



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201639829 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：105104384

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 02 月 15 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/12 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D403/12 (2006.01)

C07D403/14 (2006.01)

C07D409/14 (2006.01)

C07D417/12 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

A61K31/427 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/6615(2006.01)

(30)優先權：2015/02/15

世界智慧財產權組織

PCT/CN2015/073102

2015/04/10

世界智慧財產權組織

PCT/CN2015/076318

2016/01/15

世界智慧財產權組織

PCT/CN2016/071061

(71)申請人：赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

瑞士

(72)發明人：埃斯特拉達 安東尼 ESTRADA, ANTHONY (US)；沃爾格拉夫 馬修 VOLGRAF,

MATTHEW (US)；陳 惠芬 CHEN, HUIFEN (US)；科爾斯尼科夫 阿列克桑德

爾 KOLESNIKOV, ALEKSANDR (US)；維萊繆爾 埃利西亞 VILLEMURE, ELISIA

(US)；弗馬 維沙爾 VERMA, VISHAL (US)；王 蘭 WANG, LAN (CA)；肖爾

丹尼爾 SHORE, DANIEL (CA)；多 史蒂芬 DO, STEVEN (US)；袁 薄衛

YUEN, PO-WAI (US)；胡 白樺 HU, BAIHUA (US)；吳 國盛 WU, GUOSHENG

(US)；林星雨 LIN, XINGYU (CN)；盧愛軍 LU, AIJUN (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：280 項 圖式數：0 共 514 頁

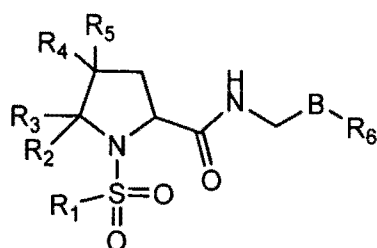
(54)名稱

經取代磺醯胺化合物

SUBSTITUTED SULFONAMIDE COMPOUNDS

(57)摘要

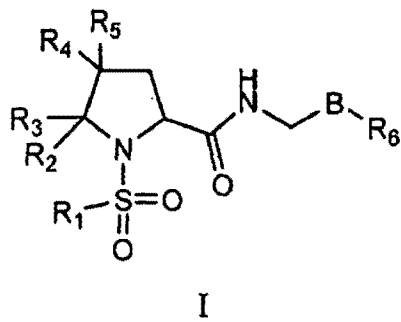
本發明係關於式 I 化合物：



I

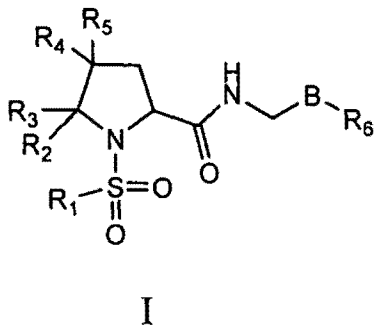
及其鹽及如本文中所揭示之其他式 II-IX 之化合物。此外，本發明係關於製造式 I-IX 之化合物的方法，及使用式 I-IX 之化合物的方法，以及含有該等化合物之醫藥組合物。該等化合物可用於治療由 TRPA1 介導之疾病和病狀，諸如疼痛或哮喘。

The invention is concerned with the compounds of formula I:



and salts thereof and other compounds of formulas II-IX as disclosed herein. In addition, the present invention relates to methods of manufacturing and methods of using the compounds of formulas I-IX as well as pharmaceutical compositions containing such compounds. The compounds may be useful in treating diseases and conditions mediated by TRPA1, such as pain or asthma.

特徵化學式：



201639829

發明摘要

※ 申請案號：

105104384

※ 申請日：

105. 2. 15

※IPC 分類：

C07D 401/12, 401/14, 403/12 (2006.01)

403/14, 409/14, 417/12, 417/14 (2006.01)

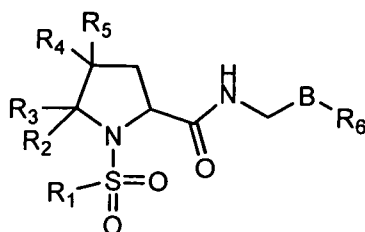
【發明名稱】

經取代磺醯胺化合物

SUBSTITUTED SULFONAMIDE COMPOUNDS

【中文】

本發明係關於式I化合物：

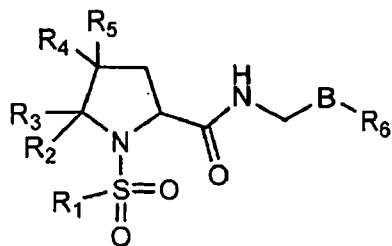


I

及其鹽及如本文中所揭示之其他式II-IX之化合物。此外，本發明係關於製造式I-IX之化合物的方法，及使用式I-IX之化合物的方法，以及含有該等化合物之醫藥組合物。該等化合物可用於治療由 TRPA1介導之疾病和病狀，諸如疼痛或哮喘。

【英文】

The invention is concerned with the compounds of formula I:



I

and salts thereof and other compounds of formulas II-IX as disclosed herein. In addition, the present invention relates to methods of manufacturing and methods of using the compounds of formulas I-IX as well as pharmaceutical compositions containing such compounds. The compounds may be useful in treating diseases and conditions mediated by TRPA1, such as pain or asthma.

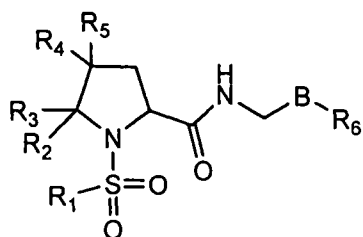
【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



I

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

經取代磺醯胺化合物

SUBSTITUTED SULFONAMIDE COMPOUNDS

[相關申請案之交叉參考]

本申請案主張2015年2月15日申請之國際申請案第PCT/CN2015/073102號、2015年4月10日申請之國際申請案第PCT/CN2015/076318號及2016年1月15日申請之國際申請案第PCT/CN2016/071061號之權益，該等申請案均以全文引用的方式併入本文中。

【技術領域】

本發明係關於經取代之磺醯胺化合物、其製造、含有其之醫藥組合物及其用作瞬時受體電位(TRP, Transient Receptor Potential)通道拮抗劑的用途。

【先前技術】

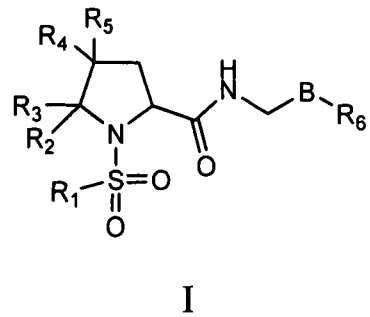
TRP通道為在多種人類(及其他動物)細胞類型之質膜上發現的一類離子通道。存在至少28種已知的人類TRP通道，其基於序列同源性及功能而歸入許多家族或群組。TRPA1為非選擇性陽離子傳導通道，其經由鈉、鉀及鈣之流動來調節膜電位。已顯示TRPA1高度表現於人類脊神經後根神經節神經元及周邊感覺神經中。在人類中，TRPA1被許多反應性化合物(諸如丙烯醛、異硫氰酸烯丙酯、臭氧)以及無反應性化合物(諸如尼古丁(nicotine)及薄荷腦)活化，且因此被認為可充當『化學感應器』。

許多已知TRPA1促效劑為刺激劑，其引起人類及其他動物之疼

痛、興奮及神經原性發炎。因此，預期阻斷TRPA1通道活化劑之生物學效應的TRPA1拮抗劑或藥劑會適用於治療疾病，諸如哮喘及其惡化、久咳及相關疾病，且適用於治療急性及慢性疼痛。最近，亦已顯示，組織損傷及氧化性壓力之產物(例如4-羥基壬烯醛及相關化合物)活化TRPA1通道。此發現為應用小分子TRPA1拮抗劑治療與組織損傷、氧化性壓力及支氣管平滑肌收縮相關之疾病(諸如哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、職業性哮喘及病毒誘發性肺炎)提供額外之理由。此外，最近發現TRPA1通道活化與增強之疼痛知覺相關(Kosugi等人, *J.Neurosci* **27**, (2007) 4443-4451；Kremayer等人, *Neuron* **66** (2010) 671-680；Wei等人, *Pain* **152** (2011) 582-591)；Wei等人, *Neurosci Lett* **479** (2010) 253-256))，從而為應用小分子TRPA1抑制劑治療疼痛病症提供額外之理由。

【發明內容】

本發明提供本發明化合物，其中之一者為式I化合物：



其中：

B為B¹、B²或B³；

B¹為環中包含2個氮原子之5員雜芳基，其中每一5員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基及O(C₁-C₆)鹵烷基；

B²為苯基，其中每一苯基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-

C₆)烷基及O(C₁-C₆)鹵烷基；

B³為6員雜芳基，其中每一6員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、O(C₁-C₆)鹵烷基、5或6員雜芳基、(C₃-C₇)環烷基及4、5、6或7員雜環基；並且其中該等5或6員雜芳基、(C₃-C₇)環烷基或4、5、6或7員雜環基中之任一者未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基及O(C₁-C₆)鹵烷基；

R₁為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₆)鹵烷基；

R₂為(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基或(C₃-C₇)環烷基；其中(C₁-C₆)烷基視情況經O(C₁-C₆)烷基取代；

R₃為H或(C₁-C₆)烷基；或

R₂及R₃與其所連接之原子一起形成(C₃)環烷基；

R₄為H、F或CN；

R₅為H或(C₁-C₆)烷基；或

R₂及R₃中之一者以及R₄及R₅中之一者與其所連接之原子一起形成(C₃)環烷基；

R₆為苯基、(C₃-C₇)環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環，其中R₆之任何苯基、(C₃-C₇)環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、SF₅、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、或O(C₁-C₆)鹵烷基；或

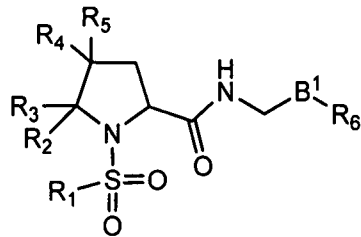
R₆為O-CH₂-R⁷；

R⁷為(C₁-C₆)烷基、4、5、6或7員雜環、(C₃-C₇)環烷基、或6員雜

芳基，其中任何(C₁-C₆)烷基、4、5、6或7員雜環、(C₃-C₇)環烷基、或6員雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、及O(C₁-C₆)鹵烷基；

或其鹽。

本發明進一步提供式II化合物：



II

其中：

B¹為環中包含2個氮原子之5員雜芳基，其中每一5員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基及O(C₁-C₆)鹵烷基；

R₁為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₆)鹵烷基；

R₂為(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基或(C₃-C₇)環烷基；其中(C₁-C₆)烷基視情況經O(C₁-C₆)烷基取代；

R₃為H或(C₁-C₆)烷基；或

R₂及R₃與其所連接之原子一起形成(C₃)環烷基；

R₄為H、F或CN；

R₅為H或(C₁-C₆)烷基；或

R₂及R₃中之一者以及R₄及R₅中之一者與其所連接之原子一起形成(C₃)環烷基；

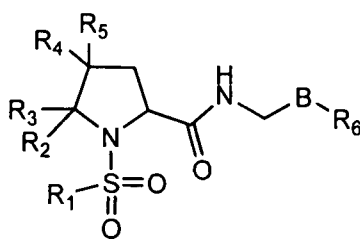
R_6 為苯基、 (C_3-C_7) 環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環，其中 R_6 之任何苯基、 (C_3-C_7) 環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 SF_5 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、或 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；或

R_6 為 $O-CH_2-R^7$ ；

R^7 為 (C_1-C_6) 烷基、4、5、6或7員雜環、 (C_3-C_7) 環烷基、或6員雜芳基，其中任何 (C_1-C_6) 烷基、4、5、6或7員雜環、 (C_3-C_7) 環烷基、或6員雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、及 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；

或其鹽。

本發明進一步提供式III化合物：



III

其中：

B為 B^2 或 B^3 ；

B^2 為苯基，其中每一苯基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基及 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；

B^3 為6員雜芳基，其中每一6員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基、5或6員雜芳基、 (C_3-C_7) 環烷基

及4、5、6或7員雜環基；並且其中該等5或6員雜芳基、(C₃-C₇)環烷基或4、5、6或7員雜環基中之任一者未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基及O(C₁-C₆)鹵烷基；

R₁為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₆)鹵烷基；

R₂為(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基或(C₃-C₇)環烷基；其中(C₁-C₆)烷基視情況經O(C₁-C₆)烷基取代；

R₃為H或(C₁-C₆)烷基；或

R₂及R₃與其所連接之原子一起形成(C₃)環烷基；

R₄為H、F或CN；

R₅為H或(C₁-C₆)烷基；或

R₂及R₃中之一者以及R₄及R₅中之一者與其所連接之原子一起形成(C₃)環烷基；

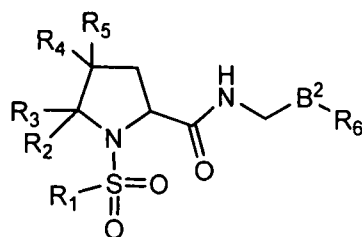
R₆為苯基、(C₃-C₇)環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環，其中R₆之任何苯基、(C₃-C₇)環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、SF₅、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、或O(C₁-C₆)鹵烷基；或

R₆為O-CH₂-R⁷；

R⁷為(C₁-C₆)烷基、4、5、6或7員雜環、(C₃-C₇)環烷基、或6員雜芳基，其中任何(C₁-C₆)烷基、4、5、6或7員雜環、(C₃-C₇)環烷基、或6員雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、及O(C₁-C₆)鹵烷基；

或其鹽。

本發明進一步提供式IV化合物：



IV

其中：

B²為苯基，其中每一苯基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基及O(C₁-C₆)鹵烷基；

R₁為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₆)鹵烷基；

R₂為(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基或(C₃-C₇)環烷基；其中(C₁-C₆)烷基視情況經O(C₁-C₆)烷基取代；

R₃為H或(C₁-C₆)烷基；或

R₂及R₃與其所連接之原子一起形成(C₃)環烷基；

R₄為H、F或CN；

R₅為H或(C₁-C₆)烷基；或

R₂及R₃中之一者以及R₄及R₅中之一者與其所連接之原子一起形成(C₃)環烷基；

R₆為苯基、(C₃-C₇)環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環，其中R₆之任何苯基、(C₃-C₇)環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、SF₅、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、或O(C₁-

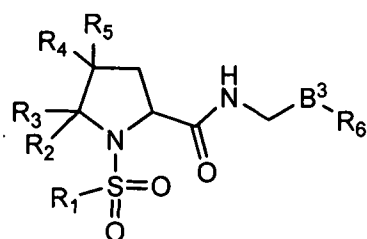
C₆)鹵烷基；或

R₆為O-CH₂-R⁷；

R⁷為(C₁-C₆)烷基、4、5、6或7員雜環、(C₃-C₇)環烷基、或6員雜芳基，其中任何(C₁-C₆)烷基、4、5、6或7員雜環、(C₃-C₇)環烷基、或6員雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、及O(C₁-C₆)鹵烷基；

或其鹽。

本發明進一步提供式V化合物：



V

其中：

B³為6員雜芳基，其中每一6員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、O(C₁-C₆)鹵烷基、5或6員雜芳基、(C₃-C₇)環烷基及4、5、6或7員雜環基；並且其中該等5或6員雜芳基、(C₃-C₇)環烷基或4、5、6或7員雜環基中之任一者未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基及O(C₁-C₆)鹵烷基；

R₁為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₆)鹵烷基；

R₂為(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基或(C₃-C₇)環烷基；其中(C₁-C₆)

烷基視情況經O(C₁-C₆)烷基取代；

R₃為H或(C₁-C₆)烷基；或

R₂及R₃與其所連接之原子一起形成(C₃)環烷基；

R₄為H、F或CN；

R₅為H或(C₁-C₆)烷基；或

R₂及R₃中之一者以及R₄及R₅中之一者與其所連接之原子一起形成(C₃)環烷基；

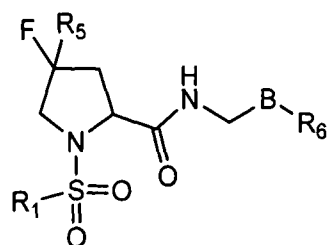
R₆為苯基、(C₃-C₇)環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環，其中R₆之任何苯基、(C₃-C₇)環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、SF₅、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、或O(C₁-C₆)鹵烷基；或

R₆為O-CH₂-R⁷；

R⁷為(C₁-C₆)烷基、4、5、6或7員雜環、(C₃-C₇)環烷基、或6員雜芳基，其中任何(C₁-C₆)烷基、4、5、6或7員雜環、(C₃-C₇)環烷基、或6員雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、及O(C₁-C₆)鹵烷基；

或其鹽。

本發明進一步提供式VI化合物：



VI

其中：

B為 B^2 或 B^3 ；

B^2 為苯基，其中每一苯基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

B^3 為6員雜芳基，其中每一6員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基、5或6員雜芳基、 (C_3-C_7) 環烷基、及 (C_3-C_7) 雜環基；並且其中該等5或6員雜芳基、 (C_3-C_7) 環烷基、或 (C_3-C_7) 雜環基中之任一者未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

R_1 為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

R_5 為H或 (C_1-C_6) 烷基；

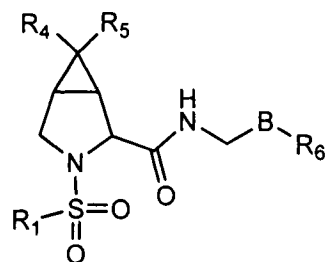
R_6 為苯基、 (C_3-C_7) 環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環，其中 R_6 之任何苯基、 (C_3-C_7) 環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、 SF_5 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、及 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；或

R_6 為 $O-CH_2-R^7$ ；

R^7 為 (C_1-C_6) 烷基、3、4、5、6或7員雜環、3、4、5、6或7員環烷基、或6員雜芳基，其中任何 (C_1-C_6) 烷基、3、4、5、6或7員雜環、3、4、5、6或7員環烷基、或6員雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、及 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；

或其鹽。

本發明進一步提供式VII化合物：



VII

其中：

B為 B^2 或 B^3 ；

B^2 為苯基，其中每一苯基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

B^3 為6員雜芳基，其中每一6員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基、5或6員雜芳基、 (C_3-C_7) 環烷基、及 (C_3-C_7) 雜環基；並且其中該等5或6員雜芳基、 (C_3-C_7) 環烷基、或 (C_3-C_7) 雜環基中之任一者未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

R_1 為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

R_4 及 R_5 各自獨立地選自H、鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、或 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；

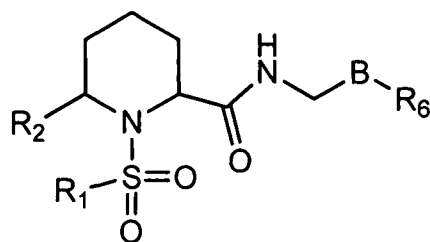
R_6 為苯基、 (C_3-C_7) 環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環，其中 R_6 之任何苯基、 (C_3-C_7) 環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、 SF_5 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、及 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；或

R_6 為 $O-CH_2-R^7$ ；

R^7 為 (C_1-C_6) 烷基、3、4、5、6 或 7 員雜環、3、4、5、6 或 7 員環烷基、或 6 員雜芳基，其中任何 (C_1-C_6) 烷基、3、4、5、6 或 7 員雜環、3、4、5、6 或 7 員環烷基、或 6 員雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、及 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；

或其鹽。

本發明進一步提供式 VIII 化合物：



VIII

其中：

B 為 B^2 或 B^3 ；

B^2 為苯基，其中每一苯基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

B^3 為 6 員雜芳基，其中每一 6 員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基、5 或 6 員雜芳基、 (C_3-C_7) 環烷基、及 (C_3-C_7) 雜環基；並且其中該等 5 或 6 員雜芳基、 (C_3-C_7) 環烷基、或 (C_3-C_7) 雜環基中之任一者未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

R_1 為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

R_2 為 H 或 (C_1-C_6) 烷基；

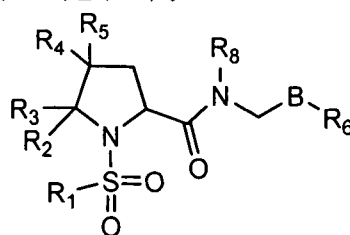
R_6 為苯基、 (C_3-C_7) 環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環，其中 R_6 之任何苯基、 (C_3-C_7) 環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、 SF_5 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、及 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；或

R_6 為 $O-CH_2-R^7$ ；

R^7 為 (C_1-C_6) 烷基、3、4、5、6或7員雜環、3、4、5、6或7員環烷基、或6員雜芳基，其中任何 (C_1-C_6) 烷基、3、4、5、6或7員雜環、3、4、5、6或7員環烷基、或6員雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、及 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；

或其鹽。

本發明進一步提供式IX化合物：



IX

其中：

B 為 B^1 、 B^2 或 B^3 ；

B^1 為環中包含2個氮原子之5員雜芳基，其中每一5員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、 CN 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基及 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；

B^2 為苯基，其中每一苯基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、 CN 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基及 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；

B^3 為6員雜芳基，其中每一6員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基、5或6員雜芳基、 (C_3-C_7) 環烷基及4、5、6或7員雜環基；並且其中該等5或6員雜芳基、 (C_3-C_7) 環烷基或4、5、6或7員雜環基中之任一者未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基及 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；

R_1 為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

R_2 為 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基或 (C_3-C_7) 環烷基；其中 (C_1-C_6) 烷基視情況經 $O(C_1-C_6)$ 烷基取代；

R_3 為H或 (C_1-C_6) 烷基；或

R_2 及 R_3 與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基；

R_4 為H、F或CN；

R_5 為H或 (C_1-C_6) 烷基；或

R_2 及 R_3 中之一者以及 R_4 及 R_5 中之一者與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基；

R_6 為苯基、 (C_3-C_7) 環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環，其中 R_6 之任何苯基、 (C_3-C_7) 環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 SF_5 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、或 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；或

R_6 為 $O-CH_2-R^7$ ；

R^7 為 (C_1-C_6) 烷基、4、5、6或7員雜環、 (C_3-C_7) 環烷基、或6員雜芳基，其中任何 (C_1-C_6) 烷基、4、5、6或7員雜環、 (C_3-C_7) 環烷基、或

6員雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、及O(C₁-C₆)鹵烷基；

R^8 為 $CH_2OPO_3Na_2$ ； $C(=O)OCH_2OPO_3Na_2$ ；
 $C(=O)OCH_2OC(=O)CHCHC(=O)OH$ ；或 $C(=O)OCH_2OC(=O)CHCHC(=O)ONa$ ；
或其鹽。

本發明亦提供包含該等化合物之醫藥組合物、使用該等化合物之方法以及製備該等化合物之方法。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

定義

除非另有說明，否則說明書及申請專利範圍中所用的以下特定術語及片語定義如下：

術語「部分」係指藉由一或多個化學鍵連接至另一原子或分子、從而形成為分子之一部分的原子或化學鍵結原子之基團。舉例而言，式I之變數R₁至R₅係指藉由共價鍵連接至式I之核心結構的部分。

關於具有一或多個氫原子的特定部分，術語「取代」係指該部分中之至少一個氫原子經另一取代基或部分置換的實情。舉例而言，術語「經鹵素取代之低碳烷基」係指低碳烷基(如下文定義)中之一或多個氫原子經一或多個鹵素原子置換的實情(例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、氯甲基等)。

術語「烷基」係指具有1至20個碳原子之脂族直鏈或分支鏈飽和烴部分。在特定實施例中，烷基具有1至10個碳原子。在特定實施例中，烷基具有1至6個碳原子。

術語「烷氧基」表示式-O-R'之基團，其中R'為烷基。烷氧基部

分之實例包括甲氧基、乙氧基、異丙氧基及第三丁氧基。

「芳基」意謂具有6至16個碳環原子之單環、二環或三環芳族環的環狀芳族烴部分。芳基可如本文所定義視情況經取代。芳基部分之實例包括(但不限於)苯基、萘基、菲基、蒽基、茚基、并環戊二烯基、薹基及其類似基團。術語「芳基」亦包括環狀芳族烴部分之部分氫化衍生物，限制條件為環狀芳族烴部分中之至少一個環為芳族，各自視情況經取代。在一個實施例中，芳基具有6至14個碳環原子(亦即(C₆-C₁₄)芳基)。在另一實施例中，芳基具有6至10個碳環原子(亦即(C₆-C₁₀)芳基)。

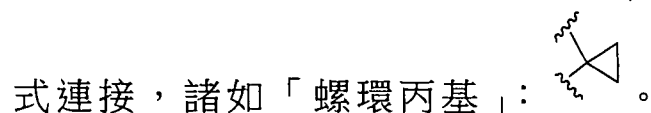
術語「雜芳基」表示具有5至12個環原子之芳族雜環單環或雙環系統，其包含1、2、3或4個選自N、O及S的雜原子，其餘環原子為碳。雜芳基部分之實例包括吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、噻嗪基、嘧啶基、三嗪基、異噁唑基、苯并呋喃基、異噻唑基、苯并噻吩基、吲哚基、異吲哚基、異苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基，或喹諾啉基。

可互換使用之術語「鹵基」、「鹵素」及「鹵化物」係指取代基氟、氯、溴或碘。

術語「鹵烷基」表示其中烷基中之一或多個氫原子已經相同或不同鹵素原子、尤其氟原子置換的烷基。鹵烷基之實例包括單氟-、二氟-或三氟-甲基、-乙基或-丙基，例如3,3,3-三氟丙基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、氟甲基或三氟甲基。

「環烷基」意謂具有單環或雙環(包括橋接雙環)且環中具有3至10個碳原子之飽和或部分不飽和碳環部分。環烷基部分可視情況經一或

多個取代基取代。在特定實施例中，環烷基含有3至8個碳原子(亦即(C₃-C₈)環烷基)。在其他特定實施例中，環烷基含有3至6個碳原子(亦即(C₃-C₆)環烷基)。環烷基部分之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基，及其部分不飽和(環烯基)衍生物(例如環戊烯基、環己烯基及環庚烯基)。環烷基部分可以「螺環烷基」方式連接，諸如「螺環丙基」：



「雜環」或「雜環基」係指4員、5員、6員及7員單環或7員、8員、9員及10員雙環(包括橋接雙環)雜環部分，其為飽和或部分不飽和的，且環中具有一或多個(例如1、2、3或4個)選自氧、氮及硫的雜原子，其餘環原子為碳。在特定實施例中，雜環或雜環基係指4員、5員、6員或7員雜環。當用於提及雜環之環原子時，氮或硫亦可呈氧化形式，且氮可經一或多個(C₁-C₆)烷基或基團取代。雜環可在產生穩定結構的任何雜原子或碳原子處連接至其側基，且任何環原子可視情況經取代。此等飽和或部分不飽和雜環之實例包括(不限於)四氫呋喃基、四氫噻吩基、吡咯啉基、吡咯啉酮基、哌啉基、吡咯啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、噁唑啉基、哌嗪基、二噁烷基、二氧戊環基、二氮呋基、噁氮呋基、噻氮呋基、嗎啉基及吡啶基。術語雜環亦包括其中雜環與一或多個芳基、雜芳基或環烷基環稠合的基團，諸如吲哚基、3*H*-吲哚基、吡啶基、2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷基、十氫吲哚基或四氫喹啉基。

除非另外說明，否則術語「氫(hydrogen或hydro)」係指氫原子部分(-H)，而非H₂。

除非另外說明，否則術語「式之化合物(a compound of the formula或a compound of formula或compounds of the formula或compounds of formula)」係指選自如該式所定義之化合物種類的任何

化合物(若未另外說明，則包括任何此化合物之任何醫藥學上可接受之鹽或酯)。

術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保留游離鹼或游離酸之生物有效性及特性、在生物學上或其他方面無不良影響的彼等鹽。鹽可由以下酸形成：無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物，較佳為鹽酸；及有機酸，諸如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、水楊酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、*N*-乙醯基半胱胺酸及其類似物。另外，鹽可藉由向游離酸中添加無機鹼或有機鹼來製備。衍生自無機鹼之鹽包括(但不限於)鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽及鎂鹽及其類似鹽。衍生自有機鹼之鹽包括(但不限於)以下者之鹽：一級胺、二級胺及三級胺；經取代之胺，包括天然存在之經取代之胺；環胺及鹼離子交換樹脂，諸如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、離胺酸、精胺酸、*N*-乙基哌啶、哌啶、聚胺樹脂及其類似物。

本發明化合物可以醫藥學上可接受之鹽形式存在。另一實施例提供式I化合物之非醫藥學上可接受之鹽，其可適用作分離或純化式I化合物的中間物。本發明化合物亦可以醫藥學上可接受之酯形式(亦即用作前藥之式I之酸之甲酯及乙酯)存在。本發明之化合物亦可為溶劑合物，亦即水合物。溶劑化可在製造製程之過程中實現或發生，亦即由於初始無水式I化合物之吸濕特性的結果。

分子式相同、但性質或其原子之鍵結順序或其原子空間排列不同的化合物稱為「異構體」。將原子空間排列不同的異構體稱為「立體異構體」。非對映異構體為在一或多個對掌性中心具有相反組態、不為對映異構體的立體異構體。具有一或多個不對稱中心、彼此呈不可重疊鏡像的立體異構體稱為「對映異構體」。當化合物具有不對稱

中心時，例如碳原子與四個不同基團鍵結時，可能存在一對對映異構體。對映異構體的特徵為其不對稱中心之絕對組態且依據 Cahn、Ingold 及 Prelog 之 R-順序規則及 S-順序規則描述，或藉由其中分子圍繞偏振光平面旋轉之方式描述且指定為右旋或左旋(亦即，分別為(+)-異構體或(-)-異構體)。對掌性化合物可以個別對映異構體形式或以其混合物形式存在。含有等比例之對映異構體的混合物稱為「外消旋混合物」。在某些實施例中，該化合物之單一非對映異構體或對映異構體增濃至少約90重量%。在其他實施例中，化合物的單一非對映異構體或對映異構體增濃至少約95重量%、98重量%或99重量%。

本發明之某些化合物具有不對稱碳原子(光學中心)或雙鍵；外消旋物、非對映異構體、幾何異構體、區位異構體及個別異構體(例如各別對映異構體)均意欲涵蓋在本發明之範疇內。

本發明之化合物可含有不對稱或對掌性中心，且因此以不同立體異構形式存在。意欲本發明之化合物的全部立體異構形式形成本發明之部分，該等立體異構形式包括(但不限於)非對映異構體、對映異構體及滯轉異構體以及其混合物(諸如外消旋混合物)。在一些情況下，立體化學尚未確定或已臨時指定。許多有機化合物以光學活性形式存在，亦即其能夠使平面偏光之平面旋轉。在描述光學活性化合物時，使用前綴 D 及 L 或 R 及 S 表示分子圍繞其對掌性中心之絕對組態。採用前綴 d 及 l 或 (+) 及 (-) 指明平面偏光由化合物引起旋轉之跡象，其中 (-) 或 l 意謂化合物為左旋的。具有前綴 (+) 或 d 之化合物為右旋的。對於既定化學結構，此等立體異構體相同，但其彼此為鏡像的。特定立體異構體亦可稱為對映異構體，且此類異構體之混合物通常稱為對映異構混合物。對映異構體之 50:50 混合物稱為外消旋混合物或外消旋體，其可在化學反應或製程中尚未具有立體選擇或立體特異性時出現。術語「外消旋混合物」及「外消旋物」係指兩種對映異構物質之

等莫耳混合物，其缺乏光學活性。對映異構體可藉由對掌性分離方法(諸如超臨界流體層析(SFC))自外消旋混合物分離。經分離對映異構體中對掌性中心之組態分配可為試驗性的，且出於說明之目的描繪於表1及2結構中，而立體化學諸如由x射線結晶學資料明確確定。

術語化合物之「治療有效量」意謂化合物有效預防、緩解或改善所治療個體之疾病之症狀或延長所治療個體之存活期的量。確定治療有效量屬於此項技術之技能範圍內。本發明化合物之治療有效量或劑量可在較寬限度範圍內變化且可以此項技術中已知的方式確定。此劑量在各特定情況下依個別要求而調整，包括所投與之特定化合物、投藥途徑、所治療之病狀以及所治療之患者。一般而言，在經口或非經腸投與體重約70 Kg成人的情況下，約0.1 mg至約5,000 mg、1 mg至約1,000 mg或1 mg至100 mg之每日劑量可為適當的，但經指示時可超過下限及上限。每日劑量可以單次給藥或分次給藥之形式來投與，或對於非經腸投藥而言，其可以連續輸注形式給予。

術語「醫藥學上可接受之載劑」意欲包括與醫藥投與相容的任何及所有物質，包括溶劑、分散介質、包衣、抗細菌劑及抗真菌劑、等張劑及吸收延遲劑、及與醫藥投與相容的其他物質及化合物。除非任何習知介質或藥劑與活性化合物不相容，否則涵蓋其在本發明組合物中的用途。組合物中亦可併入補充性活性化合物。

適用於製備本文中組合物之醫藥載劑可為固體、液體或氣體；因此，組合物可採取以下形式：錠劑、藥丸、膠囊、栓劑、散劑、腸溶包衣型或其他經保護之調配物(例如結合於離子交換樹脂上或包裝於脂質蛋白微脂粒中)、持續釋放型調配物、溶液、懸浮液、酏劑、氣溶膠及其類似形式。載劑可選自各種油，包括石油、動物、植物或合成來源之彼等油，例如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油及其類似油。水、鹽水、右旋糖水溶液及二醇為較佳液體載劑，尤其(當與血

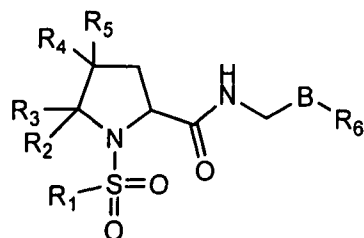
液等張時)對於可注射溶液而言。舉例而言，用於靜脈內投藥之調配物包含活性成分之無菌水溶液，該等水溶液係藉由將固體活性成分溶解於水中製成水溶液且將溶液滅菌來製備。適合醫藥賦形劑包括澱粉、纖維素、滑石、葡萄糖、乳糖、滑石、明膠、麥芽、米、麵粉、白堊、二氧化矽、硬脂酸鎂、硬脂酸鈉、單硬脂酸甘油酯、氯化鈉、脫脂乳粉、甘油、丙二醇、水、乙醇及其類似物。該等組合物可經受習知醫藥添加劑，諸如防腐劑、穩定劑、濕潤劑或乳化劑、用於調節滲透壓之鹽、緩衝劑及其類似添加劑。適合的醫藥載劑及其調配物描述於E. W. Martin之Remington's Pharmaceutical Sciences中。在任何情況下，此等組合物均將含有有效量的活性化合物以及適合載劑，以便製備適當投與接受者的適當劑型。

在實施本發明方法時，經由此項技術中已知之任何常用且可接受之方法單獨或組合投與有效量之任一種本發明化合物或任何本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯的組合。該等化合物或組合物因此可經口(例如頰腔)、舌下、非經腸(例如肌肉內、靜脈內或皮下)、直腸(例如藉由栓劑或洗滌液)、經皮(例如皮膚電穿孔)或藉由吸入(例如藉由氣溶膠)且以固態、液態或氣態劑型(包括錠劑及懸浮液)來投與。投藥可以單一單位劑型、隨意地以連續療法或以單次劑量療法進行。治療組合物亦可與親脂性鹽(諸如雙羥萘酸鹽)結合而呈油乳液或分散液形式，或呈可生物降解之持續釋放型組合物形式以供皮下或肌肉內投藥。

化合物

在一個態樣中，本發明提供如以下本文所述之式I化合物作為本發明之第一實施例(實施例「E1」)：

E1：一種式I化合物，



I

其中：

B為B¹、B²或B³；

B¹為環中包含2個氮原子之5員雜芳基，其中每一5員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基及O(C₁-C₆)鹵烷基；

B²為苯基，其中每一苯基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、及(C₁-C₆)鹵烷基；

B³為6員雜芳基，其中每一6員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、O(C₁-C₆)鹵烷基、5或6員雜芳基、(C₃-C₇)環烷基、及(C₃-C₇)雜環基；並且其中該等5或6員雜芳基、(C₃-C₇)環烷基、或(C₃-C₇)雜環基中之任一者未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、(C₁-C₆)烷基、及(C₁-C₆)鹵烷基；

R₁為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₆)鹵烷基；

R₂為(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、或(C₃-C₇)環烷基；

R₃為H或(C₁-C₆)烷基；或

R₂及R₃與其所連接之原子一起形成(C₃)環烷基；

R₄為H、F或CN；

R₅為H或(C₁-C₆)烷基；或

R_2 及 R_3 中之一者以及 R_4 及 R_5 中之一者與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基；

R_6 為6員雜芳基或4、5、6或7員雜環，其中 R_6 之任何6員雜芳基或4、5、6或7員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、及 $O(C_1-C_6)$ 烷基；或

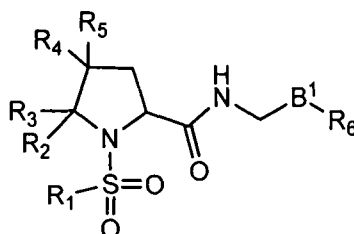
R_6 為 $O-CH_2-R^7$ ；

R^7 為6員雜芳基，其中任何6員雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

或其鹽。

以下闡述本發明之其他實施例。

E2：如E1之化合物，其中該化合物具有式II：



II

其中：

B^1 為環中包含2個氮原子之5員雜芳基，其中每一5員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基及 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；

R_1 為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

R_2 為 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、或 (C_3-C_7) 環烷基；

R_3 為H或 (C_1-C_6) 烷基；或

R_2 及 R_3 與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基；

R_4 為 H、F 或 CN；

R_5 為 H 或 (C_1-C_6) 烷基；或

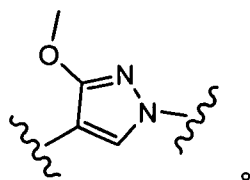
R_2 及 R_3 中之一者以及 R_4 及 R_5 中之一者與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基；

R_6 為 6 員雜芳基或 4、5、6 或 7 員雜環，其中 R_6 之任何 6 員雜芳基或 4、5、6 或 7 員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、及 $-O(C_1-C_6)$ 烷基；

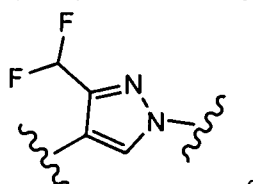
或其鹽。

E3：如 E1 或 E2 中任一項之化合物，其中 B^1 為未經取代或經取代之吡啶基。

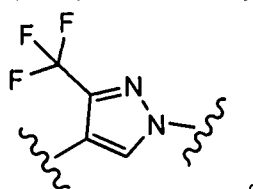
E4：如 E1 至 E3 中任一項之化合物，其中 B^1 為：



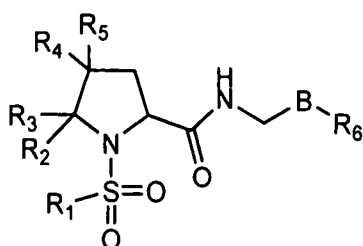
E5：如 E1 至 E3 中任一項之化合物，其中 B^1 為：



E6：如 E1 至 E3 中任一項之化合物，其中 B^1 為：



E7：如 E1 之化合物，其中該化合物具有式 III：



III

其中：

B為 B^2 或 B^3 ；

B^2 為苯基，其中每一苯基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

B^3 為6員雜芳基，其中每一6員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基、5或6員雜芳基、 (C_3-C_7) 環烷基、及 (C_3-C_7) 雜環基；並且其中該等5或6員雜芳基、 (C_3-C_7) 環烷基、或 (C_3-C_7) 雜環基中之任一者未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

R_1 為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

R_2 為 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、或 (C_3-C_7) 環烷基；

R_3 為H或 (C_1-C_6) 烷基；或

R_2 及 R_3 與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基；

R_4 為H、F或CN；

R_5 為H或 (C_1-C_6) 烷基；或

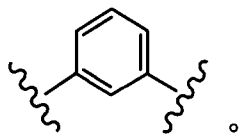
R_2 及 R_3 中之一者以及 R_4 及 R_5 中之一者與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基；

R_6 為6員雜芳基或4、5、6或7員雜環，其中 R_6 之任何6員雜芳基或4、5、6或7員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、及 $-O(C_1-C_6)$ 烷基；

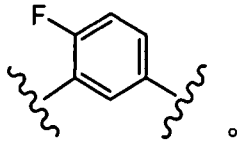
或其鹽。

E8：如E7之化合物，其中 B^2 為未經取代或經取代之苯基。

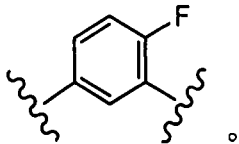
E9：如E7之化合物，其中B²為：



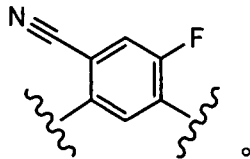
E10：如E7之化合物，其中B²為：



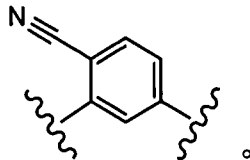
E11：如E7之化合物，其中B²為：



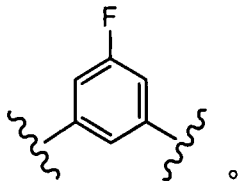
E12：如E7之化合物，其中B²為：



E13：如E7之化合物，其中B²為：

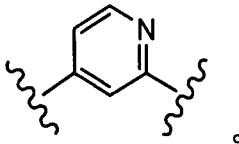


E14：如E7之化合物，其中B²為：

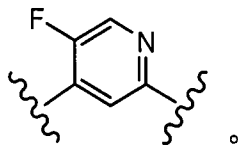


E15：如E7之化合物，其中B³為未經取代或經取代之6員雜芳基。

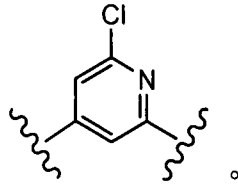
E16：如E15之化合物，其中B³為：



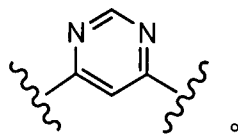
E17：如E15之化合物，其中B³為：



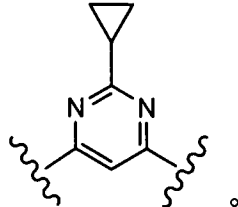
E18：如E15之化合物，其中B³為：



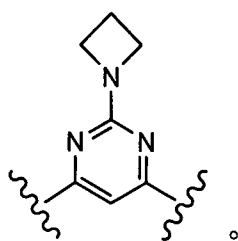
E19：如E15之化合物，其中B³為：



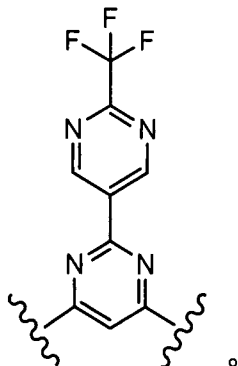
E20：如E15之化合物，其中B³為：



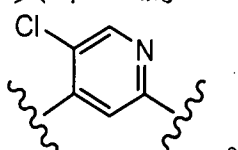
E21：如E15之化合物，其中B³為：



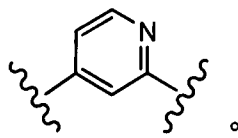
E22：如E15之化合物，其中B³為：



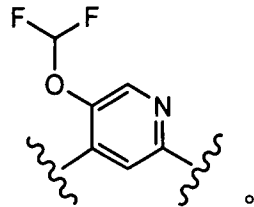
E23：如E15之化合物，其中B³為：



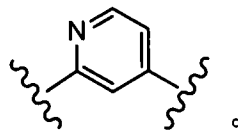
E24：如E15之化合物，其中B³為：



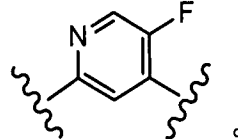
E25：如E15之化合物，其中B³為：



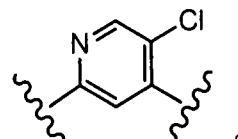
E26：如E15之化合物，其中B³為：



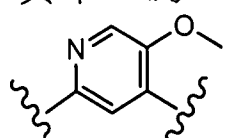
E27：如E15之化合物，其中B³為：



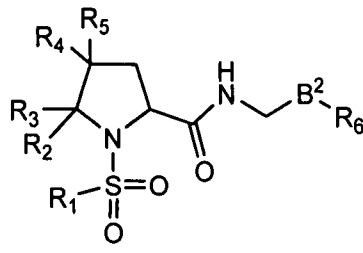
E28：如E15之化合物，其中B³為：



E29：如E15之化合物，其中B³為：



E30：如E1之化合物，其中該化合物具有式IV：



IV

其中：

B^2 為苯基，其中每一苯基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

R_1 為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

R_2 為 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、或 (C_3-C_7) 環烷基；

R_3 為H或 (C_1-C_6) 烷基；或

R_2 及 R_3 與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基；

R_4 為H、F或CN；

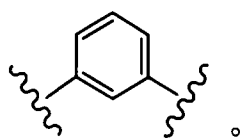
R_5 為H或 (C_1-C_6) 烷基；或

R_2 及 R_3 中之一者以及 R_4 及 R_5 中之一者與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基；

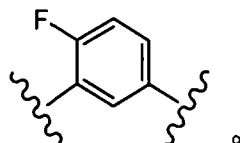
R_6 為6員雜芳基或4、5、6或7員雜環，其中 R_6 之任何6員雜芳基或4、5、6或7員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、及 $O(C_1-C_6)$ 烷基；

或其鹽。

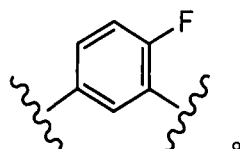
E31：如E30之化合物，其中 B^2 為：



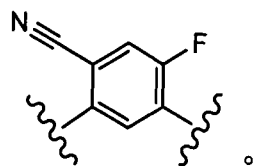
E32：如E30之化合物，其中 B^2 為：



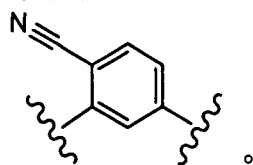
E33：如E30之化合物，其中 B^2 為：



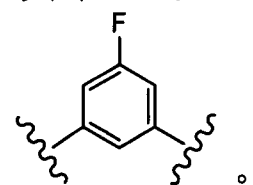
E34：如E30之化合物，其中 B^2 為：



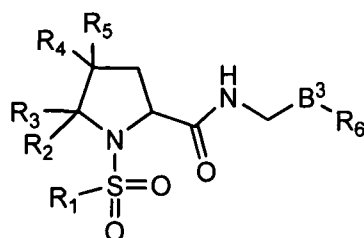
E35：如E30之化合物，其中 B^2 為：



E36：如E30之化合物，其中 B^2 為：



E37：如E1之化合物，其中該化合物具有式V：



V

其中：

B^3 為6員雜芳基，其中每一6員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、O(C₁-C₆)鹵烷基、5或6員雜芳基、(C₃-C₇)環烷基、及(C₃-C₇)雜環基；並且其中該等5或6員雜芳基、(C₃-C₇)環烷基、或(C₃-C₇)雜環基中之任一者未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、(C₁-C₆)烷基、及(C₁-C₆)鹵烷基；

R_1 為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₆)鹵烷基；

R_2 為 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、或 (C_3-C_7) 環烷基；

R_3 為 H 或 (C_1-C_6) 烷基；或

R_2 及 R_3 與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基；

R_4 為 H、F 或 CN；

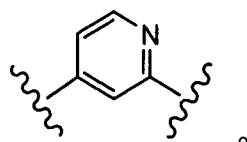
R_5 為 H 或 (C_1-C_6) 烷基；或

R_2 及 R_3 中之一者以及 R_4 及 R_5 中之一者與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基；

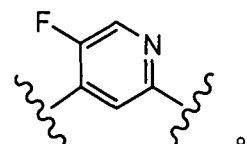
R_6 為 6 員雜芳基或 4、5、6 或 7 員雜環，其中 R_6 之任何 6 員雜芳基或 4、5、6 或 7 員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、及 $O(C_1-C_6)$ 烷基；

或其鹽。

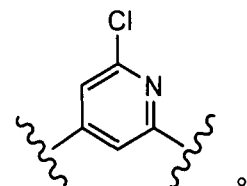
E38：如 E37 之化合物，其中 B^3 為：



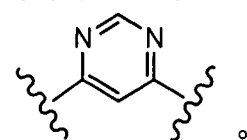
E39：如 E37 之化合物，其中 B^3 為：



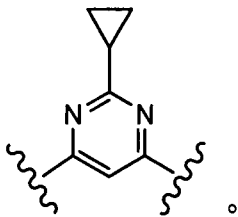
E40：如 E37 之化合物，其中 B^3 為：



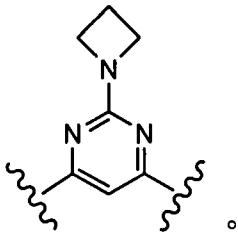
E41：如 E37 之化合物，其中 B^3 為：



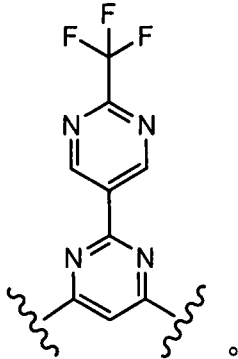
E42：如 E37 之化合物，其中 B^3 為：



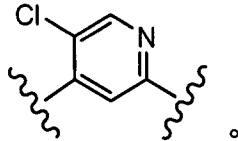
E43：如E37之化合物，其中B³為：



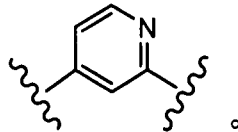
E44：如E37之化合物，其中B³為：



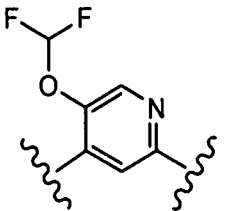
E45：如E37之化合物，其中B³為：



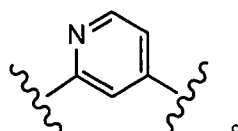
E46：如E37之化合物，其中B³為：



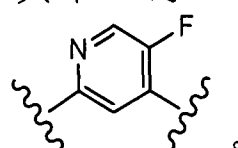
E47：如E37之化合物，其中B³為：



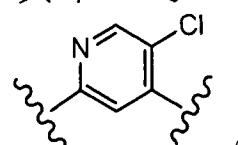
E48：如E37之化合物，其中B³為：



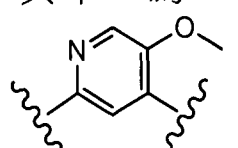
E49：如E37之化合物，其中 B^3 為：



E50：如E37之化合物，其中 B^3 為：



E51：如E37之化合物，其中 B^3 為：



E52：如E1至51中任一項之化合物，其中 R_2 為 (C_1-C_6) 烷基。

E53：如E52之化合物，其中 R_2 為 CH_3 。

E54：如E52之化合物，其中 R_2 為 CH_2CH_3 。

E55：如E52之化合物，其中 R_2 為 $C(CH_3)_3$ 。

E56：如E1至51中任一項之化合物，其中 R_2 為 (C_1-C_6) 鹵烷基

E57：如E56之化合物，其中 R_2 為 $C(CF_3)_3$ 。

E58：如E1至51中任一項之化合物，其中 R_2 及 R_3 與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基。

E59：如E58之化合物，其中 R_2 及 R_3 與其所連接之原子一起形成螺環丙基。

E60：如E1至57中任一項之化合物，其中 R_3 為H。

E61：如E1至57中任一項之化合物，其中 R_2 及 R_3 中之一者以及 R_4 及 R_5 中之一者與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基。

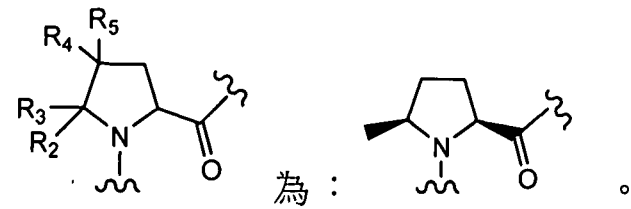
E62：如E1至61中任一項之化合物，其中 R_4 為H。

E63：如E1至61中任一項之化合物，其中R₄為F。

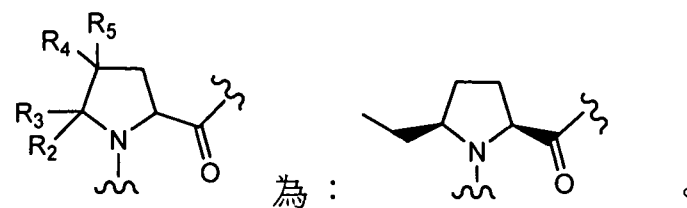
E64：如E1至61中任一項之化合物，其中R₄為CN。

E65：如E1至61中任一項之化合物，其中R₅為H。

E66：如E1至51中任一項之化合物，其中基團



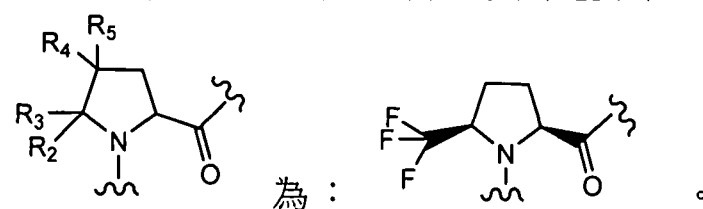
E67：如E1至51中任一項之化合物，其中基團



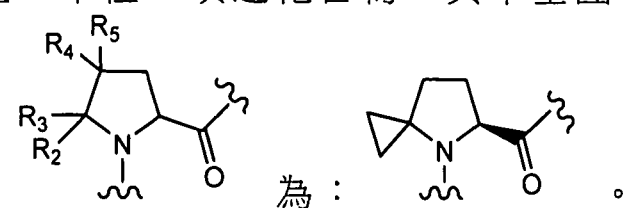
E68：如E1至51中任一項之化合物，其中基團



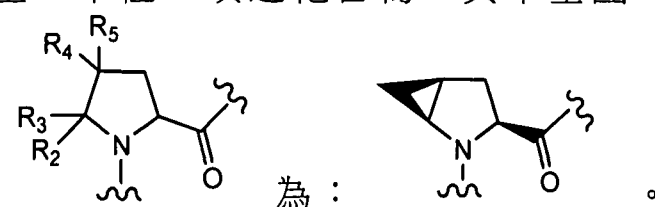
E69：如E1至51中任一項之化合物，其中基團



E70：如E1至51中任一項之化合物，其中基團



E71：如E1至51中任一項之化合物，其中基團



E72：如E1至51中任一項之化合物，其中基團



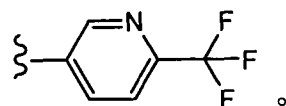
E73：如E1至51中任一項之化合物，其中基團



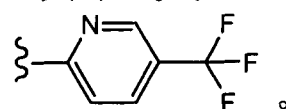
E74：如E1至73中任一項之化合物，其中R₆為6員雜芳基。

E75：如E74之化合物，其中R₆為吡啶基。

E76：如E75之化合物，其中R₆為：

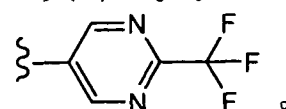


E77：如E75之化合物，其中R₆為：



E78：如E74之化合物，其中R₆為嘧啶基。

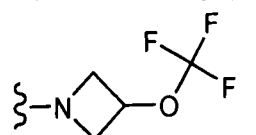
E79：如E78之化合物，其中R₆為：



E80：如E1至79中任一項之化合物，其中R₆為4、5、6或7員雜環。

E81：如E80中任一項之化合物，其中R₆為4員雜環。

E82：如E81中任一項之化合物，其中R₆為：

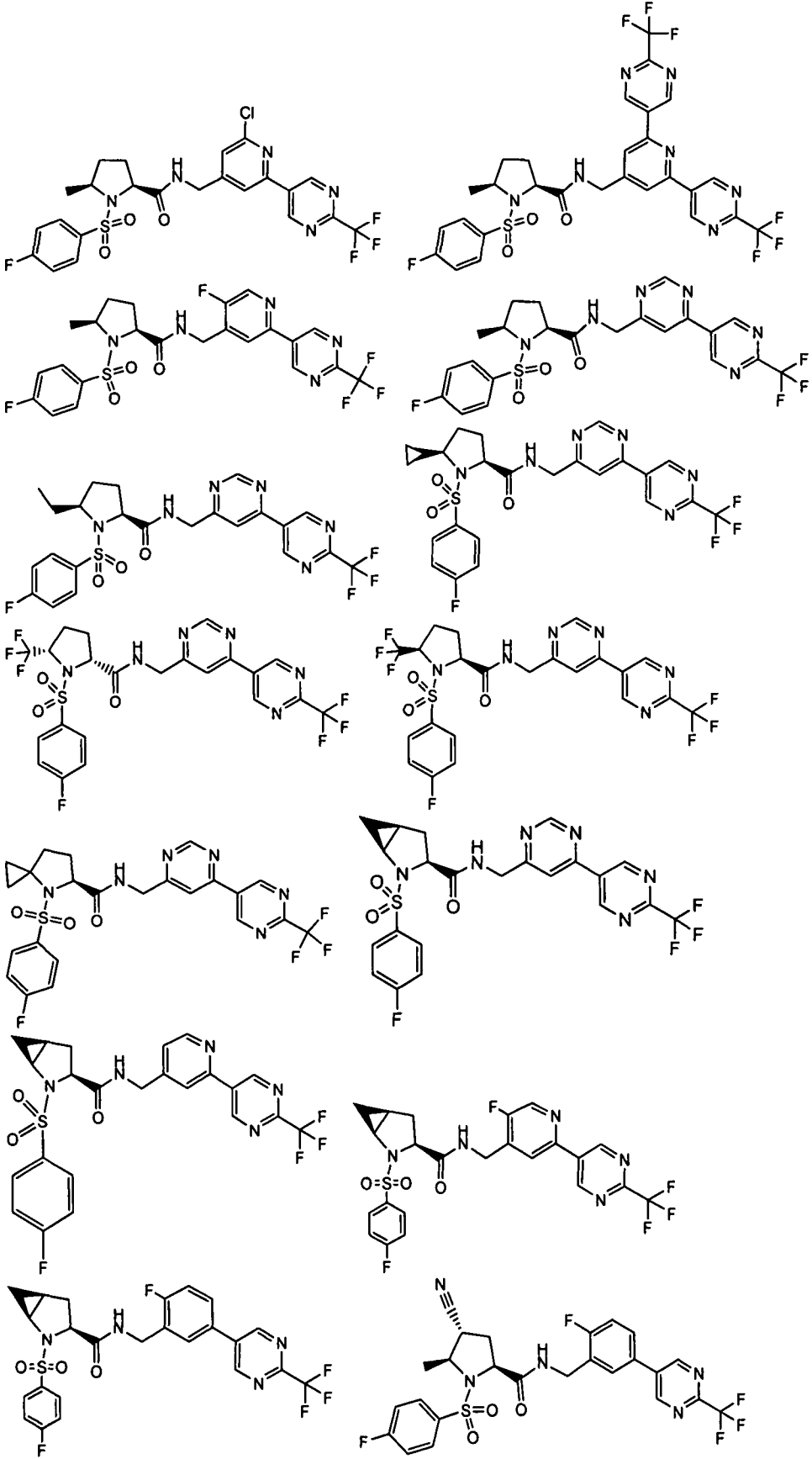


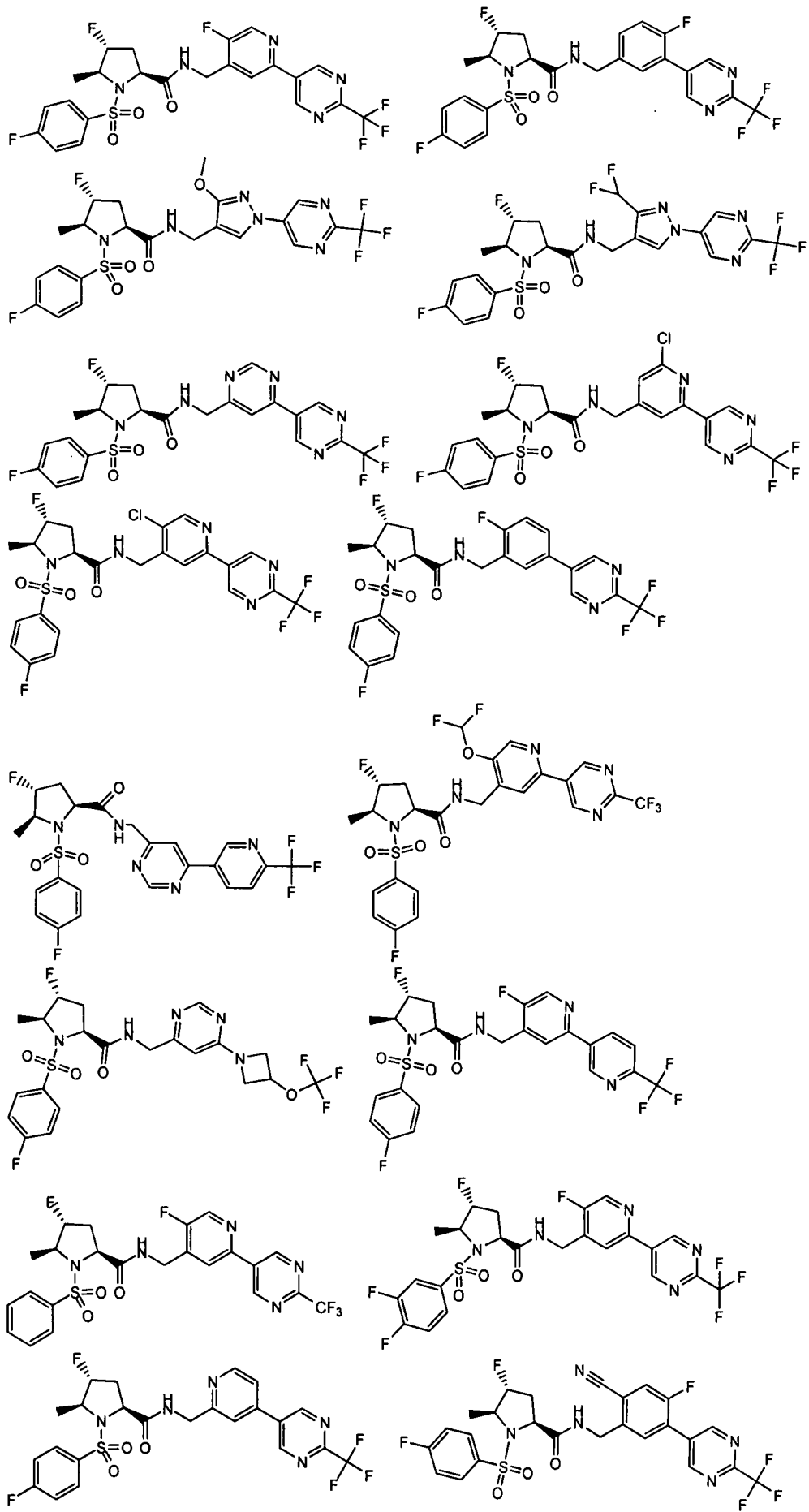
E83：如E80中任一項之化合物，其中R₆為5員雜環。

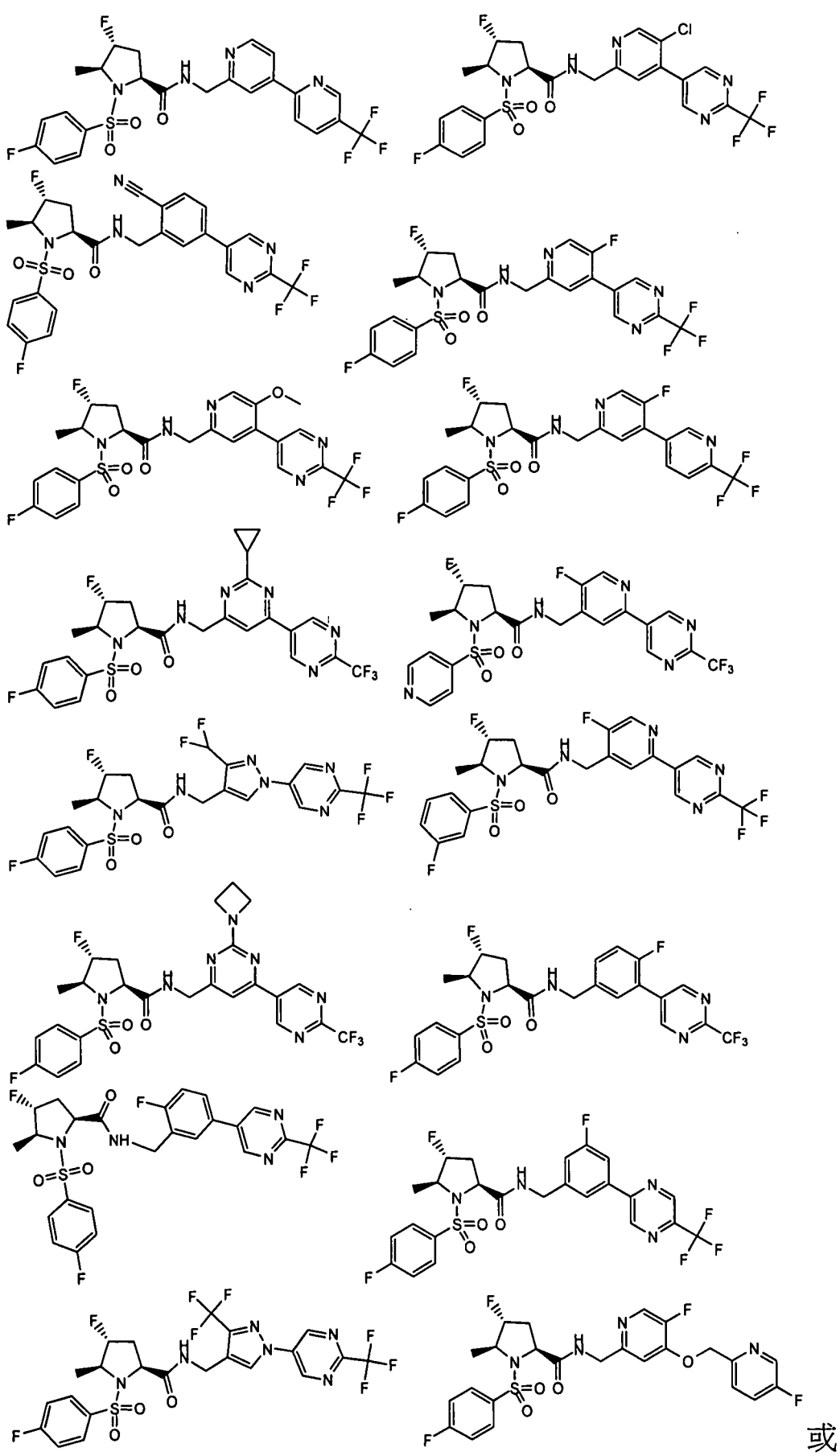
E84：如E80中任一項之化合物，其中R₆為6員雜環

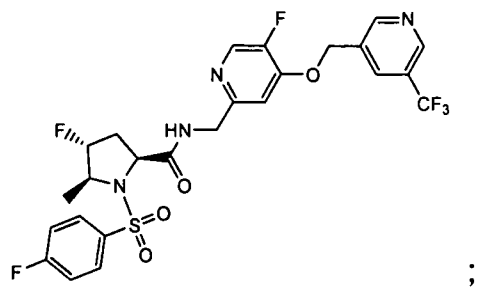
E85：如E80中任一項之化合物，其中R₆為7員雜環。

E86：如E1之化合物，其為：



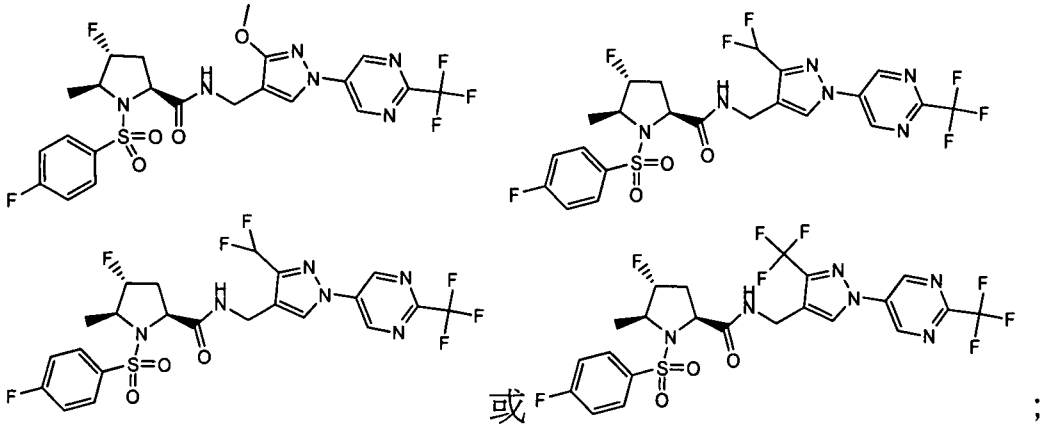






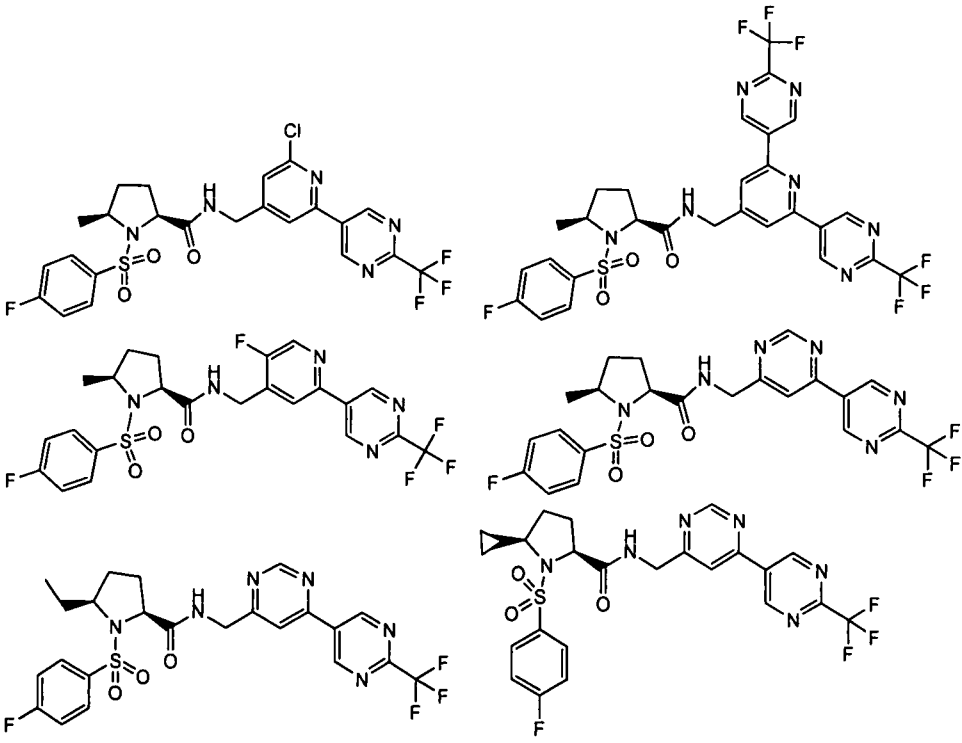
或其鹽。

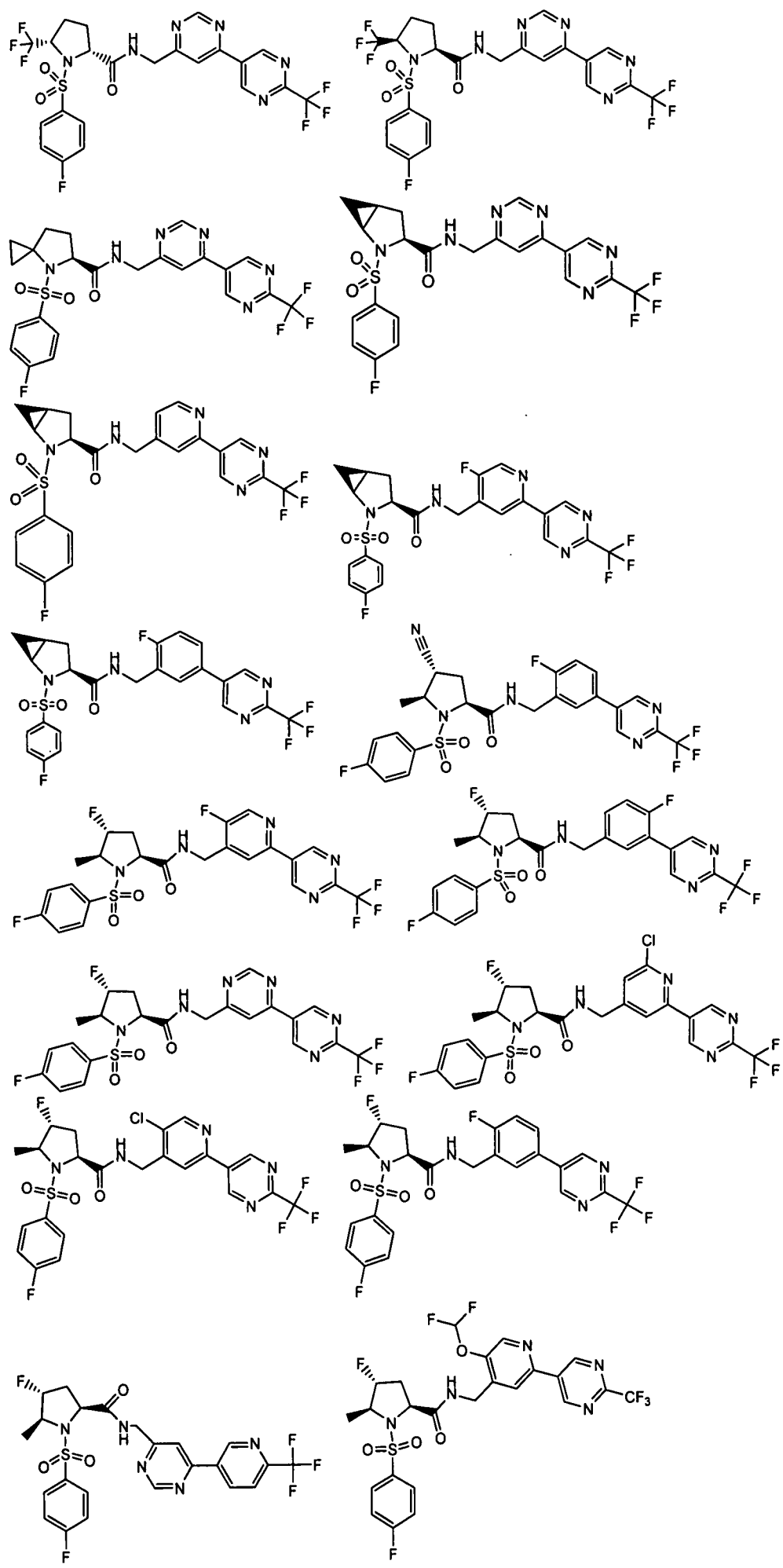
E87：如E2之化合物，其為：

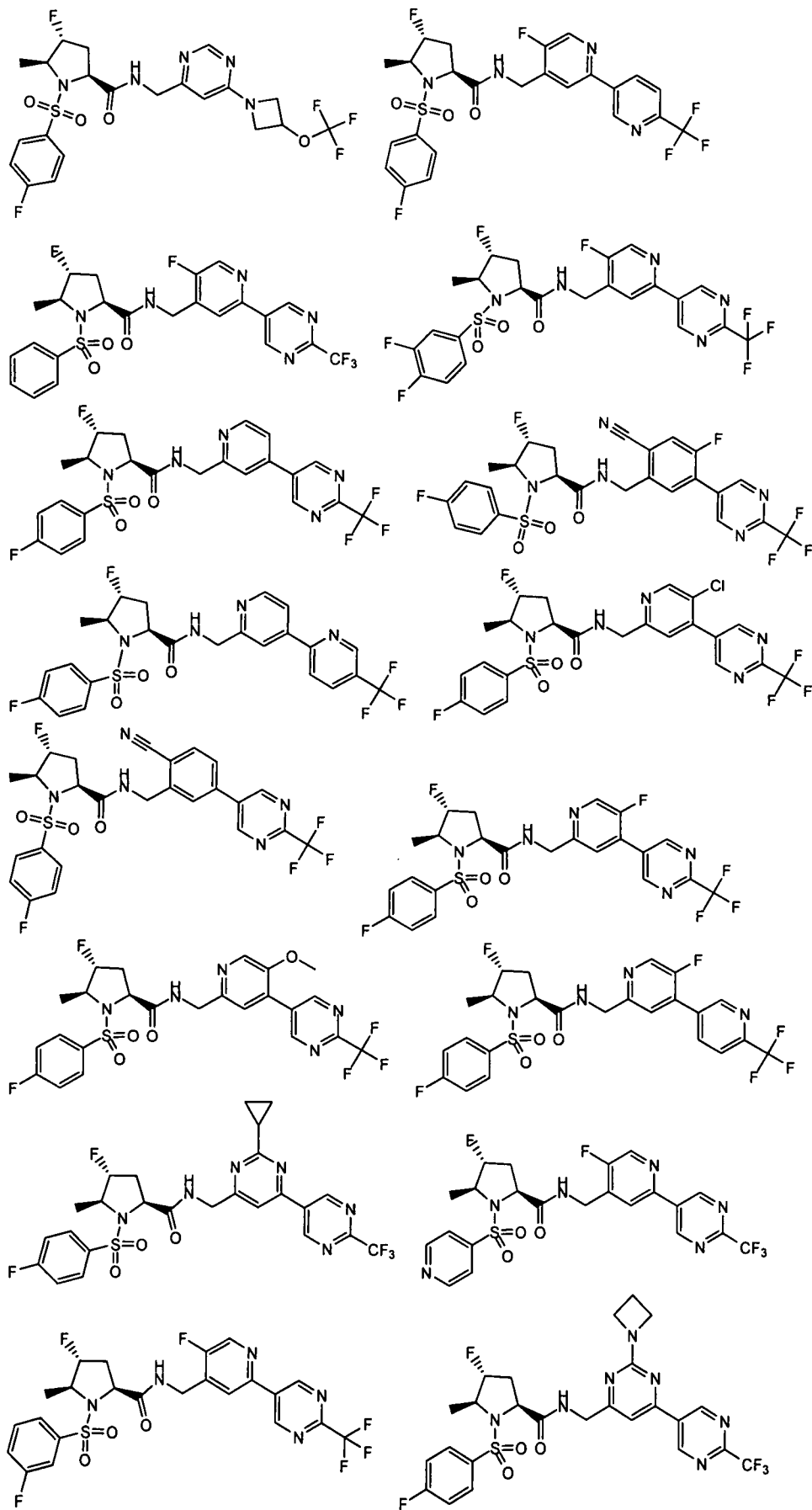


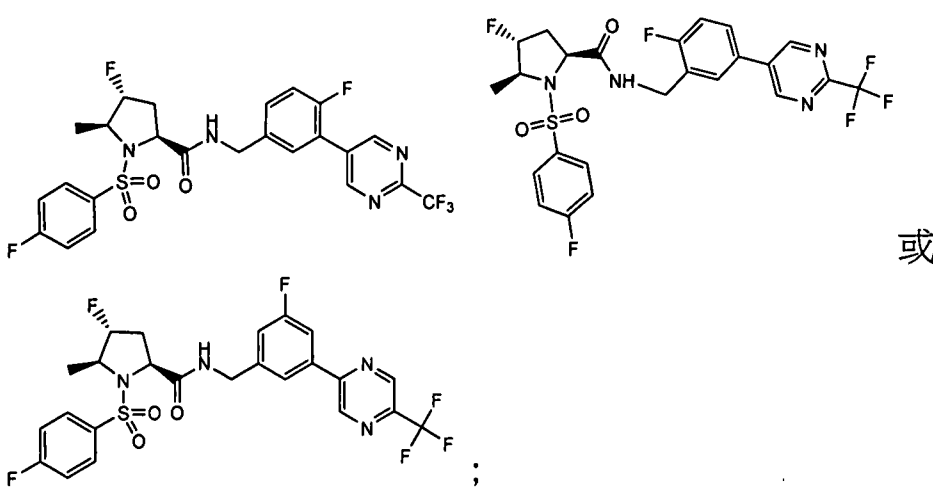
或其鹽。

E88：如E7之化合物，其為：



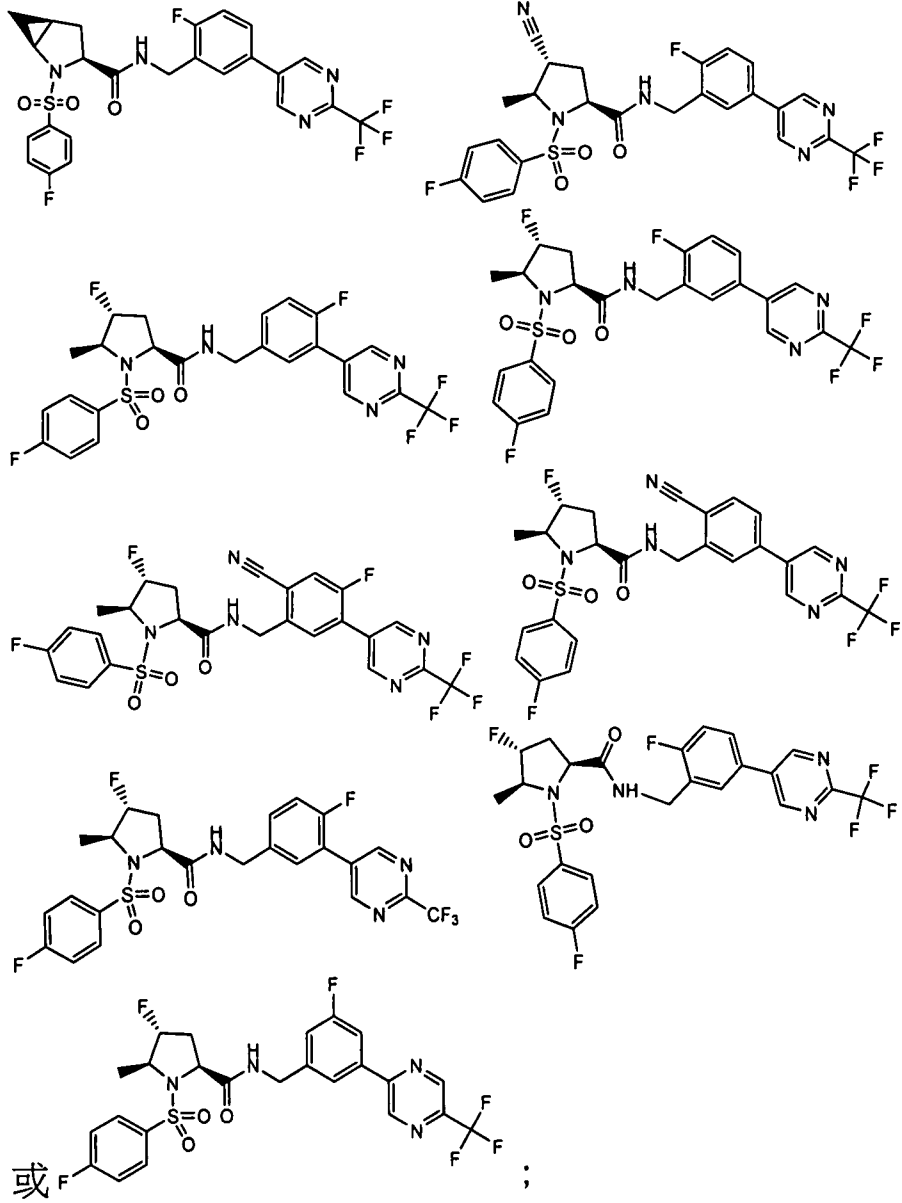






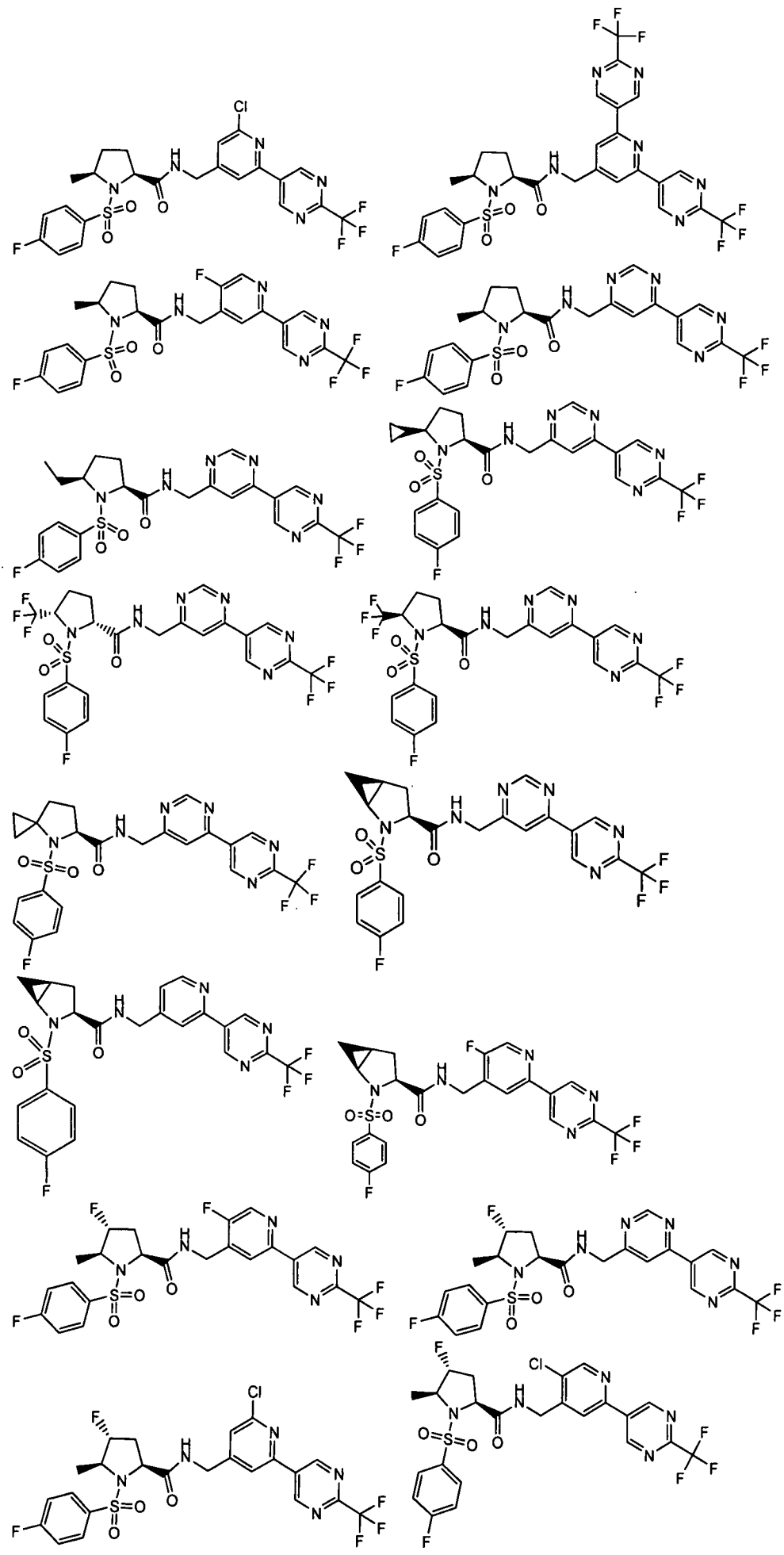
或其鹽。

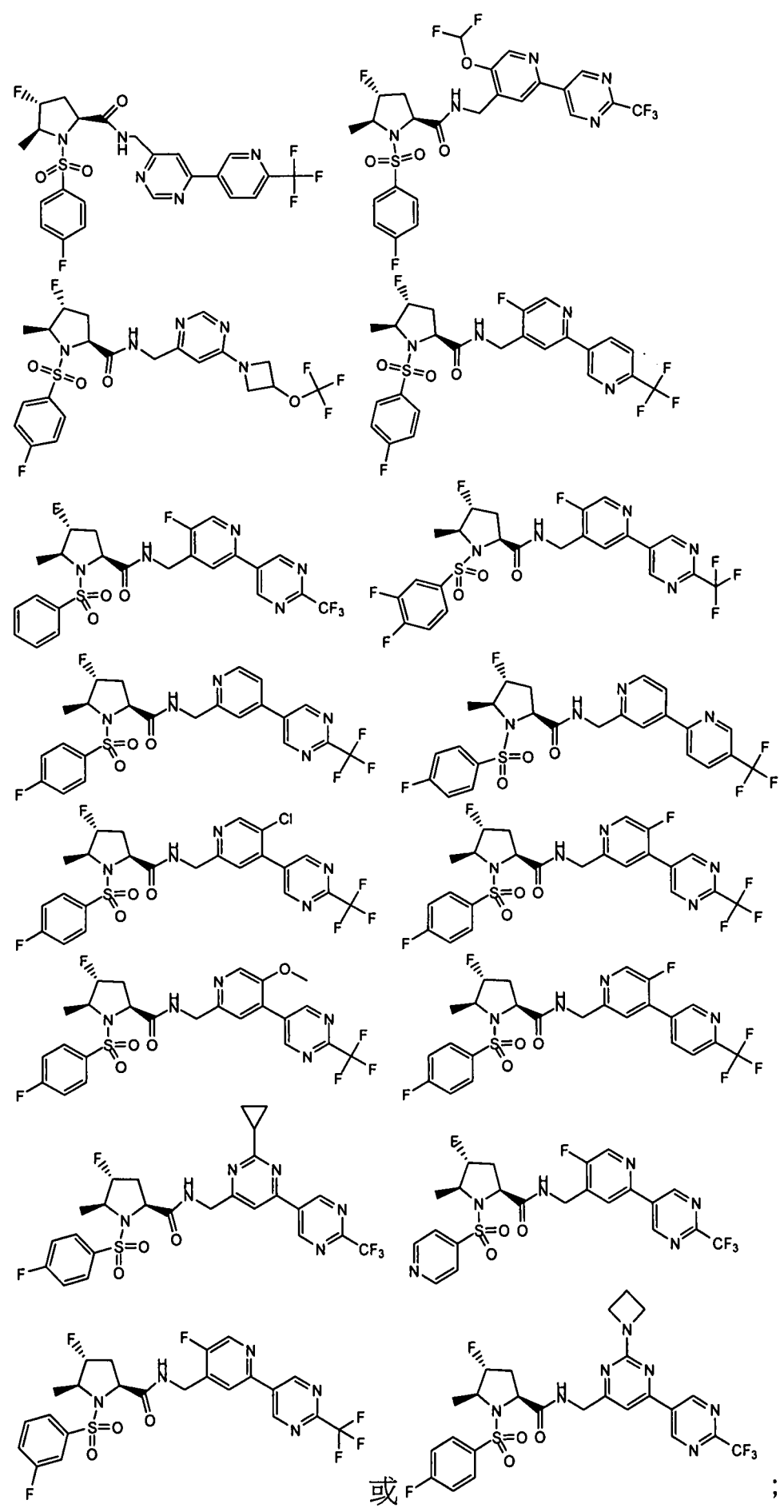
E89：如E30之化合物，其為：



或其鹽。

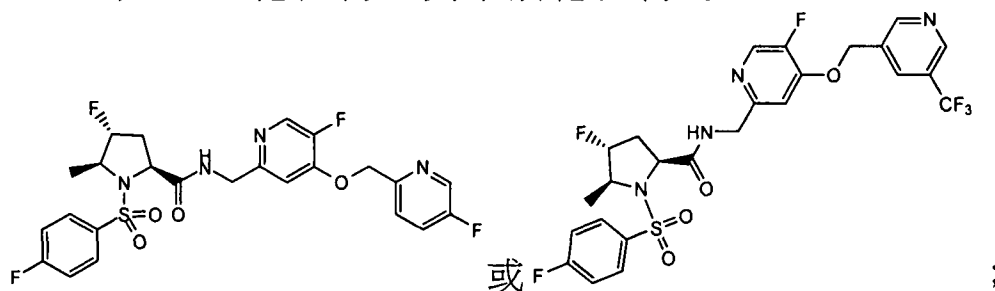
E90：如E37之化合物，其為：





或其鹽。

E91：如E1之化合物，其中該化合物為：



或其鹽。

E92：一種醫藥組合物，其包含如E1至91中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

E93：一種如E1至91中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於醫學療法。

E94：一種如E1至91中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療或預防呼吸病症。

E95：一種如E1至91中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於製備供治療或預防呼吸病症用之藥物。

E96：一種用於治療哺乳動物之呼吸病症之方法，其包含向該哺乳動物投與如E1至91中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

E97：一種如E1至91中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於調節TRPA1活性。

E98：一種如E1至91中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療或預防由TRPA1活性介導之疾病或病狀。

E99：如E98之化合物，其中該疾病或病狀為疼痛、瘙癢、發炎性病變、內耳病變、發熱或另一溫度調節病變、氣管支氣管或膈膜功能障礙、胃腸道或尿道病變、慢性阻塞性肺病、失禁、或與進入CNS之血流量減少或CNS缺氧相關之病變。

E100：如E98之化合物，其中該疾病或病狀為疼痛、關節炎、瘙癢、咳嗽、哮喘、發炎性腸病或內耳病變。

E101：一種如E1至91中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製備供治療或預防由TRPA1活性介導之疾病或病狀用之藥物。

E102：如E101之用途，其中該疾病或病狀為疼痛、瘙癢、發炎性病、內耳病症、發熱或另一溫度調節病症、氣管支氣管或膈膜功能障礙、胃腸道或尿道病症、慢性阻塞性肺病、失禁、或與進入CNS之血流量減少或CNS缺氧相關之病症。

E103：如E101之用途，其中該疾病或病狀為疼痛、關節炎、瘙癢、咳嗽、哮喘、發炎性腸病或內耳病症。

E104：一種用於調節TRPA1活性之方法，其包含使TRPA1與如E1至91中任一項之化合物或其鹽接觸。

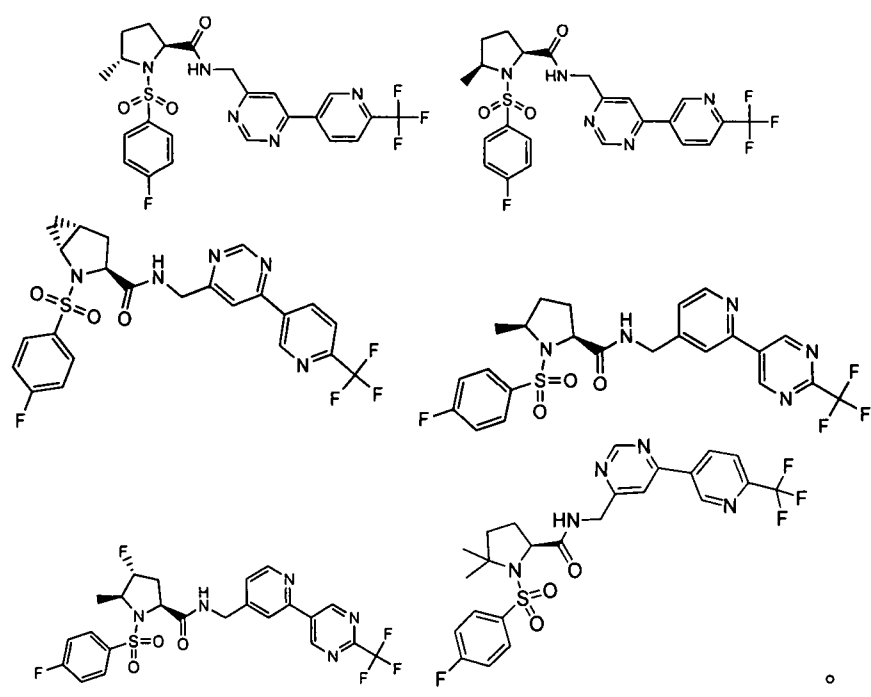
E105：一種用於治療哺乳動物之由TRPA1活性介導之疾病或病狀的方法，其包含向該哺乳動物投與如E1至91中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

E106：如E105之方法，其中該疾病或病狀為疼痛、瘙癢、發炎性病、內耳病症、發熱或另一溫度調節病症、氣管支氣管或膈膜功能障礙、胃腸道或尿道病症、慢性阻塞性肺病、失禁、或與進入CNS之血流量減少或CNS缺氧相關之病症。

E107：如E105之方法，其中該疾病或病狀為疼痛、關節炎、瘙癢、咳嗽、哮喘、發炎性腸病或內耳病症。

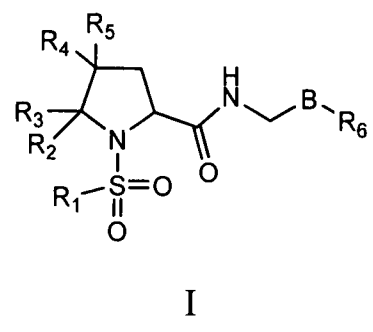
E108：如E1之化合物，其中該式I化合物之鹽為該式I化合物的醫藥學上可接受之鹽。

E108：一種如E1至85中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該式I化合物不包括以下化合物：



在另一態樣中，本發明提供如以下本文所述之式I化合物作為本發明之第二實施例(實施例「EE1」)。

EE1：一種式I化合物，



其中：

B為B¹、B²或B³；

B¹為環中包含2個氮原子之5員雜芳基，其中每一5員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基及O(C₁-C₆)鹵烷基；

B²為苯基，其中每一苯基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基及O(C₁-C₆)鹵烷基；

B³為6員雜芳基，其中每一6員雜芳基未經取代或經一或多個獨立

地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、O(C₁-C₆)鹵烷基、5或6員雜芳基、(C₃-C₇)環烷基及4、5、6或7員雜環基；並且其中該等5或6員雜芳基、(C₃-C₇)環烷基或4、5、6或7員雜環基中之任一者未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基及O(C₁-C₆)鹵烷基；

R₁為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₆)鹵烷基；

R₂為(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基或(C₃-C₇)環烷基；其中(C₁-C₆)烷基視情況經O(C₁-C₆)烷基取代；

R₃為H或(C₁-C₆)烷基；或

R₂及R₃與其所連接之原子一起形成(C₃)環烷基；

R₄為H、F或CN；

R₅為H或(C₁-C₆)烷基；或

R₂及R₃中之一者以及R₄及R₅中之一者與其所連接之原子一起形成(C₃)環烷基；

R₆為苯基、(C₃-C₇)環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環，其中R₆之任何苯基、(C₃-C₇)環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、SF₅、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、或O(C₁-C₆)鹵烷基；或

R₆為O-CH₂-R⁷；

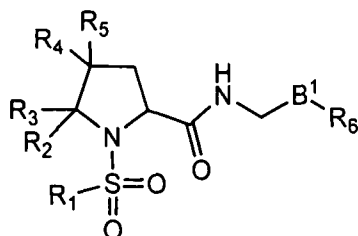
R⁷為(C₁-C₆)烷基、4、5、6或7員雜環、(C₃-C₇)環烷基、或6員雜芳基，其中任何(C₁-C₆)烷基、4、5、6或7員雜環、(C₃-C₇)環烷基、或6員雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵

素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、及O(C₁-C₆)鹵烷基；

或其鹽。

以下闡述本發明之進一步其他實施例。

EE2：如EE1之化合物，其中該化合物具有式II：



II

其中：

B¹為環中包含2個氮原子之5員雜芳基，其中每一5員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基及O(C₁-C₆)鹵烷基；

R₁為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₆)鹵烷基；

R₂為(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基或(C₃-C₇)環烷基；其中(C₁-C₆)烷基視情況經O(C₁-C₆)烷基取代；

R₃為H或(C₁-C₆)烷基；或

R₂及R₃與其所連接之原子一起形成(C₃)環烷基；

R₄為H、F或CN；

R₅為H或(C₁-C₆)烷基；或

R₂及R₃中之一者以及R₄及R₅中之一者與其所連接之原子一起形成(C₃)環烷基；

R₆為苯基、(C₃-C₇)環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜

環，其中R₆之任何苯基、(C₃-C₇)環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、SF₅、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、或O(C₁-C₆)鹵烷基；或

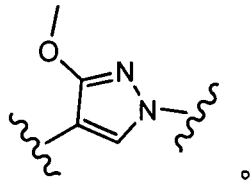
R₆為O-CH₂-R⁷；

R⁷為(C₁-C₆)烷基、4、5、6或7員雜環、(C₃-C₇)環烷基、或6員雜芳基，其中任何(C₁-C₆)烷基、4、5、6或7員雜環、(C₃-C₇)環烷基、或6員雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、及O(C₁-C₆)鹵烷基；

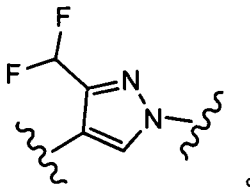
或其鹽。

EE3. 如EE1或EE2之化合物，其中B¹為未經取代或經取代之吡唑基。

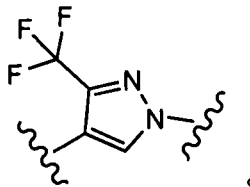
EE4. 如EE1至EE3中任一項之化合物，其中B¹為：



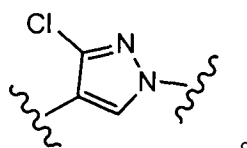
EE5. 如EE1至EE3中任一項之化合物，其中B¹為：



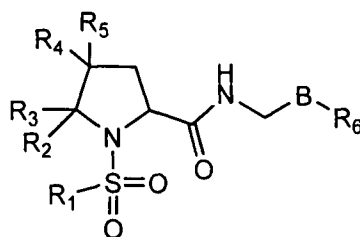
EE6. 如EE1至EE3中任一項之化合物，其中B¹為：



EE7. 如EE1至EE3中任一項之化合物，其中B¹為：



EE8. 如EE1之化合物，其中該化合物具有式III：



III

其中：

B為B²或B³；

B²為苯基，其中每一苯基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基及O(C₁-C₆)鹵烷基；

B³為6員雜芳基，其中每一6員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、O(C₁-C₆)鹵烷基、5或6員雜芳基、(C₃-C₇)環烷基及4、5、6或7員雜環基；並且其中該等5或6員雜芳基、(C₃-C₇)環烷基或4、5、6或7員雜環基中之任一者未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基及O(C₁-C₆)鹵烷基；

R₁為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₆)鹵烷基；

R₂為(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基或(C₃-C₇)環烷基；其中(C₁-C₆)烷基視情況經O(C₁-C₆)烷基取代；

R₃為H或(C₁-C₆)烷基；或

R_2 及 R_3 與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基；

R_4 為H、F或CN；

R_5 為H或 (C_1-C_6) 烷基；或

R_2 及 R_3 中之一者以及 R_4 及 R_5 中之一者與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基；

R_6 為苯基、 (C_3-C_7) 環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環，其中 R_6 之任何苯基、 (C_3-C_7) 環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 SF_5 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、或 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；或

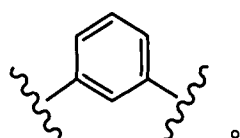
R_6 為 $O-CH_2-R^7$ ；

R^7 為 (C_1-C_6) 烷基、4、5、6或7員雜環、 (C_3-C_7) 環烷基、或6員雜芳基，其中任何 (C_1-C_6) 烷基、4、5、6或7員雜環、 (C_3-C_7) 環烷基、或6員雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、及 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；

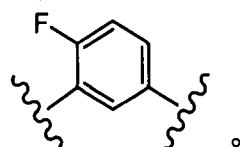
或其鹽。

EE9. 如EE8之化合物，其中 B^2 為未經取代或經取代之苯基。

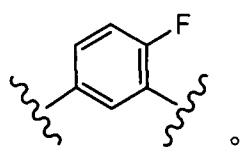
EE10. 如EE9之化合物，其中 B^2 為：



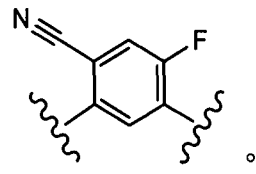
EE11. 如EE9之化合物，其中 B^2 為：



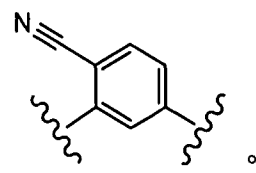
EE12. 如EE9之化合物，其中 B^2 為：



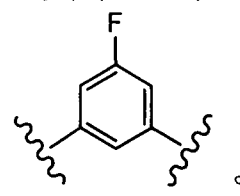
EE13. 如EE9之化合物，其中 B^2 為：



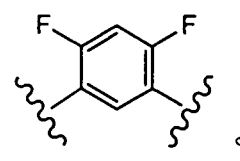
EE14. 如EE9之化合物，其中 B^2 為：



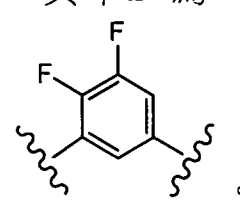
EE15. 如EE9之化合物，其中 B^2 為：



EE16. 如EE9之化合物，其中 B^2 為：

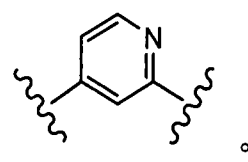


EE17. 如EE9之化合物，其中 B^2 為：

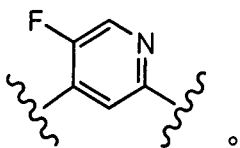


EE18. 如EE8之化合物，其中 B^3 為未經取代或經取代之6員雜芳基。

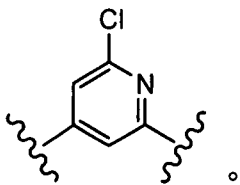
EE19. 如EE18之化合物，其中 B^3 為：



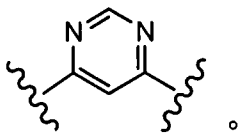
EE20. 如EE18之化合物，其中 B^3 為：



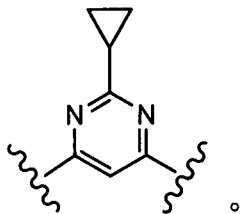
EE21. 如EE18之化合物，其中B³為：



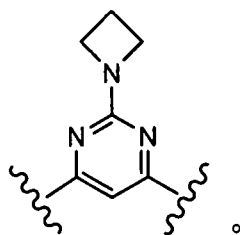
EE22. 如EE18之化合物，其中B³為：



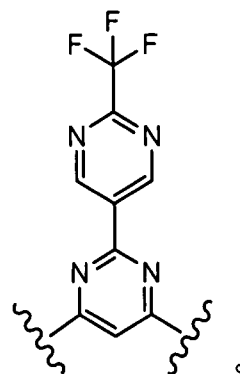
EE23. 如EE18之化合物，其中B³為：



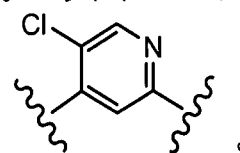
EE24. 如EE18之化合物，其中B³為：



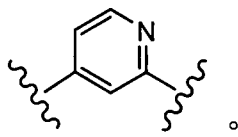
EE25. 如EE18之化合物，其中B³為：



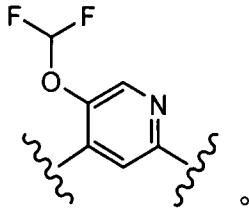
EE26. 如EE18之化合物，其中B³為：



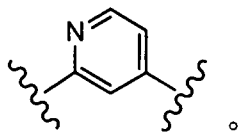
EE27. 如EE18之化合物，其中B³為：



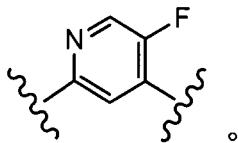
EE28. 如EE18之化合物，其中B³為：



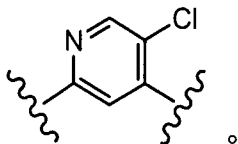
EE29. 如EE18之化合物，其中B³為：



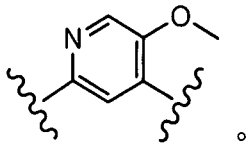
EE30. 如EE18之化合物，其中B³為：



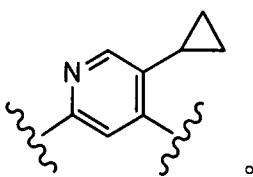
EE31. 如EE18之化合物，其中B³為：



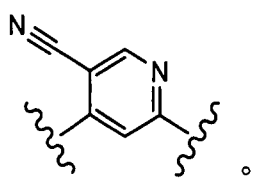
EE32. 如EE18之化合物，其中B³為：



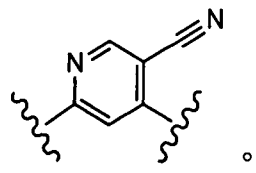
EE33. 如EE18之化合物，其中B³為：



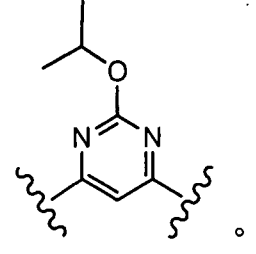
EE34. 如EE18之化合物，其中B³為：



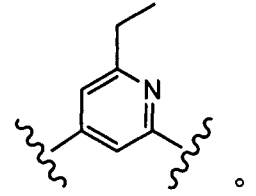
EE35. 如EE18之化合物，其中B³為：



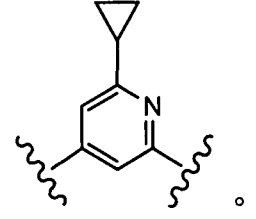
EE36. 如EE18之化合物，其中B³為：



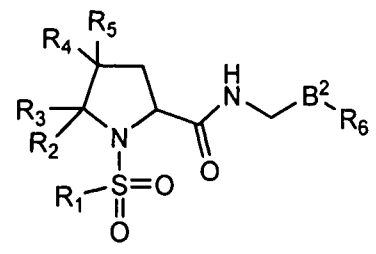
EE37. 如EE18之化合物，其中B³為：



EE38. 如EE18之化合物，其中B³為：



EE39. 如EE1之化合物，其中該化合物具有式IV：



IV

其中：

B²為苯基，其中每一苯基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基及O(C₁-C₆)鹵烷基；

R₁為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多

個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

R_2 為 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基或 (C_3-C_7) 環烷基；其中 (C_1-C_6) 烷基視情況經 $O(C_1-C_6)$ 烷基取代；

R_3 為H或 (C_1-C_6) 烷基；或

R_2 及 R_3 與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基；

R_4 為H、F或CN；

R_5 為H或 (C_1-C_6) 烷基；或

R_2 及 R_3 中之一者以及 R_4 及 R_5 中之一者與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基；

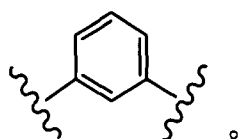
R_6 為苯基、 (C_3-C_7) 環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環，其中 R_6 之任何苯基、 (C_3-C_7) 環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 SF_5 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、或 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；或

R_6 為 $O-CH_2-R^7$ ；

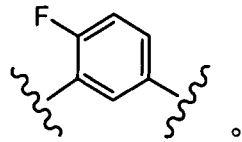
R^7 為 (C_1-C_6) 烷基、4、5、6或7員雜環、 (C_3-C_7) 環烷基、或6員雜芳基，其中任何 (C_1-C_6) 烷基、4、5、6或7員雜環、 (C_3-C_7) 環烷基、或6員雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、及 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；

或其鹽。

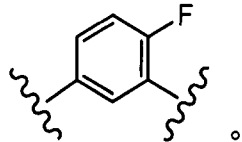
EE40. 如EE39之化合物，其中 B^2 為：



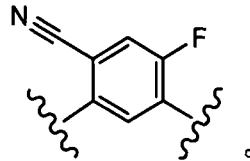
EE41. 如EE39之化合物，其中B²為：



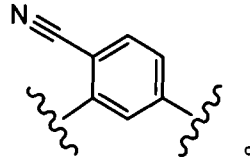
EE42. 如EE39之化合物，其中B²為：



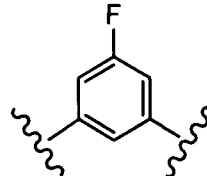
EE43. 如EE39之化合物，其中B²為：



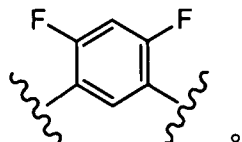
EE44. 如EE39之化合物，其中B²為：



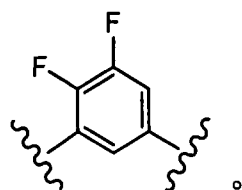
EE45. 如EE39之化合物，其中B²為：



EE46. 如EE39之化合物，其中B²為：

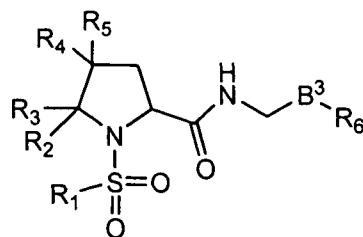


EE47. 如EE39之化合物，其中B²為：



EE48. 如EE1之化合物，其中該化合物具有式V：





V

其中：

B^3 為6員雜芳基，其中每一6員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基、5或6員雜芳基、 (C_3-C_7) 環烷基及4、5、6或7員雜環基；並且其中該等5或6員雜芳基、 (C_3-C_7) 環烷基或4、5、6或7員雜環基中之任一者未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基及 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；

R_1 為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

R_2 為 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基或 (C_3-C_7) 環烷基；其中 (C_1-C_6) 烷基視情況經 $O(C_1-C_6)$ 烷基取代；

R_3 為H或 (C_1-C_6) 烷基；或

R_2 及 R_3 與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基；

R_4 為H、F或CN；

R_5 為H或 (C_1-C_6) 烷基；或

R_2 及 R_3 中之一者以及 R_4 及 R_5 中之一者與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基；

R_6 為苯基、 (C_3-C_7) 環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環，其中 R_6 之任何苯基、 (C_3-C_7) 環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6

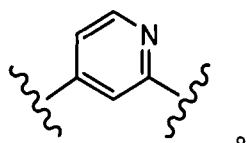
或7員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、SF₅、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、或O(C₁-C₆)鹵烷基；或

R₆為O-CH₂-R⁷；

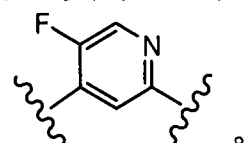
R⁷為(C₁-C₆)烷基、4、5、6或7員雜環、(C₃-C₇)環烷基、或6員雜芳基，其中任何(C₁-C₆)烷基、4、5、6或7員雜環、(C₃-C₇)環烷基、或6員雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、及O(C₁-C₆)鹵烷基；

或其鹽。

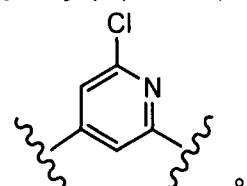
EE49. 如EE48之化合物，其中B³為：



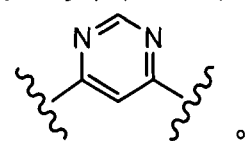
EE50. 如EE48之化合物，其中B³為：



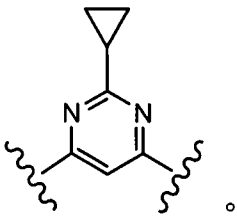
EE51. 如EE48之化合物，其中B³為：



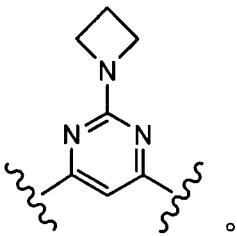
EE52. 如EE48之化合物，其中B³為：



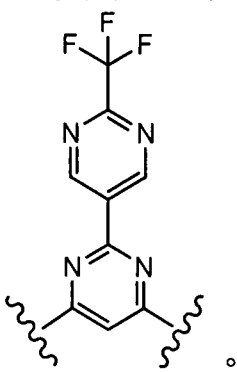
EE53. 如EE48之化合物，其中B³為：



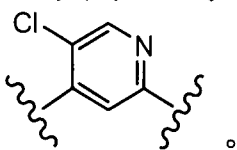
EE54. 如EE48之化合物，其中B³為：



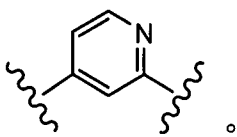
EE55. 如EE48之化合物，其中B³為：



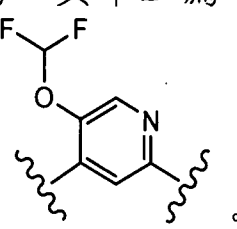
EE56. 如EE48之化合物，其中B³為：



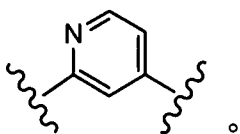
EE57. 如EE48之化合物，其中B³為：



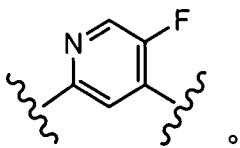
EE58. 如EE48之化合物，其中B³為：



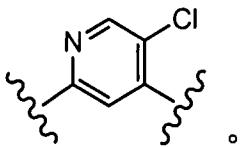
EE59. 如EE48之化合物，其中B³為：



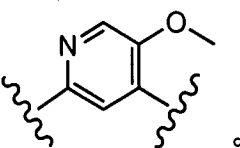
EE60. 如EE48之化合物，其中B³為：



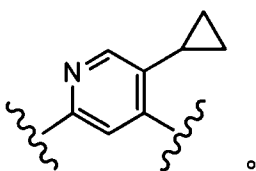
EE61. 如EE48之化合物，其中B³為：



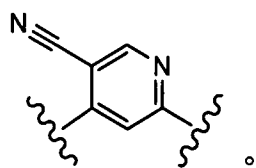
EE62. 如EE48之化合物，其中B³為：



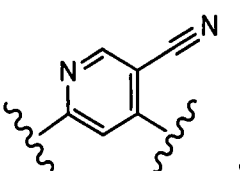
EE63. 如EE48之化合物，其中B³為：



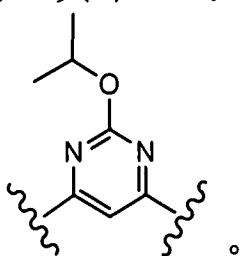
EE64. 如EE48之化合物，其中B³為：



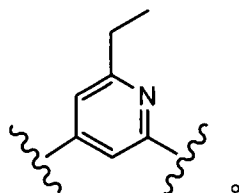
EE65. 如EE48之化合物，其中B³為：



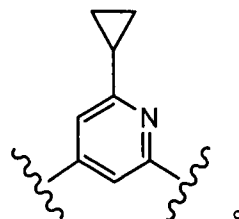
EE66. 如EE48之化合物，其中B³為：



EE67. 如EE48之化合物，其中 B^3 為：



EE68. 如EE48之化合物，其中 B^3 為：



EE69. 如EE1至EE68中任一項之化合物，其中 R_2 為 (C_1-C_6) 烷基。

EE70. 如EE69之化合物，其中 R_2 為 CH_3 。

EE71. 如EE69之化合物，其中 R_2 為 CH_2CH_3 。

EE72. 如EE69之化合物，其中 R_2 為 $C(CH_3)_3$ 。

EE73. 如EE1至EE68中任一項之化合物，其中 R_2 為 (C_1-C_6) 鹵烷基

EE74. 如EE73之化合物，其中 R_2 為 $C(CF_3)_3$ 。

EE75. 如EE1至EE68中任一項之化合物，其中 R_2 為 $-CH_2OCH_3$ 。

EE76. 如EE1至EE68中任一項之化合物，其中 R_2 及 R_3 與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基。

EE77. 如EE76之化合物，其中 R_2 及 R_3 與其所連接之原子一起形成螺環丙基。

EE78. 如EE1至EE75中任一項之化合物，其中 R_3 為H。

EE79. 如EE1至EE75中任一項之化合物，其中 R_2 及 R_3 中之一者以及 R_4 及 R_5 中之一者與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基。

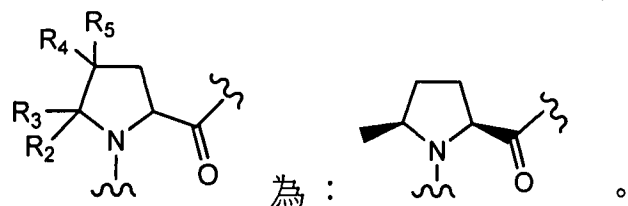
EE80. 如EE1至EE79中任一項之化合物，其中 R_4 為H。

EE81. 如EE1至EE79中任一項之化合物，其中 R_4 為F。

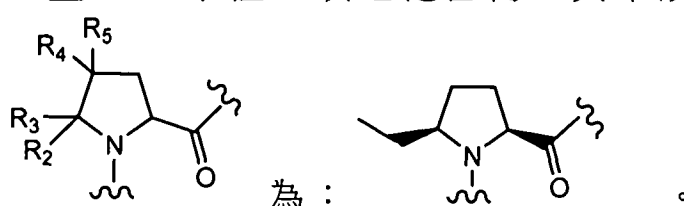
EE82. 如EE1至EE79中任一項之化合物，其中 R_4 為CN。

EE83. 如EE1至EE78中任一項之化合物，其中 R_5 為H。

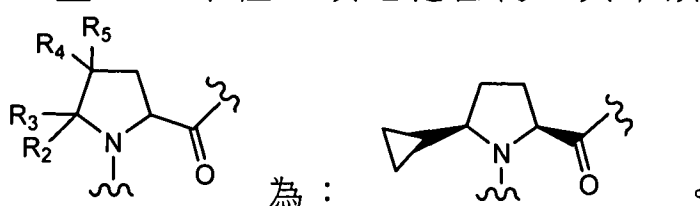
EE84. 如EE1至EE68中任一項之化合物，其中該基團



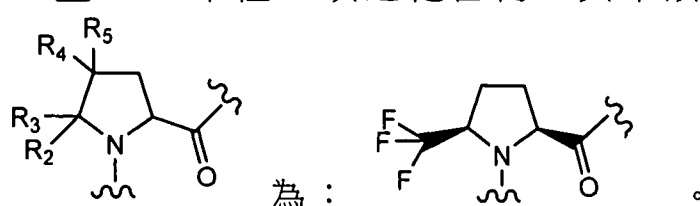
EE85. 如EE1至EE68中任一項之化合物，其中該基團



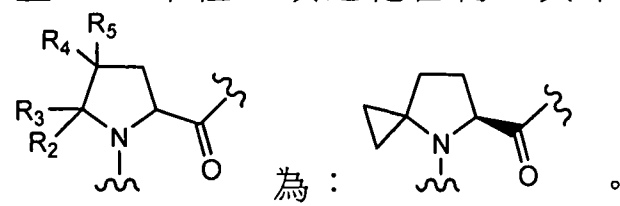
EE86. 如EE1至EE68中任一項之化合物，其中該基團



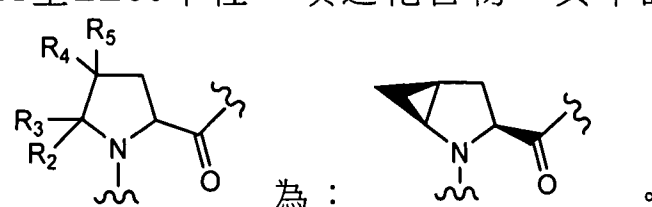
EE87. 如EE1至EE68中任一項之化合物，其中該基團



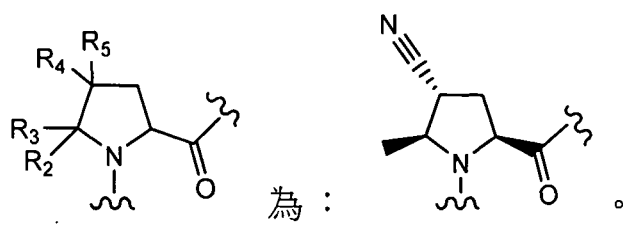
EE88. 如EE1至EE68中任一項之化合物，其中該基團



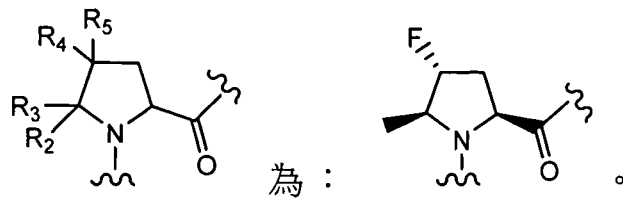
EE89. 如EE1至EE68中任一項之化合物，其中該基團



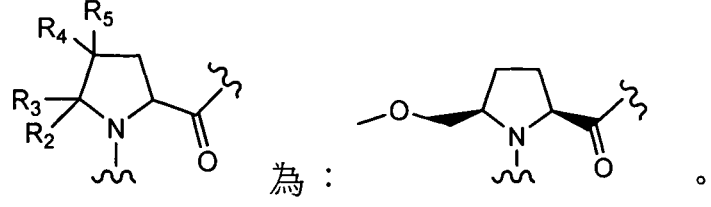
EE90. 如EE1至EE68中任一項之化合物，其中該基團



EE91. 如EE1至EE68中任一項之化合物，其中該基團



EE92. 如EE1至EE68中任一項之化合物，其中該基團



EE93. 如EE1至EE92中任一項之化合物，其中R₆為5員雜芳基。

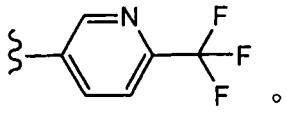
EE94. 如EE93之化合物，其中R₆為：



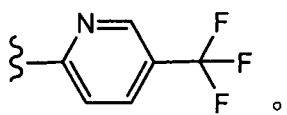
EE95. 如EE1至EE92中任一項之化合物，其中R₆為6員雜芳基。

EE96. 如EE95之化合物，其中R₆為吡啶基。

EE97. 如EE96之化合物，其中R₆為：

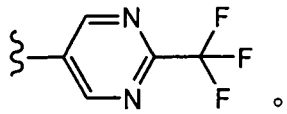


EE98. 如EE96之化合物，其中R₆為：



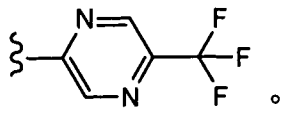
EE99. 如EE95之化合物，其中R₆為嘧啶基。

EE100. 如EE99之化合物，其中R₆為：



EE101. 如EE95之化合物，其中R₆為吡嗪基。

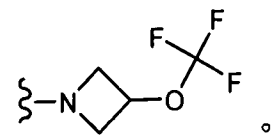
EE102. 如EE101之化合物，其中R₆為：



EE103. 如EE1至EE92中任一項之化合物，其中R₆為4、5、6或7員雜環。

EE104. 如EE103之化合物，其中R₆為4員雜環。

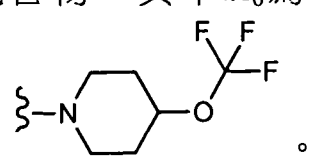
EE105. 如EE104之化合物，其中R₆為：



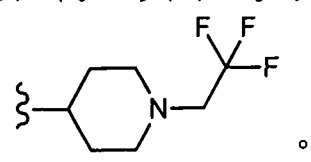
EE106. 如EE103之化合物，其中R₆為5員雜環。

EE107. 如EE103之化合物，其中R₆為6員雜環。

EE108. 如EE107之化合物，其中R₆為：



EE109. 如EE107之化合物，其中R₆為：

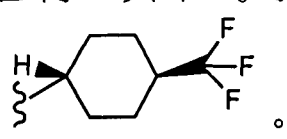


EE110. 如EE103之化合物，其中R₆為7員雜環。

EE111. 如EE1至EE92中任一項之化合物，其中R₆為(C₃-C₇)環烷基基。

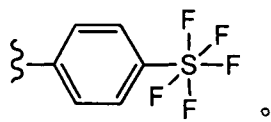
EE112. 如EE111之化合物，其中R₆為(C6)環烷基基。

EE113. 如EE112之化合物，其中R₆為：

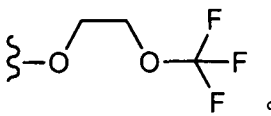


EE114. 如EE1至92中任一項之化合物，其中R₆為苯基。

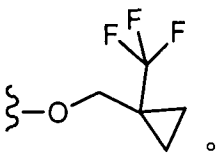
EE115. 如EE114之化合物，其中R₆為：



EE116. 如EE1至92中任一項之化合物，其中R₆為：



EE117. 如EE1至92中任一項之化合物，其中R₆為：

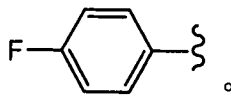


EE118. 如EE1至92中任一項之化合物，其中R⁷為(C₁-C₆)烷基。

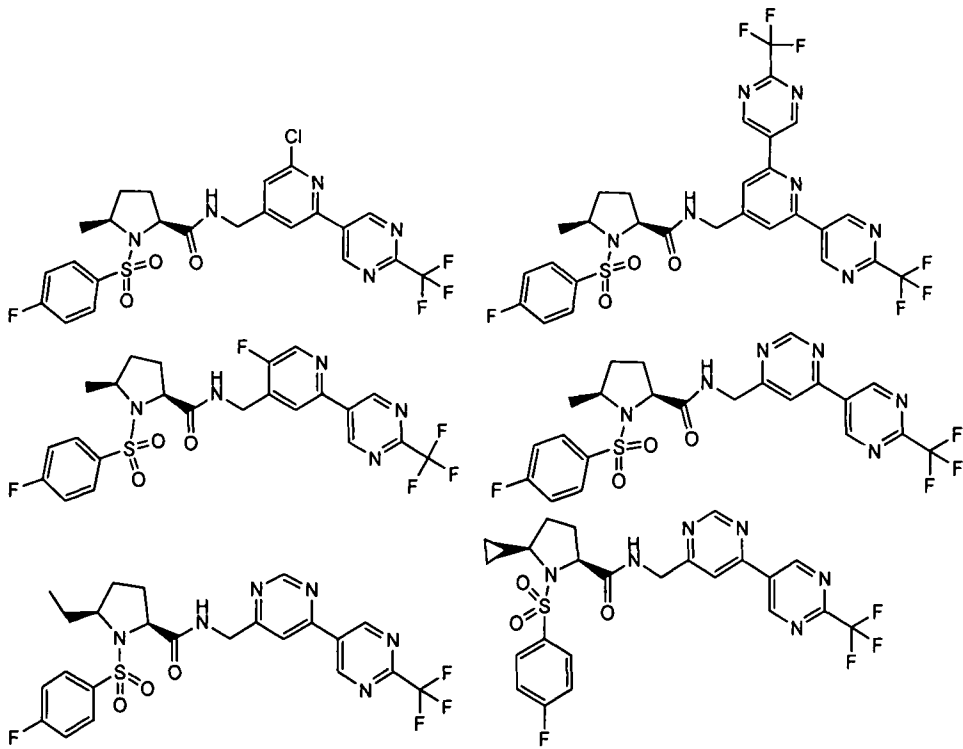
EE119. 如EE1至92中任一項之化合物，其中R⁷為(C₃-C₇)環烷基。

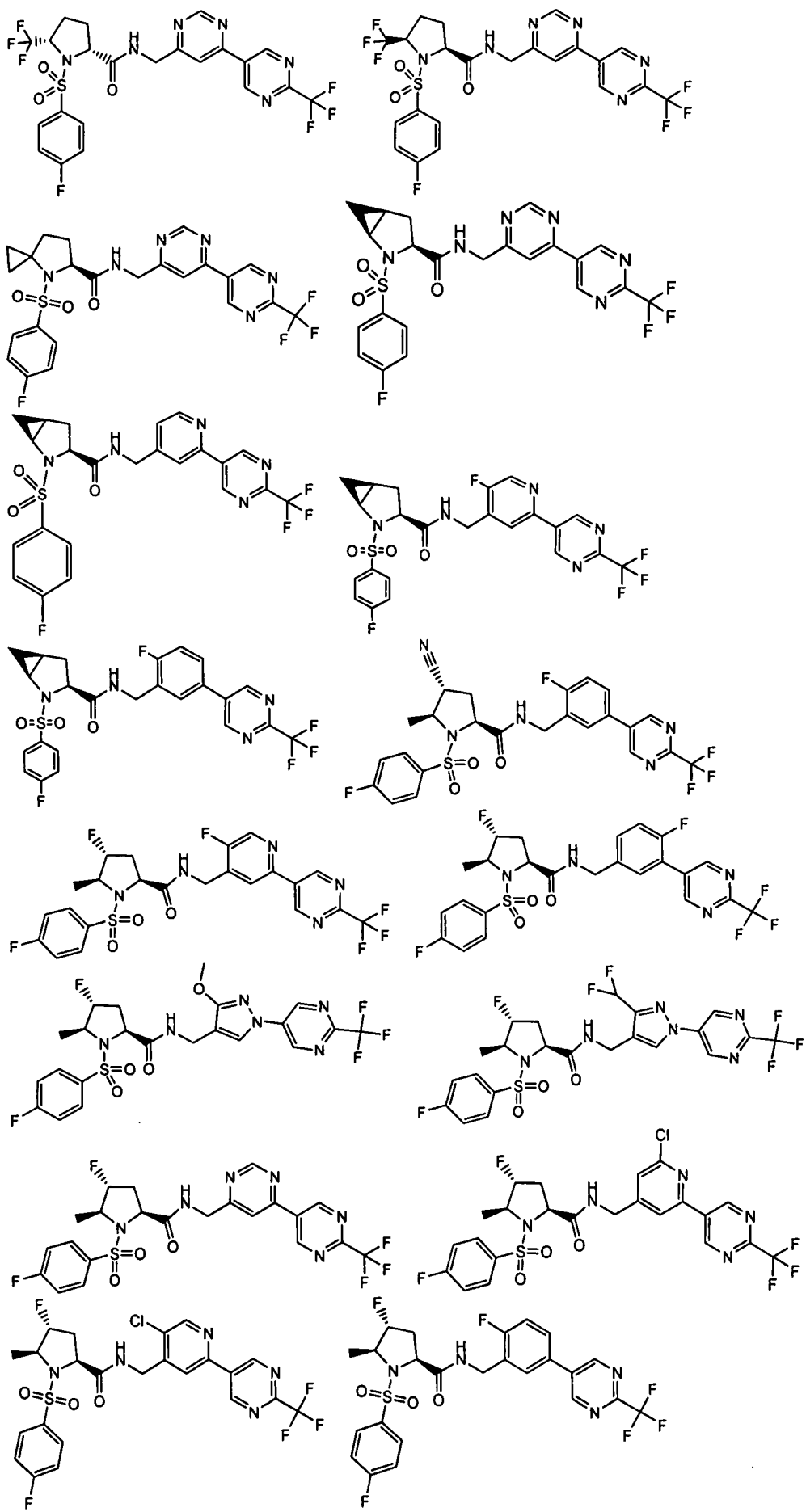
EE120. 如EE119之化合物，其中R⁷為(C₃)環烷基。

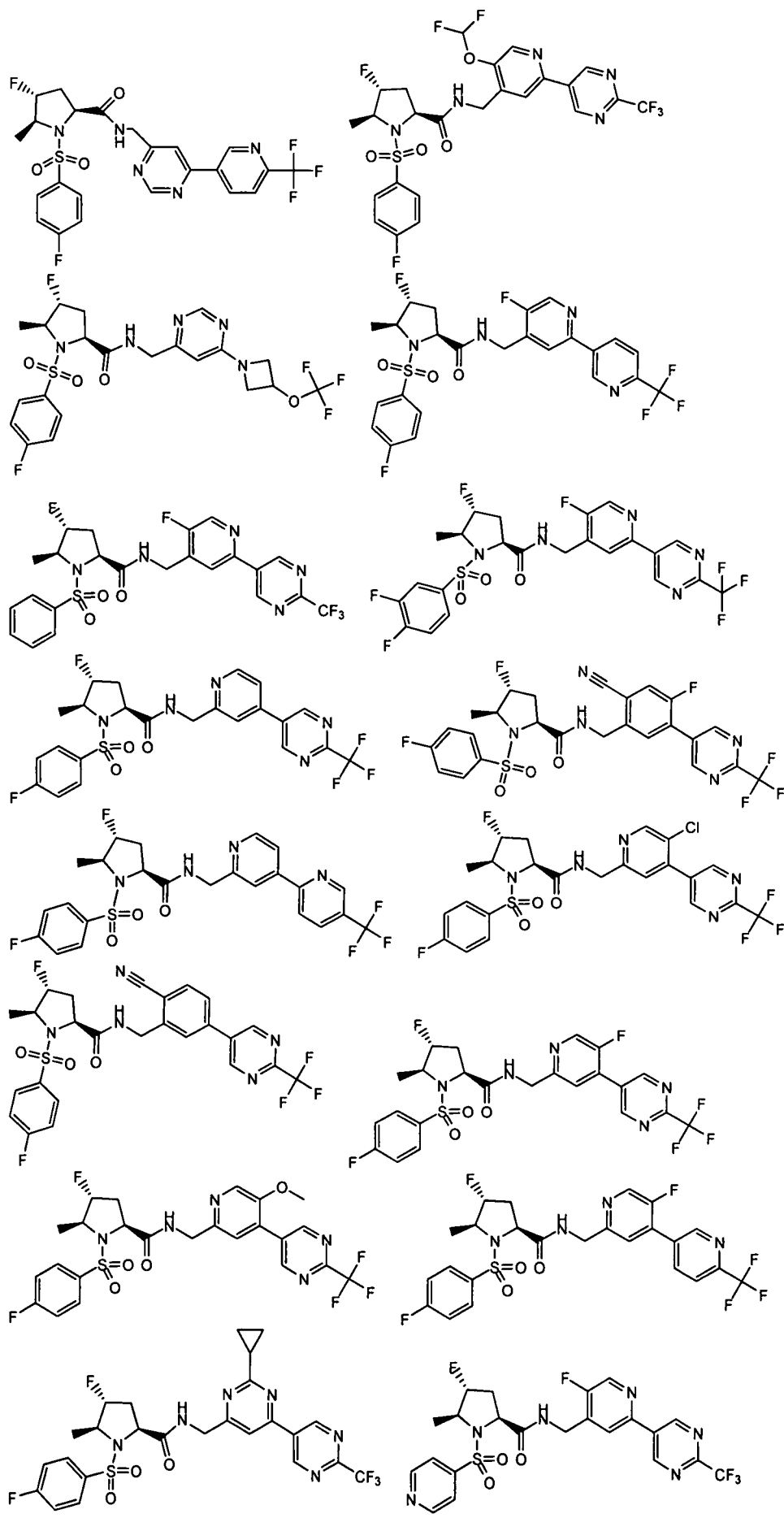
EE121. 如EE1至120中任一項之化合物，其中R₁為：

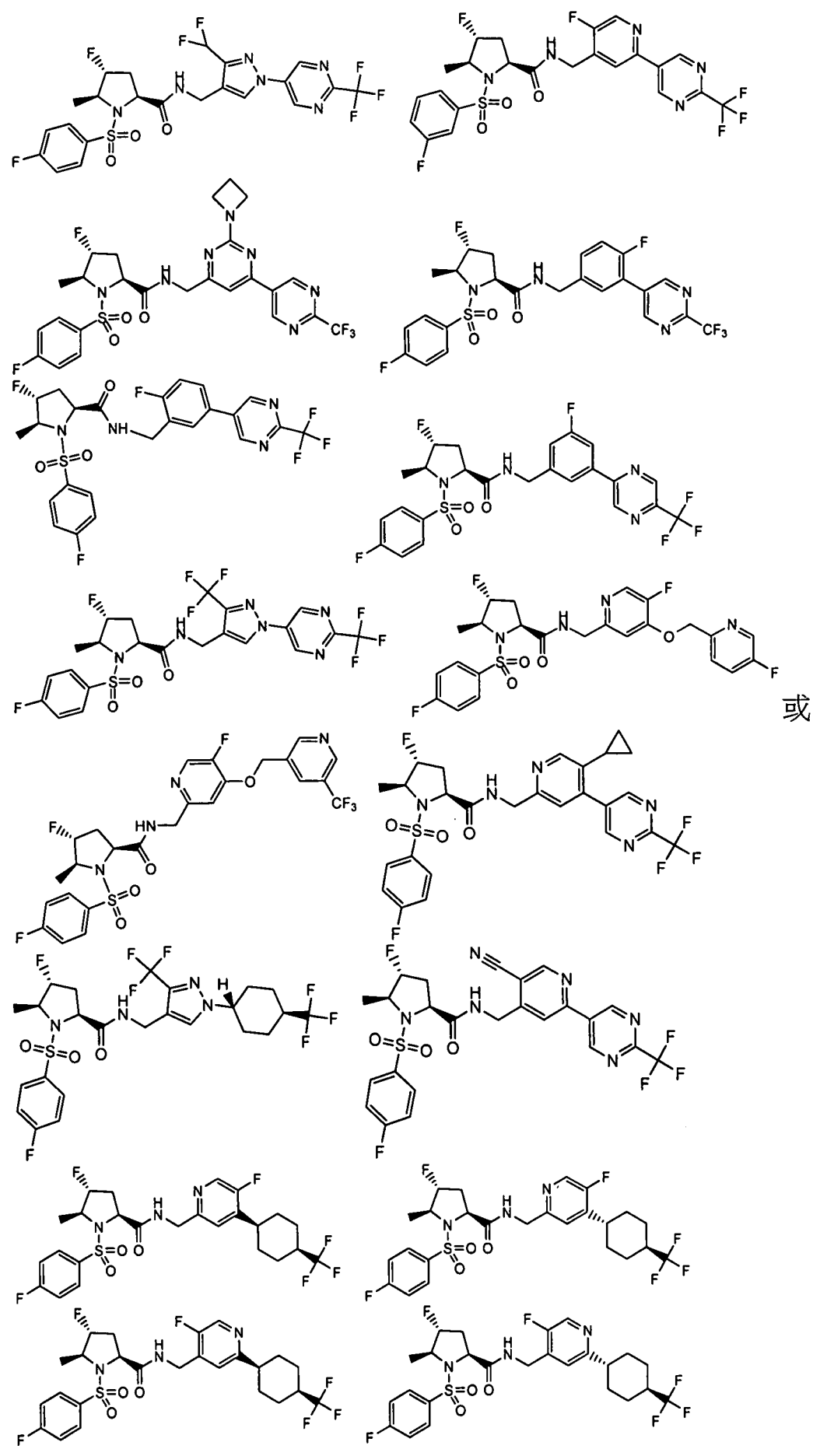


EE122. 如EE1之化合物，其為：





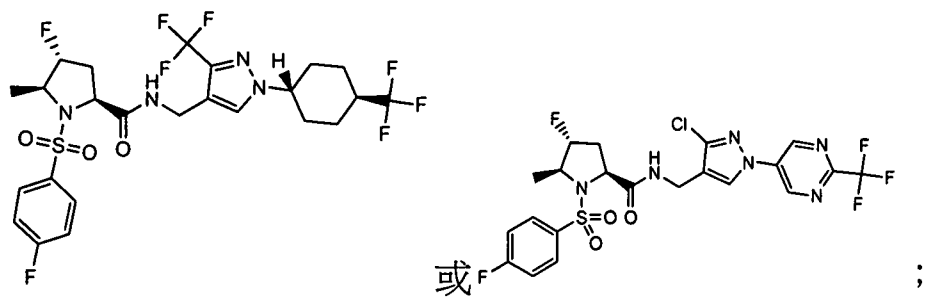






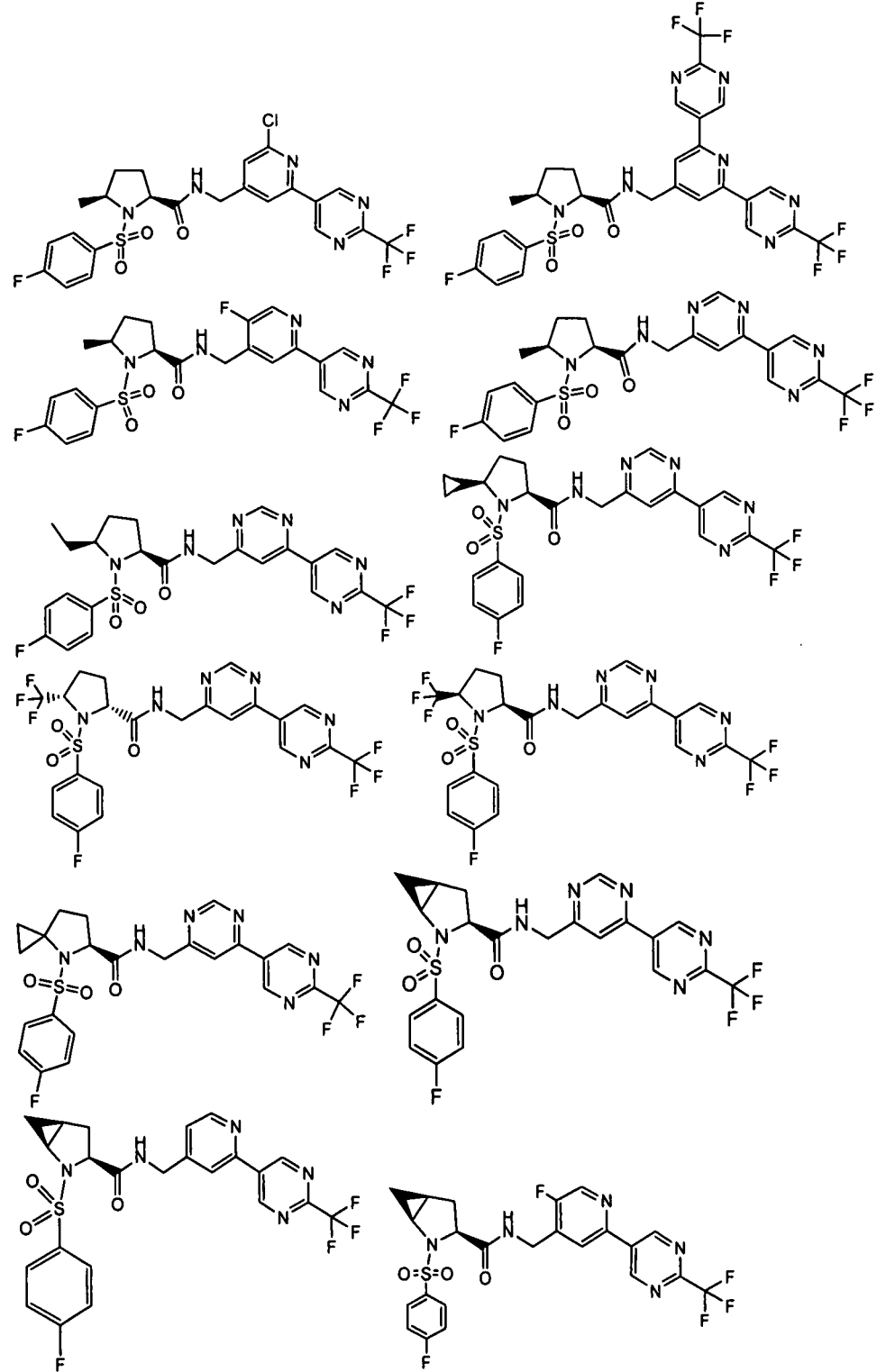
EE123. 如EE2之化合物，其為：

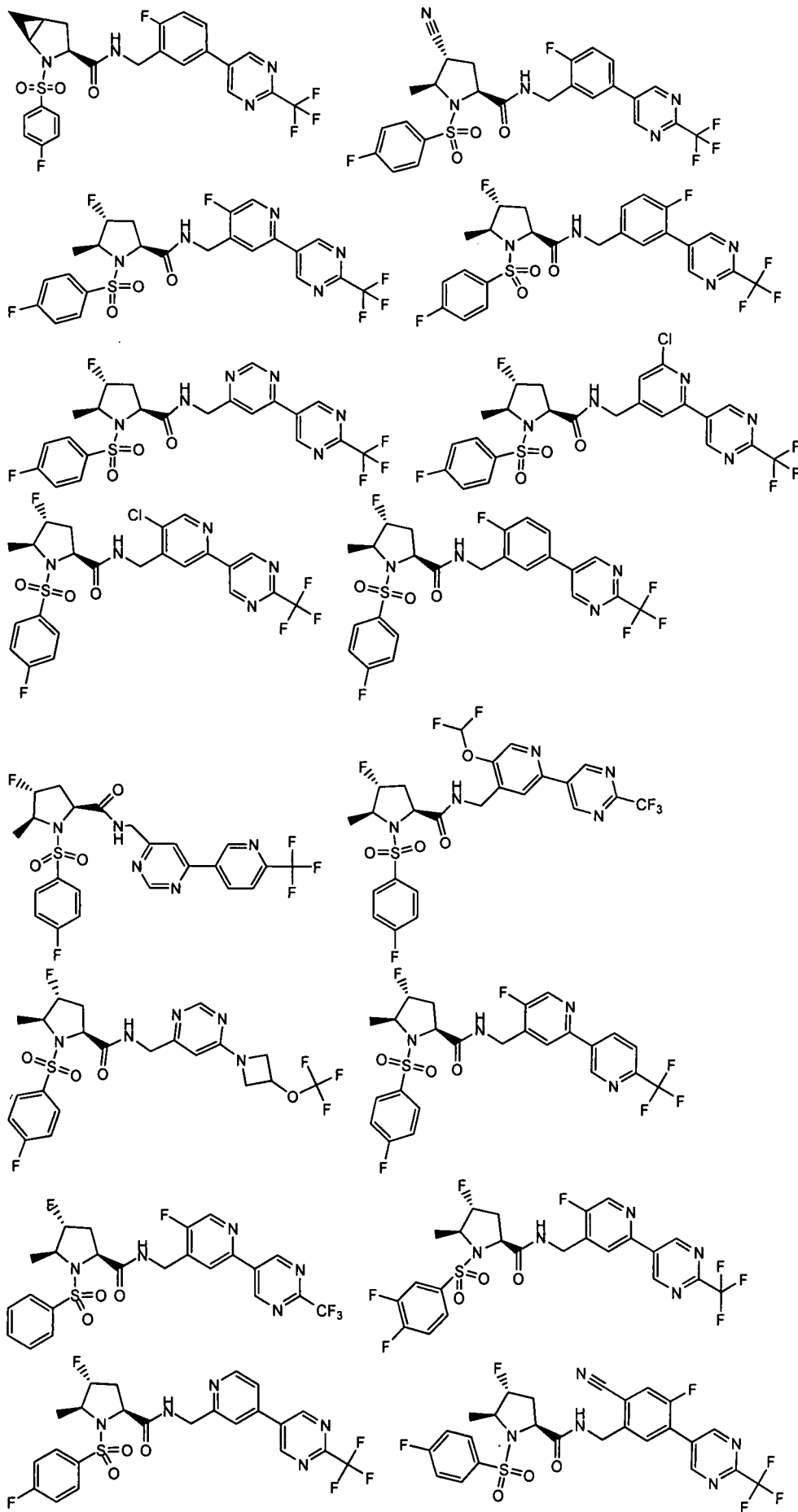


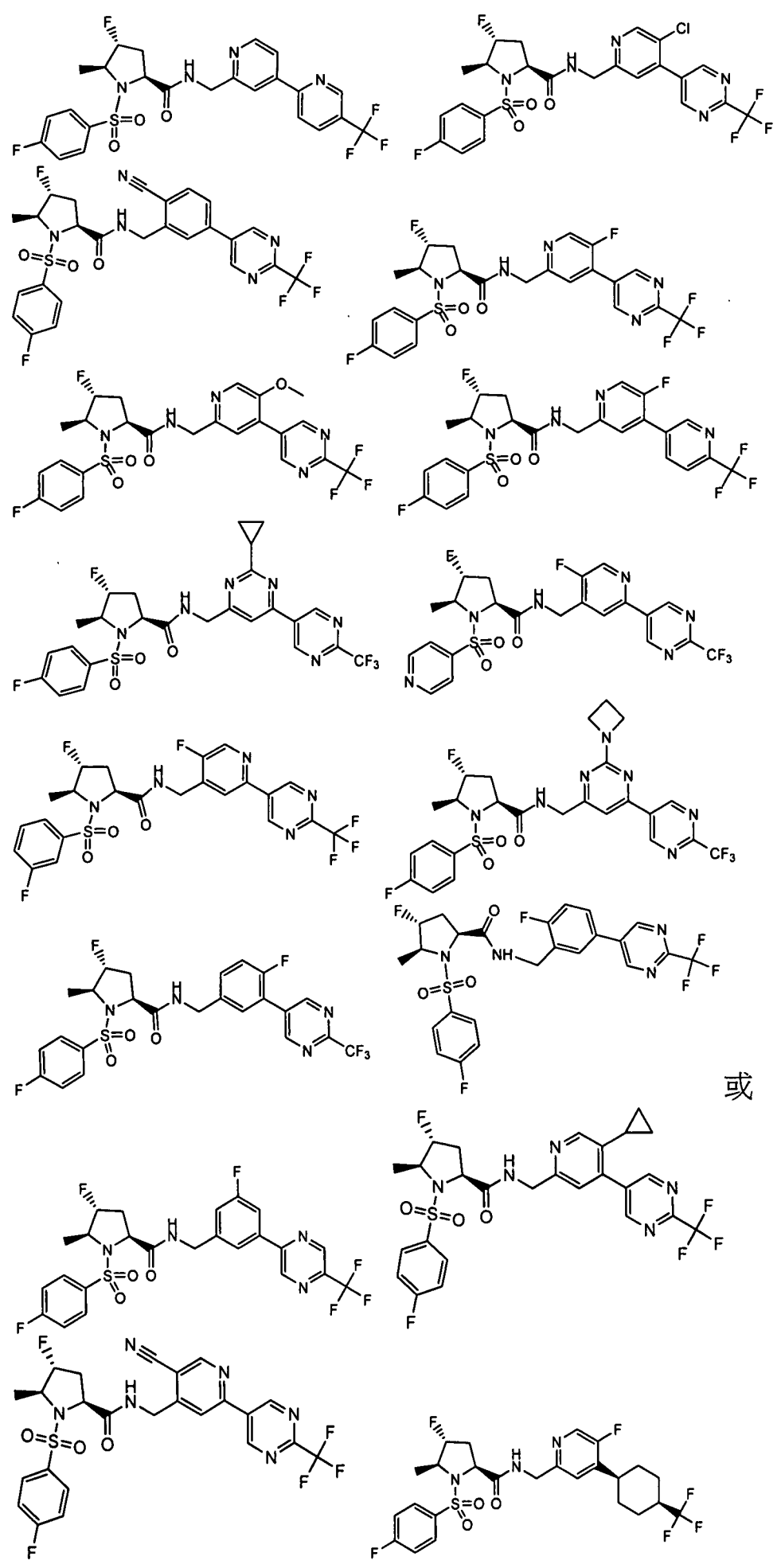


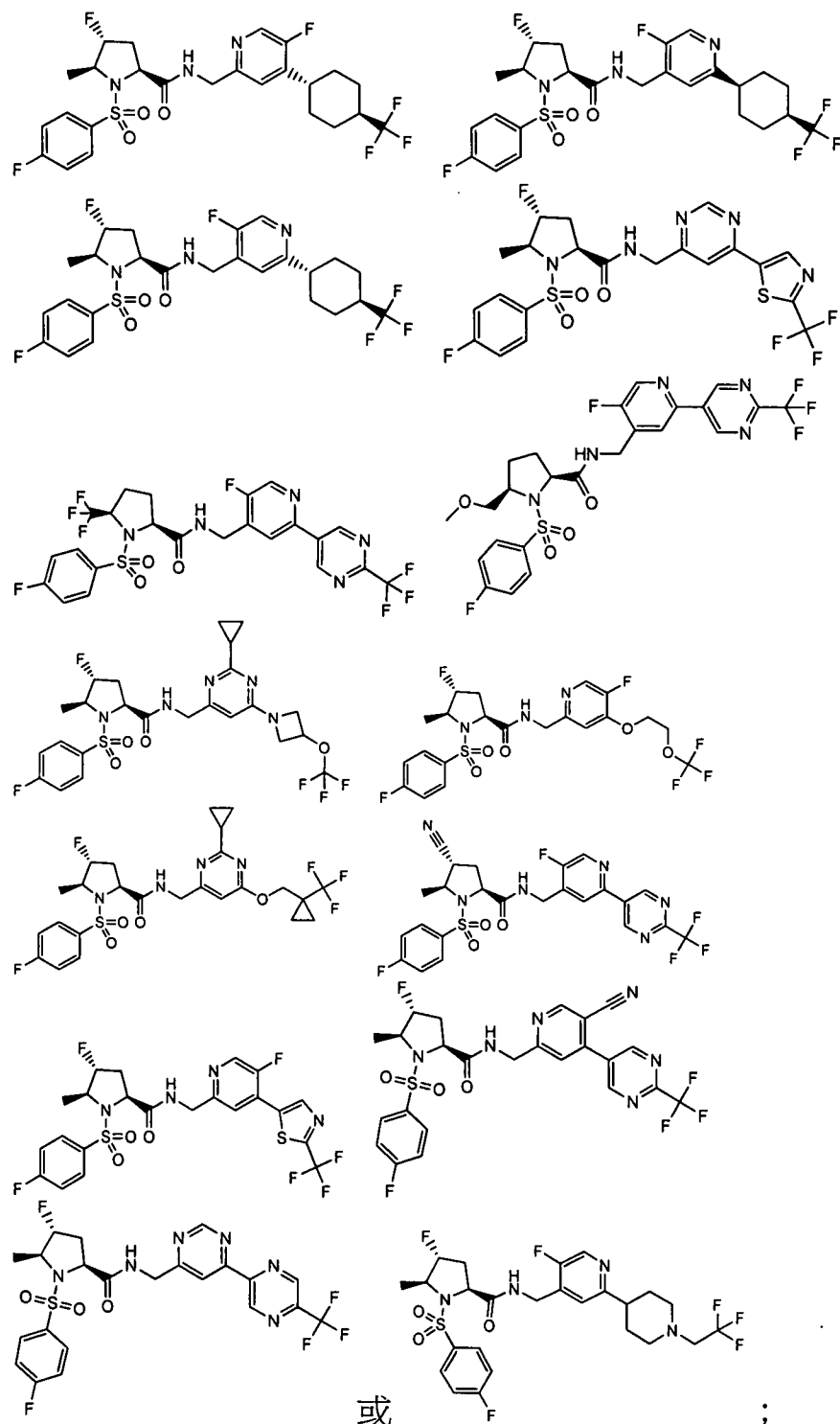
或其鹽。

EE124. 如EE8之化合物，其為：



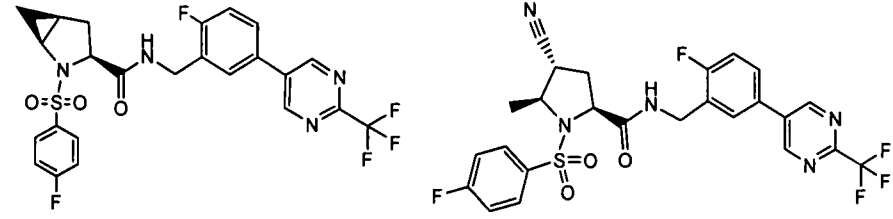


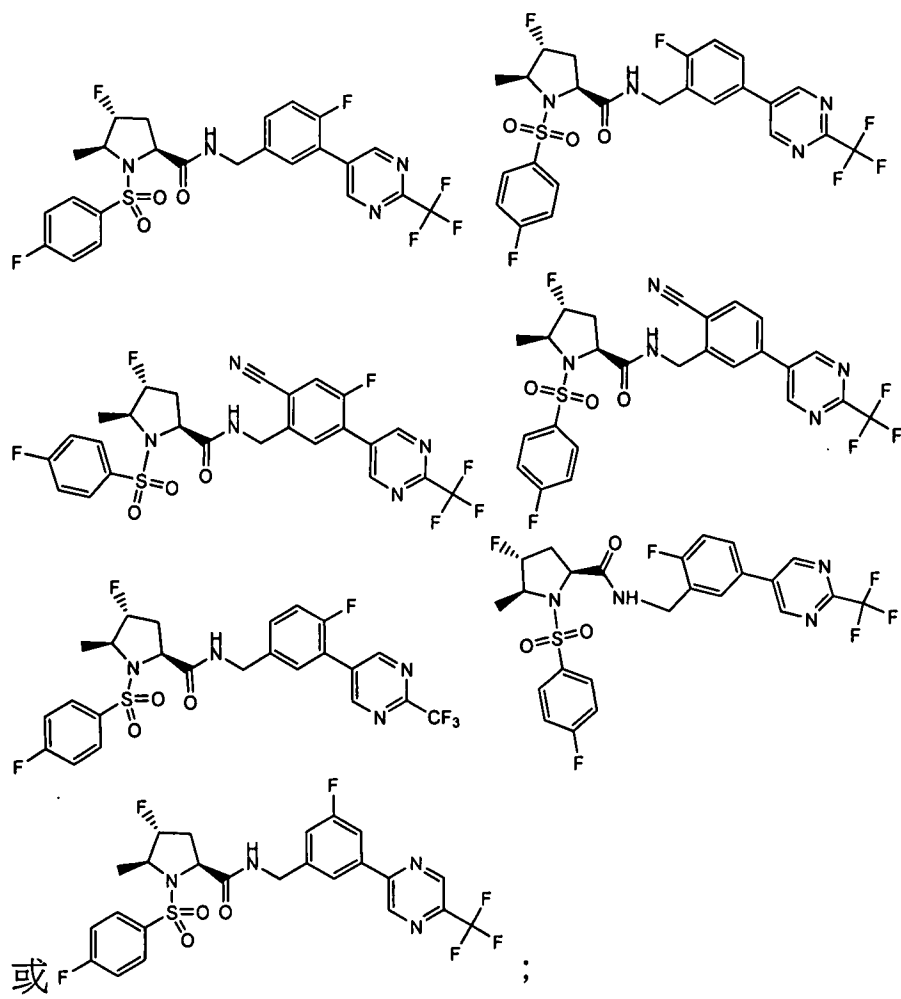




或其鹽。

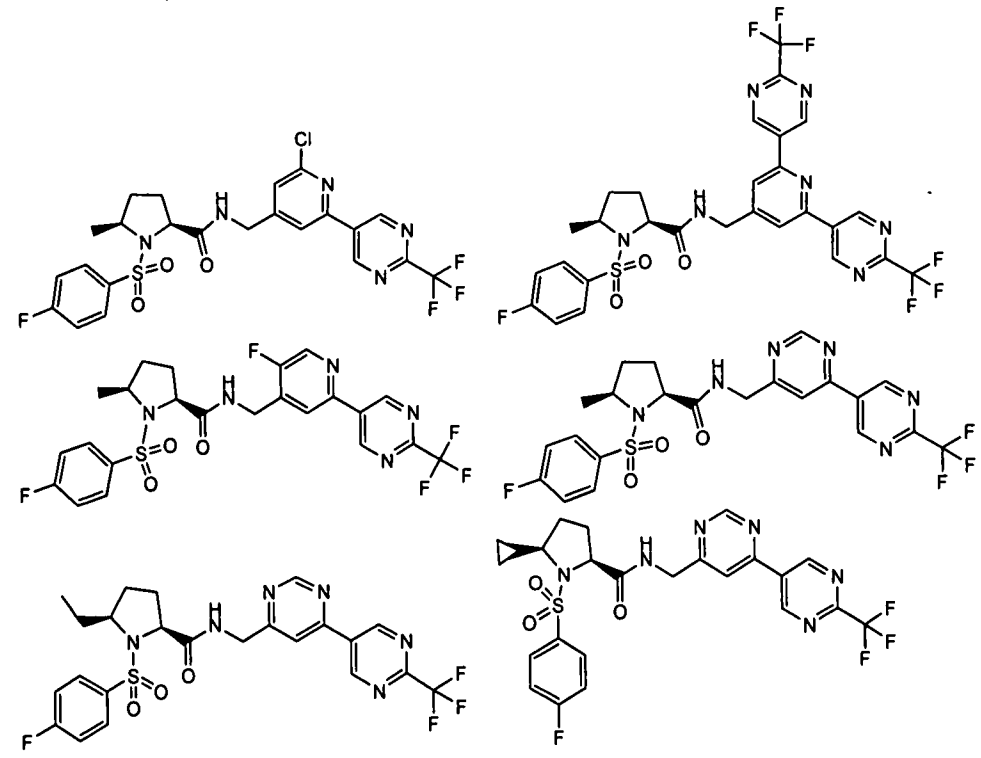
EE125. 如EE39之化合物，其為：

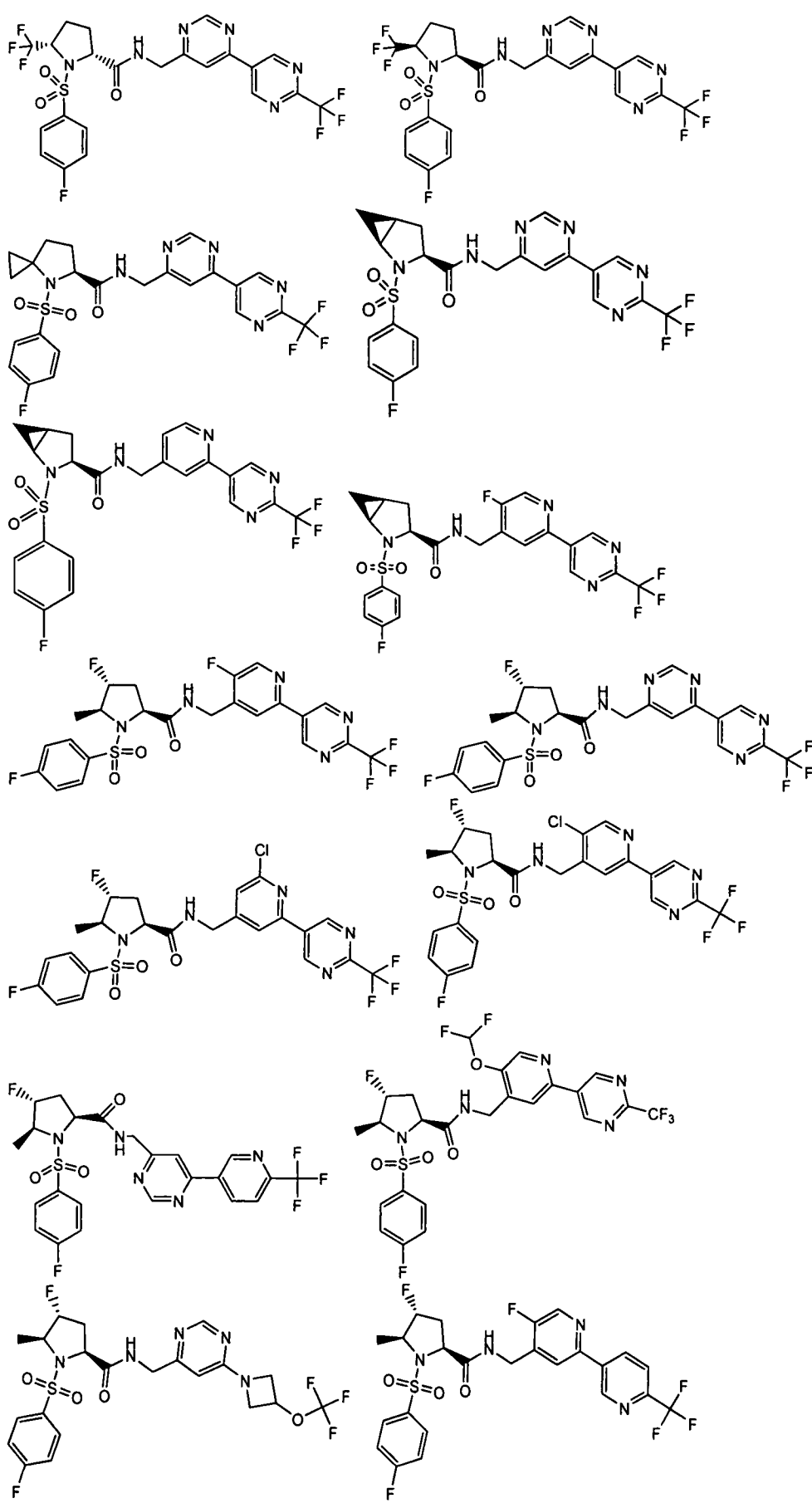


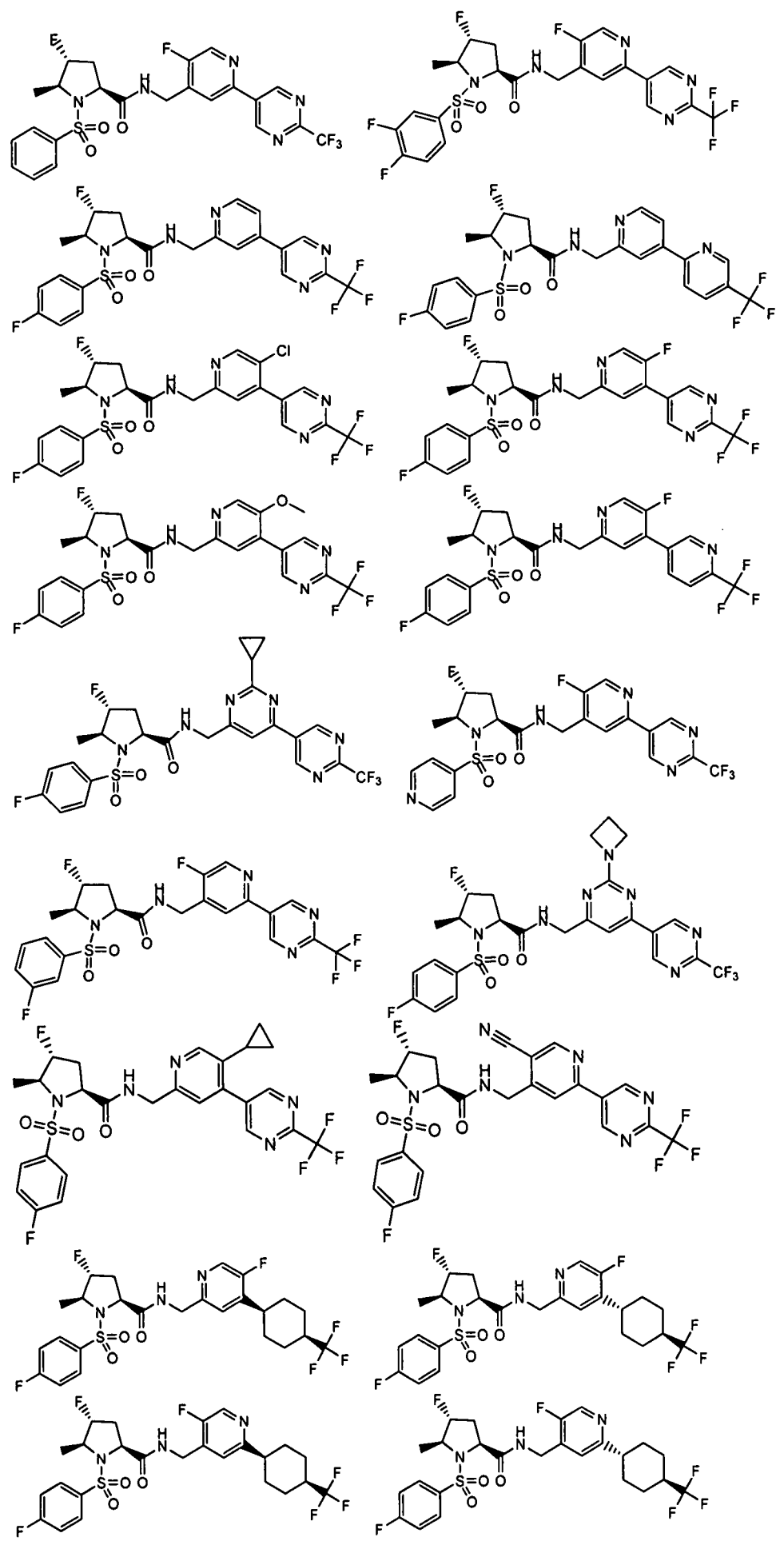


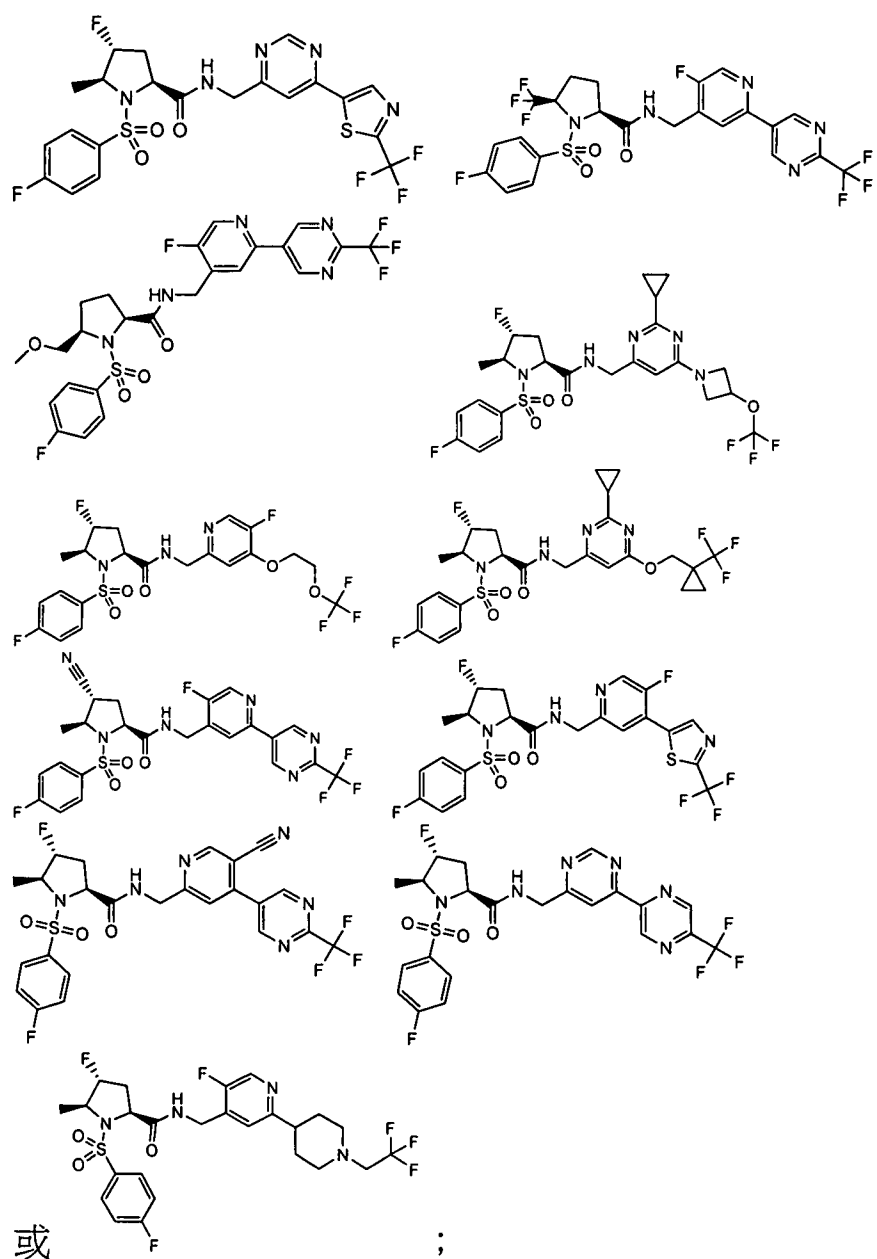
或其鹽。

EE126. 如EE48之化合物，其為：



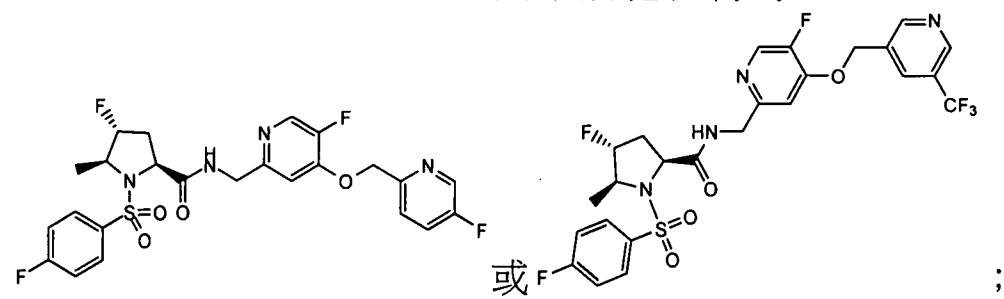






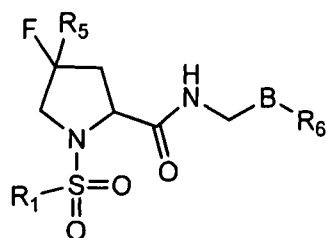
或
或其鹽。

EE127. 如EE1之化合物，其中該化合物為：



或其鹽。

EE128. 一種式VI化合物，



VI

其中：

B為B²或B³；

B²為苯基，其中每一苯基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、及(C₁-C₆)鹵烷基；

B³為6員雜芳基，其中每一6員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、O(C₁-C₆)鹵烷基、5或6員雜芳基、(C₃-C₇)環烷基、及(C₃-C₇)雜環基；並且其中該等5或6員雜芳基、(C₃-C₇)環烷基、或(C₃-C₇)雜環基中之任一者未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、(C₁-C₆)烷基、及(C₁-C₆)鹵烷基；

R₁為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₆)鹵烷基；

R₅為H或(C₁-C₆)烷基；

R₆為苯基、(C₃-C₇)環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環，其中R₆之任何苯基、(C₃-C₇)環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、SF₅、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、及O(C₁-C₆)鹵烷基；或

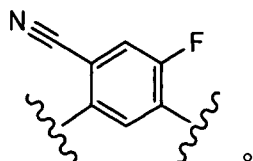
R₆為O-CH₂-R⁷；

R⁷為(C₁-C₆)烷基、3、4、5、6或7員雜環、3、4、5、6或7員環

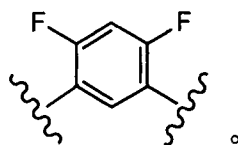
烷基、或6員雜芳基，其中任何(C₁-C₆)烷基、3、4、5、6或7員雜環、3、4、5、6或7員環烷基、或6員雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、及O(C₁-C₆)鹵烷基；

或其鹽。

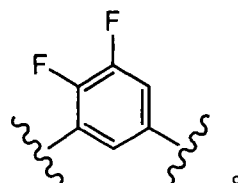
EE129. 如EE128之化合物，其中B²為：



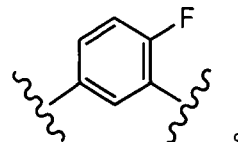
EE130. 如EE128之化合物，其中B²為：



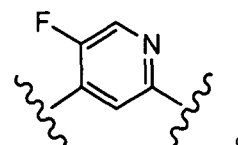
EE131. 如EE128之化合物，其中B²為：



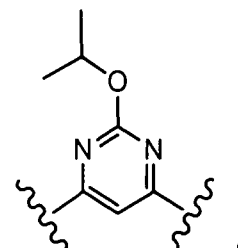
EE132. 如EE128之化合物，其中B²為：



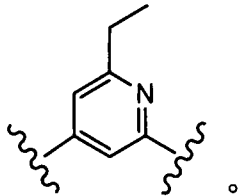
EE133. 如EE128之化合物，其中B³為：



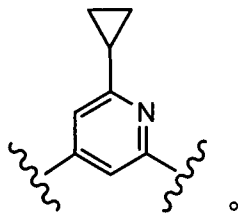
EE134. 如EE128之化合物，其中B³為：



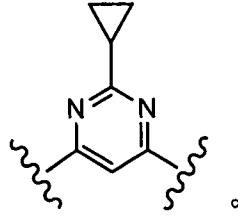
EE135. 如EE128之化合物，其中B³為：



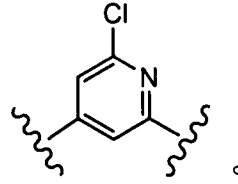
EE136. 如EE128之化合物，其中B³為：



EE137. 如EE128之化合物，其中B³為：



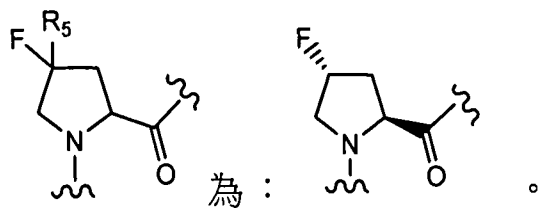
EE138. 如EE128之化合物，其中B³為：



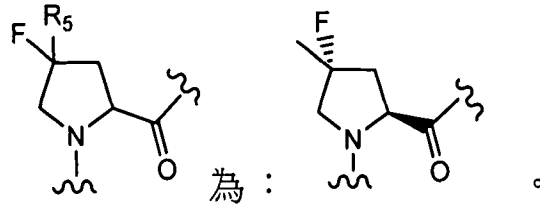
EE139. 如EE128至EE138中任一項之化合物，其中R₅為H。

EE140. 如EE128至EE138中任一項之化合物，其中R₅為(C₁-C₆)烷基。

EE141. 如EE139之化合物，其中該基團



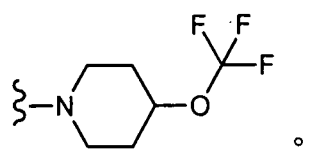
EE142. 如EE140之化合物，其中該基團



EE143. 如EE128至142中任一項之化合物，其中R₆為4、5、6或7員雜環。

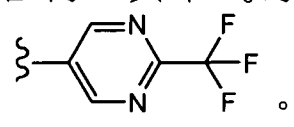
EE144. 如EE143之化合物，其中R₆為6員雜環。

EE145. 如EE144之化合物，其中R₆為：

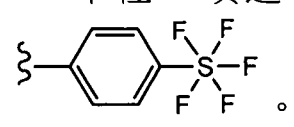


EE146. 如EE128至EE142中任一項之化合物，其中R₆為6員雜芳基。

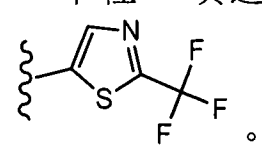
EE147. 如EE146之化合物，其中R₆為：



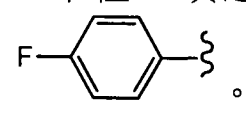
EE148. 如EE128至EE142中任一項之化合物，其中R₆為：



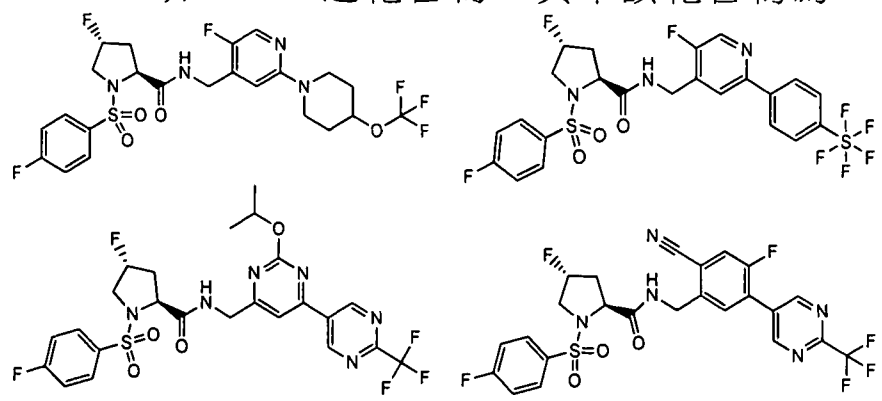
EE149. 如EE128至EE142中任一項之化合物，其中R₆為：

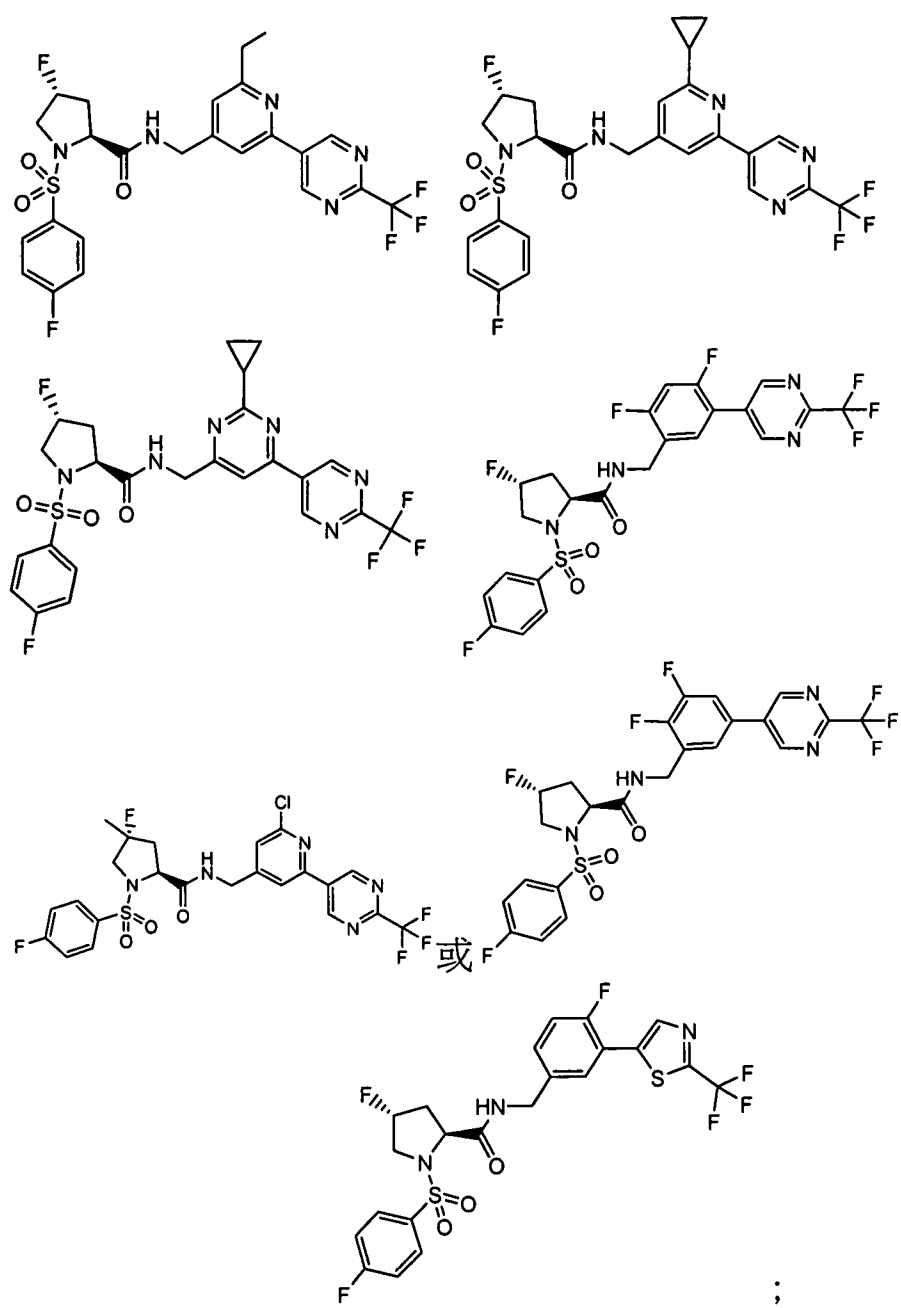


EE150. 如EE128至EE149中任一項之化合物，其中R₁為：



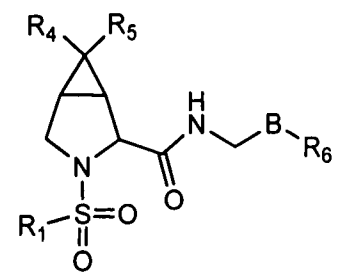
EE151. 如EE128之化合物，其中該化合物為：





或其鹽。

EE152. 一種式VII化合物，



VII

其中：

B為B²或B³；

32

B^2 為苯基，其中每一苯基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

B^3 為6員雜芳基，其中每一6員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基、5或6員雜芳基、 (C_3-C_7) 環烷基、及 (C_3-C_7) 雜環基；並且其中該等5或6員雜芳基、 (C_3-C_7) 環烷基、或 (C_3-C_7) 雜環基中之任一者未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

R_1 為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

R_4 及 R_5 各自獨立地選自H、鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、或 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；

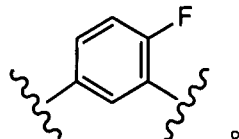
R_6 為苯基、 (C_3-C_7) 環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環，其中 R_6 之任何苯基、 (C_3-C_7) 環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、 SF_5 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、及 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；或

R_6 為 $O-CH_2-R^7$ ；

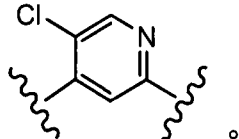
R^7 為 (C_1-C_6) 烷基、3、4、5、6或7員雜環、3、4、5、6或7員環烷基、或6員雜芳基，其中任何 (C_1-C_6) 烷基、3、4、5、6或7員雜環、3、4、5、6或7員環烷基、或6員雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、及 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；

或其鹽。

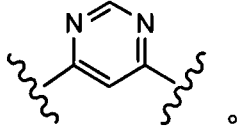
EE153. 如EE152之化合物，其中 B^2 為：



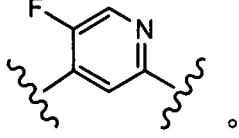
EE154. 如EE152之化合物，其中B³為：



EE155. 如EE152之化合物，其中B³為：



EE156. 如EE152之化合物，其中B³為：

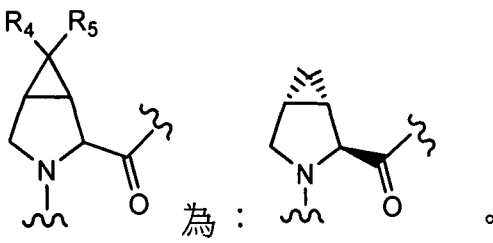


EE157. 如EE152至EE156中任一項之化合物，其中R₄及R₅各自為CH₃。

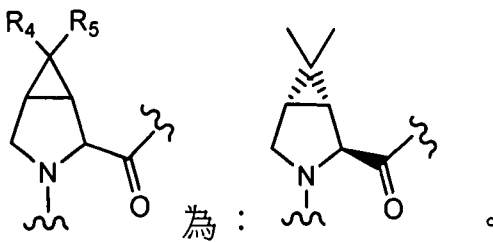
EE158. 如EE152至EE156中任一項之化合物，其中R₄及R₅各自為鹵素。

EE159. 如EE158之化合物，其中R₄及R₅各自為氟。

EE160. 如EE152至EE156中任一項之化合物，其中該基團

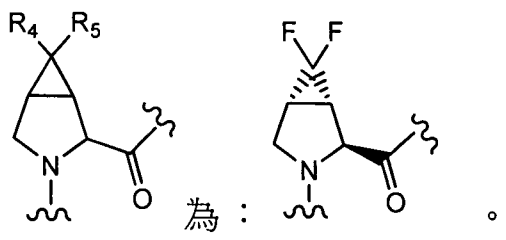


EE161. 如EE152至156中任一項之化合物，其中該基團

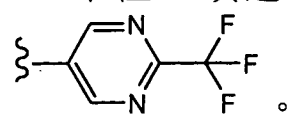


EE162. 如EE152至EE156中任一項之化合物，其中該基團

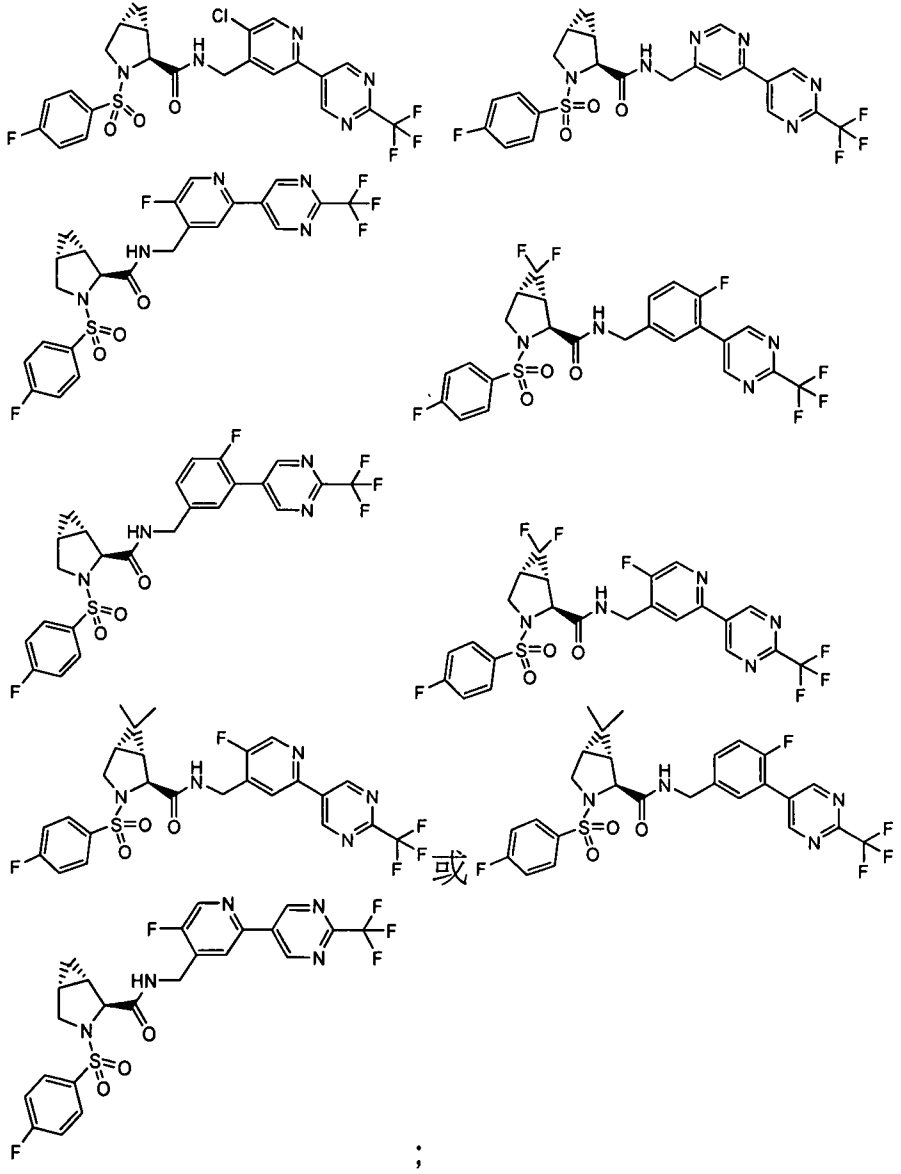




EE163. 如EE152至EE162中任一項之化合物，其中R₆為：

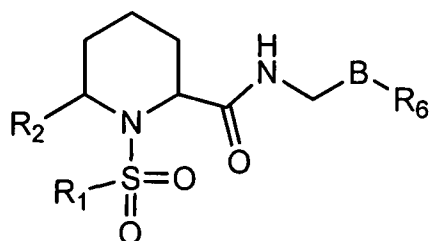


EE164. 如EE152之化合物，其中該化合物為：



或其鹽。

EE165. 一種式VIII化合物，



VIII

其中：

B為B²或B³；

B²為苯基，其中每一苯基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、及(C₁-C₆)鹵烷基；

B³為6員雜芳基，其中每一6員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、O(C₁-C₆)鹵烷基、5或6員雜芳基、(C₃-C₇)環烷基、及(C₃-C₇)雜環基；並且其中該等5或6員雜芳基、(C₃-C₇)環烷基、或(C₃-C₇)雜環基中之任一者未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、(C₁-C₆)烷基、及(C₁-C₆)鹵烷基；

R₁為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₆)鹵烷基；

R₂為H或(C₁-C₆)烷基；

R₆為苯基、(C₃-C₇)環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環，其中R₆之任何苯基、(C₃-C₇)環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、SF₅、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、及O(C₁-C₆)鹵烷基；或

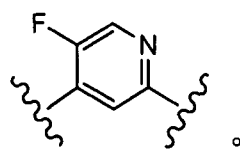
R₆為O-CH₂-R⁷；

R⁷為(C₁-C₆)烷基、3、4、5、6或7員雜環、3、4、5、6或7員環

烷基、或6員雜芳基，其中任何(C₁-C₆)烷基、3、4、5、6或7員雜環、3、4、5、6或7員環烷基、或6員雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、及O(C₁-C₆)鹵烷基；

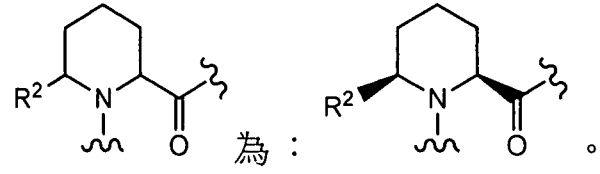
或其鹽。

EE166. 如EE165之化合物，其中B³為：

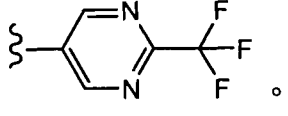


EE167. 如EE165至EE166中任一項之化合物，其中R₂為(C₁-C₆)烷基。

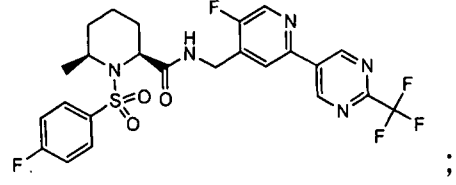
EE168. 如EE165至EE167中任一項之化合物，其中該基團



EE169. 如EE165至EE168中任一項之化合物，其中R₆為：



EE170. 如EE165之化合物，其中該化合物為：



或其鹽。

EE171. 一種醫藥組合物，其包含如EE1至EE170中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

EE172. 一種如EE1至EE170中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於醫學療法。

EE173. 一種如EE1至EE170中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療或預防呼吸病症。

EE174. 一種如EE1至EE170中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於製備供治療或預防呼吸病症用之藥物。

EE175. 一種用於治療哺乳動物之呼吸病症之方法，其包含向該哺乳動物投與如EE1至EE170中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

EE176. 一種如EE1至EE170中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於調節TRPA1活性。

EE177. 一種如EE1至EE170中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療或預防由TRPA1活性介導之疾病或病狀。

EE178. 如EE177之化合物，其中該疾病或病狀為疼痛、瘙癢、發炎性病症、內耳病症、發熱或另一溫度調節病症、氣管支氣管或膈膜功能障礙、胃腸道或尿道病症、慢性阻塞性肺病、失禁、或與進入CNS之血流量減少或CNS缺氧相關之病症。

EE179. 如EE177之化合物，其中該疾病或病狀為疼痛、關節炎、瘙癢、咳嗽、哮喘、發炎性腸病或內耳病症。

EE180. 一種如EE1至EE170中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製備供治療或預防由TRPA1活性介導之疾病或病狀用之藥物。

EE181. 如EE180之用途，其中該疾病或病狀為疼痛、瘙癢、發炎性病症、內耳病症、發熱或另一溫度調節病症、氣管支氣管或膈膜功能障礙、胃腸道或尿道病症、慢性阻塞性肺病、失禁、或與進入CNS之血流量減少或CNS缺氧相關之病症。

EE182. 如EE180之用途，其中該疾病或病狀為疼痛、關節炎、瘙癢、咳嗽、哮喘、發炎性腸病或內耳病症。

EE183. 一種用於調節TRPA1活性之方法，其包含使TRPA1與如EE1至EE170中任一項之化合物或其鹽接觸。

EE184. 一種用於治療哺乳動物之由TRPA1活性介導之疾病或病狀的方法，其包含向該哺乳動物投與如EE1至EE170中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

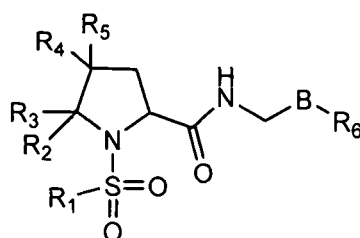
EE185. 如EE184之方法，其中該疾病或病狀為疼痛、瘙癢、發炎性病症、內耳病症、發熱或另一溫度調節病症、氣管支氣管或膈膜功能障礙、胃腸道或尿道病症、慢性阻塞性肺病、失禁、或與進入CNS之血流量減少或CNS缺氧相關之病症。

EE186. 如EE184之方法，其中該疾病或病狀為疼痛、關節炎、瘙癢、咳嗽、哮喘、發炎性腸病或內耳病症。

EE187. 如前述實施例EE1至EE170中任一項之化合物，其中該化合物之鹽為醫藥學上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供如以下本文所述之式I化合物作為本發明之第三實施例(實施例「EEE1」)。

EEE1. 一種式I化合物，



I

其中：

B為B¹、B²或B³；

B¹為環中包含2個氮原子之5員雜芳基，其中每一5員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基及O(C₁-C₆)鹵烷基；

B^2 為苯基，其中每一苯基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基及 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；

B^3 為6員雜芳基，其中每一6員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基、5或6員雜芳基、 (C_3-C_7) 環烷基及4、5、6或7員雜環基；並且其中該等5或6員雜芳基、 (C_3-C_7) 環烷基或4、5、6或7員雜環基中之任一者未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基及 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；

R_1 為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

R_2 為 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基或 (C_3-C_7) 環烷基；其中 (C_1-C_6) 烷基視情況經 $O(C_1-C_6)$ 烷基取代；

R_3 為H或 (C_1-C_6) 烷基；或

R_2 及 R_3 與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基；

R_4 為H、F或CN；

R_5 為H或 (C_1-C_6) 烷基；或

R_2 及 R_3 中之一者以及 R_4 及 R_5 中之一者與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基；

R_6 為苯基、 (C_3-C_7) 環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環，其中 R_6 之任何苯基、 (C_3-C_7) 環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 SF_5 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、或 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；或

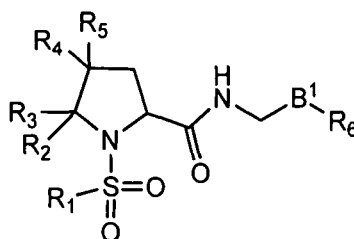
R_6 為 $O-CH_2-R^7$;

R^7 為 (C_1-C_6) 烷基、4、5、6 或 7 員雜環、 (C_3-C_7) 環烷基、或 6 員雜芳基，其中任何 (C_1-C_6) 烷基、4、5、6 或 7 員雜環、 (C_3-C_7) 環烷基、或 6 員雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、及 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；

或其鹽。

以下闡述本發明之進一步其他實施例。

EEE2. 如 EEE1 之化合物，其中該化合物具有式 II：



II

其中：

B^1 為環中包含 2 個氮原子之 5 員雜芳基，其中每一 5 員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基及 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；

R_1 為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

R_2 為 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基或 (C_3-C_7) 環烷基；其中 (C_1-C_6) 烷基視情況經 $O(C_1-C_6)$ 烷基取代；

R_3 為 H 或 (C_1-C_6) 烷基；或

R_2 及 R_3 與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基；

R_4 為 H、F 或 CN；

R_5 為 H 或 (C_1-C_6) 烷基；或

R_2 及 R_3 中之一者以及 R_4 及 R_5 中之一者與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基；

R_6 為苯基、 (C_3-C_7) 環烷基、5 或 6 員雜芳基、或 4、5、6 或 7 員雜環，其中 R_6 之任何苯基、 (C_3-C_7) 環烷基、5 或 6 員雜芳基、或 4、5、6 或 7 員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 SF_5 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、或 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；或

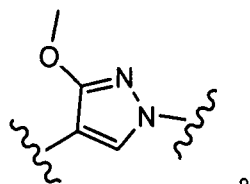
R_6 為 $O-CH_2-R^7$ ；

R^7 為 (C_1-C_6) 烷基、4、5、6 或 7 員雜環、 (C_3-C_7) 環烷基、或 6 員雜芳基，其中任何 (C_1-C_6) 烷基、4、5、6 或 7 員雜環、 (C_3-C_7) 環烷基、或 6 員雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、及 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；

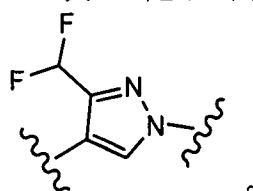
或其鹽。

EEE3. 如 EEE1 或 EEE2 中任一項之化合物，其中 B^1 為未經取代或經取代之吡唑基。

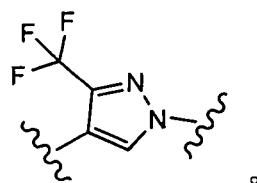
EEE4. 如 EEE1 至 3 中任一項之化合物，其中 B^1 為：



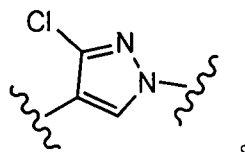
EEE5. 如 EEE1 至 3 中任一項之化合物，其中 B^1 為：



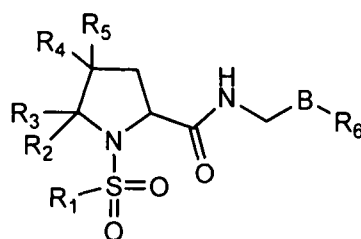
EEE6. 如 EEE1 至 3 中任一項之化合物，其中 B^1 為：



EEE7. 如EEE1至3中任一項之化合物，其中 B^1 為：



EEE8. 如EEE1之化合物，其中該化合物具有式III：



III

其中：

B 為 B^2 或 B^3 ；

B^2 為苯基，其中每一苯基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基及 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；

B^3 為6員雜芳基，其中每一6員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基、5或6員雜芳基、 (C_3-C_7) 環烷基及4、5、6或7員雜環基；並且其中該等5或6員雜芳基、 (C_3-C_7) 環烷基或4、5、6或7員雜環基中之任一者未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基及 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；

R_1 為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基及 $(C_1-$

C₆)鹵烷基；

R₂為(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基或(C₃-C₇)環烷基；其中(C₁-C₆)烷基視情況經O(C₁-C₆)烷基取代；

R₃為H或(C₁-C₆)烷基；或

R₂及R₃與其所連接之原子一起形成(C₃)環烷基；

R₄為H、F或CN；

R₅為H或(C₁-C₆)烷基；或

R₂及R₃中之一者以及R₄及R₅中之一者與其所連接之原子一起形成(C₃)環烷基；

R₆為苯基、(C₃-C₇)環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環，其中R₆之任何苯基、(C₃-C₇)環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、SF₅、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、或O(C₁-C₆)鹵烷基；或

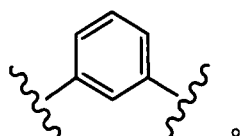
R₆為O-CH₂-R⁷；

R⁷為(C₁-C₆)烷基、4、5、6或7員雜環、(C₃-C₇)環烷基、或6員雜芳基，其中任何(C₁-C₆)烷基、4、5、6或7員雜環、(C₃-C₇)環烷基、或6員雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、及O(C₁-C₆)鹵烷基；

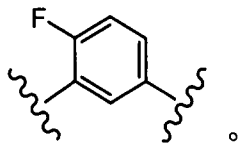
或其鹽。

EEE9. 如EEE8之化合物，其中B²為未經取代或經取代之苯基。

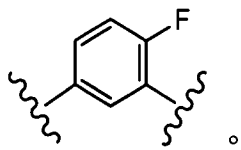
EEE10. 如EEE9之化合物，其中B²為：



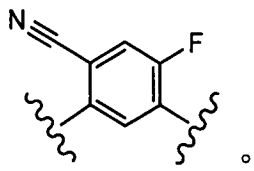
EEE11. 如EEE9之化合物，其中B²為：



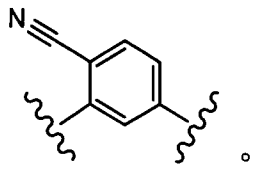
EEE12. 如EEE9之化合物，其中B²為：



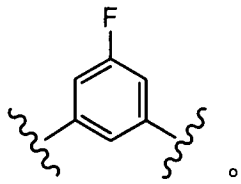
EEE13. 如EEE9之化合物，其中B²為：



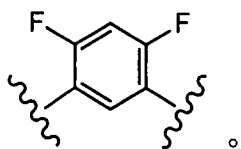
EEE14. 如EEE9之化合物，其中B²為：



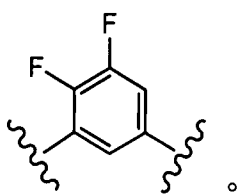
EEE15. 如EEE9之化合物，其中B²為：



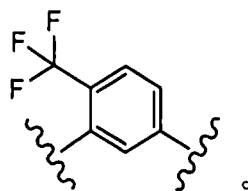
EEE16. 如EEE9之化合物，其中B²為：



EEE17. 如EEE9之化合物，其中B²為：

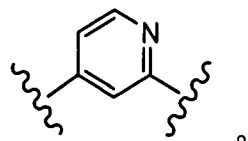


EEE18. 如EEE9之化合物，其中B²為：

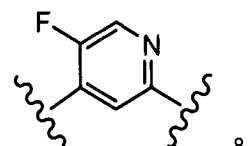


EEE19. 如EEE8之化合物，其中 B^3 為未經取代或經取代之6員雜芳基。

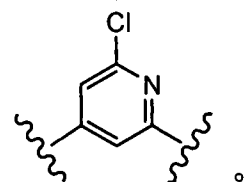
EEE20. 如EEE19之化合物，其中 B^3 為：



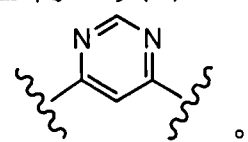
EEE21. 如EEE19之化合物，其中 B^3 為：



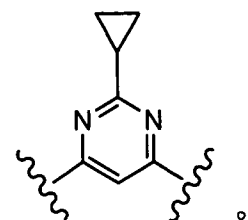
EEE22. 如EEE19之化合物，其中 B^3 為：



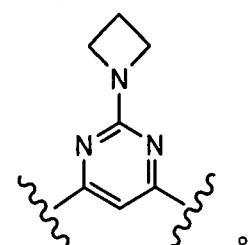
EEE23. 如EEE19之化合物，其中 B^3 為：



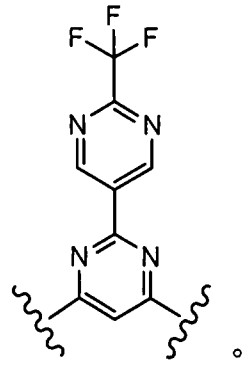
EEE24. 如EEE19之化合物，其中 B^3 為：



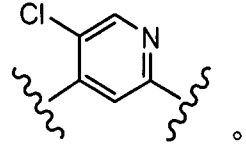
EEE25. 如EEE19之化合物，其中 B^3 為：



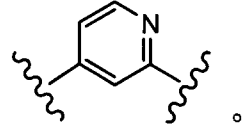
EEE26. 如EEE19之化合物，其中B³為：



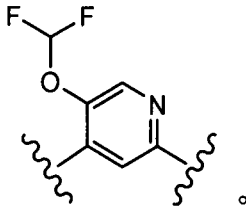
EEE27. 如EEE19之化合物，其中B³為：



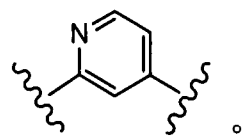
EEE28. 如EEE19之化合物，其中B³為：



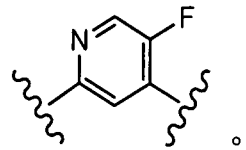
EEE29. 如EEE19之化合物，其中B³為：



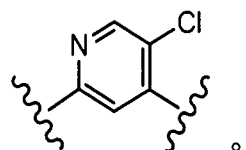
EEE30. 如EEE19之化合物，其中B³為：



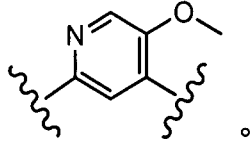
EEE31. 如EEE19之化合物，其中B³為：



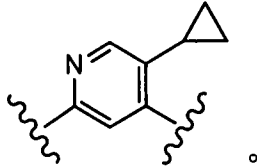
EEE32. 如EEE19之化合物，其中B³為：



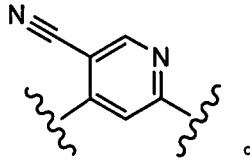
EEE33. 如EEE19之化合物，其中B³為：



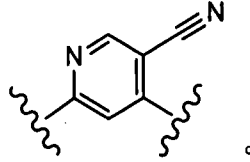
EEE34. 如EEE19之化合物，其中B³為：



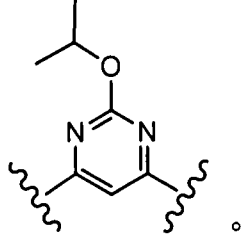
EEE35. 如EEE19之化合物，其中B³為：



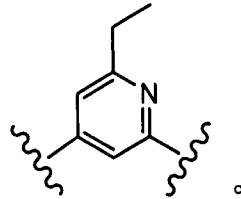
EEE36. 如EEE19之化合物，其中B³為：



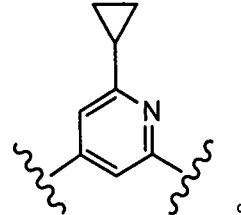
EEE37. 如EEE19之化合物，其中B³為：



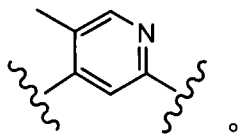
EEE38. 如EEE19之化合物，其中B³為：



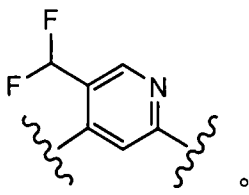
EEE39. 如EEE19之化合物，其中B³為：



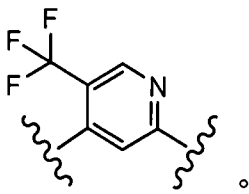
EEE40. 如EEE19之化合物，其中B³為：



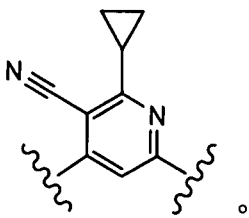
EEE41. 如EEE19之化合物，其中B³為：



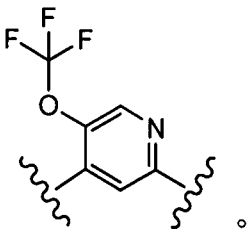
EEE42. 如EEE19之化合物，其中B³為：



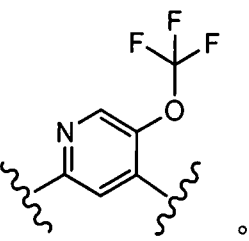
EEE43. 如EEE19之化合物，其中B³為：



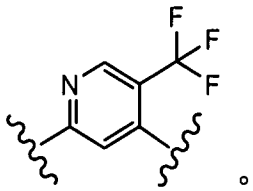
EEE44. 如EEE19之化合物，其中B³為：



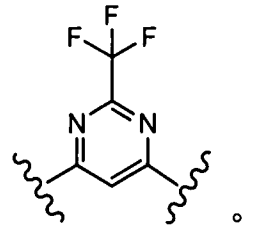
EEE45. 如EEE19之化合物，其中B³為：



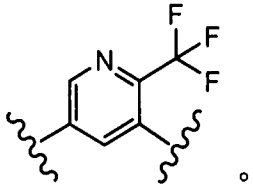
EEE46. 如EEE19之化合物，其中B³為：



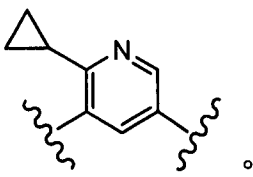
EEE47. 如EEE19之化合物，其中 B^3 為：



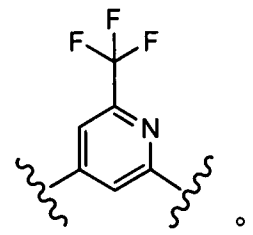
EEE48. 如EEE19之化合物，其中 B^3 為：



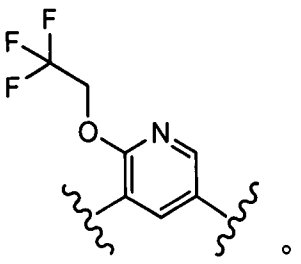
EEE49. 如EEE19之化合物，其中 B^3 為：



EEE50. 如EEE19之化合物，其中 B^3 為：

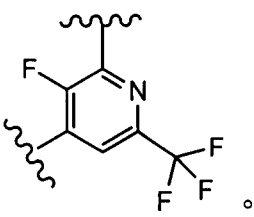


EEE51. 如EEE19之化合物，其中 B^3 為：

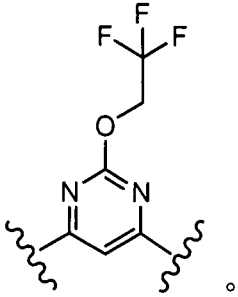


EEE52. 如EEE19之化合物，其中 B^3 為：

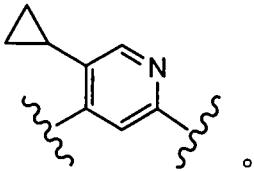




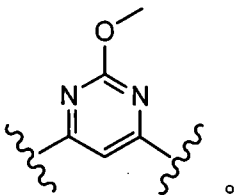
EEE53. 如EEE19之化合物，其中 B^3 為：



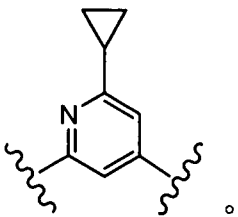
EEE54. 如EEE19之化合物，其中 B^3 為：



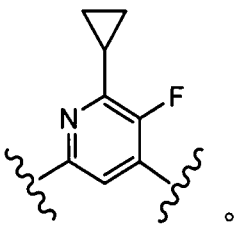
EEE55. 如EEE19之化合物，其中 B^3 為：



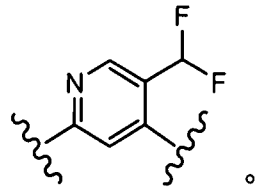
EEE56. 如EEE19之化合物，其中 B^3 為：



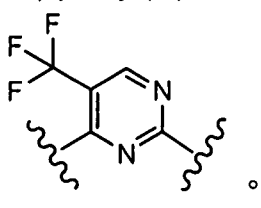
EEE57. 如EEE19之化合物，其中 B^3 為：



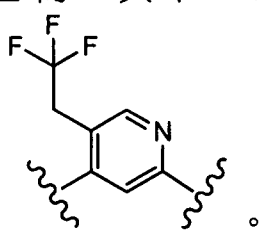
EEE58. 如EEE19之化合物，其中 B^3 為：



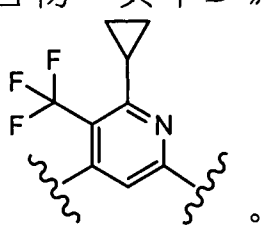
EEE59. 如EEE19之化合物，其中 B^3 為：



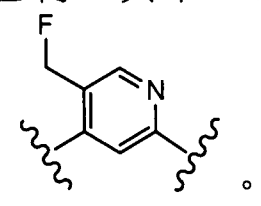
EEE60. 如EEE19之化合物，其中 B^3 為：



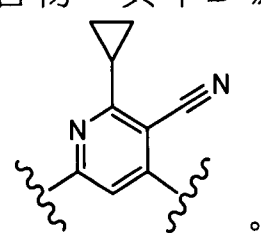
EEE61. 如EEE19之化合物，其中 B^3 為：



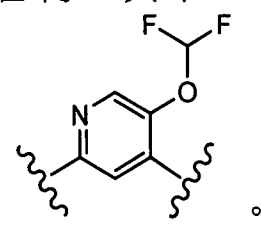
EEE62. 如EEE19之化合物，其中 B^3 為：



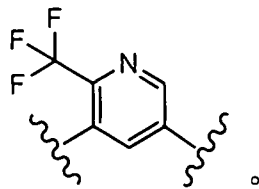
EEE63. 如EEE19之化合物，其中 B^3 為：



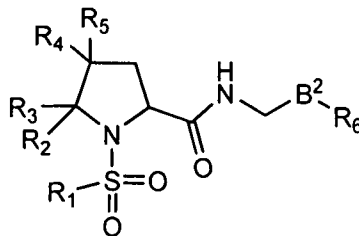
EEE64. 如EEE19之化合物，其中 B^3 為：



EEE65. 如EEE19之化合物，其中 B^3 為：



EEE66. 如EEE1之化合物，其中該化合物具有式IV：



IV

其中：

B^2 為苯基，其中每一苯基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基及 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；

R_1 為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

R_2 為 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基或 (C_3-C_7) 環烷基；其中 (C_1-C_6) 烷基視情況經 $O(C_1-C_6)$ 烷基取代；

R_3 為H或 (C_1-C_6) 烷基；或

R_2 及 R_3 與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基；

R_4 為H、F或CN；

R_5 為H或 (C_1-C_6) 烷基；或

R_2 及 R_3 中之一者以及 R_4 及 R_5 中之一者與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基；

R_6 為苯基、 (C_3-C_7) 環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環，其中 R_6 之任何苯基、 (C_3-C_7) 環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6

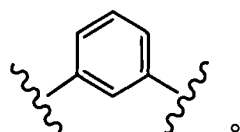
或7員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、SF₅、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、或O(C₁-C₆)鹵烷基；或

R₆為O-CH₂-R⁷；

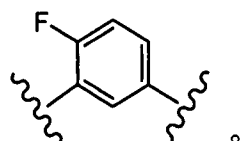
R⁷為(C₁-C₆)烷基、4、5、6或7員雜環、(C₃-C₇)環烷基、或6員雜芳基，其中任何(C₁-C₆)烷基、4、5、6或7員雜環、(C₃-C₇)環烷基、或6員雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、及O(C₁-C₆)鹵烷基；

或其鹽。

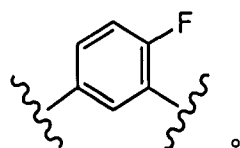
EEE67. 如EEE66之化合物，其中B²為：



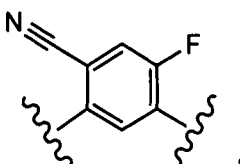
EEE68. 如EEE66之化合物，其中B²為：



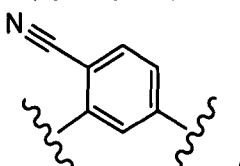
EEE69. 如EEE66之化合物，其中B²為：



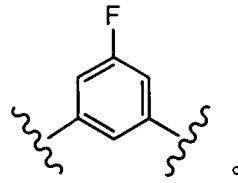
EEE70. 如EEE66之化合物，其中B²為：



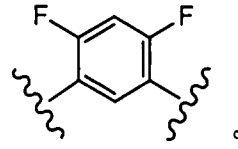
EEE71. 如EEE66之化合物，其中B²為：



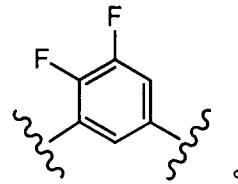
EEE72. 如EEE66之化合物，其中 B^2 為：



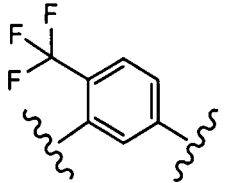
EEE73. 如EEE66之化合物，其中 B^2 為：



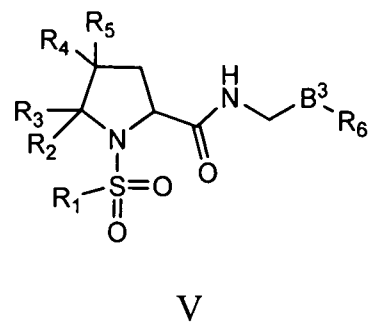
EEE74. 如EEE66之化合物，其中 B^2 為：



EEE75. 如EEE66之化合物，其中 B^2 為：



EEE76. 如EEE1之化合物，其中該化合物具有式V：



其中：

B^3 為6員雜芳基，其中每一6員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基、5或6員雜芳基、 (C_3-C_7) 環烷基及4、5、6或7員雜環基；並且其中該等5或6員雜芳基、 (C_3-C_7) 環烷基或4、5、6或7員雜環基中之任一者未經取代或經一或多個獨立地選自

以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基及O(C₁-C₆)鹵烷基；

R₁為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₆)鹵烷基；

R₂為(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基或(C₃-C₇)環烷基；其中(C₁-C₆)烷基視情況經O(C₁-C₆)烷基取代；

R₃為H或(C₁-C₆)烷基；或

R₂及R₃與其所連接之原子一起形成(C₃)環烷基；

R₄為H、F或CN；

R₅為H或(C₁-C₆)烷基；或

R₂及R₃中之一者以及R₄及R₅中之一者與其所連接之原子一起形成(C₃)環烷基；

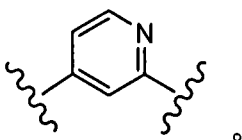
R₆為苯基、(C₃-C₇)環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環，其中R₆之任何苯基、(C₃-C₇)環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、SF₅、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、或O(C₁-C₆)鹵烷基；或

R₆為O-CH₂-R⁷；

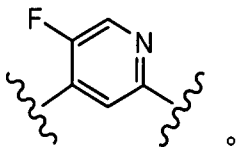
R⁷為(C₁-C₆)烷基、4、5、6或7員雜環、(C₃-C₇)環烷基、或6員雜芳基，其中任何(C₁-C₆)烷基、4、5、6或7員雜環、(C₃-C₇)環烷基、或6員雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、及O(C₁-C₆)鹵烷基；

或其鹽。

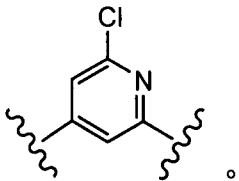
EEE77. 如EEE76之化合物，其中B³為：



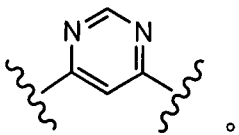
EEE78. 如EEE76之化合物，其中B³為：



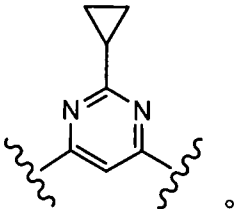
EEE79. 如EEE76之化合物，其中B³為：



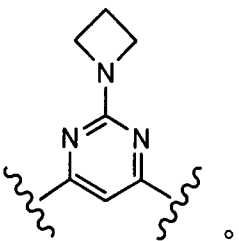
EEE80. 如EEE76之化合物，其中B³為：



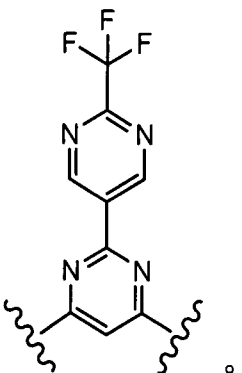
EEE81. 如EEE76之化合物，其中B³為：



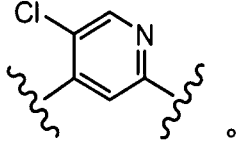
EEE82. 如EEE76之化合物，其中B³為：



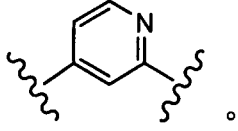
EEE83. 如EEE76之化合物，其中B³為：



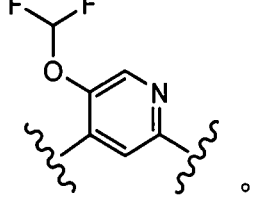
EEE84. 如EEE76之化合物，其中B³為：



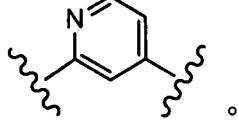
EEE85. 如EEE76之化合物，其中B³為：



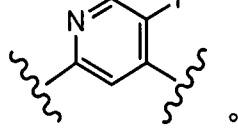
EEE86. 如EEE76之化合物，其中B³為：



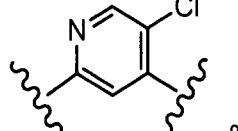
EEE87. 如EEE76之化合物，其中B³為：



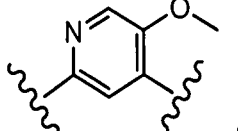
EEE88. 如EEE76之化合物，其中B³為：



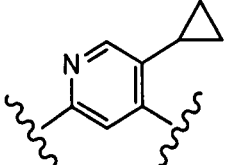
EEE89. 如EEE76之化合物，其中B³為：



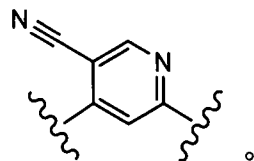
EEE90. 如EEE76之化合物，其中B³為：



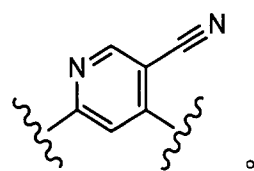
EEE91. 如EEE76之化合物，其中B³為：



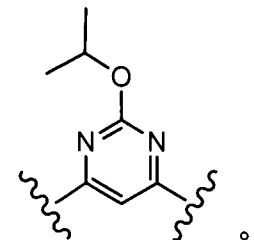
EEE92. 如EEE76之化合物，其中B³為：



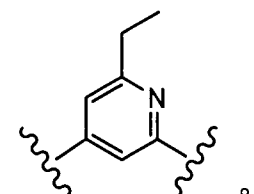
EEE93. 如EEE76之化合物，其中B³為：



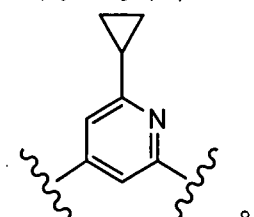
EEE94. 如EEE76之化合物，其中B³為：



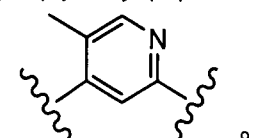
EEE95. 如EEE76之化合物，其中B³為：



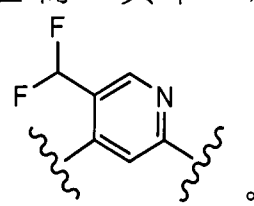
EEE96. 如EEE76之化合物，其中B³為：



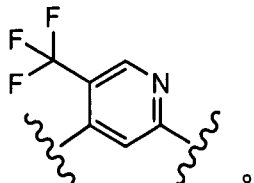
EEE97. 如EEE76之化合物，其中B³為：



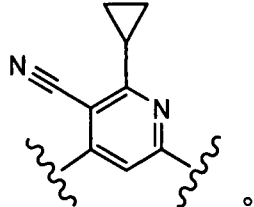
EEE98. 如EEE76之化合物，其中B³為：



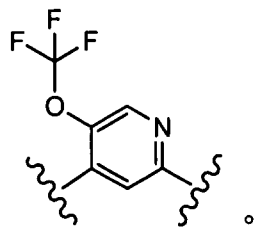
EEE99. 如EEE76之化合物，其中B³為：



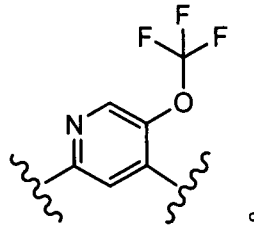
EEE100. 如EEE76之化合物，其中B³為：



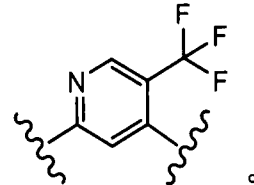
EEE101. 如EEE76之化合物，其中B³為：



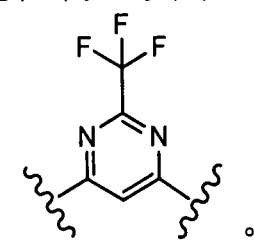
EEE102. 如EEE76之化合物，其中B³為：



EEE103. 如EEE76之化合物，其中B³為：

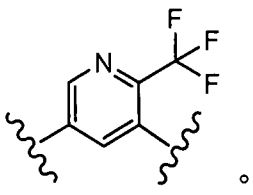


EEE104. 如EEE76之化合物，其中B³為：

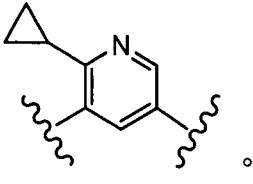


EEE105. 如EEE76之化合物，其中B³為：

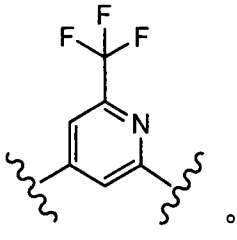




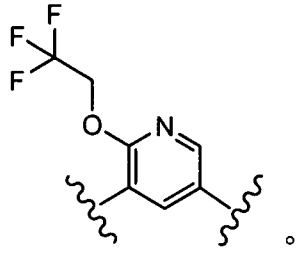
EEE106. 如EEE76之化合物，其中 B^3 為：



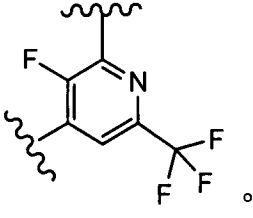
EEE107. 如EEE76之化合物，其中 B^3 為：



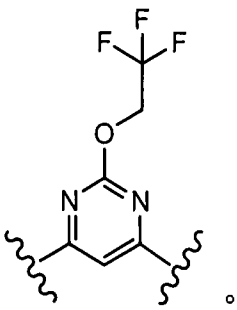
EEE108. 如EEE76之化合物，其中 B^3 為：



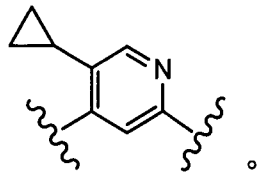
EEE109. 如EEE76之化合物，其中 B^3 為：



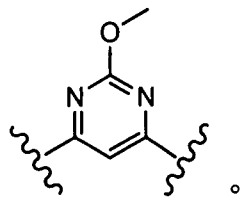
EEE110. 如EEE76之化合物，其中 B^3 為：



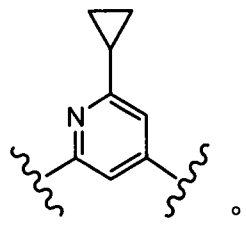
EEE111. 如EEE76之化合物，其中 B^3 為：



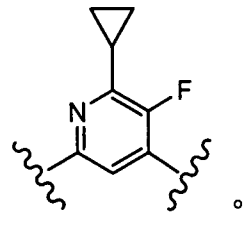
EEE112. 如EEE76之化合物，其中B³為：



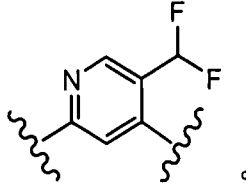
EEE113. 如EEE76之化合物，其中B³為：



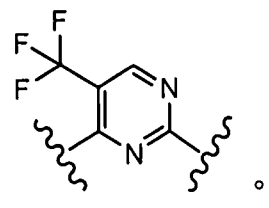
EEE114. 如EEE76之化合物，其中B³為：



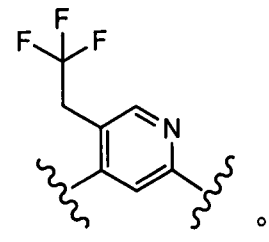
EEE115. 如EEE76之化合物，其中B³為：



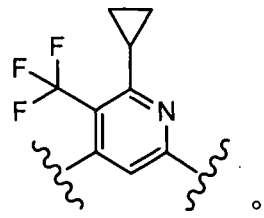
EEE116. 如EEE76之化合物，其中B³為：



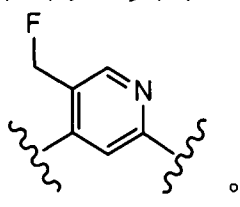
EEE117. 如EEE76之化合物，其中B³為：



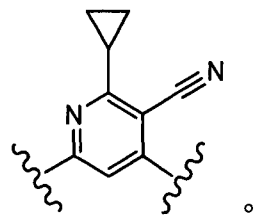
EEE118. 如EEE76之化合物，其中B³為：



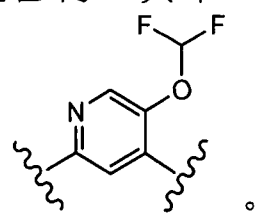
EEE119. 如EEE76之化合物，其中B³為：



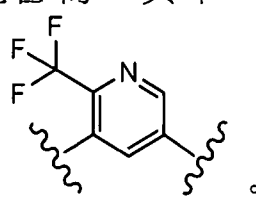
EEE120. 如EEE76之化合物，其中B³為：



EEE121. 如EEE76之化合物，其中B³為：



EEE122. 如EEE76之化合物，其中B³為：



EEE123. 如EEE1至122中任一項之化合物，其中R₂為(C₁-C₆)烷基。

EEE124. 如EEE123之化合物，其中R₂為CH₃。

EEE125. 如EEE123之化合物，其中R₂為CH₂CH₃。

EEE126. 如EEE123之化合物，其中R₂為C(CH₃)₃。

EEE127. 如EEE1至122中任一項之化合物，其中R₂為(C₁-C₆)鹵烷基。

基

EEE128. 如EEE127之化合物，其中 R_2 為 $C(CF_3)_3$ 。

EEE129. 如EEE1至122中任一項之化合物，其中 R_2 為 $-CH_2OCH_3$ 。

EEE130. 如EEE1至122中任一項之化合物，其中 R_2 及 R_3 與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基。

EEE131. 如EEE130之化合物，其中 R_2 及 R_3 與其所連接之原子一起形成螺環丙基。

EEE132. 如EEE1至129中任一項之化合物，其中 R_3 為H。

EEE133. 如EEE1至129中任一項之化合物，其中 R_2 及 R_3 中之一者以及 R_4 及 R_5 中之一者與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基。

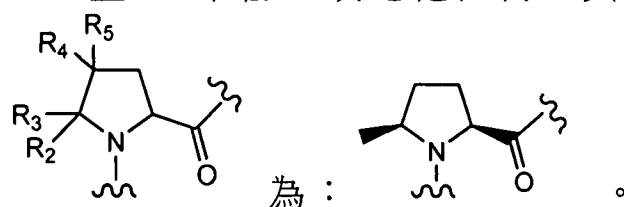
EEE134. 如EEE1至133中任一項之化合物，其中 R_4 為H。

EEE135. 如EEE1至133中任一項之化合物，其中 R_4 為F。

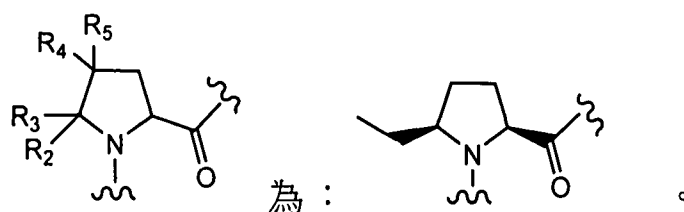
EEE136. 如EEE1至133中任一項之化合物，其中 R_4 為CN。

EEE137. 如EEE1至132中任一項之化合物，其中 R_5 為H。

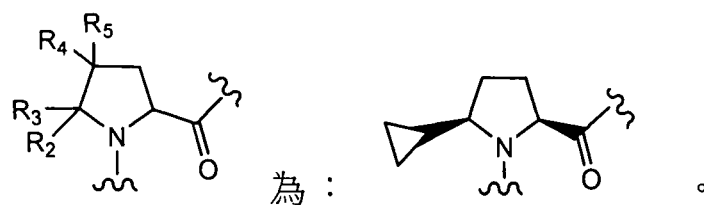
EEE138. 如EEE1至122中任一項之化合物，其中該基團



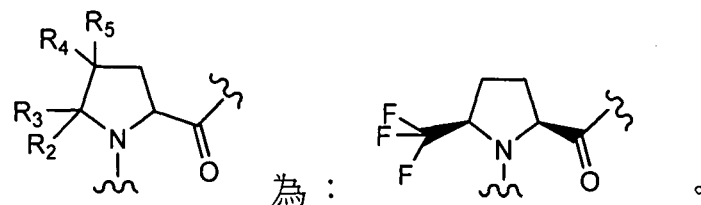
EEE139. 如EEE1至122中任一項之化合物，其中該基團



EEE140. 如EEE1至122中任一項之化合物，其中該基團



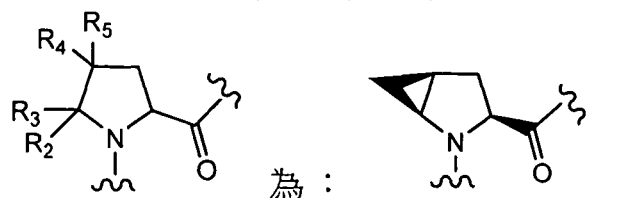
EEE141. 如EEE1至122中任一項之化合物，其中該基團



EEE142. 如EEE1至122中任一項之化合物，其中該基團



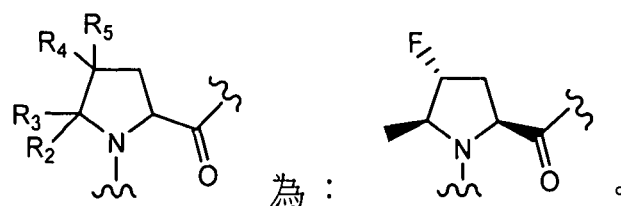
EEE143. 如EEE1至122中任一項之化合物，其中該基團



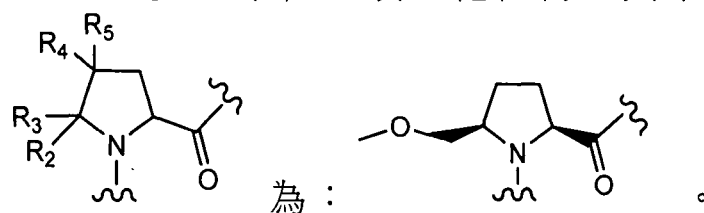
EEE144. 如EEE1至122中任一項之化合物，其中該基團



EEE145. 如EEE1至122中任一項之化合物，其中該基團

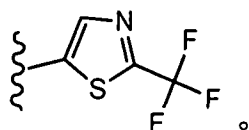


EEE146. 如EEE1至122中任一項之化合物，其中該基團



EEE147. 如EEE1至146中任一項之化合物，其中R₆為5員雜芳基。

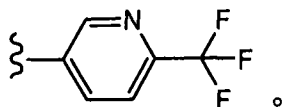
EEE148. 如EEE147之化合物，其中R₆為：



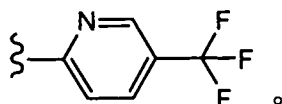
EEE149. 如EEE1至146中任一項之化合物，其中R₆為6員雜芳基。

EEE150. 如EEE149之化合物，其中R₆為吡啶基。

EEE151. 如EEE150之化合物，其中R₆為：

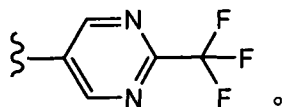


EEE152. 如EEE150之化合物，其中R₆為：



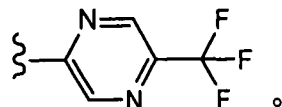
EEE153. 如EEE149之化合物，其中R₆為嘧啶基。

EEE154. 如EEE153之化合物，其中R₆為：



EEE155. 如EEE149之化合物，其中R₆為吡嗪基。

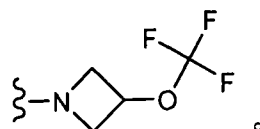
EEE156. 如EEE155之化合物，其中R₆為：



EEE157. 如EEE1至146中任一項之化合物，其中R₆為4、5、6或7員雜環。

EEE158. 如EEE157之化合物，其中R₆為4員雜環。

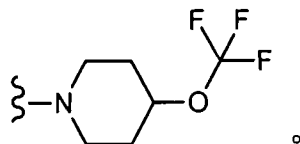
EEE159. 如EEE158之化合物，其中R₆為：



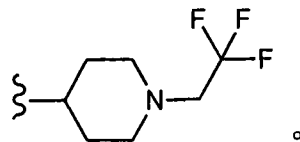
EEE160. 如EEE157之化合物，其中R₆為5員雜環。

EEE161. 如EEE157之化合物，其中R₆為6員雜環。

EEE162. 如EEE161之化合物，其中R₆為：



EEE163. 如EEE161之化合物，其中R₆為：

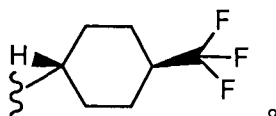


EEE164. 如EEE157之化合物，其中R₆為7員雜環。

EEE165. 如EEE1至146中任一項之化合物，其中R₆為(C₃-C₇)環烷基。

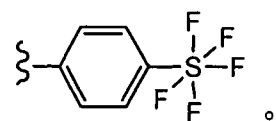
EEE166. 如EEE165之化合物，其中R₆為(C₆)環烷基。

EEE167. 如EEE166之化合物，其中R₆為：

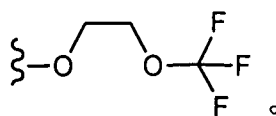


EEE168. 如EEE1至146中任一項之化合物，其中R₆為苯基。

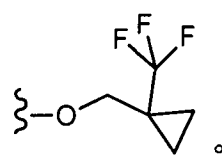
EEE169. 如EEE168之化合物，其中R₆為：



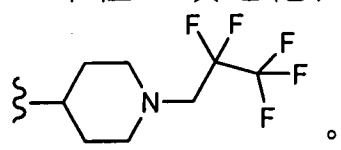
EEE170. 如EEE1至146中任一項之化合物，其中R₆為：



EEE171. 如EEE1至146中任一項之化合物，其中R₆為：



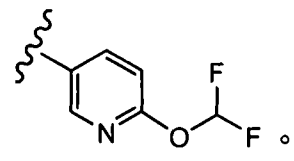
EEE172. 如EEE1至146中任一項之化合物，其中R₆為：



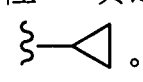
EEE173. 如EEE1至146中任一項之化合物，其中R₆為：



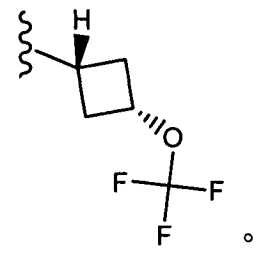
EEE174. 如EEE1至146中任一項之化合物，其中R₆為：



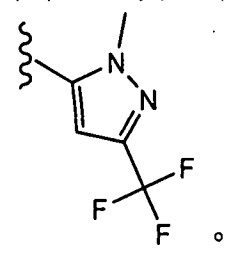
EEE175. 如EEE1至146中任一項之化合物，其中R₆為：



EEE176. 如EEE1至146中任一項之化合物，其中R₆為：

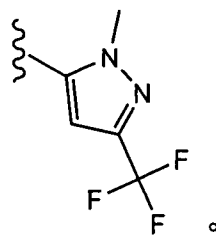


EEE177. 如EEE1至146中任一項之化合物，其中R₆為：

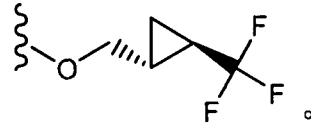


EEE178. 如EEE1至146中任一項之化合物，其中R₆為：

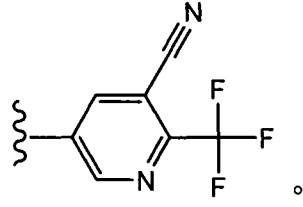




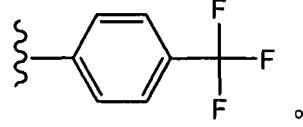
EEE179. 如EEE1至146中任一項之化合物，其中 R_6 為：



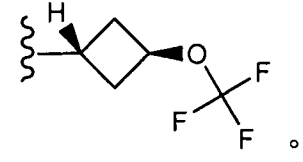
EEE180. 如EEE1至146中任一項之化合物，其中 R_6 為：



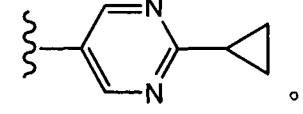
EEE181. 如EEE1至146中任一項之化合物，其中 R_6 為：



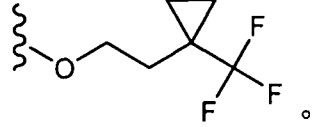
EEE182. 如EEE1至146中任一項之化合物，其中 R_6 為：



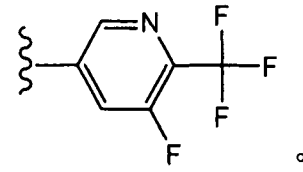
EEE183. 如EEE1至146中任一項之化合物，其中 R_6 為：



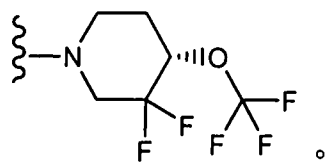
EEE184. 如EEE1至146中任一項之化合物，其中 R_6 為：



EEE185. 如EEE1至146中任一項之化合物，其中 R_6 為：



EEE186. 如EEE1至146中任一項之化合物，其中 R_6 為：

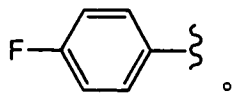


EEE187. 如EEE1至146中任一項之化合物，其中R⁷為(C₁-C₆)烷基。

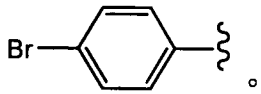
EEE188. 如EEE1至146中任一項之化合物，其中R⁷為(C₃-C₇)環烷基。

EEE189. 如EEE188之化合物，其中R⁷為(C₃)環烷基。

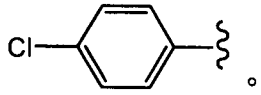
EEE190. 如EEE1至189中任一項之化合物，其中R₁為：



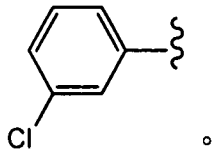
EEE191. 如EEE1至189中任一項之化合物，其中R₁為：



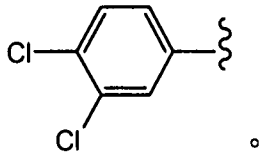
EEE192. 如EEE1至189中任一項之化合物，其中R₁為：



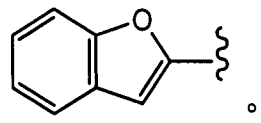
EEE193. 如EEE1至189中任一項之化合物，其中R₁為：



EEE194. 如EEE1至189中任一項之化合物，其中R₁為：

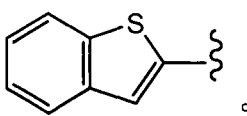


EEE195. 如EEE1至189中任一項之化合物，其中R₁為：

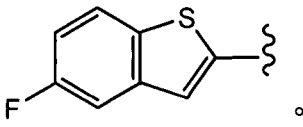


EEE196. 如EEE1至189中任一項之化合物，其中R₁為：

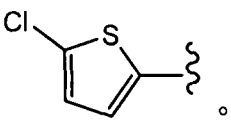




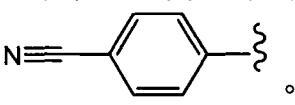
EEE197. 如EEE1至189中任一項之化合物，其中R₁為：



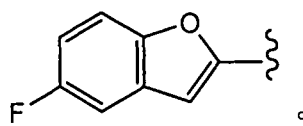
EEE198. 如EEE1至189中任一項之化合物，其中R₁為：



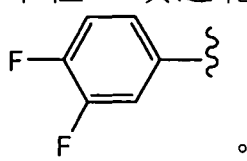
EEE199. 如EEE1至189中任一項之化合物，其中R₁為：



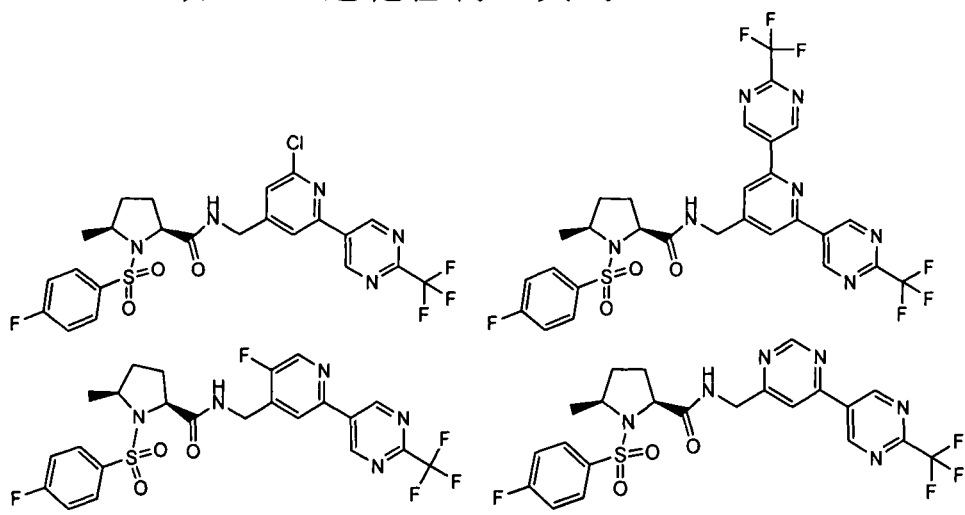
EEE200. 如EEE1至189中任一項之化合物，其中R₁為：

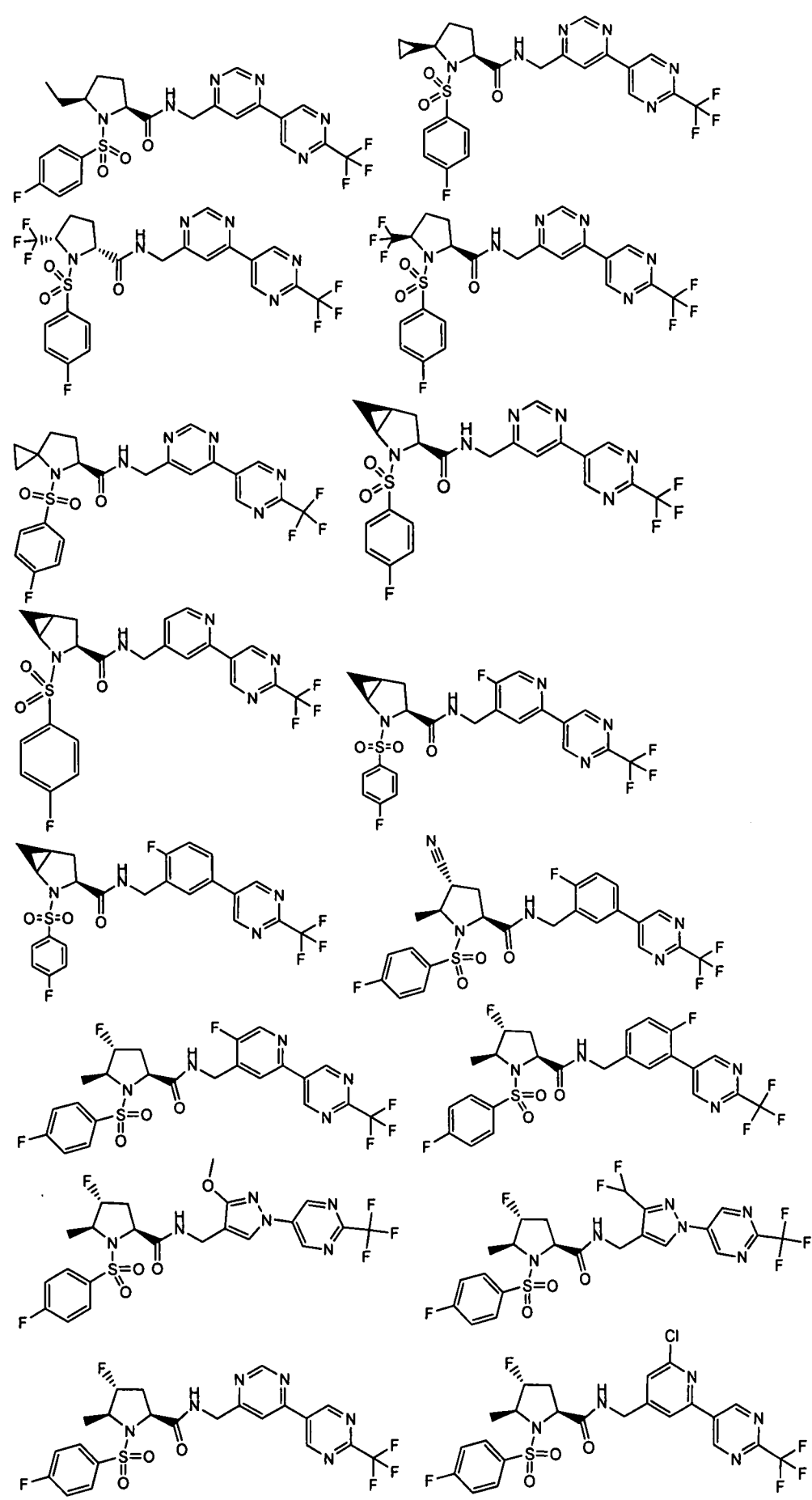


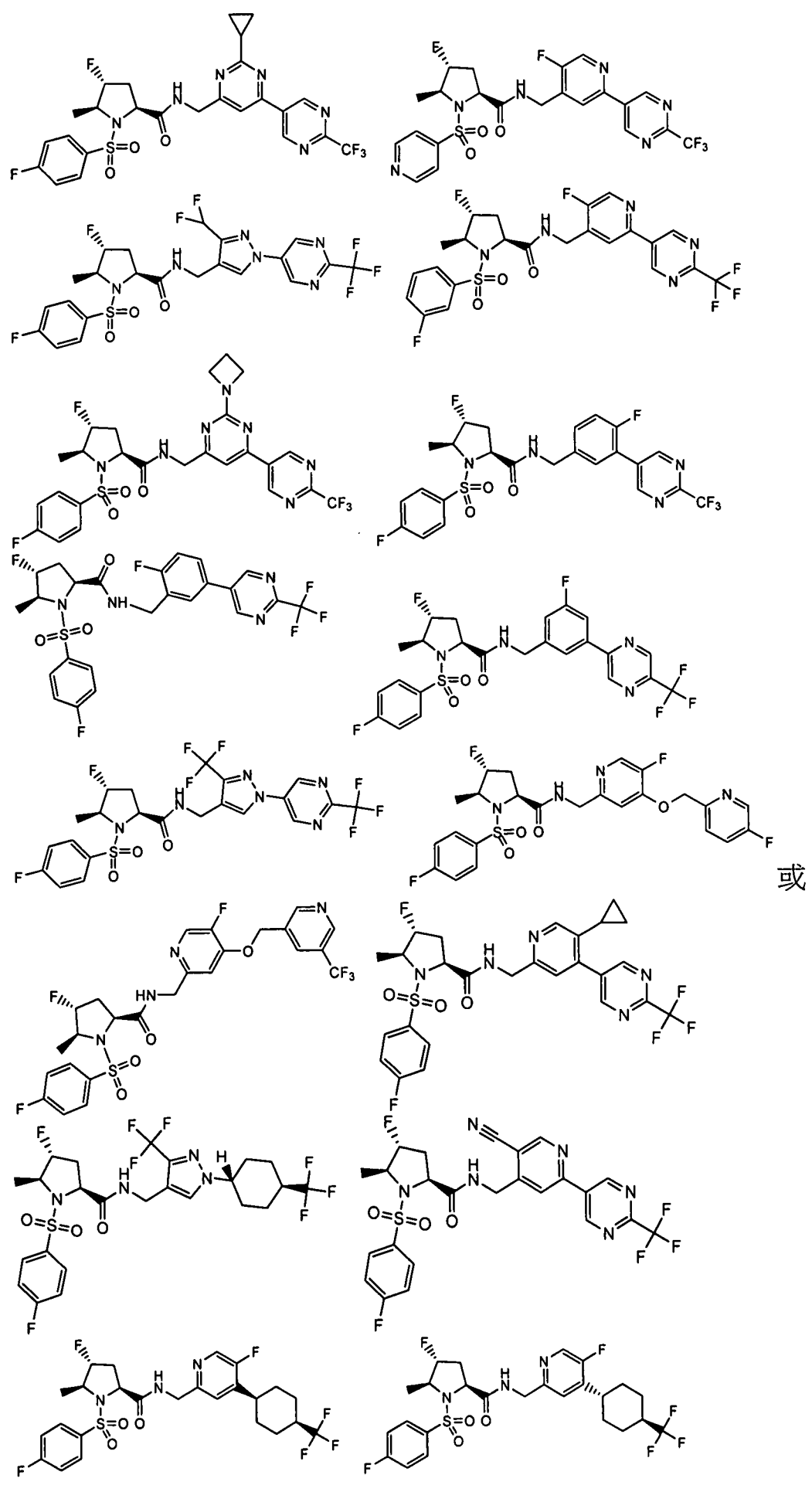
EEE201. 如EEE1至189中任一項之化合物，其中R₁為：

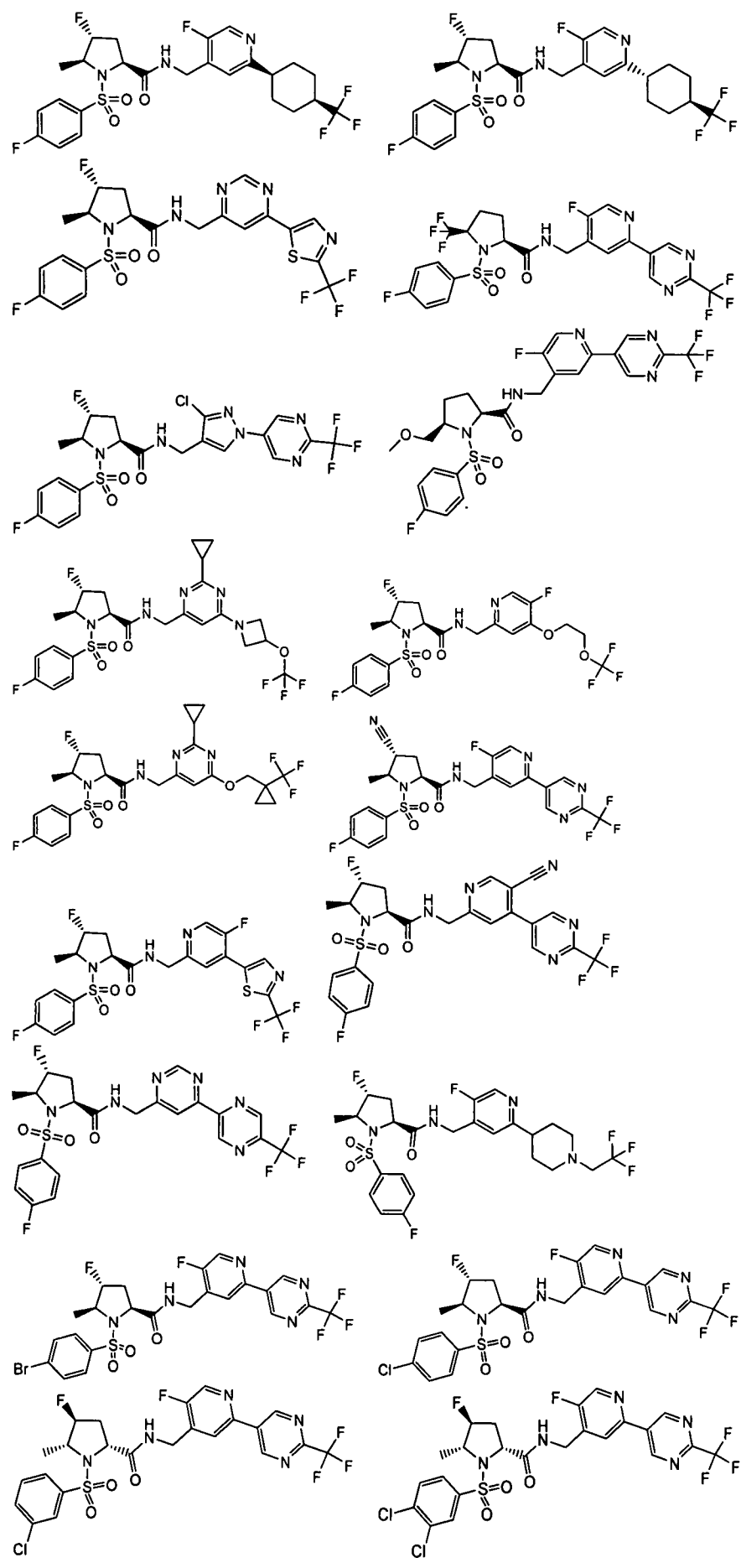


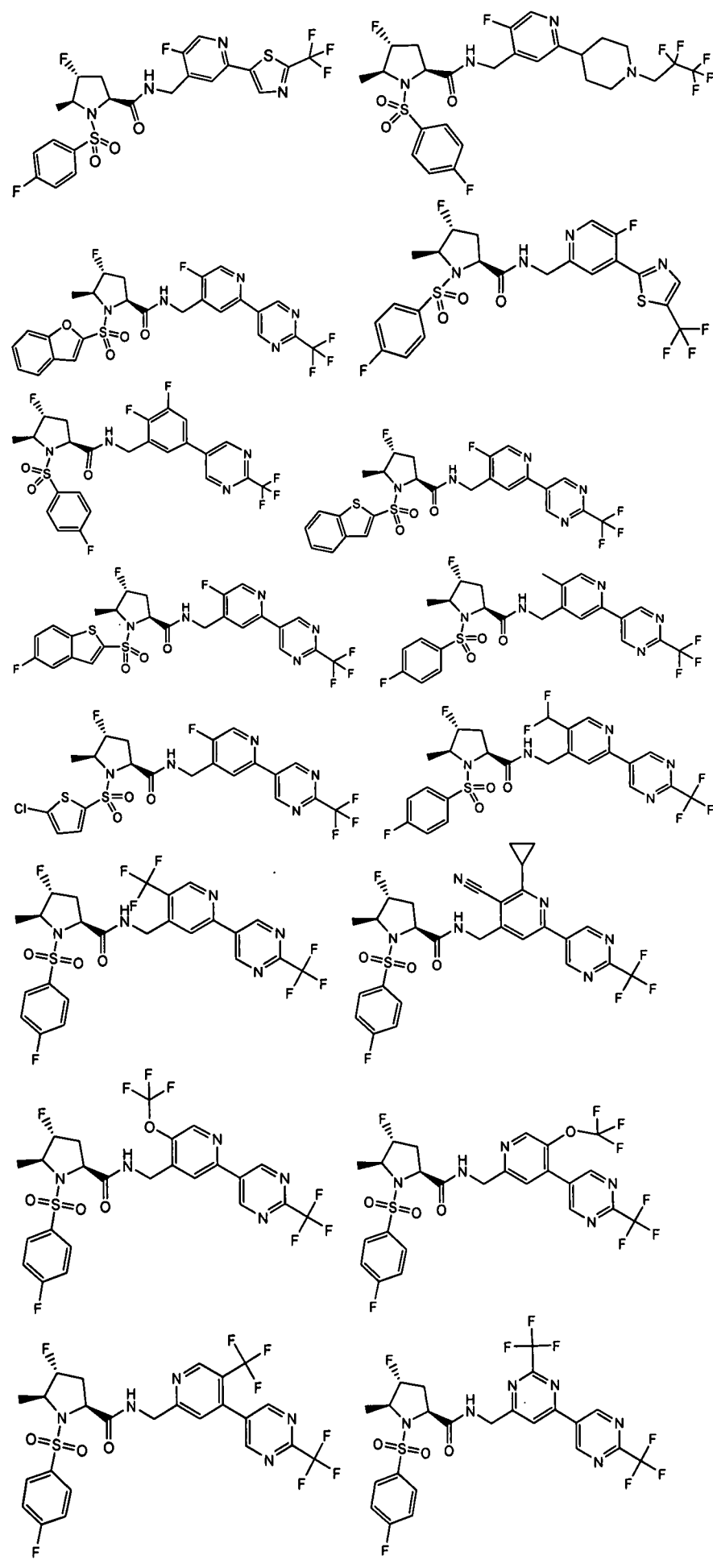
EEE202. 如EEE1之化合物，其為：

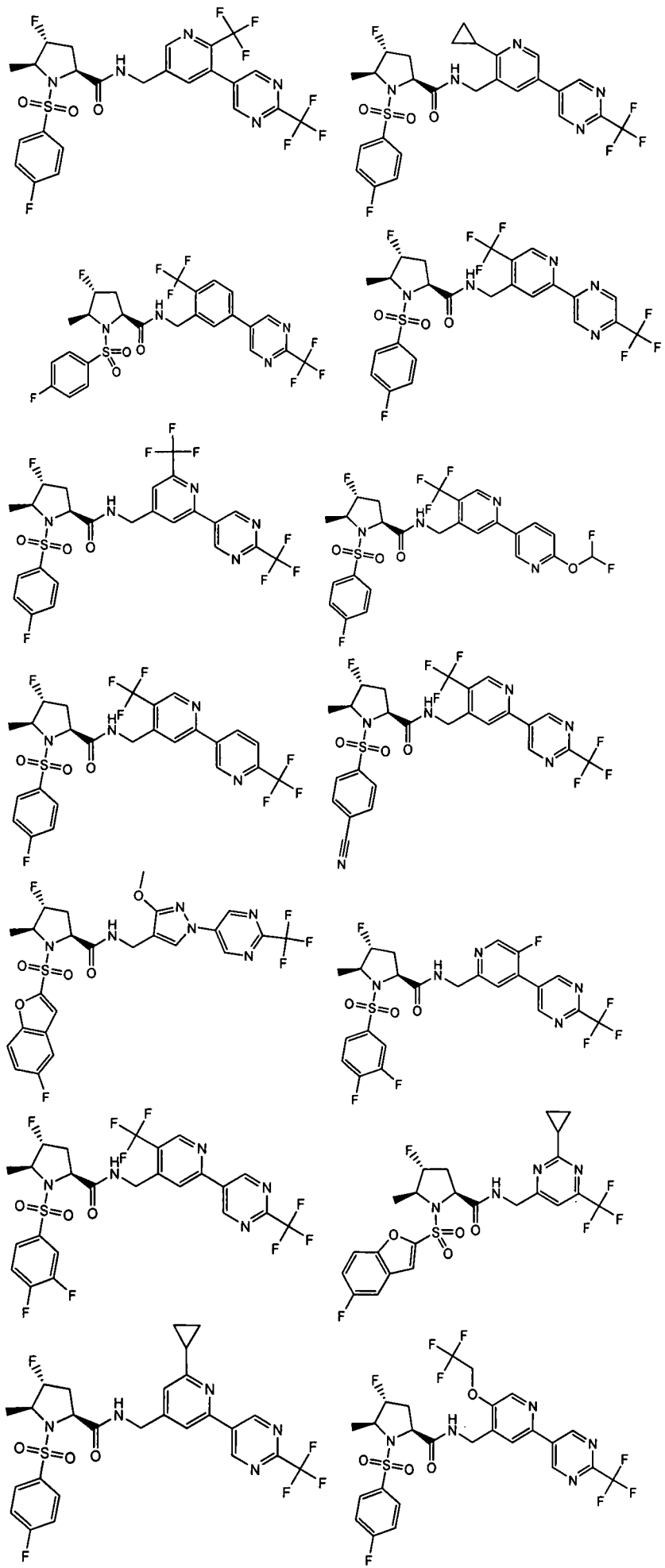


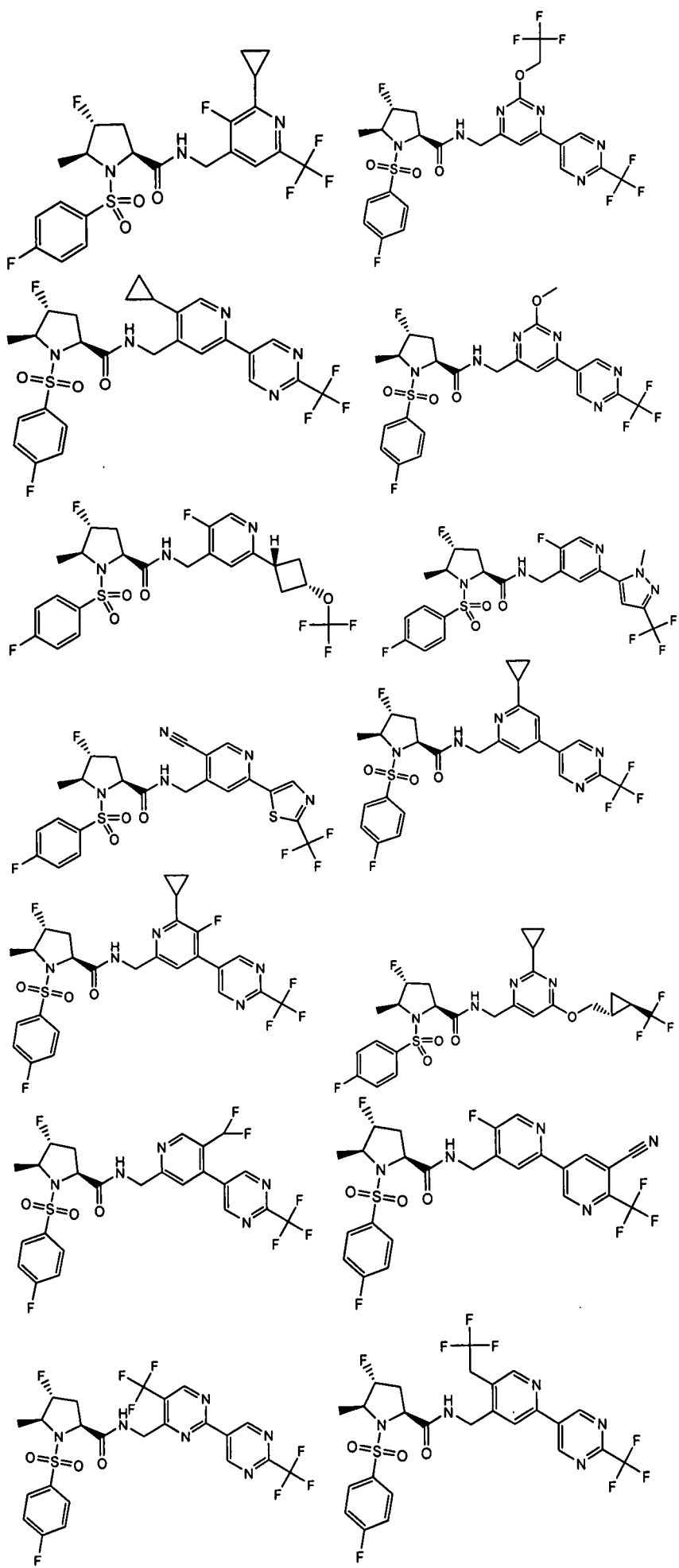


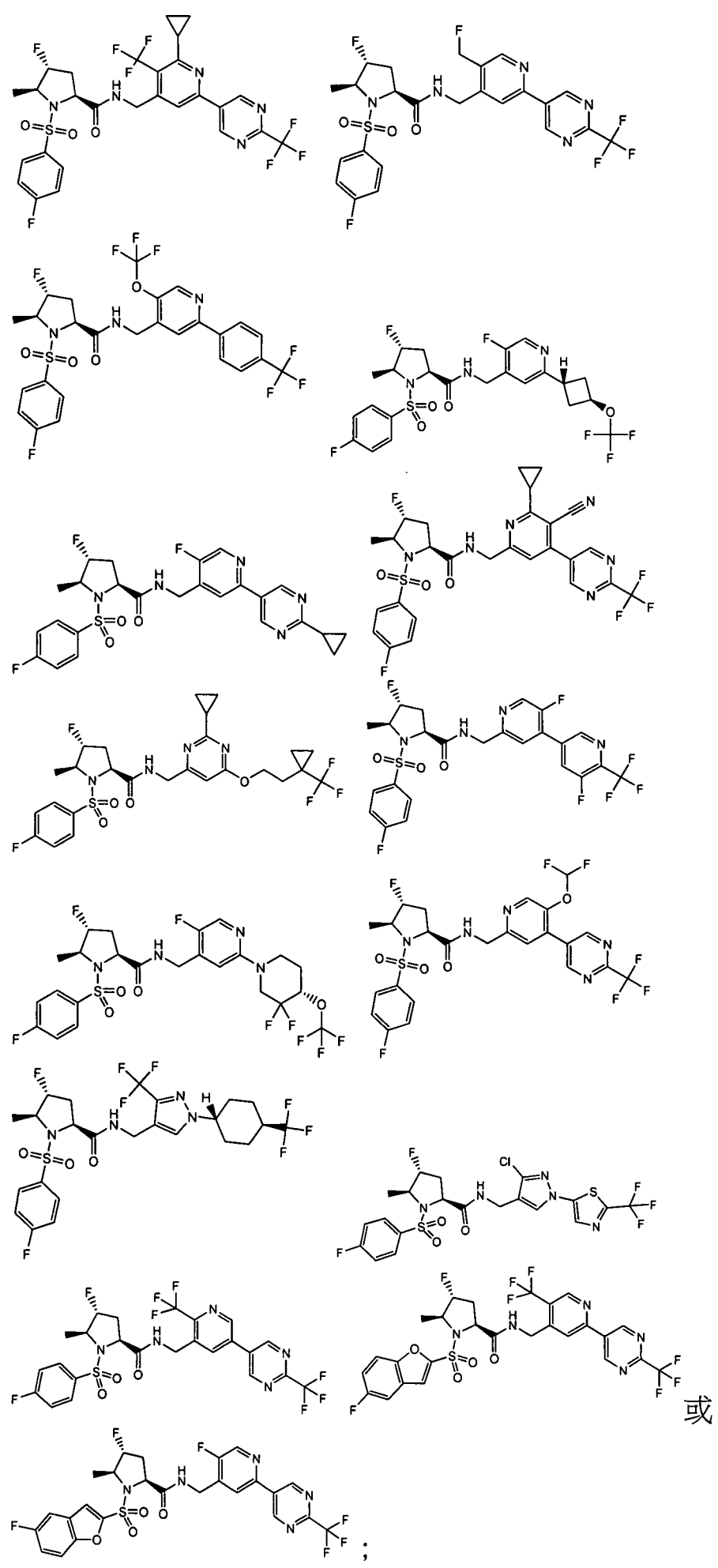






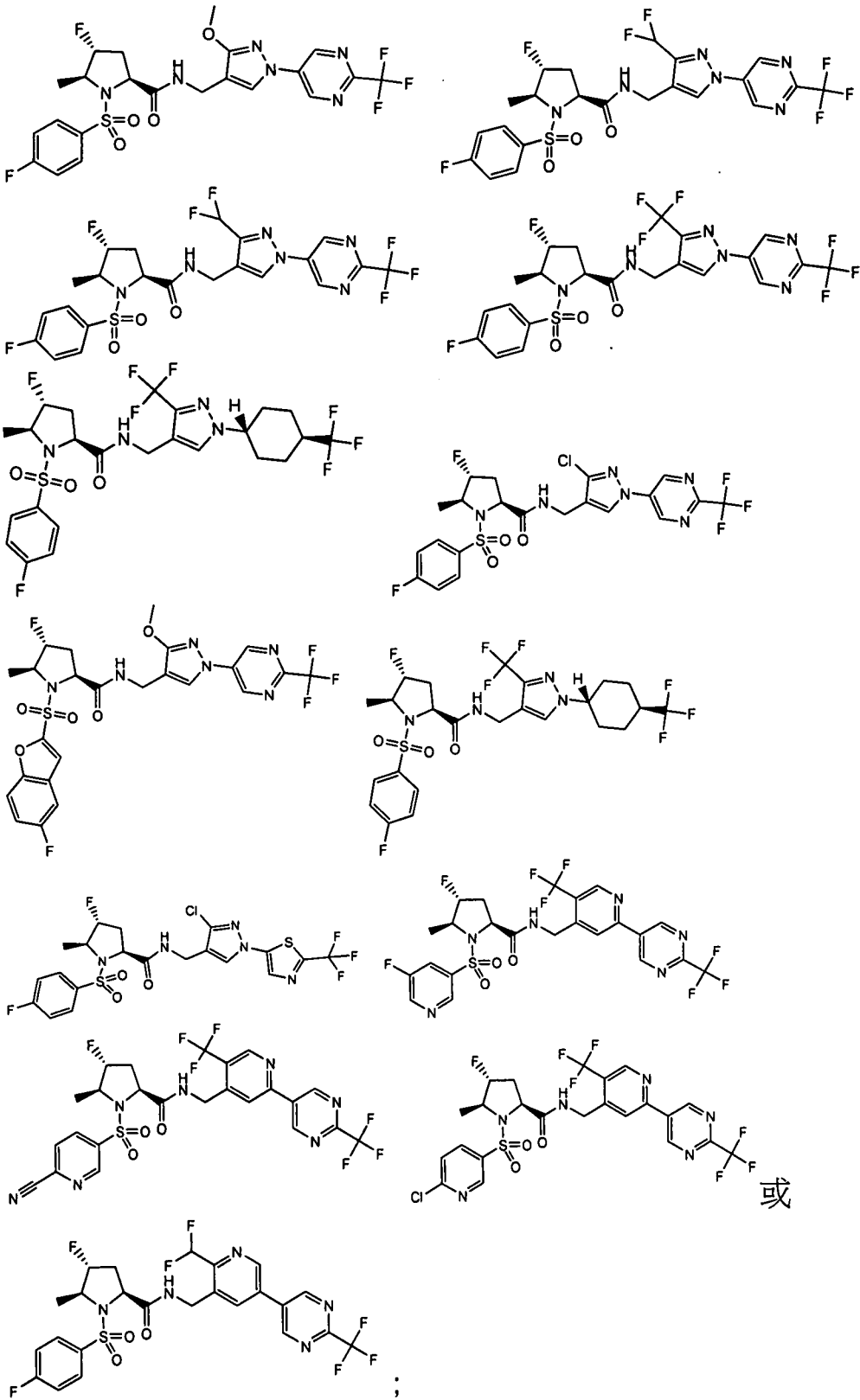






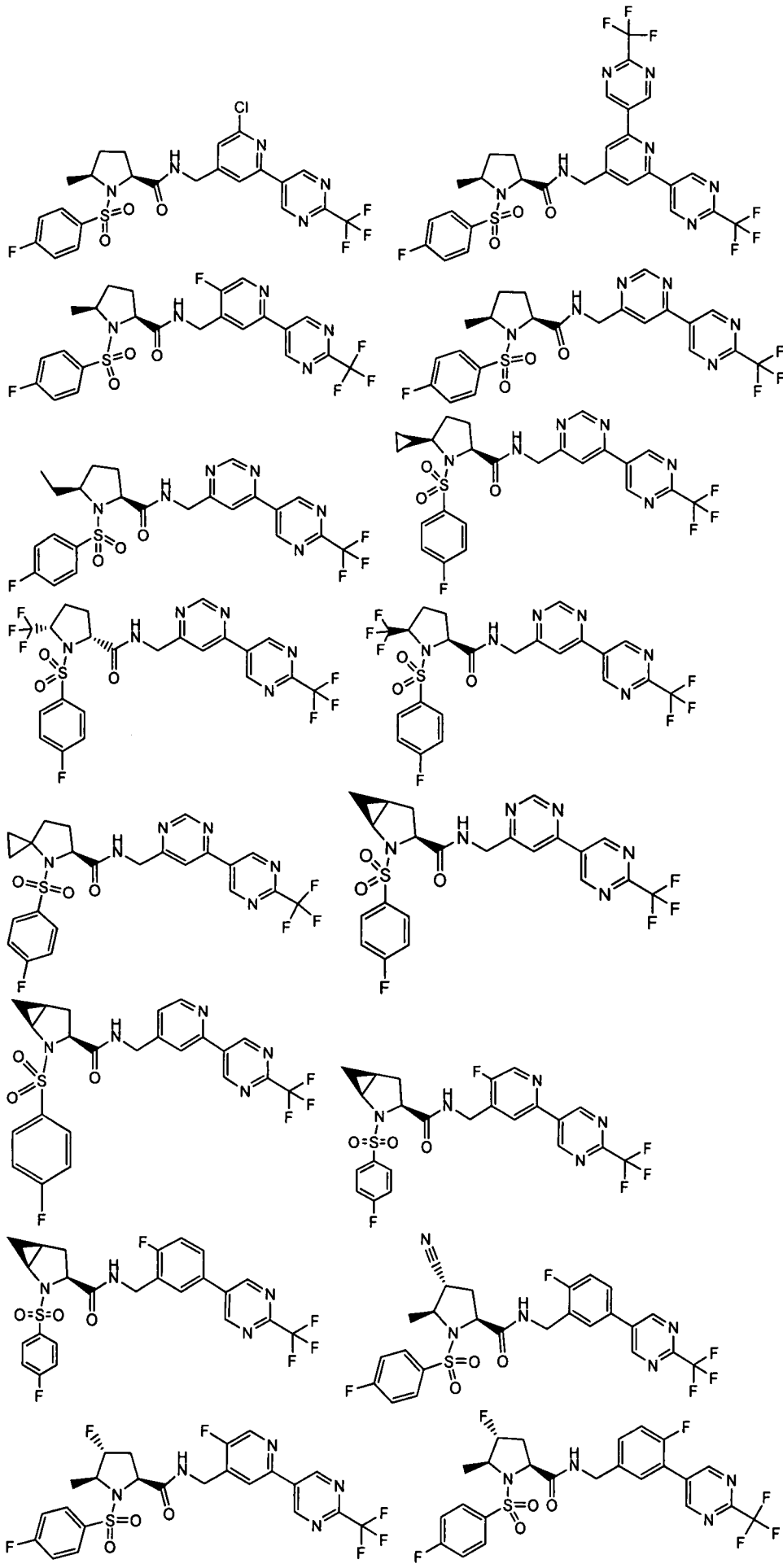
或其鹽。

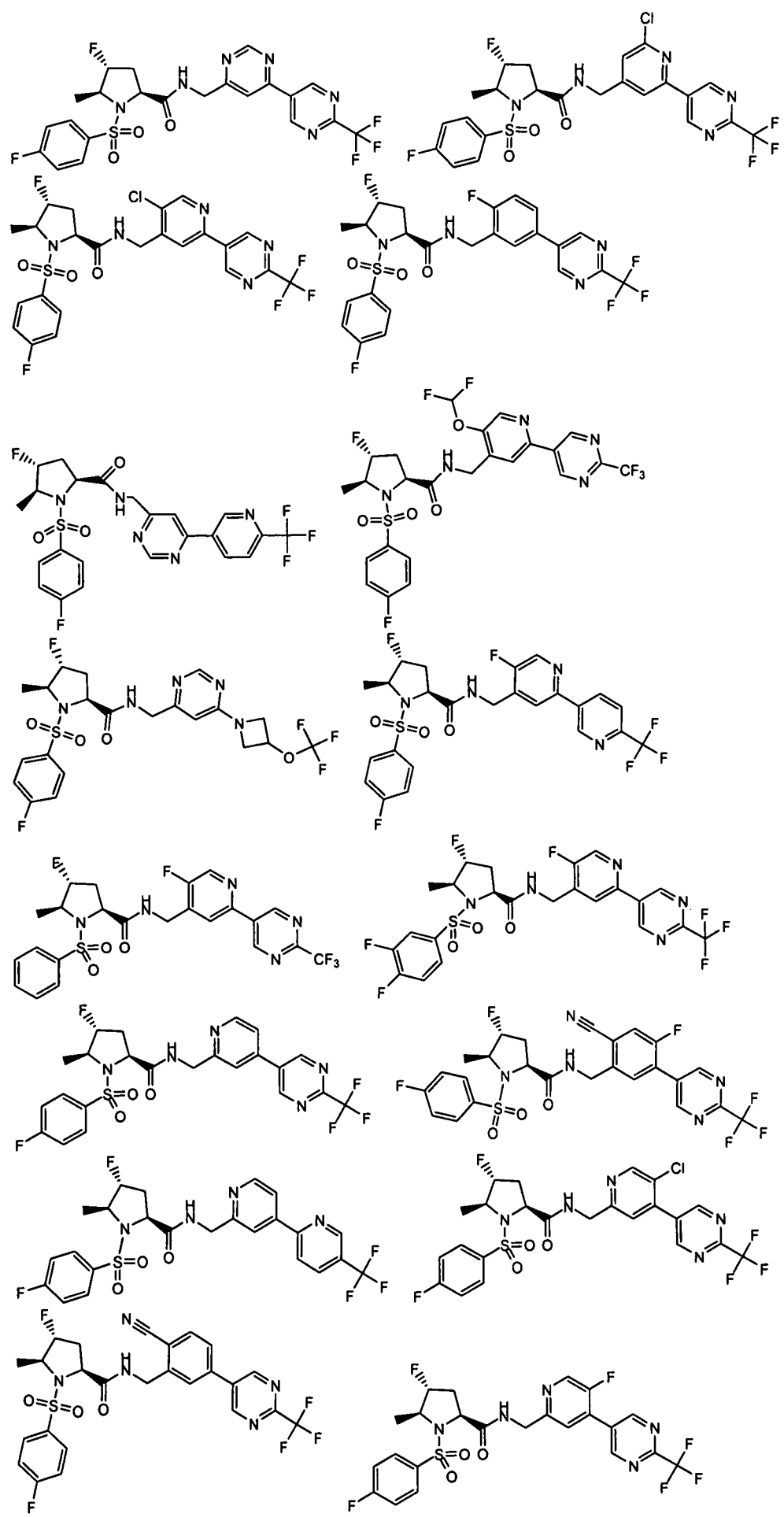
EEE203. 如EEE2之化合物，其為：

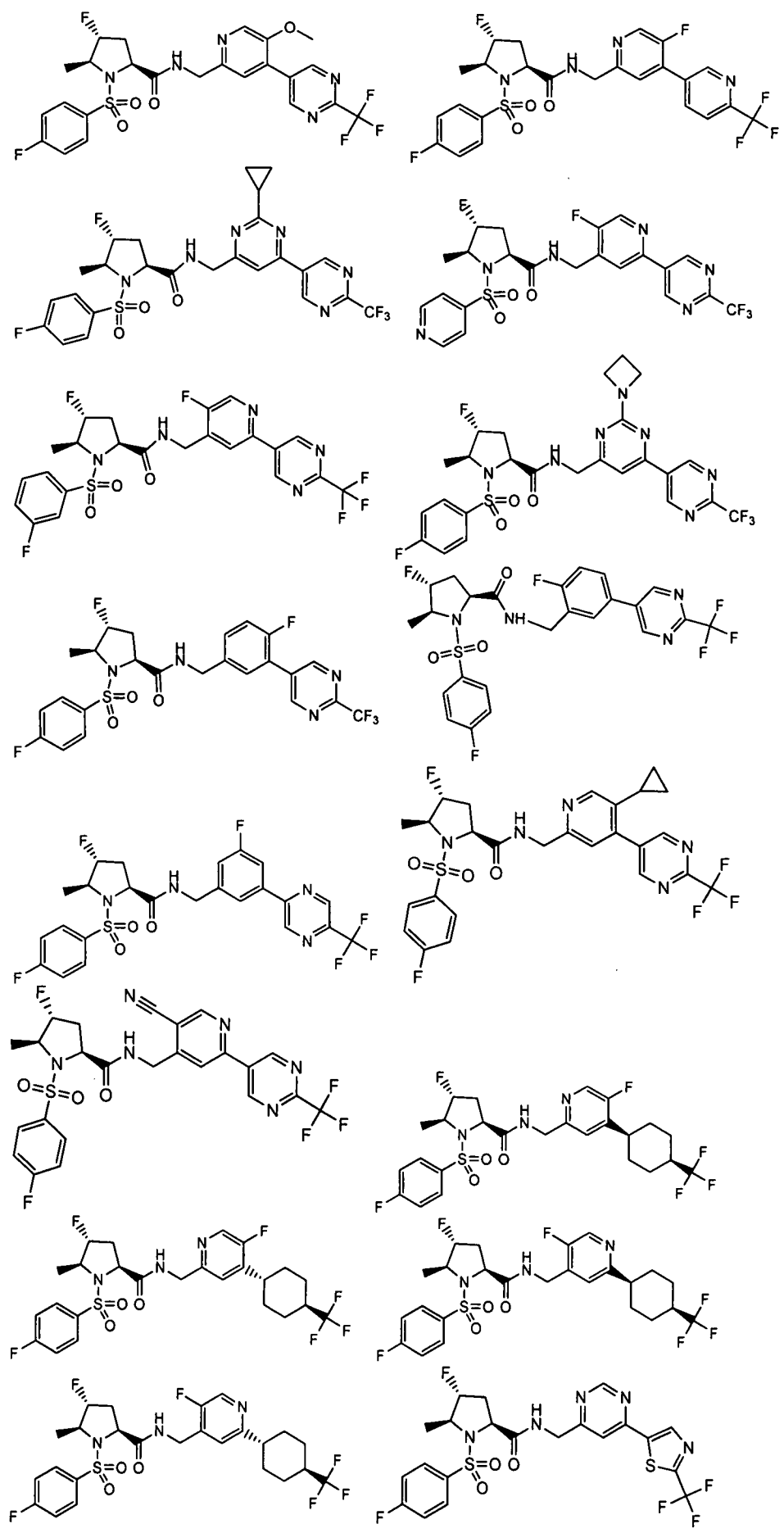


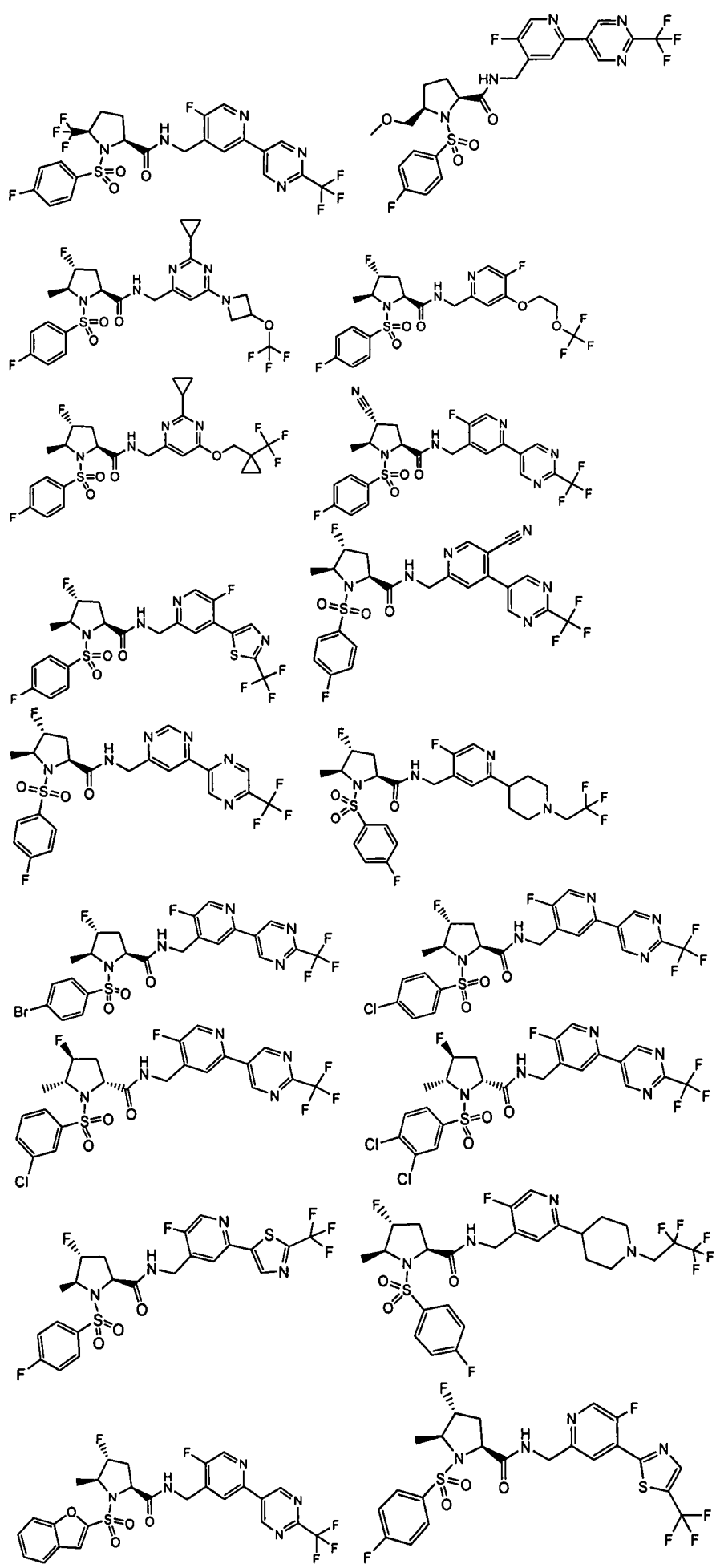
或其鹽。

EEE204. 如EEE8之化合物，其為：

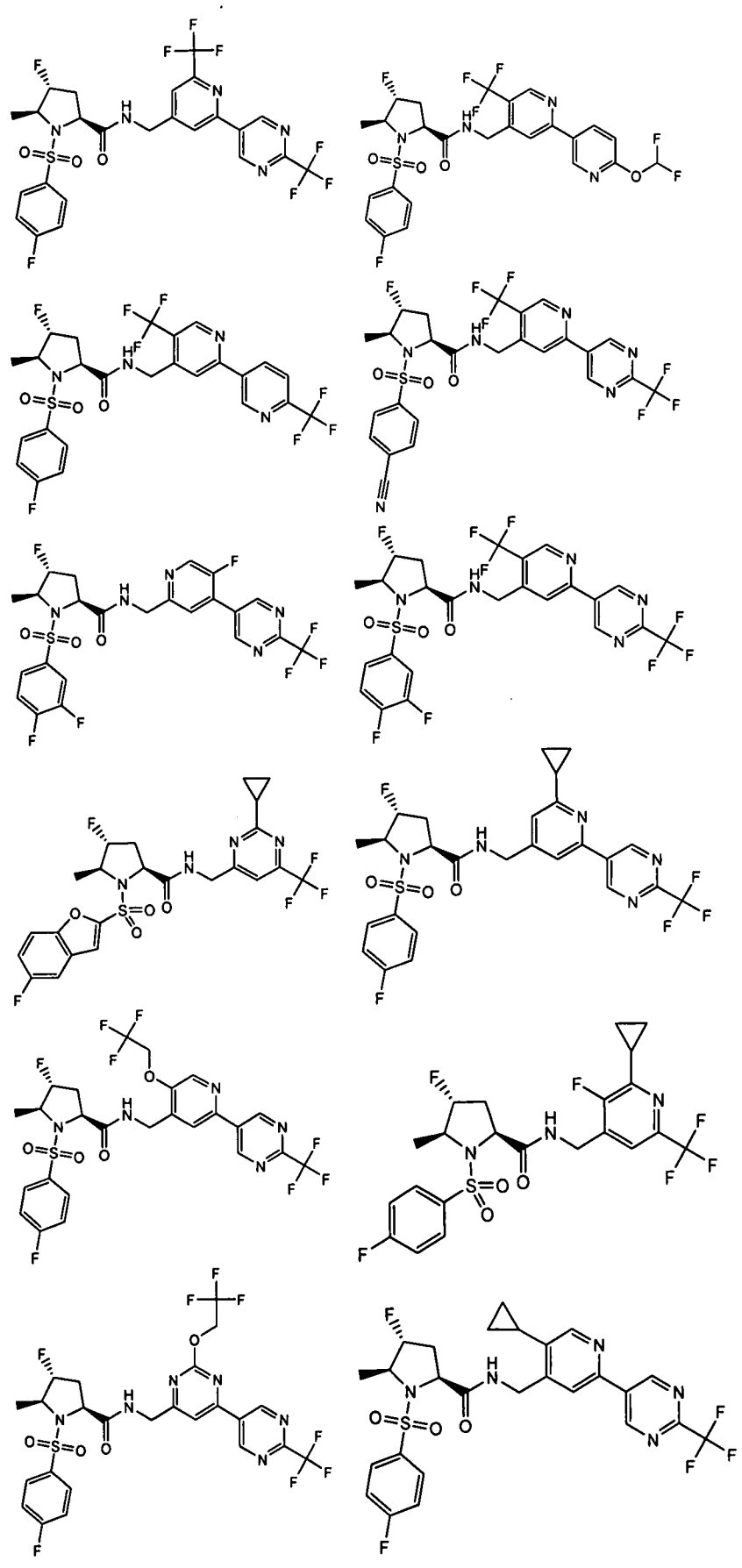


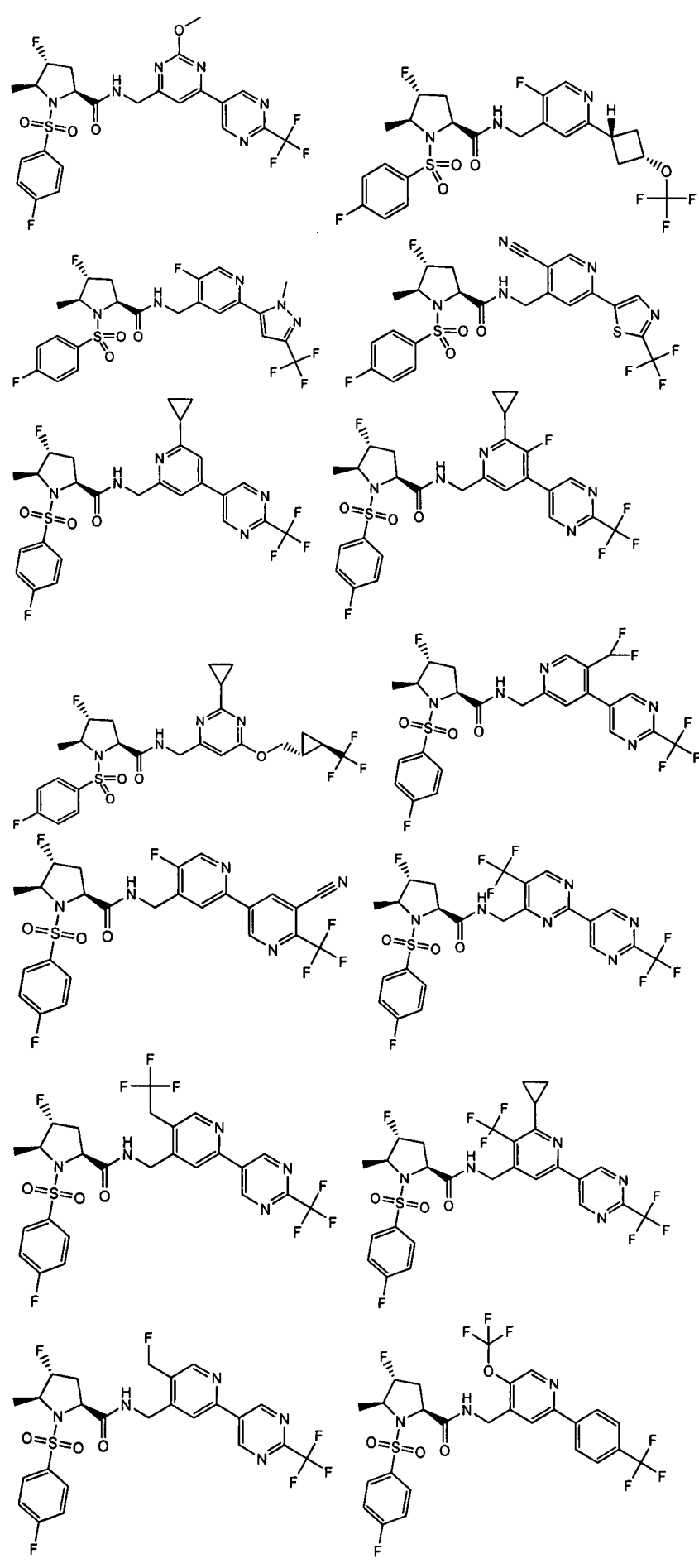


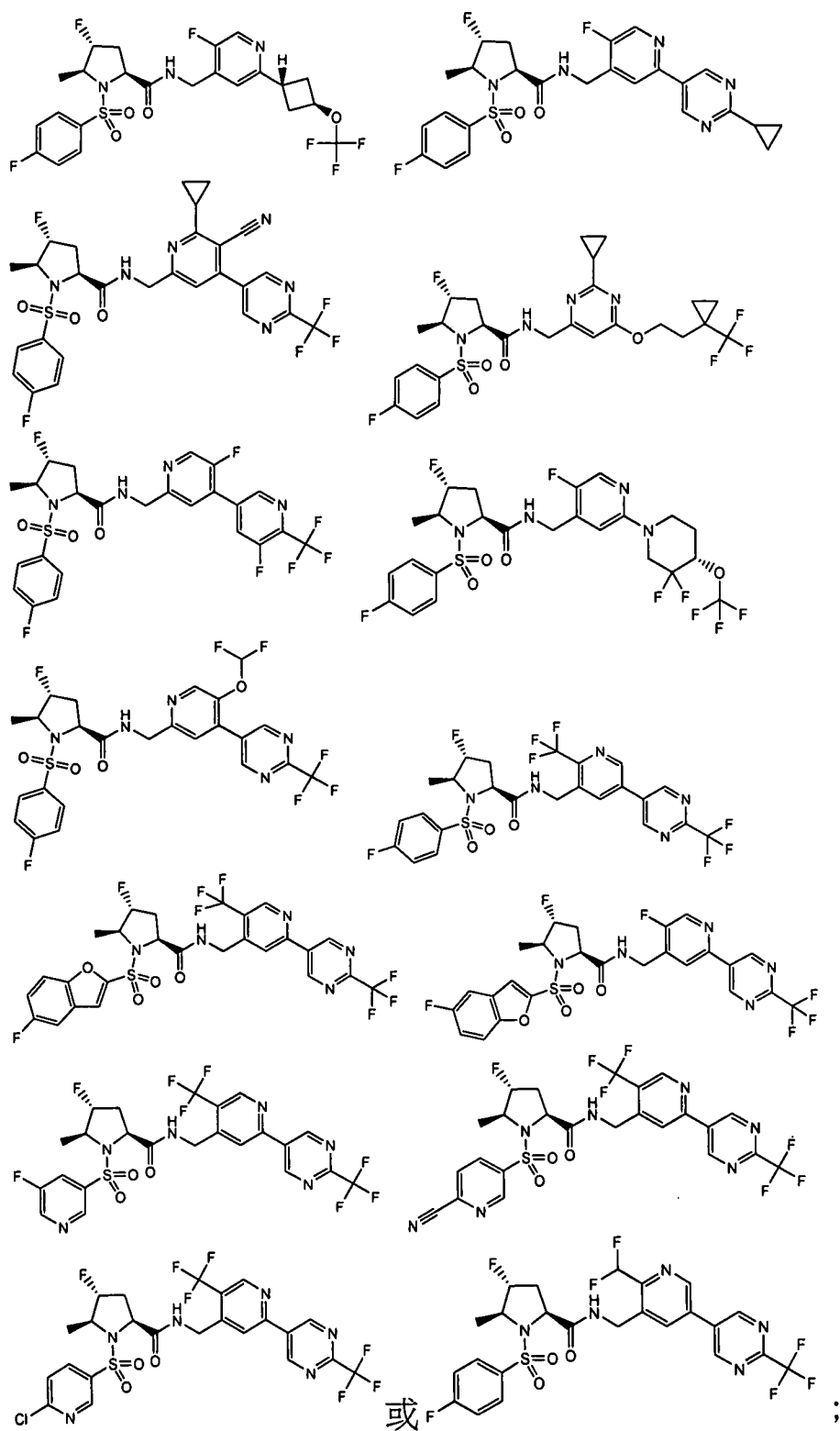






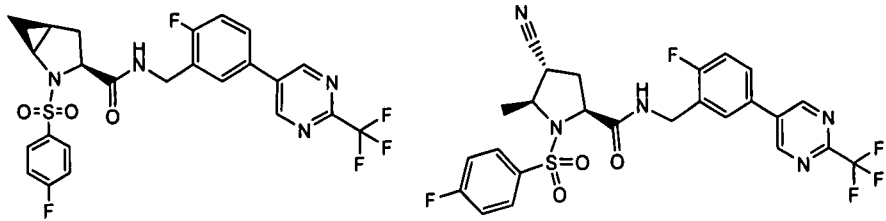


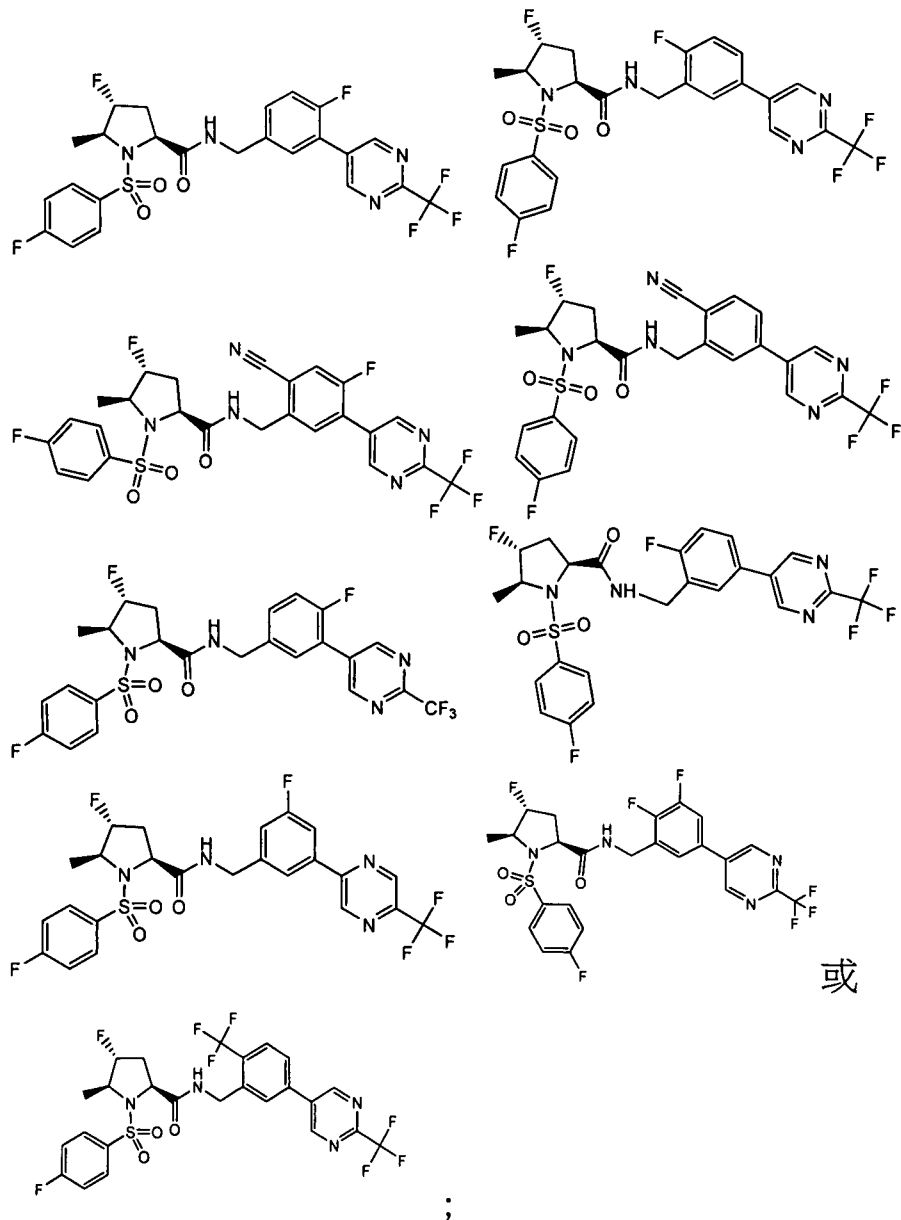




或其鹽。

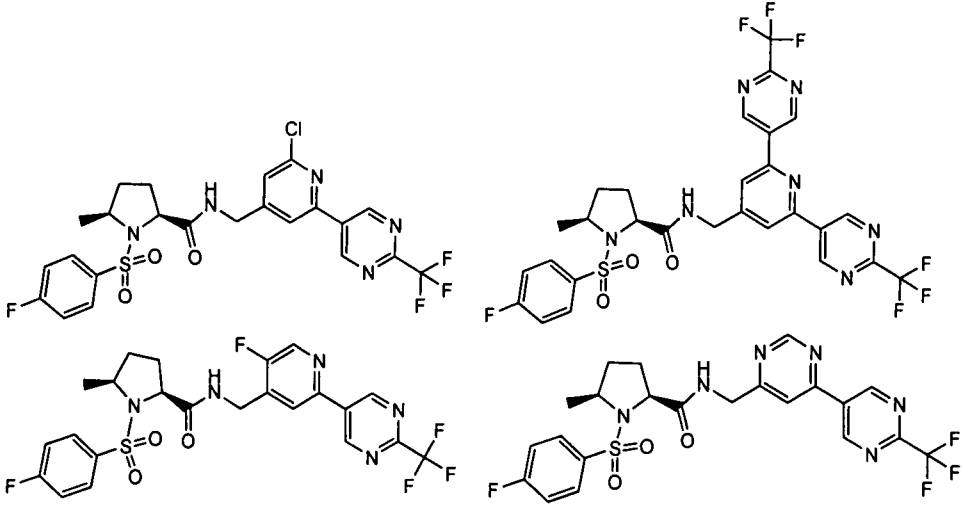
EEE205. 如EEE66之化合物，其為：

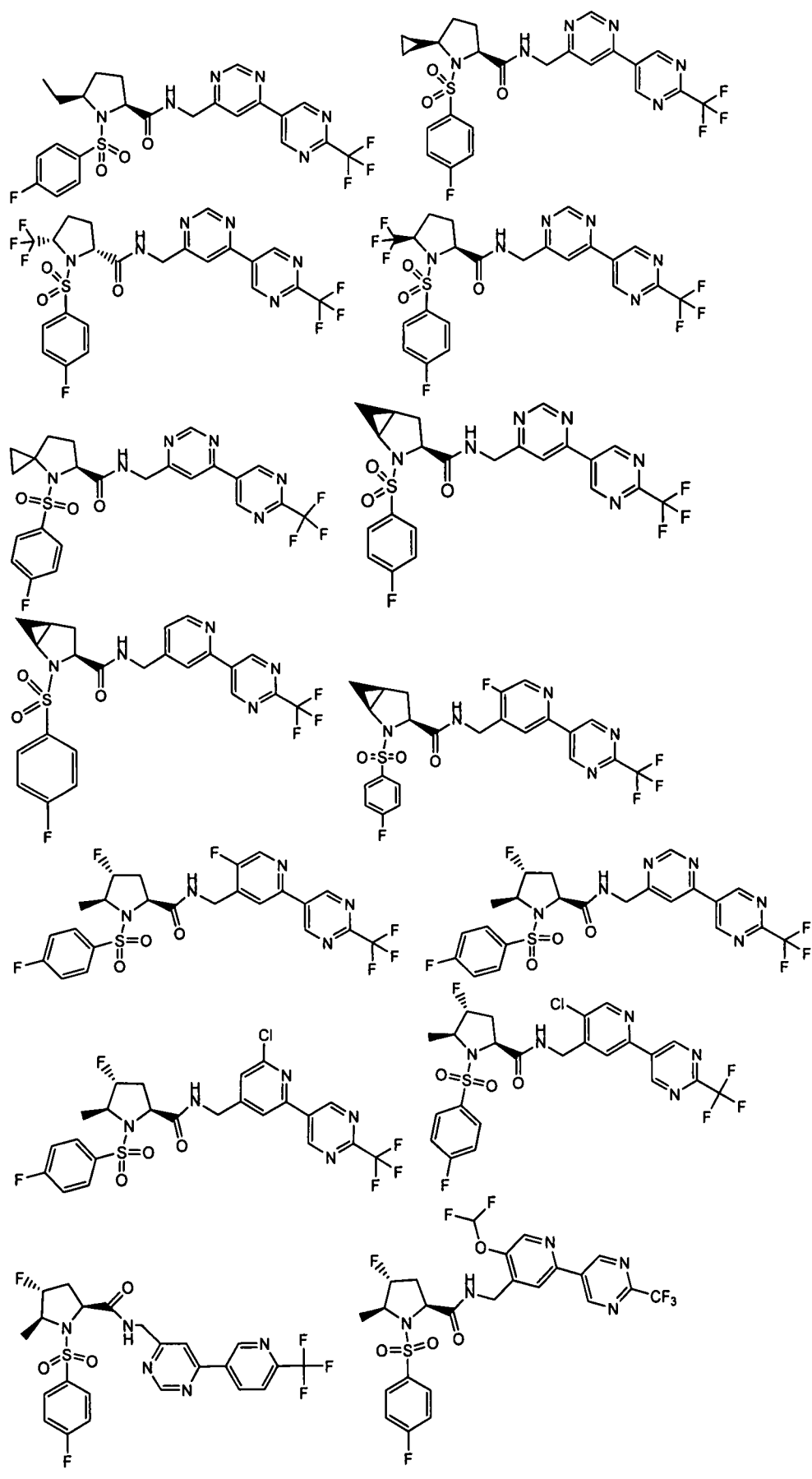


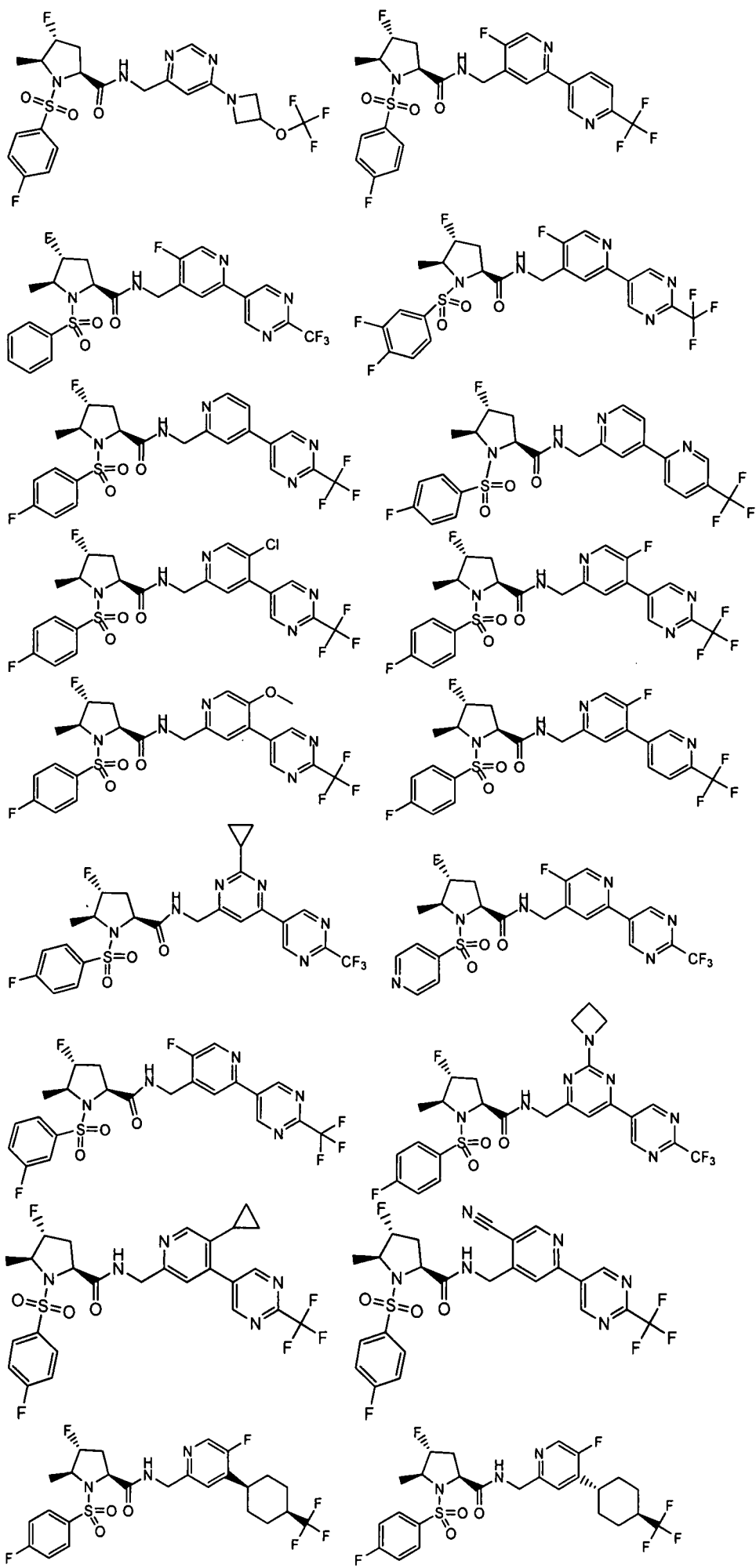


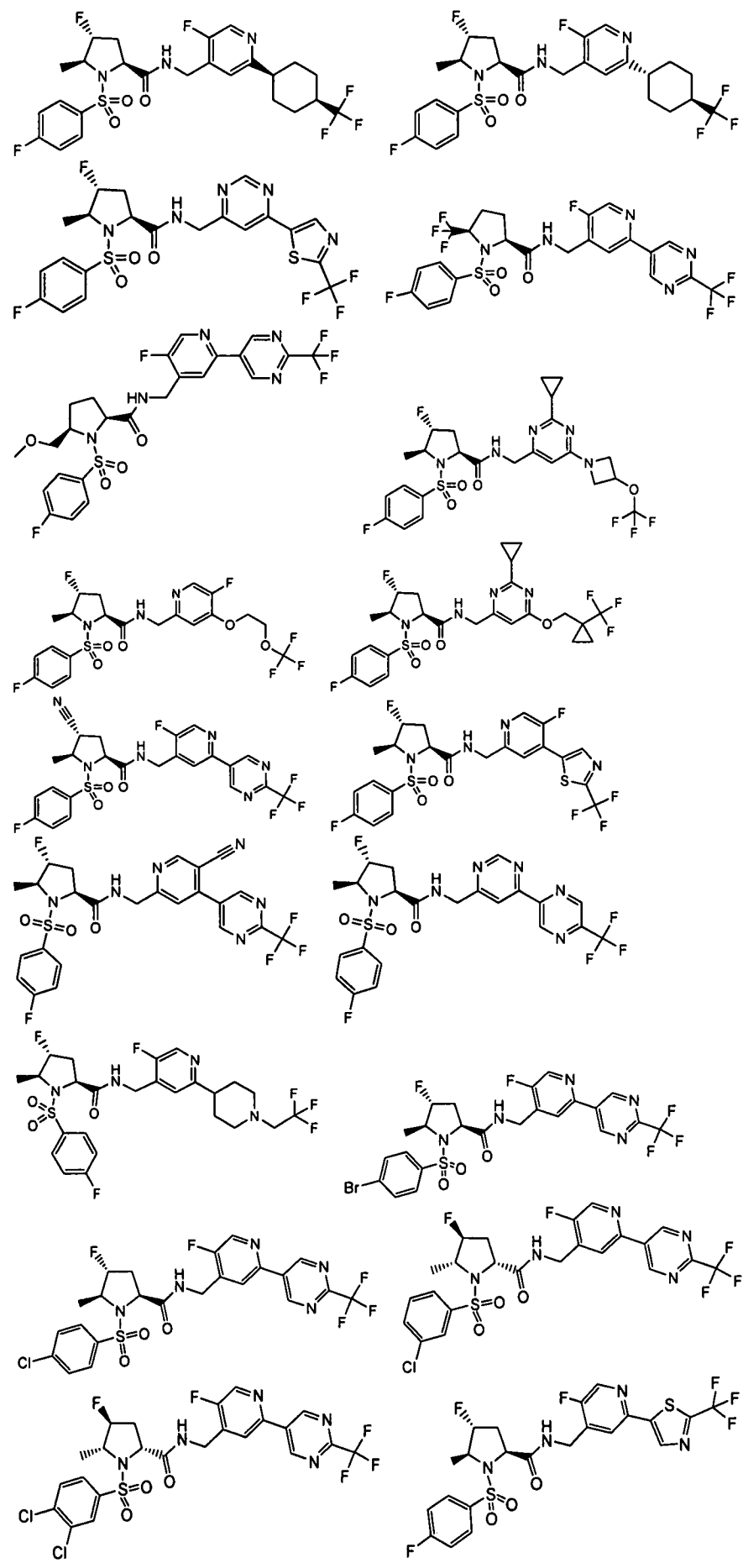
或其鹽。

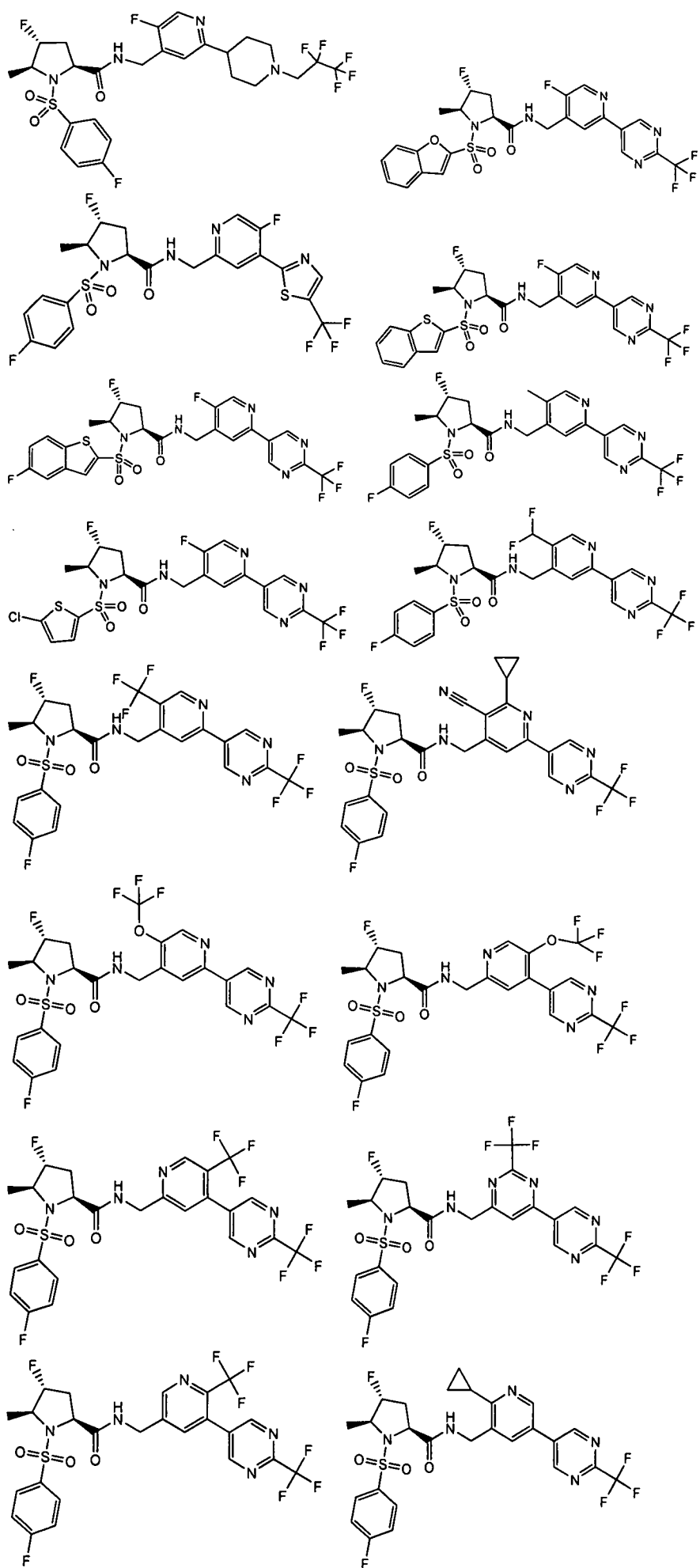
EEE206. 如EEE76之化合物，其為：

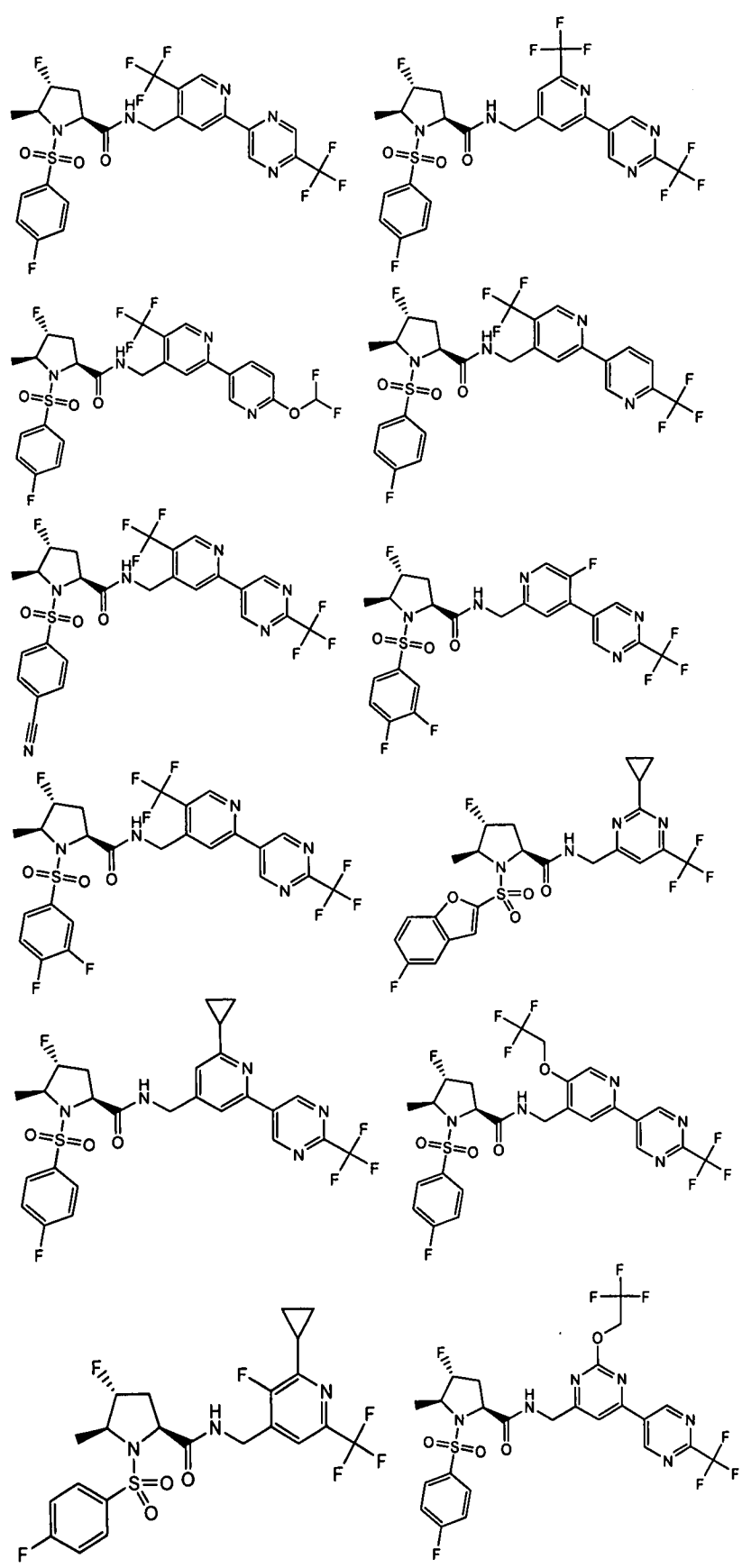


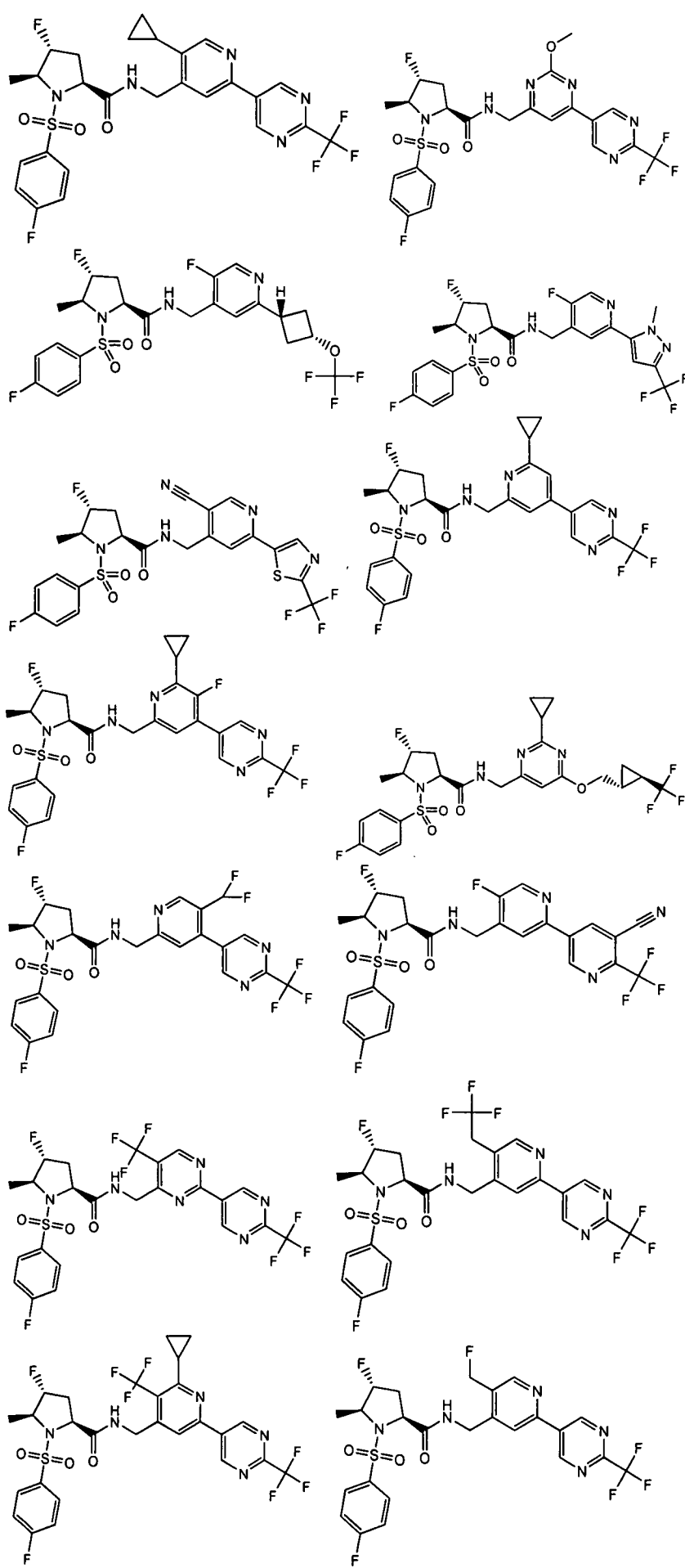








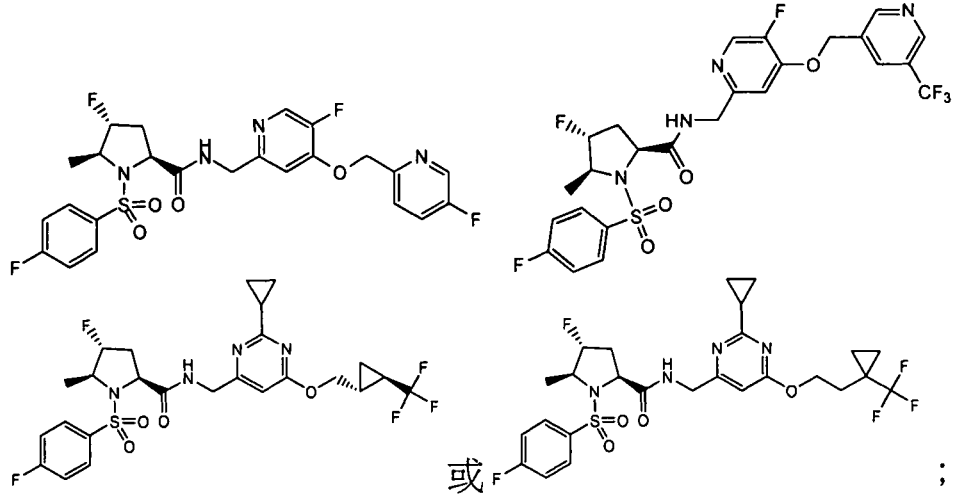






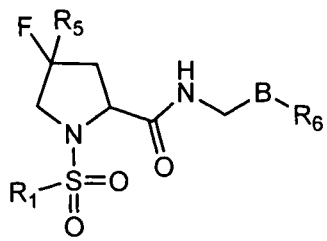
或其鹽。

EEE207. 如EEE1之化合物，其中該化合物為：



或其鹽。

EEE208. 一種式VI化合物，



VI

其中：

B為B²或B³；

B²為苯基，其中每一苯基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、及(C₁-C₆)鹵烷基；

B³為6員雜芳基，其中每一6員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、O(C₁-C₆)鹵烷基、5或6員雜芳基、(C₃-C₇)環烷基、及(C₃-C₇)雜環基；並且其中該等5或6員雜芳基、(C₃-C₇)環烷基、或(C₃-C₇)雜環基中之任一者未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、(C₁-C₆)烷基、及(C₁-C₆)鹵烷基；

R₁為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基及(C₁-

C₆)鹵烷基；

R₅為H或(C₁-C₆)烷基；

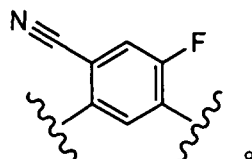
R₆為苯基、(C₃-C₇)環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環，其中R₆之任何苯基、(C₃-C₇)環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、SF₅、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、及O(C₁-C₆)鹵烷基；或

R₆為O-CH₂-R⁷；

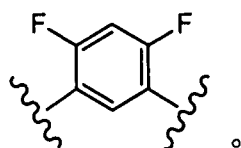
R⁷為(C₁-C₆)烷基、3、4、5、6或7員雜環、3、4、5、6或7員環烷基、或6員雜芳基，其中任何(C₁-C₆)烷基、3、4、5、6或7員雜環、3、4、5、6或7員環烷基、或6員雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、及O(C₁-C₆)鹵烷基；

或其鹽。

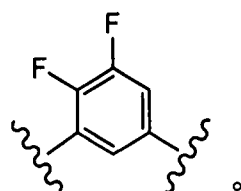
EEE209. 如EEE208之化合物，其中B²為：



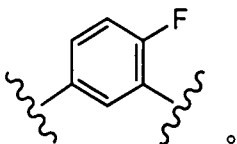
EEE210. 如EEE208之化合物，其中B²為：



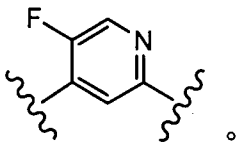
EEE211. 如EEE208之化合物，其中B²為：



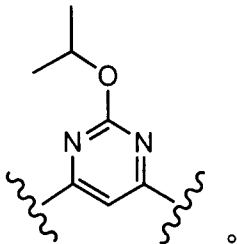
EEE212. 如EEE208之化合物，其中B²為：



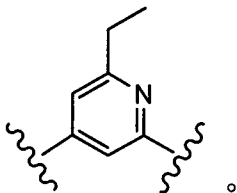
EEE213. 如EEE208之化合物，其中B³為：



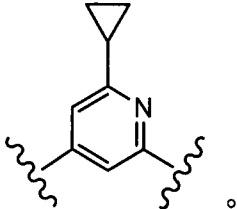
EEE214. 如EEE208之化合物，其中B³為：



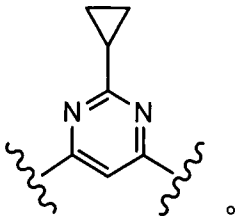
EEE215. 如EEE208之化合物，其中B³為：



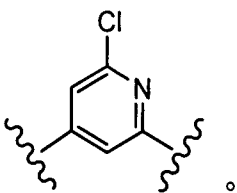
EEE216. 如EEE208之化合物，其中B³為：



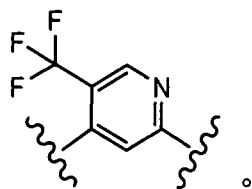
EEE217. 如EEE208之化合物，其中B³為：



EEE218. 如EEE208之化合物，其中B³為：



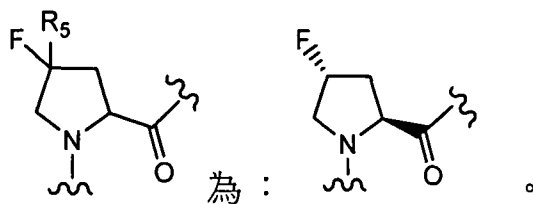
EEE219. 如EEE208之化合物，其中 B^3 為：



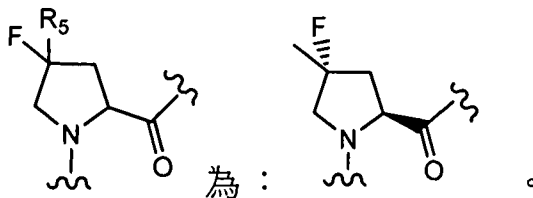
EEE220. 如EEE208至219中任一項之化合物，其中 R_5 為H。

EEE221. 如EEE208至219中任一項之化合物，其中 R_5 為 (C_1-C_6) 烷基。

EEE222. 如EEE220之化合物，其中該基團



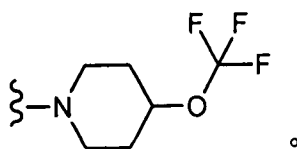
EEE223. 如EEE220之化合物，其中該基團



EEE224. 如EEE208至223中任一項之化合物，其中 R_6 為4、5、6或7員雜環。

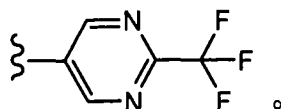
EEE225. 如EEE224之化合物，其中 R_6 為6員雜環。

EEE226. 如EEE225之化合物，其中 R_6 為：

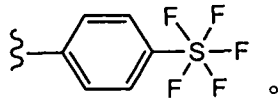


EEE227. 如EEE208至223中任一項之化合物，其中 R_6 為6員雜芳基。

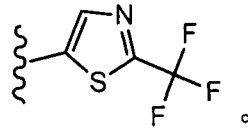
EEE228. 如EEE227之化合物，其中 R_6 為：



EEE229. 如EEE208至223中任一項之化合物，其中 R_6 為：

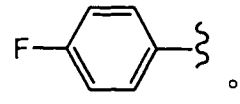


EEE230. 如EEE208至223中任一項之化合物，其中R₆為：



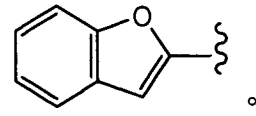
EEE231. 如EEE1至201及EEE208至230中任一項之化合物，其中

R₁為：



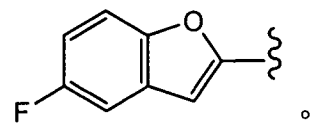
EEE232. 如EEE1至201及EEE208至230中任一項之化合物，其中

R₁為：

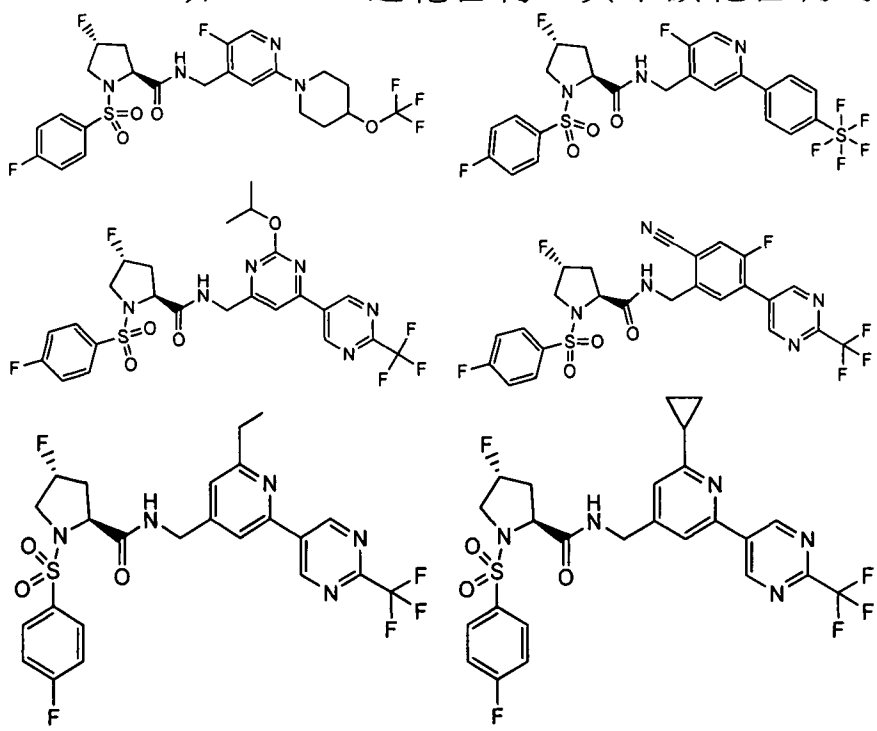


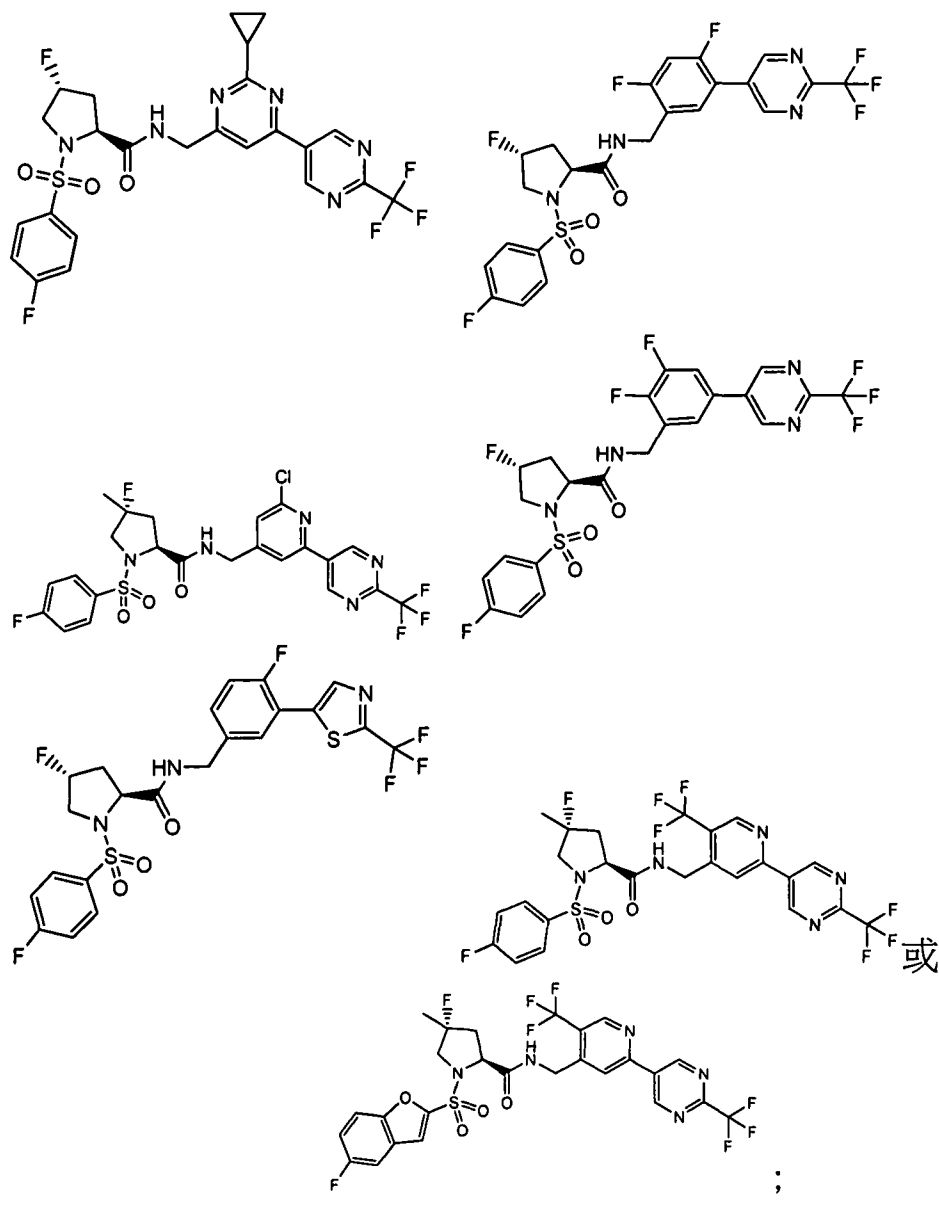
EEE233. 如EEE1至201及EEE208至230中任一項之化合物，其中

R₁為：



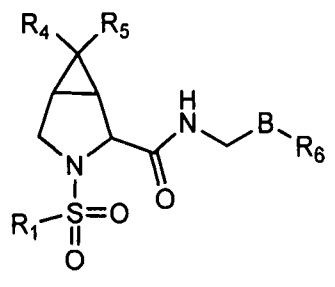
EEE234. 如EEE208之化合物，其中該化合物為：





或其鹽。

EEE235. 一種式VII化合物，



VII

其中：

B為B²或B³；

B²為苯基，其中每一苯基未經取代或經一或多個獨立地選自以下



各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、及(C₁-C₆)鹵烷基；

B³為6員雜芳基，其中每一6員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、O(C₁-C₆)鹵烷基、5或6員雜芳基、(C₃-C₇)環烷基、及(C₃-C₇)雜環基；並且其中該等5或6員雜芳基、(C₃-C₇)環烷基、或(C₃-C₇)雜環基中之任一者未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、(C₁-C₆)烷基、及(C₁-C₆)鹵烷基；

R₁為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₆)鹵烷基；

R₄及R₅各自獨立地選自H、鹵素、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、或O(C₁-C₆)鹵烷基；

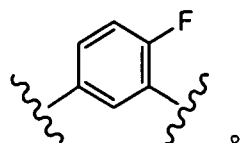
R₆為苯基、(C₃-C₇)環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環，其中R₆之任何苯基、(C₃-C₇)環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、SF₅、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、及O(C₁-C₆)鹵烷基；或

R₆為O-CH₂-R⁷；

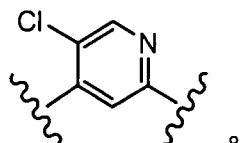
R⁷為(C₁-C₆)烷基、3、4、5、6或7員雜環、3、4、5、6或7員環烷基、或6員雜芳基，其中任何(C₁-C₆)烷基、3、4、5、6或7員雜環、3、4、5、6或7員環烷基、或6員雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、及O(C₁-C₆)鹵烷基；

或其鹽。

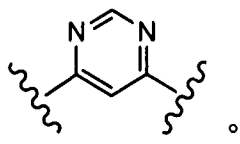
EEE236. 如EEE235之化合物，其中B²為：



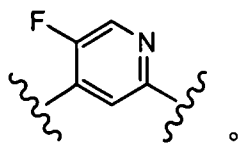
EEE237. 如EEE235之化合物，其中B³為：



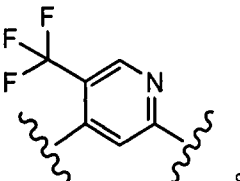
EEE238. 如EEE235之化合物，其中B³為：



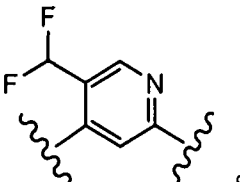
EEE239. 如EEE235之化合物，其中B³為：



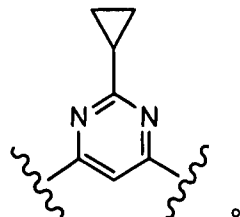
EEE240. 如EEE235之化合物，其中B³為：



EEE241. 如EEE235之化合物，其中B³為：



EEE242. 如EEE235之化合物，其中B³為：



EEE243. 如EEE235至242中任一項之化合物，其中R₄及R₅各自為CH₃。

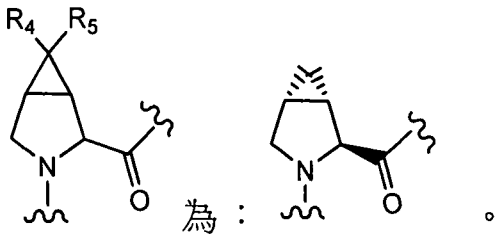
EEE244. 如EEE235至242中任一項之化合物，其中R₄及R₅各自為



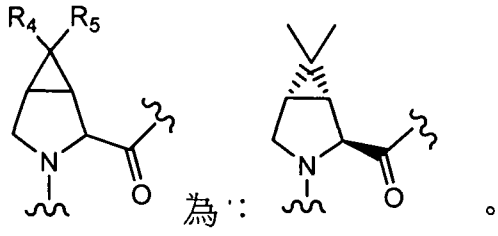
鹵素。

EEE245. 如EEE244之化合物，其中R₄及R₅各自為氟。

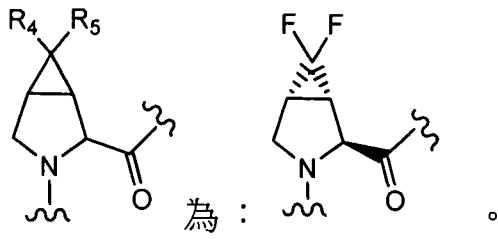
EEE246. 如EEE235至242中任一項之化合物，其中該基團



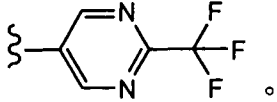
EEE247. 如EEE235至242中任一項之化合物，其中該基團



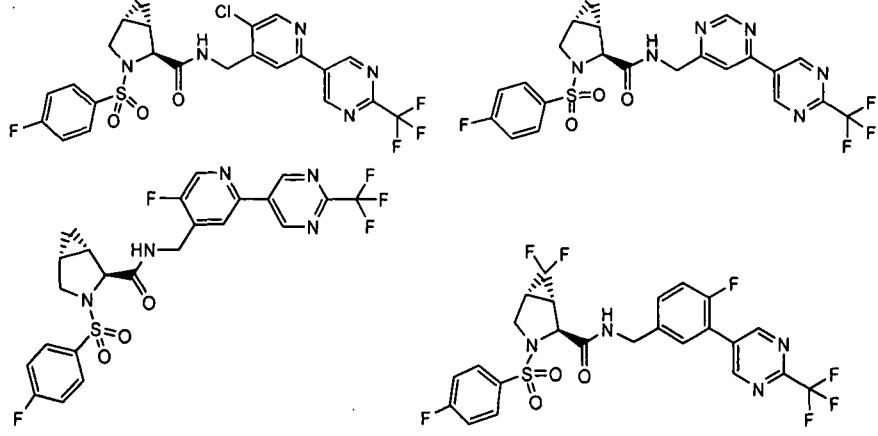
EEE248. 如EEE235至242中任一項之化合物，其中該基團

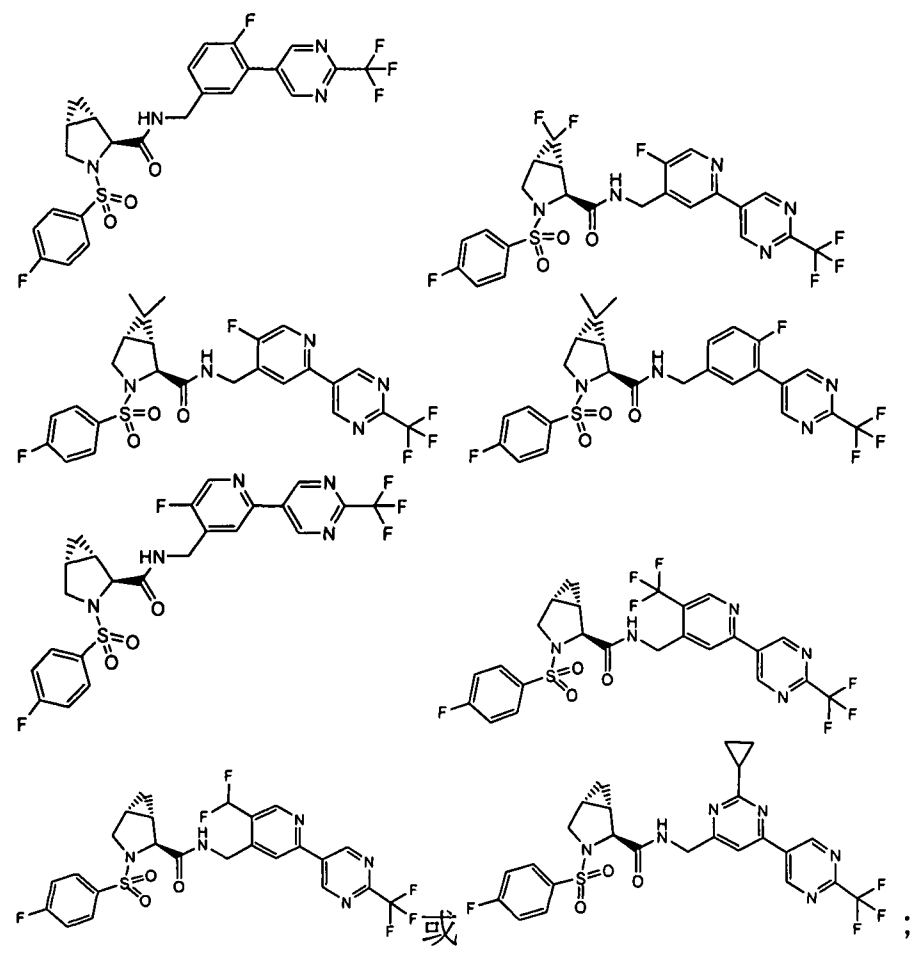


EEE249. 如EEE235至248中任一項之化合物，其中R₆為：



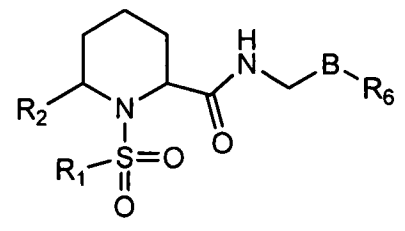
EEE250. 如EEE235之化合物，其中該化合物為：





或其鹽。

EEE251. 一種式VIII化合物，



VIII

其中：

B為B²或B³；

B²為苯基，其中每一苯基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、及(C₁-C₆)鹵烷基；

B³為6員雜芳基，其中每一6員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、O(C₁-C₆)鹵烷基、5或6員雜芳基、(C₃-C₇)環烷基、及



(C₃-C₇)雜環基；並且其中該等5或6員雜芳基、(C₃-C₇)環烷基、或(C₃-C₇)雜環基中之任一者未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、(C₁-C₆)烷基、及(C₁-C₆)鹵烷基；

R₁為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₆)鹵烷基；

R₂為H或(C₁-C₆)烷基；

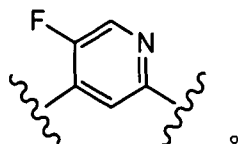
R₆為苯基、(C₃-C₇)環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環，其中R₆之任何苯基、(C₃-C₇)環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、SF₅、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、及O(C₁-C₆)鹵烷基；或

R₆為O-CH₂-R⁷；

R⁷為(C₁-C₆)烷基、3、4、5、6或7員雜環、3、4、5、6或7員環烷基、或6員雜芳基，其中任何(C₁-C₆)烷基、3、4、5、6或7員雜環、3、4、5、6或7員環烷基、或6員雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)鹵烷基、(C₃-C₇)環烷基、及O(C₁-C₆)鹵烷基；

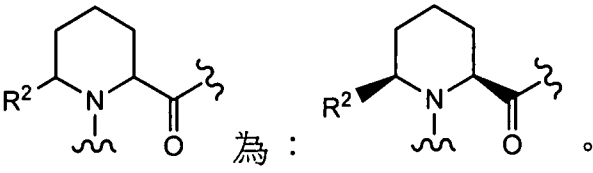
或其鹽。

EEE252. 如EEE251之化合物，其中B³為：

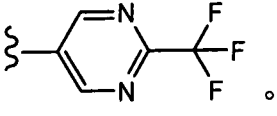


EEE253. 如EEE251至252中任一項之化合物，其中R₂為(C₁-C₆)烷基。

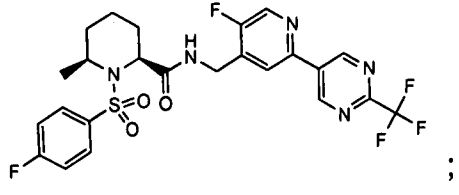
EEE254. 如EEE251至253中任一項之化合物，其中該基團



EEE255. 如EEE251至254中任一項之化合物，其中R₆為：

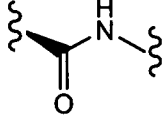


EEE256. 如EEE251之化合物，其中該化合物為：



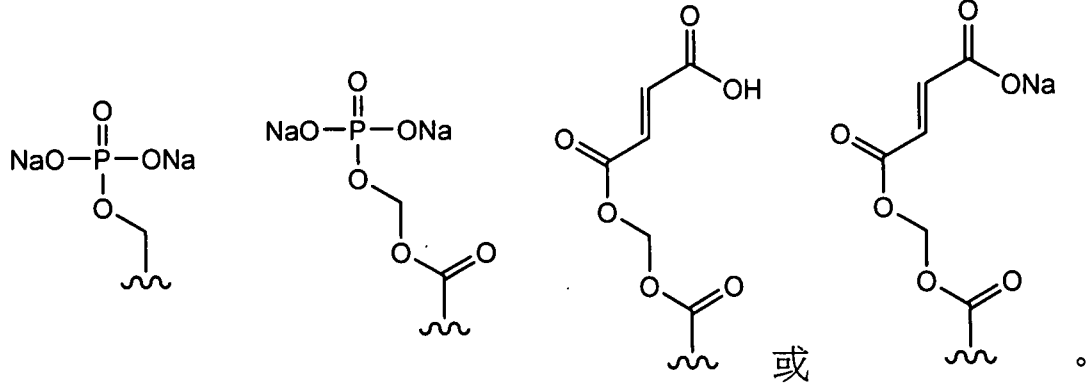
或其鹽。

EEE257. 如EEE1至256中任一項之化合物，其中

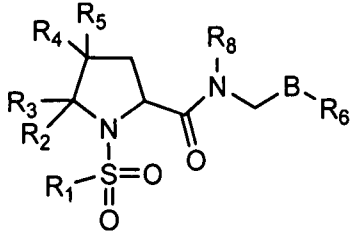


之氫原子經前藥部分置換。

EEE258. 如EEE257之化合物，其中該前藥部分為：



EEE259. 一種式IX化合物，



IX

其中：



B為 B^1 、 B^2 或 B^3 ；

B^1 為環中包含2個氮原子之5員雜芳基，其中每一5員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基及 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；

B^2 為苯基，其中每一苯基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基及 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；

B^3 為6員雜芳基，其中每一6員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基、5或6員雜芳基、 (C_3-C_7) 環烷基及4、5、6或7員雜環基；並且其中該等5或6員雜芳基、 (C_3-C_7) 環烷基或4、5、6或7員雜環基中之任一者未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基及 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；

R_1 為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

R_2 為 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基或 (C_3-C_7) 環烷基；其中 (C_1-C_6) 烷基視情況經 $O(C_1-C_6)$ 烷基取代；

R_3 為H或 (C_1-C_6) 烷基；或

R_2 及 R_3 與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基；

R_4 為H、F或CN；

R_5 為H或 (C_1-C_6) 烷基；或

R_2 及 R_3 中之一者以及 R_4 及 R_5 中之一者與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基；

R_6 為苯基、 (C_3-C_7) 環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜

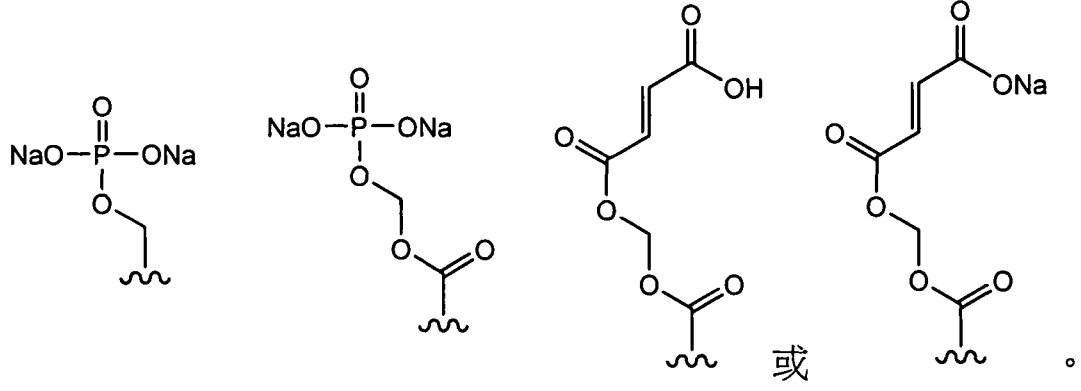
環，其中R₆之任何苯基、(C₃-C₇)環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、SF₅、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、或O(C₁-C₆)鹵烷基；或

R₆為O-CH₂-R⁷；

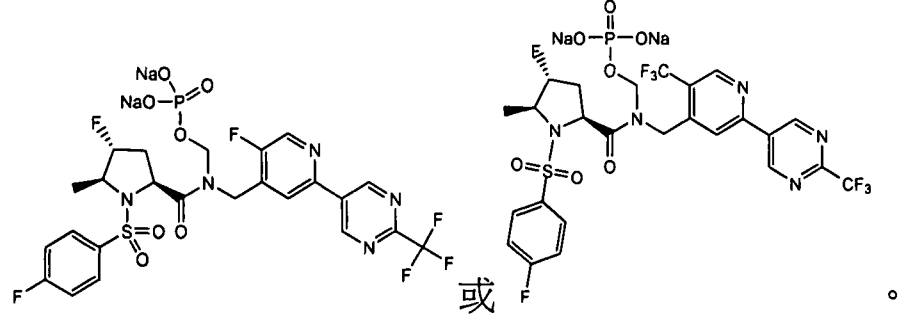
R⁷為(C₁-C₆)烷基、4、5、6或7員雜環、(C₃-C₇)環烷基、或6員雜芳基，其中任何(C₁-C₆)烷基、4、5、6或7員雜環、(C₃-C₇)環烷基、或6員雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下各者之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、及O(C₁-C₆)鹵烷基；

R⁸ 為 CH₂OPO₃Na₂ ； C(=O)OCH₂OPO₃Na₂ ； C(=O)OCH₂OC(=O)CHCHC(=O)OH；或C(=O)OCH₂OC(=O)CHCHC(=O)ONa；或其鹽。

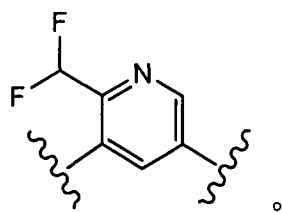
EEE260. 如EEE259之化合物，其中R⁸為：



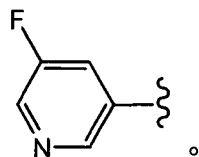
EEE261. 如EEE259之化合物，其中該化合物為：



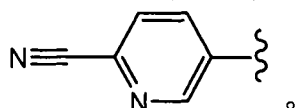
EEE262. 如EEE76之化合物，其中B³為：



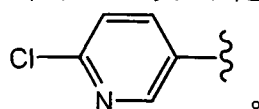
EEE263. 如EEE1至189中任一項之化合物，其中R₁為：



EEE264. 如EEE1至189中任一項之化合物，其中R₁為：



EEE265. 如EEE1至189中任一項之化合物，其中R₁為：



EEE266. 一種醫藥組合物，其包含如EEE1至265中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

EEE267. 一種如EEE1至265中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於醫學療法。

EEE268. 一種如EEE1至265中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療或預防呼吸病症。

EEE269. 一種如EEE1至265中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於製備供治療或預防呼吸病症用之藥物。

EEE270. 一種用於治療哺乳動物之呼吸病症之方法，其包含向該哺乳動物投與如EEE1至265中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

EEE271. 一種如EEE1至265中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於調節TRPA1活性。

EEE272. 一種如EEE1至265中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療或預防由TRPA1活性介導之疾病或病狀。

EEE273. 如EEE272之化合物，其中該疾病或病狀為疼痛、瘙癢、發炎性病徵、內耳病徵、發熱或另一溫度調節病徵、氣管支氣管或隔膜功能障礙、胃腸道或尿道病徵、慢性阻塞性肺病、失禁、或與進入CNS之血流量減少或CNS缺氧相關之病徵。

EEE274. 如EEE272之化合物，其中該疾病或病狀為疼痛、關節炎、瘙癢、咳嗽、哮喘、發炎性腸病或內耳病徵。

EEE275. 一種如EEE1至265中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製備供治療或預防由TRPA1活性介導之疾病或病狀用之藥物。

EEE276. 如EEE275之用途，其中該疾病或病狀為疼痛、瘙癢、發炎性病徵、內耳病徵、發熱或另一溫度調節病徵、氣管支氣管或隔膜功能障礙、胃腸道或尿道病徵、慢性阻塞性肺病、失禁、或與進入CNS之血流量減少或CNS缺氧相關之病徵。

EEE277. 如EEE275之用途，其中該疾病或病狀為疼痛、關節炎、瘙癢、咳嗽、哮喘、發炎性腸病或內耳病徵。

EEE278. 一種用於調節TRPA1活性之方法，其包含使TRPA1與如EEE1至265中任一項之化合物或其鹽接觸。

EEE279. 一種用於治療哺乳動物之由TRPA1活性介導之疾病或病狀的方法，其包含向該哺乳動物投與如EEE1至265中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

EEE280. 如EEE279之方法，其中該疾病或病狀為疼痛、瘙癢、發炎性病徵、內耳病徵、發熱或另一溫度調節病徵、氣管支氣管或隔膜功能障礙、胃腸道或尿道病徵、慢性阻塞性肺病、失禁、或與進入CNS之血流量減少或CNS缺氧相關之病徵。

EEE281. 如EEE279之方法，其中該疾病或病狀為疼痛、關節炎、瘙癢、咳嗽、哮喘、發炎性腸病或內耳病症。

EEE282. 如EEE281之方法，其中該疾病或病狀為哮喘。

EEE283. 如前述實施例中任一項之化合物，其中該化合物之鹽為醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一實施例中，式I化合物經同位素標記，其中一或多個原子經具有不同原子質量或質量數的原子置換。此等同位素標記(亦即放射性標記)之式I化合物視為屬於本發明之範疇內。可併入式I化合物中之同位素實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯及碘之同位素，分別諸如(但不限於) ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 及 ^{125}I 。此等同位素標記化合物將適用於幫助確定或量測化合物之有效性，例如藉由表徵對離子通道之作用位點或模式，或對離子通道(尤其TRPA1)之藥理學重要作用位點的結合親和力。某些同位素標記之式I化合物(例如合併放射性同位素的彼等物)適用於藥物及/或受質組織分佈研究。放射性同位素氘(亦即 ^3H)及碳-14(亦即 ^{14}C)由於其容易併入及現成偵測手段而尤其適用於此目的。例如，式I化合物可經增濃有1%、2%、5%、10%、25%、50%、75%、90%、95%或99%指定同位素。

經較重同位素(諸如氘，亦即 ^2H)取代可因代謝穩定性較大而提供某些治療優勢，例如活體內半衰期延長或劑量需要量降低。

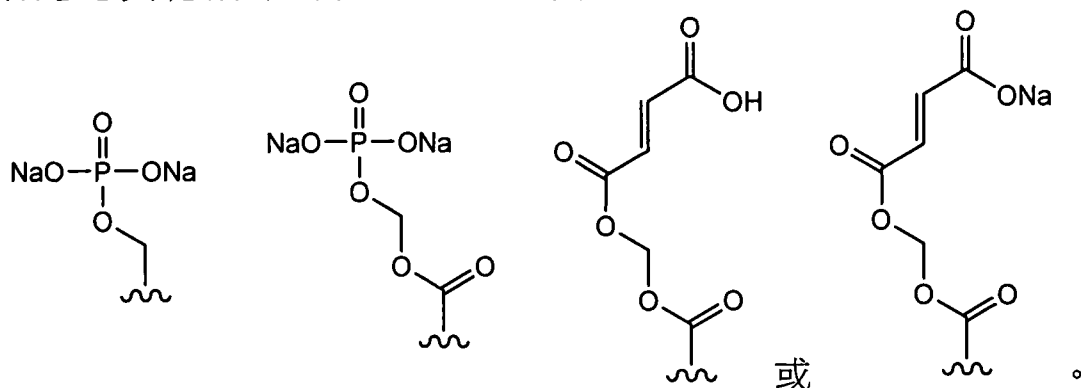
用正電子發射同位素(諸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N)取代可適用於正電子發射斷層攝影術(PET)研究，以檢查受質受體佔有率。同位素標記之式I化合物通常可藉由熟習此項技術者已知之習知技術，或藉由與下述實例所述者類似的方法，使用適當同位素標記試劑代替先前所用之未標記試劑來製備。

在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含治療有

效量之式I化合物及醫藥學上可接受之載劑。

除鹽形式之外，本發明提供呈前藥形式之化合物。如本文所用，術語「前藥」係指在生理條件下容易進行化學變化而得到本發明化合物的彼等化合物。此外，前藥可藉由化學或生物化學方法在離體環境中轉化為本發明化合物。舉例而言，前藥當置於具有適合酶或化學試劑之經皮貼片儲集囊中時可緩慢轉化為本發明化合物。

本發明之前藥包括用前藥部分置換脯胺酸(N-H)之氫原子。前藥部分可包括磷酸鹽、磷酸酯、磷酸烷酯、烷基磷酸酯、鹽基醚或如下文所論述之其他前藥部分。在一些實施例中，前藥部分為：



亦涵蓋其他類型之前藥。舉例而言，其中胺基酸殘基或兩個或兩個以上(例如兩、三或四個)胺基酸殘基之多肽鏈經由鹽胺鍵或酯鍵共價連接至本發明化合物之游離胺基、羥基或羧酸基。胺基酸殘基包括(但不限於)通常由三個字母符號表示的20種天然存在之胺基酸且亦包括磷酸絲胺酸、磷酸蘇胺酸、磷酸酪胺酸、4-羥基脯胺酸、羥基離胺酸、鎖鏈素、異鎖鏈素、 γ -羧基麩胺酸、馬尿酸、八氫吡啶-2-甲酸、抑胃酶胺酸、1,2,3,4-四氫異喹啉-3-甲酸、青黴胺、鳥胺酸、3-甲基組胺酸、正纈胺酸、 β -丙胺酸、 γ -胺基丁酸、瓜胺酸、高半胱胺酸、高絲胺酸、甲基丙胺酸、對苯甲鹽基苯丙胺酸、苯基甘胺酸、炔丙基甘胺酸、肌胺酸、甲硫胺酸及第三丁基甘胺酸。

亦涵蓋其他類型之前藥。舉例而言，本發明化合物之游離羧基

可衍化為醯胺或烷基酯。作為另一實例，包含游離羥基的本發明化合物可藉由羥基轉化為諸如(但不限於)以下之基團而衍化為前藥：磷酸酯、半丁二酸酯、胺基乙酸二甲酯或磷醯氧基甲氧基羰基，如 Fleisher, D. 等人，(1996) Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs *Advanced Drug Delivery Reviews*, 19:115中所概述。亦包括羥基及胺基之胺基甲酸酯前藥，以及羥基之碳酸酯前藥、磺酸酯及硫酸酯。亦涵蓋羥基衍化為(醯氧基)甲基酯及(醯氧基)乙基酯，其中醯基可為烷基酯，視情況經包括(但不限於)醚、胺及羧酸官能基之基團取代，或其中醯基為如上所述之胺基酸酯。此類型前藥描述於 *J. Med. Chem.*, (1996), 39:10中。更特定實例包括醇基之氫原子經諸如以下之基團置換：(C₁₋₆)烷醯基氧基甲基、1-((C₁₋₆)烷醯基氧基)乙基、1-甲基-1-((C₁₋₆)烷醯基氧基)乙基、(C₁₋₆)烷氧基羰基氧基甲基、N-(C₁₋₆)烷氧基羰基胺基甲基、丁二醯基、(C₁₋₆)烷醯基、 α -胺基(C₁₋₄)烷醯基、芳基醯基及 α -胺基醯基，或 α -胺基醯基- α -胺基醯基(其中各 α -胺基醯基獨立地選自天然存在之L-胺基酸)，P(O)(OH)₂、-P(O)(O(C₁₋₆)烷基)₂或糖基(移除碳水化合物之半縮醛形式中之羥基所產生的基團)。

關於前藥衍生物之其他實例，參見例如a) *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard編，(Elsevier, 1985)，及 *Methods in Enzymology*, 第42卷，第309-396頁，K. Widder等人編 (Academic Press, 1985)；b) *A Textbook of Drug Design and Development*, Krogsgaard-Larsen及H. Bundgaard編，第5章「Design and Application of Prodrugs,」 H. Bundgaard, 第113-191頁(1991)；c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8:1-38 (1992)；d) H. Bundgaard等人, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 (1988)；及e) N. Kakeya等人, *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984)，各以引用的方式特別地併入本文中。

另外，本發明提供本發明化合物之代謝物。如本文所用，「代謝物」係指所指定化合物或其鹽在身體內經由代謝而產生的產物。該等產物可例如由所投與化合物經氧化、還原、水解、醯胺化、去醯胺化、酯化、去酯化、酶裂解及其類似過程而產生。

代謝產物通常如下鑑別：製備本發明化合物之放射性標記(例如 ^{14}C 或 ^3H)同位素，將其以可偵測劑量(例如超過約0.5 mg/kg)非經腸投與動物(諸如大鼠、小鼠、天竺鼠、猴或人類)，歷時足以使代謝發生之時間(通常約30秒至30小時)，及自尿、血液或其他生物樣品中分離其轉化產物。此等產物由於經標記而容易分離(其他產物係藉由使用能夠結合幸存於代謝物中之抗原決定基之抗體而分離)。代謝物結構係以習知方式，例如藉由MS、LC/MS或NMR分析測定。一般而言，以與熟習此項技術者熟知之習知藥物代謝研究相同的方式分析代謝物。代謝產物只要未以其他方式發現於活體內，可用於針對本發明化合物之治療用劑(therapeutic dosing)的診斷分析中。

本發明之某些化合物可以非溶劑化形式及溶劑化形式(包括水合形式)存在。一般而言，溶劑化形式等效於非溶劑化形式且意欲包涵在本發明之範疇內。本發明之某些化合物可以多重結晶或非晶形式存在。一般而言，對於本發明所涵蓋之用途而言，所有物理形式等同且意欲含於本發明之範疇內。

醫藥組合物及投藥

除上文提供的一或多種化合物(包括其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、溶劑合物、代謝物、同位素、醫藥學上可接受之鹽或前藥)之外，本發明亦提供包含式I化合物或其實施例及至少一種醫藥學上可接受之載劑的組合物及藥劑。本發明組合物可用於選擇性抑制患者(例如人類)中之TRPA1。

如本文所用，術語「組合物」意欲涵蓋包含指定量之指定成分

的產物以及由指定量之指定成分之組合直接或間接產生的任何產物。「醫藥學上可接受」意謂載劑、稀釋劑或賦形劑必須與調配物之其他成分相容且對其接受者無害。

在一個實施例中，本發明提供包含式I化合物或其實施例及其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、溶劑合物、代謝物、同位素、醫藥學上可接受之鹽或其前藥及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑的醫藥組合物或藥劑。在另一實施例中，本發明提供製備包含本發明化合物之組合物(或藥劑)。在另一實施例中，本發明提供向有需要之患者(例如人類患者)投與式I化合物或其實施例及包含式I化合物或其實施例之組合物。

組合物以與良好醫學實務一致之方式調配、給予及投與。在此背景下考慮之因素包括所治療之特定病症、所治療之特定哺乳動物、個別患者之臨床病狀、病症之起因、藥劑之傳遞部位、投藥方法、投藥時程及從醫者已知之其他因素。所投與之化合物的有效量將取決於此等考量，且為抑制TRPA1活性所必需的最低量，此為預防或治療非所需疾病或病症(諸如疼痛)所必需的。舉例而言，此量可低於對正常細胞或整個哺乳動物具有毒性的量。

在一個實例中，每次給藥時非經腸投與之本發明化合物之治療有效量將在每天每公斤患者體重約0.01至100 mg或者約例如0.1至20 mg範圍內，其中典型的化合物初始用量範圍為每天0.3至15 mg/kg。在某些實施例中，每日劑量係以單一每日劑量或分次劑量(每天兩次至六次)的形式給與，或以持續釋放形式給與。在70 kg成人之情況下，總日劑量一般將為約7 mg至約1,400 mg。可調整此給藥方案以提供最佳治療反應。該等化合物可以每天1至4次，較佳每天一或兩次之方案投與。

本發明化合物可以任何適宜的投藥形式投與，例如錠劑、散

劑、膠囊、溶液、分散液、懸浮液、糖漿、噴霧劑、栓劑、凝膠、乳液、貼片等。此等組合物可含有醫藥製劑中習知的組分，例如稀釋劑、載劑、pH調節劑、甜味劑、增積劑及其他活性劑。

本發明化合物可藉由任何適合方式投與，包括經口、表面(包括頰內及舌下)、直腸、陰道、經皮、非經腸、皮下、腹膜內、肺內、皮內、鞘內及硬膜外及鼻內，且若局部治療時需要，則病灶內投與。非經腸輸注包括肌肉內、靜脈內、動脈內、腹膜內、腦內、眼內、病灶內或皮下投藥。

包含式I化合物或其實施例的組合物通常根據標準醫藥實務調配為醫藥組合物。典型調配物係藉由將本發明化合物與稀釋劑、載劑或賦形劑混合來製備。適合稀釋劑、載劑及賦形劑已為熟習此項技術者熟知且詳細描述於例如Ansel, Howard C.等人, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004；Gennaro, Alfonso R.等人, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000；及Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005。調配物亦可包括一或多種緩衝劑、穩定劑、界面活性劑、濕潤劑、潤滑劑、乳化劑、懸浮劑、防腐劑、抗氧化劑、蔽光劑、助流劑、加工助劑、著色劑、甜味劑、芳香劑、調味劑、稀釋劑，及提供藥物(亦即，本發明化合物或其醫藥組合物)之雅致外觀或有助於製造醫藥產品(亦即，藥劑)的其他已知添加劑。適合的載劑、稀釋劑及賦形劑已為熟習此項技術者熟知且包括緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(諸如氯化十八烷基二甲基苯甲基銨；氯化六羥季銨；氯化苯甲烴銨、苄索氯銨；苯酚、丁醇或苯甲醇；對羥苯甲酸烷酯，諸如對羥苯甲酸甲酯或對羥苯甲酸丙酯；兒茶

酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間甲酚)；低分子量(小於約10個殘基)多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啉酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、二醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽相對離子，諸如鈉；金屬錯合物(例如Zn-蛋白質錯合物)；及/或非離子性界面活性劑，諸如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。本發明之活性醫藥成分(例如式I化合物或其實施例)亦可截留於微膠囊中，例如藉由凝聚技術或藉由界面聚合所製備的微膠囊，例如分別為羥甲基纖維素或明膠微膠囊及聚(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊；截留於膠體藥物傳遞系統(例如脂質體、白蛋白微球體、微乳液、奈米顆粒及奈米膠囊)中或截留於微乳液中。該等技術揭示於Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 第21版, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA。所用特定載劑、稀釋劑或賦形劑將取決於本發明化合物所應用的方式及目的。溶劑一般係基於熟習此項技術者認為投與哺乳動物安全(GRAS)之溶劑來選擇。一般而言，安全溶劑為無毒水性溶劑，諸如水及可溶於水或可與水混溶之其他無毒溶劑。適合的水性溶劑包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(例如PEG 400、PEG 300)等及其混合物。可接受之稀釋劑、載劑、賦形劑及穩定劑在所用劑量及濃度下對於接受者而言為無毒的。

可製備本發明化合物(例如式I化合物或其實施例)之持續釋放型製劑。持續釋放型製劑之適合實例包括含有式I化合物或其實施例之固體疏水性聚合物之半透性基質，該等基質呈成形物品形式，例如薄膜或微膠囊。持續釋放型基質之實例包括聚酯、水凝膠(例如聚(甲基

丙烯酸 2-羥基乙基酯)或聚(乙烯醇))、聚乳酸交酯(美國專利第 3,773,919 號)、L-麩胺酸與 γ -乙基-L-麩胺酸鹽之共聚物(Sidman 等人, *Biopolymers* 22:547, 1983)、非降解性乙烯-乙酸乙烯酯(Langer 等人, *J. Biomed. Mater. Res.* 15:167, 1981)、可降解性乳酸-乙醇酸共聚物(諸如 LUPRON DEPOT™ (由乳酸-乙醇酸共聚物及亮丙立德乙酸鹽 (leuprolide acetate)組成的可注射微球體))，及聚 D-(-)-3-羥丁酸(EP 133,988A)。持續釋放型組合物亦包括脂質體截留之化合物，其可藉由本來已知的方法製備(Epstein 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 82:3688, 1985；Hwang 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 77:4030, 1980；美國專利第 4,485,045 號及第 4,544,545 號；及 EP 102,324A)。通常，脂質體為較小(約 200 至 800 埃)單層類型，其中脂質含量大於約 30 莫耳%膽固醇，所選比例係根據最佳療法調整。

在一個實例中，式 I 化合物或其實施例可如下調配：在周圍溫度下、在適當 pH 下且以所需純度與生理學上可接受之載劑(亦即，在以蓋侖製劑投藥形式使用的劑量及濃度下，對於接受者而言為無毒的)混合。調配物之 pH 主要取決於化合物之特定用途及濃度，但較佳在約 3 至約 8 之間的任何範圍內。在一個實例中，式 I 化合物(或其實施例)係在 pH 5 之乙酸鹽緩衝液中調配。在另一實施例中，式 I 化合物或其實施例為無菌的。化合物可以例如固體或非晶形組合物形式、凍乾調配物形式或水溶液形式儲存。

適於口服之本發明化合物(例如式 I 化合物或其實施例)之調配物可製備為不連續單元形式，諸如藥丸、膠囊、扁囊劑或錠劑，其各含有預定量之本發明化合物。

壓製錠劑可藉由將呈自由流動形式的活性成分(視情況與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、表面活性劑或分散劑混合)在適合機器中壓縮來製備。成型錠劑可藉由使經惰性液體稀釋劑濕潤之粉

末狀活性成分之混合物在適合機器中成型來製造。錠劑可視情況包覆包衣或刻痕，且視情況經調配以提供活性成分自其中緩慢或可控釋放。

可製備錠劑、糖衣錠、口含錠、水性或油性懸浮液、分散性散劑或顆粒、乳液、硬或軟膠囊(例如明膠膠囊)、糖漿或酏劑供口服使用。旨在口服使用之本發明化合物(例如式I化合物或其實施例)之調配物可根據醫藥組合物製造技術中已知的任何方法製備且此等組合物可含有一或多種藥劑，包括甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑，以便提供適口的製劑。含有與適合於製造錠劑之醫藥學上可接受之無毒賦形劑混合之活性成分的錠劑為可接受的。此等賦形劑可為例如惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣或碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；成粒劑及崩解劑，諸如玉米澱粉或海藻酸；黏合劑，諸如澱粉、明膠或阿拉伯膠；及潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑可未包覆包衣或藉由已知技術(包括微囊封)包覆包衣以延遲在胃腸道中崩解及吸附，且從而提供較長時期之持續作用。舉例而言，可採用延時物質，諸如單獨或與蠟一起之單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

適合經口投藥形式之實例為錠劑，其含有與約90 mg至30mg無水乳糖、約5 mg至40 mg交聯羧甲纖維素鈉、約5 mg至30 mg聚乙烯吡咯啉酮(PVP) K30及約1 mg至10 mg硬脂酸鎂混配的約1 mg、5 mg、10 mg、25 mg、30 mg、50 mg、80 mg、100 mg、150 mg、250 mg、300 mg及500 mg本發明化合物。首先將粉末狀成分混合在一起，且接著與PVP之溶液混合。所得組合物可進行乾燥，粒化，與硬脂酸鎂混合且使用習知設備壓製為錠劑形式。氣溶膠調配物之實例可藉由將例如5 mg至400 mg本發明化合物溶解於適合緩衝溶液(例如磷酸鹽緩衝液)中、需要時添加張力調節劑(例如鹽，諸如氯化鈉)來製備。溶液可例如使用0.2微米過濾器過濾，以移除雜質及污染物。

治療眼或其他外部組織(例如口腔及皮膚)時，調配物較佳以含有例如0.075%至20% w/w量之活性成分之局部軟膏或乳膏形式施用。當調配成軟膏時，活性成分可與石蠟或水可混溶性軟膏基劑一起使用。或者，活性成分可與水包油型乳膏基劑一起調配成乳膏。必要時，乳膏基劑之水相可包括多元醇，亦即，具有兩個或兩個以上羥基之醇，諸如丙二醇、丁烷1,3-二醇、甘露糖醇、山梨糖醇、甘油及聚乙二醇(包括PEG400)及其混合物。局部調配物宜可包括增強活性成分吸收或滲透穿過皮膚或其他受感染區域之化合物。該等皮膚滲透增強劑之實例包括二甲亞砷及相關類似物。

對於局部調配物而言，需要將有效量之本發明醫藥組合物投與與待治療之周邊神經元鄰近的目標區域，例如皮膚表面、黏膜及其類似物。此量之範圍一般為每次施加約0.0001 mg至約1 g本發明化合物，此視所治療之區域、用途是否為診斷、預防或治療、症狀之嚴重程度及所用局部媒劑之性質而定。較佳局部製劑為軟膏，其中每立方公分軟膏基質使用約0.001 mg至約50 mg活性成分。醫藥組合物可調配為經皮組合物或經皮傳遞裝置(「貼片」)。該等組合物包括例如襯底活性化合物儲集層、控制膜、襯膜及接觸黏著劑。該等經皮貼片可用於提供本發明化合物之連續脈動傳遞或一經要求即按需傳遞本發明化合物。

調配物可封裝於單位劑量或多劑量容器(例如密封安瓿及小瓶)中，且可在冷凍乾燥(凍乾)條件下儲存，僅需在臨用前添加無菌液體載劑(例如水)以便注射。即用注射溶液及懸浮液係由先前所述種類之無菌散劑、顆粒及錠劑來製備。較佳單位劑量調配物為含有如上文所述之日劑量或單位日次劑量或其適當分率之活性成分的彼等調配物。

當結合標靶位於腦中時，本發明之某些實施例提供穿過血腦障壁的式I化合物(或其實施例)。某些神經變性疾病與血腦障壁通透性增

強有關，使得式I化合物(或其實施例)可容易引入腦中。當血腦障壁保持完整時，存在此項技術已知之輸送分子穿越血腦障壁的若干種方法，包括(但不限於)物理方法、基於脂質之方法以及基於受體及通道的方法。

輸送式I化合物(或其實施例)穿越血腦障壁的物理方法包括(但不限於)完全規避血腦障壁，或在血腦障壁中產生開孔。

規避方法包括(但不限於)直接注射於腦中(參見例如 Papanastassiou等人, *Gene Therapy* 9:398-406, 2002)、間質輸注/增強對流傳遞(參見例如 Bobo等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 91:2076-2080, 1994)及將傳遞裝置植入腦中(參見例如 Gill等人, *Nature Med.* 9:589-595, 2003；及 Gliadel Wafers™, Guildford. Pharmaceutical)。

在障壁中產生開孔的方法包括(但不限於)超音波(參見例如美國專利公開案第2002/0038086號)、滲透壓(例如藉由投與高張性甘露醇 (Neuwelt, E. A., *Implication of the Blood-Brain Barrier and its Manipulation*, 第1及2卷, Plenum Press, N.Y., 1989))，及藉由例如緩激肽或滲透劑A-7滲透(參見例如美國專利第5,112,596號、第5,268,164號、第5,506,206號及第5,686,416號)。

輸送式I化合物(或其實施例)穿越血腦障壁之基於脂質之方法包括(但不限於)將式I化合物(或其實施例)囊封於與結合至血腦障壁之血管內皮上之受體的抗體結合片段偶合的脂質體中(參見例如美國專利申請公開案第2002/0025313號)，及將式I化合物(或其實施例)塗佈於低密度脂蛋白顆粒(參見例如美國專利申請公開案第2004/0204354號)或脂蛋白元E(參見例如美國專利申請公開案第2004/0131692號)。

輸送式I化合物(或其實施例)穿越血腦障壁之基於受體及通道之方法包括(但不限於)使用糖皮質激素阻斷劑以增強血腦障壁通透性(參見例如美國專利申請公開案第2002/0065259號、第2003/0162695號及

第2005/0124533號)；活化鉀通道(參見例如美國專利申請公開案第2005/0089473號)、抑制ABC藥物轉運蛋白(參見例如美國專利申請公開案第2003/0073713號)；用轉鐵蛋白塗佈式I化合物(或其實施例)及調節一或多種轉鐵蛋白受體之活性(參見例如美國專利申請公開案第2003/0129186號)，及使抗體發生陽離子化(參見例如美國專利第5,004,697號)。

對於腦內使用而言，在某些實施例中，化合物可藉由輸注至CNS之儲液囊中而連續投與，但快速注射為可接受的。抑制劑可投與腦室中或以其他方式引入CNS或脊髓液中。投藥可藉由使用留置導管及連續投藥裝置(諸如泵)來進行，或其可藉由植入(例如腦內植入)持續釋放性媒劑來投與。更特定而言，抑制劑可經由長期植入之導管來注射或藉助於滲透性小型泵長期輸注。可利用經由小導管將蛋白質傳遞至腦室的皮下泵。可經由皮膚再充填高複雜泵且無需手術介入便可設定其傳遞速率。牽涉皮下泵裝置之適合投藥方案及傳遞系統或經由完全植入之藥物傳遞系統連續腦室內輸注的實例為將多巴胺、多巴胺促效劑及膽鹼激導性促效劑投與阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)患者及帕金森氏病(Parkinson's disease)動物模型所用的彼等實例，如 Harbaugh, J. Neural Transm. 增刊24:271, 1987；及 DeYebenes等人, Mov. Disord. 2: 143, 1987所述。

適應症及治療方法

本發明之代表性化合物已顯示可調節TRPA1活性。因此，本發明化合物適用於治療由TRPA1活性介導之疾病及病狀。此等疾病及病狀包括(但不限於)：疼痛(急性、慢性、發炎或神經病變性疼痛)；瘙癢或各種炎症；內耳病症；發燒或其他體溫調節障礙；氣管支氣管或膈膜功能障礙；胃腸道或泌尿道病症；慢性阻塞性肺病；失禁；及與流向CNS之血流減少或CNS低氧症相關的病症。

在一特定實施例中，可投與本發明化合物以治療疼痛，尤其包括(但不限於)神經病變性及發炎性疼痛。某些疼痛類型可視為疾病或病症，而其他類型可視為各種疾病或病症之症狀，且疼痛可包括各種病因。可用本發明之TRPA1調節劑治療的例示性疼痛類型包括與以下相關、由以下引起或起因於以下之疼痛：骨關節炎、旋轉袖病症、關節炎(例如類風濕性關節炎或發炎關節炎；參見Barton等人, *Exp. Mol. Pathol.* 2006, 81(2), 166-170)、肌肉纖維疼痛、偏頭痛及頭痛(例如叢集性頭痛、竇性頭痛，或張力性頭痛；參見Goadsby *Curr. Pain Headache Reports* 2004, 8, 393)、竇炎、口腔黏膜炎、牙痛、牙創傷、拔牙、牙感染、燒傷(Bolcskei等人, *Pain* 2005, 117(3), 368-376)、曬傷、皮炎、牛皮癬、濕疹、昆蟲刺螫或叮咬、肌骨路病症、骨折、韌帶扭傷、足底筋膜炎、肋軟骨炎、肌腱炎、滑囊炎、網球肘、投手肘、髕骨肌腱炎、重複性勞損、肌筋膜疼痛症候群肌肉勞損、肌炎、顳下頷關節病症、截肢術、下腰痛、脊髓損傷、頸疼痛、鞭打、膀胱痙攣、胃腸道病症、膀胱炎、間質性膀胱炎、膽囊炎、泌尿道感染、尿道絞痛、腎絞痛、咽炎、唇疱疹、口腔炎、外耳炎、中耳炎(Chan等人, *Lancet*, 2003, 361, 385)、口腔灼痛症候群、黏膜炎、食道疼痛、食道痙攣、腹部病症、胃食道逆流病、胰腺炎、腸炎、腸激躁病症、發炎性腸病、克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、結腸脹大、腹瀉、憩室症、憩室炎、腸氣、痔、肛裂、肛門直腸病症、前列腺炎、附睪炎、睪丸疼痛、直腸炎、直腸疼痛、苦役、分娩、子宮內膜異位、月經痛性痙攣、骨盆疼痛、外陰疼痛、陰道炎、口唇及生殖器感染(例如單純性疱疹)、胸膜炎、心包炎、非心臟性胸痛、挫傷、磨損、皮膚切口(Honore, P.等人, *J Pharmacol Exp Ther.*, 2005, 314, 410-21)、手術後疼痛、周圍神經病、中心神經病變、糖尿病性神經病變、急性疱疹神經痛、疱疹後神經痛、三叉神經痛、舌咽

神經痛、非典型性面痛、神經根病變、HIV相關神經病變、物理神經損傷、灼痛、反射交感性營養不良、坐骨神經痛、子宮頸、胸部或腰椎神經根病變、臂神經叢病變、腰椎神經叢病變、神經變性病、枕神經痛、肋間神經痛、眶上神經痛、腹股溝神經痛、感覺異常性股痛、生殖股神經痛、腕隧道徵候群、莫頓氏神經瘤(Morton's neuroma)、乳腺切除術後症候群、開胸術後症候群、脊髓灰質炎後症候群、古立安-白瑞症候群(Guillain-Barre syndrome)、雷諾氏症候群(Raynaud's syndrome)、冠狀動脈痙攣(普林斯美妥氏心絞痛(Printzmetal's angina)或變異型心絞痛)、內臟痛覺過敏(Pomonis, J.D.等人, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 306, 387; Walker, K.M.等人, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 304 (1), 56-62)、丘腦性疼痛、癌症(例如癌症所引起之疼痛, 包括溶骨肉瘤, 藉由輻射或化學療法治療癌症), 或與癌症相關的神經或骨骼病變(參見Menendez, L.等人, *Neurosci. Lett.* 2005, 393 (1), 70-73; Asai, H.等人, *Pain* 2005, 117, 19-29), 或骨破壞性疼痛(參見Ghilardi, J.R.等人, *J. Neurosci.* 2005, 25, 3126-31))、感染或代謝疾病。另外, 化合物可用於治療疼痛適應症, 諸如內臟疼痛、眼痛、熱疼痛、牙痛、辣椒鹼誘發性疼痛(以及由辣椒鹼誘發的其他症狀性病狀, 諸如咳嗽、流淚及支氣管痙攣)。

在另一特定實施例中, 可投與本發明化合物以治療瘙癢, 其可起因於各種來源, 諸如皮膚或發炎性病變。

在另一特定實施例中, 可投與本發明化合物以治療發炎性病變, 包括選自由以下組成之群的病症: 腎或肝膽管病症、免疫病症、藥物反應及未知/特發性病狀。可用本發明藥劑治療之發炎性病變包括例如發炎性腸病(IBO)、克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎(Geppetti, P.等人, *Br. J. Pharmacol.* 2004, 141, 1313-20; Yiangou, Y.等人, *Lancet* 2001, 357, 1338-39; Kimball, E.S.等人, *Neurogastroenterol.*

Motif., 2004, 16, 811)、骨關節炎(Szabo, A.等人, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 314, 111-119)、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、類風濕性關節炎、重症肌無力、多發性硬化症、硬皮病、絲球體腎炎、胰腺炎、發炎性肝炎、哮喘、慢性阻塞性肺病、過敏性鼻炎、葡萄膜炎及發炎之心血管表現形式，包括動脈粥樣硬化、心肌炎、心包炎及血管炎。

在另一特定實施例中，可投與本發明化合物以治療內耳病症。此等病症包括例如聽覺過敏、耳鳴、前庭超敏反應及偶發性眩暈。

舉例而言，可投與本發明化合物以治療氣管支氣管及隔膈功能障礙，包括例如哮喘及過敏性相關免疫反應(Agopyan, N.等人, *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2004, 286, L563-72; Agopyan, N.等人, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2003, 192, 21-35)、咳嗽(例如急性或慢性咳嗽，或由胃食道逆流病之刺激引起的咳嗽；參見Lalloo, U.G.等人, *J. Appl. Physiol.* 1995, 79(4), 1082-7)、支氣管痙攣、慢性阻塞性肺病、慢性支氣管炎、肺氣腫及打嗝(打呃、呃逆)。

在另一特定實施例中，可投與本發明化合物以治療胃腸道及泌尿道病症，諸如膀胱機能過度、發炎性痛覺過敏、膀胱之內臟性反射亢進、出血性膀胱炎(Dinis, P.等人, *J. Neurosci.*, 2004, 24, 11253-11263)、間質性膀胱炎(Sculptoreanu, A.等人, *Neurosci Lett.*, 2005, 381, 42-46)、發炎性前列腺疾病、前列腺炎(Sanchez, M.等人, *Eur J Pharmacol.*, 2005, 515, 20-27)、噁心、嘔吐、腸痙攣、腸氣脹、膀胱痙攣、尿急、排便急迫及急迫性失禁。

在另一特定實施例中，可投與本發明化合物以治療與流向CNS之血流減少或CNS低氧症相關的病症。此等病症包括例如頭創傷、脊椎傷損、血栓栓塞性或出血性中風、暫時缺血發作、腦血管痙攣、低血糖、心跳驟停、癲癇持續狀態、圍產期窒息、阿茲海默氏病及亨廷頓氏病(Huntington's Disease)。

在其他實施例中，可投與本發明化合物以治療經由TRPA1活性介導的其他疾病、病症或病狀，諸如：焦慮症；學習或記憶障礙；眼相關病症(諸如青光眼、視力下降、眼內壓增強及結膜炎)；禿頂(例如藉由刺激毛髮生長)；糖尿病(包括胰島素抗藥性糖尿病或由胰島素敏感性或分泌介導的糖尿病病狀)；肥胖(例如經由食慾抑止)；消化不良；膽絞痛；腎絞痛；疼痛性膀胱症候群；食道發炎；上氣管疾病；尿失禁；急性膀胱炎；及注毒(諸如海洋動物、蛇或昆蟲刺螫或叮咬，包括水母、蜘蛛或黃貂魚注毒)。

在一個特定實施例中，投與本發明化合物以治療疼痛(包括(但不限於)急性、慢性、神經病變性及發炎性疼痛)、關節炎、瘙癢、咳嗽、哮喘或發炎性腸病。

在另一實施例中，本發明提供一種治療神經病變性疼痛或發炎性疼痛的方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之如上文E1至91或EE1至170中任一項的化合物的步驟。

在另一實施例中，本發明提供用於調節TRPA1活性的如上文E1至91或EE1至170中任一項的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，本發明提供用於醫學療法中的如上文E1至91或EE1至170中任一項的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，本發明提供一種治療選自慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘、過敏性鼻炎及支氣管痙攣之呼吸性病症的方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之如上文E1至91或EE1至170中任一項的化合物的步驟。

在另一實施例中，本發明提供用於治療或預防呼吸性病症的如上文E1至91或EE1至170中任一項的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，本發明提供如上文E1至91或EE1至170中任一

項的化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於製備供治療或預防呼吸性病徵之藥物的用途。

在另一實施例中，本發明提供一種治療哺乳動物(例如人類)之呼吸性病徵的方法，該方法包含向該哺乳動物投與如上文E1至91或EE1至170中任一項的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，本發明提供一種調節TRPA1活性的方法，該方法包含使TRPA1與如上文E1至91或EE1至170中任一項的化合物或其鹽接觸。

在另一實施例中，本發明提供如上文E1至91或EE1至170中任一項的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於治療或預防由TRPA1活性介導的疾病或病狀。在此實施例之態樣中，該疾病或病狀為疼痛(包括(但不限於)急性、慢性、神經病變性及發炎性疼痛)、瘙癢、發炎性病徵、內耳病徵、發燒或其他體溫調節障礙、氣管支氣管或膈膜功能障礙、胃腸道或泌尿道病徵、慢性阻塞性肺病、失禁、或與流向CNS之血流減少或CNS低氧症有關的病徵。在此實施例之某些態樣內，其中該疾病或病狀為疼痛(包括(但不限於)急性、慢性、神經病變性及發炎性疼痛)、關節炎、瘙癢、咳嗽、哮喘、發炎性腸病或內耳病徵。

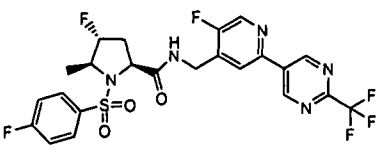
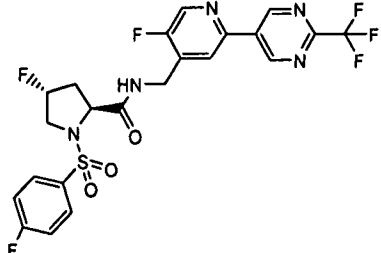
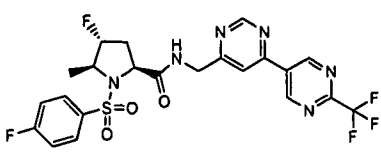
在另一實施例中，本發明提供如上文E1至91或EE1至170中任一項的化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於製備供治療或預防由TRPA1活性介導之疾病或病狀之藥物的用途。在此實施例之態樣中，該疾病或病狀為疼痛(包括(但不限於)急性、慢性、神經病變性及發炎性疼痛)、瘙癢、發炎性病徵、內耳病徵、發燒或其他體溫調節障礙、氣管支氣管或膈膜功能障礙、胃腸道或泌尿道病徵、慢性阻塞性肺病、失禁、或與流向CNS之血流減少或CNS低氧症有關的病徵。在此實施例之態樣內，該疾病或病狀為疼痛(包括(但不限於)急性、慢性、神經病變性及發炎性疼痛)、關節炎、瘙癢、咳嗽、哮喘、發炎性腸病或

內耳病症。

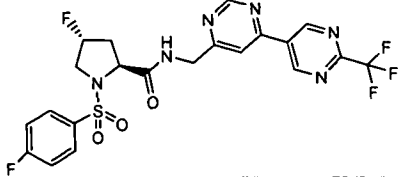
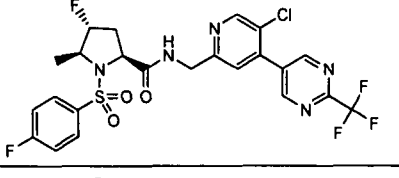
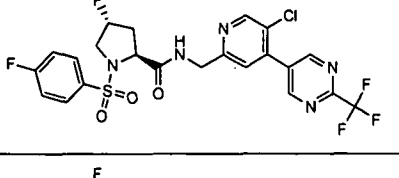
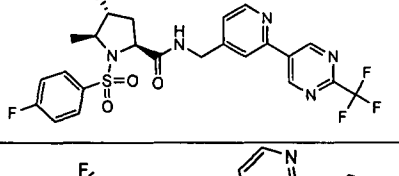
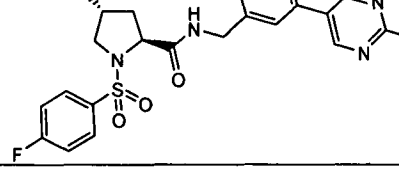
在另一實施例中，本發明提供一種治療哺乳動物(例如人類)之由 TRPA1 活性介導之疾病或病狀的方法，該方法包含向該哺乳動物投與如上文 E1 至 91 或 EE1 至 170 中任一項的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在此實施例之某些態樣中，該疾病或病狀為疼痛(包括(但不限於)急性、慢性、神經病變性及發炎性疼痛)、瘙癢、發炎性病症、內耳病症、發燒或其他體溫調節障礙、氣管支氣管或膈膜功能障礙、胃腸道或泌尿道病症、慢性阻塞性肺病、失禁、或與流向 CNS 之血流減少或 CNS 低氧症有關的病症。在此實施例之某些態樣內，該疾病或病狀為疼痛(包括(但不限於)急性、慢性、神經病變性及發炎性疼痛)、關節炎、瘙癢、咳嗽、哮喘、發炎性腸病或內耳病症。

在一個態樣中，本發明化合物展現與其他類似物相比出人意料較高的效能。舉例來說，本發明化合物在 R² 或 R³ 位置處各自含有至少一個取代基。以下表 1 中展示代表性化合物，其相匹配於本發明之範疇內，且在 R² 或 R³ 位置各自含有至少一個取代基，展現出人意料增強的效能：

表 1.

結構	名稱	hTRPA1 CHO Ca2+ AUC EVO (IC50)
	(2S,4R,5S)-4- 氟-1-(4- 氟苯基)磺醯基-N-[[5- 氟-2-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-5-甲基-吡咯啉-2-甲醯胺	0.00201
	(2S,4R)-4- 氟-1-(4- 氟苯基)磺醯基-N-[[5- 氟-2-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]吡咯啉-2-甲醯胺	0.0267
	(2S,4R,5S)-4- 氟-1-(4- 氟苯基)磺醯基-5- 甲基-N-[[6-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]吡咯啉-2-甲醯胺	0.0219



	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯啉-2-甲酰胺	0.251
	(2S,4R,5S)-N-[[5-氯-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-吡咯啉-2-甲酰胺	0.00431
	(2S,4R)-N-[[5-氯-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯啉-2-甲酰胺	0.0422
	(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-N-[[2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]吡咯啉-2-甲酰胺	0.0195
	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]吡咯啉-2-甲酰胺	0.129

組合療法

本發明化合物可與本發明之一或多種其他化合物或一或多種其他治療劑或其任何組合有效地組合，用於治療離子通道介導之疾病及病狀。舉例而言，本發明化合物與其他治療劑之組合可同時、依次或分別投與，包括(但不限於)：

- 鴉片劑止痛劑，例如嗎啡(morphine)、海洛因(heroin)、可卡因(cocaine)、氧化嗎啡(oxymorphine)、左啡諾(levorphanol)、左洛啡烷(levallorphan)、經考酮(oxycodone)、可待因(codeine)、雙氫可待因(dihydrocodeine)、右丙氧芬(propoxyphene)、納美芬(nalmefene)、芬太尼(fentanyl)、氫可酮(hydrocodone)、氫嗎啡酮(hydromorphone)、哌替啶(meripidine)、美沙酮(methadone)、烯丙嗎啡(nalorphine)、納洛酮(naloxone)、納曲酮(naltrexone)、丁丙諾啡(buprenorphine)、布托啡諾(butorphanol)、納布啡(nalbuphine)及噴他佐辛(pentazocine)；
- 非鴉片劑止痛劑，例如乙醯胺酚(acetomeniphen)、水楊酸鹽

(例如阿司匹林(aspirin))；

- 非類固醇消炎藥物(NSAID)，例如布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、非諾洛芬(fenoprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、賽利克西(celecoxib)、雙氯芬酸(diclofenac)、地夫西納(diflusal)、依託度酸(etodolac)、芬布芬(fenbufen)、非諾洛芬(fenoprofen)、氟苯柳(flufenisal)、氟比洛芬(flurbiprofen)、布洛芬(ibuprofen)、吲哚美辛(indomethacin)、酮洛芬(ketoprofen)、酮洛酸(ketorolac)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(mefenamic acid)、美洛昔康(meloxicam)、萘丁美酮(nabumetone)、萘普生(naproxen)、尼美舒利(nimesulide)、硝基氟吡洛芬(nitroflurbiprofen)、奧色拉秦(olsalazine)、奧沙普秦(oxaprozin)、苯基丁氮酮(phenylbutazone)、吡羅昔康(piroxicam)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、舒林酸(sulindac)、托美丁(tolmetin)及佐美酸(zomepirac)；

- 抗驚厥藥，例如卡馬西平(carbamazepine)、奧卡西平(oxcarbazepine)、拉莫三嗪(lamotrigine)、丙戊酸鹽(valproate)、托吡酯(topiramate)、加巴噴丁(gabapentin)及普瑞巴林(pregabalin)；

- 抗抑鬱藥，諸如三環抗憂鬱藥，例如阿米替林(amitriptyline)、氯米帕明(clomipramine)、地西帕明(despramine)、丙米嗪(imipramine)及去甲替林(nortriptyline)；

- COX-2選擇性抑制劑，例如賽利克西(celecoxib)、羅非昔布(rofecoxib)、帕瑞昔布(parecoxib)、伐地考昔(valdecoxib)、地拉考昔(deracoxib)、依託昔布(etoricoxib)及盧米考昔(lumiracoxib)；

- α 腎上腺素激導性藥劑，例如多沙唑嗪(doxazosin)、坦洛新(tamsulosin)、可樂定(clonidine)、胍法辛(guanfacine)、右美托咪啉(dexmetatomidine)、莫達非尼(modafinil)，及4-胺基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲烷磺醯胺基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹啉；

- 巴比妥酸鹽 (barbiturate) 鎮靜劑，例如異戊巴比妥 (amobarbital)、阿普比妥 (aprobarbital)、仲丁比妥 (butabarbital)、布他比妥 (butabital)、甲苯比妥 (mephobarbital)、美沙比妥 (metharbital)、美索比妥 (methohexital)、戊巴比妥 (pentobarbital)、苯巴比妥 (phenobarbital)、司可巴比妥 (secobarbital)、他布比妥 (talbutal)、塞米樂 (theamylal) 及硫噴妥 (thiopental)；

- 速激肽 (NK) 拮抗劑，尤其 NK-3、NK-2 或 NK-1 拮抗劑，例如 (α R,9R)-7-[3,5-雙(三氟甲基)苯甲基]-8,9,10,11-四氫-9-甲基-5-(4-甲基苯基)-7H-[1,4]二氮吡[2,1-g][1,7]-噻啉-6-13-二酮 (TAK-637)、5-[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙氧基-3-(4-氟苯基)-4-嗎啉基]-甲基]-1,2-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮 (MK-869)、阿瑞吡坦 (aprepitant)、蘭比特 (lanepitant)、達匹坦 (dapitant) 或 3-[[2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基]-甲基胺基]-2-苯基哌啶 (2S,3S)；

- 煤焦油止痛劑，尤其是撲熱息痛 (paracetamol)；

- 血清素再吸收抑制劑，例如帕羅西汀 (paroxetine)、舍曲林 (sertraline)、去甲氟西汀 (norfluoxetine) (氟西汀去甲基代謝物)、代謝物去甲基舍曲林 (demethylsertraline)、'3 氟伏沙明 ('3 fluvoxamine)、帕羅西汀 (paroxetine)、西酞普蘭 (citalopram)、西酞普蘭代謝物去甲基西酞普蘭、依地普蘭 (escitalopram)、d,l-芬氟拉明 (d,l-fenfluramine)、非莫西汀 (femoxetine)、伊福西汀 (ifoxetine)、氰基多沙必 (cyanodothiepin)、利托西汀 (litoxetine)、達泊西汀 (dapoxetine)、奈法唑酮 (nefazodone)、西文氯胺 (cericlamine)、曲唑酮 (trazodone) 及 氟西汀 (fluoxetine)；

- 降腎上腺素 (去甲腎上腺素) 再吸收抑制劑，例如馬普替林 (maprotiline)、洛非帕明 (lofepramine)、米氮平 (mirtazepine)、羥丙替林 (oxaprotiline)、非唑拉明 (fezolamine)、托莫西汀 (tomoxetine)、米

安色林(mianserin)、丁胺苯丙酮(bupropion)、丁胺苯丙酮代謝物羥基丁胺苯丙酮、諾米芬辛(nomifensine)及維洛沙秦(viloxazine (Vivalan®))，尤其選擇性降腎上腺素再吸收抑制劑，諸如瑞波西汀(reboxetine)，尤其(S,S)-瑞波西汀，及文拉法辛(venlafaxine)、度洛西汀(duloxetine)抗精神病藥鎮靜劑/抗焦慮藥；

- 雙重血清素-去甲腎上腺素再吸收抑制劑，諸如文拉法辛、文拉法辛代謝物O-去甲基文拉法辛、氯米帕明(clomipramine)、氯米帕明代謝物去甲基氯米帕明(desmethyloclopmipramine)、度洛西汀(duloxetine)、米那普侖(milnacipran)及丙咪嗪(imipramine)；

- 乙醯膽鹼酯酶抑制劑，諸如冬尼培啞(donepezil)；

- 5-HT₃拮抗劑，諸如昂丹司瓊(ondansetron)；

- 代謝型麩胺酸受體(mGluR)拮抗劑；

- 局部麻醉劑，諸如美西律(mexiletine)及利多卡因(lidocaine)；

- 皮質類固醇，諸如地塞米松(dexamethasone)；

- 抗心律失常藥，例如美西律及苯妥英(phenytoin)；

- 毒蕈鹼拮抗劑，例如托特羅定(tolterodine)、丙哌維林(propiverine)、曲司氯銨(tropium chloride)、達非那新(darifenacin)、素立芬新(solifenacin)、替米維林(temiverine)及異丙托銨(ipratropium)；

- 大麻鹼(cannabinoids)；

- 類香草素受體促效劑(例如樹脂氟瑞辛)或拮抗劑(例如辣椒平(capsazepine))；

- 鎮靜劑，例如格魯米特(glutethimide)、甲丙胺酯(meprobamate)、甲喹酮(methaqualone)及氯醛比林(dichloralphenazone)；

- 抗焦慮藥，諸如苯并二氮呋(benzodiazepines)，

- 抗抑鬱藥，諸如米氮平(mirtazapine)，
- 局部藥劑(例如利多卡因(lidocaine)、辣椒素(capsacin)及樹膠脂毒素(resiniferotoxin))；
- 肌肉鬆弛藥，諸如苯并二氮呋、巴氯芬(baclofen)、卡立普多(carisoprodol)、氯唑沙宗(chlorzoxazone)、環苯紫林(cyclobenzaprine)、美索巴莫(methocarbamol)及鄰甲苯海拉明(orphenadine)；
- 抗組織胺或H1拮抗劑；
- NMDA受體拮抗劑；
- 5-HT受體促效劑/拮抗劑；
- PDEV抑制劑；
- Tramadol®；
- 膽鹼激導性(菸鹼型)止痛劑；
- α -2- δ 配位體；
- 前列腺素E2亞型拮抗劑；
- 白三烯B4拮抗劑；
- 5-脂肪加氧酶抑制劑；及
- 5-HT₃拮抗劑。

如本文所用，「組合」係指本發明之一或多種化合物與本發明之一或多種其他化合物或一或多種其他治療劑的任何混合物或交換。除非上下文另外清楚表明，否則「組合」可包括本發明之化合物與一或多種治療劑的同時或依次傳遞。除非上下文另外清楚表明，否則「組合」可包括本發明化合物與另一治療劑之劑型。除非上下文另外清楚表明，否則「組合」可包括本發明之化合物與另一治療劑之投藥途徑。除非上下文另外清楚表明，否則「組合」可包括本發明化合物與另一治療劑之調配物。劑型、投藥途徑及醫藥組合物包括(但不限於)

本文所述之彼等者。

在另一實施例中，提供如上文中所述之發明。

式I化合物之通用製備

用於製備此等化合物的起始物質及試劑通常可購自商業供應商，諸如Aldrich Chemical Co.，或利用熟習該項技術者已知的方法遵循參考文獻中所述之程序加以製備，參考文獻諸如*Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, 1991, 第1-15卷；*Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Elsevier Science Publishers, 1989, 第1-5卷及增刊；及*Organic Reactions*, Wiley & Sons: New York, 1991, 第1至40卷。

以下合成反應流程僅說明可用以合成本發明化合物之一些方法，且可對此等合成反應流程作出各種修改且熟悉此項技術者參考本申請案中所含有之揭示內容可提出此等修改。

必要時，可使用習知技術分離及純化合成反應流程之起始物質及中間物，該等技術包括(但不限於)過濾、蒸餾、結晶、層析及其類似技術。可使用習知方式(包括物理常數及光譜資料)來表徵該等物質。

除非另有相反說明，否則本文所述的反應較佳在惰性氛圍下、在大氣壓下、在約-78°C至約150°C範圍內之反應溫度(更佳約0°C至約125°C，且最佳且最宜在約室溫(或環境溫度)(例如約20°C))下進行。

實例

雖然某些例示性實施例描繪及描述於本文中，但本發明化合物可使用適當起始物質、根據本文一般性描述的方法及/或藉由一般技術者可利用的方法製備。

中間物及最終化合物係藉由急驟層析法及/或逆相製備型HPLC(高效液相層析法)及/或超臨界流體層析法純化。除非另有說明，否則

急驟層析法係使用得自ISCO或SiliCycle之預裝填矽膠柱芯、在ISCO CombiFlash®層析儀器(得自Teledyne Isco, Inc.)上進行。逆相製備型HPLC係使用(1) Polaris C-18 5 μ M管柱(50×21 mm)或(2) XBridge Prep C-18 OBD 5 μ M管柱(19×150 mm)進行。超臨界流體層析法係使用Chiral Technologies之填充柱Chiralpak AD、Chiralpak AS、Chiralpak IA、Chiralpak IB、Chiralpak IC、Chiralcel OD或Chiralcel OJ進行，其中管柱尺寸諸如(1) 4.6 cm×5 cm，3 μ M，(2) 4.6 cm×5 cm，5 μ M，或(3) 15cm×21.2 mm，5 μ M。

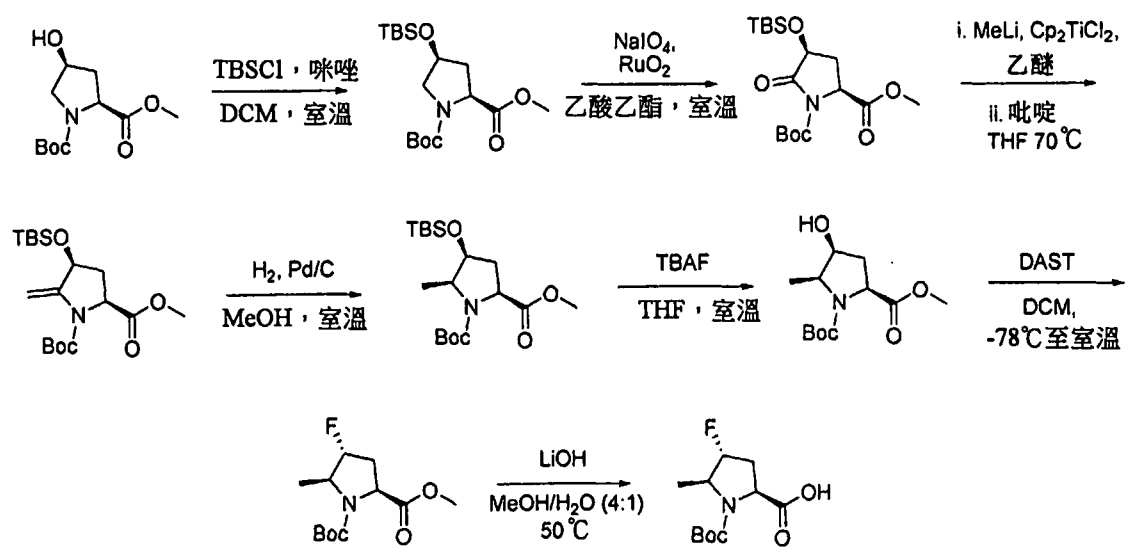
質譜(MS)係使用(1) Sciex 15質譜儀，用ES+模式，或(2) Shimadzu LCMS 2020質譜儀，用ESI+模式進行。質譜資料一般僅指示母離子，除非另有說明。MS或HRMS資料係為所指示之特定中間物或化合物而提供。

核磁共振譜法(NMR)係使用(1) Bruker AV III 300 NMR光譜儀、(2) Bruker AV III 400 NMR光譜儀或(3) Bruker AV III 500 NMR光譜儀且以四甲基矽烷為參考物來進行。NMR資料係為所指示之特定中間物或化合物而提供。

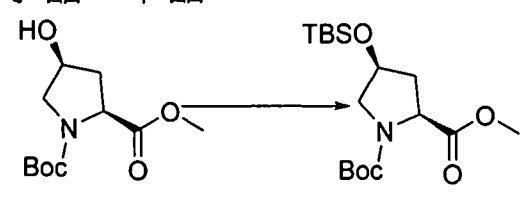
牽涉空氣敏感性試劑的所有反應皆在惰性氛圍下進行。試劑按得自商業供應商的原樣使用，除非另有說明。

下文所揭示用於製備1至16及實例1至4、59、68、71及78之合成程序適用於表2中所列出之實例1至88。

製備1：(2*S*,4*R*,5*S*)-1-[(第三丁氧基)羰基]-4-氟-5-甲基吡咯啉-2-羧酸



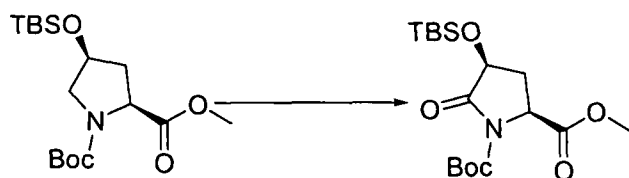
步驟1：製備(2*S*,4*S*)-4-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-5-側氧基吡咯啉-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲酯



在室溫下將含TBSCl(138 g，915.59 mmol，1.50當量)之二氯甲烷(500 mL)逐滴添加至(2*S*,4*S*)-4-羟基吡咯啉-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲酯(150 g，611.57 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(1500 mL)及1*H*-咪唑(83 g，1.22 mol，2.00當量)中之溶液中。在室溫下攪拌隔夜後，所得混合物用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:10)溶離之矽膠管柱純化。此產生呈無色油狀物之標題化合物(205 g，93%)。LCMS [$M+H^+$] 360； 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.48 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.58 - 1.26 (m, 11H), 0.90 (s, 9H), 0.18 (s, 3H), 0.14 (s, 3H)。

步驟2：製備(2*S*,4*S*)-4-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-5-側氧基吡咯啉-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲酯





將NaIO₄(279 g, 1.30 mol, 4.00當量)、水合氧化釕(IV)(8.7 g, 57.58 mmol, 0.20當量)及(2*S*,4*S*)-4-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]吡咯啉-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲酯(117 g, 325.42 mmol, 1.00當量)於乙酸乙酯(1.2 L)/水(1.2 L)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物分離，且有機物用飽和Na₂SO₃及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:10)溶離之矽膠管柱純化。此產生呈無色油狀物之標題化合物(73 g, 60%)。LCMS [M+H]⁺ 374; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.50 - 4.46 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.32 - 4.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.18 (s, 3H), 0.14 (s, 3H)。

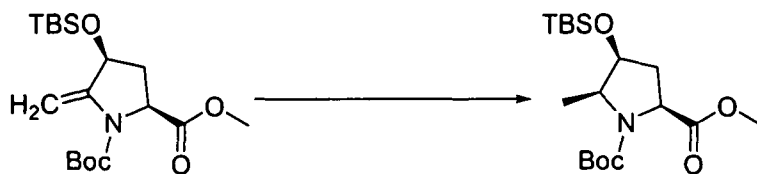
步驟3：製備(2*S*,4*S*)-4-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-5-亞甲基吡咯啉-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲酯



在-50°C下在氮氣下將CH₃Li(510 mL, 1.6 M於乙醚中, 11.00當量)逐滴添加至雙(環戊-1,3-二烯-1-基)鈦二鹽酸鹽(100 g, 401.67 mmol, 5.00當量)於乙醚(1 L)中之懸浮液中。將所得溶液在0°C下攪拌80分鐘且利用1 L水在-50°C下淬滅。將混合物分離，且有機溶液經無水硫酸鈉乾燥。所得溶液用500 mL甲苯稀釋。在真空下移除大部分乙醚。在室溫下將(2*S*,4*S*)-4-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-5-側氧基吡咯啉-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲酯(30 g, 80.32 mmol, 1.00當量)及吡啶(25 g, 316.06 mmol, 4.00當量)於四氫呋喃(100 mL)中之溶液添加至上述溶液中。在70°C下攪拌3小時後，使所得溶液冷卻至室溫且

用1 L石油醚稀釋。將固體濾出，且在真空下濃縮液體。殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(20:1)溶離之矽膠管柱純化。此產生呈黃色油狀物之標題化合物(25 g, 84%); LCMS $[M+H^+]$ 372。

步驟4：製備(2*S*,4*S*,5*S*)-4-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-5-甲基吡咯啉-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲酯



在室溫下在氫氣下將(2*S*,4*S*)-4-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-5-亞甲基吡咯啉-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲酯(25 g, 67.29 mmol, 1.00當量)、甲醇(800 mL)及鈀/碳(2.5 g)之混合物攪拌3小時。將固體濾出，且在真空下濃縮液體。此產生呈無色油狀物之標題化合物(21 g, 84%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS $[M+H^+]$ 374; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.27 - 4.11 (m, 2H), 3.97 - 3.81 (t, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 1H), 1.45 - 1.39 (m, 9H), 1.25 - 1.15 (m, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)。

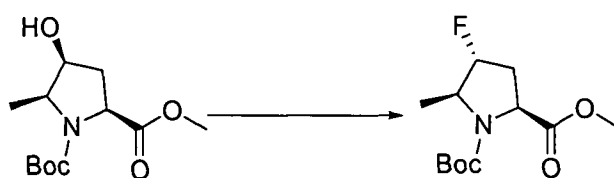
步驟5：製備(2*S*,4*S*,5*S*)-4-羥基-5-甲基吡咯啉-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲酯



在室溫下將(2*S*,4*S*,5*S*)-4-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-5-甲基吡咯啉-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲酯(21 g, 56.22 mmol, 1.00當量)及TBAF(67 mL, 1 M於THF中, 1.20當量)於四氫呋喃(210 mL)中之混合物攪拌2小時。所得溶液用乙酸乙酯稀釋，用鹽水/HCl水溶液(0.1%)/水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/10)溶離之矽膠管柱純化。此產生呈無色油狀物之標題化

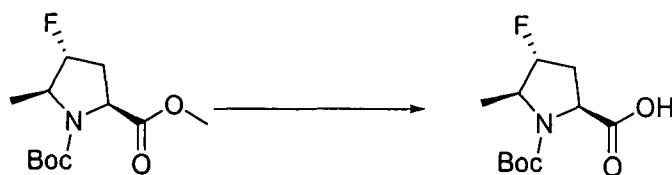
合物(14 g, 96%)。LCMS $[M+H^+]$ 260。

步驟6：製備(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-5-甲基吡咯啉-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲酯



在-78℃下在氮氣下將DAST(41 g, 254.36 mmol, 6.00當量)逐滴添加至(2*S*,4*S*,5*S*)-4-羥基-5-甲基吡咯啉-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲酯(11 g, 42.42 mmol, 1.00當量)於二氯甲烷(250 mL)中之溶液中。使所得溶液升溫至室溫且攪拌48小時。混合物利用飽和碳酸氫鈉在0℃下淬滅，且將混合物之pH值調節至9。所得混合物用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/10)溶離之矽膠管柱純化。此產生呈淡黃色油狀物之標題化合物(4.2 g, 38%)。LCMS $[M+H^+]$ 262； ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.97 - 4.75 (d, $J = 51.6\text{Hz}$, 1H), 4.48 - 4.06 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.58 - 2.05 (m, 2H), 1.61 - 1.42 (m, 9H), 1.28 - 1.22 (m, 3H)。

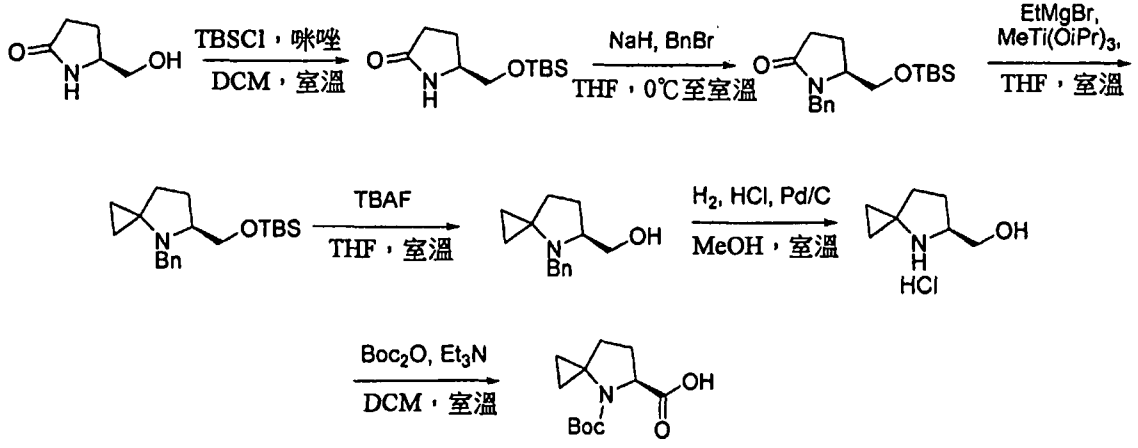
步驟7：製備(2*S*,4*R*,5*S*)-1-[(第三丁氧基)羰基]-4-氟-5-甲基吡咯啉-2-羧酸



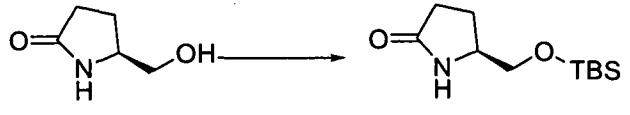
在50℃下將(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-5-甲基吡咯啉-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲酯(2.4 g, 9.19 mmol, 1.00當量)及LiOH(441 mg, 18.42 mmol, 2.01當量)於甲醇(100 mL)/水(25 mL)中之混合物攪拌12小時。所得混合物在真空下濃縮，且將混合物溶解於水中。水溶液之pH值用氯化氫(1 N)調節至3至5。所得溶液用乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈淡黃色固體狀之標題化合物(2 g)，其

不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS $[M+H^+]$ 148； 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 5.00 - 4.86 (d, $J = 51.6$ Hz, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 2.61 - 2.51 (m, 1H), 2.32 - 2.17 (m, 1H), 1.51 - 1.46 (m, 9H), 1.24 - 1.22 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

製備2：(S)-4-(第三丁氧基羰基)-4-氮雜螺[2.4]庚烷-5-羧酸



步驟1：製備(5S)-5-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]吡咯啉-2-酮



在室溫下將TBS-Cl(7.826 g，51.92 mmol，1.20當量)分數批添加至(5S)-5-(羥基甲基)吡咯啉-2-酮(5 g，43.43 mmol，1.00當量)及咪唑(5.913 g，86.86 mmol，2.00當量)於二氯甲烷(100 mL)中之混合物中。在室溫下攪拌2小時後，所得溶液用鹽水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:10)溶離之矽膠管柱純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(8.4 g，84%)。LCMS $[M+H^+]$ 230。

步驟2：製備(5S)-1-苯甲基-5-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]吡咯啉-2-酮

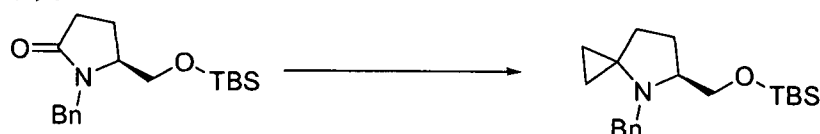


在0°C下在氮氣下將氫化鈉(3.535 g，147.31 mmol，4.17當量)分



數批添加至(5*S*)-5-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]吡咯啉-2-酮(8.096 g, 35.29 mmol, 1.00當量)於四氫呋喃(100 mL)中之溶液中。將反應物在0℃下攪拌30分鐘，且接著在0℃下在攪拌下逐滴添加溴甲苯(9.051 g, 52.92 mmol, 1.50當量)。在室溫下攪拌12小時後，所得溶液用飽和NH₄Cl稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/己烷(1/4)溶離之矽膠管柱純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(6 g, 53%)。LCMS [M+H⁺] 320。

步驟3：製備(5*S*)-4-苯甲基-5-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-4-氮雜螺[2.4]庚烷



在室溫下在氮氣下依序將溴化乙基鎂(28.1 mL, 1 M於THF中, 3.00當量)及甲基參(丙-2-基氧基)鈦(23.4 mL, 1 M於THF中, 2.50當量)逐滴添加至(5*S*)-1-苯甲基-5-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]吡咯啉-2-酮(3 g, 9.39 mmol, 1.00當量)於四氫呋喃(50 mL)中之混合物中。在攪拌12小時之後，所得溶液利用水淬滅且用乙醚稀釋。將固體濾出，且液體經無水硫酸鈉乾燥。在真空下濃縮混合物。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/20)溶離之矽膠管柱純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(1.4 g, 45%)。LCMS [M+H⁺] 332。

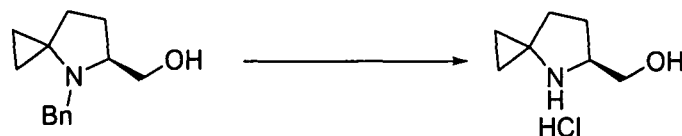
步驟4：製備[(5*S*)-4-苯甲基-4-氮雜螺[2.4]庚-5-基]甲醇



在室溫下將(5*S*)-4-苯甲基-5-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-4-氮雜螺[2.4]庚烷(1.4 g, 4.22 mmol, 1.00當量)及TBAF(4.2 mL, 1 M於THF中, 1.00當量)於四氫呋喃(20 mL)中之混合物攪拌12

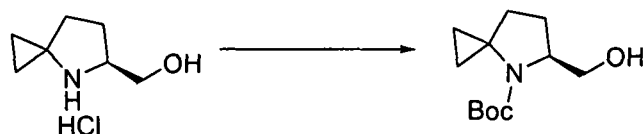
小時。所得溶液用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/10)溶離之矽膠管柱純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(340 mg，37%)。LCMS $[M+H^+]$ 218。

步驟5：製備(5*S*)-4-氮雜螺[2.4]庚-5-基甲醇鹽酸鹽



在室溫下在氫氣下將[(5*S*)-4-苯甲基-4-氮雜螺[2.4]庚-5-基]甲醇(540 mg，2.49 mmol，1.00當量)及鈀/碳(100 mg)及濃氯化氫(1 mL)於甲醇(100 mL)中之混合物攪拌5小時。將固體濾出，且在真空下濃縮液體。此產生呈棕色油狀物之標題化合物(1.0 g)。LCMS $[M+H^+]$ 128。

步驟6：製備(5*S*)-5-(羥基甲基)-4-氮雜螺[2.4]庚烷-4-甲酸第三丁酯



在室溫下將(5*S*)-4-氮雜螺[2.4]庚-5-基甲醇鹽酸鹽(1.0 g，6.11 mmol，1.00當量)、TEA(739 mg，7.30 mmol，1.20當量)及Boc₂O(1.6 g，7.33 mmol，1.20當量)於二氯甲烷(20 mL)中之混合物攪拌12小時。所得溶液用二氯甲烷稀釋，用飽和NH₄Cl及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/10)溶離之矽膠管柱純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(350 mg，25%)。LCMS $[M+H^+]$ 228。

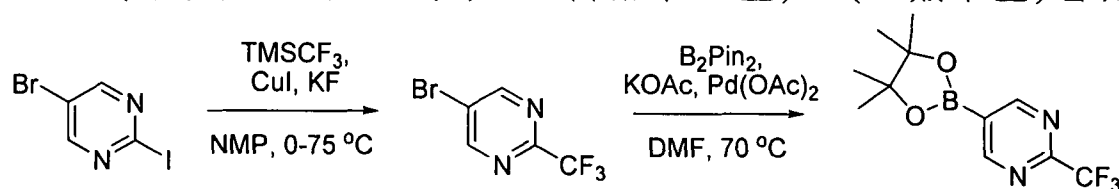
步驟7：製備(5*S*)-4-[(第三丁氧基)羰基]-4-氮雜螺[2.4]庚烷-5-羧酸



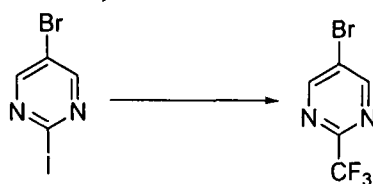
在室溫下將NaIO₄(848 mg，3.96 mmol，3.00當量)於水(9 mL)中

之溶液添加至(5*S*)-5-(羥基甲基)-4-氮雜螺[2.4]庚烷-4-甲酸第三丁酯(300 mg, 1.32 mmol, 1.00當量)於CH₃CN(6 mL)/CCl₄(6 mL)中之溶液中。接著將RuCl₃·H₂O(6 mg, 0.03 mmol, 0.02當量)立即添加至上述反應混合物中。在室溫下攪拌反應物12小時。所得混合物用水稀釋，用二氯甲烷萃取，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈淡黃色油狀物之標題化合物(290 mg, 粗物質)。LCMS [M+H⁺] 242。

製備3：5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶

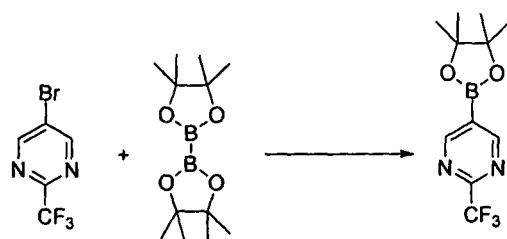


步驟1：製備5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶



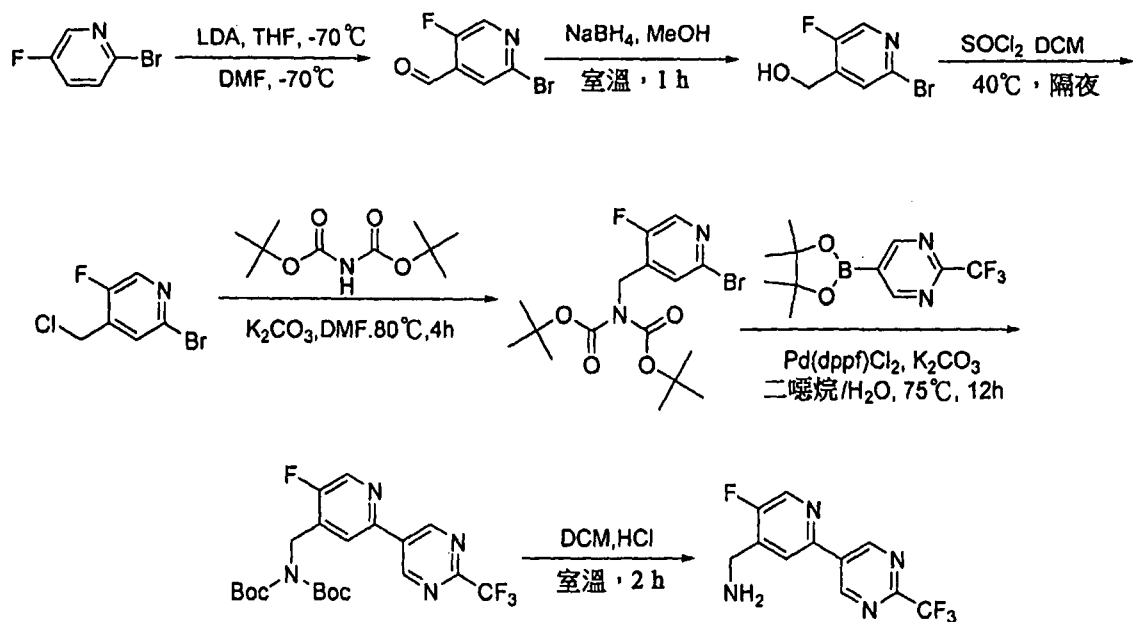
在0℃下在氮氣下將三甲基(三氟甲基)矽烷(400 g, 2.81 mol, 4.01當量)在攪拌下逐滴添加至CuI(260 g, 1.37 mol, 1.95當量)於NMP(1500 mL)、KF(82 g, 1.41 mol, 2.01當量)及5-溴-2-碘嘧啶(200 g, 702.048 mmol, 1.0當量)中之混合物中。接著將混合物在40℃下攪拌1小時且接著在75℃下攪拌12小時。將反應物冷卻且接著藉由添加3 L水來淬滅。混合物用石油醚(3×1 L)萃取，用鹽水(4×2 L)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下在10℃下濃縮。粗物質油藉由用石油醚溶離之矽膠管柱純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(50 g, 31%)(90%純度於石油醚中)。

步驟2：製備5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶

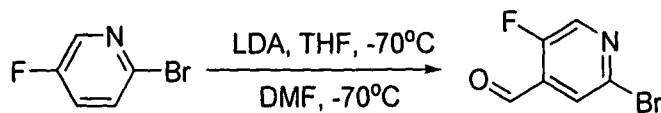


向用惰性氮氣氛沖洗且維持之500 mL 3頸圓底燒瓶中放入5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶(16.5 g, 73.0 mmol, 1.0當量)、N,N-二甲基甲醯胺(150 mL)、4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1,3,2-二氧硼啉(18.6 g, 73.3 mmol, 1.0當量)、KOAc(21.5 g, 219.7 mmol, 3.0當量), 經30分鐘攪拌, 接著放入Pd(OAc)₂(525 mg, 2.33 mmol, 0.03當量)。將所得溶液在70°C下在油浴中攪拌12小時。濾出固體。所得溶液用500 mL鹽水稀釋。所得溶液用3×200 mL乙酸乙酯萃取, 且合併有機層。所得混合物用3×500 mL鹽水洗滌。混合物經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。此產生呈棕色油狀物之26 g(粗)5-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶。

製備4：(5-氟-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲胺



步驟1：製備2-溴-5-氟異菸鹼醛

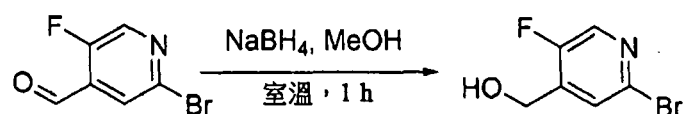


向用惰性氮氣氛沖洗且維持之3000 mL 4頸圓底燒瓶中放入二異



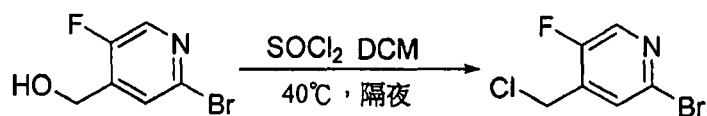
丙基胺(86.57 g, 1.50當量)於四氫呋喃(1500 mL)中之溶液，接著在-35℃下在攪拌下逐滴添加n-BuLi(2.4 mol/L)(310 mL, 1.30當量)。在-30℃下攪拌所得溶液30分鐘。在攪拌下在-75℃下向此混合物中逐滴添加2-溴-5-氟吡啶(100 g, 568.23 mmol, 1.00當量)於四氫呋喃(200 mL)中之溶液。在-75℃下再攪拌所得溶液2小時。在攪拌下在-70℃下向混合物中逐滴添加N,N-二甲基甲醯胺(83.4 g, 2.00當量)。所得溶液在-70℃下再攪拌2小時且藉由添加4 N HCl來淬滅。溶液之pH值用4 N HCl溶液調節至6。所得溶液用3×1000 mL乙酸乙酯萃取。合併之有機層用1×500 mL鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮，得到呈黃色油狀物之125 g(粗)2-溴-5-氟吡啶-4-甲醛。

步驟2：製備(2-溴-5-氟吡啶-4-基)甲醇



向用惰性氮氣氛沖洗且維持之2000 mL 4頸圓底燒瓶中放入2-溴-5-氟吡啶-4-甲醛(125 g, 612.75 mmol, 1.00當量)於甲醇(1000 mL)中之溶液，接著在攪拌下在0℃下逐滴添加NaBH₄(23.4 g, 635.44 mmol, 1.00當量)。將所得溶液在室溫下攪拌1小時，在真空下濃縮，用500 mL H₂O稀釋，且用3×800 mL乙酸乙酯萃取。合併之有機層用1×500 mL鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。將殘餘物施加至用乙酸乙酯/石油醚(1:4)溶離之矽膠管柱上，得到呈白色固體狀之80 g(63%)(2-溴-5-氟吡啶-4-基)甲醇。

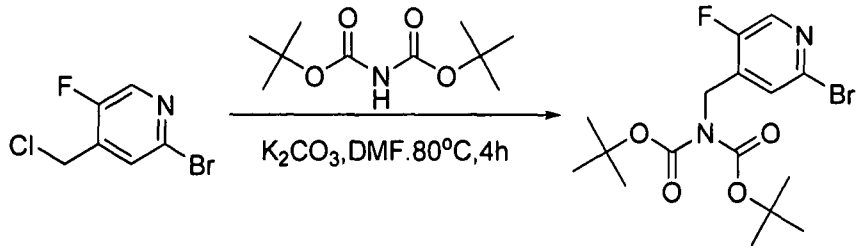
步驟3：製備2-溴-4-(氯甲基)-5-氟吡啶



向用惰性氮氣氛沖洗且維持之2000 mL 4頸圓底燒瓶中放入(2-溴-5-氟吡啶-4-基)甲醇(80 g, 388.33 mmol, 1.00當量)於二氯甲烷(800

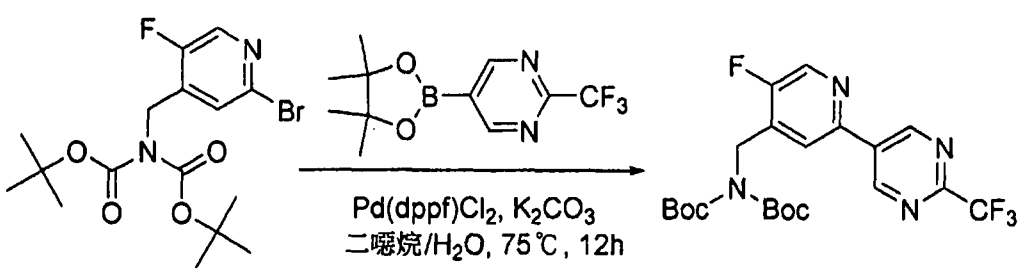
mL)中之溶液，接著在攪拌下在0℃下逐滴添加亞硫醯氯(240 mL)。將所得溶液在40℃下攪拌隔夜，且在真空下濃縮，得到呈黃色油狀物之90 g(粗)2-溴-4-(氯甲基)-5-氟吡啶。

步驟4：製備(2-溴-5-氟吡啶-4-基)甲基胺基甲酸雙第三丁酯



向用惰性氮氣氛沖洗且維持之2000 mL 4頸圓底燒瓶中放入2-溴-4-(氯甲基)-5-氟吡啶(90 g，400.97 mmol，1.00當量)於N,N-二甲基甲醯胺(900 mL)、 K_2CO_3 (167 g，1.20 mol，2.99當量)及N-[(第三丁氧基)羰基]胺基甲酸第三丁酯(103.7 g，477.30 mmol，1.19當量)中之溶液。將所得溶液在80℃下攪拌4小時，藉由添加2000 mL水/冰來淬滅，且用3×800 mL乙酸乙酯萃取。合併之有機層用1×600 mL鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。將殘餘物施加至用乙酸乙酯/石油醚(1:10)溶離之矽膠管柱上，得到呈白色固體狀之110 g(68%)N-[(2-溴-5-氟吡啶-4-基)甲基]-N-[(第三丁氧基)羰基]胺基甲酸第三丁酯。

步驟5：製備(5-氟-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基胺基甲酸雙第三丁酯

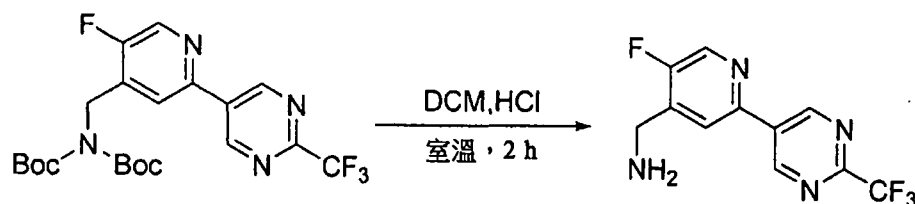


向用惰性氮氣氛沖洗且維持之2000 mL 4頸圓底燒瓶中放入N-[(2-溴-5-氟吡啶-4-基)甲基]-N-[(第三丁氧基)羰基]胺基甲酸第三丁酯(105 g，259.09 mmol，1.00當量)於二噁烷(1500 mL)、5-(四甲基-1,3,2-二

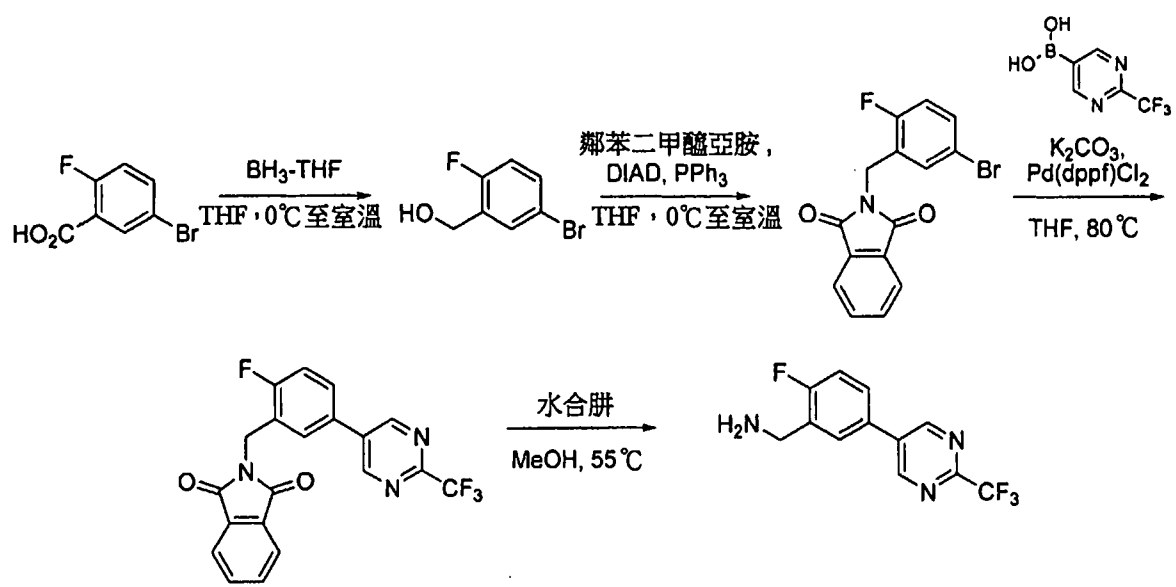


氧硼啉-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(142 g, 518.16 mmol, 2.00當量)、 K_2CO_3 (107.5 g, 772.20 mmol, 2.98當量)及水(150 mL)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (20 g, 27.33 mmol, 0.11當量)中之溶液。將所得溶液在75°C下攪拌12小時，冷卻至室溫，用2000 mL乙酸乙酯稀釋，且過濾。濾液用2×500 mL水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。將殘餘物施加至用乙酸乙酯/石油醚(1:8)溶離之矽膠管柱上，得到呈白色固體狀之60 g(49%)N-[(第三丁氧基)羰基]-N-([5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)胺基甲酸第三丁酯。

步驟6：製備(5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基)甲胺



向1000 mL 4頸圓底燒瓶中放入N-[(第三丁氧基)羰基]-N-([5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)胺基甲酸第三丁酯(60 g, 127.00 mmol, 1.00當量)於二氯甲烷(600 mL)中之溶液，接著引入氯化氫(充足，氣體)。將所得溶液在室溫下攪拌2小時，在真空下濃縮，且用水稀釋。溶液之pH值用碳酸鈉水溶液(2 mol/L)調節至9。所得溶液用3×1000 mL乙酸乙酯萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。將殘餘物施加至用乙酸乙酯/石油醚(9:1)溶離之矽膠管柱上。粗產物自比率為1:10之EA:PE再結晶，得到呈黃色固體狀之20 g(58%)[5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺。LCMS $[M+H]^+$ 273； 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.65 (s, 2H), 8.67 (d, J = 1.5Hz, 1H), 8.43 (d, J = 6.0Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.17 (s, 2H)。製備5：(2-氟-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)苯基)甲胺

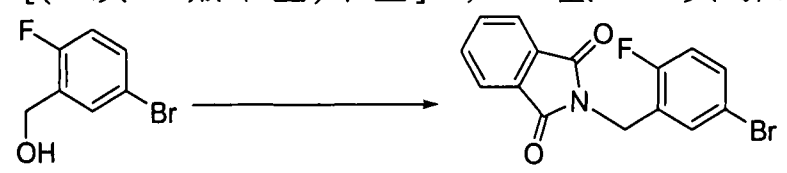


步驟1：製備(5-溴-2-氟苯基)甲醇



在 0°C 下在氮氣下將 $\text{BH}_3\text{-THF}$ (229 mL, 1 M於THF中, 5.00當量)逐滴添加至5-溴-2-氟苯甲酸(10 g, 45.66 mmol, 1.00當量)於四氫呋喃(150 mL)中之溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌隔夜, 利用水淬滅, 用乙酸乙酯萃取, 用鹽水洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:5)溶離之矽膠管柱純化, 得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(9.5 g)。GCMS $m/z = 204, 206$ 。

步驟2：製備2-[(5-溴-2-氟苯基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮

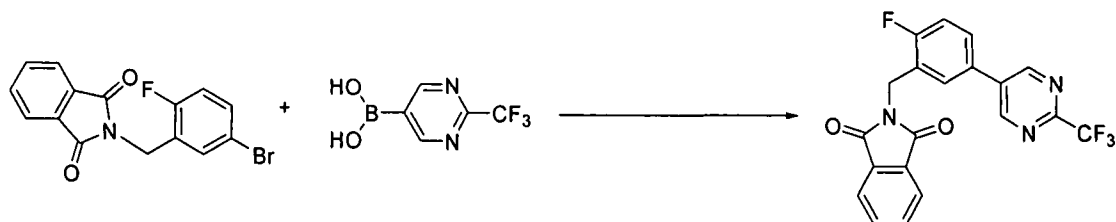


在 0°C 下在氮氣下將DIAD(18.8 g, 92.97 mmol, 2.01當量)逐滴添加至經攪拌之(5-溴-2-氟苯基)甲醇(9.5 g, 46.34 mmol, 1.00當量)、2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(13.6 g, 92.44 mmol, 2.00當量)及 PPh_3 (24.4 g, 93.03 mmol, 2.01當量)於四氫呋喃(300 mL)中之混合物中。將所得溶液在室溫下攪拌隔夜, 且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:10)溶離之矽膠管柱純化, 得到呈白色固體狀之標



題化合物(9.5 g, 61%)。LCMS $[M+H]^+$ 334; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 - 7.83 (m, 2H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.66 - 7.63 (m, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 4.78 (s, 2H)。

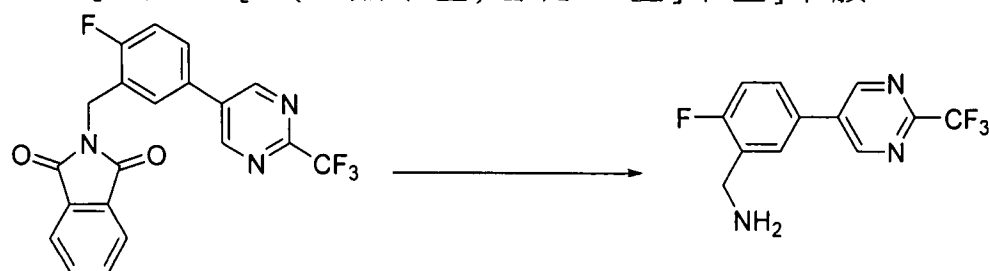
步驟3：製備2-([2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮



在80°C下將2-([5-溴-2-氟苯基]甲基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(2 g, 5.99 mmol, 1.00當量)、5-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(2.1 g, 7.66 mmol, 1.28當量)、Pd(dppf)Cl₂(438 mg, 0.60 mmol, 0.10當量)及碳酸鉀(1.65 g, 11.94 mmol, 2.00當量)於四氫呋喃(25 mL)中之混合物攪拌隔夜。在真空下濃縮所得混合物，且殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:100-1:10)溶離之矽膠管柱純化。此產生呈淡黃色固體狀之標題化合物(1.7 g, 71%)。

LCMS $[M+H]^+$ 402。

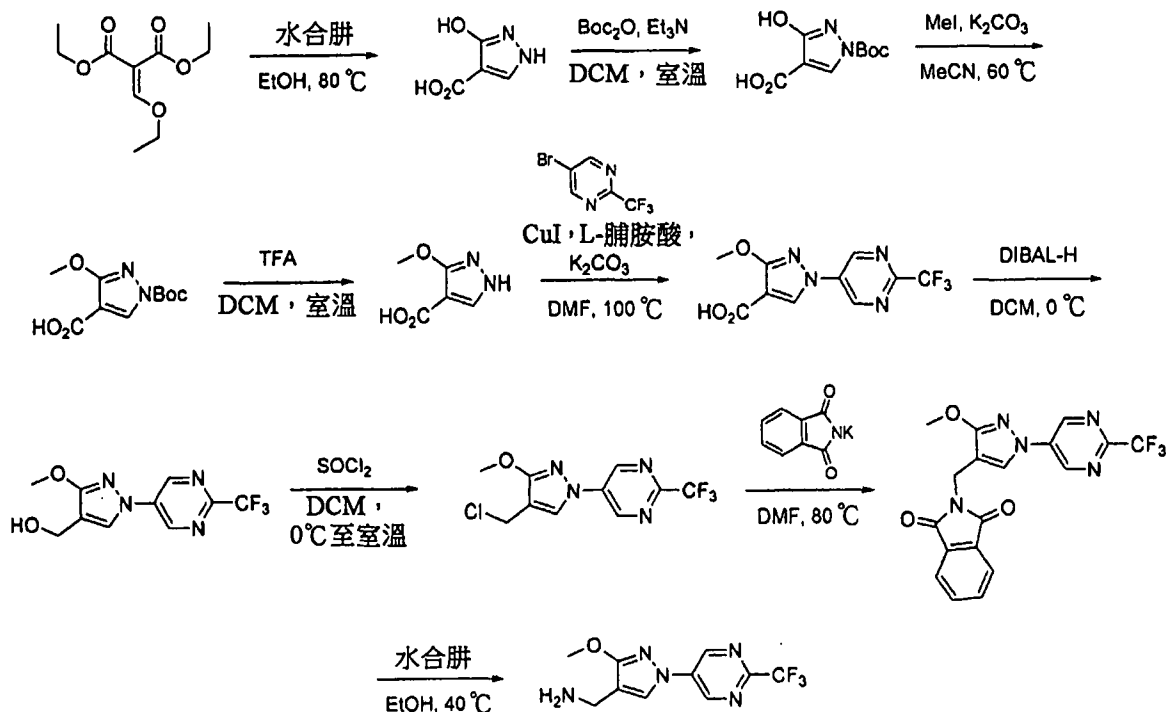
步驟4：製備[2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲胺



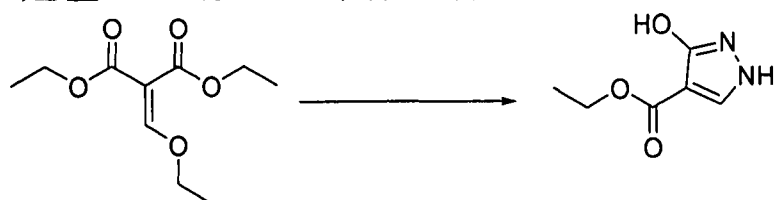
在55°C下將2-([2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(500 mg, 1.25 mmol, 1.00當量)及水合肼(623 mg, 12.45 mmol, 10.00當量)於甲醇(10 mL)中之混合物攪拌隔夜。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中。將固體濾出，且在真空下濃縮液體。此產生呈淡黃色油狀物之標題化合物(300

mg，粗物質)。LCMS $[M+H]^+$ 272

製備6：[3-甲氧基-1-[2-(三氟甲基)嘓啶-5-基]-1*H*-吡啶-4-基]甲胺

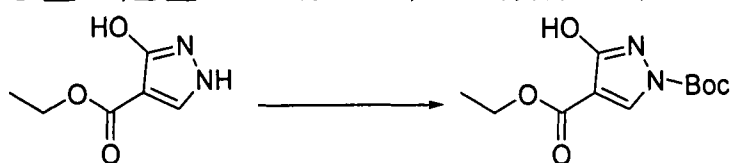


步驟1：製備3-羥基-1*H*-吡啶-4-甲酸乙酯



在0 °C下將水合肼(18.52 g, 0.37 mol)逐滴添加至經攪拌之2-(乙氧基亞甲基)丙二酸1,3-二乙酯(40.00 g, 0.18 mol)於乙醇(400 mL)中之溶液中。將所得混合物在80 °C下攪拌隔夜。將混合物冷卻至室溫。固體藉由過濾來收集，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(18 g, 62%)。LCMS $[M+H]^+$ 157。

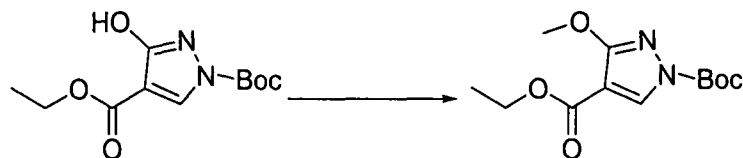
步驟2：製備4-乙基3-羥基-1*H*-吡啶-1,4-二羧酸1-第三丁酯



在室溫下將3-羥基-1*H*-吡啶-4-甲酸乙酯(10 g, 64.05 mmol)、三乙胺(13 g, 128.47 mmol)及Boc₂O(14 g, 64.15 mmol)於二氯甲烷(200

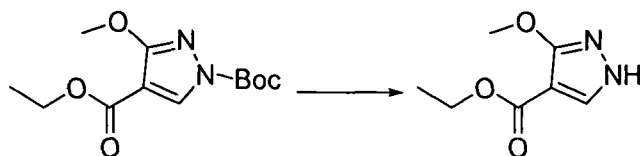
mL)中之混合物攪拌隔夜。在真空下濃縮混合物，且殘餘物用乙酸乙酯洗滌，得到呈白色固體狀之標題化合物(6 g, 37%)。LCMS $[M+H]^+$ 257。

步驟3：製備3-甲氧基-1*H*-吡唑-1,4-二羧酸1-第三丁酯4-乙酯



在60℃下將3-羥基-1*H*-吡唑-1,4-二羧酸1-第三丁酯4-乙酯(500 mg, 1.95 mmol, 1.00當量)於CH₃CN(10 mL)、碳酸鉀(540 mg, 3.91 mmol, 2.00當量)及CH₃I(830 mg, 5.85 mmol, 3.00當量)中之混合物攪拌隔夜。濾出固體，且在真空下濃縮液體，得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(450 mg, 85%)。LCMS $[M+H]^+$ 271。

步驟4：製備3-甲氧基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯



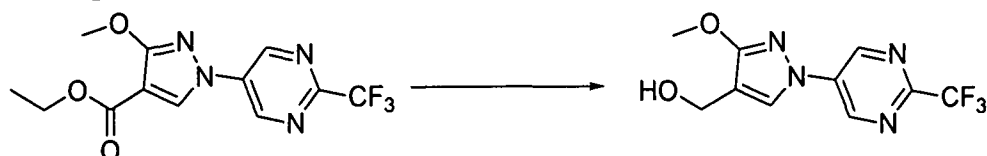
在室溫下將3-甲氧基-1*H*-吡唑-1,4-二羧酸1-第三丁酯4-乙酯(450 mg, 1.67 mmol)於二氯甲烷(10 mL)及三氟乙酸(3 mL)中之混合物攪拌3小時。將反應混合物在真空下濃縮且用水稀釋。混合物之pH值用飽和碳酸氫鈉水溶液調節至8。所得混合物用二氯甲烷萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:5)溶離之矽膠管柱純化，得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(200 mg, 71%)。LCMS $[M+H]^+$ 171。

步驟5：製備3-甲氧基-1-[2-(三氟甲基)嘓啶-5-基]-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯



在100℃下在氮氣下將3-甲氧基-1*H*-吡啶-4-甲酸乙酯(200 mg, 1.18 mmol)、CuI(23 mg, 0.12 mmol)、L-脯氨酸(28 mg, 0.24 mmol)、5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶(320 mg, 1.41 mmol)及碳酸鉀(407 mg, 2.95 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(6 mL)中之混合物攪拌隔夜。濾出固體，且濃縮液體。殘餘物藉由用二氯甲烷溶離之矽膠管柱純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(210 mg, 57%)。LCMS $[M+H]^+$ 317; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.21 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 4.39-4.32 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

步驟6：製備[3-甲氧基-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-1*H*-吡啶-4-基]甲醇



在0℃下在氮氣下將DIBAL-H(1.3 mL, 1.30 mmol, 1 mol/L於己烷中)逐滴添加至經攪拌之3-甲氧基-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-1*H*-吡啶-4-甲酸乙酯(200 mg, 0.63 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中。在0℃下攪拌3小時後，反應物用飽和氯化銨水溶液淬滅，且用二氯甲烷萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(40:1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(100 mg, 58%)。LCMS $[M+H]^+$ 275; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.06 (s, 3H)。

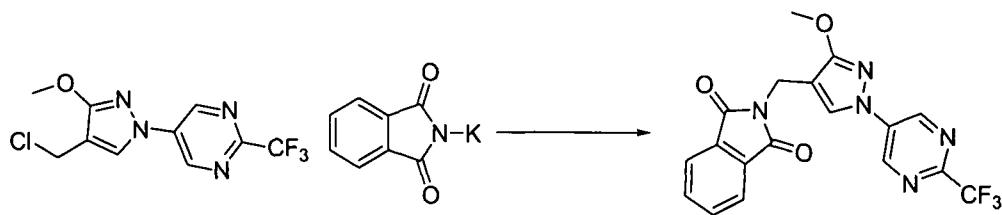
步驟7：製備5-[4-(氯甲基)-3-甲氧基-1*H*-吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)嘧啶



在0℃下將亞硫酸氯(174 mg, 1.47 mmol)逐滴添加至經攪拌之[3-甲氧基-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-1*H*-吡啶-4-基]甲醇(100 mg, 0.37 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌所得溶液30分鐘。反應物接著利用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅，用二氯甲烷萃取，用

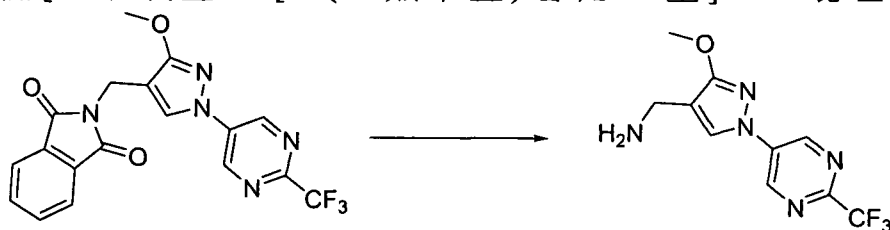
鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:5)溶離之矽膠管柱純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(70 mg, 66%)。

步驟8：製備2-([3-甲氧基-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-1H-吡唑-4-基]甲基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮



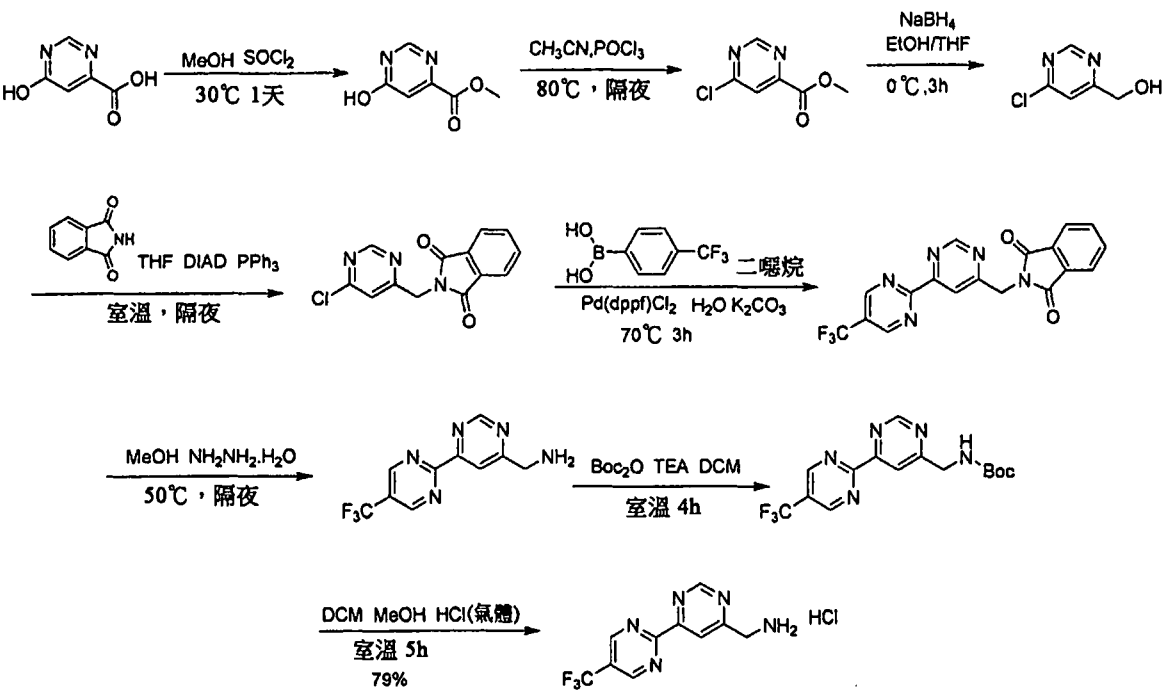
在80℃下將5-[4-(氯甲基)-3-甲氧基-1H-吡唑-1-基]-2-(三氟甲基)嘧啶(60 mg, 0.21 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)及2-鉀-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(60 mg, 0.33 mmol)中之混合物攪拌1小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於二氯甲烷中。濾出固體，且濃縮濾液，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(80 mg, 97%)。LCMS $[M+H]^+$ 404。

步驟9：製備[3-甲氧基-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-1H-吡唑-4-基]甲胺

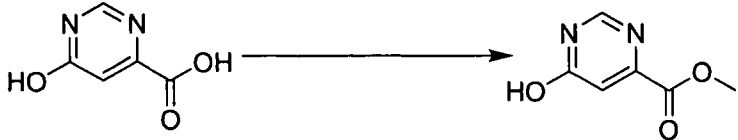


在40℃下將2-([3-甲氧基-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-1H-吡唑-4-基]甲基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(150 mg, 0.38 mmol)於乙醇(10 mL)及水合肼(190 mg, 3.80 mmol)中之混合物攪拌隔夜。在真空下濃縮反應混合物，且將殘餘物溶解於二氯甲烷中。濾出固體，且在真空下濃縮濾液。此產生呈灰白色固體狀之標題化合物(70 mg, 69%)。LCMS $[M+H]^+$ 274。

製備7：(5-(三氟甲基)-2,4'-聯嘧啶-6'-基)甲胺



步驟1：製備6-羥基嘧啶-4-甲酸甲酯



向用惰性氮氣沖洗且維持之5 L 4頸圓底燒瓶中放入6-羥基嘧啶-4-羧酸(100 g，713.79 mmol，1.00當量)及甲醇(2000 mL)，接著在攪拌下在0℃下逐滴添加亞硫醯氯(210 g，2.50當量)。將所得溶液在30℃下攪拌1天，且在真空下濃縮，得到呈灰白色固體狀之115 g(粗)6-羥基嘧啶-4-甲酸甲酯。LCMS [M+H]⁺ 155。

步驟2：製備6-氯嘧啶-4-甲酸甲酯

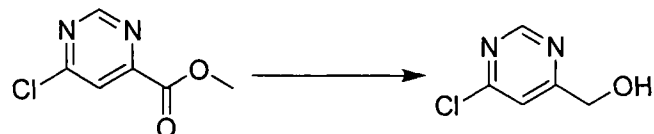


向2000 mL 4頸圓底燒瓶中放入6-羥基嘧啶-4-甲酸甲酯(115 g，746.16 mmol，1.00當量)、CH₃CN(1200 mL)及POCl₃(340 g，2.22 mol，3.00當量)。將所得溶液在80℃下攪拌隔夜，冷卻至室溫，在真空下濃縮，用1000 mL EA稀釋，且用1000 mL水/冰淬滅。所得溶液用3×500 mL乙酸乙酯萃取。合併之有機層用1×1000 mL水及1×1000 mL



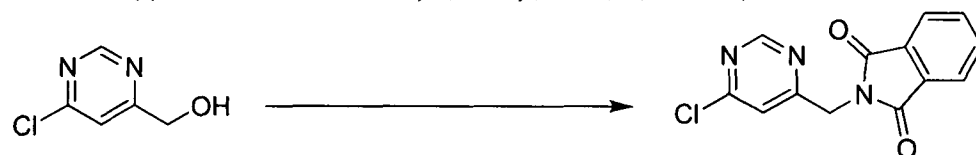
鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。將殘餘物施加至用乙酸乙酯/石油醚(1:4)溶離之矽膠管柱上，得到呈白色固體狀之76 g(59%)6-氯嘧啶-4-甲酸甲酯。LCMS $[M+H]^+$ 173。

步驟3：製備(6-氯嘧啶-4-基)甲醇



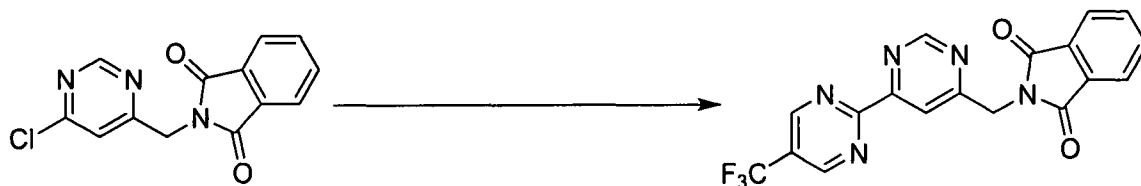
向3000 mL 4頸圓底燒瓶中放入6-氯嘧啶-4-甲酸甲酯(80 g，463.58 mmol，1.00當量)、四氫呋喃(1600 mL)及乙醇(160 mL)，接著在0℃下分數批添加 NaBH_4 (48 g，1.27 mol，3.00當量)。將所得溶液在0℃下攪拌3小時，藉由添加1500 mL水/冰來淬滅，且用3×800 mL乙酸乙酯萃取。合併之有機層用1×800 mL鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。將殘餘物施加至用乙酸乙酯/石油醚(1:2)溶離之矽膠管柱上，得到呈黃色固體狀之40 g(60%)(6-氯嘧啶-4-基)甲醇。LCMS $[M+H]^+$ 145。

步驟4：製備2-((6-氯嘧啶-4-基)甲基)異吲哚-1,3-二酮



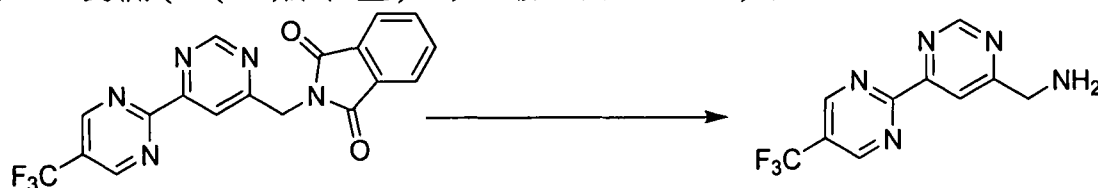
向3000 mL 4頸圓底燒瓶中放入(6-氯嘧啶-4-基)甲醇(50 g，345.88 mmol，1.00當量)、四氫呋喃(1500 mL)、2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(76.4 g，519.27 mmol，1.50當量)及 PPh_3 (136 g，518.51 mmol，1.50當量)，接著在攪拌下在0℃下逐滴添加DIAD(105 g，519.26 mmol，1.50當量)。將所得溶液在室溫下攪拌隔夜，在真空下濃縮，用1000 mL EA稀釋，再攪拌30分鐘，且過濾。濾餅用1×300 mL EA洗滌，得到呈灰白色固體狀之65 g(69%)2-[(6-氯嘧啶-4-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮。LCMS $[M+H]^+$ 274。

步驟5：製備2-((5-(三氟甲基)-2,4'-聯嘧啶-6'-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮



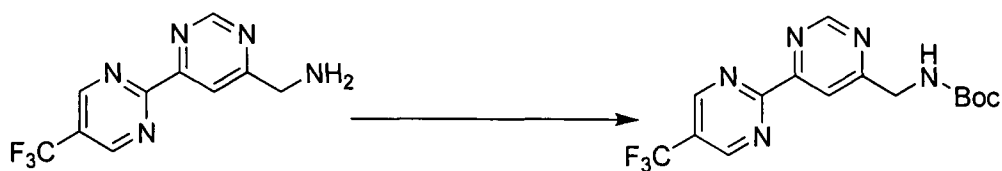
向用惰性氮氣氛沖洗且維持之3000 mL 4頸圓底燒瓶中放入2-[(6-氯嘧啶-4-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(50 g, 182.70 mmol, 1.00當量)、1,4-二噁烷(1500 mL)、水(70 mL)、碳酸鉀(50 g, 361.77 mmol, 2.00當量)、[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]硼酸(91 g, 474.20 mmol, 2.50當量)及Pd(dppf)Cl₂(4 g, 5.47 mmol, 0.02當量)。將所得溶液在70°C下攪拌3小時，冷卻至室溫，藉由添加3 L水來淬滅，且用3×1 L乙酸乙酯萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。將殘餘物施加至用乙酸乙酯/石油醚(1:10)溶離之矽膠管柱上，得到呈白色固體狀之55 g(78%)2-[(6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮。LCMS [M+H]⁺ 386。

步驟6：製備(5-(三氟甲基)-2,4'-聯嘧啶-6'-基)甲胺



向3000 mL 4頸圓底燒瓶中放入2-[(6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(55 g, 142.75 mmol, 1.00當量)、甲醇(1500 mL)及NH₂NH₂·H₂O(110 g, 15.00當量)。將所得溶液在50°C下攪拌隔夜，冷卻至室溫，且過濾。濾液用1 L H₂O稀釋，且用3×500 mL乙酸乙酯萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮，得到呈棕色固體狀之35 g(粗)[6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲胺。

步驟7：製備(5-(三氟甲基)-2,4'-聯嘧啶-6'-基)氨基甲酸第三丁酯



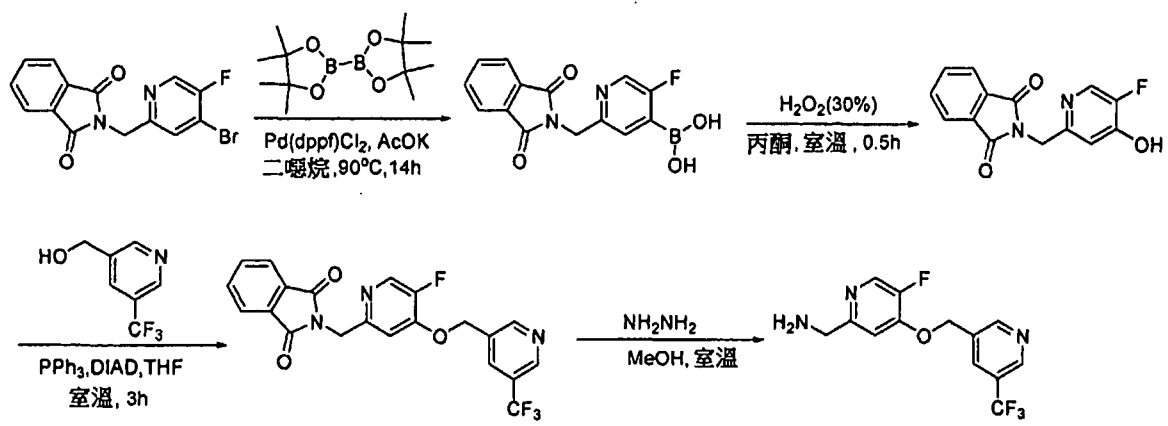
向2000 mL 4頸圓底燒瓶中放入[6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲胺(35 g, 137.15 mmol, 1.00當量)、二氯甲烷(700 mL)、TEA(20 g, 197.65 mmol, 1.50當量)及(Boc)₂O(44 g, 201.60 mmol, 1.50當量)。將所得溶液在室溫下攪拌4小時，用2 L H₂O稀釋，且用3×800 mL二氯甲烷萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。將殘餘物施加至用乙酸乙酯/石油醚(1:5)溶離之矽膠管柱上。此產生呈黃色固體狀之40 g(82%)N-([6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基)胺基甲酸第三丁酯。LCMS [M+H]⁺ 356。

步驟8：製備(5-(三氟甲基)-2,4'-聯嘧啶-6'-基)甲胺鹽酸鹽

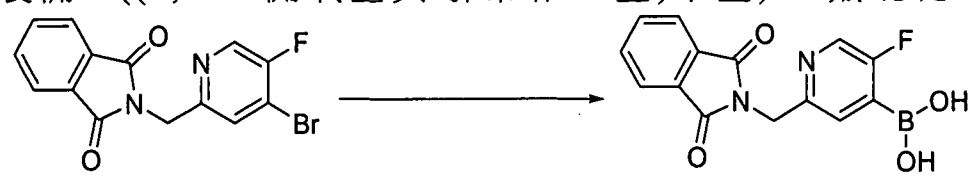


向2000 mL 4頸圓底燒瓶中放入N-([6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基)胺基甲酸第三丁酯(40 g, 112.58 mmol, 1.00當量)、二氯甲烷(800 mL)及甲醇(400 mL)。向上述混合物中引入氯化氫(充足，氣體)。將所得溶液在室溫下攪拌5小時，在真空下濃縮，用200 mL己烷稀釋，且過濾，得到呈淡黃色固體狀之26 g(79%)[6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲胺鹽酸鹽。LCMS [M+H]⁺ 256；¹H-NMR (300MHz, DMSO) δ 9.78 (2H, s), 9.45 (1H, s), 8.67-8.76 (3H, ds), 8.62 (1H, s), 4.33-4.37 (2H, t)。

製備8：(5-氟-4-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-2-基)甲胺

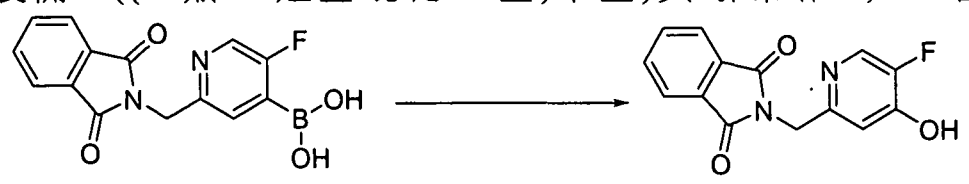


步驟1：製備2-((1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)甲基)-5-氟吡啶-4-基酰胺



在 95°C 下在氮氣下將4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧戊環-2-基)-1,3,2-二氧硼啉(3.5 g, 13.664 mmol, 1.500當量)、2-[(4-溴-5-氟吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吡啶-1,3-二酮(3 g, 8.952 mmol, 1.000當量)、KOAc(1.8 g, 18.341 mmol, 2.000當量)、 Pd(dppf)Cl_2 (660 mg, 0.902 mmol, 0.100當量)及二噁烷(60 mL)之混合物攪拌隔夜。將所得溶液冷卻至室溫，用EtOAc稀釋，用 H_2O 洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。使殘餘物懸浮於100 mL己烷中。固體藉由過濾來收集，得到呈棕色固體狀之3 g(粗)標題化合物。LCMS $[\text{M}+\text{H}^+]$ 301。

步驟2：製備2-((5-氟-4-羥基吡啶-2-基)甲基)異吡啶啉-1,3-二酮

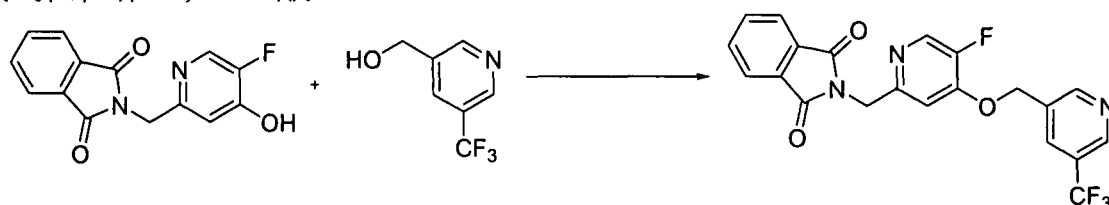


在攪拌下在室溫下將 H_2O_2 (30%)(20 mL)逐滴添加至[2-[(1,3-二側氧基-2,3-二氫-1H-異吡啶-2-基)甲基]-5-氟吡啶-4-基]酰胺(3 g, 9.998 mmol, 1.000當量)於丙酮(60 mL)中之溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌20分鐘，且在真空下濃縮。固體藉由過濾來收集。此產生1.6



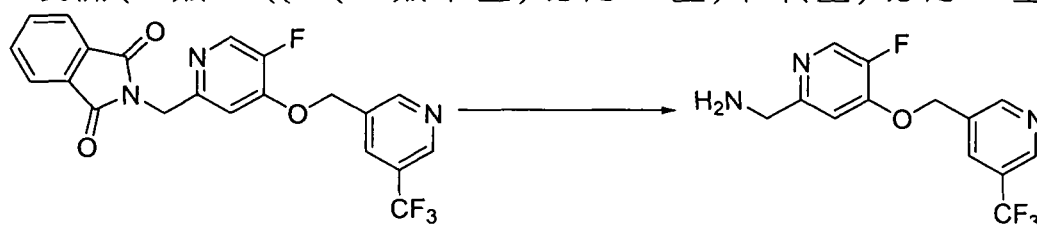
g(59%)呈棕色固體狀之標題化合物。LCMS [M+H⁺] 273

步驟3：製備2-((5-氟-4-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-2-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮



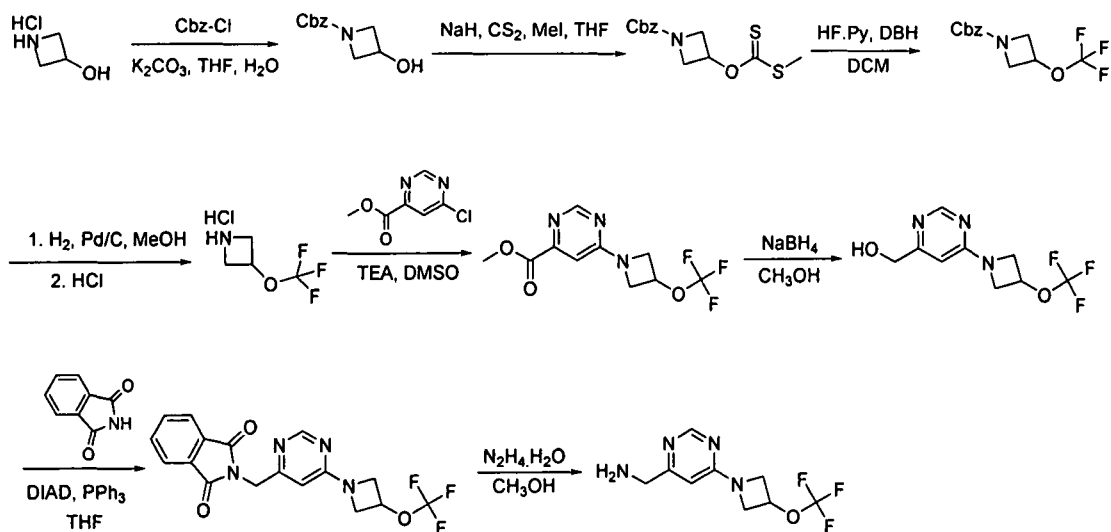
在攪拌下在0℃下在氮氣下將DIAD(570 mg, 2.819 mmol, 2.000當量)逐滴添加至2-[(5-氟-4-羥基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(384 mg, 1.411 mmol, 1.000當量)、(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇(224 mg, 1.265 mmol, 0.900當量)、PPh₃(740 mg, 2.821 mmol, 2.000當量)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌3小時，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(2:1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(520 mg, 85%)。LCMS [M+H⁺] 432。

步驟4：製備(5-氟-4-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-2-基)甲胺



在30℃下將2-((5-氟-4-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-2-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮(520 mg, 1.206 mmol, 1.00當量)、水合肼(1 mL, 80%)於甲醇(10 mL)中之溶液攪拌隔夜。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於50 mL EtOAc中。濾出固體，且在真空下濃縮濾液。此產生呈白色固體狀之350 mg(粗)標題化合物。LCMS [M+H⁺] 302。

製備9：[6-[3-(三氟甲氧基)氮雜環丁烷-1-基]嘧啶-4-基]甲胺



步驟1：製備3-羥基氮雜環丁烷-1-羧酸苯甲酯



在室溫下將氮雜環丁烷-3-醇鹽酸鹽(12 g, 109.53 mmol, 1.00當量)、四氫呋喃(150 mL)、水(70 mL)及碳酸鉀(30 g, 217.07 mmol, 2.00當量)之混合物攪拌30分鐘。此後在攪拌下在0℃下在30分鐘內逐滴添加氯甲酸苯甲酯(22 g, 128.96 mmol, 1.20當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。濾出固體，且溶液用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:2)溶離之矽膠管柱純化，得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(20 g, 87%)。LCMS [M+H⁺] 208；¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.39 - 7.30 (m, 5H), 5.70 - 5.69 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.44 - 4.42 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.69 (m, 2H)。

步驟2：製備3-[[[(甲基硫基)甲硫基]氧基]氮雜環丁烷-1-羧酸苯甲酯

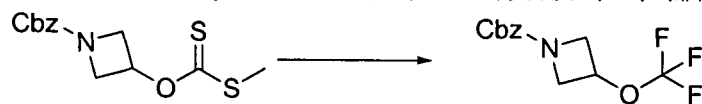


在0℃下在氮氣下將3-羥基氮雜環丁烷-1-羧酸苯甲酯(11.5 g, 55.0 mmol, 1.00當量)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液逐滴添加至氫化鈉(5.32 g, 221.89 mmol, 4.00當量)於四氫呋喃(80 mL)中之懸浮液中。在室溫下攪拌所得溶液30分鐘。此後在攪拌下在0℃下逐滴添加二硫



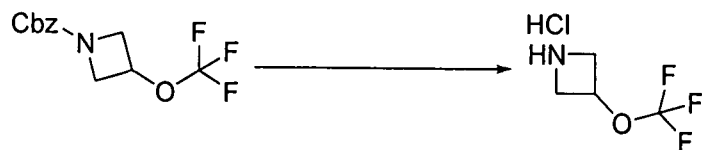
化碳(12.65 g, 116.13 mmol, 3.00當量)於四氫呋喃(40 mL)中之溶液。在0℃下攪拌所得溶液1.5小時。在攪拌下在0℃下向此溶液中逐滴添加CH₃I(12.33 g, 86.86 mmol, 6.00當量)。所得溶液在攪拌下在室溫下再反應3小時。反應物接著利用NH₄Cl(水溶液)淬滅，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:5)溶離之矽膠管柱純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(13 g, 78%)。LCMS [M+H⁺] 298; ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 - 7.26 (m, 5H), 5.61 - 5.60 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.39 - 4.35 (m, 2H), 4.12 - 4.10 (m, 2H), 2.56 (s, 3H)。

步驟3：製備3-(三氟甲氧基)氮雜環丁烷-1-羧酸苯甲酯



在攪拌下在-78℃下在氮氣下將HF-吡啶(42 g, W=70%, 22.00當量)逐滴添加至1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑啉-2,4-二酮(11.56 g, 40.43 mmol, 3.00當量)及二氯甲烷(100 mL)之混合物中。在-78℃下向此混合物中添加3-[[[(甲基硫基)甲硫醯基]氧基]氮雜環丁烷-1-羧酸苯甲酯(4 g, 13.45 mmol, 1.00當量)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。反應物接著利用NaHCO₃(水溶液)淬滅，用二氯甲烷萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:5)溶離之矽膠管柱純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(3.5 g, 95%)。LCMS [M+H⁺] 276。

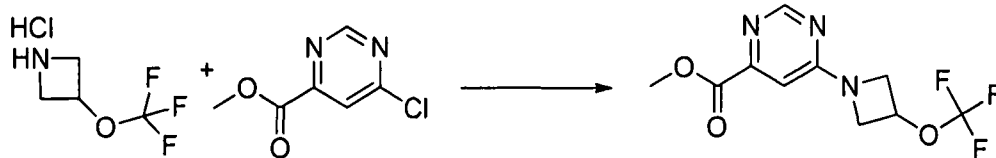
步驟4：製備3-(三氟甲氧基)氮雜環丁烷



在室溫下在氮氣下將3-(三氟甲氧基)氮雜環丁烷-1-羧酸苯甲酯(1 g, 3.63 mmol, 1.00當量)、甲醇(20 mL)、鈀/碳(200 mg)及濃氯化氫

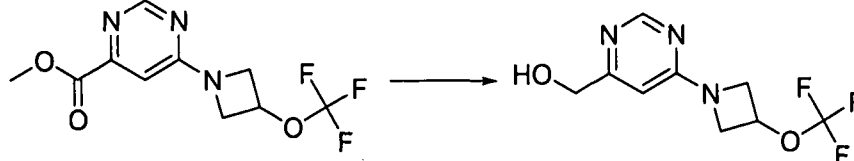
(0.5 mL)之混合物攪拌2小時。濾出固體，且在真空下濃縮溶液。此產生呈淡棕色固體狀之標題化合物(560 mg，粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS $[M+H^+]$ 142。

步驟5：製備6-[3-(三氟甲氧基)氮雜環丁烷-1-基]嘧啶-4-甲酸甲酯



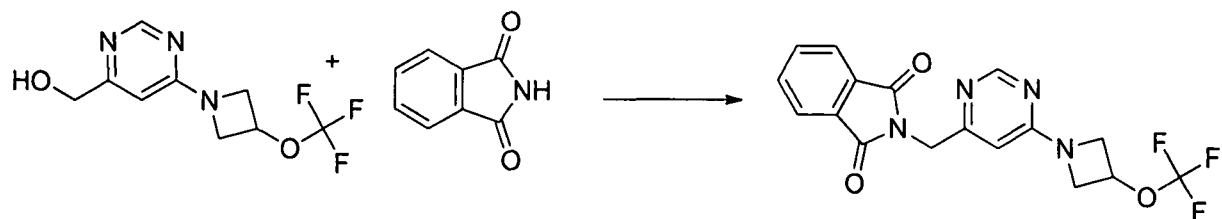
在室溫下將6-氯嘧啶-4-甲酸甲酯(200 mg，1.16 mmol，1.00當量)、3-(三氟甲氧基)氮雜環丁烷鹽酸鹽(300 mg，1.69 mmol，1.50當量)、DMSO(6 mL)及TEA(350 mg，3.46 mmol，3.00當量)之混合物攪拌5小時。所得溶液用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈棕色固體狀之標題化合物(300 mg，95%)。LCMS $[M+H^+]$ 278。

步驟6：製備[6-[3-(三氟甲氧基)氮雜環丁烷-1-基]嘧啶-4-基]甲醇



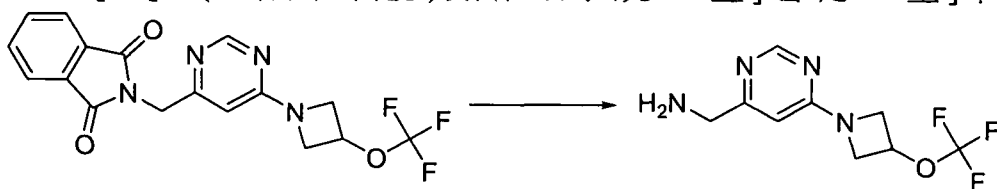
將 NaBH_4 (410 mg，10.8 mmol，10.00當量)逐份添加至6-[3-(三氟甲氧基)氮雜環丁烷-1-基]嘧啶-4-甲酸甲酯(300 mg，1.08 mmol，1.00當量)及甲醇(15 mL)之混合物中。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。反應物接著利用水淬滅，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(10:1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(200 mg，74%)。LCMS $[M+H^+]$ 250。

步驟7：製備2-([6-[3-(三氟甲氧基)氮雜環丁烷-1-基]嘧啶-4-基]甲基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮



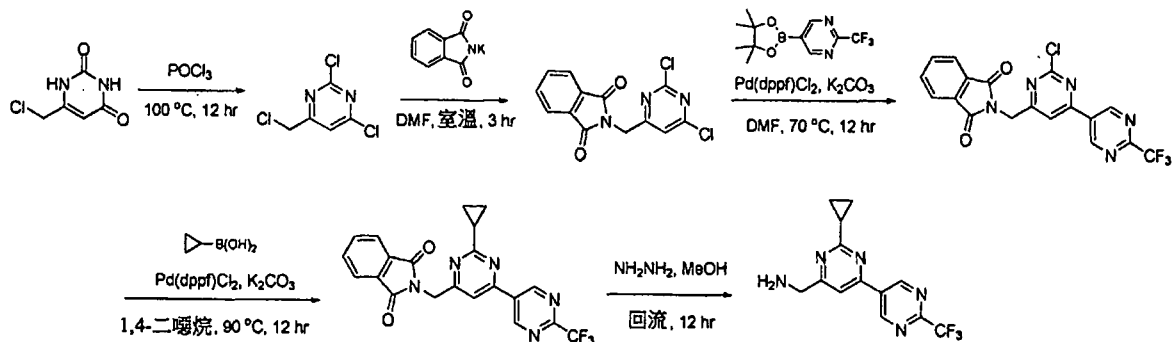
在攪拌下在0℃下在氮氣下將DIAD(324 mg, 1.602 mmol, 2.000當量)逐滴添加至2,3-二氫-1*H*-異吡啶-1,3-二酮(236 mg, 1.60 mmol, 2.00當量)、[6-[3-(三氟甲氧基)氮雜環丁烷-1-基]嘧啶-4-基]甲醇(200 mg, 0.80 mmol, 1.00當量)、PPh₃(420 mg, 1.60 mmol, 2.00當量)及四氫呋喃(20 mL)之混合物中。將所得溶液在室溫下攪拌隔夜，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(10:1)溶離之矽膠管柱純化。此產生呈淡黃色固體狀之標題化合物(290 mg, 95%)。LCMS [M+H⁺] 379。

步驟8：製備[6-[3-(三氟甲氧基)氮雜環丁烷-1-基]嘧啶-4-基]甲胺

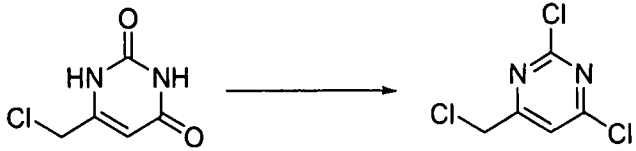


在40℃下將2-([6-[3-(三氟甲氧基)氮雜環丁烷-1-基]嘧啶-4-基]甲基)-2,3-二氫-1*H*-異吡啶-1,3-二酮(290 mg, 0.77 mmol, 1.00當量)、甲醇(15 mL)及水合肼(80%)(1 mL)之混合物攪拌3小時。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物用乙酸乙酯溶解。濾出固體，且在真空下濃縮液體。此產生呈黃色油狀物之標題化合物(160 mg, 84%)。LCMS [M+H⁺] 249。

製備10：[2-環丙基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲胺

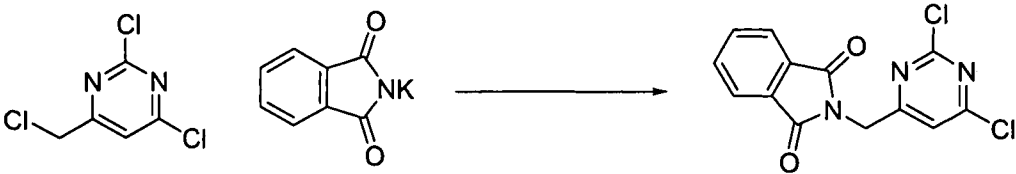


步驟1：製備2,4-二氯-6-(氯甲基)嘧啶



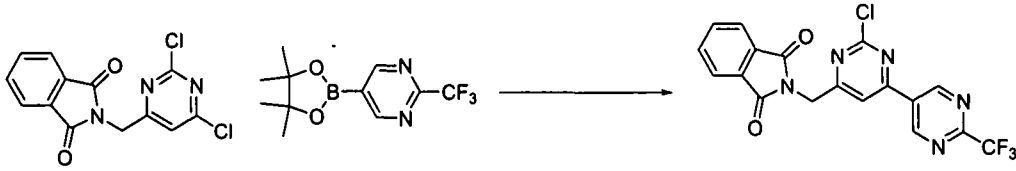
在100℃下在油浴中將6-(氯甲基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-2,4-二酮(9.2 g, 57.30 mmol, 1.00當量)及POCl₃(50 mL)之混合物攪拌12小時。反應物接著傾入水/冰中，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用石油醚溶離之矽膠管柱純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(9.5 g, 84%)。LCMS [M+H⁺] 197。

步驟2：製備2-[(2,6-二氯嘧啶-4-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮



在室溫下將2-鉀-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(13 g, 70.19 mmol, 1.51當量)、2,4-二氯-6-(氯甲基)嘧啶(9.2 g, 46.59 mmol, 1.00當量)及N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)之混合物攪拌3小時。所得溶液用水稀釋。固體藉由過濾來收集，且在真空下乾燥，得到呈黃色固體狀之標題化合物(11.5 g, 80%)。LCMS [M+H⁺] 308。

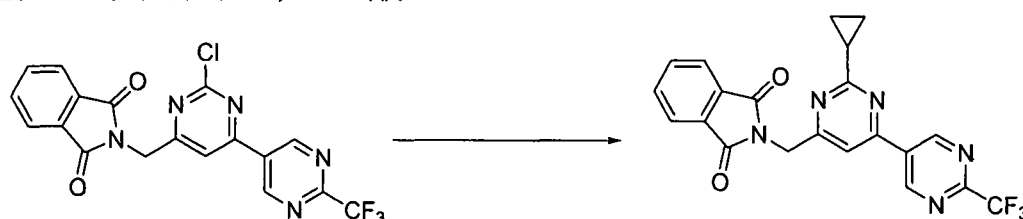
步驟3：製備2-[(2-氯-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮



在70℃下在氮氣下將2-[(2,6-二氯嘧啶-4-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(3.98 g, 12.91 mmol, 1.00當量)、5-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(2.81 g, 10.27 mmol, 0.80當量)、

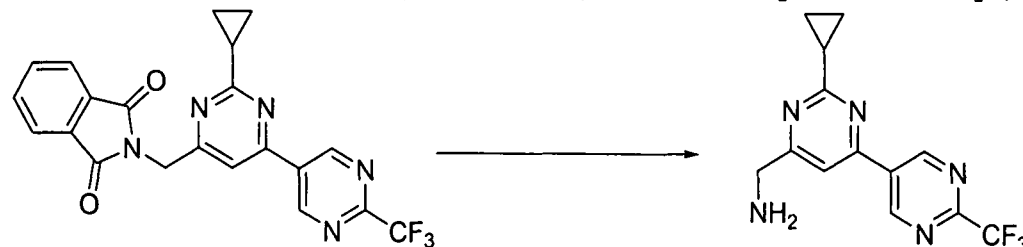
Pd(dppf)Cl_2 (945 mg, 1.29 mmol, 0.10當量)、碳酸鉀 (5.477 g, 39.63 mmol, 3.07當量) 及 *N,N*-二甲基甲醯胺 (150 mL) 之混合物攪拌 12 小時。接著濾除固體。所得溶液用鹽水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用二氯甲烷/乙酸乙酯 (50/1) 溶離之矽膠管柱純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (1.75 g, 32%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}^+]$ 420。

步驟 4：製備 2-([2-環丙基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基)-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-1,3-二酮



在 90°C 下在氮氣下將 2-([2-氯-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基)-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-1,3-二酮 (190 mg, 0.45 mmol, 1.00當量)、環丙基硼酸 (195 mg, 2.27 mmol, 5.02當量)、 Pd(dppf)Cl_2 (33 mg, 0.045 mmol, 0.10當量) 及碳酸鉀 (188 mg, 1.36 mmol, 3.01當量)、1,4-二噁烷 (10 mL) 之混合物攪拌 12 小時。濾除固體。所得溶液用鹽水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用二氯甲烷/乙酸乙酯 (50/1) 溶離之矽膠管柱純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (175 mg, 91%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}^+]$ 426。

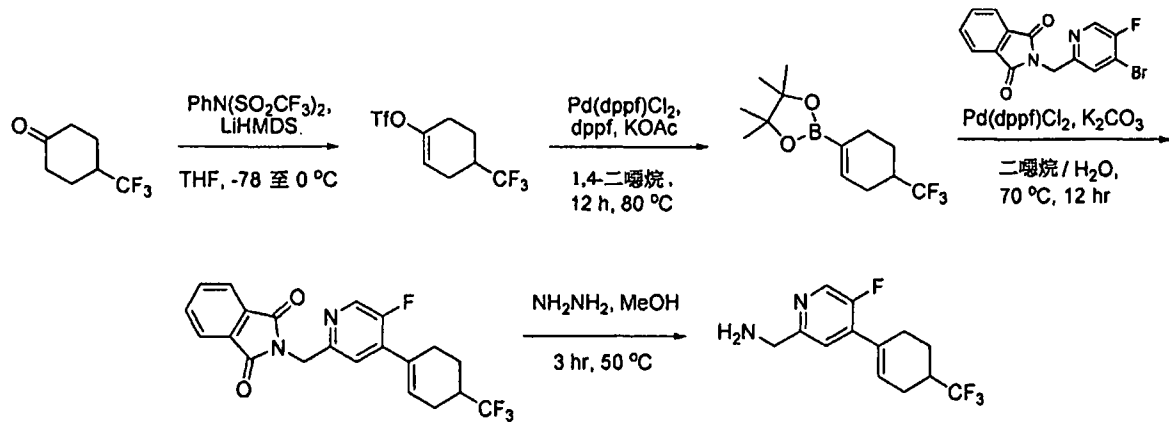
步驟 5：製備 [2-環丙基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲胺



在油浴中將 2-([2-環丙基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲

基)-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-1,3-二酮(175 mg, 0.41 mmol, 1.00當量)、甲醇(20 mL)、NH₂NH₂·H₂O(206 mg, 41.1 mmol, 10.00當量)之混合物加熱至回流後持續12小時。將所得混合物在真空下濃縮且溶解於乙酸乙酯中。濾除所沈澱之固體。在真空下濃縮所得溶液，得到呈黃色油狀物之標題化合物(121 mg)。LCMS [M+H⁺] 296。

製備 11：[5-氟-4-[4-(三氟甲基)環己-1-烯-1-基]吡啶-2-基]甲胺

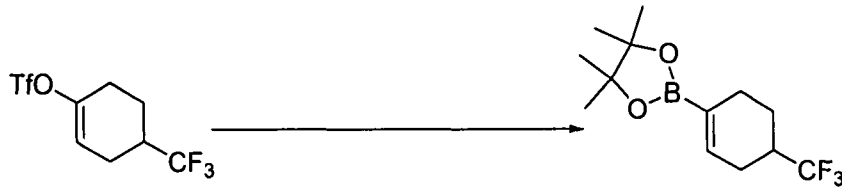


步驟 1：製備三氟甲烷磺酸 4-(三氟甲基)環己-1-烯酯



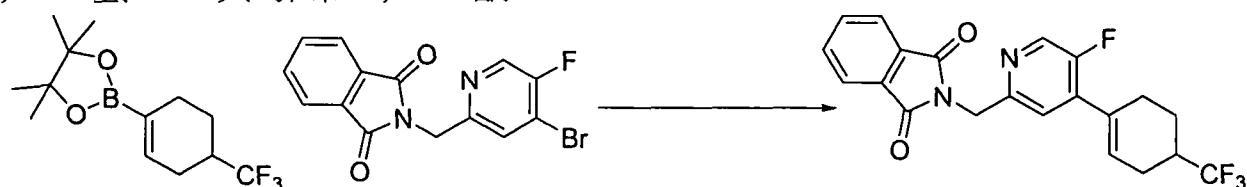
在-78℃至0℃下將4-(三氟甲基)環己-1-酮(2.17 g, 13.06 mmol, 1.00當量)、四氫呋喃(80 mL)、LiHMDS(15.7 mL, 1 M於THF中, 1.20當量)及1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲烷)磺醯基甲磺醯胺(4.67 g, 13.07 mmol, 1.00當量)之混合物攪拌9小時。混合物利用NH₄Cl水溶液淬滅。所得溶液用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。將殘餘物溶解於己烷中，用乙二醇洗滌，且在真空下濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物(2.5 g, 64%)。

步驟 2：製備 4,4,5,5-四甲基-2-(4-(三氟甲基)環己-1-烯基)-1,3,2-二氧硼啉



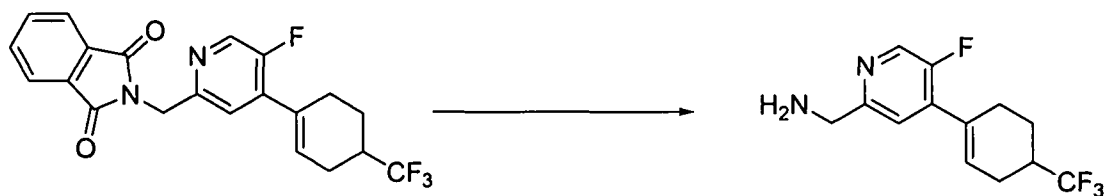
在80°C下在氮氣下將4-(三氟甲基)環己-1-烯-1-基三氟甲磺酸酯(2.24 g, 7.50 mmol, 1.00當量)、4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1,3,2-二氧硼啉(2.86 g, 11.26 mmol, 1.50當量)、Pd(dppf)Cl₂(160 mg, 0.22 mmol, 0.03當量)、dppf(125 mg, 0.23 mmol, 0.03當量)及KOAc(2.2 g, 22.42 mmol, 2.99當量)於二噁烷(50 mL)中之混合物攪拌12小時。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/20)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(1 g, 48%)LCMS [M+H⁺] 277。¹HNMR(300 MHz, CDCl₃) δ 6.53 (s, 1H), 2.37 - 1.98 (m, 7H), 1.26 (m, 12H)。

步驟3：製備2-([5-氟-4-[4-(三氟甲基)環己-1-烯-1-基]吡啶-2-基]甲基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮



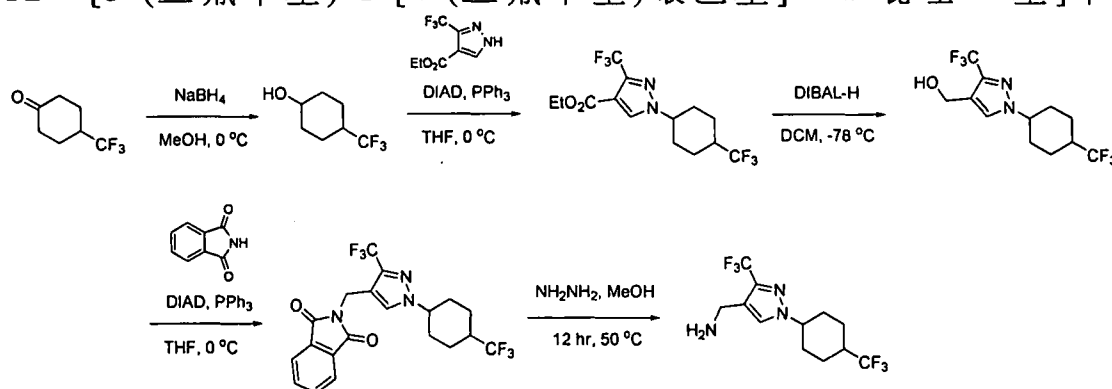
在70°C下在氮氣下將4,4,5,5-四甲基-2-[4-(三氟甲基)環己-1-烯-1-基]-1,3,2-二氧硼啉(500 mg, 1.81 mmol, 1.00當量)、2-[(4-溴-5-氟吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(668 mg, 1.99 mmol, 1.10當量)、Pd(dppf)Cl₂(132 mg, 0.18 mmol, 0.10當量)及碳酸鉀(750 mg, 5.43 mmol, 3.00當量)於二噁烷(20 mL)/水(2 mL)中之混合物攪拌12小時。所得溶液用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/10)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(750 mg)。LCMS [M+H⁺] 405。

步驟4：製備[5-氟-4-[4-(三氟甲基)環己-1-烯-1-基]吡啶-2-基]甲胺

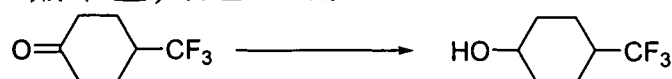


在50℃下將2-([5-氟-4-[4-(三氟甲基)環己-1-烯-1-基]吡啶-2-基]甲基)-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-1,3-二酮(735 mg, 1.82 mmol, 1.00當量)、甲醇(20 mL)及NH₂NH₂·H₂O(909 mg, 18.16 mmol, 9.99當量)之混合物攪拌3小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中。有機層藉由過濾來收集，且在真空下濃縮。此產生呈黃色油狀物之標題化合物(470 mg, 94%)。LCMS [M+H⁺] 275。

製備12：[3-(三氟甲基)-1-[4-(三氟甲基)環己基]-1*H*-吡啶-4-基]甲胺



步驟1：製備4-(三氟甲基)環己-1-醇



在0℃下在氮氣下將NaBH₄(243 mg, 6.42 mmol, 1.00當量)逐份添加至4-(三氟甲基)環己-1-酮(1.06 g, 6.38 mmol, 1.00當量)於甲醇(10 mL)中之溶液中。在0℃下攪拌所得溶液30分鐘。反應物接著藉由添加水來淬滅，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用二氯甲烷/乙酸乙酯(4/1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(300 mg, 28%)。

步驟2：製備3-(三氟甲基)-1-[4-(三氟甲基)環己基]-1*H*-吡啶-4-甲酸乙酯



在0℃下在氮氣下將DIAD(721 mg, 3.57 mmol, 2.00當量)逐滴添加至4-(三氟甲基)環己-1-醇(300 mg, 1.78 mmol, 1.00當量)、四氫呋喃(20 mL)、3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯(371 mg, 1.78 mmol, 1.00當量)及PPh₃(936 mg, 3.57 mmol, 2.00當量)之混合物中。在室溫下攪拌所得溶液12小時。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/5)溶離之矽膠管柱純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(500 mg, 78%)。LCMS [M+H⁺] 359。

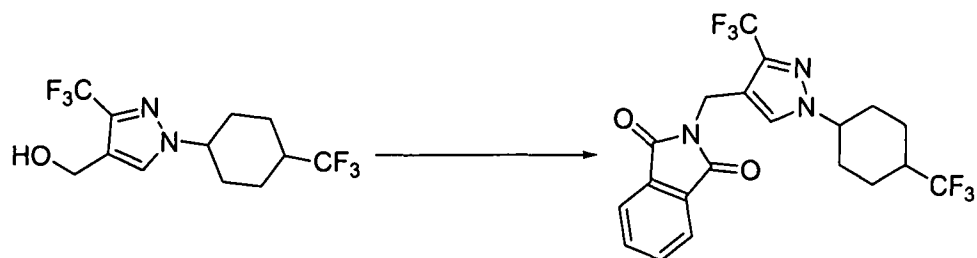
¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 - 8.05 (s, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 3H), 2.41 - 2.24 (m, 3H), 2.06 - 1.98 (m, 2H), 1.88 - 1.83 (m, 4H), 1.39 - 1.23 (m, 3H)。

步驟3：製備[3-(三氟甲基)-1-[4-(三氟甲基)環己基]-1*H*-吡唑-4-基]甲醇



在-78℃下在氮氣下將DIBAL-H(4.2 mL, 29.53 mmol, 3.01當量)逐滴添加至3-(三氟甲基)-1-[4-(三氟甲基)環己基]-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯(500 mg, 1.34 mmol, 1.00當量)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中。所得溶液在-78℃下攪拌2小時。反應物藉由添加甲醇來淬滅。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(294 mg, 67%)。LCMS [M+H⁺] 317。

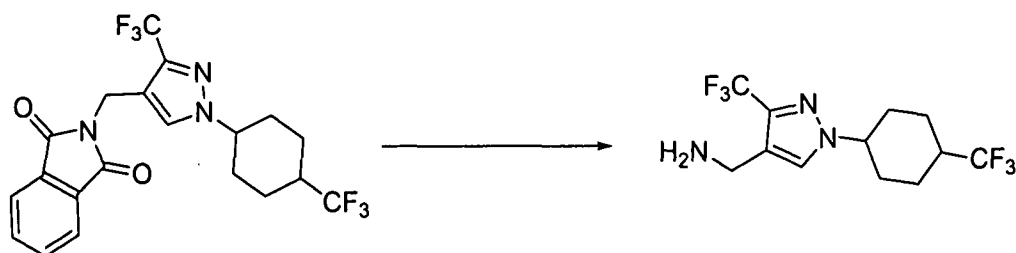
步驟4：製備2-[[3-(三氟甲基)-1-[4-(三氟甲基)環己基]-1*H*-吡唑-4-基]甲基]-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-1,3-二酮



在0℃下在氮氣下將DIAD(376 mg, 1.86 mmol, 2.00當量)逐滴添加至[3-(三氟甲基)-1-[4-(三氟甲基)環己基]-1*H*-吡唑-4-基]甲醇(294 mg, 0.93 mmol, 1.00當量)、四氫呋喃(20 mL)、2,3-二氫-1*H*-異吲哚-1,3-二酮(274 mg, 1.86 mmol, 2.00當量)及PPh₃(488 mg, 1.86 mmol, 2.00當量)之混合物中。將所得溶液在室溫下攪拌12小時,且在真空下濃縮。殘餘物藉由用二氯甲烷/石油醚(1/10)溶離之矽膠管柱純化,得到呈白色固體狀之標題化合物(280 mg, 68%)。LCMS [M+H⁺] 446。

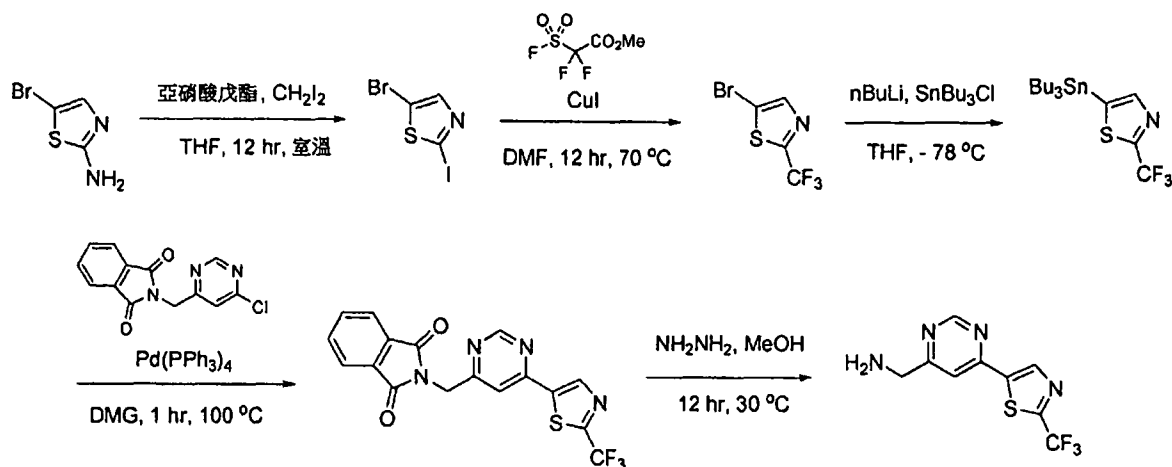
¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 - 7.80 (m, 2H), 7.73 - 7.69 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.31 - 4.26 (m, 1H), 2.33 - 2.19 (m, 3H), 1.96 - 1.74 (m, 6H)。

步驟5：製備[3-(三氟甲基)-1-[4-(三氟甲基)環己基]-1*H*-吡唑-4-基]甲胺



在50℃下將2-[[3-(三氟甲基)-1-[4-(三氟甲基)環己基]-1*H*-吡唑-4-基]甲基]-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-1,3-二酮(260 mg, 0.58 mmol, 1.00當量)、甲醇(10 mL)及NH₂NH₂·H₂O(292 mg, 5.83 mmol, 9.99當量)之混合物攪拌12小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中。有機層藉由過濾來收集,且在真空下濃縮。此產生呈黃色油狀物之標題化合物(110 mg, 60%)。LCMS [M+H⁺] 316。

製備 13：(6-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)嘧啶-4-基)甲胺

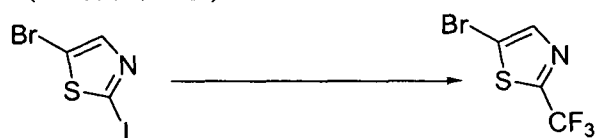


步驟 1：製備 5-溴-2-碘噻唑



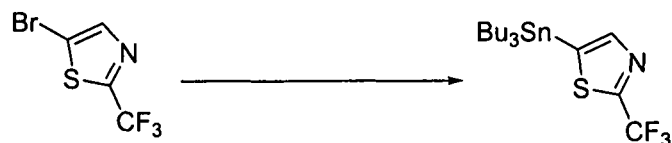
在室溫下將亞硝酸3-甲基丁酯(8.79 g, 75.03 mmol, 1.50當量)、二碘甲烷(16.07 g, 60.00 mmol, 1.20當量)及5-溴-1,3-噻唑-2-胺氫溴酸鹽(13.00 g, 50.01 mmol, 1.00當量)於THF(100 mL)中之混合物攪拌12小時。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/100)溶離之矽膠管柱純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(12.6 g, 87%)。

步驟 2：製備 5-溴-2-(三氟甲基)噻唑



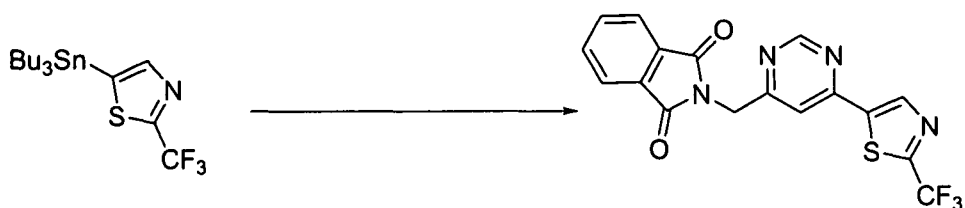
在70°C下在油浴中將5-溴-2-碘-1,3-噻唑(12.6 g, 43.46 mmol, 1.00當量)、CuI(12.4 g, 65.11 mmol, 1.5當量)、2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(12.6 g, 65.59 mmol, 1.51當量)於DMF(50 mL)中之混合物攪拌12小時。所得溶液用100 mL己烷稀釋，用鹽水洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥。此產生於約100 mL己烷中之標題化合物。

步驟 3：製備 5-(三丁基錫烷基)-2-(三氟甲基)噻唑



在 -78°C 下在氮氣下將 $n\text{-BuLi}$ (8.6 mL, 2.5 M於己烷中, 1.50當量)逐滴添加至三丁基(氯)錫烷(10.5 g, 32.3 mmol, 1.50當量)、5-溴-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑(50 ml於己烷中, 來自步驟2)於THF(100 mL)中之溶液中。將反應物在 -78°C 下攪拌1小時, 且接著在室溫下再攪拌12小時。反應物接著藉由添加水來淬滅。所得溶液用乙酸乙酯萃取, 用鹽水洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:100)溶離之矽膠管柱純化, 得到呈黃色油狀物之標題化合物(2 g, 21%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}^+]$ 444。

步驟4：製備2-((6-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)嘧啶-4-基)甲基)-異吲哚啉-1,3-二酮



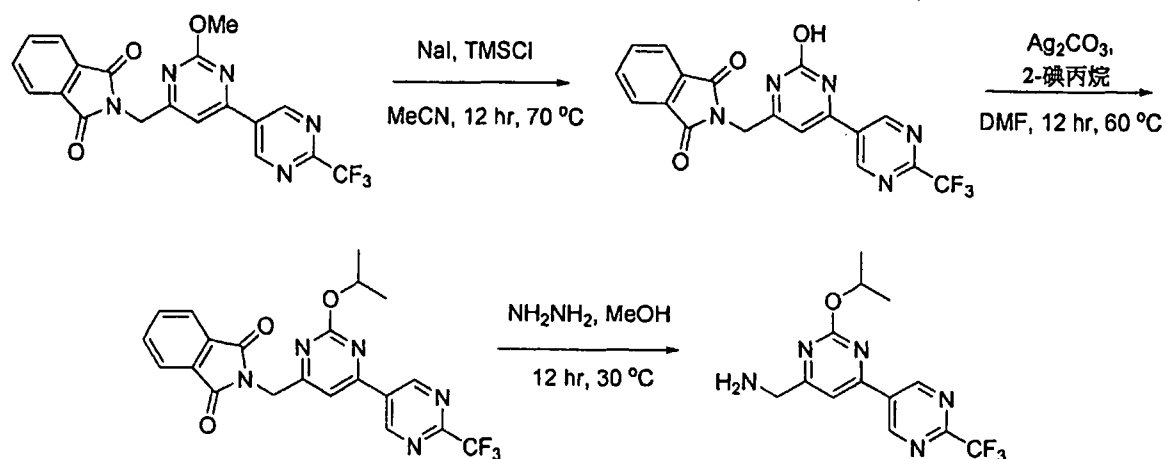
在 100°C 下在氮氣下將5-(三丁基錫烷基)-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑(500 mg, 1.13 mmol, 1.00當量)、2-[(6-氯嘧啶-4-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(1.00 g, 3.65 mmol, 3.23當量)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (400 mg, 0.35 mmol, 0.31當量)於DMF(10 mL)中之混合物用微波輻射照射1小時。所得溶液用乙酸乙酯稀釋, 用鹽水洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/3)溶離之矽膠管柱純化, 得到呈白色固體狀之標題化合物(400 mg, 91%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}^+]$ 391。

步驟5：製備(6-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)嘧啶-4-基)甲胺

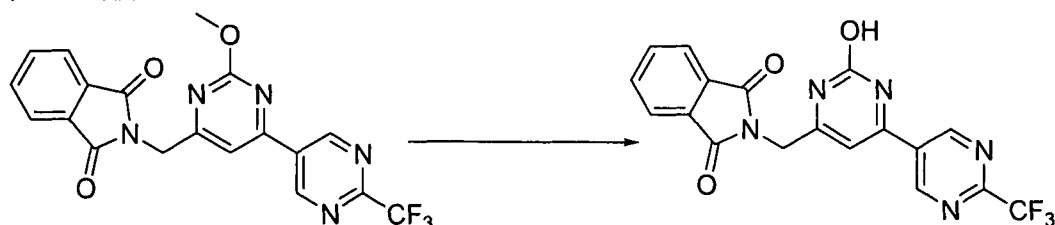


在30℃下在油浴中將2-([6-[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]嘧啶-4-基]甲基)-2,3-二氫-1*H*-異吡啶-1,3-二酮(400 mg, 1.03 mmol, 1.00當量)及NH₂NH₂·H₂O(1 g, 19.98 mmol, 19.49當量)於CH₃OH(20 mL)中之混合物攪拌12小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中。濾出固體，且用乙酸乙酯洗滌。在真空下濃縮所得混合物。此產生呈黃色油狀物之標題化合物(200 mg, 75%)。LCMS [M+H⁺] 261。

製備14：(2-異丙氧基-2'-(三氟甲基)-4,5'-聯嘧啶-6-基)甲胺



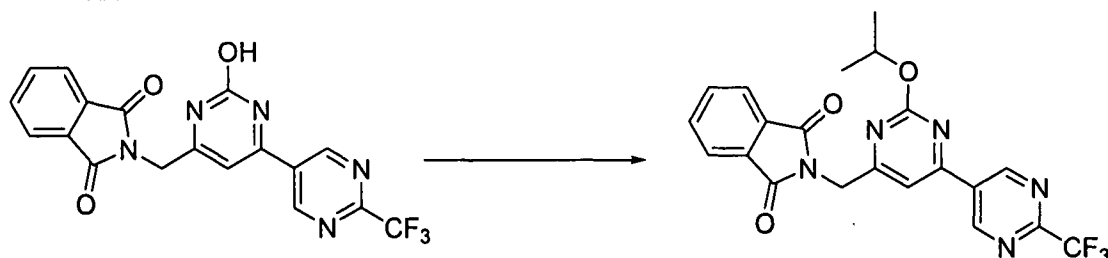
步驟1：製備2-((2-甲氧基-2'-(三氟甲基)-4,5'-聯嘧啶-6-基)甲基)-異吡啶-1,3-二酮



在70℃下在油浴中在氮氣下將2-([2-甲氧基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基)-2,3-二氫-1*H*-異吡啶-1,3-二酮(350 mg, 0.84 mmol, 1.00當量)、NaI(315.79 mg, 2.11 mmol, 2.50當量)及氯三甲基矽烷(228.88 mg, 2.11 mmol, 2.50當量)於CH₃CN(20 mL)中之混合物

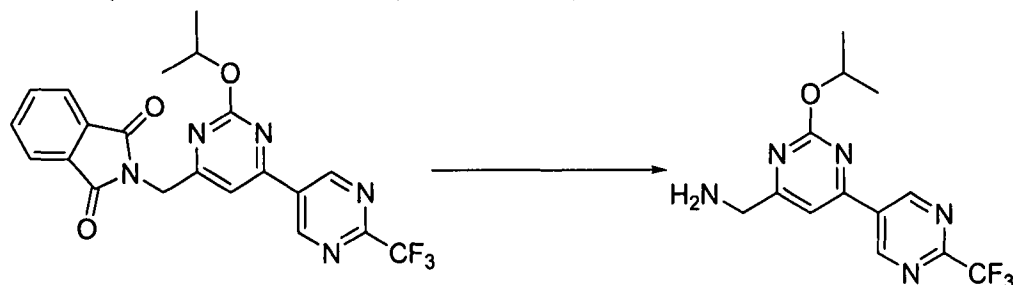
攪拌12小時。反應物接著利用水淬滅，用乙酸乙酯萃取，用飽和Na₂SO₃水溶液及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(10:1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(200 mg，59%)。LCMS [M+H⁺] 402。

步驟2：製備2-((2-羥基-2'-(三氟甲基)-4,5'-聯嘧啶-6-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮



在60℃下在油浴中將2-([2-羥基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基)-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-1,3-二酮(200 mg，0.50 mmol，1.00當量)、Ag₂CO₃(412.28 mg，1.50 mmol，3.00當量)及2-碘丙烷(169.44 mg，1.00 mmol，2.00當量)於DMF(10 mL)中之混合物攪拌12小時。濾出固體。所得溶液用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(200 mg，91%)。LCMS [M+H⁺] 444。

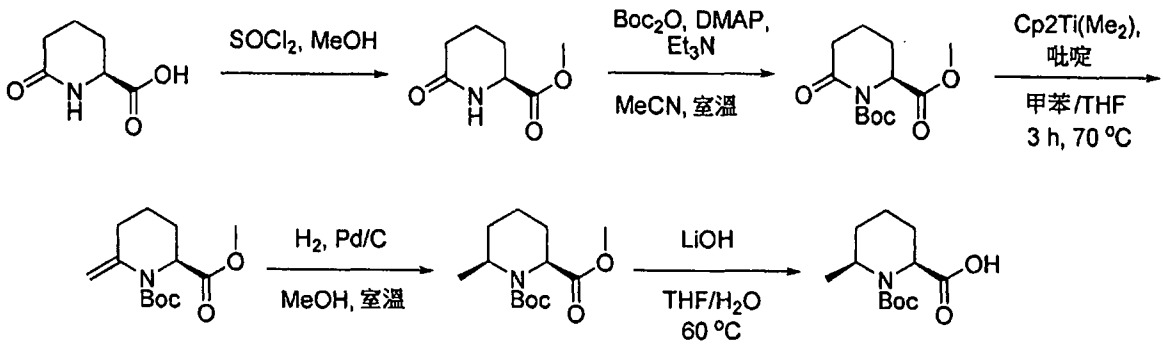
步驟3：製備(2-異丙氧基-2'-(三氟甲基)-4,5'-聯嘧啶-6-基)甲胺



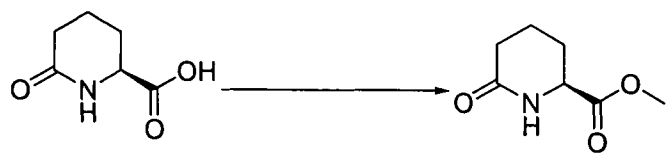
在30℃下在油浴中將2-[[2-(丙-2-基氧基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基]-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-1,3-二酮(250 mg，0.56 mmol，1.00當量)及NH₂NH₂·H₂O(564.53 mg，11.28 mmol，20.00當量)

於甲醇(20 mL)中之混合物攪拌12小時。在真空下濃縮所得混合物，且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中。濾出固體且在真空下濃縮所得溶液。此產生呈白色固體狀之標題化合物(150 mg，85%)。LCMS [M+H⁺] 314。

製備15：(2*S*,6*S*)-1-(第三丁氧基羰基)-6-甲基哌啶-2-甲酸

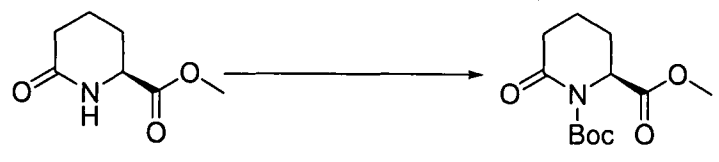


步驟1：製備(*S*)-6-側氧基哌啶-2-甲酸甲酯



在0℃下將亞硫醯氯(8.3 g，69.77 mmol，10.00當量)逐滴添加至(2*S*)-6-側氧基哌啶-2-甲酸(1 g，6.986 mmol，1.000當量)於甲醇(20 mL)中之溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌隔夜，且在真空下濃縮。溶液之pH值用飽和碳酸氫鈉調節至8。混合物用3×50 mL乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈無色油狀物之標題化合物(0.5 g，46%)。LCMS [M+H⁺] 158。

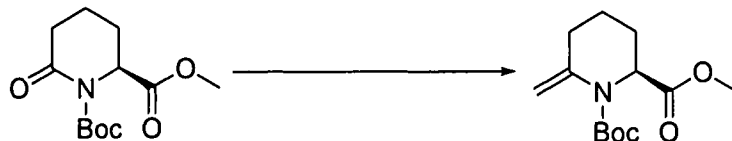
步驟2：製備(*S*)-6-側氧基哌啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲酯



在室溫下將(2*S*)-6-側氧基哌啶-2-甲酸甲酯(500 mg，3.181 mmol，1.00當量)、Boc₂O(833 mg，3.817 mmol，1.20當量)、4-二甲氨基吡啶(78 mg，0.638 mmol，0.20當量)及TEA(478 mg，4.72 mmol，1.50當量)於CH₃CN(10 mL)中之溶液攪拌隔夜。在真空下濃縮

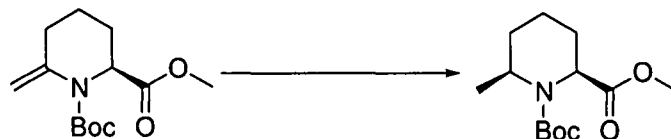
所得混合物。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:20)溶離之矽膠管柱純化，得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(580 mg, 71%)。LCMS $[M+H^+]$ 258。

步驟3：製備(*S*)-6-亞甲基哌啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲酯



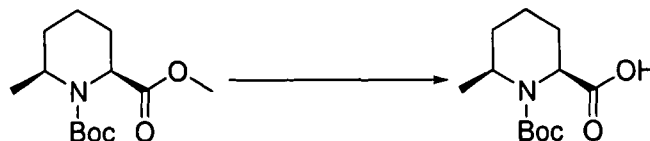
在70℃下在氬氣下將(*2S*)-6-側氧基哌啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲酯(550 mg, 2.138 mmol, 1.00當量)、雙(環戊-1,3-二烯-1-基)二甲基鈦(22 mL, 105.707 mmol, 5.00當量)及吡啶(684 mg, 8.647 mmol, 4.00當量)於甲苯(10 mL)/THF(4 mL)中之溶液攪拌3小時。所得溶液用100 mL石油醚稀釋。濾出固體。在真空下濃縮濾液。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:20)溶離之矽膠管柱純化，得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(156 mg, 29%)。LCMS $[M+H^+]$ 256。

步驟4：製備(*2S,6S*)-6-甲基哌啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲酯



將氬氣引入(*2S*)-6-亞甲基哌啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲酯(156 mg, 0.611 mmol, 1.00當量)及鈀/碳(20 mg)於10 mL甲醇中之混合物中。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。濾出固體。在真空下濃縮所得混合物。此產生150 mg(95%)呈淡黃色固體狀之標題化合物。LCMS $[M+H^+]$ 258。

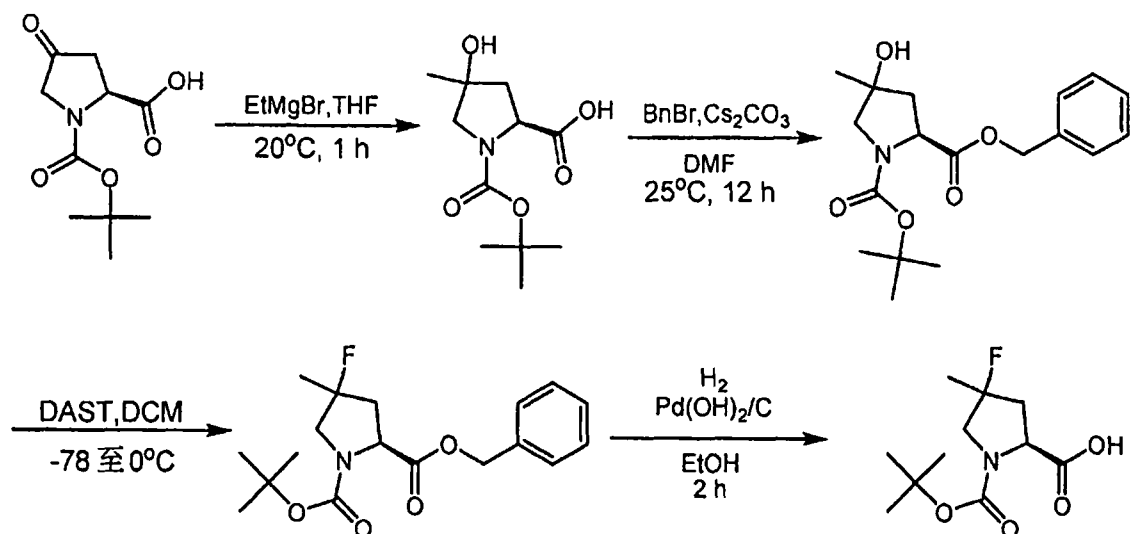
步驟5：製備(*2S,6S*)-1-(第三丁氧基羰基)-6-甲基哌啶-2-甲酸



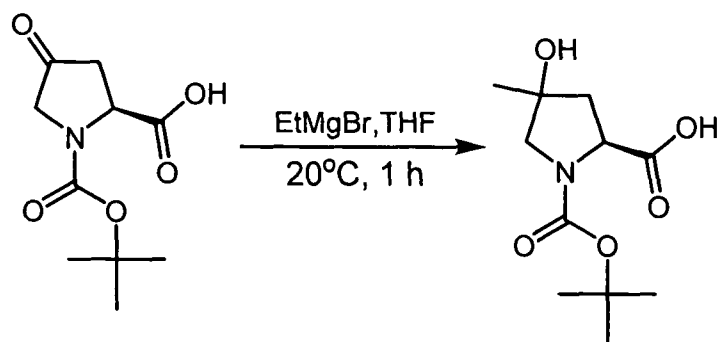
在60℃下將(*2S,6S*)-6-甲基哌啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲酯(150 mg, 0.583 mmol, 1.00當量)及LiOH(42 mg, 1.754 mmol, 3.00當量)

於四氫呋喃(5 mL)/水(5 mL)中之混合物攪拌隔夜。溶液之pH值用稀HCl調節至2。混合物用乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生110 mg(78%)呈白色固體狀之標題化合物。LCMS $[M+H^+]$ 244。

製備16：(2S,4R)-1-(第三丁氧基羰基)-4-氟-4-甲基吡咯啉-2-甲酸



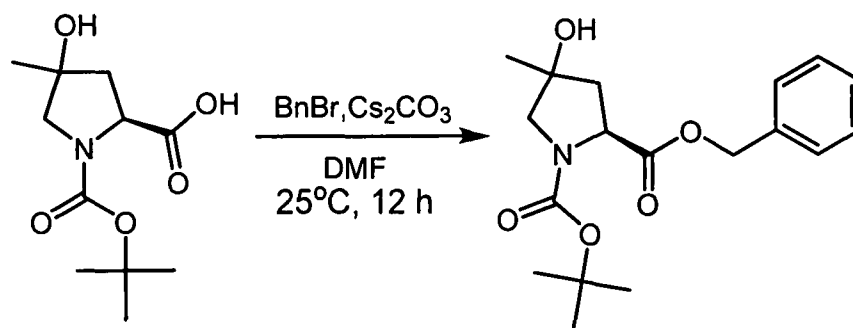
步驟1：製備(2S)-1-[(第三丁氧基)羰基]-4-羥基-4-甲基吡咯啉-2-甲酸



向用惰性氮氣氛沖洗且維持之5000 mL 4頸圓底燒瓶中放入(2S)-1-[(第三丁氧基)羰基]-4-側氧基吡咯啉-2-甲酸(219.8 g, 958.86 mmol, 1.00當量)及四氫呋喃(2000 mL)，接著在攪拌下在-20°C下經30分鐘逐滴添加溴(甲基)鎂(800 mL, 2.50當量, 3 M)。將所得溶液在20°C下攪拌1小時，用冰/鹽浴冷卻至0°C，且藉由添加2000 mL飽和NH₄Cl水溶液來淬滅。溶液之pH值用氯化氫(2 mol/L)調節至2。所得溶液用3×1500 mL乙酸乙酯萃取。合併之有機層接著用2×1000 mL鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮，得到呈灰白色泡沫狀之標

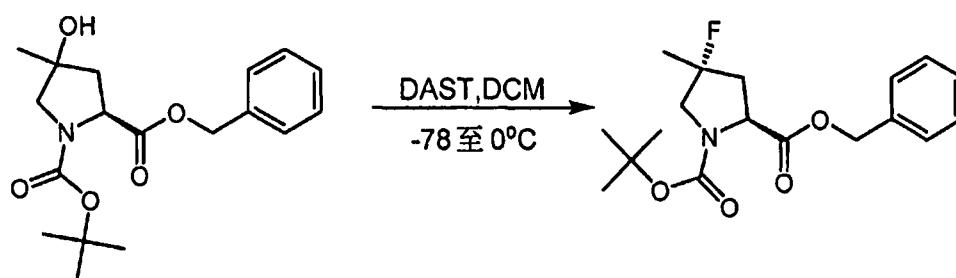
題化合物(202 g, 86%)。

步驟2：製備(2*S*)-4-羥基-4-甲基吡咯啉-1,2-二羧酸2-苯甲酯1-第三丁酯



向用惰性氮氣氛沖洗且維持之5000 mL 4頸圓底燒瓶中放入(2*S*)-1-[(第三丁氧基)羰基]-4-羥基-4-甲基吡咯啉-2-甲酸(202 g, 823.57 mmol, 1.00當量)、*N,N*-二甲基甲醯胺(3000 mL)及 Cs_2CO_3 (644.6 g, 1.98 mol, 2.40當量), 接著在攪拌下逐滴添加(溴甲基)苯(169.1 g, 988.69 mmol, 1.20當量)。將所得溶液在25°C下攪拌12小時且過濾。濾液用4000 mL H_2O 稀釋。所得溶液用3×3000 mL乙酸乙酯萃取。合併之有機層接著用5×2000 mL H_2O 洗滌, 用2×2000 mL鹽水洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 且在真空下濃縮。將為施加至用乙酸乙酯/石油醚(1:9)溶離之矽膠管柱上。粗產物(200 g)藉由急驟製備型HPLC純化, 得到呈黃色油狀物之標題化合物(103 g, 37%)。

步驟3：製備(2*S*,4*R*)-4-氟-4-甲基吡咯啉-1,2-二羧酸2-苯甲酯1-第三丁酯

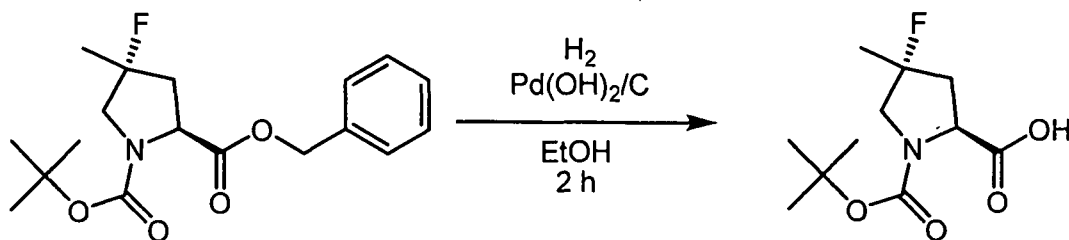


向用惰性氮氣氛沖洗且維持之2000 mL 4頸圓底燒瓶中放入(2*S*)-4-羥基-4-甲基吡咯啉-1,2-二羧酸2-苯甲酯1-第三丁酯(103 g, 307.10

mmol, 1.00當量)及二氯甲烷(1200 mL), 接著在攪拌下在-78℃下逐滴添加DAST(74.2 g, 460.33 mmol, 1.50當量)。將所得溶液之溫度逐漸升高至0℃。反應物藉由添加1000 mL飽和碳酸氫鈉水溶液來淬滅, 且接著用3×500 mL二氯甲烷萃取。合併之有機層用1×300 mL H₂O洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 且在真空下濃縮。將殘餘物施加至用乙酸乙酯/石油醚(1:40)溶離之矽膠管柱中, 得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(21 g, 20%)。

¹H NMR: (300MHz, CDCl₃): δ 7.35 (d, *J* = 3.0 Hz, 5H), 5.20 (m, 2H), 4.49 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.43 (dd, 1H), 2.57 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.55 (m, 3H), 1.400 (m, 9H)。

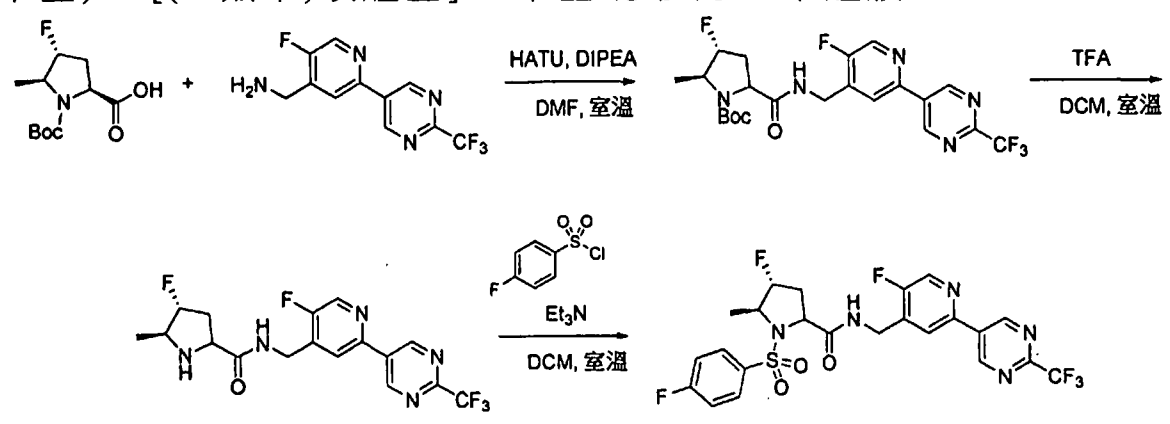
步驟4: 製備(2*S*,4*R*)-1-(第三丁氧基羰基)-4-氟-4-甲基吡咯啉-2-甲酸



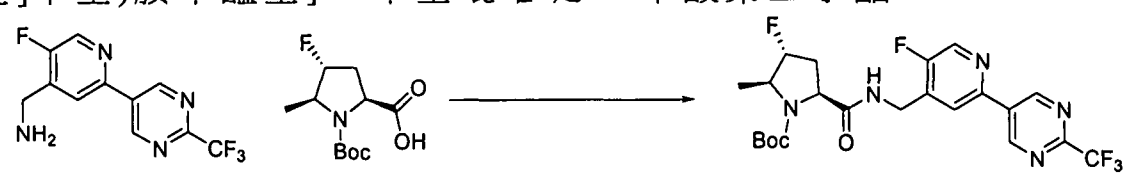
向圓底燒瓶中添加(2*S*)-4-氟-4-甲基吡咯啉-1,2-二羧酸2-苯甲酯1-第三丁酯(2.03 g, 6.02 mmol), 且將燒瓶抽空且用氮氣回填(3×)。依序添加乙醇(60 mL)及氫氧化鈣/碳(845 mg, 1.20 mmol), 且使氮氣鼓泡通過溶液5分鐘。接著添加氮氣氣球, 且使氮氣鼓泡通過溶液5分鐘。將反應混合物在氮氣氛圍下攪拌2小時。反應混合物用DCM稀釋, 且經由用DCM溶離之矽藻土過濾。在真空下濃縮濾液, 得到呈透明油狀物之標題化合物(1.49 g, 100%), 其不經進一步純化即直接使用。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.69 (s, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 1H), 3.63 (dd, *J* = 20.9, 5.1 Hz, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.10 - 1.88 (m, 1H), 1.54 - 1.42 (m, 3H), 1.42 - 1.33 (m, 9H)。

實例 1：(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-*N*-([5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺醯基]-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺

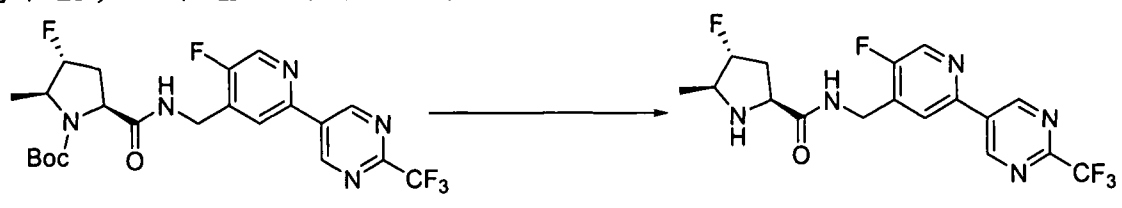


步驟 1：製備(2*S*,3*R*,5*S*)-3-氟-5-[[[5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]胺甲醯基]-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將(2*S*,4*R*,5*S*)-1-[(第三丁氧基)羰基]-4-氟-5-甲基吡咯啉-2-甲酸(1.6 g, 6.47 mmol, 1.00當量)、DIEA(2.39 g, 18.49 mmol, 2.86當量)、HATU(2.82 g, 7.42 mmol, 1.15當量)及[5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺(1.68 g, 6.17 mmol, 0.95當量)於*N,N*-二甲基甲醯胺(60 mL)中之混合物攪拌30分鐘。反應物用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/5)溶離之矽膠管柱純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(1.95 g, 60%)。LCMS [*M*+*H*⁺] 502。

步驟 2：製備(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-*N*-([5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺

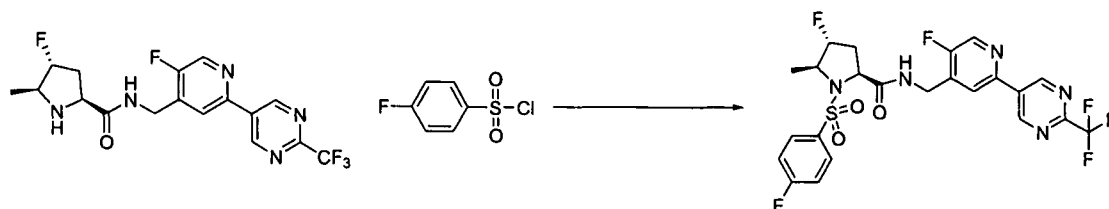


在室溫下將(2*S*,3*R*,5*S*)-3-氟-5-[[[5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]



吡啶-4-基]甲基)胺甲醯基]-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.95 g, 3.89 mmol, 1.00當量)於二氯甲烷(80 mL)/三氟乙酸(20 mL)中之混合物攪拌12小時。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物用水稀釋。溶液之pH值用飽和碳酸氫鈉溶液調節至8。所得混合物用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈黃色油狀物之標題化合物(900 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS $[M+H^+]$ 402。

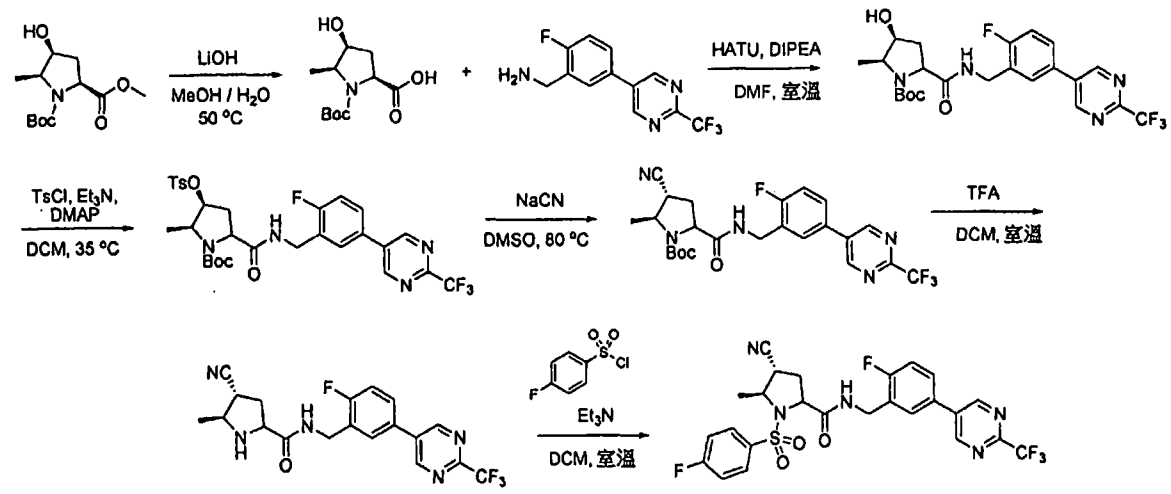
步驟3：製備(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-*N*-([5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺醯基]-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺



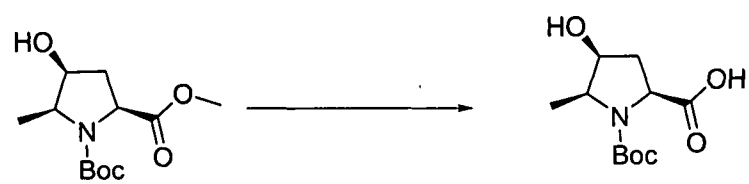
在室溫下將(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-*N*-([5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺(900 mg, 2.24 mmol, 1.00當量)、TEA(680 mg, 6.72 mmol, 3.00當量)及4-氟苯-1-磺醯氯(656 mg, 3.37 mmol, 1.50當量)於二氯甲烷(50 mL)中之混合物攪拌12小時。混合物用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用二氯甲烷/乙酸乙酯(1/5)溶離之矽膠管柱純化。將所收集之溶離份合併且在真空下濃縮。粗產物(800 mg)藉由對掌性製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(650 mg, 52%)；LCMS $[M+H^+]$ 560； ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.59 (s, 2H), 8.58 - 8.53 (s, 1H), 8.32 - 8.30 (m, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 4.88 - 4.63 (m, 3H), 4.28 - 4.22 (m, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 1H), 3.29 - 3.27 (s, 1H), 2.44 - 2.17 (m, 2H), 1.34 - 1.32 (m, 3H)。

實例2：(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟基-*N*-([2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲

基)-1-[(4-氟苯)磺醯基]-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺

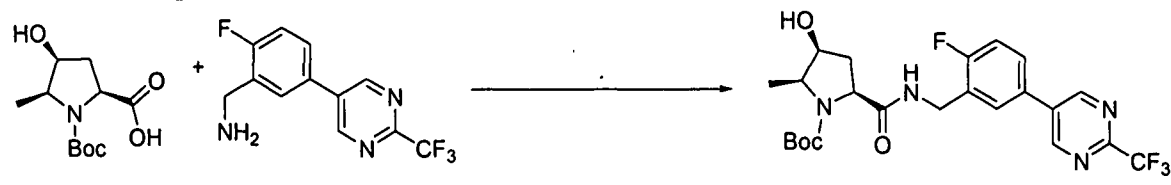


步驟1：製備(2*S*,4*S*,5*S*)-1-[(第三丁氧基)羰基]-4-羥基-5-甲基吡咯啉-2-甲醯



在50℃下將(2*S*,4*S*,5*S*)-4-羥基-5-甲基吡咯啉-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲酯(8.4 g , 32.40 mmol , 1.00當量)及LiOH(3.1 g , 129.45 mmol , 4.00當量)於甲醇(100 mL)/水(25 mL)中之混合物攪拌12小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於水中。溶液之pH值用氯化氫(1 N)調節至3。所得溶液用乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈白色固體狀之標題化合物(6.1 g , 77%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS [M+H⁺] 246。

步驟2：製備(2*S*,3*S*,5*S*)-5-[[[2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]胺甲醯基]-3-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

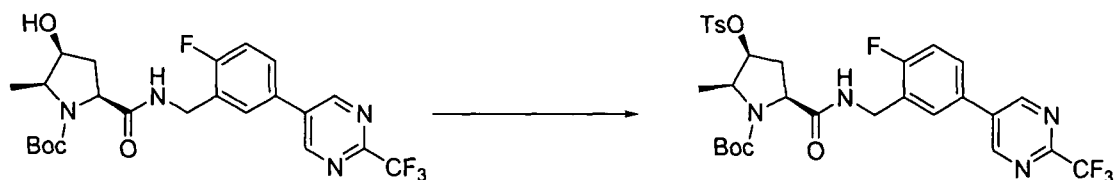


在室溫下將(2*S*,4*S*,5*S*)-1-[(第三丁氧基)羰基]-4-羥基-5-甲基吡咯啉-2-甲醯(629 mg , 2.56 mmol , 1.00當量)、2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶



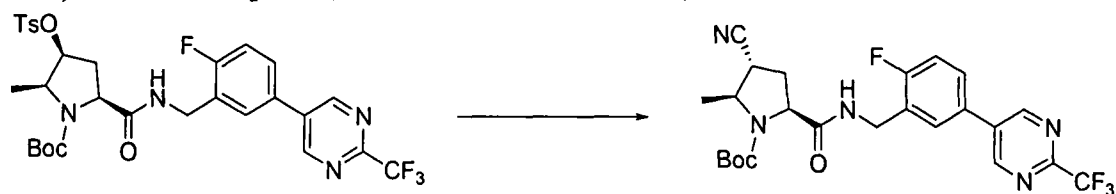
-5-基]苯基甲胺(695 mg, 2.56 mmol, 1.00當量)、HATU(1.459 g, 3.84 mmol, 1.50當量)及DIEA(660 mg, 5.11 mmol, 1.99當量)於*N,N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之混合物攪拌隔夜。所得溶液用水稀釋, 用乙酸乙酯萃取, 用鹽水洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:1)溶離之矽膠管柱純化, 得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(800 mg, 63%)。LCMS $[M+H]^+$ 499。

步驟3: 製備(2*S*,3*S*,5*S*)-5-[[[2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基)胺甲醯基]-2-甲基-3-[[[(4-甲基苯)磺醯基]氧基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



在35°C下將(2*S*,3*S*,5*S*)-5-[[[2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基)胺甲醯基]-3-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(450 mg, 0.90 mmol, 1.00當量)、4-甲苯磺醯氯(342 mg, 1.79 mmol, 1.99當量)及4-二甲胺基吡啶(109 mg, 0.89 mmol, 0.99當量)於二氯甲烷(5 mL)/TEA(181 mg, 1.79 mmol, 1.98當量)中之混合物攪拌隔夜。所得混合物用二氯甲烷稀釋, 用鹽水洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:5)溶離之矽膠管柱純化, 得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(200 mg, 34%)。LCMS $[M+H]^+$ 653。

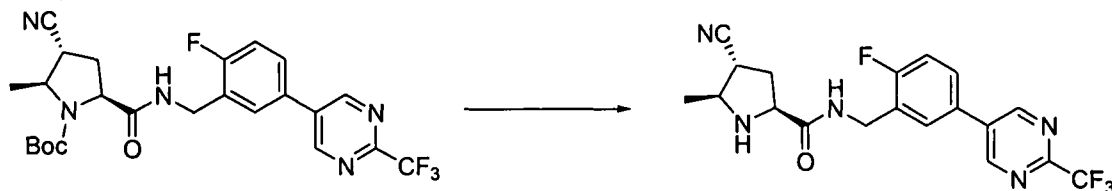
步驟4: 製備(2*S*,3*R*,5*S*)-3-氰基-5-[[[2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基)胺甲醯基]-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



在80°C下將(2*S*,3*S*,5*S*)-5-[[[2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]

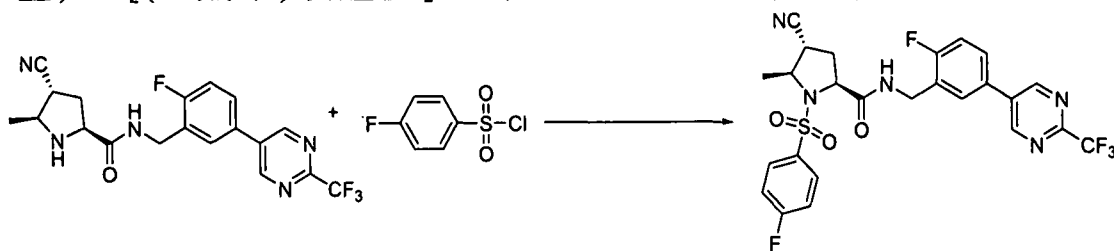
甲基)胺甲醯基]-2-甲基-3-[[[4-甲基苯)磺醯基]氧基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(200 mg, 0.31 mmol, 1.00當量)及NaCN(75 mg, 1.53 mmol, 4.99當量)於DMSO(5 mL)中之混合物攪拌隔夜。所得溶液用水稀釋, 用乙酸乙酯萃取, 用鹽水洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:1)溶離之矽膠管柱純化, 得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(100 mg, 粗物質)。LCMS $[M+H^+]$ 508。

步驟5: 製備(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氰基-*N*-([2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基)-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺



在室溫下將(2*S*,3*R*,5*S*)-3-氰基-5-[[[2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]胺甲醯基]-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(90 mg, 0.18 mmol, 1.00當量)於二氯甲烷(10 mL)/三氟乙酸(2 mL)中之溶液攪拌隔夜。所得溶液在真空下濃縮, 且殘餘物用水稀釋。溶液之pH值用飽和碳酸氫鈉溶液調節至8。所得混合物用乙酸乙酯萃取, 用鹽水洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 且在真空下濃縮。此產生呈淡黃色油狀物之標題化合物(40 mg, 55%)。LCMS $[M+H^+]$ 408。

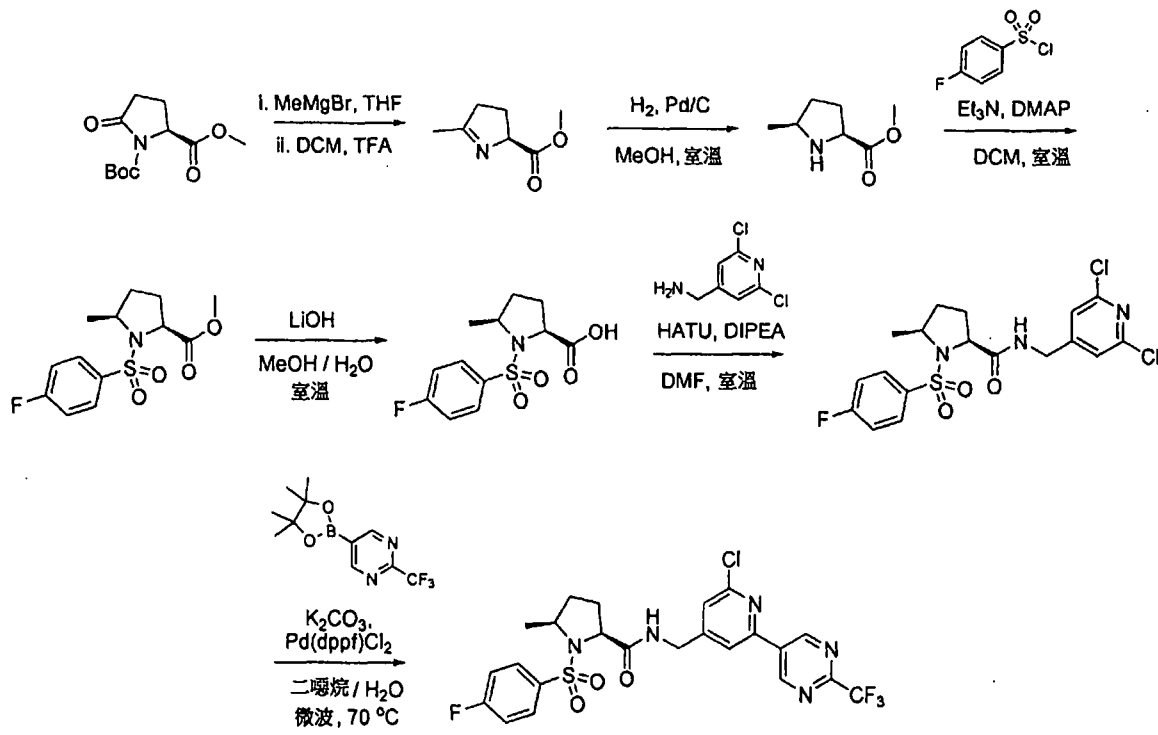
步驟6: 製備(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氰基-*N*-([2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺醯基]-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺



在室溫下將(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氰基-*N*-([2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基)-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺(90 mg, 0.22 mmol, 1.00當量)

及4-氟苯-1-磺醯氯(85.7 mg, 0.44 mmol, 1.99當量)於二氯甲烷(5 mL)/TEA(44.6 mg, 0.44 mmol, 1.99當量)中之混合物攪拌隔夜。所得溶液用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物依序藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:1)溶離之矽膠管柱及製備型HPLC純化，得到呈灰白色固體之標題化合物(3.3 mg, 3%)。LCMS $[M+H]^+$ 566; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.12 (s, 2H), 7.94 - 7.90 (m, 2H), 7.72 - 7.70 (m, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 4H), 4.79 - 4.74 (m, 1H), 4.64 - 4.58 (m, 1H), 4.32 - 4.29 (m, 1H), 3.80 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.81 - 2.63 (m, 2H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 1.58 (s, 3H)。

實例3：(2*S*,5*S*)-*N*-([2-氯-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺醯基]-5-甲基吡咯啶-2-甲醯胺



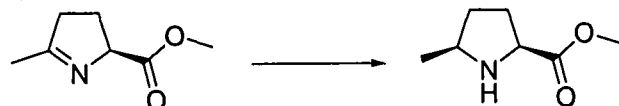
步驟1：製備(2*S*)-5-甲基-3,4-二氫-2*H*-吡咯-2-甲酸甲酯



在-40℃下在氮氣下將MeMgBr(34.3 mL, 3 M於乙醚中, 1.20當

量)逐滴添加至經攪拌之(2*S*)-5-側氧基吡咯啉-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲酯(25 g, 102.77 mmol, 1.00當量)於四氫呋喃(120 mL)中之溶液中。將反應物在-40℃下攪拌2小時且在室溫下攪拌隔夜。混合物利用NH₄Cl水溶液淬滅，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。將殘餘物再溶解於二氯甲烷(100 mL)及三氟乙酸(25 mL)中。將所得溶液在室溫下攪拌隔夜，且在真空下濃縮。此產生呈淡黃色油狀物之標題化合物(20 mg, 粗物質)。MS [M+H⁺] 142。

步驟2：製備(2*S*,5*S*)-5-甲基吡咯啉-2-甲酸甲酯



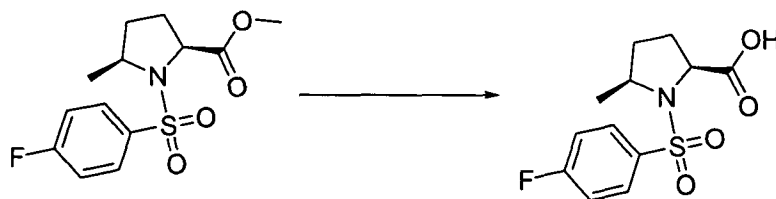
在室溫下在氫氣下將(2*S*)-5-甲基-3,4-二氫-2*H*-吡咯-2-甲酸甲酯(41g, 290.44 mmol, 1.00當量)及鈀/碳(1 g)於甲醇(120 mL)中之混合物攪拌隔夜。將固體濾出，且在真空下濃縮液體。此產生呈白色固體狀之標題化合物(40 g, 粗物質)。LCMS [M+H⁺] 144。

步驟3：製備(2*S*,5*S*)-1-[(4-氟苯)磺醯基]-5-甲基吡咯啉-2-甲酸甲酯



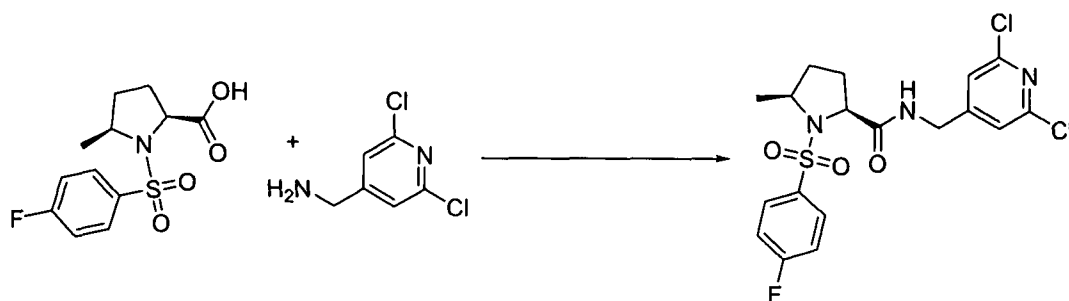
在室溫下將(2*S*,5*S*)-5-甲基吡咯啉-2-甲酸甲酯(35 g, 244.44 mmol, 1.50當量)、TEA(66.5 g, 657.18 mmol, 4.000當量)、4-二甲胺基吡啶(2 g, 16.37 mmol, 0.10當量)及4-氟苯-1-磺醯氯(31.5 g, 161.86 mmol, 1.00當量)於二氯甲烷(400 mL)中之混合物攪拌1小時。所得溶液用二氯甲烷稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:4)溶離之矽膠管柱純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(18.8 g, 26%)。LCMS [M+H⁺] 302。

步驟4：製備(2*S*,5*S*)-1-[(4-氟苯)磺醯基]-5-甲基吡咯啉-2-甲酸



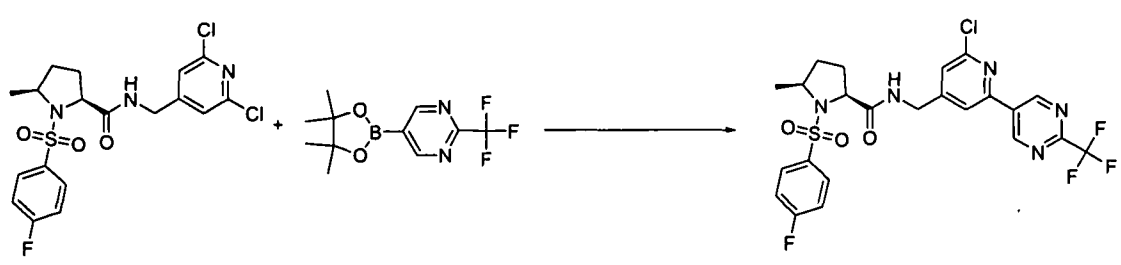
在室溫下將(2*S*,5*S*)-1-[(4-氟苯)磺醯基]-5-甲基吡咯啉-2-甲酸甲酯(18.8 g, 62.39 mmol, 1.00當量)及LiOH(3 g, 125.27 mmol, 2.00當量)於甲醇(60 mL)/水(40 mL)中之混合物攪拌12小時。在真空下濃縮混合物。將殘餘物溶解於水中。溶液之pH值用稀HCl調節至3。混合物用二氯甲烷萃取，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈白色固體狀之標題化合物(1.9 g)。LCMS [$M+H^+$] 288。

步驟5：製備(2*S*,5*S*)-*N*-[(2,6-二氯吡啶-4-基)甲基]-1-[(4-氟苯)磺醯基]-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺



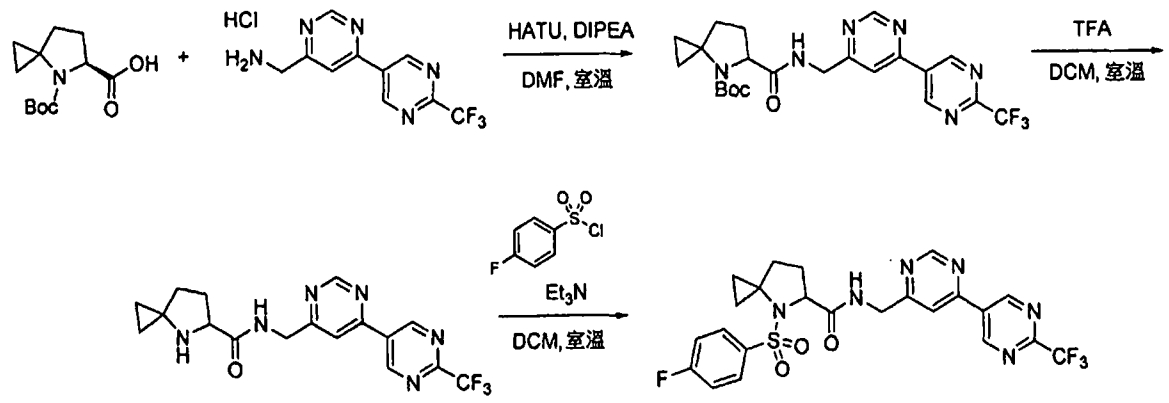
在室溫下將(2*S*,5*S*)-1-[(4-氟苯)磺醯基]-5-甲基吡咯啉-2-甲酸(3 g, 10.44 mmol, 1.00當量)、HATU(4.7 g, 12.36 mmol, 1.20當量)、DIEA(2.6 g, 20.12 mmol, 2.00當量)及(2,6-二氯吡啶-4-基)甲胺(2 g, 11.30 mmol, 1.10當量)於*N,N*-二甲基甲醯胺(100 mL)中之混合物攪拌1小時。所得溶液用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(3.6 g, 77%)。LCMS [$M+H^+$] 446。

步驟6：製備(2*S*,5*S*)-*N*-([2-氯-6-[2-(三氟甲基)嘓啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺醯基]-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺



在70℃下在氮氣下將(2*S*,5*S*)-*N*-[(2,6-二氯吡啶-4-基)甲基]-1-[(4-氟苯)磺醯基]-5-甲基吡咯啶-2-甲醯胺(3.5 g, 1.00當量)、5-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(1.5 g, 0.70當量)、Pd(dppf)Cl₂(574 mg, 0.10當量)及碳酸鉀(3.2 g, 3.00當量)於1,4-二噁烷(20 mL)/水(2 mL)中之混合物用微波輻射照射30分鐘。在真空下濃縮所得混合物。所得溶液用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(2:3)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(520.5 mg)。LCMS[M+H]⁺ 558.2；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.56 (s, 2H), 7.94 - 7.91 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 4.94 - 4.90 (m, 1H), 4.44 - 4.40 (s, 1H), 4.19 - 4.16 (s, 1H), 3.75 - 3.70 (s, 1H), 2.21 - 2.18 (m, 1H), 1.77 - 1.68 (s, 2H), 1.56 - 1.49 (m, 4H)。

實例4：(5*S*)-4-[(4-氟苯)磺醯基]-*N*-([6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基)-4-氮雜螺[2.4]庚烷-5-甲醯胺



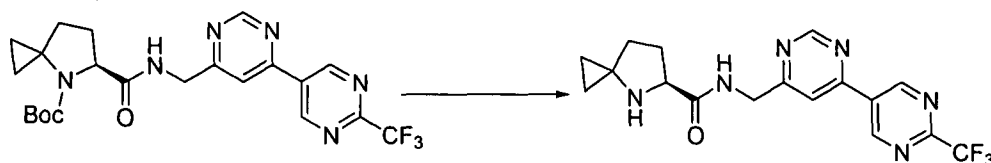
步驟8：製備(5*S*)-5-[[[6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基)胺甲醯基]-4-氮雜螺[2.4]庚烷-4-甲酸第三丁酯





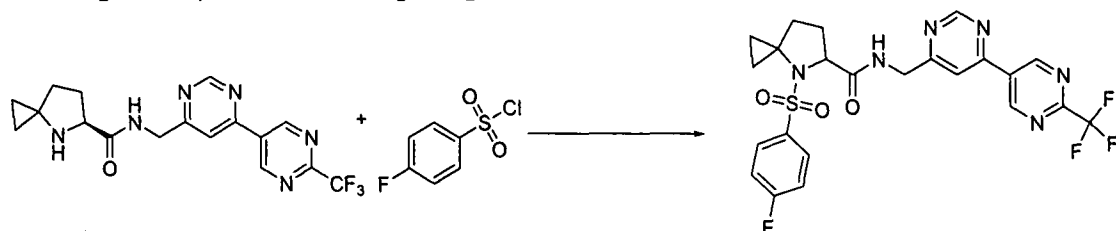
在室溫下將(5*S*)-4-[(第三丁氧基)羰基]-4-氮雜螺[2.4]庚烷-5-甲酸(290 mg, 1.20 mmol, 1.00當量)、DIEA(466 mg, 3.61 mmol, 3.00當量)、HATU(686 mg, 1.80 mmol, 1.50當量)及[6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲胺(153 mg, 0.60 mmol, 0.45當量)於*N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之混合物攪拌30分鐘。所得溶液用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/4)溶離之矽膠管柱純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(395 mg, 69%)。LCMS $[M+H]^+$ 479。

步驟9：製備*N*-([6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基)-4-氮雜螺[2.4]庚烷-5-甲醯胺



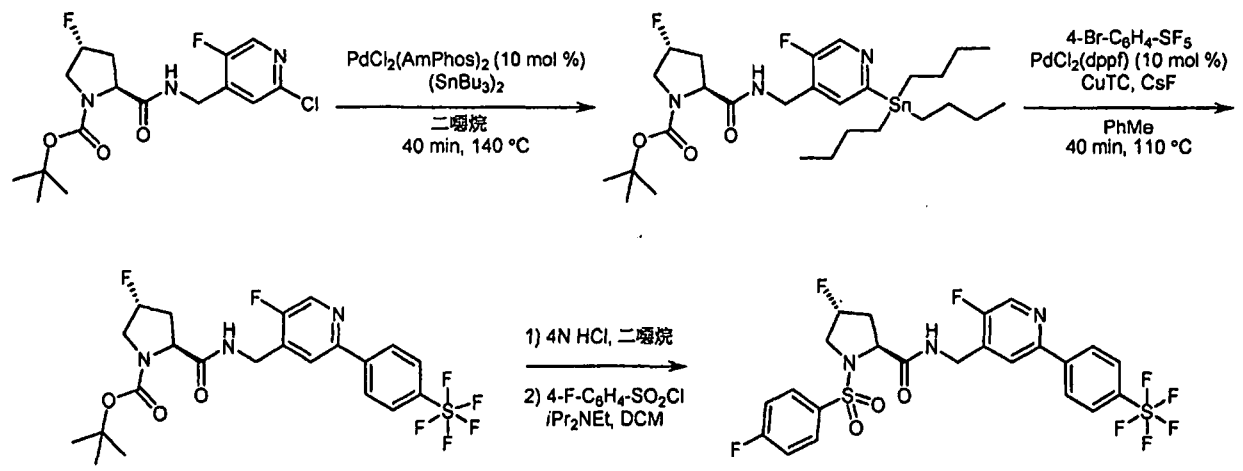
在室溫下將三氟乙酸(5 mL)逐滴添加至5-[(6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基)胺甲醯基]-4-氮雜螺[2.4]庚烷-4-甲酸第三丁酯(390 mg, 0.82 mmol, 1.00當量)於二氯甲烷(25 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌30分鐘後，所得混合物在真空下濃縮，用飽和碳酸氫鈉稀釋，用乙酸乙酯萃取，且用鹽水洗滌。有機物經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈棕色油狀物之標題化合物(140 mg, 粗物質)。LCMS $[M+H]^+$ 379。

步驟10：製備(5*S*)-4-[(4-氟苯)磺醯基]-*N*-([6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基)-4-氮雜螺[2.4]庚烷-5-甲醯胺

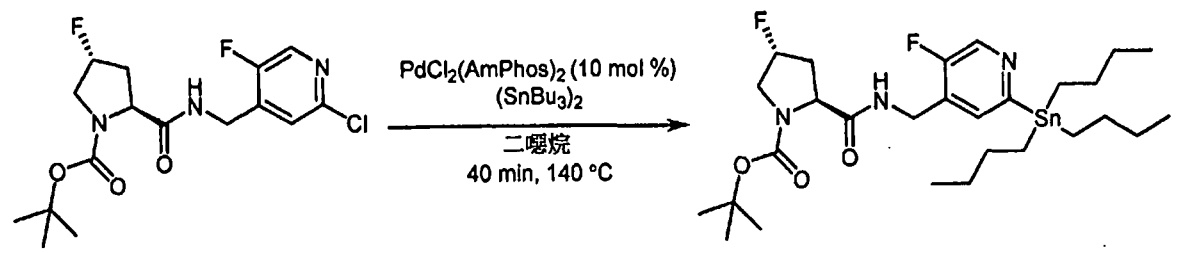


將4-氟苯-1-磺醯氯(88 mg, 0.452 mmol, 1.222當量)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液逐滴添加至(5*S*)-*N*-([6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基)-4-氮雜螺[2.4]庚烷-5-甲醯胺(140 mg, 0.370 mmol, 1.000當量)、四氫呋喃(7 mL)之混合物及碳酸氫鈉(90 mg, 1.07 mmol, 2.9當量)於水(8 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌40分鐘後，所得混合物用鹽水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。粗產物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(22.2 mg, 11%)。LCMS [*M*+*H*⁺] 549；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.69 (s, 2H), 9.32 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 2H), 7.53 - 7.52 (m, 1H), 7.33 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.13 - 5.07(m, 1H), 4.54 - 4.48(m, 2H), 2.40 - 2.29(m, 2H), 2.15 - 2.10(m, 1H), 1.28 - 1.17(m, 2H), 0.97- 0.88 (m, 2H), 0.62 - 0.57 (m, 1H)。

實例 59：(2*S*,4*R*)-4-氟-*N*-[[5-氟-2-[4-(五氟-硫基)苯基]-4-吡啶基]甲基]-1-(4-氟苯基)磺醯基-吡咯啉-2-甲醯胺

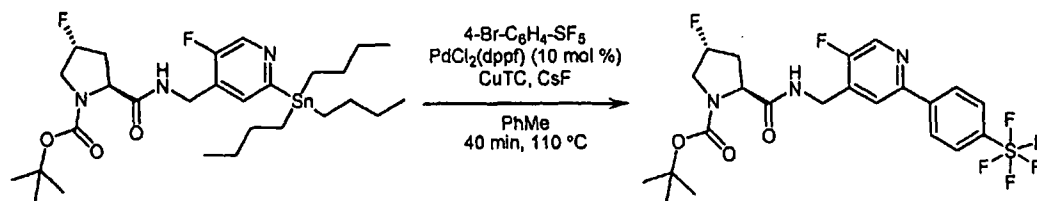


步驟1：製備(2*S*,4*R*)-4-氟-2-[(5-氟-2-三丁基錫烷基-4-吡啶基)甲基胺甲醯基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



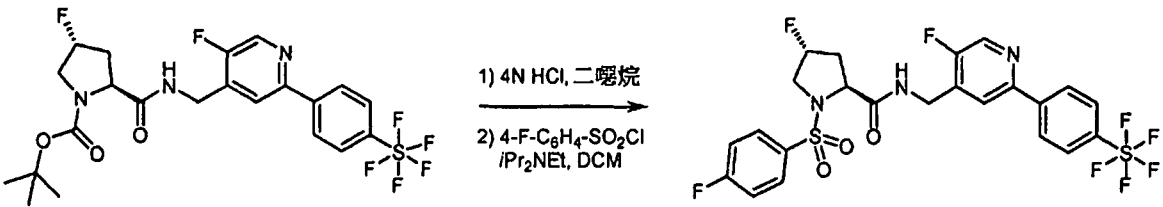
向小瓶中添加(2S,4R)-2-[(2-氟-5-氟-4-吡啶基)甲基胺甲醯基]-4-氟-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(269 mg, 0.716 mmol)及雙(二-第三丁基(4-二甲胺基苯基)膦)二氯鈣(II)(53 mg, 0.072 mmol)。依序添加1,4-二噁烷(3.6 mL)及雙(三丁基錫)(0.80 mL, 1.56 mmol)。將反應混合物在微波照射下加熱至140°C後持續30分鐘，接著用二氯甲烷稀釋，經由矽藻土過濾，用二氯甲烷溶離，且在真空下濃縮濾液。將殘餘物吸附至二氧化矽上，且藉由急驟管柱層析用0-50% EtOAc/庚烷純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(152 mg, 34%)，使其靜置固化。

步驟2：製備(2S,4R)-4-氟-2-[[5-氟-2-[4-(五氟-硫基)苯基]-4-吡啶基]甲基胺甲醯基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



向含有(2S,4R)-4-氟-2-[(5-氟-2-三丁基錫烷基-4-吡啶基)甲基胺甲醯基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(71.9 mg, 0.114 mmol)之小瓶中添加甲苯(2.0 mL)、(4-溴苯基)-五氟硫烷(38.7 mg, 0.137 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈣(II)二氯甲烷錯合物(9.5 mg, 0.0114 mmol)、噻吩-2-甲酸銅(I)(34.0 mg, 0.171 mmol)及氟化銫(34.7 mg, 0.228 mmol)。將小瓶加蓋，且使氮氣鼓泡通過5分鐘，且接著將反應混合物在微波中在110°C下加熱40分鐘。反應混合物經由矽藻土過濾，用DCM溶離。濾液用飽和碳酸氫銨水溶液洗滌，且水層用DCM(2×)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空下濃縮。將殘餘物吸附至二氧化矽上，且藉由急驟管柱層析用0-100% EtOAc/庚烷純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(27.4 mg, 44%)。

步驟3：製備(2S,4R)-4-氟-N-[[5-氟-2-[4-(五氟-硫基)苯基]-4-吡啶基]甲基]-1-(4-氟苯基)磺醯基-吡咯啉-2-甲醯胺

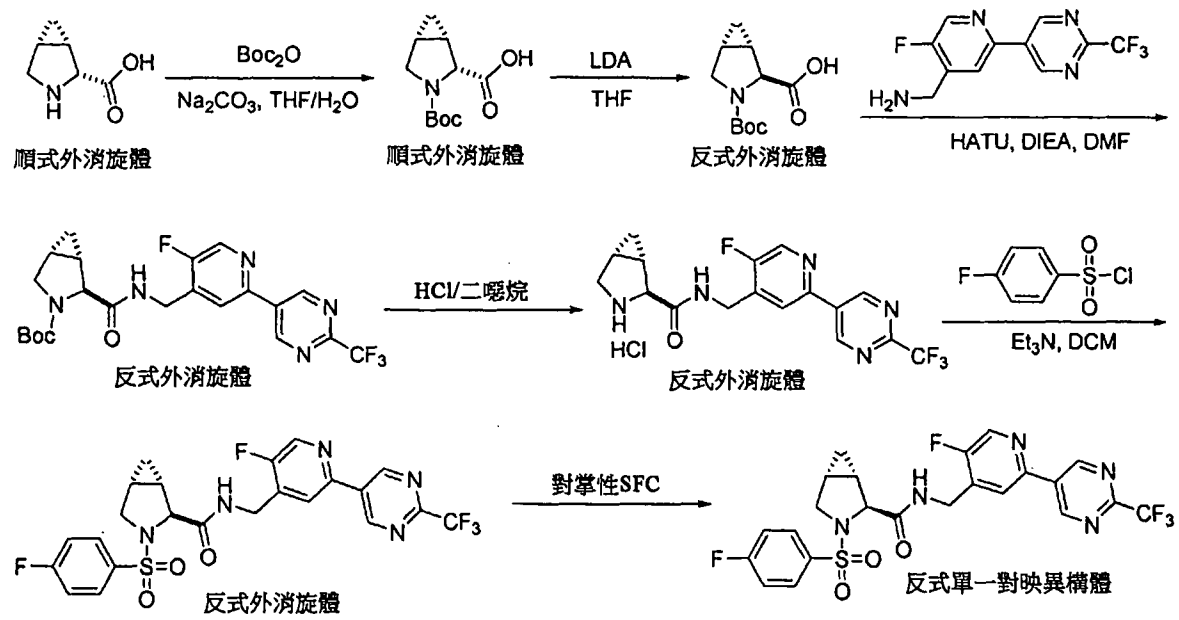


向(2S,4R)-4-氟-2-[[5-氟-2-[4-(五氟-硫基)苯基]-4-吡啶基]甲基胺甲酯基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(27.4 mg, 0.0504 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液中添加含鹽酸(4 mol/L)之1,4-二噁烷(0.3 mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應混合物在真空下濃縮，且用二氯甲烷(1.5 mL)稀釋。添加4-氟苯磺醯氯(10.8 mg, 0.0555 mmol)及三乙胺(0.021 mL, 0.151 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應混合物用DCM及水稀釋，且分離各層，且水層用DCM(2×)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空下濃縮。殘餘物藉由RP-HPLC純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(23.3 mg, 77%)。

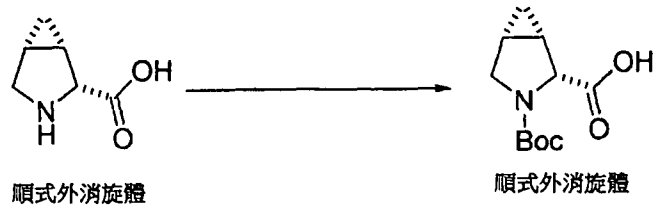
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.03 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.11 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.05 - 7.91 (m, 4H), 7.54 - 7.41 (m, 2H), 5.30 - 5.11 (m, 1H), 4.51 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.23 (dd, *J* = 10.0, 7.1 Hz, 1H), 3.79 - 3.55 (m, 2H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.21 - 1.98 (m, 1H)。

實例68：(1S,2S,5R)-N-((5-氟-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-3-(4-氟苯磺醯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲酯胺



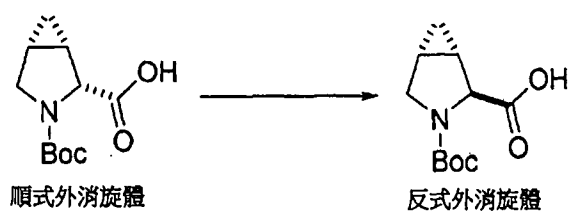


步驟1：製備3-(第三丁氧基羰基)-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸



在0℃下將Boc₂O(10 g，45.820 mmol，1.15當量)添加至3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸(5 g，39.326 mmol，1.00當量)、水(100 mL)及碳酸鈉(11 g，103.785 mmol，2.50當量)於四氫呋喃(100 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。反應物用水淬滅，且用乙酸乙酯洗滌。水層用1 M HCl酸化至pH 2，且所得混合物用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物 7 g(78%)。LCMS [M+H⁺] 228。

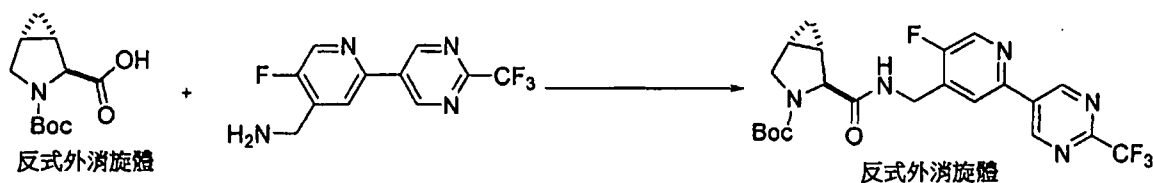
步驟2：製備3-(第三丁氧基羰基)-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸(反式)



在攪拌下在-78℃下在氮氣下將n-BuLi(2.5 M)(9 mL，95.54

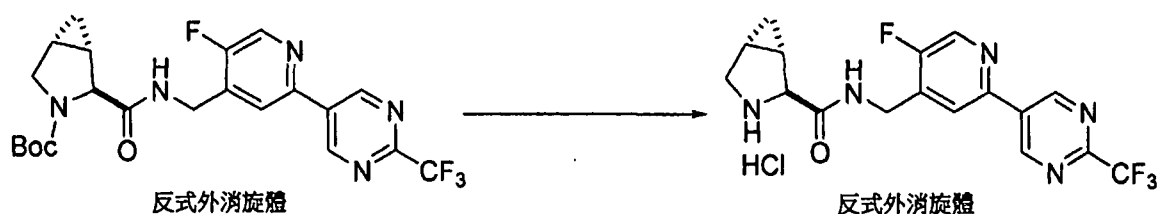
mmol, 1.50當量)逐滴添加至雙(丙-2-基)胺(2.2 g, 21.74 mmol, 1.50當量)於四氫呋喃(80 mL)中之溶液中。在-50℃至-60℃下攪拌所得溶液30分鐘。接著在-60℃下逐滴添加3-[(第三丁氧基)羰基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸(3.2 g, 14.081 mmol, 1.00當量)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液, 且在0℃下攪拌所得混合物4小時。反應物用水淬滅。水層用乙酸乙酯洗滌, 且用1 M HCl酸化至pH 2。所得混合物用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾, 且濃縮。此產生呈黃色固體狀之標題化合物(2.5 g)。LCMS $[M+H^+]$ 228。

步驟3: 製備2-((5-氟-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基胺甲醯基)-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁酯(反式)



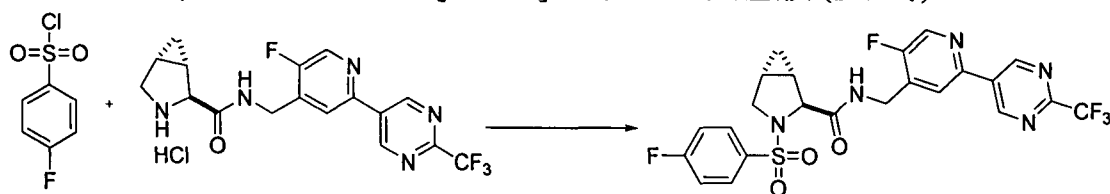
在室溫下將HATU(40 g, 105.20 mmol, 1.20當量)分批添加至經攪拌之3-[(第三丁氧基)羰基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸(20 g, 88.00 mmol, 1.00當量)、[5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺(24 g, 88.17 mmol, 1.00當量)及DIEA(34 g, 263.07 mmol, 3.00當量)於N,N-二甲基甲醯胺(150 mL)中之溶液中持續2小時。反應物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾, 且濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:1)溶離之矽膠管柱純化, 得到呈白色固體狀之標題化合物(40 g)(94%)。LCMS $[M+H^+]$ 482。

步驟4: 製備N-((5-氟-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺鹽酸鹽(反式)



在室溫下將(1S,5R)-2-[[[5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)胺甲磺基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁酯(40 g, 83.084 mmol, 1.00當量)於氯化氫飽和之二噁烷(500 mL)中之溶液攪拌隔夜。在真空下濃縮所得混合物。此產生36 g呈黃色粗固體狀之標題化合物。LCMS $[M+H^+]$ 382。

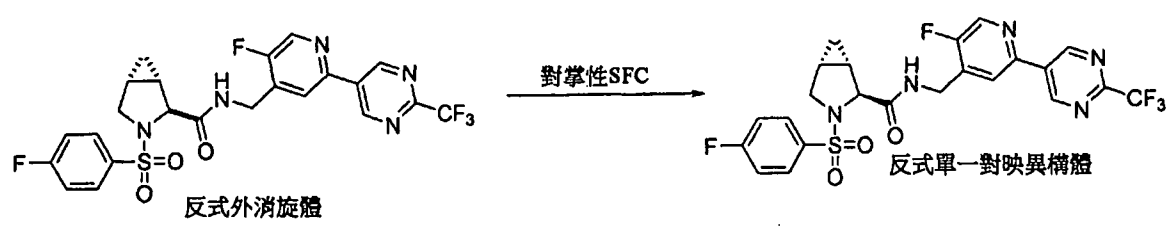
步驟5：製備N-((5-氟-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-3-(4-氟苯磺醯基)-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(反式)



將含4-氟苯-1-磺醯氯(19 g, 97.631 mmol, 1.20當量)之二氯甲烷(300 mL)添加至N-([5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺鹽酸鹽(35 g, 83.78 mmol, 1.00當量)及TEA(42 g, 415.06 mmol, 5.00當量)於300 mL二氯甲烷中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌3小時，用500 mL H_2O 洗滌，經硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。固體藉由添加乙酸乙酯來沈澱。固體藉由過濾來收集。此產生24.9 g(55%)呈白色固體狀之標題化合物。LCMS $[M+H^+]$ 540。

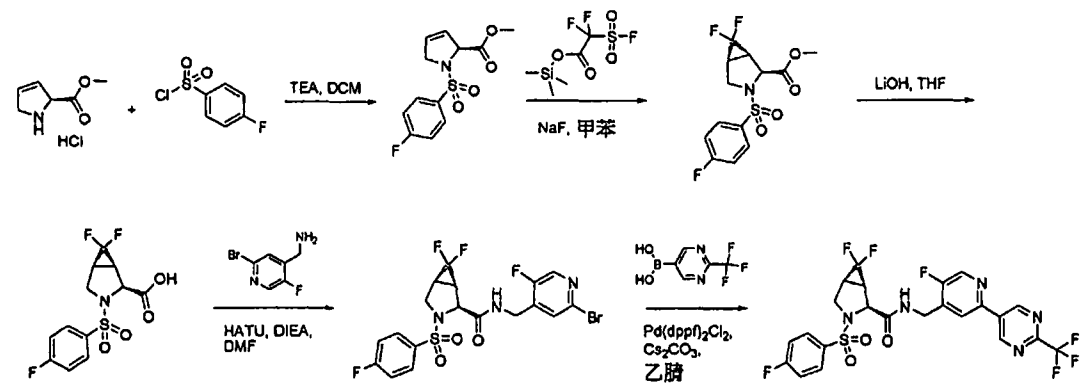
1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.62 (s, 2H), 8.93 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 4.57 (dd, $J = 16.6, 6.2$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J = 16.7, 5.7$ Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.78 - 3.75 (m, 1H), 3.50- 3.33 (m, 1H), 1.58 (dt, $J = 7.7, 3.8$ Hz, 2H), 0.57- 0.52(m, 1H), -0.86 (q, $J = 4.5$ Hz, 1H)。

步驟6：製備(1S,2S,5R)-N-((5-氟-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-3-(4-氟苯磺醯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺

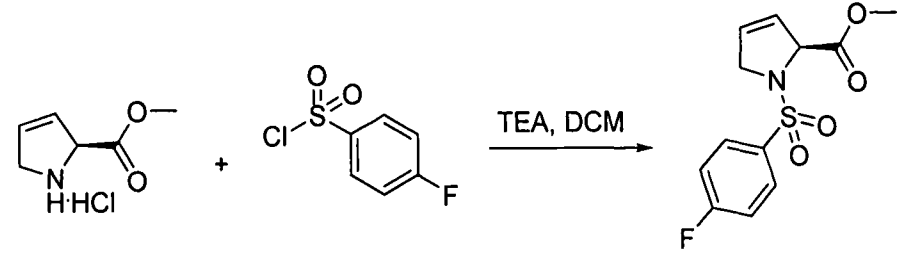


N-((5-氟-2-(2-(三氟甲基)吡啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-3-(4-氟苯磺醯基)-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(反式)之對掌性純化使用 Waters-Thar 350 SFC儀器執行。所用對掌性管柱為使用5微米粒子填充之Phenomenex Cellulose-4。純化在等度條件下用以0.1%氫氧化氨調節之70%二氧化碳及30%甲醇運作。總流動速率在設定在100巴下之背壓調節器下為每分鐘200公克。發現活性對映異構體為溶離之第3峰。30 g外消旋體獲得呈白色固體狀之標題單一對映異構體(13.17 g)。

實例 71：(1S,2S,5R)-6,6-二氟-N-((5-氟-2-(2-(三氟甲基)吡啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-3-((4-氟苯基)磺醯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺



步驟 1：製備(S)-1-((4-氟苯基)磺醯基)-2,5-二氫-1H-吡咯-2-甲酸甲酯



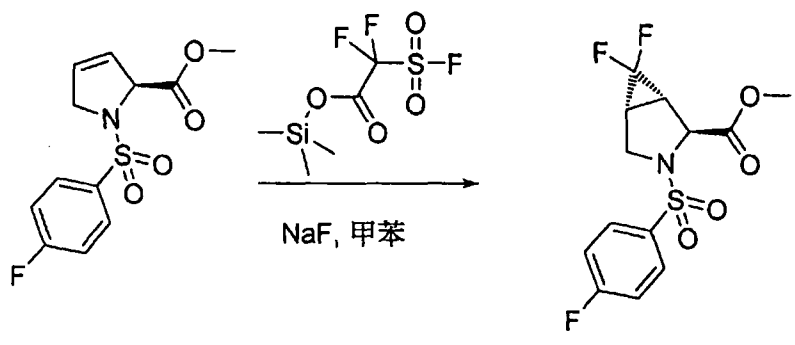
在0℃下向(2S)-2,5-二氫-1H-吡咯-2-甲酸甲酯鹽酸鹽(250 mg，1.53 mmol)於二氯甲烷(3.00 mL)中之溶液中逐滴添加三乙胺(1.06 mL，7.64 mmol)及4-氟苯磺醯氯(607 mg，3.05 mmol)。在室溫下攪拌



反應混合物1小時。反應物接著用水淬滅，且用乙酸乙酯萃取。粗產物藉由急驟層析(EtOAc/庚烷在40% EtOAc下溶離)純化，得到標題化合物(292 mg，67%產率)。

MS-ESI: [M+H]⁺ 285.9

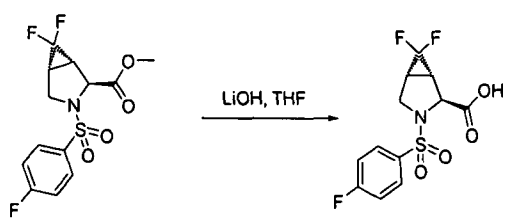
步驟2：製備(1S,2S,5R)-6,6-二氟-3-((4-氟苯基)磺醯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸甲酯



(2S)-1-(4-氟苯基)磺醯基-2,5-二氫吡咯-2-甲酸甲酯(765 mg，2.681 mmol)於甲苯(0.54 mL，5.02 mmol)中之溶液添加氟化鈉(34 mg，0.81 mmol)。將反應物在120℃下加熱30分鐘，接著經2小時添加2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸三甲基矽烷酯(1.12 mL，5.36 mmol)，接著在120℃下再攪拌2小時。反應物用飽和碳酸鈉淬滅，且用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且經由旋轉蒸發器濃縮。粗產物藉由急驟層析(EtOAc/庚烷在50% EtOAc下溶離)純化，得到標題化合物(140 mg，11.7%產率)。

MS-ESI: [M+H]⁺ 335.9

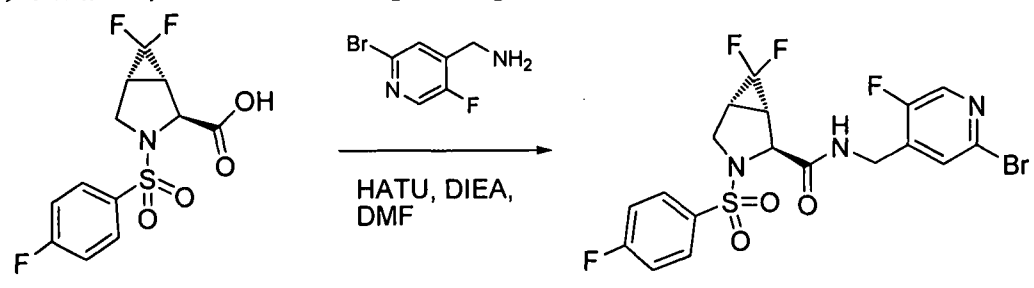
步驟3：製備(1S,2S,5R)-6,6-二氟-3-((4-氟苯基)磺醯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸



向(1R,4S,5S)-6,6-二氟-3-(4-氟苯基)磺醯基-3-氮雜雙環[3.1.0]己

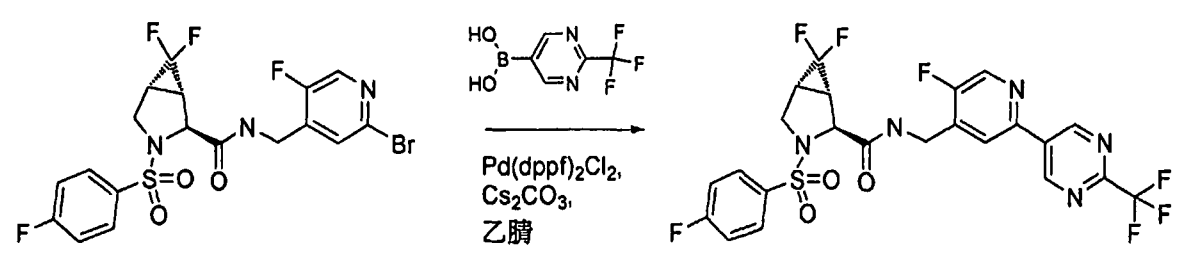
烷-4-甲酸甲酯(140 mg, 0.42 mmol)於四氫呋喃(2.8 mL)及水(2.8 mL)中之溶液中添加水合氫氧化鋰(21.0 mg, 0.501 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時。LCMS展示完全轉化成產物。反應物藉由添加飽和氯化銨來淬滅，用乙酸乙酯萃取，且濃縮有機層，得到標題化合物(134 mg, 100%產率)，其不經進一步純化。MS-ESI: [M+H]⁺ 321.9

步驟4：製備(1S,2S,5R)-N-((2-溴-5-氟吡啶-4-基)甲基)-6,6-二氟-3-((4-氟苯基)磺醯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺



向(1R,4S,5S)-6,6-二氟-3-(4-氟苯基)磺醯基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-4-甲酸(81 mg, 0.252 mmol)及2-溴-5-氟吡啶-4-基)甲胺(58.6 mg, 0.278 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(1.00 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(0.088 mL, 0.504 mmol)及HATU(117 mg, 0.303 mmol)。接著在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應物用水淬滅，且用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且經由旋轉蒸發器濃縮，得到標題化合物(128 mg, 100%產率)，其不經進一步純化。MS-ESI: [M+H]⁺ 507.9

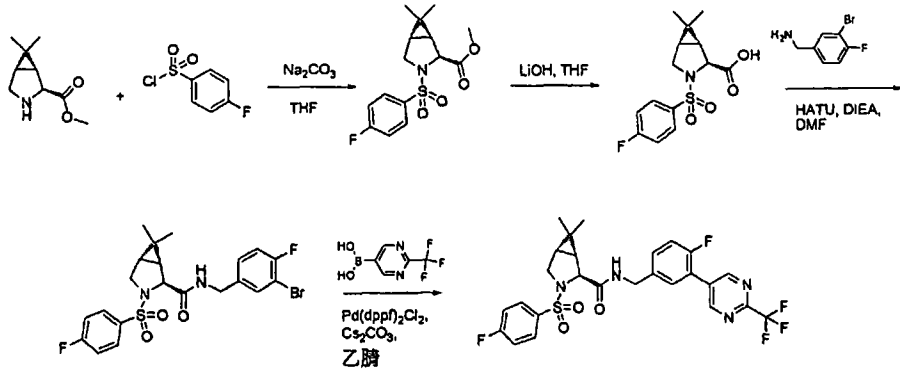
步驟5：製備(1S,2S,5R)-6,6-二氟-N-((5-氟-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-3-((4-氟苯基)磺醯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺



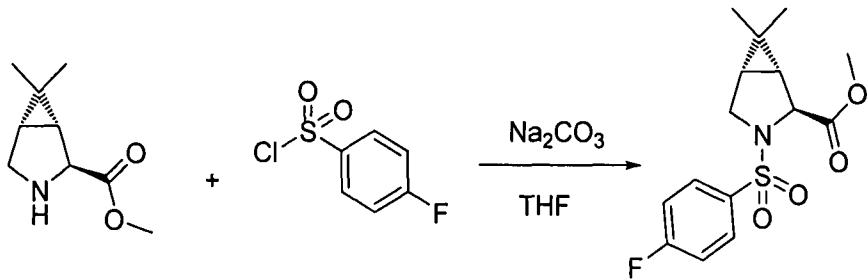
將2-(三氟甲基)嘧啶-5-基磺酸(92 mg, 0.45 mmol)、(1R,4S,5S)-N-[(2-溴-5-氟-4-吡啶基)甲基]-6,6-二氟-3-(4-氟苯基)磺醯基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-4-甲醯胺(192 mg, 0.378 mmol)、碳酸鉀(246 mg, 0.756 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)二氯甲烷加合物(31.5 mg, 0.0378 mmol)於乙腈(3.0 mL)及水(1.5 mL)中之溶液脫氣。接著在95℃下加熱反應混合物2小時。反應物經由矽藻土過濾，濃縮，且藉由急驟層析(MeOH/DCM在8% MeOH下溶離)純化。藉由逆相HPLC純化，得到標題化合物(62.7 mg, 27.7%產率)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 576.2

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.61 - 9.57 (s, 2H), 9.13 - 9.05 (m, 1H), 8.81 - 8.77 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.22 - 8.16 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 4.62 - 4.49 (m, 2H), 4.48 - 4.45 (m, 1H), 3.99 - 3.89 (m, 1H), 3.69 - 3.63 (m, 1H), 2.75 - 2.64 (m, 2H)。

實例78：(1S,4S,5R)-3-(4-氟苯基)磺醯基-N-[[4-氟-3-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-4-甲醯胺

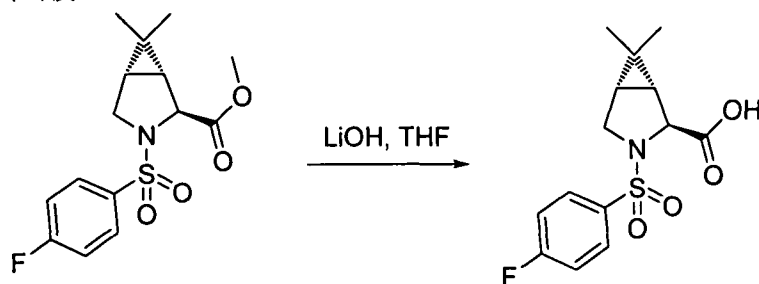


步驟1：製備(1R,2S,5S)-3-(4-氟苯磺醯基)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸甲酯



在0℃下向含有(1S,4S,5R)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-4-甲酸甲酯鹽酸鹽(390 mg, 1.90 mmol)於四氫呋喃(3.8 mL)及1.0 M碳酸鈉水溶液(4.74 mL, 4.74 mmol)之小瓶中添加4-氟苯磺醯氯(442.8 mg, 2.28 mmol)。接著將反應混合物在0℃下攪拌1小時。反應物用水淬滅，接著用乙酸乙酯萃取。有機層接著經硫酸鈉乾燥，過濾，且經由旋轉蒸發器濃縮。粗產物藉由急驟層析(EtOAc/庚烷)純化，得到標題化合物(580 mg, 93.4%產率)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 328.0

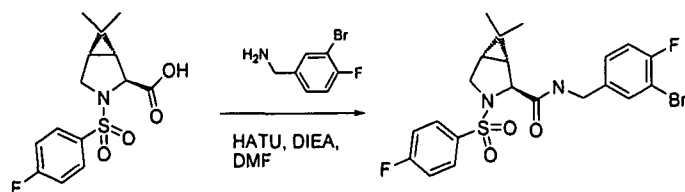
步驟2：製備(1R,2S,5S)-3-((4-氟苯基)磺醯基)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸



向(1S,4S,5R)-3-(4-氟苯基)磺醯基-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-4-甲酸甲酯(580 mg, 1.77 mmol)於四氫呋喃(12.0 mL)及水(12.0 mL)中之溶液中添加水合氫氧化鋰(89.20 mg, 2.13 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時。LCMS展示完全轉化成產物。濃縮反應物，得到標題化合物(555 mg, 100%產率)，其不經進一步純化。

MS-ESI: $[M+H]^+$ 313.9

步驟3：(1R,2S,5S)-N-(3-溴-4-氟苯基)-3-((4-氟苯基)磺醯基)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲酰胺

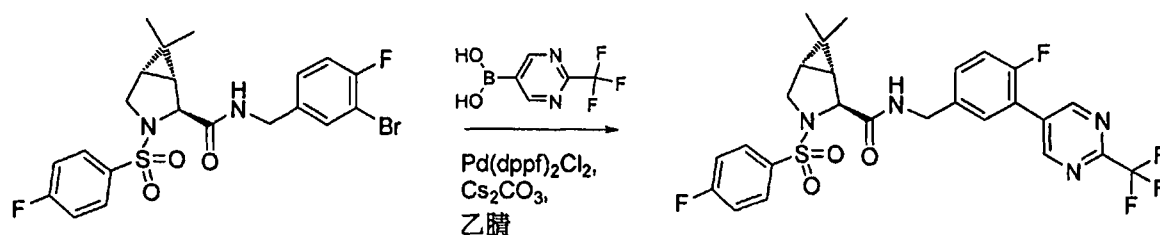


向(1S,4S,5R)-3-(4-氟苯基)磺醯基-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-4-甲酸(97 mg, 0.31 mmol)及3-溴-4-氟苯基胺鹽酸鹽(83.6

mg, 0.341 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(1.3 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(0.0810 mL, 0.464 mmol)及HATU(144 mg, 0.37 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應物接著用水淬滅，且用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且經由旋轉蒸發器濃縮，得到標題化合物(155 mg, 100%產率)，其不經進一步純化。

MS-ESI: $[M+H]^+$ 499.0

步驟4：(1R,2S,5S)-N-(4-氟基-3-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)苯甲基)-3-((4-氟苯基)磺醯基)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺



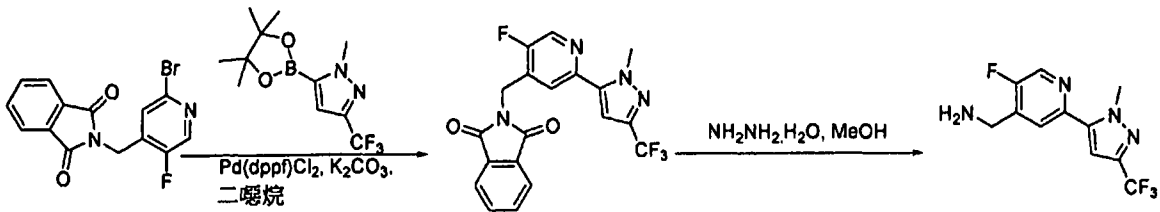
將2-(三氟甲基)嘧啶-5-基硼酸(75 mg, 0.370 mmol)、(1S,4S,5R)-N-[(3-溴-4-氟-苯基)甲基]-3-(4-氟苯基)磺醯基-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-4-甲醯胺(154 mg, 0.3084 mmol)、碳酸銨(201.0 mg, 0.617 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)二氯甲烷加合物(26 mg, 0.031 mmol)於乙腈(3.0 mL)及水(1.5 mL)中之溶液脫氣。接著在95°C下加熱反應混合物2小時。反應物經由矽藻土過濾，且粗產物藉由急驟層析(MeOH/DCM)純化。最終產物接著藉由逆相層析法純化，得到標題化合物(28 mg, 17%產率)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 567.2

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.29 - 9.24 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 8.80 - 8.74 (m, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 2H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 3H), 4.45 - 4.30 (m, 2H), 4.10 - 4.03 (s, 1H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 3.23 - 3.17 (m, 1H), 1.54 - 1.46 (m, 1H), 1.38 - 1.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 0.96 - 0.90 (s, 3H), 0.58 - 0.50 (s, 3H)。

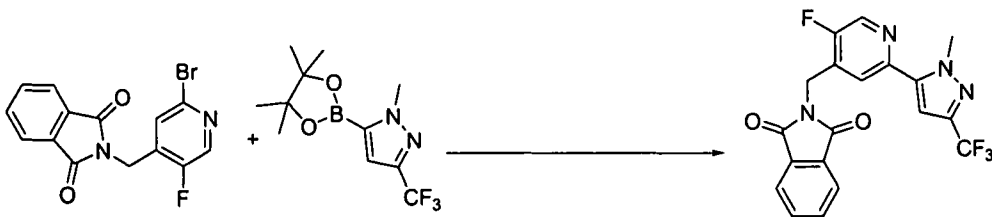
下文所揭示用於製備17至50及實例93、94、100、102、103、

104、112、114、115、122、126、129、142、157、158之合成程序適用於表2中所列出之實例89至158。

製備 17：[5-氟-2-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-基]吡啶-4-基]甲胺



步驟 1：製備 2-([5-氟-2-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-基]吡啶-4-基]甲基)-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-1,3-二酮



在 70°C 下在氮氣下將 2-[(2-溴-5-氟吡啶-4-基)甲基]-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-1,3-二酮 (178 mg, 0.531 mmol, 0.67 當量)、1-甲基-5-(四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑 (220 mg, 0.79 mmol, 1.00 當量)、Pd(dppf)Cl₂ (39 mg, 0.05 mmol, 0.06 當量)、碳酸鉀 (220 mg, 1.59 mmol, 1.99 當量) 及二噁烷 (10 mL) 之混合物攪拌 12 小時。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚 (1/4) 溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物 (90 mg, 28%)。LCMS [M+H⁺] = 405。

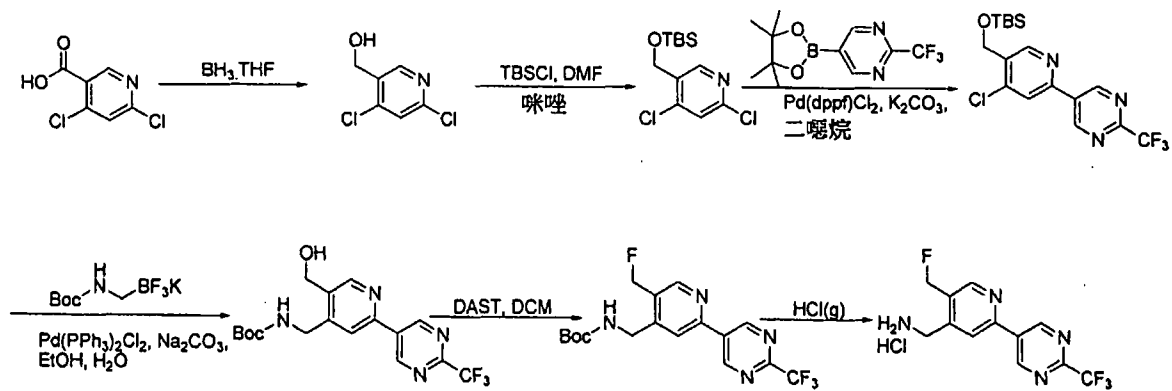
步驟 2：製備 [5-氟-2-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-基]吡啶-4-基]甲胺



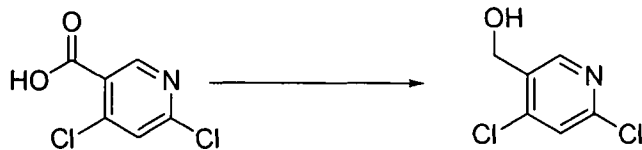
在 50°C 下將 2-([5-氟-2-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-基]吡啶-

4-基]甲基)-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-1,3-二酮(90 mg, 0.22 mmol, 1.00當量)、甲醇(10 mL)及水合肼(111 mg, 80%)之混合物攪拌12小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中。濾除固體。在真空下濃縮濾液, 得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(60 mg, 98%)。LCMS $[M+H^+] = 275$ 。

製備18: [5-(氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺鹽酸鹽



步驟1: 製備(4,6-二氯吡啶-3-基)甲醇



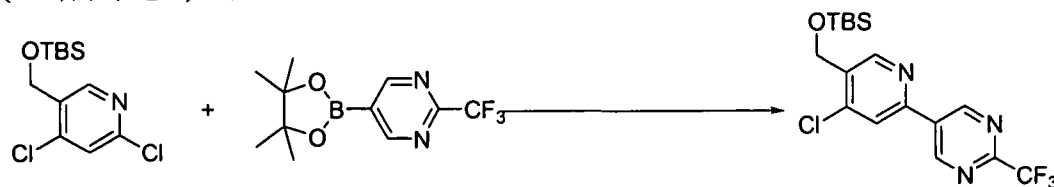
在0°C下在氮氣下將BH₃.THF(603 mL, 6.30 mol, 31.34當量)逐滴添加至4,6-二氯吡啶-3-甲酸(38.6 g, 201.04 mmol, 1.00當量)及四氫呋喃(500 mL)之混合物中。在室溫下攪拌反應物12小時。反應物接著利用1 M碳酸氫鈉淬滅, 用二氯甲烷萃取, 用鹽水洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/4)溶離之矽膠管柱純化, 得到呈白色固體狀之標題化合物(24.7 g, 69%)。LCMS $[M+H^+] 178$ 。

步驟2: 製備5-[[[第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-2,4-二氯吡啶



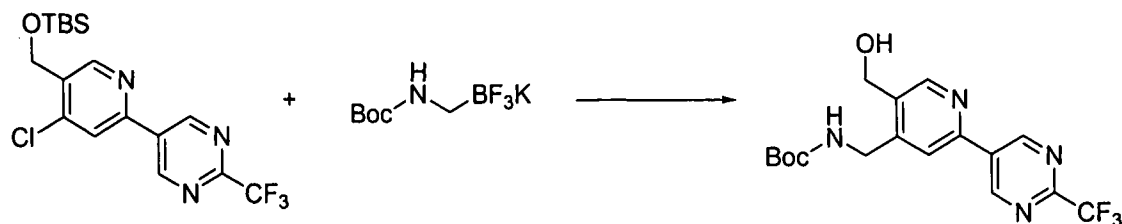
在室溫下將(4,6-二氯吡啶-3-基)甲醇(5 g, 28.08 mmol, 1.00當量)、*N,N*-二甲基甲醯胺(25 mL)及1*H*-咪唑(5.73 g, 84.16 mmol, 2.99當量)、第三丁基(氯)二甲基矽烷(6.36 g, 42.19 mmol, 1.50當量)之混合物攪拌12小時。所得溶液用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/10)溶離之矽膠管柱純化，得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(8.2 g, 98.8%)。LCMS [$M+H^+$] 292。

步驟3：製備5-(5-[[第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-4-氯吡啶-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶



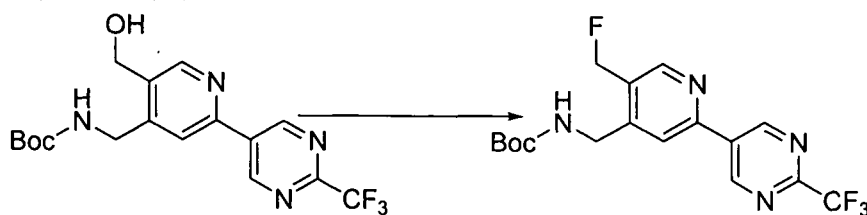
在80°C下在氮氣下將5-[[第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-2,4-二氯吡啶(2 g, 6.843 mmol, 1.00當量)、5-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(2.25 g, 8.21 mmol, 1.20當量)、Pd(dppf)Cl₂(500 mg, 0.68 mmol, 0.10當量)、碳酸鉀(2.84 g, 20.549 mmol, 3.00當量)、二噁烷(80 mL)及水(8 mL)之混合物攪拌3小時。所得混合物在真空下濃縮，用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用二氯甲烷/石油醚(1/2)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(1.3 g, 47%)。LCMS [$M+H^+$] 404。

步驟4：製備*N*-[[5-(羥甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]胺基甲酸第三丁酯



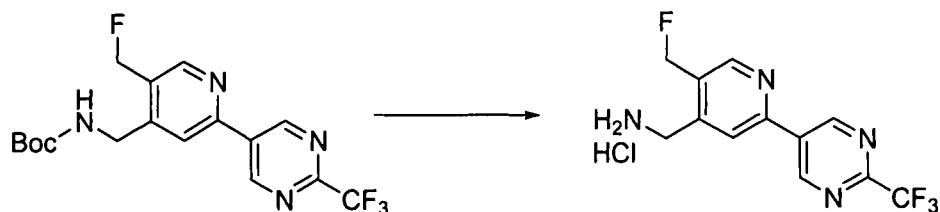
在80°C下在氮氣下將5-(5-[[第三丁基二甲基矽烷基]氧基]甲基]-4-氯吡啶-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(500 mg, 1.23 mmol, 1.00當量)、*N*-[(三氟-λ4-硼烷基)甲基]胺基甲酸第三丁酯(441 mg, 1.86 mmol, 1.50當量)、Pd(OAc)₂(84 mg, 0.37 mmol, 0.30當量)、Sphos(305 mg, 0.74 mmol, 0.60當量)、碳酸鈉(395 mg, 3.72 mmol, 3.01當量)、乙醇(15 mL)及水(3 mL)之混合物攪拌12小時。將反應混合物過濾，且在真空下濃縮濾液。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(313 mg, 66%)。LCMS [M+H⁺] 385。

步驟5：製備*N*-[[5-(氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]胺基甲酸第三丁酯



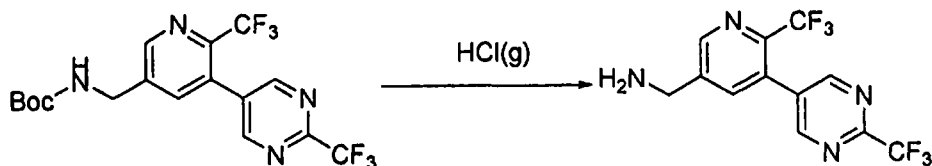
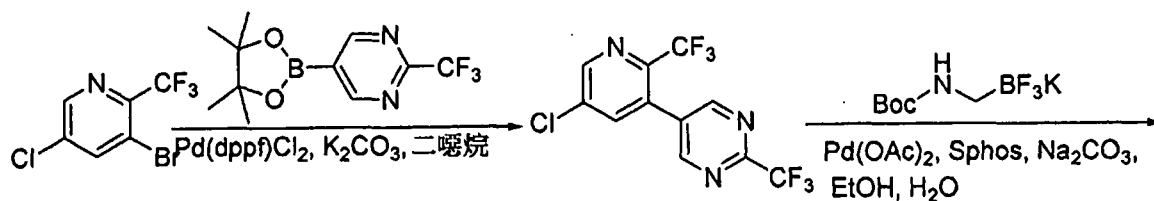
在-78°C下在氮氣下將DAST(84 mg, 0.52 mmol, 2.00當量)逐滴添加至*N*-[[5-(羥甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]胺基甲酸第三丁酯(100 mg, 0.26 mmol, 1.00當量)及二氯甲烷(5 mL)之混合物中。在室溫下攪拌反應物2小時。反應物接著利用1 M碳酸氫鈉淬滅，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(73 mg, 73%)。LCMS [M+H⁺] 387。

步驟6：製備[5-(氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺鹽酸鹽

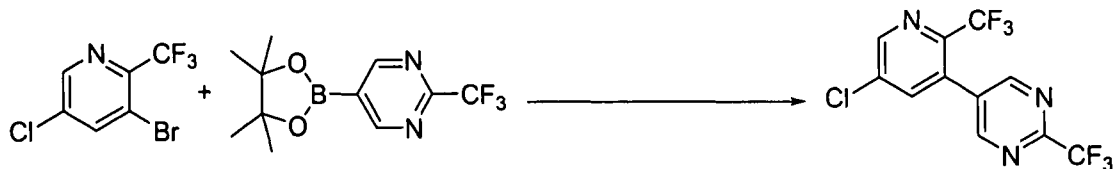


在室溫下將*N*-[[5-(氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]胺基甲酸第三丁酯(73 mg, 0.18 mmol, 1.00當量)及4 N HCl(氣體)於二噁烷(20 mL)中之混合物攪拌3小時。在真空下濃縮所得混合物。此產生呈淡黃色固體狀之標題化合物(50 mg, 92%)。LCMS $[M+H]^+$ 287。

製備 19：[6-(三氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-3-基]甲胺鹽酸鹽



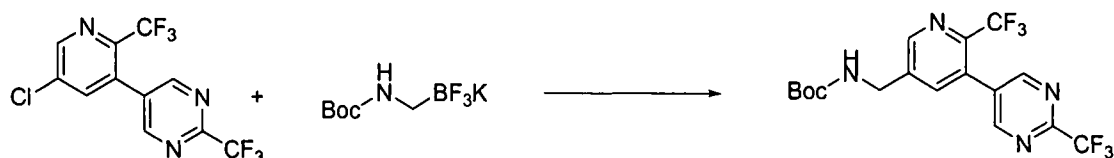
步驟 1：製備 5-[5-氯-2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)嘧啶



在 70°C 下在氮氣下將 3-溴-5-氯-2-(三氟甲基)吡啶(300 mg, 1.15 mmol, 1.00當量)、5-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(348 mg, 1.27 mmol, 1.10當量)、Pd(dppf)Cl₂(84 mg, 0.11 mmol, 0.10當量)、碳酸鉀(478 mg, 3.45 mmol, 3.00當量)及二噁烷(8 mL)之混合物攪拌3小時。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，用鹽水洗滌，經無

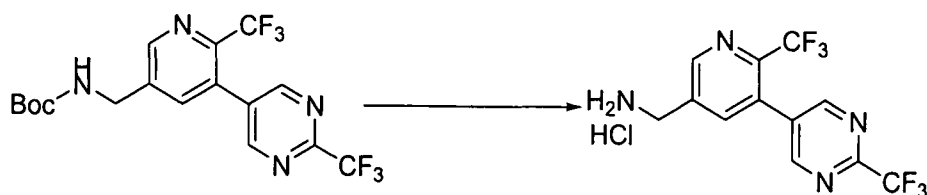
水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/10)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(285 mg，76%)。LCMS $[M+H^+]$ 328。

步驟2：製備*N*-[[6-(三氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-3-基]甲基]胺基甲酸第三丁酯



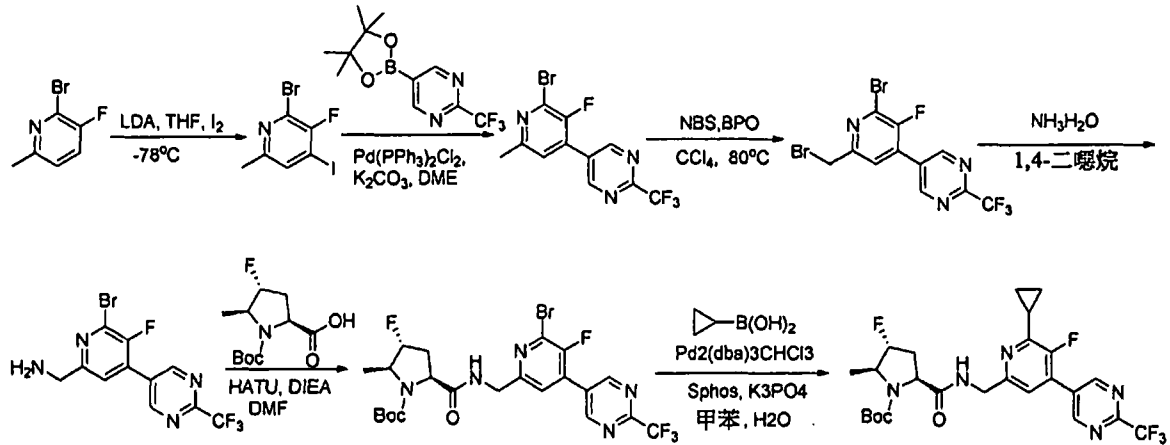
在80°C下在氮氣下將5-[5-氯-2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)嘧啶(260 mg，0.79 mmol，1.00當量)、*N*-[(三氟- λ 4-硼烷基)甲基]胺基甲酸第三丁酯鉀(375 mg，1.58 mmol，1.99當量)、Pd(OAc)₂(18 mg，0.08 mmol，0.10當量)、SPhos(162 mg，0.39 mmol，0.49當量)、碳酸鈉(252 mg，2.37 mmol，2.99當量)、乙醇(10 mL)及水(1 mL)之混合物攪拌12小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/10)溶離之矽膠管柱純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(130 mg，39%)。LCMS $[M+H^+]$ 423。

步驟3：製備[6-(三氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-3-基]甲胺鹽酸鹽



在室溫下將*N*-[[6-(三氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-3-基]甲基]胺基甲酸第三丁酯(130 mg，0.30 mmol，1.00當量)、4 N HCl(氣體)於1,4-二噁烷(10 mL)中之混合物攪拌1小時。在真空下濃縮所得混合物。此產生呈淡黃色固體狀之標題化合物(90 mg，91%)。LCMS $[M+H^+]$ 323。

製備 20：(2*S*,3*R*,5*S*)-5-[[[6-環丙基-5-氟-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基)胺甲醯基]-3-氟-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

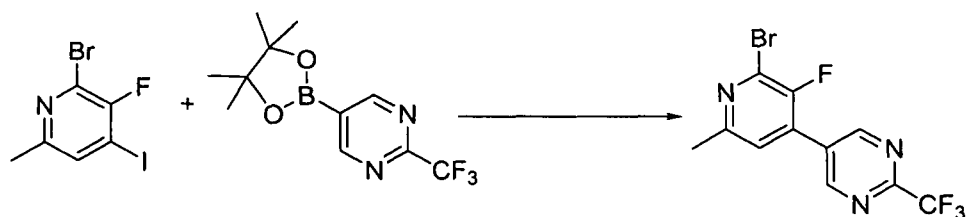


步驟 1：製備 2-溴-3-氟-4-碘-6-甲基吡啶



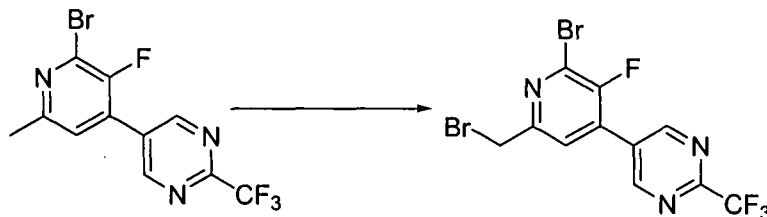
在-78℃下在氮氣下將n-BuLi(50.5 mL，1 M於己烷中，1.20當量)逐滴添加至經攪拌之i-Pr₂NH(6.37 g，62.95 mmol，1.50當量)於四氫呋喃(100 mL)中之溶液中。在-78℃下攪拌所得溶液30分鐘。在-78℃下向此溶液中逐滴添加2-溴-3-氟-6-甲基吡啶(8 g，42.10 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液。使所得溶液在-78℃下再反應1小時。在-78℃下向混合物中逐滴添加I₂(16 g，63.04 mmol，1.50當量)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液。使所得溶液在-78℃下再反應30分鐘。反應物接著藉由飽和Na₂S₂O₃溶液淬滅，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/2)溶離之矽膠管柱純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(12 g，90%)。LCMS [M+H⁺] 316。

步驟 2：製備 5-(2-溴-3-氟-6-甲基吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)嘧啶



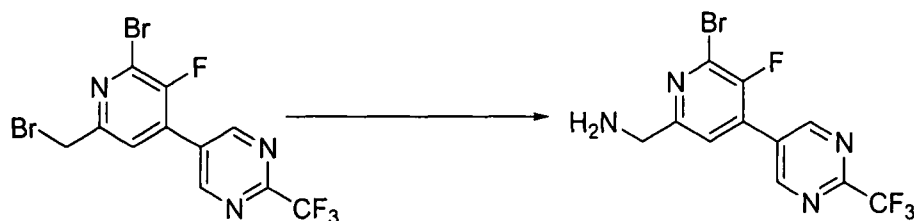
在50℃下將2-溴-3-氟-4-碘-6-甲基吡啶(3 g, 9.49 mmol, 1.00當量)、5-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(2.87 g, 10.47 mmol, 1.10當量)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(668 mg, 0.95 mmol, 0.10當量)、碳酸鉀(2.63 g, 19.03 mmol, 2.00當量)、乙二醇二甲醚(100 mL)及水(5 mL)之混合物攪拌隔夜。所得溶液用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/10)溶離之矽膠管柱純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(1 g, 31%)。LCMS [M+H⁺] 336。

步驟3：製備5-[2-溴-6-(溴甲基)-3-氟吡啶-4-基]-2-(三氟甲基)嘧啶



在80℃下在氮氣下將5-(2-溴-3-氟-6-甲基吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(800 mg, 2.38 mmol, 1.00當量)、CCl₄(30 mL)、BPO(57 mg, 0.22 mmol, 0.10當量)及NBS(425 mg, 2.38 mmol, 1.00當量)之混合物攪拌24小時。所得溶液用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈黃色固體狀之標題化合物(500 mg, 51%)。LCMS [M+H⁺] 416。

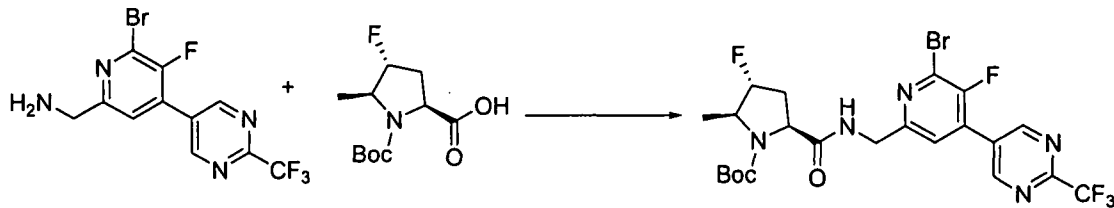
步驟4：製備[6-溴-5-氟-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲胺



在室溫下將5-[2-溴-6-(溴甲基)-3-氟吡啶-4-基]-2-(三氟甲基)嘧啶

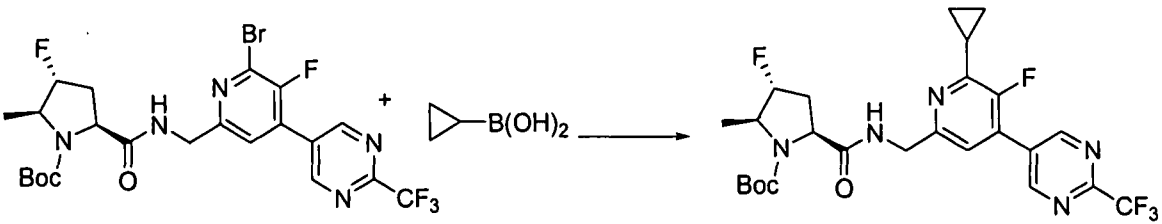
(500 mg, 1.20 mmol, 1.00當量)、1,4-二噁烷(10 mL)及氨(3 mL, 40%)之混合物攪拌2小時。在真空下濃縮所得混合物。此產生呈棕色固體狀之標題化合物(280 mg, 66%)。LCMS $[M+H]^+$ 351。

步驟5：製備(2*S*,3*R*,5*S*)-5-[[[6-溴-5-氟-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基)胺甲醯基]-3-氟-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將(2*S*,4*R*,5*S*)-1-[(第三丁氧基)羰基]-4-氟-5-甲基吡咯啉-2-甲酸(182 mg, 0.73 mmol, 1.00當量)、HATU(338 mg, 0.88 mmol, 1.20當量)、*N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)、DIEA(286 mg, 2.21 mmol, 3.00當量)及[6-溴-5-氟-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲胺(240 mg, 0.68 mmol, 1.00當量)之混合物攪拌1小時。所得溶液用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/3)溶離之矽膠管柱純化，得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(300 mg, 70%)。LCMS $[M+H]^+$ 512。

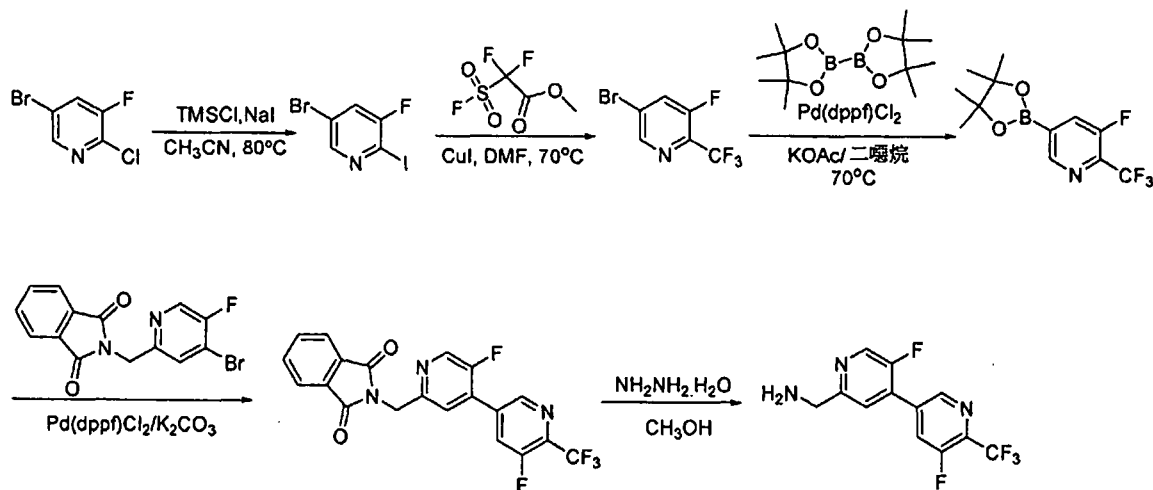
步驟6：製備(2*S*,3*R*,5*S*)-5-[[[6-環丙基-5-氟-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基)胺甲醯基]-3-氟-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



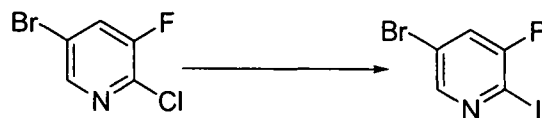
在70°C下在氮氣下將(2*S*,3*R*,5*S*)-5-[[[6-溴-5-氟-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基)胺甲醯基]-3-氟-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(200 mg, 0.34 mmol, 1.00當量)、環丙基硼酸(290 mg, 3.37 mmol, 10.00當量)、 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (70 mg, 0.06 mmol, 0.20當量)、SPhos(70 mg, 0.17 mmol, 0.50當量)、 K_3PO_4 (220 mg, 1.03 mmol,

3.00當量)、甲苯(5 mL)及水(0.5 mL)之混合物攪拌隔夜。所得溶液用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/3)溶離之矽膠管柱純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(140 mg, 75%)。LCMS $[M+H]^+$ 542。

製備21：[5-氟-4-[5-氟-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲胺

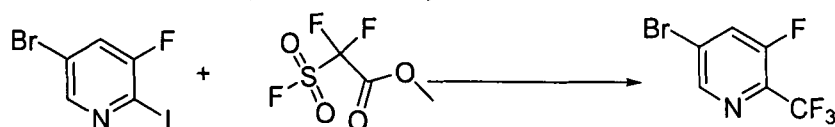


步驟1：製備5-溴-3-氟-2-碘吡啶



在80°C下在氮氣下將5-溴-2-氯-3-氟吡啶(10 g, 47.52 mmol, 1.00當量)、NaI(21.5 g, 143.43 mmol, 3.00當量)、CH₃CN(100 mL)及氯三甲基矽烷(5 g, 46.02 mmol, 1.00當量)之混合物攪拌2小時。所得溶液用乙酸乙酯稀釋，用飽和Na₂SO₃溶液及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用石油醚溶離之矽膠管柱純化，得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(1.5 g, 10%)。LCMS $[M+H]^+$ 302。

步驟2：製備5-溴-3-氟-2-(三氟甲基)吡啶



在70°C下在氮氣下將5-溴-3-氟-2-碘吡啶(1.5 g, 4.96 mmol, 1.00當量)、2,2-二氟-2-(氟磺基)乙酸甲酯(6.6 g, 34.35 mmol, 7.00當量)

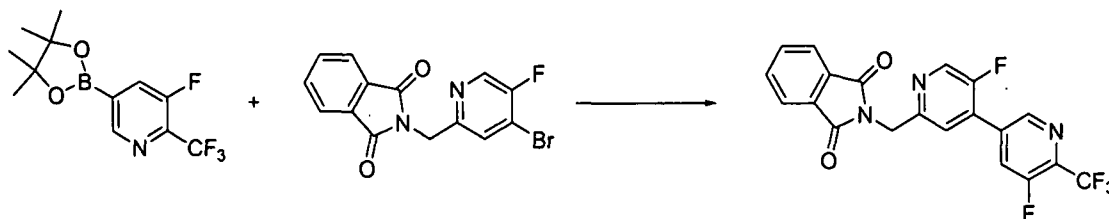
量)、CuI(6.6 g, 34.65 mmol, 7.00當量)及*N,N*-二甲基甲醯胺(100 mL)之混合物攪拌隔夜。所得溶液用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈棕色固體狀之標題化合物(1 g, 82%)。LCMS $[M+H^+]$ 244。

步驟3：製備3-氟-5-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶



在70℃下在氮氣下將5-溴-3-氟-2-(三氟甲基)吡啶(2 g, 8.19 mmol, 1.00當量)、4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1,3,2-二氧硼啉(2.1 g, 8.27 mmol, 1.00當量)、Pd(dppf)Cl₂(600 mg, 0.82 mmol, 0.10當量)、KOAc(2.41 g, 24.55 mmol, 3.00當量)及二噁烷(120 mL)之混合物攪拌隔夜。所得溶液用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈棕色固體狀之標題化合物(2.1 g, 88%)。LCMS $[M+H^+]$ 292。

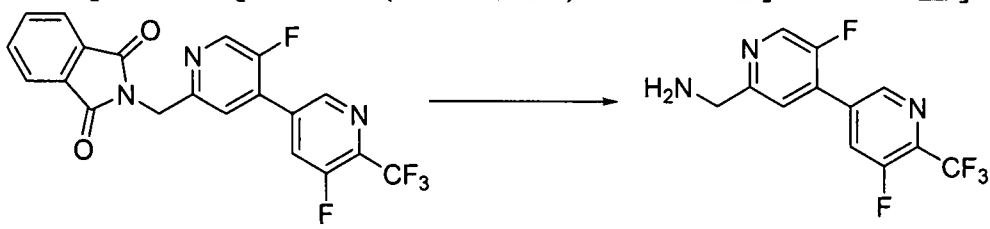
步驟4：製備2-([5-氟-4-[5-氟-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲基)-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-1,3-二酮



在70℃下在氮氣下將3-氟-5-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶(1.8 g, 6.18 mmol, 3.00當量)、Pd(dppf)Cl₂(301 mg, 0.41 mmol, 0.20當量)、2-[(4-溴-5-氟吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-1,3-二酮(688 mg, 2.05 mmol, 1.00當量)、碳酸鉀(852 mg, 6.16 mmol, 3.00當量)及二噁烷(50 mL)之混合物攪拌隔夜。所得溶液用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘

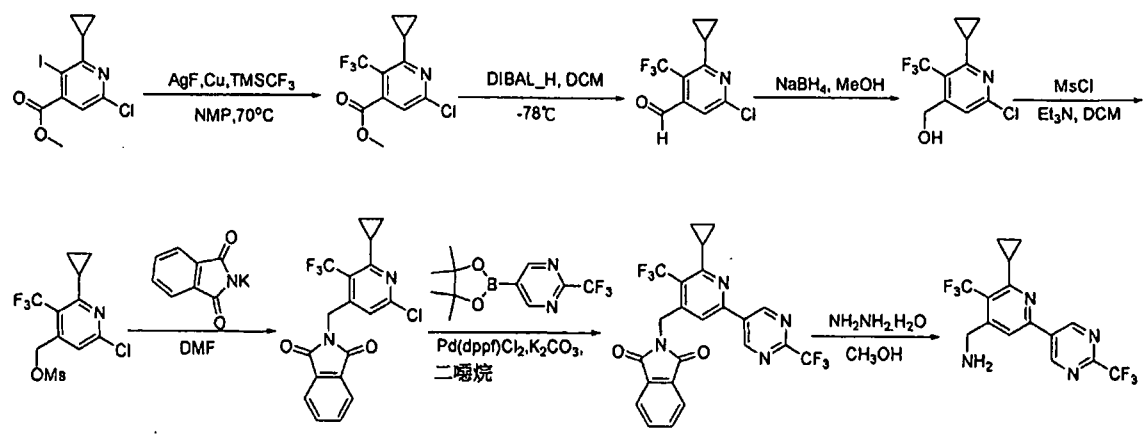
餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:2)溶離之矽膠管柱純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(350 mg，41%)。LCMS [M+H⁺] 420。

步驟5：製備[5-氟-4-[5-氟-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲胺

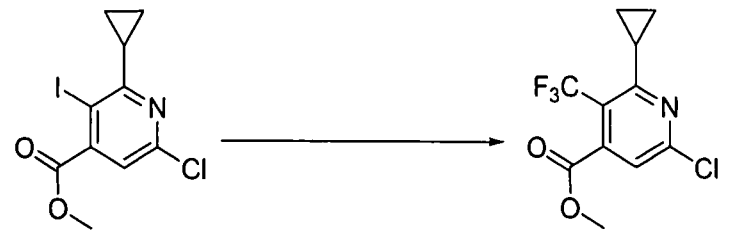


在室溫下將2-([5-氟-4-[5-氟-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲基)-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-1,3-二酮(350 mg，0.83 mmol，1.00當量)、甲醇(5 mL)及水合肼(80%)(1 mL)之混合物攪拌3小時。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物用水溶解。溶液之pH值用濃氯化氫調節至2。所得溶液用二氯甲烷萃取。水溶液之pH值用飽和碳酸氫鈉溶液調節至8。所得溶液用二氯甲烷萃取，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈黃色固體狀之標題化合物(210 mg，87%)。LCMS [M+H⁺] 290。

製備22：[2-環丙基-3-(三氟甲基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺



步驟1：製備6-氯-2-環丙基-3-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯



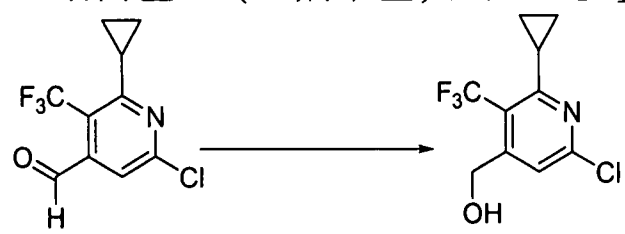
將AgF(673 mg，5.30 mmol，1.99當量)、NMP(15 mL)、三甲基(三氟甲基)矽烷(758 mg，5.33 mmol，1.99當量)、Cu(171 mg，2.69 mmol，1.00當量)及6-氯-2-環丙基-3-碘吡啶-4-甲酸甲酯(900 mg，2.66 mmol，1.00當量)之混合物在室溫下攪拌12小時且在70℃下攪拌4小時。反應物利用水淬滅，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/8)溶離之矽膠管柱純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(702 mg，94%)。LCMS [M+H⁺] 280。

步驟2：製備6-氯-2-環丙基-3-(三氟甲基)吡啶-4-甲醛



在-78℃下在氮氣下將DIBAL-H(5 mL，1 M於己烷中，4.66當量)逐滴添加至6-氯-2-環丙基-3-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯(300 mg，1.07 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(35 mL)中之溶液中。將所得溶液在-78℃下攪拌2小時，利用甲醇及水淬滅，用乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈黃色油狀物之標題化合物(280 mg，粗物質)。LCMS [M+H⁺] 250。

步驟3：製備[6-氯-2-環丙基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲醇

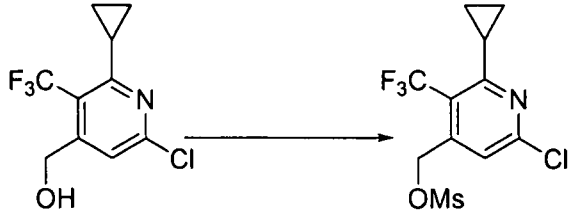


在0℃下將NaBH₄(50 mg，1.32 mmol，0.50當量)逐份添加至6-氯-2-環丙基-3-(三氟甲基)吡啶-4-甲醛(650 mg，2.60 mmol，1.00當量)於甲醇(30 mL)中之溶液中。在0℃下攪拌1小時後，反應物利用水淬滅，利用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空



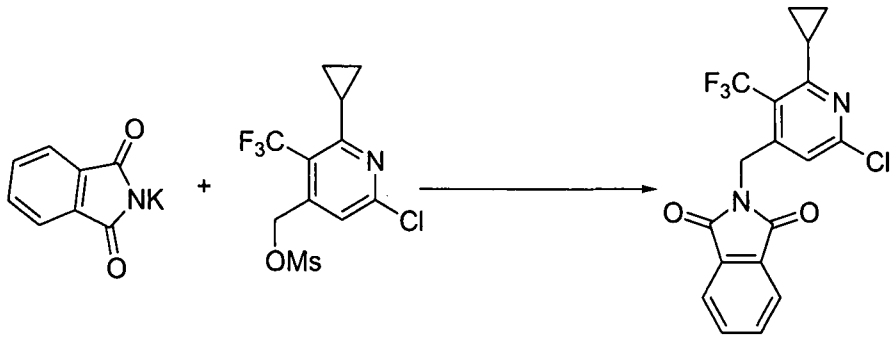
下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/10)溶離之矽膠管柱純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(340 mg，52%)。LCMS [M+H⁺] 252。

步驟4：製備甲磺酸[6-氯-2-環丙基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲酯



在0℃下在氮氣下將甲磺醯氯(185 mg，1.61 mmol，1.19當量)逐滴添加至[6-氯-2-環丙基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲醇(340 mg，1.35 mmol，1.00當量)、二氯甲烷(15 mL)及三乙胺(410 mg，4.05 mmol，2.99當量)之溶液中。在0℃下攪拌所得溶液30分鐘。反應物接著利用水淬滅，用乙酸乙酯萃取，用飽和NH₄Cl溶液及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈淡黃色固體狀之標題化合物(320 mg，72%)。LCMS [M+H⁺] 330。

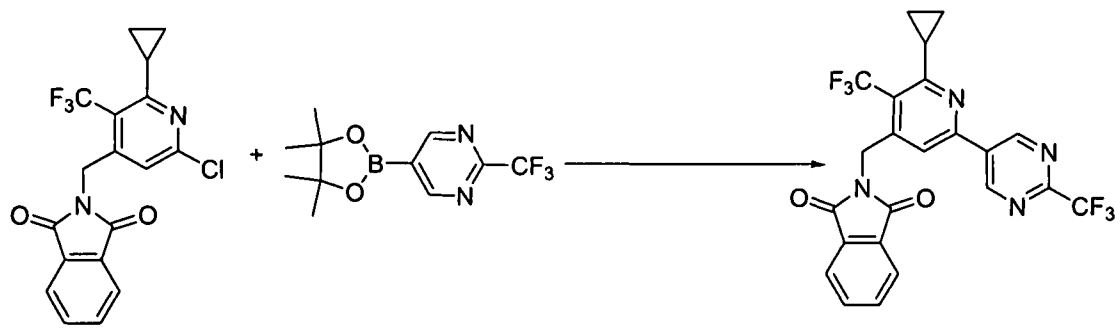
步驟5：製備2-[[6-氯-2-環丙基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮



在室溫下將甲磺酸[6-氯-2-環丙基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲酯(400 mg，1.21 mmol，1.00當量)及1,3-二側氧基異吲哚啉-2-鉀(337 mg，1.81 mmol，1.49當量)於DMF(15 mL)中之混合物攪拌4小時。反應物利用水淬滅，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈黃色固體狀之標題化合物(515 mg，

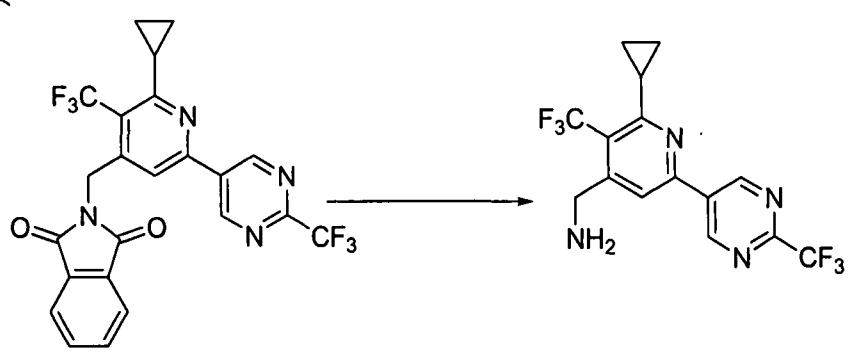
粗物質)。LCMS [M+H⁺] 381。

步驟6：製備2-[[2-環丙基-3-(三氟甲基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-1,3-二酮



在100℃下在氮氣下將2-[[6-氯-2-環丙基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基]-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-1,3-二酮(490 mg，1.28 mmol，1.00當量)、5-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(530 mg，1.93 mmol，1.50當量)、Pd(dppf)Cl₂(105 mg，0.14 mmol，0.11當量)、碳酸鉀(534 mg，3.86 mmol，3.00當量)及1,4-二噁烷(10 mL)之混合物攪拌2小時。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(2/3)溶離之矽膠管柱純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(632 mg)。LCMS [M+H⁺] 493。

步驟7：製備之[2-環丙基-3-(三氟甲基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺

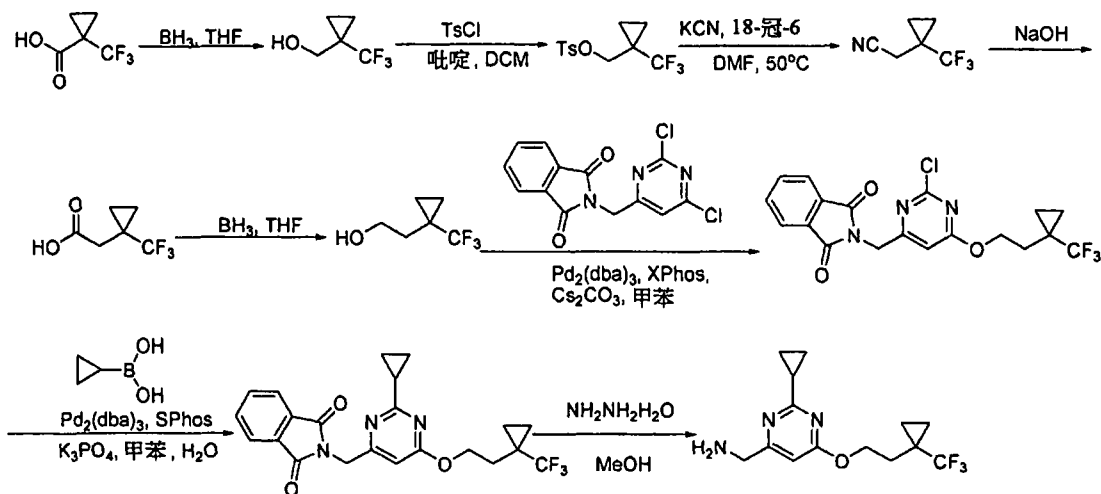


在50℃下將2-[[2-環丙基-3-(三氟甲基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-1,3-二酮(293 mg，0.59 mmol，1.00當量)、水合肼(4 mL，80%)及甲醇(20 mL)之混合物攪拌4小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中。濾出



固體。在真空下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之標題化合物(186 mg，86%)。LCMS $[M+H]^+$ 363。

製備23：(2-環丙基-6-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]嘧啶-4-基)甲胺

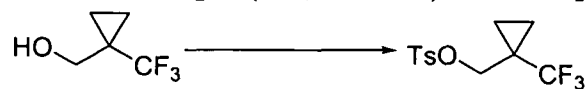


步驟1：製備[1-(三氟甲基)環丙基]甲醇



在40℃下在氮氣下將1-(三氟甲基)環丙烷-1-甲酸(3.0 g，19.47 mmol，1.00當量)、四氫呋喃(30 mL)、BH₃.THF(31.2 mL，1 M於THF中，1.60當量)之混合物攪拌12小時。反應物利用飽和NH₄Cl淬滅，且濾出固體。液體用乙酸乙酯萃取，用飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈無色油狀物之標題化合物(2.6 g，95%)。GCMS $[m/z]$ 140。

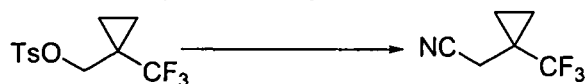
步驟2：製備4-甲基苯-1-磺酸[1-(三氟甲基)環丙基]甲酯



在室溫下將[1-(三氟甲基)環丙基]甲醇(2.6 g，18.56 mmol，1.00當量)、二氯甲烷(30 mL)、TEA(5.63 g，55.64 mmol，3.00當量)、4-二甲胺基吡啶(227 mg，1.86 mmol，0.10當量)及4-甲基苯-1-磺醯氯(4.26 g，22.36 mmol，1.20當量)之混合物攪拌12小時。所得溶液用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘

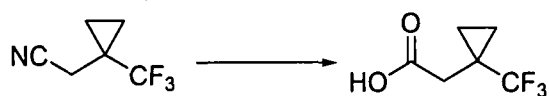
餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚溶離之矽膠管柱純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(3.8 g, 70%)。GCMS [m/z] 294。

步驟3：製備3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙腈



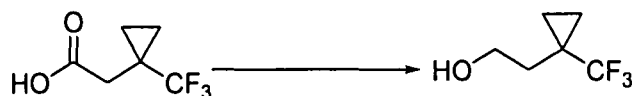
在55℃下在油浴中將4-甲基苯-1-磺酸[1-(三氟甲基)環丙基]甲酯(3.8 g, 12.91 mmol, 1.00當量)、*N,N*-二甲基甲醯胺(50 mL)、18-冠-6(5.12 g, 19.37 mmol, 1.50當量)及KCN(1.26 g, 19.35 mmol, 1.50當量)之混合物攪拌48小時。所得溶液用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈淡黃色油狀物之標題化合物(2.0 g, 95%)。GCMS [m/z] 149。

步驟4：製備2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙酸



在80℃下將2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙腈(2.0 g, 13.41 mmol, 1.00當量)、乙醇(100 mL)、水(10 mL)及氫氧化鈉(11.0 g, 275.02 mmol, 20.51當量)之混合物攪拌12小時。將所得混合物在真空下濃縮，且溶解於水中。pH值用氯化氫(1 N)調節至4。混合物用乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈淡黃色油狀物之標題化合物(1.1 g, 49%)。LCMS [M-H⁺] 167。

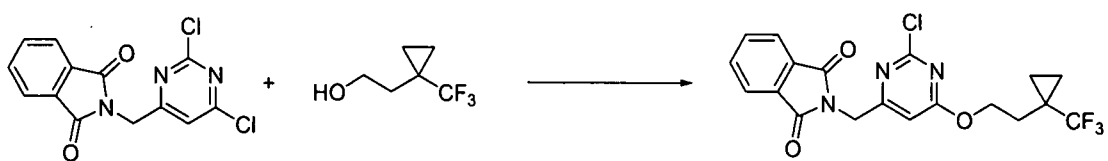
步驟5：製備2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙-1-醇



在0℃下在氮氣下將BH₃.THF(13 mL, 1 M於THF中, 2.00當量)逐滴添加至2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙酸(1.1 g, 6.54 mmol, 1.00當量)及四氫呋喃(15 mL)之混合物中。在40℃下在油浴中攪拌12小時後，反應物利用飽和NH₄Cl淬滅。濾出固體。所得溶液用乙酸乙酯萃取，用飽和碳酸氫鈉洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生

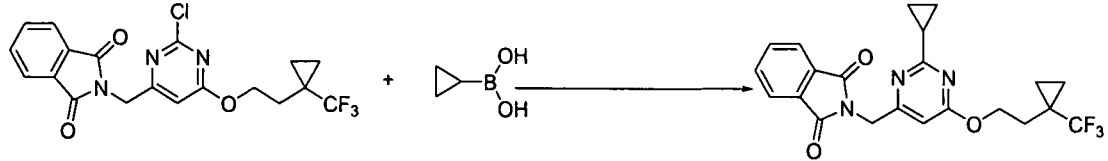
呈無色油狀物之標題化合物(1.1 g，粗物質)。

步驟6：製備2-[(2-氯-6-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]嘧啶-4-基)甲基]-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-1,3-二酮



在50℃下在氮氣下將2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙-1-醇(890 mg，5.77 mmol，1.00當量)、2-[(2,6-二氯嘧啶-4-基)甲基]-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-1,3-二酮(1.78 g，5.78 mmol，1.00當量)、Pd₂(dba)₃CHCl₃(598 mg，0.58 mmol，0.10當量)、XantPhos(1.003 g，1.73 mmol，0.30當量)、Cs₂CO₃(5.652 g，17.38 mmol，3.00當量)及甲苯(50 mL)之混合物攪拌12小時。濾出固體，且溶液用鹽水稀釋，用乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈白色固體狀之標題化合物(900 mg，37%)。LCMS [M+H⁺] 426。

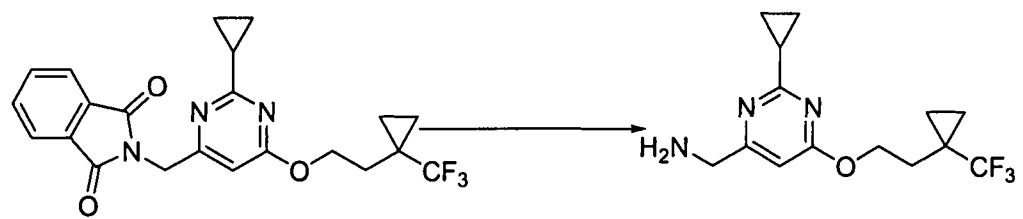
步驟7：製備2-[(2-環丙基-6-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]嘧啶-4-基)甲基]-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-1,3-二酮



在100℃下在氮氣下將2-[(2-氯-6-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]嘧啶-4-基)甲基]-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-1,3-二酮(850 mg，2.00 mmol，1.00當量)、環丙基硼酸(1.715 g，19.97 mmol，10.00當量)、Pd₂(dba)₃.CHCl₃(319 mg，0.31 mmol，0.15當量)、SPhos(316 mg，0.77 mmol，0.39當量)、K₃PO₄(981 mg，4.62 mmol，2.32當量)、甲苯(20 mL)及水(2 mL)之混合物攪拌12小時。將固體濾出，溶解於乙酸乙酯中，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚溶離之矽膠管柱純化，得到呈黃色固體狀之

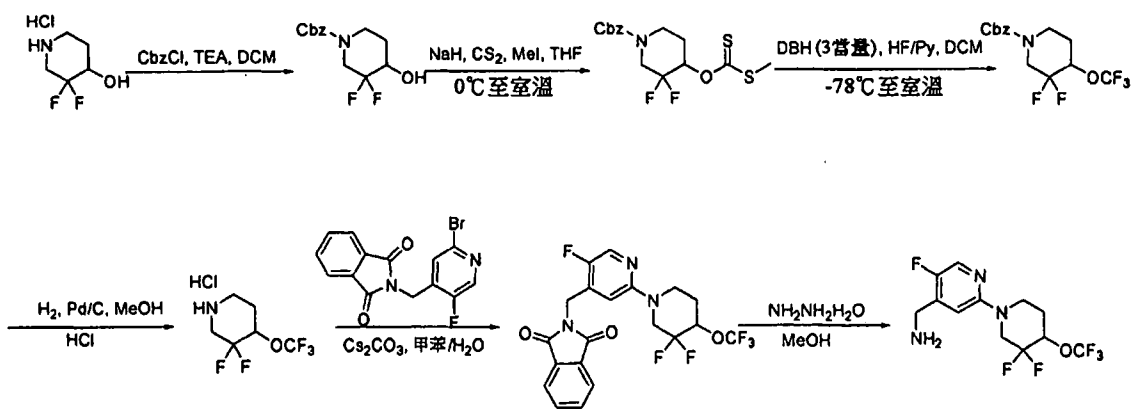
標題化合物(700 mg , 81%)。LCMS [M+H⁺] 432。

步驟8：製備(2-環丙基-6-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]嘧啶-4-基)甲胺

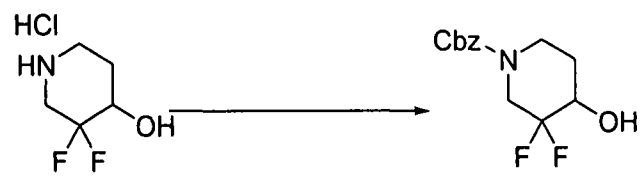


在室溫下將2-[(2-環丙基-6-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]嘧啶-4-基)甲基]-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-1,3-二酮(700 mg , 1.62 mmol , 1.00當量)、甲醇(20 mL)、水合肼(1.22 g , 80%)之混合物攪拌12小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中。濾出固體，且在真空下濃縮濾液。此產生呈黃色油狀物之標題化合物(550 mg , 粗物質)。LCMS [M+H⁺] 302。

製備24：[2-[3,3-二氟-4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基]-5-氟吡啶-4-基]甲胺



步驟1：製備3,3-二氟-4-羥基哌啶-1-甲酸苯甲酯

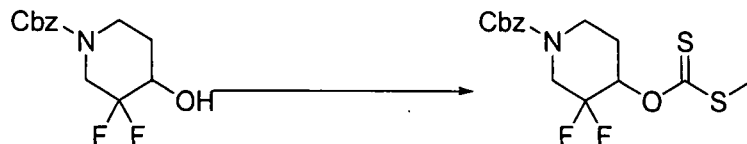


在0℃下將Cbz-Cl(1.087 g , 6.37 mmol , 1.11當量)逐滴添加至3,3-二氟哌啶-4-醇鹽酸鹽(1 g , 5.76 mmol , 1.00當量)於二氯甲烷(100 mL)及TEA(2.358 g , 23.30 mmol , 4.05當量)中之混合物中。將所得溶液在室溫下攪拌12小時，且在真空下濃縮。殘餘物用飽和碳酸氫鈉稀



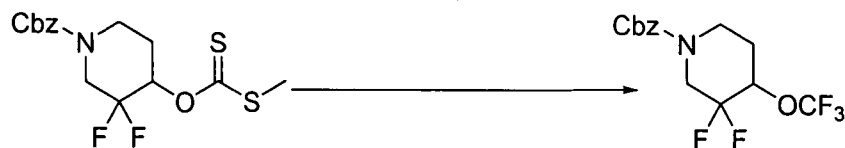
釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用二氯甲烷/乙酸乙酯(5/1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(1.55 g, 99%)。LCMS $[M+H^+]$ 272。

步驟2：製備3,3-二氟-4-[[[(甲基硫基)甲硫醯基]氧基]哌啶-1-甲酸酯



在0℃下在氮氣下將氫化鈉(458 mg, 60%於礦物油中, 3.34當量)分數批添加至3,3-二氟-4-羥基哌啶-1-甲酸苯甲酯(1.55 g, 5.71 mmol, 1.00當量)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液中。在30分鐘之後，在0℃下逐滴添加二硫化碳(1.4 mL, 23.19 mmol, 4.05當量)，且經30分鐘攪拌反應混合物。接著在0℃下逐滴添加MeI(1.625 g, 11.45 mmol, 2.00當量)。將所得溶液在室溫下攪拌12小時，用鹽水稀釋，用乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用二氯甲烷溶離之矽膠管柱純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(2 g, 97%)。LCMS $[M+H^+]$ 362。

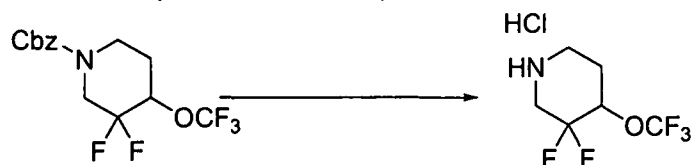
步驟3：製備3,3-二氟-4-(三氟甲氧基)哌啶-1-甲酸苯甲酯



在-78℃下在氮氣下將HF-吡啶(21 mL, 70%)逐滴添加至1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑啶-2,4-二酮(7.915 g, 27.68 mmol, 4.00當量)於二氯甲烷(100 mL)中之混合物中。在-78℃下逐滴添加3,3-二氟-4-[[[(甲基硫基)甲硫醯基]氧基]哌啶-1-甲酸苯甲酯(2.5 g, 6.92 mmol, 1.00當量)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液。在室溫下攪拌12小時後，反應物利用飽和碳酸氫鈉淬滅。濾出固體，且溶液用二氯甲烷萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用二氯甲烷/石油醚(1/1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(1.3

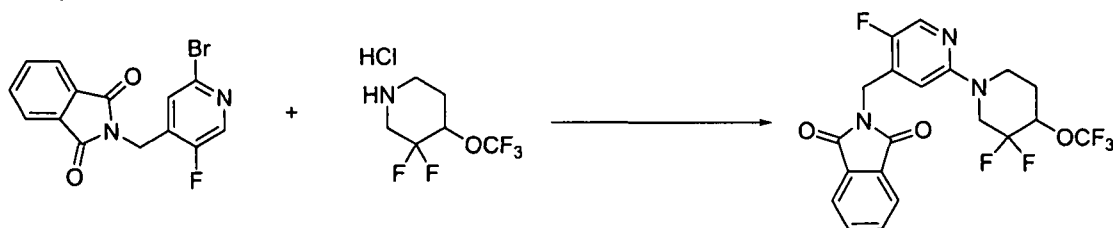
g, 55%)。LCMS $[M+H]^+$ 340。

步驟4：製備3,3-二氟-4-(三氟甲氧基)哌啶鹽酸鹽



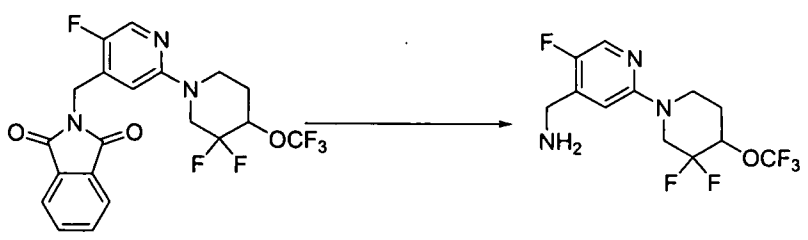
在室溫下在氫氣下將3,3-二氟-4-(三氟甲氧基)哌啶-1-甲酸苯甲酯 (1.3 g, 3.83 mmol, 1.00當量)、甲醇(50 mL)、鈀/碳(50 mg, 10%)之混合物攪拌12小時。濾出固體，且將溶液傾入含4 N HCl之二噁烷中，且在真空下濃縮。殘餘物用石油醚/乙酸乙酯(50/1)洗滌，且在真空下乾燥。此產生呈灰色固體狀之標題化合物(970 mg, 粗物質)。LCMS $[M+H]^+$ 206。

步驟5：製備2-([2-[3,3-二氟-4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基]-5-氟吡啶-4-基]甲基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮



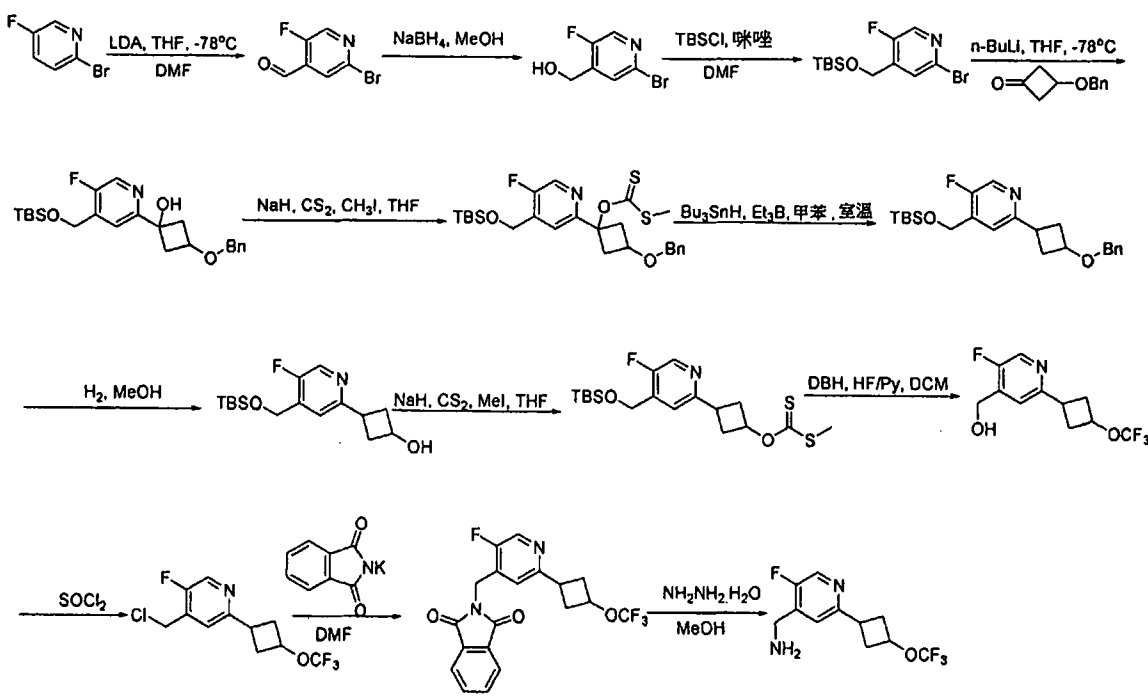
在95°C下在氫氣下將2-([2-溴-5-氟吡啶-4-基]甲基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(1.038 g, 3.10 mmol, 1.50當量)、3,3-二氟-4-(三氟甲氧基)哌啶鹽酸鹽(500 mg, 2.07 mmol, 1.00當量)、 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (214 mg, 0.21 mmol, 0.10當量)、SPhos(170 mg, 0.41 mmol, 0.20當量)及 Cs_2CO_3 (2.02 g, 6.20 mmol, 3.00當量)於甲苯(10 mL)/水(1 mL)中之混合物攪拌12小時。濾出固體，且溶液用鹽水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用二氯甲烷/石油醚(2/1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(420 mg, 44%)。LCMS $[M+H]^+$ 460。

步驟6：製備[2-[3,3-二氟-4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基]-5-氟吡啶-4-基]甲胺

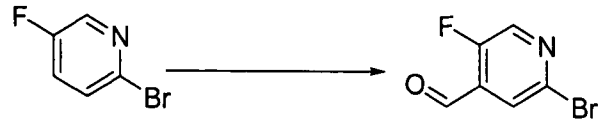


在50℃下將2-([2-[3,3-二氟-4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基]-5-氟吡啶-4-基]甲基)-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-1,3-二酮(420 mg，0.91 mmol，1.00當量)及水合肼(457 mg，80%)於MeOH(50 mL)中之混合物攪拌12小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中。將固體濾出，且在真空下濃縮液體。此產生呈黃色油狀物之標題化合物(330 mg，粗物質)。LCMS [M+H⁺] 330。

製備25：[5-氟-2-[3-(三氟甲氧基)環丁基]吡啶-4-基]甲胺



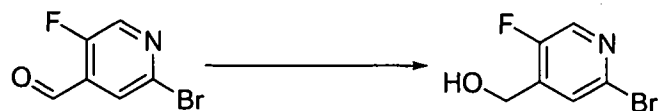
步驟1：製備2-溴-5-氟吡啶-4-甲醛



在-30℃下在氮氣下將*n*-BuLi(7.4 mL，2.5 M於己烷中，1.30當量)逐滴添加至*i*-Pr₂NH(2.15 g，21.25 mmol，1.50當量)於四氫呋喃(35

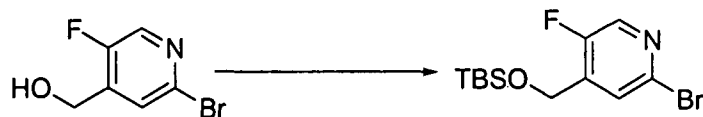
mL)中之溶液中。在 -30°C 下20分鐘後，將反應混合物冷卻至 -78°C 。在 -78°C 下逐滴添加2-溴-5-氟吡啶(2.5 g, 14.21 mmol, 1.00當量)於THF(4 mL)中之溶液。在 -78°C 下將所得溶液再攪拌2小時。在 -78°C 下向混合物中逐滴添加 N,N -二甲基甲醯胺(2.1 g, 28.73 mmol, 2.02當量)。將所得溶液在 -78°C 下攪拌2小時且在室溫下攪拌12小時。反應物利用飽和 NH_4Cl 溶液淬滅，用乙酸乙酯萃取，用飽和 NH_4Cl 溶液及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈淡黃色油狀物之標題化合物(2.6 g, 90%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}^+]$ 204。

步驟2：製備(2-溴-5-氟吡啶-4-基)甲醇



在 0°C 下將 NaBH_4 (726 mg, 19.19 mmol, 1.51當量)逐份添加至2-溴-5-氟吡啶-4-甲醛(2.6 g, 12.75 mmol, 1.00當量)於甲醇(50 mL)中之溶液中。在 0°C 下攪拌所得溶液1小時。反應物接著利用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈淡黃色油狀物之標題化合物(2.5 g, 95%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}^+]$ 206。

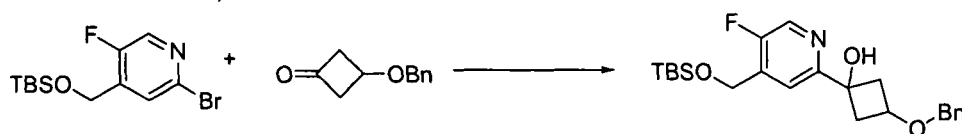
步驟3：製備2-溴-4-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-5-氟吡啶



在室溫下在氮氣下將(2-溴-5-氟吡啶-4-基)甲醇(5 g, 24.27 mmol, 1.00當量)、 N,N -二甲基甲醯胺(40 mL)、咪唑(4.95 g, 72.71 mmol, 3.00當量)及 TBSCl (5.5 g, 36.49 mmol, 1.50當量)之混合物攪拌2小時。所得溶液用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/10)溶離之矽膠管柱純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(7.3

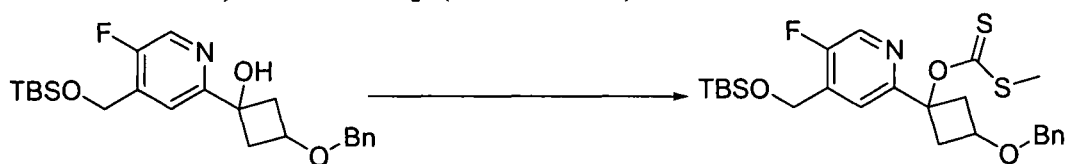
g, 94%)。LCMS $[M+H^+]$ 322。

步驟4：製備3-[(苯甲氧基)甲基]-1-(4-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-5-氟吡啶-2-基]環丁-1-醇



在 -78°C 下在氮氣下將 $n\text{-BuLi}$ (3.25 mL, 34.50 mmol, 1.50當量)逐滴添加至2-溴-4-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-5-氟吡啶(2 g, 6.25 mmol, 1.00當量)於四氫呋喃(100 mL)中之溶液中。在 -78°C 下攪拌所得溶液1小時。在 -78°C 下向此混合物中逐滴添加3-(苯甲氧基)環丁-1-酮(1.65 g, 9.36 mmol, 1.50當量)。接著將所得溶液緩慢溫至室溫，且使其在室溫下再反應12小時。所得溶液利用飽和 NH_4Cl 飽和溶液淬滅，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/20)溶離之矽膠管柱純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(1.5 g, 56%)。LCMS $[M+H^+]$ 418。

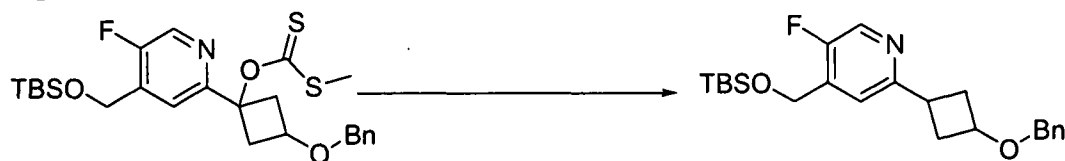
步驟5：製備[3-(苯甲氧基)-1-(4-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-5-氟吡啶-2-基]環丁氧基](甲基硫基)甲硫酮



在 0°C 下在氮氣下將氫化鈉(187 mg, 60%於礦物油中, 1.50當量)逐份添加至3-(苯甲氧基)-1-(4-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-5-氟吡啶-2-基]環丁-1-醇(1.3 g, 3.11 mmol, 1.00當量)於四氫呋喃(80 mL)中之溶液中。在 0°C 下攪拌所得溶液30分鐘。在 0°C 下向此溶液中逐滴添加二硫化碳(1.18 g, 15.50 mmol, 4.98當量)。在 0°C 下攪拌所得溶液30分鐘。在 0°C 下向混合物中逐滴添加 CH_3I (2.2 g, 15.50 mmol, 4.98當量)。將所得溶液在室溫下攪拌12小時，利用飽和 NH_4Cl

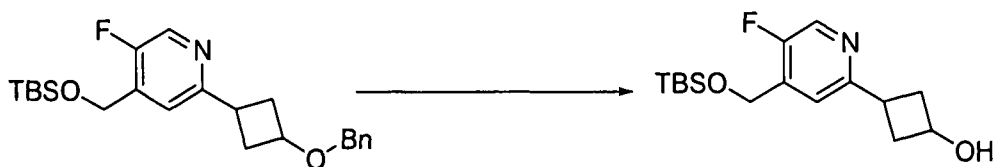
溶液淬滅，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/10)溶離之矽膠管柱純化，得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(1.1 g, 70%)。LCMS $[M+H]^+$ 508。

步驟6：製備2-[3-(苯甲氧基)環丁基]-4-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-5-氟吡啶



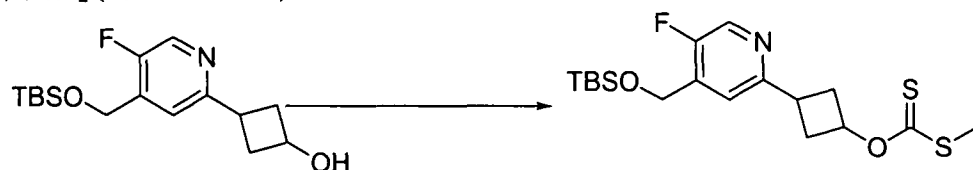
在室溫下在氬氣下將[3-(苯甲氧基)-1-(4-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-5-氟吡啶-2-基)環丁氧基] (甲基硫基)甲硫酮(4.95 g, 9.75 mmol, 1.00當量)、甲苯(50 mL)、*n*-Bu₃SnH(4.25 g, 14.60 mmol, 1.50當量)及三乙基硼烷(14.6 mL, 148.99 mmol, 1.50當量)之混合物攪拌12小時。所得混合物在真空下濃縮，用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用二氯甲烷/石油醚(1/1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(3.1 g, 79%)。LCMS $[M+H]^+$ 402。

步驟7：製備3-(4-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-5-氟吡啶-2-基)環丁-1-醇



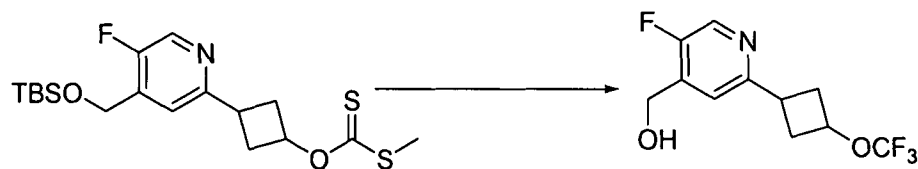
在室溫下在氬氣下將2-[3-(苯甲氧基)環丁基]-4-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-5-氟吡啶(3 g, 7.47 mmol, 1.00當量)、甲醇(50 mL)及阮尼Ni(Raney Ni)(300 mg, 3.50 mmol, 0.47當量)之混合物攪拌12小時。將固體濾出，且在真空下濃縮液體。此產生呈無色油狀物之標題化合物(1.9 g, 82%)。LCMS $[M+H]^+$ 312。

步驟8：製備[3-(4-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-5-氟吡啶-2-基)環丁氧基](甲基硫基)甲硫酮



在0℃下在氮氣下將氫化鈉(489 mg, 60%於礦物油中, 3.341當量)分數批添加至3-(4-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-5-氟吡啶-2-基)環丁-1-醇(1.9 g, 6.10 mmol, 1.00當量)於四氫呋喃(150 mL)中之溶液中。在0℃下攪拌所得溶液30分鐘。在0℃下向此溶液中逐滴添加二硫化碳(1.8 mL, 29.79 mmol, 4.88當量)。在0℃下攪拌所得溶液30分鐘。在0℃下向混合物中逐滴添加MeI(1.735 g, 12.22 mmol, 2.00當量)。在室溫下攪拌12小時後, 反應混合物用水淬滅, 用乙酸乙酯萃取, 用鹽水洗滌, 且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/己烷(1/10)溶離之矽膠管柱純化, 得到呈黃色油狀物之標題化合物(2.5 g, 粗物質)。LCMS $[M+H]^+$ 402。

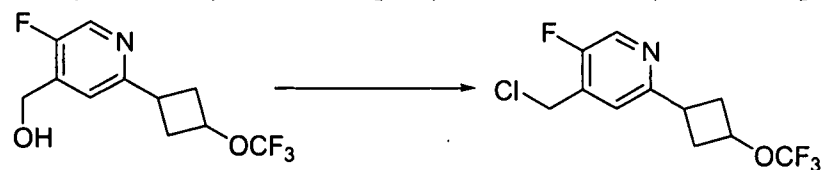
步驟9：製備[5-氟-2-[3-(三氟甲氧基)環丁基]吡啶-4-基]甲醇



在-78℃下在氮氣下將HF-吡啶(21 mL, 70%)逐滴添加至1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑啶-2,4-二酮(5.34 g, 18.68 mmol, 3.00當量)於二氯甲烷(150 mL)中之溶液中。在-78℃下向此溶液中逐滴添加[3-(4-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-5-氟吡啶-2-基)環丁氧基](甲基硫基)甲硫酮(2.5 g, 6.23 mmol, 1.00當量)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液。在室溫下攪拌12小時後, 反應物在0℃下利用飽和碳酸鈉淬滅。濾出固體, 且液體用乙酸乙酯萃取, 經無水硫酸鈉乾燥, 且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/己烷(1/5)溶離之矽膠管柱純化, 得到呈無色

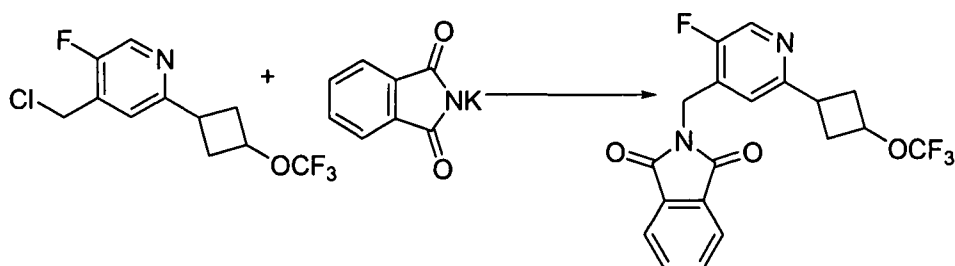
油狀物之標題化合物(780 mg, 47%)。LCMS $[M+H]^+$ 266。

步驟10：製備4-(氯甲基)-5-氟-2-[3-(三氟甲氧基)環丁基]吡啶



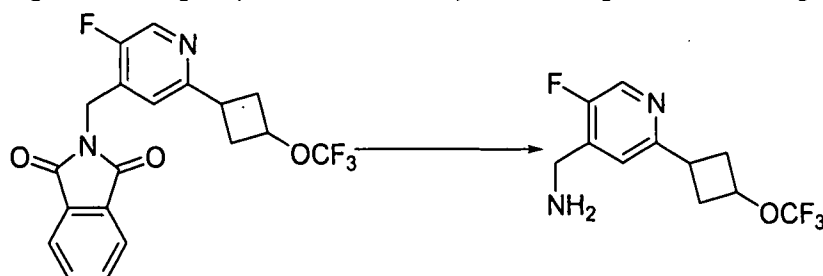
在室溫下將[5-氟-2-[3-(三氟甲氧基)環丁基]吡啶-4-基]甲醇(760 mg, 2.87 mmol, 1.00當量)及亞硫醯氯(683 mg, 5.74 mmol, 2.00當量)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液攪拌12小時。反應混合物在真空下濃縮，得到呈綠色油狀物之標題化合物(810 mg, 粗物質)。LCMS $[M+H]^+$ 284。

步驟11：製備2-([5-氟-2-[3-(三氟甲氧基)環丁基]吡啶-4-基]甲基)-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-1,3-二酮



在室溫下將4-(氯甲基)-5-氟-2-[3-(三氟甲氧基)環丁基]吡啶(810 mg, 2.86 mmol, 1.00當量)、1,3-二側氧基異吲哚啉-2-鉀(1.582 g, 10.75 mmol, 3.77當量)及*N,N*-二甲基甲醯胺(15 mL)之混合物攪拌3小時。所得溶液用鹽水稀釋。固體藉由過濾來收集，且經真空乾燥，得到呈棕色固體狀之標題化合物(1.1 g, 98%)。LCMS $[M+H]^+$ 395。

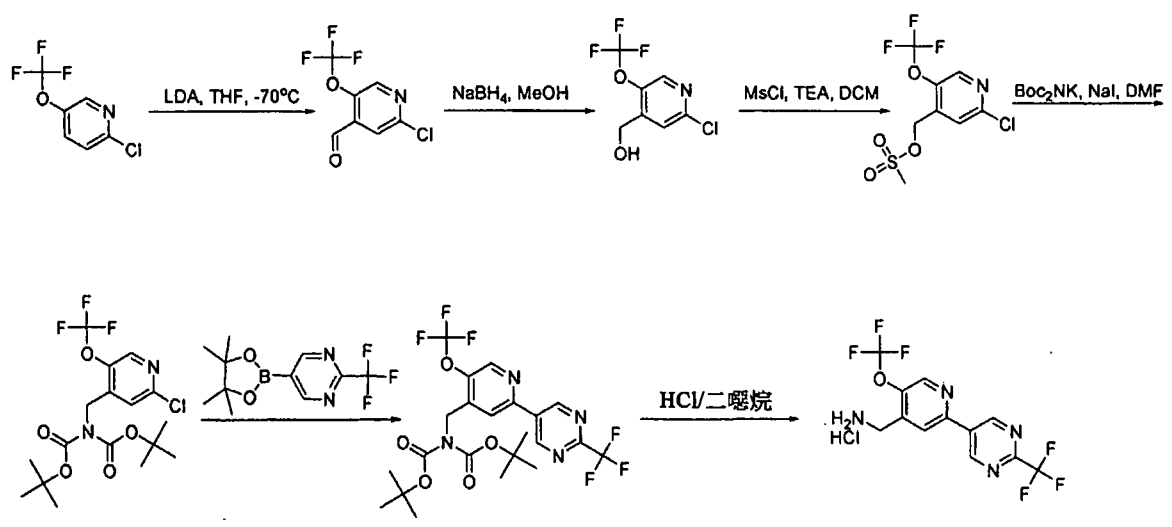
步驟12：製備[5-氟-2-[3-(三氟甲氧基)環丁基]吡啶-4-基]甲胺



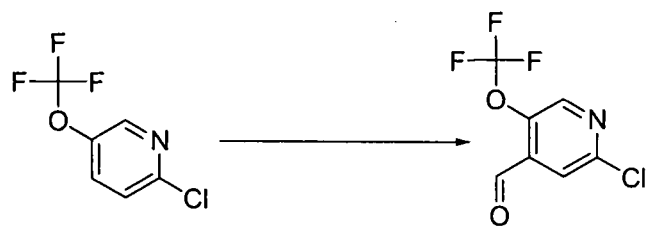
在40℃下將2-([5-氟-2-[3-(三氟甲氧基)環丁基]吡啶-4-基]甲基)-

2,3-二氫-1*H*-異吲哚-1,3-二酮(1.1 g, 2.79 mmol, 1.00當量)及水合肼(2.8 g, 80%)於MeOH(30 mL)中之混合物攪拌3小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中。將固體濾出，且在真空下濃縮液體。此產生呈黃色油狀物之標題化合物(735 mg, 粗物質)。LCMS [M+H⁺] 265。

製備26：[5-(三氟甲氧基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺鹽酸鹽



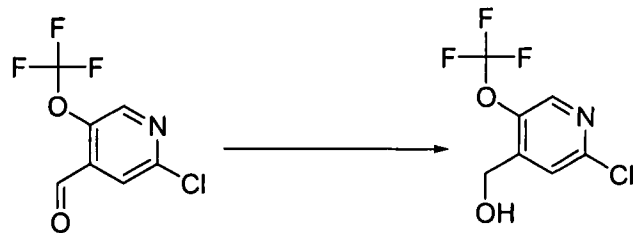
步驟1：製備2-氯-5-(三氟甲氧基)吡啶-4-甲醛



在0°C下在氮氣下將*n*-BuLi(20.2 mL, 2.5 M於己烷中, 2.00當量)逐滴添加至*i*-Pr₂NH(6.38 g, 63.05 mmol, 2.49當量)於四氫呋喃(100 mL)中之溶液中。在0°C下攪拌所得溶液15分鐘。在-70°C下向此溶液中逐滴添加2-氯-5-(三氟甲氧基)吡啶(5 g, 25.311 mmol, 1.00當量)。使所得溶液再反應1小時，同時將溫度維持在-70°C下。在-70°C下向混合物中逐滴添加*N,N*-二甲基甲醯胺(9.22 g, 126.14 mmol, 4.98當量)。使所得溶液再反應30分鐘，同時將溫度維持在-70°C下。反應物接著利用飽和NH₄Cl溶液淬滅，用乙酸乙酯萃取，用氯化氫(1 M)及鹽

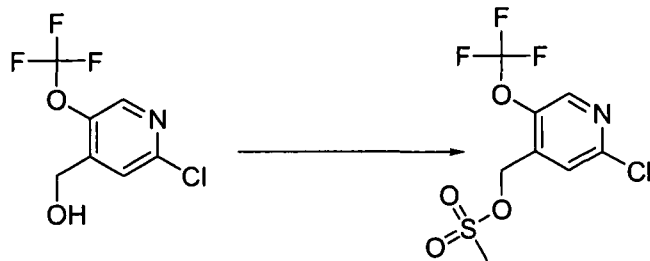
水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈淡黃色油狀物之標題化合物(4.5 g，79%)。LCMS $[M+H^+]$ 226。

步驟2：製備[2-氯-5-(三氟甲氧基)吡啶-4-基]甲醇



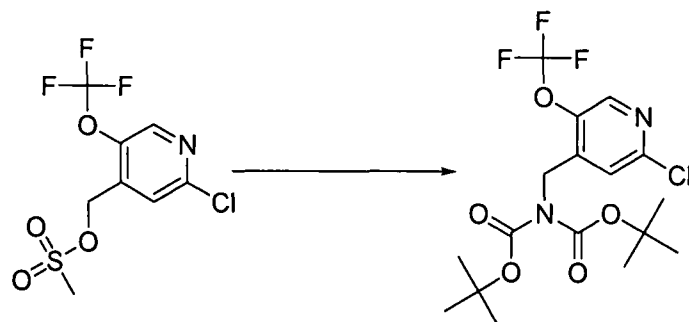
在0°C下在氮氣下將 NaBH_4 (757 mg，20.01 mmol，1.00當量)逐份添加至2-氯-5-(三氟甲氧基)吡啶-4-甲醛(4.5 g，19.95 mmol，1.00當量)於甲醇(100 mL)中之溶液中。在0°C下攪拌10分鐘後，反應物利用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈淡黃色油狀物之標題化合物(4.6 g，粗物質)。LCMS $[M+H^+]$ 228。

步驟3：製備甲磺酸2-氯-5-(三氟甲氧基)吡啶-4-基]甲酯



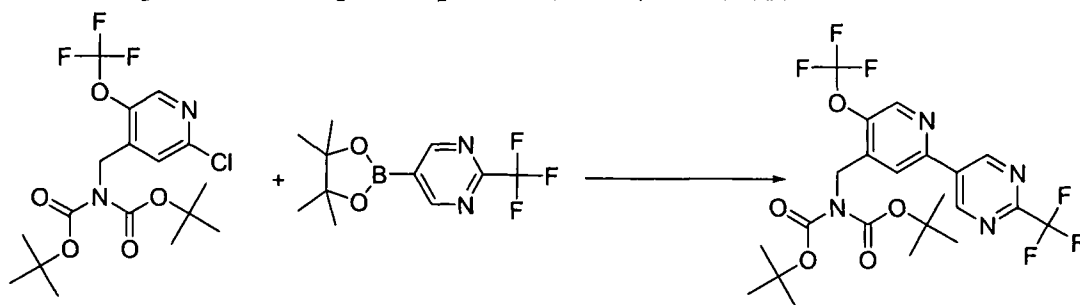
將 MsCl (2.8 g，24.44 mmol，1.21當量)逐滴添加至[2-氯-5-(三氟甲氧基)吡啶-4-基]甲醇(4.6 g，20.21 mmol，1.00當量)及TEA(6.1 g，60.28 mmol，2.98當量)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液中。在0°C下攪拌15分鐘後，反應物利用水淬滅，用乙酸乙酯萃取，用飽和 NH_4Cl 溶液及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈淡黃色油狀物之標題化合物(7.2 g，粗物質)。LCMS $[M+H^+]$ 306。

步驟4：製備*N*-[(第三丁氧基)羰基]-*N*-[[2-氯-5-(三氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]胺基甲酸第三丁酯



在室溫下將甲磺酸[2-氯-5-(三氟甲氧基)吡啶-4-基]甲酯(7.2 g, 23.56 mmol, 1.00當量)、*N,N*-二甲基甲醯胺(100 mL)、NaI(3.5 g, 23.35 mmol, 0.99當量)及*N*-[(第三丁氧基)羰基]-*N*-鉀代胺基甲酸第三丁酯(9 g, 35.25 mmol, 1.50當量)之混合物攪拌1小時。所得溶液用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/20)溶離之矽膠管柱純化，得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(7.1 g, 71%)。LCMS [$M+H^+$] 427。

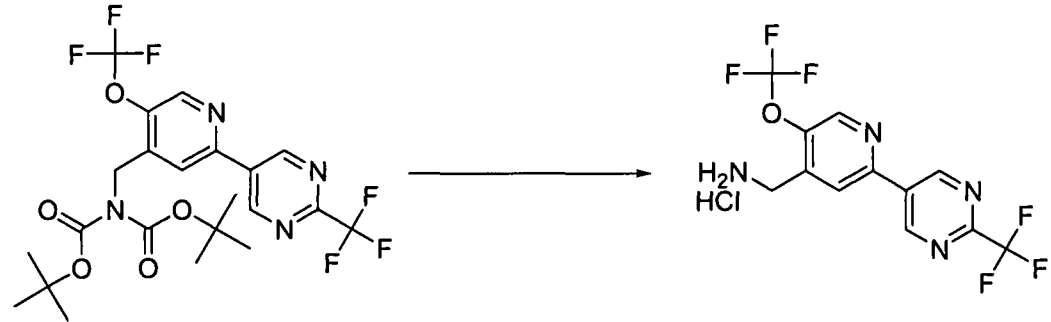
步驟5：製備*N*-[(第三丁氧基)羰基]-*N*-[[5-(三氟甲氧基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]胺基甲酸第三丁酯



在85℃下在氬氣下將*N*-[(第三丁氧基)羰基]-*N*-[[2-氯-5-(三氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]胺基甲酸第三丁酯(5 g, 11.72 mmol, 1.00當量)、5-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(4.2 g, 15.33 mmol, 1.31當量)、Pd(dppf)Cl₂(856 mg, 1.17 mmol, 0.10當量)及碳酸鉀(4.8 g, 34.73 mmol, 2.96當量)於二噁烷(100 mL)中之混合物攪拌12小時。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/10)溶離之矽膠管柱純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(3.6

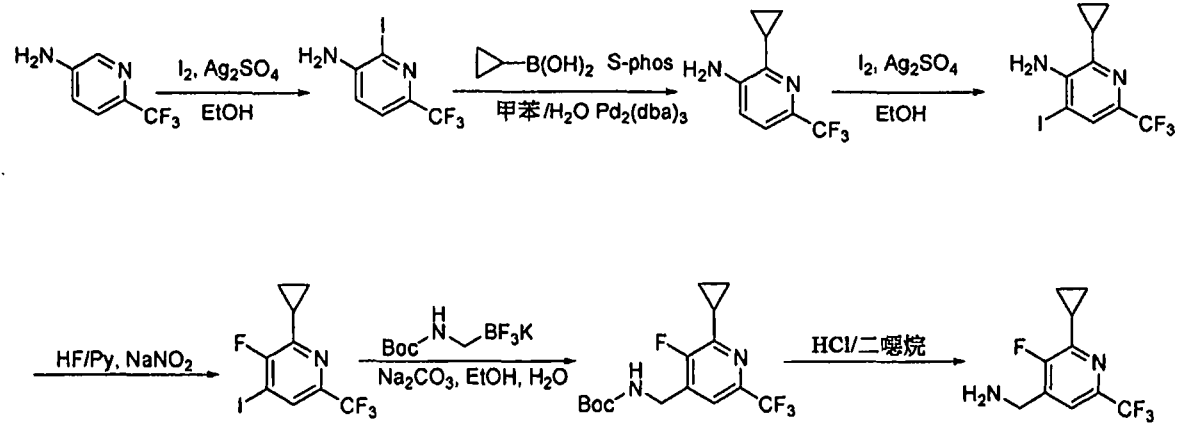
g，57%)。LCMS [M+H⁺] 539。

步驟6：製備[5-(三氟甲氧基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺鹽酸鹽

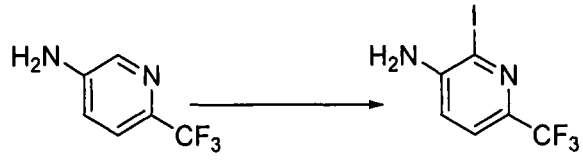


在室溫下將*N*-[(第三丁氧基)羰基]-*N*-[[5-(三氟甲氧基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]胺基甲酸第三丁酯(3.6 g，6.69 mmol，1.00當量)及4 N氯化氫於二噁烷(30 mL)中之混合物攪拌1小時。固體藉由過濾來收集，且在減壓下乾燥。此產生呈淡黃色固體狀之標題化合物(2.3 g，92%)。LCMS [M+H⁺] 339。

製備27：[2-環丙基-3-氟-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲胺



步驟1：製備2-碘-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺

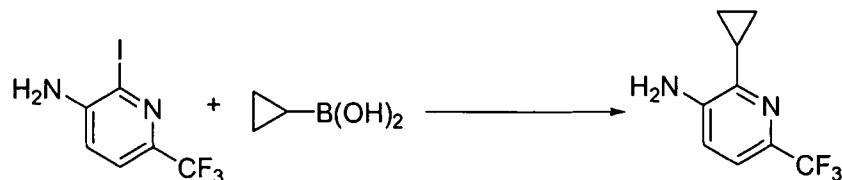


在室溫下將6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(1 g，6.17 mmol，1.00當量)、硫酸銀(1.9 g，6.09 mmol，1.00當量)及I₂(1.57 g，6.18 mmol，1.00當量)於乙醇(30 mL)中之混合物攪拌1小時。將固體濾出，且在真空下



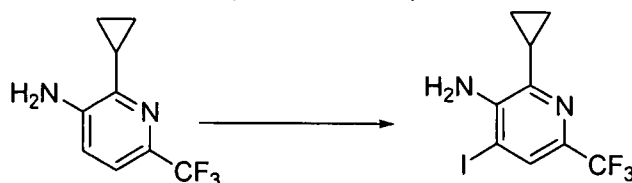
濃縮液體。殘餘物藉由用二氯甲烷/石油醚(1/2)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(2 g，粗物質)。LCMS $[M+H^+]$ 289。

步驟2：製備2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺



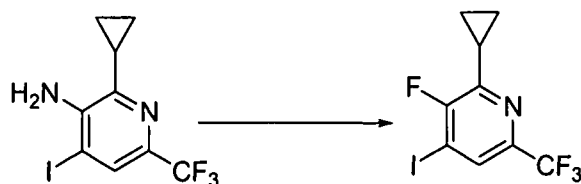
在70℃下在氮氣下將2-碘-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(2 g，6.94 mmol，1.00當量)、環丙基硼酸(2.4 g，27.94 mmol，4.02當量)、 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (180 mg，0.17 mmol，0.03當量)、SPhos(145 mg，0.35 mmol，0.05當量)及 K_3PO_4 (4.4 g，20.73 mmol，2.99當量)於甲苯(30 mL)/水(10 mL)中之混合物攪拌12小時。濾出固體，且溶液用鹽水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用二氯甲烷/石油醚(1/10)溶離之矽膠管柱純化，得到呈棕色油狀物之標題化合物(1.2 g，85%)。LCMS $[M+H^+]$ 203。

步驟3：製備2-環丙基-4-碘-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺



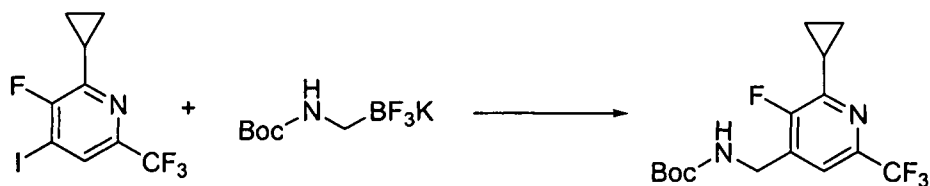
在室溫下將2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(1 g，4.95 mmol，1.00當量)、硫酸銀(1.54 g，4.94 mmol，1.00當量)及 I_2 (1.26 g，4.96 mmol，1.00當量)於乙醇(20 mL)中之混合物攪拌12小時。濾出固體。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈紅色油狀物之標題化合物(1 g，62%)。LCMS $[M+H^+]$ 329。

步驟4：製備2-環丙基-3-氟-4-碘-6-(三氟甲基)吡啶



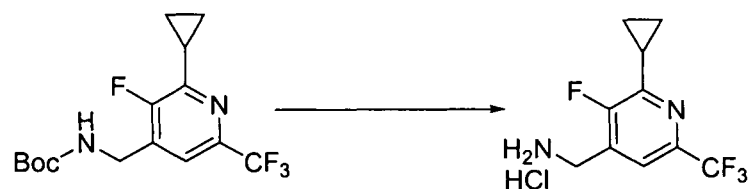
在 -10°C 下將 NaNO_2 (316 mg, 4.58 mmol, 1.50當量)分數批添加至2-環丙基-4-碘-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(1 g, 3.04 mmol, 1.00當量)及HF-吡啶(15 mL, 70%)之混合物中。將所得溶液在 -10°C 下攪拌40分鐘，在室溫下攪拌30分鐘，且在 80°C 下攪拌2小時。反應物接著藉由添加飽和碳酸鈉溶液來淬滅，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用石油醚溶離之矽膠管柱純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(350 mg, 35%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}^+]$ 332。

步驟5：製備*N*-[[2-環丙基-3-氟-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基]胺基甲酸第三丁酯



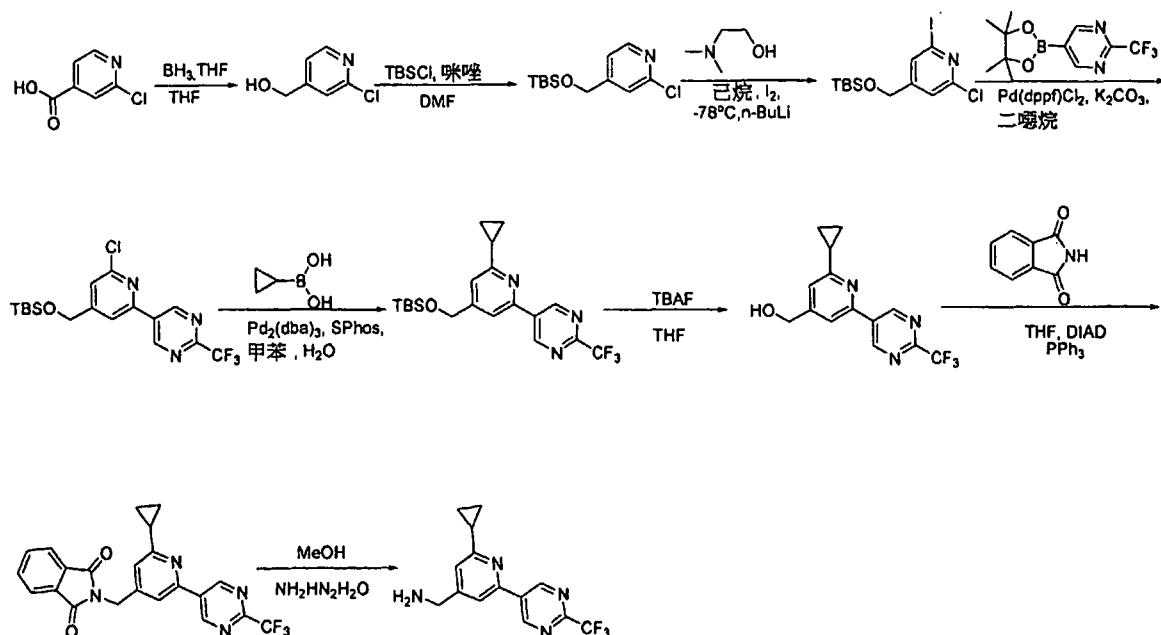
在 80°C 下在氮氣下將2-環丙基-3-氟-4-碘-6-(三氟甲基)吡啶(350 mg, 1.06 mmol, 1.00當量)、*N*-[(三氟硼烷基)甲基]胺基甲酸第三丁酯鉀(300 mg, 1.27 mmol, 1.20當量)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (48 mg, 0.21 mmol, 0.20當量)、SPhos (174 mg, 0.42 mmol, 0.40當量)及碳酸鈉(335 mg, 3.16 mmol, 2.99當量)於乙醇(5 mL)/水(1 mL)中之混合物攪拌12小時。濾出固體，且所得溶液用鹽水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用二氯甲烷/石油醚(1/1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(200 mg, 57%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}^+]$ 335。

步驟6：製備[2-環丙基-3-氟-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲胺鹽酸鹽



在室溫下將*N*-[[2-環丙基-3-氟-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基]胺基甲酸第三丁酯(200 mg, 0.60 mmol, 1.00當量)及4 N HCl於二噁烷(10 mL)中之混合物攪拌12小時。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物用PE/EtOAc=10/1沈澱。固體藉由過濾來收集，得到呈白色固體狀之標題化合物(80 mg, 57%)。LCMS $[M+H^+]$ 235。

製備28：[2-環丙基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺



步驟1：製備(2-氯吡啶-4-基)甲醇



在0℃下將BH₃.THF(190 mL, 2.21 mol, 2.99當量)逐滴添加至2-氯吡啶-4-甲酸(10 g, 63.47 mmol, 1.00當量)於四氫呋喃(200 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌12小時後，反應物利用甲醇淬滅，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用二氯甲烷/乙酸乙酯(50/1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈棕色油狀物之標題化合物(11.9 g, 粗物質)。LCMS $[M+H^+]$ 144。

步驟2：製備4-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-2-氯吡啶



在氮氣下將TBSCl(14.9 g, 98.85 mmol, 1.19當量)分數批添加至(2-氯吡啶-4-基)甲醇(11.9 g, 82.89 mmol, 1.00當量)、*N,N*-二甲基甲醯胺(100 mL)及咪唑(11.2 g, 164.52 mmol, 1.99當量)之混合物中。將所得溶液在室溫下攪拌1小時且接著用鹽水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥。殘餘物藉由用二氯甲烷/石油醚(2/1)溶離之矽膠管柱純化。此產生呈淡黃色固體狀之標題化合物(18 g, 84%)。LCMS $[M+H^+]$ 258。

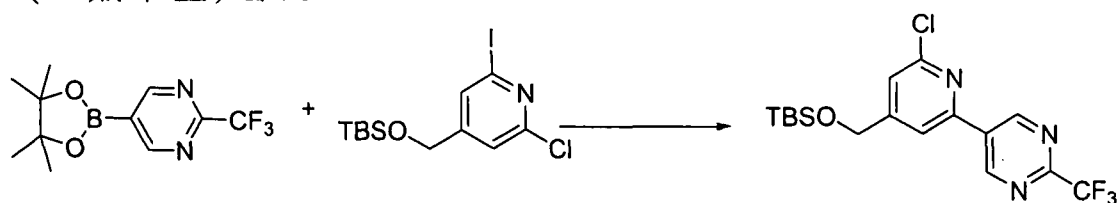
步驟3：製備4-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-2-氯-6-碘吡啶



在0℃下在氮氣下在1小時內將*n*-BuLi(46.5 mL, 2.5 M於己烷中, 5.99當量)逐滴添加至2-(二甲基胺基)乙-1-醇(5.1 g, 57.22 mmol, 2.95當量)於己烷(50 mL)中之溶液中。在0℃下攪拌所得溶液40分鐘。在-70℃下在1小時內向此溶液中逐滴添加4-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-2-氯吡啶(5 g, 19.39 mmol, 1.00當量)於己烷(50 mL)中之溶液。將所得溶液攪拌1.5小時，同時將溫度維持在-70℃下。在-70℃下經1.5小時向混合物中逐滴添加I₂(19.7 g, 77.62 mmol, 4.00當量)於四氫呋喃(200 mL)中之溶液。在-70℃下攪拌30分鐘後，反應物利用5% Na₂S₂O₃淬滅，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用二氯甲烷/石油醚(1/2)溶離之矽膠管柱純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(3.5 g, 47%)。LCMS $[M+H^+]$ 384。

步驟4：製備5-(4-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-6-氯吡啶-2-

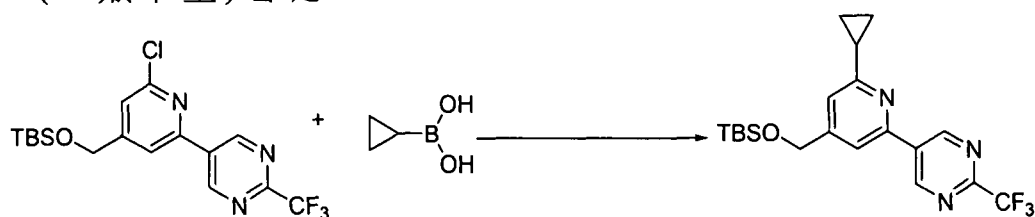
基)-2-(三氟甲基)嘧啶



在60℃下在氮氣下將4-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-2-氯-6-碘吡啶(1 g, 2.61 mmol, 1.00當量)、5-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(642 mg, 2.34 mmol, 0.90當量)、Pd(dppf)Cl₂(95 mg, 0.13 mmol, 0.05當量)及碳酸鉀(1.08 g, 7.81 mmol, 3.00當量)於二噁烷(10 mL)/水(1 mL)中之混合物攪拌4小時。

濾出固體，且所得溶液用鹽水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/50)溶離之矽膠管柱純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(870 mg, 83%)。LCMS [M+H⁺] 404。

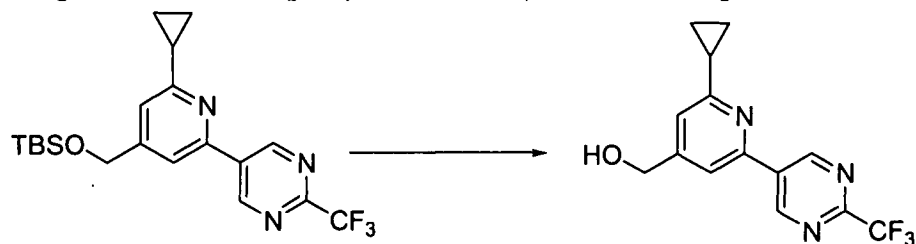
步驟5：製備5-(4-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-6-環丙基吡啶-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶



在100℃下在氮氣下將5-(4-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-6-氯吡啶-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(870 mg, 2.15 mmol, 1.00當量)、Pd₂(dba)₃(111 mg, 0.12 mmol, 0.06當量)、SPhos(88 mg, 0.21 mmol, 0.10當量)、K₃PO₄(1.37 g, 6.45 mmol, 3.00當量)及環丙基硼酸(1.37 g, 15.95 mmol, 7.41當量)於甲苯(20 mL)/水(2 mL)中之混合物攪拌3小時。濾出固體，且所得溶液用鹽水稀釋，用乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/50)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物

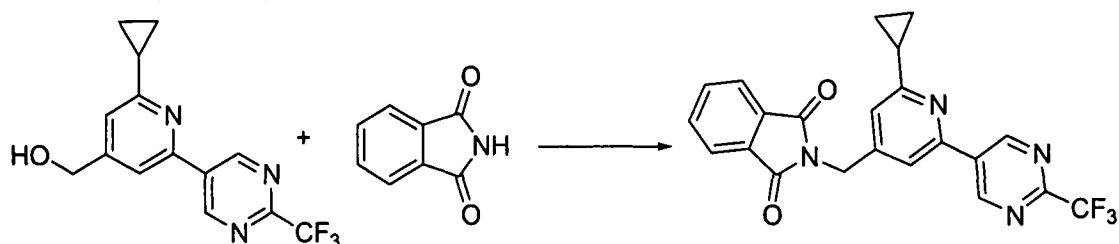
(830 mg, 94%)。LCMS $[M+H^+]$ 410。

步驟6：製備[2-環丙基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲醇



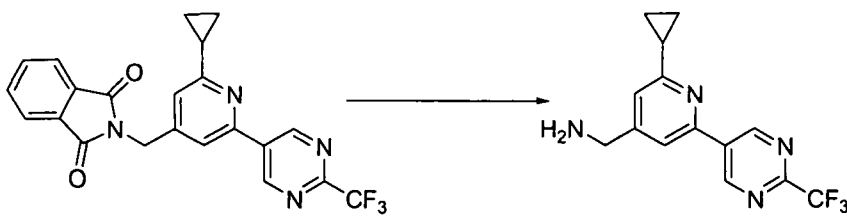
將TBAF(2.43 mL, 9.29 mmol, 1.20當量)逐滴添加至5-(4-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-6-環丙基吡啶-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(830 mg, 2.03 mmol, 1.00當量)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌所得溶液1小時。反應物用飽和 NH_4Cl 溶液稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/5)溶離之矽膠管柱純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(580 mg, 97%)。LCMS $[M+H^+]$ 296。

步驟7：製備2-([2-環丙基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮



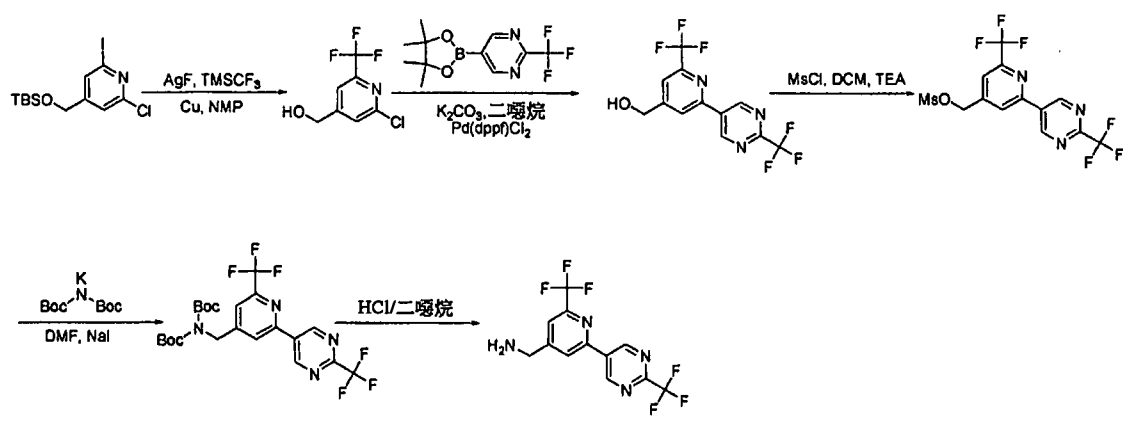
在 0°C 下在氮氣下將DIAD(794 mg, 3.92 mmol, 1.99當量)逐滴添加至[2-環丙基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲醇(580 mg, 1.96 mmol, 1.00當量)、2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(578 mg, 3.93 mmol, 2.00當量)及 PPh_3 (1.03 g, 3.93 mmol, 2.00當量)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌12小時後，在真空下濃縮反應物。殘餘物藉由用二氯甲烷/石油醚(10/1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(600 mg, 72%)。LCMS $[M+H^+]$ 425。

步驟8：製備[2-環丙基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺



在50℃下將2-([2-環丙基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-1,3-二酮(120 mg，0.28 mmol，1.00當量)及水合肼(142 mg，80%)於甲醇(20 mL)中之溶液攪拌3小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中。濾出固體，且在真空下濃縮濾液。此產生呈黃色固體狀之標題化合物(80 mg，96%)。LCMS [M+H⁺] 295。

● 製備 29：[2-(三氟甲基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺鹽酸鹽



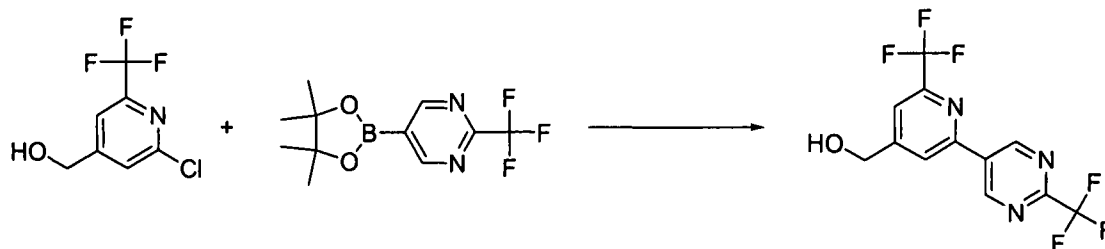
● 步驟 1：製備(2-氯-6-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲醇



在室溫下將AgF(364 mg，2.87 mmol，2.20當量)、三甲基(三氟甲基)矽烷(407 mg，2.86 mmol，2.20當量)及Cu(166 mg，2.61 mmol，2.01當量)於NMP(14 mL)中之混合物攪拌6小時。添加4-[[[第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-2-氯-6-碘吡啶(500 mg，1.30 mmol，1.00當量)，且使所得溶液在40℃下反應12小時。濾出固體。所得溶液用鹽水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真

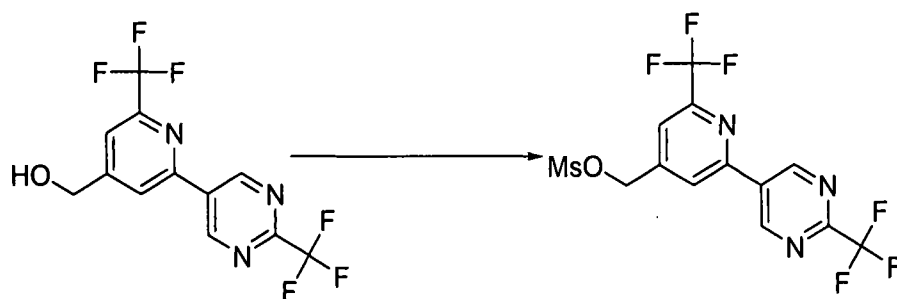
空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/5)溶離之矽膠管柱純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(430 mg，粗物質)。LCMS $[M+H^+]$ 212。

步驟2：製備[2-(三氟甲基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲醇



在90℃下在氮氣下將[2-氯-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲醇(212 mg，1.00 mmol，1.00當量)、5-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(274 mg，1.00 mmol，1.00當量)、Pd(dppf)Cl₂(14 mg，0.02 mmol，0.02當量)及碳酸鉀(414 mg，3.00 mmol，2.99當量)於二噁烷(10 mL)中之混合物攪拌12小時。濾出固體。所得混合物在真空下濃縮，用鹽水稀釋，用乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/2)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(172 mg，53%)。LCMS $[M+H^+]$ 324。

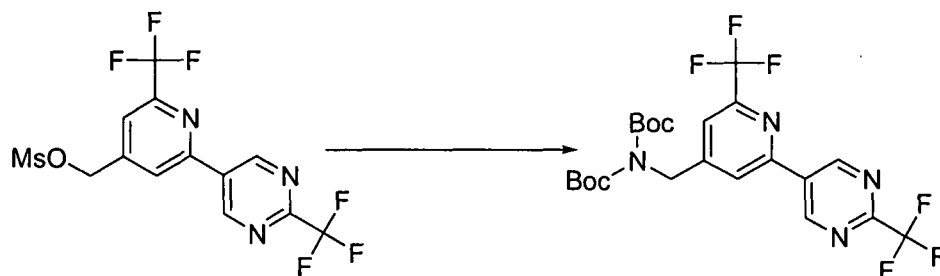
步驟3：製備甲磺酸[2-(三氟甲基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲酯



在0℃下在氮氣下將含MsCl(67 mg，0.59 mmol，1.20當量)之二氯甲烷(1 mL)逐滴添加至[2-(三氟甲基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲醇(157 mg，0.49 mmol，1.00當量)及TEA(147 mg，1.45 mmol，2.99當量)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中。在0℃下攪拌所得

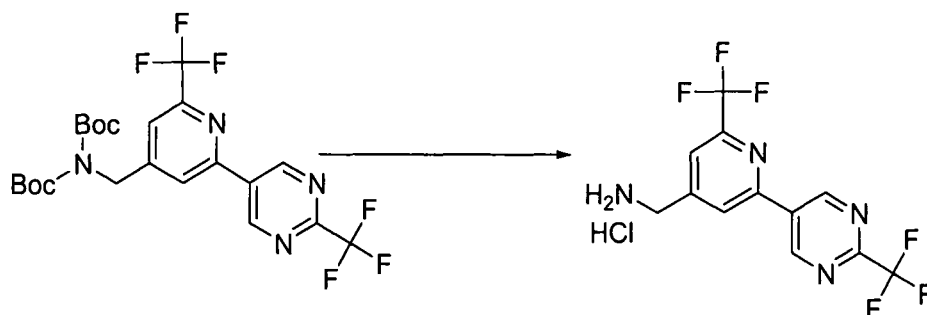
溶液5分鐘。反應物接著利用飽和 NH_4Cl 溶液淬滅，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈白色固體狀之標題化合物(160 mg, 82%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}^+]$ 402。

步驟4：製備*N*-[(第三丁氧基)羰基]-*N*-[[2-(三氟甲基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]胺基甲酸第三丁酯



在室溫下將甲磺酸[2-(三氟甲基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲酯(140 mg, 0.35 mmol, 1.00當量)、NaI(79 mg, 0.53 mmol, 1.51當量)、*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)及雙[(第三丁氧基)羰基]胺基化鉀(116 mg, 0.45 mmol, 1.30當量)之混合物攪拌12小時。所得溶液用鹽水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/10)溶離之矽膠管柱純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(200 mg, 粗物質)。LCMS $[\text{M}+\text{H}^+]$ 523。

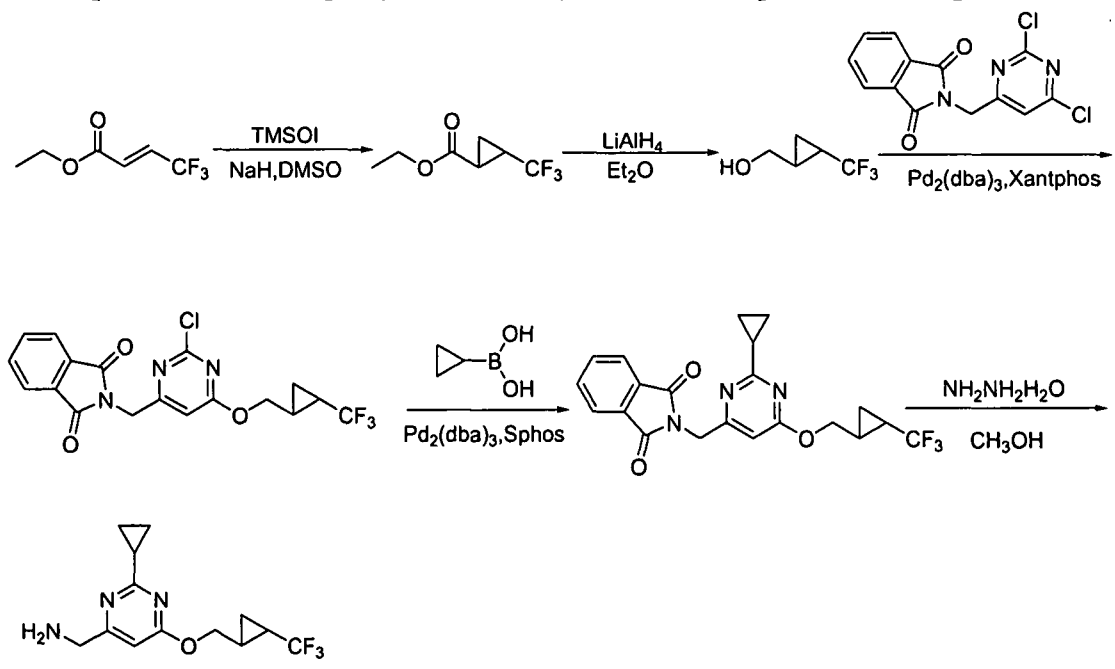
步驟5：製備[2-(三氟甲基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺鹽酸鹽



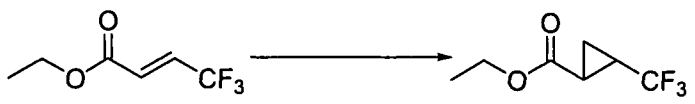
在室溫下將*N*-[(第三丁氧基)羰基]-*N*-[[2-(三氟甲基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]胺基甲酸第三丁酯(200 mg, 0.38 mmol, 1.00當量)及4 N HCl於二噁烷(15 mL)中之混合物攪拌4小時。

在真空下濃縮所得混合物，得到呈白色固體狀之標題化合物(120 mg，97%)。LCMS [M+H⁺] 323。

製備30：[2-環丙基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲胺

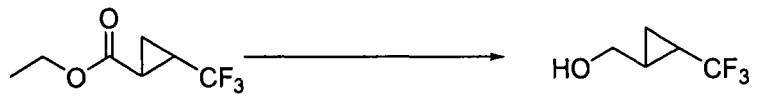


步驟1：製備2-(三氟甲基)環丙烷甲酸乙酯



氫化鈉(3.6 g，90.00 mmol，1.51當量，60%)用己烷(150 mL)洗滌，且在N₂下經由注射器移除溶劑。向NaH中依序添加DMSO(100 mL)及次碘酸三甲基矽烷酯(20 g，92.55 mmol，1.55當量)。在室溫下攪拌2小時後，將(2E)-4,4,4-三氟丁-2-烯酸乙酯(10 g，59.48 mmol，1.00當量)添加至溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌60小時，利用水淬滅，用乙醚萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈黃色油狀物之4 g(37%)標題化合物。GCMS [m/z] 197。

步驟2：製備(2-(三氟甲基)環丙基)甲醇



在0℃下將LiAlH₄(1.67 g，44.00 mmol，2.00當量)逐份添加至2-(三氟甲基)環丙烷-1-甲酸乙酯(4.00 g，21.96 mmol，1.00當量)於乙醚

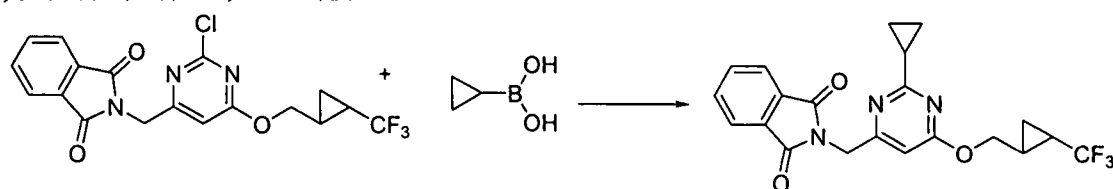
(100 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌4小時後，反應物利用水淬滅。濾出固體。溶液經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈黃色油狀物之標題化合物(2.4 g, 78%)。GCMS [m/z] 140。

步驟3：製備2-((2-氯-6-((2-(三氟甲基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮



在45℃下在N₂下將2-[(2,6-二氯嘧啶-4-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(1.00 g, 3.24 mmol, 1.00當量)、[2-(三氟甲基)環丙基]甲醇(1.00 g, 3.56 mmol, 1.00當量, 50%)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃(342.66 mg, 0.33 mmol, 0.10當量)、XantPhos(563.37 mg, 0.97 mmol, 0.30當量)及Cs₂CO₃(3.17 g, 9.72 mmol, 2.99當量)於甲苯(15 mL)中之混合物攪拌4小時。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物藉由用石油醚(1/5)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(500 mg, 37%)。LCMS [M+H⁺] 412。

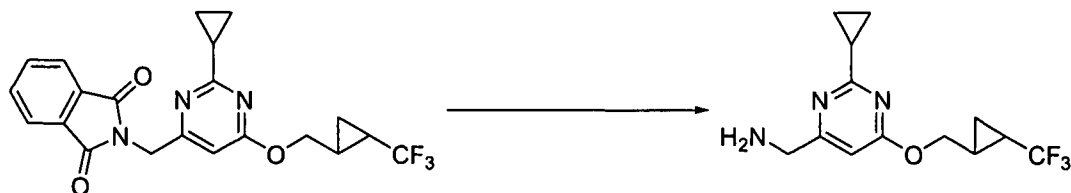
步驟4：製備2-((2-環丙基-6-((2-(三氟甲基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮



在100℃下在N₂下將2-[(2-氯-6-[[2-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]嘧啶-4-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(500.00 mg, 1.20 mmol, 1.00當量)、環丙基硼酸(1.04 g, 12.00 mmol, 10.00當量)、Pd₂(dba)₃(222 mg, 0.24 mmol, 0.20當量)、Sphos(249 mg, 0.60 mmol, 0.50當量)及K₃PO₄(515 mg, 2.40 mmol, 2.00當量)於甲苯(50 mL)/水(5 mL)中之混合物攪拌4小時。濾出固體，且在真空下濃縮溶

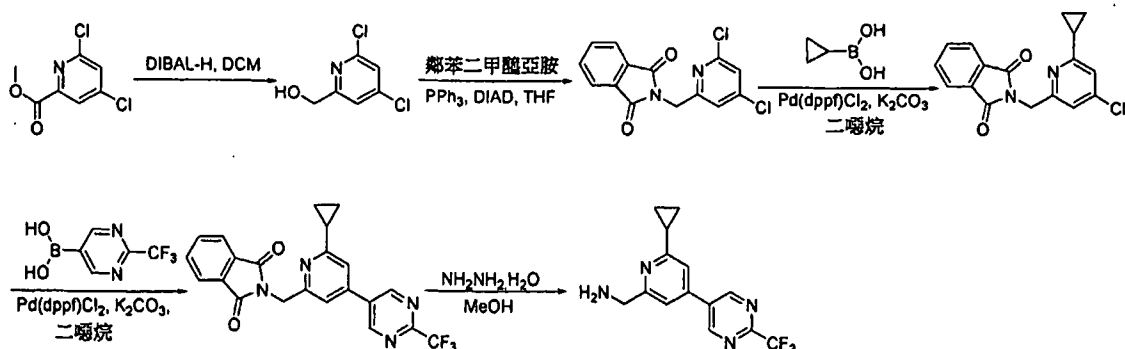
液。殘餘物藉由用石油醚(1/5)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(400 mg, 79%)。LCMS $[M+H^+]$ 418。

步驟4：製備(2-環丙基-6-((2-(三氟甲基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-基)甲胺



在室溫下將2-[(2-環丙基-6-[[2-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]嘧啶-4-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(400 mg, 0.95 mmol, 1.00當量)及肼(1.2 g, 19.00 mmol, 20.00當量, 80%)於甲醇(50 mL)中之混合物攪拌2小時。將所得混合物在真空下濃縮且溶解於乙酸乙酯中。濾除所沈澱之固體。在真空下濃縮濾液, 得到呈黃色油狀物之標題化合物(250 mg, 91%)。LCMS $[M+H]^+$ 288。

製備31：2-((6-環丙基-4-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-2-基)甲基)異吲
噪啉-1,3-二酮



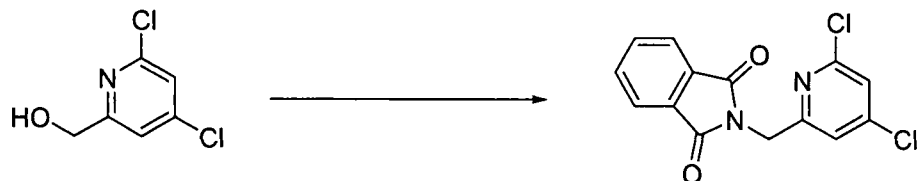
步驟1：製備4,6-二氯吡啶-2-基)甲醇



在-78℃下在N₂下將DIBAL-H(73 mL, 1 M於己烷中, 3.00當量)逐滴添加至4,6-二氯吡啶-2-甲酸甲酯(5 g, 24.26 mmol, 1.00當量)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。反應物

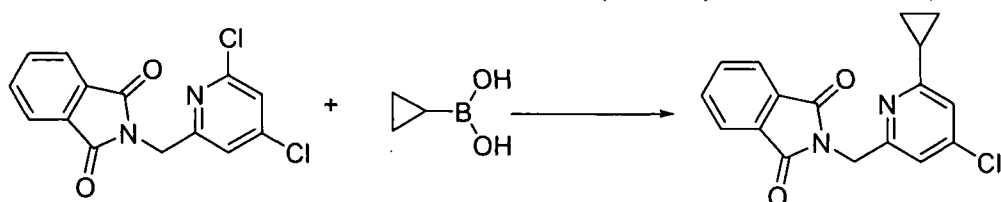
利用甲醇淬滅，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/20)溶離之矽膠管柱純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(9.5 g，84%)。LCMS $[M+H^+]$ 178。

步驟2：製備2-((4,6-二氯吡啶-2-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮



在 N_2 下將DIAD(6.87 g，33.97 mmol，2.00當量)逐滴添加至2,3-二氯-1H-異吲哚啉-1,3-二酮(2.50 g，16.99 mmol，1.00當量)、(4,6-二氯吡啶-2-基)甲醇(4.54 g，25.50 mmol，1.50當量)及 PPh_3 (8.91 g，33.97 mmol，2.00當量)於無水四氫呋喃(50 mL)中之溶液中。將所得溶液在 $0^\circ C$ 下攪拌2小時，在真空下濃縮，且溶解於乙酸乙酯中。固體藉由過濾來收集，且在真空中濃縮濾液。此產生呈白色固體狀之標題化合物(2.8 g，54%)。LCMS $[M+H^+]$ 307。

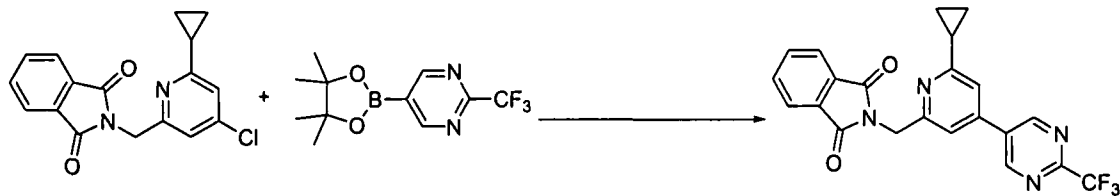
步驟3：製備2-((4-氯-6-環丙基吡啶-2-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮



在 $70^\circ C$ 下在 N_2 下將2-[(4,6-二氯吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氯-1H-異吲哚啉-1,3-二酮(1 g，3.25 mmol，1.000當量)、環丙基硼酸(2.8 g，32.59 mmol，10.00當量)、 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (270 mg，0.33 mmol，0.10當量)及碳酸鉀(1.4 g，10.13 mmol，3.11當量)於二噁烷(50 mL)中之混合物攪拌12小時。濾出固體，且在真空下濃縮濾液。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/5)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(700 mg，69%)。LCMS $[M+H^+]$ 313。

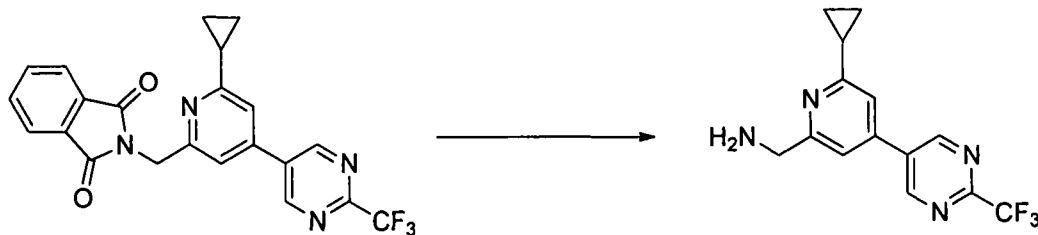
步驟4：製備2-((6-環丙基-4-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-2-基)甲基)

異吲哚啉-1,3-二酮



在100℃下在N₂下將2-[(4-氯-6-環丙基吡啶-2-基)甲基]-2,3-二氫-1*H*-異吲哚啉-1,3-二酮(700 mg, 2.23 mmol, 1.00當量)、5-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(615 mg, 2.24 mmol, 1.00當量)、Pd(dppf)Cl₂(183 mg, 0.25 mmol, 0.11當量)及碳酸鉀(930 mg, 6.72 mmol, 3.00當量)於二噁烷(30 mL)中之混合物攪拌12小時。濾出固體，且在真空下濃縮濾液。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/4)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(600 mg, 63%)。LCMS [M+H⁺] 425。

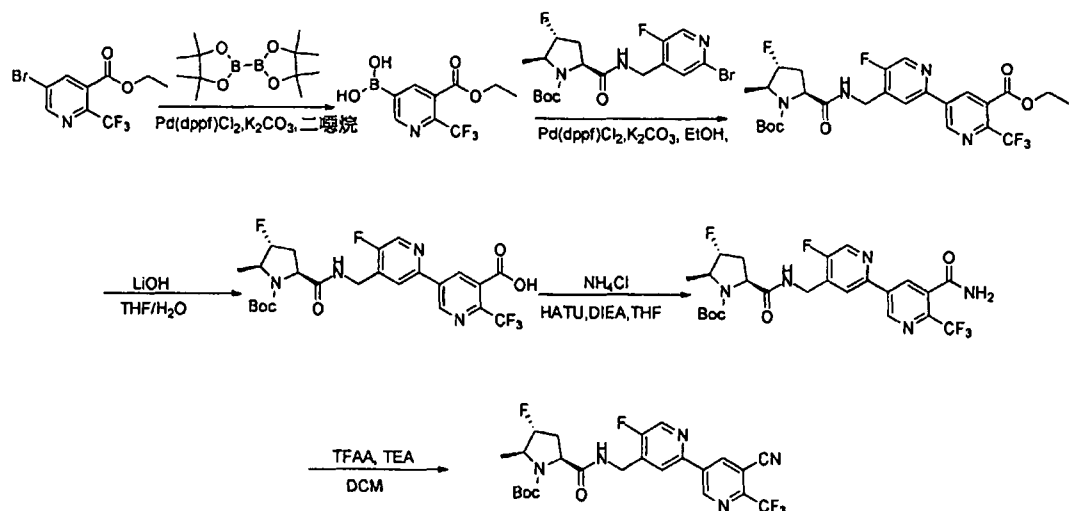
步驟5：製備2-((6-環丙基-4-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-2-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮



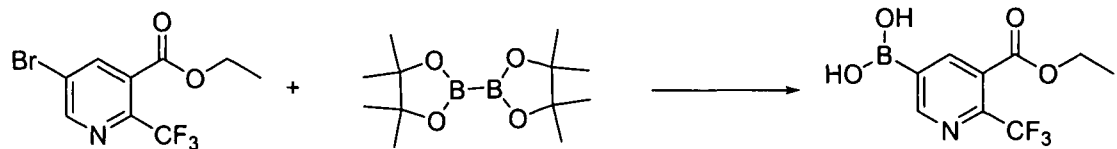
在50℃下將2-[(6-環丙基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基)-2,3-二氫-1*H*-異吲哚啉-1,3-二酮(600 mg, 1.41 mmol, 1.00當量)及水合肼(881 mg, 80%)於甲醇(50 mL)中之溶液攪拌2小時。將所得混合物在真空下濃縮且溶解於乙酸乙酯中。濾除所沈澱之固體。在真空下濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之標題化合物(400 mg, 96%)。[M+H⁺] 295。

製備32：(2*S*,3*R*,5*S*)-5-(((5'-氨基-5-氟-6'-(三氟甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)甲基)胺甲醯基)-3-氟-2-甲基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯



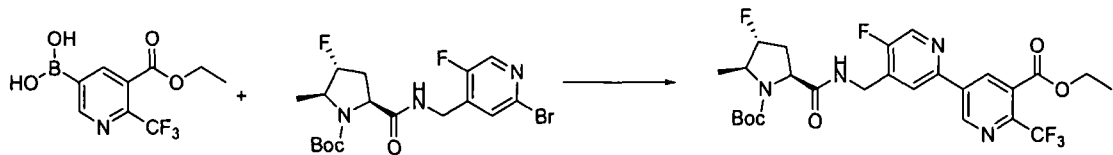


步驟1：製備5-(乙氧基羰基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基硼酸



在80°C下在N₂下將5-溴-2-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸乙酯(300 mg，1.00 mmol，1.00當量)、4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1,3,2-二氧硼啉(500 mg，1.97 mmol，1.95當量)、Pd(dppf)Cl₂二氯甲烷(100 mg，0.12 mmol，0.12當量)及KOAc(300 mg，3.06 mmol，3.03當量)於二噁烷(15 mL)中之混合物攪拌2小時。所得溶液用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈黑色固體狀之標題化合物400 mg(粗物質)。LCMS [M+H⁺] 264。

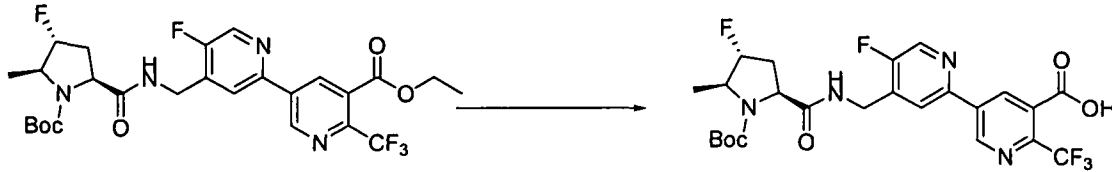
步驟2：製備4-(((2*S*,4*R*,5*S*)-1-(第三丁氧基羰基)-4-氟-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺基)甲基)-5-氟-6'-(三氟甲基)-2,3'-聯吡啶-5'-甲酸乙酯



在100°C下在N₂下將(2*S*,3*R*,5*S*)-5-[[[(2-溴-5-氟吡啶-4-基)甲基]胺甲醯基]-3-氟-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(120 mg，0.27 mmol，1.00當量)、[5-(乙氧基羰基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]硼酸(200 mg，0.76 mmol，2.75當量)、Pd(dppf)Cl₂(30 mg，0.04 mmol，0.15當量)及碳酸鉀(150 mg，1.09 mmol，3.92當量)於乙醇(15 mL)/水(3 mL)中之

混合物用微波輻射照射2小時。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(120 mg，76%)。LCMS $[M+H^+]$ 573。

步驟3：製備4-(((2*S*,4*R*,5*S*)-1-(第三丁氧基羰基)-4-氟-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺基)甲基)-5-氟-6'-(三氟甲基)-2,3'-聯吡啶-5'-甲酸



在40℃下將5-[4-(((2*S*,4*R*,5*S*)-1-(第三丁氧基)羰基]-4-氟-5-甲基吡咯啉-2-基)甲醯胺基]甲基)-5-氟吡啶-2-基]-2-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸乙酯(120 mg，0.21 mmol，1.00當量)及LiOH(20 mg，0.83 mmol，4.00當量)於THF(10 mL)/水(2 mL)中之混合物攪拌12小時。溶液之pH值用氯化氫(4 mol/L)調節至3至5。所得混合物用乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈白色固體狀之標題化合物(100 mg，88%)。LCMS $[M+H^+]$ 545。

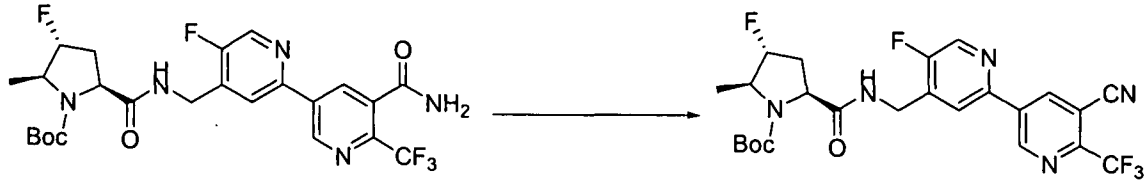
步驟4：製備(2*S*,3*R*,5*S*)-5-((5'-胺甲醯基-5-氟-6'-(三氟甲基)-2,3'-二吡啶-4-基)甲基胺甲醯基)-3-氟-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將5-[4-(((2*S*,4*R*,5*S*)-1-(第三丁氧基)羰基]-4-氟-5-甲基吡咯啉-2-基)甲醯胺基]甲基)-5-氟吡啶-2-基]-2-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸(100 mg，0.18 mmol，1.00當量)、NH₄Cl(130 mg，2.43 mmol，13.23當量)、HATU(114 mg，0.30 mmol，1.60當量)及DIEA(260 mg，2.00 mmol，11.00當量)於DMF(10 mL)中之混合物攪拌2小時。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(90 mg，90%)。LCMS

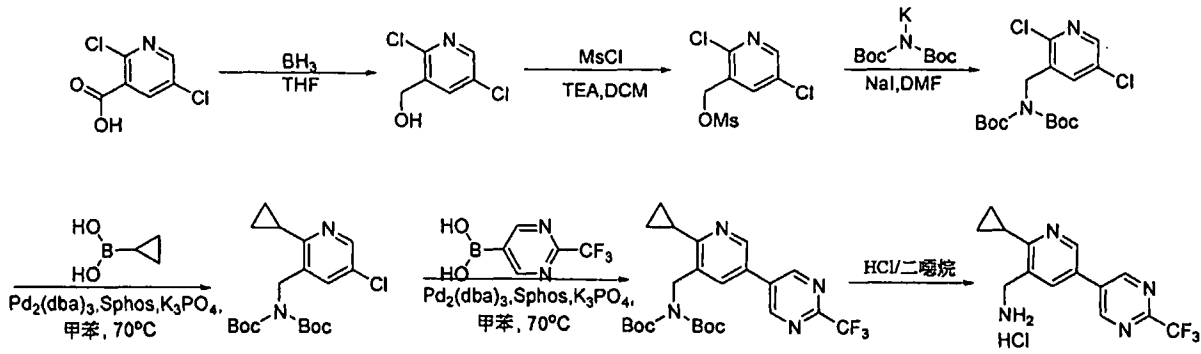
[M+H⁺] 544。

步驟5：製備(2*S*,3*R*,5*S*)-5-((5'-氟基-5-氟-6'-(三氟甲基)-2,3'-二吡啶-4-基)甲基)胺甲鹽基)-3-氟-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

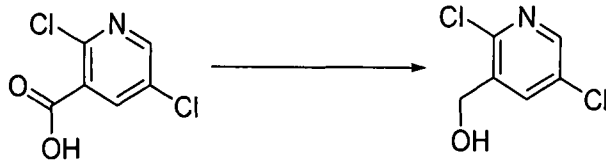


在0℃下在氮氣下將TFAA(51 mg，0.24 mmol，2.00當量)逐滴添加至(2*S*,3*R*,5*S*)-5-[[[2-[5-胺甲鹽基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-5-氟吡啶-4-基]甲基)胺甲鹽基]-3-氟-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(66 mg，0.12 mmol，1.00當量)、三乙胺(13 mg，0.13 mmol，1.06當量)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌30分鐘後，反應物利用水淬滅，用二氯甲烷萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈白色固體狀之標題化合物(80 mg，粗物質)。LCMS [M+H⁺] 526。

製備33：(2-環丙基-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-3-基)甲胺鹽酸鹽



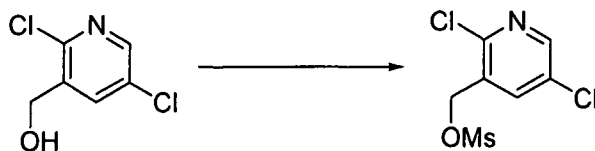
步驟1：製備(2,5-二氯吡啶-3-基)甲醇



在0℃下在N₂下將BH₃.THF(100 mL，96 mmol，3.00當量)逐滴添加至2,5-二氯吡啶-3-甲酸(6.2 g，32.29 mmol，1.00當量)於THF(150 mL)中之溶液中。在0℃下攪拌4小時後，反應物利用水淬滅，用乙酸

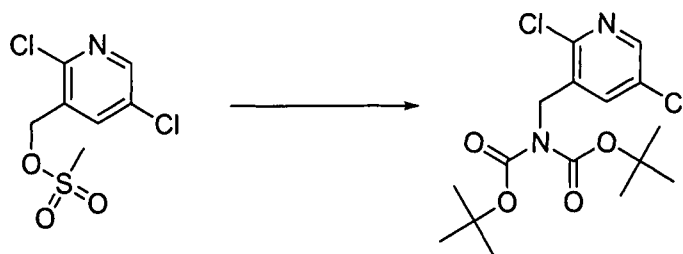
乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈白色固體狀之標題化合物(3.5 g, 64%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS $[M+H^+]$ 178。

步驟2：製備甲磺酸(2,5-二氯吡啶-3-基)甲酯



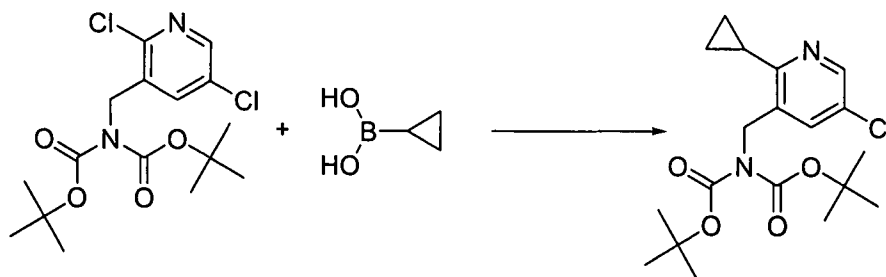
在0℃下將甲磺醯氯(2.4 g, 20.95 mmol, 1.24當量)逐滴添加至(2,5-二氯吡啶-3-基)甲醇(3 g, 16.85 mmol, 1.00當量)及TEA(5.2 g, 51.38 mmol, 3.04當量)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液中。在0℃下攪拌30分鐘後，所得混合物用水淬滅，用二氯甲烷萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈白色固體狀之標題化合物(3.5 g, 64%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS $[M+H^+]$ 256。

步驟3：製備*N*-[(第三丁氧基)羰基]-*N*-[(2,5-二氯吡啶-3-基)甲基]胺基甲酸第三丁酯



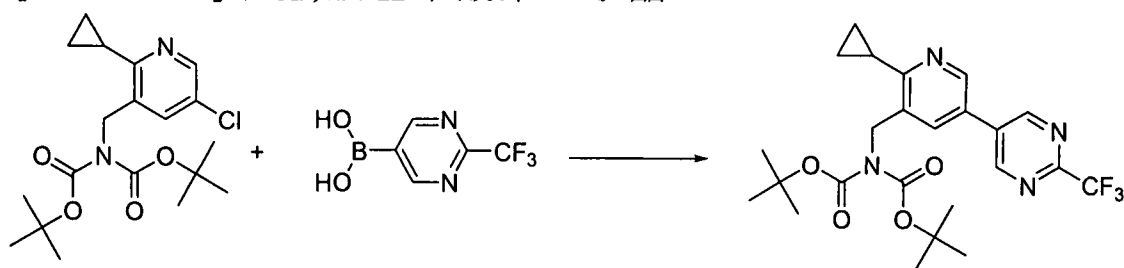
在室溫下將甲磺酸(2,5-二氯吡啶-3-基)甲酯(3.4 g, 13.27 mmol, 1.00當量)、NaI(2 g, 13.34 mmol, 1.00當量)及*N*-[(第三丁氧基)羰基]-*N*-鉀代胺基甲酸第三丁酯(6.8 g, 26.63 mmol, 2.00當量)於*N,N*-二甲基甲醯胺(100 mL)中之混合物攪拌1.5小時。所得溶液用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/5)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(4 g, 80%)。LCMS $[M+H^+]$ 377。

步驟4：製備*N*-[(第三丁氧基)羰基]-*N*-[(5-氯-2-環丙基吡啶-3-基)甲基]胺基甲酸第三丁酯



在70℃下在N₂下將*N*-[(第三丁氧基)羰基]-*N*-[(2,5-二氯吡啶-3-基)甲基]胺基甲酸第三丁酯(2 g, 5.30 mmol, 1.00當量)、Pd₂(dba)₃(550 mg, 0.60 mmol, 0.11當量)、SPhos(436 mg, 1.06 mmol, 0.20當量)、K₃PO₄(3.4 g, 16.01 mmol, 3.02當量)及環丙基硼酸(1.4 g, 16.29 mmol, 3.07當量)於水(2 mL)/甲苯(20 mL)中之混合物攪拌4小時。在真空下濃縮反應混合物。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/3)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(1.2 g, 59%)。LCMS [M+H⁺] 383。

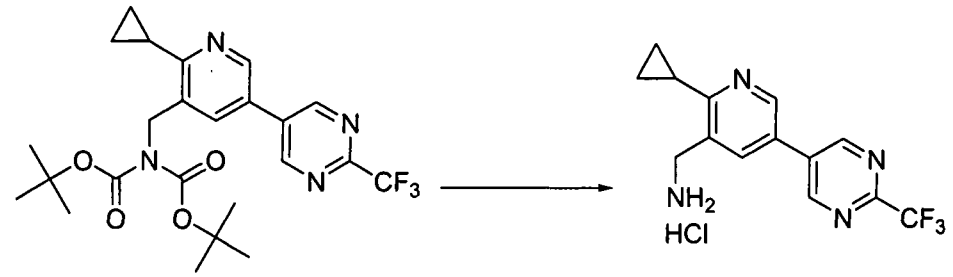
步驟5：製備*N*-[(第三丁氧基)羰基]-*N*-[(2-環丙基-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-3-基)甲基]胺基甲酸第三丁酯



在100℃下在N₂下將*N*-[(第三丁氧基)羰基]-*N*-[(5-氯-2-環丙基吡啶-3-基)甲基]胺基甲酸第三丁酯(600 mg, 1.56 mmol, 1.00當量)、[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]硼酸(515 mg, 2.68 mmol, 1.71當量)、Pd₂(dba)₃.CHCl₃(163 mg, 0.15 mmol, 0.10當量)、SPhos(129 mg, 0.31 mmol, 0.20當量)及K₃PO₄(1 g, 4.71 mmol, 3.00當量)於甲苯(15 mL)中之混合物攪拌隔夜。濾出固體，且在真空下濃縮濾液。殘餘物

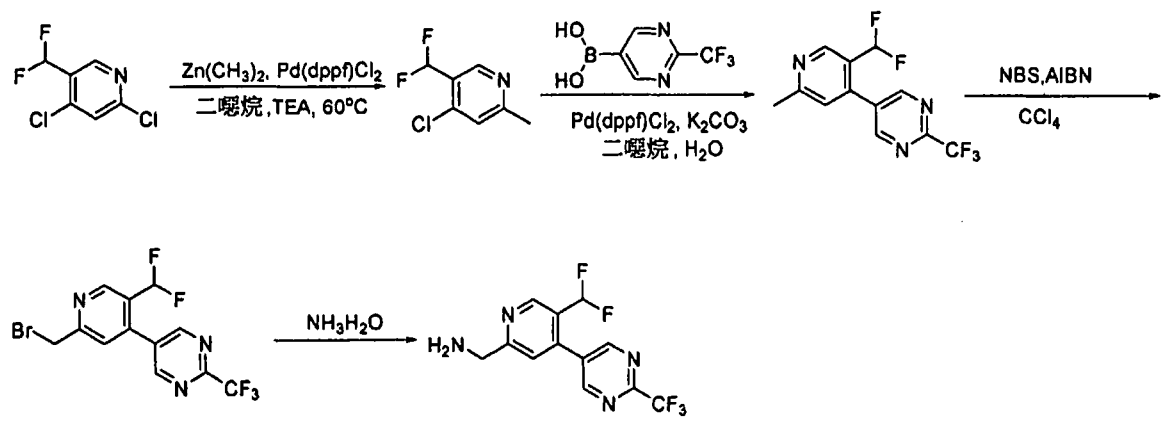
藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/4)溶離之矽膠管柱純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(250 mg，32%)。LCMS [M+H⁺] 495。

步驟6：製備(2-環丙基-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-3-基)甲胺鹽酸鹽

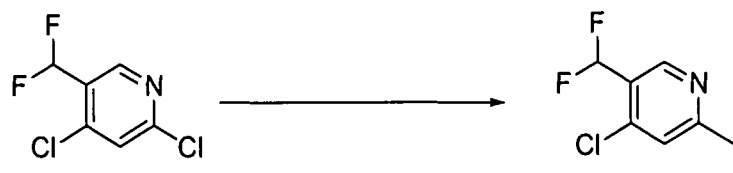


在室溫下將*N*-[(第三丁氧基)羰基]-*N*-([2-環丙基-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-3-基]甲基)胺基甲酸第三丁酯(240 mg，0.48 mmol，1.00當量)及4 N氯化氫於1,4-二噁烷(10 mL)中之混合物攪拌1小時。反應混合物在真空下濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物(120 mg，75%)。LCMS [M+H⁺] 295。

製備34：[5-(二氟甲基)-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲胺



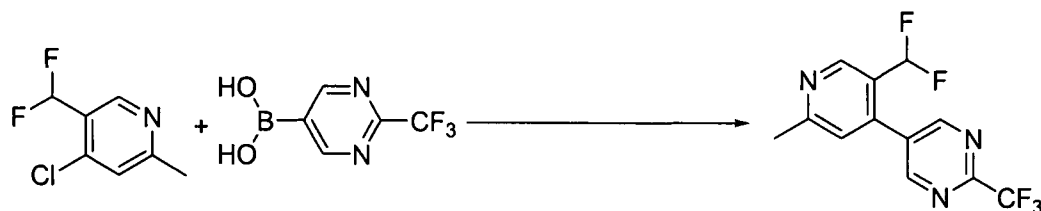
步驟1：製備4-氯-5-(二氟甲基)-2-甲基吡啶



在60℃下在氮氣下將2,4-二氯-5-(二氟甲基)吡啶(2 g，10.10 mmol，1.00當量)、Pd(dppf)Cl₂(700 mg，0.95 mmol，0.09當量)及Zn(CH₃)₂(19 ml，1 M於甲苯中，1.97當量)於二噁烷(20 mL)中之混合

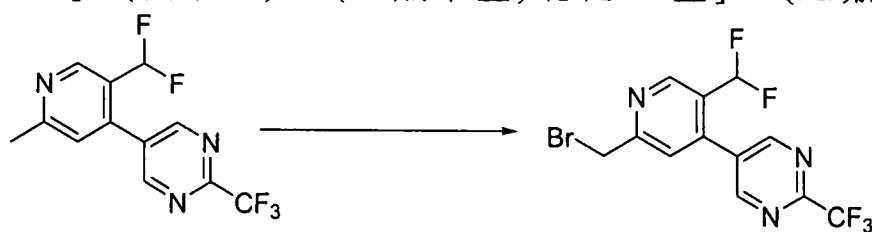
物攪拌12小時。濾除固體，且濾液用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(20/1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(600 mg, 33%) LCMS $[M+H^+]$ 178。

步驟2：製備5-[5-(二氟甲基)-2-甲基吡啶-4-基]-2-(三氟甲基)嘧啶



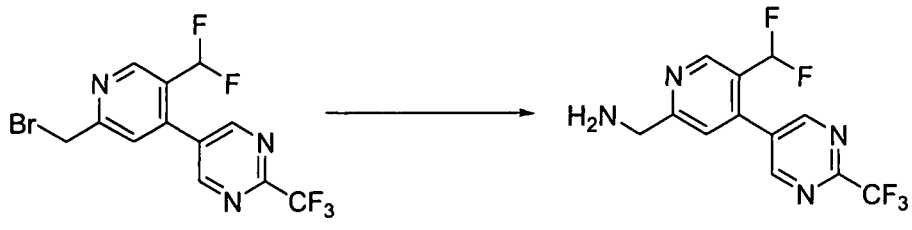
在80°C下在氮氣下將4-氯-5-(二氟甲基)-2-甲基吡啶(600 mg, 3.37 mmol, 1.00當量)、[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]硼酸(716 mg, 3.73 mmol, 1.10當量)、Pd(dppf)Cl₂(248 mg, 0.33 mmol, 0.10當量)、碳酸鉀(1.4 g, 10.13 mmol, 2.99當量)及二噁烷(20 mL)之混合物攪拌12小時。濾除固體，且濾液用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(10/1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈棕色固體狀之標題化合物(610 mg, 62%)。LCMS $[M+H^+]$ 290。

步驟3：製備5-[2-(溴甲基)-5-(二氟甲基)吡啶-4-基]-2-(三氟甲基)嘧啶



在75°C下在氮氣下將5-[5-(二氟甲基)-2-甲基吡啶-4-基]-2-(三氟甲基)嘧啶(500 mg, 1.72 mmol, 1.00當量)、NBS(616 mg, 3.46 mmol, 2.00當量)及AIBN(85 mg, 0.51 mmol, 0.29當量)於二噁烷(10 mL)中之混合物攪拌12小時。所得溶液用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈白色固體狀之標題化合物(600 mg)。LCMS $[M+H^+]$ 368。

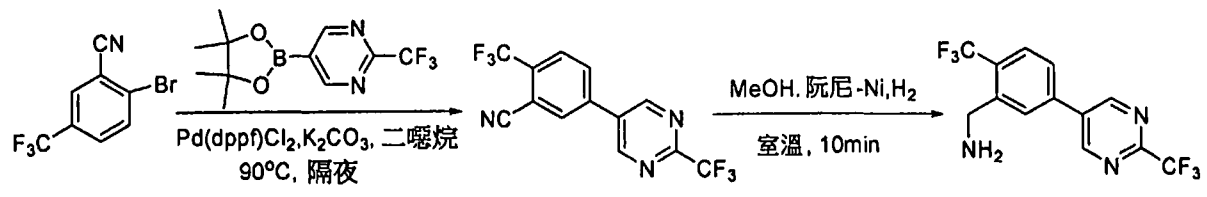
步驟4：製備[5-(二氟甲基)-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲胺



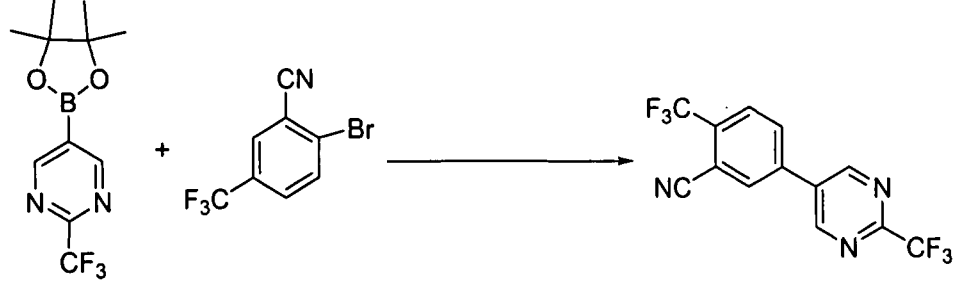
在室溫下將5-[2-(溴甲基)-5-(二氟甲基)吡啶-4-基]-2-(三氟甲基)嘧啶(600 mg, 1.63 mmol, 1.00當量)於二噁烷(5 mL)/氨(25%, 5 mL)中之溶液攪拌1小時。所得溶液用鹽水稀釋，用二氯甲烷萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(20/1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈無色固體狀之標題化合物(150 mg, 30%)。LCMS [M+H⁺] 305。

製備35：

(2-(三氟甲基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)苯基)甲胺



步驟1：製備2-(三氟甲基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)苯甲腈

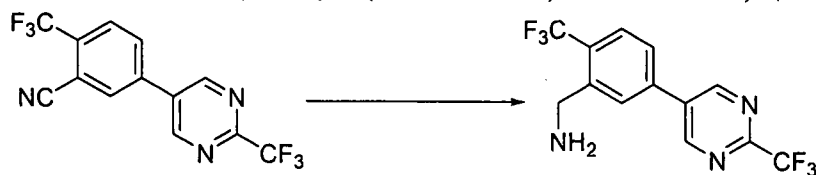


在90℃下在氮氣下將2-溴-5-(三氟甲基)苯甲腈(476 mg, 1.90 mmol, 1.00當量)、5-(四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(524 mg, 1.91 mmol, 1.00當量)、碳酸鉀(528 mg, 3.82 mmol, 1.00當量)及Pd(dppf)Cl₂(140 mg, 0.19 mmol, 1.00當量)於二噁烷(10 mL)中之混合物攪拌隔夜。所得混合物用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚



(1/5)溶離之矽膠管柱純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(500 mg，83%)。LCMS $[M+H^+]$ 318。

步驟2：製備(2-(三氟甲基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)苯基)甲胺

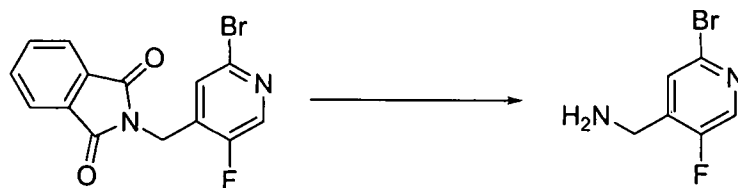


在室溫下在氫氣下將2-(三氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯甲腈(470 mg，1.48 mmol，1.00當量)、阮尼-Ni(100 mg)、 NH_3 於甲醇(5%，13 mL)中之混合物攪拌10分鐘。濾出固體，且在真空下濃縮濾液。此產生呈淡黃色固體狀之標題化合物(310 mg，65%)。LCMS $[M+H^+]$ 322。

製備36：(2-溴-5-氟吡啶-4-基)甲胺

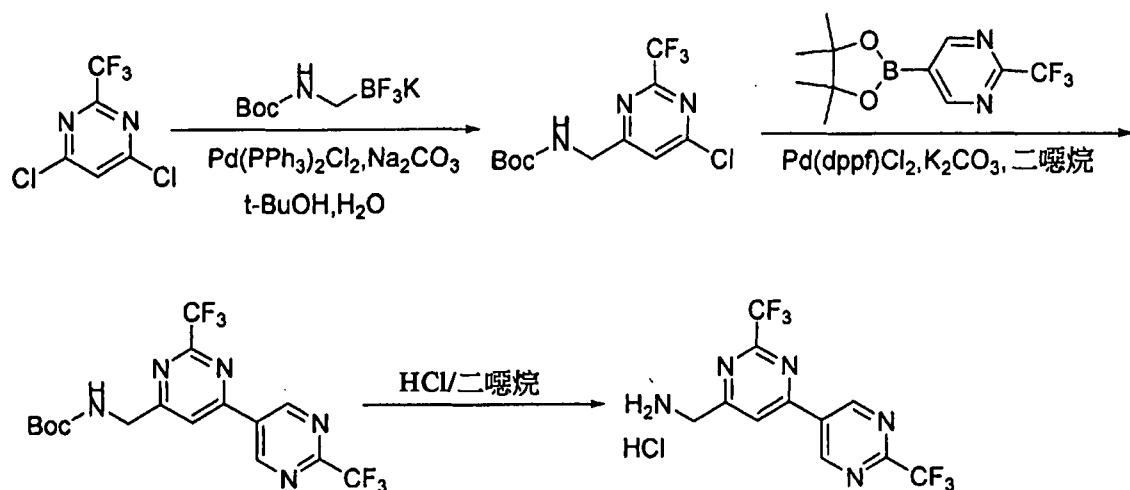


步驟1：製備2,4-二氯-6-(氯甲基)嘧啶

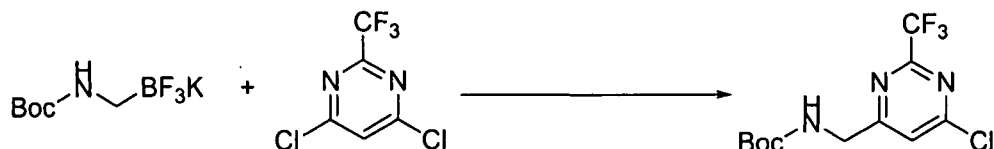


在室溫下將2-[(2-溴-5-氟吡啶-4-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(4 g，11.93 mmol，1.00當量)及水合肼(8.3 mL，80%)於甲醇(50 mL)中之混合物攪拌12小時。濾除固體，且液體用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用二氯甲烷/乙酸乙酯(1/1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(1.2 g，49%)。LCMS $[M+H^+]$ 205。

製備37：[2-(三氟甲基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲胺鹽酸鹽

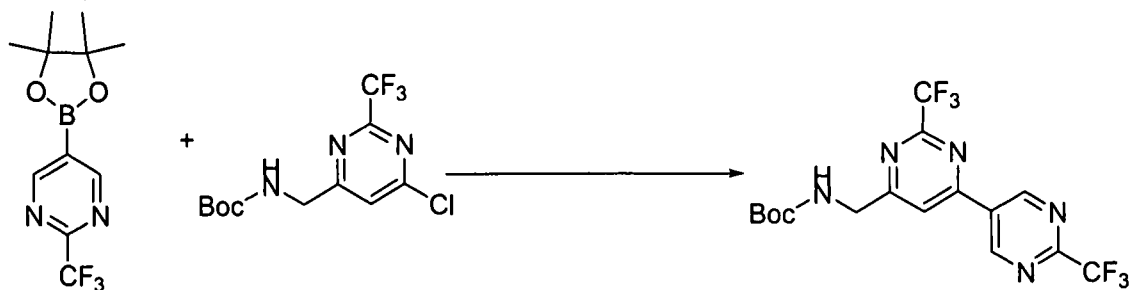


步驟1：製備*N*-[[6-氯-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]甲基]胺基甲酸第三丁酯



在70℃下在氮氣下將4,6-二氯-2-(三氟甲基)嘧啶(500 mg, 2.30 mmol, 1.00當量)、*N*-[(三氟硼烷基)甲基]胺基甲酸第三丁酯鉀(546 mg, 2.30 mmol, 0.99當量)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(162 mg, 0.23 mmol, 0.10當量)及碳酸鈉(488 mg, 4.60 mmol, 1.99當量)於第三丁醇(10 mL)/水(2 mL)中之混合物攪拌2小時。濾除固體，且濾液用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/5)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(450 mg, 63%)。LCMS [M+H⁺] 312。

步驟2：製備*N*-[[2-(三氟甲基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基]胺基甲酸第三丁酯



在80℃下在氮氣下將5-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(450 mg, 1.64 mmol, 1.00當量)、*N*-[[6-氯-2-(三氟甲基)嘧啶-

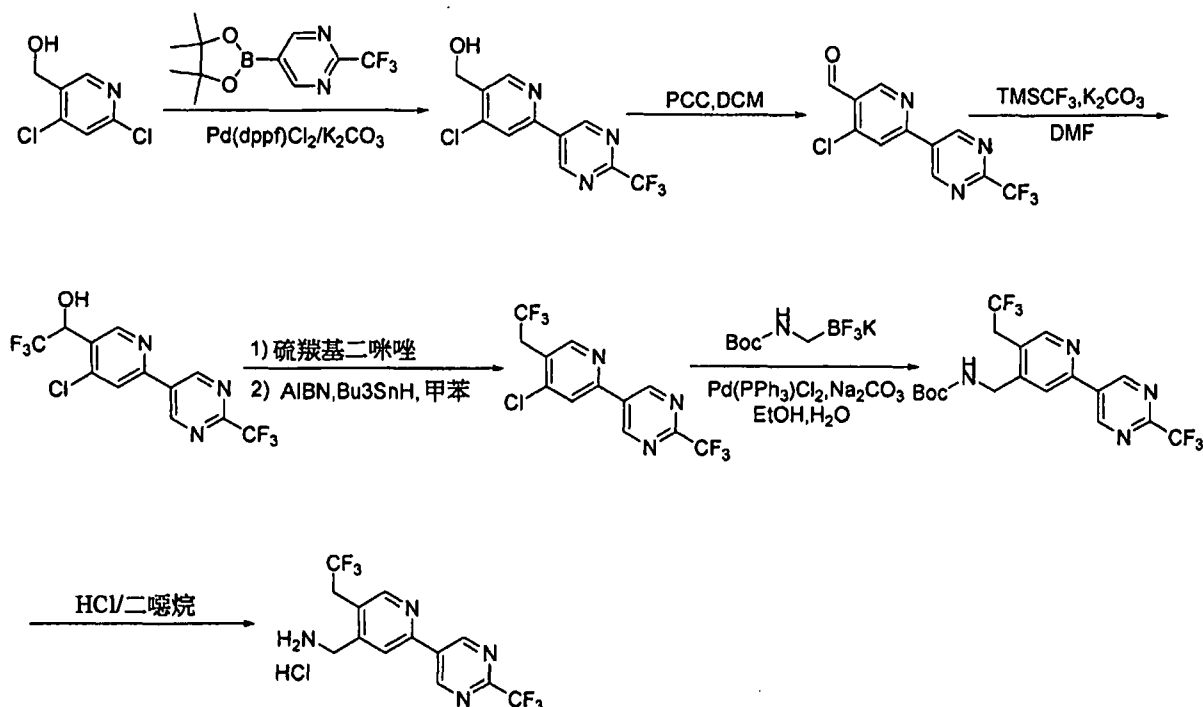
4-基]甲基]胺基甲酸第三丁酯(396 mg, 1.27 mmol, 0.77當量)、Pd(dppf)Cl₂(106 mg, 0.14 mmol, 0.08當量)及碳酸鉀(400 mg, 2.89 mmol, 1.76當量)於二噁烷(15 mL)中之混合物攪拌3小時。濾除固體。濾液用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/5)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(400 mg, 58%)。LCMS [M+H⁺] 424。

步驟3：製備[2-(三氟甲基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲胺鹽酸鹽

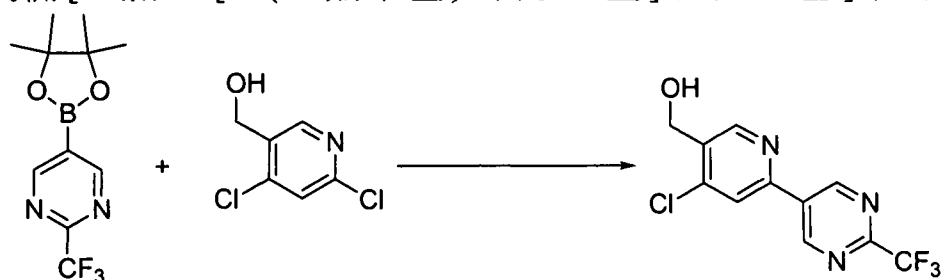


在室溫下將N-[[2-(三氟甲基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基]胺基甲酸第三丁酯(400 mg, 0.94 mmol, 1.00當量)及4 N HCl於1,4-二噁烷(10 mL)中之混合物攪拌2小時。在真空下濃縮所得混合物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(220 mg)。LCMS [M+H⁺] 324。

製備38：[5-(2,2,2-三氟乙基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺鹽酸鹽

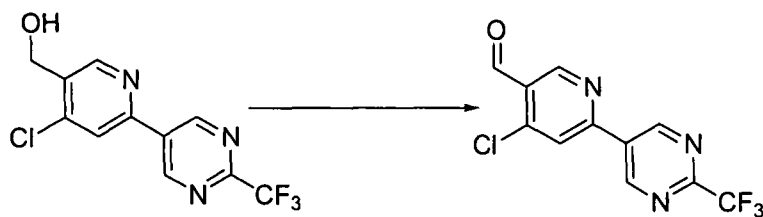


步驟1：製備[4-氯-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-3-基]甲醇



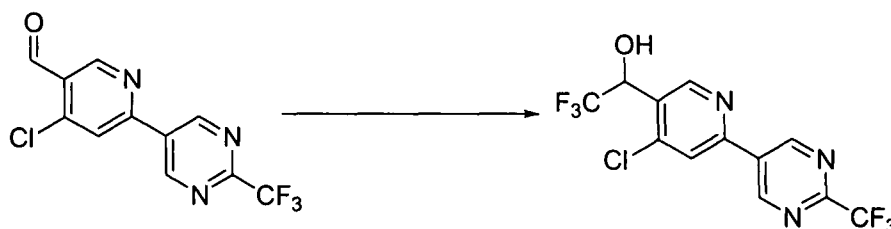
在80℃下在氮氣下將(4,6-二氯吡啶-3-基)甲醇(200 mg, 1.123 mmol, 1.000當量)、5-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(308 mg, 1.12 mmol, 1.00當量)、碳酸鉀(310 mg, 2.23 mmol, 2.00當量)及Pd(dppf)Cl₂(82 mg, 0.11 mmol, 0.10當量)於二噁烷(7 mL)中之混合物攪拌2小時。濾除固體。濾液用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(3/2)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(210 mg, 65%)。LCMS [M+H⁺] 290。

步驟2：製備4-氯-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-3-甲醛



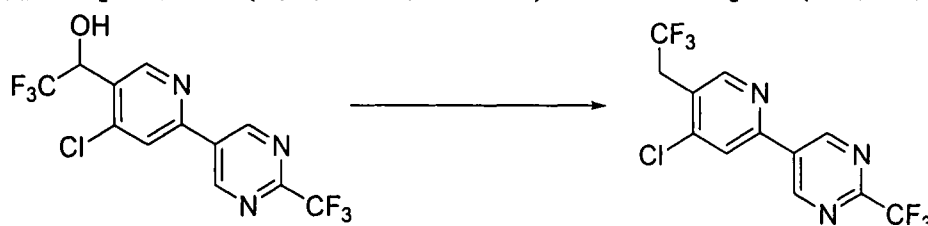
在室溫下將[4-氯-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-3-基]甲醇(600 mg, 2.07 mmol, 1.00當量)、PCC(894 mg, 4.14 mmol, 2.00當量)、矽膠(3 g)及二氯甲烷(30 mL)之混合物攪拌4小時。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/1)溶離之矽膠管柱純化, 得到呈白色固體狀之標題化合物(340 mg, 57%)。LCMS $[M+H]^+$ 288。

步驟3: 製備1-[4-氯-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-3-基]-2,2,2-三氟乙-1-醇



在室溫下在氮氣下將4-氯-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-3-甲醛(340 mg, 1.18 mmol, 1.00當量)、三甲基(三氟甲基)矽烷(338 mg, 2.37 mmol, 2.01當量)及碳酸鉀(181 mg, 1.31 mmol, 1.10當量)於*N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之混合物攪拌1小時。所得溶液用乙酸乙酯稀釋, 用鹽水洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚溶離之矽膠管柱純化, 得到呈白色固體狀之標題化合物(180 mg, 43%)。LCMS $[M+H]^+$ 358。

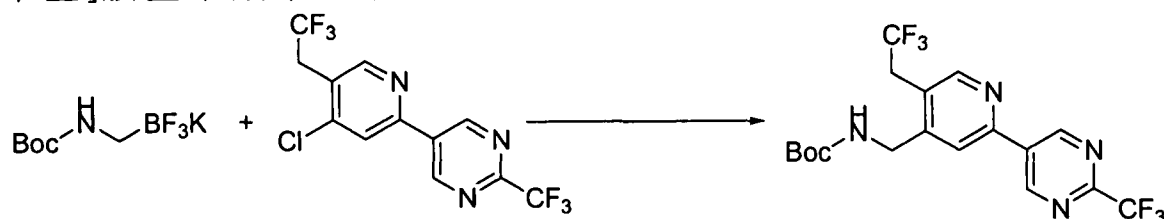
步驟4: 製備5-[4-氯-5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基]-2-(三氟甲基)嘧啶



在氮氣下將1-[4-氯-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-3-基]-2,2,2-

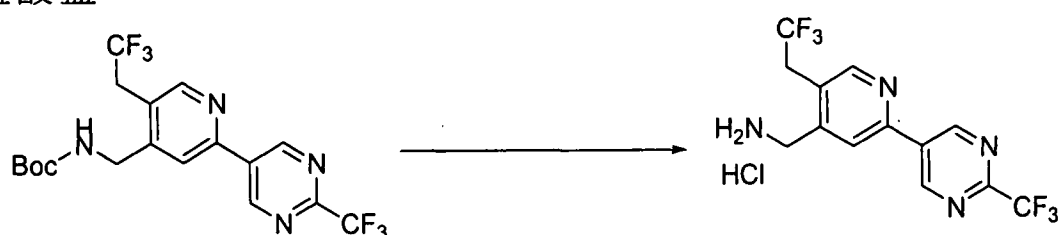
三氟乙-1-醇(310 mg, 0.867 mmol, 1.000當量)及1-[(1*H*-咪唑-1-基)硫代甲醯基]-1*H*-咪唑(231 mg, 1.29 mmol, 1.50當量)於四氫呋喃(5 mL)中之混合物加熱至回流後持續3小時。將所得混合物在真空下濃縮，且接著用甲苯(7 mL)溶解。向此混合物中添加AIBN(28 mg, 0.17 mmol, 0.20當量)及氫化三正丁基錫(378 mg, 1.30 mmol, 1.50當量)。在85℃下攪拌2小時後，在真空下濃縮所得混合物。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/2)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(190 mg, 64%)。LCMS [M+H⁺] 342。

步驟5：製備*N*-[[5-(2,2,2-三氟乙基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]胺基甲酸第三丁酯



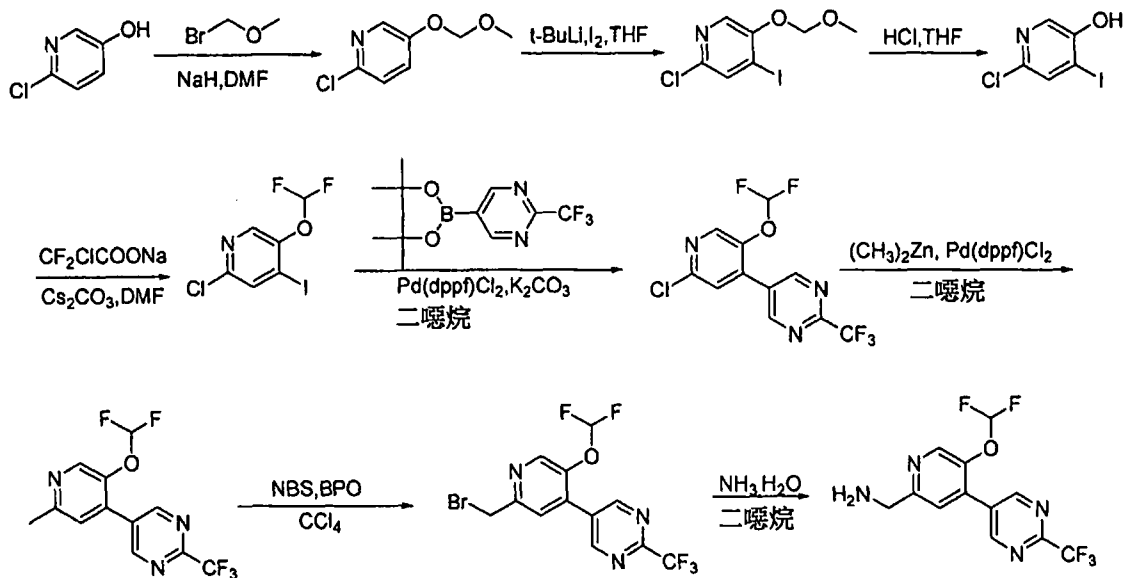
在90℃下在氫氣下將5-[4-氯-5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基]-2-(三氟甲基)嘧啶(16 mg, 0.04 mmol, 1.00當量)、((第三丁氧基羰基氨基)甲基)三氟硼酸鉀(13 mg, 0.05 mmol, 1.20當量)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(3.3 mg, 0.01 mmol, 0.10當量)及碳酸鈉(10 mg, 0.09 mmol, 2.00當量)於乙醇(1 mL)/水(0.3 mL)中之混合物攪拌2小時。所得溶液用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/2)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(12 mg, 60%)。LCMS [M+H⁺] 437。

步驟6：製備[5-(2,2,2-三氟乙基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺鹽酸鹽



在室溫下將 *N*-[[5-(2,2,2-三氟乙基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]胺基甲酸第三丁酯(150 mg, 0.34 mmol, 1.00當量)及 4 N HCl 於 1,4-二噁烷(5 mL)中之混合物攪拌 2 小時。在真空下濃縮所得混合物，得到呈白色固體狀之標題化合物(160 mg, 粗物質)。LCMS $[M+H^+]$ 337。

製備 39：(2-(三氟甲基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)苯基)甲胺



步驟 1：製備 2-氯-5-(甲氧基甲氧基)吡啶



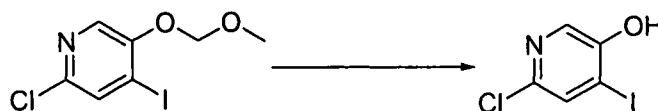
在 0°C 下在氮氣下將氫化鈉(2.8 g, 60% 於礦物油中, 1.26 當量)逐份添加至 6-氯吡啶-3-醇(12 g, 92.63 mmol, 1.00 當量)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(200 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物 10 分鐘。向上述混合物中逐滴添加溴(甲氧基)甲烷(15 g, 120.03 mmol, 1.29 當量)，且在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。反應物利用水淬滅，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(10/1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(14 g, 87%)。LCMS $[M+H^+]$ 174。

步驟 2：製備 2-氯-4-碘-5-(甲氧基甲氧基)吡啶



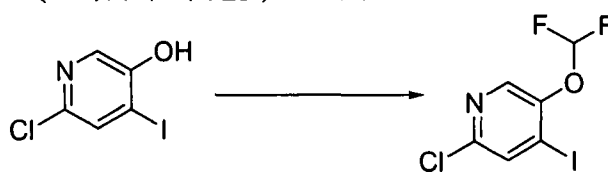
在 -78°C 下將 $n\text{-BuLi}$ (25.3 mL, 2.5 M於己烷中)逐滴添加至2-氯-5-(甲氧基甲氧基)吡啶(10 g, 57.61 mmol, 1.00當量)於四氫呋喃(200 mL)中之溶液中，且將混合物在氮氣下攪拌30分鐘。在 -78°C 下將 I_2 (19 g, 74.86 mmol, 1.30當量)於THF中之溶液逐滴添加至上述溶液中。在 -78°C 下攪拌2小時後，反應物利用5% Na_2SO_3 溶液淬滅，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈黃色固體狀之標題化合物(16 g, 93%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}^+]$ 300。

步驟3：製備6-氯-4-碘吡啶-3-醇



在 60°C 下將2-氯-4-碘-5-(甲氧基甲氧基)吡啶(5 g, 16.69 mmol, 1.00當量)及6 N 氯化氫(10 mL)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液攪拌2小時。將所得溶液在真空下濃縮，用飽和碳酸氫鈉稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈黃色固體狀之標題化合物(4.2 g, 98%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}^+]$ 256。

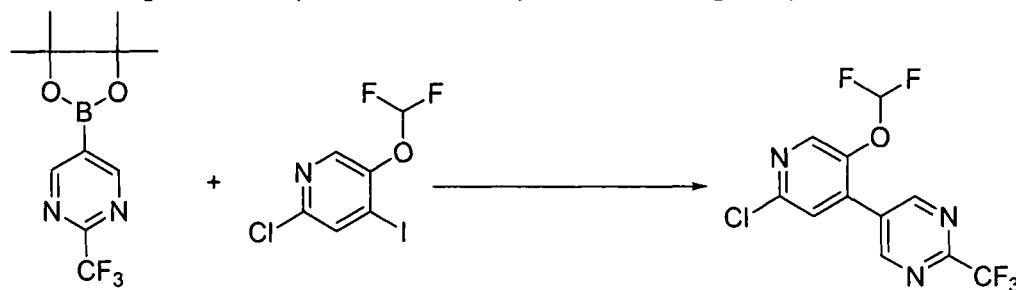
步驟4：製備2-氯-5-(二氟甲氧基)-4-碘吡啶



在 80°C 下將6-氯-4-碘吡啶-3-醇(2 g, 7.83 mmol, 1.00當量)、 Cs_2CO_3 (3.3 g, 10.13 mmol, 1.29當量)、 N,N -二甲基甲醯胺(50 mL)及2-氯-2,2-二氟乙酸鈉(2.4 g, 15.74 mmol, 2.01當量)之混合物攪拌3小時。所得溶液用乙酸乙酯稀釋，用水和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/10)溶離之矽膠管柱純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(2.2 g, 92%)。LCMS

[M+H⁺] 306。

步驟5：製備5-[2-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-2-(三氟甲基)嘧啶



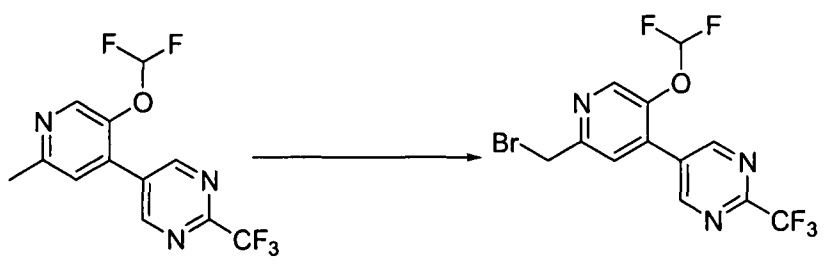
在60℃下在氮氣下將2-氯-5-(二氟甲氧基)-4-碘吡啶(2 g, 6.55 mmol, 1.00當量)、5-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(2.68 g, 9.78 mmol, 1.49當量)、Pd(dppf)Cl₂(480 mg, 0.66 mmol, 0.10當量)及碳酸鉀(2.7 g, 19.54 mmol, 2.98當量)於1,4-二噁烷(100 mL)中之混合物攪拌3小時。濾除固體。在真空下濃縮濾液。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/10)溶離之矽膠管柱純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(1.6 g, 75%)。LCMS [M+H⁺] 326。

步驟6：製備5-[5-(二氟甲氧基)-2-甲基吡啶-4-基]-2-(三氟甲基)嘧啶



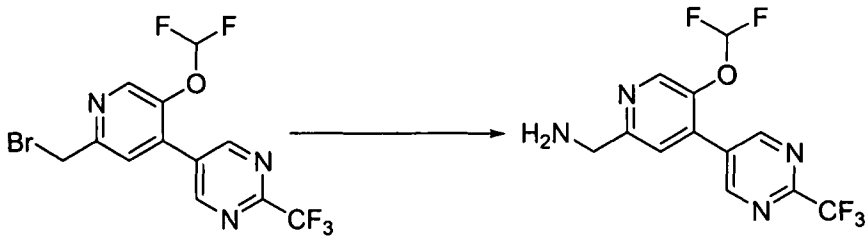
在60℃下在氮氣下將5-[2-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-2-(三氟甲基)嘧啶(800 mg, 2.45 mmol, 1.00當量)、Pd(dppf)Cl₂(179 mg, 0.24 mmol, 0.10當量)及Zn(CH₃)₂(5 mL, 1 M於甲苯中, 2.04當量)於二噁烷(10 mL)中之混合物攪拌隔夜。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/3)溶離之矽膠管柱純化，得到呈淺綠色固體狀之標題化合物(600 mg, 80%)。LCMS [M+H⁺] 306。

步驟7：製備5-[2-(溴甲基)-5-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-2-(三氟甲基)嘧啶



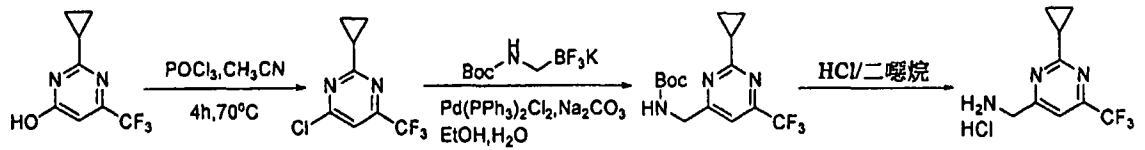
在室溫下將5-[5-(二氟甲氧基)-2-甲基吡啶-4-基]-2-(三氟甲基)嘧啶(600 mg，1.96 mmol，1.00當量)、BPO(150 mg，0.58 mmol，0.29當量)及NBS(420 mg，2.36 mmol，1.20當量)於CCl₄(40 mL)中之混合物攪拌隔夜。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/3)溶離之矽膠管柱純化，得到呈淺綠色固體狀之標題化合物(600 mg，79%)。LCMS [M+H⁺] 384。

步驟8：製備[5-(二氟甲氧基)-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲胺



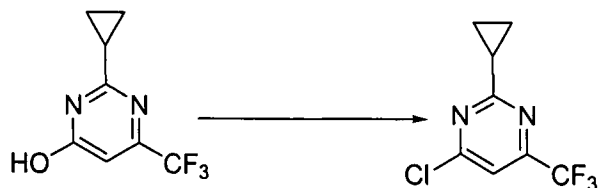
在室溫下將5-[2-(溴甲基)-5-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]-2-(三氟甲基)嘧啶(550 mg，1.43 mmol，1.00當量)及氨(25%，2 mL)於二噁烷(10 mL)中之混合物攪拌2小時。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈淺綠色固體狀之標題化合物(100 mg，22%)。LCMS [M+H⁺] 321。

製備40：[2-環丙基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]甲胺鹽酸鹽



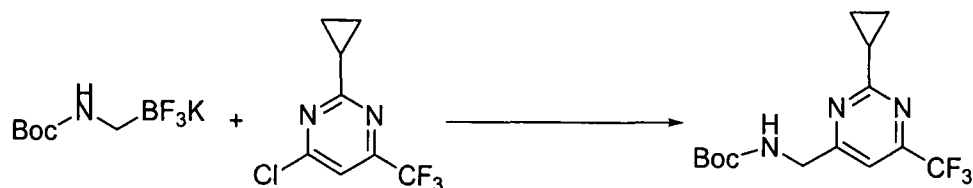
步驟1：製備4-氯-2-環丙基-6-(三氟甲基)嘧啶





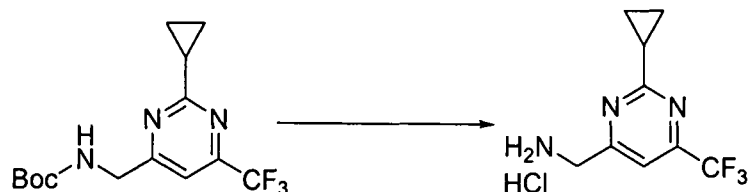
在70℃下將2-環丙基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-醇(1 g, 4.89 mmol, 1.00當量)及POCl₃(2.2 g, 14.35 mmol, 2.93當量)於CH₃CN(20 mL)中之溶液攪拌4小時。所得溶液用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈無色油狀物之標題化合物(1 g, 92%)。LCMS [M+H⁺] 223。

步驟2：製備*N*-[[2-環丙基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]甲基]胺基甲酸第三丁酯



在80℃下在氮氣下將4-氯-2-環丙基-6-(三氟甲基)嘧啶(500 mg, 2.25 mmol, 1.00當量)、*N*-[(三氟硼烷基)甲基]胺基甲酸第三丁酯鉀(600 mg, 2.53 mmol, 1.13當量)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(150 mg, 0.21 mmol, 0.01當量)及碳酸鈉(750 mg, 7.07 mmol, 3.15當量)於乙醇(20 mL)/水(2 mL)中之混合物攪拌3小時。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/4)溶離之矽膠管柱純化，得到呈淺綠色油狀物之標題化合物(250 mg, 35%)。LCMS [M+H⁺] 318。

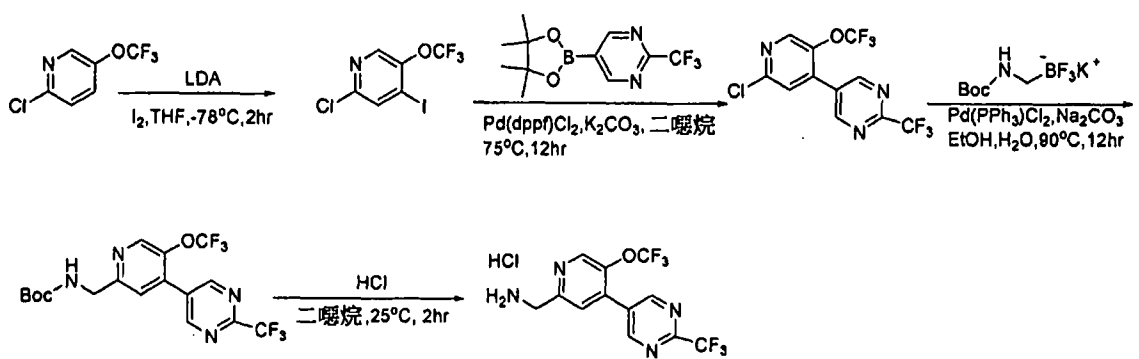
步驟3：製備[2-環丙基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]甲胺鹽酸鹽



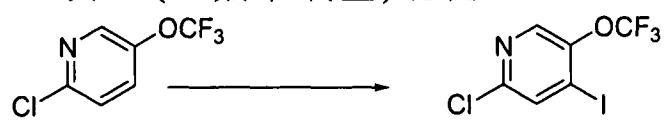
在室溫下將*N*-[[2-環丙基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]甲基]胺基甲酸第三丁酯(250.00 mg, 0.80 mmol, 1.00當量)於4 N HCl之二噁烷溶液(5 mL)中之混合物攪拌1小時。在真空下濃縮所得混合物，得到呈淺

綠色固體狀之標題化合物(150 mg，75%)。LCMS [M+H⁺] 218。

製備41：(5-(三氟甲氧基)-4-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-2-基)甲胺鹽酸鹽



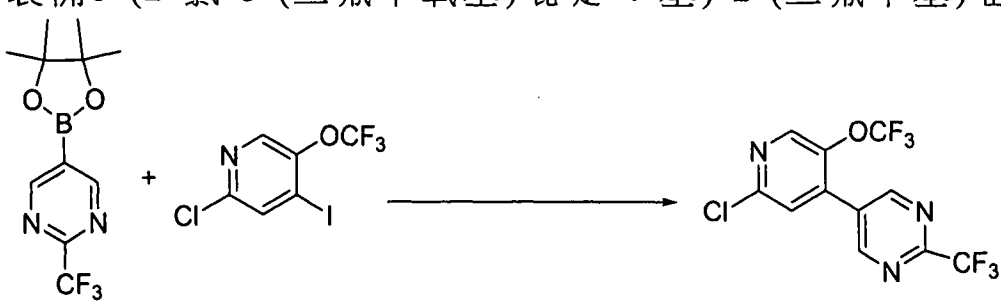
步驟1：製備2-氯-4-碘-5-(三氟甲氧基)吡啶



在-78℃下將LDA(7.6 mL，2 M於THF中，1.20當量)逐滴添加至2-氯-5-(三氟甲氧基)吡啶(2.5 g，12.65 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液中，且在-78℃下在氮氣下攪拌反應混合物2小時。在-78℃下向上述混合物中逐滴添加I₂(3.5 g，13.79 mmol，1.09當量)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液。在室溫下攪拌2小時後，接著將所得混合物傾入水/冰中，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用二氯甲烷/乙酸乙酯(50/1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(1.75 g，32%)。

LCMS [M+H⁺] 324。

步驟2：製備5-(2-氯-5-(三氟甲氧基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)嘧啶

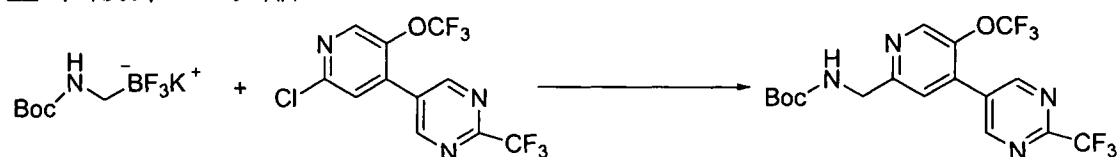


在75℃下在氮氣下將2-氯-4-碘-5-(三氟甲氧基)吡啶(1.5 g，4.63



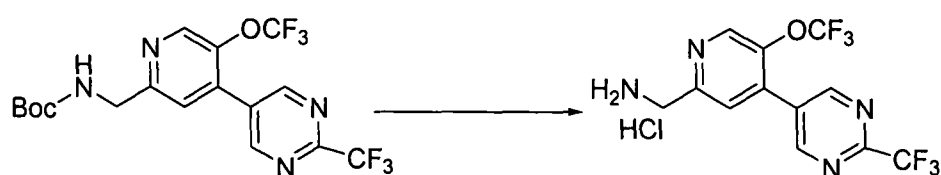
mmol, 1.00當量)、4,4,5,5-四甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3,2-二氧硼啉(1.65 g, 6.06 mmol, 1.30當量)、Pd(dppf)Cl₂(0.339 mg, 0.46 mmol, 0.01當量)及碳酸鉀(1.28 g, 9.26 mmol, 1.99當量)於二噁烷(20 mL)中之混合物攪拌12小時。濾除固體。濾液用水稀釋,用乙酸乙酯萃取,用鹽水洗滌,經無水硫酸鈉乾燥,且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/2)溶離之矽膠管柱純化,得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(1.0 g, 63%)。LCMS [M+H⁺] 344。

步驟3: 製備(5-(三氟甲氧基)-4-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-2-基)甲基胺基甲酸第三丁酯



在90℃下在氬氣下將5-[2-氯-5-(三氟甲氧基)吡啶-4-基]-2-(三氟甲基)嘧啶(390 mg, 1.13 mmol, 1.00當量)、N-[(三氟硼烷基)甲基]胺基甲酸第三丁酯鉀(350 mg, 1.47 mmol, 1.30當量)、碳酸鈉(359 mg, 3.38 mmol, 2.98當量)及Pd(PPh₃)₂Cl₂(79 mg, 0.11 mmol, 0.09當量)於乙醇(5 mL)/水(0.5 mL)中之混合物攪拌12小時。濾除固體。濾液用水稀釋,用乙酸乙酯萃取,用鹽水洗滌,經無水硫酸鈉乾燥,且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(2/1)溶離之矽膠管柱純化,得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(200 mg, 40%)。LCMS [M+H⁺] 439。

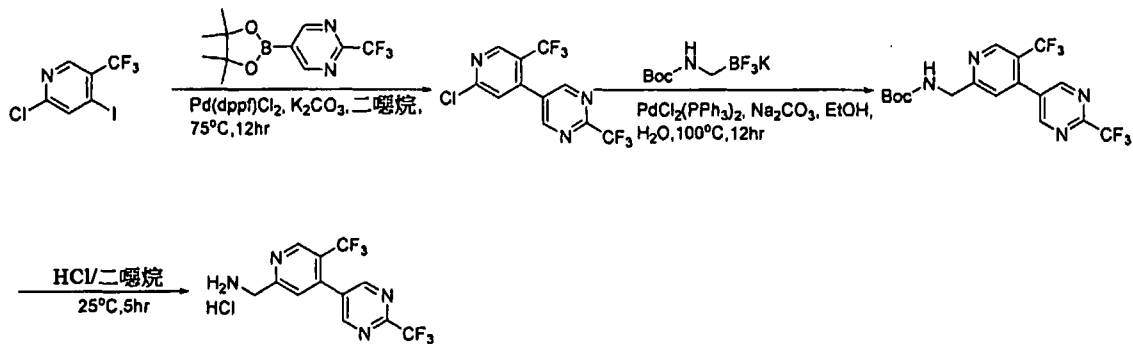
步驟4: 製備(5-(三氟甲氧基)-4-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-2-基)甲胺鹽酸鹽



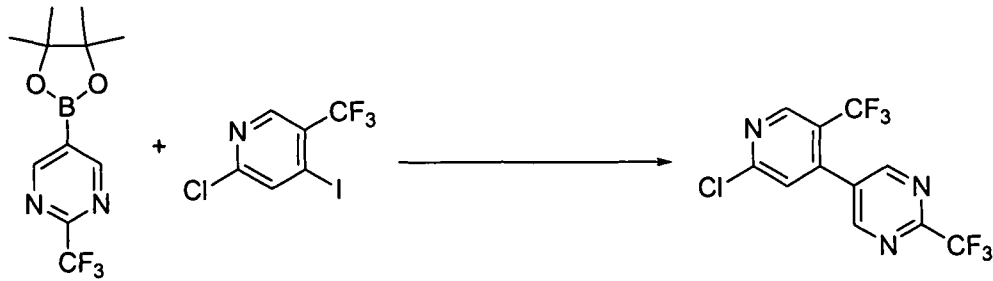
在室溫下將N-[[5-(三氟甲氧基)-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-

2-基]甲基]胺基甲酸第三丁酯(180 mg, 0.41 mmol, 1.00當量)及4 N HCl於二噁烷(8 mL)中之混合物攪拌5小時。在真空下濃縮混合物，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(130 mg, 86%)。LCMS $[M+H^+]$ 339。

製備42：(5-(三氟甲基)-4-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-2-基)甲胺鹽酸鹽

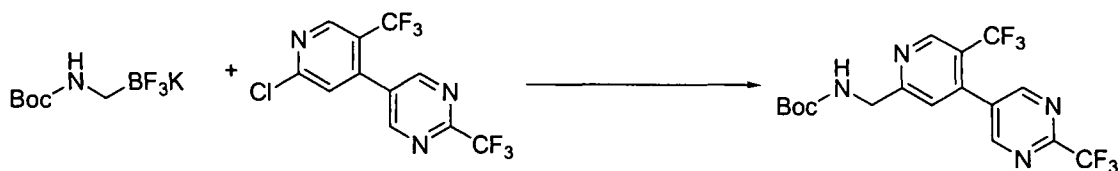


步驟1：製備5-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)嘧啶



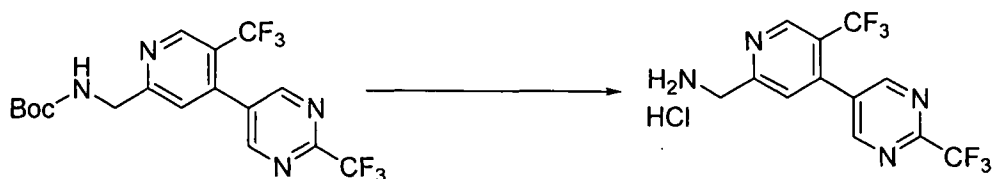
在75°C下在氮氣下將2-氯-4-碘-5-(三氟甲基)吡啶(1.79 g, 5.82 mmol, 1.00當量)、5-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(3.2 g, 11.67 mmol, 2.00當量)、碳酸鉀(1.6 g, 11.57 mmol, 1.98當量)及Pd(PPh₃)₂Cl₂(813 mg, 1.15 mmol, 0.19當量)於二噁烷(3 mL)/水(0.3 mL)中之混合物攪拌12小時。所得溶液用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(1.5 g, 79%)。LCMS $[M+H^+]$ 328。

步驟2：製備(5-(三氟甲基)-4-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-2-基)甲基胺基甲酸第三丁酯



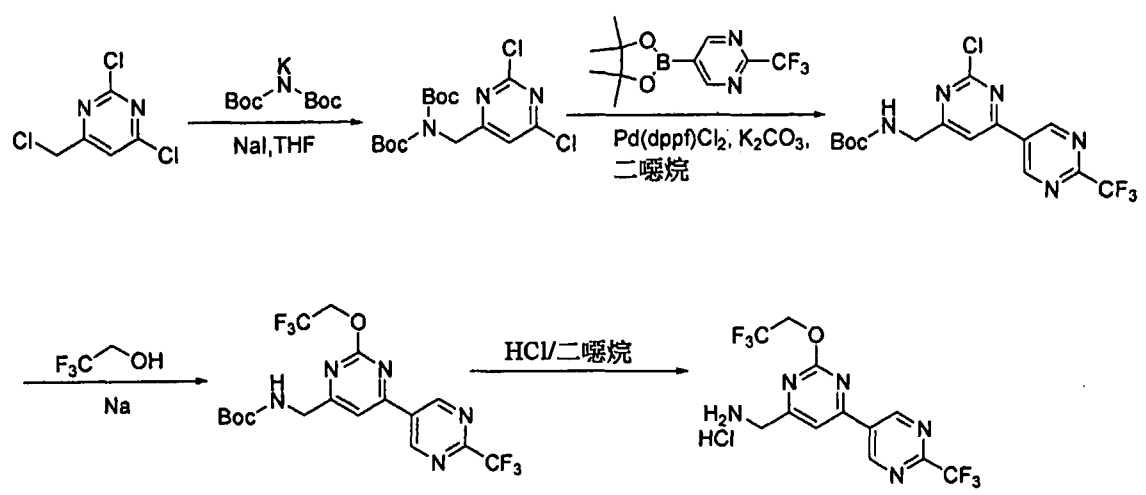
在100°C下在氮氣下將5-[2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2-(三氟甲基)嘧啶(1.1 g, 3.35 mmol, 1.00當量)、*N*-[(三氟-λ4-硼烷基)甲基]胺基甲酸第三丁酯鉀(1.194 g, 5.03 mmol, 1.50當量)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(471 mg, 0.67 mmol, 0.20當量)及碳酸鈉(712 mg, 6.71 mmol, 2.00當量)於乙醇(30 mL)/水(3 mL)中之混合物攪拌12小時。濾除固體。濾液用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(1.0 g, 77%)。LCMS [M+H⁺] 423。

步驟3：製備(5-(三氟甲基)-4-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-2-基)甲胺鹽酸鹽

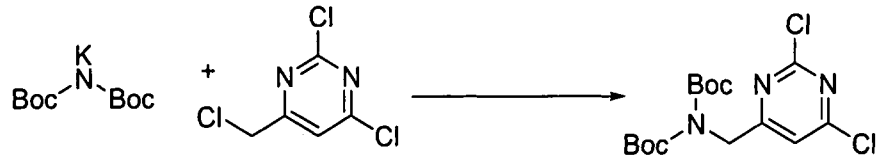


在室溫下將*N*-[[5-(三氟甲基)-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基]胺基甲酸第三丁酯(1.8 g, 4.26 mmol, 1.00當量)及4 N HCl於1,4-二噁烷(30 mL)中之混合物攪拌5小時。在真空下濃縮混合物，得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(1.3 g, 85%)。LCMS [M+H⁺] 323。

製備43：(2-(2,2,2-三氟乙氧基)-2'-(三氟甲基)-4,5'-聯嘧啶-6-基)甲胺鹽酸鹽

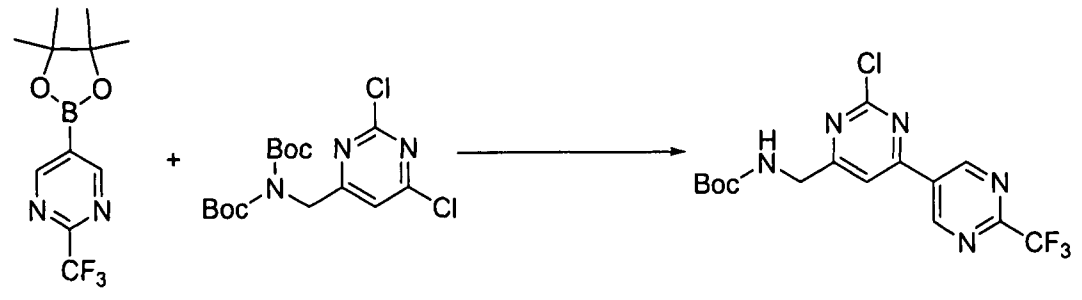


步驟1：製備*N*-[(第三丁氧基)羰基]-*N*-[(3,5-二氯苯基)甲基]胺基甲酸第三丁酯



在室溫下將2,4-二氯-6-(氯甲基)嘧啶(4 g，20.25 mmol，1.00當量)、NaI(6.4 g，42.69 mmol，2.10當量)及*N*-[(第三丁氧基)羰基]-*N*-鉀代胺基甲酸第三丁酯(8.4 g，32.89 mmol，1.62當量)於四氫呋喃(80 mL)中之混合物攪拌14小時。反應溶液用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/2)溶離之矽膠管柱純化，得到呈灰白色固體之標題化合物(3.2 g，42%)。LCMS [M+H⁺] 378。

步驟2：製備(2-氯-2'-(三氟甲基)-4,5'-聯嘧啶-6-基)甲基胺基甲酸第三丁酯

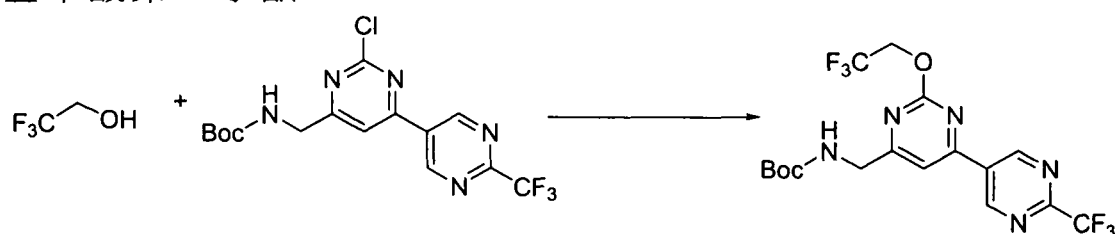


在80℃下在氮氣下將*N*-[(第三丁氧基)羰基]-*N*-[(2,6-二氯嘧啶-4-基)甲基]胺基甲酸第三丁酯(3.0 g，7.93 mmol，1.00當量)、



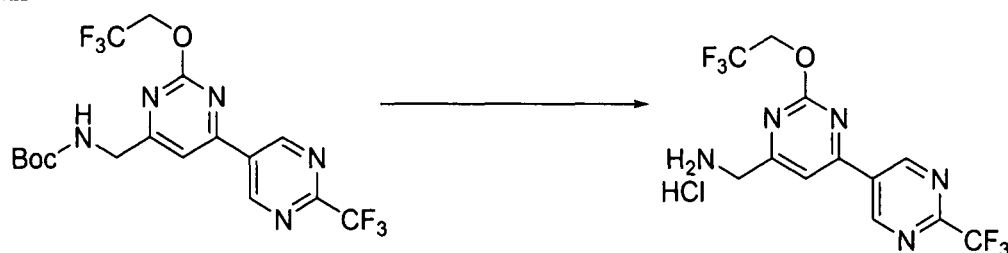
Pd(dppf)Cl_2 (562 mg, 0.76 mmol, 0.1 當量)、碳酸鉀 (3.3 g, 23.96 mmol, 3.02 當量) 及 5-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶 (2.19 g, 7.99 mmol, 1.00 當量) 於二噁烷 (100 mL)/水 (10 mL) 中之混合物攪拌 14 小時。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚 (2/3) 溶離之矽膠管柱純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (1.1 g, 36%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}^+]$ 390。

步驟 3：製備 (2-(2,2,2-三氟乙氧基)-2'-(三氟甲基)-4,5'-聯嘧啶-6-基) 甲基胺基甲酸第三丁酯



在室溫下將 2,2,2-三氟乙-1-醇 (8 g, 79.96 mmol, 62.33 當量) 及 Na (50 mg, 2.17 mmol, 1.69 當量) 之混合物攪拌 2 小時。向上述溶液中添加 *N*-([2-氯-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基)胺基甲酸第三丁酯 (500 mg, 1.28 mmol, 1.00 當量)，且將反應混合物在 0°C 下攪拌 15 分鐘。反應物利用水淬滅，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚 (1/2) 溶離之矽膠管柱純化，得到呈灰白色固體之標題化合物 (420 mg, 72%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}^+]$ 454。

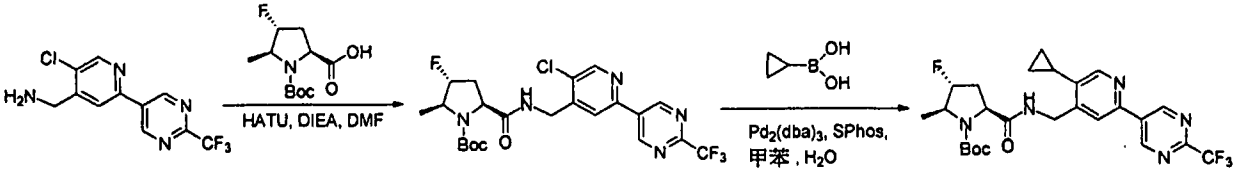
步驟 4：製備 (2-(2,2,2-三氟乙氧基)-2'-(三氟甲基)-4,5'-聯嘧啶-6-基) 甲基胺鹽酸鹽



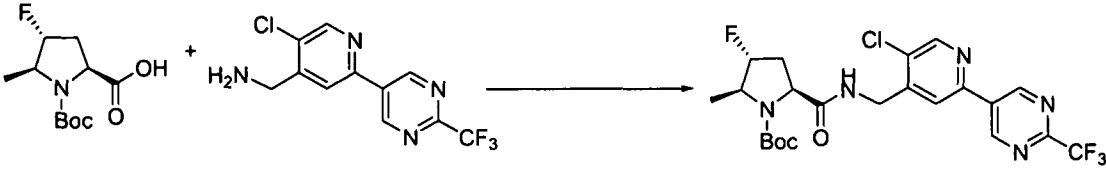
在室溫下將 *N*-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]

嘧啶-4-基]甲基]胺基甲酸第三丁酯(400 mg, 0.88 mmol, 1.00當量)及飽和4 N HCl於二噁烷(15 mL)中之混合物攪拌4小時。在真空下濃縮所得混合物，得到呈灰白色固體之標題化合物(320 mg, 93%)。LCMS $[M+H^+]$ 354。

製備 44：(2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-[[5-環丙基-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺醯基-5-甲基-吡咯啉-2-甲醯胺

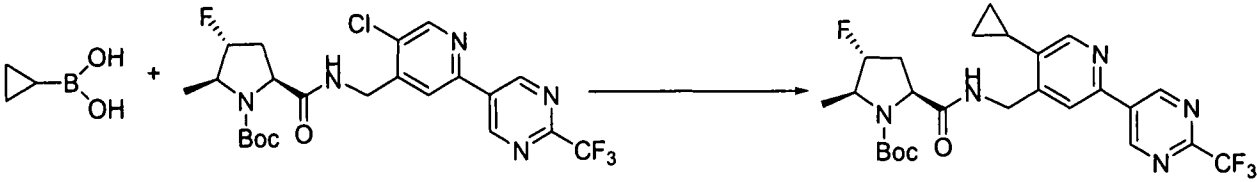


步驟 1：製備(2*S*,3*R*,5*S*)-5-[[[5-氯-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]胺甲醯基]-3-氟-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



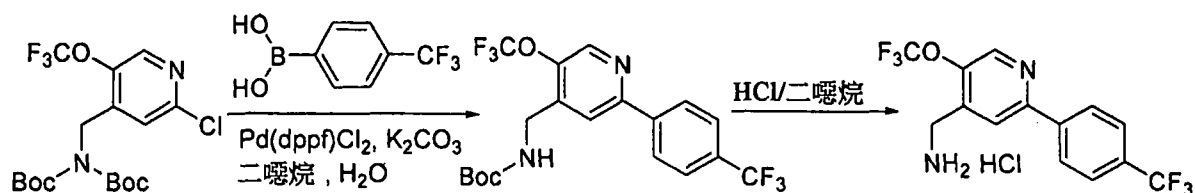
在室溫下將(2*S*,4*R*,5*S*)-1-[(第三丁氧基)羰基]-4-氟-5-甲基吡咯啉-2-甲酸(152 mg, 0.61 mmol, 0.88當量)、[5-氯-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺(200 mg, 0.69 mmol, 1.00當量)、DIEA(398 mg, 3.07 mmol, 4.44當量)及HATU(352 mg, 0.92 mmol, 1.33當量)於*N,N*-二甲基甲醯胺(20 mL)中之混合物攪拌1小時。反應溶液用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(4/1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(300 mg, 84%)。LCMS $[M+H^+]$ 518。

步驟 2：製備(2*S*,3*R*,5*S*)-5-[[[5-環丙基-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]胺甲醯基]-3-氟-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

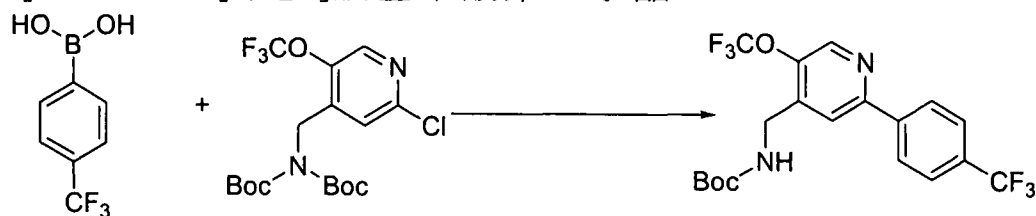


在100℃下在氮氣下將(2*S*,3*R*,5*S*)-5-[[[5-氯-2-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]胺甲鹽基]-3-氟-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(480 mg, 0.92 mmol, 1.00當量)、Pd₂(dba)₃(96 mg, 0.10 mmol, 0.11當量)、SPhos(76 mg, 0.18 mmol, 0.20當量)、碳酸鉀(265 mg, 1.91 mmol, 2.06當量)及環丙基酮酸(398 mg, 4.63 mmol, 4.99當量)於甲苯(25 mL)/水(2.5 mL)中之混合物攪拌3小時。反應溶液用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(300 mg, 62%)。LCMS [M+H⁺] 524。

製備45：(5-(三氟甲氧基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-4-基)甲胺鹽酸鹽

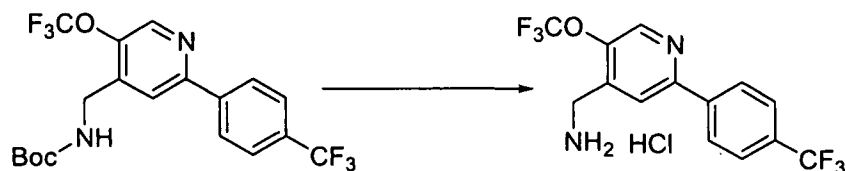


步驟1：製備*N*-[(第三丁氧基)羰基]-*N*-[[5-(三氟甲氧基)-2-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-4-基]甲基]胺基甲酸第三丁酯



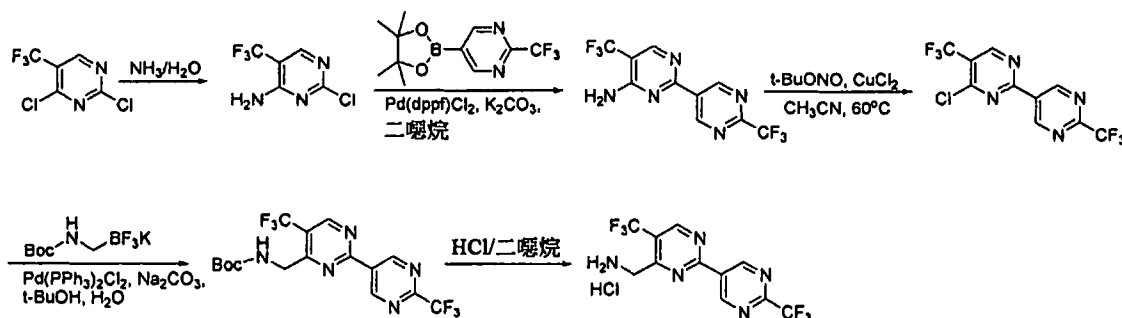
在100℃下將*N*-[(第三丁氧基)羰基]-*N*-[[2-氯-5-(三氟甲氧基)吡啶-4-基]甲基]胺基甲酸第三丁酯(500 mg, 1.17 mmol, 1.00當量)、Pd(dppf)Cl₂(86 mg, 0.11 mmol, 0.10當量)、[4-(三氟甲基)苯基]酮酸(335 mg, 1.76 mmol, 1.50當量)及碳酸鉀(323 mg, 2.33 mmol, 1.99當量)於水(1 mL)/二噁烷(10 mL)中之混合物攪拌隔夜。所得溶液用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(454 mg, 89%)。LCMS [M+H⁺] 437。

步驟2：(5-(三氟甲氧基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-4-基)甲胺鹽酸鹽



在室溫下將*N*-[[5-(三氟甲氧基)-2-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-4-基]甲基]胺基甲酸第三丁酯(560 mg, 1.28 mmol, 1.00當量)於4 N HCl之二噁烷溶液(20 mL)中之混合物攪拌1小時。在真空下濃縮所得溶液，得到呈白色固體狀之標題化合物(400 mg, 93%)。LCMS $[M+H^+]$ 337。

製備46：(2',5-雙(三氟甲基)-2,5'-聯嘧啶-4-基)甲胺鹽酸鹽

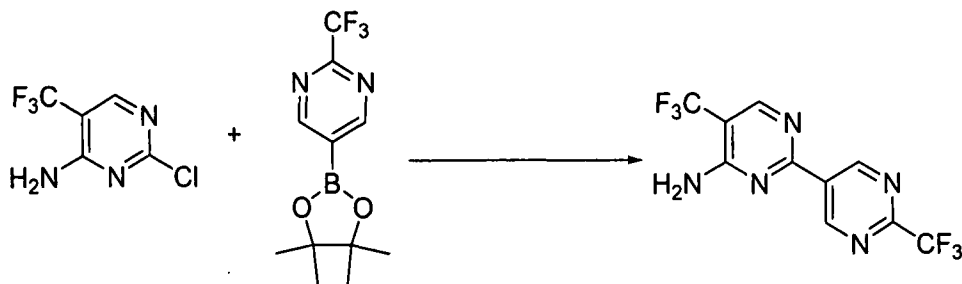


步驟1：2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺



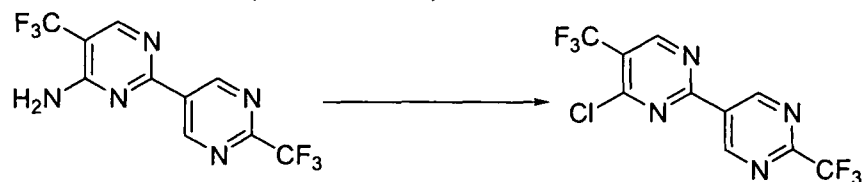
在-5°C下將2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶(4.7 g, 21.66 mmol, 1.00當量)及氨(25%於甲醇中, 3 mL)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液攪拌4小時。反應溶液用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈白色固體狀之標題化合物(2 g, 47%)。LCMS $[M+H^+]$ 198。

步驟2：製備2',5-雙(三氟甲基)-2,5'-聯嘧啶-4-胺



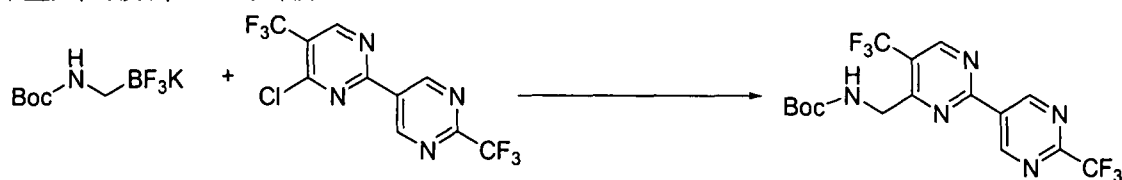
在90℃下在氮氣下將5-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(2 g, 7.30 mmol, 1.00當量)、2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺(2.78 g, 14.08 mmol, 1.92當量)、Pd(dppf)Cl₂(0.74 g, 1.02 mmol, 0.13當量)及碳酸鉀(4.20 g, 30.41 mmol, 4.16當量)於二噁烷(15 mL)/水(1.5 mL)中之混合物攪拌4小時。反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/3)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(2.3 g, 51%)。LCMS [M+H⁺] 310。

步驟3：製備4-氯-2',5-雙(三氟甲基)-2,5'-聯嘧啶



在60℃下在氮氣下將2',5-雙(三氟甲基)-2,5'-聯嘧啶-4-胺(2.3 g, 7.43 mmol, 1.00當量)、CuCl₂(1.49 g, 11.12 mmol, 1.49當量)及亞硝酸第三丁酯(1.2 g, 11.15 mmol, 1.49當量)於CH₃CN(15 mL)中之混合物攪拌隔夜。所得溶液用鹽水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/10)溶離之矽膠管柱純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(1.5 g, 59%)。LCMS [M+H⁺] 329。

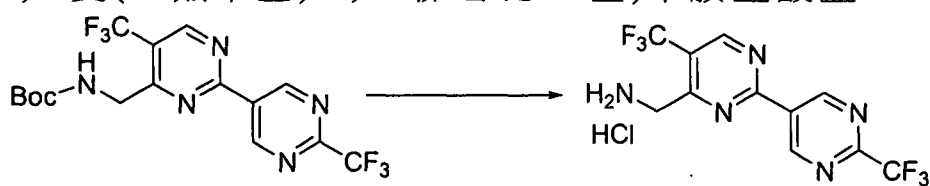
步驟4：製備*N*-[[5-(三氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基]胺基甲酸第三丁酯



在80℃下在氮氣下將4-氯-5-(三氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶(300 mg, 0.91 mmol, 1.00當量)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(128 mg, 0.18 mmol, 0.20當量)、碳酸鈉(193 mg, 1.82 mmol, 1.99當量)及*N*-[(三氟

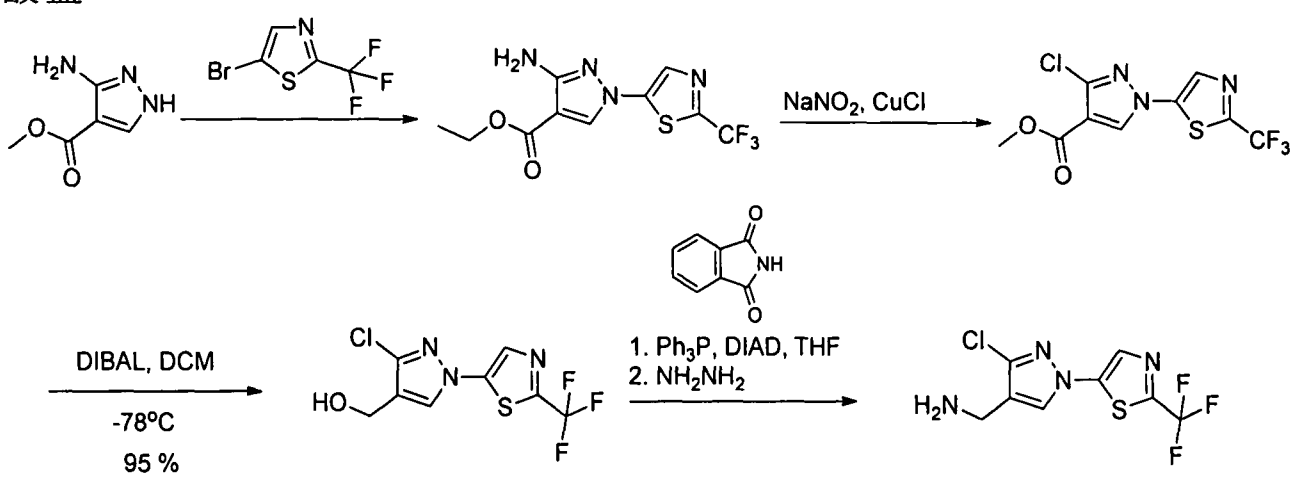
-λ4-硼烷基)甲基]胺基甲酸第三丁酯鉀(216 mg, 0.91 mmol, 0.99當量)於第三丁醇(10 mL)/水(1 mL)中之混合物攪拌2小時。所得溶液用鹽水稀釋, 用乙酸乙酯萃取, 用鹽水洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/8)溶離之矽膠管柱純化, 得到呈白色固體狀之標題化合物(230 mg, 60%)。LCMS [M+H⁺] 424。

步驟5: (2',5'-雙(三氟甲基)-2,5'-聯嘧啶-4-基)甲胺鹽酸鹽

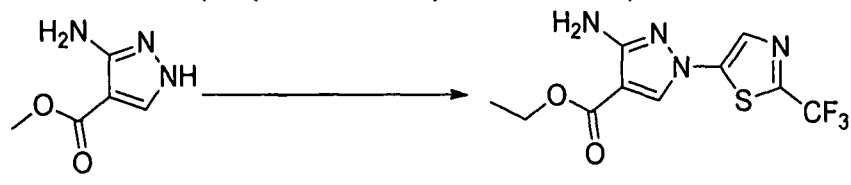


在室溫下將*N*-[[5-(三氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基]胺基甲酸第三丁酯(230 mg, 0.54 mmol, 1.00當量)於4 N HCl之二噁烷溶液(10 mL)中之混合物攪拌1小時。在真空下濃縮所得混合物, 得到呈白色固體狀之標題化合物(230 mg, 粗物質)。LCMS [M+H⁺] 324。

製備47: (2-(三氟甲基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-3-基)甲胺鹽酸鹽

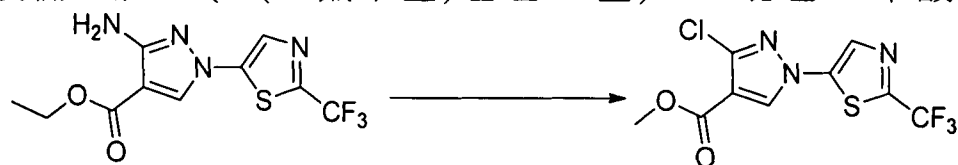


步驟1: 製備3-胺基-1-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯



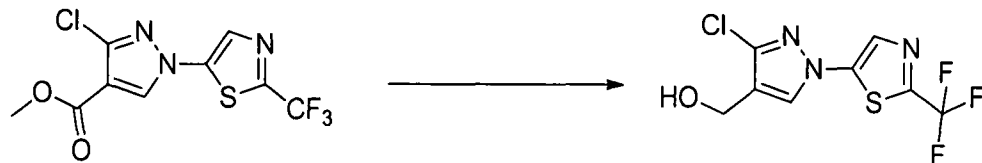
向用惰性氮氣氛沖洗且維持之壓力燒瓶中放入3-胺基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(350 mg, 2.2559 mmol)、5-溴-2-(三氟甲基)噻唑(523 mg, 2.2559 mmol)、CuI(43 mg, 0.22559 mmol)、L-脯胺酸(52 mg, 0.45118 mmol)、K₂CO₃(623 mg, 4.5118 mmol)、DMSO(1 mL)。在100°C下攪拌所得溶液1隔夜。濾出固體，且濾液依序用水及鹽水洗滌。粗物質使用50% iPrOAc/庚烷用isoo純化，得到250 mg白色固體(產率82%)。

步驟2：製備3-氯-1-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯



在0°C下藉由分數批添加NaNO₂(85 mg, 1.2244 mmol)之水溶液(0.5 mL)來處理3-胺基-1-[2-(三氟甲基)噻唑-5-基]吡唑-4-甲酸乙酯(250 mg, 0.81630 mmol)於HCl(2 mL, 24.36 mmol)中之溶液。在0°C下向此溶液中添加含氯化銅(I)(97 mg, 0.97956 mmol)之HCl(37質量%)H₂O溶液(1.25 mL, 15 mmol)。在0°C下攪拌所得溶液1小時。使所得溶液在攪拌下在室溫下反應隔夜。反應混合物用EtOAc萃取，用飽和鹽水洗滌，乾燥且濃縮。粗物質用50% iPrOAc/庚烷純化，得到呈白色固體狀之150 mg產物(區位異構體)(產率46%)。

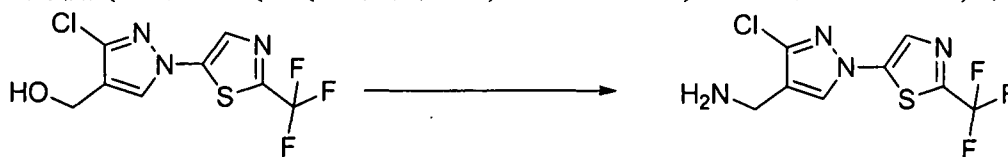
步驟3：製備(3-氯-1-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-1H-吡唑-4-基)甲醇



向用惰性氮氣氛沖洗且維持之100 mL 3頸圓底燒瓶中放入3-氯-1-[2-(三氟甲基)噻唑-5-基]吡唑-4-甲酸乙酯(165 mg, 0.50660 mmol)、DCM(10 mL)。此後在-78°C下添加含DIBAL-H 1.0 M之DCM(1 mL, 1 mmol)。在-78°C下在液氮浴液中將所得溶液攪拌1小時。反應物接著

藉由添加 3 mL 甲醇來淬滅。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物用 iPrOAc 洗滌，得到呈 140 mg 純產物形式的黃色固體(產率 97%)。

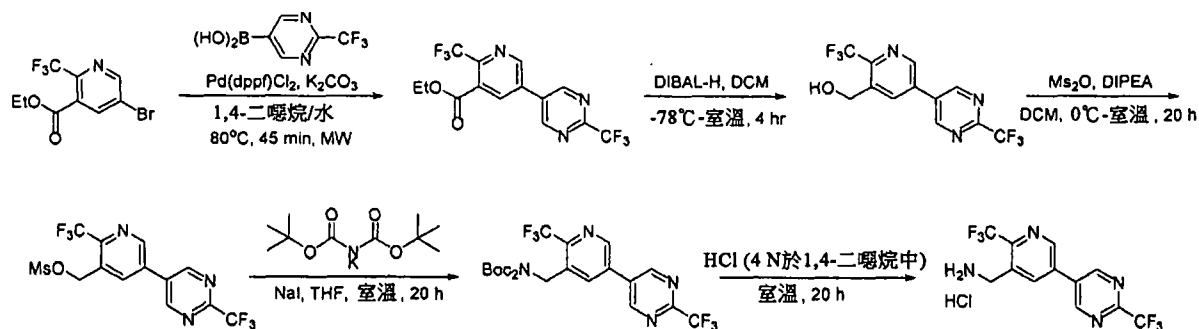
步驟 4：製備 (3-氯-1-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)-1H-吡唑-4-基)甲胺



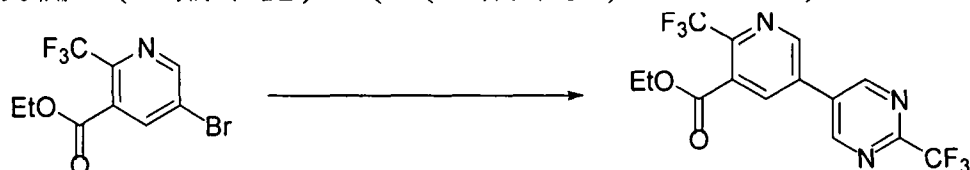
向用惰性氮氣氛沖洗且維持之圓底燒瓶中放入 [3-氯-1-[2-(三氟甲基)噻唑-5-基]吡唑-4-基]甲醇 (100 mg, 0.35253 mmol)、2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮 (78 mg, 0.52880 mmol)、PPh₃ (139 mg, 0.52880 mmol)、氧雜環戊烷 (1 mL)。此後在攪拌下在 0°C 下逐滴添加 DIAD (0.1 mL, 0.52880 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液 12 小時。所得溶液用 80 mL 鹽水稀釋。所得溶液用 3×60 mL 乙酸乙酯萃取，且合併有機層。所得混合物用 3×100 mL 鹽水洗滌。混合物經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加至使用乙酸異丙酯/庚烷之矽膠管柱上。合併所收集之溶離份，且在真空下濃縮，得到白色固體 140 mg。

向 100 mL 圓底燒瓶中放入 2-[[3-氯-1-[2-(三氟甲基)噻唑-5-基]吡唑-4-基]甲基]異吲哚啉-1,3-二酮 (140 mg, 0.3634 mmol)、MeOH (5 mL, 123.49 mmol)、NH₂NH₂·H₂O (181.9 mg, 3.634 mmol, 10.0 當量)。在 50°C 下在油浴中攪拌所得溶液 12 小時。將所得混合物在真空下濃縮，且用 EtOAc 稀釋。濾出固體，且濃縮濾液。此產生 60 mg 產物(產率 58%)。

製備 48：(2-(三氟甲基)-5-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)吡啶-3-基)甲胺鹽酸鹽

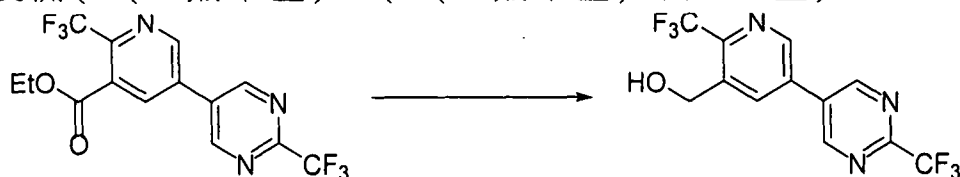


步驟1：製備2-(三氟甲基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)菸鹼酸乙酯



將5-溴-2-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸乙酯(1.00 g, 3.35 mmol, 1.0當量)、[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]酮酸(772 mg, 4.03 mmol, 1.2當量)、Pd(dppf)Cl₂(248 mg, 0.34 mmol, 0.1當量)及K₂CO₃(937 mg, 6.71 mmol, 2當量)饋入微波小瓶中，且在氬氣下淨化。添加經脫氣之1,4-二噁烷(17 mL)及水(1.7 mL)，且在80℃下於微波中攪拌混合物45分鐘。反應混合物經由矽藻土過濾且用iPrOAc洗滌。濾液用水分配且用iPrOAc(3×)萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。粗混合物藉由用iPrOAc/庚烷(0-40%)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(1.20 g, 98%)。LCMS [M+H]⁺ 366。

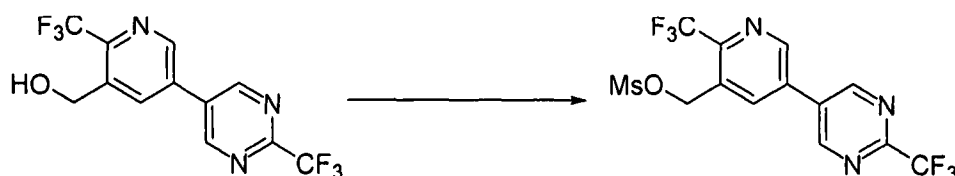
步驟2：製備(2-(三氟甲基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-3-基)甲醇



在-78℃下將氫化二異丁基鋁(1.0 M於甲苯中)(8.20 mL, 8.20 mmol, 2.5當量)添加至2-(三氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-3-甲酸乙酯(1.20 g, 3.30 mmol, 1.0當量)於DCM(16 mL)中之溶液中。經4小時使混合物溫熱至室溫。反應物在0℃下用iPrOAc淬滅。添

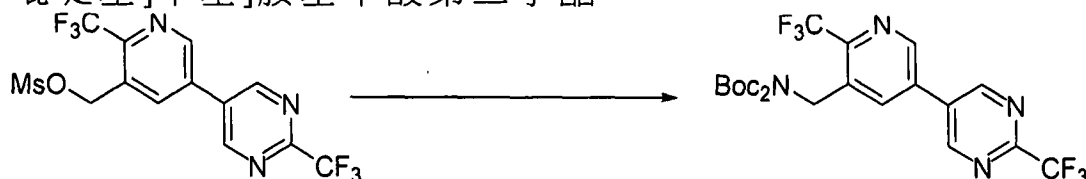
加洛瑟耳鹽(Rochelle's salt)之飽和溶液，且在室溫下攪拌混合物1小時。添加水，且水層用iPrOAc(3×)萃取。合併之有機物萃取物用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。粗混合物藉由用iPrOAc/庚烷(0-40%)溶離之矽膠管柱純化，得到呈深橙色殘餘物形式之標題化合物(673 mg, 63%)。LCMS [M+H⁺] 324。

步驟3：製備甲磺酸(2-(三氟甲基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-3-基)甲酯



在0℃下將甲磺酸酐(561 mg, 3.12 mmol, 1.5當量)添加至[2-(三氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-3-吡啶基]甲醇(673 mg, 2.08 mmol, 1當量)及DIPEA(1.09 mL, 6.25 mmol, 3當量)於DCM(7 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物隔夜。反應物用飽和NaHCO₃淬滅，且用DCM(3×)萃取。合併之有機萃取物用水及鹽水洗滌，且其經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮，得到呈粗橙色膠質油狀物之標題化合物(907 mg, 109%)。粗產物原樣使用。LCMS [M+H⁺] 402。

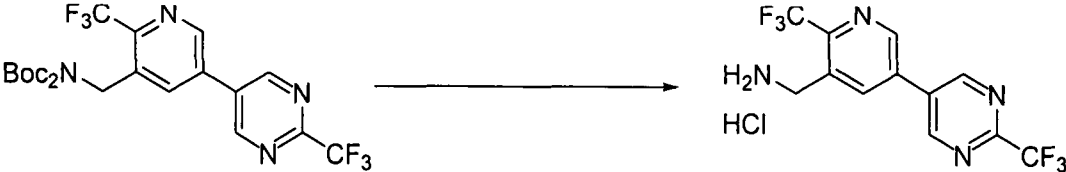
步驟4：N-第三丁氧基羰基-N-[[2-(三氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-3-吡啶基]甲基]胺基甲酸第三丁酯



將雙(Boc)醯胺鉀(865 mg, 3.39 mmol, 1.5當量)添加至甲磺酸[2-(三氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-3-吡啶基]甲酯(907 mg, 2.26 mmol, 1.0當量)及碘化鈉(359 mg, 2.37 mmol, 1.05當量)於THF(15 mL)中之混合物中。在室溫下攪拌反應物隔夜。反應混合物分配於水/iPrOAc中，且用iPrOAc(3×)萃取。合併之有機萃取物用水及鹽水洗

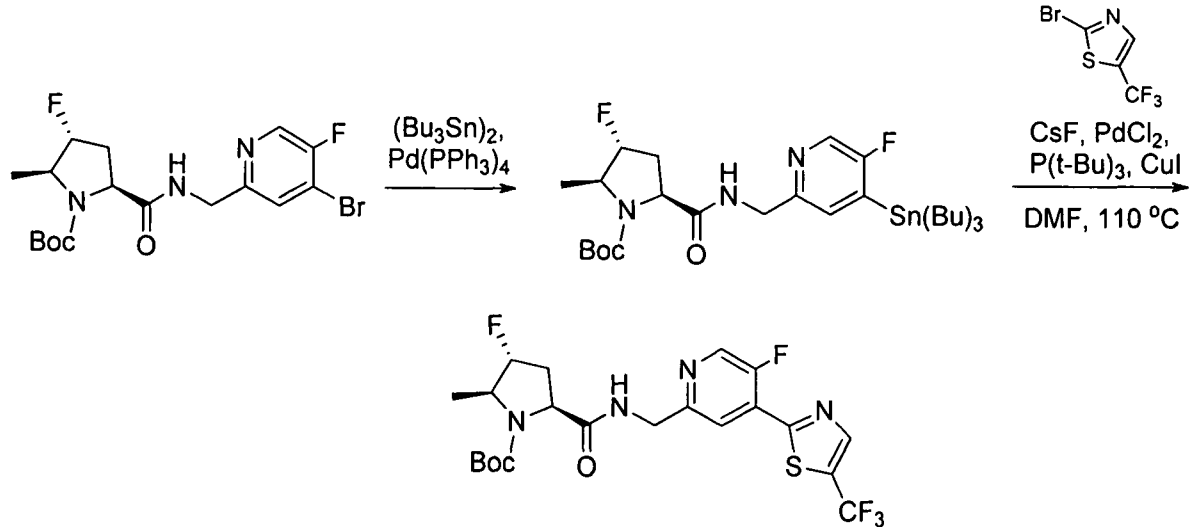
滌，且其經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由用iPrOAc/庚烷(0-40%)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色泡沫狀之標題化合物(838 mg，71%)。LCMS [M+H⁺] 522。

步驟5：製備(2-(三氟甲基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-3-基)甲胺鹽酸鹽

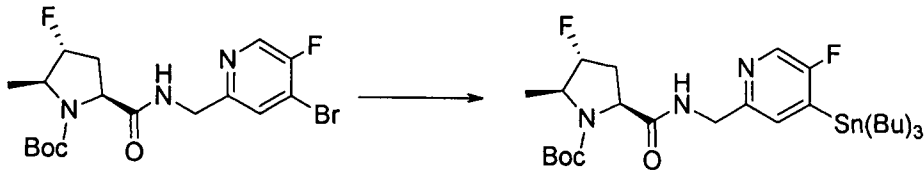


在室溫下將N-第三丁氧基羰基-N-[[2-(三氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-3-吡啶基]甲基]胺基甲酸第三丁酯(838 mg，1.60 mmol，1.0當量)於HCl(4 N於1,4-二噁烷中)(8.02 mL，32.08 mmol，20當量)中攪拌隔夜。在真空下濃縮反應混合物，得到呈粗白色泡沫狀之標題化合物(575 mg，100%)。粗產物原樣使用。LCMS [M+H⁺] 323。

製備49：(2S,3R,5S)-3-氟-5-(((5-氟-4-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)胺甲醯基)-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

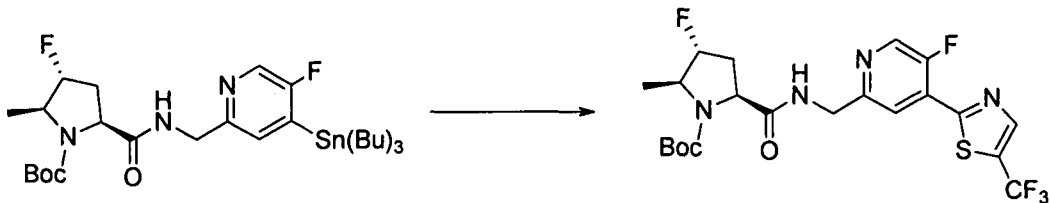


步驟1：製備(2S,3R,5S)-3-氟-5-(((5-氟-4-(三丁基錫烷基)吡啶-2-基)胺基)甲醯基)-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



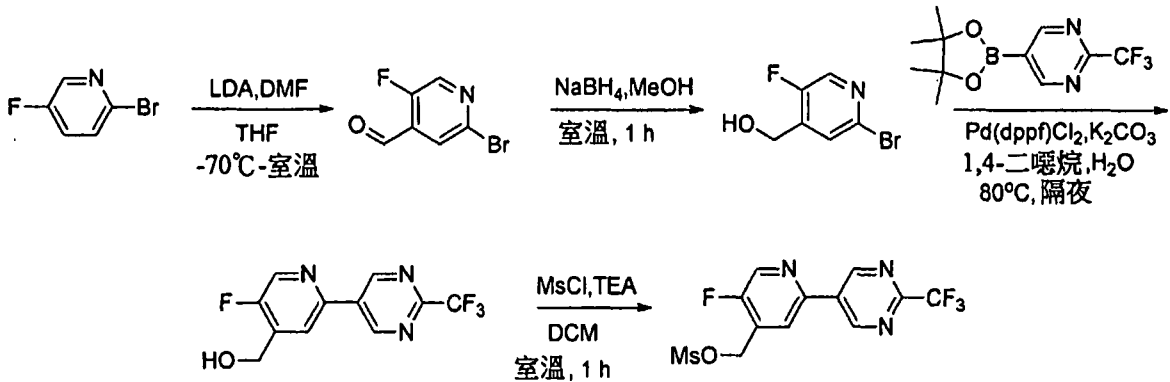
將(2S,3R,5S)-5-(((4-溴-5-氟吡啶-2-基)甲基)胺甲醯基)-3-氟-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1 g, 2.3 mmol, 1當量)、雙(三丁基錫)(3.5 mL, 6.9 mmol, 3當量)及Pd(PPh₃)₂Cl₂(162 mg, 0.23 mmol, 0.1當量)溶解於甲苯(12 mL)中, 且將其在100℃下攪拌。在3小時之後, 再添加0.1當量Pd(PPh₃)₂Cl₂。再過5小時之後, 材料藉由急驟層析(0→100%iPrOAc/庚烷)純化, 得到產物(1.5 g, 73%)。

步驟2: 製備(2S,3R,5S)-3-氟-5-(((5-氟-4-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)胺甲醯基)-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



將(2S,3R,5S)-3-氟-5-(((5-氟-4-(三丁基錫烷基)吡啶-2-基)甲基)胺甲醯基)-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(200 mg, 0.3 mmol, 1當量)及2-溴-5-(三氟甲基)噻唑(72 mg, 0.3 mmol, 1當量)溶解於DMF(0.5 mL)中。添加CsF(94 mg, 0.6 mmol, 2當量), 接著添加PdCl₂(5.6 mg, 0.03 mmol, 0.1當量), 接著添加三-第三丁基膦(0.06 mL, 1 M, 0.2當量)及CuI(12 mg, 0.06 mmol, 0.2當量)。將反應物加熱至110℃後持續30分鐘。反應物用水及DCM稀釋, 且用DCM萃取2×, 且接著濃縮。殘餘物經由急驟層析(0→100%iPrOAc/庚烷)純化, 得到產物(82 mg, 52%)。

製備50: 甲磺酸(5-氟-2-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)吡啶-4-基)甲酯

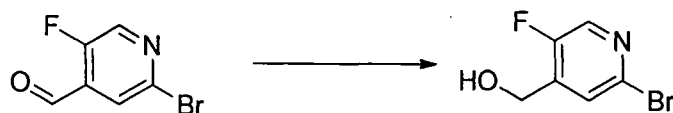


步驟1：製備2-溴-5-氟異菸鹼醛



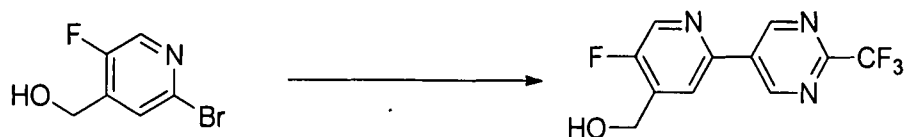
向用惰性氮氣氛沖洗且維持之2 L 4頸圓底燒瓶中放入2-溴-5-氟吡啶(95 g, 539.82 mmol, 1.00當量)及四氫呋喃(950 mL), 接著在攪拌下在-70℃下逐滴添加LDA(2 M於四氫呋喃中)(326 mL)。在-70℃下攪拌所得溶液1小時。在-70℃下向此混合物中添加N,N-二甲基甲醯胺(81 g, 1.11 mol, 2.00當量)。將反應物溫至室溫, 藉由添加950 mL水來淬滅, 且用3×700 mL乙酸乙酯萃取。合併之有機層用3×700 mL鹽水洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 且在真空下濃縮。沈澱藉由過濾來收集且乾燥, 得到呈白色固體狀之80 g(73%)2-溴-5-氟吡啶-4-甲醛。

步驟2：製備(2-溴-5-氟吡啶-4-基)甲醇



向2 L 4頸圓底燒瓶中放入2-溴-5-氟吡啶-4-甲醛(80 g, 392.16 mmol, 1.00當量)及甲醇(800 mL), 接著在0℃下逐份添加NaBH₄(18 g, 475.81 mmol, 1.20當量)。將所得溶液在室溫下攪拌1小時, 藉由添加800 mL水來淬滅, 在真空下濃縮, 且過濾。將濾餅在烘箱中在減壓下乾燥, 得到呈白色固體狀之61 g(76%)(2-溴-5-氟吡啶-4-基)甲醇。

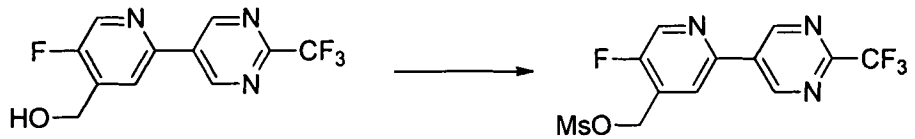
步驟3：製備(5-氟-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲醇



向用惰性氮氣氛沖洗且維持之2 L 4頸圓底燒瓶中放入(2-溴-5-氟吡啶-4-基)甲醇(60 g, 291.25 mmol, 1.00當量)、1,4-二噁烷(900 mL)、水(90 mL)、K₂CO₃(120.6 g, 866.30 mmol, 3.00當量)、5-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(96 g, 350.30 mmol, 1.20

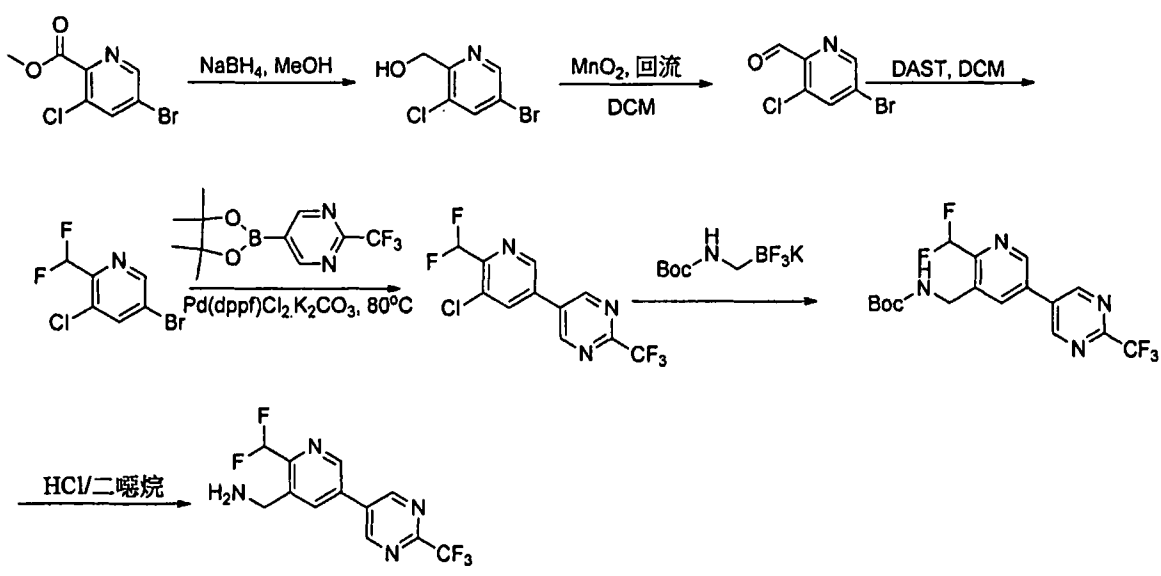
當量)及Pd(dppf)Cl₂(21.3 g, 29.11 mmol, 0.10當量)。將所得溶液在80℃下攪拌隔夜且在真空下濃縮。將殘餘物施加至用乙酸乙酯/石油醚(0:1-2:3)溶離之矽膠管柱上。粗產物用1×300 mL己烷洗滌且乾燥，得到呈白色固體狀之79 g(粗)[5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲醇。

步驟4：製備甲磺酸(5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基)甲酯



向2 L 4頸圓底燒瓶中放入[5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲醇(75 g, 274.54 mmol, 1.00當量)、二氯甲烷(750 mL)及TEA(83.2 g, 822.22 mmol, 3.00當量)，接著在攪拌下在0℃下逐滴添加甲磺醯氯(47.1 g, 411.17 mmol, 1.50當量)。將所得溶液在室溫下攪拌1小時，藉由添加750 mL水來淬滅，且用3×250 mL二氯甲烷萃取。合併之有機層用3×500 mL鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物用1×240 mL甲醇洗滌，且藉由過濾來收集。乾燥濾餅，得到呈白色固體狀之36 g(37%)甲磺酸[5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲酯。

製備51：[2-(二氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-3-基]甲胺

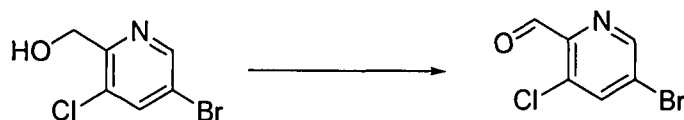


步驟1：製備(5-溴-3-氯吡啶-2-基)甲醇



在0℃下將NaBH₄(6 g, 158.52 mmol, 3.97當量)添加至5-溴-3-氯吡啶-2-甲酸甲酯(10 g, 39.92 mmol, 1.00當量)於甲醇(150 mL)中之溶液中。將反應物在0℃下攪拌3小時。反應物接著利用水淬滅，用乙酸乙酯稀釋，用飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈淡黃色固體狀之標題化合物(8.9 g, 粗物質)。LCMS [M+H⁺] 224。

步驟2：製備5-溴-3-氯吡啶-2-甲醛



在40℃下將(5-溴-3-氯吡啶-2-基)甲醇(2 g, 8.99 mmol, 1.00當量)、MnO₂(7.77 g, 89.34 mmol, 9.94當量)及二氯甲烷(150 mL)之混合物攪拌隔夜。濾出固體且濃縮濾液。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/20)溶離之矽膠管柱純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(1.1 g, 56%)。LCMS [M+H⁺] 222。

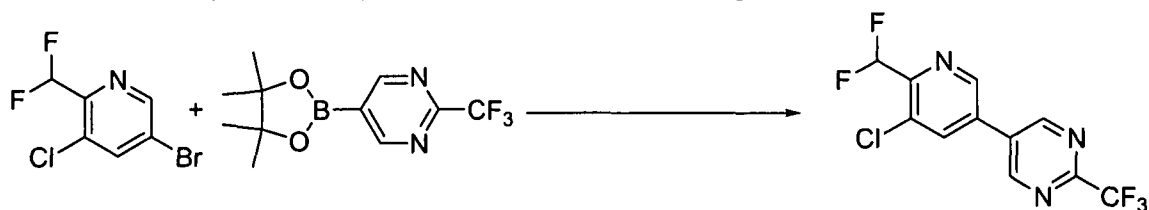
步驟3：製備5-溴-3-氯-2-(二氟甲基)吡啶



在氮氣下在0℃下將DAST(2.39 g, 14.85 mmol, 2.98當量)逐滴添加至5-溴-3-氯吡啶-2-甲醛(1.1 g, 4.99 mmol, 1.00當量)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌所得溶液1小時。反應物接著利用飽和碳酸氫鈉淬滅，用乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/20)溶離之矽膠管柱純化。此產生呈無色油狀物之標題化合物(900 mg, 74%)。LCMS

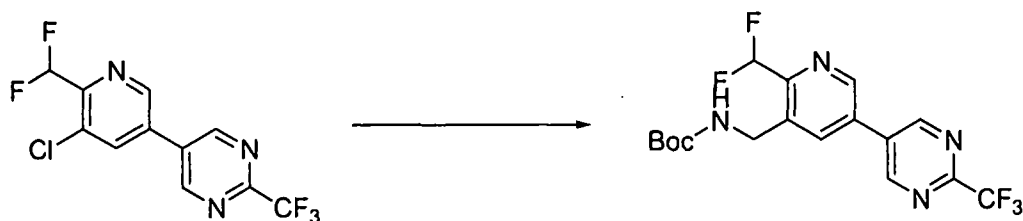
$[M+H^+]$ 244。

步驟4：製備5-[5-氯-6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)嘧啶



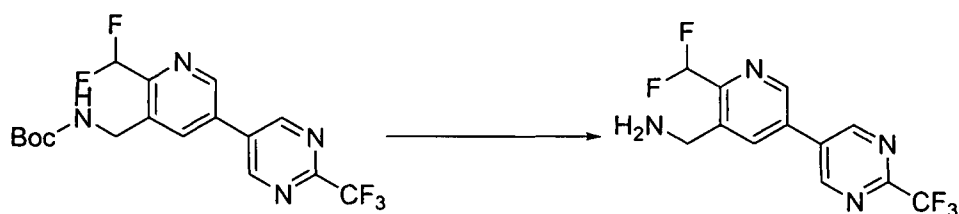
在80℃下在氮氣下將5-溴-3-氯-2-(二氟甲基)吡啶(1 g, 4.13 mmol, 1.00當量)、Pd(dppf)Cl₂(60 mg, 0.08 mmol, 0.02當量)、碳酸鉀(1.7 g, 12.30 mmol, 2.98當量)、5-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(1.345 g, 4.91 mmol, 1.19當量)及二噁烷(50 mL)之混合物攪拌2小時。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/10)溶離之矽膠管柱純化。此產生呈白色固體狀之標題化合物(850 mg, 67%)。LCMS $[M+H^+]$ 310。

步驟5：製備*N*-[[2-(二氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-3-基]胺基]甲酸第三丁酯



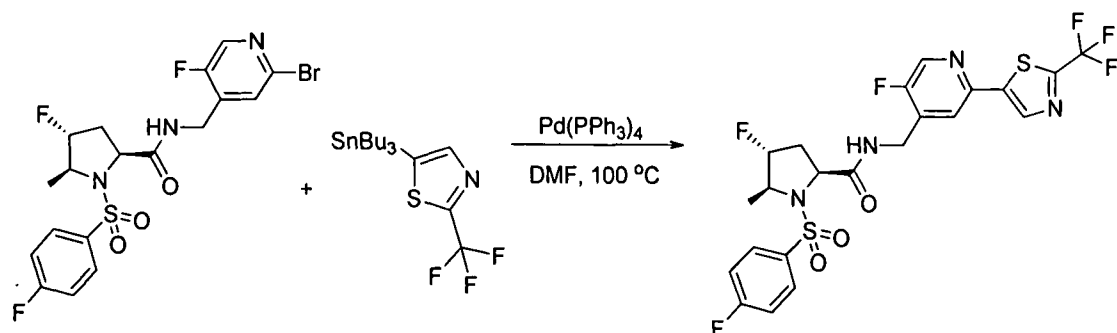
在90℃下在氮氣下將5-[5-氯-6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)嘧啶(680 mg, 2.20 mmol, 1.00當量)、*N*-[(三氟硼烷基)甲基]胺基甲酸第三丁酯鉀(2.599 g, 10.96 mmol, 4.99當量)、第3代SPhos預催化劑(342 mg, 0.44 mmol, 0.20當量)、SPhos(180 mg, 0.44 mmol, 0.20當量)及Cs₂CO₃(1.430 g, 4.39 mmol, 2.00當量)於乙醇/水(10 mL/5 mL)中之混合物攪拌隔夜。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/2)溶離之矽膠管柱純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(80 mg, 9%)。LCMS $[M+H^+]$ 405。

步驟6：製備[2-(二氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-3-基]甲胺

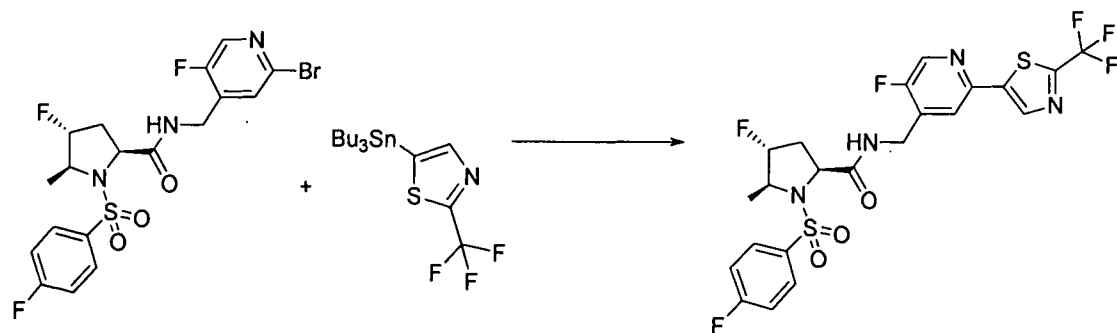


在室溫下將 *N*-[[2-(二氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-3-基]甲基]胺基甲酸第三丁酯(80 mg, 0.20 mmol, 1.00當量)、4 *N* HCl(氣體)於1,4-二噁烷(15 mL)中之混合物攪拌12小時。在真空下濃縮所得混合物，得到呈棕色固體狀之標題化合物(60 mg, 粗物質)。LCMS [$M+H^+$] 305。

實例93：(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺醯基-*N*-[[5-氟-2-[2-(三氟甲基)噻唑-5-基]-4-吡啶基]甲基]-5-甲基-吡咯啉-2-甲醯胺



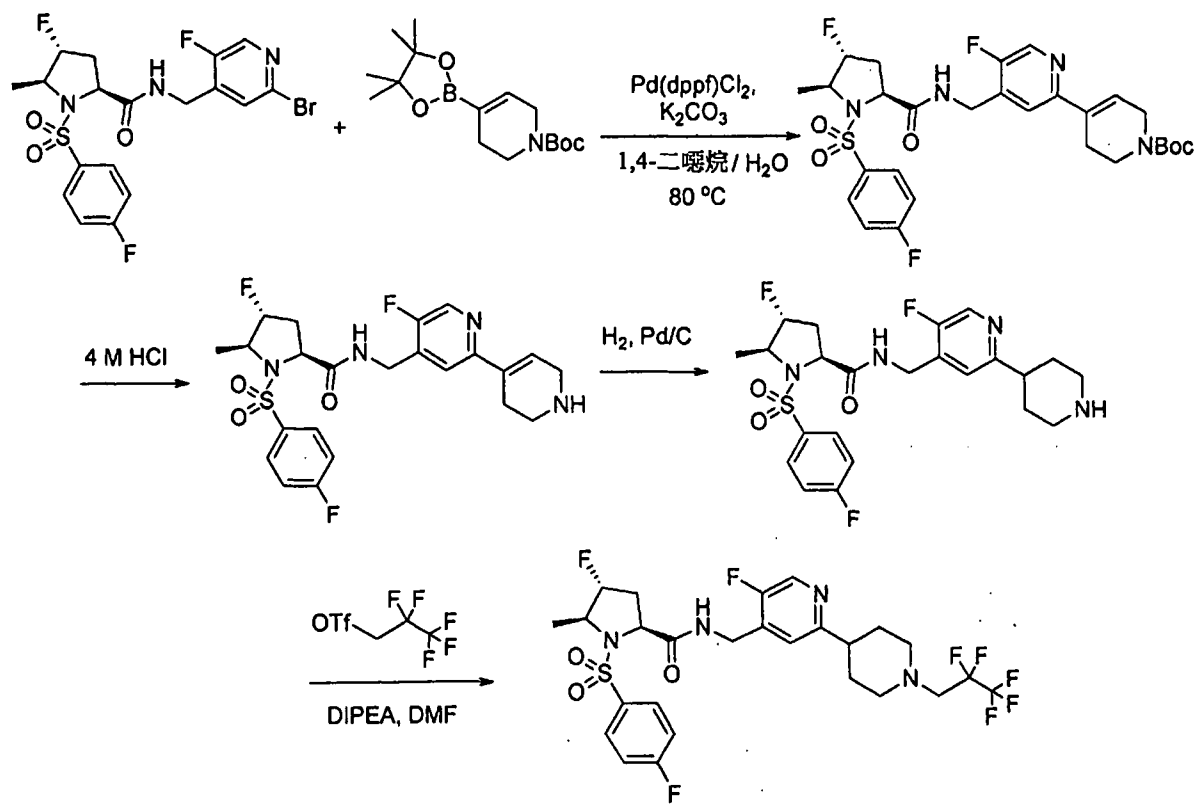
步驟1：製備(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺醯基-*N*-[[5-氟-2-[2-(三氟甲基)噻唑-5-基]-4-吡啶基]甲基]-5-甲基-吡咯啉-2-甲醯胺



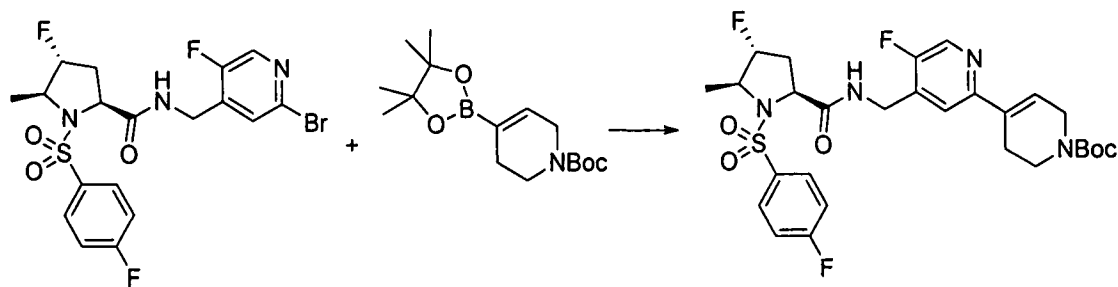
將5-(三丁基錫烷基)-2-(三氟甲基)噻唑(135 mg, 0.3 mmol, 1.5當量)、(2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-((2-溴-5-氟吡啶-4-基)甲基)-4-氟-1-((4-氟苯基)磺醯基)-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺(100 mg, 0.2 mmol, 1當量)及肆(三苯基膦)鈰(70 mg, 0.06 mmol, 0.3當量)溶解於微波小瓶中之DMF(2 mL)中，且於微波中加熱至100℃後持續60分鐘。溶液經矽藻土過

濾，且藉由HPLC純化，得到最終產物(115 mg, 41%)。LCMS [M+H]⁺ 565.1。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.04 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.71 - 8.51 (m, 2H), 8.17 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.13 - 8.01 (m, 2H), 7.62 - 7.38 (m, 2H), 5.02 - 4.79 (m, 1H), 4.69 - 4.34 (m, 2H), 4.25 (dd, *J* = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 4.06 - 3.85 (m, 1H), 2.45 - 2.02 (m, 2H), 1.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

實例 94：(2S,4R,5S)-4-氟-N-[[5-氟-2-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-哌啶基]-4-吡啶基]甲基]-1-(4-氟苯基)磺醯基-5-甲基-吡咯啉-2-甲醯胺



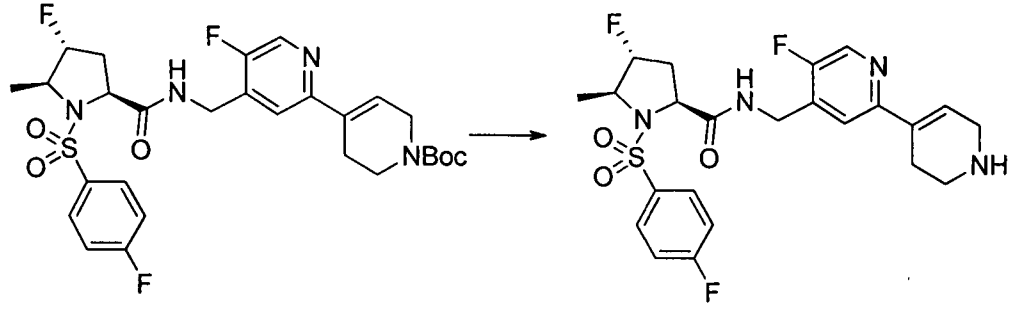
步驟1：製備5-氟-4-(((2S,4R,5S)-4-氟-1-((4-氟苯基)磺醯基)-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺基)甲基)-5',6'-二氫-[2,4'-聯吡啶]-1'(2'H)-甲酸第三丁酯



將(2S,4R,5S)-N-((2-溴-5-氟吡啶-4-基)甲基)-4-氟-1-((4-氟苯基)磺

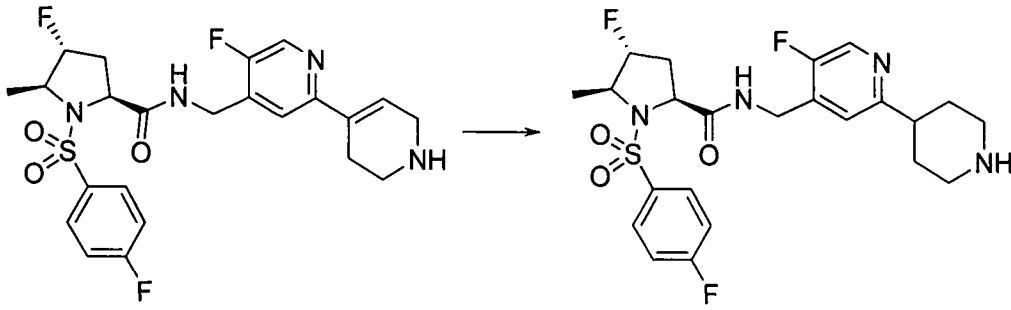
鹽基)-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺(390 mg, 0.8 mmol, 1當量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(270 mg, 0.9 mmol, 1.1當量)、Pd(dppf)Cl₂(67 mg, 0.08 mmol, 0.1當量)及K₂CO₃(330 mg, 2.4 mmol, 3當量)稱重至微波小瓶中，且添加二噁烷(4 mL)及水(2 mL)。在80℃下於微波中加熱反應物30分鐘。將水添加至反應物中，且溶液用iPrOAc萃取2×，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟層析(0→10%MeOH/DCM)純化，得到產物(344 mg, 72%)。

步驟2：製備(2S,4R,5S)-4-氟-N-((5-氟-1',2',3',6'-四氫-[2,4'-聯吡啶]-4-基)甲基)-1-((4-氟苯基)磺醯基)-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺



將5-氟-4-(((2S,4R,5S)-4-氟-1-((4-氟苯基)磺醯基)-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺基)甲基)-5',6'-二氫-[2,4'-聯吡啶]-1'(2'H)-甲酸第三丁酯(344 mg, 0.58 mmol, 1當量)溶解於二噁烷(3 mL)中，且逐滴添加HCl(1.5 mL, 4 M於二噁烷中)。在2小時之後，反應完成，且形成沈澱。濃縮反應物，且繼續至下一步驟粗物質。

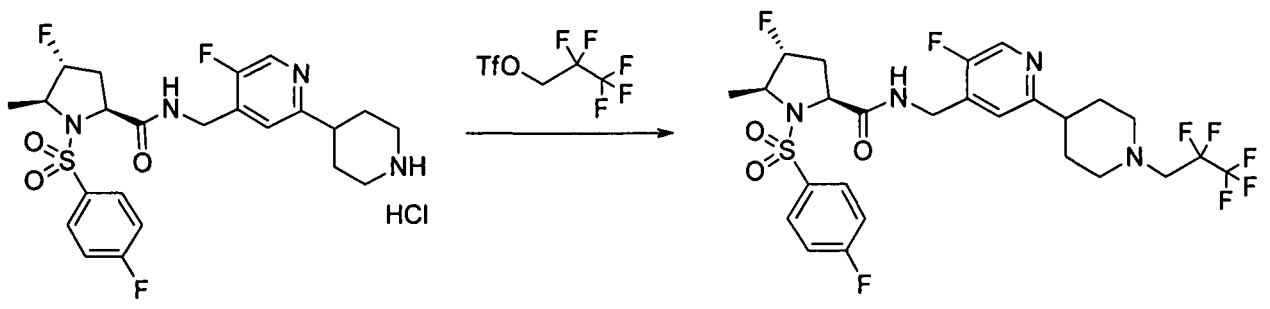
步驟3：製備(2S,4R,5S)-4-氟-N-((5-氟-2-(哌啶-4-基)吡啶-4-基)甲基)-1-((4-氟苯基)磺醯基)-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺



將(2S,4R,5S)-4-氟-N-((5-氟-1',2',3',6'-四氫-[2,4'-聯吡啶]-4-基)甲

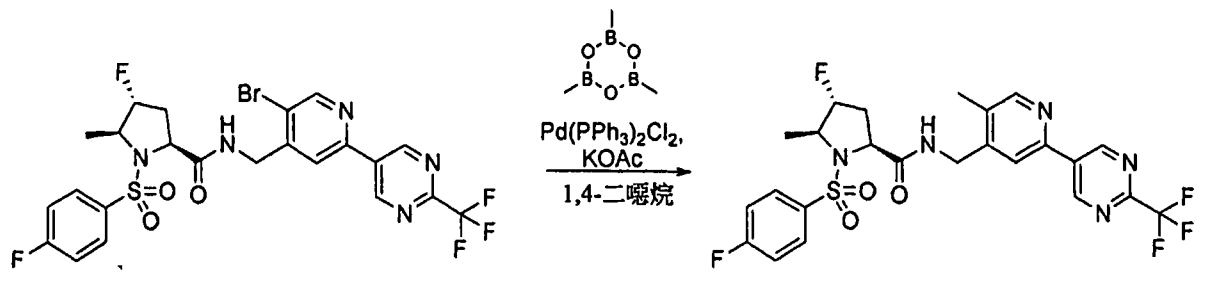
基)-1-((4-氟苯基)磺醯基)-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺(230 mg, 0.47 mmol)溶解於MeOH(3.5 mL)中。依序添加Pd/C(約50 mg)及4 M HCl之二噁烷溶液(0.06 mL)，且反應物用氫氣氣球貼附，且將其攪拌48小時。溶液經矽藻土過濾，且繼續至粗物質。

步驟4：製備(2S,4R,5S)-4-氟-N-((5-氟-2-(1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)哌啶-4-基)吡啶-4-基)甲基)-1-((4-氟苯基)磺醯基)-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺



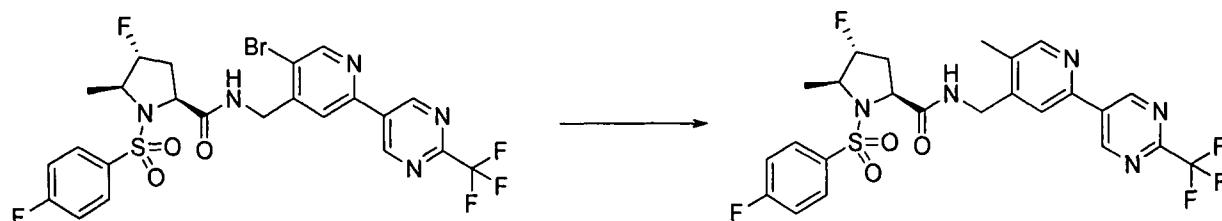
將(2S,4R,5S)-4-氟-N-((5-氟-2-(哌啶-4-基)吡啶-4-基)甲基)-1-((4-氟苯基)磺醯基)-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺(35 mg, 0.065 mmol, 1當量)溶解於DMF(0.3 mL)中。依序添加2,2,3,3,3-五氟丙基三氟甲磺酸酯(38 mg, 0.13 mmol, 2當量)及二異丙基乙胺(42 mg, 0.33 mmol, 5當量)，且將反應物攪拌24小時。溶液藉由HPLC純化，得到最終產物(7.2 mg, 18%)。LCMS $[M+H^+]$ 629.2。

實例100：(2S,4R,5S)-4-氟-1-((4-氟苯基)磺醯基)-5-甲基-N-((5-甲基-2-(2-(三氟甲基)嘓啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯啉-2-甲醯胺



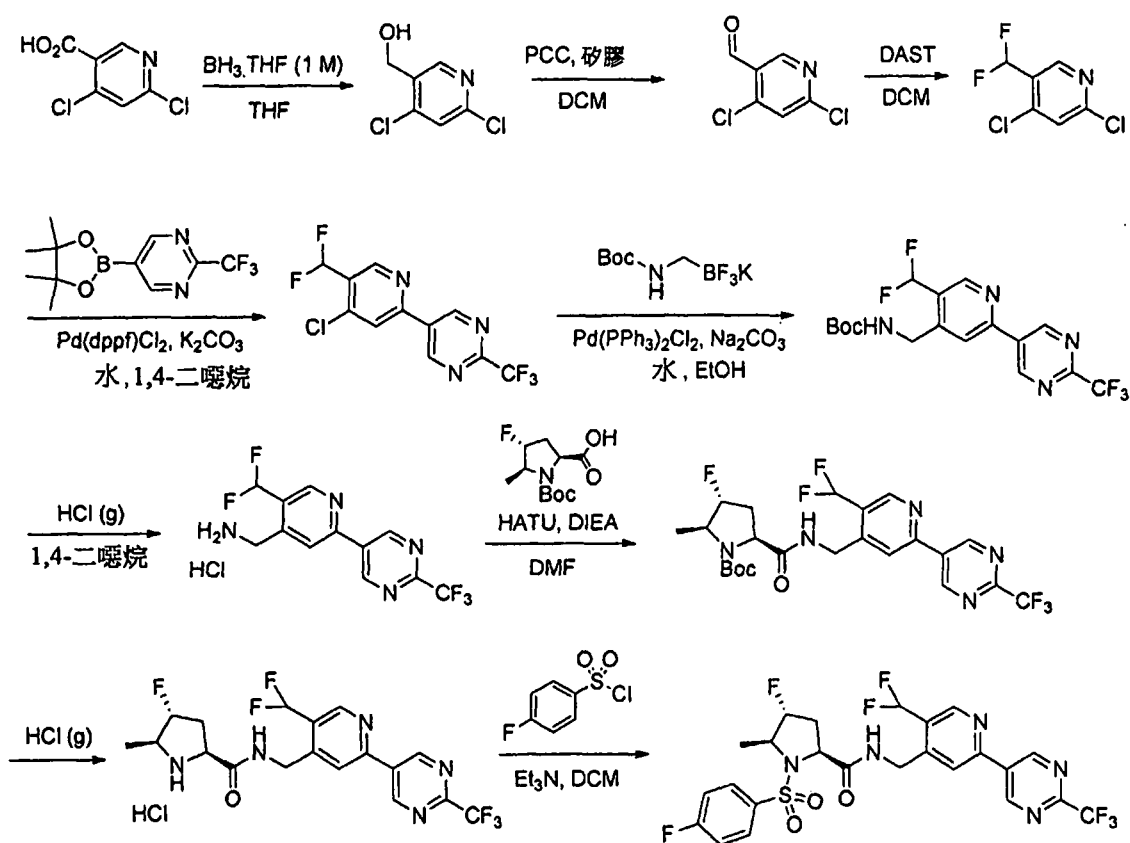
步驟1：製備(2S,4R,5S)-4-氟-1-((4-氟苯基)磺醯基)-5-甲基-N-((5-甲基-2-(2-(三氟甲基)嘓啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯啉-2-甲醯胺



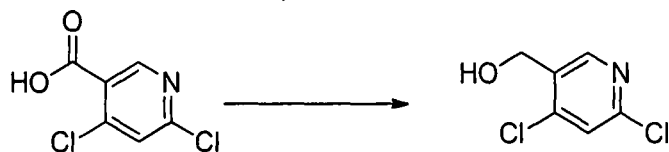


將(2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-((5-溴-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-4-氟-1-((4-氟苯基)磺醯基)-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺(30 mg, 0.05 mmol, 1當量)、三甲基硼氧雜環己烷(9 mg, 0.07 mmol, 1.5當量)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(4 mg, 0.005 mmol, 0.1當量)及KOAc(14 mg, 0.15 mmol, 3當量)溶解於二噁烷(1.2 mL)及水(0.3 mL)中, 接著在100°C下加熱20小時。溶液藉由HPLC純化, 得到最終產物(4.6 mg, 17%)。LCMS [M+H⁺] 556.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.63 (s, 2H), 8.95 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.66 - 8.52 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 - 7.97 (m, 2H), 7.57 - 7.37 (m, 2H), 4.90 (dd, *J* = 51.4, 2.9 Hz, 1H), 4.45 (ddd, *J* = 66.2, 16.9, 5.8 Hz, 2H), 4.27 (dd, *J* = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 4.05 - 3.85 (m, 1H), 2.37 (s, 5H), 1.21 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

實例102: (2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-1-(4-氟苯磺醯基)-5-甲基-*N*-((5-(三氟甲基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯啉-2-甲醯胺

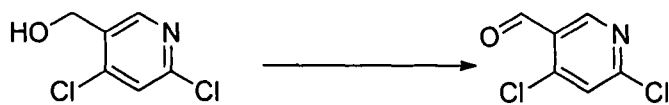


步驟1：製備(4,6-二氯吡啶-3-基)甲醇



向用惰性氮氣氛沖洗且維持之5000 mL 4頸圓底燒瓶中放入4,6-二氯吡啶-3-甲酸(95 g, 494.79 mmol, 1.00當量)及四氫呋喃(1000 mL)，接著在攪拌下在0℃下逐滴添加BH₃.THF(1 M)(2111 mL, 4.20當量)。將反應混合物在0℃下攪拌30分鐘且在室溫下攪拌隔夜，藉由添加1000 mL水/冰來淬滅，且用3×1000 mL乙酸乙酯萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮，得到78.4 g(89%)呈白色固體狀之(4,6-二氯吡啶-3-基)甲醇。

步驟2：製備4,6-二氯吡啶-3-甲醛



向用惰性氮氣氛沖洗且維持之2000 mL 4頸圓底燒瓶中放入(4,6-二氯吡啶-3-基)甲醇(78.4 g, 440.41 mmol, 1.00當量)、二氯甲烷



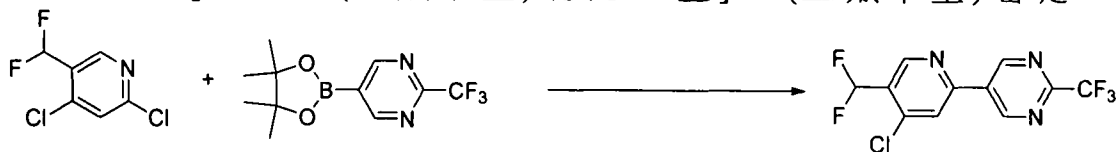
(1000 mL)、PCC(284.83 g, 1.32 mol, 3.00當量)及矽膠(235 g)。將所得混合物在室溫下攪拌4小時且在真空下濃縮。將殘餘物施加至用乙酸乙酯/石油醚(0:1-1:6)溶離之矽膠管柱上，得到呈白色固體狀之62 g(80%)4,6-二氯吡啶-3-甲醛。

步驟3：製備2,4-二氯-5-(二氟甲基)吡啶



向用惰性氮氣氛沖洗且維持之2000 mL 4頸圓底燒瓶中放入4,6-二氯吡啶-3-甲醛(62 g, 352.27 mmol, 1.00當量)及二氯甲烷(1000 mL)，接著在攪拌下在-20℃下逐滴添加DAST(113.7 g, 705.38 mmol, 2.00當量)。將所得溶液在-20℃下攪拌30分鐘，且在室溫下再攪拌3小時，藉由在攪拌下逐滴添加500 mL水來淬滅，且用3×500 mL二氯甲烷萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。將殘餘物施加至用乙酸乙酯/石油醚(0:1-1:0)溶離之矽膠管柱上，得到呈淡黃色固體狀之36 g(52%)2,4-二氯-5-(二氟甲基)吡啶。

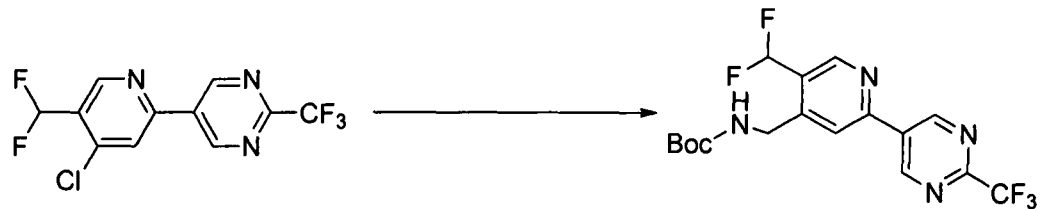
步驟4：製備5-[4-氯-5-(二氟甲基)吡啶-2-基]-2-(三氟甲基)嘧啶



向用惰性氮氣氛沖洗且維持之3000 mL 4頸圓底燒瓶中放入2,4-二氯-5-(二氟甲基)吡啶(36 g, 181.82 mmol, 1.00當量)、1,4-二噁烷(1800 mL)、水(180 mL)、5-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(60 g, 218.94 mmol, 1.20當量)、碳酸鉀(78 g, 564.36 mmol, 3.00當量)及Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(15 g, 18 mmol, 0.10當量)。將所得溶液在80℃下攪拌隔夜且過濾。在真空下濃縮濾液。將殘餘物施加至用乙酸乙酯/石油醚(0:1-5:95)溶離之矽膠管柱上，得到呈白色固體狀之28 g(50%)5-[4-氯-5-(二氟甲基)吡啶-2-基]-2-(三氟甲基)嘧啶。

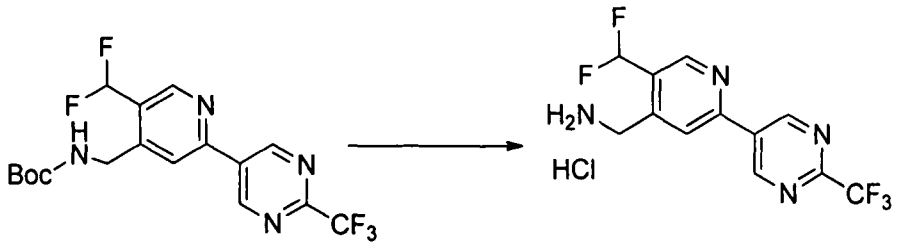
啖。

步驟5：製備N-[[5-(二氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]胺基甲酸第三丁酯



向用惰性氮氣氛沖洗且維持之3000 mL 4頸圓底燒瓶中放入5-[4-氯-5-(二氟甲基)吡啶-2-基]-2-(三氟甲基)嘧啶(20 g, 64.59 mmol, 1.00當量)、乙醇(2000 mL)、水(400 mL)、N-[(三氟-λ4-硼烷基)甲基]胺基甲酸第三丁酯鉀(20 g, 84.36 mmol, 1.30當量)、碳酸鈉(22 g, 207.57 mmol, 3.20當量)及Pd(PPh₃)₂Cl₂(5 g, 7.12 mmol, 0.11當量)。將反應混合物首先在室溫下攪拌30分鐘，且在80℃下攪拌隔夜，且過濾。在真空下濃縮濾液。將殘餘物施加至用乙酸乙酯/石油醚(0:1-1:6)溶離之矽膠管柱上，得到呈淡黃色固體狀之14 g(54%)N-[[5-(二氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]胺基甲酸第三丁酯。

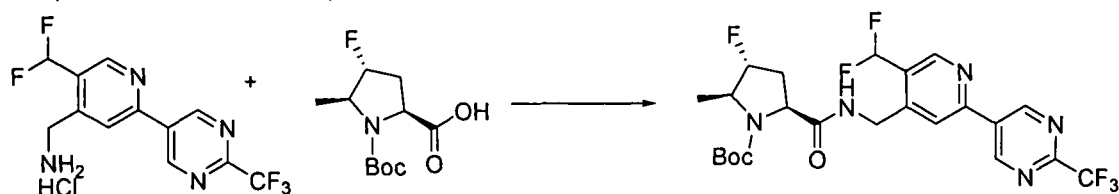
步驟6：製備[5-(二氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺鹽酸鹽



向用惰性氮氣氛沖洗且維持之1000 mL 3頸圓底燒瓶中放入N-[[5-(二氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]胺基甲酸第三丁酯(30 g, 74.20 mmol, 1.00當量)及1,4-二噁烷(500 mL)。向上述反應混合物中引入HCl(氣體)。在室溫下攪拌所得溶液3小時，在真空下濃縮，且過濾。濾餅用1×300 mL EA洗滌且乾燥，得到呈黃色固體狀之20.37 g(81%)[5-(二氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲

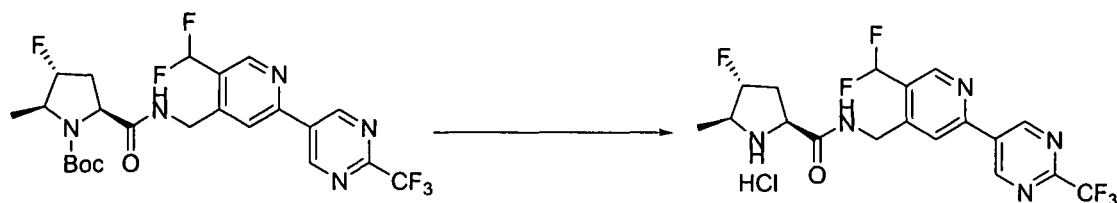
胺鹽酸鹽。LCMS $[M+HCl+H^+]$ 305。

步驟7：製備(2*S*,3*R*,5*S*)-5-((5-(二氟甲基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基胺甲酯基)-3-氟-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



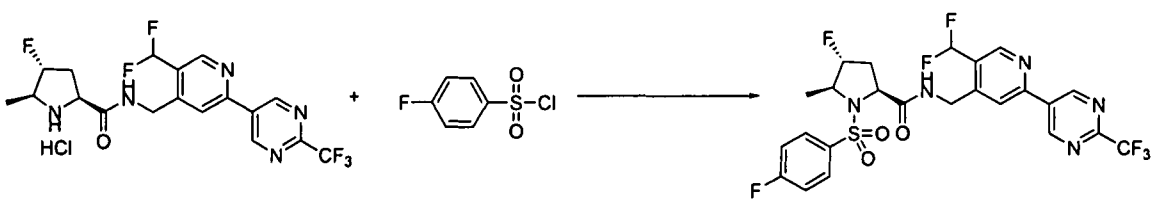
在室溫下將(2*S*,4*R*,5*S*)-1-[(第三丁氧基)羰基]-4-氟-5-甲基吡咯啉-2-甲酸(13.60 g, 55.00 mmol, 1.00當量)、HATU(31.37 g, 82.50 mmol, 1.50當量)、DIEA(21.33 g, 165.03 mmol, 3.00當量)及[5-(二氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺鹽酸鹽(18.74 g, 55.00 mmol, 1.00當量)於DMF(150 mL)中之混合物攪拌2小時。所得溶液用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(25 g, 85%)。LCMS $[M+H^+]$ 534。

步驟8：製備(2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-((5-(二氟甲基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-4-氟-5-甲基吡咯啉-2-甲酯胺鹽酸鹽



在室溫下將*N*-[5-(二氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]胺基甲酸第三丁酯(25 g, 61.83 mmol, 1.00當量)及飽和HCl(氣體)於1,4-二噁烷(500 mL)中之混合物攪拌12小時。在真空下濃縮所得混合物，得到呈白色固體狀之標題化合物(20 g, 95%)。LCMS $[M+H^+]$ 434。

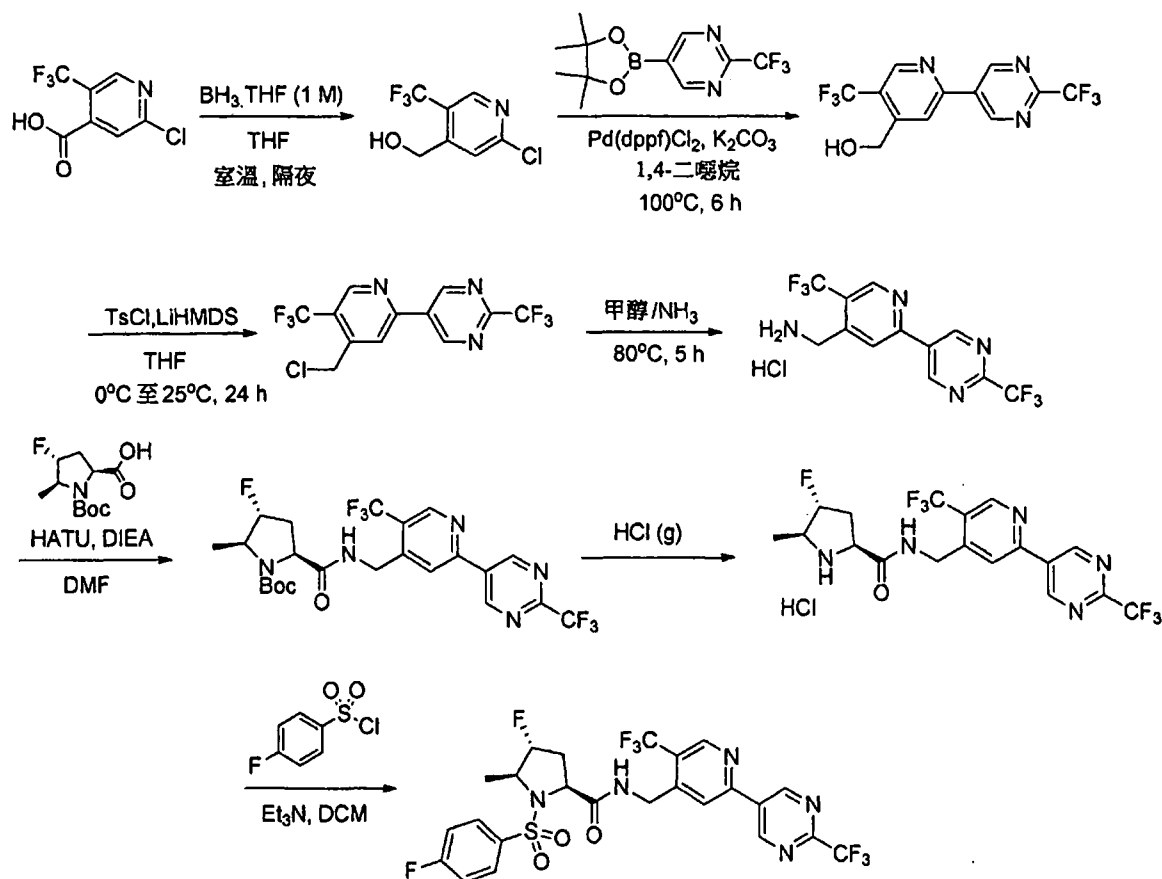
步驟9：製備(2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-((5-(二氟甲基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-4-氟-1-(4-氟苯磺基)-5-甲基吡咯啉-2-甲酯胺



在室溫下將(2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-[[5-(二氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]-4-氟-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺(22 g , 50.77 mmol , 1.00當量)、三乙胺(15.5 g , 153.18 mmol , 3.00當量)及4-氟苯-1-磺醯氯(20 g , 102.76 mmol , 2.00當量)於二氯甲烷(500 mL)中之混合物攪拌2小時。所得混合物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(25 g , 82%)。LCMS [M+H⁺] 592。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.70 (s, 2H), 9.01 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.94 - 7.91 (m, 2H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 5.24 - 5.18 (m, 1H), 4.75 (d, *J* = 51.2 Hz, 1H), 4.59 - 4.54 (m, 1H), 4.35 - 4.31 (m, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 1.41 - 1.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實例103：(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-1-(4-氟苯磺醯基)-5-甲基-*N*-((5-(三氟甲基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯啉-2-甲醯胺



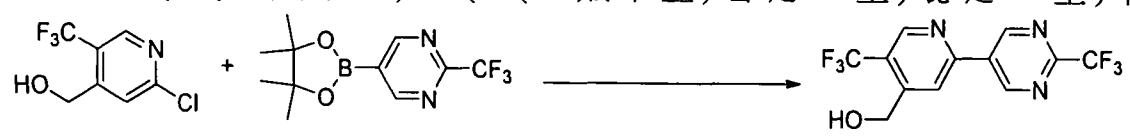


步驟1：製備(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲醇



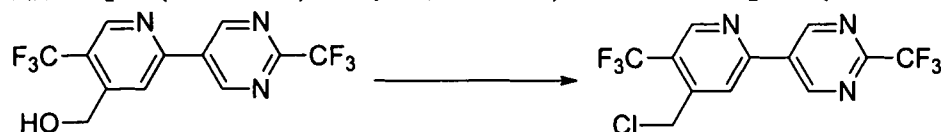
向用惰性氮氣氛沖洗且維持之250 mL 3頸圓底燒瓶中放入2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸(4.5 g, 19.95 mmol, 1.00當量)於四氫呋喃(40 mL)中之溶液，接著在攪拌下在0℃下經10分鐘逐滴添加 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1 M)(40 mL, 2.00當量)。將所得溶液在室溫下攪拌隔夜，藉由在0℃下添加10 mL甲醇來淬滅，在真空下濃縮，且用乙酸乙酯萃取。合併之有機層用鹽水洗滌用，經硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:10)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之3 g(粗)[2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲醇。

步驟2：製備(5-(三氟甲基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲醇



向用惰性氮氣氛沖洗且維持之3 L 3頸圓底燒瓶中放入[2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲醇(75.6 g, 357.33 mmol, 1.00當量)、1,4-二噁烷(1.5 L)、5-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(110 g, 401.39 mmol, 1.20當量)、K₂CO₃(148 g, 1.06 mol, 3.00當量)及Pd(dppf)Cl₂(13 g, 17.77 mmol, 0.05當量)。將所得溶液在100℃下在氮氣氛圍下攪拌6小時，冷卻至室溫，且過濾。濾餅用2×300 mL EA洗滌。在真空下濃縮濾液。將殘餘物施加至用乙酸乙酯/石油醚(1/5-1/2)溶離之矽膠管柱上，得到呈白色固體狀之90 g(78%)[5-(三氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲醇。

步驟3：製備5-[4-(氯甲基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2-(三氟甲基)嘧啶



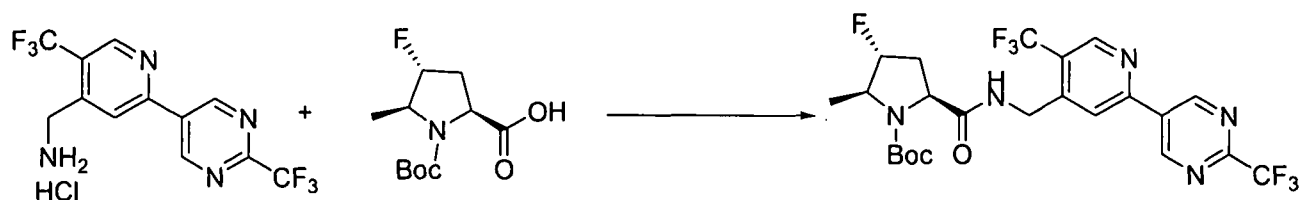
向用惰性氮氣氛沖洗且維持之2L 3頸圓底燒瓶中放入[5-(三氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲醇(80 g, 247.53 mmol, 1.00當量)於四氫呋喃(800 mL)中之溶液，接著在0℃在攪拌下逐滴添加LiHMDS(1 mol/L)(322 mL, 1.30當量)。將混合物在0℃攪拌1小時。在0℃在氮氣氛圍下向此混合物中逐份添加4-甲基苯-1-磺醯氯(61.2 g, 321.01 mmol, 1.30當量)。所得溶液自0℃至25℃攪拌24小時，冷卻至0℃，藉由添加100 mL水淬滅，且用3×500 mL乙酸乙酯萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析用乙酸乙酯/石油醚(1/10)溶離純化，得到呈淡黃色固體之30 g(35%)5-[4-(氯甲基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2-(三氟甲基)嘧啶。

步驟4：製備[5-(三氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺鹽酸鹽



向200 mL密封管中放入5-[4-(氯甲基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2-(三氟甲基)吡啶(20 g, 58.54 mmol, 1.00當量)於甲醇/ NH_3 (140 mL)中之溶液。將所得溶液在80°C油浴中攪拌5小時。將此反應重複2次。將反應混合物冷卻至室溫，且在真空下濃縮。水溶液之pH值用飽和碳酸氫鈉水溶液調節至8。所得溶液用3×300 mL二氯甲烷萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上，用10%至30%乙酸乙酯於石油醚中溶離，得到33 g呈淡黃色固體之5-(三氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺。將殘餘物溶解於800 mL乙酸乙酯中。產物藉由添加乙酸乙酯/ HCl (氣體)沈澱。在真空下濃縮所得混合物。藉由過濾收集固體。濾餅用3×2500 mL乙醚洗且乾燥，得到呈白色固體之31 g(49.5%)[5-(三氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺鹽酸鹽。LCMS $[\text{M}+\text{H}^+]$ 323。

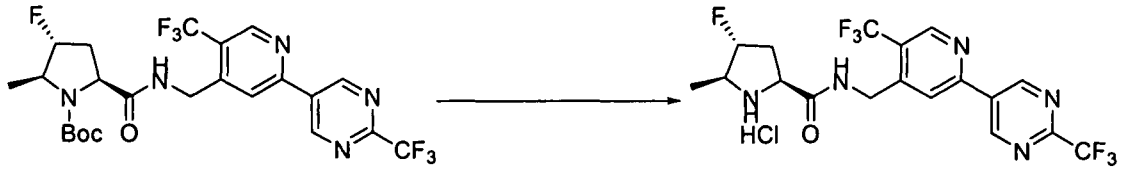
步驟5：製備(2*S*,3*R*,5*S*)-3-氟-2-甲基-5-((5-(三氟甲基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-5-基)吡啶-4-基)甲基胺甲醯基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將(2*S*,4*R*,5*S*)-1-[(第三丁氧基)羰基]-4-氟-5-甲基吡咯啉-2-甲酸(14 g, 56.62 mmol, 1.00當量)、HATU(32 g, 84.16 mmol, 1.51當量)、DIEA(22 g, 170.22 mmol, 3.05當量)及[5-(三氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺鹽酸鹽(20 g, 55.76 mmol, 1.00當量)於DMF(150 mL)中之混合物攪拌2小時。所得溶液用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體

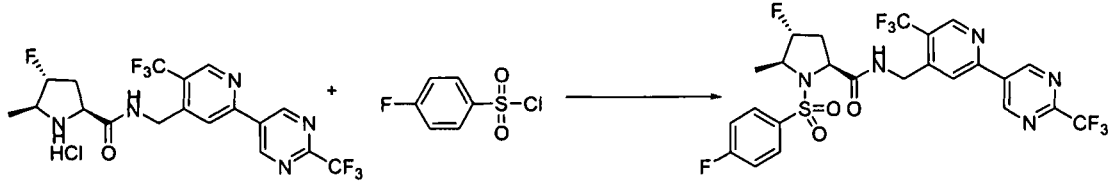
狀之標題化合物(28 g , 91%)。LCMS [M+H⁺] 552。

步驟6：製備(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-5-甲基-*N*-((5-(三氟甲基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯啉-2-甲醯胺鹽酸鹽



在室溫下將將(2*S*,3*R*,5*S*)-3-氟-2-甲基-5-(((5-(三氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)胺甲醯基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(28 g , 50.77 mmol , 1.00當量)及飽和HCl(氣體)於1,4-二噁烷(200 mL)中之混合物攪拌12小時。在真空下濃縮所得混合物，得到呈白色固體狀之標題化合物(22 g , 89%)。LCMS [M+H⁺] 452。

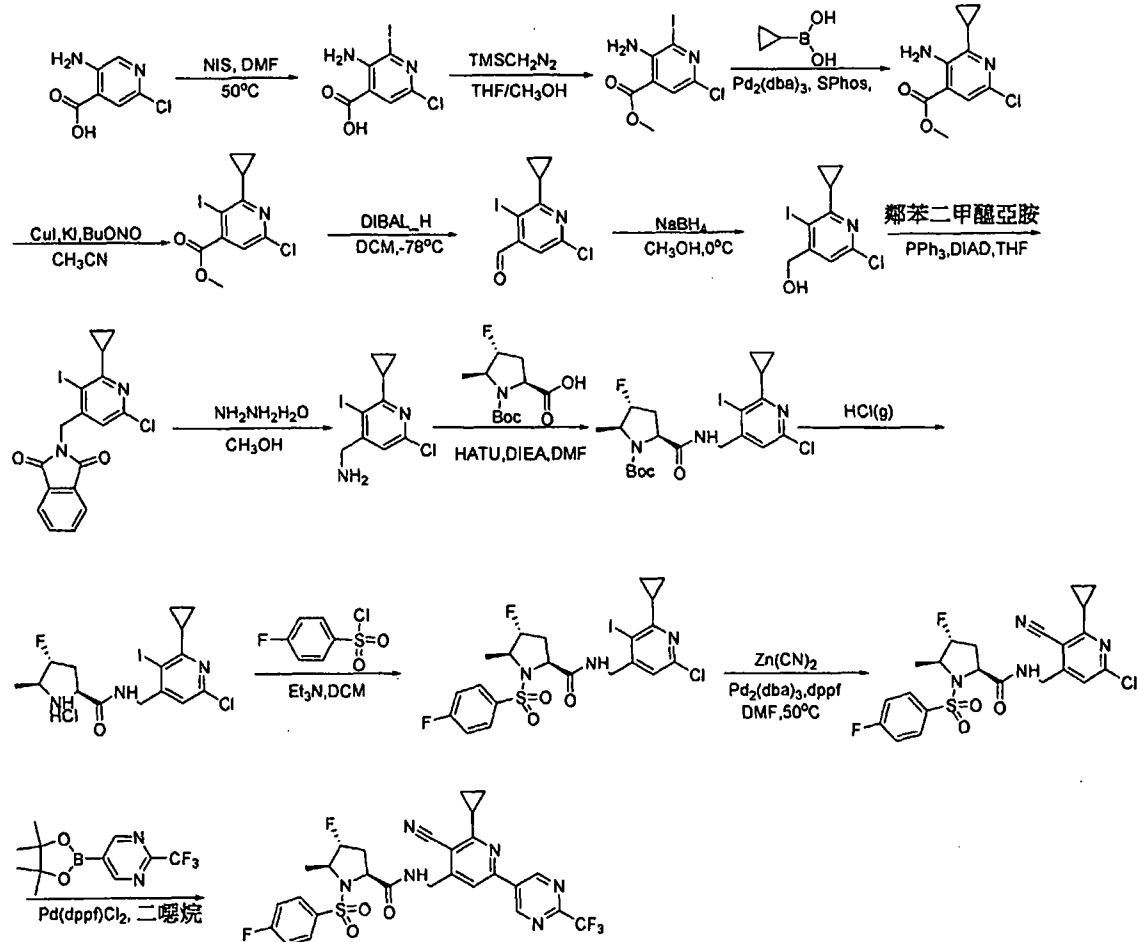
步驟7：製備(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-1-(4-氟苯磺醯基)-5-甲基-*N*-((5-(三氟甲基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯啉-2-甲醯胺



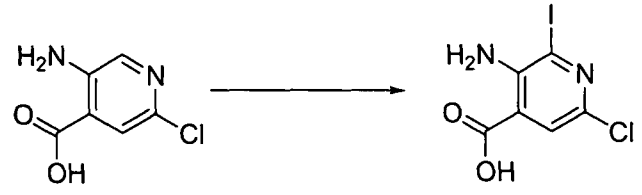
在室溫下將(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-5-甲基-*N*-[[5-(三氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]吡咯啉-2-甲醯胺鹽酸鹽(24.5 g , 50.22 mmol , 1.00當量)、4-氟苯-1-磺醯氯(20 g , 102.76 mmol , 2.00當量)及TEA(15 g , 148.23 mmol , 3.00當量)於二氯甲烷(500 mL)中之混合物攪拌2小時。所得混合物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(25 g , 82%)。LCMS [M+H⁺] 610。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.70 (s, 2H), 9.01 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.94 - 7.91 (m, 2H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 5.24 - 5.18 (m, 1H), 4.81 - 4.68 (d, *J* = 51.2 Hz , 1H), 4.59 - 4.54 (m, 1H), 4.35 - 4.31 (m, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 7.2

Hz , 3H)。

實例104：(2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-((3-氰基-2-環丙基-6-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-4-氟-1-(4-氟苯磺醯基)-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺

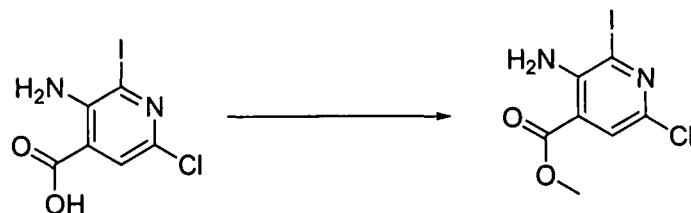


步驟1：製備3-胺基-6-氯-2-碘異菸酸



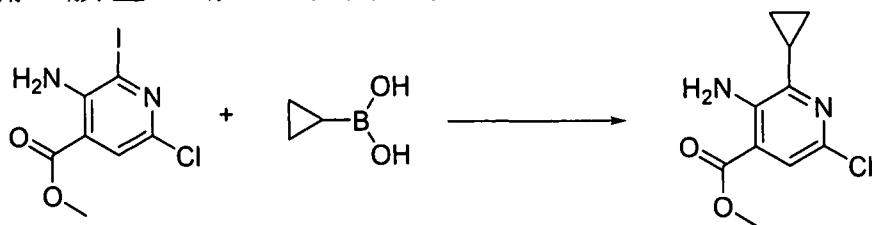
在0℃下將5-胺基-2-氯吡啶-4-甲酸(11 g , 63.74 mmol , 1.00當量)及NIS(28.68 g , 127.47 mmol , 2.00當量)於*N,N*-二甲基甲醯胺(80 mL)之混合物攪拌10分鐘。在80℃下攪拌所得溶液14小時。反應物藉由冰水來淬滅，用乙酸乙酯萃取，用Na₂S₂O₃(水溶液)及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈紅色固體狀之標題化合物(15.6 g , 82%)。LCMS [M+H⁺] 299。

步驟2：製備3-胺基-6-氯-2-碘異菸酸甲酯



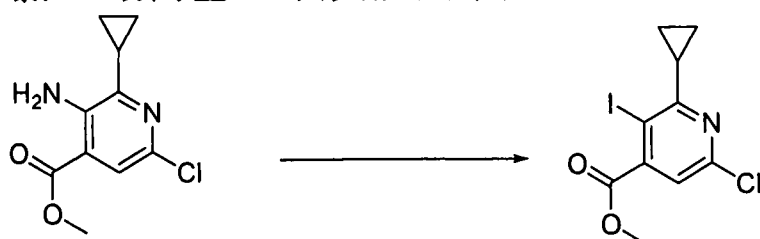
在0℃下在N₂下將TMSCHN₂(1 mol/L於THF中，100 mL，100.00 mmol，2.00當量)逐滴添加至3-胺基-6-氯-2-碘吡啶-4-甲酸(14.5 g，50 mmol，1.00當量)於THF(60 mL)/甲醇(20 mL)中之溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌14小時，且在真空下濃縮。殘餘物藉由純化用乙酸乙酯/石油醚(1/10)溶離之矽膠管柱，得到呈紅色固體狀之標題化合物(12.5 g，82%)。LCMS [M+H⁺] 312。

步驟3：製備3-胺基-6-氯-2-氯丙基異菸酸甲酯



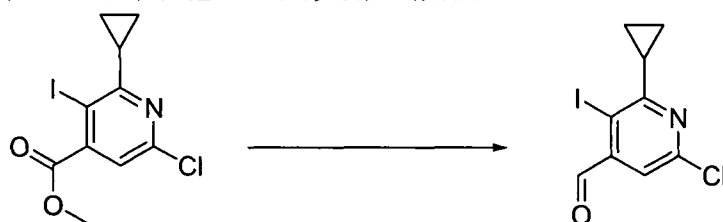
在50℃下在N₂下將3-胺基-6-氯-2-碘吡啶-4-甲酸甲酯(12 g，38.00 mmol，1.00當量)、環丙基硼酸(19 g，224.00 mmol，6.00當量)、Pd₂(dba)₃(1.7 g，1.86 mmol，0.05當量)、SPhos(1.4 g，3.41 mmol，0.10當量)及碳酸鉀(25 g，180.00 mmol，4.71當量)於二噁烷(400 mL)/水(100 mL)中之混合物攪拌14小時。反應物利用水淬滅，用乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/8)溶離之矽膠管柱純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(8.6 g，99%)。LCMS [M+H⁺] 227。

步驟4：製備6-氯-2-環丙基-3-碘異菸酸甲酯



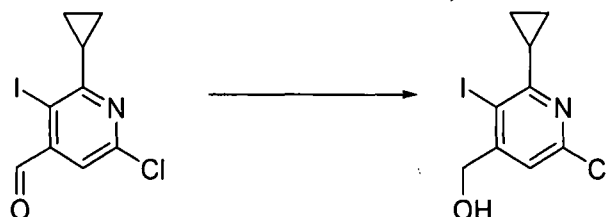
在80℃下在N₂下將3-胺基-6-氯-2-環丙基吡啶-4-甲酸甲酯(4 g, 17.60 mmol, 1.000當量)、KI(15 g, 90.30 mmol, 5.00當量)、CuI(4 g, 21.00 mmol, 1.20當量)及t-BuONO(9 g, 87.00 mmol, 5.00當量)於CH₃CN(100 ml)中之混合物攪拌12小時。為利用水淬滅，在真空下濃縮，用乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/8)溶離之矽膠管柱純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(2 g, 34%)。LCMS [M+H⁺] 338。

步驟5：製備6-氯-2-環丙基-3-碘異菸鹼醛



在-78℃下在N₂下將DIBAL-H(1 M於THF中, 13.5 mL, 13.50 mmol, 3.00當量)逐滴添加至6-氯-2-環丙基-3-碘吡啶-4-甲酸甲酯(1.5 g, 4.50 mmol, 1.00當量)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液中。在攪拌2小時之後，所得溶液利用1 N氫氧化鈉淬滅，用二氯甲烷萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/5)溶離之矽膠管柱純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(1.3 g, 95%)。LCMS [M+H⁺] 308。

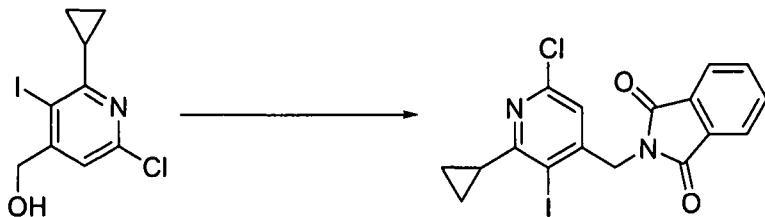
步驟6：製備(6-氯-2-環丙基-3-碘吡啶-4-基)甲醇



在0℃下將NaBH₄(310 mg, 8.50 mmol, 2.00當量)逐份添加至6-氯-2-環丙基-3-碘吡啶-4-甲醛(1.3 g, 4.25 mmol, 1.00當量)於甲醇(10 mL)中之溶液中。30分鐘後，反應物利用水淬滅，用乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油

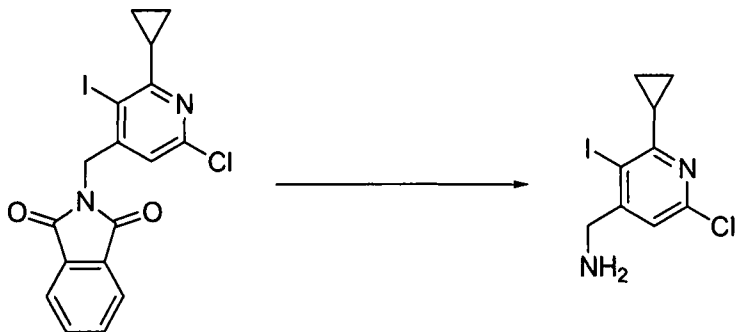
醚(1/4)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(1.2 g，92%)。LCMS $[M+H^+]$ 310。

步驟7：製備2-((6-氯-2-環丙基-3-碘吡啶-4-基)甲基)異吲哚-1,3-二酮



在0°C下將DIAD(3 g，14.84 mmol，3.00當量)逐滴添加至(6-氯-2-環丙基-3-碘吡啶-4-基)甲醇(1.2 g，3.88 mmol，1.00當量)、2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(1.5 g，10.20 mmol，2.00當量)及PPh₃(4 g，15.25 mmol，3.00當量)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液中。在攪拌12小時後，在真空下濃縮所得混合物。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/4)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(1 g，59%)。LCMS $[M+H^+]$ 439。

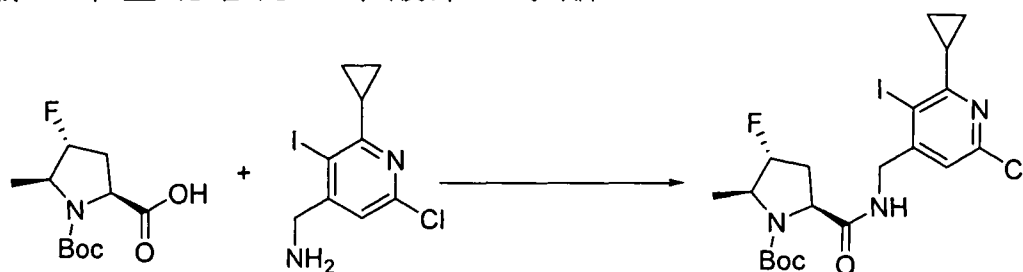
步驟8：製備(6-氯-2-環丙基-3-碘吡啶-4-基)甲胺



在室溫下將2-[(6-氯-2-環丙基-3-碘吡啶-4-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(1 g，2.28 mmol，1.00當量)及水合肼(1.42 g，80%)於甲醇(50 mL)中之溶液攪拌12小時。將所得混合物在真空下濃縮且溶解於乙酸乙酯中。濾除所沈澱之固體，且在真空中濃縮濾液。此產生呈黃色油狀物之標題化合物(400 mg，57%)。LCMS $[M+H^+]$ 309。

步驟9：製備(2*S*,3*R*,5*S*)-5-((6-氯-2-環丙基-3-碘吡啶-4-基)甲基)胺甲酯

基)-3-氟-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



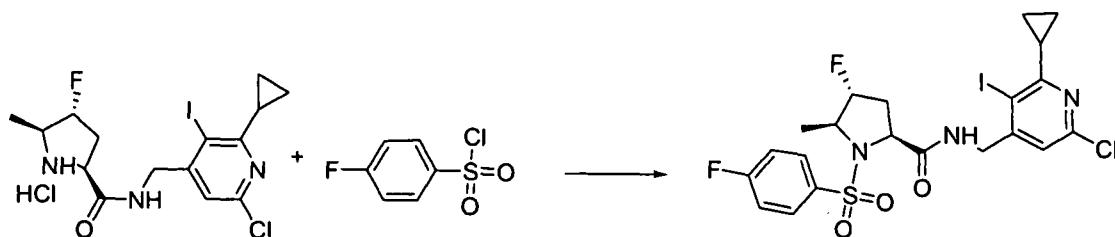
在室溫下將(2*S*,4*R*,5*S*)-1-[(第三丁氧基)羰基]-4-氟-5-甲基吡咯啉-2-甲酸(400 mg, 1.6 mmol, 1.00當量)、HATU(922 mg, 2.42 mmol, 1.50當量)、DIEA(627 mg, 4.85 mmol, 3.00當量)及(6-氯-2-環丙基-3-碘吡啶-4-基)甲胺(499.14 mg, 1.60 mmol, 1.000當量)於*N,N*-二甲基甲醯胺(20 mL)中之混合物攪拌2小時。所得溶液用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(300 mg, 34%)。LCMS [$M+H^+$] 538。

步驟10：製備(2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-((6-氯-2-環丙基-3-碘吡啶-4-基)甲基)-4-氟-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺鹽酸鹽



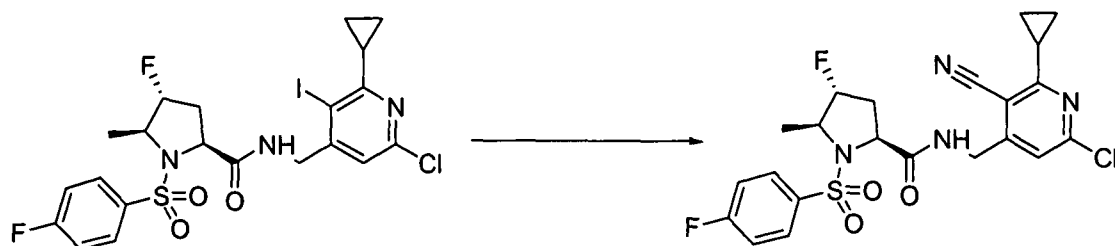
在室溫下將(2*S*,3*R*,5*S*)-5-[[[(6-氯-2-環丙基-3-碘吡啶-4-基)甲基]胺甲醯基]-3-氟-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(300 mg, 0.56 mmol, 1.00當量)及HCl(氣體)(飽和溶液於50 mL 1,4-二噁烷中)之混合物攪拌1小時。在真空下濃縮所得混合物。此產生呈白色固體狀之標題化合物(220 mg, 83%)。LCMS [$M+H^+$] 438。

步驟11：製備(2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-((6-氯-2-環丙基-3-碘吡啶-4-基)甲基)-4-氟-1-(4-氟苯磺醯基)-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺



在室溫下將(2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-[(6-氯-2-環丙基-3-碘吡啶-4-基)甲基]-4-氟-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺鹽酸鹽(150 mg, 0.31 mmol, 1.00當量)、三乙胺(100 mg, 0.99 mmol, 3.00當量)及4-氟苯-1-磺醯氯(124 mg, 0.64 mmol, 2.00當量)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物攪拌2小時。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/1)溶離之矽膠管柱純化, 得到呈白色固體狀之標題化合物(180 mg, 95%)。LCMS [$M+H^+$] 596。

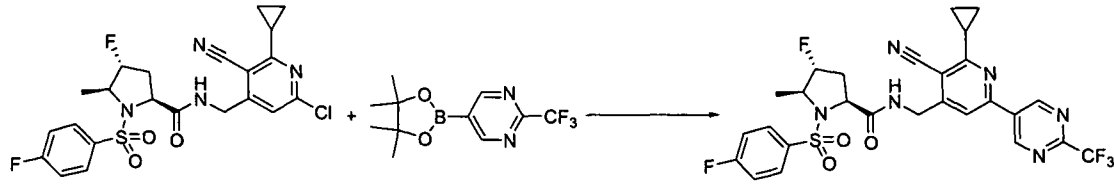
步驟12: 製備(2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-((6-氯-3-氰基-2-環丙基吡啶-4-基)甲基)-4-氟-1-(4-氟苯磺醯基)-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺



在50°C下在 N_2 下將(2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-[(6-氯-2-環丙基-3-碘吡啶-4-基)甲基]-4-氟-1-[(4-氟苯)磺醯基]-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺(450 mg, 0.76 mmol, 1.00當量)、 $Zn(CN)_2$ (80 mg, 0.68 mmol, 0.90當量)、 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (80 mg, 0.08 mmol, 0.10當量)及dppf(130 mg, 0.23 mmol, 0.31當量)於*N,N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之混合物用微波輻射照射1小時。所得溶液用乙酸乙酯稀釋, 用鹽水洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/1)溶離之矽膠管柱純化, 得到呈白色固體狀之標題化合物(200 mg, 54%)。LCMS [$M+H^+$] 495。

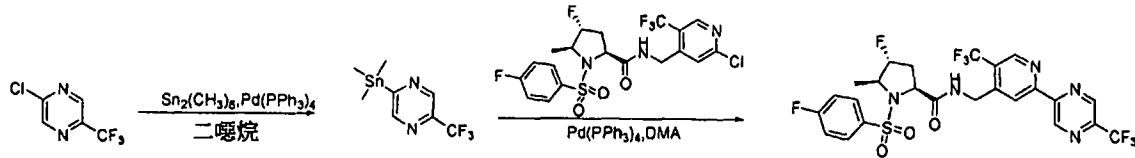
步驟13: 製備(2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-((3-氰基-2-環丙基-6-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-

基)吡啶-4-基)甲基)-4-氟-1-(4-氟苯磺醯基)-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺



在100℃下在N₂下將(2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-[(6-氯-3-氟基-2-環丙基吡啶-4-基)甲基]-4-氟-1-[(4-氟苯)磺醯基]-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺(170 mg, 0.34 mmol, 1.00當量)、5-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶(141 mg, 0.51 mmol, 1.50當量)、Pd(dppf)Cl₂(25 mg, 0.03 mmol, 0.10當量)及碳酸鉀(141 mg, 1.00 mmol, 3.00當量)於1,4-二噁烷(5 mL)中之混合物攪拌2小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加至用乙酸乙酯/石油醚(1/1)溶離之矽膠管柱上。此產生呈白色固體狀之標題化合物(84.7 mg, 41%)。LCMS [M+H⁺] 607。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.60 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 2H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 5.18 - 5.09 (m, 1H), 4.73 (d, *J* = 51 Hz, 1H), 4.56 - 4.49 (m, 1H), 4.31 - 4.25 (m, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.37 - 2.12 (m, 1H), 1.41 - 1.30 (m, 3H), 1.29 - 1.21 (m, 4H)。

實例 112：(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-1-(4-氟苯磺醯基)-5-甲基-*N*-((5-(三氟甲基)-2-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯啉-2-甲醯胺



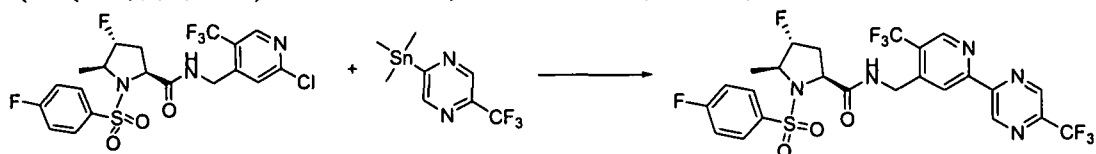
步驟1：製備2-(三氟甲基)-5-(三甲基錫烷基)吡嗪



在100℃下在N₂下將2-氯-5-(三氟甲基)吡嗪(150 mg, 0.82 mmol, 1.00當量)、Pd(PPh₃)₄(236 mg, 0.20 mmol, 0.24當量)及六甲

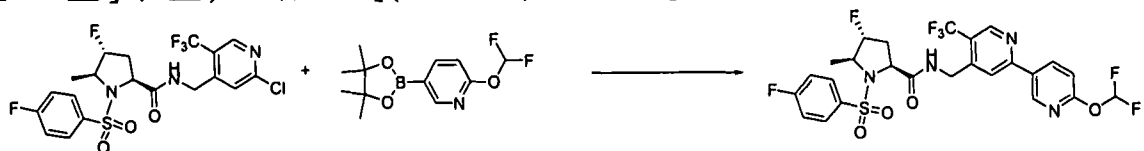
基二錫烷(403 mg, 1.23 mmol, 1.49當量)於二噁烷(5 mL)中之混合物攪拌1小時。濾出固體，且在真空下濃縮所得溶液。此產生呈黑色固體狀之標題化合物(150 mg, 59%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS $[M+H^+]$ 313。

步驟2：製備(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-1-(4-氟苯磺醯基)-5-甲基-*N*-((5-(三氟甲基)-2-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯啉-2-甲醯胺



在氮氣下在150℃下將(2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-[[2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基]-4-氟-1-[(4-氟苯)磺醯基]-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺(180 mg, 0.36 mmol, 1.00當量)、2-(三氟甲基)-5-(三甲基錫烷基)吡嗪(120 mg, 0.38 mmol, 1.06當量)、Pd(PPh₃)₄(70 mg, 0.06 mmol, 0.16當量)於二甲基乙醯胺(5 mL)中之混合物用微波輻射照射1小時。反應物接著利用水淬滅，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(41.7 mg, 19%)。LCMS $[M+H^+]$ 610。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.81 (s, 1H), 8.99 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 8.70 (s, 1H), 7.95 - 7.92 (m, 2H), 7.60 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 4.92 - 4.69 (m, 3H), 4.31 - 4.15 (m, 2H), 2.59 - 2.37 (m, 2H), 1.40 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

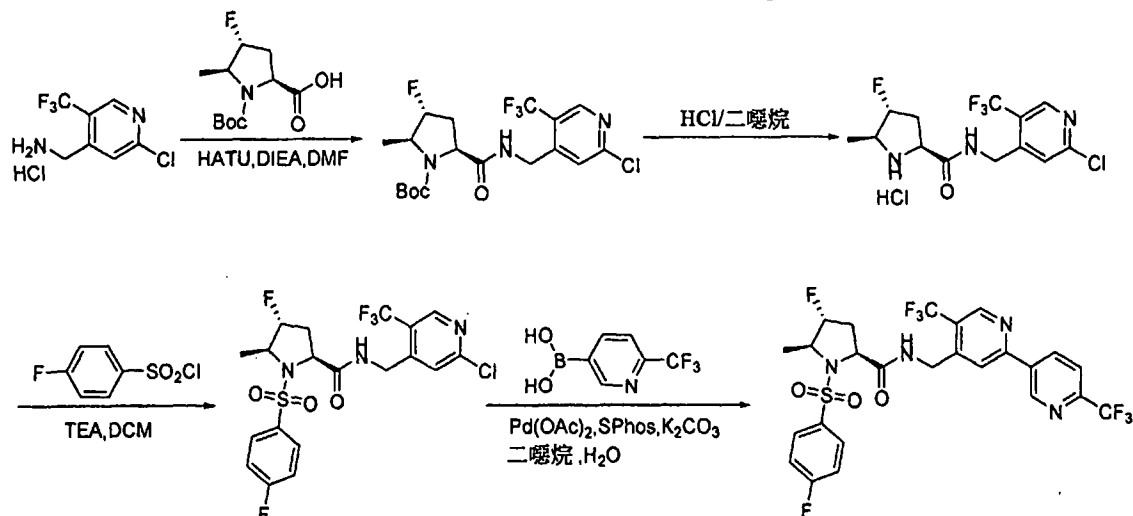
實例114：(2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-[[2-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]-5-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基]-4-氟-1-[(4-氟苯)磺醯基]-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺



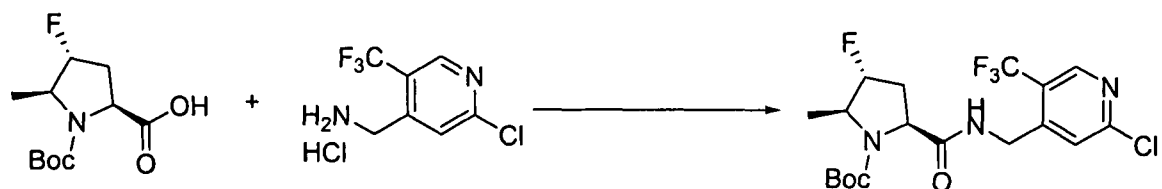
在90℃下在氮氣下將[4-(((2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺醯基]-5-

甲基吡咯啉-2-基]甲醯胺基]甲基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氯鎘(94 mg, 0.18 mmol, 1.00當量)、2-(二氟甲氧基)-5-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶(65 mg, 0.24 mmol, 1.27當量)、Pd(dppf)Cl₂(15 mg, 0.02 mmol, 0.10當量)、碳酸鉀(83 mg, 0.60 mmol, 3.18當量)、1,4-二噁烷(10 mL)及水(1 mL)之混合物攪拌1小時。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/1)溶離之矽膠管柱純化。粗產物(80 mg)藉由製備型HPLC用以下條件純化(2#-分析型HPLC-SHIMADZU(HPLC-10))：管柱，XBridge Shield RP18 OBD管柱，5 μm，19×150 mm；移動相，Waters(0.05% NH₃H₂O)及ACN(在7分鐘中內45.0% ACN至70.0%)；偵測器，UV 220 nm。此產生呈白色固體狀之標題化合物(39.9 mg, 35%)。LCMS [M+H]⁺ 607。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.62 - 8.55 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.3, 4.8 Hz, 2H), 7.76 - 7.51 (m, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.84 - 4.66 (m, 1H), 4.61 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.32 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.15 (dq, *J* = 21.4, 7.1 Hz, 1H), 2.60 (td, *J* = 17.5, 16.7, 7.4 Hz, 1H), 2.44 - 2.21 (m, 1H), 1.39 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

實例115：(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺醯基-5-甲基-*N*-[[5-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-吡啶基]甲基]吡咯啉-2-甲醯胺



步驟1：製備(2*S*,3*R*,5*S*)-5-([2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基)胺甲酯基)-3-氟-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



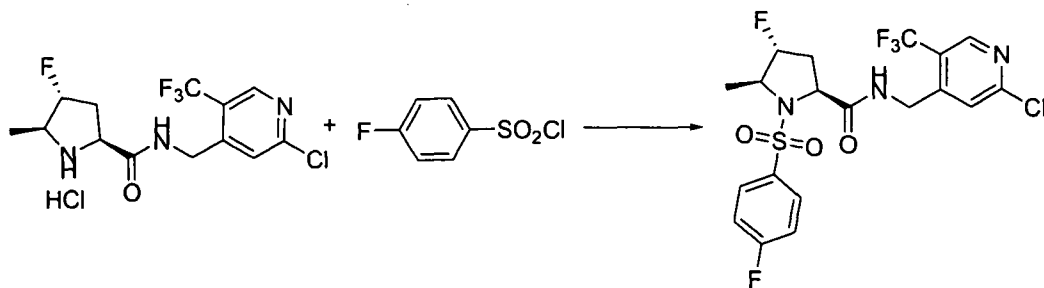
在室溫下將(2*S*,4*R*,5*S*)-1-[(第三丁氧基)羰基]-4-氟-5-甲基吡咯啉-2-甲酸(0.50 g, 2.02 mmol, 1.00當量)、*N,N*-二甲基甲酯胺(6 mL)、DIEA(1.306 g, 10.10 mmol, 1.00當量)、HATU(1.154 g, 3.03 mmol, 1.00當量)及[2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲胺鹽酸鹽(0.55 g, 2.22 mmol, 1.00當量)之混合物攪拌30分鐘。反應物用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用飽和NH₄Cl溶液及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/6)溶離之矽膠管柱純化，得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(760 mg, 78%)。LCMS [M+H⁺] 440。

步驟2：製備(2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-[[2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基]-4-氟-5-甲基吡咯啉-2-甲酯胺鹽酸鹽



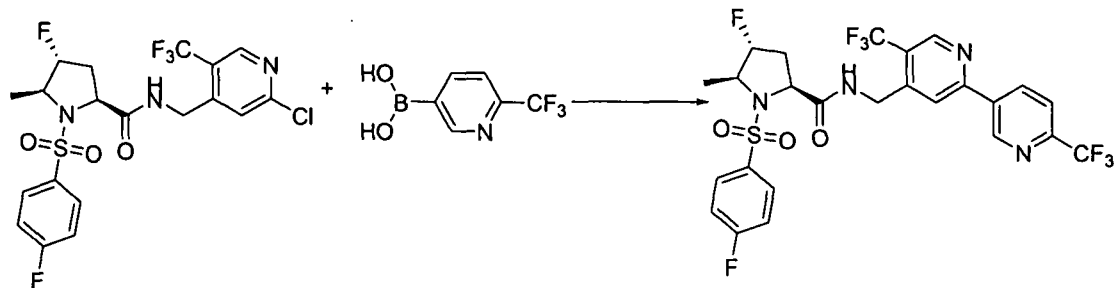
在室溫下將(2*S*,3*R*,5*S*)-5-([2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基)胺甲酯基)-3-氟-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(550 mg, 1.25 mmol, 1.00當量)及4 N HCl於二噁烷(10 mL)中之混合物攪拌隔夜。在真空下濃縮反應物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(450 mg, 96%)。LCMS [M+H⁺] 340。

步驟3：製備(2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-[[2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基]-4-氟-1-[(4-氟苯)磺醯基]-5-甲基吡咯啉-2-甲酯胺



在室溫下將(2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-[[2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基]-4-氟-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺鹽酸鹽(450 mg, 1.19 mmol, 1.00當量)、二氯甲烷(10 mL)、TEA(363.1 mg, 3.58 mmol, 3.00當量)及4-氟苯-1-磺醯氯(350.5 mg, 1.80 mmol, 1.50當量)之混合物攪拌隔夜。反應物用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用飽和NH₄Cl溶液及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(3/5)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(500 mg, 84%)。LCMS [M+H⁺] 498。

步驟4：製備(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺醯基-5-甲基-*N*-[[5-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基-4-吡啶基]甲基]吡咯啉-2-甲醯胺

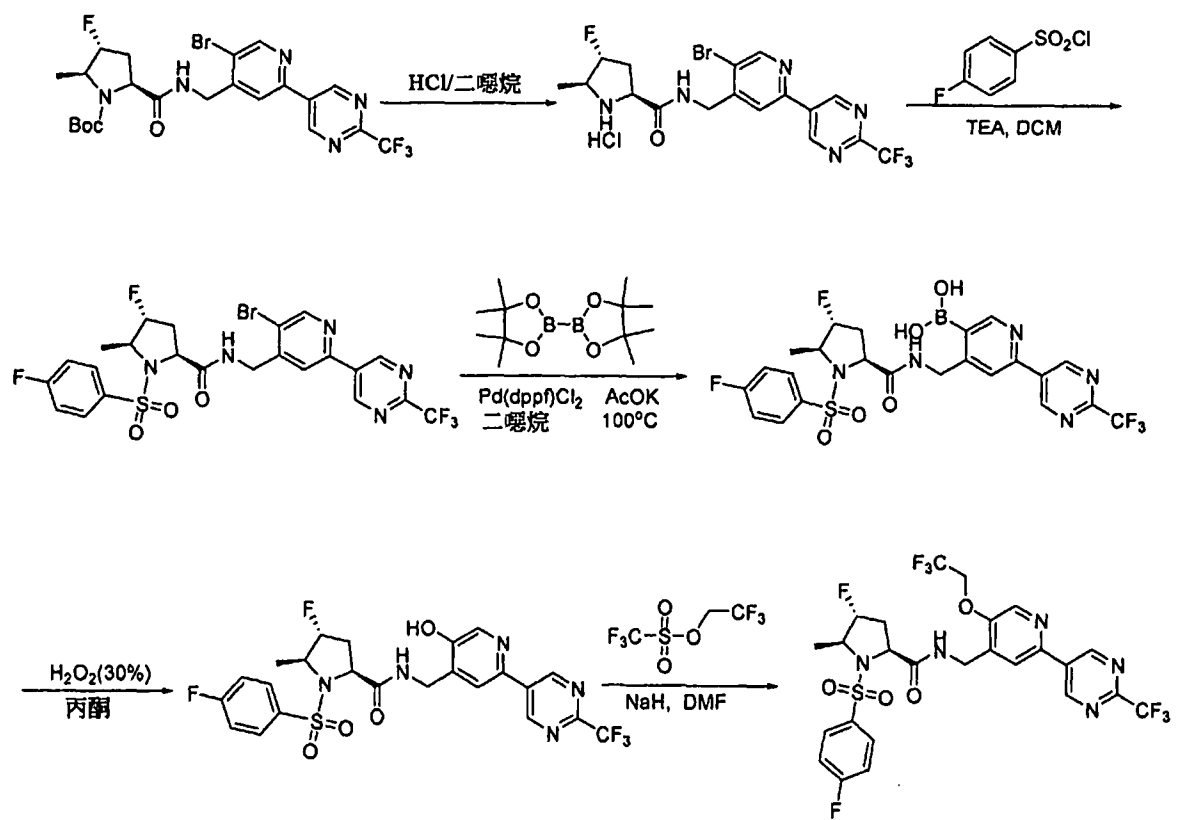


在100℃下在氮氣下將(2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-[[2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基]-4-氟-1-[(4-氟苯)磺醯基]-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺(100 mg, 0.20 mmol, 1.00當量)、二噁烷(5 mL)、水(0.5 mL)、碳酸鉀(83 mg, 0.60 mmol, 2.99當量)、[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]硼酸(78.5 mg, 0.41 mmol, 2.04當量)、Pd(OAc)₂(4.5 mg, 0.02 mmol, 0.10當量)及SPhos(16.5 mg, 0.04 mmol, 0.20當量)之混合物攪拌隔夜。在真空下濃縮反應物。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/4)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(62.9 mg, 51%)。LCMS [M+H⁺]

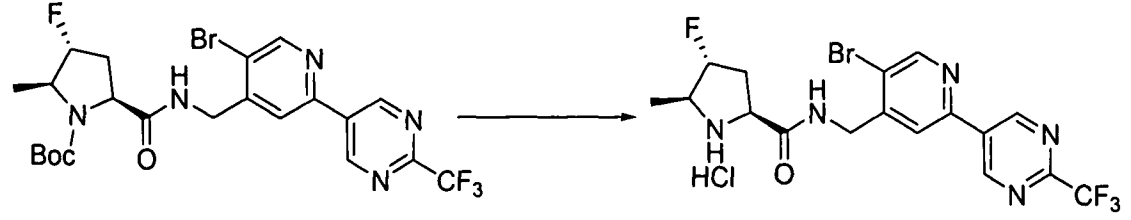
609 ° ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.52 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.73 - 8.71 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 4.4, 2.5 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 5.18 - 5.12 (m, 1H), 4.74 (d, J = 53.7 Hz, 1H), 4.62 - 4.58 (m, 1H), 4.31 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 2.67 - 2.53 (m, 1H), 2.41 - 2.19 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.9 Hz, 3H) °

實例122：

(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-1-(4-氟苯磺醯基)-5-甲基-*N*-((5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯啉-2-甲醯胺



步驟1：製備(2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-((5-溴-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-4-氟-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺鹽酸鹽

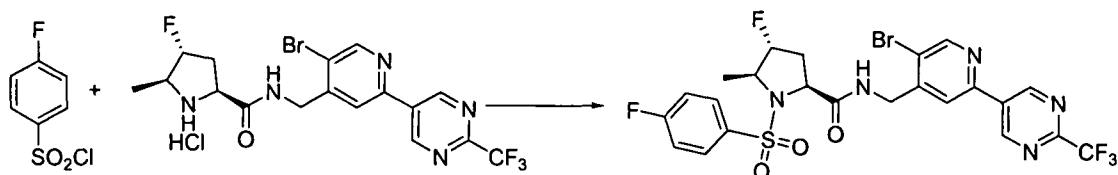


在室溫下將(2*S*,3*R*,5*S*)-5-[[[5-溴-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-



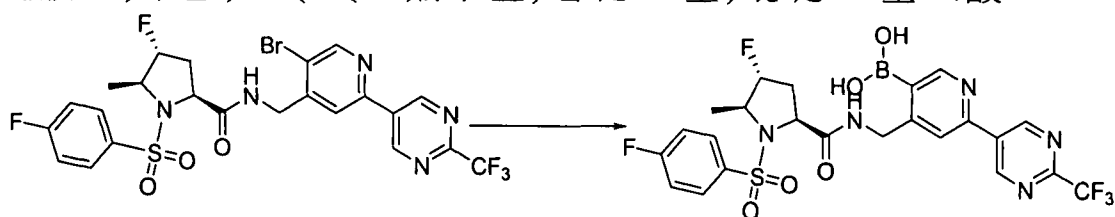
4-基]甲基)胺甲醯基]-3-氟-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(960 mg, 1.70 mmol, 1.00當量)及4 N HCl於二噁烷(20 mL)中之混合物攪拌2小時。在真空下濃縮所得混合物, 得到呈黃色油狀物之標題化合物(0.78 g, 92%)。LCMS $[M+H^+]$ 462。

步驟2: 製備(2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-([5-溴-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-4-氟-1-(4-氟苯磺醯基)-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺



在室溫下將(2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-([5-溴-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-4-氟-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺鹽酸鹽(780 mg, 1.56 mmol, 1.00當量)、TEA(480 mg, 4.74 mmol, 3.03當量)及4-氟苯-1-磺醯氯(370 mg, 1.901 mmol, 1.216當量)於二氯甲烷(30 mL)中之混合物攪拌30分鐘。所得混合物用鹽水洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(3/2)溶離之矽膠管柱純化, 得到呈白色固體狀之標題化合物(550 mg, 57%)。LCMS $[M+H^+]$ 620。

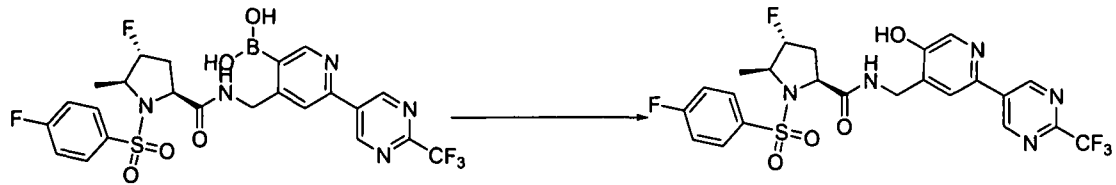
步驟3: 製備40: 4-(((2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-1-(4-氟苯磺醯基)-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺基)甲基)-6-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-3-基硼酸



在100℃下在氮氣下將(2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-([5-溴-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺醯基]-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺(380 mg, 0.61 mmol, 1.00當量)、4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1,3,2-二氧硼啉(312 mg, 1.22 mmol, 2.00當量)、Pd(dppf)Cl₂(50 mg, 0.06 mmol, 0.11當量)及乙酸鉀(121 mg, 1.23

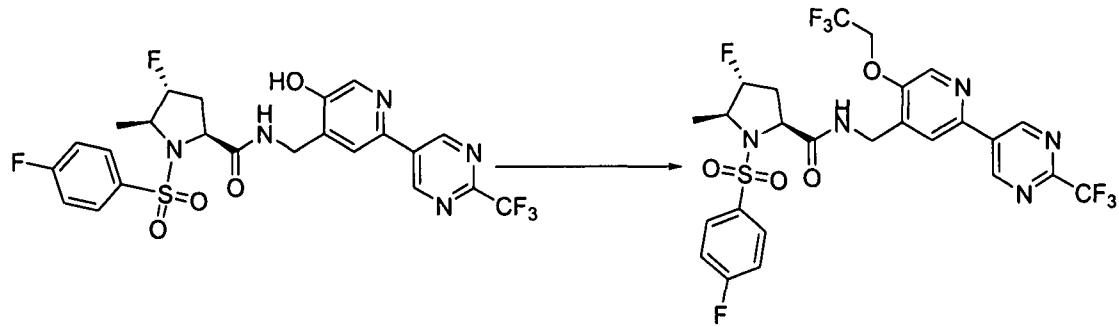
mmol，2.01當量)於二噁烷(8 mL)中之混合物攪拌14小時。反應溶液用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈棕色油狀物之標題化合物(200 mg，56%)。LCMS [M+H⁺] 586。

步驟4：製備(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-1-(4-氟苯磺醯基)-*N*-((5-羥基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺



在室溫下將[4-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺醯基]吡咯啉-2-基]甲醯胺基)甲基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-3-基]硼酸(200 mg，0.35 mmol，1.00當量)及H₂O₂(30%)(4 mL)於丙酮(12 mL)中之溶液攪拌0.5小時。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈棕色固體狀之標題化合物(160 mg)。LCMS [M+H⁺] 558。

步驟5：製備(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-1-(4-氟苯磺醯基)-5-甲基-*N*-((5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯啉-2-甲醯胺

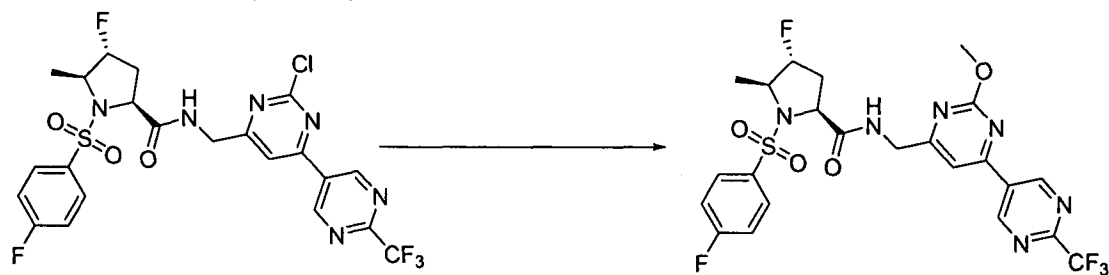


在0℃下在氮氣下將氫化鈉(20 mg，60%於礦物油中，2.90當量)逐份添加至(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺醯基]-*N*-([5-羥基-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺(160 mg，0.28 mmol，1.00當量)於*N,N*-二甲基甲醯胺(8 mL)中之溶液中。將反

應物在0℃下在氮氣下攪拌5分鐘。向上述反應物中添加三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(110 mg, 0.47 mmol, 1.65當量)，且將反應混合物在室溫下再攪拌3小時。反應物利用水淬滅，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(3/2)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(30 mg, 16%)。LCMS $[M+H^+]$ 640。

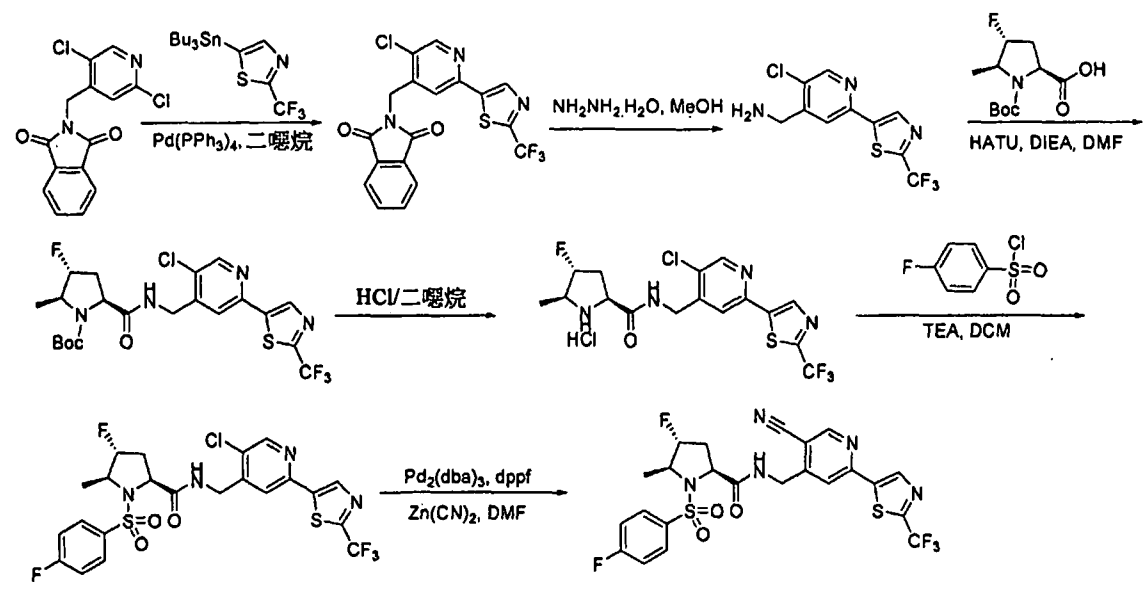
實例126：

(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺醯基-*N*-[[2-甲氧基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基]-5-甲基-吡咯啉-2-甲醯胺

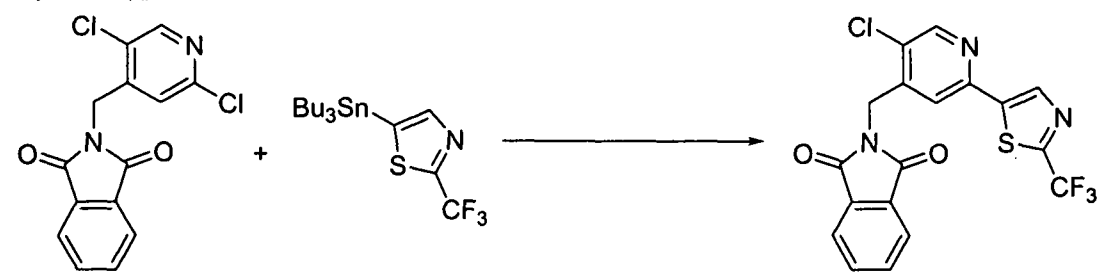


在室溫下將(2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-((2-氯-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺醯基]-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺(40 mg, 0.06 mmol, 1.00當量)及甲醇鈉(5.3 mg, 0.09 mmol, 1.41當量)於甲醇(10 mL)中之混合物攪拌1小時。反應物利用水淬滅，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(2/3)溶離之矽膠管柱純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(25 g, 63%)。LCMS $[M+H^+]$ 573。

實例129：(2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-((5-氰基-2-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)吡啶-4-基)甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯基)磺醯基]-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺

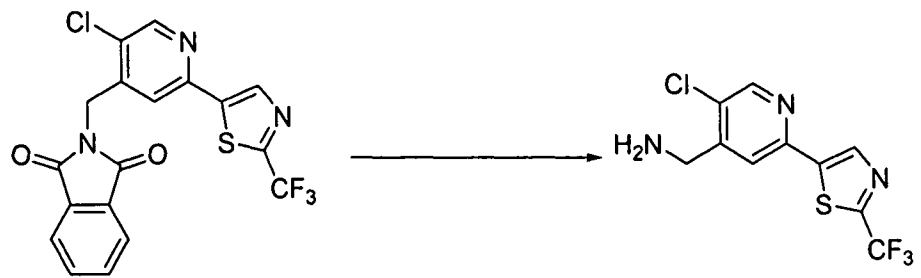


步驟1：製備2-((5-氯-2-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)吡啶-4-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮



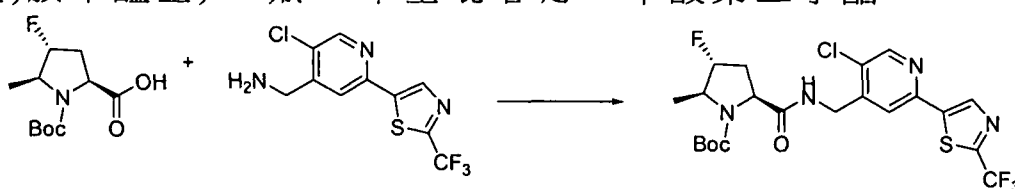
在100℃下在N₂下將2-[(2,5-二氯吡啶-4-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(500.00 mg，1.62 mmol，1.00當量)、5-(三丁基錫烷基)-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑(1.07 g，2.44 mmol，1.50當量)及Pd(PPh₃)₄(190.00 mg，0.16 mmol，0.10當量)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之混合物用微波輻射照射1小時。所得溶液用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用二氯甲烷/乙酸乙酯(1/1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(600 mg，87%)。LCMS [M+H⁺] 424。

步驟2：製備(5-氯-2-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)吡啶-4-基)甲胺



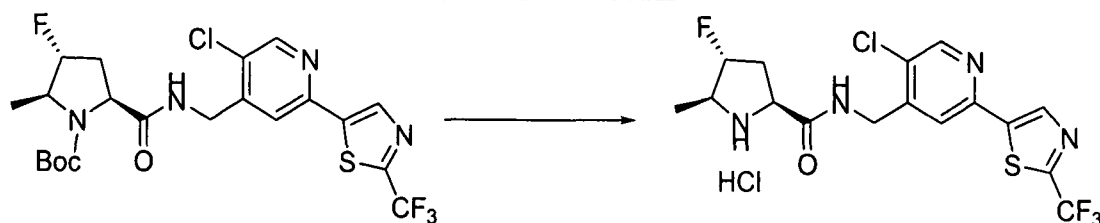
在50°C下在油浴中將2-([5-氯-2-[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]吡啶-4-基]甲基)-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-1,3-二酮(300 mg, 0.70 mmol, 1.00當量)及水合肼(885 mg, 80%)於甲醇(30 mL)中之溶液攪拌2小時。將所得混合物在真空下濃縮且溶解於乙酸乙酯中。濾除所沈澱之固體，且在真空中濃縮濾液。此產生呈黃色油狀物之標題化合物(150 mg, 72%)。LCMS [M+H⁺] 294。

步驟3：製備(2*S*,3*R*,5*S*)-5-(((5-氯-2-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)吡啶-4-基)甲基)胺甲醯基)-3-氟-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將(2*S*,4*R*,5*S*)-1-[(第三丁氧基)羰基]-4-氟-5-甲基吡咯啉-2-甲酸(130.00 mg, 0.52 mmol, 1.00當量)、EDCI(201.58 mg, 1.05 mmol, 2.00當量)、HOBT(142.08 mg, 1.05 mmol, 2.00當量)、三乙胺(159.60 mg, 1.57 mmol, 3.00當量)及[5-氯-2-[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]吡啶-4-基]甲胺(154.41 mg, 0.52 mmol, 1.00當量)於*N,N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之混合物攪拌2小時。所得溶液用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/1)溶離之矽膠管柱純化。此產生呈白色固體狀之標題化合物(120 mg, 44%)。LCMS [M+H⁺] 523。

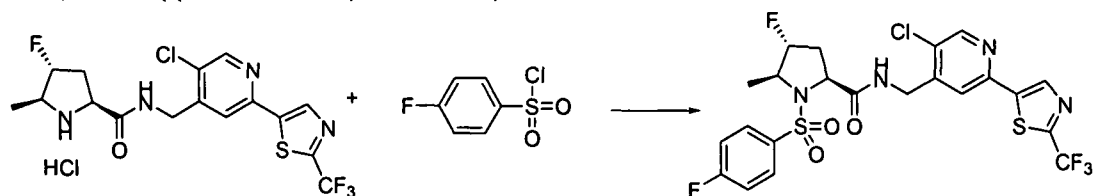
步驟4：製備(2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-((5-氯-2-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)吡啶-4-基)甲基)-4-氟-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺鹽酸鹽



在室溫下將(2*S*,3*R*,5*S*)-5-([5-氯-2-[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]

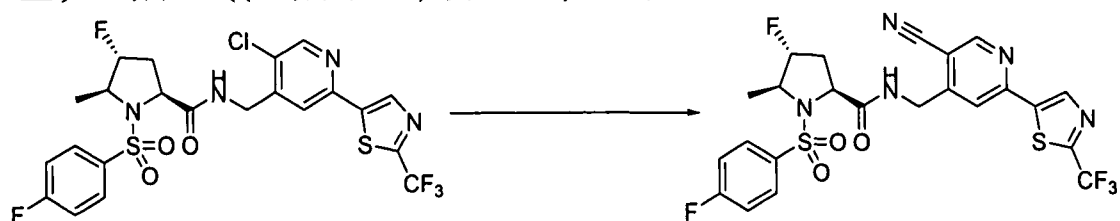
吡啶-4-基]甲基)胺甲鹽基]-3-氟-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(120 mg, 0.23 mmol, 1.00當量)及飽和HCl(氣體)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液攪拌1小時。在真空下濃縮所得混合物, 得到呈白色固體狀之標題化合物(100 mg, 粗物質)。LCMS $[M+H^+]$ 423。

步驟5: 製備(2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-((5-氯-2-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)吡啶-4-基)甲基)-4-氟-1-((4-氟苯基)磺醯基)-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺



在室溫下將4-氟苯-1-磺醯氯(101.69 mg, 0.523 mmol, 2.000當量)、(2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-([5-氯-2-[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]吡啶-4-基]甲基)-4-氟-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺鹽酸鹽(120.00 mg, 0.26 mmol, 1.00當量)及TEA(79.31 mg, 0.78 mmol, 3.00當量)於二氯甲烷(20 mL)中之混合物攪拌2小時。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/1)溶離之矽膠管柱純化, 得到呈白色固體狀之標題化合物(100 mg, 66%)。LCMS $[M+H^+]$ 581。

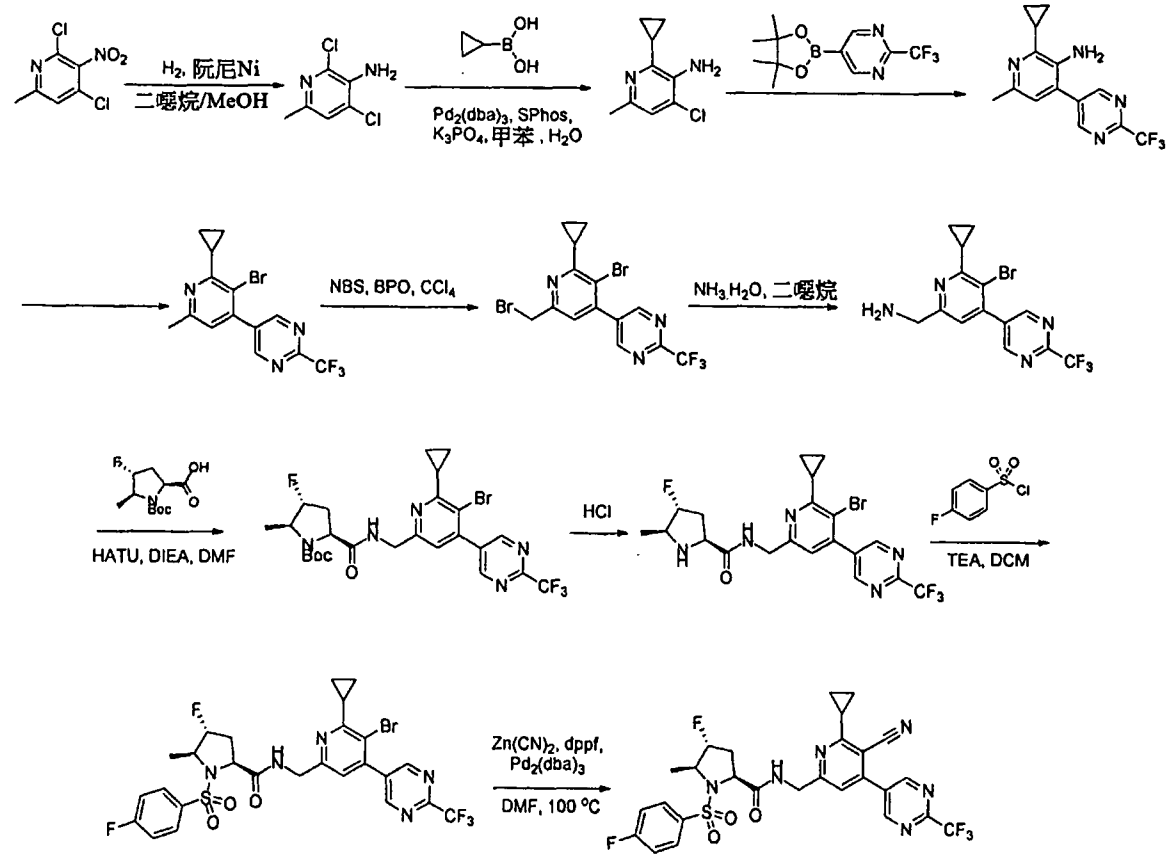
步驟6: 製備(2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-((5-氰基-2-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)吡啶-4-基)甲基)-4-氟-1-((4-氟苯基)磺醯基)-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺



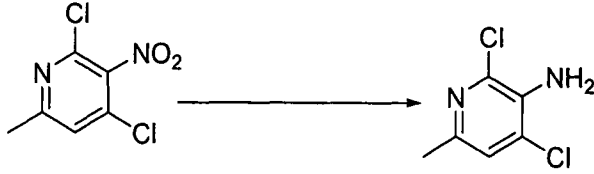
在150°C下在N₂下將(2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-([5-氯-2-[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]吡啶-4-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺醯基]-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺(80.00 mg, 0.14 mmol, 1.00當量)、Zn(CN)₂(24.26 mg, 0.21 mmol, 1.50當量)、dppf(22.82 mg, 0.04 mmol, 0.30當量)及Pd₂(dba)₃·CHCl₃(14.25 mg, 0.01 mmol, 0.10當量)於*N,N*-二甲基甲醯

胺(10 mL)中之混合物用微波輻射照射1小時。所得溶液用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(25.1 mg，32%)。[M+H⁺] 572。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.95 - 7.92 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 2H), 5.20 - 5.14 (m, 1H), 4.82 - 4.69 (d, *J* = 51.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.51 (m, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 1.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

實例142：[5-溴-6-環丙基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲胺



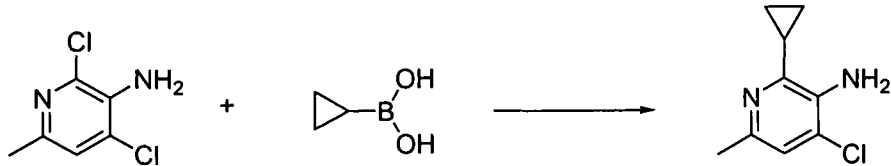
步驟1：製備2,4-二氯-6-甲基吡啶-3-胺



在室溫下在氫氣下將2,4-二氯-6-甲基-3-硝基吡啶(2.0 g，9.66

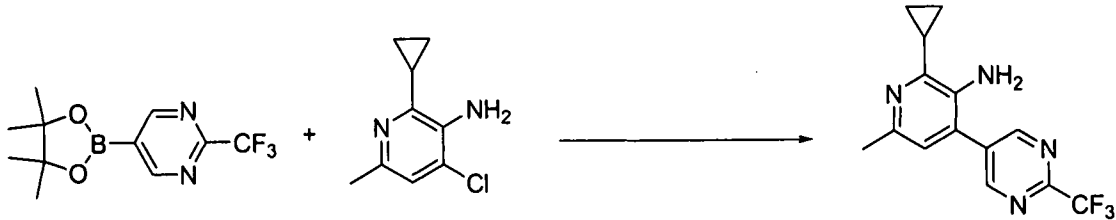
mmol, 1.00當量)、甲醇(40 mL)、1,4-二噁烷(40 mL)及阮尼Ni(500 mg, 5.84 mmol, 0.60當量)之混合物攪拌6小時。將固體濾出, 且在真空下濃縮液體。殘餘物藉由使用乙酸乙酯/石油醚(1/10)之矽膠管柱純化。此產生呈無色油狀物之標題化合物1.6 g(94%)。LCMS $[M+H]^+$ 177。

步驟2: 製備4-氯-2-環丙基-6-甲基吡啶-3-胺



在60°C下在氮氣下將2,4-二氯-6-甲基吡啶-3-胺(1.8 g, 10.17 mmol, 1.00當量)、環丙基硼酸(4.4 g, 51.22 mmol, 5.04當量)、 $Pd_2(dba)_3$ (1.05 g, 1.15 mmol, 0.11當量)、SPhos(833 mg, 2.03 mmol, 0.20當量)、 K_3PO_4 (6.5 g, 30.62 mmol, 3.01當量)、甲苯(80 mL)及水(8 mL)之混合物攪拌12小時。所得溶液用乙酸乙酯稀釋, 用鹽水洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/50)溶離之矽膠管柱純化, 得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(800 mg, 43%)。LCMS $[M+H]^+$ 183。

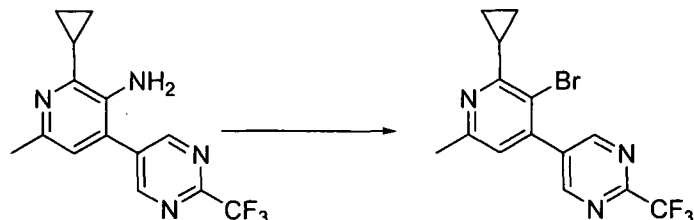
步驟3: 製備2-環丙基-6-甲基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-3-胺



在90°C下在氮氣下將4-氯-2-環丙基-6-甲基吡啶-3-胺(530 mg, 2.90 mmol, 1.00當量)、5-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(1.19 g, 4.34 mmol, 1.50當量)、 $Pd(OAc)_2$ (65 mg, 0.29 mmol, 0.10當量)、SPhos(238 mg, 0.58 mmol, 0.20當量)、碳酸鉀(1.21 g, 8.76 mmol, 3.02當量)、二噁烷(80 mL)及水(8 mL)之混合物攪拌12小

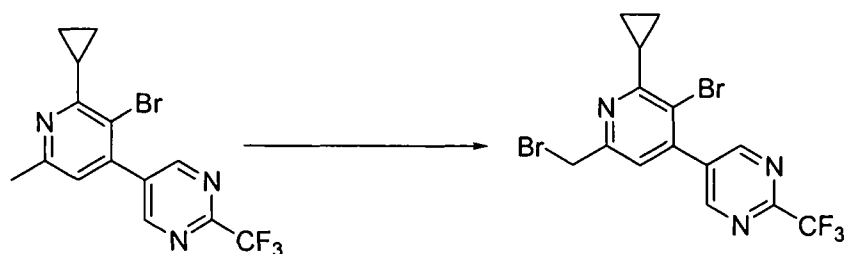
時。所得溶液用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/10)溶離之矽膠管柱純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(700 mg, 82%)。LCMS $[M+H^+]$ 295。

步驟4：製備5-(3-溴-2-環丙基-6-甲基吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)嘧啶



在80°C下將2-環丙基-6-甲基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-3-胺(900 mg, 3.06 mmol, 1.00當量)、CH₃CN(50 mL)、CuBr₂(1.365 g, 6.11 mmol, 2.00當量)及*t*-BuNO₂(473 mg, 4.59 mmol, 1.50當量)之混合物攪拌12小時。所得混合物在真空下濃縮，用鹽水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用二氯甲烷/石油醚(1/2)溶離之矽膠管柱純化，得到呈紅色固體狀之標題化合物(600 mg, 55%)。LCMS $[M+H^+]$ 358。

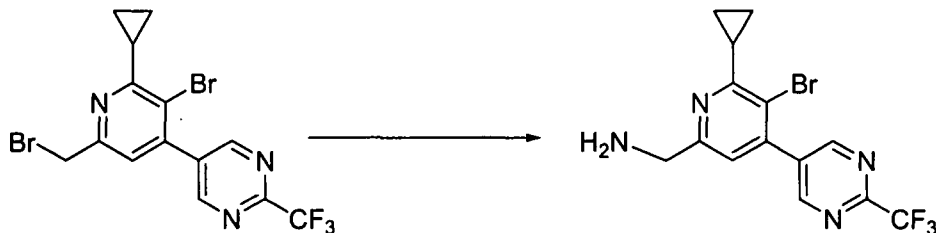
步驟5：製備5-[3-溴-6-(溴甲基)-2-環丙基吡啶-4-基]-2-(三氟甲基)嘧啶



在80°C下在氮氣下將5-(3-溴-2-環丙基-6-甲基吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(550 mg, 1.54 mmol, 1.00當量)、NBS(656 mg, 3.68 mmol, 2.40當量)、CCl₄(20 mL)及BPO(148 mg, 0.58 mmol, 0.38當量)之混合物攪拌48小時。所得混合物在真空下濃縮，用鹽水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃

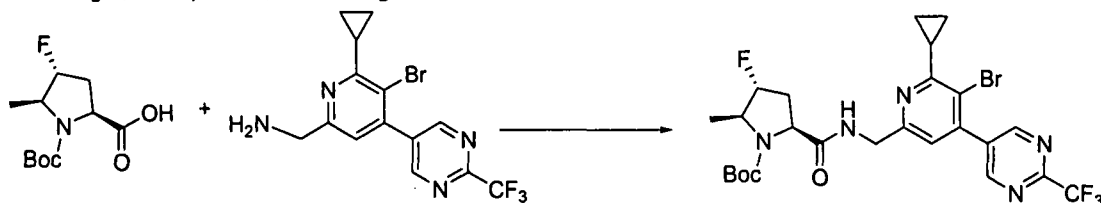
縮。殘餘物藉由用二氯甲烷/石油醚(1/2)溶離之矽膠管柱純化，得到呈棕色油狀物之標題化合物(140 mg，21%)。LCMS $[M+H]^+$ 438。

步驟6：製備[5-溴-6-環丙基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲胺



在室溫下將5-[3-溴-6-(溴甲基)-2-環丙基吡啶-4-基]-2-(三氟甲基)嘧啶(140 mg，0.32 mmol，1.00當量)、二噁烷(20 mL)、氨(5 mL，40%)之混合物攪拌12小時。在真空下濃縮所得混合物，得到呈棕色油狀物之標題化合物(120 mg，粗物質)。LCMS $[M+H]^+$ 373。

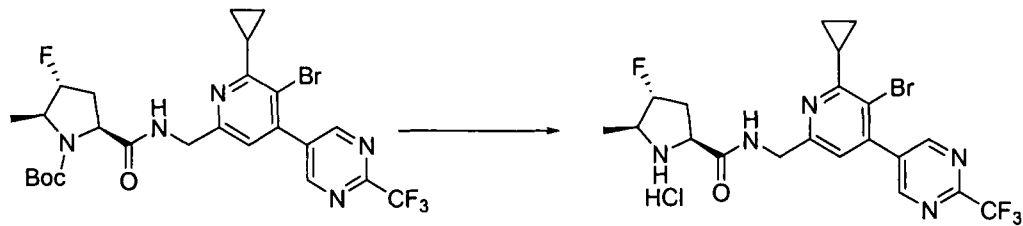
步驟7：製備(2*S*,3*R*,5*S*)-5-[[[5-溴-6-環丙基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基]胺甲醯基]-3-氟-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將(2*S*,4*R*,5*S*)-1-[(第三丁氧基)羰基]-4-氟-5-甲基吡咯啉-2-甲酸(80 mg，0.32 mmol，1.01當量)、HOBT(65 mg，0.48 mmol，1.50當量)、EDC(93 mg，0.60 mmol，1.86當量)、*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)、DIEA(62 mg，0.48 mmol，1.49當量)、[5-溴-6-環丙基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲胺(120 mg，0.32 mmol，1.00當量)之混合物攪拌12小時。所得溶液用鹽水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/己烷(1/2)溶離之矽膠管柱純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(60 mg，31%)。LCMS $[M+H]^+$ 602。

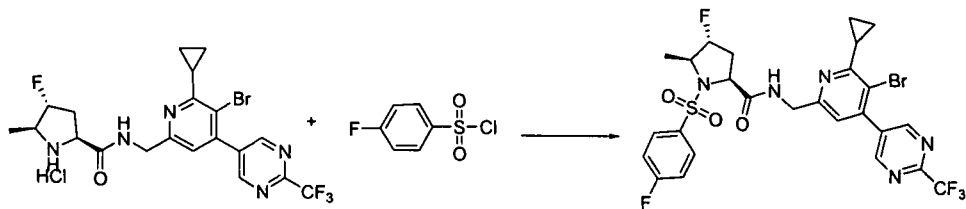
步驟8：製備(2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-[[[5-溴-6-環丙基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]

吡啶-2-基]甲基)-4-氟-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺



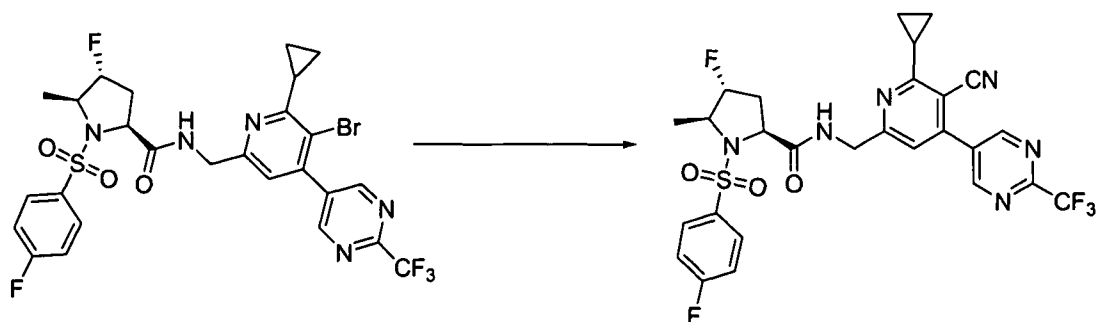
在室溫下將(2*S*,3*R*,5*S*)-5-[[[5-溴-6-環丙基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基)胺甲醯基]-3-氟-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(60 mg, 0.10 mmol, 1.00當量)及4 N HCl於1,4-二噁烷(20 mL)中之混合物攪拌1小時。在真空下濃縮所得溶液，得到呈黃色油狀物之標題化合物(50 mg, 粗物質)。LCMS $[M+H]^+$ 502。

步驟9：製備(2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-[[5-溴-6-環丙基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺醯基]-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺



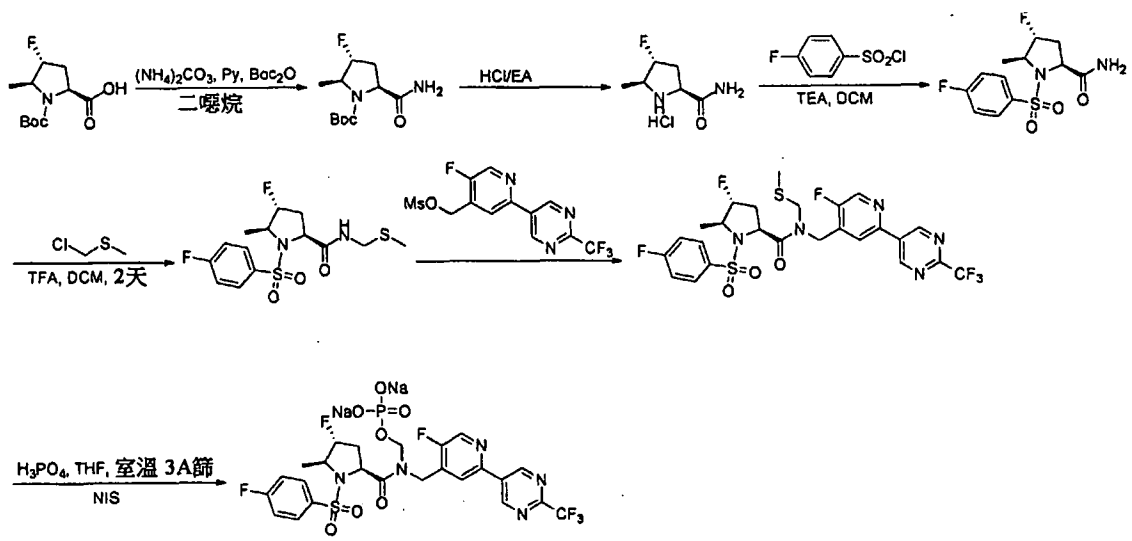
在室溫下將(2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-[[5-溴-6-環丙基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基)-4-氟-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺(50 mg, 0.10 mmol, 1.00當量)、4-氟苯-1-磺醯氯(39 mg, 0.20 mmol, 2.01當量)、二氯甲烷(3 mL)、TEA(30 mg, 0.30 mmol, 2.98當量)之混合物攪拌2小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加至使用乙酸乙酯/己烷(1/2)之製備型TLC上，得到呈黃色油狀物之標題化合物30 mg(46%)。LCMS $[M+H]^+$ 662。

步驟10：製備(2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-[[5-氟基-6-環丙基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺醯基]-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺

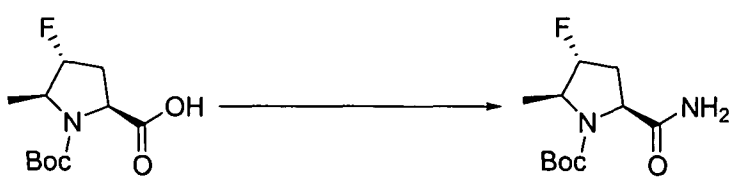


在100℃下在氮氣下將(2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-([5-溴-6-環丙基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺醯基]-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺(30 mg, 0.05 mmol, 1.00當量)、Zn(CN)₂(11 mg, 0.09 mmol, 2.06當量)、Pd₂(dba)₃CHCl₃(9 mg, 0.01 mmol, 0.19當量)、dppf(10 mg, 0.02 mmol, 0.40當量)、*N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)之混合物用微波輻射照射2小時。所得溶液用鹽水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，且在真空下濃縮。將殘餘物施加至使用乙酸乙酯/石油醚(1/2)之矽膠管柱及製備型HPLC上，得到呈白色固體狀之標題化合物(3.6 mg, 13%)。LCMS [M+H⁺] 607。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.20 (s, 2H), 7.90 - 7.86 (m, 2H), 7.68 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 2H), 4.95 - 4.89 (m, 1H), 4.74 (d, *J* = 52.3 Hz, 1H), 4.55 - 4.49 (m, 1H), 4.27 - 4.08 (m, 2H), 2.68 - 2.25 (m, 3H), 1.46 - 1.28 (m, 7H)。

實例157：磷酸((2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-*N*-((5-氟-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-1-((4-氟苯基)磺醯基)-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺基)甲酯鈉

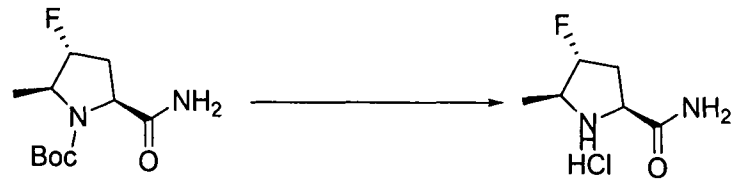


步驟1：製備(2*S*,3*R*,5*S*)-5-胺甲醯基-3-氟-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



在0℃下在氨氣下將(NH₄)₂CO₃(6.1 g，63.48 mmol，1.30當量)逐份添加至(2*S*,4*R*,5*S*)-1-[(第三丁氧基)羰基]-4-氟-5-甲基吡咯啉-2-甲酸(12 g，48.53 mmol，1.00當量)、二噁烷(240 mL)、吡啶(2.4 mL)及Boc₂O(13.8 g，63.23 mmol，1.30當量)之混合物中。在室溫下攪拌所得溶液12小時。所得混合物在真空下濃縮，用乙酸乙酯稀釋，用檸檬酸(20%水溶液)及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。此產生呈淡黃色固體狀之標題化合物(13 g，粗物質)。LCMS [M+H⁺] 247。

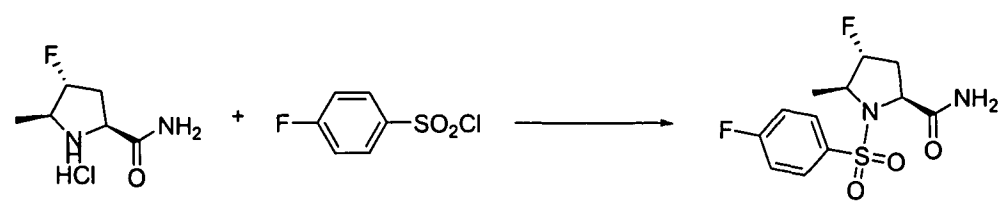
步驟2：製備(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺鹽酸鹽



在室溫下將(2*S*,3*R*,5*S*)-5-胺甲醯基-3-氟-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(13 g，52.78 mmol，1.00當量)及氯化氫(100 mL，1.9 M於乙酸乙酯中)之混合物攪拌12小時。在真空下濃縮所得混合物，得到呈淡

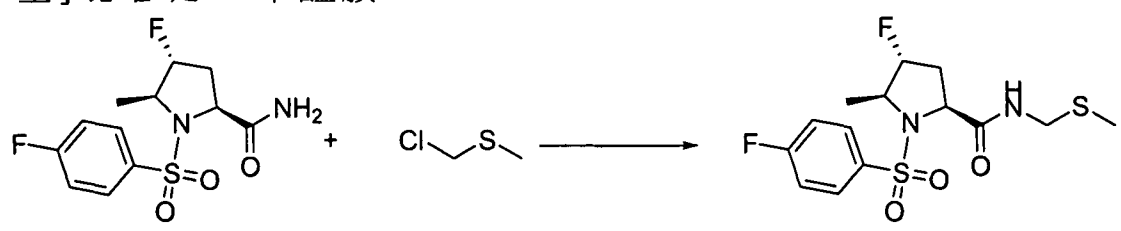
黃色固體狀之標題化合物(10 g，粗物質)。LCMS [M+H⁺] 147。

步驟3：製備(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺醯基]-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺



在室溫下將(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺鹽酸鹽(10.1 g，55.30 mmol，1.00當量)、二氯甲烷(100 mL)、TEA(16.7 g，165.03 mmol，2.98當量)及4-氟苯-1-磺醯氯(16.1 g，82.72 mmol，1.49當量)之混合物攪拌12小時。所得溶液用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用飽和NH₄Cl溶液及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(99/1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(10 g，59%)。LCMS [M+H⁺] 305。

步驟4：製備(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺醯基]-5-甲基-*N*-[(甲基硫基)甲基]吡咯啉-2-甲醯胺

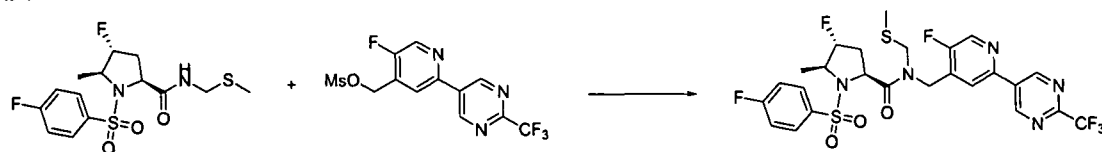


在室溫下將(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺醯基]-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺(10 g，32.86 mmol，1.00當量)、二氯甲烷(10 mL)、三氟乙酸(10 mL)及氯(甲基硫基)甲烷(10 mL，119.38 mmol，3.63當量)之混合物攪拌2天。所得溶液用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/2)溶離之矽膠管柱純化，得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(5.6 g，47%)。LCMS [M+H⁺] 365。

步驟5：製備(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-*N*-([5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘓啶-5-基]吡啶-

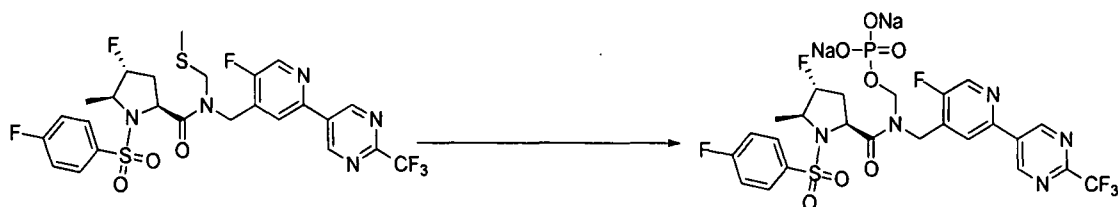


4-基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺醯基]-5-甲基-N-[(甲基硫基)甲基]吡咯啉-2-甲醯胺



在-5℃下在氮氣下將氫化鈉(1.02 g, 60%於礦物油中, 3.00當量)逐份添加至(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺醯基]-5-甲基-N-[(甲基硫基)甲基]吡咯啉-2-甲醯胺(3.1 g, 8.50 mmol, 1.00當量)及四氫呋喃(600 mL)之混合物中。在-5℃下攪拌所得混合物1小時。在-5℃下逐份添加NaI(1.7 g, 11.34 mmol, 1.33當量), 且接著在-5℃下經90分鐘在攪拌下逐滴添加含甲磺酸[5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲酯(3.9 g, 11.10 mmol, 1.30當量)之100 mL THF。使所得溶液在攪拌下在室溫下再反應12小時。反應物利用水淬滅, 用乙酸乙酯萃取, 用鹽水洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 且在真空下濃縮。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/4)溶離之矽膠管柱純化。將所收集之溶離份在真空下濃縮, 且藉由急驟製備型HPLC用以下條件再純化: 管柱, C18矽膠; 移動相, 在30分鐘內CH₃CN/水=5%增加至CH₃CN/水=95%; 偵測器, UV 254 nm。此產生呈白色固體狀之標題化合物(300 mg, 6%)。LCMS [M+H⁺] 620。

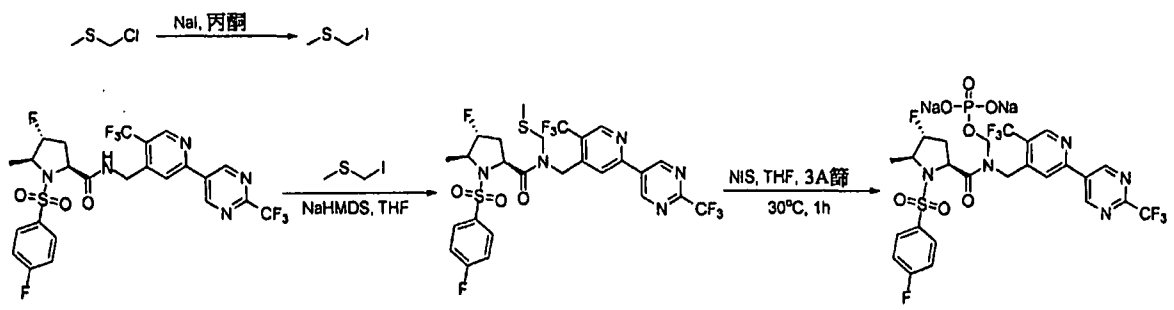
步驟6: 製備磷酸((2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-N-((5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基)甲基)-1-((4-氟苯基)磺醯基)-5-甲基吡咯啉-2-甲醯胺基)甲酯鈉



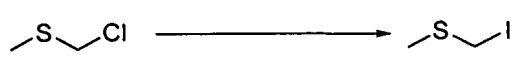
在室溫下將(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-N-([5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺醯基]-5-甲基-N-[(甲基硫基)甲基]吡咯

啖-2-甲醯胺(330 mg, 0.53 mmol, 1.00當量)、四氫呋喃(20 mL)、 H_3PO_4 (1.60 g, 16.32 mmol, 30.65當量)及3A篩之混合物攪拌15分鐘。在 0°C 下一次性添加NIS(240 mg, 1.06 mmol, 2.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液1小時，且用20 mL甲醇稀釋。濾出固體，且濾液利用1 N $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 淬滅。溶液之pH值用固體碳酸鈉調節至10。將固體濾出，且在真空下濃縮液體。殘餘物藉由急驟製備型HPLC用以下條件純化：管柱，C18矽膠；移動相，在30分鐘內甲醇/ H_2O =0增加至甲醇/ H_2O =100；偵測器，UV 254 nm。將溶離份濃縮且凍乾至乾燥，以得到呈灰白色固體之鈉鹽(300 mg, 84%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}^+]$ 670。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 9.63 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.9, 5.0\text{ Hz}$, 2H), 7.37 (t, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 5.77 (dd, $J = 10.7, 8.1\text{ Hz}$, 1H), 5.29 - 5.15 (m, 3H), 5.19 - 4.78 (m, 2H), 4.05 - 3.95 (m, 1H), 2.90 - 2.79 (m, 1H), 2.41 - 2.23 (m, 1H), 1.32 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 3H)。

實例 158：磷酸((2S,4R,5S)-4-氟-1-((4-氟苯基)磺醯基)-5-甲基-N-((5-(三氟甲基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯啶-2-甲醯胺基)甲酯鈉



步驟1：製備碘(甲基硫基)甲烷

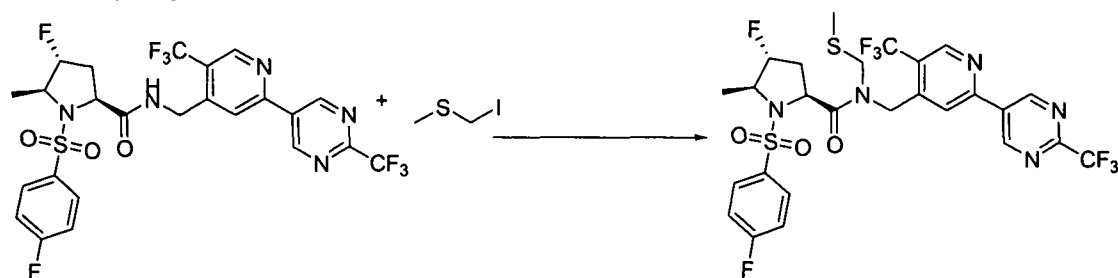


在室溫下在暗室中將氯(甲基硫基)甲烷(1.5 g, 15.53 mmol, 1.00當量)及NaI(2.6 g, 17.35 mmol, 1.12當量)於丙酮(20 mL)中之混合物



攪拌12小時。所得混合物用水稀釋，用乙醚萃取，用5% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下在20℃以下濃縮。此產生呈黃色油狀物之標題化合物(2.5 g，粗物質)，其儘可能新鮮地用於下一步驟。

步驟2：製備(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺醯基]-5-甲基-*N*-[(甲基硫基)甲基]-*N*-[[5-(三氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]吡咯啉-2-甲醯胺

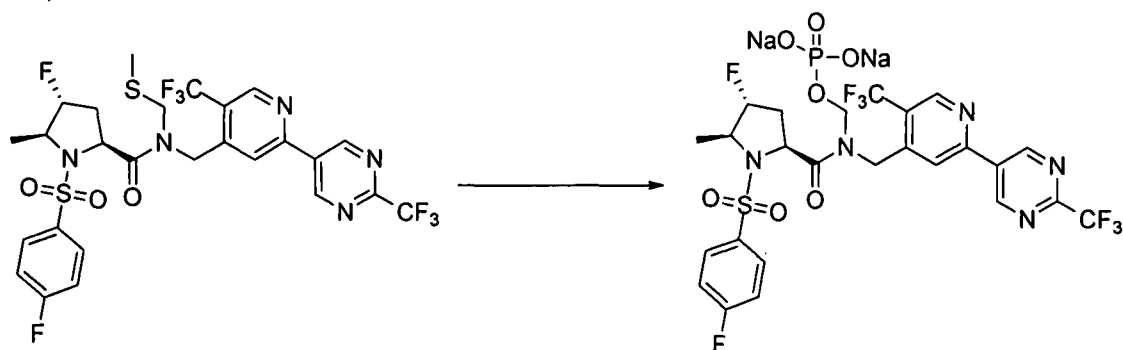


在-78℃下在氮氣下將NaHMDS(2.46 mL，2 M於THF中，3.00當量)逐滴添加至(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺醯基]-5-甲基-*N*-[[5-(三氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]吡咯啉-2-甲醯胺(1.0 g，1.64 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(150 mL)中之溶液。在-78℃下攪拌所得溶液30分鐘。在-78℃下向此溶液中逐滴添加碘(甲基硫基)甲烷(2.5 g，13.30 mmol，8.10當量)。在室溫下攪拌所得溶液12小時。

反應物接著利用水淬滅，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物首先藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/4)溶離之矽膠管柱純化。所得產物接著藉由急驟製備型HPLC用以下條件再純化：管柱，C18矽膠；移動相，在30分鐘內 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (10 mmol/L NH_4HCO_3)=5% 增加至 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (10 mmol/L NH_4HCO_3)=95%；偵測器，UV 254 nm。此產生呈白色固體狀之標題化合物(500 mg，46%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}^+]$ 670。

步驟3：製備磷酸((2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-1-((4-氟苯基)磺醯基)-5-甲基-*N*-((5-(三氟甲基)-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯啉-2-甲

鹽胺基)甲酯鈉



在室溫下將(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺基]-5-甲基-*N*-[(甲基硫基)甲基]-*N*-[[5-(三氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]吡咯啉-2-甲鹽胺(420 mg, 0.63 mmol, 1.00當量)、H₃PO₄(1.88 g, 19.19 mmol, 30.59當量)及3A篩於四氫呋喃(35 mL)中之混合物攪拌15分鐘。在室溫下一次性添加NIS(282 mg, 1.25 mmol, 2.00當量)。在30℃下攪拌所得溶液1小時。所得溶液用35 mL甲醇稀釋。濾出固體。反應物接著利用5% Na₂S₂O₃淬滅。溶液之pH值用固體碳酸鈉調節至10。濾出固體。在真空下濃縮所得濾液。粗產物藉由急驟製備型HPLC用以下條件純化：管柱，C18矽膠；移動相，在30分鐘內甲醇/H₂O=0%增加至甲醇/H₂O=100；偵測器，UV 254 nm。在15%下所收集之溶離份在真空下濃縮且接著凍乾至乾燥，以得到呈白色固體狀之鈉鹽(229 mg, 51%)。LCMS [M+H⁺] 720。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9.73 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.16 - 8.04 (m, 2H), 7.41 - 7.28 (m, 2H), 5.82 (dd, *J* = 11.1, 6.6 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H), 5.29 - 5.16 (m, 2H), 4.98 - 4.75 (m, 2H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 2.91 - 2.78 (m, 1H), 2.38 - 2.15 (m, 1H), 1.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

例示化合物之IC₅₀測定

化合物對人類及大鼠TRPA1通道之IC₅₀(有效濃度)使用FLIPR Tetra儀器測定。將表現TRPA1之CHO細胞接種至384孔盤中，在37℃下培育隔夜，且在37℃下歷經1小時接著在室溫下歷經15分鐘加載BD

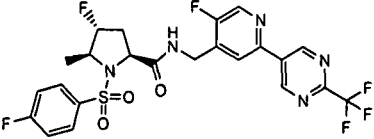
鈣指示劑染料。分析緩衝液為漢克氏平衡鹽溶液(Hank's Balanced Salt Solution，HBSS)，其含有20 mM HEPES (pH再調節至7.4)以及0.02% BSA。

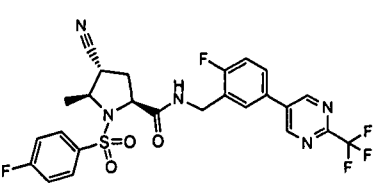
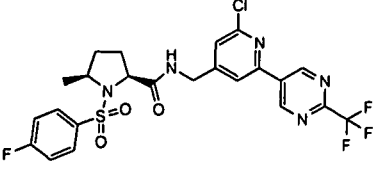
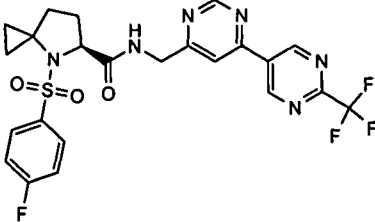
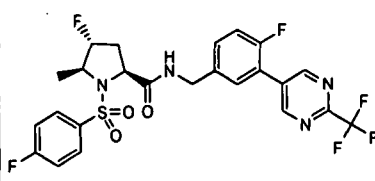
在染料負載及盤冷卻之後，化合物使用FLIPR Tetra添加至細胞中。盤接著與化合物一起在室溫下培育20分鐘，隨後添加促效劑。在此培育之後，添加約EC80濃度之桂皮醛(75 μ M對於人類TRPA1，及45 μ m對於大鼠TRPA1)以活化通道，且測量桂皮醛誘導之鈣內流的阻斷。

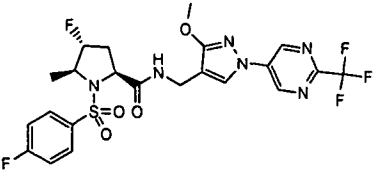
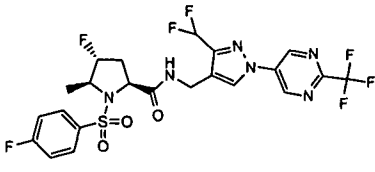
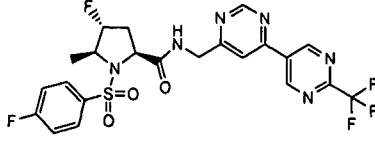
IC50用標準希爾函數(Hill function)擬合，保持希爾係數(n)固定於1.5。固定希爾係數通常將減少IC50測定之變異性。個別地檢查IC50以確保在驗證結果之前正確地設定「最小值(MIN)」及「最大值(MAX)」點。

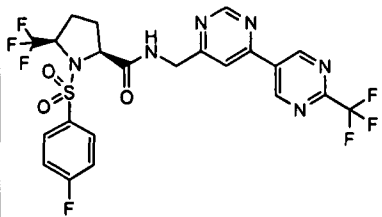
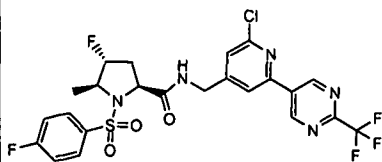
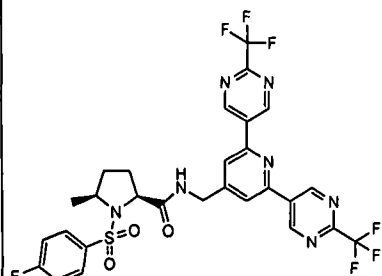
下表2中展示上述實例1至4、59、68、71、78、93、94、100、102、103、104、112、114、115、122、126、129、142、157、158之化合物以及使用上述程序製備或經由商業來源購買之其他化合物，以及所選化合物之hTRPA1 IC₅₀(微莫耳)及質子NMR資料。

表2.

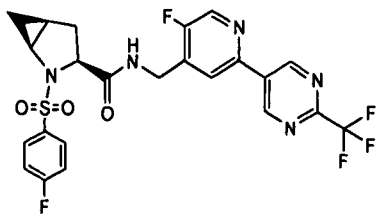
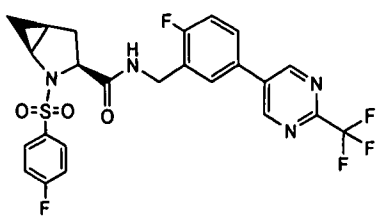
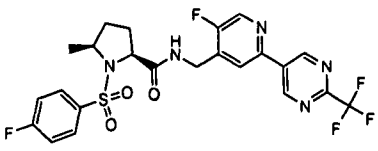
實例	結構	名稱	hTRPA1 CHO Ca2+ AUC EVO (IC50)	¹ H NMR	LCMS
1.		(2S,4R,5S)-4- 氟-1-(4- 氟 苯 基)磺醯基-N- [[5- 氟 -2-[2- (三氟甲基)嘧 啉-5-基]-4-吡 啶基]甲基]-5- 甲基-吡咯啉- 2-甲磺胺	0.00191	¹ HNMR(300 MHz, CDCl ₃) δ 9.59 (s, 2H), 8.58 - 8.53 (s, 1H), 8.32 - 8.30 (m, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 4.88 - 4.63 (m, 3H), 4.28 - 4.22 (m, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 1H), 3.29 - 3.27 (s, 1H), 2.44 - 2.17 (m, 2H), 1.34 - 1.32 (m,	560

2.		(2S,4R,5S)-4- 氟基 -1-(4- 氟 苯基)磺酰基- N-[[2-氟-5-[2- (三氟甲基)嘧 啶-5-基]苯基] 甲基]-5-甲基- 吡咯啉-2-甲 酰胺	0.00746	H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.12 (s, 2H), 7.94 - 7.90 (m, 2H), 7.72 - 7.70 (m, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 4H), 4.79 - 4.74 (m, 1H), 4.64 - 4.58 (m, 1H), 4.32 - 4.29 (m, 1H), 3.82 - 3.79 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 2.81 - 2.63 (m, 2H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 1.58 (s, 3H)。	566
3.		(2S,5S)-N-[[2- 氯-6-[2-(三氟 甲基)嘧啶-5- 基]-4-吡啶基] 甲基]-1-(4-氟 苯基)磺酰基- 5-甲基-吡咯 啉-2-甲酰胺	0.00112	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.56 (s, 2H), 7.94 - 7.91 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 4.94 - 4.90 (m, 1H), 4.44 - 4.40 (s, 1H), 4.19 - 4.16 (s, 1H), 3.75 - 3.70 (s, 1H), 2.21 - 2.18 (m, 1H), 1.77 - 1.68 (s, 2H), 1.56 - 1.49 (m, 4H)	558.2
4.		(5S)-4-(4-氟苯 基)磺酰基-N- [[6-[2-(三氟甲 基)嘧啶-5-基] 嘧啶-4-基]甲 基]-4-氮杂螺 [2.4]庚烷-5-甲 酰胺	0.0712	¹ H NMR(400 MHz, MeOD) δ 9.69 (s, 2H), 9.32 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 2H), 7.53 - 7.52 (m, 1H), 7.35 - 7.30 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.13 - 5.07 (m, 1H), 4.54 - 4.48 (m, 2H), 2.40 - 2.29 (m, 2H), 2.15 - 2.10 (m, 1H), 1.28 - 1.17 (m, 2H), 0.97 - 0.88 (m, 2H), 0.62 - 0.57 (m, 1H)	549
5.		(2S,4R,5S)-4- 氟 -1-(4- 氟 苯 基)磺酰基-N- [[4- 氟 -3-[2- (三氟甲基)嘧 啶-5-基]苯基] 甲基]-5-甲基- 吡咯啉-2-甲	0.00377	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.16 (s, 2H), 7.86 - 7.79 (m, 2H), 7.59 - 7.56 (m, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 3H), 4.84 - 4.46 (m, 2H), 4.45 -	559

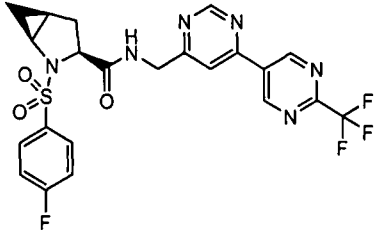
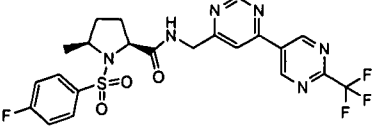
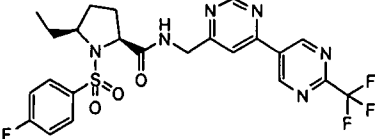
		醯胺		4.39 (m, 1H), 4.26 - 4.22 (m, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 2.51 - 2.25 (m, 2H), 1.32 (s, 3H)。	
6.		(2S,4R,5S)-4- 氟 -1-(4- 氟 苯 基)磺醯基-N- [[3-甲氧基-1- [2-(三氟甲基) 吡啶-5-基]吡 啶 -4- 基] 甲 基]-5-甲基-吡 咯 啶 -2- 甲 醯 胺	0.00962	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.10 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 2H), 7.23 - 7.20 (m, 3H), 4.78 - 4.51 (m, 2H), 4.25 - 4.03 (m, 6H), 2.59 - 2.16 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。	561.2
7.		(2S,4R,5S)-N- [[3-(二 氟 甲 基)-1-[2-(三氟 甲基)吡啶-5- 基]吡啶-4-基] 甲基]-4- 氟 -1- (4- 氟 苯 基)磺 醯 基 -5- 甲 基 - 吡 咯 啶 -2- 甲 醯 胺	0.0262	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.31 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 2H), 7.29 - 7.14 (m, 3H), 7.01 - 6.65 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.93 - 4.84 (dd, J ₁ = 9 Hz, J ₂ = 9 Hz, 1H), 4.79 - 4.61 (dd, J ₁ = 3 Hz, J ₂ = 3 Hz, 1H), 4.46 - 4.39 (dd, J ₁ = 3 Hz, J ₂ = 6 Hz, 1H), 4.24 - 4.18 (m, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.35 - 2.17 (m, 1H), 1.38 - 1.36 (d, J = 6 Hz, 3H)。	581.2
8.		(2S,4R,5S)-4- 氟 -1-(4- 氟 苯 基)磺醯基-5- 甲基-N-[[6-[2- (三氟甲基)吡 啶-5-基]吡啶- 4-基]甲基]吡 咯 啶 -2- 甲 醯 胺	0.0173	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.70 (s, 2H), 9.32 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.95 - 7.92 (s, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 2H), 5.07 (s, 1H), 4.82 - 4.69 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.55 - 4.40 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 2.63 - 2.62 (m, 1H), 2.40 - 2.15 (m, 1H), 1.44 - 1.43 (m, 3H)	543.2

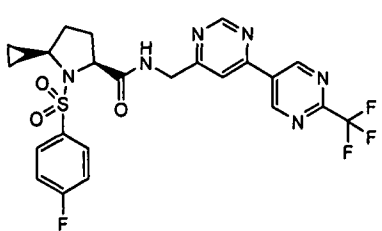
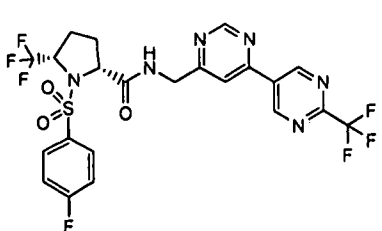
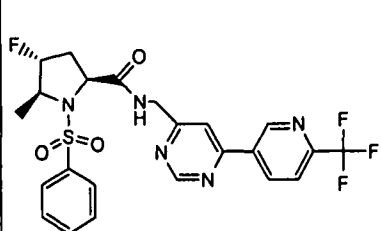
9.		(2S,5R)-1-(4- 氟苯基)磺醯 基-5-(三氟甲 基)-N-[[6-[2- (三氟甲基)吡 啶-5-基]吡啶- 4-基]甲基]吡 咯啶-2-甲醯 胺	0.0422	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.67 (s, 2H), 9.34 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.82 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 2H), 7.56 - 7.41 (m, 2H), 4.68 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.63 - 4.42 (m, 2H), 4.25 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.14 (s, 1H), 2.08 - 1.91 (m, 2H), 1.65 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H)。	579.2
10.		(2S,4R,5S)-N- [[2- 氯 -6-[2- (三氟甲基)吡 啶-5-基]-4-吡 啶基]甲基]-4- 氟-1-(4- 氟 苯 基)磺醯基-5- 甲基-吡咯啶- 2-甲醯胺	0.00226	¹ HNMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.57 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 4.95 - 4.87 (m, 1H), 4.81 - 4.80 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1H), 4.64 - 4.63 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1H), 4.42 - 4.24 (m, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 2.59 - 2.50 (m, 1H), 2.42 - 2.22 (m, 1H), 1.37 - 1.35 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 3H)	
11.		(2S,5S)-N- [[2,6- 雙[2-(三 氟甲基)吡啶- 5-基]-4-吡啶 基]甲基]-1-(4- 氟苯基)磺醯 基-5-甲基-吡 咯啶-2-甲醯 胺	0.00317	¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.65 (s, 4H), 8.03 (s, 2H), 7.96 - 7.92 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 5.17 - 5.11 (m, 1H), 4.50 - 4.46 (m, 1H), 4.22 - 4.19 (m, 1H), 3.76 - 3.72 (m, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 1.87 - 1.80 (m, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.69 - 1.62 (m, 1H), 1.58 - 1.51 (m, 3H)	670.2

12.		(2S,4R,5S)-N-[[5-氯-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-吡咯啉-2-甲酰胺	0.00294	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.62 (s, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91-7.94 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 5.06-5.00 (m, 1H), 4.75 (d, J = 52.8 Hz, 1H), 4.49-4.43 (m, 1H), 4.32 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.17-4.07 (m, 1H), 2.67-2.57 (m, 1H), 2.37-2.20 (m, 1H), 1.27 (s, 3H)。	576.1
13.		(1S,3S,5S)-2-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺	0.023	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.65 (d, J = 0.5 Hz, 2H), 8.74 (dd, J = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 8.69 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 8.09 - 7.97 (m, 2H), 7.58 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 4.55 (dd, J = 10.9, 2.4 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 9.7, 6.1 Hz, 2H), 3.68 (ddd, J = 7.1, 5.8, 2.6 Hz, 1H), 1.97 (dd, J = 13.2, 2.4 Hz, 1H), 1.69 - 1.52 (m, 1H), 1.34 (dq, J = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 0.71 (dt, J = 9.2, 6.8 Hz, 1H), 0.55 (ddd, J = 6.2, 4.8, 2.6 Hz, 1H)。	522.2
14.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]-5-甲基-吡咯啉-2-甲酰胺	0.00214	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.15 (s, 2H), 7.90 - 7.83 (m, 3H), 7.57 - 7.54 (m, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.02 (m, 2H), 4.90 - 4.79 (m, 1H), 4.78 - 4.53 (m, 2H), 4.28 - 4.24 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 2.61 - 2.51 (m,	549

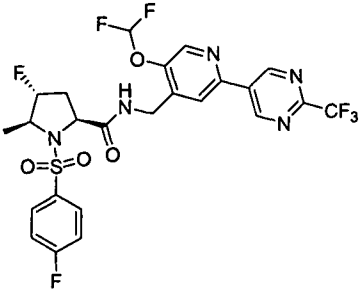
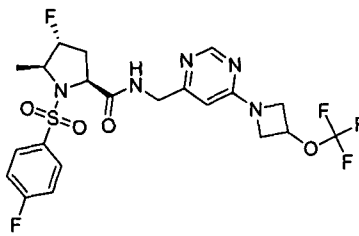
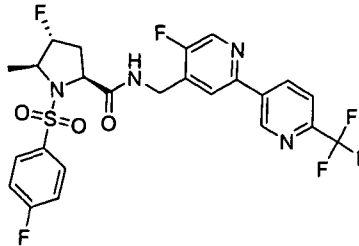
				1H), 2.40 - 2.28 (m, 1H), 1.34 (s, 3H)	
15.		(1S,3S,5S)-2-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-2-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺	0.00060	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.60 (s, 2H), 8.77 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.70 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.10 - 7.98 (m, 2H), 7.55 - 7.40 (m, 2H), 4.65 - 4.36 (m, 3H), 3.68 (ddd, <i>J</i> = 6.9, 5.7, 2.6 Hz, 1H), 1.95 (dd, <i>J</i> = 13.2, 2.6 Hz, 1H), 1.72 - 1.53 (m, 1H), 1.35 (dq, <i>J</i> = 10.5, 5.5 Hz, 1H), 0.71 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 0.62 - 0.50 (m, 1H) °	540.2
16.		(1S,3S,5S)-2-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-氟-5-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]苯基]甲基]-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺	0.00212	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.36 (s, 2H), 8.53 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.09 - 7.96 (m, 2H), 7.96 - 7.80 (m, 2H), 7.54 - 7.34 (m, 3H), 4.52 (dd, <i>J</i> = 10.9, 2.4 Hz, 1H), 4.43 (dd, <i>J</i> = 10.0, 6.0 Hz, 2H), 3.65 (ddd, <i>J</i> = 7.0, 5.8, 2.6 Hz, 1H), 1.94 (dd, <i>J</i> = 13.1, 2.4 Hz, 1H), 1.67 - 1.54 (m, 1H), 1.41 - 1.23 (m, 1H), 0.73 - 0.60 (m, 1H), 0.57 (ddd, <i>J</i> = 6.1, 4.8, 2.6 Hz, 1H) °	539.2
17.		(2S,5S)-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-2-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-5-甲基-吡咯啉-2-甲酰胺	0.00137	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 9.58 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.13 - 8.12 (m, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 5.06 - 5.00 (s, 1H), 4.50 - 4.46 (m, 1H), 4.21 - 4.17 (m, 1H), 3.75 - 3.70 (m, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 1.82 -	543.2

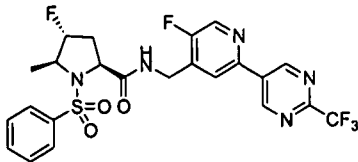
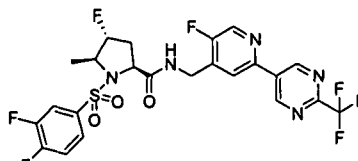
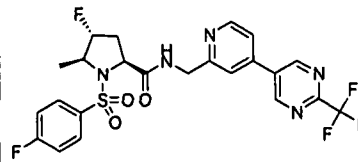


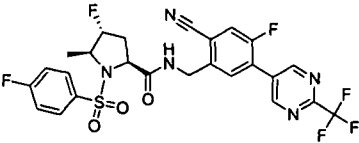
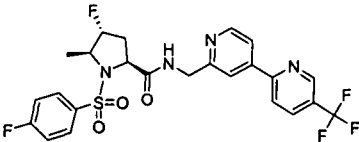
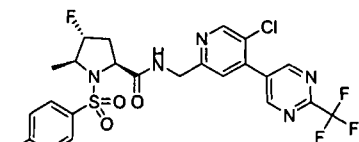
				1.70 (m, 2H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 1.51 - 1.50 (m, 3H)	
18.		(1S,3S,5S)-2-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基]-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺	0.0298	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.72 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 2H), 9.33 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.69 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.24 - 8.13 (m, 1H), 8.14 - 7.99 (m, 2H), 7.58 - 7.45 (m, 2H), 4.60 (dd, <i>J</i> = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 4.56 - 4.44 (m, 2H), 3.69 (td, <i>J</i> = 6.0, 3.7 Hz, 1H), 2.00 (dd, <i>J</i> = 13.2, 2.4 Hz, 1H), 1.59 (td, <i>J</i> = 12.4, 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.35 (dd, <i>J</i> = 7.7, 5.3 Hz, 1H), 0.72 (dd, <i>J</i> = 8.6, 5.4 Hz, 2H)。	523.2
19.		(2S,5S)-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-N-[[6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯啉-2-甲酰胺	0.00522	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.63 (s, 2H), 9.30 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 2H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 5.11 - 5.02 (m, 1H), 4.54 - 4.47 (m, 1H), 4.21 - 4.17 (m, 1H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 1.83 - 1.71 (m, 3H), 1.61 - 1.51 (m, 3H)	525.2
20.		(2S,5S)-5-乙基-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯啉-2-甲酰胺	0.0109	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.71 (s, 2H), 9.34 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.77 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.11 - 8.01 (m, 2H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 4.64 - 4.47 (m, 2H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 3.62 - 3.50 (m, 1H), 1.99 - 1.71 (m, 3H), 1.65 -	539.2

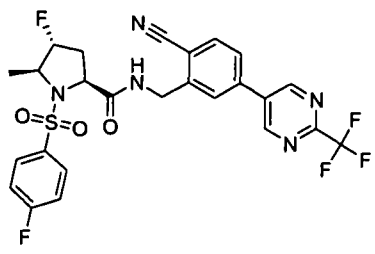
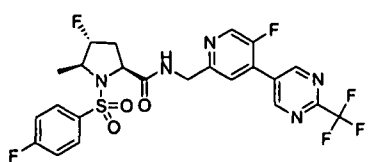
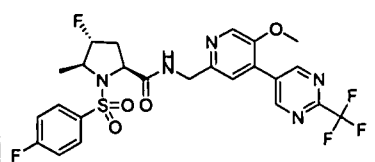
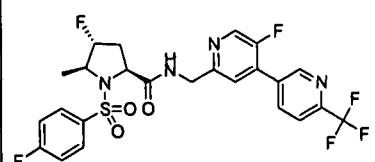
				1.47 (m, 2H), 1.46 - 1.32 (m, 1H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。	
21.		(2S,5R)-5- 環丙基 -1-(4- 氟苯基)磺酰基-N-[[6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯啉-2-甲酯胺	0.0713	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.78 - 9.58 (m, 2H), 9.34 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.85 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.32 - 8.20 (m, 1H), 8.14 - 7.96 (m, 2H), 7.58 - 7.33 (m, 2H), 4.70 - 4.41 (m, 2H), 4.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.20 - 3.04 (m, 1H), 2.07 - 1.84 (m, 2H), 1.79 - 1.62 (m, 1H), 1.43 (ddt, $J = 12.3, 9.6, 7.2$ Hz, 1H), 1.11 (tdd, $J = 8.3, 5.0, 3.4$ Hz, 1H), 0.56 - 0.44 (m, 1H), 0.39 (ddt, $J = 8.2, 1.9, 1.3$ Hz, 2H), 0.25 (dtd, $J = 9.4, 3.2, 1.5$ Hz, 1H)。	551.2
22.		(2R,5S)-1-(4- 氟苯基)磺酰基-5-(三氟甲基)-N-[[6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯啉-2-甲酯胺	3.61	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.67 (s, 2H), 9.34 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.82 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.19 - 8.05 (m, 2H), 7.63 - 7.40 (m, 2H), 4.68 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.63 - 4.41 (m, 2H), 4.25 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.14 (s, 1H), 2.00 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 1.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)。	579.2
23.		(2S,4R,5S)-4- 氟 -1-(4- 氟苯基)磺酰基-5-甲基-N-[[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯啉-2-甲酯胺	0.0856	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.55 (s, 1H), 9.31 (m, 1H), 8.75 - 8.73 (s, 1H), 8.20 - 8.16 (s, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 2H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 2H),	542.2



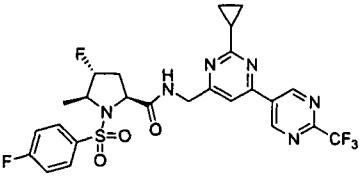
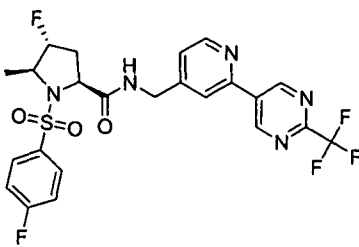
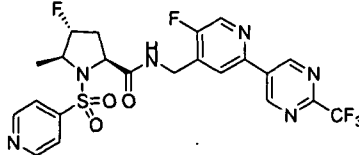
		胺		5.05 - 4.90 (m, 1H), 4.82 - 4.69 (m, 1H), 4.70 - 4.58 (m, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 1H), 2.60 - 2.57 (m, 1H), 2.57 - 2.27 (m, 1H), 1.44 - 1.35 (m, 3H)。	
24.		(2S,4R,5S)-N-((5-(二氟甲氧基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-5-甲基吡咯啉-2-甲酰胺	0.0193	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.59 (s, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.28 (s, 2H), 6.94 - 6.58 (t, <i>J</i> = 72.0 Hz, 1H), 5.01 - 4.90 (m, 1H), 4.81 - 4.67 (d, <i>J</i> = 56.0 Hz, 1H), 4.48 - 4.41 (m, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.36 - 2.07 (m, 1H), 1.40 - 1.38 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H)。	608
25.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-5-甲基-N-((6-(3-(三氟甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯啉-2-甲酰胺	2.4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.69 (s, 1H), 7.95 - 7.92 (m, 2H), 7.69 - 7.48 (m, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 6.64 (m, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.80 - 4.62 (m, 2H), 4.53 - 4.49 (m, 2H), 4.48 - 4.38 (m, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 3H), 4.18 - 4.04 (m, 1H), 2.59 - 2.44 (m, 1H), 2.42 - 2.22 (m, 1H), 1.42 - 1.40 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H)。	536
26.		(2S,4R,5S)-4-氟-N-((5-氟-6'-(三氟甲基)-2,3'-二吡啶-4-基)甲基)-1-(4-氟苯磺酰基)-5-甲基吡咯啉	0.0412	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.40 (s, 1H), 8.60 - 8.57 (m, 2H), 8.11 - 8.08 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 2H), 7.77 - 7.62 (m, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 3H),	559

		-2-甲醯胺		4.99 - 4.90 (m, 1H), 4.82 - 3.81 (m, 1H), 4.65 - 4.49 (m, 1H), 4.31 - 4.25 (m, 1H), 4.19 - 4.08 (m, 1H), 2.64 - 2.20 (m, 2H), 1.38 - 1.36 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。	
27.		(2S,4R,5S)-4- 氟-N-((5-氟-2- (2-(三氟甲基) 吡啶-5-基)吡 啶-4-基)甲 基)-5-甲基-1- (苯磺酰基)吡 咯啶-2-甲醯 胺	0.0464	¹ HNMR(300 MHz, CDCl ₃) δ 9.58 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.23 - 8.21 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.90 - 7.87 (m, 2H), 7.72 - 7.70 (m, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.39 - 7.27 (m, 1H), 5.06 - 4.98 (m, 1H), 4.80 - 4.62 (m, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 4.37 - 4.31 (m, 1H), 4.17 - 4.08(m, 1H), 2.64 - 2.15 (m, 2H), 1.40 - 1.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。	542
28.		(2S,4R,5S)-1- (3,4-二氟苯磺 酰基)-4-氟-N- ((5-氟-2-(2- (三氟甲基)吡 啶-5-基)吡啶- 4-基)甲基)-5- 甲基吡咯啶- 2-甲醯胺	0.00696	¹ HNMR(300 MHz, CDCl ₃) δ 9.6 - 9.5 (s, 2H), 8.58 - 8.58 (s, 1H), 8.15 - 8.13 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.76 - 7.61 (m, 2H), 7.42 - 7.26 (m, 1H), 5.04 - 4.96 (m, 1H), 4.84 - 4.83 (m, 1H), 4.67 - 4.66 (m, 1H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 4.32 - 4.04 (m, 1H), 3.69 - 3.66 (m, 1H), 2.63 - 2.60 (m, 2H), 1.39 - 1.36 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。	578
29.		(2S,4R,5S)-4- 氟-1-(4-氟苯 磺酰基)-5-甲 基-N-((4-(2- (三氟甲基)吡 啶-5-基)吡啶- 2-基)甲基)吡 咯啶-2-甲醯 胺	0.113	¹ HNMR(300 MHz, CDCl ₃) δ 9.22 (s, 2H), 8.76(d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 3H), 7.51 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.65 (br, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 5.06 - 4.98 (m, 1H), 4.81 - 4.62 (m, 2H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 4.13 -	542

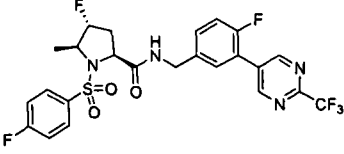
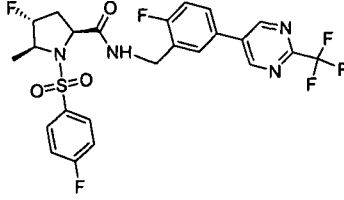
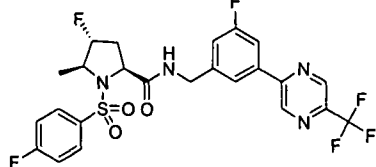
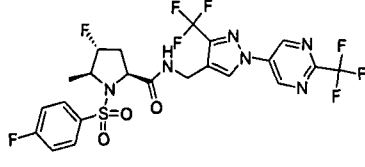
				4.03 (m, 1H), 2.62 - 2.33 (m, 1H), 2.28 - 2.08 (m, 1H), 1.40 - 1.34 (m, 3H)。	
30.		(2S,4R,5S)-N-(2-氰基-4-氟-5-(2-(三氟甲基)吡啶-5-基)苯甲基)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-5-甲基吡咯啉-2-甲酰胺	0.00865	¹ HNMR(400 MHz, CDCl ₃) δ 9.20 (s, 2H), 7.92 - 7.85(m, 3H), 7.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.40 (m, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 5.10 - 5.04 (m, 1H), 4.74 (d, J = 50.8 Hz, 1H), 4.62 - 4.57 (m, 1H), 4.26 - 4.21 (m, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.38 - 2.20 (m, 1H), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。	584
31.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-5-甲基-N-((5-(三氟甲基)-2,4'-二吡啶-2'-基)甲基)吡咯啉-2-甲酰胺	0.0587	¹ HNMR(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.98 (s, 1H), 8.72(d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.08 - 8.01 (m, 3H), 7.94 - 7.89 (m, 3H), 7.73 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 4.88 - 4.63 (m, 3H), 4.30 - 4.24 (m, 1H), 4.17 - 4.07 (m, 1H), 2.54 - 2.28 (m, 2H), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。	541.1
32.		(2S,4R,5S)-N-((5-氯-4-(2-(三氟甲基)吡啶-5-基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-5-甲基吡咯啉-2-甲酰胺	0.0104	¹ HNMR(400 MHz, CDCl ₃) δ 9.15 (s, 2H), 8.75(s, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 4.98 - 4.92 (m, 1H), 4.80 - 4.58 (m, 2H), 4.26 - 4.21 (m, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 2.61 - 2.50 (m, 1H), 2.40 - 2.23 (m, 1H), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。	576

33.		(2S,4R,5S)-N-([2-((4-氟基-5-[(三氟甲基)吡啶-5-基]苯基)甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基吡咯啉-2-基]甲酰胺	0.00358	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 9.26 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.92 - 7.78 (m, 4H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 4.79 - 4.60 (m, 3H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 4.01 - 3.90 (m, 1H), 2.39 - 2.14 (m, 2H), 1.34 - 1.32 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。	566
34.		(2S,4R,5S)-4-氟-N-([5-氟-4-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]吡啶-2-基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基吡咯啉-2-甲酰胺	0.0388	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.24 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 2H), 7.76 - 7.74 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.24 - 7.21 (m, 2H), 5.01 - 4.95 (m, 1H), 4.80 - 4.56 (m, 2H), 4.27 - 4.21 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.14 - 4.00 (m, 1H), 2.62 - 2.18 (m, 2H), 1.39 - 1.37 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。	560
35.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([5-甲氧基-4-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]吡啶-2-基]甲基)-5-甲基吡咯啉-2-甲酰胺	0.0531	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.17(s, 2H), 8.40(s, 1H), 7.91 - 7.88(m, 2H), 7.67(m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 2H), 4.92 - 4.87(m, 1H), 4.78 - 4.58(m, 2H), 4.24 - 4.19(t, J = 9.2Hz, 1H), 4.13 -4.00(m, 4H), 2.57 - 2.50(m, 2H), 1.39 - 1.37 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。	572
36.		(2S,4R,5S)-4-氟-N-([5-氟-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基吡咯啉-2-甲酰胺	0.026	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.05 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.24 - 8.22 (d, J = 8Hz, 1H), 7.93 - 7.90 (m, 2H), 7.85 - 7.83 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 2H), 7.26 - 7.24 (m, 2H), 4.96 - 4.90 (m, 1H), 4.80 -	559



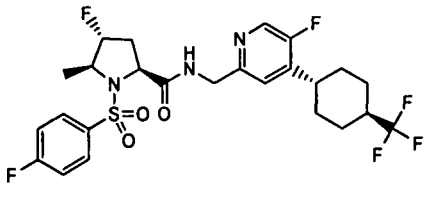
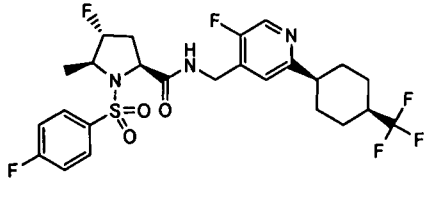
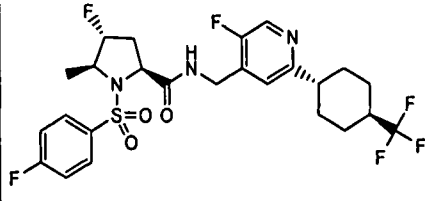
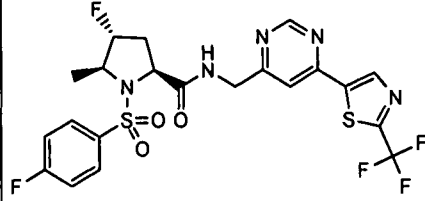
				4.64 (m, 2H), 4.27 - 4.23 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.17 - 4.06 (m, 1H), 2.61 - 2.50 (m, 1H), 2.42 - 2.25 (m, 1H), 1.41 - 1.39 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。	
37.		(2S,4R,5S)-N-((2-環丙基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基吡咯啉-2-甲酰胺	0.0054	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 9.69 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.91 - 4.73 (m, 1H), 4.65 - 4.49 (m, 2H), 4.30 - 4.25 (m, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 2.47 - 2.32 (m, 3H), 1.37 - 1.35 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.27 - 1.12 (m, 4H)。	583
38.		(4R,5S)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基-N-([2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)吡咯啉-2-甲酰胺	0.0694	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.63 (s, 2H), 8.70 - 8.69 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03 - 8.01 (m, 2H), 7.52 - 7.51 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 4.86 - 4.74 (d, $J = 46.4$ Hz, 1H), 4.70 - 4.54 (m, 2H), 4.27 - 4.23 (m, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 2.45 - 2.21 (m, 2H), 1.36 - 1.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。	542
39.		(2S,4R,5S)-4-氟-N-((5-氟-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-5-甲基-1-(吡啶-4-基磺酰基)吡咯啉-2-甲酰胺	0.63	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.563 (s, 2H), 8.95 - 8.94 (s, 2H), 8.58 - 8.58 (s, 1H), 8.15 - 8.13 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.61 - 7.26 (m, 1H), 4.97 - 4.85 (m, 2H), 4.69 - 4.53 (m, 1H), 4.41 - 4.35 (m, 1H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 2.64 - 2.25 (m, 2H), 1.40 - 1.25 (d, $J = 6.9$ Hz,	543

				3H)。	
40.		(2S,4R,5S)-N-[[3-(二氟甲基)-1-[2-(三氟甲基)咪啞-5-基]-1H-吡啞-4-基]甲基]-4-氟-1-[(4-氟苯)磺醯基]-5-甲基吡咯啞-2-甲醯胺	0.0431	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.31 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 2H), 7.29 - 7.14 (m, 3H), 7.01 - 6.65 (t, 1H), 4.93 - 4.84 (dd, $J_1 = 16.5$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz, 1H), 4.79 - 4.61 (dd, $J_1 = 51.0$ Hz, $J_2 = 27.0$ Hz, 1H), 4.46 - 4.39 (dd, $J_1 = 15.9$ Hz, $J_2 = 3.9$ Hz, 1H), 4.24 - 4.18 (m, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.35 - 2.17 (m, 1H), 1.38 - 1.36 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。	581
41.		(2S,4R,5S)-4-氟-N-((5-氟-2-(2-(三氟甲基)咪啞-5-基)吡啞-4-基)甲基)-1-(3-氟苯磺醯基)-5-甲基吡咯啞-2-甲醯胺	0.0405	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 9.55 (s, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 5.05 - 4.99 (m, 1H), 4.82 - 4.81 (m, 1H), 4.53 - 4.47 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.37 - 4.32 (m, 1H), 4.17 - 4.12 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.39 - 2.26 (m, 1H), 1.40 - 1.39 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。	560
42.		(2S,4R,5S)-N-((2-(氮雜環丁烷-1-基)-2'-(三氟甲基)-4,5'-聯咪啞-6-基)甲基)-4-氟-1-(4-氟苯磺醯基)-5-甲基吡咯啞-2-甲醯胺	0.0219	¹ H NMR (300MHz, DMSO) δ 9.60 (s, 2H), 8.95 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 3H), 4.98 - 4.80 (d, $J = 55.5$ Hz, 1H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 4.30 - 4.10 (m, 6H), 4.05 - 3.91 (m, 1H), 2.49 - 2.34 (m, 4H), 1.23 - 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz,	598

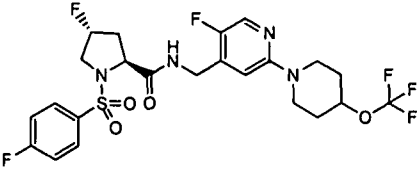
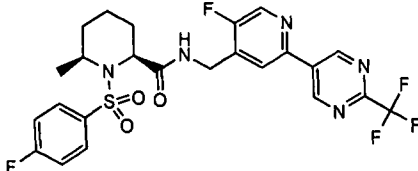
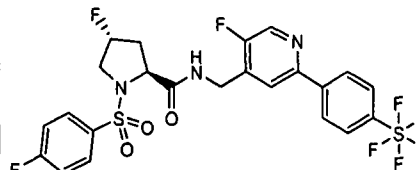
				3H) °	
43.		(2S,4R,5S)-4- 氟-N-(4-氟-3- (2-(三氟甲基) 嘧啶-5-基)苯 甲基)-1-(4-氟 苯磺酰基)-5- 甲基吡咯啉- 2-甲酰胺	0.00939	¹ H NMR (MHz, CDCl ₃) δ 9.16 (s, 2H), 7.86 - 7.79 (m, 2H), 7.59 - 7.56 (m, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.22(m, 3H), 4.84 - 4.46 (m, 2H), 4.45 - 4.39 (m, 1H), 4.22 - 4.26 (m, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 2.51 - 2.25 (m, 2H), 1.33 - 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3H) °	559
44.		(2S,4R,5S)-4- 氟-N-(2-氟-5- (2-(三氟甲基) 嘧啶-5-基)苯 甲基)-1-(4-氟 苯磺酰基)-5- 甲基吡咯啉- 2-甲酰胺	0.00734	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.15 (s, 2H), 7.90 - 7.83 (m, 3H), 7.57 - 7.54 (m, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.02 (m, 2H), 4.90 - 4.79 (m, 1H), 4.78 - 4.53 (m, 2H), 4.28 - 4.24 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 2.61 - 2.51 (m, 1H), 2.40 - 2.28 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3H) °	549
45.		(2S,4R,5S)-4- 氟-N-(3-氟-5- (5-(三氟甲基) 吡啶-2-基)苯 甲基)-1-(4-氟 苯磺酰基)-5- 甲基吡咯啉- 2-甲酰胺	0.00805	¹ H NMR(300 MHz, DMSO) δ 9.50 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.94 - 8.90 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.06 - 7.94 (m, 4H), 7.50 - 7.40 (m, 3H), 4.98 - 4.81(dd, J ₁ = 51.0 Hz, J ₂ = 2.4 Hz, 1H), 4.62 - 4.39 (m, 2H), 4.21 - 4.16 (m, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 2.36 - 2.11(m, 2H), 1.24 - 1.21(d, J = 6.8Hz, 3H) °	559
46.		(2S,4R,5S)-4- 氟-1-(4-氟苯 磺酰基)-5-甲 基-N-((3-(三 氟甲基)-1-(2- (三氟甲基)嘧	0.0262	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.31 (s,1H), 8.60 (s,1H), 7.91-7.86 (m,2H), 7.29-7.23 (m,2H), 7.18-7.14 (m,2H), 4.93-4.79	599

		啉-5-基)-1H-吡啶-4-基)甲基)吡咯啉-2-甲酰胺		(m,2H), 4.39-4.22 (m,2H), 4.10-4.01 (m,1H), 2.65-2.51 (m,1H), 2.35-2.31 (m,1H), 1.39-1.36 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。	
47.		(2S,4R,5S)-4-氟-N-((5-氟-4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-2-基)甲基)-1-(4-氟苯磺酰基)-5-甲基吡咯啉-2-甲酰胺	1.9	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.89 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 2H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.95 - 4.82 (dd, $J_1 = 51.6$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 4.50 - 4.44 (m, 1H), 4.33 - 4.27 (m, 1H), 4.19 - 4.15 (m, 1H), 4.01-3.87 (m, 1H), 2.51 - 2.06 (m, 2H), 1.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。	539
48.		(2S,4R,5S)-4-氟-N-((5-氟-4-((三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-2-基)甲基)-1-(4-氟苯磺酰基)-5-甲基吡咯啉-2-甲酰胺	0.105	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.99-8.94 (m, 3H), 8.43 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.04 - 8.01 (m, 2H), 7.48 - 7.44 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.95 - 4.82 (dd, $J_1 = 51.2$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 4.53 - 4.47 (m, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 1H), 4.23 - 4.19 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 2H), 2.50 - 2.10 (m, 2H), 1.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。	589

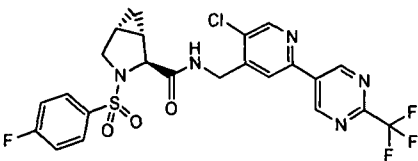
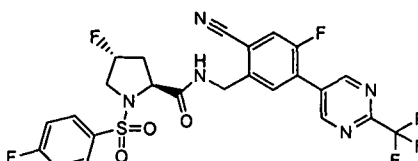
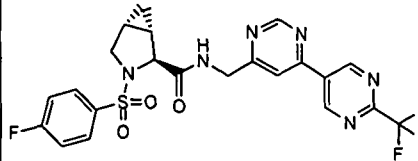
49.		(2S,4R,5S)-N-[[5-環丙基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺醯基-5-甲基-吡咯啉-2-甲醯胺	0.0367	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.15 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.92 - 7.89 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 4.93 - 4.62 (m, 3H), 4.25 - 4.26 (m, 2H), 2.55 - 2.29 (m, 2H), 1.83 - 1.77 (m, 1H), 1.40 - 1.38 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.07 - 1.03 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 0.83 - 0.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H)。	582
50.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺醯基-5-甲基-N-[[3-(三氟甲基)-1-[4-(三氟甲基)環己基]吡唑-4-基]甲基]吡咯啉-2-甲醯胺	0.0505	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.89 - 7.87 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 4.76 - 4.60 (m, 2H), 4.45 - 4.34 (m, 2H), 4.19 - 4.06 (m, 2H), 2.43 - 2.40 (m, 3H), 2.24 - 2.21 (m, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 2H), 1.84 - 1.80 (m, 4H), 1.33 - 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。	603.2
51.		(2S,4R,5S)-N-[[5-氰基-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺醯基-5-甲基-吡咯啉-2-甲醯胺	0.0155	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.70 (s, 2H), 9.23 - 9.17 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.08 - 8.04 (m, 2H), 7.49 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.96 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.72 - 4.59 (m, 2H), 4.25 - 4.21 (m, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 2.43 - 2.08 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。	567.1
52.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺醯基-N-[[5-氟-4-[4-(三氟甲基)環己基]-2-吡啶	0.0089	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.32 - 8.31 (m, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 3H), 4.80 - 4.53 (m, 3H), 4.27 -	564.2

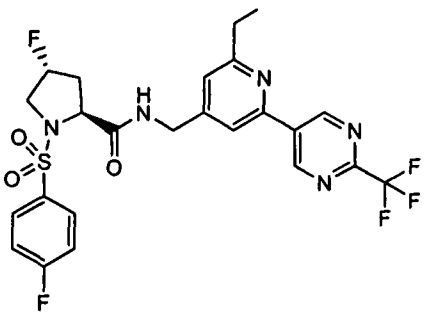
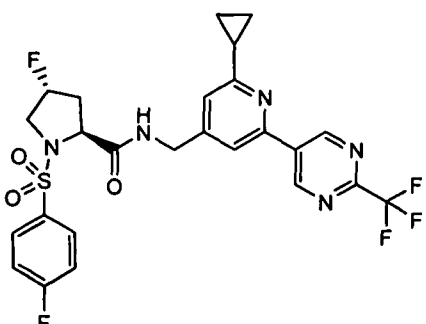
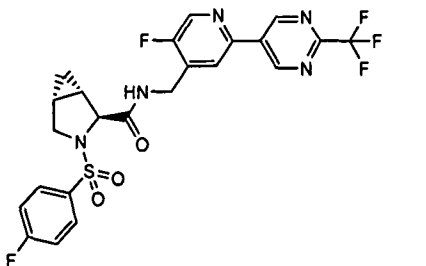
		基]甲基]-5-甲 基-吡咯啉-2- 甲酰胺		4.06 (m, 2H), 2.92 - 2.85 (s, 1H), 2.53 - 2.40 (m, 2H), 2.31 - 1.98 (m, 5H), 1.63 - 1.47 (m, 4H), 1.38 - 1.35 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。	
53.		(2S,4R,5S)-4- 氟-1-(4-氟苯 基)磺酰基-N- [[5-氟-4-[4- (三氟甲基)环 己基]-2-吡啶 基]甲基]-5-甲 基-吡咯啉-2- 甲酰胺	0.0646	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.32 - 8.31 (m, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 3H), 4.80 - 4.57 (m, 3H), 4.25 - 4.09 (m, 2H), 3.02 - 2.96 (s, 1H), 2.53 - 2.25 (m, 3H), 2.09 - 2.02 (m, 2H), 1.92 - 1.75 (m, 6H), 1.38 - 1.35 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。	564.2
54.		(2S,4R,5S)-4- 氟-1-(4-氟苯 基)磺酰基-N- [[5-氟-2-[4- (三氟甲基)环 己基]-4-吡啶 基]甲基]-5-甲 基-吡咯啉-2- 甲酰胺	0.00638	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.36 (s, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 2H), 7.38 - 7.20 (m, 4H), 4.79 - 4.50 (m, 3H), 4.25 - 4.06 (m, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.59 - 2.10 (m, 5H), 1.83 - 1.70 (m, 6H), 1.33 - 1.31 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。	564.2
55.		(2S,4R,5S)-4- 氟-1-(4-氟苯 基)磺酰基-N- [[5-氟-2-[4- (三氟甲基)环 己基]-4-吡啶 基]甲基]-5-甲 基-吡咯啉-2- 甲酰胺	0.00589	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.36 (s, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 3H), 4.80 - 4.49 (m, 3H), 4.28 - 4.03 (m, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.59 - 2.21 (m, 2H), 2.09 - 2.05 (m, 5H), 1.70 - 1.41 (m, 4H), 1.34 - 1.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。	564.2
56.		(2S,4R,5S)-4- 氟-1-(4-氟苯 基)磺酰基-5- 甲基-N-[[6-[2- (三氟甲基)噻	0.0669	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.15 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 - 7.92 (m, 2H), 7.47 - 7.44 (m,	548.1

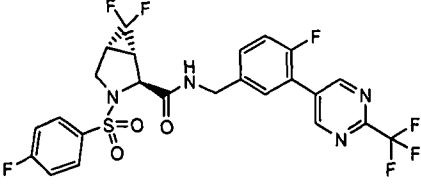
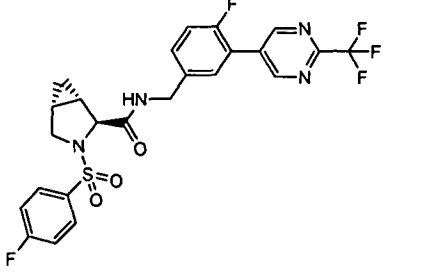
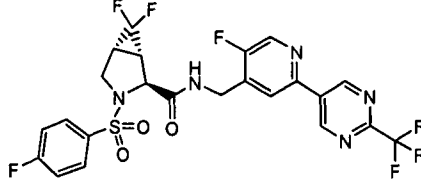


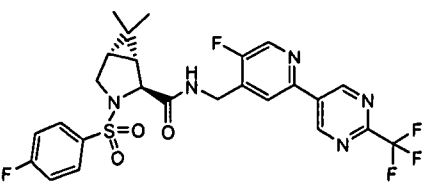
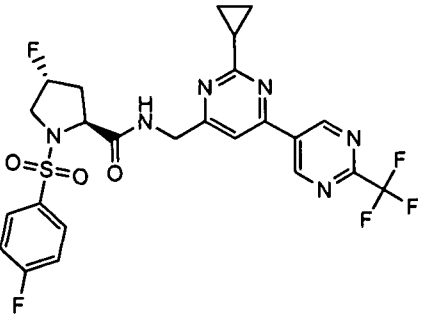
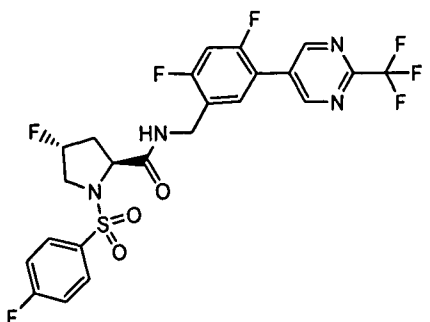
		唑-5-基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯啉-2-甲酰胺		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 5.07 - 5.00 (m, 1H), 4.75 (d, <i>J</i> = 51.2 Hz, 1H), 4.54 - 4.48 (m, 1H), 4.34 - 4.30 (m, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.39 - 2.21 (m, 1H), 1.43 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)。	
57.		(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-2-[4-(三氟甲氧基)-1-吡啶基]-4-吡啶基]甲基]吡咯啉-2-甲酰胺	0.0494	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.91 - 7.88 (m, 2H), 7.28 - 7.24 (m, 3H), 6.90(br, 1H), 5.07 (d, <i>J</i> = 51.6 Hz, 1H), 4.78 - 4.72 (m, 1H), 4.49 - 4.37 (m, 2H), 4.32 - 4.28 (m, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 3H), 3.74 - 3.61 (m, 1H), 3.41 - 3.38 (m, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.32 - 2.17 (m, 1H), 2.04 - 2.00 (m, 2H), 1.87 - 1.84 (m, 2H)。	567.1
58.		(2S,6S)-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[[5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-6-甲基-吡啶-2-甲酰胺	0.0739	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.53 (s, 2H), 8.61 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.91 - 7.88 (m, 2H), 7.42 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 2H), 4.88 - 4.77 (m, 1H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.48 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.32 - 4.29 (m, 1H), 2.37 - 2.33 (m, 1H), 1.75 - 1.68 (m, 1H), 1.46 - 1.35 (m, 2H), 1.29 - 1.23 (m, 4H), 1.08 - 1.03 (m, 1H)。	540.1
59.		(2S,4R)-4-氟-N-[[[5-氟-2-[4-(五氟硫基)苯基]-4-吡啶基]	0.161	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 5.78 min [M+H] ⁺ m/z = 9.03 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.25	RT = 5.78 min [M+H] ⁺ m/z =

		甲基]-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯啉-2-甲酰胺		(d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.11 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.05 - 7.91 (m, 4H), 7.54 - 7.41 (m, 2H), 5.30 - 5.11 (m, 1H), 4.51 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.23 (dd, $J = 10.0, 7.1$ Hz, 1H), 3.79 - 3.55 (m, 2H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.21 - 1.98 (m, 1H)。	602.3
60.		(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-异丙氧基-6-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]吡咯啉-2-甲酰胺	0.0831	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.70 (s, 2H), 8.04 - 8.00 (m, 3H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 5.52 - 5.46 (m, 1H), 5.14 (d, $J = 52$ Hz, 1H), 4.60 - 4.47 (m, 2H), 4.29 - 4.27 (m, 1H), 3.85 - 3.70 (m, 2H), 2.53 - 2.50 (m, 1H), 2.28 - 2.14 (m, 1H), 1.46 - 1.45 (d, $J = 6$ Hz, 6H)。	587.1
61.		(2S,5R)-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-2-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-5-(三氟甲基)吡咯啉-2-甲酰胺	0.0216	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.56 (s, 2H), 8.82 - 8.68 (m, 2H), 8.17 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.16 - 8.09 (m, 2H), 7.54 - 7.41 (m, 2H), 4.65 (q, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.61 - 4.43 (m, 2H), 4.23 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 1.99 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.70 - 1.54 (m, 1H)。	596.1
62.		(2S,4R,5S)-N-[[3-氯-1-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-吡咯啉-2-甲酰胺	0.0582	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.25 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 2H), 7.29 - 7.25 (m, 2H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 4.80 - 4.66 (m, 2H), 4.30 - 4.05 (m, 3H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.37 - 2.20 (m, 1H), 1.39 - 1.37	565.1

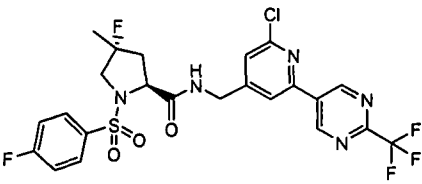
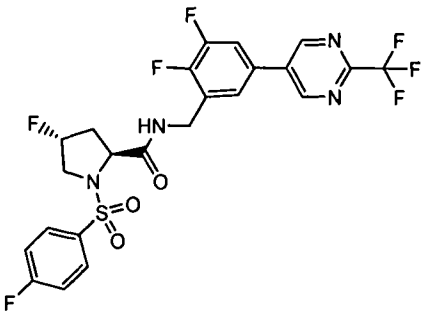
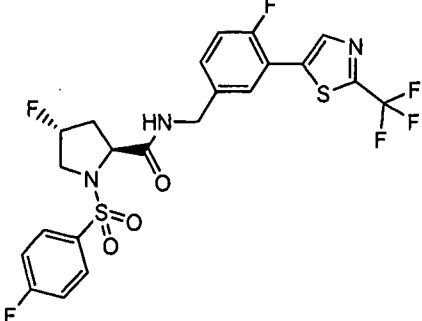
				(d, $J = 7.2$ Hz, 3H) °	
63.		(1S,2S,5R)-N-[[5- 氯 -2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-3-(4-氟苯基)磺醯基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺	0.00616	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.62 (s, 2H), 8.96 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.05 - 7.83 (m, 2H), 7.63 - 7.27 (m, 2H), 4.72 - 4.35 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 3.92 - 3.66 (m, 1H), 3.49 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 1.61 (dtd, $J = 8.6, 7.6, 7.1, 3.9$ Hz, 2H), 0.71 - 0.42 (m, 1H), -0.89 (q, $J = 4.5$ Hz, 1H) °	556.1
64.		(2S,4R)-N-[[2- 氰基 -4- 氟 -5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺醯基-吡咯啉-2-甲醯胺	0.0445	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.31 (s, 2H), 9.08 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7.97 - 7.93 (m, 3H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 5.18 (d, $J = 52.8$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.16 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.73 - 3.56 (m, 2H), 2.44 - 2.34 (m, 1H), 2.17 - 1.99 (m, 1H) °	570.1
65.		(1S,2S,5R)-3-(4- 氟苯基)磺醯基-N-[[6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺	0.0648	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.70 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H), 9.35 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.98 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.06 - 7.78 (m, 2H), 7.64 - 7.27 (m, 2H), 4.69 - 4.37 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 3.76 (dd, $J = 10.5, 3.9$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 1.84 - 1.40 (m, 2H), 0.56 (td, $J = 7.9, 5.4$ Hz, 1H), -	523.2

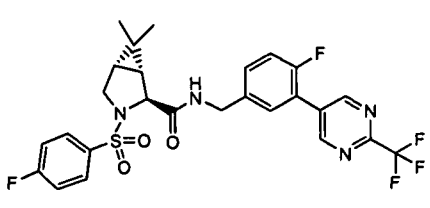
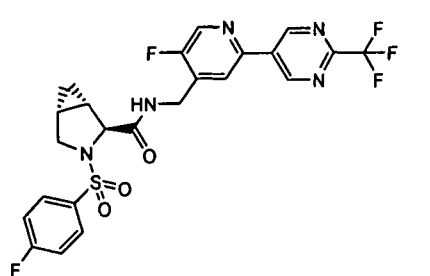
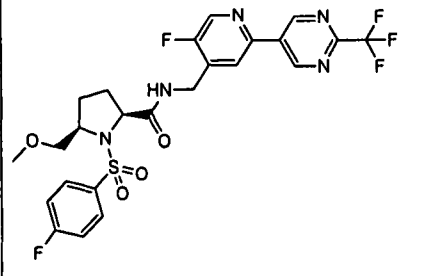
				0.83 (q, $J = 4.5$ Hz, 1H) °	
66.		(2S,4R)-N-[[2-乙基-6-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯啉-2-甲酰胺	0.0769	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.64 (s, 2H), 8.99 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.07 - 7.89 (m, 3H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 52.3$ Hz, 1H), 4.57 - 4.38 (m, 2H), 4.20 (dd, $J = 10.0, 7.1$ Hz, 1H), 3.76 - 3.57 (m, 2H), 2.85 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.45 (dd, $J = 3.8, 1.9$ Hz, 1H), 2.22 - 1.96 (m, 1H), 1.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H) °	556.2
67.		(2S,4R)-N-[[2-環丙基-6-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯啉-2-甲酰胺	0.0651	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.60 (s, 2H), 8.97 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.08 - 7.95 (m, 2H), 7.91 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.57 - 7.42 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 52.3$ Hz, 1H), 4.53 - 4.34 (m, 2H), 4.20 (dd, $J = 10.0, 7.1$ Hz, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.71 - 3.57 (m, 1H), 2.45 (dd, $J = 3.7, 1.8$ Hz, 1H), 2.16 (ddd, $J = 13.1, 8.3, 4.9$ Hz, 2H), 1.14 - 0.95 (m, 4H) °	568.2
68.		(1S,4R,5R)-3-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-2-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-4-甲酰胺	0.0146	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.60 (s, 2H), 8.92 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.04 - 7.78 (m, 2H), 7.69 - 7.13 (m, 2H), 4.69 - 4.37 (m, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.97 - 3.60	540.1

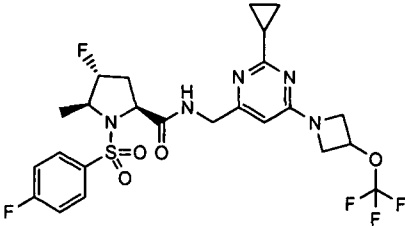
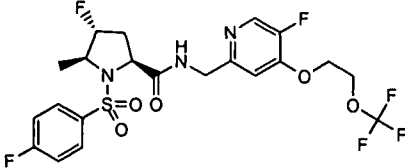
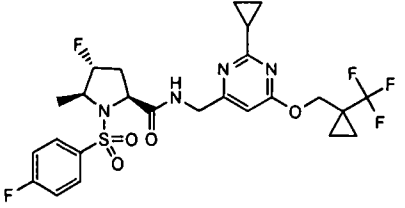
				(m, 1H), 3.58 - 3.42 (m, 1H), 1.58 (dt, J = 7.7, 3.8 Hz, 2H), 0.72 - 0.36 (m, 1H), -0.86 (q, J = 4.5 Hz, 1H) °	
69.		(1R,4S,5S)- 6,6-二氟-3-(4- 氟苯基)磺醯 基-N-[[4-氟-3- [2-(三氟甲基) 嘧啶-5-基]苯 基]甲基]-3-氮 雜雙環[3.1.0] 己烷-4-甲醯 胺	0.0457	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.32 - 9.27 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 8.93 - 8.88 (m, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 3H), 4.44 - 4.39 (m, 3H), 3.94 - 3.87 (m, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 2.73 - 2.60 (m, 2H) °	575.2
70.		(1S,4R,5R)-3- (4-氟苯基)磺 醯基-N-[[4-氟 -3-[2-(三氟甲 基)嘧啶-5-基] 苯基]甲基]-3- 氮雜雙環 [3.1.0]己烷-4- 甲醯胺	0.0113	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.33 - 9.25 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 8.78 - 8.72 (m, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 2H), 7.71 - 7.66 (dd, J = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 4H), 4.47 - 4.30 (m, 2H), 4.22 - 4.13 (s, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 1H), 3.51 - 3.45 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.62 - 1.50 (m, 2H), 0.58 - 0.48 (m, 1H), -0.75 - -0.83 (m, 1H) °	539.2
71.		(1R,4S,5S)- 6,6-二氟-3-(4- 氟苯基)磺醯 基-N-[[5-氟-2- [2-(三氟甲基) 嘧啶-5-基]-4- 吡啶基]甲基]- 3-氮雜雙環 [3.1.0]己烷-4- 甲醯胺	0.0462	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.61 - 9.57 (s, 2H), 9.13 - 9.05 (m, 1H), 8.81 - 8.77 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.22 - 8.16 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 4.62 - 4.49 (m, 2H), 4.48 - 4.45 (m, 1H), 3.99 - 3.89 (m, 1H), 3.69 - 3.63 (m, 1H), 2.75 - 2.64 (m, 2H) °	576.2

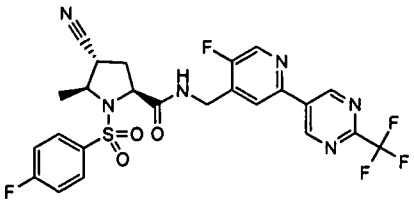
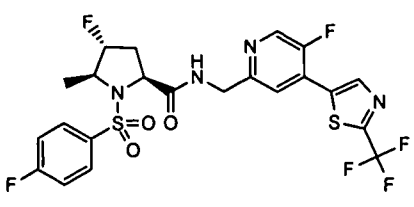
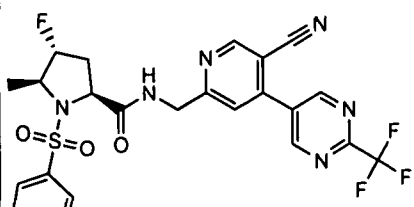
72.		(1S,4S,5R)-3-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-2-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-6,6-二甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-4-甲酰胺	0.0147	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.60 - 9.52 (s, 2H), 8.98 - 8.92 (m, 1H), 8.81 - 8.76 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.24 - 8.19 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 4.56 - 4.46 (m, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 3.77 - 3.66 (m, 1H), 3.21 - 3.15 (m, 1H), 1.58 - 1.50 (m, 1H), 1.45 - 1.36 (m, 1H), 0.96 - 0.89 (s, 3H), 0.49 - 0.42 (s, 3H)。	568.2
73.		(2S,4R)-N-[[2-环丙基-6-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]吡啶-4-基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯啶-2-甲酰胺	0.0567	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.62 (s, 2H), 7.93 - 7.87 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 2H), 5.07 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.95 - 4.89 (m, 1H), 4.45 - 4.31 (m, 1H), 3.89 - 3.66 (m, 2H), 2.62 - 2.34 (m, 2H), 2.33 - 2.11 (m, 2H), 1.27 - 1.15 (m, 4H)。	569.1
74.		(2S,4R)-N-[[2,4-二氟-5-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]苯基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯啶-2-甲酰胺	0.0651	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.24 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 8.88 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.04 - 7.87 (m, 2H), 7.82 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.29 (m, 2H), 5.18 (d, J = 52.5 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.17 (dd, J = 10.0, 7.1 Hz, 1H), 3.77 - 3.65 (m, 1H), 3.66 - 3.48 (m, 1H), 2.39 (dq, J = 17.0, 9.7, 8.4 Hz, 1H), 2.07 (dddd, J = 42.5, 13.8, 10.0, 3.4 Hz,	563.2



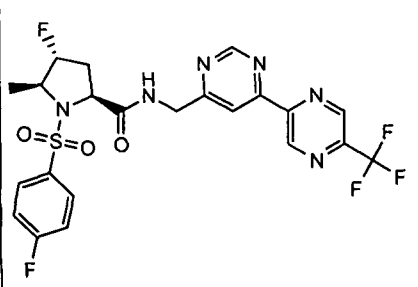
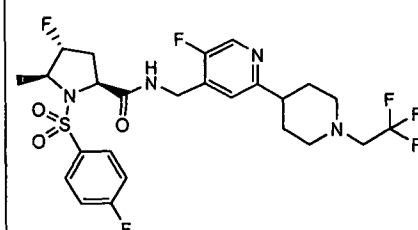
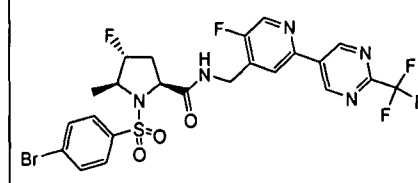
				1H) °	
75.		(2S,4R)-N-[[2-氯-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-4-甲基-吡咯啉-2-甲酰胺	0.0666	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.60 (s, 2H), 9.04 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.22 - 8.17 (m, 1H), 8.05 - 7.94 (m, 2H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.56 - 7.42 (m, 2H), 4.60 - 4.42 (m, 2H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 3.72 - 3.48 (m, 2H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.16 - 1.95 (m, 1H), 1.39 (d, <i>J</i> = 20.8 Hz, 3H) °	RT = 6.27 min [M+H] ⁺ m/z = 576.2
76.		(2S,4R)-N-[[2,3-二氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯啉-2-甲酰胺	0.0393	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.24 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 2H), 8.88 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.04 - 7.87 (m, 2H), 7.82 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.57 (t, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.29 (m, 2H), 5.18 (d, <i>J</i> = 52.5 Hz, 1H), 4.42 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.17 (dd, <i>J</i> = 10.0, 7.1 Hz, 1H), 3.77 - 3.65 (m, 1H), 3.66 - 3.48 (m, 1H), 2.39 (dq, <i>J</i> = 17.0, 9.7, 8.4 Hz, 1H), 2.07 (dddd, <i>J</i> = 42.5, 13.8, 10.0, 3.4 Hz, 1H) °	563.2
77.		(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[4-氟-3-[2-(三氟甲基)噻唑-5-基]苯基]甲基]吡咯啉-2-甲酰胺	0.0733	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.92 - 8.85 (m, 1H), 8.61 - 8.56 (m, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 2H), 7.94 - 7.88 (m, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 4H), 5.28 - 5.10 (d, <i>J</i> = 52.4 Hz, 1H), 4.50 - 4.34 (m, 2H), 4.21 - 4.14 (m, 1H), 3.74 - 3.60 (m, 2H), 2.42 - 2.30 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 2.19 - 1.98 (m, 1H) °	550.2

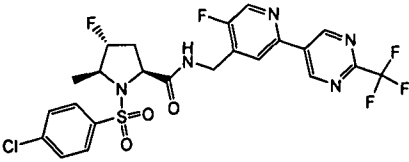
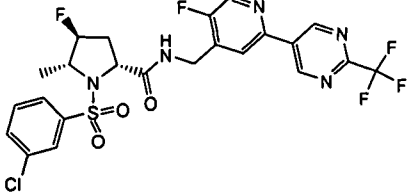
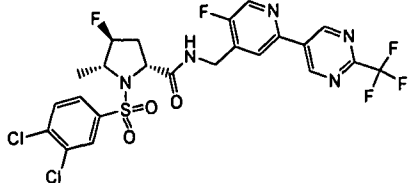
78.		(1S,4S,5R)-3-(4-氟苯基)磺醯基-N-[[4-氟-3-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-4-甲醯胺	0.0234	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.29 - 9.24 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 8.80 - 8.74 (m, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 2H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 3H), 4.45 - 4.30 (m, 2H), 4.10 - 4.03 (s, 1H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 3.23 - 3.17 (m, 1H), 1.54 - 1.46 (m, 1H), 1.38 - 1.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 0.96 - 0.90 (s, 3H), 0.58 - 0.50 (s, 3H)。	567.2
79.		(1S,4R,5R)-3-(4-氟苯基)磺醯基-N-[[5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-4-甲醯胺	0.0146	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.60 (s, 2H), 8.92 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.04 - 7.78 (m, 2H), 7.69 - 7.13 (m, 2H), 4.69 - 4.37 (m, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.97 - 3.60 (m, 1H), 3.58 - 3.42 (m, 1H), 1.58 (dt, J = 7.7, 3.8 Hz, 2H), 0.72 - 0.36 (m, 1H), -0.86 (q, J = 4.5 Hz, 1H)。	540.1
80.		(2S,5R)-N-((5-氟-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-1-((4-氟苯基)磺醯基)-5-(甲氧基甲基)吡咯啉-2-甲醯胺	0.0982	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.59 (s, 2H), 8.78 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.69 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.12 - 7.97 (m, 2H), 7.57 - 7.42 (m, 2H), 4.55 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.16 (dd, J = 7.7, 6.4 Hz, 1H), 3.83 - 3.70 (m, 1H), 3.57 - 3.43 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.96 - 1.71 (m, 3H), 1.54 - 1.41 (m, 1H)。	572.1

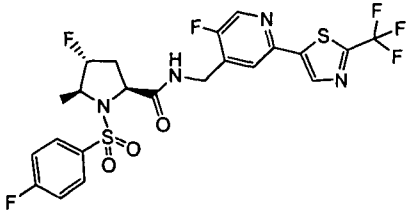
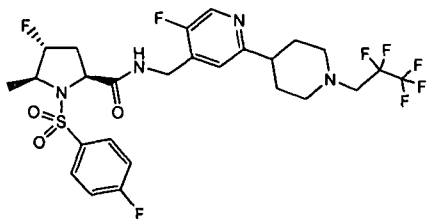
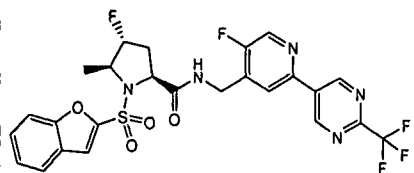
81.		(2S,4R,5S)-N-[[2-環丙基-6-[3-(三氟甲氧基)氮雜環丁烷-1-基]嘧啶-4-基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺醯基-5-甲基-吡咯啉-2-甲醯胺	0.0553	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.92 - 7.90 (m, 2H), 7.75 - 7.65 (m, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.09 - 5.07 (m, 1H), 4.79 - 4.65 (m, 1H), 4.60 - 4.54 (m, 1H), 4.44 - 4.25 (m, 3H), 4.23 - 4.07 (m, 4H), 2.54 - 2.48 (m, 1H), 2.36 - 2.20 (m, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 1H), 1.41 - 1.39 (m, 3H), 1.17 - 1.09 (m, 2H), 1.09 - 0.99 (m, 2H) °	576
82.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺醯基-N-[[5-氟-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]-2-吡啶基]甲基]-5-甲基-吡咯啉-2-甲醯胺	0.166	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.33 (s, 1H), 7.94 - 7.91 (m, 2H), 7.57 - 7.40 (m, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 3H), 4.90 - 4.86 (m, 1H), 4.80 - 4.67 (d, J = 54.6Hz, 1H), 4.59 - 4.55 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.28 - 4.24 (m, 1H), 4.15 - 4.03 (m, 1H), 2.60 - 2.50 (m, 1H), 2.39 - 2.23 (m, 1H), 1.41 - 1.40 (d, J = 6.8Hz, 3H) °	542
83.		(2S,4R,5S)-N-[[2-環丙基-6-[1-(三氟甲氧基)環丙基]嘧啶-4-基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺醯基-5-甲基-吡咯啉-2-甲醯胺	0.147	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.54 (m, 3H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 6.57 (m, 1H), 4.79 - 4.66 (d, J = 51 Hz, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 4H), 4.24 - 4.10 (m, 2H), 2.55 - 2.27 (m, 2H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 1.42 - 1.40 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 1.27 - 1.09 (m, 6H), 0.98 - 0.91 (m, 2H) °	575.2

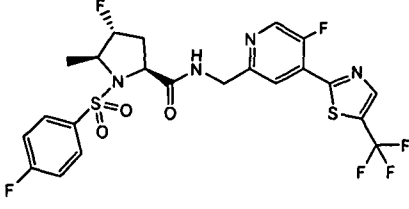
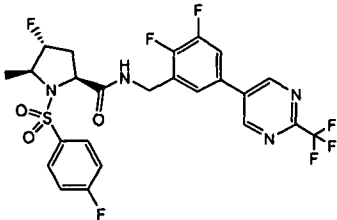
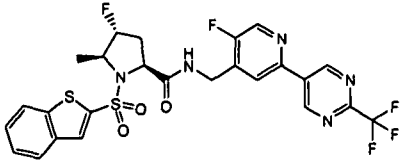
84.		(2S,4R,5S)-4- 氰基-1-(4-氟 苯基)磺酰基- N-[[5-氟-2-[2- (三氟甲基)嘧 啶-5-基]-4-吡 啶基]甲基]-5- 甲基-吡咯啉- 2-甲酰胺	0.0653	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.53 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.04 - 8.02 (m, 1H), 7.96 - 7.93 (m, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 3H), 4.94 - 4.86 (dd, J = 17.4Hz, J = 7.2Hz, 1H), 4.58 - 4.50 (dd, J = 16.8Hz, J = 5.1Hz, 1H), 4.36 - 4.32 (m, 1H), 3.84 - 3.80 (m, 1H), 2.80 - 2.75 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.60 - 1.58 (d, J = 6.3Hz, 3H)。	567.1
85.		(2S,4R,5S)-4- 氟-1-(4-氟苯 基)磺酰基-N- [[5-氟-4-[2- (三氟甲基)噻 唑-5-基]-2-吡 啶基]甲基]-5- 甲基-吡咯啉- 2-甲酰胺	0.0337	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.61 - 8.58 (m, 2H), 7.94 - 7.87 (m, 3H), 7.56 - 7.53 (m, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 4.98 - 4.80 (m, 1H), 4.80 - 4.67 (d, J = 51.3, 1H), 4.67 - 4.53 (m, 1H), 4.30 - 4.26 (m, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 1.42 - 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。	565.1
86.		(2S,4R,5S)-N- [[5-氰基-4-[2- (三氟甲基)嘧 啶-5-基]-2-吡 啶基]甲基]-4- 氟-1-(4-氟苯 基)磺酰基-5- 甲基-吡咯啉- 2-甲酰胺	0.124	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.29 (s, 2H), 9.05 (s, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 3H), 7.54 - 7.53 (m, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 2H), 5.13 - 5.07 (m, 1H), 4.81 - 4.61 (m, 2H), 4.29 - 4.25 (m, 1H), 4.12 - 4.05 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.39 - 2.22 (m, 1H), 1.41 - 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。	567



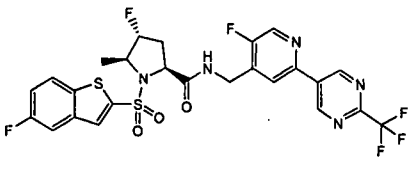
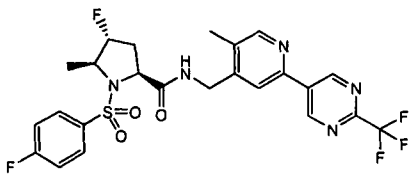
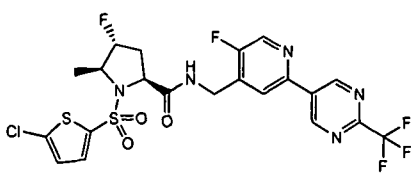
87.		(2S,4R,5S)-4- 氟 -1-(4- 氟 苯 基)磺酰基-5- 甲基-N-[[6-[5- (三氟甲基)吡 啶-2-基]嘧啶- 4-基]甲基]吡 咯啉-2-甲酰胺	0.184	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.85 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 2H), 7.28 - 7.24 (m, 3H), 4.88 - 4.68 (m, 3H), 4.29 - 4.11 (m, 2H), 2.58 - 2.34 (m, 2H), 1.44 - 1.43 (m, 3H)。	543
88.		(2S,4R,5S)-4- 氟 -1-(4- 氟 苯 基)磺酰基-N- [[5- 氟 -2-[1- (2,2,2-三氟乙 基)-4- 哌 啶 基]-4-吡啶基] 甲基]-5-甲基- 吡咯啉-2-甲 酰胺	0.0423	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.09 - 7.91 (m, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 7.39 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.88 (dd, J = 51.4, 2.9 Hz, 1H), 4.54 - 4.27 (m, 2H), 4.19 (dd, J = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 4.03 - 3.84 (m, 1H), 3.14 (q, J = 10.3 Hz, 2H), 3.02 - 2.89 (m, 2H), 2.72 - 2.53 (m, 1H), 2.47 - 2.03 (m, 4H), 1.85 - 1.61 (m, 4H), 1.20 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。	579.2
89.		(2S,4R,5S)-1- (4- 溴 苯 基)磺 酰基-4- 氟 -N- [[5- 氟 -2-[2- (三氟甲基)嘧 啶-5-基]-4-吡 啶基]甲基]-5- 甲基-吡咯啉- 2-甲酰胺	0.00708	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.59 (s, 2H), 9.05 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.97 - 7.80 (m, 4H), 4.90 (dd, J = 51.5, 2.8 Hz, 1H), 4.66 - 4.42 (m, 2H), 4.23 (dd, J = 10.1, 7.0 Hz, 1H), 4.05 - 3.89 (m, 1H), 2.44 - 2.12 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。	622.0

90.		(2S,4R,5S)-1-(4-氯苯基)磺酰基-4-氟-N-[[5-氟-2-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-5-甲基-吡咯啉-2-甲酰胺	0.00250	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.60 (s, 2H), 9.05 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.03 - 7.91 (m, 2H), 7.79 - 7.66 (m, 2H), 4.90 (dd, J = 51.3, 2.8 Hz, 1H), 4.68 - 4.43 (m, 2H), 4.24 (dd, J = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 4.03 - 3.88 (m, 1H), 2.47 - 2.09 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。	576.1
91.		(2S,4R,5S)-1-(3-氯苯基)磺酰基-4-氟-N-[[5-氟-2-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-5-甲基-吡咯啉-2-甲酰胺	0.02002	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.60 (s, 2H), 9.10 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.03 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.93 (ddd, J = 7.9, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.80 (ddd, J = 8.1, 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 51.4, 2.8 Hz, 1H), 4.71 - 4.44 (m, 2H), 4.29 (dd, J = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 1H), 2.45 - 2.10 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。	576.1
92.		(2S,4R,5S)-1-(3,4-二氯苯基)磺酰基-4-氟-N-[[5-氟-2-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-5-甲基-吡咯啉-2-甲酰胺	0.00869	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.59 (s, 2H), 9.11 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.27 - 8.18 (m, 2H), 8.00 - 7.86 (m, 2H), 4.93 (dd, J = 51.3, 2.8 Hz, 1H), 4.55 (ddd, J = 55.8, 16.9, 5.8 Hz, 2H), 4.30 (dd, J = 10.0,	610.0

				7.1 Hz, 1H), 4.11 - 3.97 (m, 1H), 2.48 - 2.10 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。	
93.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-2-[2-(三氟甲基)噻唑-5-基]-4-吡啶基]甲基]-5-甲基-吡咯啉-2-甲酰胺	0.00538	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.04 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.71 - 8.51 (m, 2H), 8.17 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.13 - 8.01 (m, 2H), 7.62 - 7.38 (m, 2H), 5.02 - 4.79 (m, 1H), 4.69 - 4.34 (m, 2H), 4.25 (dd, J = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 4.06 - 3.85 (m, 1H), 2.45 - 2.02 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。	565.1
94.		(2S,4R,5S)-4-氟-N-[[5-氟-2-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-哌啶基]-4-吡啶基]甲基]-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-吡咯啉-2-甲酰胺	0.00552		629.2
95.		(2S,4R,5S)-1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-4-氟-N-[[5-氟-2-[2-(三氟甲基)噻唑-5-基]-4-吡啶基]甲基]-5-甲基-吡咯啉-2-甲酰胺	0.00149	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.60 (s, 2H), 9.04 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.81 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 8.6, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.41 (td, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 5.09 - 4.78 (m, 1H), 4.64 - 4.39 (m, 3H), 4.10 (dt, J = 21.2, 6.9 Hz, 1H), 2.47 - 2.10 (m, 2H), 1.28 (d, J = 7.0 Hz,	582.1

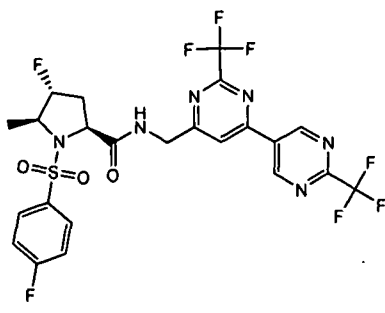
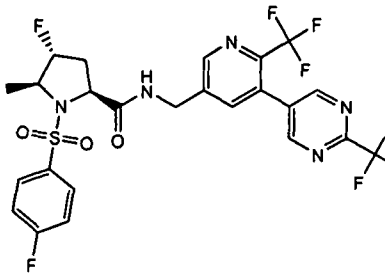
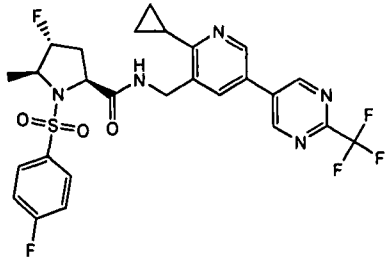
				3H) °	
96.		(2S,4R,5S)-4- 氟-1-(4-氟苯 基)磺酰基-N- [[5-氟-4-[5- (三氟甲基)噻 唑-2-基]-2-吡 啶基]甲基]-5- 甲基-吡咯啉- 2-甲酰胺	0.02250	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.94 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.77 (dq, J = 2.3, 1.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.06 - 7.92 (m, 2H), 7.53 - 7.38 (m, 2H), 5.00 - 4.75 (m, 1H), 4.60 - 4.44 (m, 2H), 4.20 (dd, J = 10.0, 7.2 Hz, 1H), 3.96 (dtd, J = 23.1, 7.5, 6.0 Hz, 1H), 2.40 - 2.02 (m, 2H) °	565.1
97.		(2S,4R,5S)-N- [[2,3-二氟-5- [2-(三氟甲基) 嘧啶-5-基]苯 基]甲基]-4-氟 -1-(4-氟苯基) 磺酰基-5-甲 基-吡咯啉-2- 甲酰胺	0.00606	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.38 (s, 2H), 8.94 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.11 - 7.92 (m, 3H), 7.78 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.37 (m, 2H), 5.00 - 4.73 (m, 1H), 4.68 - 4.37 (m, 2H), 4.19 (dd, J = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 3.92 (ddd, J = 21.6, 8.0, 6.5 Hz, 1H), 2.45 - 2.00 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.9 Hz, 3H) °	577.1
98.		(2S,4R,5S)-1- (苯并噻吩-2- 基磺酰基)-4- 氟-N-[[5-氟-2- [2-(三氟甲基) 嘧啶-5-基]-4- 吡啶基]甲基]- 5-甲基-吡咯 啉-2-甲酰胺	0.00561	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.60 (s, 2H), 9.04 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.13 (dq, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 8.05 (dt, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.68 - 7.44 (m, 2H), 4.93 (d, J = 53.5 Hz, 1H), 4.56 (qd, J = 16.9, 5.9 Hz, 2H), 4.39 (dd, J = 10.2, 7.1 Hz, 1H), 4.18 - 3.98 (m,	598.1

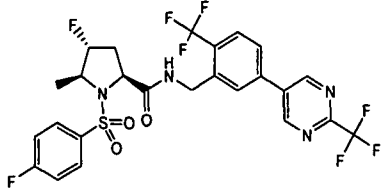
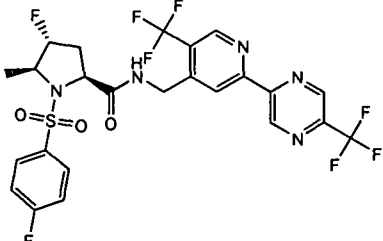
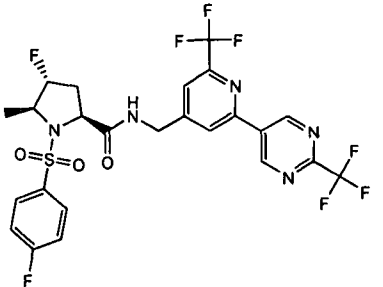


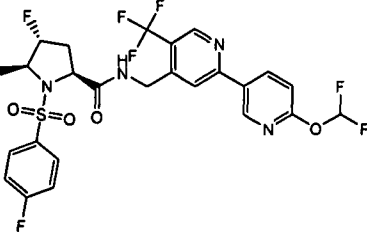
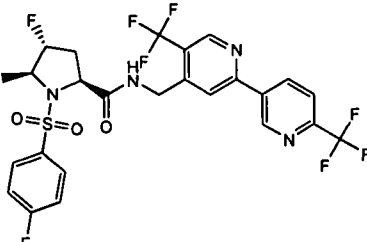
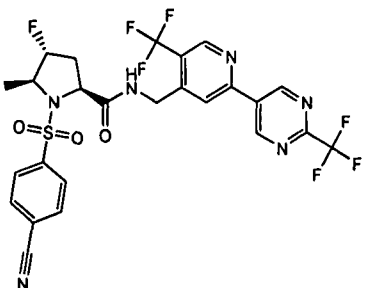
				1H), 2.48 - 2.14 (m, 2H), 1.29 (d, J = 6.9 Hz, 3H) °	
99.		(2S,4R,5S)-4- 氟 -1-(5- 氟 苯 并 噻 吩 -2- 基) 磺 酰 基 -N-[[5- 氟 -2-[2-(三 氟 甲 基) 嘧 啶 -5- 基]-4-吡 啶 基] 甲 基]-5-甲 基- 吡 咯 啶 -2- 甲 酰 胺	0.00967	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.60 (s, 2H), 9.04 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.29 - 8.10 (m, 3H), 7.86 (dd, J = 9.4, 2.6 Hz, 1H), 7.49 (td, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 4.55 (qd, J = 16.8, 5.8 Hz, 2H), 4.39 (dd, J = 10.2, 7.1 Hz, 1H), 4.16 - 3.99 (m, 1H), 2.48 - 2.12 (m, 2H), 1.29 (d, J = 6.9 Hz, 3H) °	616.1
100.		(2S,4R,5S)-4- 氟 -1-(4- 氟 苯 基) 磺 酰 基 -5- 甲 基 -N-[[5-甲 基 -2-[2-(三 氟 甲 基) 嘧 啶 -5- 基]-4-吡 啶 基] 甲 基] 吡 咯 啶 - 2-甲 酰 胺	0.01270	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.63 (s, 2H), 8.95 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.66 - 8.52 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 - 7.97 (m, 2H), 7.57 - 7.37 (m, 2H), 4.90 (dd, J = 51.4, 2.9 Hz, 1H), 4.45 (ddd, J = 66.2, 16.9, 5.8 Hz, 2H), 4.27 (dd, J = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 4.05 - 3.85 (m, 1H), 2.37 (s, 5H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 3H) °	556.2
101.		(2S,4R,5S)-1- [(5- 氯 -2- 噻 吩 基) 磺 酰 基]-4- 氟 -N-[[5-氟 -2- [2-(三 氟 甲 基) 嘧 啶 -5- 基]-4- 吡 啶 基] 甲 基]- 5- 甲 基 - 吡 咯 啶 -2-甲 酰 胺	5.45E-04	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.58 (s, 2H), 9.01 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 51.2, 2.9 Hz, 1H), 4.66 - 4.39 (m, 2H), 4.27 (dd, J = 10.2,	582.0

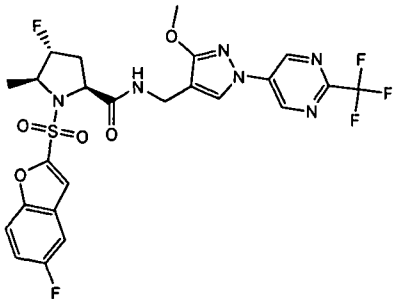
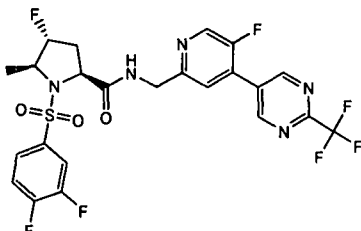
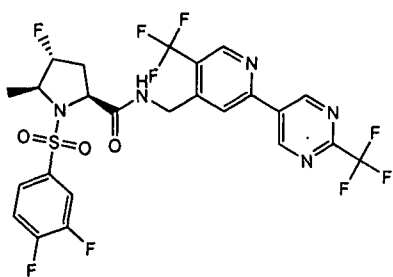
				7.0 Hz, 1H), 4.11 - 3.87 (m, 1H), 2.50 - 2.12 (m, 2H)。	
102.		(2S,4R,5S)-N-[[5-(二氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺醯基-5-甲基-吡咯啉-2-甲醯胺	0.00407	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.70 (s, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.93 - 7.90 (m, 2H), 7.44 - 7.41 (m, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 2H), 6.93 (t, J = 54 Hz, 1H), 5.15 - 5.09 (m, 1H), 4.81 - 4.67 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.58 - 4.57 (m, 1H), 4.33 - 4.28 (m, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.37 - 2.22 (m, 1H), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。	592.1
103.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺醯基-5-甲基-N-[[5-(三氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]吡咯啉-2-甲醯胺	7.77E-04	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.70 (s, 2H), 9.01 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.94 - 7.91 (m, 2H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 5.24 - 5.18 (m, 1H), 4.75 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 4.59 - 4.54 (m, 1H), 4.35 - 4.31 (m, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 1.41 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。	610
104.		(2S,4R,5S)-N-[[3-氰基-2-環丙基-6-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺醯基-5-甲基-吡咯啉-2-甲醯胺	6.82E-04	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.60 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 2H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 5.18 - 5.09 (m, 1H), 4.73 (d, J = 51 Hz, 1H), 4.56 - 4.49 (m, 1H), 4.31 - 4.25 (m, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.37 - 2.12 (m, 1H), 1.41 - 1.30 (m, 3H),	607

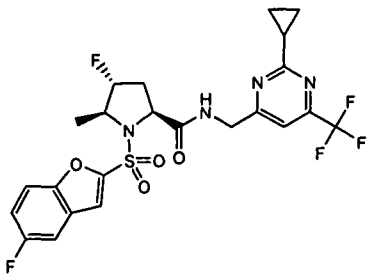
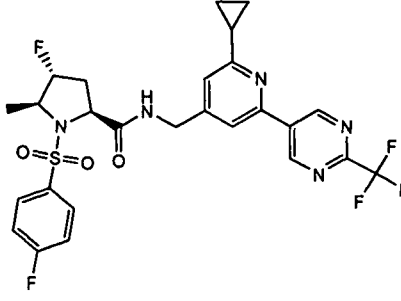
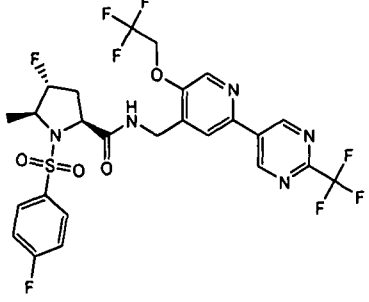
				1.29 - 1.21 (m, 4H)。	
105.		(2S,4R,5S)-4- 氟-1-(4-氟苯 基)磺酰基-5- 甲基-N-[[5- (三氟甲氧基)- 2-[2-(三氟甲 基)吡啶-5- 基]-4-吡啶基] 甲基]吡咯啉- 2-甲酰胺	8.75E-04	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.64 (s, 2H), 9.10 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.89 (q, J = 1.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.09 - 8.05 (m, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 4.91 (d, J = 53.6Hz, 1H), 4.61 - 4.52 (m, 2H), 4.26 - 4.22 (m, 2H), 2.45 - 2.10 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。	626
106.		(2S,4R,5S)-4- 氟-1-(4-氟苯 基)磺酰基-5- 甲基-N-[[5- (三氟甲氧基)- 4-[2-(三氟甲 基)吡啶-5- 基]-2-吡啶基] 甲基]吡咯啉- 2-甲酰胺	0.00220	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.20 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 7.90 - 7.88 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 5.02 (dd, J = 24, 7.2 Hz, 1H), 4.80 - 4.58 (m, 2H), 4.26 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.40 - 2.22 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。	626.1
107.		(2S,4R,5S)-4- 氟-1-(4-氟苯 基)磺酰基-5- 甲基-N-[[5- (三氟甲基)-4- [2-(三氟甲基) 吡啶-5-基]-2- 吡啶基]甲基] 吡咯啉-2-甲 酰胺	0.00974	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 9.17 (s, 2H), 9.10 (s, 1H), 9.06 - 9.03 (s, 1H), 7.95 - 7.92 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.44 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.94 - 4.80 (m, 1H), 4.69 - 4.54 (m, 2H), 4.19 - 4.15 (m, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 1H), 2.51 - 2.11 (m, 1H), 1.17 (d, J = 3.2 Hz, 3H)。	610

108.		(2S,4R,5S)-4- 氟-1-(4- 氟 苯 基)磺酰基-5- 甲 基 -N-[[2- (三氟甲基)-6- [2-(三氟甲基) 嘧啶-5-基]嘧 啶-4-基]甲基] 吡咯啉-2- 甲 酰胺	0.00200	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- d ₆) δ 9.71 (s, 1H), 9.26 - 9.22 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 4.86 (d, J = 54 Hz, 1H), 4.76 - 4.68 (m, 2H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 2.49 - 2.17 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6 Hz, 3H) °	611.2
109.		(2S,4R,5S)-4- 氟-1-(4- 氟 苯 基)磺酰基-5- 甲 基 -N-[[6- (三氟甲基)-5- [2-(三氟甲基) 嘧啶-5-基]-3- 吡啶基]甲基] 吡咯啉-2- 甲 酰胺	0.01688	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 (s, 4H), 8.83 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.92 - 7.79 (m, 6H), 7.43 (s, 3H), 7.25 (t, J = 8.4 Hz, 4H), 4.96 (dd, J = 16.1, 7.5 Hz, 2H), 4.79 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.51 (dd, J = 16.1, 4.7 Hz, 2H), 4.21 (dd, J = 9.6, 8.1 Hz, 2H), 4.16 - 4.04 (m, 2H), 2.63 - 2.47 (m, 2H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.27 (s, 1H), 1.34 (d, J = 7.0 Hz, 6H) °	610
110.		(2S,4R,5S)-N- [[2-环丙基-5- [2-(三氟甲基) 嘧啶-5-基]-3- 吡啶基]甲基]- 4- 氟-1-(4- 氟 苯基)磺酰基- 5- 甲 基 -吡咯 啉-2-甲酰胺	0.01056	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.19 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.89 - 7.84(m, 2H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 5.05 - 4.97 (m, 1H), 4.68 - 4.62 (m, 2H), 4.30 - 4.24 (m, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 2.58 - 2.49 (m, 1H), 2.42 - 2.24 (m, 1H), 2.15 - 2.00 (m, 1H), 1.34 - 1.29 (m, 5H), 1.26 - 1.10 (m, 2H) °	582

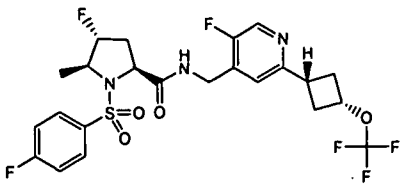
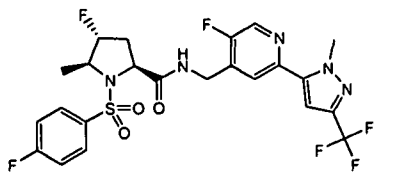
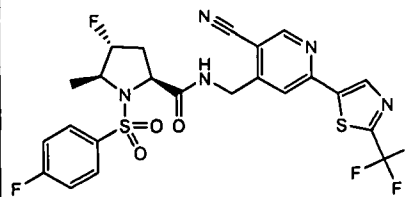
111.		(2S,4R,5S)-4- 氟 -1-(4- 氟 苯 基)磺酰基-5- 甲 基 -N-[[2- (三氟甲基)-5- [2-(三氟甲基) 嘧啶-5-基]苯 基]甲基]吡咯 啉-2-甲酰胺	0.00175	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- d ₆) δ 9.44 (s, 2H), 9.01 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03 - 7.94 (m, 4H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 4.97 - 4.81 (m, 1H), 4.80 - 4.67 (m, 1H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 4.26 - 4.20 (m, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 2.49 - 2.26 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.3 Hz, 3H) °	609.2
112.		(2S,4R,5S)-4- 氟 -1-(4- 氟 苯 基)磺酰基-5- 甲 基 -N-[[5- (三氟甲基)-2- [5-(三氟甲基) 吡啶-2-基]-4- 吡啶基]甲基] 吡咯啉-2- 甲 酰胺	0.00194	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.81 (s, 1H), 8.99 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 8.70 (s, 1H), 7.95 - 7.92 (m, 2H), 7.60 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 4.92 - 4.69 (m, 3H), 4.31 - 4.15 (m, 2H), 2.59 - 2.37 (m, 2H), 1.40 (d, J = 7.0 Hz, 3H) °	610
113.		(2S,4R,5S)-4- 氟 -1-(4- 氟 苯 基)磺酰基-5- 甲 基 -N-[[2- (三氟甲基)-6- [2-(三氟甲基) 嘧啶-5-基]-4- 吡啶基]甲基] 吡咯啉-2- 甲 酰胺	0.00447	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.63 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 5.07 - 4.99 (m, 1H), 4.73 (d, J = 53.7 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 2.66 - 2.52 (m, 1H), 2.41 - 2.18 (m, 1H), 1.40 (d, J = 7.0 Hz, 3H) °	610

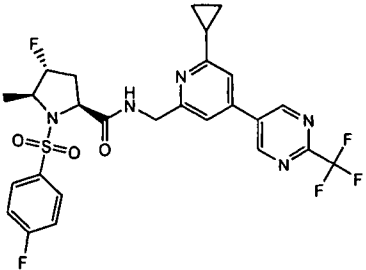
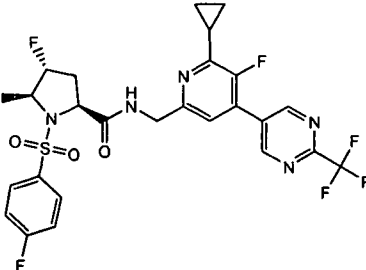
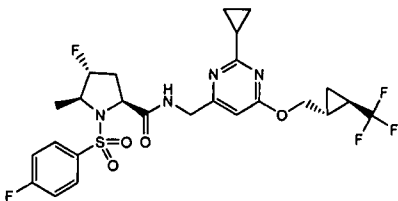
114.		(2S,4R,5S)-N-[[2-[6-(二氟甲基)-3-吡啶基]-5-(三氟甲基)-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-吡咯啉-2-甲酰胺	0.00357	1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.62 - 8.55 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 8.3, 4.8 Hz, 2H), 7.76 - 7.51 (m, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.84 - 4.66 (m, 1H), 4.61 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.15 (dq, J = 21.4, 7.1 Hz, 1H), 2.60 (td, J = 17.5, 16.7, 7.4 Hz, 1H), 2.44 - 2.21 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。	607
115.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-N-[[5-(三氟甲基)-2-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-吡啶基]甲基]吡咯啉-2-甲酰胺	0.00134	1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.52 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.73 - 8.71 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 4.4, 2.5 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 5.18 - 5.12 (m, 1H), 4.74 (d, J = 53.7 Hz, 1H), 4.62 - 4.58 (m, 1H), 4.31 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 2.67 - 2.53 (m, 1H), 2.41 - 2.19 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。	609
116.		(2S,4R,5S)-1-(4-氰基苯基)磺酰基-4-氟-5-甲基-N-[[5-(三氟甲基)-2-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]	0.00575	1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.69 (s, 2H), 9.03 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.22 - 5.16 (m, 1H), 4.76 (d, J = 50.8	617

		吡咯啉-2-甲 醯胺		Hz, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.36 - 4.31 (m, 1H), 4.17 - 4.07 (m, 1H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.40 - 2.22 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。	
117.		(2S,4R,5S)-4- 氟-1-(5-氟苯 并呋喃-2-基) 磺酰基-N-[[3- 甲氧基-1-[2- (三氟甲基)嘧 啉-5-基]吡唑- 4-基]甲基]-5- 甲基-吡咯啉- 2-甲醯胺	0.00109	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.13 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 4.82 - 4.47 (m, 3H), 4.30 - 4.23 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.66 - 2.26 (m, 2H), 1.37 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。	601.1
118.		(2S,4R,5S)-1- (3,4-二氟苯 基)磺酰基-4- 氟-N-[[5-氟-4- [2-(三氟甲基) 嘧啉-5-基]-2- 吡啶基]甲基]- 5-甲基-吡咯 啉-2-甲醯胺	0.00229	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.25 (s, 2H), 8.61 (s, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 3H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 4.96 (dd, J = 15, 5 Hz, 1H), 4.83 - 4.65 (m, 1H), 4.61 - 4.54 (m, 1H), 4.27 - 4.22 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 1H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 2.43 - 2.24 (m, 1H), 1.37 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。	578.2
119.		(2S,4R,5S)-1- (3,4-二氟苯 基)磺酰基-4- 氟-5-甲基-N- [[5-(三氟甲 基)-2-[2-(三氟 甲基)嘧啉-5- 基]-4-吡啶基] 甲基]吡咯啉- 2-甲醯胺	8.36E-04	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.68 (s, 2H), 9.01 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.81 - 7.63 (m, 2H), 7.48 - 7.28 (m, 2H), 5.19 (dd, J = 17.8, 7.9 Hz, 1H), 4.84 - 4.61 (m, 1H), 4.64 - 4.52 (m, 1H), 4.34 - 4.28 (m, 1H), 4.18 - 4.02 (m, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 1H), 2.39 - 2.21 (m, 1H),	628.1

				1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3H) °	
120.		(2S,4R,5S)-N-[[2-環丙基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]甲基]-4-氟-1-(5-氟苯并呋喃-2-基)磺醯基-5-甲基-吡咯啉-2-甲醯胺	0.00152	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.78 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.17 (m, 4H), 4.73 - 4.56 (m, 3H), 4.39 - 4.24 (m, 1H), 2.68 - 2.30 (m, 3H), 1.39 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.38 - 1.12 (m, 4H) °	543.1
121.		(2S,4R,5S)-N-[[2-環丙基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺醯基-5-甲基-吡咯啉-2-甲醯胺	0.00145	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.54 (s, 2H), 7.93 - 7.90 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 3H), 4.91 - 4.86 (m, 1H), 4.73 (d, J = 54.4 Hz, 1H), 4.42 - 4.37 (m, 1H), 4.31 - 4.27 (m, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.42 - 2.23 (m, 2H), 1.37 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.19 - 1.10 (m, 4H) °	582
122.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺醯基-5-甲基-N-[[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]吡咯啉-2-甲醯胺	0.00551	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 9.59 (s, 2H), 8.98 - 9.00 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 - 8.08 (m, 2H), 7.46 - 7.51 (m, 2H), 5.09 - 5.15 (m, 2H), 4.90 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.48 - 4.54 (m, 1H), 4.31 - 4.37 (m, 1H), 4.22 - 4.26 (m, 1H), 3.92 - 3.99 (m, 1H), 2.15 - 2.38 (m, 2H), 1.21 (d, J = 7.2 Hz, 3H) °	640.1

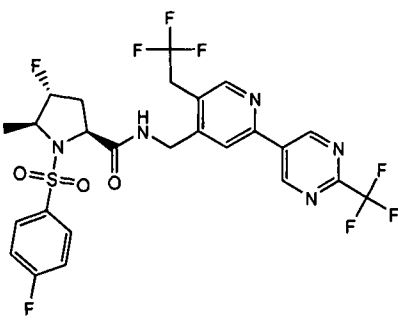
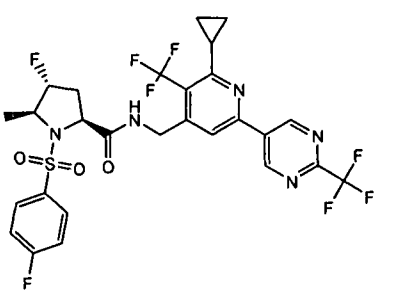
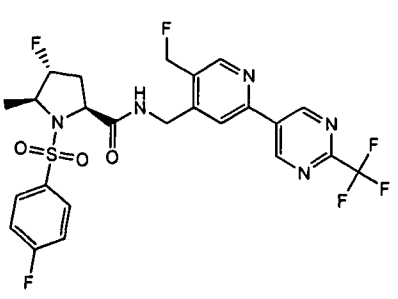
123.		(2S,4R,5S)-N-[[2-環丙基-3-氟-6-(三氟甲基)-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺醯基-5-甲基-吡咯啉-2-甲硫胺	0.01078	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.91 - 7.88 (m, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.26 - 7.23 (m, 2H), 4.80 - 4.58 (m, 3H), 4.26 - 4.14 (m, 2H), 2.57 - 2.30 (m, 2H), 1.34 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.27 - 1.08 (m, 4H)	522
124.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺醯基-5-甲基-N-[[2-(2,2,2-三氟乙氧基)-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯啉-2-甲硫胺	0.00230	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.66 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.91 - 7.94 (m, 2H), 7.47 - 7.48 (m, 1H), 7.26 - 7.30 (m, 2H), 4.93 - 5.06 (m, 3H), 4.75 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 4.42 - 4.47 (m, 1H), 4.29 - 4.34 (m, 1H), 4.06 - 4.13 (m, 1H), 2.57 - 2.67 (m, 1H), 2.24 - 2.38 (m, 1H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H) °	641.2
125.		(2S,4R,5S)-N-[[5-環丙基-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺醯基-5-甲基-吡咯啉-2-甲硫胺	0.0049	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.62 (s, 2H), 9.02 - 8.98 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.12 - 8.04 (m, 3H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 4.99 - 4.68 (m, 2H), 4.59 - 4.52 (m, 1H), 4.30 - 4.24 (m, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 2.51 - 1.97 (m, 3H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.08 (m, 2H), 0.87 (m, 2H) °	582.1
126.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺醯基-N-[[2-甲氧基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基]-5-甲基-吡咯啉-2-甲硫	0.01279	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 9.67 (s, 2H), 7.91 - 7.95 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.45 - 7.54 (m, 1H), 7.26 - 7.30 (m, 1H), 4.96 - 5.02 (m, 1H), 4.68 - 4.82 (m, 1H), 4.29 - 4.34 (m, 1H), 4.42 - 4.47 (m, 1H)	573.1

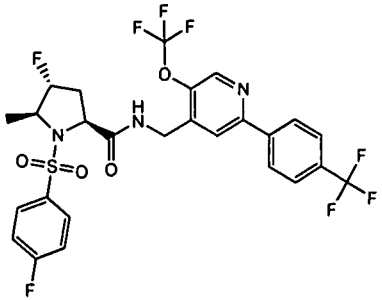
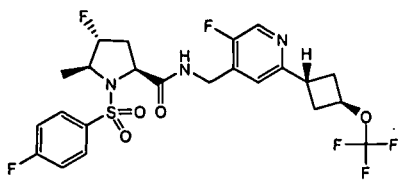
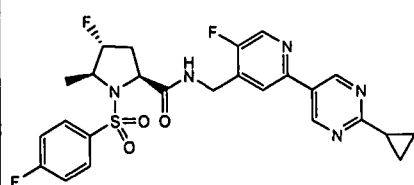
		胺		(m, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.06 - 4.14 (m, 1H), 2.57 - 2.67 (m, 1H), 2.21 - 2.39 (m, 1H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。	
127.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-2-[3-(三氟甲氧基)环丁基]-4-吡啶基]甲基]-5-甲基-吡咯啉-2-甲酰胺	0.00427	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.90 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 3H), 4.95 - 4.85 (m, 2H), 4.49 (dd, J = 16.8, 6.3 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 16.8, 5.5 Hz, 1H), 4.20 - 4.16 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.22 - 3.18 (m, 1H), 2.73 - 2.71 (m, 2H), 2.51 - 2.33 (m, 4H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。	552
128.		(2S,4R,5S)-4-氟-N-[[5-氟-2-[2-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-4-吡啶基]甲基]-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-吡咯啉-2-甲酰胺	0.01824	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.50 (s, 1H), 7.92 - 7.90 (m, 2H), 7.89 - 7.84 (m, 1H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.91 - 4.85 (m, 1H), 4.81 - 4.80 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.54 - 4.48 (m, 1H), 4.29 - 4.15 (m, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 2.43 - 2.29 (m, 1H), 1.37 (s, 3H)。	562
129.		(2S,4R,5S)-N-[[5-氰基-2-[2-(三氟甲基)噻唑-5-基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-吡咯啉-2-甲酰胺	0.00414	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.80 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.95 - 7.92 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 5.20 - 5.14 (m, 2H), 4.82 - 4.69 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.51 (m, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 1H),	572

				2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。	
130.		(2S,4R,5S)-N- [[6-環丙基-4- [2-(三氟甲基) 嘧啶-5-基]-2- 吡啶基]甲基]- 4- 氟-1-(4- 氟 苯基)磺醯基- 5- 甲基-吡咯 啉-2-甲醯胺	0.00382	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.18 (m, 2H), 7.94 - 7.90 (m, 3H), 7.43 (s, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 3H), 4.88 - 4.57 (m, 3H), 4.27 - 4.22 (m, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 4.88 - 4.57 (m, 3H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 2.41 - 2.24 (m, 2H), 1.42 - 1.41 (m, 3H), 1.32 - 1.28 (m, 2H), 1.22 - 1.15 (m, 2H)。	582
131.		(2S,4R,5S)-N- [[6-環丙基-5- 氟-4-[2-(三 氟 甲 基) 嘧 啶 -5- 基]-2-吡啶基] 甲基]-4- 氟-1- (4- 氟 苯 基) 磺 醯 基 -5- 甲 基 - 吡 咯 啉 -2- 甲 醯 胺	0.00404	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.21 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.97 - 7.93 (m, 2H), 7.47 - 7.45 (m, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 4.90 - 4.64 (m, 3H), 4.17 - 4.02 (m, 2H), 2.56 - 2.48 (m, 2H), 2.46 - 2.25 (m, 1H), 1.61 - 1.60 (m, 1H), 1.59 - 1.56 (m, 1H), 1.42 - 1.40 (m, 3H), 1.30 - 1.28 (m, 2H)。	600
132.		(2S,4R,5S)-N- [[2-環丙基-6- [[(1R,2R)-2- (三 氟 甲 基) 環 丙 基] 甲 氧 基] 嘧 啶 -4- 基] 甲 基]-4- 氟-1-(4- 氟 苯 基) 磺 醯 基 -5- 甲 基 -吡 咯 啉 -2- 甲 醯 胺	0.01523	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.93 - 7.91 (m, 3H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.79 - 4.65 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.50 - 4.49 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.31 - 4.16 (m, 4H), 2.50 - 2.20 (m, 2H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.73 - 1.60 (m, 1H), 1.59 - 1.50 (m, 1H), 1.41 - 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.20 - 1.07 (m, 5H), 0.92 - 0.88 (m, 1H)。	575

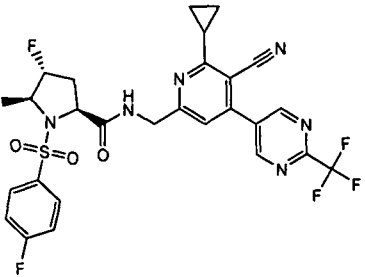
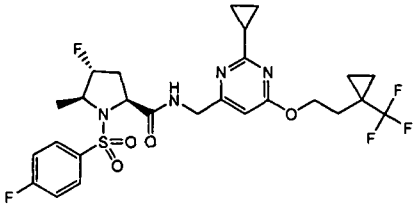
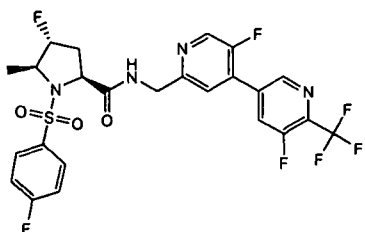
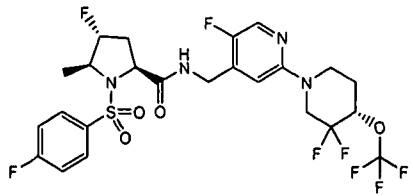
133.		(2S,4R,5S)-N-[[5-(二氟甲基)-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-吡咯啉-2-甲酰胺	0.03054	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- d ₆): δ 9.15 (s, 2H), 9.03 - 9.00 (m, 1H), 8.95 - 8.93 (m, 1H), 7.96 - 7.95 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.20 - 7.06 (m, 1H), 4.95 - 4.82 (m, 1H), 4.68 - 4.50 (m, 2H), 4.22 - 4.18 (m, 1H), 3.96 - 3.90 (m, 1H), 2.33 - 2.16 (m, 2H), 1.19 - 1.17 (m, 3H) °	592.1
134.		(2S,4R,5S)-N-[[2-[5-氰基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-氟-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-吡咯啉-2-甲酰胺	0.03256	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.60 (s, 1H), 8.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.96 - 7.93 (m, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 5.06 - 5.00 (m, 1H), 4.76 (dd, J = 17.4, 4.5 Hz, 1H), 4.52 - 4.46 (m, 1H), 4.36 - 4.31 (m, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 1H), 2.39 - 2.22 (m, 1H), 1.41 (d, J = 7.2 Hz, 3H) °	584.2
135.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-N-[[5-(三氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯啉-2-甲酰胺	0.01933	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.02 (s, 2H), 9.11 (s, 1H), 8.34 - 8.32 (m, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 5.11 - 5.02 (m, 1H), 4.88 - 4.64 (m, 2H), 4.36 - 4.31 (m, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 1H), 2.55 - 2.34 (m, 2H), 1.35 (d, J = 7.0 Hz, 3H) °	611.2

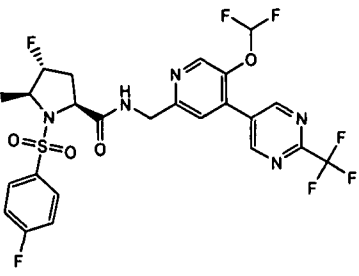
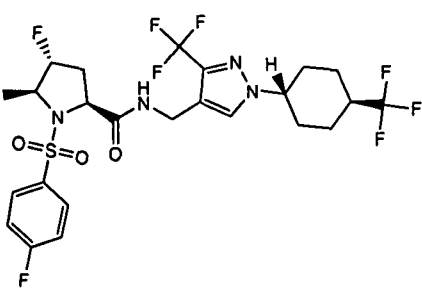
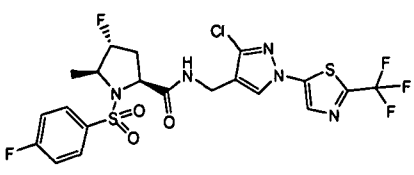


136.		(2S,4R,5S)-4- 氟 -1-(4- 氟 苯 基)磺醯基-5- 甲 基 -N-[[5- (2,2,2- 三 氟 乙 基)-2-[2-(三 氟 甲 基)嘧 啶-5- 基]-4-吡 啶基] 甲 基]吡 咯 啶- 2-甲 醯 胺	0.00811	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- d ₆) δ 9.65 (s, 1H), 9.05 - 9.02 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07 - 8.03 (m, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 4.85 (d, J = 51.0 Hz, 1H), 4.72 - 4.51 (m, 2H), 4.26 - 4.20 (m, 1H), 4.05 - 3.90 (m, 3H), 2.50 - 2.08 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。	624.0
137.		(2S,4R,5S)-N- [[2-環 丙 基-3- (三 氟 甲 基)-6- [2-(三 氟 甲 基) 嘧 啶-5-基]-4- 吡 啶基]甲 基]- 4- 氟 -1-(4- 氟 苯 基)磺 醯 基- 5- 甲 基 -吡 咯 啶-2-甲 醯 胺	7.00E-04	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.62 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.97 - 7.87 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 5.14 (dd, J = 18.2, 7.6 Hz, 1H), 4.84 - 4.65 (m, 1H), 4.63 - 4.53 (m, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 1H), 2.69 - 2.54 (m, 1H), 2.53 - 2.46 (m, 1H), 2.39 - 2.16 (m, 1H), 1.43 - 1.25 (m, 5H), 1.16 (dt, J = 8.0, 3.3 Hz, 2H)。	650
138.		(2S,4R,5S)-4- 氟 -N-[[5-(氟 甲 基)-2-[2-(三 氟 甲 基)嘧 啶- 5-基]-4-吡 啶 基]甲 基]-1-(4- 氟 苯 基)磺 醯 基-5-甲 基-吡 咯 啶-2- 甲 醯 胺	0.01165	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.69 - 9.61 (m, 2H), 8.73 - 8.72 (m, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 2H), 7.45 - 7.43 (m, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 5.74 - 5.52 (m, 2H), 5.08 - 5.02 (m, 1H), 4.81 - 4.80 (m, 1H), 4.68 - 4.67 (m, 1H), 4.56 - 4.50 (m, 1H), 4.32 - 4.27 (m, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 2.63 - 2.61 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 1.40 - 1.38 (s, 3H)。	574

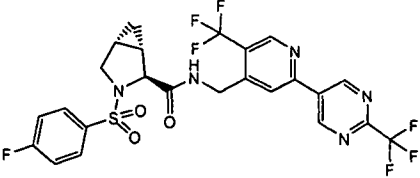
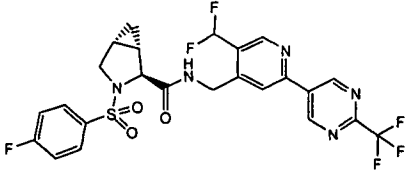
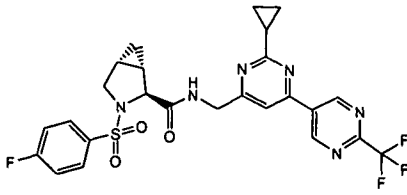
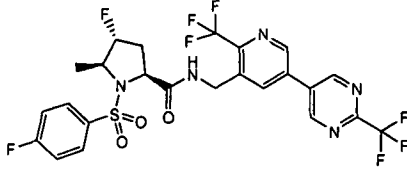
139.		(2S,4R,5S)-4- 氟 -1-(4- 氟 苯 基)磺酰基-5- 甲 基 -N-[[5- (三氟甲氧基)- 2-[4-(三 氟 甲 基)苯基]-4-吡 啶基]甲基]吡 咯 啉 -2- 甲 硫 胺	0.00277	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.65 (m, 1H), 8.37 - 8.31 (m, 3H), 8.07 - 8.03 (m, 2H), 7.73 - 7.71 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 4.78 - 4.66 (m, 2H), 4.36 - 4.29 (m, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 2.47 - 2.25 (m, 2H), 1.37 (d, J = 7.0 Hz, 3H) °	624.1
140.		(2S,4R,5S)-4- 氟 -1-(4- 氟 苯 基)磺酰基-N- [[5- 氟 -2-[3- (三氟甲氧基) 環丁基]-4-吡 啶基]甲基]-5- 甲 基 -吡 咯 啉 - 2- 甲 硫 胺	0.00356	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.89 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.02 - 8.00 (m, 2H), 7.50 - 7.40(m, 3H), 5.15 - 5.12 (m, 1H), 4.95 - 4.82 (d, J = 54 Hz, 1H)4.48 (dd, J = 16.8, 6.2 Hz, 1H), 4.36(dd, J = 16.7, 5.6 Hz, 1H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.66 - 3.61 (m, 1H), 2.66 - 2.33 (m, 6H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 3H) °	552
141.		(2S,4R,5S)-N- [[2-(2-環丙基 嘧啶-5-基)-5- 氟-4-吡啶基] 甲基]-4- 氟 -1- (4- 氟 苯 基)磺 酰基-5- 甲 基 - 吡 咯 啉 -2- 甲 硫 胺	0.02042	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- d ₆) δ 9.21 (s, 2H), 9.03 -9.02 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 2H), 7.51 -7.49 (m, 2H), 4.89 (d, J = 54 Hz, 1H), 4.56 - 4.40 (m, 2H), 4.24 - 4.20 (m, 1H), 3.99 - 3.89 (m, 1H), 2.50 - 2.11 (m, 3H), 1.22 - 1.19 (m, 3H), 1.09 - 1.01 (m, 4H) °	532



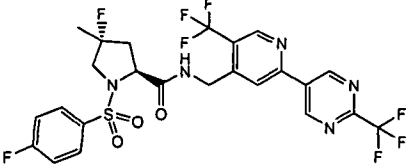
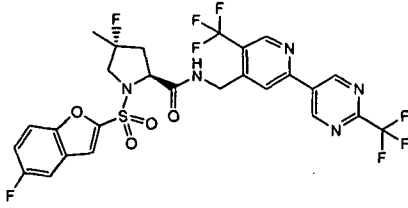
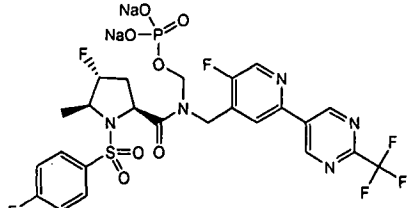
142.		(2S,4R,5S)-N-[[5-氟基-6-環丙基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺醯基-5-甲基-吡咯啉-2-甲醯胺	0.01203	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.20 (s, 2H), 7.90 - 7.86(m, 2H), 7.68 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 2H), 4.95 - 4.89 (m, 1H), 4.74 (d, J = 52.3 Hz, 1H), 4.55 - 4.49 (m, 1H), 4.27 - 4.08 (m, 2H), 2.68 - 2.25 (m, 3H), 1.46 - 1.28 (m, 7H)。	607
143.		(2S,4R,5S)-N-[[2-環丙基-6-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]嘧啶-4-基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺醯基-5-甲基-吡咯啉-2-甲醯胺	0.02240	¹ H NMR(300 MHz, CDCl ₃) δ 7.93 (s, 3H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.70 (d, J = 54 Hz, 1H), 4.51 - 4.46 (m, 4H), 4.18 - 4.07 (m, 2H), 2.44 - 2.40 (m, 3H), 2.02 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.39 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.83 - 1.00 (m, 6H), 0.70 (s, 2H)。	589
144.		(2S,4R,5S)-4-氟-N-[[5-氟-4-[5-氟-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]甲基]-1-(4-氟苯基)磺醯基-5-甲基-吡咯啉-2-甲醯胺	0.01702	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.89 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.03 (d, J = 10Hz, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 2H), 7.82 - 7.81 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 5.04 - 4.98 (m, 1H), 4.81 - 4.68 (m, 2H), 4.25 - 4.20 (m, 1H), 4.12 - 4.05 (m, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.50 - 2.3 (m, 1H), 1.41 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。	577
145.		(2S,4R,5S)-N-[[2-[(4S)-3,3-二氟-4-(三氟甲氧基)-1-哌啶基]-5-氟-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟	0.00836	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 4.90 - 4.67 (m, 2H), 4.51 - 4.40 (m, 2H), 4.29 - 4.24	617

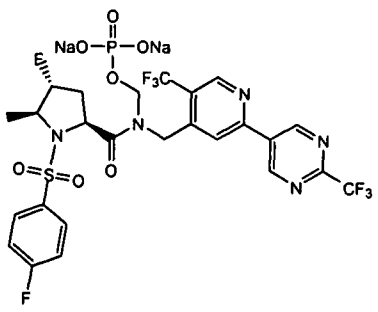
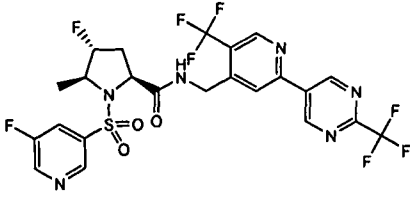
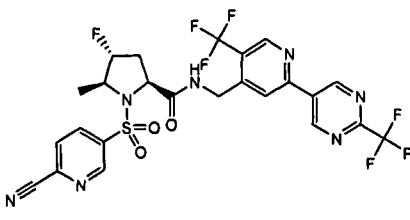
		苯基)磺酰基-5-甲基-吡咯啉-2-甲酰胺		(m, 2H), 4.16 - 3.83 (m, 3H), 3.69 - 3.64 (m, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.35 - 2.17 (m, 3H), 1.39 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。	
146.		(2S,4R,5S)-N-[[5-(二氟甲氧基)-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-吡咯啉-2-甲酰胺	0.03495	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.16 (s, 4H), 8.67 (s, 2H), 7.95 - 7.84 (m, 4H), 7.72 (s, 2H), 7.64 (s, 2H), 7.28 - 7.18 (m, 3H), 6.57 (s, 1H), 5.00 (dd, J = 16.6, 7.0 Hz, 2H), 4.81 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.73 - 4.61 (m, 3H), 4.23 (dd, J = 9.7, 7.9 Hz, 2H), 4.16 - 4.00 (m, 2H), 2.65 - 2.21 (m, 4H), 1.39 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。	608.1
147.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-N-[[3-(三氟甲基)-1-[4-(三氟甲基)环己基]吡唑-4-基]甲基]吡咯啉-2-甲酰胺	0.02453	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.89 - 7.87 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 4.76 - 4.60 (m, 2H), 4.45 - 4.34 (m, 2H), 4.19 - 4.06 (m, 2H), 2.43 - 2.40 (m, 3H), 2.24 - 2.21 (m, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 2H), 1.84 - 1.80 (m, 4H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。	603.2
148.		(4R,5S)-N-[[3-氯-1-[2-(三氟甲基)噻唑-5-基]吡唑-4-基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-吡咯啉-2-甲酰胺	0.00764	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.72 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.41 (q, J = 0.9 Hz, 1H), 8.10 - 7.88 (m, 2H), 7.55 - 7.34 (m, 2H), 4.87 (dd, J = 51.5, 2.8 Hz, 1H), 4.34 - 4.17 (m, 2H), 4.18 - 4.06 (m, 1H), 3.99 - 3.78 (m, 1H), 2.39 - 2.03 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz,	570

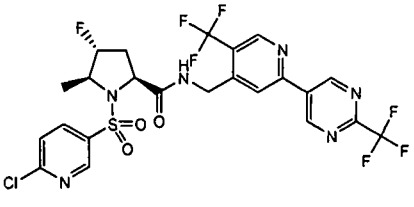
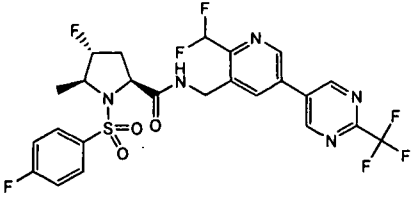


				3H) °	
149.		(1S,2S,5R)-3-(4-氟苯基)磷 酯基 -N-[[5-(三 氟甲基)-2-[2-(三 氟甲基)吡啶-5-基]-4-吡 啶基]甲基]-3-氮 杂双环 [3.1.0]己烷-2- 甲酯胺	0.000756	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.68 (s, 2H), 9.24 - 9.09 (m, 1H), 9.04 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 - 7.75 (m, 2H), 7.62 - 7.21 (m, 2H), 4.81 - 4.42 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 3.90 - 3.69 (m, 1H), 3.58 - 3.43 (m, 1H), 1.76 - 1.42 (m, 2H), 0.70 - 0.43 (m, 1H), -0.91 (q, J = 4.5 Hz, 1H) °	590.1
150.		(1R,4S,5S)-N- [[5-(二氟甲 基)-2-[2-(三氟 甲基)吡啶-5- 基]-4-吡啶基] 甲基]-3-(4-氟 苯基)磷酯基- 3-氮杂双环 [3.1.0]己烷-4- 甲酯胺	0.00572	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.67 (s, 2H), 8.95 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.06 - 7.83 (m, 2H), 7.59 - 7.38 (m, 3H), 4.81 - 4.47 (m, 2H), 4.25 (s, 1H), 3.78 (dd, J = 10.5, 3.9 Hz, 1H), 3.60 - 3.42 (m, 1H), 1.76 - 1.32 (m, 2H), 0.69 - 0.33 (m, 1H), -0.90 (q, J = 4.4 Hz, 1H) °	572.1
151.		(1S,2S,5R)-N- [[2-环丙基-6- [2-(三氟甲基) 吡啶-5-基]吡 啶-4-基]甲 基]-3-(4-氟苯 基)磷酯基-3- 氮杂双环 [3.1.0]己烷-2- 甲酯胺	0.0010	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.66 (s, 2H), 8.90 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.10 - 7.64 (m, 3H), 7.73 - 7.25 (m, 2H), 4.66 - 4.33 (m, 2H), 4.26 (s, 1H), 3.90 - 3.59 (m, 1H), 3.65 - 3.37 (m, 1H), 2.32 (tt, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 1.78 - 1.32 (m, 2H), 1.32 - 0.95 (m, 4H), 0.80 - 0.34 (m, 1H), -0.85 (q, J = 4.4 Hz, 1H) °	563.1
152.		(2S,4R,5S)-4- 氟-1-(4-氟苯 基)磷酯基-5- 甲基 -N-[[2-	0.00303	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.50 (s, 2H), 9.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.07 (t, J = 5.9 Hz,	610.1

		(三氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-3-吡啶基]甲基]吡咯啉-2-甲酰胺		1H), 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 2H), 7.47 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.89 (dd, J = 51.4, 2.7 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 16.7, 6.0 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 16.5, 5.4 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 10.2, 7.1 Hz, 1H), 3.94 (dq, J = 21.4, 6.8 Hz, 1H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.34 - 2.09 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。	
153.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-(5-氟苯并呋喃-2-基)磺酰基-5-甲基-N-[[5-(三氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]吡咯啉-2-甲酰胺	2.29E-04	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.68 (s, 2H), 9.19 - 9.11 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.82 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.42 (td, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 5.09 - 4.84 (m, 1H), 4.64 (qd, J = 17.4, 5.7 Hz, 2H), 4.50 (dd, J = 10.2, 7.2 Hz, 1H), 4.13 (dq, J = 21.3, 6.9 Hz, 1H), 2.47 - 2.17 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。	650.1
154.		(2S,4R,5S)-4-氟-1-(5-氟苯并呋喃-2-基)磺酰基-N-[[5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-5-甲基-吡咯啉-2-甲酰胺	8.90E-04	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.59 (s, 2H), 9.05 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.66 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.41 (td, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 51.4, 2.7 Hz, 1H), 4.63 - 4.41 (m, 3H), 4.19 -	600.1

				4.04 (m, 1H), 2.47 - 2.14 (m, 2H), 1.28 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。	
155.		(2S,4R)-4- 氟 - 1-(4- 氟 苯 基) 磺 酰 基 -4- 甲 基 -N-[[5-(三 氟 甲 基)-2-[2-(三 氟 甲 基) 吡 啶 -5- 基]-4- 吡 啶 基] 甲 基] 吡 咯 啶 -2- 甲 酰 胺	0.00424	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.69 (s, 2H), 9.16 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 2H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 4.63 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.27 (dd, J = 10.2, 7.0 Hz, 1H), 3.76 - 3.48 (m, 2H), 2.48 - 2.35 (m, 1H), 2.19 - 1.98 (m, 1H), 1.38 (d, J = 20.6 Hz, 3H)。	610.1
156.		(2S,4R)-4- 氟 - 1-(5- 氟 苯 并 呋 喃 -2- 基) 磺 酰 基 -4- 甲 基 -N-[[5-(三 氟 甲 基)-2-[2-(三 氟 甲 基) 吡 啶 -5- 基]-4- 吡 啶 基] 甲 基] 吡 咯 啶 -2- 甲 酰 胺	0.00193	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.68 (s, 2H), 9.19 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 1H), 4.73 - 4.48 (m, 3H), 3.85 - 3.63 (m, 2H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.23 - 2.04 (m, 1H), 1.40 (d, J = 20.9 Hz, 3H)。	650.1
157.		((2S,4R,5S)-4- 氟 -N-((5- 氟 -2-(三 氟 甲 基) 吡 啶 -5- 基) 吡 啶 -4- 基) 甲 基)-1-((4- 氟 苯 基) 磺 酰 基)-5- 甲 基 吡 咯 啶 -2- 甲 酰 胺 基) 甲 基 磷 酸 鈉	1.2	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 9.63 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.20 (d, J = 6Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.9, 5.0 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 8.7Hz, 2H), 5.77 (dd, J = 10.7, 8.1 Hz, 1H), 5.29 - 5.15 (m, 3H), 5.19 - 4.78 (m, 2H), 4.05 - 3.95 (m, 1H), 2.90 - 2.79 (m, 1H), 2.41 - 2.23 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。	670

158.		((2S,4R,5S)-4- 氟-1-((4-氟苯 基)磺酰基)-5- 甲基-N-((5- (三氟甲基)-2- (2-(三氟甲基) 嘧啶-5-基)吡 啶-4-基)甲基) 吡咯啶-2-甲 酯胺基)甲基 磷酸钠	14000	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 9.73 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.16 - 8.04 (m, 2H), 7.41 - 7.28 (m, 2H), 5.82 (dd, J = 11.1, 6.6 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 5.29 - 5.16 (m, 2H), 4.98 - 4.75 (m, 2H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 2.91 - 2.78 (m, 1H), 2.38 - 2.15 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。	720
159.		(2S,4R,5S)-4- 氟-1-[(5-氟-3- 吡啶基)磺酰基]-5-甲基-N- [[5-(三氟甲 基)-2-[2-(三氟 甲基)嘧啶-5- 基]-4-吡啶基] 甲基]吡咯啶- 2-甲酯胺	0.00231	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.68 (s, 2H), 9.04 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.92 - 7.89 (m, 1H), 7.31 - 7.29 (m, 1H), 5.18 - 5.12 (m, 1H), 4.87 - 4.73 (d, J = 50.8 Hz, 1H), 4.66 - 4.61 (m, 1H), 4.38 - 4.34 (m, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 2.71 - 2.61 (m, 1H), 2.44 - 2.27 (m, 1H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。	611
160.		(2S,4R,5S)-1- [(6-氰基-3-吡 啶基)磺酰基]- 4-氟-5-甲基- N-[[5-(三氟甲 基)-2-[2-(三氟 甲基)嘧啶-5- 基]-4-吡啶基] 甲基]吡咯啶- 2-甲酯胺	0.00727	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.67 (s, 2H), 9.18 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.34 - 8.32(m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 5.18 - 5.12 (m, 1H), 4.88 - 4.75 (d, J = 50.8 Hz, 1H), 4.68 - 4.62 (m, 1H), 4.34 - 4.30 (m, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 2.73 - 2.60 (m, 1H), 2.47 - 2.31 (m, 1H), 1.42 (d, J = 7.0 Hz,	618

				3H)。	
161.		(2S,4R,5S)-1-[(6-氯-3-吡啶基)磺酰基]-4-氟-5-甲基-N-[[5-(三氟甲基)-2-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]吡咯啉-2-甲酰胺	0.00196	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.68 (s, 2H), 9.03 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.12 - 8.10 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 5.18 - 5.14 (m, 1H), 4.87 - 4.74 (d, J = 50.8 Hz, 1H), 4.65 - 4.59 (m, 1H), 4.34 - 4.29 (m, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 2.72 - 2.61 (m, 1H), 2.43 - 2.26 (m, 1H), 1.41 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。	627
162.		(2S,4R,5S)-N-[[2-(二氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]-3-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-吡咯啉-2-甲酰胺	0.00234	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.25 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 2H), 7.31 - 7.21 (m, 3H), 6.82 (t, J = 54.3 Hz, 1H), 5.22 - 5.14 (m, 1H), 4.80 - 4.62 (m, 2H), 4.27 - 4.11 (m, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 2.64 - 2.50 (m, 1H), 2.37 - 2.13 (m, 1H), 1.38 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。	592

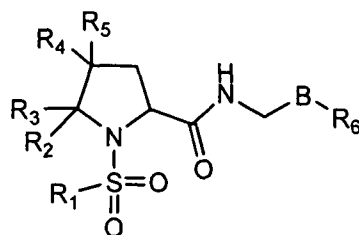
應理解本發明並不限於上文所述之本發明之特定實施例，如可對特定實施例進行改變且該等變化形式仍處於隨附申請專利範圍之範疇內。所引證或所依賴之所有文獻皆以引用方式明確併入本文中。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式I化合物，



I

其中：

B為B¹、B²或B³；

B¹為環中包含2個氮原子之5員雜芳基，其中每一5員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基及O(C₁-C₆)鹵烷基；

B²為苯基，其中每一苯基未經取代或經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基及O(C₁-C₆)鹵烷基；

B³為6員雜芳基，其中每一6員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、O(C₁-C₆)鹵烷基、5或6員雜芳基、(C₃-C₇)環烷基及4、5、6或7員雜環基；且其中該等5或6員雜芳基、(C₃-C₇)環烷基或4、5、6或7員雜環基中之任一者未經取代或經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基及O(C₁-C₆)鹵烷基；

R₁為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷

基及(C₁-C₆)鹵烷基；

R₂為(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基或(C₃-C₇)環烷基；其中(C₁-C₆)烷基視情況經O(C₁-C₆)烷基取代；

R₃為H或(C₁-C₆)烷基；或

R₂及R₃與其所連接之原子一起形成(C₃)環烷基；

R₄為H、F或CN；

R₅為H或(C₁-C₆)烷基；或

R₂及R₃中之一者以及R₄及R₅中之一者與其所連接之原子一起形成(C₃)環烷基；

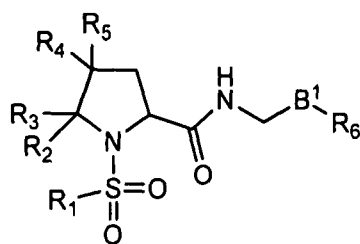
R₆為苯基、(C₃-C₇)環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環，其中R₆之任何苯基、(C₃-C₇)環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、CN、SF₅、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、或O(C₁-C₆)鹵烷基；或

R₆為O-CH₂-R⁷；

R⁷為(C₁-C₆)烷基、4、5、6或7員雜環、(C₃-C₇)環烷基、或6員雜芳基，其中任何(C₁-C₆)烷基、4、5、6或7員雜環、(C₃-C₇)環烷基、或6員雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、及O(C₁-C₆)鹵烷基；

或其鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中該化合物具有式II：



II

其中：

B^1 為環中包含2個氮原子之5員雜芳基，其中每一5員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基及 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；

R_1 為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

R_2 為 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基或 (C_3-C_7) 環烷基；其中 (C_1-C_6) 烷基視情況經 $O(C_1-C_6)$ 烷基取代；

R_3 為H或 (C_1-C_6) 烷基；或

R_2 及 R_3 與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基；

R_4 為H、F或CN；

R_5 為H或 (C_1-C_6) 烷基；或

R_2 及 R_3 中之一者以及 R_4 及 R_5 中之一者與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基；

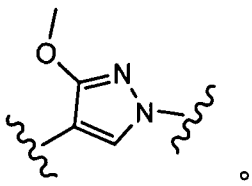
R_6 為苯基、 (C_3-C_7) 環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環，其中 R_6 之任何苯基、 (C_3-C_7) 環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、CN、 SF_5 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、或 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；或

R_6 為 $O-CH_2-R^7$ ；

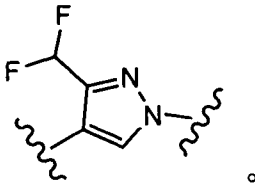
R^7 為 (C_1-C_6) 烷基、4、5、6或7員雜環、 (C_3-C_7) 環烷基、或6員雜芳基，其中任何 (C_1-C_6) 烷基、4、5、6或7員雜環、 (C_3-C_7) 環烷基、或6員雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下之

基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、及O(C₁-C₆)鹵烷基；
或其鹽。

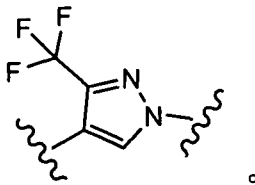
- 3. 如請求項1或2之化合物，其中B¹為未經取代或經取代之吡唑基。
- 4. 如請求項1或2之化合物，其中B¹為：



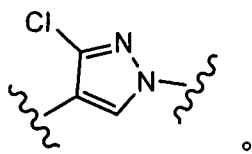
- 5. 如請求項1或2之化合物，其中B¹為：



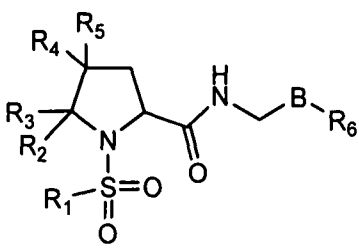
- 6. 如請求項1或2之化合物，其中B¹為：



- 7. 如請求項1或2之化合物，其中B¹為：



- 8. 如請求項1之化合物，其中該化合物具有式III：



III

其中：

B為B²或B³；

B^2 為苯基，其中每一苯基未經取代或經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基及 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；

B^3 為6員雜芳基，其中每一6員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基、5或6員雜芳基、 (C_3-C_7) 環烷基及4、5、6或7員雜環基；且其中該等5或6員雜芳基、 (C_3-C_7) 環烷基或4、5、6或7員雜環基中之任一者未經取代或經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基及 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；

R_1 為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

R_2 為 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基或 (C_3-C_7) 環烷基；其中 (C_1-C_6) 烷基視情況經 $O(C_1-C_6)$ 烷基取代；

R_3 為H或 (C_1-C_6) 烷基；或

R_2 及 R_3 與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基；

R_4 為H、F或CN；

R_5 為H或 (C_1-C_6) 烷基；或

R_2 及 R_3 中之一者以及 R_4 及 R_5 中之一者與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基；

R_6 為苯基、 (C_3-C_7) 環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環，其中 R_6 之任何苯基、 (C_3-C_7) 環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、CN、 SF_5 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、

O(C₁-C₆)烷基、或O(C₁-C₆)鹵烷基；或

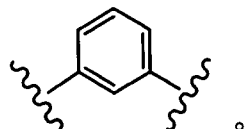
R₆為O-CH₂-R⁷；

R⁷為(C₁-C₆)烷基、4、5、6或7員雜環、(C₃-C₇)環烷基、或6員雜芳基，其中任何(C₁-C₆)烷基、4、5、6或7員雜環、(C₃-C₇)環烷基、或6員雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、及O(C₁-C₆)鹵烷基；

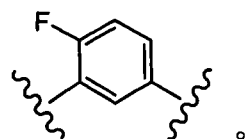
或其鹽。

9. 如請求項8之化合物，其中B²為未經取代或經取代之苯基。

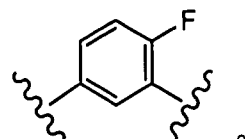
10. 如請求項9之化合物，其中B²為：



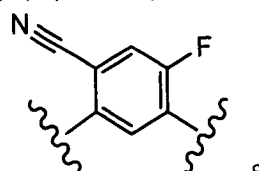
11. 如請求項9之化合物，其中B²為：



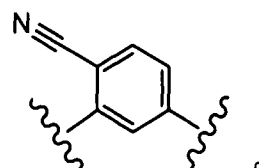
12. 如請求項9之化合物，其中B²為：



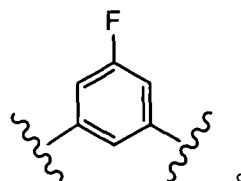
13. 如請求項9之化合物，其中B²為：



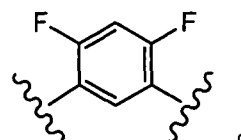
14. 如請求項9之化合物，其中B²為：



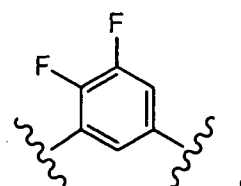
15. 如請求項9之化合物，其中B²為：



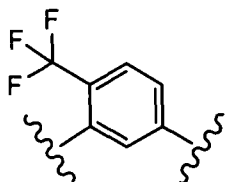
16. 如請求項9之化合物，其中 B^2 為：



17. 如請求項9之化合物，其中 B^2 為：

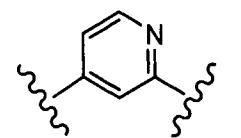


18. 如請求項9之化合物，其中 B^2 為：

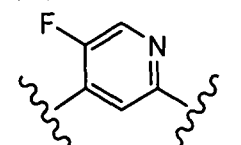


19. 如請求項8之化合物，其中 B^3 為未經取代或經取代之6員雜芳基。

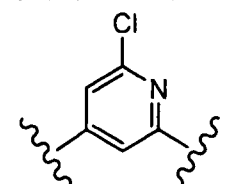
20. 如請求項19之化合物，其中 B^3 為：



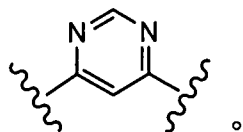
21. 如請求項19之化合物，其中 B^3 為：



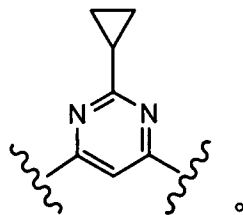
22. 如請求項19之化合物，其中 B^3 為：



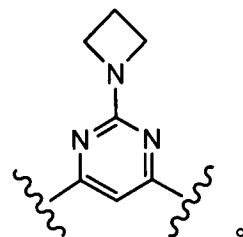
23. 如請求項19之化合物，其中 B^3 為：



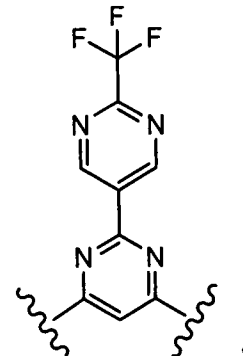
24. 如請求項19之化合物，其中B³為：



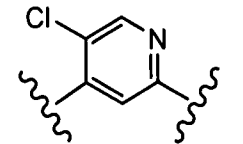
25. 如請求項19之化合物，其中B³為：



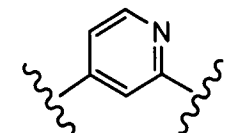
26. 如請求項19之化合物，其中B³為：



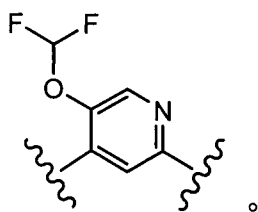
27. 如請求項19之化合物，其中B³為：



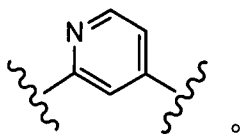
28. 如請求項19之化合物，其中B³為：



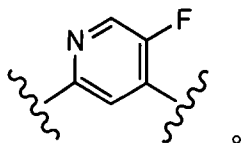
29. 如請求項19之化合物，其中B³為：



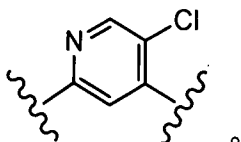
30. 如請求項19之化合物，其中B³為：



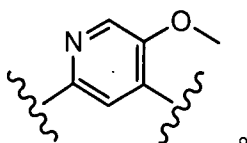
31. 如請求項19之化合物，其中B³為：



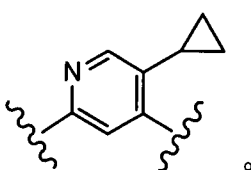
32. 如請求項19之化合物，其中B³為：



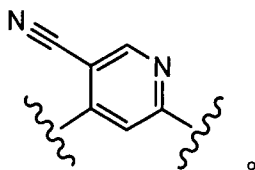
33. 如請求項19之化合物，其中B³為：



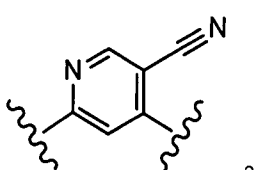
34. 如請求項19之化合物，其中B³為：



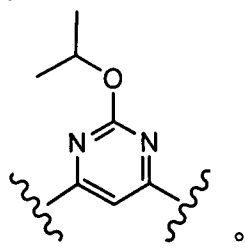
35. 如請求項19之化合物，其中B³為：



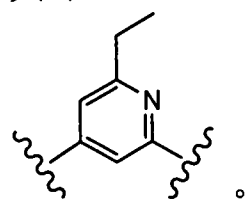
36. 如請求項19之化合物，其中B³為：



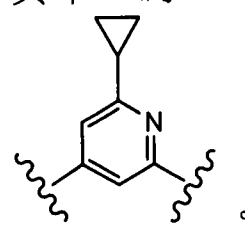
37. 如請求項19之化合物，其中B³為：



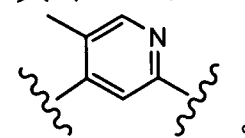
38. 如請求項19之化合物，其中B³為：



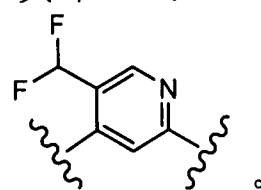
39. 如請求項19之化合物，其中B³為：



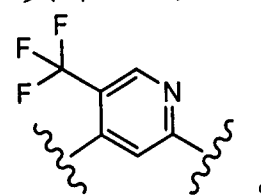
40. 如請求項19之化合物，其中B³為：



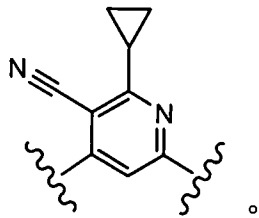
41. 如請求項19之化合物，其中B³為：



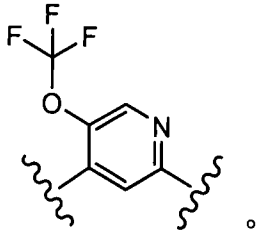
42. 如請求項19之化合物，其中B³為：



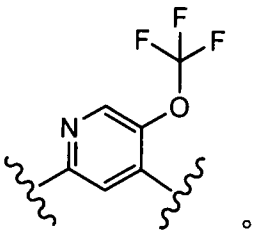
43. 如請求項19之化合物，其中B³為：



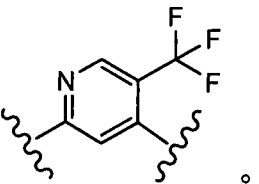
44. 如請求項19之化合物，其中 B^3 為：



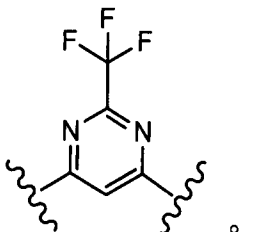
45. 如請求項19之化合物，其中 B^3 為：



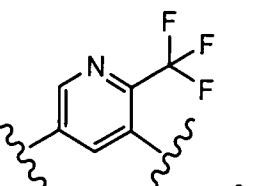
46. 如請求項19之化合物，其中 B^3 為：



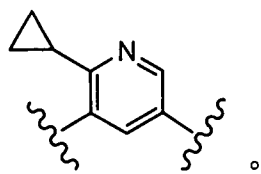
47. 如請求項19之化合物，其中 B^3 為：



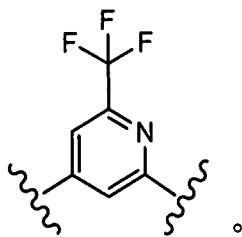
48. 如請求項19之化合物，其中 B^3 為：



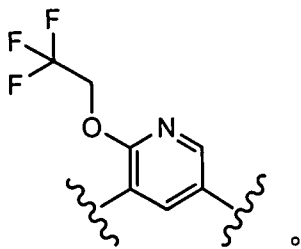
49. 如請求項19之化合物，其中 B^3 為：



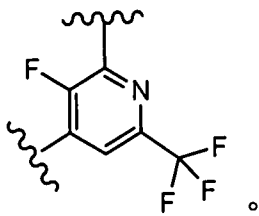
50. 如請求項19之化合物，其中B³為：



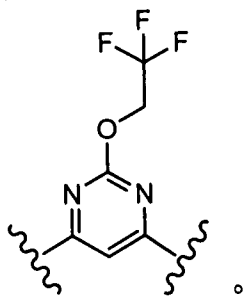
51. 如請求項19之化合物，其中B³為：



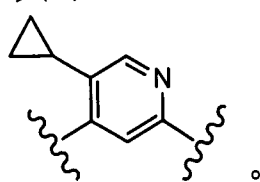
52. 如請求項19之化合物，其中B³為：



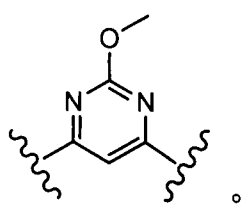
53. 如請求項19之化合物，其中B³為：



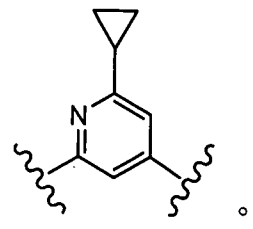
54. 如請求項19之化合物，其中B³為：



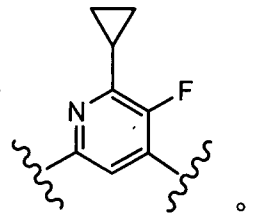
55. 如請求項19之化合物，其中B³為：



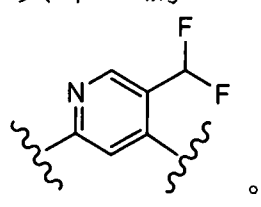
56. 如請求項19之化合物，其中 B^3 為：



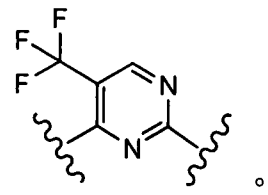
57. 如請求項19之化合物，其中 B^3 為：



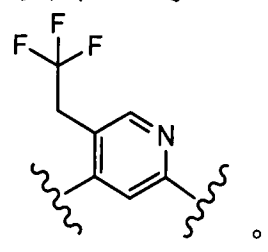
58. 如請求項19之化合物，其中 B^3 為：



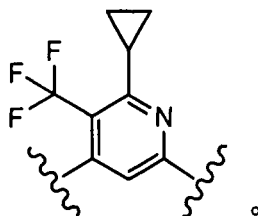
59. 如請求項19之化合物，其中 B^3 為：



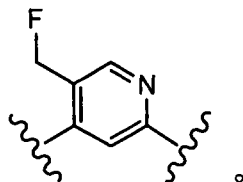
60. 如請求項19之化合物，其中 B^3 為：



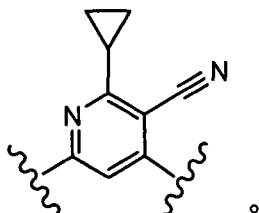
61. 如請求項19之化合物，其中 B^3 為：



62. 如請求項19之化合物，其中B³為：



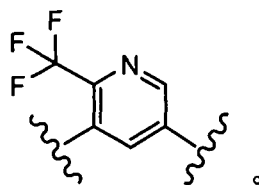
63. 如請求項19之化合物，其中B³為：



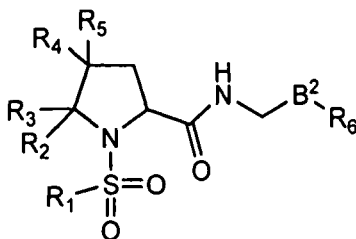
64. 如請求項19之化合物，其中B³為：



65. 如請求項19之化合物，其中B³為：



66. 如請求項1之化合物，其中該化合物具有式IV：



IV

其中：

B²為苯基，其中每一苯基未經取代或經一或多個獨立地選



自以下之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基及O(C₁-C₆)鹵烷基；

R₁為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₆)鹵烷基；

R₂為(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基或(C₃-C₇)環烷基；其中(C₁-C₆)烷基視情況經O(C₁-C₆)烷基取代；

R₃為H或(C₁-C₆)烷基；或

R₂及R₃與其所連接之原子一起形成(C₃)環烷基；

R₄為H、F或CN；

R₅為H或(C₁-C₆)烷基；或

R₂及R₃中之一者以及R₄及R₅中之一者與其所連接之原子一起形成(C₃)環烷基；

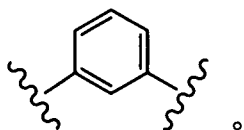
R₆為苯基、(C₃-C₇)環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環，其中R₆之任何苯基、(C₃-C₇)環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、CN、SF₅、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、或O(C₁-C₆)鹵烷基；或

R₆為O-CH₂-R⁷；

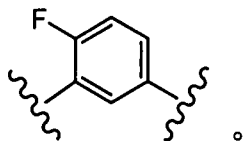
R⁷為(C₁-C₆)烷基、4、5、6或7員雜環、(C₃-C₇)環烷基、或6員雜芳基，其中任何(C₁-C₆)烷基、4、5、6或7員雜環、(C₃-C₇)環烷基、或6員雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、及O(C₁-C₆)鹵烷基；

或其鹽。

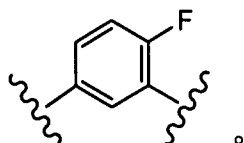
67. 如請求項66之化合物，其中B²為：



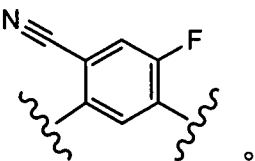
68. 如請求項66之化合物，其中B²為：



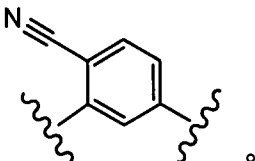
69. 如請求項66之化合物，其中B²為：



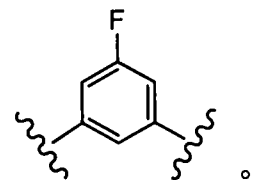
70. 如請求項66之化合物，其中B²為：



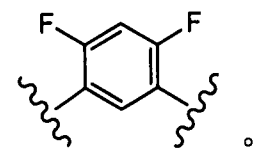
71. 如請求項66之化合物，其中B²為：



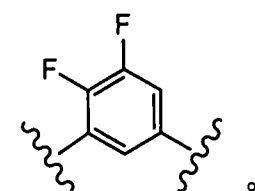
72. 如請求項66之化合物，其中B²為：



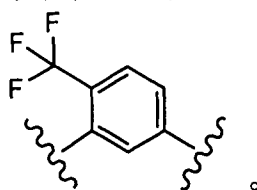
73. 如請求項66之化合物，其中B²為：



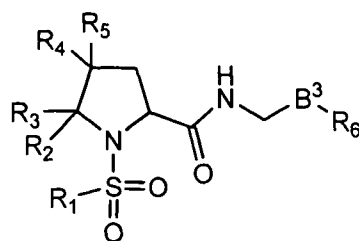
74. 如請求項66之化合物，其中B²為：



75. 如請求項66之化合物，其中 B^2 為：



76. 如請求項1之化合物，其中該化合物具有式V：



V

其中：

B^3 為6員雜芳基，其中每一6員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基、5或6員雜芳基、 (C_3-C_7) 環烷基及4、5、6或7員雜環基；且其中該等5或6員雜芳基、 (C_3-C_7) 環烷基或4、5、6或7員雜環基中之任一者未經取代或經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基及 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；

R_1 為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

R_2 為 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基或 (C_3-C_7) 環烷基；其中 (C_1-C_6) 烷基視情況經 $O(C_1-C_6)$ 烷基取代；

R_3 為H或 (C_1-C_6) 烷基；或

R_2 及 R_3 與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基；

R_4 為H、F或CN；

R_5 為 H 或 (C_1-C_6) 烷基；或

R_2 及 R_3 中之一者以及 R_4 及 R_5 中之一者與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基；

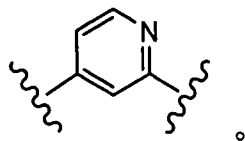
R_6 為苯基、 (C_3-C_7) 環烷基、5 或 6 員雜芳基、或 4、5、6 或 7 員雜環，其中 R_6 之任何苯基、 (C_3-C_7) 環烷基、5 或 6 員雜芳基、或 4、5、6 或 7 員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、CN、 SF_5 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、或 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；或

R_6 為 $O-CH_2-R^7$ ；

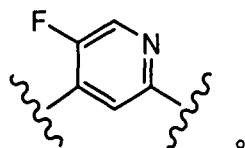
R^7 為 (C_1-C_6) 烷基、4、5、6 或 7 員雜環、 (C_3-C_7) 環烷基、或 6 員雜芳基，其中任何 (C_1-C_6) 烷基、4、5、6 或 7 員雜環、 (C_3-C_7) 環烷基、或 6 員雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、及 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；

或其鹽。

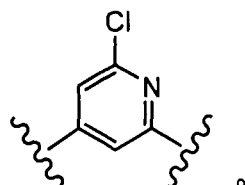
77. 如請求項 76 之化合物，其中 B^3 為：



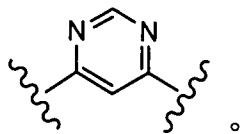
78. 如請求項 76 之化合物，其中 B^3 為：



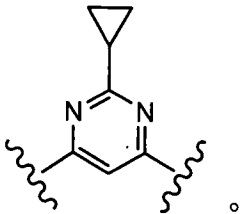
79. 如請求項 76 之化合物，其中 B^3 為：



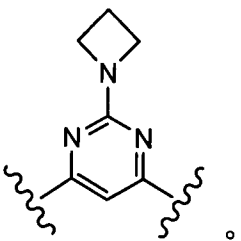
80. 如請求項 76 之化合物，其中 B^3 為：



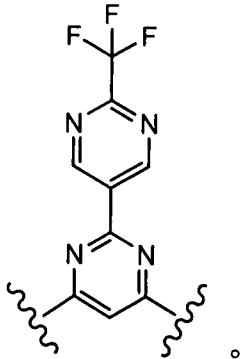
81. 如請求項76之化合物，其中B³為：



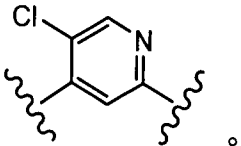
82. 如請求項76之化合物，其中B³為：



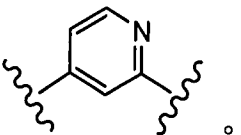
83. 如請求項76之化合物，其中B³為：



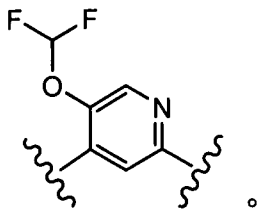
84. 如請求項76之化合物，其中B³為：



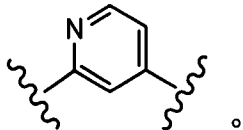
85. 如請求項76之化合物，其中B³為：



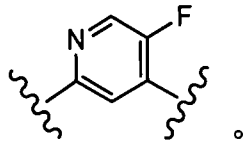
86. 如請求項76之化合物，其中B³為：



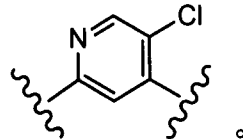
87. 如請求項76之化合物，其中B³為：



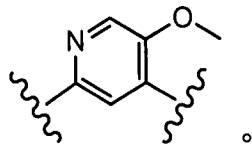
88. 如請求項76之化合物，其中B³為：



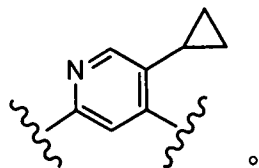
89. 如請求項76之化合物，其中B³為：



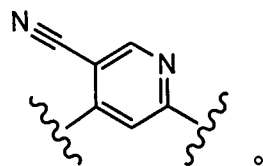
90. 如請求項76之化合物，其中B³為：



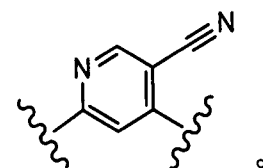
91. 如請求項76之化合物，其中B³為：



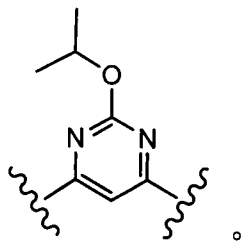
92. 如請求項76之化合物，其中B³為：



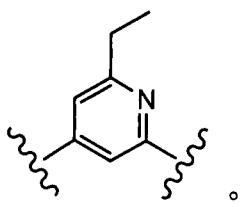
93. 如請求項76之化合物，其中B³為：



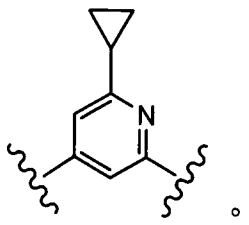
94. 如請求項76之化合物，其中B³為：



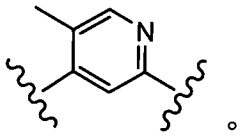
95. 如請求項76之化合物，其中B³為：



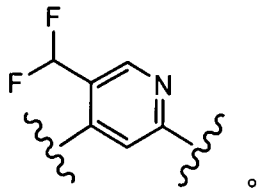
96. 如請求項76之化合物，其中B³為：



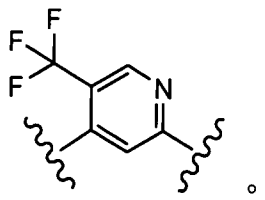
97. 如請求項76之化合物，其中B³為：



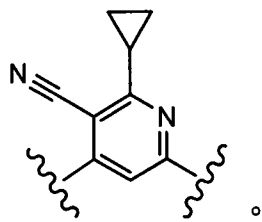
98. 如請求項76之化合物，其中B³為：



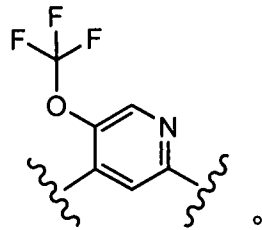
99. 如請求項76之化合物，其中B³為：



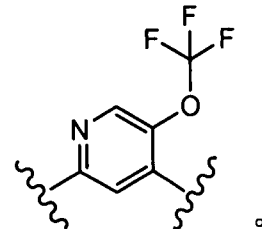
100. 如請求項76之化合物，其中B³為：



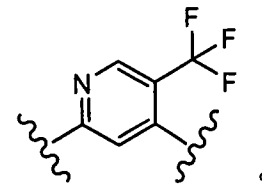
101. 如請求項76之化合物，其中 B^3 為：



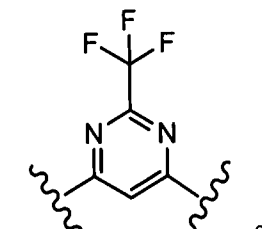
102. 如請求項76之化合物，其中 B^3 為：



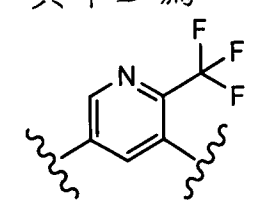
103. 如請求項76之化合物，其中 B^3 為：



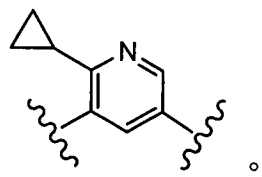
104. 如請求項76之化合物，其中 B^3 為：



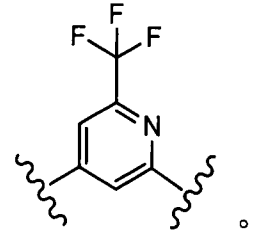
105. 如請求項76之化合物，其中 B^3 為：



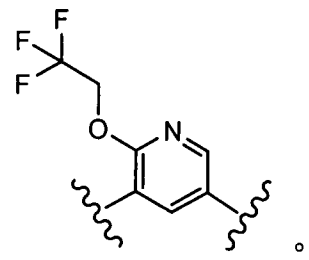
106. 如請求項76之化合物，其中 B^3 為：



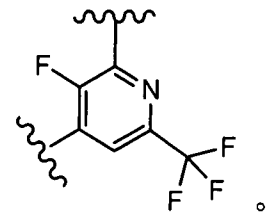
107. 如請求項76之化合物，其中B³為：



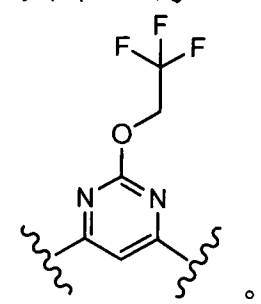
108. 如請求項76之化合物，其中B³為：



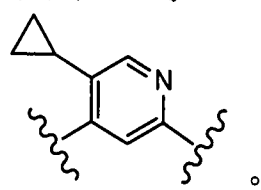
109. 如請求項76之化合物，其中B³為：



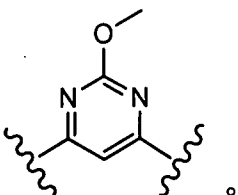
110. 如請求項76之化合物，其中B³為：



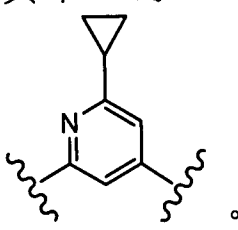
111. 如請求項76之化合物，其中B³為：



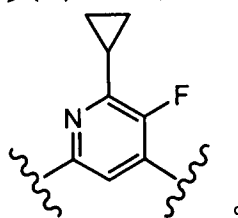
112. 如請求項76之化合物，其中B³為：



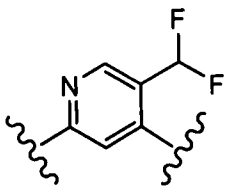
113. 如請求項76之化合物，其中 B^3 為：



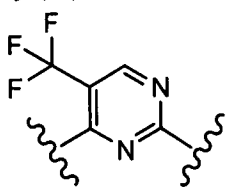
114. 如請求項76之化合物，其中 B^3 為：



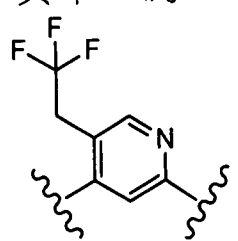
115. 如請求項76之化合物，其中 B^3 為：



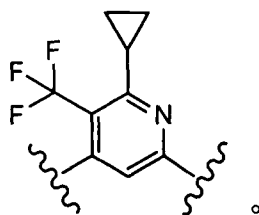
116. 如請求項76之化合物，其中 B^3 為：



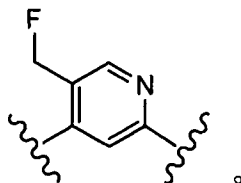
117. 如請求項76之化合物，其中 B^3 為：



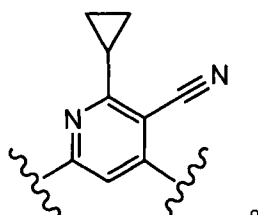
118. 如請求項76之化合物，其中 B^3 為：



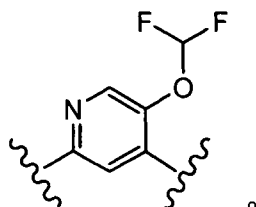
119. 如請求項76之化合物，其中 B^3 為：



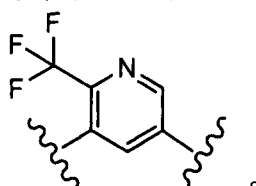
120. 如請求項76之化合物，其中 B^3 為：



121. 如請求項76之化合物，其中 B^3 為：



122. 如請求項76之化合物，其中 B^3 為：



123. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中 R_2 為 (C_1-C_6) 烷基。

124. 如請求項123之化合物，其中 R_2 為 CH_3 。

125. 如請求項123之化合物，其中 R_2 為 CH_2CH_3 。

126. 如請求項123之化合物，其中 R_2 為 $C(CH_3)_3$ 。

127. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中 R_2 為 (C_1-C_6) 鹵烷基。

128. 如請求項127之化合物，其中 R_2 為 $C(CF_3)_3$ 。

129. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中 R_2 為 $-CH_2OCH_3$ 。

130. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中 R_2 及 R_3 與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基。

131. 如請求項130之化合物，其中 R_2 及 R_3 與其所連接之原子一起形成螺環丙基。

132. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中 R_3 為H。

133. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中 R_2 及 R_3 中之一者以及 R_4 及 R_5 中之一者與其所連接之原子一起形成 (C_3) 環烷基。

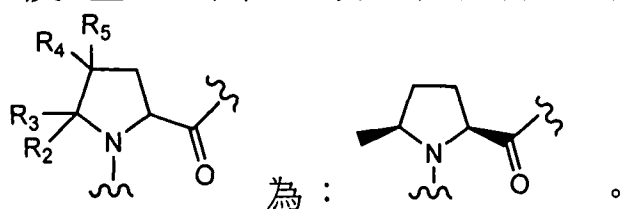
134. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中 R_4 為H。

135. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中 R_4 為F。

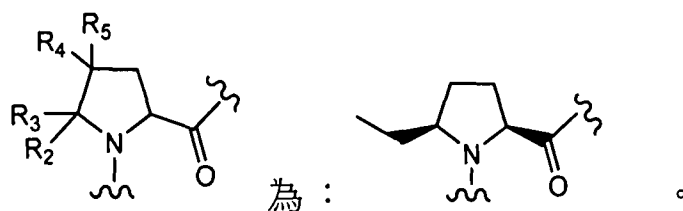
136. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中 R_4 為CN。

137. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中 R_5 為H。

138. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中基團



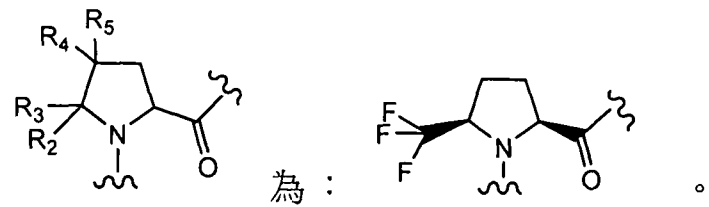
139. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中基團



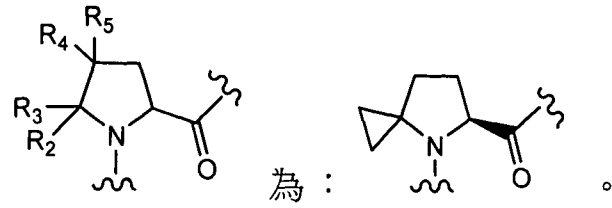
140. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中基團



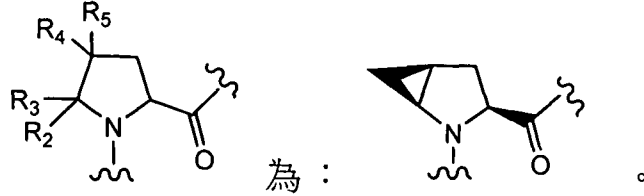
141. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中基團



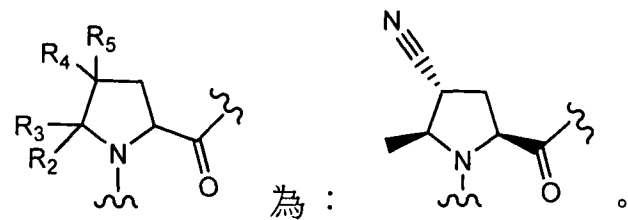
142. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中基團



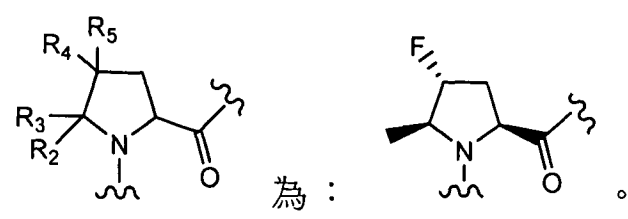
143. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中基團



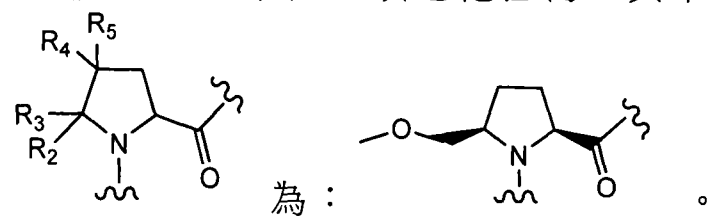
144. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中基團



145. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中基團

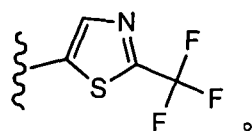


146. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中基團



147. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中R₆為5員雜芳基。

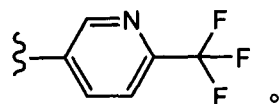
148. 如請求項147之化合物，其中R₆為：



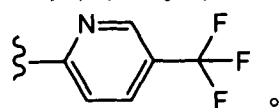
149. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中R₆為6員雜芳基。

150. 如請求項149之化合物，其中R₆為吡啶基。

151. 如請求項150之化合物，其中R₆為：

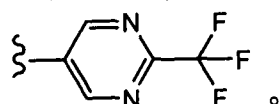


152. 如請求項150之化合物，其中R₆為：



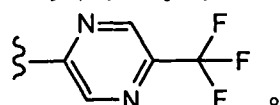
153. 如請求項149之化合物，其中R₆為嘧啶基。

154. 如請求項153之化合物，其中R₆為：



155. 如請求項149之化合物，其中R₆為吡嗪基。

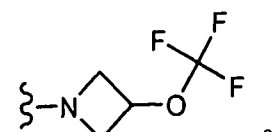
156. 如請求項155之化合物，其中R₆為：



157. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中R₆為4、5、6或7員雜環。

158. 如請求項157之化合物，其中R₆為4員雜環。

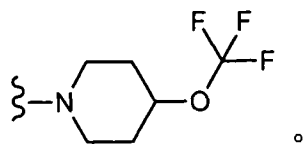
159. 如請求項158之化合物，其中R₆為：



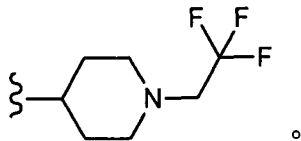
160. 如請求項157之化合物，其中R₆為5員雜環。

161. 如請求項157之化合物，其中R₆為6員雜環。

162. 如請求項161之化合物，其中 R_6 為：



163. 如請求項161之化合物，其中 R_6 為：

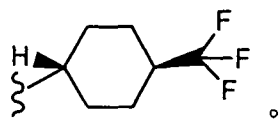


164. 如請求項157之化合物，其中 R_6 為7員雜環。

165. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中 R_6 為 (C_3-C_7) 環烷基。

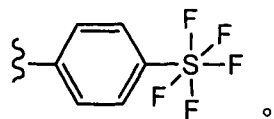
166. 如請求項165之化合物，其中 R_6 為 (C_6) 環烷基。

167. 如請求項166之化合物，其中 R_6 為：

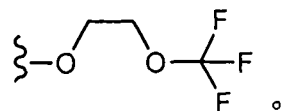


168. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中 R_6 為苯基。

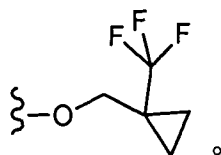
169. 如請求項168之化合物，其中 R_6 為：



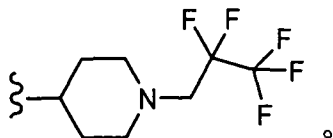
170. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中 R_6 為：



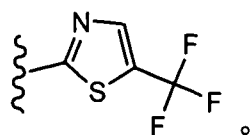
171. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中 R_6 為：



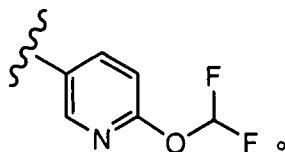
172. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中 R_6 為：



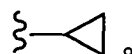
173. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中R₆為：



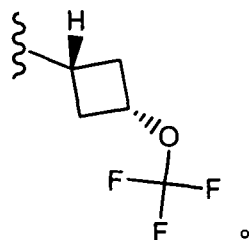
174. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中R₆為：



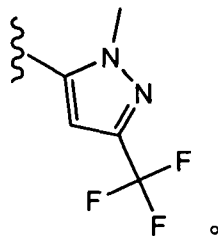
175. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中R₆為：



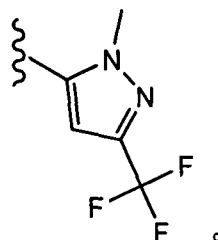
176. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中R₆為：



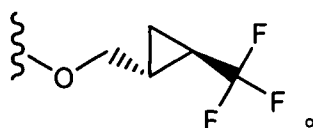
177. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中R₆為：



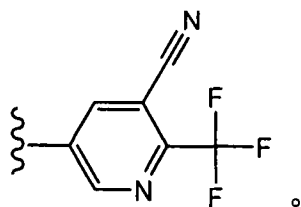
178. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中R₆為：



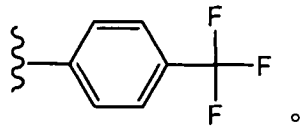
179. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中R₆為：



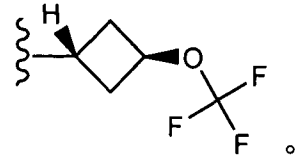
180. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中R₆為：



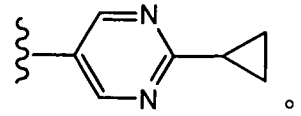
181. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中R₆為：



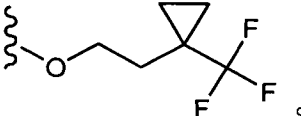
182. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中R₆為：



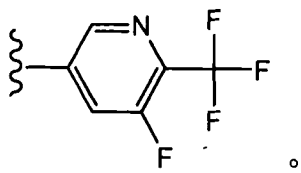
183. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中R₆為：



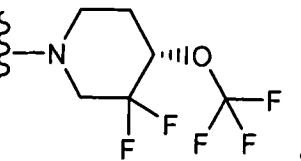
184. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中R₆為：



185. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中R₆為：



186. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中R₆為：

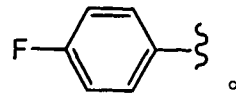


187. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中R⁷為(C₁-C₆)烷基。

188. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中R⁷為(C₃-C₇)環烷基。

189. 如請求項188之化合物，其中 R^7 為 (C_3) 環烷基。

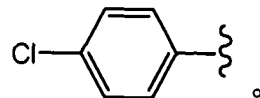
190. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中 R_1 為：



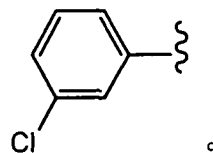
191. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中 R_1 為：



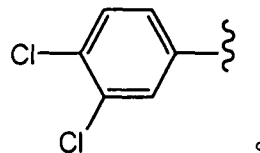
192. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中 R_1 為：



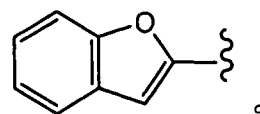
193. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中 R_1 為：



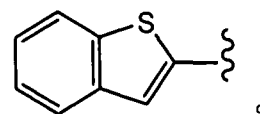
194. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中 R_1 為：



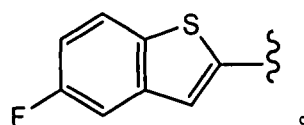
195. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中 R_1 為：



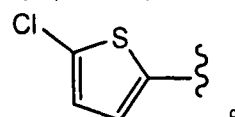
196. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中 R_1 為：



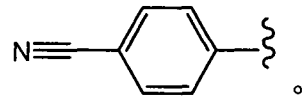
197. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中 R_1 為：



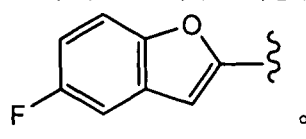
198. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中 R_1 為：



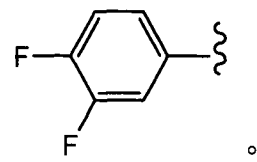
199. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中R₁為：



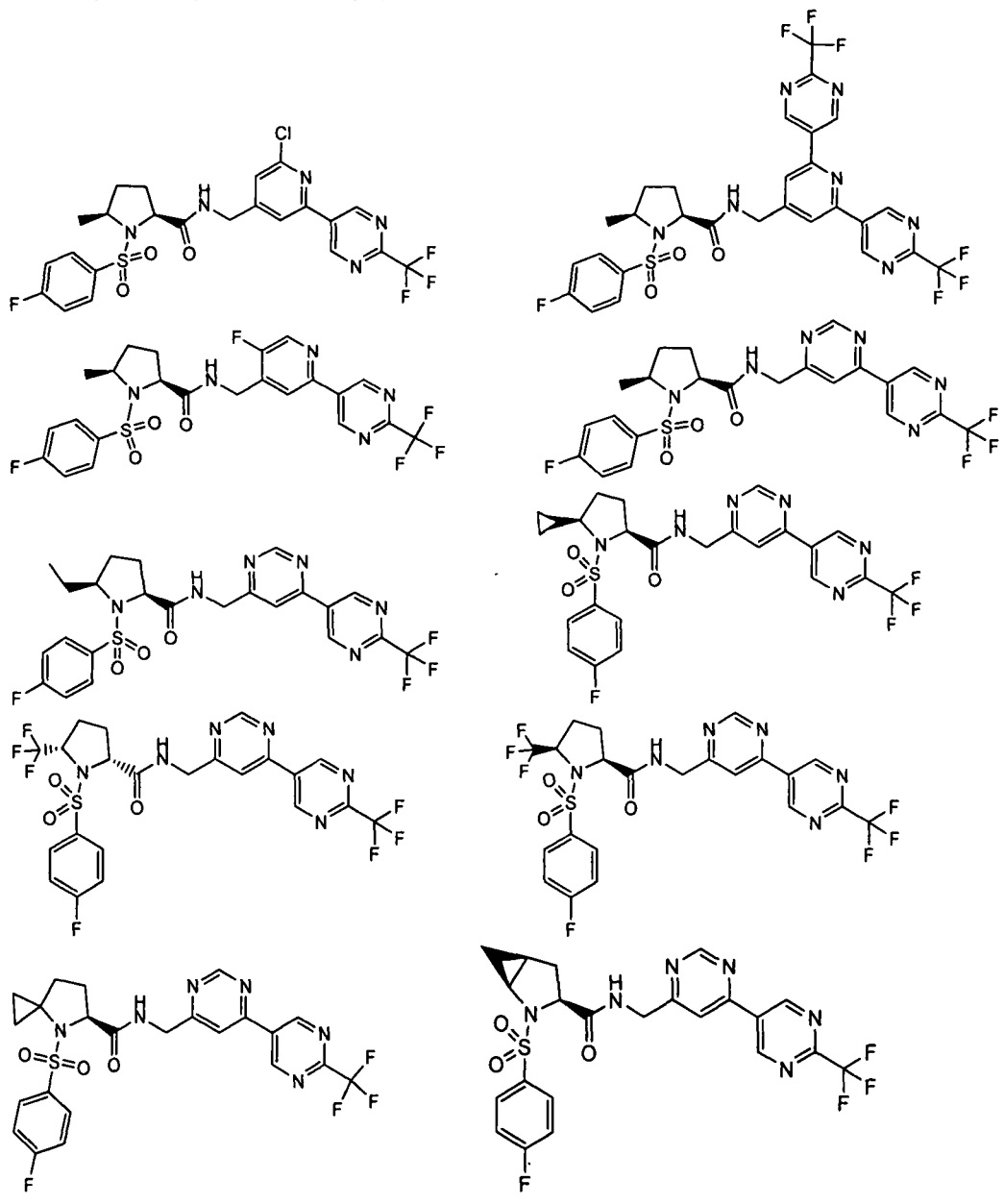
200. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中R₁為：

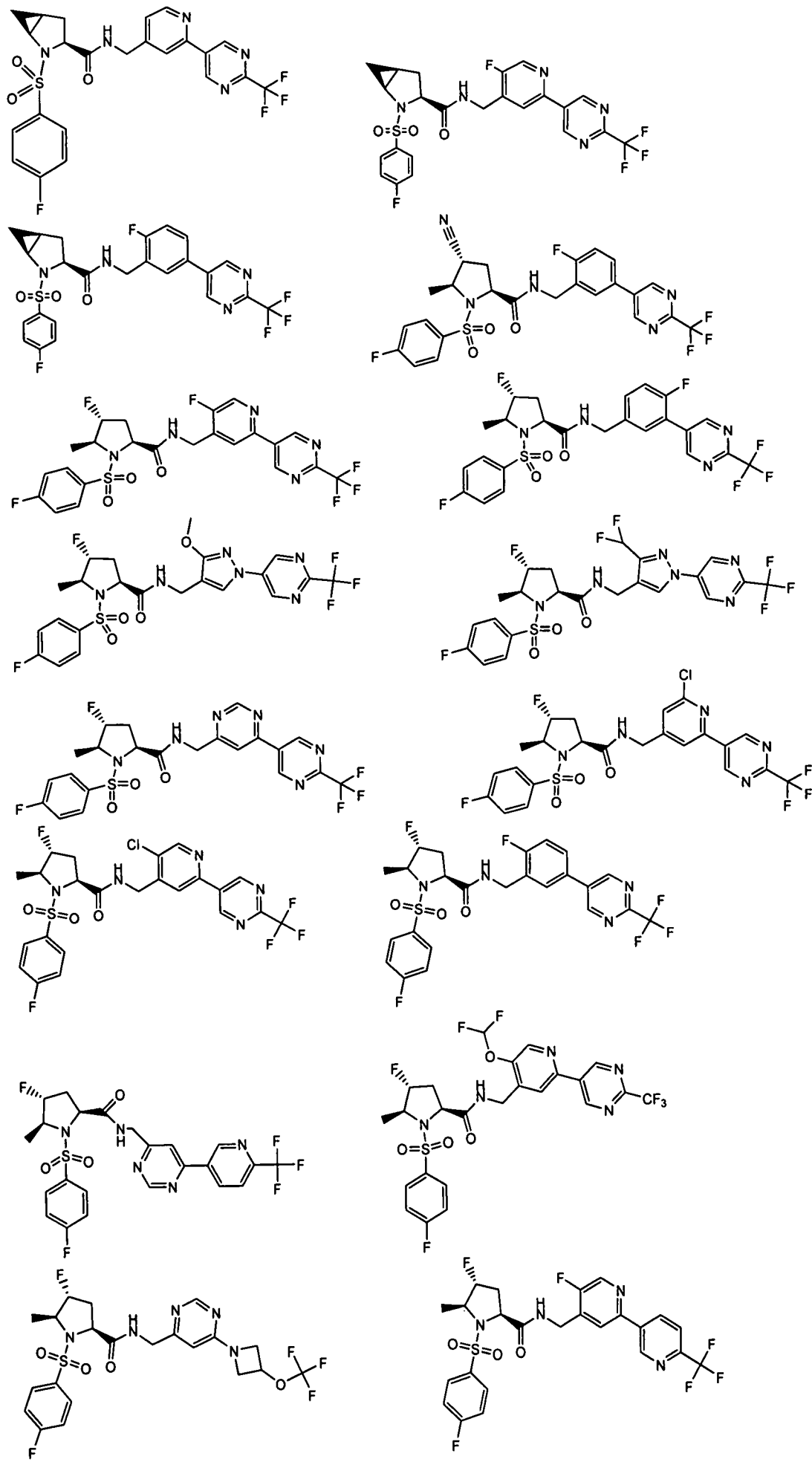


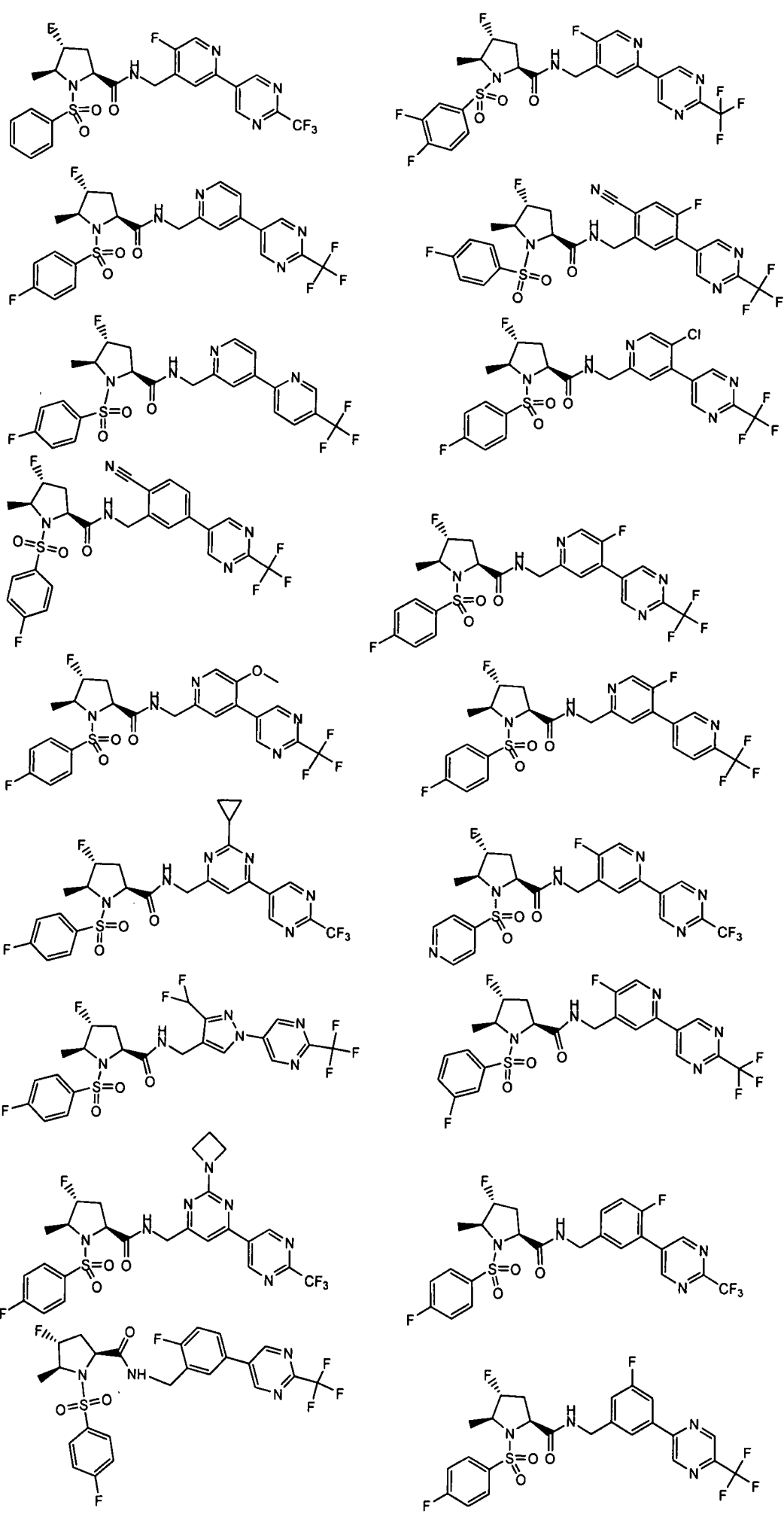
201. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中R₁為：

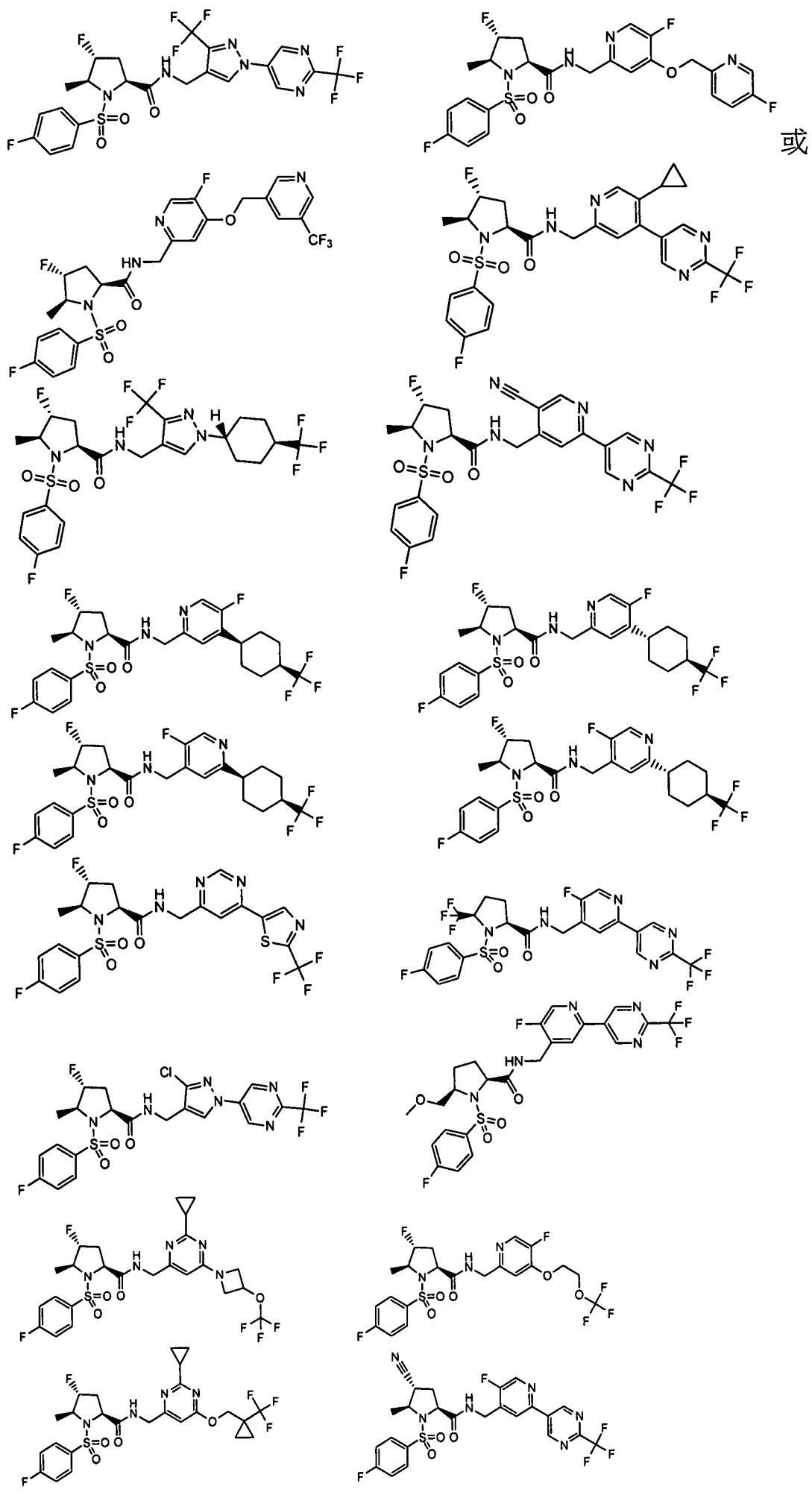


202. 如請求項1之化合物，其為：



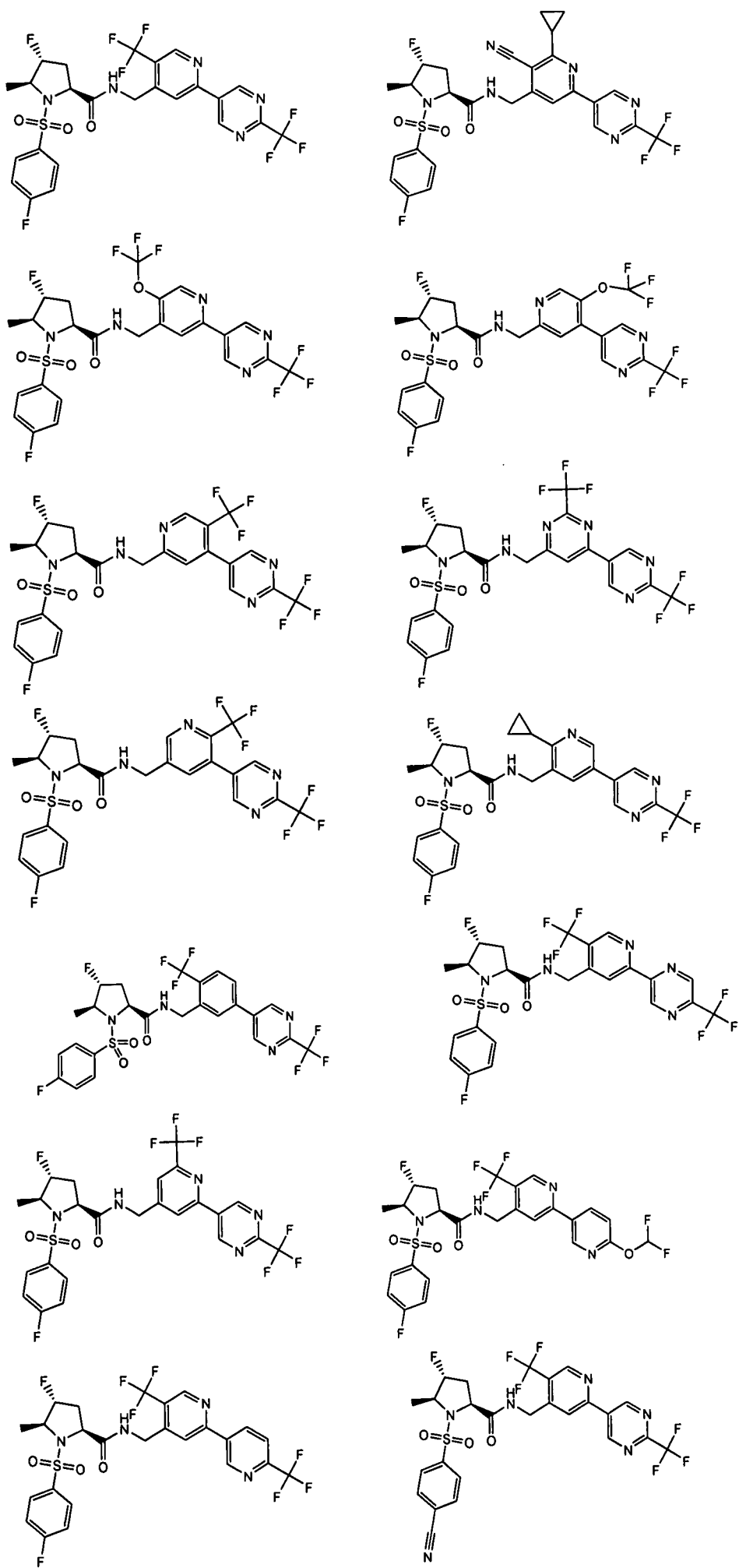


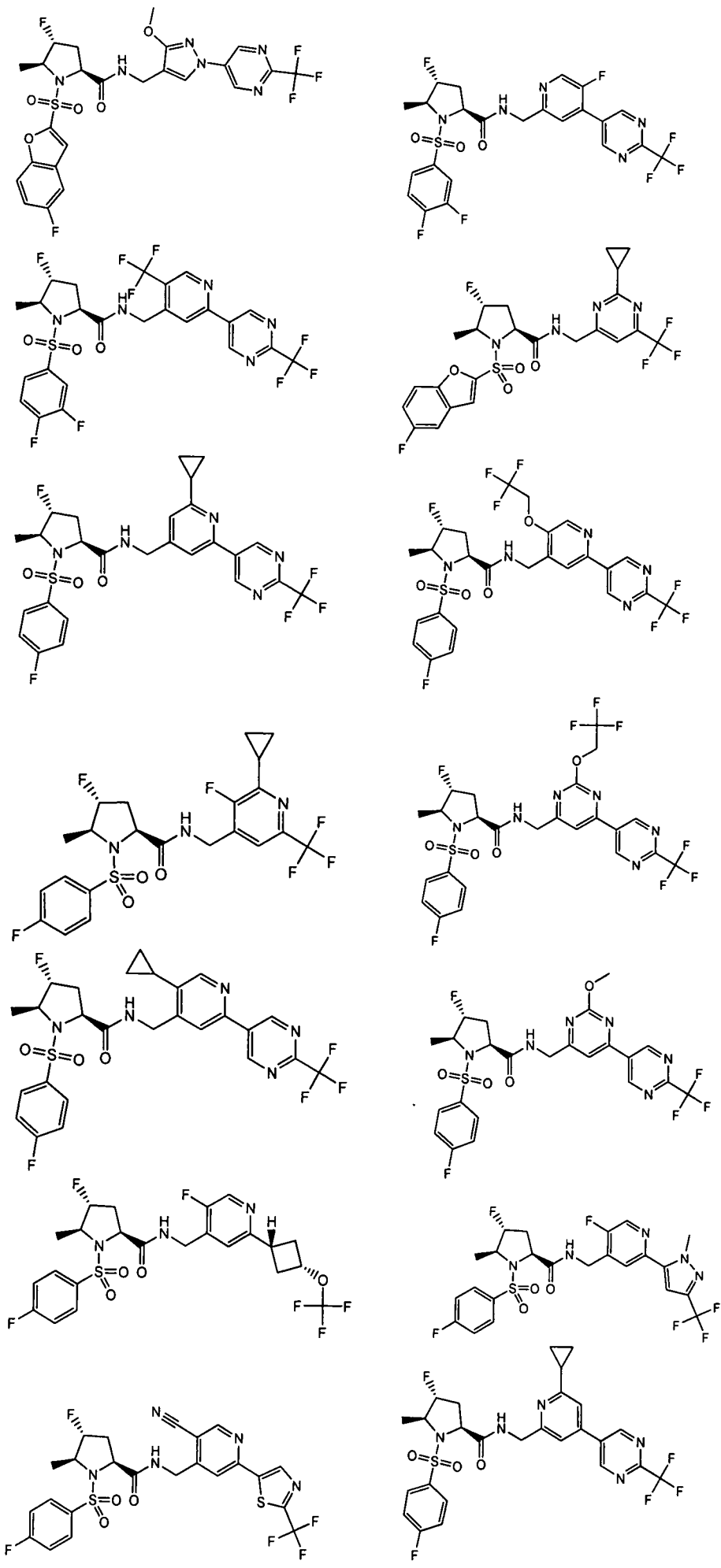


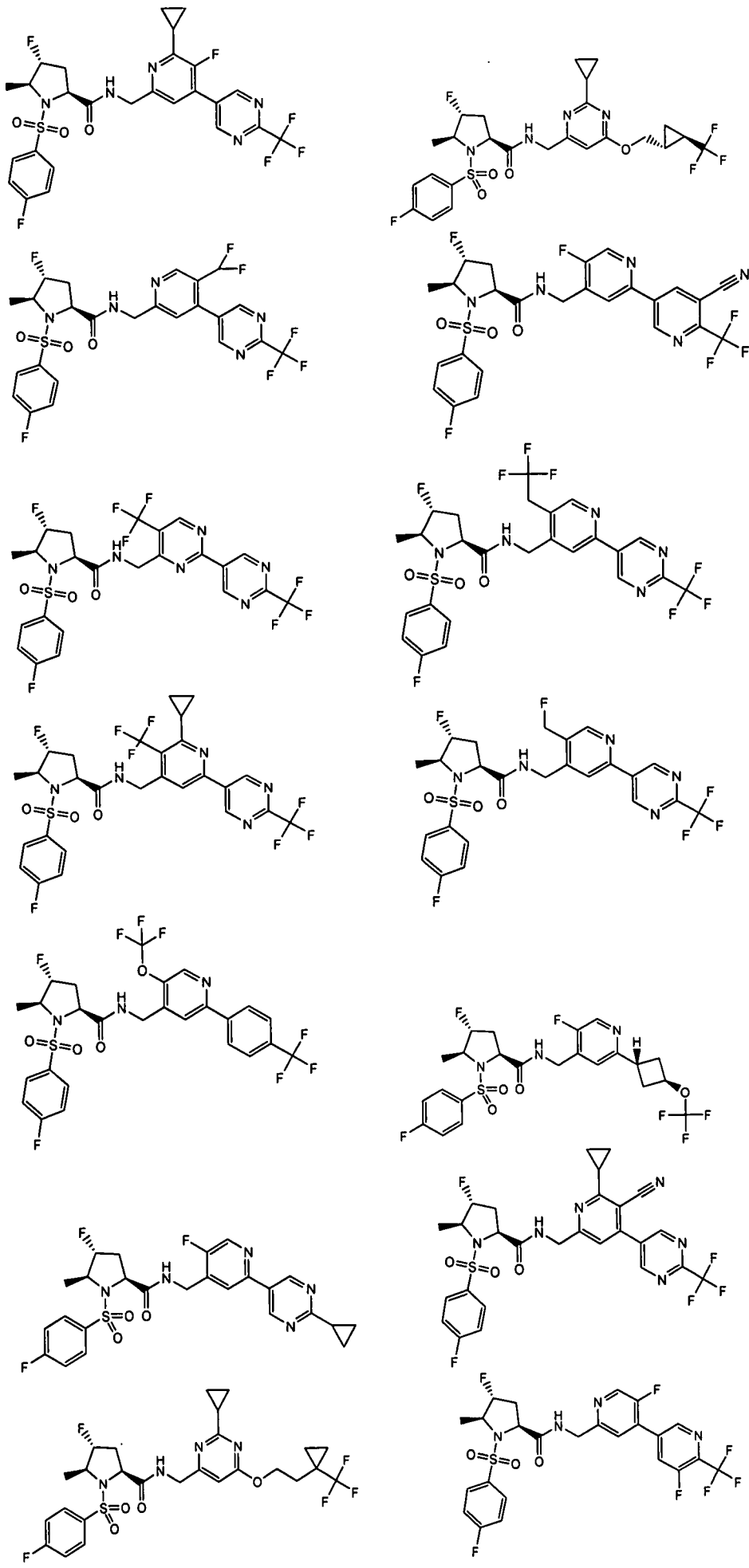


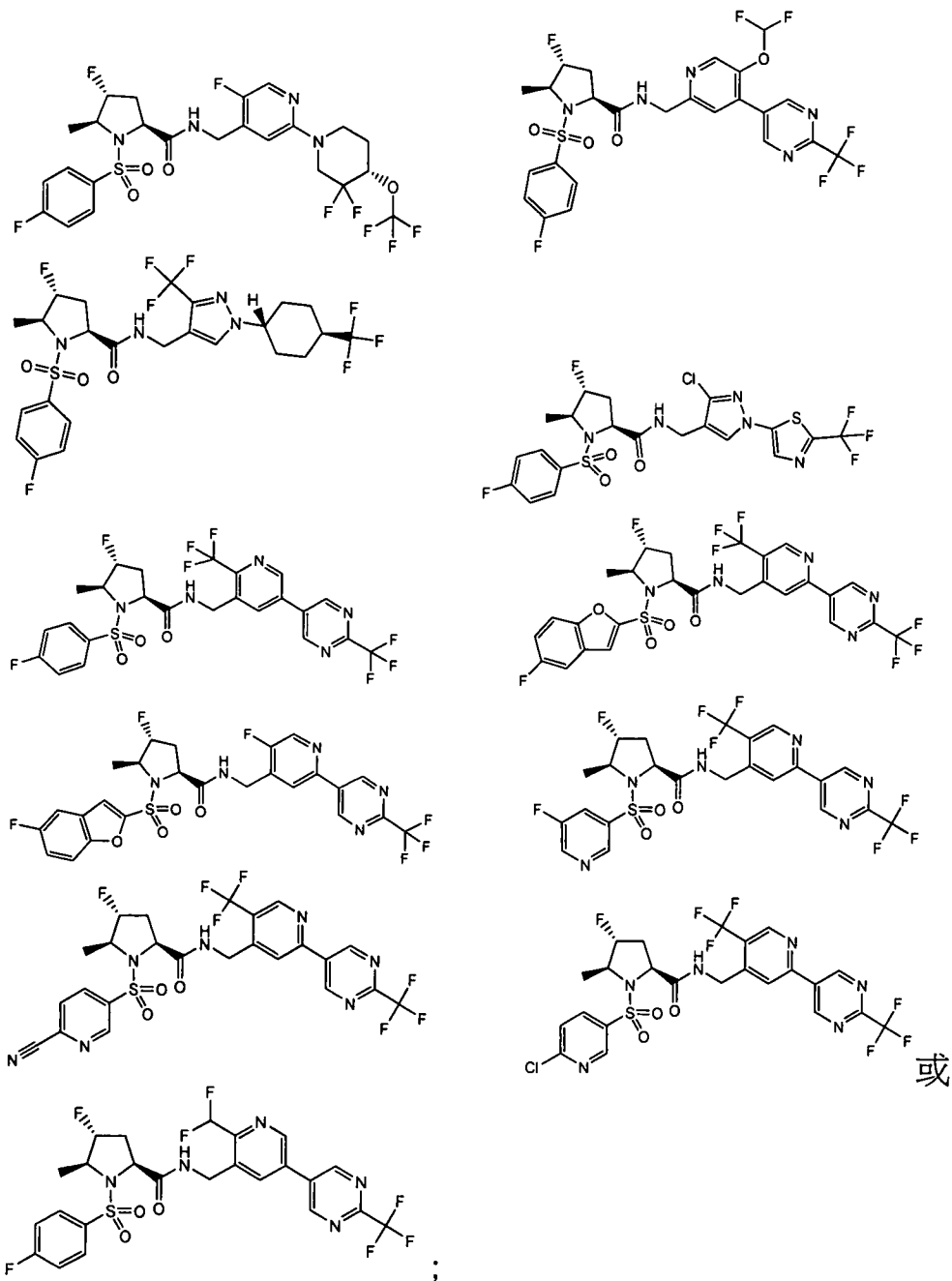
或





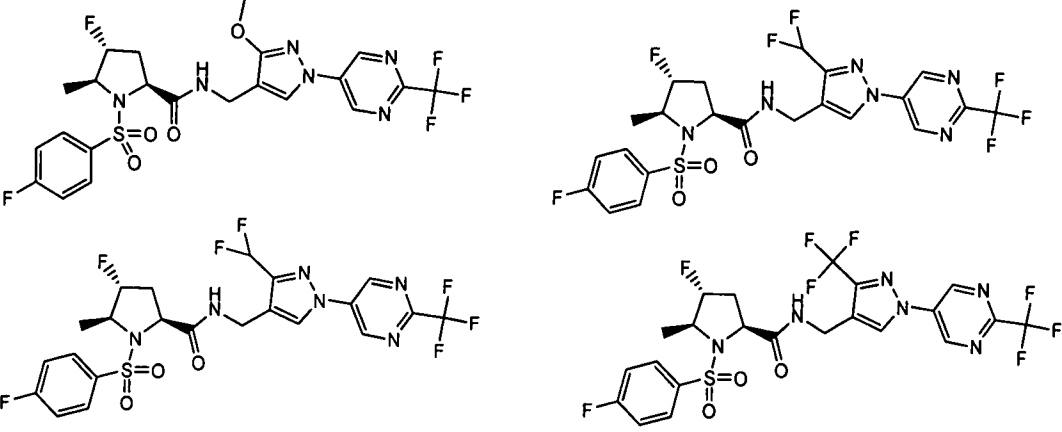


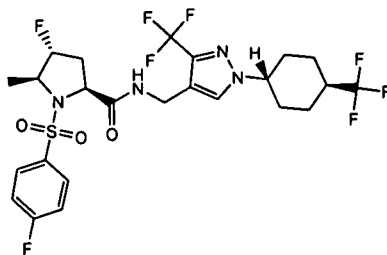
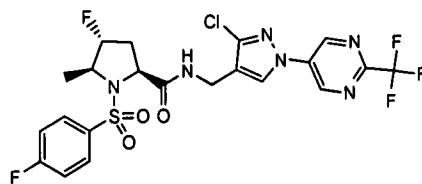




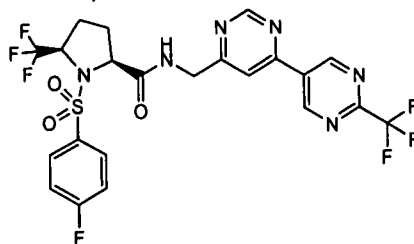
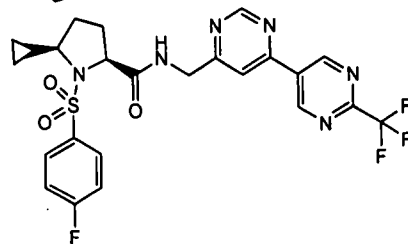
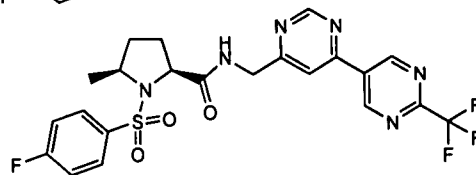
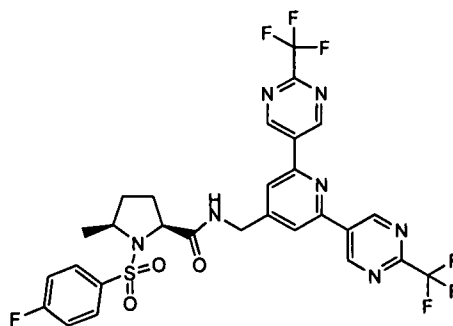
或其鹽。

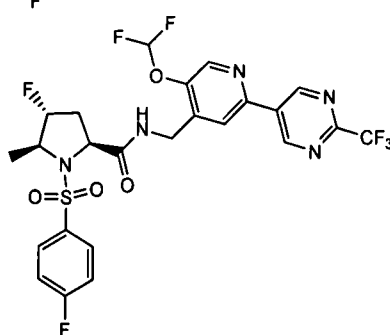
203. 如請求項2之化合物，其為：

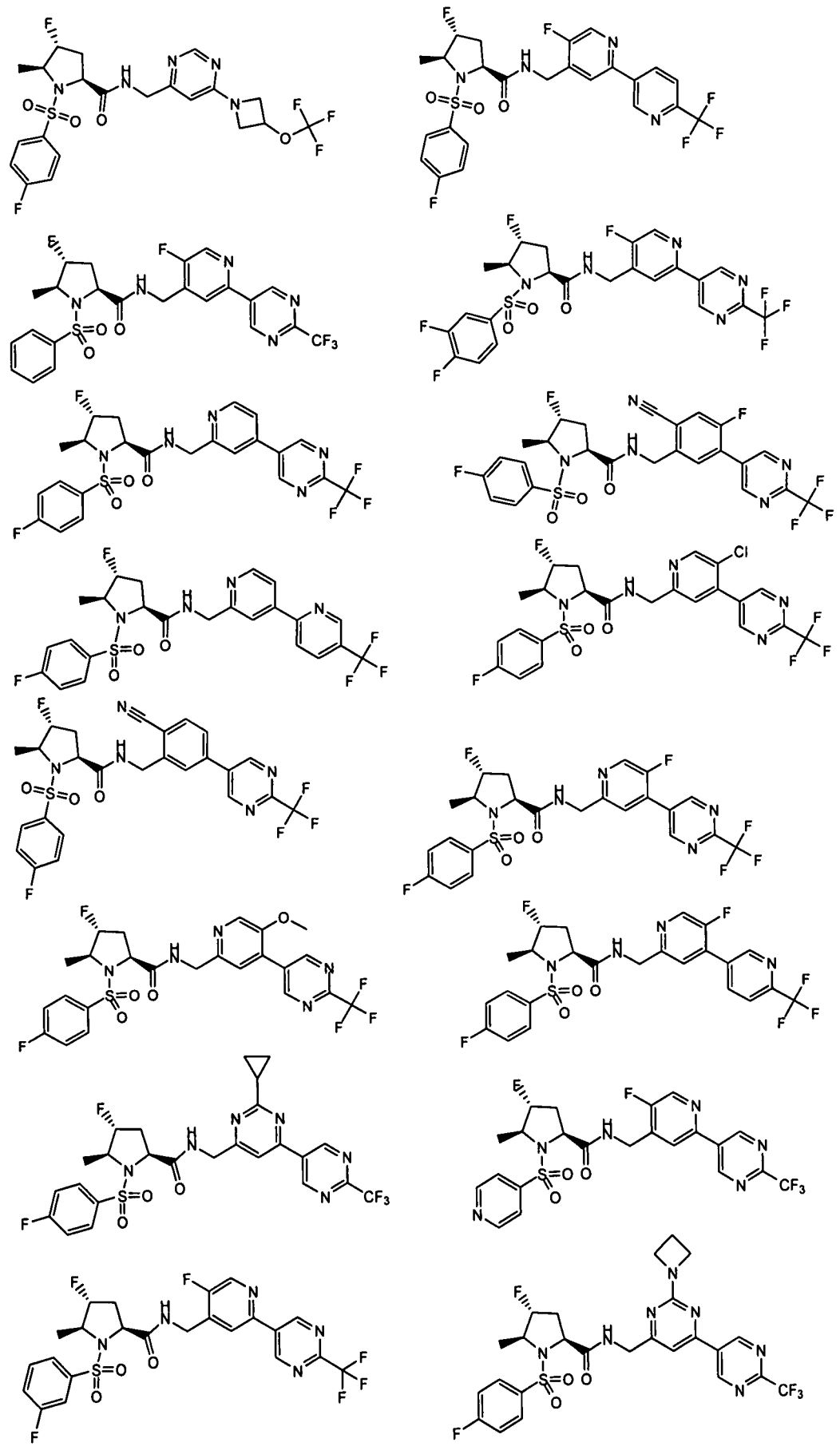


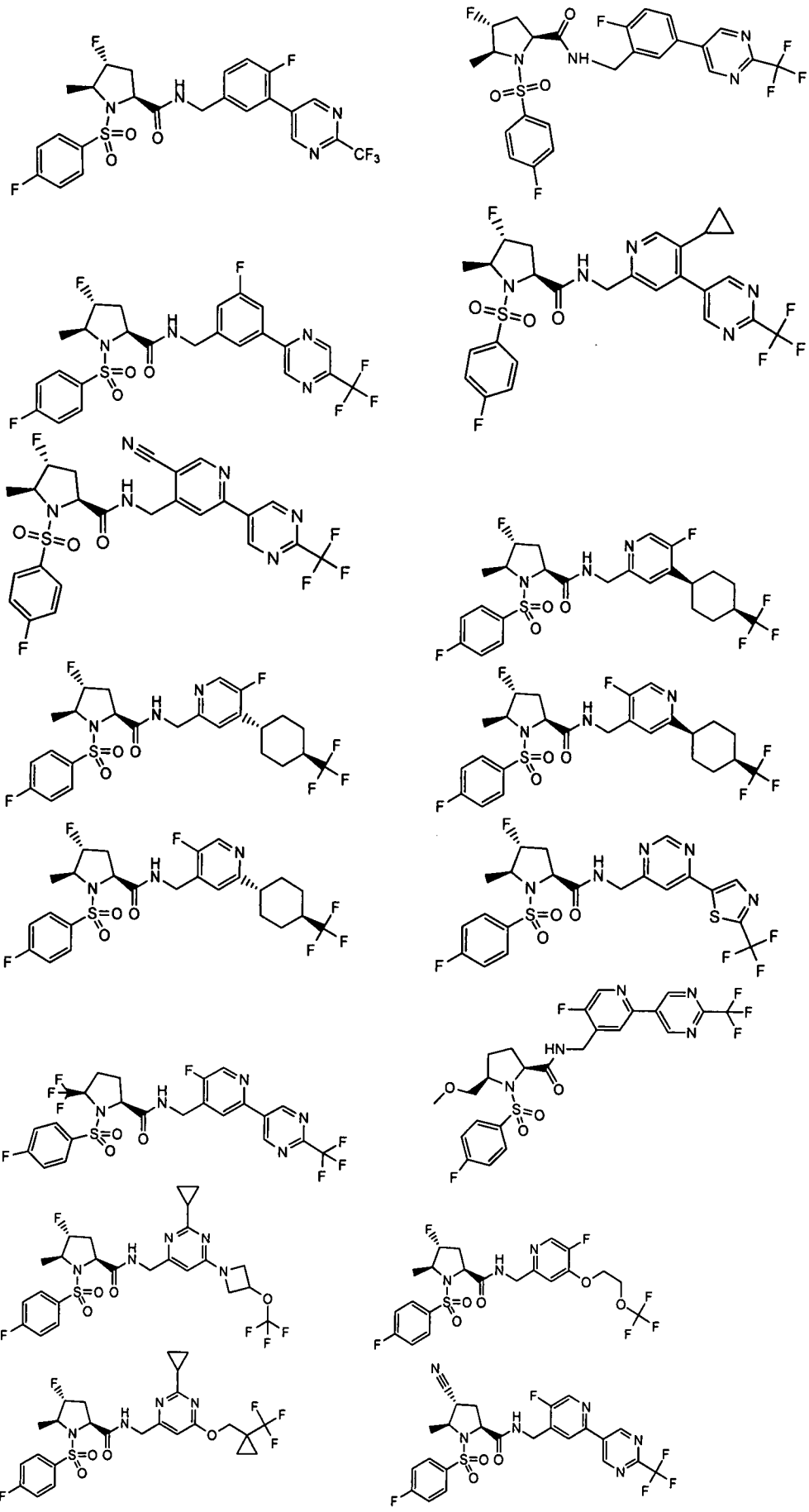
CC1(C)CC(F)C(C1)C(=O)NC2=CC=C(Cl)N=C2c3cc(F)c(F)nn3S(=O)(=O)c4ccc(F)cc4

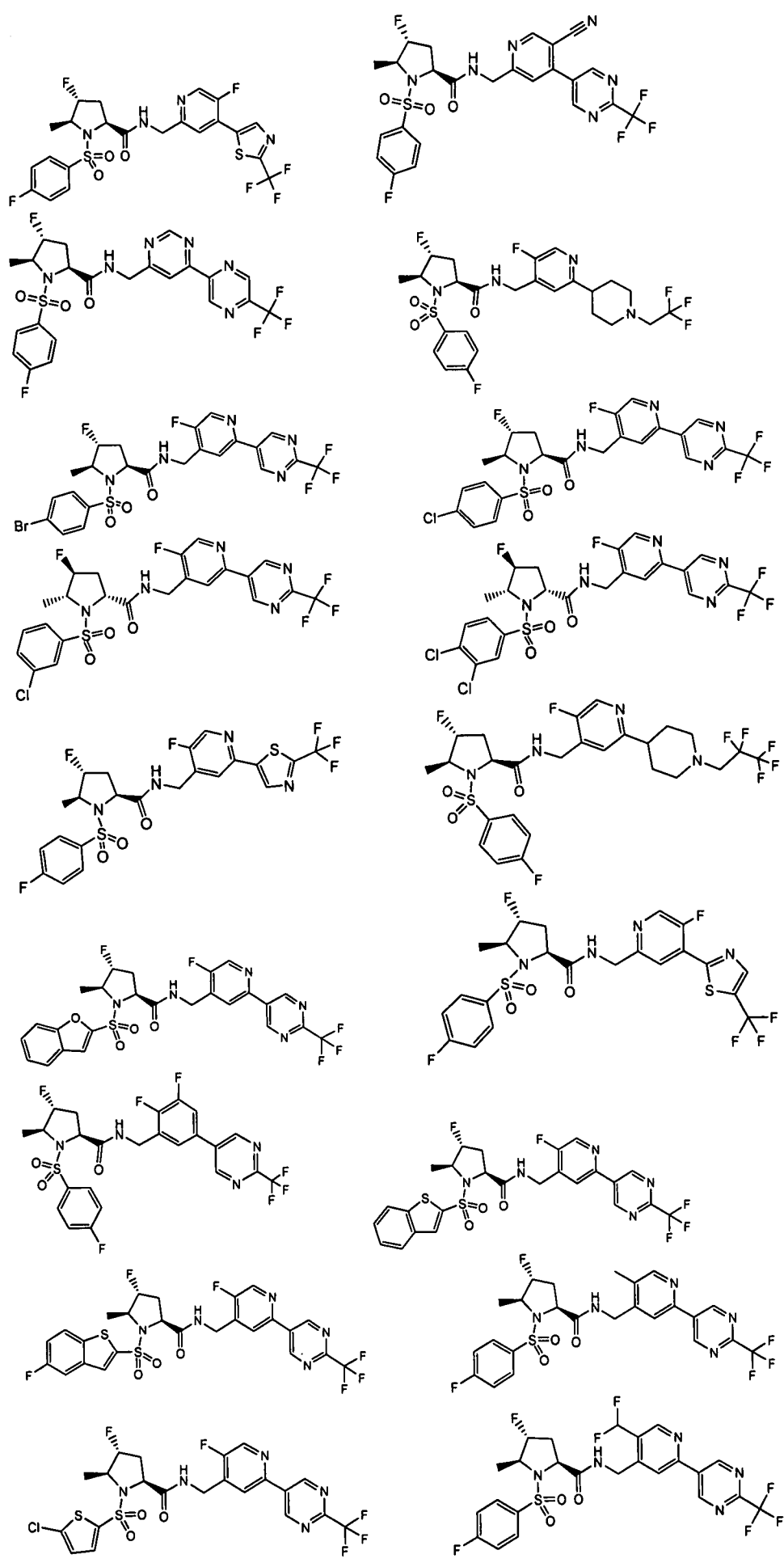
204. 如請求項8之化合物，其為：

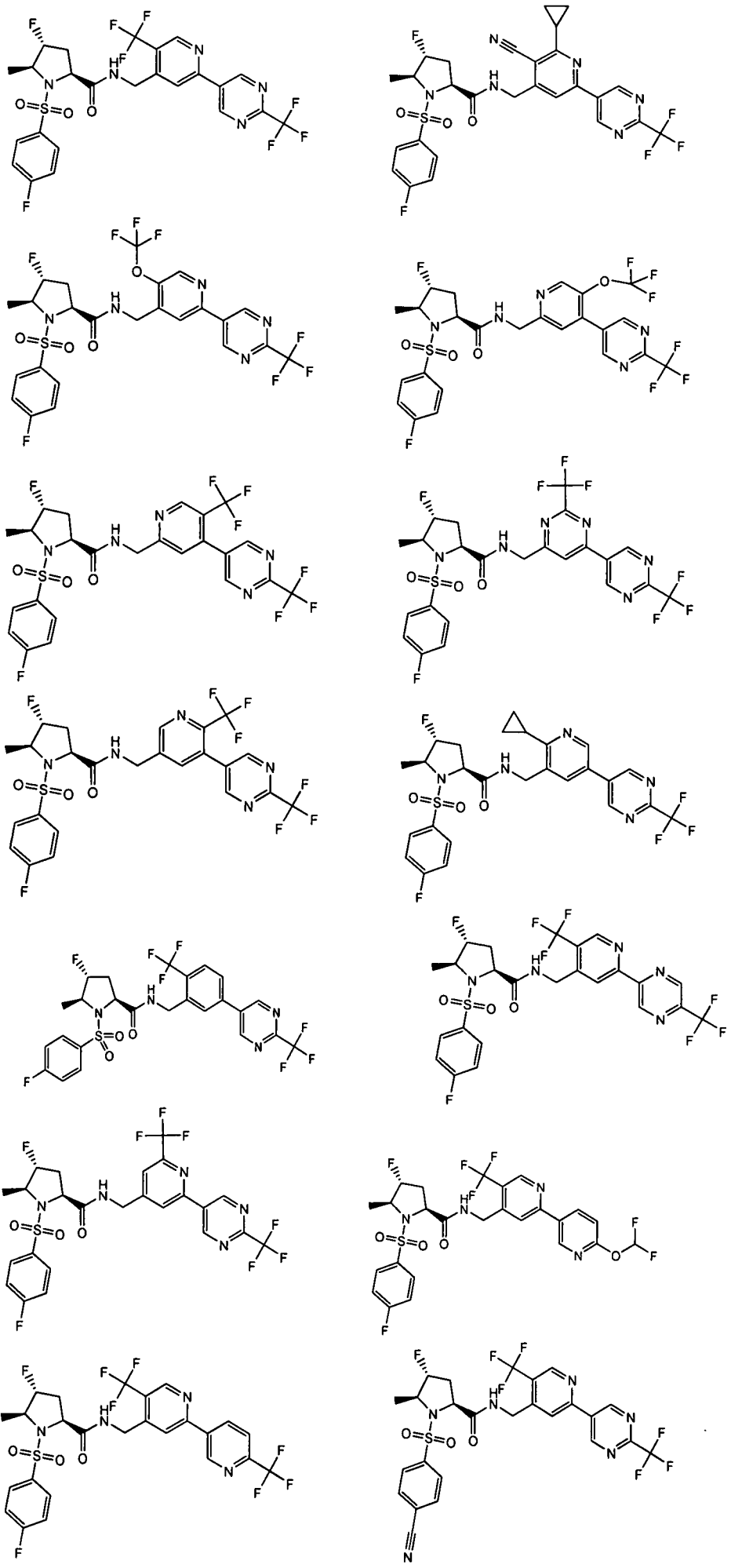


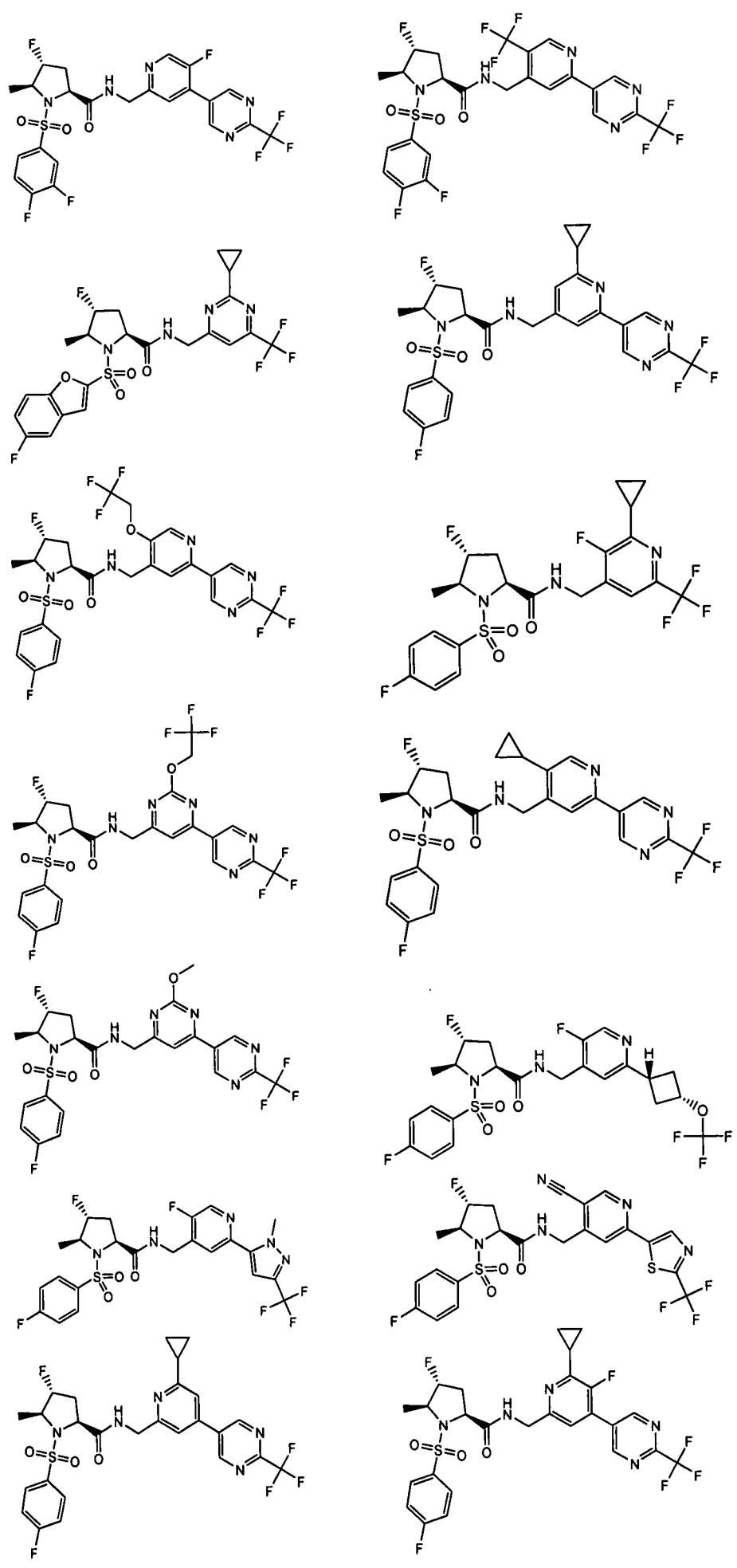


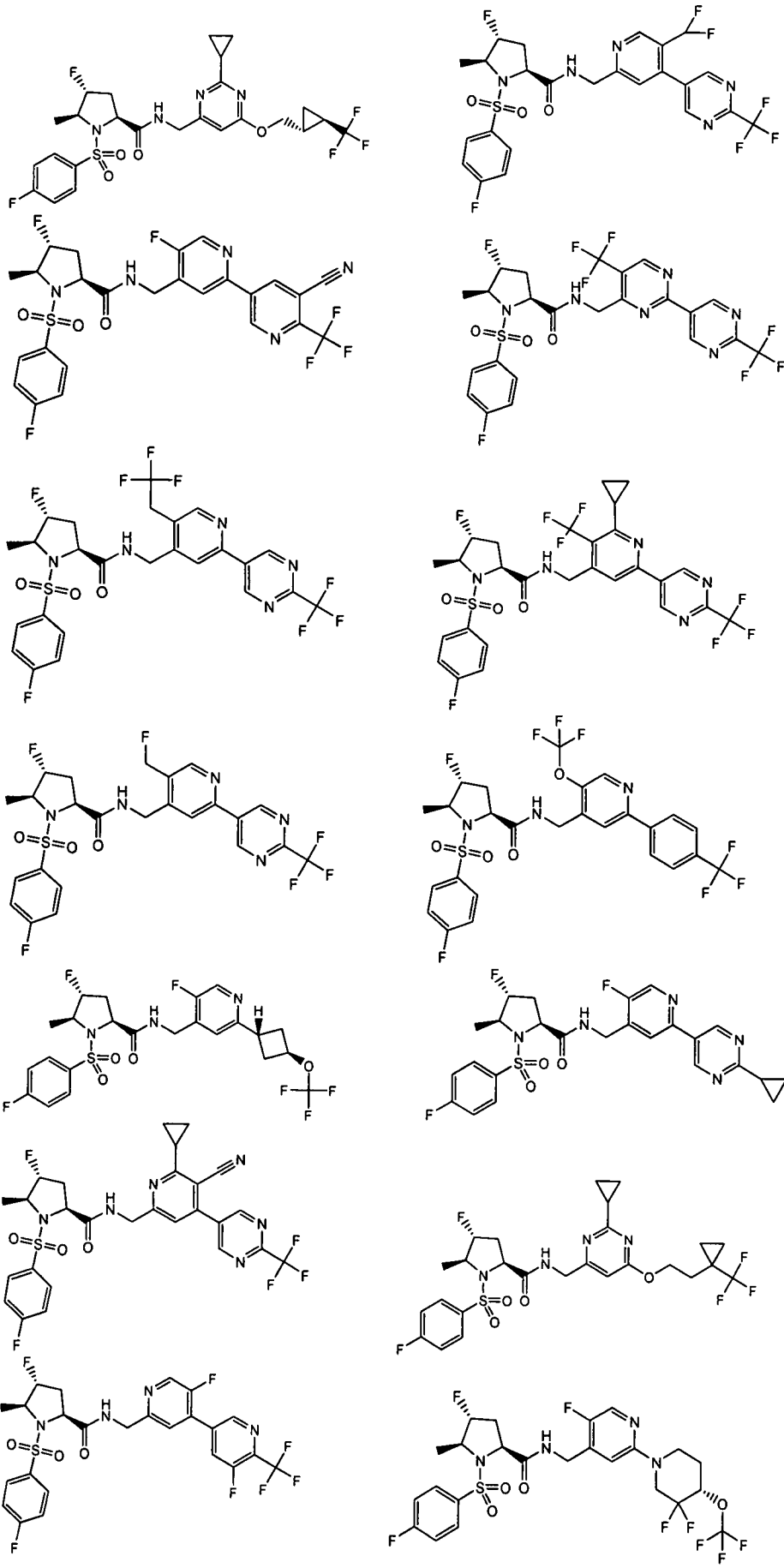


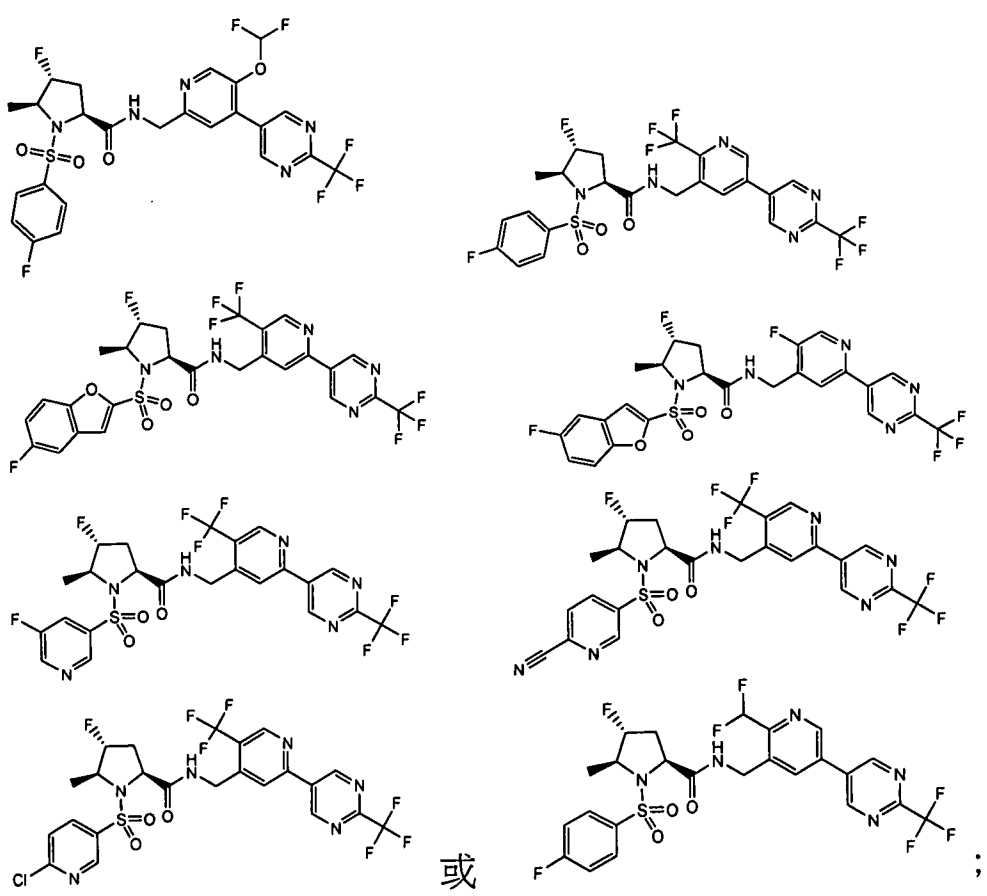






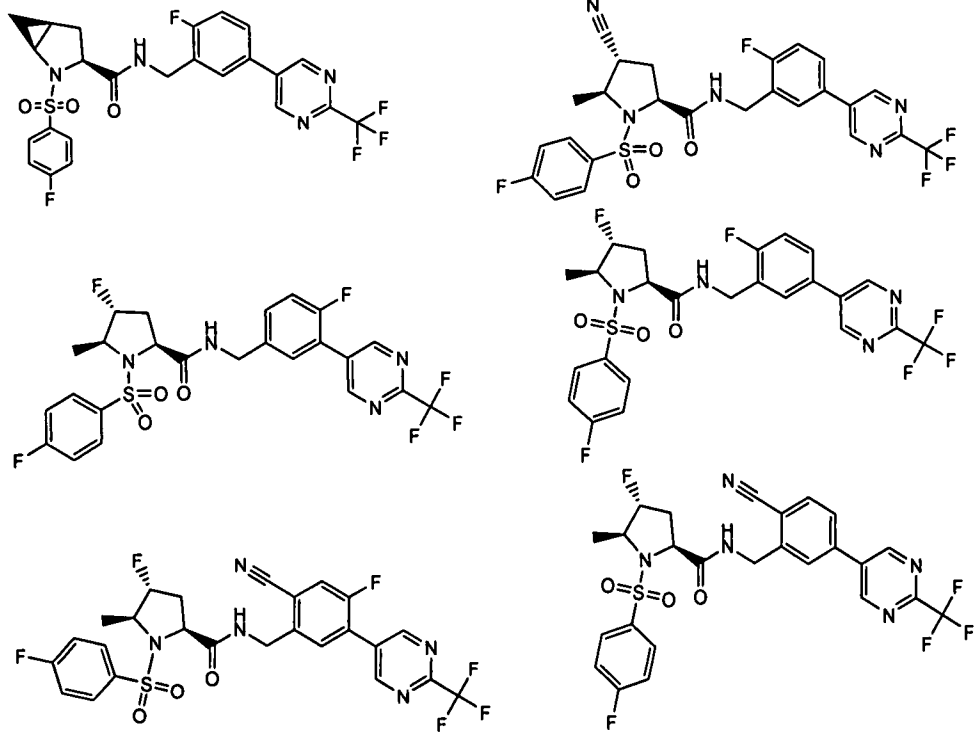


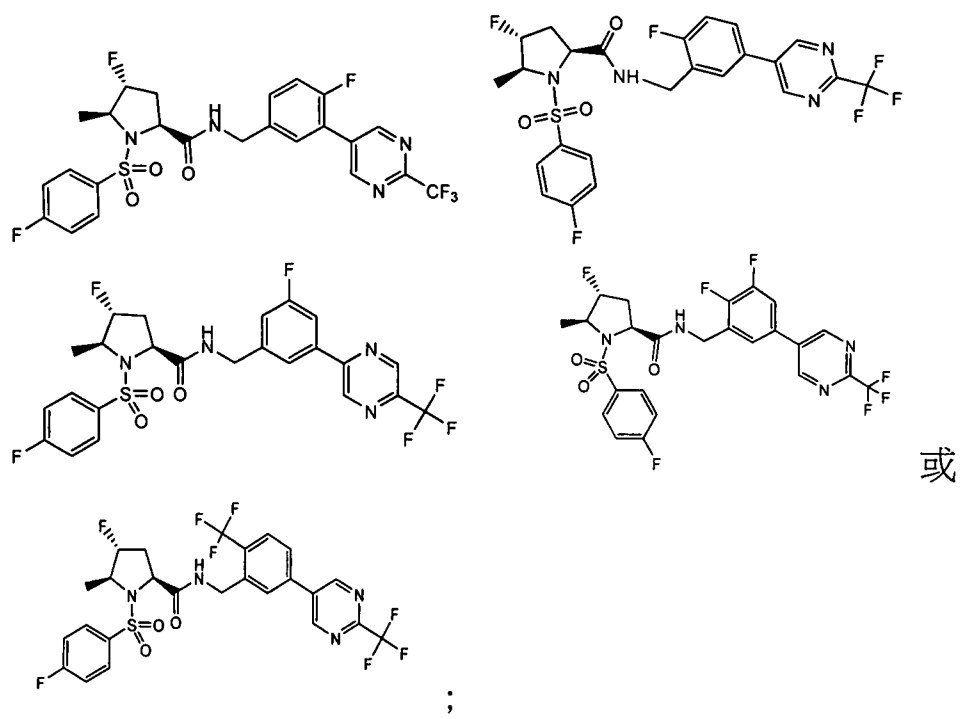




或其鹽。

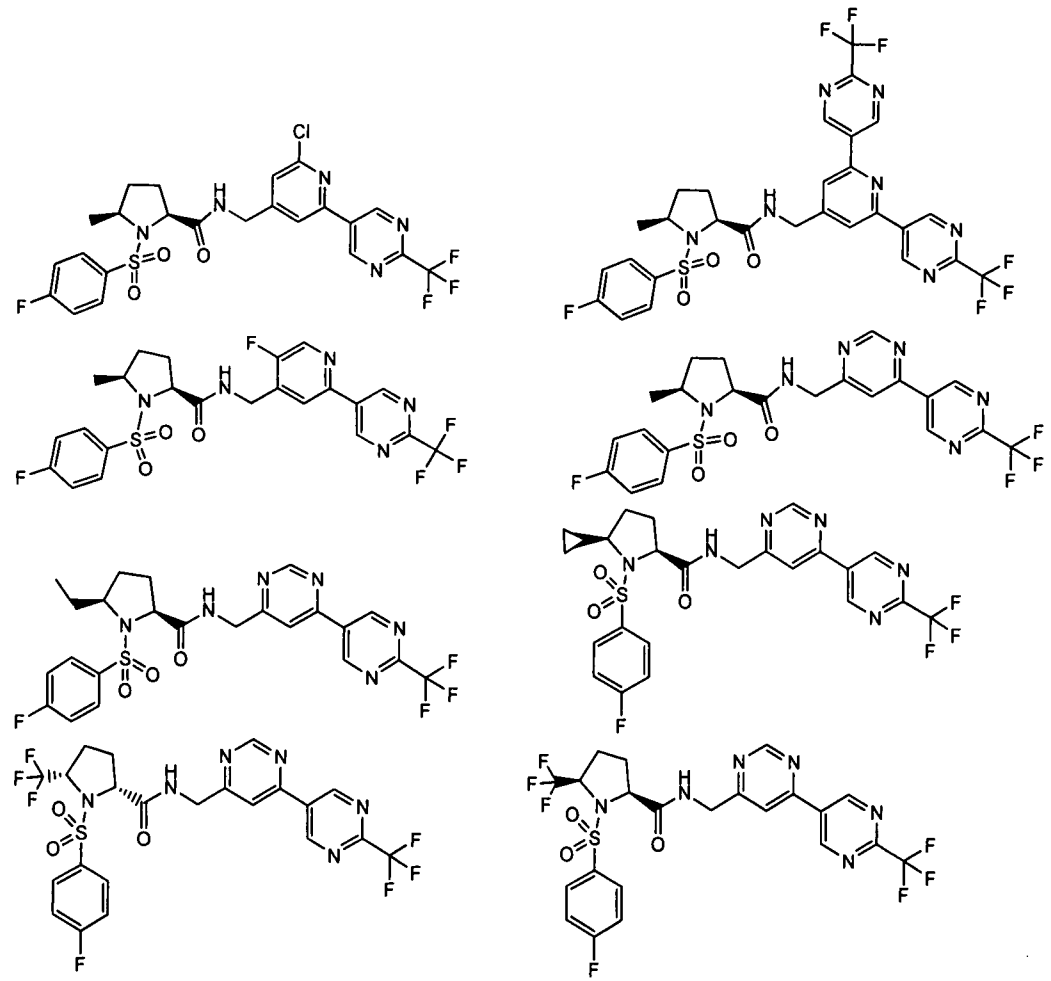
205. 如請求項66之化合物，其為：

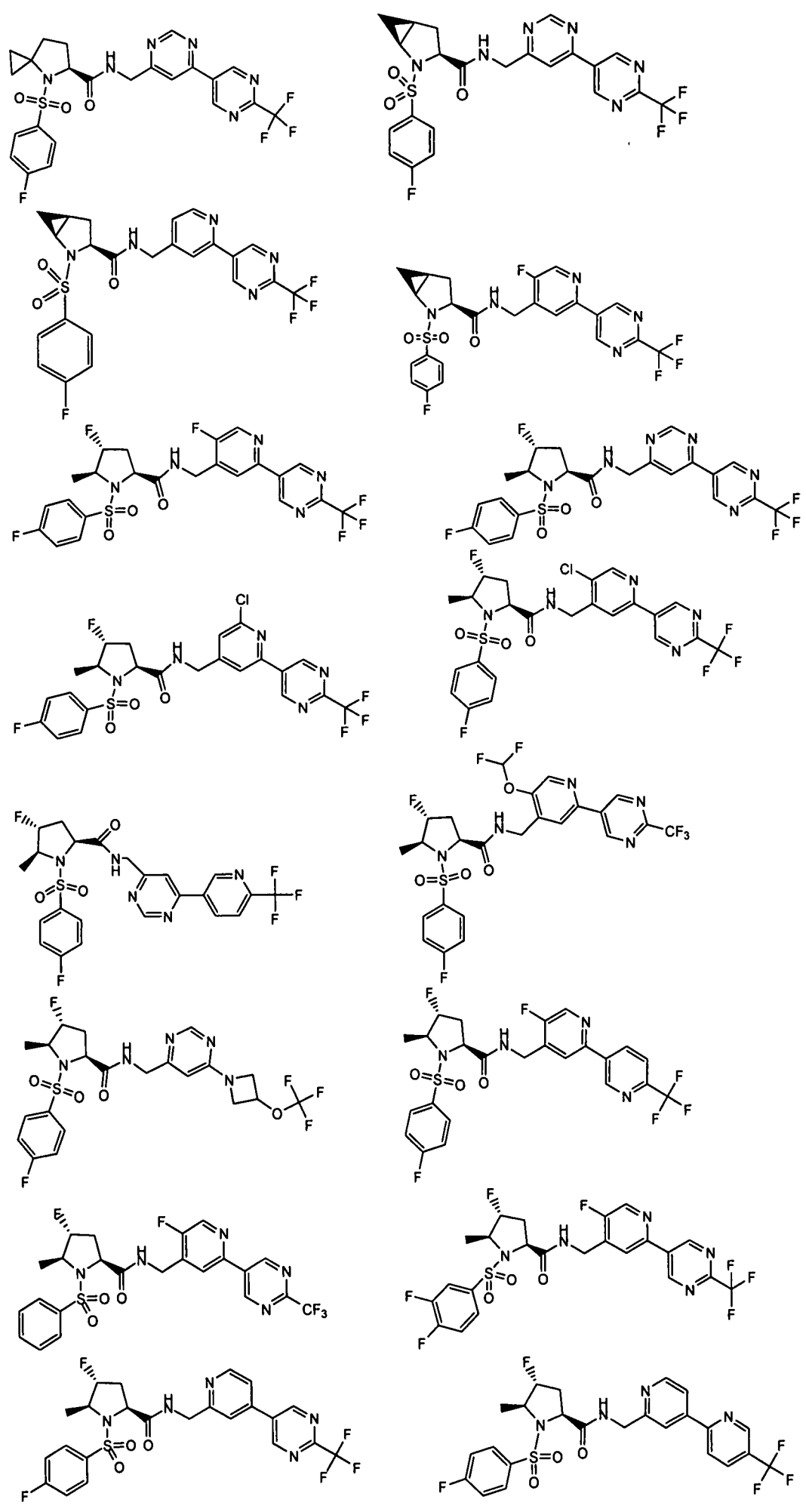


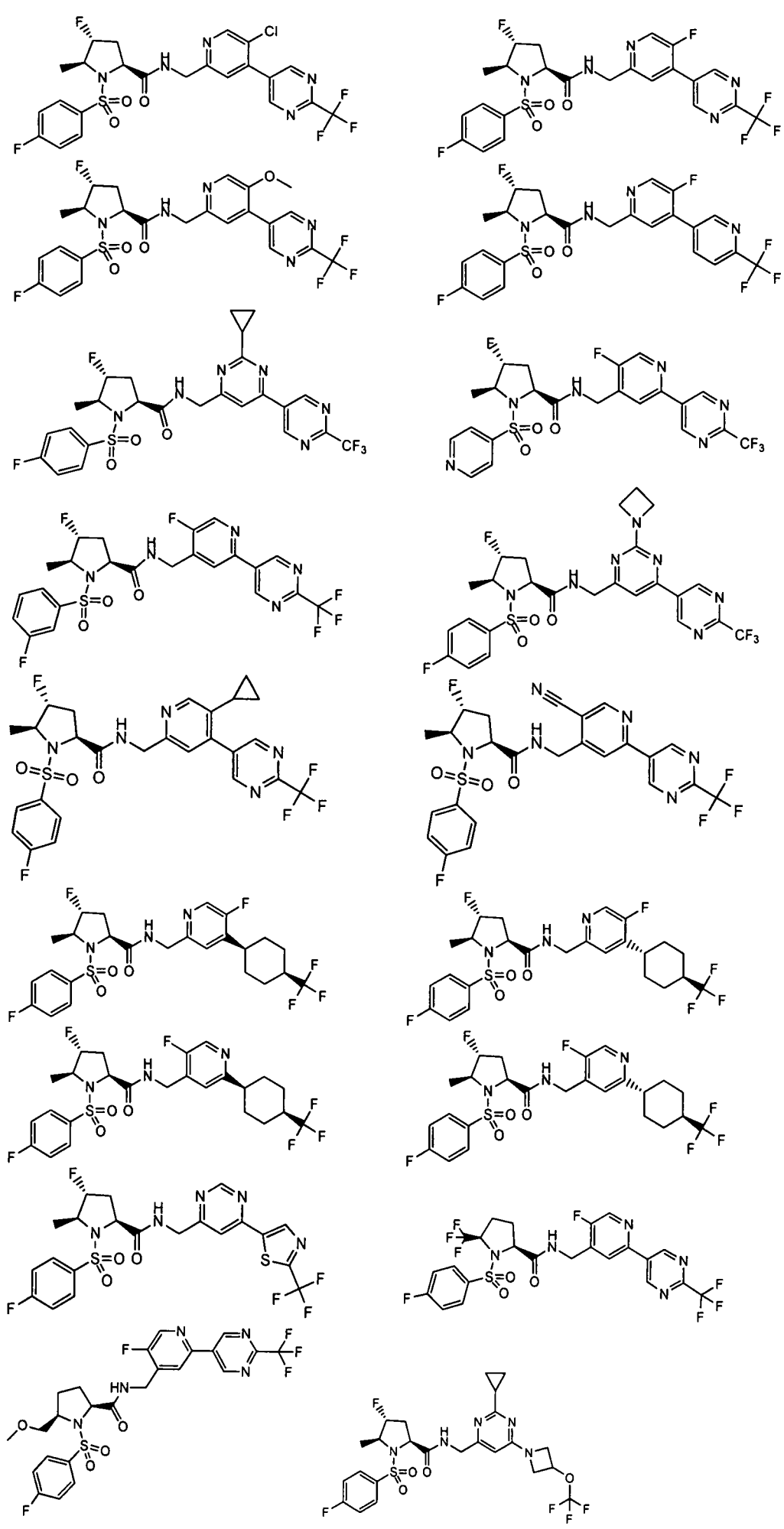


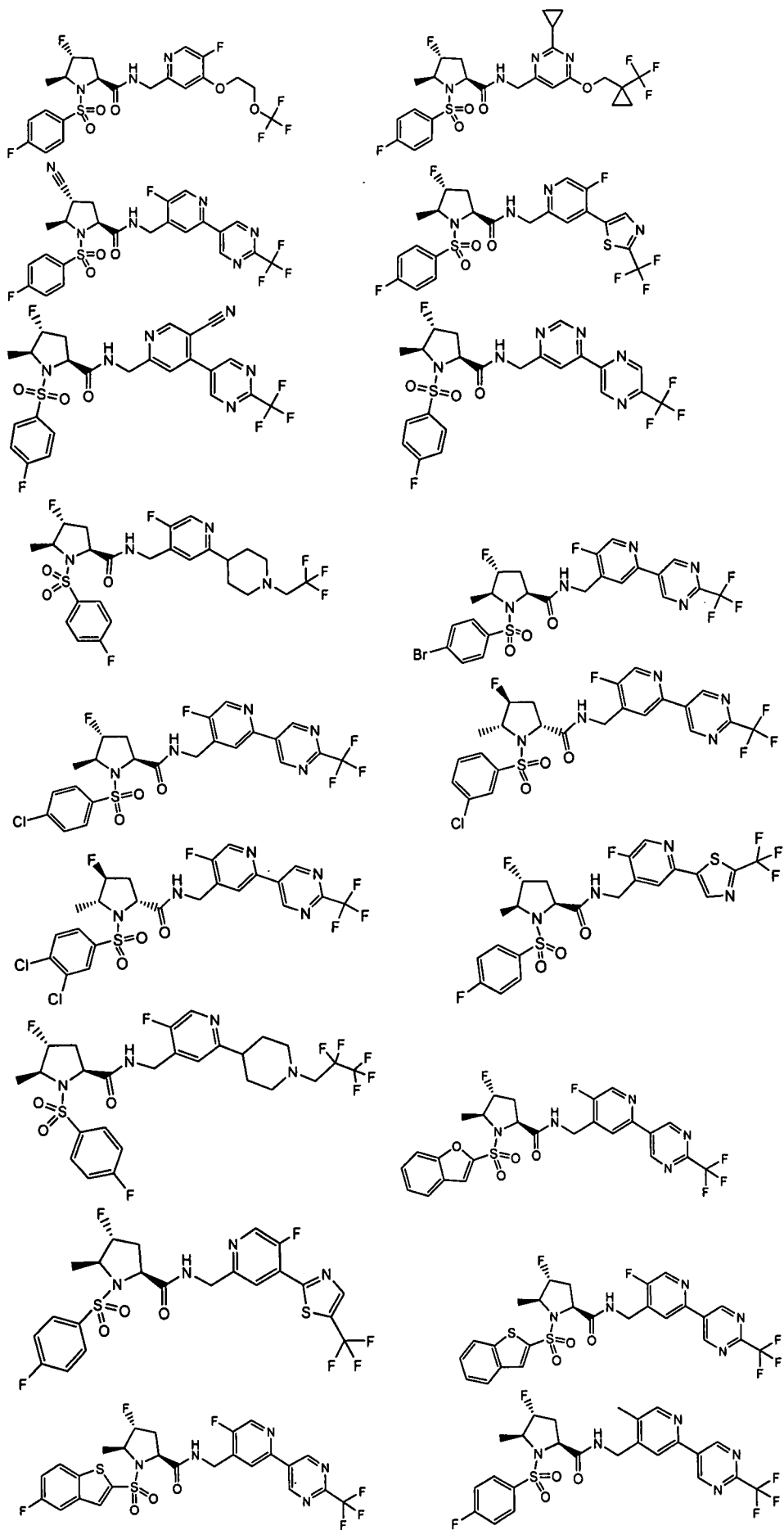
或其鹽。

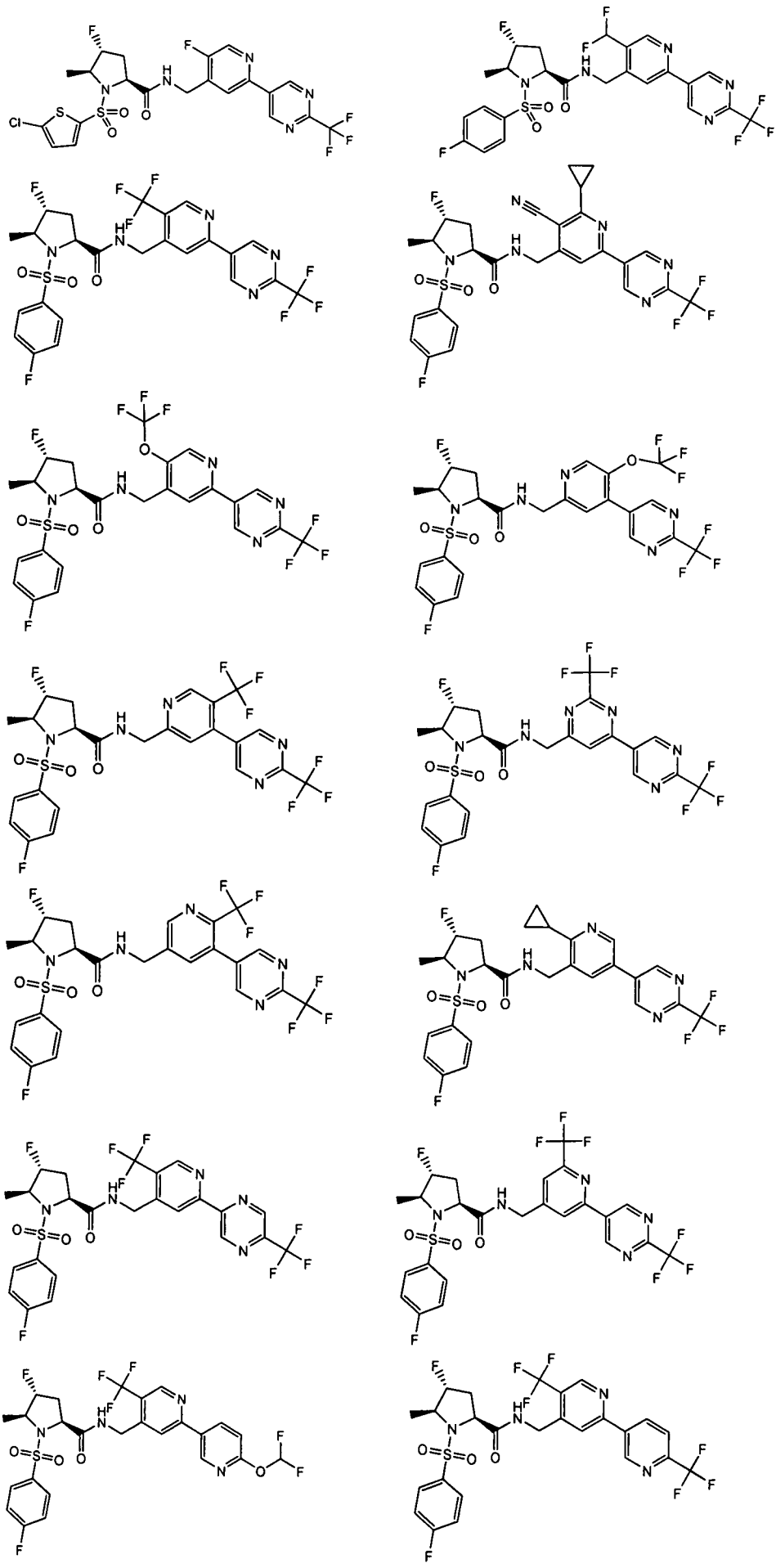
206. 如請求項76之化合物，其為：

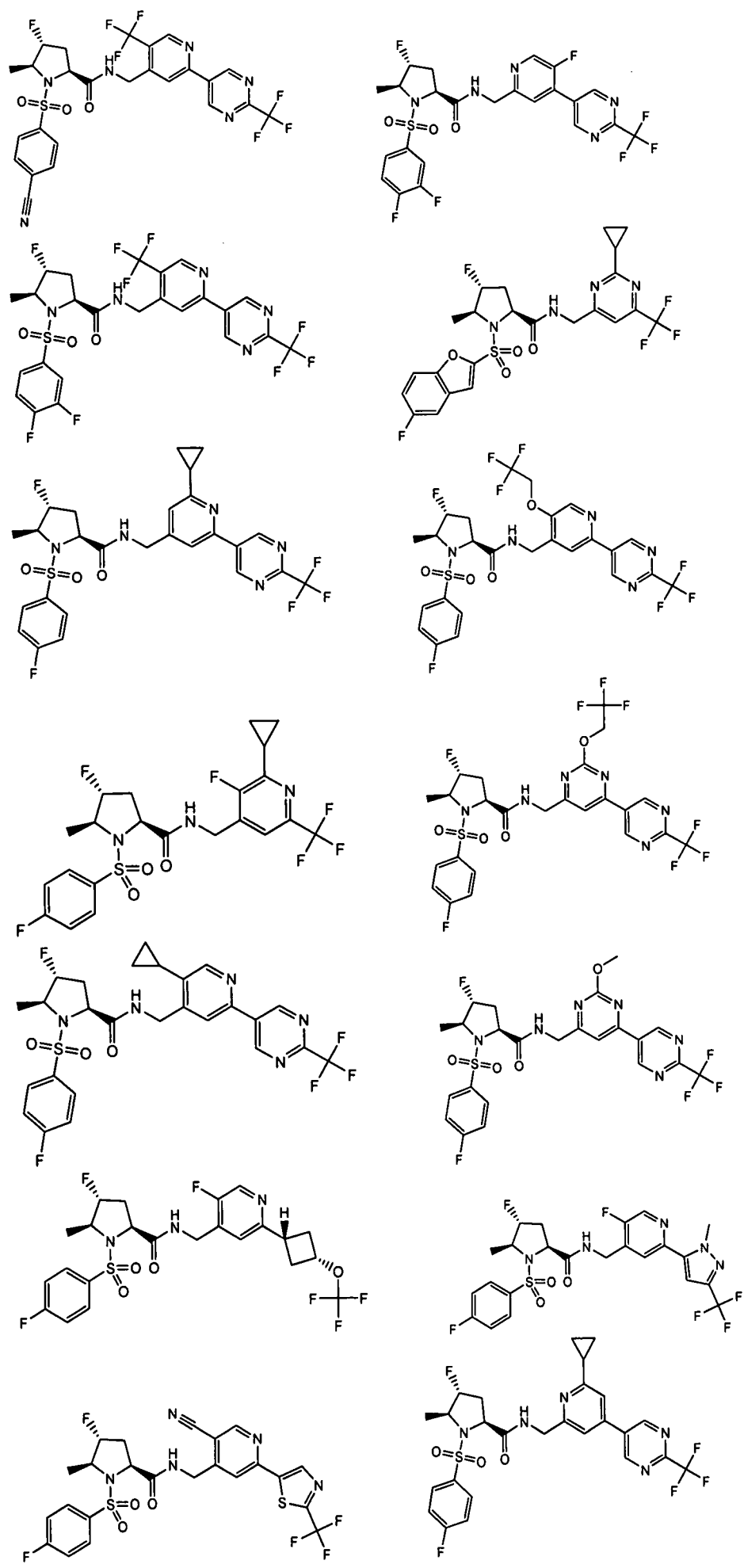


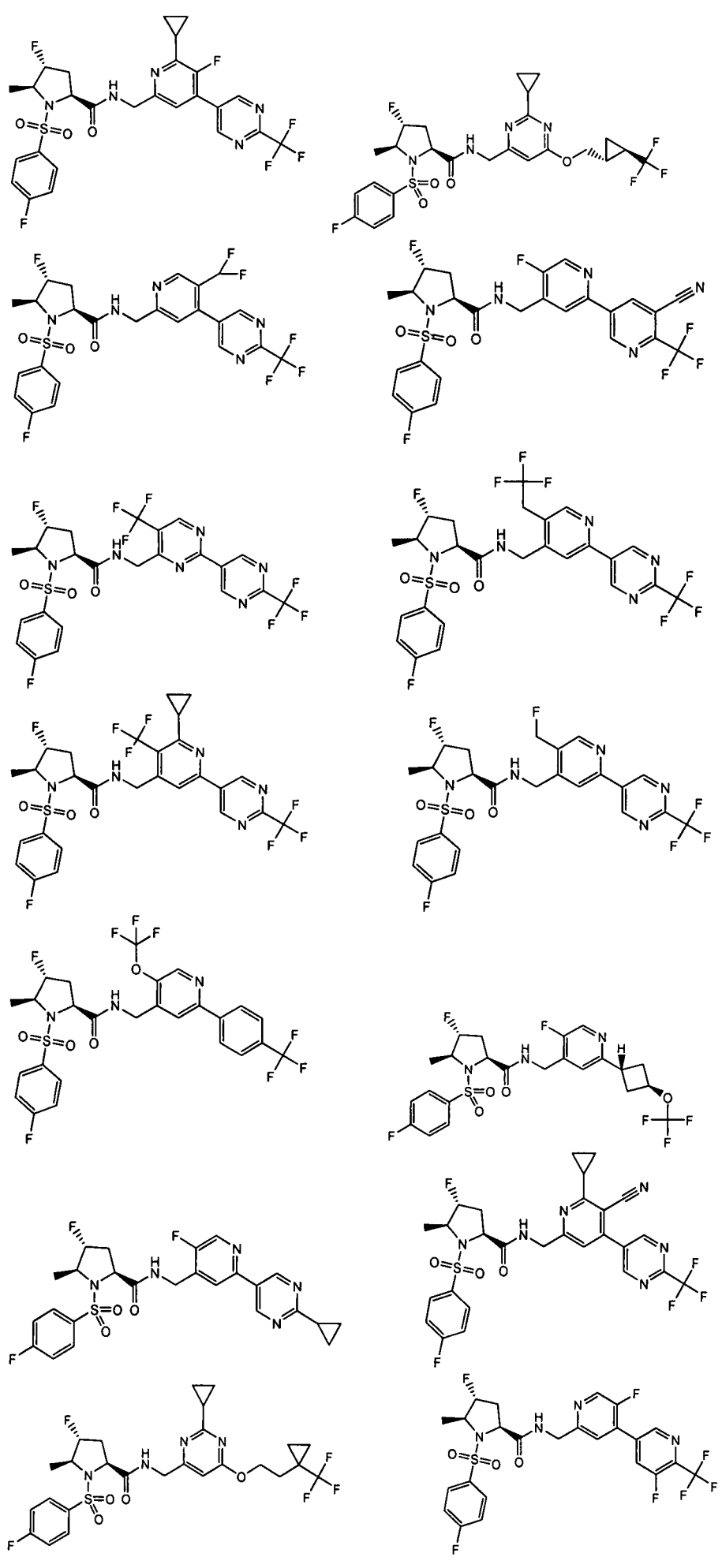


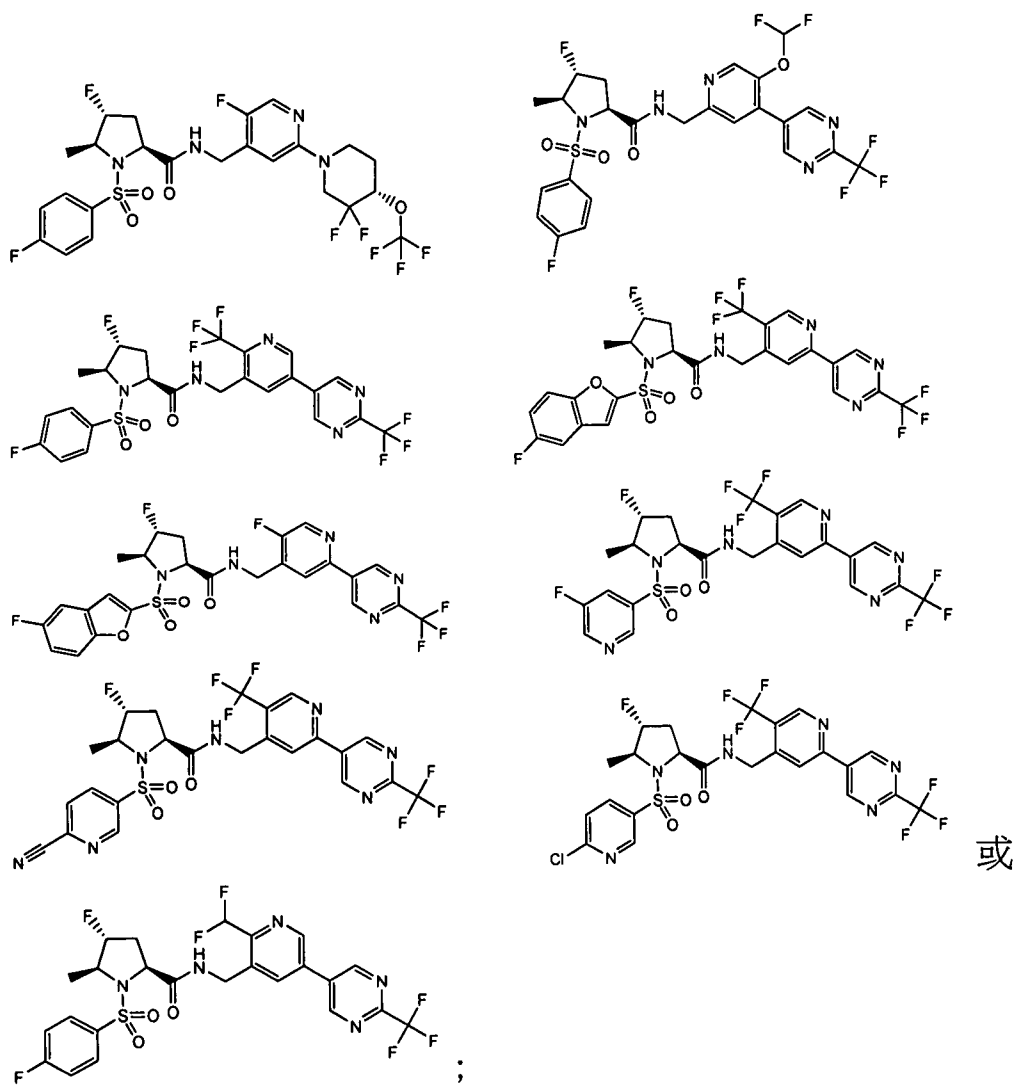






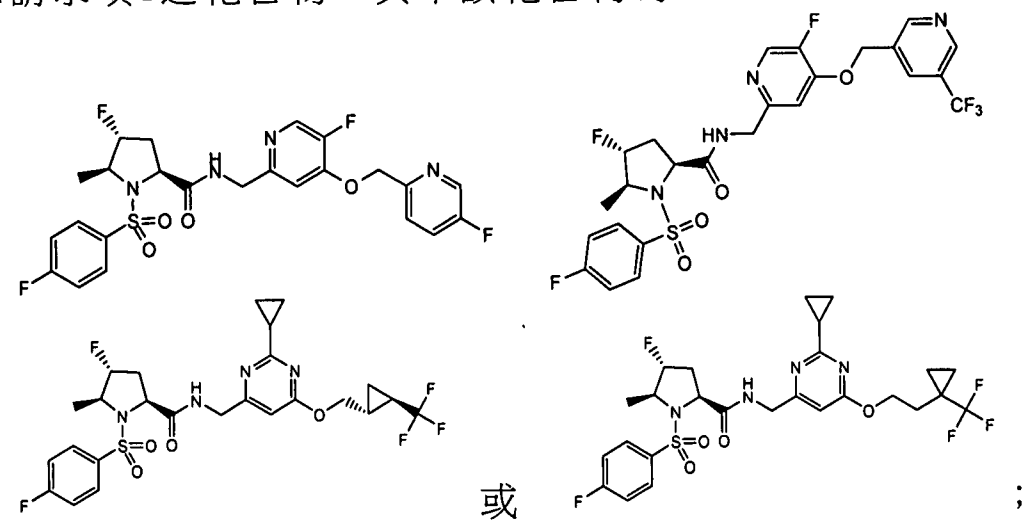






或其鹽。

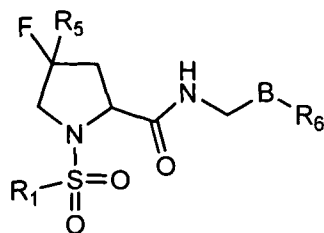
207. 如請求項1之化合物，其中該化合物為：



或其鹽。

208. 一種式VI化合物，





VI

其中：

B為 B^2 或 B^3 ；

B^2 為苯基，其中每一苯基未經取代或經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

B^3 為6員雜芳基，其中每一6員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基、5或6員雜芳基、 (C_3-C_7) 環烷基、及 (C_3-C_7) 雜環基；且其中該等5或6員雜芳基、 (C_3-C_7) 環烷基、或 (C_3-C_7) 雜環基中之任一者未經取代或經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

R_1 為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

R_5 為H或 (C_1-C_6) 烷基；

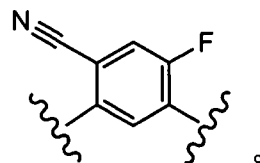
R_6 為苯基、 (C_3-C_7) 環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環，其中 R_6 之任何苯基、 (C_3-C_7) 環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、 SF_5 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、及 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；或

R_6 為 $O-CH_2-R^7$ ；

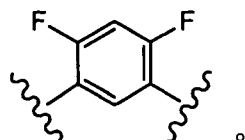
R^7 為 (C_1-C_6) 烷基、3、4、5、6 或 7 員雜環、3、4、5、6 或 7 員環烷基、或 6 員雜芳基，其中任何 (C_1-C_6) 烷基、3、4、5、6 或 7 員雜環、3、4、5、6 或 7 員環烷基、或 6 員雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、及 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；

或其鹽。

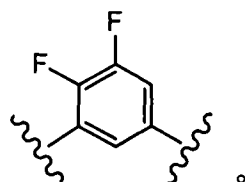
209. 如請求項 208 之化合物，其中 B^2 為：



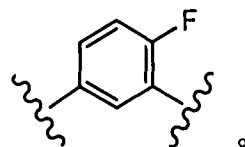
210. 如請求項 208 之化合物，其中 B^2 為：



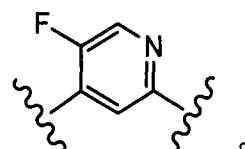
211. 如請求項 208 之化合物，其中 B^2 為：



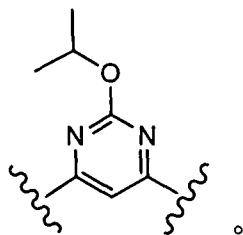
212. 如請求項 208 之化合物，其中 B^2 為：



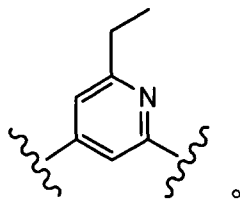
213. 如請求項 208 之化合物，其中 B^3 為：



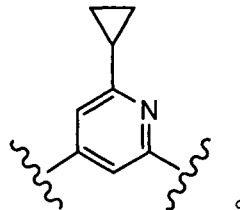
214. 如請求項 208 之化合物，其中 B^3 為：



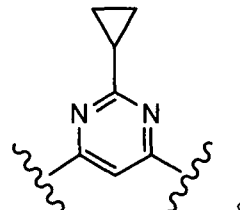
215. 如請求項208之化合物，其中B³為：



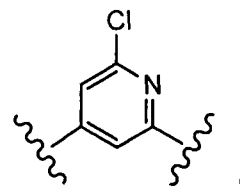
216. 如請求項208之化合物，其中B³為：



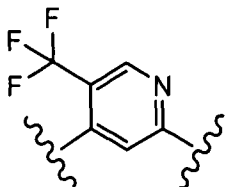
217. 如請求項208之化合物，其中B³為：



218. 如請求項208之化合物，其中B³為：



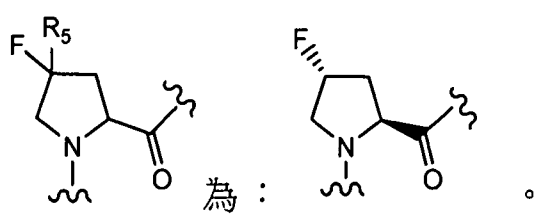
219. 如請求項208之化合物，其中B³為：



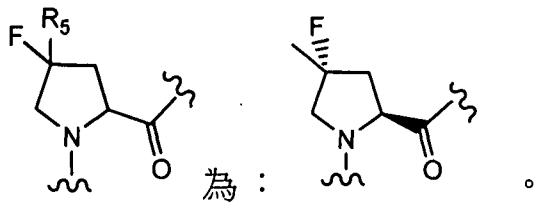
220. 如請求項208至219中任一項之化合物，其中R₅為H。

221. 如請求項208至219中任一項之化合物，其中R₅為(C₁-C₆)烷基。

222. 如請求項220之化合物，其中基團



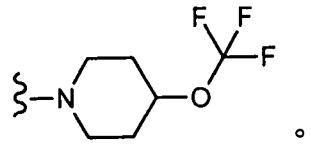
223. 如請求項220之化合物，其中基團



224. 如請求項208至219中任一項之化合物，其中R₆為4、5、6或7員雜環。

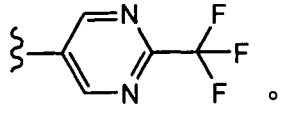
225. 如請求項224之化合物，其中R₆為6員雜環。

226. 如請求項225之化合物，其中R₆為：

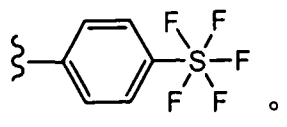


227. 如請求項208至219中任一項之化合物，其中R₆為6員雜芳基。

228. 如請求項227之化合物，其中R₆為：



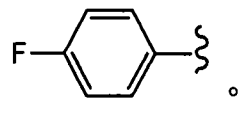
229. 如請求項208至219中任一項之化合物，其中R₆為：



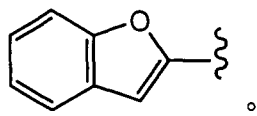
230. 如請求項208至219中任一項之化合物，其中R₆為：



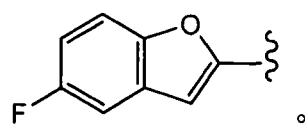
231. 如請求項1、2及8至122及208至219中任一項之化合物，其中R₁為：



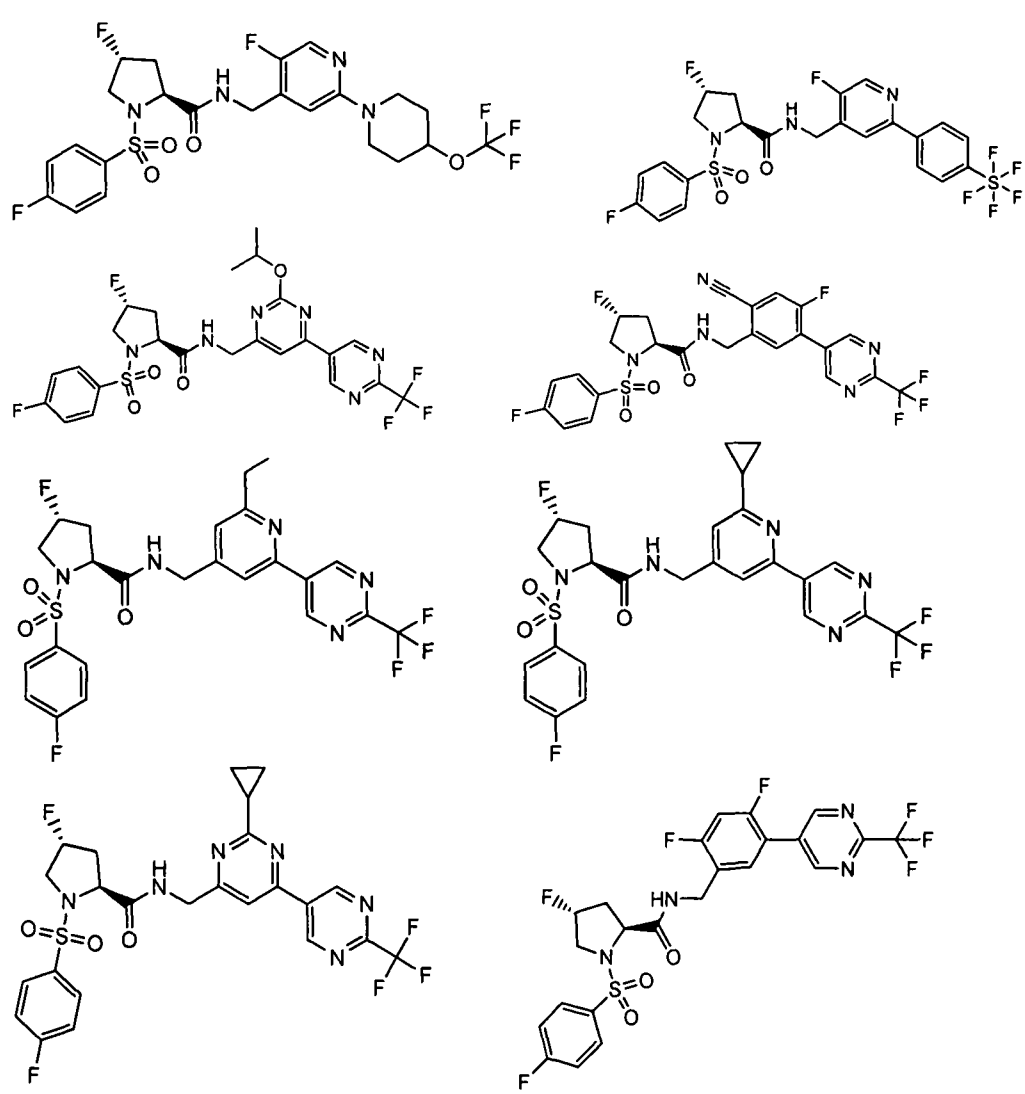
232. 如請求項1、2及8至122及208至219中任一項之化合物，其中R₁為：

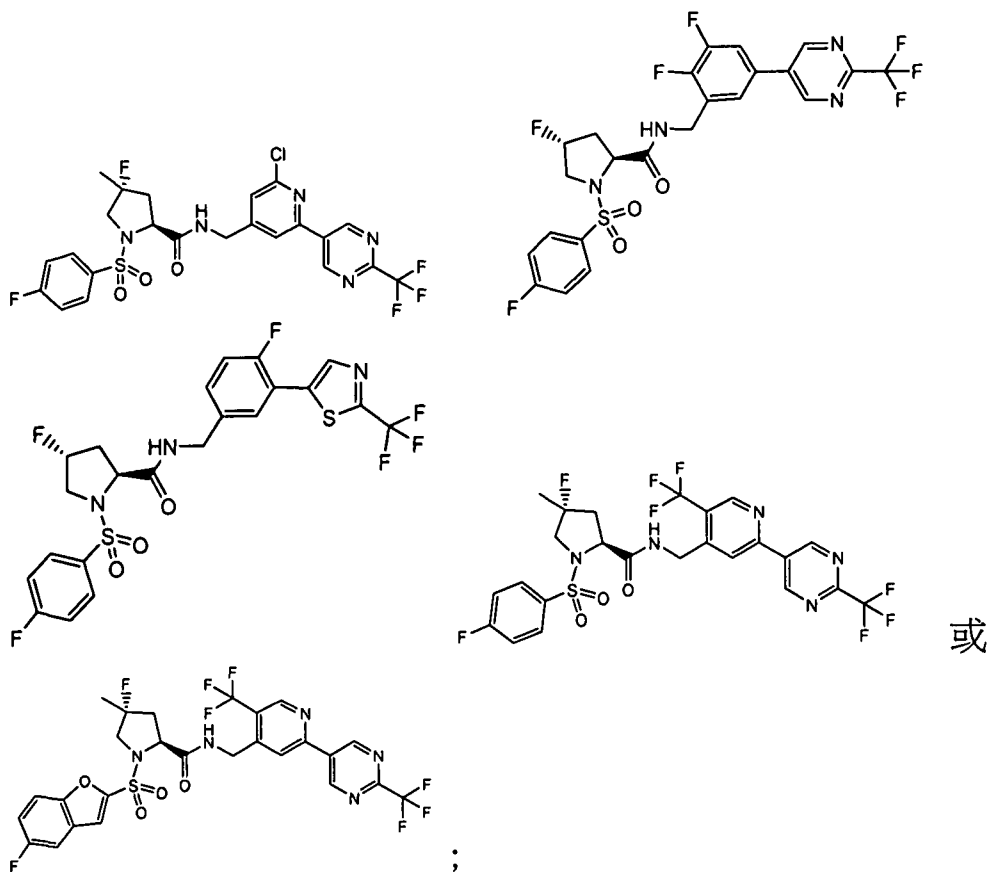


233. 如請求項1、2及8至122及208至219中任一項之化合物，其中R₁為：



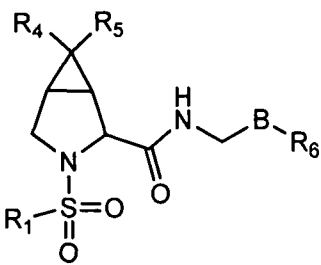
234. 如請求項208之化合物，其中該化合物為：





或其鹽。

235. 一種式VII化合物，



VII

其中：

B為B²或B³；

B²為苯基，其中每一苯基未經取代或經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、及(C₁-C₆)鹵烷基；

B³為6員雜芳基，其中每一6員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、O(C₁-C₆)鹵烷基、5或6員雜芳基、

(C₃-C₇)環烷基、及(C₃-C₇)雜環基；且其中該等5或6員雜芳基、(C₃-C₇)環烷基、或(C₃-C₇)雜環基中之任一者未經取代或經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、(C₁-C₆)烷基、及(C₁-C₆)鹵烷基；

R₁為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₆)鹵烷基；

R₄及R₅各獨立地選自H、鹵素、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、或O(C₁-C₆)鹵烷基；

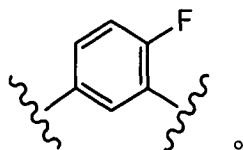
R₆為苯基、(C₃-C₇)環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環，其中R₆之任何苯基、(C₃-C₇)環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、SF₅、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、及O(C₁-C₆)鹵烷基；或

R₆為O-CH₂-R⁷；

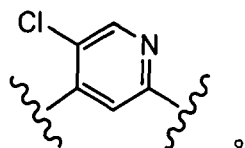
R⁷為(C₁-C₆)烷基、3、4、5、6或7員雜環、3、4、5、6或7員環烷基、或6員雜芳基，其中任何(C₁-C₆)烷基、3、4、5、6或7員雜環、3、4、5、6或7員環烷基、或6員雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、及O(C₁-C₆)鹵烷基；

或其鹽。

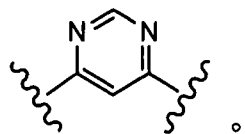
236. 如請求項235之化合物，其中B²為：



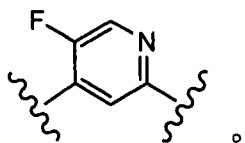
237. 如請求項235之化合物，其中 B^3 為：



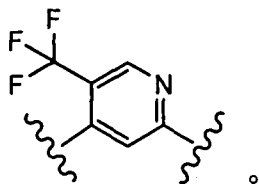
238. 如請求項235之化合物，其中 B^3 為：



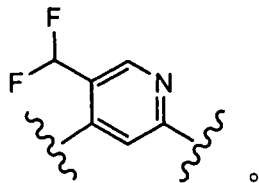
239. 如請求項235之化合物，其中 B^3 為：



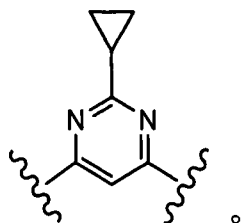
240. 如請求項235之化合物，其中 B^3 為：



241. 如請求項235之化合物，其中 B^3 為：



242. 如請求項235之化合物，其中 B^3 為：

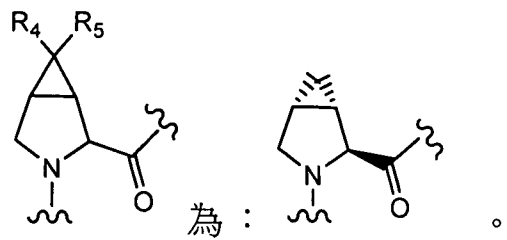


243. 如請求項235至242中任一項之化合物，其中 R_4 及 R_5 各為 CH_3 。

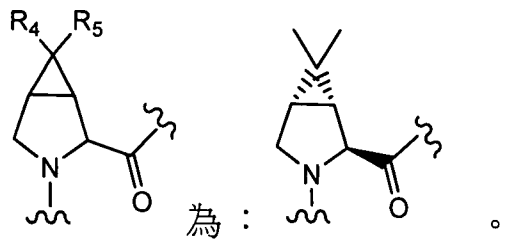
244. 如請求項235至242中任一項之化合物，其中 R_4 及 R_5 各為鹵素。

245. 如請求項244之化合物，其中 R_4 及 R_5 各為氟。

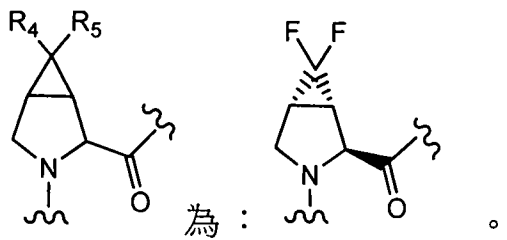
246. 如請求項235至242中任一項之化合物，其中基團



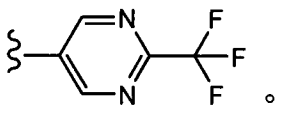
247. 如請求項235至242中任一項之化合物，其中基團



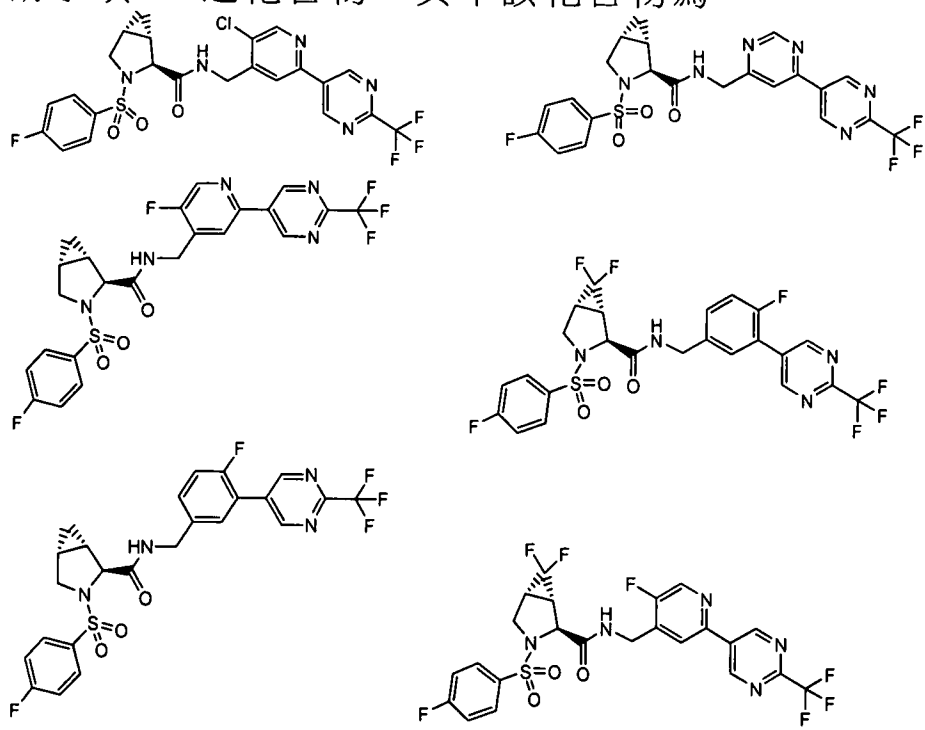
248. 如請求項235至242中任一項之化合物，其中基團

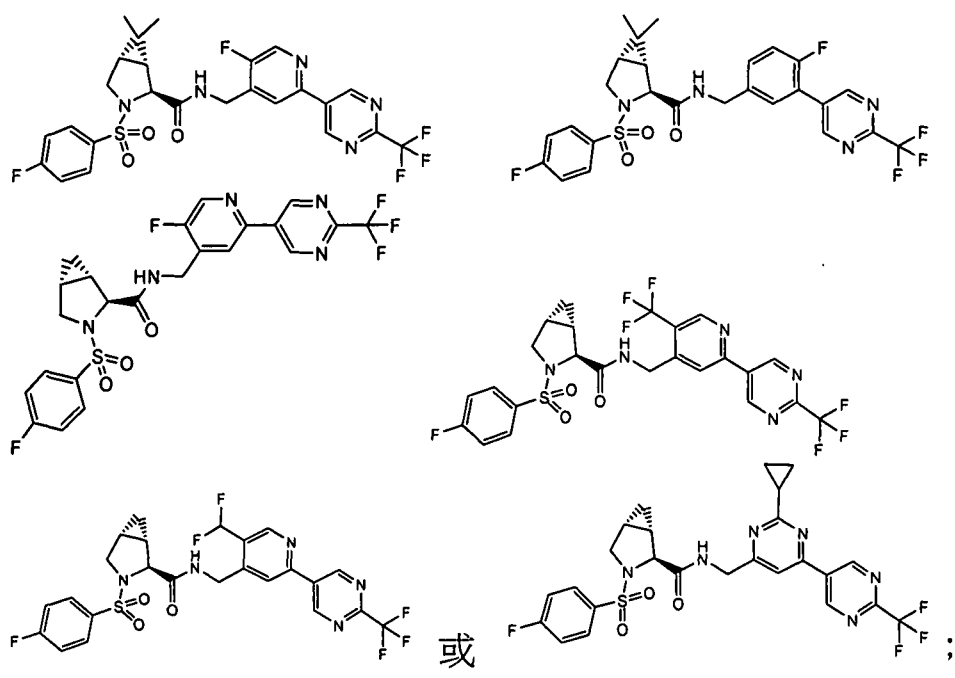


249. 如請求項235至242中任一項之化合物，其中R₆為：



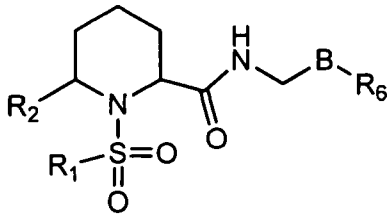
250. 如請求項235之化合物，其中該化合物為：





或其鹽。

251. 一種式VIII化合物，



VIII

其中：

B為B²或B³；

B²為苯基，其中每一苯基未經取代或經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、及(C₁-C₆)鹵烷基；

B³為6員雜芳基，其中每一6員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、O(C₁-C₆)鹵烷基、5或6員雜芳基、(C₃-C₇)環烷基、及(C₃-C₇)雜環基；且其中該等5或6員雜芳基、(C₃-C₇)環烷基、或(C₃-C₇)雜環基中之任一者未經取代或經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、(C₁-C₆)烷

基、及(C₁-C₆)鹵烷基；

R₁為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₆)鹵烷基；

R₂為H或(C₁-C₆)烷基；

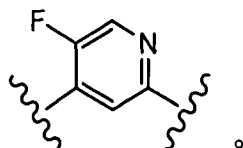
R₆為苯基、(C₃-C₇)環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環，其中R₆之任何苯基、(C₃-C₇)環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、SF₅、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、及O(C₁-C₆)鹵烷基；或

R₆為O-CH₂-R⁷；

R⁷為(C₁-C₆)烷基、3、4、5、6或7員雜環、3、4、5、6或7員環烷基、或6員雜芳基，其中任何(C₁-C₆)烷基、3、4、5、6或7員雜環、3、4、5、6或7員環烷基、或6員雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、及O(C₁-C₆)鹵烷基；

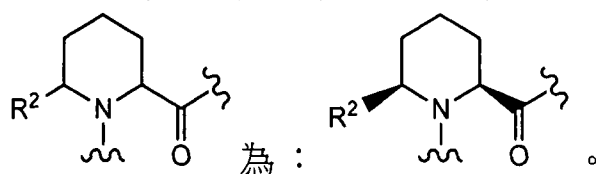
或其鹽。

252. 如請求項251之化合物，其中B³為：

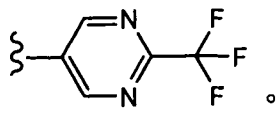


253. 如請求項251至252中任一項之化合物，其中R₂為(C₁-C₆)烷基。

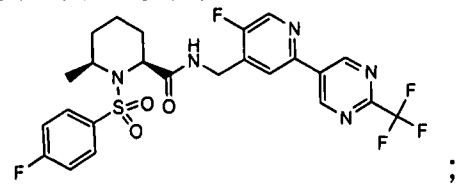
254. 如請求項251至252中任一項之化合物，其中基團



255. 如請求項251至252中任一項之化合物，其中R₆為：

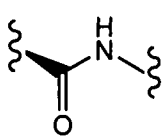


256. 如請求項251之化合物，其中該化合物為：



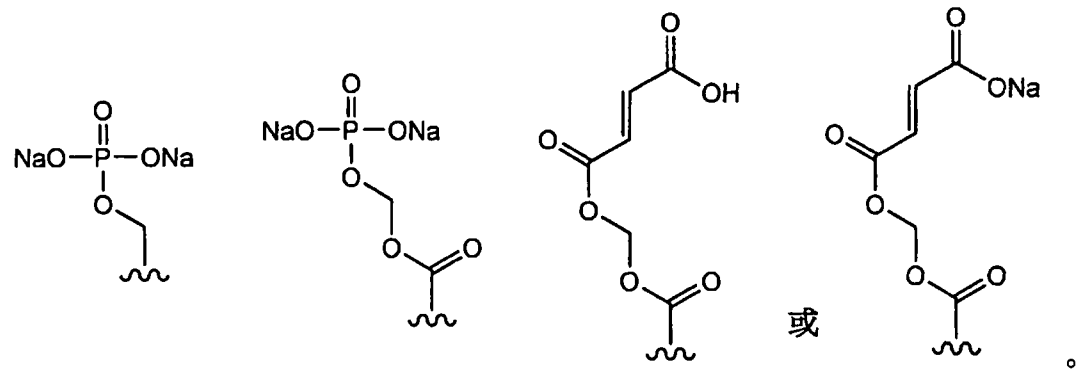
或其鹽。

257. 如請求項1、2、8至122、202至219、234至242、250至252及256中任一項之化合物，其中

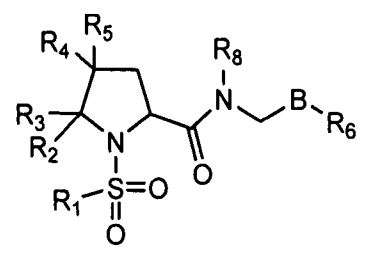


之氫原子經前藥部分置換。

258. 如請求項257之化合物，其中該前藥部分為：



259. 一種式IX化合物，



IX

其中：

B為B¹、B²或B³；

B¹為環中包含2個氮原子之5員雜芳基，其中每一5員雜芳基

未經取代或經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基及O(C₁-C₆)鹵烷基；

B²為苯基，其中每一苯基未經取代或經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基及O(C₁-C₆)鹵烷基；

B³為6員雜芳基，其中每一6員雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基、O(C₁-C₆)鹵烷基、5或6員雜芳基、(C₃-C₇)環烷基及4、5、6或7員雜環基；且其中該等5或6員雜芳基、(C₃-C₇)環烷基或4、5、6或7員雜環基中之任一者未經取代或經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、O(C₁-C₆)烷基及O(C₁-C₆)鹵烷基；

R₁為苯基或雜芳基，其中每一苯基或雜芳基未經取代或經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₆)鹵烷基；

R₂為(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基或(C₃-C₇)環烷基；其中(C₁-C₆)烷基視情況經O(C₁-C₆)烷基取代；

R₃為H或(C₁-C₆)烷基；或

R₂及R₃與其所連接之原子一起形成(C₃)環烷基；

R₄為H、F或CN；

R₅為H或(C₁-C₆)烷基；或

R₂及R₃中之一者以及R₄及R₅中之一者與其所連接之原子一起形成(C₃)環烷基；

R₆為苯基、(C₃-C₇)環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7

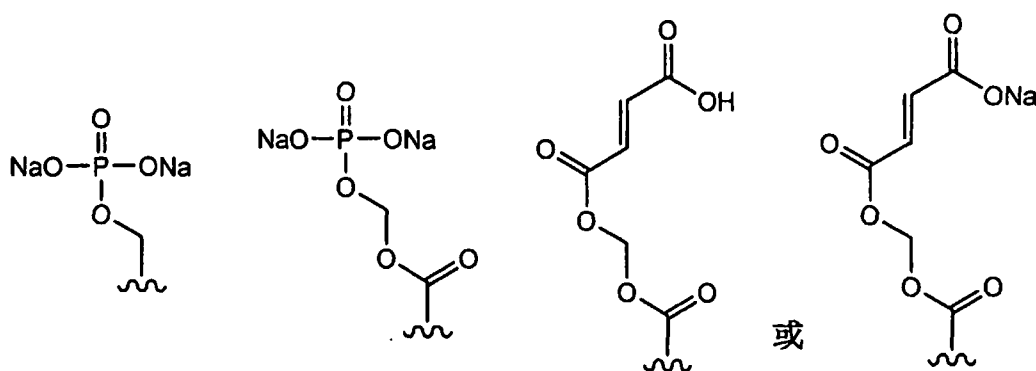
員雜環，其中 R_6 之任何苯基、 (C_3-C_7) 環烷基、5或6員雜芳基、或4、5、6或7員雜環視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、CN、 SF_5 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、或 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；或

R_6 為 $O-CH_2-R^7$ ；

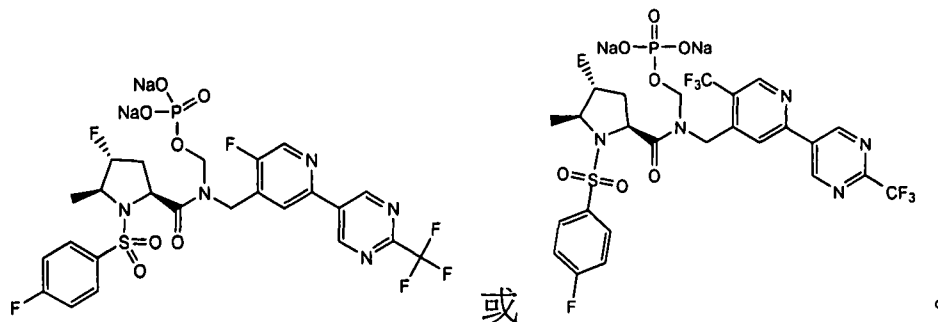
R^7 為 (C_1-C_6) 烷基、4、5、6或7員雜環、 (C_3-C_7) 環烷基、或6員雜芳基，其中任何 (C_1-C_6) 烷基、4、5、6或7員雜環、 (C_3-C_7) 環烷基、或6員雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、及 $O(C_1-C_6)$ 鹵烷基；

R^8 為 $CH_2OPO_3Na_2$ ； $C(=O)OCH_2OPO_3Na_2$ ； $C(=O)OCH_2OC(=O)CHCHC(=O)OH$ ；或 $C(=O)OCH_2OC(=O)CHCHC(=O)ONa$ ；或其鹽。

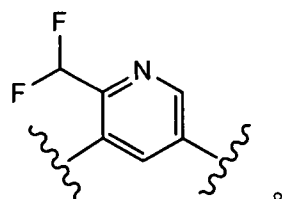
260. 如請求項259之化合物，其中 R^8 為：



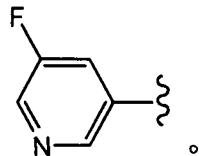
261. 如請求項259之化合物，其中該化合物為：



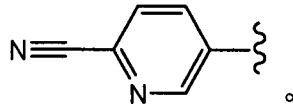
262. 如請求項76之化合物，其中 B^3 為：



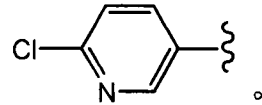
263. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中R₁為：



264. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中R₁為：



265. 如請求項1、2及8至122中任一項之化合物，其中R₁為：



266. 如請求項1、2、8至122、202至219、234至242、250至252、256及259至262中任一項之化合物，其中該化合物之鹽為醫藥學上可接受之鹽。

267. 如請求項1、2、8至122、202至219、234至242、250至252、256及259至262中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於醫學療法。

268. 如請求項1、2、8至122、202至219、234至242、250至252、256及259至262中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療或預防呼吸病症。

269. 如請求項1、2、8至122、202至219、234至242、250至252、256及259至262中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於製備供治療或預防呼吸病症之藥物。

270. 如請求項1、2、8至122、202至219、234至242、250至252、256及259至262中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用

於調節TRPA1活性。

271. 如請求項1、2、8至122、202至219、234至242、250至252、256及259至262中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療或預防TRPA1活性介導之疾病或病狀。
272. 如請求項271之化合物，其中該疾病或病狀為疼痛、瘙癢、發炎性病徵、內耳病徵、發熱或另一溫度調節病徵、氣管支氣管或膈膜功能障礙、胃腸道或尿道病徵、慢性阻塞性肺病、失禁、或與進入CNS之血流量減少或CNS缺氧相關之病徵。
273. 如請求項271之化合物，其中該疾病或病狀為疼痛、關節炎、瘙癢、咳嗽、哮喘、發炎性腸病或內耳病徵。
274. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至265中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。
275. 一種如請求項1至265中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製備供治療哺乳動物之呼吸病徵之藥物。
276. 一種如請求項1至265中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製備供治療或預防TRPA1活性介導之疾病或病狀之藥物。
277. 如請求項276之用途，其中該疾病或病狀為疼痛、瘙癢、發炎性病徵、內耳病徵、發熱或另一溫度調節病徵、氣管支氣管或膈膜功能障礙、胃腸道或尿道病徵、慢性阻塞性肺病、失禁、或與進入CNS之血流量減少或CNS缺氧相關之病徵。
278. 如請求項276之用途，其中該疾病或病狀為疼痛、關節炎、瘙癢、咳嗽、哮喘、發炎性腸病或內耳病徵。
279. 如請求項278之用途，其中該疾病或病狀為哮喘。
280. 一種用於調節TRPA1活性之活體外方法，其包含使TRPA1與如請求項1至265中任一項之化合物或其鹽接觸。

