] R_{5a}和R_{5e}各自是甲基;

[1032] R_{5b}和R_{5d}独立地选自由以下组成的组:H、F、甲基和甲氧基;并且

[1033] R_{5c}选自由以下组成的组:F、甲基和环丙基。

[1034] 在一些实施例中,式(I)化合物可以是式(Ia)化合物,

[1035] 

(Ia)

[1036] 其中

[1037] R_a选自由氢和任选地被卤素取代的甲基组成的组;

[1038] R_b是-(C_1-C_5)亚烷基-N-$(R_x)(R_y)$;

[1039] R_x和R_y是甲基;或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到5元环,其任选地被F或甲氧基取代;

[1040] R_c选自由氢和任选地被卤素取代的甲基组成的组;

[1041] R_1选自由异丁基和异戊基组成的组;

[1042] R_{3a}是F;

[1043] R_{3b}选自由任选地被F取代的(C_1-C_5)-烷基和(C_3-C_6)-环烷基组成的组;

[1044] R_{3c}是氢;

[1045] R_{3d}是F;

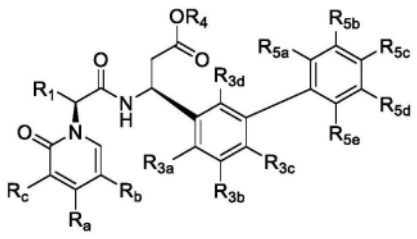
[1046] R_4是氢;

[1047] R_{5a}和R_{5e}各自是甲基;

[1048] R_{5b}和R_{5d}独立地选自由以下组成的组:H、F、甲基和甲氧基;并且

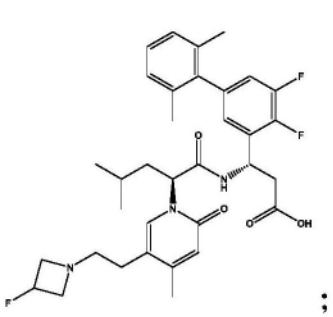
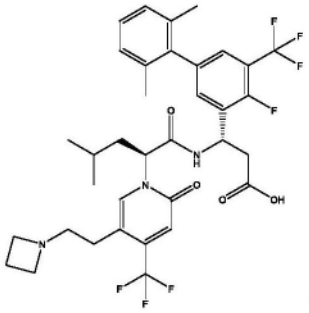
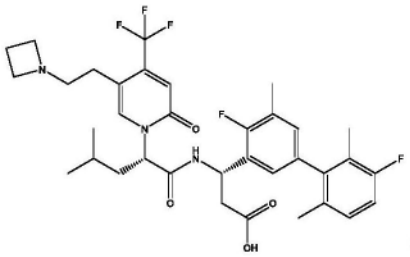
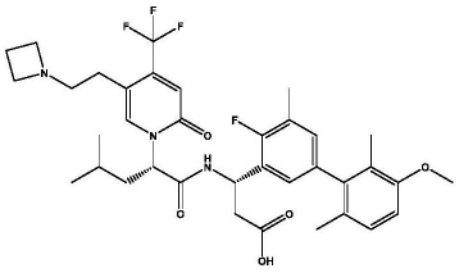
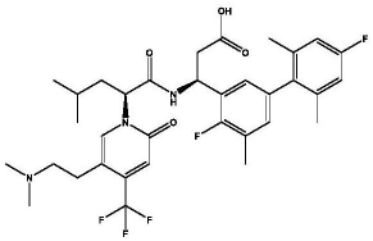
[1049] R_{5c}选自由以下组成的组:F、甲基和环丙基。

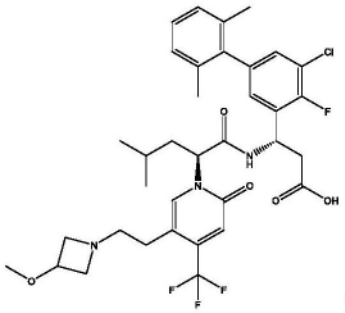
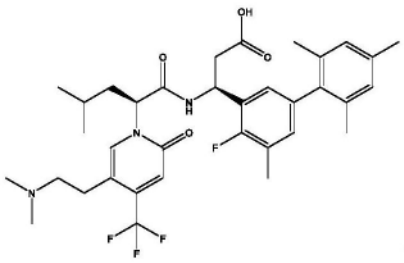
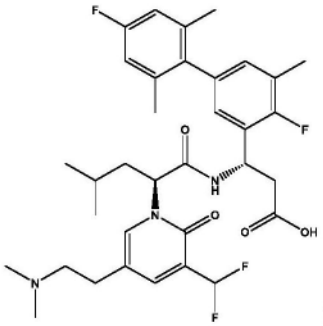
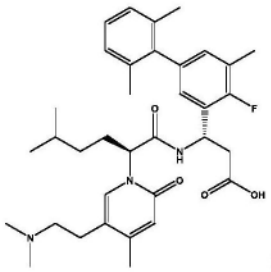
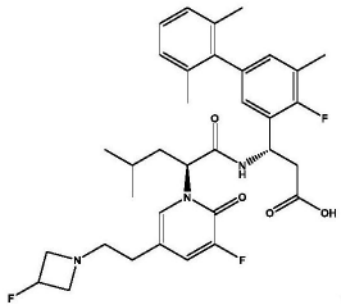
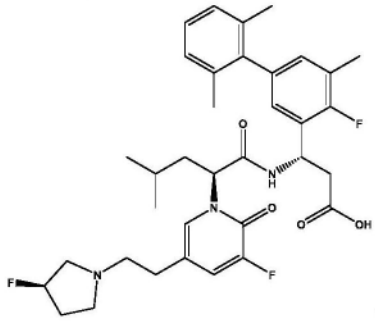
[1050] 在一些实施例中,式(I)化合物可以是式(Ia)化合物:

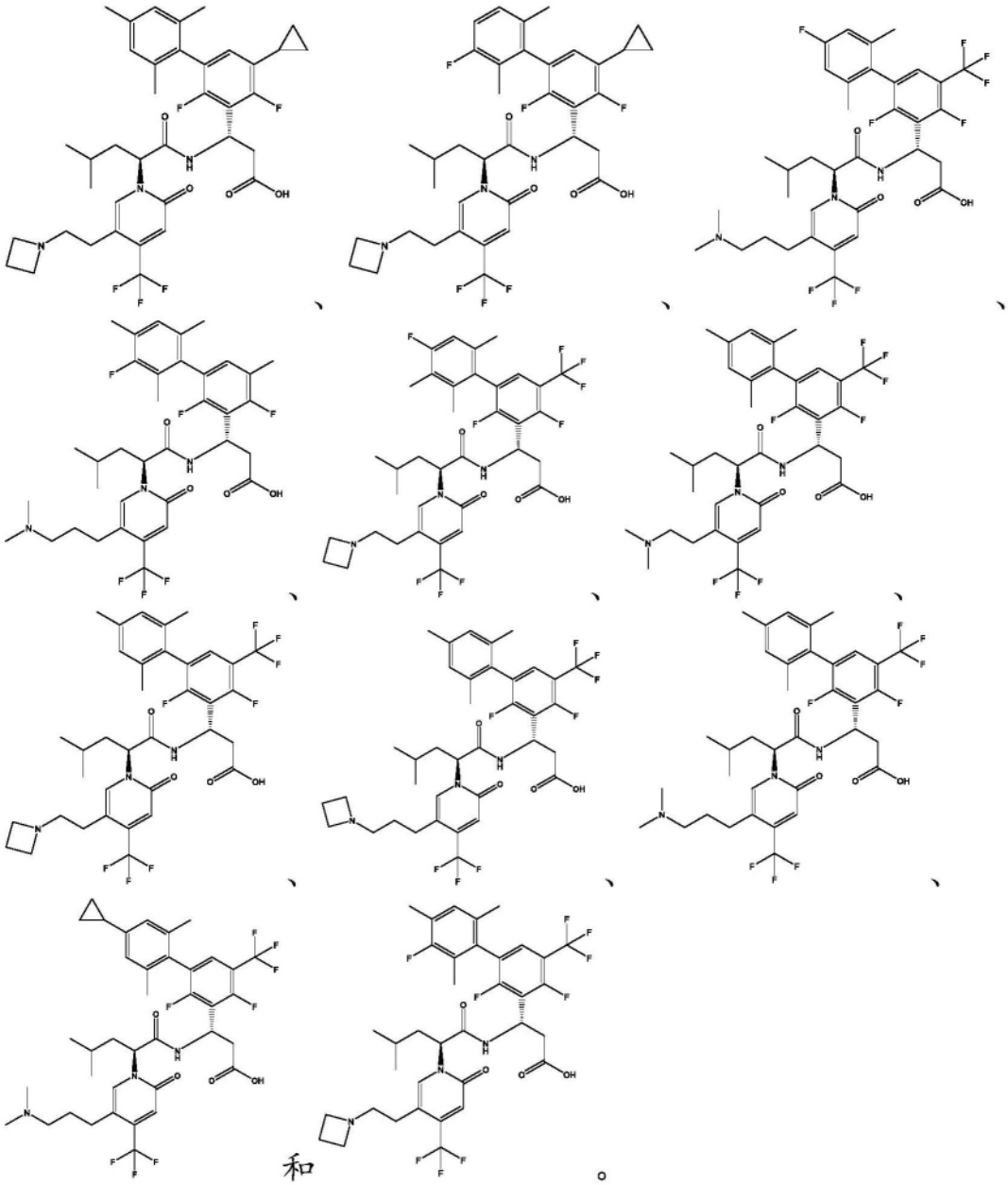
[1051] 

(Ia)

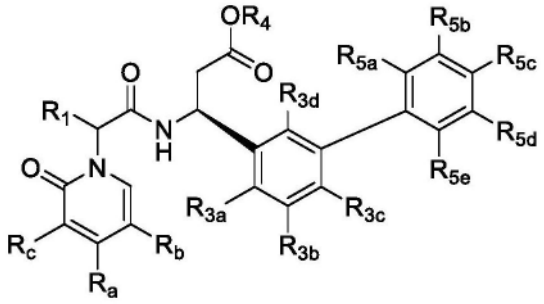
[1052] 或其药学上可接受的盐,其中式(Ia)中R_a、R_b、R_c、R_1、R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}、R_{3d}、R_{5a}、R_{5b}、R_{5c}、R_{5d}、R_{5e}和R_4各自独立地如上文关于式(I)所定义,并且条件是式(Ia)化合物不是选自由以下组成的组的化合物:


;

;

;

;

;

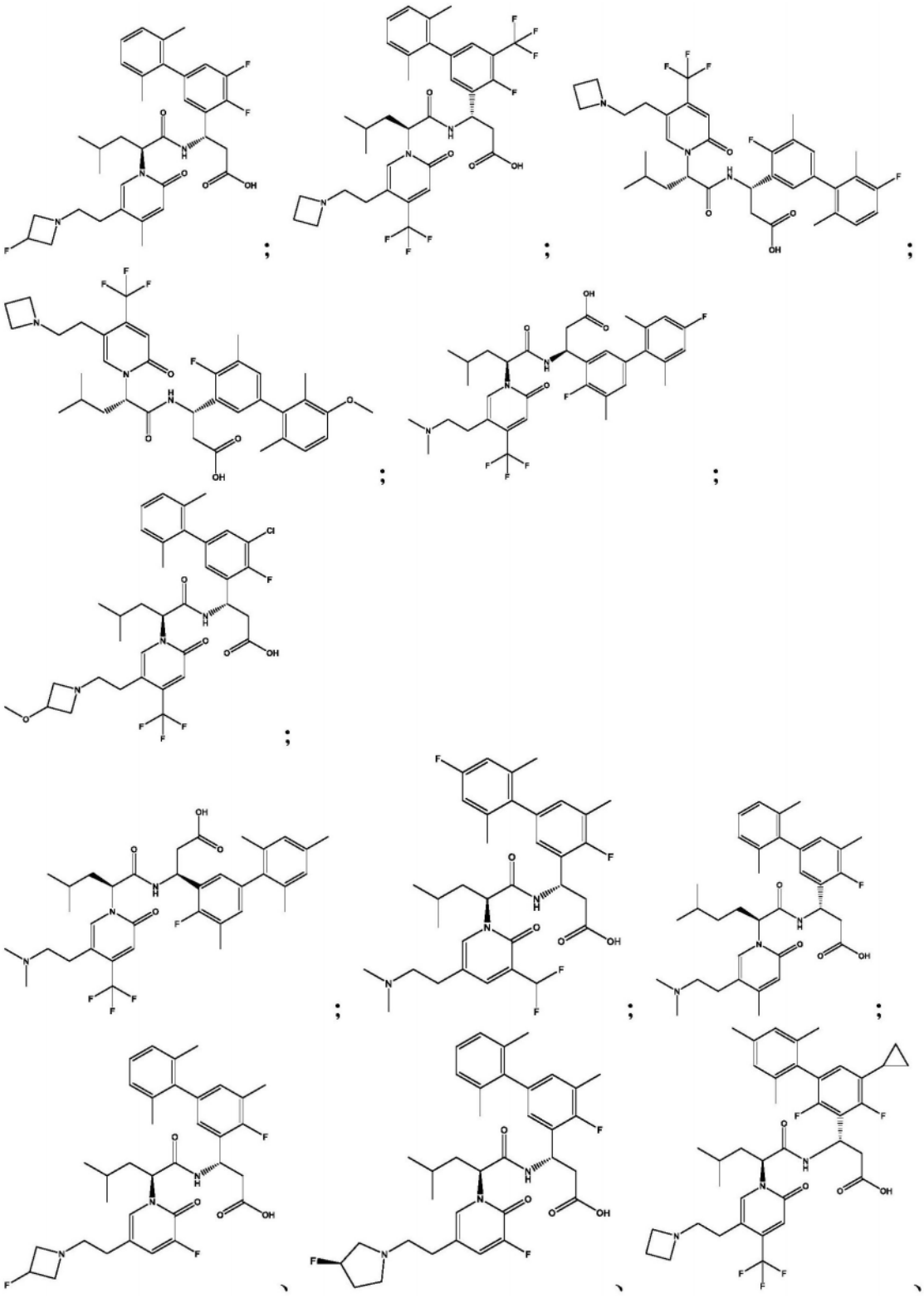
[1053]

;

;

;

;

、

、

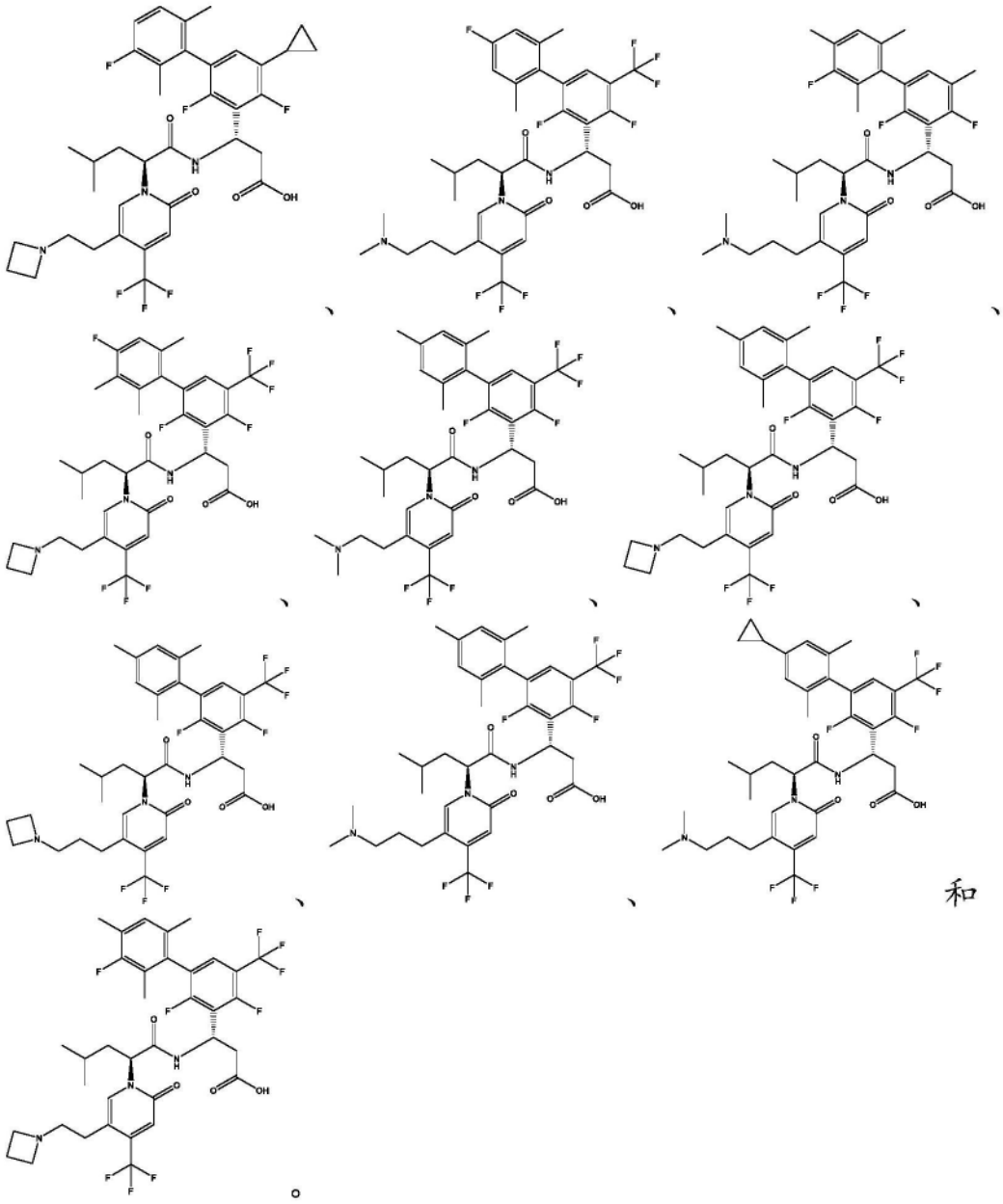
[1054] 
和。

[1055] 在一些实施例中,式(I)化合物可以是式(Ib)化合物:

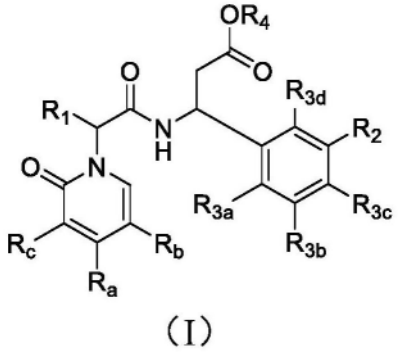
[1056] 
(Ib)

[1057] 或其药学上可接受的盐,其中式(Ia)中R_a、R_b、R_c、R_1、R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}、R_{3d}、R_{5a}、R_{5b}、R_{5c}、R_{5d}、R_{5e}和R_4各自独立地如上文关于式(I)所定义,并且条件是式(Ia)化合物不是选自由以下组成的组的化合物:

[1058] 

[1059] 
和

[1060] 在一些实施例中,化合物可以是式(I)化合物

[1061] 
(I)

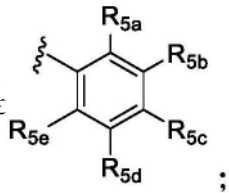
[1062] 其中

[1063] R_a、R_b和R_c独立地选自由以下组成的组:H、Me、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2和-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);条件是R_a、R_b和R_c中的至少一个是-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);

[1064] R_x和R_y独立地选自由以下组成的组:H和经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基;或

者R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到6元环；

[1065] R_1是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；

[1066] R_2是 

；

[1067] R_{3a}和R_{3b}独立地选自由以下组成的组：H、(C_1-C_5)-烷基、(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、-OH、-CN、卤素、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-(C_1-C_4)-烷氧基、-OCF_3和经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基；条件是R_{3a}和R_{3b}均不是H；

[1068] R_{3c}和R_{3d}是H；

[1069] R_4是H；

[1070] R_{5a}和R_{5e}独立地是甲基；

[1071] R_{5b}和R_{5c}独立地选自由以下组成的组：H、CN、卤素、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基；

[1072] R_{5d}是H；并且

[1073] 条件是式(I)化合物不是选自由以下组成的组的化合物：

[1074] a.(S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸；

[1075] b.(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸；

[1076] c.(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸；

[1077] d.(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸；

[1078] e.(S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸；

[1079] f.(S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸；

[1080] g.(S)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸；

[1081] h.(S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸；

[1082] i.(S)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸；

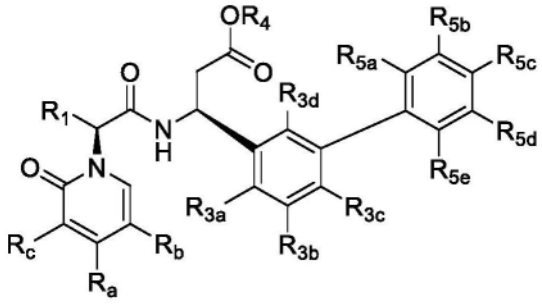
[1083] j.(S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-氟-5-(2-

(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;以及

[1084] k.(S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸;

[1085] 或其药学上可接受的盐。

[1086] 在一些实施例中,化合物可以是式(Ia)化合物

[1087] 

(Ia),

[1088] 其中:

[1089] R_a是CF_3;

[1090] R_b是经取代的或未经取代的-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);

[1091] R_x和R_y独立地是经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基;或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到6元环;

[1092] R_c是H;

[1093] R_1是经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基;

[1094] R_{3a}和R_{3b}独立地选自由以下组成的组:H、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、-OH、-CN、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、-(C_1-C_4)-烷氧基、-OCF_3和经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基;条件是R_{3a}和R_{3b}均不是H;

[1095] R_{3c}是H;

[1096] R_{3d}是卤素;

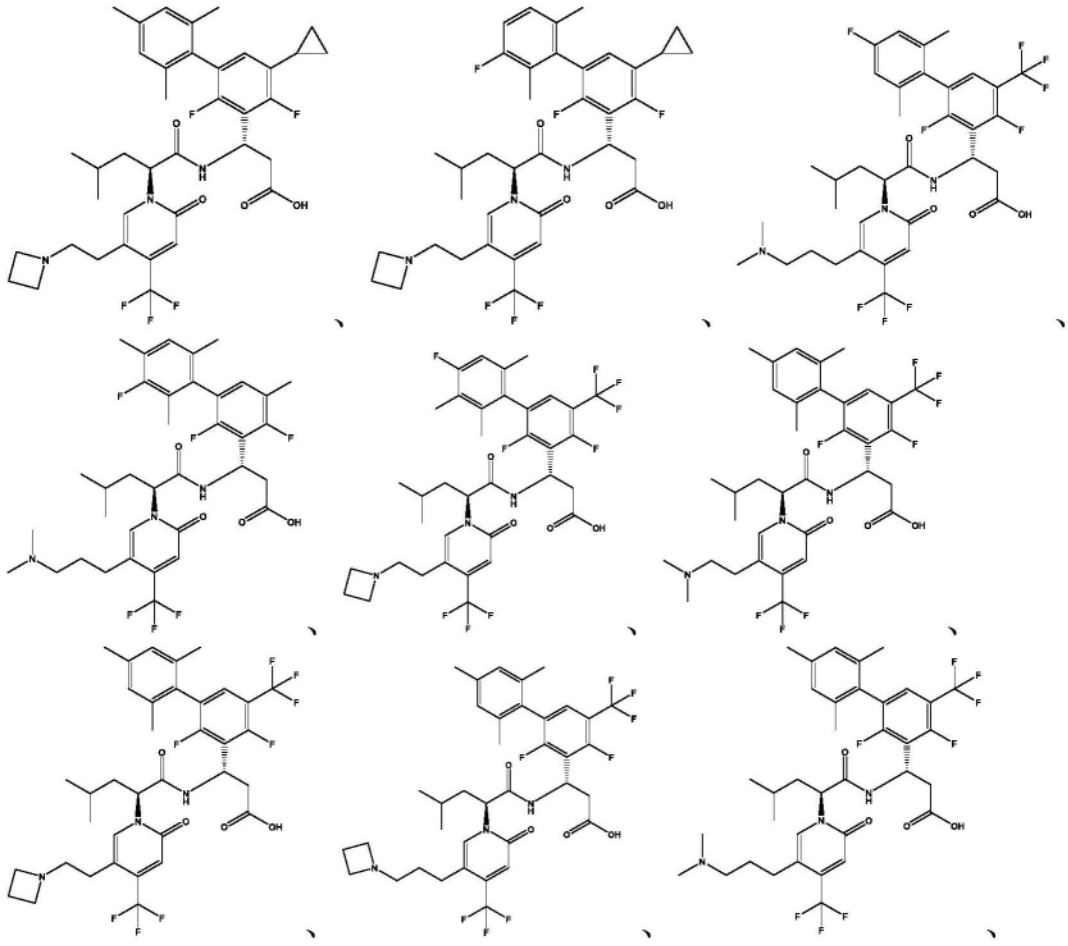
[1097] R_4是H;

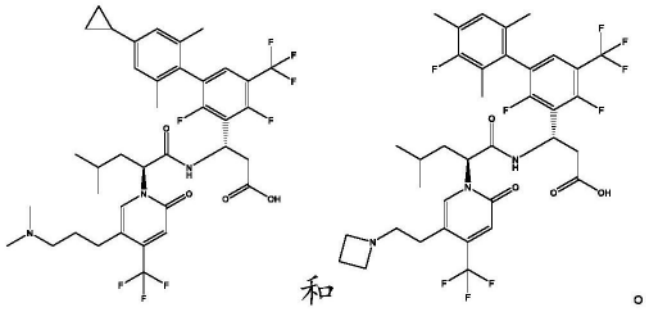
[1098] R_{5a}和R_{5e}各自独立地选自(C_1-C_5)-烷基;并且

[1099] R_{5b}、R_{5c}和R_{5d}独立地选自由以下组成的组:H、CN、卤素、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、-CH_2CF_3、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基;

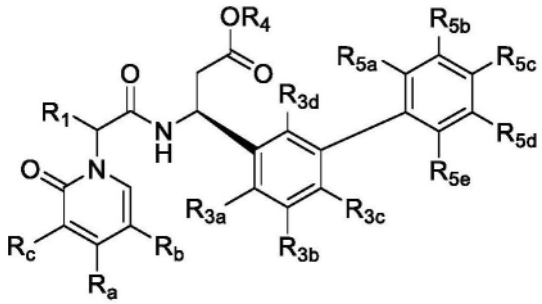
[1100] 或其药学上可接受的盐;

[1101] 条件是式(Ia)化合物不选自由以下组成的组:

[1102] 

[1103] 
和

[1104] 在一些实施例中,化合物可以是式(Ib)化合物

[1105] 

(Ib),

[1106] 其中:

[1107] R_a是CF_3;

[1108] R_b是经取代的或未经取代的-(C_1-C_5)亚烷基-N-(R_x)(R_y);

[1109] R_x和R_y独立地是经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基;或者R_x和R_y与其所连接的N一起形成4到6元环;

[1110] R_c是H;

[1111] R_1是经取代的或未经取代的(C_1-C_6)-烷基;

[1112] R_{3a}和R_{3b}独立地选自由以下组成的组:H、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、-OH、-CN、卤素、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-(C_1-C_4)-烷氧基、-OCF_3和经取代的或未经取代的(C_1-C_4)-亚烷基-(C_1-C_4)-烷氧基;条件是R_{3a}和R_{3b}均不是H;

[1113] R_{3c}是H;

[1114] R_{3d}是卤素;

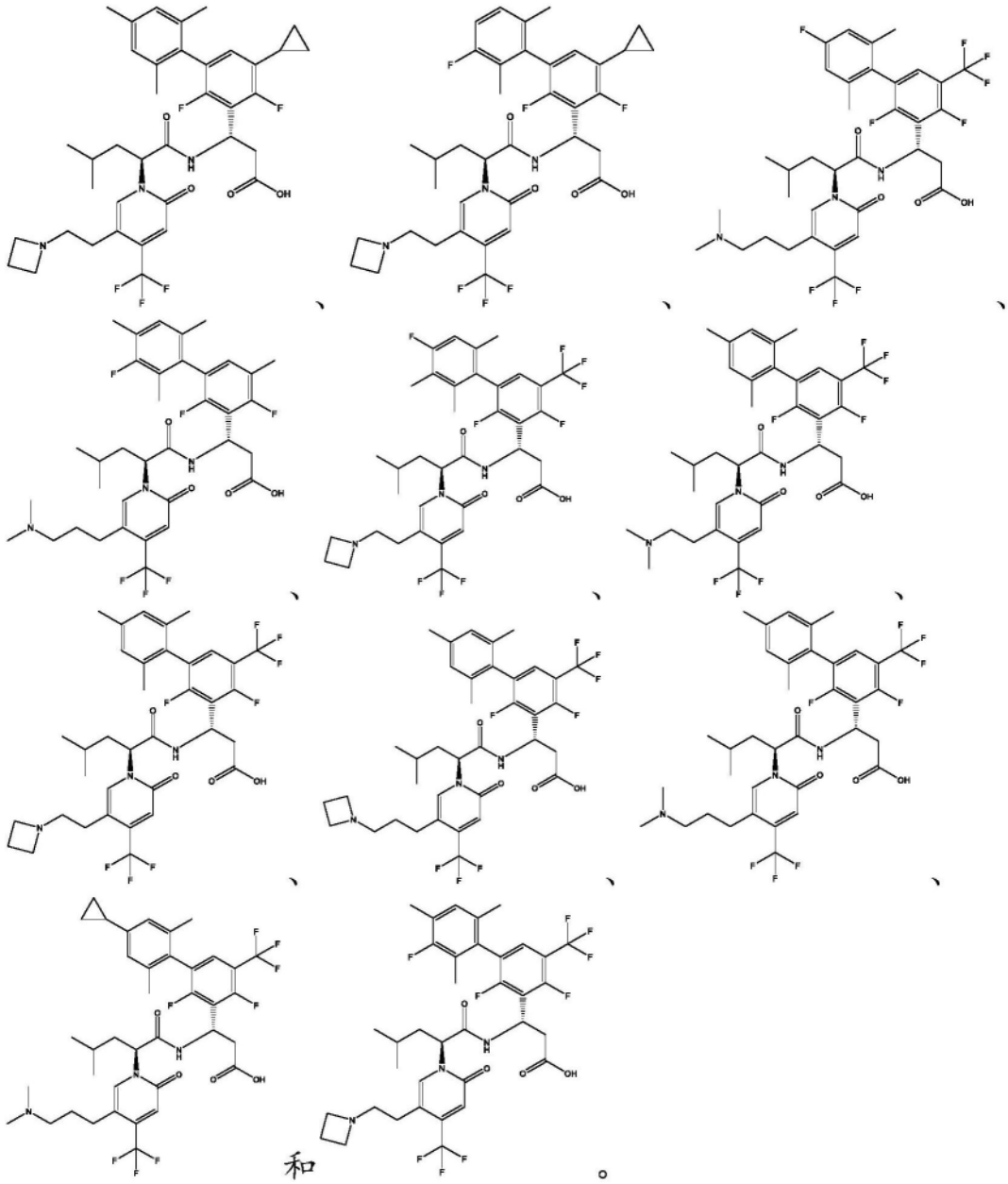
[1115] R_4是H;

[1116] R_{5a}和R_{5e}各自独立地选自(C_1-C_5)-烷基;并且

[1117] R_{5b}、R_{5c}和R_{5d}独立地选自由以下组成的组:H、CN、卤素、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-CH_2CF_3、经取代的或未经取代的(C_1-C_5)-烷基、经取代的或未经取代的(C_3-C_6)-环烷基、经取代的或未经取代的3到6元杂环烷基、羟基和(C_1-C_4)-烷氧基;

[1118] 或其药学上可接受的盐;

[1119] 条件是式(Ib)化合物不选自由以下组成的组:

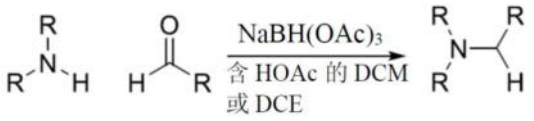
[1120] 

[1121] 实例1.用于合成α4β7抑制剂的通用方案

[1122] β-氨基酸合成

[1123] β-氨基酸的合成可以使用文献中描述的众所周知的程序来实现,如但不限于“β-氨基酸的对映选择性合成(Enantioselective Synthesis ofβ-Amino Acids)”,第二版,编辑:Eusebio Juaristi、Vadim A.Soloshonok,首次出版:2005年1月27日,约翰&威利父子公司(John Wiley&Sons,Inc.);Ellman等人《化学研究评述(Acc.Chem.Res.)》2002.35,984-995;Franklin A.Davis和Bang-Chi Chen《化学学会综述(Chem.Soc.Rev.)》,1998,27,13-18;Jacobsen,M.F.;Skrydstrup,T.《有机化学杂志(J.Org.Chem.)》2003,68,7122;Tang,T.P.;Ellman,J.A.《有机化学杂志》2002,67,7819;和Tang,T.P.;Ellman,J.A.《有机化学杂志》1999,64,12。

[1124] 还原性胺化

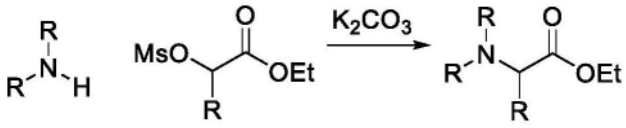
[1125] 

[1126] 程序A:将胺(1当量)、醛(1.2当量)于DCM(1-2mL/mmol胺)中的混合物在室温下搅拌30分钟。然后分批添加$NaBH(OAc)_3$(1.5当量),并且在室温下搅拌过夜。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶色谱法纯化以产生期望的胺。

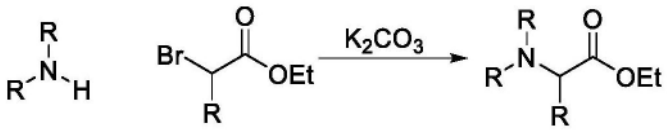
[1127] 程序B:将醛(1当量)、胺(1.05-2当量)于DCE(3-4mL/mmol醛)中的混合物在室温下搅拌10-30分钟。然后分批添加$NaBH(OAc)_3$(3-4当量),并且在室温下搅拌1-16直到通过LC/MS完成。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶色谱法纯化以产生期望的胺。

[1128] 程序C:将醛(1当量)、AcOH(1.2当量)、胺(1.05-2当量)于DCM(2-3mL/mmol醛)和MeOH(0.5mL/mmol醛)的混合物在室温下搅拌15-30分钟。然后分批添加$NaBH(OAc)_3$(2当量),并且在室温下搅拌1-16直到通过LC/MS完成。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶色谱法纯化以产生期望的胺。

[1129] 烷基化

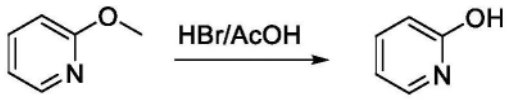
[1130] 

[1131] 程序A:向胺(1当量)于MeCN(3-4mL/mmol胺)中的溶液中添加甲磺酸盐(1.5当量)和K_2CO_3(3当量)。将反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物在真空中浓缩,并且将残余物通过反相HPLC纯化,以得到期望的烷基化产物。

[1132] 

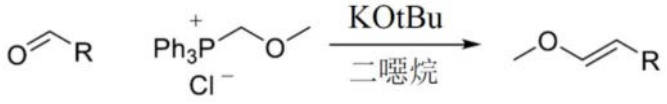
[1133] 程序B:向胺(1当量)于MeCN(3-4mL/mmol胺)中的溶液中添加烷基溴化物(2当量)和K_2CO_3(2当量)。将反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物在真空中浓缩,并且将残余物通过反相HPLC纯化,以得到期望的烷基化产物。

[1134] 苯酚脱保护

[1135] 

[1136] 将甲氧基吡啶混合物(1当量)于44% HBr/AcOH(10mL/mmol底物)中的混合物在55-75℃下加热5-16小时,直到通过LCMS完成。将反应在真空中浓缩,并且将残余物通过反相HPLC纯化,以得到期望的苯酚化产物。

[1137] 维蒂希反应(Wittig Reaction)

[1138] 

[1139] 程序A:将(甲氧基甲基)三苯基氯化膦(1.5当量)、t-BuOK(2.5当量)于二噁烷(2mL/mmol磷酸盐)中的混合物在室温下搅拌15分钟。然后添加含醛(1当量)的THF(1mL/mmol醛)。将混合物在室温下搅拌2-16小时。将反应混合物进行处理(用水进行稀释并用

EtOAc进行提取;合并萃取物,经Na_2SO_4干燥,过滤和浓缩),并且通过硅胶色谱法纯化,以得到烯醇醚产物。

[1140] 程序B:将(甲氧基甲基)三苯基氯化膦(1.1当量)、t-BuOK(2.5当量)于THF(4mL/mmol磷酸盐)中的混合物在0℃下搅拌1小时。然后添加含醛(1当量)的THF(2mL/mmol醛)。将混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物处理(用水稀释并用EtOAc提取;合并萃取物,经Na_2SO_4干燥,过滤和浓缩),并且通过硅胶色谱法纯化,以得到烯醇醚产物。

[1141] 烯醇醚到醛

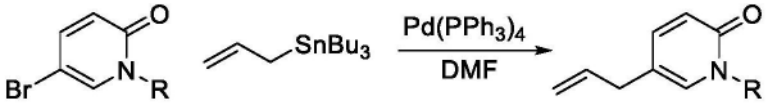
[1142] 

[1143] 程序A:将烯醇醚(1当量)在室温下用TFA(2mL/mmol)处理4小时。将溶剂在真空中去除以产生期望的醛。

[1144] 程序B:将烯醇醚(1当量)在70℃下用HCOOH(2mL/mmol)处理2小时。将溶剂在真空中去除以产生期望的醛。

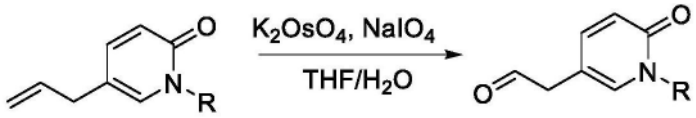
[1145] 程序C:向烯醇醚(1当量)于DCM(15mL/mmol醇醚)中的溶液中添加TFA(2mL/mmol)和水(0.25mL/mmol醇醚)。将反应在45℃下搅拌18小时。将反应进行处理(用$NaHCO_3$进行淬灭,用DCM进行萃取;合并提取物,经Na_2SO_4干燥,过滤和浓缩),以产生期望的醛。

[1146] Stille反应

[1147] 

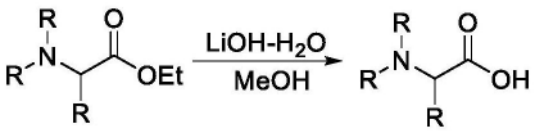
[1148] 在N_2下向芳基溴化物(1当量)和烯丙烷(1.2当量)于DMF(3mL/mmol芳基溴化物)中的溶液中添加$Pd(PPh_3)_4$(0.1当量)。将反应在100℃下搅拌16小时。将反应在真空中浓缩,然后用EtOAc稀释,倒入20% KF水溶液中,并且搅拌1小时并萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤和浓缩,并且通过硅胶色谱法纯化,以产生期望的产物。

[1149] 烯烃到醛

[1150] 

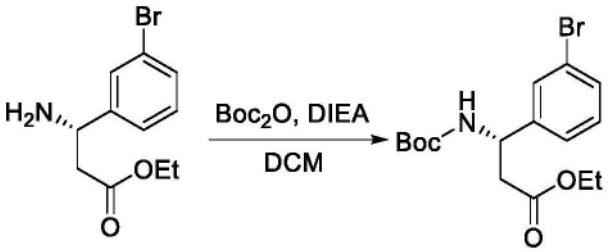
[1151] 在0℃下向烯烃(1当量)于THF/H_2O(1:1)中的溶液(10mL/mmol烯烃)添加K_2OsO_4-$2H_2O$(0.01当量)。将混合物在0℃下搅拌5分钟,然后逐滴添加含$NaIO_4$(3当量)的H_2O(1mL/mmol烯烃),在0℃下搅拌1小时,然后温热到室温并且搅拌直到通过LCMS完成为止。将反应进行处理(用水稀释并用EtOAc提取;将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤和浓缩),以得到期望的醛。

[1152] 酯到酸

[1153] 

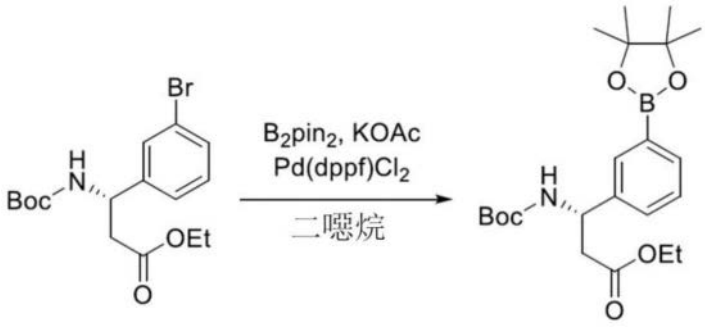
[1154] 将酯(1当量)用含$LiOH-H_2O$(3-5当量)的MeOH(1-3mL/mmol酯)和水(1-3mL/mmol酯)在室温下处理1-5小时。将反应用1N HCl酸化到pH=3,并且浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化以得到期望的羧酸产物。

[1155] 胺保护

[1156] 

[1157] 将胺(1当量)、DIEA(3当量)和Boc_2O(2当量)的混合物在室温下在DCM(5mL/mmol)中搅拌16小时直到通过LCMS完成为止。将反应进行处理(用0.5N HCl、饱和$NaHCO_3$、盐水进行洗涤,用DCM进行萃取;将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤和浓缩),并且通过硅胶色谱法纯化。

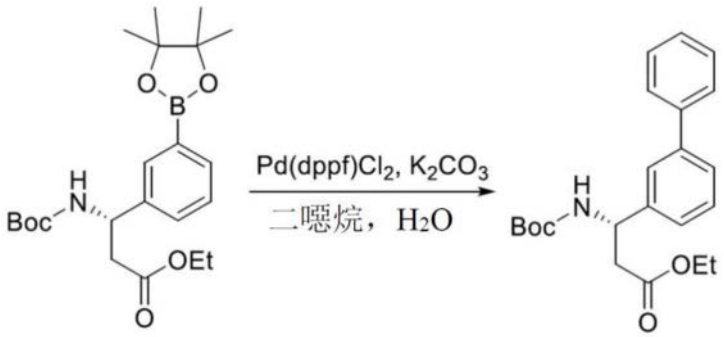
[1158] 芳基硼烷的制备

[1159] 

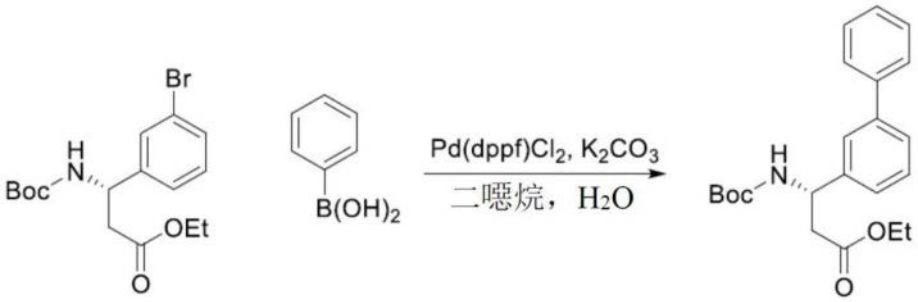
[1160] 在N_2下将芳基溴化物(1当量)、B_2pin_2(1.2当量)、Pd(dppf)Cl_2(0.05当量)和KOAc(3当量)于二噁烷(10mL/mmol芳基溴化物)中的混合物在110℃下搅拌2-5小时直到通过LCMS完成为止。将反应过滤,在真空中浓缩,并且通过硅胶色法纯化,以产生期望的芳基硼烷。

[1161] 铃木(Suzuki)偶联

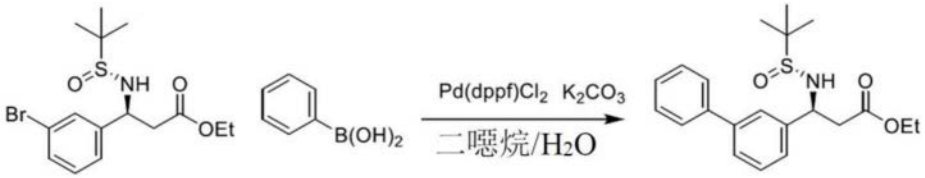
[1162] “有机硼化合物的钯催化交叉偶联反应(Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds)”N.Miyaura;A.Suzuki《化学综述(Chem.Rev.)》1995,957,2457-2483。

[1163] 

[1164] 程序A:向芳基硼烷(1当量)于二噁烷(10mL/mmol芳基硼烷)中的溶液中添加芳基溴化物(1.2当量)、Pd(dppf)Cl_2(0.1当量)、K_2CO_3(2当量)和水(2mL/mmol)。在N_2下将反应在110℃下搅拌3小时。将反应进行处理(用盐水进行洗涤并用EtOAc进行提取;合并萃取物,经Na_2SO_4干燥,过滤和浓缩),并且通过硅胶色谱法纯化,以产生期望的双芳基产物。

[1165] 

[1166] 程序B:向芳基溴化物(1当量)和芳基硼烷(1.1当量)于二噁烷(10mL/mmol芳基溴化物)中的溶液中添加含K_2CO_3(2当量)的水(2mL/mmol)和Pd(dppf)Cl_2(0.1当量)。在N_2下将反应在110℃下搅拌2小时。将反应进行处理(用盐水进行洗涤并用EtOAc进行提取;合并萃取物,经Na_2SO_4干燥,过滤和浓缩),并且通过硅胶色谱法纯化,以产生期望的双芳基产物。

[1167] 

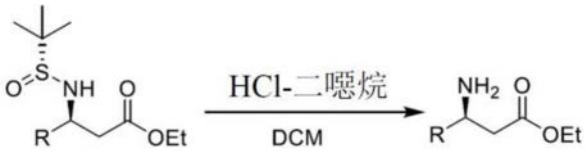
[1168] 程序C:在N_2下将芳基溴化物(1当量)、芳基硼烷(2.0当量)、K_2CO_3(3当量)和Pd(dppf)Cl_2(0.05当量)于二噁烷(10mL/mmol芳基溴化物)和水(1mL/mmol)中的混合物在110℃下搅拌2小时直到通过LCMS完成为止。将反应进行处理(用盐水进行洗涤并用EtOAc进行提取;合并萃取物,经Na_2SO_4干燥,过滤和浓缩),并且通过硅胶色谱法纯化,以产生期望的双芳基产物。

[1169] Boc脱保护

[1170] 

[1171] 向含Boc保护的胺(1当量)的DCM(4mL/mmol胺)添加4M HCl-二噁烷(12当量)。将反应搅拌1-2小时直到通过LCMS完成为止。将反应在真空中浓缩,以得到期望的胺。

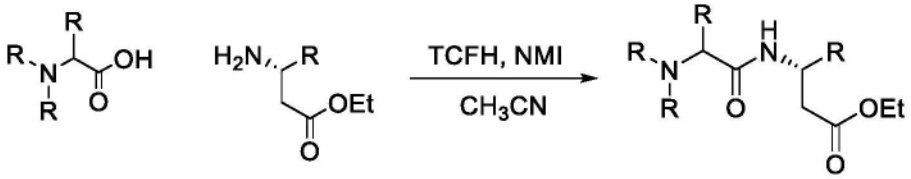
[1172] 叔丁基亚磺酰基脱保护

[1173] 

[1174] 向叔丁基亚磺酰基胺(1当量)于DCM(0.5mL/mmol胺)中的溶液中添加4M HCl-二噁烷(1.7当量)。将反应搅拌0.5-1小时直到通过LCMS完成为止。将反应浓缩,并且通过制备型HPLC纯化,以得到期望的胺。

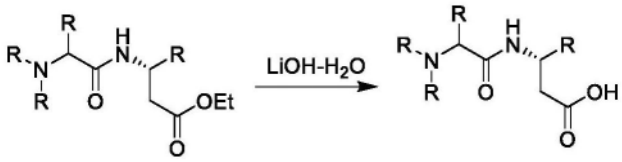
[1175] 酰胺键形成

[1176] “肽偶联试剂,不仅仅是字母汤(Peptide Coupling Reagents,More than a Letter Soup)”A.El-Faham、F.Albericio《化学综述》2011,111,11,6557-6602;“酰胺键形成和肽偶联(Amide bond formation and peptide coupling)”C.A.G.N.Montalbetti;V.Falque《四面体(Tetrahedron)》2005,61,10827-10852。

[1177] 

[1178] 将胺(1当量)、羧酸(1当量)、TCFH(2当量)和NMI(4当量)于CH_3CN(10mL/mmol胺)中的混合物在室温下搅拌1-2小时直到通过LCMS完成为止。将反应在真空中浓缩,并且通过硅胶色谱法纯化,以得到期望的酰胺产物。

[1179] 酯水解

[1180] 

[1181] 将酯(1当量)用含$LiOH-H_2O$(3-5当量)的MeOH(1-3mL/mmol酯)和水(1-3mL/mmol酯)在室温下处理1-5小时。将反应用1N HCl酸化到pH=4-5,并且浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化以得到期望的羧酸产物。

[1182] 分析方法

[1183] LCMS分析方法

[1184] 使用LC/MS条件分析最终化合物,其中UV检测器在214nm和254nm处监测,并且在ESI+电离模式中进行质谱扫描110-800amu。

[1185] LC/MS A:柱:XBridge C18,4.6X 50mm,3.5μm;流动相:水(10mM碳酸氢铵),B CH_3CN;梯度:5%-95% B,1.4分钟,然后保持1.6分钟;流速:1.8毫升/分钟;烘箱温度50℃。

[1186] LC/MS B:柱:SunFire C18,4.6X 50mm,3.5μm;流动相:水(0.01% TFA),B CH_3CN;梯度:5%-95% B,1.5分钟,然后保持1.5分钟;流速:2.0毫升/分钟;烘箱温度50℃。

[1187] LC/MS C:柱:XBridge C18,4.6X 50mm,3.5μm;流动相:水(10mM碳酸氢铵),B CH3CN;梯度:5%-95% B,1.5分钟,然后保持1.5分钟;流速:1.8毫升/分钟;烘箱温度50℃。

[1188] LC/MSD:柱:Poroshell 120EC-C138,4.6X 30mm,2.7μm;流动相:水(0.01% TFA),B CH_3CN(0.01% TFA);梯度:5%-95% B,1.2分钟,然后保持1.8分钟;流速:2.2毫升/分钟;烘箱温度50℃。

[1189] 实例2A.中间体的制备

[1190] (S)-3-(5-溴-2-氟-3-甲基苯基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸乙酯的制备

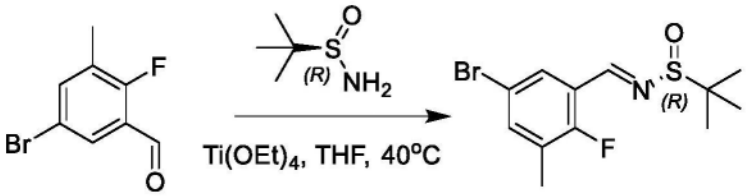
[1191] 步骤1:5-溴-2-氟-3-甲基苯甲醛

[1192] 

[1193] 在10分钟的时间段内,在氮气气氛下在-78℃下向4-溴-1-氟-2-甲基苯(10.0g,52.9mmol,1.0当量)于无水THF(100.0mL)中的混合物中逐滴添加二异丙基氨基锂(2.0M,39.7mL,79.4mmol,1.5当量),并且在-78℃下搅拌1小时。逐滴添加DMF(15.0mL),并且将混合物在-78℃下搅拌2小时。LCMS示出反应完成。将反应混合物用饱和NH_4Cl溶液(水溶液)

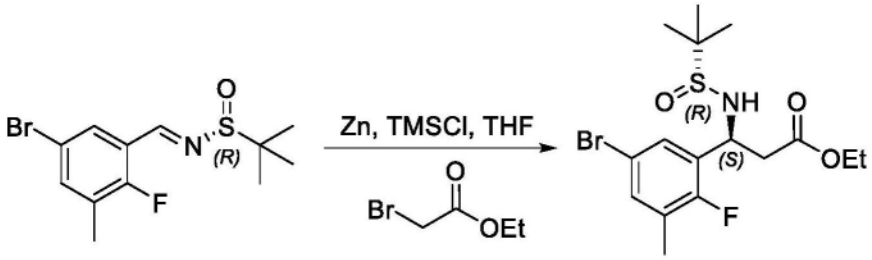
(100mL)在0℃下淬灭,用EtOAc(100mL x 2)进行萃取。将有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将获得的残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc9:1)进行纯化,以产生呈白色固体的5-溴-2-氟-3-甲基苯甲醛(8.0g)。产率70%(ESI 218.9[M+H]$^+$)。

[1194] 步骤2:(R,E)-N-(5-溴-2-氟-3-甲基亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[1195] 

[1196] 在氮气气氛下在室温下向5-溴-2-氟-3-甲基苯甲醛(8.0g,36.9mmol,1.00当量)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(5.4g,44.3mmol,1.2当量)于无水THF(80mL)中的混合物中逐滴添加Ti(OEt)$_4$(12.6g,55.4mmol,1.50当量),其中将温度维持在30℃以下。将反应混合物温热到40℃,并且搅拌1小时。LCMS示出反应完成。将水(80mL)和EtOAc(80mL)添加到混合物中,并且在室温下搅拌5分钟。将混合物过滤,并且用EtOAc(50mL)进行洗涤。将滤液进行分离。将有机层用水(100mL)和盐水(100mL)进行洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的粗产物(R,E)-N-(5-溴-2-氟-3-甲基亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(12.0g,粗产物),其在不进行进一步纯化的情况下用于下一步骤。产率100%(ESI 320.0[M+H]$^+$)。

[1197] 步骤3:(S)-3-(5-溴-2-氟-3-甲基苯基)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)丙酸乙酯

[1198] 

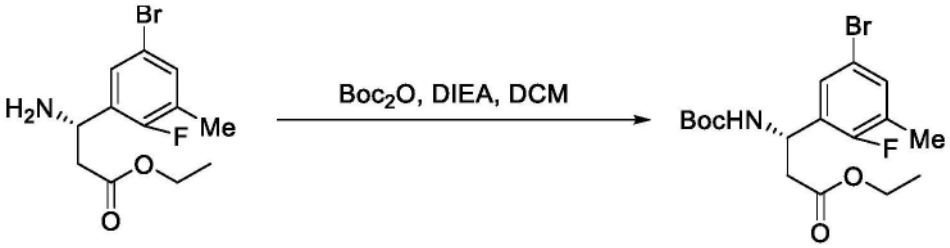
[1199] 在氮气气氛下在室温下向Zn(12.2g,187.5mmol,5.0当量)于无水THF(200mL)中的混合物中逐滴添加三甲基氯硅烷(0.8g,7.5mmol,0.2当量)。将混合物在氮气气氛下在60℃下搅拌1小时,并且冷却到20-30℃。在20-30℃下逐滴添加2-溴乙酸乙酯(1.57g,9.4mmol,0.25当量)。当反应混合物开始放热时,逐滴添加剩余的2-溴乙酸乙酯(14.4g,86.3mmol,2.3当量),在此期间将反应混合物保持在50-60℃。添加完成后,将反应混合物在氮气气氛下在60℃下搅拌1小时。将反应混合物冷却到0℃,逐滴添加含(R,E)-N-(5-溴-2-氟-3-甲基亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(12.0g,37.5mmol)的无水THF(30mL),并且在25℃下搅拌1小时。LCMS示出反应完成。将MTBE(150mL)和柠檬酸(3g)于水(100mL)中的溶液添加到混合物中。将混合物进行分离。将水层用MTBE(150mL x 2)进行萃取。将合并的有机相用盐水(200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 3:1)进行纯化,以产生(S)-3-(5-溴-2-氟-3-甲基苯基)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)丙酸乙酯(9.0g)。产率59%(ESI 408.0[M+H]$^+$)。

[1200] 步骤4:(S)-3-氨基-3-(5-溴-2-氟-3-甲基苯基)丙酸乙酯

[1201] 

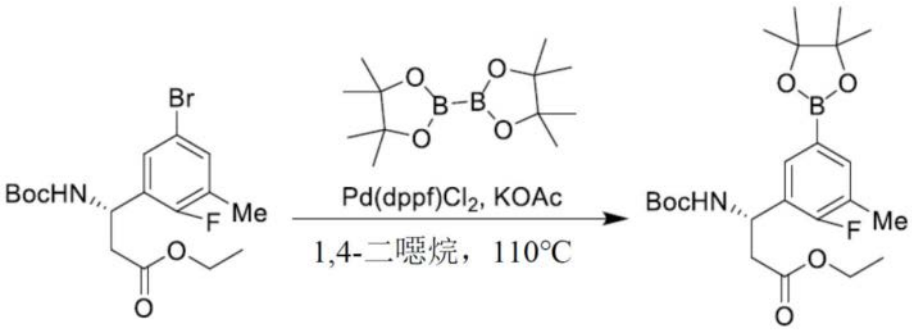
[1202] 向(S)-3-(5-溴-2-氟-3-甲基苯基)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)丙酸乙酯(8.0g,19.6mmol,1.00当量)于DCM(20mL)中的溶液中添加HCl-二噁烷(4M,20mL,80.0mmol,4.08当量),并且在室温下搅拌4小时。LCMS示出反应完成。将混合物过滤并且在真空中浓缩,以得到呈黄色油的粗产物(S)-3-氨基-3-(5-溴-2-氟-3-甲基苯基)丙酸乙酯(8.0g),其在不进行进一步纯化的情况下用于下一步骤。产率100%(ESI 304.2[M+H]$^+$)。

[1203] 步骤5:(S)-3-(5-溴-2-氟-3-甲基苯基)-3-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸乙酯乙酯

[1204] 

[1205] 向(S)-3-氨基-3-(5-溴-2-氟-3-甲基苯基)丙酸乙酯(8.0g,19.6mmol,1.00当量)于DCM(100mL)中的溶液中添加DIEA(7.6g,59.0mmol,3.00当量)和Boc_2O(8.6g,39.2mmol,2.00当量)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。LCMS示出反应完成。将反应混合物用DCM(200mL)进行稀释,并且用0.5N HCl(50mL x 3)、饱和$NaHCO_3$(50mL)和盐水(50mL)进行洗涤。将有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 3:1)进行纯化,以产生呈棕色油的(S)-3-(5-溴-2-氟-3-甲基苯基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸乙酯(6.0g)。产率75%(ESI 404.1(M+H)$^+$)。

[1206] (S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸乙酯的制备

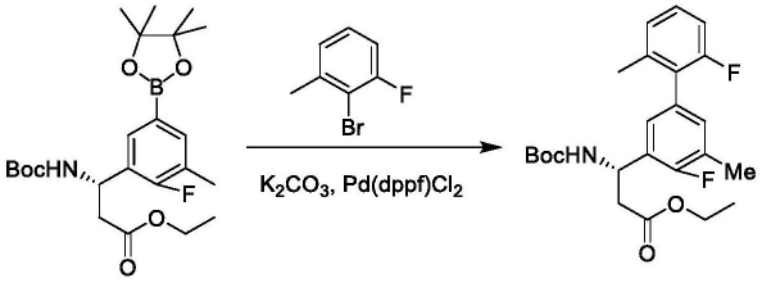
[1207] 

[1208] 将(S)-3-(5-溴-2-氟-3-甲基苯基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸乙酯(1.0g,2.48mmol,1.0当量)、双(频哪醇合)二硼(756.28mg,2.98mmol,1.2当量)、$Pd(dppf)Cl_2$(90.65mg,0.13mmol,0.05当量)和KOAc(729.12mg,7.44mmol,3.0当量)于1,4-二噁烷(20mL)中的混合物在氮气气氛下在110℃下搅拌3小时。将反应混合物冷却到室温,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 2:1)进行纯化,以得到呈无色油的(S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼

烷-2-基)苯基)丙酸乙酯(1.0g)。产率89%(ESI 452.2(M+H)$^+$)。

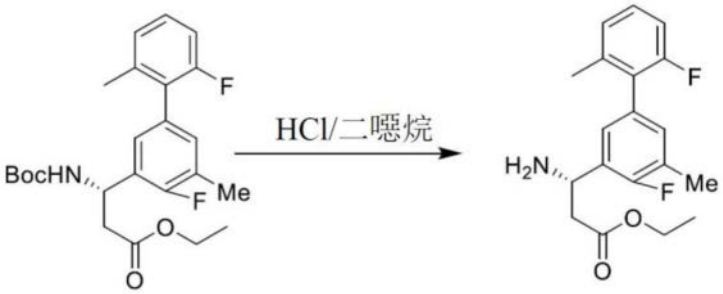
[1209] (S)-3-氨基-3-(2',4-二氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯的制备

[1210] 步骤1:(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2',4-二氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1211] 

[1212] 向(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸乙酯(300mg,0.66mmol,1.0当量)于二噁烷(5mL)中的溶液中添加2-溴-1-氟-3-甲基苯(150mg,0.79mmol,1.2当量)、Pd(dppf)Cl_2(48mg,0.066mmol,0.1当量)、K_2CO_3(182mg,1.32mmol,2.0当量)和水(1mL)。将反应混合物在氮气气氛下在110℃下搅拌3小时。添加水(10mL),并且将溶液用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 8:1)进行纯化,以产生呈无色油的(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2',4-二氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(210mg)。产率73%(ESI 334.1[M+H-100]$^+$)。

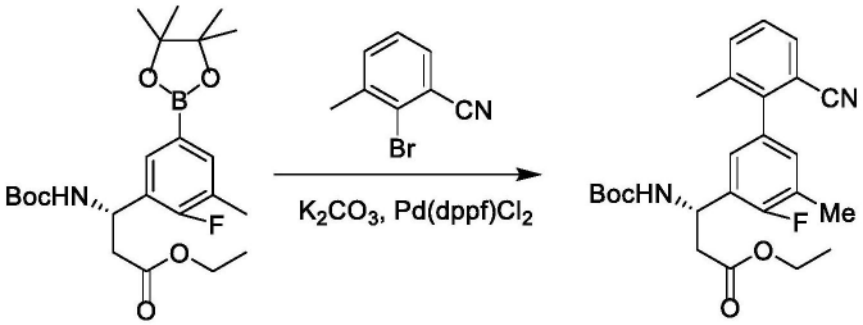
[1213] 步骤2:(S)-3-氨基-3-(2',4-二氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1214] 

[1215] 向(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2',4-二氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(210mg,0.48mmol,1.0当量)于DCM(2mL)中的搅拌溶液中添加HCl-二噁烷(4M,3.0mL,6.0mmol,12.5当量)。将混合物在室温下搅拌2小时。LCMS示出反应完成。将混合物在真空中浓缩,以产生呈无色油的(S)-3-氨基-3-(2',4-二氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(160mg)。产率99%(ESI 334.1[M+H]$^+$)。

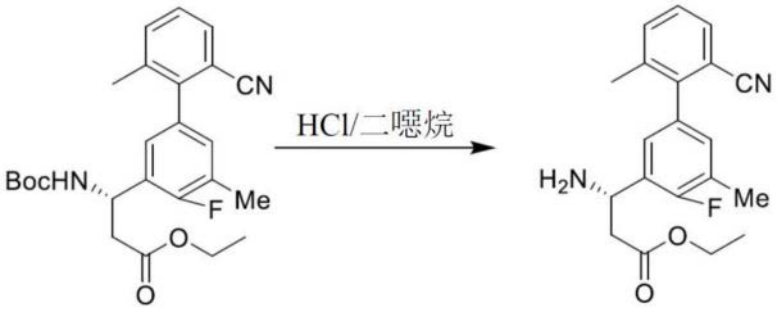
[1216] (S)-3-氨基-3-(2'-氰基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯盐酸盐的制备

[1217] 步骤1:(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2'-氰基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1218] 

[1219] 向(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸乙酯(350mg,0.77mmol,1.0当量)于二噁烷(10mL)中的溶液中添加2-溴-3-甲基苄腈(226mg,1.16mmol,1.5当量)、Pd(dppf)Cl_2(56mg,0.077mmol)、K_2CO_3(193mg,1.4mmol,1.8当量)和水(2mL)。将反应混合物在氮气气氛下在110℃下搅拌3小时。添加水(20mL),并且将溶液用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 4:1)进行纯化,以产生呈无色油的(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2'-氰基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(260mg)。产率76%(ESI 341.1[M+H-100]$^+$)。

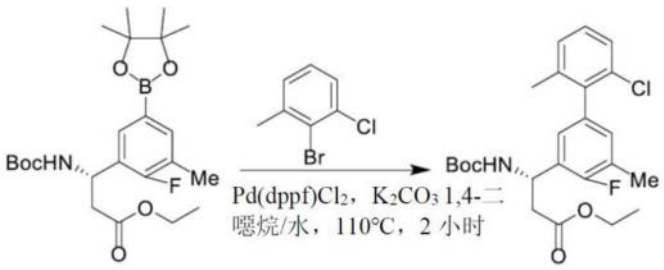
[1220] 步骤2:(S)-3-氨基-3-(2'-氰基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯盐酸盐

[1221] 

[1222] 向(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2'-氰基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(230mg,0.52mmol,1.0当量)于DCM(2mL)中的搅拌溶液中添加HCl-二噁烷(4M,2.0mL,4.0mmol,7.7当量)。将混合物在室温下搅拌1小时。LCMS示出反应完成。将混合物在真空中浓缩,以产生呈黄色油的(S)-3-氨基-3-(2'-氰基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯盐酸盐(180mg)。产率91%(ESI 341.1[M+H]$^+$)。

[1223] (S)-3-氨基-3-(2'-氯-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯的制备

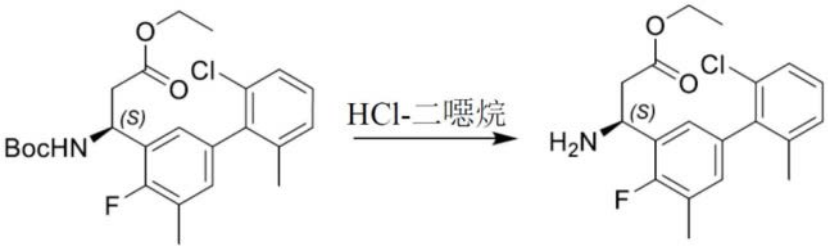
[1224] 步骤1:(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2'-氯-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1225] 

[1226] 将(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-

二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸乙酯(1.0g,2.22mmol,1.00当量)、2-溴-1-氯-3-甲基苯(543mg,2.66mmol,1.20当量)、K_2CO_3(613mg,4.44mmol,2.0当量)和Pd(dppf)Cl_2(81mg,0.11mmol,0.05当量)于二噁烷(10mL)和H_2O(2mL)中的混合物在氮气气氛下在110℃下搅拌2小时。添加水(30mL),并且将溶液用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 2:1)进行纯化,以产生呈无色油的(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2'-氯-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(800mg)。产率80%(ESI 450.18$[M+H]^+$)。

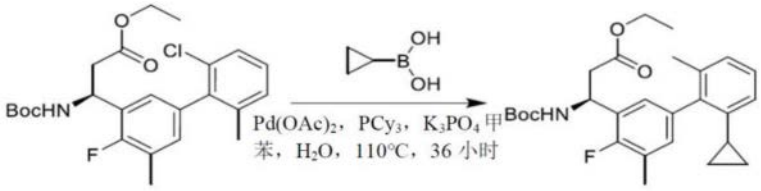
[1227] 步骤2:(S)-3-氨基-3-(2'-氯-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1228] 

[1229] 向(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2'-氯-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(300mg,0.67mmol,1.00当量)于DCM(9mL)中的混合物中添加HCl-二噁烷(4M,9.0mL,36.0mmol,53.73当量),并且在室温下搅拌1小时。LCMS示出反应完成。将混合物在真空中浓缩,以产生呈白色固体的(S)-3-氨基-3-(2'-氯-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(200mg),其在不进行进一步纯化的情况下直接用于下一反应。产率86%(ESI 350.1$[M+H]^+$)。

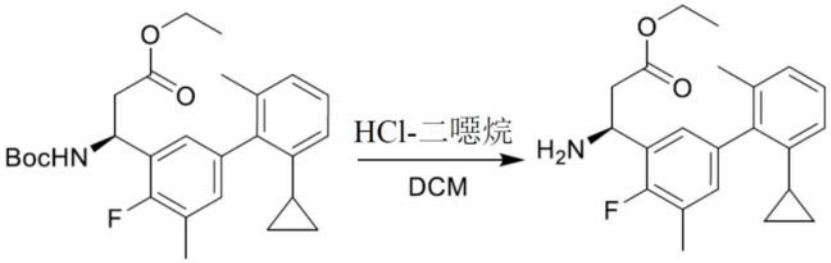
[1230] (S)-3-氨基-3-(2'-环丙基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯的制备

[1231] 步骤1:(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2'-环丙基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1232] 

[1233] 将(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2'-氯-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(500mg,1.12mmol,1.00当量)、环丙基硼酸(116mg,1.35mmol,1.20当量)、K_3PO_4(475mg,2.24mmol,2.00当量)、PCy_3(31mg,0.11mmol,0.10当量)和Pd(OAc)$_2$(11mg,0.11mmol,0.10当量)于二噁烷(10mL)和H_2O(2mL)中的混合物在氮气气氛下在110℃下搅拌36小时。添加水(30mL),并且将溶液用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 2:1)进行纯化,以产生呈无色油的(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2'-环丙基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(400mg)。产率79%(ESI 456.2$[M+H]^+$)。

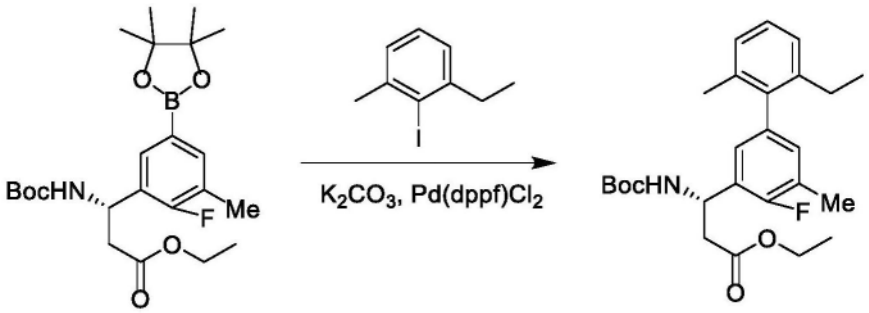
[1234] 步骤2:(S)-3-氨基-3-(2'-环丙基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1235] 

[1236] 向(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2'-环丙基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(400mg,0.88mmol,1.0当量)于DCM(9mL)中的混合物中添加HCl-二噁烷(4M,9.0mL,36.0mmol,40.9当量),并且在室温下搅拌1小时。LCMS示出反应完成。将混合物在真空中浓缩,以产生呈白色固体的(S)-3-氨基-3-(2'-环丙基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(300mg),其在不进行进一步纯化的情况下直接用于下一反应。产率96%(ESI 356.2[M+H]$^+$)。

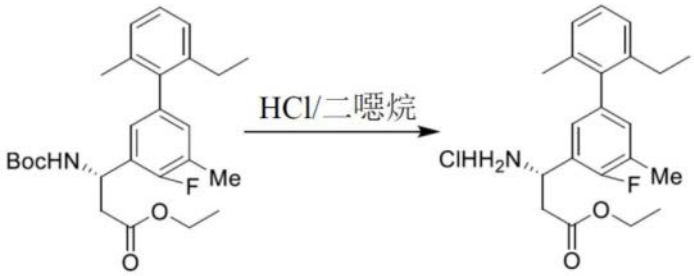
[1237] (S)-3-氨基-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯盐酸盐的制备

[1238] 步骤1:(S)-3-氨基-3-(2'-乙基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯盐酸盐

[1239] 

[1240] 向(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸乙酯(350mg,0.77mmol,1.0当量)于二噁烷(10mL)中的溶液中添加1-乙基-2-碘-3-甲基苯(286mg,1.16mmol,1.5当量)、Pd(dppf)Cl_2(56mg,0.077mmol,0.1当量)、K_2CO_3(193mg,1.4mmol,1.8当量)和水(2mL)。将反应混合物在氮气气氛下在110℃下搅拌3小时。添加水(10mL),并且将溶液用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(60mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 4:1)进行纯化,以产生呈无色油的(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2'-乙基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(240mg)。产率70%(ESI 344.2[M+H-100]$^+$)。

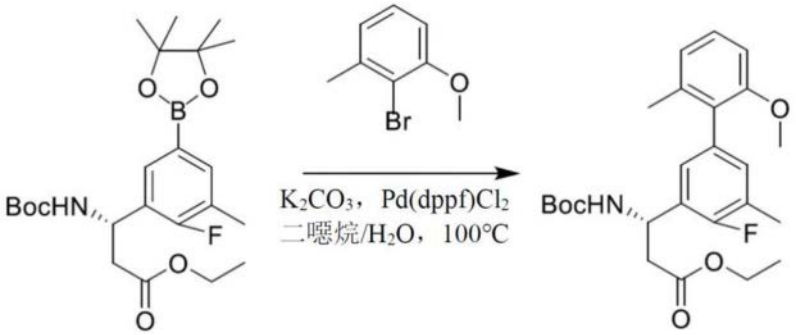
[1241] 步骤2:(S)-3-氨基-3-(2'-乙基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯盐酸盐

[1242] 

[1243] 向(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2'-乙基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(210mg,0.47mmol,1.0当量)于DCM(2mL)中的搅拌溶液中添加HCl-二噁烷(4M,3.0mL,6.0mmol,12.8当量)。将混合物在室温下搅拌1小时。LCMS示出反应完成。将混合物在真空中浓缩,以产生呈无色油的(S)-3-氨基-3-(2'-乙基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯盐酸盐(170mg)。产率94%(ESI 344.1[M+H]$^+$)。

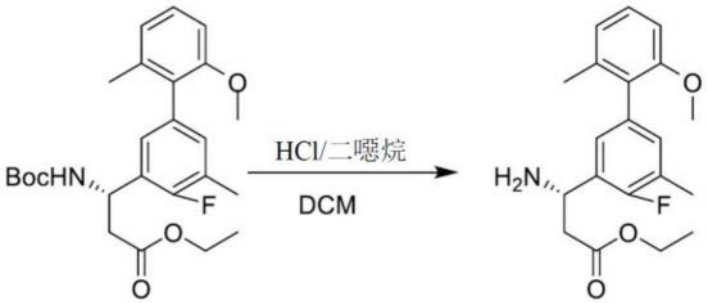
[1244] (S)-3-氨基-3-(4-氟-2'-甲氧基-5,6'-二甲基联苯-3-基)丙酸乙酯的制备

[1245] 步骤1:(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1246] 

[1247] 将(S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸乙酯(1g,2.22mmol,1.0当量)、2-溴-1-甲氧基-3-甲基苯(666mg,3.33mmol,1.5当量)、K_2CO_3(919mg,6.66mmol,3.0当量)和Pd(dppf)Cl_2(162mg,0.222mmol,0.1当量)于二噁烷(15mL)和H_2O(1.5mL)中的混合物在氮气气氛下在100℃下搅拌3小时。LCMS显示反应完全。将反应混合物冷却到室温。添加水(50mL),并且将混合物用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 2:1)进行纯化,以产生呈黄色油的(S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(4-氟-2'-甲氧基-5,6'-二甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(0.96g)。产率97%(ESI 346.1[M+H]$^+$)。

[1248] 步骤2:(S)-3-氨基-3-(4-氟-2'-甲氧基-5,6'-二甲基联苯-3-基)丙酸乙酯

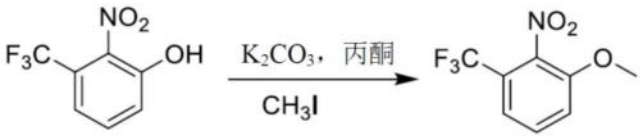
[1249] 

[1250] 向(S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(4-氟-2'-甲氧基-5,6'-二甲基联苯-3-基)丙

酸乙酯(0.96g,2.15mmol,1.0当量)于DCM(7mL)中的搅拌溶液中添加HCl-二噁烷(4M,2.15mL,4当量),并且在25℃下搅拌2小时。LCMS示出反应完成。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的(S)-3-氨基-3-(4-氟-2'-甲氧基-5,6'-二甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(0.6g)。产率81%(ESI 346.1[M+H]$^+$)。

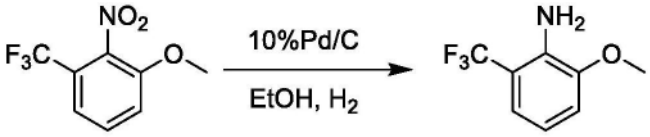
[1251] (S)-3-氨基-3-(4-氟-2'-甲氧基-5-甲基-6'-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯的制备

[1252] 步骤1:1-甲氧基-2-硝基-3-(三氟甲基)苯

[1253] 

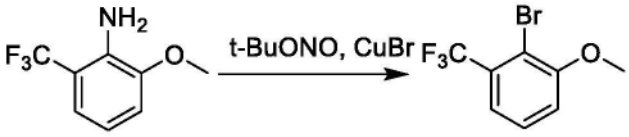
[1254] 向2-硝基-3-(三氟甲基)苯酚(1.5g,7.25mmol,1.0当量)于丙酮(20mL)中的混合物中添加K_2CO_3(3g,21.75mmol,3当量)和CH_3I(5.15g,36.25mmol,5当量),并且在室温下搅拌16小时。LCMS示出反应完成。将反应混合物过滤,用EtOAc(20mL)洗涤。将滤液在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 2:1)进行纯化,以产生呈白色固体的1-甲氧基-2-硝基-3-(三氟甲基)苯(1.3g)。产率81%。

[1255] 步骤2:2-甲氧基-6-(三氟甲基)苯胺

[1256] 

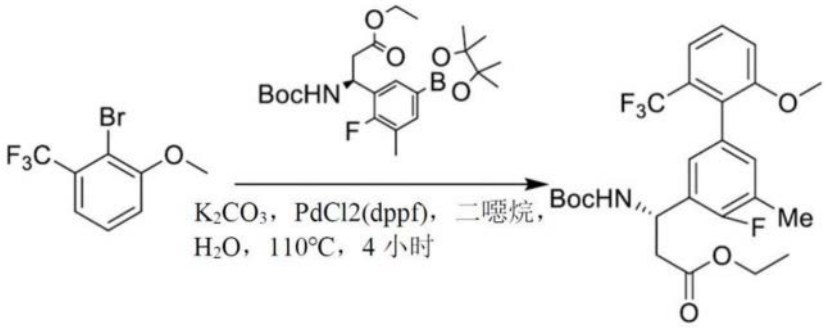
[1257] 向1-甲氧基-2-硝基-3-(三氟甲基)苯(1.3g,5.88mmol,1.0当量)于EtOH(20mL)中的混合物中添加10%Pd/C(700mg),并且在H_2气氛(2L,1个大气压)下在室温下搅拌16小时。LCMS示出反应完成。将反应混合物过滤,并且在真空中浓缩过滤,以产生呈白色固体的2-甲氧基-6-(三氟甲基)苯胺(0.75g)。产率67%(ESI 192.1[M+H]$^+$)。

[1258] 步骤3:2-溴-1-甲氧基-3-(三氟甲基)苯

[1259] 

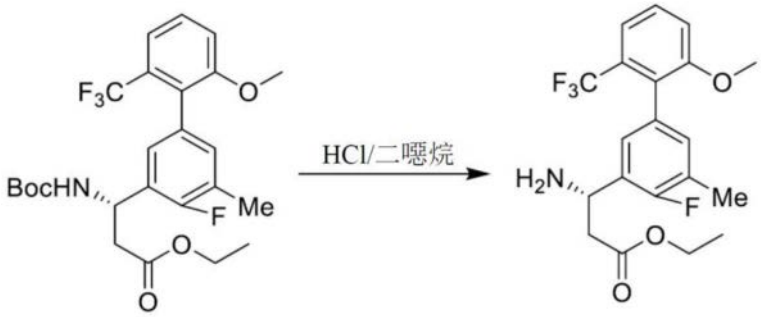
[1260] 向2-甲氧基-6-(三氟甲基)苯胺(700mg,3.66mmol,1.0当量)于MeCN(15mL)中的混合物中添加t-BuONO(565mg,5.49mmol,1.5当量)和CuBr(628mg,4.39mmol,1.2当量)。将混合物在60℃下搅拌2小时。LCMS示出反应完成。将反应混合物在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 10:1)进行纯化,以产生呈无色油的2-溴-1-甲氧基-3-(三氟甲基)苯(400mg)。产率43%。

[1261] 步骤4:(S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(4-氟-2'-甲氧基-5-甲基-6'-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯

[1262] 

[1263] 将2-溴-1-甲氧基-3-(三氟甲基)苯(400mg,1.57mmol,1.00当量)、(S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸乙酯(708mg,1.57mmol,1.0当量)、K_2CO_3(650mg,4.71mmol,3.0当量)和Pd(dppf)Cl_2(115mg,0.157mmol,0.1当量)于二噁烷(8mL)和H_2O(0.8mL)中的混合物在氮气气氛下在110℃下搅拌4小时。LCMS示出反应完成。将混合物冷却到室温。添加水(30mL),并且将混合物用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 10:1)进行纯化,以产生呈无色油的(S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(4-氟-2'-甲氧基-5-甲基-6'-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(400mg)。产率51%(ESI 400.1[M-Boc]$^+$)。

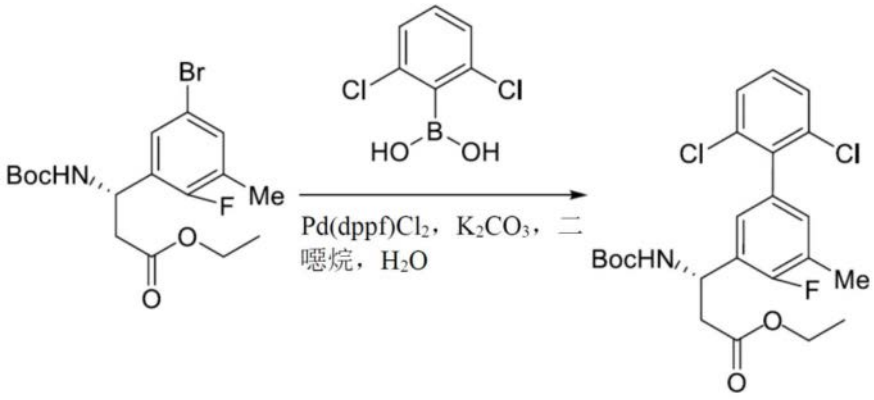
[1264] 步骤5:(S)-3-氨基-3-(4-氟-2'-甲氧基-5-甲基-6'-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯

[1265] 

[1266] 向(S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(4-氟-2'-甲氧基-5-甲基-6'-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(400mg,0.8mmol,1.00当量)于DCM(6mL)中的搅拌溶液中添加HCl-二噁烷(4M,0.8mL,3.2mmol,4当量),并且在室温下搅拌2小时。LCMS示出反应完成。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物在C18/120g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈无色油的(S)-3-氨基-3-(4-氟-2'-甲氧基-5-甲基-6'-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(280mg)。产率87%(ESI 400.1[M+H]$^+$)。

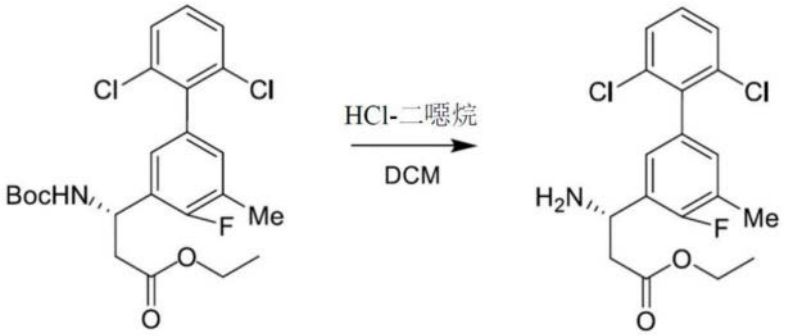
[1267] (S)-3-氨基-3-(2',6'-二氯-4-氟-5-甲基联苯-3-基)丙酸乙酯的制备

[1268] 步骤1:(S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(2',6'-二氯-4-氟-5-甲基联苯-3-基)丙酸乙酯

[1269] 

[1270] 向(S)-3-(5-溴-2-氟-3-甲基苯基)-3-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸甲酯乙酯(0.5g,1.29mmol,1当量)和2,6-二氯苯硼酸(0.26g,1.36mmol,1.1当量)于二噁烷(10mL)中的混合物中添加K_2CO_3(0.34g,2.48mmol,2当量)于H_2O(2mL)和Pd(dppf)Cl_2(90mg,0.124mmol,0.1当量)中的溶液。将混合物在氮气气氛下加热到110℃,持续2小时。将混合物冷却到室温。添加水(20mL),并且将溶液用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机相在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 1:1)进行纯化,以产生呈无色油的(S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(2',6'-二氯-4-氟-5-甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(0.550g)。产率94%(ESI 470.4[M+H]$^+$)。

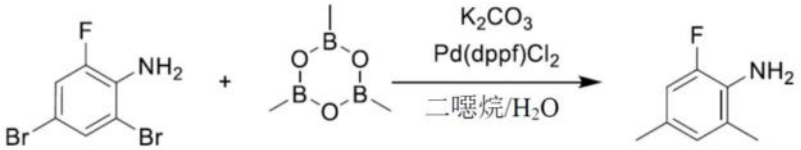
[1271] 步骤2:(S)-3-氨基-3-(2',6'-二氯-4-氟-5-甲基联苯-3-基)丙酸甲酯

[1272] 

[1273] 向(S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(2',6'-二氯-4-氟-5-甲基联苯-3-基)丙酸甲酯乙酯(0.55g,1.21mmol,1当量)于DCM(6mL)中的混合物中添加HCl-二噁烷(4M,3mL,12mmol,10当量)。将混合物在室温下搅拌1小时。LCMS示出反应完成。将混合物在真空中浓缩,以得到呈白色固体的粗产物(S)-3-氨基-3-(2',6'-二氯-4-氟-5-甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(0.42g),其在不进行进一步纯化的情况下直接用于下一反应。产率98%(ESI 370.3[M+H]$^+$)。

[1274] (S)-3-氨基-3-(2',4-二氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯的制备

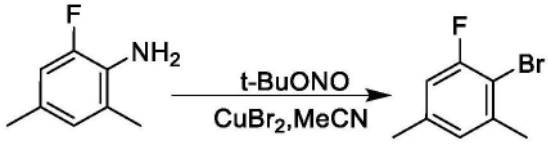
[1275] 步骤1:2-氟-4,6-二甲基苯胺

[1276] 

[1277] 将2,4-二溴-6-氟苯胺(5.0g,18.59mmol,1.0当量)、2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-

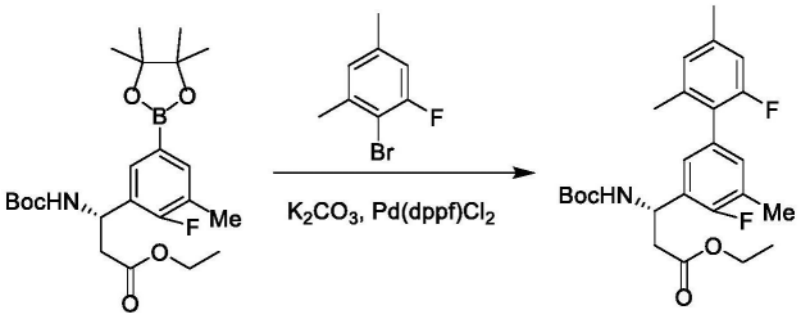
三氧杂三硼杂环己烷(THF中3.5M,21.2mL,74.36mmol,4.0当量)、Pd(dppf)Cl_2(680mg,0.93mmol,0.05当量)和K_2CO_3(7.71g,55.78mmol,3.0当量)于二噁烷(60mL)和H_2O(8mL)中的混合物在氮气气氛下在110℃下搅拌12小时。将混合物冷却到室温。添加水(30mL),并且将溶液用EtOAc(35mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 20:1)进行纯化,以产生呈黄色油的2-氟-4,6-二甲基苯胺(2.16g)。产率83.5%(ESI 140.2$[M+H]^+$)。

[1278] 步骤2:2-溴-1-氟-3,5-二甲基苯

[1279] 

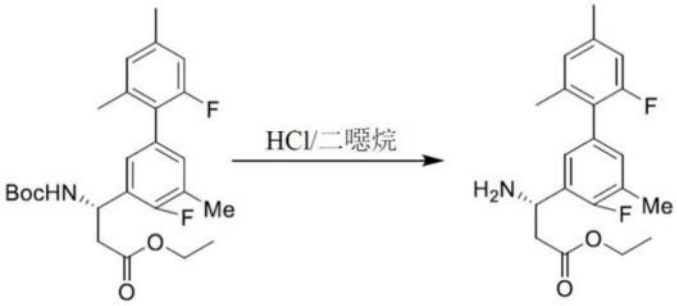
[1280] 向2-氟-4,6-二甲基苯胺(1.0g,7.2mmol,1.0当量)和$CuBr_2$(4.8g,21.6mmol,3.0当量)于MeCN(7mL)中的搅拌溶液中添加亚硝酸叔丁酯(1.68g,14.4mmol,2.0当量),并且在氮气气氛下在60℃下搅拌1小时。LCMS示出反应完成。将混合物过滤,并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚)进行纯化,以产生呈黄色油的2-溴-1-氟-3,5-二甲基苯(560mg)。产率38%。

[1281] 步骤3:(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2',4-二氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1282] 

[1283] 将(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸乙酯(556mg,1.23mmol,1.0当量)、2-溴-1-氟-3,5-二甲基苯(250mg,1.23mmol,1.0当量)、Pd(dppf)Cl_2(45mg,0.062mmol,0.05当量)和K_2CO_3(510mg,3.69mmol,3.0当量)于二噁烷(6mL)和水(2mL)中的混合物在氮气气氛下在110℃下搅拌2小时。添加水(35mL),并且将溶液用EtOAc(25mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 7:1)进行纯化,以产生呈黄色油的(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2',4-二氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(365mg)。产率66%(ESI 348.1$[M+H-100]^+$)。

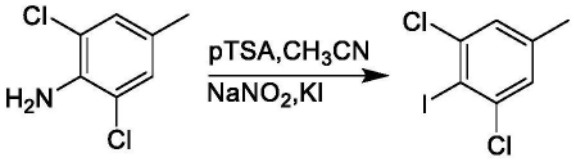
[1284] 步骤4:(S)-3-氨基-3-(2',4-二氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1285] 

[1286] 向(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2',4-二氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(720mg,1.29mmol,1.0当量)于DCM(2mL)中的搅拌溶液中添加HCl-二噁烷(4M,2.0mL,4.0mmol,3.1当量),并且在室温下搅拌1小时。LCMS示出反应完成。将混合物在真空中浓缩,以产生呈黄色油的(S)-3-氨基-3-(2',4-二氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(450mg)。产率93%(ESI 348.1[M+H]$^+$)。

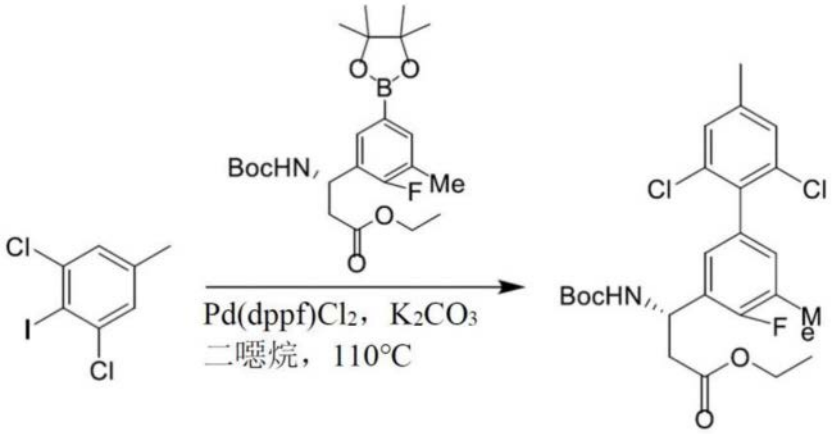
[1287] (S)-3-氨基-3-(2',6'-二氯-4-氟-4',5-二甲基联苯-3-基)丙酸乙酯的制备

[1288] 步骤1:1,3-二氯-2-碘-5-甲基苯

[1289] 

[1290] 向2,6-二氯-4-甲基苯胺(2.5g,14.3mmol,1.0当量)于乙腈(10mL)和水(1mL)中的混合物中添加4-甲基苯磺酸(9.8g,57.1mmol,4当量),并且在0℃下搅拌10分钟。逐滴添加$NaNO_2$(2.0g,28.6mmol,2当量)于H_2O(2mL)中的溶液,并且将混合物在0℃下搅拌30分钟。然后添加碘化钾(3.0g,17.9mmol,1.5当量)于H_2O(2mL)中的溶液,并且在氮气气氛下加热到50℃,持续2小时。添加水(20mL),并且将溶液用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机相在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 1:1)进行纯化,以得到呈无色油的1,3-二氯-2-碘-5-甲基苯(1.8g)。产率44.2%(ESI 286.9[M+H]+)。

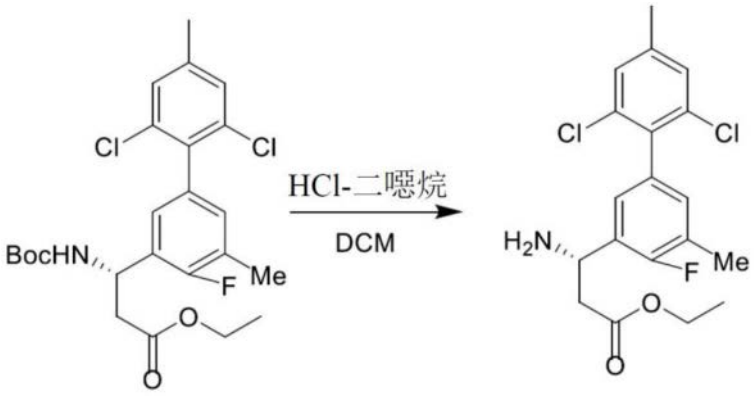
[1291] 步骤2:(S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(2',6'-二氯-4-氟-4',5-二甲基联苯-3-基)丙酸乙酯

[1292] 

[1293] 向(S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸甲酯乙酯(1.5g,3.43mmol,1当量)和1,3-二氯-2-碘-5-甲基苯(2.0g,6.86mmol,2当量)于二噁烷(10mL)中的混合物中添加K_2CO_3(1.9g,13.72mmol,4

当量)于H_2O(2mL)和Pd(dppf)Cl_2(250mg,0.343mmol,0.1当量)中的溶液。将混合物在氮气气氛下加热到110℃,持续2小时。添加水(20mL),并且将溶液用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机相在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 1:1)进行纯化,以得到呈无色油的(S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(2',6'-二氯-4-氟-4',5-二甲基联苯-3-基)丙酸甲酯乙酯(1.3g)。产率78.3%(ESI 484.4[M+H]$^+$)。

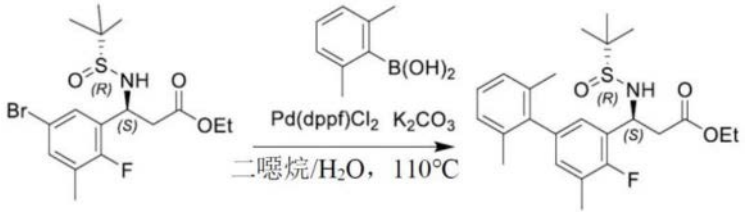
[1294] 步骤3:(S)-3-氨基-3-(2',6'-二氯-4-氟-4',5-二甲基联苯-3-基)丙酸乙酯

[1295] 

[1296] 向(S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(2',6'-二氯-4-氟-4',5-二甲基联苯-3-基)丙酸甲酯乙酯(1.3g,2.76mmol,4当量)于DCM(6mL)中的混合物中添加HCl-二噁烷(4M,3mL,12mmol,4.3当量)。将混合物在室温下搅拌1小时。LCMS示出反应完成。将混合物在真空中浓缩,以得到呈白色固体的粗产物(S)-3-氨基-3-(2',6'-二氯-4-氟-4',5-二甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(1.0g),其在不进行进一步纯化的情况下直接用于下一反应。产率91%(ESI 384.3[M+H]$^+$)。

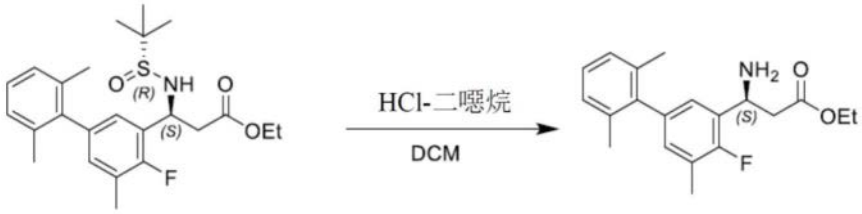
[1297] (S)-3-氨基-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯的制备

[1298] 步骤1:(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1299] 

[1300] 将(S)-3-(5-溴-2-氟-3-甲基苯基)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)丙酸乙酯(4.0g,9.8mmol,1.00当量)、(2,6-二甲基苯基)硼酸(2.9g,19.6mmol,2.00当量)、K_2CO_3(4.1g,29.4mmol,3.0当量)、Pd(dppf)Cl_2(717mg,0.98mmol,0.05当量)于二噁烷(24mL)和H_2O(9mL)中的混合物在氮气气氛下在110℃下搅拌2小时。LCMS示出反应完成。将混合物冷却到室温。添加水(30mL),并且将溶液用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 1:1)进行纯化,以产生呈黄色油的(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(4.0g)。产率94%(ESI 434.1[M+H]$^+$)。

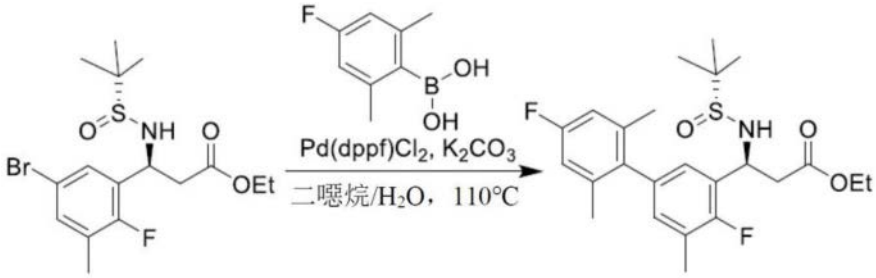
[1301] 步骤2:(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1302] 

[1303] 向(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(4.0g,9.2mmol,1.00当量)于DCM(6mL)中的搅拌溶液中添加HCl-二噁烷(4M,4mL,16.0mmol,1.7当量)。将混合物在室温下搅拌30分钟。LCMS示出反应完成。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物在C18/120g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈无色油的(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(2.0g)。产率61%(ESI 330.1$[M+H]^+$)。

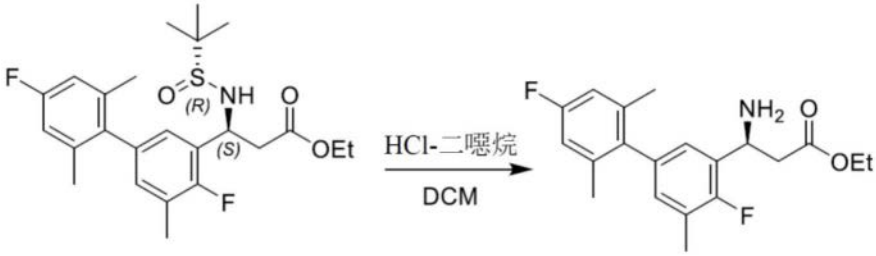
[1304] (S)-3-氨基-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯的制备

[1305] 步骤1:(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1306] 

[1307] 将(S)-3-(5-溴-2-氟-3-甲基苯基)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)丙酸乙酯(6.0g,14.7mmol,1.00当量)、(4-氟-2,6-二甲基苯基)硼酸(3.7g,22.1mmol,1.5当量)、K_2CO_3(6.1g,44.1mmol,3.0当量)和Pd(dppf)Cl_2(1.1g,1.47mmol,0.01当量)于二噁烷(50mL)和H_2O(5mL)中的混合物在氮气气氛下在110℃下搅拌1小时。LCMS示出反应完成。将混合物冷却到室温。添加水(50mL),并且将溶液用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 1:1)进行纯化,以产生呈黄色油的(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(5.5g)。产率83%(ESI 452.0$(M+H)^+$)

[1308] 步骤2:(S)-3-氨基-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

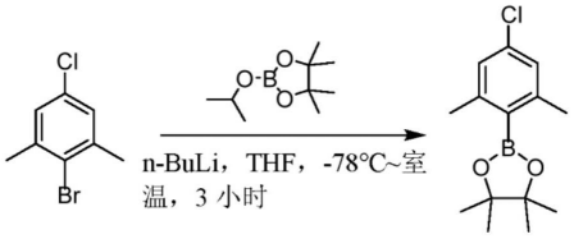
[1309] 

[1310] 向(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-

联苯]-3-基)丙酸乙酯(5.5g,12.2mmol,1.00当量)于DCM(6mL)中的溶液中添加HCl-二噁烷(4M,6mL,24.0mmol,1.97当量),并且在室温下搅拌1小时。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物在C18/120g柱(A:水/0.01%TFA,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色固体的(S)-3-氨基-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(4.0g)。产率95%(ESI 348.1(M+H)$^+$)。

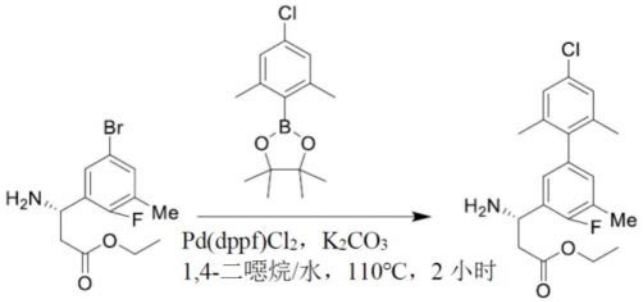
[1311] (S)-3-氨基-3-(4'-氯-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯的制备

[1312] 步骤1:2-(4-氯-2,6-二甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷

[1313] 

[1314] 在氮气气氛下在-78℃下向2-溴-5-氯-1,3-二甲基苯(4.0g,18.2mmol,1.0当量)于无水THF(40mL)中的溶液中添加n-BuLi(2N,11.0mL,22.0mmol,1.2当量)。将反应混合物在-78℃下搅拌40分钟,并且添加含2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(5.1g,27.5mmol,1.5当量)的无水THF(40mL),并且在-78℃下搅拌3小时。在完成后,添加饱和NH_4Cl溶液(水溶液)(100mL)。将混合物用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将获得的残余物通过硅胶(石油醚:EtOAc 2:1)进行纯化,以得到呈白色固体的期望的2-(4-氯-2,6-二甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(4.4g)。产率90%。

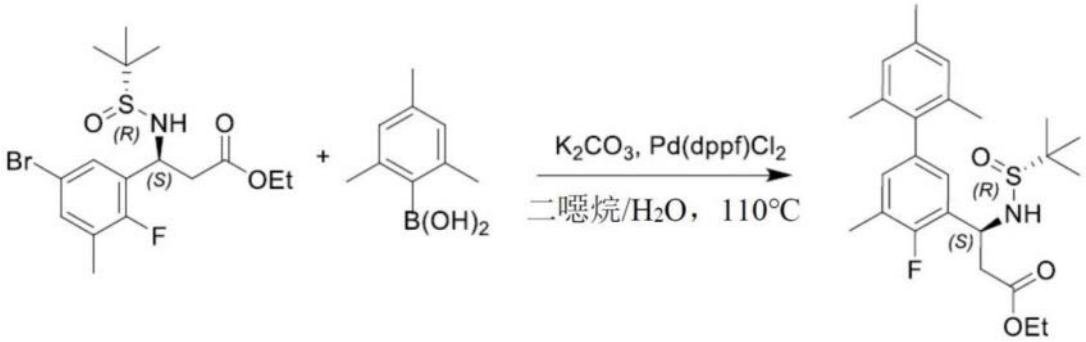
[1315] 步骤2:(S)-3-氨基-3-(4'-氯-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1316] 

[1317] 将(S)-3-氨基-3-(5-溴-2-氟-3-甲基苯基)丙酸乙酯(500mg,1.7mmol,1.0当量)、2-(4-氯-2,6-二甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(544mg,2.04mmol,1.2当量)、Pd(dppf)Cl_2(62mg,0.085mmol,0.05当量)和K_2CO_3(704mg,5.1mmol,3.0当量)于1,4-二噁烷(10mL)和水(2mL)中的混合物在氮气气氛下在110℃下搅拌2小时。添加水(20mL),并且将溶液用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 1:2)进行纯化,以产生呈无色油的(S)-3-氨基-3-(4'-氯-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(250mg)。产率41%(ESI 364.2[M+H]$^+$)。

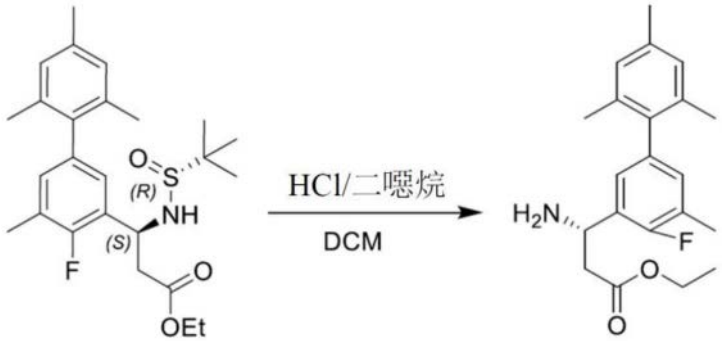
[1318] (S)-3-氨基-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯的制备

[1319] 步骤1:(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1320] 

[1321] 将(S)-3-(5-溴-2-氟-3-甲基苯基)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)丙酸乙酯(3.8g,9.3mmol,1.0当量)、三甲基苯硼酸(3.05g,18.6mmol,2.0当量)、K_2CO_3(3.85g,27.9mmol,3.0当量)和Pd(dppf)Cl_2(340mg,0.465mmol,0.05当量)于二噁烷(30mL)和H_2O(5mL)中的混合物在氮气气氛下在110℃下搅拌2小时。LCMS显示反应完成。将反应混合物冷却到室温。添加水(80mL),并且将混合物用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(150mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 1:1)进行纯化,以产生呈黄色油的(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(3.1g)。产率75%(ESI 448.2[M+H]$^+$)。

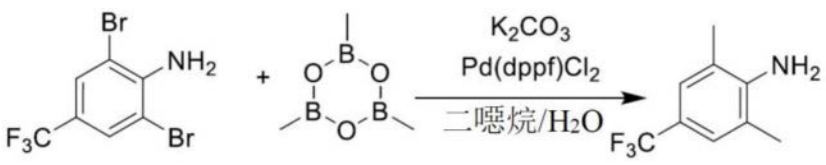
[1322] 步骤2:(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1323] 

[1324] 向(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(3.1g,6.94mmol,1.0当量)于DCM(7mL)中的搅拌溶液中添加HCl-二噁烷(4M,6.8mL,3.9当量),并且在25℃下搅拌2小时。LCMS示出反应完成。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(1.6g)。产率67%(ESI 344.2[M+H]$^+$)。

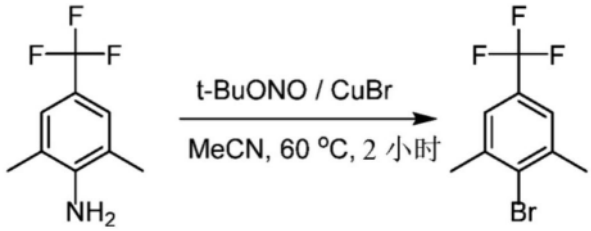
[1325] 实例:(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯盐酸盐的制备

[1326] 步骤1:2,6-二甲基-4-(三氟甲基)苯胺

[1327] 

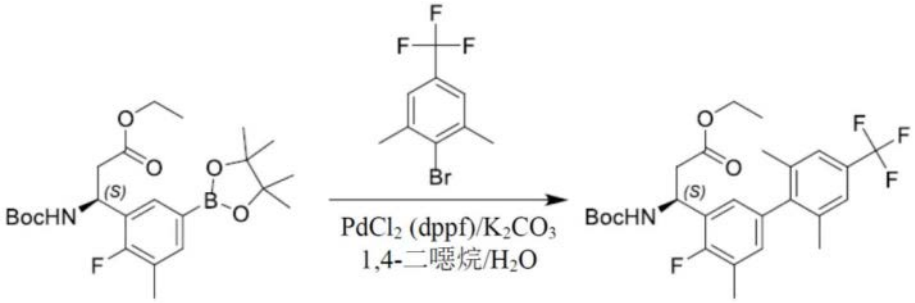
[1328] 将2,6-二溴-4-(三氟甲基)苯胺(638mg,2.00mmol,1.0当量)、2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷(THF中3.5M,3.43mL,12.00mmol,6.0当量)、K_2CO_3(1.10g,7.96mmol,3.98当量)和Pd(dppf)Cl_2(245mg,0.30mmol,0.15当量)于二噁烷(6mL)和水(1mL)中的混合物在氮气气氛下在90℃下搅拌8小时。将混合物通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯(100mL)洗涤,并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 20:1)进行纯化,以产生呈无色油的2,6-二甲基-4-(三氟甲基)苯胺(1.63g)。产率48%(ESI 190.1$(M+H)^+$)。

[1329] 步骤2:2-溴-1,3-二甲基-5-(三氟甲基)苯

[1330] 

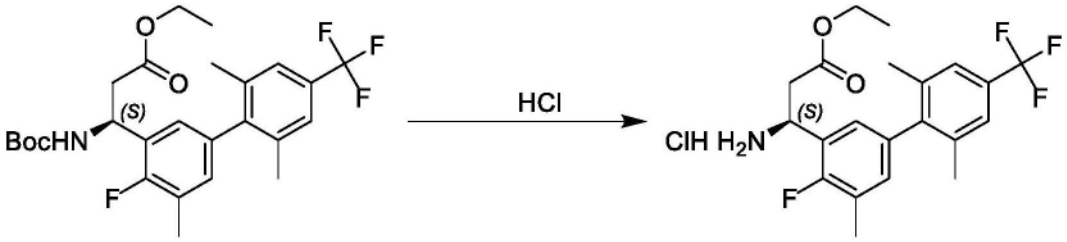
[1331] 将2,6-二甲基-4-(三氟甲基)苯胺(793mg,4.19mmol,1.0当量)、亚硝酸叔丁酯(0.94mL,7.84mmol,1.9当量)和溴化铜(I)(794mg,5.53mmol,1.3当量)于无水乙腈(16mL)的混合物在氮气气氛下在60℃下搅拌2小时。LCMS示出反应完成。将混合物通过硅藻土垫过滤,并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc6:1)进行纯化,以产生呈无色油的2-溴-1,3-二甲基-5-(三氟甲基)苯(975mg)。产率46%。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.55(s,2H),2.42(s,6H)。

[1332] 步骤3:(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1333] 

[1334] 向(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸乙酯(519mg,1.15mmol,1.0当量)于二噁烷(36mL)中的溶液中添加2-溴-1,3-二甲基-5-(三氟甲基)苯(306mg,1.21mmol,1.1当量)、Pd(dppf)Cl_2(188mg,0.23mmol,0.2当量)、K_2CO_3(477mg,3.45mmol,3.0当量)和水(3.6mL)。将反应混合物在氮气气氛下在110℃下搅拌18小时。将混合物过滤,并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 6:1)进行纯化,以产生呈淡棕色油的(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(308mg)。产率54%。(ESI 398.1$[M+H-100]^+$)。

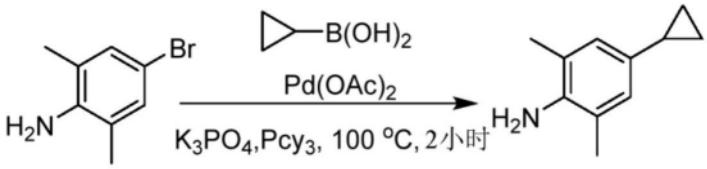
[1335] 步骤5:(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯盐酸盐

[1336] 

[1337] 向(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(308mg,0.62mmol,1.0当量)于DCM(4mL)中的搅拌溶液中添加HCl-二噁烷(4M,4.0mL,16.0mmol,25.8当量)。将混合物在室温下搅拌2小时。LCMS示出反应完成。将混合物在真空中浓缩,以产生呈黄色油的(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯盐酸盐(260mg)。产率97%(ESI 398.1[M+H]$^+$)。

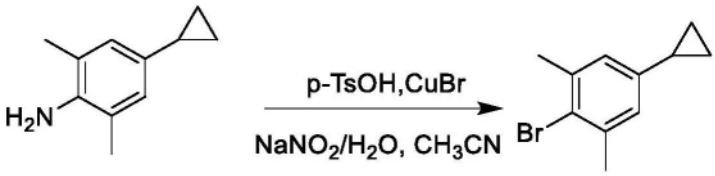
[1338] (S)-3-氨基-3-(4'-环丙基-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯的制备

[1339] 步骤1:4-环丙基-2,6-二甲基苯胺

[1340] 

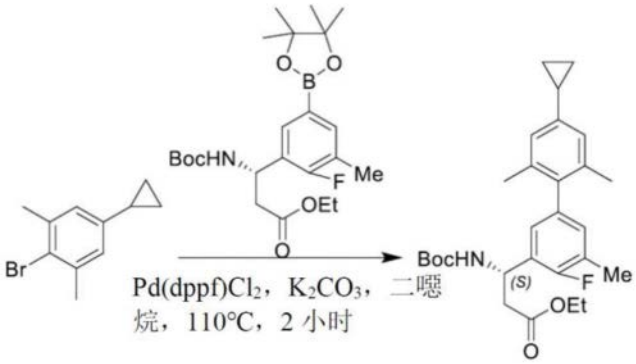
[1341] 在氮气气氛下向4-溴-2,6-二甲基苯胺(2.0g,10.0mmol,1.0当量)、环丙基硼酸(1.03g,12.0mmol,1.2当量)于甲苯(15mL)中的混合物中添加K_3PO_4(4.2g,20.0mmol,2.0当量)于H_2O(3mL)、PCy_3(280.0mg,1.0mmol,0.1当量)和$Pd(OAc)_2$(224.0mg,1.0mmol,0.1当量)中的溶液。将混合物在氮气气氛下在100℃下搅拌4小时。添加水(30mL),并且将溶液用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 2:1)进行纯化,以产生4-环丙基-2,6-二甲基苯胺(0.8g),其在不进行进一步纯化的情况下用于下一步骤。产率93%(ESI 162.2[M+H]$^+$)。

[1342] 步骤2:2-溴-5-环丙基-1,3-二甲基苯

[1343] 

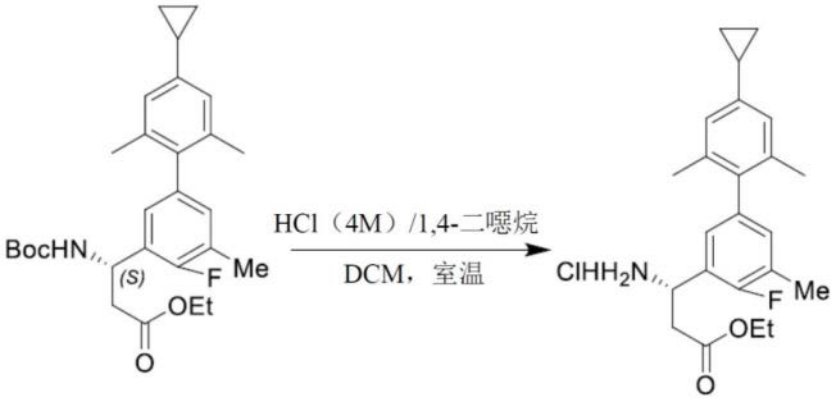
[1344] 向4-环丙基-2,6-二甲基苯胺(800.0mg,4.9mmol,1.0当量)于ACN(10mL)和H_2O(1mL)中的混合物中添加对甲苯磺酸(3.4g,19.8mmol,4.0当量)。将混合物在氮气气氛下在0℃下搅拌10分钟。逐滴添加$NaNO_2$(685.0mg,9.93mmol,2.0当量)于H_2O(2mL)中的溶液,并且将混合物在0℃下搅拌30分钟。将CuBr(4.4g,19.8mmol,4.0当量)添加到反应混合物,并且在室温下搅拌4小时。添加水(50mL),并且将溶液用DCM(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 19:1)进行纯化,以产生呈黄色油的2-溴-5-环丙基-1,3-二甲基苯(800.0mg),其在不进行进一步纯化的情况下用于下一步骤。产率49%(ESI 225.1(M+H)$^+$,227.1(M+H)$^+$)。

[1345] 步骤3:(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4'-环丙基-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1346] 

[1347] 在氮气气氛下向2-溴-5-环丙基-1,3-二甲基苯(800mg,3.6mmol,1.0当量)和(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸乙酯(1.6g,3.6mmol,1.0当量)于1,4-二噁烷(10mL)中的混合物中添加K_2CO_3(1.0g,7.2mmol,2.0当量)于H_2O(1mL)和Pd(dppf)Cl_2(260mg,0.36mmol,0.1当量)中的溶液。将混合物在氮气气氛下在110℃下搅拌2小时。添加水(30mL),并且将溶液用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 19:1)进行纯化,以产生呈棕色油的(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4'-环丙基-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(500mg)。产率30%(ESI 370.1[M-100+H]$^+$)。

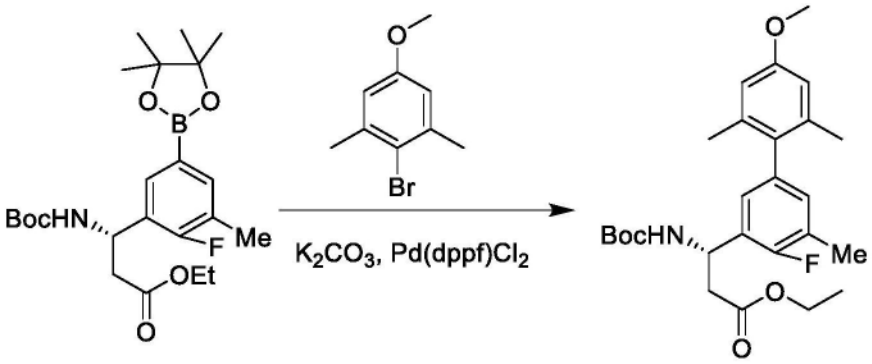
[1348] 步骤4:(S)-3-氨基-3-(4'-环丙基-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯盐酸盐

[1349] 

[1350] 向(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4'-环丙基-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(900mg,1.91mmol,1.0当量)于DCM(5mL)中的搅拌溶液中添加HCl-二噁烷(4M,5.0mL,20.0mmol,10.47当量),并且在室温下搅拌1小时。LCMS示出反应完成。将混合物在真空中浓缩,以产生呈绿黄色泡沫的(S)-3-氨基-3-(4'-环丙基-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯盐酸盐(710mg)。产率91%(ESI 370.2[M+H]$^+$)。

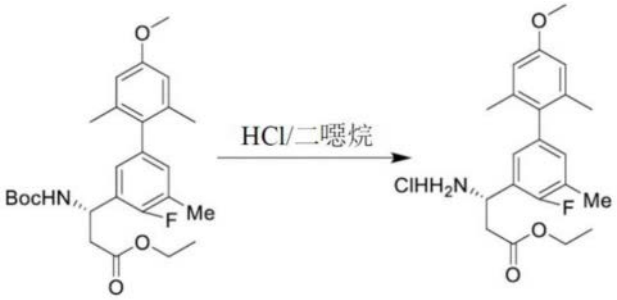
[1351] (S)-3-氨基-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯盐酸盐的制备

[1352] 步骤1:(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1353] 

[1354] 向(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸乙酯(350mg,0.77mmol,1.0当量)于二噁烷(10mL)中的溶液中添加2-溴-5-甲氧基-1,3-二甲基苯(166mg,0.77mmol,1.0当量)、Pd(dppf)Cl_2(56mg,0.077mmol,0.1当量)、K_2CO_3(213mg,1.54mmol,2.0当量)和水(2mL)。将反应混合物在氮气气氛下在110℃下搅拌3小时。添加水(10mL),并且将溶液用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 7:1)进行纯化,以产生呈无色油的(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(230mg)。产率65%(ESI 360.2[M+H-100]$^+$)。

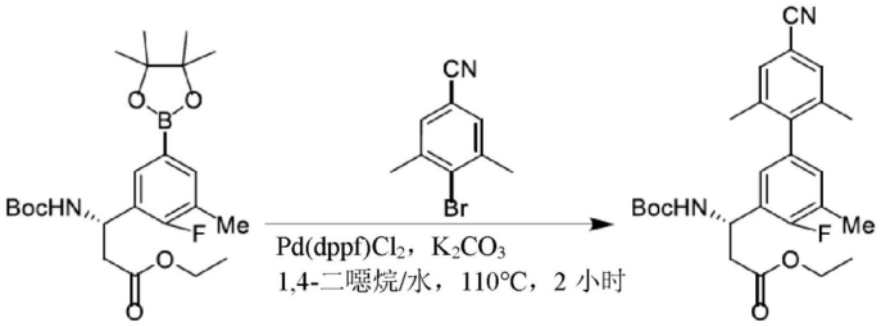
[1355] 步骤2:(S)-3-氨基-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯盐酸盐

[1356] 

[1357] 向(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(200mg,0.43mmol,1.0当量)于DCM(7mL)中的搅拌溶液中添加HCl-二噁烷(4M,2.0mL,4.0mmol,9.3当量)。将混合物在室温下搅拌1小时。LCMS示出反应完成。将混合物在真空中浓缩,以产生呈黄色油的(S)-3-氨基-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯盐酸盐(160mg)。产率93%(ESI 360.2[M+H]$^+$)。

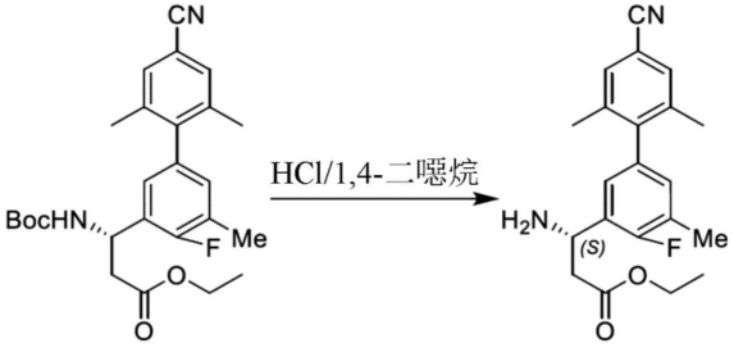
[1358] (S)-3-氨基-3-(4'-氰基-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯的制备

[1359] 步骤1:(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4'-氰基-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1360] 

[1361] 将(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸乙酯(450mg,1mmol,1.0当量)、4-溴-3,5-二甲基苯甲腈(316mg,1.5mmol,1.5当量)、Pd(dppf)Cl_2(37mg,0.05mmol,0.05当量)和K_2CO_3(414mg,3mmol,3.0当量)于1,4-二噁烷(8mL)和水(2mL)中的混合物在氮气气氛下在110℃下搅拌2小时。添加水(10mL),并且将溶液用EtOAc(20mL x3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 1:1)进行纯化,以产生呈无色油的(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4'-氰基-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(320mg)。产率70%(ESI 455.2$[M+H]^+$)。

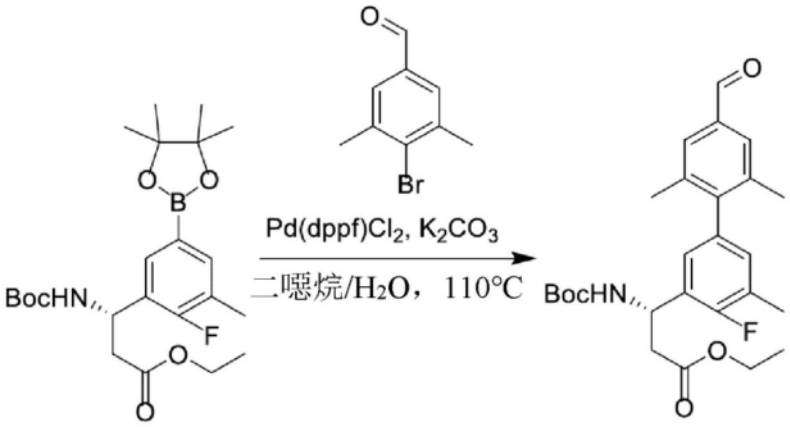
[1362] 步骤2:(S)-3-氨基-3-(4'-氰基-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1363] 

[1364] 向(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4'-氰基-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(320mg,0.7mmol,1.0当量)于DCM(2mL)中的搅拌溶液中添加HCl-二噁烷(4M,2.0mL,4.0mmol,5.7当量)。将混合物在室温下搅拌2小时。LCMS示出反应完成。将混合物在真空中浓缩,以产生呈无色油的(S)-3-氨基-3-(4'-氰基-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(250mg)。产率100%(ESI 355.1$[M+H]^+$)。

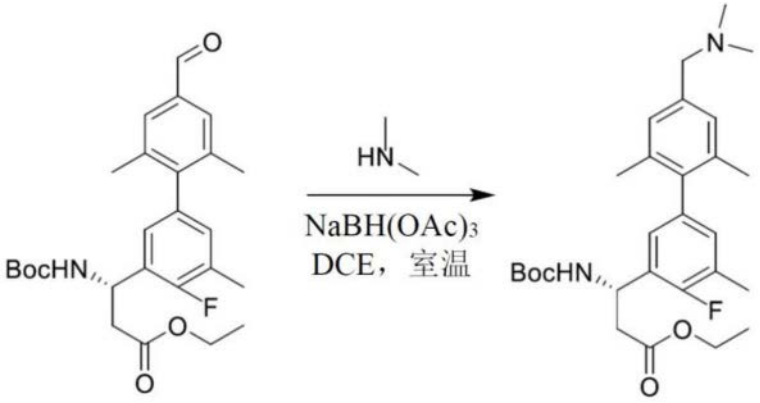
[1365] (S)-3-氨基-3-(4'-((二甲基氨基)甲基)-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯的制备

[1366] 步骤1:(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-氟-4'-甲酰基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1367] 

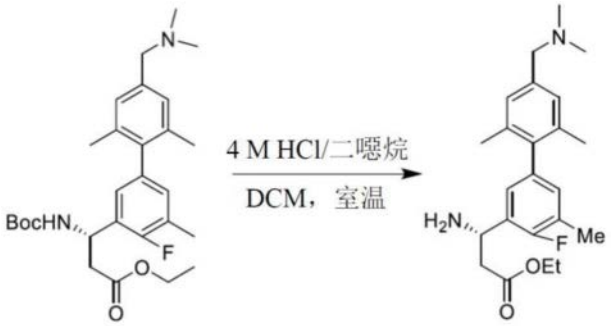
[1368] 将(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸乙酯(465mg,1.03mmol,1.1当量)、4-溴-3,5-二甲基苯甲醛(200mg,0.93mmol,1.0当量)、K_2CO_3(259mg,1.87mmol,2.0当量)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯钯(II)二氯甲烷络合物(68mg,0.09mmol,0.1当量)于二噁烷(10mL)和H_2O(1mL)中的混合物在氮气气氛下在80℃下搅拌3小时。LCMS示出反应完成。将混合物冷却到室温。添加水(50mL),并且将溶液用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 1:3)进行纯化,以产生呈黄色油的(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-氟-4'-甲酰基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(300mg)。产率64%(ESI 358.1[M+H-100]$^+$)

[1369] 步骤2:(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4'-((二甲基氨基)甲基)-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1370] 

[1371] 将(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-氟-4'-甲酰基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(1.3g,2.8mmol,1.0当量)和二甲胺盐酸盐(233mg,2.9mmol,1.05当量)于DCE(10mL)中的混合物在室温下搅拌30分钟。添加三乙酰氧基硼氢化钠(1.2g,5.6mmol,2.0当量),并且在室温下搅拌16小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 9:1)进行纯化,以产生呈黄色油的(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4'-((二甲基氨基)甲基)-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(800mg)。产率58.7%(ESI 487.2(M+H)$^+$)。

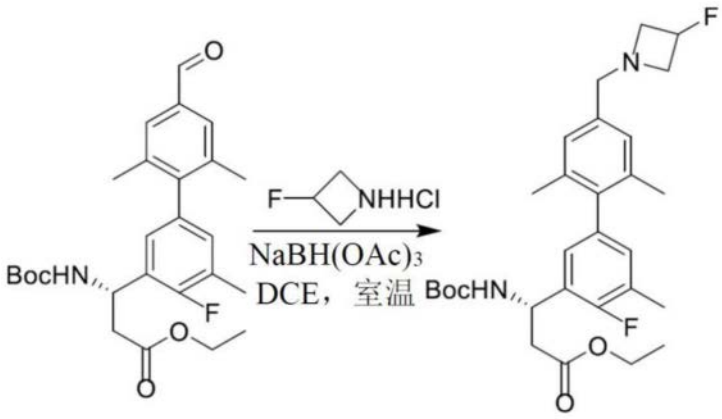
[1372] 步骤3:(S)-3-氨基-3-(4'-((二甲基氨基)甲基)-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1373] 

[1374] 向(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4'-((二甲基氨基)甲基)-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(800mg,1.64mmol,1.0当量)于DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加HCl-二噁烷(4M,3mL,12.0mmol),并且在室温下搅拌1小时。LCMS示出反应完成。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物通过反相在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上进行纯化,以产生呈白色固体的(S)-3-氨基-3-(4'-((二甲基氨基)甲基)-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(600mg)。产率94%(ESI 387.2$(M+H)^+$)。

[1375] (S)-3-氨基-3-(4-氟-4'-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯的制备

[1376] 步骤1:(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-氟-4'-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1377] 

[1378] 将(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-氟-4'-甲酰基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(1.3g,2.8mmol,1.0当量)和3-氟氮杂环丁烷盐酸盐(233mg,2.9mmol,1.05当量)于DCM(10mL)中的混合物在室温下搅拌30分钟。添加三乙酰氧基硼氢化钠(1.2g,5.6mmol,2.0当量),并且在室温下搅拌16小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 9:1)进行纯化,以产生呈黄色油的(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(4-氟-4'-((3-氟环丁基)甲基)-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(800mg)。产率54.7%(ESI 517.2$[M+H]^+$)。

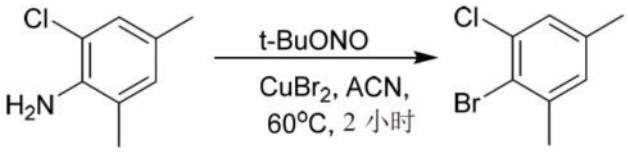
[1379] 步骤2:(S)-3-氨基-3-(4-氟-4'-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1380] 

[1381] 向(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-氟-4'-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(800mg,1.5mmol,1.0当量)于DCM(10mL)中的溶液中添加HCl-二噁烷(4M,10.0mL,40.0mmol,26.7当量),并且在室温下搅拌1小时。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物在C18/120g柱(A:水/0.01%TFA,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈白色固体的(S)-3-氨基-3-(4-氟-4'-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(500mg)。产率78%(ESI 417.1[M+H]$^+$)。

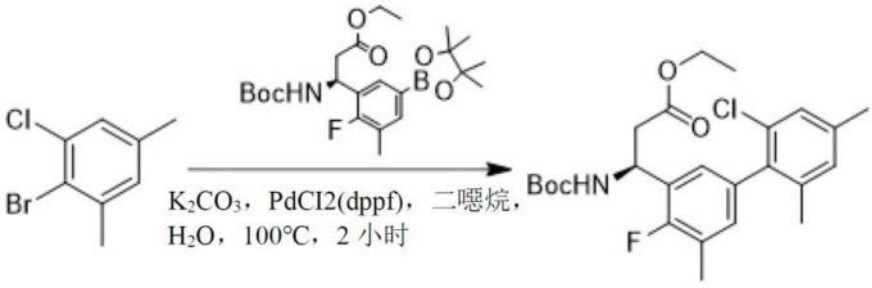
[1382] (S)-3-氨基-3-(2'-环丙基-4-氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯的制备

[1383] 步骤1:2-溴-1-氯-3,5-二甲基苯

[1384] 

[1385] 向2-氯-4,6-二甲基苯胺(3.0g,19.3mmol,1.00当量)和$CuBr_2$(21.5g,96.5mmol,5.00当量)于ACN(50mL)中的混合物中添加t-BuONO(5.96g,58.9mmol,3.00当量),并且在氮气气氛下在60℃下搅拌2小时。将混合物通过硅藻土垫过滤,并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚100%)进行纯化,以得到呈无色油的化合物2-溴-1-氯-3,5-二甲基苯(2.8g)。产率:67%(ESI 220[M+H]+)。

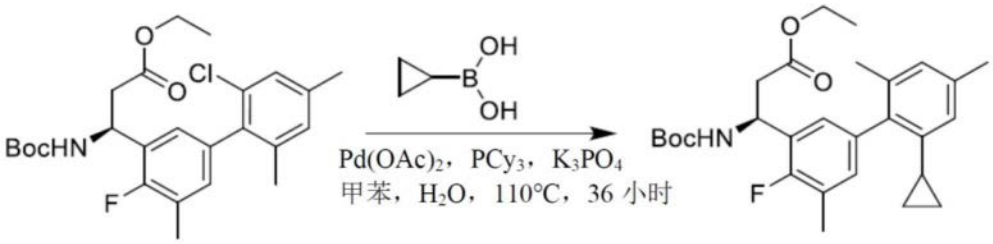
[1386] 步骤2:(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2'-氯-4-氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1387] 

[1388] 在氮气气氛下向2-溴-1-氯-3,5-二甲基苯(483mg,2.2mmol,1.10当量)、(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸乙酯(902mg,2.0mmol,1.00当量)于二噁烷(10mL)中的混合物中添加K_2CO_3

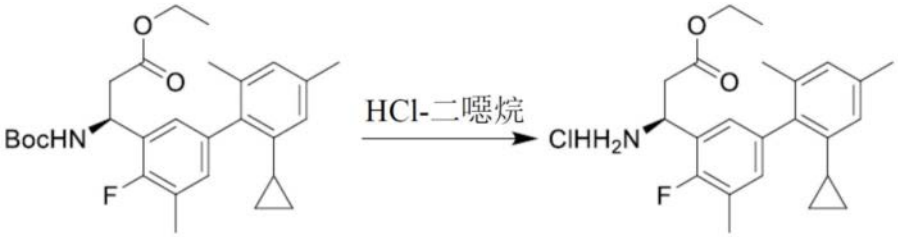
(552mg,4.0mmol,2.00当量)于H_2O(5mL)和Pd(dppf)Cl_2(146mg,0.2mmol,0.10当量)中的溶液。将混合物在氮气气氛下在100℃下搅拌2小时。添加水(30mL),并且将溶液用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(70mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 10:1)进行纯化,以产生呈无色油的(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2'-氯-4-氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(880mg)。产率95%(ESI 364[M-100+H]$^+$)。

[1389] 步骤3:(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2'-环丙基-4-氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1390] 

[1391] 在氮气气氛下向(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2'-氯-4-氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(880mg,1.9mmol,1.00当量)、环丙基硼酸(327mg,3.8mmol,2.00当量)于甲苯(10mL)中的溶液中添加K_3PO_4(807mg,3.8mmol,2.00当量)于H_2O(2mL)、Pd(OAc)$_2$(43mg,0.19mmol,0.10当量)和PCy_3(107mg,0.38mmol,0.20当量)中的溶液。将混合物在氮气气氛下在110℃下搅拌36小时。添加水(30mL),并且将溶液用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(70mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚EtOAc 2:1)进行纯化,以产生呈灰色固体的(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2'-环丙基-4-氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(625mg)。产率70%(ESI 370[M-100+H]$^+$)。

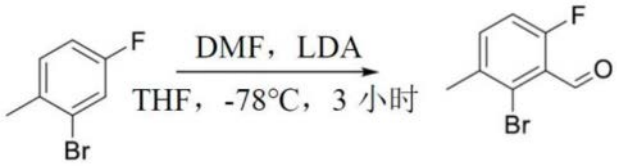
[1392] 步骤4:(S)-3-氨基-3-(2'-环丙基-4-氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯盐酸盐

[1393] 

[1394] 向(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2'-环丙基-4-氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(250mg,0.53mmol,1.00当量)于1,4-二噁烷(6mL)中的溶液中添加HCl-二噁烷(4M 4.0mL,16.0mmol,30.2当量)。将混合物在室温下搅拌1小时。LCMS示出反应完成。将混合物在真空中浓缩,以产生呈白色固体的(S)-3-氨基-3-(2'-环丙基-4-氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯盐酸盐(215mg),其在不进行进一步纯化的情况下直接用于下一反应。产率100%(ESI 370[M+H]$^+$)。

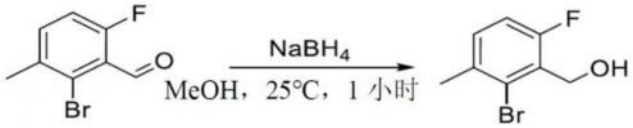
[1395] (S)-3-氨基-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯的制备

[1396] 步骤1:2-溴-6-氟-3-甲基苯甲醛

[1397] 

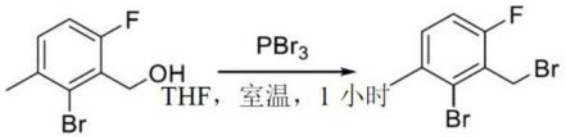
[1398] 在氮气气氛下在-78℃下向2-溴-4-氟-1-甲基苯(5.0g,26.5mmol,1.00当量)于无水THF(50mL)中的混合物中添加二异丙基氨基锂(2.0M,14.6mL,29.2mmol,1.10当量),并且在-78℃下搅拌1小时。在-78℃下将DMF(3.87g,53mmol,2.00当量)添加到反应混合物中,并且在-78℃下搅拌0.5小时,然后缓慢温热到室温并搅拌2小时。将反应用水(20mL)淬灭,用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL x 3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空中浓缩,以得到呈棕色液体的粗产物2-溴-6-氟-3-甲基苯甲醛(4.2g)。产率73%。^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ10.02(s,1H),7.45-7.17(m,1H),7.05-7.00(m,1H),2.26(s,3H)。

[1399] 步骤2:(2-溴-6-氟-3-甲基苯基)甲醇

[1400] 

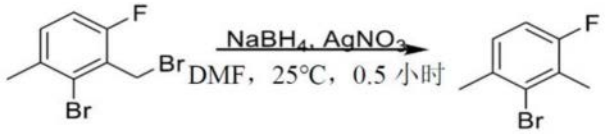
[1401] 在氮气气氛下在0℃下向2-溴-6-氟-3-甲基苯甲醛(3.0g,13.8mmol,1.00当量)于MeOH(30mL)中的混合物中添加$NaBH_4$(1.5g,41.4mmol,3.00当量),并且在室温下搅拌2小时。将混合物用水(50mL)淬灭,用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(80mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 10:1)进行纯化,以产生呈白色固体的(2-溴-6-氟-3-甲基苯基)甲醇(2.7g)。产率90%

[1402] 步骤3:(2-溴-3-(溴甲基)-4-氟-1-甲基苯

[1403] 

[1404] 在氮气气氛下在室温下向(2-溴-6-氟-3-甲基苯基)甲醇(3.2g,14.6mmol,1.00当量于THF(50mL)中的混合物中添加PBr_3(3mL,29.2mmol,2.00当量),并且搅拌1小时。将反应混合物在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 99:1)进行纯化,以产生呈白色固体的2-溴-3-(溴甲基)-4-氟-1-甲基苯(3.58g)。产率90%^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.33-7.30(m,1H),7.09-7.04(m,1H),4.72(d,J=2.0Hz,2H),2.40(s,3H)。

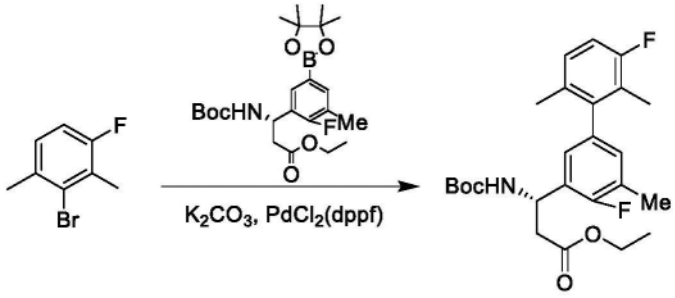
[1405] 步骤4:2-溴-4-氟-1,3-二甲基苯

[1406] 

[1407] 在室温下向2-溴-3-(溴甲基)-4-氟-1-甲基苯(2.0g,7.09mmol,1.00当量)于DMF(20mL)中的混合物中添加$NaBH_4$(0.536g,14.18mmol,2.00当量)和$AgNO_3$(2.4g,14.18mmol,2.00当量)。将反应在室温下搅拌0.5小时。将混合物用水(50mL)淬灭并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(DCM 100%)进行纯化,以产生呈无色油的2-溴-4-氟-1,3-二甲基苯(1.00g)。产率69%^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.09-7.01(m,1H),6.90(t,J=8.7Hz,1H),2.37

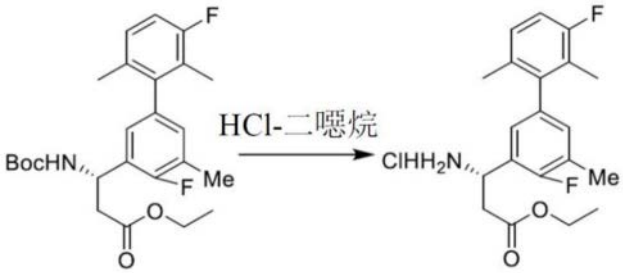
(s,3H),2.34(d,J＝2.4Hz,3H)。

[1408] 步骤5:(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1409] 

[1410] 在氮气气氛下向2-溴-4-氟-1,3-二甲基苯(800mg,3.93mmol,1.00当量)、(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸乙酯(1.77g,3.93mmol,1.00当量)于二噁烷(12mL)中的混合物中添加K_2CO_3(1.08g,7.86mmol,2.00当量)于H_2O(2mL)和Pd(dppf)Cl_2(658mg,0.39mmol,0.10当量)中的溶液。将混合物在氮气气氛下在100℃下搅拌2小时。添加水(30mL),并且将溶液用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(70mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈无色油的(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(1.2g)。产率68%(ESI 348.1[M-100+H]$^+$)。

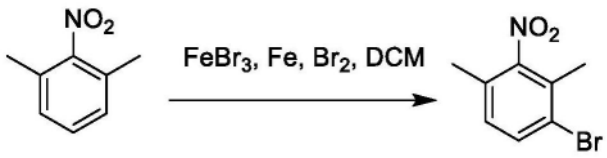
[1411] 步骤6:(S)-3-氨基-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯盐酸盐

[1412] 

[1413] 向产物(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(1.2g,2.68mmol,1.00当量)于1,4-二噁烷(6mL)中的混合物中添加HCl-二噁烷(4M 4.0mL,16.0mmol,5.97当量)。将混合物在室温下搅拌1小时。LCMS示出反应完成。将混合物在真空中浓缩,以产生(S)-3-氨基-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯盐酸盐(1.0g粗产物),其在不进行进一步纯化的情况下直接用于下一反应。(ESI 348.2[M+H]$^+$)。

[1414] (S)-3-氨基-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯的制备

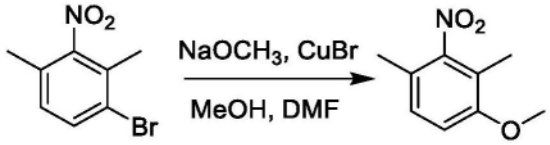
[1415] 步骤1:1-溴-2,4-二甲基-3-硝基苯

[1416] 

[1417] 向1,3-二甲基-2-硝基苯(10g,66mmol,1.0当量)于DCM(100mL)中的混合物中添加

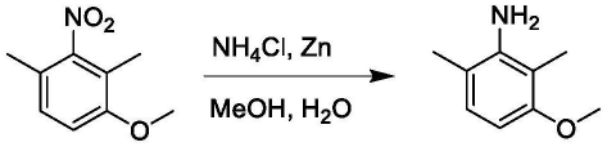
$FeBr_3$(390mg,211.32mmol,0.02当量)和Fe(1.12g,20mmol,0.3当量)。逐滴添加Br_2(11.6g,72.6mmol,1.1当量),并且在60℃下搅拌16小时。将反应混合物在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚)进行纯化,以产生呈白色固体的1-溴-2,4-二甲基-3-硝基苯(10g)。产率66%。

[1418] 步骤2:1-甲氧基-2,4-二甲基-3-硝基苯

[1419] 

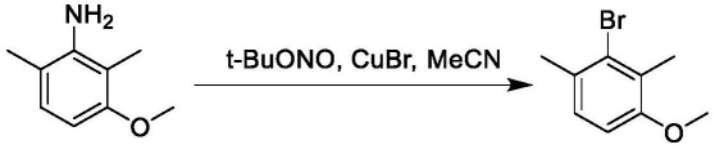
[1420] 在室温下向1-溴-2,4-二甲基-3-硝基苯(8g,35mmol,1.0当量)于MeOH(80mL)和DMF(80mL)中的混合物中添加$NaOCH_3$(5.67g,105mmol,3当量)和CuBr(1g,7mmol,0.2当量)。将混合物在110℃下搅拌16小时。将反应混合物过滤。将滤液用水(100mL)稀释,用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(100%石油醚)进行纯化,以产生呈无色油的1-甲氧基-2,4-二甲基-3-硝基苯(5.8g)。产率91%(ESI 182.2$[M+H]^+$)。

[1421] 步骤3:3-甲氧基-2,6-二甲基苯胺

[1422] 

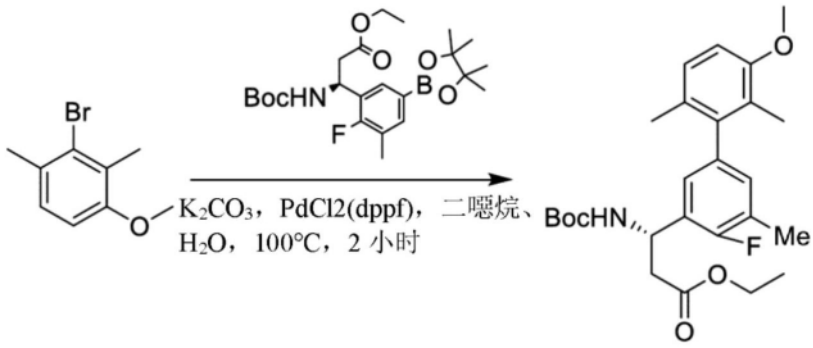
[1423] 在室温下在0℃下向1-甲氧基-2,4-二甲基-3-硝基苯(5.8g,32mmol,1.0当量)于MeOH(60mL)和H_2O(6mL)中的混合物中添加NH_4Cl(5.18g,96mmol,3.0当量)和Zn(20.8g,320mmol,10当量)。将混合物在室温下搅拌4小时。LCMS示出反应完成。将反应混合物过滤,并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc1:1)进行纯化,以产生呈黄色油的3-甲氧基-2,6-二甲基苯胺(2.8g)。产率58%(ESI 152.2$[M+H]^+$)。

[1424] 步骤4:2-溴-4-甲氧基-1,3-二甲基苯

[1425] 

[1426] 在0℃下向3-甲氧基-2,6-二甲基苯胺(2g,13.24mmol,1.0当量)于MeCN(30mL)中的混合物中添加t-BuONO(2.06g,20mmol,1.5当量),然后添加CuBr(2.27g,15.89mmol,1.2当量)。将混合物在60℃下搅拌2小时。LCMS示出反应完成。将反应混合物在真空中浓缩,并且通过硅胶柱(石油醚)进行纯化,以产生呈无色油的2-溴-4-甲氧基-1,3-二甲基苯(800mg)。产率28%。

[1427] 步骤5:(S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯

[1428] 

[1429] 将2-溴-4-甲氧基-1,3-二甲基苯(700mg,3.27mmol,1.00当量)、(S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸乙酯(1.47g,3.27mmol,1.0当量)、K_2CO_3(1.35g,9.81mmol,3当量)和Pd(dppf)Cl_2(239mg,0.327mmol,0.1当量)于二噁烷(10mL)和H_2O(1mL)中的混合物在氮气气氛下在110℃下搅拌4小时。LCMS示出反应完成。将混合物冷却到室温。添加水(30mL),并且将溶液用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 5:1)进行纯化,以产生呈无色油的(S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(1g)。产率67%(ESI 360.1[M-Boc+1]$^+$)。

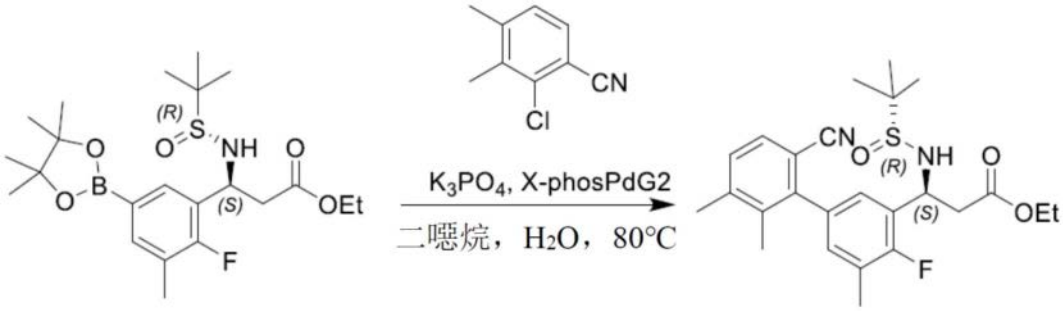
[1430] 步骤6:(S)-3-氨基-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯

[1431] 

[1432] 向(S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(1g,2.18mmol,1.00当量)于DCM(8mL)中的搅拌溶液中添加HCl-二噁烷(4M,2.18mL,8.72mmol,4当量)。将混合物在室温下搅拌2小时。LCMS示出反应完成。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物在C18/80g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈无色油的(S)-3-氨基-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(600mg)。产率77%(ESI 360.1[M+H]$^+$)。

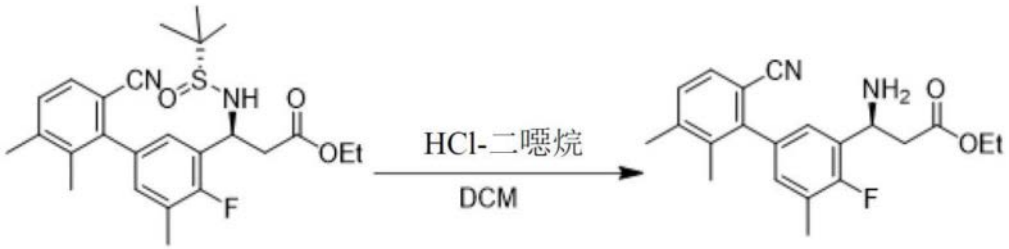
[1433] (S)-3-氨基-3-(6'-氰基-4-氟-2',3',5-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯的制备

[1434] 步骤1:(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(6'-氰基-4-氟-2',3',5-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1435] 

[1436] 将(S)-3-(((R)-叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸乙酯(1.7g,3.6mmol,2.0当量)、2-氯-3,4-二甲基苄腈(300mg,1.8mmol,1.0当量)、K_3PO_4(1.2g,5.4mmol,3.0当量)和XPhosPdG2(140mg,0.18mmol,0.1当量)于二噁烷(30mL)和H_2O(3mL)中的混合物在氮气气氛下在80℃下搅拌2小时。LCMS示出反应完成。将混合物冷却到室温。添加水(20mL),并且将溶液用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 1:1)进行纯化,以产生呈黄色油的(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(6'-氰基-4-氟-2',3',5-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(500mg)。产率60%(ESI 459.3[M+H]$^+$)。

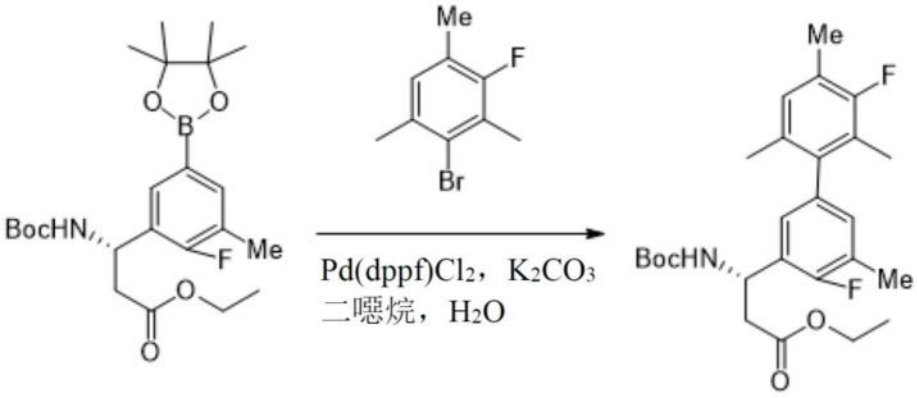
[1437] 步骤2:(S)-3-氨基-3-(6'-氰基-4-氟-2',3',5-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1438] 

[1439] 向(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(6'-氰基-4-氟-2',3',5-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(500mg,1.1mmol,1.0当量)于DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加HCl-二噁烷(4M,10mL,40.0mmol,36.4当量)。将混合物在室温下搅拌1小时。LCMS示出反应完成。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈无色油的(S)-3-氨基-3-(6'-氰基-4-氟-2',3',5-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(200mg)。产率51.8%(ESI 355.2[M+H]$^+$)。

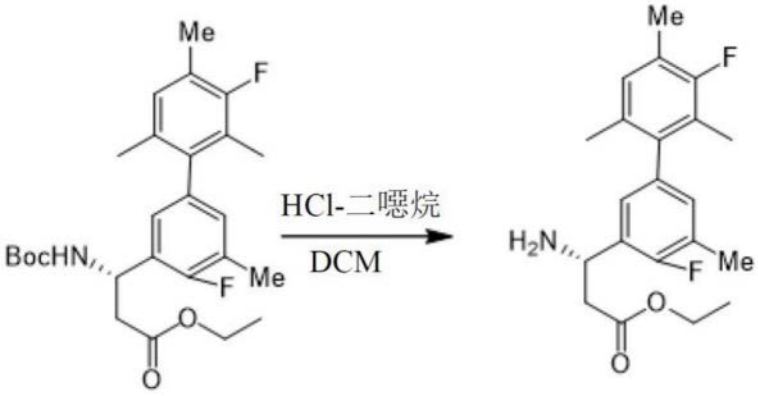
[1440] (S)-3-氨基-3-(3',4-二氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸乙酯的制备

[1441] 步骤1:(S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(3',4-二氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸乙酯

[1442] 

[1443] 向(S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸乙酯(500mg,1.14mmol,1当量)和2-溴-4-氟-1,3,5-三甲基苯(309mg,1.43mmol,1.2当量)于二噁烷(10mL)中的混合物中添加K_2CO_3(314.6mg,2.28mmol,2当量)于H_2O(2mL)和Pd(dppf)Cl_2(80mg,0.11mmol,0.1当量)中的溶液。将混合物在氮气气氛下加热到110℃,持续2小时。添加水(20mL),并且将溶液用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 1:1)进行纯化,以得到呈无色油的(S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(3',4-二氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸甲酯乙酯(500mg)。产率97.8%(ESI 461.5[M+H]$^+$)。

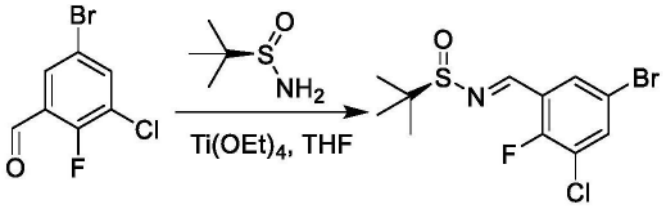
[1444] 步骤2:(S)-3-氨基-3-(3',4-二氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸乙酯

[1445] 

[1446] 向3-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(3',4-二氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸甲酯(S)-甲酯(500mg,1.12mmol,1当量)于DCM(6mL)中的混合物中添加HCl-二噁烷(4M,3mL,12mmol,10当量)。将混合物在室温下搅拌1小时。LCMS示出反应完成。将混合物在真空中浓缩,以得到呈白色固体的粗产物(S)-3-氨基-3-(3',4-二氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(300mg),其在不进行进一步纯化的情况下直接用于下一反应。产率77%(ESI 361.4s[M+H]$^+$)。

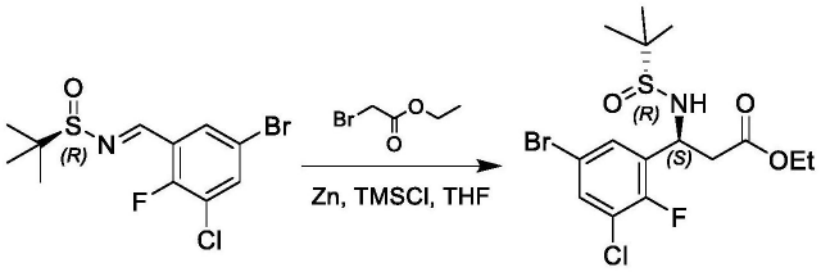
[1447] (S)-3-(5-溴-3-氯-2-氟苯基)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)丙酸乙酯的制备

[1448] 步骤1:(R,E)-N-(5-溴-3-氯-2-氟亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[1449] 

[1450] 在氮气气氛下在室温下向5-溴-3-氯-2-氟苯甲醛(10.0g,42.2mmol,1.00当量)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(5.6g,46.4mmol,1.1当量)于无水THF(100mL)中的混合物中逐滴添加$Ti(OEt)_4$(14.4g,63.3mmol,1.50当量),并且将温度维持在30℃以下。将反应混合物温热到35℃,并且搅拌1小时。LCMS示出反应完成。将水(100mL)和EtOAc(100mL)添加到混合物中,并且在室温下搅拌5分钟。将混合物过滤,并且用EtOAc(50mL)进行洗涤。将滤液进行分离。将有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 4:1)进行纯化,以产生呈黄色油的(R,E)-N-(5-溴-3-氯-2-氟亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(14.0g)。产率98%(ESI 341.9$(M+H)^+$)。

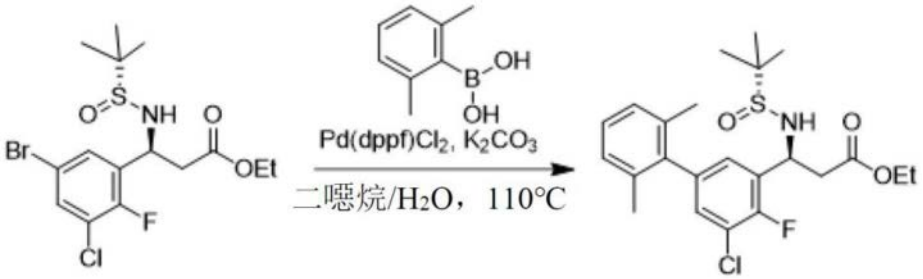
[1451] 步骤2:(S)-3-(5-溴-3-氯-2-氟苯基)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)丙酸乙酯

[1452] 

[1453] 在氮气气氛下在室温下向Zn(13.0g,205.5mmol,5.00当量)于无水THF(200mL)中的混合物中逐滴添加三甲基氯硅烷(888mg,8.22mmol,0.2当量),并且在氮气气氛下在50℃下搅拌1小时。将混合物冷却到20-30℃。在氮气气氛下在室温下逐滴添加2-溴乙酸乙酯(17.1g,102.7mmol,2.50当量),并在60℃下搅拌1小时。将反应混合物冷却到室温。在氮气气氛下在室温下将(R,E)-N-(5-溴-3-氯-2-氟亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(14.0g,41.1mmol,1.00当量)于无水THF(20mL)中的溶液逐滴添加到混合物中,并且在室温下搅拌1小时。LCMS示出反应完成。将水(100mL)和EtOAc(100mL)添加到混合物中,并且在室温下搅拌5分钟。将混合物过滤。将滤液用EtOAc(100mL)萃取。将合并的有机层用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 4:1)进行纯化,以产生呈黄色油的(S)-3-(5-溴-3-氯-2-氟苯基)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)丙酸乙酯(12.0g)。产率73%(ESI 429.9$(M+H)^+$)。

[1454] (S)-3-氨基-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯的制备

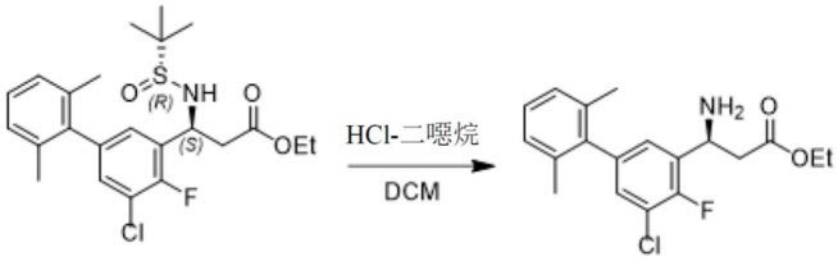
[1455] 步骤1:(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1456] 

[1457] 将(S)-3-(5-溴-3-氯-2-氟苯基)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)丙酸乙酯(4.0g,9.6mmol,1.00当量)、K_2CO_3(8.0g,57.6mmol,2.0当量)、$Pd(dppf)Cl_2$(1.4g,1.9mmol,0.1当量)和(2,6-二甲基苯基)硼酸(2.8g,19.2mmol,2.00当量)于二噁烷(40mL)和H_2O(4mL)中的混合物在氮气气氛下在80℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却到室温,并且倒进

50mL水中并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 10:1)进行纯化,以产生呈黄色油的(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(3.0g)。产率71%(ESI 454.1(M+H)$^+$)

[1458] 步骤2:(S)-3-氨基-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1459] 

[1460] 向(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(3.0g,43.66mmol,1.0当量)于DCM(20mL)中的混合物中添加HCl-二噁烷(4M,20mL,80mmol,1.8当量)。将混合物在室温下搅拌1小时。LCMS示出反应完成。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物在C18/120g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈白色固体的(S)-3-氨基-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(1.8g)。产率78%(ESI 350.0[M+H]$^+$)。

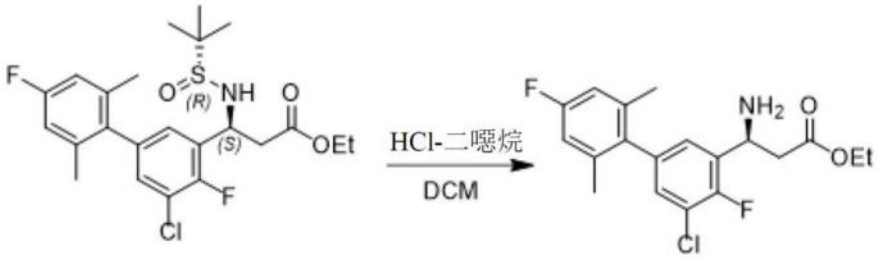
[1461] (S)-3-氨基-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯的制备

[1462] 步骤1:(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1463] 

[1464] 向(S)-3-(5-溴-3-氯-2-氟苯基)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)丙酸乙酯(2.0g,4.66mmol,1.0当量)和(4-氟-2,6-二甲基苯基)硼酸(940mg,5.59mmol,1.2当量)于二噁烷(20mL)中的混合物中添加K_2CO_3(1.3g,9.32mmol,2.0当量)于H_2O(2mL)和Pd(dppf)Cl_2(341mg,0.47mmol,0.1当量)中的溶液。将混合物在氮气气氛下加热到110℃,持续2小时。将反应混合物冷却到室温,并且倒进水(50mL)中并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,并且经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 1:1)进行纯化,以产生呈无色油的(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(1.2g)。产率54%(ESI 472.1[M+H]$^+$)。

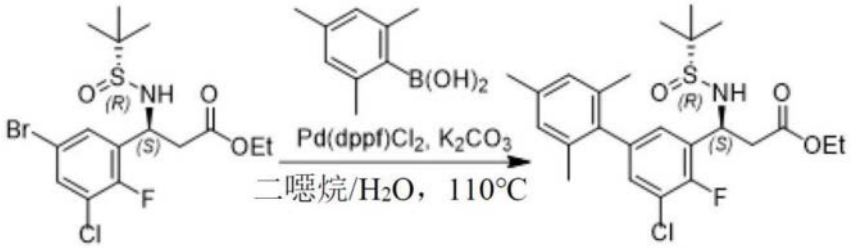
[1465] 步骤2:(S)-3-氨基-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1466] 

[1467] 向(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(1.2g,2.54mmol,1.0当量)于DCM(6mL)中的混合物中添加HCl-二噁烷(4M,3mL,12mmol,4.7当量)。将混合物在室温下搅拌1小时。LCMS示出反应完成。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物在C18/80g柱(A:水0.01% TFA,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈白色固体的(S)-3-氨基-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(900mg)。产率96%(ESI 368.1$[M+H]^+$)。

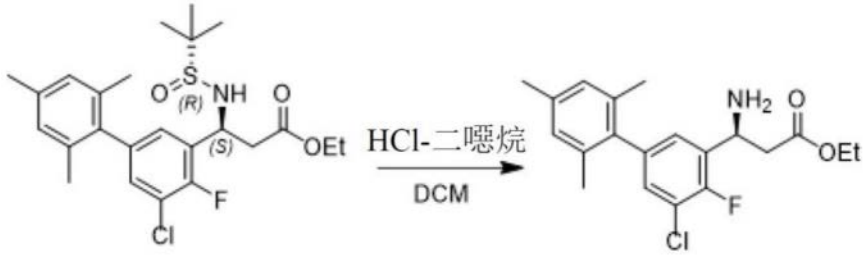
[1468] (S)-3-氨基-3-(5-氯-4-氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯的制备

[1469] 步骤1:(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(5-氯-4-氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1470] 

[1471] 将(S)-3-(5-溴-3-氯-2-氟苯基)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)丙酸乙酯(2.0g,4.66mmol,1.0当量)、三甲基苯硼酸(1.5g,9.33mmol,2.0当量)、K_2CO_3(1.29g,9.32mmol,2.0当量)和Pd(dppf)Cl_2(341mg,0.466mmol,0.1当量)于二噁烷(20mL)和H_2O(2mL)中的混合物在氮气气氛下在110℃下搅拌过夜。完成并且冷却到室温后,将反应混合物倒入水(50mL)中,用EtOAc萃取(50mL x 3)。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,并且经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 1:1)进行纯化,以产生呈黄色油的(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(5-氯-4-氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(1.9g)。产率87%(ESI 468$(M+H)^+$)。

[1472] 步骤2:(S)-3-氨基-3-(5-氯-4-氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

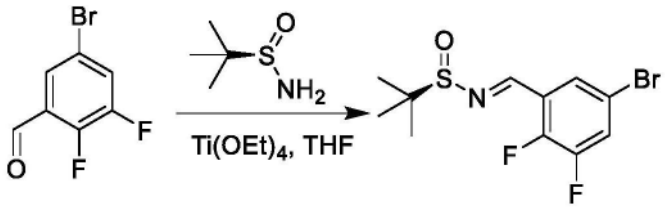
[1473] 

[1474] 向(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(5-氯-4-氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(1.9g,4.06mmol,1.0当量)于DCM(20mL)中的混合物中添加HCl-

二噁烷(4M,3mL,12mmol,3.0当量)。将混合物在室温下搅拌1小时。LCMS示出反应完成。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物在C18/120g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈白色固体的(S)-3-氨基-3-(5-氯-4-氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(1.3g)。产率88%(ESI 364.1(M+H)$^+$)。

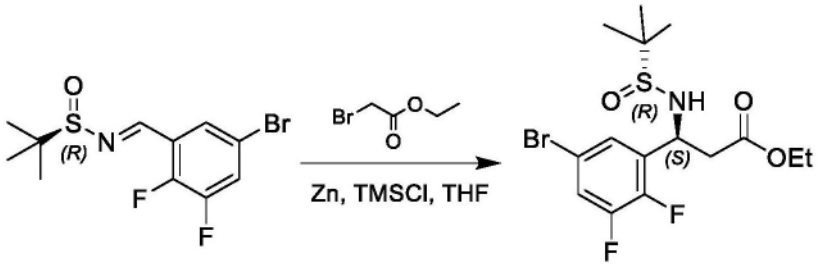
[1475] (S)-3-(5-溴-2,3-二氟苯基)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)丙酸乙酯的制备

[1476] 步骤1:(R,E)-N-(5-溴-2,3-二氟亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[1477] 

[1478] 在氮气气氛下在室温下向5-溴-2,3-二氟苯甲醛(4.5g,20.36mmol,1.0当量)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.7g,22.40mmol,1.1当量)于无水THF(50mL)中的混合物中逐滴添加$Ti(OEt)_4$(9.3g,40.72mmol,2.0当量),同时将温度维持在30℃以下。将反应混合物温热到35℃,并且搅拌1小时。LCMS示出反应完成。将水(50mL)和EtOAc(50mL)添加到混合物中,并且在室温下搅拌10分钟。将混合物过滤,并且用EtOAc(50mL)进行洗涤。将滤液进行分离。将有机层用水(70mL)和盐水(70mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 4:1)进行纯化,以产生呈黄色油的(R,E)-N-(5-溴-2,3-二氟亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(6.0g)。产率91%(ESI 325.9(M+H)$^+$)。

[1479] 步骤2:(S)-3-(5-溴-2,3-二氟苯基)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)丙酸乙酯

[1480] 

[1481] 在氮气气氛下在室温下向Zn(3.2g,49.2mmol,4.00当量)于无水THF(20mL)中的混合物中逐滴添加三甲基氯硅烷(267mg,2.46mmol,0.2当量)。将混合物在氮气气氛下在50℃下搅拌1小时,并且冷却到20-30℃。在氮气气氛下在室温下逐滴添加2-溴乙酸乙酯(5.1g,30.75mmol,2.50当量),并且然后在氮气气氛下在60℃下搅拌1小时。将反应混合物冷却到室温。在氮气气氛下在室温下将(R,E)-N-(5-溴-2,3-二氟亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(4.0g,12.3mmol,1.00当量)于无水THF(5mL)中的溶液逐滴添加到混合物中,并且在室温下搅拌1小时。LCMS示出反应完成。将水(150mL)和EtOAc(150mL)添加到混合物中,并且在室温下搅拌10分钟。将混合物过滤,并且用EtOAc(50mL)进行洗涤。将滤液进行分离。将有机层用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 3:1)进行纯化,以产生呈无色油的(S)-3-(5-溴-2,3-二氟苯基)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)丙酸乙酯(2.7g)。产率53%(ESI 412.0(M+H)$^+$)。

[1482] (S)-3-氨基-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯的制备

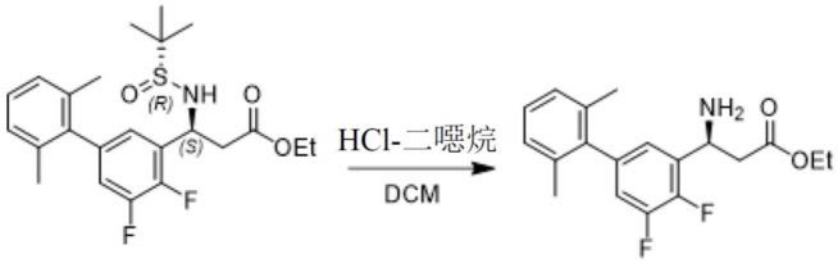
[1483] 步骤1:(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,

1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1484] 

[1485] 将(S)-3-(5-溴-2,3-二氟苯基)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)丙酸乙酯(1.0g,2.4mmol,1.00当量)、K_2CO_3(664mg,4.8mmol,2.0当量)、Pd(dppf)Cl_2(175mg,0.24mmol,0.1当量)和(2,6-二甲基苯基)硼酸(720mg,4.8mmol,2.00当量)于二噁烷(12mL)和H_2O(1.2mL)中的混合物在氮气气氛下在110℃下搅拌2小时。LCMS示出反应完成。将反应混合物倒入50mL水中,并且用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 2:1)进行纯化,以得到呈黄色油的期望产物(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(900mg)。产率85%(ESI 438.1$(M+H)^+$)。

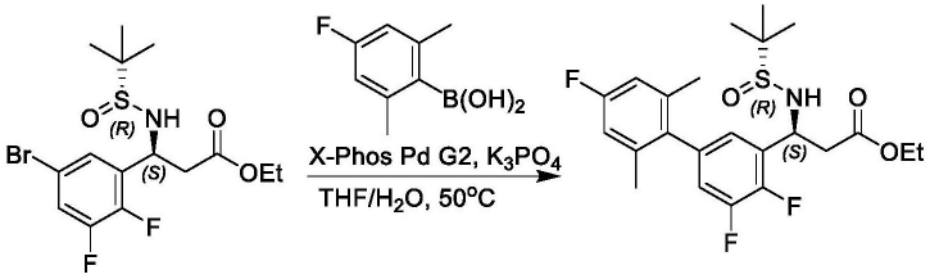
[1486] 步骤2:(S)-3-氨基-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1487] 

[1488] 向(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(900mg,2.06mmol,1.0当量)于DCM(4mL)中的混合物中添加HCl-二噁烷(4M,2mL,8.0mmol,3.88当量)。将混合物在室温下搅拌1小时。LCMS示出反应完成。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水/0.01%TFA,B:MeOH,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈淡黄色固体的(S)-3-氨基-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(800mg)。产率90%(ESI 334.1$[M+H]^+$)。

[1489] (S)-3-氨基-3-(4,4',5-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯的制备

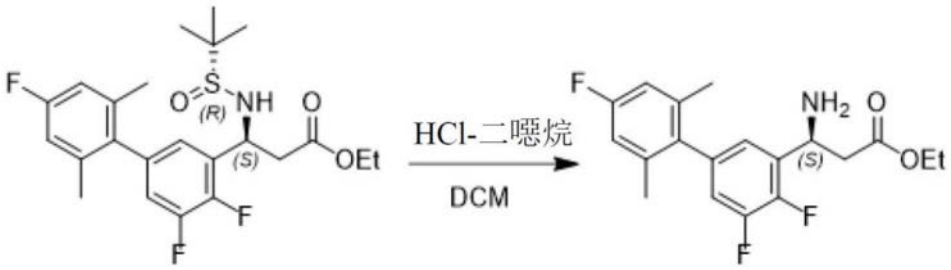
[1490] 步骤1:(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(4,4',5-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1491] 

[1492] 将(S)-3-(5-溴-2,3-二氟苯基)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)丙酸乙酯

(1.1g,2.68mmol,1.00当量)、K_3PO_4(1.7g,8.04mmol,3.00当量)、X-Phos Pd G2(212mg,0.27mmol,0.10当量)和(4-氟-2,6-二甲基苯基)硼酸(900mg,5.36mmol,2.00当量)于THF(10mL)和H_2O(2mL)中的混合物在氮气气氛下在50℃下搅拌2小时。LCMS示出反应完成。将反应混合物倒入50mL水中,并且用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 1:1)进行纯化,以产生呈棕色油的(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(4,4',5-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(1g)。产率82%(ESI 456.1$(M+H)^+$)

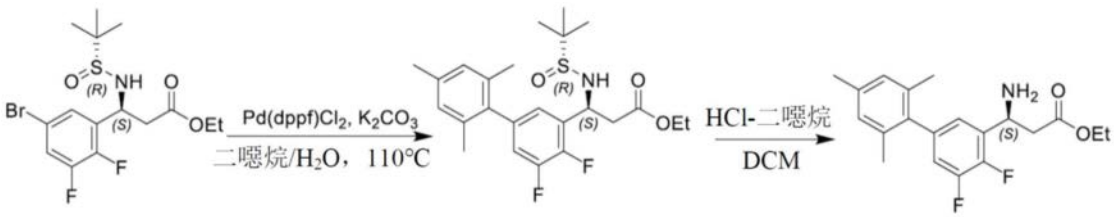
[1493] 步骤2:(S)-3-氨基-3-(4,4',5-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1494] 

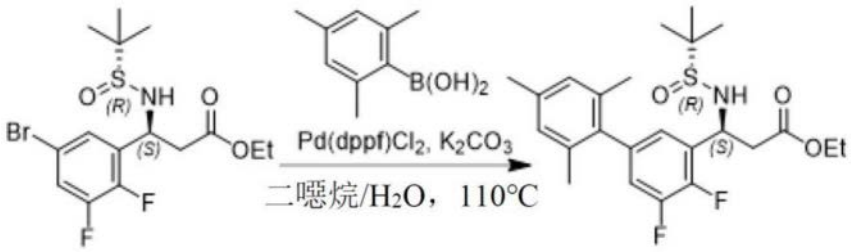
[1495] 向(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(4,4',5-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(1.0g,2.2mmol,1.0当量)于DCM(4mL)中的混合物中添加HCl-二噁烷(4M,2mL,4.0mmol,1.8当量)。将混合物在室温下搅拌1小时。LCMS示出反应完成。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物在C18/80g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈白色固体的(S)-3-氨基-3-(4,4',5-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(750mg)。产率97%(ESI 352.1$[M+H]^+$)。

[1496] (S)-3-氨基-3-(4,5-二氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯的制备

[1497] 方案:

[1498] 

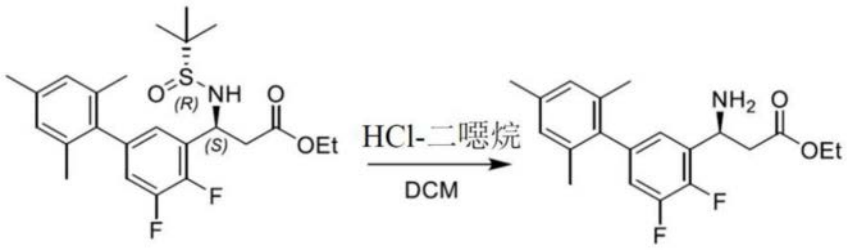
[1499] 步骤1:(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(4,5-二氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1500] 

[1501] 将(S)-3-(5-溴-2,3-二氟苯基)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)丙酸乙酯(1.5g,3.65mmol,1.0当量)、三甲基苯硼酸(1.2g,7.30mmol,2.0当量)、K_2CO_3(1.5g,10.95mmol,3.0当量)和Pd(dppf)Cl_2(267mg,0.365mmol,0.1当量)于二噁烷(10mL)和H_2O

(1mL)中的混合物在氮气气氛下在110℃下搅拌1小时。LCMS示出反应完成。将混合物冷却到室温,倒进水(30mL)中,用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 2:1)进行纯化,以产生呈黄色油的(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(4,5-二氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(1.4g)。产率85%(ESI 452.2$(M+H)^+$)。

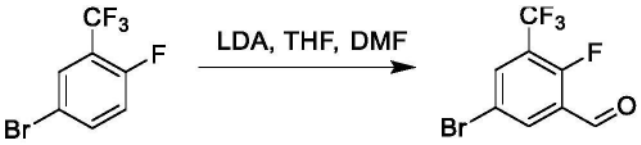
[1502] 步骤2:(S)-3-氨基-3-(4,5-二氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1503] 

[1504] 向(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(4,5-二氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(1.4g,3.1mmol,1.0当量)于DCM(20mL)中的混合物中添加HCl-二噁烷(4M,2mL,8.0mmol,2.58当量)。将混合物在室温下搅拌1小时。LCMS示出反应完成。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物在C18/120g柱(A:水/0.01%TFA,B:MeOH,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈淡黄色固体的(S)-3-氨基-3-(4,5-二氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(1.0g)。产率93%(ESI 348.1$(M+H)^+$)。

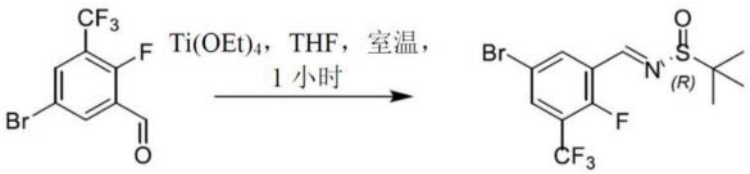
[1505] (S)-3-(5-溴-2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)丙酸乙酯的制备

[1506] 步骤1:5-溴-2-氟-3-(三氟甲基)苯甲醛

[1507] 

[1508] 在氮气气氛下在-78℃下向4-溴-1-氟-2-(三氟甲基)苯(10.0g,41.15mmol,1.00当量)于无水THF(50mL)中的混合物中逐滴添加二异丙基氨基锂(2.0M,30.9mL,61.73mmol,1.50当量),并且在氮气气氛下在-78℃下搅拌1小时。逐滴添加DMF(15mL),并且将混合物在-78℃下搅拌1小时。将混合物用1M HCl水溶液(30mL)淬灭,并且用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将获得的残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 20:1)进行纯化,以产生呈白色固体的5-溴-2-氟-3-(三氟甲基)苯甲醛(8.0g)。产率72%.^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.34(s,1H),8.19(dd,J=5.4,2.4Hz,1H),7.98(dd,J=6.1,2.5Hz,1H)。

[1509] 步骤2:(R,E)-N-(5-溴-2-氟-3-(三氟甲基)亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[1510] 

[1511] 在氮气气氛下在室温下向5-溴-2-氟-3-(三氟甲基)苯甲醛(8.0g,29.50mmol,

1.00当量)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(3.9g,32.45mmol,1.1当量)于无水THF(100mL)中的混合物中逐滴添加$Ti(OEt)_4$(13.0g,59.00mmol,2.00当量),并且将温度维持在30℃以下。将反应混合物在氮气气氛下在室温下搅拌1小时。LCMS示出反应完成。将水(100mL)和EtOAc(100mL)添加到混合物中,并且在室温下搅拌5分钟。将混合物过滤,并且用EtOAc(50mL)进行洗涤。将滤液进行分离。将有机层用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 5:1)进行纯化,以产生呈黄色油的(R,E)-N-(5-溴-2-氟-3-(三氟甲基)亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(8.0g)。产率72%(ESI 373.9$(M+H)^+$)。

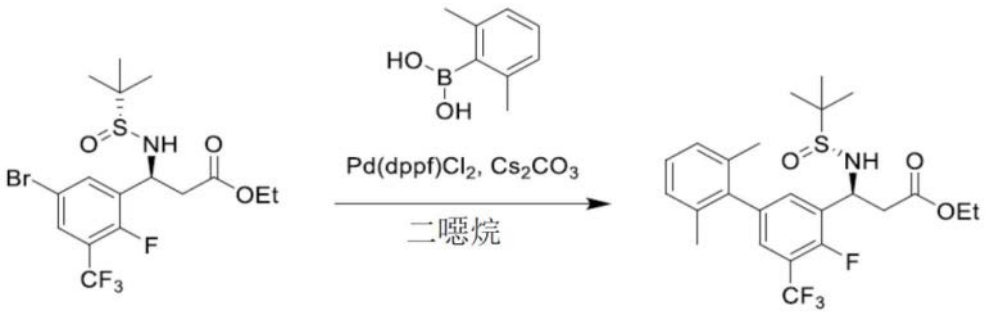
[1512] 步骤3:(S)-3-(5-溴-2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)丙酸乙酯

[1513] 

[1514] 在氮气气氛下在室温下向Zn(5.6g,85.6mmol,4.00当量)于无水THF(100mL)中的混合物中逐滴添加三甲基氯硅烷(465mg,4.28mmol,0.2当量)。将混合物在氮气气氛下在45℃下搅拌1小时,并且冷却到20-30℃。在室温下逐滴添加2-溴乙酸乙酯(8.9g,53.5mmol,2.50当量)。将反应混合物在氮气气氛下在50℃下搅拌1小时,并且然后冷却到室温。在氮气气氛下在室温下(R,E)-N-(5-溴-2-氟-3-(三氟甲基)亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(8.0g,21.4mmol,1.00当量)于无水THF(10mL)中的溶液逐滴添加到混合物中。将混合物在室温下搅拌1小时。LCMS示出反应完成。将水(100mL)和EtOAc(100mL)添加到混合物中,并且在室温下搅拌5分钟。将混合物过滤,并且用EtOAc(100mL)进行洗涤。将滤液进行分离。将有机层用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 4:1)进行纯化,以产生呈无色油的(S)-3-(5-溴-2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)丙酸乙酯(6.3g)。产率64%(ESI 462.0$(M+H)^+$)。

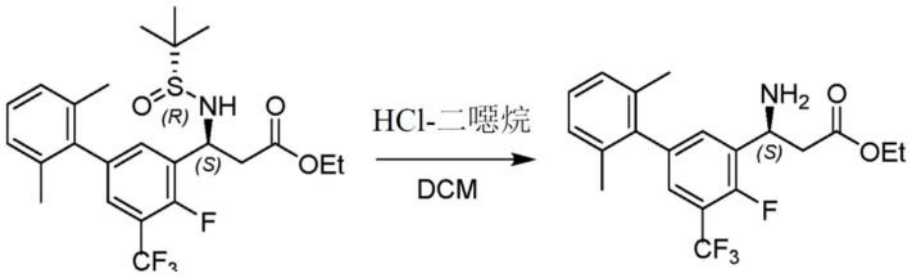
[1515] (S)-3-氨基-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(S)-乙酯乙酯的制备

[1516] 步骤1:(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1517] 

[1518] 向(S)-3-(5-溴-2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)丙酸乙酯(3g,6.49mmol)和(2,6-二甲基苯基)硼酸(1.46g,9.73mmol)于二噁烷(24mL)中的溶液中添加Cs2CO3(4.23g,12.98mmol)于水(8mL)中的溶液。将反应用N2吹扫5分钟,随后添加PdCl2(dppf)(0.712g,0.973mmol)并且进行另一次N2吹扫,持续1分钟。将反应在70C下搅拌4小时。将反应混合物稀释到250mL EtOAc中,然后用1N HCl(250mL)、饱和NaHCO3(205mL)和盐水(250mL)洗涤。将残余物进行浓缩,并且通过硅胶色谱法进行纯化,以产生(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(2.71g)。产率86%(ESI 488(M+H)+)。

[1519] 步骤2:(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯

[1520] 

[1521] 向(S)-3-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(0.93g,1.9mmol,1.00当量)于DCM(8mL)中的溶液中添加HCl-二噁烷(4M,1.9mL,7.6mmol,4当量),并且在室温下搅拌2小时。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物在C18/120g柱(A:水/0.01%TFA,B:MeOH,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色固体的(R)-3-氨基-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(0.6g)。产率82%(ESI 384.1(M+H)+)。

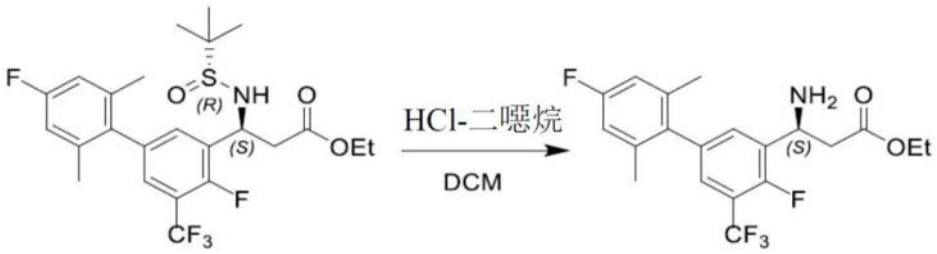
[1522] (S)-3-氨基-3-(4,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯的制备

[1523] 步骤1:(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(4,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1524] 

[1525] 将(S)-3-(5-溴-2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)丙酸乙酯(2.0g,4.3mmol,1.00当量)、K_2CO_3(1.8g,12.9mmol,3.00当量)、Pd(dppf)Cl_2(315mg,0.43mmol,0.10当量)和(4-氟-2,6-二甲基苯基)硼酸(1.1g,6.45mmol,1.50当量)于二噁烷(50mL)和H_2O(5mL)中的混合物在氮气气氛下在110℃下搅拌2小时。LCMS示出反应完成。将反应混合物倒入50mL水中,用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 3:1)进行纯化,以产生呈无色油的(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(4,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(1.4g)。产率64%(ESI 506.0(M+H)+)

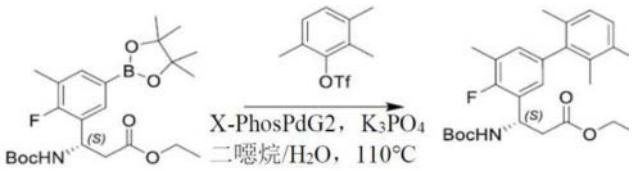
[1526] 步骤2:(S)-3-氨基-3-(4,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1527] 

[1528] 向(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(4,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(1.4g,2.77mmol,1.0当量)于DCM(10mL)中的混合物中添加HCl-二噁烷(4M,6mL,24.0mmol,8.66当量)。将混合物在室温下搅拌1小时。LCMS示出反应完成。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物在C18/120g柱(A:水/0.01%TFA,B:MeOH,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈无色油的(S)-3-氨基-3-(4,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(880mg)。产率79%(ESI 402.1[M+H]$^+$)。

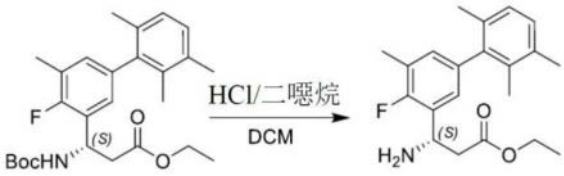
[1529] (S)-3-氨基-3-(4-氟-2',3',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸乙酯的制备

[1530] 步骤1:(S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(4-氟-2',3',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸乙酯

[1531] 

[1532] 向(S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸乙酯(3.0g,6.7mmol)、2,3,6-三氟甲磺酸三甲基苯酯(2.2g,8.0mmol)和K_3PO_4(4.3g,20.1mmol)于二噁烷(30mL)和H_2O(3mL)中的混合物中添加X-Phos Pd G2(550mg,0.7mmol)。将混合物在氮气气氛下加热到110℃,持续1小时。添加水(50mL),并且将溶液用EtOAc(60mL x 3)萃取。将合并的有机相在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc2:1)进行纯化,以得到呈深色固体的(S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(4-氟-2',3',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(1.7g)。产率57%(ESI 344.1[M+H-100]$^+$)。

[1533] 步骤2:(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',3',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸乙酯

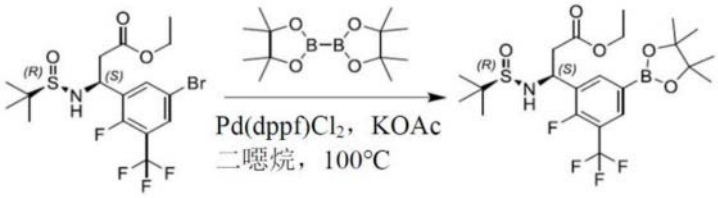
[1534] 

[1535] 向(S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(4-氟-2',3',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(1.7g,3.8mmol)于DCM(2mL)中的混合物中添加HCl-二噁烷(4M,5mL,20.0mmol),并且将混合物在室温下搅拌30分钟。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物在C18/120g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:CH_3CN,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈无色油的(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',3',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(1.0g)。产率76%(ESI 344.1[M+H

]$^+$)。

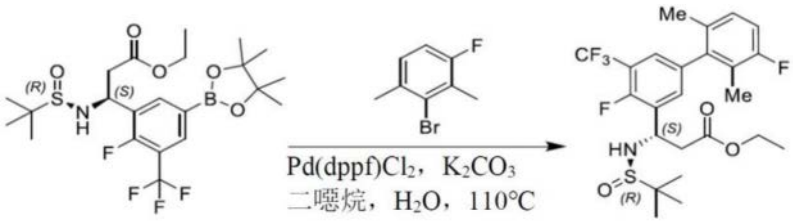
[1536] (S)-3-氨基-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯的制备

[1537] 步骤1:(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3-(三氟甲基)苯基)丙酸乙酯

[1538] 

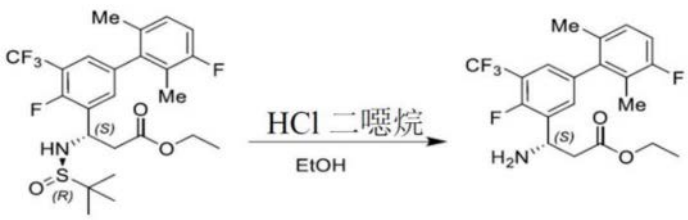
[1539] 将(S)-3-(5-溴-2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)丙酸乙酯(2.8g,6.1mmol)、KOAc(1.8g,18.3mmol)、Pd(dppf)Cl_2(446mg,0.61mmol)和(4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(2.3g,9.15mmol)于二噁烷(30mL)中的混合物在氮气下在100℃下搅拌2小时。将反应混合物倒入50mL水中,并且用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 3:1)进行纯化,以产生呈无色油的(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3-(三氟甲基)苯基)丙酸乙酯(2.6g)。产率84%(ESI 510.1(M+H)$^+$)

[1540] 步骤2:(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(3',4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1541] 

[1542] 将(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3-(三氟甲基)苯基)丙酸乙酯(600mg,1.2mmol)、K_2CO_3(497mg,3.6mmol)、Pd(dppf)Cl_2(88mg,0.12mmol)和2-溴-4-氟-1,3-二甲基苯(363.6mg,1.8mmol)于二噁烷(6mL)和H_2O(0.6mL)中的混合物在氮气下在110℃下搅拌2小时。将反应混合物倒入20mL水中,并且用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 3:1)进行纯化,以产生呈无色油的(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(3',4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(460mg)。产率77%(ESI 506.1(M+H)$^+$)

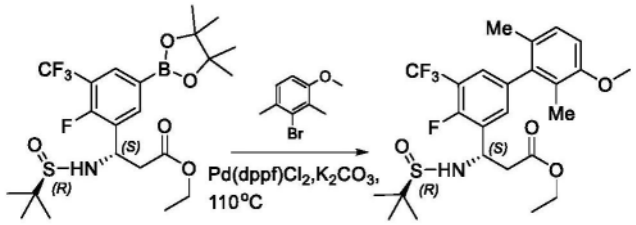
[1543] 步骤3:(S)-3-氨基-3-(3',4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1544] 

[1545] 向(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(3',4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(460mg,0.91mmol)于EtOH(5mL)中的混合物中添加HCl-二噁烷(4M,2mL,8.0mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水/0.05%TFA,B:MeOH,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈无色油的(S)-3-氨基-3-(3',4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(230mg)。产率63%(ESI 402.1[M+H]$^+$)。

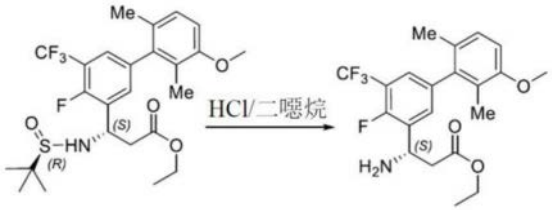
[1546] (S)-3-氨基-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯的制备

[1547] 步骤1:((S)-3-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯

[1548] 

[1549] 将(S)-3-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-3-(2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3-(三氟甲基)苯基)丙酸乙酯(600mg,1.18mmol)、K_2CO_3(488mg,3.54mmol)、Pd(dppf)Cl_2(43mg,0.06mmol)和2-溴-4-甲氧基-1,3-二甲基苯(300mg,1.42mmol)于二噁烷(10mL)和H_2O(1mL)中的混合物在氮气气氛下在110℃下搅拌1小时。将反应混合物倒入50mL水中,并且用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 3:2)进行纯化,以产生呈无色油的(S)-3-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(400mg)。产率65%(ESI 518.3 $(M+H)^+$)

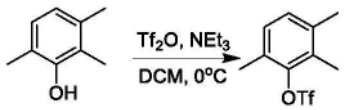
[1550] 步骤2:(S)-3-氨基-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯

[1551] 

[1552] 向(S)-3-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(400mg,0.77mmol)于DCM(2mL)中的混合物中添加HCl-二噁烷(4M,1mL,4.0mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:CH_3CN,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生(S)-3-氨基-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(200mg)。产率63%(ESI 414.1[M+H]$^+$)。

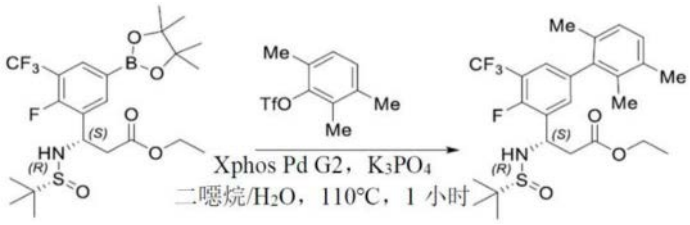
[1553] (S)-3-氨基-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯的制备

[1554] 步骤1:2,3,6-三氟甲磺酸三甲基苯酯

[1555] 

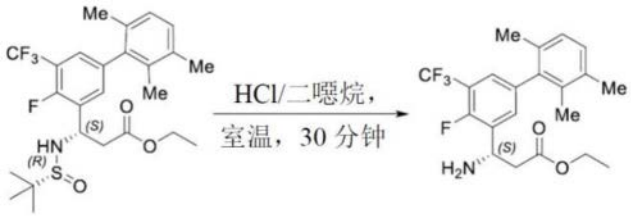
[1556] 在0℃下向2,3,6-三甲基苯酚(5g,36.8mmol)、NEt_3(9.3g,92.0mmol)于DCM(100mL)中的混合物中逐滴添加Tf_2O(15.6g,55.2mmol),并且在室温下搅拌3小时。将反应混合物倒入100mL水中,并且用DCM(100x 3mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚)进行纯化,以产生呈无色油的2,3,6-三氟甲磺酸三甲基苯酯(8g)。产率80%(ESI 269.3(M+H)$^+$)。

[1557] 步骤2:(S)-3-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-3-(4-氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯

[1558] 

[1559] 向(S)-3-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-3-(2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3-(三氟甲基)苯基)丙酸乙酯(400mg,0.79mmol)、2,3,6-三氟甲磺酸三甲基苯酯(253mg,0.94mmol)和K_3PO_4(502mg,2.37mmol)于二噁烷(10mL)和H_2O(1mL)中的混合物中添加Xphos Pd G2(63mg,0.08mmol)。将混合物在氮气气氛下加热到110℃,持续30分钟。添加水(20mL),并且将溶液用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机相在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 2:1)进行纯化,以得到呈深色固体的(S)-3-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-3-(4-氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(300mg)。产率76%(ESI 502.1[M-100+H]$^+$)。

[1560] 步骤3:(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯

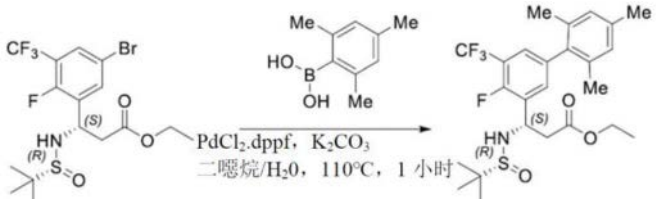
[1561] 

[1562] 向(S)-3-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-3-(4-氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(300mg,0.6mmol)于DCM(1mL)中的混合物中添加HCl-二噁烷(4N,1mL,2.5mmol),并且将混合物在室温下搅拌0.5小时。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:CH_3CN,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈无色油的(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(170mg)。产率71%(ESI 398.1(M+H)$^+$)。

[1563] (S)-3-氨基-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯的制备

[1564] 步骤1:(S)-3-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-

(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯

[1565] 

[1566] 向(S)-3-(5-溴-2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-3-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)丙酸乙酯(461mg,1.0mmol)、三甲基苯硼酸(197mg,1.2mmol)和K_2CO_3(414mg,3.0mmol)于二噁烷(10mL)和H_2O(1mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl_2(73mg,0.1mmol)。将混合物在氮气气氛下加热到110℃,持续2小时。添加水(20mL),并且将混合物用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机相在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 2:1)进行纯化,以得到呈深色固体的(S)-3-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(400mg)。产率80％(ESI 502.1[M-100+H]$^+$)。

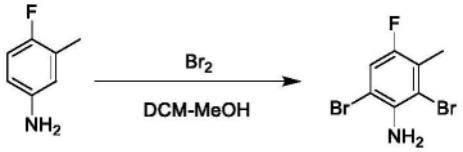
[1567] 步骤2:(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯

[1568] 

[1569] 向(S)-3-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(400mg,0.8mmol)于DCM(1mL)和EtOH(2mL)中的混合物中添加HCl-二噁烷(4M,2mL,8mmol),并且在室温下搅拌0.5小时。将混合物在真空中浓缩,以产生呈黄色油的产物(350mg,粗产物)。(ESI 398.1[M+H]$^+$)。

[1570] (3S)-3-氨基-3-(2,4,4'-三氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯的制备

[1571] 步骤1:2,6-二溴-4-氟-3-甲基苯胺

[1572] 

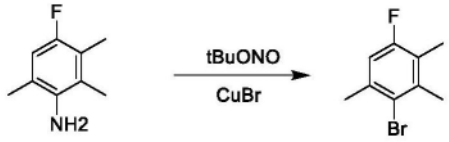
[1573] 在1.5小时内在室温下向4-氟-3-甲基苯胺(50.0g,400mmol)于MeOH(120mL)和DCM(120mL)中的混合物中逐滴添加溴(52mL,1.0mol),并且在室温下搅拌4小时。添加1N $Na_2S_2O_3$水溶液(300mL)和乙酸乙酯(500mL),并且搅拌10分钟,然后用1N Na_2CO_3水溶液(300mL)碱化。将有机层分离,并且将水层用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机层用1N $Na_2S_2O_3$水溶液(300mL)和盐水(200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以产生呈白色固体的2,6-二溴-4-氟-3-甲基苯胺(80g)。产率70.7％(ESI 284.0[M+H]$^+$)。

[1574] 步骤2:4-氟-2,3,6-三甲基苯胺

[1575] 

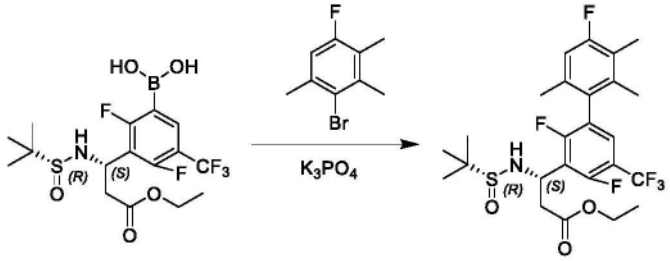
[1576] 向乙基2,6-二溴-4-氟-3-甲基苯胺(50.0g,273mmol)于二噁烷(500.0mL)和水(50mL)中的溶液中添加甲基硼酸(49.0g,819mmol)、K_2CO_3(111.0g,819mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯钯(II)二氯甲烷络合物(10.0g,13.65mmol)。将混合物在110℃下搅拌过夜。将反应倒入水(500mL)中并用乙酸乙酯(500mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 1:5)进行纯化,以产生呈无色油的4-氟-2,3,6-三甲基苯胺(20.0g)。产率47.6%(ESI 154.3(M+H)$^+$)

[1577] 步骤3:2-溴-5-氟-1,3,4-三甲基苯

[1578] 

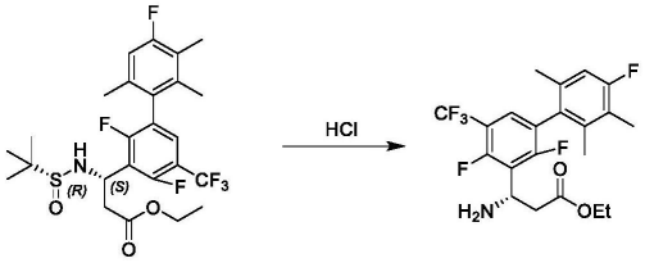
[1579] 在0℃下向4-氟-2,3,6-三甲基苯胺(3.8g,24.8mmol)于MeCN(30mL)中的混合物中添加t-BuONO(3.8g,37.2mmol),然后添加CuBr(4.3g,29.7mmol)。将混合物在60℃下搅拌2小时。将反应混合物在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚)进行纯化,以产生呈无色油的2-溴-5-氟-1,3,4-三甲基苯(1.3g)。产率33.9%。

[1580] 步骤4:(3S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(2,4,4'-三氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1581] 

[1582] 将(3-((S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-乙氧基-3-氧代丙基)-2,4-二氟-5-(三氟甲基)苯基)硼酸(1.5g,3.3mmol)、2-溴-5-氟-1,3,4-三甲基苯(950mg,4.3mmol)、K_3PO_4(2.1g,9.9mmol)、X-Phos Pd G2(285mg,0.33mmol)于二噁烷(10mL)和H_2O(2mL)中的混合物在N2气氛下在110℃下搅拌2小时。将混合物倒入到水(100mL)中并用EtOAc(100mL X 3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 1:1)进行纯化,以产生呈黄色油的(3S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(2,4,4'-三氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(380mg)。产率21.3%(ESI 538.0(M+H)$^+$)。

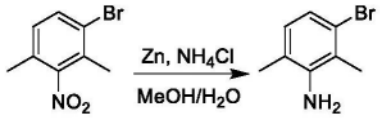
[1583] 步骤5:(3S)-3-氨基-3-(2,4,4'-三氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1584] 

[1585] 向(3S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(2,4,4'-三氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(380mg,0.70mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加HCl-二噁烷(4M,5mL),并且在室温下搅拌1小时。将混合物在真空中浓缩,以产生呈黄色油的(3S)-3-氨基-3-(2,4,4'-三氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(340mg),其在不进行进一步纯化的情况下直接用于下一步骤。产率100%(ESI 434.2[M+H]$^+$)。

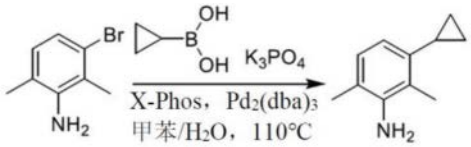
[1586] (3S)-3-氨基-3-(3'-环丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯的制备

[1587] 步骤1:3-溴-2,6-二甲基苯胺

[1588] 

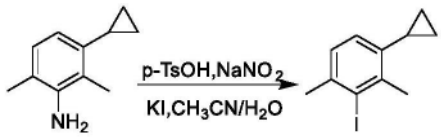
[1589] 在0℃向1-溴-2,4-二甲基-3-硝基苯(3.0g,13.0mmol)于MeOH(30mL)和H_2O(3mL)中的混合物中添加NH_4Cl(2.1g,39.0mmol)和Zn(8.5g,130.0mmol)。将混合物在室温下搅拌20小时。将反应混合物过滤,并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 3:2)进行纯化,以产生呈棕色固体的3-溴-2,6-二甲基苯胺(2.0g)。产率77%(ESI 200.1[M+H]$^+$)。

[1590] 步骤2:3-环丙基-2,6-二甲基苯胺

[1591] 

[1592] 将3-溴-2,6-二甲基苯胺(1.5g,7.5mmol)、环丙基硼酸(3.2g,37.5mmol)、X-Phos(357.5mg,0.75mmol)、$Pd_2(dba)_3$(343.4mg,0.38mmol)和K_3PO_4(4.8g,22.5mmol)于1,4-二噁烷(10mL)和水(1mL)中的混合物在氮气气氛下在110℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却到室温,通过硅藻土垫过滤,并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 5:1)进行纯化,以产生呈无色油的3-环丙基-2,6-二甲基苯胺(1.1g)。产率91%(ESI 162.2[M+H]$^+$)。

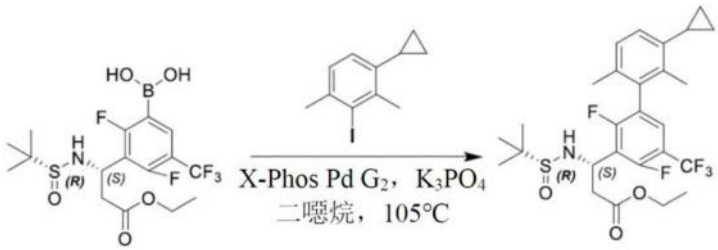
[1593] 步骤3:1-环丙基-3-碘-2,4-二甲基苯

[1594] 

[1595] 向3-环丙基-2,6-二甲基苯胺(1.1g,6.8mmol)于CH_3CN(10mL)和H_2O(1mL)中的混合物中添加对甲苯磺酸(5.9g,34.0mmo)。将混合物在氮气气氛下在0℃下搅拌10分钟。逐滴添

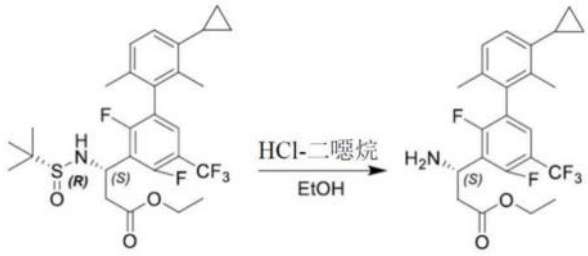
加$NaNO_2$(703.8mg,10.2mmol)于H_20(2mL)中的溶液,并且将混合物在0℃下搅拌1小时。然后将KI(3.4g,20.4mmol)添加到反应混合物,并且在0℃下搅拌2小时。完成后,添加水(20mL),并且将溶液用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚)进行纯化,以产生呈无色油的1-环丙基-3-碘-2,4-二甲基苯(240mg)。产率13%。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.98(d,J=7.8Hz,1H),6.93(d,J=7.8Hz,1H),2.63(s,3H),2.44(s,3H),1.94-1.85(m,1H),0.95-0.86(m,2H),0.62-0.55(m,2H)。

[1596] 步骤4:(3S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(3'-环丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1597] 

[1598] 将(3-((S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-乙氧基-3-氧代丙基)-2,4-二氟-5-(三氟甲基)苯基)硼酸(350mg,0.79mmol)、1-环丙基-3-碘-2,4-二甲基苯(240mg,0.88mmol)、X-Phos Pd G2(62.1mg,0.08mmol)和K_3PO_4(503.1mg,2.37mmol)于1,4-二噁烷(10mL)和水(1mL)中的混合物在氮气气氛下在105℃下搅拌1小时。将反应混合物冷却到室温,通过硅藻土垫过滤,并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 3:2)进行纯化,以产生呈棕色油的(3S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(3'-环丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(270mg)。产率63%(ESI 546.2$[M+H]^+$)。

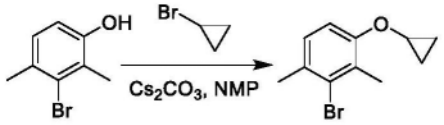
[1599] 步骤5:(3S)-3-氨基-3-(3'-环丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1600] 

[1601] 向(3S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(3'-环丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(270.0mg,049mmol)于EtOH(2mL)中的混合物中添加HCl-二噁烷(4M,2mL,8.0mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物在真空中浓缩,以产生呈无色油的(3S)-3-氨基-3-(3'-环丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(210.0mg),其在不进行进一步纯化的情况下使用。产率96%(ESI 442.2$[M+H]^+$)。

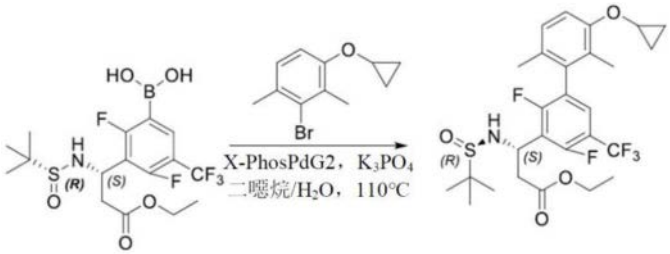
[1602] (3S)-3-氨基-3-(3'-环丙氧基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯的制备

[1603] 步骤1:2-溴-4-环丙氧基-1,3-二甲基苯

[1604] 

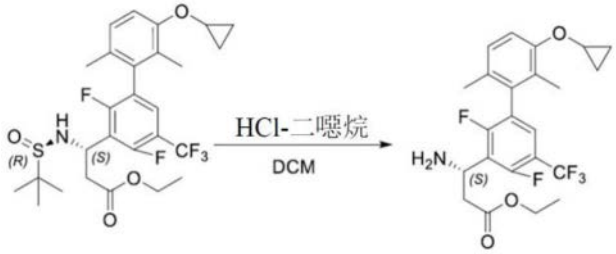
[1605] 将3-溴-2,4-二甲基苯酚(1.0g,4.98mmol)、溴环丙烷(3.0g,24.8mmol)和Cs_2CO_3(4.9g,14.9mmol)于NMP(20mL)中的混合物在140℃下搅拌20小时。将混合物冷却到室温,并且倒入NH_4Cl(水溶液)(20mL)中。将溶液用EtOAc(200mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL x 2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚)进行纯化,以产生呈无色油的2-溴-4-环丙氧基-1,3-二甲基苯(1.0g)。产率83%。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.07(d,J=8.4Hz,1H),7.04(d,J=8.6Hz,1H),3.75-3.65(m,1H),2.35(s,3H),2.27(s,3H),0.79-0.73(m,4H)。

[1606] 步骤2:(3S)-3-(3'-环丙氧基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)-3-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)丙酸乙酯

[1607] 

[1608] 向3-((S)-1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-3-乙氧基-3-氧代丙基)-2,4-二氟-5-(三氟甲基)苯基硼酸(400mg,0.9mmol)、2-溴-4-环丙氧基-1,3-二甲基苯(260mg,1.1mmol)和K_3PO_4(636mg,3.0mmol)于二噁烷(5mL)和H_2O(0.5mL)中的混合物中添加X-Phos Pd G2(79mg,0.1mmol)。将混合物在氮气气氛下加热到110℃,持续1小时。添加水(10mL),并且将溶液用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机相在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc2:1)进行纯化,以得到呈深色固体的(3S)-3-(3'-环丙氧基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)-3-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)丙酸乙酯(300mg)。产率59%(ESI 562.1$[M+H]^+$)。

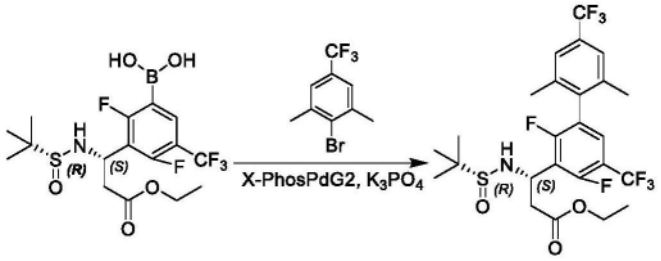
[1609] 步骤3:(3S)-3-氨基-3-(3'-环丙氧基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯

[1610] 

[1611] 向(3S)-3-(3'-环丙氧基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)-3-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)丙酸乙酯(300mg,0.53mmol)于DCM(1mL)中的混合物中添加4M HCl-二噁烷(0.5mL,2.0mmol)。将混合物在室温下搅拌0.5小时。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物通过反相在C18/120g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:CH_3CN,0~100%)上进行纯化,以产生呈无色油的(3S)-3-氨基-3-(3'-环丙氧基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(150mg)。产率62%(ESI 458.1$[M+H]^+$)。

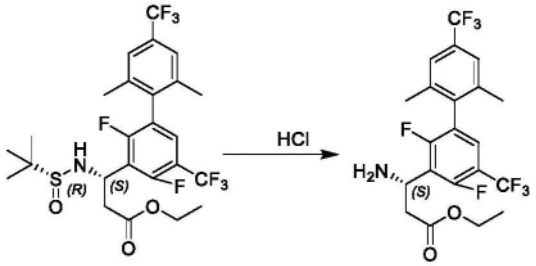
[1612] (S)-3-氨基-3-(2,4-二氟2',6'-二甲基-4',5-双(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯的制备

[1613] 步骤1:(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-4',5-双(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1614] 

[1615] 将(3-((S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-乙氧基-3-氧代丙基)-2,4-二氟-5-(三氟甲基)苯基)硼酸(900mg,2.0mmol)、K_3PO_4(1.06g,5.0mmol)、X-Phos Pd G2(157mg,0.2mmol)和2-溴-1,3-二甲基-5-(三氟甲基)苯(607mg,2.4mmol)于二噁烷(20mL)和H_2O(2mL)中的混合物在氮气气氛下在100℃下搅拌2小时。将反应混合物倒入50mL水中,并且用EtOAc(50x 3mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 3:2)进行纯化,以产生呈黄色固体的(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-4',5-双(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(730mg)。产率63.6%(ESI 574.2$(M+H)^+$)

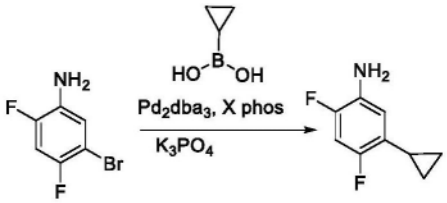
[1616] 步骤2:(S)-3-氨基-3-(2,4-二氟2',6'-二甲基-4',5-双(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1617] 

[1618] 向(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-4',5-双(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(730mg,1.27mmol)于DCM(4mL)中的混合物中添加HCl-二噁烷(4M,1mL,4.0mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:CH_3CN,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生(S)-3-氨基-3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-4',5-双(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(280mg)。产率47%(ESI 470.0$[M+H]^+$)。

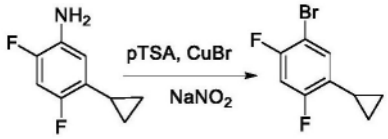
[1619] (S)-3-(3-溴-5-环丙基-2,6-二氟苯基)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)丙酸乙酯的制备

[1620] 步骤1:5-环丙基-2,4-二氟苯胺

[1621] 

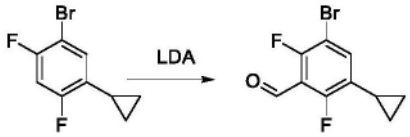
[1622] 在氮气气氛下在室温下向5-溴-2,4-二氟苯胺(15.0g,72.1mmol)于甲苯(50mL)和H_2O(55mL)中的溶液中添加X-phos(1.7g,3.6mmol)、Pd_2dba_3(3.3g,3.6mmol)、环丙基硼酸(12.4g,144.2mmol)和K_3PO_4(30.9g,144.2mmol),并且在氮气气氛下在100℃下搅拌16小时。将反应过滤,并且用EtOAc(50mL)进行洗涤。将滤液在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 10:1)进行纯化,以产生呈白色固体的5-环丙基-2,4-二氟苯胺(12.0g)。产率92%(ESI 170.2$(M+H)^+$)。

[1623] 步骤2:1-溴-5-环丙基-2,4-二氟苯

[1624] 

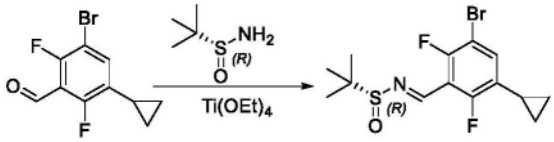
[1625] 在0℃下向5-环丙基-2,4-二氟苯胺(12.0g,71.0mmol)和CuBr(25.5g,177.5mmol)于ACN(200mL)和H_2O(40mL)中的混合物中添加对甲苯磺酸(54.0g,284.0mmol),并且然后搅拌1小时。向混合物中逐滴添加$NaNO_2$(7.3g,106.5mmol)于H_2O(20mL)中的溶液。将混合物用EtOAc(80mL x 3)萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚)进行纯化,以产生呈无色油的1-溴-5-环丙基-2,4-二氟苯(7.0g,产率:42%)。

[1626] 步骤3:3-溴-5-环丙基-2,6-二氟苯甲醛

[1627] 

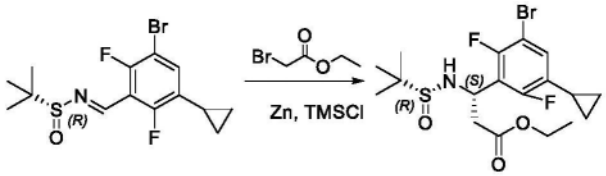
[1628] 在-78℃下向1-溴-5-环丙基-2,4-二氟苯(7.0g,30.0mmol)于THF(50mL)中的溶液中逐滴添加LDA(22.6mL,45.2mmol),并且在-78℃下搅拌1小时。然后逐滴添加DMF(5mL),并且在-78℃下另外搅拌1小时。将反应混合物温热到室温,并且用饱和NH_4Cl(20mL)水溶液淬灭并在室温下搅拌30分钟。将混合物用EtOAc(100mL x 3)萃取。在不进行进一步纯化的情况下,将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以产生呈黄色油的3-溴-5-环丙基-2,6-二氟苯甲醛(6.5g,产率:88%)。

[1629] 步骤4:(R,E)-N-(3-溴-5-环丙基-2,6-二氟亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[1630] 

[1631] 在氮气气氛下在室温下向3-溴-5-环丙基-2,6-二氟苯甲醛(7.3g,29.4mmol)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(4.3g,35.3mmol)于无水THF(50mL)中的混合物中逐滴添加$Ti(OEt)_4$(10.0g,44.1mmol)。在这期间温度维持在30℃以下。将反应混合物在氮气气氛下在室温下搅拌1小时。将水(100mL)和EtOAc(100mL)添加到混合物中,并且在室温下搅拌5分钟。将混合物过滤,并且用EtOAc(50mL)进行洗涤。将有机层用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 5:1)进行纯化,以产生呈黄色油的(R,E)-N-(3-溴-5-环丙基-2,6-二氟亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(6.3g)。产率61%(ESI 364.0$(M+H)^+$,366.0$(M+2+H)^+$)。

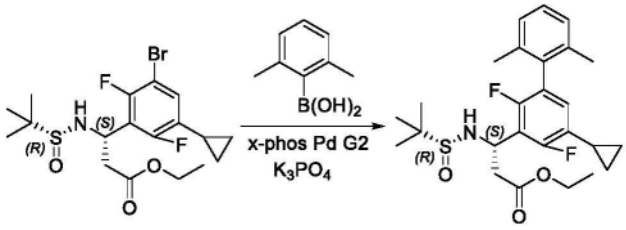
[1632] 步骤5:(S)-3-(3-溴-5-环丙基-2,6-二氟苯基)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)丙酸乙酯

[1633] 

[1634] 在氮气气氛下在室温下向Zn(10.0g,149.3mmol)于无水THF(100mL)中的混合物中逐滴添加三甲基氯硅烷(1.0g,9.8mmol)。将混合物在氮气气氛下在50℃下搅拌1小时。然后将此混合物冷却到20-30℃。在室温下逐滴添加2-溴乙酸乙酯(12.4g,74.3mmol),并且将混合物在氮气气氛下在50℃下搅拌1小时。将反应混合物冷却到室温。在室温下将(R,E)-N-(3-溴-5-环丙基-2,6-二氟亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(9.0g,24.7mmol)于无水THF(10mL)中的溶液逐滴添加到混合物中,并且将混合物在室温下搅拌1小时。将水(100mL)和EtOAc(100mL)添加到混合物中,并且在室温下搅拌5分钟。将混合物过滤,并且用EtOAc(100mL x 2)进行洗涤。将有机层用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 2:1)进行纯化,以产生呈无色油的(S)-3-(3-溴-5-环丙基-2,6-二氟苯基)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)丙酸乙酯(7.1g)。产率78%(ESI 452.0$(M+H)^+$,454.0$(M+2+H)^+$)。

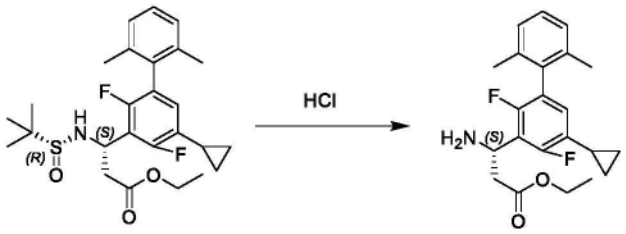
[1635] (S)-3-氨基-3-(5-环丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯的制备

[1636] 步骤1:(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(5-环丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1637] 

[1638] 将(S)-3-(3-溴-5-环丙基-2,6-二氟苯基)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)丙酸乙酯(800.0mg,1.77mmol)、(2,6-二甲基苯基)硼酸(380.0mg,2.3mmol)、X-Phos Pd G2(133.0mg,0.17mmol)和K_3PO_4(1.1g,5.31mmol)于甲苯(7mL)和H_2O(0.7mL)中的混合物在氮气气氛下在100℃下搅拌4小时。将反应在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 3:1)进行纯化,以产生呈淡黄色泡沫的(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(5-环丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(700.0mg,产率83%)(ESI 478.2$[M+H]^+$)。

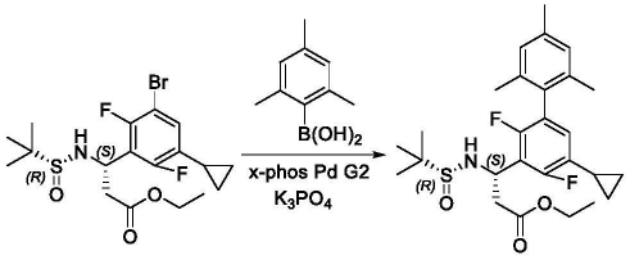
[1639] 步骤2:(S)-3-氨基-3-(5-环丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1640] 

[1641] 向(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(5-环丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(700.0mg,1.47mmol)于DCM(8mL)中的溶液中添加HCl-二噁烷(4M,1.9mL,7.6mmol),并且在室温下搅拌1小时。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物在C18/120g柱(A:水/0.01%TFA,B:MeOH,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色固体的(S)-3-氨基-3-(5-环丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯盐酸盐(500mg)。产率91%(ESI 374.2(M+H)$^+$)。

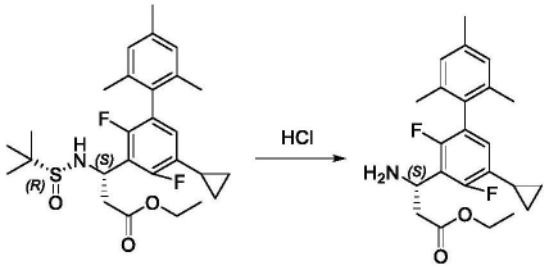
[1642] (S)-3-氨基-3-(5-环丙基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯的制备

[1643] 步骤1:(S)-3-(5-环丙基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基联苯-3-基)-3-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)丙酸乙酯

[1644] 

[1645] 向(S)-3-(3-溴-5-环丙基-2,6-二氟苯基)-3-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)丙酸乙酯(600mg,1.3mmol)、三甲基苯硼酸(246mg,1.5mmol)和K_3PO_4(848mg,43.0mmol)于二噁烷(10mL)和H_2O(1mL)中的混合物中添加X-Phos Pd G2(79mg,0.1mmol)。将混合物在氮气气氛下加热到110℃,持续2小时。添加水(20mL),并且将溶液用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机相在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 2:1)进行纯化,以得到呈深色固体的(S)-3-(5-环丙基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基联苯-3-基)-3-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)丙酸乙酯(400mg)。产率80%(ESI 492.1[M-100+H]$^+$)。

[1646] 步骤2:(S)-3-氨基-3-(5-环丙基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

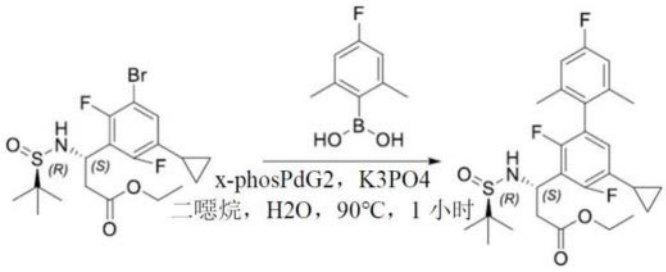
[1647] 

[1648] 向(S)-3-(5-环丙基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基联苯-3-基)-3-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)丙酸乙酯(550mg,1.12mmol)于DCM(1mL)和EtOH(2mL)中的混合物中添加4M HCl-二噁烷(2mL,5.0mmol),并且将混合物在室温下搅拌0.5小时。然后将混合物在真

空中浓缩,以产生呈黄色油的(S)-3-氨基-3-(5-环丙基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(360mg,粗产物),其直接用于下一反应。(ESI 388.1(M+H)$^+$)。

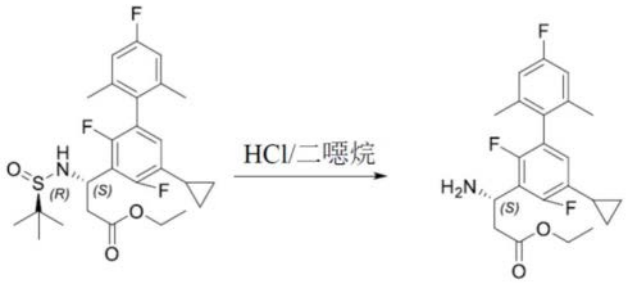
[1649] (S)-3-氨基-3-(5-环丙基-2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯的制备

[1650] 步骤1:(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(5-环丙基-2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1651] 

[1652] 向(S)-3-(3-溴-5-环丙基-2,6-二氟苯基)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)丙酸乙酯(700mg,1.55mmol)、4-氟-2,6-二甲基苯基硼酸(260mg,1.55mmol)和K_3PO_4(657mg,3.1mmol)于1,4-二噁烷(5mL)和水(0.5mL)中的混合物中添加X-Phos Pd G2(117mg,0.16mmol)。将混合物在90℃下搅拌1小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 5:1)进行纯化,以产生呈浅黄色油(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(5-环丙基-2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(420.0mg)。产率54.6%(ESI 496.2(M+H)$^+$)。

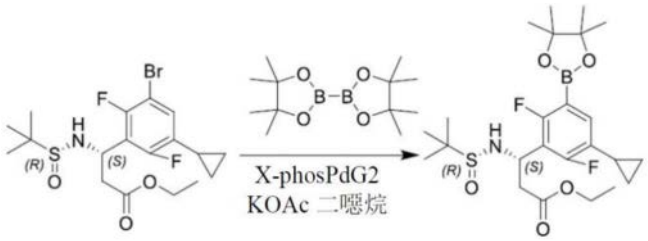
[1653] 步骤2:(S)-3-氨基-3-(5-环丙基-2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1654] 

[1655] 将(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(5-环丙基-2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(420mg,0.85mmol)于HCl-二噁烷(4M,3mL,12mmol)中的混合物在室温下搅拌1小时。将混合物在真空中浓缩,以产生呈无色油的(S)-3-氨基-3-(5-环丙基-2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基联苯-3-基)丙酸乙酯乙酯(290mg),其在不进行进一步纯化的情况下使用。产率87.4%(ESI 392.1[M+H]$^+$)。

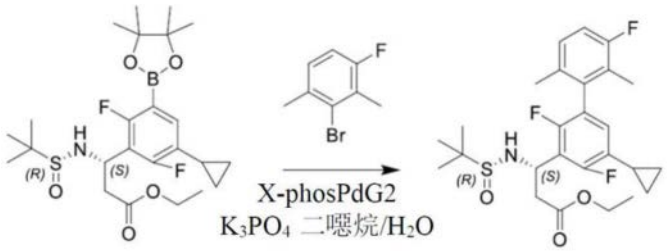
[1656] (3S)-3-氨基-3-(5-环丙基-2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯的制备

[1657] 步骤1:(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(3-环丙基-2,6-二氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸乙酯

[1658] 

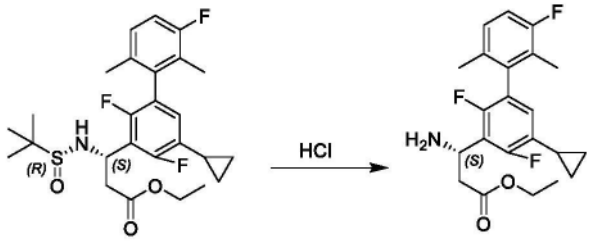
[1659] 将(S)-3-(3-溴-5-环丙基-2,6-二氟苯基)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)丙酸乙酯(800mg,1.8mmol)、KOAc(529mg,5.4mmol)、Xphos-PdG_2(142mg,0.18mmol)和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(686mg,2.7mmol)于二噁烷(10mL)中的混合物在氮气气氛下在110℃下搅拌2小时。将反应混合物倒入15mL水中,并且用EtOAc(15x 3mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 3:1)进行纯化,以产生呈无色油的(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(3-环丙基-2,6-二氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸乙酯(500mg)。产率56%(ESI 500.2$(M+H)^+$)

[1660] 步骤2:(3S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(5-环丙基-2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1661] 

[1662] 将(S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(3-环丙基-2,6-二氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸乙酯(500mg,1.0mmol)、K_3PO_4(636mg,3.0mmol)、Xphos-PdG_2(78.7mg,0.1mmol)和2-溴-4-氟-1,3-二甲基苯(263mg,1.3mmol)于二噁烷(10mL)和H_2O(1mL)中的混合物在氮气气氛下在110℃下搅拌2小时。将反应混合物倒入15mL水中,并且用EtOAc(15x 3mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 3:1)进行纯化,以产生呈无色油的(3S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(5-环丙基-2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(200mg)。产率40%(ESI 496.2$(M+H)^+$)

[1663] 步骤3:(3S)-3-氨基-3-(5-环丙基-2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[1664] 

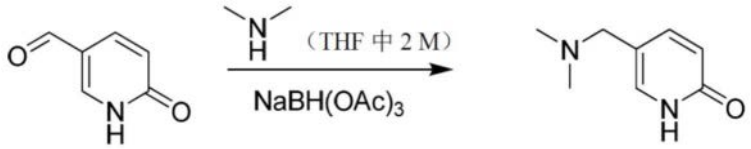
[1665] 向(3S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(5-环丙基-2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(200mg,0.4mmol)于EtOH(2mL)中的混合物中添加HCl-二噁烷(4M,2mL,8.0mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物在真空中浓缩,并且将

残余物在C18/40g柱(A:水/0.01%TFA,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生(3S)-3-氨基-3-(5-环丙基-2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯油(120mg)。产率76%(ESI 392.2[M+H]$^+$)。

[1666] 实例2B.中间体的制备

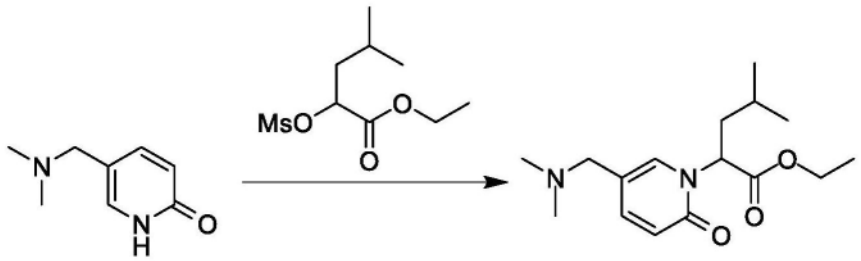
[1667] 2-(5-((二甲基氨基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸的制备

[1668] 步骤1:5-((二甲基氨基)甲基)吡啶-2(1H)-酮

[1669] 

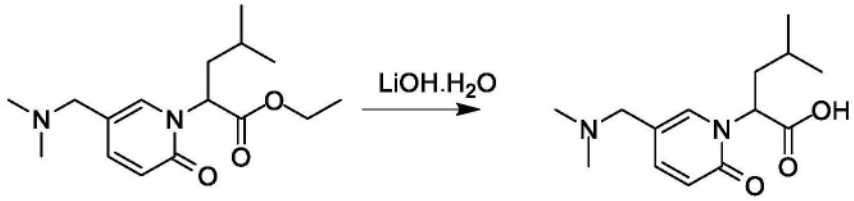
[1670] 将6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛(2g,16.2mmol)、二甲胺(THF中2M,4mL)于DCM(10mL)中的混合物在室温下搅拌30分钟。然后分批添加$NaBH(OAc)_3$(5.2g,24.39mmol),并且在室温下搅拌过夜。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物通过反相HPLC(洗脱液A:水10mM NH_4HCO_3,洗脱液B:MeOH,梯度A->B 0～100%)进行纯化,以产生呈黄色油的5-((二甲基氨基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(1g)。产率41%(ESI 153(M+H)$^+$)。

[1671] 步骤2:2-(5-((二甲基氨基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[1672] 

[1673] 将5-((二甲基氨基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(500mg,3.28mmol)、K_2CO_3(1.36g,9.86mmol)和4-甲基-2-(甲基磺酰基氧基)戊酸乙酯(1.17g,4.93mmol)于CH_3CN(20mL)中的混合物在70℃下搅拌过夜。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 1:2)进行纯化,以产生呈黄色油的2-(5-((二甲基氨基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(300mg)。产率31%(ESI 295(M+H)$^+$)。

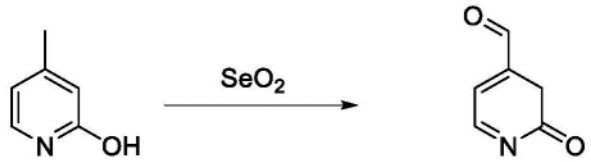
[1674] 步骤3:2-(5-((二甲基氨基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

[1675] 

[1676] 将2-(5-((二甲基氨基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(300mg,1.02mmol)用含$LiOH-H_2O$(120mg,3.02mmol)的甲醇(2mL)和水(1mL)在室温下处理2小时。将反应用1N HCl酸化到pH=3。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过制备型HPLC A条件(30-80% MeCN)进行纯化,以产生呈白色固体的2-(5-((二甲基氨基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(100mg)。产率37%(ESI 267(M+H)$^+$)。

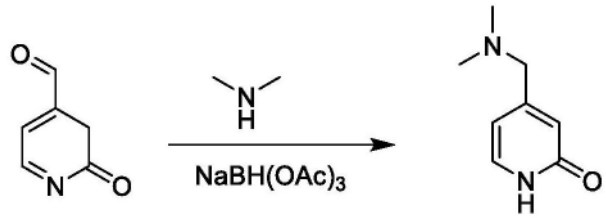
[1677] 2-(4-((二甲基氨基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸的制备

[1678] 步骤1:2-氧代-2,3-二氢吡啶-4-甲醛

[1679] 

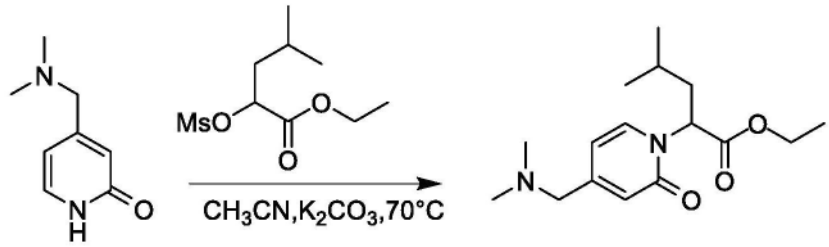
[1680] 将4-甲基吡啶-2-醇(3g,27.5mmol)和SeO_2(4g,35.8mmol)于二噁烷(40mL)中的混合物在N_2气氛下回流过夜并且过滤。将滤液在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH=1:10)进行纯化,以产生呈黄色油的2-氧代-2,3-二氢吡啶-4-甲醛(300mg)。产率9%(ESI 124(M+H)$^+$)

[1681] 步骤2:4-((二甲基氨基)甲基)吡啶-2(1H)-酮

[1682] 

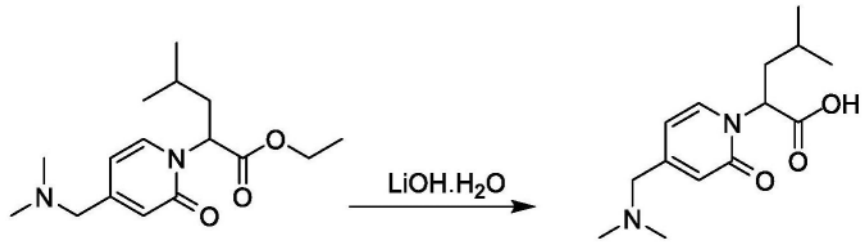
[1683] 将2-氧代-2,3-二氢吡啶-4-甲醛(300mg,2.4mmol)、二甲胺(THF中2M,6mL)于DCM(5mL)中的混合物在室温下搅拌30分钟。分批添加$NaBH(OAc)_3$(775.6mg,3.65mmol),并且在室温下搅拌过夜。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物通过反相HPLC(洗脱液A:水10mM NH_4HCO_3,洗脱液B:MeOH,梯度A->B 0~100%)进行纯化,以产生呈黄色油的4-((二甲基氨基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(150mg)。产率41%(ESI 153(M+H)$^+$)。

[1684] 步骤3:2-(4-((二甲基氨基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[1685] 

[1686] 将4-((二甲基氨基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(150mg,0.98mmol)、K_2CO_3(409mg,2.96mmol)和4-甲基-2-(甲基磺酰基氧基)戊酸乙酯(350mg,1.47mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在70℃下搅拌过夜。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc1:2)进行纯化,以产生呈黄色油的2-(4-((二甲基氨基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(100mg)。产率35%(ESI 295(M+H)$^+$)。

[1687] 步骤4:2-(4-((二甲基氨基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

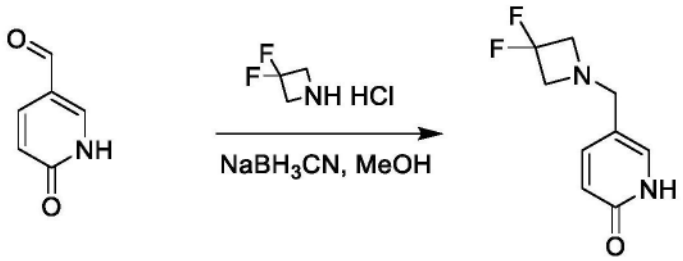
[1688] 

[1689] 将2-(4-((二甲基氨基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(100mg,0.33mmol)用含LiOH-H_2O(40mg,1.01mmol)的甲醇(2mL)和水(1mL)在室温下处理2小时。将

溶剂在真空中去除,并且将残余物通过制备型HPLC A(30-80% MeCN)进行纯化,以产生呈白色固体的2-(4-((二甲基氨基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(80mg)。产率90%(ESI 267(M+H)$^+$)。

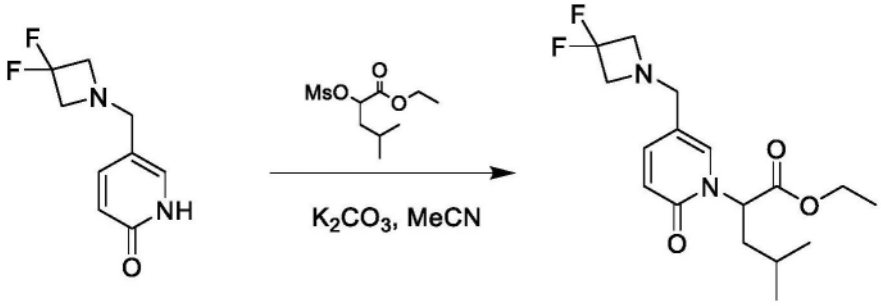
[1690] 酸3的制备:2-(5-((3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

[1691] 步骤1:5-((3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮

[1692] 

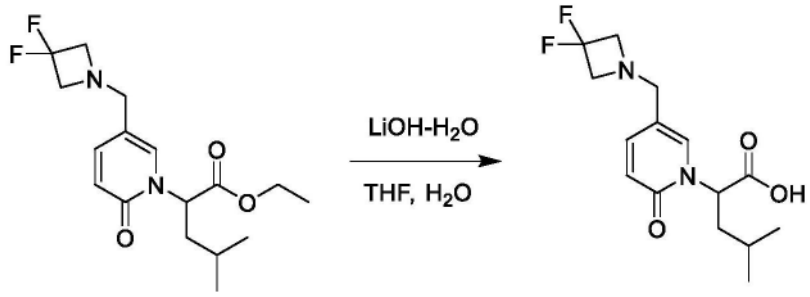
[1693] 将6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛(153mg,1.24mmol)和3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐(193mg,1.49mmol)于MeOH(3mL)中的混合物在室温下搅拌30分钟。添加$NaBH_3CN$(231mg,3.73mmol),并且在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空中去除,以产生呈白色固体的粗产物5-((3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(248mg),其在不进行进一步纯化的情况下使用。(ESI 201.1(M+H)$^+$)。

[1694] 步骤2:2-(5-((3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[1695] 

[1696] 将5-((3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(248mg,1.24mmol)、4-甲基-2-(甲基磺酰基氧基)戊酸乙酯(443mg,1.86mmol)和K_2CO_3(514mg,3.72mmol)于MeCN(5mL)中的混合物在80℃下搅拌过夜。将混合物过滤,并且用MeCN(5mL)进行洗涤。将滤液在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 2:1)进行纯化,以产生呈无色油的2-(5-((3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(150mg)。产率36%(ESI 343.1(M+H)$^+$)。

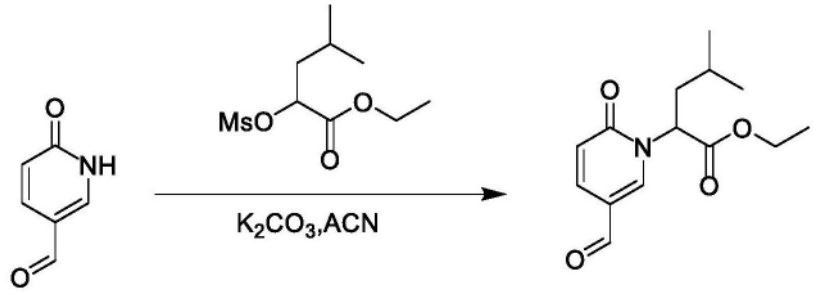
[1697] 步骤3:2-(5-((3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

[1698] 

[1699] 将2-(5-((3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(151mg,0.44mmol)用含LiOH-H_2O(28mg,0.66mmol)的THF(3mL)和H_2O(0.5mL)在室温下处理30分钟。将混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将混合物在真空中浓缩,以产生呈白色固体的2-(5-((3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(138mg),其在不进行进一步纯化的情况下使用。产率100%(ESI 315.1(M+H)$^+$)。

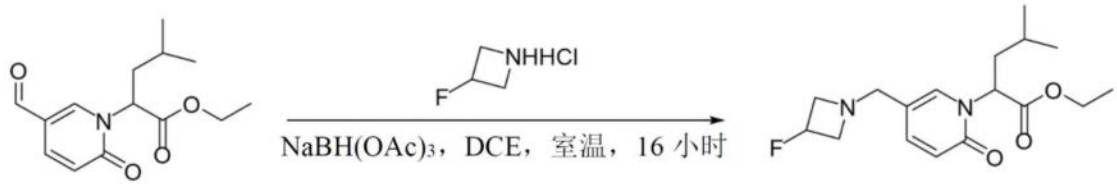
[1700] 4-甲基-2-(5-(吗啉代甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)戊酸的制备

[1701] 步骤1:2-(5-甲酰基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[1702] 

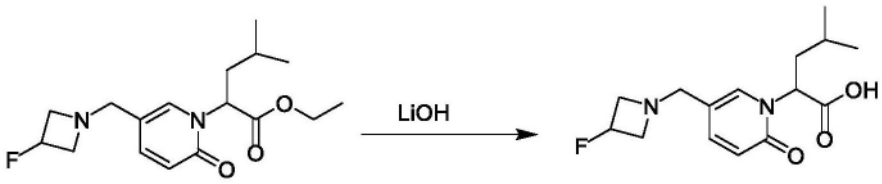
[1703] 将6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛(400mg,3.2mmol)、4-甲基-2-(甲基磺酰基氧基)戊酸乙酯(1g,4.2mmol)和K_2CO_3(1.1g,8mmol)于MeCN(10mL)中的混合物在80℃下搅拌过夜。将混合物过滤,并且用MeCN(5mL)进行洗涤。将滤液在真空中浓缩,并且通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 4:1)进行纯化,以产生呈无色油的2-(5-甲酰基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(650mg)。产率70%(ESI 266.3(M+H)$^+$)。

[1704] 步骤2:2-(5-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[1705] 

[1706] 将2-(5-甲酰基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(300mg,1.13mmol)和3-氟氮杂环丁烷盐酸盐(251mg,2.26mmol)于DCE(4mL)中的混合物在室温下搅拌30分钟。添加三乙酰氧基硼氢化钠(959mg,4.52mmol),并且在室温下搅拌过夜。将混合物在真空中浓缩,并且通过硅胶柱(DCM:MeOH 10:1)进行纯化,以产生呈无色油的2-(5-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(264mg)。产率72%(ESI 325.2(M+H)$^+$)。

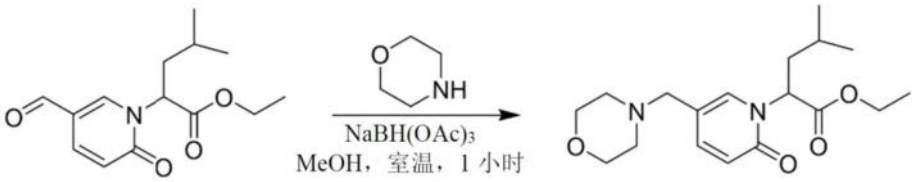
[1707] 步骤3:2-(5-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

[1708] 

[1709] 将2-(5-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(264mg,0.81mmol)用含LiOH-H_2O(171mg,4mmol)的EtOH(4mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将混合物在真空中浓缩,并且通过硅胶柱(DCM:MeOH 10:1)进行纯化,以产生呈白色固体的2-(5-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(217mg)。产率90%(ESI 297.1(M+H)$^+$)。

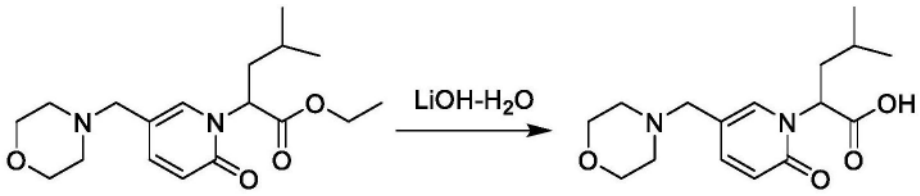
[1710] 4-甲基-2-(5-(吗啉代甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)戊酸的制备

[1711] 步骤1:4-甲基-2-(5-(吗啉代甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯



[1712] 将2-(5-甲酰基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(300mg,1.13mmol)和吗啉(147mg,1.70mmol)于DCE(5mL)中的混合物在室温下搅拌30分钟。添加$NaBH(OAc)_3$(715mg,3.39mmol),并且在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 2:1)进行纯化,以产生呈黄色油的4-甲基-2-(5-(吗啉代甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(150mg)。产率39%(ESI 337.2(M+H)$^+$)。

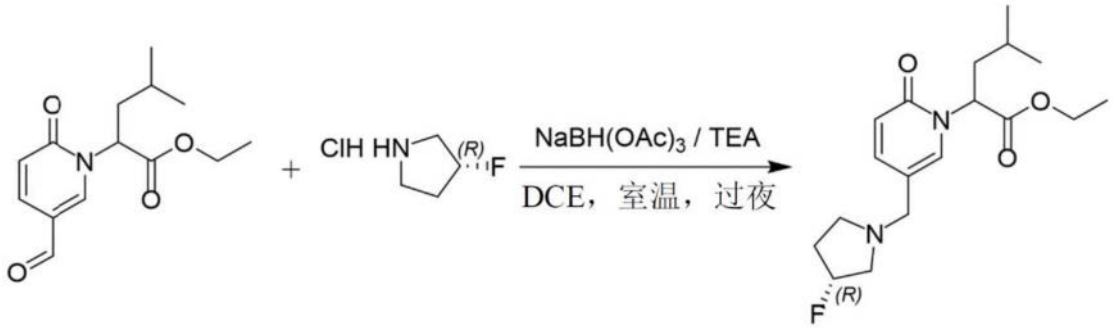
[1713] 步骤2:4-甲基-2-(5-(吗啉代甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)戊酸

[1714] 

[1715] 将4-甲基-2-(5-(吗啉代甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(150mg,0.45mmol)用含LiOH-H_2O(56mg,1.34mmol)的THF(3mL)和H_2O(0.5mL)在室温下处理2小时。将混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈白色固体的4-甲基-2-(5-(吗啉代甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)戊酸(110mg)。产率80%(ESI 309.3(M+H)$^+$)。

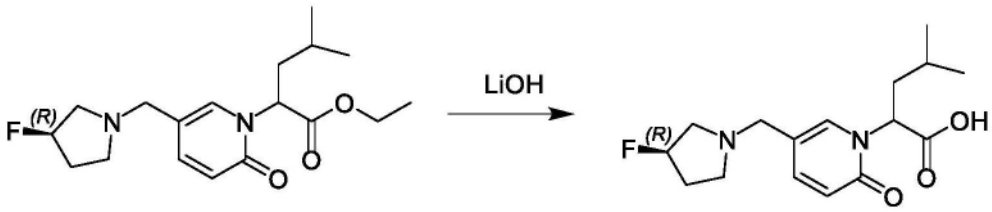
[1716] 2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸的制备

[1717] 步骤1:2-(5-(((R)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[1718] 

[1719] 将2-(5-甲酰基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(300mg,1.13mmol)、(R)-3-氟吡咯烷盐酸盐(284mg,2.26mmol)和三乙胺(0.31mL,2.26mmol)于DCE(10mL)中的混合物在室温下搅拌30分钟。添加三乙酰氧基硼氢化钠(959mg,4.52mmol),并且在室温下搅拌过夜。将混合物在真空中浓缩,并且通过硅胶柱(DCM:MeOH 10:1)进行纯化,以产生呈无色油的2-(5-(((R)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(237mg)。产率62%(ESI 339.2(M+H)$^+$)。

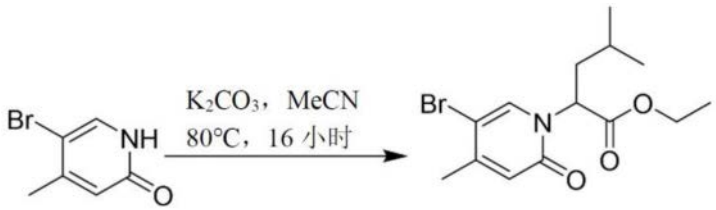
[1720] 步骤2:2-(5-(((R)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

[1721] 

[1722] 将2-(5-(((R)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(426mg,1.13mmol)用含LiOH-H_2O(237mg,5.65mmol)的EtOH(6mL)和H_2O(0.6mL)在室温下处理2小时。将混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 10:1)进行纯化,以产生呈白色固体的2-(5-(((R)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(348mg)。产率99%(ESI 311.1(M+H)$^+$)。

[1723] 2-(5-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸的制备

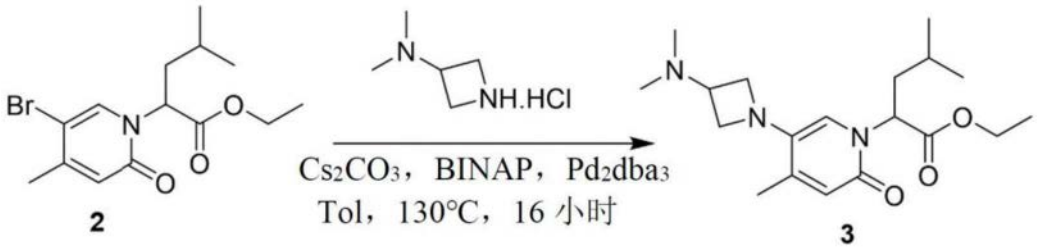
[1724] 步骤1:2-(5-溴-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[1725] 

[1726] 将5-溴-4-甲基吡啶-2(1H)-酮(3.0g,16mmol,1.0当量)、K_2CO_3(4.4g,32mmol,2.0当量)和4-甲基-2-((甲基磺酰基)氧基)戊酸乙酯(5.7g,24mmol,1.5当量)于CH_3CN(50mL)中的混合物在80℃下搅拌16小时。LCMS显示反应完全。将混合物过滤,并且用CH_3CN(20mL)进行洗涤。将滤液在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 3:1)进行纯化,以产生呈黄色油的2-(5-溴-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(4.5g)。产率85%(ESI 330(M+H)$^+$)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.46(s,1H),6.49(d,J=0.6Hz,1H),5.67

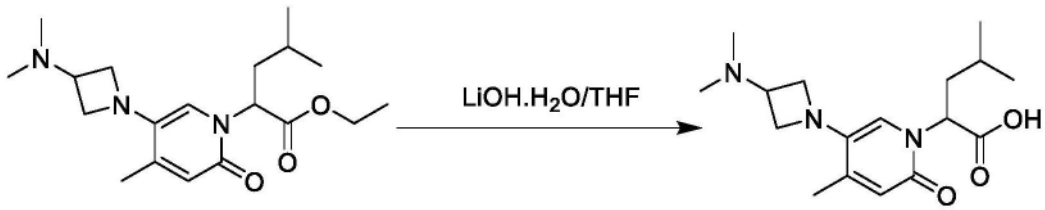
(dd,J＝10.6,5.3Hz,1H),4.20(qd,J＝7.1,0.8Hz,2H),2.24(d,J＝0.8Hz,3H),1.97-1.93(m,1H),1.87-1.80(m,1H),1.51-1.43(m,1H),1.27(t,J＝7.1Hz,3H),0.95(t,J＝6.3Hz,6H)。

[1727] 步骤2:2-(5-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[1728] 

[1729] 在N_2下向2-(5-溴-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(2.0g,6.06mmol,1.0当量)、N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺二盐酸盐(1.57g,9.07mmol,1.5当量)和$CsCO_3$(8.0g,24.5mmol,4.0当量)于甲苯(50mL)中的溶液中添加BINAP(376mg,0.606mmol,0.1当量)和Pd_2dba_3(250mg,0.27mmol,0.05当量),然后加热到120℃,持续3小时。LCMS显示反应完全。将混合物过滤,并且用EtOAc(20mL)和EtOH(20mL)进行洗涤。将滤液在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 1:1)进行纯化,以产生呈黄色油的2-(5-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1.4g)。产率66%(ESI 350(M+H)$^+$)。

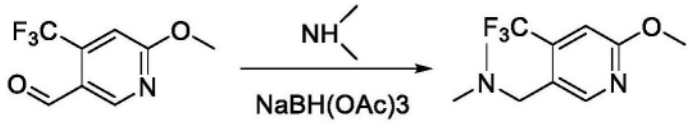
[1730] 步骤3:2-(5-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

[1731] 

[1732] 将2-(5-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1.4g,4.0mmol,1.0当量)用含LiOH-H_2O(840mg,20.0mmol,5.0当量)的THF(20mL)和水(6mL)在室温下处理2小时。去除MeOH,并且将水性材料用1N HCl酸化到pH4。将混合物通过反相HPLC在中性条件中(A:水,B:MeOH,60%B)进行纯化,以产生呈白色固体的2-(5-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(800mg)。产率62%(ESI 322(M+H)$^+$)。1H-NMR(400MHz,MeOD)δ6.75(s,1H),6.31(s,1H),5.45-5.38(m,1H),3.87-3.28(m,2H),3.24(s,3H),3.17-2.42(m,6H),2.19-2.06(m,3H),1.24-1.19(m,1H),0.85-0.74(m,6H)。

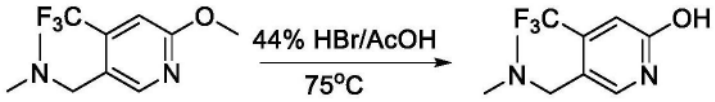
[1733] 2-(5-((二甲基氨基)甲基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸的制备

[1734] 步骤1:1-(6-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基甲胺

[1735] 

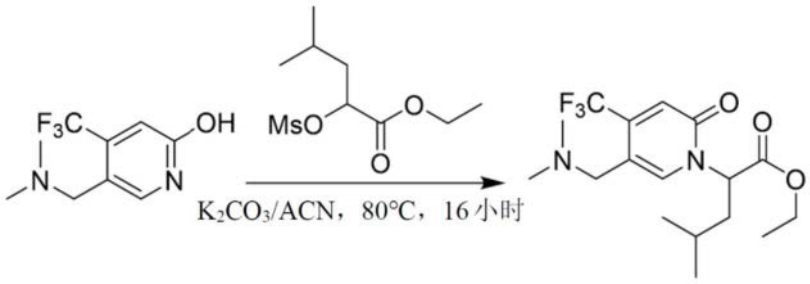
[1736] 将6-甲氧基-4-(三氟甲基)烟碱醛(0.5g,2.44mmol)、二甲胺(THF中2.0M,1.5mL,2.92mmol)于DCE(10mL)中的混合物在室温下搅拌15分钟。添加$NaBH(OAc)_3$(1.03g,4.88mmol),并且在室温下搅拌3小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 10:1)进行纯化,以产生呈黄色油的1-(6-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基甲胺(220mg)。产率38%(ESI 235.1$(M+H)^+$)。

[1737] 步骤2:5-((二甲基氨基)甲基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-醇

[1738] 

[1739] 将1-(6-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基甲胺(220mg,0.94mmol)于33% HBr/AcOH(10mL)中的混合物在75℃下加热16小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈红色固体的5-((二甲基氨基)甲基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-醇(180mg)。产率87%(ESI 221.1$(M+H)^+$)。

[1740] 步骤3:2-(5-((二甲基氨基)甲基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[1741] 

[1742] 将5-((二甲基氨基)甲基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-醇(150mg,0.68mmol)、4-甲基-2-(甲基磺酰基氧基)戊酸乙酯(194mg,0.816mmol)和K_2CO_3(281.5mg,2.04mmol)于MeCN(10mL)中的混合物在80℃下搅拌过夜。将溶剂在真空中去除,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生2-(5-((二甲基氨基)甲基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(170mg)。产率68%(ESI 363.1$(M+H)^+$)。

[1743] 步骤4:2-(5-((二甲基氨基)甲基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

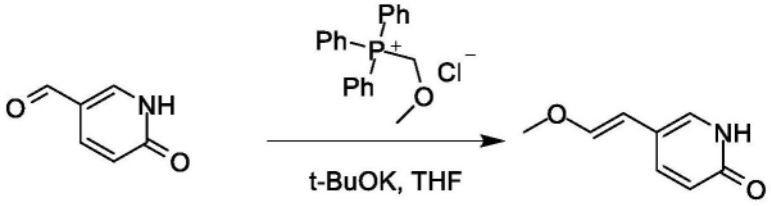
[1744] 

[1745] 将2-(5-((二甲基氨基)甲基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(170mg,0.47mmol)用含LiOH-H_2O(98.7mg,2.35mmol)的MeOH(10mL)和H_2O(2mL)在室温下处理2小时。将混合物用1N HCl酸化到pH 4~5,并且在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈白色固体的2-(5-((二甲基氨基)甲

基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(120mg)。产率76%(ESI 335.2(M+H)$^+$)。

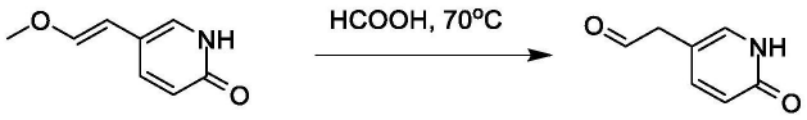
[1746] 2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸的制备

[1747] 步骤1:5-(2-甲氧基乙烯基)吡啶-2(1H)-酮

[1748] 

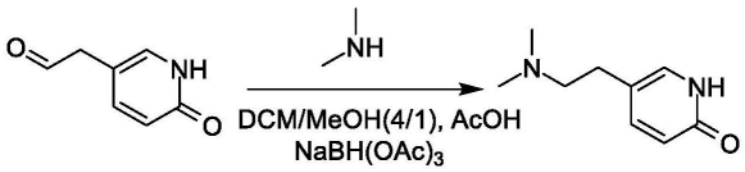
[1749] 将(甲氧基甲基)三苯基氯化膦(12.5g,36.6mmol)、t-BuOK(6.83g,61mmol)于二噁烷(60mL)中的混合物在室温下搅拌15分钟。然后添加含6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛(3g,24.4mmol)的20mL THF。将混合物在室温下搅拌16小时。向反应混合物中添加80mL水。将混合物用EtOAc(80mL x 2)萃取,并且将水相在真空中浓缩。将残余物通过反相HPLC(洗脱液A:水10mM NH_4HCO_3,洗脱液B:MeOH,梯度A->B 0~100%)进行纯化,以产生呈红色油的5-(2-甲氧基乙烯基)吡啶-2(1H)-酮(1.3g)。产率35%(ESI 152.2(M+H)$^+$)。

[1750] 步骤2:2-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)乙醛

[1751] 

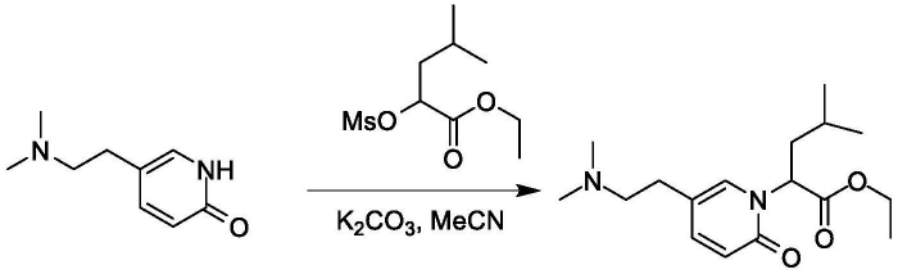
[1752] 将5-(2-甲氧基乙烯基)吡啶-2(1H)-酮(1.2g,7.95mmol)用HCOOH(20mL)在70℃下搅拌2小时。将溶剂在真空中去除,以产生呈红色油的粗产物2-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)乙醛(0.8g,粗产物)。(ESI 138.3(M+H)$^+$)。

[1753] 步骤3:5-(2-(二甲基氨基)乙基)吡啶-2(1H)-酮

[1754] 

[1755] 将甲基2-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)乙醛(750mg,5.47mmol)、AcOH(394mg,6.56mmol)和二甲胺(水中40%)(1.23g,10.94mmol)于DCM(10mL)和MeOH(2.5mL)中的混合物在室温下搅拌30分钟,然后添加$NaBH(OAc)_3$(2.32g,10.94mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 2:1)进行纯化,以产生呈黄色油的5-(2-(二甲基氨基)乙基)吡啶-2(1H)-酮(500mg)。产率55%(ESI 167.2(M+H)$^+$)。

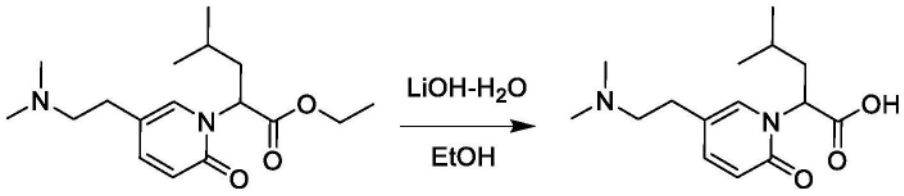
[1756] 步骤4:2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[1757] 

[1758] 将甲基5-(2-(二甲基氨基)乙基)吡啶-2(1H)-酮(500mg,3mmol)、4-甲基-2-(甲基

磺酰基氧基)戊酸乙酯(1.07g,4.5mmol)和K_2CO_3(828mg,6mmol)于MeCN(15mL)中的混合物在70℃下搅拌过夜。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 1:2)进行纯化,以产生呈白色固体的2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸甲酯乙酯(100mg)。产率11%(ESI 309.2(M+H)$^+$)。

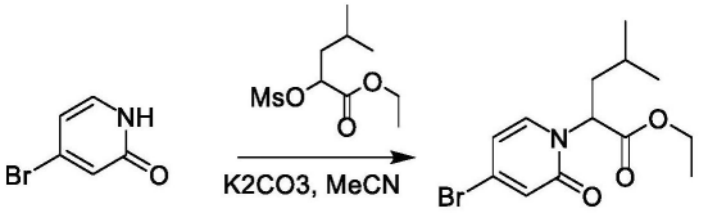
[1759] 步骤5:2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

[1760] 

[1761] 将2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(100mg,0.32mmol)用含LiOH-H_2O(54mg,1.28mmol)的EtOH(3mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4~5。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过反相HPLC(洗脱液A:水10mM NH_4HCO_3,洗脱液B:MeOH,梯度A->B 0~100%)进行纯化,以产生呈白色固体的2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(70mg)。产率78%(ESI 281.2(M+H)$^+$)。

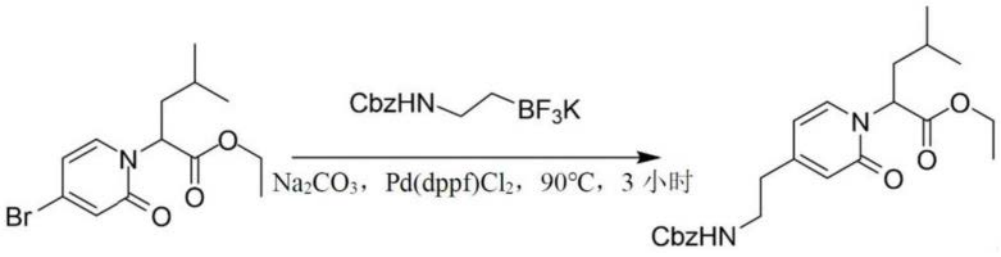
[1762] 2-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸的制备

[1763] 步骤1:2-(4-溴-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[1764] 

[1765] 将4-溴吡啶-2(1H)-酮(1.2g,6.94mmol)、K_2CO_3(1.92g,13.88mmol)和4-甲基-2-(甲基磺酰基氧基)戊酸乙酯(1.98g,8.33mmol)于CH_3CN(20mL)中的混合物在80℃下搅拌过夜。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 1:1)进行纯化,以得到呈黄色油的2-(4-溴-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1.6g)。产率73%(ESI 316.1(M+H)$^+$)。

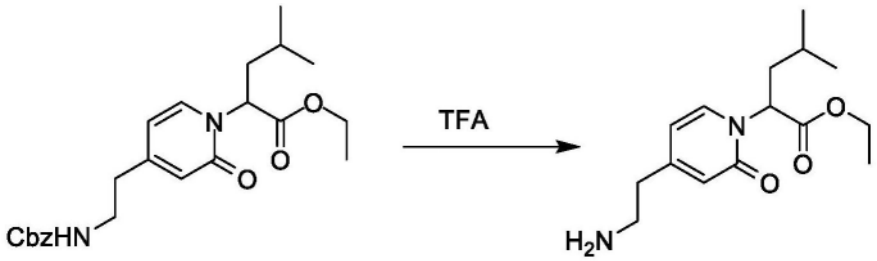
[1766] 步骤2:2-(4-(2-(苄氧羰基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[1767] 

[1768] 将2-(4-溴-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1.6g,5.0mmol)、N-[2-(三氟硼基)乙基]氨基甲酸苄酯钾盐(1.71g,6mmol)、Pd(dppf)Cl_2(366mg,0.5mmol)和Na_2CO_3(1.06g,10mmol)于1,4-二噁烷(20mL)和H_2O(10mL)中的混合物在N_2气氛下在90℃下搅拌4小时。将反应浓缩,并且在C18/40g柱(A:水/0.01%TFA,B:MeOH,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的2-(4-(2-(苄氧羰基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲

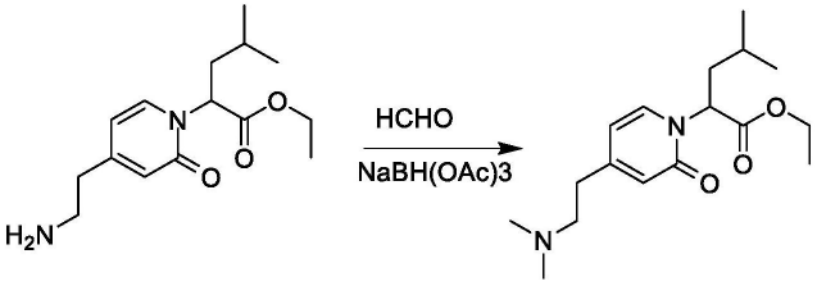
基戊酸乙酯(700mg)。产率35％(ESI 415.1(M+H)$^+$)。

[1769] 步骤3:2-(4-(2-氨基乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[1770] 

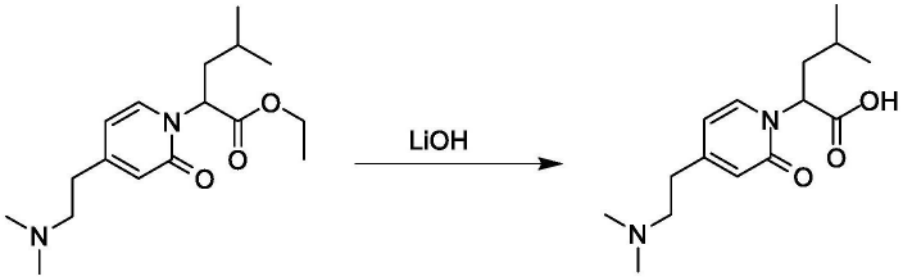
[1771] 将2-(4-(2-(氧羰基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(0.7g,1.7mmol)用TFA(10mL)在50℃下处理4小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100％)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈红色油的2-(4-(2-氨基乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(0.4g)。产率84％。(ESI 281.2(M+H)$^+$)。

[1772] 步骤4:2-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[1773] 

[1774] 向2-(4-(2-氨基乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(400mg,1.43mmol)于MeOH(10mL)中的混合物中添加HCHO(H_2O中37％,1mL),并且在室温下搅拌5分钟。添加$NaBH(OAc)_3$(1.21g,5.72mmol),并且在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100％)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的2-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(400mg)。产率91％(ESI 309.2(M+H)$^+$)。

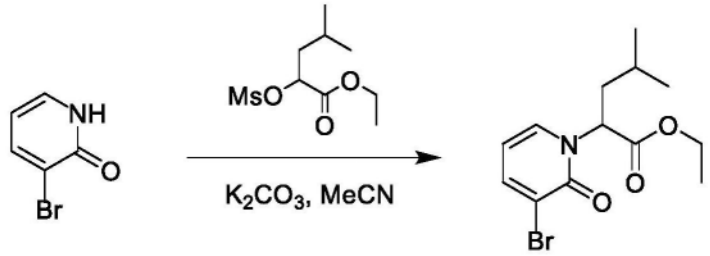
[1775] 步骤5:2-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

[1776] 

[1777] 将2-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(400mg,1.3mmol)用含LiOH-H_2O(218mg,5.2mmol)的MeOH(4mL)和H_2O(1mL)在室温下处理1小时。将混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水/0.01％TFA,B:MeOH,0～100％)上通过反相HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的2-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(310mg)。产率85％(ESI 281.2(M+H)$^+$)。

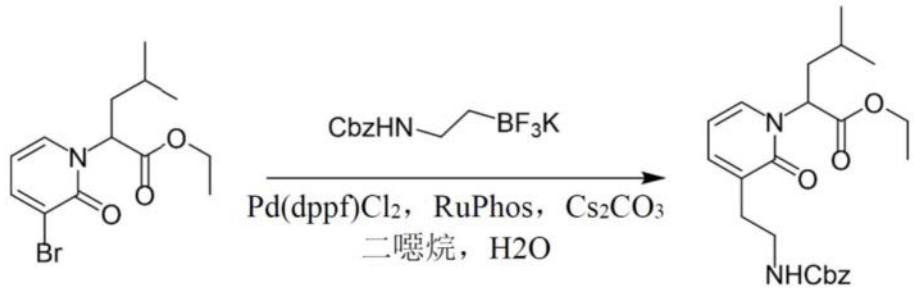
[1778] 2-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸的制备

[1779] 步骤1:2-(3-溴-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[1780] 

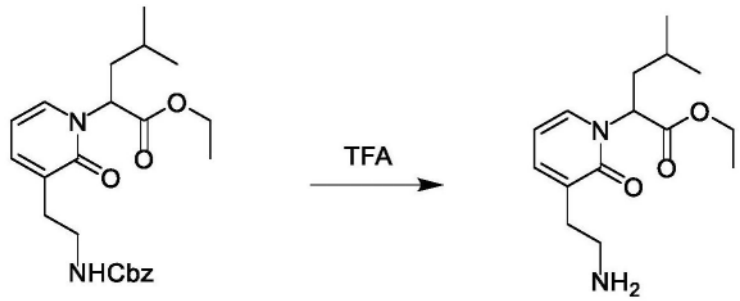
[1781] 将3-溴吡啶-2(1H)-酮(1g,5.78mmol)、K_2CO_3(1.6g,11.56mmol)和4-甲基-2-(甲基磺酰基氧基)戊酸乙酯(1.65g,6.94mmol)于CH_3CN(20mL)中的混合物在80℃下搅拌过夜。将溶剂在真空中浓缩,并且通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 1:1)进行纯化,以产生呈白色固体的2-(3-溴-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1.6g)。产率88%(ESI 316.1(M+H)$^+$)。

[1782] 步骤2:2-(3-(2-(苄氧羰基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[1783] 

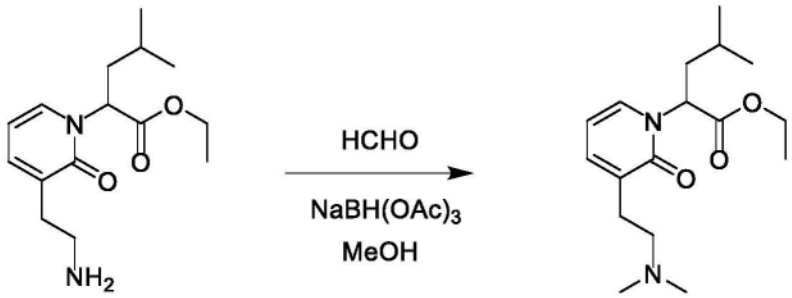
[1784] 将2-(3-溴-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1g,3.17mmol)、N-[2-(三氟硼基)乙基]氨基甲酸苄酯钾盐(1.08g,3.8mmol)、Pd(dppf)Cl_2(36mg,0.16mmol)、Cs_2CO_3(2g,6.34mmol)和RuPhos(144mg,0.32mmol)于1,4-二噁烷(20mL)和H_2O(10mL)中的混合物在110℃下搅拌2小时。将反应浓缩,并且在C18/40g柱(A:水/0.01%TFA,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以得到呈黄色油的2-(3-(2-(苄氧羰基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1.1g)。产率84%(ESI 415.2(M+H)$^+$)。

[1785] 步骤3:2-(3-(2-氨基乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[1786] 

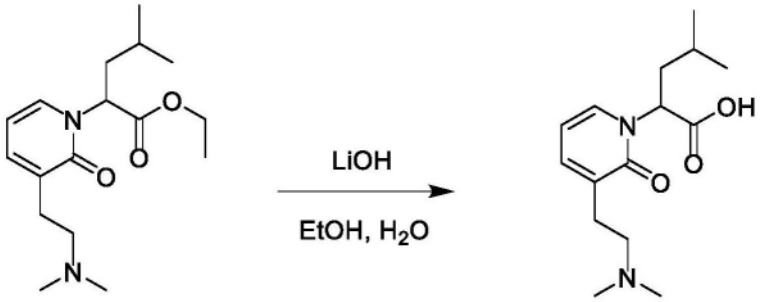
[1787] 将2-(3-(2-(氧羰基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1.07g,2.58mmol)用TFA(20mL)在50℃下处理4小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的2-(3-(2-氨基乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(0.6g)。产率83%。(ESI 281.2(M+H)$^+$)。

[1788] 步骤4:2-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[1789] 

[1790] 向2-(3-(2-氨基乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(600mg,2.14mmol)于MeOH(10mL)中的混合物中添加HCHO(H_2O中37%,1mL)。将混合物在室温下搅拌5分钟。添加NaBH(OAc)$_3$(1.81g,8.56mmol),并且在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH4HCO$_3$,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的2-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(600mg)。产率91%(ESI 309.2(M+H)$^+$)。

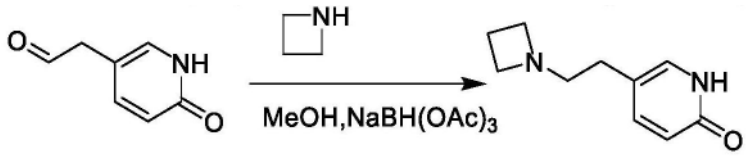
[1791] 步骤5:2-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

[1792] 

[1793] 将2-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(600mg,1.95mmol)用含LiOH一水合物(328mg,7.8mmol)的EtOH(4mL)和H_2O(1mL)在室温下处理1小时。将混合物用1N HCl水溶液酸化到pH 4～5。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水/0.01%TFA,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的2-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(500mg)。产率92%(ESI 281.2(M+H)$^+$)。

[1794] 酸9的制备:2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

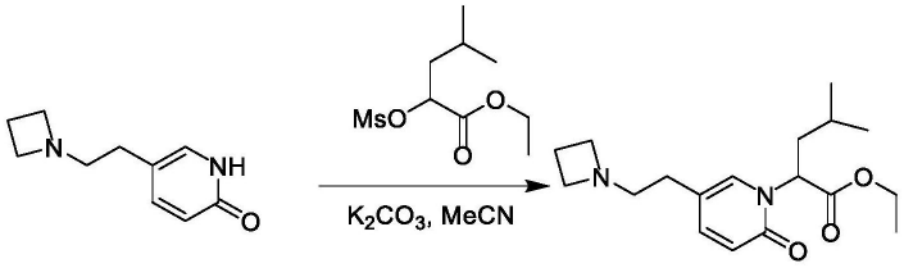
[1795] 步骤1:5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)吡啶-2(1H)-酮

[1796] 

[1797] 将甲基2-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)乙醛(1.0g,7.29mmol)和氮杂环丁烷(416mg,7.30mmol)于MeOH(10mL)中的混合物在室温下搅拌30分钟。添加NaBH(OAc)$_3$(4.6g,21.9mmol),并且在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 2:1)进行纯化,以产生呈黄色油的5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)吡啶-2(1H)-酮(800mg)。产率62%(ESI 179.1(M+H)$^+$)。

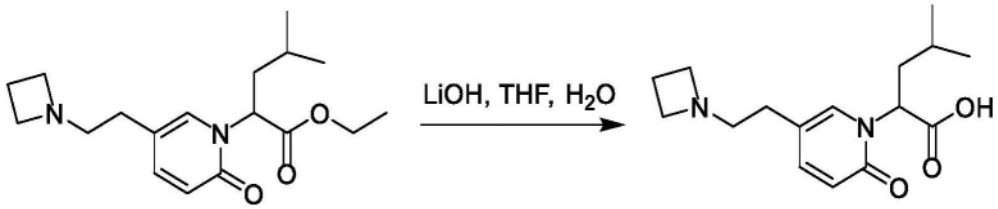
[1798] 步骤2:2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

乙酯

[1799] 

[1800] 将5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)吡啶-2(1H)-酮(800mg,4.49mmol)、4-甲基-2-(甲基磺酰基氧基)戊酸乙酯(2.2g,6.74mmol)和K_2CO_3(1.8g,13.47mmol)于MeCN(40mL)中的混合物在80℃下搅拌过夜。将混合物过滤,并且用MeCN(5mL)进行洗涤。将滤液在真空中浓缩,并且将残余物在C18/80g柱(A:水/0.01%TFA,B:MeOH,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈无色油的2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(600mg)。产率42%(ESI 321.2(M+H)$^+$)。

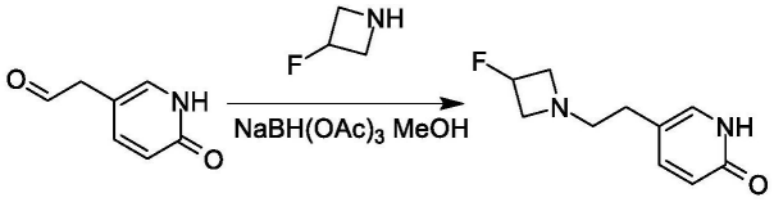
[1801] 步骤3:2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

[1802] 

[1803] 将2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(600mg,1.88mmol)用含LiOH-H_2O(394mg,9.40mmol)的THF(10mL)和H_2O(2mL)在室温下处理1小时。将混合物用1N HCl酸化到pH 4~5。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈红色固体的2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(150mg)。产率27%(ESI 293.2(M+H)$^+$)。

[1804] 2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸的制备

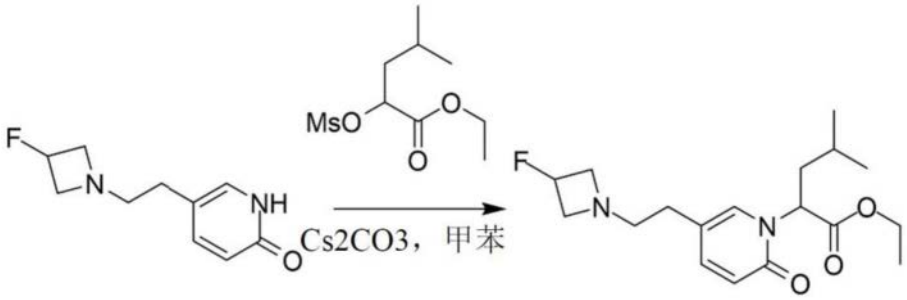
[1805] 步骤1:5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)吡啶-2(1H)-酮

[1806] 

[1807] 将2-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)乙醛(1.5g,11mmol)、AcOH(0.8g,13.2mmol)和3-氟氮杂环丁烷盐酸盐(1.47g,13.2mmol)于MeOH(30mL)中的混合物在室温下搅拌30分钟。添加$NaBH(OAc)_3$(4.66g,22mmol),并且在室温下搅拌3小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物在C18/120g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)吡啶-2(1H)-酮(2g)。(ESI 197.2(M+H)$^+$)。

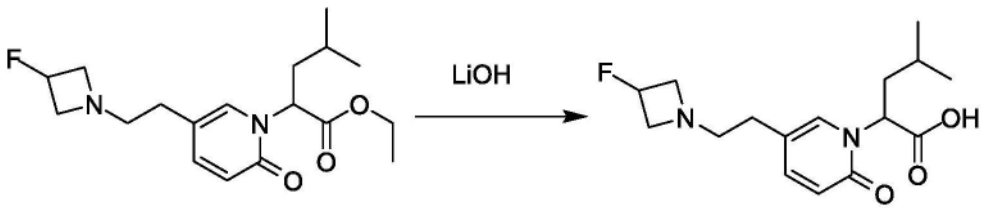
[1808] 步骤2:2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基

戊酸乙酯

[1809] 

[1810] 将5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)吡啶-2(1H)-酮(1.9g,9.7mmol)、4-甲基-2-(甲基磺酰基氧基)戊酸乙酯(3.45g,14.5mmol)和Cs_2CO_3(9.5g,29.1mmol)于甲苯(40mL)中的混合物在110℃下搅拌过夜。将溶剂在真空中去除,并且将残余物在C18/120g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(650mg)。产率20%(ESI 339.1(M+H)$^+$)。

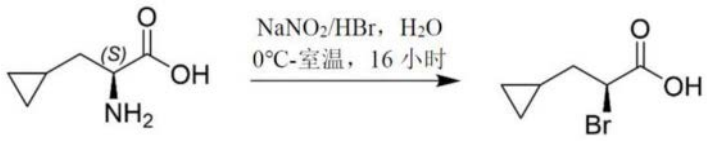
[1811] 步骤3:2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

[1812] 

[1813] 将2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(650mg,1.92mmol)用含LiOH-H_2O(322mg,7.68mmol)的MeOH(10mL)和H_2O(2.5mL)在室温下处理2小时。将混合物用1N HCl酸化到pH 4～5,在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈白色固体的2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(350mg)。产率59%(ESI 311.2(M+H)$^+$)。

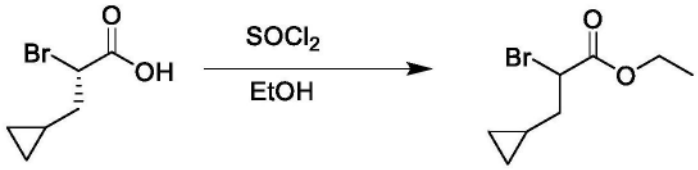
[1814] 3-环丙基-2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丙酸的制备

[1815] 步骤1:(S)-2-溴-3-环丙基丙酸

[1816] 

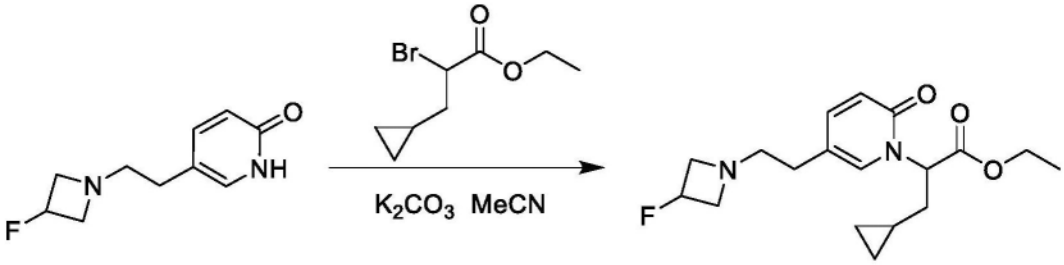
[1817] 向(S)-2-氨基-3-环丙基丙酸(5.0g,38.7mmol)于H_2O(50mL)中的溶液中添加40%HBr(60mL)。将反应混合物在0℃下搅拌10分钟。添加亚硝酸钠(4.5g,24mmol)于H_2O(10mL)中的溶液。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟,并且温热到室温过夜。将反应混合物用EtOAc(100mL X 3)萃取。将有机层用盐水(100mL)洗涤,并且经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中过滤,以产生呈无色油的(S)-2-溴-3-环丙基丙酸(5.0g),其在不进行进一步纯化的情况下直接用于下一反应。产率74%(ESI 194(M+H)$^+$)。

[1818] 步骤2:(S)-2-溴-3-环丙基丙酸乙酯

[1819] 

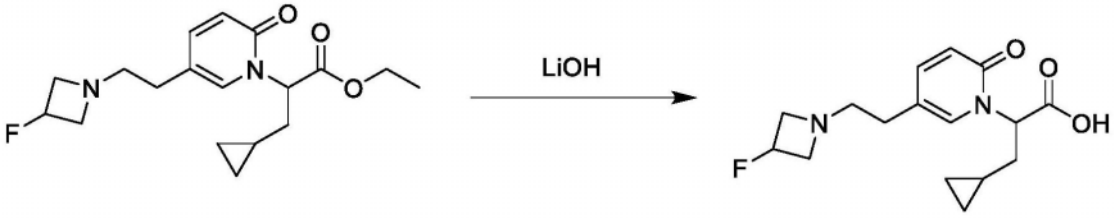
[1820] 向(S)-2-溴-3-环丙基丙酸(1g,5.2mmol)于EtOH(20mL)中的溶液中添加$SOCl_2$(1.8g,15.6mmol),并且在环境温度下搅拌2小时。将溶剂在真空中去除,以产生呈白色固体的2-溴-3-环丙基丙酸乙酯(1.2g,粗产物),其直接用于下一反应。(ESI 221.0(M+H)$^+$)。

[1821] 步骤3:3-环丙基-2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丙酸乙酯

[1822] 

[1823] 将2-溴-3-环丙基丙酸乙酯(800mg,3.64mmol)、5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)吡啶-2(1H)-酮(1.07g,5.46mmol)和K_2CO_3(1.5g,10.92mmol)于MeCN(10mL)中的混合物在80℃下搅拌过夜。将混合物过滤,并且用MeCN(10mL)进行洗涤。将滤液在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 2:1)进行纯化,以产生呈无色油的3-环丙基-2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丙酸乙酯(400mg)。产率32%(ESI 337.2(M+H)$^+$)。

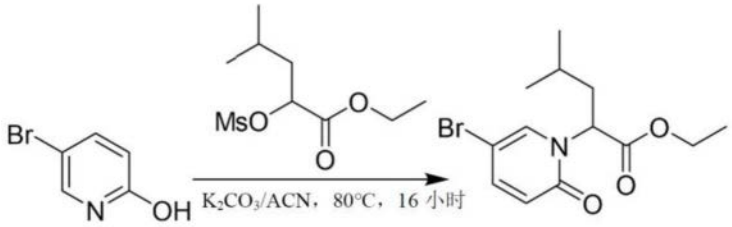
[1824] 步骤4:3-环丙基-2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丙酸

[1825] 

[1826] 将3-环丙基-2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丙酸乙酯(400mg,1.20mmol)用含LiOH-H_2O(201mg,4.80mmol)的EtOH(4mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将混合物用1N HCl酸化到pH 4~5。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 10:1)进行纯化,以产生呈白色固体的3-环丙基-2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丙酸(310mg)。产率85%(ESI 309.15(M+H)$^+$)。

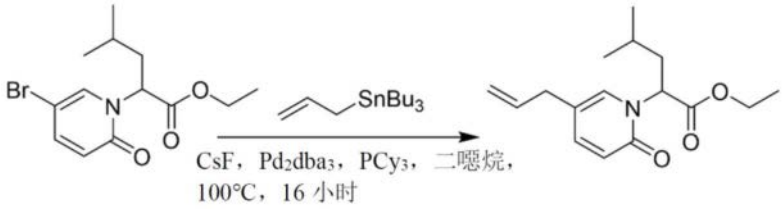
[1827] 2-(5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸的制备

[1828] 步骤1:2-(5-溴-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[1829] 

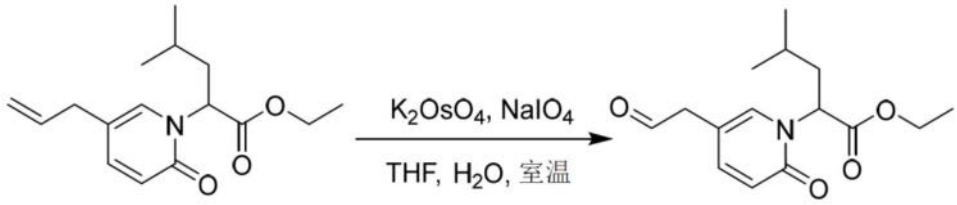
[1830] 将5-溴吡啶-2-醇(12.0g,69.0mmol)、K_2CO_3(19.1g,138.0mmol)和4-甲基-2-(甲基磺酰基氧基)戊酸乙酯(18.5g,77.7mmol)于CH_3CN(230mL)中的混合物在80℃下搅拌过夜。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 1:2)进行纯化,以产生呈黄色油的2-(5-溴-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(13.0g)。产率60%(ESI 316.0 $(M+H)^+$)。

[1831] 步骤2:2-(5-烯丙基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[1832] 

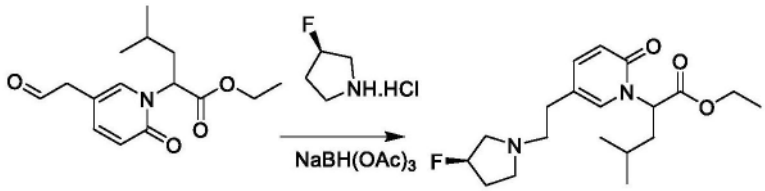
[1833] 将2-(5-溴-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(13.0g,41.1mmol)、烯丙基三丁基锡烷(14.9g,45.1mmol)、Pd_2dba_3(1.8g,2.06mmol)、PCy_3(1.1g,4.11mmol)和CsF(12.5g,82.2mmol)于无水二噁烷(50mL)中的混合物在N_2下在100℃下搅拌16小时。将混合物冷却到室温,并且用饱和NH_4Cl溶液(100mL)淬灭,并用EtOAc(100mL)萃取。将水层用EtOAc(200mL x 2)进行萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 19:1)进行纯化,以产生呈黄色固体的2-(5-烯丙基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(7.1g)。产率62%(ESI 278.1(M+H)$^+$)。

[1834] 步骤3:4-甲基-2-(2-氧代-5-(2-氧代乙基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯

[1835] 

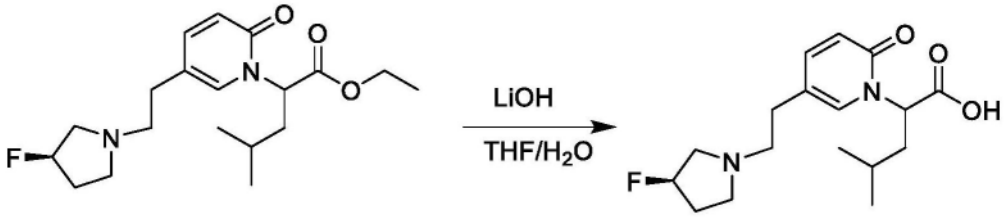
[1836] 向2-(5-烯丙基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(7.1g,25.6mmol)于THF/H_2O(80mL/30mL)中的溶液中添加K_2OsO_4-$2H_2O$(94.0mg,0.26mmol)于H_2O(4mL)中的溶液,并且在室温下搅拌1小时。添加$NaIO_4$(10.8g,51.2mmol)于H_2O(20mL)中的溶液,并且在室温下搅拌2小时。LCMS显示反应完全。将反应混合物用100mL水稀释,并且用EtOAc(120mL x 3)萃取。将合并的有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色油的粗产物4-甲基-2-(2-氧代-5-(2-氧代乙基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(7.0g,粗产物),其在不进行进一步纯化的情况下直接用于下一反应。(ESI 280.3(M+H)$^+$)。

[1837] 步骤4:2-(5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[1838] 

[1839] 在25℃下向4-甲基-2-(2-氧代-5-(2-氧代乙基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(7.0g,25.0mmol)于DCE(70mL)中的混合物中添加(R)-3-氟吡咯烷盐酸盐(2.7g,25.0mmol),并且在25℃下搅拌30分钟。然后在5℃下添加$NaBH(OAc)_3$(10.6g,50.0mmol),并且在25℃下搅拌16小时。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 19:1)进行纯化,以得到呈黄色油的化合物2-(5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1.3g)。产率:15%(ESI 353.2$(M+H)^+$)。

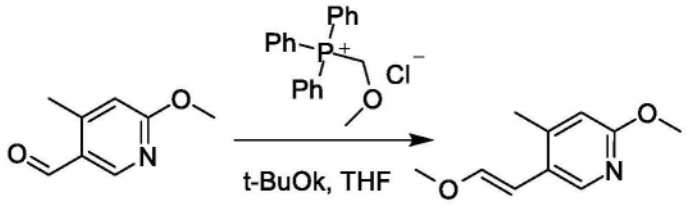
[1840] 步骤5:2-(5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

[1841] 

[1842] 将2-(5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1.3g,3.69mmol)用含$LiOH-H_2O$(775.0mg,18.4mmol)的MeOH(12mL)和水(5mL)在室温下处理2小时。将MeOH在真空中去除,用1N HCl酸化到pH=5。将残余物在C18/120g柱(A:水,B:MeOH,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈白色固体的2-(5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(1.03g)。产率86%(ESI 325.1$(M+H)^+$)。

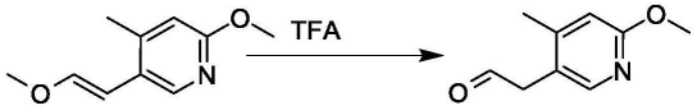
[1843] 2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸的制备

[1844] 步骤1:(E)-2-甲氧基-5-(2-甲氧基乙烯基)-4-甲基吡啶

[1845] 

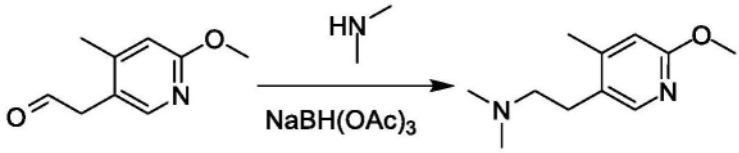
[1846] 将(甲氧基甲基)三苯基氯化膦(8.5g,24.8mmol)和t-BuOK(4.6g,41.3mmol)于THF(40mL)中的混合物在室温下搅拌20分钟。添加含6-甲氧基-4-甲基烟碱醛(2.5g,16.5mmol)的10mL THF,并且将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物倒入40mL水中,并且用EtOAc(50mL x 2)萃取。将有机相在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈无色油的(E)-2-甲氧基-5-(2-甲氧基乙烯基)-4-甲基吡啶(1.8g)。产率61%(ESI 180.1$(M+H)^+$)。

[1847] 步骤2:2-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)乙醛

[1848] 

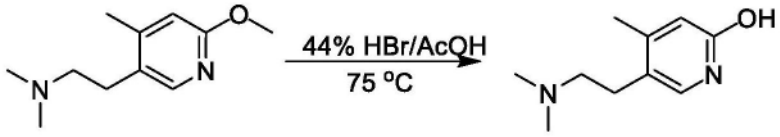
[1849] 将(E)-2-甲氧基-5-(2-甲氧基乙烯基)-4-甲基吡啶(1.8g,10mmol)用TFA(20mL)在室温下搅拌4小时。将溶剂在真空中去除,以产生呈红色油的2-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)乙醛(1.5g,粗产物),其在不进行进一步纯化的情况下使用。(ESI 166.1(M+H)$^+$)。

[1850] 步骤3:2-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-N,N-二甲基乙胺

[1851] 

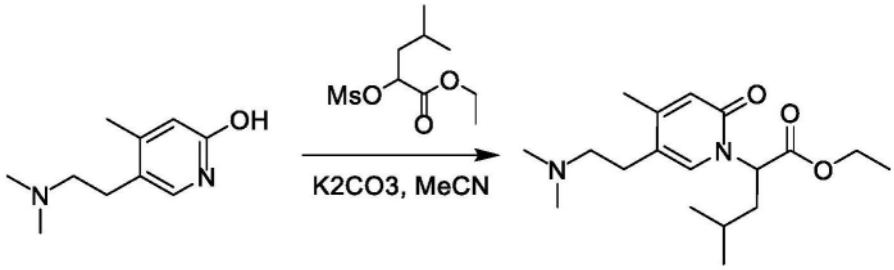
[1852] 将2-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)乙醛(1.45g,8.78mmol)、二甲胺(THF中2M,17.5mL,35.72mmol)和AcOH(0.8g,13.2mmol)于DCE(30mL)中的混合物在室温下搅拌15分钟。添加NaBH(OAc)$_3$(3.71g,17.5mmol),并且在室温下搅拌3小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 10:1)进行纯化,以产生呈黄色油的2-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-N,N-二甲基乙胺(850mg)。产率50%(ESI 195.1(M+H)$^+$)。

[1853] 步骤4:5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基吡啶-2-醇

[1854] 

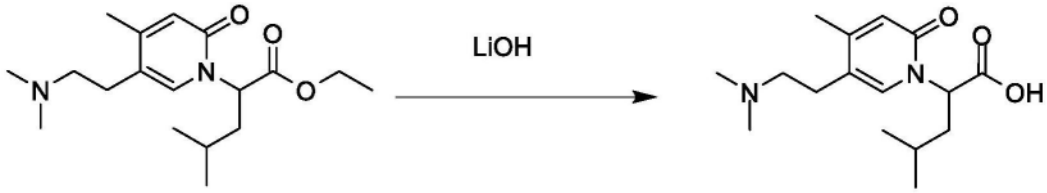
[1855] 将2-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-N,N-二甲基乙胺(850mg,4.38mmol)于HBr/AcOH(20mL)中的混合物在75℃下加热16小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈红色固体的5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基吡啶-2-醇(650mg)。产率82%(ESI 181.1(M+H)$^+$)。

[1856] 步骤5:2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[1857] 

[1858] 将5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基吡啶-2-醇(650g,3.6mmol)、4-甲基-2-(甲基磺酰基氧基)戊酸乙酯(1.71g,7.2mmol)和K_2CO_3(1.49g,10.8mmol)于MeCN(20mL)中的混合物在80℃下搅拌过夜。将溶剂在真空中去除,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(500mg)。产率43%(ESI 323.2(M+H)$^+$)。

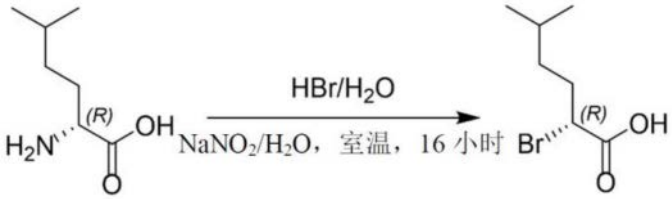
[1859] 步骤6:2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

[1860] 

[1861] 将2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(500mg,1.55mmol)用含LiOH-H_2O(260mg,6.2mmol)的MeOH(10mL)和H_2O(2mL)在室温下处理2小时。将混合物用1N HCl酸化到pH 4～5,并且在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈白色固体的2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(420mg)。产率92%(ESI 295.2(M+H)$^+$)。

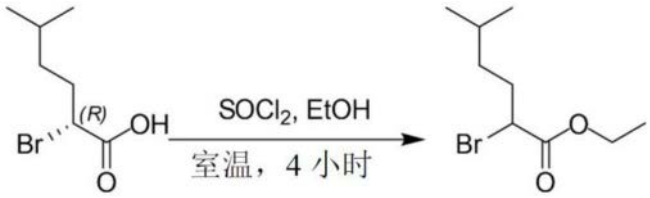
[1862] 2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸的制备

[1863] 步骤1:(R)-2-溴-5-甲基己酸

[1864] 

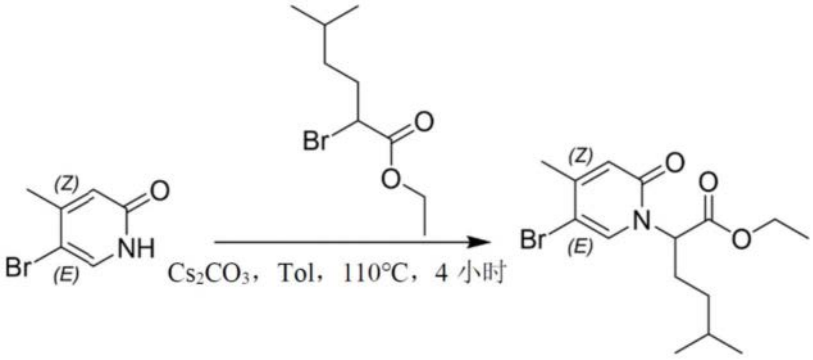
[1865] 在0℃下向(R)-2-氨基-5-甲基己酸(30g,207mmol)于40% HBr(200mL)和H_2O(200mL)中的混合物中逐滴添加$NaNO_2$(17g,248mmol)于H_2O(15mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌过夜。用DCM(200mL)萃取混合物。将有机相用盐水(200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,在真空中浓缩,以产生呈黄色油的(R)-2-溴-5-甲基己酸(30g)。产率70%(ESI 211.1(M+H)$^+$)。

[1866] 步骤2:2-溴-5-甲基己酸乙酯

[1867] 

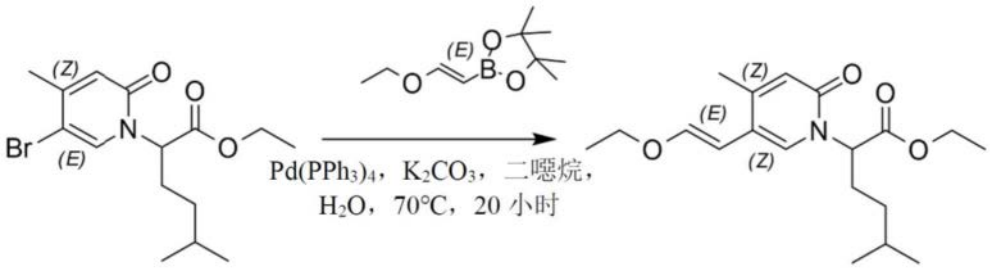
[1868] 在0℃下向(R)-2-溴-5-甲基己酸(30g,144mmol)于EtOH(200mL)中的混合物中添加$SOCl_2$(86g,720mmol)。将混合物在室温下搅拌4小时。将溶剂在真空中去除,以产生呈无色油的2-溴-5-甲基己酸乙酯(35g,粗产物)。(ESI 239.1(M+H)$^+$)。

[1869] 步骤3:2-(5-溴-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸乙酯

[1870] 

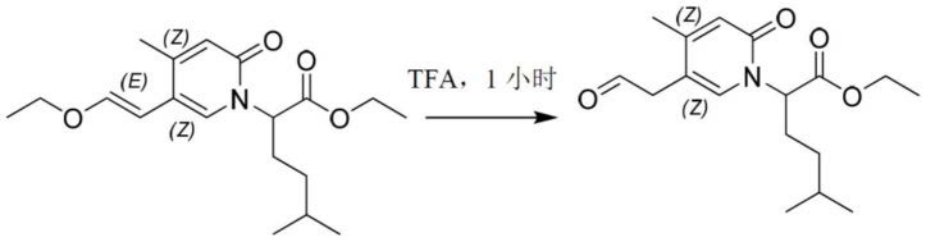
[1871] 将5-溴-4-甲基吡啶-2(1H)-酮(8g,42.78mmol)、Cs_2CO_3(27.9g,85.56mmol)和2-溴-5-甲基己酸乙酯(15g,64.17mmol)于甲苯(160mL)中的混合物在110℃下搅拌4小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 4:1)进行纯化,以产生呈无色油的2-(5-溴-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基戊酸乙酯(6.5g)。产率44%(ESI 346.1(M+H)$^+$)。

[1872] 步骤4:(E)-2-(5-(2-乙氧基乙烯基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸乙酯

[1873] 

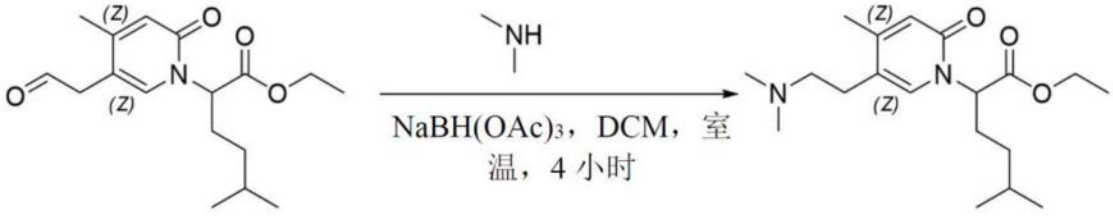
[1874] 将2-(5-溴-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸乙酯(5.4g,15.7mmol)、(E)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(6.22g,31.4mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(912mg,0.79mmol)和K_2CO_3(4.33g,31.4mmol)于1,4-二噁烷(70mL)和水(7mL)中的混合物在70℃下在N_2下搅拌20小时。将反应混合物用100mL水稀释,用EtOAc(100mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(150mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 1:1)进行纯化,以产生呈黄色油的(E)-2-(5-(2-乙氧基乙烯基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸乙酯(3.8g)。产率72%(ESI 336.2(M+H)$^+$)。

[1875] 步骤5:5-甲基-2-(4-甲基-2-氧代-5-(2-氧代乙基)吡啶-1(2H)-基)己酸乙酯

[1876] 

[1877] 将(E)-2-(5-(2-乙氧基乙烯基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸乙酯(3.8g,11.34mmol)用TFA(40mL)在室温下处理1小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(EtOAc)进行纯化,以产生呈无色油的5-甲基-2-(4-甲基-2-氧代-5-(2-氧代乙基)吡啶-1(2H)-基)己酸乙酯(2g)。产率57%(ESI 308.2(M+H)$^+$)。

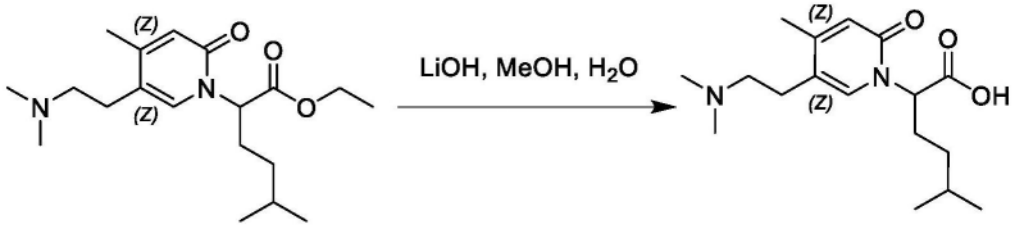
[1878] 步骤6:2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸乙酯

[1879] 

[1880] 向5-甲基-2-(4-甲基-2-氧代-5-(2-氧代乙基)吡啶-1(2H)-基)己酸乙酯(2g,

6.51mmol)于DCM(30mL)中的混合物中添加二甲胺(2M)(6.5mL,13.02mmol),并且在室温下搅拌20分钟。然后添加$NaBH(OAc)_3$(2.76g,13.02mmol),并且在室温下搅拌4小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 10:1)进行纯化,以产生呈无色油的2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸乙酯(1.4g)。产率64%(ESI 337.3$(M+H)^+$)。

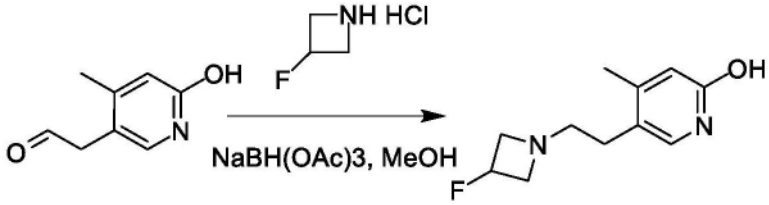
[1881] 步骤7:2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸

[1882] 

[1883] 将2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸乙酯(1.4g,4.17mmol)用含LiOH-H_2O(700mg,16.68mmol)的MeOH(20mL)和H_2O(4mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4~5。将溶剂在真空中去除,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈白色固体的2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸(900mg)。产率70%(ESI 309.2$(M+H)^+$)。

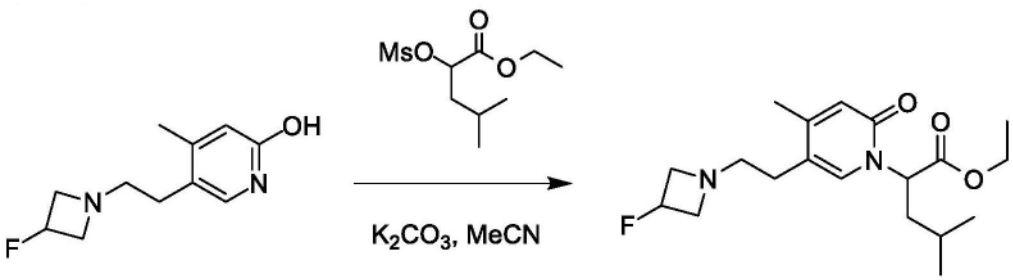
[1884] 2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸的制备

[1885] 步骤1:5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基吡啶-2-醇

[1886] 

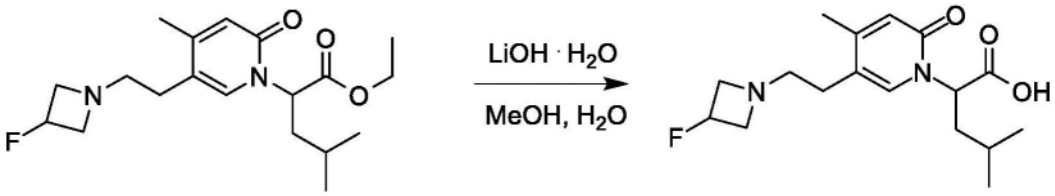
[1887] 将2-(6-羟基-4-甲基吡啶-3-基)乙醛(2g,13.2mmol)、3-氟氮杂环丁烷盐酸盐(2.2g,19.8mmol)于MeOH(20mL)中的混合物在室温下搅拌30分钟。添加$NaBH(OAc)_3$(5.6g,26.4mmol),并且在室温下搅拌2小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 2:1)进行纯化,以产生呈黄色油的5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基吡啶-2-醇(1g)。产率36%(ESI 211.1$(M+H)^+$)。

[1888] 步骤2:2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[1889] 

[1890] 将甲基5-(2-(二甲基氨基)乙基)吡啶-2(1H)-酮(1g,4.76mmol)、4-甲基-2-(甲基磺酰基氧基)戊酸乙酯(1.36g,5.71mmol)和K_2CO_3(1.97g,14.28mmol)于MeCN(20mL)中的混合物在85℃下搅拌过夜。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 1:2)进行纯化,以产生呈白色固体的2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(500mg)。产率30%(ESI 353.2(M+H)$^+$)。

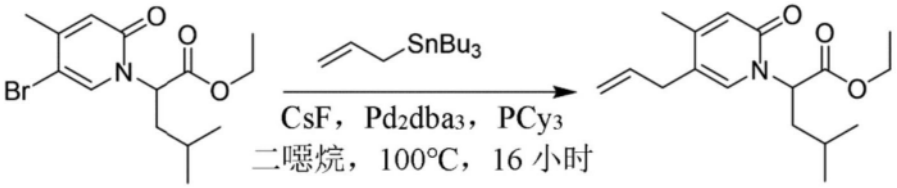
[1891] 步骤3:2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

[1892] 

[1893] 将2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(500mg,1.42mmol)用含LiOH-H_2O(298mg,7.1mmol)的MeOH(10mL)和H_2O(2.5mL)在室温下处理2小时。将混合物用1N HCl酸化到pH 4~5,在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(360mg)。产率78%(ESI 325.1(M+H)$^+$)。

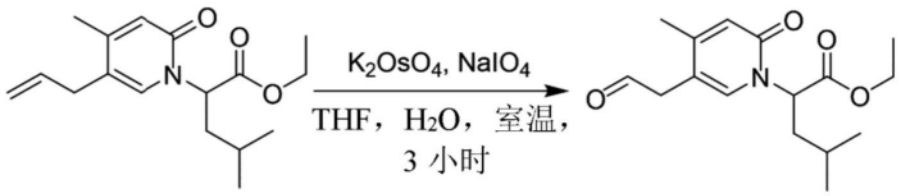
[1894] 2-(5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸的制备

[1895] 步骤1:2-(5-烯丙基-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯



[1896] 将2-(5-溴-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(2.9g,8.78mmol)、烯丙基三丁基锡烷(3.5g,10.54mmol)、Pd_2dba_3(402mg,0.44mmol)、PCy_3(247mg,0.88mmol)和CsF(2.7g,17.56mmol)于无水二噁烷(100mL)中的混合物在100℃下搅拌16小时。将混合物冷却到室温。将混合物过滤,并且用二噁烷(20mL)进行洗涤。将滤液在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 3:1)进行纯化,以产生呈黄色油的2-(5-烯丙基-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1.6g)。产率60%(ESI 292(M+H)$^+$)。

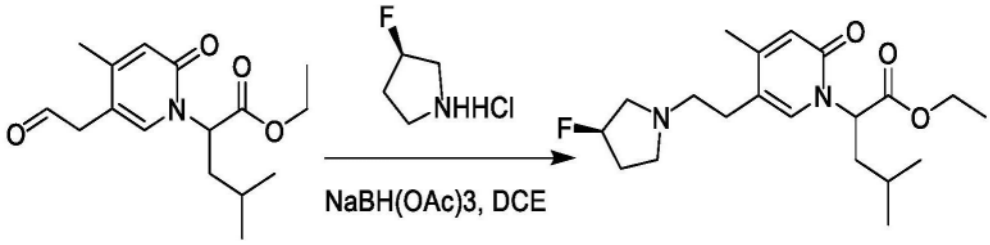
[1897] 步骤2:4-甲基-2-(4-甲基-2-氧代-5-(2-氧代乙基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯

[1898] 

[1899] 向2-(5-烯丙基-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1.6g,5.49mmol)于THF/H_2O(20mL/10mL)中的溶液中逐滴添加K_2OsO_4-$2H_2O$(20mg,0.055mmol)于H_2O(1mL)中的溶液,并且在室温下搅拌1小时。逐滴添加$NaIO_4$(2.3g,10.98mmol)于H_2O(5mL)中

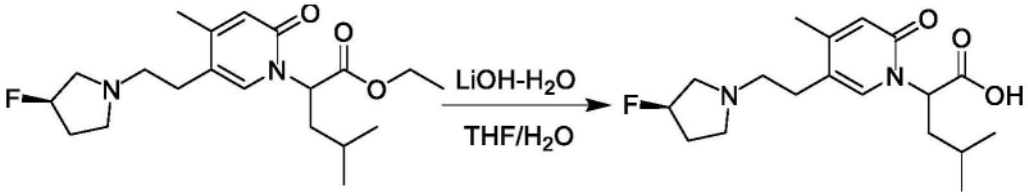
的溶液,并且在室温下搅拌3小时。LCMS显示反应完全。将反应混合物用水(40mL)稀释,并且用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以产生呈棕色油的4-甲基-2-(4-甲基-2-氧代-5-(2-氧代乙基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯,其在不进行进一步纯化的情况下用于下一步骤。(ESI 294(M+H)$^+$)。

[1900] 步骤3:2-(5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[1901] 

[1902] 将4-甲基-2-(4-甲基-2-氧代-5-(2-氧代乙基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(950mg,3.24mmol)和(R)-3-氟吡咯烷盐酸盐(814mg,6.48mmol)于DCE(20mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。然后添加$NaBH(OAc)_3$(2.1g,9.72mmol),并且在室温下搅拌2小时。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水/10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的2-(5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(550mg)。产率46%(ESI 367(M+H)$^+$)。

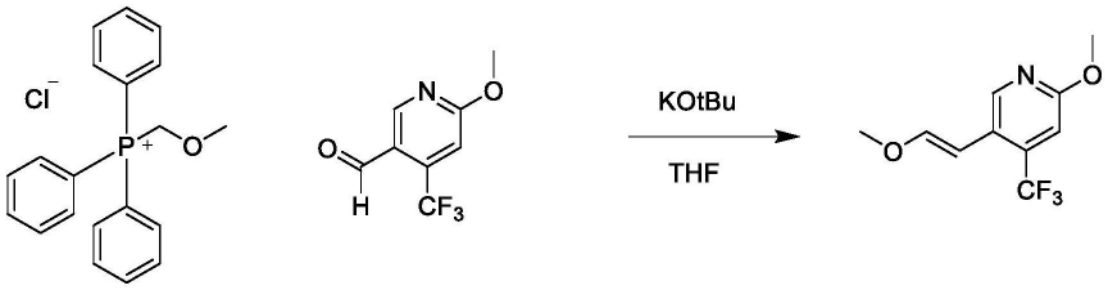
[1903] 步骤4:2-(5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

[1904] 

[1905] 将2-(5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(550mg,1.50mmol)用含LiOH-H_2O(120mg,4.50mmol)的THF(6mL)和水(2mL)在室温下处理2小时。将反应用1N HCl酸化到pH=8。将溶剂在真空中去除,并且将残余物在C18/40g柱(A:水/10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈白色固体的2-(5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(270mg)。产率53%(ESI 339(M+H)$^+$)。

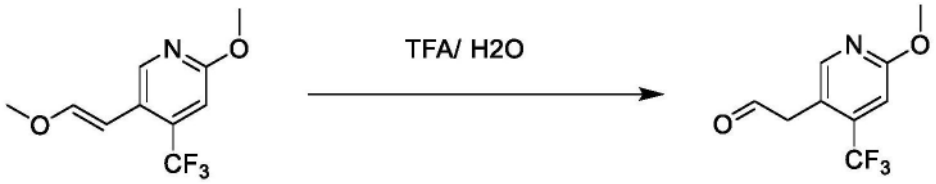
[1906] 2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸的制备

[1907] 步骤1:(E)-2-甲氧基-5-(2-甲氧基乙烯基)-4-(三氟甲基)吡啶

[1908] 

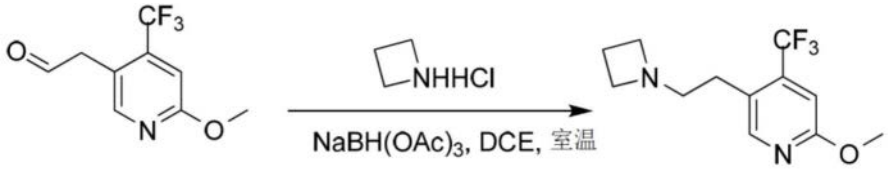
[1909] 在0℃下向(甲氧基甲基)三苯基氯化磷(1.0g,2.95mmol)于THF(13.406mL)中的溶液添加叔丁醇钾(376mg,3.35mmol)。在0℃下搅拌1小时后,添加6-甲氧基-4-(三氟甲基)烟碱醛(550mg,2.68mmol)于THF(6.5mL)中的溶液。使反应在室温下搅拌过夜,并且用NH_4Cl溶液淬灭。将混合物萃取(EtOAc x 3),浓缩并且通过硅胶色谱法(0-100乙酸乙酯:己烷)进行纯化,以产生(E)-2-甲氧基-5-(2-甲氧基乙烯)-4-(三氟甲基)吡啶(450mg)。产率72%(ESI 234.2$(M+H)^+$)。

[1910] 步骤2:2-(6-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙醛

[1911] 

[1912] 向(E)-2-甲氧基-5-(2-甲氧基乙烯基)-4-(三氟甲基)吡啶(450mg,1.930mmol)于DCM(29.689mL)中的溶液中添加TFA(0.595mL,7.72mmol)和水(0.591mL,32.8mmol)。将反应在45℃下搅拌18小时。将反应用DCM稀释,并且用$NaHCO_3$淬灭。将混合物用水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤和浓缩,以产生2-(6-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙醛(343mg),其在不进行进一步纯化的情况下使用。产率81%(ESI 220.18$(M+H)^+$)。

[1913] 步骤3:5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶

[1914] 

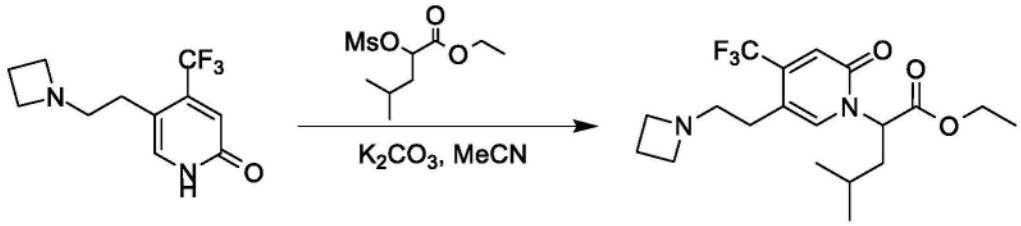
[1915] 向2-(6-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙醛(4g,18.1mmol)于DCE(50mL)中的溶液中添加氮杂环丁烷盐酸盐(3.4g,36.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌20分钟。添加$NaBH(OAc)_3$(7.7g,36.2mmol),并且在室温下搅拌16小时。将反应混合物通过添加MeOH(20mL)来淬灭和过滤。将滤液在真空中浓缩,并且将残余物在C18/80g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶(3g)。产率63%(ESI 261.2$(M+H)^+$)。

[1916] 步骤4:5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮

[1917] 

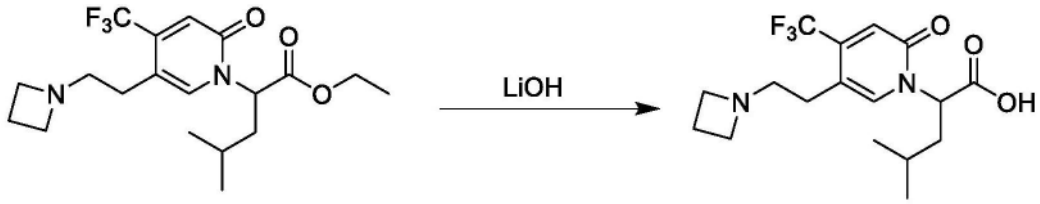
[1918] 将5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶(2.95g,11.3mmol)于HBr/AcOH(20mL)中的混合物在50℃下搅拌5小时。将反应混合物在真空中浓缩,并且将残余物在C18/80g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮(710mg)。产率25%(ESI 247.1$(M+H)^+$)。

[1919] 步骤5:2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[1920] 

[1921] 向5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮(710mg,2.9mmol)于MeCN(10mL)中的溶液中添加4-甲基-2-(甲基磺酰基氧基)戊酸乙酯(1.1g,4.4mmol)和K_2CO_3(1.2g,8.7mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(500mg)。产率44%(ESI 389.2(M+H)$^+$)。

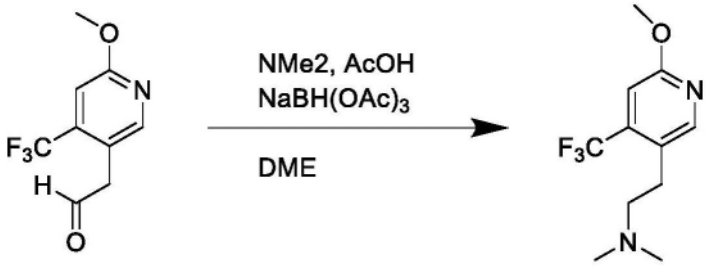
[1922] 步骤6:2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

[1923] 

[1924] 将2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(500mg,1.3mmol)用含LiOH-H_2O(270mg,6.5mmol)的EtOH(5mL)和水(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用2N HCl中和,并且在真空中浓缩。将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(410mg)。产率88%(ESI 361.2(M+H)$^+$)。

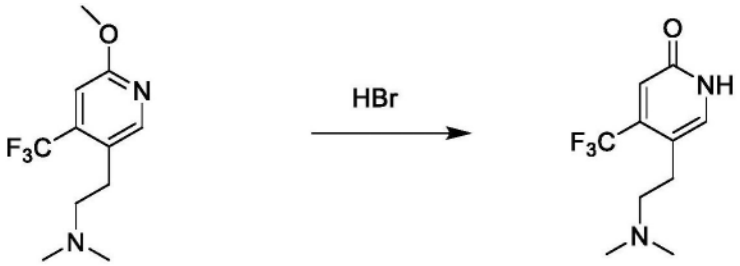
[1925] 2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸的制备

[1926] 步骤1:2-(6-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基乙烷-1-胺

[1927] 

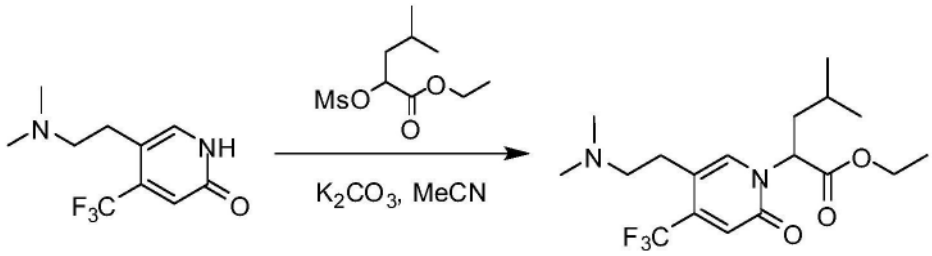
[1928] 向2-(6-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙醛(0.34g,1.6mmol)于DCE(7.8mL)中的溶液中添加二甲胺(3.9mL,7.8mmol)和乙酸(0.05mL,0.78mmol),并且搅拌1小时。向溶液中添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.6g,3.1mmol)。使反应搅拌12小时,然后浓缩并且通过硅胶色谱法(0-35% DCM(1% TEA):MeOH 0-30%)进行纯化,以产生2-(6-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基乙烷-1-胺(305mg)。产率79%(ESI 249.27(M+H)$^+$)。

[1929] 步骤2:5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮

[1930] 

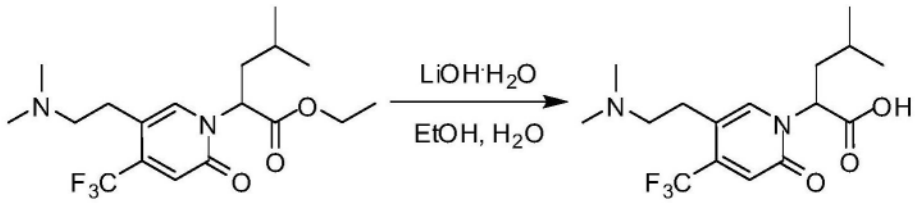
[1931] 将HBr(乙酸中33％)(4.04mL,24.57mmol)添加到2-(6-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基乙烷-1-胺(0.305g,1.229mmol),并且在压力容器中加热到75℃。4小时后,将溶剂去除,并且将残余物通过硅胶色谱法(0-25％ DCM:MeOH,其中1％ TEA作为修饰剂)进行纯化,以产生5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮(219mg)。产率76％(ESI 235.15(M+H)$^+$)。^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.56(s,1H),6.85(s,1H),2.76(m,2H),2.61(m,1H),2.37(m,6H)

[1932] 步骤3:2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[1933] 

[1934] 将5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮(685mg,2.92mmol)、K_2CO_3(1.60g,11.55mmol)和4-甲基-2-(甲基磺酰基氧基)戊酸乙酯(1.60g,6.70mmol)于CH_3CN(60mL)中的混合物在85℃下搅拌过夜。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 2:1)进行纯化,以得到呈棕色油的2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(390mg)。产率35％(ESI 377.2(M+H)$^+$)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.84(s,1H),6.68(s,1H),5.51(dd,J＝11.0,5.0Hz,1H),4.23(q,J＝7.0Hz,2H),2.77(t,J＝8.0Hz,2H),2.53(t,J＝8.0Hz,2H),2.33(s,6H),2.18-2.12(m,1H),2.08-2.02(m,1H),1.46-1.38(m,1H),1.27(t,J＝7.0Hz,3H),0.97(t,J＝7.0Hz,6H).

[1935] 步骤4:2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

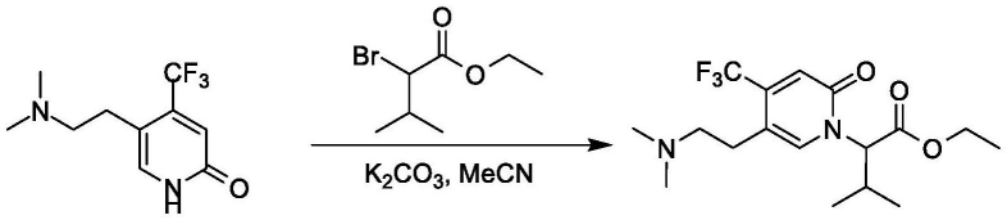
[1936] 

[1937] 将2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(390mg,1.0mmol)用含LiOH一水合物(435mg,10.36mmol)的EtOH(10mL)和H_2O(1mL)在室温下处理1小时。将混合物用1N HCl水溶液酸化到pH 4～5。将混合物在真空中浓缩,并且通过硅胶柱(MeOH:EtOAc 1:2)进行纯化,以得到呈油的2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(358mg)。产率99％(ESI 349.1(M+

H)$^+$)。

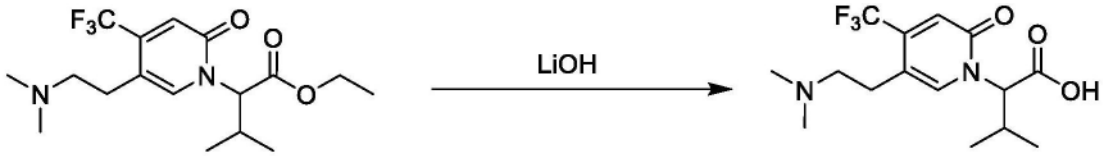
[1938] 2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基丁酸的制备

[1939] 步骤1:2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基丁酸乙酯

[1940] 

[1941] 向5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮(2.4g,10.2mmol)于MeCN(40mL)中的溶液中添加2-溴-3-甲基丁酸乙酯(4.3g,20.4mmol)和K_2CO_3(2.8g,20.4mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基丁酸乙酯(2.6g)。产率69%(ESI 363.2(M+H)$^+$)。

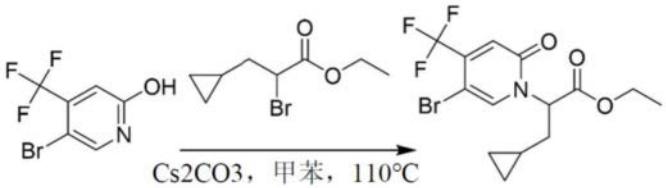
[1942] 步骤2:2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基丁酸

[1943] 

[1944] 将2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基丁酸乙酯(2.6g,7.1mmol)用含LiOH-H_2O(1.47g,35mmol)的EtOH(15mL)和水(3mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用2N HCl中和,在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基丁酸(1.8g)。产率75%(ESI 335.2(M+H)$^+$)。

[1945] 3-环丙基-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)丙酸的制备

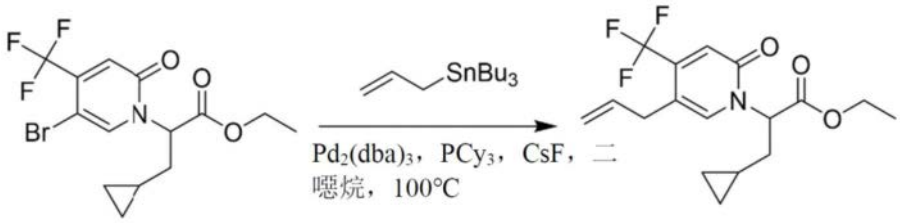
[1946] 步骤1:2-(5-溴-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-环丙基丙酸乙酯

[1947] 

[1948] 将5-溴-4-(三氟甲基)吡啶-2-醇(2.5g,10.33mmol)、Cs_2CO_3(6.7g,20.66mmol)和2-溴-3-环丙基丙酸乙酯(3.4g,15.50mmol)于甲苯(100mL)中的混合物在110℃下搅拌16小时。LCMS显示反应完全。将混合物过滤,并且用EtOAc(20mL)进行洗涤。将滤液在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 10:1)进行纯化,以产生呈无色油的2-(5-溴-

2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-环丙基丙酸乙酯(1.5g)。产率38%(ESI 384.0(M+H)$^+$)。

[1949] 步骤2:2-(5-烯丙基-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-环丙基丙酸乙酯

[1950] 

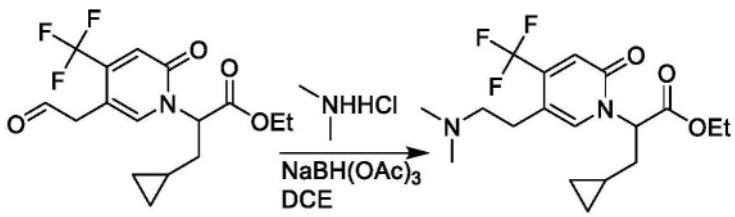
[1951] 在氮气气氛下向2-(5-溴-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-环丙基丙酸乙酯(2.3g,6.02mmol)和烯丙基三丁基锡烷(2.4g,7.22mmol)于二噁烷(50mL)中的溶液中添加Pd_2dba_3(348mg,0.30mmol)、PCy_3(168mg,0.60mmol)、CsF(1.8g,12.04mmol),并且在100℃下搅拌16小时。将混合物冷却到室温。将饱和NH_4Cl溶液(100mL)和EtOAc(100mL)添加到混合物中,并且将水层用EtOAc(100mL x2)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 10:1)进行纯化,以产生呈无色油的2-(5-烯丙基-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-环丙基丙酸乙酯(1.5g)。产率72%(ESI 344.0(M+H)$^+$)。

[1952] 步骤3:3-环丙基-2-(2-氧代-5-(2-氧代乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)丙酸乙酯

[1953] 

[1954] 向2-(5-烯丙基-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-环丙基丙酸乙酯(1.5g,4.37mmol)于THF/H_2O(20mL/20mL)中的溶液中添加K_2OsO_4·$2H_2O$(16.0mg,0.0437mmol)于H_2O(3mL)中的溶液,并且在室温下搅拌1小时。逐滴添加$NaIO_4$(1.8g,8.74mmol)于H_2O(10mL)中的溶液,并且将混合物在室温下另外搅拌一小时。LCMS显示反应完全。将反应混合物用水(40mL)稀释,并且用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以产生呈棕色油的3-环丙基-2-(2-氧代-5-(2-氧代乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)丙酸乙酯(1.5g,粗产物),其在不进行进一步纯化的情况下用于下一反应。(ESI 346.1(M+H)$^+$)。

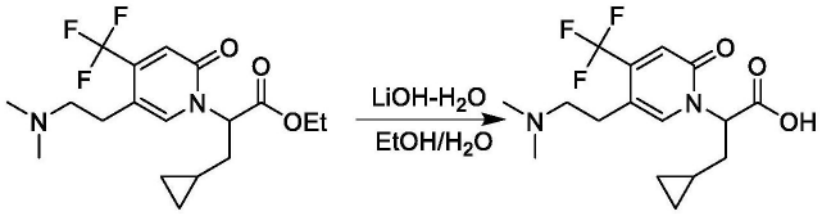
[1955] 步骤4:3-环丙基-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)丙酸乙酯

[1956] 

[1957] 在25℃下向3-环丙基-2-(2-氧代-5-(2-氧代乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)丙酸乙酯(1.5g,4.34mmol)于DCE(20mL)中的混合物中添加二甲胺盐酸盐(708mg,

8.68mmol),并且搅拌1小时。在5℃下添加$NaBH(OAc)_3$(2.8g,13.02mmol),并且在25℃下搅拌16小时。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 10:1)进行纯化,以产生呈无色油的3-环丙基-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)丙酸乙酯(400mg)。产率25%(ESI 375.1$[M+H]^+$)。

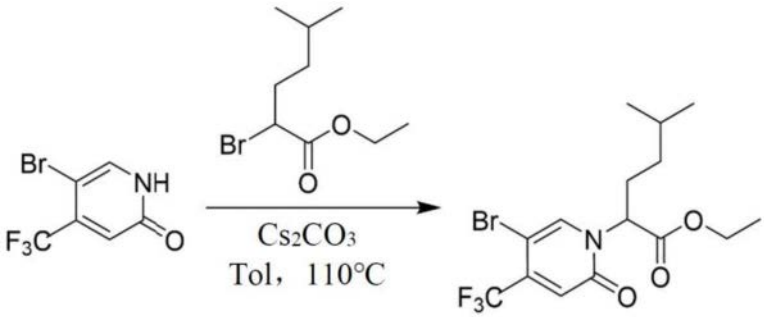
[1958] 步骤5:3-环丙基-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)丙酸

[1959] 

[1960] 将3-环丙基-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)丙酸乙酯(400mg,1.07mmol)用含LiOH-H_2O(224mg,5.35mmol)的EtOH(5mL)和水(2mL)处理,并且将混合物在室温下搅拌30分钟。将混合物用1N HCl酸化到pH 5~6,并且在C18/120g柱(A:水/10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈白色固体的-3-环丙基-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)丙酸(150mg)。产率41%(ESI 347.0$(M+H)^+$)。

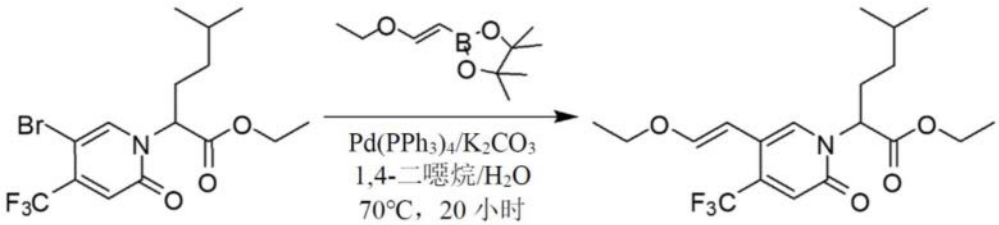
[1961] 2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸的制备

[1962] 步骤1:2-(5-溴-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸乙酯

[1963] 

[1964] 将5-溴-2-羟基-4-(三氟甲基)吡啶(6.00g,24.79mmol)、2-溴-5-甲基己酸乙酯(8.82g,37.19mmol)和Cs_2CO_3(24.24g,74.38mmol)于无水甲苯(120mL)中的混合物在110℃下在氮气气氛下加热3小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc23:1)进行纯化,以产生呈棕色油的2-(5-溴-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸乙酯(5.9g)。产率59%。(ESI 400.0$(M+H)^+$,ESI 422.0$(M+Na)^+$)。

[1965] 步骤2:(E)-2-(5-(2-乙氧基乙烯基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸乙酯

[1966] 

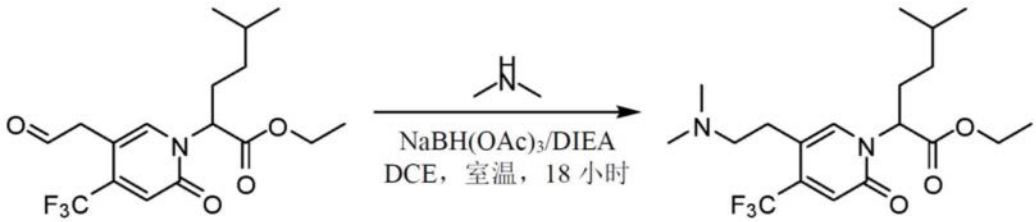
[1967] 将2-(5-溴-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸乙酯(5.56g,13.97mmol)、(E)-1-乙氧基乙烯-2-硼酸频哪醇酯(4.15g,20.95mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(2.42g,2.10mmol)和K_2CO_3(5.79g,41.91mmol)于无水1,4-二噁烷(140mL)和水(14mL)的共溶剂中的混合物在70℃下在氮气气氛下加热20小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 10:1)进行纯化,以产生呈棕色油的(E)-2-(5-(2-乙氧基乙烯基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸乙酯(3.4g)。产率63%。(ESI 390.1(M+H)$^+$)。

[1968] 步骤3:5-甲基-2-(2-氧代-5-(2-氧代乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)己酸乙酯

[1969] 

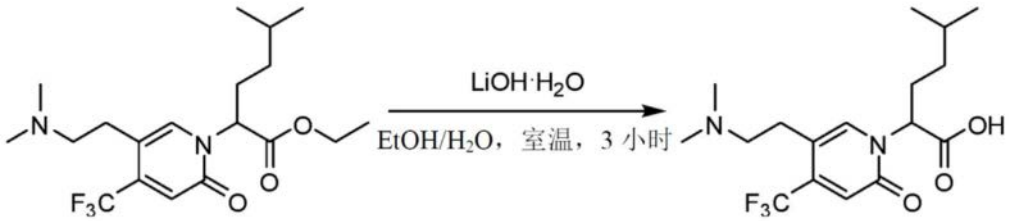
[1970] 将三氟乙酸(32mL,430.80mmol)添加到(E)-2-(5-(2-乙氧基乙烯基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸乙酯(5.2g,13.35mmol)于DCM(64mL)中的搅拌溶液中,并且将反应混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空中去除,以产生呈棕色油的5-甲基-2-(2-氧代-5-(2-氧代乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)己酸乙酯(5.2g,粗产物)。(ESI 362.1(M+H)$^+$)。

[1971] 步骤4:2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸乙酯

[1972] 

[1973] 将5-甲基-2-(2-氧代-5-(2-氧代乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)己酸乙酯(1.6g,4.45mmol)和二甲胺(60mL,THF中2M,120mmol)于1,2-二氯乙烷(43mL)中的混合物在环境温度下搅拌1小时。一次性添加三乙酰氧基硼氢化钠(14.91g,70.34mmol),并且在环境温度下搅拌18小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 3:1)进行纯化,以产生呈棕色油的2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸乙酯(1.2g)。产率72%。(ESI 391.1(M+H)$^+$)。

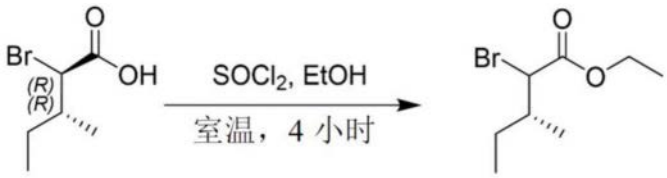
[1974] 步骤5:2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸

[1975] 

[1976] 将2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸乙酯(925mg,2.37mmol)用含LiOH一水合物(298mg,7.11mmol)的EtOH(10mL)和H_2O(0.7mL)在室温下处理3小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将溶剂在真空中去除,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～80%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色固体的2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸(617mg)。产率72%(ESI 363.1(M+H)$^+$)。

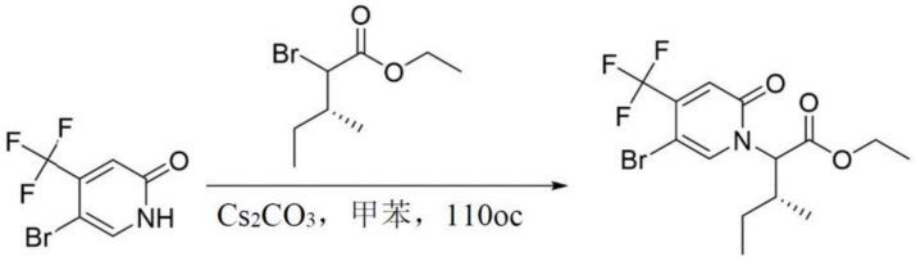
[1977] (3R)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基戊酸的制备

[1978] 步骤1:(3R)-2-溴-3-甲基戊酸乙酯

[1979] 

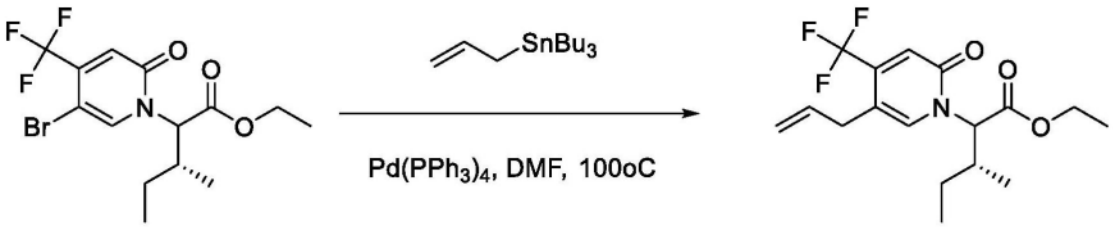
[1980] 在0℃下向(2R,3R)-2-溴-3-甲基戊酸(5g,25.6mmol)于EtOH(50mL)中的混合物中添加$SOCl_2$(6.1g,51.2mmol)。将混合物在室温下搅拌4小时。将溶剂在真空中去除,以产生呈黄色油的(3R)-2-溴-3-甲基戊酸乙酯(5.3g,粗产物)。(ESI 223(M+H)$^+$)。

[1981] 步骤2:(3R)-2-(5-溴-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基戊酸乙酯

[1982] 

[1983] 向5-溴-4-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮(3.50g,14.52mmol)和(3R)-2-溴-3-甲基戊酸乙酯(3.54g,15.97mmol)于甲苯(50mL)中的搅拌溶液中添加Cs_2CO_3(5.38g,16.58mmol),并且在110℃下搅拌2小时。将反应冷却到室温、过滤并用20mL EtOAc洗涤。将滤液在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 20:1)进行纯化,以产生呈白色固体的(3R)-2-(5-溴-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基戊酸乙酯(2.2g)。产率40%(ESI 384.0(M+H)$^+$)。

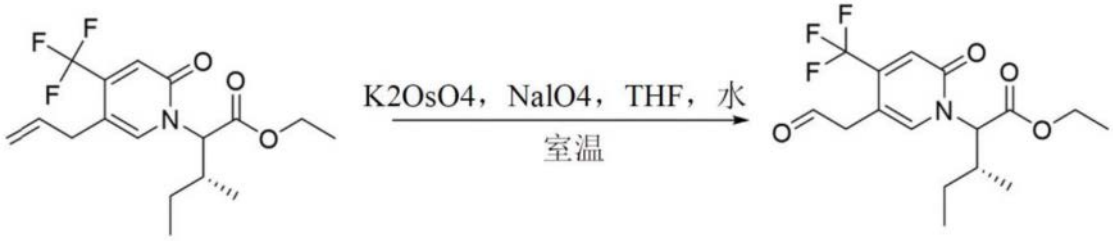
[1984] 步骤3:(3R)-2-(5-烯丙基-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基戊酸乙酯

[1985] 

[1986] 在N_2气氛下向(3R)-2-(5-溴-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基戊酸乙酯(2.2g,5.74mmol)和烯丙基三丁基锡烷(2.28g,6.89mmol)于DMF(15mL)中的溶液中添加$Pd(PPh_3)_4$(0.67g,0.58mmol),并且在100℃下搅拌16小时。将反应混合物在真空中浓缩。

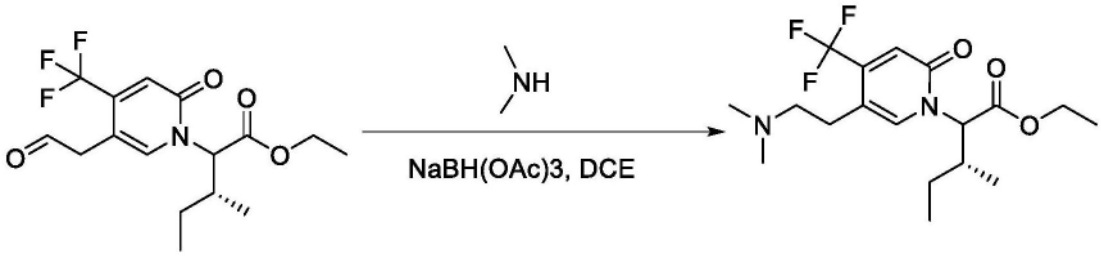
将残余物用50mL EtOAc稀释,倒入20％ KF水溶液(100mL),并且在20℃下搅拌1小时,然后过滤并且用100mL EtOAc洗涤。将滤液用EA(100mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc20:1)进行纯化,以产生呈无色油的(3R)-2-(5-烯丙基-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基戊酸乙酯(1.51g)。产率76％(ESI 346(M+H)$^+$)。

[1987] 步骤4:(3R)-3-甲基-2-(2-氧代-5-(2-氧代乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯

[1988] 

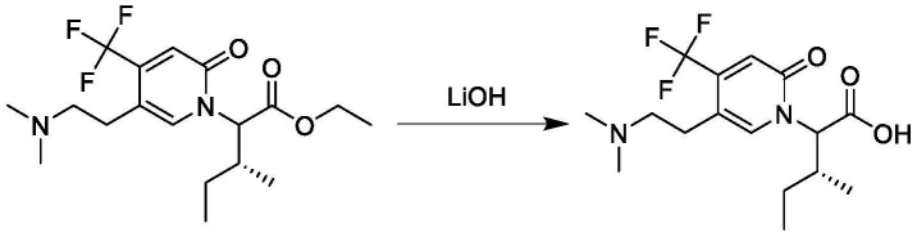
[1989] 在0℃下向(3R)-2-(5-烯丙基-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基戊酸乙酯(1.51g,4.36mmol)于THF(15mL)和H_2O(10mL)中的混合物中添加K_2OsO_4-$2H_2O$(130mg,0.345mmol),并且在0℃下搅拌5分钟。然后逐滴添加$NaIO_4$(2.80g,13.08mmol)于H_2O(5mL)中的溶液,并且在0℃下搅拌2小时,然后在25℃下搅拌2小时。将混合物用饱和$Na_2S_2O_3$溶液(50mL)淬灭,并且将混合物用EA(60mL x 3)萃取。将合并的有机物用盐水(30mL x 3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以产生呈黄色油的粗产物(3R)-3-甲基-2-(2-氧代-5-(2-氧代乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(1.5g,粗产物)。(ESI 348(M+H)$^+$)。

[1990] 步骤5:(3R)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基戊酸乙酯

[1991] 

[1992] 在25℃下向(3R)-3-甲基-2-(2-氧代-5-(2-氧代乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(1g,2.87mmol)于DCE(10mL)中的混合物中添加二甲胺盐酸盐(700mg,8.62mmol),并且在25℃下搅拌10分钟。然后添加$NaBH(OAc)_3$(1.22g,5.74mmol),并且在25℃下搅拌2小时。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 10:1)进行纯化,以产生呈黄色油的(3R)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基戊酸乙酯(550mg)。产率51％(ESI 377(M+H)$^+$)。

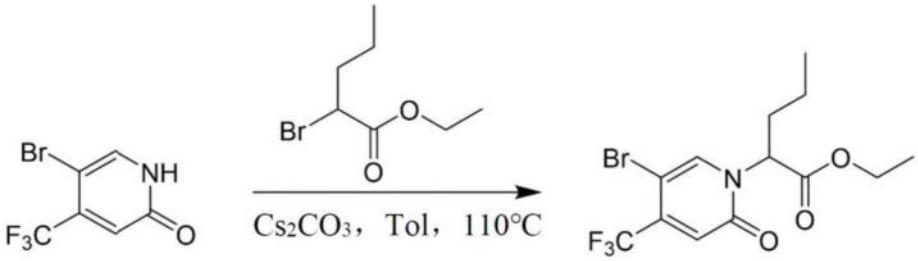
[1993] 步骤6:(3R)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基戊酸

[1994] 

[1995] 将(3R)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基戊酸乙酯(550mg,1.46mmol)用含LiOH-H_2O(240mg,5.84mmol)的MeOH(5mL)和水(1mL)在室温下处理1小时。去除MeOH,并且将水性材料用1N HCl酸化到pH 4。将混合物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的(3R)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基戊酸(400mg)。产率78.5%(ESI 349(M+H)$^+$)。

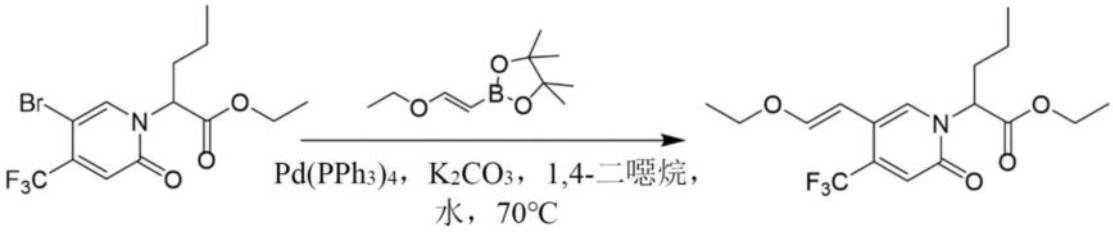
[1996] 2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸的制备

[1997] 步骤1:2-(5-溴-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯

[1998] 

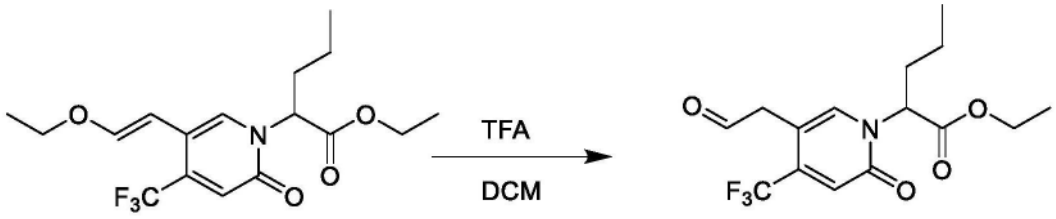
[1999] 向5-溴-4-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮(2g,8.29mmol)和2-溴-4-甲基戊酸甲酯(2.24g,10.78mmol)于甲苯(40mL)中的搅拌溶液中分批添加Cs_2CO_3(5.38g,16.58mmol),并且在110℃下搅拌2小时。将反应混合物用50mL EtOAc稀释,过滤并且用20mL EtOAc洗涤。将滤液在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc20:1)进行纯化,以产生呈白色固体的2-(5-溴-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(2.3g)。产率65%(ESI 372.0(M+H)$^+$)。

[2000] 步骤2:(E)-2-(5-(2-乙氧基乙烯基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯

[2001] 

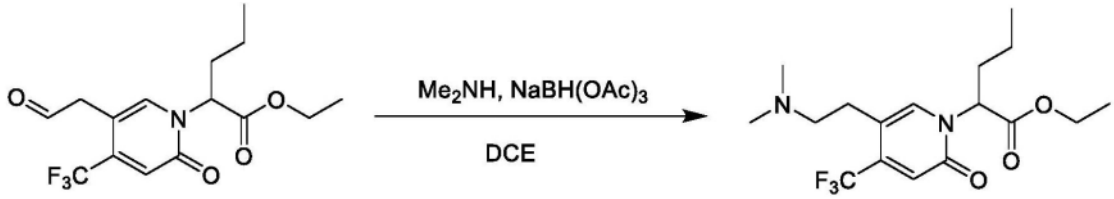
[2002] 将2-(5-溴-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(2.2g,5.96mmol)、(E)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.35g,6.85mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(206mg,0.17mmol)和K_2CO_3(1.64g,11.92mmol)于1,4-二噁烷(30mL)和水(3mL)中的混合物在70℃下在N_2下搅拌20小时。将反应混合物倒入100mL水中,用EA(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(150mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,并且通过硅胶柱(石油醚:EtOAc10:1)进行纯化,以产生呈白色固体的(E)-2-(5-(2-乙氧基乙烯基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(1g)。产率46%(ESI 362.1(M+H)$^+$)。

[2003] 步骤3:2-(2-溴-5-(2-氧代乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯

[2004] 

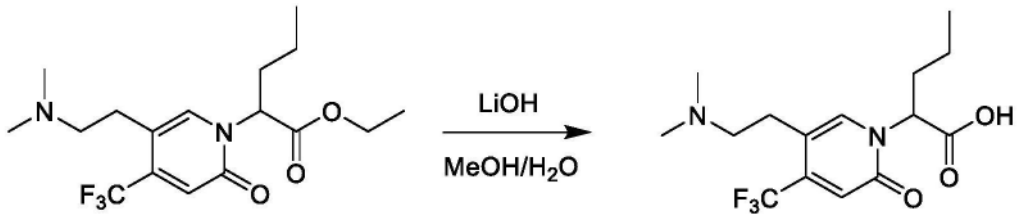
[2005] 向(E)-2-(5-(2-乙氧基乙烯基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(920mg,2.55mmol)于DCM(20mL)中的混合物中添加TFA(10mL)。将混合物在室温下搅拌4小时。LCMS示出反应完成。将混合物在真空中浓缩,以得到呈黄色油的粗产物2-(2-氧代-5-(2-氧代乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(800mg),其在不进行进一步纯化的情况下直接用于下一反应。产率94%(ESI 334.1[M+H]$^+$)。

[2006] 步骤4:2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯

[2007] 

[2008] 在25℃下向2-(2-氧代-5-(2-氧代乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(750mg,2.25mmol)于DCE(10mL)中的混合物中添加二甲胺盐酸盐(THF中2M,1.7mL,3.4mmol),并且在25℃下搅拌10分钟。添加$NaBH(OAc)_3$(950mg,4.5mmol),并且在25℃下搅拌2小时。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 10:1)进行纯化,以产生呈黄色油的2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(630mg)。产率77%(ESI 363.1(M+H)$^+$)。

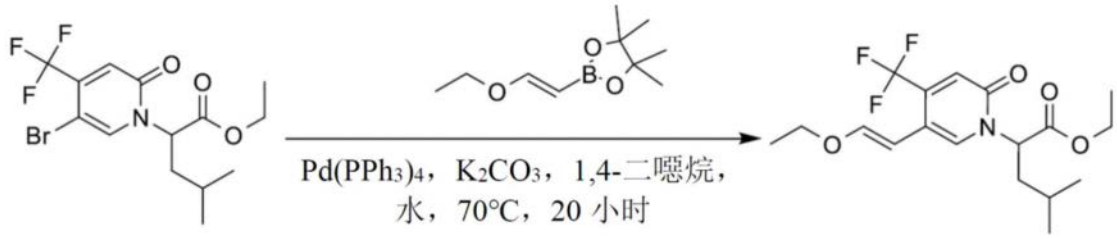
[2009] 步骤5:2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸

[2010] 

[2011] 将2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(630g,1.74mmol)用含LiOH-H_2O(142mg,3.48mmol)的MeOH(6mL)和水(3mL)在20℃下处理1小时。去除MeOH,并且将剩余水溶液用1N HCl酸化到pH=4。将混合物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸(430mg)。产率73%(ESI 335.1(M+H)$^+$)。

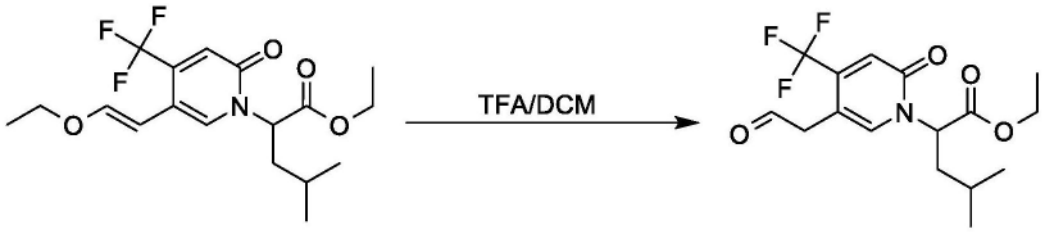
[2012] 2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸的制备

[2013] 步骤1:2(E)-2-(5-(2-乙氧基乙烯基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[2014] 

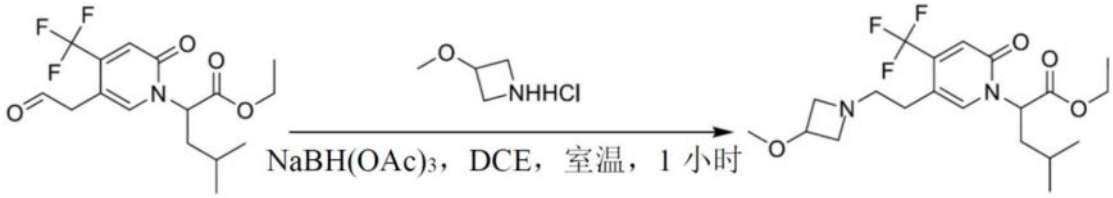
[2015] 向2-(5-溴-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(12g,31mmol)于1,4-二噁烷(150mL)和水(15mL)中的混合物中添加(E)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(9.3g,45.5mmol)、K_2CO_3(12.8g,93mmol)和Pd$(PPh_3)_4$(1.8g,1.55mmol)。将反应混合物在70℃下搅拌20小时。将反应混合物冷却到室温,用EtOAc(300mL)稀释,并且用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:醚:EtOAc 1:2)进行纯化,以产生呈黄色油的(E)-2-(5-(2-乙氧基乙烯基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(9g)。产率76%(ESI 376.1(M+H)$^+$)。

[2016] 步骤2:4-甲基-2-(2-氧代-5-(2-氧代乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯

[2017] 

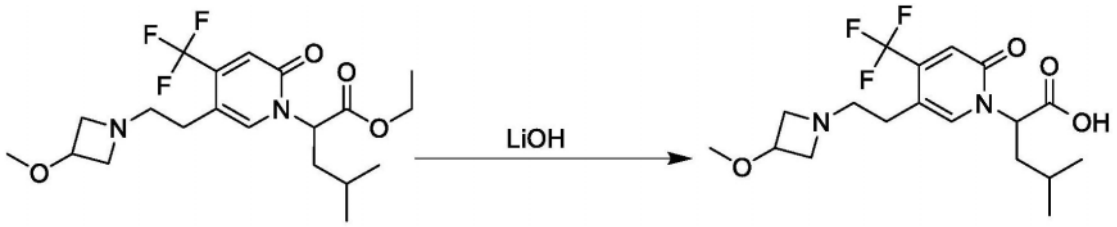
[2018] 将(E)-2-(5-(2-乙氧基乙烯基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(9g,24mmol)于TFA(25mL)和DCM(25mL)中的混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物在真空中去除,以得到呈黄色油的粗产物4-甲基-2-(2-氧代-5-(2-氧代乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(9g)。产率100%(粗产物)(ESI 348.1(M+H)$^+$)。

[2019] 步骤3:2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[2020] 

[2021] 向4-甲基-2-(2-氧代-5-(2-氧代乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(10g粗产物,24mmol)于DCE(100mL)中的溶液中添加3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐(5.9g,48mmol),并且在室温下搅拌20分钟。添加$NaBH(OAc)_3$(10.1g,48mmol),并且在室温下搅拌1小时。将反应用MeOH(30mL)淬灭并过滤。将滤液在真空中浓缩,并且将残余物在C18/120g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(8g)。产率79%(ESI 419.2(M+H)$^+$)。

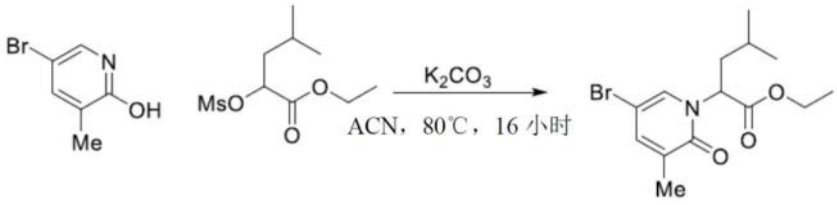
[2022] 步骤4:2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

[2023] 

[2024] 将2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(8g,19mmol)用含LiOH-H_2O(2.4g,57mmol)的EtOH(60mL)和水(12mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用2N HCl中和,并且在真空中浓缩。将残余物在C18/120g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色固体的2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(6g)。产率80%(ESI 391.1(M+H)$^+$)。

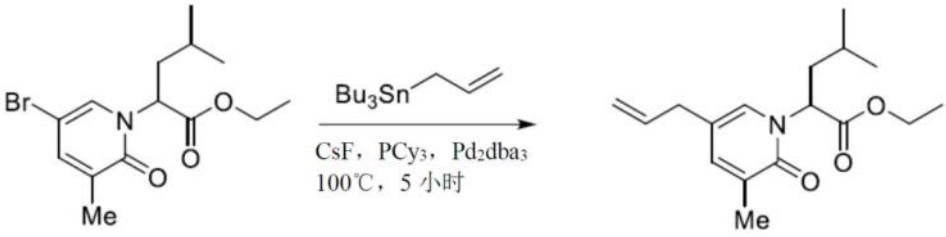
[2025] 2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸的制备

[2026] 步骤1:2-(5-溴-3-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[2027] 

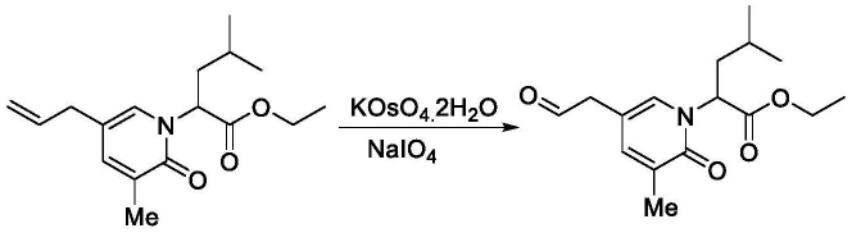
[2028] 将5-((二甲基氨基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(500mg,3.28mmol)、K_2CO_3(1.36g,9.86mmol)和4-甲基-2-(甲基磺酰基氧基)戊酸乙酯(1.17g,4.93mmol)于CH_3CN(20mL)中的混合物在80℃下搅拌过夜。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 1:2)进行纯化,以产生呈黄色油的2-(5-((二甲基氨基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(300mg)。产率31%(ESI 330(M+H)$^+$)。

[2029] 步骤2:2-(5-烯丙基-3-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯



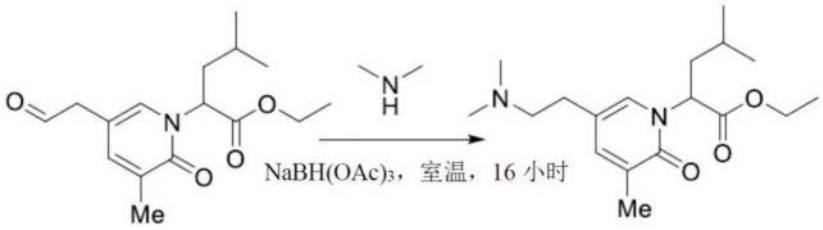
[2030] 在N_2气氛下向2-(5-溴-3-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(2.5g,7.57mmol)和烯丙基三丁基锡烷(2.5g,7.57mmol)于二噁烷(25mL)中的溶液中添加$Pd_2(dba)_3$(0.3g,0.38mmol)和CsF(2.3g,15.1mmol)以及PCy_3(212.0mg,0.76mmol),并且在100℃下搅拌5小时。将混合物冷却到室温、过滤并用EtOAc洗涤。将滤液在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 20:1)进行纯化,以产生呈无色油的2-(5-烯丙基-3-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1.61g)。产率73%(ESI 292(M+H)$^+$)。

[2031] 步骤3:4-甲基-2-(3-甲基-2-氧代-5-(2-氧代乙基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯

[2032] 

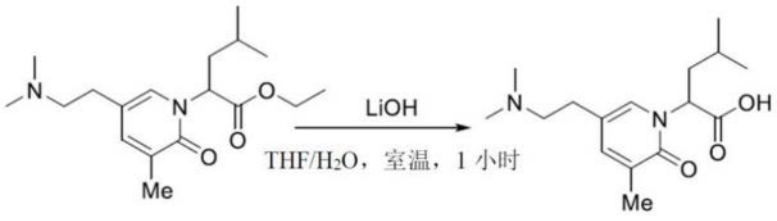
[2033] 向2-(5-烯丙基-3-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1.61g,5.53mmol)于THF/H_2O(24mL/12mL)中的溶液中添加K_2OsO_4-$2H_2O$(21mg,0.058mmol)于H_2O(4mL)中的溶液,并且在室温下搅拌1小时。添加$NaIO_4$(2.37g,11.1mmol)于H_2O(20mL)中的溶液,并且在室温下搅拌2小时。LCMS显示反应完全。将反应混合物用100mL水稀释,并且用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色油的粗产物4-甲基-2-(3-甲基-2-氧代-5-(2-氧代乙基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(1.6g,粗产物),其直接用于下一反应。(ESI 294.1$(M+H)^+$)。

[2034] 步骤4:2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[2035] 

[2036] 将4-甲基-2-(3-甲基-2-氧代-5-(2-氧代乙基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(2g,16.2mmol)、二甲胺(THF中2M)(41mL)于DCE(10mL)中的混合物在室温下搅拌30分钟。然后添加$NaBH(OAc)_3$(5.2g,24.39mmol),并且在室温下搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1g)。产率46%(ESI 323.2$(M+H)^+$)。

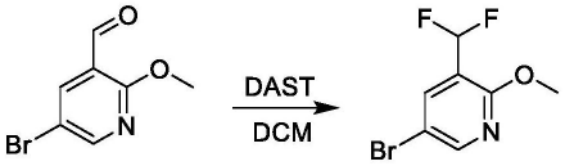
[2037] 步骤5:2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

[2038] 

[2039] 将2-(5-((二甲基氨基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(606mg,1.88mmol)用含LiOH-H_2O(395mg,9.4mmol)的THF(8mL)和水(3mL)在室温下处理2小时。将反应用1N HCl酸化到pH＝3～4。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过制备型HPLC A(30-80% MeCN)进行纯化,以产生呈白色固体的2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(480mg)。产率87%(ESI 295$(M+H)^+$)。

[2040] 2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸的制备

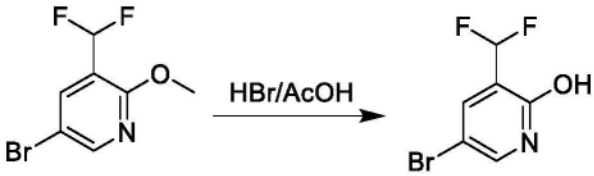
[2041] 步骤1:5-溴-3-(二氟甲基)-2-甲氧基吡啶

[2042] 

[2043] 向5-溴-2-甲氧基烟碱醛(10.0g,46.3mmol)于干燥DCM(100mL)中的混合物中

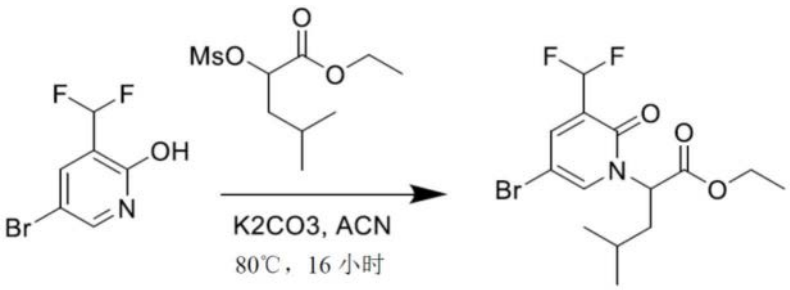
[2044] 在N_2下在0℃下添加DAST(29.8g,185.2mmol),并且在0℃下搅拌2天。将反应用100mL的饱和NaHCO3溶液淬灭。将水层用DCM(100mL x 3)进行萃取。将合并的有机层用$NaHCO_3$(饱和,100mL)和盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色油的5-溴-3-(二氟甲基)-2-甲氧基吡啶(11.0g)。产率100%(ESI 238.1(M+H)$^+$)。

[2045] 步骤2:5-溴-3-(二氟甲基)吡啶-2-醇

[2046] 

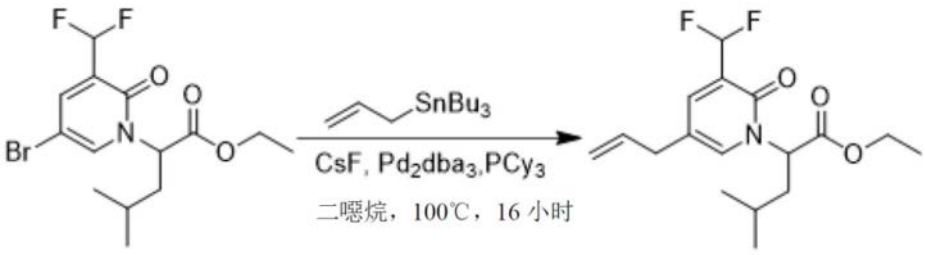
[2047] 将5-溴-3-(二氟甲基)-2-甲氧基吡啶(11.0g,46.2mmol)于HBr(乙酸中33%,100mL)中的混合物在室温下搅拌5小时,并且然后在40℃下搅拌75分钟。将混合物浓缩,并且倒入100mL饱和$NaHCO_3$溶液中,并且用DCM萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,并且在真空中浓缩,以得到呈白色固体的5-溴-3-(二氟甲基)吡啶-2-醇(8.5g),其在不进行进一步纯化的情况下使用。产率73.2%(ESI 226.0(M+H)$^+$)。

[2048] 步骤3:乙基2-(5-溴-3-(二氟甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4

[2049] 

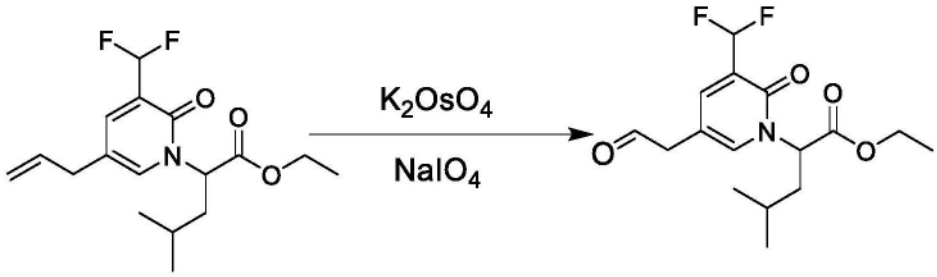
[2050] 将5-溴-3-(二氟甲基)吡啶-2-醇(7.0g,31.2mmol)、4-甲基-2-((甲基磺酰基)氧基)戊酸乙酯(14.0g,37.4mmol)和K_2CO_3(14.0g,62.5mmol)于ACN(100mL)中的混合物在80℃下搅拌过夜。将混合物过滤,并且用ACN(20mL)进行洗涤。将滤液在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 4:1)进行纯化,以产生呈白色固体的乙基2-(5-溴-3-(二氟甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4(10.0g)。产率80.3%(ESI 366.0(M+H)$^+$)。

[2051] 步骤4:2-(5-烯丙基-3-(二氟甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[2052] 

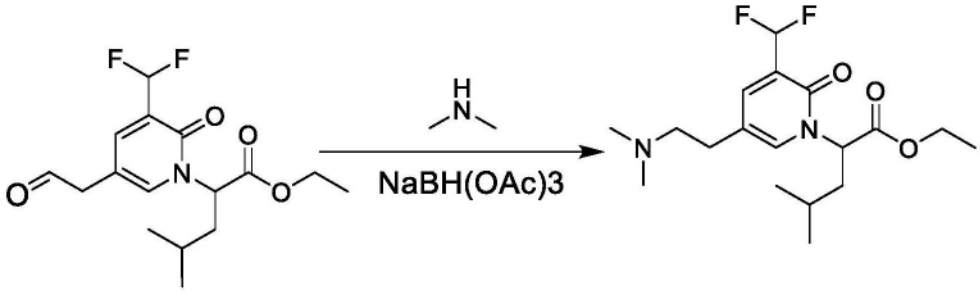
[2053] 将乙基2-(5-溴-3-(二氟甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4(6.0g,16.2mmol)、烯丙基三丁基锡烷(7.0g,19.2mmol)、CsF(5.0g,32.4mmol)、$Pd(dba)_3$(720mg,1.62mmol)和PCy_3(450mg,0.135mmol)于二噁烷(100mL)中的混合物在100℃下搅拌过夜。将混合物倒入到水(200mL)中,用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 4:1)进行纯化,以得到呈白色固体的乙基2-(5-烯丙基-3-(二氟甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4(3.0g)。产率71.6%(ESI 328.1(M+H)+)。

[2054] 步骤5:2-(3-(二氟甲基)-2-氧代-5-(2-氧代乙基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[2055] 

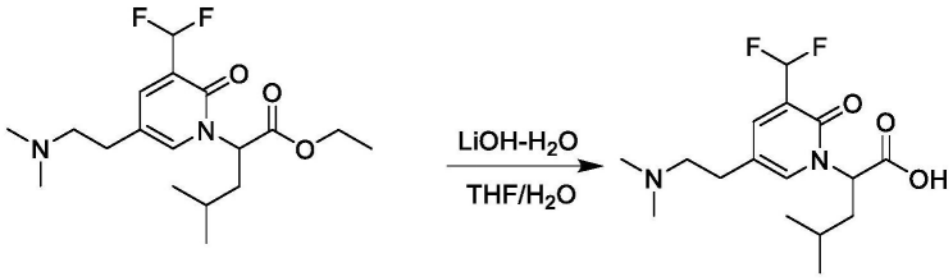
[2056] 向乙基2-(5-烯丙基-3-(二氟甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4(3.0g,9.1mmol)于THF/H_2O(2/1,100mL)中的混合物中添加K_2OsO_4(33.7mg,0.09mmol),并且在室温下搅拌1小时。添加$NaIO_4$(3.9,18.3mmol),并且将混合物搅拌2小时。将混合物倒入到水(200mL)中并用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤(200mL),并且经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色油的2-(3-(二氟甲基)-2-氧代-5-(2-氧代乙基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(3.0g,粗产物),其在不进行进一步纯化的情况下使用。(ESI 330.1(M+H)+)。

[2057] 步骤6:2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[2058] 

[2059] 将2-(3-(二氟甲基)-2-氧代-5-(2-氧代乙基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(3.0g,9.1mmol)、二甲胺(THF中2M,14mL,28mmol)于DCE(50mL)中的混合物在室温下搅拌30分钟。分批添加$NaBH(OAc)_3$(3.8g,18.2mmol),并且将反应在室温下搅拌过夜。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物在C18/120g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以得到呈黄色油的2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(2.0g)。产率33.6%(ESI 359.2$(M+H)^+$)。

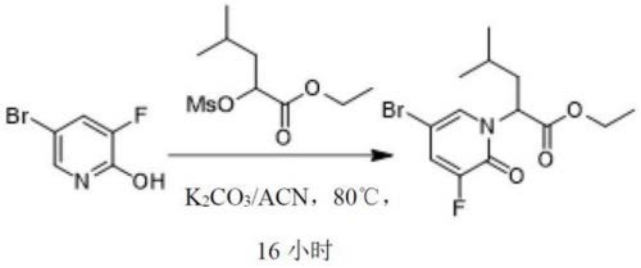
[2060] 步骤7:2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

[2061] 

[2062] 将2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(2.0g,5.5mmol)的混合物用含LiOH-H_2O(40mg,1.01mmol)的THF(20mL)和水(10mL)在室温下处理2小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物在C18/120g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(1.2g)。产率85.6%(ESI 331.1(M+H)$^+$)。

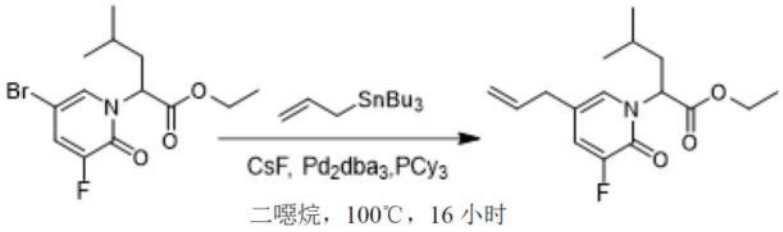
[2063] 2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸的制备

[2064] 步骤1:2-(5-溴-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[2065] 

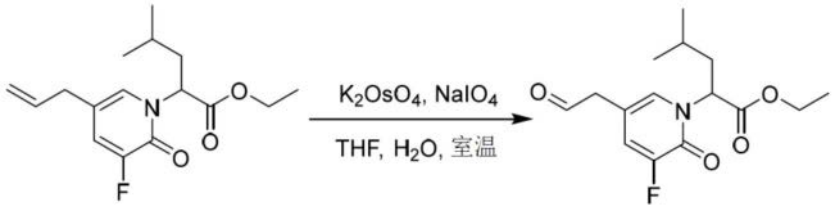
[2066] 将5-溴-3-氟吡啶-2-醇(5.0g,15.6mmol)、K_2CO_3(7.36g,53.3mmol)和4-甲基-2-(甲基磺酰基氧基)戊酸乙酯(9.9g,23.4mmol)于CH_3CN(180mL)中的混合物在80℃下搅拌过夜。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 1:2)进行纯化,以得到呈黄色油的2-(5-溴-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(6.5g)。产率81%(ESI 334.0(M+H)$^+$)。

[2067] 步骤2:2-(5-烯丙基-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[2068] 

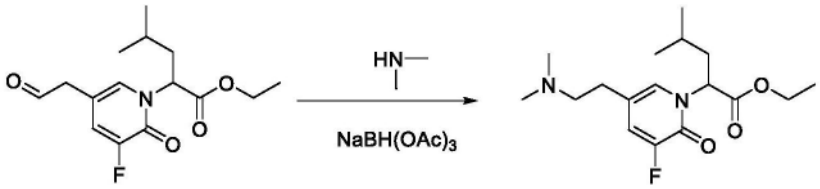
[2069] 将2-(5-溴-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(5.0g,7.6mmol)、烯丙基三丁基锡烷(6.0g,9.1mmol)、Pd_2dba_3(240.0mg,0.76mmol)、PCy_3(450mg,0.76mmo)和CsF(4.6g,15.1mmol)于无水二噁烷(100mL)中的混合物在N_2下在100℃下搅拌16小时。将混合物冷却到室温,并且用饱和NH_4Cl溶液(100mL)和EtOAc(100mL)稀释。将混合物分离,并且将水层用EtOAc(100mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 4:1)进行纯化,以产生呈黄色固体的2-(5-烯丙基-3-氟-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(3.0g)。产率69%(ESI 296.2(M+H)$^+$)。

[2070] 步骤3:2-(3-氟-2-氧代-5-(2-氧代乙基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[2071] 

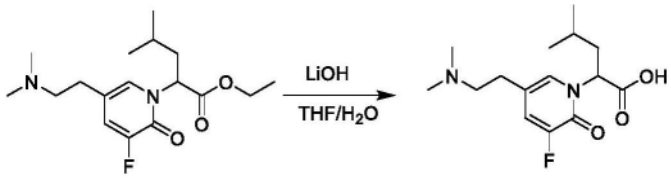
[2072] 向2-(5-烯丙基-3-氟-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(5.5g,18.6mmol)于THF/H_2O(60mL/20mL)中的溶液中添加K_2OsO_4-$2H_2O$(60.0mg,0.16mmol)于H_2O(4mL)中的溶液,并且在室温下搅拌1小时。添加$NaIO_4$(7.8g,37.2mmol)于H_2O(20mL)中的溶液,并且在室温下搅拌2小时。LCMS显示反应完全。将反应混合物用100mL水稀释,并且用EtOAc(120mL x 3)萃取。将合并的有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色油的粗产物2-(3-氟-2-氧代-5-(2-氧代乙基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(5.0g,粗产物),其在不进行进一步纯化的情况下直接用于下一反应。(ESI 298.1(M+H)$^+$)。

[2073] 步骤4:2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[2074] 

[2075] 在25℃下向2-(3-氟-2-氧代-5-(2-氧代乙基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1.2g,4.0mmol)于DCE(50mL)中的混合物中添加二甲胺(THF中2.0M,8.0mL,16.0mmol),并且在25℃下搅拌30分钟。在5℃下添加$NaBH(OAc)_3$(1.7g,8.0mmol),并且在25℃下搅拌16小时。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 10:1)进行纯化,以产生呈无色油的2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(800mg)。产率60%(ESI 327.1(M+H)$^+$)。

[2076] 步骤5:2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

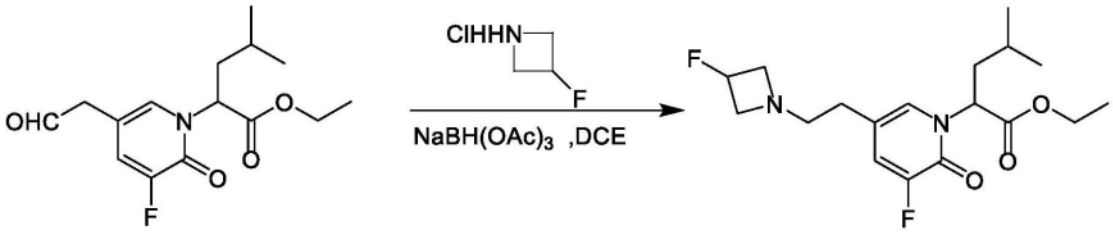
[2077] 

[2078] 将2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(800mg,2.45mmol)用含LiOH-H_2O(310.0mg,7.35mmol)的THF(4mL)和水(1mL)在室温下处理2小时。去除THF,并且将水溶液用1N HCl酸化到pH 5~6。将残余物在C18/120g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈白色固体的2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(700mg)。产率88%(ESI 299.2(M+H)$^+$)。

[2079] 2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸的制备

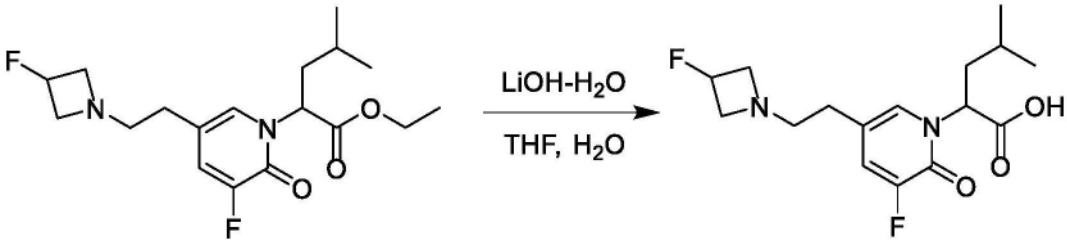
[2080] 步骤1:2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-

甲基戊酸乙酯

[2081] 

[2082] 在25℃下向2-(3-氟-2-氧代-5-(2-氧代乙基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(5g,15mmol)于DCE(70mL)中的混合物中添加3-氟氮杂环丁烷盐酸盐(1.8g,22.5mmol),并且在25℃下搅拌10分钟。在5℃下添加$NaBH(OAc)_3$(6.4g,30mmol),并且在25℃下搅拌2小时。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 10:1)进行纯化,以产生呈黄色油的2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(3.8g)。产率:63%(ESI 357.2$(M+H)^+$)。

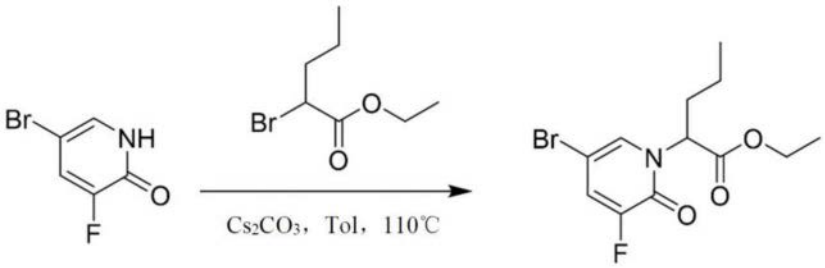
[2083] 步骤2:2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

[2084] 

[2085] 将2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸甲酯乙酯(86mg,0.24mmol)用含LiOH一水合物(50mg,1.2mmol)的THF(3mL)和H_2O(0.5mL)在室温下处理1小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4~5。将残余物在C18/120g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈白色固体的2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(55mg)。产率70%(ESI 329.1$(M+H)^+$)。

[2086] 2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)戊酸的制备

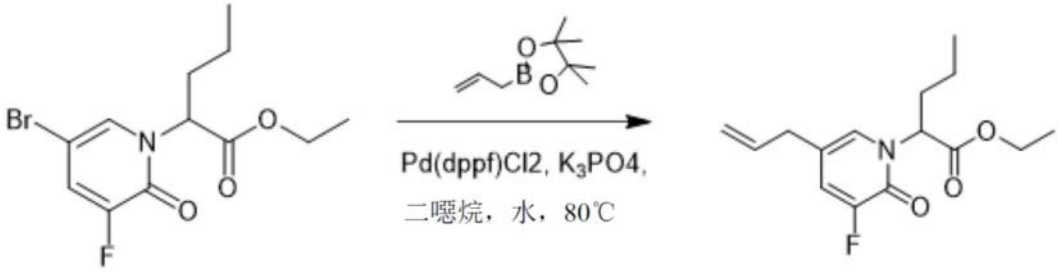
[2087] 步骤1:2-(5-溴-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯

[2088] 

[2089] 将5-溴-3-氟吡啶-2(1H)-酮(2.1g,11.0mmol)、2-溴戊酸乙酯(3.43g,16.5mmol)和Cs_2CO_3(7.17g,22.0mmol)于甲苯(50mL)中的混合物在110℃下搅拌过夜。将反应混合物过滤,用EtOAc洗涤,在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 2:1)进行纯化,以得到呈白色油的2-(5-溴-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(2.9g)。产率82%(ESI

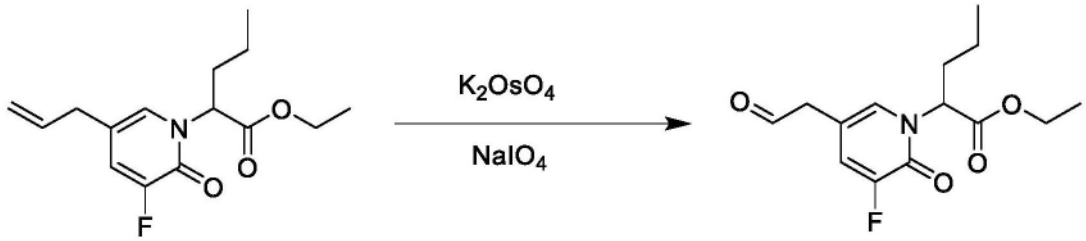
320.02(M+H)$^+$)。

[2090] 步骤2:2-(5-烯丙基-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯

[2091] 

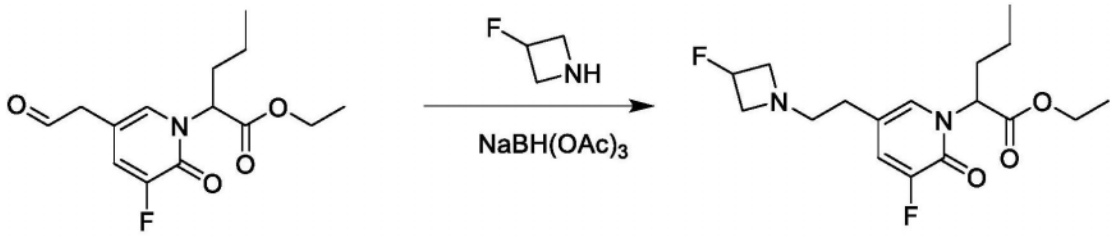
[2092] 将2-(5-溴-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(2.9g,13.2mmol)、2-烯丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(2.66g,15.8mmol)、Pd(dppf)Cl_2(482.5mg,0.66mmol)和K_3PO_4(5.60g,26.4mmol)于1,4-二噁烷(30mL)和H_2O(5mL)中的混合物在80℃下搅拌2小时。将反应混合物用50mL水稀释,用EA(60mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 1:2)进行纯化,以产生呈白色油的2-(5-烯丙基-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(1.9g)。产率75%(ESI 282.24(M+H)$^+$)。

[2093] 步骤3:2-(3-氟-2-氧代-5-(2-氧代乙基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯

[2094] 

[2095] 向2-(5-烯丙基-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯乙酯(1.9g,6.7mmol)于THF(20mL)和H_2O(30mL)中的混合物添加K_2OsO_4(25.8mg,0.07mmol),并且在室温下搅拌1小时。添加$NaIO_4$(3.9,13.4mmol)并且将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物倒入到水(100mL)中并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤(100mL),经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以产生呈黄色油的2-(3-氟-2-氧代-5-(2-氧代乙基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(1.7g,粗产物),其直接用于下一反应。(ESI 284.12(M+H)+)。

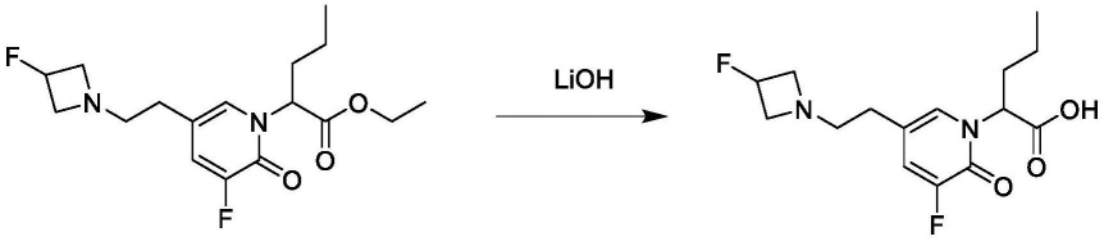
[2096] 步骤4:2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯

[2097] 

[2098] 将2-(3-氟-2-氧代-5-(2-氧代乙基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(1.7g,6mmol)、AcOH(0.44g,7.2mmol)和3-氟氮杂环丁烷盐酸盐(1.0g,9.0mmol)于MeOH(30mL)中的混合物在室温下搅拌30分钟。添加$NaBH(OAc)_3$(2.54g,12mmol),并且在室温下搅拌2小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 4:1)进行纯化,以产生呈黄色油

的2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(700mg)。产率40%(ESI 343.18(M+H)$^+$)。

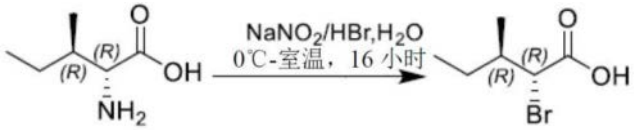
[2099] 步骤5:2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)戊酸

[2100] 

[2101] 将2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(700mg,2.05mmol)用含LiOH-H_2O(344mg,8.2mmol)的EtOH(4mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将混合物用1N HCl酸化到pH 4~5。将反应混合物在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,20%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色固体的2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)戊酸(500mg)。产率78%(ESI 315.14(M+H)$^+$)。

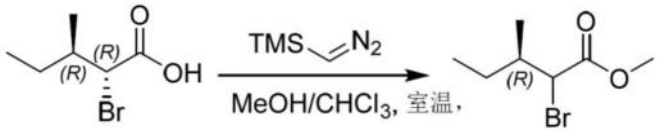
[2102] (3R)-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-甲基戊酸的制备

[2103] 步骤1:(2R,3R)-2-溴-3-甲基戊酸

[2104] 

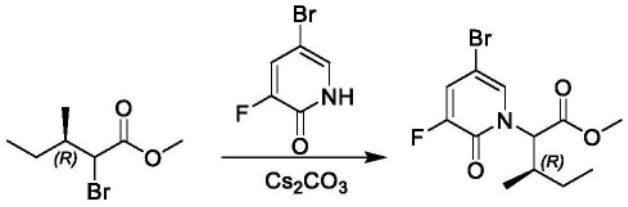
[2105] 向D-异亮氨酸(10.0g,76.23mmol)于H_2O(50mL)中的溶液中添加含40% HBr的水(100mL)。将反应混合物冷却到0℃。逐滴添加亚硝酸钠(7.9g,114.35mmol)于H_2O(10mL)中的溶液。然后将反应混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物用EtOAc(100mL x 3)萃取。将有机层用盐水(50mL)洗涤,并且经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中过滤,以产生呈棕色油的(2R,3R)-2-溴-3-甲基戊酸(14.0g),其在不进行进一步纯化的情况下直接用于下一反应。产率95%(ESI 195.1(M+H)$^+$)。

[2106] 步骤2:(3R)-2-溴-3-甲基戊酸甲酯

[2107] 

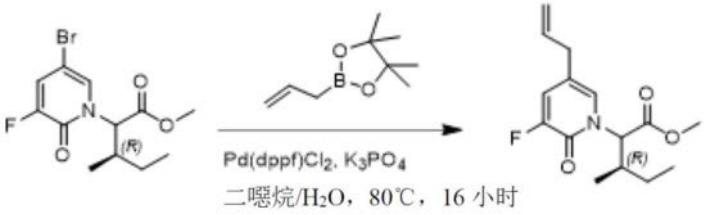
[2108] 将(2R,3R)-2-溴-3-甲基戊酸(12.6g,64.60mmol)于MeOH/$CHCl_3$(30mL/90mL)中的混合物冷却到0℃。逐滴添加(重氮甲基)三甲基硅烷(已烷中2.0M;64.6m L;129.20mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。LCMS示出反应完成。将混合物在真空中浓缩,以产生呈黄色油的(3R)-2-溴-3-甲基戊酸甲酯(12.0g),其在不进行进一步纯化的条件下直接用于下一反应。产率89%(ESI 209.1(M+H)$^+$)。

[2109] 步骤3:(3R)-2-(5-溴-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-甲基戊酸甲酯

[2110] 

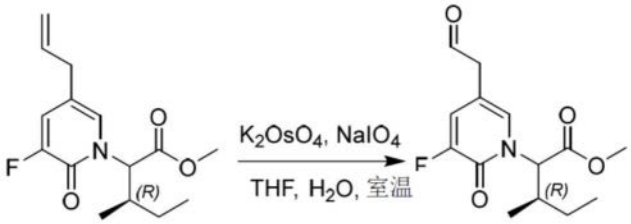
[2111] 将5-溴-3-氟吡啶-2(1H)-酮(3.1g,16.15mmol)、Cs_2CO_3(10.5g,32.3mmol)和(3R)-2-溴-3-甲基戊酸甲酯(5.06g,24.23mmol)于二噁烷(100mL)中的混合物在110℃下搅拌16小时。LCMS显示反应完全。将混合物过滤,并且用EtOAc(20mL)进行洗涤。将滤液在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 10:1)进行纯化,以产生呈无色油的(3R)-2-(5-溴-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-甲基戊酸甲酯(2.2g)。产率43%(ESI 322.0(M+H)$^+$)。

[2112] 步骤4:(3R)-2-(5-烯丙基-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-甲基戊酸甲酯

[2113] 

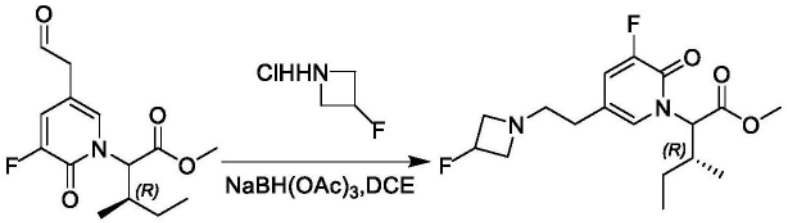
[2114] 将(3R)-2-(5-溴-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-甲基戊酸甲酯(2.2g,6.87mmol)、2-烯丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(3.5g,20.61mmol)、Pd(dppf)Cl_2(251mg,0.34mmol)和K_3PO_4(2.9g,13.74mmol,2.0当量)于二噁烷(100mL)和H_2O(10mL)中的混合物在氮气气氛下在80℃下搅拌16小时。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 10:1)进行纯化,以产生呈黄色油的(3R)-2-(5-烯丙基-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-甲基戊酸甲酯(1.2g)。产率55%(ESI 282.1(M+H)$^+$)。

[2115] 步骤5:(3R)-2-(3-氟-2-氧代-5-(2-氧代乙基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基戊酸甲酯

[2116] 

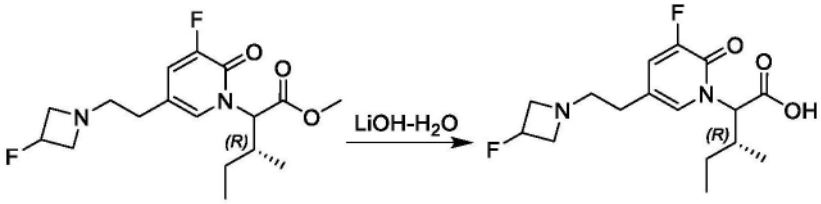
[2117] 向(3R)-2-(5-烯丙基-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-甲基戊酸甲酯(1.2g,4.27mmol)于THF/H_2O(20mL/20mL)中的溶液中添加K_2OsO_4-$2H_2O$(15.7mg,0.043mmol)于H_2O(3mL)中的溶液,并且在室温下搅拌1小时。然后逐滴添加$NaIO_4$(1.8g,8.54mmol)于H_2O(10mL)中的溶液,并且将混合物在室温下搅拌2小时。LCMS显示反应完全。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释,用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以产生呈无色油的(3R)-2-(3-氟-2-氧代-5-(2-氧代乙基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基戊酸甲酯(1.3g,粗产物),其在不进行进一步纯化的情况下用于下一反应。(ESI 284.1(M+H)$^+$)。

[2118] 步骤6:(3R)-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-甲基戊酸甲酯

[2119] 

[2120] 在25℃下向(3R)-2-(3-氟-2-氧代-5-(2-氧代乙基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基戊酸甲酯(1.3g,4.59mmol)于DCE(20mL)中的混合物中添加3-氟氮杂环丁烷盐酸盐(768mg,6.89mmol),并且在25℃下搅拌1小时。在5℃下添加$NaBH(OAc)_3$(2.9g,13.77mmol),并且在25℃下搅拌16小时。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 20:1)进行纯化,以产生呈棕色油的(3R)-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-甲基戊酸甲酯(800mg)。产率51%(ESI 343.1$[M+H]^+$)。

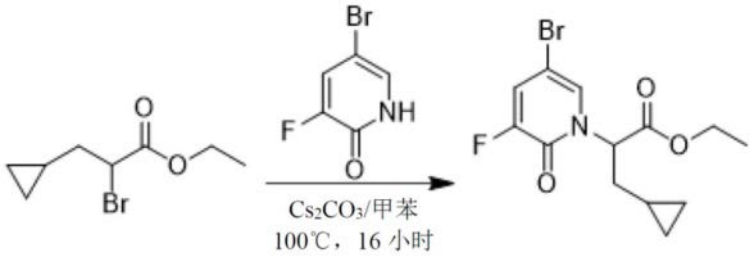
[2121] 步骤7:(3R)-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-甲基戊酸

[2122] 

[2123] 将(3R)-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-甲基戊酸甲酯(800mg,2.34mmol)用含$LiOH-H_2O$(491mg,11.7mmol)的EtOH(5mL)和水(2mL)处理,并且将混合物在室温下搅拌30分钟。将混合物用1N HCl酸化到pH 5~6,浓缩并且在C18/40g柱(A:水/0.01%TFA,B:MeOH,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈白色固体的(3R)-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-甲基戊酸(600mg)。产率78%(ESI 329.2$(M+H)^+$)。

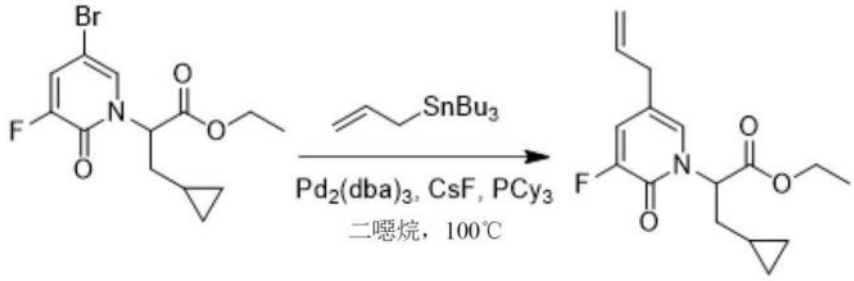
[2124] 3-环丙基-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丙酸的制备

[2125] 步骤1:2-(5-溴-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-环丙基丙酸乙酯

[2126] 

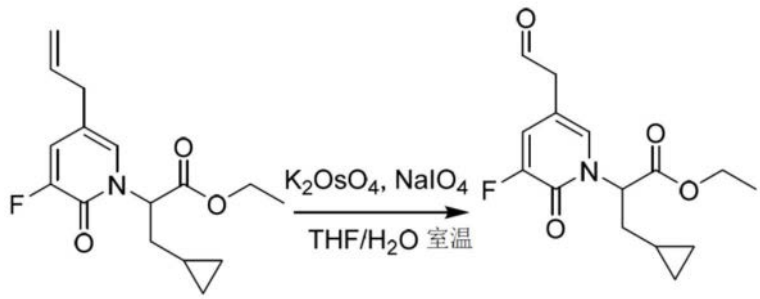
[2127] 将5-溴-3-氟吡啶-2(1H)-酮(2.0g,10.4mmol)、Cs_2CO_3(6.5g,20.8mmol)和2-溴-3-环丙基丙酸乙酯(2.7g,12.4mmol)于甲苯(50mL)中的混合物在110℃下搅拌16小时。LCMS显示反应完全。将混合物过滤,并且用EtOAc(20mL)进行洗涤。将滤液在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 4:1)进行纯化,以产生呈黄色油的2-(5-溴-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-环丙基丙酸乙酯(2.0g)。产率58%(ESI 333$(M+H)^+$)。

[2128] 步骤2:2-(5-烯丙基-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-环丙基丙酸乙酯

[2129] 

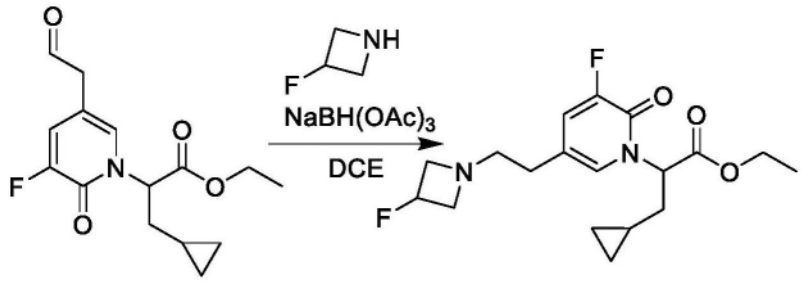
[2130] 将2-(5-溴-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-环丙基丙酸乙酯(1.5g,4.5mmol)、烯丙基三丁基锡烷(1.5g,5.4mmol)、CsF(1.4g,9mmol)、$Pd(dba)_3$(126mg,0.45mmol)和PCy_3(206mg,0.225mmol)于二噁烷(100mL)中的混合物在100℃下搅拌过夜。将混合物倒入到水(200mL)中并用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 4:1)进行纯化,以产生呈黄色油的2-(5-烯丙基-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-环丙基丙酸乙酯(1.0g)。产率83%(ESI 294(M+H)+)。

[2131] 步骤3:3-环丙基-2-(3-氟-2-氧代-5-(2-氧代乙基)吡啶-1(2H)-基)丙酸乙酯

[2132] 

[2133] 向2-(5-烯丙基-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-环丙基丙酸乙酯(800mg,2.7mmol)于THF/H_2O(60mL/20mL)中的溶液中添加K_2OsO_4-$2H_2O$(10mg,0.027mmol)于H_2O(4mL)中的溶液,并且在室温下搅拌1小时。然后添加$NaIO_4$(1.1g,5.4mmol)于H_2O(20mL)中的溶液,并且在室温下搅拌2小时。LCMS显示反应完全。将反应混合物用100mL水稀释,并且用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以产生呈黄色油的3-环丙基-2-(3-氟-2-氧代-5-(2-氧代乙基)吡啶-1(2H)-基)丙酸乙酯(820mg,粗产物),其在不进行进一步纯化的情况下用于下一反应。(ESI 296$(M+H)^+$)。

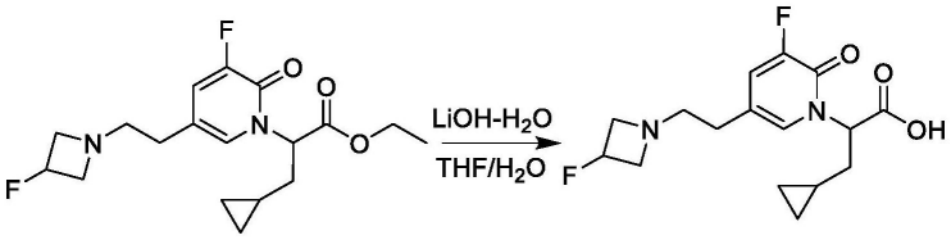
[2134] 步骤4:3-环丙基-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丙酸乙酯

[2135] 

[2136] 将3-环丙基-2-(3-氟-2-氧代-5-(2-氧代乙基)吡啶-1(2H)-基)丙酸乙酯(500mg,1.7mmol)和3-氟氮杂环丁烷盐酸盐(188mg,1.7mmol)于DCE(20mL)中的混合物在室温下搅拌10分钟。添加$NaBH(OAc)_3$(530g,1.5mmol),并且在室温下搅拌2小时。将混合物用水

(50mL)稀释并用DCM(50mL x 3)萃取。将合并的有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的3-环丙基-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丙酸乙酯(300mg)。产率31%(ESI 355(M+H)$^+$)。

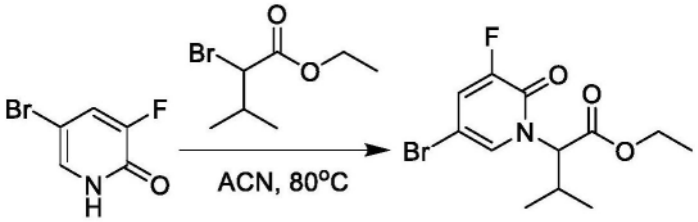
[2137] 步骤5:3-环丙基-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丙酸

[2138] 

[2139] 将3-环丙基-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丙酸乙酯(300mg,0.84mmol)用含LiOH-H_2O(178mg,4.20mmol)的THF(10mL)和水(5mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 5并且浓缩。将混合物在C18/40g柱(A:水,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈白色固体的2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(200mg)。产率86%(ESI 327(M+H)$^+$)。

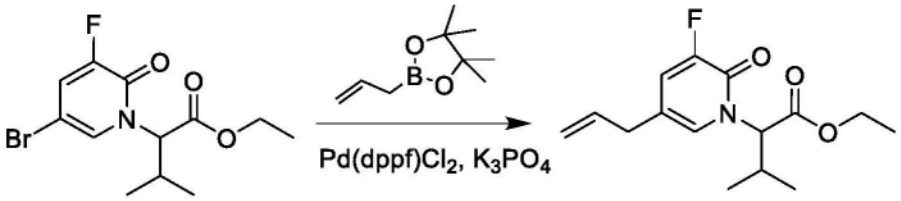
[2140] 2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-甲基丁酸的制备

[2141] 步骤1:2-(5-溴-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-甲基丁酸乙酯

[2142] 

[2143] 将5-溴-3-氟吡啶-2(1H)-酮(5.0g,26.2mmol,1.0当量)、K_2CO_3(7.2g,52.4mmol,2.0当量)和2-溴-3-甲基丁酸乙酯(6.5g,31.4mmol,1.2当量)于ACN(100mL)中的混合物在80℃下搅拌16小时。LCMS显示反应完全。将混合物过滤,并且用EtOAc(20mL)进行洗涤。将滤液在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 4:1)进行纯化,以产生呈黄色油的2-(5-溴-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-甲基丁酸乙酯(3.0g)。产率36%(ESI 320.1(M+H)$^+$)。

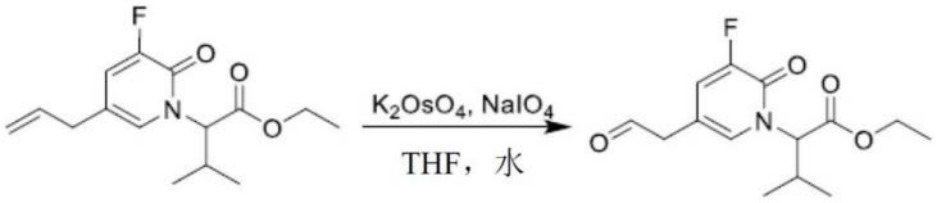
[2144] 步骤2:2-(5-烯丙基-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-甲基丁酸乙酯

[2145] 

[2146] 将2-(5-溴-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-甲基丁酸乙酯(3.0g,9.4mmol,1当量)、2-烯丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.9g,11.3mmol,1.2当量)、Pd

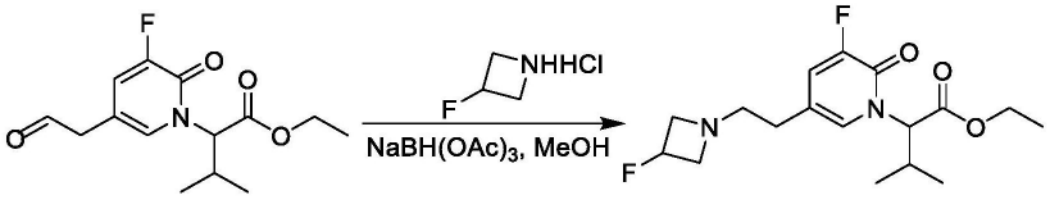
(dppf)Cl_2(343.6mg,0.47mmol,0.05当量)和K_3PO_4(4.0g,18.8mmol,2.0当量)于二噁烷(100mL)和H_2O(10mL)中的混合物在100℃下搅拌过夜。添加水(200mL),并且将溶液用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 4:1)进行纯化,以产生呈黄色油的2-(5-烯丙基-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-甲基丁酸乙酯(2.4g)。产率92%(ESI 282.0(M+H)+)。

[2147] 步骤3:2-(3-氟-2-氧代-5-(2-氧代乙基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基丁酸乙酯

[2148] 

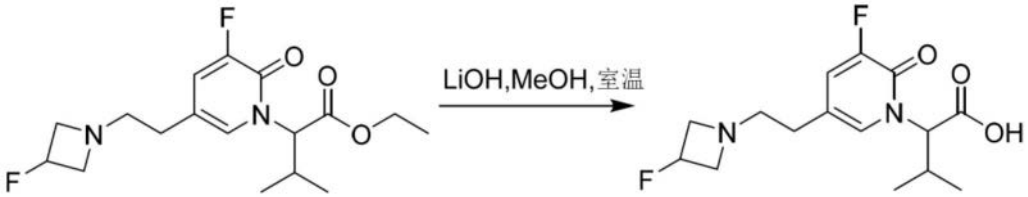
[2149] 向2-(5-烯丙基-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-甲基丁酸乙酯(2.4g,8.6mmol,1.0当量)于THF(100mL)和H_2O(30mL)中的溶液中添加K_2OsO_4·$2H_2O$(32mg,0.086mmol,0.01当量)于H_2O(4mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌1小时。然后添加$NaIO_4$(3.7g,17.2mmol,2.0当量)于H_2O(20mL)中的溶液,并且在室温下搅拌2小时。LCMS显示反应完全。添加水(100mL),并且将溶液用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以产生呈黄色油的2-(3-氟-2-氧代-5-(2-氧代乙基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基丁酸乙酯(1.6g,粗产物),其在不进行进一步纯化的情况下用于下一反应。(ESI 284.1$(M+H)^+$)。

[2150] 步骤4:2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-甲基丁酸乙酯

[2151] 

[2152] 将2-(3-氟-2-氧代-5-(2-氧代乙基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基丁酸乙酯(1.6g,5.7mmol,1.0当量)和3-氟氮杂环丁烷盐酸盐(427.5mg,5.7mmol,1.0当量)于MeOH(20mL)中的混合物在室温下搅拌10分钟。添加$NaBH(OAc)_3$(1.8g,8.6mmol,1.5当量),并且在室温下搅拌2小时。LCMS显示反应完全。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 1:1)进行纯化,以产生呈黄色油的2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-甲基丁酸乙酯(700mg)。两个步骤的产率24%(ESI 343.1$(M+H)^+$)。

[2153] 步骤5:2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-甲基丁酸

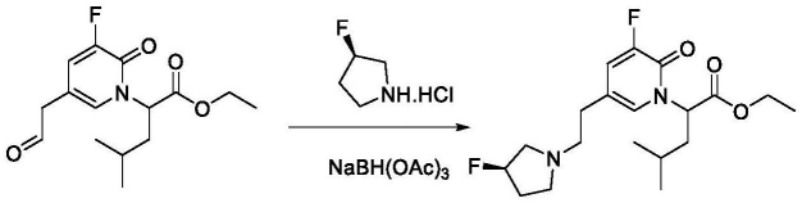
[2154] 

[2155] 将2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-甲基

丁酸乙酯(700mg,2.0mmol,1.0当量)用含LiOH-H_2O(336mg,8.0mmol,4.0当量)的MeOH(10mL)和水(5mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 5并且浓缩。将混合物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈白色固体的2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-甲基丁酸(500mg)。产率78%(ESI 315.1(M+H)$^+$)。

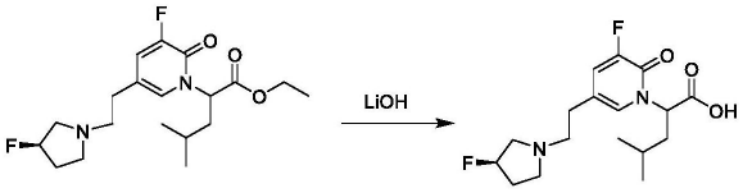
[2156] 2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸的制备

[2157] 步骤1:2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[2158] 

[2159] 在25℃下向2-(3-氟-2-氧代-5-(2-氧代乙基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸甲酯(3.3g,11.2mmol)于DCE(70mL)中的混合物中添加(R)-3-氟吡咯烷盐酸盐(1.4g,11.2mmol),并且在25℃下搅拌30分钟。在5℃下添加$NaBH(OAc)_3$(4.6g,22.4mmol),并且在25℃下搅拌16小时。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 10:1)进行纯化,以得到呈黄色油的化合物2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1.7g)。产率41%(ESI 371.2(M+H)$^+$)。

[2160] 步骤2:2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

[2161] 

[2162] 将2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1.7g,4.59mmol)用含LiOH-H_2O(960.0mg,23.0mmol,5.0当量)的MeOH(12mL)和水(5mL)在室温下处理2小时。去除MeOH,并且将水溶液用1N HCl酸化到pH＝5。将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈白色固体的2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(1.1g)。产率70%(ESI 343.1(M+H)$^+$)。

[2163] 2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸的制备

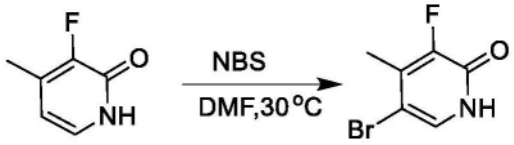
[2164] 步骤1:3-氟-4-甲基吡啶-2(1H)-酮

[2165] 

[2166] 将4-甲基吡啶-2(1H)-酮(10g,92mmol,1.0当量)和氟试剂(16g,46mmol,0.5当量)

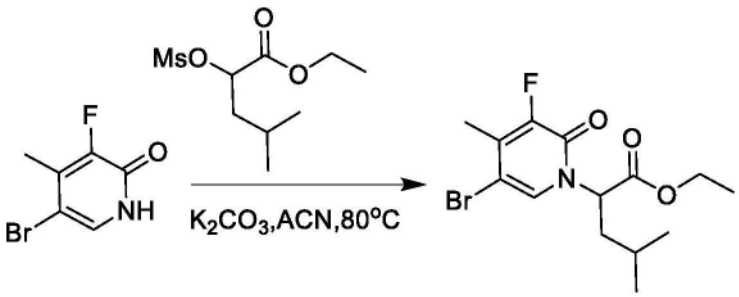
于$CHCl_3$(100mL)和水(100mL)中的混合物在35℃下搅拌16小时。将反应混合物用饱和NaCl溶液(100mL)稀释,并且用DCM(100mL x 3)萃取。将合并的有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(EtOAc:DCM:MeOH 100:10:6)进行纯化,以产生呈白色固体的3-氟-4-甲基吡啶-2(1H)-酮(2.4g)。产率21%(ESI 128(M+H)$^+$)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ13.53(s,1H),7.20(dd,J=6.6,0.6Hz,1H),6.14(t,J=6.1Hz,1H),2.24(d,J=2.5Hz,3H).^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-140.20.

[2167] 步骤2:5-溴-3-氟-4-甲基吡啶-2(1H)-酮

[2168] 

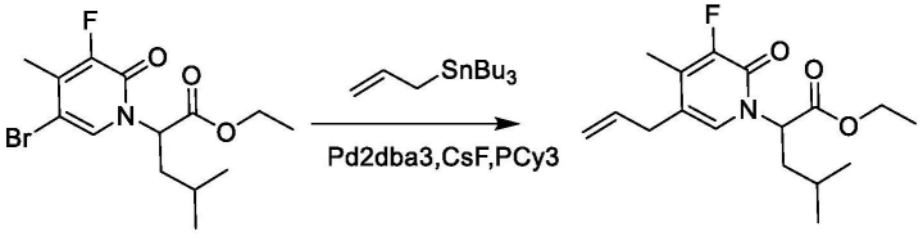
[2169] 向3-氟-4-甲基吡啶-2(1H)-酮(2.4g,18.9mmol,1.0当量)于DMF(20mL)中的溶液中添加NBS(3.7g,20.8mmol,1.1当量),并且在30℃下搅拌1小时。将反应混合物通过反相HPLC(A:水(0.01%TFA);B ACN,B的45%)进行纯化,以产生呈白色固体的5-溴-3-氟-4-甲基吡啶-2(1H)-酮(3g)。产率77%(ESI 206(M+H)$^+$)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.42(d,J=1.3Hz,1H),2.31(d,J=3.0Hz,3H)。

[2170] 步骤3:2-(5-溴-3-氟-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[2171] 

[2172] 将5-溴-3-氟-4-甲基吡啶-2(1H)-酮(3.0g,14.6mmol,1.0当量)、K_2CO_3(4g,29.3mmol,2.0当量)和4-甲基-2-((甲基磺酰基)氧基)戊酸乙酯(7g,29.3mmol,2当量)于CH_3CN(50mL)中的混合物在80℃下搅拌16小时。LCMS显示反应完全。将混合物过滤,并且用CH_3CN(20mL)进行洗涤。将滤液在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 4:1)进行纯化,以产生呈黄色油的2-(5-溴-3-氟-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(4.5g)。产率89%(ESI 348(M+H)$^+$)。

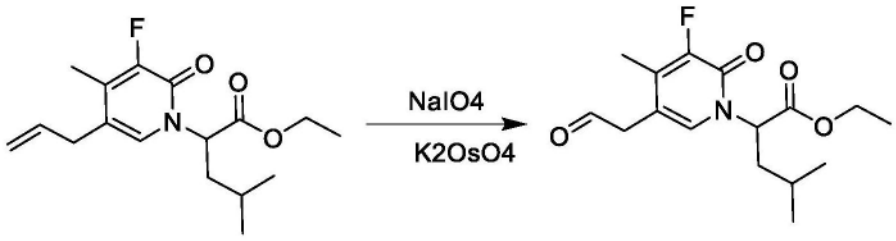
[2173] 步骤4:2-(5-烯丙基-3-氟-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[2174] 

[2175] 将2-(5-溴-3-氟-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(4.5g,13mmol,1.0当量)、烯丙基三丁基锡烷(35.6g,16.9mmol,1.3当量)、Pd_2dba_3(595mg,0.65mmol,0.05当量)、PCy_3(364mg,1.3mmol,0.1当量)和CsF(4g,26mmol,2.0当量)于无水二噁烷(100mL)中的混合物在N_2下在100℃下搅拌16小时。将混合物冷却到室温。添加饱和

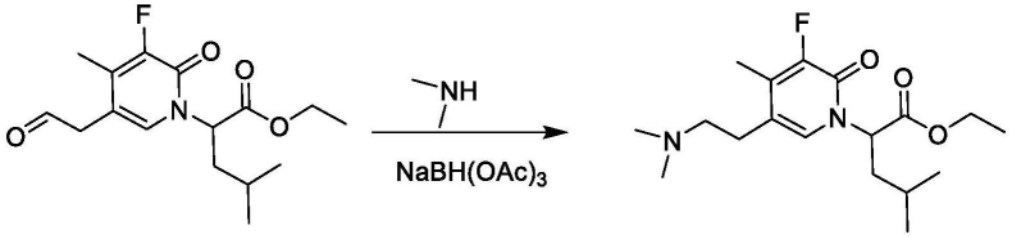
NH4Cl溶液(100mL),并且将溶液用EtOAc(100mL x3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 4:1)进行纯化,以产生呈黄色固体的2-(5-烯丙基-3-氟-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(2g)。产率50%(ESI 310(M+H)$^+$)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.86(s,1H),5.93-5.84(m,1H),5.77-5.73(m,1H),5.18-5.03(m,2H),4.20(q,J=8Hz,2H),3.18-3.14(m,2H),2.13(d,J=2.8Hz,3H),2.01-1.94(m,1H),1.90-1.84(m,1H),1.45-1.37(m,1H),1.26(t,J=8Hz,2H),0.98-0.91(m,6H).

[2176] 步骤5:2-(3-氟-4-甲基-2-氧代-5-(2-氧代乙基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[2177] 

[2178] 向2-(5-烯丙基-3-氟-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1.8g,5.8mmol,1.0当量)于THF/H_2O(60mL/20mL)中的溶液中添加K_2OsO_4-$2H_2O$(21mg,0.058mmol,0.01当量)于H_2O(4mL)中的溶液,并且在室温下搅拌1小时。然后添加$NaIO_4$(1.25g,11.7mmol,2.0当量)于H_2O(20mL)中的溶液,并且在室温下搅拌2小时。LCMS显示反应完全。将反应混合物用100mL水稀释,并且用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以产生呈黄色油的2-(3-氟-4-甲基-2-氧代-5-(2-氧代乙基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(2g,粗产物),其在不进行进一步纯化的情况下用于下一反应。(ESI 312(M+H)$^+$)。

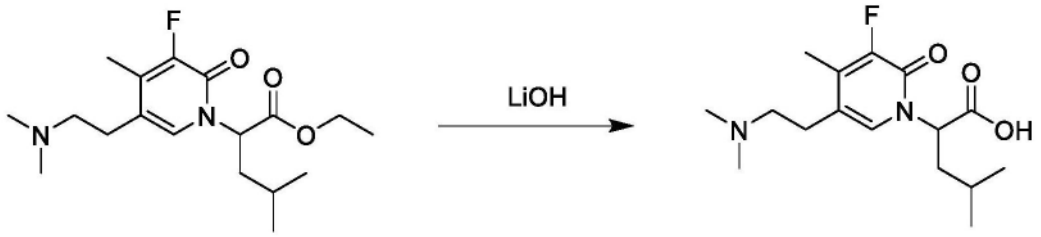
[2179] 步骤6:2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[2180] 

[2181] 将2-(3-氟-4-甲基-2-氧代-5-(2-氧代乙基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(2.0g,6.42mmol)和二甲胺(9.64mL,19.27mmol)(2.0M)于THF中的混合物添加到DCE(32.1mL)中,并且在室温下搅拌10分钟。将$NaBH(OAc)_3$(4.08g,19.3mmol,3.0当量)添加到反应混合物,并且在室温下搅拌2小时。将混合物用水(50mL)稀释并用DCM(50mL x 3)萃取。将合并的有机相经无水Na_2SO_4干燥。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过反相HPLC在NH_4HCO_3条件(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0~100%)中进行纯化,以产生呈黄色油的2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1.41g,4.14mmol,64.5%产率)。(ESI 341(M+H)$^+$)。

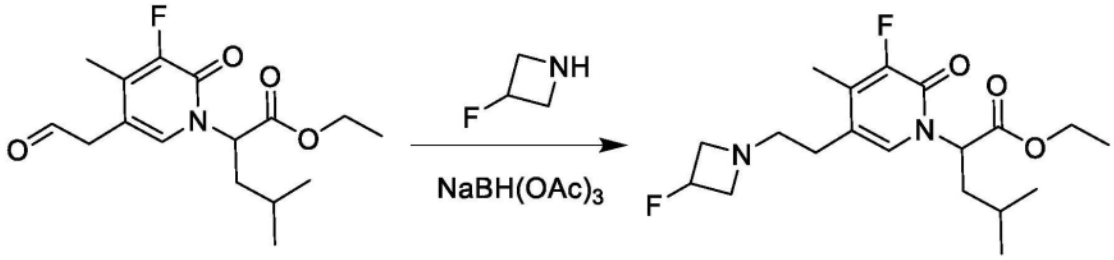
[2182] 步骤7:2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲

基戊酸

[2183] 

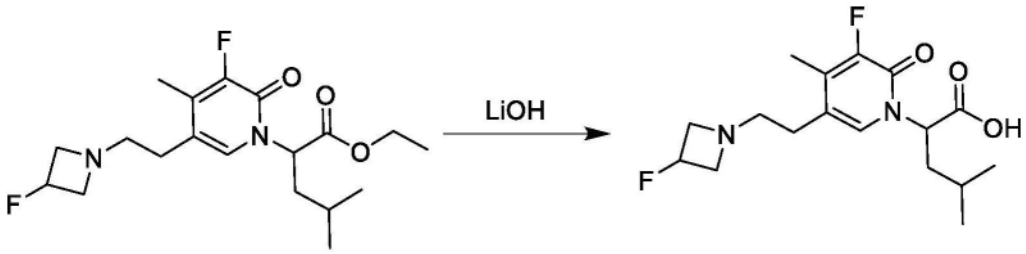
[2184] 将2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1.41g,4.14mmol)用含氢氧化锂(0.496g,20.71mmol)的MeOH(10mL)和水(5mL)在室温下处理2小时。去除MeOH,并且将水溶液用1N HCl酸化到pH＝5。将残余物通过反相HPLC在中性条件中(A:水,B:MeOH,0～100%)中进行纯化,以产生2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(1.21g,3.87mmol,94%产率)(ESI 313(M+H)$^+$)。

[2185] 2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸的制备步骤1:2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[2186] 

[2187] 将2-(3-氟-4-甲基-2-氧代-5-(2-氧代乙基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(2g,6.4mmol)和3-氟氮杂环丁烷盐酸盐(2.1g,19.3mmol,3.0当量)于DCE(20mL)中的混合物在室温下搅拌10分钟。将$NaBH(OAc)_3$(4.2g,19.3mmol,3.0当量)添加到反应混合物,并且在室温下搅拌2小时。将混合物用水(50mL)稀释并用DCM(50mL x 3)萃取。将合并的有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,并且将残余物通过反相HPLC(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,70% B)进行纯化,以产生呈黄色油的2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1g)。产率42%(ESI 371(M+H)$^+$)。

[2188] 步骤2:2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

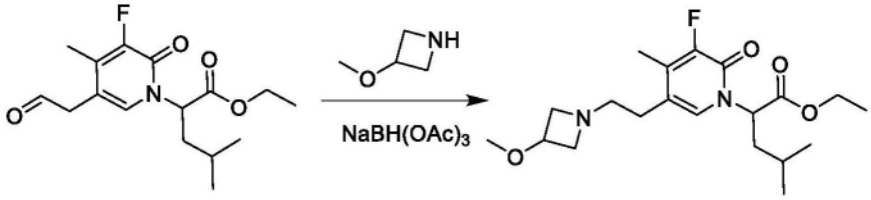
[2189] 

[2190] 将2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1g,2.7mmol,1.0当量)用含$LiOH-H_2O$(567mg,13.5mmol,5.0当量)的MeOH(10mL)和水(5mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 5并且浓缩。

将混合物通过反相HPLC在中性条件中(A:水,B:MeOH,60% B)进行纯化,以产生呈白色固体的2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(800mg)。产率86%(ESI 343(M+H)$^+$)。

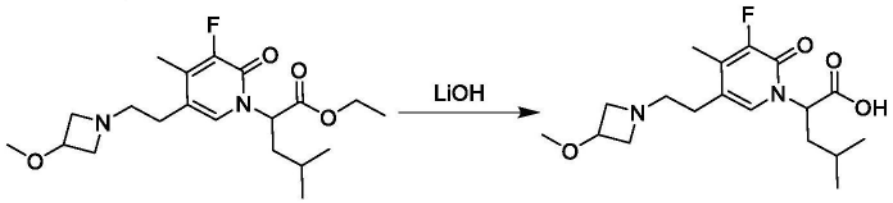
[2191] 2-(3-氟-5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸的制备

[2192] 步骤1:2-(3-氟-5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[2193] 

[2194] 将2-(3-氟-4-甲基-2-氧代-5-(2-氧代乙基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(4.5g,14.4mmol)和3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐(2.7g,21.7mmol)于DCE(20mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。添加$NaBH(OAc)_3$(6.2g,29.2mmol),并且在室温下搅拌2小时。将混合物用水(50mL)稀释并用DCM(50mL x 3)萃取。将合并的有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,并且将残余物在C18/120g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的2-(3-氟-5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(2.7g)。产率49%(ESI 383.1(M+H)$^+$)。

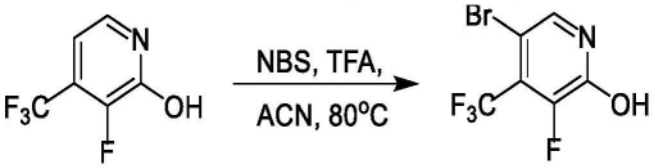
[2195] 步骤2:2-(3-氟-5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

[2196] 

[2197] 将2-(3-氟-5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(3.0g,7.9mmol)用含$LiOH-H_2O$(1.6g,39.3mmol)的EtOH(20mL)和水(5mL)在室温下处理2小时。去除EtOH,并且将水溶液用1N HCl酸化到pH 5并浓缩。将混合物在C18/120g柱(A:水,B:MeOH,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈白色固体的2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(2.4g)。产率86%(ESI 355.3(M+H)$^+$)。

[2198] 2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸的制备

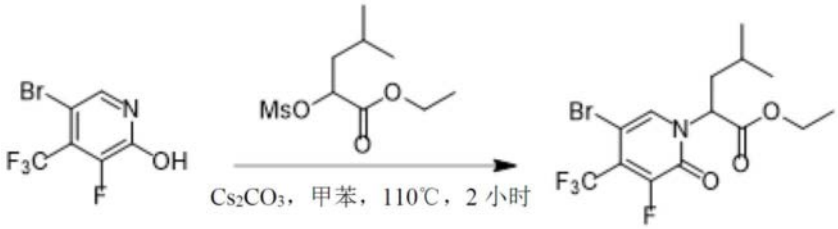
[2199] 步骤1:5-溴-3-氟-4-(三氟甲基)吡啶-2-醇

[2200] 

[2201] 将3-氟-4-(三氟甲基)吡啶-2-醇(16.0g,88.35mmol)和NBS(23.5g,132.53mmol)

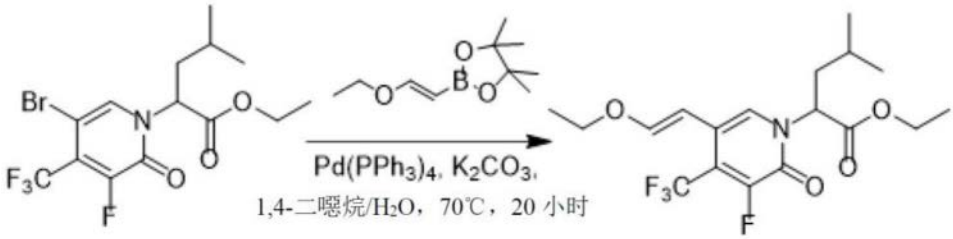
于TFA(32mL)和MeCN(320mL)中的混合物在80℃下搅拌24小时。LCMS显示反应完全。将反应在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 1:1)进行纯化,以产生呈白色固体的5-溴-3-氟-4-(三氟甲基)吡啶-2-醇(19.7g)。产率86%(ESI 259.9(M+H)$^+$)。

[2202] 步骤2:2-(5-溴-3-氟-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[2203] 

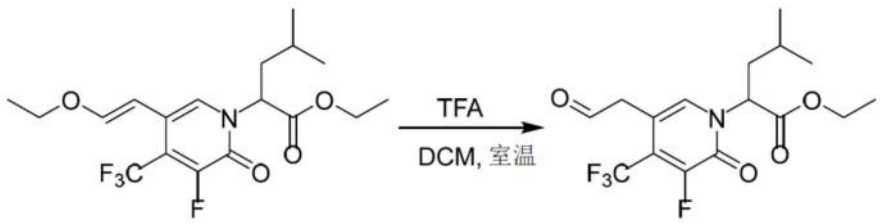
[2204] 将5-溴-3-氟-4-(三氟甲基)吡啶-2-醇(19.7g,75.77mmol)、Cs_2CO_3(49.3g,151.54mmol)和4-甲基-2-((甲基磺酰基)氧基)戊酸乙酯(23.5g,98.5mmol)于甲苯(100mL)中的混合物在110℃下搅拌2小时。LCMS显示反应完全。将混合物过滤,并且用EtOAc(20mL)进行洗涤。将滤液在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc10:1)进行纯化,以产生呈白色固体的2-(5-溴-3-氟-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(12.4g)。产率41%(ESI 402.0(M+H)$^+$)。

[2205] 步骤3:(E)-2-(5-(2-乙氧基乙烯基)-3-氟-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)4-甲基戊酸乙酯

[2206] 

[2207] 将2-(5-溴-3-氟-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(9.7g,24.12mmol)、(E)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(5.7g,28.94mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(832mg,0.72mmol)和K_2CO_3(6.7g,48.24mmol)于1,4-二噁烷(100mL)和水(10mL)中的混合物在70℃下在N_2下搅拌20小时。将反应混合物倒入100mL水中,并且用EtOAc(100mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 10:1)进行纯化,以产生(E)-2-(5-(2-乙氧基乙烯基)-3-氟-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(6.0g)。产率63%(ESI 394.1(M+H)$^+$)。

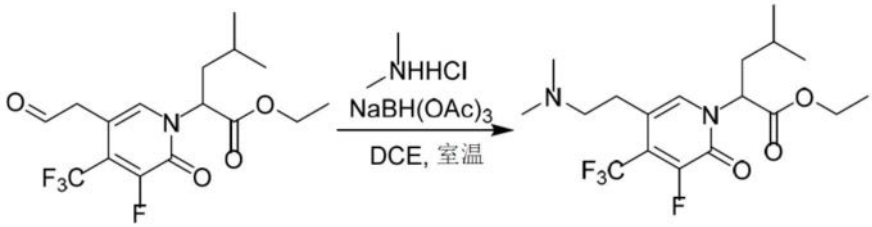
[2208] 步骤4:2-(3-氟-2-氧代-5-(2-氧代乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[2209] 

[2210] 向(E)-2-(5-(2-乙氧基乙烯基)-3-氟-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-

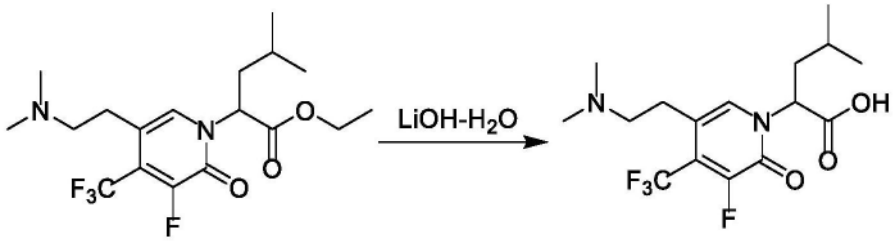
甲基戊酸乙酯(6.0g,15.25mmol)于DCM(50mL)中的混合物中添加TFA(5mL)。将混合物在室温下搅拌3小时。LCMS示出反应完成。将混合物在真空中浓缩。将残余物溶解于EtOAc(100mL)中,用饱和$NaHCO_3$(30mL)和盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈无色油的粗产物2-(3-氟-2-氧代-5-(2-氧代乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(5.5g),其在不进行进一步纯化的情况下用于下一反应。产率99%(ESI 366.1[M+H]$^+$)。

[2211] 步骤5:2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[2212] 

[2213] 在25℃下向2-(3-氟-2-氧代-5-(2-氧代乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(5.5g,15.06mmol)于DCE(100mL)中的混合物中添加二甲胺盐酸盐(2.5g,30.12mmol),并且搅拌1小时。在5℃下添加$NaBH(OAc)_3$(6.4g,30.12mmol),并且在25℃下搅拌16小时。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 10:1)进行纯化,以产生呈棕色油的2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(4.5g)。产率76%(ESI 395.1[M+H]$^+$)。

[2214] 步骤6:2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

[2215] 

[2216] 将2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(4.5g,11.41mmol)用含$LiOH-H_2O$(2.4g,57.05mmol)的EtOH(10mL)和水(2mL)处理,并且将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物用1N HCl酸化到pH=5~6,浓缩并且在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈白色固体的2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(3.7g)。产率89%(ESI 367.1(M+H)$^+$)。

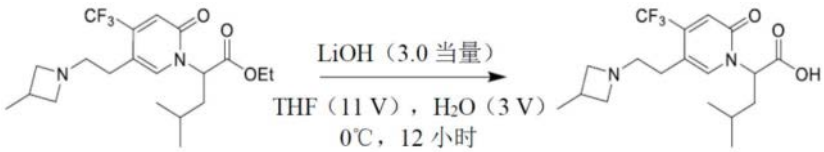
[2217] 4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸的制备

[2218] 步骤1:4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯

[2219] 

[2220] 在25℃下向4-甲基-2-(2-氧代-5-(2-氧代乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(16.0g,36.8mmol,1.00当量)于DCE(100mL)中的混合物中添加3-甲基氮杂环丁烷(2.62g,36.8mmol,1.00当量,HCl)和三乙酰氧基硼氢化钠(15.6g,73.7mmol,2.00当量)。将混合物在0℃下搅拌10分钟,然后在25℃下搅拌12小时。将混合物用H_2O(100mL)稀释,并用DCM(50.0mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=100:1到0:1)进行纯化提供呈黄色油的4-甲基1-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(9.00g,22.3mmol,61%产率)。1H NMR:(400MHz,MeOD)δ7.86(s,1H),6.90(s,1H),5.52-5.56(m,1H),4.08-4.12(m,2H),3.73-3.74(m,4H),3.59-3.61(m,2H),3.81-3.20(m,2H),2.79-2.81(m,3H),2.05-2.09(m,2H),1.86-1.89(m,4H),1.30-1.50(m,7H),1.25-1.29(m,6H),0.95-0.98(m,6H).

[2221] 步骤2:4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸

[2222] 

[2223] 在0℃下向4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(9.00g,19.0mmol,1.00当量)于THF(80.0mL)和H_2O(8.00mL)中的溶液中添加$LiOH.H_2O$(2.39g,57.0mmol,3.00当量)。将混合物在20℃下搅拌12小时。将反应混合物用1M HCl水溶液调节到pH=7,并且在减压下浓缩。将所得残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna c18 250mm*100mm*10um;流动相:[水(0.05% HCl)-ACN];B%:9%-39%,20分钟)进行纯化,在减压下浓缩,然后冻干以产生呈白色固体的4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸(4.70g,12.0mmol,64%产率)。1H NMR:(400MHz,MeOD)δ7.79(s,1H),6.87(s,1H),5.60-5.64(m,1H),4.20-4.30(m,2H),3.75-3.85(m,2H),3.35-3.40(m,2H),2.85-2.89(m,3H),2.02-2.09(m,2H),1.26-1.35(m,4H),0.92-0.96(m,6H).

[2224] 2-(5-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸的制备

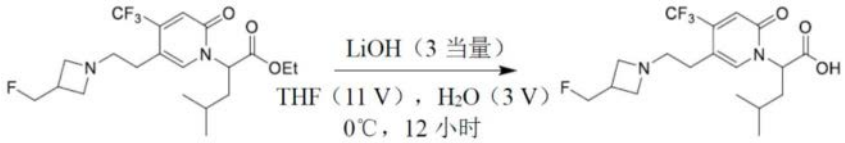
[2225] 步骤1:2-(5-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[2226] 

[2227] 在25℃下向4-甲基-2-(2-氧代-5-(2-氧代乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(12.0g,24.1mmol,1.00当量)于DCE(100mL)中的混合物中添加3-(氟甲基)氮杂环

丁烷(3.04g,24.1mmol,1.00当量,HCl)和DIPEA(6.25g,48.3mmol,8.42mL,2.00当量),在0℃下搅拌10分钟。在5℃下添加三乙酰氧基硼氢化钠(10.2g,48.3mmol,2.00当量),并且然后在25℃下搅拌12小时。将混合物用H2O(100mL)稀释并用DCM(50.0mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下浓缩,以产生呈黄色油的2-(5-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(10.1g,24.0mmol,99.3%产率),其在不进行进一步纯化的情况下使用。

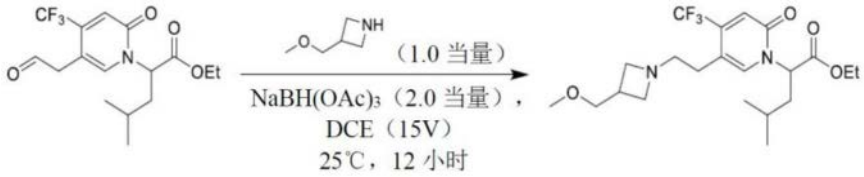
[2228] 步骤2:2-(5-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

[2229] 

[2230] 在0℃下向2-(5-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(10.1g,24.0mmol,1.00当量)于THF(80.0mL)和H_2O(10.0mL)中的溶液中添加$LiOH.H_2O$(3.02g,72.0mmol,3.00当量)。将混合物在20℃下搅拌12小时。将反应混合物用1M HCl水溶液调节到(pH=7),并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna c18 250mm*100mm*10um;流动相:[水(0.05% HCl)-ACN];B%:6%-36%,20分钟)进行纯化,并且在减压下浓缩,然后冻干以得到呈白色固体的2-(5-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(4.50g,11.4mmol,47.7%产率)。1H NMR:(400MHz,MeOD)δ7.82(s,1H),6.89(s,1H),5.59-5.63(m,1H),4.50-4.62(m,2H),4.3-4.32(m,2H),4.11-4.14(m,2H),3.37-3.41(m,6H),2.86-2.90(m,2H),2.06-2.10(m,2H),1.53-1.55(m,1H),0.93-0.97(m,6H).

[2231] 2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸的制备

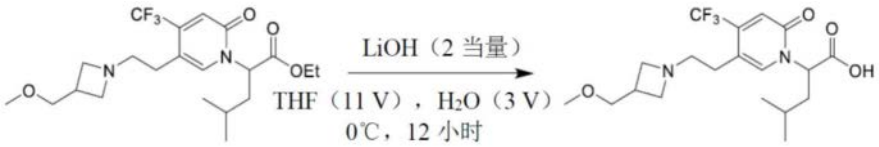
[2232] 步骤1:2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[2233] 

[2234] 在25℃下向4-甲基-2-(2-氧代-5-(2-氧代乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(11.0g,22.1mmol,1.00当量)于DCE(100mL)中的混合物中添加3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷盐酸盐(3.05g,22.1mmol,1.00当量)和DIPEA(5.73g,44.3mmol,7.72mL,2.00当量),在0℃下搅拌10分钟。在5℃下添加三乙酰氧基硼氢化钠(9.40g,44.3mmol,2.00当量),并且在25℃下搅拌12小时。将混合物用H_2O(100mL)稀释,并用DCM(50.0mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下浓缩,以产生呈黄色油的2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(9.50g,21.9mmol,99.0%产率),其在不进行进一步纯化的情况下使用。

[2235] 步骤2:2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲

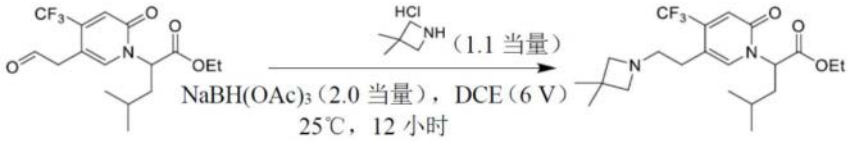
基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

[2236] 

[2237] 在0℃下向2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(9.50g,21.9mmol,1.00当量)于THF(80.0mL)和H_2O(10.0mL)中的溶液中添加LiOH.H_2O(1.84g,43.9mmol,2.00当量)。将混合物在20℃下搅拌12小时。将反应混合物用1M HCl水溶液调节到(pH＝7),并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna c18 250mm*100mm*10um;流动相:[水(0.05% HCl)-ACN];B%:6%-36%,20分钟)进行纯化,并且在减压下浓缩,然后冻干以得到呈黄色固体的2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(5.10g,12.6mmol,57.4%产率)。1H NMR:(400MHz,MeOD)δ7.86(s,1H),6.89(s,1H),5.58-5.62(m,1H),4.07-4.26(m,4H),3.36-3.49(m,7H),3.07(s,1H),2.84-2.88(m,2H),2.07-2.11(m,2H),1.37-1.41(m,1H),0.94-0.97(m,6H)。

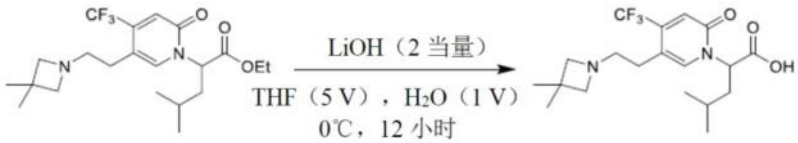
[2238] 2-(5-(2-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸的制备

[2239] 步骤1:2-(5-(2-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[2240] 

[2241] 在25℃下向4-甲基-2-(2-氧代-5-(2-氧代乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(20g,46.1mmol)于DCE(140mL)中的混合物中添加3,3-二甲基氮杂环丁烷盐酸盐(6.16g,50.7mmol,HCl)和DIPEA(11.9g,92.1mmol,16.1mL)。在10℃下搅拌10分钟后,在5℃下添加$NaBH(OAc)_3$(19.5g,92.1mmol),并且在25℃下搅拌12小时。将混合物用H_2O(200mL)稀释,并且将混合物用DCM(200mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下浓缩,以产生呈黄色油的2-(5-(2-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(20g),其在不进行进一步纯化的情况下使用。

[2242] 步骤2:2-(5-(2-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

[2243] 

[2244] 在N_2下在15℃下向2-(5-(2-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(20g,48.0mmol)于THF(100mL)和H_2O(20mL)中的混合物中一次性添加LiOH.H_2O(4.03g,96.0mmol)。将混合物在15℃下搅拌2小时。将反应混合物用1M HCl调节到(pH＝6),并且然后在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(HCl条

件)进行纯化,在减压下浓缩,然后冻干以得到呈粉色固体的2-(5-(2-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(6.55g,16.7mmol,28%产率)。1H NMR:(400MHz,MeOD)δ7.94(s,1H),6.91(s,1H),5.59-5.63(dd,J=4.0Hz,12Hz,1H),4.02-4.04(m,2H),3.85-3.92(m,2H),3.34-3.49(m,2H),2.83-2.96(m,2H),2.04-2.20(m,2H),1.39-1.48(m,4H),1.32(s,3H),0.95-0.97(d,J=8.0Hz,6H)

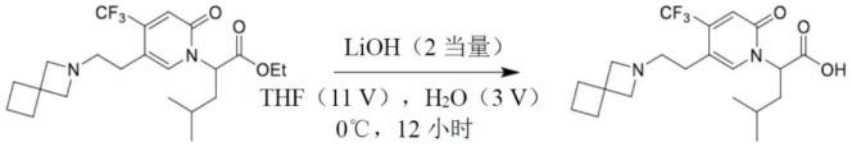
[2245] 2-(5-(2-(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸的制备

[2246] 步骤1:2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[2247] 

[2248] 在25℃下向4-甲基-2-(2-氧代-5-(2-氧代乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(11.0g,22.1mmol,70.0%纯度,1.00当量)于DCE(100mL)中的混合物中添加2-氮杂螺环[3.3]庚烷(2.96g,22.1mmol,1.00当量,HCl)和DIPEA(5.73g,44.3mmol,7.72mL,2.00当量)。在0℃下搅拌10分钟后,在5℃下添加三乙酰氧基硼氢化钠(9.40g,44.3mmol,2.00当量),并且在25℃下搅拌12小时。将混合物用H_2O(100mL)稀释,并用DCM(50.0mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下浓缩,以产生呈黄色油的2-(5-(2-(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(9.49g,22.1mmol,99.9%产率),其在不进行进一步纯化的情况下使用。

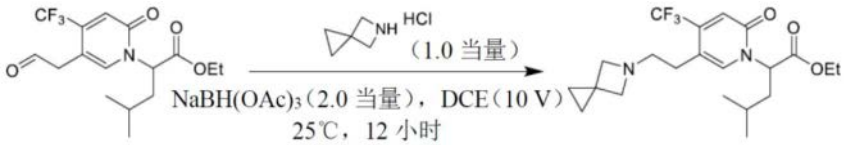
[2249] 步骤2:2-(5-(2-(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

[2250] 

[2251] 在0℃下向2-(5-(2-(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(9.50g,22.1mmol,1.00当量)于THF(80.0mL)和H_2O(10.0mL)中的溶液中添加$LiOH.H_2O$(1.86g,44.3mmol,2.00当量)。将混合物在20℃下搅拌12小时。将反应混合物用1M HCl水溶液调节到(pH=7),并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna c18 250mm*100mm*10um;流动相:[水(0.05% HCl)-ACN];B%:6%-36%,20分钟)进行纯化,并且在减压下浓缩,然后冻干以得到呈白色固体的2-(5-(2-(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(5.50g,13.3mmol,60.0%产率)。1H NMR:(400MHz,MeOD)δ7.86(s,1H),6.90(s,1H),5.60-5.64(m,1H),4.11-4.25(m,4H),3.32-3.36(m,2H),2.83-2.87(m,2H),2.07-2.11(m,6H),1.86-1.90(m,1H),1.37-1.39(m,1H),0.94-0.97(m,6H).

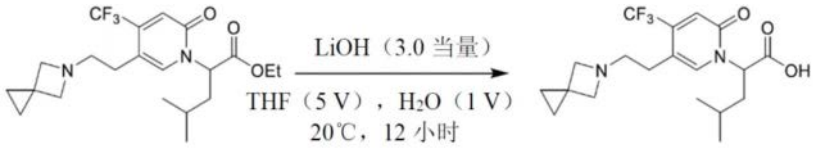
[2252] 2-(5-(2-(5-氮杂螺环[2.3]己烷-5-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸的制备

[2253] 步骤1:2-(5-(2-(5-氮杂螺环[2.3]己烷-5-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[2254] 

[2255] 在25℃下向4-甲基-2-(2-氧代-5-(2-氧代乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(10.0g,20.1mmol,70.0%纯度,1.00当量)于DCE(100mL)中的混合物中添加5-氮杂螺环[2.3]己烷(2.05g,17.1mmol,0.85当量,HCl)。在0℃下搅拌10分钟后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(8.54g,40.3mmol,2.00当量),将混合物在25℃下搅拌12小时。将混合物用H_2O(100mL)稀释,并用DCM(50.0mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=100:1到0:1)进行纯化,以产生呈黄色油的ethyl2-(5-(2-(5-氮杂螺环[2.3]己烷-5-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(5.10g,12.3mmol,61.0%产率)。

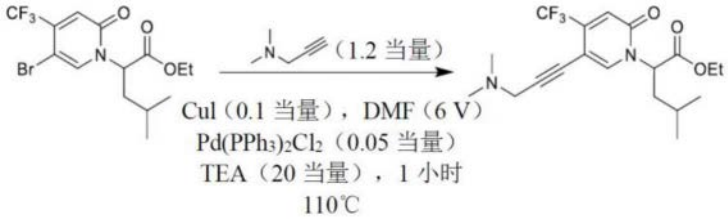
[2256] 步骤2:2-(5-(2-(5-氮杂螺环[2.3]己烷-5-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

[2257] 

[2258] 在0℃下向2-(5-(2-(5-氮杂螺环[2.3]己烷-5-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(5.10g,12.3mmol,1.00当量)于THF(30.0mL)和H_2O(3.00mL)中的溶液中添加$LiOH.H_2O$(1.55g,36.9mmol,3.00当量)。将混合物在20℃下搅拌12小时。将反应混合物用1M HCl水溶液调节到(pH=7),并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna c18 250mm*100mm*10um;流动相:[水(0.05% HCl)-ACN];B%:10%-40%,25分钟)进行纯化,并且在减压下浓缩,然后冻干以得到呈白色固体的2-(5-(2-(5-氮杂螺环[2.3]己烷-5-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(2.40g,5.53mmol,44.9%产率)。1H NMR:(400MHz,MeOD)δ7.86(s,1H),6.89(s,1H),5.62(t,J=7.2Hz,1H),4.27(s,4H),3.47-3.55(m,2H),2.90-2.94(m,2H),2.06-2.12(m,2H),1.34-1.39(m,1H),0.94-0.97(m,6H),0.81(s,4H).

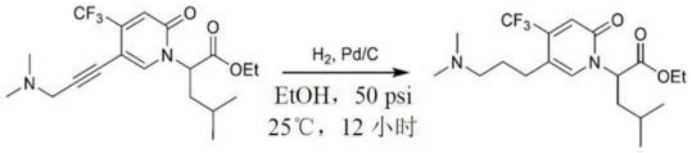
[2259] 2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸的制备

[2260] 步骤1:2-(5-(3-(二甲基氨基)丙-1-炔-1-基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[2261] 

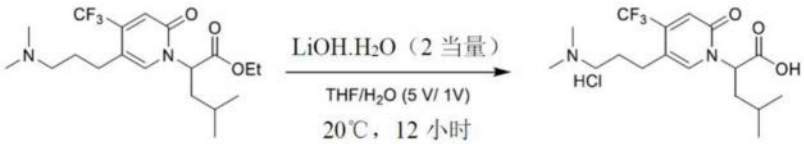
[2262] 向2-(5-溴-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(68.0g,177mmol,1.00当量)于THF(408mL)中的溶液中添加N,N-二甲基丙-2-炔-1-胺(19.1g,230mmol,24.4mL,1.3当量)、CuI(3.37g,17.7mmol,0.10当量)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(6.21g,8.85mmol,0.05当量)和TEA(358g,3.54mol,493mL,20当量)。将反应混合物在25℃下搅拌12小时。将反应用乙酸乙酯稀释,用饱和氯化铵溶液洗涤两次,并且用盐水洗涤一次。将合并的有机相经硫酸钠干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯=3:1)进行纯化,以得到呈黄色油的2-(5-(3-(二甲基氨基)丙-1-炔-1-基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(20.0g,51.8mmol,29.2%产率)。

[2263] 步骤2:2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

[2264] 

[2265] 向2-(5-(3-(二甲基氨基)丙-1-炔-1-基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(20.0g,51.8mmol,1当量)于EtOH(200mL)中的溶液中添加Pd/C(6.00g,2.59mmol,5%纯度,0.05当量)。将混合物在H_2(50psi)下在15℃下搅拌24小时。将反应混合物过滤,并且将滤液浓缩,以得到呈黄色油的2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(19.7g,44.4mmol,85.7%产率)。

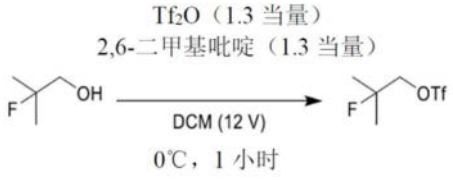
[2266] 步骤3:2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

[2267] 

[2268] 在0℃下向2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(19.7g,50.4mmol,1当量)于THF(98.0mL)和H_2O(20.0mL)中的溶液中添加$LiOH.H_2O$(4.23g,101mmol,2.00当量)。将反应混合物温热到20℃,并且在20℃下搅拌12小时。将反应混合物用1N HCl水溶液调节到pH=7,并且在真空下浓缩,以得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18(250*70mm,10um);流动相:[水(0.05% HCl)-ACN];B%:15%-45%,20分钟)进行纯化,以产生呈白色固体的2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(5.40g,13.5mmol,26.8%产率,HCl)。^1H NMR:400MHz D_2Oδ:7.71(s,1H),7.00(s,1H),5.40-5.45(d,J=20Hz,1H),3.13-3.17(m,2H),2.84(s,6H),2.65-2.67(m,2H),1.95-1.99(m,4H),1.25-1.30(m,1H),0.86(s,9H)

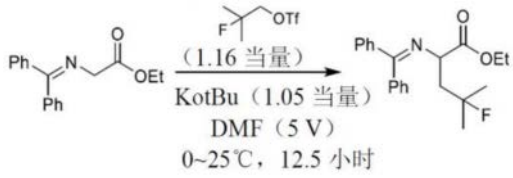
[2269] 2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸的制备

[2270] 步骤1:2-氟-2-三氟甲磺酸甲酯丙酯

[2271] 

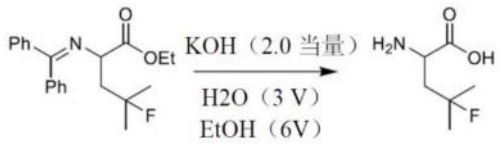
[2272] 在0℃下向醇(100g,1.09mol,1.00当量)和2,6-二甲基吡啶(151g,1.41mol,164mL,1.30当量)于DCM(1.20L)中的溶液中逐滴添加Tf_2O(398g,1.41mol,233mL,1.30当量)。将溶液在0℃下搅拌1小时。将反应混合物用1N HCl(2x 1.00L)和饱和$NaHCO_3$(2x1.00L)洗涤。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压(150mbar,25℃)下浓缩,以得到呈淡黄色油的2-氟-2-三氟甲磺酸甲酯丙酯(214g),其在不进行进一步纯化的情况下使用。

[2273] 步骤2:2-((二苯基亚甲基)氨基)-4-氟-4-甲基戊酸乙酯

[2274] 

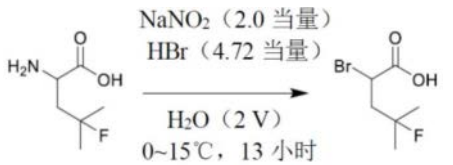
[2275] 在0℃下向KOtBu(97.0g,864mmol,1.05当量)于DMF(1.10L)中的溶液中添加2-((二苯基亚甲基)氨基)乙酸乙酯(220g,823mmol,1.00当量)。搅拌0.5小时后,添加2-氟-2-三氟甲磺酸甲酯丙酯(214g,955mmol,1.16当量)。将反应溶液温热到25℃,并且搅拌12小时。将反应倒入5% NH_4Cl水溶液(0.80L),并且用EtOAc(2.00L和1.00L)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,并在减压下浓缩,以得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=100:1～0:1)进行纯化,以产生呈淡黄色油的2-((二苯基亚甲基)氨基)-4-氟-4-甲基戊酸乙酯(220g)。

[2276] 步骤3:2-氨基-4-氟-4-甲基戊酸

[2277] 

[2278] 在25℃下向2-((二苯基亚甲基)氨基)-4-氟-4-甲基戊酸乙酯(220g,644mmol,1.00当量)于EtOH(1.32L)中的溶液中添加含KOH(72.3g,1.29mol,2.00当量)的H_2O(660mL)。将反应溶液在25℃下搅拌1小时。将过滤的用HCl(1M)调节成pH=7。将反应溶液用EtOAc(0.80L x 2)萃取,将合并的水相在减压下浓缩,以得到呈白色固体的2-氨基-4-氟-4-甲基戊酸(203g,48%纯度,HCl),其在不进行进一步纯化的情况下使用。1H NMR 400MHz $CDCl_3$δ:4.00-4.03(m,1H),2.19-2.23(m,2H),1.43-1.50(m,6H).

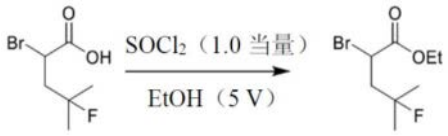
[2279] 步骤4:2-溴-4-氟-4-甲基戊酸

[2280] 

[2281] 在0℃下向2-氨基-4-氟-4-甲基戊酸(203g,1.09mol,1.00当量,HCl)于HBr(4M,1.29L,40%纯度,4.72当量)中的溶液中逐滴添加$NaNO_2$(151g,2.19mol,2.00当量)于H_2O

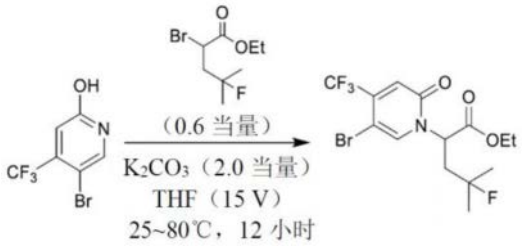
(608mL)中的溶液。将混合物在0℃下搅拌1小时,温热到15℃,并且在15℃下搅拌12小时。将反应混合物用MTBE(1.00L和500mL)萃取。将有机层合并,用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物溶解于MTBE(50.0mL)中,并且在真空下浓缩,以得到呈黄色油的2-溴-4-氟-4-甲基戊酸(127g),其在不进行进一步纯化的情况下使用。1H NMR:400MHz $CDCl_3$δ:4.61-4.65(m,1H),4.41-4.44(m,1H),2.70-2.76(m,2H),2.44-2.48(m,2H),1.21-1.48(m,6H).

[2282] 步骤5:2-溴-4-氟-4-甲基戊酸乙酯

[2283] 

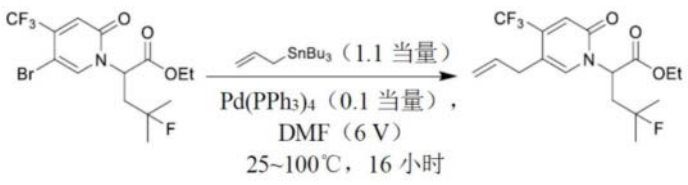
[2284] 在0℃下向2-溴-4-氟-4-甲基戊酸(127g,596mmol,1.00当量)于EtOH(520mL)中的溶液中添加$SOCl_2$(70.9g,596mmol,43.2mL,1.00当量)。将反应溶液在60℃下搅拌2小时。将溶液倒入H_2O(400mL)中,并且用MTBE(500mL x 2)萃取。将合并的有机用盐水(500mL)洗涤,经无水Na2SO4干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=100:1到10:1)进行纯化,以产生呈黄色油的2-溴-4-氟-4-甲基戊酸乙酯(90.0g)。^{1}H NMR:400MHz $CDCl_3$δ:4.38-4.42(m,1H),4.21-4.26(m,2H),2.69-2.76(m,1H),2.25-2.26(m,1H),0.85-1.39(m,9H).

[2285] 步骤6:2-(5-溴-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸乙酯

[2286] 

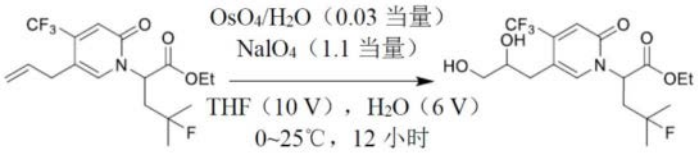
[2287] 在0℃下向5-溴-4-(三氟甲基)吡啶-2-醇(60.0g,249mmol,1.00当量)和K_2CO_3(103g,747mmol,2.00当量)于THF(900mL)中的溶液中添加2-溴-4-氟-4-甲基戊酸乙酯(151g,622mmol,2.50当量)。将混合物加热到70℃,并且在70℃下搅拌12小时。在0℃下将反应倒入NH_4Cl水溶液(1.00L),并且用MBTE(1.00L和500mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,并在减压下浓缩,以得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=100:1~0:1)进行纯化,以得到呈白色固体的2-(5-溴-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸乙酯(40.0g,99.5mmol)。^{1}H NMR:400MHz $CDCl_3$δ:7.66(s,1H),6.94(s,1H),5.48-5.51(m,1H),4.22-4.27(m,2H),2.56-2.65(m,1H),2.30-2.32(m,1H),1.26-1.59(m,9H).

[2288] 步骤6:2-(5-烯丙基-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸乙酯

[2289] 

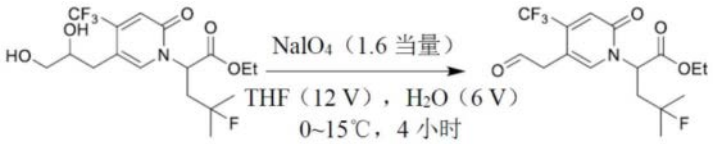
[2290] 在N_2下在25℃下向2-(5-溴-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸乙酯(25.0g,62.2mmol,1.00当量)和烯丙基三丁基锡烷(24.5g,74.0mmol,22.7mL,1.10当量)于DMF(150mL)中的溶液中一次性添加$Pd(PPh_3)_4$(7.18g,6.22mmol,0.10当量)。将混合物加热到100℃,并且在100℃下搅拌12小时。将反应混合物倒入KF(10.0当量)于H_20(200mL)和乙酸乙酯(200mL)中的溶液中。将所得悬浮液在15℃下搅拌0.5小时,过滤,并且将滤液用乙酸乙酯(300mL和200mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=100:1~0:1)进行纯化,以得到呈淡黄色油的2-(5-烯丙基-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸乙酯(19.8g,54.5mmol,87.7%产率)。^1H NMR:400MHz $CDCl_3$δ:7.23(s,1H),6.89(s,1H),5.88-5.93(m,1H),5.45-5.47(m,1H),5.10-5.21(m,2H),4.19-4.26(m,2H),3.29-3.30(m,2H),2.57-2.68(m,1H),2.30-2.37(m,1H),0.93-1.40(m,9H).

[2291] 步骤7:2-(5-(2,3-二羟丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸乙酯

[2292] 

[2293] 在0℃下向2-(5-烯丙基-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸乙酯(19.8g,54.5mmol,1.00当量)于THF(198mL)和H_20(20.0mL)中的溶液中添加K_20sO_4-$2H_20$(602mg,1.64mmol,0.03当量)。然后在0℃下逐滴添加$NaIO_4$(11.7g,54.5mmol,3.02mL,1.00当量)于H_20(100mL)中的溶液,并且将溶液在0℃下下搅拌2小时。将溶液温热到25℃,并且在25℃下搅拌1小时。将混合物用饱和$Na_2S_20_3$溶液(200mL)淬灭并且过滤。将滤液用乙酸乙酯(500mL x 2)萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到呈棕色油的2-(5-(2,3-二羟丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸乙酯(21.0g,粗产物),其在不进行进一步纯化的情况下使用。

[2294] 步骤8:4-氟-4-甲基-2-(2-氧代-5-(2-氧代乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯

[2295] 

[2296] 在0℃下向2-(5-(2,3-二羟丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸乙酯(21.0g,52.9mmol,1.00当量)于THF(252mL)中的溶液中添加$NaIO_4$(17.0g,79.3mmol,4.39mL,1.50当量)于H_20(100mL)中的溶液。将溶液在0℃下搅拌2小时,温热到25℃,并且在25℃下搅拌2小时。将混合物用饱和$Na_2S_20_3$溶液(150mL)淬灭并且过滤。将滤液用乙酸乙酯(250mL x 2)萃取,并且将合并的有机层用1N HCl(100mL)和盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将AcOH(21.0mL)添加到滤液中,并且将溶液在真空下浓缩,以得到呈棕色油的4-氟-4-甲基-2-(2-氧代-5-(2-氧代乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(21.0g),其在不进行进一步纯化的情况下使用。

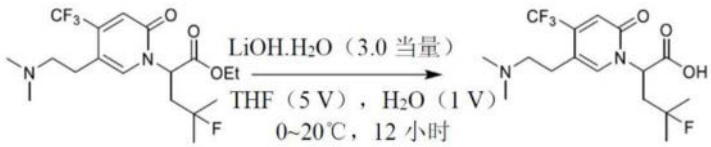
[2297] 步骤9:2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-

氟-4-甲基戊酸乙酯

[2298] 

[2299] 在25℃下向4-氟-4-甲基-2-(2-氧代-5-(2-氧代乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(13.3g,36.4mmol,1.00当量)于DCE(80.0mL)中的溶液中添加NaBH(OAc)$_3$(15.4g,72.8mmol,2.00当量)和DIEA(9.41g,72.8mmol,12.7mL,2.00当量)。将溶液在25℃下搅拌20分钟,冷却到5℃,并且添加Me_2NH/HCl(4.45g,54.6mmol,1.50当量)。将反应溶液温热到25℃,并且搅拌12小时。将反应混合物用H_2O(50.0mL)稀释,并且用DCM(100mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到呈棕色油的6-6(14.9g,粗产物)。在不进行进一步纯化的情况下使用化合物2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸乙酯。

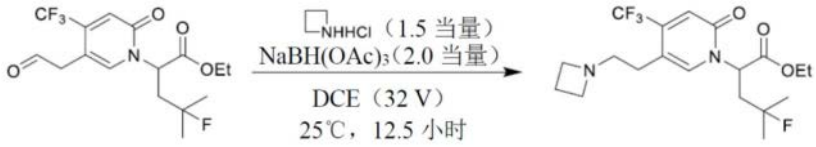
[2300] 步骤10:2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸

[2301] 

[2302] 在0℃下向2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸乙酯(14.9g,37.8mmol,1.00当量)于THF(75.0mL)和H_2O(15.0mL)中的溶液中添加$LiOH.H_2O$(4.76g,113mmol,3.00当量)。将反应溶液温热到20℃,并且搅拌12小时。将反应混合物用1N HCl(50.0mL)调节到pH=7,并且在真空下浓缩,以得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC(柱:Agela DuraShell C18 250*80mm*10um;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:5%-30%,20分钟)进行纯化。然后将溶液在真空下浓缩,以得到呈白色固体的2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸(2.00g,5.35mmol,14.2%产率,98%纯度)。^{1}H NMR:400MHz D_2Oδ:7.79(s,1H),6.97(s,1H),5.51-5.53(m,1H),3.27-3.31(m,2H),3.00-3.04(m,2H),2.91(s,6H),2.49-2.58(m,2H),1.34(t,J=24.4Hz,6H)。

[2303] 2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸的制备

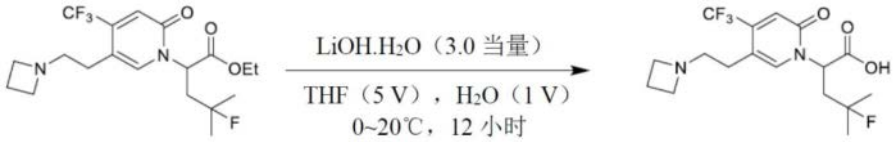
[2304] 步骤1:2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸乙酯

[2305] 

[2306] 在25℃下向4-氟-4-甲基-2-(2-氧代-5-(2-氧代乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(21.0g,57.5mmol,1.00当量)于DCE(126mL)中的溶液中添加NaBH(OAc)$_3$(24.4g,115mmol,2.00当量)。将溶液在25℃下搅拌20分钟,冷却到5℃,并且添加氮杂环丁

烷-HCl(5.38g,57.5mmol,1.00当量)。将反应溶液温热到25℃,并且搅拌12小时。将反应混合物用H_2O(50.0mL)稀释,并且用DCM(100mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空下浓缩,以得到呈棕色油的2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸乙酯(11.5g,25.2mmol,43.8%产率)。HNMR:400MHz $CDCl_3$δ:7.51(s,1H),6.86(s,1H),5.47-5.50(m,1H),4.14-4.25(m,1H),3.40-3.43(m,3H),2.17-2.76(m,6H),1.25-1.47(m,9H).

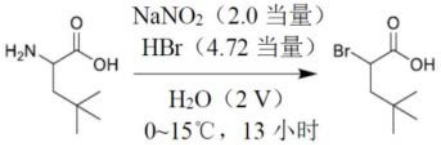
[2307] 步骤2:2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸

[2308] 

[2309] 在0℃下向2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸乙酯(11.5g,28.30mmol,1.00当量)于THF(69.0mL)和H_2O(36.0mL)中的溶液中添加$LiOH.H_2O$(4.75g,113.19mmol,3.00当量)。将反应溶液温热到20℃,并且搅拌12小时。将反应混合物用1N HCl(50.0mL)调节到pH=7,并且在真空下浓缩,以得到粗产物。将粗产物通过反相HPLC(0.10%$NH3\cdot H_2O$)进行纯化,以得到呈灰白色固体的2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸(5.00g,12.8mmol,45.1%产率)。^1H NMR:400MHz D_2Oδ:7.70(s,1H),6.95(s,1H),5.52(s,1H),3.49-3.53(m,4H),2.83-2.87(m,2H),2.52-2.68(m,4H),2.15-2.18(m,2H),1.29-1.42(m,6H).

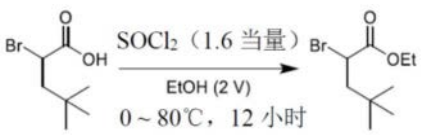
[2310] 2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸乙酯的制备

[2311] 步骤1:2-溴-4,4-二甲基戊酸

[2312] 

[2313] 在0℃下将2-氨基-4,4-二甲基戊酸(35.0g,241mmol,1.00当量)于HBr(4M,284mL,40%纯度,4.72当量)中的溶液中逐滴添加到$NaNO_2$(16.6g,241mmol,1.00当量)于H_2O(70.0mL)中的溶液中。将混合物在0℃下搅拌1小时,温热到15℃,并且在15℃下搅拌12小时。将反应混合物用MTBE(20.0mL)萃取。将有机层用盐水(20.0mL)洗涤,经硫酸钠干燥并且在减压下浓缩。将残余物溶解于MTBE(20.0mL)中,并且在减压下浓缩,以得到呈黄色油的2-溴-4,4-二甲基戊酸(31.0g),其在不进行进一步纯化的情况下使用。1H NMR:400MHz $CDCl_3$δ:4.28-4.32(m,1H),2.32-2.38(m,1H),1.92-1.97(m,1H),0.95(s,9H).

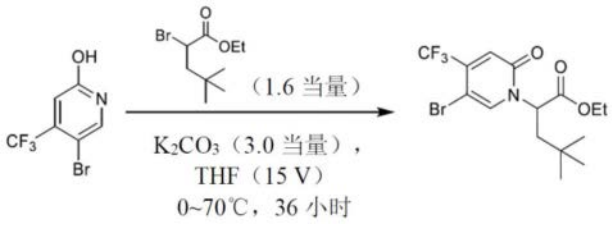
[2314] 步骤2:2-溴-4,4-二甲基戊酸乙酯

[2315] 

[2316] 在0℃下向2-溴-4,4-二甲基戊酸(31.0g,148mmol,1.00当量)于EtOH(62mL)中的

溶液中添加$SOCl_2$(28.2g,237mmol,17.2mL,1.60当量)。将溶液温热到80℃,并且搅拌12小时。将混合物在减压下浓缩,并且将残余物溶解于MTBE(60mL)中,并用$NaHCO_3$水溶液(60mL)洗涤。将有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并在真空下浓缩,以得到呈黄色油的2-溴-4,4-二甲基戊酸乙酯(29.0g,粗产物)。1H NMR:400MHz $CDCl_3$δ:4.20-4.30(m,3H),2.33-2.40(m,1H),1.89-1.94(m,1H),1.29-1.32(m,3H),0.93(s,9H)。

[2317] 步骤3:2-(5-溴-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯

[2318] 

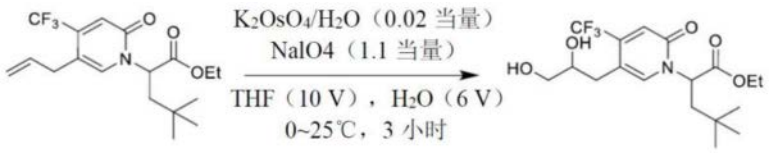
[2319] 在0℃下向5-溴-4-(三氟甲基)吡啶-2-醇(22.0g,90.9mmol,1.00当量)和K_2CO_3(37.7g,273mmol,3.00当量)于THF(330mL)中的溶液中添加2-溴-4,4-二甲基戊酸乙酯(28.0g,118mmol,1.30当量)。将混合物加热到70℃,并且搅拌14小时。将反应倒入水(400mL)中并用MTBE(400mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(200mL x2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯=3:1)进行纯化,以得到呈黄色油的2-(5-溴-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(23.0g,57.8mmol,63.5%产率)。

[2320] 步骤4:2-(5-烯丙基-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯

[2321] 

[2322] 在20℃下向2-(5-溴-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(23.0g,57.8mmol,1.00当量)和烯丙基三丁基锡烷(21.0g,63.5mmol,19.5mL,1.10当量)于DMF(132mL)中的混合物中一次性添加$Pd(PPh_3)_4$(3.34g,2.89mmol,0.05当量)。将反应用N_2(3x)吹扫并在N_2下在100℃下搅拌4小时。将反应溶解于水(100mL)和KF(23.0g)中,用MTBE(100mL)萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯=3:1)进行纯化,以得到呈黄色油的2-(5-烯丙基-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(15.0g,41.74mmol,72.3%产率)。

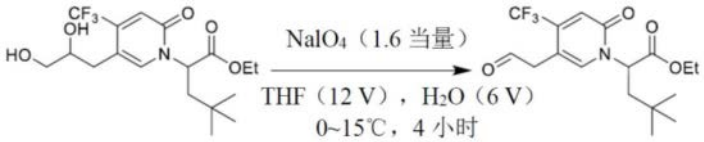
[2323] 步骤5:2-(5-(2,3-二羟丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯

[2324] 

[2325] 在0℃下向2-(5-烯丙基-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(15.0g,49.1mmol,1.00当量)于H_2O(15.0mL)和THF(150mL)中的溶液中添加$K_2OsO_4.2H_2O$

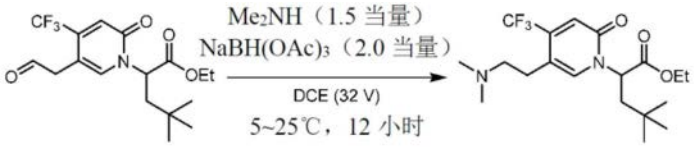
(362mg,982.umol,0.02当量)。将溶液在0℃下搅拌15分钟。然后在0℃下逐滴添加$NaIO_4$(11.6g,54.0mmol,2.99mL,1.10当量)于H_2O(15.0mL)中的溶液,并且在0℃下下搅拌2小时。将反应温热到25℃,并且搅拌12小时。将混合物用饱和Na_2SO_3溶液淬灭,用EtOAc(200mL)萃取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到呈黄色油的2-(5-(2,3-二羟丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(16.9g,粗产物),其在不进行进一步纯化的情况下使用。

[2326] 步骤6:4,4-二甲基-2-(2-氧代-5-(2-氧代乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯

[2327] 

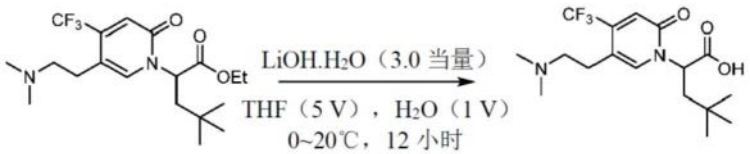
[2328] 在0℃下向2-(5-(2,3-二羟丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(16.9g,43.0mmol,1.00当量)于THF(200mL)中的溶液中添加$NaIO_4$(14.7g,68.7mmol,3.81mL,1.60当量)于H_2O(100mL)中的溶液。将溶液在0℃下搅拌2小时,然后温热到25℃,并且搅拌2小时。将混合物用饱和Na_2SO_3溶液,并且用EtOAc(300mL)萃取。将有机层用1N HCl溶液和盐水洗涤,然后经无水Na_2SO_4干燥,过滤。将AcOH添加到滤液中,并且在减压下浓缩,以产生呈黄色油的4,4-二甲基-2-(2-氧代-5-(2-氧代乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸(16.8g,粗产物),其在不进行进一步纯化的情况下使用。

[2329] 步骤7:2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯

[2330] 

[2331] 在25℃下向4,4-二甲基-2-(2-氧代-5-(2-氧代乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(8.40g,23.3mmol,1.00当量)于DCE(268mL)中的溶液中添加Me_2NH(2.84g,34.9mmol,1.50当量)。将溶液在25℃下搅拌15分钟,然后在5℃下分批添加$NaBH(OAc)_3$(9.85g,46.5mmol,2.00当量),并且将溶液在25℃下搅拌12小时。将反应混合物用H_2O(200mL)稀释,并且用DCM(100mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到呈棕色油的2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸(7.30g,粗产物),其在不进行进一步纯化的情况下使用。

[2332] 步骤8:2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸

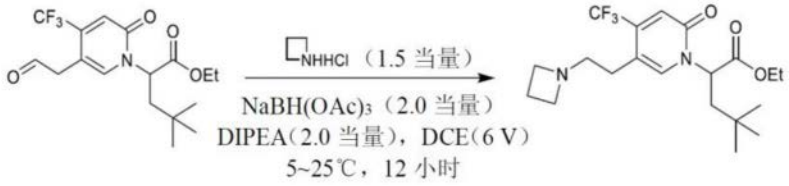
[2333] 

[2334] 在0℃下向2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(7.30g,18.7mmol,1.00当量)于THF(36.5mL)和H_2O(7.30mL)中的溶液中添加$LiOH.H_2O$(1.57g,37.4mmol,2.00当量)。将反应混合物温热到20℃,并且搅拌12小

时。将反应混合物用1N HCl水溶液调节到pH＝7,并且在真空下浓缩,以得到粗产物。将粗产物通过prep-HPLC(柱:Phenomenex luna C18 250*50mm*15um;流动相:[水(0.1% TFA)-ACN];B%:10%-35%,20分钟)进行纯化。冻干得到呈黄色固体的2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸(0.51g,511umol,2.74%产率,HCl)。^{1}H NMR:400MHz D_2Oδ:7.89(s,1H),6.99(s,1H),5.45-5.47(d,J＝12.0Hz,1H),3.25-3.29(m,2H),2.98-3.03(m,1H),2.92(s,6H),2.18-2.22(m,1H),1.98-2.04(m,2H),0.78(s,9H)

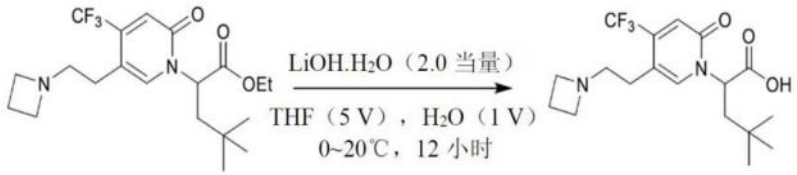
[2335] 2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸乙酯的制备

[2336] 步骤1:2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯

[2337] 

[2338] 在25℃下向4,4-二甲基-2-(2-氧代-5-(2-氧代乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(8.40g,23.3mmol,1.00当量)于DCE(268mL)中的溶液中添加氮杂环丁烷盐酸盐(3.26g,34.9mmol,1.50当量)和DIPEA(6.01g,46.5mmol,8.10mL,2.00当量)。将溶液搅拌15分钟,然后在5℃下分批添加NaBH(OAc)$_3$(9.85g,46.5mmol,2.00当量),并且将溶液在25℃下搅拌12小时。将反应混合物用H_2O(200mL)稀释,并且用DCM(100mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到呈黄色油的2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸(10.9g,粗产物),其在不进行进一步纯化的情况下使用。

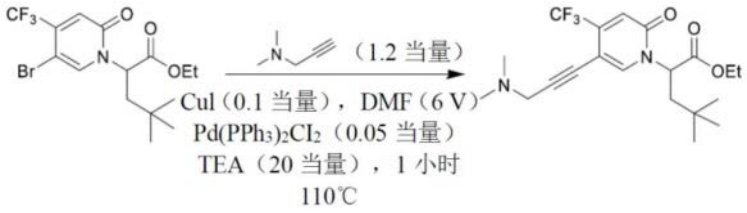
[2339] 步骤2:2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸

[2340] 

[2341] 在0℃下向2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(10.9g,27.0mmol,1.00当量)于THF(54.5mL)和H_2O(10.9mL)中的溶液中添加LiOH.H_2O(2.27g,54.2mmol,2.00当量)。将反应混合物温热到20℃,并且搅拌12小时。将反应混合物用1N HCl水溶液调节到pH＝7,并且在真空下浓缩,以得到粗产物。将粗产物通过prep-HPLC(柱:Phenomenex luna C18 250*50mm*15um;流动相:[水(0.1% TFA)-ACN];B%:10%-35%,23分钟)进行纯化。冻干提供呈白色固体的2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸(0.32g,857umol,3.16%产率)。^{1}H NMR:400MHz D_2Oδ:7.85(s,1H),6.98(s,1H),5.45(s,1H),4.22(m,2H),4.01-4.05(m,2H),3.34-3.35(m,2H),2.83(m,2H),1.97-2.54(m,4H),0.77(s,9H).

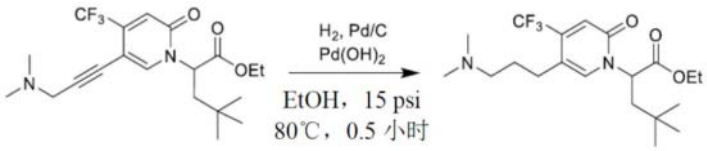
[2342] 2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸的制备

[2343] 步骤1:2-(5-(3-(二甲基氨基)丙-1-炔-1-基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯

[2344] 

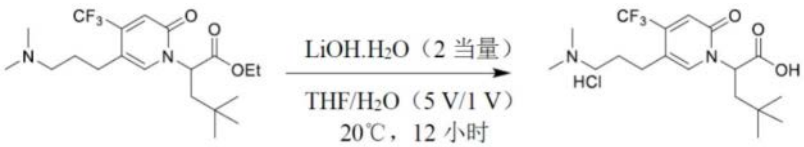
[2345] 将含2-(5-溴-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(1.00g,2.51mmol,1.00当量)、N,N-二甲基丙-2-炔-1-胺(251mg,3.01mmol,320uL,1.20当量)、TEA(5.08g,50.2mmol,6.99mL,20.0当量)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(88.1mg,126umol,0.05当量)和CuI(47.8mg,251umol,0.10当量)的DMF(6mL)添加到微波管中。将密封管在110℃的微波条件下加热1小时。将反应倒入水中并用MTBE(100mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL x 2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯=5:1)进行纯化,以得到呈黄色油的2-(5-(3-(二甲基氨基)丙-1-炔-1-基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(0.52g,1.3mmol,52.5%产率)。

[2346] 步骤2:2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯

[2347] 

[2348] 向2-(5-(3-(二甲基氨基)丙-1-炔-1-基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(3.70g,9.24mmol,1.00当量)于EtOH(170mL)中的溶液中添加Pd/C(1.10g)和$Pd(OH)_2$(1.10g)。将混合物在H_2(50psi)下在80℃下搅拌0.5小时。将反应混合物过滤,并且浓缩,以得到2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯,其在不进行进一步纯化的情况下使用。

[2349] 步骤3:2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸

[2350] 

[2351] 在0℃下向2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(3.70g,9.15mmol,1.00当量)于THF(18.5mL)和H_2O(3.70mL)中的溶液中添加$LiOH.H_2O$(768mg,18.3mmol,2.00当量)。将反应混合物温热到20℃,并且搅拌12小时。将反应混合物用1N HCl水溶液调节到pH=7,并且在真空下浓缩,以得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18(250*70mm,15um);流动相:[水(0.05%

HCl)-ACN];B%:5%-35%,20分钟)进行纯化,以得到呈白色固体的2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸(2.2g,5.33mmol,58.25%产率)。^{1}H NMR:400MHz D_2Oδ:7.83(s,1H),7.00(s,1H),5.50-5.52(m,1H),3.15-3.19(m,2H),2.85(s,6H),2.67-2.70(m,2H),2.22-2.26(m,1H),1.98-2.09(m,3H),0.82(s,9H).

[2352] 实例3:本发明的示例性化合物的合成

[2353] 制备型HPLC方法

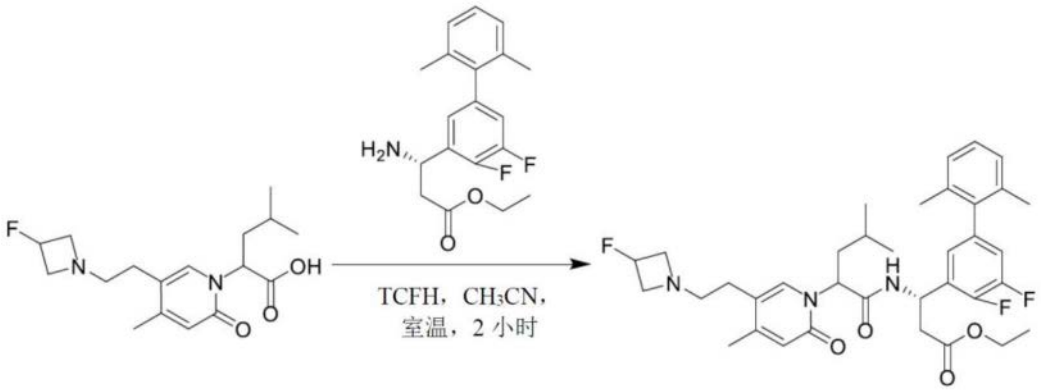
[2354] 将粗制样品溶解于MeOH中,并使用Gilson 215仪器通过制备型HPLC纯化,检测波长214nm:

[2355] 制备型HPLC A:柱:Xtimate C18,21.2*250mm,10μm;流动相:水(10mM碳酸氢铵),B CH_3CN;如文本中的梯度洗脱;流速:30毫升/分钟。

[2356] 制备型HPLC B:柱:Xtimate C18,21.2*250mm,10μm;流动相:水(0.1%甲酸),B CH_3CN;如文本中的梯度洗脱;流速:30毫升/分钟。

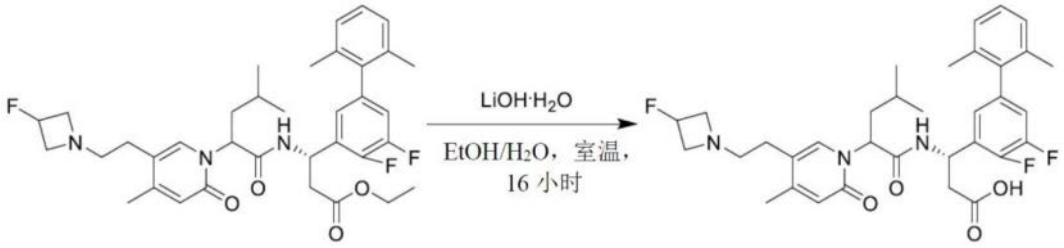
[2357] 3-1.(3S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物D-P1和D-P2)的制备

[2358] 步骤1:(3S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[2359] 

[2360] 将2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(84mg,0.26mmol)、(S)-3-氨基-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(173mg,0.52mmol)、TCFH(94mg,0.34mmol)和NMI(0.30mL,3.76mmol)于乙腈(5mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物倒入100mL的EtOAc中,用水(30mL)、盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将反应混合物在真空中浓缩,并且在C18/40g柱(A:水/0.01% TFA,B:MeOH,0～64%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈白色固体的(3S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(131mg)。产率79%(ESI 640.2(M+H)$^+$)。

[2361] 步骤2:(3S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[2362] 

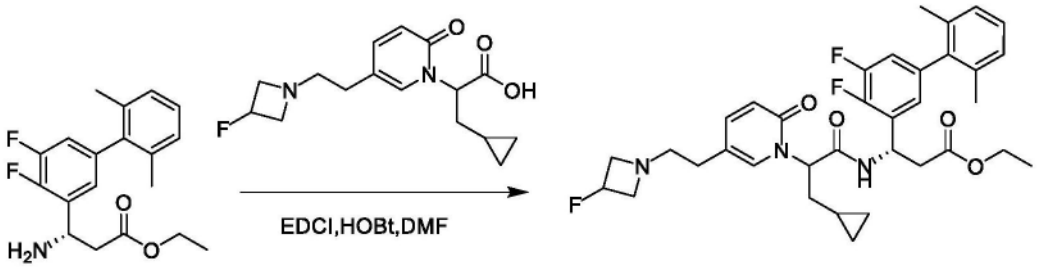
[2363] 将(3S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(131mg,0.20mmol)用含LiOH一水合物(72mg,1.71mmol)的EtOH(12.5mL)和H_2O(0.25mL)在室温下处理16小时。将反应混合物用浓HCl酸化到pH 4～5。将反应混合物在真空中浓缩,并且通过制备型HPLC A(30-60% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物D-P1(23mg)和D-P2(23mg)。

[2364] D-P1 ESI 612.2$(M+H)^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.46(s,1H),7.14(t,J=8.0Hz,1H),7.07(t,J=6.0Hz,2H),6.93-6.89(m,1H),6.81(d,J=5.5Hz,1H),6.27(s,1H),5.59-5.54(m,2H),5.28-5.12(m,1H),4.07-3.94(m,2H),3.74-3.60(m,2H),3.05-2.99(m,2H),2.79-2.69(m,2H),2.65-2.59(m,2H),2.20(s,3H),1.99(s,3H),1.92(t,J=7.0Hz,2H),1.85(s,3H),1.44-1.36(m,1H),0.93(d,J=6.5Hz,3H),0.90(d,J=6.5Hz,3H).

[2365] D-P2 ESI 612.2$(M+H)^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.46(s,1H),7.14(t,J=8.0Hz,1H),7.07(t,J=6.0Hz,2H),6.93-6.89(m,1H),6.81(d,J=5.5Hz,1H),6.27(s,1H),5.59-5.54(m,2H),5.28-5.12(m,1H),4.07-3.94(m,2H),3.75-3.60(m,2H),3.06-2.98(m,2H),2.79-2.69(m,2H),2.65-2.59(m,2H),2.20(s,3H),1.99(s,3H),1.92(t,J=7.0Hz,2H),1.85(s,3H),1.44-1.36(m,1H),0.93(d,J=6.5Hz,3H),0.90(d,J=6.5Hz,3H).

[2366] 3-2.(3S)-3-(3-环丙基-2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丙胺基)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物E-P1和E-P2)的制备

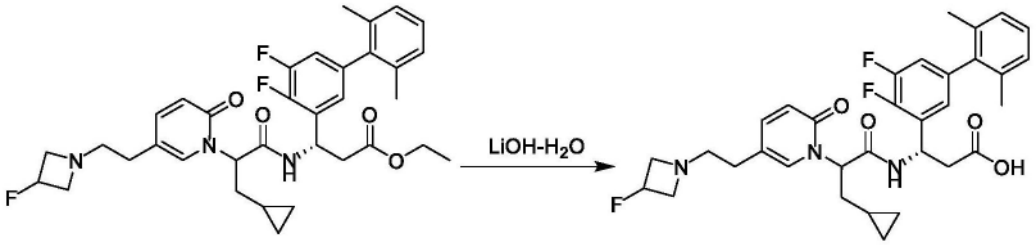
[2367] 步骤1:(3S)-3-(3-环丙基-2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丙胺基)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[2368] 

[2369] 将(S)-3-氨基-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(90mg,0.27mmol)、3-环丙基-2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丙酸(125mg,0.40mmol)、HOBT(73mg,0.54mmol)、EDCI(104mg,0.54mmol)和TEA(120mg,0.81mmol)于DMF(2mL)中的混合物在50℃下搅拌4小时。将反应混合物在真空中浓缩,并且在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的(3S)-3-(3-环丙基-2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-

基)丙胺基)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(60mg)。产率35%(ESI 624.2(M+H)$^+$)。

[2370] 步骤2:(3S)-3-(3-环丙基-2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丙胺基)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[2371] 

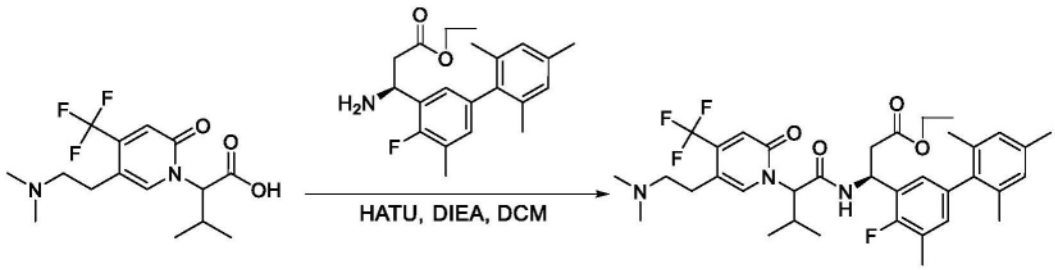
[2372] 将(3S)-3-(3-环丙基-2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丙胺基)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(50mg,0.08mmol)用含LiOH-H_2O(13mg,0.32mmol)的MeOH(2mL)和H_2O(0.5mL)在室温下处理1小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4~5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物E-P1(1mg)和E-P2(1mg)。

[2373] E-P1 ESI 596.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.47(s,1H),7.33(d,J=7.2Hz,1H),7.07-6.99(m,3H),6.88-6.80(m,1H),6.71-6.70(m,1H),6.34(d,J=9.2Hz,1H),5.45(s,2H),5.19-5.03(m,1H),3.96-3.84(m,2H),3.57(s,2H),2.97-2.96(m,2H),2.67(s,2H),2.50(s,2H),1.91(s,5H),1.79(s,3H),0.55(s,1H),0.35-0.34(m,2H),0.07-0.00(m,2H).

[2374] E-P2 ESI 596.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.49(s,1H),7.41(d,J=9.0Hz,1H),7.15-6.84(m,5H),6.50(d,J=9.3Hz,1H),5.57-5.44(m,2H),5.19-5.07(m,1H),3.95-3.59(m,3H),2.99(s,2H),2.59-2.54(m,4H),2.15-2.12(m,1H),1.99-1.95(m,8H),0.52-0.47(m,1H),0.25-0.23(m,2H),0.01-0.05(m,2H).

[2375] 3-3.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基丁酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸(化合物F-P1和F-P2)的制备

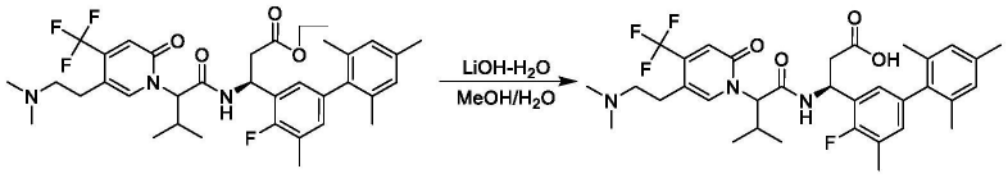
[2376] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基丁酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸乙酯

[2377] 

[2378] 将2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基丁酸(150mg,0.45mmol)、(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(154mg,0.45mmol)、HATU(205mg,0.54mmol)和DIEA(175mg,1.35mmol)于DCM(5mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 4:1)进

行纯化,以产生呈棕色油的(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基丁酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(100mg)。产率33%(ESI 660.3$(M+H)^+$)。

[2379] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基丁酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸

[2380] 

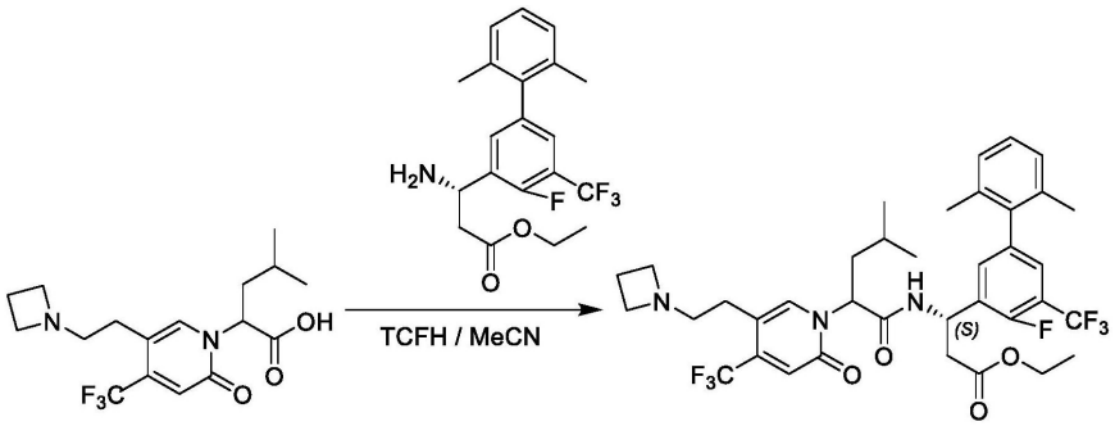
[2381] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基丁酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(100mg,0.15mmol)用含LiOH-H_2O(32mg,0.75mmol)的MeOH(3mL)和H_2O(1mL)在室温下处理3小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4~5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物F-P1(30.0mg)和F-P2(32.0mg)。

[2382] F-P1 ESI 632.2$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.95(s,1H),6.89(s,1H),6.84-6.76(m,3H),6.67(s,1H),5.65-5.54(m,1H),5.26(d,J=11.3Hz,1H),3.06-2.85(m,4H),2.80-2.63(m,8H),2.53-2.38(m,1H),2.34-2.23(m,6H),1.95(s,3H),1.63(s,3H),1.17(d,J=6.5Hz,3H),0.80(d,J=6.5Hz,3H).

[2383] F-P2 ESI 632.2$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ8.11-7.95(m,1H),7.02-6.83(m,5H),5.76(s,1H),5.24(d,J=10.9Hz,1H),3.27-2.90(m,4H),2.81(d,J=3.7Hz,6H),2.66-2.36(m,3H),2.31(d,J=5.7Hz,6H),1.95(t,J=5.8Hz,6H),0.95(s,3H),0.82-0.66(m,3H).

[2384] 3-4.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸(化合物G-P1和G-P2)的制备

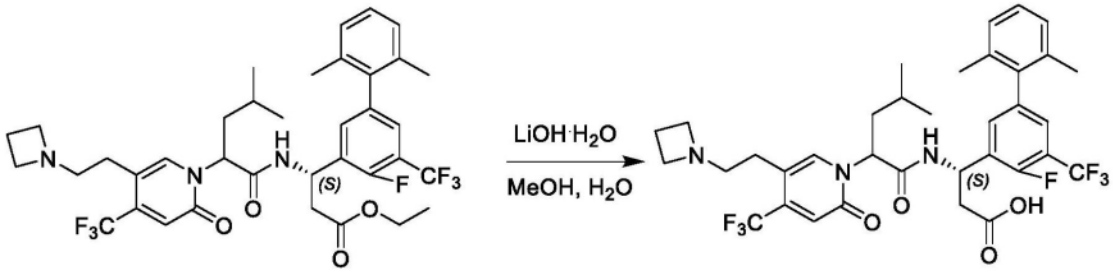
[2385] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯

[2386] 

[2387] 将2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(150mg,0.42mmol)、(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-

基)丙酸乙酯(161mg,0.42mmol)、TCFH(235mg,0.84mmol)和NMI(138mg,1.68mmol)于乙腈(4mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物在真空中浓缩,并且在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈无色油的(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(155mg)。产率51%(ESI 726.1(M+H)$^+$)。

[2388] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸

[2389] 

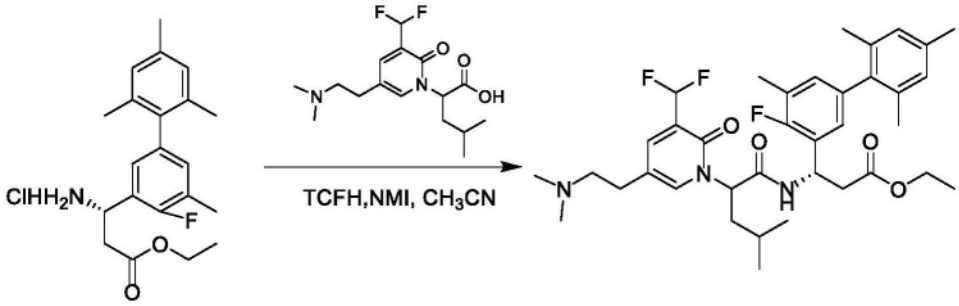
[2390] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(155mg,0.21mmol)用含LiOH一水合物(35mg,0.84mmol)的MeOH(4mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将混合物在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-65% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物G-P1(37.8mg)和G-P2(49.6mg)。

[2391] G-P1 ESI 698.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.85(s,1H),7.41(d,J=5.0Hz,1H),7.36-7.27(m,1H),7.21-7.09(m,3H),6.74(s,1H),5.71-5.54(m,2H),4.04(t,J=8.1Hz,4H),3.29(t,J=6.7Hz,2H),2.86-2.82(m,2H),2.78-2.68(m,2H),2.50-2.36(m,2H),2.08-1.93(m,5H),1.86(s,3H),1.44-1.41(m,1H),1.13-0.79(m,6H).

[2392] G-P2 ESI 698.2(M+H)+.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.76(s,1H),7.50-7.44(m,1H),7.41-7.33(m,1H),7.22-7.18(m,1H),7.14(d,J=7.4Hz,2H),6.90(s,1H),5.813-5.80(m,1H),5.64(t,J=7.7Hz,1H),4.13(t,J=8.0Hz,4H),3.55-3.34(m,2H),2.99-2.88(m,1H),2.85-2.81(m,1H),2.71-2.66(m,1H),2.60-2.54(m,1H),2.53-2.43(m,2H),2.07-1.93(m,7H),1.76-1.61(m,1H),1.42-1.37(m,1H),0.95-0.83(m,6H).

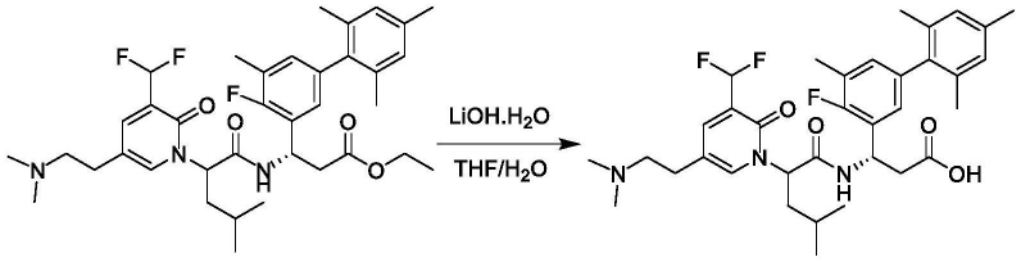
[2393] 3-5.((3S)-3-(2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物H-P1和H-P2)的制备

[2394] 步骤1:(3S)-3-(2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[2395] 

[2396] 将(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯盐酸盐(120mg,0.35mmol)、2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(138mg,0.42mmol)、TCFH(147mg,0.52mmol)和NMI(86mg,1.05mmol)于乙腈(5mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 4:1)进行纯化,以产生呈棕色固体的(3S)-3-(2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(150mg)。产率65.2%(ESI 656.2(M+H)$^+$)。

[2397] 步骤2:(3S)-3-(2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[2398] 

[2399] 将(3S)-3-(2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(150mg,0.23mmol)用含LiOH-H_2O(95.5mg,2.3mmol)的THF(3mL)和H_2O(1mL)在室温下处理3小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4~5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-70% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物H-P1(24.0mg)和H-P2(33.0mg)。

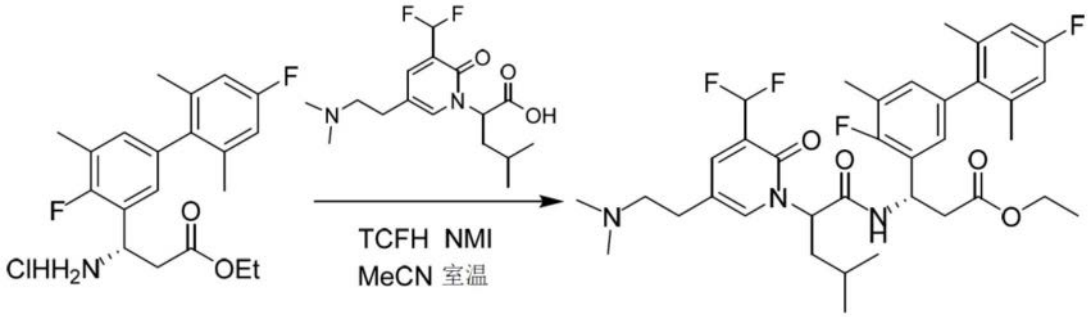
[2400] H-P1 ESI 628.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.71(s,2H),6.78(s,2H),6.76-6.62(m,2H),6.42(t,J=55.1Hz,1H),5.49-5.45(m,1H),5.30(t,J=5.7Hz,1H),3.20-3.10(m,1H),3.09-3.02(m,1H),2.83-2.70(m,2H),2.61(s,6H),2.58-2.50(m,1H),2.48-2.39(m,1H),2.22-2.10(m,6H),1.94-1.84(m,2H),1.83(s,3H),1.73(s,3H),1.36-1.29(m,1H),0.89-0.78(m,6H).

[2401] H-P2 ESI 628.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.70(s,2H),6.79-6.71(m,4H),6.49(t,J=55.1Hz,1H),5.50-5.45(m,2H),3.30-3.23(m,1H),3.18-3.13(m,1H),2.85-2.74(m,2H),2.70(s,6H),2.54-2.43(m,1H),2.39-2.29(m,1H),2.18(s,6H),1.93-1.85(m,1H),1.83(d,J=5.9Hz,6H),1.76-1.62(m,1H),1.33-1.30(m,1H),0.80-0.77(m,6H).

[2402] 3-6.(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物

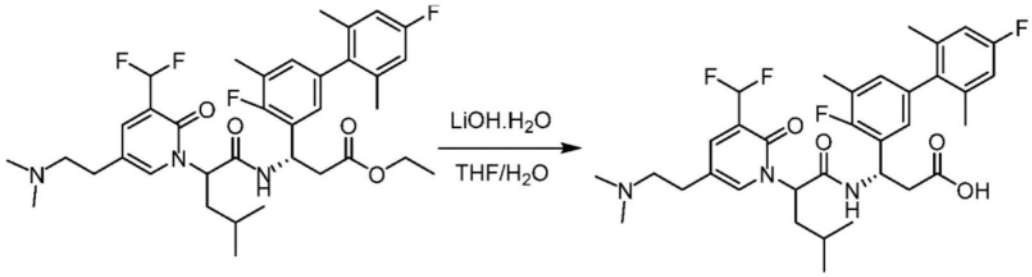
I-P1和I-P2)的制备

[2403] 步骤1:(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[2404] 

[2405] 将2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(120mg,0.39mmol)、(S)-3-氨基-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯盐酸盐(120mg,0.36mmol)、TCFH(120mg,0.54mmol)和NMI(75mg,1.08mmol)于乙腈(5mL)中的混合物在室温下搅拌20小时。将反应混合物在真空中浓缩,并且在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈棕色固体的(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(150mg)。产率63.2%(ESI 660.3$(M+H)^+$)。

[2406] 步骤2:(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[2407] 

[2408] 将(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(150mg,0.23mmol)用含LiOH一水合物(100mg,2.3mmol)的EtOH(6mL)和H_2O(0.8mL)在36℃下处理1小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% MeCN)进行纯化,以产生呈白色固体的非对映异构体产物I-P1(20mg)和I-P2(22mg)。

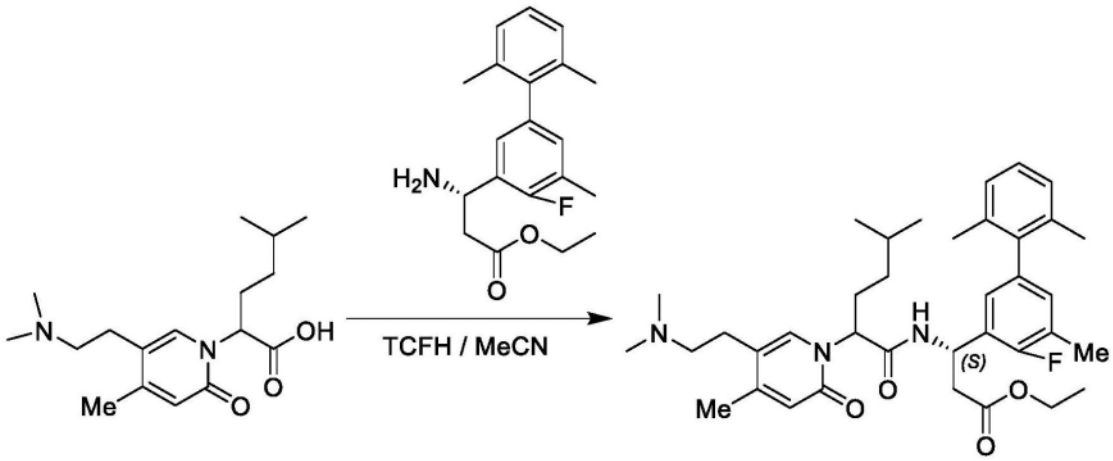
[2409] I-P1 ESI 632.2$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.72(s,2H),6.74-6.67(m,4H),6.46(t,J=55.2Hz,1H),5.48-5.44(m,1H),5.33-5.30(m,1H),3.20-3.16(m,1H),3.12-3.04(m,1H),2.84-2.73(m,2H),2.65(s,6H),2.59-2.42(m,2H),2.17(s,3H),1.95-1.83(m,5H),1.78(s,3H),1.39-1.29(m,1H),0.85-0.75(m,6H).

[2410] I-P2 ESI 632.2$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.84(s,1H),7.81(s,1H),6.90-6.78(m,4H),6.65(t,J=55.2Hz,1H),5.63-5.57(m,2H),3.48-3.38(m,1H),3.32-3.23(m,1H),3.02-2.87(m,2H),2.83(s,6H),2.67-2.54(m,1H),2.50-2.41(m,1H),2.32(d,J=

1.6Hz,3H),2.07-2.01(m,1H),2.00(d,J＝6.2Hz,6H),1.88-1.76(m,1H),1.50-1.39(m,1H),0.96-0.86(m,6H).

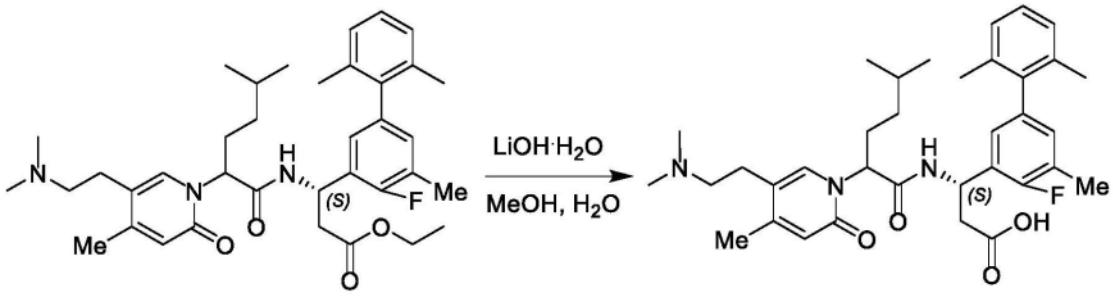
[2411] 3-7.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸(化合物J-P1和J-P2)的制备

[2412] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯

[2413] 

[2414] 将2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸(150mg,0.49mmol)、(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(161mg,0.49mmol)、TCFH(274mg,0.98mmol)和NMI(201mg,2.45mmol)于乙腈(5mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物在真空中浓缩,并且在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈无色油的(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(170mg)。产率56%(ESI 620.2$(M+H)^+$)。

[2415] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸

[2416] 

[2417] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(170mg,0.27mmol)用含LiOH一水合物(57mg,1.35mmol)的MeOH(4mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将反应混合物在真空中浓缩,并且通过制备型HPLC A(30-60%MeCN)进行纯化,以产生呈白色固体的非对映异构体产物J-P1(50mg)和J-P2(60.4mg)。

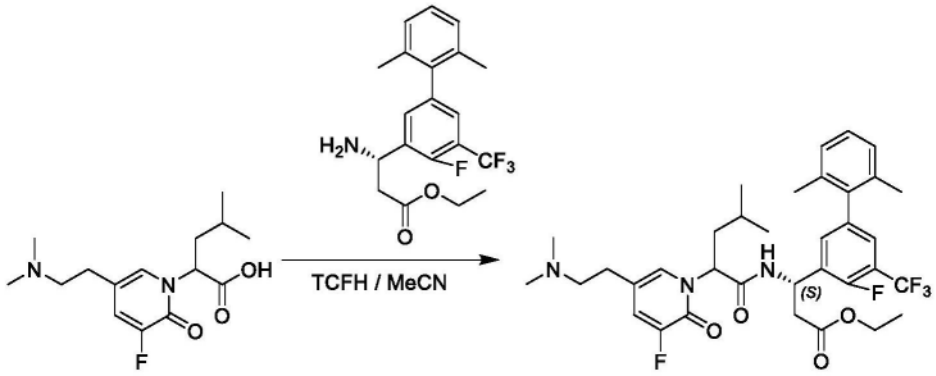
[2418] J-P1 ESI 592.3$(M+H)^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.57(s,1H),7.17-7.10(m,1H),7.07(d,J＝8.1Hz,2H),6.87-6.82(m,2H),6.33(s,1H),5.49(t,J＝5.7Hz,1H),5.39(s,

1H),3.26-3.05(m,2H),2.88(d,J＝7.9Hz,2H),2.82-2.69(m,6H),2.69-2.58(m,2H),2.26(t,J＝15.5Hz,6H),2.22-2.10(m,1H),1.97(d,J＝16.6Hz,4H),1.91(s,3H),1.60-1.53(m,1H),1.29-1.14(m,1H),1.09-1.04(m,1H),0.89-0.87(m,6H).

[2419] J-P2 ESI 592.3(M+H)+.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.55(s,1H),7.15-7.07(m,3H),6.91(d,J＝6.9Hz,2H),6.43(s,1H),5.67-5.64(m,1H),5.42(t,J＝7.7Hz,1H),3.31-3.25(m,1H),3.25-3.14(m,1H),2.99-2.88(m,2H),2.86(d,J＝17.8Hz,6H),2.65-2.60(m,1H),2.51-2.45(m,1H),2.38-2.19(m,6H),2.19-2.06(m,1H),2.00(s,6H),1.86-1.77(m,1H),1.57-1.50(m,1H),1.17-1.09(m,1H),1.07-1.01(m,1H),0.84(t,J＝6.4Hz,6H).

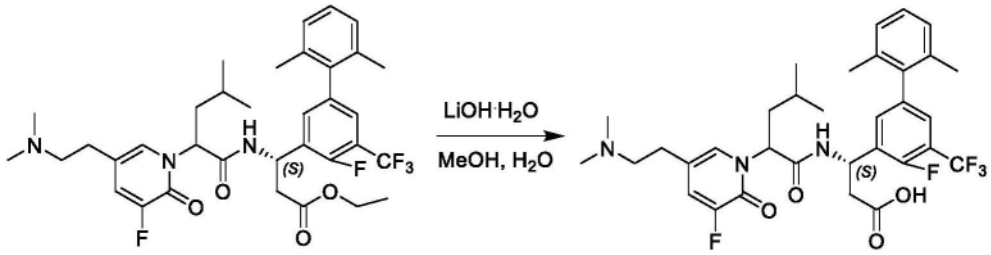
[2420] 3-8.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸(化合物K-P1和K-P2)的制备

[2421] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯

[2422] 

[2423] 将2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(130mg,0.44mmol)、(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(169mg,0.44mmol)、TCFH(246mg,0.88mmol)和NMI(144mg,1.76mmol)于乙腈(4mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物在真空中浓缩,并且在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(150mg)。产率51%(ESI 664.2$(M+H)^+$)。

[2424] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸

[2425] 

[2426] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(150mg,0.23mmol)用含LiOH一水合物(39mg,0.92mmol)的MeOH(4mL)和H_2O(1mL)在36℃下处理2小时。将反应

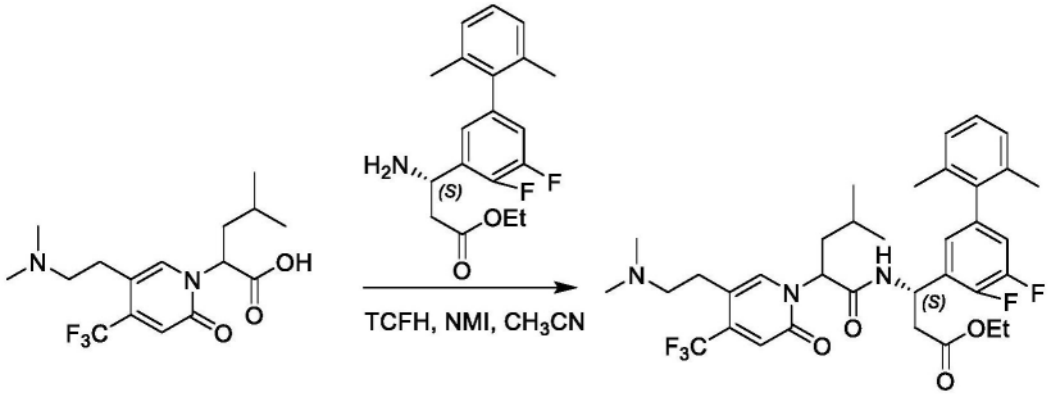
混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将反应混合物在真空中浓缩,并且通过制备型HPLC A(30-60% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物K-P1(41mg)和K-P2(46.8mg)。

[2427] K-P1 ESI 636.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.53(s,1H),7.47-7.44(m,1H),7.33-7.28(m,2H),7.23-7.17(m,1H),7.16-7.08(m,2H),5.65-5.61(m,1H),5.46(t,J=5.7Hz,1H),3.38(d,J=7.8Hz,1H),3.24-3.17(m,1H),2.95-2.84(m,2H),2.82-2.64(m,7H),2.60-2.54(m,1H),2.08-1.97(m,5H),1.94(s,3H),1.43(s,1H),0.96-0.91(m,6H).

[2428] K-P2 ESI 636.2(M+H)+.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.38(s,1H),7.33-7.28(m,2H),7.24(d,J=6.3Hz,1H),7.12-6.99(m,3H),5.55-5.49(m,2H),3.36-3.25(m,1H),3.18-3.12(m,1H),2.91-2.79(m,1H),2.73(d,J=11.7Hz,7H),2.52-2.48(m,1H),2.39-2.32(m,1H),2.00-1.79(m,7H),1.75-1.68(m,1H),1.29-1.24(m,1H),0.81-0.78(m,6H).

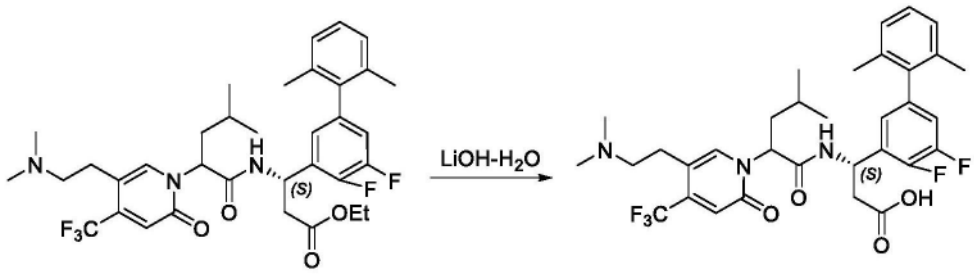
[2429] 3-9.(3S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物L-P1和L-P2)的制备

[2430] 步骤1:(3S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[2431] 

[2432] 将2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(100mg,0.29mmol)、(S)-3-氨基-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(96mg,0.29mmol)、TCFH(100mg,0.34mmol)和NMI(96.0mg,1.14mmol)于CH_3CN(3mL)中的混合物在室温下搅拌1.5小时。将反应混合物在真空中浓缩,并且在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色固体的(3S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(131mg)。产率68.1%(ESI 664.2[M+H]$^+$)。

[2433] 步骤2:(3S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[2434] 

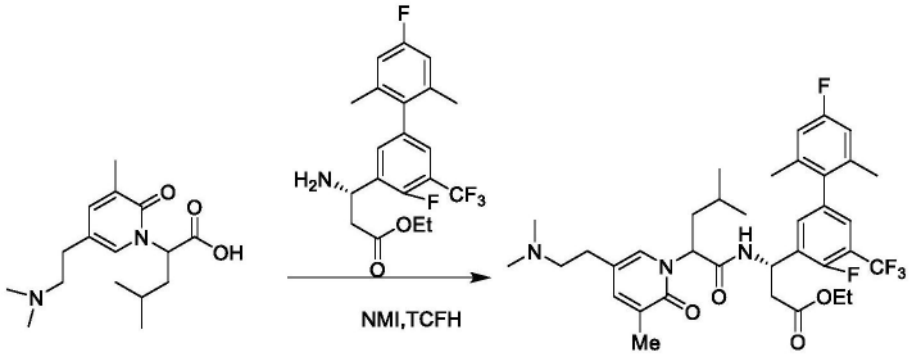
[2435] 将(3S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(131.0mg,0.19mmol)用含$LiOH-H_2O$(100.0mg,2.38mmol)的THF(2mL)和水(0.5mL)在30℃下处理1小时。将反应混合物用2N HCl酸化到pH 4～5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物L-P1(11.1mg)和L-P2(19.0mg)。

[2436] L-P1 ESI 636.1$(M+H)^+$ ^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.77(s,1H),7.05-6.92(m,3H),6.83-6.76(m,2H),6.63(s,1H),5.58-5.45(m,2H),3.03-2.96(m,2H),2.84-2.81(m,2H),2.65(s,6H),2.62-2.60(m,2H),1.92-1.79(m,5H),1.72(s,3H),1.33-1.30(m,1H),0.86-0.81(m,6H).

[2437] L-P2 ESI 636.1$(M+H)^+$.^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.72(s,1H),7.07-6.97(m,3H),6.90-6.80(m,3H),6.77(s,1H),5.63-5.59(m,1H),5.49(t,J=7.6Hz,1H),3.22-3.08(m,2H),2.88(t,J=6.9Hz,2H),2.72(s,6H),2.58-2.38(m,2H),1.92-1.83(m,7H),1.64-1.56(m,1H),1.33-1.24(m,1H),0.77(d,J=6.5Hz,6H).

[2438] 3-10.(3S)-3-(4,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物M-P1和M-P2)的制备

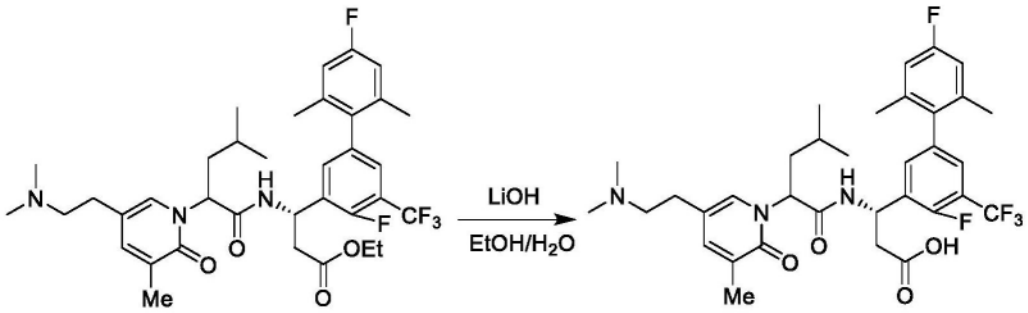
[2439] 步骤1:(3S)-3-(4,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[2440] 

[2441] 将2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(160mg,0.54mmol)、(S)-3-氨基-3-(4,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(260mg,0.64mmol)、TCFH(226mg,0.81mmol)、NMI(221.4mg,2.7mmol)和CH_3CN(5mL)的混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物在真空中浓缩,并且在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈无色油的(3S)-

3-(4,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(180mg)。产率50%(ESI 678.3(M+H)$^+$)。

[2442] 步骤2:(3S)-3-(4,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[2443] 

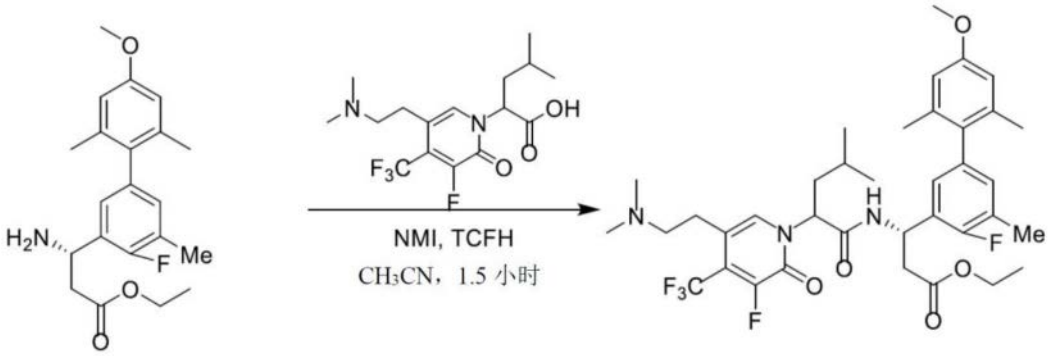
[2444] 将(3S)-3-(4,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(180mg,0.26mmol)用含LiOH-H_2O(39mg,0.92mmol)的EtOH(3mL)和H_2O(1mL)在室温下处理1小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物M-P1(50mg)和M-P2(53.0mg)。

[2445] M-P1 ESI 650.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.52(s,1H),7.39(s,1H),7.33-7.18(m,2H),6.88(d,J=9.6Hz,2H),5.56-5.47(m,2H),3.28-3.17(m,2H),2.84-2.69(m,9H),2.63-2.57(m,1H),2.06-1.92(m,8H),1.86(s,3H),1.48-1.38(m,1H),0.95-0.90(m,6H).

[2446] M-P2 ESI 650.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.56(s,1H),7.43(s,1H),7.38-7.22(m,2H),6.92-6.87(m,2H),5.65-5.54(m,2H),3.46-3.39(m,1H),3.29-3.24(m,1H),2.97-2.75(m,8H),2.67-2.61(m,1H),2.51-2.45(m,1H),2.05-1.90(m,11H),1.45-1.38(m,1H),0.94-0.88(m,6H).

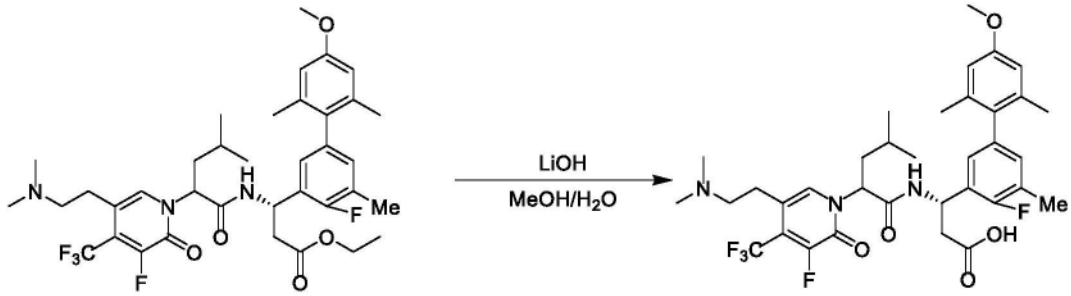
[2447] 3-11.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物P-P1和P-P2)的制备

[2448] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[2449] 

[2450] 将(S)-3-氨基-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(220mg,0.60mmol)、2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(100mg,0.55mmol)、TCFH(230mg,0.82mmol)和NMI(177mg,2.18mmol)于乙腈(10mL)中的混合物在室温下搅拌20小时。将反应混合物在真空中浓缩,并且在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈白色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(214mg)。产率56%(ESI 708.3$(M+H)^+$)。

[2451] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[2452] 

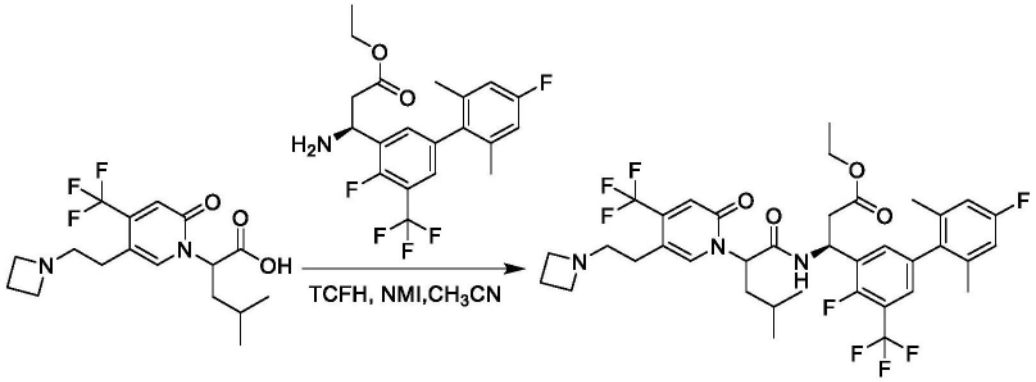
[2453] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(214mg,0.30mmol)用含LiOH-H_2O(52mg,1.24mmol)的MeOH(3mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物P-P1(39.8mg)和P-P2(48.6mg)。

[2454] P-P1 ESI 680.4$(M+H)^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.69(s,1H),6.88-6.85(m,2H),6.64(d,J=10.6Hz,2H),5.73-5.65(m,1H),5.55(t,J=6.8Hz,1H),4.92(s,3H),3.79(s,3H),3.17-2.92(m,4H),2.82-2.69(m,7H),2.29(s,3H),2.10-1.94(m,5H),1.83(s,1H),1.51-1.41(m,1H),0.97-0.93(m,6H).

[2455] P-P2 ESI 680.3$(M+H)^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.60(s,1H),6.91(t,J=7.1Hz,2H),6.67(s,2H),5.73-5.70(m,1H),5.61(t,J=7.5Hz,1H),3.80(s,3H),3.23-3.18(m,2H),3.18-2.95(m,2H),2.83(s,6H),2.65-2.61(m,1H),2.52-2.47(m,1H),2.32(s,3H),2.11-1.95(m,7H),1.72-1.66(m,1H),1.45-1.41(m,1H),0.94-0.85(m,6H).

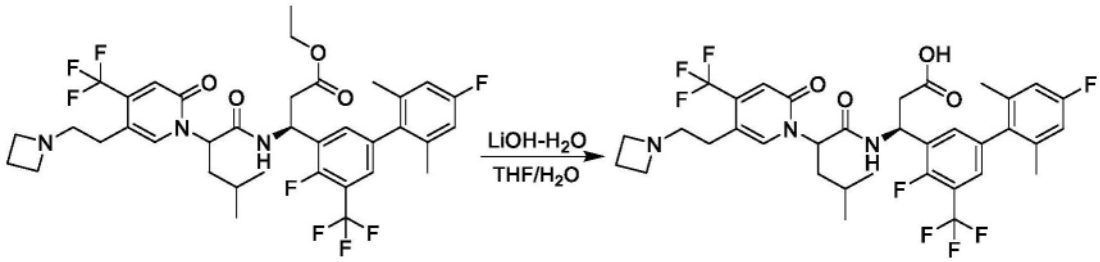
[2456] 3-12.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物R-P1和R-P2)的制备

[2457] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[2458] 

[2459] 将2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(100mg,0.28mmol)、(S)-3-氨基-3-(4,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(112mg,0.28mmol)、NMI(69mg,0.84mmol)和TCFH(95mg,0.34mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(MeOH/DCM 7%)进行纯化,以产生呈黄色油的(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(180mg)。产率87%(ESI 744.1$[M+H]^+$)。

[2460] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[2461] 

[2462] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(180mg,0.24mmol)用含LiOH-H_2O(50mg,1.20mmol)的THF(3mL)、MeOH(2mL)和H_2O(1mL)在室温下处理16小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4~5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物R-P1(65.0mg)和R-P2(35.0mg)。

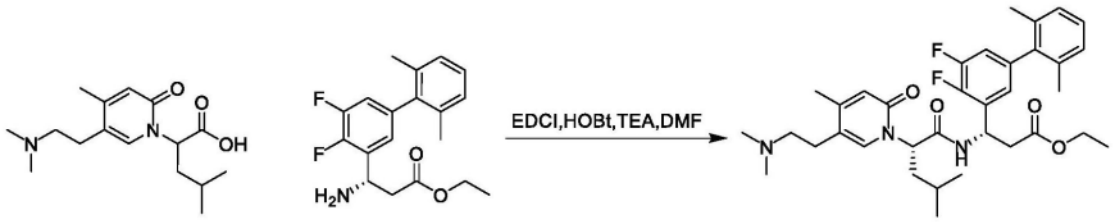
[2463] R-P1 ESI 716.2$(M+H)^+$ ^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.85(s,1H),7.40-7.32(m,2H),6.90-6.86(m,2H),6.75(s,1H),5.64-5.60(m,2H),4.07(t,J=8.1Hz,4H),3.36-3.33(m,

1H),3.31-3.27(m,1H),2.91-2.69(m,4H),2.49-2.44(m,2H),2.06-1.97(m,5H),1.89(s,3H),1.48-1.36(m,1H),0.99-0.91(m,6H).

[2464] R-P2 ESI 716.2(M+H)$^+$ ^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.75(s,1H),7.45-7.38(m,2H),6.92(s,1H),6.90(s,2H),5.82-5.78(m,1H),5.63(t,J=7.7Hz,1H),4.15(t,J=7.9Hz,4H),3.45-3.35(m,2H),2.99-2.80(m,2H),2.69-2.42(m,4H),2.03-1.92(m,7H),1.76-1.63(m,1H),1.44-1.37(m,1H),0.92-0.89(m,6H).

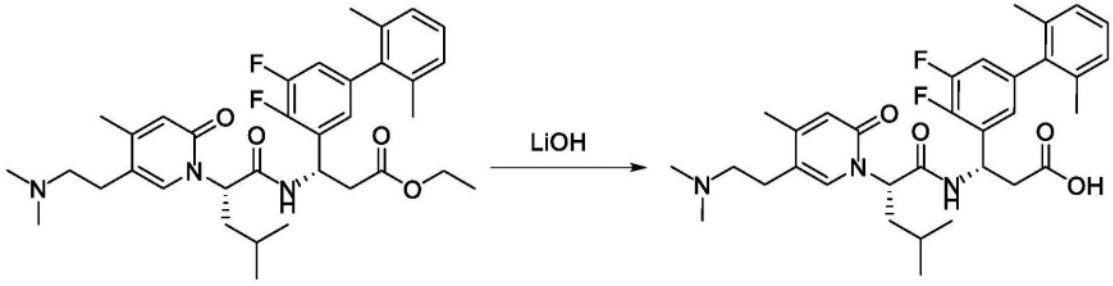
[2465] 3-13.(S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物S-P1和S-P2)的制备

[2466] 步骤1:(S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[2467] 

[2468] 将2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(80mg,0.27mmol)、(S)-3-氨基-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(100mg,0.30mmol)、EDCI(77mg,0.41mmol)、TEA(0.2mL)和HOBt(36mg,0.27mmol)于乙腈(10mL)中的混合物在室温下搅拌20小时。将反应混合物在真空中浓缩,并且在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的(S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(75mg)。产率45%(ESI 610.3(M+H)$^+$)。

[2469] 步骤2:(S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[2470] 

[2471] 将(S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(75mg,0.12mmol)用含LiOH一水合物(26mg,0.62mmol)的MeOH(2mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将混合物在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物S-P1(28mg)和S-P2(38mg)。

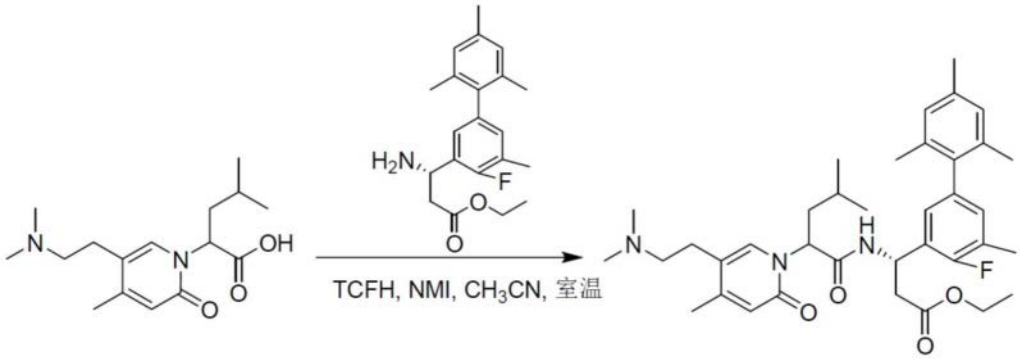
[2472] S-P1 ESI 582.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.58(s,1H),7.19-7.14(m,1H),

7.10(d,J＝8.6Hz,2H),6.96-6.90(m,1H),6.83(d,J＝5.8Hz,1H),6.33(s,1H),5.57(s,1H),5.52-5.47(m,1H),3.33-3.13(m,2H),2.88(t,J＝7.3Hz,2H),2.79(s,6H),2.72-2.60(m,2H),2.26(s,3H),2.03-1.90(m,8H),1.40(d,J＝7.3Hz,1H),0.95-0.91(m,6H).

[2473] S-P2 ESI 582.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.54(s,1H),7.19-7.15(m,1H),7.11(d,J＝7.8Hz,2H),7.01-6.95(m,1H),6.90(d,J＝5.9Hz,1H),6.42(s,1H),5.67-5.64(m,1H),5.61-5.55(m,1H),3.24-3.18(m,1H),2.97-2.84(m,8H),2.63(dd,J＝15.2,4.2Hz,1H),2.49(dd,J＝15.2,9.9Hz,1H),2.27(s,3H),2.02(s,6H),1.99-1.93(m,1H),1.81-1.73(m,1H),1.41-1.37(m,1H),0.90-0.88(m,6H).

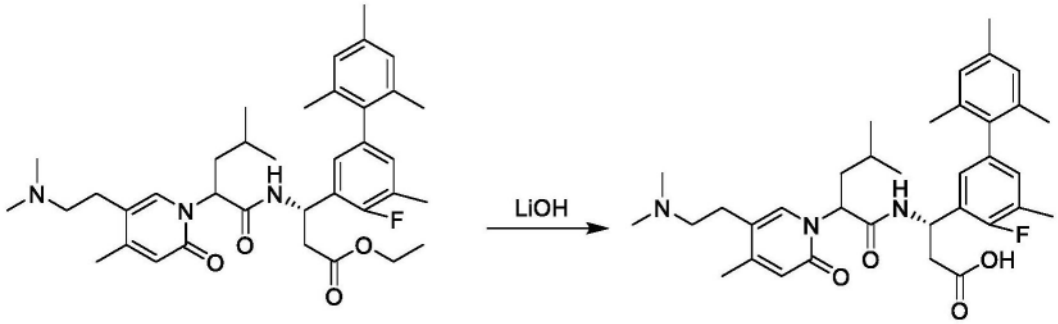
[2474] 3-14.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物T-P1和T-P2)的制备

[2475] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[2476] 

[2477] 将2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(100.0mg,0.34mmol)、(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(117.0mg,0.34mmol)、TCFH(190.4mg,0.68mmol)、NMI(115.5mg,1.36mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物在真空中浓缩,并且在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈白色油的(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(95.0mg)。产率45%(ESI 620.3(M+H)$^+$)。

[2478] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[2479] 

[2480] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲

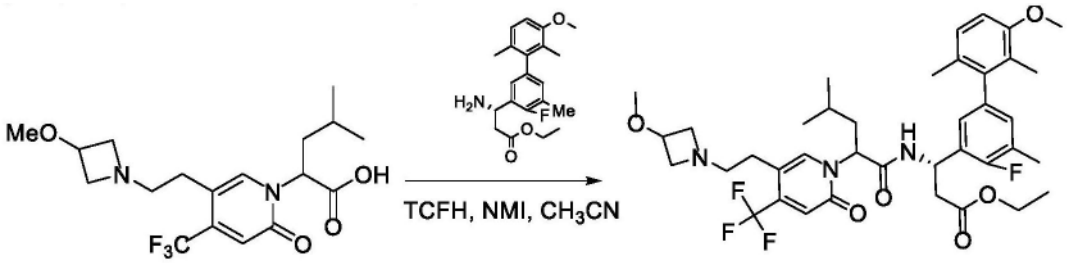
基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(95.0mg,0.15mmol)用含LiOH-H_2O(25.2mg,0.60mmol)的MeOH(4mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物T-P1(26.2mg)和T-P2(58.3mg)。

[2481] T-P1 ESI 592.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.54(s,1H),6.89(d,J=3.6Hz,2H),6.85-6.72(m,2H),6.32(s,1H),5.69-5.56(m,1H),5.53-5.41(m,1H),3.04-2.84(m,2H),2.79(t,J=7.3Hz,2H),2.71-2.51(m,8H),2.36-2.17(m,9H),2.06-1.88(m,5H),1.83(s,3H),1.51-1.30(m,1H),1.02-0.82(m,6H).

[2482] T-P2 ESI 592.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.56(s,1H),6.98-6.82(m,4H),6.44(s,1H),5.69-5.50(m,2H),3.20(d,J=38.2Hz,2H),2.85(d,J=33.5Hz,8H),2.70-2.40(m,2H),2.38-2.19(m,9H),2.04-1.87(m,7H),1.85-1.70(m,1H),1.47-1.26(m,1H),0.99-0.78(m,6H).

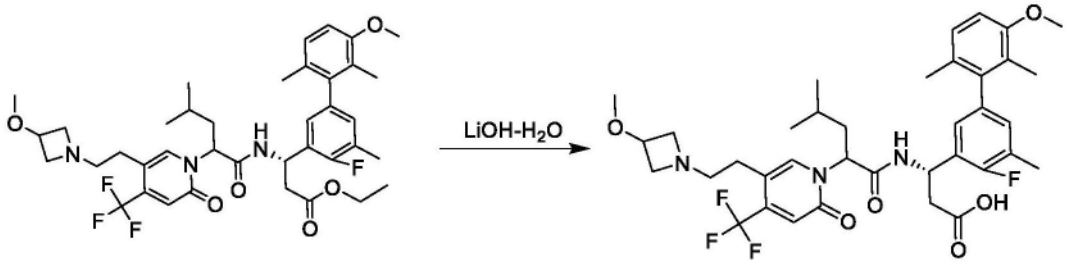
[2483] 3-15.(3S)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物N-P1和N-P2)的制备

[2484] 步骤1:(3S)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[2485] 

[2486] 将2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(272mg,0.70mmol,1.25当量)、(S)-3-氨基-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(200mg,0.56mmol,1.00当量)、NMI(0.5mL)和TCFH(232mg,0.83mmol,1.50当量)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物通过制备型HPLC A(30-60%CH_3CN)进行纯化,以产生(3S)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(201mg)。产率49%(ESI 732.2[M+H]$^+$)。

[2487] 步骤2:(3S)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[2488] 

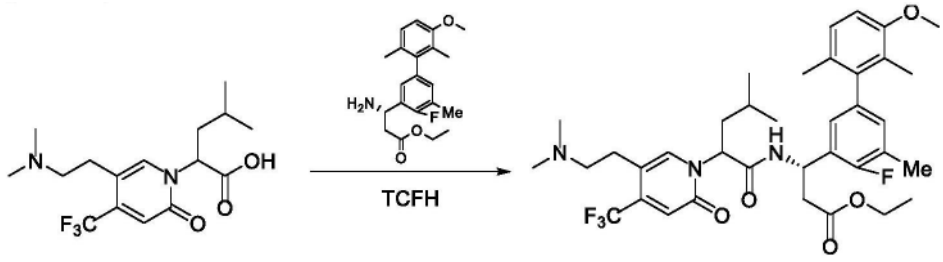
[2489] 将(3S)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(201mg,0.27mmol,1.00当量)用含LiOH-H_2O(44mg,1.08mmol,4.00当量)的MeOH(10mL)和H_2O(5mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物N-P1(31mg)和N-P2(41mg)。

[2490] N-P1 ESI 704.4(M+H)+.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.84(s,1H),7.03-6.79(m,5H),5.69-5.58(m,2H),4.21-4.18(m,3H),3.83(s,3H),3.76-3.70(m,2H),3.31(s,3H),3.24-3.20(m,2H),2.84-2.72(m,4H),2.29(s,3H),1.98(t,J=7.6Hz,2H),1.92-1.68(m,6H),1.48-1.41(m,1H),0.98-0.93(m,6H).

[2491] N-P2 ESI 704.4(M+H)+.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.76(s,1H),7.05(d,J=8.4Hz,1H),7.01-6.80(m,4H),5.74-5.62(m,2H),4.24(s,3H),3.84(s,3H),3.75-3.66(m,2H),3.31(s,3H),3.30-3.15(m,2H),2.85-2.63(m,4H),2.33(s,3H),2.09-1.89(m,4H),1.86(d,J=3.1Hz,3H),1.74-1.67(m,1H),1.42-1.39(m,1H),0.90(d,J=6.3Hz,6H).

[2492] 3-16.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物U-P1和U-P2)的制备

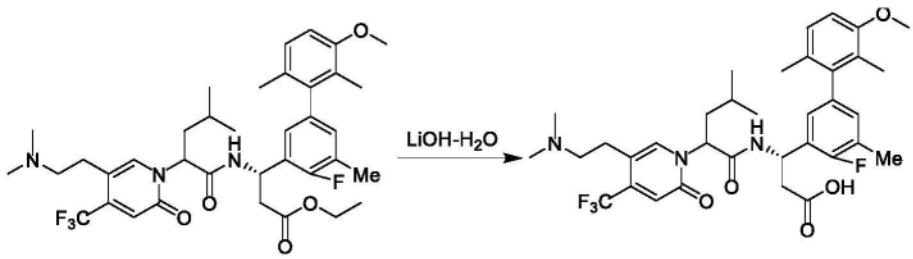
[2493] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[2494] 

[2495] 将2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(232mg,0.67mmol,1.20当量)、(S)-3-氨基-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(200mg,0.56mmol,1.00当量)、NMI(0.5mL)和TCFH(233mg,0.83mmol,1.50当量)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH3CN)进行纯化,以产生呈白色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(250mg)。产率65%

(ESI 690.2[M+H]$^+$)。

[2496] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[2497] 

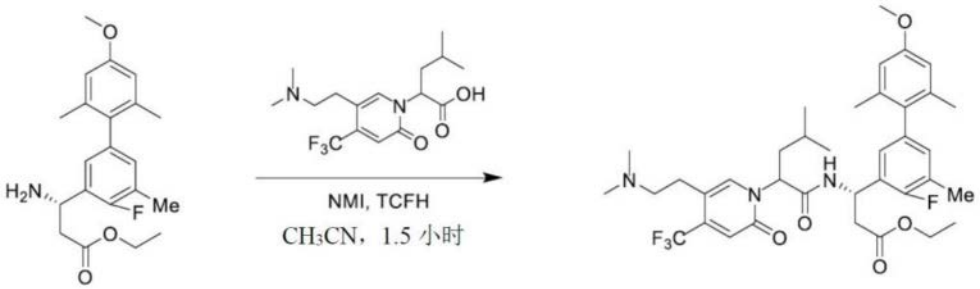
[2498] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(250mg,0.32mmol,1.00当量)用含LiOH-H_2O(19mg,0.81mmol,2.50当量)的MeOH(5mL)和H_2O(0.5mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4~5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物U-P1(40.0mg)和U-P2(55.0mg)。

[2499] U-P1 ESI 662.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.90(s,1H),7.04-6.99(m,1H),6.86-6.76(m,4H),5.70-5.66(m,1H),5.58-5.55(m,1H),3.83(s,3H),3.15-3.03(m,2H),2.97-2.93(m,2H),2.74-2.69(m,8H),2.29(s,3H),2.00-1.96(m,2H),1.92-1.67(m,6H),1.48-1.41(m,1H),0.97-0.93(m,6H).

[2500] U-P2 ESI 662.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.84(s,1H),7.05(d,J=8.5Hz,1H),7.03-6.79(m,4H),5.73-5.69(m,1H),5.61(t,J=7.7Hz,1H),3.84(s,3H),3.33-3.22(m,2H),3.01-2.98(m,2H),2.82(s,6H),2.67-2.62(m,1H),2.55-2.49(m,1H),2.32(s,3H),2.24-1.88(m,4H),1.86(d,J=3.1Hz,3H),1.81-1.60(m,1H),1.45-1.37(m,1H),0.90-0.88(m,6H).

[2501] 3-17.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物V-P1和V-P2)的制备

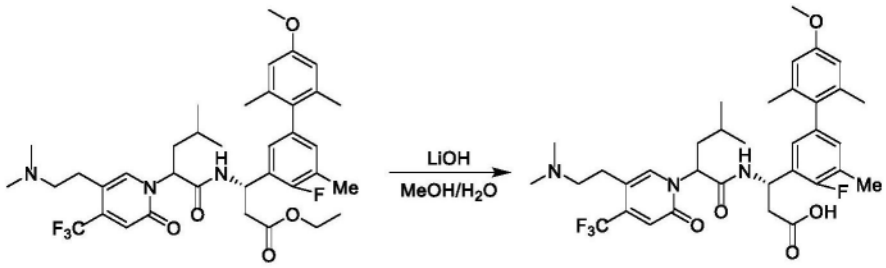
[2502] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[2503] 

[2504] 将2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(170mg,0.49mmol)、(S)-3-氨基-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-

3-基)丙酸乙酯(176mg,0.49mmol)、NMI(160mg,1.96mmol)和TCFH(205.8mg,0.74mmol)于CH_3CN(10mL)中的混合物在室温下搅拌1.5小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 9:1)进行纯化,以产生呈黄色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(131mg)。产率39%(ESI 690.3$[M+H]^+$)。

[2505] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[2506] 

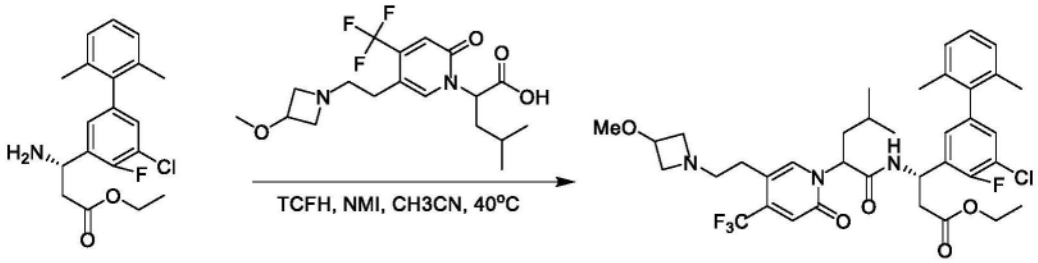
[2507] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(131mg,0.19mmol)用含LiOH-H_2O(32mg,0.76mmol)的MeOH(10mL)和H_2O(5mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4~5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物V-P1(24mg)和V-P2(15mg)。

[2508] V-P1 ESI 662.3$(M+H)^+$.^1H NMR(500MHz,MeOD)δ7.90(s,1H),6.85(t,J=7.6Hz,2H),6.76(s,1H),6.63(d,J=18.7Hz,2H),5.68(t,J=7.9Hz,1H),5.57-5.54(m,1H),3.80(s,3H),3.12-3.02(m,2H),2.98-2.90(m,2H),2.90-2.46(m,8H),2.28(s,3H),2.06-1.94(m,5H),1.80(s,3H),1.48-1.41(m,1H),0.97-0.93(m,6H).

[2509] V-P2 ESI 662.3$(M+H)^+$.^1H NMR(500MHz,MeOD)δ7.87(s,1H),6.92-6.90(m,3H),6.67(s,2H),5.73-5.70(m,1H),5.62(t,J=7.6Hz,1H),3.80(s,3H),3.30-3.20(m,2H),3.01-2.97(m,2H),2.83(s,6H),2.70-2.59(m,1H),2.55-2.50(m,1H),2.32(s,3H),1.98(d,J=4.0Hz,7H),1.73-1.68(m,1H),1.43-1.36(m,1H),0.90-0.88(m,6H).

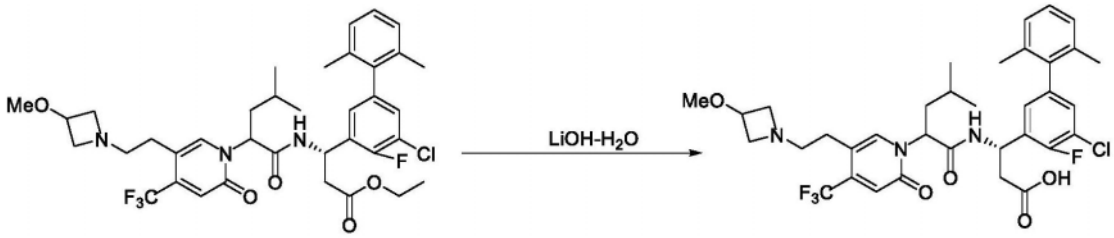
[2510] 3-18.(3S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物W-P1和W-P2)的制备

[2511] 步骤1:(3S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[2512] 

[2513] 将2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(167mg,0.43mmol)、(S)-3-氨基-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(150mg,0.43mmol)、TCFH(182mg,0.65mmol)和NMI(176mg,2.15mmol)于CH_3CN(4mL)中的混合物在40℃下搅拌2小时。将反应混合物在真空中浓缩,并且在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的(3S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(150mg)。产率48%(ESI 722.2$(M+H)^+$)。

[2514] 步骤2:(3S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[2515] 

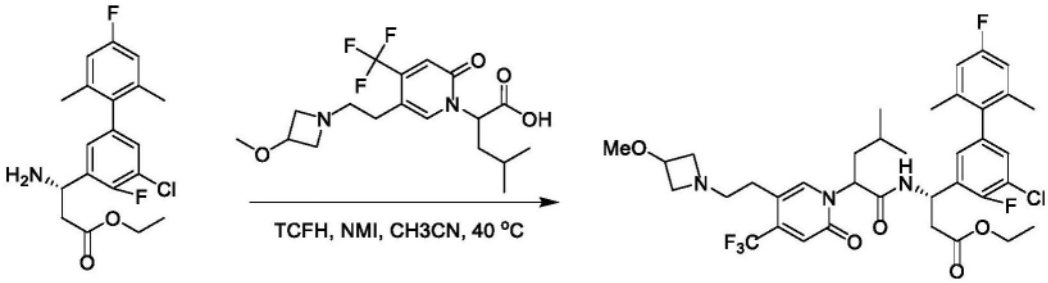
[2516] 将(3S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(150mg,0.21mmol)用含LiOH-H_2O(42mg,1mmol)的MeOH(3mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物W-P1(46mg)和W-P2(57mg)。

[2517] W-P1 ESI 694.2$(M+H)^+$.^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.85(s,1H),7.21-7.00(m,5H),6.74(s,1H),5.72-5.50(m,2H),4.27-4.08(m,3H),3.80-3.61(m,2H),3.31(s,3H),3.26-3.09(m,2H),2.86-2.70(m,4H),2.09-1.93(m,5H),1.84(s,3H),1.50-1.37(m,1H),1.04-0.83(m,6H).

[2518] W-P2 ESI 694.2$(M+H)^+$.^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.75(s,1H),7.26-7.06(m,5H),6.90(s,1H),5.79-5.70(m,1H),5.63(t,J=7.7Hz,1H),4.44-4.22(m,3H),3.98-3.76(m,2H),3.41-3.34(m,5H),2.99-2.74(m,2H),2.70-2.49(m,2H),2.08-1.89(m,7H),1.77-1.62(m,1H),1.48-1.32(m,1H),0.90(d,J=6.4Hz,6H).

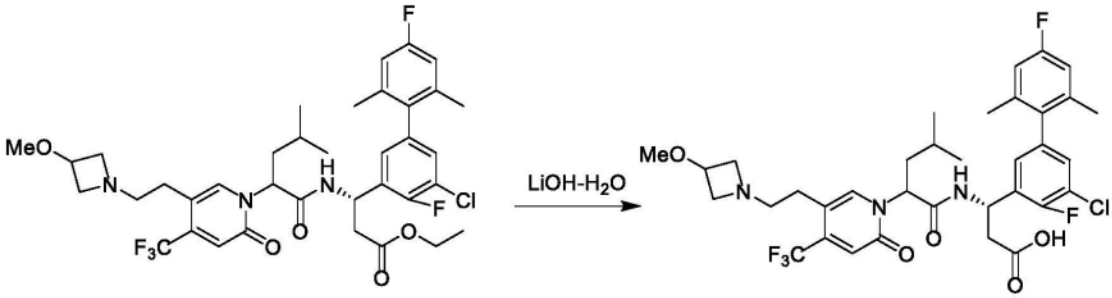
[2519] 3-19.(3S)-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物X-P1和X-P2)的制备

[2520] 步骤1:(3S)-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[2521] 

[2522] 将2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(160mg,0.41mmol)、(S)-3-氨基-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(150mg,0.41mmol)、TCFH(174mg,0.62mmol)和NMI(168mg,2.05mmol)于CH_3CN(4mL)中的混合物在40℃下搅拌2小时。将反应混合物在真空中浓缩,并且在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的(3S)-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(150mg)。产率49%(ESI 740.2$(M+H)^+$)。

[2523] 步骤2:(3S)-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[2524] 

[2525] 将(3S)-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(150mg,0.20mmol)用含LiOH-H_2O(42mg,1mmol)的MeOH(3mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物X-P1(35mg)和X-P2(49mg)。

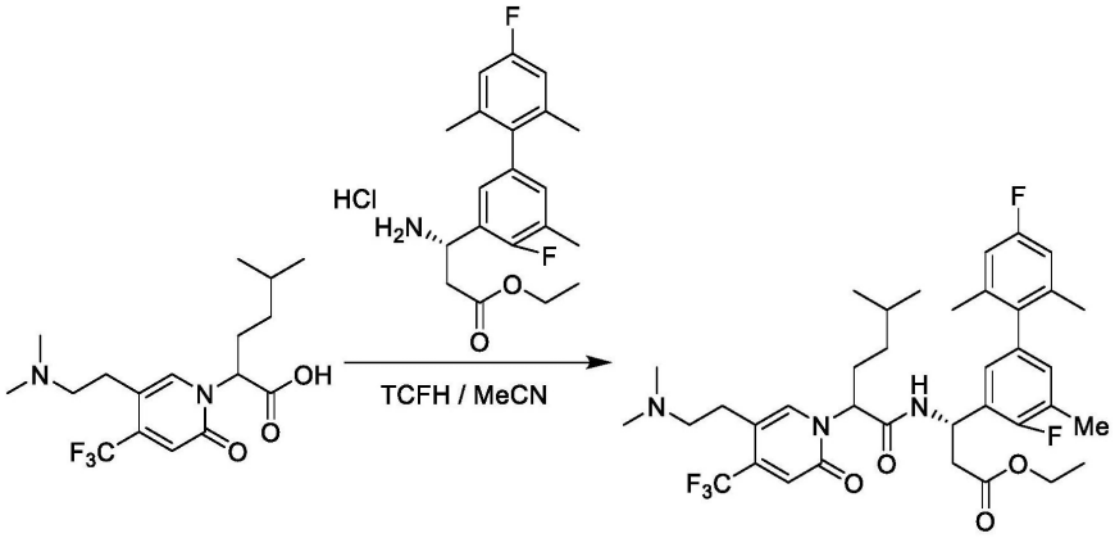
[2526] X-P1 ESI 712.2$(M+H)^+$.^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.85(s,1H),7.13(d,J=6.6Hz,1H),7.07-7.00(m,1H),6.90-6.79(m,2H),6.74(s,1H),5.72-5.48(m,2H),4.26-4.07(m,3H),3.80-3.64(m,2H),3.32(s,3H),3.19(t,J=6.2Hz,2H),2.86-2.71(m,4H),2.08-1.95(m,5H),1.86(d,J=4.4Hz,3H),1.51-1.36(m,1H),1.01-0.88(m,6H).

[2527] X-P2 ESI 712.2$(M+H)^+$.^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.74(s,1H),7.25-7.16(m,1H),7.15-7.05(m,1H),6.93-6.83(m,3H),5.81-5.68(m,1H),5.63(t,J=7.7Hz,1H),4.44-4.23

(m,3H),3.95-3.78(m,2H),3.40-3.34(m,5H),3.00-2.75(m,2H),2.70-2.47(m,2H),2.08-1.93(m,7H),1.76-1.64(m,1H),1.47-1.33(m,1H),0.96-0.84(m,6H).

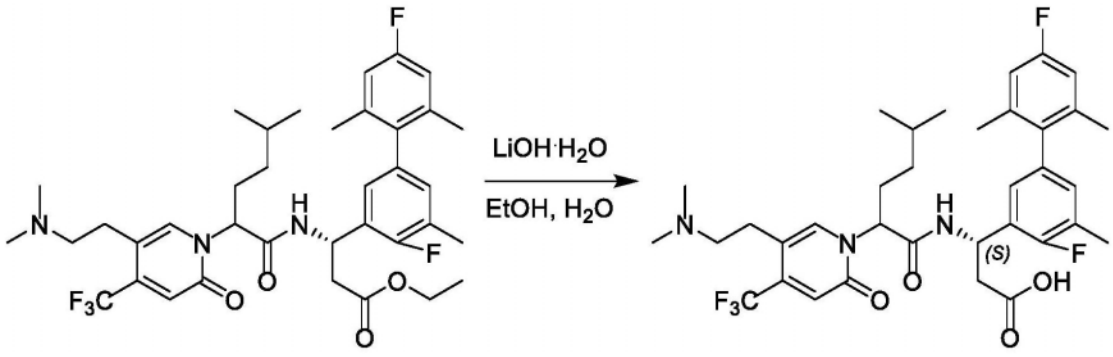
[2528] 3-20.(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酰胺基)丙酸(化合物Y-P1和Y-P2)的制备

[2529] 步骤1:(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酰胺基)丙酸乙酯

[2530] 

[2531] 将2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸(273mg,0.75mmol)、(S)-3-氨基-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯盐酸盐(164mg,0.39mmol)、TCFH(211mg,0.75mmol)和NMI(0.45mL,5.70mmol)于乙腈(9mL)中的混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物在真空中浓缩,并且在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～80%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈棕色固体的(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酰胺基)丙酸乙酯(262mg)。产率97%(ESI 692.3(M+H)$^+$)。

[2532] 步骤2:(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酰胺基)丙酸

[2533] 

[2534] 将(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酰胺基)丙酸乙酯(262mg,0.38mmol)用含LiOH一水合物(80mg,1.90mmol)的EtOH(6mL)和H_2O(0.10mL)在36℃下处理1

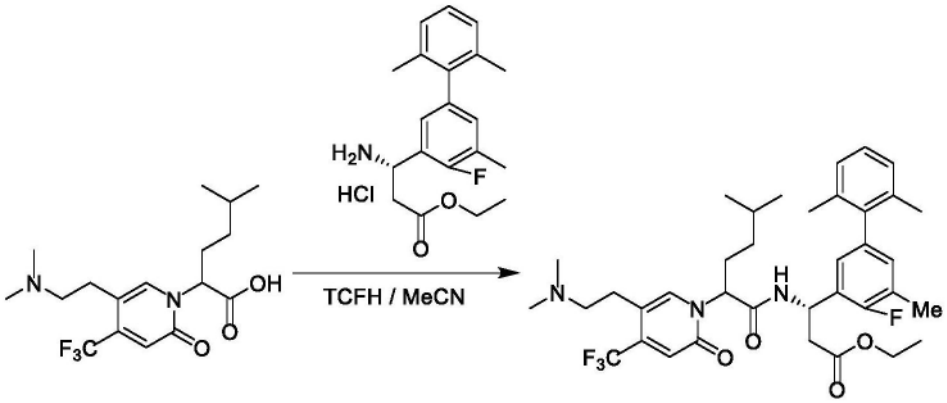
小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将反应混合物在真空中浓缩,并且通过制备型HPLC A(30-60% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物Y-P1(68mg)和Y-P2(66mg)。

[2535] Y-P1 ESI 664.2(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.89(s,1H),6.87-6.85(m,1H),6.83-6.78(m,2H),6.76-6.73(m,1H),6.70(s,1H),5.56-5.52(m,1H),5.50-5.46(m,1H),3.10-3.03(m,2H),2.95-2.91(m,2H),2.75-2.66(m,8H),2.26(d,J＝1.2Hz,3H),2.22-2.14(m,1H),2.00-1.92(m,4H),1.78(s,3H),1.60-1.53(m,1H),1.29-1.18(m,1H),1.13-1.04(m,1H),0.88(d,J＝2.8Hz,3H),0.86(d,J＝2.8Hz,3H).

[2536] Y-P2 ESI 664.2(M+H)+.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.92(s,1H),6.95-6.93(m,1H),6.91-6.88(m,1H),6.87(s,1H),6.82(s,1H),6.80(s,1H),5.72-5.68(m,1H),5.47(t,J＝7.6Hz,1H),3.24-3.12(m,2H),3.02-2.93(m,2H),2.78(t,J＝5.8Hz,6H),2.67-2.62(m,1H),2.58-2.52(m,1H),2.30(d,J＝1.6Hz,3H),2.13-2.04(m,1H),2.00(s,3H),1.99(s,3H),1.84-1.75(m,1H),1.52-1.44(m,1H),1.15-0.99(m,2H),0.80(d,J＝4.0Hz,3H),0.77(d,J＝4.5Hz,3H).

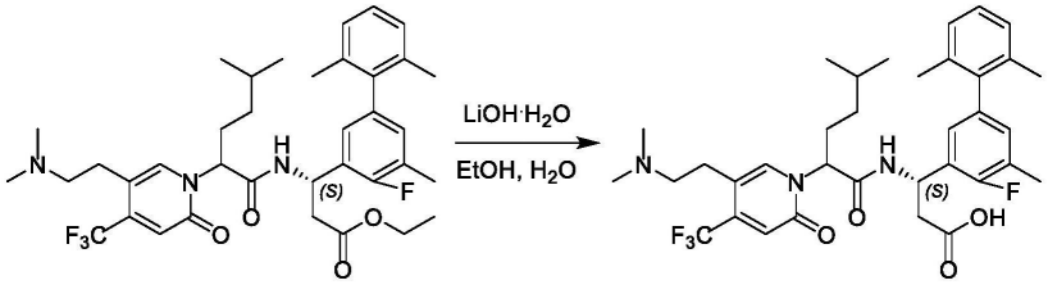
[2537] 3-21.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物Z-P1和Z-P2)的制备

[2538] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯

[2539] 

[2540] 将2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸(283mg,0.78mmol)、(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯盐酸盐(170mg,0.46mmol)、TCFH(248mg,0.88mmol)和NMI(0.21mL,2.63mmol)于乙腈(10mL)中的混合物在室温下搅拌20小时。将反应混合物在真空中浓缩,并且在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈棕色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(223mg)。产率71%(ESI 674.3(M+H)$^+$)。

[2541] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[2542] 

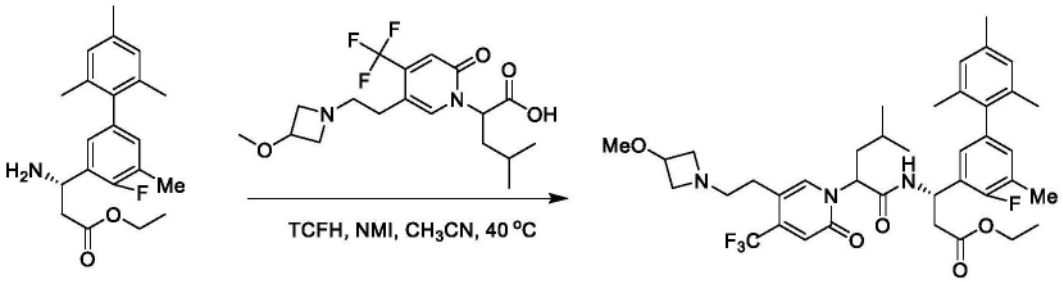
[2543] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(223mg,0.33mmol)用含LiOH一水合物(35mg,0.82mmol)的EtOH(6mL)和H_2O(0.08mL)在36℃下处理1小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将反应混合物在真空中浓缩,并且通过制备型HPLC A(30-60% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物Z-P1(60mg)和Z-P2(59mg)。

[2544] Z-P1 ESI 646.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.89(s,1H),7.09(t,J=7.4Hz,1H),7.04(d,J=6.8Hz,1H),7.00(d,J=7.2Hz,1H),6.89-6.87(m,1H),6.84(d,J=7.0Hz,1H),6.71(s,1H),5.57-5.54(m,1H),5.51-5.47(m,1H),3.12-3.02(m,2H),2.93(t,J=7.9Hz,2H),2.74(s,6H),2.73-2.69(m,2H),2.27(d,J=1.4Hz,3H),2.24-2.14(m,1H),2.02-1.90(m,4H),1.79(s,3H),1.61-1.51(m,1H),1.27-1.18(m,1H),1.13-1.03(m,1H),0.88(d,J=2.4Hz,3H),0.86(d,J=2.4Hz,3H).

[2545] Z-P2 ESI 646.3(M+H)+.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.87(s,1H),7.13-7.05(m,3H),6.94-6.88(m,3H),5.73-5.69(m,1H),5.45(t,J=7.6Hz,1H),3.27-3.15(m,2H),2.98(t,J=6.8Hz,2H),2.80(s,6H),2.66-2.61(m,1H),2.55-2.49(m,1H),2.31(d,J=1.2Hz,3H),2.14-2.05(m,1H),1.99(d,J=2.6Hz,6H),1.82-1.73(m,1H),1.56-1.46(m,1H),1.16-0.99(m,2H),0.81(t,J=6.5Hz,6H).

[2546] 3-22.(3S)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物AA-P1和AA-P2)的制备

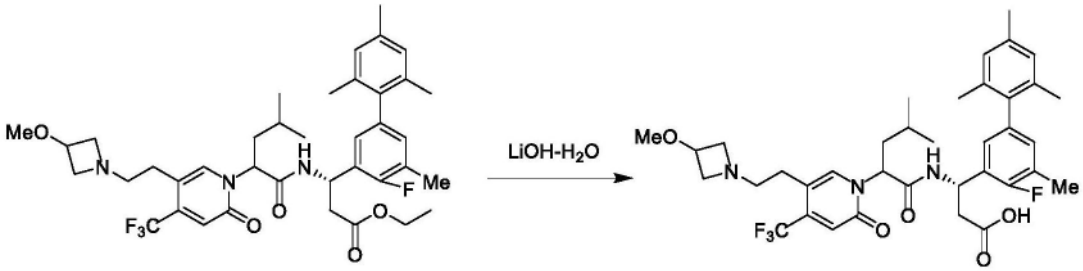
[2547] 步骤1:(3S)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[2548] 

[2549] 将2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(168mg,0.43mmol)、(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(150mg,0.43mmol)、TCFH(182mg,0.65mmol)和NMI(177mg,

2.2mmol)于CH_3CN(4mL)中的混合物在40℃下搅拌2小时。将反应混合物在真空中浓缩,并且在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的(3S)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(160mg)。产率51%(ESI 716.2$(M+H)^+$)。

[2550] 步骤2:(3S)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[2551] 

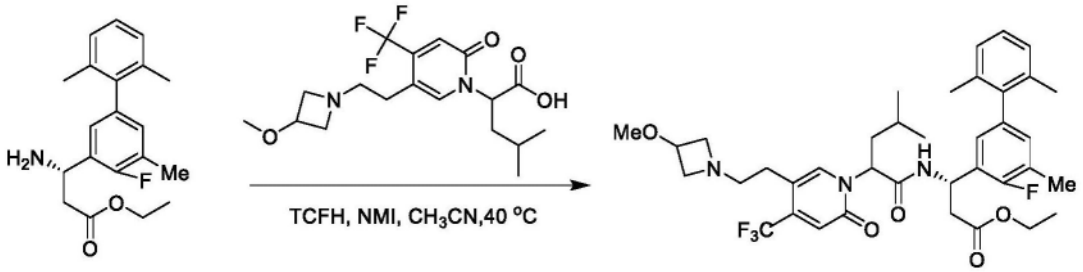
[2552] 将(3S)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(160mg,0.22mmol)用含LiOH-H_2O(42mg,1mmol)的MeOH(3mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物AA-P1(46mg)和AA-P2(61mg)。

[2553] AA-P1 ESI 688.3$(M+H)^+$.^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.83(s,1H),6.97-6.81(m,4H),6.75(s,1H),5.75-5.52(m,2H),4.20-4.00(m,3H),3.61(d,J=11.2Hz,2H),3.30(s,3H),3.14(t,J=6.9Hz,2H),2.87-2.66(m,4H),2.29(s,6H),2.04-1.90(m,5H),1.80(s,3H),1.50-1.38(m,1H),1.05-0.88(m,6H).

[2554] AA-P2 ESI 688.3$(M+H)^+$.^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.74(s,1H),6.97-6.84(m,5H),5.80-5.69(m,1H),5.62(t,J=7.7Hz,1H),4.46-4.21(m,3H),3.93-3.76(m,2H),3.40-3.34(m,5H),3.04-2.76(m,2H),2.70-2.45(m,2H),2.38-2.21(m,6H),2.07-1.88(m,7H),1.75-1.61(m,1H),1.49-1.33(m,1H),1.03-0.83(m,6H).

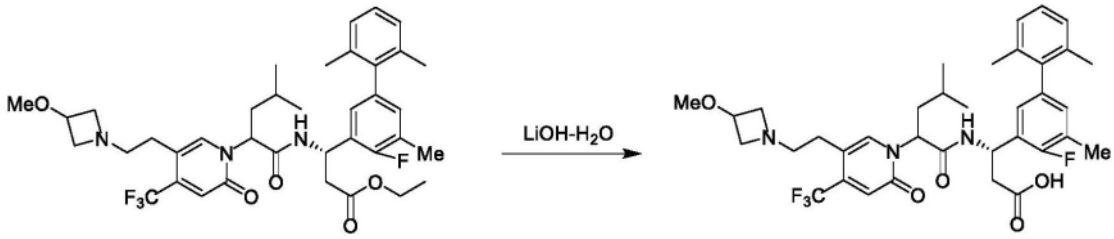
[2555] 3-23.(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物AB-P1和AB-P2)的制备

[2556] 步骤1:(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[2557] 

[2558] 将2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(180mg,0.46mmol)、(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(150mg,0.46mmol)、TCFH(193mg,0.69mmol)和NMI(188mg,2.3mmol)于CH_3CN(4mL)中的混合物在40℃下搅拌2小时。将反应混合物在真空中浓缩,并且在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(140mg)。产率43%(ESI 702.1$(M+H)^+$)。

[2559] 步骤2:(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[2560] 

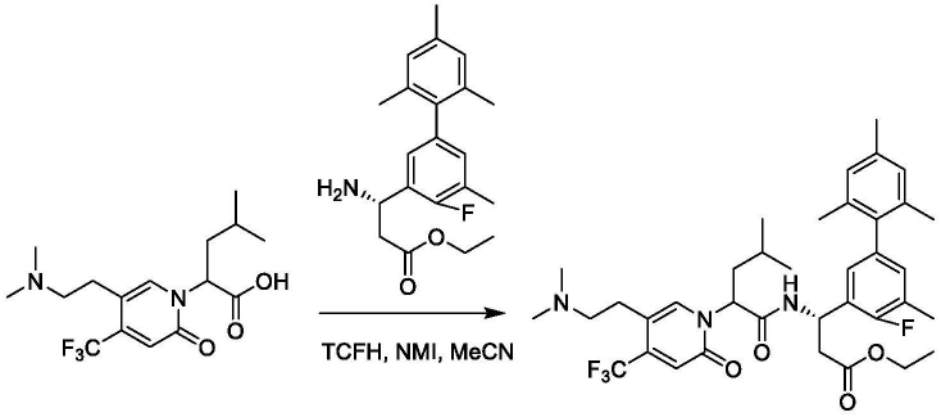
[2561] 将(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(140mg,0.20mmol)用含LiOH-H_2O(42mg,1mmol)的MeOH(3mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物AB-P1(34mg)和AB-P2(46mg)。

[2562] AB-P1 ESI 674.3$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.84(s,1H),7.16-6.98(m,3H),6.88(t,J=7.5Hz,2H),6.76(s,1H),5.74-5.53(m,2H),4.24-4.04(m,3H),3.70-3.53(m,2H),3.30(s,3H),3.14(t,J=7.1Hz,2H),2.84-2.66(m,4H),2.30(s,3H),2.03-1.91(m,5H),1.84(s,3H),1.52-1.34(m,1H),1.14-0.86(m,6H).

[2563] AB-P2 ESI 674.3$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.75(s,1H),7.20-7.06(m,3H),7.00-6.86(m,3H),5.84-5.71(m,1H),5.62(t,J=7.7Hz,1H),4.46-4.22(m,3H),3.97-3.75(m,2H),3.42-3.34(m,5H),3.00-2.76(m,2H),2.69-2.45(m,2H),2.34(d,J=1.7Hz,3H),2.09-1.92(m,7H),1.71-1.59(m,1H),1.49-1.35(m,1H),1.04-0.83(m,6H).

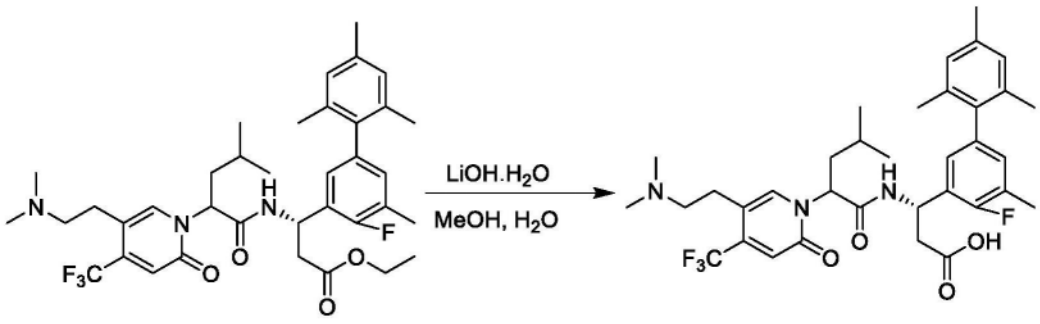
[2564] 3-24.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸(化合物AC-P1和AC-P2)的制备

[2565] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸乙酯

[2566] 

[2567] 将2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(150mg,0.43mmol,1.0当量)、(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(148mg,0.361mg,1.29mmol,3当量)、TCHF(361mg,1.29mmol,3当量)和NMI(176mg,2.15mmol,5.0当量)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌16小时。LCMS示出反应完成。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(130mg)。产率45%(ESI 674.2$[M+H]^+$)。

[2568] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸

[2569] 

[2570] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(130mg,0.19mmol,1.0当量)用含LiOH-H_2O(40mg,0.95mmol,5.0当量)的MeOH(4mL)和水(1mL)在28℃下处理1小时。LCMS示出反应完成。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 5～6。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物AC-P1(42mg)和AC-P2(34mg)。

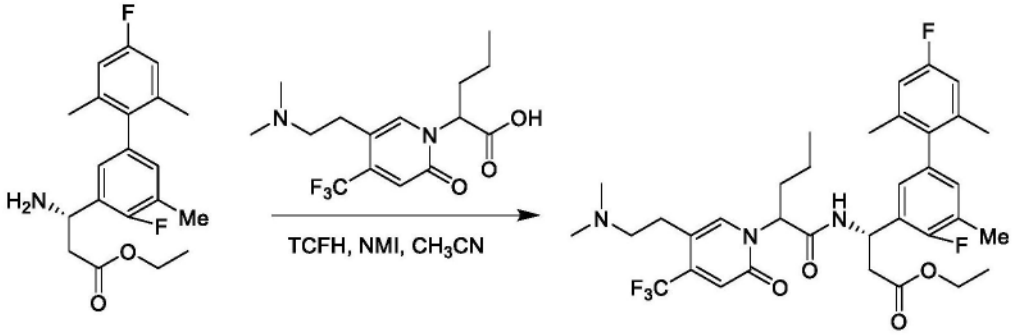
[2571] AC-P1 ESI 646.3(M+H)+.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.90(s,1H),6.89(s,1H),6.84(d,J=8.0Hz,3H),6.74(s,1H),5.68(t,J=8.0Hz,1H),5.57-5.54(m,1H),3.12-3.06(m,2H),2.95(d,J=7.4Hz,2H),2.78-2.67(m,8H),2.29(d,J=4.2Hz,6H),2.02-1.93(m,5H),1.77(s,3H),1.47-1.41(m,1H),0.97-0.93(m,6H).

[2572] AC-P2 ESI 646.3(M+H)+.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.87(s,1H),6.90(d,J=5.8Hz,

5H),5.73-5.70(m,1H),5.62(t,J＝7.6Hz,1H),3.30-3.17(m,2H),3.00(t,J＝6.5Hz,2H),2.82(s,6H),2.66-2.60(m,1H),2.55-2.49(m,1H),2.31(d,J＝7.7Hz,6H),2.01-1.96(m,7H),1.76-1.66(m,1H),1.43-1.36(m,1H),0.93-0.84(m,6H).

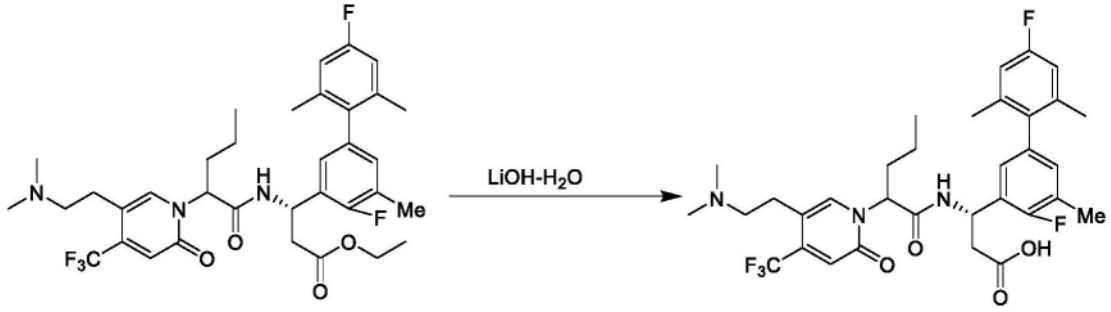
[2573] 3-25.(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)丙酸(化合物AD-P1和AD-P2)的制备

[2574] 步骤1:(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)丙酸乙酯

[2575] 

[2576] 将(S)-3-氨基-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(150mg,0.43mmol)、2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(174mg,0.52mmol)、TCFH(180mg,0.64mmol)和NMI(70mg,0.86mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在20℃下搅拌2小时。将反应混合物在真空中浓缩,并且在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)丙酸乙酯(200mg)。产率70%(ESI 664.3(M+H)$^+$)。

[2577] 步骤2:(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)丙酸

[2578] 

[2579] 将(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)丙酸乙酯(200mg,0.3mmol)用含LiOH-H_2O(37mg,0.9mmol)的MeOH(2mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物AD-P1(57mg)和AD-P2(51mg)。

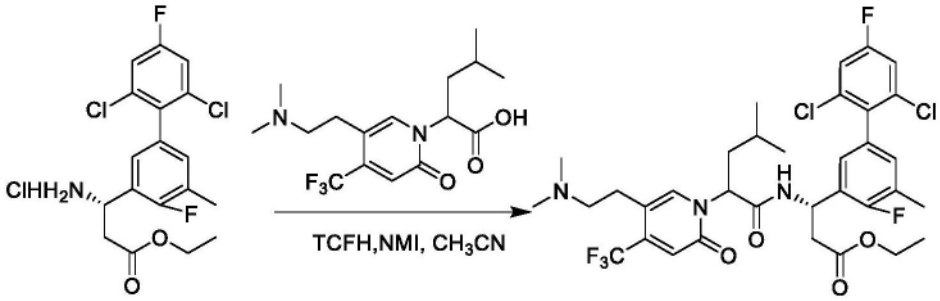
[2580] AD-P1 ESI 636.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.90(s,1H),6.89-6.77(m,4H),

6.74(s,1H),5.58-5.55(m,2H),3.16-3.13(m,2H),2.98-2.95(m,2H),2.81(s,6H),2.75-2.72(m,2H),2.29(s,3H),2.18-2.12(m,1H),2.01-2.00(m,4H),1.82(m,3H),1.36-1.31(m,2H),0.97(t,J＝7.4Hz,3H).

[2581] AD-P2 ESI 636.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.84(s,1H),6.93-6.89(m,3H),6.84(d,J＝9.6Hz,2H),5.72-5.69(m,1H),5.52(t,J＝7.6Hz,1H),3.28-3.22(m,2H),3.02-2.99(m,2H),2.83(s,6H),2.65-2.61(m,1H),2.55-2.50(m,1H),2.32(t,J＝6.4Hz,3H),2.10-2.05(m,1H),2.01(s,6H),1.84-1.79(m,1H),1.25-1.23(m,2H),0.90(t,J＝7.4Hz,3H).

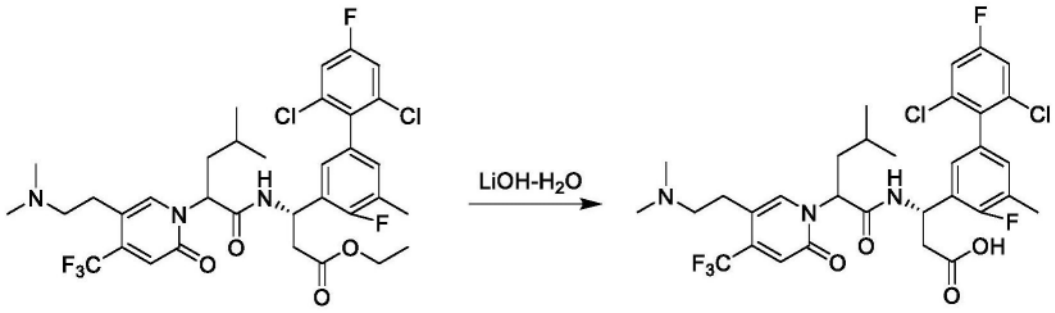
[2582] 3-26.(3S)-3-(2',6'-二氯-4,4'-二氟-5-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物AE-P1和AE-P2)的制备

[2583] 步骤1:(3S)-3-(2',6'-二氯-4,4'-二氟-5-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[2584] 

[2585] 将(S)-3-氨基-3-(2',6'-二氯-4,4'-二氟-5-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯盐酸盐(450mg,1.06mmol)、2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(370mg,1.06mmol)、TCFH(356mg,1.27mmol)和NMI(261mg,3.18mmol)于CH_3CN(10mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 4:1)进行纯化,以产生呈棕色固体的(3S)-3-(2',6'-二氯-4,4'-二氟-5-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(610mg)。产率80％(ESI 718.0(M+H)$^+$)。

[2586] 步骤2:(3S)-3-(2',6'-二氯-4,4'-二氟-5-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[2587] 

[2588] 将(3S)-3-(2',6'二氯-4,4'-二氟-5-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

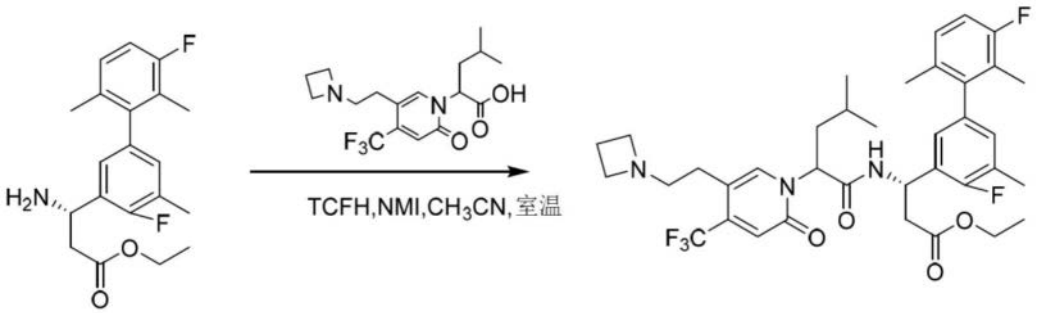
(110mg,0.15mmol)用含LiOH-H_2O(32mg,0.75mmol)的THF(3mL)和H_2O(1mL)在室温下处理3小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% MeCN)进行纯化,以产生呈白色固体的非对映异构体产物AE-P1(29.0mg)和AE-P2(31.0mg)。

[2589] AE-P1 ESI 690.0(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.89(s,1H),7.38-7.5(m,1H),7.29 -7.25(m,1H),6.99(t,J=7.5Hz,2H),6.77(s,1H),5.71(t,J=8.0Hz,1H),5.60-5.56(m,1H),3.05-2.91(m,4H),2.80-2.60(m,8H),2.29(t,J=0.8Hz,3H),1.99(t,J=7.5Hz,2H),1.49-1.42(m,1H),0.98-0.93(m,6H).

[2590] AE-P2 ESI 690.0(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.88(s,1H),7.37(t,J=9.0Hz,2H),7.09-7.03(m,2H),6.92(s,1H),5.76-5.72(m,1H),5.65(t,J=7.7Hz,1H),3.29-3.10(m,2H),3.00(t,J=6.6Hz,2H),2.80(s,6H),2.66-2.61(m,1H),2.56-2.50(m,1H),2.34(d,J=1.4Hz,3H),2.01-1.94(m,1H),1.77-1.61(m,1H),1.43-1.37(m,1H),0.90-0.87(m,6H).

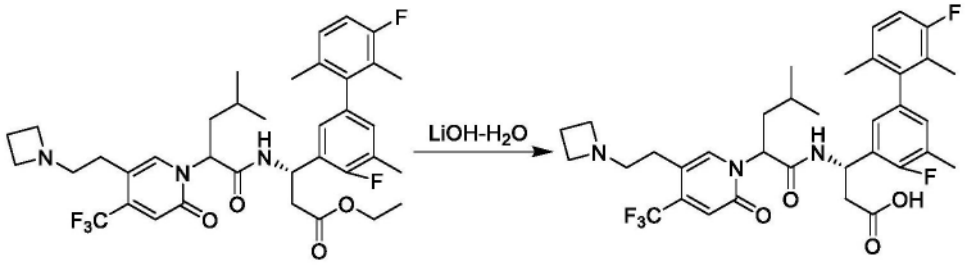
[2591] 3-27.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物AF-P1和AF-P2)的制备

[2592] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[2593] 

[2594] 将(S)-3-氨基-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(120.0mg,0.34mmol)、2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(122.4mg,0.34mmol)、TCFH(190.4mg,0.68mmol)、NMI(115.5mg,1.36mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈白色油的(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(90.0mg)。产率38%(ESI 690.3(M+H)$^+$)。

[2595] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[2596] 

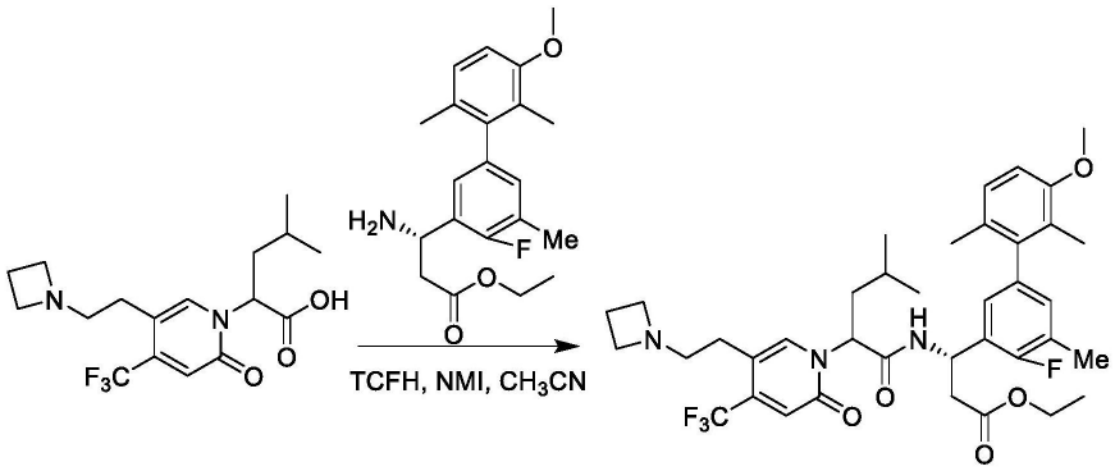
[2597] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(90mg,0.13mmol)用含LiOH-H_2O(22mg,0.52mmol)的MeOH(4mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% MeCN)进行纯化,以产生呈白色固体的非对映异构体产物AF-P1(15mg)和AF-P2(15mg)。

[2598] AF-P1 ESI 662.2$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.84(s,1H),7.14-7.01(m,1H),7.00-6.84(m,3H),6.79(d,J=7.3Hz,1H),5.70-5.51(m,2H),4.13-3.94(m,4H),3.28-3.18(m,2H),2.86(t,J=6.9Hz,2H),2.72(d,J=6.5Hz,2H),2.54-2.37(m,2H),2.31(s,3H),2.06-1.95(m,3H),1.96-1.70(m,5H),1.50-1.32(m,1H),1.01-0.83(m,6H).

[2599] AF-P2 ESI 662.2$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.74(s,1H),7.19-7.04(m,1H),7.03-6.82(m,4H),5.85-5.70(m,1H),5.61(t,J=7.6Hz,1H),4.13(t,J=7.5Hz,4H),3.41(s,2H),2.94(d,J=15.8Hz,1H),2.87-2.73(m,1H),2.70-2.58(m,1H),2.56-2.40(m,3H),2.35(d,J=1.5Hz,3H),2.00(t,J=7.6Hz,4H),1.94-1.85(m,3H),1.73-1.57(m,1H),1.48-1.36(m,1H),0.91(d,J=6.6Hz,6H).

[2600] 3-28.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物AG-P1和AG-P2)的制备

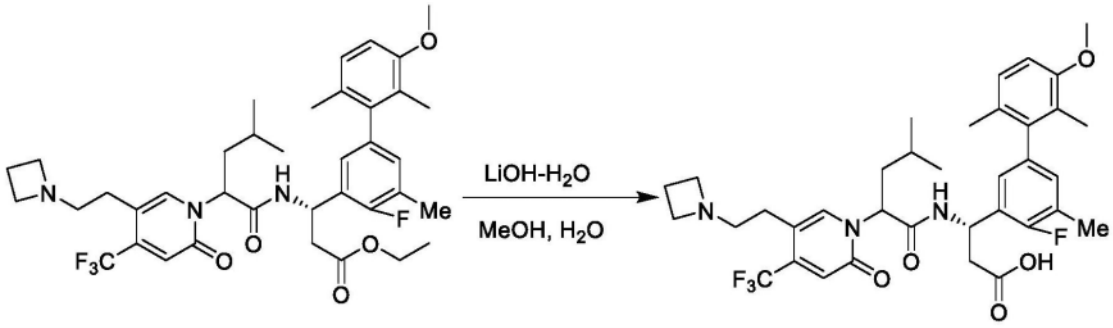
[2601] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[2602] 

[2603] 将2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(160mg,0.44mmol,1.0当量)、(S)-3-氨基-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-

[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(158mg,0.44mmol,1.0当量)、N,N,N,N-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(246mg,0.88mmol,2当量)和NMI(144mg,1.76mmol,4.0当量)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。LCMS示出反应完成。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(170mg)。产率55%(ESI 702.1$[M+H]^+$)。

[2604] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[2605] 

[2606] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(170mg,0.24mmol,1.0当量)用含LiOH-H_2O(40mg,0.96mmol,4.0当量)的MeOH(4mL)和水(1mL)在30℃下处理1小时。LCMS示出反应完成。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 5～6。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60%MeCN)进行纯化,以产生呈白色固体的非对映异构体产物AG-P1(50.8mg)和AG-P2(60mg)。

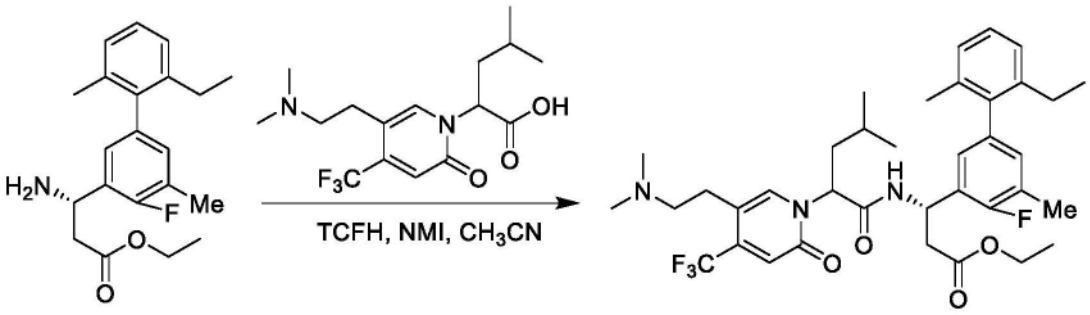
[2607] AG-P1 ESI 674.3(M+H)+.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.83(s,1H),7.03(t,J=7.8Hz,1H),6.92-6.76(m,4H),5.63-5.59(m,2H),4.03-3.97(m,4H),3.83(s,3H),3.32-3.24(m,2H),2.86(t,J=6.7Hz,2H),2.72-2.70(m,2H),2.49-2.37(m,2H),2.30(s,3H),1.99(t,J=7.6Hz,2H),1.89(d,J=37.2Hz,3H),1.78(d,J=34.9Hz,3H),1.49-1.34(m,1H),0.96-0.92(m,6H).

[2608] AG-P2 ESI 674.2(M+H)+.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.74(s,1H),7.06(d,J=8.3Hz,1H),6.94-6.89(m,3H),6.84(d,J=8.4Hz,1H),5.79-5.76(m,1H),5.60(t,J=7.6Hz,1H),4.14(t,J=8.0Hz,4H),3.84(d,J=1.1Hz,3H),3.50-3.40(m,1H),3.36(d,J=9.5Hz,1H),2.94(d,J=16.2Hz,1H),2.86-2.76(m,1H),2.69-2.61(m,1H),2.57-2.44(m,3H),2.34(d,J=1.3Hz,3H),2.05-1.96(m,1H),1.93(d,J=6.2Hz,3H),1.86(d,J=4.9Hz,3H),1.68-1.63(m,1H),1.45-1.40(m,1H),0.90(d,J=6.3Hz,6H).

[2609] 3-29.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2'-乙基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物AH-P1和AH-P2)的制备

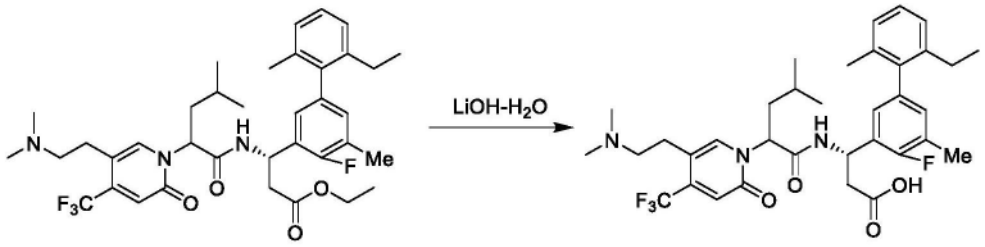
[2610] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2'-乙基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙

酯

[2611] 

[2612] 将(S)-3-氨基-3-(2'-乙基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(150mg,0.43mmol)、2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(101mg,0.52mmol)、TCFH(180mg,0.64mmol)和NMI(70mg,0.86mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在20℃下搅拌2小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2'-乙基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(180mg)。产率62%(ESI 674.2$(M+H)^+$)。

[2613] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2'-乙基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[2614] 

[2615] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2'-乙基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(150mg,0.22mmol)用含LiOH-H_2O(28mg,0.66mmol)的MeOH(2mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物AH-P1(66mg)和AH-P2(46mg)。

[2616] AH-P1 ESI 646.3$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.90(s,1H),7.16-7.05(m,3H),6.90-6.86(m,2H),6.76(d,J=7.9Hz,1H),5.70-5.57(m,2H),3.09(d,J=7.1Hz,2H),2.95(d,J=7.2Hz,2H),2.75-2.70(m,8H),2.34-2.29(m,4H),2.20-2.18(m,1H),2.00-1.96(m,3H),1.79(s,1H),1.47-1.39(m,1H),1.02-0.92(m,8H),0.83(t,J=7.5Hz,2H).

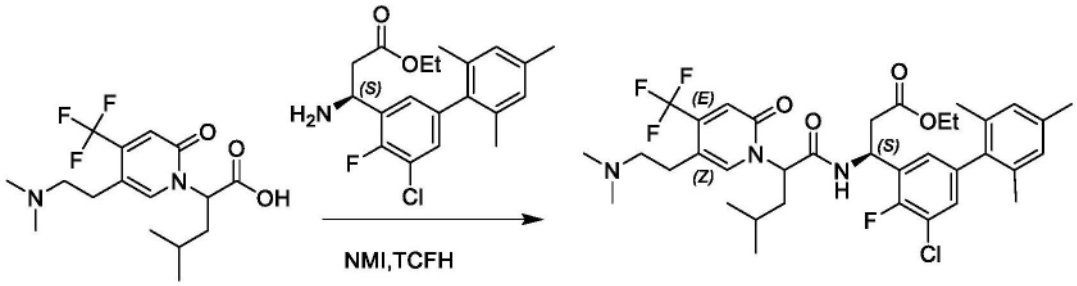
[2617] AH-P2 ESI 646.3$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.84(d,J=

[2618] 6.6Hz,1H),7.18(t,J=7.5Hz,1H),7.12-7.07(m,2H),6.96-6.89(m,3H),5.74-5.70(m,1H),5.61(t,J=7.6Hz,1H),3.31-3.14(m,2H),3.00(t,J=6.7Hz,2H),2.81(d,J=1.2Hz,6H),2.62-2.61(m,1H),2.57-2.44(m,1H),2.36-2.31(m,5H),2.00-1.97(m,4H),1.71-1.65(m,1H),1.42-1.37(m,1H),1.02-0.98(m,3H),0.88(d,J=6.5Hz,6H).

[2619] 3-30.(3S)-3-(5-氯-4-氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-

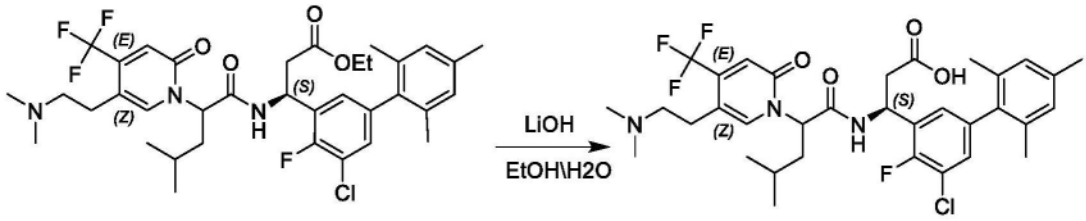
(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物AI-P1和AI-P2)的制备

[2620] 步骤1:(3S)-3-(5-氯-4-氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[2621] 

[2622] 将2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(120mg,0.34mmol)、(S)-3-氨基-3-(5-氯-4-氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(145mg,0.40mmol)、TCFH(142mg,0.51mmol)、NMI(139.4mg,1.7mmol)于CH_3CN(4mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈红色油的(3S)-3-(5-氯-4-氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(175mg)。产率74%(ESI 694.2$(M+H)^+$)。

[2623] 步骤2:(3S)-3-(5-氯-4-氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[2624] 

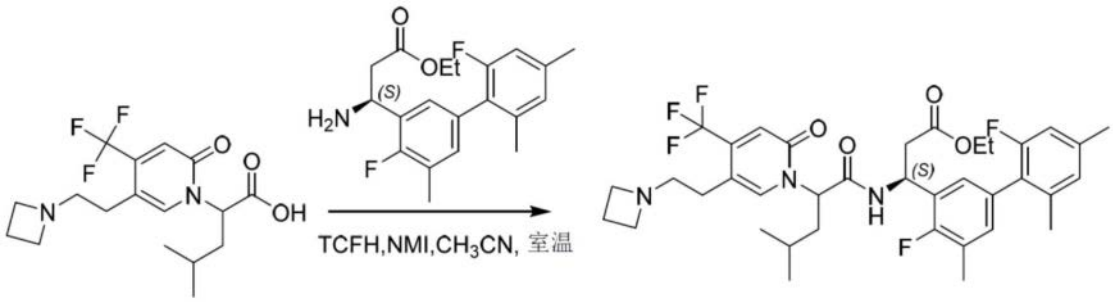
[2625] 将(3S)-3-(5-氯-4-氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(175mg,0.25mmol)用含LiOH-H_2O(52.5mg,1.25mmol)的EtOH(3mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物AI-P1(29mg)和AI-P2(23mg)。

[2626] AI-P1 ESI 666.2$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.90(s,1H),7.08-7.06(m,1H),7.01-6.98(m,1H),6.92(s,1H),6.87(s,1H),6.71(s,1H),5.70-5.65(m,1H),5.56-5.62(m,1H),3.17-2.89(m,4H),2.82-2.63(m,8H),2.30(s,3H),2.08-1.91(m,5H),1.76(s,3H),1.52-1.38(m,1H),1.03-0.83(m,6H).

[2627] AI-P2 ESI 666.2$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.89(s,1H),7.16-7.13(m,1H),7.08-67.05(m,1H),6.93(s,2H),6.89(s,1H),5.77-5.54(m,2H),3.28-3.17(m,2H),3.02-2.98(m,2H),2.83(s,6H),2.71-2.47(m,2H),2.31(s,3H),2.11-1.87(m,7H),1.83-1.64(m,1H),1.46-1.23(m,1H),1.06-0.62(m,6H).

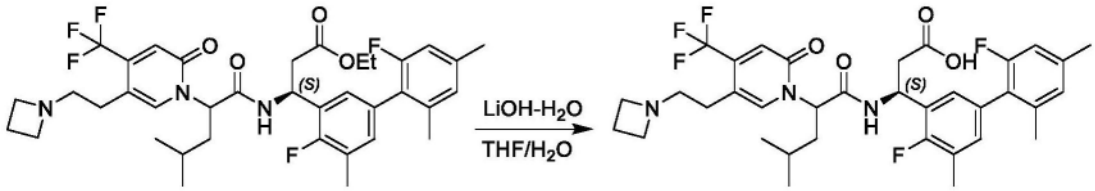
[2628] 3-31.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2',4-二氟-4',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸(化合物AJ-P1和AJ-P2)的制备

[2629] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2',4-二氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[2630] 

[2631] 将2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(150mg,0.42mmol)、(S)-3-氨基-3-(2',4-二氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(145mg,0.42mmol)、TCFH(141mg,0.50mmol)和NMI(104mg,1.26mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 4:1)进行纯化,以产生呈白色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2',4-二氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(130mg)。产率45%(ESI 690.3$(M+H)^+$)。

[2632] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2',4-二氟-4',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸

[2633] 

[2634] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2',4-二氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(130mg,0.19mmol)用含LiOH-H_2O(40mg,0.95mmol)的THF(3mL)和H_2O(1mL)在室温下处理3小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4~5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物AJ-P1(30.0mg)和AJ-P2(29.7mg)。

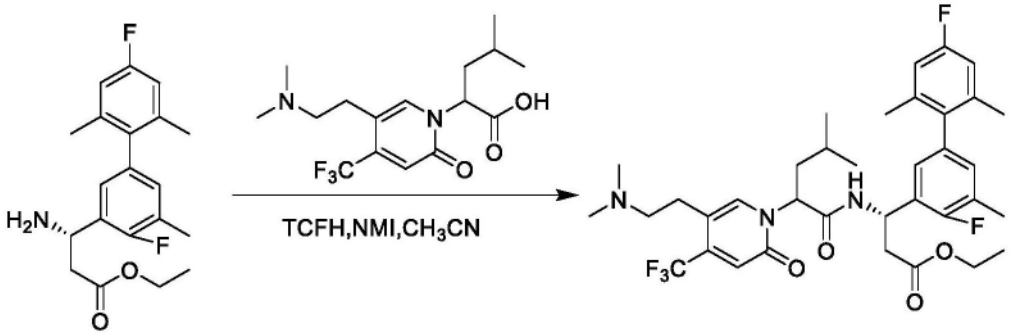
[2635] AJ-P1 ESI 662.2(M+H)+.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.83(s,1H),6.99(t,J=6.3Hz,2H),6.92(s,1H),6.79(t,J=4.9Hz,2H),5.68(t,J=8.0Hz,1H),5.59(t,J=6.6Hz,1H),4.00-3.96(m,4H),3.30-3.25(m,2H),2.85(t,J=6.9Hz,2H),2.72-2.70(m,2H),2.44-2.37(m,2H),2.35(s,3H),2.29(d,J=1.2Hz,3H),2.05(s,3H),2.00(t,J=7.6Hz,2H),1.45-1.40(m,1H),0.95(t,J=7.1Hz,6H).

[2636] AJ-P2 ESI 662.2$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.76(s,1H),7.08(d,J=6.5Hz,1H),7.04(d,J=6.9Hz,1H),6.93(d,J=8.1Hz,2H),6.82(d,J=10.4Hz,1H),5.78-5.74(m,

1H),5.64(t,J＝7.7Hz,1H),4.11(t,J＝8.0Hz,4H),3.44-3.38(m,1H),2.96-2.89(m,1H),2.84-2.76(m,1H),2.67-2.62(m,1H),2.57-2.43(m,3H),2.35-2.33(m,6H),2.11(s,3H),2.02-1.94(m,1H),1.71-1.64(m,1H),1.44-1.30(m,2H),0.91-0.88(m,6H).

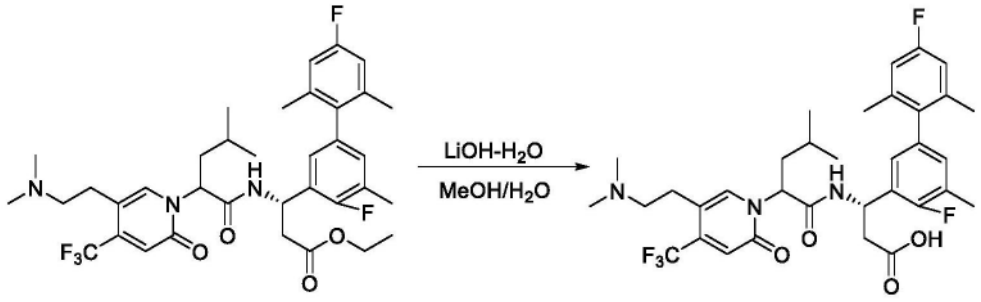
[2637] 3-32.(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物AK-P1和AK-P2)的制备

[2638] 步骤1:(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[2639] 

[2640] 将(S)-3-氨基-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(150mg,0.43mmol)、2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(180mg,0.51mmol)、TCFH(240mg,0.86mmol)和NMI(106mg,1.29mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在20℃下搅拌2小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(120mg)。产率41%(ESI 678.1(M+H)$^+$)。

[2641] 步骤2:(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[2642] 

[2643] 将(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(100mg,0.14mmol)用含LiOH-H_2O(18mg,0.44mmol)的MeOH(2mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% MeCN)进行纯化,以产生呈白色固体的非对映异构体产物AK-P1(36mg)和AK-P2(32mg)。

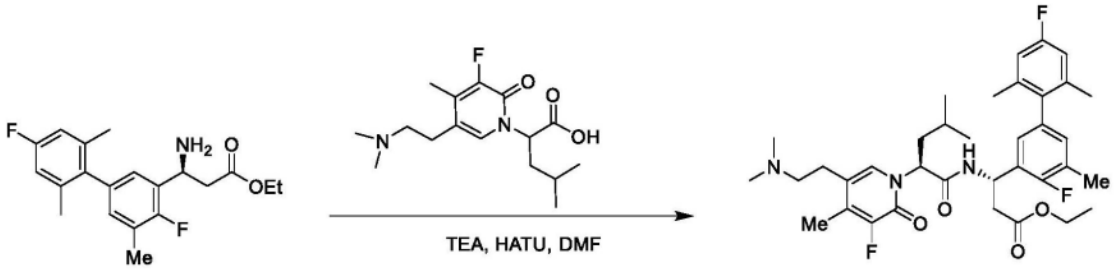
[2644] AK-P1 ESI 650.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.91(s,1H),6.88-6.74(m,5H),

5.69(t,J＝8.1Hz,1H),5.58-5.54(m,1H),3.19-3.07(m,2H),3.02-2.95(m,2H),2.84-2.67(m,8H),2.30(t,J＝8.2Hz,3H),2.03-1.94(m,5H),1.80(d,J＝9.4Hz,3H),1.48-1.39(m,1H),0.97-0.88(m,6H).

[2645] AK-P2 ESI 650.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.88(s,1H),6.93-6.83(m,5H),5.71-5.62(m,2H),3.19(s,2H),3.00-2.97(m,2H),2.80(s,6H),2.67-2.57(m,2H),2.32(d,J＝1.5Hz,3H),2.01-1.93(m,7H),1.79-1.74(m,1H),1.42-1.35(m,1H),0.90-0.87(m,6H).

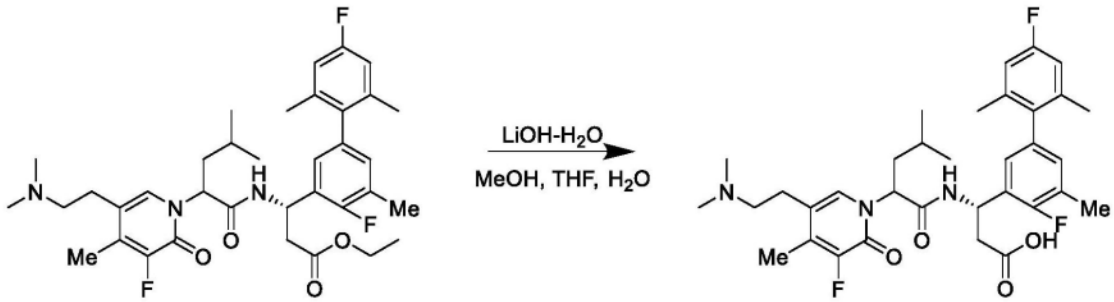
[2646] 3-33.(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物AL-P1和AL-P2)的制备

[2647] 步骤1:(S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[2648] 

[2649] 在室温下向2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(1g,3.20mmol)和HATU(2.434g,6.40mmol)于DMF(16.01mL)中的溶液中添加TEA(0.892mL,6.40mmol)。搅拌5分钟后,将含(S)-3-氨基-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(1.668g,4.80mmol)的5.0mL DMF添加到溶液中。将反应混合物用200mL水和10mL盐水稀释。将混合物洗涤(EtOAc;200mL X 3)。将合并的有机相经Na_2SO4干燥,浓缩并通过硅胶柱(DCM:MeOH 10:1)进行纯化,以产生呈粉红色油的(S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(1.76g,86%产率)。(ESI 642(M+H)$^+$)

[2650] 步骤2:(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[2651] 

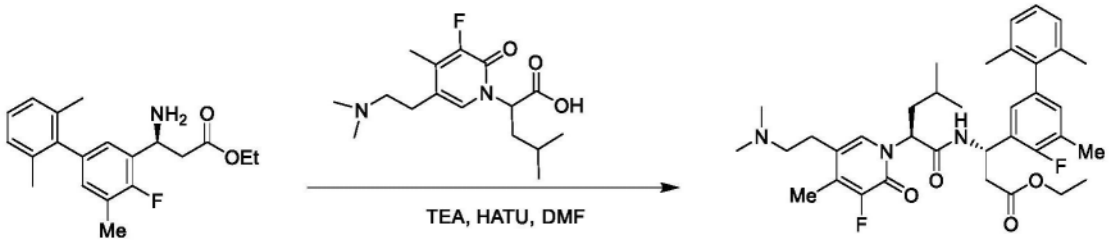
[2652] 将(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(1.65g,2.6mmol,1.0当量)用含LiOH一水合物(391mg,9.3mmol,4.0当量)的甲醇(5mL)、THF(5mL)和H_2O(5mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl水溶液酸化到pH 4～5,在真空中浓

缩,并且将残余物通过制备型HPLC A进行纯化,以产生呈白色固体的非对映异构体产物AL-P1(383mg)和AL-P2(239mg)。

[2653] AL-P1 ESI 614.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.48(s,1H),6.86-6.81(m,4H),5.66-5.60(m,1H),5.50-5.47(m,1H),3.22-3.12(m,2H),2.93-2.89(m,2H),2.77(s,6H),2.72-2.61(m,2H),2.29(d,J=1.6Hz,3H),2.25(d,J=2.8Hz,3H),2.00-1.93(m,5H),1.88(s,3H),1.46-1.36(m,1H),0.95-0.90(m,6H).

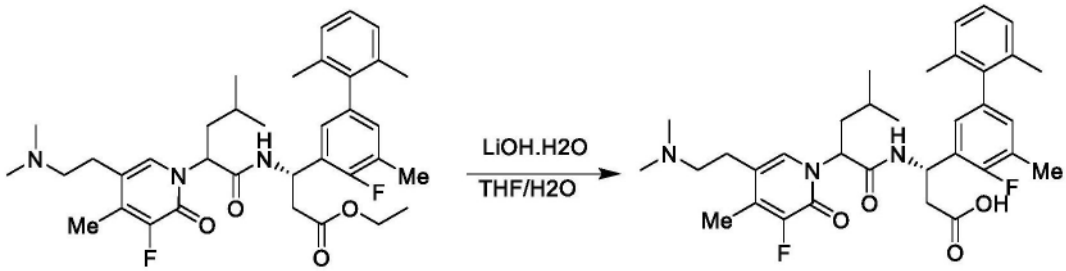
[2654] AL-P2 ESI 614.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.43(s,1H),6.88(dd,J=24.6,8.2Hz,4H),5.66-5.57(m,2H),3.27-3.13(m,2H),2.97-2.93(m,2H),2.86(s,6H),2.62-2.57(m,1H),2.51-2.39(m,1H),2.33(d,J=1.7Hz,3H),2.25(d,J=2.7Hz,3H),2.05-1.93(m,7H),1.80-1.73(m,1H),1.41-1.34(m,1H),0.91-0.89(m,6H).

[2655] 3-34.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物AM-P1和AM-P2)的制备

[2656] 

[2657] 在室温下向2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(1g,3.20mmol)和HATU(2.434g,6.40mmol)于DMF(16.01mL)中的溶液中添加TEA(0.892mL,6.40mmol)。搅拌5分钟后,将含(S)-3-氨基-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(1.668g,4.80mmol)的5.0mL DMF添加到溶液中。将反应混合物用200mL水和10mL盐水稀释。将混合物洗涤(EtOAc;200mL X 3)。将合并的有机相经Na_2SO4干燥,浓缩并通过硅胶柱(DCM:MeOH 10:1)进行纯化,以产生呈粉红色油的(S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(1.76g,86%产率)。(ESI 642(M+H)$^+$)

[2658] 步骤2:(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[2659] 

[2660] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(1.2g,1.93mmol)用含LiOH-H_2O(162mg,3.85mmol)的THF(12mL)和H_2O(2mL)在室温下处理30分钟。

将反应混合物用2N HCl酸化到pH 4～5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物AM-P1(482mg)和AM-P2(237mg)。

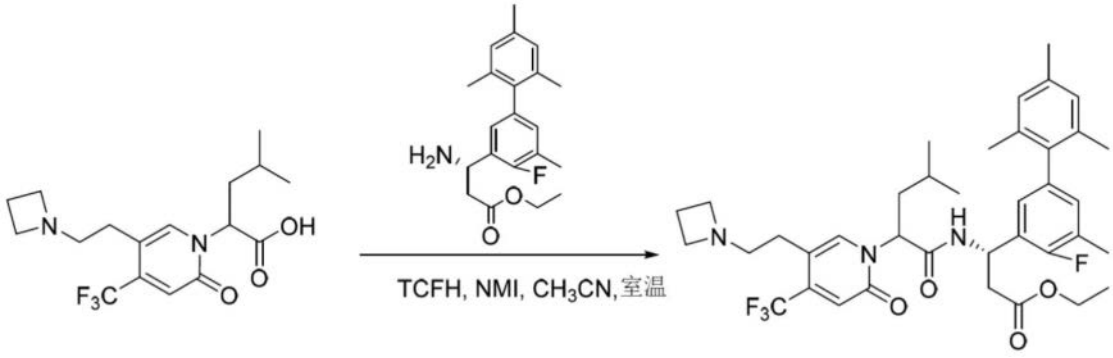
[2661] AM-P1 ESI 596.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.47(s,1H),7.16-7.01(m,3H),6.90-6.79(m,2H),5.68-5.64(m,1H),5.51-5.48(m,1H),3.17-3.08(m,2H),2.92-2.88(m,2H),2.76(s,6H),2.72-2.44(m,2H),2.29(s,3H),2.23(d,J=2.6Hz,3H),1.99-1.94(m,5H),1.87(s,3H),1.42-1.38(m,1H),0.94-0.90(m,6H).

[2662] AM-P2 ESI 596.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.39(s,1H),7.15-7.08(m,3H),6.93-6.90(m,2H),5.67-5.60(m,2H),3.32-3.28(m,1H),3.22-3.16(m,1H),2.96-2.92(m,2H),2.84(s,6H),2.63-2.58(m,1H),2.50-2.43(m,1H),2.32(d,J=1.6Hz,3H),2.24(d,J=2.8Hz,3H),2.01-1.93(m,7H),1.78-1.71(m,1H),1.41-1.34(m,1H),0.90(d,J=6.8Hz,6H).

[2663] 3-35.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物AN-P1和AN-P2)的制备

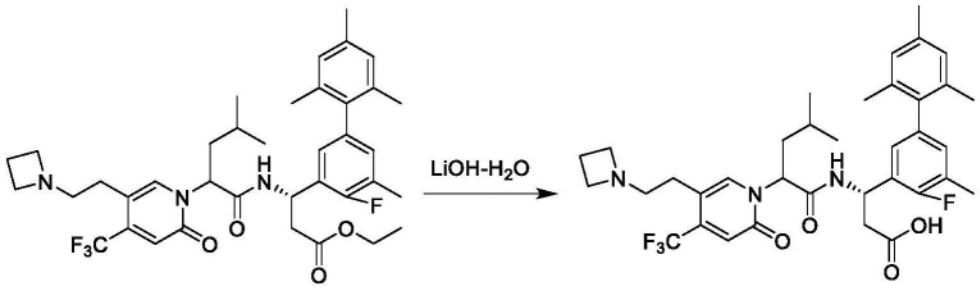
[2664] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[2665]



[2666] 将2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(150mg,0.41mmol)、(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(141mg,0.41mmol)、TCFH(230mg,0.82mmol)、NMI(135mg,1.64mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈白色油的(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(90mg)。产率32%(ESI 686.3(M+H)$^+$)。

[2667] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[2668] 

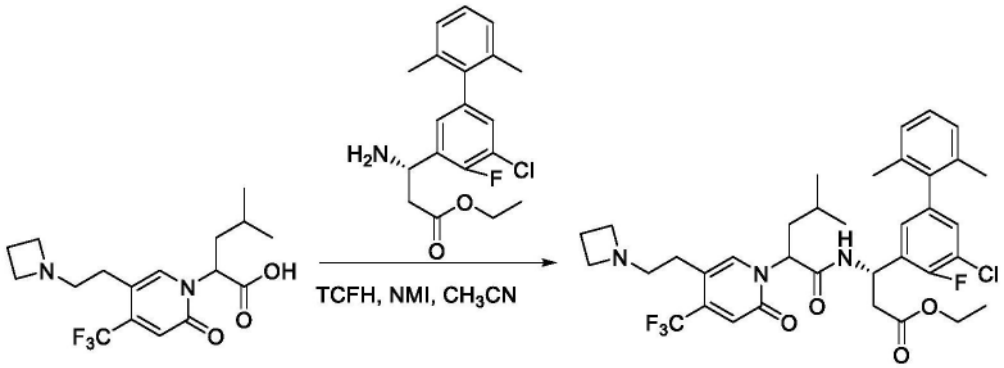
[2669] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(90mg,0.14mmol)用含LiOH-H_2O(24mg,0.56mmol)的MeOH(4mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物AN-P1(22mg)和AN-P2(22mg)。

[2670] AN-P1 ESI 658.3$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.84(s,1H),6.96-6.83(m,4H),6.80(s,1H),5.73-5.50(m,2H),4.03(s,4H),3.15(s,2H),2.86(t,J=6.7Hz,2H),2.77-2.62(m,2H),2.51-2.38(m,2H),2.30(s,6H),2.09-1.91(m,5H),1.85(s,3H),1.49-1.30(m,1H),1.04-0.83(m,6H).

[2671] AN-P2 ESI 658.3$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.75(s,1H),6.92(t,J=7.5Hz,5H),5.84-5.72(m,1H),5.61(t,J=7.6Hz,1H),4.14(s,4H),3.42(s,2H),2.94(d,J=16.0Hz,2H),2.87-2.59(m,2H),2.56-2.41(m,2H),2.37-2.25(m,6H),2.05-1.88(m,7H),1.72-1.59(m,1H),1.47-1.34(m,1H),0.96-0.82(m,6H).

[2672] 3-36.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物AO-P1和AO-P2)的制备

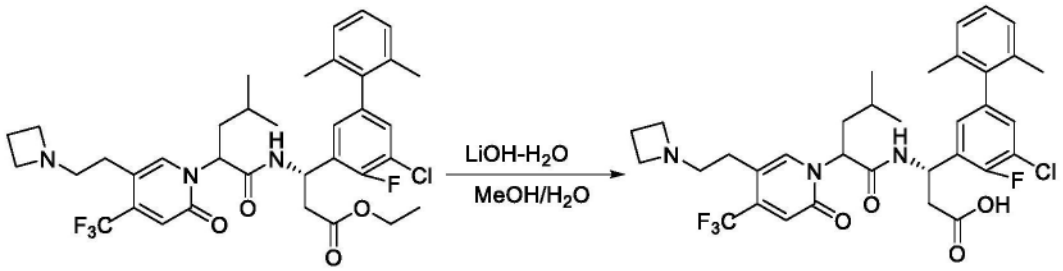
[2673] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[2674] 

[2675] 将2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(150mg,0.42mmol)、(S)-3-氨基-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(154mg,0.42mmol)、TCFH(180mg,0.63mmol)和NMI(100mg,1.26mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在40℃下搅拌2小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的(3S)-

3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(150mg)。产率52.8%(ESI 692.0(M+H)$^+$)。

[2676] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[2677] 

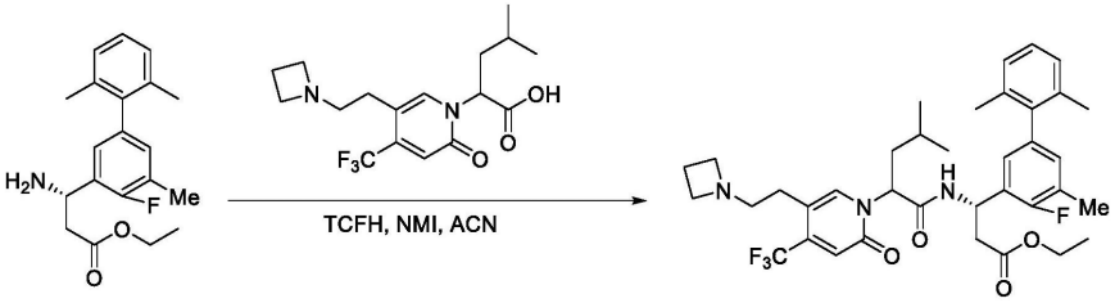
[2678] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(150mg,0.22mmol)用含LiOH-H_2O(95.5mg,2.3mmol)的MeOH(4mL)和H_2O(4mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4~5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物AO-P1(29mg)和AO-P2(34mg)。

[2679] AO-P1 ESI 664.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.72(s,1H),7.11-6.90(m,5H),6.65(s,1H),5.60-5.40(m,2H),3.91(t,J=8.2Hz,4H),3.21-3.11(m,2H),2.73(t,J=7.0Hz,2H),2.67-2.55(m,2H),2.41-2.25(m,2H),1.96-1.83(m,5H),1.77(s,3H),1.36-1.24(m,1H),0.88-0.77(m,6H).

[2680] AO-P2 ESI 664.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.75(s,1H),7.26-7.07(m,5H),6.90(s,1H),5.86-5.74(m,1H),5.62(t,J=7.6Hz,1H),4.14(t,J=7.9Hz,4H),3.49-3.36(m,2H),3.01-2.74(m,2H),2.71-2.62(m,1H),2.59-2.43(m,3H),2.12-1.91(m,7H),1.77-1.58(m,1H),1.49-1.32(m,1H),0.90(d,J=6.6Hz,6H).

[2681] 3-37.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物AP-P1和AP-P2)的制备

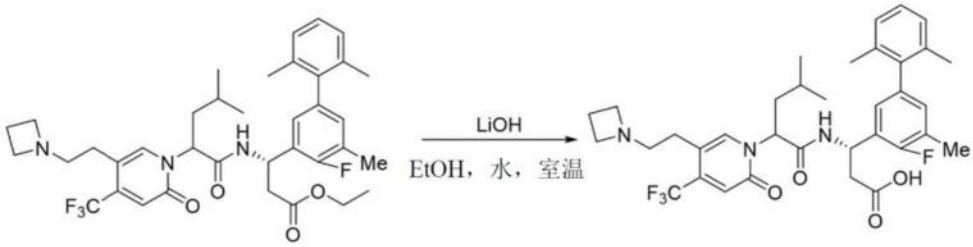
[2682] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[2683] 

[2684] 将2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(262mg,0.73mmol,1.20当量)、(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联

苯]-3-基)丙酸乙酯(200mg,0.61mmol,1.00当量)、NMI(0.5mL)和TCFH(255mg,0.91mmol,1.50当量)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈白色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(300mg)。产率73.5%(ESI 672.3$[M+H]^+$)。

[2685] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[2686] 

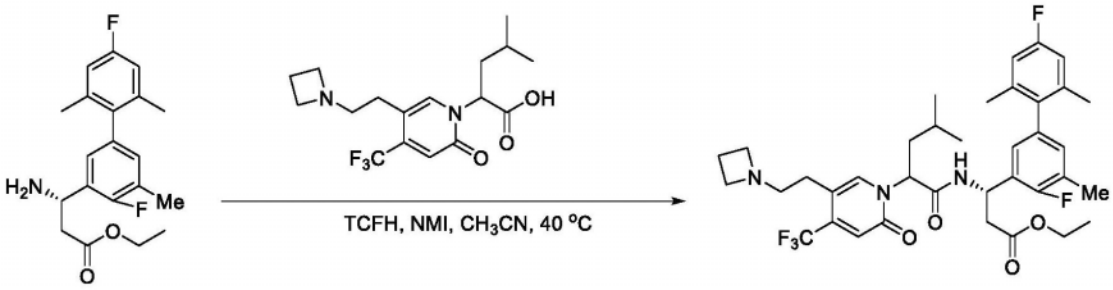
[2687] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(300mg,0.45mmol,1.00当量)用含$LiOH-H_2O$(100mg,2.38mmol,5.00当量)的MeOH(5mL)和H_2O(1mL)在室温下处理1小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体AP-P1(30mg)和AP-P2(50mg)。

[2688] AP-P1 ESI 644.2$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.84(s,1H),7.17-7.02(m,3H),6.96-6.85(m,2H),6.80(s,1H),5.71-5.56(m,2H),4.13-3.94(m,4H),3.33-3.29(m,2H),2.86(t,J=6.7Hz,2H),2.71(d,J=6.1Hz,2H),2.48-2.40(m,2H),2.31(d,J=1.7Hz,3H),2.07-1.92(m,5H),1.89(s,3H),1.45-1.39(m,1H),0.99-0.84(m,6H).

[2689] AP-P2 ESI 644.2$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.75(s,1H),7.12-7.08(m,3H),6.97-6.91(m,3H),5.79-5.76(m,1H),5.61(t,J=7.6Hz,1H),4.14(t,J=7.5Hz,4H),3.53-3.34(m,2H),2.94(d,J=15.6Hz,1H),2.88-2.71(m,1H),2.68-2.63(m,1H),2.54-2.44(m,3H),2.34(s,3H),2.02-1.96(m,7H),1.75-1.54(m,1H),1.45-1.39(m,1H),0.90(d,J=6.4Hz,6H).

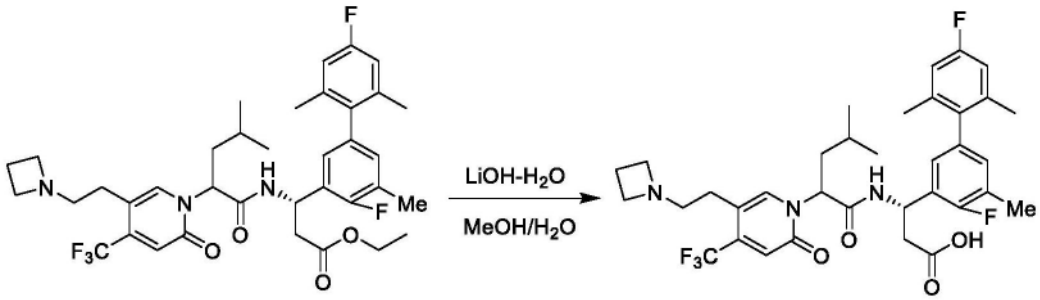
[2690] 3-38.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物AQ-P1和AQ-P2)的制备

[2691] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[2692] 

[2693] 将2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(165mg,0.46mmol)、(S)-3-氨基-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(160mg,0.46mmol)、TCFH(193mg,0.69mmol)和NMI(188mg,2.3mmol)于CH_3CN(4mL)中的混合物在40℃下搅拌2小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(200mg)。产率62%(ESI 690.2$(M+H)^+$)。

[2694] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[2695] 

[2696] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(200mg,0.29mmol)用含LiOH-H_2O(42mg,1mmol)的MeOH(3mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物AQ-P1(54mg)和AQ-1-P2(53mg)。

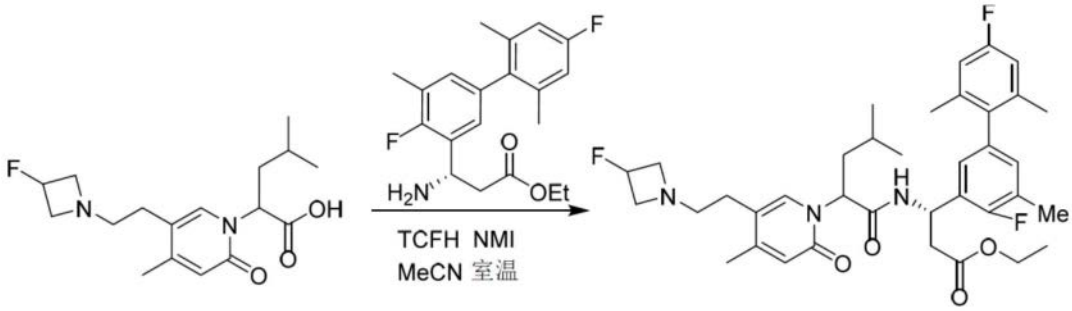
[2697] AQ-P1 ESI 662.2$(M+H)^+$.^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.86(s,1H),6.94-6.74(m,5H),5.72-5.55(m,2H),4.05(t,J=8.0Hz,4H),3.33-3.25(m,2H),2.86(t,J=7.1Hz,2H),2.77-2.64(m,2H),2.55-2.38(m,2H),2.30(s,3H),2.06-1.94(m,5H),1.87(s,3H),1.53-1.34(m,1H),1.01-0.86(m,6H).

[2698] AQ-P2 ESI 662.2$(M+H)^+$.^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.78(s,1H),6.98-6.89(m,3H),6.85(d,J=9.6Hz,2H),5.80-5.70(m,1H),5.63(t,J=7.6Hz,1H),4.14(s,4H),3.52-3.36(m,2H),2.97-2.43(m,6H),2.33(s,3H),2.06-1.93(m,7H),1.77-1.63(m,1H),1.49-1.29(m,1H),0.96-0.84(m,6H).

[2699] 3-39.(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化

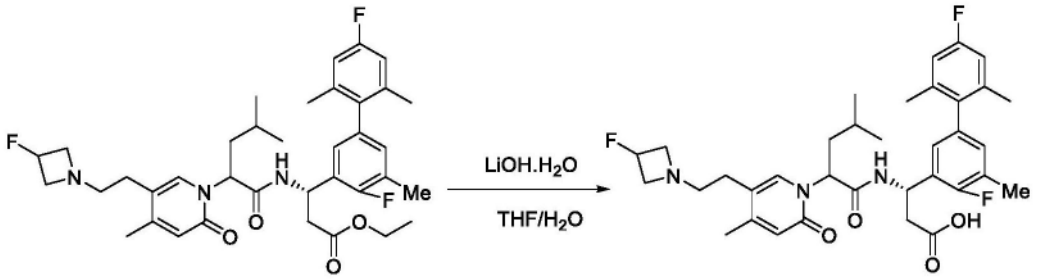
合物AR-P1和AR-P2)的制备

[2700] 步骤1:(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[2701] 

[2702] 将2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(112mg,0.34mmol)、(S)-3-氨基-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(100mg,0.29mmol)、TCFH(120mg,0.43mmol)和NMI(71mg,0.87mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(150mg)。产率79.7%(ESI 654.3$(M+H)^+$)。

[2703] 步骤2:(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[2704] 

[2705] 将(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯乙酯(150mg,0.23mmol)用含$LiOH-H_2O$(100mg,2.3mmol)的THF(3mL)和H_2O(3mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物AR-P1(43mg)和AR-P2(36mg)。

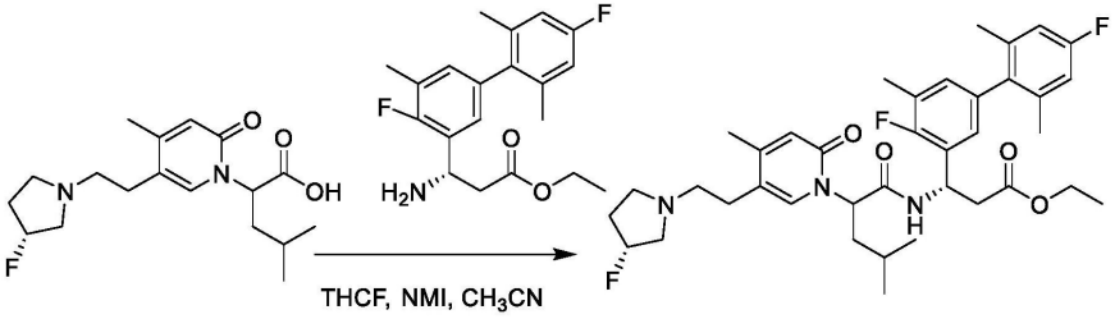
[2706] AR-P1 ESI 626.3$(M+H)^+$.^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.49(s,1H),6.92-6.68(m,4H),6.30(s,1H),5.74-5.52(m,2H),5.30-5.12(m,1H),4.15-3.90(m,2H),3.75-3.57(m,2H),3.05-3.00(m,2H),2.85-2.62(m,3H),2.32-2.27(m,4H),2.22(d,J=1.2Hz,3H),1.99(s,3H),1.96-1.92(m,2H),1.85(s,3H),1.45-1.35(m,1H),0.96-0.91(m,6H).

[2707] AR-P2 ESI 626.2$(M+H)^+$.^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.33(s,1H),6.87-6.81(m,4H),6.30(s,1H),5.62-5.43(m,2H),5.34-5.08(m,1H),4.37-4.12(m,2H),4.00-3.76(m,2H),

3.19-3.11(m,2H),2.79-2.67(m,1H),2.62-2.36(m,3H),2.20(d,J＝1.6Hz,3H),2.12(s,3H),1.89(s,6H),1.85-1.75(m,1H),1.69-1.58(m,1H),1.32-1.21(m,1H),0.82-0.72(m,6H).

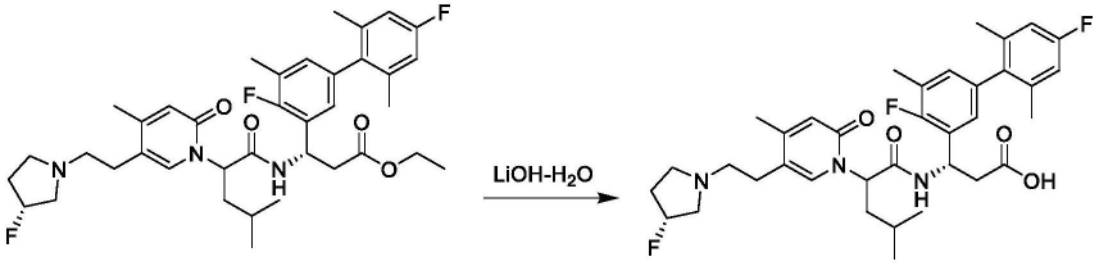
[2708] 3-40.(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物AS-P1和AS-P2)的制备

[2709] 步骤1:(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[2710] 

[2711] 将2-(5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(120mg,0.36mmol)、(S)-3-氨基-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(123mg,0.36mmol)、TCFH(114mg,0.41mmol)和NMI(84mg,1.02mmol)与CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 4:1)进行纯化,以产生呈白色固体的(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(120mg)。产率51%(ESI 668.2$(M+H)^+$)。

[2712] 步骤2:(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[2713] 

[2714] 将(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(120mg,0.18mmol)用含LiOH-H_2O(32mg,0.75mmol)的THF(3mL)和H_2O(1mL)在室温下处理3小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物AS-P1(28.0mg)和AS-P2(43.0mg)。

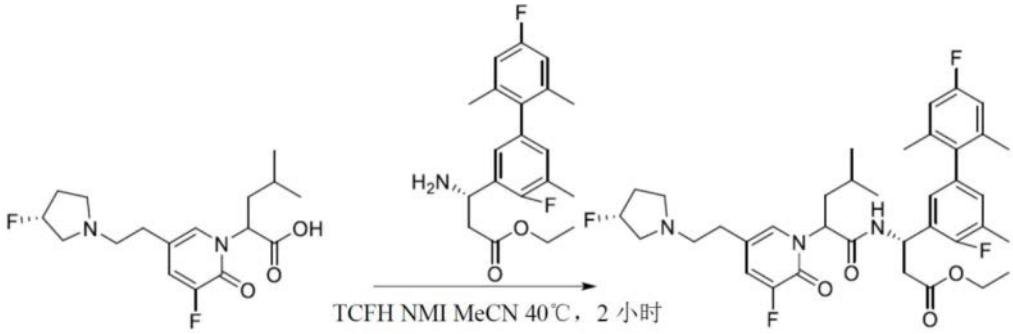
[2715] AS-P1 ESI 640.3$(M+H)^+$.^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.56(s,1H),6.84-6.79(m,4H),6.26(s,1H),5.65-5.60(m,1H),5.55-5.50(m,1H),5.35-5.52(m,1H),3.38-3.33(m,1H),3.32-2.66(m,9H),2.39-2.11(m,8H),1.98-1.92(m,5H),1.81(s,3H),1.46-1.39(m,1H),

0.96-0.91(m,6H).

[2716] AS-P2 ESI 640.3(M+H)+.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.57(s,1H),6.90-6.82(m,4H),6.42(s,1H),5.64 -5.58(m,2H),5.40-5.24(m,1H),3.51-3.37(m,3H),3.32-3.10(m,3H),2.92-2.76(m,2H),2.68-2.55(m,2H),2.40-2.21(m,8H),2.05-1.88(m,7H),1.80-1.73(m,1H),1.41-1.34(m,1H),0.96-0.87(m,6H).

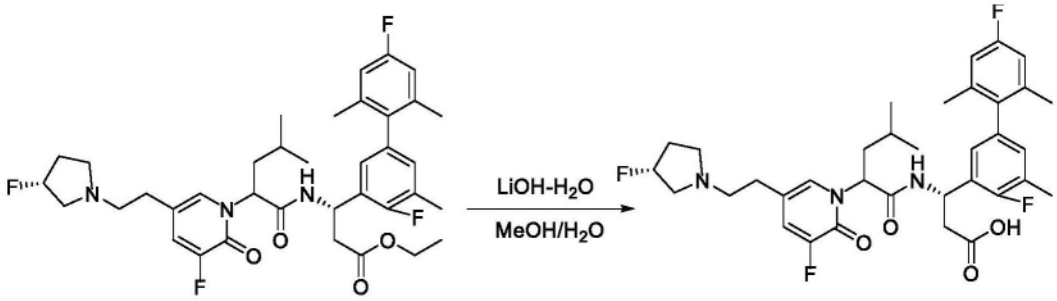
[2717] 3-41.(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物AT-P1和AT-P2)的制备

[2718] 步骤1:(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[2719] 

[2720] 将2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(120mg,0.35mmol)、(S)-3-氨基-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(140mg,0.42mmol)、TCFH(117mg,0.42mmol)和NMI(86mg,1.05mmol)与CH_3CN(5mL)中的混合物在40℃下搅拌2小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(150mg)。产率63.8%(ESI 672.3$(M+H)^+$)。

[2721] 步骤2:(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[2722] 

[2723] 将(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(150mg,0.22mmol)用含LiOH-H_2O(94mg,2.2mmol)的MeOH(5mL)和H_2O(5mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物AT-P1(28mg)和

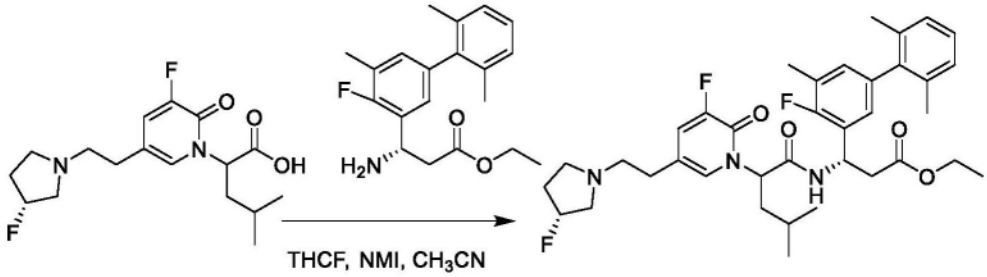
AT-P2(37mg)。

[2724] AT-P1 ESI 644.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.50(s,1H),7.37(d,J=10.1Hz,1H),6.92-6.77(m,4H),5.74-5.62(m,1H),5.57-5.46(m,1H),5.27(d,J=53.4Hz,1H),3.29-2.96(m,6H),2.84-2.56(m,4H),2.40-2.10(m,5H),2.07-1.90(m,5H),1.87(s,3H),1.49-1.38(m,1H),1.03-0.89(m,6H).

[2725] AT-P2 ESI 644.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.49(s,1H),7.41(d,J=10.3Hz,1H),6.97-6.76(m,4H),5.67(t,J=7.7Hz,1H),5.62-5.52(m,1H),5.33(d,J=55.0Hz,1H),3.69-3.34(m,6H),2.92-2.77(m,2H),2.65-2.43(m,2H),2.30(d,J=17.3Hz,5H),2.10-1.89(m,7H),1.86-1.74(m,1H),1.48-1.34(m,1H),0.95-0.86(m,6H).

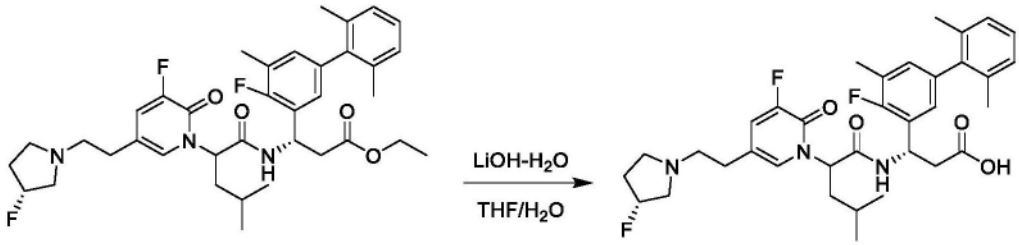
[2726] 3-42.(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸的制备(化合物AU-P1和AU-P2)

[2727] 步骤1:(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[2728] 

[2729] 将2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(150mg,0.44mmol)、(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(144mg,0.44mmol)、TCFH(148mg,0.53mmol)、NMI(108mg,1.32mmol)于CH_3CN(4mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。LCMS示出反应完成。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物在C18/120g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:CH3CN,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈无色油的(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(130mg)。产率45%(ESI 654.2(M+H)$^+$)。

[2730] 步骤2:(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[2731] 

[2732] 将(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(130mg,0.20mmol)用含LiOH-H_2O(83mg,2.0mmol)的THF(2mL)和H_2O(1mL)在35℃下处理1小时。将反

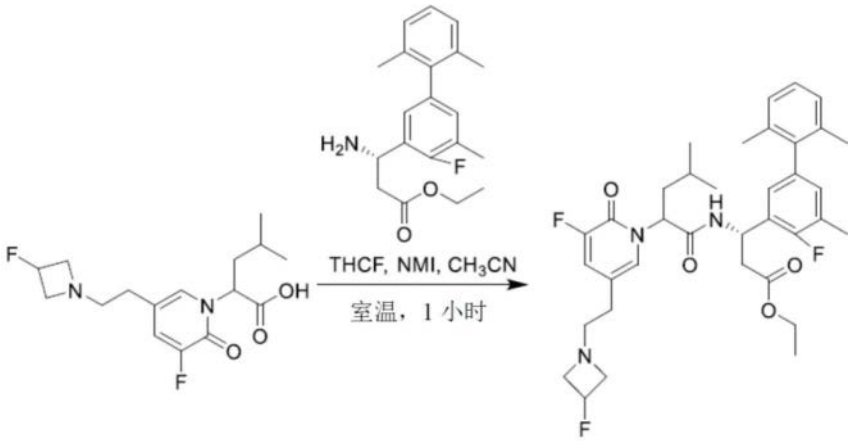
应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物AU-P1(33mg)和AU-P2(53mg)。

[2733] AU-P1 ESI 626.2(M+H)+.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.51(s,1H),7.38-7.35(m,1H),7.15-7.06(m,3H),6.88-6.81(m,2H),5.73-5.68(m,1H),5.53-5.50(m,1H),5.35-5.19(m,1H),3.44-3.35(m,1H),3.30-3.08(m,5H),2.80-2.65(m,4H),2.37-2.18(m,5H),1.98-1.95(m,5H),1.88(s,3H),1.47-1.40(m,1H),097-0.93(m,6H).

[2734] AU-P2 ESI 626.2(M+H)+.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.50(s,1H),7.41-7.38(m,1H),7.14-7.07(m,3H),6.93-6.90(m,2H),5.70-5.66(m,1H),5.61-5.58(m,1H),5.40-5.25(m,1H),3.65-3.37(m,5H),3.30-3.25(m,1H),2.91-2.79(m,2H),2.64-2.48(m,2H),2.39-2.25(m,5H),2.00-1.94(m,7H),1.84-1.75(m,1H),1.43-1.35(m,1H),0.92-0.89(m,6H).

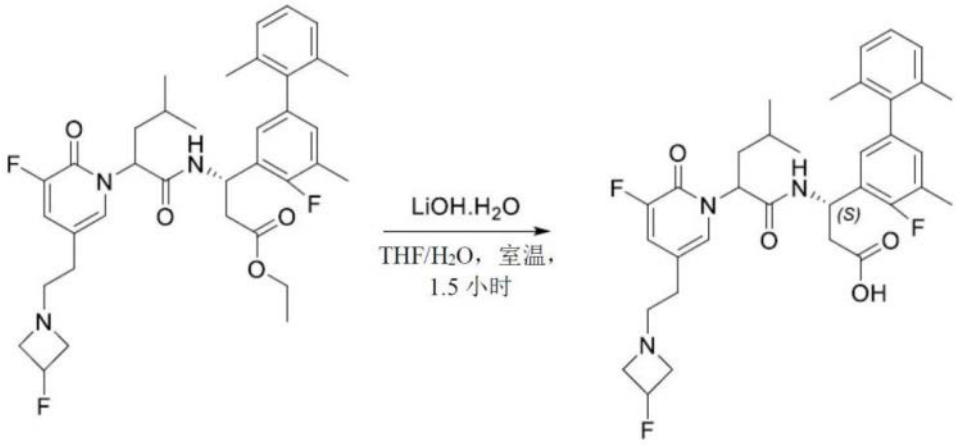
[2735] 3-43.(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物AV-P1和AV-P2)的制备

[2736] 步骤1:(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[2737] 

[2738] 将(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(142mg,0.43mmol)、2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(120mg,0.36mmol)、TCHF(151mg,0.54mmol)和NMI(147.6mg,1.8mmol)于CH_3CN(4mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色固体的(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(110mg)。产率48%(ESI 640.2[M+H]$^+$)。

[2739] 步骤2:(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[2740] 

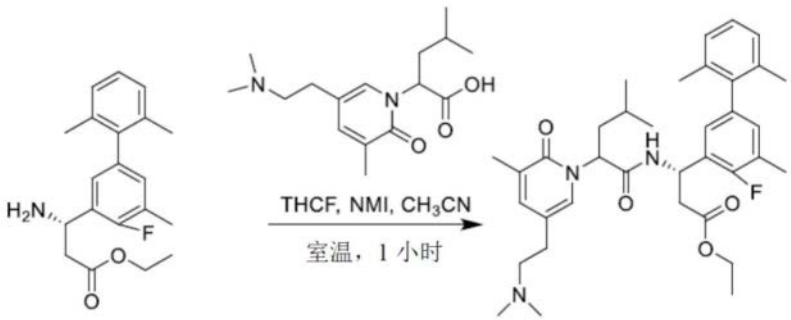
[2741] 将(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(110mg,0.17mmol)用含LiOH-H_2O(36mg,0.86mmol)的THF(20mL)和水(8mL)在30℃下处理1小时。将反应混合物用2N HCl酸化到pH 4～5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC B进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物AV-P1(40mg)和AV-P2(39mg)。

[2742] AV-P1 ESI 612.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.76(s,0.18H,FA),7.50-7.27(m,2H),7.23-7.02(m,3H),6.96-6.75(m,2H),5.69(t,J＝8.0Hz,1H),5.50(t,J＝6.1Hz,1H),5.20(d,J＝57.4Hz,1H),4.11(s,1H),3.95(s,1H),3.75-3.53(m,2H),3.21-3.05(m,2H),2.85-2.52(m,4H),2.30(s,3H),2.05-1.82(m,8H),1.56-1.32(m,1H),1.06-0.83(m,6H).

[2743] AV-P2 ESI 612.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ8.36(s,0.27H,FA),7.51-7.29(m,2H),7.09(t,J＝7.6Hz,3H),6.94(t,J＝7.0Hz,2H),5.80-5.58(m,2H),5.57-5.18(m,1H),4.54-4.21(m,2H),4.16-3.93(m,2H),3.39(d,J＝5.5Hz,2H),2.83-2.48(m,4H),2.33(d,J＝1.6Hz,3H),2.00(s,7H),1.88-1.66(m,1H),1.54-1.26(m,1H),1.23-0.69(m,6H).

[2744] 3-44.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物AW-P1和AW-P2)的制备

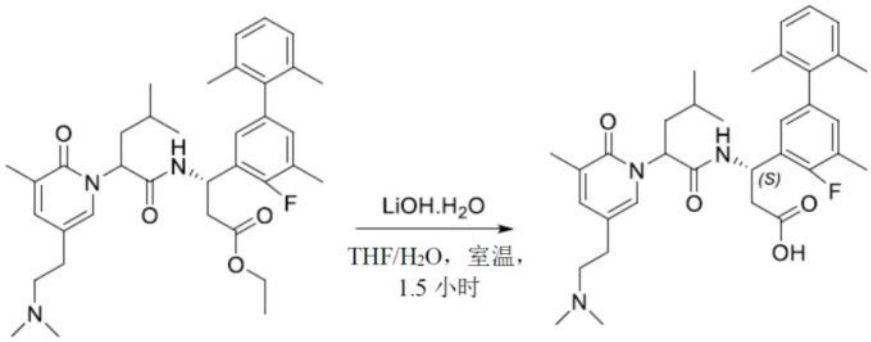
[2745] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[2746] 

[2747] 将(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(130.0mg,0.44mmol)、2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(145.0mg,0.44mmol)、TCHF(131mg,0.47mmol)和NMI(96.0mg,1.17mmol)于CH_3CN

(4mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(130mg)。产率48.6%(ESI 606.2[M+H]$^+$)。

[2748] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[2749] 

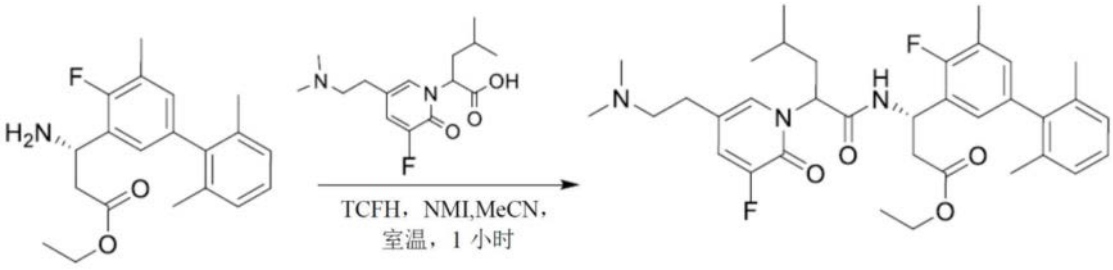
[2750] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(130.0mg,0.21mmol)用含LiOH-H_2O(46.0mg,1.0mmol)的THF(6mL)和水(3mL)在30℃下处理1小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物AW-P1(30.3mg)和AW-P2(46.0mg)。

[2751] AW-P1 ESI 578.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.46(s,1H),7.43(s,1H),7.17-7.07(m,3H),6.88-6.86(m,1H),6.74-6.71(m,1H),5.57-5.54(m,1H),5.36(t,J=5.0Hz,1H),3.38-3.5(m,1H),3.19-3.06(m,1H),2.83-2.77(m,2H),2.67(s,6H),2.64-2.59(m,1H),2.53-2.47(m,1H),2.30(d,J=1.7Hz,3H),2.05(s,3H),1.98-1.93(m,8H),1.48-1.39(m,1H),0.95-0.89(m,6H).

[2752] AW-P2 ESI 578.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.51(s,1H),7.41(s,1H),7.17-7.02(m,3H),6.89-6.87(m,1H),6.81-6.79(m,1H),5.64-5.60(m,1H),5.55-5.51(m,1H),3.45-3.38(m,1H),3.30-3.23(m,1H),2.97-2.72(m,8H),2.61-2.56(m,1H),2.45-2.39(m,1H),2.31(d,J=1.8Hz,3H),2.06-1.80(m,11H),1.46-1.39(m,1H),0.94-0.88(m,6H).

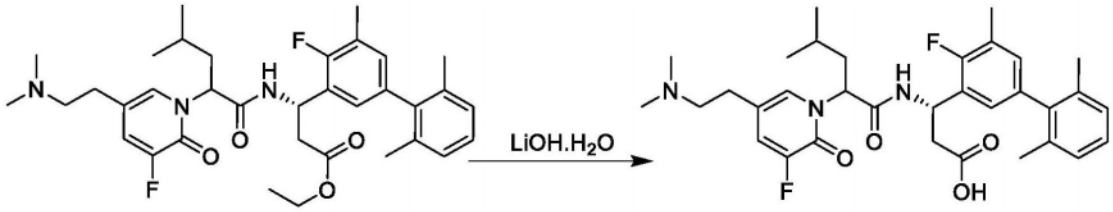
[2753] 3-45.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸(化合物AX-P1和AX-P2)的制备

[2754] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯

[2755] 

[2756] 将2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(109mg,0.36mmol)、(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(120mg,0.36mmol)、TCFH(114mg,0.41mmol)和NMI(84mg,1.02mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 4:1)进行纯化,以产生呈白色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(130mg)。产率59%(ESI 610.2$(M+H)^+$)。

[2757] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸

[2758] 

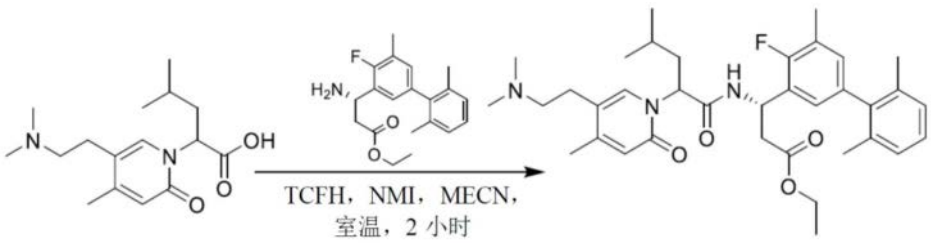
[2759] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(130mg,0.21mmol)用含LiOH-H_2O(32mg,0.75mmol)的THF(3mL)和H_2O(1mL)在室温下处理3小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4~5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物AX-P1(32.0mg)和AX-P2(35.0mg)。

[2760] AX-P1 ESI 582.1$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.48(s,1H),7.40(d,J=10.2Hz,1H),7.15-7.08(m,3H),6.86(d,J=6.8Hz,1H),6.78(d,J=6.4Hz,1H),5.67(t,J=8.1Hz,1H),5.43(t,J=5.5Hz,1H),3.18-3.13(m,1H),3.03-2.99(m,1H),2.81-2.77(m,2H),2.68-2.53(m,8H),2.29(s,3H),2.00-1.94(m,5H),1.92(s,3H),1.45-1.39(m,1H),0.96-0.90(m,6H).

[2761] AX-P2 ESI 582.1$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.50(s,1H),7.43-7.40(m,1H),7.15-7.07(m,3H),6.91(d,J=6.9Hz,2H),5.66-5.58(m,2H),3.41-3.34(m,1H),3.28-3.22(m,1H),2.99-2.91(m,1H),2.85-2.81(m,7H),2.61-2.55(m,1H),2.47-2.41(m,1H),2.32(d,J=1.8Hz,3H),2.04-1.97(m,7H),1.85-1.77(m,1H),1.44-1.36(m,1H),0.92-0.89(m,6H).

[2762] 3-46.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸(化合物AZ-P1和AZ-P2)的制备

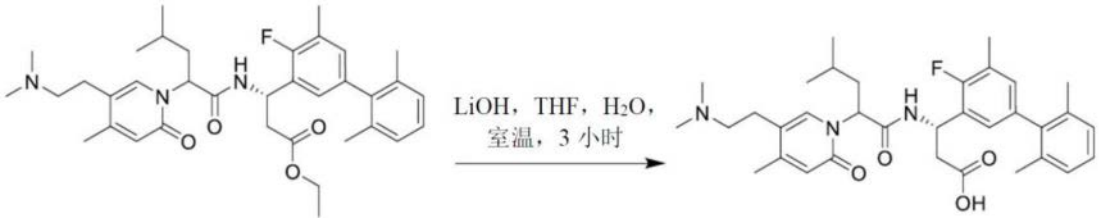
[2763] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[2764] 

[2765] 将2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

(100mg,0.34mmol)、(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(112mg,0.34mmol)、TCFH(115mg,0.41mmol)、NMI(84mg,1.02mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 4:1)进行纯化,以产生呈白色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(90mg)。产率44%(ESI 606.2$(M+H)^+$)。

[2766] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸

[2767] 

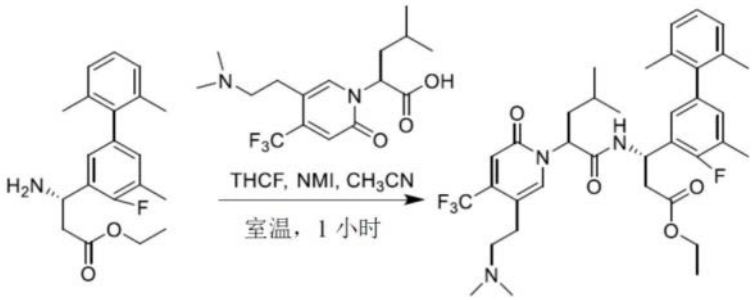
[2768] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(90mg,0.15mmol)用含LiOH-H_2O(32mg,0.75mmol)的THF(3mL)和H_2O(1mL)在室温下处理3小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4~5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60%MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物AZ-P1(30.0mg)和AZ-P2(26.0mg)。

[2769] AZ-P1 ESI 578.2$(M+H)^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.57(s,1H),7.18-7.03(m,3H),6.86-6.81(m,2H),6.35(s,1H),5.59-5.55(m,1H),5.49-5.46(m,1H),3.25-3.16(m,1H),3.13-3.108(m,1H),2.87(t,J=7.2Hz,2H),2.75(s,6H),2.70-2.59(m,2H),2.29(d,J=1.5Hz,3H),2.26(s,3H),1.99-1.94(m,5H),1.90(s,3H),1.46-1.37(m,1H),0.94-0.89(m,6H).

[2770] AZ-P2 ESI 578.2$(M+H)^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.55(s,1H),7.15-7.07(m,3H),6.90(d,J=6.9Hz,2H),6.43(s,1H),5.65-5.56(m,2H),3.31-3.28(m,1H),3.22-3.15(m,1H),2.98-2.88(m,2H),2.84(s,6H),2.63-2.59(m,1H),2.50-2.44(m,1H),2.32(d,J=1.5Hz,3H),2.26(s,3H),2.03-1.91(m,7H),1.80-1.72(m,1H),1.42-1.32(m,1H),0.90-0.88(m,6H).

[2771] 3-47.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物BA-P1和BA-P2)的制备

[2772] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[2773] 

[2774] 将(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(95.0mg,0.29mmol)、2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(100.0mg,0.29mmol)、TCHF(97.0mg,0.35mmol)和NMI(71.0mg,0.87mmol)于CH_3CN(4mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(100.0mg)。产率52.3%(ESI 660.2$[M+H]^+$)。

[2775] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[2776] 

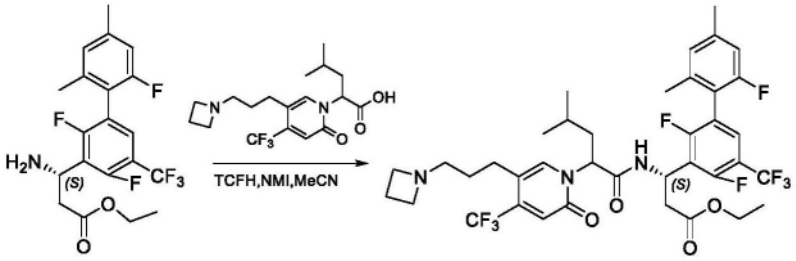
[2777] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(100.0mg,0.15mmol)用含LiOH-H_2O(32.0mg,0.75mmol)的THF(3mL)和水(1mL)在30℃下处理1小时。将反应混合物用2N HCl酸化到pH 4～5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物BA-P1(16.4mg)和BA-P2(12.5mg)。

[2778] BA-P1 ESI 632.2$(M+H)^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.77(s,1H),7.03-6.86(m,3H),6.79-6.70(m,2H),6.64(s,1H),5.56(t,J=8.0Hz,1H),5.48-5.38(m,1H),2.98-2.92(m,2H),2.83-2.78(m,2H),2.62-2.59(m,8H),2.17(s,3H),1.87(d,J=11.3Hz,5H),1.71(s,3H),1.34-1.30(m,1H),0.85-0.81(m,6H).

[2779] BA-P2 ESI 632.2$(M+H)^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.71(s,1H),7.03-6.95(m,3H),6.82-6.77(m,3H),5.60-5.57(m,1H),5.49(t,J=7.7Hz,1H),3.15-3.06(m,2H),2.88(t,J=6.6Hz,2H),2.70(s,6H),2.54-2.50(m,1H),2.42-2.37(m,1H),2.21(s,3H),1.90-1.85(m,7H),1.62-1.52(m,1H),1.33-1.22(m,1H),0.79-0.77(m,6H).

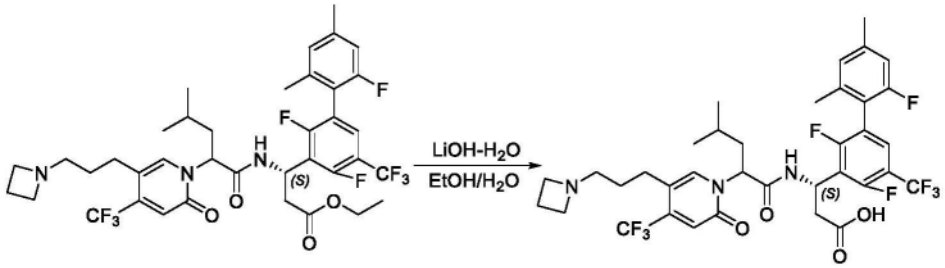
[2780] 3-48.(3S)-3-(2-(5-(3-(氮杂环丁烷-1-基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸(化合物HD-P1和HD-P2)的制备

[2781] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(3-(氮杂环丁烷-1-基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯

[2782] 

[2783] 将2-(5-(3-(氮杂环丁烷-1-基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(100mg,0.28mmol)、(3S)-3-氨基-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(120mg,0.29mmol)、NMI(71mg,0.87mmol)和TCFH(98mg,0.35mmol)于CH_3CN(4mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH4HCO3,B:CH3CN,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的(3S)-3-(2-(5-(3-(氮杂环丁烷-1-基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(110mg)。产率52%(ESI 776.3$[M+H]^+$)。

[2784] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(-3-(氮杂环丁烷-1-基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸

[2785] 

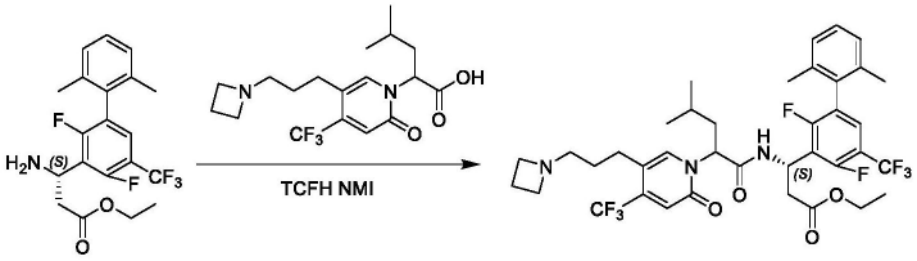
[2786] 将(3S)-3-(2-(5-(3-(氮杂环丁烷-1-基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(110mg,0.14mmol)用含LiOH-H_2O(24mg,0.56mmol)的EtOH(3mL)和H_2O(1mL)在室温下处理1小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 5～6。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物HD-P1(27mg)和HD-P2(28mg)。

[2787] HD-P1 ESI 748.2$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.77(s,1H),7.53-7.43(m,1H),6.98(s,1H),6.90-6.73(m,2H),5.81-5.71(m,2H),4.05(t,J=8.1Hz,4H),3.14(t,J=7.7Hz,2H),3.01-2.89(m,1H),2.84-2.53(m,3H),2.51-2.30(m,5H),2.18-1.90(m,5H),1.90-1.66(m,2H),1.46-1.23(m,1H),1.06-0.86(m,6H).

[2788] HD-P2 ESI 748.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.79(s,1H),7.52(t,J=7.4Hz,1H),7.00(s,1H),6.93-6.75(m,2H),5.89-5.73(m,1H),5.69-5.62(m,1H),4.17-3.93(m,4H),3.21-3.00(m,2H),2.94-2.84(m,1H),2.75-2.56(m,3H),2.51-2.30(m,5H),2.10(d,J=11.8Hz,3H),1.98-1.55(m,4H),1.42-1.22(m,1H),0.92-0.80(m,6H).

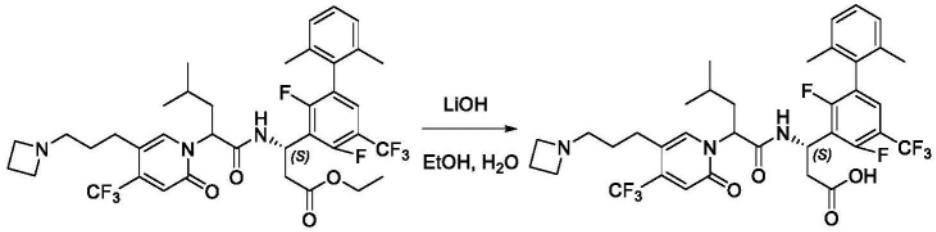
[2789] 3-49.(3S)-3-(2-(5-(3-(氮杂环丁烷-1-基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物HE-P1和HE-P2)的制备

[2790] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(3-(氮杂环丁烷-1-基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[2791] 

[2792] 将(S)-3-氨基-3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(116mg,0.29mmol)、2-(5-(3-(氮杂环丁烷-1-基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(100mg,0.27mmol)、TCFH(151mg,0.54mmol)和NMI(110mg,1.35mmol)与CH_3CN(2mL)中的混合物在25℃下搅拌2小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物进行纯化。将反应浓缩,并且在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～90%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色固体的(3S)-3-(2-(5-(3-(氮杂环丁烷-1-基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(120mg)。产率58.6%(ESI 758.3[M+H]$^+$)。

[2793] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(3-(氮杂环丁烷-1-基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[2794] 

[2795] 将(3S)-3-(2-(5-(3-(氮杂环丁烷-1-基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(120mg,0.16mmol)用含LiOH-H_2O(13mg,0.32mmol)的EtOH(2mL)和H_2O(0.5mL)在室温下处理30分钟。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 5～6。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(40-65% CH_3CN)进行纯化,以得到呈黄色固体的非对映异构体产物HE-P1(40mg)和HE-P2(42mg)。

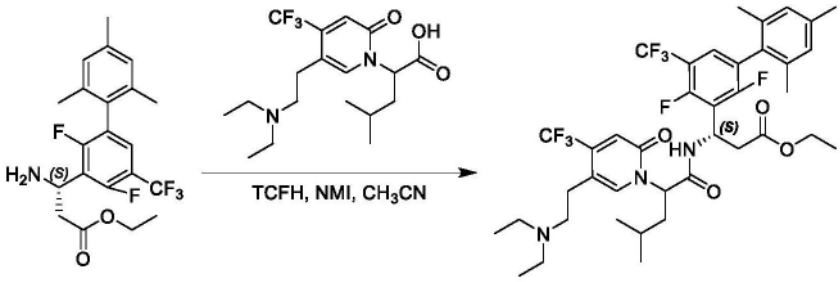
[2796] HE-P1 ESI 730.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.75(s,1H),7.37(t,J=7.6Hz,

1H),7.23-7.16(m,1H),7.14-7.08(m,2H),6.78(s,1H),5.78-5.70(m,2H),3.88(s,4H),3.05-2.91(m,3H),2.76-2.70(m,1H),2.66-2.57(m,2H),2.41-2.32(m,2H),2.09-1.91(m,6H),1.90(s,3H),1.77-1.69(m,1H),1.36-1.30(m,1H),0.99-0.85(m,6H).

[2797] HE-P2 ESI 730.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.79(s,1H),7.44(t,J=7.5Hz,1H),7.25-7.19(m,1H),7.15(d,J=7.4Hz,2H),6.84(s,1H),5.85-5.79(m,1H),5.63(t,J=7.6Hz,1H),4.08(s,4H),3.18-3.05(m,2H),2.95-2.87(m,1H),2.71-2.59(m,3H),2.48-2.39(m,2H),2.02(d,J=5.7Hz,6H),1.95-1.78(m,3H),1.70-1.60(m,1H),1.34-1.27(m,1H),0.90-0.82(m,6H).

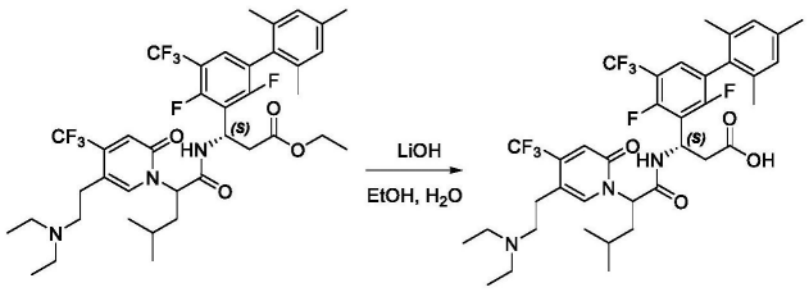
[2798] 3-50.(3S)-3-(2-(5-(2-(二乙基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4'-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物HF-P1和HF-P2)的制备

[2799] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(二乙基氨基)乙基)-2--氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4'-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[2800] 

[2801] 将(S)-3-氨基-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(125mg,0.3mmol)、2-(5-(2-(二乙基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(120mg,0.32mmol)、TCFH(150mg,0.54mmol)和NMI(110mg,1.35mmol)与CH_3CN(2.5mL)中的混合物在50℃下搅拌30分钟。将反应在真空中浓缩,并且将残余物进行纯化。将反应浓缩,并且在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～90%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(二乙基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(140mg)。产率60.3%(ESI 774.3[M+H]$^+$)。

[2802] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(二乙基氨基)乙基)-2--氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4'-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[2803] 

[2804] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(二乙基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-

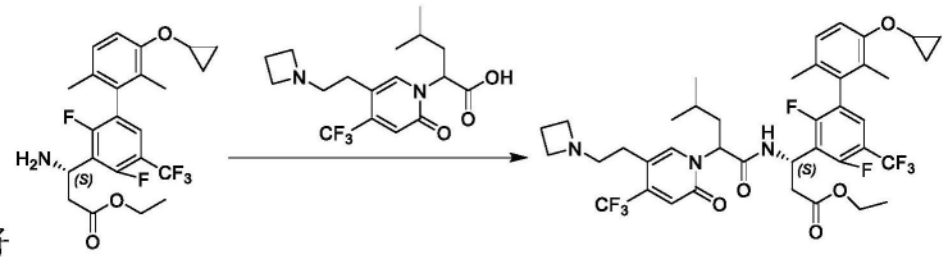
基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4'-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(140mg,0.18mmol)用含LiOH-H_2O(23mg,0.54mmol)的EtOH(3mL)和H_2O(1mL)在室温下处理30分钟。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 5～6。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(35-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物HF-P1(46mg)和HF-P2(50mg)。

[2805] HF-P1 ESI 746.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.89(s,1H),7.33(t,J=7.6Hz,1H),6.94(d,J=4.0Hz,2H),6.82(s,1H),5.79-5.67(m,2H),3.25-3.11(m,6H),3.04-2.88(m,3H),2.78-2.69(m,1H),2.29(s,3H),2.06-1.91(m,5H),1.86(s,3H),1.42-1.35(m,1H),1.28(t,J=7.3Hz,6H),0.94(t,J=6.5Hz,6H).

[2806] HF-P2 ESI 746.3(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.88(s,1H),7.39(t,J=7.6Hz,1H),6.96(s,2H),6.88(s,1H),5.82-5.64(m,2H),3.29-3.15(m,6H),2.96(t,J=7.7Hz,2H),2.91-2.82(m,1H),2.70(d,J=15.0Hz,1H),2.31(s,3H),1.98(d,J=4.2Hz,6H),1.92-1.79(m,1H),1.77-1.67(m,1H),1.36-1.23(m,7H),0.93-0.82(m,6H).

[2807] 3-51.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3'-环丙氧基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸(化合物HG-P1和HG-P2)的制备

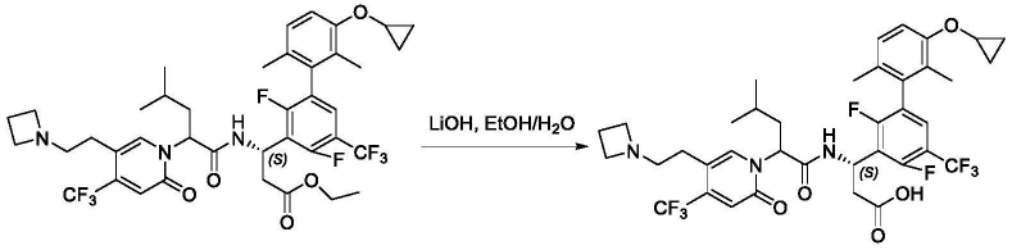
[2808] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3'-环丙氧基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯

[2809] 

将

[2810] (3S)-3-氨基-3-(3'-环丙氧基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(150mg,0.33mmol)、2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(119mg,0.33mmol)、TCFH(174mg,0.62mmol)和NMI(82mg,1.0mmol)于MeCN(5mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 97:3)进行纯化,以产生呈无色油的(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3'-环丙氧基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(130mg)。产率53%(ESI 800.3(M+H)$^+$)。

[2811] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(-3'-环丙氧基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸

[2812] 

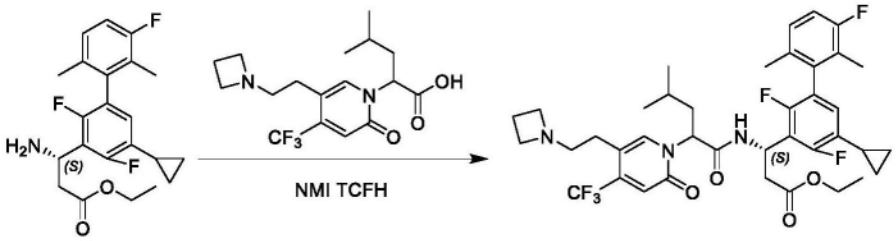
[2813] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3'-环丙氧基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(120mg,0.16mmol)用含LiOH-H_2O(35mg,0.9mmol)的EtOH(3mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将反应在真空中浓缩,并且将反应浓缩。将反应在真空中浓缩,并且将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物HG-P1(30.1mg)和HG-P2(42.0mg)。

[2814] HG-P1 ESI 772.3$(M+H)^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.79(s,1H),7.35(t,J=7.5Hz,1H),7.22(d,J=8.4Hz,1H),7.09(d,J=8.0Hz,1H),6.85(s,1H),5.71-5.68(m,2H),4.04(t,J=8.0Hz,4H),3.82-3.73(m,1H),3.29-3.18(m,2H),2.92(dd,J=15.0,8.7Hz,1H),2.84(t,J=6.8Hz,2H),2.77-2.69(m,1H),2.48-2.37(m,2H),2.04-1.85(m,5H),1.81-1.69(m,3H),1.38(dd,J=13.7,7.2Hz,1H),0.93(t,J=6.2Hz,6H),0.78(dd,J=11.2,5.2Hz,2H),0.70(t,J=6.8Hz,2H).

[2815] HG-P2 ESI 772.3$(M+H)^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.73(s,1H),7.41(t,J=7.6Hz,1H),7.25(d,J=8.4Hz,1H),7.12(d,J=8.4Hz,1H),6.90(d,J=13.3Hz,1H),5.90(dd,J=10.8,4.2Hz,1H),5.63(t,J=7.7Hz,1H),4.12(t,J=8.0Hz,4H),3.79-3.75(m,1H),3.48-3.33(m,2H),3.01-2.76(m,3H),2.60(dd,J=15.5,4.1Hz,1H),2.53-2.35(m,2H),2.02-1.85(m,4H),1.81(d,J=3.2Hz,3H),1.76-1.67(m,1H),1.34-1.30(m,1H),1.02-0.81(m,6H),0.81-0.75(m,2H),0.70(d,J=3.1Hz,2H).

[2816] 3-52.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(5-环丙基-2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物HH-P1和HH-P2)的制备

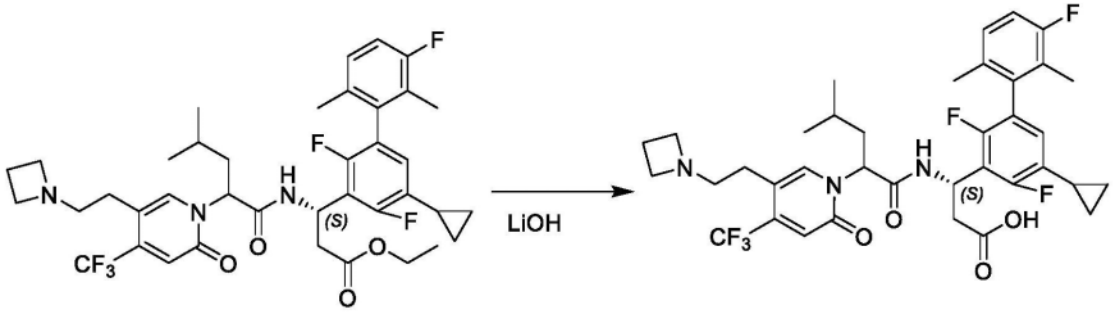
[2817] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(5-环丙基-2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[2818] 

[2819] 将(3S)-3-氨基-3-(5-环丙基-2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(120mg,0.3mmol)、2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(108mg,0.3mmol)、TCFH(126mg,0.45mmol)和NMI(123mg,1.5mmol)于CH_3CN(3mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应在真空中浓缩,并且将残余

物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,20～95%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈淡黄色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(5-环丙基-2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(140mg)。产率62%(ESI 734.2$[M+H]^+$)。

[2820] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(5-环丙基-2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[2821] 

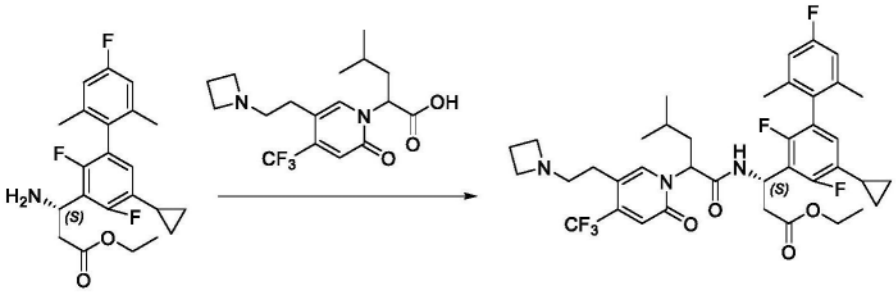
[2822] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(5-环丙基-2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(140mg,0.19mmol)用含LiOH-H_2O(24mg,0.57mmol)的EtOH(2mL)和水(0.5mL)在室温下处理1小时。将反应混合物用2N HCl酸化到pH 4～5。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(20-85% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物HH-P1(35mg)和HH-P2(58mg)。

[2823] HH-P1 ESI 706.2$(M+H)^+$ ^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.80(s,1H),7.12-7.03(m,1H),7.00-6.91(m,1H),6.87(s,1H),6.62(t,J=8.0Hz,1H),5.80-5.58(m,2H),4.00(t,J=7.7Hz,4H),3.30-3.19(m,2H),2.97-2.78(m,3H),2.71-2.62(m,1H),2.49-2.34(m,2H),2.13-1.76(m,9H),1.46-1.33(m,1H),1.00-0.86(m,8H),0.66(d,J=4.8Hz,2H).

[2824] HH-P2 ESI 706.2$(M+H)^+$ ^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.70(s,1H),7.14-7.04(m,1H),7.02-6.87(m,2H),6.67(t,J=8.1Hz,1H),5.98-5.86(m,1H),5.62(t,J=7.7Hz,1H),4.11(t,J=8.1Hz,4H),3.45-3.33(m,2H),2.99-2.71(m,3H),2.60-2.36(m,3H),2.17-2.03(m,1H),2.00-1.86(m,7H),1.80-1.67(m,1H),1.41-1.29(m,1H),1.06-0.94(m,2H),0.93-0.82(m,6H),0.72-0.62(m,2H).

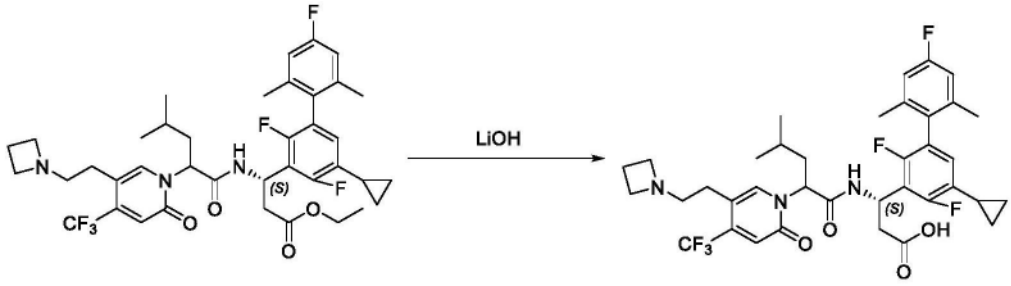
[2825] 3-53.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(5-环丙基-2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物HI-P1和HI-P2)的制备

[2826] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(5-环丙基-2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[2827] 

[2828] 将2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(150mg,0.42mmol)、(S)-3-氨基-3-(5-环丙基-2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(162mg,0.42mmol)、NMI(0.14mL)和TCFH(141mg,0.504mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物通过制备型HPLC A(30-90% CH_3CN)进行纯化,以产生呈白色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(5-环丙基-2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(160mg)。产率52%(ESI 734.3 $[M+H]^+$)。

[2829] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(5-环丙基-2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[2830] 

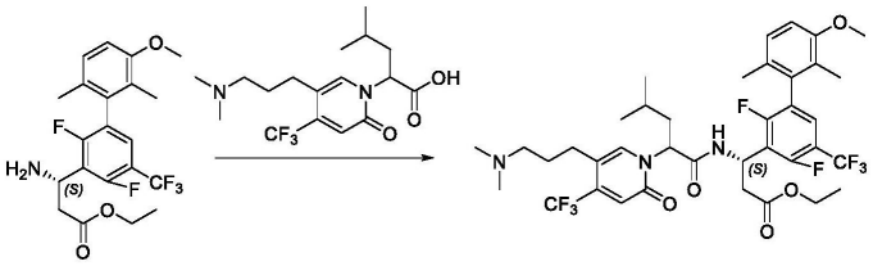
[2831] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(5-环丙基-2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(160mg,0.22mmol)用含LiOH-H_2O(46mg,1.1mmol)的MeOH(4mL)和H_2O(0.4mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4~5。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-70% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物HI-P1(44.0mg)和HI-P2(36.0mg)。

[2832] HI-P1 ESI 706.3$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.79(s,1H),6.91-6.79(m,3H),6.61(t,J=8.2Hz,1H),5.82-5.71(m,1H),5.67(t,J=8.1Hz,1H),4.01(t,J=8.1Hz,4H),3.28-3.22(m,2H),2.94-2.79(m,3H),2.72-2.60(m,1H),2.49-2.34(m,2H),2.11-1.87(m,9H),1.45-1.33(m,1H),1.04-0.85(m,8H),0.70-0.60(m,2H).

[2833] HI-P2 ESI 706.3$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.69(s,1H),6.93(s,1H),6.86(d,J=9.6Hz,2H),6.66(t,J=8.1Hz,1H),5.98-5.85(m,1H),5.62(t,J=7.7Hz,1H),4.12(t,J=8.1Hz,4H),3.44-3.34(m,2H),2.97-2.72(m,3H),2.58-2.36(m,3H),2.14-2.04(m,1H),2.02-1.88(m,7H),1.80-1.66(m,1H),1.46-1.26(m,1H),1.07-0.96(m,2H),0.94-0.81(m,6H),0.72-0.63(m,2H).

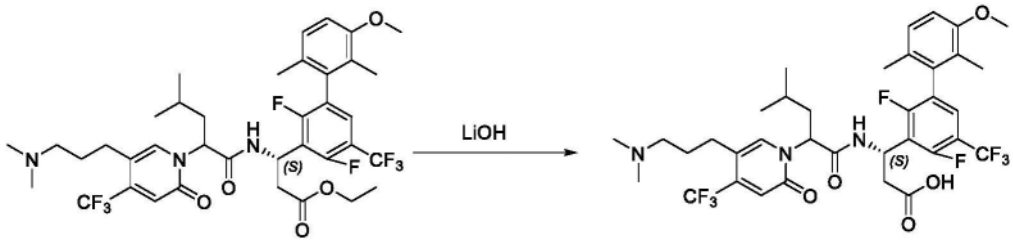
[2834] 3-54.(3S)-3-(2,4-二氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物HJ-P1和HJ-P2)的制备

[2835] 步骤1:(3S)-3-(2,4-二氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[2836] 

[2837] 将2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(150mg,0.41mmol)、(3S)-3-氨基-3-(2,4-二氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(176mg,0.41mmol)、NMI(0.15mL)和TCFH(141mg,0.507mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物通过制备型HPLC A(30-90% CH_3CN)进行纯化,以产生(3S)-3-(2,4-二氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(160mg)。产率52%(ESI 776.3$[M+H]^+$)。

[2838] 步骤2:(3S)-3-(2,4-二氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[2839] 

[2840] 将(3S)-3-(2,4-二氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(160mg,0.21mmol)用含LiOH-H_2O(46mg,1.1mmol)的MeOH(4mL)和H_2O(0.4mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4~5。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-70% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物HJ-P1(36.0mg)和HJ-P2(41.0mg)。

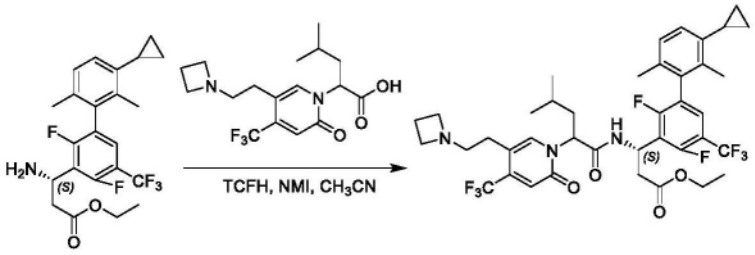
[2841] HJ-P1 ESI 748.3$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.76(s,1H),7.34(t,J=7.5Hz,1H),7.12-7.03(m,1H),6.89(d,J=8.3Hz,1H),6.80(s,1H),5.82-5.67(m,2H),3.82(s,3H),3.08(t,J=8.1Hz,2H),2.98-2.91(m,1H),2.80(s,6H),2.75-2.58(m,3H),2.10-1.69(m,10H),1.35(s,1H),0.93(d,J=6.6Hz,6H).

[2842] HJ-P2 ESI 748.3$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.79(s,1H),7.39(t,J=7.6Hz,

1H),7.11(d,J＝8.5Hz,1H),6.91(d,J＝8.4Hz,1H),6.85(s,1H),5.88-5.77(m,1H),5.62(t,J＝7.6Hz,1H),3.84(s,3H),3.15-2.95(m,2H),2.96-2.84(m,1H),2.79(s,6H),2.70-2.58(m,3H),2.11-1.83(m,9H),1.72-1.57(m,1H),1.42-1.17(m,1H),0.97-0.70(m,6H).

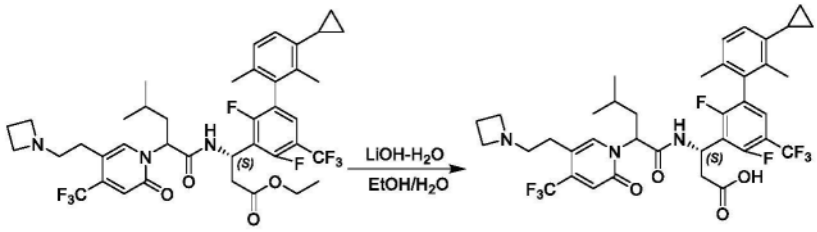
[2843] 3-55.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3'-环丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物HK-P1和HK-P2)的制备

[2844] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3'-环丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[2845] 

[2846] 将(3S)-3-氨基-3-(3'-环丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(210.0mg,0.48mmol)、2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(136.9mg,0.38mmol)、TCFH(134.7mg,0.48mmol)和NMI(118.2mg,1.44mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌16小时。将反应在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈淡黄色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3'-环丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(100.0mg)。产率34%(ESI 784.3 $[M+H]^+$)。

[2847] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3'-环丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[2848] 

[2849] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3'-环丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(100.0mg,0.13mmol)用含LiOH-H_2O(16.4mg,0.39mmol)的EtOH(2mL)和水(0.5mL)在室温下处理1分钟。将反应混合物用2N HCl酸化到pH 4～5。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-80% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物HK-P1(5.6mg)和HK-P2(48.8mg)。

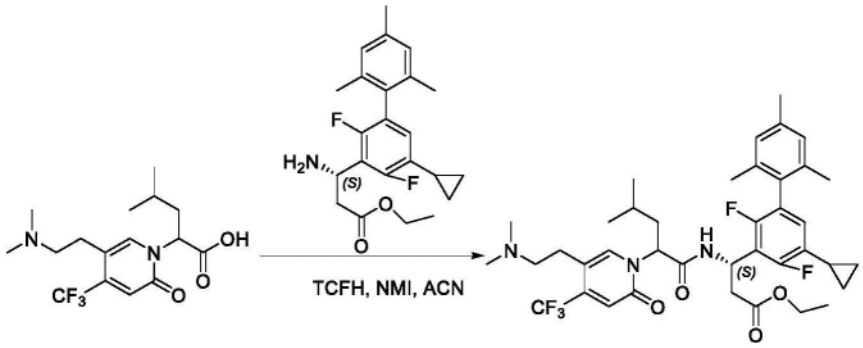
[2850] HK-P1 ESI 756.2(M+H)+ 1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.79(d,J＝3.7Hz,1H),7.36(t,

J＝7.6Hz,1H),7.07-6.97(m,2H),6.86(d,J＝3.2Hz,1H),5.78-5.65(m,2H),4.04(t,J＝8.1Hz,4H),3.29-3.21(m,2H),2.96-2.88(m,1H),2.84(t,J＝6.8Hz,2H),2.77-2.70(m,1H),2.51-2.35(m,2H),2.11-1.96(m,4H),1.97-1.82(m,5H),1.44-1.31(m,1H),0.96-0.89(m,8H),0.65-0.54(m,2H).

[2851] HK-P2 ESI 756.2(M+H)+ 1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.73(s,1H),7.43(t,J＝7.6Hz,1H),7.08-7.00(m,2H),6.91(s,1H),5.91(d,J＝8.6Hz,1H),5.67-5.61(m,1H),4.12(t,J＝8.1Hz,4H),3.344-3.32(m,2H),2.97-2.74(m,3H),2.64-2.57(m,1H),2.51-2.39(m,2H),2.10(d,J＝2.5Hz,3H),1.99-1.86(m,5H),1.76-1.67(m,1H),1.40-1.28(m,1H),0.96-0.83(m,8H),0.65-0.57(m,2H).

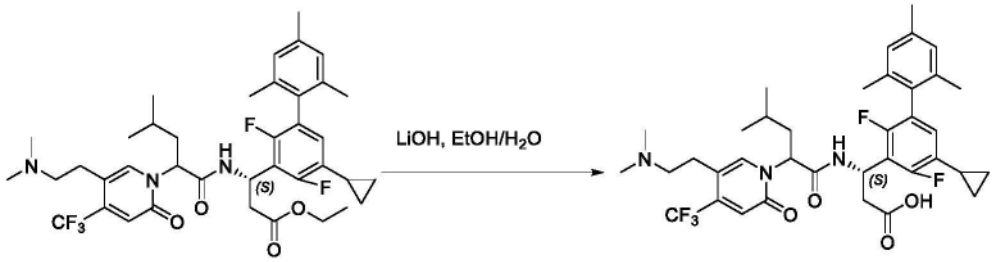
[2852] 3-56.(3S)-3-(5-环丙基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物HL-P1和HL-P2)的制备

[2853] 步骤1:(3S)-3-(5-环丙基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[2854] 

[2855] 将(S)-3-氨基-3-(5-环丙基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(120mg,0.31mmol)、2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(108mg,0.31mmol)、TCFH(174mg,0.62mmol)和NMI(82mg,1.0mmol)于MeCN(5mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 97:3)进行纯化,以产生呈无色油的(3S)-3-(5-环丙基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(130mg)。产率59％(ESI 718.3(M+H)$^+$)。

[2856] 步骤2:(3S)-3-(5-环丙基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[2857] 

[2858] 将(3S)-3-(5-环丙基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(130mg,0.18mmol)用含LiOH-H_2O(38mg,0.9mmol)的EtOH(3mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小

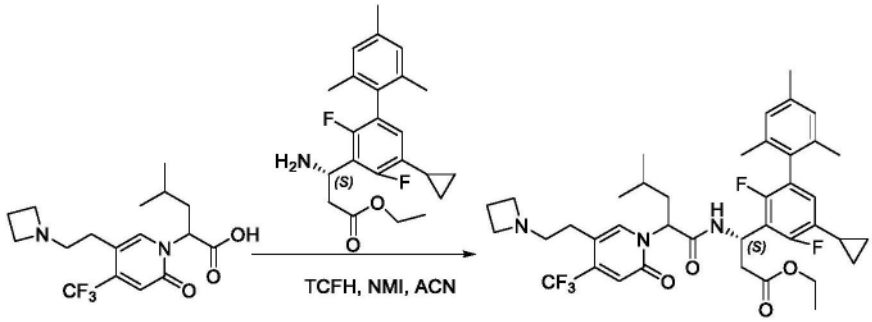
时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物HL-P1(50.2mg)和HL-P2(41.8mg)。

[2859] HL-P1 ESI 690.3(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.87(s,1H),6.88(t,J＝18.3Hz,3H),6.56(t,J＝7.8Hz,1H),5.71(dd,J＝15.9,7.0Hz,2H),3.08(d,J＝7.9Hz,2H),3.00-2.81(m,3H),2.84-2.55-2.50(m,7H),2.27(s,3H),2.09-2.00(m,1H),1.96(dd,J＝14.8,7.0Hz,2H),1.92(s,3H),1.84(s,3H),1.40-1.38(m,1H),0.93(t,J＝6.5Hz,8H),0.63(d,J＝5.1Hz,2H).

[2860] HL-P2 ESI 690.3(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.87(s,1H),6.88(t,J＝18.3Hz,3H),6.56(t,J＝7.8Hz,1H),5.71(dd,J＝15.9,7.0Hz,2H),3.08(d,J＝7.9Hz,2H),3.00-2.81(m,3H),2.84-2.55-2.50(m,7H),2.27(s,3H),2.09-2.00(m,1H),1.96(dd,J＝14.8,7.0Hz,2H),1.92(s,3H),1.84(s,3H),1.40-1.37(m,1H),0.93(t,J＝6.5Hz,8H),0.63(d,J＝5.1Hz,2H).

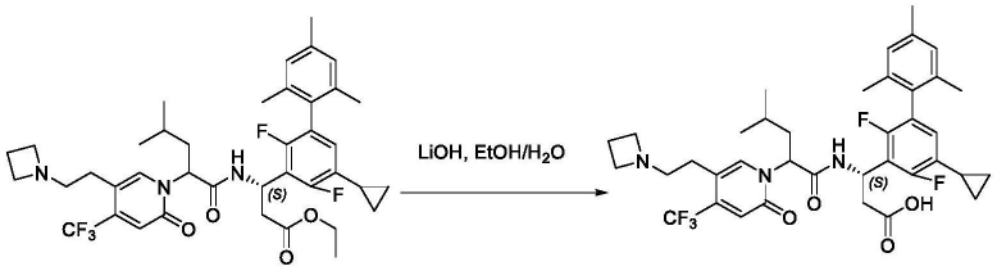
[2861] 3-57.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(5-环丙基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基联苯-3-基)丙酸(化合物HM-P1和HM-P2)的制备

[2862] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(5-环丙基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯

[2863] 

[2864] 将(S)-3-氨基-3-(5-环丙基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(120mg,0.31mmol)、2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(112mg,0.31mmol)、TCFH(174mg,0.62mmol)和NMI(82mg,1.0mmol)于MeCN(5mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 97:3)进行纯化,以产生呈无色油的(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(5-环丙基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(120mg)。产率53%(ESI 730.3(M+H)$^+$)。

[2865] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(5-环丙基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基联苯-3-基)丙酸

[2866] 

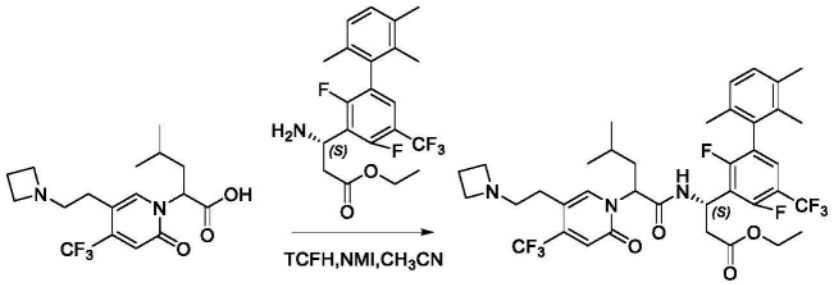
[2867] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(5-环丙基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(120mg,0.16mmol)用含LiOH-H_2O(35mg,0.9mmol)的EtOH(3mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物HM-P1(30.2mg)和HM-P2(31.8mg)。

[2868] HM-P1 ESI 702.3$(M+H)^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.80(s,1H),6.97-6.79(m,3H),6.58(t,J=8.1Hz,1H),5.84-5.61(m,2H),4.00(t,J=8.1Hz,4H),3.30-3.21(m,2H),2.88-2.85(m,3H),2.67(dd,J=14.8,4.8Hz,1H),2.48-2.37(m,2H),2.28(d,J=6.4Hz,3H),2.13-1.96(m,3H),1.90(d,J=21.3Hz,6H),1.46-1.31(m,1H),0.94 -0.90(m,8H),0.64-0.62(m,2H).

[2869] HM-P2 ESI 702.3$(M+H)^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.70(s,1H),7.00-6.86(m,3H),6.63(t,J=8.2Hz,1H),5.93(dd,J=11.4,3.5Hz,1H),5.62(t,J=7.7Hz,1H),4.11(t,J=8.0Hz,4H),3.50-3.33-3.30(m,2H),2.97-2.76(m,3H),2.47-2.45(m,3H),2.29(s,3H),2.08-2.05(m,1H),2.00-1.89(m,7H),1.74-1.70(m,1H),1.37 -1.35(m,1H),1.04-0.95(m,2H),0.88(dd,J=11.4,6.6Hz,6H),0.67-0.65(m,2H).

[2870] 3-58.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物HN-P1和HN-P2)的制备

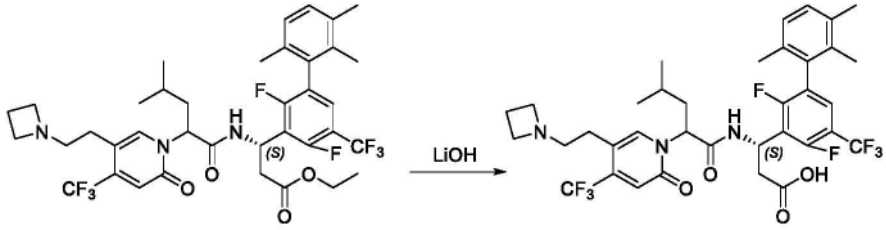
[2871] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[2872] 

[2873] 将2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(120.0mg,0.33mmol)、(3S)-3-氨基-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(138.3mg,0.33mmol)、TCFH(184.8mg,0.66mmol)和NMI(108.2mg,1.32mmol)于CH_3CN(10mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将反应在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 4:1)进行纯化,以产生呈棕色固体的(3S)-3-(2-

(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(125.0mg)。产率50%(ESI 758.7(M+H)$^+$)。

[2874] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[2875] 

[2876] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(122mg,0.16mmol)用含LiOH-H_2O(26.9mg,0.64mmol)的MeOH(4mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4~5。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物HN-P1(36.1mg)和HN-P2(37.6mg)。

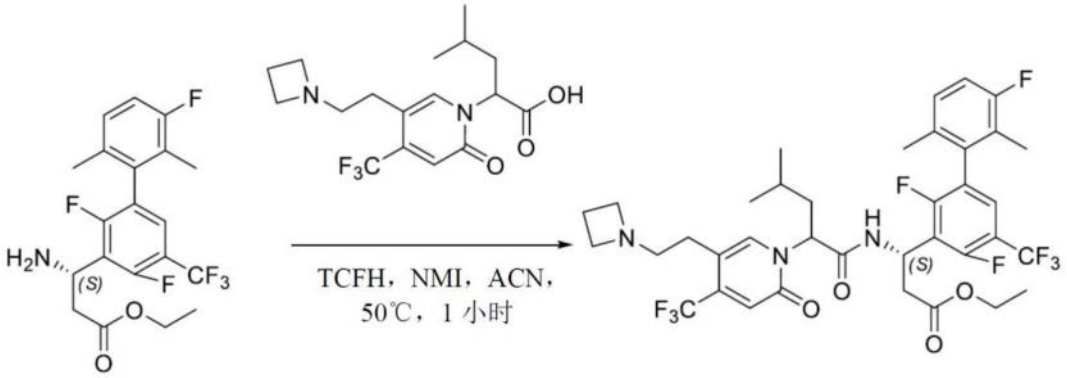
[2877] HN-P1 ESI 730.7(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,DMSO)δ9.29(d,J=

[2878] 6.4Hz,1H),7.72(s,1H),7.50(t,J=7.3Hz,1H),7.14(d,J=7.8Hz,1H),7.04(t,J=7.6Hz,1H),6.71(d,J=5.1Hz,1H),5.58-5.50(m,1H),5.44(s,1H),3.18-3.03(m,5H),2.98-2.79(m,3H),2.39-2.30(m,2H),2.23(d,J=6.6Hz,3H),1.99-1.63(m,10H),1.28(d,J=35.1Hz,1H),0.90-0.70(m,6H).

[2879] HN-P2 ESI 730.7(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.73(s,1H),7.42(t,J=7.6Hz,1H),7.13(d,J=7.7Hz,1H),7.04(d,J=7.7Hz,1H),6.91(s,1H),5.98-5.84(m,1H),5.63(d,J=7.7Hz,1H),4.12(t,J=8.1Hz,4H),3.43-3.34(m,2H),2.92-2.77(m,3H),2.63-2.53(m,1H),2.53-2.42(m,2H),2.29(s,3H),1.98-1.85(m,7H),1.77-1.66(m,1H),1.39-1.27(m,1H),0.92-0.76(m,6H).

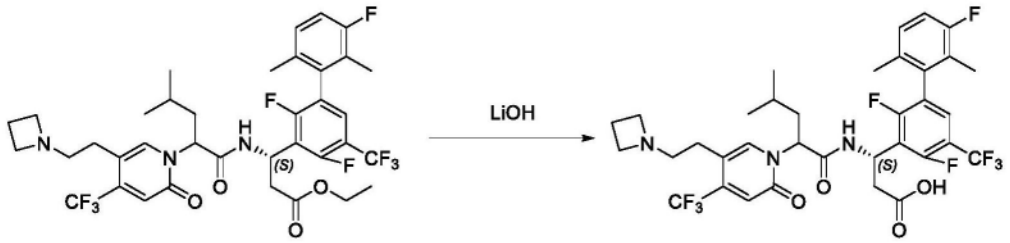
[2880] 3-59.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸(化合物HO-P1和HO-P2)的制备

[2881] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯

[2882] 

[2883] 将(3S)-3-氨基-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(100mg,0.24mmol)、2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(86mg,0.24mmol)、NMI(59mg,0.72mmol)和TCFH(101mg,0.36mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在50℃下搅拌1小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 12:1)进行纯化,以产生呈黄色油的(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(116mg)。产率63.8%(ESI 762.3$[M+H]^+$)。

[2884] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸

[2885] 

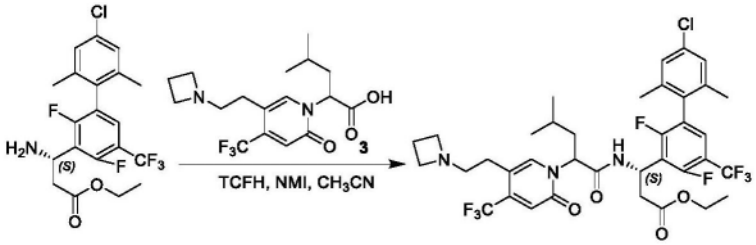
[2886] (3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(116mg,0.15mmol)用含LiOH-H_2O(18.9mg,0.45mmol)的EtOH(2mL)和水(0.5mL)在室温下处理1小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-80% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物HO-P1(34mg)和HO-P2(26mg)。

[2887] HO-P1 ESI 734.1$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.80(s,1H),7.43(t,J=7.5Hz,1H),7.13(d,J=6.3Hz,1H),7.02(t,J=8.9Hz,1H),6.84(s,1H),5.76-5.65(m,2H),4.05(t,J=8.1Hz,4H),3.29-3.18(m,2H),2.96-2.87(m,1H),2.84(t,J=6.9Hz,2H),2.79-2.72(m,1H),2.49-2.41(m,2H),1.99-1.89(m,8H),1.39-1.33(m,1H),0.96-0.91(m,6H).

[2888] HO-P2 ESI 734.1$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.74(s,1H),7.49(t,J=7.6Hz,1H),7.21-7.12(m,1H),7.05(t,J=9.0Hz,1H),6.91(s,1H),5.92-5.86(m,1H),5.64(t,J=7.7Hz,1H),4.11(t,J=8.1Hz,4H),3.39-3.31(m,2H),2.93-2.75(m,3H),2.66-2.59(m,1H),2.49-2.41(m,2H),2.00(s,3H),1.96-1.86(m,4H),1.76-1.71(m,1H),1.36-1.29(m,1H),0.91-0.86(m,6H).

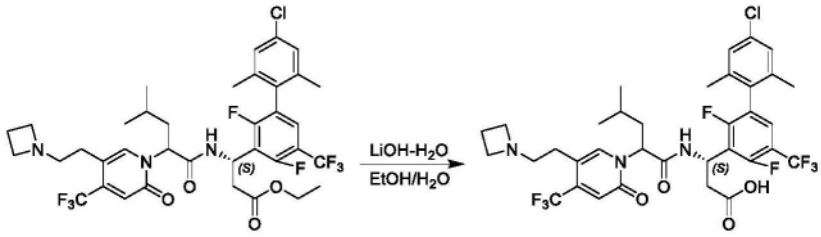
[2889] 3-60.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4'-氯-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物HP-P1和HP-P2)的制备

[2890] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4'-氯-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[2891] 

[2892] 将(S)-3-氨基-3-(4'-氯-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(120.0mg,0.28mmol)、2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(100.9mg,0.28mmol)、TCFH(95.4mg,0.34mmol)和NMI(115.0mg,1.40mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈淡黄色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4'-氯-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(80.0mg)。产率37%(ESI 778.2$[M+H]^+$)。

[2893] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4'-氯-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[2894] 

[2895] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4'-氯-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(80.0mg,0.10mmol)用含LiOH-H_2O(12.6mg,0.30mmol)的EtOH(2mL)和水(0.5mL)在室温下处理30分钟。将反应混合物用2N HCl酸化到pH 4～5。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-80% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物HP-P1(12.5mg)和HP-P2(24.5mg)。

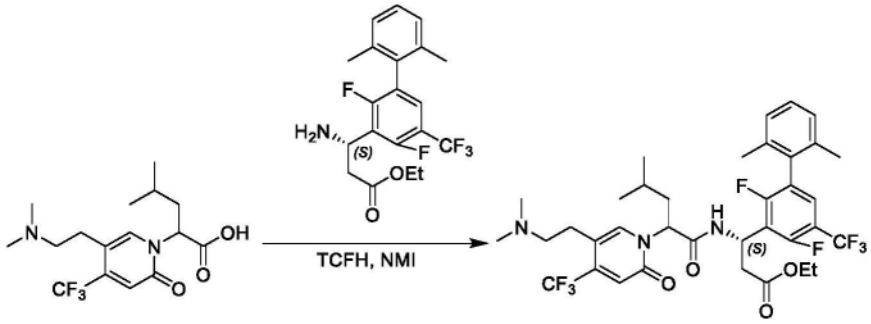
[2896] HP-P1 ESI 750.2$(M+H)^+$ ^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.79(s,1H),7.43(t,J=7.5Hz,1H),7.17(s,2H),6.85(s,1H),5.80-5.62(m,2H),4.06(t,J=8.1Hz,4H),3.39-3.32(m,1H),3.28-3.21(m,1H),2.98-2.65(m,4H),2.55-2.36(m,2H),2.07-1.95(m,5H),1.93(s,3H),1.48-1.30(m,1H),0.93(t,J=6.5Hz,6H).

[2897] HP-P2 ESI 750.2$(M+H)^+$ ^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.72(s,1H),7.49(t,J=7.6Hz,

1H),7.20(s,2H),6.92(s,1H),5.92-5.86(m,1H),5.63(t,J＝7.7Hz,1H),4.12(t,J＝8.1Hz,4H),3.47-3.32(m,2H),2.99-2.72(m,3H),2.64-2.57(m,1H),2.50-2.40(m,2H),2.02(d,J＝1.8Hz,6H),1.97-1.85(m,1H),1.79-1.65(m,1H),1.40-1.28(m,1H),0.91-0.85(m,6H).

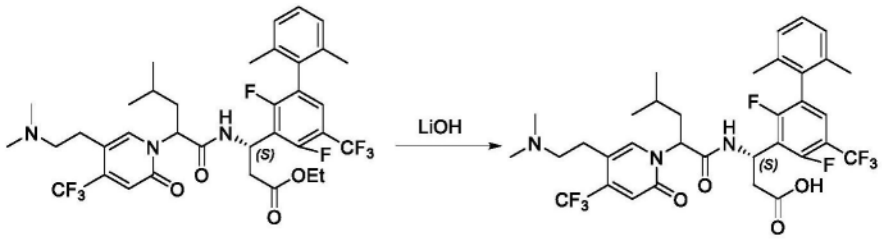
[2898] 3-61.(3S)-3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物HQ-P1和HQ-P2)的制备

[2899] 步骤1:(3S)-3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[2900] 

[2901] 将2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(86mg,0.23mmol)、(S)-3-氨基-3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯盐酸盐(92.0mg,0.23mmol)、TCFH(78.0mg,0.28mmol)和NMI(38.0mg,0.46mmol)于CH_3CN(4mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色固体的(3S)-3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(90.0mg)。产率53.4%(ESI 732.2$[M+H]^+$)。

[2902] 步骤2:(3S)-3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[2903] 

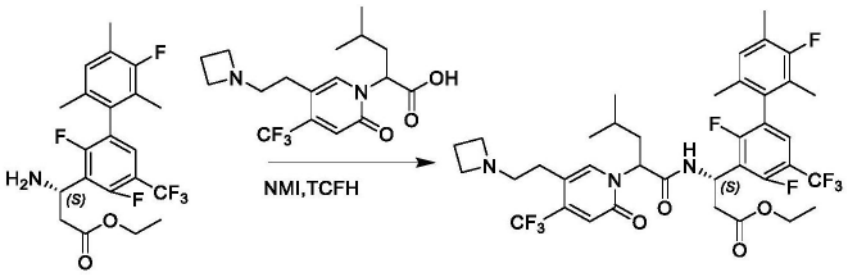
[2904] 将(3S)-3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(90.0mg,0.12mmol)用含LiOH-H_2O(29.0mg,0.68mmol)的EtOH(3mL)和水(1mL)在30℃下处理1小时。将反应混合物用2N HCl酸化到pH 4～5。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-80% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物HQ-P1(15.1mg)和HQ-P2(35.4mg)。

[2905] HQ-P1 ESI 704.2(M+H)$^+$ ^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.86(s,1H),7.37(t,J=7.5Hz,1H),7.20(t,J=7.5Hz,1H),7.15-7.03(m,2H),6.82(s,1H),5.76-5.60(m,2H),3.12-3.09(m,2H),2.98-2.92(m,3H),2.78-2.72(m,7H),2.09-1.92(m,5H),1.90(s,3H),1.49-1.31(m,1H),0.99-0.89(m,6H).

[2906] HQ-P2 ESI 704.2(M+H)$^+$ ^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.83(s,1H),7.44(t,J=7.7Hz,1H),7.26-7.17(t,J=16.0Hz,1H),7.14(d,J=7.6Hz,2H),6.90(s,1H),5.84-5.80(m,1H),5.66(t,J=7.6Hz,1H),3.26-3.18(m,2H),2.97(t,J=7.3Hz,2H),2.90-2.75(m,7H),2.68-2.65(m,1H),2.02(d,J=3.1Hz,6H),1.96-1.82(m,1H),1.77-1.72(m,1H),1.34-1.29(m,1H),0.90-0.85(m,6H).

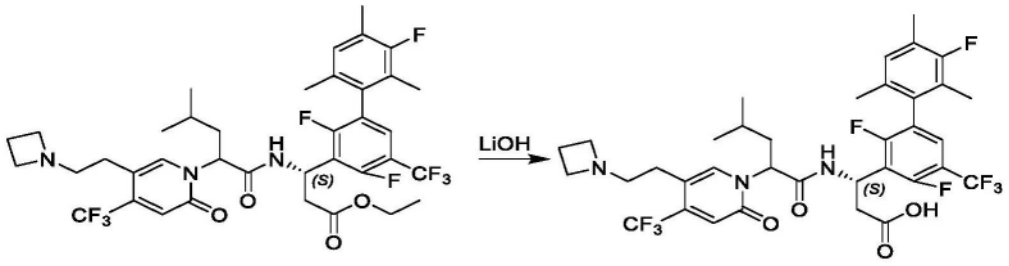
[2907] 3-62.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物HR-P1和HR-P2)的制备

[2908] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[2909] 

[2910] 将(3S)-3-氨基-3-(2,3',4-三氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(90mg,0.21mmol)、2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(81mg,0.21mmol)、NMI(0.2mL)和TCFH(88mg,0.32mmol)于CH_3CN(3mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH4HCO3,B:CH3CN,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈白色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(80mg)。产率50%(ESI 776.2[M+H]$^+$)。

[2911] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[2912] 

[2913] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1

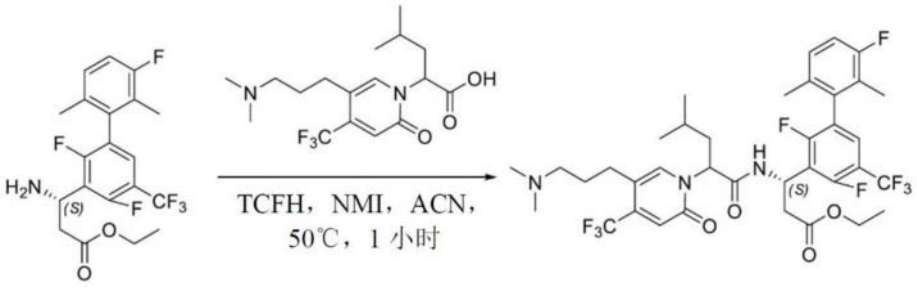
(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(80mg,0.1mmol)用含LiOH-H_2O(13mg,0.3mmol)的MeOH(2.0mL)和H_2O(0.5mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 5～6。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(50-80% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物HR-P1(22.0mg)和HR-P2(25.0mg)。

[2914] HR-P1 ESI 748.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.79(s,1H),7.40(t,J=7.5Hz,1H),6.99(d,J=7.9Hz,1H),6.85(d,J=3.0Hz,1H),5.78-5.60(m,2H),4.04(t,J=8.0Hz,4H),3.29-3.20(m,2H),2.95-2.80(m,3H),2.77-2.68(m,1H),2.51-2.37(m,2H),2.25(d,J=1.6Hz,3H),2.09-1.75(m,8H),1.37(s,1H),0.93(t,J=6.4Hz,6H).

[2915] HR-P2 ESI 748.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.72(s,1H),7.46(t,J=7.5Hz,1H),7.03(d,J=7.6Hz,1H),6.91(s,1H),5.87-5.82(m,1H),5.63(t,J=7.7Hz,1H),4.12(t,J=7.8Hz,4H),3.45-3.34(m,2H),2.95-2.74(m,3H),),2.64-2.56(m,1H),2.50-2.36(m,2H),2.27(d,J=1.5Hz,3H),2.02-1.83(m,7H),),1.78-1.65(m,1H),),1.40-1.26(m,1H),),0.93-0.84(m,6H).

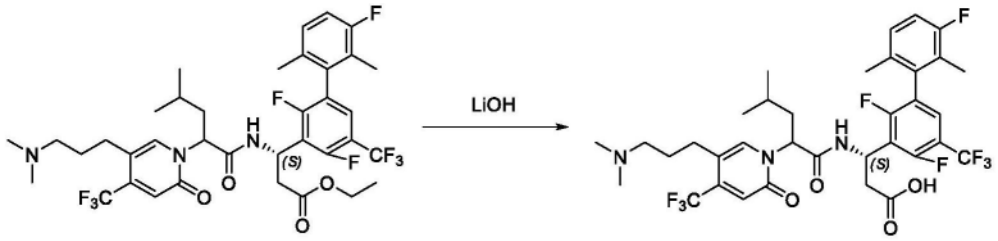
[2916] 3-63.(3S)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸(化合物HS-P1和HS-P2)的制备

[2917] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯

[2918] 

[2919] 将(3S)-3-氨基-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(100mg,0.24mmol)、2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(86mg,0.24mmol)、NMI(59mg,0.72mmol)和TCFH(101mg,0.36mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在50℃下搅拌1小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 15:1)进行纯化,以产生呈黄色油的(3S)-3-(2-(5-(3-(氮二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(110mg)。产率60.4%(ESI 764.3[M+H]$^+$)。

[2920] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸

[2921] 

[2922] (3S)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(110mg,0.14mmol)用含LiOH-H_2O(18.1mg,0.43mmol)的EtOH(2mL)和水(0.5mL)在室温下处理1小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-80% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物HS-P1(29mg)和HS-P2(30mg)。

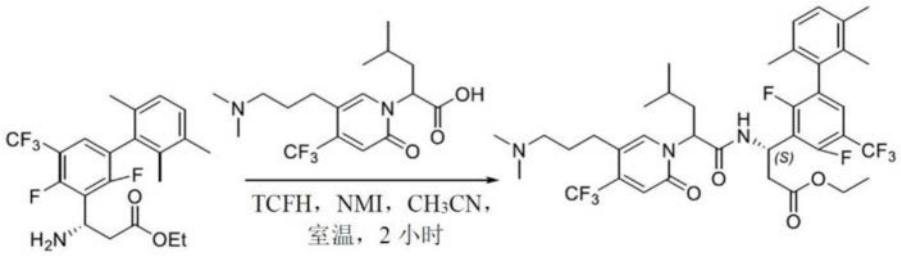
[2923] HS-P1 ESI 736.2$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.23(d,J=

[2924] 6.5Hz,1H),7.73(s,1H),7.61(t,J=6.9Hz,1H),7.21-7.11(m,2H),6.71(s,1H),5.64-5.53(m,1H),5.45-5.41(m,1H),2.98-2.81(m,3H),2.47-2.35(m,2H),2.31-2.26(m,2H),2.16(s,6H),1.93-1.73(m,8H),1.61-1.55(m,2H),1.32-1.29(m,1H),0.92-0.83(m,6H).

[2925] HS-P2 ESI 736.2$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.80(s,1H),7.46(t,J=7.5Hz,1H),7.20-7.12(m,1H),7.04(t,J=9.0Hz,1H),6.85(s,1H),5.85-5.69(m,1H),5.64(t,J=7.7Hz,1H),3.11-2.96(m,2H),2.96-2.89(m,1H),2.79(s,6H),2.70-2.60(m,3H),2.05-1.84(m,9H),1.70-1.60(m,1H),1.36-1.26(m,1H),0.89-0.82(m,6H).

[2926] 3-64.(3S)-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(HT-P1和HT-P2)的制备

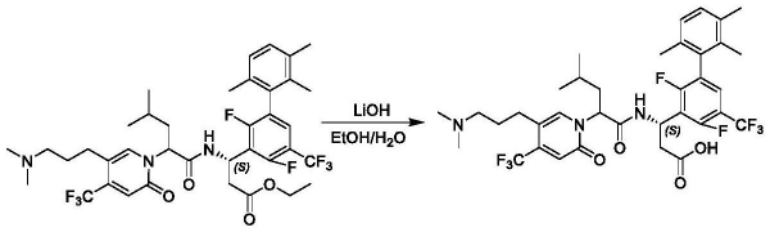
[2927] 步骤1:(3S)-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[2928] 

[2929] 将(3S)-3-氨基-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(160mg,0.39mmol)、2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(153mg,0.42mmol)、TCFH(218mg,0.78mmol)和NMI(160mg,1.95mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将反应浓缩,并且在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO3,B:CH_3OH,0～85%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色固体的(3S)-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

(120mg)。产率43.9%(ESI 760.3[M+H]$^+$)。

[2930] 步骤2:(3S)-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[2931] 

[2932] 将(3S)-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(120mg,0.17mmol)用含LiOH-H_2O(22mg,0.52mmol)的EtOH(4mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 5~6。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-65% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物HT-P1(20mg)和HT-P2(23mg)。

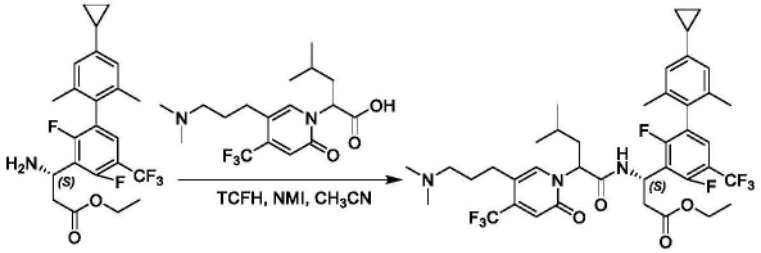
[2933] HT-P1 ESI 732.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.22(d,J=

[2934] 6.3Hz,1H),7.73(s,1H),7.49(t,J=7.4Hz,1H),7.14(m,J=7.7Hz,1H),7.04(t,J=8.0Hz,1H),6.72(d,J=5.5Hz,1H),5.68-5.54(m,1H),5.46(d,J=6.1Hz,1H),3.44(m,1H),2.97(m,J=16.3,8.5Hz,1H),2.90-2.75(m,1H),2.46-2.34(m,2H),2.31-2.22(m,5H),2.16(s,6H),1.84(m,J=18.7,9.9Hz,5H),1.73(d,J=29.3Hz,3H),1.63-1.49(m,2H),1.27(m,J=13.6,6.8Hz,1H),0.85(m,J=10.1,6.6Hz,6H).

[2935] HT-P2 ESI 732.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.81(s,1H),7.40(t,J=7.6Hz,1H),7.14(d,J=7.7Hz,1H),7.05(d,J=7.7Hz,1H),6.87(s,1H),5.84(m,J=9.8,4.5Hz,1H),5.64(t,J=7.6Hz,1H),3.15-2.97(m,2H),2.94-2.83(m,1H),2.80(s,6H),2.72-2.57(m,3H),2.30(d,J=2.3Hz,3H),2.09-1.85(m,9H),1.66(m,J=14.1,7.2Hz,1H),1.33(m,J=13.1,6.6Hz,1H),0.95-0.71(m,6H).

[2936] 3-65.(3S)-3-(4'-环丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(3-(5-(2-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物HU-P1和HU-P2)的制备

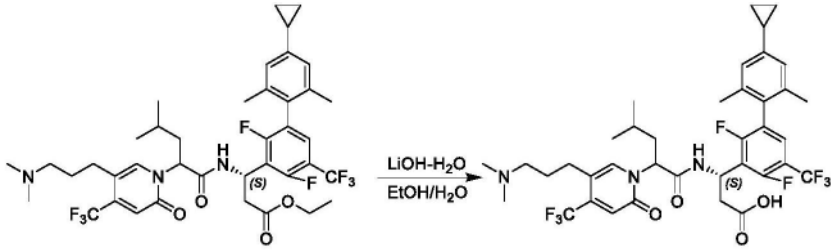
[2937] 步骤1:(3S)-3-(4'-环丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[2938] 

[2939] 将(S)-3-氨基-3-(4'-环丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联

苯]-3-基)丙酸乙酯(140.0mg,0.32mmol)、2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(116.0mg,0.32mmol)、TCFH(106.6mg,0.38mmol)和NMI(131.4mg,1.60mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈淡黄色固体的(3S)-3-(4'-环丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(150.0mg)。产率60%(ESI 786.3$[M+H]^+$)。

[2940] 步骤2:(3S)-3-(4'-环丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[2941] 

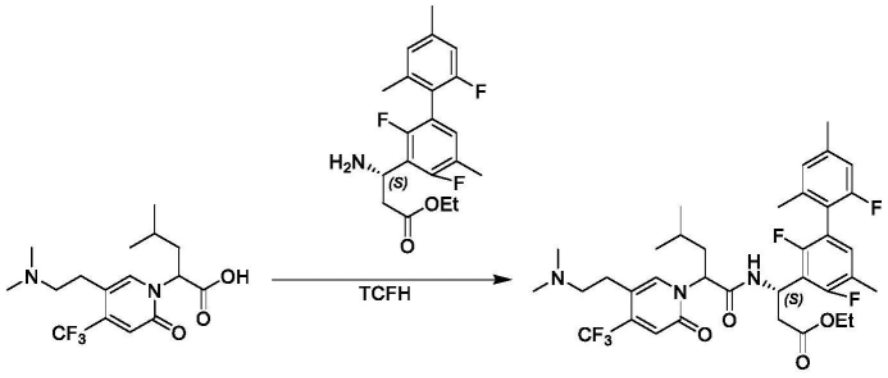
[2942] 将(3S)-3-(4'-环丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(150.0mg,0.19mmol)用含$LiOH-H_2O$(23.9mg,0.57mmol)的EtOH(2mL)和水(0.5mL)在室温下处理1小时。将反应混合物用2N HCl酸化到pH 4～5。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-80% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物HU-P1(54.5mg)和HU-P2(50.5mg)。

[2943] HU-P1 ESI 758.3$(M+H)^+$ ^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.76(s,1H),7.34(t,J=7.6Hz,1H),6.87-6.76(m,3H),5.81-5.67(m,2H),3.12-3.04(m,2H),2.98-2.90(m,1H),2.79(s,6H),2.76-2.57(m,3H),2.11-1.79(m,11H),1.41-1.27(m,1H),0.99-0.89(m,8H),0.71-0.65(m,2H).

[2944] HU-P2 ESI 758.3$(M+H)^+$ ^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.79(s,1H),7.39(t,J=7.6Hz,1H),6.85(s,3H),5.85-5.79(m,1H),5.62(t,J=7.6Hz,1H),3.13-2.94(m,2H),2.93-2.84(m,1H),2.79(s,6H),2.70-2.57(m,3H),2.09-1.81(m,10H),1.70-1.58(m,1H),1.36-1.26(m,1H),0.99-0.92(m,2H),0.89-0.83(m,6H),0.72-0.65(m,2H).

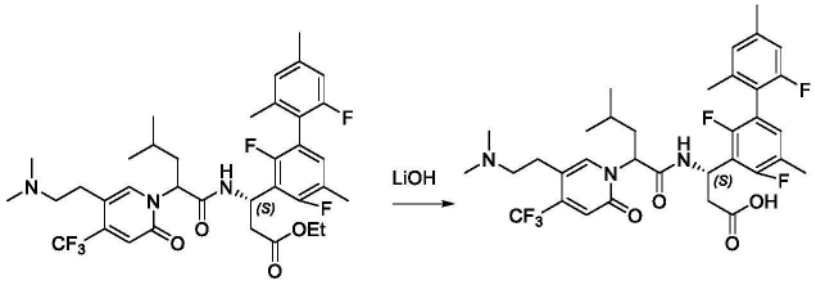
[2945] 3-66.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物HV-P1和HV-P2)的制备

[2946] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[2947] 

[2948] 将2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(142mg,0.41mmol)、(3S)-3-氨基-3-(2,2',4-三氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯盐酸盐(150.0mg,0.41mmol)、TCFH(137.0mg,0.48mmol)和NMI(67.0mg,0.81mmol)于CH_3CN(4mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(160.0mg)。产率56.1%(ESI 696.2$[M+H]^+$)。

[2949] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[2950] 

[2951] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(160.0mg,0.23mmol)用LiOH-H_2O(50.0mg,1.15mmol)的EtOH(3mL)和水(1mL)在30℃下处理1小时。将反应混合物用2N HCl酸化到pH 4～5。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-80% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物HV-P1(41.3mg)和HV-P2(45.5mg)。

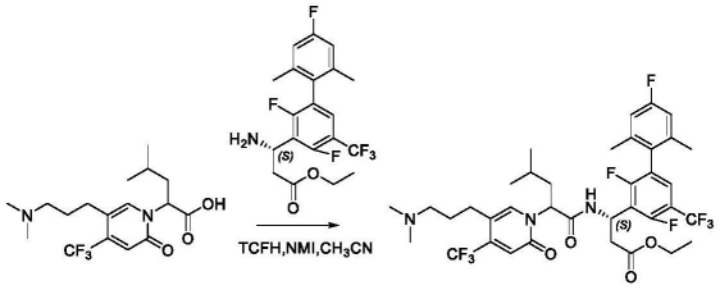
[2952] HV-P1 ESI 668.2$(M+H)^+$ ^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.86(s,1H),7.02-6.89(m,2H),6.83-6.77(m,2H),5.77-5.64(m,2H),3.11-3.07(m,2H),2.97-2.91(m,3H),2.74-2.66(m,7H),2.33(s,3H),2.23(s,3H),2.06-1.96(m,5H),1.42-1.39(m,1H),0.95-0.92(m,6H).

[2953] HV-P2 ESI 668.2$(M+H)^+$ ^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.82(s,1H),7.03(t,J=8.2Hz,1H),6.93(d,J=16.0Hz,2H),6.82(d,J=10.3Hz,1H),5.87-5.82(m,1H),5.67-5.63(m,1H),3.23-3.13(m,2H),2.98-2.95(m,2H),2.82-2.79(m,7H),2.57-2.51(m,1H),2.34(s,3H),2.27(s,3H),2.08(d,J=6.1Hz,3H),1.95-1.88(m,1H),1.79-1.70(m,1H),1.40-1.25(m,1H),0.93-0.80(m,6H).

[2954] 3-67.(3S)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-

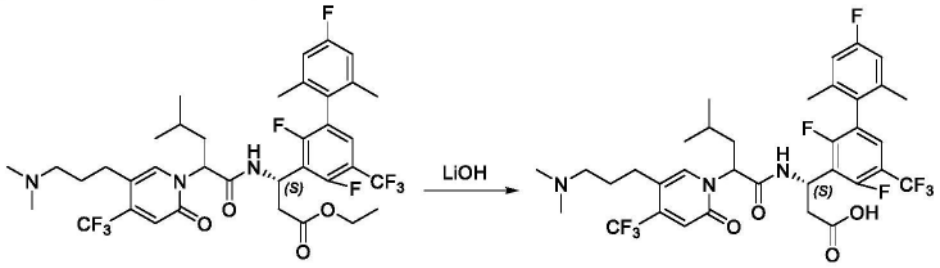
基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物HW-P1和HW-P2)的制备

[2955] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[2956] 

[2957] 将2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(100.0mg,0.28mmol)、(S)-3-氨基-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(117.3mg,0.28mmol)、TCFH(156.8mg,0.56mmol)和NMI(91.8mg,1.12mmol)于CH_3CN(10mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将反应在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 4:1)进行纯化,以产生呈棕色固体的(3S)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(150.0mg)。产率71%(ESI 764.7$(M+H)^+$)。

[2958] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[2959] 

[2960] 将(3S)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(150mg,0.20mmol)用含LiOH-H_2O(33.6mg,0.80mmol)的MeOH(4mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4~5。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物HW-P1(60.1mg)和HW-P2(50.0mg)。

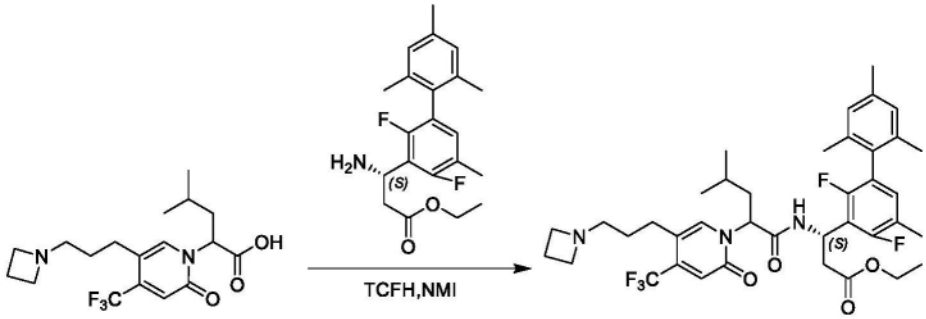
[2961] HW-P1 ESI 736.6$(M+H)^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.76(s,1H),7.39(t,J=7.5Hz,1H),6.88(d,J=9.3Hz,2H),6.80(s,1H),5.78-5.67(m,2H),3.14-3.02(m,2H),3.01-2.88(m,1H),2.80(s,6H),2.75-2.55(m,3H),2.12-1.84(m,10H),1.34(s,1H),0.94(d,J=6.6Hz,6H).

[2962] HW-P2 ESI 736.6$(M+H)^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.79(s,1H),7.45(t,J=7.6Hz,

1H),6.96-6.80(m,3H),5.86-5.75(m,1H),5.62(t,J＝7.6Hz,1H),3.14-2.97(m,2H),2.97-2.85(m,1H),2.79(s,6H),2.71-2.50(m,3H),2.07-1.87(m,8H),1.67-1.52(m,1H),1.35-1.25(m,1H),0.93-0.77(m,6H).

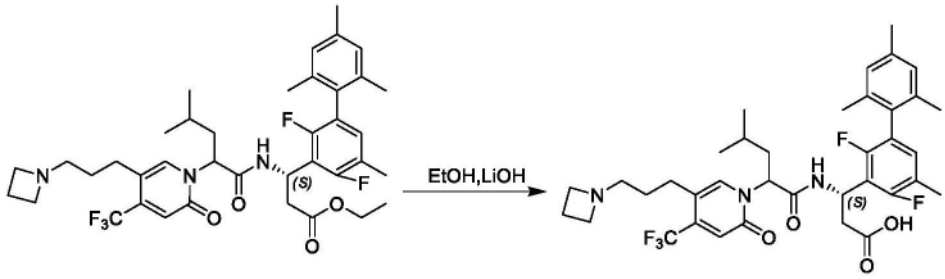
[2963] 3-68.(3S)-3-(2-(5-(3-(氮杂环丁烷-1-基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸(化合物HX-P1和HX-P2)的制备

[2964] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(3-(氮杂环丁烷-1-基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸乙酯

[2965] 

[2966] 将2-(5-(3-(氮杂环丁烷-1-基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(100mg,0.27mmol)、(S)-3-氨基-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(97mg,0.27mmol)、NMI(0.5mL)和TCFH(378mg,1.35mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将反应在真空中浓缩,并且将残余物通过制备型HPLC A(30-90%CH_3CN)进行纯化,以产生呈白色固体的(3S)-3-(2-(5-(3-(氮杂环丁烷-1-基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(140mg)。产率73%(ESI 718.3$[M+H]^+$)。

[2967] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(3-(氮杂环丁烷-1-基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸

[2968] 

[2969] 将(3S)-3-(2-(5-(3-(氮杂环丁烷-1-基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(140mg,0.20mmol)用含LiOH-H_2O(76mg,1.80mmol)的MeOH(5mL)和H_2O(0.5mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-70% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物HX-P1(41.0mg)和HX-P2(40.0mg)。

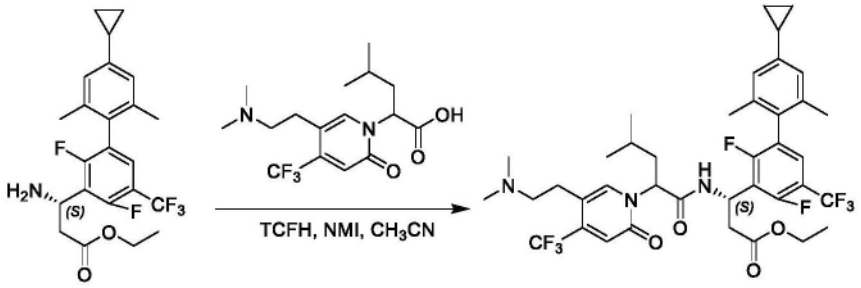
[2970] HX-P1 ESI 690.3$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.77(s,1H),6.91-6.83(m,3H),6.79(s,1H),5.84-5.66(m,2H),4.05(t,J＝8.2Hz,4H),3.14(t,J＝7.5Hz,2H),3.04-2.89(m,1H),2.73-2.56(m,3H),2.49-2.35(m,2H),2.28(s,3H),2.23(s,3H),2.00(t,J＝7.6Hz,

2H),1.91(d,J＝21.2Hz,6H),1.86-1.69(m,2H),1.40-1.27(m,1H),0.98-0.87(m,6H).

[2971] HX-P2 ESI 690.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.78(s,1H),6.97-6.79(m,4H),5.91-5.81(m,1H),5.56(t,J＝7.5Hz,1H),4.16-3.95(m,4H),3.17-2.97(m,2H),2.93-2.81(m,1H),2.70-2.51(m,3H),2.48-2.37(m,2H),2.29(s,3H),2.27(s,3H),2.04-1.69(m,9H),1.65-1.52(m,1H),1.41-1.22(m,1H),0.94-0.78(m,6H).

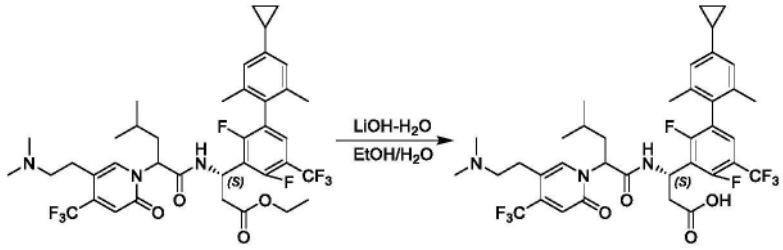
[2972] 3-69.(3S)-3-(4'-环丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物HY-P1和HY-P2)的制备

[2973] 步骤1:(3S)-3-(4'-环丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[2974] 

[2975] 将(S)-3-氨基-3-(4'-环丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(140.0mg,0.29mmol)、2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(101.0mg,0.29mmol)、TCFH(97.6mg,0.35mmol)和NMI(71.4mg,0.87mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈淡黄色固体的(3S)-3-(4'-环丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(130.0mg)。产率57%(ESI 772.3[M+H]$^+$)。

[2976] 步骤2:(3S)-3-(4'-环丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[2977] 

[2978] 将(3S)-3-(4'-环丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(130.0mg,0.17mmol)用含LiOH-H_2O(21.4mg,0.51mmol)的EtOH(2mL)和水(0.5mL)在室温下处理30分钟。将反应混合物用2N HCl酸化到pH 5～6。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-80% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映

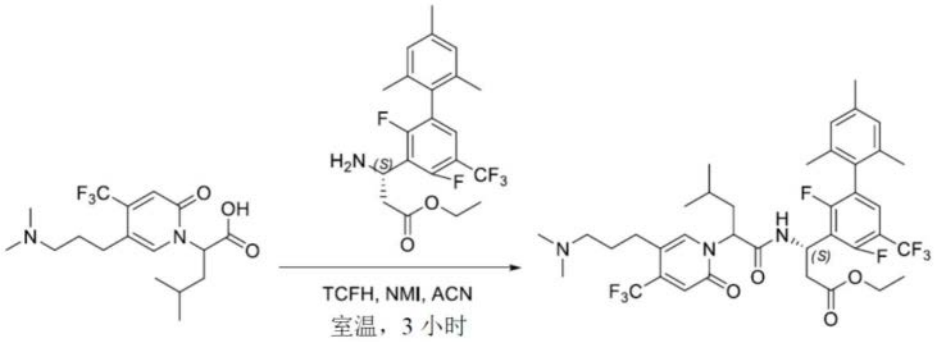
异构体产物HY-P1(40mg)和HY-P2(50.3mg)。

[2979] HY-P1 ESI 744.2(M+H)$^+$ ^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.85(s,1H),7.34(t,J＝7.6Hz,1H),6.82(d,J＝4.5Hz,3H),5.73-5.67(m,2H),3.17-3.01(m,2H),2.99-2.89(m,3H),2.79-2.68(m,7H),2.05-1.91(m,5H),1.91-1.79(m,4H),1.44-1.33(m,1H),0.98-0.91(m,8H),0.72-0.64(m,2H).

[2980] HY-P2 ESI 744.3(M+H)$^+$ ^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.83(s,1H),7.41(t,J＝7.6Hz,1H),6.90(s,1H),6.85(s,2H),5.85-5.78(m,1H),5.65(t,J＝7.8Hz,1H),3.27-3.12(m,2H),2.96(t,J＝7.1Hz,2H),2.89-2.75(m,7H),2.70-2.62(m,1H),1.97(d,J＝3.3Hz,6H),1.94-1.83(m,2H),1.79-1.65(m,1H),1.38-1.24(m,1H),1.01-0.92(m,2H),0.91-0.84(m,6H),0.75-0.63(m,2H).

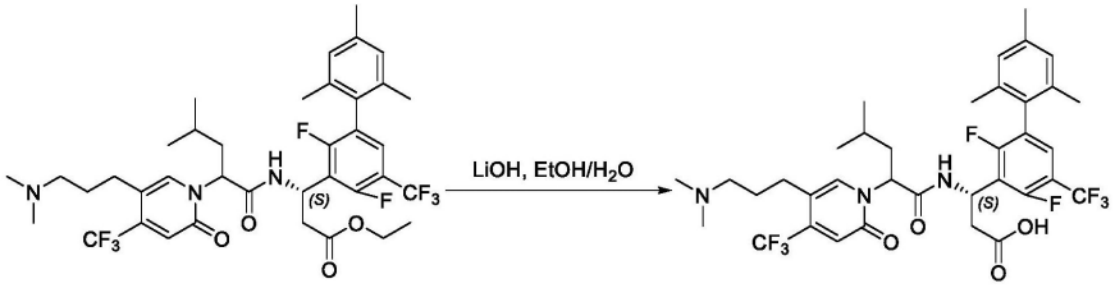
[2981] 3-70.(3S)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物HZ-P1和HZ-P2)的制备

[2982] 步骤1:(3S)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[2983] 

[2984] 将(S)-3-氨基-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(208mg,0.50mmol)、2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(180mg,0.50mmol)、TCFH(280mg,1.0mmol)和NMI(123mg,1.5mmol)于MeCN(5mL)中的混合物在室温下搅拌3小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 97:3)进行纯化,以产生呈无色油的(3S)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(200mg)。产率53%(ESI 760.3(M+H)$^+$)。

[2985] 步骤2:(3S)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[2986] 

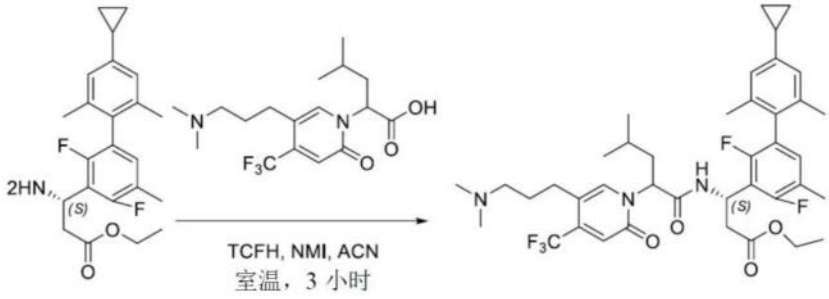
[2987] 将(3S)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(200mg,0.26mmol)用含LiOH-H_2O(55mg,1.3mmol)的EtOH(3mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物HZ-P1(7.0mg)和HZ-P2(62.0mg)。

[2988] HZ-P1 ESI 732.3$(M+H)^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.76(s,1H),7.35(t,J=7.6Hz,1H),6.94(s,2H),6.80(s,1H),5.79-5.70(m,2H),3.14-3.07(m,2H),2.95-2.90(m,1H),2.81(s,6H),2.72-2.58(m,3H),2.30(s,3H),2.11-1.92(m,7H),1.87(s,3H),1.34(s,1H),0.94(d,J=6.5Hz,6H).

[2989] HZ-P2 ESI 732.3$(M+H)^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.79(s,1H),7.40(t,J=7.6Hz,1H),6.97(s,2H),6.85(s,1H),5.82-5.80(m,1H),5.62(t,J=7.6Hz,1H),3.15-2.95(m,2H),2.89-2.85(m,1H),2.79(s,6H),2.63 -2.60(m,3H),2.31(s,3H),2.08-1.83(m,9H),1.72-1.58(m,1H),1.31-1.25(m,1H),0.86-0.82(m,6H).

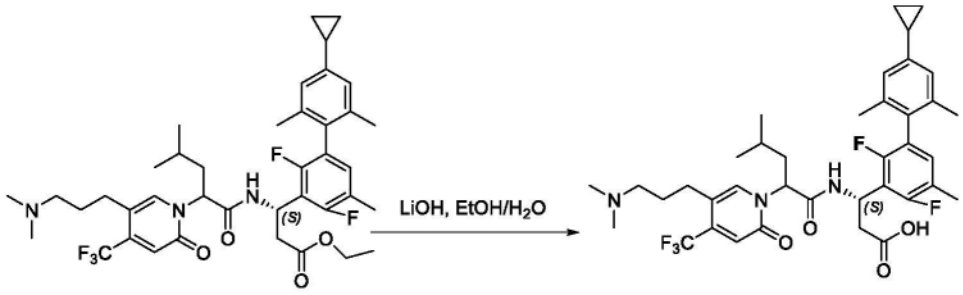
[2990] 3-71.(3S)-3-(4'-环丙基-2,4-二氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物IA-P1和IA-P2)的制备

[2991] 步骤1:(3S)-3-(4'-环丙基-2,4-二氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[2992] 

[2993] 将(S)-3-氨基-3-(4'-环丙基-2,4-二氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(107mg,0.28mmol)、2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(100mg,0.28mmol)、TCFH(157mg,0.56mmol)和NMI(69mg,0.84mmol)于MeCN(5mL)中的混合物在室温下搅拌3小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 97:3)进行纯化,以产生呈无色油的(3S)-3-(4'-环丙基-2,4-二氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(100mg)。产率49%(ESI 732.3$(M+H)^+$)。

[2994] 步骤2:(3S)-3-(4'-环丙基-2,4-二氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[2995] 

[2996] 将(3S)-3-(4'-环丙基-2,4-二氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(100mg,0.14mmol)用含LiOH-H_2O(27mg,0.65mmol)的EtOH(3mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物IA-P1(37.3mg)和IA-P2(38.5mg)。

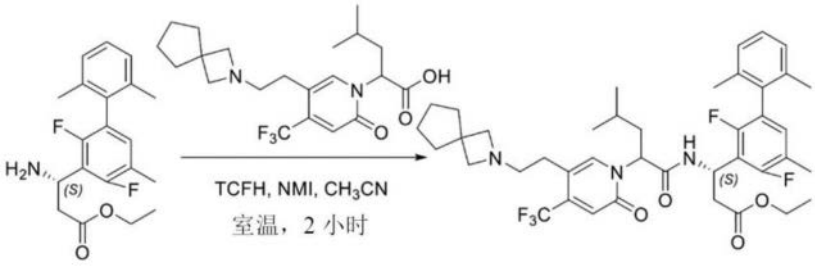
[2997] IA-P1 ESI 704.3$(M+H)^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.78(d,J=

[2998] 13.1Hz,1H),6.84(t,J=8.0Hz,1H),6.79-6.75(m,3H),5.78-5.67(m,2H),3.10-3.00(m,2H),2.93 -2.90(m,1H),2.77(s,6H),2.69-2.59(m,3H),2.24(d,J=18.1Hz,3H),2.08-1.97(m,3H),1.97-1.74(m,8H),1.34-1.30(m,1H),1.02-0.82(m,8H),0.72-0.56(m,2H).

[2999] IA-P2 ESI 704.3$(M+H)^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.79(s,1H),6.89(t,J=8.2Hz,1H),6.82(d,J=16.3Hz,3H),5.84-5.80(m,1H),5.57(t,J=7.5Hz,1H),3.01-3.00(m,2H),2.85 -2.83(m,1H),2.77(s,6H),2.68-2.59(m,2H),2.53-2.51(m,1H),2.26(s,3H),2.05-1.83(m,10H),1.62-1.60(m,1H),1.34-1.30(m,1H),1.03-0.91(m,2H),0.86-0.83(m,6H),0.71-0.64(m,2H).

[3000] 3-72.(3S)-3-(2-(5-(2-(2-氮杂螺环[3.4]辛烷-2-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(IB-P1和IB-P2)的制备

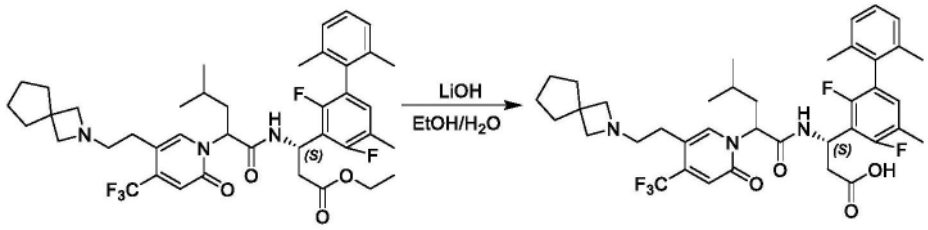
[3001] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(2-氮杂螺环[3.4]辛烷-2-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[3002] 

[3003] 将(S)-3-氨基-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(140mg,0.40mmol)、2-(5-(2-(2-氮杂螺环[3.4]辛烷-2-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(182mg,0.54mmol)、TCFH(224mg,0.80mmol)和NMI(164mg,2.0mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将反应浓缩,并且在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO3,B:CH_3OH,0～85%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色固体的(3S)-

3-(2-(5-(2-(2-氮杂螺环[3.4]辛烷-2-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(130mg)。产率43.3%(ESI 744.3[M+H]$^+$)。

[3004] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(2-氮杂螺环[3.4]辛烷-2-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[3005] 

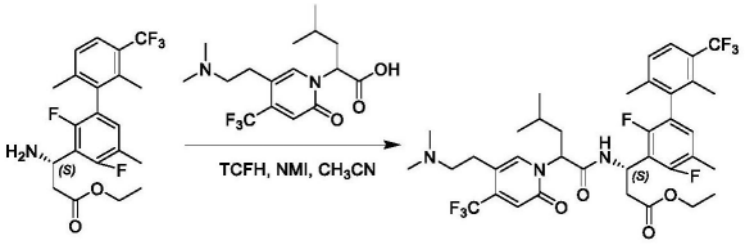
[3006] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(2-氮杂螺环[3.4]辛烷-2-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(130mg,0.17mmol)用含LiOH-H_2O(22mg,0.52mmol)的EtOH(4mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 5~6。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-65% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物IB-P1(48mg)和IB-P2(65mg)。

[3007] IB-P1 ESI 716.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.90(s,1H),7.18(m,J=24.2,7.1Hz,3H),6.94(m,J=14.9,6.5Hz,2H),5.87(m,J=9.8,4.8Hz,1H),5.75(m,J=9.4,6.8Hz,1H),3.95(d,J=9.1Hz,4H),3.38(m,1H),3.32(m,J=7.3Hz,1H),3.03(m,J=15.2,9.9Hz,1H),2.93(t,J=6.7Hz,2H),2.70(m,J=15.3,4.9Hz,1H),2.31(s,3H),2.11-1.98(m,8H),1.92(d,J=6.3Hz,4H),1.75-1.56(m,4H),1.51-1.38(m,1H),0.99(m,J=6.6,1.2Hz,6H).

[3008] IB-P2 ESI 716.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.71(s,1H),7.22-7.05(m,3H),6.99-6.73(m,2H),5.92(m,J=11.5,3.4Hz,1H),5.62(t,J=7.7Hz,1H),3.99(s,4H),3.43-3.31(m,2H),2.95-2.75(m,3H),2.47(m,J=16.1,3.6Hz,1H),2.28(s,3H),2.01(d,J=5.5Hz,6H),1.91(m,J=26.9,12.0,7.3Hz,5H),1.74-1.56(m,5H),1.44-1.26(m,1H),0.89(m,J=9.1,6.6Hz,6H).

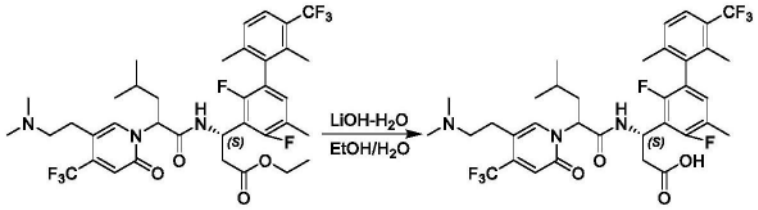
[3009] 3-73.(3S)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物IC-P1和IC-P2)的制备

[3010] 步骤1:(3S)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[3011] 

[3012] 将(3S)-3-氨基-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(170.0mg,0.41mmol)、2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(142.8mg,0.49mmol)、TCFH(137.5mg,0.76mmol)和NMI(68.8mg,1.64mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈淡黄色固体的(3S)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(210.0mg)。产率69%(ESI 746.3$[M+H]^+$)。

[3013] 步骤2:(3S)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[3014] 

[3015] 将(3S)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(210.0mg,0.28mmol)用含LiOH-H_2O(35.2mg,0.84mmol)的EtOH(2mL)和水(0.5mL)在室温下处理1小时。将反应混合物用2N HCl酸化到pH 4～5。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-80% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物IC-P1(53.3mg)和IC-P2(78.3mg)。

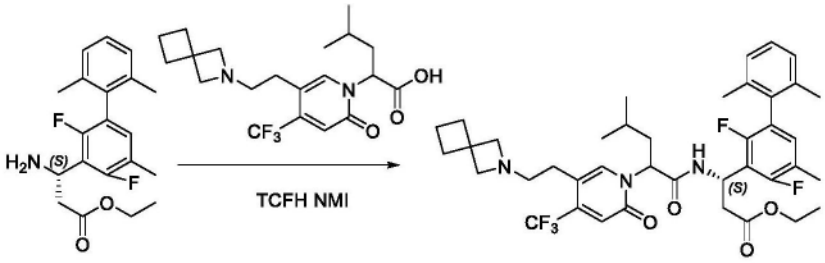
[3016] IC-P1 ESI 718.3$(M+H)^+$ ^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.87(d,J=

[3017] 3.6Hz,1H),7.56(d,J=8.1Hz,1H),7.26(d,J=8.2Hz,1H),6.90(t,J=8.1Hz,1H),6.83(s,1H),5.75-5.64(m,2H),3.18-3.01(m,2H),3.00-2.85(m,3H),2.79-2.64(m,7H),2.25(s,3H),2.10-1.94(m,8H),1.46-1.33(m,1H),0.96-0.90(m,6H).

[3018] IC-P2 ESI 718.3$(M+H)^+$ ^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.81(s,1H),7.58(d,J=8.1Hz,1H),7.29(d,J=8.1Hz,1H),6.96(t,J=8.2Hz,1H),6.90(s,1H),5.86-5.80(m,1H),5.66-5.60(m,1H),3.28-3.10(m,2H),3.01-2.94(m,2H),2.86-2.74(m,7H),2.62-2.55(m,1H),2.29(s,3H),2.12(s,3H),2.07(d,J=3.9Hz,3H),1.97-1.82(m,1H),1.80-1.66(m,1H),1.39-1.28(m,1H),0.90-0.82(m,6H).

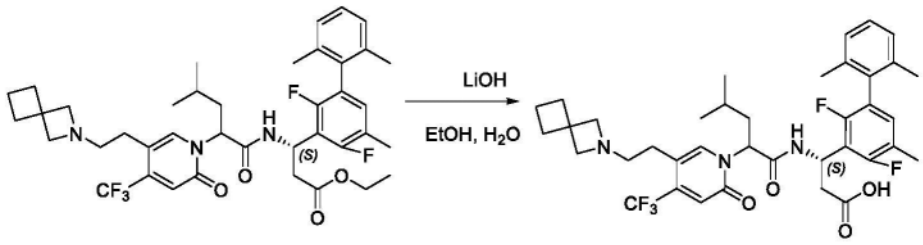
[3019] 3-74.(3S)-3-(2-(5-(2-(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物ID-P1和ID-P2)的制备

[3020] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[3021] 

[3022] 将(S)-3-氨基-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(220mg,0.63mmol)、2-(5-(2-(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(240mg,0.6mmol)、TCFH(336mg,1.2mmol)和NMI(246mg,3.0mmol)于CH_3CN(4mL)中的混合物在25℃下搅拌16小时。将反应浓缩,并且在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～90%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(310mg)。产率70.8%(ESI 730.4$[M+H]^+$)。

[3023] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[3024] 

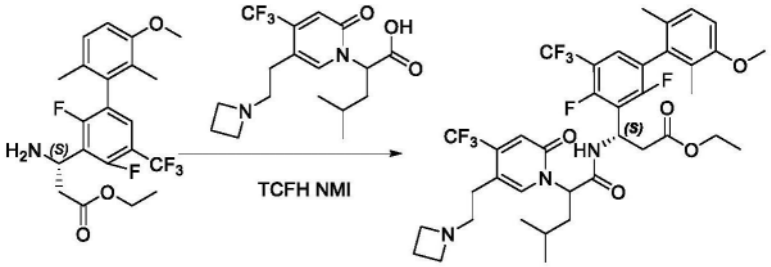
[3025] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(310mg,0.42mmol)用含LiOH-H_2O(54mg,1.28mmol)的EtOH(4mL)和H_2O(1mL)在室温下处理30分钟。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 5～6。将反应在真空中浓缩,并且将残余物通过制备型HPLC A(40-60% CH_3CN)进行纯化,以得到diastereomeric products ID-P1(72mg)and ID-P2(96mg)as white solids.

[3026] ID-P1 ESI 702.3$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.81(s,1H),7.18-7.03(m,3H),6.94-6.83(m,2H),5.83-5.75(m,1H),5.69(t,J=7.9Hz,1H),3.96(s,4H),3.28-3.13(m,2H),3.02-2.91(m,1H),2.85(s,2H),2.64(d,J=15.1Hz,1H),2.24(t,J=7.4Hz,7H),2.04-1.89(m,8H),1.88-1.76(m,2H),1.43-1.33(m,1H),0.98-0.88(m,6H).

[3027] ID-P2 ESI 702.3$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.71(s,1H),7.19-7.07(m,3H),6.97-6.88(m,2H),5.95-5.86(m,1H),5.61(t,J=7.7Hz,1H),4.10(s,4H),3.41-3.31(m,2H),2.95-2.74(m,3H),2.52-2.39(m,1H),2.36-2.17(m,7H),2.01(d,J=6.7Hz,6H),1.98-1.89(m,1H),1.90-1.79(m,2H),1.75-1.64(m,1H),1.42-1.33(m,1H),0.93-0.83(m,6H).

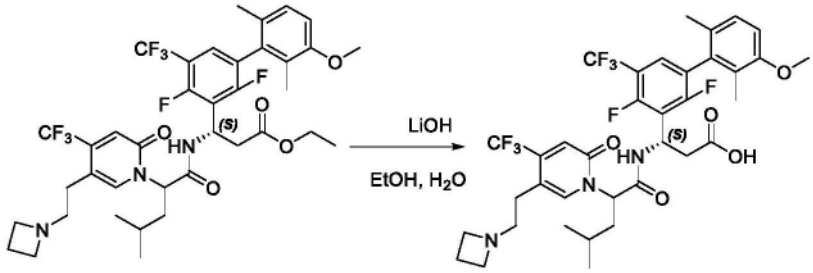
[3028] 3-75.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4'-二氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物IE-P1和IE-P2)的制备

[3029] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4'-二氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[3030] 

[3031] 将(3S)-3-氨基-3-(2,4-二氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(150mg,0.35mmol)、2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(150mg,0.41mmol)、TCFH(213mg,0.76mmol)和NMI(156mg,1.9mmol)与CH_3CN(3mL)中的混合物在50℃下搅拌30分钟。将反应浓缩,并且在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～90%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(180mg)。产率66.4%(ESI 774.3$[M+H]^+$)。

[3032] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4'-二氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[3033] 

[3034] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4'-二氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(180mg,0.23mmol)用含LiOH-H_2O(30mg,0.7mmol)的EtOH(2mL)和H_2O(0.5mL)在室温下处理30分钟。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 5～6。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(35-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物IE-P1(46mg)和IE-P2(53mg)。

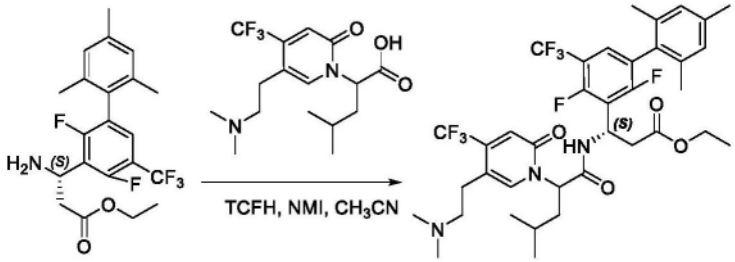
[3035] IE-P1 ESI 746.3$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.79(s,1H),7.36(t,J=7.3Hz,1H),7.09(d,J=8.2Hz,1H),6.93-6.83(m,2H),5.76-5.65(m,2H),4.04(t,J=7.9Hz,4H),3.83(s,3H),3.29-3.19(m,2H),2.95-2.88(m,1H),2.84(t,J=6.7Hz,2H),2.76-2.69(m,1H),2.48-2.39(m,2H),2.04-1.95(m,2H),1.85(t,J=30.1Hz,6H),1.41-1.32(m,1H),0.93(t,J=6.5Hz,6H).

[3036] IE-P2 ESI 746.3$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.74(s,1H),7.42(t,J=7.6Hz,1H),7.12(d,J=8.4Hz,1H),6.92(d,J=6.3Hz,2H),5.96-5.84(m,1H),5.64(t,J=7.7Hz,

1H),4.12(t,J＝8.1Hz,4H),3.84(s,3H),3.43-3.31(m,2H),2.96-2.74(m,3H),2.69-2.57(m,1H),2.53-2.39(m,2H),1.98-1.82(m,7H),1.76-1.65(m,1H),1.39-1.27(m,1H),0.92-0.83(m,6H).

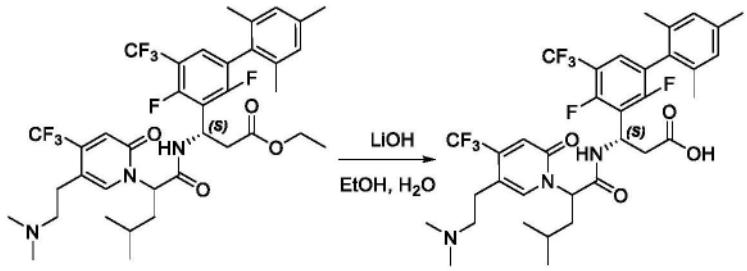
[3037] 3-76.(3S)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物IF-P1和IF-P2)的制备

[3038] 步骤1:(3S)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[3039] 

[3040] 将(S)-3-氨基-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(210mg,0.5mmol)、2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(200mg,0.57mmol)、TCFH(364mg,1.3mmol)和NMI(246mg,3.0mmol)与CH_3CN(4mL)中的混合物在50℃下搅拌1小时。将反应浓缩,并且在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～90%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色固体的(3S)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(330mg)。产率88.5%(ESI 746.3$[M+H]^+$)。

[3041] 步骤2:(3S)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[3042] 

[3043] 将(3S)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(330mg,0.44mmol)用含LiOH-H_2O(56mg,1.34mmol)的MeOH(4mL)和H_2O(1mL)在室温下处理30分钟。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 5～6。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-58% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物IF-P1(96mg)和IF-P2(94mg)。

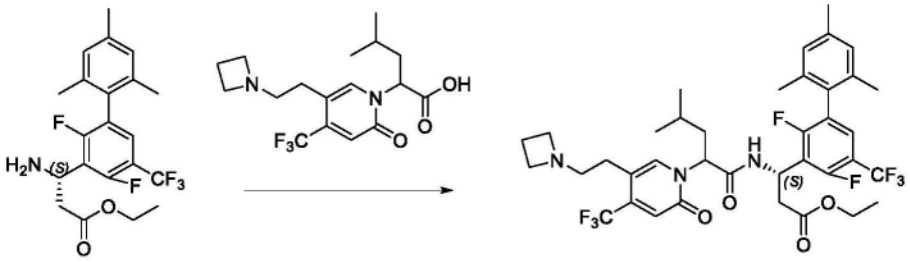
[3044] IF-P1 ESI 718.3$(M+H)^+$.^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.86(s,1H),7.34(t,J＝7.6Hz,1H),6.94(d,J＝3.7Hz,2H),6.82(s,1H),5.76-5.65(m,2H),3.12-3.04(m,2H),2.99-2.88

(m,3H),2.80-2.70(m,7H),2.29(s,3H),2.06-1.92(m,5H),1.86(s,3H),1.44-1.33(m,1H),0.93(t,J＝7.0Hz,6H).

[3045] IF-P2 ESI 718.3(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.84(s,1H),7.41(t,J＝7.6Hz,1H),6.97(s,2H),6.89(s,1H),5.85-5.76(m,1H),5.66(t,J＝7.8Hz,1H),3.25-3.09(m,2H),2.96(t,J＝7.2Hz,2H),2.90-2.81(m,1H),2.79(s,6H),2.71-2.62(m,1H),2.31(s,3H),1.98(d,J＝3.1Hz,6H),1.93-1.81(m,1H),1.76-1.67(m,1H),1.36-1.27(m,1H),0.92-0.82(m,6H).

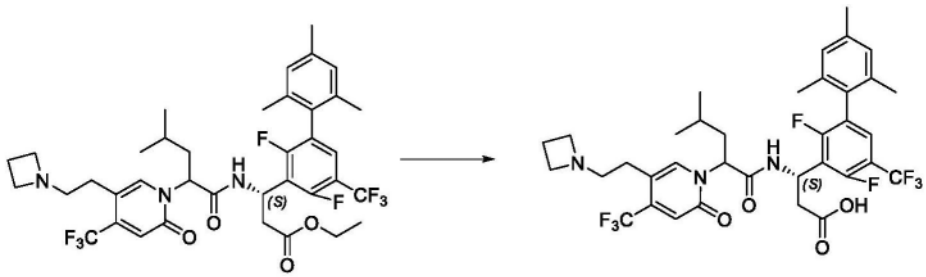
[3046] 3-77.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-联苯-3-基)丙酸(化合物IG-P1和IG-P2)的制备

[3047] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯

[3048] 

[3049] 将2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(150mg,0.41mmol)、(S)-3-氨基-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(173mg,0.41mmol)、NMI(0.5mL)和TCFH(364mg,1.30mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物通过制备型HPLC A(30-90% CH_3CN)进行纯化,以产生呈白色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(150mg)。产率54%(ESI 758.2[M+H]$^+$)。

[3050] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-联苯-3-基)丙酸

[3051] 

[3052] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-联苯-3-基)丙酸乙酯(150mg,0.19mmol)用含LiOH-H_2O(42mg,1.00mmol)的MeOH(4mL)和H_2O(0.4mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将反应在真空中浓缩,并将残余物

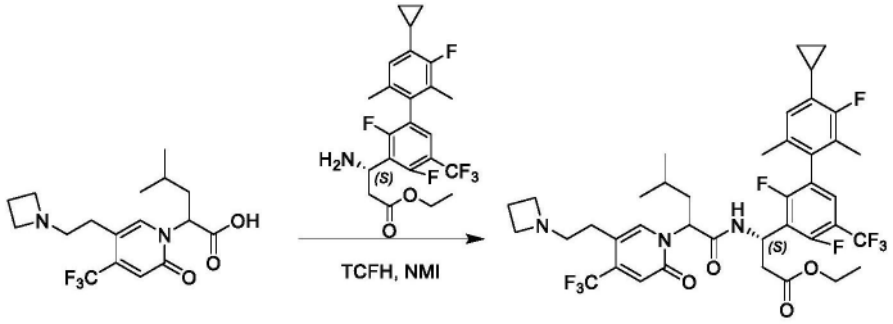
通过制备型HPLC A(30-70% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物IG-P1(33.0mg)和IG-P2(51.0mg)。

[3053] IG-P1 ESI 730.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.79(s,1H),7.37(t,J=7.5Hz,1H),6.95(s,2H),6.85(s,1H),5.79-5.65(m,2H),4.03(t,J=8.1Hz,4H),3.27-3.20(m,2H),3.00-2.69(m,4H),2.50-2.38(m,2H),2.30(s,3H),2.05-1.83(m,8H),1.52-1.28(m,1H),0.93(t,J=6.4Hz,6H).

[3054] IG-P2 ESI 730.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.73(s,1H),7.43(t,J=7.6Hz,1H),6.97(s,2H),6.91(s,1H),6.00-5.83(m,1H),5.63(t,J=7.7Hz,1H),4.11(t,J=8.0Hz,4H),3.50-3.33(m,2H),2.99-2.75(m,3H),2.69-2.57(m,1H),2.49-2.37(m,2H),2.31(s,3H),2.02-1.84(m,7H),1.77-1.64(m,1H),1.46-1.19(m,1H),1.03-0.80(m,6H).

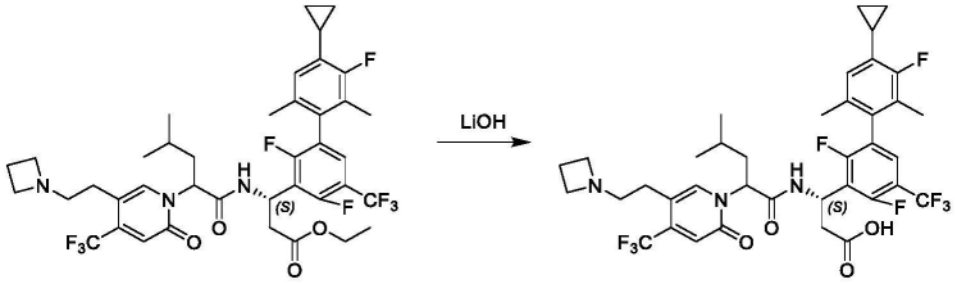
[3055] 3-78.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4'-环丙基-2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物IH-P1和IH-P2)的制备

[3056] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4'-环丙基-2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[3057] 

[3058] 将(3S)-3-氨基-3-(4'-环丙基-2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(80mg,0.17mmol)、2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(120mg,0.33mmol)、TCFH(74mg,0.26mmol)和1-甲基咪唑(57mg,0.70mmol)于乙腈(5mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将混合物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈棕色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4'-环丙基-2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(100mg)。产率71.4%(ESI 802.3(M+H)$^+$)。

[3059] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4'-环丙基-2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[3060] 

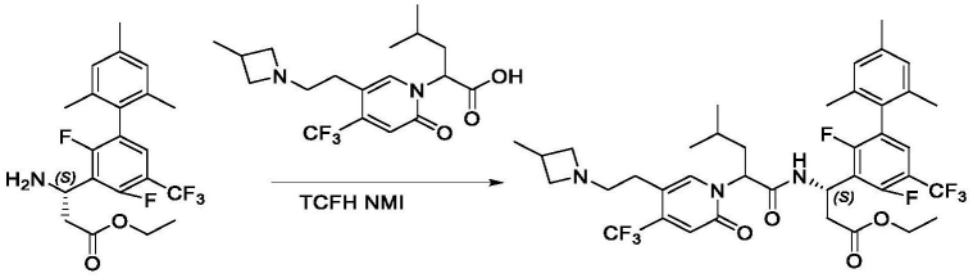
[3061] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4'-环丙基-2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(100mg,0.13mmol)用含LiOH-H_2O(27mg,0.65mmol)的MeOH(5mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 6～7。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物IH-P1(13.8mg)和IH-P2(16.7mg)。

[3062] IH-P1 ESI 774.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.79(s,1H),7.39(t,J=7.5Hz,1H),6.85(d,J=4.6Hz,1H),6.71-6.68(m,1H),5.74-5.67(m,2H),4.02(t,J=7.8Hz,4H),3.30-3.26(m,2H),2.93-2.70(m,4H),2.48-2.38(m,2H),2.12-1.96(m,3H),1.93-1.91(m,3H),1.86-1.82(m,3H),1.41-1.36(m,1H),1.01-0.92(m,8H),0.75-0.69(m,2H).

[3063] IH-P2 ESI 774.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.72(s,1H),7.46(t,J=7.6Hz,1H),6.92(s,1H),6.72(d,J=7.2Hz,1H),5.87-5.91(m,1H),5.63(t,J=7.6Hz,1H),4.12(t,J=8.0Hz,4H),3.44-3.33(m,2H),2.93-2.77(m,3H),2.63-2.58(m,1H),2.49-2.41(m,2H),2.13-2.06(m,1H),1.95-1.88(m,7H),1.75-1.68(m,1H),1.37-1.29(m,1H),1.02-0.97(m,2H),0.91-0.86(m,6H),0.77-0.74(m,2H).

[3064] 3-79.(3S)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)丙酸(化合物II-P1和II-P2)的制备

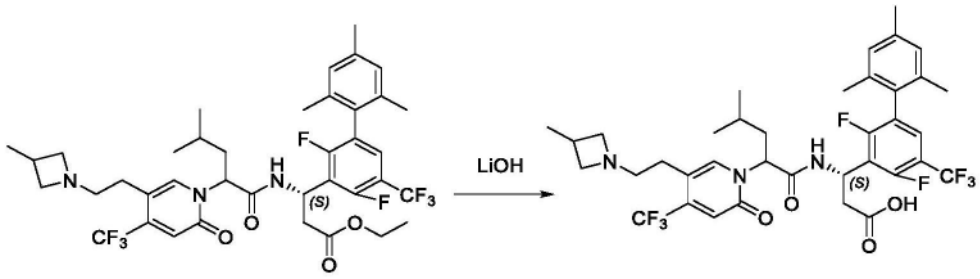
[3065] 步骤1:(3S)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)丙酸乙酯

[3066] 

[3067] 将(S)-3-氨基-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(120mg,0.29mmol)、4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)丙酸(108mg,0.29mmol)、TCFH(120mg,0.43mmol)和NMI(119mg,1.45mmol)于CH_3CN(3mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,20～95%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈淡黄色固体的(3S)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联

苯]-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)丙酸乙酯(150mg)。产率67%(ESI 772.2[M+H]$^+$)。

[3068] 步骤2:(3S)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)丙酸

[3069] 

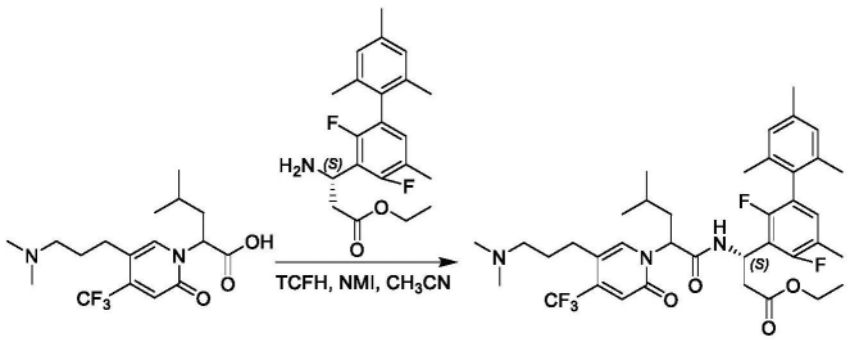
[3070] 将(3S)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)丙酸乙酯(150mg,0.19mmol)用含LiOH-H_2O(24mg,0.57mmol)的EtOH(2mL)和水(0.5mL)在室温下处理1小时。将反应混合物用2N HCl酸化到pH 4~5。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(20-85% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物II-P1(33mg)和II-P2(49mg)。

[3071] II-P1 ESI 744.3(M+H)$^+$ ^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.79(s,1H),7.37(t,J=7.5Hz,1H),6.95(s,2H),6.84(s,1H),5.77-5.61(m,2H),4.12(t,J=9.2Hz,2H),3.67(t,J=8.8Hz,2H),3.28-3.20(m,2H),3.00-2.78(m,4H),2.76-2.67(m,1H),2.30(s,3H),2.05-1.95(m,5H),1.89(s,3H),1.45-1.30(m,1H),1.24(d,J=6.9Hz,3H),0.96-0.84(m,6H).

[3072] II-P2 ESI 744.3(M+H)$^+$ ^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.73(s,1H),7.42(t,J=7.6Hz,1H),6.98(s,2H),6.91(s,1H),5.89-5.82(m,1H),5.63(t,J=7.7Hz,1H),4.20(d,J=9.9Hz,2H),3.75(s,2H),3.45-3.34(m,2H),3.02-2.85(m,4H),2.65-2.53(m,1H),2.31(s,3H),2.03-1.84(m,7H),1.75-1.65(m,1H),1.42-1.18(m,4H),0.95-0.85(m,6H).

[3073] 3-80.(3S)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物IJ-P1和IJ-P2)的制备

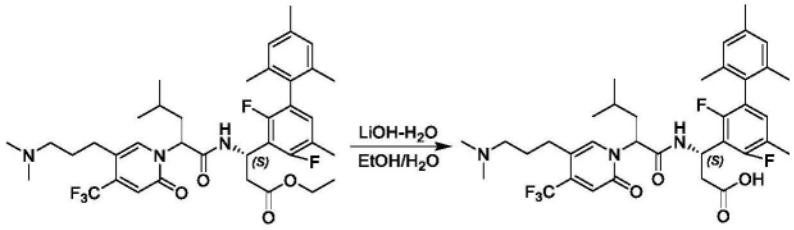
[3074] 步骤1:(3S)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[3075] 

[3076] 将(S)-3-氨基-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

(120.0mg,0.33mmol)、2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(119.6mg,0.33mmol)、TCFH(138.9mg,0.50mmol)和NMI(81.3mg,0.99mmol)于CH_3CN(3mL)中的混合物在50℃下搅拌0.5小时。将反应在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈淡黄色固体的(3S)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(160.0mg)。产率68%(ESI 706.2$[M+H]^+$)。

[3077] 步骤2:(3S)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[3078] 

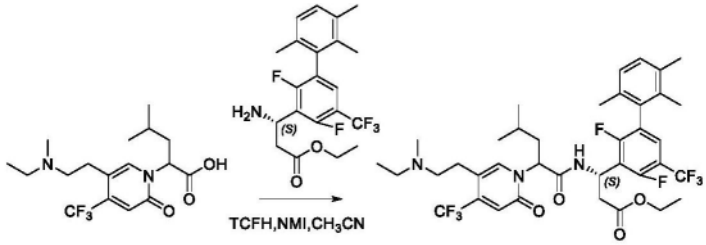
[3079] 将(3S)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(160.0mg,0.23mmol)用含LiOH-H_2O(29.0mg,0.69mmol)的EtOH(2mL)和水(0.5mL)在室温下处理30分钟。将反应混合物用2N HCl酸化到pH 4～5。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-80% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物IJ-P1(52.0mg)和IJ-P2(44.0mg)。

[3080] IJ-P1 ESI 678.3$(M+H)^+$ ^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.77(s,1H),6.94-6.75(m,4H),5.78-5.72(m,2H),3.09-3.02(m,2H),2.98-2.90(m,1H),2.78(s,6H),2.73-2.59(m,3H),2.28(s,3H),2.23(s,3H),2.11-1.96(m,3H),1.97-1.81(m,7H),1.41-1.26(m,1H),0.95-0.91(m,6H).

[3081] IJ-P2 ESI 678.3$(M+H)^+$ ^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.79(s,1H),6.98-6.80(m,4H),5.88-5.82(m,1H),5.57(t,J=7.5Hz,1H),3.08-2.92(m,2H),2.91-2.73(m,7H),2.72-2.45(m,3H),2.28(d,J=10.7Hz,6H),2.03-1.88(m,9H),1.66-1.58(m,1H),1.39-1.27(m,1H),0.90-0.83(m,6H).

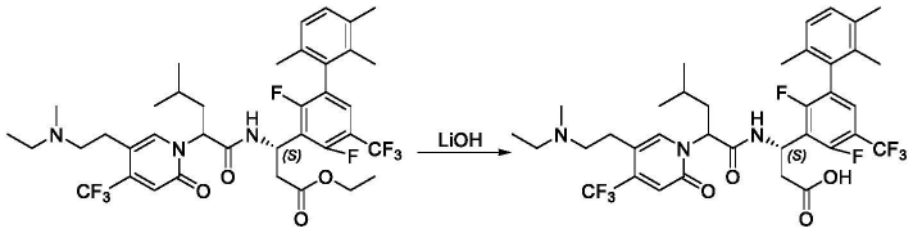
[3082] 3-81.(3S)-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(乙基(甲基)氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物IK-P1和IK-P2)的制备

[3083] 步骤1:(3S)-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(乙基(甲基)氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[3084] 

[3085] 将2-(5-(2-(乙基(甲基)氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(100.0mg,0.28mmol)、(3S)-3-氨基-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(116.2mg,0.28mmol)、TCFH(156.8mg,0.56mmol)和NMI(91.8mg,1.12mmol)于CH_3CN(10mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将反应在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 4:1)进行纯化,以产生呈棕色固体的(3S)-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(乙基(甲基)氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(110.0mg)。产率52%(ESI 760.7(M+H)$^+$)。

[3086] 步骤2:(3S)-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(乙基(甲基)氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[3087] 

[3088] 将(3S)-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(乙基(甲基)氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(110mg,0.14mmol)用含LiOH-H_2O(23.5mg,0.56mmol)的MeOH(4mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4~5。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物IK-P1(34.1mg)和IK-P2(29.4mg)。

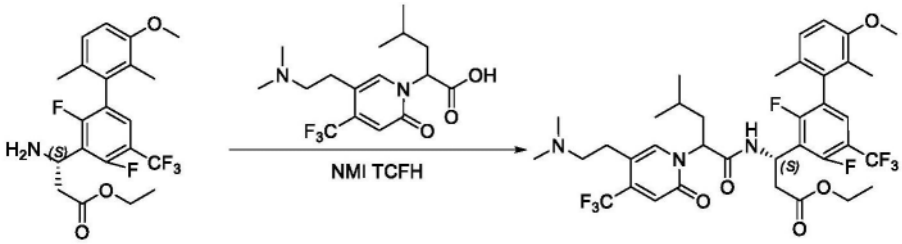
[3089] IK-P1 ESI 732.7(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.88(s,1H),7.32(t,J=7.6Hz,1H),7.10(d,J=7.7Hz,1H),7.04-6.96(m,1H),6.82(d,J=4.5Hz,1H),5.78-5.66(m,2H),3.19-3.05(m,4H),3.00-2.85(m,3H),2.80-2.70(m,4H),2.26(d,J=2.0Hz,3H),2.03-1.87(m,5H),1.81(d,J=15.0Hz,3H),1.43-1.32(m,1H),1.26(d,J=7.3Hz,3H),0.93(d,J=6.9Hz,6H).

[3090] IK-P2 ESI 732.7(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.87(s,1H),7.39(t,J=7.6Hz,1H),7.12(d,J=7.8Hz,1H),7.03(d,J=7.9Hz,1H),6.88(s,1H),5.85-5.75(m,1H),5.71-5.61(m,1H),3.27-3.09(m,4H),3.00-2.84(m,3H),2.79(s,3H),2.72-2.62(m,1H),2.28(d,J=2.1Hz,3H),1.98-1.79(m,7H),1.82-1.68(m,1H),1.41-1.22(m,4H),0.92-0.78(m,6H).

[3091] 3-82.(3S)-3-(2,4-二氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺

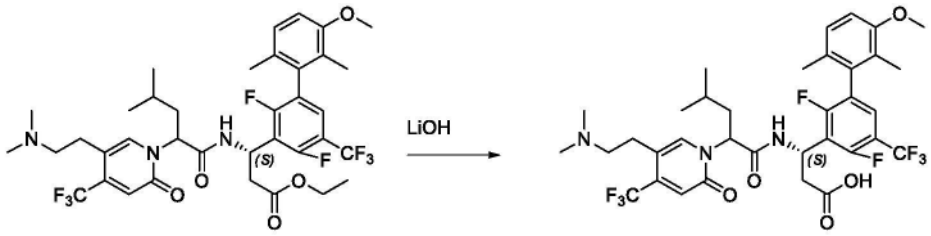
基)丙酸(化合物IL-P1和IL-P2)的制备

[3092] 步骤1:(3S)-3-(2,4-二氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[3093] 

[3094] 将2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(122mg,0.35mmol)、(3S)-3-氨基-3-(2,4-二氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(150mg,0.35mmol)、NMI(86mg,1.05mmol)和TCFH(147mg,0.53mmol)于CH_3CN(4mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:CH_3CN,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的(3S)-3-(2,4-二氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(180mg)。产率68%(ESI 762.3$[M+H]^+$)。

[3095] 步骤2:(3S)-3-(2,4-二氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[3096] 

[3097] 将(3S)-3-(2,4-二氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(180mg,0.24mmol)用含LiOH-H_2O(40mg,0.96mmol)的EtOH(3mL)和H_2O(1mL)在室温下处理1小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 5～6。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物IL-P1(47mg)和IL-P2(57mg)。

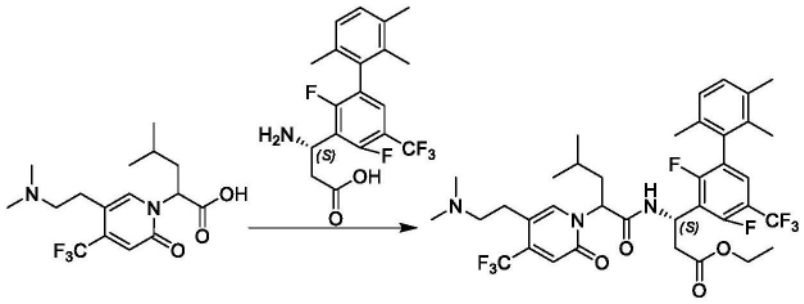
[3098] IL-P1 ESI 734.2$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.86(s,1H),7.34(t,J=7.6Hz,1H),7.12-7.05(m,1H),6.92-6.81(m,2H),5.78-5.63(m,2H),3.82(s,3H),3.19-3.04(m,2H),3.02-2.87(m,3H),2.83-2.69(m,7H),2.09-1.93(m,2H),1.93-1.73(m,6H),1.45-1.33(m,1H),0.93(t,J=7.1Hz,6H).

[3099] IL-P2 ESI 734.2$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.83(s,1H),7.40(t,J=7.7Hz,1H),7.11(d,J=8.2Hz,1H),7.00-6.84(m,2H),5.86-5.77(m,1H),5.66(t,J=7.7Hz,1H),3.84(s,3H),3.26-3.06(m,2H),3.01-2.71(m,9H),2.78-2.50(m,1H),2.02-1.80(m,7H),

1.80-1.55(m,1H),1.53-1.22(m,1H),0.97-0.77(m,6H).

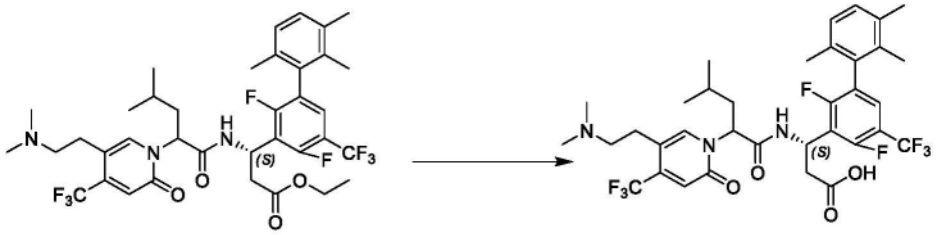
[3100] 3-83.(3S)-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物IM-P1和IM-P2)的制备

[3101] 步骤1:(3S)-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[3102] 

[3103] 将2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(100mg,0.29mmol)、(3S)-3-氨基-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(120mg,0.29mmol)、NMI(0.5mL)和TCFH(378mg,1.35mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将反应在真空中浓缩,并且将残余物通过制备型HPLC A(30-90% CH_3CN)进行纯化,以产生呈白色固体的(3S)-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(130mg)。产率60%(ESI 746.3$[M+H]^+$)。

[3104] 步骤2:(3S)-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[3105] 

[3106] (3S)-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(130mg,0.17mmol)用含LiOH-H_2O(42mg,1.00mmol)的MeOH(4mL)和H_2O(0.5mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4~5。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-70% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物IM-P1(35.0mg)和IM-P2(30.0mg)。

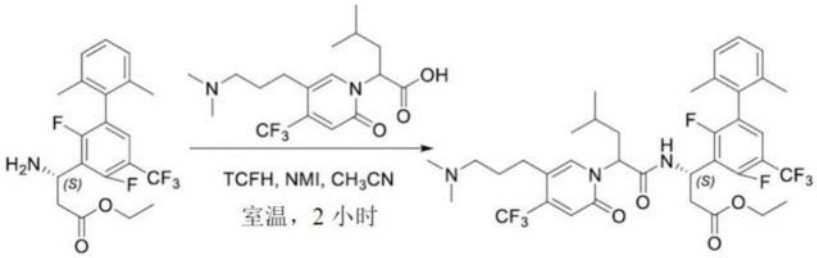
[3107] IM-P1 ESI 718.2$(M+H)^+$.^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.86(s,1H),7.33(s,1H),7.10(d,J=7.6Hz,1H),7.05-6.95(m,1H),6.83(d,J=4.1Hz,1H),5.76-5.62(m,2H),3.17-3.02(m,2H),2.98-2.86(m,3H),2.75(d,J=14.0Hz,7H),2.27(d,J=2.8Hz,3H),2.04-1.88(m,5H),1.82(d,J=15.0Hz,3H),1.43-1.23(m,1H),1.00-0.86(m,6H).

[3108] IM-P2 ESI 718.2$(M+H)^+$.^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.83(s,1H),7.40(t,J=7.7Hz,

1H),7.12(d,J＝7.8Hz,1H),7.04(d,J＝7.8Hz,1H),6.90(s,1H),5.89-5.76(m,1H),5.65(t,J＝7.8Hz,1H),3.26-3.11(m,2H),2.97(t,J＝7.0Hz,2H),2.90-2.75(m,7H),2.73-2.60(m,1H),2.29(s,3H),2.00-1.84(m,7H),1.80-1.66(m,1H),1.39-1.23(m,1H),0.95-0.82(m,6H).

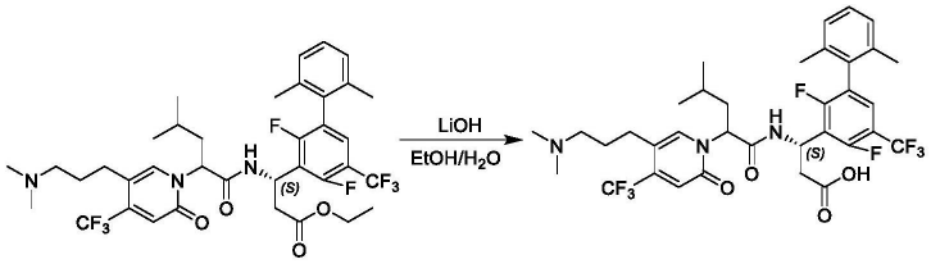
[3109] 3-84.(3S)-3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(IN-P1和IN-P2)的制备

[3110] 步骤1:(3S)-3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[3111] 

[3112] 将(S)-3-氨基-3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(136mg,0.34mmol)、2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(120mg,0.30mmol)、TCFH(168mg,0.60mmol)和NMI(123mg,1.5mmol)于CH_3CN(2mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将反应浓缩,并且在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:CH_3OH,0～85%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的(3S)-3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(120mg)。产率43.3%(ESI 746.3$[M+H]^+$)。

[3113] 步骤2:(3S)-3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[3114] 

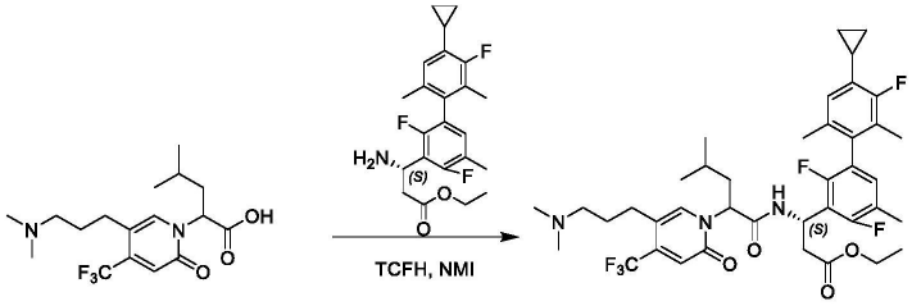
[3115] 将(3S)-3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(120mg,0.16mmol)用含LiOH-H_2O(17mg,0.40mmol)的EtOH(4mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 5～6。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-65% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物IN-P1(33mg)和IN-P2(36mg)。

[3116] IN-P1 ESI 718.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.77(s,1H),7.38(m,J=7.6Hz,1H),7.16(m,J=7.7,6.3Hz,3H),6.80(s,1H),5.75(m,J=16.2,8.0Hz,2H),3.10(s,2H),2.95(m,J=15.7,9.3Hz,1H),2.81(s,6H),2.77-2.59(m,3H),2.08-1.89(m,10H),1.34(s,1H),0.94(d,J=6.6Hz,6H).

[3117] IN-P2 ESI 718.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.79(s,1H),7.43(m,J=7.6Hz,1H),7.27-7.09(m,3H),6.85(s,1H),5.82(m,J=10.0,4.8Hz,1H),5.62(m,J=7.6Hz,1H),3.17-2.97(m,2H),2.91-2.80(m,3H),2.80(s,4H),2.69-2.54(m,3H),2.20-1.81(m,9H),1.73-1.53(m,1H),1.31(m,J=13.3,6.6Hz,1H),0.86(m,J=9.8,6.7Hz,6H).

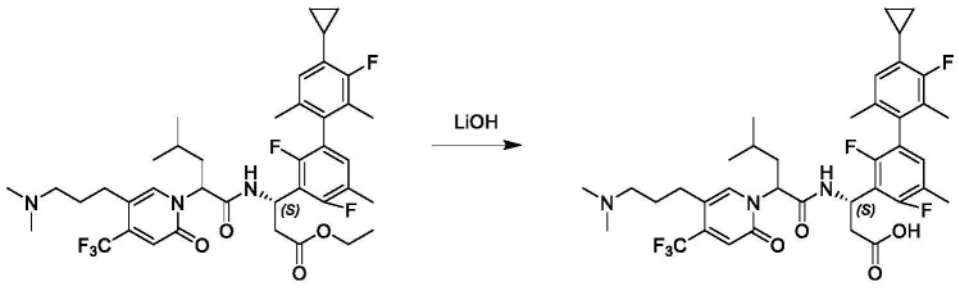
[3118] 3-85.(3S)-3-(4'-环丙基-2,3',4-三氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸的制备

[3119] 步骤1:(3S)-3-(4'-环丙基-2,3',4-三氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[3120] 

[3121] 将(3S)-3-氨基-3-(4'-环丙基-2,3',4-三氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(197mg,0.48mmol)、2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(160mg,0.44mmol)、TCFH(185mg,0.66mmol)和1-甲基咪唑(144mg,1.76mmol)于乙腈(8mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将混合物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色固体的(3S)-3-(4'-环丙基-2,3',4-三氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(230mg)。产率70.0%(ESI 750.3(M+H)$^+$)。

[3122] 步骤2:(3S)-3-(4'-环丙基-2,3',4-三氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[3123] 

[3124] 将(3S)-3-(4'-环丙基-2,3',4-三氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-

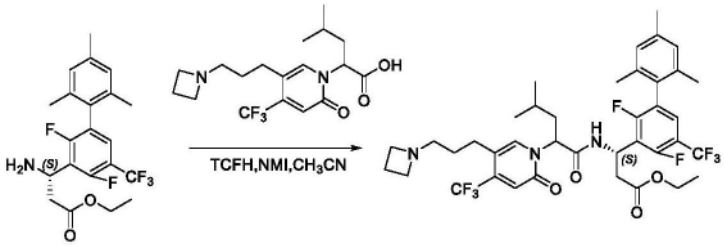
(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(230mg,0.31mmol)用含LiOH-H_2O(51.6mg,1.23mmol)的MeOH(5mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用2N HCl酸化到pH 6～7。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物IO-P1(79.7mg)和IO-P2(60.6mg)。

[3125] IO-P1 ESI 722.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.77(s,1H),6.86(t,J=8.2Hz,1H),6.80(d,J=3.5Hz,1H),6.65-6.63(m,1H),5.77-5.71(m,2H),3.07(t,J=7.8Hz,2H),2.96-2.90(m,1H),2.79(s,6H),2.73-2.59(m,3H),2.23(s,3H),2.12-1.82(m,11H),1.38-1.32(m,1H),1.01-0.92(m,8H),0.77-0.70(m,2H).

[3126] IO-P2 ESI 722.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.79(s,1H),6.90(t,J=8.2Hz,1H),6.85(s,1H),6.67(d,J=7.3Hz,1H),5.85-5.85(m,1H),5.57(t,J=6.9Hz,1H),3.14-3.11(m,2H),2.89-2.78(m,7H),2.68-2.52(m,3H),2.27(s,3H),2.14-1.89(m,10H),1.66-1.57(m,1H),1.36-1.29(m,1H),1.03-0.92(m,2H),0.86(t,J=7.8Hz,6H),0.76-0.70(m,2H).

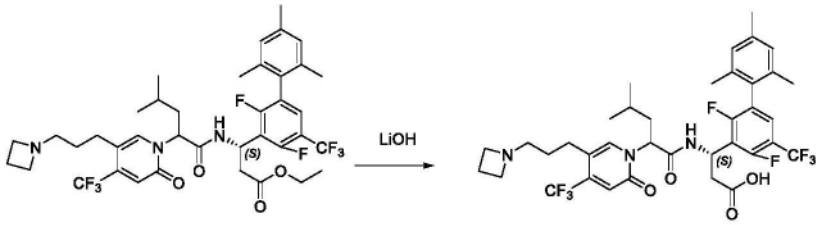
[3127] 3-86.(3S)-3-(2-(5-(3-(氮杂环丁烷-1-基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物IP-P1和IP-P2)的制备

[3128] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(3-(氮杂环丁烷-1-基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[3129] 

[3130] 将(S)-3-氨基-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(112.0mg,0.27mmol)、2-(5-(3-(氮杂环丁烷-1-基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(100.0mg,0.27mmol)、TCFH(151.2mg,0.54mmol)和NMI(88.6mg,1.08mmol)于CH_3CN(8mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将反应在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 4:1)进行纯化,以产生呈棕色固体的(3S)-3-(2-(5-(3-(氮杂环丁烷-1-基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(130.0mg)。产率63%(ESI 772.6(M+H)$^+$)。

[3131] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(3-(氮杂环丁烷-1-基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[3132] 

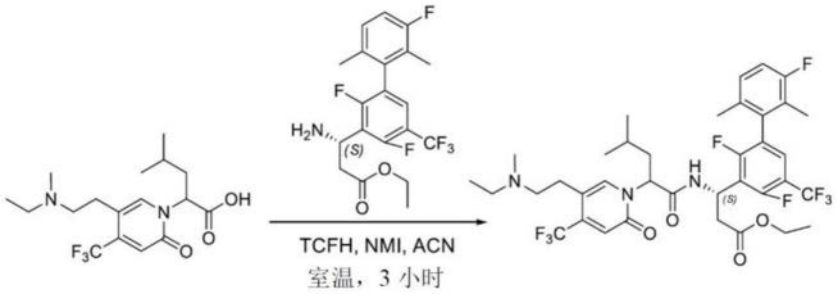
[3133] 将(3S)-3-(2-(5-(3-(氮杂环丁烷-1-基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(130mg,0.17mmol)用含LiOH-H_2O(28.6mg,0.68mmol)的MeOH(4mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物IP-P1(38.0mg)和IP-P2(42.0mg)。

[3134] IP-P1 ESI 744.7$(M+H)^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.76(s,1H),7.34(d,J=7.4Hz,1H),6.94(s,1H),6.79(s,2H),5.74(d,J=4.1Hz,2H),4.08(t,J=7.7Hz,4H),3.21-3.11(m,2H),2.97-2.89(m,1H),2.71-2.58(m,3H),2.45(s,2H),2.30(s,3H),2.06-1.91(m,5H),1.83(d,J=43.4Hz,5H),1.34(s,1H),0.93(d,J=6.5Hz,6H).

[3135] IP-P2 ESI 744.7$(M+H)^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.78(s,1H),7.40(t,J=7.7Hz,1H),6.90(d,J=55.2Hz,3H),5.87-5.78(m,1H),5.61(t,J=7.6Hz,1H),4.15-3.99(m,4H),3.19-2.97(m,2H),2.94-2.82(m,1H),2.69-2.54(m,3H),2.50-2.37(m,2H),2.31(s,3H),2.03-1.71(m,9H),1.73-1.53(m,1H),1.39-1.20(m,1H),0.89-0.72(m,6H).

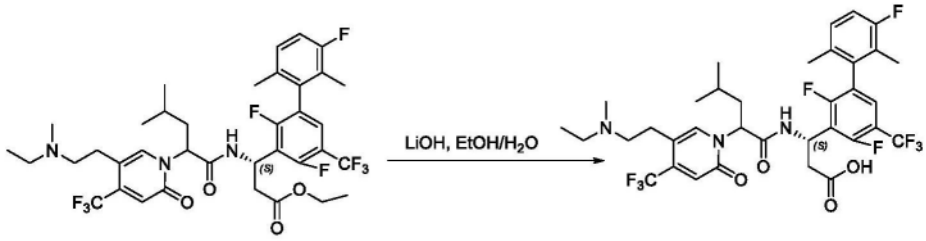
[3136] 3-87.(3S)-3-(2-(5-(2-(乙基(甲基)氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸(化合物IQ-P1和IQ-P2)的制备

[3137] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(乙基(甲基)氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯

[3138] 

[3139] 将(3S)-3-氨基-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(118mg,0.28mmol)、2-(5-(2-(乙基(甲基)氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(100mg,0.28mmol)、TCFH(157mg,0.56mmol)和NMI(69mg,0.84mmol)于MeCN(5mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 97:3)进行纯化,以产生呈无色油的(3S)-3-(2-(5-(2-(乙基(甲基)氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(120mg)。产率55%(ESI 764.3$(M+H)^+$)。

[3140] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(乙基(甲基)氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸

[3141] 

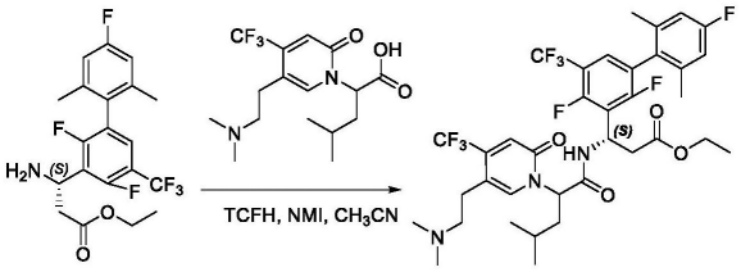
[3142] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(乙基(甲基)氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(100mg,0.13mmol)用含LiOH-H_2O(27mg,0.65mmol)的EtOH(3mL)和H_2O(1mL)在室温下处理3小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4~5。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物IQ-P1(30.3mg)和IQ-P2(23.1mg)。

[3143] IQ-P1 ESI 736.3(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.88(s,1H),7.39(t,J=7.2Hz 1H),7.13-7.10(m,1H),7.01(t,J=8.8Hz 1H),6.81(d,J=2.0Hz,1H),5.72-5.68(m,2H),3.15-3.08(m,4H),2.97-2.92(m,3H),2.79-2.74(m,4H),2.02-1.87(m,8H),1.38-1.35(m,1H),1.28(t,J=7.2Hz,3H),0.93-0.90(m,6H).

[3144] IQ-P2 ESI 736.3(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.87(s,1H),7.46(t,J=7.5Hz,1H),7.23-7.11(m,1H),7.04(t,J=8.9Hz,1H),6.88(s,1H),5.78-5.75(m,1H),5.68(t,J=7.8Hz,1H),3.28-3.08(m,4H),2.97(t,J=7.5Hz,2H),2.90-2.84(m,1H),2.80(s,3H),2.72-2.70(m,1H),2.00(d,J=3.2Hz,3H),1.93-1.90(m,3H),1.86-1.83(m,1H),1.80-1.68(m,1H),1.37-1.22(m,4H),0.87 -0.85(m,6H).

[3145] 3-88.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物IR-P1和IR-P2)的制备

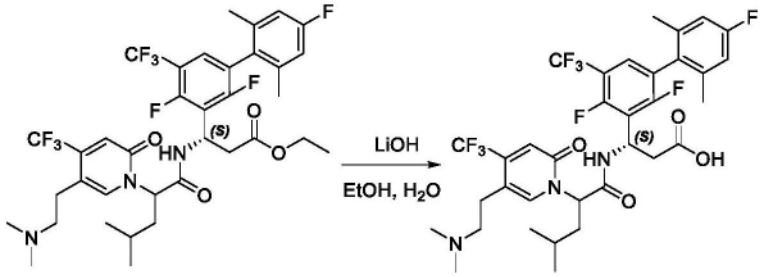
[3146] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[3147] 

[3148] 将(S)-3-氨基-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(100mg,0.24mmol)、2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(100mg,0.29mmol)、TCFH(150mg,0.52mmol)和NMI(106mg,1.3mmol)与CH_3CN(3mL)中的混合物在50℃下搅拌1小时。将反应浓缩,并且在C18/40g柱(A:

水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～90%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(110mg)。产率61.1%(ESI 750.3$[M+H]^+$)。

[3149] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[3150] 

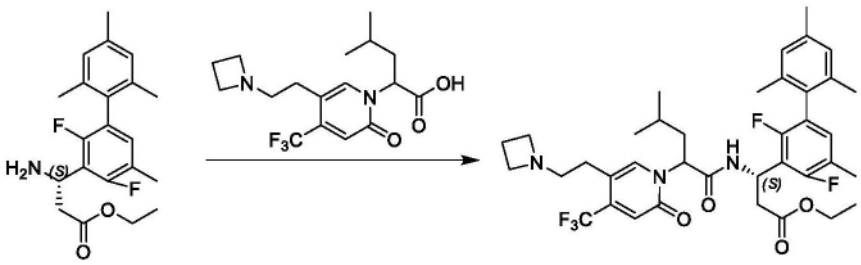
[3151] 将(3S)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(110mg,0.15mmol)用含LiOH-H_2O(13mg,0.3mmol)的EtOH(2mL)和H_2O(0.5mL)在室温下处理30分钟。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 5～6。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(35-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物IR-P1(32mg)和IR-P2(39mg)。

[3152] IR-P1 ESI 722.3$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.87(s,1H),7.41(t,J=7.5Hz,1H),6.95-6.86(m,2H),6.84(s,1H),5.79-5.62(m,2H),3.12(s,2H),3.02-2.88(m,3H),2.85-2.68(m,7H),2.11-1.84(m,8H),1.45-1.36(m,1H),1.02-0.88(m,6H).

[3153] IR-P2 ESI 722.3$(M+H)^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.83(s,1H),7.46(t,J=7.6Hz,1H),6.92(d,J=9.9Hz,3H),5.80(dd,J=9.9,5.6Hz,1H),5.65(t,J=7.7Hz,1H),3.25-3.14(m,2H),2.96(t,J=7.0Hz,2H),2.91-2.73(m,7H),2.67(d,J=13.7Hz,1H),2.03(d,J=2.6Hz,6H),1.93-1.84(m,1H),1.78-1.69(m,1H),1.36-1.27(m,1H),0.95-0.79(m,6H).

[3154] 3-89.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸(化合物IS-P1和IS-P2)的制备

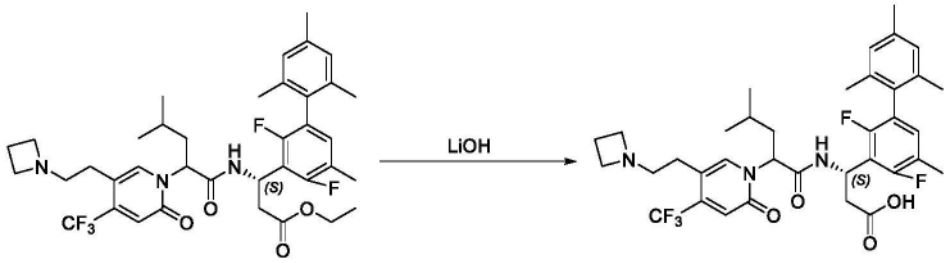
[3155] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸乙酯

[3156] 

[3157] 将2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(240mg,0.66mmol)、(S)-3-氨基-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙

酸乙酯(240mg,0.66mmol)、NMI(0.5mL)和TCFH(378mg,1.35mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物通过制备型HPLC A(30-90% CH_3CN)进行纯化,以产生呈白色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(290mg)。产率62%(ESI 704.3$[M+H]^+$)。

[3158] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸

[3159] 

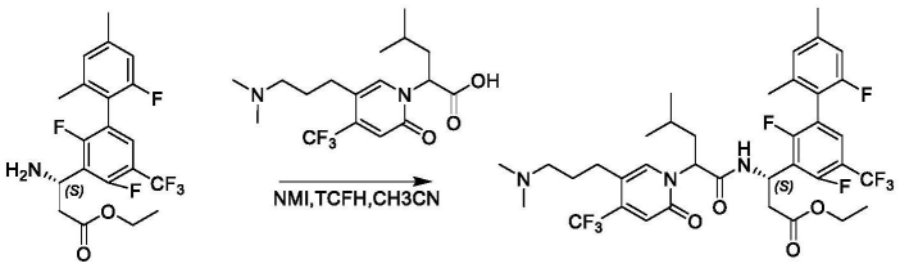
[3160] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(290mg,0.41mmol)用含LiOH-H_2O(86mg,2.05mmol)的MeOH(5mL)和H_2O(0.5mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4~5。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-70% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物IS-P1(66.0mg)和IS-P2(93.0mg)。

[3161] IS-P1 ESI 675.9$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.79(s,1H),6.90(s,2H),6.86(s,2H),5.83-5.71(m,1H),5.67(t,J=6.1Hz,1H),3.99(t,J=8.1Hz,4H),3.27-3.18(m,2H),2.94-2.78(m,3H),2.72-2.60(m,1H),2.47-2.34(m,2H),2.26(d,J=15.9Hz,6H),2.06-1.93(m,5H),1.90(s,3H),1.50-1.29(m,1H),0.92(t,J=6.1Hz,6H).

[3162] IS-P2 ESI 676.0$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.68(s,1H),7.02-6.85(m,4H),5.97-5.87(m,1H),5.61(t,J=7.7Hz,1H),4.11(t,J=8.1Hz,4H),3.47-3.32(m,2H),2.97-2.72(m,3H),2.54-2.39(m,3H),2.28(d,J=6.5Hz,6H),2.00-1.87(m,7H),1.79-1.66(m,1H),1.46-1.26(m,1H),0.94-0.80(m,6H).

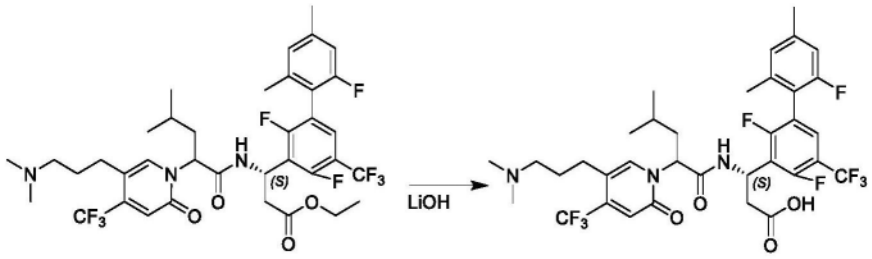
[3163] 3-90.(3S)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物IT-P1和IT-P2)的制备的制备

[3164] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯乙酯

[3165] 

[3166] 将(3S)-3-氨基-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(120.0mg,0.29mmol)、2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(105.0mg,0.29mmol)、TCFH(123.2mg,0.44mmol)和NMI(118.9mg,1.45mmol)于CH_3CN(3mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈淡黄色固体的(3S)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(160.0mg)。产率73%(ESI 764.3$[M+H]^+$)。

[3167] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[3168] 

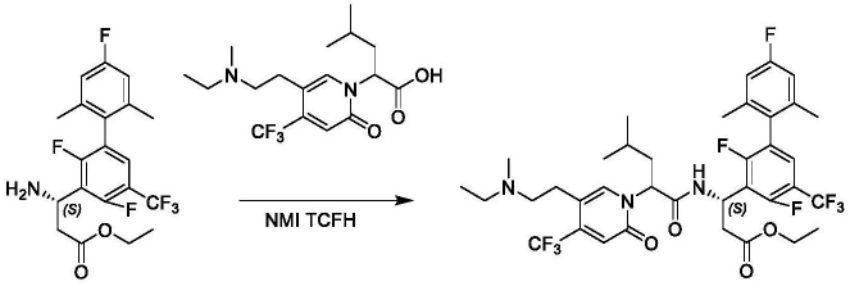
[3169] 将(3S)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(160.0mg,0.21mmol)用含$LiOH-H_2O$(26.5mg,0.63mmol)的EtOH(2mL)和水(0.5mL)在室温下处理1小时。将反应混合物用2N HCl酸化到pH 4～5。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-80% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物IT-P1(30.0mg)和IT-P2(49.0mg)。

[3170] IT-P1 ESI 736.2$(M+H)^+$ ^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.77(s,1H),7.52-7.43(m,1H),6.98(s,1H),6.90-6.75(m,2H),5.84-5.67(m,2H),3.08(t,J=8.1Hz,2H),2.97-2.87(m,1H),2.83-2.55(m,9H),2.35(s,3H),2.13-1.82(m,7H),1.40-1.27(m,1H),0.97-0.90(m,6H).

[3171] IT-P2 ESI 736.2$(M+H)^+$ ^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.80(s,1H),7.52(t,J=7.5Hz,1H),7.00(s,1H),6.93-6.80(m,2H),5.84-5.75(m,1H),5.70-5.60(m,1H),3.15-2.96(m,2H),2.93-2.72(m,7H),2.70-2.59(m,3H),2.37(s,3H),2.15-1.84(m,6H),1.75-1.55(m,1H),1.37-1.15(m,1H),0.92-0.80(m,6H).

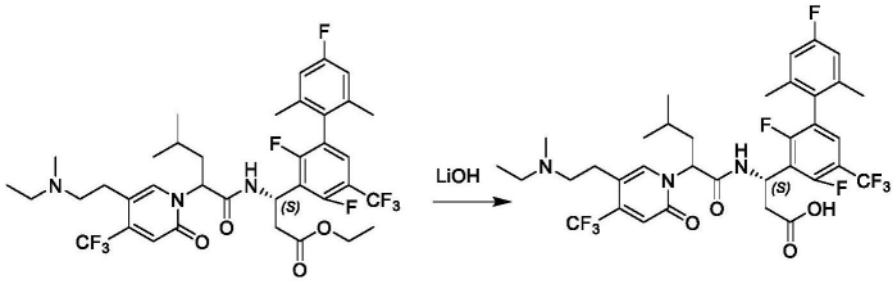
[3172] 3-91.(3S)-3-(2-(5-(2-(乙基(甲基)氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物IU-P1和IU-P2)的制备的制备

[3173] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(乙基(甲基)氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[3174] 

[3175] 将(S)-3-氨基-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(120mg,0.29mmol)、2-(5-(2-(乙基(甲基)氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(100mg,0.29mmol)、TCFH(162.4mg,0.58mmol)和NMI(119.0mg,1.45mmol)于CH_3CN(3mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,20～90%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈淡黄色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(乙基(甲基)氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(160.0mg)。产率73%(ESI 764.3$[M+H]^+$)。

[3176] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(乙基(甲基)氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[3177] 

[3178] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(乙基(甲基)氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(160.0mg,0.21mmol)用含LiOH-H_2O(26.5mg,0.63mmol)的EtOH(3mL)和水(1mL)在室温下处理1小时。将反应混合物用2N HCl酸化到pH 4～5。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-90% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物IU-P1(34.0mg)和IU-P2(32.0mg)。

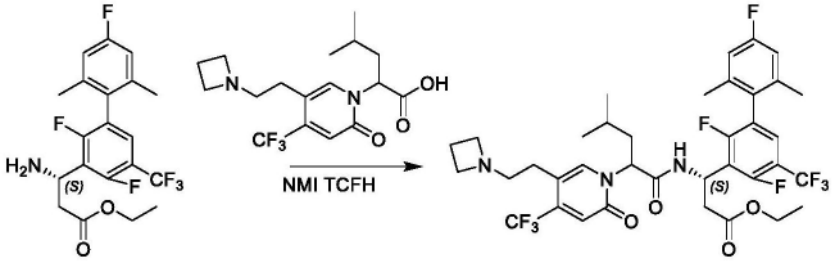
[3179] IU-P1 ESI 736.2$(M+H)^+$ ^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.87(s,1H),7.39(t,J=7.5Hz,1H),6.93-6.75(m,3H),5.78-5.65(m,2H),3.22-3.04(m,4H),3.02-2.88(m,3H),2.83-2.70(m,4H),2.07-1.86(m,8H),1.43-1.23(m,4H),0.94(t,J=6.8Hz,6H).

[3180] IU-P2 ESI 736.2$(M+H)^+$ ^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.85(s,1H),7.45(t,J=7.5Hz,1H),6.96-6.81(m,3H),5.83-5.74(m,1H),5.66(t,J=7.8Hz,1H),3.27-3.09(m,4H),2.97(t,J=7.4Hz,2H),2.92-2.63(m,5H),2.03(d,J=3.5Hz,6H),1.92-1.82(m,1H),1.79-1.65(m,1H),1.37-1.25(m,4H),0.94-0.81(m,6H)

[3181] 3-92.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联

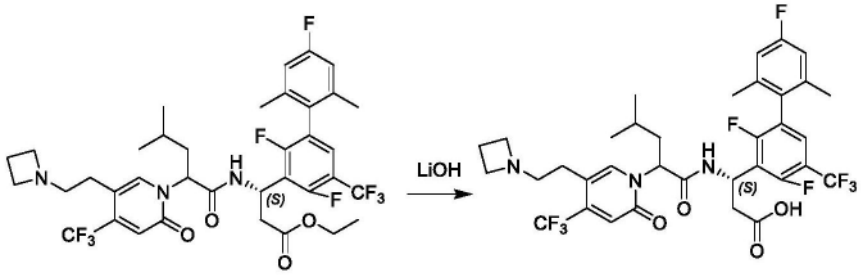
苯]-3-基)丙酸(化合物IV-P1和IV-P2)的制备的制备

[3182] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[3183] 

[3184] 将(S)-3-氨基-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(120.0mg,0.29mmol)、2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(103.0mg,0.29mmol)、TCFH(162.4mg,0.58mmol)和NMI(118.9mg,1.45mmol)于CH_3CN(3mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,20～80%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈淡黄色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(180.0mg)。产率82.6%(ESI 762.3$[M+H]^+$)。

[3185] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[3186] 

[3187] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(180.0mg,0.24mmol)用含$LiOH-H_2O$(30.2mg,0.72mmol)的EtOH(3mL)和水(1mL)在室温下处理1小时。将反应混合物用2N HCl酸化到pH 4～5。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-90% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物IV-P1(34.0mg)和IV-P2(27.0mg)。

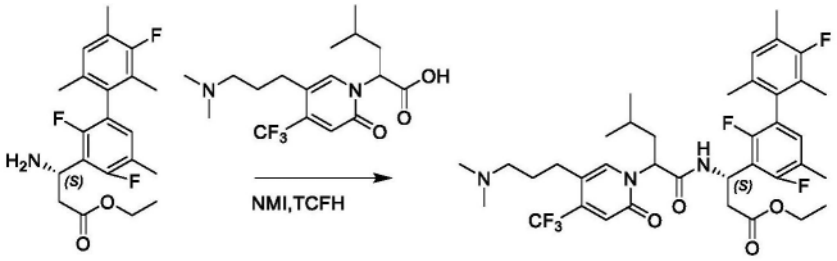
[3188] IV-P1 ESI 734.2$(M+H)^+$ ^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.79(s,1H),7.41(t,J=7.5Hz,1H),6.97-6.78(m,3H),5.78-5.60(m,2H),4.05(t,J=7.8Hz,4H),3.29-3.20(m,2H),2.97-2.80(m,3H),2.78-2.69(m,1H),2.53-2.38(m,2H),2.08-1.90(m,8H),1.45-1.31(m,1H),0.93(t,J=6.4Hz,6H).

[3189] IV-P2 ESI 734.2$(M+H)^+$ ^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.73(s,1H),7.48(t,J=7.6Hz,1H),7.00-6.86(m,3H),5.95-5.85(m,1H),5.63(t,J=7.7Hz,1H),4.12(t,J=7.9Hz,4H),

3.50-3.34(m,2H),2.96-2.73(m,3H),2.65-2.55(m,1H),2.52-2.40(m,2H),2.03(d,J＝1.7Hz,6H),1.96-1.85(m,1H),1.78-1.65(m,1H),1.40-1.25(m,1H),0.95-0.82(m,6H).

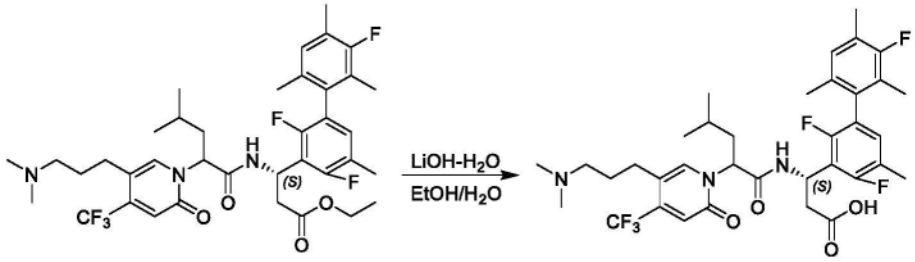
[3190] 3-93.(3S)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物IW-P1和IW-P2)的制备的制备

[3191] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[3192] 

[3193] 将(3S)-3-氨基-3-(2,3',4-三氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(170mg,0.45mmol)、2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(151mg,0.54mmol)、TCFH(213.2mg,0.76mmol)和NMI(177mg,2.16mmol)于CH_3CN(3mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,20～95%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈淡黄色固体的(3S)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(210.0mg)。产率65%(ESI 724.2$[M+H]^+$)。

[3194] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[3195] 

[3196] 将(3S)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(210.0mg,0.29mmol)用含LiOH-H_2O(36.5mg,0.87mmol)的EtOH(2mL)和水(0.5mL)在室温下处理1小时。将反应混合物用2N HCl酸化到pH 4～5。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(20-85% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物IW-P1(68mg)和IW-P2(52mg)。

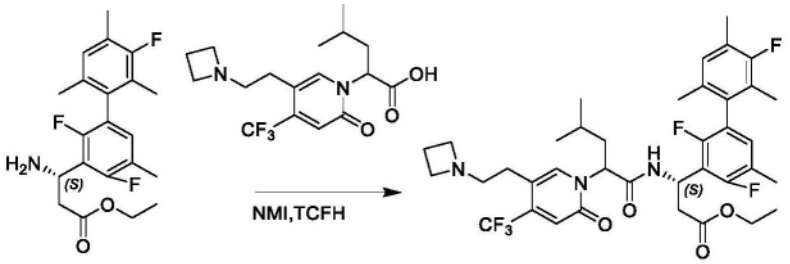
[3197] IW-P1 ESI 696.2$(M+H)^+$ ^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.79(s,1H),6.98-6.80(m,3H),5.83-5.69(m,2H),3.09(t,J＝7.9Hz,2H),3.00-2.90(m,1H),2.81(d,J＝0.8Hz,6H),2.73-

2.58(m,3H),2.26(d,J＝1.3Hz,6H),2.15-1.78(m,10H),1.43-1.30(m,1H),1.00-0.90(m,6H).

[3198] IW-P2 ESI 696.2(M+H)$^+$ ^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.79(s,1H),7.02-6.79(m,3H),5.89-5.79(m,1H),5.57(t,J＝7.6Hz,1H),3.09-2.95(m,2H),2.91-2.71(m,7H),2.70-2.47(m,3H),2.32-2.19(m,6H),2.07-1.83(m,9H),1.67-1.55(m,1H),1.37-1.27(m,1H),0.90-0.80(m,6H).

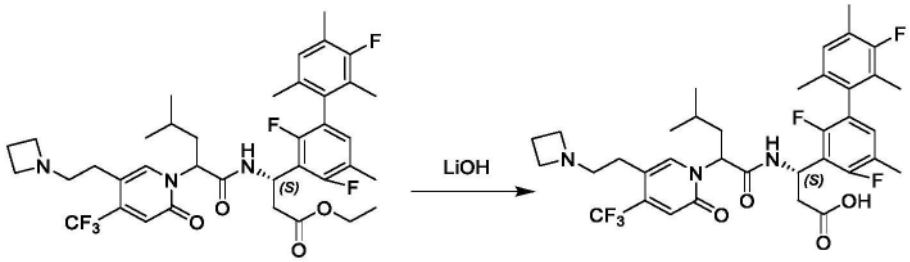
[3199] 3-94.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物IX-P1和IX-P2)的制备的制备

[3200] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[3201] 

[3202] 将(3S)-3-氨基-3-(2,3',4-三氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(170mg,0.45mmol)、2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(162mg,0.45mmol)、NMI(0.5mL)和TCFH(241mg,0.86mmol)于CH_3CN(3mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物通过制备型HPLC A(50-80% CH3CN)进行纯化,以产生呈白色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(200mg)。产率62%(ESI 722.1[M+H]$^+$)。

[3203] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[3204] 

[3205] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(200mg,0.28mmol)用含LiOH-H_2O(35mg,0.84mmol)的MeOH(3.0mL)和H_2O(1.0mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 5～6。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(50-80% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物IX-

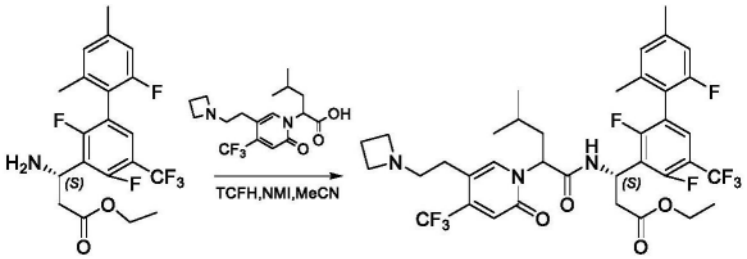
P1(42.0mg)和IX-P2(53.0mg)。

[3206] IX-P1 ESI 694.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.79(s,1H),7.01-6.77(m,3H),5.84-5.58(m,2H),4.00(t,J=8.0Hz,4H),3.29-3.20(m,2H),2.95-2.80(m,3H),2.70-2.60(m,1H),2.50-2.35(m,2H),2.24(d,J=3.4Hz,6H),2.04-1.80(m,8H),1.45-1.33(m,1H),0.93(t,J=6.1Hz,6H).

[3207] IX-P2 ESI 694.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.69(s,1H),7.00-6.90(m,3H),5.97-5.85(m,1H),5.61(t,J=7.7Hz,1H),4.10(t,J=8.0Hz,4H),3.47-3.34(m,2H),2.96-2.73(m,3H),2.57-2.37(m,3H),2.31-2.17(m,6H),1.99-1.84(m,7H),1.78-1.65(m,1H),1.42-1.30(m,1H),0.93-0.82(m,6H).

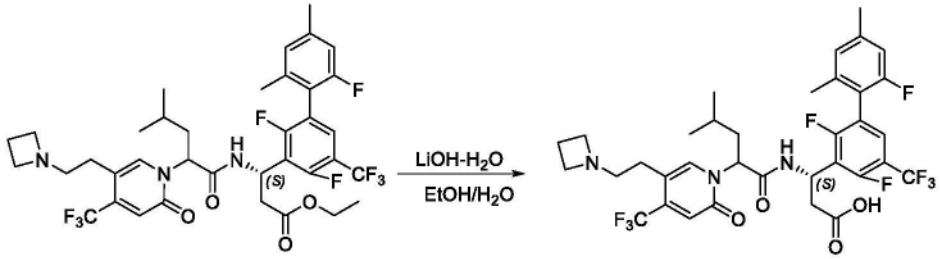
[3208] 3-95.((3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸(化合物IY-P1和IY-P2)的制备

[3209] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯

[3210] 

[3211] 将2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(115mg,0.32mmol)、(3S)-3-氨基-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(120mg,0.29mmol)、NMI(71mg,0.87mmol)和TCFH(98mg,0.35mmol)于CH_3CN(4mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:CH_3CN,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(140mg)。产率64%(ESI 762.3[M+H]$^+$)。

[3212] 步骤2:((3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸

[3213] 

[3214] 将(3S)-3-(2-(5-(3-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙

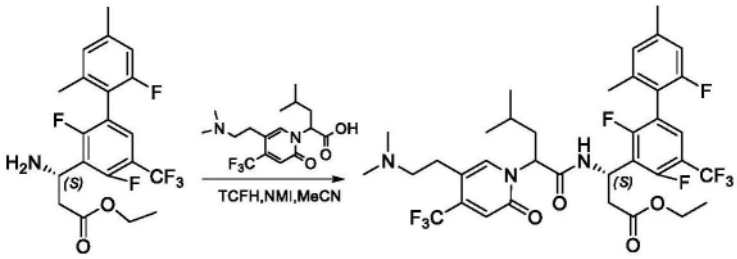
酸乙酯(140mg,0.19mmol)用含LiOH-H_2O(32mg,0.76mmol)的EtOH(2mL)和H_2O(1mL)在室温下处理1小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 5～6。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物IY-P1(36mg)和IY-P2(51mg)。

[3215] IY-P1 ESI 734.2(M+H)$^+$.^{1}HNMR(400MHz,MeOD)δ7.81(s,1H),7.55-7.45(m,1H),6.98(s,1H),6.89-6.80(m,2H),5.79-5.67(m,2H),4.12-3.97(m,4H),3.35-3.12(m,2H),3.00-2.66(m,4H),2.52-2.27(m,5H),2.16-1.88(m,5H),1.44-1.30(m,1H),0.98-0.90(m,6H).

[3216] IY-P2 ESI 734.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.73(s,1H),7.55(t,J＝7.5Hz,1H),7.01(s,1H),6.99-6.85(m,2H),5.97-5.82(m,1H),5.66(t,J＝7.7Hz,1H),4.12(t,J＝8.0Hz,4H),3.45-3.31(m,2H),2.97-2.76(m,3H),2.66-2.57(m,1H),2.53-2.39(m,2H),2.37(s,3H),2.11(d,J＝5.0Hz,3H),1.97-1.86(m,1H),1.78-1.67(m,1H),1.40-1.27(m,1H),0.95-0.81(m,6H).

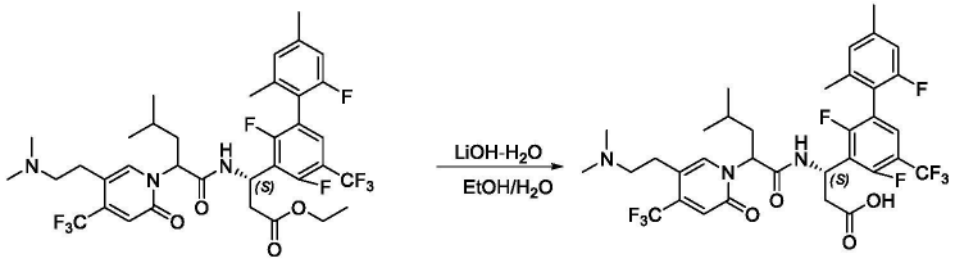
[3217] 3-96.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸(化合物IZ-P1和IZ-P2)的制备

[3218] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯

[3219] 

[3220] 将2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(110mg,0.32mmol)、(3S)-3-氨基-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(120mg,0.29mmol)、NMI(71mg,0.87mmol)和TCFH(98mg,0.35mmol)于CH_3CN(4mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH4HCO3,B:CH3CN,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(140mg)。产率65%(ESI 750.3[M+H]$^+$)。

[3221] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸

[3222] 

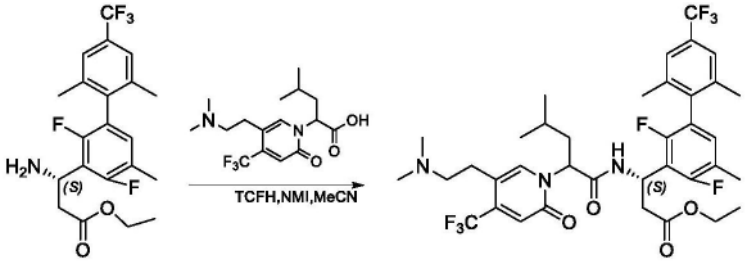
[3223] 将(3S)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(140mg,0.19mmol)用含LiOH-H_2O(32mg,0.76mmol)的EtOH(2mL)和H_2O(1mL)在室温下处理1小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 5～6。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物IZ-P1(38mg)和IZ-P2(52mg)。

[3224] IZ-P1 ESI 722.2$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.86(s,1H),7.56-7.36(m,1H),6.97(s,1H),6.89-6.80(m,2H),5.79-5.64(m,2H),3.18-3.03(m,2H),3.02-2.87(m,3H),2.81-2.69(m,7H),2.35(s,3H),2.12-1.90(m,5H),1.48-1.31(m,1H),0.99-0.87(m,6H).

[3225] IZ-P2 ESI 722.2$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.84(s,1H),7.53(t,J=7.5Hz,1H),7.00(s,1H),6.94-6.83(m,2H),5.87-5.77(m,1H),5.73-5.63(m,1H),3.27-3.06(m,2H),3.01-2.92(m,2H),2.91-2.73(m,7H),2.73-2.60(m,1H),2.36(s,3H),2.11(d,J=6.6Hz,3H),1.97-1.63(m,2H),1.43-1.20(m,1H),0.98-0.82(m,6H).

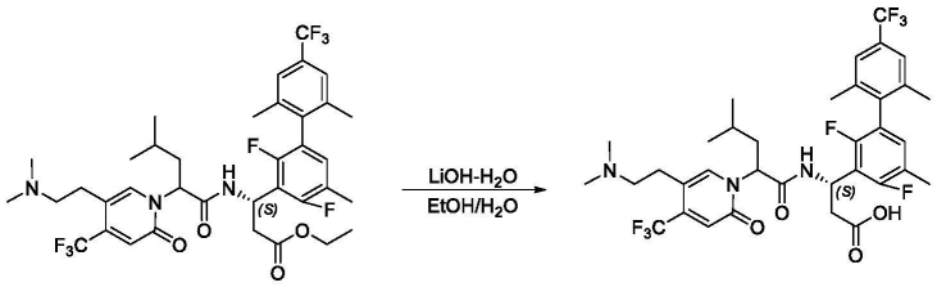
[3226] 3-97.(3S)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-4-(三氟甲基)联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物JA-P1和JA-P2)的制备

[3227] 步骤1:(3S)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-4-(三氟甲基)联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[3228] 

[3229] 将(S)-3-氨基-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(170mg,0.41mmol)、2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(140mg,0.41mmol)、NMI(100mg,1.23mmol)和TCFH(140mg,0.49mmol)于CH_3CN(6mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH4HCO3,B:CH3CN,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的(3S)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(200mg)。产率66%(ESI 746.1$[M+H]^+$)。

[3230] 步骤2:(3S)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-4-(三氟甲基)联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[3231] 

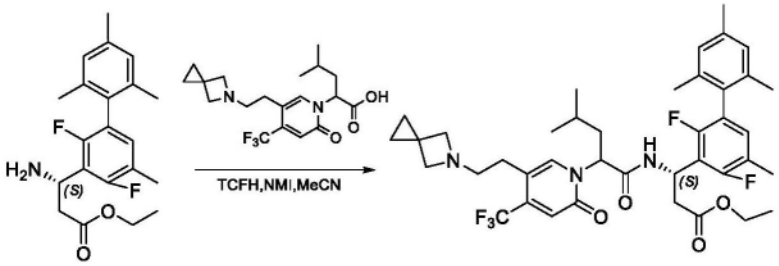
[3232] 将(3S)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(200mg,0.27mmol)用含LiOH-H_2O(45mg,1.08mmol)的EtOH(3mL)和H_2O(1mL)在室温下处理1小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 5~6。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物JA-P1(56mg)和JA-P2(65mg)。

[3233] JA-P1 ESI 718.3(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.87(s,1H),7.39(d,J=2.4Hz,2H),6.92(t,J=8.1Hz,1H),6.82(s,1H),5.75-5.65(m,2H),3.17-2.83(m,5H),2.82-2.65(m,7H),2.25(s,3H),2.07(s,3H),2.02-1.91(m,5H),1.54-1.27(m,1H),0.93(t,J=6.8Hz,6H).

[3234] JA-P2 ESI 718.3(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.83(s,1H),7.42(s,2H),6.98(t,J=8.1Hz,1H),6.90(s,1H),5.88-5.84(m,1H),5.63(t,J=7.7Hz,1H),3.29-3.09(m,2H),3.04-2.92(m,2H),2.88-2.76(m,7H),2.62-2.52(m,1H),2.29(s,3H),2.09(d,J=3.4Hz,6H),1.95-1.68(m,2H),1.40-1.25(m,1H),0.92-0.82(m,6H).

[3235] 3-98.(3S)-3-(2-(5-(2-(5-氮杂螺环[2.3]己烷-5-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸(化合物JB-P1和JB-P2)的制备

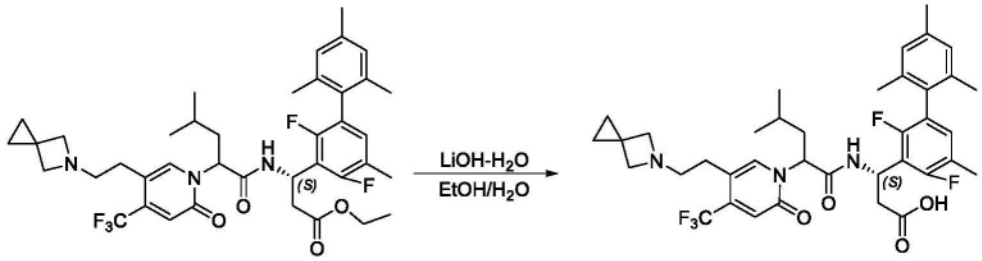
[3236] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(5-氮杂螺环[2.3]己烷-5-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸乙酯

[3237] 

[3238] 将(S)-3-氨基-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(160mg,0.43mmol)、2-(5-(2-(5-氮杂螺环[2.3]己烷-5-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(150mg,0.39mmol)、NMI(100mg,1.17mmol)和TCFH(130mg,0.47mmol)于CH_3CN(6mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH4HCO3,B:CH3CN,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油

的(3S)-3-(2-(5-(2-(5-氮杂螺环[2.3]己烷-5-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(210mg)。产率75%(ESI 730.3[M+H]$^+$)。

[3239] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(5-氮杂螺环[2.3]己烷-5-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸

[3240] 

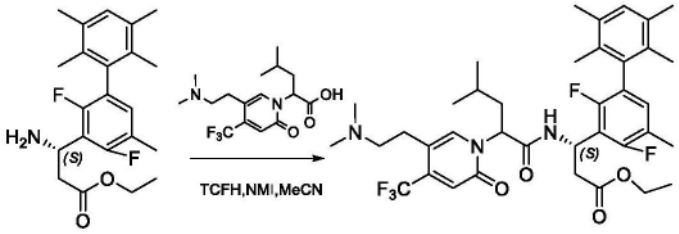
[3241] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(5-氮杂螺环[2.3]己烷-5-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(210mg,0.29mmol)用含LiOH-H_2O(37mg,0.87mmol)的EtOH(3mL)和H_2O(1mL)在室温下处理1小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 5~6。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物JB-P1(50mg)和JB-P2(55mg)。

[3242] JB-P1 ESI 702.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.83(s,1H),6.97-6.76(m,4H),5.80-5.61(m,2H),4.04(s,4H),3.45-3.32(m,2H),3.12-2.81(m,3H),2.70-2.61(m,1H),2.28(s,3H),2.24(s,3H),2.01-1.93(m,5H),1.89(s,3H),1.58-1.26(m,1H),0.98-0.89(m,6H),0.72(s,4H).

[3243] JB-P2 ESI 702.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.75(s,1H),7.07-6.86(m,4H),5.96-5.89(m,1H),5.64(t,J=7.7Hz,1H),4.34-4.02(m,4H),3.66-3.37(m,2H),3.11-2.71(m,3H),2.56-2.48(m,1H),2.37-2.19(m,6H),2.10-1.87(m,7H),1.77-1.60(m,1H),1.46-1.30(m,1H),1.00-0.64(m,10H).

[3244] 3-99.(3S)-3-(2,4-二氟-2',3',5,5',6'-五甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物JC-P1和JC-P2)的制备

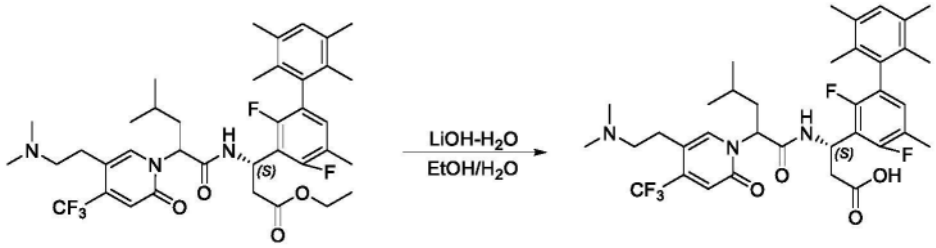
[3245] 步骤1:(3S)-3-(2,4-二氟-2',3',5,5',6'-五甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[3246] 

[3247] 将(S)-3-氨基-3-(2,4-二氟-2',3',5,5',6'-五甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(160mg,0.43mmol)、2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(150mg,0.43mmol)、NMI(110mg,1.29mmol)和TCFH(150mg,0.52mmol)于CH_3CN

(6mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH4HCO3,B:CH3CN,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的(3S)-3-(2,4-二氟-2',3',5,5',6'-五甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(200mg)。产率69%(ESI 706.2[M+H]$^+$)。

[3248] 步骤2:(3S)-3-(2,4-二氟-2',3',5,5',6'-五甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[3249] 

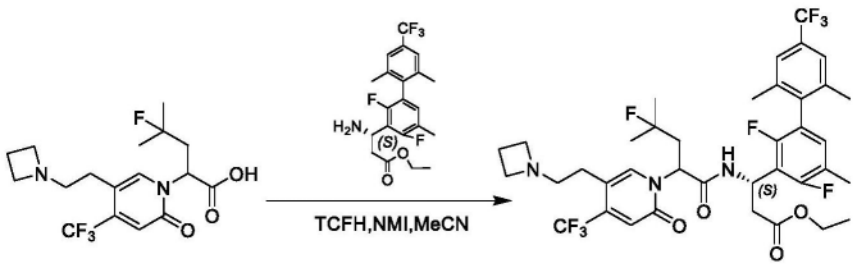
[3250] 将(3S)-3-(2,4-二氟-2',3',5,5',6'-五甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(200mg,0.28mmol)用含LiOH-H_2O(47mg,1.12mmol)的EtOH(3mL)和H_2O(1mL)在室温下处理1小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 5～6。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物JC-P1(56mg)和JC-P2(64mg)。

[3251] JC-P1 ESI 678.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.89(s,1H),6.97(s,1H),6.88-6.79(m,2H),5.84-5.63(m,2H),3.18-2.89(m,5H),2.79-2.65(m,7H),2.32-2.17(m,9H),1.98(t,J=7.6Hz,2H),1.86(s,3H),1.76(s,3H),1.47-1.34(m,1H),0.95(t,J=6.9Hz,6H).

[3252] JC-P2 ESI 678.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.86(s,1H),6.99(s,1H),6.94-6.84(m,2H),5.91-5.84(m,1H),5.66(t,J=7.7Hz,1H),3.28-3.10(m,2H),3.09-2.92(m,2H),2.89-2.73(m,7H),2.70-2.52(m,1H),2.28(s,3H),2.25(s,6H),1.99-1.82(m,7H),1.83-1.61(m,1H),1.49-1.25(m,1H),0.94-0.84(m,6H).

[3253] 3-100.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-4-(三氟甲基)-联苯-3-基)丙酸(化合物JD-P1和JD-P2)的制备

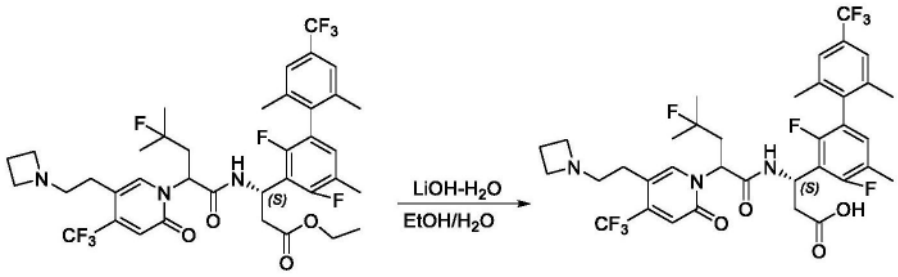
[3254] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-4-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯

[3255] 

[3256] 将2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-

氟-4-甲基戊酸(100mg,0.26mmol)、(S)-3-氨基-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(120mg,0.29mmol)、NMI(64mg,0.78mmol)和TCFH(90mg,0.32mmol)于CH_3CN(4mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH4HCO3,B:CH3CN,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(80mg)。产率39%(ESI 776.1$[M+H]^+$)。

[3257] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)-联苯-3-基)丙酸

[3258] 

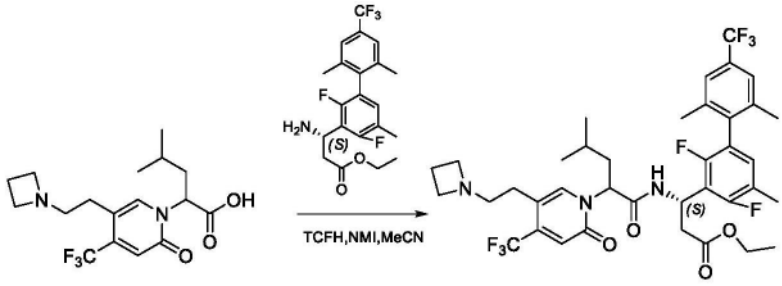
[3259] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(80mg,0.10mmol)用含LiOH-H_2O(17mg,0.40mmol)的EtOH(3mL)和H_2O(1mL)在室温下处理1小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 5～6。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物JD-P1(17mg)和JD-P2(15mg)。

[3260] JD-P1 ESI 748.2$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.86(s,1H),7.39(s,2H),6.93(t,J=8.1Hz,1H),6.81(s,1H),6.08-5.62(m,2H),4.03(t,J=8.0Hz,4H),3.30-3.18(m,3H),2.98-2.75(m,3H),2.72-2.62(m,1H),2.58-2.36(m,4H),2.25(s,3H),2.07(s,3H),2.02(s,3H),1.45-1.28(m,6H).

[3261] JD-P2 ESI 748.3$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.69(s,1H),7.42(s,2H),6.99(t,J=8.2Hz,1H),6.92(s,1H),5.95-5.88(m,1H),5.78(t,J=6.7Hz,1H),4.11(t,J=7.9Hz,4H),3.46-3.31(m,2H),3.00-2.69(m,3H),2.64-2.38(m,4H),2.30(s,3H),2.26-2.15(m,1H),2.09(s,6H),1.36-1.24(m,6H).

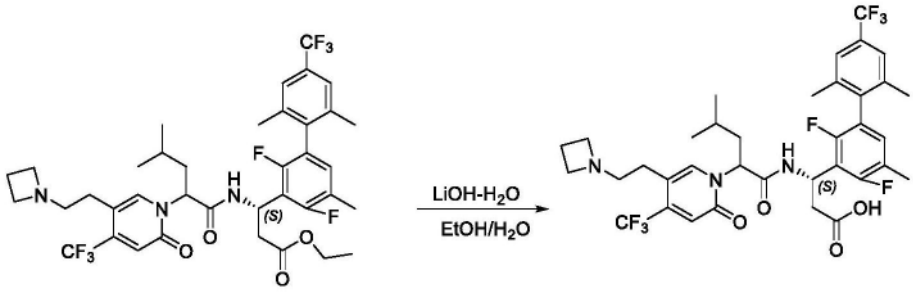
[3262] 3-101.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)-联苯-3-基)丙酸(化合物JE-P1和JE-P2)的制备

[3263] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯

[3264] 

[3265] 将2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(160mg,0.44mmol)、(S)-3-氨基-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(180mg,0.44mmol)、NMI(110mg,1.32mmol)和TCFH(150mg,0.53mmol)于CH_3CN(6mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH4HCO3,B:CH3CN,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(180mg)。产率54%(ESI758.2$[M+H]^+$)。

[3266] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-4-(三氟甲基)-联苯-3-基)丙酸

[3267] 

[3268] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(180mg,0.24mmol)用含LiOH-H_2O(30mg,0.72mmol)的EtOH(3mL)和H_2O(1mL)在室温下处理1小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 5～6。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物JE-P1(48mg)和JE-P2(55mg)。

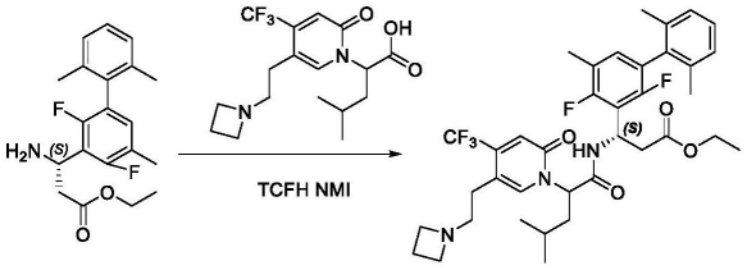
[3269] JE-P1 ESI 730.3$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.80(s,1H),7.39(s,2H),6.94(t,J=8.1Hz,1H),6.86(s,1H),5.79-5.63(m,2H),4.02(t,J=8.1Hz,4H),3.35-3.20(m,2H),2.98-2.80(m,3H),2.72-2.63(m,1H),2.49-2.37(m,2H),2.26(s,3H),2.08(s,3H),2.05-1.93(m,5H),1.50-1.28(m,1H),0.93(t,J=6.1Hz,6H).

[3270] JE-P2 ESI 730.3$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.69(s,1H),7.42(s,2H),6.99(t,J=8.2Hz,1H),6.92(s,1H),5.96-5.88(m,1H),5.61(t,J=7.7Hz,1H),4.11(t,J=8.1Hz,4H),3.46-3.31(m,2H),2.97-2.73(m,3H),2.60-2.38(m,3H),2.30(s,3H),2.10(d,J=2.6Hz,6H),1.99-1.89(m,1H),1.80-1.66(m,1H),1.51-1.22(m,1H),0.92-0.83(m,6H).

[3271] 3-102.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-

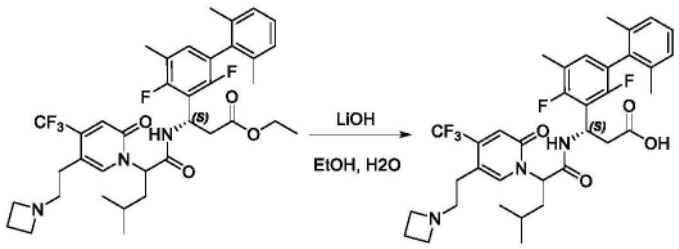
1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物JF-P1和JF-P2)的制备

[3272] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[3273] 

[3274] 将(S)-3-氨基-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(240mg,0.6mmol)、2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(253mg,0.66mmol)、TCFH(336mg,1.2mmol)和NMI(246mg,3.0mmol)与CH_3CN(4mL)中的混合物在60℃下搅拌30分钟。将反应浓缩,并且在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～90%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(280mg)。产率67.7%(ESI 690.3[M+H]$^+$)。

[3275] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[3276] 

[3277] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(280mg,0.41mmol)用含LiOH-H_2O(50mg,1.2mmol)的MeOH(4mL)和H_2O(1mL)在室温下处理30分钟。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 5～6。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(35-58% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物JF-P1(74mg)和JF-P2(81mg)。

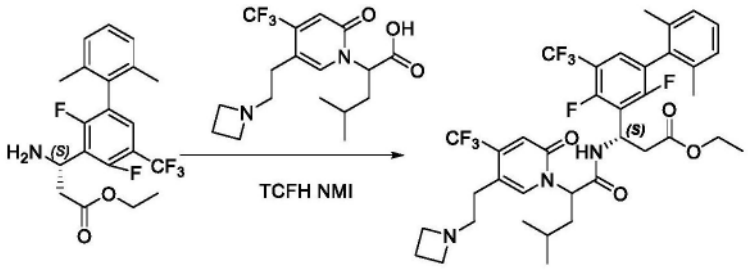
[3278] JF-P1 ESI 662.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.79(s,1H),7.17-7.03(m,3H),6.94-6.85(m,2H),5.78-5.71(m,1H),5.67(t,J=8.1Hz,1H),4.01(t,J=8.1Hz,4H),2.94-2.79(m,3H),2.71-2.59(m,1H),2.48-2.36(m,2H),2.25(s,3H),2.06-1.88(m,8H),1.42-1.33(m,1H),0.93(t,J=6.5Hz,6H).

[3279] JF-P2 ESI 662.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.69(s,1H),7.20-7.04(m,3H),6.98-6.90(m,2H),5.97-5.88(m,1H),5.61(t,J=7.7Hz,1H),4.12(s,4H),3.47-3.33(m,2H),2.93-2.74(m,3H),2.59-2.40(m,3H),2.29(s,3H),2.01(d,J=2.4Hz,6H),1.96-1.87

(m,1H),1.80-1.68(m,1H),1.42-1.30(m,1H),0.92-0.83(m,6H).

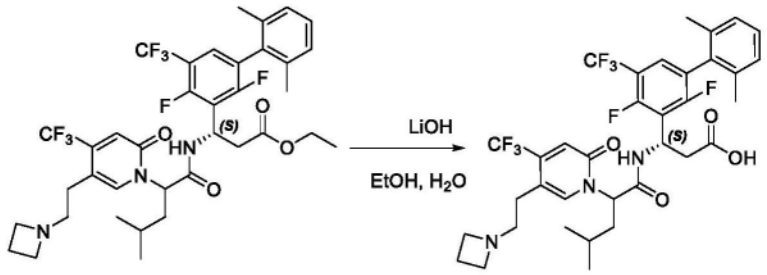
[3280] 3-103.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物JG-P1和JG-P2)的制备

[3281] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[3282] 

[3283] 将(S)-3-氨基-3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(240mg,0.6mmol)、2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(230mg,0.58mmol)、TCFH(325mg,1.16mmol)和NMI(238mg,2.9mmol)与CH_3CN(4mL)中的混合物在50℃下搅拌30分钟。将反应在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～90%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(250mg)。产率58.0%(ESI 744.3$[M+H]^+$)。

[3284] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[3285] 

[3286] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(250mg,0.34mmol)用含LiOH-H_2O(58mg,1.37mmol)的MeOH(4mL)和H_2O(1mL)在室温下处理30分钟。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 5～6。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(40-61% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物JG-P1(72mg)和JG-P2(78mg)。

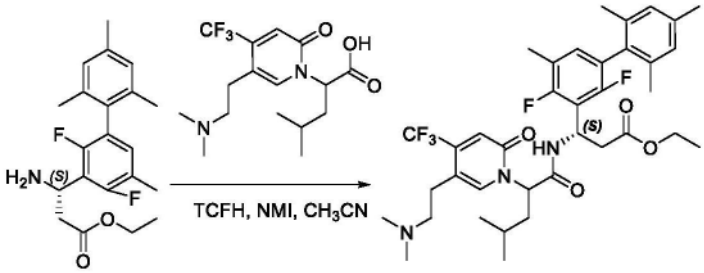
[3287] JG-P1 ESI 716.3$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.80(s,1H),7.40(t,J=7.5Hz,1H),7.25-7.15(m,1H),7.12(d,J=7.7Hz,2H),6.85(s,1H),5.77-5.66(m,2H),4.04(t,J=8.0Hz,4H),3.28(s,2H),2.92(M,1H),2.84(t,J=6.8Hz,2H),2.76(s,1H),2.46-2.38(m,

2H),2.05-1.95(m,5H),1.95(d,J＝13.7Hz,3H),1.38(s,1H),0.93(t,J＝6.4Hz,6H).

[3288] JG-P2 ESI 716.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.73(s,1H),7.46(t,J＝7.7Hz,1H),7.25-7.19(m,1H),7.15(d,J＝7.6Hz,2H),6.91(s,1H),5.91(M,1H),5.64(t,J＝7.6Hz,1H),4.12(t,J＝7.8Hz,4H),3.47-3.32(m,2H),2.95-2.77(m,3H),2.65-2.55(m,1H),2.50-2.40(m,2H),2.02(d,J＝2.2Hz,6H),1.96-1.88(m,1H),1.75-1.67(m,1H),1.39-1.28(m,1H),0.92-0.84(m,6H).

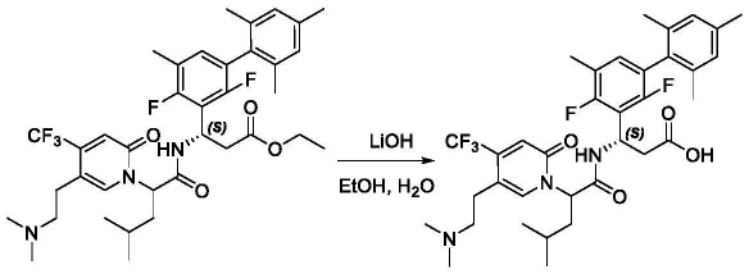
[3289] 3-104.(3S)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物JH-P1和JH-P2)的制备

[3290] 步骤1:(3S)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[3291] 

[3292] 将(S)-3-氨基-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(220mg,0.61mmol)、2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(250mg,0.65mmol)、TCFH(364mg,1.3mmol)和NMI(266mg,3.25mmol)与CH_3CN(4.5mL)中的混合物在60℃下搅拌30分钟。将反应浓缩,并且在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～80%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色固体的(3S)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(300mg)。产率71.1%(ESI 692.3 $[M+H]^+$)。

[3293] 步骤2:(3S)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[3294] 

[3295] 将(3S)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(300mg,0.43mmol)用含LiOH-H_2O(56mg,1.34mmol)的MeOH(4mL)和H_2O(1mL)在室温下处理1小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 5～6。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(35-62% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物JH-P1

(113mg)和JH-P2(87mg)。

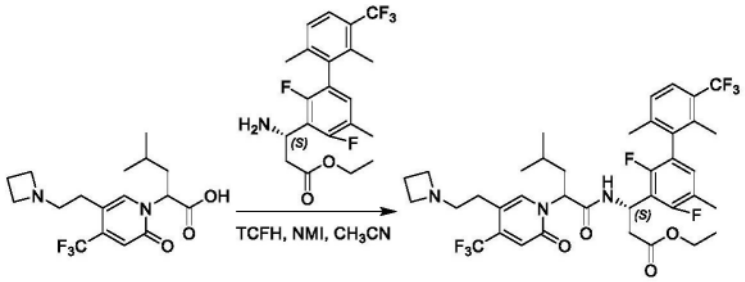
[3296] JH-P1 ESI 664.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.86(s,1H),6.96-6.77(m,4H),5.81-5.63(m,2H),3.10(d,J＝21.9Hz,2H),2.98-2.86(m,3H),2.76-2.63(m,7H),2.25(d,J＝19.9Hz,6H),2.01-1.92(m,5H),1.87(s,3H),1.44-1.35(m,1H),0.93(t,J＝6.8Hz,6H).

[3297] JH-P2 ESI 664.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.83(d,J＝

[3298] 11.6Hz,1H),7.01-6.84(m,4H),5.85(d,J＝8.7Hz,1H),5.63(s,1H),3.25-3.09(m,2H),3.05-2.91(m,2H),2.77(s,7H),2.55(d,J＝14.8Hz,1H),2.28(d,J＝10.3Hz,6H),1.96(d,J＝3.6Hz,6H),1.93-1.85(m,1H),1.80-1.67(m,1H),1.39-1.27(m,1H),0.93-0.81(m,6H).

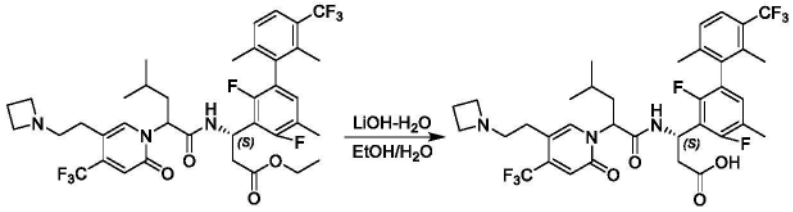
[3299] 3-105.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-3-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物JI-P1和JI-P2)的制备

[3300] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-3-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[3301] 

[3302] 将(3S)-3-氨基-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(174.5mg,0.42mmol)、2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(150.0mg,0.42mmol)、TCFH(140.3mg,0.50mmol)和NMI(137.9mg,1.68mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈淡黄色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-3-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(160.0mg)。产率51%(ESI 758.3[M+H]$^+$)。

[3303] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-3-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[3304] 

[3305] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-3-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-

3-基)丙酸乙酯(160.0mg,0.21mmol)用含LiOH-H_2O(26.4mg,0.63mmol)的EtOH(2mL)和水(0.5mL)在室温下处理1小时。将反应混合物用2N HCl酸化到PH 4～5。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-80% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物JI-P1(39.5mg)和JI-P2(53.3mg)。

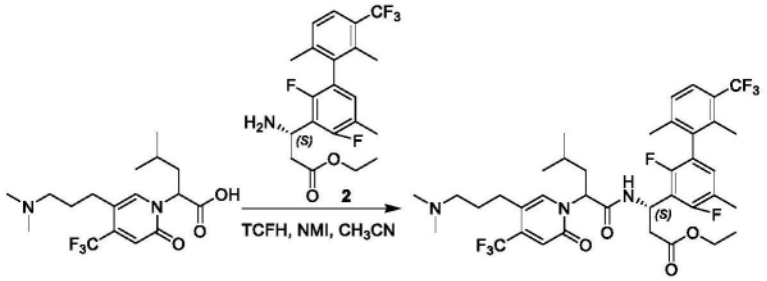
[3306] JI-P1 ESI 730.2$(M+H)^+$ ^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.80(d,J=

[3307] 4.4Hz,1H),7.57(d,J=8.1Hz,1H),7.27(d,J=8.0Hz,1H),6.92(t,J=8.2Hz,1H),6.86(s,1H),5.79-5.61(m,2H),4.01(t,J=8.1Hz,4H),3.37-3.31(m,1H),3.29-3.20(m,1H),2.95-2.80(m,3H),2.71-2.64(m,1H),2.49-2.35(m,2H),2.26(s,3H),2.14-1.92(m,8H),1.46-1.30(m,1H),0.93(t,J=6.7Hz,6H).

[3308] JI-P2 ESI 730.1$(M+H)^+$ ^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.70(s,1H),7.59(d,J=8.1Hz,1H),7.30(d,J=8.1Hz,1H),6.98(t,J=8.2Hz,1H),6.92(s,1H),5.94-5.88(m,1H),5.64-5.58(m,1H),4.10(t,J=8.0Hz,4H),3.44-3.32(m,2H),2.96-2.74(m,3H),2.58-2.37(m,3H),2.30(s,3H),2.12(s,3H),2.07(d,J=2.6Hz,3H),2.00-1.86(m,1H),1.80-1.66(m,1H),1.41-1.31(m,1H),0.92-0.85(m,6H).

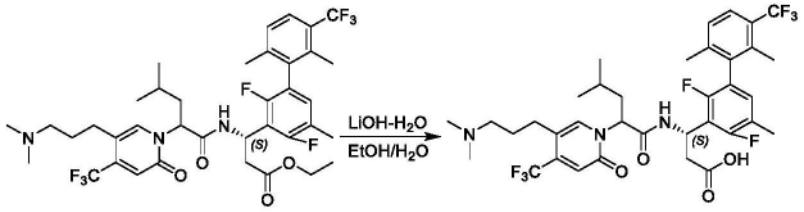
[3309] 3-106.(3S)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物JJ-P1和JJ-P2)的制备

[3310] 步骤1:(3S)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[3311] 

[3312] 将(3S)-3-氨基-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(114.6mg,0.28mmol)、2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(100.0mg,0.28mmol)、TCFH(95.4mg,0.34mmol)和NMI(92.0mg,1.12mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈淡黄色固体的(3S)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-3-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(100.0mg)。产率48%(ESI 760.3$[M+H]^+$)。

[3313] 步骤2:(3S)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[3314] 

[3315] 将(3S)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(100.0mg,0.13mmol)用含LiOH-H_2O(16.4mg,0.39mmol)的EtOH(2mL)和水(0.5mL)在室温下处理1小时。将反应混合物用2N HCl酸化到pH 4～5。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-80% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物JJ-P1(6.0mg)和JJ-P2(36.5mg)。

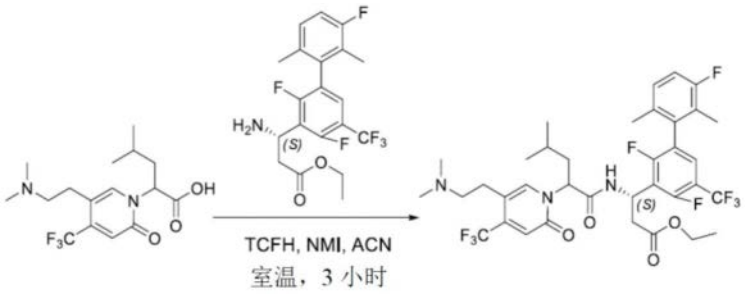
[3316] JJ-P1 ESI 732.2(M+H)$^+$ ^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.77(d,J=

[3317] 3.4Hz,1H),7.56(d,J=8.1Hz,1H),7.26(d,J=8.0Hz,1H),6.90(t,J=8.1Hz,1H),6.79(s,1H),5.81-5.67(m,2H),3.14-3.00(m,2H),2.97-2.89(m,1H),2.78(s,6H),2.72-2.58(m,3H),2.25(s,3H),2.11-1.81(m,10H),1.41-1.29(m,1H),0.93(d,J=6.6Hz,6H).

[3318] JJ-P2 ESI 732.2(M+H)$^+$ ^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.79(s,1H),7.58(d,J=8.1Hz,1H),7.29(d,J=8.0Hz,1H),6.95(t,J=8.1Hz,1H),6.84(s,1H),5.86-5.80(m,1H),5.61-5.55(m,1H),3.11-2.91(m,2H),2.91-2.82(m,1H),2.77(s,6H),2.70-2.51(m,3H),2.29(s,3H),2.14-2.04(m,6H),2.03-1.88(m,3H),1.67-1.58(m,1H),1.38-1.28(m,1H),0.92-0.81(m,6H).

[3319] 3-107.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸(化合物JK-P1和JK-P2)的制备

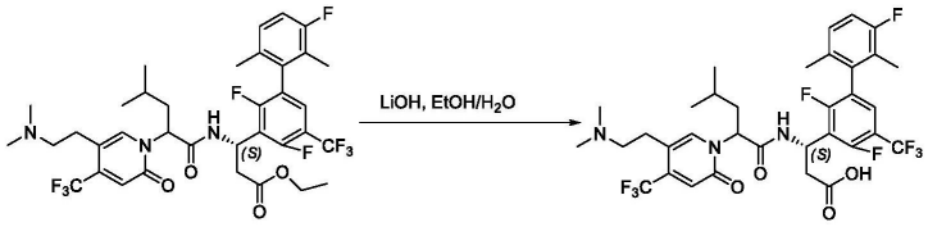
[3320] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯

[3321] 

[3322] 将(3S)-3-氨基-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(120mg,0.29mmol)、2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(100mg,0.29mmol)、TCFH(157mg,0.56mmol)和NMI(69mg,0.84mmol)于MeCN(5mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 97:3)进行纯化,以产生呈无色油的(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-

5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(120mg)。产率55％(ESI 750.3(M+H)$^+$)。

[3323] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸

[3324] 

[3325] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(100mg,0.13mmol)用含LiOH-H_2O(27mg,0.65mmol)的EtOH(3mL)和H_2O(1mL)在室温下处理3小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60％ CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物JK-P1(30.3mg)和JK-P2(23.1mg)。

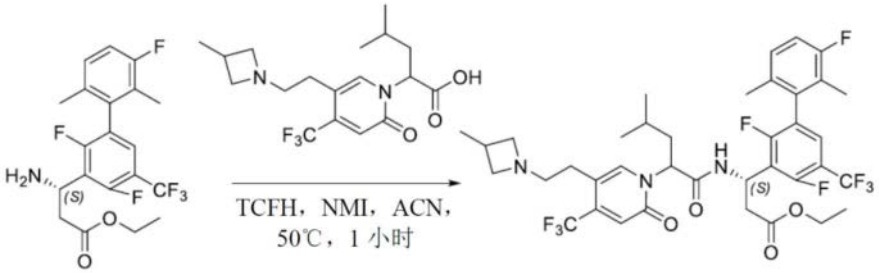
[3326] JK-P1 ESI 722.3(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,DMSO)δ9.26(d,J＝

[3327] 6.4Hz,1H),7.78(s,1H),7.62(t,J＝7.5Hz,1H),7.25-7.12(m,2H),6.70(s,1H),5.58-5.55(m,1H),5.46(d,J＝6.2Hz,1H),3.04-2.87(m,2H),2.67-2.52(m,2H),2.36(t,J＝7.3Hz,2H),2.18(s,6H),1.96-1.73(m,8H),1.35-1.27(m,1H),0.85-0.83(m,6H).

[3328] JK-P2 ESI 722.3(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.84(s,1H),7.48(t,J＝7.6Hz,1H),7.24-7.10(m,1H),7.04(t,J＝9.0Hz,1H),6.90(s,1H),5.80-5.78(m,1H),5.66(t,J＝7.8Hz,1H),3.19-3.15(m,2H),2.96(t,J＝7.2Hz,2H),2.92-2.76(m,7H),2.69-2.66(m,1H),2.00(d,J＝2.4Hz,3H),1.97-1.92(m,3H),1.93-1.86(m,1H),1.79-1.70(m,1H),1.33-1.30(m,1H),0.88 -0.85(m,6H).

[3329] 3-108.(3S)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸(化合物JL-P1和JL-P2)的制备

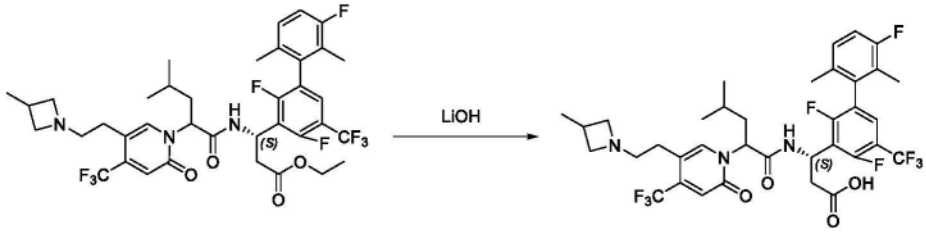
[3330] 步骤1:(3S)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯

[3331] 

[3332] 将(3S)-3-氨基-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(120mg,0.28mmol)、4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸(105mg,0.28mmol)、NMI(69mg,0.84mmol)和TCFH(117mg,

0.42mmol)于CH_3CN(10mL)中的混合物在50℃下搅拌1小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 10:1)进行纯化,以产生呈黄色油的(3S)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(151mg)。产率68.0%(ESI 776.3[M+H]$^+$)。

[3333] 步骤2:(3S)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸

[3334] 

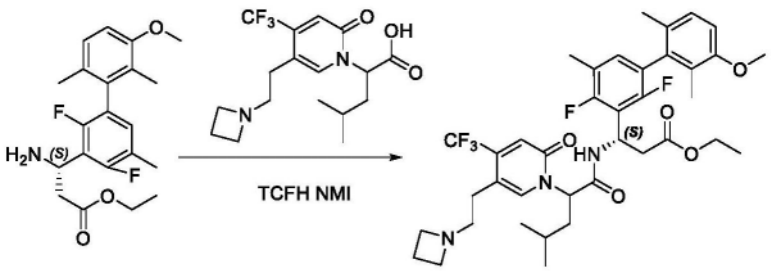
[3335] 将(3S)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(151mg,0.19mmol)用含LiOH-H_2O(24.5mg,0.58mmol)的EtOH(3mL)和水(1mL)在室温下处理1小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4~5。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(20-70% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物JL-P1(49mg)和JL-P2(51mg)。

[3336] JL-P1 ESI 748.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.81(s,1H),7.42(t,J=7.5Hz,1H),7.13(t,J=5.9Hz,1H),7.02(t,J=8.9Hz,1H),6.84(s,1H),5.77-5.65(m,2H),4.13(t,J=9.2Hz,2H),3.67(t,J=8.8Hz,2H),3.30-3.20(m,2H),2.89-2.81(m,5H),2.04-1.83(m,8H),1.41-1.35(m,1H),1.24(d,J=6.9Hz,3H),0.93(t,J=6.0Hz,6H).

[3337] JL-P2 ESI 748.2(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.77(s,1H),7.49(t,J=7.5Hz,1H),7.20-7.13(m,1H),7.04(t,J=8.9Hz,1H),6.90(s,1H),5.89-5.81(m,1H),5.66(t,J=7.8Hz,1H),4.13(t,J=9.2Hz,2H),3.66(s,2H),3.30(s,2H),2.96-2.74(m,4H),2.68-2.62(m,1H),2.00(d,J=2.2Hz,3H),1.97-1.83(m,4H),1.77-1.71(m,1H),1.36-1.29(m,1H),1.25(d,J=6.9Hz,3H),0.90-0.85(m,6H).

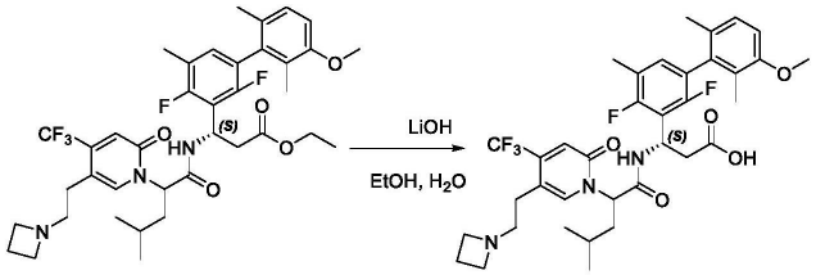
[3338] 3-109.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4'-二氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物JM-P1和JM-P2)的制备

[3339] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4'-二氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[3340] 

[3341] 将(3S)-3-氨基-3-(2,4-二氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(190mg,0.5mmol)、2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(198mg,0.55mmol)、TCFH(302mg,1.08mmol)和NMI(220mg,2.7mmol)与CH_3CN(4mL)中的混合物在25℃下搅拌1小时。将反应浓缩,并且在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～90%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4-二氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(250mg)。产率69.4%(ESI 720.3$[M+H]^+$)。

[3342] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4'-二氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[3343] 

[3344] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4'-二氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(250mg,0.35mmol)用含LiOH-H_2O(42mg,1mmol)的EtOH(4mL)和H_2O(1mL)在室温下处理30分钟。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 5～6。将反应在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC A(35-65% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物JM-P1(68mg)和JM-P2(86mg)。

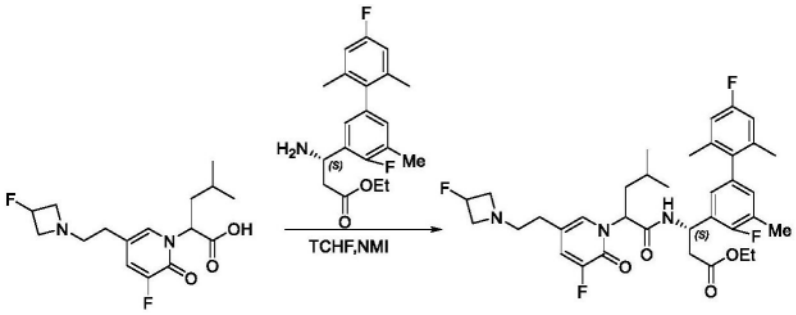
[3345] JM-P1 ESI 692.3$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.79(s,1H),7.04(d,J=8.4Hz,1H),6.90-6.79(m,3H),5.77-5.63(m,2H),3.99(t,J=8.0Hz,4H),3.81(s,3H),3.30-3.23(m,2H),2.94-2.81(m,3H),2.70-2.61(m,1H),2.46-2.35(m,2H),2.24(s,3H),1.97(t,J=7.6Hz,2H),1.93-1.77(m,6H),1.44-1.34(m,1H),0.92(t,J=6.2Hz,6H).

[3346] JM-P2 ESI 692.3$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.69(s,1H),7.06(d,J=8.4Hz,1H),6.96-6.82(m,3H),5.95-5.87(m,1H),5.61(t,J=7.7Hz,1H),4.12(t,J=8.1Hz,4H),3.82(s,3H),3.47-3.33(m,2H),2.98-2.73(m,3H),2.56-2.40(m,3H),2.28(s,3H),1.97-1.88(m,4H),1.86(d,J=3.0Hz,3H),1.78-1.68(m,1H),1.41-1.30(m,1H),0.88(dd,J=10.5,6.6Hz,6H).

[3347] 3-110.(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-

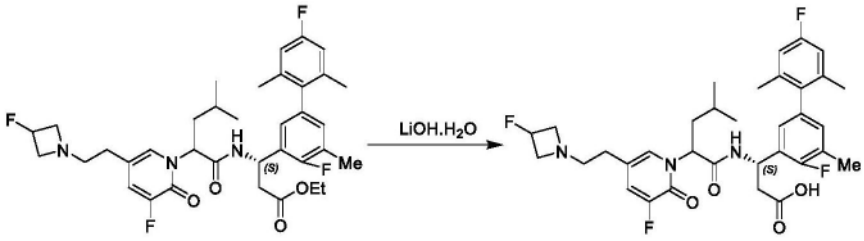
5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(JN-P1和JN-P2)的制备

[3348] 步骤1:(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[3349] 

[3350] 将2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(200.0mg,0.61mmol)、(S)-3-氨基-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(260.0mg,0.61mmol)、TCHF(205.0mg,0.73mmol)和NMI(150.0mg,1.83mmol)于CH_3CN(4mL)中的混合物在室温下搅拌1.5小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色固体的(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(210.0mg)。产率52.5%(ESI 658.3$[M+H]^+$)。

[3351] 步骤2:(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[3352] 

[3353] 将(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(210.0mg,0.32mmol)用含LiOH-H_2O(150.0mg,3.2mmol)的THF(4mL)和水(2mL)在30℃下处理1小时。将反应混合物用2N HCl酸化到pH 4～5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% MeCN)进行纯化,以产生呈白色固体的非对映异构体产物JN-P1(81mg)和JN-P2(83mg)。

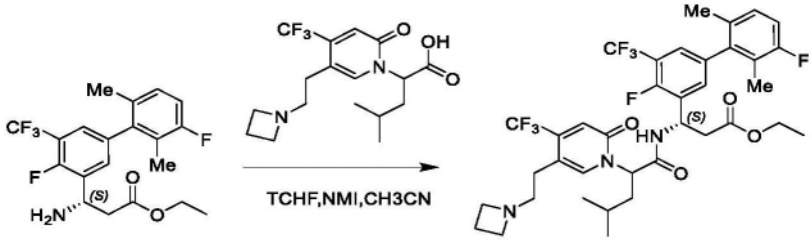
[3354] JN-P1 ESI 630.2$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.30(s,1H),7.25-7.22(m,1H),6.77-6.75(m,1H),6.72-6.69(m,3H),5.55(t,J=8.0Hz,1H),5.40-5.37(m,1H),5.18-5.01(m,1H),3.99-3.82(m,2H),3.66-3.48(m,2H),3.06-2.99(m,2H),2.66-2.50(m,4H),2.18(d,J=1.5Hz,3H),1.89-1.81(m,5H),1.78(s,3H),1.34-1.27(m,1H),0.85-0.78(m,6H).

[3355] JN-P2 ESI 630.2$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.27-7.23(m,2H),6.80(d,J=6.9Hz,2H),6.73(d,J=9.6Hz,2H),5.56-5.49(m,2H),5.28-5.11(m,1H),4.33-4.18(m,2H),3.97-3.83(m,2H),3.27-3.22(m,2H),2.64-2.35(m,4H),2.21(d,J=1.9Hz,3H),1.89-

1.82(m,7H),1.69-1.62(m,1H),1.31-1.21(m,1H),0.83-0.78(m,6H).

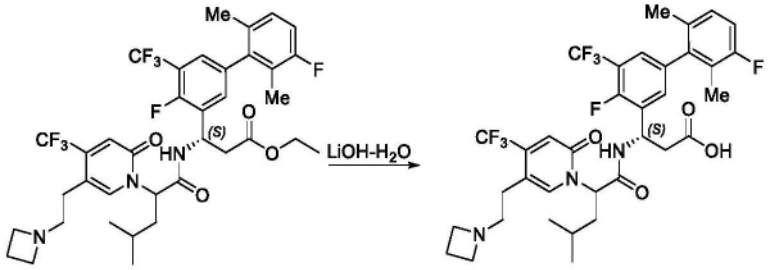
[3356] 3-111.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3',4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸的制备

[3357] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3',4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[3358] 

[3359] 将(S)-3-氨基-3-(3',4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(230mg,0.57mmol)、2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(205mg,0.57mmol)、NMI(0.6mL)和TCFH(241mg,0.86mmol)于CH_3CN(3mL)中的混合物在室温下搅拌2.0小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物通过制备型HPLC A(50-80% CH3CN)进行纯化,以产生呈白色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3',4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(320mg)。产率76%(ESI 744.2 $[M+H]^+$)。

[3360] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3',4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[3361] 

[3362] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3',4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(320mg,0.43mmol)用含LiOH-H_2O(35mg,0.84mmol)的MeOH(3.0mL)和H_2O(1.0mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 5~6。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(50-80% CH_3CN)进行纯化,以产生呈白色固体的非对映异构体产物JO-P1(100mg)和JO-P2(102mg)。

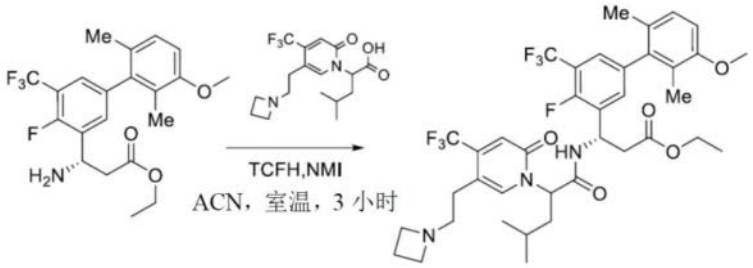
[3363] JO-P1 ESI 716.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.84(s,1H),7.42-7.29(m,2H),7.18-7.03(m,1H),6.98(t,J=9.0Hz,1H),6.71(d,J=10.0Hz,1H),5.70-5.50(m,2H),4.05(t,J=8.1Hz,4H),3.30-3.25(m,1H),2.87-2.65(m,4H),2.50-2.38(m,2H),2.08-1.86(m,

5H),1.83-1.68(m,3H),1.47-1.33(m,1H),0.93-0.85(m,6H).

[3364] JO-P2 ESI 716.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.73(s,1H),7.48-7.38(m,2H),7.19-7.09(m,1H),7.00(t,J=9.0Hz,1H),6.88(s,1H),5.88-5.78(m,1H),5.61(t,J=7.5Hz,1H),4.13(t,J=8.1Hz,4H),3.49-3.32(m,2H),2.97-2.73(m,2H),2.70-2.40(m,4H),2.05-1.85(m,7H),1.73-1.60(m,1H),1.44-1.26(m,1H),0.87(d,J=6.6Hz,6H).

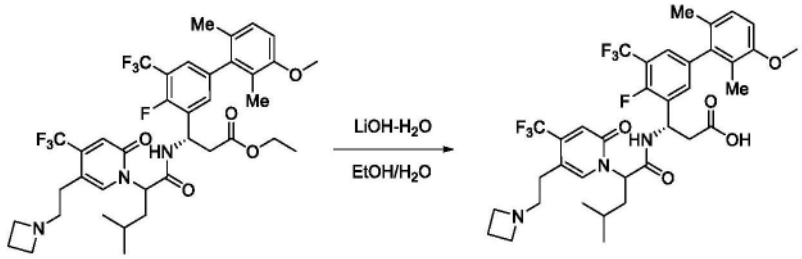
[3365] 3-112.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸(化合物JP-P1和JP-P2)的制备

[3366] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯

[3367] 

[3368] 将(S)-3-氨基-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(200mg,0.48mmol)、2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(173mg,0.48mmol)、NMI(120mg,1.44mmol)和TCFH(160mg,0.58mmol)于CH_3CN(8mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH4HCO3,B:CH3CN,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(270mg)。产率72%(ESI 756.2[M+H]$^+$)。

[3369] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸

[3370] 

[3371] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(270mg,0.36mmol)用含LiOH-H_2O(60mg,1.44mmol)的EtOH(3mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 5～6。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物

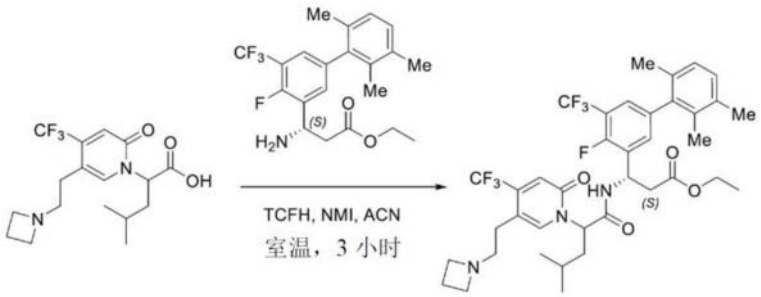
JP-P1(75mg)和JP-P2(85mg)。

[3372] JP-P1 ESI 727.8(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.83(s,1H),7.36-7.25(m,2H),7.05(t,J=8.7Hz,1H),6.87-6.73(m,2H),5.64-5.59(m,2H),4.04(t,J=8.1Hz,4H),3.82(s,3H),3.29-3.25(m,2H),2.85-2.69(m,4H),2.47-2.39(m,2H),2.05-1.94(m,2H),1.91-1.68(m,6H),1.43-1.37(m,1H),0.94-0.90(m,6H).

[3373] JP-P2 ESI 727.8(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.73(s,1H),7.42-7.31(m,2H),7.09(d,J=8.3Hz,1H),6.89-6.87(m,2H),5.81-5.78(m,1H),5.61(t,J=7.6Hz,1H),4.13(t,J=8.0Hz,4H),3.83(s,3H),3.44-3.32(m,2H),2.94-2.42(m,6H),2.00-1.84(m,7H),1.68-1.61(m,1H),1.41-1.34(m,1H),0.87-0.85(m,6H).

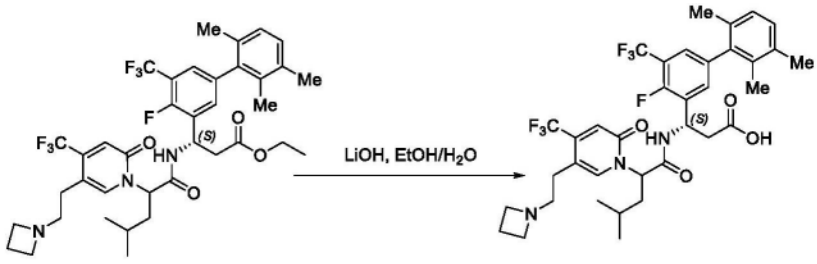
[3374] 3-113.(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸(化合物JQ-P1和JQ-P2)的制备

[3375] 步骤1:(S)-3-(-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯

[3376] 

[3377] 将(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(170mg,0.43mmol)、2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(155mg,0.43mmol)、TCFH(241mg,0.86mmol)和NMI(106mg,1.3mmol)于MeCN(5mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 10:1)进行纯化,以产生呈无色油的(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(200mg)。产率63%(ESI 740.3(M+H)$^+$)。

[3378] 步骤2:(S)-3-(-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸

[3379] 

[3380] 将(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(200mg,0.27mmol)用含LiOH-H_2O(53mg,1.27mmol)的EtOH(3mL)和H_2O(1mL)在室温下处理

2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物JQ-P1(62mg)和JQ-P2(87mg)。

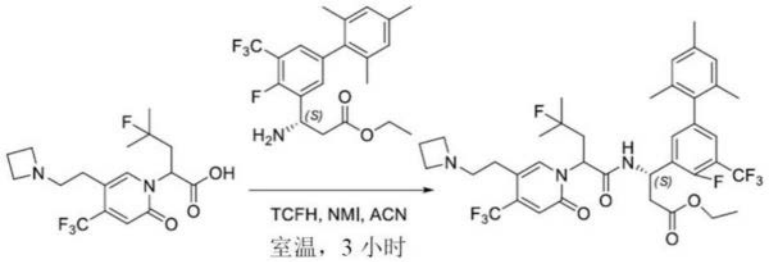
[3381] JQ-P1 ESI 712.3$(M+H)^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.82(d,J=

[3382] 5.2Hz,1H),7.36(s,1H),7.29-7.22(m,1H),7.07(d,J=7.7Hz,1H),7.03-6.92(m,1H),6.75(d,J=16.4Hz,1H),5.62-5.60(m,2H),4.05(t,J=7.9Hz,4H),3.30(s,2H),2.83(d,J=3.3Hz,2H),2.76-2.64(m,2H),2.54-2.37(m,2H),2.26(s,3H),2.06-1.95(m,2H),1.99-1.92(m,3H),1.78(s,3H),1.39(d,J=6.4Hz,1H),0.94-0.90(m,6H).

[3383] JQ-P2 ESI 712.3$(M+H)^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.73(s,1H),7.41(d,J=6.4Hz,1H),7.32(d,J=6.3Hz,1H),7.08(d,J=7.7Hz,1H),7.01(d,J=7.7Hz,1H),6.88(s,1H),5.80(d,J=10.3Hz,1H),5.61(t,J=7.7Hz,1H),4.13(t,J=7.9Hz,4H),3.34-3.29(m,2H),2.91(d,J=16.4Hz,1H),2.85-2.74(m,1H),2.68-2.64(m,1H),2.58-2.38(m,3H),2.28(s,3H),1.98-1.93(m,7H),1.67-1.64(m,1H),1.39-1.37(m,1H),0.87(s,6H).

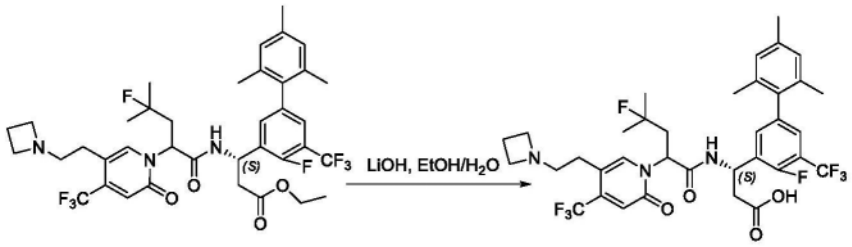
[3384] 3-114.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸(化合物JR-P1和JR-P2)的制备

[3385] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯

[3386] 

[3387] 将(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(170mg,0.43mmol)、2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸(163mg,0.43mmol)、TCFH(241mg,0.86mmol)和NMI(106mg,1.3mmol)于MeCN(5mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 97:3)进行纯化,以产生呈无色油的(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(100mg)。产率31%(ESI 758.3$(M+H)^+$)。

[3388] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸

[3389] 

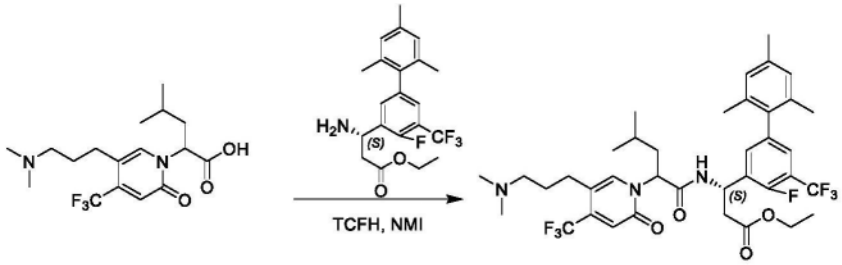
[3390] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯(100mg,0.13mmol)用含LiOH-H_2O(27mg,0.65mmol)的EtOH(3mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物JR-P1(36mg)和JR-P2(22mg)。

[3391] JR-P1 ESI 730.3$(M+H)^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.90(s,1H),7.26(d,J=6.4Hz,2H),6.92(s,2H),6.58(s,1H),5.65(s,1H),5.59-5.50(m,1H),4.09(t,J=8.1Hz,4H),3.33(d,J=11.0Hz,2H),2.90-2.40(m,8H),2.30(s,3H),1.99-1.90(m,3H),1.84(d,J=15.3Hz,3H),1.46-1.25(m,6H).

[3392] JR-P2 ESI 730.3$(M+H)^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.73(s,1H),7.43(d,J=4.9Hz,1H),7.32(d,J=6.5Hz,1H),6.94(s,2H),6.88(s,1H),5.78(t,J=6.6Hz,2H),4.14(s,4H),3.51-3.36(m,2H),2.92(d,J=15.8Hz,1H),2.82-2.79(m,1H),2.68-2.42(m,5H),2.30(s,3H),2.16-2.13(m,1H),1.95(d,J=3.6Hz,6H),1.34-1.31(m,6H).

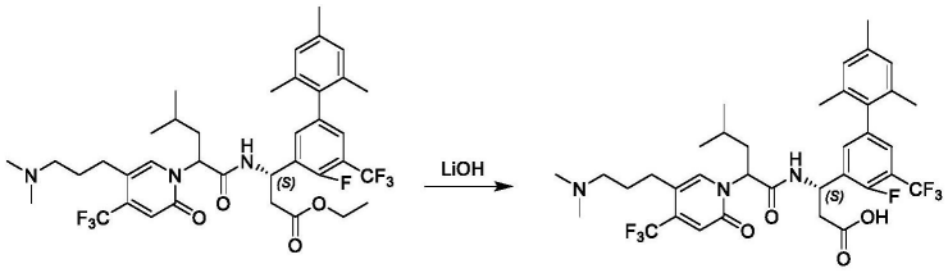
[3393] 3-115.(3S)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物JS-P1和JS-P2)的制备

[3394] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[3395] 

[3396] 将(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(290mg,0.73mmol)、2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(240mg,0.662mmol)、N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(278mg,0.993mmol)和1-甲基咪唑(217mg,2.65mmol)于乙腈(10mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将混合物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈白色固体的(3S)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(370mg)。产率75%(ESI 742.2$(M+H)^+$)。

[3397] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[3398] 

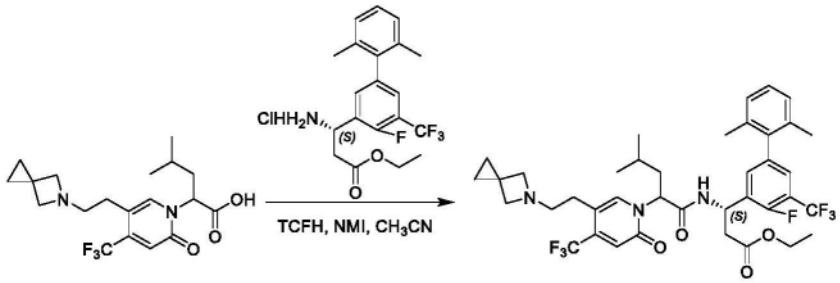
[3399] 将(3S)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(370mg,0.50mmol)用含LiOH-H_2O(84mg,2.0mmol)的MeOH(5mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4~5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物JS-P1(123mg)和JS-P2(91mg)。

[3400] JS-P1 ESI 713.9$(M+H)^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.78(s,1H),7.35(d,J=5.0Hz,1H),7.30-7.21(m,1H),6.91(d,J=13.8Hz,2H),6.68(s,1H),5.70-5.66(m,1H),5.59(t,J=6.8Hz,1H),3.09-3.04(m,2H),2.79(s,6H),2.74-2.63(m,4H),2.29(s,3H),2.03-1.95(m,7H),1.78(s,3H),1.42-1.33(m,1H),0.94-0.91(m,6H).

[3401] JS-P2 ESI 713.9$(M+H)^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.80(s,1H),7.37-7.30(m,2H),6.94(s,2H),6.83(s,1H),5.76-5.72(m,1H),5.58(t,J=7.6Hz,1H),3.05-3.00(m,2H),2.79(s,6H),2.74-2.49(m,4H),2.30(s,3H),2.03-1.91(m,9H),1.67-1.60(m,1H),1.37-1.29(m,1H),0.86-0.83(m,6H).

[3402] 3-116.(3S)-3-(2-(5-(2-(5-氮杂螺环[2.3]己烷-5-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物JT-P1和JT-P2)的制备

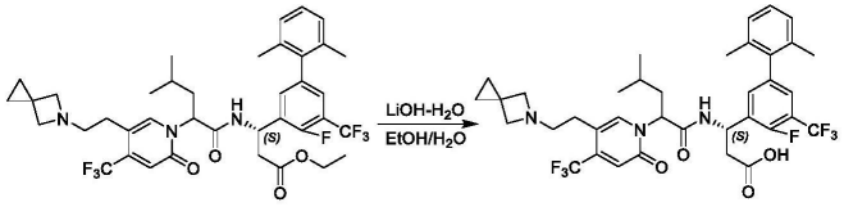
[3403] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(5-氮杂螺环[2.3]己烷-5-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[3404] 

[3405] 将(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯盐酸盐(150mg,0.36mmol)、2-(5-(2-(5-氮杂螺环[2.3]己烷-5-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(139.0mg,0.36mmol)、TCHF(120.6mg,0.43mmol)和NMI(88.7mg,1.08mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将溶剂在真空中去

除,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈淡黄色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(5-氮杂螺环[2.3]己烷-5-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(100mg)。产率37%(ESI 752.3$[M+H]^+$)。

[3406] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(5-氮杂螺环[2.3]己烷-5-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[3407] 

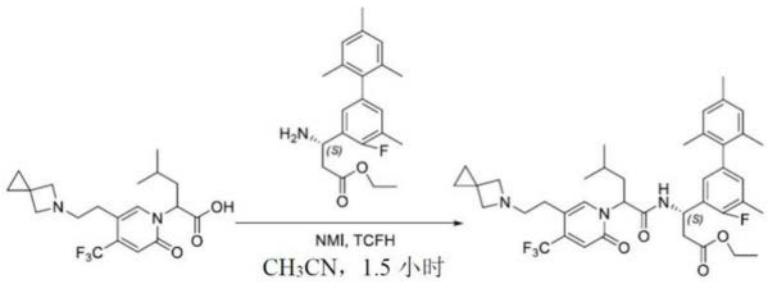
[3408] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(5-氮杂螺环[2.3]己烷-5-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(100.0mg,0.13mmol)用含LiOH-H_2O(16.4mg,0.39mmol)的EtOH(2mL)和水(0.5mL)在室温下处理1小时。将反应混合物用2N HCl酸化到pH 5～6。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-80% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物JT-P1(29mg)和JT-P2(38mg)。

[3409] JT-P1 ESI 724.2$(M+H)^+$ ^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.84(s,1H),7.40(d,J=5.2Hz,1H),7.29(d,J=6.3Hz,1H),7.19-7.06(m,3H),6.73(s,1H),5.67-5.60(m,2H),4.10(s,4H),3.42-3.33(m,2H),2.87(t,J=7.1Hz,2H),2.72(d,J=6.9Hz,2H),2.07-1.90(m,5H),1.84(s,3H),1.46-1.34(m,1H),1.00-0.88(m,6H),0.75(s,4H).

[3410] JT-P2 ESI 724.2$(M+H)^+$ ^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.75(s,1H),7.46-7.43(m,1H),7.37-7.34(m,1H),7.21-7.10(m,3H),6.88(s,1H),5.81-5.76(m,1H),5.63(t,J=7.7Hz,1H),4.26-4.09(m,4H),3.53-3.39(m,2H),3.03-2.75(m,2H),2.70-2.50(m,2H),2.04-1.91(m,7H),1.69-1.60(m,1H),1.45-1.35(m,1H),0.90-0.86(m,6H),0.83-0.72(m,4H).

[3411] 3-117.(3S)-3-(2-(5-(2-(5-氮杂螺环[2.3]己烷-5-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸(化合物JU-P1和JU-P2)的制备

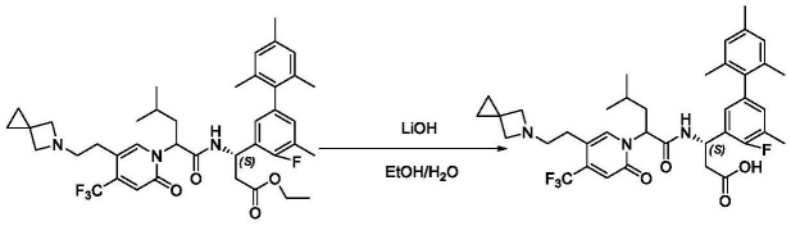
[3412] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(5-氮杂螺环[2.3]己烷-5-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸乙酯

[3413] 

[3414] 将2-(5-(2-(5-氮杂螺环[2.3]己烷-5-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1

(2H)-基)-4-甲基戊酸(150mg,0.39mmol)、(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(133mg,0.39mmol)、NMI(160mg,1.96mmol)和TCHF(218mg,0.78mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌1.5小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 9:1)进行纯化,以产生呈无色油的(3S)-3-(2-(5-(2-(5-氮杂螺环[2.3]己烷-5-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(180mg)。产率65%(ESI 712.3$[M+H]^+$)。

[3415] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(5-氮杂螺环[2.3]己烷-5-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸

[3416] 

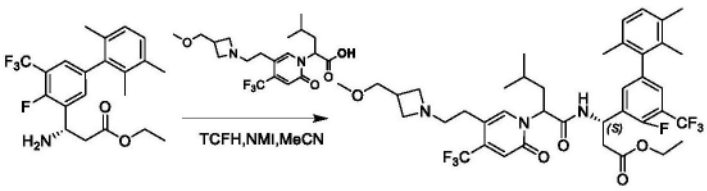
[3417] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(5-氮杂螺环[2.3]己烷-5-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(180mg,0.25mmol)用含LiOH-H_2O(53mg,1.27mmol)的EtOH(3mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4~5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物JU-P1(51mg)和JU-P2(60mg)。

[3418] JU-P1 ESI 684.3$(M+H)^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.75(s,1H),6.92-6.89(m,5H),5.60(t,J=7.2Hz,1H),5.75-5.72(m,1H),4.27(d,J=8.1Hz,4H),3.55-3.40(m,2H),2.98-2.53(m,4H),2.28(s,3H),2.30(s,3H),2.08-1.93(m,7H),1.99-1.95(m,1H),1.42-1.40(m,1H),1.09-0.69(m,10H).

[3419] JU-P2 ESI 684.3$(M+H)^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.75(s,1H),7.00-6.80(m,5H),5.74-5.70(m,1H),5.60(t,J=7.6Hz,1H),4.18(s,4H),3.58-3.42(m,2H),2.97(d,J=16.0Hz,1H),2.89-2.74(m,1H),2.67-2.63(m,1H),2.53-2.50(m,1H),2.29(d,J=11.2Hz,6H),2.03-1.97(m,7H),1.65-1.61(m,1H),1.43-1.41(m,1H),0.88(d,J=5.6Hz,6H),0.77(t,J=10.3Hz,4H).

[3420] 3-118.(3S)-3-(4-氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物JV-P1和JV-P2)的制备

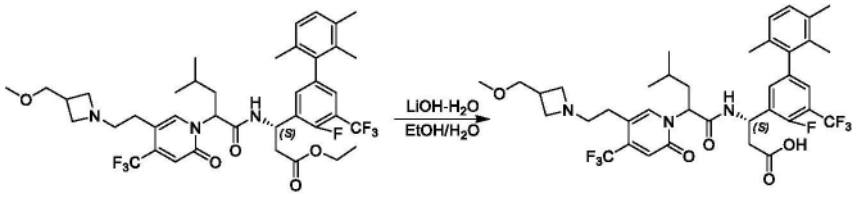
[3421] 步骤1:(3S)-3-(4-氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[3422] 

[3423] 将(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸乙酯

(240mg,0.60mmol)、2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(242mg,0.60mmol)、NMI(197mg,1.8mmol)和TCFH(252mg,0.9mmol)于CH_3CN(8mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:CH_3CN,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色油的(3S)-3-(4-氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(270mg)。产率57%(ESI 784.0$[M+H]^+$)。

[3424] 步骤2:(3S)-3-(4-氟-2',-3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[3425] 

[3426] 将(3S)-3-(4-氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(270mg,0.34mmol)用含LiOH-H_2O(57mg,1.36mmol)的EtOH(3mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 5～6。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物JV-P1(67mg)和JV-P2(90mg)。

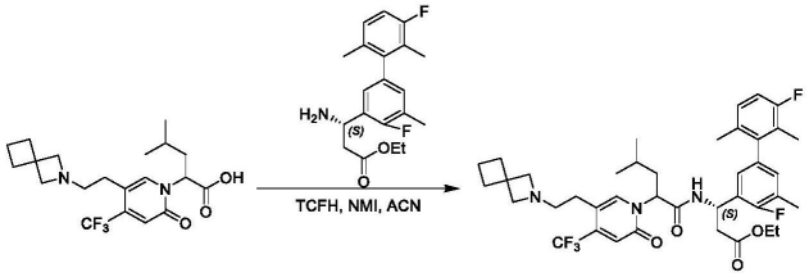
[3427] JV-P1 ESI 755.9$(M+H)^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.83(d,J=

[3428] 5.9Hz,1H),7.38-7.24(m,2H),7.08-6.95(m,2H),6.74(d,J=19.4Hz,1H),5.64-5.60(m,2H),4.13-4.09(m,2H),3.89-3.81(m,2H),3.47-3.38(m,5H),3.28-3.24(m,2H),3.05-2.95(s,1H),2.89-2.66(m,4H),2.26(d,J=2.9Hz,3H),2.06-1.89(m,5H),1.76-1.75(m,3H),1.44-1.36(m,1H),0.94-0.91(m,6H).

[3429] JV-P2 ESI 755.9$(M+H)^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.73(s,1H),7.42-7.31(m,2H),7.09-7.00(m,2H),6.88(s,1H),5.81-5.78(m,1H),5.61(t,J=7.6Hz,1H),4.25-4.17(m,2H),3.98-3.88(m,2H),3.50(d,J=4.4Hz,2H),3.45-3.32(m,5H),3.11-3.02(m,1H),2.94-2.74(m,2H),2.68-2.51(m,2H),2.28(s,3H),2.00-1.89(m,7H),1.69-1.61(m,1H),1.42-1.33(m,1H),0.88-0.86(m,6H).

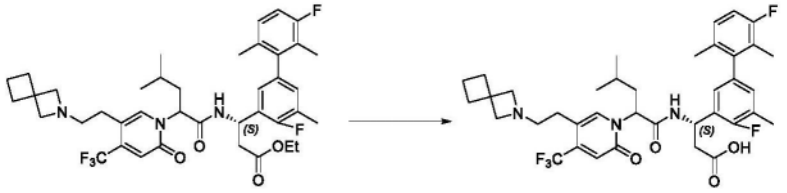
[3430] 3-119.(S)-3-((R)-2-(5-(2-(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物JW-P1和JW-P2)的制备

[3431] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[3432] 

[3433] 将2-(5-(2-(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(250.0mg,0.63mmol)、(S)-3-氨基-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯盐酸盐(218.0mg,0.63mmol)、TCHF(210.0mg,0.75mmol)和NMI(155.0mg,1.89mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:CH3CN,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(300.0mg)。产率66.1%(ESI 730.0$[M+H]^+$)。

[3434] 步骤2:(S)-3-((R)-2-(5-(2-(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[3435] 

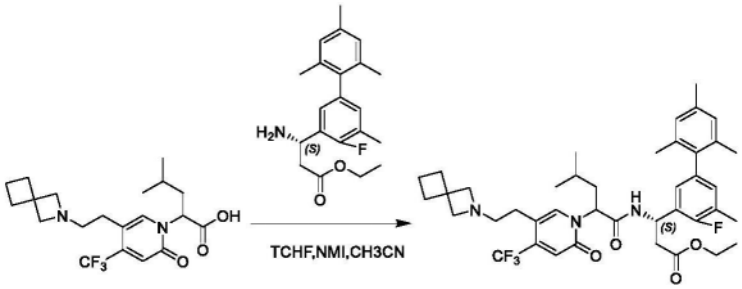
[3436] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(300.0mg,0.41mmol)用含LiOH-H_2O(86.0mg,2.05mmol)的EtOH(4mL)和水(2mL)在30℃下处理1小时。将反应混合物用2N HCl酸化到pH 4～5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物JW-P1(64mg)和JW-P2(85mg)。

[3437] JW-P1 ESI 702.2$(M+H)^+$ ^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.82(s,1H),7.10-6.99(m,1H),6.96-6.81(m,3H),6.76(d,J=6.0Hz,1H),5.65-5.59(m,2H),4.05-3.88(m,4H),3.26-3.12(m,2H),2.83(t,J=7.0Hz,2H),2.68(d,J=6.6Hz,2H),2.33-2.15(m,7H),2.00-1.73(m,10H),1.46-1.32(m,1H),0.94-0.91(m,6H).

[3438] JW-P2 ESI 702.2$(M+H)^+$ ^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.72(s,1H),7.11-7.02(m,1H),6.98-6.81(m,4H),5.73(dd,J=11.0,3.4Hz,1H),5.60(t,J=7.2Hz,1H),4.12-4.09(m,4H),3.32-3.3(m,2H),2.88-2.85(m,2H),2.60-2.45(m,2H),2.39-2.19(m,7H),2.03-1.78(m,9H),1.66-1.54(m,1H),1.43-1.38(m,1H),0.90-0.88(m,6H).

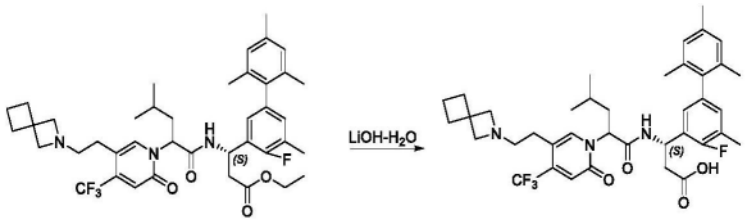
[3439] 3-120.(3S)-3-(2-(5-(2-(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物JX-P1和JX-P2)的制备

[3440] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[3441] 

[3442] 将2-(5-(2-(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(250mg,0.63mmol)、(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(216mg,0.63mmol)、NMI(0.6mL)和TCFH(213mg,0.76mmol)于CH_3CN(3mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物通过制备型HPLC A(50-70% CH3CN)进行纯化,以产生呈白色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(280mg)。产率62%(ESI 726.2[M+H]$^+$)。

[3443] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[3444] 

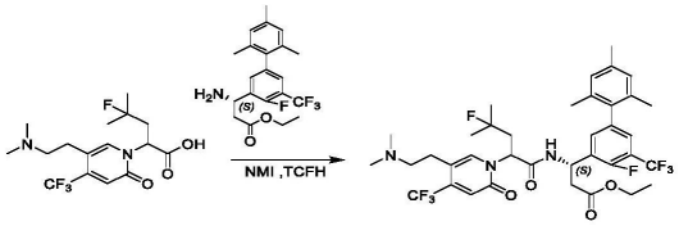
[3445] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(280mg,0.39mmol)用含LiOH-H_2O(33mg,0.78mmol)的MeOH(3.0mL)和H_2O(1.0mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 5~6。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(50-80% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物JX-P1(57mg)和JX-P2(127mg)。

[3446] JX-P1 ESI 698.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.83(s,1H),6.92-6.78(m,4H),6.74(s,1H),5.67(t,J=8.0Hz,1H),5.59(t,J=6.8Hz,1H),4.02-3.87(m,4H),3.27-3.15(m,2H),2.82(t,J=7.0Hz,2H),2.68(d,J=6.8Hz,2H),2.33-2.15(m,10H),2.03-1.90(m,5H),1.87-1.73(m,5H),1.45-1.34(m,1H),0.92(t,J=6.2Hz,6H).

[3447] JX-P2 ESI 698.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.72(s,1H),6.93-6.85(m,5H),5.75-5.70(m,1H),5.62-5.58(m,1H),4.11(s,4H),3.40-3.32(m,2H),2.91(d,J=16.0Hz,1H),2.83-2.75(m,1H),2.62-2.53(m,1H),2.51-2.43(m,1H),2.38-2.20(m,10H),2.03-1.79(m,9H),1.63-1.57(m,1H),1.45-1.38(m,1H),0.88(d,J=6.6Hz,6H).

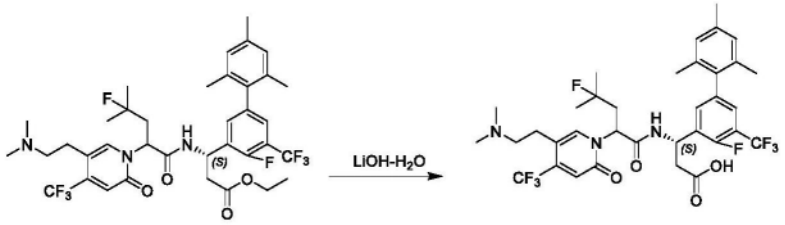
[3448] 3-121.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物JY-P1和JY-P2)的制备

[3449] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[3450] 

[3451] 将2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸(270mg,0.74mmol)、(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(200mg,0.74mmol)、NMI(0.5mL)和TCFH(294mg,1.11mmol)于CH_3CN(3mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物通过制备型HPLC A(50-80% CH_3CN)进行纯化,以产生呈白色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(300mg)。产率55%(ESI 746.2 $[M+H]^+$)。

[3452] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[3453] 

[3454] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(300mg,0.40mmol)用含$LiOH-H_2O$(34mg,0.80mmol)的MeOH(3mL)和H_2O(1.0mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4~5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(50-80% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物JY-P1(111mg)和JY-P2(102mg)。

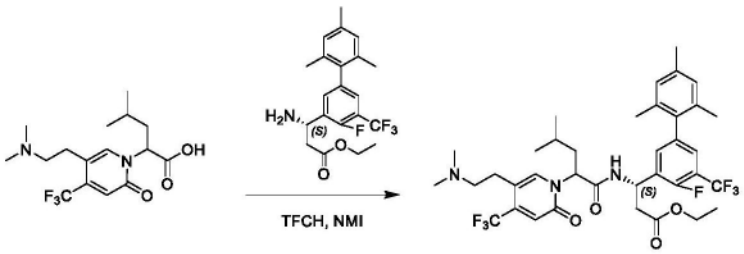
[3455] JY-P1 ESI 717.9$(M+H)^+$.^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.95(s,1H),7.35-7.20(m,2H),6.90(d,J=13.6Hz,2H),6.59(s,1H),5.79(s,1H),5.59-5.50(m,1H),3.19-3.06(m,2H),3.00-2.88(m,2H),2.82-2.57(m,8H),2.55-2.42(m,2H),2.29(s,3H),1.93(s,3H),1.75(s,3H),1.43-1.25(m,6H).

[3456] JY-P2 ESI 717.9$(M+H)^+$.^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.83(s,1H),7.40(d,J=6.3Hz,1H),7.31(d,J=6.4Hz,1H),6.94(s,2H),6.87(s,1H),5.80-5.68(m,2H),3.27-3.14(m,

2H),2.98(t,J＝6.4Hz,2H),2.84(s,6H),2.65-2.48(m,3H),2.30(s,3H),2.25-2.12(m,1H),1.95(s,6H),1.37-1.25(m,6H).

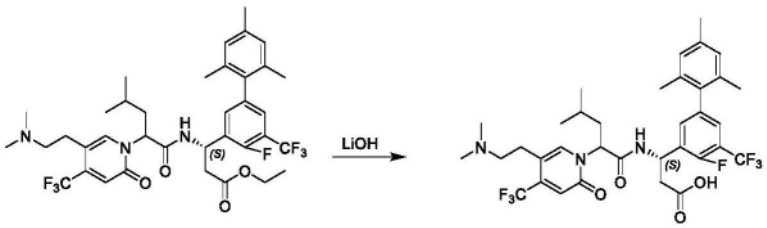
[3457] 3-122.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物JZ-P1和JZ-P2)的制备

[3458] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[3459] 

[3460] 将(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(301mg,0.76mmol)、2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(240mg,0.69mmol)、TCHF(290mg,1.04mmol)和NMI(226mg,2.76mmol)于乙腈(10mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将混合物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈白色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(380mg)。产率75.6%(ESI 728.1(M+H)$^+$)。

[3461] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[3462] 

[3463] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(380mg,0.52mmol)用含LiOH-H_2O(88mg,2.1mmol)的MeOH(5mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以产生呈白色固体的非对映异构体产物JZ-P1(116mg)和JZ-P2(88mg)。

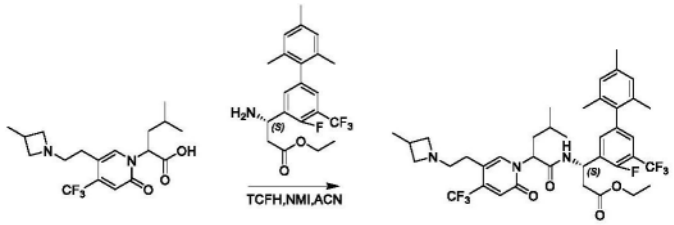
[3464] JZ-P1 ESI 699.9(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.87(s,1H),7.33(d,J＝5.0Hz,1H),7.25(d,J＝8.0Hz,1H),6.92(s,1H),6.88(s,1H),6.68(s,1H),5.66-5.54(m,2H),3.13-3.05(m,2H),2.95-2.91(m,2H),2.77(s,6H),2.73-2.70(m,2H),2.29(s,3H),1.99-

1.94(m,5H),1.74(s,3H),1.46-1.38(m,1H),0.95-0.91(m,6H).

[3465] JZ-P2 ESI 699.9(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.83(s,1H),7.38(d,J=4.9Hz,1H),7.32(d,J=6.4Hz,1H),6.94(s,2H),6.87(s,1H),5.73-5.69(m,1H),5.60(t,J=7.7Hz,1H),3.18-3.28(m,2H),2.98(t,J=7.0Hz,2H),2.83(s,6H),2.68-2.52(m,2H),2.30(s,3H),2.00-1.93(m,7H),1.74-1.67(m,1H),1.40-1.33(m,1H),0.88-0.86(m,6H).

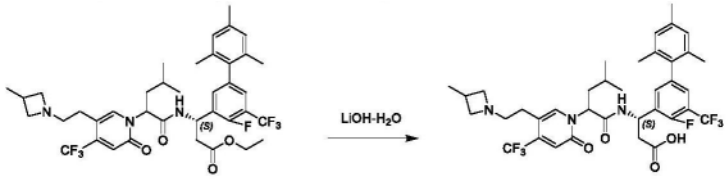
[3466] 3-123.(3S)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)丙酸(化合物KA-P1和KA-P2)的制备

[3467] 步骤1:(3S)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)丙酸乙酯

[3468] 

[3469] 将乙基乙基4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸(190.7mg,0.51mmol)、(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(202.5mg,0.51mmol)、TCFH(285.6mg,1.02mmol)和NMI(167.3mg,2.04mmol)于CH_3CN(10mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 4:1)进行纯化,以产生呈棕色固体的(3S)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)丙酸乙酯(250mg)。产率65%(ESI 754.3(M+H)$^+$)。

[3470] 步骤2:(3S)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)丙酸

[3471] 

[3472] 将(3S)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)丙酸乙酯(250.0mg,0.33mmol)用含LiOH-H_2O(54.6mg,1.3mmol)的MeOH(4mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4~5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物KA-P1(96mg)和KA-P2(87mg)。

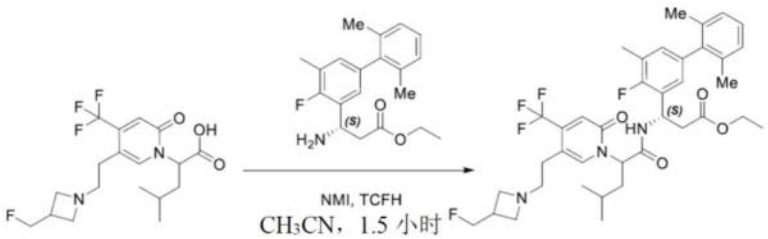
[3473] KA-P1 ESI 726.3(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.83(s,1H),7.41-7.31(m,1H),7.32-7.17(m,1H),6.91(d,J=11.7Hz,2H),6.70(s,1H),5.69-5.53(m,2H),4.21-4.04(m,

2H),3.66(t,J＝8.7Hz,2H),2.98-2.79(m,3H),2.77-2.63(m,2H),2.29(s,3H),2.06-1.89(m,5H),1.78(d,J＝11.5Hz,3H),1.49-1.31(m,1H),1.23(d,J＝6.9Hz,3H),0.98-0.81(m,6H).

[3474] KA-P2 ESI 726.3(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.73(s,1H),7.46-7.36(m,1H),7.36-7.23(m,1H),6.91(d,J＝27.6Hz,3H),5.83-5.73(m,1H),5.61(t,J＝7.6Hz,1H),4.28-4.10(m,2H),3.83-3.64(m,2H),3.45-3.33(m,2H),3.02-2.86(m,2H),2.86-2.73(m,1H),2.69-2.45(m,2H),2.30(s,3H),2.04-1.87(m,7H),1.68-1.56(m,1H),1.44-1.19(m,4H),0.86(d,J＝6.6Hz,6H).

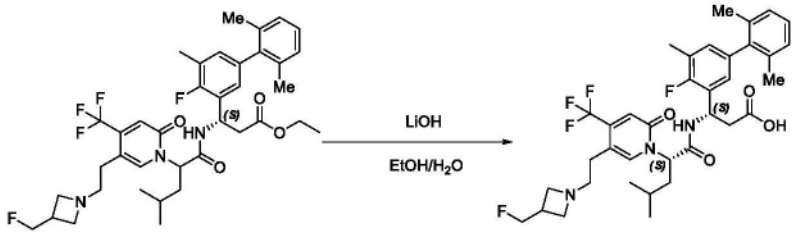
[3475] 3-124.(S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物KB-P1和KB-P2)的制备

[3476] 步骤1:(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[3477] 

[3478] 将2-(5-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(180mg,0.46mmol)、(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(151mg,0.46mmol)、NMI(160mg,1.96mmol)和TCFH(252mg,0.9mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌1.5小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 9:1)进行纯化,以产生呈无色油的(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(230mg)。产率71%(ESI 704.3[M+H]$^+$)。

[3479] 步骤2:3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[3480] 

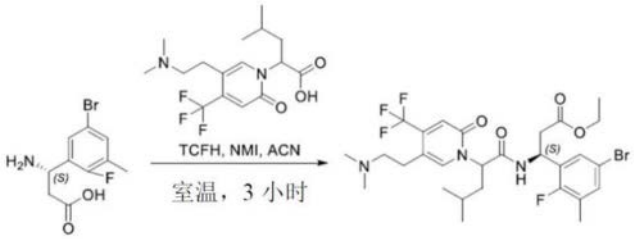
[3481] 将3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(230mg,0.33mmol)用含LiOH-H_2O(69mg,1.64mmol)的EtOH(3mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以产生呈白色固体的非对映异构体产物KB-P1(50mg)和KB-P2(101mg)。

[3482] KB-P1 ESI 676.3(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.82(s,1H),7.07 -7.03(m,3H),6.93-6.82(m,2H),6.75(s,1H),5.70-5.55(m,2H),4.57(d,J=4.4Hz,1H),4.45(d,J=4.1Hz,1H),4.03(t,J=9.4Hz,2H),3.82-3.67(m,2H),3.13-3.10(m,3H),2.80(t,J=7.0Hz,2H),2.71(d,J=6.3Hz,2H),2.28(d,J=1.6Hz,3H),2.02-1.90(m,5H),1.84(s,3H),1.41-1.39(m,1H),0.93-0.90(m,6H).

[3483] KB-P2 ESI 676.3(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.73(s,1H),7.15-7.00(m,3H),7.00-6.82(m,3H),5.75(m,1H),5.60(t,J=7.6Hz,1H),4.60(t,J=7.3Hz,1H),4.49(t,J=7.5Hz,1H),4.25-4.22(m,2H),4.04-3.84(m,2H),3.45-3.32(m,2H),3.25-3.11(m,1H),2.92 -2.90(m,1H),2.84-2.74(m,1H),2.63-2.60(m,1H),2.50 -2.48(m,1H),2.31(d,J=1.8Hz,3H),2.04-1.84(m,7H),1.64 -1.60(m,1H),1.41-1.39(m,1H),0.87(d,J=6.6Hz,6H).

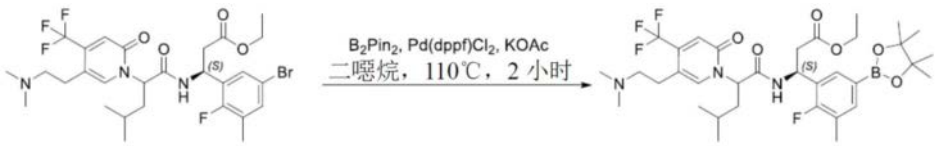
[3484] 3-125.(3S)-3-(4'-环丙基-4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物KC-P1和KC-P2)的制备

[3485] 步骤1:(S)-3-(5-溴-2-氟-3-甲基苯基)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[3486] 

[3487] 将(S)-3-氨基-3-(5-溴-2-氟-3-甲基苯基)丙酸乙酯(8.6g,28.0mmol)、2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(9.8g,28.0mmol)、TCFH(9.4g,34.0mmol)和NMI(6.9g,84.0mmol)于MeCN(5mL)中的混合物在室温下搅拌3小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 97:3)进行纯化,以产生呈白色固体的(S)-3-(5-溴-2-氟-3-甲基苯基)-3-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(12.2g)。产率68%(ESI 634.3(M+H)$^+$)。

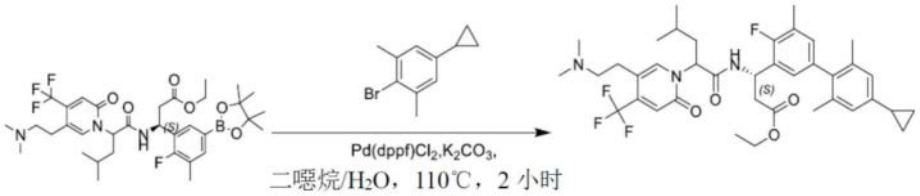
[3488] 步骤2:(S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸乙酯

[3489] 

[3490] 向(S)-3-(5-溴-2-氟-3-甲基苯基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(633mg,1.0mmol)于二噁烷(5mL)中的混合物中添加B_2Pin_2(508mg,2.0mmol)、Pd(dppf)Cl_2(73mg,0.1mmol)和KOAc(294mg,3.0mmol)。将混合物在氮气气氛下加热到110℃,持续2小时。添加水(20mL),并且将溶液用

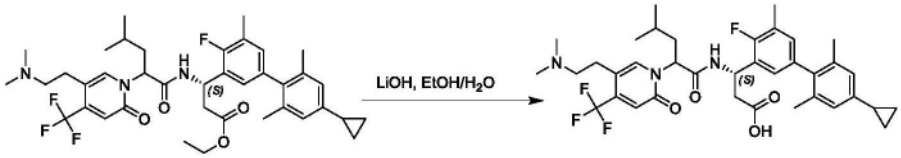
EtOAc(20mL*3)萃取。将合并的有机相在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 2:1)进行纯化,以产生呈深色固体的(S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸乙酯(600mg)。产率88%(ESI 682.1[M+H]+)。

[3491] 步骤3:(3S)-3-(4'-环丙基-4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[3492] 

[3493] 向2-溴-5-环丙基-1,3-二甲基苯(100mg,0.45mmol)、(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸乙酯(300mg,0.45mmol)于二噁烷(10mL)和H_2O(1mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl_2(37mg,0.05mmol)和K_2CO_3(207mg,1.5mmol)。将混合物在氮气气氛下加热到110℃,持续2小时。添加水(20mL),并且将溶液用EtOAc(20mL x*3)萃取。将合并的有机相在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc 2:1)进行纯化,以产生(3S)-3-(4'-环丙基-4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(150mg)。产率48%(ESI 700.1[M+H]+)。

[3494] 步骤4:(3S)-3-(4'-环丙基-4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[3495] 

[3496] 将(3S)-3-(4'-环丙基-4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯于EtOH(3mL)和H_2O(1mL)中的混合物用LiOH-H_2O(42mg,1.0mmol)在室温下处理30分钟。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4~5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物KC-P1(39mg)和KC-P2(35mg)。

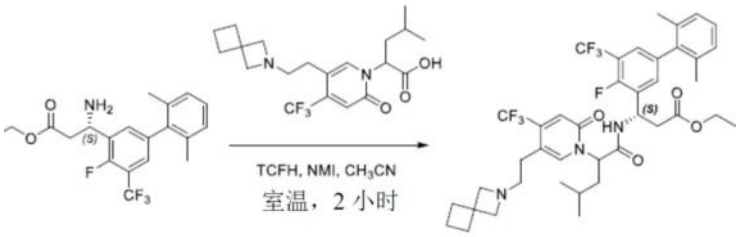
[3497] KC-P1 ESI 672.1$(M+H)^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.90(s,1H),6.84(t,J=5.9Hz,2H),6.78(s,1H),6.74(d,J=4.4Hz,2H),5.68(t,J=8.1Hz,1H),5.61-5.48(m,1H),3.07(d,J=7.3Hz,2H),2.94(d,J=7.0Hz,2H),2.72(d,J=9.8Hz,8H),2.27(d,J=1.3Hz,3H),2.02-1.92(m,5H),1.85-1.83(m,1H),1.76(s,3H),1.43-1.40(m,1H),1.00-0.87(m,8H),0.70-0.63(m,2H).

[3498] KC-P2 ESI 672.1$(M+H)^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.75(d,J=12.3Hz,1H),6.79(t,J=6.1Hz,3H),6.69(s,2H),5.60(d,J=6.9Hz,1H),5.51(t,J=7.6Hz,1H),3.18-3.04(m,2H),2.89(t,J=6.6Hz,2H),2.71(s,6H),2.48-2.45(m,2H),2.21(s,3H),1.87-1.85(m,7H),1.76-1.73(m,1H),1.58-1.55(m,1H),1.32-1.25(m,1H),0.88-0.81(m,2H),0.81-0.69

(m,6H),0.63-0.52(m,2H).

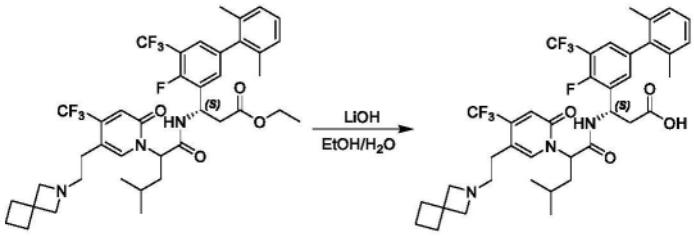
[3499] 3-126.(3S)-3-(2-(5-(2-(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(KD-P1和KD-P2)的制备

[3500] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[3501] 

[3502] 将(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(220mg,0.57mmol)、2-(5-(2-(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(228mg,0.57mmol)、TCFH(319mg,1.14mmol)和NMI(234mg,2.85mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将反应浓缩,并且在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO3,B:CH_3OH,0～80%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生(3S)-3-(2-(5-(2-(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(290mg)。产率66.4%(ESI 766.3$[M+H]^+$)。

[3503] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[3504] 

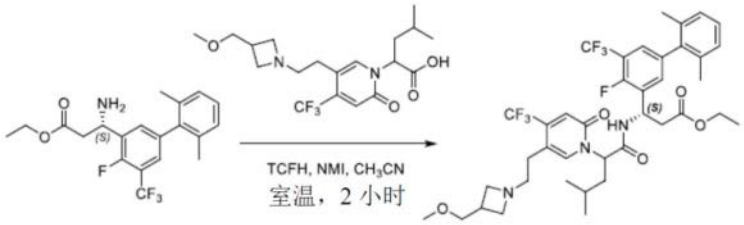
[3505] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(290mg,0.38mmol)用含LiOH-H_2O(48mg,1.14mmol)的EtOH(4mL)和H_2O(1mL)在室温下处理30分钟。LCMS示出反应完成。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 5～6。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(35-63%CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物KD-P1(97mg)和KD-P2(114mg)。

[3506] KD-P1 ESI 738.3$(M+H)^+$.^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.82(s,1H),7.39(d,J=5.1Hz,1H),7.29(d,J=4.8Hz,1H),7.20-7.04(m,3H),6.73(s,1H),5.68-5.59(m,2H),4.01(s,4H),3.29-3.16(m,2H),2.83(t,J=7.0Hz,2H),2.71(d,J=6.9Hz,2H),2.25(t,J=7.7Hz,4H),2.03-1.93(m,5H),1.88-1.78(m,5H),1.43-1.34(m,1H),0.93(t,J=6.4Hz,6H).

[3507] KD-P2 ESI 738.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.73(s,1H),7.44(d,J=5.5Hz,1H),7.35(d,J=6.2Hz,1H),7.23-7.08(m,3H),6.87(s,1H),5.82-5.73(m,1H),5.62(t,J=7.6Hz,1H),4.11(s,4H),3.41-3.315(m,2H),2.90(d,J=16.4Hz,1H),2.84-2.72(m,1H),2.66-2.48(m,2H),2.38-2.23(m,4H),2.06-1.92(m,7H),1.92-1.81(m,2H),1.68-1.57(m,1H),1.46-1.34(m,1H),0.93-0.84(m,6H)

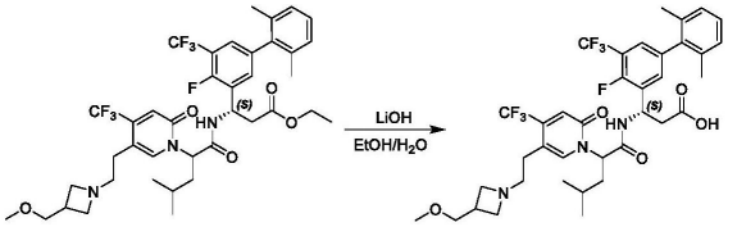
[3508] 3-127.(3S)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(KE-P1和KE-P2)的制备

[3509] 步骤1:(3S)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[3510] 

[3511] 将(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(200mg,0.52mmol)、2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(210mg,0.52mmol)、TCFH(291mg,1.04mmol)和NMI(213mg,2.6mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将反应浓缩,并且在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO3,B:CH_3OH,0～85%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色固体的(3S)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(250mg)。产率62.4%(ESI 770.3[M+H]$^+$)。

[3512] 步骤2:(3S)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[3513] 

[3514] 将(3S)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(250mg,0.32mmol)用含LiOH-H_2O(40mg,0.96mmol)的EtOH(4mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 5～6。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-65% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物KE-P1(91mg)和KE-P2(104mg)。

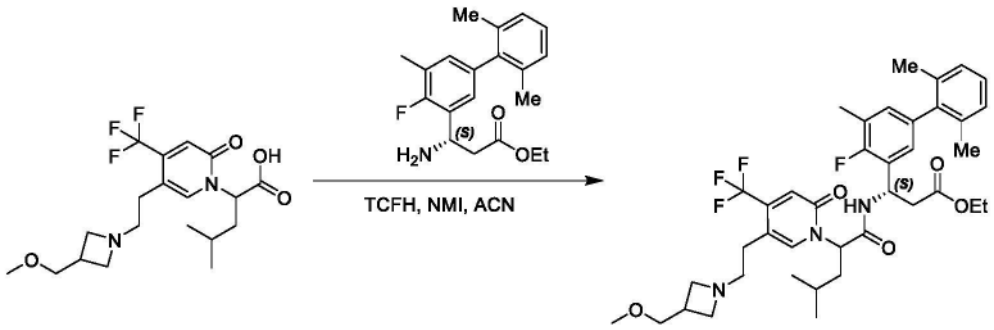
[3515] KE-P1 ESI 742.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.82(s,1H),7.39(d,J=5.0Hz,

1H),7.33-7.26(m,1H),7.17(t,J＝7.5Hz,1H),7.14-7.05(m,2H),6.73(s,1H),5.62(t,J＝6.8Hz,2H),4.19-4.04(m,2H),3.95-3.81(m,2H),3.46(d,J＝4.1Hz,2H),3.41(s,3H),3.29-3.24(m,2H),3.01(s,1H),2.83(t,J＝7.0Hz,2H),2.75-2.66(m,2H),2.03-1.94(m,5H),1.84(s,3H),1.43-1.35(m,1H),0.98-0.85(m,6H).

[3516] KE-P2 ESI 742.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.73(s,1H),7.51-7.28(m,2H),7.3-7.01(m,3H),6.88(s,1H),5.90-5.71(m,1H),5.61(t,J＝7.6Hz,1H),4.31-4.11(m,2H),4.07-3.80(m,2H),3.53-3.47(m,2H),3.43(s,3H),3.40-3.31(m,2H),3.12-3.00(m,1H),2.96-2.86(m,1H),2.84-2.73(m,1H),2.70-2.61(m,1H),2.59-2.48(m,1H),2.04-1.91(m,7H),1.71-1.60(m,1H),1.43-1.32(m,1H),0.87(d,J＝6.5Hz,6H).

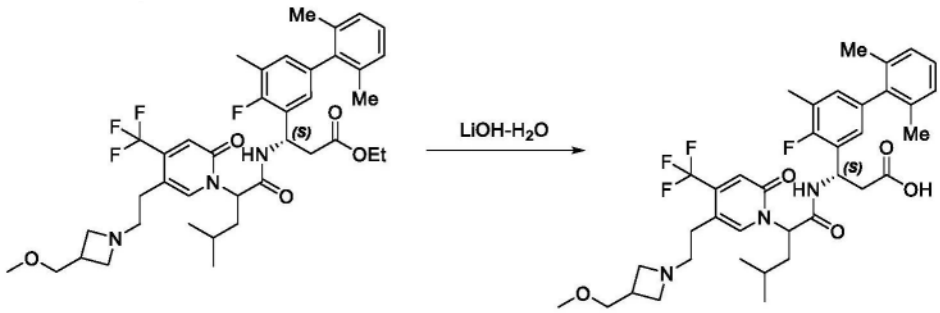
[3517] 3-128.(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物KF-P1和KF-P2)的制备

[3518] 步骤1:(S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[3519] 

[3520] 将(S)-2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(277.0mg,0.68mmol)、(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(230.0mg,0.70mmol)、TCHF(211.0mg,0.84mmol)和NMI(115.0mg,1.4mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌1.5小时。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生(S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(300mg)。产率61.2%(ESI 715.9[M+H]$^+$)。

[3521] 步骤2:(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[3522] 

[3523] 将(S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(300.0mg,0.42mmol)用含LiOH-H_2O(88.0mg,2.1mmol)的EtOH(4mL)和水(2mL)在30℃下处理1小时。将反应混合物用2N HCl酸化到pH 4～5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-80% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物KF-P1(66mg)和KF-P2(113mg)。

[3524] KF-P1 ESI 688.3(M+H)$^+$ ^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.81(s,1H),7.13-6.98(m,3H),6.87(dd,J=13.1,6.8Hz,2H),6.77(s,1H),5.68-5.52(m,2H),4.08(t,J=9.6Hz,2H),3.84-3.77(m,2H),3.49-3.37(m,5H),3.26(t,J=7.2Hz,2H),2.98(m,1H),2.83(t,J=6.8Hz,2H),2.69(d,J=6.8Hz,2H),2.28(s,3H),2.03-1.90(m,5H),1.85(s,3H),1.45-1.33(m,1H),0.94-0.89(m,6H).

[3525] KF-P2 ESI 688.3(M+H)$^+$ ^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.72(s,1H),7.13-7.05(m,3H),6.98-6.83(m,3H),5.75(dd,J=10.9,3.4Hz,1H),5.59(t,J=7.6Hz,1H),4.21(dd,J=17.0,7.5Hz,2H),3.94(dd,J=23.0,13.3Hz,2H),3.50(d,J=4.7Hz,2H),3.47-3.35(m,5H),3.07-3.05(m,1H),2.91-2.89(m,1H),2.82-2.80(m,1H),2.65-2.60(dd,J=15.5,3.5Hz,1H),2.49(dd,J=15.5,11.0Hz,1H),2.31(s,3H),2.00-1.93(m,7H),1.67-1.60(m,1H),1.43-1.33(m,1H),0.88-0.86(m,6H).

[3526] 3-129.(3S)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)丙酸(化合物KG-P1和KG-P2)的制备

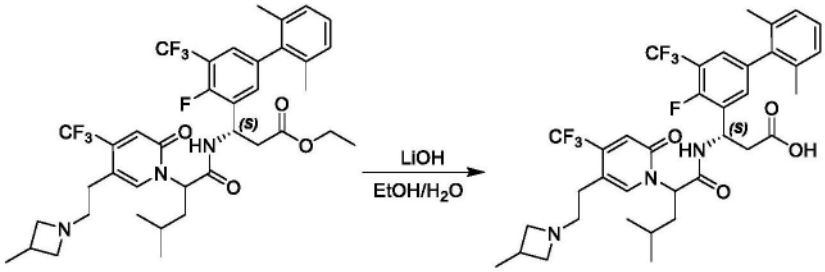
[3527] 步骤1:(3S)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)丙酸乙酯

[3528] 

[3529] 将(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(250mg,0.65mmol)、4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸(243mg,0.65mmol)、TCFH(364mg,1.3mmol)和NMI(267mg,

3.25mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在60℃下搅拌1.5小时。将反应混合物在C18/40g柱(A:水10mM NH4HCO3,B:CH3CN,0～100％)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色固体的(3S)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)丙酸乙酯(300mg)。产率62.4％(ESI 739.3$[M+H]^+$)。

[3530] 步骤2:(3S)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)丙酸

[3531] 

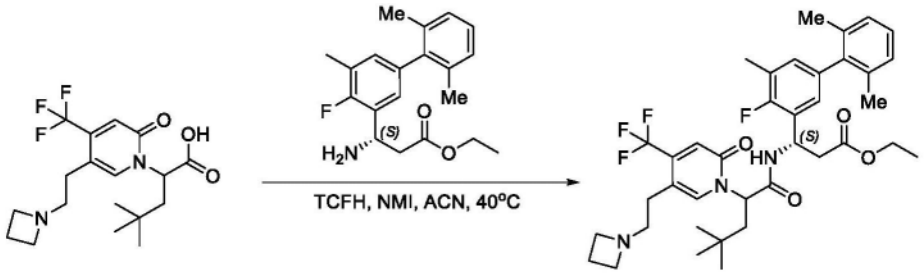
[3532] 将(3S)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)丙酸乙酯(300mg,0.41mmol)用含LiOH-H_2O(52mg,1.23mmol)的EtOH(4mL)和H_2O(1mL)在室温下处理30分钟。LCMS示出反应完成。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 5～6。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60％CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物KG-P1(88mg)和KG-P2(106mg)。

[3533] KG-P1 ESI 711.3$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.82(s,1H),7.39(d,J＝4.8Hz,1H),7.29(d,J＝4.9Hz,1H),7.20-7.04(m,3H),6.73(s,1H),5.62(t,J＝6.7Hz,2H),4.14(t,J＝9.1Hz,2H),3.68(t,J＝8.4Hz,2H),3.295-3.25(m,2H),2.96-2.87(m,1H),2.83(t,J＝6.9Hz,2H),2.75-2.66(m,2H),2.03-1.92(m,5H),1.85(s,3H),1.43-1.35(m,1H),1.24(d,J＝6.8Hz,3H),0.9-0.88(m,6H).

[3534] KG-P2 ESI 711.3$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.73(s,1H),7.44(d,J＝6.4Hz,1H),7.38-7.33(m,1H),7.33-7.21(m,3H),6.88(s,1H),5.82-5.76(m,1H),5.61(t,J＝7.6Hz,1H),4.21(t,J＝9.4Hz,2H),3.76(t,J＝8.5Hz,2H),3.45-3.33(m,2H),3.00-2.86(m,2H),2.83-2.74(m,1H),2.69-2.47(m,2H),2.04-1.90(m,7H),1.69-1.59(m,1H),1.43-1.33(m,1H),1.28(d,J＝6.9Hz,3H),0.87(d,J＝6.6Hz,6H).

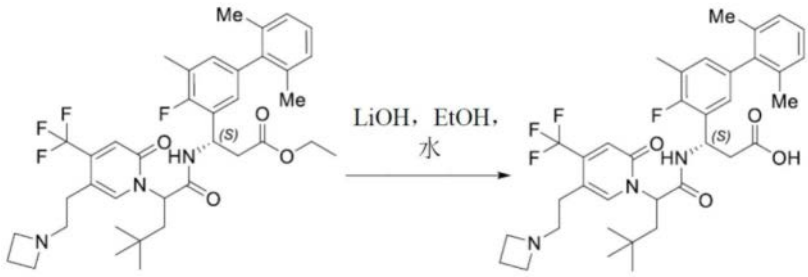
[3535] 3-130.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸(化合物KH-P1和KH-P2)的制备

[3536] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯

[3537] 

[3538] 将2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸(300mg,0.80mmol)、(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(264mg,0.80mmol)、NMI(0.5mL)和TCFH(336mg,1.20mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物通过制备型HPLC A(30-90% CH_3CN)进行纯化,以产生呈白色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(250mg)。产率45%(ESI 686.3$[M+H]^+$)。

[3539] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸

[3540] 

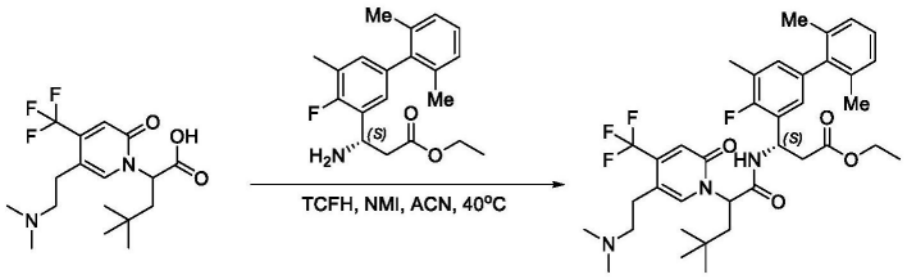
[3541] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(250mg,0.36mmol)用含$LiOH-H_2O$(76mg,1.80mmol)的MeOH(5mL)和H_2O(0.5mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4~5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物KH-P1(72mg)和KH-P2(75mg)。

[3542] KH-P1 ESI 658.3$(M+H)^+$.^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.92(s,1H),7.17-7.00(m,3H),6.86(d,J=6.9Hz,2H),6.73(s,1H),5.68(s,1H),5.54(t,J=6.5Hz,1H),4.02(t,J=8.1Hz,4H),3.27(t,J=7.1Hz,2H),2.83(t,J=7.0Hz,2H),2.70(d,J=6.5Hz,2H),2.49-2.36(m,2H),2.29(d,J=1.7Hz,3H),2.23-2.10(m,1H),2.03-1.95(m,4H),1.86(s,3H),0.90(s,9H).

[3543] KH-P2 ESI 658.3$(M+H)^+$.^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.75(s,1H),7.19-7.07(m,3H),7.02-6.85(m,3H),5.87-5.72(m,1H),5.69-5.55(m,1H),4.15(s,4H),3.47-3.35(m,2H),3.01-2.75(m,2H),2.71-2.41(m,4H),2.41-2.27(m,4H),2.00(d,J=6.9Hz,6H),1.49(d,J=13.2Hz,1H),0.88(s,9H).

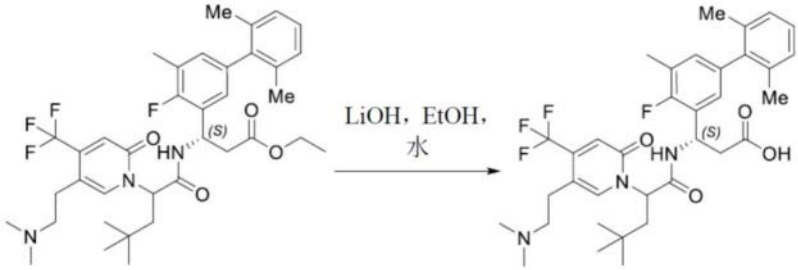
[3544] 3-131.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸(化合物KI-P1和KI-P2)的制备

[3545] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯

[3546] 

[3547] 将2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸(250mg,0.69mmol)、(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(227mg,0.69mmol)、NMI(0.5mL)和TCFH(291mg,1.04mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物通过制备型HPLC A(30-90% CH_3CN)进行纯化,以产生呈白色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(200mg)。产率43%(ESI 674.2$[M+H]^+$)。

[3548] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸

[3549] 

[3550] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(200mg,0.30mmol)用含LiOH-H_2O(63mg,1.50mmol)的MeOH(5mL)和H_2O(0.5mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4~5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物KI-P1(67mg)和KI-P2(62mg)。

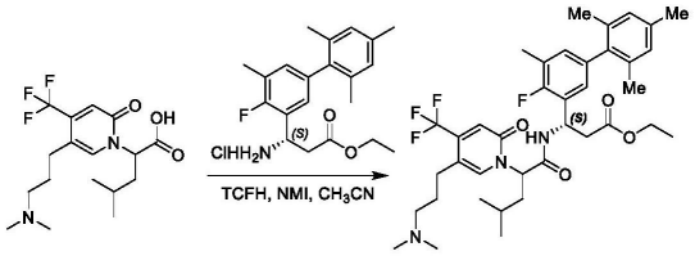
[3551] KI-P1 ESI 646.3$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.97(s,1H),7.15-6.98(m,3H),6.84(d,J=7.1Hz,2H),6.70(s,1H),5.74(s,1H),5.58-5.44(m,1H),3.12-2.84(m,4H),2.77-2.64(m,8H),2.28(d,J=1.6Hz,3H),2.20-2.11(m,1H),2.02-1.90(m,4H),1.79(s,3H),0.91(s,9H).

[3552] KI-P2 ESI 646.3$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.87(s,1H),7.19-7.04(m,3H),7.00-6.85(m,3H),5.73(d,J=10.3Hz,1H),5.66-5.56(m,1H),3.32-3.15(m,2H),3.07-2.95(m,2H),2.83(s,6H),2.66-2.44(m,2H),2.32(d,J=1.6Hz,3H),2.30-2.23(m,1H),1.99(d,J=4.0Hz,6H),1.65-1.51(m,1H),0.86(d,J=1.7Hz,9H).

[3553] 3-132.(3S)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合

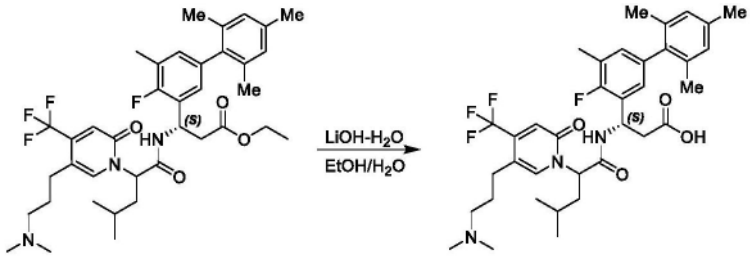
物KJ-P1和KJ-P2)的制备

[3554] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[3555] 

[3556] 将(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯盐酸盐(239.3mg,0.63mmol)、2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(230.0mg,0.63mmol)、TCHF(213.2mg,0.76mmol)和NMI(206.9mg,2.52mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将溶剂在真空中去除,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈淡黄色固体的(3S)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(270.0mg)。产率62%(ESI 688.3$[M+H]^+$)。

[3557] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[3558] 

[3559] 将(3S)-3-(2-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(270.0mg,0.39mmol)用含LiOH-H_2O(49.1mg,1.17mmol)的EtOH(2mL)和水(0.5mL)在室温下处理1小时。将反应混合物用2N HCl酸化到PH 4～5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-80% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物KJ-P1(84mg)和KJ-P2(74mg)。

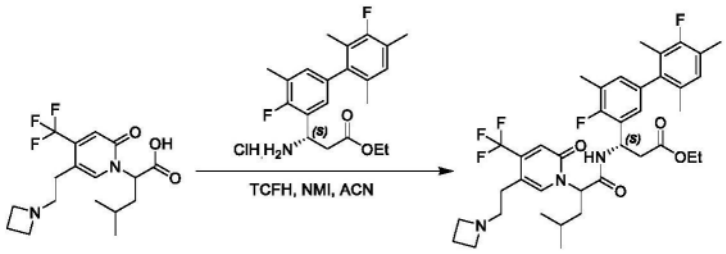
[3560] KJ-P1 ESI 660.0$(M+H)^+$ ^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.80(s,1H),6.95-6.78(m,4H),6.72(s,1H),5.75-5.69(m,1H),5.58(t,J=6.8Hz,1H),3.12-2.97(m,2H),2.78(s,6H),2.72-2.62(m,4H),2.33-2.23(m,6H),2.05-1.88(m,7H),1.80(s,3H),1.43-1.34(m,1H),0.96-0.92(m,6H).

[3561] KJ-P2 ESI 660.0$(M+H)^+$ ^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.83(s,1H),6.93-6.86(m,4H),6.84(s,1H),5.77-5.72(m,1H),5.60-5.53(m,1H),3.09-2.94(m,2H),2.79(s,6H),2.73-2.45(m,4H),2.36-2.26(m,6H),2.10-1.85(m,9H),1.65-1.54(m,1H),1.42-1.30(m,1H),0.87-0.81(m,6H).

[3562] 3-133.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-

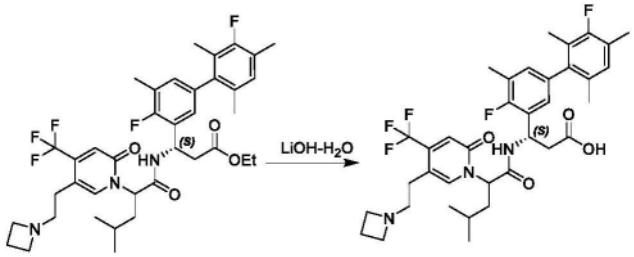
1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3',4-二氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物KK-P1和KK-P2)的制备

[3563] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3',4-二氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[3564] 

[3565] 将2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(230.0mg,0.64mmol)、(S)-3-氨基-3-(3',4-二氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯盐酸盐(230.0mg,0.64mmol)、TCHF(214.0mg,0.76mmol)和NMI(105.0mg,1.28mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3',4-二氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(220mg)。产率50.1%(ESI 704.3$[M+H]^+$)。

[3566] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3',4-二氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[3567] 

[3568] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(3',4-二氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(220.0mg,0.31mmol)用$LiOH-H_2O$(66.0mg,1.55mmol)的EtOH(4mL)和水(2mL)在30℃下处理1小时。将反应混合物用2N HCl酸化到pH 4～5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-80% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物KK-P1(85mg)和KK-P2(84mg)。

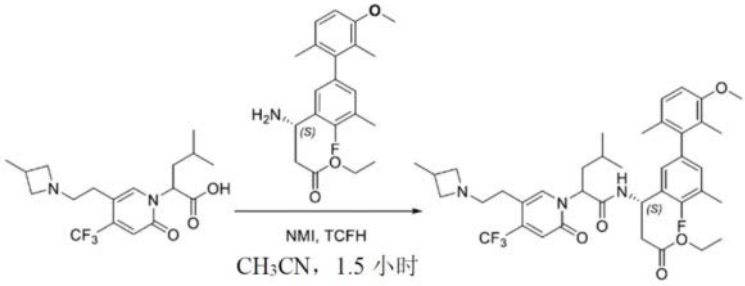
[3569] KK-P1 ESI 676.1$(M+H)^+$ ^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.84(s,1H),6.94-6.76(m,3H),6.77(d,J=9.2Hz,1H),5.68-5.54(m,2H),4.07-4.02(s,4H),3.28(d,J=6.7Hz,2H),2.85(t,J=6.9Hz,2H),2.71-2.68(m,,2H),2.43(m,2H),2.30(s,3H),2.25(s,3H),2.00(t,J=7.5Hz,2H),1.95-1.88(m,3H),1.80(d,J=16.8Hz,3H),1.42-4.41(m,1H),0.96-0.92(m,6H).

[3570] KK-P2 ESI 676.1$(M+H)^+$ ^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.62(s,1H),6.84-6.78(m,4H),

5.64(dd,J＝10.8,3.3Hz,1H),5.49(t,J＝7.6Hz,1H),4.04-3.99(m,4H),3.31-3.21(m,2H),2.84-2.69(m,2H),2.55-2.50(m,1H),2.44-2.29(m,3H),2.22(d,J＝1.7Hz,3H),2.14(d,J＝1.6Hz,3H),1.91-1.78(m,7H),1.60-1.49(m,1H),1.37-1.22(m,1H),0.80-0.73(m,6H).

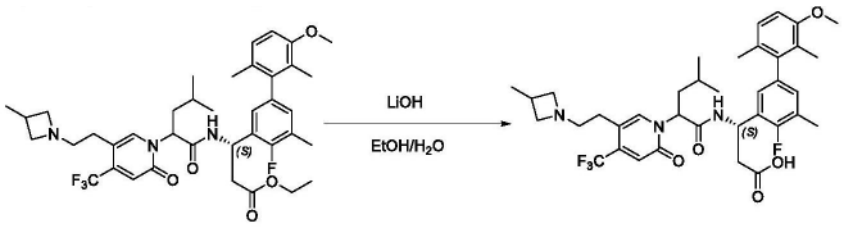
[3571] 3-134.(3S)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)丙酸(化合物KL-P1和KL-P2)的制备

[3572] 步骤1:(3S)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)丙酸乙酯

[3573] 

[3574] 将4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸(170mg,0.45mmol)、(S)-3-氨基-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(163mg,0.45mmol)、NMI(160mg,1.96mmol)和TCFH(252mg,0.9mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌1.5小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 9:1)进行纯化,以产生呈黄色固体的(3S)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)丙酸乙酯(220mg)。产率68%(ESI 716.3$[M+H]^+$)。

[3575] 步骤2:(3S)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)丙酸

[3576] 

[3577] 将(3S)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)丙酸乙酯(220mg,0.31mmol)用含LiOH-H_2O(64mg,1.53mmol)的EtOH(3mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4～5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-80% CH_3CN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物KL-P1(73mg)和KL-P2(100mg)。

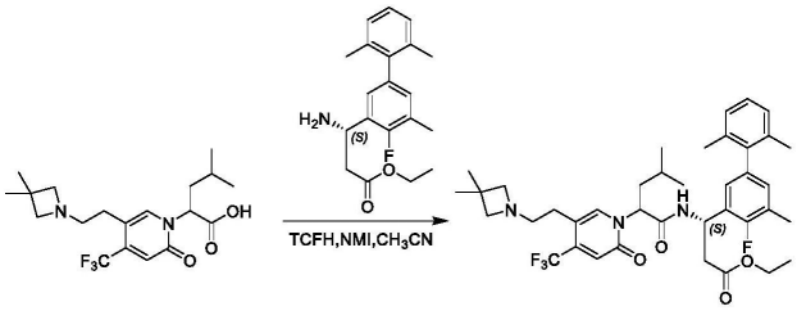
[3578] KL-P1 ESI 688.3$(M+H)^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.84(s,1H),7.02(t,J＝7.7Hz,1H),6.92-6.67(m,4H),5.73-5.51(m,2H),4.18-4.00(m,2H),3.82(s,3H),3.70-3.55(m,

2H),3.31-3.22(m,2H),3.01-2.79(m,3H),2.70(d,J＝6.0Hz,2H),2.32(d,J＝25.7Hz,3H),1.98(t,J＝7.5Hz,2H),1.82-1.80(m,6H),1.49-1.37(m,1H),1.24(d,J＝6.9Hz,3H),0.94-0.90(m,6H).

[3579] KL-P2 ESI 688.3(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.74(s,1H),7.05(d,J＝8.3Hz,1H),7.00-6.84(m,3H),6.83(d,J＝8.4Hz,1H),5.76-5.75(m,1H),5.60(t,J＝7.5Hz,1H),4.21(t,J＝9.3Hz,2H),3.83(d,J＝1.0Hz,3H),3.80-3.67(m,2H),3.46-3.35(m,2H),3.04-2.86(m,2H),2.85-2.74(m,1H),2.71-2.59(m,1H),2.50-2.48(m,1H),2.33(d,J＝1.7Hz,3H),2.06-1.95(m,1H),1.93(d,J＝6.5Hz,3H),1.85(d,J＝5.3Hz,3H),1.68-1.56(m,1H),1.42-1.40(m,1H),1.29(d,J＝6.9Hz,3H),0.89(d,J＝6.6Hz,6H).

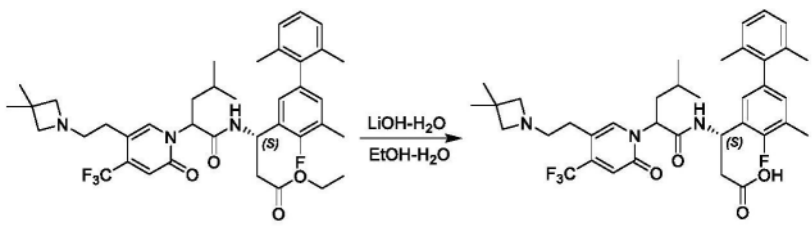
[3580] 3-135.(3S)-3-(2-(5-(2-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物KM-P1和KM-P2)的制备

[3581] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[3582] 

[3583] 将(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(216.6mg,0.59mmol)、2-(5-(2-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(230.0mg,0.59mmol)、TCHF(199.2mg,0.71mmol)和NMI(145.3mg,1.77mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在40℃下搅拌1小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0～100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈淡黄色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(270.0mg)。产率65%(ESI 700.3[M+H]$^+$)。

[3584] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[3585] 

[3586] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲

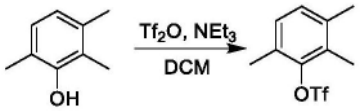
基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(270.0mg,0.39mmol)用含LiOH-H_2O(49.1mg,1.17mmol)的EtOH(2mL)和H_2O(0.5mL)在室温下处理1小时。将反应混合物用2N HCl酸化到pH 4～5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-80% MeCN)进行纯化,以得到呈白色固体的非对映异构体产物KM-P1(83mg)和KM-P2(96mg)。

[3587] KM-P1 ESI 672.3(M+H)$^+$ ^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.87(s,1H),7.15-7.02(m,3H),6.94-6.84(m,2H),6.78(s,1H),5.72-5.61(m,2H),3.84-3.71(m,4H),3.32-3.20(m,2H),2.85(t,J=7.1Hz,2H),2.78-2.66(m,2H),2.29(d,J=1.4Hz,3H),2.04-1.94(m,5H),1.85(s,3H),1.45-1.38(m,1H),1.34(s,6H),0.94(t,J=6.6Hz,6H).

[3588] KM-P2 ESI 672.3(M+H)$^+$ ^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.73(s,1H),7.17-7.05(m,3H),6.98-6.87(m,3H),5.80-5.75(m,1H),5.62(t,J=7.6Hz,1H),3.91(s,4H),3.42(t,J=5.9Hz,2H),3.00-2.74(m,2H),2.66-2.46(m,2H),2.33(d,J=1.7Hz,3H),2.05-1.94(m,7H),1.66-1.58(m,1H),1.47-1.35(m,7H),0.89(d,J=6.6Hz,6H).

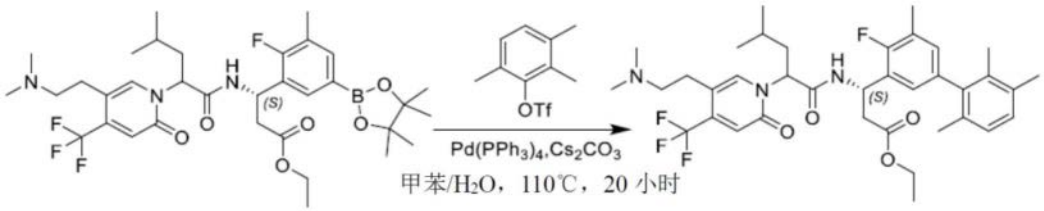
[3589] 3-136.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',3',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物KN-P1和KN-P2)的制备

[3590] 步骤1:2,3,6-三氟甲磺酸三甲基苯酯

[3591] 

[3592] 将2,3,6-三甲基苯酚(5.0g,36.7mmol)和三乙胺(11.1g,110.1mmol)于DCM(100mL)的混合物在0℃下冷却。将氟甲磺酸酐(15.5g,55.1mmol)逐滴添加到反应混合物,并且将混合物在0℃下搅拌3小时。将混合物用NH_4Cl水溶液(50mL)淬灭。将有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚)进行纯化,以产生呈无色油的2,3,6-三氟甲磺酸三甲基苯酯(8.0g)。产率81%(无质量)^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.03(dd,J=19.3,7.8Hz,2H),2.35(s,3H),2.27(d,J=5.2Hz,6H)。

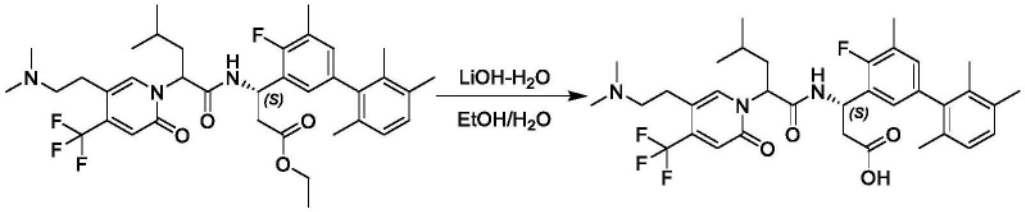
[3593] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',3',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[3594] 

[3595] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸乙酯(250.0mg,0.37mmol)、2,3,6-三氟甲磺酸三甲基苯酯(119.1mg,0.44mmol)、Cs_2CO_3(361.6mg,1.11mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(42.7mg,0.037mmol)于甲苯(6mL)和H_2O(0.6mL)中的混合物在氮气气氛下在110℃下搅拌20小时。LCMS示出反应完成。将反应混合物过滤,并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(EtOAc)进行纯化,以产生呈淡黄

色油的(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',3',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(110mg)。产率45%(ESI 674.3(M+H)$^+$)

[3596] 步骤3:(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',3',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[3597] 

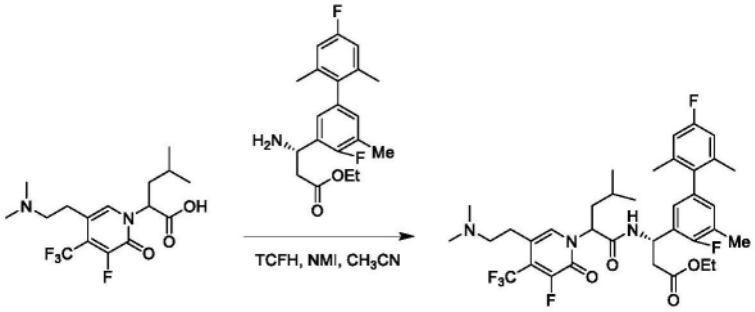
[3598] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',3',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(110.0mg,0.16mmol)用含LiOH-H_2O(35.6mg,0.80mmol)的EtOH(2mL)和水(0.5mL)在室温下处理1小时。将反应混合物用2N HCl酸化到pH 4~5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-80% MeCN)进行纯化,以产生呈白色固体的非对映异构体产物KN-P1(47mg)和KN-P2(39mg)。

[3599] KN-P1 ESI 646.3(M+H)$^+$ ^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.91(d,J=8.6Hz,1H),7.02(d,J=7.7Hz,1H),6.97-6.72(m,4H),5.71-5.66(m,1H),5.58-5.54(m,1H),3.16-3.00(m,2H),2.96-2.91(m,2H),2.79-2.64(m,8H),2.32-2.21(m,6H),1.99-1.88(m,2H),1.92(d,J=12.7Hz,3H),1.74(d,J=9.6Hz,3H),1.47-1.39(m,1H),0.96-0.91(m,6H).

[3600] KN-P2 ESI 646.2(M+H)$^+$ ^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.88(s,1H),7.03(d,J=7.7Hz,1H),6.97(d,J=7.7Hz,1H),6.94-6.85(m,3H),5.74-5.70(m,1H),5.62(t,J=7.7Hz,1H),3.28-3.16(m,2H),3.03-2.95(m,2H),2.82(d,J=4.2Hz,6H),2.67-2.61(m,1H),2.56-2.49(m,1H),2.32(d,J=1.5Hz,3H),2.27(s,3H),2.03-1.84(m,7H),1.74-1.65(m 1H),1.42-1.35(m,1H),0.92-0.82(m,6H).

[3601] 3-137.(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物KO-P1和KO-P2)的制备

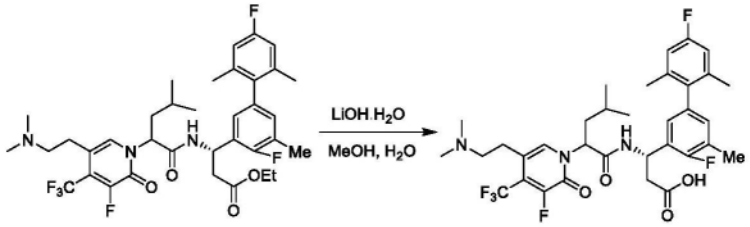
[3602] 步骤1:(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯

[3603] 

[3604] 将2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(150mg,0.41mmol)、(S)-3-氨基-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸

乙酯(142mg,0.41mmol)、TCFH(230mg,0.82mmol)和NMI(67mg,0.82mmol)于CH_3CN(6mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 10:1)进行纯化,以产生呈黄色油的(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(120mg)。产率42%(ESI 696.1$(M+H)^+$)。

[3605] 步骤2:(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸

[3606] 

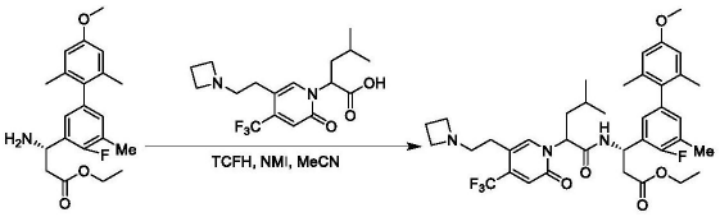
[3607] 将(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸乙酯(120mg,0.17mmol)用含LiOH-H_2O(36mg,0.85mmol)的MeOH(4mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4~5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% MeCN)进行纯化,以产生呈白色固体的非对映异构体产物KO-P1(42mg)和KO-P2(47mg)。

[3608] KO-P1 ESI 668.2$(M+H)^+$ ^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.71(s,1H),6.88-6.79(m,4H),5.68(t,J=8.0Hz,1H),5.55(t,J=6.8Hz,1H),3.09(d,J=7.2Hz,2H),3.00(d,J=7.9Hz,2H),2.81-2.68(m,8H),2.29(s,3H),1.98(d,J=10.1Hz,5H),1.83(s,3H),1.48-1.41(m,1H),0.96-0.92(m,,6H).

[3609] KO-P2 ESI 668.2$(M+H)^+$ ^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.66(s,1H),6.93(t,J=7.5Hz,2H),6.84(d,J=9.6Hz,2H),5.74-5.70(m,1H),5.63(t,J=7.6Hz,1H),3.29-3.15(m,2H),3.06-3.00(m,2H),2.83(d,J=7.9Hz,6H),2.67-2.59(m,1H),2.55-2.49(m,1H),2.32(d,J=1.2Hz,3H),2.08-1.96(m,7H),1.76-1.66(m,1H),1.42-1.37(m,1H),0.90-0.85(m,6H).

[3610] 3-138.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸(化合物KP-P1和KP-P2)的制备

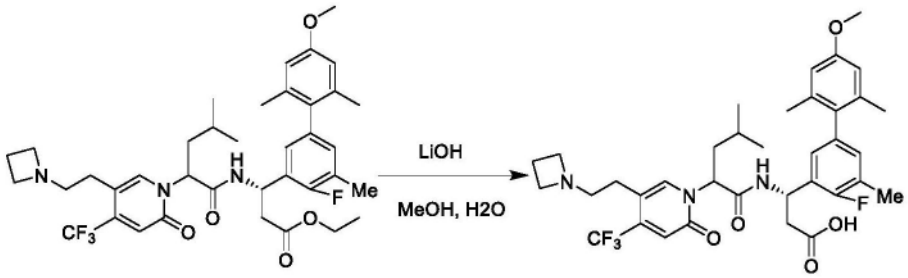
[3611] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯

[3612] 

[3613] 将(S)-3-氨基-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(170mg,0.47mmol)、2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(169mg,0.47mmol)、TCFH(263mg,0.94mmol)和NMI(241mg,2.94mmol)

于CH_3CN(6mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 10:1)进行纯化,以产生呈黄色油的(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(140mg)。产率42%(ESI 702.2$(M+H)^+$)。

[3614] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸

[3615] 

[3616] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(140mg,0.2mmol)用含LiOH-H_2O(42mg,1mmol)的MeOH(4mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4~5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% MeCN)进行纯化,以产生呈白色固体的非对映异构体产物KP-P1(48mg)和KP-P2(47mg)。

[3617] KP-P1 ESI 674.2$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.85(s,1H),6.89-6.85(m,2H),6.80(s,1H),6.64(d,J=6.8Hz,2H),5.67-5.57(m,2H),4.05-4.00(m,4H),3.79(s,3H),3.29(d,J=6.6Hz,2H),2.86(t,J=6.9Hz,2H),2.77-2.65(m,2H),2.53-2.38(m,2H),2.29(d,J=1.3Hz,3H),2.06-1.92(m,5H),1.86(s,3H),1.51-1.29(m,1H),0.96-0.92(m,6H).

[3618] KP-P2 ESI 674.2$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.75(s,1H),6.95-6.90(m,3H),6.67(s,2H),5.79-5.75(m,1H),5.61(t,J=7.6Hz,1H),4.14(t,J=8.0Hz,4H),3.80(s,3H),3.46-3.41(m,1H),3.39-3.34(m,1H),2.96-2.92(m,1H),2.84-2.81(m,1H),2.67-2.63(m,1H),2.55-2.44(m,3H),2.32(d,J=1.4Hz,3H),2.05-1.93(m,7H),1.71-1.61(m,1H),1.45-1.38(m,1H),0.90-0.88(m,6H).

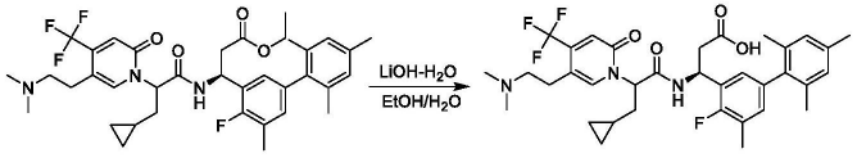
[3619] 3-139.(3S)-3-(3-环丙基-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)丙胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物KQ-P1和KQ-P2)的制备

[3620] 步骤1:(3S)-3-(3-环丙基-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)丙胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[3621] 将(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(162.4mg,0.47mmol)、3-环丙基-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)丙酸(150.0mg,0.43mmol)、TCHF(144.8mg,0.52mmol)和NMI(105.9mg,1.29mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO_3,B:MeOH,0~100%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色固体的(3S)-3-(3-环丙基-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)丙胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

(120.0mg)。产率41.2%(ESI 672.3[M+H]$^+$)。

[3622] 步骤2:(3S)-3-(3-环丙基-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)丙胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[3623] 

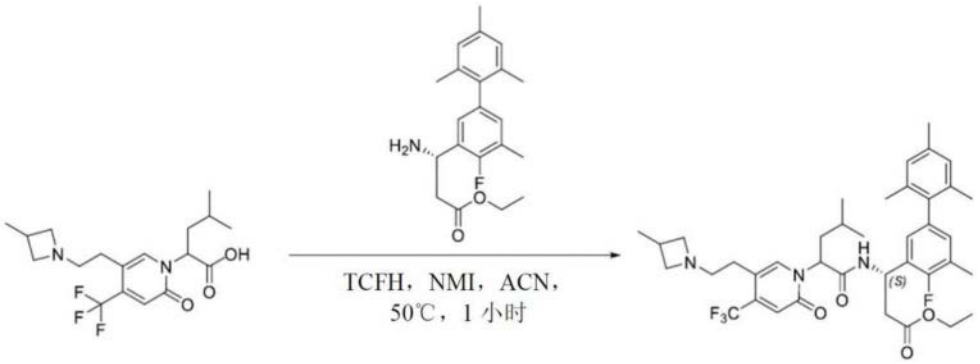
[3624] 将(3S)-3-(3-环丙基-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)丙胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(100.0mg,0.15mmol)用含LiOH-H_2O(18.9mg,0.45mmol)的EtOH(2mL)和水(0.5mL)在室温下处理0.5小时。将反应混合物用2N HCl酸化到pH 6~7。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-80% MeCN)进行纯化,以产生呈白色固体的非对映异构体产物KQ-P1(22mg)和KQ-P2(20mg)。

[3625] KQ-P1 ESI 644.2(M+H)$^+$ ^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.74(s,1H),6.78-6.61(m,4H),6.55(s,1H),5.49-5.37(m,2H),2.94-2.88(m,2H),2.82-2.69(m,2H),2.66-2.44(m,8H),2.19-2.03(m,6H),1.92-1.85(m,1H),1.82-1.71(m,4H),1.60(s,3H),0.56-0.38(m,1H),0.34-0.19(m,2H),0.07--0.17(m,2H).

[3626] KQ-P2 ESI 644.2(M+H)$^+$ ^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.82(s,1H),6.98-6.79(m,5H),5.70(dd,J=10.3,4.1Hz,1H),5.57(t,J=7.4Hz,1H),3.27-3.15(m,2H),2.96(t,J=6.9Hz,2H),2.79(s,6H),2.69-2.42(m,2H),2.34-2.20(m,6H),2.14-1.99(m,1H),1.92(d,J=10.7Hz,6H),1.67-1.49(m,1H),0.55(dd,J=13.0,6.4Hz,1H),0.57-0.53(m,2H),0.08--0.16(m,2H).

[3627] 3-140.(3S)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)丙酸(化合物KR-P1和KR-P2)的制备

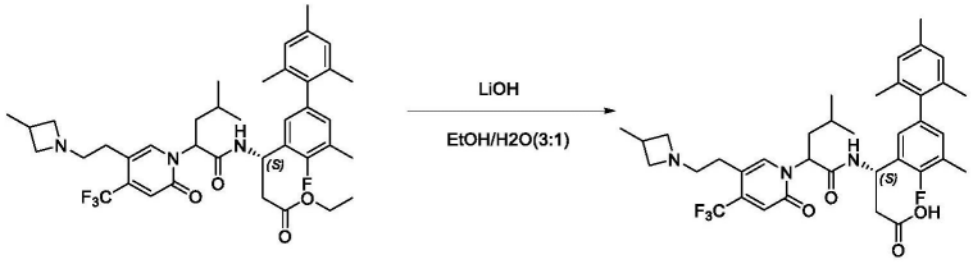
[3628] 步骤1:(3S)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)丙酸乙酯

[3629] 

[3630] 将4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸(240mg,0.58mmol)、(S)-3-氨基-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸乙酯(200mg,0.58mmol)、NMI(142mg,1.74mmol)和TCFH(243mg,0.87mmol)于CH_3CN(10mL)中的混合物在50℃下搅拌1小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱

(DCM:MeOH 15:1)进行纯化,以产生呈黄色油的(3S)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)丙酸乙酯(310mg)。产率75.7%(ESI 700.3[M+H]$^+$)。

[3631] 步骤2:(3S)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)丙酸

[3632] 

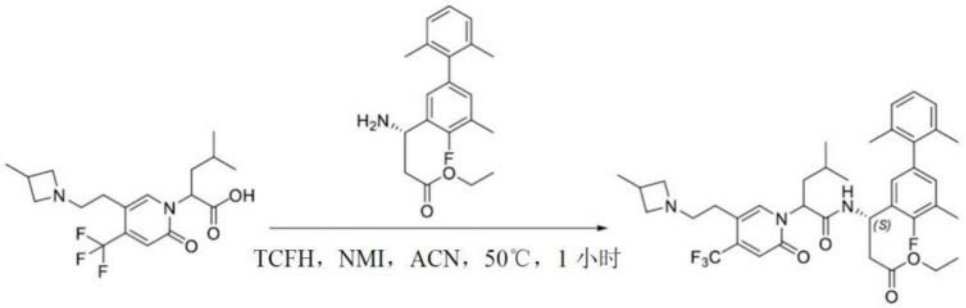
[3633] 将(3S)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)丙酸乙酯(310mg,0.44mmol)用含LiOH-H_2O(56mg,1.33mmol)的EtOH(2mL)和H_2O(1mL)在室温下处理30分钟。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4~5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-70% CH_3CN)进行纯化,以产生呈白色固体的非对映异构体产物KR-P1(60mg)和KR-P2(118mg)。

[3634] KR-P1 ESI 672.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.85(s,1H),6.86-6.82(m,4H),6.75(s,1H),5.66-5.64(m,1H),5.61-5.53(m,1H),4.14-4.01(m,2H),3.63-3.59(m,2H),3.30-3.20(m,2H),2.89-2.82(m,3H),2.73-2.64(m,2H),2.29(s,6H),2.01-1.90(m,5H),1.81(s,3H),1.49-1.36(m,1H),1.24(d,J=6.9Hz,3H),0.94(t,J=7.2Hz,6H).

[3635] KR-P2 ESI 672.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.76(s,1H),6.98-6.83(m,5H),5.78-5.76(m,1H),5.61-5.59(m,1H),4.24-4.21(m,2H),3.75-3.70(m,2H),3.47-3.33(m,2H),3.01-2.85(m,2H),2.88-2.73(m,1H),2.65-2.61(m,1H),2.58-2.44(m,1H),2.33-2.22(m,6H),2.01-1.86(m,7H),1.60-1.55(m,1H),1.45-1.34(m,1H),1.29(d,J=6.9Hz,3H),0.85-0.80(m,6H).

[3636] 3-141.(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)丙酸(化合物KS-P1和KS-P2)的制备

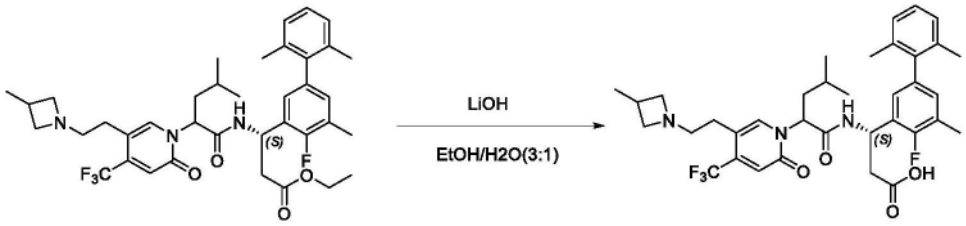
[3637] 步骤1:(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)丙酸乙酯

[3638] 

[3639] 将4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡

啶-1(2H)-基)丙酸(250mg,0.61mmol)、乙基(S)-3-氨基-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(201mg,0.61mmol)、NMI(150mg,1.83mmol)和TCFH(256mg,0.91mmol)于CH_3CN(10mL)中的混合物在50℃下搅拌1小时。将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH 10:1)进行纯化,以产生呈黄色油的(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)丙酸乙酯(320mg)。产率76.6%(ESI 686.2[M+H]$^+$)。

[3640] 步骤2:(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)丙酸

[3641] 

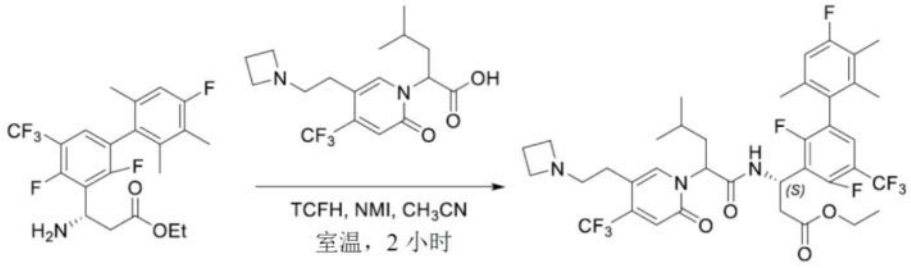
[3642] 将(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)丙酸乙酯(320mg,0.47mmol)用含LiOH-H_2O(59mg,1.41mmol)的EtOH(2mL)和H_2O(1mL)在室温下处理30分钟。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 4~5。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-60% CH_3CN)进行纯化,以产生呈白色固体的非对映异构体产物KS-P1(75mg)和KS-P2(132mg)。

[3643] KS-P1 ESI 658.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.86(s,1H),7.15-6.99(m,3H),6.94-6.81(m,3H),6.76(s,1H),5.61-5.63(m,2H),4.07-4.09(m,2H),3.60-3.62(m,2H),3.22-3.24(m,2H),2.94-2.76(m,3H),2.72-2.62(m,2H),2.28-2.29(m,2H),2.03-1.93(m,5H),1.85(s,3H),1.41-1.42(m,1H),1.24(d,J=6.9Hz,3H),0.97-0.88(m,6H).

[3644] KS-P2 ESI 658.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.76(s,1H),7.11-7.09(m,3H),6.98-6.81(m,3H),5.77-5.75(m,1H),5.61(t,J=7.6Hz,1H),4.21-4.18(m,2H),3.75-3.72(m,2H),3.44-3.34(m,2H),3.05-2.85(m,2H),2.85-2.71(m,1H),2.65-2.63(m,1H),2.52-2.50(m,1H),2.33(d,J=1.4Hz,3H),2.03-1.90(m,7H),1.65-1.59(m,1H),1.43-1.38(m,1H),1.29(d,J=6.9Hz,3H),0.89-0.82(m,6H).

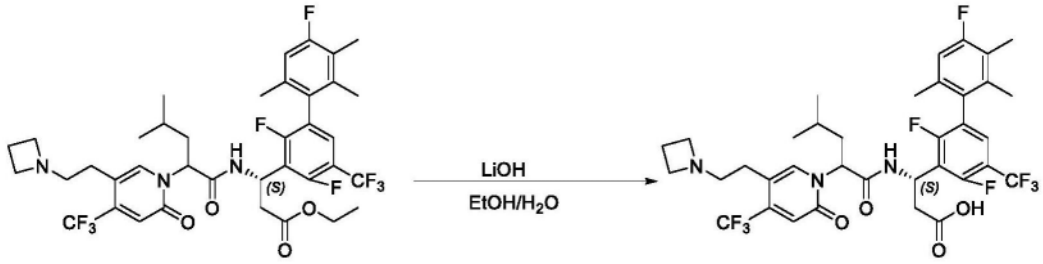
[3645] 3-142.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(化合物KT-P1和KT-P2)的制备

[3646] 步骤1:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯

[3647] 

[3648] 将(3S)-3-氨基-3-(2,4,4'-三氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(140mg,0.32mmol)、2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(116mg,0.32mmol)、TCFH(179mg,0.64mmol)和NMI(131mg,1.6mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将溶剂在真空中去除,并且将残余物在C18/40g柱(A:水10mM NH_4HCO3,B:CH_3OH,0～85%)上通过反相HPLC进行纯化,以产生呈黄色固体的(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(140mg)。产率56.4%(ESI 776.3$[M+H]^+$)。

[3649] 步骤2:(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

[3650] 

[3651] 将(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸乙酯(140mg,0.18mmol)用含LiOH-H_2O(22mg,0.54mmol)的EtOH(4mL)和H_2O(1mL)在室温下处理2小时。将反应混合物用1N HCl酸化到pH 5～6。将溶剂在真空中去除,并将残余物通过制备型HPLC A(30-65% CH_3CN)进行纯化,以产生呈白色固体的非对映异构体产物KT-P1(24mg)和KT-P2(30mg)。

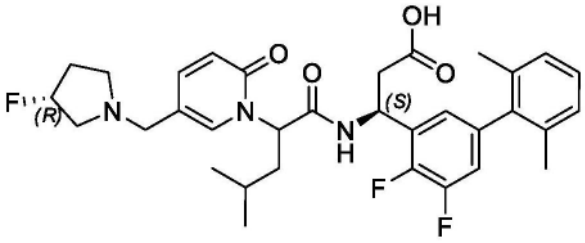
[3652] KT-P1 ESI 748.2$(M+H)^+$.^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.81(s,1H),7.39(m,J=7.5Hz,1H),6.99-6.80(m,2H),5.71(m,J=9.2,5.9Hz,2H),4.12(m,J=8.1Hz,4H),3.42-3.30(m,2H),2.99-2.71(m,4H),2.52-2.35(m,2H),2.18(s,3H),2.09-1.93(m,5H),1.86(s,3H),1.45-1.32(m,1H),0.94(m,J=6.9Hz,6H).

[3653] KT-P2 ESI 748.2$(M+H)^+$.^1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.72(s,1H),7.44(m,J=7.6Hz,1H),7.00-6.77(m,2H),5.90(d,J=8.1Hz,1H),5.63(m,J=7.7Hz,1H),4.12(m,J=8.1Hz,4H),3.39(m,J=19.1,13.7Hz,2H),2.86(m,J=14.4,13.3Hz,3H),2.60(m,J=15.6,4.2Hz,1H),2.45(m,J=8.1Hz,2H),2.20(s,3H),1.94(m,J=21.4,9.3,4.8Hz,7H),1.72(m,J=14.4,7.3Hz,1H),1.33(m,J=13.4,6.7Hz,1H),0.88(m,J=10.6,6.6Hz,6H).

[3654] 实例4:本发明的示例性化合物的表征

[3655] 使用与实例3中所用类似的程序合成以下化合物。

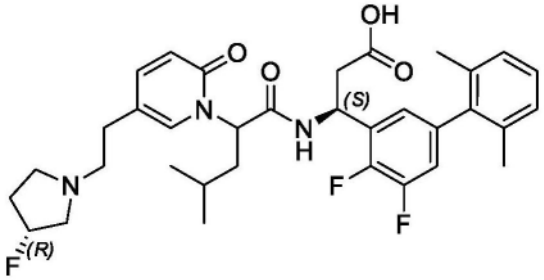
[3656] 4-1.(3S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(((R)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物BB-P1和BB-P2)

[3657] 

[3658] BB-P1 ESI 598.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.74(d,J=2.1Hz,1H),7.53-7.42(m,1H),7.16-7.00(m,3H),6.93-6.80(m,2H),6.42(d,J=9.3Hz,1H),5.71(t,J=8.1Hz,1H),5.55(t,J=7.1Hz,1H),5.34-5.13(m,1H),3.80-3.61(m,2H),3.17-2.93(m,3H),2.83-2.63(m,3H),2.33-2.16(m,1H),2.16-2.02(m,1H),1.98(s,3H),1.92(t,J=7.6Hz,2H),1.83(s,3H),1.47-1.33(m,1H),0.99-0.87(m,6H).

[3659] BB-P2 ESI 598.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.69(d,J=2.2Hz,1H),7.62-7.51(m,1H),7.16-7.01(m,3H),6.99-6.84(m,2H),6.54(d,J=9.3Hz,1H),5.80-5.69(m,1H),5.51-5.45(m,1H),5.33(d,J=54.4Hz,1H),4.18(d,J=13.2Hz,1H),3.83(d,J=13.2Hz,1H),3.55-3.31(m,4H),2.73-2.64(m,1H),2.58-2.46(m,1H),2.42-2.18(m,2H),2.03-1.86(m,7H),1.58-1.36(m,2H),0.84(s,6H).

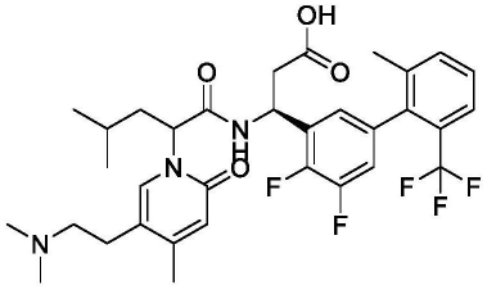
[3660] 4-2.(3S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物BC-P1和BC-P2)

[3661] 

[3662] BC-P1 ESI 612.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.63(s,1H),7.45(d,J=9.3Hz,1H),7.22-7.04(m,3H),6.98-6.87(m,1H),6.80(d,J=5.1Hz,1H),6.43(d,J=9.3Hz,1H),5.68-5.57(m,1H),5.50(d,J=5.7Hz,1H),5.29(d,J=53.5Hz,1H),3.48-3.33(m,1H),3.31-3.02(m,5H),2.83-2.57(m,4H),2.42-2.10(m,2H),2.05-1.81(m,8H),1.51-1.35(m,1H),0.98-0.79(m,6H).

[3663] BC-P2 ESI 612.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.61(s,1H),7.47(d,J=9.3Hz,1H),7.19-7.00(m,3H),6.97-6.90(m,1H),6.86(d,J=4.7Hz,1H),6.51(d,J=9.2Hz,1H),5.66-5.52(m,2H),5.36(s,1H),3.66-3.32(m,5H),3.16(s,1H),2.83(s,2H),2.63--2.42(m,2H),2.30(d,J=29.3Hz,2H),2.05-1.85(m,8H),1.45-1.30(m,1H),0.88(t,J=6.1Hz,6H).

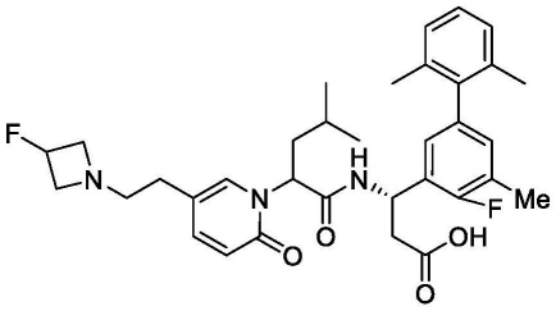
[3664] 4-3.(3S)-3-(4,5-二氟-2'-甲基-6'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物BD-P1和BD-P2)

[3665] 

[3666] BD-P1 ESI 636.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.65-7.46(m,4H),7.03-6.87(m,2H),6.30(d,J=21.6Hz,1H),5.55-5.52(m,2H),3.18-3.02(m,2H),2.88-2.84(m,2H),2.78(s,3H)),2.75(S,3H),2.67-2.64(m,2H),2.25(s,3H),2.06(s,2H),1.97-1.85(m,3H),1.45-1.35(m,1H),0.94-0.90(m,6H).

[3667] BD-P2 ESI 636.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.67-7.44(m,4H),7.08-6.91(m,2H),6.42(d,J=20.9Hz,1H),5.70-5.51(m,2H),3.32-3.23(m,1H),3.20-3.18(m,1H),2.99-2.74(m,8H),2.64-2.59(m,1H),2.52-2.47(m,1H),2.28-2.26(d,J=10.0Hz,3H),2.07-2.06(d,J=6.6Hz,3H),2.00-1.88(m,1H),1.81-1.65(m,1H),1.43-1.32(m,1H),0.90-0.87(m,6H).

[3668] 4-4.(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物BE-P1和BE-P2)

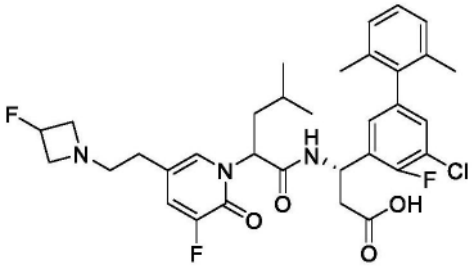
[3669] 

[3670] BE-P1 ESI 594.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.52(d,J=2.1Hz,1H),7.47-7.39(m,1H),7.19-7.02(m,3H),6.89(d,J=5.6Hz,1H),6.83-6.73(m,1H),6.48(d,J=9.3Hz,1H),5.69-5.57(m,1H),5.54-5.43(m,1H),5.33-5.09(m,1H),4.20-4.06(m,1H),4.03-3.87(m,1H),3.78-3.63(m,2H),3.27-3.06(m,2H),2.77-2.53(m,4H),2.31(d,J=1.3Hz,3H),2.03-1.85(m,8H),1.58-1.34(m,1H),1.03-0.84(m,6H).

[3671] BE-P2 ESI 594.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.57-7.41(m,2H),7.23-7.05(m,3H),6.92(d,J=6.9Hz,2H),6.56(d,J=9.3Hz,1H),5.67-5.57(m,2H),5.46-5.17(m,1H),4.50-4.24(m,2H),4.08-3.89(m,2H),3.42-3.35(m,2H),2.86-2.60(m,3H),2.57-2.45(m,1H),2.33(s,3H),2.05-1.91(m,7H),1.86-1.71(m,1H),1.48-1.32(m,1H),0.91(t,J=6.3Hz,6H).

[3672] 4-5.(3S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-

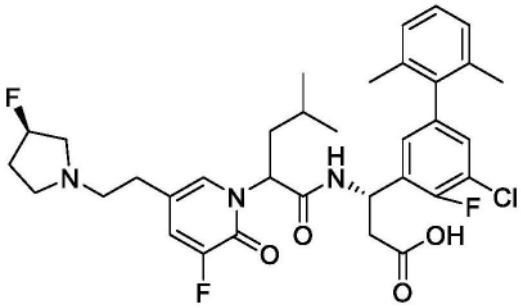
(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物BD2-P1和BD2-P2)

[3673] 

[3674] BD2-P1 ESI 632.1(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.69-7.28(m,2H),7.23-7.05(m,4H),6.97(dd,J=6.3,1.9Hz,1H),5.69(dd,J=9.4,6.8Hz,1H),5.52(t,J=6.4Hz,1H),5.25(dt,J=57.2,4.2Hz,1H),4.15(dt,J=44.5,9.1Hz,2H),3.96-3.70(m,2H),3.23(dt,J=11.3,5.6Hz,2H),2.94-2.45(m,4H),2.13-1.80(m,8H),1.59-1.25(m,1H),1.15-0.78(m,6H).

[3675] BD2-P2 ESI 632.1(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.54-7.27(m,2H),7.14(dt,J=12.8,6.1Hz,5H),5.87-5.52(m,2H),5.30(dt,J=57.3,4.4Hz,1H),4.43-4.14(m,2H),4.06-3.75(m,2H),3.33-3.25(m,2H),2.87-2.40(m,4H),2.17-1.85(m,7H),1.88-1.67(m,1H),1.50-1.22(m,1H),0.91(d,J=6.6Hz,6H).

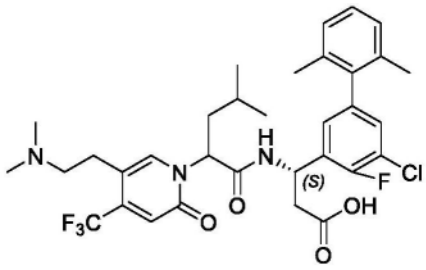
[3676] 4-6.(3S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物BE2-P1和BE2-P2)

[3677] 

[3678] BE2-P1 ESI 646.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.51(s,1H),7.37(d,J=10.2Hz,1H),7.16-7.08(m,4H),6.98-6.97(m,1H),5.71-5.67(m,1H),5.52-5.49(m,1H),5.35-5.21(m,1H),3.41-3.12(m,6H),2.81-2.69(m,4H),2.37-2.20(m,2H),2.05-1.88(m,8H),1.44-1.40(m,1H),0.96-0.92(m,6H).

[3679] BE2-P2 ESI 646.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.51(s,1H),7.40(d,J=10.2Hz,1H),7.18-7.06(m,5H),5.70-5.58(m,2H),5.41-5.27(m,1H),3.67-3.21(m,6H),2.88-2.83(m,2H),2.60-2.53(m,2H),2.39-2.27(m,2H),1.97-1.83(m,7H),1.83-1.76(m,1H),1.40-1.35(m,1H),0.91-0.89(m,6H).

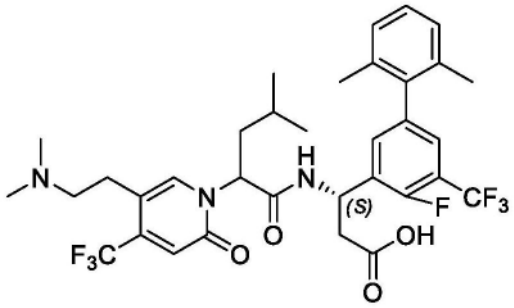
[3680] 4-7.(3S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物BF-P1和BF-P2)

[3681] 

[3682] BF-P1 ESI 652.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.91(s,1H),7.11-7.03(m,5H),6.75(s,1H),5.82-5.62(m,1H),5.62-5.46(m,1H),3.21-2.89(m,4H),2.83(s,6H),2.77-2.72(m,2H),2.05-1.89(m,5H),1.83(s,3H),1.46-1.40(m,1H),0.98-0.93(m,6H).

[3683] BF-P2 ESI 652.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.91(s,1H),7.24-7.04(m,5H),6.89(s,1H),5.75-5.70(m,1H),5.66-5.62(m,1H),3.29-3.21(m,2H),3.09-2.98(m,2H),2.84(d,J＝5.9Hz,6H),2.68-2.53(m,2H),2.03-1.86(m,7H),1.76-1.69(m,1H),1.42-1.33(m,1H),0.88-0.86(m,6H).

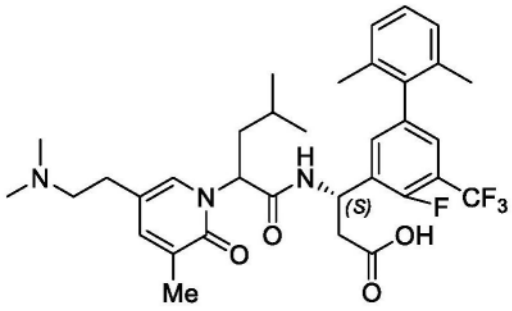
[3684] 4-8.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸(非对映异构体化合物BG-P1和BG-P2)

[3685] 

[3686] BG-P1 ESI 686.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.90(s,1H),7.39(d,J＝4.8Hz,1H),7.31(d,J＝6.3Hz,1H),7.19(t,J＝7.5Hz,1H),7.13(d,J＝7.1Hz,1H),7.09(d,J＝7.4Hz,1H),6.73(s,1H),5.73-5.64(m,1H),5.62-5.59(m,1H),3.17-3.12(m,2H),2.97(d,J＝8.4Hz,2H),2.80(d,J＝11.1Hz,6H),2.76-2.73(m,2H),2.11-1.89(m,5H),1.82(s,3H),1.47-1.41(m,1H),0.98-0.93(m,6H).

[3687] BG-P2 ESI 686.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.85(s,1H),7.44(d,J＝5.4Hz,1H),7.38(d,J＝6.6Hz,1H),7.22-7.18(m,1H),7.14(d,J＝7.3Hz,2H),6.90(s,1H),5.76-5.72(m,1H),5.64(t,J＝7.7Hz,1H),3.25(d,J＝8.1Hz,2H),3.00(t,J＝7.0Hz,2H),2.85(s,6H),2.71-2.66(m,1H),2.61-2.54(m,1H),2.02(d,J＝2.4Hz,6H),1.99-1.94(m,1H),1.78-1.68(m,1H),1.46-1.30(m,1H),0.91-0.89(m,6H).

[3688] 4-9.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸(非对映异构体化合物BH-P1和BH-P2)

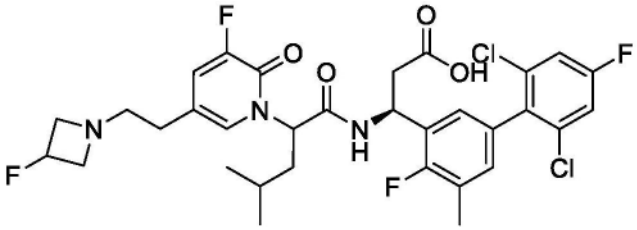
[3689] 

[3690] BH-P1 ESI 632.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.52(s,1H),7.42(s,1H),7.32(d,J＝4.9Hz,1H),7.24-7.18(m,2H),7.17-7.10(m,2H),5.52(s,1H),5.45(t,J＝5.3Hz,1H),3.37(d,J＝7.6Hz,1H),3.32-3.29(m,1H),3.27-3.17(m,1H),2.82(t,J＝6.5Hz,2H),2.74(s,6H),2.71-2.66(m,1H),2.56-2.51(m,1H),2.03(d,J＝14.9Hz,1H),1.97(d,J＝7.2Hz,6H),1.94(s,3H),1.44-1.39(m,1H),0.95-0.90(m,6H).

[3691] BH-P2 ESI 632.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.86(s,1H),7.44(d,J＝4.8Hz,1H),7.38(d,J＝6.5Hz,1H),7.22-7.18(m,1H),7.14(d,J＝7.2Hz,2H),6.90(s,1H),5.76-5.72(m,1H),5.64(t,J＝7.6Hz,1H),3.35(s,3H),3.25(s,2H),3.00(t,J＝7.1Hz,2H),2.86(s,6H),2.70-2.54(m,2H),2.02(d,J＝2.4Hz,6H),1.99-1.92(m,1H),1.77-1.72(m,1H),1.46-1.30(m,1H),0.91-0.89(m,6H).

[3692] 4-10.(3S)-3-(2',6'-二氯-4,4'-二氟-5-甲基联苯-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺

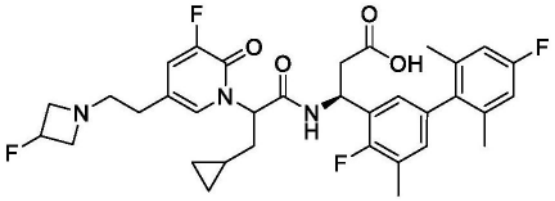
[3693] 基)丙酸(非对映异构体化合物BI-P1和BI-P2)

[3694] 

[3695] GI-P1 ESI 670.1(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.42(s,1H),7.40-7.32(m,3H),7.01(d,J＝6.7Hz,1H),6.96(d,J＝6.6Hz,1H),5.70(t,J＝8.1Hz,1H),5.59-5.46(m,1H),5.32-5.08(m,1H),4.18-3.92(m,2H),3.82-3.57(m,2H),3.22-3.03(m,2H),2.79-2.53(m,4H),2.31(d,J＝1.3Hz,3H),1.97(t,J＝7.6Hz,2H),1.51-1.33(m,1H),1.01-0.86(m,6H).

[3696] GI-P2 ESI 670.1(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.45-7.31(m,4H),7.14-6.99(m,2H),5.75-5.61(m,2H),5.42-5.18(m,1H),4.44-4.21(m,2H),4.11-3.85(m,2H),3.36-3.34(m,2H),2.80-2.44(m,4H),2.34(d,J＝1.3Hz,3H),2.03-1.90(m,1H),1.83-1.70(m,1H),1.47-1.30(m,1H),0.99-0.86(m,6H).

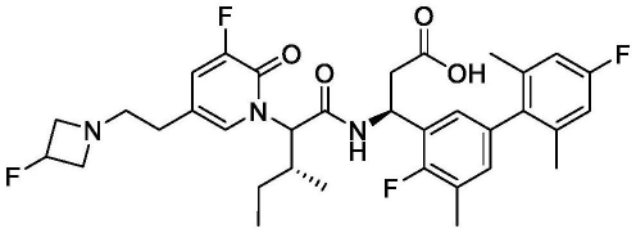
[3697] 4-11.(3S)-3-(3-环丙基-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丙胺基)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(非对映异构体化合物BJ-P1和BJ-P2)

[3698] 

[3699] BJ-P1 ESI 628.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.37(s,1H),7.26(d,J＝10.2Hz,1H),6.91-6.64(m,4H),5.55(t,J＝7.6Hz,1H),5.48-5.40(m,1H),5.13(d,J＝57.3Hz,1H),3.98(d,J＝16.3Hz,2H),3.63(s,2H),3.03(d,J＝6.5Hz,2H),2.74-2.59(m,2H),2.59-2.50(m,3H),1.99-1.85(m,5H),1.81(d,J＝9.0Hz,3H),0.56(d,J＝7.3Hz,1H),0.36(d,J＝8.0Hz,2H),0.13--0.07(m,2H).

[3700] BJ-P2 ESI 628.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.50-7.28(m,2H),7.03-6.71(m,4H),5.75-5.55(m,2H),5.30(d,J＝57.3Hz,1H),4.47-4.17(m,2H),4.12-3.75(m,2H),3.44-3.32(m,2H),2.82-2.46(m,4H),2.32(s,3H),2.18-1.91(m,7H),1.77-1.60(m,1H),0.58(s,1H),0.42-0.23(m,2H),0.15--0.07(m,2H).

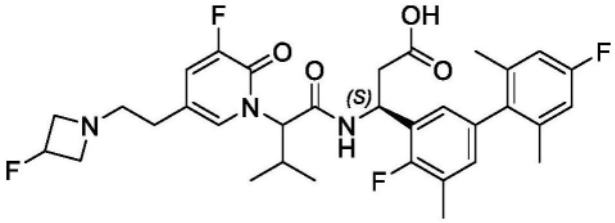
[3701] 4-12.(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-((3R)-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物BK-P1和BK-P2)

[3702] 

[3703] BK-P1 ESI 630.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.52(s,1H),7.31-7.28(m,1H),6.86-6.76(m,4H),5.66-5.55(m,1H),5.35-5.33(d,J＝11.2Hz,1H),5.23.5.09(m,1H),3.85-3.80(m,2H),3.52-3.49(m,2H),2.91-2.88(t,J＝6.7Hz,2H),2.80-2.78(m,2H),2.55-2.52(t,J＝7.1Hz,2H),2.28(d,J＝1.5Hz,4H),1.98(s,3H),1.75(s,3H),1.69-1.68(m,1H),1.30-1.26(m,1H),1.03-0.99(t,J＝7.4Hz,3H),0.75-0.74(d,J＝6.6Hz,3H).

[3704] BK-P2 ESI 630.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.46(s,1H),7.36-7.34(d,J＝10.3Hz,1H),7.00-6.93(dd,J＝20.7,6.6Hz,2H),6.86-6.84(d,J＝9.6Hz,2H),5.75-5.72(dd,J＝10.3,4.1Hz,1H),5.39-5.23(m,2H),4.47-4.22(m,2H),4.09-3.85(m,2H),3.30-3.28(m,2H),2.75-2.72(m,2H),2.67-2.47(m,2H),2.41-2.20(m,4H),2.02(s,6H),1.17-1.10(m,1H),1.08-0.88(m,4H),0.85-0.81(t,J＝7.2Hz,3H).

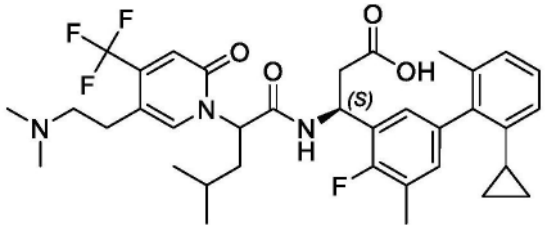
[3705] 4-13.(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-甲基丁酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物BL-P1和BL-P2)

[3706] 

[3707] BL-P1 ESI 616.2(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.52(s,1H),7.29(d,J＝10.9Hz,1H),6.94-6.65(m,4H),5.62(s,1H),5.26(d,J＝11.1Hz,1H),5.07(s,1H),3.75(s,2H),3.15(s,1H),2.78(s,5H),2.48(d,J＝31.1Hz,3H),2.28(s,3H),1.98(s,3H),1.74(s,3H),1.14(d,J＝6.4Hz,3H),0.78(d,J＝6.6Hz,3H).

[3708] BL-P2 ESI 616.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.44(s,1H),7.40-7.28(m,1H),7.02-6.72(m,4H),5.88-5.62(m,1H),5.38(s,2H),5.24(d,J＝11.0Hz,2H),4.32(s,2H),3.97(s,2H),2.74(d,J＝5.1Hz,2H),2.66-2.39(m,3H),2.33(d,J＝1.6Hz,3H),2.01(d,J＝3.3Hz,6H),1.00(d,J＝6.4Hz,3H),0.75(d,J＝6.7Hz,3H).

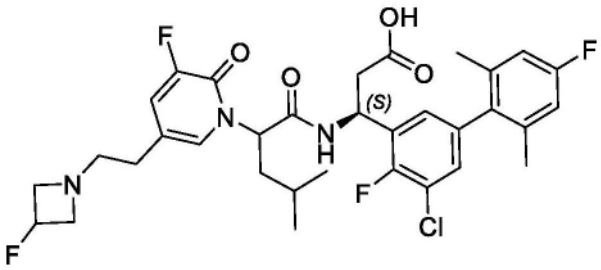
[3709] 4-14.(3S)-3-(2'-环丙基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物BM-P1和BM-P2)

[3710] 

[3711] BM-P1 ESI 658.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.91(d,J＝5.9Hz,1H),7.13(t,J＝7.7Hz,1H),7.07-6.87(m,3H),6.76(d,J＝11.4Hz,2H),5.83-5.64(m,1H),5.57(t,J＝5.9Hz,1H),3.18-2.98(m,2H),2.94(d,J＝7.1Hz,2H),2.82(d,J＝4.7Hz,1H),2.80-2.48(m,8H),2.32(d,J＝17.2Hz,3H),2.12-1.89(m,3H),1.81(s,1H),1.57-1.26(m,2H),1.02-0.83(m,6H),0.75-0.61(m,1H),0.60-0.22(m,3H).

[3712] BM-P2 ESI 658.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.83(d,J＝11.7Hz,1H),7.28-6.65(m,6H),5.82-5.43(m,2H),3.30-3.09(m,2H),2.99(t,J＝6.9Hz,2H),2.80(d,J＝2.6Hz,6H),2.70-2.42(m,2H),2.33(d,J＝1.6Hz,3H),2.10-1.90(m,4H),1.80-1.60(m,1H),1.55-1.28(m,2H),1.00-0.80(m,6H),0.79-0.45(m,4H).

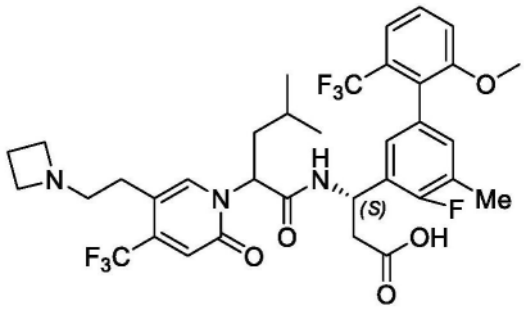
[3713] 4-15.(3S)-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物BN-P1和BN-P2)

[3714] 

[3715] BN-P1 ESI 650.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.38(s,1H),7.34-7.27(m,1H),7.12-7.06(m,1H),6.96-6.88(m,1H),6.81(d,J＝9.6Hz,2H),5.65-5.52(m,1H),5.45(t,J＝6.3Hz,1H),5.18(d,J＝57.7Hz,1H),4.14-3.88(m,2H),3.72(s,2H),3.10(s,2H),2.78-2.52(m,4H),2.02-1.75(m,8H),1.46-1.28(m,1H),0.98-0.76(m,6H).

[3716] BN-P2 ESI 650.2(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.33(d,J＝8.4Hz,2H),7.19-7.09(m,1H),7.06-6.94(m,1H),6.83(d,J＝9.6Hz,2H),5.70-5.51(m,2H),5.27(d,J＝57.4Hz,1H),4.32(s,2H),4.00(s,2H),2.76-2.35(m,4H),1.96(d,J＝13.7Hz,6H),1.94-1.85(m,1H),1.80-1.67(m,1H),1.39-1.24(m,1H),0.96-0.63(m,6H).

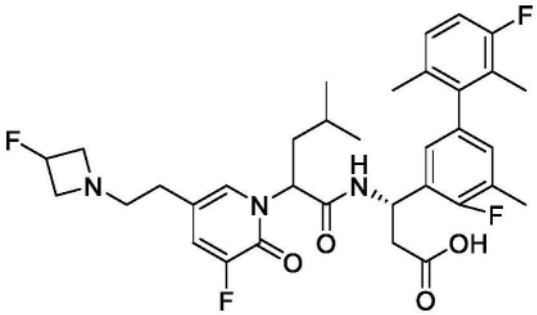
[3717] 4-16.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2'-甲氧基-5-甲基-6'-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸(非对映异构体化合物BO-P1和BO-P2)

[3718] 

[3719] BO-P1 ESI 714.2(M+H)$^+$.1H NMR(500MHz,MeOD)δ7.83(d,J＝6.8Hz,1H),7.57-7.48(m,1H),7.41-7.25(m,2H),7.04-6.96(m,1H),6.93(t,J＝7.0Hz,1H),6.82(d,J＝10.1Hz,1H),5.74-5.60(m,2H),4.09-3.89(m,4H),3.72(d,J＝21.5Hz,3H),3.32-3.19(m,2H),2.94-2.81(m,2H),2.77-2.62(m,2H),2.50-2.34(m,2H),2.29(s,3H),2.06-1.89(m,2H),1.53-1.32(m,1H),0.96-0.92(m,6H).

[3720] BO-P2 ESI 714.1(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.71(d,J＝4.3Hz,1H),7.54(t,J＝8.2Hz,1H),7.37(d,J＝8.0Hz,1H),7.33(d,J＝8.3Hz,1H),7.07-7.00(m,1H),6.97(d,J＝6.6Hz,1H),6.91(d,J＝4.9Hz,1H),5.85-5.72(m,1H),5.63-5.59(m,1H),4.14(s,4H),3.75(d,J＝2.7Hz,3H),3.40(d,J＝25.2Hz,2H),2.94(d,J＝16.0Hz,1H),2.82(d,J＝9.4Hz,1H),2.70-2.57(m,1H),2.54-2.42(m,3H),2.32(s,3H),2.08-1.91(m,1H),1.70-1.57(m,1H),1.46-1.41(m,1H),0.91(t,J＝4.9Hz,6H).

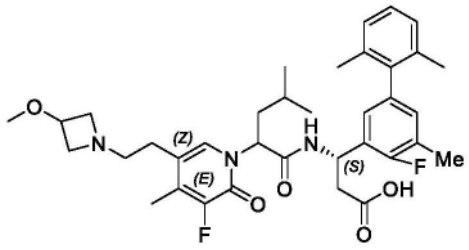
[3721] 4-17.(3S)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物BP-P1和BP-P2)

[3722] 

[3723] BP-P1 ESI 630.3(M+H)+.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.42(s,1H),7.34(d,J=10.6Hz,1H),7.15-7.02(m,1H),7.01-6.76(m,3H),5.67(t,J=7.6Hz,1H),5.51(s,1H),5.20(d,J=57.8Hz,1H),4.00(d,J=43.3Hz,2H),3.76-3.45(m,2H),3.09(d,J=5.7Hz,2H),2.84-2.50(m,4H),2.31(s,3H),2.02-1.64(m,8H),1.48-1.18(m,1H),1.06-0.77(m,6H).

[3724] BP-P2 ESI 630.3(M+H)+.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.37(d,J=10.7Hz,2H),7.16-7.03(m,1H),6.95(t,J=8.9Hz,3H),5.75-5.52(m,2H),5.30(d,J=57.4Hz,1H),4.30(d,J=18.4Hz,2H),3.97(s,2H),3.31-3.14(m,2H),2.84-2.42(m,4H),2.34(d,J=1.3Hz,3H),2.03-1.84(m,7H),1.83-1.66(m,1H),1.50-1.21(m,1H),0.99-0.75(m,6H).

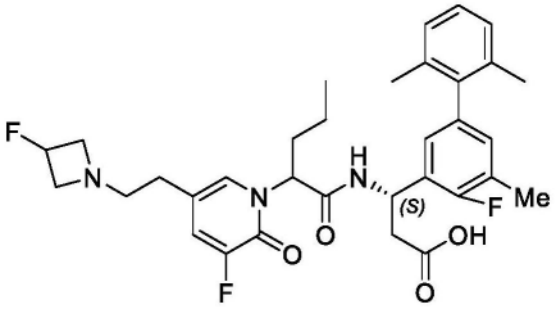
[3725] 4-18.(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(化合物BQ-P1和BQ-P2)

[3726] 

[3727] BQ-P1 ESI 638.3(M+H)+.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.39(s,1H),7.16-7.04(m,3H),6.88(t,J=7.3Hz,2H),5.64-5.53(m,2H),4.24-4.08(m,3H),3.73-3.61(m,2H),3.30-3.26(m,5H),2.83-2.67(m,4H),2.31(s,3H),2.24(t,J=6.7Hz,3H),2.02-1.92(m,8H),1.40-1.35(m,1H),0.96-0.90(m,6H).

[3728] BQ-P2 ESI 638.3(M+H)+.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.20(s,1H),7.04-6.94(m,3H),6.84-6.80(t,J=7.6Hz,2H),5.61-5.42(m,2H),4.37-4.09(m,3H),3.83-3.70(m,2H),3.38-3.22(m,5H),2.83-2.32(m,4H),2.22(d,J=1.6Hz,3H),2.10(d,J=2.8Hz,3H),1.96-1.80(m,7H),1.63-1.52(m,1H),1.32-1.19(m,1H),0.79-0.78(m,6H).

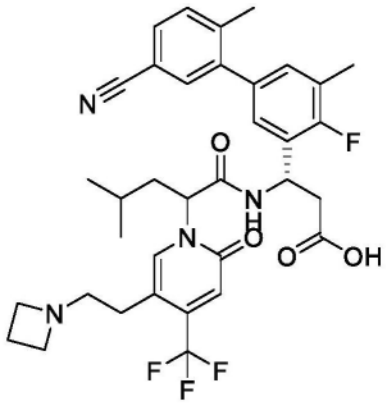
[3729] 4-19.(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物BR-P1和BR-P2)

[3730] 

[3731] BR-P1 ESI 598.3(M+H)+.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.49-7.23(m,2H),7.19-7.00(m,3H),6.96-6.66(m,2H),5.74-5.44(m,2H),5.19(d,J=57.3Hz,1H),3.94(s,2H),3.77-3.41(m,2H),3.18-3.00(m,2H),2.87-2.47(m,4H),2.38-2.22(m,3H),2.22-2.06(m,1H),2.06-1.73(m7H),1.44-1.20(m,2H),1.06-0.78(m,3H).

[3732] BR-P2 ESI 598.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.44-7.29(m,2H),7.18-7.01(m,3H),6.99-6.79(m,2H),5.73-5.49(m,2H),5.24(d,J＝57.6Hz,1H),4.11(s,2H),3.73(d,J＝9.2Hz,2H),3.14(d,J＝6.1Hz,2H),2.75-2.48(m,4H),2.33(d,J＝1.7Hz,3H),2.16-2.04(m,1H),2.02(t,J＝8.9Hz,6H),1.91-1.76(m,1H),1.35-1.12(m,2H),0.91(t,J＝7.4Hz,3H).

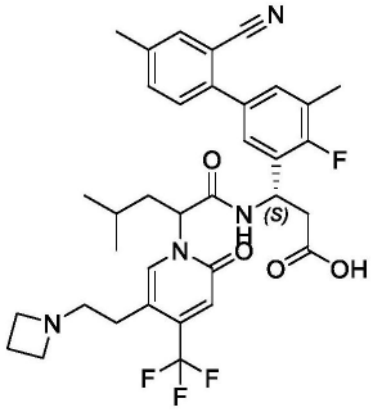
[3733] 4-20.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(5'-氰基-4-氟-2',5-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(非对映异构体化合物BS-P1和BS-P2)

[3734] 

[3735] BS-P1 ESI 655.3(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.84(s,1H),7.69-7.57(m,1H),7.54(s,1H),7.47(d,J＝8.0Hz,1H),7.17-7.01(m,2H),6.82(s,1H),5.75-5.43(m,2H),4.04(t,J＝8.1Hz,4H),3.15(s,2H),2.85(t,J＝6.9Hz,2H),2.78-2.61(m,2H),2.52-2.37(m,2H),2.31(d,J＝7.7Hz,6H),2.11-1.90(m,2H),1.42(d,J＝7.2Hz,1H),0.96(t,J＝6.4Hz,6H).

[3736] BS-P2 ESI 655.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.74(s,1H),7.68-7.60(m,1H),7.56(d,J＝1.6Hz,1H),7.49(d,J＝7.9Hz,1H),7.16(d,J＝6.7Hz,2H),6.93(s,1H),5.83-5.71(m,1H),5.64(t,J＝7.7Hz,1H),4.15(t,J＝8.0Hz,4H),3.42(d,J＝15.1Hz,2H),3.01-2.75(m,2H),2.70-2.42(m,4H),2.41-2.26(m,6H),2.10-1.93(m,1H),1.79-1.63(m,1H),1.55-1.29(m,1H),0.93(t,J＝6.4Hz,6H).

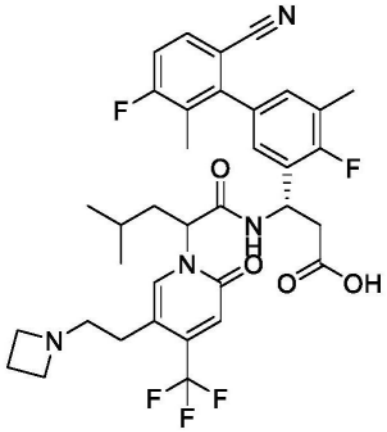
[3737] 4-21.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2'-氰基-4-氟-4',5-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(非对映异构体化合物BT-P1和BT-P2)

[3738] 

[3739] BT-P1 ESI 655.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.85(s,1H),7.60(s,1H),7.47(s,1H),7.36-7.30(s,3H),6.74(s,1H),5.78-5.59(m,2H),3.84-3.80(m,4H),3.15-3.10(m,2H),2.75-2.72(m,4H),2.43(s,3H),2.34-2.30(m,5H),2.06-2.01(m,2H),1.40-1.37(m,1H),0.99-0.96(m,6H).

[3740] BT-P2 ESI 655.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.72(s,1H),7.66(s,1H),7.57(d,J＝8.1Hz,1H),7.51-7.34(m,3H),6.92(s,1H),5.75-5.69(m,2H),4.05-4.01(m,4H),2.95-2.55(m,5H),2.46-2.37(m,9H),2.06-1.96(m,1H),1.85-1.75(m,1H),1.49-1.37(m,1H),),0.94-0.92(m,6H).

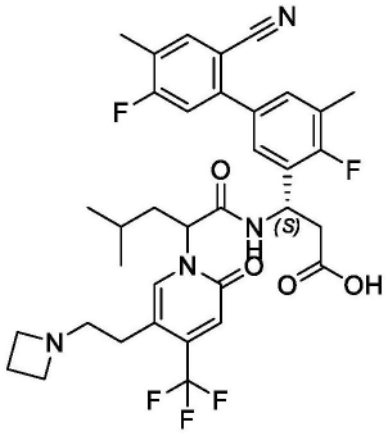
[3741] 4-22.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(6'-氰基-3',4-二氟-2',5-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(非对映异构体化合物BU-P1和BU-P2)

[3742] 

[3743] BU-P1 ESI 673.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.83(s,1H),7.71-7.62(m,1H),7.31-7.27(t,J＝8.8Hz,1H),7.14-7.10(m,2H),6.80-6.75(d,J＝22.1Hz,1H),5.76-5.62(m,2H),4.02-3.97(m,4H),3.32-3.15(m,2H),2.95-2.60(m,4H),2.51-2.25(m,5H),2.11-1.93(m,5H),1.45-1.44(m,1H),0.97-0.96(m,6H).

[3744] BU-P2 ESI 673.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.81-7.66(m,2H),7.37-7.08(m,3H),6.92(s,1H),5.85-5.56(m,2H),4.16-4.10(m,4H),3.43-3.42(m,2H),3.02-2.75(m,2H),2.66(d,J＝12.1Hz,1H),2.62-2.30(m,6H),2.18-1.95(m,4H),1.80-1.64(m,1H),1.45-1.38(m,1H),0.92-0.91(m,6H).

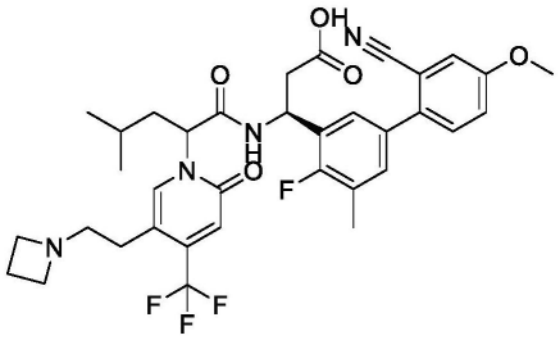
[3745] 4-23.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2'-氰基-4,5'-二氟-4',5-二甲基联苯-3-基)丙酸(非对映异构体化合物BV-P1和BV-P2)

[3746] 

[3747] BV-P1 ESI 673.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.96(s,1H),7.73-7.46(m,2H),7.31(d,J＝4.5Hz,1H),7.07-6.69(m,1H),5.75(s,1H),5.62(t,J＝6.8Hz,1H),3.96(s,4H),3.27-3.11(m,2H),2.92-2.58(m,4H),2.45-2.21(m,8H),2.12-1.91(m,2H),1.41(s,1H),1.04-0.88(m,6H).

[3748] BV-P2 ESI 673.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.78(d,J＝7.6Hz,1H),7.72(s,1H),7.47-7.38(m,2H),7.32(d,J＝10.2Hz,1H),6.93(s,1H),5.78-5.65(m,2H),4.13(t,J＝8.0Hz,4H),3.48-3.35(m,2H),2.99-2.75(m,2H),2.70-2.42(m,4H),2.37(s,6H),2.11-1.93(m,1H),1.85-1.71(m,1H),1.51-1.30(m,1H),1.05-0.85(m,6H).

[3749] 4-24.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2'-氰基-4-氟-4'-甲氧基-5-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(非对映异构体化合物BW-P1和BW-P2)

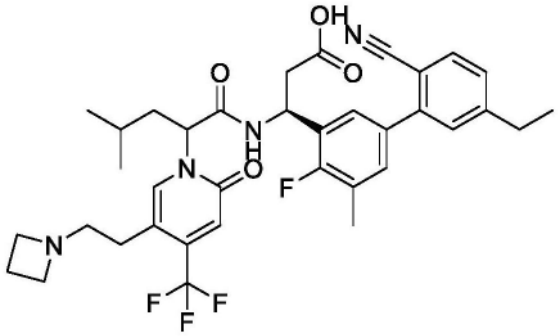
[3750] 

[3751] BW-P1 ESI 671.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.93(s,1H),7.44(s,1H),7.26(s,2H),7.15(d,J＝52.3Hz,2H),6.75(s,1H),5.80-5.70(m,1H),5.68-5.60(m,1H),3.95(d,J＝7.9Hz,4H),3.90(d,J＝10.4Hz,3H),3.24(m,2H),2.81(m,1H),2.75(m,3H),2.46-2.35(m,2H),2.31(s,3H),2.04(m,2H),1.48-1.38(m,2H),0.98(m,6H).

[3752] BW-P2 ESI 671.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.72(s,1H),7.50(d,J＝8.7Hz,1H),7.38(ddm,2H),7.35-7.29(m,2H),6.93(s,1H),5.75(m,1H),5.70(t,J＝7.7Hz,1H),4.11(m,4H),3.91(s,3H),3.39(m,2H),2.94(d,J＝16.7Hz,1H),2.86-2.77(m,1H),2.66(m,1H),2.55(m,1H),2.50-2.41(m,2H),2.37(s,3H),2.02(m,1H),1.83-1.74(m,1H),1.41(m,2H),0.93(m,6H).

[3753] 4-25.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2'-氰基-5'-乙基-4-氟-5-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸

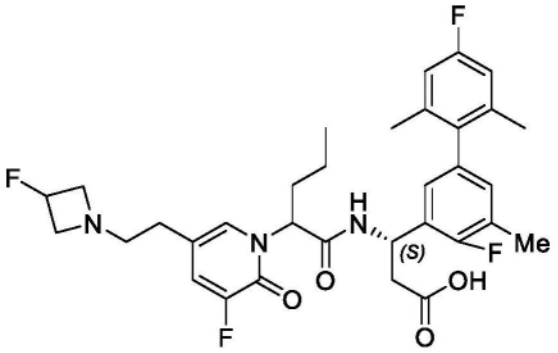
(非对映异构体化合物BX-P1和BX-P2)

[3754] 

[3755] BX-P1 ESI 669.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.96-7.83(m,1H),7.70(d,J＝7.9Hz,1H),7.46-7.16(m,4H),6.76(s,1H),5.82-5.48(m,2H),4.07-3.90(m,4H),3.31-3.14(m,2H),2.88-2.66(m,6H),2.49-2.30(m,5H),2.13-1.99(m,2H),1.52-1.21(m,4H),0.97(d,J＝6.6Hz,6H).

[3756] BX-P2 ESI 669.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.84-7.66(m,2H),7.47-7.28(m,4H),6.93(s,1H),5.73(t,J＝7.7Hz,2H),4.16(t,J＝8.0Hz,4H),3.53-3.34(m,2H),3.04-2.30(m,11H),2.10-1.93(m,1H),1.89-1.77(m,1H),1.46-1.23(m,4H),1.01-0.83(m,6H).

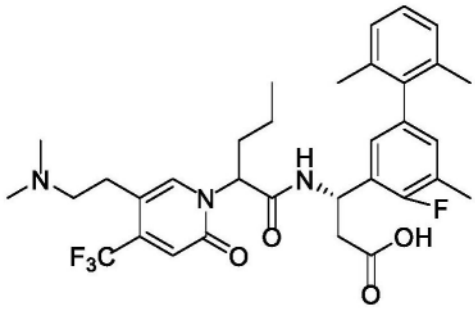
[3757] 4-26.(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物BY-P1和BY-P2)

[3758] 

[3759] BY-P1 ESI 616.3(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.43(s,1H),7.38-7.27(m,1H),6.91-6.68(m,4H),5.67-5.44(m,2H),5.21(d,J＝57.3Hz,1H),4.02(d,J＝35.4Hz,2H),3.83-3.54(m,2H),3.20-2.99(m,2H),2.82-2.53(m,4H),2.29(d,J＝1.6Hz,3H),2.24-2.08(m,1H),2.05-1.92(m,4H),1.88(s,3H),1.42-1.21(m,2H),0.96(t,J＝7.4Hz,3H).

[3760] BY-P2 ESI 616.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.44-7.28(m,2H),7.01-6.76(m,4H),5.69-5.49(m,2H),5.29(d,J＝57.4Hz,1H),4.38-4.13(m,2H),4.02-3.74(m,2H),3.37-3.20(m,2H),2.81-2.43(m,4H),2.33(d,J＝1.7Hz,3H),2.16-2.04(m,1H),2.01(s,6H),1.90-1.77(m,1H),1.35-1.09(m,2H),0.92(t,J＝7.4Hz,3H).

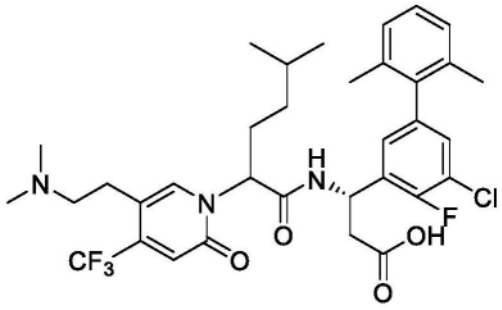
[3761] 4-27.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(非对映异构体化合物BZ-P1和BZ-P2)

[3762] 

[3763] BZ-P1 ESI 618.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.90(s,1H),7.11-7.02(m,3H),6.90-6.86(m,2H),6.74(s,1H),5.59-5.56(m,2H),3.18-3.14(m,2H),2.99(d,J＝22.6Hz,2H),2.81(s,6H),2.76-2.73(m,2H),2.29(s,3H),2.19-2.12(m,1H),2.02-1.95(m,4H),1.80(s,3H),1.37-1.30(m,2H),0.96(t,J＝7.3Hz,3H).

[3764] BZ-P2 ESI 618.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.86(s,1H),7.14-7.65(m,3H),6.95-6.89(m,3H),5.73(d,J＝7.3Hz,1H),5.53(t,J＝7.6Hz,1H),3.33-3.20(m,2H),3.01(t,J＝6.8Hz,2H),2.82(s,6H),2.68-2.62(m,1H),2.56-2.51(m,1H),2.32(s,3H),2.07-2.00(m,7H),1.82-1.72(m,1H),1.23(s,2H),0.89(d,J＝3.5Hz,3H).

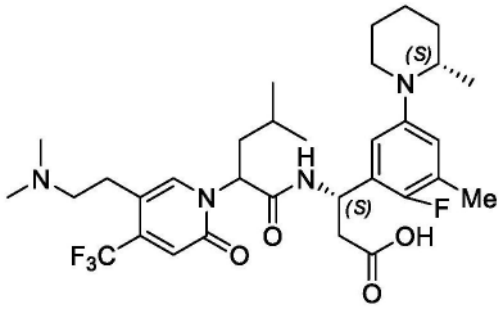
[3765] 4-28.(3S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物CA-P1和CA-P2)

[3766] 

[3767] CA-P1 ESI 666.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.88(s,1H),7.13(t,J＝7.6Hz,1H),7.09-7.06(m,2H),7.04(s,1H),7.02(s,1H),6.69(s,1H),5.53(t,J＝7.2Hz,1H),5.49-5.45(m,1H),3.16-3.04(m,2H),2.94(t,J＝8.0Hz,2H),2.76(s,6H),2.73-2.71(m,2H),2.23-2.14(m,1H),1.99(s,3H),1.97-1.91(m,1H),1.79(s,3H),1.63-1.51(m,1H),1.27-1.18(m,1H),1.13-1.04(m,1H),0.88(d,J＝3.2Hz,3H),0.86(d,J＝3.6Hz,3H).

[3768] CA-P2 ESI 666.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.86(s,1H),7.17-7.13(m,2H),7.10-7.08(m,3H),6.88(s,1H),5.71-5.68(m,1H),5.46(t,J＝7.4Hz,1H),3.28-3.15(m,2H),2.98(t,J＝7.0Hz,2H),2.81(s,6H),2.68-2.63(m,1H),2.58-2.52(m,1H),2.16-2.05(m,1H),2.01(s,3H),2.00(s,3H),1.83-1.74(m,1H),1.56-1.46(m,1H),1.16-0.99(m,2H),0.82(d,J＝5.2Hz,3H),0.80(d,J＝4.8Hz,3H).

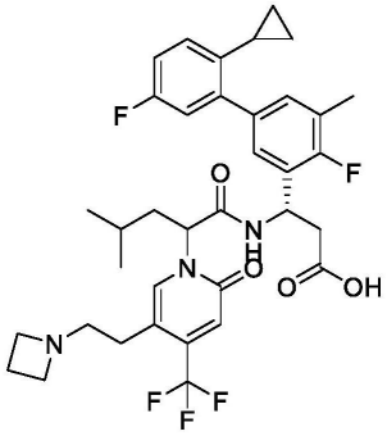
[3769] 4-29.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2-氟-3-甲基-5-((S)-2-甲基哌啶-1-基)苯基)丙酸(非对映异构体化合物CB-P1和CB-P2)

[3770] 

[3771] CB-P1 ESI 625.4(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.92(s,1H),6.91-6.74(m,3H),5.74(t,J＝8.0Hz,1H),5.49(t,J＝7.0Hz,1H),3.49-3.38(m,1H),3.13-2.82(m,6H),2.77-2.62(m,8H),2.21(s,3H),2.01(t,J＝7.6Hz,2H),1.91-1.36(m,7H),0.98(d,J＝6.5Hz,6H),0.79(d,J＝6.4Hz,3H).

[3772] CB-P2 ESI 625.4(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.89(s,1H),7.01-6.78(m,3H),5.74-5.55(m,2H),3.59-3.44(m,1H),3.30-3.14(m,2H),3.08-2.90(m,4H),2.82(s,6H),2.62-2.42(m,2H),2.25(d,J＝1.7Hz,3H),2.04-1.35(m,9H),0.99-0.86(m,9H).

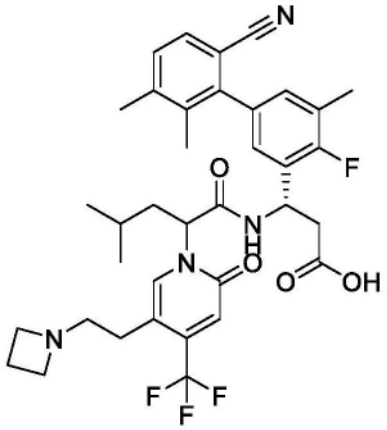
[3773] 4-30.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2'-环丙基-4,5'-二氟-5-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(非对映异构体化合物CC-P1和CC-P2)

[3774] 

[3775] CC-P1 ESI 674.4(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.87(s,1H),7.23-7.17(m,2H),7.03-6.98(m,2H),6.89-6.82(m,2H),5.73-5.56(m,2H),4.09(t,J＝8.1Hz,4H),3.35-3.32(m,2H),2.87-2.84(m,2H),2.76-2.75(m,2H),2.48-2.43(m,2H),2.31(d,J＝1.6Hz,3H),2.05-1.97(m,2H),1.81-1.74(m,1H),1.16-1.39(m,1H),0.97-0.91(m,6H),0.79-0.74(m,2H),0.57-0.53(m,2H).

[3776] CC-P2 ESI 674.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.74(s,1H),7.27-7.21(m,2H),7.05-6.91(m,4H),5.77-5.74(m,1H),5.64(t,J＝7.6Hz,1H),4.14(t,J＝8.1Hz,4H),3.42-3.32(m,2H),2.96-2.81(m,2H),2.67-2.45(m,4H),2.35(t,J＝8.8Hz,3H),2.03-1.96(m,1H),1.83-1.66(m,2H),1.42-1.38(m,1H),0.92-0.89(m,6H),0.84-0.79(m,2H),0.63-0.59(m,2H).

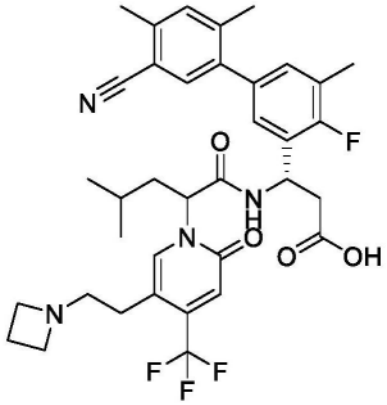
[3777] 4-31.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(6'-氰基-4-氟-2',3',5-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(非对映异构体化合物CD-P1和CD-P2)

[3778] 

[3779] CD-P1 ESI 669.4(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.85(d,J＝8.9Hz,1H),7.61-7.27(m,2H),7.16-6.95(m,2H),6.77(d,J＝35.8Hz,1H),5.80-5.43(m,2H),4.11-3.86(m,4H),3.31-3.15(m,2H),2.94-2.60(m,4H),2.51-2.24(m,8H),2.15-1.89(m,5H),1.56-1.38(m,1H),1.09-0.83(m,6H).

[3780] CD-P2 ESI 669.4(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.72(d,J＝6.8Hz,1H),7.54(d,J＝7.9Hz,1H),7.36(d,J＝7.9Hz,1H),7.22-7.05(m,2H),6.91(s,1H),5.90-5.53(m,2H),4.32-3.89(m,4H),3.54-3.33(m,2H),3.11-2.29(m,12H),2.07-1.92(m,4H),1.83-1.64(m,1H),1.52-1.30(m,1H),0.97-0.81(m,6H).

[3781] 4-32.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(5'-氰基-4-氟-2',4',5-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(非对映异构体化合物CE-P1和CE-P2)

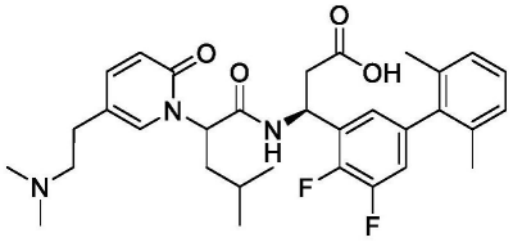
[3782] 

[3783] CE-P1 ESI 669.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.74(s,1H),7.26(d,J＝40.1Hz,2H),6.96(t,J＝7.5Hz,2H),6.65(s,1H),5.74-5.22(m,2H),3.92(t,J＝8.1Hz,4H),3.21-3.09(m,2H),2.66(dt,J＝11.9,7.1Hz,4H),2.49-2.19(m,5H),2.15(d,J＝20.6Hz,6H),1.90(m,J＝13.4,6.1Hz,2H),1.47-1.10(m,1H),0.83(t,J＝6.2Hz,6H).

[3784] CE-P2 ESI 669.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.75(s,1H),7.42(d,J＝42.0Hz,2H),7.13(d,J＝6.4Hz,2H),6.92(s,1H),5.92-5.45(m,2H),4.14(t,J＝8.0Hz,4H),3.40(d,J＝16.8Hz,2H),2.92(s,2H),2.75-2.55(m,1H),2.52-2.41(m,6H),2.40-2.18(m,6H),2.12-1.88(m,1H),1.82-1.53(m,1H),1.53-1.20(m,1H),0.92(t,J＝6.6Hz,6H).

[3785] 4-33.(3S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物CF-P1

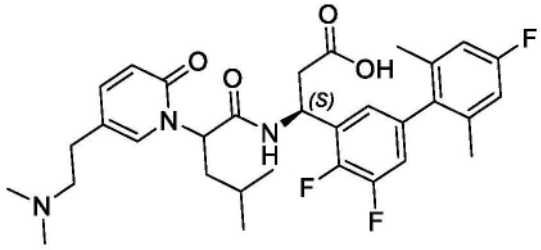
和CF-P2)

[3786] 

[3787] CF-P1 ESI 568.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.64(d,J＝2.0Hz,1H),7.54-7.51(m,1H),7.18(t,J＝7.5Hz,1H),7.11(t,J＝6.8Hz,2H),6.99-6.90(m,1H),6.78(d,J＝5.9Hz,1H),6.52(d,J＝9.3Hz,1H),5.61-5.56(m,1H),5.42(t,J＝5.6Hz,1H),3.32-3.19(s,1H),3.24-3.10(m,1H),2.88-2.80(m,2H),2.73(s,6H),2.70-2.64(m,1H),2.59-2.53(m,1H),2.06-1.89(m,8H),1.50-1.36(m,1H),0.97-0.90(m,6H).

[3788] CF-P2 ESI 568.2(M+H)$^+$.1H NMR(500MHz,MeOD)δ^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.65(d,J＝2.1Hz,1H),7.54-7.50(m,1H),7.22-7.13(m,1H),7.14-7.07(m,2H),7.01-6.90(m,1H),6.88(d,J＝5.8Hz,1H),6.54(d,J＝9.3Hz,1H),5.66-5.52(m,2H),3.38-3.34(m,1H),3.28-3.21(m,1H),2.98-2.86(m,1H),2.86-2.73(m,7H),2.64-2.59(m,1H),2.51-2.44(m,1H),2.08-1.91(m,7H),1.92-1.81(m,1H),1.49-1.35(m,1H),0.93-0.88(m,6H).

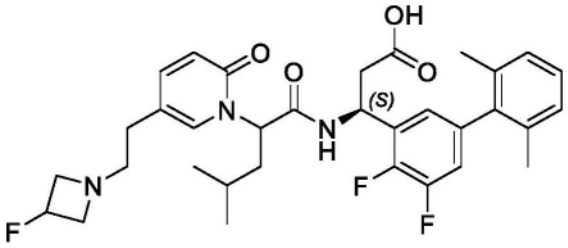
[3789] 4-34.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4,4',5-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(非对映异构体化合物CG-P1和CG-P2)

[3790] 

[3791] CG-P1 ESI 586.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.65(s,1H),7.57-7.48(m,1H),6.99-6.90(m,1H),6.87(d,J＝8.8Hz,2H),6.79(d,J＝5.8Hz,1H),6.52(d,J＝9.4Hz,1H),5.56(s,1H),5.42(t,J＝5.6Hz,1H),3.32-3.27(m,1H),3.23-3.16(m,1H),2.93-2.80(m,2H),2.75(s,6H),2.70-2.62(m,1H),2.59-2.52(m,1H),2.10-1.91(m,8H),1.44(s,1H),0.98-0.87(m,6H).

[3792] CG-P2 ESI 586.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.65(d,J＝2.1Hz,1H),7.56-7.50(m,1H),7.01-6.94(m,1H),6.90-6.81(m,3H),6.55(d,J＝9.3Hz,1H),5.64-5.54(m,2H),3.45-3.36(m,1H),3.31-3.24(m,1H),2.99-2.90(m,1H),2.90-2.78(m,7H),2.64-2.55(m,1H),2.51-2.41(m,1H),2.07-1.95(m,7H),1.92-1.83(m,1H),1.46-1.36(m,1H),0.96-0.86(m,6H).

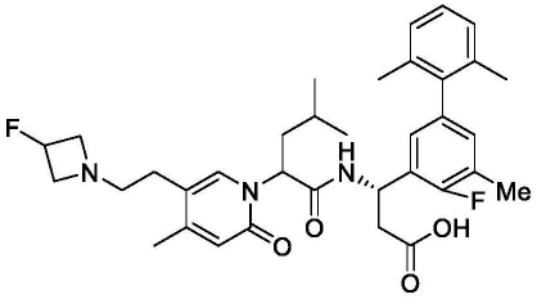
[3793] 4-35.(3S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物CH-P1和CH-P2)

[3794] 

[3795] CH-P1 ESI 598.2(M+H)+.1H NMR(500MHz,MeOD)δ7.54(d,J＝1.9Hz,1H),7.46-7.40(m,1H),7.21-7.14(m,1H),7.11(d,J＝7.3Hz,2H),6.99-6.90(m,1H),6.81(d,J＝5.9Hz,1H),6.47(d,J＝9.3Hz,1H),5.62(t,J＝8.1Hz,1H),5.51(t,J＝6.1Hz,1H),5.31-5.14(m,1H),4.17-3.96(m,2H),3.82-3.67(m,2H),3.21-3.11(m,2H),2.78-2.58(m,4H),2.03-1.89(m,8H),1.47-1.40(m,1H),0.97-0.88(m,6H).

[3796] CH-P2 ESI 598.2(M+H)+.1H NMR(500MHz,MeOD)δ7.53(d,J＝2.0Hz,1H),7.49-7.42(m,1H),7.16(d,J＝7.4Hz,1H),7.11(d,J＝7.7Hz,2H),7.03-6.94(m,1H),6.92(d,J＝5.9Hz,1H),6.55(d,J＝9.3Hz,1H),5.68-5.60(m,2H),5.41-5.22(m,1H),4.47-4.27(m,2H),4.09-3.94(m,2H),3.37(s,2H),2.79-2.62(m,3H),2.60-2.50(m,1H),2.03(d,J＝2.2Hz,6H),1.98-1.91(m,1H),1.84-1.76(m,1H),1.47-1.37(m,1H),0.91(t,J＝6.1Hz,6H).

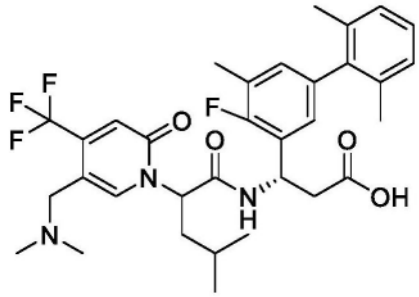
[3797] 4-36.(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物CI-P1和CI-P2)

[3798] 

[3799] CI-P1 ESI 608.2(M+H)+.1H NMR(500MHz,MeOD)δ8.45(s,0.47HCOOH),7.54(s,1H),7.15-7.05(m,3H),6.89-6.81(m,2H),6.30(s,1H),5.68-5.48(m,2H),5.40-5.14(m,1H),4.35-4.13(m,2H),4.06-3.86(m,2H),3.26-3.20(m,2H),2.88-2.65(m,4H),2.29(s,3H),2.23(s,3H),2.01-1.89(m,5H),1.85(s,3H),1.48-1.38(m,1H),0.98-0.91(m,6H).

[3800] CI-P2 ESI 608.2(M+H)+.1H NMR(500MHz,MeOD)δ8.45(s,0.23HCOOH),7.46(s,1H),7.20-7.02(m,3H),6.93(d,J＝5.0Hz,2H),6.44(s,1H),5.75-5.54(m,2H),5.34(d,J＝57.3Hz,1H),4.48-4.35(m,2H),4.16-3.96(m,2H),3.42-3.34(m,2H),2.90-2.82(m,1H),2.74-2.63(m,2H),2.60-2.52(m,1H),2.33(s,3H),2.25(s,3H),2.07-1.85(m,7H),1.82-1.70(m,1H),1.44-1.34(m,1H),0.91-0.87(m,6H).

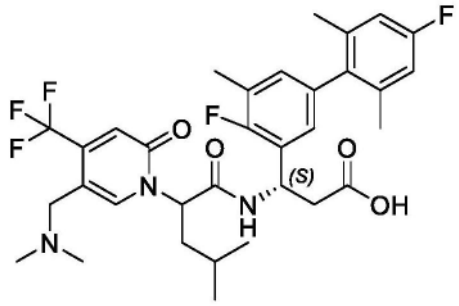
[3801] 4-37.(3S)-3-(2-(5-((二甲基氨基)甲基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(非对映异构体化合物CJ-P1和CJ-P2)

[3802] 

[3803] CJ-P1 ESI 618.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ8.07(s,1H),7.15-7.00(m,3H),6.94-6.83(m,2H),6.77(s,1H),5.75(t,J＝8.1Hz,1H),5.63-5.52(m,1H),3.83-3.59(m,2H),2.82-2.72(m,2H),2.52(s,6H),2.29(d,J＝1.3Hz,3H),2.05-1.95(m,5H),1.80(s,3H),1.49-1.37(m,1H),1.01-0.91(m,6H).

[3804] CJ-P2 ESI 618.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ8.09(s,1H),7.18-7.00(m,3H),7.00-6.84(m,3H),5.81-5.70(m,1H),5.63-5.46(m,1H),4.10(d,J＝14.4Hz,1H),3.87(d,J＝14.4Hz,1H),2.79-2.55(m,8H),2.34(d,J＝1.5Hz,3H),2.05-1.93(m,7H),1.71-1.61(m,1H),1.48-1.39(m,1H),0.93-0.82(m,6H).

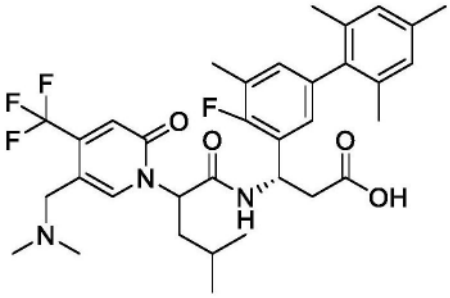
[3805] 4-38.(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-((二甲基氨基)甲基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物CK-P1和CK-P2)

[3806] 

[3807] CK-P1 ESI 636.1(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ8.06(s,1H),6.95-6.72(m,5H),5.75(t,J＝8.1Hz,1H),5.62-5.56(m,1H),3.79-3.65(m,2H),2.86-2.65(m,2H),2.52(s,6H),2.29(s,3H),2.04-1.93(m,5H),1.81(s,3H),1.50-1.38(m,1H),0.96(t,J＝7.4Hz,6H).

[3808] CK-P2 ESI 636.1(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ8.08(s,1H),6.95-6.88(m,3H),6.85(d,J＝9.6Hz,2H),5.76-5.70(m,1H),5.55(t,J＝7.5Hz,1H),4.08(d,J＝14.4Hz,1H),3.85(d,J＝14.4Hz,1H),2.79-2.52(m,8H),2.34(s,3H),2.03-1.93(m,7H),1.70-1.61(m,1H),1.50-1.38(m,1H),0.95-0.80(m,6H).

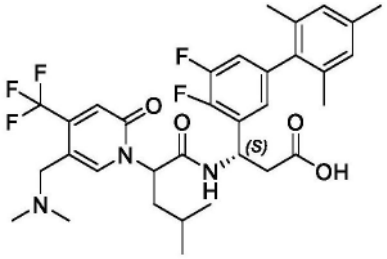
[3809] 4-39.(3S)-3-(2-(5-((二甲基氨基)甲基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(非对映异构体化合物CL-P1和CL-P2)

[3810] 

[3811] CL-P1 ESI 632.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ8.05(s,1H),6.92-6.82(m,4H),6.76(s,1H),5.75(t,J＝8.1Hz,1H),5.63-5.50(m,1H),3.78-3.62(m,2H),2.88-2.65(m,2H),2.50(s,6H),2.29(d,J＝3.7Hz,6H),2.03-1.89(m,5H),1.76(s,3H),1.52-1.36(m,1H),0.96(t,J＝7.2Hz,6H).

[3812] CL-P2 ESI 632.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ8.09(s,1H),6.95-6.83(m,5H),5.81-5.68(m,1H),5.54(t,J＝7.4Hz,1H),4.09(d,J＝14.4Hz,1H),3.85(d,J＝14.3Hz,1H),2.81-2.52(m,8H),2.32(d,J＝9.8Hz,6H),1.97(t,J＝9.1Hz,7H),1.71-1.58(m,1H),1.50-1.34(m,1H),0.88(d,J＝6.4Hz,6H).

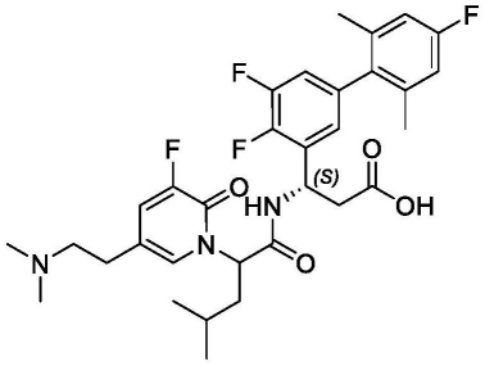
[3813] 4-40.(3S)-3-(4,5-二氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-((二甲基氨基)甲基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物CM-P1和CM-P2)

[3814] 

[3815] CM-P1 ESI 636.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.99(s,1H),6.92-6.84(m,4H),6.72(s,1H),5.82-5.68(m,1H),5.61-5.55(m,1H),3.61-3.48(m,2H),2.83-2.65(m,2H),2.38(s,6H),2.30(s,3H),2.03-1.92(m,5H),1.73(s,3H),1.49-1.37(m,1H),0.99-0.93(m,6H).

[3816] CM-P2 ESI 636.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ8.08(s,1H),7.02-6.84(m,5H),5.77-5.72(m,1H),5.59-5.52(m,1H),4.08(d,J＝14.4Hz,1H),3.85(d,J＝14.4Hz,1H),2.79-2.75(m,1H),2.70-2.54(m,7H),2.31(s,3H),2.02-1.87(m,7H),1.74-1.57(m,1H),1.49-1.37(m,1H),0.91-0.86(m,6H).

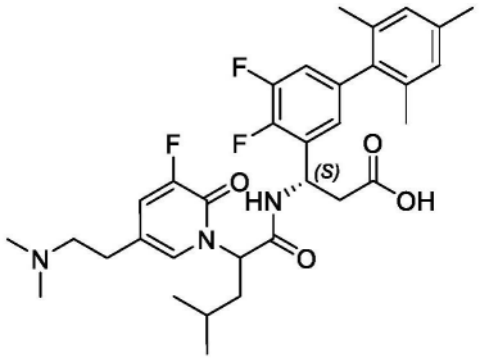
[3817] 4-41.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4,4',5-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(非对映异构体化合物CN-P1和CN-P2)

[3818] 

[3819] CN-P1 ESI 604.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.44(s,1H),7.34-7.30(m,1H),6.96-6.75(m,4H),5.76-5.71(m,1H),5.60-5.48(m,1H),2.76-2.55(m,6H),2.39(s,6H),2.07-1.90(m,5H),1.84(s,3H),1.49-1.33(m,1H),0.98-0.92(m,6H).

[3820] CN-P2 ESI 604.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.50(s,1H),7.46-7.10(m,1H),7.04-6.93(m,1H),6.91-6.84(m,3H),5.67-5.57(m,2H),3.47-3.37(m,1H),3.31-3.21(m,1H),3.02-2.91(m,1H),2.90-2.79(m,7H),2.64-2.57(m,1H),2.50-2.42(m,1H),2.07-1.92(m,7H),1.90-1.78(m,1H),1.47-1.31(m,1H),0.94-0.89(m,6H).

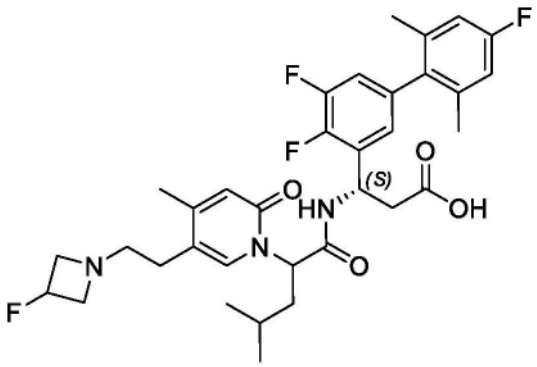
[3821] 4-42.(3S)-3-(4,5-二氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物CO-P1和CO-P2)

[3822] 

[3823] CO-P1 ESI 600.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.49-7.44(m,2H),6.92(t,J=8.2Hz,3H),6.76(d,J=6.0Hz,1H),5.65-5.61(m,1H),5.40(t,J=5.6Hz,1H),3.19-3.15(m,2H),2.90-2.84(m,3H),2.75-2.63(m,7H),2.57-2.52(m,1H),2.31(s,3H),2.03-1.87(m,9H),1.46-1.40(m,1H),0.98-0.91(m,6H).

[3824] CO-P2 ESI 600.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.37-7.29(m,2H),6.87-6.71(m,4H),5.57-5.42(m,2H),3.34-3.24(m,1H),3.18-3.07(m,1H),2.87-2.81(m,1H),2.73-2.70(m,7H),2.50-2.45(m,1H),2.36-2.30(m,1H),2.19(s,3H),1.96-1.80(m,7H),1.74-1.63(m,1H),1.30-1.25(m,1H),0.81-0.79(m,6H).

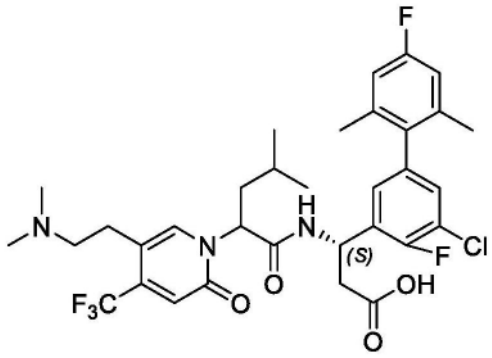
[3825] 4-43.(3S)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4,4',5-三氟-2',6'-二甲基联苯-3-基)丙酸(非对映异构体化合物CP-P1和CP-P2)

[3826] 

[3827] CP-P1 ESI 630.2(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.49(s,1H),6.99-6.89(m,1H),6.89-6.76(m,3H),6.29(s,1H),5.66-5.50(m,2H),5.40-5.10(m,1H),4.14-3.90(m,2H),3.86-3.55(m,2H),3.03(s,2H),2.86-2.53(m,4H),2.23(s,3H),2.06-1.90(m,5H),1.86(s,3H),1.49-1.32(m,1H),1.02-0.84(m,6H).

[3828] CP-P2 ESI 630.2(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.49(s,1H),7.09-6.86(m,4H),6.44(s,1H),5.72-5.55(m,2H),5.30(d,J＝57.8Hz,1H),4.28(s,2H),3.93(s,2H),3.19(s,2H),2.87-2.50(m,4H),2.25(s,3H),2.04(s,6H),1.93-1.73(m,2H),1.47-1.28(m,1H),0.91-0.85(m,6H).

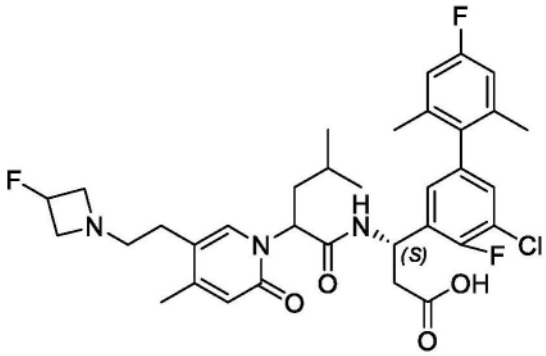
[3829] 4-44.(3S)-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物CQ-P1和CQ-P2)

[3830] 

[3831] CQ-P1 ESI 670.2(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.90(s,1H),7.13-7.11(m,1H),7.04-7.02(m,1H),6.88-6.81(m,2H),6.74(s,1H),5.69-5.65(m,1H),5.57-5.53(m,1H),3.16-3.10(m,2H),2.97-2.94(m,2H),2.80(s,6H),2.74-2.71(m,2H),2.02-1.98(m,5H),1.84(s,3H),1.47-1.40(m,1H),0.98-0.93(m,6H).

[3832] CQ-P2 ESI 670.2(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.86(s,1H),7.20-7.18(m,1H),7.07(d,J＝6.1Hz,1H),6.88(d,J＝11.2Hz,3H),5.73-5.67(m,1H),5.63(t,J＝7.6Hz,1H),3.30-3.18(m,2H),3.01(t,J＝6.9Hz,2H),2.85(s,6H),2.69-2.60(m,1H),2.58-2.52(m,1H),2.03-1.95(m,7H),1.77-1.70(m,1H),1.41-1.36(m,1H),0.91-0.89(m,6H).

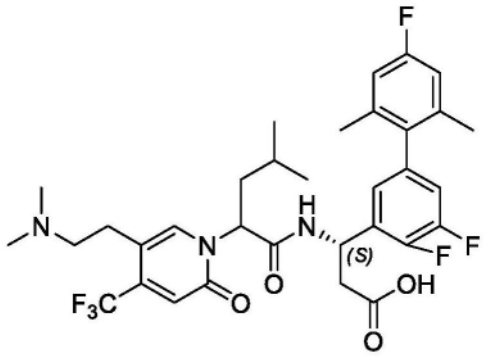
[3833] 4-45.(3S)-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物CR-P1和CR-P2)

[3834] 

[3835] CR-P1 ESI 646.2(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.50(s,1H),7.15-7.13(m,1H),6.99-6.97(m,1H),6.88-6.85(m,2H),6.29(s,1H),5.64-5.49(m,2H),5.32-5.18(m,1H),4.11-4.07(m,2H),3.85-3.72(m,2H),3.10(t,J＝6.9Hz,2H),2.82-2.62(m,4H),2.24(s,3H),2.09-1.90(m,5H),1.89(d,J＝8.2Hz,3H),1.43-1.38(m,1H),0.96-0.92(m,6H).

[3836] CR-P2 ESI 646.2(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.45(s,1H),7.21-7.18(m,1H),7.08-7.06(m,1H),6.89(d,J＝9.6Hz,2H),6.43(s,1H),5.73-5.53(m,2H),5.43-5.25(m,1H),4.44-4.41(m,2H),4.16-4.01(m,2H),3.39-3.36(m,2H),2.91-2.87(m,1H),2.73-2.62(m,2H),2.52-2.49(m,1H),2.25(s,3H),2.03(s,6H),1.98-1.88(m,1H),1.81-1.72(m,1H),1.44-1.33(m,1H),0.91-0.89(m,6H).

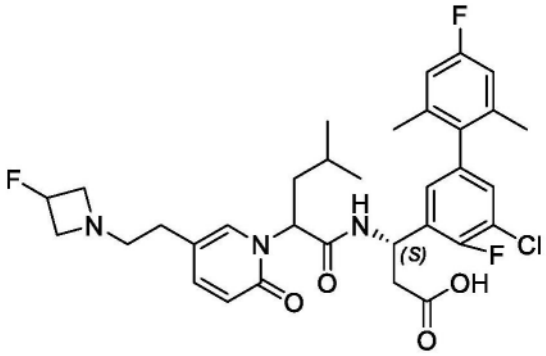
[3837] 4-46.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4,4',5-三氟-2',6'-二甲基联苯-3-基)丙酸(非对映异构体化合物CS-P1和CS-P2)

[3838] 

[3839] CS-P1 ESI 654.2(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.89(s,1H),6.98-6.78(m,4H),6.75(s,1H),5.69-5.65(m,1H),5.59-5.56(m,1H),3.15-3.06(m,2H),2.95(d,J＝6.2Hz,2H),2.77(s,6H),2.74-2.71(m,2H),2.13-1.91(m,5H),1.85(s,3H),1.50-1.40(m,1H),0.98-0.94(m,6H).

[3840] CS-P2 ESI 654.2(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.86(s,1H),7.05-6.96(m,1H),6.95-6.83(m,4H),5.73-5.69(m,1H),5.63(t,J＝7.7Hz,1H),3.28-3.14(m,2H),2.99(t,J＝7.0Hz,2H),2.82(s,6H),2.69-2.64(m,1H),2.62-2.52(m,1H),2.03(d,J＝2.1Hz,6H),1.99-1.94(m,1H),1.77-1.72(m,,1H),1.45-1.31(m,1H),0.91-0.89(m,6H).

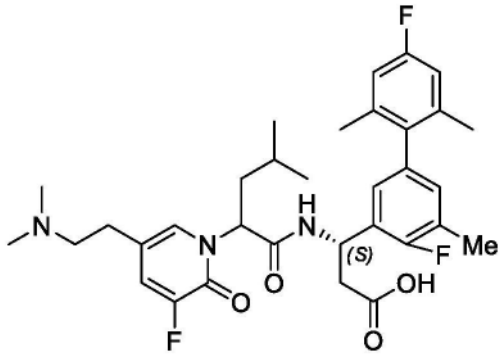
[3841] 4-47.(3S)-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物CT-P1和CT-P2)

[3842] 

[3843] CT-P1 ESI 632.2(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.59(s,1H),7.46-7.43(m,1H),7.15-7.13(m,1H),7.00-6.92(m,1H),6.87(d,J＝9.6Hz,2H),6.45(d,J＝9.3Hz,1H),5.68-5.57(m,1H),5.51(t,J＝6.2Hz,1H),5.38-5.16(m,1H),4.25-4.04(m,2H),3.96-3.76(m,2H),3.25-3.13(m,2H),2.83-2.58(m,4H),2.08-1.92(m,5H),1.88(s,3H),1.47-1.40(m,1H),0.97-0.92(m,6H).

[3844] CT-P2 ESI 632.2(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.54(s,1H),7.49(d,J＝8.8Hz,1H),7.20-7.18(m,1H),7.04(d,J＝4.5Hz,1H),6.88(d,J＝9.6Hz,2H),6.56(d,J＝9.1Hz,1H),5.71-5.57(m,2H),5.34(d,J＝59.0Hz,1H),4.40(s,2H),4.08(s,2H),3.42(s,1H),2.70(d,J＝52.7Hz,3H),2.52(s,1H),2.03(d,J＝3.5Hz,6H),1.99-1.93(m,2H),1.88-1.76(m,1H),1.49-1.31(m,1H),0.91(t,J＝6.7Hz,6H).

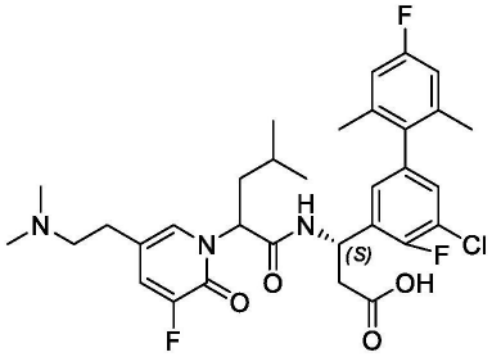
[3845] 4-48.(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物CU-P1和CU-P2)

[3846] 

[3847] CU-P1 ESI 600.3(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.52(s,1H),7.47-7.44(m,1H),6.91-6.81(m,3H),6.78(d,J＝6.8Hz,1H),5.64-5.60(m,1H),5.40(t,J＝5.6Hz,1H),3.36(d,J＝6.1Hz,1H),3.24-3.12(m,1H),2.97-2.77(m,2H),2.73(s,6H),2.70-2.61(m,1H),2.57-2.52(m,1H),2.30(d,J＝1.6Hz,3H),2.12-1.96(m,5H),1.95(s,3H),1.52-1.37(m,1H),0.97-0.91(m,6H).

[3848] CU-P2 ESI 600.2(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.50(s,1H),7.45-7.42(m,1H),6.89(t,J＝6.1Hz,2H),6.84(d,J＝9.6Hz,2H),5.66-5.62(m,1H),5.59-5.56(m,1H),3.47-3.36(m,1H),3.30-3.25(m,1H),3.00-2.94(m,1H),2.90-2.77(m,7H),2.61-2.56(m,1H),2.46-2.40(m,1H),2.32(d,J＝1.8Hz,3H),2.09-1.94(m,7H),1.87-1.79(m,1H),1.48-1.37(m,1H),0.93-0.90(m,6H).

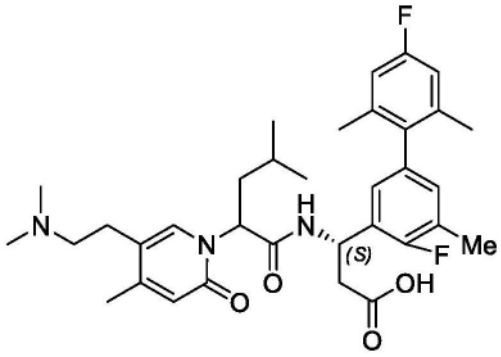
[3849] 4-49.(3S)-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物CV-P1和CV-P2)

[3850] 

[3851] CV-P1 ESI 620.2(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.53(s,1H),7.46-7.43(m,1H),7.15-7.12(m,1H),6.95-6.93(m,1H),6.87(d,J=9.6Hz,2H),5.65-5.61(m,1H),5.42(t,J=5.8Hz,1H),3.31-3.26(m,1H),3.20-3.15(m,1H),2.96-2.81(m,2H),2.75(s,6H),2.70-2.65(m,1H),2.59-2.54(m,1H),2.19-1.78(m,8H),1.46-1.40(m,1H),0.97-0.91(m,6H).

[3852] CV-P2 ESI 620.2(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.50(s,1H),7.45-7.42(m,1H),7.18-7.16(m,1H),7.04-7.02(m,1H),6.88(d,J=9.6Hz,2H),5.67-5.63(m,1H),5.59-5.56(m,1H),3.46-3.36(m,1H),3.29-3.22(m,1H),2.98-2.92(m,1H),2.86-2.84(m,1H),2.82(s,6H),2.62-2.58(m,1H),2.51-2.41(m,1H),2.03(d,J=1.5Hz,6H),1.97(t,J=7.1Hz,1H),1.90-1.78(m,1H),1.41-1.36(m,1H),0.97-0.74(m,6H).

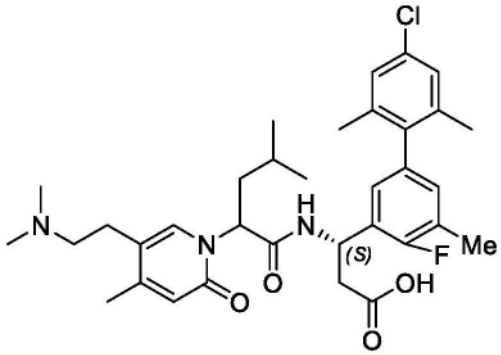
[3853] 4-50.(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物CW-P1和CW-P2)

[3854] 

[3855] CW-P1 ESI 596.3(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.59(s,1H),6.83(t,J=7.2Hz,4H),6.32(s,1H),5.70-5.56(m,1H),5.54-5.47(m,1H),3.21-3.06(m,2H),2.95-2.83(m,2H),2.79(s,6H),2.73-2.55(m,2H),2.35-2.20(m,6H),2.07-1.91(m,5H),1.85(s,3H),1.50-1.29(m,1H),1.02-0.83(m,6H).

[3856] CW-P2 ESI 596.3(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.57(s,1H),6.99-6.78(m,4H),6.43(s,1H),5.71-5.53(m,2H),3.28-3.06(m,2H),2.97-2.85(m,2H),2.81(s,6H),2.66-2.56(m,1H),2.56-2.40(m,1H),2.36-2.24(m,6H),2.05-1.89(m,7H),1.86-1.72(m,1H),1.43-1.28(m,1H),0.89(t,J=5.2Hz,6H).

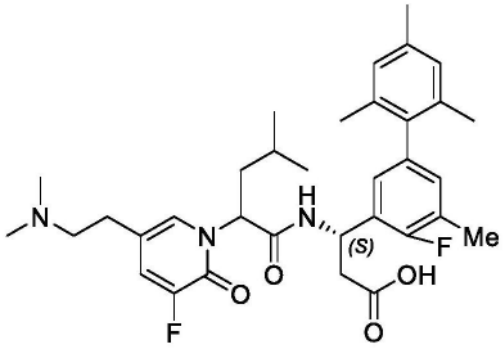
[3857] 4-51.(3S)-3-(4'-氯-4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物CX-P1和CX-P2)

[3858] 

[3859] CX-P1 ESI 612.2(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.58(s,1H),7.11(d,J=2.5Hz,2H),6.92-6.76(m,2H),6.32(s,1H),5.61-5.41(m,2H),3.25-3.05(m,2H),2.88(t,J=7.3Hz,2H),2.78(s,6H),2.71-2.54(m,2H),2.28(d,J=13.0Hz,6H),2.05-1.92(m,5H),1.88(s,3H),1.48-1.32(m,1H),1.04-0.85(m,6H).

[3860] CX-P2 ESI 612.2(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.55(s,1H),7.13(s,2H),6.93-6.84(m,2H),6.42(s,1H),5.70-5.54(m,2H),3.24-3.11(m,2H),2.99-2.76(m,8H),2.64-2.42(m,2H),2.36-2.20(m,6H),2.03-1.90(m,7H),1.83-1.72(m,1H),1.47-1.28(m,1H),0.90(t,J=6.2Hz,6H).

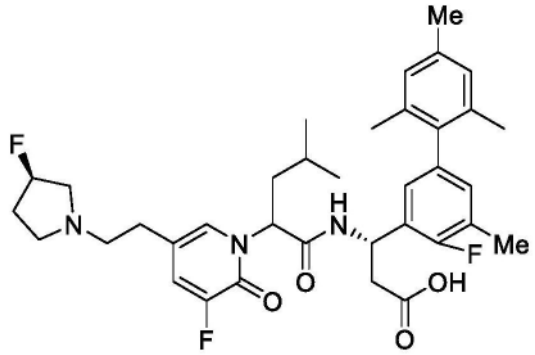
[3861] 4-52.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(非对映异构体化合物CY-P1和CY-P2)

[3862] 

[3863] CY-P1 ESI 596.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.59-7.37(m,2H),6.96-6.64(m,4H),5.76-5.58(m,1H),5.39(t,J=5.5Hz,1H),3.42-3.25(m,1H),3.23-3.06(m,1H),2.96-2.76(m,2H),2.73-2.46(m,8H),2.41-2.22(m,6H),2.05-1.88(m,8H),1.44(m,J=13.7,6.7Hz,1H),0.93(m,J=17.3,6.6Hz,6H).

[3864] CY-P2 ESI 596.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.51(s,1H),7.42(m,J=10.3,2.1Hz,1H),6.89(m,J=7.0,4.6Hz,4H),5.62(m,J=14.0,9.4,5.4Hz,2H),3.43-3.30(m,1H),3.23(s,1H),2.93(m,J=9.6,4.9Hz,1H),2.87-2.75(m,7H),2.59(m,J=14.9,4.0Hz,1H),2.44(m,J=14.8,10.1Hz,1H),2.34-2.22(m,6H),2.05-1.91(m,7H),1.84-1.72(m,1H),1.46-1.22(m,1H),0.91(m,J=6.6,3.1Hz,6H).

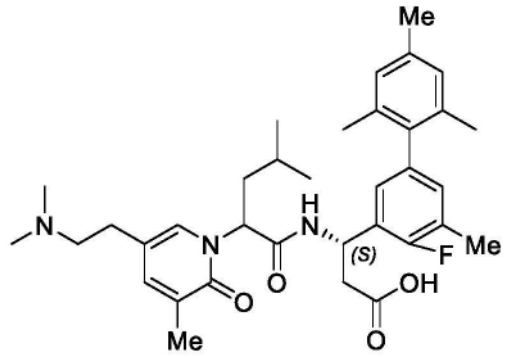
[3865] 4-53.(3S)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物CZ-P1和CZ-P2)

[3866] 

[3867] CZ-P1 ESI 640.2(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.50(s,1H),7.41-7.31(m,1H),6.91(s,2H),6.85(d,J=7.0Hz,1H),6.79(d,J=6.7Hz,1H),5.70(s,1H),5.49(s,1H),5.24(d,J=53.7Hz,1H),3.26-3.00(m,5H),2.88-2.56(m,4H),2.41-2.13(m,9H),2.07-1.90(m,5H),1.85(s,3H),1.53-1.26(m,1H),1.05-0.80(m,6H).

[3868] CZ-P2 ESI 640.2(M+H)$^+$.1H NMR(500MHz,MeOD)δ7.49(s,1H),7.47-7.36(m,1H),6.90(d,J=8.8Hz,4H),5.67(t,J=7.7Hz,1H),5.61-5.52(m,1H),5.33(d,J=54.6Hz,1H),3.73-3.38(m,5H),3.28(s,1H),2.97-2.76(m,2H),2.65-2.43(m,2H),2.41-2.19(m,6H),2.07-1.88(m,7H),1.84-1.73(m,1H),1.51-1.20(m,1H),0.91(d,J=6.5Hz,6H).

[3869] 4-54.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(非对映异构体化合物DA-P1和DA-P2)

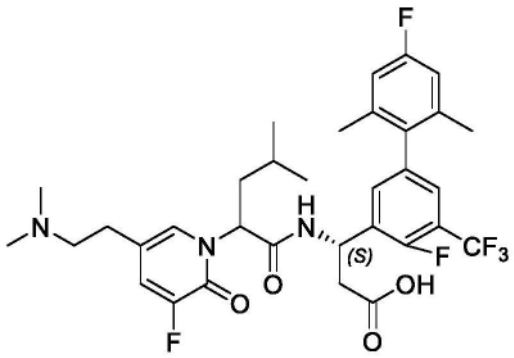
[3870] 

[3871] DA-P1 ESI 592.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.35(S,1H),7.32(S,1H),6.80(d,J=8.4Hz,2H),6.73(d,J=5.5Hz,1H),6.59(d,J=6.7Hz,1H),5.48-5.46(m,1H),5.23(t,J=5.1Hz,1H),3.08-2.98(m,1H),2.68-2.67(m,2H),2.56(s,6H),2.51-2.35(m,3H),2.25-2.11(m,6H),1.97-1.74(m,11H),1.36-1.24(m,1H),0.88-0.76(m,6H).

[3872] DA-P2 ESI 592.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.40(s,1H),7.29(s,1H),6.78-6.74(m,3H),6.67(d,J=7.0Hz,1H),5.52-5.48(m,1H),5.42-5.39(m,1H),3.33-3.27(m,1H),3.20-3.14(m,1H),2.85-2.61(m,8H),2.49-2.44(m,1H),2.33-2.27(m,1H),2.18(s,6H),1.97-1.67(m,11H),1.38-1.24(m,1H),0.82-0.77(m,6H).

[3873] 4-55.(3S)-3-(4,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-

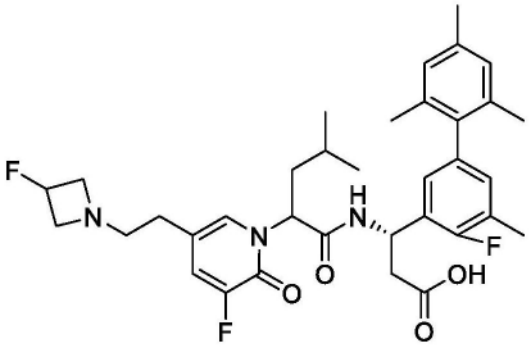
(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物DB-P1和DB-P2)

[3874] 

[3875] DB-P1 ESI 654.3(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.55(s,1H),7.50-7.37(m,1H),7.40-7.25(m,2H),6.89(d,J=9.6Hz,2H),5.73-5.55(m,1H),5.47(t,J=5.9Hz,1H),3.27-3.13(m,1H),2.98-2.82(m,3H),2.78(s,6H),2.73-2.64(m,1H),2.63-2.50(m,1H),2.13-1.97(m,5H),1.93(s,3H),1.42(s,1H),1.11-0.79(m,6H).

[3876] DB-P2 ESI 654.3(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.51(s,1H),7.48-7.41(m,1H),7.38(t,J=6.0Hz,2H),6.90(d,J=9.6Hz,2H),5.76-5.43(m,2H),3.42(d,J=10.1Hz,1H),3.28(d,J=12.8Hz,1H),2.96(d,J=9.5Hz,1H),2.85(d,J=7.2Hz,6H),2.74-2.54(m,1H),2.55-2.34(m,1H),2.15-1.93(m,6H),1.93-1.72(m,1H),1.52-1.27(m,1H),0.92(t,J=6.5Hz,6H).

[3877] 4-56.(3S)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物DC-P1和DC-P2)

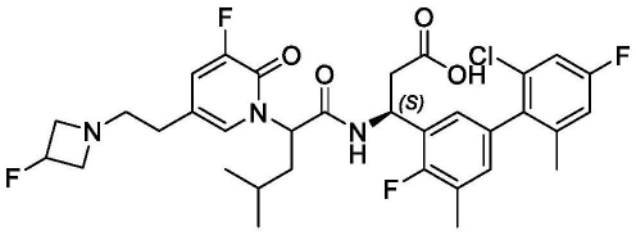
[3878] 

[3879] DC-P1 ESI 626.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.45-7.33(m,2H),6.96-6.85(m,3H),6.83-6.75(m,1H),5.69(t,J=8.1Hz,1H),5.52-5.45(m,1H),5.30-5.10(m,1H),4.23-4.09(m,1H),4.02-3.89(m,1H),3.78-3.62(m,2H),3.26-3.16(m,2H),2.78-2.56(m,4H),2.36-2.25(m,6H),2.00-1.92(m,5H),1.88(s,3H),1.48-1.39(m,1H),0.98-0.86(m,6H).

[3880] DC-P2 ESI 626.3(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.45-7.35(m,2H),6.97-6.86(m,4H),5.76-5.62(m,2H),5.42-5.20(m,1H),4.49-4.28(m,2H),4.12-3.95(m,2H),3.44-3.36(m,2H),2.78-2.63(m,2H),2.67-2.52(m,1H),2.61-2.52(m,1H),2.37-2.25(m,6H),2.01-1.91(m,7H),1.85-1.69(m,1H),1.43-1.36(m,1H),0.96-0.85(m,6H).

[3881] 4-57.(3S)-3-(2'-氯-4,4'-二氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-

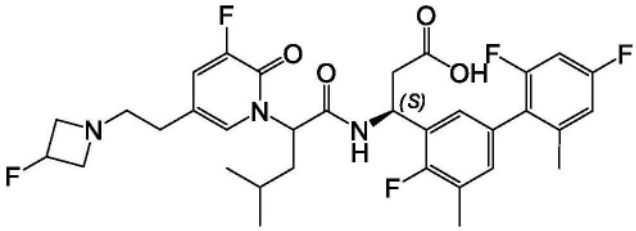
氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物DD-P1和DD-P2)

[3882] 

[3883] DD-P1 ESI 650.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.43-7.34(m,2H),7.17-7.13(m,1H),7.06-7.01(m,1H),6.89-6.85(m,1H),5.72-5.67(m,1H),5.54-5.49(m,1H),5.32-5.09(m,1H),4.15-3.65(m,4H),3.19-3.10(m,2H),2.78-2.60(m,4H),2.31(s,3H),2.08-1.92(m,5H),1.49-1.39(m,1H),0.97-0.93(m,6H).

[3884] DD-P2 ESI 650.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.39-7.36(m,2H),7.15(d,J=8.5Hz,1H),7.08-6.96(m,3H),5.73-5.61(m,2H),5.41-5.22(m,1H),4.48-4.28(m,2H),4.11-3.94(m,2H),3.42-3.33(m,2H),2.80-2.47(m,4H),2.34(d,J=1.8Hz,3H),2.09(d,J=2.7Hz,3H),2.03-1.90(m,1H),1.83-1.72(m,1H),1.44-1.30(m,1H),0.94-0.89(m,6H).

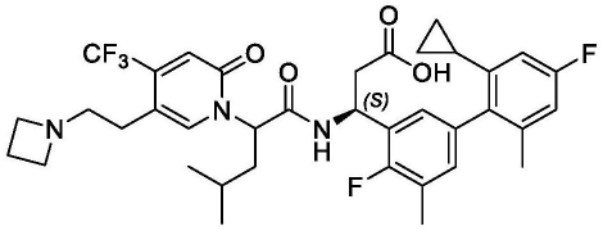
[3885] 4-58.(3S)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2',4,4-三氟-5,6'-二甲基联苯-3-基)丙酸(非对映异构体化合物DE-P1和DE-P2)

[3886] 

[3887] DE-P1 ESI 634.2(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.43(s,1H),7.36(d,J=10.3Hz,1H),7.02(d,J=6.8Hz,1H),6.98-6.89(m,2H),6.85(t,J=9.2Hz,1H),5.69(t,J=8.1Hz,1H),5.53-5.50(m,1H),5.30-5.08(m,1H),4.09-3.99(m,2H),3.77-3.63(m,2H),3.15-3.12(m,2H),2.79-2.69(m,2H),2.66-2.62(m,2H),2.31(s,3H),2.09(s,3H),1.97(t,J=7.6Hz,2H),1.51-1.37(m,1H),0.98-0.93(m,6H).

[3888] DE-P2 ESI 634.2(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.43-7.32(m,2H),7.06(d,J=6.7Hz,2H),6.93(d,J=9.3Hz,1H),6.88-6.83(m,1H),5.74-5.59(m,2H),5.39-5.24(m,1H),4.42-4.32(m,2H),4.10-3.88(m,2H),3.40-3.37(m,2H),2.81-2.71(m,2H),2.65-2.60(m,1H),2.55-2.48(m,1H),2.34(d,J=1.6Hz,3H),2.16(s,3H),2.03-1.93(m,1H),1.86-1.75(m,1H),1.45-1.33(m,1H),0.93-0.91(m,6H).

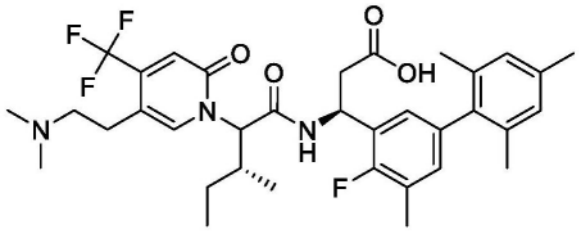
[3889] 4-59.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2'-环丙基-4,4'-二氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(非对映异构体化合物DF-P1和DF-P2)

[3890] 

[3891] DF-P1 ESI 688.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.84(s,1H),6.95(dd,J＝19.9,7.2Hz,2H),6.86-6.64(m,2H),6.55-6.23(m,1H),5.75-5.49(m,2H),3.85(t,J＝7.7Hz,4H),3.33(m,J＝3.2,1.6Hz,2H),3.13(m,J＝6.8Hz,2H),2.90-2.58(m,2H),2.51-2.21(m,5H),2.01(d,J＝5.3Hz,4H),1.87(s,1H),1.40(s,2H),1.07-0.85(m,6H),0.75(m,J＝8.6,3.5Hz,1H),0.66-0.43(m,3H).

[3892] DF-P2 ESI 688.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.74(d,J＝11.5Hz,1H),6.94(m,J＝46.9,28.6,8.1Hz,4H),6.50(d,J＝10.4Hz,1H),5.78(m,J＝11.0,3.1Hz,1H),5.62(m,J＝7.3Hz,1H),4.13(m,J＝8.0Hz,4H),3.50-3.32(m,2H),2.94(d,J＝16.3Hz,1H),2.81(d,J＝7.7Hz,2H),2.68-2.61(m,1H),2.57-2.42(m,3H),2.34(d,J＝1.1Hz,3H),2.05-1.79(m,4H),1.65(m,J＝13.9,7.1Hz,1H),1.50-1.30(m,2H),0.88(d,J＝6.6Hz,6H),0.74(m,J＝14.0,7.3Hz,2H),0.60(m,J＝6.4,5.0Hz,2H).

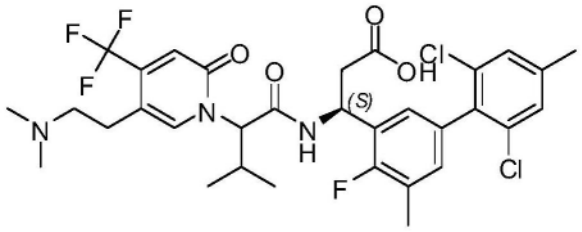
[3893] 4-60.(3S)-3-((3R)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸(非对映异构体化合物DG-P1和DG-P2)

[3894] 

[3895] DG-P1 ESI 646.2(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.94(s,1H),6.89(s,1H),6.82-6.75(m,3H),6.66(s,1H),5.65-5.53(m,1H),5.33(d,J＝11.3Hz,1H),3.05-2.83(m,5H),2.82-2.62(m,6H),2.40-2.18(m,8H),2.03-1.88(m,3H),1.78-1.67(m,1H),1.63(s,3H),1.38-1.21(m,1H),1.07-0.96(m,3H),0.75(d,J＝6.5Hz,3H).

[3896] DG-P2 ESI 646.2(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.92(s,1H),6.91-6.72(m,5H),5.69-5.52(m,1H),5.21(d,J＝10.9Hz,1H),3.14-2.79(m,3H),2.68(s,6H),2.55-2.36(m,2H),2.22-2.06(m,H),1.84(d,J＝3.6Hz,4H),1.32-0.99(m,3H),0.93-0.61(m,7H).

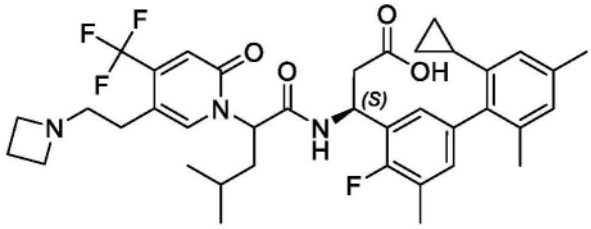
[3897] 4-61.(3S)-3-(2',6'-二氯-4-氟-4',5-二甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基丁酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物DH-P1和DH-P2)

[3898] 

[3899] DH-P1 ESI 672.1(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ:7.91(s,1H),7.27(d,J＝6.0Hz,1H),7.14(d,J＝5.2Hz,1H),6.90(t,J＝6.0Hz,2H),6.67(d,J＝5.6Hz,1H),5.64-5.60(m,1H),5.29(d,J＝11.2Hz,1H),2.97-2.85(m,4H),2.78-2.61(m,8H),2.46-2.40(m,1H),2.36(s,3H),2.27(s,3H),1.16(d,J＝6.4Hz,3H),0.78(d,J＝6.4Hz,3H).

[3900] DH-P2 ESI 672.2(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ:8.01(s,1H),7.30(s,2H),7.09-7.07(m,1H),7.00(d,J＝7.2Hz,1H),6.90(s,1H),5.78-5.74(m,1H),5.23(d,J＝11.2Hz,1H),3.27-3.20(m,1H),3.17-3.11(m,1H),3.09-3.01(m,1H),2.99-2.93(m,1H),2.78(s,6H),2.61-2.50(m,2H),2.47-2.37(m,4H),2.31(d,J＝1.2Hz,3H),0.94(d,J＝6.4Hz,3H),0.71(d,J＝6.8Hz,3H).

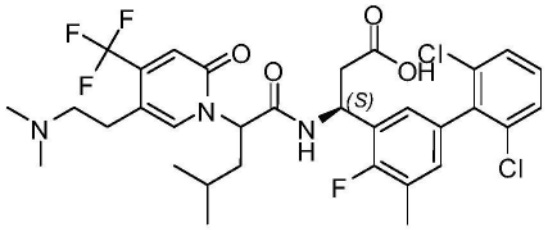
[3901] 4-62.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2'-环丙基-4-氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(非对映异构体化合物DI-P1和DI-P2)

[3902] 

[3903] DI-P1 ESI 684.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.84(s,1H),6.97-6.78(m,4H),6.58(s,1H),5.69-5.59(m,2H),3.97-3.94(m,4H),3.26-3.21(m,2H),2.86-2.81(m,2H),2.72-2.68(m,2H),2.46-2.38(m,2H),2.29(d,J＝4.9Hz,6H),2.03-1.97(m,3H),1.85(s,2H),1.48-1.31(m,2H),0.98-0.91(m,6H),0.67(d,J＝8.4Hz,1H),0.59-0.44(m,3H).

[3904] DI-P2 ESI 684.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.73(d,J＝10.5Hz,1H),7.02-6.96(m,2H),6.91(s,1H),6.90(s,1H),6.59(s,1H),5.78-5.75(m,1H),5.64-5.59(m,1H),4.14-4.10(m,4H),3.47-3.38(m,2H),2.97-2.92(m,1H),2.85-2.75(m,1H),2.69-2.60(m,1H),2.55-2.45(m,3H),2.34(s,3H),2.29(s,3H),2.05-1.96(m,4H),1.71-1.61(m,1H),1.49-1.39(m,2H),0.90(d,J＝6.6Hz,6H),0.70-0.66(m,2H),0.58-0.55(m,2H).

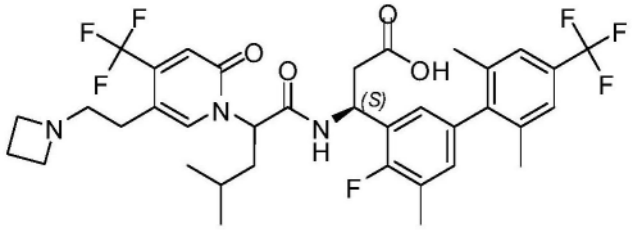
[3905] 4-63.(3S)-3-(2',6'-二氯-4-氟-5-甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物DJ-P1和DJ-P2)

[3906] 

[3907] DJ-P1 ESI 672.2(M+H)+.1H NMR(400MHz,MeOD)δ:7.89(s,1H),7.46(d,J＝8.0Hz,1H),7.39(d,J＝7.2Hz,1H),7.32(t,J＝8.0Hz,1H),7.00-6.96(m,2H),6.75(s,1H),5.72-5.68(m,1H),5.60-5.56(m,1H),3.10-3.01(m,2H),2.94-2.92(m,2H),2.74-2.65(m,8H),2.27(d,J＝1.2Hz,3H),2.01-1.93(m,2H),1.47-1.41(m,1H),0.95(d,J＝6.4Hz,3H),0.93(d,J＝6.4Hz,3H).

[3908] DJ-P2 ESI 672.2(M+H)+.1H NMR(400MHz,MeOD)δ:7.91-5.88(m,1H),7.47(d,J＝8.0Hz,2H),7.35-7.31(m,1H),7.08-7.02(m,2H),6.89(s,1H),5.78-5.74(m,1H),5.64(t,J＝7.6Hz,1H),3.27-3.15(m,2H),3.06-2.95(m,2H),2.80(s,6H),2.65-2.60(m,1H),2.55-2.49(m,1H),2.32(s,3H),1.99-1.92(m,1H),1.71-1.64(m,1H),1.41-1.34(m,1H),0.86-0.84(m,6H).

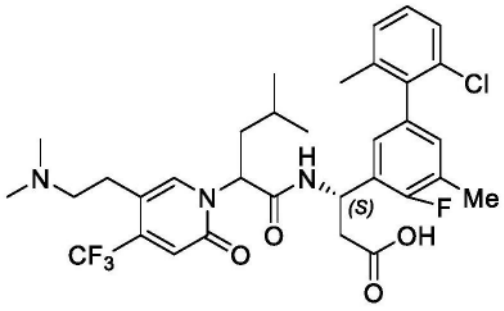
[3909] 4-64.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸(非对映异构体化合物DK-P1和DK-P2)

[3910] 

[3911] DK-P1 ESI 712.2(M+H)+.1H NMR(400MHz,MeOD)δ:7.88(s,1H),7.39(s,1H),7.35(s,1H),6.91(t,J＝6.2Hz,2H),6.70(s,1H),5.66-5.57(m,2H),4.04(t,J＝8.2Hz,4H),3.29(t,J＝7.4Hz,2H),2.84(t,J＝7.2Hz,2H),2.78-2.67(m,2H),2.48-2.40(m,2H),2.30(d,J＝1.2Hz,3H),2.08(s,3H),2.03-1.99(m,2H),1.91(s,3H),1.47-1.40(m,1H),),0.95(d,J＝6.8Hz,3H),0.93(d,J＝6.4Hz,3H).

[3912] DK-P2 ESI 712.2(M+H)+.1H NMR(400MHz,MeOD)δ:7.74(s,1H),7.41(s,2H),6.98(s,1H),6.96(s,1H),6.90(s,1H),5.79-5.76(m,1H),5.60(t,J＝8.0Hz,1H),4.15(t,J＝8.0Hz,4H),3.48-3.42(m,1H),3.38-3.33(m,1H),2.98-2.91(m,1H),2.84-2.77(m,1H),2.69-2.64(m,1H),2.55-2.45(m,3H),2.35(d,J＝1.6Hz,3H),2.09(s,3H),2.08(s,3H),2.03-1.96(m,1H),1.69-1.62(m,1H),1.46-1.36(m,1H),0.89(d,J＝1.6Hz,3H),0.87(d,J＝2.0Hz,3H).

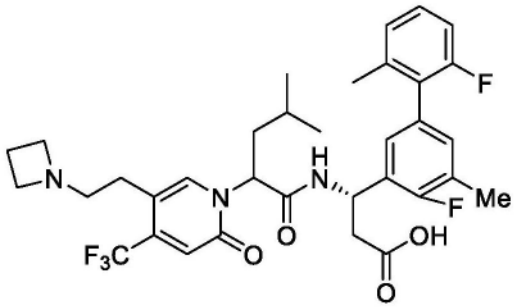
[3913] 4-65.(3S)-3-(2'-氯-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物DL-P1和DL-P2)

[3914] 

[3915] DL-P1 ESI 652.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.90(d,J＝4.5Hz,1H),7.37-7.09(m,3H),6.93(m,J＝10.9,4.9Hz,2H),6.75(d,J＝6.5Hz,1H),5.68(m,J＝30.2,23.4Hz,2H),3.00(d,J＝50.0Hz,4H),2.73(d,J＝14.3Hz,8H),2.30(s,3H),2.13-1.83(m,5H),1.45(d,J＝6.4Hz,1H),0.96(m,J＝12.9,6.6,2.5Hz,6H).

[3916] DL-P2 ESI 652.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.88(s,1H),7.34-7.09(m,3H),7.11-6.51(m,3H),5.69(m,J＝21.6,10.6,4.3Hz,2H),3.15(s,2H),2.98(s,2H),2.88-2.53(m,8H),2.34(s,3H),2.08(d,J＝5.6Hz,3H),1.98-1.81(m,1H),1.78(s,1H),1.40(s,1H),0.89(m,J＝6.4,4.6Hz,6H).

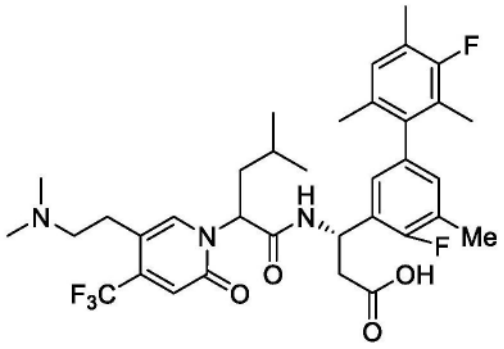
[3917] 4-66.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2',4-二氟-5,6'-二甲基联苯-3-基)丙酸(非对映异构体化合物DM-P1和DM-P2)

[3918] 

[3919] DM-P1 ESI 648.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.84(s,1H),7.30-7.23(m,1H),7.16-7.09(m,1H),7.06-6.92(m,3H),6.81(s,1H),5.71-5.60(m,2H),4.01(t,J＝8.1Hz,4H),3.29(s,2H),2.86(t,J＝6.8Hz,2H),2.72(d,J＝6.6Hz,2H),2.46-2.36(m,2H),2.36-2.31(m,3H),2.10(s,3H),2.00(t,J＝7.6Hz,2H),1.51-1.42(m,1H),0.98-0.93(m,6H).

[3920] DM-P2 ESI 648.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.75(s,1H),7.31-7.19(m,1H),7.15-7.04(m,3H),6.99(t,J＝8.8Hz,1H),6.92(s,1H),5.81-5.75(m,1H),5.64(t,J＝7.6Hz,1H),4.14(t,J＝8.0Hz,4H),3.49-3.35(m,2H),2.94(d,J＝15.7Hz,1H),2.87-2.75(m,1H),2.69-2.56(m,1H),2.57-2.43(m,3H),2.35(d,J＝1.5Hz,3H),2.17(d,J＝8.1Hz,3H),2.04-1.95(m,1H),1.72-1.62(m,1H),1.46-1.32(m,1H),0.97-0.91(m,6H).

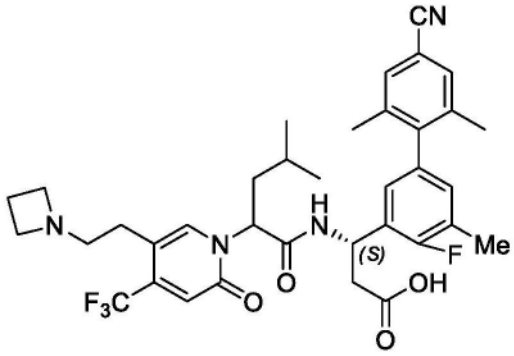
[3921] 4-67.(3S)-3-(3',4-二氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物DN-P1和DN-P2)

[3922] 

[3923] DN-P1 ESI 664.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.85(s,1H),7.01-6.79(m,4H),5.78-5.58(m,2H),3.29-3.07(m,2H),3.04-2.89(m,2H),2.81(s,6H),2.70-2.42(m,2H),2.33(s,3H),2.26(s,3H),2.13-1.83(m,7H),1.81-1.60(m,1H),1.52-1.30(m,1H),1.02-0.81(m,6H).

[3924] DN-P2 ESI 664.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.91(s,1H),6.99-6.68(m,4H),5.82-5.50(m,2H),3.19-2.89(m,4H),2.83-2.54(m,8H),2.38-2.22(m,6H),2.13-1.80(m,5H),1.72(d,J＝14.7Hz,3H),1.51-1.36(m,1H),1.06-0.84(m,6H).

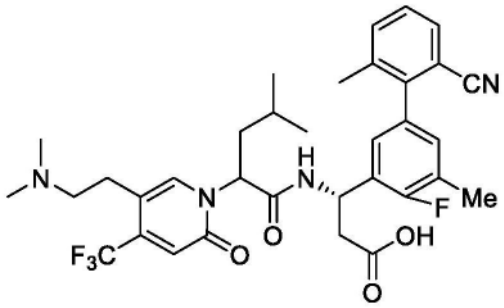
[3925] 4-68.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4'-氰基-4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸(非对映异构体化合物DO-P1和DO-P2)

[3926] 

[3927] DO-P1 ESI 669.2(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.84(s,1H),7.47(d,J＝10.3Hz,2H),6.91(d,J＝6.7Hz,2H),6.75(s,1H),5.59(d,J＝7.7Hz,2H),4.06(t,J＝8.1Hz,4H),3.31-3.27(m,2H),2.98-2.85(m,2H),2.79-2.64(m,2H),2.58-2.39(m,2H),2.31(s,3H),2.14-1.88(m,8H),1.54-1.27(m,1H),1.10-0.80(m,6H).

[3928] DO-P2 ESI 669.2(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.74(s,1H),7.50(s,2H),7.06-6.84(m,3H),5.90-5.71(m,1H),5.61(t,J＝7.6Hz,1H),4.10(s,4H),3.36(s,2H),3.09-2.74(m,2H),2.74-2.60(m,1H),2.55-2.39(m,3H),2.35(s,3H),2.13-1.89(m,7H),1.75-1.62(m,1H),1.50-1.35(m,1H),0.98-0.81(m,6H).

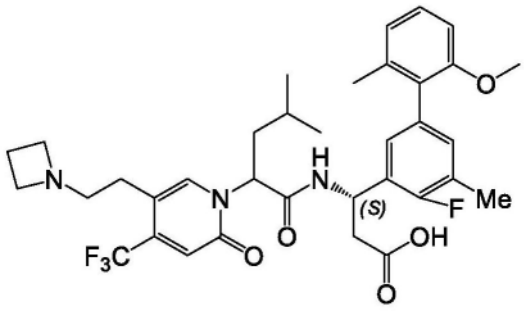
[3929] 4-69.(3S)-3-(2'-氰基-4-氟-5,6'-二甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物DP-P1和DP-P2)

[3930] 

[3931] DP-P1 ESI 643.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.89(s,1H),7.59(s,2H),7.43(t,J＝7.7Hz,1H),7.06(s,2H),6.71(d,J＝26.7Hz,1H),5.73(s,1H),5.60(d,J＝7.3Hz,1H),3.10(s,2H),2.93(d,J＝8.3Hz,2H),2.80-2.69(m,8H),2.32(s,3H),2.19(s,2H),2.00(s,3H),1.49-1.42(m,1H),1.00-0.92(m,6H).

[3932] DP-P1 ESI 643.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.81(s,1H),7.66-7.52(m,2H),7.45(t,J＝7.7Hz,1H),7.13(d,J＝6.4Hz,2H),6.90(s,1H),5.77-5.59(m,2H),3.23(s,2H),3.01(s,2H),2.83(s,6H),2.69-2.53(m,1H),2.58-2.49(m,1H),2.37(d,J＝1.6Hz,3H),2.19(s,3H),2.05-1.96(m,1H),1.81(s,1H),1.42-1.36(m,1H),0.99-0.91(m,6H).

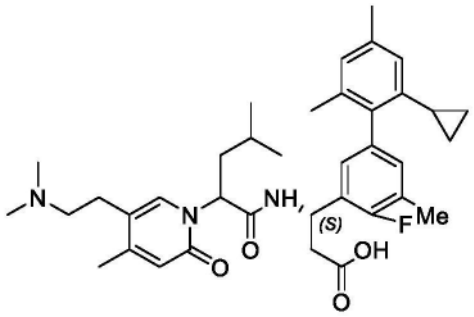
[3933] 4-70.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2'-甲氧基-5,6'-二甲基联苯-3-基)丙酸(非对映异构体化合物DQ-P1和DQ-P2)

[3934] 

[3935] DQ-P1 ESI 660.2(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.82(s,1H),7.21(t,J＝8.0Hz,1H),6.99-6.82(m,5H),5.70-5.62(m,2H),4.01-3.96(m,4H),3.66(s,3H),3.30-3.27(m,2H),2.88-2.85(m,2H),2.71(d,J＝7.4Hz,2H),2.45-2.39(m,2H),2.29(s,3H),2.02-1.93(m,5H),1.45-1.38(m,1H),0.97-0.93(m,6H).

[3936] DQ-P2 ESI 660.2(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.73(s,1H),7.22(t,J＝8.0Hz,1H),7.00-6.87(m,5H),5.79-5.75(m,1H),5.62(t,J＝7.6Hz,1H),4.13(t,J＝7.9Hz,4H),3.68(s,3H),3.49-3.35(m,2H),2.97-2.91(d,J＝16.1Hz,1H),2.85-2.77(m,1H),2.66-2.62(m,1H),2.56-2.42(m,3H),2.32(d,J＝1.7Hz,3H),2.04(s,3H),2.02-1.97(m,1H),1.72-1.60(m,1H),1.49-1.36(m,1H),0.91(d,J＝6.5Hz,6H).

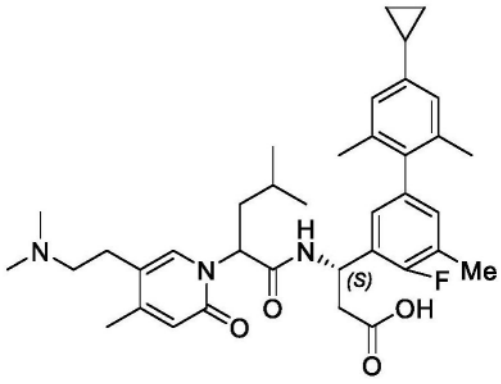
[3937] 4-71.(3S)-3-(2'-环丙基-4-氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物DR-P1和DR-P2)

[3938] 

[3939] DR-P1 ESI 618.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.57(d,J＝1.8Hz,1),6.91-6.84(m,3H),6.57(d,J＝11.0Hz,1H),6.38(d,J＝8.9Hz,1H),5.59(d,J＝5.8Hz,1H),5.46(t,J＝5.9Hz,1H),3.22-3.06(m,2H),2.87(t,J＝7.1Hz,2H),2.74(s,6H),2.71-2.56(m,2H),2.27(d,J＝13.3Hz,9H),2.04-1.87(m,5H),1.48-1.38(m,2H),0.95-0.89(m,6H),0.72-0.67(m,1H),0.63-0.55(m,1H),0.53-0.48(m,2H).

[3940] DR-P2 ESI 618.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.54(d,J＝10.5Hz,1H),6.98-6.89(m,2H),6.89(s,1H),6.59(s,1H),6.44(d,J＝5.1Hz,1H),5.65-5.56(m,2H),3.34-3.26(m,2H),3.20-3.13(m,2H),2.94-2.88(m,2H),2.81(d,J＝2.0Hz,6H),2.64-2.57(m,1H),2.48-2.41(m,1H),2.32-2.246(m,9H),1.99-1.92(m,4H),1.81-1.74(m,1H),1.49-1.33(m,1H),0.92-0.85(m,6H),0.68-0.63(m,2H),0.58-0.51(m,2H).

[3941] 4-72.(3S)-3-(4'-环丙基-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物DS-P1和DS-P2)

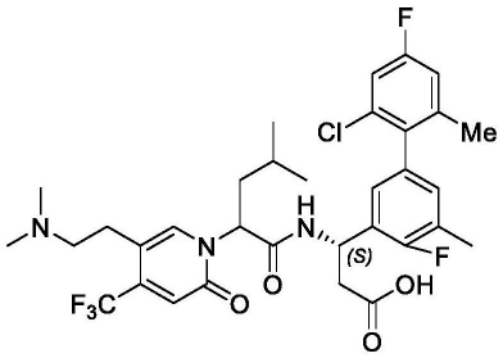
[3942] 

[3943] DS-P1 ESI 618.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.46(s,1H),6.84-6.65(m,3H),6.45(d,J＝11.2Hz,1H),6.27(d,J＝8.7Hz,1H),5.48-5.46(m,1H),5.33(d,J＝5.6Hz,1H),3.15-2.95(m,2H),2.78-2.74(m,3H),2.60(d,J＝25.4Hz,6H),2.58-2.40(m,2H),2.17(s,6H),2.13(s,3H),1.95-1.73(m,5H),1.34-1.28(m,2H),0.86-0.73(m,6H),0.62-0.32(m,4H).

[3944] DS-P2 ESI 618.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.43(s,1H),7.40(s,1H),6.84(t,J＝6.2Hz,2H),6.77(s,1H),6.47(s,1H),6.32(d,J＝5.5Hz,1H),5.52-5.44(m,2H),3.09-3.06(m,1H),2.88-2.67(m,8H),2.51-2.45(m,1H),2.37-2.29(m,1H),2.24-2.09(m,9H),1.85-1.81(m,4H),1.70-1.59(m,1H),1.39-1.16(m,2H),0.78-0.76(m,6H),0.54(t,J＝7.6Hz,2H),0.45(d,J＝4.5Hz,2H).

[3945] 4-73.(3S)-3-(2'-氯-4,4'-二氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-

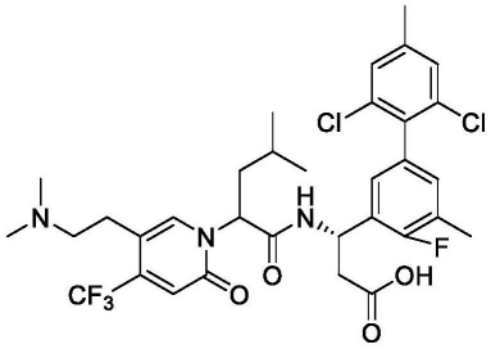
(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物DT-P1和DT-P2)

[3946] 

[3947] DT-P1 ESI 670.2(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.90(d,J＝3.1Hz,1H),7.14-6.92(m,4H),6.76(d,J＝5.6Hz,1H),5.72-5.65(m,1H),5.60-5.56(m,1H),3.10-2.87(m,4H),2.76-2.66(m,8H),2.30(s,3H),2.09-1.91(m,5H),1.47-1.41(m,1H),1.00-0.92(m,6H).

[3948] DT-P2 ESI 670.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.84(s,1H),7.16-7.12(m,1H),7.07-6.95(m,3H),6.91(d,J＝2.7Hz,1H),5.74-5.59(m,2H),3.32-3.21(m,2H),3.03-2.99(m,2H),2.84(d,J＝2.9Hz,6H),2.67-2.49(m,2H),2.34(d,J＝1.6Hz,3H),2.03-1.90(m,1H),1.76-1.67(m,1H),1.46-1.37(m,1H),0.92-0.89(m,6H).

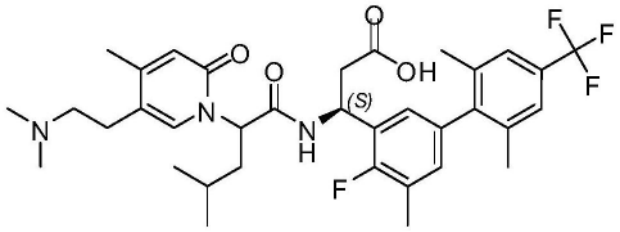
[3949] 4-74.(3S)-3-(2',6'-二氯-4-氟-4',5'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物DU-P1和DU-P2)

[3950] 

[3951] DU-P1 ESI 686.1(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.90(s,1H),7.31(s,1H),7.23(s,1H),7.02-6.91(m,2H),6.76(s,1H),5.76-5.66(m,1H),5.63-5.53(m,1H),3.15-3.04(m,2H),2.94(t,J＝11.0Hz,2H),2.80-2.66(m,8H),2.38(s,3H),2.29(d,J＝1.3Hz,3H),2.04-1.92(m,2H),1.51-1.42(m,1H),1.01-0.90(m,6H).

[3952] DU-P2 ESI 686.1(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.88(s,1H),7.32(s,2H),7.09-6.99(m,2H),6.91(s,1H),5.79-5.71(m,1H),5.65(t,J＝7.7Hz,1H),3.30-3.15(m,2H),3.00(t,J＝6.8Hz,2H),2.81(s,6H),2.67-2.50(m,2H),2.39(s,3H),2.33(d,J＝1.5Hz,3H),2.02-1.92(m,1H),1.73-1.65(m,1H),1.44-1.36(m,1H),0.91-0.85(m,6H).

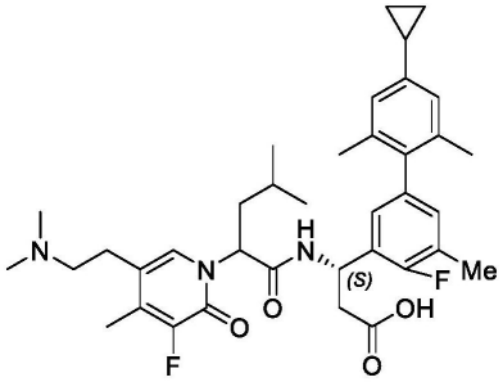
[3953] 4-75.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-4-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸(非对映异构体化合物DV-P1和DV-P2)

[3954] 

[3955] DV-P1 ESI 646.3(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ:7.59(s,1H),7.40(s,1H),7.38(s,1H),6.89(d,J＝6.8Hz,1H),6.84(d,J＝6.4Hz,1H),6.28(s,1H),5.55(t,J＝5.6Hz,1H),5.49(t,J＝6.0Hz,1H),3.16-3.08(m,2H),2.87(t,J＝7.2Hz,2H),2.78(s,6H),2.73-2.68(m,1H),2.65-2.60(m,1H),2.31(s,3H),2.25(s,3H),2.08(s,3H),2.01-1.90(m,5H),1.45-1.38(m,1H),0.94(d,J＝6.4Hz,3H),0.91(d,J＝6.8Hz,3H).

[3956] DV-P2 ESI 646.3(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ:7.55(s,1H),7.41(s,2H),6.95-6.93(m,1H),6.90(d,J＝6.4Hz,1H),6.41(s,1H),5.63-5.60(m,1H),5.58-5.56(m,1H),3.38-3.36(m,1H),3.25-3.19(m,1H),2.95-2.90(m,2H),2.85(s,6H),2.64-2.59(m,1H),2.50-2.44(m,1H),2.34(d,J＝1.6Hz,3H),2.26(s,3H),2.08(s,6H),2.00-1.93(m,1H),1.83-1.76(m,1H),1.42-1.35(m,1H),0.89(t,J＝6.4Hz,6H).

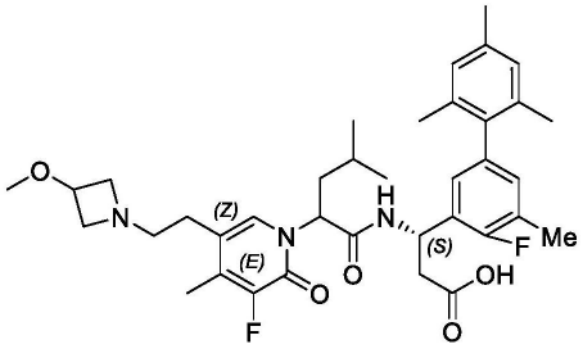
[3957] 4.76.(3S)-3-(4'-环丙基-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物DW-P1和DW-P2)

[3958] 

[3959] DW-P1 ESI 636.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.47(s,1H),6.94-6.78(m,3H),6.57(d,J＝12.7Hz,1H),5.74-5.57(m,1H),5.46(t,J＝5.9Hz,1H),3.25-3.10(m,2H),2.92(t,J＝6.9Hz,2H),2.75(s,6H),2.70-2.52(m,2H),2.30-2.25(m,9H),1.99-1.88(m,5H),1.46-1.39(m,2H),0.97-0.86(m,6H),0.72-0.43(m,4H).

[3960] DW-P2 ESI 636.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.42(d,J＝11.3Hz,1H),6.97(t,J＝8.2Hz,2H),6.89(s,1H),6.59(s,1H),5.72-5.52(m,2H),3.32-3.22(m,2H),2.98-2.90(m,2H),2.85(s,6H),2.67-2.38(m,2H),2.32-2.25(m,9H),2.00-1.98(m,4H),1.83-1.67(m,1H),1.51-1.26(m,2H),0.90(d,J＝6.6Hz,6H),0.70-0.48(m,4H).

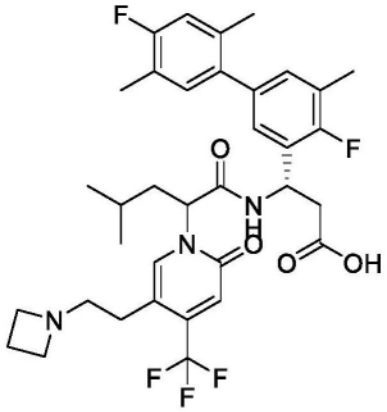
[3961] 4-77.(3S)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物DX-P1和DX-P2)

[3962] 

[3963] DX-P1 ESI 652.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.26(s,1H),6.84-6.68(m,4H),5.54-5.45(m,1H),5.41(t,J＝6.3Hz,1H),4.14-3.93(m,3H),3.64-3.54(m,1H),3.52-3.50(m,1H),3.25-3.16(m,5H),2.74-2.55(m,4H),2.18(s,6H),2.12(d,J＝4.0Hz,3H),1.88-1.74(m,8H),1.29-1.25(m,1H),0.83-0.78(m,6H).

[3964] DX-P2 ESI 652.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.20(s,1H),6.85-6.72(m,4H),5.61-5.43(m,2H),4.36-4.08(m,3H),3.84-3.61(m,2H),3.32-3.22(m,5H),2.82-2.78(m,1H),2.64-2.56(m,1H),2.51-2.47(m,1H),2.39-2.32(m,1H),2.23-2.13(m,6H),2.10(d,J＝2.7Hz,3H),1.90-1.73(m,8H),1.68-1.51(m,1H),1.32-1.20(m,1H),0.79-0.74(m,6H).

[3965] 4-78.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4,4'-二氟-2',5,5'-三甲基联苯-3-基)丙酸(非对映异构体化合物DY-P1和DY-P2)

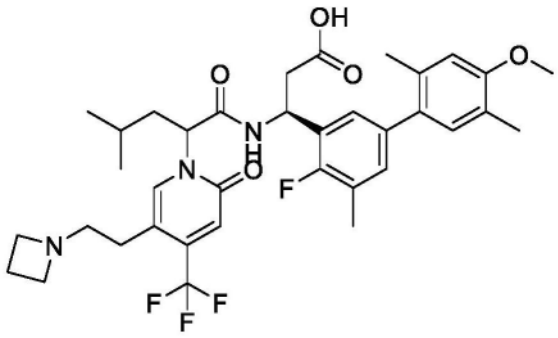
[3966] 

[3967] DY-P1 ESI 662.2(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.84(s,1H),7.03-7.00(m,3H),6.93(d,J＝10.6Hz,1H),6.81(s,1H),5.70-5.63(m,1H),5.59(t,J＝6.7Hz,1H),4.02(t,J＝8.2Hz,4H),3.30(s,2H),2.86(t,J＝6.9Hz,2H),2.71(d,J＝6.8Hz,2H),2.42 -2.39(m,2H),2.30(d,J＝1.4Hz,3H),2.25(s,3H),2.15(s,3H),2.02 -2.19(m,2H),1.48-1.39(m,1H),0.96-0.90(m,6H).

[3968] DY-P2 ESI 662.2(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.73(s,1H),7.09-7.06(m,2H),7.04(d,J＝8.1Hz,1H),6.99-6.88(m,2H),5.75-5.70(m,1H),5.64(t,J＝7.7Hz,1H),4.15(t,J＝8.0Hz,4H),3.42-3.40(m,2H),2.95(d,J＝16.2Hz,1H),2.82 -2.80(m,1H),2.64-2.60(m,1H),2.55-2.43(m,3H),2.34(s,3H),2.26(s,3H),2.20(s,3H),2.04-1.97(m,1H),1.71-1.68(m,1H),1.43-1.38(m,1H),0.92(t,J＝6.3Hz,6H).

[3969] 4-79.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1

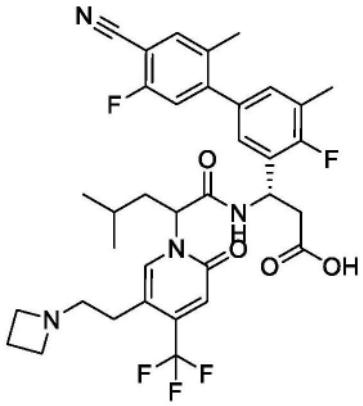
(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,5'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(非对映异构体化合物DZ-P1和DZ-P2)

[3970] 

[3971] DZ-P1 ESI 674.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.83(s,1H),7.03(t,J=7.3Hz,2H),6.90(s,1H),6.83(s,1H),6.78(s,1H),5.67(t,J=8.0Hz,1H),5.59(t,J=6.7Hz,1H),3.99(t,J=8.2Hz,4H),3.86(s,3H),3.29(d,J=3.5Hz,2H),2.85(t,J=6.7Hz,2H),2.71(d,J=6.7Hz,2H),2.44-2.34(m,2H),2.29(d,J=1.6Hz,3H),2.18(s,6H),2.02(t,J=7.5Hz,2H),1.46-1.39(m,1H),0.96(t,J=6.2Hz,6H).

[3972] DZ-P2 ESI 674.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.74(s,1H),7.14-7.03(m,2H),6.93(s,2H),6.80(s,1H),5.80-5.71(m,1H),5.64(t,J=7.6Hz,1H),4.14(t,J=8.0Hz,4H),3.86(s,3H),3.50-3.36(m,2H),2.95(d,J=15.7Hz,1H),2.87-2.78(m,1H),2.67-2.60(m,1H),2.57-2.42(m,3H),2.33(d,J=1.6Hz,3H),2.20(d,J=19.2Hz,6H),2.05-1.96(m,1H),1.73-1.65(m,1H),1.47-1.37(m,1H),0.92(t,J=6.7Hz,6H).

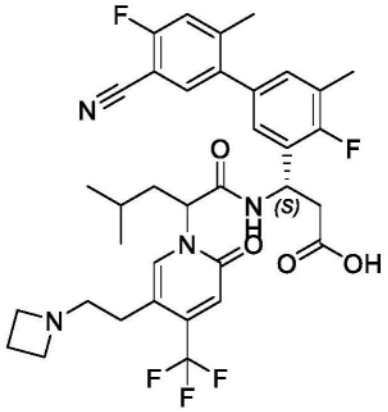
[3973] 4-80.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4'-氰基-4,5'-二氟-2',5-二甲基联苯-3-基)丙酸(非对映异构体化合物EA-P1和EA-P2)

[3974] 

[3975] EA-P1 ESI 673.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.86(s,1H),7.67(d,J=6.6Hz,1H),7.24-7.07(m,3H),6.79(d,J=7.4Hz,1H),5.78-5.50(m,2H),4.10(t,J=8.1Hz,4H),3.41-3.34(m,2H),2.92-2.65(m,4H),2.61-2.40(m,2H),2.32(s,3H),2.23(s,3H),2.15-1.86(m,2H),1.54-1.38(m,1H),0.97(t,J=6.6Hz,6H).

[3976] EA-P2 ESI 673.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.75-7.59(m,2H),7.25-7.16(m,3H),6.93(s,1H),5.80-5.55(m,2H),4.16(t,J=7.9Hz,4H),3.50-3.37(m,2H),3.04-2.77(m,2H),2.72-2.43(m,4H),2.36(s,3H),2.28(s,3H),2.06-1.96(m,1H),1.83-1.64(m,1H),1.53-1.29(m,1H),0.97-0.89(m,6H).

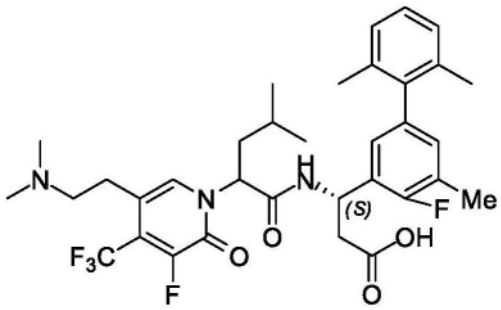
[3977] 4-81.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(5'-氰基-4,4'-二氟-2',5-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(非对映异构体化合物EB-P1和EB-P2)

[3978] 

[3979] EB-P1 ESI 673.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.85(s,1H),7.55(d,J=6.7Hz,1H),7.32(d,J=10.3Hz,1H),7.10(d,J=6.4Hz,2H),6.81(s,1H),5.65-5.55(m,2H),4.03(t,J=8.0Hz,4H),3.32-3.26(m,2H),2.84(t,J=7.0Hz,2H),2.78-2.67(m,2H),2.51-2.36(m,2H),2.36-2.25(m,6H),2.14-1.92(m,2H),1.52-1.36(m,1H),0.97(t,J=6.1Hz,6H).

[3980] EB-P2 ESI 673.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.74(s,1H),7.57(d,J=6.7Hz,1H),7.34(d,J=10.2Hz,1H),7.14(d,J=6.7Hz,2H),6.93(s,1H),5.76-5.71(m,1H),5.63(t,J=7.7Hz,1H),4.13(t,J=7.9Hz,4H),3.49-3.35(m,2H),3.00-2.87(m,1H),2.88-2.75(m,1H),2.68-2.60(m,1H),2.57-2.42(m,3H),2.39-2.28(m,6H),2.05-1.95(m,1H),1.79-1.63(m,1H),1.48-1.37(m,1H),0.92(t,J=6.6Hz,6H).

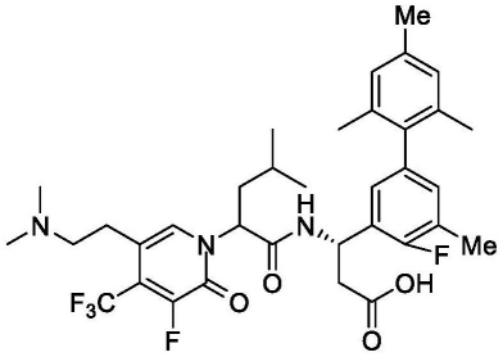
[3981] 4-82.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸(非对映异构体化合物EC-P1和EC-P2)

[3982] 

[3983] EC-P1 ESI 650.2(M+H)+.1H NMR(500MHz,MeOD)δ7.70(s,1H),7.12(t,J=7.5Hz,1H),7.08-7.02(m,2H),6.89-6.85(m,2H),5.69(t,J=8.0Hz,1H),5.61-5.54(m,1H),3.09-3.02(m,2H),2.99(d,J=7.3Hz,2H),2.74-2.70(m,8H),2.30(s,3H),2.05-1.94(m,5H),1.86(s,3H),1.44(m,1H),0.94-0.90(m,6H).

[3984] EC-P2 ESI 650.2(M+H)+.1H NMR(500MHz,MeOD)δ7.62(s,1H),7.18-7.07(m,3H),6.94(t,J=6.8Hz,2H),5.73-5.70(m,1H),5.61(t,J=7.6Hz,1H),3.31-3.18(m,2H),3.11-2.95(m,2H),2.84(s,6H),2.65-2.60(m,1H),2.52 -2.48(m,1H),2.35-2.32(m,3H),2.08-1.94(m,7H),1.74-1.64(m,1H),1.42-1.39(m,1H),0.90(d,J=6.6Hz,6H).

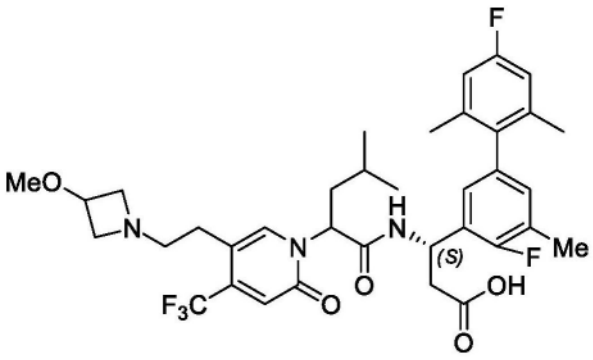
[3985] 4-83.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸(非对映异构体化合物ED-P1和ED-P2)

[3986] 

[3987] ED-P1 ESI 664.2(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.69(s,1H),6.96-6.77(m,4H),5.72-5.66(m,1H),5.56(s,1H),3.09-2.90(m,4H),2.71(d,J=4.8Hz,8H),2.29(s,6H),2.08-1.91(m,5H),1.82(s,3H),1.44(s,1H),0.95-0.90(m,6H).

[3988] ED-P2 ESI 664.2(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.62(d,J=12.1Hz,1H),6.97-6.85(m,4H),5.72-5.69(m,1H),5.62(t,J=7.6Hz,1H),3.22(qd,J=13.0,6.1Hz,2H),3.13-2.89(m,2H),2.82(s,6H),2.64-2.60(m,1H),2.49-2.45(m,1H),2.36-2.23(m,6H),2.04-1.90(m,7H),1.74-1.64(m,1H),1.41-1.38(m,1H),0.90-0.86(m,6H).

[3989] 4-84.(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物EE-P1和EE-P2)

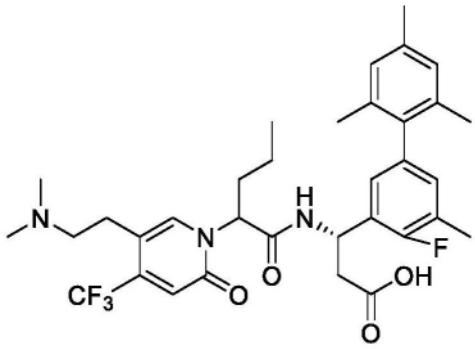
[3990] 

[3991] EE-P1 ESI 692.2(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.84(s,1H),6.96-6.68(m,5H),5.75-5.48(m,2H),4.26-4.01(m,3H),3.74-3.52(m,2H),3.31(s,3H),3.14(t,J=6.8Hz,2H),2.87-2.63(m,4H),2.30(s,3H),2.05-1.92(m,5H),1.85(s,3H),1.54-1.36(m,1H),1.07-0.87(m,6H).

[3992] EE-P2 ESI 692.2(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.74(s,1H),7.04-6.78(m,5H),5.80-5.70(m,1H),5.62(t,J=7.7Hz,1H),4.49-4.21(m,3H),4.01-3.74(m,2H),3.46-3.35(m,5H),3.03-2.77(m,2H),2.68-2.44(m,2H),2.34(d,J=1.7Hz,3H),2.12-1.90(m,7H),1.74-1.57(m,1H),1.53-1.32(m,1H),0.99-0.83(m,6H).

[3993] 4-85.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(非对映异构体化合

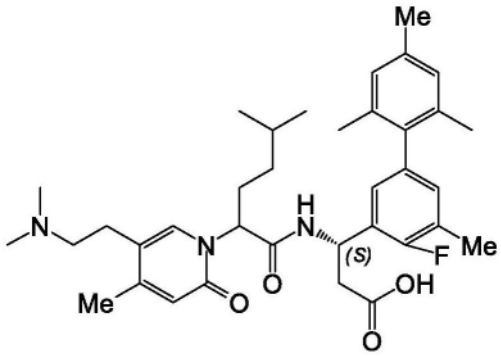
物EF-P1和EF-P2)

[3994] 

[3995] EF-P1 ESI 632.2(M+H)$^+$.1H NMR(500MHz,MeOD)δ7.88(s,1H),6.92-6.79(m,4H),6.74(s,1H),5.66-5.45(m,2H),3.11-2.85(m,5H),2.78-2.68(m,7H),2.32-2.22(m,6H),2.18-2.08(m,1H),2.06-1.92(m,4H),1.78(s,3H),1.41-1.24(m,2H),0.97(t,J＝7.4Hz,3H).

[3996] EF-P2 ESI 632.2(M+H)$^+$.1H NMR(500MHz,MeOD)δ7.82(s,1H),6.90(d,J＝7.1Hz,5H),5.79-5.64(m,1H),5.52(t,J＝7.6Hz,1H),3.30-3.15(m,2H),3.00(t,J＝6.6Hz,2H),2.83(s,6H),2.69-2.59(m,1H),2.58-2.44(m,1H),2.31(d,J＝9.7Hz,6H),2.13-2.01(m,1H),1.97(s,6H),1.91-1.73(m,1H),1.39-1.02(m,2H),0.91(t,J＝7.4Hz,3H).

[3997] 4-86.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸(非对映异构体化合物EF2-P1和EF2-P2)

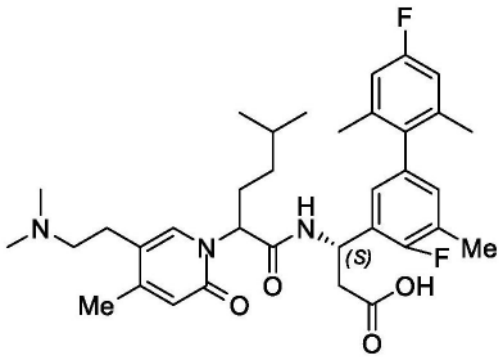
[3998] 

[3999] EF2-P1 ESI 606.3(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.57(s,1H),6.90(s,2H),6.85-6.80(m,2H),6.34(s,1H),5.48(t,J＝6.0Hz,1H),5.42-5.37(s,1H),3.24-3.02(m,2H),2.89-2.85(m,2H),2.76(s,6H),2.71-2.60(m,2H),2.30(d,J＝4.9Hz,6H),2.25(s,3H),2.22-2.14(m,1H),1.95(s,4H),1.87(s,3H),1.60-1.53(m,1H),1.25-1.14(m,1H),1.12-1.00(m,1H),0.89-0.87(m,6H).

[4000] EF2-P2 ESI 606.3(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.54(s,1H),6.98-6.78(m,4H),6.44(s,1H),5.66-5.63(m,1H),5.42(t,J＝7.7Hz,1H),3.31-3.28(m,1H),3.26-3.14(m,1H),2.99-2.88(m,2H),2.84(s,6H),2.64-2.59(m,1H),2.50-2.43(m,1H),2.39-2.28(m,6H),2.27(s,3H),2.16-2.07(m,1H),1.96(s,6H),1.89-1.74(m,1H),1.57-1.50(m,1H),1.15-1.11(m,1H),1.08-0.97(m,1H),0.85(t,J＝6.5Hz,6H).

[4001] 4-87.(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨

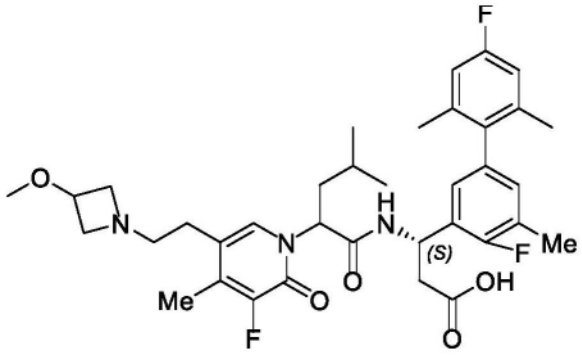
基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物EG-P1和EG-P2)

[4002] 

[4003] EG-P1 ESI 610.3(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.58(s,1H),6.84(t,J=9.1Hz,4H),6.32(s,1H),5.50(t,J=6.2Hz,1H),5.44-5.33(m,1H),3.24-3.06(m,2H),2.90-2.84(m,2H),2.78(s,6H),2.73-2.62(m,2H),2.28(d,J=14.1Hz,6H),2.22-2.11(m,1H),2.00-1.96(m,4H),1.89(s,3H),1.60-1.54(m,1H),1.29-1.15(m,1H),1.10-1.03(m,1H),0.89-0.87(m,6H).

[4004] EG-P2 ESI 610.3(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.54(s,1H),6.90(d,J=6.9Hz,2H),6.84(d,J=9.6Hz,2H),6.44(s,1H),5.66-5.62(m,1H),5.43(t,J=7.6Hz,1H),3.38-3.35(m,1H),3.24-3.20(m,1H),3.00-2.89(m,2H),2.85(s,6H),2.64-2.59(m,1H),2.50-2.44(m,1H),2.33(d,J=4Hz,3H),2.28(s,3H),2.17-2.07(m,1H),2.01(s,6H),1.87-1.77(m,1H),1.57-1.51(m,1H),1.20-1.09(m,1H),1.08-0.97(m,1H),0.85(t,J=6.4Hz,6H).

[4005] 4-88.(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物EH-P1和EH-P2)

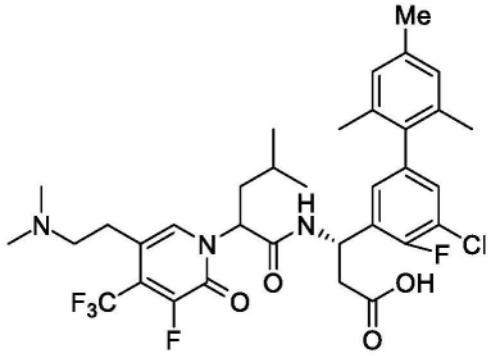
[4006] 

[4007] EH-P1 ESI 656.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.40(s,1H),6.95-6.72(m,4H),5.71-5.47(m,2H),4.27-4.16(m,2H),4.16-4.07(m,1H),3.81-3.69(m,1H),3.70-3.58(m,1H),3.30(s,3H),3.25(t,J=6.8Hz,2H),2.88-2.63(m,4H),2.37-2.16(m,6H),2.06-1.82(m,8H),1.49-1.28(m,1H),0.97-0.90(m,6H).

[4008] EH-P2 ESI 656.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.33(s,1H),6.96-6.89(m,2H),6.84(d,J=9.7Hz,2H),5.72-5.58(m,2H),4.39-4.14(m,3H),3.85-3.65(m,2H),3.31-3.20(m,5H),2.93-2.78(m,1H),2.77-2.55(m,2H),2.54-2.45(m,1H),2.33(d,J=1.7Hz,3H),2.22(d,J=2.7Hz,3H),2.06-1.86(m,7H),1.81-1.66(m,1H),1.344-1.32(m,1H),0.90(d,J

=6.6Hz,6H).

[4009] 4-89.(3S)-3-(5-氯-4-氟-2',4',6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物EI-P1和EI-P2)

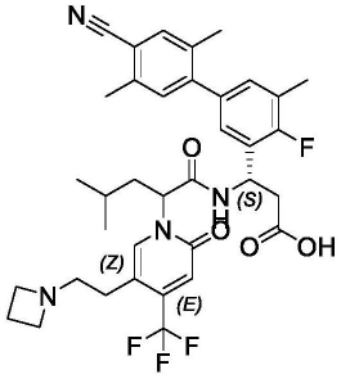
[4010] 

[4011] EI-P1 ESI 684.2(M+H)+.1H NMR(500MHz,MeOD)δ7.65(s,1H),7.13(d,J=6.3Hz,1H),7.08(d,J=6.1Hz,1H),6.93(s,2H),5.66(d,J=5.4Hz,2H),3.13-2.89(m,4H),2.70(s,6H),2.67-2.62(m,1H),2.62-2.53(m,1H),2.30(s,3H),1.98(d,J=6.9Hz,7H),1.74-1.70(m,1H),1.40-1.33(m,1H),0.89(d,J=5.6Hz,6H).

[4012] EI-P2 ESI 684.2(M+H)+.

[4013] 1H NMR(500MHz,MeOD)δ7.67(s,1H),7.10(d,J=6.9Hz,1H),7.02(d,J=6.1Hz,1H),6.91(d,J=13.0Hz,2H),5.68(t,J=8.1Hz,1H),5.55(t,J=7.0Hz,1H),3.08(s,2H),2.98(d,J=7.7Hz,2H),2.73(d,J=9.7Hz,8H),2.30(s,3H),2.04-1.93(m,5H),1.83(s,3H),1.44-1.40(m,1H),0.96-0.92(m,6H).

[4014] 4-90.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4'-氰基-4-氟-2',5,5'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(非对映异构体化合物EJ-P1和EJ-P2)

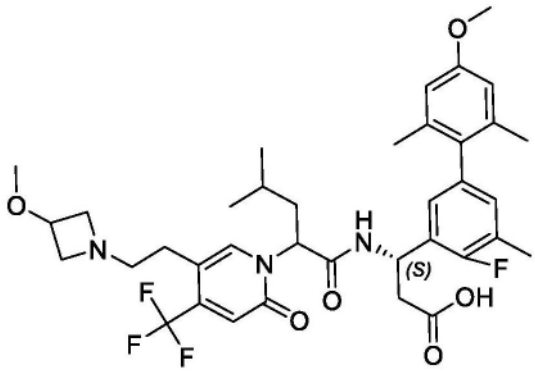
[4015] 

[4016] EJ-P1 ESI 669.3(M+H)+.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.72(s,1H),7.45(s,1H),7.10(s,1H),7.06-6.92(m,2H),6.65(s,1H),5.57-5.40(m,2H),3.92(t,J=8.1Hz,4H),2.73-2.70(m,2H),2.60(d,J=7.6Hz,2H),2.40(s,3H),23.0-2.33(m,2H),2.36-2.30(m,2H),2.19(s,3H),2.09(s,3H),1.94-1.88(m,2H),1.35-1.21(m,1H),0.86-0.83(m,6H).

[4017] EJ-P2 ESI 669.3(M+H)+.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.61(s,1H),7.47(s,1H),7.13(s,1H),7.10-6.98(m,2H),6.80(s,1H),5.65-5.62(m,1H),5.52(t,J=7.7Hz,1H),4.04(t,J=8.1Hz,4H),3.40-3.25(m,2H),2.86-2.64(m,2H),2.54-2.49(m,1H),2.45-2.30(m,6H),

2.23(d,J＝1.5Hz,3H),2.14(s,3H),1.95-1.81(m,1H),1.63-1.52(m,1H),1.31-1.26(m,1H),0.84-0.78(m,6H).

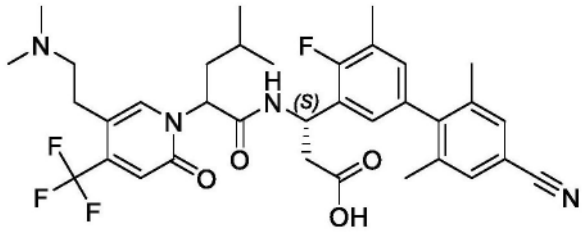
[4018] 4-91.(3S)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物EK-P1和EK-P2)

[4019] 

[4020] EK-P1 ESI 704.4(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.85(s,1H),6.86(t,J＝6.2Hz,2H),6.77(s,1H),6.65(s,1H),6.62(s,1H),5.67(t,J＝8.0Hz,1H),5.61-5.56(m,1H),4.25-4.09(m,3H),3.79(s,3H),3.71-3.61(m,2H),3.31(s,3H),3.17(t,J＝6.8Hz,2H),2.81(t,J＝6.9Hz,2H),2.76-2.69(m,2H),2.28(s,3H),2.04-1.97(m,5H),1.82(s,3H),1.48-1.41(m,1H),0.98-0.93(m,6H).

[4021] EK-P2 ESI 704.4(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.75(s,1H),6.96-6.90(m,3H),6.67(s,2H),5.76-5.72(m,1H),5.63(t,J＝7.7Hz,1H),4.44-4.26(m,3H),3.98-3.92(m,1H),3.88-3.83(m,1H),3.80(s,3H),3.42-3.35(m,5H),2.97-2.80(m,2H),2.67-2.62(m,1H),2.56-2.50(m,1H),2.33(d,J＝1.6Hz,3H),2.04-1.94(m,7H),1.73-1.64(m,1H),1.47-1.39(m,1H),0.92-0.89(m,6H).

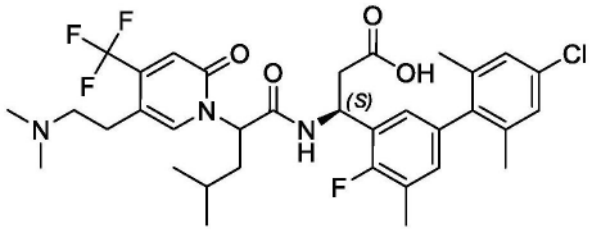
[4022] 4-92.(3S)-3-(4'-氰基-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物EL-P1和EL-P2)

[4023] 

[4024] EL-P1 ESI 657.4(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.88(s,1H),7.45(d,J＝21.6Hz,2H),6.88(d,J＝5.6Hz,2H),6.71(s,1H),5.72-5.47(m,2H),3.08-2.85(m,4H),2.79-2.57(m,8H),2.30(d,J＝1.4Hz,3H),2.11-1.93(m,5H),1.88(s,3H),1.50-1.37(m,1H),1.06-0.86(m,6H).

[4025] EL-P2 ESI 657.4(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.84(s,1H),7.49(s,2H),7.02-6.74(m,3H),5.75-5.53(m,2H),3.25-3.06(m,2H),2.98(t,J＝6.9Hz,2H),2.78(s,6H),2.70-2.48(m,2H),2.34(d,J＝1.4Hz,3H),2.14-1.86(m,7H),1.79-1.62(m,1H),1.46-1.31(m,1H),0.95-0.82(m,6H).

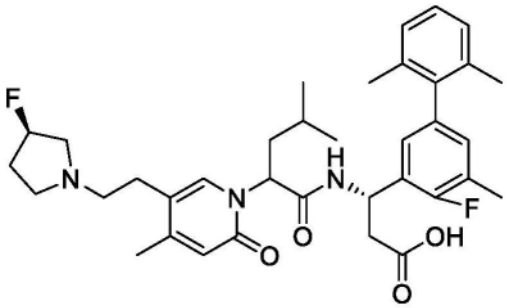
[4026] 4-93.(3S)-3-(4'-氯-4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物EM-P1和EM-P2)

[4027] 

[4028] EM-P1 ESI 666.3(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.91(s,1H),7.08(d,J=24.1Hz,2H),6.91-6.80(m,2H),6.72(s,1H),5.68(t,J=8.0Hz,1H),5.59-5.48(m,1H),3.18-3.02(m,2H),2.95(t,J=7.0Hz,2H),2.82-2.63(m,8H),2.29(s,3H),2.04-1.91(m,5H),1.79(s,3H),1.58-1.30(m,1H),1.04-0.86(m,6H).

[4029] EM-P2 ESI 666.3(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.88(s,1H),7.13(s,2H),6.94-6.83(m,3H),5.81-5.68(m,1H),5.62(t,J=7.7Hz,1H),3.30-3.16(m,2H),3.01(t,J=6.8Hz,2H),2.83(s,6H),2.72-2.45(m,2H),2.33(d,J=1.1Hz,3H),1.98(d,7H),1.75-1.63(m,1H),1.51-1.33(m,1H),0.87(d,J=6.6Hz,6H).

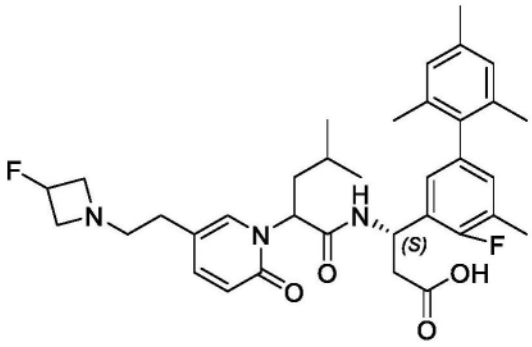
[4030] 4-94.((3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物EN-P1和EN-P2)

[4031] 

[4032] EN-P1 ESI 622.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.54(s,1H),7.16-7.02(m,3H),6.87-6.78(m,2H),6.27(s,1H),5.73-5.50(m,2H),5.34-5.15(m,1H),3.31-3.23(m,1H),3.22-3.00(m,2H),2.94-2.80(m,3H),2.78-2.59(m,4H),2.36-2.09(m,8H),2.01-1.91(m,5H),1.83(s,3H),1.50-1.37(m,1H),0.97-0.89(m,6H).

[4033] EN-P2 ESI 622.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.56(s,1H),7.22-7.02(m,3H),6.91(d,J=6.8Hz,2H),6.42(s,1H),5.65-5.57(m,2H),5.41-5.24(m,1H),3.62-3.35(m,3H),3.31-3.09(m,3H),2.94-2.74(m,2H),2.68-2.49(m,2H),2.39-2.22(m,8H),2.10-1.89(m,7H),1.82-1.70(m,1H),1.49-1.31(m,1H),0.95-0.85(m,6H).

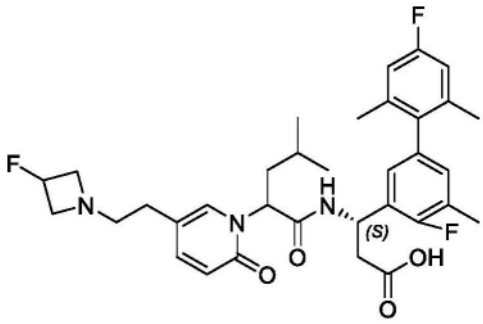
[4034] 4-95.(3S)-3-(4-氟2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物EO-P1和EO-P2)

[4035] 

[4036] EO-P1 ESI 608.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.52(s,1H),7.39(d,J＝9.0Hz,1H),6.96-6.79(m,3H),6.73(s,1H),6.43(d,J＝9.5Hz,1H),5.74-5.46(m,2H),5.14(d,J＝57.6Hz,1H),3.77(s,2H),3.50(s,2H),2.88(s,2H),2.79-2.60(m,2H),2.51(s,2H),2.29(d,J＝14.1Hz,6H),1.96(d,J＝12.7Hz,5H),1.80(s,3H),1.42(s,1H),1.03-0.79(m,6H).

[4037] EO-P2 ESI 608.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.60-7.40(m,2H),6.90(d,J＝7.8Hz,4H),6.57(d,J＝9.2Hz,1H),5.70-5.57(m,2H),5.32(d,J＝57.4Hz,1H),4.51-4.26(m,2H),4.14-3.87(m,2H),3.39(d,J＝5.3Hz,2H),2.85-2.44(m,4H),2.35-2.17(m,6H),2.04-1.86(m,7H),1.86-1.73(m,1H),1.48-1.33(m,1H),0.90(t,J＝6.3Hz,6H).

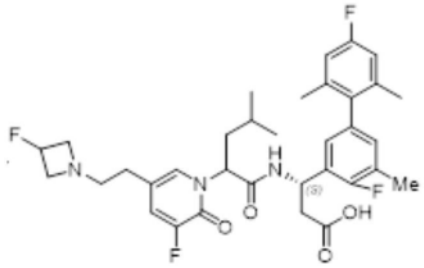
[4038] 4-96.(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物EP-P1和EP-P2)

[4039] 

[4040] EP-P1 ESI 612.2(M+H)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.54(s,1H),7.43(dd,J＝9.2,2.3Hz,1H),6.87-6.82(m,3H),6.76(d,J＝6.7Hz,1H),6.46(d,J＝9.3Hz,1H),5.63(d,J＝7.9Hz,1H),5.54-5.43(m,1H),5.20(d,J＝57.2Hz,1H),4.09-3.88(m,2H),3.71-3.55(m,2H),3.10-3.02(m,2H),2.80-2.53(m,4H),2.29(s,3H),2.03-1.92(m,5H),1.87(s,3H),1.50-1.36(m,1H),0.97-0.92(m,6H)。

[4041] EP-P2 ESI 612.2(M+H)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.41(s,1H),7.38-7.35(m,1H),6.79(t,J＝6.1Hz,2H),6.73(d,J＝9.7Hz,2H),6.45(d,J＝9.3Hz,1H),5.53-5.48(m,2H),5.20(d,J＝57.2Hz,1H),4.39-4.14(m,2H),3.99-3.87(m,2H),3.32-3.25(m,2H),2.67-2.48(m,3H),2.40-2.34(m,1H),2.21(d,J＝1.7Hz,3H),1.90-1.81(m,7H),1.72-1.64(m,1H),1.33-1.22(m,1H),0.79(t,J＝6.6Hz,6H)。

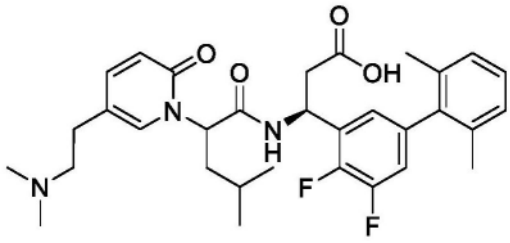
[4042] 4-97.(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物EQ-P1和EQ-P2)

[4043] 

[4044] EQ-P1 ESI 630.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.30(s,1H),7.25-7.22(m,1H),6.77-6.75(m,1H),6.72-6.69(m,3H),5.55(t,J＝8.0Hz,1H),5.40-5.37(m,1H),5.18-5.01(m,1H),3.99-3.82(m,2H),3.66-3.48(m,2H),3.06-2.99(m,2H),2.66-2.50(m,4H),2.18(d,J＝1.5Hz,3H),1.89-1.81(m,5H),1.78(s,3H),1.34-1.27(m,1H),0.85-0.78(m,6H).

[4045] EQ-P2 ESI 630.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.27-7.23(m,2H),6.80(d,J＝6.9Hz,2H),6.73(d,J＝9.6Hz,2H),5.56-5.49(m,2H),5.28-5.11(m,1H),4.33-4.18(m,2H),3.97-3.83(m,2H),3.27-3.22(m,2H),2.64-2.35(m,4H),2.21(d,J＝1.9Hz,3H),1.89-1.82(m,7H),1.69-1.62(m,1H),1.31-1.21(m,1H),0.83-0.78(m,6H).

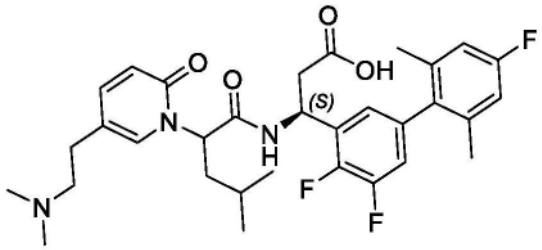
[4046] 4-98.(3S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物ER-P1和ER-P2)

[4047] 

[4048] ER-P1 ESI 568.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.64(d,J＝2.0Hz,1H),7.54-7.51(m,1H),7.18(t,J＝7.5Hz,1H),7.11(t,J＝6.8Hz,2H),6.99-6.90(m,1H),6.78(d,J＝5.9Hz,1H),6.52(d,J＝9.3Hz,1H),5.61-5.56(m,1H),5.42(t,J＝5.6Hz,1H),3.32-3.19(s,1H),3.24-3.10(m,1H),2.88-2.80(m,2H),2.73(s,6H),2.70-2.64(m,1H),2.59-2.53(m,1H),2.06-1.89(m,8H),1.50-1.36(m,1H),0.97-0.90(m,6H).

[4049] ER-P2 ESI 568.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.65(d,J＝2.1Hz,1H),7.54-7.50(m,1H),7.22-7.13(m,1H),7.14-7.07(m,2H),7.01-6.90(m,1H),6.88(d,J＝5.8Hz,1H),6.54(d,J＝9.3Hz,1H),5.66-5.52(m,2H),3.38-3.34(m,1H),3.28-3.21(m,1H),2.98-2.86(m,1H),2.86-2.73(m,7H),2.64-2.59(m,1H),2.51-2.44(m,1H),2.08-1.91(m,7H),1.92-1.81(m,1H),1.49-1.35(m,1H),0.93-0.88(m,6H).

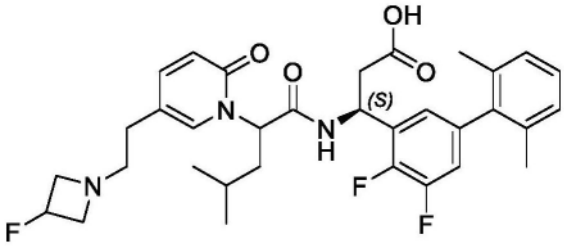
[4050] 4-99.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4,4',5-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(非对映异构体化合物ES-P1和ES-P2)

[4051] 

[4052] ES-P1 ESI 586.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.65(s,1H),7.57-7.48(m,1H),6.99-6.90(m,1H),6.87(d,J＝8.8Hz,2H),6.79(d,J＝5.8Hz,1H),6.52(d,J＝9.4Hz,1H),5.56(s,1H),5.42(t,J＝5.6Hz,1H),3.32-3.27(m,1H),3.23-3.16(m,1H),2.93-2.80(m,2H),2.75(s,6H),2.70-2.62(m,1H),2.59-2.52(m,1H),2.10-1.91(m,8H),1.44(s,1H),0.98-0.87(m,6H).

[4053] ES-P2 ESI 586.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.65(d,J＝2.1Hz,1H),7.56-7.50(m,1H),7.01-6.94(m,1H),6.90-6.81(m,3H),6.55(d,J＝9.3Hz,1H),5.64-5.54(m,2H),3.45-3.36(m,1H),3.31-3.24(m,1H),2.99-2.90(m,1H),2.90-2.78(m,7H),2.64-2.55(m,1H),2.51-2.41(m,1H),2.07-1.95(m,7H),1.92-1.83(m,1H),1.46-1.36(m,1H),0.96-0.86(m,6H).

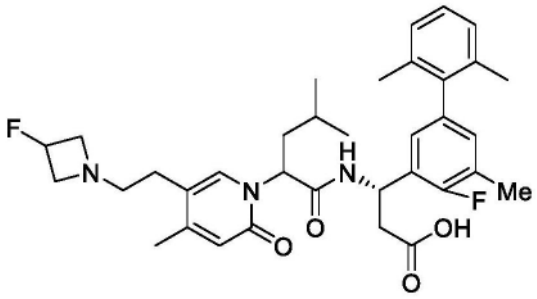
[4054] 4-100.(3S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物ET-P1和ET-P2)

[4055] 

[4056] ET-P1 ESI 598.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.54(d,J＝1.9Hz,1H),7.46-7.40(m,1H),7.21-7.14(m,1H),7.11(d,J＝7.3Hz,2H),6.99-6.90(m,1H),6.81(d,J＝5.9Hz,1H),6.47(d,J＝9.3Hz,1H),5.62(t,J＝8.1Hz,1H),5.51(t,J＝6.1Hz,1H),5.31-5.14(m,1H),4.17-3.96(m,2H),3.82-3.67(m,2H),3.21-3.11(m,2H),2.78-2.58(m,4H),2.03-1.89(m,8H),1.47-1.40(m,1H),0.97-0.88(m,6H).

[4057] ET-P2 ESI 598.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.53(d,J＝2.0Hz,1H),7.49-7.42(m,1H),7.16(d,J＝7.4Hz,1H),7.11(d,J＝7.7Hz,2H),7.03-6.94(m,1H),6.92(d,J＝5.9Hz,1H),6.55(d,J＝9.3Hz,1H),5.68-5.60(m,2H),5.41-5.22(m,1H),4.47-4.27(m,2H),4.09-3.94(m,2H),3.37(s,2H),2.79-2.62(m,3H),2.60-2.50(m,1H),2.03(d,J＝2.2Hz,6H),1.98-1.91(m,1H),1.84-1.76(m,1H),1.47-1.37(m,1H),0.91(t,J＝6.1Hz,6H).

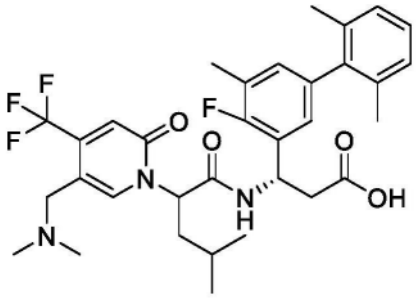
[4058] 4-101.(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物EU-P1和EU-P2)

[4059] 

[4060] EU-P1 ESI 608.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.45(s,0.47HCOOH),7.54(s,1H),7.15-7.05(m,3H),6.89-6.81(m,2H),6.30(s,1H),5.68-5.48(m,2H),5.40-5.14(m,1H),4.35-4.13(m,2H),4.06-3.86(m,2H),3.26-3.20(m,2H),2.88-2.65(m,4H),2.29(s,3H),2.23(s,3H),2.01-1.89(m,5H),1.85(s,3H),1.48-1.38(m,1H),0.98-0.91(m,6H).

[4061] EU-P2 ESI 608.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.45(s,0.23HCOOH),7.46(s,1H),7.20-7.02(m,3H),6.93(d,J＝5.0Hz,2H),6.44(s,1H),5.75-5.54(m,2H),5.34(d,J＝57.3Hz,1H),4.48-4.35(m,2H),4.16-3.96(m,2H),3.42-3.34(m,2H),2.90-2.82(m,1H),2.74-2.63(m,2H),2.60-2.52(m,1H),2.33(s,3H),2.25(s,3H),2.07-1.85(m,7H),1.82-1.70(m,1H),1.44-1.34(m,1H),0.91-0.87(m,6H).

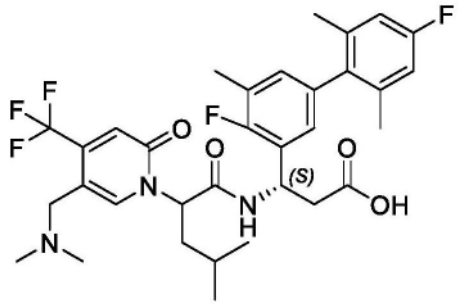
[4062] 4-102.(3S)-3-(2-(5-((二甲基氨基)甲基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(非对映异构体化合物EV-P1和EV-P2)

[4063] 

[4064] EV-P1 ESI 618.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ8.07(s,1H),7.15-7.00(m,3H),6.94-6.83(m,2H),6.77(s,1H),5.75(t,J＝8.1Hz,1H),5.63-5.52(m,1H),3.83-3.59(m,2H),2.82-2.72(m,2H),2.52(s,6H),2.29(d,J＝1.3Hz,3H),2.05-1.95(m,5H),1.80(s,3H),1.49-1.37(m,1H),1.01-0.91(m,6H).

[4065] EV-P2 ESI 618.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ8.09(s,1H),7.18-7.00(m,3H),7.00-6.84(m,3H),5.81-5.70(m,1H),5.63-5.46(m,1H),4.10(d,J＝14.4Hz,1H),3.87(d,J＝14.4Hz,1H),2.79-2.55(m,8H),2.34(d,J＝1.5Hz,3H),2.05-1.93(m,7H),1.71-1.61(m,1H),1.48-1.39(m,1H),0.93-0.82(m,6H).

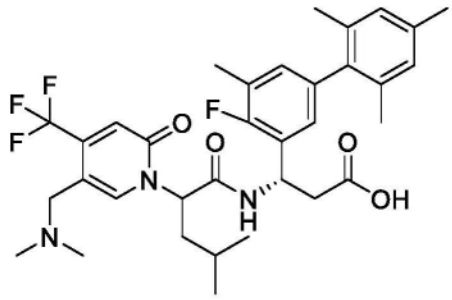
[4066] 4-103.(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-((二甲基氨基)甲基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物EW-P1和EW-P2)

[4067] 

[4068] EW-P1 ESI 636.1(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ8.06(s,1H),6.95-6.72(m,5H),5.75(t,J＝8.1Hz,1H),5.62-5.56(m,1H),3.79-3.65(m,2H),2.86-2.65(m,2H),2.52(s,6H),2.29(s,3H),2.04-1.93(m,5H),1.81(s,3H),1.50-1.38(m,1H),0.96(t,J＝7.4Hz,6H).

[4069] EW-P2 ESI 636.1(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ8.08(s,1H),6.95-6.88(m,3H),6.85(d,J＝9.6Hz,2H),5.76-5.70(m,1H),5.55(t,J＝7.5Hz,1H),4.08(d,J＝14.4Hz,1H),3.85(d,J＝14.4Hz,1H),2.79-2.52(m,8H),2.34(s,3H),2.03-1.93(m,7H),1.70-1.61(m,1H),1.50-1.38(m,1H),0.95-0.80(m,6H).

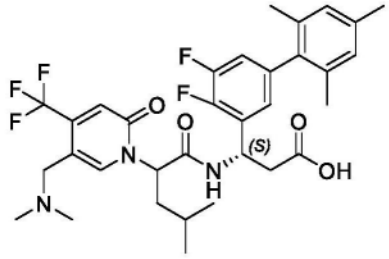
[4070] 4-104.(3S)-3-(2-(5-((二甲基氨基)甲基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(非对映异构体化合物EX-P1和EX-P2)

[4071] 

[4072] EX-P1 ESI 632.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ8.05(s,1H),6.92-6.82(m,4H),6.76(s,1H),5.75(t,J＝8.1Hz,1H),5.63-5.50(m,1H),3.78-3.62(m,2H),2.88-2.65(m,2H),2.50(s,6H),2.29(d,J＝3.7Hz,6H),2.03-1.89(m,5H),1.76(s,3H),1.52-1.36(m,1H),0.96(t,J＝7.2Hz,6H).

[4073] EX-P2 ESI 632.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ8.09(s,1H),6.95-6.83(m,5H),5.81-5.68(m,1H),5.54(t,J＝7.4Hz,1H),4.09(d,J＝14.4Hz,1H),3.85(d,J＝14.3Hz,1H),2.81-2.52(m,8H),2.32(d,J＝9.8Hz,6H),1.97(t,J＝9.1Hz,7H),1.71-1.58(m,1H),1.50-1.34(m,1H),0.88(d,J＝6.4Hz,6H).

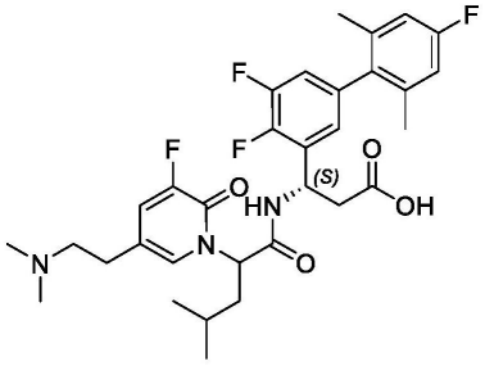
[4074] 4-105.(3S)-3-(4,5-二氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-((二甲基氨基)甲基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物EY-P1和EY-P2)

[4075] 

[4076] EY-P1 ESI 636.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.99(s,1H),6.92-6.84(m,4H),6.72(s,1H),5.82-5.68(m,1H),5.61-5.55(m,1H),3.61-3.48(m,2H),2.83-2.65(m,2H),2.38(s,6H),2.30(s,3H),2.03-1.92(m,5H),1.73(s,3H),1.49-1.37(m,1H),0.99-0.93(m,6H).

[4077] EY-P2 ESI 636.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ8.08(s,1H),7.02-6.84(m,5H),5.77-5.72(m,1H),5.59-5.52(m,1H),4.08(d,J＝14.4Hz,1H),3.85(d,J＝14.4Hz,1H),2.79-2.75(m,1H),2.70-2.54(m,7H),2.31(s,3H),2.02-1.87(m,7H),1.74-1.57(m,1H),1.49-1.37(m,1H),0.91-0.86(m,6H).

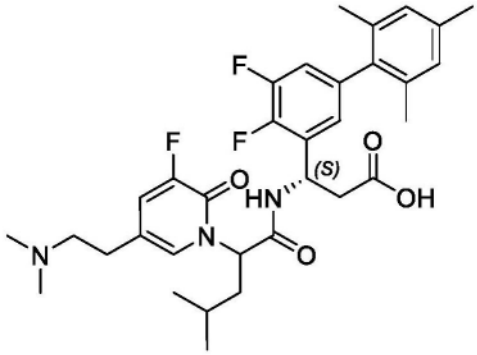
[4078] 4-106.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4,4',5-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(非对映异构体化合物EZ-P1和EZ-P2)

[4079] 

[4080] EZ-P1 ESI 604.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.44(s,1H),7.34-7.30(m,1H),6.96-6.75(m,4H),5.76-5.71(m,1H),5.60-5.48(m,1H),2.76-2.55(m,6H),2.39(s,6H),2.07-1.90(m,5H),1.84(s,3H),1.49-1.33(m,1H),0.98-0.92(m,6H).

[4081] EZ-P2 ESI 604.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.50(s,1H),7.46-7.10(m,1H),7.04-6.93(m,1H),6.91-6.84(m,3H),5.67-5.57(m,2H),3.47-3.37(m,1H),3.31-3.21(m,1H),3.02-2.91(m,1H),2.90-2.79(m,7H),2.64-2.57(m,1H),2.50-2.42(m,1H),2.07-1.92(m,7H),1.90-1.78(m,1H),1.47-1.31(m,1H),0.94-0.89(m,6H).

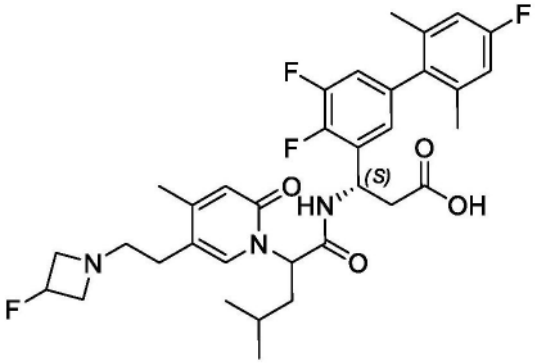
[4082] 4-107.(3S)-3-(4,5-二氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物FA-P1和FA-P2)

[4083] 

[4084] FA-P1 ESI 600.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.49-7.44(m,2H),6.92(t,J＝8.2Hz,3H),6.76(d,J＝6.0Hz,1H),5.65-5.61(m,1H),5.40(t,J＝5.6Hz,1H),3.19-3.15(m,2H),2.90-2.84(m,3H),2.75-2.63(m,7H),2.57-2.52(m,1H),2.31(s,3H),2.03-1.87(m,9H),1.46-1.40(m,1H),0.98-0.91(m,6H).

[4085] FA-P2 ESI 600.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.37-7.29(m,2H),6.87-6.71(m,4H),5.57-5.42(m,2H),3.34-3.24(m,1H),3.18-3.07(m,1H),2.87-2.81(m,1H),2.73-2.70(m,7H),2.50-2.45(m,1H),2.36-2.30(m,1H),2.19(s,3H),1.96-1.80(m,7H),1.74-1.63(m,1H),1.30-1.25(m,1H),0.81-0.79(m,6H).

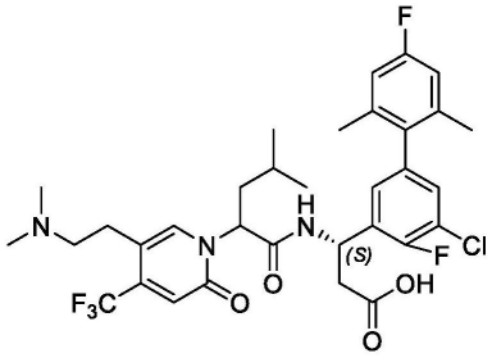
[4086] 4-108.(3S)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4,4',5-三氟-2',6'-二甲基联苯-3-基)丙酸(非对映异构体化合物FB-P1和FB-P2)

[4087] 

[4088] FB-P1 ESI 630.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.49(s,1H),6.99-6.89(m,1H),6.89-6.76(m,3H),6.29(s,1H),5.66-5.50(m,2H),5.40-5.10(m,1H),4.14-3.90(m,2H),3.86-3.55(m,2H),3.03(s,2H),2.86-2.53(m,4H),2.23(s,3H),2.06-1.90(m,5H),1.86(s,3H),1.49-1.32(m,1H),1.02-0.84(m,6H).

[4089] FB-P2 ESI 630.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.49(s,1H),7.09-6.86(m,4H),6.44(s,1H),5.72-5.55(m,2H),5.30(d,J＝57.8Hz,1H),4.28(s,2H),3.93(s,2H),3.19(s,2H),2.87-2.50(m,4H),2.25(s,3H),2.04(s,6H),1.93-1.73(m,2H),1.47-1.28(m,1H),0.91-0.85(m,6H).

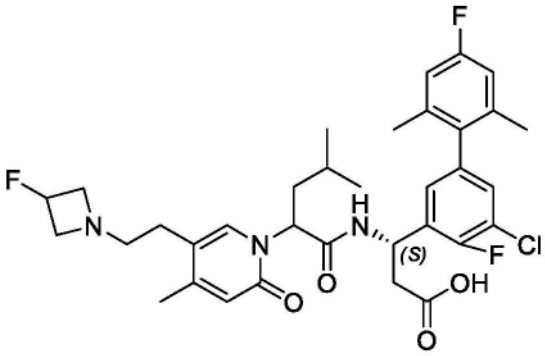
[4090] 4-109.(3S)-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物FC-P1和FC-P2)

[4091] 

[4092] FC-P1 ESI 670.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.90(s,1H),7.13-7.11(m,1H),7.04-7.02(m,1H),6.88-6.81(m,2H),6.74(s,1H),5.69-5.65(m,1H),5.57-5.53(m,1H),3.16-3.10(m,2H),2.97-2.94(m,2H),2.80(s,6H),2.74-2.71(m,2H),2.02-1.98(m,5H),1.84(s,3H),1.47-1.40(m,1H),0.98-0.93(m,6H).

[4093] FC-P2 ESI 670.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.86(s,1H),7.20-7.18(m,1H),7.07(d,J=6.1Hz,1H),6.88(d,J=11.2Hz,3H),5.73-5.67(m,1H),5.63(t,J=7.6Hz,1H),3.30-3.18(m,2H),3.01(t,J=6.9Hz,2H),2.85(s,6H),2.69-2.60(m,1H),2.58-2.52(m,1H),2.03-1.95(m,7H),1.77-1.70(m,1H),1.41-1.36(m,1H),0.91-0.89(m,6H).

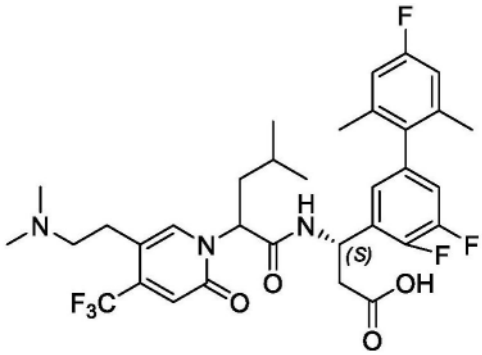
[4094] 4-110.(3S)-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物FD-P1和FD-P2)

[4095] 

[4096] FD-P1 ESI 646.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.50(s,1H),7.15-7.13(m,1H),6.99-6.97(m,1H),6.88-6.85(m,2H),6.29(s,1H),5.64-5.49(m,2H),5.32-5.18(m,1H),4.11-4.07(m,2H),3.85-3.72(m,2H),3.10(t,J=6.9Hz,2H),2.82-2.62(m,4H),2.24(s,3H),2.09-1.90(m,5H),1.89(d,J=8.2Hz,3H),1.43-1.38(m,1H),0.96-0.92(m,6H).

[4097] FD-P2 ESI 646.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.45(s,1H),7.21-7.18(m,1H),7.08-7.06(m,1H),6.89(d,J=9.6Hz,2H),6.43(s,1H),5.73-5.53(m,2H),5.43-5.25(m,1H),4.44-4.41(m,2H),4.16-4.01(m,2H),3.39-3.36(m,2H),2.91-2.87(m,1H),2.73-2.62(m,2H),2.52-2.49(m,1H),2.25(s,3H),2.03(s,6H),1.98-1.88(m,1H),1.81-1.72(m,1H),1.44-1.33(m,1H),0.91-0.89(m,6H).

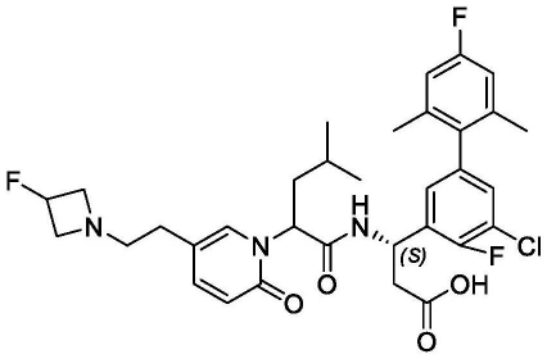
[4098] 4-111.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4,4',5-三氟-2',6'-二甲基联苯-3-基)丙酸(非对映异构体化合物FE-P1和FE-P2)

[4099] 

[4100] FE-P1 ESI 654.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.89(s,1H),6.98-6.78(m,4H),6.75(s,1H),5.69-5.65(m,1H),5.59-5.56(m,1H),3.15-3.06(m,2H),2.95(d,J＝6.2Hz,2H),2.77(s,6H),2.74-2.71(m,2H),2.13-1.91(m,5H),1.85(s,3H),1.50-1.40(m,1H),0.98-0.94(m,6H).

[4101] FE-P2 ESI 654.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.86(s,1H),7.05-6.96(m,1H),6.95-6.83(m,4H),5.73-5.69(m,1H),5.63(t,J＝7.7Hz,1H),3.28-3.14(m,2H),2.99(t,J＝7.0Hz,2H),2.82(s,6H),2.69-2.64(m,1H),2.62-2.52(m,1H),2.03(d,J＝2.1Hz,6H),1.99-1.94(m,1H),1.77-1.72(m,,1H),1.45-1.31(m,1H),0.91-0.89(m,6H).

[4102] 4-112.(3S)-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物FF-P1和FF-P2)

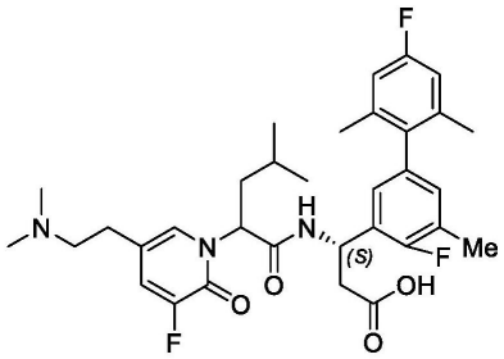
[4103] 

[4104] FF-P1 ESI 632.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.59(s,1H),7.46-7.43(m,1H),7.15-7.13(m,1H),7.00-6.92(m,1H),6.87(d,J＝9.6Hz,2H),6.45(d,J＝9.3Hz,1H),5.68-5.57(m,1H),5.51(t,J＝6.2Hz,1H),5.38-5.16(m,1H),4.25-4.04(m,2H),3.96-3.76(m,2H),3.25-3.13(m,2H),2.83-2.58(m,4H),2.08-1.92(m,5H),1.88(s,3H),1.47-1.40(m,1H),0.97-0.92(m,6H).

[4105] FF-P2 ESI 632.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.54(s,1H),7.49(d,J＝8.8Hz,1H),7.20-7.18(m,1H),7.04(d,J＝4.5Hz,1H),6.88(d,J＝9.6Hz,2H),6.56(d,J＝9.1Hz,1H),5.71-5.57(m,2H),5.34(d,J＝59.0Hz,1H),4.40(s,2H),4.08(s,2H),3.42(s,1H),2.70(d,J＝52.7Hz,3H),2.52(s,1H),2.03(d,J＝3.5Hz,6H),1.99-1.93(m,2H),1.88-1.76(m,1H),1.49-1.31(m,1H),0.91(t,J＝6.7Hz,6H).

[4106] 4-113.(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物FG-

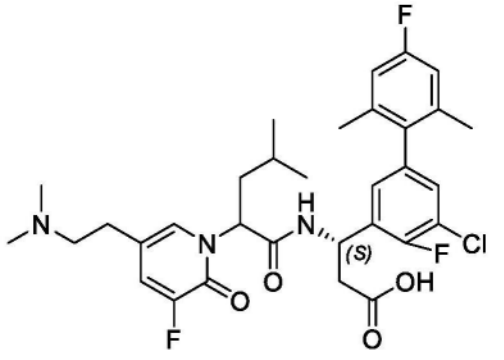
P1和FG-P2)

[4107] 

[4108] FG-P1 ESI 600.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.52(s,1H),7.47-7.44(m,1H),6.91-6.81(m,3H),6.78(d,J＝6.8Hz,1H),5.64-5.60(m,1H),5.40(t,J＝5.6Hz,1H),3.36(d,J＝6.1Hz,1H),3.24-3.12(m,1H),2.97-2.77(m,2H),2.73(s,6H),2.70-2.61(m,1H),2.57-2.52(m,1H),2.30(d,J＝1.6Hz,3H),2.12-1.96(m,5H),1.95(s,3H),1.52-1.37(m,1H),0.97-0.91(m,6H).

[4109] FG-P2 ESI 600.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.50(s,1H),7.45-7.42(m,1H),6.89(t,J＝6.1Hz,2H),6.84(d,J＝9.6Hz,2H),5.66-5.62(m,1H),5.59-5.56(m,1H),3.47-3.36(m,1H),3.30-3.25(m,1H),3.00-2.94(m,1H),2.90-2.77(m,7H),2.61-2.56(m,1H),2.46-2.40(m,1H),2.32(d,J＝1.8Hz,3H),2.09-1.94(m,7H),1.87-1.79(m,1H),1.48-1.37(m,1H),0.93-0.90(m,6H).

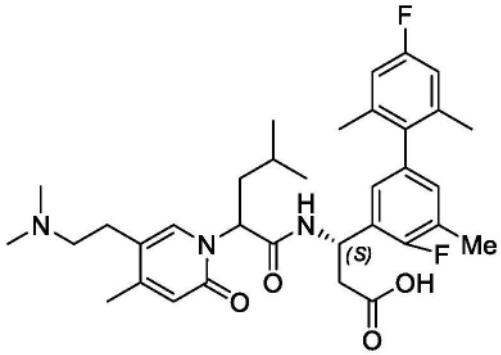
[4110] 4-114.(3S)-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物FH-P1和FH-P2)

[4111] 

[4112] FH-P1 ESI 620.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.53(s,1H),7.46-7.43(m,1H),7.15-7.12(m,1H),6.95-6.93(m,1H),6.87(d,J＝9.6Hz,2H),5.65-5.61(m,1H),5.42(t,J＝5.8Hz,1H),3.31-3.26(m,1H),3.20-3.15(m,1H),2.96-2.81(m,2H),2.75(s,6H),2.70-2.65(m,1H),2.59-2.54(m,1H),2.19-1.78(m,8H),1.46-1.40(m,1H),0.97-0.91(m,6H).

[4113] FH-P2 ESI 620.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.50(s,1H),7.45-7.42(m,1H),7.18-7.16(m,1H),7.04-7.02(m,1H),6.88(d,J＝9.6Hz,2H),5.67-5.63(m,1H),5.59-5.56(m,1H),3.46-3.36(m,1H),3.29-3.22(m,1H),2.98-2.92(m,1H),2.86-2.84(m,1H),2.82(s,6H),2.62-2.58(m,1H),2.51-2.41(m,1H),2.03(d,J＝1.5Hz,6H),1.97(t,J＝7.1Hz,1H),1.90-1.78(m,1H),1.41-1.36(m,1H),0.97-0.74(m,6H).

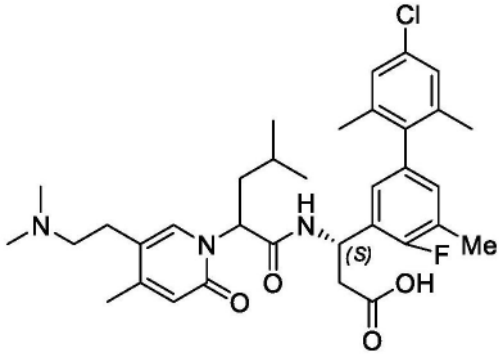
[4114] 4-115.(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物FI-P1和FI-P2)

[4115] 

[4116] FI-P1 ESI 596.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.59(s,1H),6.83(t,J=7.2Hz,4H),6.32(s,1H),5.70-5.56(m,1H),5.54-5.47(m,1H),3.21-3.06(m,2H),2.95-2.83(m,2H),2.79(s,6H),2.73-2.55(m,2H),2.35-2.20(m,6H),2.07-1.91(m,5H),1.85(s,3H),1.50-1.29(m,1H),1.02-0.83(m,6H).

[4117] FI-P2 ESI 596.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.57(s,1H),6.99-6.78(m,4H),6.43(s,1H),5.71-5.53(m,2H),3.28-3.06(m,2H),2.97-2.85(m,2H),2.81(s,6H),2.66-2.56(m,1H),2.56-2.40(m,1H),2.36-2.24(m,6H),2.05-1.89(m,7H),1.86-1.72(m,1H),1.43-1.28(m,1H),0.89(t,J=5.2Hz,6H).

[4118] 4-116.(3S)-3-(4'-氯-4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物FJ-P1和FJ-P2)

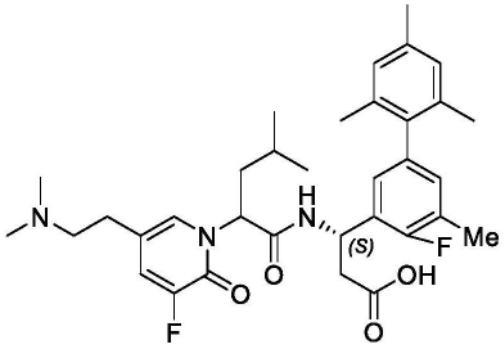
[4119] 

[4120] FJ-P1 ESI 612.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.58(s,1H),7.11(d,J=2.5Hz,2H),6.92-6.76(m,2H),6.32(s,1H),5.61-5.41(m,2H),3.25-3.05(m,2H),2.88(t,J=7.3Hz,2H),2.78(s,6H),2.71-2.54(m,2H),2.28(d,J=13.0Hz,6H),2.05-1.92(m,5H),1.88(s,3H),1.48-1.32(m,1H),1.04-0.85(m,6H).

[4121] FJ-P2 ESI 612.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.55(s,1H),7.13(s,2H),6.93-6.84(m,2H),6.42(s,1H),5.70-5.54(m,2H),3.24-3.11(m,2H),2.99-2.76(m,8H),2.64-2.42(m,2H),2.36-2.20(m,6H),2.03-1.90(m,7H),1.83-1.72(m,1H),1.47-1.28(m,1H),0.90(t,J=6.2Hz,6H).

[4122] 4-117.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-

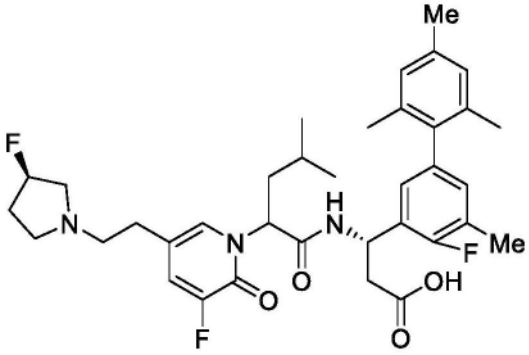
甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(非对映异构体化合物FK-P1和FK-P2)

[4123] 

[4124] FK-P1 ESI 596.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.59-7.37(m,2H),6.96-6.64(m,4H),5.76-5.58(m,1H),5.39(t,J=5.5Hz,1H),3.42-3.25(m,1H),3.23-3.06(m,1H),2.96-2.76(m,2H),2.73-2.46(m,8H),2.41-2.22(m,6H),2.05-1.88(m,8H),1.44(m,J=13.7,6.7Hz,1H),0.93(m,J=17.3,6.6Hz,6H).

[4125] FK-P2 ESI 596.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.51(s,1H),7.42(m,J=10.3,2.1Hz,1H),6.89(m,J=7.0,4.6Hz,4H),5.62(m,J=14.0,9.4,5.4Hz,2H),3.43-3.30(m,1H),3.23(s,1H),2.93(m,J=9.6,4.9Hz,1H),2.87-2.75(m,7H),2.59(m,J=14.9,4.0Hz,1H),2.44(m,J=14.8,10.1Hz,1H),2.34-2.22(m,6H),2.05-1.91(m,7H),1.84-1.72(m,1H),1.46-1.22(m,1H),0.91(m,J=6.6,3.1Hz,6H).

[4126] 4-118.(3S)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物FL-P1和FL-P2)

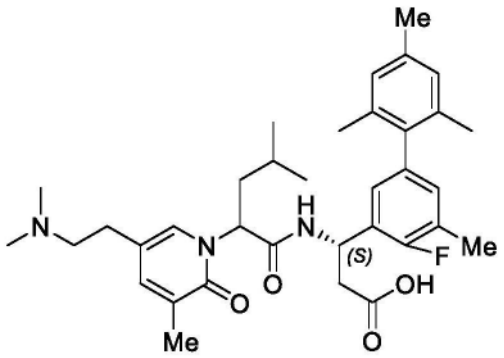
[4127] 

[4128] FL-P1 ESI 640.2(M+H)$^+$.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.50(s,1H),7.41-7.31(m,1H),6.91(s,2H),6.85(d,J=7.0Hz,1H),6.79(d,J=6.7Hz,1H),5.70(s,1H),5.49(s,1H),5.24(d,J=53.7Hz,1H),3.26-3.00(m,5H),2.88-2.56(m,4H),2.41-2.13(m,9H),2.07-1.90(m,5H),1.85(s,3H),1.53-1.26(m,1H),1.05-0.80(m,6H).

[4129] FL-P2 ESI 640.2(M+H)$^+$.1H NMR(500MHz,MeOD)δ7.49(s,1H),7.47-7.36(m,1H),6.90(d,J=8.8Hz,4H),5.67(t,J=7.7Hz,1H),5.61-5.52(m,1H),5.33(d,J=54.6Hz,1H),3.73-3.38(m,5H),3.28(s,1H),2.97-2.76(m,2H),2.65-2.43(m,2H),2.41-2.19(m,6H),2.07-1.88(m,7H),1.84-1.73(m,1H),1.51-1.20(m,1H),0.91(d,J=6.5Hz,6H).

[4130] 4-119.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-

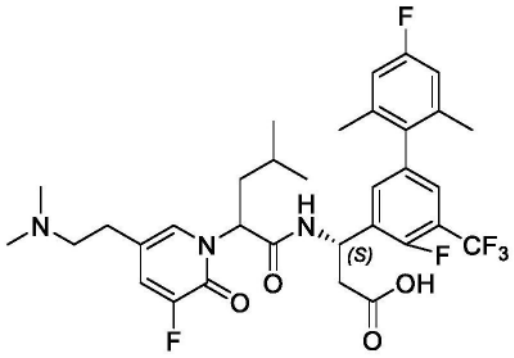
4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(非对映异构体化合物FM-P1和FM-P2)

[4131] 

[4132] FM-P1 ESI 592.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.35(S,1H),7.32(S,1H),6.80(d,J=8.4Hz,2H),6.73(d,J=5.5Hz,1H),6.59(d,J=6.7Hz,1H),5.48-5.46(m,1H),5.23(t,J=5.1Hz,1H),3.08-2.98(m,1H),2.68-2.67(m,2H),2.56(s,6H),2.51-2.35(m,3H),2.25-2.11(m,6H),1.97-1.74(m,11H),1.36-1.24(m,1H),0.88-0.76(m,6H).

[4133] FM-P2 ESI 592.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.40(s,1H),7.29(s,1H),6.78-6.74(m,3H),6.67(d,J=7.0Hz,1H),5.52-5.48(m,1H),5.42-5.39(m,1H),3.33-3.27(m,1H),3.20-3.14(m,1H),2.85-2.61(m,8H),2.49-2.44(m,1H),2.33-2.27(m,1H),2.18(s,6H),1.97-1.67(m,11H),1.38-1.24(m,1H),0.82-0.77(m,6H).

[4134] 4-120.(3S)-3-(4,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物FN-P1和FN-P2)

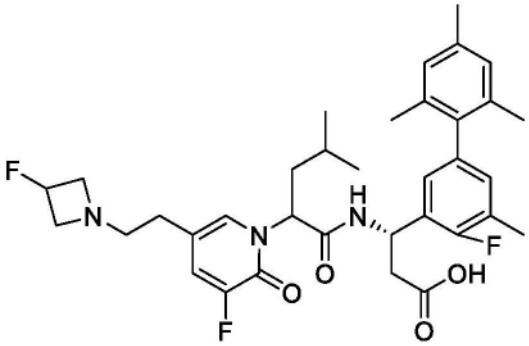
[4135] 

[4136] FN-P1 ESI 654.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.55(s,1H),7.50-7.37(m,1H),7.40-7.25(m,2H),6.89(d,J=9.6Hz,2H),5.73-5.55(m,1H),5.47(t,J=5.9Hz,1H),3.27-3.13(m,1H),2.98-2.82(m,3H),2.78(s,6H),2.73-2.64(m,1H),2.63-2.50(m,1H),2.13-1.97(m,5H),1.93(s,3H),1.42(s,1H),1.11-0.79(m,6H).

[4137] FN-P2 ESI 654.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.51(s,1H),7.48-7.41(m,1H),7.38(t,J=6.0Hz,2H),6.90(d,J=9.6Hz,2H),5.76-5.43(m,2H),3.42(d,J=10.1Hz,1H),3.28(d,J=12.8Hz,1H),2.96(d,J=9.5Hz,1H),2.85(d,J=7.2Hz,6H),2.74-2.54(m,1H),2.55-2.34(m,1H),2.15-1.93(m,6H),1.93-1.72(m,1H),1.52-1.27(m,1H),0.92(t,J=6.5Hz,6H).

[4138] 4-121.(3S)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟

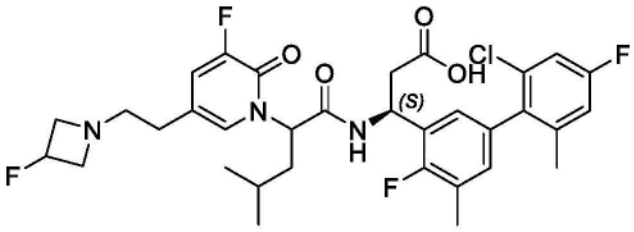
氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物FO-P1和FO-P2)

[4139] 

[4140] FO-P1 ESI 626.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.45-7.33(m,2H),6.96-6.85(m,3H),6.83-6.75(m,1H),5.69(t,J=8.1Hz,1H),5.52-5.45(m,1H),5.30-5.10(m,1H),4.23-4.09(m,1H),4.02-3.89(m,1H),3.78-3.62(m,2H),3.26-3.16(m,2H),2.78-2.56(m,4H),2.36-2.25(m,6H),2.00-1.92(m,5H),1.88(s,3H),1.48-1.39(m,1H),0.98-0.86(m,6H).

[4141] FO-P2 ESI 626.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.45-7.35(m,2H),6.97-6.86(m,4H),5.76-5.62(m,2H),5.42-5.20(m,1H),4.49-4.28(m,2H),4.12-3.95(m,2H),3.44-3.36(m,2H),2.78-2.63(m,2H),2.67-2.52(m,1H),2.61-2.52(m,1H),2.37-2.25(m,6H),2.01-1.91(m,7H),1.85-1.69(m,1H),1.43-1.36(m,1H),0.96-0.85(m,6H).

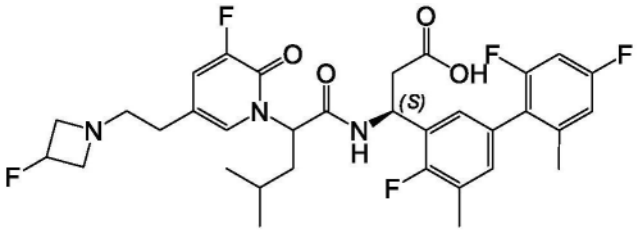
[4142] 4-122.(3S)-3-(2'-氯-4,4'-二氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物FP-P1和FP-P2)

[4143] 

[4144] FP-P1 ESI 650.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.43-7.34(m,2H),7.17-7.13(m,1H),7.06-7.01(m,1H),6.89-6.85(m,1H),5.72-5.67(m,1H),5.54-5.49(m,1H),5.32-5.09(m,1H),4.15-3.65(m,4H),3.19-3.10(m,2H),2.78-2.60(m,4H),2.31(s,3H),2.08-1.92(m,5H),1.49-1.39(m,1H),0.97-0.93(m,6H).

[4145] FP-P2 ESI 650.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.39-7.36(m,2H),7.15(d,J=8.5Hz,1H),7.08-6.96(m,3H),5.73-5.61(m,2H),5.41-5.22(m,1H),4.48-4.28(m,2H),4.11-3.94(m,2H),3.42-3.33(m,2H),2.80-2.47(m,4H),2.34(d,J=1.8Hz,3H),2.09(d,J=2.7Hz,3H),2.03-1.90(m,1H),1.83-1.72(m,1H),1.44-1.30(m,1H),0.94-0.89(m,6H).

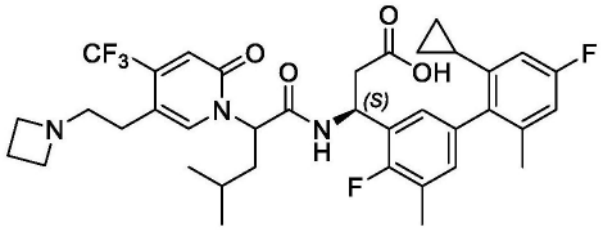
[4146] 4-123.(3S)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2',4,4-三氟-5,6'-二甲基联苯-3-基)丙酸(非对映异构体化合物FQ-P1和FQ-P2)

[4147] 

[4148] FQ-P1 ESI 634.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.43(s,1H),7.36(d,J＝10.3Hz,1H),7.02(d,J＝6.8Hz,1H),6.98-6.89(m,2H),6.85(t,J＝9.2Hz,1H),5.69(t,J＝8.1Hz,1H),5.53-5.50(m,1H),5.30-5.08(m,1H),4.09-3.99(m,2H),3.77-3.63(m,2H),3.15-3.12(m,2H),2.79-2.69(m,2H),2.66-2.62(m,2H),2.31(s,3H),2.09(s,3H),1.97(t,J＝7.6Hz,2H),1.51-1.37(m,1H),0.98-0.93(m,6H).

[4149] FQ-P2 ESI 634.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.43-7.32(m,2H),7.06(d,J＝6.7Hz,2H),6.93(d,J＝9.3Hz,1H),6.88-6.83(m,1H),5.74-5.59(m,2H),5.39-5.24(m,1H),4.42-4.32(m,2H),4.10-3.88(m,2H),3.40-3.37(m,2H),2.81-2.71(m,2H),2.65-2.60(m,1H),2.55-2.48(m,1H),2.34(d,J＝1.6Hz,3H),2.16(s,3H),2.03-1.93(m,1H),1.86-1.75(m,1H),1.45-1.33(m,1H),0.93-0.91(m,6H).

[4150] 4-124.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2'-环丙基-4,4'-二氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(非对映异构体化合物FR-P1和FR-P2)

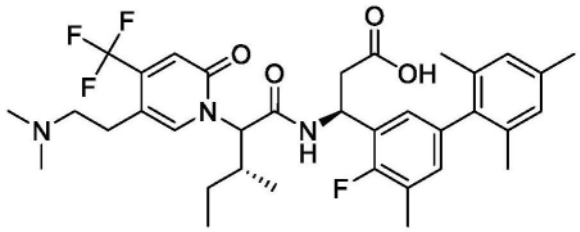
[4151] 

[4152] FR-P1 ESI 688.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.84(s,1H),6.95(dd,J＝19.9,7.2Hz,2H),6.86-6.64(m,2H),6.55-6.23(m,1H),5.75-5.49(m,2H),3.85(t,J＝7.7Hz,4H),3.33(m,J＝3.2,1.6Hz,2H),3.13(m,J＝6.8Hz,2H),2.90-2.58(m,2H),2.51-2.21(m,5H),2.01(d,J＝5.3Hz,4H),1.87(s,1H),1.40(s,2H),1.07-0.85(m,6H),0.75(m,J＝8.6,3.5Hz,1H),0.66-0.43(m,3H).

[4153] FR-P2 ESI 688.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.74(d,J＝

[4154] 11.5Hz,1H),6.94(m,J＝46.9,28.6,8.1Hz,4H),6.50(d,J＝10.4Hz,1H),5.78(m,J＝11.0,3.1Hz,1H),5.62(m,J＝7.3Hz,1H),4.13(m,J＝8.0Hz,4H),3.50-3.32(m,2H),2.94(d,J＝16.3Hz,1H),2.81(d,J＝7.7Hz,2H),2.68-2.61(m,1H),2.57-2.42(m,3H),2.34(d,J＝1.1Hz,3H),2.05-1.79(m,4H),1.65(m,J＝13.9,7.1Hz,1H),1.50-1.30(m,2H),0.88(d,J＝6.6Hz,6H),0.74(m,J＝14.0,7.3Hz,2H),0.60(m,J＝6.4,5.0Hz,2H)。

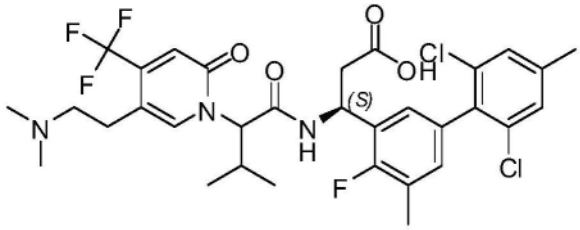
[4155] 4-125.(3S)-3-((3R)-2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸(非对映异构体化合物FS-P1和FS-P2)

[4156] 

[4157] FS-P1 ESI 646.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.94(s,1H),6.89(s,1H),6.82-6.75(m,3H),6.66(s,1H),5.65-5.53(m,1H),5.33(d,J＝11.3Hz,1H),3.05-2.83(m,5H),2.82-2.62(m,6H),2.40-2.18(m,8H),2.03-1.88(m,3H),1.78-1.67(m,1H),1.63(s,3H),1.38-1.21(m,1H),1.07-0.96(m,3H),0.75(d,J＝6.5Hz,3H).

[4158] FS-P2 ESI 646.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.92(s,1H),6.91-6.72(m,5H),5.69-5.52(m,1H),5.21(d,J＝10.9Hz,1H),3.14-2.79(m,3H),2.68(s,6H),2.55-2.36(m,2H),2.22-2.06(m,H),1.84(d,J＝3.6Hz,4H),1.32-0.99(m,3H),0.93-0.61(m,7H).

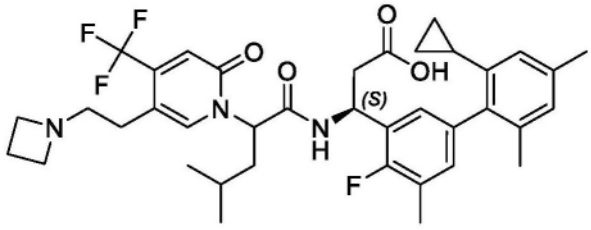
[4159] 4-126.(3S)-3-(2',6'-二氯-4-氟-4',5-二甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基丁酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物FT-P1和FT-P2)

[4160] 

[4161] FT-P1 ESI 672.1(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ:7.91(s,1H),7.27(d,J＝6.0Hz,1H),7.14(d,J＝5.2Hz,1H),6.90(t,J＝6.0Hz,2H),6.67(d,J＝5.6Hz,1H),5.64-5.60(m,1H),5.29(d,J＝11.2Hz,1H),2.97-2.85(m,4H),2.78-2.61(m,8H),2.46-2.40(m,1H),2.36(s,3H),2.27(s,3H),1.16(d,J＝6.4Hz,3H),0.78(d,J＝6.4Hz,3H).

[4162] FT-P2 ESI 672.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ:8.01(s,1H),7.30(s,2H),7.09-7.07(m,1H),7.00(d,J＝7.2Hz,1H),6.90(s,1H),5.78-5.74(m,1H),5.23(d,J＝11.2Hz,1H),3.27-3.20(m,1H),3.17-3.11(m,1H),3.09-3.01(m,1H),2.99-2.93(m,1H),2.78(s,6H),2.61-2.50(m,2H),2.47-2.37(m,4H),2.31(d,J＝1.2Hz,3H),0.94(d,J＝6.4Hz,3H),0.71(d,J＝6.8Hz,3H).

[4163] 4-127.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2'-环丙基-4-氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(非对映异构体化合物FU-P1和FU-P2)

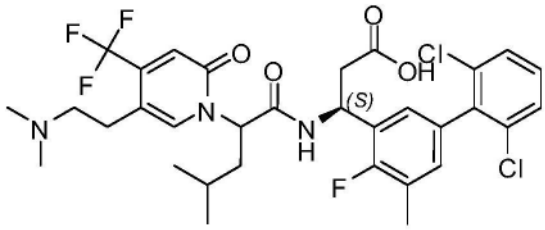
[4164] 

[4165] FU-P1 ESI 684.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.84(s,1H),6.97-6.78(m,4H),

6.58(s,1H),5.69-5.59(m,2H),3.97-3.94(m,4H),3.26-3.21(m,2H),2.86-2.81(m,2H),2.72-2.68(m,2H),2.46-2.38(m,2H),2.29(d,J＝4.9Hz,6H),2.03-1.97(m,3H),1.85(s,2H),1.48-1.31(m,2H),0.98-0.91(m,6H),0.67(d,J＝8.4Hz,1H),0.59-0.44(m,3H).

[4166] FU-P2 ESI 684.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.73(d,J＝10.5Hz,1H),7.02-6.96(m,2H),6.91(s,1H),6.90(s,1H),6.59(s,1H),5.78-5.75(m,1H),5.64-5.59(m,1H),4.14-4.10(m,4H),3.47-3.38(m,2H),2.97-2.92(m,1H),2.85-2.75(m,1H),2.69-2.60(m,1H),2.55-2.45(m,3H),2.34(s,3H),2.29(s,3H),2.05-1.96(m,4H),1.71-1.61(m,1H),1.49-1.39(m,2H),0.90(d,J＝6.6Hz,6H),0.70-0.66(m,2H),0.58-0.55(m,2H).

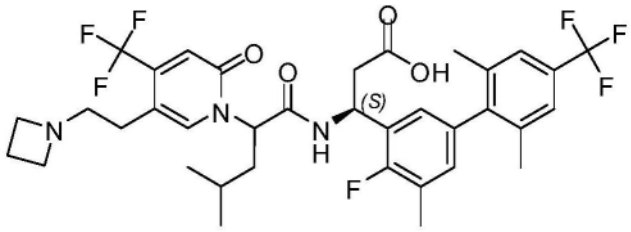
[4167] 4-128.(3S)-3-(2',6'-二氯-4-氟-5-甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物FV-P1和FV-P2)

[4168] 

[4169] FV-P1 ESI 672.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ:7.89(s,1H),7.46(d,J＝8.0Hz,1H),7.39(d,J＝7.2Hz,1H),7.32(t,J＝8.0Hz,1H),7.00-6.96(m,2H),6.75(s,1H),5.72-5.68(m,1H),5.60-5.56(m,1H),3.10-3.01(m,2H),2.94-2.92(m,2H),2.74-2.65(m,8H),2.27(d,J＝1.2Hz,3H),2.01-1.93(m,2H),1.47-1.41(m,1H),0.95(d,J＝6.4Hz,3H),0.93(d,J＝6.4Hz,3H).

[4170] FV-P2 ESI 672.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ:7.91-5.88(m,1H),7.47(d,J＝8.0Hz,2H),7.35-7.31(m,1H),7.08-7.02(m,2H),6.89(s,1H),5.78-5.74(m,1H),5.64(t,J＝7.6Hz,1H),3.27-3.15(m,2H),3.06-2.95(m,2H),2.80(s,6H),2.65-2.60(m,1H),2.55-2.49(m,1H),2.32(s,3H),1.99-1.92(m,1H),1.71-1.64(m,1H),1.41-1.34(m,1H),0.86-0.84(m,6H).

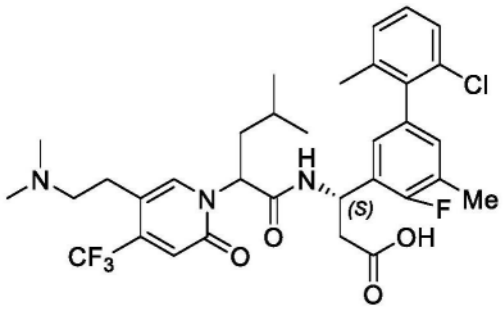
[4171] 4-129.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸(非对映异构体化合物FW-P1和FW-P2)

[4172] 

[4173] FW-P1 ESI 712.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ:7.88(s,1H),7.39(s,1H),7.35(s,1H),6.91(t,J＝6.2Hz,2H),6.70(s,1H),5.66-5.57(m,2H),4.04(t,J＝8.2Hz,4H),3.29(t,J＝7.4Hz,2H),2.84(t,J＝7.2Hz,2H),2.78-2.67(m,2H),2.48-2.40(m,2H),2.30(d,J＝1.2Hz,3H),2.08(s,3H),2.03-1.99(m,2H),1.91(s,3H),1.47-1.40(m,1H),),0.95(d,J＝6.8Hz,3H),0.93(d,J＝6.4Hz,3H).

[4174] FW-P2 ESI 712.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ:7.74(s,1H),7.41(s,2H),6.98(s,1H),6.96(s,1H),6.90(s,1H),5.79-5.76(m,1H),5.60(t,J＝8.0Hz,1H),4.15(t,J＝8.0Hz,4H),3.48-3.42(m,1H),3.38-3.33(m,1H),2.98-2.91(m,1H),2.84-2.77(m,1H),2.69-2.64(m,1H),2.55-2.45(m,3H),2.35(d,J＝1.6Hz,3H),2.09(s,3H),2.08(s,3H),2.03-1.96(m,1H),1.69-1.62(m,1H),1.46-1.36(m,1H),0.89(d,J＝1.6Hz,3H),0.87(d,J＝2.0Hz,3H).

[4175] 4-130.(3S)-3-(2'-氯-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物FX-P1和FX-P2)

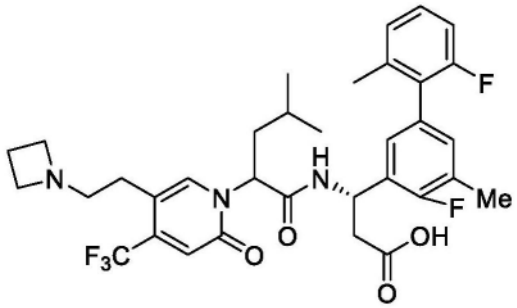
[4176] 

[4177] FX-P1 ESI 652.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.90(d,J＝

[4178] 4.5Hz,1H),7.37-7.09(m,3H),6.93(m,J＝10.9,4.9Hz,2H),6.75(d,J＝6.5Hz,1H),5.68(m,J＝30.2,23.4Hz,2H),3.00(d,J＝50.0Hz,4H),2.73(d,J＝14.3Hz,8H),2.30(s,3H),2.13-1.83(m,5H),1.45(d,J＝6.4Hz,1H),0.96(m,J＝12.9,6.6,2.5Hz,6H).

[4179] FX-P2 ESI 652.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.88(s,1H),7.34-7.09(m,3H),7.11-6.51(m,3H),5.69(m,J＝21.6,10.6,4.3Hz,2H),3.15(s,2H),2.98(s,2H),2.88-2.53(m,8H),2.34(s,3H),2.08(d,J＝5.6Hz,3H),1.98-1.81(m,1H),1.78(s,1H),1.40(s,1H),0.89(m,J＝6.4,4.6Hz,6H).

[4180] 4-131.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(2',4-二氟-5,6'-二甲基联苯-3-基)丙酸(非对映异构体化合物FY-P1和FY-P2)

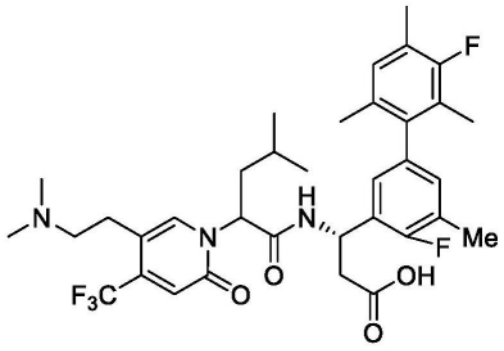
[4181] 

[4182] FY-P1 ESI 648.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.84(s,1H),7.30-7.23(m,1H),7.16-7.09(m,1H),7.06-6.92(m,3H),6.81(s,1H),5.71-5.60(m,2H),4.01(t,J＝8.1Hz,4H),3.29(s,2H),2.86(t,J＝6.8Hz,2H),2.72(d,J＝6.6Hz,2H),2.46-2.36(m,2H),2.36-2.31(m,3H),2.10(s,3H),2.00(t,J＝7.6Hz,2H),1.51-1.42(m,1H),0.98-0.93(m,6H).

[4183] FY-P2 ESI 648.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.75(s,1H),7.31-7.19(m,1H),

7.15-7.04(m,3H),6.99(t,J＝8.8Hz,1H),6.92(s,1H),5.81-5.75(m,1H),5.64(t,J＝7.6Hz,1H),4.14(t,J＝8.0Hz,4H),3.49-3.35(m,2H),2.94(d,J＝15.7Hz,1H),2.87-2.75(m,1H),2.69-2.56(m,1H),2.57-2.43(m,3H),2.35(d,J＝1.5Hz,3H),2.17(d,J＝8.1Hz,3H),2.04-1.95(m,1H),1.72-1.62(m,1H),1.46-1.32(m,1H),0.97-0.91(m,6H).

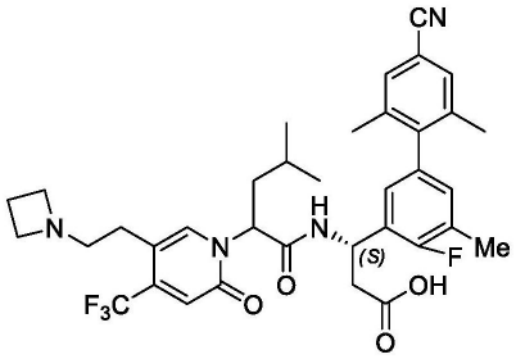
[4184] 4-132.(3S)-3-(3',4-二氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物FZ-P1和FZ-P2)

[4185] 

[4186] FZ-P1 ESI 664.2(M+H)+.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.85(s,1H),7.01-6.79(m,4H),5.78-5.58(m,2H),3.29-3.07(m,2H),3.04-2.89(m,2H),2.81(s,6H),2.70-2.42(m,2H),2.33(s,3H),2.26(s,3H),2.13-1.83(m,7H),1.81-1.60(m,1H),1.52-1.30(m,1H),1.02-0.81(m,6H).

[4187] FZ-P2 ESI 664.2(M+H)+.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.91(s,1H),6.99-6.68(m,4H),5.82-5.50(m,2H),3.19-2.89(m,4H),2.83-2.54(m,8H),2.38-2.22(m,6H),2.13-1.80(m,5H),1.72(d,J＝14.7Hz,3H),1.51-1.36(m,1H),1.06-0.84(m,6H).

[4188] 4-133.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4'-氰基-4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸(非对映异构体化合物GA-P1和GA-P2)

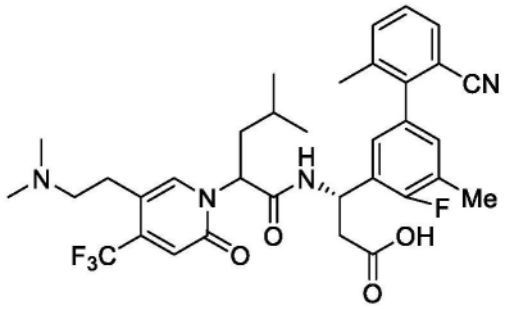
[4189] 

[4190] GA-P1 ESI 669.2(M+H)+.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.84(s,1H),7.47(d,J＝10.3Hz,2H),6.91(d,J＝6.7Hz,2H),6.75(s,1H),5.59(d,J＝7.7Hz,2H),4.06(t,J＝8.1Hz,4H),3.31-3.27(m,2H),2.98-2.85(m,2H),2.79-2.64(m,2H),2.58-2.39(m,2H),2.31(s,3H),2.14-1.88(m,8H),1.54-1.27(m,1H),1.10-0.80(m,6H).

[4191] GA-P2 ESI 669.2(M+H)+.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.74(s,1H),7.50(s,2H),7.06-6.84(m,3H),5.90-5.71(m,1H),5.61(t,J＝7.6Hz,1H),4.10(s,4H),3.36(s,2H),3.09-2.74(m,2H),2.74-2.60(m,1H),2.55-2.39(m,3H),2.35(s,3H),2.13-1.89(m,7H),1.75-

1.62(m,1H),1.50-1.35(m,1H),0.98-0.81(m,6H).

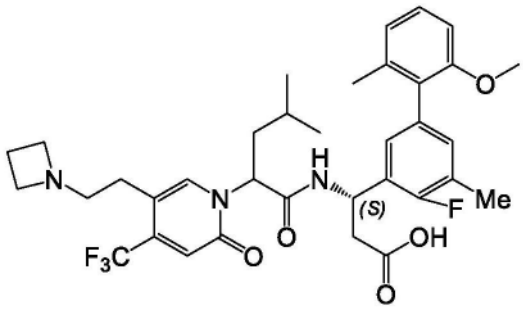
[4192] 4-134.(3S)-3-(2'-氰基-4-氟-5,6'-二甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物GB-P1和GB-P2)

[4193] 

[4194] GB-P1 ESI 643.2(M+H)+.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.89(s,1H),7.59(s,2H),7.43(t,J=7.7Hz,1H),7.06(s,2H),6.71(d,J=26.7Hz,1H),5.73(s,1H),5.60(d,J=7.3Hz,1H),3.10(s,2H),2.93(d,J=8.3Hz,2H),2.80-2.69(m,8H),2.32(s,3H),2.19(s,2H),2.00(s,3H),1.49-1.42(m,1H),1.00-0.92(m,6H).

[4195] GB-P1 ESI 643.2(M+H)+.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.81(s,1H),7.66-7.52(m,2H),7.45(t,J=7.7Hz,1H),7.13(d,J=6.4Hz,2H),6.90(s,1H),5.77-5.59(m,2H),3.23(s,2H),3.01(s,2H),2.83(s,6H),2.69-2.53(m,1H),2.58-2.49(m,1H),2.37(d,J=1.6Hz,3H),2.19(s,3H),2.05-1.96(m,1H),1.81(s,1H),1.42-1.36(m,1H),0.99-0.91(m,6H).

[4196] 4-135.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2'-甲氧基-5,6'-二甲基联苯-3-基)丙酸(非对映异构体化合物GC-P1和GC-P2)

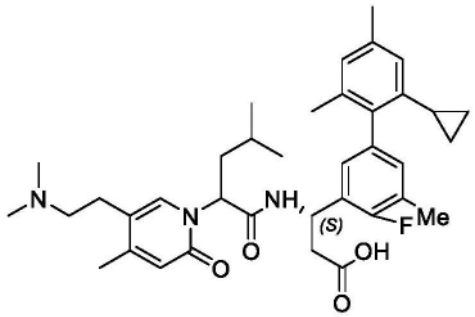
[4197] 

[4198] GC-P1 ESI 660.2(M+H)+.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.82(s,1H),7.21(t,J=8.0Hz,1H),6.99-6.82(m,5H),5.70-5.62(m,2H),4.01-3.96(m,4H),3.66(s,3H),3.30-3.27(m,2H),2.88-2.85(m,2H),2.71(d,J=7.4Hz,2H),2.45-2.39(m,2H),2.29(s,3H),2.02-1.93(m,5H),1.45-1.38(m,1H),0.97-0.93(m,6H).

[4199] GC-P2 ESI 660.2(M+H)+.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.73(s,1H),7.22(t,J=8.0Hz,1H),7.00-6.87(m,5H),5.79-5.75(m,1H),5.62(t,J=7.6Hz,1H),4.13(t,J=7.9Hz,4H),3.68(s,3H),3.49-3.35(m,2H),2.97-2.91(d,J=16.1Hz,1H),2.85-2.77(m,1H),2.66-2.62(m,1H),2.56-2.42(m,3H),2.32(d,J=1.7Hz,3H),2.04(s,3H),2.02-1.97(m,1H),1.72-1.60(m,1H),1.49-1.36(m,1H),0.91(d,J=6.5Hz,6H).

[4200] 4-136.(3S)-3-(2'-环丙基-4-氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-

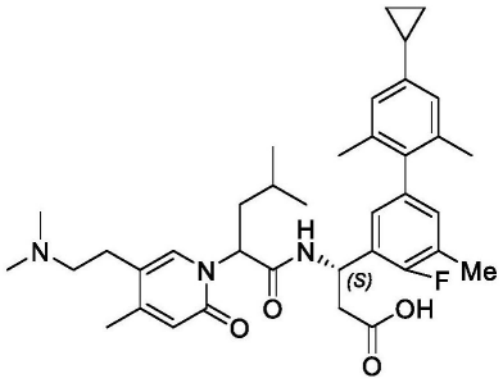
(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物GD-P1和GD-P2)

[4201] 

[4202] GD-P1 ESI 618.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.57(d,J=1.8Hz,1),6.91-6.84(m,3H),6.57(d,J=11.0Hz,1H),6.38(d,J=8.9Hz,1H),5.59(d,J=5.8Hz,1H),5.46(t,J=5.9Hz,1H),3.22-3.06(m,2H),2.87(t,J=7.1Hz,2H),2.74(s,6H),2.71-2.56(m,2H),2.27(d,J=13.3Hz,9H),2.04-1.87(m,5H),1.48-1.38(m,2H),0.95-0.89(m,6H),0.72-0.67(m,1H),0.63-0.55(m,1H),0.53-0.48(m,2H).

[4203] GD-P2 ESI 618.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.54(d,J=10.5Hz,1H),6.98-6.89(m,2H),6.89(s,1H),6.59(s,1H),6.44(d,J=5.1Hz,1H),5.65-5.56(m,2H),3.34-3.26(m,2H),3.20-3.13(m,2H),2.94-2.88(m,2H),2.81(d,J=2.0Hz,6H),2.64-2.57(m,1H),2.48-2.41(m,1H),2.32-2.246(m,9H),1.99-1.92(m,4H),1.81-1.74(m,1H),1.49-1.33(m,1H),0.92-0.85(m,6H),0.68-0.63(m,2H),0.58-0.51(m,2H).

[4204] 4-137.(3S)-3-(4'-环丙基-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物GE-P1和GE-P2)

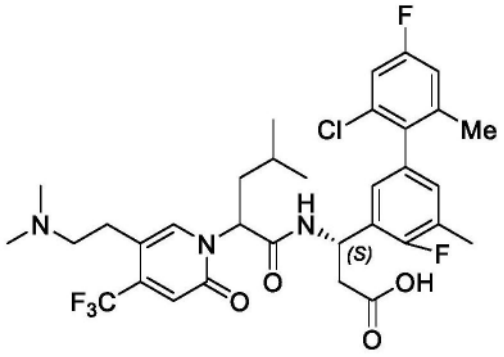
[4205] 

[4206] GE-P1 ESI 618.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.46(s,1H),6.84-6.65(m,3H),6.45(d,J=11.2Hz,1H),6.27(d,J=8.7Hz,1H),5.48-5.46(m,1H),5.33(d,J=5.6Hz,1H),3.15-2.95(m,2H),2.78-2.74(m,3H),2.60(d,J=25.4Hz,6H),2.58-2.40(m,2H),2.17(s,6H),2.13(s,3H),1.95-1.73(m,5H),1.34-1.28(m,2H),0.86-0.73(m,6H),0.62-0.32(m,4H).

[4207] GE-P2 ESI 618.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.43(s,1H),7.40(s,1H),6.84(t,J=6.2Hz,2H),6.77(s,1H),6.47(s,1H),6.32(d,J=5.5Hz,1H),5.52-5.44(m,2H),3.09-3.06(m,1H),2.88-2.67(m,8H),2.51-2.45(m,1H),2.37-2.29(m,1H),2.24-2.09(m,9H),1.85-1.81(m,4H),1.70-1.59(m,1H),1.39-1.16(m,2H),0.78-0.76(m,6H),0.54(t,J

＝7.6Hz,2H),0.45(d,J＝4.5Hz,2H).

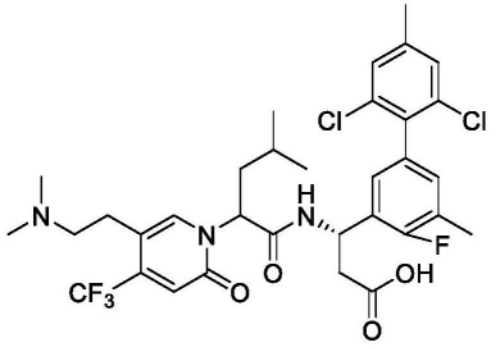
[4208] 4-138.(3S)-3-(2'-氯-4,4'-二氟-5,6'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物GF-P1和GF-P2)

[4209] 

[4210] GF-P1 ESI 670.2(M+H)+.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.90(d,J＝3.1Hz,1H),7.14-6.92(m,4H),6.76(d,J＝5.6Hz,1H),5.72-5.65(m,1H),5.60-5.56(m,1H),3.10-2.87(m,4H),2.76-2.66(m,8H),2.30(s,3H),2.09-1.91(m,5H),1.47-1.41(m,1H),1.00-0.92(m,6H).

[4211] GF-P2 ESI 670.2(M+H)+.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.84(s,1H),7.16-7.12(m,1H),7.07-6.95(m,3H),6.91(d,J＝2.7Hz,1H),5.74-5.59(m,2H),3.32-3.21(m,2H),3.03-2.99(m,2H),2.84(d,J＝2.9Hz,6H),2.67-2.49(m,2H),2.34(d,J＝1.6Hz,3H),2.03-1.90(m,1H),1.76-1.67(m,1H),1.46-1.37(m,1H),0.92-0.89(m,6H).

[4212] 4-139.(3S)-3-(2',6'-二氯-4-氟-4',5'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物GG-P1和GG-P2)

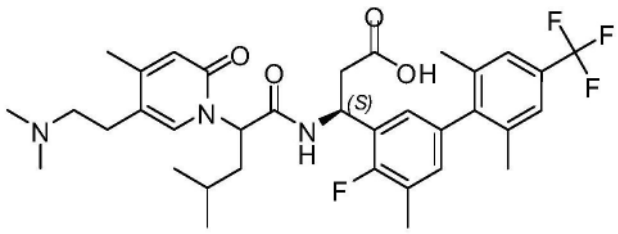
[4213] 

[4214] GG-P1 ESI 686.1(M+H)+.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.90(s,1H),7.31(s,1H),7.23(s,1H),7.02-6.91(m,2H),6.76(s,1H),5.76-5.66(m,1H),5.63-5.53(m,1H),3.15-3.04(m,2H),2.94(t,J＝11.0Hz,2H),2.80-2.66(m,8H),2.38(s,3H),2.29(d,J＝1.3Hz,3H),2.04-1.92(m,2H),1.51-1.42(m,1H),1.01-0.90(m,6H).

[4215] GG-P2 ESI 686.1(M+H)+.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.88(s,1H),7.32(s,2H),7.09-6.99(m,2H),6.91(s,1H),5.79-5.71(m,1H),5.65(t,J＝7.7Hz,1H),3.30-3.15(m,2H),3.00(t,J＝6.8Hz,2H),2.81(s,6H),2.67-2.50(m,2H),2.39(s,3H),2.33(d,J＝1.5Hz,3H),2.02-1.92(m,1H),1.73-1.65(m,1H),1.44-1.36(m,1H),0.91-0.85(m,6H).

[4216] 4-140.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-

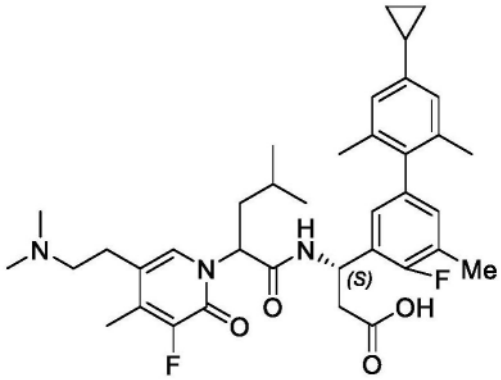
4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-4-(三氟甲基)联苯-3-基)丙酸(非对映异构体化合物GH-P1和GH-P2)

[4217] 

[4218] GH-P1 ESI 646.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ:7.59(s,1H),7.40(s,1H),7.38(s,1H),6.89(d,J=6.8Hz,1H),6.84(d,J=6.4Hz,1H),6.28(s,1H),5.55(t,J=5.6Hz,1H),5.49(t,J=6.0Hz,1H),3.16-3.08(m,2H),2.87(t,J=7.2Hz,2H),2.78(s,6H),2.73-2.68(m,1H),2.65-2.60(m,1H),2.31(s,3H),2.25(s,3H),2.08(s,3H),2.01-1.90(m,5H),1.45-1.38(m,1H),0.94(d,J=6.4Hz,3H),0.91(d,J=6.8Hz,3H).

[4219] GH-P2 ESI 646.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ:7.55(s,1H),7.41(s,2H),6.95-6.93(m,1H),6.90(d,J=6.4Hz,1H),6.41(s,1H),5.63-5.60(m,1H),5.58-5.56(m,1H),3.38-3.36(m,1H),3.25-3.19(m,1H),2.95-2.90(m,2H),2.85(s,6H),2.64-2.59(m,1H),2.50-2.44(m,1H),2.34(d,J=1.6Hz,3H),2.26(s,3H),2.08(s,6H),2.00-1.93(m,1H),1.83-1.76(m,1H),1.42-1.35(m,1H),0.89(t,J=6.4Hz,6H).

[4220] 4-141.(3S)-3-(4'-环丙基-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物GI-P1和GI-P2)

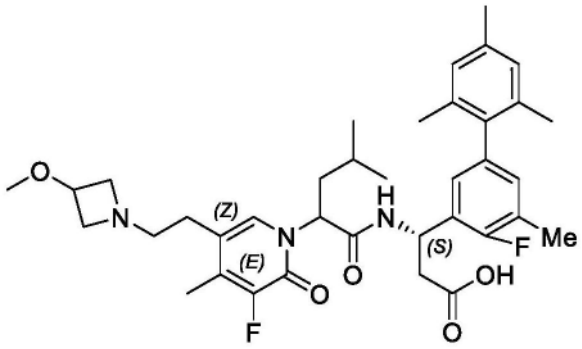
[4221] 

[4222] GI-P1 ESI 636.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.47(s,1H),6.94-6.78(m,3H),6.57(d,J=12.7Hz,1H),5.74-5.57(m,1H),5.46(t,J=5.9Hz,1H),3.25-3.10(m,2H),2.92(t,J=6.9Hz,2H),2.75(s,6H),2.70-2.52(m,2H),2.30-2.25(m,9H),1.99-1.88(m,5H),1.46-1.39(m,2H),0.97-0.86(m,6H),0.72-0.43(m,4H).

[4223] GI-P2 ESI 636.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.42(d,J=11.3Hz,1H),6.97(t,J=8.2Hz,2H),6.89(s,1H),6.59(s,1H),5.72-5.52(m,2H),3.32-3.22(m,2H),2.98-2.90(m,2H),2.85(s,6H),2.67-2.38(m,2H),2.32-2.25(m,9H),2.00-1.98(m,4H),1.83-1.67(m,1H),1.51-1.26(m,2H),0.90(d,J=6.6Hz,6H),0.70-0.48(m,4H).

[4224] 4-142.(3S)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)

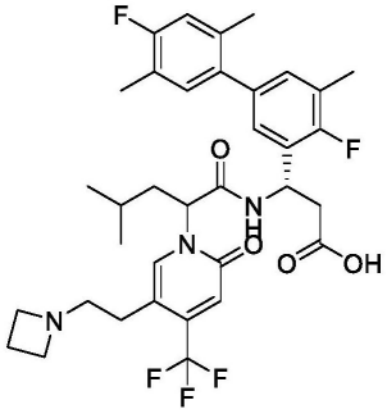
丙酸(非对映异构体化合物GJ-P1和GJ-P2)

[4225] 

[4226] GJ-P1 ESI 652.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.26(s,1H),6.84-6.68(m,4H),5.54-5.45(m,1H),5.41(t,J=6.3Hz,1H),4.14-3.93(m,3H),3.64-3.54(m,1H),3.52-3.50(m,1H),3.25-3.16(m,5H),2.74-2.55(m,4H),2.18(s,6H),2.12(d,J=4.0Hz,3H),1.88-1.74(m,8H),1.29-1.25(m,1H),0.83-0.78(m,6H).

[4227] GJ-P2 ESI 652.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.20(s,1H),6.85-6.72(m,4H),5.61-5.43(m,2H),4.36-4.08(m,3H),3.84-3.61(m,2H),3.32-3.22(m,5H),2.82-2.78(m,1H),2.64-2.56(m,1H),2.51-2.47(m,1H),2.39-2.32(m,1H),2.23-2.13(m,6H),2.10(d,J=2.7Hz,3H),1.90-1.73(m,8H),1.68-1.51(m,1H),1.32-1.20(m,1H),0.79-0.74(m,6H).

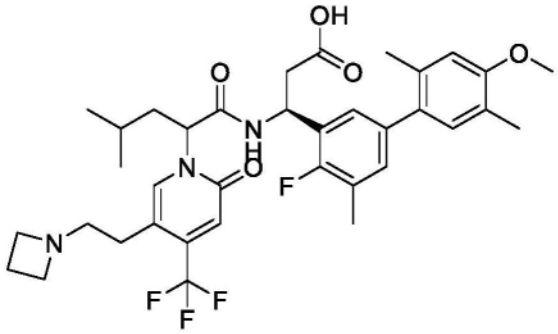
[4228] 4-143.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4,4'-二氟-2',5,5'-三甲基联苯-3-基)丙酸(非对映异构体化合物GK-P1和GK-P2)

[4229] 

[4230] GK-P1 ESI 662.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.84(s,1H),7.03-7.00(m,3H),6.93(d,J=10.6Hz,1H),6.81(s,1H),5.70-5.63(m,1H),5.59(t,J=6.7Hz,1H),4.02(t,J=8.2Hz,4H),3.30(s,2H),2.86(t,J=6.9Hz,2H),2.71(d,J=6.8Hz,2H),2.42 -2.39(m,2H),2.30(d,J=1.4Hz,3H),2.25(s,3H),2.15(s,3H),2.02 -2.19(m,2H),1.48-1.39(m,1H),0.96-0.90(m,6H).

[4231] GK-P2 ESI 662.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.73(s,1H),7.09-7.06(m,2H),7.04(d,J=8.1Hz,1H),6.99-6.88(m,2H),5.75-5.70(m,1H),5.64(t,J=7.7Hz,1H),4.15(t,J=8.0Hz,4H),3.42-3.40(m,2H),2.95(d,J=16.2Hz,1H),2.82 -2.80(m,1H),2.64-2.60(m,1H),2.55-2.43(m,3H),2.34(s,3H),2.26(s,3H),2.20(s,3H),2.04-1.97(m,1H),1.71-1.68(m,1H),1.43-1.38(m,1H),0.92(t,J=6.3Hz,6H).

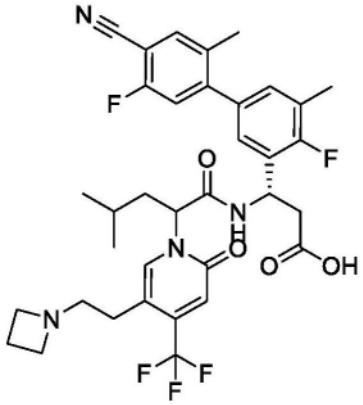
[4232] 4-144.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,5'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(非对映异构体化合物GL-P1和GL-P2)

[4233] 

[4234] GL-P1 ESI 674.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.83(s,1H),7.03(t,J=7.3Hz,2H),6.90(s,1H),6.83(s,1H),6.78(s,1H),5.67(t,J=8.0Hz,1H),5.59(t,J=6.7Hz,1H),3.99(t,J=8.2Hz,4H),3.86(s,3H),3.29(d,J=3.5Hz,2H),2.85(t,J=6.7Hz,2H),2.71(d,J=6.7Hz,2H),2.44-2.34(m,2H),2.29(d,J=1.6Hz,3H),2.18(s,6H),2.02(t,J=7.5Hz,2H),1.46-1.39(m,1H),0.96(t,J=6.2Hz,6H).

[4235] GL-P2 ESI 674.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.74(s,1H),7.14-7.03(m,2H),6.93(s,2H),6.80(s,1H),5.80-5.71(m,1H),5.64(t,J=7.6Hz,1H),4.14(t,J=8.0Hz,4H),3.86(s,3H),3.50-3.36(m,2H),2.95(d,J=15.7Hz,1H),2.87-2.78(m,1H),2.67-2.60(m,1H),2.57-2.42(m,3H),2.33(d,J=1.6Hz,3H),2.20(d,J=19.2Hz,6H),2.05-1.96(m,1H),1.73-1.65(m,1H),1.47-1.37(m,1H),0.92(t,J=6.7Hz,6H).

[4236] 4-145.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4'-氰基-4,5'-二氟-2',5-二甲基联苯-3-基)丙酸(非对映异构体化合物GM-P1和GM-P2)

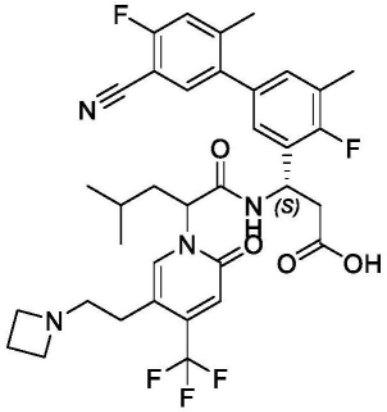
[4237] 

[4238] GM-P1 ESI 673.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.86(s,1H),7.67(d,J=6.6Hz,1H),7.24-7.07(m,3H),6.79(d,J=7.4Hz,1H),5.78-5.50(m,2H),4.10(t,J=8.1Hz,4H),3.41-3.34(m,2H),2.92-2.65(m,4H),2.61-2.40(m,2H),2.32(s,3H),2.23(s,3H),2.15-1.86(m,2H),1.54-1.38(m,1H),0.97(t,J=6.6Hz,6H).

[4239] GM-P2 ESI 673.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.75-7.59(m,2H),7.25-7.16(m,3H),6.93(s,1H),5.80-5.55(m,2H),4.16(t,J=7.9Hz,4H),3.50-3.37(m,2H),3.04-2.77(m,2H),2.72-2.43(m,4H),2.36(s,3H),2.28(s,3H),2.06-1.96(m,1H),1.83-1.64(m,1H),

1.53-1.29(m,1H),0.97-0.89(m,6H).

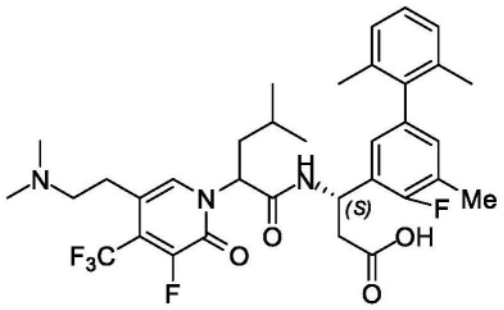
[4240] 4-146.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(5'-氰基-4,4'-二氟-2',5-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(非对映异构体化合物GN-P1和GN-P2)

[4241] 

[4242] GN-P1 ESI 673.3(M+H)+.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.85(s,1H),7.55(d,J=6.7Hz,1H),7.32(d,J=10.3Hz,1H),7.10(d,J=6.4Hz,2H),6.81(s,1H),5.65-5.55(m,2H),4.03(t,J=8.0Hz,4H),3.32-3.26(m,2H),2.84(t,J=7.0Hz,2H),2.78-2.67(m,2H),2.51-2.36(m,2H),2.36-2.25(m,6H),2.14-1.92(m,2H),1.52-1.36(m,1H),0.97(t,J=6.1Hz,6H).

[4243] GN-P2 ESI 673.3(M+H)+.1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.74(s,1H),7.57(d,J=6.7Hz,1H),7.34(d,J=10.2Hz,1H),7.14(d,J=6.7Hz,2H),6.93(s,1H),5.76-5.71(m,1H),5.63(t,J=7.7Hz,1H),4.13(t,J=7.9Hz,4H),3.49-3.35(m,2H),3.00-2.87(m,1H),2.88-2.75(m,1H),2.68-2.60(m,1H),2.57-2.42(m,3H),2.39-2.28(m,6H),2.05-1.95(m,1H),1.79-1.63(m,1H),1.48-1.37(m,1H),0.92(t,J=6.6Hz,6H).

[4244] 4-147.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)丙酸(非对映异构体化合物GO-P1和GO-P2)

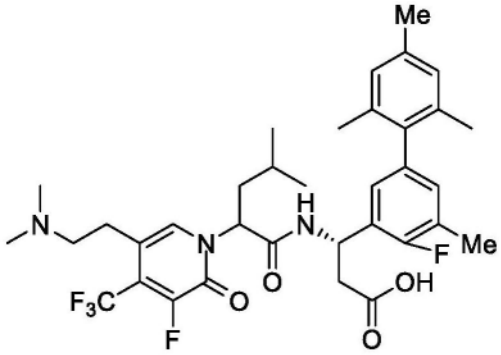
[4245] 

[4246] GO-P1 ESI 650.2(M+H)+.1H NMR(500MHz,MeOD)δ7.70(s,1H),7.12(t,J=7.5Hz,1H),7.08-7.02(m,2H),6.89-6.85(m,2H),5.69(t,J=8.0Hz,1H),5.61-5.54(m,1H),3.09-3.02(m,2H),2.99(d,J=7.3Hz,2H),2.74-2.70(m,8H),2.30(s,3H),2.05-1.94(m,5H),1.86(s,3H),1.44(m,1H),0.94-0.90(m,6H).

[4247] GO-P2 ESI 650.2(M+H)+.1H NMR(500MHz,MeOD)δ7.62(s,1H),7.18-7.07(m,3H),6.94(t,J=6.8Hz,2H),5.73-5.70(m,1H),5.61(t,J=7.6Hz,1H),3.31-3.18(m,2H),3.11-2.95(m,2H),2.84(s,6H),2.65-2.60(m,1H),2.52 -2.48(m,1H),2.35-2.32(m,3H),2.08-

1.94(m,7H),1.74-1.64(m,1H),1.42-1.39(m,1H),0.90(d,J＝6.6Hz,6H).

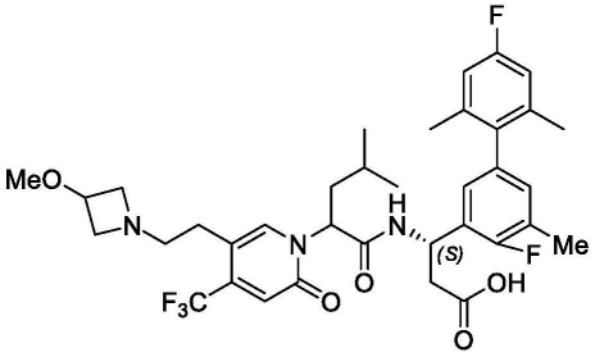
[4248] 4-148.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸(非对映异构体化合物GP-P1和GP-P2)

[4249] 

[4250] GP-P1 ESI 664.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.69(s,1H),6.96-6.77(m,4H),5.72-5.66(m,1H),5.56(s,1H),3.09-2.90(m,4H),2.71(d,J＝4.8Hz,8H),2.29(s,6H),2.08-1.91(m,5H),1.82(s,3H),1.44(s,1H),0.95-0.90(m,6H).

[4251] GP-P2 ESI 664.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.62(d,J＝12.1Hz,1H),6.97-6.85(m,4H),5.72-5.69(m,1H),5.62(t,J＝7.6Hz,1H),3.22(qd,J＝13.0,6.1Hz,2H),3.13-2.89(m,2H),2.82(s,6H),2.64-2.60(m,1H),2.49-2.45(m,1H),2.36-2.23(m,6H),2.04-1.90(m,7H),1.74-1.64(m,1H),1.41-1.38(m,1H),0.90-0.86(m,6H).

[4252] 4-149.(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物GQ-P1和GQ-P2)

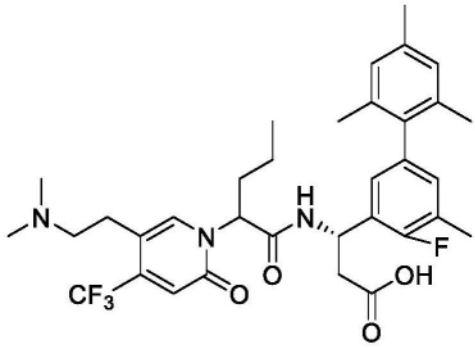
[4253] 

[4254] GQ-P1 ESI 692.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.84(s,1H),6.96-6.68(m,5H),5.75-5.48(m,2H),4.26-4.01(m,3H),3.74-3.52(m,2H),3.31(s,3H),3.14(t,J＝6.8Hz,2H),2.87-2.63(m,4H),2.30(s,3H),2.05-1.92(m,5H),1.85(s,3H),1.54-1.36(m,1H),1.07-0.87(m,6H).

[4255] GQ-P2 ESI 692.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.74(s,1H),7.04-6.78(m,5H),5.80-5.70(m,1H),5.62(t,J＝7.7Hz,1H),4.49-4.21(m,3H),4.01-3.74(m,2H),3.46-3.35(m,5H),3.03-2.77(m,2H),2.68-2.44(m,2H),2.34(d,J＝1.7Hz,3H),2.12-1.90(m,7H),1.74-1.57(m,1H),1.53-1.32(m,1H),0.99-0.83(m,6H).

[4256] 4-150.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1

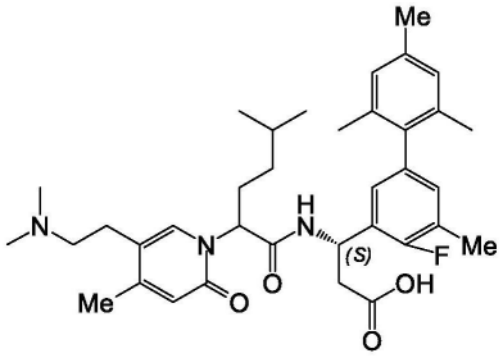
(2H)-基)戊酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(非对映异构体化合物GR-P1和GR-P2)

[4257] 

[4258] GR-P1 ESI 632.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.88(s,1H),6.92-6.79(m,4H),6.74(s,1H),5.66-5.45(m,2H),3.11-2.85(m,5H),2.78-2.68(m,7H),2.32-2.22(m,6H),2.18-2.08(m,1H),2.06-1.92(m,4H),1.78(s,3H),1.41-1.24(m,2H),0.97(t,J=7.4Hz,3H).

[4259] GR-P2 ESI 632.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.82(s,1H),6.90(d,J=7.1Hz,5H),5.79-5.64(m,1H),5.52(t,J=7.6Hz,1H),3.30-3.15(m,2H),3.00(t,J=6.6Hz,2H),2.83(s,6H),2.69-2.59(m,1H),2.58-2.44(m,1H),2.31(d,J=9.7Hz,6H),2.13-2.01(m,1H),1.97(s,6H),1.91-1.73(m,1H),1.39-1.02(m,2H),0.91(t,J=7.4Hz,3H).

[4260] 4-151.(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酰胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基联苯-3-基)丙酸(非对映异构体化合物GS-P1和GS-P2)

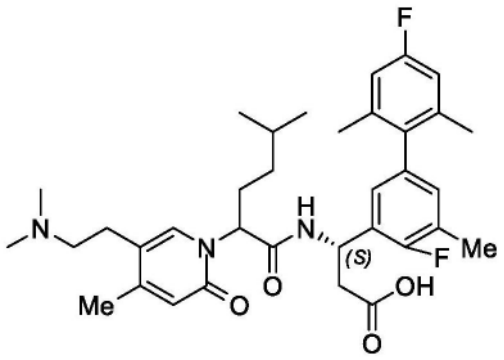
[4261] 

[4262] GS-P1 ESI 606.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.57(s,1H),6.90(s,2H),6.85-6.80(m,2H),6.34(s,1H),5.48(t,J=6.0Hz,1H),5.42-5.37(s,1H),3.24-3.02(m,2H),2.89-2.85(m,2H),2.76(s,6H),2.71-2.60(m,2H),2.30(d,J=4.9Hz,6H),2.25(s,3H),2.22-2.14(m,1H),1.95(s,4H),1.87(s,3H),1.60-1.53(m,1H),1.25-1.14(m,1H),1.12-1.00(m,1H),0.89-0.87(m,6H).

[4263] GS-P2 ESI 606.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.54(s,1H),6.98-6.78(m,4H),6.44(s,1H),5.66-5.63(m,1H),5.42(t,J=7.7Hz,1H),3.31-3.28(m,1H),3.26-3.14(m,1H),2.99-2.88(m,2H),2.84(s,6H),2.64-2.59(m,1H),2.50-2.43(m,1H),2.39-2.28(m,6H),2.27(s,3H),2.16-2.07(m,1H),1.96(s,6H),1.89-1.74(m,1H),1.57-1.50(m,1H),1.15-1.11(m,1H),1.08-0.97(m,1H),0.85(t,J=6.5Hz,6H).

[4264] 4-152.(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨

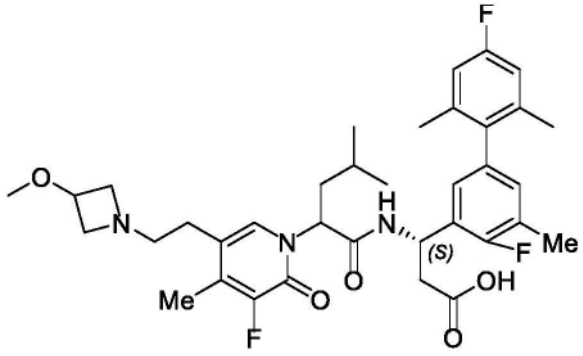
基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物GT-P1和GT-P2)

[4265] 

[4266] GT-P1 ESI 610.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.58(s,1H),6.84(t,J=9.1Hz,4H),6.32(s,1H),5.50(t,J=6.2Hz,1H),5.44-5.33(m,1H),3.24-3.06(m,2H),2.90-2.84(m,2H),2.78(s,6H),2.73-2.62(m,2H),2.28(d,J=14.1Hz,6H),2.22-2.11(m,1H),2.00-1.96(m,4H),1.89(s,3H),1.60-1.54(m,1H),1.29-1.15(m,1H),1.10-1.03(m,1H),0.89-0.87(m,6H).

[4267] GT-P2 ESI 610.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.54(s,1H),6.90(d,J=6.9Hz,2H),6.84(d,J=9.6Hz,2H),6.44(s,1H),5.66-5.62(m,1H),5.43(t,J=7.6Hz,1H),3.38-3.35(m,1H),3.24-3.20(m,1H),3.00-2.89(m,2H),2.85(s,6H),2.64-2.59(m,1H),2.50-2.44(m,1H),2.33(d,J=4Hz,3H),2.28(s,3H),2.17-2.07(m,1H),2.01(s,6H),1.87-1.77(m,1H),1.57-1.51(m,1H),1.20-1.09(m,1H),1.08-0.97(m,1H),0.85(t,J=6.4Hz,6H).

[4268] 4-153.(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物GU-P1和GU-P2)

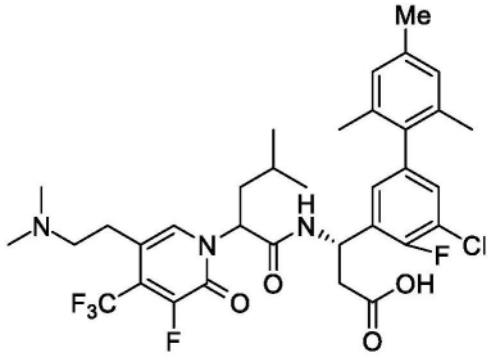
[4269] 

[4270] GU-P1 ESI 656.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.40(s,1H),6.95-6.72(m,4H),5.71-5.47(m,2H),4.27-4.16(m,2H),4.16-4.07(m,1H),3.81-3.69(m,1H),3.70-3.58(m,1H),3.30(s,3H),3.25(t,J=6.8Hz,2H),2.88-2.63(m,4H),2.37-2.16(m,6H),2.06-1.82(m,8H),1.49-1.28(m,1H),0.97-0.90(m,6H).

[4271] GU-P2 ESI 656.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.33(s,1H),6.96-6.89(m,2H),6.84(d,J=9.7Hz,2H),5.72-5.58(m,2H),4.39-4.14(m,3H),3.85-3.65(m,2H),3.31-3.20(m,5H),2.93-2.78(m,1H),2.77-2.55(m,2H),2.54-2.45(m,1H),2.33(d,J=1.7Hz,3H),2.22(d,J=2.7Hz,3H),2.06-1.86(m,7H),1.81-1.66(m,1H),1.344-1.32(m,1H),0.90(d,J

＝6.6Hz,6H).

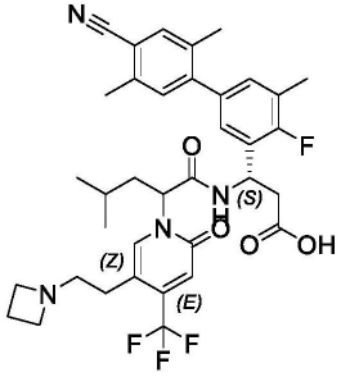
[4272] 4-154.(3S)-3-(5-氯-4-氟-2',4',6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物GV-P1和GV-P2)

[4273] 

[4274] GV-P1 ESI 684.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.65(s,1H),7.13(d,J＝6.3Hz,1H),7.08(d,J＝6.1Hz,1H),6.93(s,2H),5.66(d,J＝5.4Hz,2H),3.13-2.89(m,4H),2.70(s,6H),2.67-2.62(m,1H),2.62-2.53(m,1H),2.30(s,3H),1.98(d,J＝6.9Hz,7H),1.74-1.70(m,1H),1.40-1.33(m,1H),0.89(d,J＝5.6Hz,6H).

[4275] GV-P2 ESI 684.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.67(s,1H),7.10(d,J＝6.9Hz,1H),7.02(d,J＝6.1Hz,1H),6.91(d,J＝13.0Hz,2H),5.68(t,J＝8.1Hz,1H),5.55(t,J＝7.0Hz,1H),3.08(s,2H),2.98(d,J＝7.7Hz,2H),2.73(d,J＝9.7Hz,8H),2.30(s,3H),2.04-1.93(m,5H),1.83(s,3H),1.44-1.40(m,1H),0.96-0.92(m,6H).

[4276] 4-155.(3S)-3-(2-(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)-3-(4'-氰基-4-氟-2',5,5'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(非对映异构体化合物GW-P1和GW-P2)

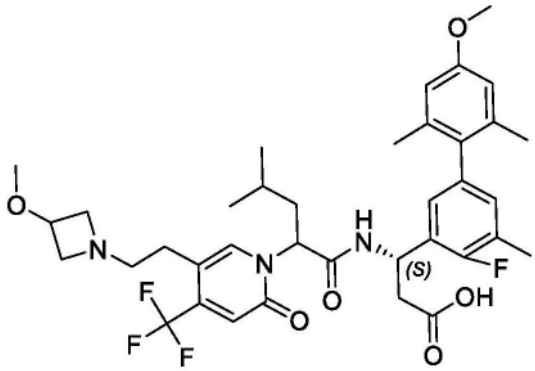
[4277] 

[4278] GW-P1 ESI 669.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.72(s,1H),7.45(s,1H),7.10(s,1H),7.06-6.92(m,2H),6.65(s,1H),5.57-5.40(m,2H),3.92(t,J＝8.1Hz,4H),2.73-2.70(m,2H),2.60(d,J＝7.6Hz,2H),2.40(s,3H),23.0-2.33(m,2H),2.36-2.30(m,2H),2.19(s,3H),2.09(s,3H),1.94-1.88(m,2H),1.35-1.21(m,1H),0.86-0.83(m,6H).

[4279] GW-P2 ESI 669.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.61(s,1H),7.47(s,1H),7.13(s,1H),7.10-6.98(m,2H),6.80(s,1H),5.65-5.62(m,1H),5.52(t,J＝7.7Hz,1H),4.04(t,J＝8.1Hz,4H),3.40-3.25(m,2H),2.86-2.64(m,2H),2.54-2.49(m,1H),2.45-2.30(m,6H),2.23(d,J＝1.5Hz,3H),2.14(s,3H),1.95-1.81(m,1H),1.63-1.52(m,1H),1.31-1.26(m,

1H),0.84-0.78(m,6H).

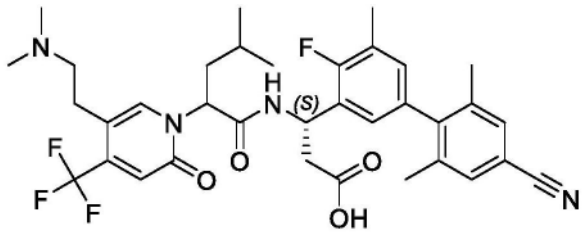
[4280] 4-156.(3S)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物GX-P1和GX-P2)

[4281] 

[4282] GX-P1 ESI 704.4(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.85(s,1H),6.86(t,J=6.2Hz,2H),6.77(s,1H),6.65(s,1H),6.62(s,1H),5.67(t,J=8.0Hz,1H),5.61-5.56(m,1H),4.25-4.09(m,3H),3.79(s,3H),3.71-3.61(m,2H),3.31(s,3H),3.17(t,J=6.8Hz,2H),2.81(t,J=6.9Hz,2H),2.76-2.69(m,2H),2.28(s,3H),2.04-1.97(m,5H),1.82(s,3H),1.48-1.41(m,1H),0.98-0.93(m,6H).

[4283] GX-P2 ESI 704.4(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.75(s,1H),6.96-6.90(m,3H),6.67(s,2H),5.76-5.72(m,1H),5.63(t,J=7.7Hz,1H),4.44-4.26(m,3H),3.98-3.92(m,1H),3.88-3.83(m,1H),3.80(s,3H),3.42-3.35(m,5H),2.97-2.80(m,2H),2.67-2.62(m,1H),2.56-2.50(m,1H),2.33(d,J=1.6Hz,3H),2.04-1.94(m,7H),1.73-1.64(m,1H),1.47-1.39(m,1H),0.92-0.89(m,6H).

[4284] 4.157.(3S)-3-(4'-氰基-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物GY-P1和GY-P2)

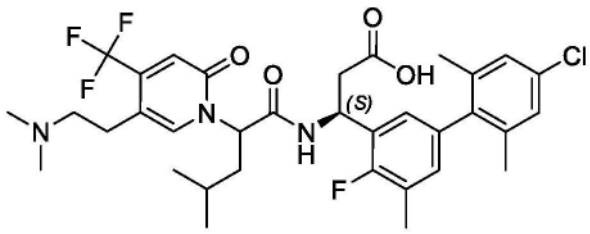
[4285] 

[4286] GY-P1 ESI 657.4(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.88(s,1H),7.45(d,J=21.6Hz,2H),6.88(d,J=5.6Hz,2H),6.71(s,1H),5.72-5.47(m,2H),3.08-2.85(m,4H),2.79-2.57(m,8H),2.30(d,J=1.4Hz,3H),2.11-1.93(m,5H),1.88(s,3H),1.50-1.37(m,1H),1.06-0.86(m,6H).

[4287] GY-P2 ESI 657.4(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.84(s,1H),7.49(s,2H),7.02-6.74(m,3H),5.75-5.53(m,2H),3.25-3.06(m,2H),2.98(t,J=6.9Hz,2H),2.78(s,6H),2.70-2.48(m,2H),2.34(d,J=1.4Hz,3H),2.14-1.86(m,7H),1.79-1.62(m,1H),1.46-1.31(m,1H),0.95-0.82(m,6H).

[4288] 4-158.(3S)-3-(4'-氯-4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲基

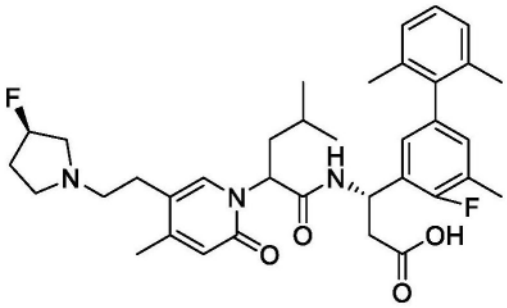
氨基)乙基)-2-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物GZ-P1和GZ-P2)

[4289] 

[4290] GZ-P1 ESI 666.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.91(s,1H),7.08(d,J=24.1Hz,2H),6.91-6.80(m,2H),6.72(s,1H),5.68(t,J=8.0Hz,1H),5.59-5.48(m,1H),3.18-3.02(m,2H),2.95(t,J=7.0Hz,2H),2.82-2.63(m,8H),2.29(s,3H),2.04-1.91(m,5H),1.79(s,3H),1.58-1.30(m,1H),1.04-0.86(m,6H).

[4291] GZ-P2 ESI 666.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.88(s,1H),7.13(s,2H),6.94-6.83(m,3H),5.81-5.68(m,1H),5.62(t,J=7.7Hz,1H),3.30-3.16(m,2H),3.01(t,J=6.8Hz,2H),2.83(s,6H),2.72-2.45(m,2H),2.33(d,J=1.1Hz,3H),1.98(d,7H),1.75-1.63(m,1H),1.51-1.33(m,1H),0.87(d,J=6.6Hz,6H).

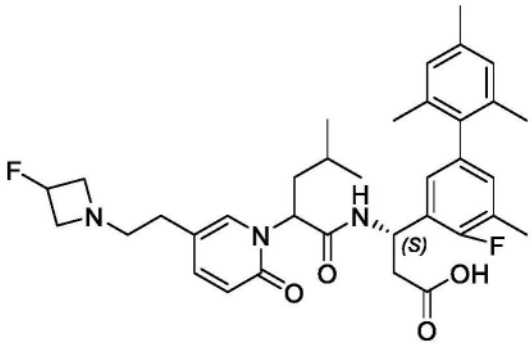
[4292] 4-159.((3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基联苯-3-基)-3-(2-(5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物HA-P1和HA-P2)

[4293] 

[4294] HA-P1 ESI 622.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.54(s,1H),7.16-7.02(m,3H),6.87-6.78(m,2H),6.27(s,1H),5.73-5.50(m,2H),5.34-5.15(m,1H),3.31-3.23(m,1H),3.22-3.00(m,2H),2.94-2.80(m,3H),2.78-2.59(m,4H),2.36-2.09(m,8H),2.01-1.91(m,5H),1.83(s,3H),1.50-1.37(m,1H),0.97-0.89(m,6H).

[4295] HA-P2 ESI 622.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.56(s,1H),7.22-7.02(m,3H),6.91(d,J=6.8Hz,2H),6.42(s,1H),5.65-5.57(m,2H),5.41-5.24(m,1H),3.62-3.35(m,3H),3.31-3.09(m,3H),2.94-2.74(m,2H),2.68-2.49(m,2H),2.39-2.22(m,8H),2.10-1.89(m,7H),1.82-1.70(m,1H),1.49-1.31(m,1H),0.95-0.85(m,6H).

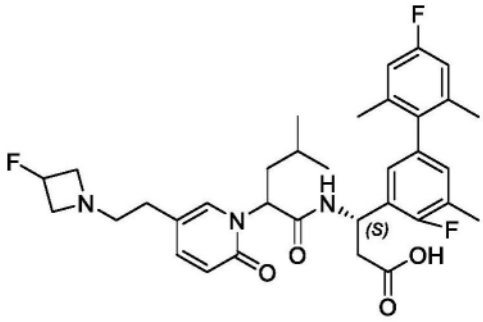
[4296] 4-160.(3S)-3-(4-氟2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物HB-P1和HB-P2)

[4297] 

[4298] HB-P1 ESI 608.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.52(s,1H),7.39(d,J＝9.0Hz,1H),6.96-6.79(m,3H),6.73(s,1H),6.43(d,J＝9.5Hz,1H),5.74-5.46(m,2H),5.14(d,J＝57.6Hz,1H),3.77(s,2H),3.50(s,2H),2.88(s,2H),2.79-2.60(m,2H),2.51(s,2H),2.29(d,J＝14.1Hz,6H),1.96(d,J＝12.7Hz,5H),1.80(s,3H),1.42(s,1H),1.03-0.79(m,6H).

[4299] HB-P2 ESI 608.3(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.60-7.40(m,2H),6.90(d,J＝7.8Hz,4H),6.57(d,J＝9.2Hz,1H),5.70-5.57(m,2H),5.32(d,J＝57.4Hz,1H),4.51-4.26(m,2H),4.14-3.87(m,2H),3.39(d,J＝5.3Hz,2H),2.85-2.44(m,4H),2.35-2.17(m,6H),2.04-1.86(m,7H),1.86-1.73(m,1H),1.48-1.33(m,1H),0.90(t,J＝6.3Hz,6H).

[4300] 4-161.(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酰胺基)丙酸(非对映异构体化合物HC-P1和HC-P2)

[4301] 

[4302] HC-P1 ESI 612.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.54(s,1H),7.43(dd,J＝9.2,2.3Hz,1H),6.87-6.82(m,3H),6.76(d,J＝6.7Hz,1H),6.46(d,J＝9.3Hz,1H),5.63(d,J＝7.9Hz,1H),5.54-5.43(m,1H),5.20(d,J＝57.2Hz,1H),4.09-3.88(m,2H),3.71-3.55(m,2H),3.10-3.02(m,2H),2.80-2.53(m,4H),2.29(s,3H),2.03-1.92(m,5H),1.87(s,3H),1.50-1.36(m,1H),0.97-0.92(m,6H).

[4303] HC-P2 ESI 612.2(M+H)$^+$.^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.41(s,1H),7.38-7.35(m,1H),6.79(t,J＝6.1Hz,2H),6.73(d,J＝9.7Hz,2H),6.45(d,J＝9.3Hz,1H),5.53-5.48(m,2H),5.20(d,J＝57.2Hz,1H),4.39-4.14(m,2H),3.99-3.87(m,2H),3.32-3.25(m,2H),2.67-2.48(m,3H),2.40-2.34(m,1H),2.21(d,J＝1.7Hz,3H),1.90-1.81(m,7H),1.72-1.64(m,1H),1.33-1.22(m,1H),0.79(t,J＝6.6Hz,6H).

[4304] 实例5-7中描述的体外测定简介

[4305] 三种体外测定用于检查细胞使用的$\alpha_4\beta_7$机制过程:1)配体:受体亲和力;2)这些相互作用在细胞表面的亲合力;以及3)这些相互作用在强加力下的表现如何。在实例5中,荧

光偏振(FP)测定用于通过与经过荧光素标记的肽的结合竞争来测量化合物活性。在实例6中,使用与和可溶MAdCAM-1配体竞争的化合物样品一起温育的RPMI 8866细胞,在基于细胞的配体结合测定(LBA)中测量化合物对$\alpha_4\beta_7$的效力。在实例7中,在细胞粘附测定中评估化合物的活性,所述细胞粘附测定机械地测试当运输细胞利用$\alpha_4\beta_7$在外渗过程期间粘附到肠道的MAdCAM-1表达性HEV时体内发生的事情。在实例7的细胞粘附测定中,将MAdCAM1-(Fc)涂覆在塑料上,并且允许α4β7表达性细胞(RPMI-8866)在存在测试化合物的情况下粘附到经涂覆的表面。接下来,将用缓冲液洗涤的力施加到细胞,从而测试所述粘附的强度。去除未附着的细胞,并且定量剩余的粘附细胞。

[4306] 实例5:对化合物的$\alpha_4\beta_7$结合进行荧光偏振测定

[4307] 荧光偏振(FP)测定用于通过与经过荧光素标记的肽CRSDTLCGE{Lys(FITC)}的结合竞争来测量化合物活性。在测定中,将6.5nM的整联蛋白$\alpha_4\beta_7$与含测试化合物的2mM氯化锰、0.1mM氯化钙、pH为7.3的20mM HEPES缓冲液、150mM氯化钠、0.01% Triton X-100、2% DMSO和3nM的荧光素标记肽一起温育。在384孔板中运行测定,在添加经过荧光素标记的肽之前,将整联蛋白与测试化合物在22℃下一起预温育15分钟。添加经过荧光素标记的肽后,将测定在22℃下温育1小时,并且对荧光偏振度进行测量。通过非线性回归、四参数曲线拟合确定IC_{50}值。

[4308] 使用实例5的FP测定进行包含图1、图3和图4中的某些化合物的化合物的$\alpha_4\beta_7$抑制效力测量。在图1中,提供了使用实例5的FP测定获得的IC_{50}值作为数值范围(A:<5.55nM;B:5.55-500nM;C:>500nM,图1中)。在图3和图4中,提供了使用实例5的FP测定获得的IC_{50}值作为数值范围(A:<5nM;B:5-500nM;C:>500nM,图3和图4中)。

[4309] 还使用实例5的FP测定对下表3A、表3B和(比较)表4中的化合物进行$\alpha_4\beta_7$抑制效力测量,结果提供为所得IC_{50}值的数值范围(A:≤10nM;B:>10-500nM;C:>500nM,表3A、表3B和表4中)。

[4310] 实例6:配体结合测定

[4311] 为了测量化合物在基于细胞的配体结合测定(LBA)中对$\alpha_4\beta_7$的效力,将RPMI 8866细胞与体积为10μl的化合物在含有50mM HEPES pH 7.3、150mM氯化钠、1%牛血清白蛋白、3mM氯化锰、0.15mM氯化钙、15mM葡萄糖、1.5%二甲亚砜和0.025%e780可固定活性染料的缓冲液中在室温下温育15分钟。将在50mM HEPES pH 7.3、150mM氯化钠和1%牛血清白蛋白中用Dylight 650荧光标记的5μl 33nM MAdCAM-1-Fc添加到细胞中。将样品在室温下温育45分钟,在室温下用0.8%甲醛固定30分钟,并且用50mM Tris pH 7.5、150mM NaCl、1mM EDTA和1%牛血清白蛋白洗涤。通过流式细胞术测量每个细胞的荧光强度。基于用780可固定活性染料染色,将死细胞从进一步分析中排除。测定每个样品的Dylight 650的中值荧光强度,并且使用4参数非线性回归分析来分析IC50值的浓度-响应曲线。

[4312] 使用实例6的配体结合测定进行图1、图3和图4中列出的化合物的$\alpha_4\beta_7$配体结合测定。在图1、图3和图4中,提供了使用实例6的LB测定获得的IC_{50}值作为数值范围(A:<5nM;B:5-500nM;C:>500nM,图1、图3和图4中)。

[4313] 还使用实例6的配体结合测定对下表3A、表3B和(比较)表4中的化合物进行了$\alpha_4\beta_7$配体结合测定,所得IC_{50}值提供为数值范围(A:≤10nM;B:>10-500nM;C:>500nM,表3A、表3B和表4中)。

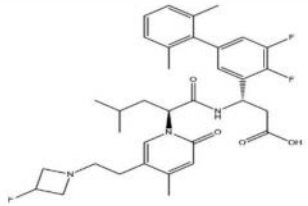
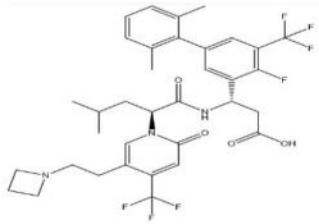
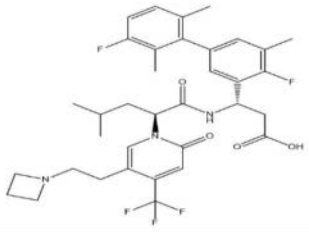
[4314] 实例7:细胞粘附测定

[4315] 实例7描述了细胞粘附测定。从以下表3A和表3B中的化合物以及表4中的比较化合物获得来自实例7的测定的$\alpha_4\beta_7$细胞粘附测量,结果呈现为所得IC_{50}值的数值范围(A:<5nM;B:5到<10nM;C10-50nM;D:>50nM;E:>100nM并且F>500nM,表3A、表3B和表4)。

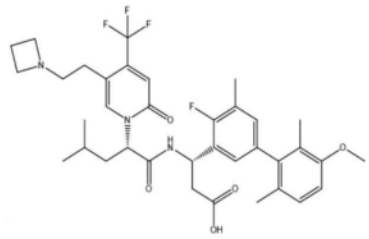
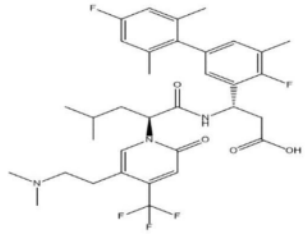
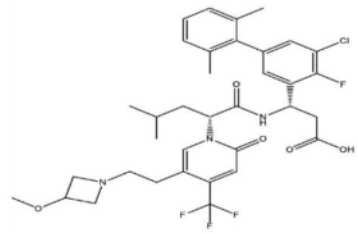
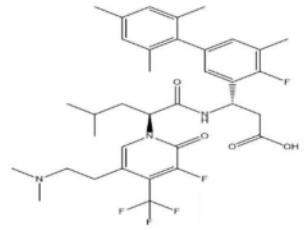
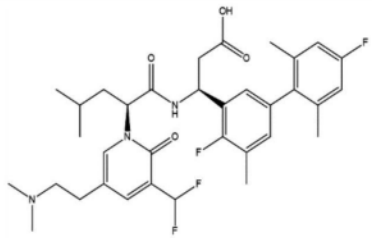
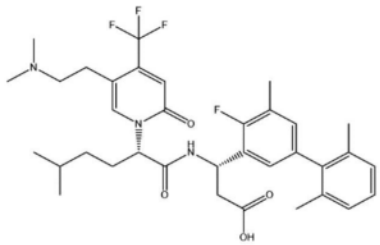
[4316] 向96孔板的每个孔中添加含100ug重组人MAdCAM的100ul PBS,并且在4℃下温育过夜。温育后,通过抽吸去除MAdCAM,并且添加200ul PBS+1% BSA以在37℃和5% CO2下将板封闭2小时。在此温育期间,在96孔V底板中的100% DMSO中制备化合物的稀释曲线。然后将1.75ul稀释的化合物转移到含有20ul测定培养基(无磷DMEM+25mM HEPES+1%BSA)的新96孔U底板中。通过上下移液混合来向此添加另外的155ul测定培养基。允许此混合物在37℃和5%CO2下温育15分钟。温育后,将175ul含有2e6/mL RPMI8866细胞的测定培养基添加到含有化合物孔中,而不混合,并且允许板在37℃和5%CO2下另外温育15分钟。在此温育期间,从培养箱中取出MAdCAM涂覆的板,并且用200ul PBS+0.1%BSA洗涤两次。在细胞与化合物一起温育15分钟后,通过上下移液混合,并且将100ul混合物一式三份转移到经洗涤的MAdCAM涂覆板中。然后将此板在37℃和5%CO2下温育1小时。温育后,用200ul洗涤板两次,并且用50ul无酚RPMI+1%BSA洗涤一次。在最后一次洗涤后,将最终的50ul无酚RPMI+1%BSA添加到孔中。接下来,将50ul Promega细胞滴度发光添加到孔中。板在振荡器上以200RPM温育2分钟,然后在振荡器上另外温育8分钟,之后在Biotek Citation 5酶标仪上读取发光。与曲线底部相比,原始数据转换为%抑制,并且使用Prism中的4参数非线性曲线进行分析,以测定IC_{50}和IC_{90}。

[4317] 表3A.所选的示例性化合物。

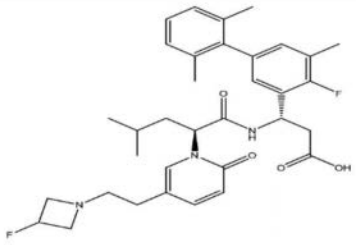
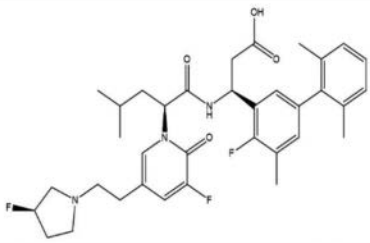
[4318]

化合物	实例	FP 测定 (实例 5)	LB 测定 (实例 6)	CA 测定 (实例 7)
	3-1 (D-P2)	A	A	A
	3-4 (G-P2)	A	A	A
	3-27 (AF-P2)	A	A	A

[4319]

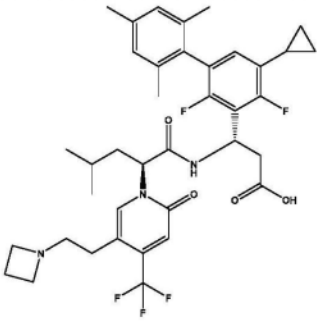
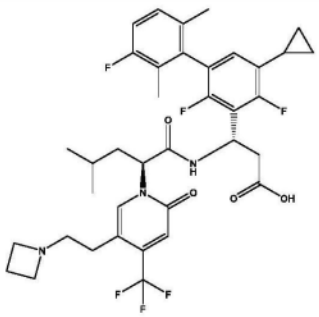
化合物	实例	FP 测定（实例 5）	LB 测定（实例 6）	CA 测定（实例 7）
	3-28 (AG-P2)	A	A	A
	3-32 (AK-P2)	A	A	A
	3-18 (W-P2)	A	A	A
	3-24 (AC-P2)	A	A	A
	3-6 (I-P2)	A	A	A
	3-7 (J-P2)	A	A	A

[4320]

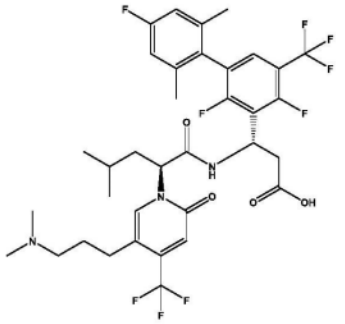
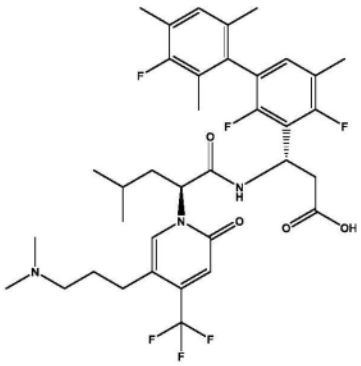
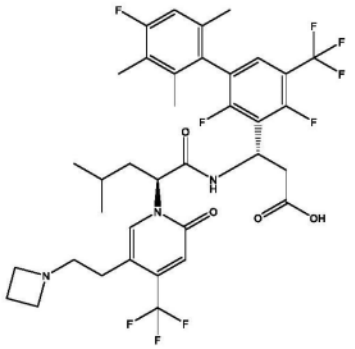
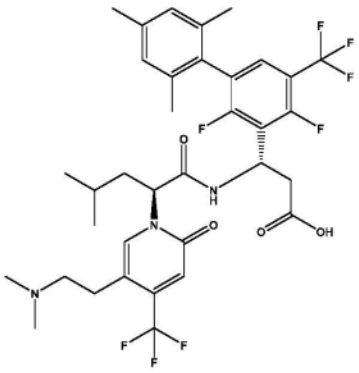
化合物	实例	FP 测定（实例 5）	LB 测定（实例 6）	CA 测定（实例 7）
	3-43 (AV-P2)	A	A	A
	3-42 (AU-P2)	A	A	A

[4321] 表3B．所选的示例性化合物。

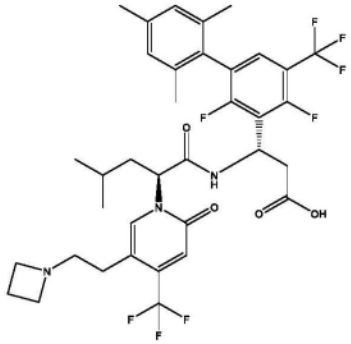
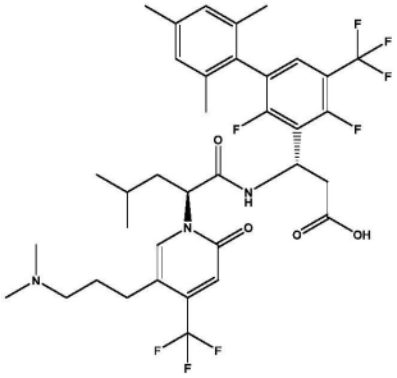
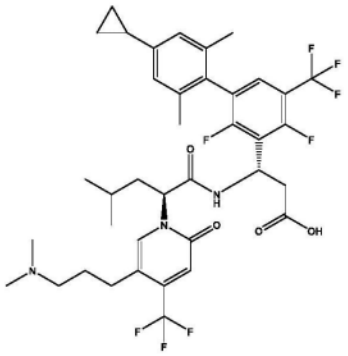
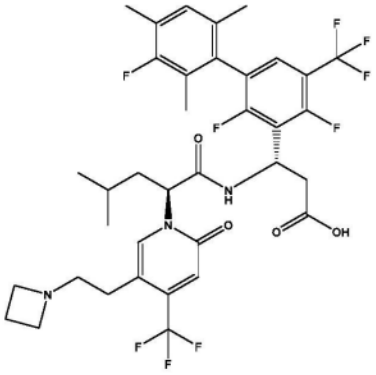
[4322]

化合物	实例	FP 测定（实例 5）	LB 测定（实例 6）	CA 测定（实例 7）
	3-57 (HM-P2)	A	A	A
	3-52 (HH-P2)	A	A	B

[4323]

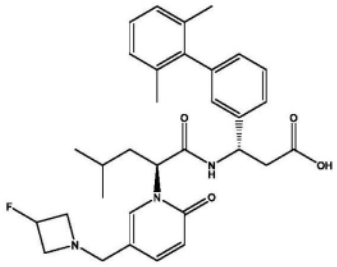
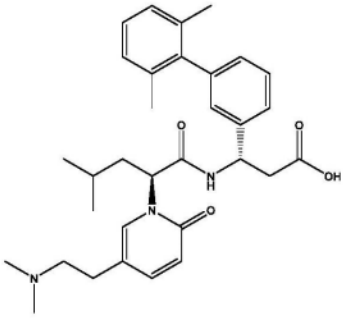
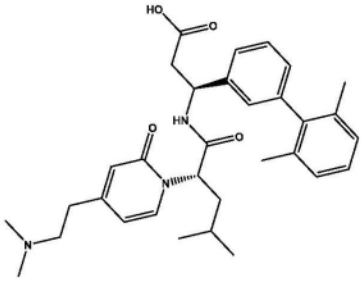
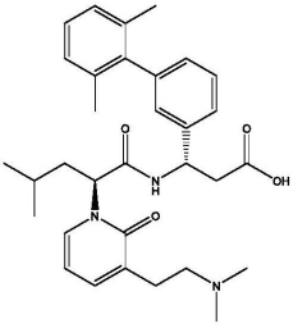
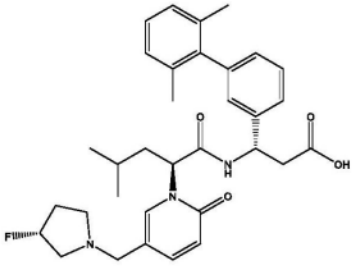
化合物	实例	FP 测定（实例 5）	LB 测定（实例 6）	CA 测定（实例 7）
	3-67 (HW-P2)	A	A	A
	3-93 (IW-P2)	A	B	B
	3-142 (KT-P2)	A	B	A.
	3-76 (IF-P2)	A	B	A

[4324]

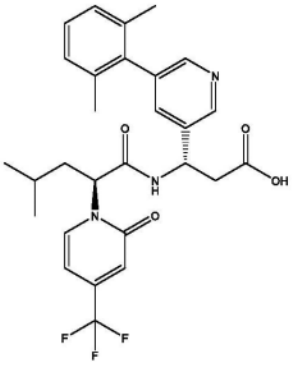
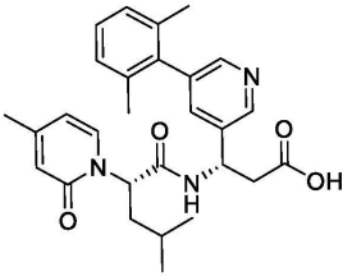
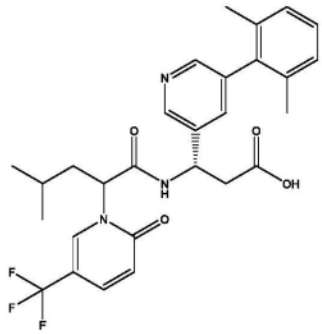
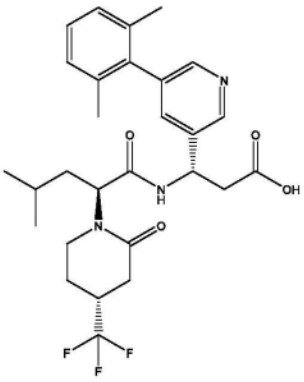
化合物	实例	FP 测定（实例 5）	LB 测定（实例 6）	CA 测定（实例 7）
	3-77 (IG-P2)	A	B	A
	3-70 (HZ-P2)	A	B	B
	3-65 (HU-P2)	A	B	B
	3-64 (HT-P2)	A	B	A

[4325] 表4.比较化合物

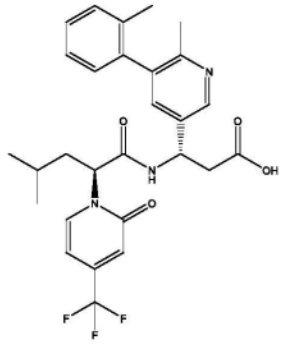
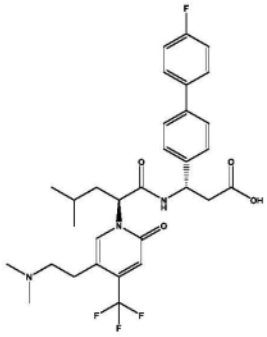
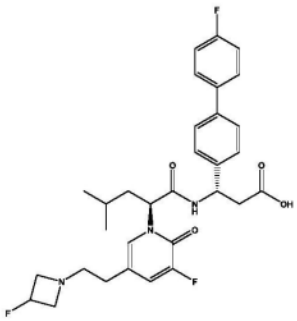
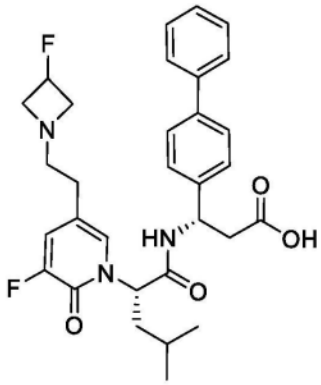
[4326]

编号	比较物化合物	FP 测定（实例 5）	LB 测定（实例 6）	CA 测定（实例 7）
C-1		A	A	D
C-2		A	A	B
C-3		A	A	C
C-4		A	B	E
C-5		A	A	C

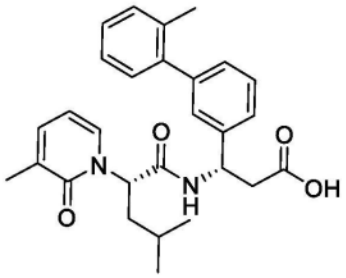
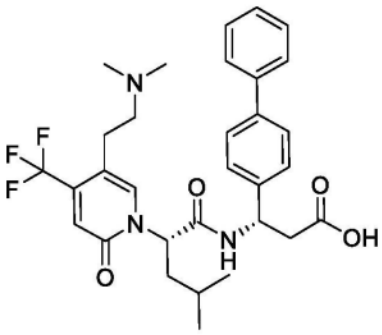
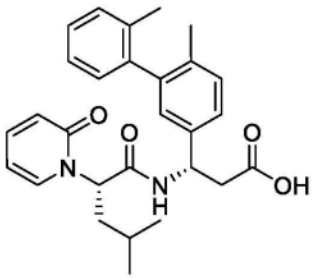
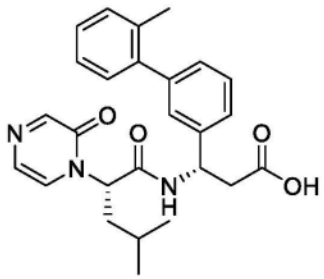
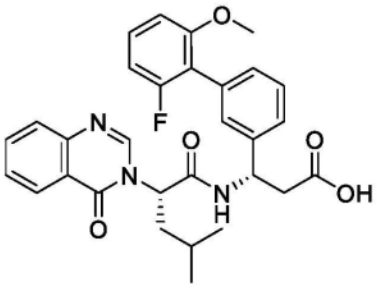
[4327]

编号	比较物化合物	FP 测定（实例 5）	LB 测定（实例 6）	CA 测定（实例 7）
C-6		A	A	C
C-7		A	A	C
C-8		A		D
C-9		A	B	D

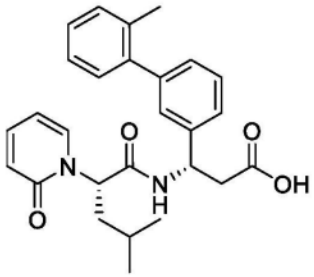
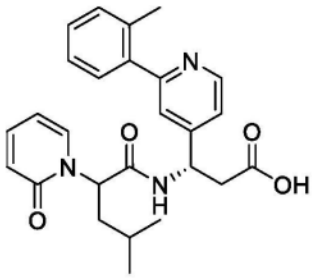
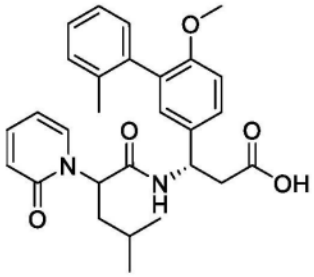
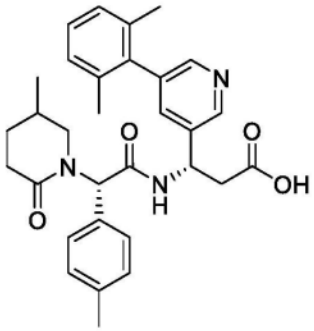
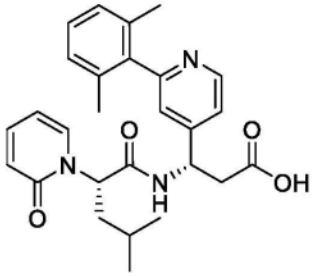
[4328]

编号	比较物化合物	FP 测定（实例 5）	LB 测定（实例 6）	CA 测定（实例 7）
C-10			B	E
C-11		A	B	F
C-12		A	B	F
C-13		A	B	F

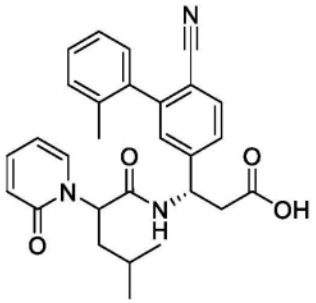
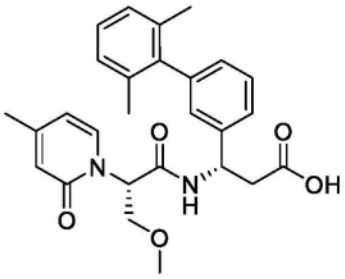
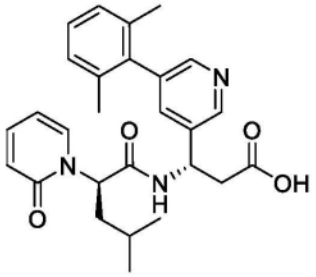
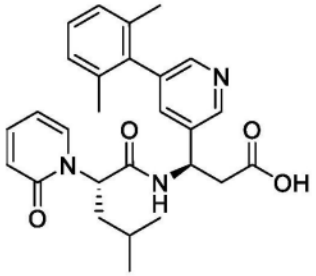
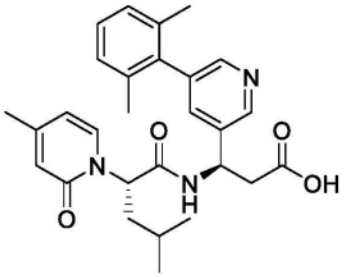
[4329]

编号	比较物化合物	FP 测定（实例 5）	LB 测定（实例 6）	CA 测定（实例 7）
C-14		A	B	F
C-15		B	B	F
C-16		B		F
C-17		B		F
C-18		B		F

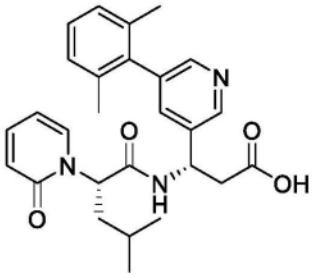
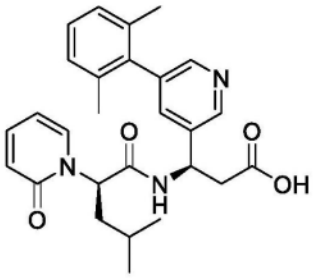
[4330]

编号	比较物化合物	FP 测定（实例 5）	LB 测定（实例 6）	CA 测定（实例 7）
C-19		B		F
C-20		B		F
C-21		B		F
C-22		A	B	F
C-23		B		F

[4331]

编号	比较物化合物	FP 测定（实例 5）	LB 测定（实例 6）	CA 测定（实例 7）
C-24		A		F
C-25		B	B	F
C-26		B		
C-27		C		
C-28		B	B	

[4332]

编号	比较物化合物	FP 测定（实例 5）	LB 测定（实例 6）	CA 测定（实例 7）
C-29		A		E
C-30		C		

[4333] 通过引用并入

[4334] 本文引用的所有美国专利以及美国和PCT专利申请出版物均通过引用并入本文。

[4335] 等效方案

[4336] 本领域的技术人员将认识到,或仅仅使用常规实验就能够确定本文描述的本发明的具体实施方案的许多等同形式。此类等效形式旨在为下列权利要求所涵盖。

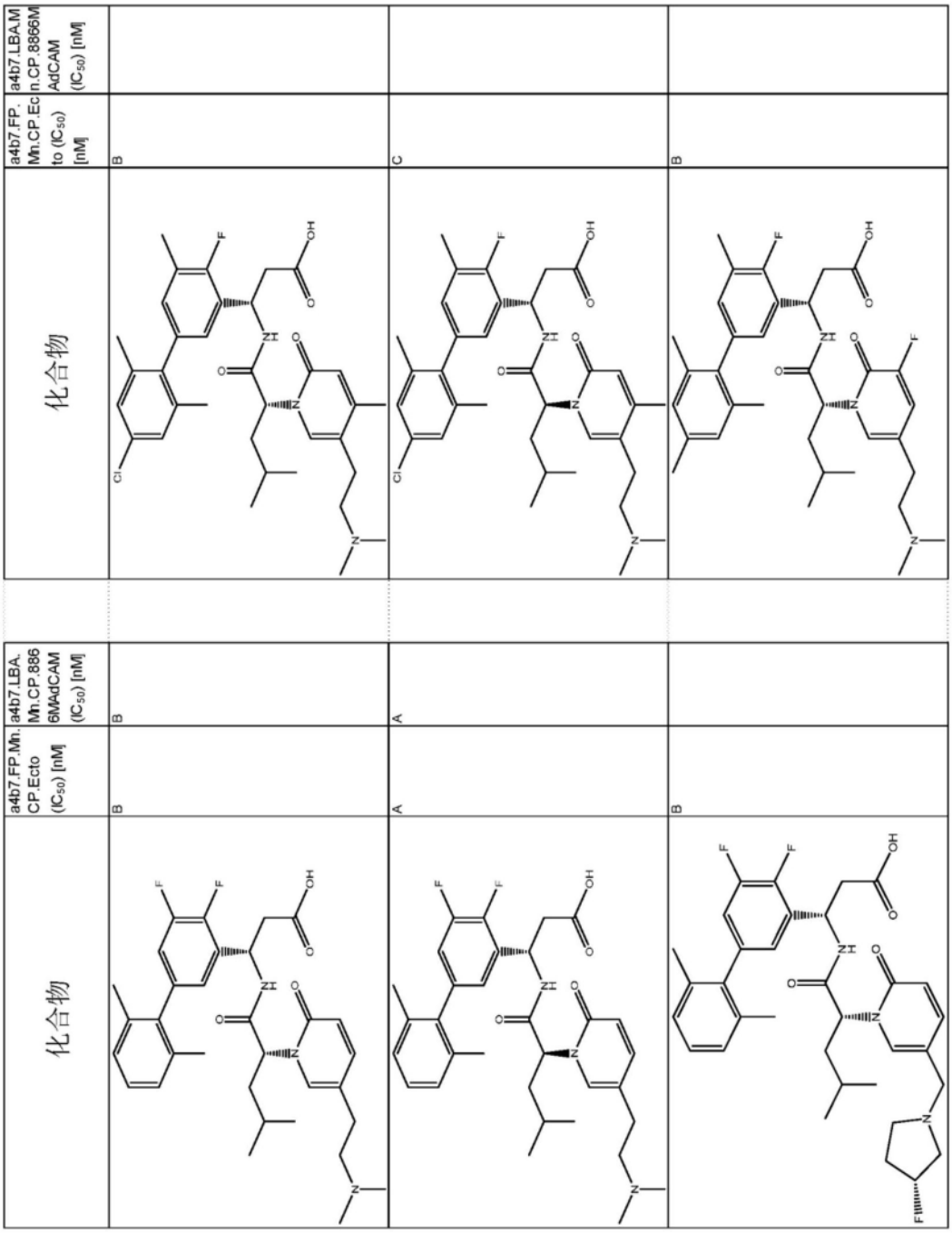

化合物
a4b7.FP.Mn.CP.Ecto to (IC50) [nM]
a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC50) [nM]
B
C
B
化合物
a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC50) [nM]
a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC50) [nM]
B
A
B

图1

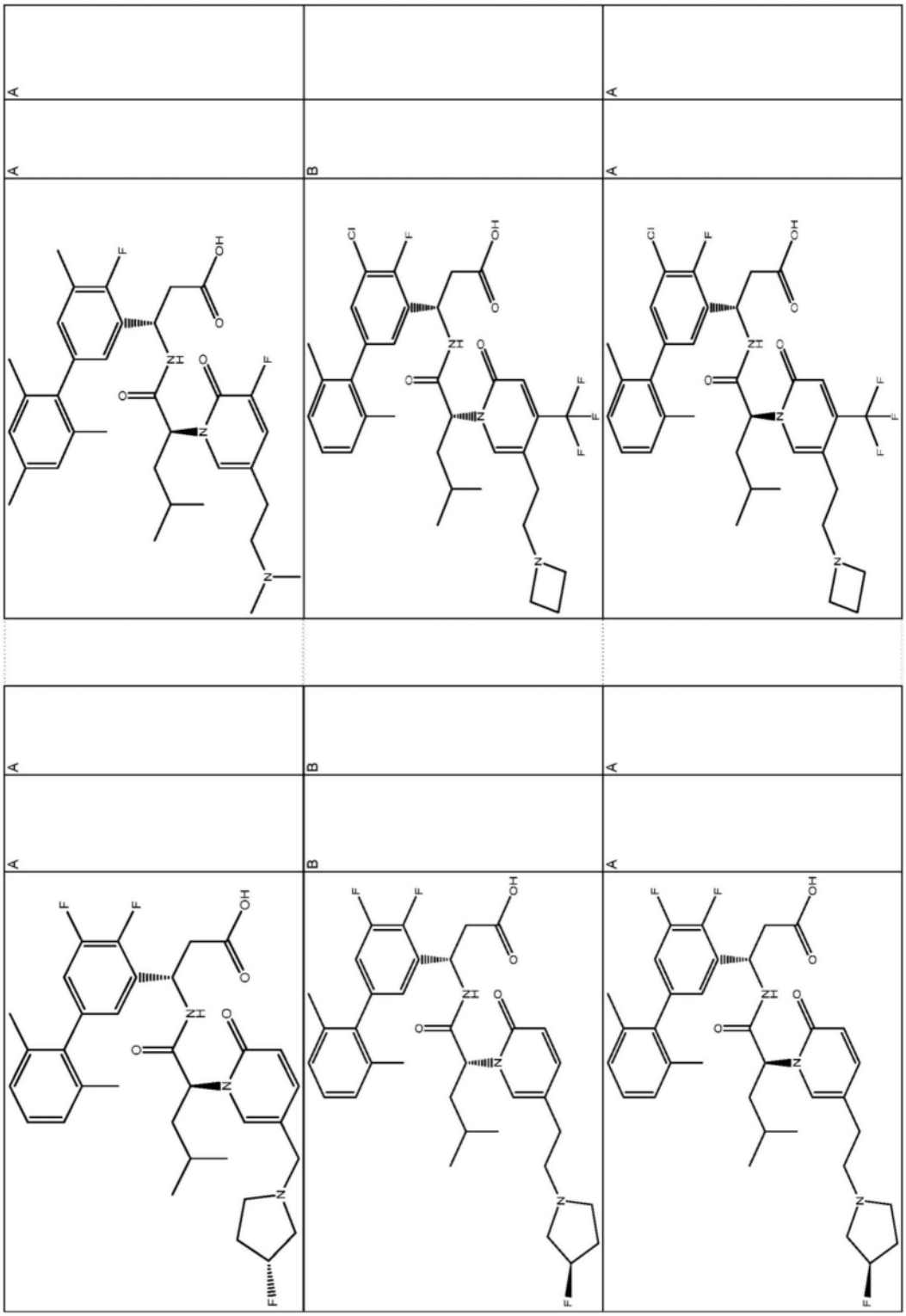


图1(续)

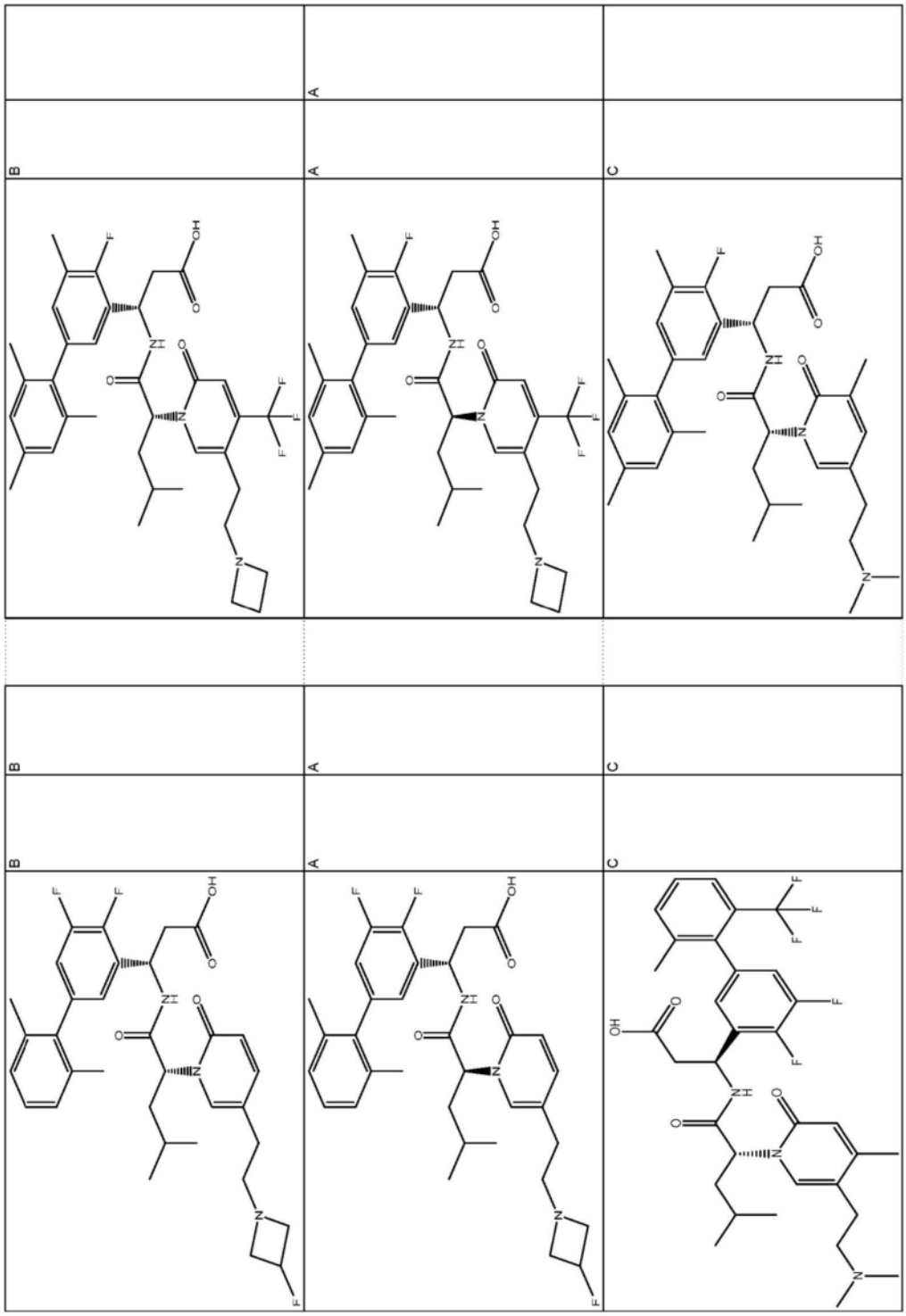


图1(续)

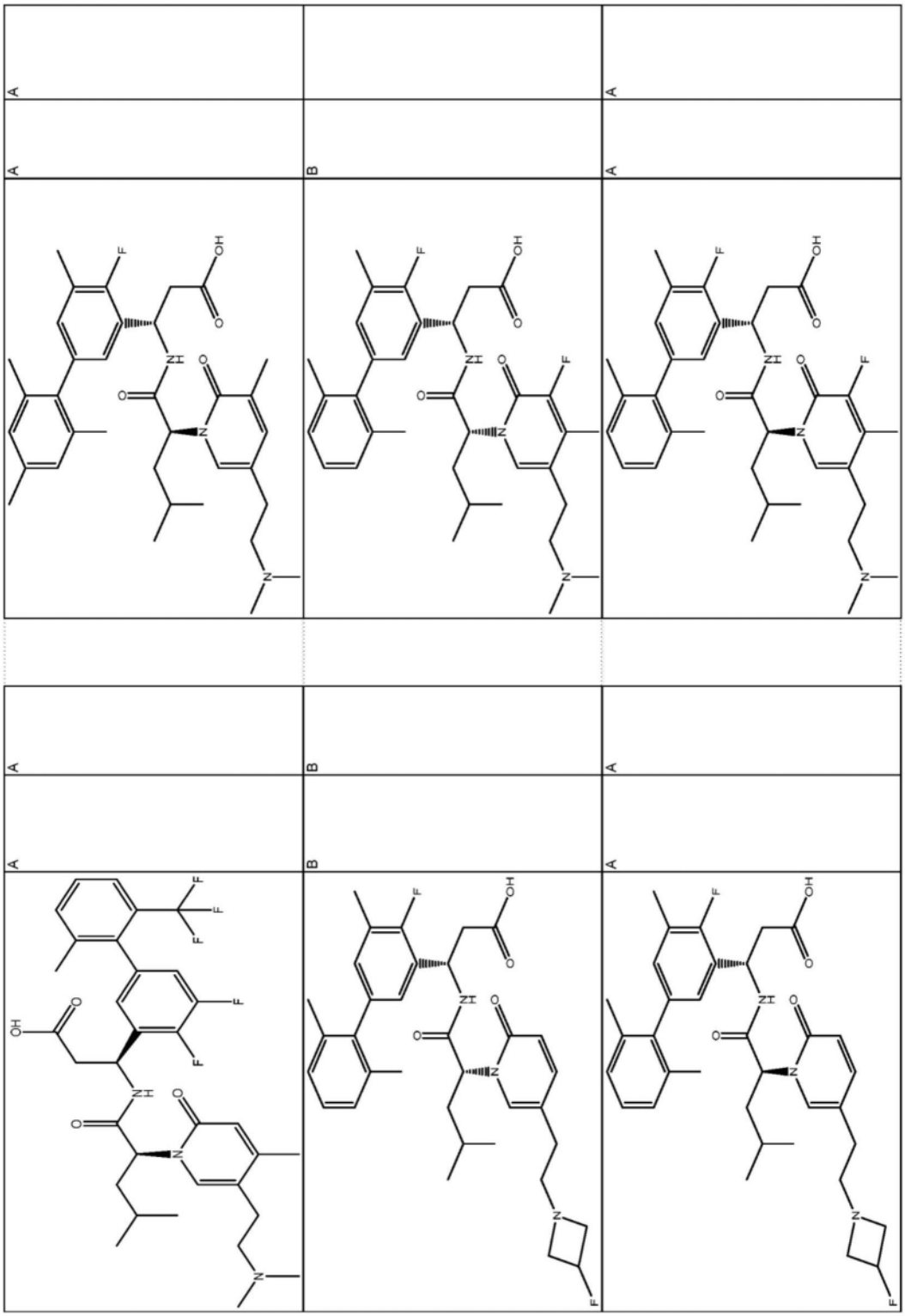


图1(续)

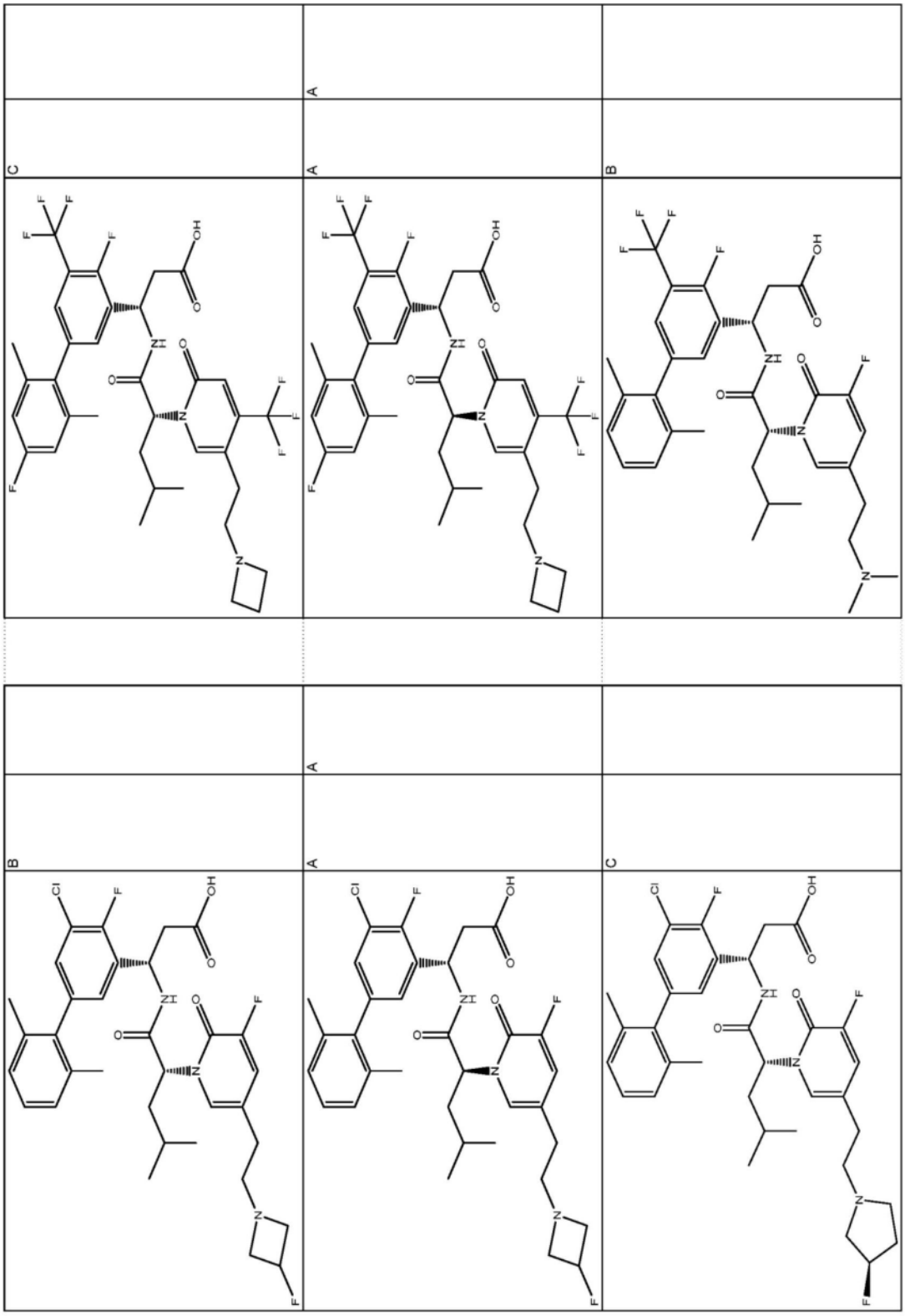


图1(续)

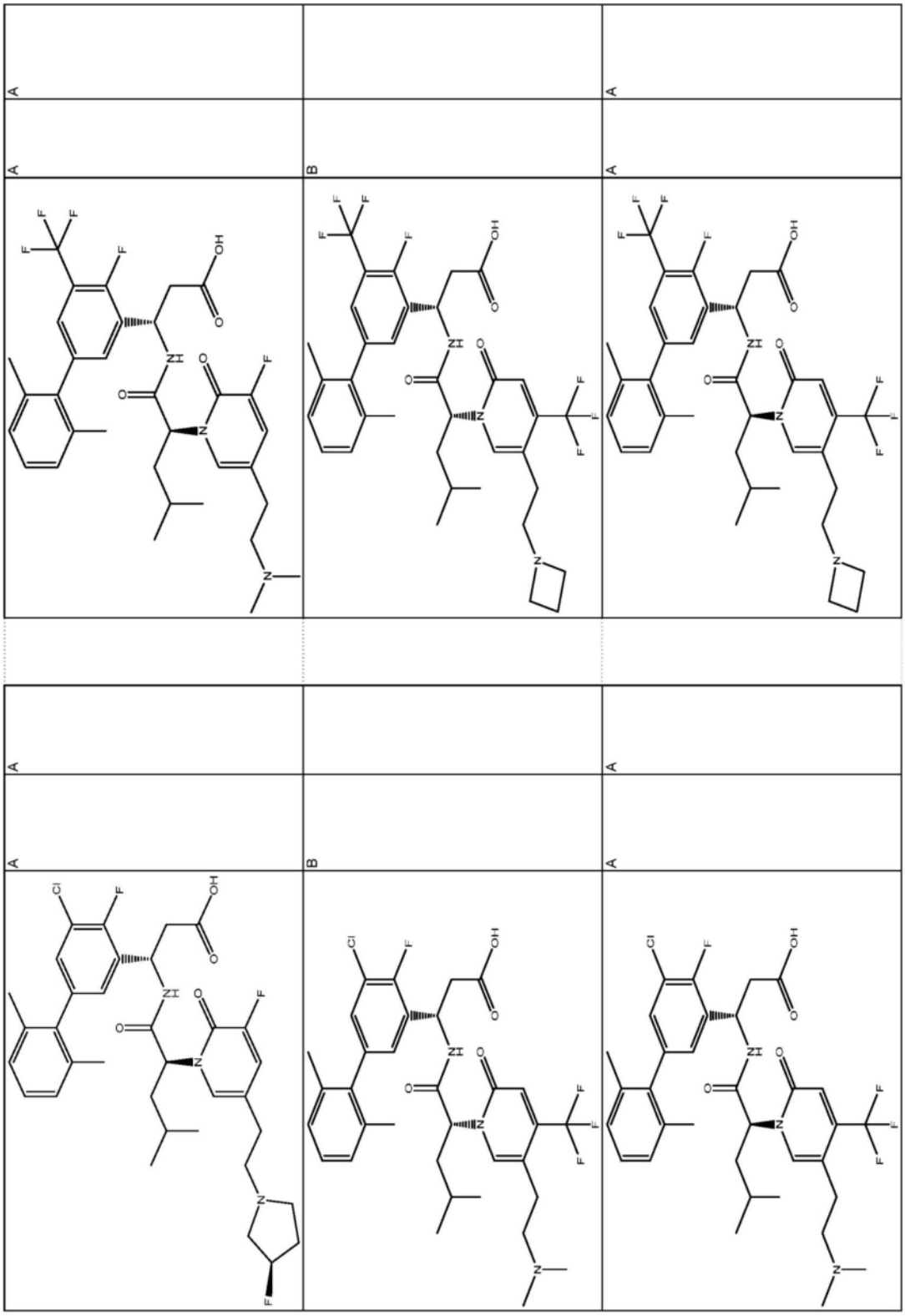


图1(续)

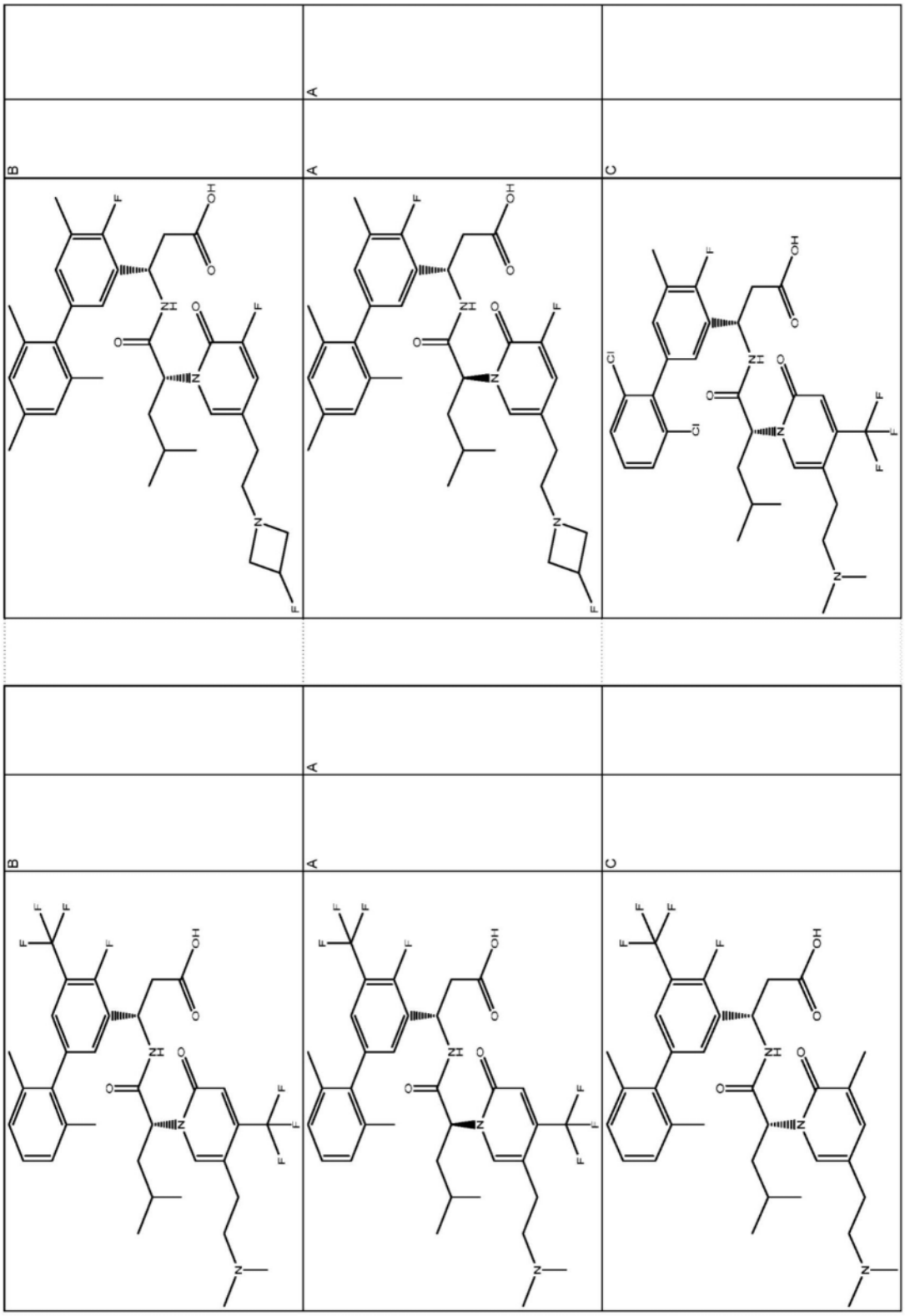


图1(续)

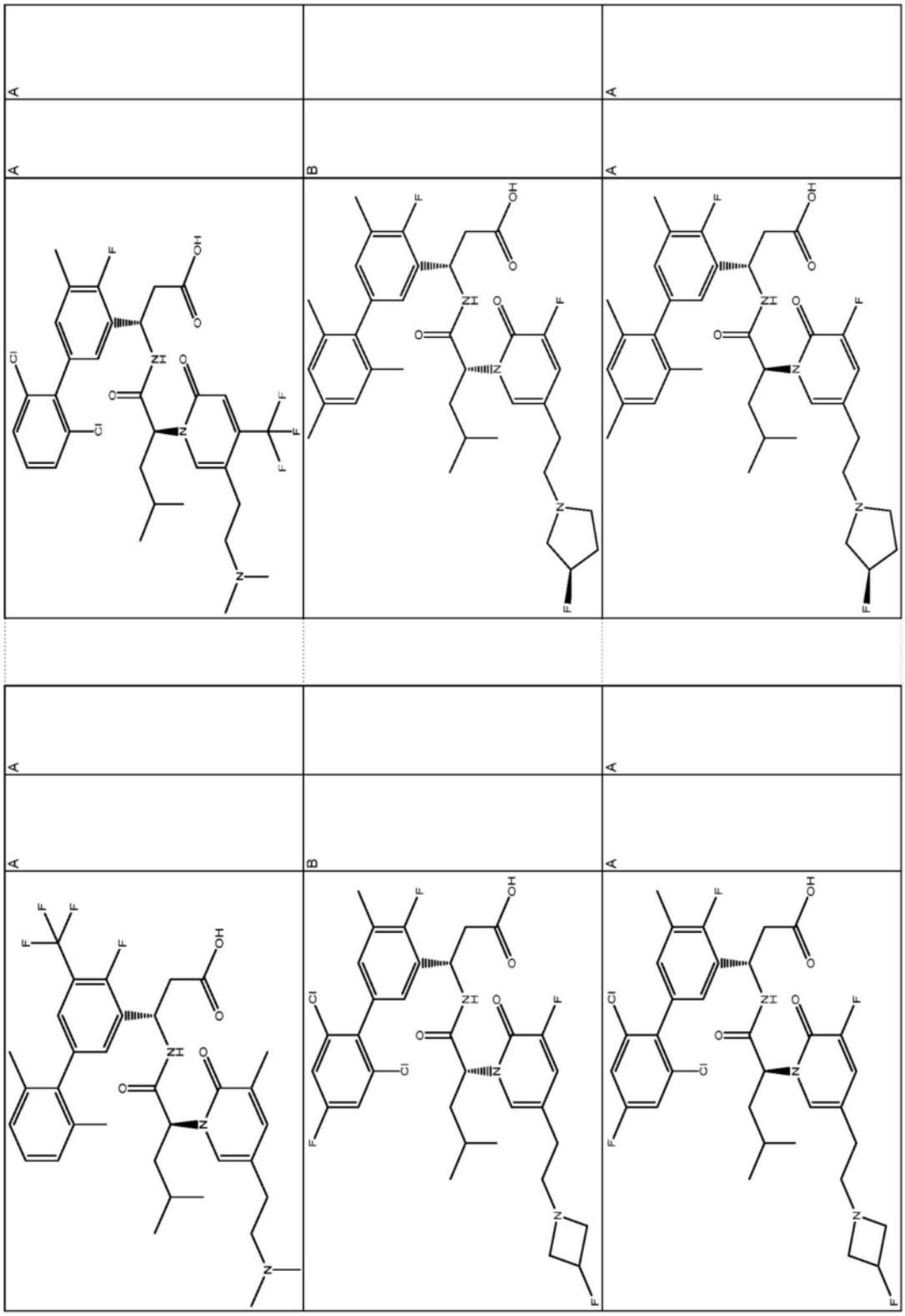


图1(续)

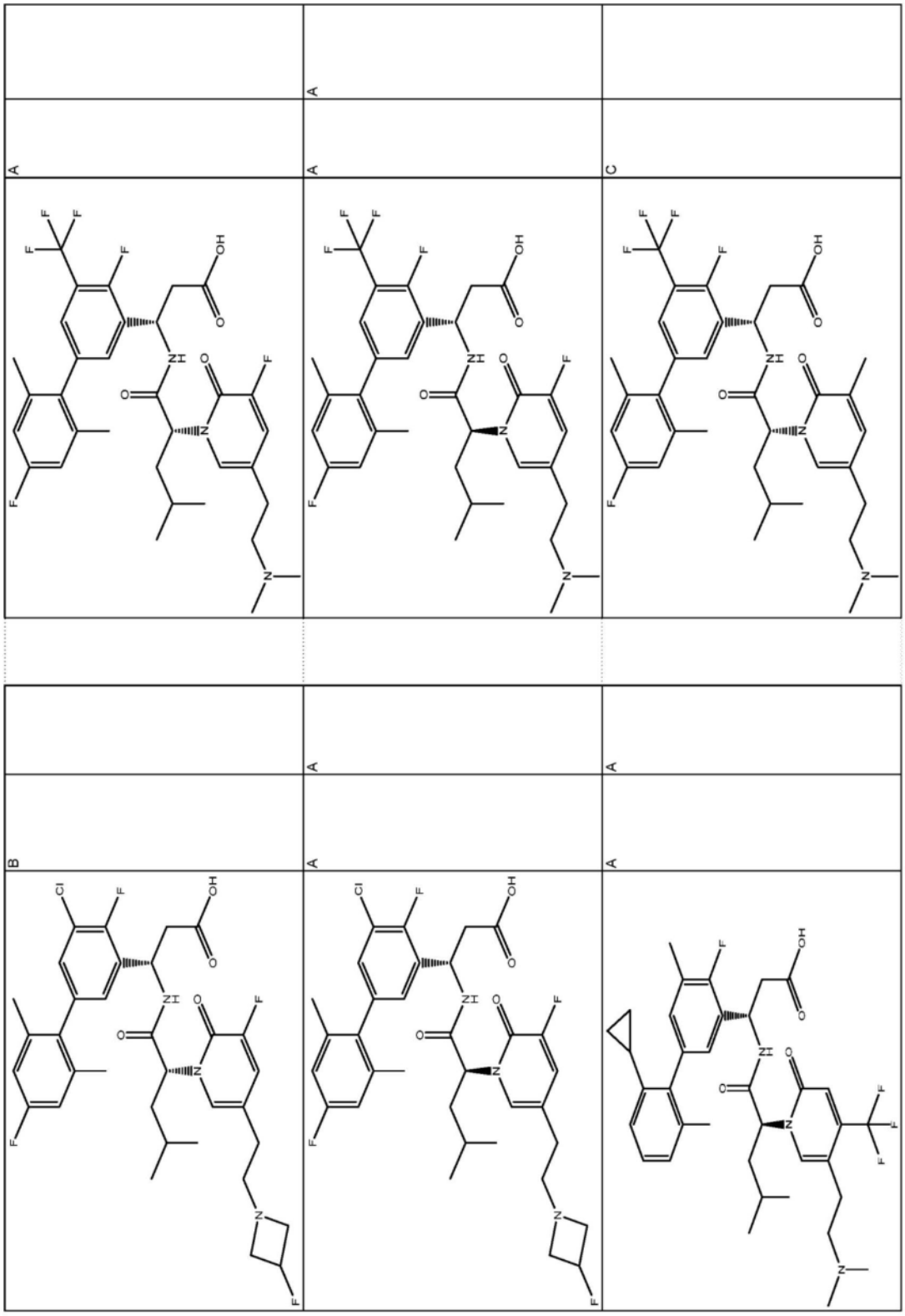


图1(续)

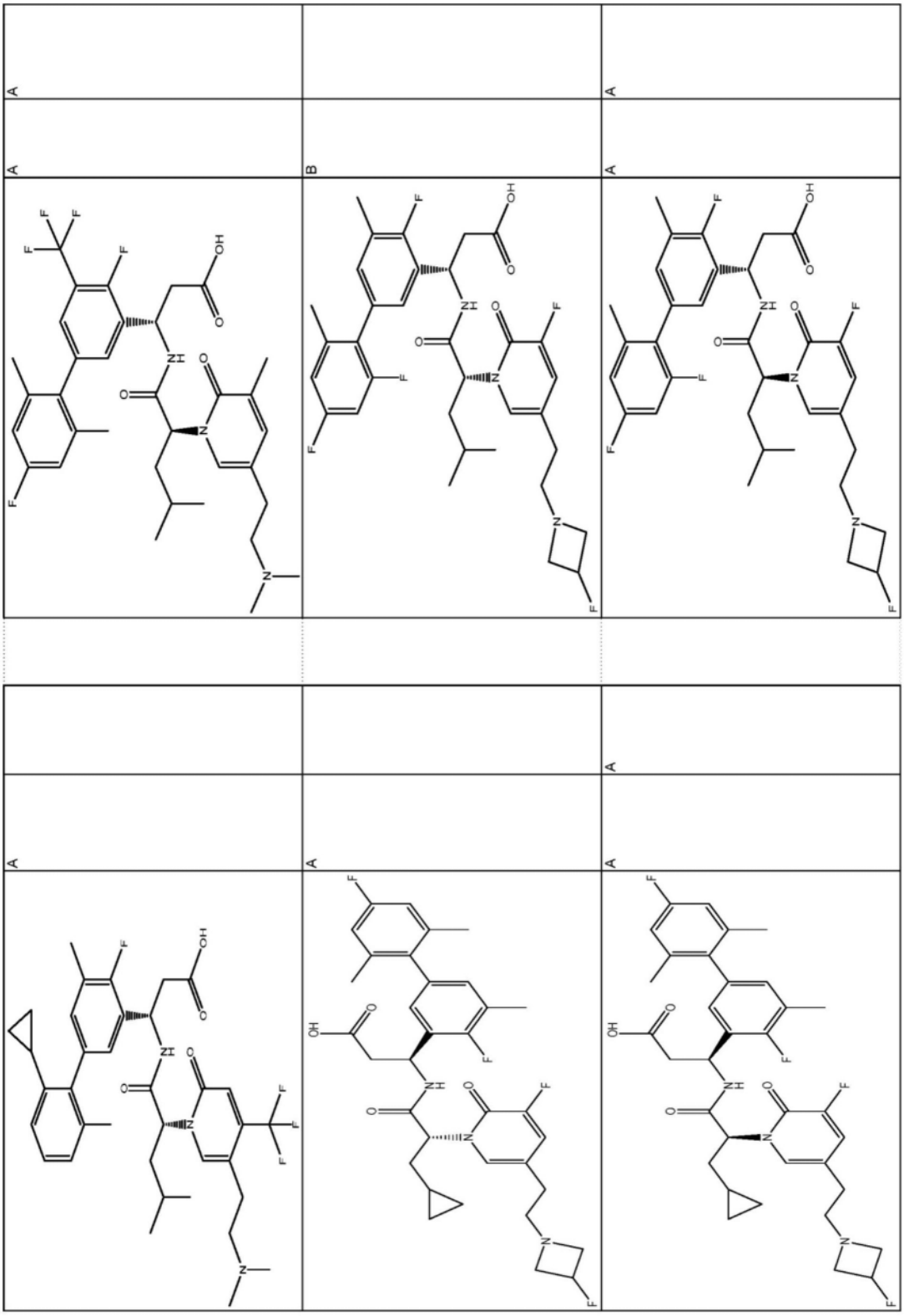


图1(续)

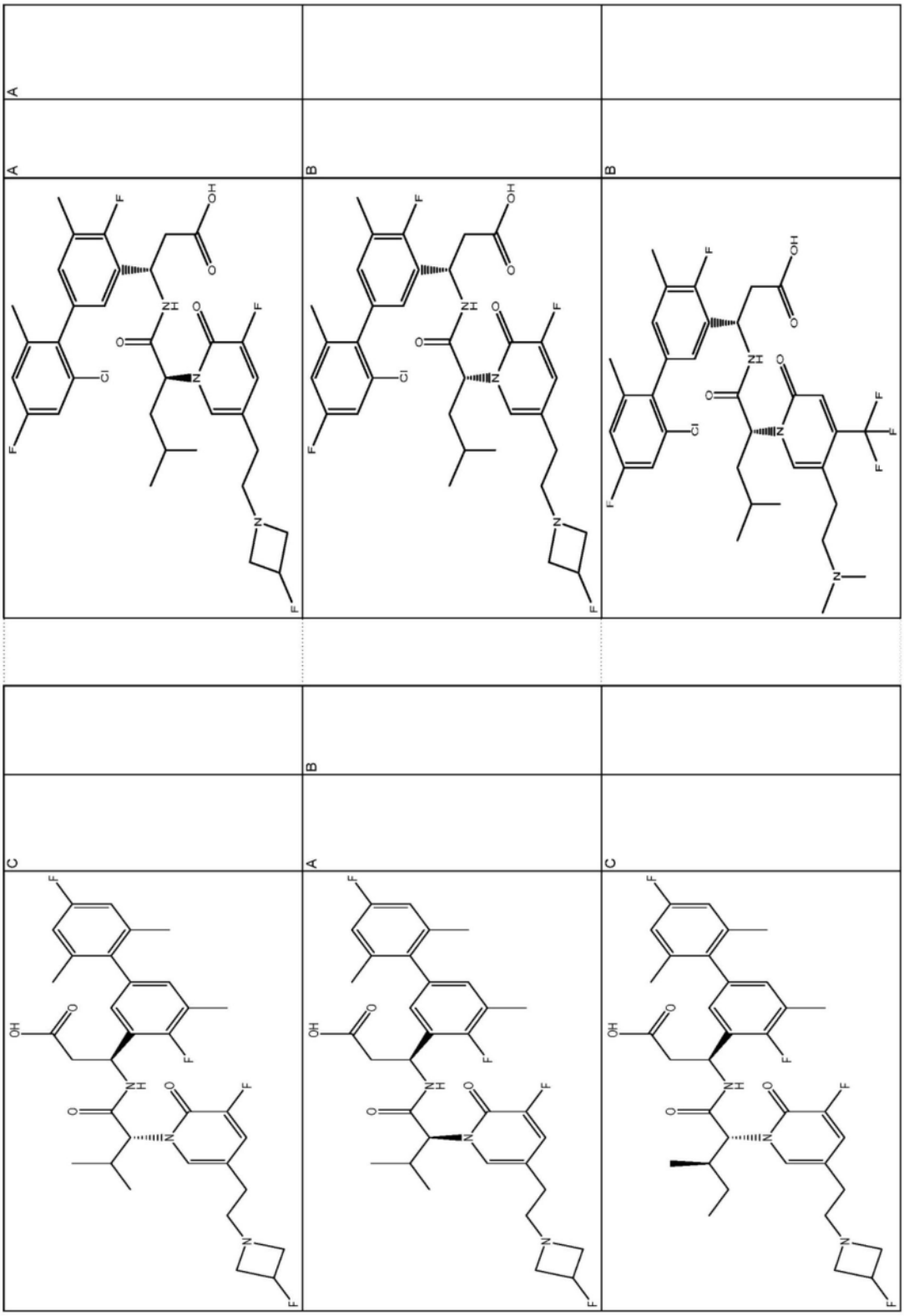


图1(续)

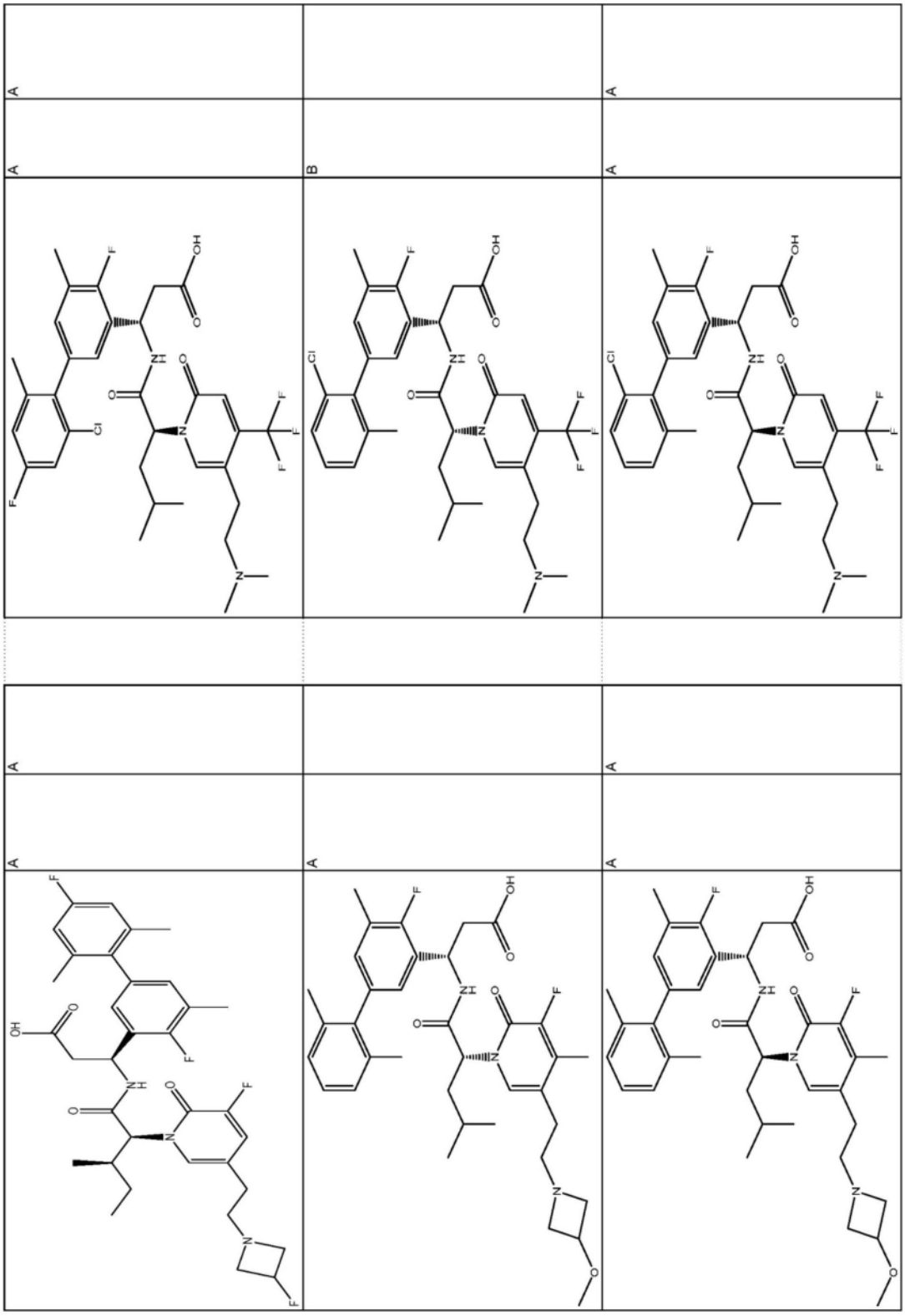


图1(续)

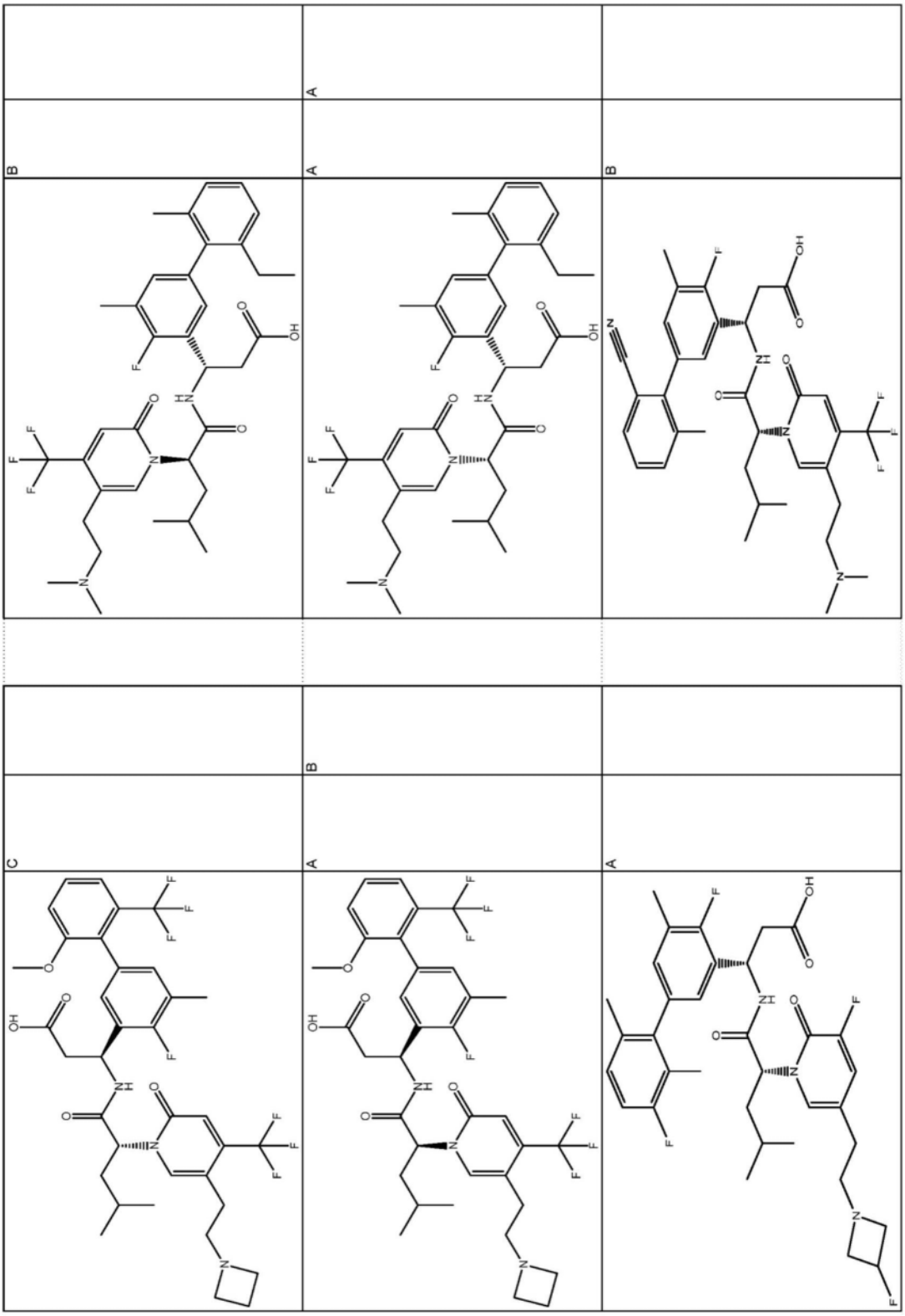


图1(续)

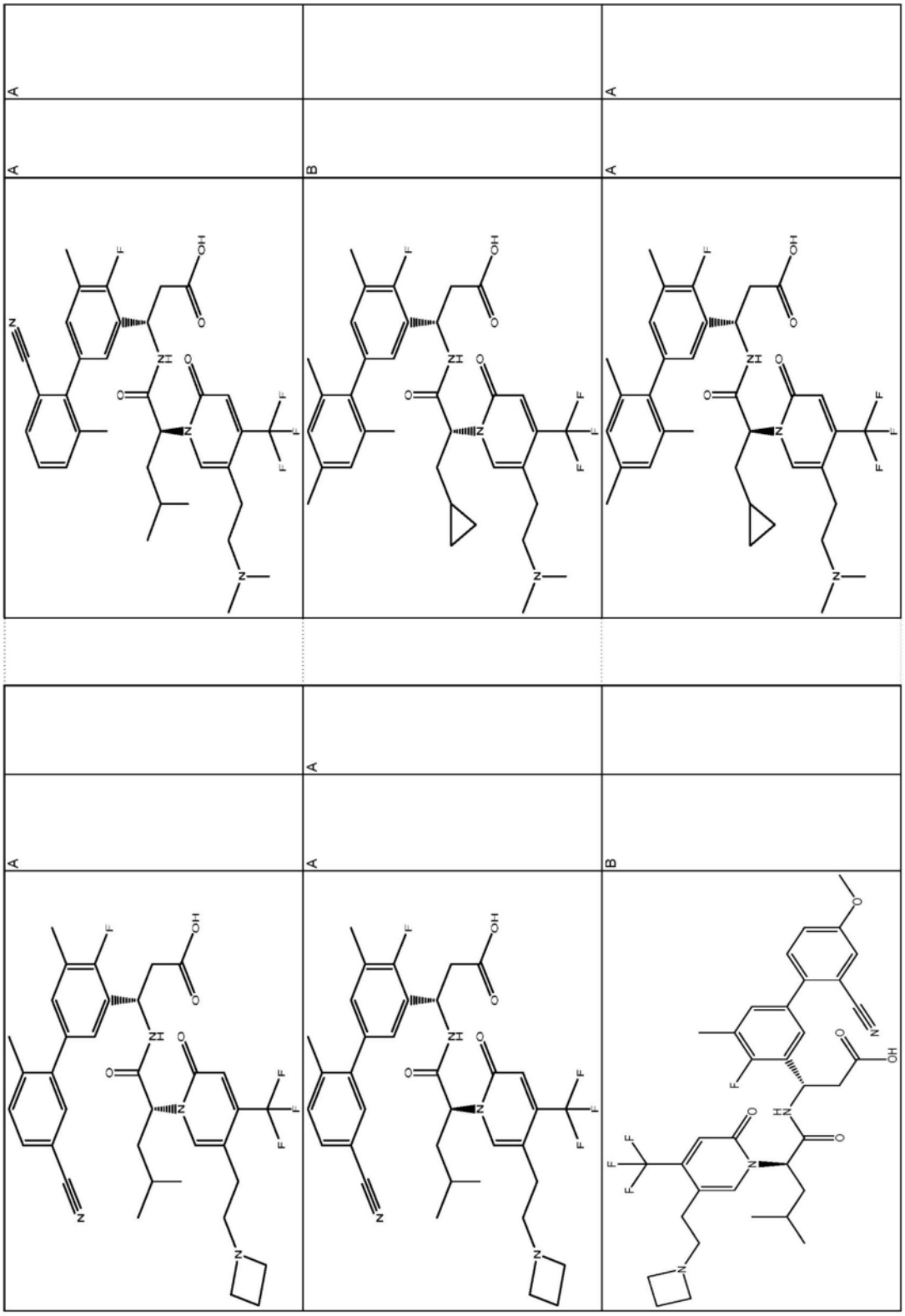


图1(续)

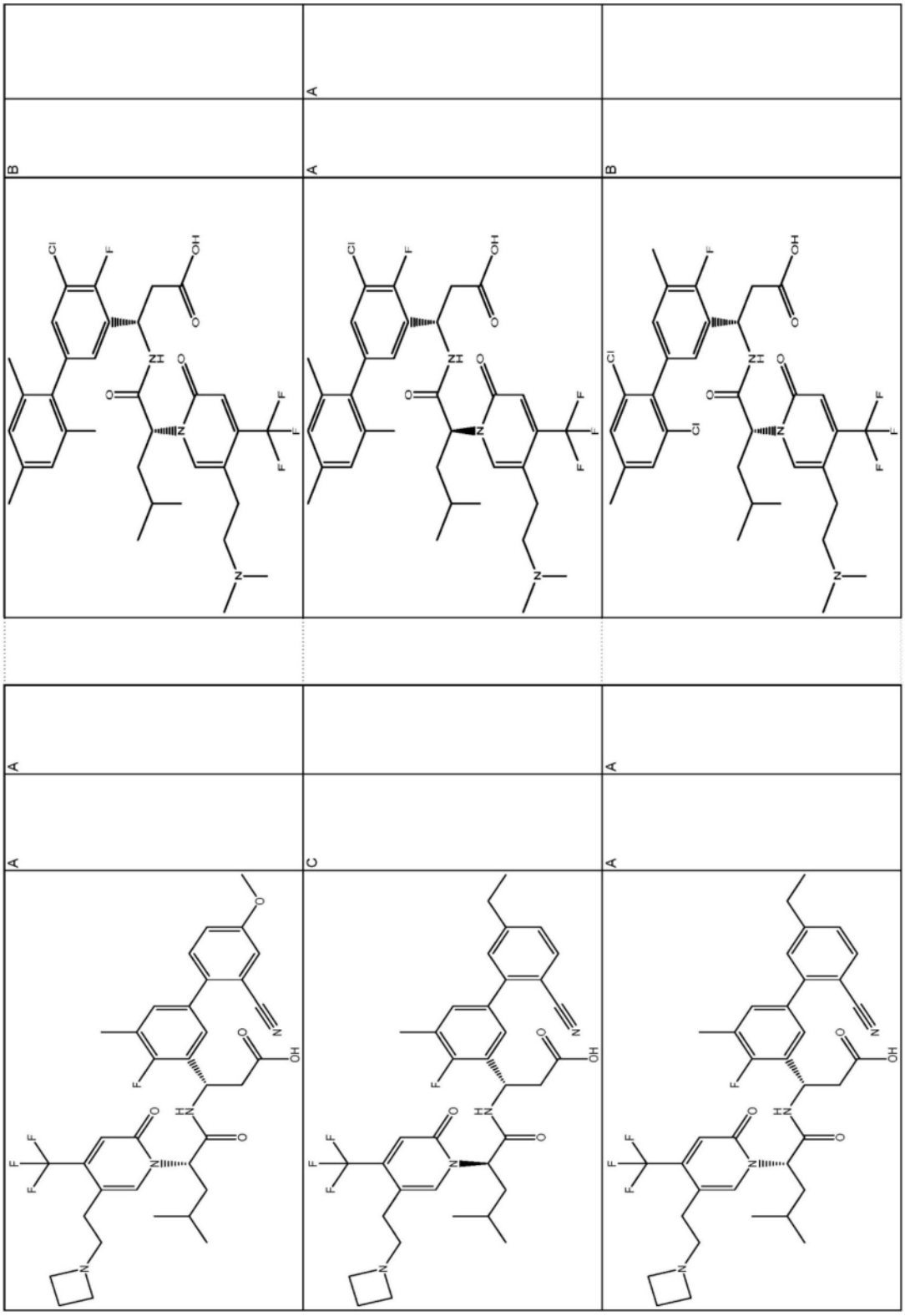


图1(续)

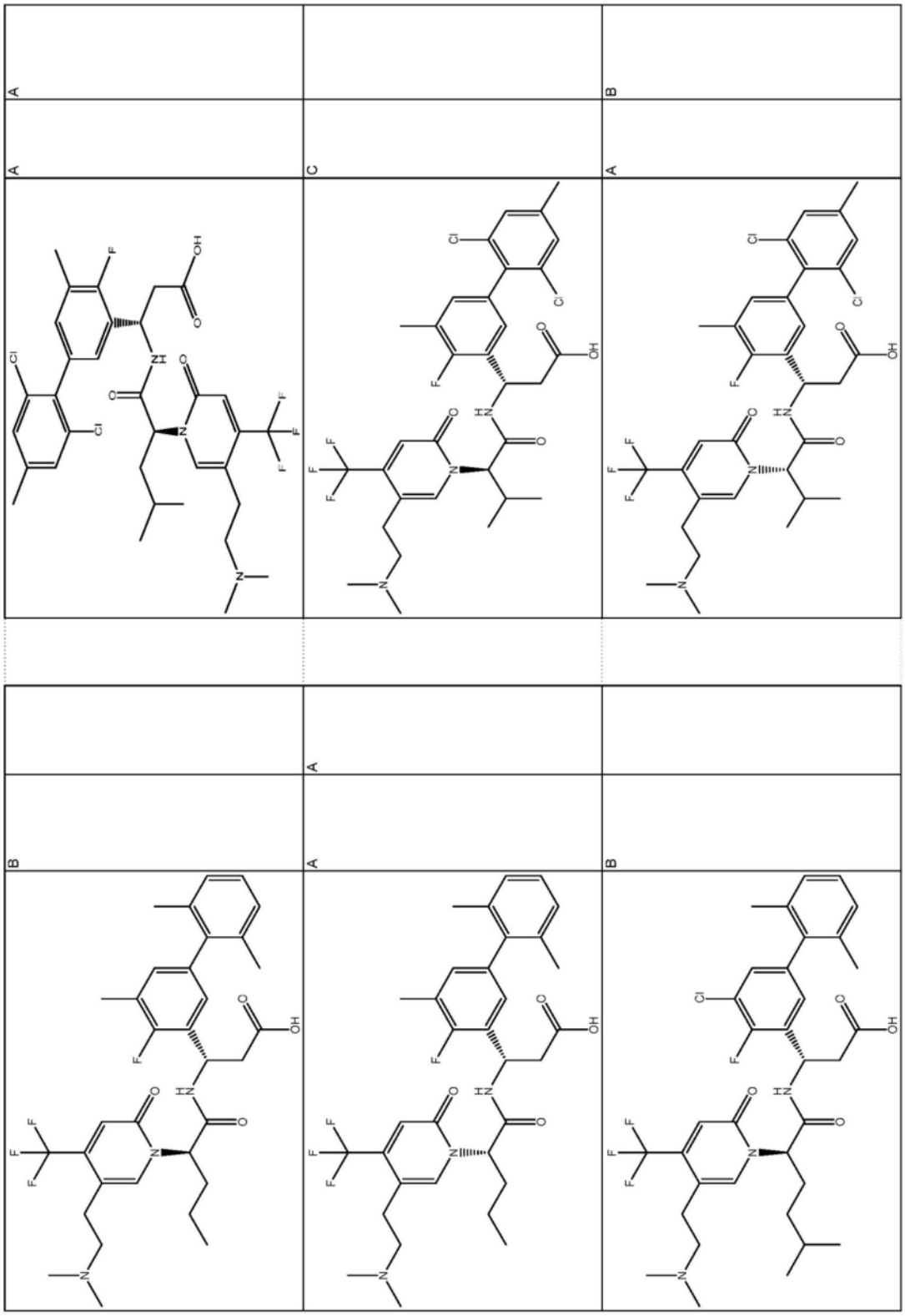


图1(续)

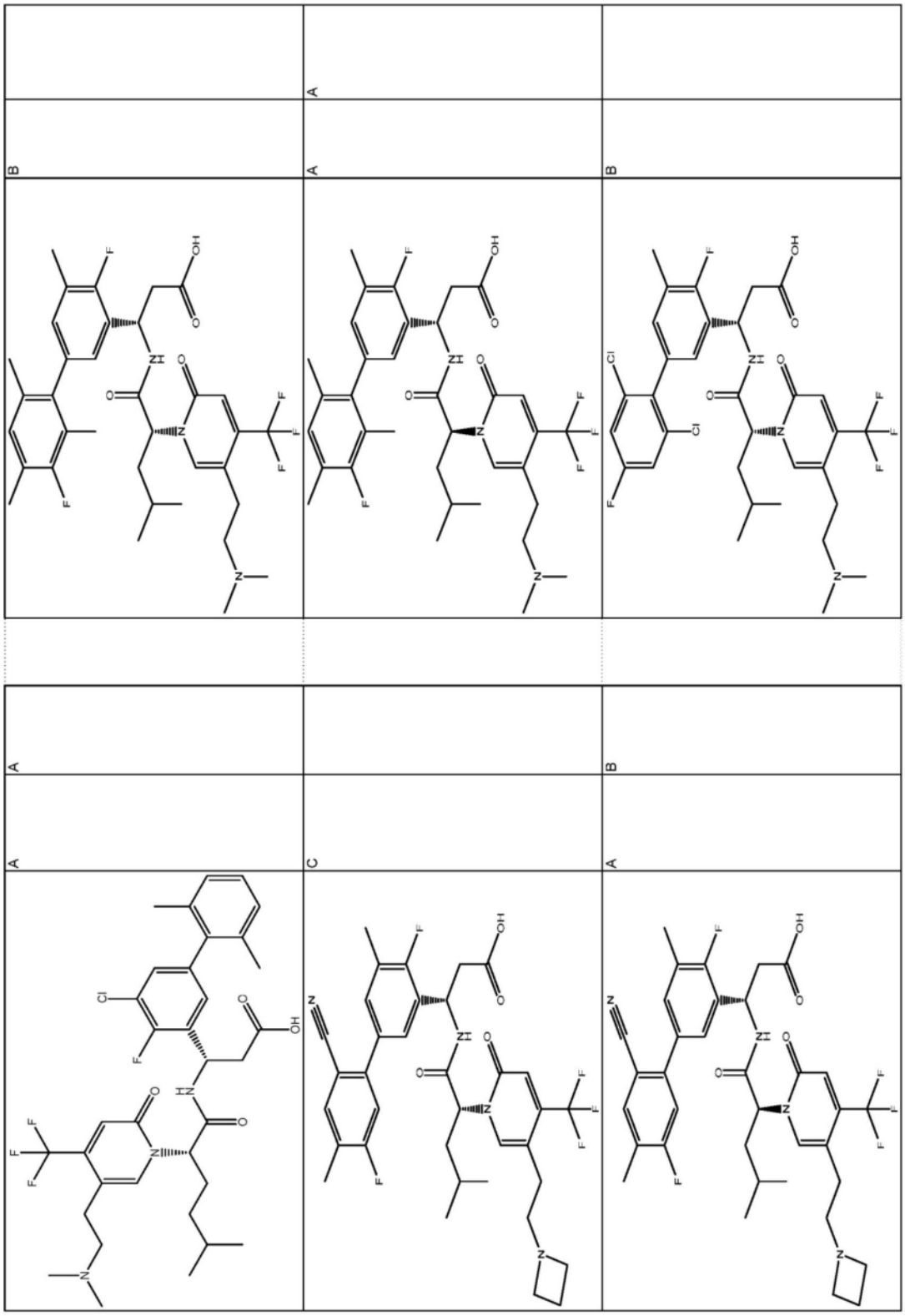


图1(续)

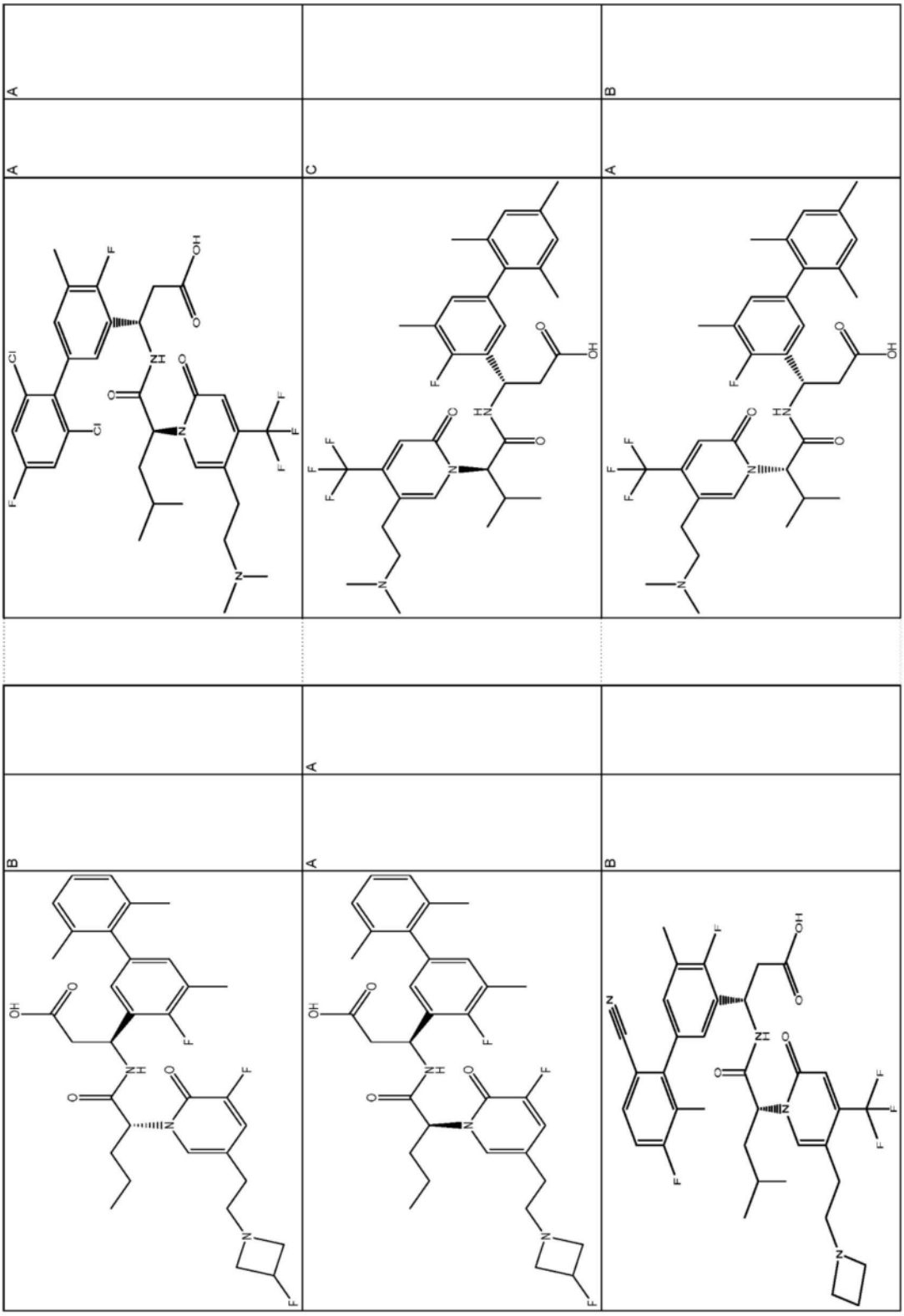


图1(续)

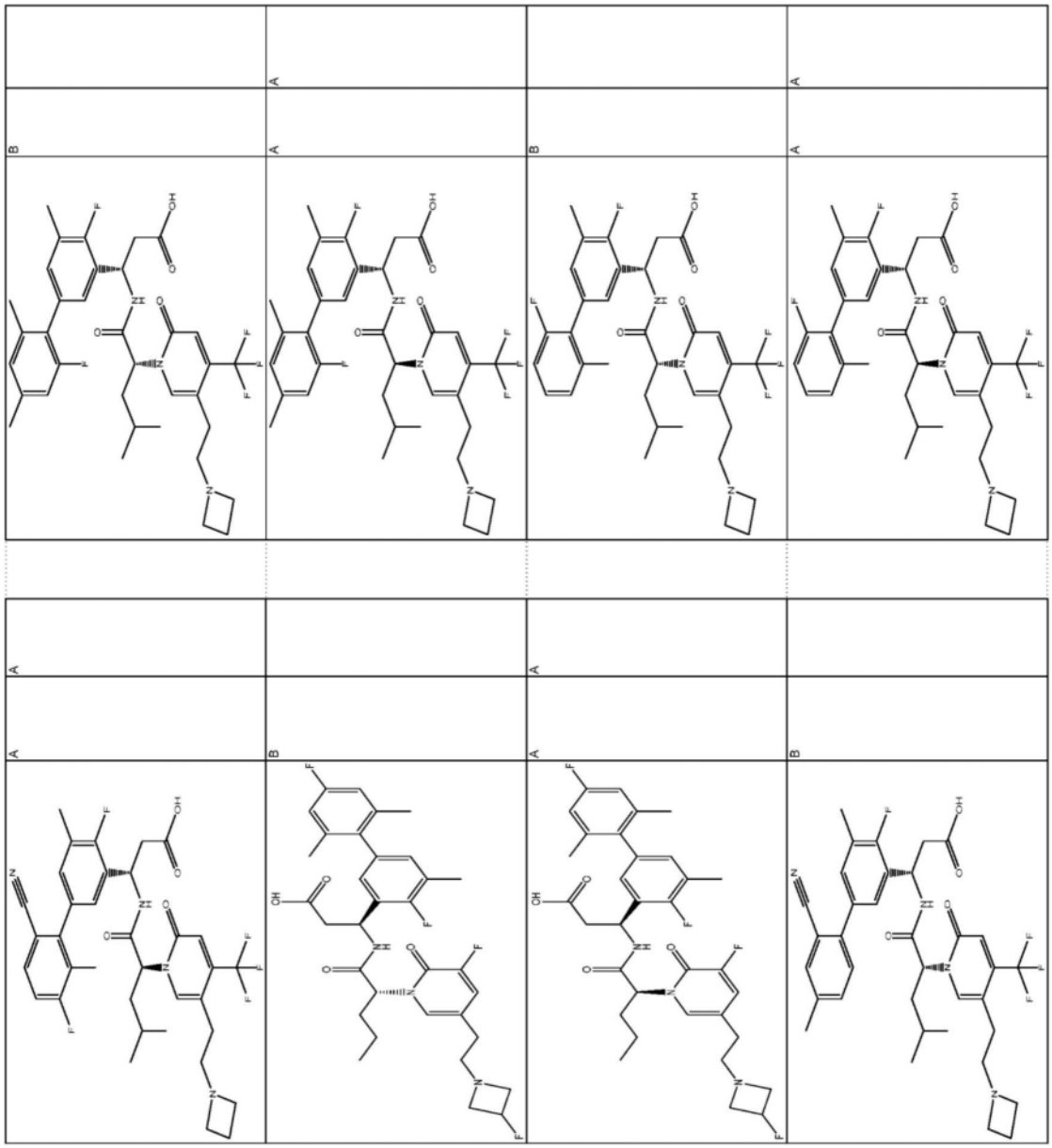


图1(续)

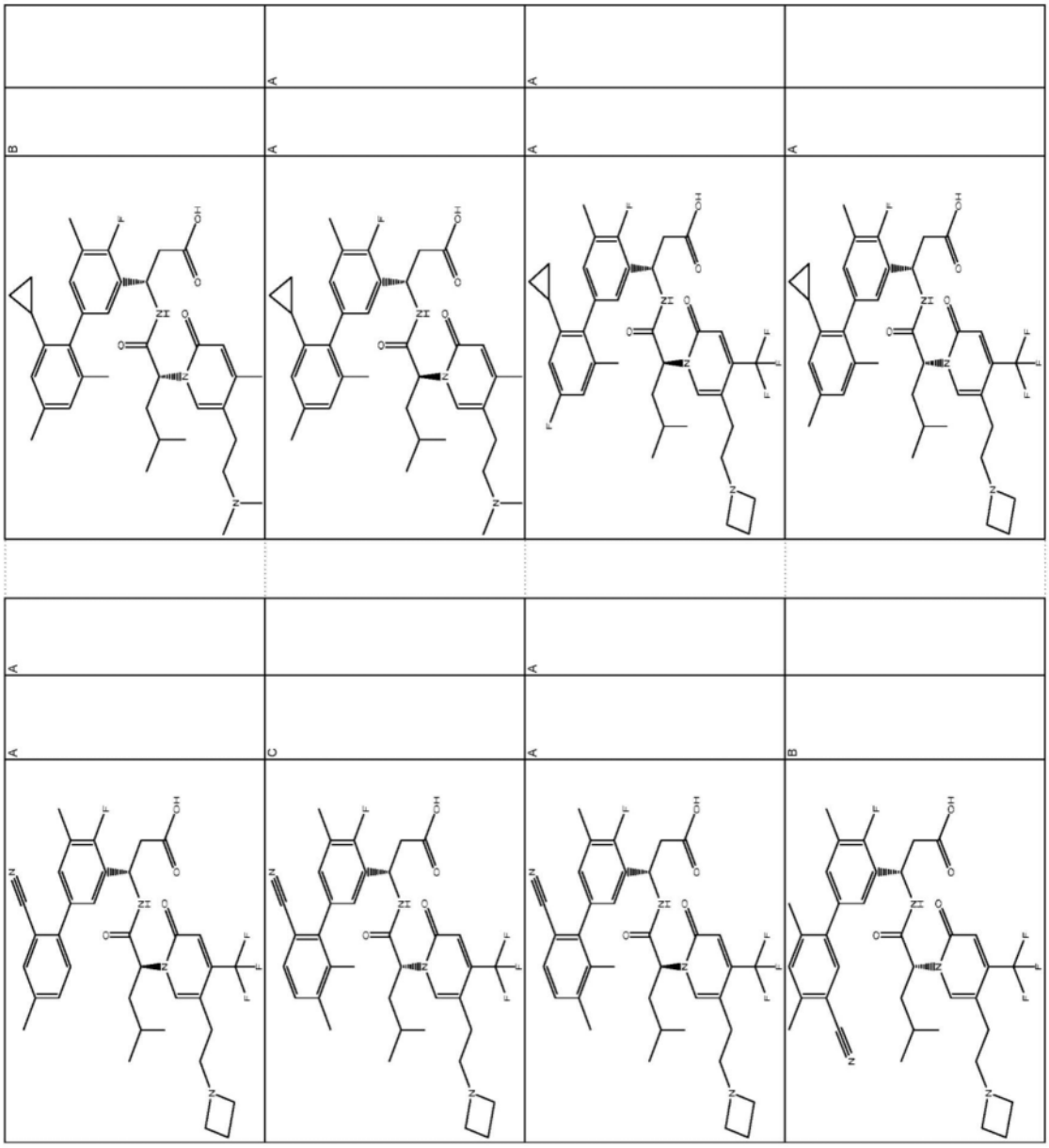


图1(续)

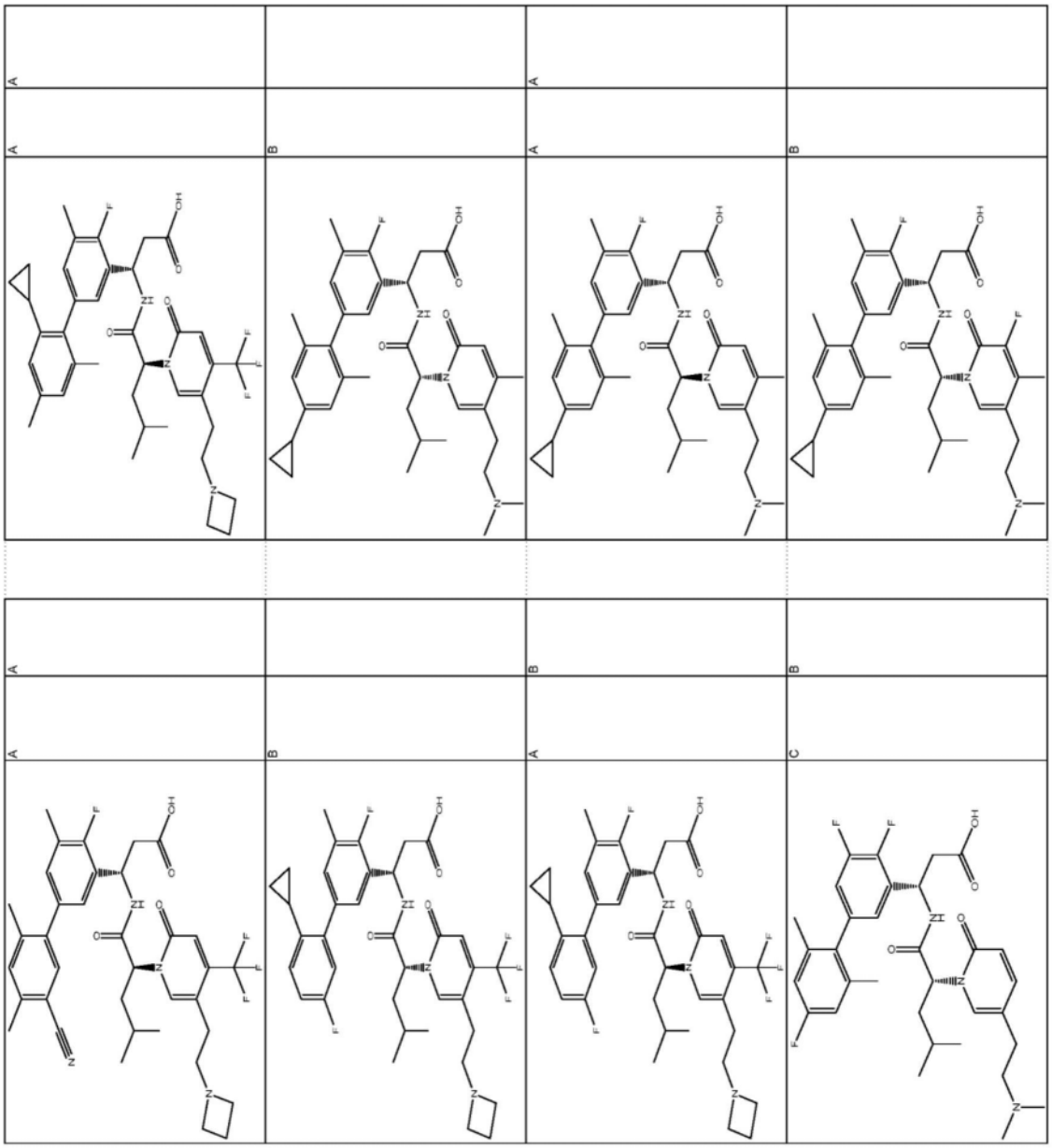


图1(续)

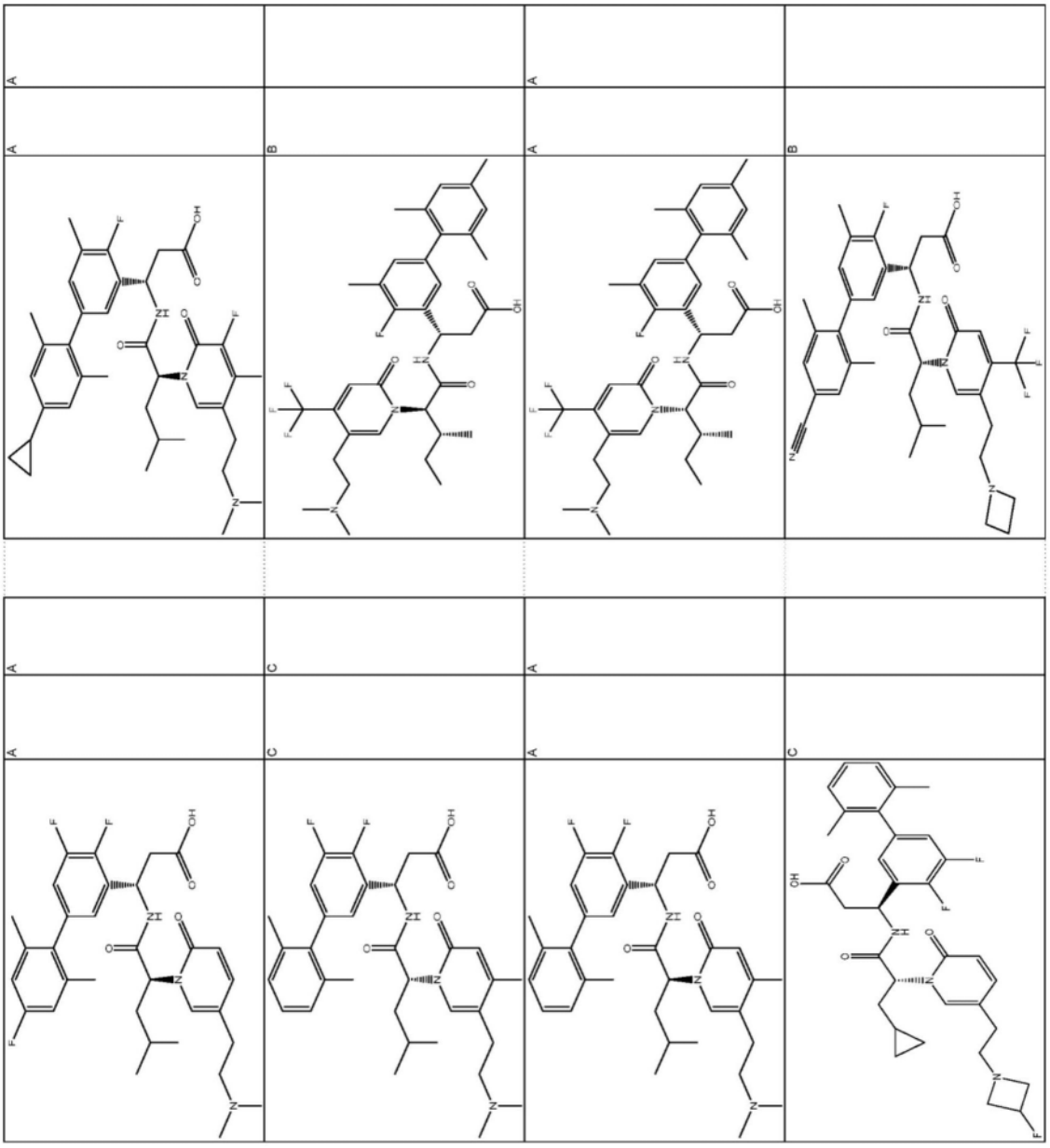


图1(续)

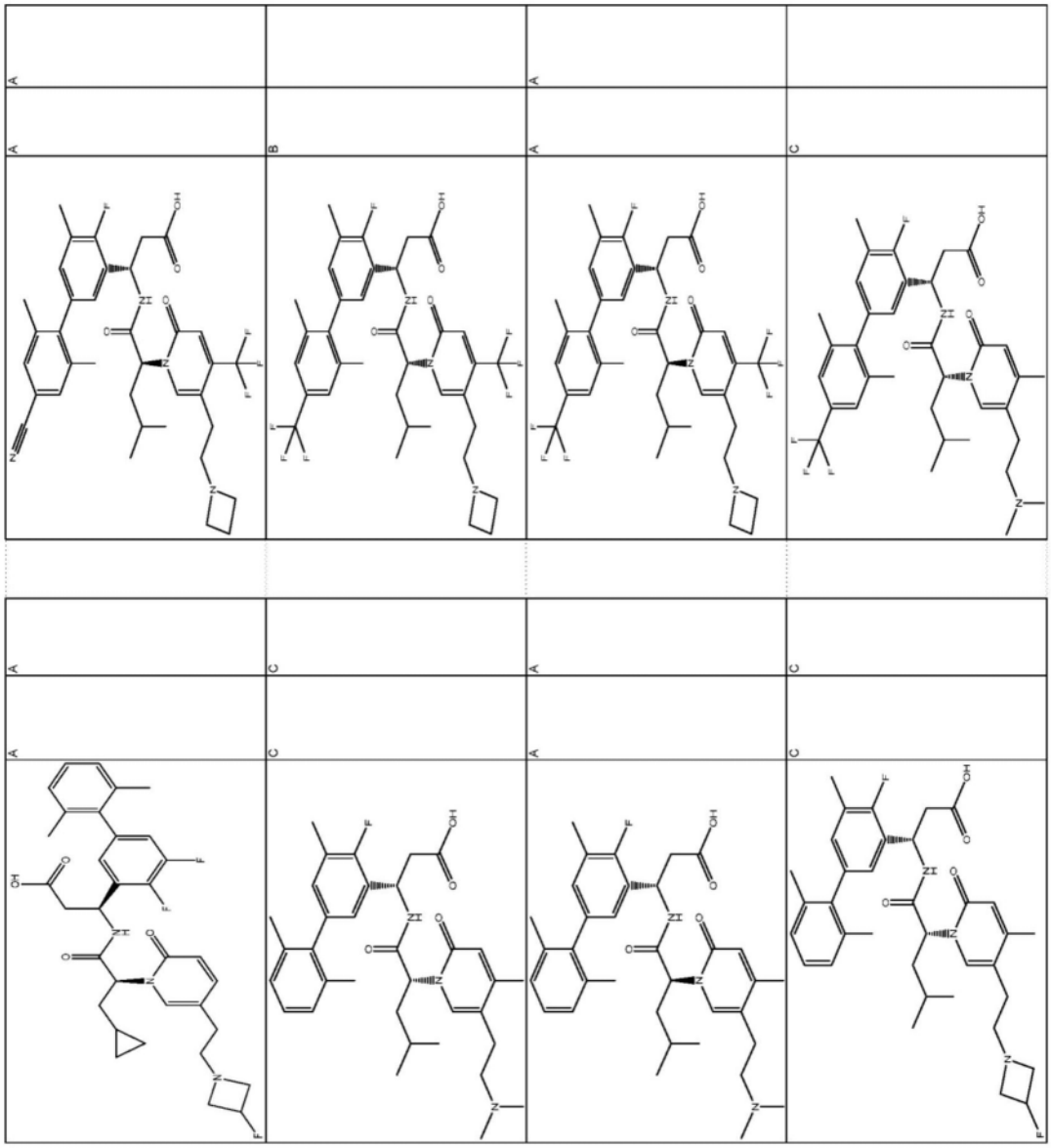


图1(续)

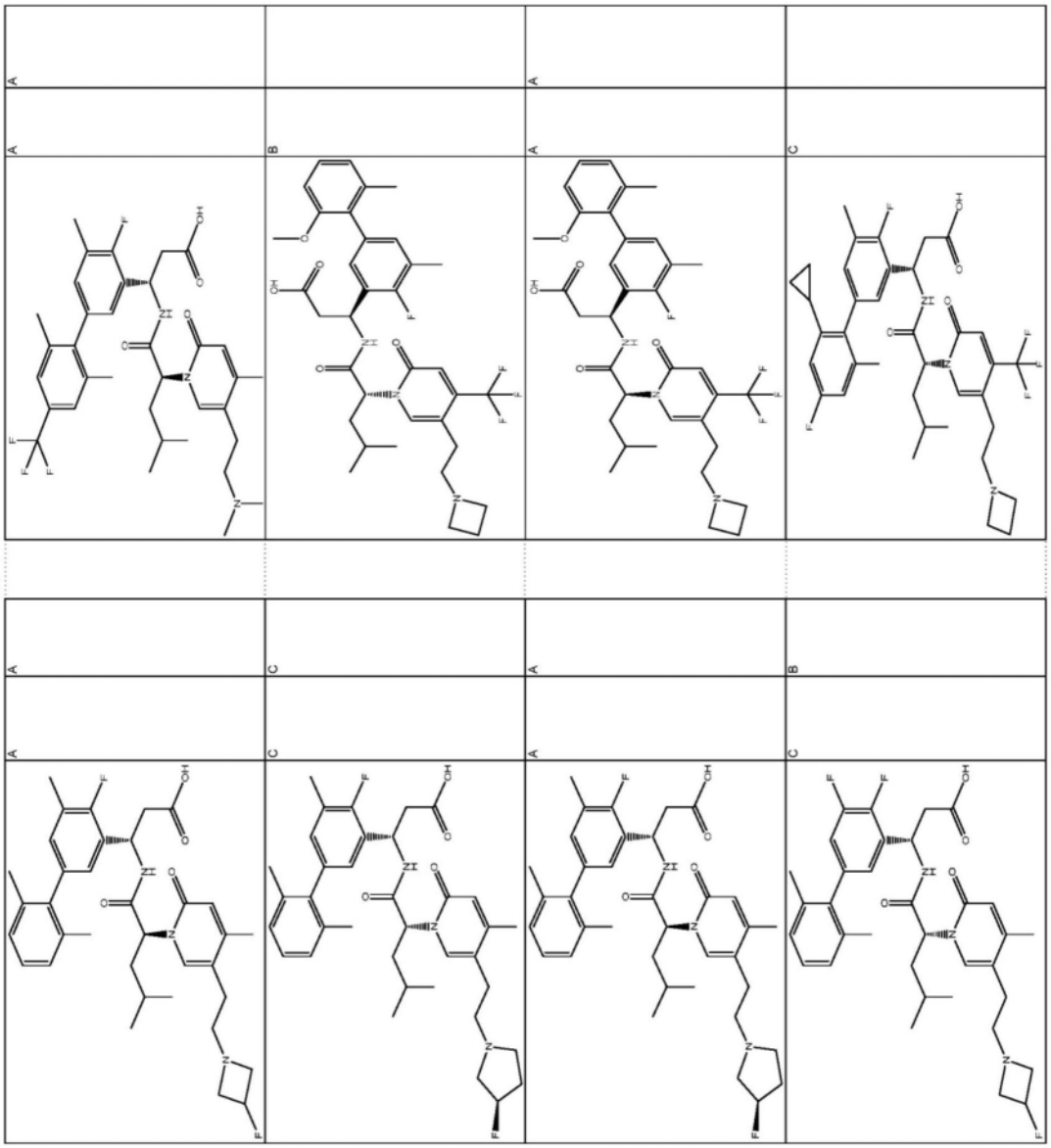


图1(续)

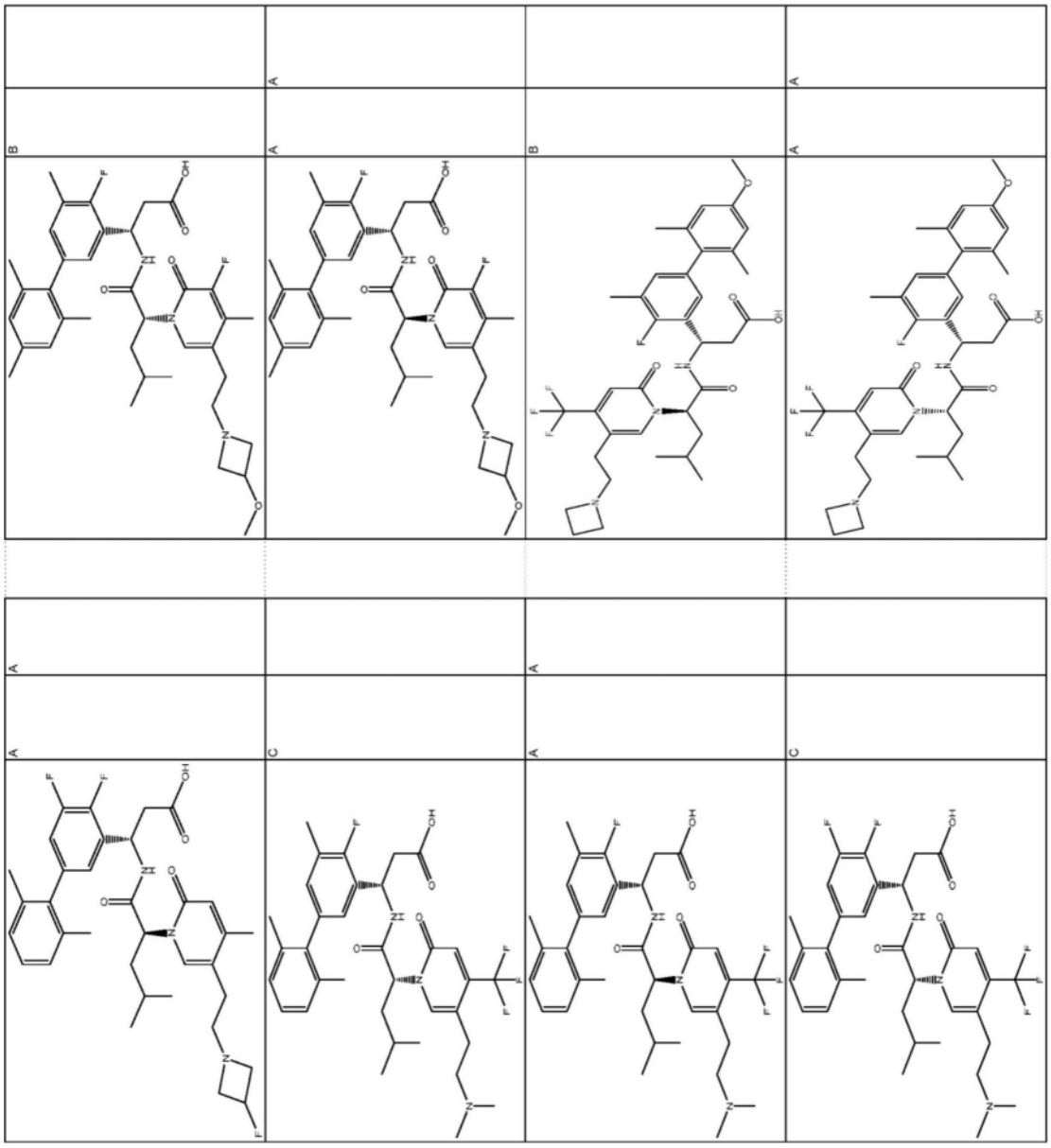


图1(续)

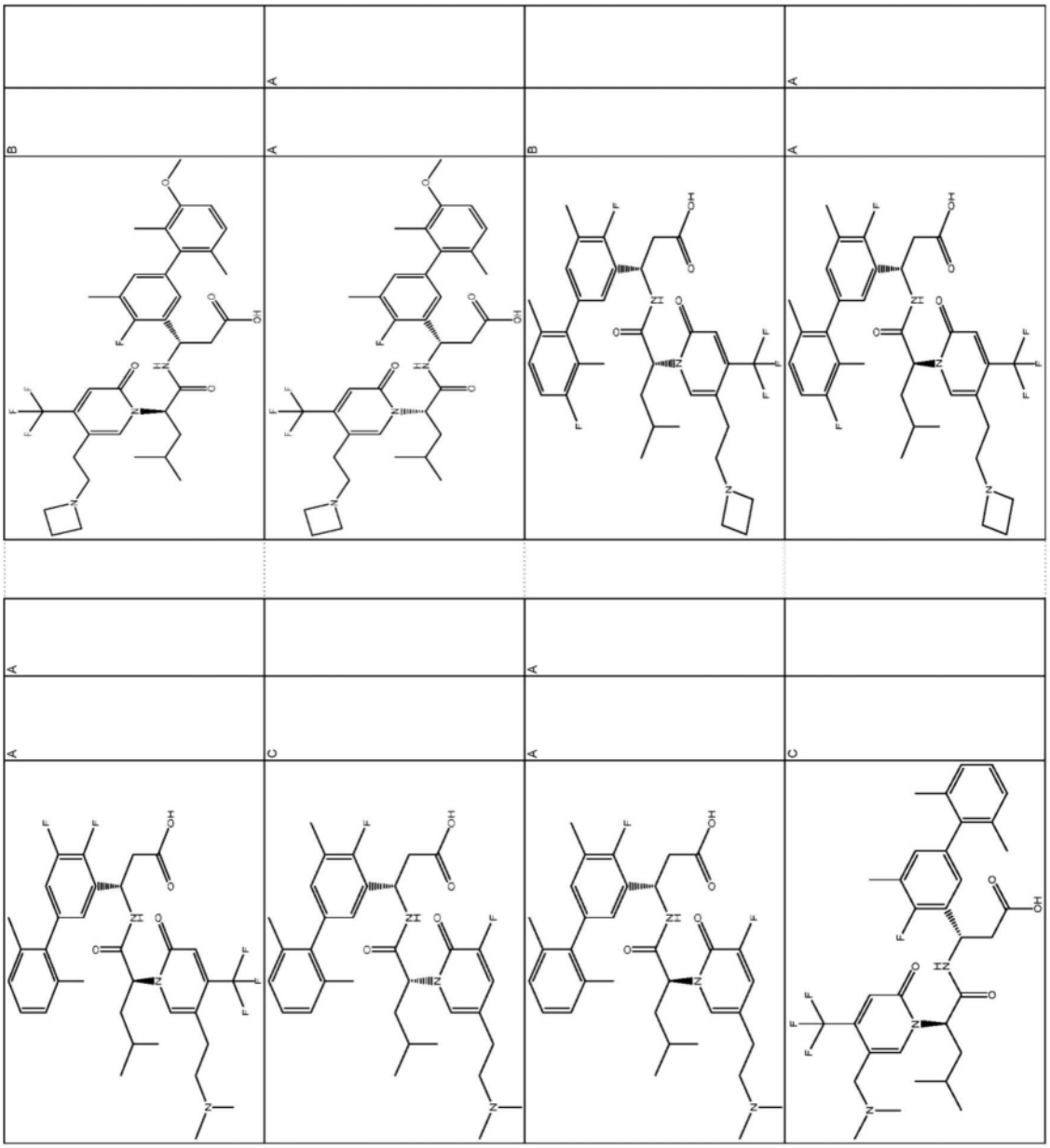


图1(续)

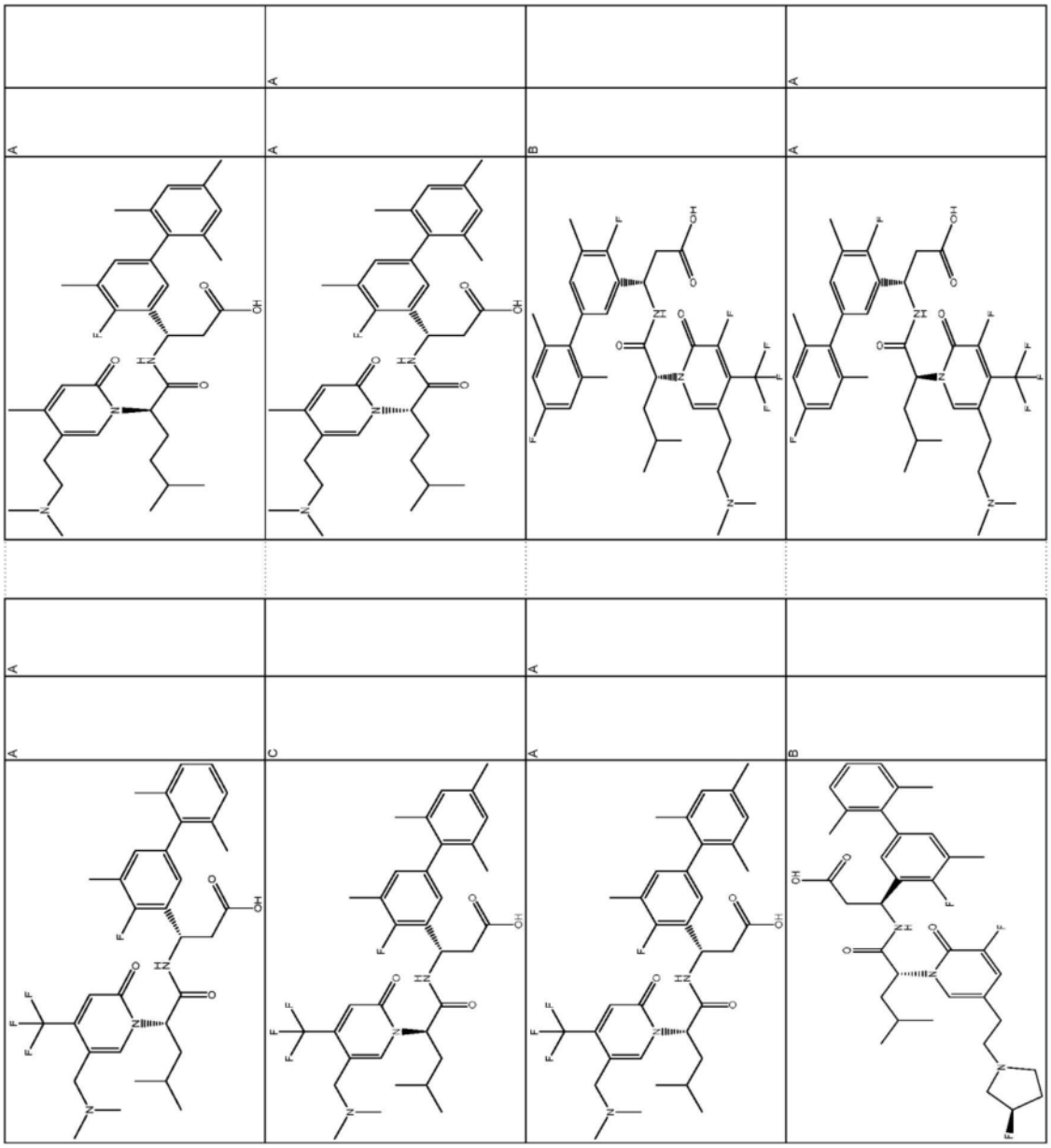


图1(续)

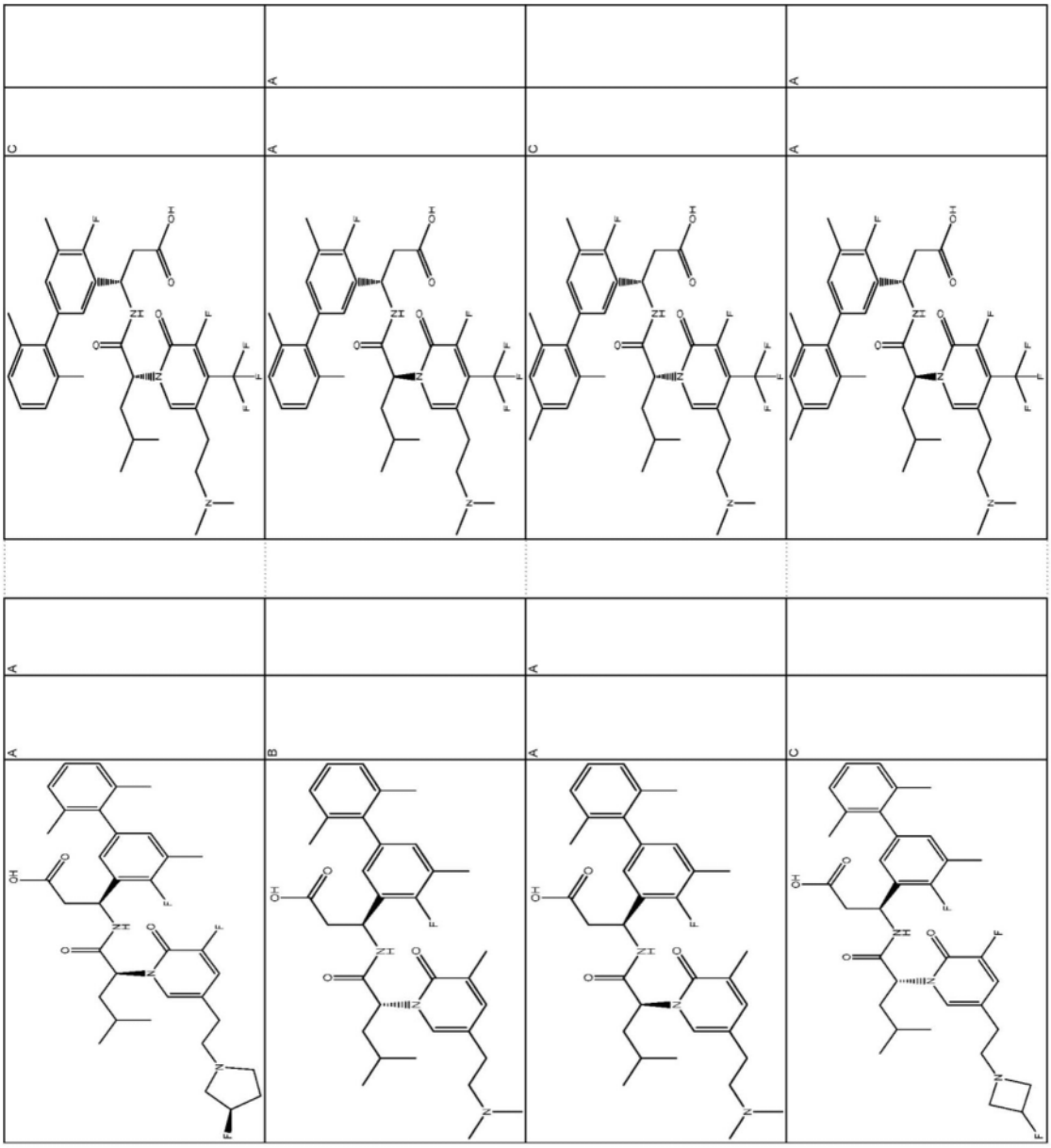


图1(续)

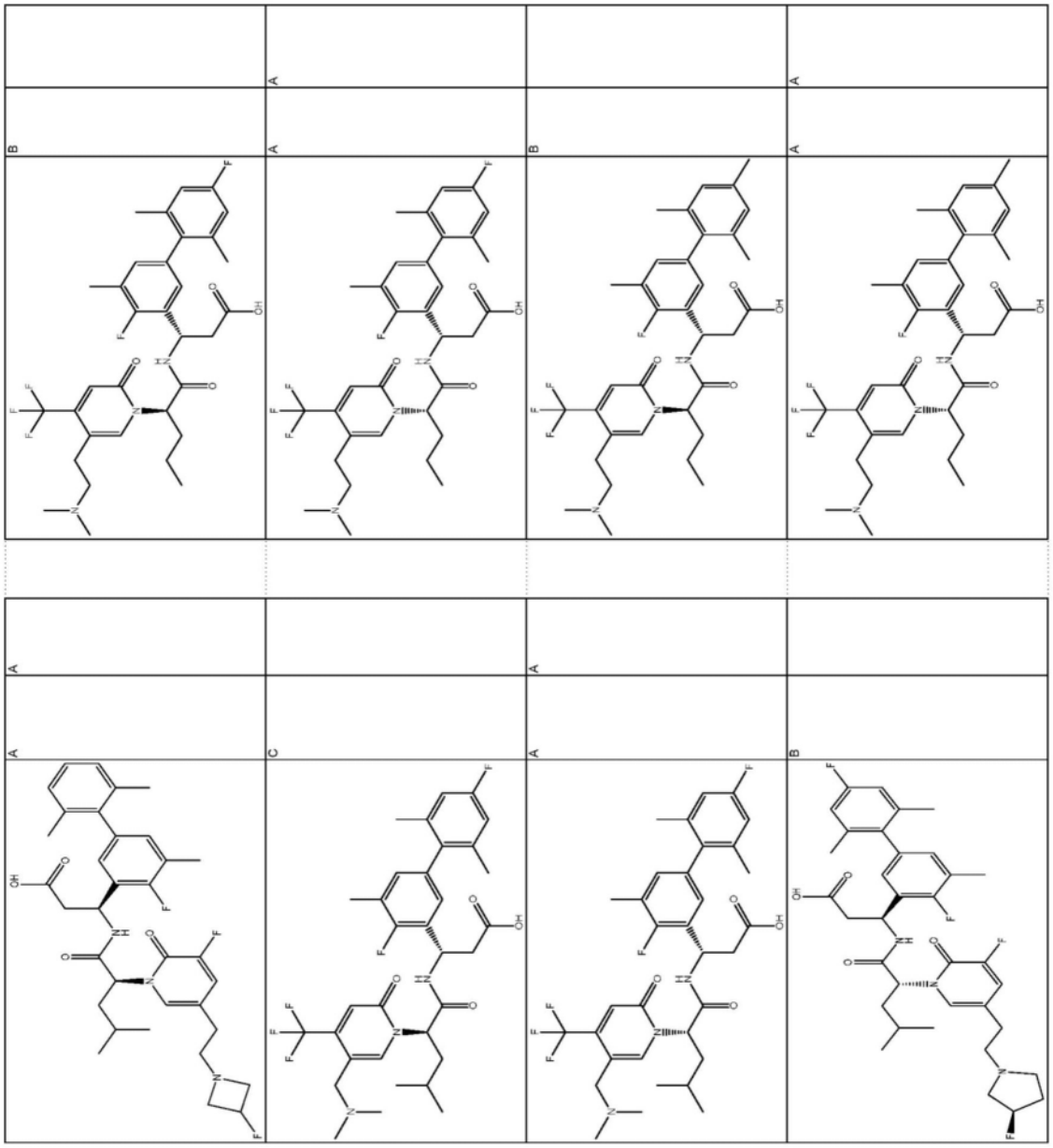


图1(续)

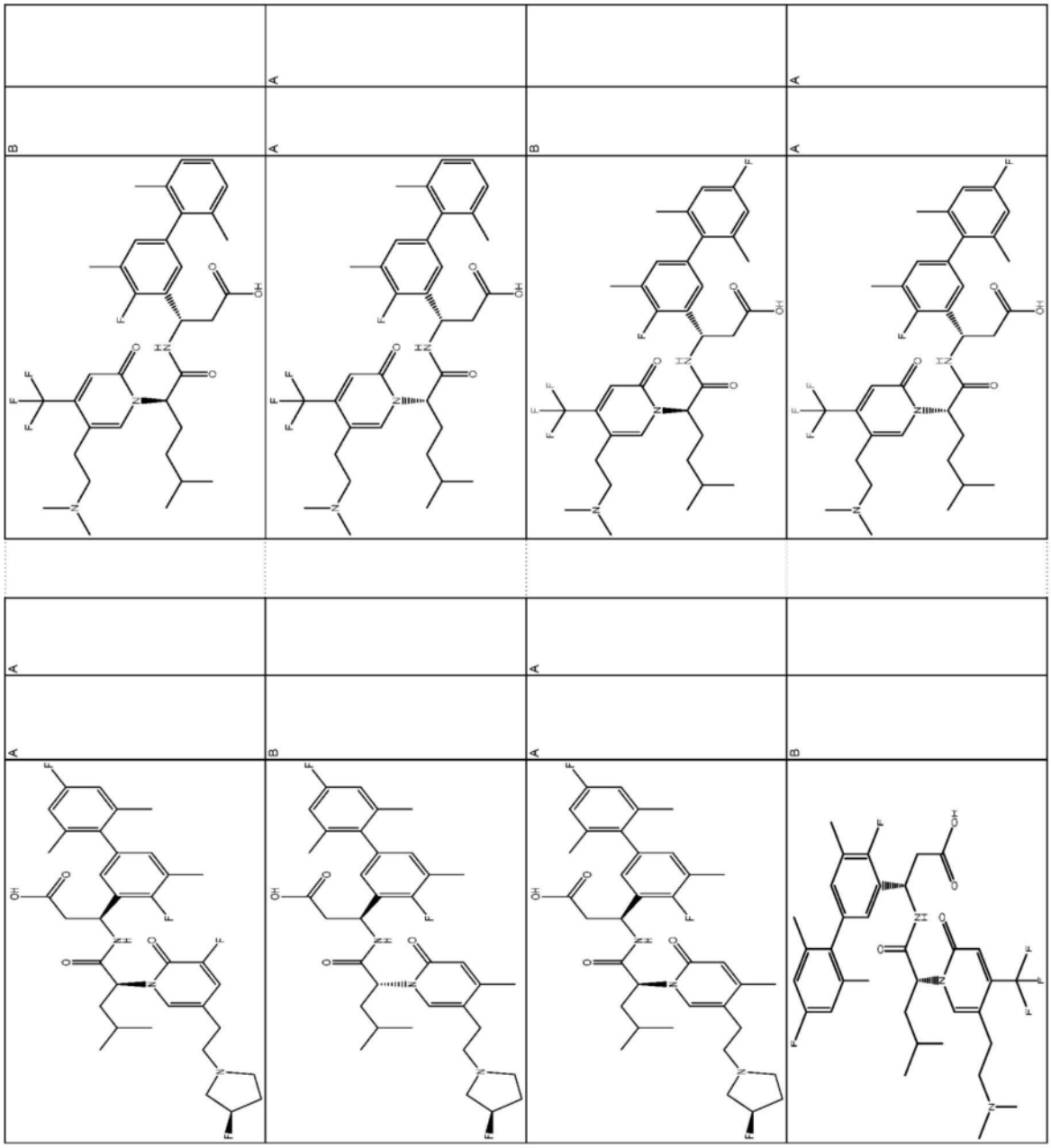


图1(续)

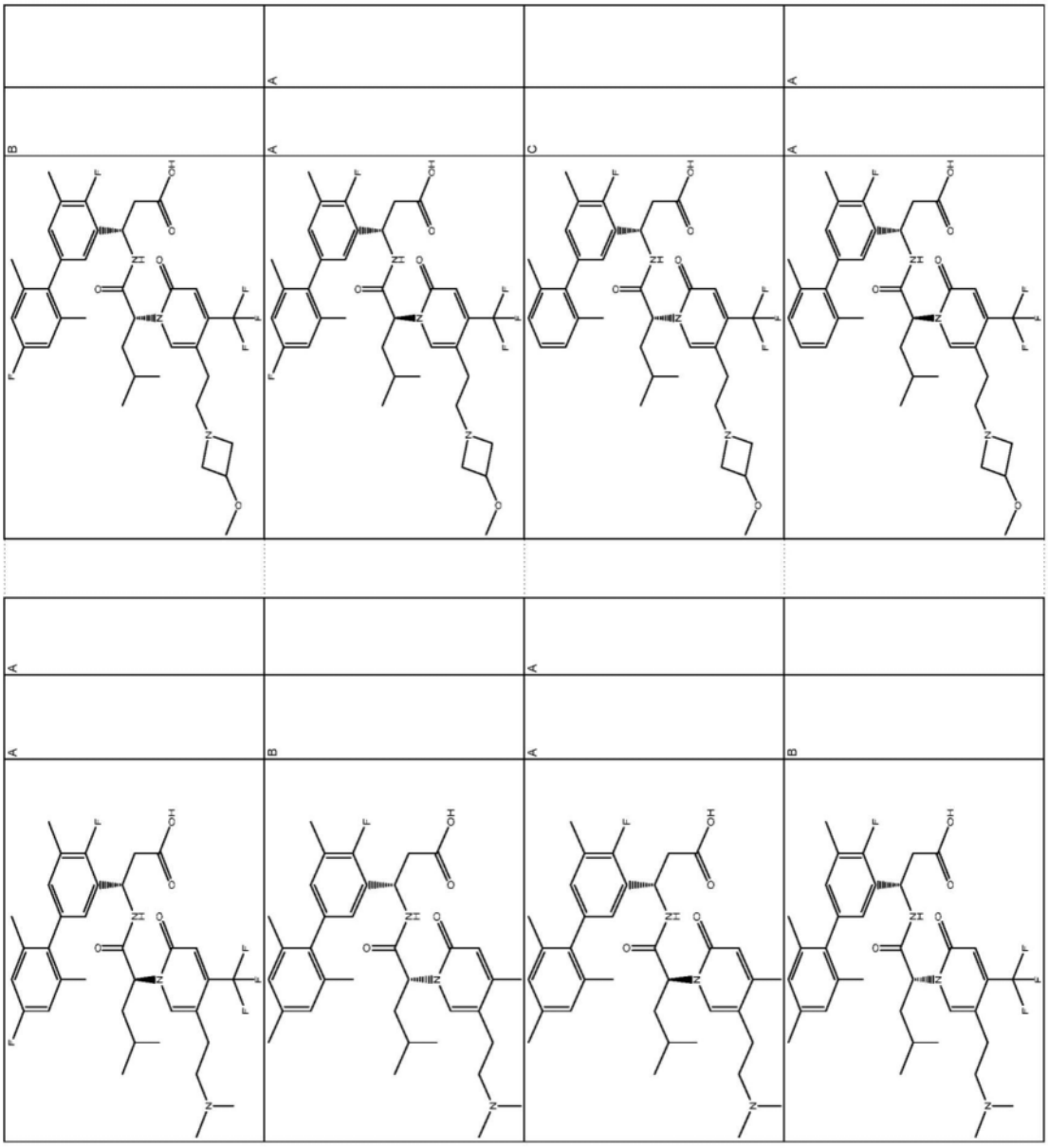


图1(续)

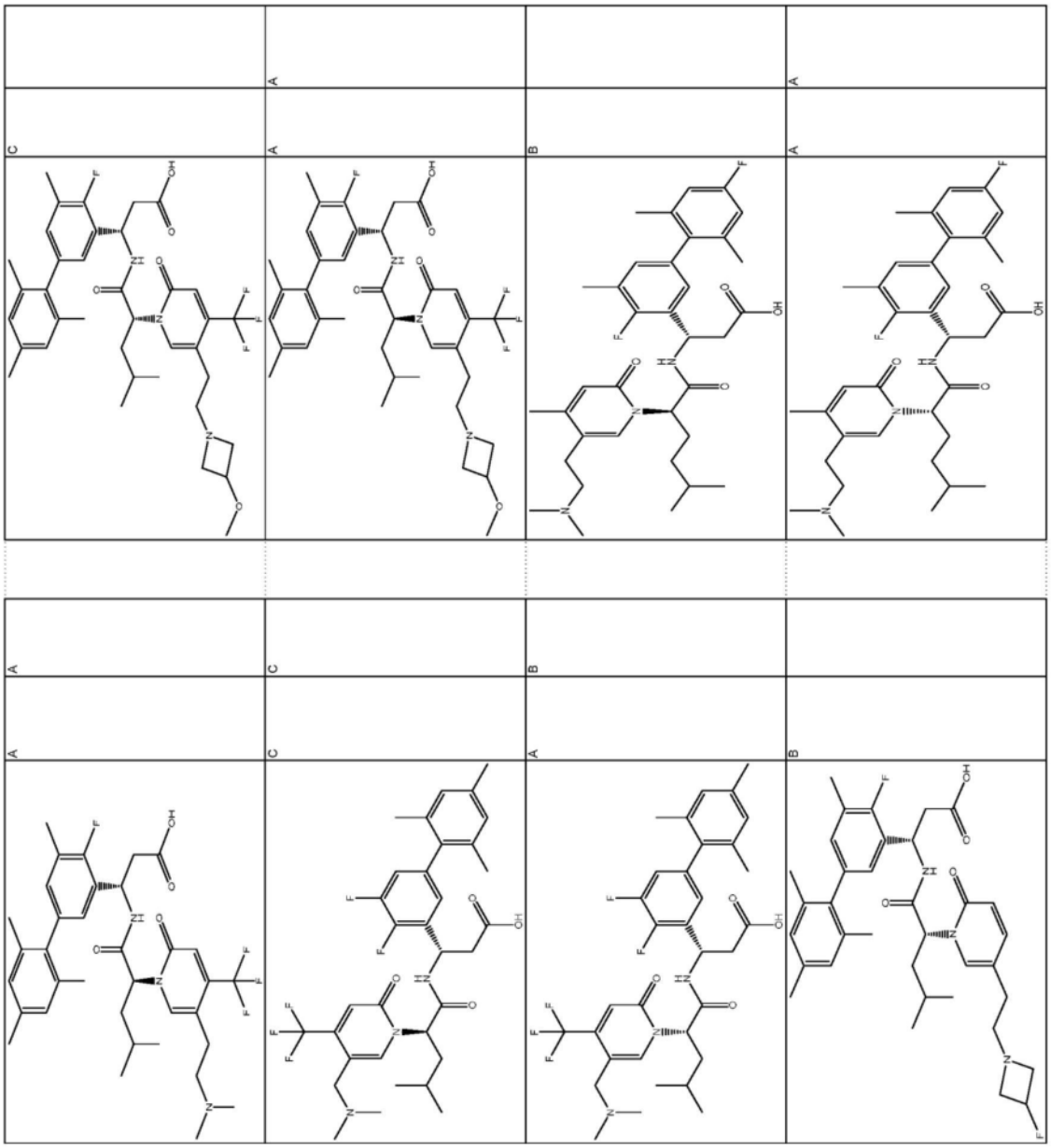


图1(续)

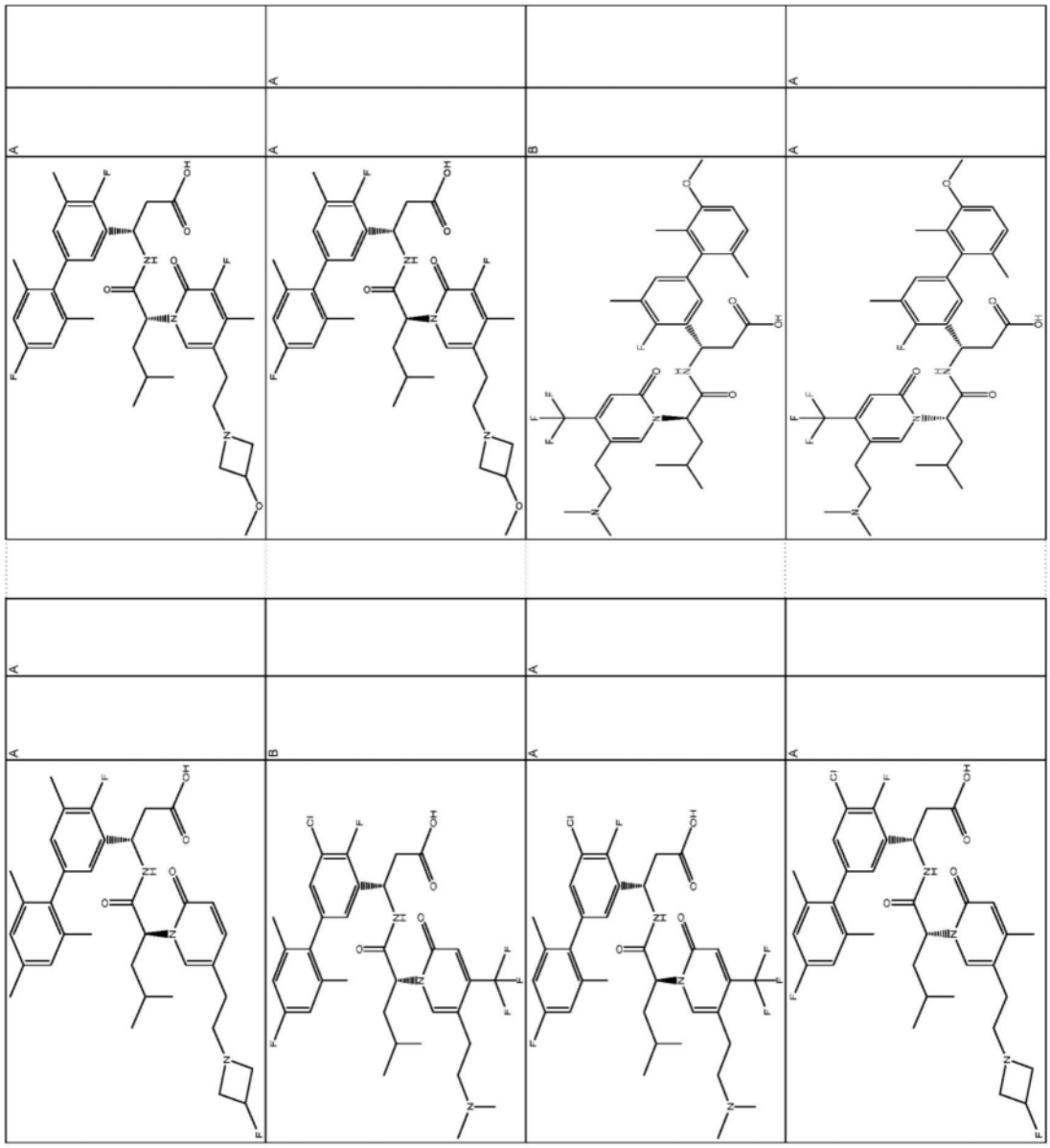


图1(续)

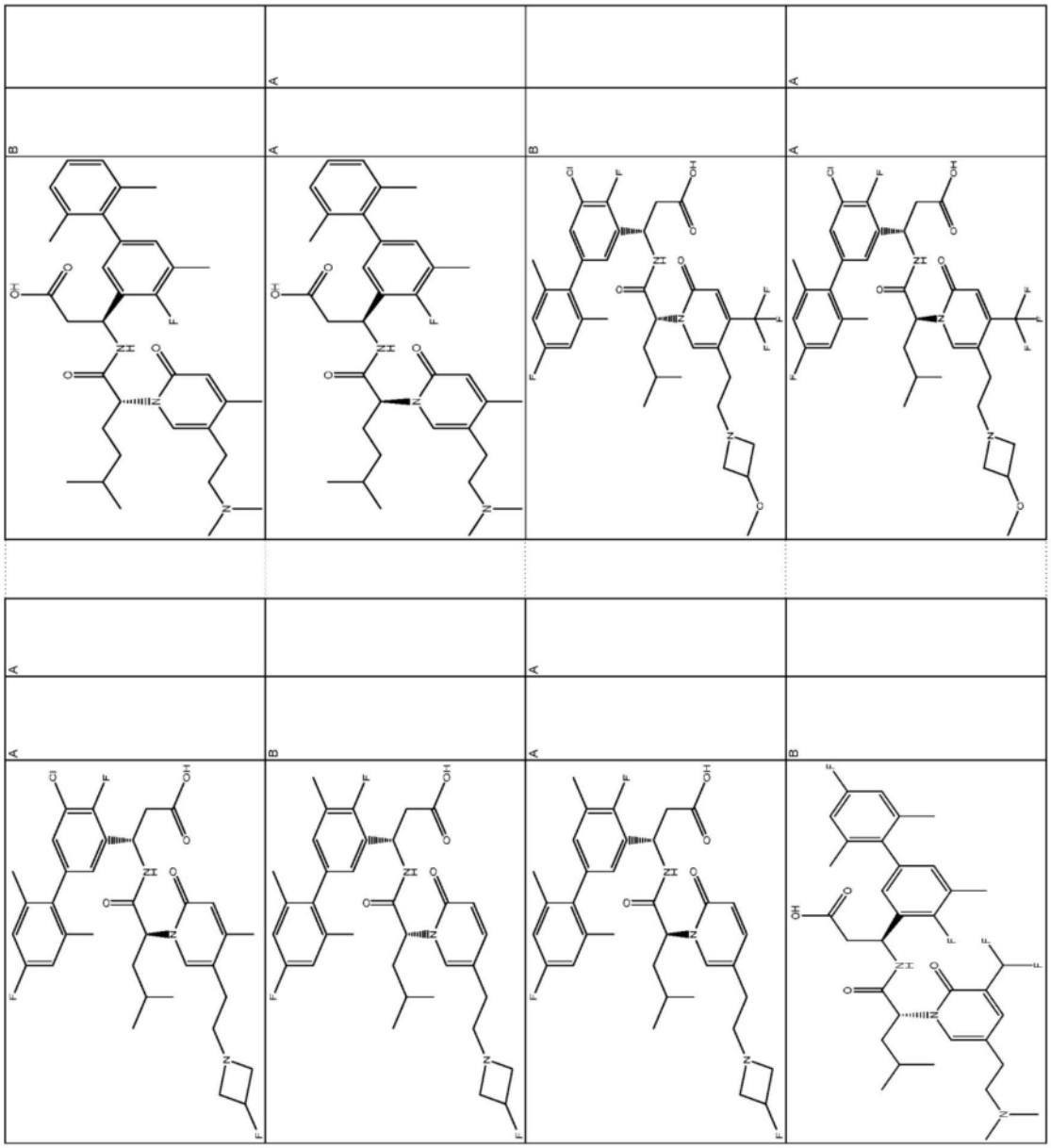


图1(续)

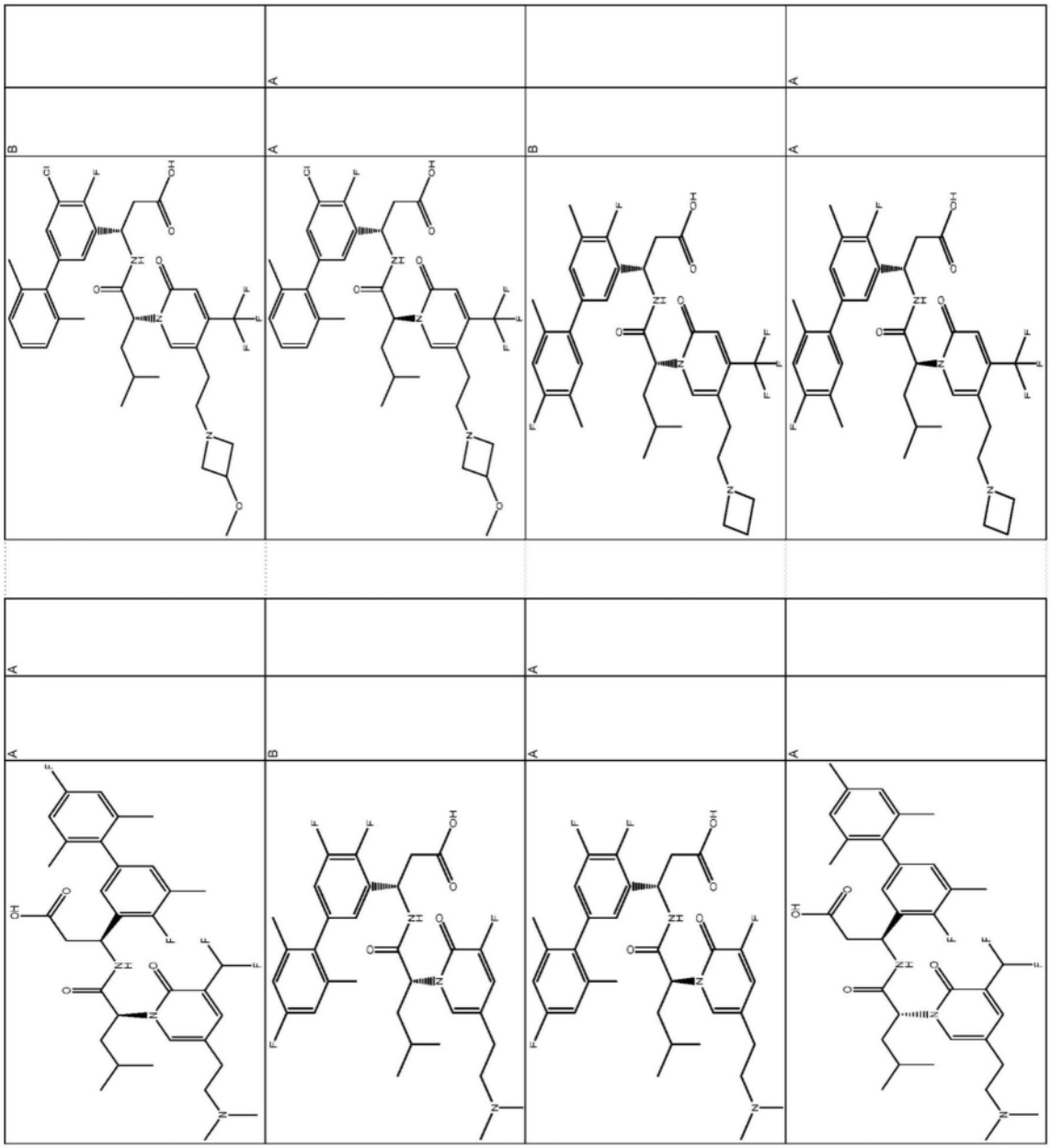


图1(续)

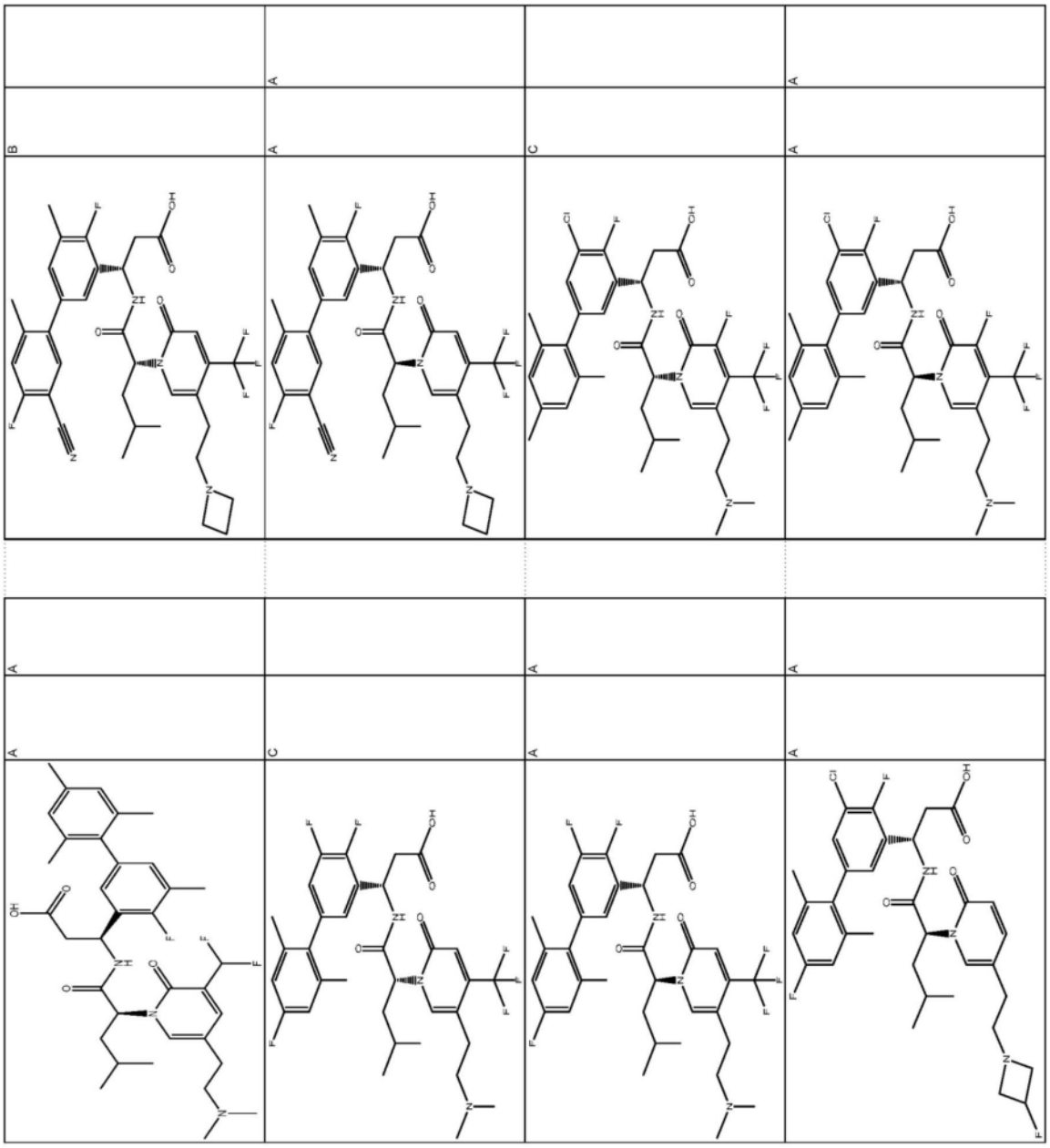


图1(续)

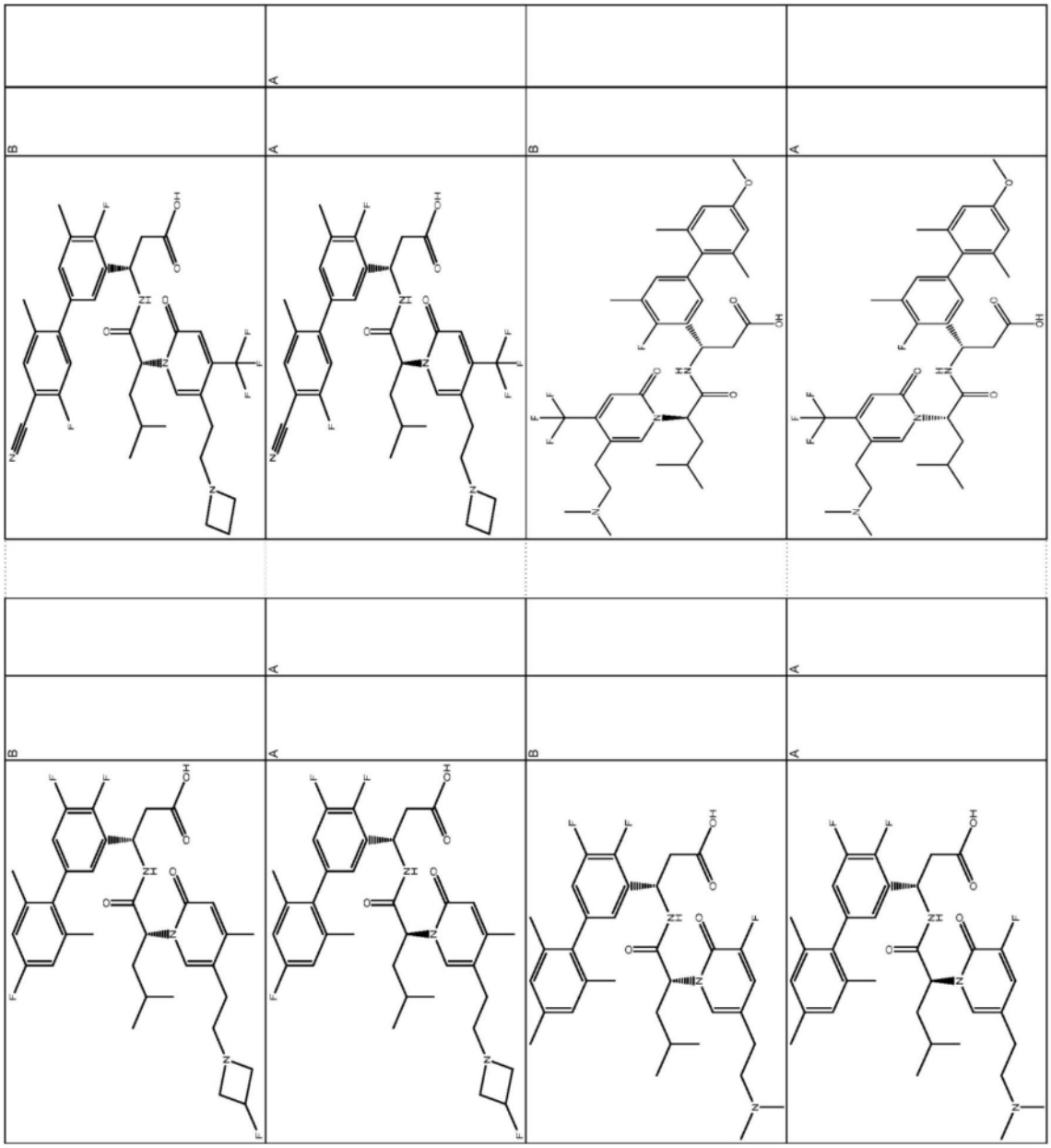


图1(续)

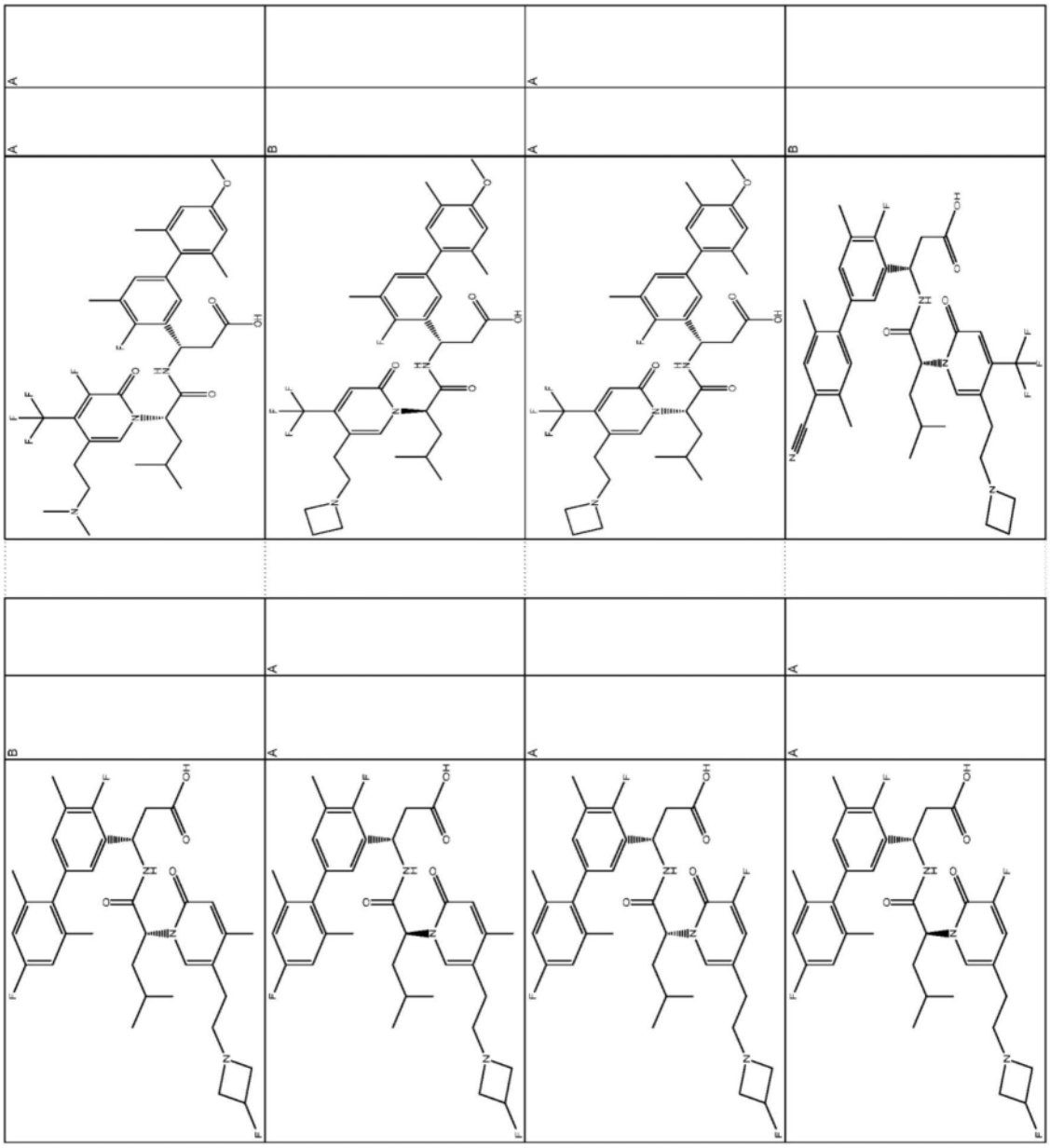


图1(续)

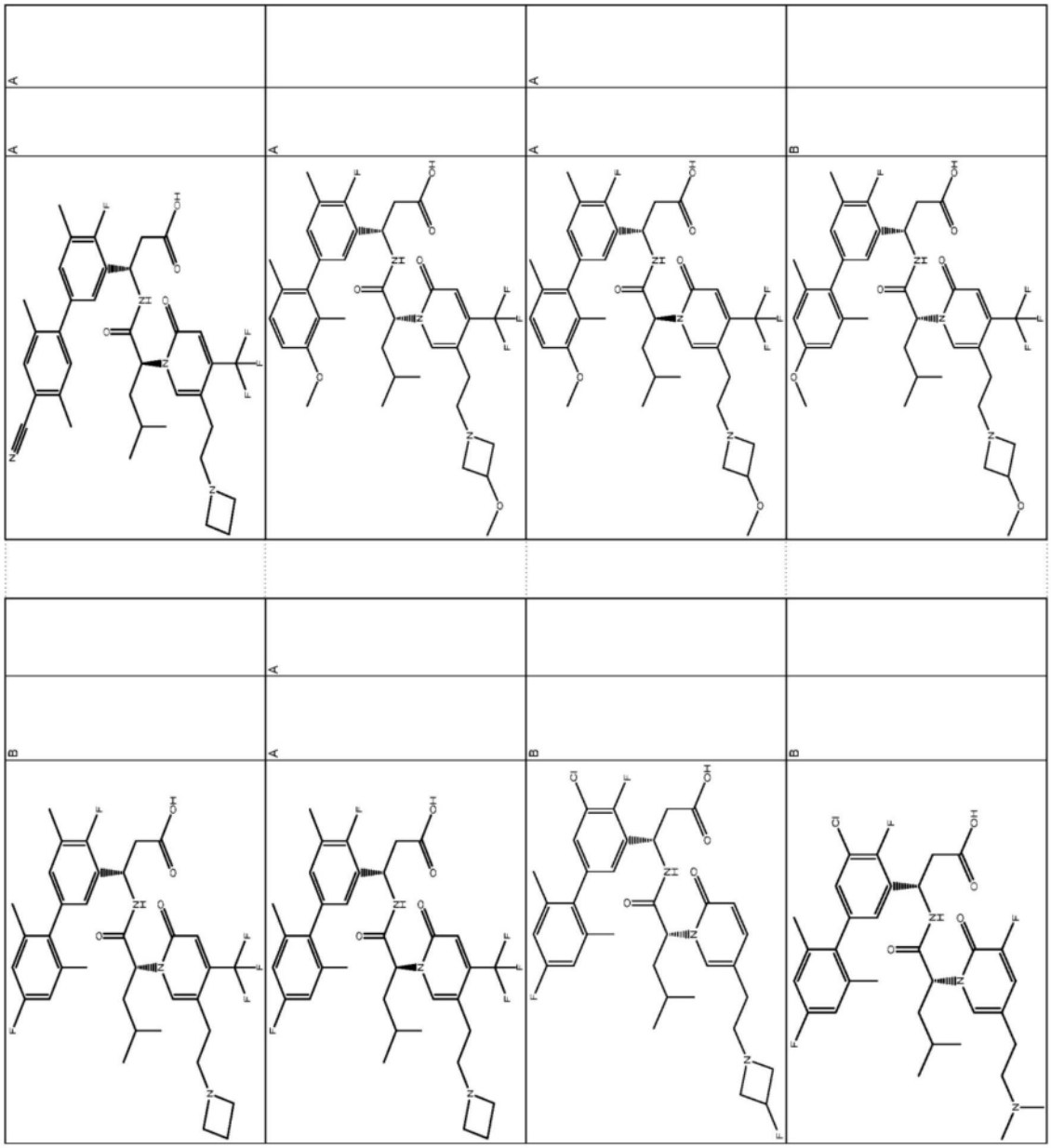


图1(续)

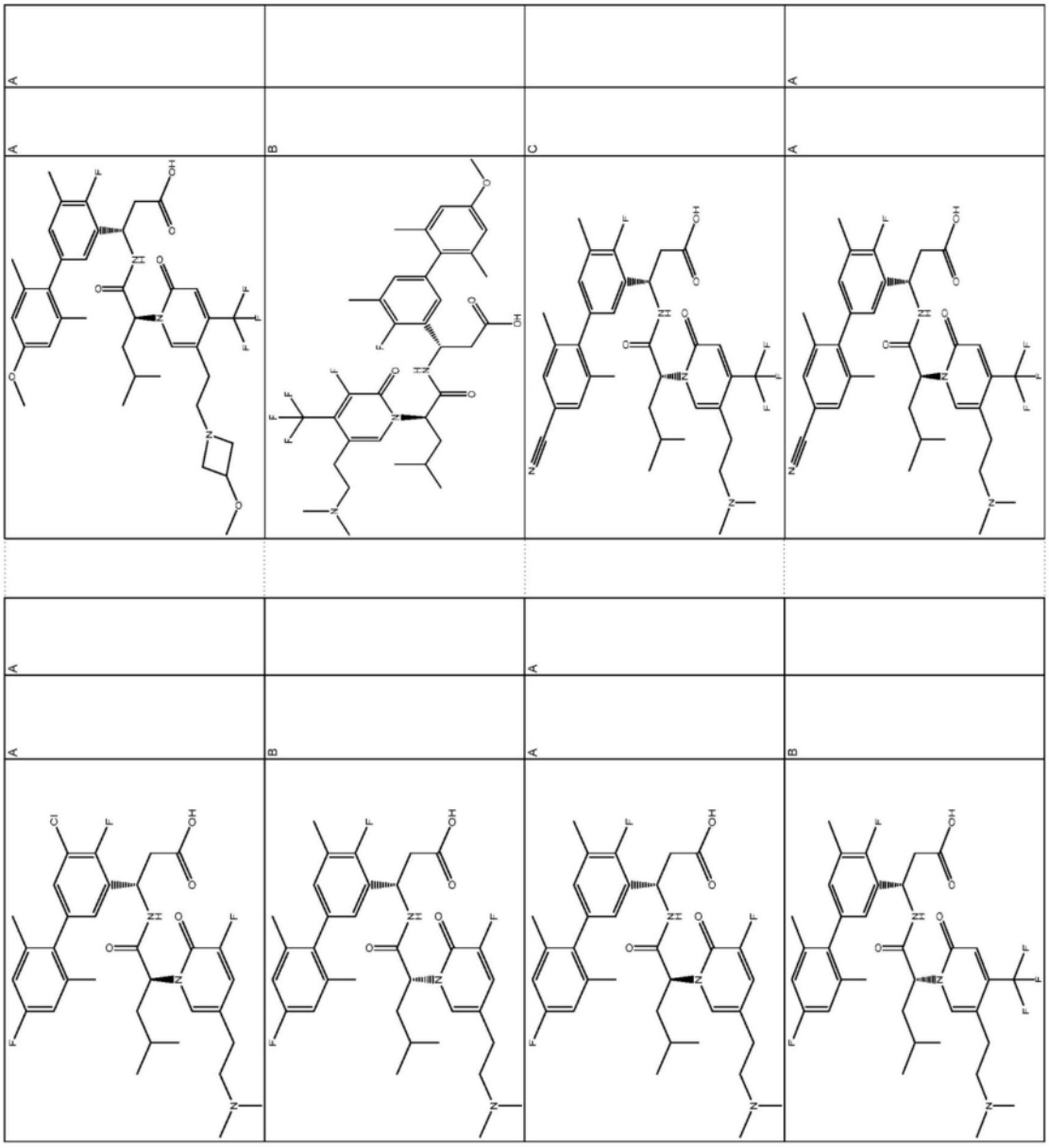


图1(续)

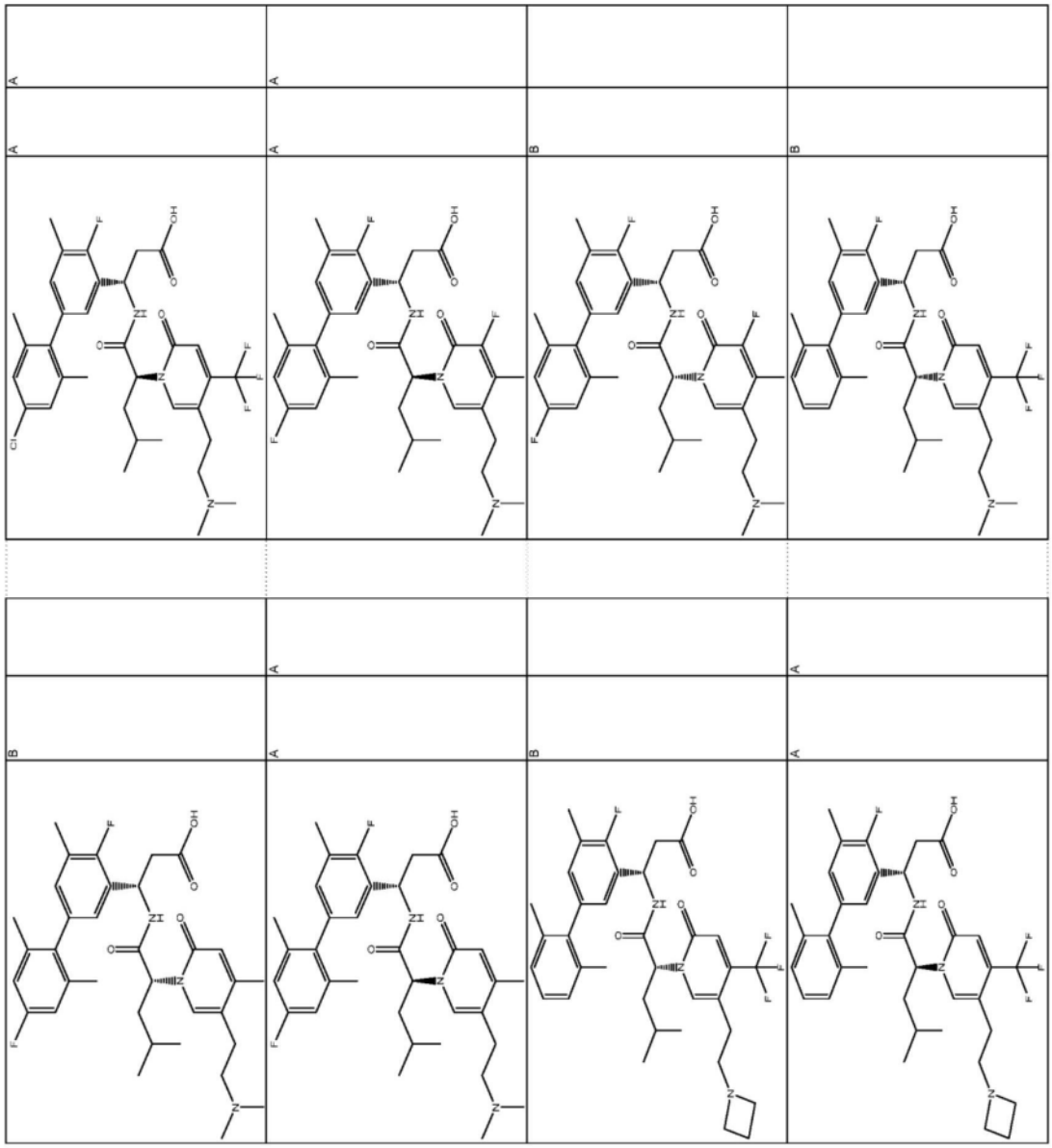


图1(续)

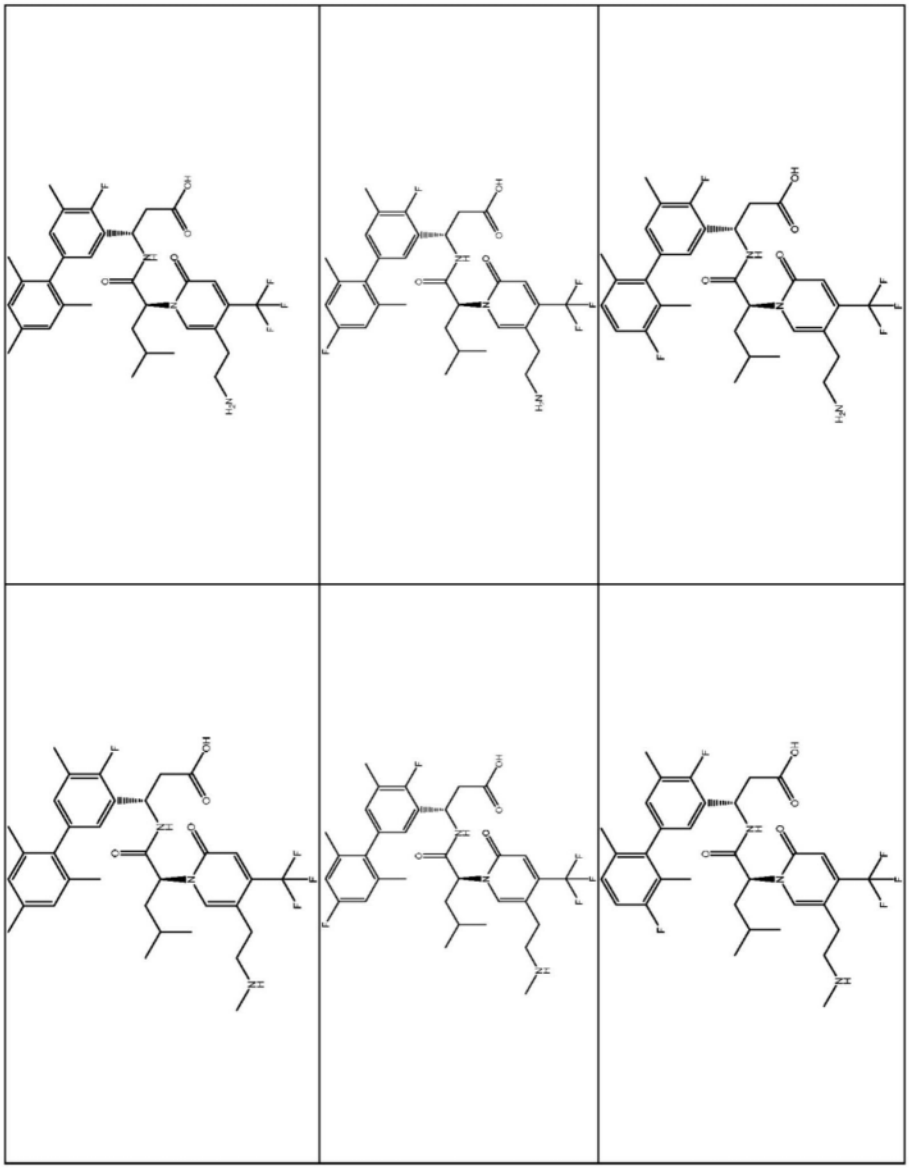


图2

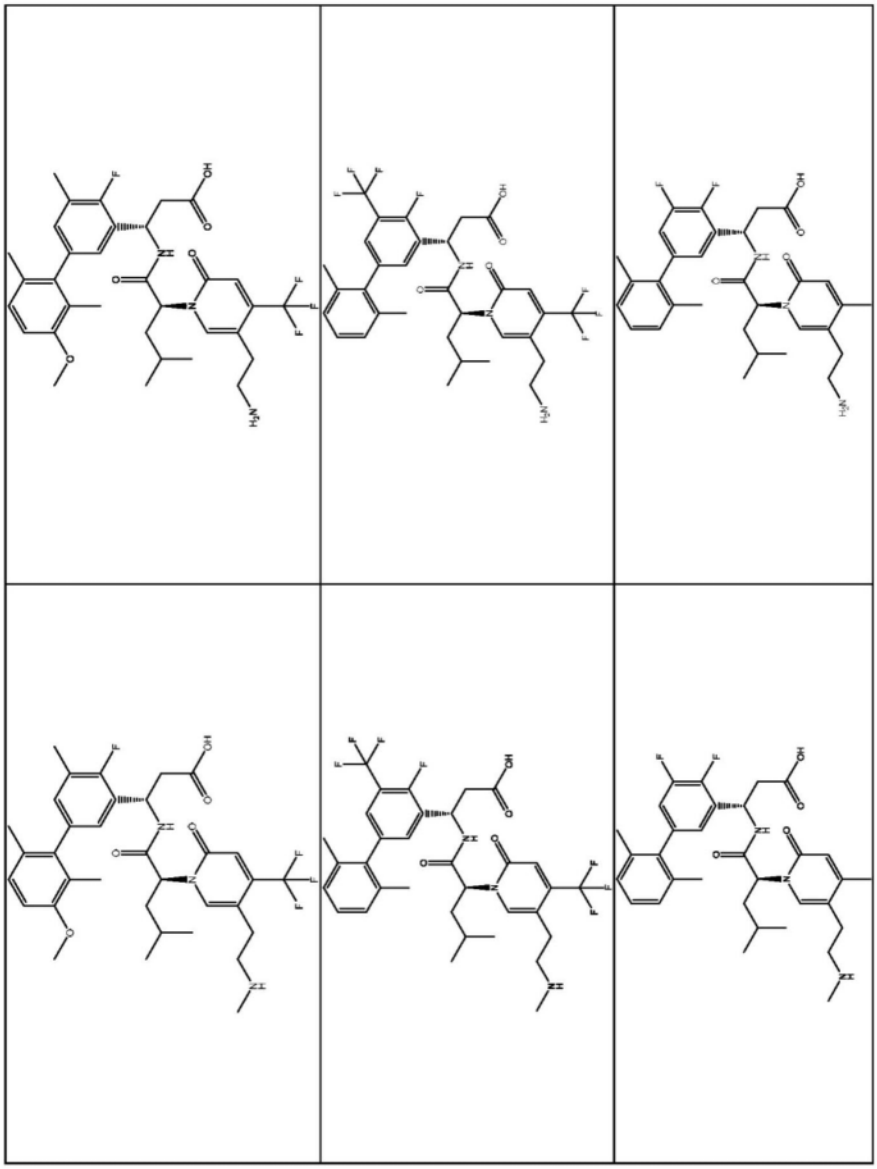


图2(续)

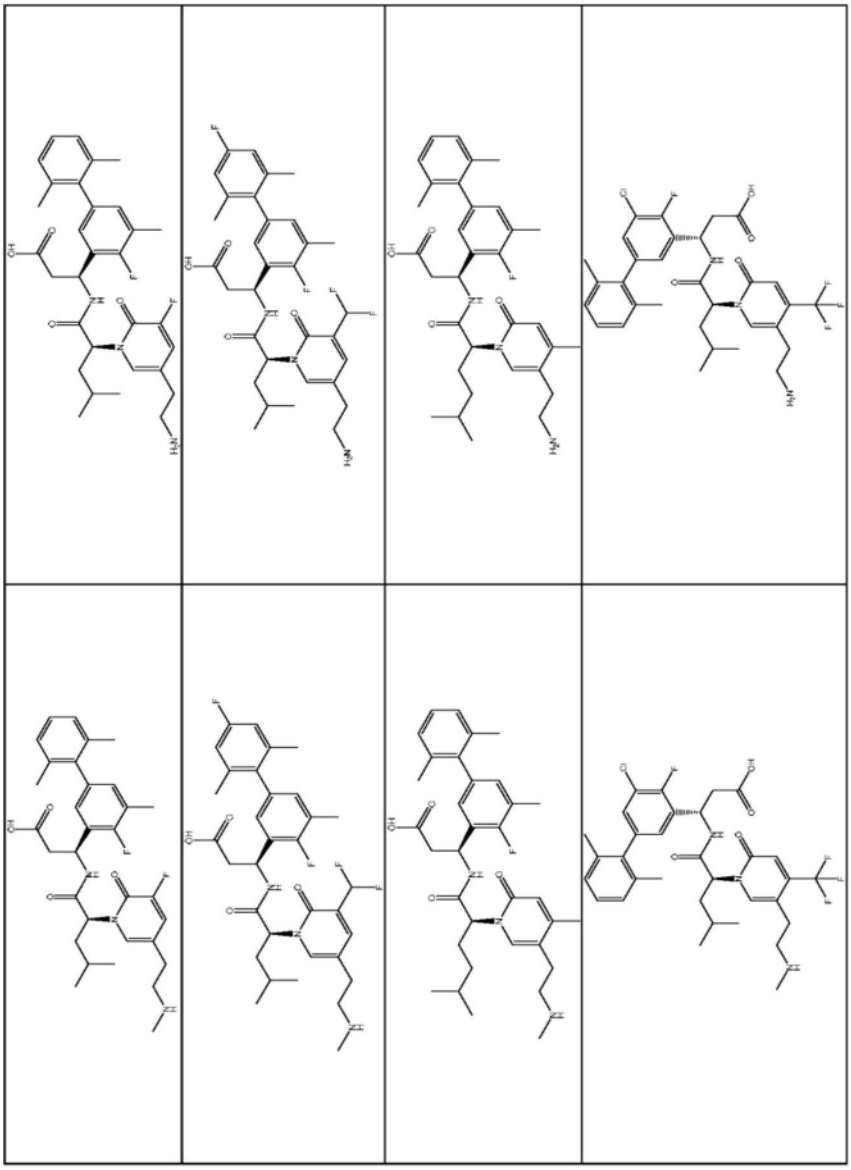


图2(续)

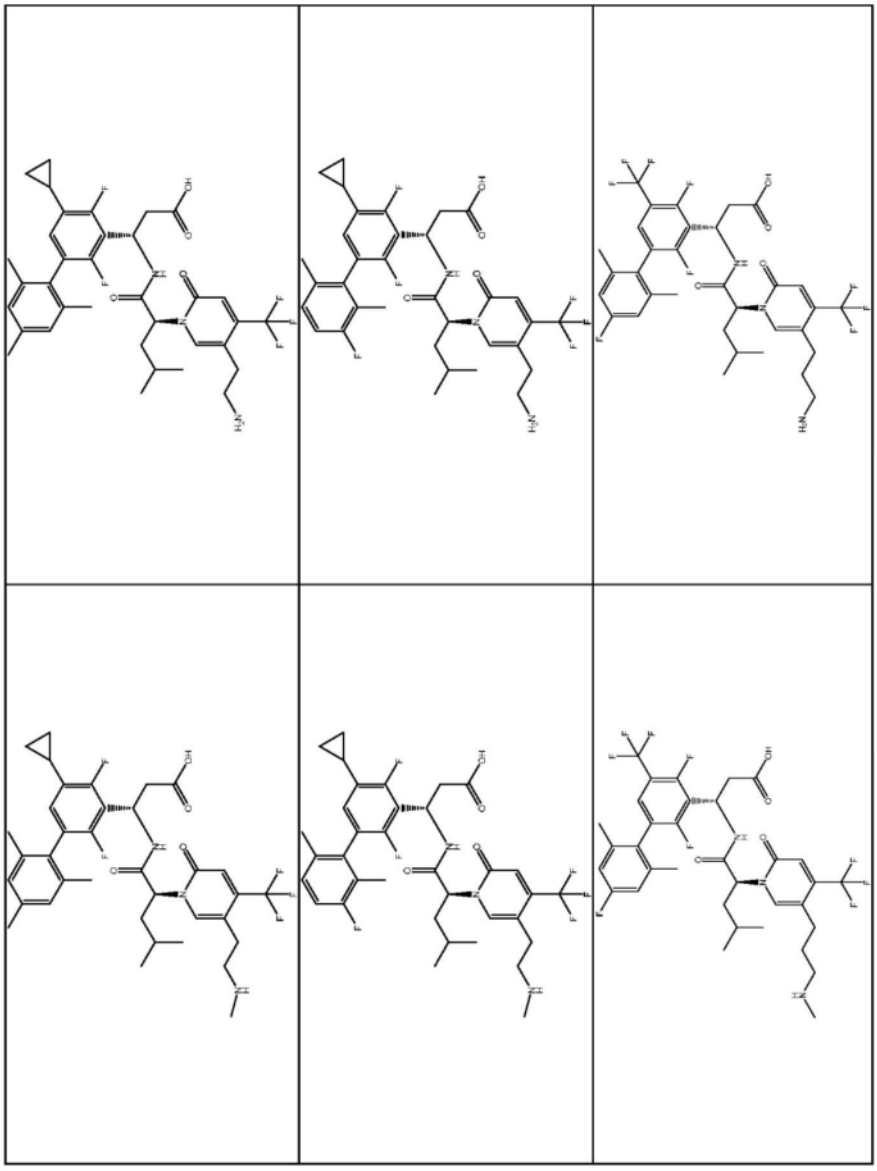


图2(续)

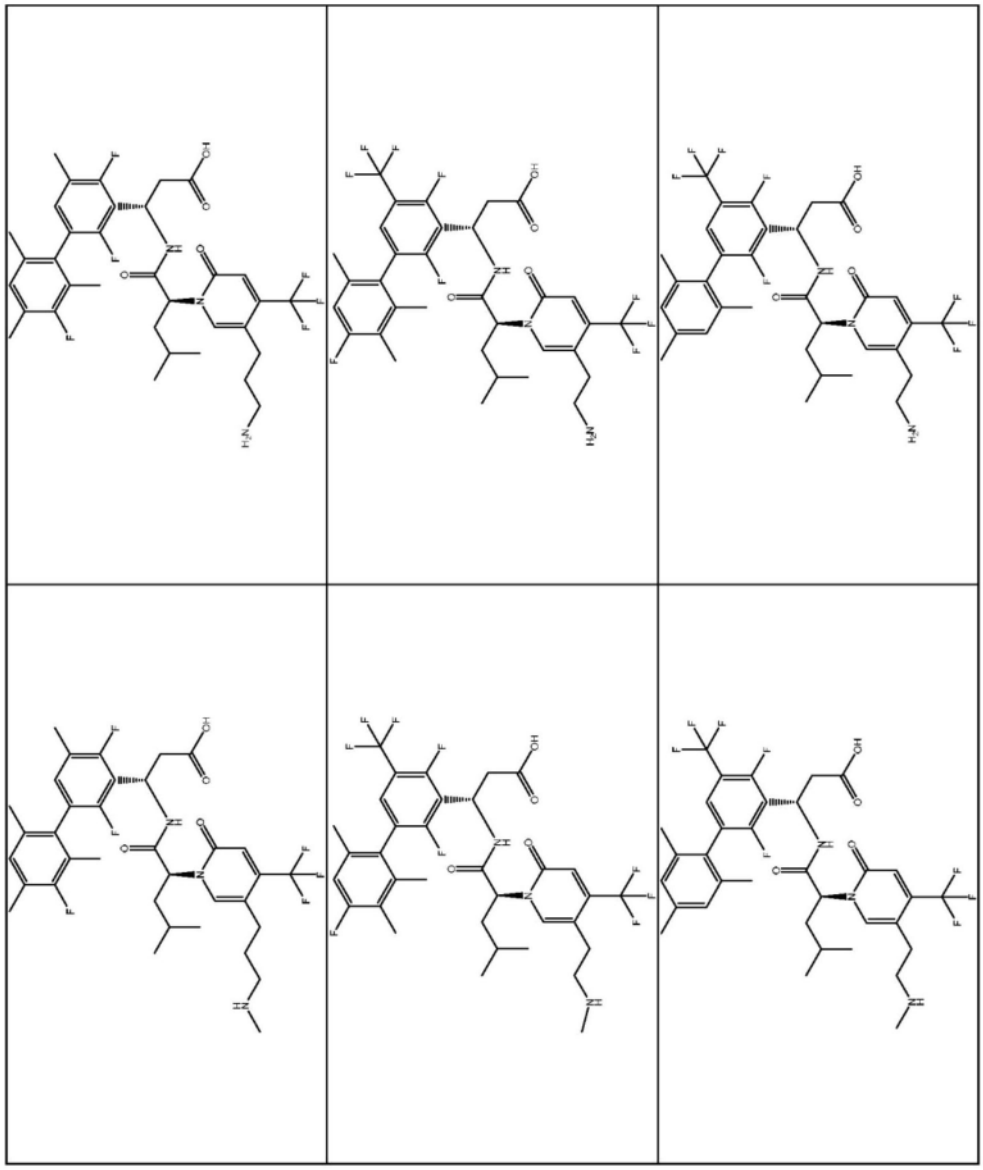


图2(续)

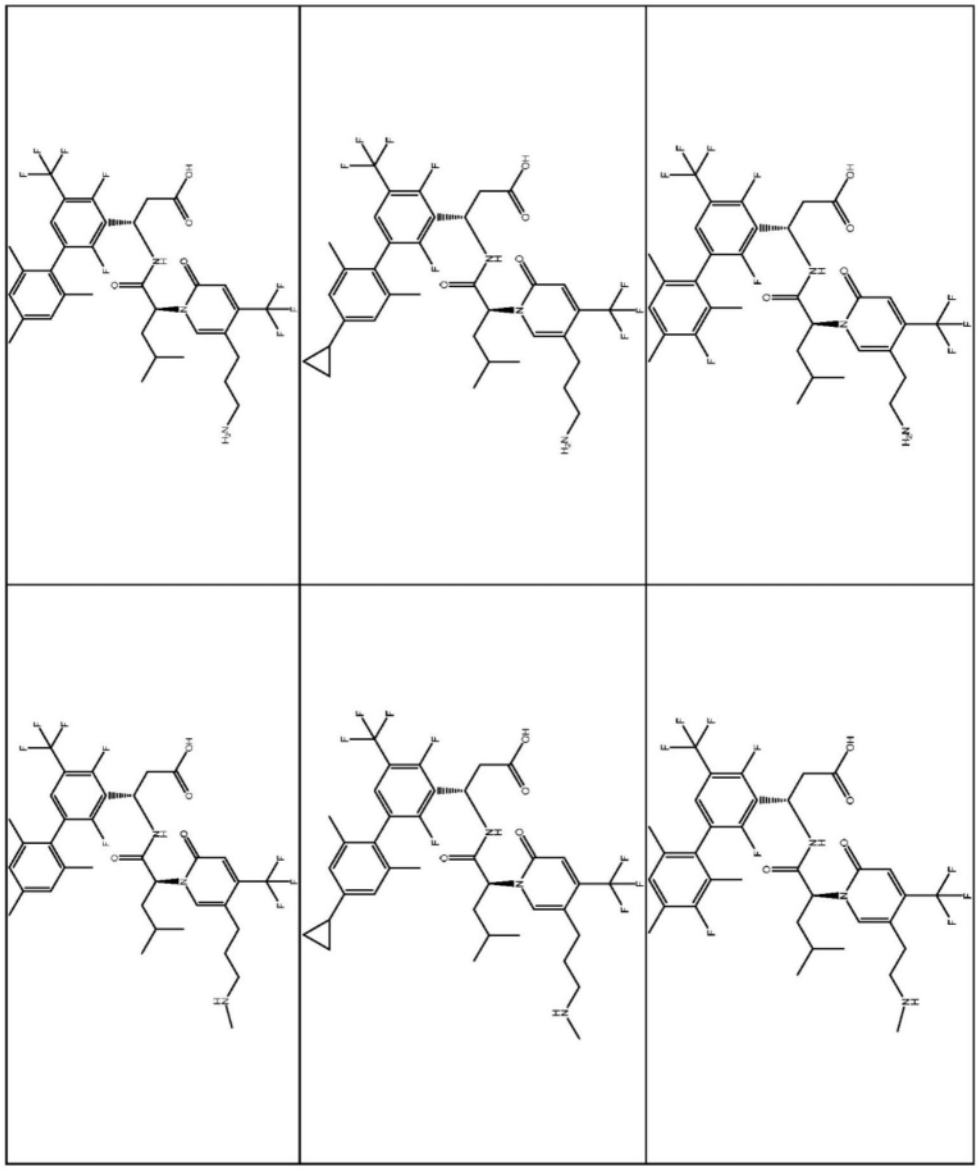


图2(续)

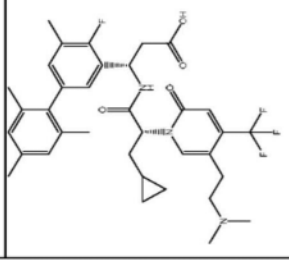
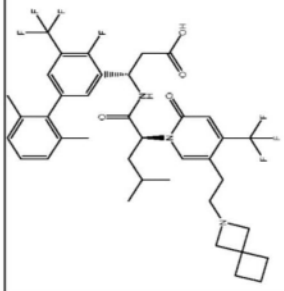
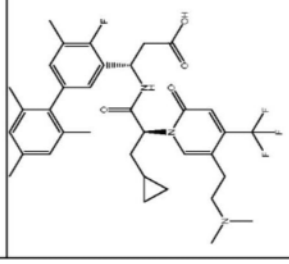
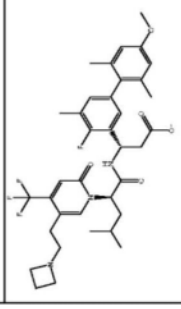
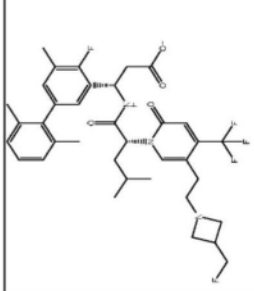
化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]		化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B				C	
	A	A			A	B
	B				A	

图3

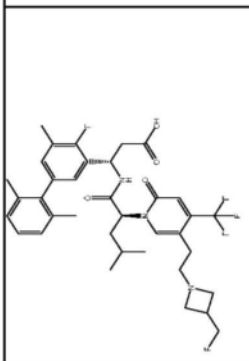
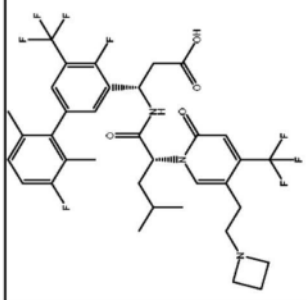
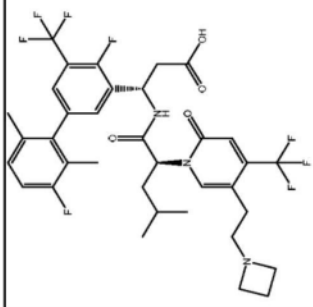
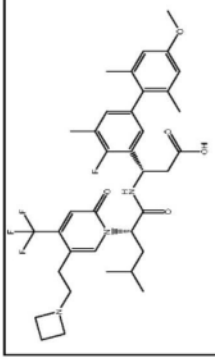
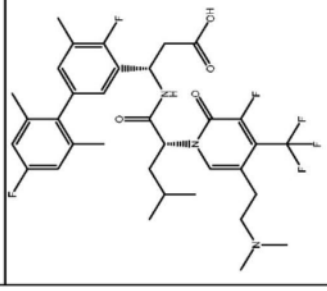
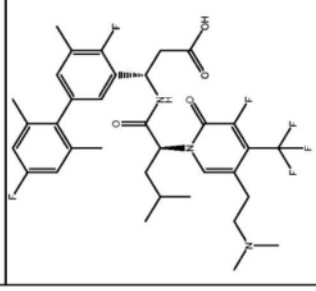
A		A
A	C	A
		
A		A
A	B	A
		

图3(续)

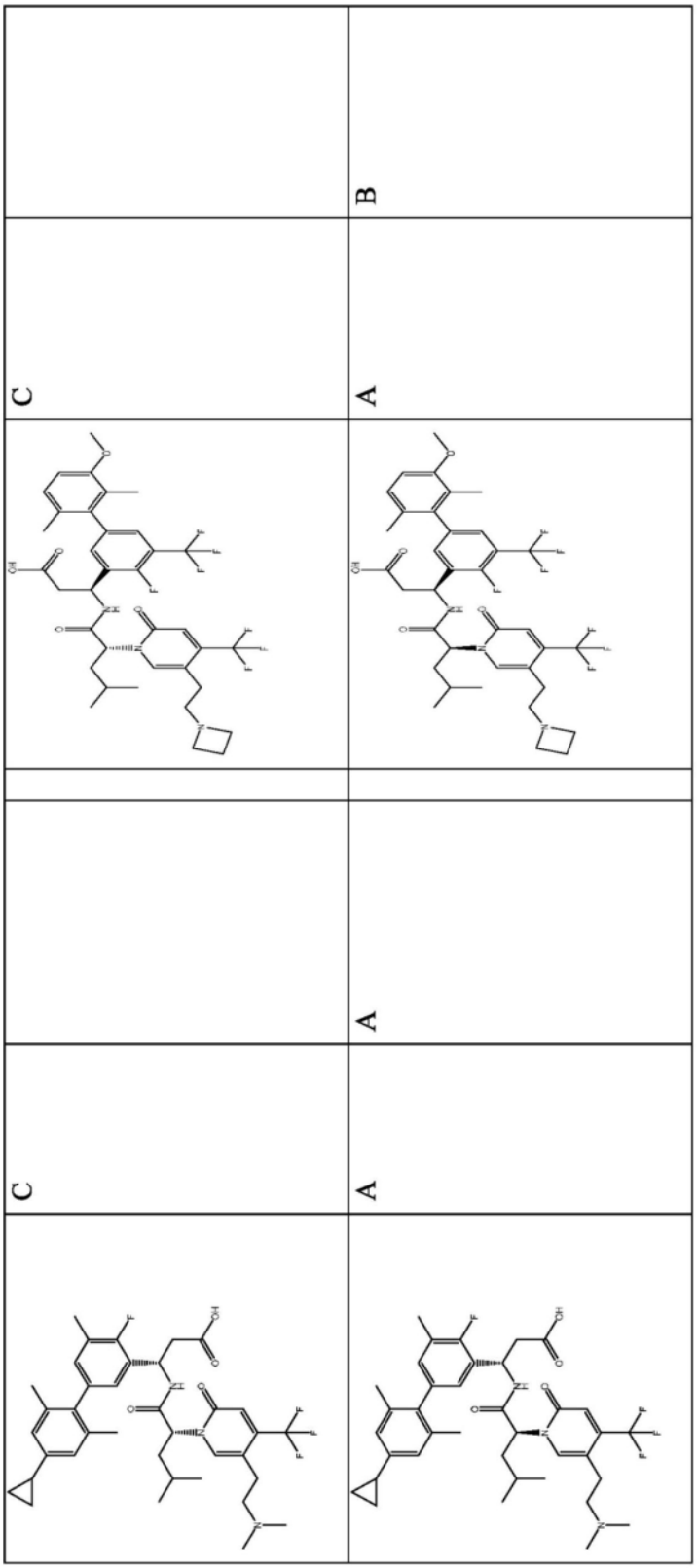


图3(续)

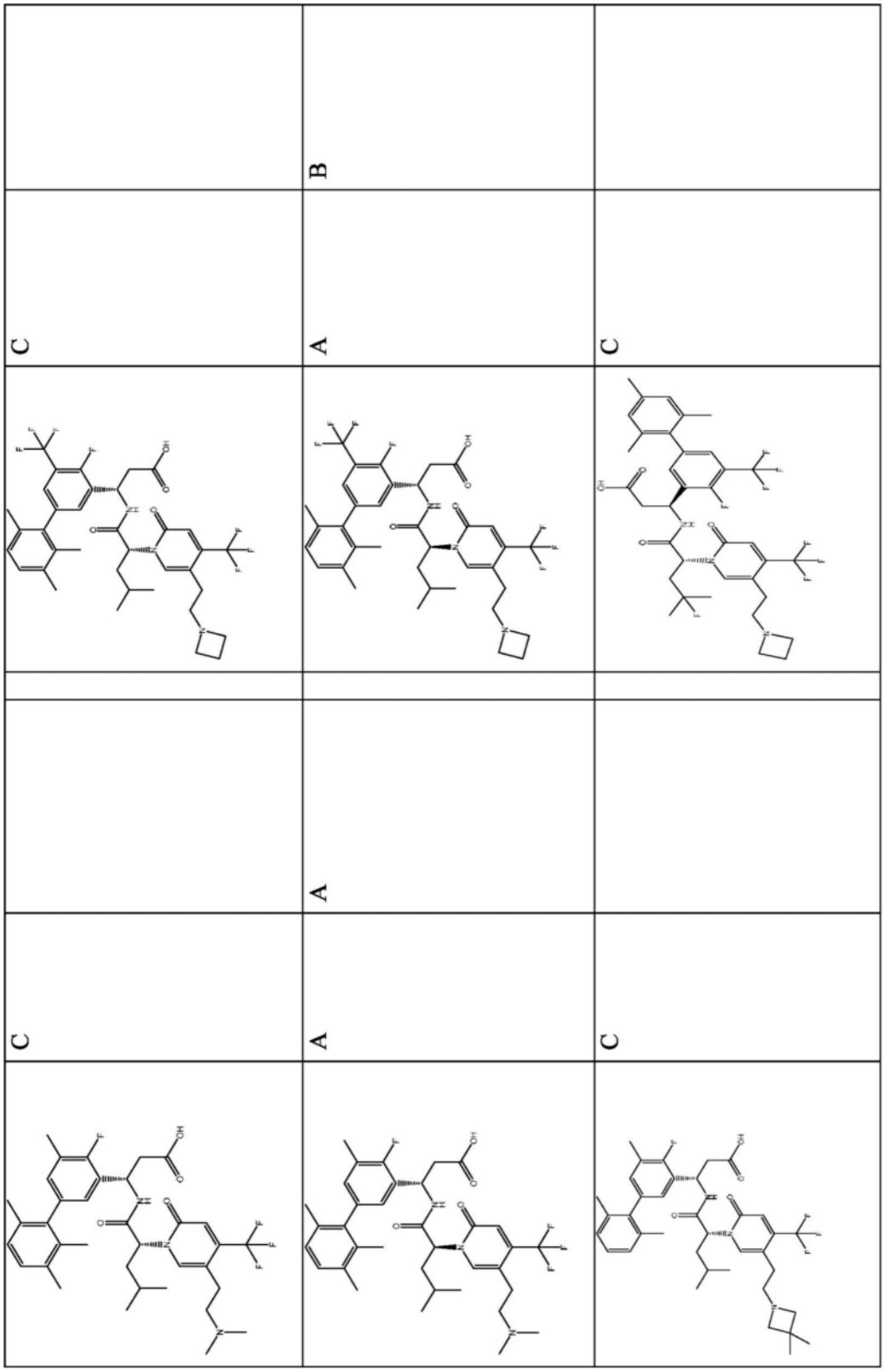


图3(续)

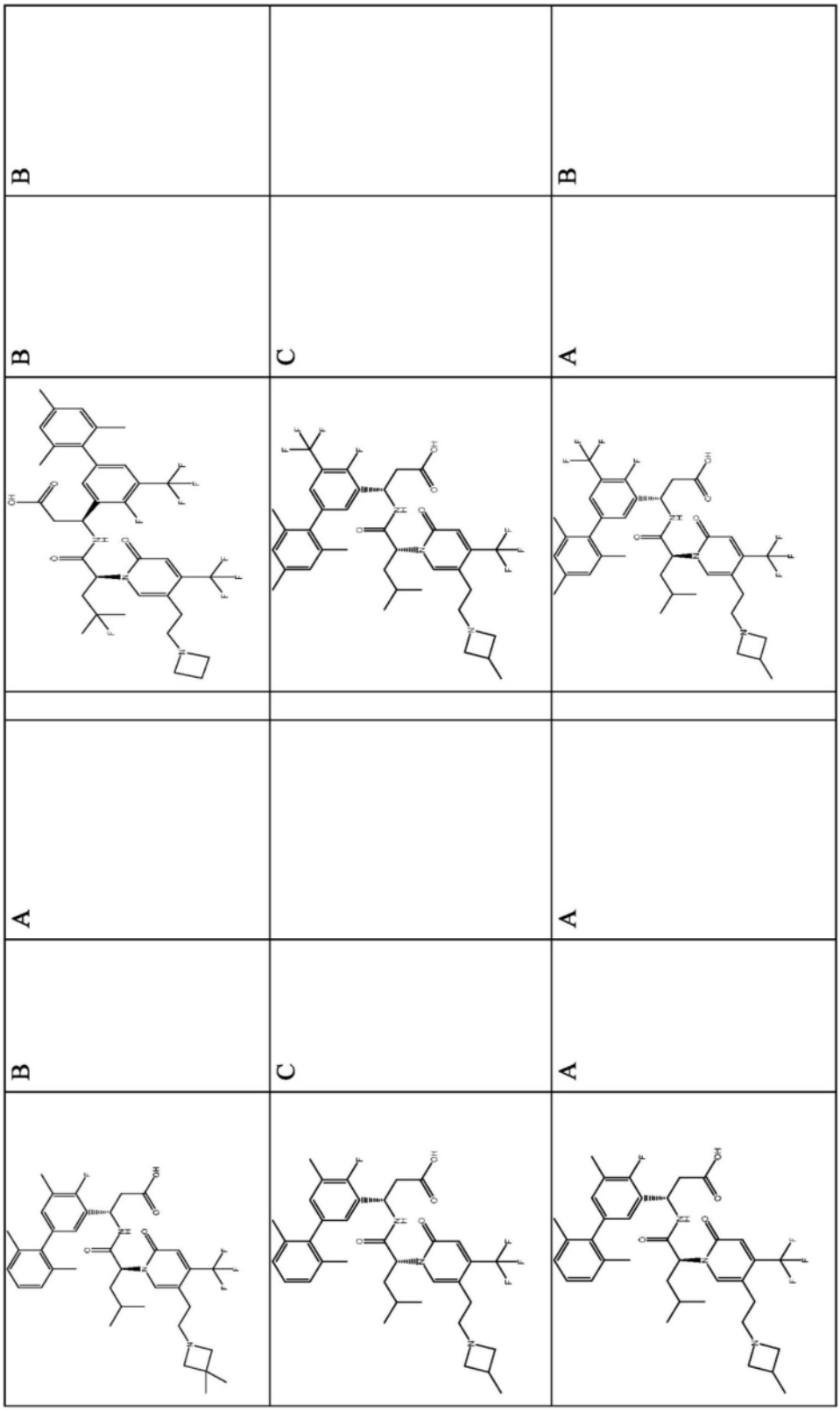


图3(续)

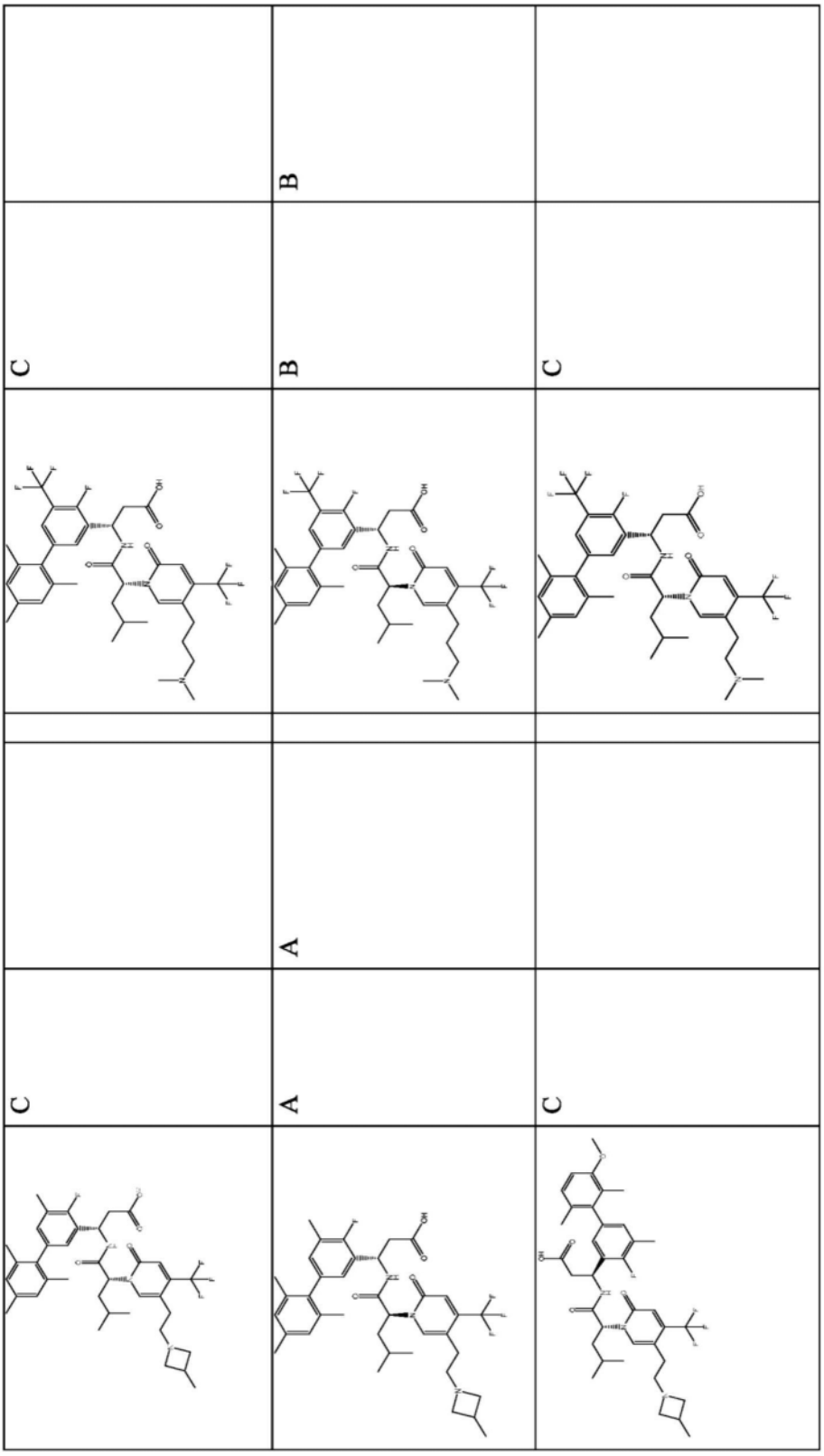


图3(续)

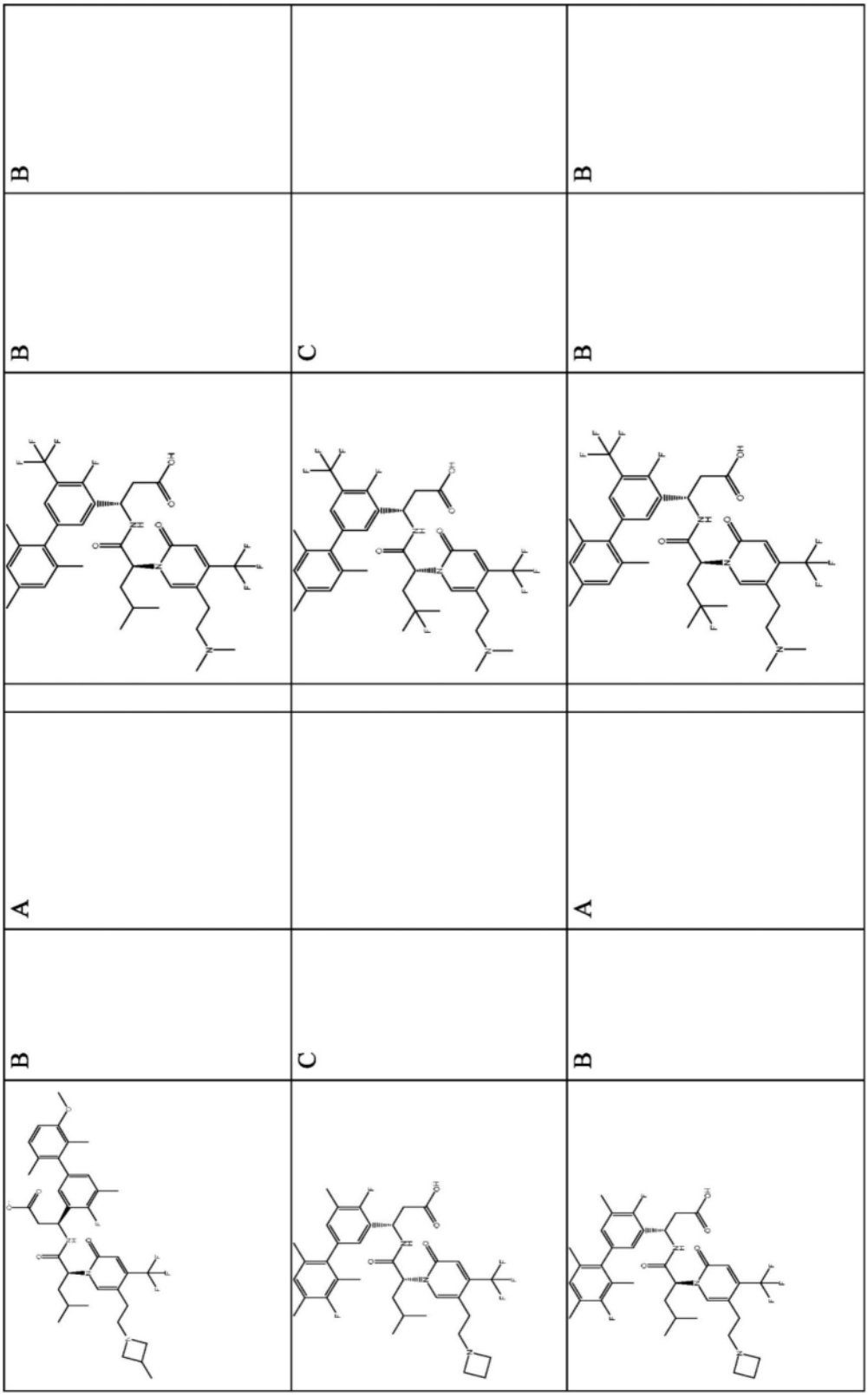


图3(续)

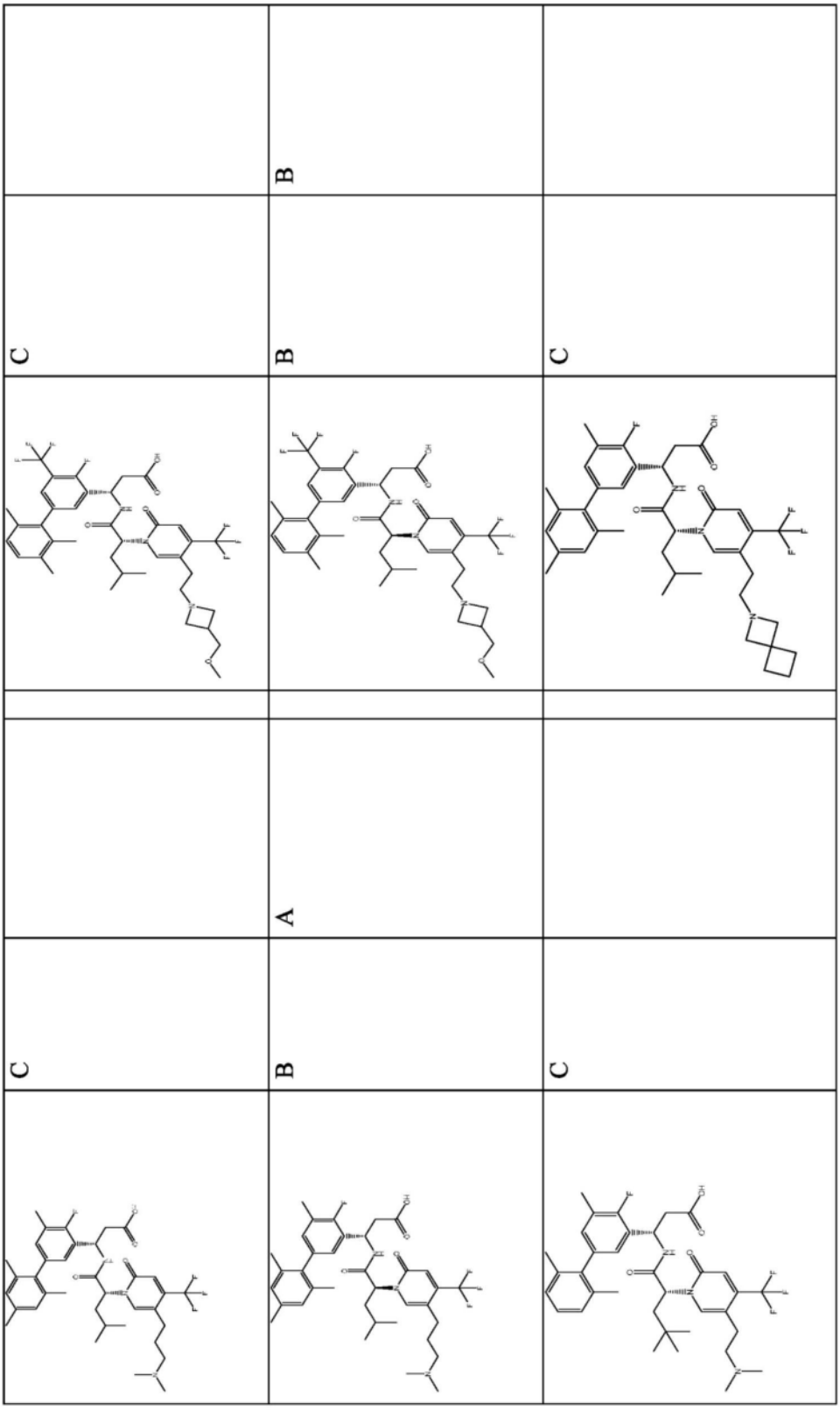


图3(续)

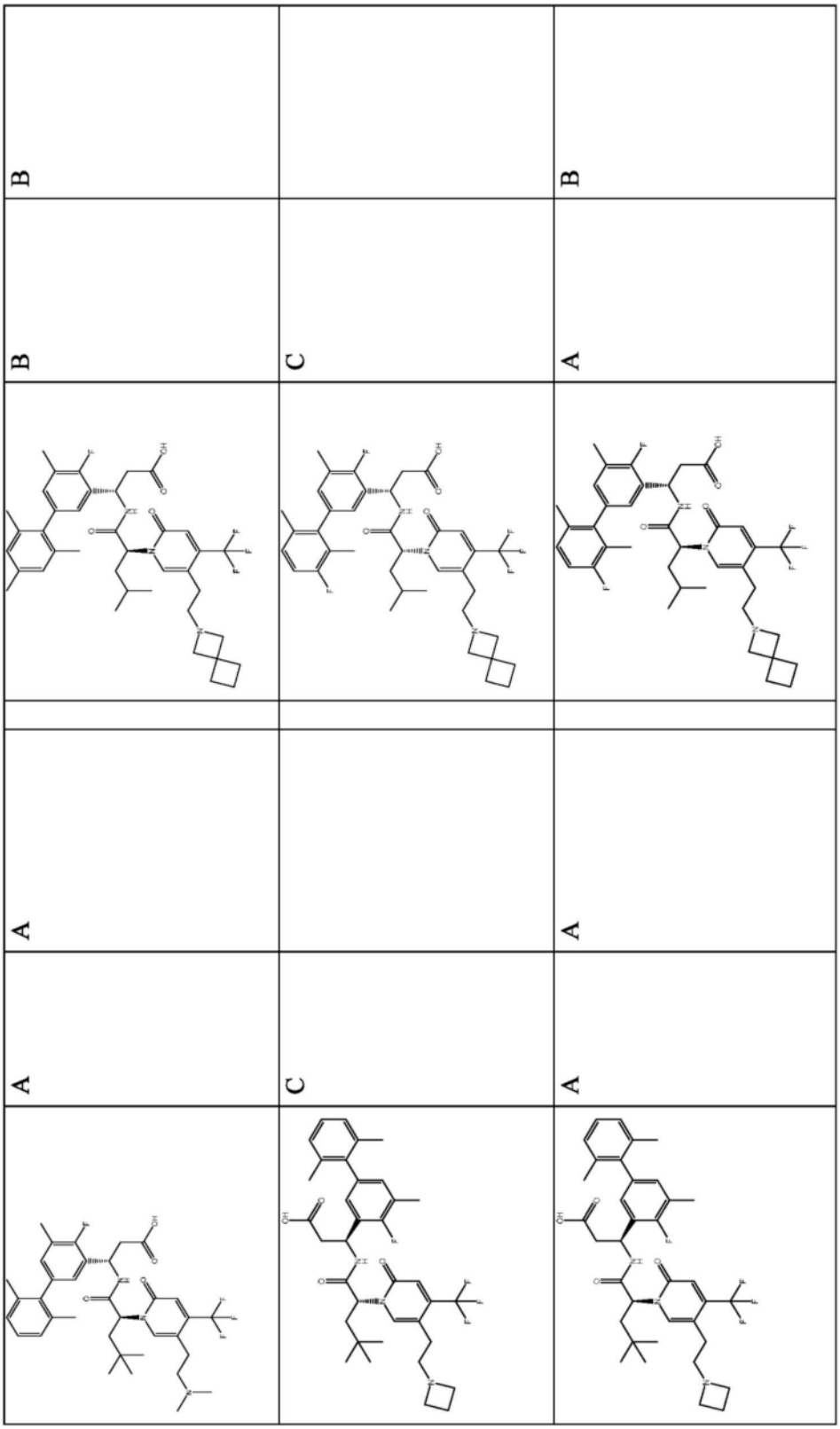


图3(续)

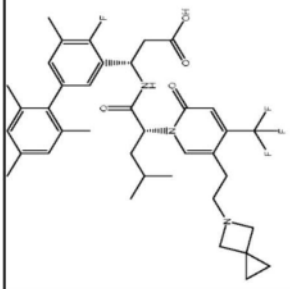
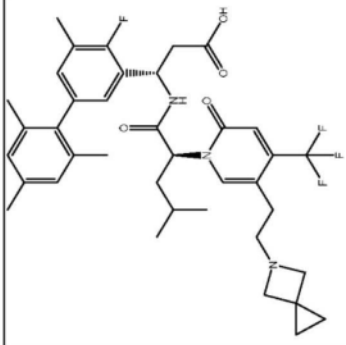
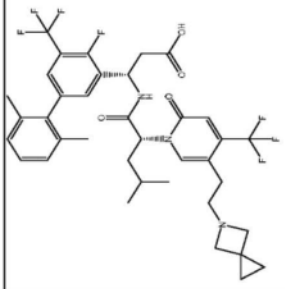
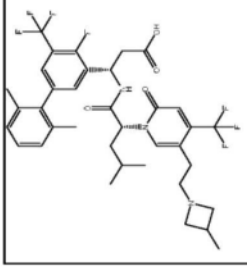
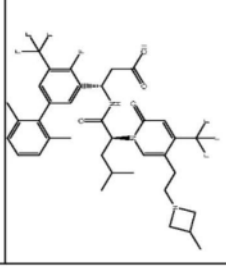
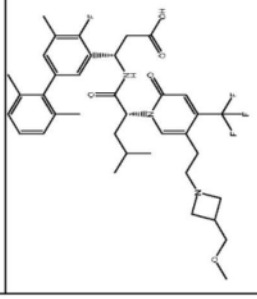
	B	
C	A	C
		
	B	
C	A	C
		

图3(续)

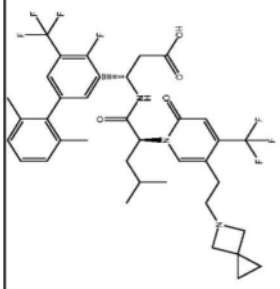
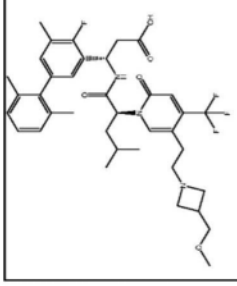
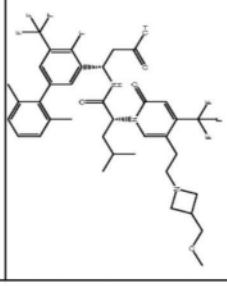
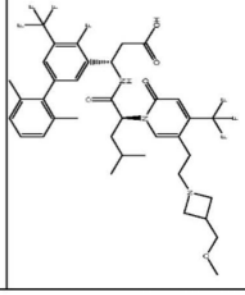
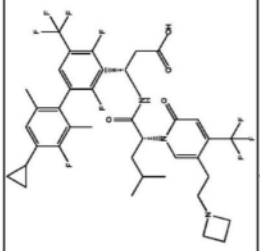
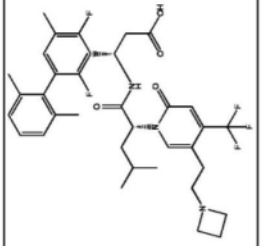
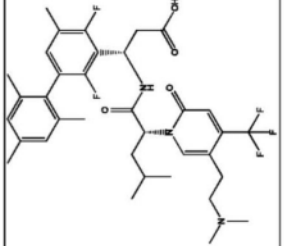
B		
A		
		
A		B
A	C	A
		

图3(续)

化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	C	
	B	A
	C	

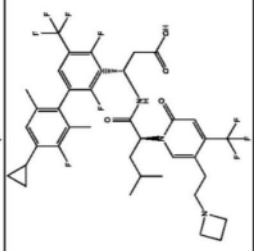
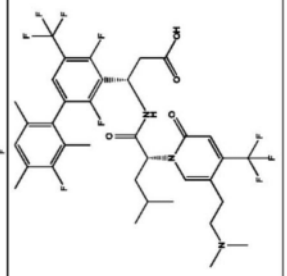
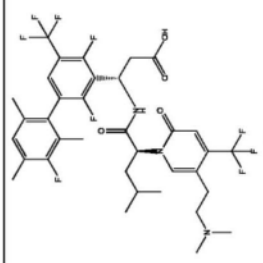
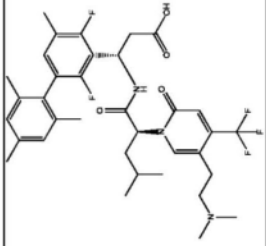
化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	B
	C	

图4

化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	A
	C	
	A	B

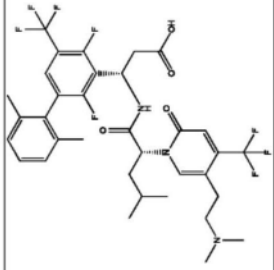
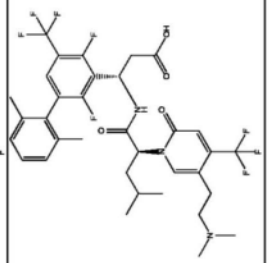
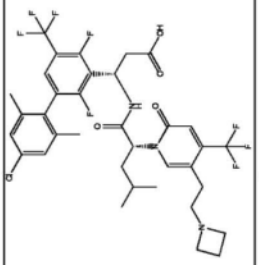
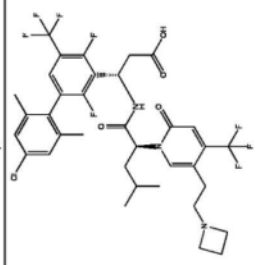
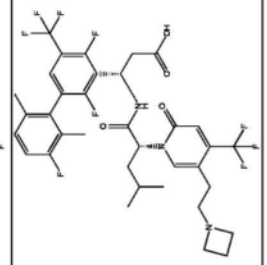
化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	B
		
	B	B

图4(续)

化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	
	B	B
		

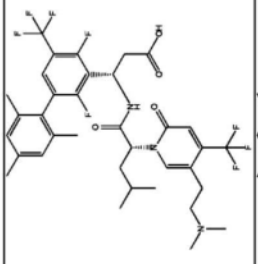
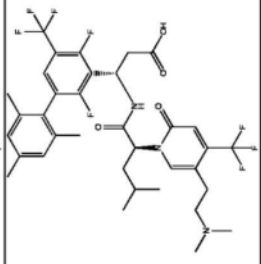
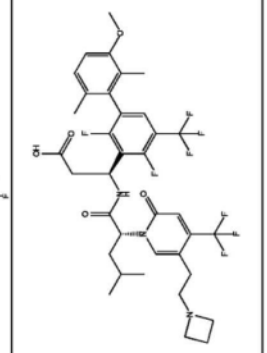
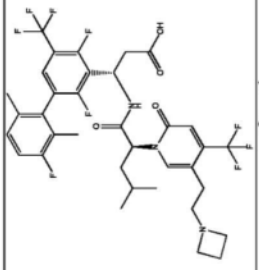
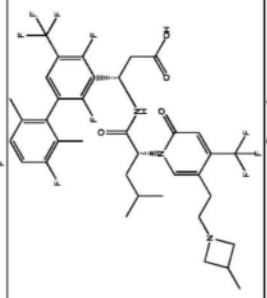
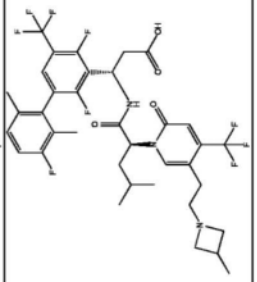
化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	C	
	B	B
	C	

图4(续)

化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	B
		
	B	B

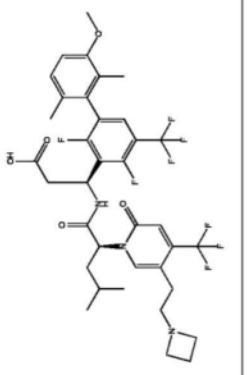
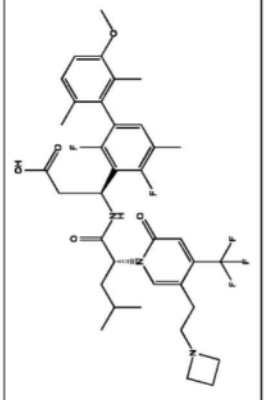
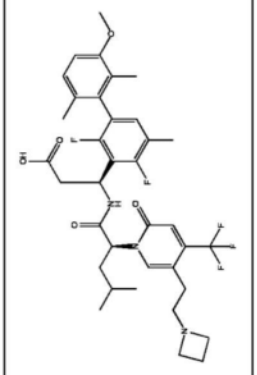
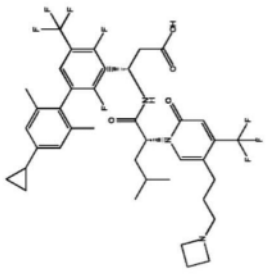
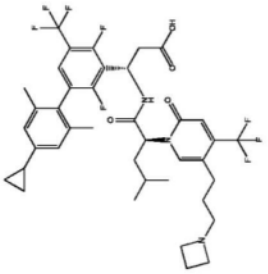
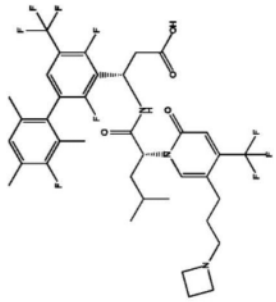
化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	B
	C	
	B	A

图4(续)

化合物	a4b7.FP.Mn.CP Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	
	B	B
	C	

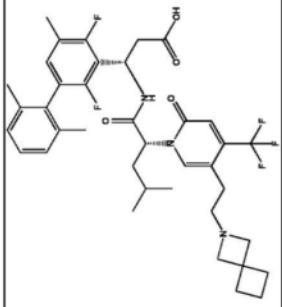
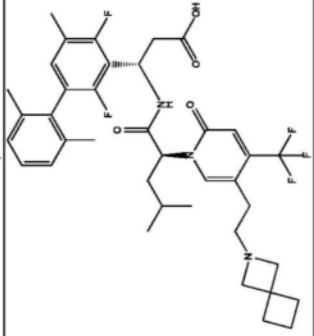
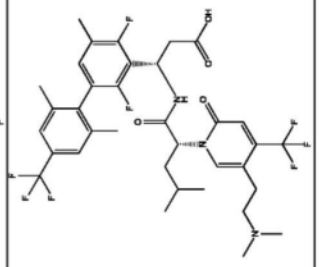
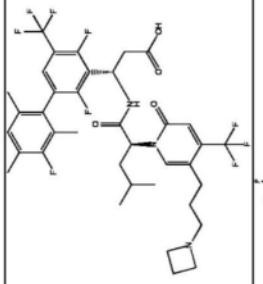
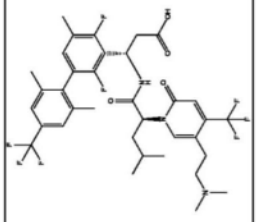
化合物	a4b7.FP.Mn.CP Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	C	
	A	A
	C	

图4(续)

化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [nM]
	A	B
	C	
	A	B

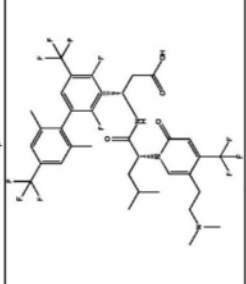
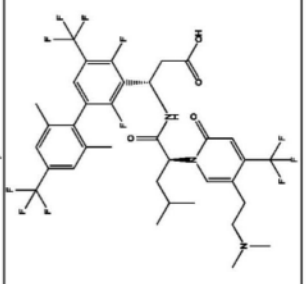
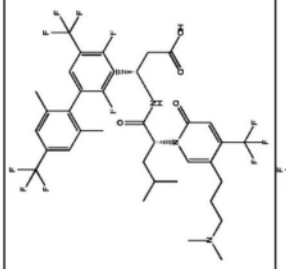
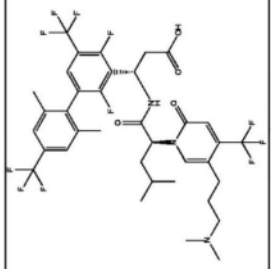
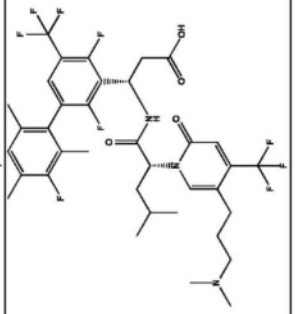
化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [nM]
	B	B
	C	
	B	B

图4(续)

化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	C	
	B	B
	C	

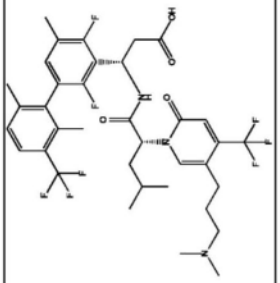
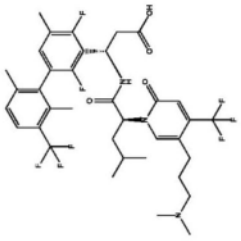
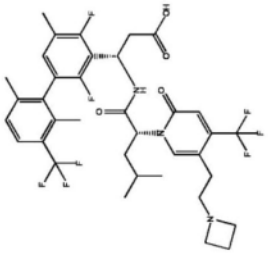
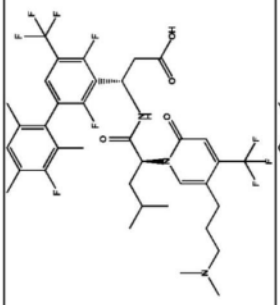
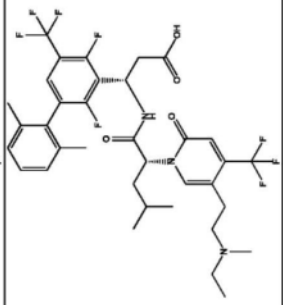
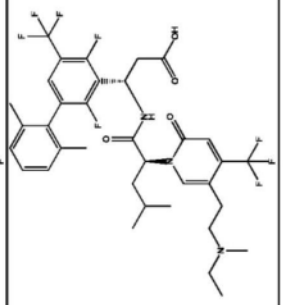
化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	C	
	A	
	C	

图4(续)

化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [nM]
	B	B
	C	
	A	B

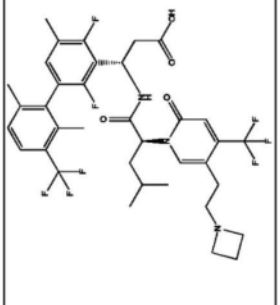
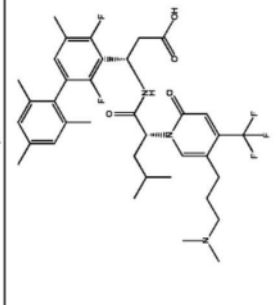
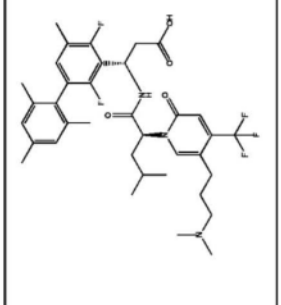
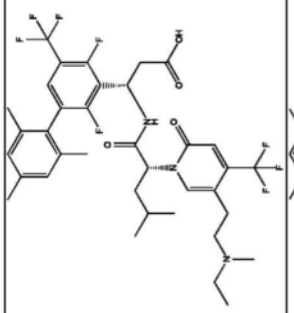
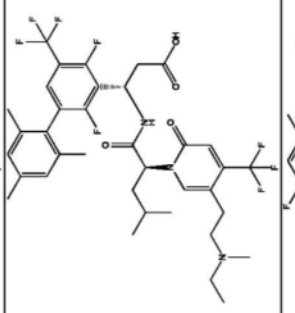
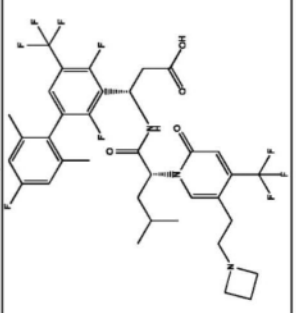
化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [nM]
	B	B
	C	
	B	A

图4(续)

化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	C	
	B	B
	C	

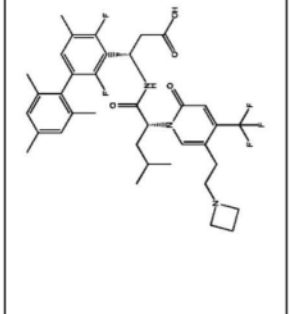
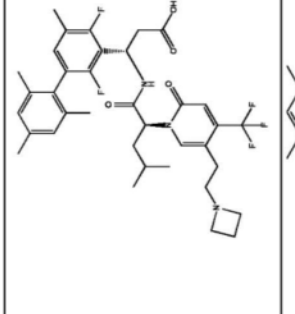
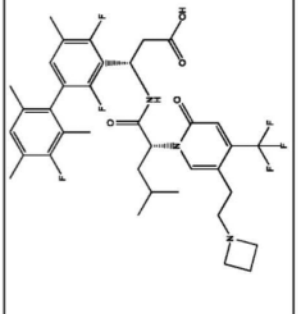
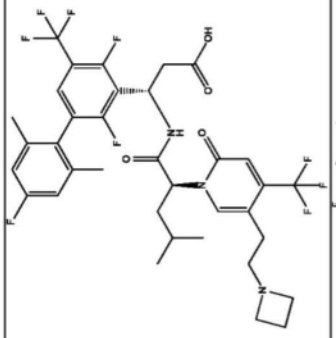
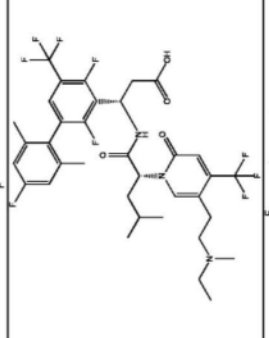
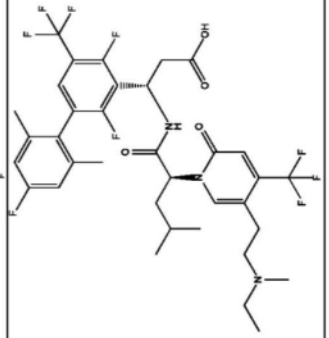
化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	C	
	A	A
	C	

图4(续)

化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	A	B
	C	
	B	B

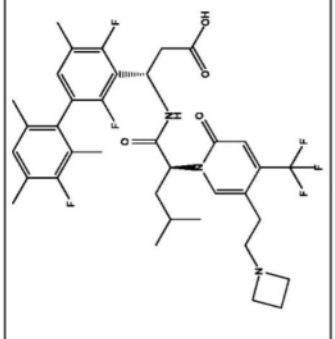
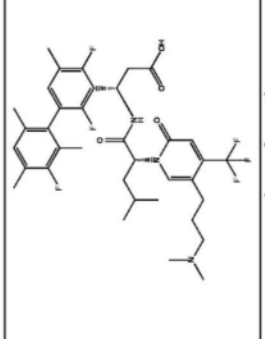
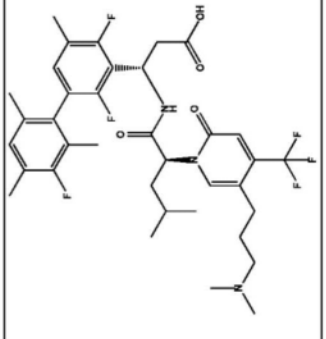
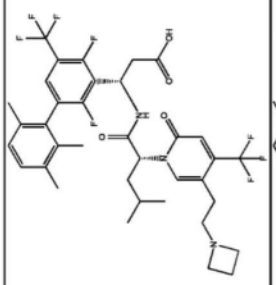
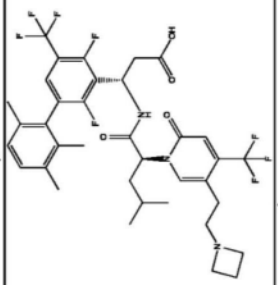
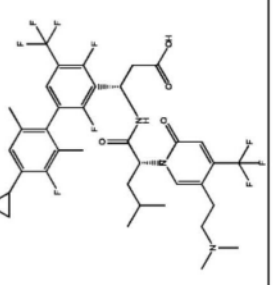
化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	A	B
	C	
	A	B

图4(续)

化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [nM]
	C	
	A	B
	B	

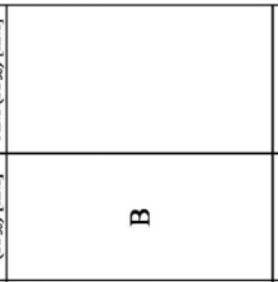
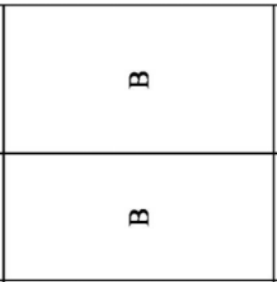
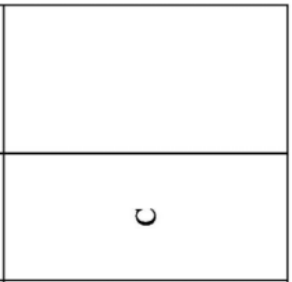
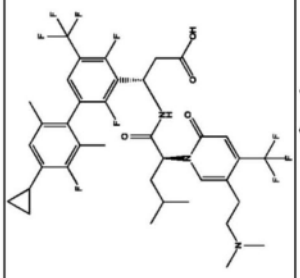
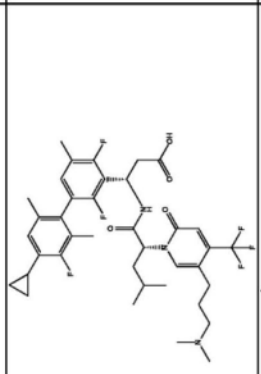
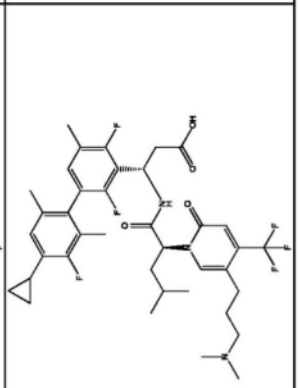
化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [nM]
	B	
	B	B
	C	

图4(续)

化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	A	B
	C	
	B	B

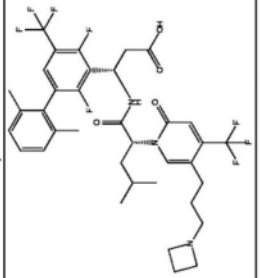
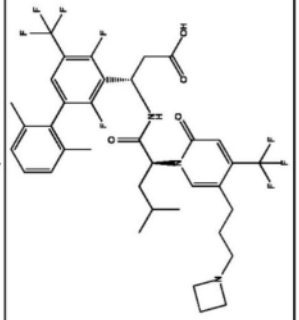
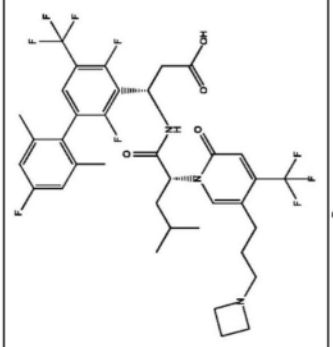
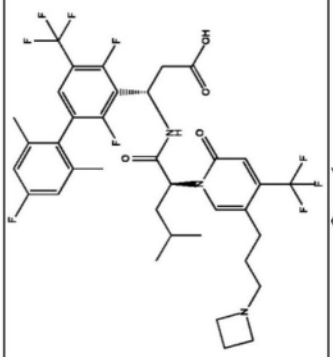
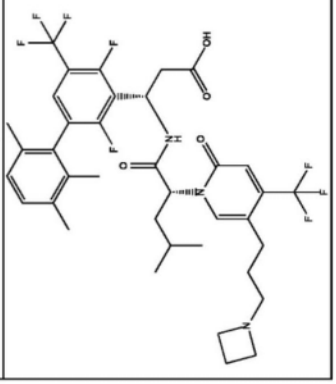
化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	B
	B	
	B	B

图4(续)

化合物	a4b7.FP.Mn.CP Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	C	
	B	B
	C	

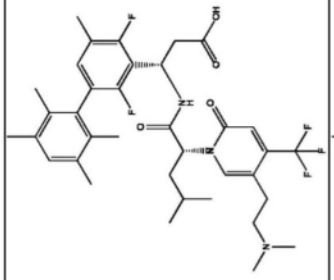
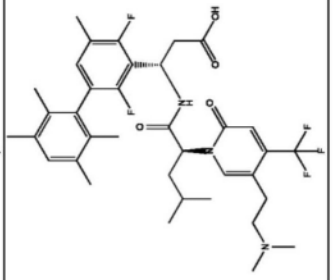
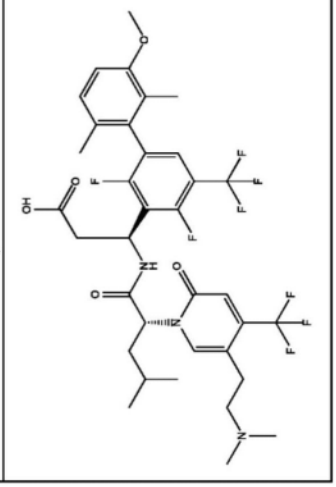
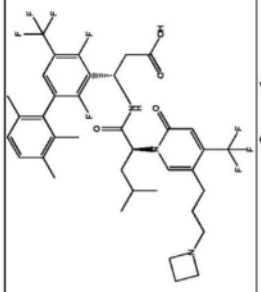
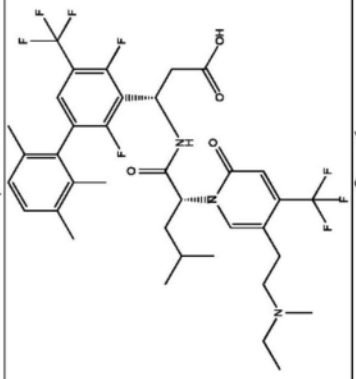
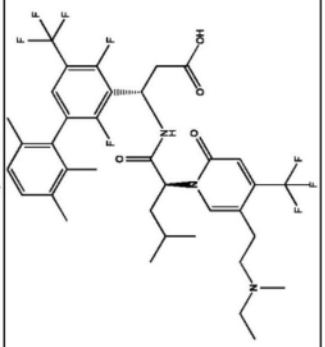
化合物	a4b7.FP.Mn.CP Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	C	
	A	B
	C	

图4(续)

化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	B
		
	B	B

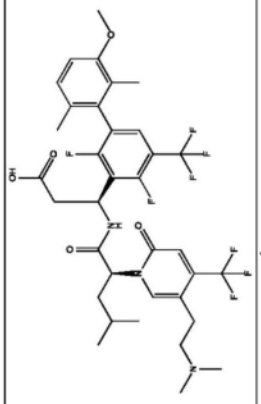
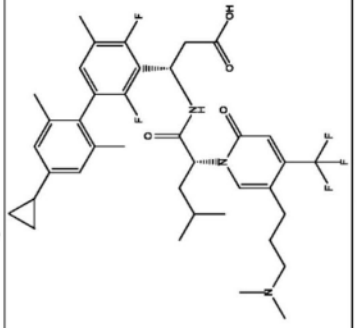
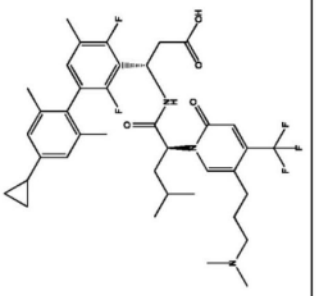
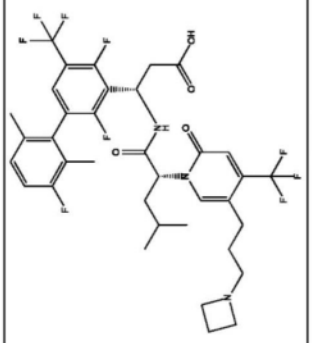
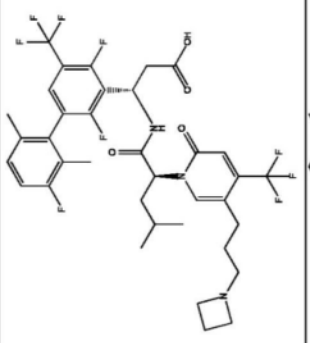
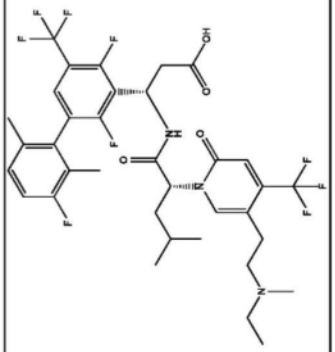
化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	B
	B	
	B	B

图4(续)

化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [nM]
	C	
	B	B
	C	

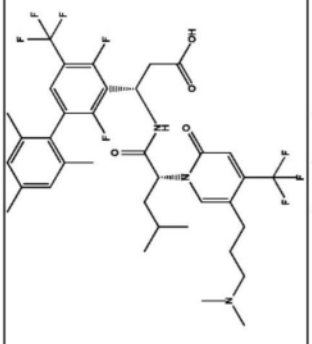
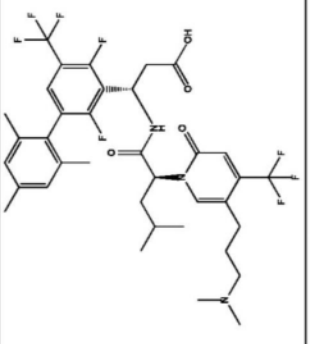
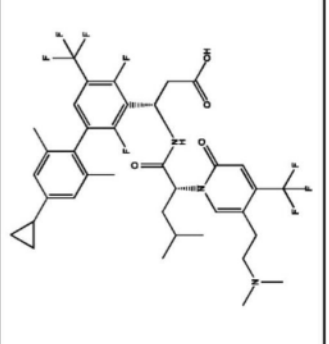
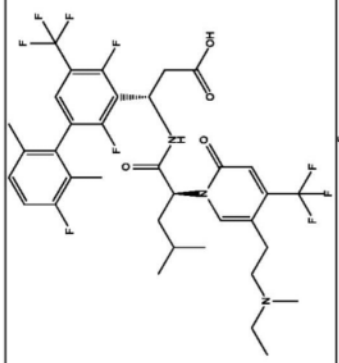
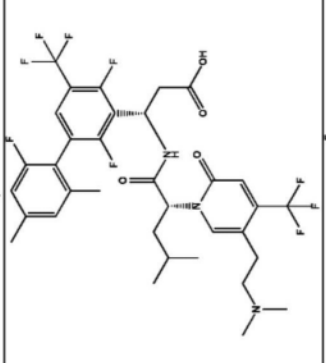
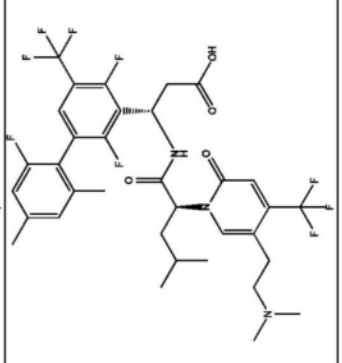
化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [nM]
	C	
	B	B
	C	

图4(续)

化合物	a4b7.FP.Mn. CP Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [nM]
	B	B
	C	
	A	B

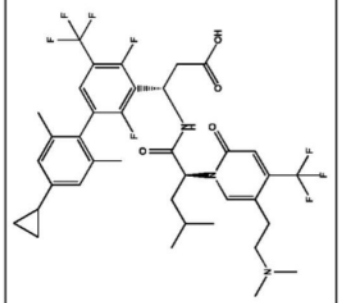
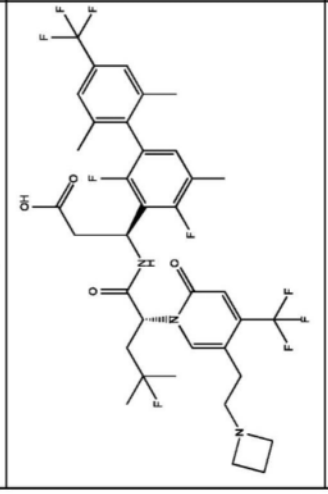
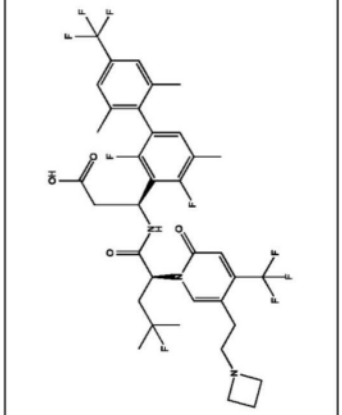
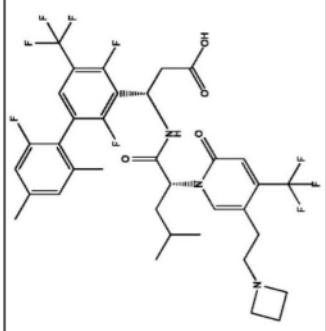
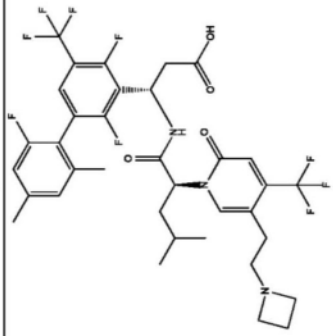
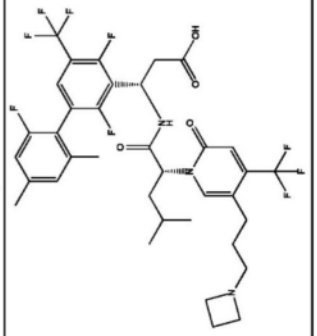
化合物	a4b7.FP.Mn.CP Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [nM]
	B	B
	C	
	B	

图4(续)

化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	C	
	B	B
	C	

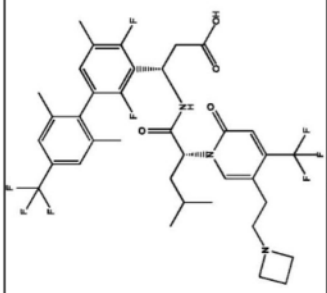
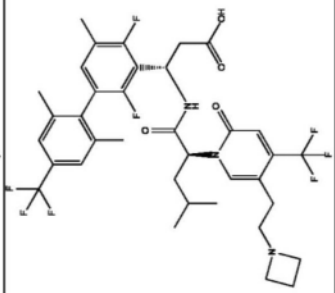
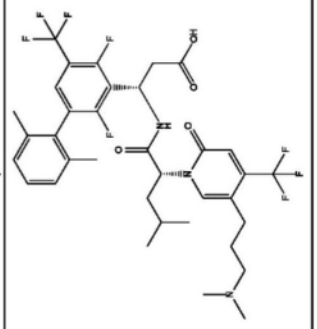
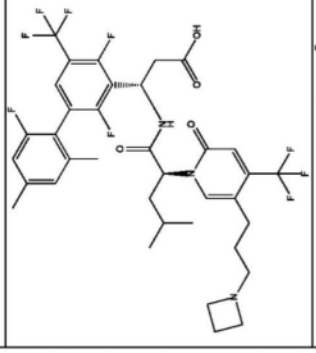
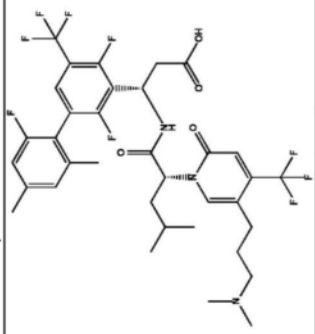
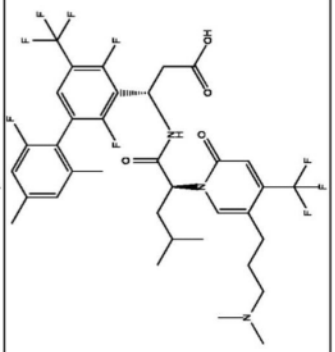
化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	
	B	B
	C	

图4(续)

化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	B
	C	
	B	B

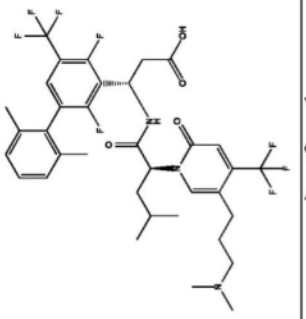
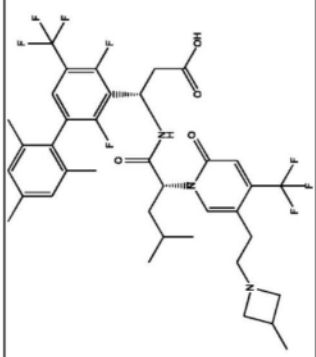
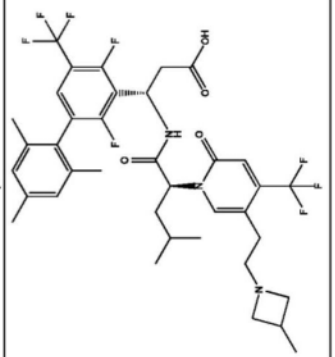
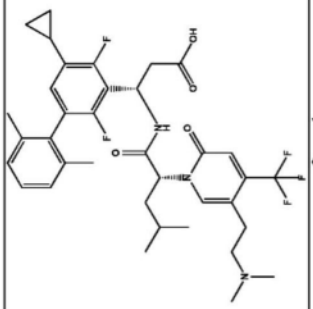
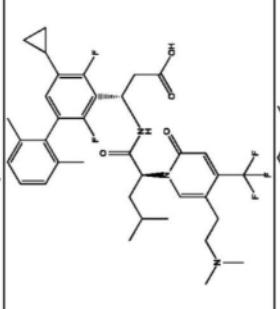
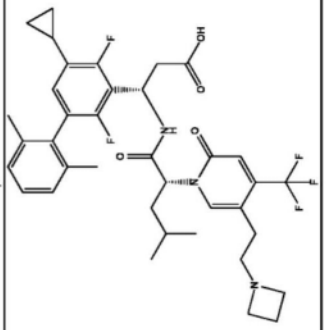
化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	B
	C	
	B	

图4(续)

化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	C	
	B	A
	C	

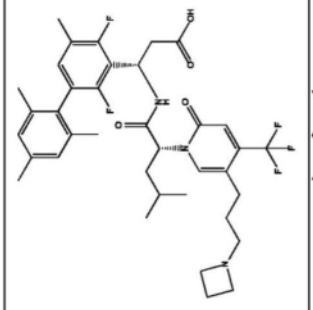
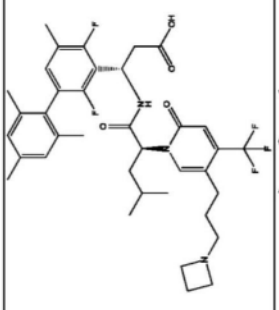
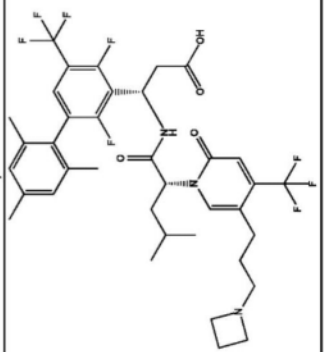
化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
		
	B	A
	C	

图4(续)

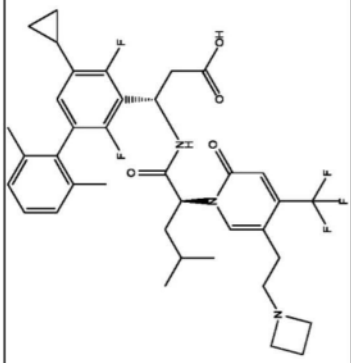
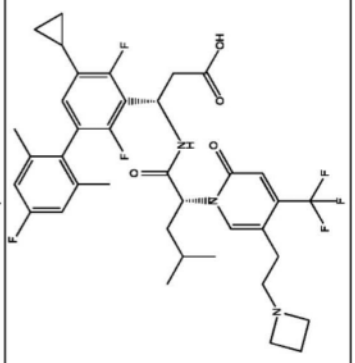
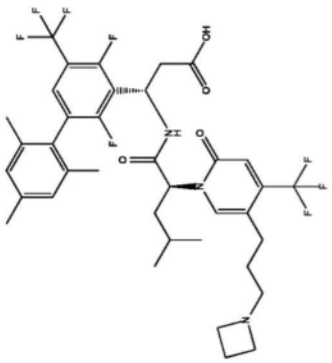
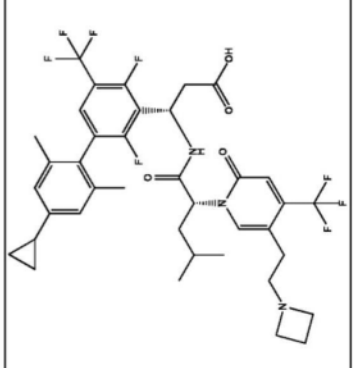
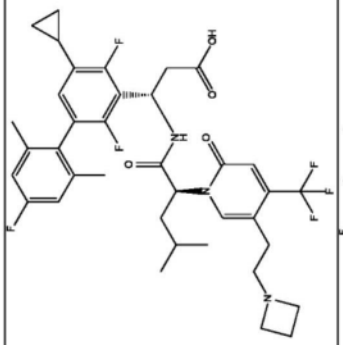
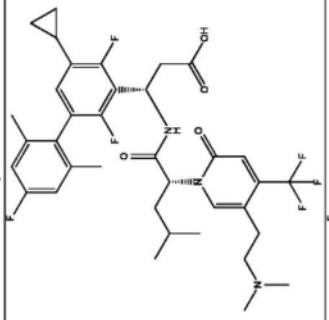
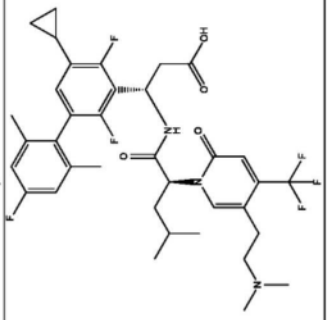
化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	A
	B	
	B	B
	B	

图4(续)

化合物	a4b7.FP.Mn. CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [nM]
	A	A
	C	
	B	A

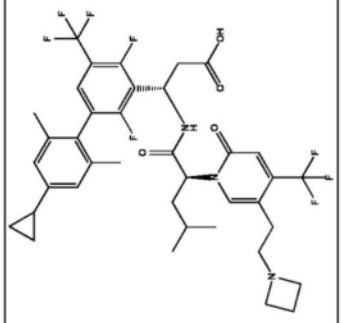
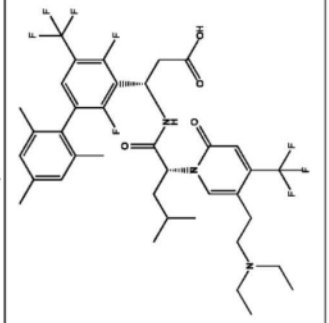
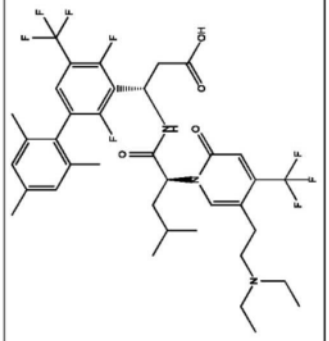
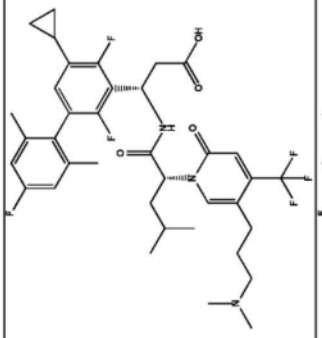
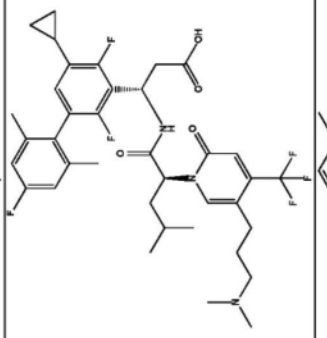
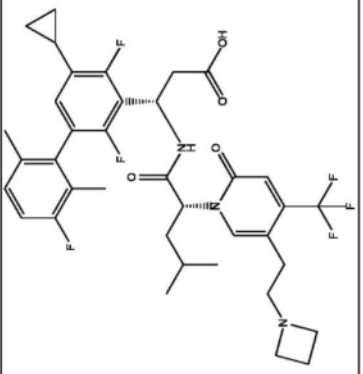
化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [nM]
	A	B
	C	
	A	B

图4(续)

化合物	a4b7.FP.Mn. CP Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP 8866MAdC AM (IC_{50}) [nM]
	C	
	B	A
	C	

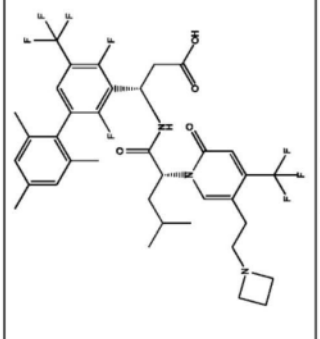
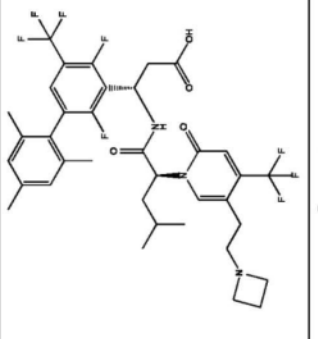
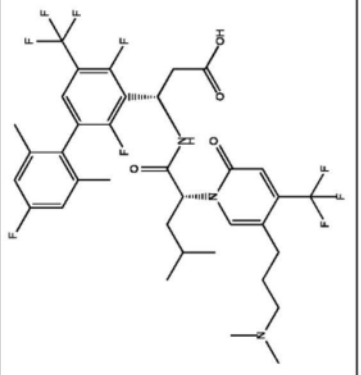
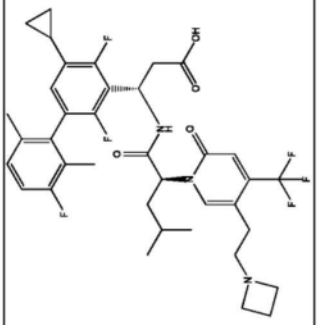
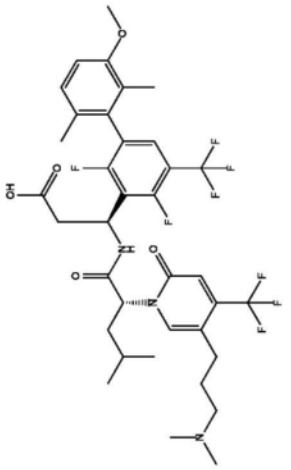
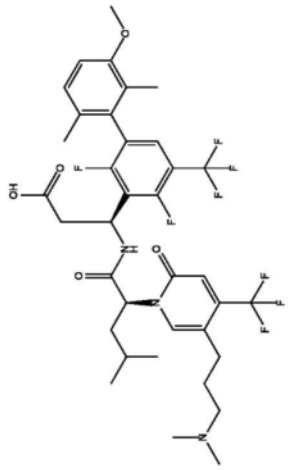
化合物	a4b7.FP.Mn.CP Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP 8866MAdC AM (IC_{50}) [nM]
	B	
	B	B
	C	

图4(续)

化合物	a4b7.FP.Mn.CP Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	B
	C	
	B	B

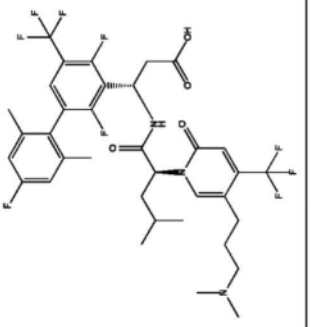
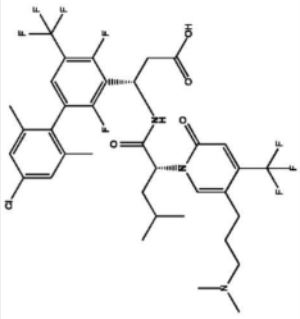
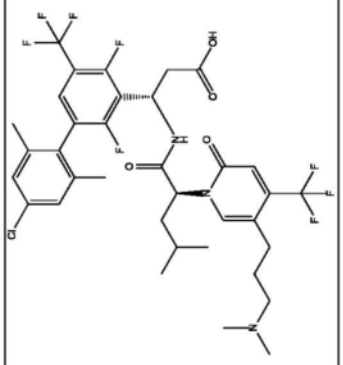
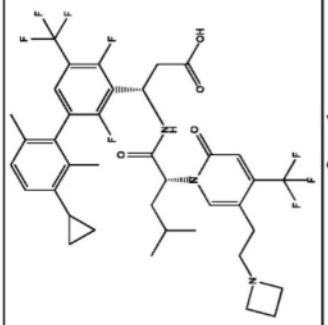
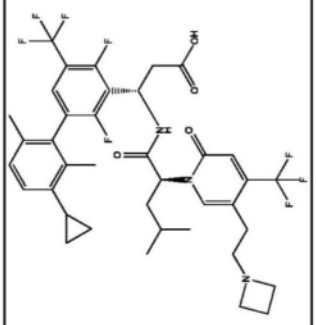
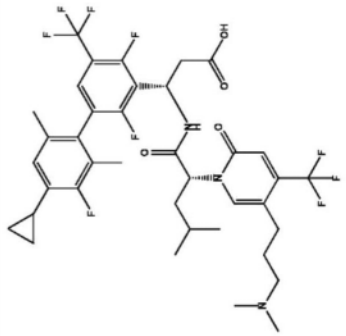
化合物	a4b7.FP.Mn.CP Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	B
	C	
	A	B

图4(续)

化合物	a4b7.FP.Mn.CP Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	
	B	B
	B	

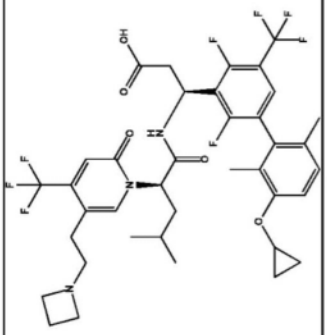
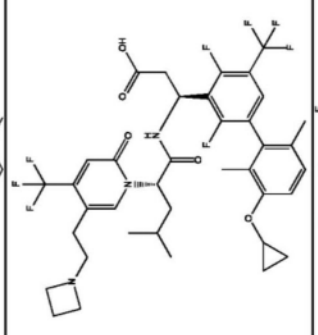
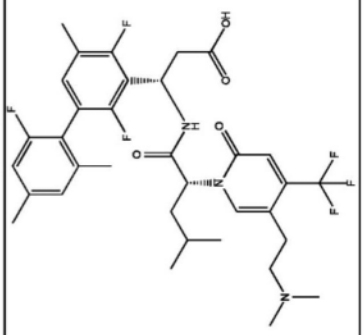
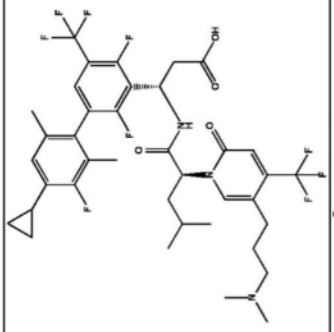
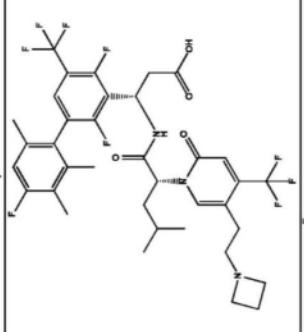
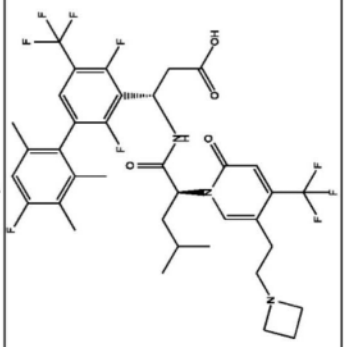
化合物	a4b7.FP.Mn.CP Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP 8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	C	
	B	B
	C	

图4(续)

化合物	a4b7.FP.Mn. CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [nM]
	A	B
		
	B	B

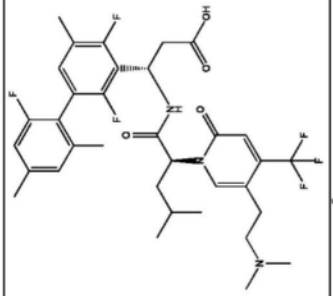
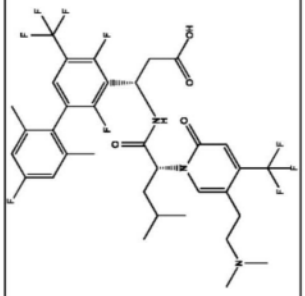
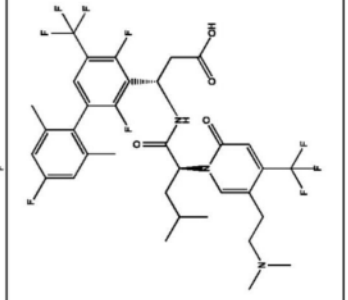
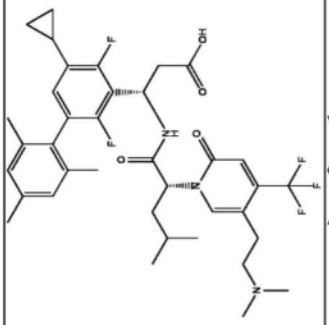
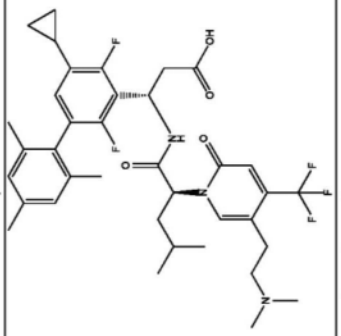
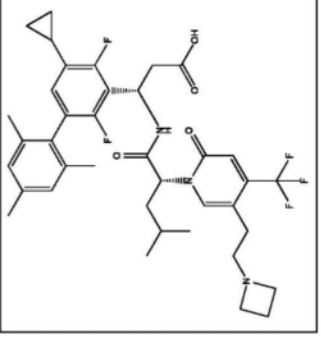
化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [nM]
	B	B
		
	A	B

图4(续)

化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	C	
	A	A
	C	

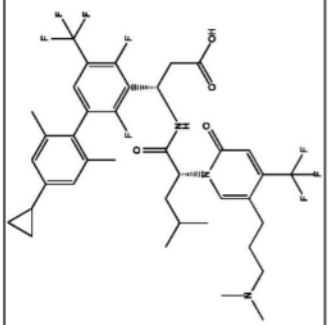
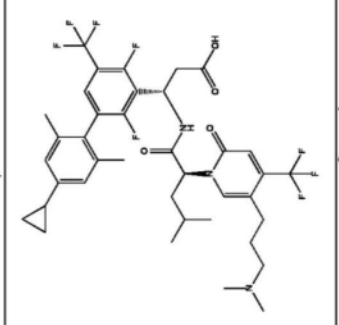
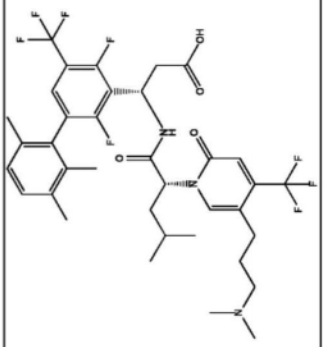
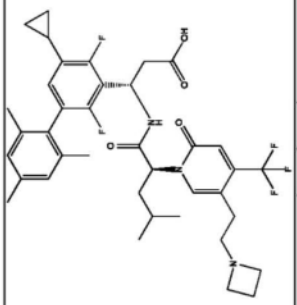
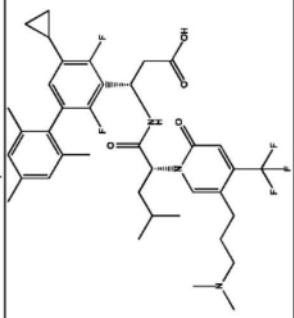
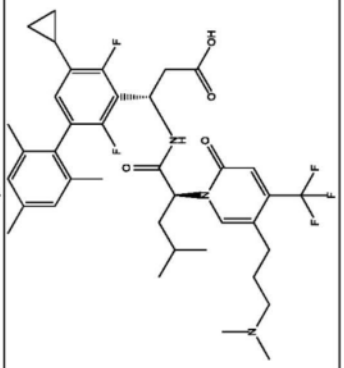
化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	
	B	B
	C	

图4(续)

化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	A
	C	
	A	B

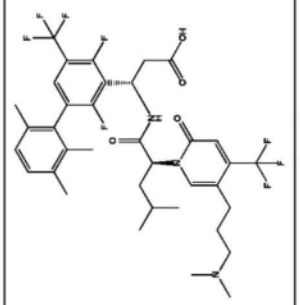
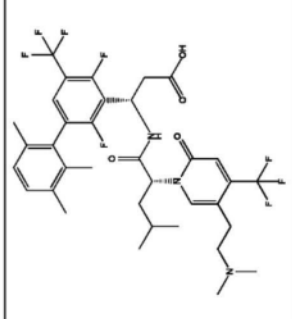
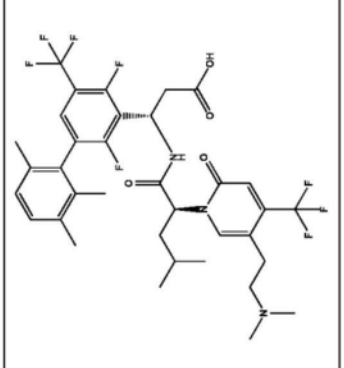
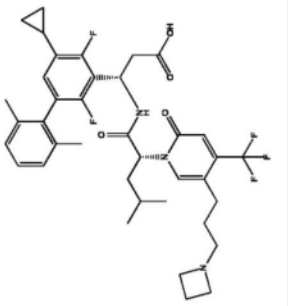
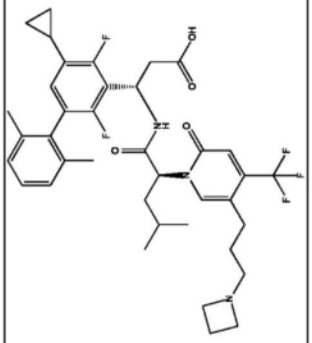
化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	B
	C	
	B	B

图4(续)

化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	C	
	B	B

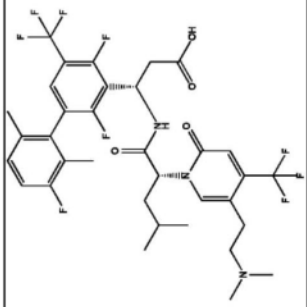
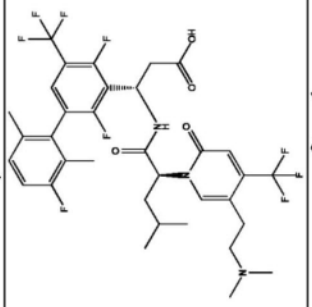
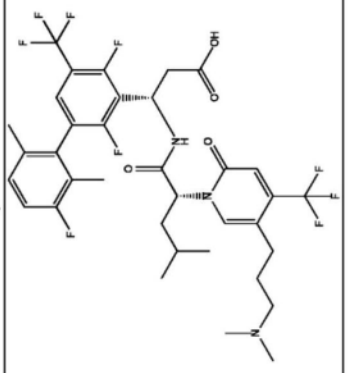
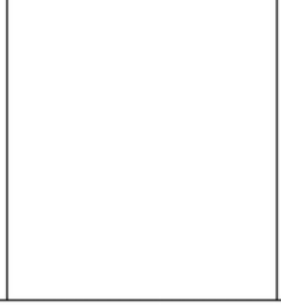
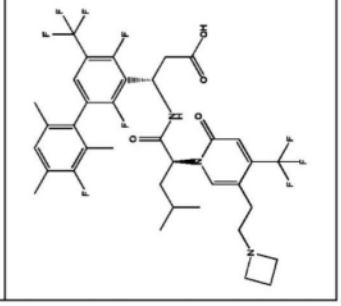
化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
		
	B	B
		

图4(续)

化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	B
	C	

化合物	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	B

图4(续)