



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114423751 B

(45) 授权公告日 2023.04.21

(21) 申请号 202180003823.8

(22) 申请日 2021.01.22

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114423751 A

(43) 申请公布日 2022.04.29

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2020/073786 2020.01.22 CN

PCT/CN2020/076159 2020.02.21 CN

PCT/CN2020/085922 2020.04.21 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.12.08(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2021/073169 2021.01.22(87) PCT国际申请的公布数据
WO2021/147974 EN 2021.07.29(73) 专利权人 北京加科思新药研发有限公司
地址 101111 北京市大兴区北京经济技术
开发区科创六街88号院5号楼2单元
102室(72) 发明人 成岱 陈明明 李阿敏 李海军
杨贵群(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256
专利代理师 陈文平 邵长淮

(51) Int.Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 107108567 A, 2017.08.29

CN 104159893 A, 2014.11.19

CN 101528731 A, 2009.09.09

WO 2009104802 A1, 2009.08.27

WO 2008026768 A1, 2008.03.06

审查员 周元

权利要求书1页 说明书263页

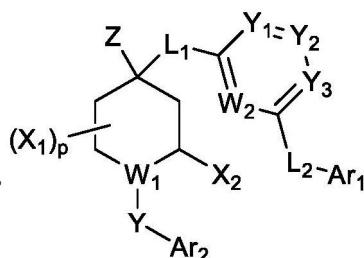
(54) 发明名称

用作选择性AURORA A抑制剂的新型杂环化
合物

(57) 摘要

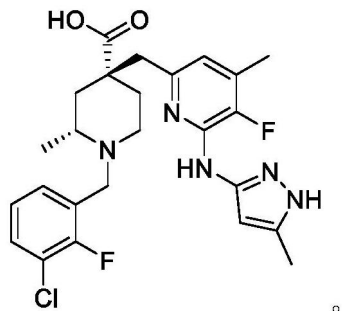
本发明涉及如式I所示化合物或其药学上可
接受的盐,该化合物的合成方法、组合物以及在
抑制Aurora A活性和治疗Aurora A调节的癌症

的用途。

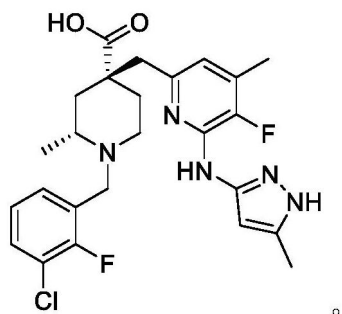


式 I

1. 下面所示的化合物或其药学上可接受的盐：



2. 下式所示的化合物：



3. 一种药物组合物，包含治疗有效量的权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，和至少一种药学上可接受的辅料。

4. 一种药物组合物，包含治疗有效量的权利要求2所述的化合物，和至少一种药学上可接受的辅料。

用作选择性AURORA A抑制剂的新型杂环化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及可以用作Aurora A选择抑制剂新型杂环化合物、它们的合成、其药物组合物,以及该化合物和其药物组合物在治疗癌症或与癌症发生相关的疾病的用途。

背景技术

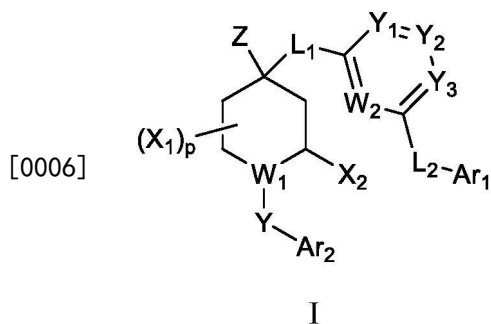
[0002] Aurora激酶是一个丝氨酸/苏氨酸激酶家族,是有丝分裂的关键调节因子。目前已知三种Aurora激酶亚型A、B和C,其中Aurora A已经证实不同组织起源的癌症中有牵连,且在过度表达时具有致癌性。

[0003] Aurora-A位于中心体和纺锤体,参与纺锤体的组装,而Aurora-B是一种染色体过客蛋白,是磷酸化组蛋白H3、染色体分离、胞质分裂所必需的。Aurora-A和-B在各种不同的人体肿瘤中过量表达。此外,临床研究中的报道称某些Aurora B抑制剂和Aurora A/B双重抑制剂在患者中出现嗜中性粒细胞减少症和骨髓细胞毒性,而某些相对选择性的Aurora A抑制剂在临床研究中没有表现出这些失调症。因此,选择性地抑制Aurora A,且减少或避免对Aurora B或Aurora A/B的双重抑制是令人期望的。

[0004] 业内仍然需要开发用于治疗癌症的高选择性Aurora A抑制剂,且仍需要提供减少或避免Aurora B或Aurora A/B的双重抑制选择性的Aurora A抑制剂。因此,本发明提供了可用于治疗癌症的选择性的Aurora A抑制剂,以满足了小分子抑制Aurora A活性的需要。

发明内容

[0005] 本发明涉及用作Aurora A选择抑制剂和用于治疗Aurora A介导疾病的新型杂环化合物。本发明化合物具有如结构式I所示的通式化合物及其药学上可接受的盐:



[0007] 其中,

[0008] Z选自-H、氘、卤素、-NH₂、-CN、-OH、-N₃、-NO₂、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-C₆₋₁₀芳基、-C₅₋₁₀杂芳基、C₃₋₁₀杂环基或C₃₋₁₀碳环基,且所述的每个杂芳基和每个杂环基含有至少一个选自N、O、S的杂原子;且每个Z均独立地任选地被氘、卤素、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₆烷氧基或C₁₋₆烷基取代或不取代;

[0009] L₁和L₂均独立地选自O、CR_{2a}R_{2b}或NR_{2a};

[0010] 每个R_{2a}和R_{2b}均独立地选自-H、氘、-NH₂、-CN、-OH、氧代基、羧基、-CO-C₁₋₆烷基、-COOC₁₋₆烷基、-C₁₋₆亚烷基、-CO-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基或-C₂₋₆炔基;且每

个 R_{2a} 和 R_{2b} 均独立地任选地被氘、卤素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、羰基、 $=\text{O}$ 、氧代基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 取代或不取代；

[0011] Y_1 选自 CH 、 CR_{Y1} 或 N ；

[0012] Y_2 选自 CH 、 CR_{Y2} 或 N ；

[0013] Y_3 选自 CH 、 CR_{Y3} 或 N ；但 Y_1 、 Y_2 和 Y_3 不同时为 N ；

[0014] R_{Y1} 、 R_{Y2} 和 R_{Y3} 均独立地选自氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{烷氧基}$ 、 $\text{C}_{3-10}\text{碳环基}$ 、 $\text{C}_{6-10}\text{芳基}$ 、 $\text{C}_{3-10}\text{杂环基}$ 或 $\text{C}_{5-10}\text{杂芳基}$ ；且所述的每个杂环基和每个杂芳基均独立地任选地含有1、2或3个选自 N 、 O 或 S 的杂原子；且每个基团独立地任选地被氘、卤素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、羰基、 $=\text{O}$ 、氧代基、羧基、 $\text{C}_{1-6}\text{烷氧基}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 或 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 取代或不取代；

[0015] W_1 为 CR_W 或 N ；

[0016] W_2 为 CR_W 或 N ；

[0017] R_W 独立地选自 $-\text{H}$ ；卤素； $-\text{NH}_2$ ； $-\text{CN}$ ； $-\text{OH}$ ； $-\text{NO}_2$ ；羧基； $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ ； $-\text{C}_{1-6}\text{烷氧基}$ ；被氘、卤素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、羧基、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 或 $-\text{C}_{1-6}\text{烷氧基}$ 取代的 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 或 $-\text{C}_{1-6}\text{烷氧基}$ ；

[0018] 每个 X_1 和 X_2 均独立地选自 $-\text{H}$ 、氘、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、羧基、 $\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{烷氧基}$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{亚烷基}-\text{NR}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{亚烷基}-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{亚烷基}-\text{CO}-\text{OR}_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{亚烷基}-\text{CO}-\text{NR}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{亚烷基}-\text{NR}_2\text{CO}-\text{NR}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{亚烷基}-\text{NR}_2-\text{COC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{亚烷基}-\text{C}_{3-10}\text{杂环基}$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{亚烷基}-\text{C}_{5-10}\text{杂芳基}-\text{CO}-\text{C}_{1-6}\text{亚烷基}-\text{NR}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}_2-\text{C}_{3-10}\text{杂环基}$ 、 $-\text{CO}-\text{C}_{3-10}\text{杂环基}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{亚烷基}-\text{CO}-\text{OR}_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{亚烷基}-\text{CO}-\text{NR}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{亚烷基}-\text{NR}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{3-10}\text{杂环基}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{3-10}\text{碳环基}$ 、 $-\text{NR}_2-\text{C}_{1-6}\text{亚烷基}-\text{NR}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{NR}_2-\text{C}_{1-6}\text{亚烷基}-\text{C}_{3-10}\text{杂环基}$ 、 $-\text{NR}_2-\text{C}_{1-6}\text{亚烷基}-\text{C}_{5-10}\text{杂芳基}$ 、 $-\text{NR}_2-\text{CO}-\text{C}_{5-10}\text{杂芳基}-\text{CO}-\text{OR}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}_2\text{OR}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{NR}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_2)(\text{C}=\text{O})_q\text{R}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}_2)(\text{C}=\text{O})_q\text{NR}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_2)(\text{C}=\text{O})_q\text{OR}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_3$ 、 $\text{NR}_2\text{SO}_2\text{R}_2$ 、 COR_2 、 SO_2R_2 、 $\text{C}_{6-10}\text{芳基}$ 、 $\text{C}_{5-10}\text{杂芳基}$ 、 $\text{C}_{3-10}\text{杂环基}$ 或 $\text{C}_{3-10}\text{碳环基}$ ；且每个基团独立地任选地被 R_a 取代或不取代；且每个 R_a 独立地选自氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氧代基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷氧基}$ 、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{COC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}\text{烷氧基}$ 、 $-\text{NHCO}-\text{C}_{1-6}\text{烷氧基}$ 、 $-\text{O}-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 或羧基；且每个 q 选自0、1、2或3；或

[0019] X_1 与 X_2 结合共同形成 $\text{C}_{3-10}\text{碳环基}$ 或 $\text{C}_{3-10}\text{杂环基}$ ，所述杂环基至少含有一个选自 N 、 O 或 S 的杂原子，其中所述碳环基和杂环基均独立地任选地被氘、卤素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、羰基、 $=\text{O}$ 、氧代基、羧基、 $\text{C}_{1-6}\text{烷氧基}$ 或 $\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 取代或不取代；或

[0020] 两个 X_1 连接在一起形成 $\text{C}_{3-10}\text{碳环基}$ 或 $\text{C}_{3-10}\text{杂环基}$ ，所述杂环基至少含有一个选自 N 、 O 或 S 的杂原子，且每个环系均独立地任选地被氘、卤素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、羰基、 $=\text{O}$ 、氧代基、羧基、 $\text{C}_{1-6}\text{烷氧基}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 或 $-\text{C}_{3-8}\text{碳环基}$ 取代或不取代；

[0021] 每个 R_2 和 R_3 均独立地选自 $-\text{H}$ 、氘、卤素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{烷氧基}$ 、 $\text{C}_{2-6}\text{烯基}$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NH}-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-6}\text{亚烷基}-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{亚烷基}$ 、 $\text{C}_{5-10}\text{杂环基}$ 或 $\text{C}_{5-10}\text{碳环基}$ ；且每个杂环基含有至少一个选自 N 、 O 、 S 的杂原子；且每个基团独立地任选地被氘、卤素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、羰基、 $=\text{O}$ 、氧代基、羧基、 $\text{C}_{1-6}\text{烷氧基}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 或 $-\text{C}_{3-8}\text{碳环基}$ 取代或不取代。

[0022] p为0、1、2、3或4；

[0023] Y选自O、S、SO、 $-(CH_2)_mCO-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mSO_2-(CH_2)_m-$ 或 $-(CH_2)_mCR_4R_5-(CH_2)_m-$ ；且m为0、1、2或3；

[0024] R_4 和 R_5 独立地选自-H、氘、卤素、-CN、羰基、=O、氧代基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基；其中 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基分别独立地任选地被氘、卤素、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、-CONH₂、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 亚烷基-O- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 亚烷基-COOH、 C_{1-6} 亚烷基-NHCONH₂、-CO-N(C_{1-6} 烷基)₂、 C_{1-6} 亚烷基-NHCO- C_{1-6} 烷基、-CO-CO-N(C_{1-6} 烷基)₂、-CO- C_{1-6} 烷基、-SONH₂、-SO₂NH₂、-SOC C_{1-6} 烷基、-SO₂ C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 杂环基或 C_{5-10} 杂芳基取代或不取代；或

[0025] R_4 与 R_5 结合共同形成C=O、 C_{3-10} 碳环基或至少含有一个选自N、O或S杂原子的 C_{3-10} 杂环基，且每个环系独立地任选地被氘、卤素、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、-NH(C_{1-6} 烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)₂、-S- C_{1-6} 烷基、-SO₂ C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 碳环基取代或不取代；

[0026] Ar_2 为 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 碳环基、 C_{3-10} 杂环基或 C_{5-10} 杂芳基；且每个杂环基和每个杂芳基含有至少一个选自N、O或S的杂原子；且每个基团独立地任选地被1个或多个取代基取代或不取代，所述取代基选自氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、羰基、=O、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基；分别独立地被氘、卤素、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、-NH(C_{1-6} 烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)₂、-S- C_{1-6} 烷基、-SO₂ C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 碳环基取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

[0027] Ar_1 为 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 碳环基、 C_{3-10} 杂环基或 C_{5-10} 杂芳基，且每个杂环基和每个杂芳基含有至少一个选自N、O或S的杂原子；且每个基团独立地任选地被1个或多个取代基取代或不取代，所述取代基选自氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、羰基、=O、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基；分别独立地被氘、卤素、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、-NH(C_{1-6} 烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)₂、-S- C_{1-6} 烷基、-SO₂ C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 碳环基取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。

[0028] 在式I的一些实施方式中，Z选自-H、氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-N₃、-NO₂、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、6-元芳基、7-元芳基、8-元芳基、5-元杂芳基、6-元杂芳基、7-元杂芳基、8-元杂芳基、5-元杂环基、6-元杂环基、7-元杂环基、8-元杂环基、5-元碳环基、6-元碳环基、7-元碳环基、或8-元碳环基；且每个杂芳基和每个杂环基含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子；且每个基团独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷基取代或不取代。

[0029] 在式I的一些实施方式中，Z选自-H、氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-N₃、-NO₂、羧基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、6-元芳基、5-元杂芳基、6-元杂芳基、5-元杂环基、6-元杂环基、5-元碳环基或6-元碳环基，且每个杂芳基和每个杂环基含有1或2选自N、O或S的杂原子；且每个基团独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 烷基取代或不取代。

[0030] 在式I的一些实施方式中，Z选自-H、氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-N₃、-NO₂、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、乙烯、6-元芳基、5-元杂芳基、6-元杂芳基、5-元杂环基、6-元杂环基、5-元碳环基、或6-元碳环基，且每个杂芳基和每

个杂环基包含1或2个选自N或O的杂原子;且每个基团独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基取代或不取代。

[0031] 在式I的一些实施方式中,Z是-H、氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-N₃、-NO₂、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基;且每个基团独立地任选地被氘、-F、-Cl、-NH₂、-CN、-OH、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基取代或不取代。

[0032] 在式I的一些实施方式中,Z为-H、氘、甲基、-CHD₂、-CH₂D、-CD₃、乙基、-CHF₂、-CH₂F、-CF₃或羧基。

[0033] 在式I的一些实施方式中,L₁和L₂独立地为CR_{2a}R_{2b}或NR_{2a}。

[0034] 在式I的一些实施方式中,每个R_{2a}和R_{2b}独立地为-H、氘、-NH₂、-CN、-OH、羰基、=O、氧代基、羧基、-CO-C₁₋₆烷基、-COOC₁₋₆烷基、-C₁₋₆亚烷基-CO-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基或-C₂₋₆炔基;且每个基团独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-S-C₁₋₆烷基或-SO₂C₁₋₆烷基取代或不取代。

[0035] 在式I的一些实施方式中,每个R_{2a}和R_{2b}独立地为-H、氘、-NH₂、-CN、-OH、羰基、=O、氧代基、羧基、-CO-C₁₋₃烷基、-COOC₁₋₃烷基、-C₁₋₃亚烷基-CO-C₁₋₃烷基、-C₁₋₃烷氧基或-C₁₋₃烷基;且每个基团独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-S-C₁₋₃烷基或-SO₂C₁₋₃烷基取代或不取代。

[0036] 在式I的一些实施方式中,每个R_{2a}和R_{2b}独立地为-H、氘、-OH、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基、且每个基团独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基取代或不取代。

[0037] 在式I的一些实施方式中,每个R_{2a}和R_{2b}独立地为-H、氘、甲基、-CHD₂、-CH₂D、-CD₃、乙基、-CHF₂、-CH₂F、-CF₃或羧基。

[0038] 在式I的一些实施方式中,每个R_{2a}和R_{2b}独立地为-H或氘。

[0039] 在式I的一些实施方式中,L₁是-CH₂-、-CH(COOH)-或-NH-,且L₂为-NH-或-CH₂-。

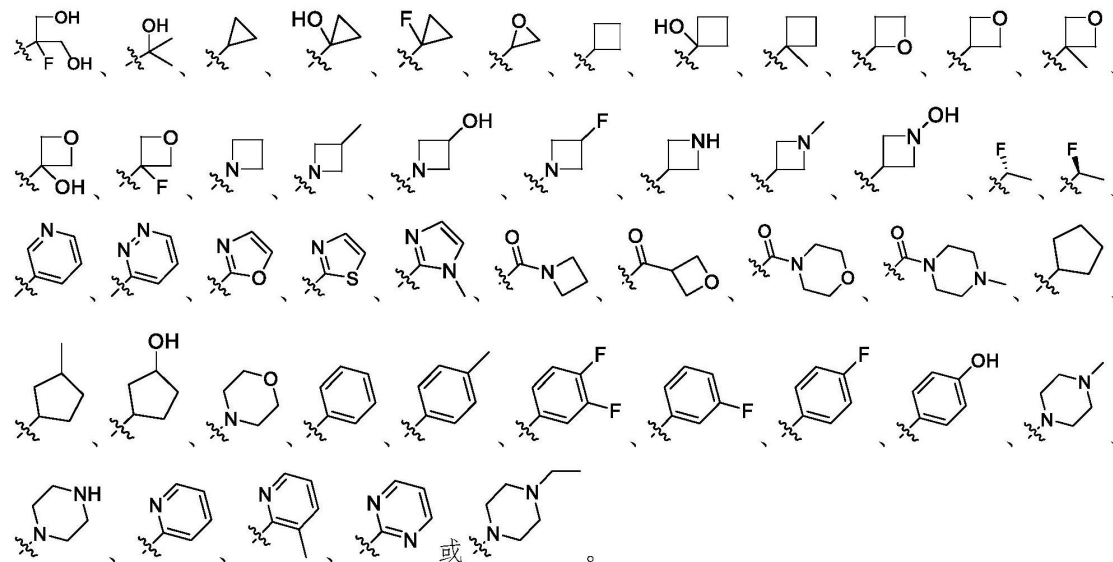
[0040] 在式I的一些实施方式中,L₁为-CH₂-,且L₂为-NH-。

[0041] 在式I的一些实施方式中,R_{Y1}、R_{Y2}和R_{Y3}独立地为氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-COOH、-CONH₂、-CO-C₁₋₆烷基、-S-C₁₋₆烷基、-SO-C₁₋₆烷基、-SO₂、-SO₂C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-CO-C₃₋₈杂环基、C₃₋₈碳环基、C₅₋₆芳基、C₃₋₈杂环基或C₅₋₆杂芳基,每个杂环基和每个杂芳基含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子;且每个基团独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-S-C₁₋₆烷基或-SO₂C₁₋₆烷基取代或不取代。

[0042] 在式I的一些实施方式中,R_{Y1}、R_{Y2}和R_{Y3}独立地为氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-COOH、-CONH₂、-CO-C₁₋₃烷基、-S-C₁₋₃烷基、-SO-C₁₋₃烷基、-SO₂、-SO₂C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、-CO-C₃₋₆杂环基、3-元碳环基、4-元碳环基、5-元碳环基、6-元碳环基、7-元碳环基、8-元碳环基、5-元芳基、6-元芳基、3-元杂环基、4-元杂

CH₂CH₂OH、-CHOHCH₃、-CH₂F、-CH₂D、CHD₂、-CD₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CD₃、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂NHCH₃、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CH₂CD₃、-CH₂CH₂CF₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH(CH₃)(CD₃)、-CH(CF₃)₂、-CH(CD₃)₂、-CH₂NHCH₃、-CH₂NHCH₂CH₃、-CH₂NH-丙基、-

CH₂NH-异丙基、、、



[0047] 在式I的一些实施方式中, W₁为CR_w, 且W₂为CR_w。

[0048] 在式I的一些实施方式中, R_w独立地为-H; -F; -Cl; -Br; -I; -NH₂; -CN; -OH; -NO₂; 羧基; -C₁₋₃烷基; -C₁₋₃烷氧基; 被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、-C₁₋₃烷基或-C₁₋₃烷氧基取代的-C₁₋₆烷基或-C₁₋₆烷氧基。

[0049] 在式I的一些实施方式中, R_w独立地为-H; -F; -Cl; -Br; -NH₂; -CN; -OH; -NO₂; 羧基; 甲基; 乙基; 丙基; 异丙基; 甲氧基; 乙氧基; 丙氧基; 异丙氧基; 被氘、-F、-Cl、-Br、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基取代的-C₁₋₃烷基或-C₁₋₃烷氧基。

[0050] 在式I的一些实施方式中, R_w独立地为-H、氘、-F、-CN或甲基。

[0051] 在式I的一些实施方式中, R_w是-H、-F或-CN。

[0052] 在式I的一些实施方式中, W₁是CH或N, 且W₂为CH、CF或N。

[0053] 在式I的一些实施方式中, W₁是N, 且W₂为N。

[0054] 在式I的一些实施方式中, 每个X₁和X₂独立地为-H、氘、-CN、-OH、-NH₂、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₆亚烷基-NR₂R₃、-C₁₋₆亚烷基-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆亚烷基-CO-OR₂、-C₁₋₆亚烷基-CO-NR₂R₃、-C₁₋₆亚烷基-NR₂CO-NR₂R₃、-C₁₋₆亚烷基-NR₂-COC₁₋₆烷基、-C₁₋₆亚烷基-C₃₋₁₀杂环基、-C₁₋₆亚烷基-C₅₋₁₀杂芳基、-CO-C₁₋₆亚烷基-NR₂R₃、-CO-C₃₋₁₀杂环基、-O-C₁₋₆亚烷基-CO-OR₂、-O-C₁₋₆亚烷基-CO-NR₂R₃、-O-C₁₋₆亚烷基-NR₂R₃、-O-C₃₋₁₀杂环基、-O-C₃₋₁₀碳环基、-NR₂-C₁₋₆亚烷基-NR₂R₃、-NR₂-C₁₋₆亚烷基-C₃₋₁₀杂环基、-NR₂-C₁₋₆亚烷基-C₅₋₁₀杂芳基、-NR₂-CO-C₅₋₁₀杂芳基、-CO-OR₂、-CONH₂、-CO-NR₂OR₂、-CO-NR₂R₃、-NR₂R₃、-N(R₂)(C=O)_qR₂、-N(R₂)(C=O)_qNR₂R₃、-N(R₂)(C=O)_qOR₂、-SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₂、COR₂、SO₂R₂、C₆₋₁₀芳基、或C₅₋₁₀杂芳基; 且每个基团独立地任选地被R_a; 且每个R_a独立地选自氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、氧代基、-CONH₂、-SO₂NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷氧基、-S-C₁₋₆烷基、-

SO₂C₁₋₆烷基、-NHSO₂C₁₋₆烷基、-COC₁₋₆烷基、-CO-C₁₋₆烷氧基、-NHCO-C₁₋₆烷氧基、-O-OC₁₋₆烷基或羧基。

[0055] 在式I的一些实施方式中,每个X₁和X₂独立地选自-H、氘、-CN、-OH、-NH₂、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₆亚烷基-NR₂R₃、-C₁₋₆亚烷基-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆亚烷基-CO-OR₂、-C₁₋₆亚烷基-CO-NR₂R₃、-C₁₋₆亚烷基-NR₂CO-NR₂R₃、-C₁₋₆亚烷基-C₃₋₈杂环基、-C₁₋₆亚烷基-C₅₋₁₀杂芳基、-CO-C₃₋₈杂环基、-O-C₃₋₁₀杂环基、-O-C₃₋₈碳环基、-NR₂-C₁₋₆亚烷基-NR₂R₃、-NR₂-C₁₋₆亚烷基-C₃₋₈杂环基、-NR₂-C₁₋₆亚烷基-C₅₋₁₀杂芳基、-NR₂-CO-C₅₋₁₀杂芳基-CO-OR₂、-CO-NR₂OR₂、-CO-NR₂R₃、-NR₂R₃、-N(R₂)(C=O)_qR₂、-N(R₂)(C=O)_qNR₂R₃、-N(R₂)(C=O)_q或₂、-SO₂NR₂R₃、-NR₂SO₂R₂、-COR₂、或-SO₂R₂;且每个基团独立地任选地被R_a;且每个R_a独立地选自氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、氧代基、-CONH₂、-SO₂NH₂、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-C₁₋₃烷基、-C₁₋₃烷氧基、-S-C₁₋₃烷基、-SO₂C₁₋₃烷基、-NHSO₂C₁₋₃烷基、-COC₁₋₃烷基、-CO-C₁₋₃烷氧基、-NHCO-C₁₋₃烷氧基、-O-OC₁₋₃烷基或羧基。

[0056] 在式I的一些实施方式中,每个X₁和X₂独立地选自-H、氘、-CN、-OH、-NH₂、羧基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、-C₁₋₃亚烷基-NR₂R₃、-C₁₋₃亚烷基-O-C₁₋₃烷基、-C₁₋₃亚烷基-CO-OR₂、-C₁₋₃亚烷基-CO-NR₂R₃、-C₁₋₃亚烷基-NR₂CO-NR₂R₃、-C₁₋₃亚烷基-C₃₋₆杂环基、-C₁₋₃亚烷基-C₅₋₆杂芳基、-CO-C₃₋₆杂环基、-O-C₃₋₆碳环基、-NR₂-C₁₋₃亚烷基-NR₂R₃、-NR₂-C₁₋₃亚烷基-C₃₋₆杂环基、-CO-OR₂、-CO-NR₂OR₂、-CO-NR₂R₃、-N(R₂)(C=O)_qR₂、-N(R₂)(C=O)_qNR₂R₃、-N(R₂)(C=O)_qOR₂、-SO₂NR₂R₃、-NR₂SO₂R₂、-COR₂或-SO₂R₂;且每个基团独立地任选地被R_a;且每个R_a独立地为氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、氧代基、-CONH₂、-SO₂NH₂、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基、-NH异丙基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基或羧基。

[0057] 在式I的一些实施方式中,每个X₁和X₂独立地为-H、氘、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基;且每个基团独立地任选地被1个或多个R_a取代;且每个R_a独立地为氘、-F、-Cl、-Br、-CN、-OH、-NH₂、氧代基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基或羧基。

[0058] 在式I的一些实施方式中,每个X₁和X₂独立地选自-H、氘、-CN、-OH、-NH₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基;且每个基团独立地任选地被R_a取代;且每个R_a独立地为氘、-F、-Cl、-CN、-OH、-NH₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基或羧基。

[0059] 在式I的一些实施方式中,每个X₁和X₂独立地为-H、氘、甲基、-CHD₂、-CH₂D、-CD₃、乙基、或一个或多个F取代的甲基。

[0060] 在式I的一些实施方式中,每个X₁和X₂独立地为-H、甲基、乙基或-CF₃。

[0061] 在式I的一些实施方式中,X₁和X₂均为-H。

[0062] 在式I的一些实施方式中,X₁与X₂结合形成C₃₋₈碳环基或含有1、2或3个选自N、O或S杂原子的C₃₋₈杂环基;所述环系任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₆烷氧基或C₁₋₆烷基取代或不取代。

[0063] 在式I的一些实施方式中,X₁与X₂结合形成3-元碳环基、4-元碳环基、5-元碳环基、6-元碳环基、7-元碳环基、8-元碳环基、3-元杂环基、4-元杂环基、5-元杂环基、6-元杂环基、7-元杂环基、或8-元杂环基;且每个杂环基含有1或2个选自N、O或S的杂原子;所述环系任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₃烷氧基或C₁₋₃烷基

取代或不取代。

[0064] 在式I的一些实施方式中, X_1 与 X_2 结合形成3-元碳环基、4-元碳环基、5-元碳环基、6-元碳环基、3-元杂环基、4-元杂环基、5-元杂环基、或6-元杂环基,且每个杂环基含有1或2个选自N或O的杂原子;所述环系任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基取代或不取代。

[0065] 在式I的一些实施方式中, X_1 与 X_2 结合形成3-元碳环基、4-元碳环基、或5-元碳环基、其特征在在于,所述环系任选地被氘、-F、-Cl、甲基或乙基取代或不取代。

[0066] 在式I的一些实施方式中, X_1 与 X_2 结合形成5-元桥环。

[0067] 在式I的一些实施方式中,两个 X_1 连接在一起形成C₃₋₁₀碳环基或含有1、2或3个选自N、O或S杂原子的C₃₋₁₀杂环基;且每个基团独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-S-C₁₋₆烷基、-SO₂C₁₋₆烷基或-C₃₋₆碳环基取代或不取代。

[0068] 在式I的一些实施方式中,两个 X_1 连接在一起形成3-元碳环基、4-元碳环基、5-元碳环基、6-元碳环基、7-元碳环基、8-元碳环基、3-元杂环基、4-元杂环基、5-元杂环基、6-元杂环基、7-元杂环基或8-元杂环基,且每个杂环基含有1或2个选自N、O或S杂原子;所述环系独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-SO₂C₁₋₃烷基、3-元碳环基、4-元碳环基、5-元碳环基或6-元碳环基取代或不取代。

[0069] 在式I的一些实施方式中,两个 X_1 连接在一起形成3-元碳环基、4-元碳环基、5-元碳环基、6-元碳环基、3-元杂环基、4-元杂环基、5-元杂环基、或6-元杂环基;且每个杂环基含有1或2个选自N或O的杂原子;所述环系独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基、-NH异丙基、或3-元碳环基取代或不取代。

[0070] 在式I的一些实施方式中,两个 X_1 连接在一起形成3-元碳环基、4-元碳环基、5-元碳环基、3-元杂环基、4-元杂环基或5-元杂环基;且每个基团独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基取代或不取代。

[0071] 在式I的一些实施方式中,两个 X_1 连接在一起形成环丙基、环丁基或环戊基;且每个基团独立地任选地被氘、-F、-Cl、-NH₂、-CN、-OH、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基取代或不取代。

[0072] 在式I的一些实施方式中,两个 X_1 连接在一起形成环丙基或环丁基。

[0073] 在式I的一些实施方式中,每个 R_2 和 R_3 独立地为-H、氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-N₃、-NO₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-NH-O-C₁₋₆烷基、-NH-C₁₋₆亚烷基、-O-C₁₋₆亚烷基、C₅₋₁₀杂环基或C₅₋₁₀碳环基,每个杂环基含有1、2或3个选自N、O或S杂原子;且每个基团独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-S-C₁₋₃烷基、-SO₂C₁₋₃烷基或-C₃₋₆碳环基取代或不取代。

[0074] 在式I的一些实施方式中,每个 R_2 和 R_3 独立地为-H、氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-

N_3 、 $-NO_2$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 $-NH(C_{1-3} \text{烷基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{烷基})_2$ 、 $-NH-O-C_{1-3} \text{烷基}$ 、 $-NH-C_{1-3} \text{亚烷基}$ 、 $-O-C_{1-3} \text{亚烷基}$ 、5-元杂环基、6-元杂环基、7-元杂环基、8-元杂环基、9-元杂环基、5-元碳环基、6-元碳环基、7-元碳环基、8-元碳环基或9-元碳环基，每个杂环基含有1或2个选自N、O或S杂原子；且每个基团独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、 $-NH_2$ 、-CN、-OH、 $-NO_2$ 、羰基、 $=O$ 、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基、-NH异丙基、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、或3-元碳环基取代或不取代。

[0075] 在式I的一些实施方式中，每个 R_2 和 R_3 独立地为-H、氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、 N_3 、 $-NO_2$ 、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基、-NH异丙基、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2OCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2OCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、5-元杂环基、6-元杂环基、5-元碳环基或6-元碳环基，每个杂环基含有1或2个选自N或O的杂原子；且每个基团独立地任选地被氘、-F、-Cl、 $-NH_2$ 、-CN、-OH、羰基、 $=O$ 、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基、-NH异丙基、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 或3-元碳环基取代或不取代。

[0076] 在式I的一些实施方式中，每个 R_2 和 R_3 独立地为-H、氘、-F、-Cl、-CN、-OH、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基或-NH异丙基，且每个基团独立地任选地被氘、-F、-Cl、 $-NH_2$ 、-CN、-OH、羰基、 $=O$ 、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基取代或不取代。

[0077] 在式I的一些实施方式中，每个 R_2 和 R_3 独立地选自-H、氘、-F、-Cl、-CN、-OH、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基、-NH异丙基、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CD_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2CD_3$ 、 $-CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)(CD_3)$ 、 $-CH(CF_3)_2$ 、 $-CH(CD_3)_2$ 、 $-CH_2NH$ 甲基、 $-CH_2NH$ 乙基、 $-CH_2NH$ 丙基或 $-CH_2NH$ 异丙基。

[0078] 在式I的一些实施方式中，q为0、1或2。

[0079] 在式I的一些实施方式中，p为0、1、2或3。

[0080] 在式I的一些实施方式中，Y为O、S、 SO 、 $-(CH_2)_mCO-(CH_2)_m^-$ 、 $-(CH_2)_mSO_2-(CH_2)_m^-$ 、或 $-(CH_2)_mCR_4R_5-(CH_2)_m^-$ 。

[0081] 在式I的一些实施方式中，Y为O、 $-(CH_2)_mCO-(CH_2)_m^-$ 、 $-(CH_2)_mSO_2-(CH_2)_m^-$ 或 $-(CH_2)_mCR_4R_5-(CH_2)_m^-$ 。

[0082] 在式I的一些实施方式中，m为0、1或2。

[0083] 在式I的一些实施方式中， R_4 和 R_5 独立地为选自-H、氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、羰基、 $=O$ 、氧代基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷基；其中 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基分别独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、 $-NH_2$ 、-CN、-OH、 $-NO_2$ 、羧基、氧代基、 $=O$ 、 $-CONH_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基、 $-NHCONH_2$ 、 $-CO-N(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基、 $-NHCO-C_{1-6}$ 烷基、 $-CO-CO-N(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 、 $-CO-C_{1-6}$ 烷基、 $-SONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SOC_{1-6}$ 烷基、 $-SO_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-8}$ 杂环基或 $-C_{5-10}$ 杂芳基取代或不取代；或

[0084] R_4 与 R_5 共同形成 $C=O$ 、 C_{3-8} 碳环基或至少含有一个选自N、O或S杂原子的 C_{3-8} 杂环基；且每个基团独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、 $-NH_2$ 、-CN、-OH、 $-NO_2$ 、羰基、 $=O$ 、氧代基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 $-NH(C_{1-6} \text{烷基})$ 、 $-N(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 $-SO_2C_{1-6}$ 烷基或 $-C_{3-6}$ 碳

环基取代或不取代。

[0085] 在式I的一些实施方式中, R_4 和 R_5 独立地为选自-H、氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、羰基、=O、氧代基、羧基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 烷基;其中 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基分别独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、-CONH₂、- C_{1-3} 烷氧基、- C_{1-3} 烷基、- C_{1-3} 亚烷基-0- C_{1-3} 烷基、- C_{1-3} 亚烷基-COOH、- C_{1-3} 亚烷基-NHCONH₂、-CO-N(C_{1-3} 烷基)₂、- C_{1-3} 亚烷基-NHCO- C_{1-3} 烷基、-CO-CO-N(C_{1-3} 烷基)₂、-CO- C_{1-3} 烷基、-SONH₂、-SO₂NH₂、-SOC₁₋₃烷基、-SO₂C₁₋₃烷基、3-元杂环基、4-元杂环基、5-元杂环基、6-元杂环基、7-元杂环基、8-元杂环基、5-元杂芳基、6-元杂芳基、7-元杂芳基或8-元杂芳基;且每个杂环基和每个杂芳基含有1、2或3个选自N、O或S杂原子;或

[0086] R_4 与 R_5 结合共同形成3元碳环基、4元碳环基、5元碳环基、6元碳环基、7元碳环基、8-元碳环基、3元杂环基、4元杂环基、5元杂环基、6元杂环基、7元杂环基或8元杂环基,每个杂环基含有1、2或3个选自N、O或S杂原子;且每个基团独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基、-NH(C_{1-3} 烷基)、-N(C_{1-3} 烷基)₂、-S- C_{1-3} 烷基、-SO₂C₁₋₃烷基、3-元碳环基、4-元碳环基、5-元碳环基或6-元碳环基取代或不取代。

[0087] 在式I的一些实施方式中, R_4 和 R_5 分别独立地选自-H;氘;-F;-Cl;-Br;-I;-CN;羰基;=O;氧代基;羧基;甲基;乙基;丙基;异丙基;甲氧基;乙氧基;丙氧基;异丙氧基;或独立地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、-CONH₂、- C_{1-3} 烷氧基、- C_{1-3} 烷基、- C_{1-3} 亚烷基-0- C_{1-3} 烷基、- C_{1-3} 亚烷基-COOH、- C_{1-3} 亚烷基-NHCONH₂、-CO-N(C_{1-3} 烷基)₂、- C_{1-3} 亚烷基-NHCO- C_{1-3} 烷基、-CO-CO-N(C_{1-3} 烷基)₂、-CO- C_{1-3} 烷基、-SONH₂、-SO₂NH₂、-SOC₁₋₃烷基、-SO₂C₁₋₃烷基、3-元杂环基、4-元杂环基、5-元杂环基、6-元杂环基、或6-元杂芳基取代的 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基;且每个杂芳基含有1、2或3个选自N或O的杂原子;每个杂环基含有1或2个选自N或O的杂原子;或

[0088] R_4 与 R_5 共同形成3-元碳环基、4-元碳环基、5-元碳环基、6-元碳环基、3元杂环基、4元杂环基、5元杂环基、或6元杂环基;且每个杂环基含有1、或2个选自N或O的杂原子;且每个基团独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基、-NH异丙基、-SCH₃、-SO₂CH₃或3-元碳环基取代或不取代。

[0089] 在式I的一些实施方式中, R_4 和 R_5 分别独立地为选自-H;氘;-F;-Cl;-Br;-I;-CN;羰基;=O;氧代基;羧基;甲基;乙基;丙基;异丙基;甲氧基;乙氧基;丙氧基;异丙氧基;或独立地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、-CONH₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基、-NH异丙基、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂CH₃、-CH₂OCH(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-CH₂-NHCONH₂、-CO-N(CH₃)₂、-CH₂-NHCO- C_{1-3} 烷基、-CO-CH₃、-SONH₂、-SO₂NH₂、-SOCH₃、-SO₂CH₃、含有1个选自N或O杂原子的3-元杂环基取代的 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基;或

[0090] R_4 与 R_5 共同形成3-元碳环基、4-元碳环基、5-元碳环基、4元杂环基、或5元杂环基,且每个杂环基含有1个选自N或O的杂原子;且每个基团独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基、-NH异丙基、-SCH₃、-SO₂CH₃或3-元碳环基取

代或不取代。

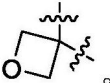
[0091] 在式I的一些实施方式中, R_4 和 R_5 独立地为选自-H; 氘; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; 羰基; =O; 氧代基; 羧基; 甲基; 乙基; 丙基; 异丙基; 甲氧基; 乙氧基; 丙氧基; 异丙氧基; 或独立地被氘、-F、-Cl、-Br、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、-CONH₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基、或-NH异丙基取代的甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基; 或

[0092] R_4 与 R_5 结合共同形成环丙基、环丁基、环戊基、4元杂环基、5元杂环基, 且每个杂环基含有1个选自O的杂原子; 每个环系独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-NH₂、-CN、-OH、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-NH丙基或-NH异丙基取代或不取代。

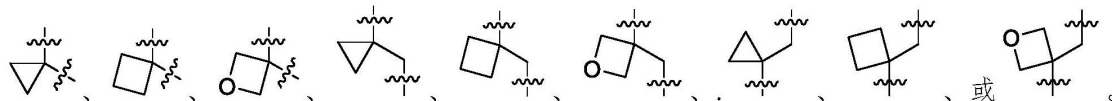
[0093] 在式I的一些实施方式中, R_4 和 R_5 分别独立地选自-H; 氘; -F; -Cl; 甲基; 乙基; 丙基; 异丙基; 甲氧基; 乙氧基; 丙氧基; 异丙氧基; 或被氘、-F、-Cl、-Br、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基取代的甲基、乙基、丙基; 或

[0094] R_4 与 R_5 结合共同形成环丙基、环丁基或含有一个选自O的杂原子的4元杂环基; 且每个环系独立地任选地被氘、-F、-Cl、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基或乙基取代或不取代。

[0095] 在式I的一些实施方式中, R_4 和 R_5 分别独立地选自-H; 氘; -F; 甲基、-CH₂D、-CHF₂、-CH₂F、-CD₂H、-CD₃、-CF₃、或

[0096] R_4 与 R_5 结合共同形成环丙基、环丁基或 。

[0097] 在式I的一些实施方式中, Y选自O、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂CF₂-、-CF₂CH₂-、-CF₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CH(CF₃)-、-CO-、-SO₂-、-CH₂-CO-、-CH₂-SO₂-、-CO-CH₂-、-SO₂-CH₂-、



[0098] 在式I的一些实施方式中, Ar₂为C₆₋₁₀芳基、C₃₋₈碳环基、C₃₋₁₀杂环基、或C₅₋₁₀杂芳基, 且每个杂环基和每个杂芳基包含至少一个选自N、O或S的杂原子; 且每个基团独立地任选地被1个或多个取代基取代或不取代, 所述取代基选自氘; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OH; -NH₂; -NO₂; 羰基; =O; 氧代基; C₁₋₆烷基; C₁₋₆烷氧基; 或被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-S-C₁₋₆烷基、-SO₂C₁₋₆烷基或-C₃₋₆碳环基取代的C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基。

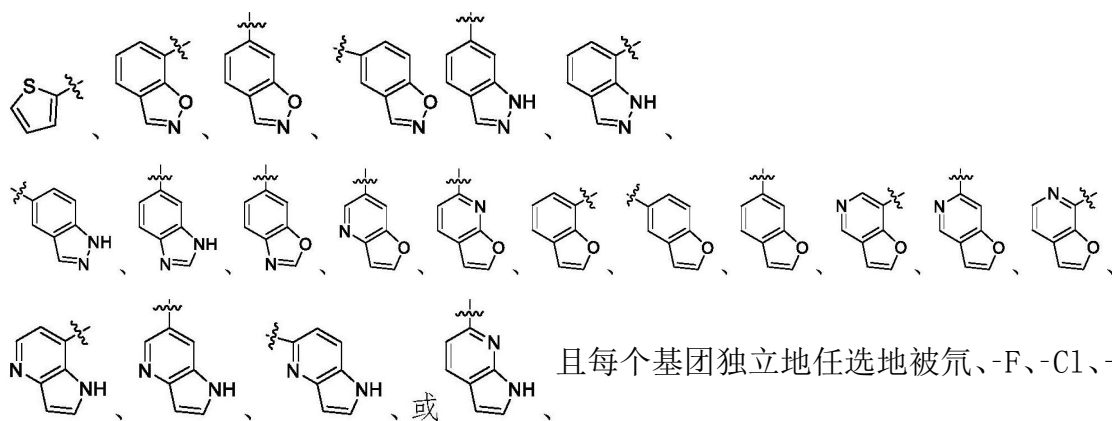
[0099] 在式I的一些实施方式中, Ar₂为6-元芳基、7-元芳基、8-元芳基、9-元芳基、3-元碳环基、4-元碳环基、5-元碳环基、6-元碳环基、7-元碳环基、8-元碳环基、3-元杂环基、4-元杂环基、5-元杂环基、6-元杂环基、7-元杂环基、8-元杂环基、5元-杂芳基、6-元杂芳基、7-元杂芳基、8-元杂芳基或9-元杂芳基; 每个杂环基和每个杂芳基包含1、2、3个选自N、O或S的杂原子; 且每个基团独立地任选地被1个或多个取代基取代或不取代, 所述取代基选自氘; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OH; -NH₂; -NO₂; 羰基; =O; 氧代基; C₁₋₃烷基; C₁₋₃烷氧基; 或独立地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基、-NH(C₁₋₃烷

基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-S-C₁₋₃烷基、-SO₂C₁₋₃烷基、3-元碳环基、4-元碳环基、5-元碳环基或6-元碳环基取代的C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基。

[0100] 在式I的一些实施方式中,Ar₂为6-元芳基、7-元芳基、8-元芳基、5-元碳环基、6-元碳环基、7-元碳环基、8-元碳环基、5-元杂环基、6-元杂环基、7-元杂环基、8-元杂环基、5-元杂芳基、6-元杂芳基、7-元杂芳基、8-元杂芳基、9-元杂芳基;每个杂环基和每个杂芳基包含1、2个选自N、O或S的杂原子;且每个基团独立地任选地被1个或多个取代基取代或不取代,所述取代基选自氘;-F;-Cl;-Br;-I;-CN;-OH;-NH₂;-NO₂;羰基;=O;氧代基;甲基;乙基;丙基;异丙基;甲氧基;乙氧基;丙氧基;异丙氧基;-CH₂F;-CHF₂;-CF₃;-CH₂D;CHD₂;-CD₃;或独立地被氘;-F;-Cl;-Br;-I;-NH₂;-CN;-OH;-NO₂;羧基;氧代基;=O;甲基;乙基;丙基;异丙基;甲氧基;乙氧基;丙氧基;异丙氧基;-NHCH₃;-NHCH₂CH₃;-NH-丙基;-NH-异丙基;-N(CH₃)₂;-SCH₃;-SO₂CH₃或3-元碳环基取代的C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基。

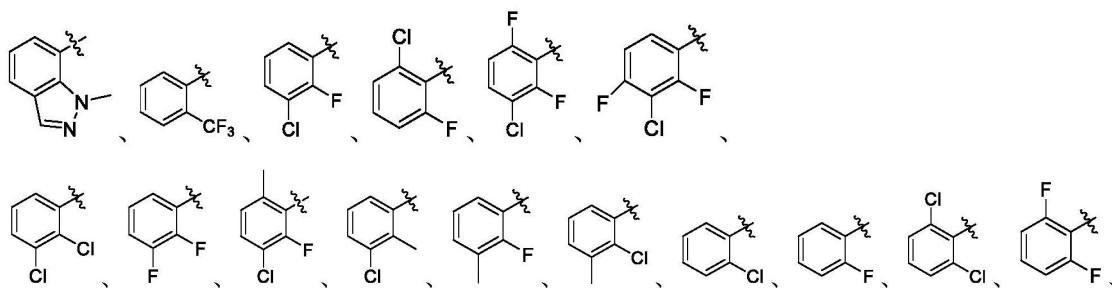
[0101] 在式I的一些实施方式中,Ar₂为6-元芳基、5-杂芳基或9-元杂芳基,且每个杂芳基包含1或2个选自N、O或S的杂原子;且每个基团独立地任选地被氘;-F;-Cl;-Br;-CN;-OH;-NH₂;羰基;=O;氧代基;甲基;乙基;丙基;异丙基;甲氧基;乙氧基;丙氧基;异丙氧基;-CH₂F;-CHF₂;-CF₃;-CH₂D;CHD₂;-CD₃中的1个或多个取代或不取代。

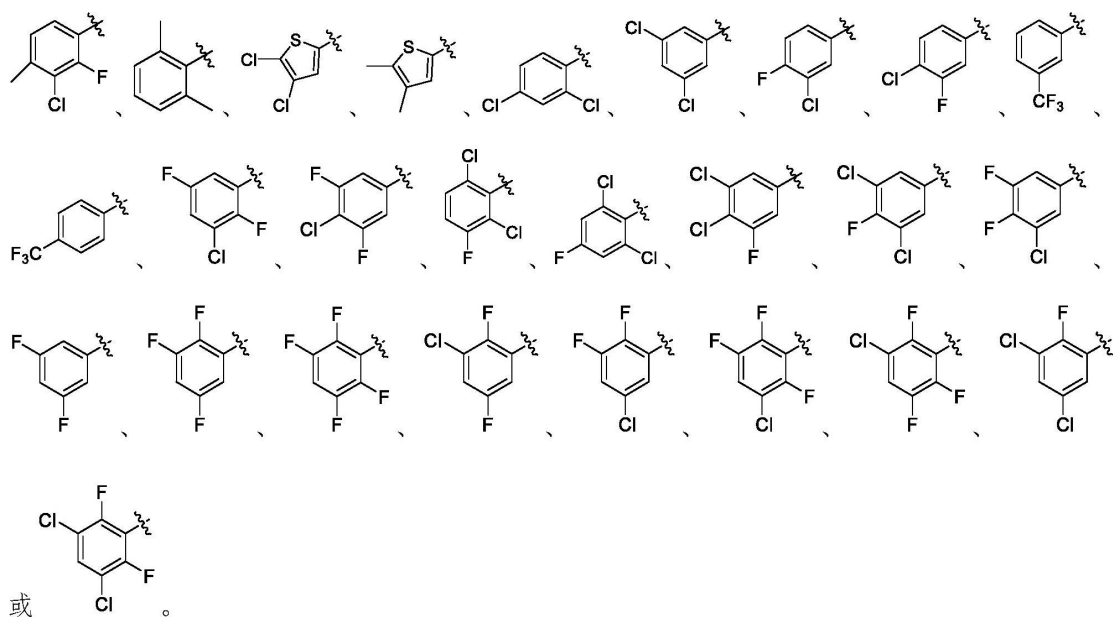
[0102] 在式I的一些实施方式中,Ar₂选自苯、



OH;-NH₂;羰基;=O;氧代基;甲基;乙基;丙基;异丙基;甲氧基;乙氧基;丙氧基;异丙氧基;-CH₂F;-CHF₂;-CF₃;-CH₂D;CHD₂;-CD₃中的1个或多个取代或不取代。

[0103] 在式I的一些实施方式中,Ar₂选自





[0104] 在式I的一些实施方式中, Ar_1 选自 C_{6-10} 芳基、 C_{3-8} 碳环基、 C_{3-8} 杂环基或 C_{5-10} 杂芳基, 且每个杂环基和每个杂芳基包含1、2或3个选自N、O或S的杂原子; 且每个基团独立地任选地被1个或多个取代基取代或不取代, 所述取代基选自氘; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OH; -NH₂; -NO₂; 羰基; =O; 氧代基; C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 烷氧基; 或独立地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基、-NH(C_{1-3} 烷基)、-N(C_{1-3} 烷基)₂、-S- C_{1-3} 烷基、-SO₂ C_{1-3} 烷基或- C_{3-6} 碳环基取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。

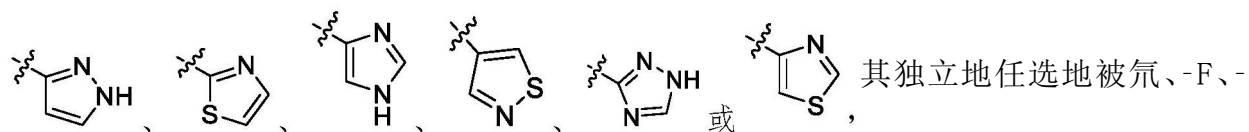
[0105] 在式I的一些实施方式中, Ar_1 选自6-元芳基、7-元芳基、8-元芳基、9-元芳基、3-元碳环基、4-元碳环基、5-元碳环基、6-元碳环基、7-元碳环基、8-元碳环基、3-元杂环基、4-元杂环基、5-元杂环基、6-元杂环基、7-元杂环基、8-元杂环基、5-元杂芳基、6-元杂芳基、7-元杂芳基或8-元杂芳基; 每个杂环基和每个杂芳基包含1、2或3个选自N、O或S的杂原子; 且每个基团独立地任选地被1个或多个取代基取代或不取代, 所述取代基独立地选自氘; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OH; -NH₂; -NO₂; 羰基; =O; 氧代基; C_{1-3} 烷基; C_{1-3} 烷氧基; 或独立地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基、-NH(C_{1-3} 烷基)、-N(C_{1-3} 烷基)₂、-S- C_{1-3} 烷基、-SO₂ C_{1-3} 烷基、3-元碳环基、4-元碳环基、5-元碳环基或6-元碳环基取代的 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基。

[0106] 在式I的一些实施方式中, Ar_1 选自5-元杂芳基或6-元杂芳基; 每个杂芳基包含1、2或3个选自N或S的杂原子; 且每个基团独立地任选地被1个或多个取代基取代或不取代, 所述取代基选自氘; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OH; -NH₂; -NO₂; 羰基; =O; 氧代基; 甲基; 乙基; 丙基; 异丙基; 甲氧基; 乙氧基; 丙氧基; 异丙氧基; 或独立地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-NH-丙基、-NH-异丙基、-N(CH₃)₂、-SCH₃、-SO₂CH₃ 取代的甲基、乙基、丙基、异丙基。

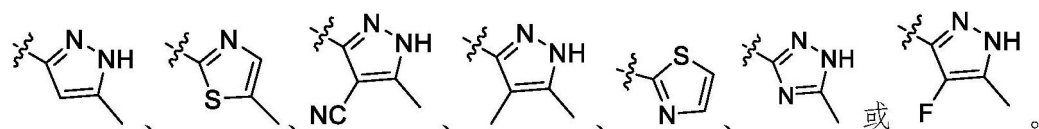
[0107] 在式I的一些实施方式中, Ar_1 为含有1、2或3个选自N或S杂原子的5-元杂芳基, 所述杂芳基独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、羰基、=O、氧代基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂D、CHD₂、-CD₃、-CH₂NH-甲基、-CH₂NH-乙基、-CH₂NH-丙基、-CH₂NH-异丙基、-CH₂N(CH₃)₂ 中的1个或多个取代或

不取代。

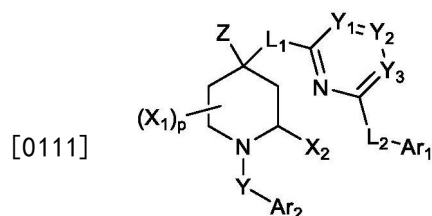
[0108] 在式I的一些实施方式中, Ar_1 选自



[0109] 在式I的一些实施方式中, Ar_1 选自



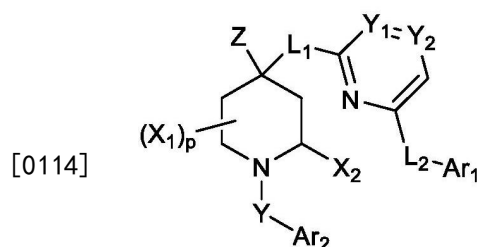
[0110] 在式I的一些实施方式中, 所述化合物具有如式II所示的通式结构或其药学上可接受的盐:



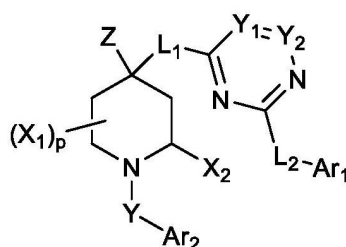
II

[0112] 其特征在于, Z、 L_1 、 L_2 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 X_1 、 X_2 、Y、 Ar_1 、 Ar_2 和p如上述结构式I所述。

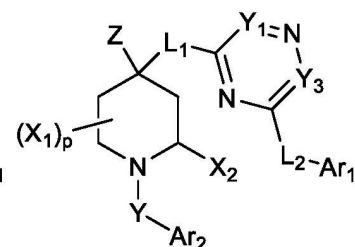
[0113] 在式I的一些实施方式中, 所述化合物具有如式III、IV或V所示的通式结构或其药学上可接受的盐:



III



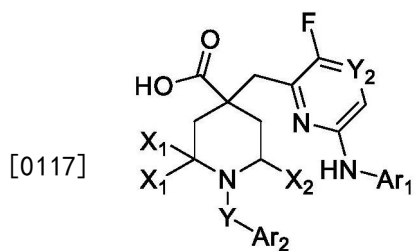
IV



V

[0115] 其特征在于, Z、 L_1 、 L_2 、 Y_1 、 Y_2 、 X_1 、 X_2 、Y、 Ar_1 、 Ar_2 和p如上述结构式I所述。

[0116] 在式I的一些实施方式中, 所述化合物具有如式VI所示的通式结构或其药学上可接受的盐:



VI

[0118] 其特征在于，

[0119] Y_2 为 CH、 CR_{Y2} 或 N；

[0120] R_{Y2} 选自氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-CO-C₁₋₆烷基、-S-C₁₋₆烷基、-SO-C₁₋₆烷基、-SO₂-SO₂C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀碳环基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀杂环基或C₅₋₁₀杂芳基；且所述的每个杂环基和每个杂芳基均独立地任选地含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子；且每个基团独立地任选地被氘、卤素、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-S-C₁₋₆烷基或-SO₂C₁₋₆烷基取代或不取代；

[0121] 每个X₁和X₂均独立地选自-H、氘、-CN、-OH、-NH₂、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₆亚烷基-NR₂R₃、-C₁₋₆亚烷基-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆亚烷基-CO-OR₂、-C₁₋₆亚烷基-CO-NR₂R₃、-C₁₋₆亚烷基-NR₂CO-NR₂R₃、-C₁₋₆亚烷基-NR₂-COC₁₋₆烷基、-C₁₋₆亚烷基-C₃₋₁₀杂环基、-C₁₋₆亚烷基-C₅₋₁₀杂芳基、-CO-C₁₋₆亚烷基-NR₂R₃、-CO-NR₂-C₃₋₁₀杂环基、-CO-C₃₋₁₀杂环基、-O-C₁₋₆亚烷基-CO-OR₂、-O-C₁₋₆亚烷基-CO-NR₂R₃、-O-C₁₋₆亚烷基-NR₂R₃、-O-C₃₋₁₀杂环基、-O-C₃₋₁₀碳环基、-NR₂-C₁₋₆亚烷基-NR₂R₃、-NR₂-C₁₋₆亚烷基-C₃₋₁₀杂环基、-NR₂-C₁₋₆亚烷基-C₅₋₁₀杂芳基、-NR₂-CO-C₅₋₁₀杂芳基、-CO-OR₂、-CONH₂、-CO-NR₂OR₂、-CO-NR₂R₃、-NR₂R₃、-N(R₂)(C=O)_qR₂、-N(R₂)(C=O)_qNR₂R₃、-N(R₂)(C=O)_qOR₂、-SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₂、COR₂、SO₂R₂、C₆₋₁₀芳基、C₅₋₁₀杂芳基、C₃₋₁₀杂环基或C₃₋₁₀碳环基；且每个基团独立地任选地被R_a取代或不取代；且每个R_a独立地选自氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、氧代基、-CONH₂、-SO₂NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷氧基、-S-C₁₋₆烷基、-SO₂C₁₋₆烷基、-NHSO₂C₁₋₆烷基、-COC₁₋₆烷基、-CO-C₁₋₆烷氧基、-NHCO-C₁₋₆烷氧基、-O-OC₁₋₆烷基或羧基；且每个q选自0、1、2或3；或

[0122] X₁与X₂共同形成C₃₋₁₀碳环基或C₃₋₁₀杂环基，所述杂环基含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子，其中所述环系均独立地任选地被氘、卤素、-CN、-OH、C₁₋₆烷氧基或C₁₋₆烷基取代或不取代；或

[0123] 两个X₁连接在一起形成C₃₋₁₀碳环基或C₃₋₁₀杂环基，所述杂环基含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子，且每个基团独立地任选地被氘、卤素、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-S-C₁₋₆烷基、-SO₂C₁₋₆烷基或-C₃₋₈碳环基；

[0124] 每个R₂和R₃均独立地选自-H、氘、卤素、-NH₂、-CN、-OH、-N₃、-NO₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-NH-O-C₁₋₆烷基、-NH-C₁₋₆亚烷基-O-C₁₋₆亚烷基、C₅₋₁₀杂环基或C₅₋₁₀碳环基，且每个杂环基含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子；且每个基团独立地任选地被氘、卤素、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-S-C₁₋₆烷基、-SO₂C₁₋₆烷基或-C₃₋₈碳环基取代或不取代。

[0125] Y选自O、S、SO、 $-(CH_2)_mCO-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mSO_2-(CH_2)_m-$ 或 $-(CH_2)_mCR_4R_5-(CH_2)_m-$ ；且m为0、1、2或3；

[0126] R_4 和 R_5 独立地选自-H、氘、卤素、-CN、羰基、=O、氧代基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基；其中 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基分别独立地任选地被氘、卤素、 $-NH_2$ 、-CN、-OH、 $-NO_2$ 、羧基、氧代基、=O、 $-CONH_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-COOH、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-NHCONH₂、 $-CO-N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-NHCO- C_{1-6} 烷基、 $-CO-CO-N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-CO-C_{1-6}$ 烷基、 $-SONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SOC_{1-6}烷基$ 、 $-SO_2C_{1-6}烷基$ 、 $-C_{3-10}$ 杂环基或 $-C_{5-10}$ 杂芳基取代或不取代；或

[0127] R_4 与 R_5 共同形成C=O、 C_{3-10} 碳环基或含有1、2或3个选自N、O或S杂原子的 C_{3-10} 杂环基，且每个环系独立地任选地被氘、卤素、 $-NH_2$ 、-CN、-OH、 $-NO_2$ 、羰基、=O、氧代基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 $-NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-S-C_{1-6}烷基$ 、 $-SO_2C_{1-6}烷基$ 或 $-C_{3-8}$ 碳环基取代或不取代；

[0128] Ar_2 为 C_{6-10} 芳基、 C_{3-8} 碳环基或含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子的 C_{5-10} 杂芳基；且每个基团独立地任选地被1个或多个取代基取代或不取代，所述取代基独立地选自氘、卤素、-CN、-OH、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、羰基、=O、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基；分别独立地被氘、卤素、 $-NH_2$ 、-CN、-OH、 $-NO_2$ 、羧基、氧代基、=O、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 $-NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-S-C_{1-6}烷基$ 或 $-SO_2C_{1-6}烷基$ 取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

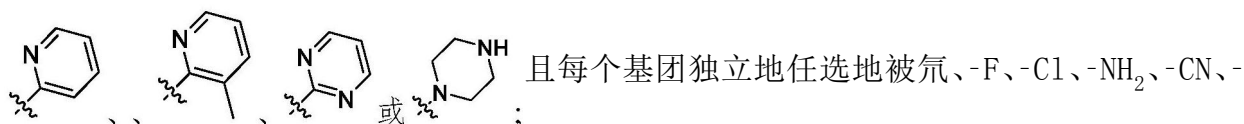
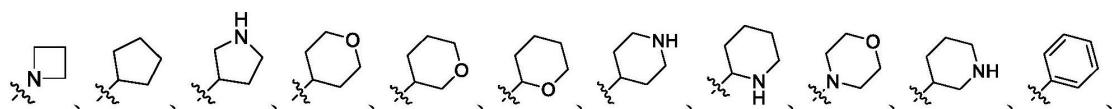
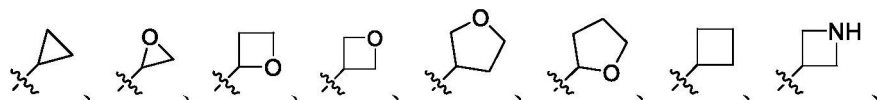
[0129] Ar_1 为 C_{6-10} 芳基、 C_{3-8} 碳环基或含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子的 C_{5-10} 杂芳基；且每个基团独立地任选地被1个或多个取代基取代或不取代，所述取代基独立地选自氘、卤素、-CN、-OH、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、羰基、=O、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基；分别独立地被氘、卤素、 $-NH_2$ 、-CN、-OH、 $-NO_2$ 、羧基、氧代基、=O、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 $-NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-S-C_{1-6}烷基$ 、 $-SO_2C_{1-6}烷基$ 或 $-C_{3-8}$ 碳环基取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。

[0130] 在式VI的一些实施方式中， R_{Y2} 独立地为氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH(C_{1-3}烷基)$ 、 $-N(C_{1-3}烷基)_2$ 、 $-CO-C_{1-3}烷基$ 、 $-S-C_{1-3}烷基$ 、 $-SO-C_{1-3}烷基$ 、 $-SO_2$ 、 $-SO_2C_{1-3}烷基$ 、 $C_{1-3}烷基$ 、 $C_{1-3}烷氧基$ 、3-元碳环基、4-元碳环基、5-元碳环基、6-元碳环基、7-元碳环基、8-元碳环基、5-元芳基、6-元芳基、3-元杂环基、4-元杂环基、5-元杂环基、6-元杂环基、7-元杂环基、8-元杂环基、5-元杂芳基或6-元杂芳基；每个杂环基和每个杂芳基含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子；且每个基团独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、 $-NH_2$ 、-CN、-OH、 $-NO_2$ 、羰基、=O、氧代基、羧基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基、 $-NH(C_{1-3}烷基)$ 、 $-N(C_{1-3}烷基)_2$ 、 $-S-C_{1-3}烷基$ 、或 $-SO_2C_{1-3}烷基$ 取代或不取代。

[0131] 在式VI的一些实施方式中， R_{Y2} 独立地为氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基、-NH异丙基、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-COCH_3$ 、 $-COCH_2CH_3$ 、 $-CO-C(CH_3)_2$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SOCH_3$ 、 $-SO_2$ 、 $-SO_2CH_3$ 、3-元碳环基、4-元碳环基、5-元碳环基、6-元芳基、3-元杂环基、4-元杂环基、5-元杂环基、6-元杂环基或6-元杂芳基；每个杂环基和每个杂芳基含有1或2个选自N或O的杂原子；且每个基团独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、 $-NH_2$ 、-CN、-OH、 $-NO_2$ 、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基取代或不取代。

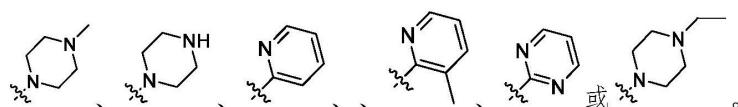
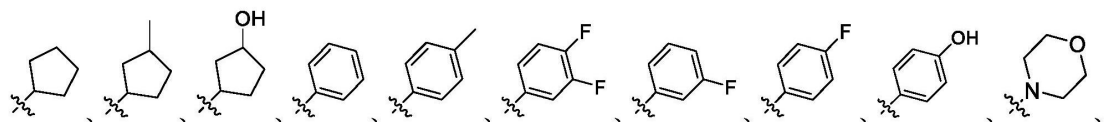
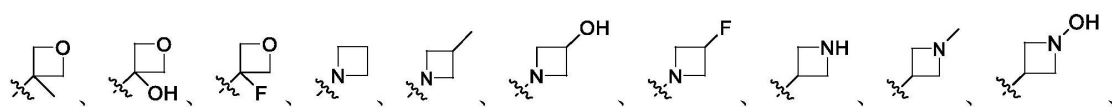
[0132] 在式VI的一些实施方式中， R_{Y2} 独立地为氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基、-

NH异丙基、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{SOCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、



OH 、羰基、 $=\text{O}$ 、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基取代或不取代。

[0133] 在式VI的一些实施方式中, $\text{R}_{\text{Y}2}$ 独立地为氘、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CN}$ 、甲基、乙基、异丙基、 $-\text{NH}$ 甲基、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{SOCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{F})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{F})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CHOHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{D}$ 、 $-\text{CHD}_2$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CD}_3)$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}$ 甲基、 $-\text{CH}_2\text{NH}$ 乙基、 $-\text{CH}_2\text{NH}$ 丙基、 $-\text{CH}_2\text{NH}$ 异丙基、



[0134] 在式VI的一些实施方式中, 每个 X_1 和 X_2 独立地选自 $-\text{H}$ 、氘、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、羧基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基、 $-\text{NR}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基- $\text{CO}-\text{OR}_2$ 、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基- $\text{CO}-\text{NR}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基- $\text{NR}_2\text{CO}-\text{NR}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基- C_{3-6} 杂环基、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基- C_{5-6} 杂芳基- $\text{CO}-\text{C}_{3-6}$ 杂环基、 $-\text{O}-\text{C}_{3-6}$ 碳环基、 $-\text{NR}_2-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基- NR_2R_3 、 $-\text{NR}_2-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基- C_{3-6} 杂环基、 $-\text{CO}-\text{OR}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}_2\text{OR}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_2)(\text{C}=\text{O})\text{R}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}_2)(\text{C}=\text{O})\text{NR}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_2)(\text{C}=\text{O})\text{OR}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{NR}_2\text{SO}_2\text{R}_2$ 、 $-\text{COR}_2$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}$; 且每个基团独立地任选地被 R_a 取代或不取代; 且每个 R_a 独立地选自氘、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氧代基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷氧基、 $-\text{S}-\text{C}_{1-3}\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-3}\text{烷基}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{C}_{1-3}\text{烷基}$ 、 $-\text{COC}_{1-3}\text{烷基}$ 、 $-\text{CO}-\text{C}_{1-3}\text{烷氧基}$ 、 $-\text{NHCO}-\text{C}_{1-3}\text{烷氧基}$ 、 $-\text{O}-\text{OC}_{1-3}\text{烷基}$ 或羧基。

[0135] 在式VI的一些实施方式中, 每个 X_1 和 X_2 独立地为 $-\text{H}$ 、氘、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基; 且每个基团独立地任选地被 R_a

取代或不取代；且每个 R_a 独立地选自氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、氧代基、-CONH₂、-SO₂NH₂、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基、-NH异丙基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基或羧基。

[0136] 在式VI的一些实施方式中，每个 X_1 和 X_2 独立地为-H、甲基、乙基或-CF₃。

[0137] 在式VI的一些实施方式中， X_1 和 X_2 均为-H。

[0138] 在式VI的一些实施方式中， X_1 与 X_2 共同形成3-元碳环基、4-元碳环基、5-元碳环基、6-元碳环基、7-元碳环基、8-元碳环基、3-元杂环基、4-元杂环基、5-元杂环基、6-元杂环基、7-元杂环基、或8-元杂环基，且每个杂环基含有1或2个选自N、O或S的杂原子；其中所述环系任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₃烷氧基或C₁₋₃烷基取代或不取代。

[0139] 在式VI的一些实施方式中， X_1 与 X_2 共同形成3-元碳环基、4-元碳环基、5-元碳环基、6-元碳环基、3-元杂环基、4-元杂环基、5-元杂环基、或6-元杂环基，且每个杂环基含有1或2选自N或O；其中所述环系任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基取代或不取代。

[0140] 在式VI的一些实施方式中， X_1 与 X_2 共同形成3-元碳环基、4-元碳环基或5-元碳环基，其中所述环系任选地被氘、-F、-Cl、甲基或乙基取代或不取代。

[0141] 在式VI的一些实施方式中， X_1 与 X_2 共同形成5-元桥环。

[0142] 在式VI的一些实施方式中，两个 X_1 连接在一起形成3-元碳环基、4-元碳环基、5-元碳环基、6-元碳环基、7-元碳环基、8-元碳环基、3-元杂环基、4-元杂环基、5-元杂环基、6-元杂环基、7-元杂环基或8-元杂环基，且每个杂环基含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子，且所述环系独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-SO₂C₁₋₃烷基、3-元碳环基、4-元碳环基、5-元碳环基或6-元碳环基取代或不取代。

[0143] 在式VI的一些实施方式中，两个 X_1 连接在一起形成3-元碳环基、4-元碳环基、5-元碳环基、6-元碳环基、3-元杂环基、4-元杂环基、5-元杂环基、或6-元杂环基，且每个杂环基含有1或2个选自N或O的杂原子；且所述环系独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基或-NH异丙基取代或不取代。

[0144] 在式VI的一些实施方式中，两个 X_1 连接在一起形成环丙基、环丁基或环戊基、且每个基团独立地任选地被氘、-F、-Cl、-NH₂、-CN、-OH、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基取代或不取代。

[0145] 在式VI的一些实施方式中，两个 X_1 连接在一起形成环丙基或环丁基。

[0146] 在式VI的一些实施方式中，每个 R_2 和 R_3 独立地为-H、氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-N₃、-NO₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₂₋₄烯基、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-NH-O-C₁₋₃烷基、-NH-C₁₋₃亚烷基、-O-C₁₋₃亚烷基、5-元杂环基、6-元杂环基、7-元杂环基、8-元杂环基、9-元杂环基、5-元碳环基、6-元碳环基、7-元碳环基、8-元碳环基或9-元碳环基，且每个杂环基含有1或2个选自N、O或S的杂原子；且每个基团独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基、-NH异丙基、-N(CH₃)₂、-SCH₃、-SO₂CH₃、或3-元碳环基取代或

不取代。

[0147] 在式VI的一些实施方式中,每个 R_2 和 R_3 独立地为-H、氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-N₃、-NO₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基、-NH异丙基、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-NHCH₂OCH₃、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH₂OCH₂CH₃、-NHCH₂CH₂OCH₃、-NHCH(CH₃)₂、5-元杂环基、6-元杂环基、5-元碳环基或6-元碳环基,且每个杂环基含有1或2个选自N或O的杂原子;且每个基团独立地任选地被氘、-F、-Cl、-NH₂、-CN、-OH、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基、-NH异丙基、-N(CH₃)₂、-SCH₃、-SO₂CH₃或3-元碳环基取代或不取代。

[0148] 在式VI的一些实施方式中,每个 R_2 和 R_3 独立地为-H、氘、-F、-Cl、-CN、-OH、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基、-NH异丙基、-N(CH₃)₂、-SCH₃、-SO₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂D、-CHD₂、-CD₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CD₃、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂NHCH₃、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CH₂CD₃、-CH₂CH₂CF₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH(CH₃)(CD₃)、-CH(CF₃)₂、-CH(CD₃)₂、-CH₂NH甲基、-CH₂NH乙基、-CH₂NH丙基、或-CH₂NH异丙基。

[0149] 在式VI的一些实施方式中,q为0或1。

[0150] 在式VI的一些实施方式中,Y选自O、-(CH₂)_mCO-(CH₂)_m-、-(CH₂)_mSO₂-(CH₂)_m-或-(CH₂)_m-CR₄R₅-(CH₂)_m-。

[0151] 在式VI的一些实施方式中,m为0或1。

[0152] 在式VI的一些实施方式中, R_4 和 R_5 独立地为选自-H、氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₃烷氧基或C₁₋₃烷基;其中C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基分别独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、-CONH₂、-C₁₋₃烷氧基、-C₁₋₃烷基、-C₁₋₃亚烷基、-O-C₁₋₃烷基、-C₁₋₃亚烷基、-COOH、-C₁₋₃亚烷基、-NHCONH₂、-CO-N(C₁₋₃烷基)₂、-C₁₋₃亚烷基、-NHCO-C₁₋₃烷基、-CO-CO-N(C₁₋₃烷基)₂、-CO-C₁₋₃烷基、-SONH₂、-SO₂NH₂、-SOC₁₋₃烷基、-SO₂C₁₋₃烷基、3-元杂环基、4-元杂环基、5-元杂环基、6-元杂环基、5-元杂芳基或6-元杂芳基取代或不取代;且每个杂芳基含有1、2或3个选自N或O的杂原子;每个杂环基含有1或2个选自N或O的杂原子;或

[0153] R_4 与 R_5 共同形成3-元碳环基、4-元碳环基、5-元碳环基、6-元碳环基、7-元碳环基、8-元碳环基、3元杂环基、4元杂环基、5元杂环基、6元杂环基、7元杂环基、或8元杂环基,且每个杂环基含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子;且每个环系独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-S-C₁₋₃烷基、-SO₂C₁₋₃烷基、3-元碳环基、4-元碳环基、5-元碳环基或6-元碳环基取代或不取代。

[0154] 在式VI的一些实施方式中, R_4 和 R_5 独立地为选自-H、氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、或分别独立地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、-CONH₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基、-NH异丙基、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂CH₃、-CH₂OCH(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-CH₂-NHCONH₂、-CO-N(CH₃)₂、-CH₂-NHCO-C₁₋₃烷基、-CO-CH₃、-SONH₂、-SO₂NH₂、-SOCH₃、-SO₂CH₃、含有1个选自N或O杂原子的3-元杂环基

取代的 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基;或

[0155] R_4 与 R_5 共同形成3-元碳环基、4-元碳环基、5-元碳环基、4元杂环基、或5元杂环基,且每个杂环基含有1个选自N或O的杂原子;且每个基团独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基、-NH异丙基、-SCH₃、-SO₂CH₃或3-元碳环基取代或不取代。

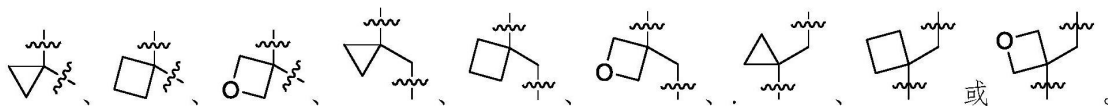
[0156] 在式VI的一些实施方式中, R_4 和 R_5 独立地为选自-H;氘;-F;-Cl;-Br;-I;-CN;羰基;=O;氧代基;羧基;甲基;乙基;丙基;异丙基;甲氧基;乙氧基;丙氧基;异丙氧基;或分别独立地被氘、-F、-Cl、-Br、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、-CONH₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基或-NH异丙基取代的甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基;或

[0157] R_4 与 R_5 共同形成环丙基、环丁基、环戊基、4-元杂环基、5-元杂环基,且每个杂环基含有1个选自O的杂原子;且每个基团独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-NH₂、-CN、-OH、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基或-NH异丙基取代或不取代。

[0158] 在式VI的一些实施方式中, R_4 和 R_5 独立地为选自-H、氘、-F、甲基、-CH₂D、-CHF₂、-CH₂F、-CD₂H、-CD₃、-CF₃;或

[0159] R_4 与 R_5 共同形成环丙基、环丁基、或.

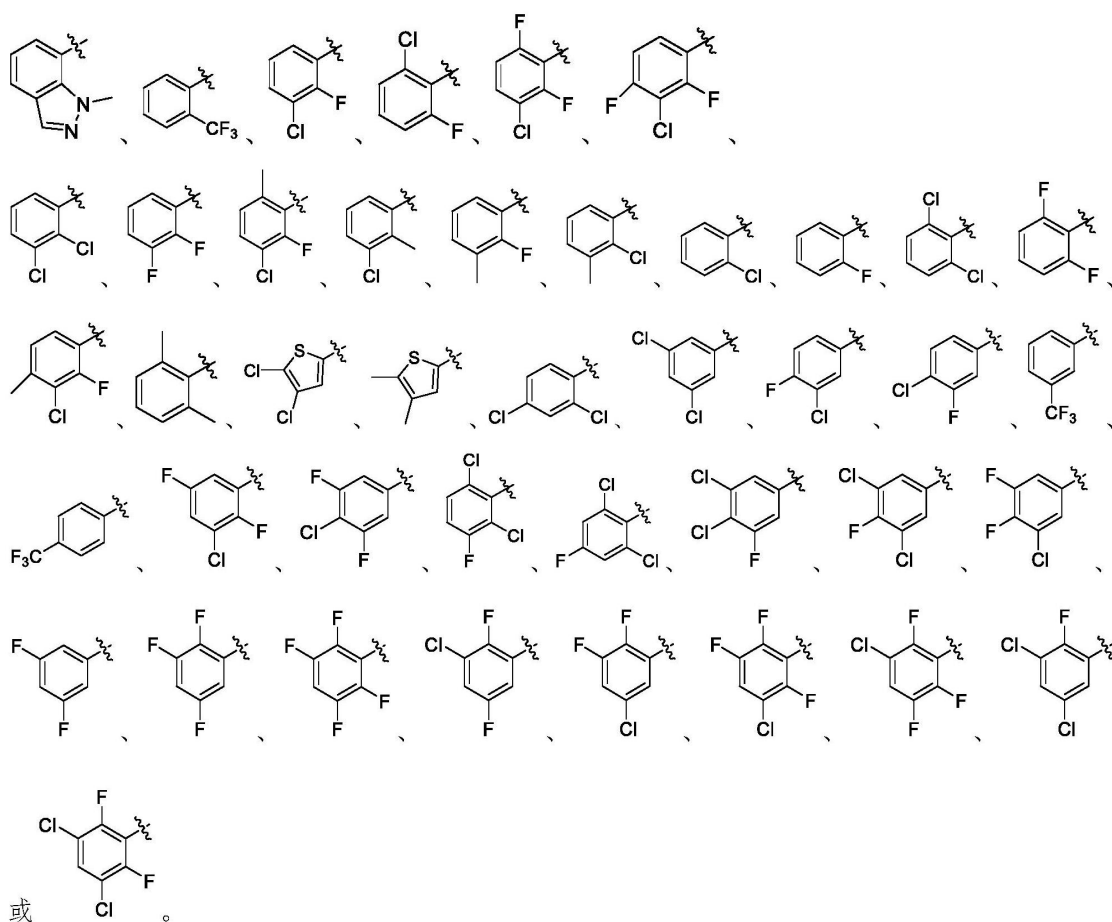
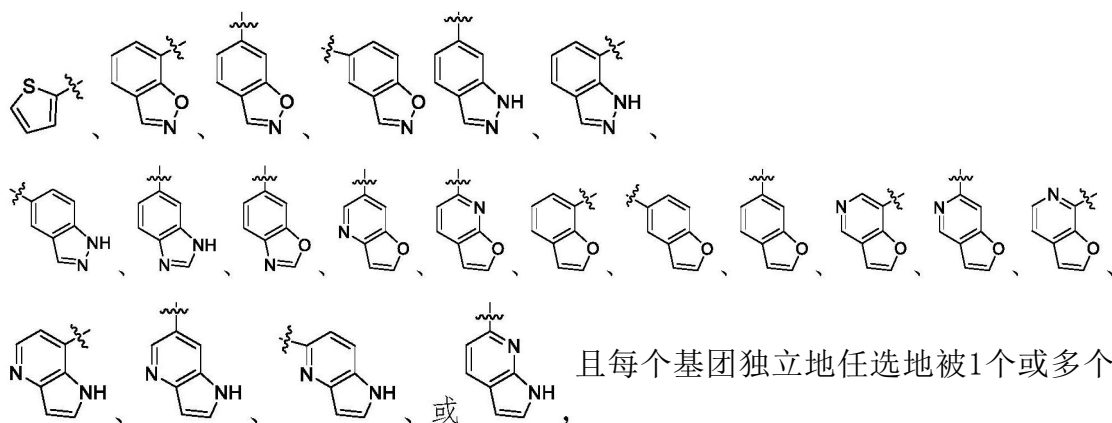
[0160] 在式VI的一些实施方式中,Y选自O、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂CF₂-、-CF₂-、-CF₂CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CH(CF₃)-、-CO-、-SO₂-、-CH₂-CO-、-CH₂-SO₂-、-CO-CH₂-、-SO₂-CH₂-、



[0161] 在式VI的一些实施方式中, Ar_2 为6-元芳基、7-元芳基、8-元芳基、9-元芳基、3-元杂环基、4-元杂环基、5-元杂环基、6-元杂环基、7-元杂环基、8-元杂环基、5-元杂芳基、6-元杂芳基、7-元杂芳基、8-元杂芳基或9-元杂芳基;每个杂芳基含有1、2、3个选自N、O或S的杂原子;且每个基团独立地任选地被1个或多个取代基取代或不取代,所述取代基独立地选自氘;-F;-Cl;-Br;-I;-CN;-OH;-NH₂;-NO₂;羰基;=O;氧代基;甲基;乙基;丙基;异丙基;甲氧基;乙氧基;丙氧基;异丙氧基;或别独立地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基、-NH异丙基、-N(CH₃)₂、-SCH₃、-SO₂CH₃、或3-元碳环基取代的 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基。

[0162] 在式VI的一些实施方式中, Ar_2 为6-元芳基、5-元杂芳基或9-元杂芳基,且每个杂芳基含有1或2个选自N、O或S的杂原子;且每个基团独立地任选地被1个或多个取代基取代或不取代,所述取代基独立地选自氘、-F、-Cl、-Br、-CN、-OH、-NH₂、羰基、=O、氧代基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂D、-CHD₂或-CD₃。

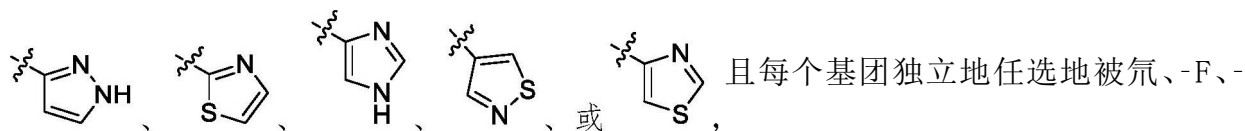
[0163] 在式VI的一些实施方式中, Ar_2 为苯基、



[0165] 在式VI的一些实施方式中,Ar₁为5-元杂芳基、6-元杂芳基、7-元杂芳基或8-元杂芳基;每个杂芳基含有1或2个选自N、O或S的杂原子;且每个基团独立地任选地被1个或多个取代基取代或不取代,所述取代基独立地选自氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、羰基、=O、氧代基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基;或分别独立地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-S-C₁₋₃烷基、-SO₂C₁₋₃烷基、3-元碳环基、4-元碳环基、5-元碳环基、或6-元碳环基取代的C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基。

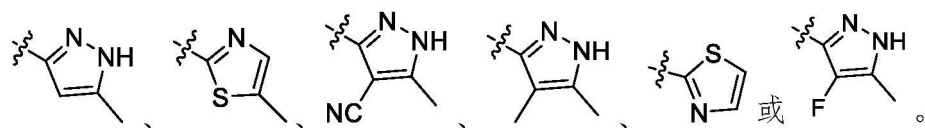
[0166] 在式VI的一些实施方式中, Ar_1 为含有1或2个选自N或S杂原子的5-元杂芳基, 且所述芳基独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、羰基、=O、氧代基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基; -CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂D、-CHD₂、-CD₃、-CH₂NH甲基、-CH₂NH乙基、-CH₂NH丙基、-CH₂NH异丙基、-CH₂N(CH₃)₂中的一个或多个取代。

[0167] 在式VI的一些实施方式中, Ar_1 为

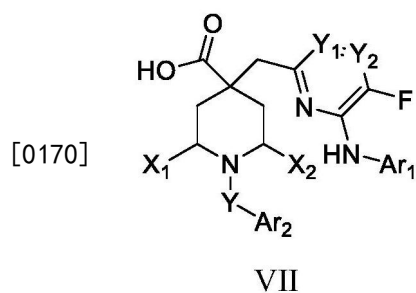


Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、羰基、=O、氧代基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基中的一个或多个取代。

[0168] 在式VI的一些实施方式中, Ar_1 为



[0169] 在式I的一些实施方式中, 所述化合物具有如式VII所示的通式结构或其药学上可接受的盐:



[0171] 其中,

[0172] Y_1 选自CH或CR_{Y1};

[0173] Y_2 选自CH或CR_{Y2};

[0174] R_{Y2} 和 R_{Y2} 均独立地选自氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-CO-C₁₋₆烷基、-S-C₁₋₆烷基、-SO-C₁₋₆烷基、-SO₂、-SO₂C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀碳环基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀杂环基或C₅₋₁₀杂芳基; 且所述的每个杂环基和每个杂芳基均独立地任选地含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子; 且每个基团独立地任选地被氘、卤素、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-S-C₁₋₆烷基或-SO₂C₁₋₆烷基取代或不取代;

[0175] 每个X₁和X₂均独立地选自-H、氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₆亚烷基-NR₂R₃、-C₁₋₆亚烷基-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆亚烷基-CO-OR₂、-C₁₋₆亚烷基-CO-NR₂R₃、-C₁₋₆亚烷基-NR₂CO-NR₂R₃、-C₁₋₆亚烷基-NR₂-COC₁₋₆烷基、-C₁₋₆亚烷基-C₃₋₁₀杂环基、-C₁₋₆亚烷基-C₅₋₁₀杂芳基、-CO-C₁₋₆亚烷基-NR₂R₃、-CO-NR₂-C₃₋₁₀杂环基、-CO-C₃₋₁₀杂环基、-O-C₁₋₆亚烷基-CO-OR₂、-O-C₁₋₆亚烷基-CO-NR₂R₃、-O-C₁₋₆亚烷基-NR₂R₃、-O-C₃₋₁₀杂环基、-O-C₃₋₁₀杂环基、-NR₂-C₁₋₆亚烷基-NR₂R₃、-NR₂-C₁₋₆亚烷基-C₃₋₁₀杂环基、-NR₂-C₁₋₆亚烷基-C₅₋₁₀杂芳基、-NR₂-CO-C₅₋₁₀杂芳基、-CO-OR₂、-CONH₂、CO-NR₂OR₂、-CO-NR₂R₃、-NR₂R₃、-N(R₂)₂ (C=O)_q R₂、-N

(R₂) (C=O)_qNR₂R₃、-N(R₂) (C=O)_qOR₂、-SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₂、COR₂、SO₂R₂、C₆₋₁₀芳基、C₅₋₁₀杂芳基、C₃₋₁₀杂环基或C₃₋₁₀碳环基；且每个基团独立地任选地被R_a；且每个R_a独立地选自氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、氧代基、-CONH₂、-SO₂NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷氧基、-S-C₁₋₆烷基、-SO₂C₁₋₆烷基、-NHSO₂C₁₋₆烷基、-COC₁₋₆烷基、-CO-C₁₋₆烷氧基、-NHCO-C₁₋₆烷氧基、-O-OC₁₋₆烷基或羧基；且每个q选自0、1、2或3；或

[0176] X₁与X₂共同形成C₃₋₁₀碳环基或C₃₋₁₀杂环基，所述杂环基含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子，其中所述碳环基和杂环基均独立地任选地被氘、卤素、-CN、-OH、C₁₋₆烷氧基或C₁₋₆烷基取代或不取代；或

[0177] 每个R₂和R₃均独立地选自-H、氘、卤素、-NH₂、-CN、-OH、-N₃、-NO₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-NH-O-C₁₋₆烷基、-NH-C₁₋₆亚烷基-O-C₁₋₆亚烷基、C₅₋₁₀杂环基或C₅₋₁₀碳环基，且每个杂环基含有至少一个选自N、O、S的杂原子；且每个基团独立地任选地被氘、卤素、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-S-C₁₋₆烷基、-SO₂C₁₋₆烷基或-C₃₋₈碳环基取代或不取代；

[0178] Y选自O、S、SO、-(CH₂)_mCO-(CH₂)_m-、-(CH₂)_mSO₂-(CH₂)_m-或-(CH₂)_m-CR₄R₅-(CH₂)_m-，且m为0、1、2或3；

[0179] R₄和R₅独立地选自-H、氘、卤素、-CN、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基；其中C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基分别独立地任选地被氘、卤素、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、-CONH₂、-C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆亚烷基-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆亚烷基-COOH、-C₁₋₆亚烷基-NHCONH₂、-CO-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆亚烷基-NHCO-C₁₋₆烷基、-CO-CO-N(C₁₋₆烷基)₂、-CO-C₁₋₆烷基、-SONH₂、-SO₂NH₂、-SOC₁₋₆烷基、-SO₂C₁₋₆烷基、-C₃₋₁₀杂环基或-C₅₋₁₀杂芳基取代或不取代；或

[0180] R₄与R₅共同形成C=O、C₃₋₁₀碳环基或含有1、2或3个选自N、O或S杂原子的C₃₋₁₀杂环基，且每个环系独立地任选地被氘、卤素、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-S-C₁₋₆烷基、-SO₂C₁₋₆烷基或-C₃₋₈碳环基取代或不取代；

[0181] Ar₂为C₆₋₁₀芳基、C₃₋₈碳环基或含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子的C₅₋₁₀杂芳基；且每个基团独立地任选地被1个或多个取代基取代或不取代，所述取代基独立地选自氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、羰基、=O、氧代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基；分别独立地被氘、卤素、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-S-C₁₋₆烷基或-SO₂C₁₋₆烷基取代的C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基；

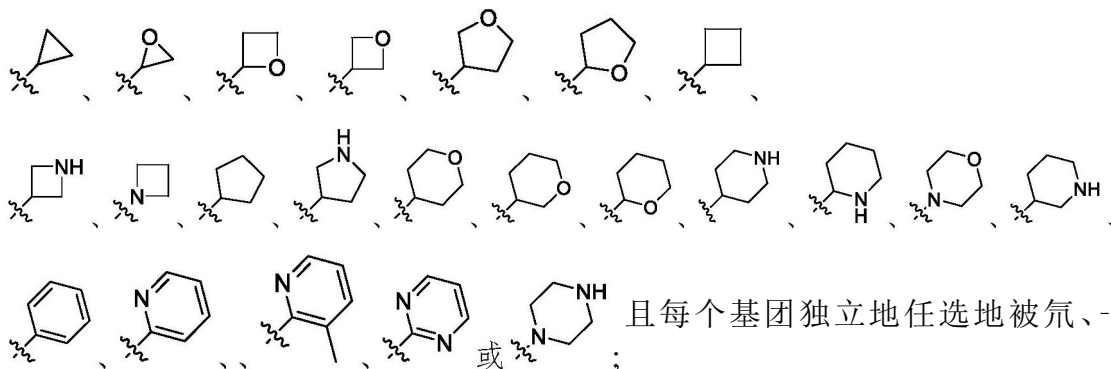
[0182] Ar₁为C₆₋₁₀芳基、C₃₋₈碳环基或含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子的C₅₋₁₀杂芳基；且每个基团独立地任选地被1个或多个取代基取代或不取代，所述取代基独立地选自氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、羰基、=O、氧代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基；分别独立地被氘、卤素、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-S-C₁₋₆烷基、-SO₂C₁₋₆烷基或-C₃₋₈碳环基取代的C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基。

[0183] 在式VII的一些实施方式中，R_{Y1}和R_{Y2}独立地为氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-CO-C₁₋₃烷基、-S-C₁₋₃烷基、-SO-C₁₋₃烷基、-SO₂、-SO₂C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、3-元碳环基、4-元碳环基、5-元碳环基、6-元碳环基、7-元碳环基、8-元碳环基、5-元芳基、6-元芳基、3-元杂环基、4-元杂环基、5-元杂环基、6-元杂环基、

7-元杂环基、8-元杂环基、5-元杂芳基或6-元杂芳基；每个杂环基和每个杂芳基含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子；且每个基团独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-S-C₁₋₃烷基、或-SO₂C₁₋₃烷基取代或不取代。

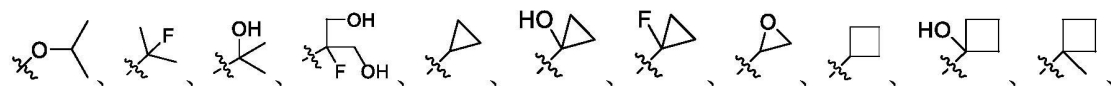
[0184] 在式VII的一些实施方式中，R_{Y1}和R_{Y2}独立地选自氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基、-NH异丙基、-N(CH₃)₂、-COCH₃、-COCH₂CH₃、-CO-C(CH₃)₂、-SCH₃、-SOCH₃、-SO₂、-SO₂CH₃、3-元碳环基、4-元碳环基、5-元碳环基、6-元芳基、3-元杂环基、4-元杂环基、5-元杂环基、6-元杂环基或6-元杂芳基；每个杂环基和每个杂芳基含有1或2个选自N或O的杂原子；且每个基团独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基取代或不取代。

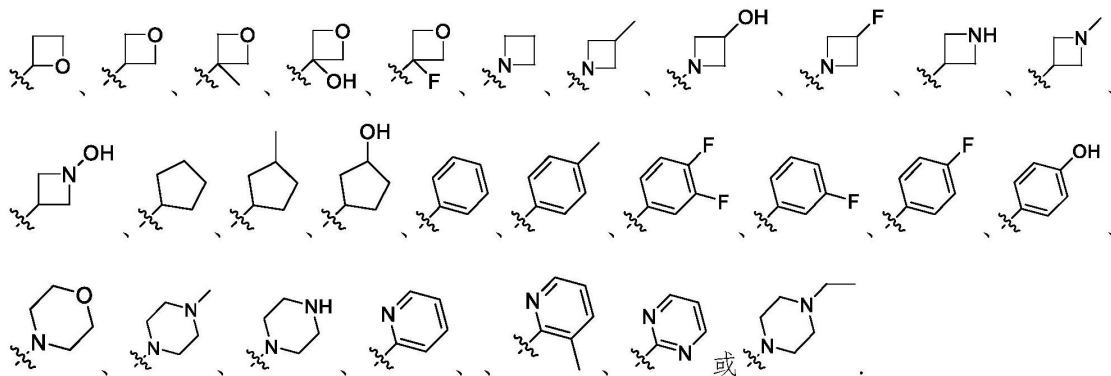
[0185] 在式VII的一些实施方式中，R_{Y1}和R_{Y2}独立地选自氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基、-NH异丙基、-N(CH₃)₂、-COCH₃、-COCH₂CH₃、-CO-C(CH₃)₂、-SCH₃、-SOCH₃、-SO₂、-SO₂CH₃、



NH₂、-CN、-OH、羰基、=O、氧代基、羧基，甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基取代或不取代。

[0186] 在式VII的一些实施方式中，R_{Y1}和R_{Y2}独立地选自氘、-F、-Cl、-CN、甲基、乙基、异丙基、-NH甲基、-COCH₃、-SOCH₃、-SO₂、-SO₂CH₃、-CHF₂、-CF₃、-COCH₃、-COCH₂CH₃、-CO-C(CH₃)₂、-CH(F)CH₃、-C(F)₂CH₃、-OCH₃、-OCF₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CHOHCH₃、-CH₂F、-CH₂D、-CHD₂、-CD₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CD₃、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂NHCH₃、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CH₂CD₃、-CH₂CH₂CF₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH(CH₃)(CD₃)、-CH(CF₃)₂、-CH(CD₃)₂、-CH₂NH甲基、-CH₂NH乙基、-CH₂NH丙基、-CH₂NH异丙基、





[0187] 在式VII的一些实施方式中,每个 X_1 和 X_2 独立地选自-H、氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、羰基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、-C₁₋₃亚烷基-NR₂R₃、-C₁₋₃亚烷基-O-C₁₋₃烷基、-C₁₋₃亚烷基-CO-OR₂、-C₁₋₃亚烷基-CO-NR₂R₃、-C₁₋₃亚烷基-NR₂CO-NR₂R₃、-C₁₋₃亚烷基-C₃₋₆杂环基、-C₁₋₃亚烷基-C₅₋₆杂芳基-CO-C₃₋₆杂环基、-O-C₃₋₆碳环基、-NR₂-C₁₋₃亚烷基-NR₂R₃、-NR₂-C₁₋₃亚烷基-C₃₋₆杂环基、-CO-OR₂、-CO-NR₂OR₂、-CO-NR₂R₃、-N(R₂)(C=O)_qR₂、-N(R₂)(C=O)_qNR₂R₃、-N(R₂)(C=O)_qOR₂、-SO₂NR₂R₃、-NR₂SO₂R₂、-COR₂或-SO₂R;且每个基团独立地任选地被R_a取代或不取代;且每个R_a独立地选自氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、氧代基、-CONH₂、-SO₂NH₂、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-C₁₋₃烷基、-C₁₋₃烷氧基、-S-C₁₋₃烷基、-SO₂C₁₋₃烷基、-NHSO₂C₁₋₃烷基、-COC₁₋₃烷基、-CO-C₁₋₃烷氧基、-NHCO-C₁₋₃烷氧基、-O-OC₁₋₃烷基或羧基。

[0188] 在式VII的一些实施方式中,每个 X_1 和 X_2 独立地为-H、氘、-F、-Cl、-CN、-OH、-NH₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基;且每个基团独立地任选地被R_a取代或不取代;且每个R_a独立地选自氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、氧代基、-CONH₂、-SO₂NH₂、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基、-NH异丙基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基或羧基。

[0189] 在式VII的一些实施方式中,每个 X_1 和 X_2 独立地为-H、甲基、乙基或-CF₃。

[0190] 在式VII的一些实施方式中, X_1 和 X_2 均为-H。

[0191] 在式VII的一些实施方式中, X_1 与 X_2 共同形成3-元碳环基、4-元碳环基、5-元碳环基、6-元碳环基、7-元碳环基、8-元碳环基、3-元杂环基、4-元杂环基、5-元杂环基、6-元杂环基、7-元杂环基、或8-元杂环基,且每个杂环基含有1或2个选自N、O或S的杂原子;其中所述环系任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₃烷氧基或C₁₋₃烷基取代或不取代。

[0192] 在式VII的一些实施方式中, X_1 与 X_2 共同形成3-元碳环基、4-元碳环基、5-元碳环基、6-元碳环基、3-元杂环基、4-元杂环基、5-元杂环基、或6-元杂环基,且每个杂环基含有1或2选自N或O;其中所述环系任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基,甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基取代或不取代。

[0193] 在式VII的一些实施方式中, X_1 与 X_2 共同形成3-元碳环基、4-元碳环基或5-元碳环基,其中所述环系任选地被氘、-F、-Cl、甲基或乙基取代或不取代。

[0194] 在式VII的一些实施方式中, X_1 与 X_2 共同形成5-元桥环。

[0195] 在式VII的一些实施方式中,每个R₂和R₃独立地为-H、氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-N₃、-NO₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₂₋₄烯基、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-NH-O-C₁₋₃烷基、-NH-C₁₋₃亚烷基-O-C₁₋₃亚烷基、5-元杂环基、6-元杂环基、7-元杂环基、8-元杂环基、9-元

杂环基、5-元碳环基、6-元碳环基、7-元碳环基、8-元碳环基或9-元碳环基,且每个杂环基含有1或2个选自N、O或S的杂原子;且每个基团独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基、-NH异丙基、-N(CH₃)₂、-SCH₃、-SO₂CH₃、或3-元碳环基取代或不取代。

[0196] 在式VII的一些实施方式中,每个R₂和R₃独立地为-H、氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-N₃、-NO₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基、-NH异丙基、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-NHCH₂OCH₃、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH₂OCH₂CH₃、-NHCH₂CH₂OCH₃、-NHCH(CH₃)₂、5-元杂环基、6-元杂环基、5-元碳环基或6-元碳环基,且每个杂环基含有1或2个选自N或O的杂原子;且每个基团独立地任选地被氘、-F、-Cl、-NH₂、-CN、-OH、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基、-NH异丙基、-N(CH₃)₂、-SCH₃、-SO₂CH₃或3-元碳环基取代或不取代。

[0197] 在式VII的一些实施方式中,每个R₂和R₃独立地为-H、氘、-F、-Cl、-CN、-OH、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基、-NH异丙基、-N(CH₃)₂、-SCH₃、-SO₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂D、-CHD₂、-CD₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CD₃、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂NHCH₃、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CH₂CD₃、-CH₂CH₂CF₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH(CH₃)(CD₃)、-CH(CF₃)₂、-CH(CD₃)₂、-CH₂NH甲基、-CH₂NH乙基、-CH₂NH丙基、或-CH₂NH异丙基。

[0198] 在式VII的一些实施方式中,q为0或1。

[0199] 在式VII的一些实施方式中,Y选自O、-(CH₂)_mCO-(CH₂)_m-、-(CH₂)_mSO₂-(CH₂)_m-或-(CH₂)_m-CR₄R₅-(CH₂)_m-。

[0200] 在式VII的一些实施方式中,m为0或1。

[0201] 在式VII的一些实施方式中,R₄和R₅独立地为选自-H、氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₃烷氧基或C₁₋₃烷基;其中C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基分别独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、-CONH₂、-C₁₋₃烷氧基、-C₁₋₃烷基、-C₁₋₃亚烷基、-O-C₁₋₃烷基、-C₁₋₃亚烷基-COOH、-C₁₋₃亚烷基-NHCONH₂、-CO-N(C₁₋₃烷基)₂、-C₁₋₃亚烷基-NHCO-C₁₋₃烷基、-CO-CO-N(C₁₋₃烷基)₂、-CO-C₁₋₃烷基、-SONH₂、-SO₂NH₂、-SOC₁₋₃烷基、-SO₂C₁₋₃烷基、3-元杂环基、4-元杂环基、5-元杂环基、6-元杂环基、5-元杂芳基或6-元杂芳基取代或不取代;且每个杂芳基含有1、2或3个选自N或O的杂原子;每个杂环基含有1或2个选自N或O的杂原子;或

[0202] R₄与R₅共同形成3-元碳环基、4-元碳环基、5-元碳环基、6-元碳环基、7-元碳环基、8-元碳环基、3元杂环基、4元杂环基、5元杂环基、6元杂环基、7元杂环基、或8元杂环基,且每个杂环基含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子;且每个环系独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-S-C₁₋₃烷基、-SO₂C₁₋₃烷基、3-元碳环基、4-元碳环基、5-元碳环基或6-元碳环基取代或不取代。

[0203] 在式VII的一些实施方式中,R₄和R₅独立地为选自-H、氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基;或分别

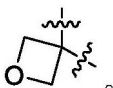
独立地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、氧代基、=O、-CONH₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基、-NH异丙基、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂CH₃、-CH₂OCH(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-CH₂-NHCONH₂、-CO-N(CH₃)₂、-CH₂-NHCO-C₁₋₃烷基、-CO-CH₃、-SONH₂、-SO₂NH₂、-SOCH₃、-SO₂CH₃、含有1个选自N或O杂原子的3-元杂环基取代的C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基；或

[0204] R₄与R₅共同形成3-元碳环基、4-元碳环基、5-元碳环基、4元杂环基、或5元杂环基，且每个杂环基含有1个选自N或O的杂原子；且每个基团独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基、-NH异丙基、-SCH₃、-SO₂CH₃或3-元碳环基取代或不取代。

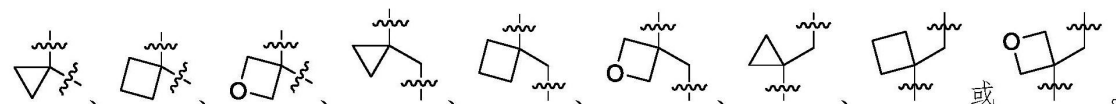
[0205] 在式VII的一些实施方式中，R₄和R₅独立地为选自-H；氘；-F；-Cl；-Br；-I；-CN；羰基；=O；氧代基；羰基；甲基；乙基；丙基；异丙基；甲氧基；乙氧基；丙氧基；异丙氧基；或分别独立地被氘、-F、-Cl、-Br、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、氧代基、=O、-CONH₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基或-NH异丙基取代的甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基；或

[0206] R₄与R₅共同形成环丙基、环丁基、环戊基、4-元杂环基或5-元杂环基，且每个杂环基含有1个选自O的杂原子；且每个基团独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-NH₂、-CN、-OH、羰基、=O、氧代基、羰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基或-NH异丙基取代或不取代。

[0207] 在式VII的一些实施方式中，R₄和R₅独立地为选自-H、氘、-F、甲基、-CH₂D、-CHF₂、-CH₂F、-CD₂H、-CD₃、-CF₃；或

[0208] R₄与R₅共同形成环丙基、环丁基、或 .

[0209] 在式VII的一些实施方式中，Y选自O、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂CF₂-、-CF₂-、-CF₂CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CH(CF₃)-、-CO-、-SO₂-、-CH₂-CO-、-CH₂-SO₂-、-CO-CH₂-、-SO₂-CH₂-、

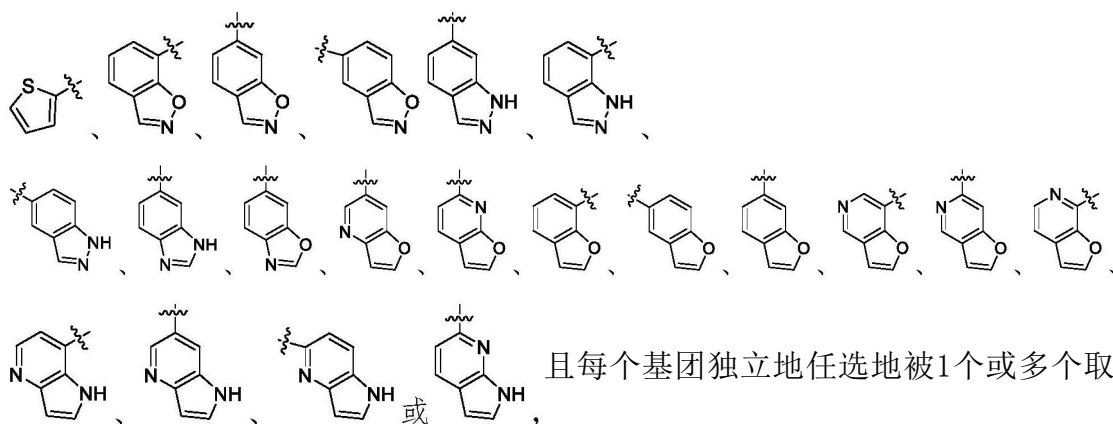


[0210] 在式VII的一些实施方式中，Ar₂为6-元芳基、7-元芳基、8-元芳基、9-元芳基、3-元杂环基、4-元杂环基、5-元杂环基、6-元杂环基、7-元杂环基、8-元杂环基、5-元杂芳基、6-元杂芳基、7-元杂芳基、8-元杂芳基或9-元杂芳基；每个杂芳基含有1、2、3个选自N、O或S的杂原子；且每个基团独立地任选地被1个或多个取代基取代或不取代，所述取代基独立地选自氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、羰基、=O、氧代基；甲基；乙基；丙基；异丙基；甲氧基；乙氧基；丙氧基；异丙氧基；或别独立地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、氧代基、=O、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基、-NH异丙基、-N(CH₃)₂、-SCH₃、-SO₂CH₃、或3-元碳环基取代的C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基。

[0211] 在式VII的一些实施方式中，Ar₂为6-元芳基、5-元杂芳基或9-元杂芳基，且每个杂芳基含有1或2个选自N、O或S的杂原子；且每个基团独立地任选地被1个或多个取代基取代

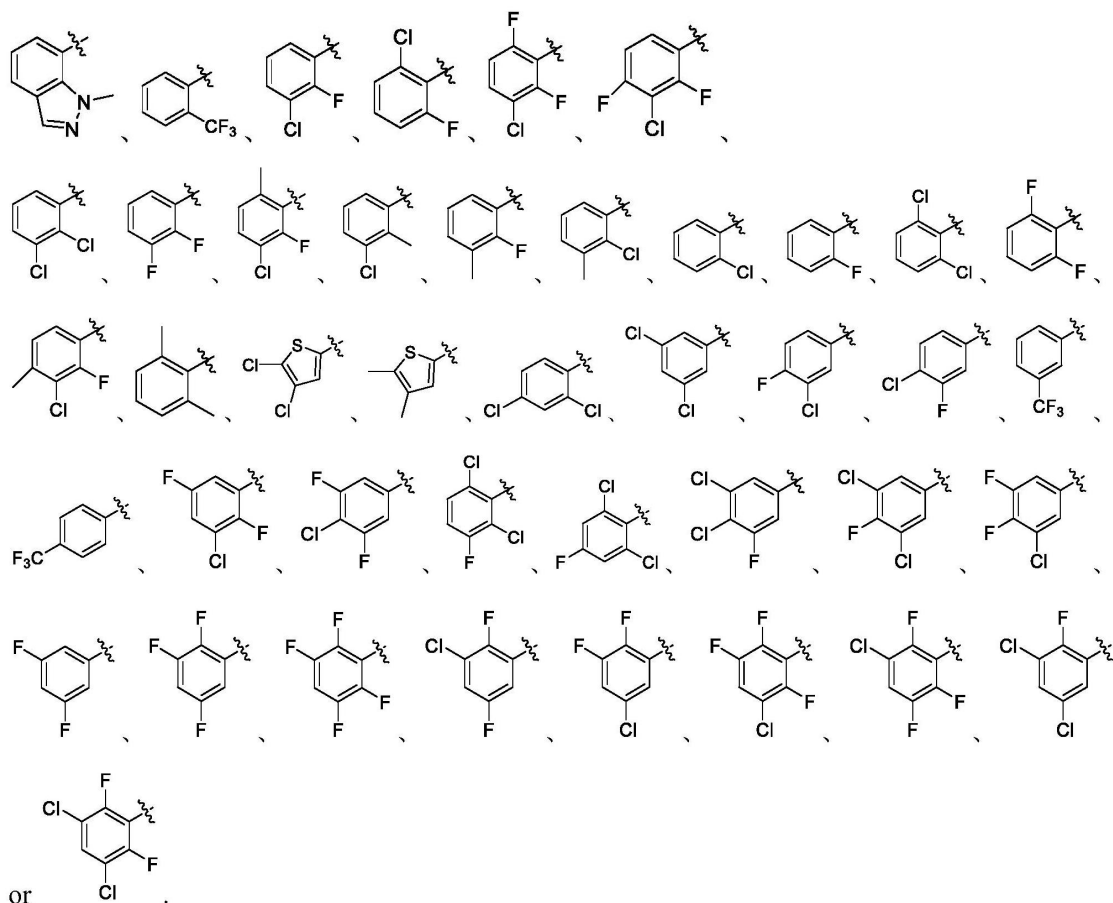
或不取代,所述取代基独立地选自氘、-F、-Cl、-Br、-CN、-OH、-NH₂、羰基、=O、氧代基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂D、CHD₂或-CD₃。

[0212] 在式VII的一些实施方式中,Ar₂为苯基、



或不取代,所述取代基独立地选自氘、-F、-Cl、-Br、-CN、-OH、-NH₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂D、CHD₂或-CD₃。

[0213] 在式VII的一些实施方式中,Ar₂为

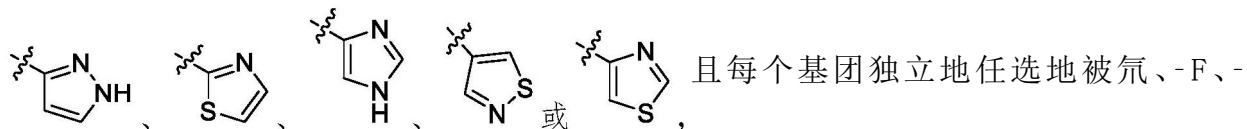


[0214] 在式VII的一些实施方式中,Ar₁为5-元杂芳基、6-元杂芳基、7-元杂芳基或8-元杂芳基;每个杂芳基含有1或2个选自N、O或S的杂原子;且每个基团独立地任选地被1个或多个取代基取代或不取代,所述取代基独立地选自氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、羰基

基;=O;氧代基; C_{1-3} 烷基; C_{1-3} 烷氧基;或分别独立地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、氧代基、=O、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基、-NH(C_{1-3} 烷基)、-N(C_{1-3} 烷基)₂、-S- C_{1-3} 烷基、-SO₂ C_{1-3} 烷基、3-元碳环基、4-元碳环基、5-元碳环基、或6-元碳环基取代的 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基。

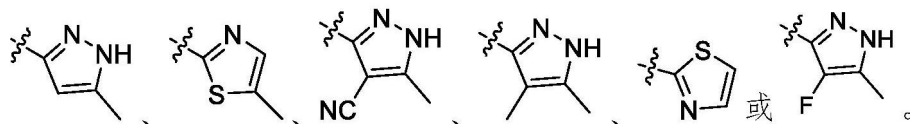
[0215] 在式VII的一些实施方式中,Ar₁为含有1或2个选自N或S杂原子的5-元杂芳基,且所述芳基独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、羰基、=O、氧代基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基;-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂D、CHD₂、-CD₃、-CH₂NH甲基、-CH₂NH乙基、-CH₂NH丙基、-CH₂NH异丙基、-CH₂N(CH₃)₂中的一个或多个取代。

[0216] 在式VII的一些实施方式中,Ar₁为



Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、羰基、=O、氧代基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基中的一个或多个取代。

[0217] 在式VII的一些实施方式中,Ar₁为



[0218] 本发明进一步提供了一种化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物选自:

[0219]

1.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸 步骤 1: 1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-甲酸甲酯
2.	1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
3.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2,6-二甲基哌啶-4-羧酸
4.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
5.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
6.	(2R,4R)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
7.	4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-((1-甲基-1H-吡唑-7-基)甲基)哌啶-4-羧酸
8.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
9.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-环丙基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
10.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
11.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氯-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
12.	(2R,4R)-1-(2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
13.	(2R,4R)-1-(2,6-二甲基苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[0220]

14.	(2R,4R)-1-(2,3-二氯苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
15.	(2R,4R)-1-(2,3-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
16.	(2R,4R)-1-(2-氯-3-甲基苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
17.	(2R,4R)-1-(2,6-二氯苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
18.	(2R,4R)-1-(3-氯-4-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
19.	(2R,4R)-1-(4-氯-3-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
20.	(2R,4R)-1-(3,5-二氯苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
21.	(2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-羧酸
22.	(2R,4R)-1-(3,4-二氯-5-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
23.	(2R,4R)-1-(3,5-二氯-4-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
24.	(2R,4R)-1-(3,5-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
25.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
26.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
27.	(2R,4R)-1-(3-氯-2,4-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
28.	(2S,4S)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
29.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
30.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
31.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
32.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[0221]

33.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡嗪-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
34.	(2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-羧酸
35.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
36.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-(2,6-二氟-3-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
37.	(2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯甲酰基)哌啶-4-羧酸
38.	(2R,4R)-1-(2-(3-氯-2-氟苄基)乙酰基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
39.	(2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯甲酰基)哌啶-4-羧酸
40.	(2R,4R)-1-((R)-1-(3-氯-2-氟苄基)乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
41.	(2R,4R)-1-((S)-1-(3-氯-2-氟苄基)乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
42.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
43.	(2R,4R)-1-(2,6-二氯苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
44.	(2R,4R)-1-(2-(3-氯-2-氟苄基)-2-氧代乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
45.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡嗪-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
46.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
47.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
48.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-氟氧杂环丁烷-3-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
49.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
50.	(2R,4R)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
51.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸

[0222]

52.	1-(2,3-二氟苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
53.	(2R,4R)-1-(2,3-二氯苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
54.	1-(2,3-二氯苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
55.	1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
56.	1-(2,3-二氟苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
57.	1-(2,3-二氯苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
58.	1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
59.	1-(2,6-二氯苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
60.	1-(2,4-二氯苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
61.	(2R,4R)-1-(2,3-二氟苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
62.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
63.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-异丙基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
64.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(二氟甲基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
65.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
66.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
67.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氟基-3-氟-6-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
68.	(2R,4R)-4-((4-乙酰基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
69.	4-((4-乙酰基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-羧酸
70.	(2R,4R)-4-((4-乙酰基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[0223]

71.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(1,1-二氟乙基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
72.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
73.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
74.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
75.	(2R,4R)-4-((4-(杂氮环丁烷-1-基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
76.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-羟基乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
77.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-氟乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
78.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
79.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
80.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-丙酰基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
81.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(甲基磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
82.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
83.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3'-氟-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
84.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4,5-二氟-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
85.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-异丁酰-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
86.	2-(((2R,4R)-4-羧基-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)异烟酸
87.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(二甲基氨基甲酰)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
88.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(吗啉-4-羰基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
89.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[0224]

90.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氟基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
91.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
92.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
93.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
94.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(2-氟丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
95.	(1R,5S)-8-(3-氯-2-氟苄基)-3-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸
96.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((4-氟-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
97.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-(三氟甲基)哌啶-4-羧酸
98.	4-(3-氯-2-氟苄基)-7-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-4-氮杂螺[2.5]辛烷-7-羧酸
99.	(2R,4S)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
100.	(2R,4R)-1-(2-氯-6-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
101.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
102.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-((4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
103.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-((4-氟基-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
104.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氟基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
105.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
106.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸

[0225]

107.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-羟基杂氮环丁烷-1-基)-6-((5-甲基噻唑-2-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
108.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
109.	(2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-((S)-1-(2-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-羧酸
110.	(2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-((R)-1-(2-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-羧酸
111.	(S)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(1-(2-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-羧酸
112.	(S)-1-(1-(3-氯-2-氟苄基)乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
113.	(R)-1-(1-(3-氯-2-氟苄基)乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
114.	(R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(1-(2-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-羧酸
115.	4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(2-(2-(三氟甲基)苯基)丙烷-2-基)哌啶-4-羧酸
116.	4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(1-(2-(三氟甲基)苯基)环丙基)哌啶-4-羧酸
117.	4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-(2-(三氟甲基)苯基)氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-羧酸
118.	1-((3-氯-2-氟苄基)二氟甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
119.	(R)-1-(1-(3-氯-2-氟苄基)-2,2,2-三氟乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
120.	(S)-1-(1-(3-氯-2-氟苄基)-2,2,2-三氟乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
121.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苯甲酰基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
122.	(2R,4R)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-羧酸

[0226]

123.	(2R,4R)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯甲酰基)哌啶-4-羧酸
124.	(2R,4R)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-((2-(三氟甲基)苯基)磺酰基)哌啶-4-羧酸
125.	(2R,4R)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-((S)-1-(2-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-羧酸
126.	(2R,4R)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-((R)-1-(2-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-羧酸
127.	(2R,4R)-1-((3-氟-2-氟苄基)磺酰基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
128.	(2R,4R)-1-(1-(3-氟-2-氟苄基)环丙基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
129.	(2R,4R)-1-((3-氟-2-氟苄基)二氟甲基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
130.	(2R,6R)-1-(3-氟-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2,6-二甲基哌啶-4-羧酸
131.	(3R)-1-(3-氟-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-3-甲基哌啶-4-羧酸
132.	(2R)-1-(3-氟-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
133.	(2R)-1-(3-氟-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
134.	1-(3-氟-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
135.	(2R)-1-(3-氟-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
136.	(2R)-1-(3-氟-2,6-二氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
137.	1-(3-氟-2,4-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
138.	(2R)-1-(3-氟-2,4-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[0227]

139.	(2R)-1-(3-氯-2,4-二氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
140.	1-(2,3-二氯苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
141.	(2R)-1-(2,3-二氯苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
142.	(2R)-1-(2,3-二氯苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
143.	1-(2,3-二氯苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
144.	(2R)-1-(2,3-二氯苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
145.	(2R)-1-(2,3-二氯苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
146.	1-(3-氯-2-氟-6-甲基苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
147.	(2R)-1-(3-氯-2-氟-6-甲基苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
148.	(2R)-1-(3-氯-2-氟-6-甲基苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
149.	1-(3-氯-2-甲基苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
150.	(2R)-1-(3-氯-2-甲基苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
151.	(2R)-1-(3-氯-2-甲基苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
152.	4-((6-((1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(2-氟-3-甲基苄基)哌啶-4-羧酸
153.	(2R)-4-((6-((1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
154.	(2R)-4-((6-((1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-乙基-1-(2-氟-3-甲基苄基)哌啶-4-羧酸
155.	4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(2-氟苄基)哌啶-4-羧酸
156.	(2R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(2-氟苄基)-2-甲基哌啶

[0228]

	-4-羧酸
157.	(2R)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(2-氟苄基)哌啶-4-羧酸
158.	1-(2,6-二氯苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
159.	(2R)-1-(2,6-二氯苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
160.	(2R)-1-(2,6-二氯苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
161.	1-(2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
162.	(2R)-1-(2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
163.	(2R)-1-(2,6-二氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
164.	1-(3-氯-2-氟-4-甲基苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
165.	(2R)-1-(3-氯-2-氟-4-甲基苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
166.	(2R)-1-(3-氯-2-氟-4-甲基苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
167.	1-(2-(3-氯-2-氟苄基)丙烷-2-基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
168.	(2R,4R)-1-(2-(3-氯-2-氟苄基)丙烷-2-基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
169.	(2R,4R)-1-(2-(3-氯-2-氟苄基)丙烷-2-基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
170.	1-(1-(3-氯-2-氟苄基)环丙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
171.	(2R,4R)-1-(1-(3-氯-2-氟苄基)环丙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
172.	1-(3-(3-氯-2-氟苄基)氧杂环丁烷-3-基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸

[0229]

173.	(2R,4R)-1-(3-(3-氯-2-氟苄基)氧杂环丁烷-3-基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
174.	(2R,4R)-1-(3-(3-氯-2-氟苄基)氧杂环丁烷-3-基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
175.	1-(1-(3-氯-2-氟苄基)环丁基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
176.	(2R,4R)-1-(1-(3-氯-2-氟苄基)环丁基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
177.	(2R,4R)-1-(1-(3-氯-2-氟苄基)环丁基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
178.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
179.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
180.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
181.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
182.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-羟基杂氮环丁烷-1-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
183.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-(3-羟基杂氮环丁烷-1-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
184.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-羟基杂氮环丁烷-1-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
185.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
186.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
187.	(2R,4R)-4-((4-(杂氮环丁烷-3-基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
188.	4-((4-(杂氮环丁烷-3-基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-羧酸

[0230]

189.	(2R,4R)-4-((4-(杂氮环丁烷-3-基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基哌啶-4-羧酸
190.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(1-甲基杂氮环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
191.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(1-甲基杂氮环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
192.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(1-甲基杂氮环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
193.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
194.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((4-乙基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
195.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-异丙基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
196.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-异丙基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
197.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-环丙基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
198.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-环丙基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-羧酸
199.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
200.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
201.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-苯基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
202.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-苯基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
203.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-苯基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
204.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-羟基环丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸

[0231]

205.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-羟基环丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
206.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-(1-羟基环丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
207.	(2R,4R)-4-((4-(杂氮环丁烷-1-基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基哌啶-4-羧酸
208.	4-((4-(杂氮环丁烷-1-基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-羧酸
209.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(二氟甲基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-羧酸
210.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(二氟甲基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
211.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
212.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
213.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
214.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-(1-羟基环丁基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
215.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-羟基环丁基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
216.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-羟基环丁基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
217.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-环丁基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-羧酸
218.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-环丁基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
219.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-环丁基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
220.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氟基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-羧酸

[0232]

221.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氟基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
222.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
223.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-羧酸
224.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氯-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-羧酸
225.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
226.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
227.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氯-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
228.	(2S)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
229.	1-(1-(3-氯-2-氟苄基)乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
230.	1-(二氟(2-(三氟甲基)苯基)甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
231.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟-6-甲基苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
232.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟-4-甲基苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
233.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-羟基杂氮环丁烷-1-基)-6-((5-甲基噁唑-2-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
234.	(2R,4R)-1-((4,5-二氯噁吩-2-基)甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
235.	(2R,4R)-1-((4,5-二甲基噁吩-2-基)甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
236.	(3R,4S)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-3-甲基哌啶-4-羧酸
237.	(2R,4R)-1-((3-氯-2-氟苄基)二氟甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-

[0233]

	基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
238.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-3-甲基哌啶-4-羧酸
239.	(3S,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-3-甲基哌啶-4-羧酸
240.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-氟环丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
241.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
242.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-异丙氧基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
243.	(2R,4R)-1-(((3-氯-2-氟苄基)磺酰基)甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
244.	1-(1-(3,5-二氯苄基)环丙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
245.	1-(3-(3,5-二氯苄基)氧杂环丁烷-3-基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
246.	(2R,4R)-1-(3-氯-4,5-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
247.	(2R,4R)-1-(2,3-二氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-羟基环丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
248.	(2R,4R)-1-(2,3-二氟苄基)-4-((3-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
249.	1-(2,3-二氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-羟基环丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
250.	1-(2,3-二氟苄基)-4-((3-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
251.	(2R,4R)-1-(2,3-二氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-(1-羟基环丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
252.	(2R,4R)-1-(2,3-二氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸

[0234]

253.	(2R,4R)-1-(2,3-二氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
254.	(2R,4R)-1-(2,3-二氯苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
255.	(2R,4R)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-(1-羟基环丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
256.	(2R,4R)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
257.	(2R,4R)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
258.	1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-羟基环丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
259.	1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
260.	(2R,4R)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-羟基环丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
261.	(2R,4R)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
262.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-乙基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
263.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-乙基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
264.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((6-乙基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
265.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-甲基-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
266.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-甲基-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
267.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((5-氟-6-甲基-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
268.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-异丙基-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸

[0235]

269.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-异丙基-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
270.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((5-氟-6-异丙基-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
271.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-环丙基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
272.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-环丙基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
273.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-环丙基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-羧酸
274.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-(2-羟基丙烷-2-基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
275.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-(2-羟基丙烷-2-基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
276.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((5-氟-6-(2-羟基丙烷-2-基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
277.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-6-苯基嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
278.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-6-苯基嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
279.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-6-苯基嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
280.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-(1-羟基环丙基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
281.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-(1-羟基环丙基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
282.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((5-氟-6-(1-羟基环丙基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
283.	(2R,4R)-4-((6-(杂氮环丁烷-1-基)-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基哌啶-4-羧酸
284.	4-((6-(杂氮环丁烷-1-基)-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-羧酸

[0236]

285.	(2R,4R)-4-((6-(杂氮环丁烷-1-基)-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
286.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-(二氟甲基)-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-羧酸
287.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-(二氟甲基)-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
288.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-(二氟甲基)-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
289.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
290.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
291.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
292.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((5-氟-6-(1-羟基环丁基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
293.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-(1-羟基环丁基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
294.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-(1-羟基环丁基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
295.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-环丁基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-羧酸
296.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-环丁基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
297.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-环丁基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
298.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氟基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-羧酸
299.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氟基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
300.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氟基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[0237]

301.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
302.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
303.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((5-氟-6-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
304.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-6-(氧杂环丁烷-3-基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
305.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-6-(氧杂环丁烷-3-基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
306.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-6-(氧杂环丁烷-3-基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
307.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡嗪-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
308.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((5-甲基-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
309.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氟-3-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-5-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
310.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡嗪-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
311.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
312.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((6-氟-3-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-5-基)甲基)哌啶-4-羧酸
313.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡嗪-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
314.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
315.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氟-3-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-5-基)甲基)哌啶-4-羧酸
316.	(2R)-1-(((3-氯-2-氟苄基)磺酰基)甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
317.	(2R)-1-((1-(3-氯-2-氟苄基)环丙基)甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[0238]

318.	(2R)-1-((1-(3-氯-2-氟苄基)环丁基)甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
319.	(2R)-1-((3-(3-氯-2-氟苄基)氧杂环丁烷-3-基)甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
320.	(2R)-1-(1-(3-氯-2-氟苄基)环丙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
321.	(2R)-1-(1-(3-氯-2-氟苄基)环丁基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
322.	(2R)-1-(3-(3-氯-2-氟苄基)氧杂环丁烷-3-基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
323.	(2R)-1-(2-(3-氯-2-氟苄基)-2,2-二氟乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
324.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(甲基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
325.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-异丙氧基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
326.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-氟环丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
327.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(2-羟基乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
328.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
329.	(2R,4R)-1-(2,3-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
330.	(2R,4R)-1-(2,3-二氯苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
331.	(2R,4R)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
332.	(2R,4R)-1-(2,4-二氯苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
333.	(2R,4R)-1-(2-(3-氯-2-氟苄基)-2,2-二氟乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[0239]

334.	(2R,4R)-1-((1-(3-氯-2-氟苄基)环丙基)甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
335.	(2R,4R)-1-((1-(3-氯-2-氟苄基)环丁基)甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
336.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(2-氟-1,3-二羟基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
337.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
338.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-吗啉基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
339.	(2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-((2-(三氟甲基)苄基)磺酰基)哌啶-4-羧酸
340.	(2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(1-甲基杂氮环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-((2-(三氟甲基)苄基)磺酰基)哌啶-4-羧酸
341.	(2R,4R)-4-((4-(杂氮环丁烷-1-基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-((2-(三氟甲基)苄基)磺酰基)哌啶-4-羧酸
342.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
343.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
344.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
345.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(三氟甲氧基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
346.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(三氟甲氧基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
347.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-(三氟甲基)吡嗪-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
348.	1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((4-乙基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
349.	4-((4-乙酰基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)哌啶-4-羧酸

[0240]

350.	(2R,4R)-4-((4-乙酰基-3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
351.	(2R,4R)-4-((4-乙酰基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
352.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3'-氟-3-甲基-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
353.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
354.	(2R,4R)-4-((4-乙酰基-3-氯-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
355.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)甲基)哌啶-4-羧酸
356.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((3-甲基-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)甲基)哌啶-4-羧酸
357.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
358.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((3'-甲基-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)甲基)哌啶-4-羧酸
359.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,3'-二甲基-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
360.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
361.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3'-氯-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
362.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3'-氯-3-甲基-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
363.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氯-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
364.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-(2,6-二氟-3-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苄基)哌啶-4-羧酸
365.	(2R,4R)-4-((4-乙酰基-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[0241]

366.	(2R,4R)-4-((4-乙酰基-3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氟-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
367.	(2R,4R)-1-(3-氟-2-氟苄基)-4-((4-(1,1-二氟乙基)-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
368.	(2R,4R)-1-(3-氟-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
369.	(2R,4R)-1-(3-氟-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-4-(1-氟乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
370.	(2R,4R)-1-(3-氟-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(甲基磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
371.	(2R,4R)-1-(3-氟-2-氟苄基)-4-((4-(1,1-二氟乙基)-3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
372.	(2R,4R)-1-(3-氟-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
373.	(2R,4R)-1-(3-氟-2-氟苄基)-4-((5-氟-3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
374.	(2R,4R)-1-(3-氟-2-氟苄基)-4-((4-乙基-5-氟-3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
375.	(2R,4R)-1-(3-氟-2-氟苄基)-4-((4-氟-3-甲基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
376.	(2R,4R)-1-(3-氟-2-氟苄基)-4-((5-氟-3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-丙酰基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
377.	(2R,4R)-4-((4-乙酰基-3-甲基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氟-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
378.	(2R,4R)-1-(3-氟-2-氟苄基)-4-((4-乙基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
379.	(2R,4R)-1-(3-氟-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-丙酰基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
380.	(2R,4R)-1-(3-氟-2-氟苄基)-4-((4-乙基-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
381.	(2R,4R)-1-(3-氟-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-丙酰基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[0242]

382.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-甲基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
383.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-甲基-5-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
384.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-5-氟-3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
385.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-3-甲基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
386.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-甲基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-丙酰基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
387.	4-((4-乙酰基-3-甲基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-羧酸
388.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
389.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
390.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
391.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-丙酰基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
392.	4-((4-乙酰基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-羧酸
393.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
394.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
395.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
396.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-丙酰基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
397.	4-((4-乙酰基-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-羧酸
398.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸

[0243]

	哌啶-4-羧酸
399.	4-((4-乙酰基-3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-羧酸
400.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(1,1-二氟乙基)-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
401.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
402.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-4-(1-氟乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
403.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(甲基磺酰基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
404.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(1,1-二氟乙基)-3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
405.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
406.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
407.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,4,5-三甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
408.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
409.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
410.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-丙酰基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
411.	4-((4-乙酰基-3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-羧酸
412.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
413.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
414.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌

[0244]

	啉-4-羧酸
415.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
416.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-丙酰基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
417.	4-((4-乙酰基-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-羧酸
418.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
419.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
420.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
421.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-丙酰基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
422.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
423.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((3,4,5-三甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
424.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
425.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
426.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-丙酰基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
427.	(2R,4R)-4-((4-乙酰基-3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
428.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
429.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
430.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-

[0245]

	基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
431.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
432.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-丙酰基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
433.	(2R,4R)-4-((4-乙酰基-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
434.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
435.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
436.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-丙酰基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
437.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-4-((R)-1-氟乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
438.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-4-((S)-1-氟乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
439.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(1,1-二氟乙基)-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
440.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
441.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5'-氟-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
442.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
443.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5'-氟-3-甲基-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
444.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5'-氟-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[3,4'-联吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
445.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-哒嗪-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
446.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(恶唑-2-基)吡啶

[0246]

	-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
447.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
448.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
449.	6-(((2R,4R)-4-羧基-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-3-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)异烟酸
450.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(二甲基氨基甲酰)-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
451.	(2R,4R)-4-((4-(杂氮环丁烷c-1-羧基)-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
452.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-吗啉-4-羧基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
453.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-羧基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
454.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-5-氟-3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
455.	(2R,4R)-4-((4-乙酰基-5-氟-3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
456.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-4-异丁酰-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
457.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-新戊酰吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
458.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3'-氟-5'-甲基-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
459.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
460.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(恶唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
461.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-4-异丁酰-3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
462.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-新戊酰吡

[0247]

	啉-2-基)甲基)-2-甲基哌啉-4-羧酸
463.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-异丁酰-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啉-2-基)甲基)-2-甲基哌啉-4-羧酸
464.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-新戊酰吡啉-2-基)甲基)-2-甲基哌啉-4-羧酸
465.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-4-((R)-1-氟乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啉-2-基)甲基)-2-甲基哌啉-4-羧酸
466.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-4-((S)-1-氟乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啉-2-基)甲基)-2-甲基哌啉-4-羧酸
467.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3',5'-二氟-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[2,4'-联吡啉]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啉-4-羧酸
468.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(噻啉-2-基)吡啉-2-基)甲基)-2-甲基哌啉-4-羧酸
469.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3',5'-二氟-3-甲基-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[2,4'-联吡啉]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啉-4-羧酸
470.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3',5'-二氟-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[3,4'-联吡啉]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啉-4-羧酸
471.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-吡嗪-3-基)吡啉-2-基)甲基)-2-甲基哌啉-4-羧酸
472.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(恶唑-2-基)吡啉-2-基)甲基)-2-甲基哌啉-4-羧酸
473.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(噻唑-2-基)吡啉-2-基)甲基)-2-甲基哌啉-4-羧酸
474.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啉-2-基)甲基)-2-甲基哌啉-4-羧酸
475.	2-(((2R,4R)-4-羧基-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啉-4-基)甲基)-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)异烟酸
476.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(二甲基氨基甲酰)-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啉-2-基)甲基)-2-甲基哌啉-4-羧酸
477.	(2R,4R)-4-((4-(杂氮环丁烷-1-羰基)-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啉-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啉-4-羧酸
478.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-吗啉-4-羰基)

[0248]

	吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
479.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-羧基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
480.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-4-异丁酰-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
481.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-新戊酰吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
482.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-((R)-1-氟乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
483.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-((S)-1-氟乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
484.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3'-氟-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[3,4'-联吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
485.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-哒嗪-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
486.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-恶唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
487.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-噻唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
488.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
489.	(2R,4R)-4-((4-(杂氮环丁烷-1-羧基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
490.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-新戊酰吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
491.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(1,1-二氟乙基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
492.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,4-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
493.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-羟基-6-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
494.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(2,2,2-三氟乙酰

		基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
[0249]	495.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(氧杂环丁烷-3-羰基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
	496.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-(2-氟-5-((5-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

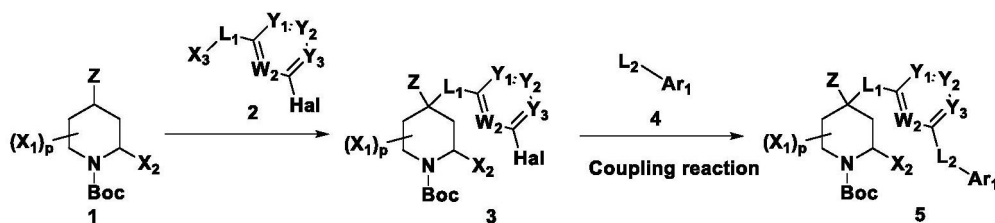
[0250] 制备方法

[0251] 使用下面所描述的方法或本领域技术人员所理解的有关方法的变型,本发明的化合物可以用有机合成技术领域技术人员所熟知的多种方法制备。本文中引用的参考文献在此通过引用全部并入本文。

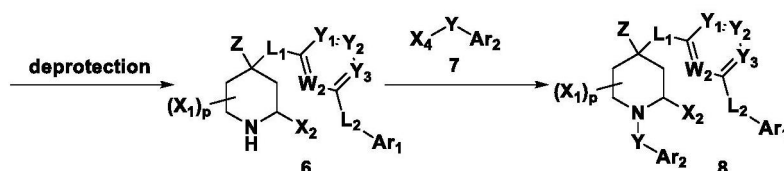
[0252] 下文所述的合成方法旨在作为本发明的例证,而不是将本发明的主题和所要求保护的化合物的范围限于这些实施例。如未描述起始化合物的制备,则可从商业上获得该化合物,或可按照本文描述的已知化合物或方法进行类似的制备。本文所述任何一种通式化合物均可参照下列方案所示的方法合成。如本文所示,最终化合物是一种产物,其结构与本文任一结构通式所描述的结构式相同。可以理解的是,通式中的任一化合物均可以通过适当选择具有合适替代的试剂而制备。溶剂、温度、压力和其他反应条件可以很容易地由本领域技术人员进行选择。保护基根据有机合成的标准方法进行操作(T.W.Green和P.G.M.Wuts (1999)《有机合成中的保护基》,第3版,John Wiley&Sons)。这些基团在化合物合成的特定阶段被去除,使用的方法对本领域技术人员而言是显而易见的。

[0253] 为了便于说明,合成路线1、2和3给出了制备本文所述化合物的一般合成方法。关于各反应步骤的更详细的描述,参见下述的实施例。本领域技术人员理解,可以使用其他的合成途径来合成化合物。此外,根据本发明,以下述方法制得的许多化合物可使用本领域技术人员熟知的常规化学法进行进一步修饰。

[0254] 合成路线1



[0255]

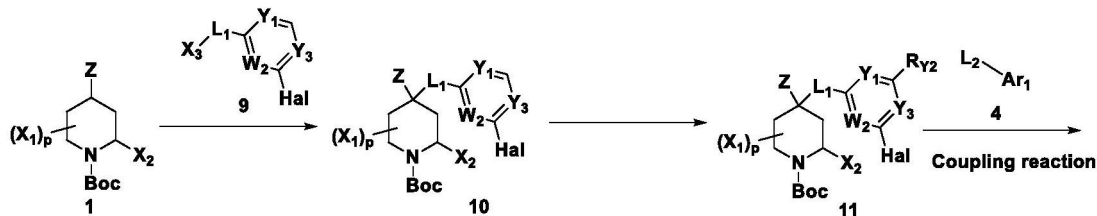


[0256] 合成路线1描述了本发明的一般合成路线,其中本文前述定义 L_1 , L_2 , Y , Y_1 , Y_2 , Y_3 , p , X_1 , X_2 , Ar_1 , Ar_2 和 Z 等基团或官能团,可以转化为期望的最终取代基。取代基 Hal 是卤化物, X_3 和 X_4 是一个离去基团,如卤化物或 OH ,它们可以很容易地转化为离去基团,比如三氟甲烷磺

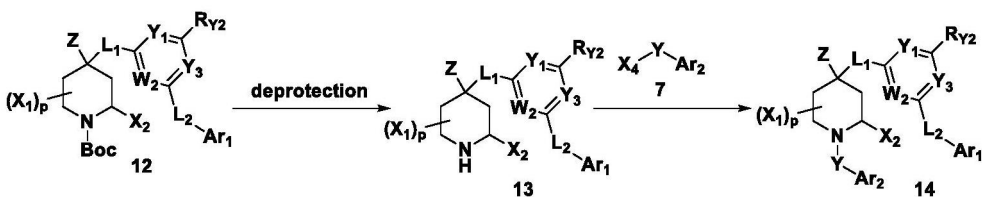
酸盐或甲苯磺酸盐。

[0257] 如合成路线1所示,1与芳香杂环卤化苄基2的亲核取代反应得到3。3和4经钯催化交叉偶联反应可以得到5。5经脱保护反应得到6。6与7的亲核取代或缩合反应可得到最终产物8。

[0258] 合成路线2



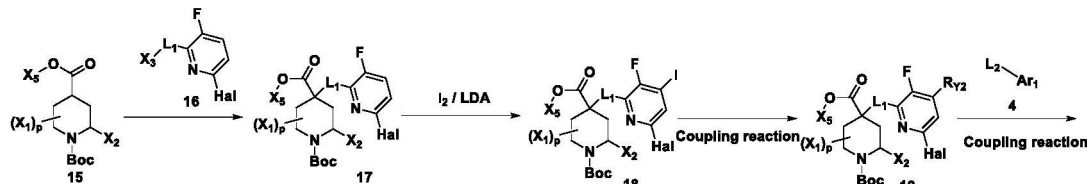
[0259]



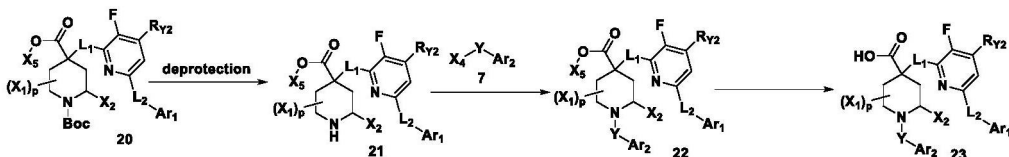
[0260] 合成路线2描述了本发明的一般合成路线,其中本文前述定义 $L_1, L_2, Y, Y_1, Y_2, Y_3, p, X_1, X_2, Ar_1, Ar_2$ 和Z等基团或官能团,可以转化为期望的最终取代基。取代基Hal是卤化物, X_3 和 X_4 是一个离去基团,如卤化物或OH,它们可以很容易地转化为离去基团,比如三氟甲烷磺酸盐或甲苯磺酸盐。

[0261] 如合成路线1所示,10与亲核试剂在碱性条件下反应生成11,碱性条件例如锂二异丙胺(LDA)、锂二(三甲基硅基)酰胺(HMDSL_i)等。其他步骤的合成方法如方案1所示。

[0262] 合成路线3



[0263]



[0264] 合成路线3描述了本发明的一般合成路线,其中本文前述定义 $L_1, L_2, Y, Y_1, Y_2, Y_3, p, X_1, X_2, Ar_1, Ar_2$ 和Z等基团或官能团,可以转化为期望的最终取代基。取代基Hal是卤化物, X_3 和 X_4 是一个离去基团,如卤化物或OH,它们可以很容易地转化为离去基团,比如三氟甲烷磺酸盐或甲苯磺酸盐。 X_5 为保护基团,如 C_1-C_4 低级烷基、PMB等。

[0265] 本发明通过下述实施例进行进一步说明,这些实施例可以合成和分离为自由碱或盐。

[0266] 另一方面,本发明还提供一种药物组合物,包含至少一种治疗有效量的本发明结

构式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)或者(VII)所示的通式化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的辅料。在所述的药物组合物中,结构式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)或者(VII)所示的所述化合物或其药学上可接受的盐与所述辅料的重量比为0.0001~10。

[0267] 本发明还提供至少一种上述结构式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)或者(VII)所示的通式化合物或其药学上可接受的盐,和/或上述的药物组合物用于制备药物的用途。

[0268] 在一些实施方式中,所述药物用于治疗或预防癌症或癌转移。

[0269] 在一些实施方式中,所述药物用作Aurora A选择抑制剂。

[0270] 在一些实施方式中,所述癌症选自一种或多种一下病症:小细胞肺癌、结直肠癌、胃癌、前列腺癌、乳腺癌、三阴性乳腺癌、宫颈癌、头颈癌、食道癌、卵巢癌、非小细胞肺癌、非霍奇金淋巴瘤以及组合。

[0271] 在一些优选的实施方式中,所述癌症选自小细胞肺癌、前列腺癌、三阴性乳腺癌、宫颈癌或头颈癌。

[0272] 本发明提供了至少一种上述结构式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)或者(VII)所示的通式化合物或其药学上可接受的盐,和/或上述的药物组合物用于治疗癌症或预防癌转移的用途。

[0273] 在一些实施方式中,所述癌症选自一种或多种以下病症:小细胞肺癌、结直肠癌、胃癌、前列腺癌、乳腺癌、三阴性乳腺癌、宫颈癌、头颈癌、食道癌、卵巢癌、非小细胞肺癌、非霍奇金淋巴瘤及其组合。

[0274] 在一些优选的实施方式中,所述癌症选自小细胞肺癌、前列腺癌、三阴性乳腺癌、宫颈癌或头颈癌。

[0275] 本发明提供了至少一种上述结构式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)或者(VII)所示的通式化合物或其药学上可接受的盐,和/或上述的药物组合物,其可用作Aurora A选择抑制剂。

[0276] 本发明提供了至少一种上述结构式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)或者(VII)所示的通式化合物或其药学上可接受的盐,和/或上述的药物组合物,其可作为药物使用。

[0277] 本发明进一步提供了一种治疗患有Aurora A活性介导的疾病患者的方法,所述方法包括向需要这种治疗的患者施用有效治疗剂量的至少一种上述结构式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)或者(VII)所示的通式化合物或其药学上可接受的盐,和/或上述的药物组合物。

[0278] 在一些实施方式中,所述由Aurora A活性介导的疾病是癌症。

[0279] 在一些实施方式中,所述由Aurora A活性介导的疾病是小细胞肺癌、结直肠癌、胃癌、前列腺癌、乳腺癌、三阴性乳腺癌、宫颈癌、头颈癌、食道癌、卵巢癌、非小细胞肺癌、非霍奇金淋巴瘤或其上述疾病的任意组合。

[0280] 在一些实施方式中,所述癌症选自小细胞肺癌、前列腺癌、三阴性乳腺癌、宫颈癌或头颈癌。

[0281] 本发明还提供了一种治疗哺乳动物癌症的方法,所述方法包括向需要这种治疗的哺乳动物施用有效治疗剂量的至少一种上述结构式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)或者(VII)所示的通式化合物或其药学上可接受的盐,和/或上述的药物组合物;所述癌症选自

小细胞肺癌、结直肠癌、胃癌、前列腺癌、乳腺癌、三阴性乳腺癌、宫颈癌、头颈癌、食道癌、卵巢癌、非小细胞肺癌或非霍奇金淋巴瘤。

[0282] 除非另有说明,术语“卤素”本发明中是指氟、氯、溴或者碘。优选的,卤素包括氟、氯和溴。术语“卤代C₁₋₆烷基”、“卤代C₂₋₆烯基”、“卤代C₂₋₆炔基”和“卤代C₁₋₆烷氧基”是指其中一个或多个(尤其是1,2或者3个)氢原子被卤素原子取代,特别是氟或氯原子。在一些实施方案中,优选氟代C₁₋₆烷基、氟代C₂₋₆烯基、氟代C₂₋₆炔基和氟代C₁₋₆烷氧基,特别是氟代C₁₋₃烷基,例如CF₃、CHF₂、CH₂F、CH₂CH₂F、CH₂CHF₂、CH₂CF₃;氟代C₁₋₃烷氧基,例如OCF₃、OCHF₂、OCH₂F、OCH₂CH₂F、OCH₂CHF₂或者OCH₂CF₃;特别是指CF₃、OCF₃和OCHF₂。

[0283] 除非另有说明,本发明中的烷基包括具有直链、支链或环状部分的饱和一价烃基。例如,烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丁基、正戊基、3-(2-甲基)丁基、2-戊基、2-甲基丁基、新戊基、环戊基、正己基、2-己基、2-甲基戊基和环己基。类似地,本发明中C₁₋₈烷基的定义为以直链或支链排列的具有1、2、3、4、5、6、7或8个碳原子的基团。

[0284] 亚烷基是指通过从上述定义的烷基中除去氢原子而获得的双官能基团。例如,亚甲基(即-CH₂-),亚乙基(即-CH₂-CH₂-或-CH(CH₃)-)和亚丙基(即-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(-CH₂-CH₃)-或-CH₂-CH(CH₃)-)。

[0285] 烯基和炔基基团包括直链,支链或环状的烯烃和炔烃。同样地,“C₂₋₈烯基”和“C₂₋₈炔基”是指具有2、3、4、5、6、7或8个碳原子的线性或分支排列的烯基或炔基。

[0286] 烷氧基是由上述描述的直链、支链或环状烷基形成的氧醚。

[0287] 除非另有说明,本文所用的术语“芳基”是指含有碳环原子的未取代或取代的单环或多环芳族烃。优选的芳基是单环或双环的6-10元芳族环系。苯基和萘基是优选的芳基。最优选的芳基是苯基。

[0288] 除非另有说明,否则本文所用的术语“杂环”或“杂环基”是指含有一个或多个杂原子的未取代和取代的单环或多环非芳族,部分不饱和或完全饱和的环体系。优选的杂原子包括N,O和S,包括N-氧化物,硫氧化物和二氧化物。优选该环为三至八元并且完全饱和或具有一个或多个不饱和度。本定义中包括多个取代度,优选一个,两个或三个取代度。

[0289] 这样的杂环基的实例包括但不限于氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氧代哌嗪基、氧代哌啶基、氧代氮杂环庚基、氮杂环庚基、四氢呋喃基、二氧戊环基、四氢咪唑基、四氢噻唑基、四氢噁唑基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砷、恶二唑或氧氮杂基。

[0290] 除非另有说明,否则本文所用的术语“杂芳基”本身或作为另一个取代基的一部分是指含有碳和至少一个杂原子的芳族环系。杂芳基可以是单环或多环的,取代或未取代的。单环杂芳基可以在环中具有1至4个杂原子,而多环杂芳基可以含有1至10个杂原子。多环杂芳基环可以含有稠合的螺环或桥环,例如,环杂芳基是多环杂芳基。双环杂芳基环可含有8至12个成员原子。单环杂芳基环可含有5至8个成员原子(碳数和杂原子)。杂芳基的实例包括但不限于噻吩基、呋喃基、咪唑基、异恶唑基、恶唑基、吡唑基、吡咯基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、吡啶基、氮杂吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并异噻唑基、苯并噻唑基、苯并吡唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基腺嘌呤基、喹啉基或异喹啉基。

[0291] 除非另有说明,本文所用的术语“环烷基”本身或作为另一个取代基的一部分是指取代或未取代的单环,二环或多环非芳族饱和或部分未取代的烃基,其任选地包括亚烷基连接基,通过其环烷基可以被连接。示例性的“环烷基”基团包括但不限于环丙基,环丁基,环戊基,环己基等。

[0292] 术语“羰基”、“ $-C=O$ ”、“ $C=O$ ”、“ $-CO$ ”、“ $-C(O)$ ”及“ CO ”是指基团 .

[0293] 术语“氧代”是指基团 $=O$ 。

[0294] 每当术语“烷基”或“芳基”或其前缀词根中的任一个出现在取代基(例如芳烷基或二烷基氨基)的名称中时,除非另有说明,其本身或作为另一取代基的一部分,应解释为包括上面给出的“烷基”和“芳基”的限制。所指定的碳原子数(例如, C_{1-6})应独立地指烷基部分中的碳原子数或其中烷基作为其前缀根的较大取代基的烷基部分中的碳原子数。

[0295] “取代的”是指一个基团中的一个或多个(优选1-6个,更优选的1-3个)氢原子分别被相同的或不同的取代基所取代。具有代表性的取代基包括,但不限于, X 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-20} 环烷基、 $-OR_{13}$ 、 SR_{13} 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-C(S)R_{13}$ 、 $=NR_{13}$ 、 $-C(O)OR_{13}$ 、 $-C(S)OR_{13}$ 、 $-NR_{13}R_{14}$ 、 $-C(O)NR_{13}R_{14}$ 、氰基、硝基、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-OS(O)_2OR_{13}$ 、 $-OS(O)_2R_{13}$ 或 $-OP(O)(OR_{13})(OR_{14})$; 其中任一个 X 是一个独立的卤素(F 、 Cl 、 Br 或 I), R_{13} 和 R_{14} 独立地选自氢、低级烷基或低级卤代烷基。优选的取代基是: $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、三氟甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、 $-SCH_3$ 、 $-SC_2H_5$ 、甲氧基、 $-C(OCH_3)$ 、氰基、硝基、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、氨基、二甲氨基、甲硫基、磺酰基或乙酰基。特别优选的取代基是 $-F$ 、 $-Cl$ 或 $-Br$ 。

[0296] 本文所述的化合物,例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)或者(VII)的某些化合物可以含有 R 或 S 构型的不对称取代的碳原子(或手性中心)。本发明包括外消旋混合物,相对和绝对立体异构体,以及相对和绝对立体异构体的混合物。

[0297] 本文所述的化合物,当以化学名称或绘制的结构式特别指定为 R -或 S -异构体时,应分别理解为主要构型为 R -异构体或 S -异构体。例如,在本文所述的任何实施方案中,这种 R -或 S -指定的异构体可以基本上不含(如通过手性HPLC确定的小于5%,小于1%或不可检测的)各个手性中心的另一个异构体。 R -或 S -异构体可以通过本申请中例举的方法制备,例如通过在合成过程中使用手性助剂如 R -或 S -叔丁基亚磺酰胺。本文制备优势构型 R -或 S -异构体的其他方法包括但不限于立体异构体混合物(例如外消旋混合物)的手性HPLC纯化。使用HPLC分离立体异构体(例如对映异构体和/或非对映异构体)的一般方法是本领域已知的。

[0298] 本文所述的化合物可以以同位素标记或富集的形式存在,其含有一个或多个原子质量或质量数不同于自然界中最为丰富的原子质量或质量数的原子。同位素可以是放射性或非放射性同位素。诸如氢、碳、磷、硫、氟、氯和碘等原子的同位素包括但不限于 $2H$ 、 $3H$ 、 $13C$ 、 $14C$ 、 $15N$ 、 $18O$ 、 $32P$ 、 $35S$ 、 $18F$ 、 $36Cl$ 和 $125I$ 。含有这些和/或其他原子的其他同位素的化合物在本发明的范围内。在一些实施方案中,本文所述的任何化合物的一个或多个氢原子可以被氘取代以提供相应的经过标记或富集的化合物。

[0299] 如本文所用,术语“受试者”(在本发明中可选地称为“患者”)是指已经成为治疗,观察或实验对象的动物,优选哺乳动物,最优选人。

[0300] 除非另有说明,否则本文使用的术语“环系”(亦可能称之为“环系统”)包括但不限

于碳环,杂环,杂芳环等,也可以仅包括杂环和/或杂芳环,并且和具体包括根据上下文需要确定哪些环,但无论如何,“环系”不包括基于 C_{1-6} 烷基或 C_{1-3} 烷基基团的环烷基,并且不包括基于 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-3} 烷氧基。

[0301] 通式I、II、III、IV、V、VI或VII的化合物可具有不同的异构形式。例如,任何不对称碳原子可以存在于(R)-、(S)-或(R,S)-构型中,优选以(R)-或(S)-构型存在。双键或尤其是环上的取代基可以以顺式(=Z-)或反式(=E-)形式存在。因此这些化合物可以作为异构体的混合物或优选以纯异构体存在,优选以纯非对映异构体或纯对映异构体存在。

[0302] 当使用复数形式(例如化合物,盐)时,其包括单数(例如单一化合物,单盐)。“化合物”不排除(例如在药物制剂中)存在多于一种通式I、II、III或IV化合物(或其盐),“a”仅代表不定冠词。因此“A”可以优选地被理解为“一个或多个”,不应被理解为“一个”

[0303] 本发明中,术语“组合物”是指包括含有特定量的特定成分的产品,也包括任何直接或间接由特定量的特定成分的组合而成的任何产品。因此,以本发明化合物作为活性成分的药物组合物以及制备本发明化合物的方法也是本发明的一部分。此外,本发明化合物的一些结晶形式可以以多晶型物的形式存在,并且包括在本发明中。此外,一些化合物可以与水(即水合物)或普通有机溶剂形成溶剂化物,并且这样的溶剂化物也包括在本发明的范围内。

[0304] 本发明的化合物也可以以药学上可接受的盐的形式存在。为了用于药物,本发明化合物的盐指无毒的“药学上可接受的盐”。药学上可接受的盐包括药学上可接受的酸性/阴离子或碱性/阳离子盐。药学上可接受的酸性/阴离子盐通常采取其中碱性氮被无机酸或有机酸质子化的形式,代表性的有机酸或无机酸包括但不限于盐酸、氢溴酸、氢碘酸、高氯酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、羟基乙磺酸、草酸、双羟萘酸、2-萘磺酸、对甲苯磺酸、环己烷氨基磺酸、水杨酸、糖精或三氟乙酸。药学上可接受的碱性/阳离子盐包括但不限于铝、钙、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、锂、镁、钾、钠和锌。

[0305] 本发明化合物的前体药物也包括在本发明的保护范围内。通常情况下,这样的前体药物是本发明化合物的功能性衍生物,其易于在体内转化成所需的化合物。因此,在本发明的治疗方法中,术语“给药”(administering)将包括用具体公开的本发明所述的化合物,也包括用可能未具体公开的化合物,但是这些化合物在给予患者后可在体内转化为特定的化合物,用于治疗的各种病症或不适。选择和制备合适的前体药物的常规方法多有描述,例如1985年出版的由H. Bundgaard和Elsevier编著的《前体药物设计》等。

[0306] 本发明中,特定位置的任何取代基或变量的定义与该分子中其他位置的该取代基或变量的定义无关。应当理解,本发明化合物上的取代基和取代形式可以由本领域普通技术人员选择,以提供化学稳定的并且可以通过本领域已知的技术及本文提出的那些方法容易合成的化合物。

[0307] 本发明包括的所述化合物可以含有一个或多个不对称中心及因此可能产生的非对映异构体和旋光异构体。本发明包括所有那些可能的非对映异构体以及它们的外消旋混合物,它们的基本上纯的可拆分的对映异构体,所有可能的几何异构体及其药学上可接受的盐。

[0308] 以上式I、II、III、IV、V、VI或VII未表示出在特定位置上确定的立体化学。本发明

包括式I、II、III、IV、V、VI或VII的所有立体异构体及其药学上可接受的盐。此外,还包括立体异构体的混合物以及分离的明确的立体异构体。在用于制备这些化合物的合成方法过程中,或在使用本领域技术人员已知的外消旋化或差向异构化方法的过程中,这些方法的产物可以是立体异构体的混合物。

[0309] 除非特别说明外,当式I、II、III、IV、V、VI或VII化合物存在互变异构体时,本发明包括任何可能的互变异构体和其药学上可接受的盐,以及它们的混合物。

[0310] 当式I、II、III、IV、V、VI或VII的化合物及其药学上可接受的盐存在溶剂合物的形式或多晶型的形式时,本发明包括任何可能的溶剂合物和多晶型形式。形成溶剂化物的溶剂的种类不作特别限制,只要溶剂在药理学上可接受即可。例如,可以使用水、乙醇、丙醇、丙酮等。

[0311] 术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒的碱或酸制备的盐。当本发明化合物是酸性的时,其相应的盐可以方便地由药学上可接受的无毒的碱(包括无机碱和有机碱)制备。当本发明化合物是碱性的时,其相应的盐可以方便地由药学上可接受的无毒的酸(包括无机酸和有机酸)制备。由于式I、II、III、IV、V、VI或VII的化合物供制药使用,因此它们优选以基本上纯的形式提供,例如至少60%纯,更适合至少75%纯,特别是至少98%纯(%以重量为基准)。

[0312] 本发明的药物组合物包含作为活性成分的由式I、II、III、IV、V、VI或VII(或其药学上可接受的盐)表示的化合物,药学上可接受的载体和任选的其它治疗成分或佐剂。尽管在任何给定情况下最合适的途径取决于具体的主体及其病症(该活性成分被施用于该病症)的性质和严重程度,但该组合物包括适合于口服、直肠、局部和肠胃外(包括皮下、肌内和静脉内)给药的组合物。药物组合物可以方便地以单位剂量形式存在并且可以通过药学领域中公知的任何方法制备。

[0313] 实践中,根据常规药学混合技术,本发明作为活性成分的式I、II、III、IV、V、VI或VII表示的化合物或其前药或代谢物或其药学上可接受的盐可以与药物载体在紧密混合(intimate admixture)中结合。取决于给药所需的制剂形式,例如口服或肠胃外(包括静脉内),载体可以采取多种形式。因此,本发明的药物组合物可以作为适合于口服给药的独立的单位提供,例如各自含有预定量活性成分的胶囊、扁囊剂(cachets)或片剂。此外,所述组合物可以以粉末、颗粒、溶液、水性液体中的悬浮液、非水性液体、水包油乳液或油包水液体乳剂的形式存在。除了上述常用剂型外,式I、II、III、IV、V、VI或VII表示的化合物或其药学上可接受的盐还可以通过控释装置和/或递送装置给药。该组合物可以通过任何药学方法制备。通常,这些方法包括使活性成分与包含一种或多种必需成分的载体结合的步骤。通常,所述组合物通过将活性成分与液体载体或细碎的固体载体或它们两者均匀且紧密地混合(uniformly and intimately admixing)来制备。然后可以将产品方便地塑造成所需的形式。

[0314] 因此,本发明的药物组合物可以包括药学上可接受的载体和式I、II、III或IV的化合物或药学上可接受的盐。式I、II、III、IV、V、VI或VII的化合物或其药学上可接受的盐还可以与一种或多种其他治疗活性化合物联合包含在药物组合物中。

[0315] 所用的药物载体例如可以是固体、液体或气体。固体载体的实例包括乳糖、石膏粉(terra alba)、蔗糖、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁和硬脂酸。液体载体的实

例是糖浆、花生油、橄榄油和水。气体载体的例子包括二氧化碳和氮气。在制备用于口服剂型的组合物时,可以使用任何方便的药物介质。例如,可以使用水、乙二醇、油、醇、调味剂、防腐剂、着色剂等来形成口服液体制剂(例如混悬剂、酏剂(elixirs)和溶液);而载体如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等可用于形成口服固体制剂(如粉剂、胶囊剂和片剂)。由于易于给药,所以片剂和胶囊剂是优选的口服剂量单位,由此使用固体药物载体。任选地,片剂可以通过标准水性或非水性技术进行包衣。

[0316] 含有本发明组合物的片剂可以通过压制或模塑来制备,任选地与一种或多种辅助成分或助剂一起制备。压制片剂可以通过在合适的机器中压制如粉末或颗粒的自由流动形式的活性成分来制备,任选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、表面活性剂或分散剂混合来制备。模塑片剂可以通过在合适的机器中模塑用惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物来制备。每片优选含有约0.05mg至约5g的所述活性成分,每个扁囊剂或胶囊优选含有约0.05mg至约5g的所述活性成分。例如,意图用于对人口服给药的制剂可以含有约0.5mg至约5g的活性剂,与合适和方便量的载体材料混合,所述载体材料可以在总组合物的约5至约95%之间变化。单位剂型通常含有约1mg至约2g之间的活性成分,典型地为25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg、或1000mg。

[0317] 适用于肠胃外给药的本发明药物组合物可以制备成活性化合物在水中的溶液或混悬液。合适的表面活性剂可以包含例如羟丙基纤维素。分散体也可以在甘油、液体聚乙二醇及其在油中的混合物中制备。此外,可以包含防腐剂以防止微生物的有害生长。

[0318] 适于注射使用的本发明药物组合物包括无菌水溶液或分散液。此外,所述组合物可以是用于临时制备这种无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末形式。在所有情况下,最终的注射剂必须是无菌的,并且必须是有效的液体,以便于注射。所述药物组合物在制造和储存条件下必须稳定;因此优选应该防止如细菌和真菌的微生物的污染作用。载体可以是含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)、植物油及其合适混合物的溶剂或分散介质。

[0319] 本发明的药物组合物可以是适合于局部使用的形式,例如气雾剂、乳膏剂、软膏剂、洗剂、扑粉(dusting powder)等。此外,所述组合物可以是适用于在透皮装置中使用的形式。利用本发明的式I、II、III、IV、V、VI或VII表示的化合物或其药学上可接受的盐,这些制剂可以通过常规处理方法来制备。例如,通过混合亲水性材料和水以及约5重量%至约10重量%的所述化合物来制备乳膏或软膏,以产生具有所需稠度的乳膏或软膏。

[0320] 本发明的药物组合物可以是适于直肠给药的形式及所述载体是固体。优选地,所述混合物形成单位剂量栓剂。合适的载体包括可可脂和本领域常用的其他材料。栓剂可以通过首先将所述组合物与软化或熔化的载体混合,然后在模具中冷却和成型而方便地形成。

[0321] 除了上述载体成分之外,上述药物制剂可以视情况包括一种或多种另外的载体成分,例如稀释剂、缓冲剂、调味剂、粘合剂、表面活性剂、增稠剂、润滑剂、防腐剂(包括抗氧化剂)等。此外,可以包含其他佐剂以使制剂与目标受体的血液等渗。含有式I、II、III、IV、V、VI或VII描述的化合物或其药学上可接受的盐的组合物也可以制备成粉末或液体浓缩物形式。

[0322] 一般而言,可采用每天约0.01mg/kg体重至约150mg/kg体重的剂量水平,或者可选

地约0.5mg至约7g每名患者每天的剂量水平治疗上述病症。例如,通过施用每天每千克体重的约0.01至50mg的化合物,或者每名患者每天约0.5mg至约3.5g的化合物,炎症、癌症、牛皮癣、变态反应/哮喘、免疫系统的疾病和病症、中枢神经系统(CNS)的疾病和病症可以被有效治疗。

[0323] 然而,应当理解的是对于任何特定患者的具体剂量水平将取决于各种因素,包括年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄速率、药物联合以及正在进行治疗的特定疾病的严重程度。

[0324] 从以下对发明的书面描述中,这些和其他方面将变得明白。

实施例

[0325] 以下实施例用以更好地理解本发明。除非另有明确说明,所有份数和百分比均以重量计,所有温度均为摄氏度。

[0326] 依据本文所提供的指导和本领域中已知的合成方法,可以以多种方式制备本发明所描述的化合物。下面合成方法的描述,需要了解的是,除非另有说明,反应条件包括溶剂的选择、反应气氛、反应温度、实验时间和检查程序,都可以选择作为该反应的条件标准。有机合成领域的技术人员知晓,分子各部分的功能应该与所用试剂和反应相容。对于本领域技术人员而言,与反应条件不相容的取代基是显而易见的,因此指出了替代方法。实施例的起始材料可以在市场上获得,也可以用标准方法从已知材料中制备。

[0327] 本文中提供的实施例有助于更全面地理解本发明。下述实施例用来说明制备和实施的本发明主题的示例。然而,本发明的范围不应被解释为限于这些实施例所公开的仅为说明性的具体实施例。

[0328] 缩略语:

[0329]

CCl ₄	四氯化碳
EtOAc	乙酸乙酯
ACN	乙腈
MeOH	甲醇
DCM	二氯甲烷
DIBAH	二异丁基氢化铝
EtOH	乙醇
NaBH ₄	硼氢化钠
NH ₄ Cl	氯化铵
THF	四氢呋喃
K ₃ PO ₄	磷酸钾
H ₂	氢
DIEA	N,N-二异丙基乙胺
Pd/C	钯碳催化剂
LDA	二异丙基氨基锂
CsF	氟化铯
K ₂ CO ₃	碳酸钾
XPhos	2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯
XPhos.Pd.G2	(2-二环己基磷基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)氯化钯(II)
Cs ₂ CO ₃	碳酸铯
HCl	盐酸
HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯
DAST	二乙胺基三氟化硫
SOCl ₂	氯化亚砷
DMAP	4-二甲氨基吡啶
HOBT	1-羟基苯并三唑
Pd ₂ (dba) ₃	三(二亚苄基丙酮)二钯(0)
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯

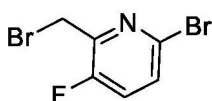
[0330]

ETCI	1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐
NCS	N-氯代丁二酰亚胺
AIBN	偶氮二异丁腈
NBS	N-溴代丁二酰亚胺
TFA	2,2,2-三氟乙酸
RT	室温
min	分钟
h	小时
INT	中间体
TLC	薄层色谱法
Prep - TLC	制备薄层色谱法
Prep - HPLC	制备高效液相色谱法

[0331] 中间体的合成:

[0332] 中间体A1:6-溴-2-(溴甲基)-3-氟吡啶

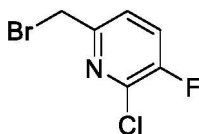
[0333]



[0334] 在氮气环境下,向6-溴-3-氟-2-甲基吡啶(20.17g,106.15mmol)的CCl₄(300mL)溶液中加入NBS(28.49g,160.07mmol)和过氧化苯甲酰(5.17g,21.34mmol),混合物在回流下搅拌过夜。反应完成后冷却至室温。向所得混合物中加入饱和的碳酸氢钠水溶液,加入EA萃取,有机相用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。粗品通过C18反相柱层析经ACN/H₂O洗脱纯化得到白色固体6-溴-2-(溴甲基)-3-氟吡啶(13.78g,Y=48%)。LCMS (ESI, m/z): 270 [M+H]⁺。

[0335] 中间体A2:2-(溴甲基)-6-氯-3-氟吡啶

[0336]

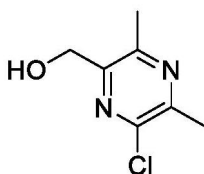


[0337] 在氮气环境下,向2-氯-3-氟-6-甲基吡啶(23.55g,161.787mmol)的ACN(400mL)溶液中加入NBS(43.06g,241.932mmol)和AIBN(14.10g,85.867mmol),混合物加热至80℃,搅拌过夜。反应完毕后,冷却至室温。向混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,用EA萃取,分液,有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/H₂O洗脱纯化得到黄色油状的2-(溴甲基)-6-氯-3-氟吡啶(18.72g,Y=52%)。LCMS (ESI, m/z): 224, 226 [M+H]⁺。

[0338] 中间体A3:2-(溴甲基)-6-氯-3,5-二甲基吡啶

[0339] 步骤1:(6-氯-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲醇

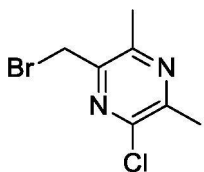
[0340]



[0341] 在氮气环境下,将6-氯-3,5-二甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(0.846g,3.941mmol)溶于无水THF,在 $-30^{\circ}\text{C}\sim-50^{\circ}\text{C}$ 下,缓慢加入DIBALH(3.9mL,3.900mmol) 1M的THF溶液。所得混合物自然升温至室温后,在 $0\sim10^{\circ}\text{C}$ 下,将反应液用饱和的氯化铵水溶液(20mL)淬灭。所得溶液用饱和食盐水稀释,并用50mL的EA萃取,分液。有机相用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。残余物通过硅胶色谱法经EA/己烷($0\sim30\%$)洗脱纯化得到白色固体702mg。LCMS (ESI, m/z): 173 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

[0342] 步骤2: 2-(溴甲基)-6-氯-3,5-二甲基吡嗪

[0343]

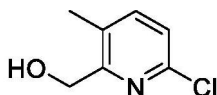


[0344] 将(6-氯-3,5-二甲基吡嗪-2-基)甲醇(0.642g,3.719mmol)、三苯基膦(2.986g,11.385mmol)的THF(40mL)溶液冷却至 $0^{\circ}\text{C}\sim10^{\circ}\text{C}$ 。向上述溶液中加入NBS(2.085g,11.715mmol)的THF(20mL)溶液。反应液自然升温至室温并搅拌2h。所得溶液用饱和食盐水稀释,用50mL的EA萃取,分液。有机相用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。残余物通过硅胶色谱法经EA/己烷($0\sim10\%$)洗脱纯化得到白色固体的标题化合物559mg。LCMS (ESI, m/z): 235, 237 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

[0345] 中间体A4: 2-(溴甲基)-6-氯-3-甲基吡啶

[0346] 步骤1: (6-氯-3-甲基吡啶2-基)甲醇

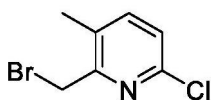
[0347]



[0348] 在 0°C 下,向6-氯-3-甲基吡啶-2-甲酸甲酯(2.046g,11.023mmol)的甲醇(30mL)溶液中加入 NaBH_4 (570mg,15.066mmol)。反应液在室温下搅拌3h。所得溶液加水淬灭,并用EA萃取,分液。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/ H_2O 洗脱纯化得到黄色油状的(6-氯-3-甲基吡啶2-基)甲醇(1.23g $Y=71\%$)。LCMS (ESI, m/z): 158 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

[0349] 步骤2: 2-(溴甲基)-6-氯-3-甲基吡啶

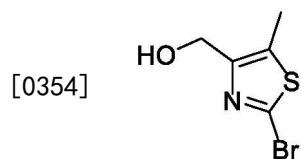
[0350]



[0351] 0°C 下,向(6-氯-3-甲基吡啶2-基)甲醇(804mg,4.946mmol)的DCM(10mL)溶液加入三溴化磷(2.880g,10.640mmol),室温下搅拌3h。反应液用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭,所得混合物用EA萃取,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/ H_2O 洗脱纯化得到黄色油状的2-(溴甲基)-6-氯-3-甲基吡啶(326mg, $Y=29\%$)。LCMS (ESI, m/z): 220 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

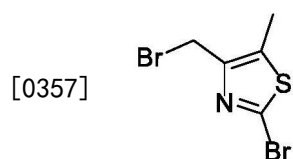
[0352] 中间体A5:2-溴-4-(溴甲基)-5-甲基噻唑

[0353] 步骤1:(2-溴-5-甲基噻唑-4-基)甲醇



[0355] 0℃下,向2-溴-5-甲基噻唑-4-甲酸甲酯(5.179g,21.937mmol)的甲醇(100mL)和水(10mL)溶液中加入NaBH₄(4.474g,118.258mmol)。反应体系在室温下搅拌3h。将所得反应液用水淬灭,用EA萃取,分液。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经洗脱纯化ACN/H₂O得到黄色油状的(2-溴-5-甲基噻唑-4-基)甲醇(1996mg,Y=44%)。LCMS (ESI,m/z):208[M+H]⁺。

[0356] 步骤2:2-溴-4-(溴甲基)-5-甲基噻唑



[0358] 0℃下,向(2-溴-5-甲基噻唑-4-基)甲醇(1.70g,8.170mmol)的四氢呋喃(20mL)溶液中加入三苯基膦(2.37g,9.036mmol)和四氯化碳(3.00g,9.046mmol)。反应体系在室温下搅拌3h。将所得反应液用水稀释,用EA萃取,分液。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/H₂O洗脱纯化得到黄色油状的2-溴-4-(溴甲基)-5-甲基噻唑(890mg,Y=40%)。LCMS (ESI,m/z):270[M+H]⁺。

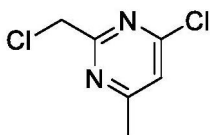
[0359] 使用上述步骤和相应的起始原料合成下列化合物。

[0360]

中间体 A6	
中间体 A7	
中间体 A8	
中间体 A9	
中间体 A10	
中间体 A11	
中间体 A12:	
中间体 A13	

[0361] 中间体A14:4-氯-2-(氯甲基)-6-甲基嘧啶

[0362]



[0363] 2-(氯甲基)-6-甲基嘧啶-4-醇(1.87g, 11.792mmol)和三氯氧磷(15mL)的混合物在80℃搅拌1h。反应结束后,冷却至室温,加入饱和碳酸氢钠水溶液将pH值调节至7~8。所得混合物用DCM(50mL)萃取,分液。有机相用饱和食盐水(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/H₂O洗脱纯化得到黄色油状的4-氯-2-(氯甲基)-6-甲基嘧啶(1.74g, Y=83%)。LCMS (ESI, m/z): 177 [M+H]⁺。

[0364] 中间体A15:2-溴-6-(溴甲基)-4-氟吡啶

[0365] 步骤1:2-溴-4-氟-6-甲基吡啶

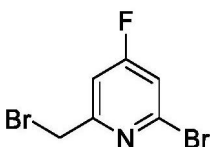
[0366]



[0367] 向2-溴-6-甲基吡啶4-氨基(2.08g, 11.121mmol)的氟化氢吡啶(30mL)溶液中加入亚硝酸钠(1.42g, 20.581mmol)。反应体系加热至55℃, 并搅拌3h。反应结束, 冷却至室温, 将所得反应液用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, EA萃取, 分液。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/H₂O洗脱纯化得到黄色油状的2-溴-4-氟-6-甲基吡啶(669mg, Y=32%)。LCMS (ESI, m/z): 190, 192 [M+H]⁺。

[0368] 步骤2: 2-溴-6-(溴甲基)-4-氟吡啶

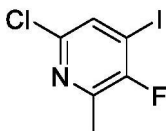
[0369]



[0370] 使用类似于中间体A1合成中所描述的步骤, 将2-溴-4-氟-6-甲基吡啶(341mg, 1.795mmol)转换为棕色油状的标题化合物(483g, Y=100%)。LCMS (ESI, m/z): 270 [M+H]⁺。
中间体A16: 2-(溴甲基)-6-氯-4-环丙基-3-氟吡啶

[0371] 步骤1: 6-氯-3-氟-4-碘-2-甲基吡啶

[0372]



[0373] 在氮气环境下, 将二异丙胺(13.54g, 133.809mmol)的THF(30mL)溶液降温至-78℃, 逐滴加入正丁基锂(2.5M)的正己烷(47mL, 117.500mmol)溶液。反应液升温至0℃, 搅拌1h。在-78℃下加入6-氯-3-氟-2-甲基吡啶(10.37g, 71.241mmol)的THF(20mL)溶液, 所得溶液在-40℃下搅拌1h。

[0374] 在-78℃下, 加入碘(24.71g, 97.357mmol)的THF(20mL)溶液, 所得溶液在-60℃下搅拌1h。反应结束后, 用饱和NH₄Cl水溶液淬灭, 用EA萃取, 分液。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/H₂O洗脱纯化得到白色固体的6-氯-3-氟-4-碘-2-甲基吡啶(13.46g, Y=70%)。LCMS (ESI, m/z): 272 [M+H]⁺。

[0375] 步骤2: 6-氯-4-环丙基-3-氟-2-甲基吡啶

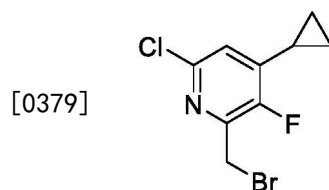
[0376]



[0377] 在氮气环境下, 向6-氯-3-氟-4-碘-2-甲基吡啶(2083mg, 7.673mmol)的甲苯(30mL)和水(5mL)溶液中加入环丙基硼酸(1207mg, 14.052mmol)、醋酸钯(353mg, 1.572mmol)、三环己基膦氟硼酸盐(1135mg, 3.082mmol)和K₃PO₄(6319mg, 29.769mmol)。将反应体系加热至110℃, 搅拌12h。冷却至室温后, 将所得反应液用水稀释, 加EA萃取, 分液。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/H₂O洗脱纯化得白色固体6-氯-4-环丙基-3-氟-2-甲基吡啶(1.30g, Y=91%)。LCMS (ESI, m/z): 186 [M+

H]⁺。

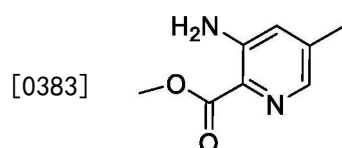
[0378] 步骤3:2-(溴甲基)-6-氯-4-环丙基-3-氟吡啶



[0380] 使用类似于中间体A2合成中所描述的步骤,用6-氯-4-环丙基-3-氟-2-甲基吡啶(1.30g,7.003mmol)合成黄色油状的标题化合物(302mg,Y=16%)。LCMS (ESI,m/z):264[M+H]⁺。

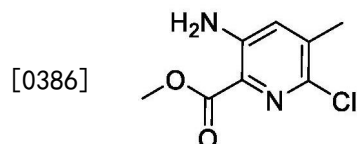
[0381] 中间体A17:2-(溴甲基)-6-氯-3-氟-5-甲基吡啶

[0382] 步骤1:3-氨基-5-甲基吡啶-2-甲酸甲酯



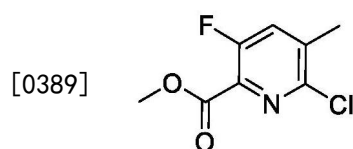
[0384] 3-氨基-5-甲基-2-氰基吡啶(4.75g,35.674mmol)的12M盐酸(50mL)水溶液回流搅拌24h。反应完成后,减压旋蒸溶剂。所得残余物中加入甲醇(100mL)和98%硫酸(10mL)。将反应体系回流24h后,用饱和的碳酸氢钠水溶液将溶液的pH调至7~8,用DCM萃取,分液。有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩得到黄色固体3-氨基-5-甲基吡啶-2-甲酸甲酯(4.70g,Y=72%)。LCMS (ESI,m/z):167[M+H]⁺。

[0385] 步骤2:3-氨基-6-氯-5-甲基吡啶-2-甲酸甲酯



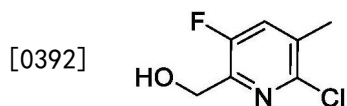
[0387] 在氮气环境下,向3-氨基-5-甲基吡啶-2-甲酸甲酯(8.5g,51.150mmol)的ACN(100mL)溶液中加入NCS(9.20g,68.897mmol)。将反应体系加热至70℃,并搅拌12h。冷却至室温后,将所得反应液用水稀释,用EA萃取,分液。有机相用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/H₂O洗脱纯化得到黄色油状的3-氨基-6-氯-5-甲基吡啶-2-甲酸甲酯(6.17g Y=60%)。LCMS (ESI,m/z):201[M+H]⁺。

[0388] 步骤3:6-氯-3-氟-5-甲基吡啶-2-甲酸甲酯



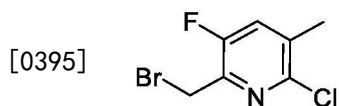
[0390] 使用类似于中间体A15合成中所描述的步骤1的方法,用3-氨基-6-氯-5-甲基吡啶-2-甲酸甲酯(5.96g,29.708mmol)合成得到黄色油状的标题化合物(3.67g,Y=65%)。LCMS (ESI,m/z):204[M+H]⁺。

[0391] 步骤4:(6-氯-3-氟-5-甲基吡啶2-基)甲醇



[0393] 使用类似于中间体A5合成中所描述的步骤4的方法,用将6-氯-3-氟-5-甲基吡啶-2-甲酸甲酯(3.57g,18.832mmol)合成得到白色固体的标题化合物(1.60g,Y=48%)。LCMS (ESI, m/z):176[M+H]⁺。

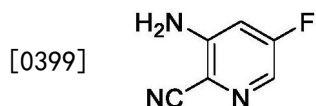
[0394] 步骤5:2-(溴甲基)-6-氯-3-氟-5-甲基吡啶



[0396] 使用类似于中间体A5合成中所描述的步骤1的方法,用(6-氯-3-氟-5-甲基吡啶2-基)甲醇(1.50g,8.543mmol)合成得到黄色油状的标题化合物(1.93g,Y=95%)。LCMS (ESI, m/z):238[M+H]⁺。

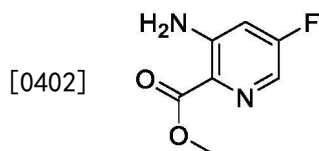
[0397] 中间体A18:2-(溴甲基)-3,5-二氟吡啶

[0398] 步骤1:3-氨基-5-氟-2-氰基吡啶



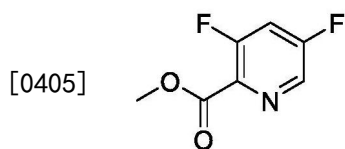
[0400] 向5-氟-3-硝基-2-氰基吡啶(20.01g,119.751mmol)的甲醇(250mL)溶液中加入Pd/C(9.23g,86.732mmol),氢气置换,加压反应,搅拌反应16h。反应完成后,将混合物过滤,用甲醇(200mLx3)洗涤滤饼。将滤液减压浓缩,得到黄色固体的3-氨基-5-氟-2-氰基吡啶(15.42g,94%)。LCMS (ESI, m/z):138[M+H]⁺。

[0401] 步骤2:3-氨基-5-氟吡啶-2-甲酸甲酯



[0403] 将3-氨基-5-氟-2-氰基吡啶(17.49g,127.558mmol)的12M盐酸(250mL)溶液回流24h。减压蒸干溶剂。所得残余物溶于甲醇(300mL)和98%硫酸(60mL)中,反应体系回流24h,冷却至室温。所得溶液中加入饱和的碳酸氢钠溶液,将pH调至7~8。用DCM萃取,有机相用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩得到黄色固体3-氨基-5-氟吡啶-2-甲酸甲酯(16.60g,Y=76%)。LCMS (ESI, m/z):171[M+H]⁺。

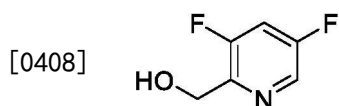
[0404] 步骤3:3,5-二氟吡啶-2-甲酸甲酯



[0406] 向3-氨基-5-氟吡啶-2-甲酸甲酯(16.60g,97.566mmol)的氟化氢吡啶(220mL)溶液中加入亚硝酸钠(13.87g,201.028mmol)。反应体系加热至55℃,搅拌3h。冷却至室温后,将所得反应液用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭,用EA萃取,分液。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/H₂O洗脱纯化得到黄色油状的3,5-二氟吡

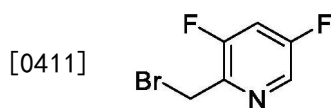
啉-2-甲酸甲酯(10.86g, Y=64%)。LCMS (ESI, m/z): 174 [M+H]⁺。

[0407] 步骤4: (3,5-二氟吡啉-2-基) 甲醇



[0409] 0℃下,向3,5-二氟吡啉-甲酸甲酯(10.86g, 62.732mmol)的甲醇(100mL)和水(20mL)的溶液中加入NaBH₄(7.39g, 195.335mmol)。反应体系室温下搅拌3h。将所得反应液用水淬灭,用EA萃取,分液。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/H₂O洗脱纯化得到黄色油状的(3,5-二氟吡啉-2-基) 甲醇(8.19g Y=90%)。LCMS (ESI, m/z): 146 [M+H]⁺。

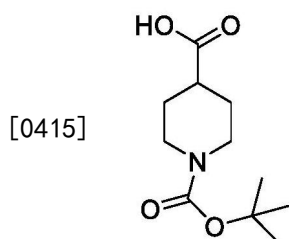
[0410] 步骤5: 2-(溴甲基)-3,5-二氟吡啉



[0412] 使用类似于中间体A5合成中所描述的步骤2的方法,用(3,5-二氟吡啉-2-基) 甲醇(8.19g, 56.441mmol)合成得到黄色油状的标题化合物(9.16g, Y=78%)。LCMS (ESI, m/z): 208, 210 [M+H]⁺。

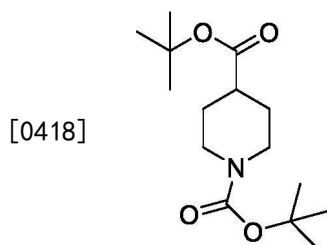
[0413] 中间体B1: 二叔丁基-哌啶-1,4-二羧酸

[0414] 步骤1: 1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-羧酸



[0416] 向1-(叔丁基) 4-甲基哌啶-1,4-二羧酸(4.95g, 20.35mmol)、THF(90mL)、甲醇(90mL)和水(30mL)的混合溶液中加入氢氧化锂(2.39g, 99.715mmol)。反应体系室温下搅拌过夜。所得混合物用1N HCl水溶液将pH值调节至5,用EA(500mL)萃取,用饱和食盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩得到白色固体1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-羧酸(4.55g, 粗品)。无需任何进一步纯化可直接用于下一步。LCMS (ESI, m/z): 230 [M+H]⁺。

[0417] 步骤2: 二叔丁基哌啶-1,4-二羧酸

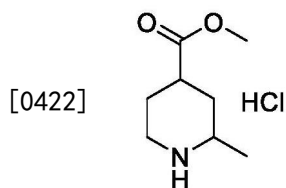


[0419] 将1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-羧酸(4.55g, 粗品)、4-二甲氨基吡啉(0.64g, 5.24mmol)和二碳酸二叔丁酯(9.02g, 41.33mmol)加入叔丁醇(50mL)溶液中,室温下搅拌过夜。反应溶液加热至30℃,并搅拌过夜。减压旋蒸去除溶剂后,所得残余物通过硅胶色谱法经EA/己烷(0~10%)洗脱纯化得到白色固体的二叔丁基哌啶-1,4-二羧酸(5.23g, Y=

92%)。LCMS (ESI, m/z): 286 $[M+H]^+$ 。

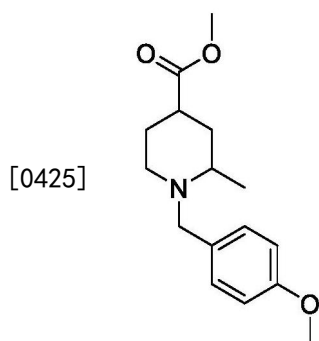
[0420] 中间体B2: 二叔丁基 (2R, 4R) -2-甲基哌啶-1, 4-二羧酸

[0421] 步骤1: 2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯盐酸盐



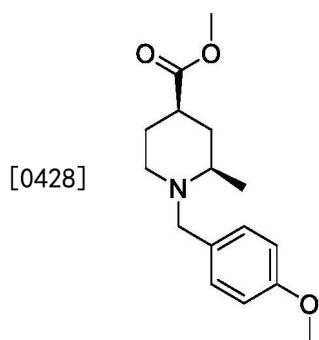
[0423] 将2-氯-6-甲基异烟酸甲酯 (99.10g, 533.924mmol)、二氧化铂 (10.46g, 46.064mmol) 和醋酸 (1.0L) 的混合溶液用氢气置换, 并用 H_2 加压。反应体系在65℃下加热24h。将反应溶液过滤, 滤液减压浓缩。残余物加入甲基叔丁基醚 (1L), 并室温搅拌。所得固体用甲基叔丁基醚 (2×500mL) 淋洗, 收集滤饼并在真空下减压干燥, 得到白色固体的标题化合物 (101.70g)。LCMS (ESI, m/z): 158 $[M+H]^+$ 。

[0424] 步骤2: 1-(4-甲氧苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯



[0426] 将2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯 (99.62g, 514.379mmol)、碳酸钾 (284.360g, 2.058mol), ACN (1.2L) 混合后回流2h, 冷却至室温。所得溶液逐滴加入4-甲氧基苄氯 (80.556g, 514.379mmol), 搅拌过夜。过滤反应体系, 将滤液减压浓缩。残余物溶于EtOAc中, 加入4N HCl溶液调pH值至1, 分液。有机相用饱和碳酸氢钠溶液和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/ H_2O 洗脱纯化得到1-[(4-甲氧苄基) 甲基]-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯 (113.09g)。LCMS (ESI, m/z): 278 $[M+H]^+$ 。

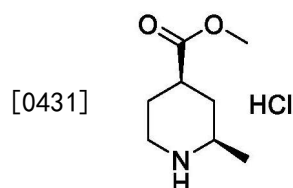
[0427] 步骤3: (2R, 4R) -1-(4-甲氧苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯



[0429] 通过手性色谱法分离1-(4-甲氧苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯 (36.67g)。固定相: CHIRALPAK IA, 柱尺寸: 0.46cm I.D. × 15cm L, 流动相: 正己烷/EtOH 0.1% DIEA = 75/25 (V/V), 流速: 1.0mL/min, 波长: UV 210nm, 温度: 25℃。收集第一个洗脱的对映异构体为标题化合物 (20.01g, 转化率54.67%; R_r = 2.615min; LCMS (ESI, m/z): 278 $[M+H]^+$), 收集第二

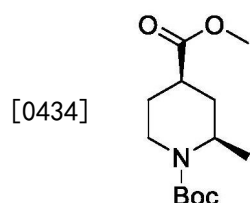
个洗脱的对映异构体15.88g, $R_r=4.449\text{min}$; LCMS (ESI, m/z): 278 $[M+H]^+$ 。

[0430] 步骤4: (2R, 4R) -2-甲基哌啶-4-羧酸甲酯盐酸盐



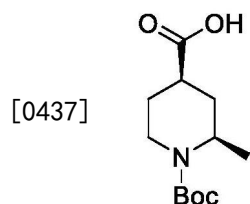
[0432] 向 (2R, 4R) -1-(4-甲氧苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯 (50.75g, 182.977mmol) 的甲醇 (500mL) 溶液中加入 Pd/C (10.44g, 98.102mmol), 用氢气置换, 并用氢气加压。反应体系加热至 45℃ 并搅拌 16h。将反应溶液过滤, 滤饼用甲醇 (200mL × 3) 淋洗。收集滤液, 减压浓缩。向残余物加入 4M HCl/EA, 室温下搅拌 2h。滤饼用 EA 淋洗, 收集滤饼真空干燥得白色固体的 (2R, 4R) -2-甲基哌啶-4-羧酸甲酯盐酸盐 (32.97g, $Y=93\%$)。LCMS (ESI, m/z): 158 $[M+H]^+$ 。

[0433] 步骤5: 1-(叔丁基)-4-甲基-(2R, 4R)-2-甲基哌啶-1, 4-二羧酸



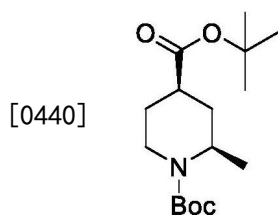
[0435] (2R, 4R) -2-甲基哌啶-4-羧酸甲酯盐酸盐 (32.87g, 169.721mmol)、DIEA (102.58g, 793.702mmol)、DMAP (3.14g, 25.703mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (56.31g, 258.011mmol) 的 DCM (500mL) 溶液的混合液室温下搅拌 2h。所得溶液用水稀释, 用 DCM 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (洗脱剂: DCM/己烷 0%~100%) 得到黄色油状的 1-(叔丁基)-4-甲基 (2R, 4R) -2-甲基哌啶-1, 4-二羧酸 (37.11g, $Y=84.97\%$)。LCMS (ESI, m/z): 258 $[M+H]^+$ 。

[0436] 步骤6: (2R, 4R) -1-(叔丁氧羰基)-2-甲基哌啶-4-羧酸



[0438] 向 1-(叔丁基)-4-甲基 (2R, 4R) -2-甲基哌啶-1, 4-二羧酸 (37.11g, 144.214mmol) 的 THF (260mL) 和水 (130mL) 的混合物中加入氢氧化锂 (16.95g, 707.775mmol)。室温下搅拌过夜。向所得溶液加入 1N HCl 水溶液将 pH 调至 3~4, 用 EA 萃取。有机相用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得黄色油状物 (2R, 4R) -1-(叔丁氧羰基)-2-甲基哌啶-4-羧酸 (39.5g, 粗品)。LCMS (ESI, m/z): 244 $[M+H]^+$ 。

[0439] 步骤7: 二-叔丁基 (2R, 4R) -2-甲基哌啶-1, 4-二羧酸



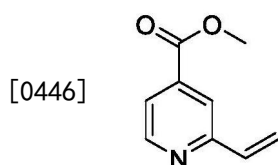
[0441] 在氮气环境下,将(2R,4R)-1-(叔丁氧羰基)-2-甲基哌啶-4-羧酸(39.5g,粗品)、DMAP(4.84g,39.618mmol)和二碳酸二叔丁酯(63.94g,292.972mmol)的叔丁醇(400mL)混合液室温下搅拌过夜。将所得反应液用水稀释,用EA萃取,分液。有机相用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(洗脱剂:乙酸乙酯/正己烷0~10%)得到白色固体的二-叔丁基(2R,4R)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(35.7g,Y=73%)。LCMS (ESI, m/z): 300 $[M+H]^+$ 。

[0442] 通过上述方法用相应的起始原料合成下列化合物。

[0443] 中间体 B3	
中间体 B4	

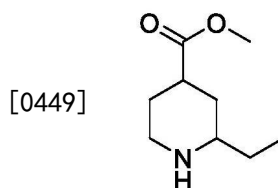
[0444] 中间体B5:1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基哌啶-4-甲酸甲酯

[0445] 步骤1:2-乙烯基异烟酸甲酯



[0447] 在氮气环境下,向2-溴异烟酸甲酯(3.05g,14.12mmol)的1,4-二氧六环(60mL)中加入三丁基乙烯基锡(7.44g,23.46mmol),四三苯基磷钼(1.72g,1.49mmol)和氟化铯(4.37g,28.77mmol)。反应体系在80℃下搅拌4h。冷却至室温后,所得混合物用EA(50mL)稀释,过滤。收集滤液,并将滤液减压浓缩。残余物通过硅胶色谱法经EA/正己烷(10%~30%)得到黄色油状物2-乙烯基异烟酸甲酯(1.65g)。LCMS (ESI, m/z): 164 $[M+H]^+$ 。

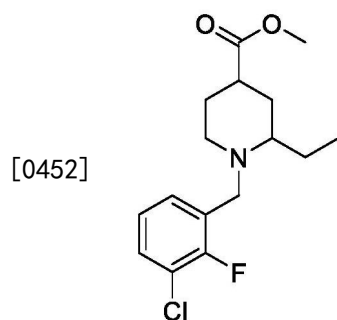
[0448] 步骤2:2-乙基哌啶-4-甲酸甲酯



[0450] 向2-乙烯基异烟酸甲酯(1.65g,10.11mmol)的HOAc(30mL)溶液中加入PtO₂

(0.48g, 2.11mmol)。用氢气置换,并用加压 H_2 。在65℃下搅拌16h。所得混合物冷却至室温、过滤。滤饼用HAc (3×50mL) 洗涤,减压旋干滤液得到淡黄色油状的粗品2-乙基哌啶-4-甲酸甲酯(1.83g)。LCMS (ESI, m/z): 172 [M+H]⁺。

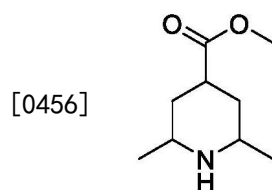
[0451] 步骤3: 1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基哌啶-4-甲酸甲酯



[0453] 向2-乙基哌啶-4-甲酸甲酯(1.83g, 10.50mmol)的ACN(30mL)溶液中加入 K_2CO_3 (4.65g, 33.65mmol)和1-(溴甲基)-3-氯-2-氟苯(3.05g, 13.06mmol)。反应体系室温下搅拌16h。所得混合物用EA(50mL)稀释,过滤。滤饼用EA(3×50mL)洗涤,真空浓缩滤液。残余物通过硅胶色谱法经EA/己烷(0%~30%)洗脱纯化得到无色油状物1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基哌啶-4-甲酸甲酯(2.36g)。LCMS (ESI, m/z): 314 [M+H]⁺。

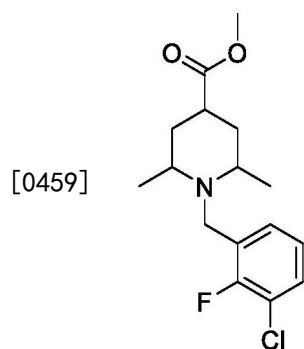
[0454] 中间体B6: 1-(3-氯-2-氟苄基)-2,6-二甲基哌啶-4-甲酸甲酯

[0455] 步骤1: 2,6-二甲基哌啶-4-甲酸甲酯



[0457] 将2,6-二甲基哌啶-4-甲酸甲酯(1.92g, 11.623mmol)、二氧化铂(236mg, 1.039mmol)加入至醋酸(20mL)中,体系用氢气置换,并用 H_2 加压。反应体系在65℃下加热24h。过滤所得混合物,将滤液减压浓缩。将残余物加入甲基叔丁基醚(20mL)中,室温下搅拌1h。收集固体,真空干燥得到白色固体的2,6-二甲基哌啶-4-甲酸甲酯(1.72g Y=94%)。LCMS (ESI, m/z): 172 [M+H]⁺。

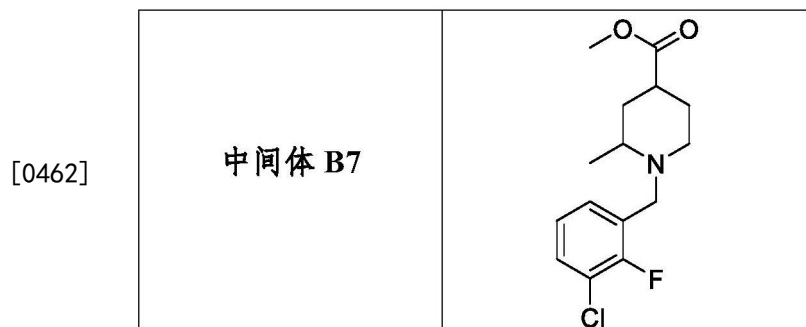
[0458] 步骤2: 1-(3-氯-2-氟苄基)-2,6-二甲基哌啶-4-甲酸甲酯



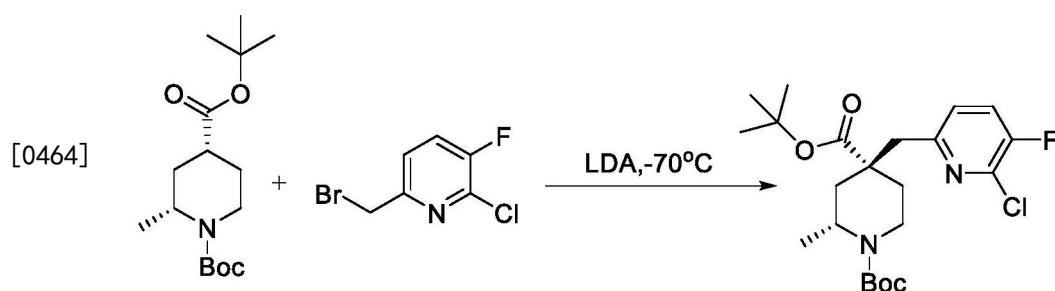
[0460] 室温下,向2,6-二甲基哌啶-4-甲酸甲酯(520mg, 3.037mmol)的乙腈(30mL)溶液中加入1-(溴甲基)-3-氯-2-氟苯(830mg, 3.714mmol)和 K_2CO_3 (1.26g, 9.117mmol)。所得混合物室温下搅拌3h,然后过滤,滤液减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/ H_2O 洗脱纯化得

到黄色油状物1-(3-氯-2-氟苄基)-2,6-二甲基-哌啶-4-甲酸甲酯(500mg Y=52%)。LCMS (ESI, m/z): 314 $[M+H]^+$ 。

[0461] 通过上述方法用相应的起始原料合成下列化合物。



[0463] 中间体C1:二叔丁基(2R,4R)-4-((6-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸

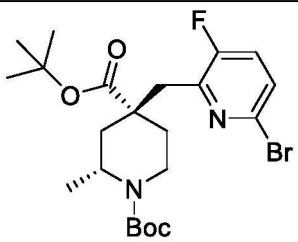
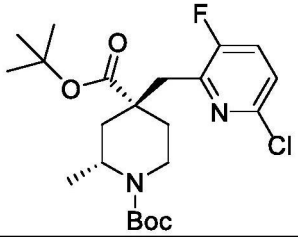
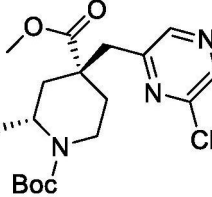
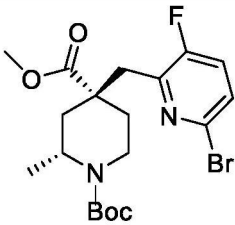


[0465] 在氮气环境下,将二异丙胺(928mg,9.171mmol)的THF(2ml)溶液冷却到-70~-80℃。逐滴加入正丁基锂2.5M的THF(4.0ml,10mmol)溶液,所得溶液在0℃下搅拌30min。然后缓慢加入中间体B2(1.28g,4.275mmol)的THF(4ml)溶液,反应体系在-50℃~-70℃下搅拌反应1h。

[0466] 向上述反应液中加入中间体A2(1094mg,4.874mmol)的THF(4ml)溶液,在-70℃~-80℃下搅拌2h。所得溶液用饱和氯化铵溶液(50mL)淬灭,用EtOAc(100ml×3)萃取。将有机相减压浓缩,残余物通过C18反相柱层析经ACN/H₂O洗脱纯化得到879mg标题化合物。LCMS (ESI, m/z): 443 $[M+H]^+$ 。

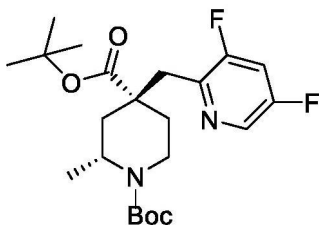
[0467] 通过上述方法用相应的起始原料合成下列化合物。

[0468]

中间体 C2	
中间体 C3	
中间体 C4	
中间体 C5	

[0469] 中间体C6:二-叔丁基 (2R,4R) -4-((6-氯-3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸步骤1:二-叔丁基-(2R,4R)-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-哌啶-1,4-二羧酸

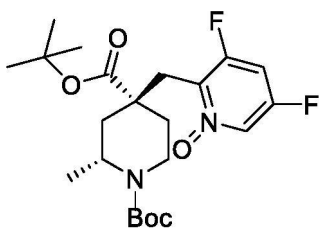
[0470]



[0471] 使用类似于中间体C1合成中所描述的步骤,用中间体A18(5.62g,27.019mmol)和中间体B2(5.98g,19.973mmol)合成得到黄色油状的标题化合物(7.47g,Y=88%)。MS:427 [M+H]⁺。

[0472] 步骤2:2-(((2R,4R)-1,4-二(叔丁氧羰基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-3,5-二氟吡啶-1-氧化物

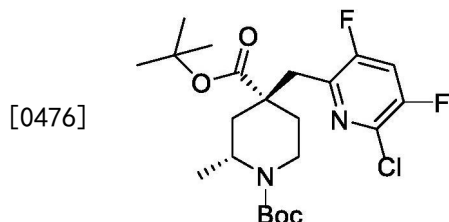
[0473]



[0474] 0℃,向二叔丁基-(2R,4R)-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二

羧酸 (7.47g, 17.515mmol) 的 DCM (60mL) 溶液中加入间氯过氧苯甲酸 (6.12g, 35.465mmol)。将反应体系室温下搅拌 4h。将所得反应液用水稀释, 用 EA 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过 C18 反相柱层析经 ACN/H₂O 洗脱纯化得到黄色油状的 2-(((2R, 4R)-1,4-二(叔丁氧羰基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-3,5-二氟吡啶-1-氧化物 (2.06g Y=27%)。MS: 443 [M+1]⁺。

[0475] 步骤3: 二-叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸

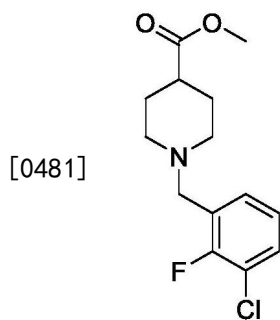


[0477] 0℃下, 向 2-(((2R,4R)-1,4-二(叔丁氧羰基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-3,5-二氟吡啶-1-氧化物 (2.06g, 4.656mmol) 的 DMF (10mL) 溶液中加入三氯氧磷 (6.41g, 41.805mmol)。将反应体系室温下搅拌 4h。将所得反应液用水稀释, 用 EA 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过 C18 反相柱层析经 ACN/H₂O 洗脱纯化得到黄色油状的二-叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸 (1.23g Y=57%)。MS: 461 [M+1]⁺。

[0478] 实施例1

[0479] 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸

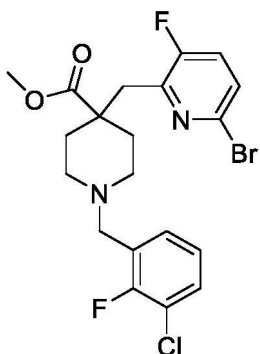
[0480] 步骤1: 1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-甲酸甲酯



[0482] 向 4-哌啶-甲酸甲酯 (1.04g, 7.26mmol) 的 ACN (10mL) 溶液中加入 K₂CO₃ (3.15g, 22.79mmol) 和 1-(溴甲基)-3-氯-2-氟苯 (1.91g, 8.55mmol)。将反应体系室温下搅拌 16h, 用 EA (50mL) 稀释, 过滤。滤饼用 EA (3×50mL) 洗涤, 合并滤液, 并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱法经 (EA/己烷, 0%-30%) 洗脱纯化得到无色油状的 1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-甲酸甲酯 (1.69g)。LCMS (ESI, m/z): 286 [M+H]⁺。

[0483] 步骤2: 4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-甲酸甲酯

[0484]

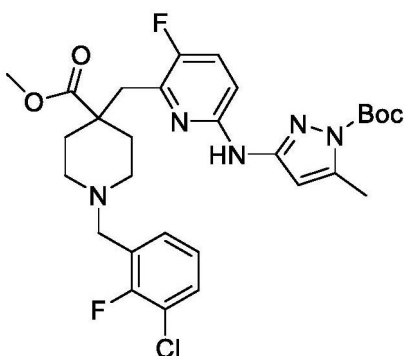


[0485] 在氮气环境下,将1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-甲酸甲酯(1.18g,4.13mmol)的THF(15mL)溶液冷却至-70℃,然后逐滴加入LDA的己烷(2M,5mL)溶液。反应体系在-70℃下搅拌30min。加入中间体A1(1.43g,5.32mmol)的THF(5mL)。反应液在-70℃下搅拌90min。用饱和氯化铵溶液(20mL)淬灭,用EA(3×50mL)萃取。

[0486] 有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱法经EA/己烷(0%~30)洗脱纯化得到淡黄色油状的4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-哌啶-4-甲酸甲酯(480mg)。LCMS(ESI, m/z):473[M+H]⁺。

[0487] 步骤3:4-((6-((1-(叔丁氧羰基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-甲酸甲酯

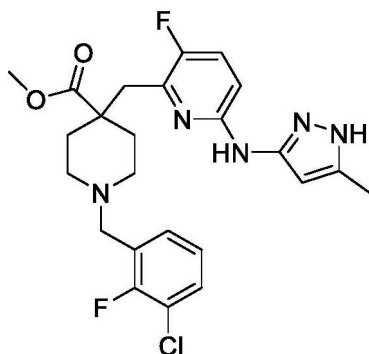
[0488]



[0489] 在氮气环境下,向4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-甲酸甲酯(201mg,0.42mmol)的1,4-二氧六环(10mL)溶液中,加入3-氨基-5-甲基-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(95mg,0.48mmol)、Xphos.Pd.G2(39mg,0.05mmol)、Xphos(25mg,0.057mmol)和Cs₂CO₃(282mg,0.87mmol)。反应体系在110℃搅拌2h,冷却至室温,倒入水(50mL)中。所得混合物用EA(3×50mL)萃取。合并有机相,减压浓缩,残余物通过硅胶柱层析法经(EA/己烷=10%~50%)洗脱纯化得到类白色固体4-((6-((1-(叔丁氧羰基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-甲酸甲酯(79mg)。LCMS(ESI, m/z):590[M+H]⁺。

[0490] 步骤4:1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯

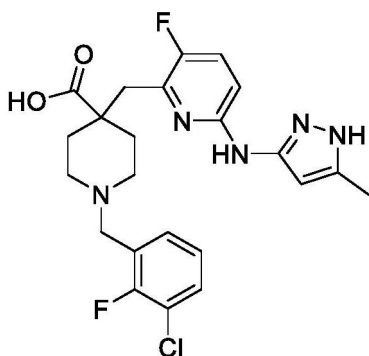
[0491]



[0492] 向4-((6-((1-(叔丁氧羰基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-甲酸甲酯(79mg, 0.13mmol)的DCM(5mL)溶液中加入TFA(5mL), 反应体系室温下搅拌2h, 用饱和NaHCO₃(20mL)溶液淬灭。反应体系用DCM(20mL)萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩滤液得到淡黄色油状的1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(68mg)。LCMS (ESI, m/z): 490 [M+H]⁺。

[0493] 步骤5: 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸

[0494]



[0495] 向1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(68mg, 0.13mmol)的MeOH(3mL)和水(1mL)的混合液中加入氢氧化钠(46mg, 1.15mmol)。将反应体系在70℃下搅拌过夜, 减压浓缩。残余物中加入盐酸溶液将pH调至6~7。混合物用EA(3×20mL)萃取, 减压浓缩合并的有机相, 残余物通过prep-HPLC纯化得到类白色固体的1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸(38mg)。LCMS (ESI, m/z): 476 [M+H]⁺。

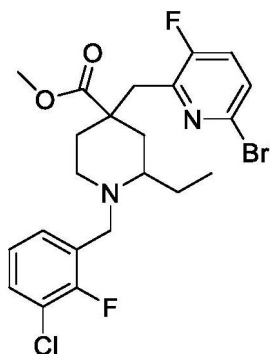
[0496] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.72 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.53 (t, J=6.4Hz, 1H), 7.46 (t, J=9.2Hz, 1H), 7.32 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.11 (d, J=6.4, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.41 (d, J=11.6Hz, 2H), 2.97-2.89 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.30-2.11 (m, 5H), 1.79 (t, J=12.5, 2H)。

[0497] 实施例2

[0498] 1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸

[0499] 步骤1: 4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基哌啶-4-甲酸甲酯

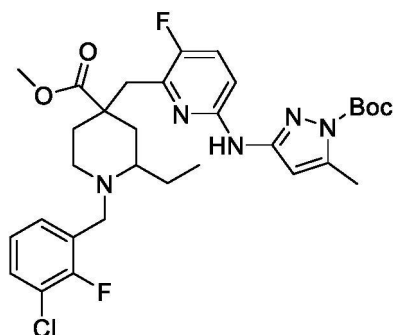
[0500]



[0501] 使用类似于实施例1合成中所描述的步骤2,用中间体B5 (1.10g, 3.51mmol) 和中间体A1 (1.19g, 4.43mmol) 合成得到淡黄色油状的标题化合物 (1.07g)。LCMS (ESI, m/z): 501 $[M+H]^+$ 。

[0502] 步骤2: 4-((6-((1-(叔丁氧羰基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基哌啶-4-甲酸甲酯

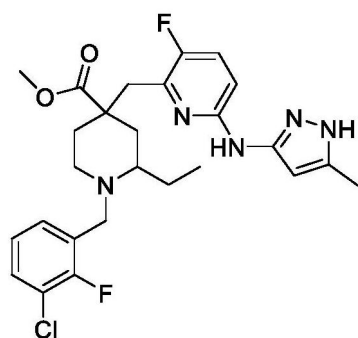
[0503]



[0504] 使用类似于实施例1合成中所描述的步骤3,用4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基哌啶-4-甲酸甲酯 (208mg, 0.41mmol) 合成得到无色油状的标题化合物 (201mg)。LCMS (ESI, m/z): 618 $[M+H]^+$ 。

[0505] 步骤3: 1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯

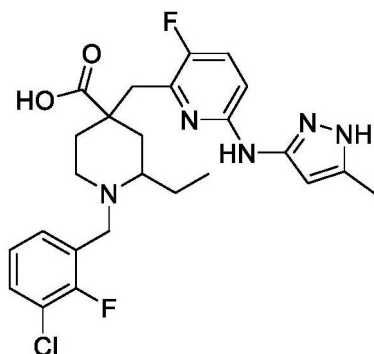
[0506]



[0507] 使用类似于实施例1合成中所描述的步骤4,用4-((6-((1-(叔丁氧羰基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基哌啶-4-甲酸甲酯 (201mg, 0.33mmol) 合成得到淡黄色固体的标题化合物 (170mg)。LCMS (ESI, m/z): 518 $[M+H]^+$ 。

[0508] 步骤4: 1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸

[0509]



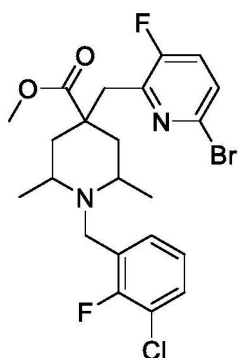
[0510] 使用类似于实施例1合成中所描述的步骤5,用1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(170mg, 0.33mmol)合成得到类白色固体的标题化合物(23mg)。LCMS (ESI, m/z): 504 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.73-7.67 (m, 1H), 7.64-7.47 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 1H), 6.92-6.88 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.53-3.36 (m, 3H), 3.27-3.04 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.31-2.05 (m, 3H), 1.91-1.77 (m, 2H), 1.09 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

[0511] 实施例3

[0512] 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2,6-二甲基哌啶-4-羧酸

[0513] 步骤1: 4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2,6-二甲基哌啶-4-甲酸甲酯

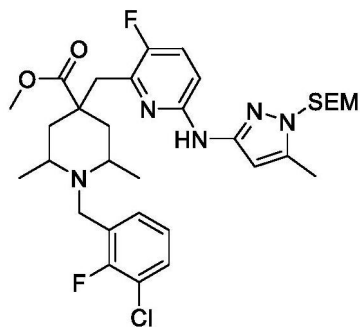
[0514]



[0515] 使用类似于实施例1合成中所描述的步骤2,用中间体B6(604mg, 1.929mmol)合成得到黄色油状的标题化合物(443mg, $Y=46\%$)。LCMS (ESI, m/z): 503 $[M+H]^+$ 。

[0516] 步骤2: 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2,6-二甲基哌啶-4-甲酸甲酯

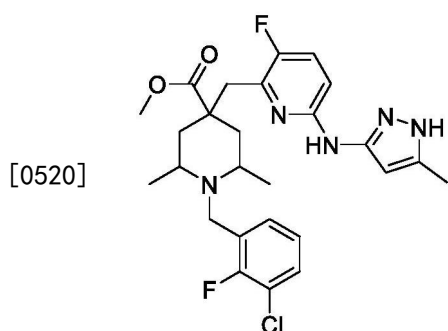
[0517]



[0518] 在氮气环境下,向4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2,6-二

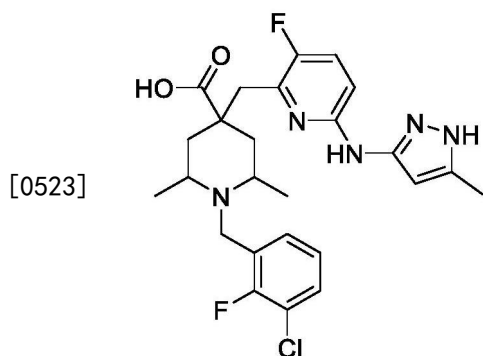
甲基哌啶-4-甲酸甲酯(391mg, 0.779mmol)的1,4-二氧六环(20ml)溶液中加入5-甲基-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基)-1H-吡啶-3-氨基)(328mg, 1.443mmol)、XPhos.Pd.G2(98mg, 0.125mmol)、Xphos(121mg, 0.254mmol)和 Cs_2CO_3 (570mg, 1.749mmol)。混合物升温至110℃搅拌反应5h。冷却至室温。将所得反应液用水稀释,用EA萃取。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经乙腈/水洗脱纯化得到黄色油状的1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基)-1H-吡啶-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2,6-二甲基哌啶-4-甲酸甲酯(295mg, Y=58%)。LCMS (ESI, m/z): 648[M+H]⁺。

[0519] 步骤3: 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2,6-二甲基哌啶-4-甲酸甲酯



[0521] 向1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基)-1H-吡啶-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2,6-二甲基哌啶-4-甲酸甲酯(295mg, 0.455mmol)的DCM(1mL)溶液中加入TFA(10mL)。反应体系室温下搅拌2h,用饱和的碳酸氢钠溶液(50mL)淬灭。所得混合物用DCM(50mL)萃取。有机相用饱和食盐水(100mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/H₂O洗脱纯化得到黄色油状的1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2,6-二甲基哌啶-4-甲酸甲酯(171mg, Y=73%)。LCMS (ESI, m/z): 518[M+H]⁺。

[0522] 步骤4: 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2,6-二甲基哌啶-4-羧酸



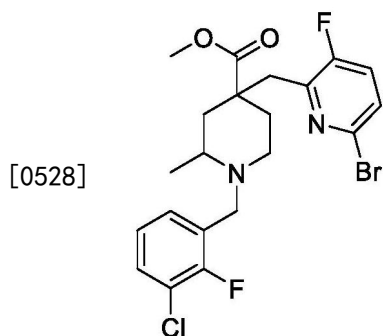
[0524] 使用类似于实施例1合成中所描述的步骤5,用1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2,6-二甲基哌啶-4-甲酸甲酯(97mg, 0.187mmol)合成得到白色固体的标题化合物(15mg)。LCMS (ESI, m/z): 504[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.07 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.16 (s,

3H), 2.05 (d, J=12.7Hz, 2H), 1.24 (s, 3H), 0.86 (d, J=5.7Hz, 3H)。

[0525] 实施例4

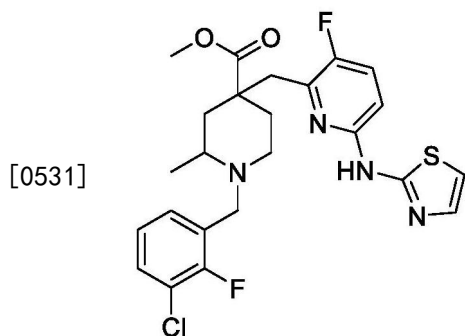
[0526] 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[0527] 步骤1: 4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯



[0529] 使用类似于实施例1合成中所描述的步骤2, 用中间体B7 (2.12g, 4.963mmol) 和中间体A1 (1.52g, 6.802mmol) 合成得到黄色油状的标题化合物 (904mg)。LCMS (ESI, m/z): 467, 469 [M+H]⁺。

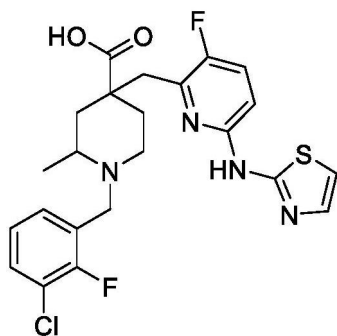
[0530] 步骤2: 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯



[0532] 在氮气环境下, 向4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯 (151mg, 0.31mmol) 的1,4-二氧六环 (5mL) 溶液中加入2-氨基噻唑 (53mg, 0.53mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (157mg, 0.17mmol)、2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基--[1,1'-联苯] (99mg, 0.18mmol) 和Cs₂CO₃ (346mg, 1.06mmol)。反应体系在110℃下搅拌4h。冷却至室温后, 倒入水 (50mL) 中。混合液用EA (3×50mL) 萃取。合并有机相, 减压浓缩, 残余物通过硅胶色谱分析法经EA/己烷20%~100%洗脱纯化得到淡黄色固体1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯 (130mg)。LCMS (ESI, m/z): 507 [M+H]⁺。

[0533] 步骤3: 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[0534]



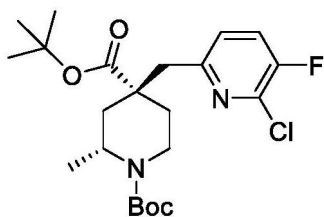
[0535] 使用类似于实施例1合成中所描述的步骤5,用1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(130mg,0.26mmol)合成得到淡黄色固体的标题化合物(14mg)。LCMS (ESI, m/z): 493 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.75-7.67 (m, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.46 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.41-7.30 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 2H), 4.40 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 4.04-3.90 (m, 1H), 3.66-3.36 (m, 4H), 2.43-2.19 (m, 2H), 2.11-19.2 (m, 2H), 1.63 (s, 3H)。

[0536] 实施例5

[0537] (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[0538] 步骤1:二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸

[0539]

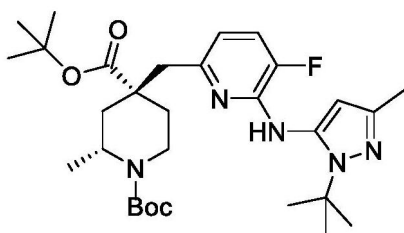


[0540] 在氮气环境下,将二异丙胺(928mg,9.171mmol)的THF(2ml)溶液冷却至 $-70\sim -80^\circ C$,逐滴加入正丁基锂2.5M的THF(4.0ml,10mmol)溶液。所得溶液在 $0^\circ C$ 下搅拌30min。然后缓慢加入中间体B2(1.28g,4.275mmol)的THF(4ml)溶液,反应体系在 $-50^\circ C\sim -70^\circ C$ 下搅拌1h。

[0541] 向上述反应液中加入中间体A2(1094mg,4.874mmol)的THF(4ml)溶液,在 $-70^\circ C\sim -80^\circ C$ 下搅拌2h。所得溶液用饱和氯化铵溶液(50mL)淬灭,用EtOAc(100ml $\times$ 3)萃取。将有机相减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/ H_2O 洗脱纯化得到标题化合物879mg。LCMS (ESI, m/z): 443 $[M+H]^+$ 。

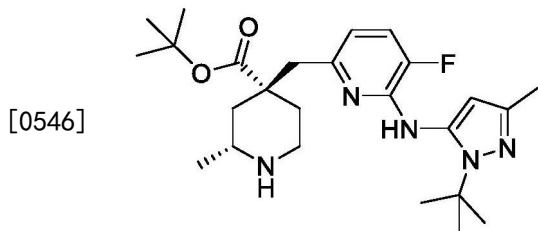
[0542] 步骤2:二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)-5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸

[0543]



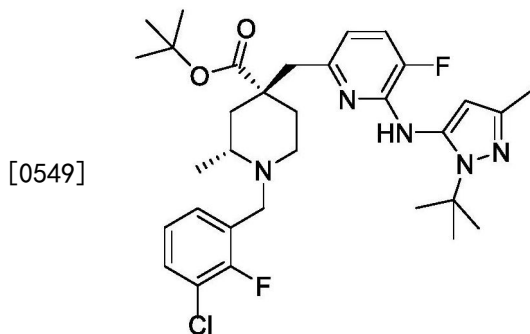
[0544] 在氮气环境下,二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(1071mg,2.418mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(553mg,603.899 μ mol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(413mg,713.771 μ mol)、1-叔丁基-3-甲基-1H-吡唑-5-胺(398mg,2.598mmol)和 K_3PO_4 (1442mg,6.793mmol)的1,4-二氧六环(30ml)溶液的混合物在110℃下搅拌5h。所得溶液冷却至室温,用饱和食盐水稀释,用EA萃取。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/ H_2O 洗脱纯化得到黄色固体的标题化合物0.83g。LCMS (ESI, m/z): 560 $[M+H]^+$ 。

[0545] 步骤3: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)-5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁基酯



[0547] 向二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)-5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(1.98g,3.538mmol)的二氯甲烷(24ml)溶液中加入三氟乙酸(4ml),并在室温下搅拌4h。将反应液用饱和碳酸氢钠溶液(100ml)淬灭,用DCM萃取。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品通过C18反相柱层析经ACN/ H_2O /0.03甲酸洗脱纯化得到黄色固体的标题化合物1.24g。LCMS (ESI, m/z): 460 $[M+H]^+$ 。

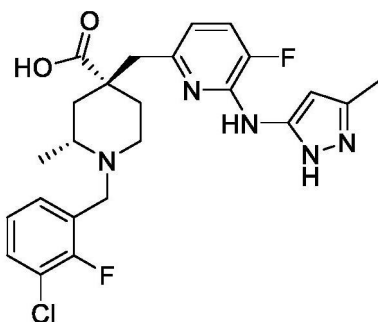
[0548] 步骤4: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)-5-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁基酯



[0550] 将(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)-5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁基酯(1.19g,2.589mmol)、碳酸钾(1.65g,11.939mmol)和1-(溴甲基)-3-氯-2-氟苯(1.38g,9.96mmol)加入至ACN(30mL)中,混合溶液室温下搅拌6h。所得混合物经过滤并减压浓缩。粗品通过硅胶柱色谱法经EA/己烷(0~30%)洗脱纯化得到黄色固体的标题化合物1.309g。LCMS (ESI, m/z): 602 $[M+H]^+$ 。

[0551] 步骤5: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[0552]



[0553] (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)-5-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(1.28g,2.126mmol)的甲酸(20mL)溶液回流搅拌4h。将所得溶液浓缩,残余物在0℃下溶于水(40mL)中,用氢氧化钠溶液(5M)将pH调至6~7。所得混合物用DCM(3×100mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品通过C18反相柱层析经MeOH/水洗脱纯化得到白色固体的标题化合物658mg。LCMS (ESI,m/z):490[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz,MeOD) δ7.56-7.42(m,2H),7.29(dd,J=11.1,8.0Hz,1H),7.23(t,1H),6.68(dd,J=8.0,3.1Hz,1H),6.08(s,1H),4.41(d,J=13.4Hz,1H),3.78(d,J=13.6Hz,1H),3.28-3.16(m,2H),3.12(d,J=13.4Hz,1H),2.97(d,J=12.2Hz,1H),2.86(t,1H),2.27(s,3H),1.92(t,2H),1.84(dd,J=14.2,10.6Hz,2H),1.32(d,J=6.2Hz,3H)。

[0554] 使用上述制备步骤,用相应的起始原料和中间体合成表1中的以下实施例化合物。

[0555] 表1

[0556]

实施例	结构式	化学名称	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
6.		(2R,4R)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.57 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.10 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.39 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 3.84 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 3.16 (d, <i>J</i> = 66.6 Hz, 3H), 3.00 (s, 1H), 2.87 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.07 – 1.66 (m, 4H), 1.34 (t, <i>J</i> = 18.2 Hz, 3H). MS: 508(M+H) ⁺
7.		4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-((1-甲基-1H-吲唑-7-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.16 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.47 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 10.2, 4.9 Hz, 2H), 6.95 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 4.36 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 3.52 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 2H), 3.28 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 3H), 3.13 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.07 – 1.85 (m, 2H), 1.57 (dd, <i>J</i> = 14.3, 6.1 Hz, 4H). MS: 492(M+H) ⁺
8.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.43 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.37 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.13 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.34 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 3.82 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 3.18 – 3.08 (m, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.87 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.89 (dd, <i>J</i> = 37.2, 15.9 Hz, 6H), 0.85 (dd, <i>J</i> = 18.8, 11.9 Hz, 3H). MS: 504 (M+H) ⁺

[0557]

实施例	结构式	化学名称	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
9.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-环丙基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.68 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.33 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.10 (s, 4H), 1.57 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 0.83 (s, 2H). MS: 530 (M+H) ⁺
10.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 10.4, 4.0 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.41 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.54-3.35 (m, 3H), 3.31-3.30 (m, 2H), 2.44-2.07 (m, 10H), 1.57 (s, 3H). MS: 486 (M+H) ⁺
11.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氯-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.39 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.59-3.37 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.35-2.04 (m, 4H), 1.60 (d, J = 6.0, 3H), 1.43-1.35 (m, 1H). MS: 506 (M+H) ⁺

[0558]

实施例	结构式	化学名称	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
12.		(2R,4R)-1-(2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.57 – 7.35 (m, 1H), 7.25 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.40 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 30.3 Hz, 1H), 3.20 – 2.86 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 1.86 (dd, J = 31.0, 19.9 Hz, 4H), 1.30 (t, J = 19.4 Hz, 3H). MS: 474 (M+H) ⁺
13.		(2R,4R)-1-(2,6-二甲基苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 – 7.28 (m, 1H), 7.22 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.42 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.52 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.29 – 1.99 (m, 4H), 1.65 (d, J = 5.8 Hz, 3H). MS: 466 (M+H) ⁺
14.		(2R,4R)-1-(2,3-二氯苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.61 (s, 2H), 7.40 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.59 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.66 – 3.38 (m, 2H), 3.08 (d, J = 45.2 Hz, 3H), 2.18 (d, J = 32.8 Hz, 3H), 1.99 (d, J = 58.4 Hz, 4H), 1.37 (d, J = 35.4 Hz, 3H). MS: 506 (M+H) ⁺

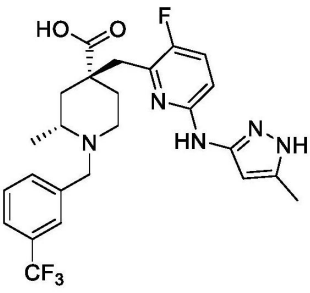
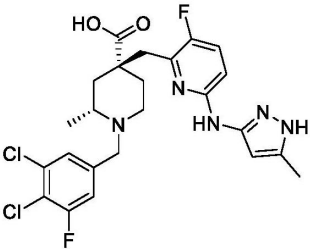
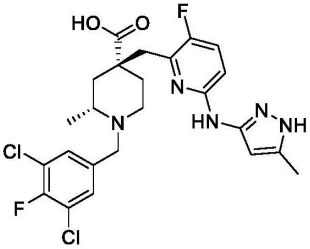
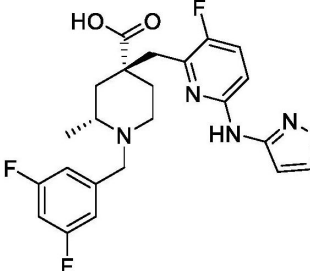
[0559]

实施例	结构式	化学名称	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
15.		(2R,4R)-1-(2,3-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.35 – 7.17 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 6.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.36 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.22 (s, 1H), 3.18 – 3.06 (m, 2H), 2.97 (s, 1H), 2.83 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.89 (dd, J = 35.3, 16.3 Hz, 4H), 1.29 (d, J = 5.5 Hz, 3H). MS: 474 (M+H) ⁺
16.		(2R,4R)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.37 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 7.17 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.58 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.30 – 3.10 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.09 (dd, J = 39.6, 20.0 Hz, 4H), 1.49 (d, J = 5.7 Hz, 3H). MS: 470 (M+H) ⁺
17.		(2R,4R)-1-(2,6-二氯苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (dd, J = 17.7, 9.9 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 34.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.29 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.87 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.49 (t, J = 12.1 Hz, 3H). MS: 506 (M+H) ⁺

[0560]

实施例	结构式	化学名称	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
18.		(2R,4R)-1-(3-氯-4-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.64 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 17.4, 8.6 Hz, 2H), 6.78 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.48 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 3.85 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 3.46 – 3.35 (m, 1H), 3.24 (t, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.01 (d, <i>J</i> = 46.3 Hz, 4H), 1.41 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 3H). MS: 490 (M+H) ⁺
19.		(2R,4R)-1-(4-氯-3-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 7.75 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 7.65 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.59 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 3.95 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 3.39 (d, <i>J</i> = 22.0 Hz, 1H), 3.25 (t, <i>J</i> = 14.0 Hz, 2H), 3.01 (d, <i>J</i> = 27.8 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.00 (d, <i>J</i> = 53.4 Hz, 4H), 1.51 – 1.35 (m, 3H). MS: 490 (M+H) ⁺
20.		(2R,4R)-1-(3,5-二氯苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.47 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 3H), 7.42 – 7.22 (m, 1H), 6.83 – 6.70 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.40 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 3.69 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 3.30 – 3.14 (m, 3H), 2.96 (s, 1H), 2.85 (t, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.95 (dd, <i>J</i> = 39.8, 15.4 Hz, 4H), 1.33 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 3H). MS: 506 (M+H) ⁺

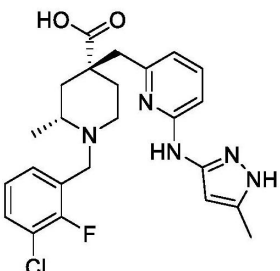
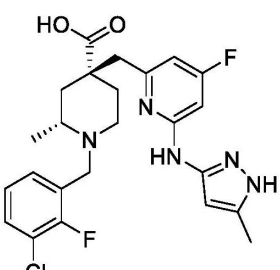
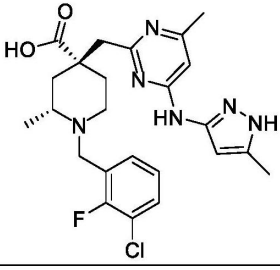
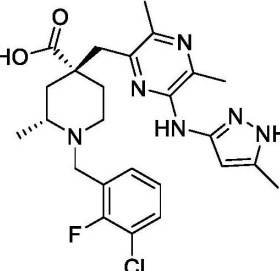
[0561]

实施例	结构式	化学名称	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
21.		(2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 7.75 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 7.65 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.59 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 3.95 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 3.39 (d, <i>J</i> = 22.0 Hz, 1H), 3.25 (t, <i>J</i> = 14.0 Hz, 2H), 3.01 (d, <i>J</i> = 27.8 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.00 (d, <i>J</i> = 53.4 Hz, 4H), 1.51 – 1.35 (m, 3H). MS: 506 (M+H) ⁺
22.		(2R,4R)-1-(3,4-二氯-5-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.53 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.21 (d, <i>J</i> = 51.7 Hz, 3H), 2.84 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.02 (s, 4H), 1.33 (s, 3H). MS: 524 (M+H) ⁺
23.		(2R,4R)-1-(3,5-二氯-4-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.58 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.81 – 3.62 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.86 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.04 (s, 4H), 1.31 (s, 3H). MS: 524 (M+H) ⁺
24.		(2R,4R)-1-(3,5-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.36 (s, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.44 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 3.78 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 3.35 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 3.23 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.98 (d, <i>J</i> = 43.1 Hz, 4H), 1.36 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 3H). MS: 474 (M+H) ⁺

[0562]

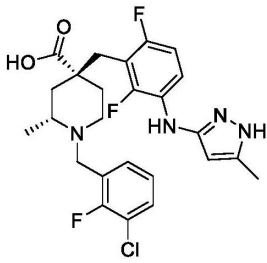
实施例	结构式	化学名称	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
25.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡嗪-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.05 (s, 1H), 7.48 (dt, J = 14.3, 6.7 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.15 (m, 4H), 2.82 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.14 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.34 (d, J = 6.2 Hz, 3H). MS: 487 (M+H) ⁺
26.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	MS: 491 (M+H) ⁺
27.		(2R,4R)-1-(3-氯-2,4-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡嗪-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.50 (dd, J = 14.5, 7.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.38 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.01 (s, 1H), 2.84 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.10 – 1.77 (m, 4H), 1.35 (d, J = 5.8 Hz, 3H). MS: 508 (M+H) ⁺
28.		(2S,4S)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡嗪-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.38 (ddt, J = 60.4, 51.4, 7.7 Hz, 4H), 6.75 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.37 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.26 – 3.14 (m, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.88 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.11 – 1.78 (m, 5H), 1.72 – 1.48 (m, 1H), 1.04 – 0.81 (m, 3H). MS: 504 (M+H) ⁺

[0563]

实施例	结构式	化学名称	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
29.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-(((6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.86 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68-7.53 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.90-4.78 (m, 2H), 4.38 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.99-3.87 (m, 1H), 3.51-3.40 (m, 2H), 3.29 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.18-1.99 (m, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.25-1.16 (m, 1H). MS: 472 (M+H) ⁺
30.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-(((4-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.74-7.65 (m, 2H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.46 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.08-3.96 (m, 1H), 3.61-3.46 (m, 3H), 3.42-3.36 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.28-1.99 (m, 4H), 1.61 (s, 3H), 1.35-1.26 (m, 1H). MS: 409 (M+H) ⁺
31.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-(((4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	MS: 409 (M+H) ⁺
32.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-(((3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.75 – 7.64 (m, 2H), 7.35 (t, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.52 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.79 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.72 – 3.48 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.40 – 2.17 (m, 4H), 1.57 (d, J = 5.6 Hz, 3H). MS: 501(M+H) ⁺

[0564]

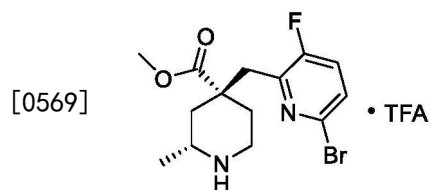
实施例	结构式	化学名称	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
33.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡嗪-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.76 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.85 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.44-3.40 (s, 1H), 3.08-3.10 (dd, J = 31.8, 13.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.09-2.08 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.99 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 1.87-1.85 (t, J = 13.2 Hz, 2H), 1.42 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 22.2 Hz, 1H). MS: 487(M+H) ⁺
34.		(2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡嗪-2-基)甲基)-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.15 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.79 (d, J = 64.3 Hz, 4H), 7.43 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.38 – 3.33 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 3.04 – 3.15 (m, 2H), 2.34 – 2.20 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.96 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 1.44 (s, 3H). MS: 506(M+H) ⁺
35.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)吡嗪-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.71-7.65 (m, 2H), 7.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.45 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.02-3.93 (m, 1H), 3.58-3.35 (m, 4H), 3.32-3.25 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.26-2.11 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.63 (s, 3H). MS: 504(M+H) ⁺

实施例	结构式	化学名称	¹ HNMR & MS: (M+H) ⁺
[0565] 36.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-(2,6-二氟-3-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.76 (dd, J = 15.3, 7.6 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.44 – 7.25 (m, 1H), 6.90 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 23.0, 12.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.21 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.92 (d, J = 20.5 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.10 – 2.07 (m, 1H), 1.92 – 1.82 (m, 2H), 1.51 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 1H). MS: 507(M+H) ⁺

[0566] 实施例37

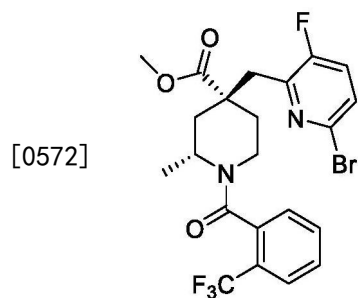
[0567] (2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯甲酰基)哌啶-4-羧酸

[0568] 步骤1: (2R,4R)-4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯三氟乙酸盐



[0570] 向中间体C5 (310mg, 0.898mmol) 的DCM (4ml) 溶液中加入三氟乙酸 (2mL)。所得溶液室温下搅拌1h。减压浓缩得到黄色油状的 (2R,4R)-4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯三氟乙酸盐 (310mg)。LCMS (ESI, m/z): 517[M+H]⁺。

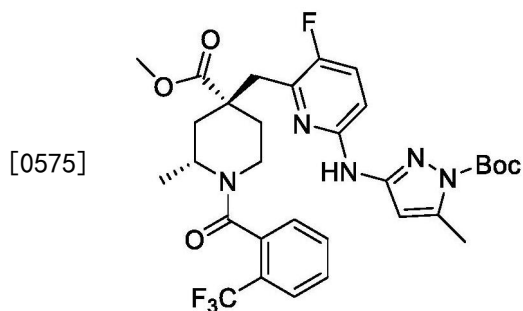
[0571] 步骤2: (2R,4R)-4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯甲酰基)哌啶-4-甲酸甲酯



[0573] 向 (2R,4R)-4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯三氟乙酸盐 (310mg, 0.898mmol) 的DMF (10ml) 溶液中加入2-(三氟甲基)苯甲酸 (255mg, 1.341mmol)、DIEA (698mg, 6.911mmol) 和HATU (689mg, 1.812mmol)。所得溶液室温下搅拌3h, 过滤所得混合物, 将滤液减压浓缩, 残余物通过C18反相柱层析经ACN/H₂O洗脱纯化得到黄色油状的

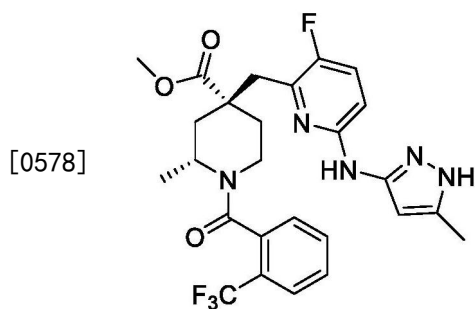
(2R,4R)-4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯甲酰基)哌啶-4-甲酸甲酯(451mg, Y=97%)。LCMS (ESI, m/z): 517 [M+H]⁺。

[0574] 步骤3: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁氧羰基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯甲酰基)哌啶-4-甲酸甲酯



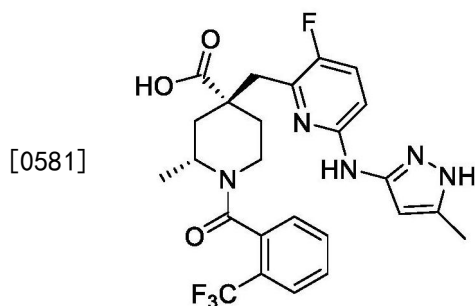
[0576] 使用类似于实施例1合成中所描述的步骤3,用(2R,4R)-4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯甲酰基)哌啶-4-甲酸甲酯(451mg, 0.872mmol)合成得到黄色油状的标题化合物(450mg)。LCMS (ESI, m/z): 634 [M+H]⁺。

[0577] 步骤4: (2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯甲酰基)哌啶-4-甲酸甲酯



[0579] 使用类似于实施例1合成中所描述的步骤4,用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁氧羰基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯甲酰基)哌啶-4-甲酸甲酯(450mg, 0.699mmol)合成得到黄色油状的标题化合物(391mg)。LCMS (ESI, m/z): 534 [M+H]⁺。

[0580] 步骤5: (2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯甲酰基)哌啶-4-羧酸



[0582] 使用类似于实施例1合成中所描述的步骤5,用(2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯甲酰基)哌啶-4-甲酸甲酯(191mg, 0.367mmol)合成得到白色固体的标题化合物11mg。LCMS (ESI, m/z): 520 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.89-7.26 (m, 5H), 6.89 (dd, J=15.6, 6.3Hz, 1H), 6.07-5.91 (m,

1H), 3.75-3.34 (m, 2H), 3.25-2.94 (m, 3H), 2.57-2.26 (m, 4H), 2.16-1.77 (m, 2H), 1.52 (dd, J = 27.1, 13.7 Hz, 1H), 1.24 (ddd, J = 31.3, 22.2, 7.1 Hz, 3H)。

[0583] 采用上述步骤,用相应的起始原料和中间体合成表2中的以下实施例。

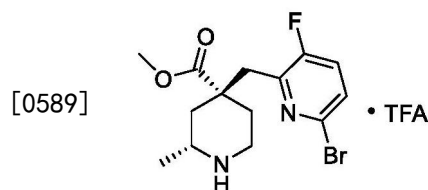
[0584] 表2

实施例	结构式	化学名称	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
[0585] 38		(2R,4R)-1-(2-(3-氯-2-氟苯基)乙酰基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.99 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.66 (dd, J = 34.5, 19.0 Hz, 4H), 2.86 (dd, J = 25.6, 8.9 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.06 (dd, J = 34.9, 27.2 Hz, 4H), 1.19 (s, 3H). MS: 518 (M+H) ⁺

[0586] 实施例39

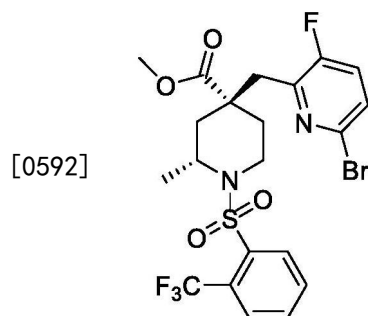
[0587] (2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯甲酰基)哌啶-4-羧酸

[0588] 步骤1: (2R,4R)-4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯三氟乙酸盐



[0590] 使用类似于实施例37合成中所描述的步骤1,用中间体C5 (1.54g, 3.458mmol) 合成得到黄色油状的标题化合物 (1.33g)。LCMS (ESI, m/z): 345, 347 [M+H]⁺。

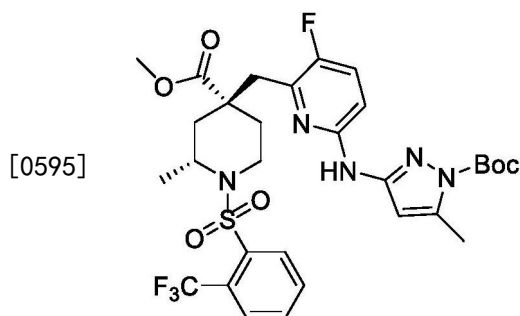
[0591] 步骤2: (2R,4R)-4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-((2-(三氟甲基)苯基)磺酰基)哌啶-4-甲酸甲酯



[0593] 向 (2R,4R)-4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯三氟乙酸盐 (1.33g, 3.853mmol) 和 K₂CO₃ (1.62g, 11.721mmol) 的 THF (15ml) 溶液的混合物中加入 2-(三氟甲基)苯磺酰氯 (1.42g, 5.805mmol)。所得溶液在 60℃ 下搅拌 3h, 过滤, 将滤液减压浓缩。残余物通过 C18 反相柱层析经 ACN/H₂O 洗脱纯化得到黄色油状的 (2R,4R)-4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-((2-(三氟甲基)苯基)磺酰基)哌啶-4-甲酸甲酯 (1.07g)。LCMS

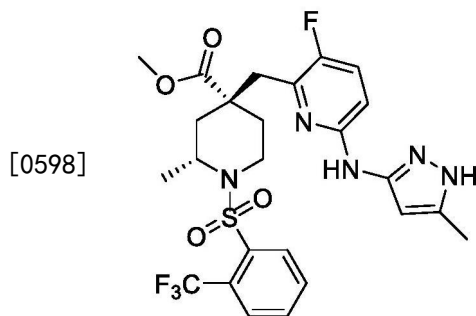
(ESI, m/z): 553, 555 $[M+H]^+$ 。

[0594] 步骤3: (2R, 4R) - 4 - ((6 - ((1 - (叔丁氧羰基) - 5 - 甲基 - 1H - 吡唑 - 3 - 基) 氨基) - 3 - 氟吡啶 - 2 - 基) 甲基) - 2 - 甲基 - 1 - ((2 - (三氟甲基) 苯基) 磺酰基) 哌啶 - 4 - 甲酸甲酯



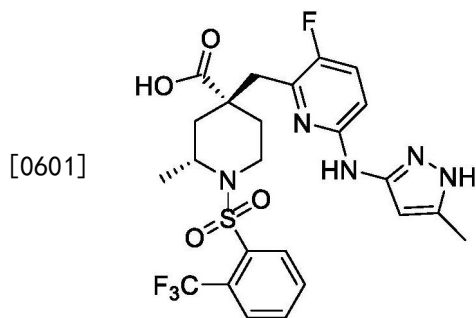
[0596] 使用类似于实施例1合成中所描述的步骤3, 用 (2R, 4R) - 4 - ((6 - 溴 - 3 - 氟吡啶 - 2 - 基) 甲基) - 2 - 甲基 - 1 - ((2 - (三氟甲基) 苯基) 磺酰基) 哌啶 - 4 - 甲酸甲酯 (1.07g, 1.927mmol) 合成得到黄色油状的标题化合物 (2.56g)。LCMS (ESI, m/z): 670 $[M+H]^+$ 。

[0597] 步骤4: (2R, 4R) - 4 - ((3 - 氟 - 6 - ((5 - 甲基 - 1H - 吡唑 - 3 - 基) 氨基) 吡啶 - 2 - 基) 甲基) - 2 - 甲基 - 1 - ((2 - (三氟甲基) 苯基) 磺酰基) 哌啶 - 4 - 甲酸甲酯



[0599] 使用类似于实施例1合成中所描述的步骤4, 用 (2R, 4R) - 4 - ((6 - ((1 - (叔丁氧羰基) - 5 - 甲基 - 1H - 吡唑 - 3 - 基) 氨基) - 3 - 氟吡啶 - 2 - 基) 甲基) - 2 - 甲基 - 1 - ((2 - (三氟甲基) 苯基) 磺酰基) 哌啶 - 4 - 甲酸甲酯 (2.51g, 3.746mmol) 合成得到黄色油状的标题化合物 (812mg)。LCMS (ESI, m/z): 570 $[M+H]^+$ 。

[0600] 步骤5: (2R, 4R) - 4 - ((3 - 氟 - 6 - ((5 - 甲基 - 1H - 吡唑 - 3 - 基) 氨基) 吡啶 - 2 - 基) 甲基) - 2 - 甲基 - 1 - ((2 - (三氟甲基) 苯基) 磺酰基) 哌啶 - 4 - 羧酸

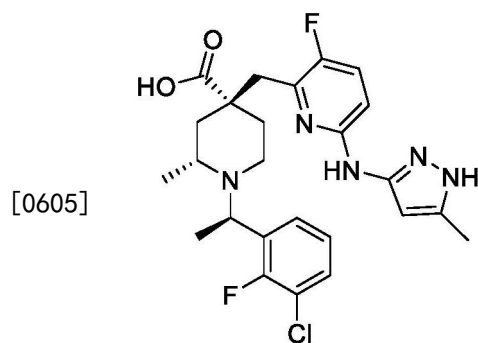


[0602] 使用类似于实施例1合成中所描述的步骤5, 用 (2R, 4R) - 4 - ((3 - 氟 - 6 - ((5 - 甲基 - 1H - 吡唑 - 3 - 基) 氨基) - 吡啶 - 2 - 基) 甲基) - 2 - 甲基 - 1 - ((2 - (三氟甲基) 苯基) 磺酰基) 哌啶 - 4 - 甲酸甲酯 (812mg, 1.425mmol) 合成得到白色固体的标题化合物 215mg。LCMS (ESI, m/z): 556 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.22 (dd, $J=5.6, 3.6$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J=5.6, 3.6$ Hz, 1H),

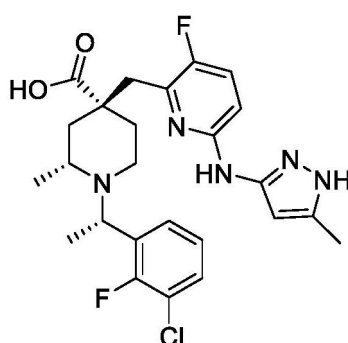
7.85-7.77 (m, 2H), 7.59 (t, J=8.9Hz, 1H), 6.88 (dd, J=9.0, 3.1Hz, 1H), 6.01 (d, J=0.4Hz, 1H), 4.35-4.20 (m, 1H), 3.69-3.58 (m, 1H), 3.47-3.35 (m, 1H), 3.15 (dd, J=13.7, 2.8Hz, 1H), 2.99 (dd, J=13.7, 2.4Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (s, 1H), 2.21-2.10 (m, 1H), 1.90 (dd, J=13.9, 5.7Hz, 1H), 1.54-1.41 (m, 1H), 1.14 (d, J=7.2Hz, 3H)。

[0603] 实施例40&实施例41

[0604] (2R, 4R) -1-((R)-1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸&(2R, 4R) -1-((S)-1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

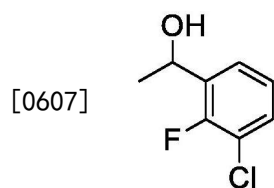


实施例 40



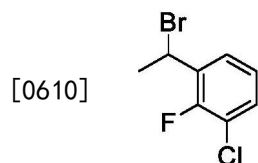
实施例 41

[0606] 步骤1:1-(3-氯-2-氟苯基)乙-1-醇



[0608] 在0℃下,向1-(3-氯-2-氟苯基)乙-1-酮(2.69g, 15.587mmol)的甲醇(20mL)溶液加入硼氢化钠(1.24g, 32.778mmol)。所得溶液在0℃下搅拌反应1h,用1N HCl溶液(50mL)淬灭,将所得反应液用水稀释,乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩。残余物通过硅胶色谱法经EA/己烷(0~20%)洗脱纯化得到黄色油状的2.57g。

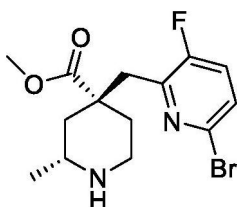
[0609] 步骤2:1-(1-溴乙基)-3-氯-2-氟苯



[0611] 1-(3-氯-2-氟苯基)乙-1-醇(2.57g, 14.719mmol)、三溴化磷(4.03g, 14.888mmol)和4-二甲氨基吡啶(120mg, 0.982mmol)的DCM(20mL)溶液的混合物在室温下搅拌1h。将所得溶液减压浓缩。残余物通过硅胶色谱法经EA/己烷(0~10%)洗脱纯化得到无色油状的标题化合物2.12g。

[0612] 步骤3:(2R, 4R)-4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯盐酸盐

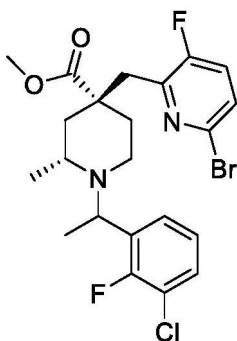
[0613]



[0614] 使用类似于实施例37合成中所描述的步骤1,用中间体C5 (2.10g, 4.719mmol) 合成得到黄色油状的标题化合物 (1.75g)。LCMS (ESI, m/z): 345, 347 $[M+H]^+$ 。

[0615] 步骤4: (2R,4R)-4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-((-1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯

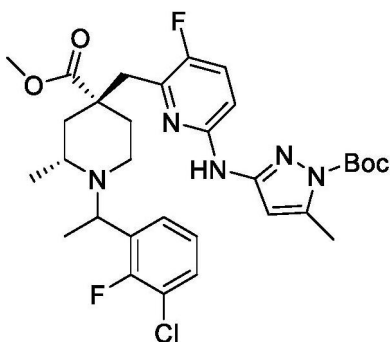
[0616]



[0617] 使用类似于实施例1合成中所描述的步骤1,用 (2R,4R)-4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯 (1.03g, 2.984mmol) 合成得到黄色油状的标题化合物 (756mg, $Y=51\%$)。LCMS (ESI, m/z): 501, 503 $[M+1]^+$ 。

[0618] 步骤5: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁氧羰基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-((-1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯

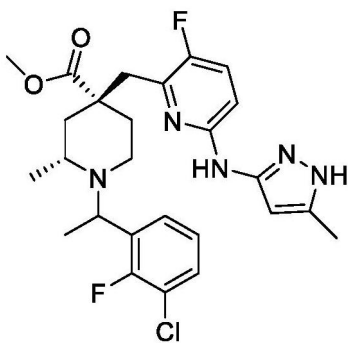
[0619]



[0620] 使用类似于实施例1合成中所描述的步骤3,用 (2R,4R)-4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-((-1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯 (756mg, 1.509mmol) 合成得到黄色油状的标题化合物 (953mg)。LCMS (ESI, m/z): 618 $[M+H]^+$ 。

[0621] 步骤6: (2R,4R)-1-((1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯

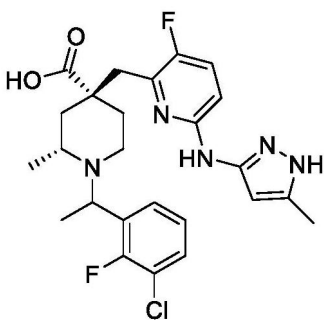
[0622]



[0623] 使用类似于实施例1合成中所描述的步骤4,用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁氧羰基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(953mg,1.542mmol)合成得到黄色固体的标题化合物(421mg)。LCMS (ESI, m/z): 518 $[M+H]^+$ 。

[0624] 步骤7: (2R,4R)-1-(1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[0625]



[0626] 使用类似于实施例1合成中所描述的步骤5,用(2R,4R)-1-(1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(421mg,0.813mmol)合成得到白色固体的标题化合物224mg。LCMS (ESI, m/z): 504 $[M+H]^+$ 。

[0627] (2R,4R)-1-(1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸进一步通过Prep-HPLC纯化得到白色固体的实施例40(121mg)和实施例41(87mg)。

[0628] 实施例40

[0629] LCMS (ESI, m/z): 504 $[M+H]^+$ 。

[0630] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.85-7.53 (m, 3H), 7.37 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.91 (dd, $J=8.9, 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.64-3.42 (m, 2H), 3.40-3.33 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.19 (d, $J=37.9\text{Hz}$, 4H), 1.80 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 3H), 1.59 (s, 3H)。

[0631] 实施例41

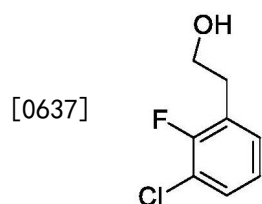
[0632] LCMS (ESI, m/z): 504 $[M+H]^+$ 。

[0633] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.70 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 7.57 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.39 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.88 (dd, $J=8.9, 2.6\text{Hz}$, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.67 (d, $J=35.9\text{Hz}$, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.14 (dd, $J=20.5, 12.4\text{Hz}$, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (d, $J=14.5\text{Hz}$, 2H), 2.11 (d, $J=25.2\text{Hz}$, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.61 (s, 1H), 1.45-1.11 (m, 3H)。

[0634] 实施例42

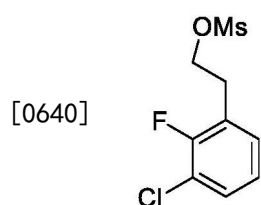
[0635] (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苯乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[0636] 步骤1:2-(3-氯-2-氟苯基)乙-1-醇



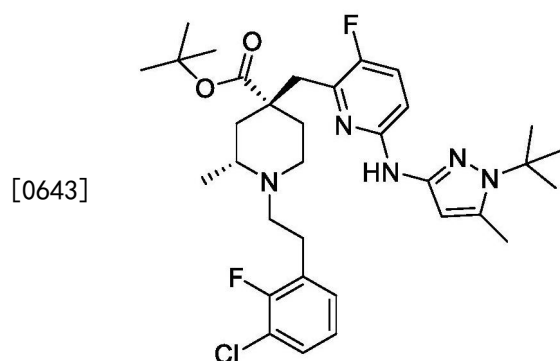
[0638] 向2-(3-氯-2-氟苯基)醋酸(510mg,2.704mmol)的THF(5mL)溶液中加入硼烷四氢呋喃络合物(5.4mL)。所得溶液回流搅拌3h。然后将反应体系蒸发除去溶剂,残余物通过硅胶色谱法经EA/己烷(0~30%)洗脱纯化得到油状的2-(3-氯-2-氟苯基)乙-1-醇(466mg)。

[0639] 步骤2:3-氯-2-氟苯乙基甲磺酸酯



[0641] 在0~5℃下,向2-(3-氯-2-氟苯基)乙-1-醇(107mg,0.613mmol)和三乙胺(183mg,1.808mmol)的二氯甲烷(4mL)溶液的混合物中逐滴加入甲磺酰氯(129mg,1.126mmol)。将反应体系搅拌2h,用水(10mL)淬灭。所得溶液用DCM(3×30mL)萃取,合并有机相,用无水硫酸钠干燥,真空浓缩得到黄色油状的3-氯-2-氟苯乙基甲磺酸酯(164mg,0.649mmol)。无需任何进一步纯化可直接用于下一步。

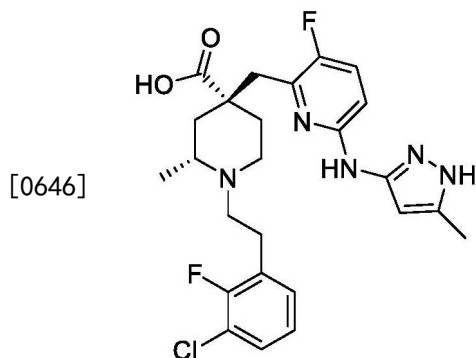
[0642] 步骤3:(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苯乙基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



[0644] 向(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-yl)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(97mg,0.211mmol)、碳酸钾(138mg,0.999mmol)的ACN(4mL)溶液的混合物中加入3-氯-2-氟苯乙基甲磺酸酯(164mg,0.649mmol)。反应体系在80℃下搅拌15h,然后过滤出固体,真空浓缩所得溶液。残余物通过硅胶色谱法经EA/己烷(0~70%)洗脱纯化得到黄色油状的标题化合物(17mg,0.130mmol)。LCMS(ESI,m/z):616[M+1]⁺。

[0645] 步骤4:(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苯乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基

基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸



[0647] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤5,用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苯乙基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(17mg,0.130mmol)得到白色固体的标题化合物(12mg)。LCMS (ESI, m/z): 504 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.57 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J=9.0, 3.1$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.68-3.33 (m, 5H), 3.20-3.08 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.21 (d, $J=11.9$ Hz, 2H), 2.05 (s, 2H), 1.44 (s, 3H)。

[0648] 采用上述步骤,用相应的起始原料和中间体合成表3中的以下实施例。

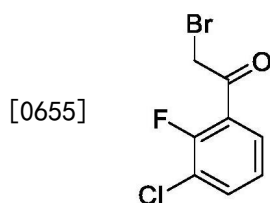
[0649] 表3

[0650]	实施例	结构式	化学名称	1H NMR & MS: $(M+H)^+$
[0651]	43		(2R,4R)-1-(2,6-二氯苯乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.61 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 2H), 7.32 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J=9.0, 3.0$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.68 – 3.35 (m, 6H), 2.38 (d, $J=3.8$ Hz, 3H), 2.19 (t, $J=30.8$ Hz, 4H), 1.50 (d, $J=13.7$ Hz, 3H), -0.00 (s, 2H). MS: 520 $(M+H)^+$

[0652] 实施例44

[0653] (2R,4R)-1-(2-(3-氯-2-氟苯基)-2-氧代乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[0654] 步骤1:2-溴-1-(3-氯-2-氟苯基)乙-1-酮

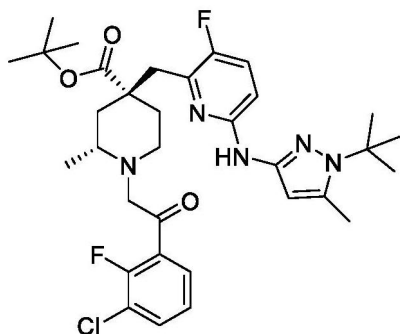


[0656] 1-(3-氯-2-氟苯基)乙-1-酮(1.004g,5.817mmol)、NBS(1.393g,7.827mmol)、磷酸二氢钾(0.282g,2.072mmol)和乙醇(12mL)的混合液回流3h。将反应体系蒸发去除溶剂,残余物通过C18反相柱层析经ACN/ H_2O 洗脱纯化得到棕色油状的2-溴-1-(3-氯-2-氟苯基)乙-

1-酮(297mg, 1.181mmol)。LCMS (ESI, m/z): 251, 253 [M+1]⁺。

[0657] 步骤2: (2R, 4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(2-(3-氯-2-氟苯基)-2-氧代乙基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯

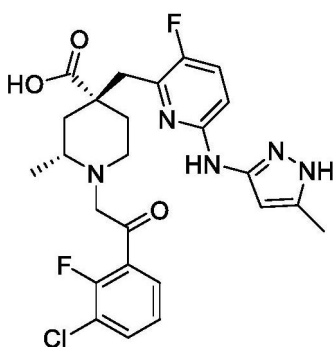
[0658]



[0659] 0℃下,向(2R, 4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(156mg, 0.339mmol)、2-溴-1-(3-氯-2-氟苯基)乙-1-酮(109mg, 0.433mmol)的THF(8ml)溶液的混合液中加入三乙胺(362mg, 3.577mmol)。将所得溶液室温下搅拌过夜。将反应体系蒸发去除溶剂后,残余物通过硅胶柱色谱法EA/己烷(0~30%)洗脱纯化得到黄色油状的(2R, 4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(2-(3-氯-2-氟苯基)-2-氧代乙基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(68mg, 0.107mmol)。LCMS (ESI, m/z): 630 [M+1]⁺。

[0660] 步骤3: (2R, 4R)-1-(2-(3-氯-2-氟苯基)-2-氧代乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[0661]



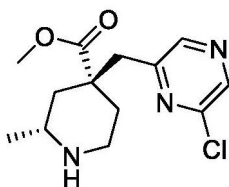
[0662] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤5,用(2R, 4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(2-(3-氯-2-氟苯基)-2-氧代乙基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(68mg, 0.107mmol)合成得到白色固体的标题化合物(34mg)。LCMS (ESI, m/z): 518 [M+1]⁺。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.00 (ddd, J=8.0, 6.4, 1.6Hz, 1H), 7.92-7.83 (m, 1H), 7.62 (t, J=9.0Hz, 1H), 7.40 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.90 (dd, J=9.0, 3.1Hz, 1H), 4.86 (d, J=18.0Hz, 1H), 4.05-3.87 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.56 (t, J=11.1Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.24 (s, 2H), 2.10 (d, J=14.1Hz, 2H), 1.42 (d, J=6.3Hz, 3H)。

[0663] 实施例45

[0664] (2R, 4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸

[0665] 步骤1: (2R, 4R)-4-((6-氯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯

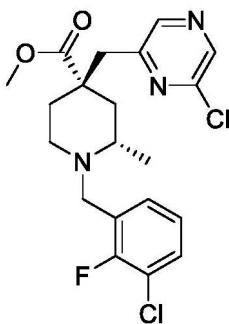
[0666]



[0667] 使用类似于实施例37合成中所描述的步骤1,用中间体C4 (298mg, 0.776mmol) 合成得到黄色油状的标题化合物 (210mg)。LCMS (ESI, m/z): 284 $[M+H]^+$ 。

[0668] 步骤2: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯吡嗪-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯

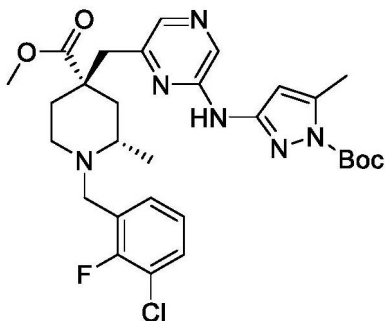
[0669]



[0670] 使用类似于实施例1合成中所描述的步骤1,用 (2R,4R)-4-((6-氯吡嗪-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯 (210mg, 0.0.64mmol) 合成得到黄色油状的标题化合物 (216mg, 粗品)。LCMS (ESI, m/z): 426 $[M+H]^+$ 。

[0671] 步骤3: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁氧羰基)-5-甲基-1H-吡唑-3-yl)氨基)吡嗪-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯

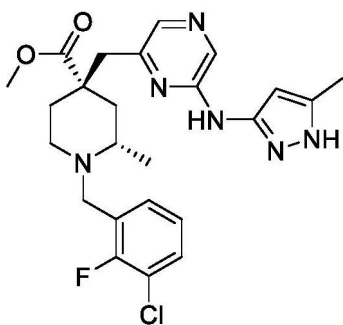
[0672]



[0673] 使用类似于实施例1合成中所描述的步骤,3,用 (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯吡嗪-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯 (216mg, 粗品) 合成得到黄色油状的标题化合物 (923mg)。LCMS (ESI, m/z): 587 $[M+H]^+$ 。

[0674] 步骤4: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡嗪-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯

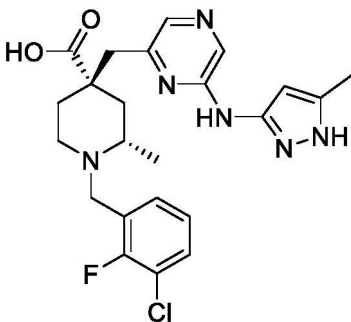
[0675]



[0676] 使用类似于实施例1合成中所描述的步骤步骤4,用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁氧羰基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡嗪-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(923mg)合成得到黄色油状的标题化合物(325mg,粗品)。LCMS (ESI, m/z): 487 $[M+H]^+$ 。

[0677] 步骤5: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡嗪-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸

[0678]



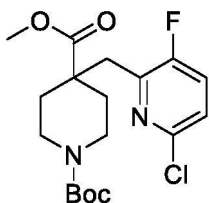
[0679] 使用类似于实施例1合成中所描述的步骤5,用(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡嗪-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(325mg)合成得到黄色固体的标题化合物9mg。LCMS (ESI, m/z): 487 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.61 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.77 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.59 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 3.54 (s, 50H), 3.14 (d, $J=9.9$ Hz, 4H), 2.50 (m, 109H), 2.33 (s, 1H), 2.23 (s, 4H), 2.23 (s, 6H), 2.02 (d, $J=13.4$ Hz, 3H), 1.88 (m, 4H), 1.48 (d, $J=6.1$ Hz, 5H)。

[0680] 实施例46

[0681] 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸

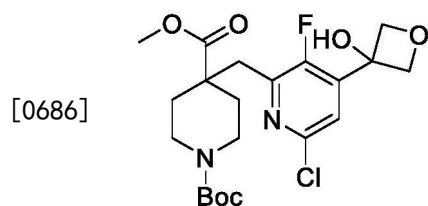
[0682] 步骤1: 1-(叔丁基)-4-甲基-4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸

[0683]



[0684] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤1,用1-(叔丁基)-4-甲基哌啶-1,4-二羧酸(2.47g, 10.152mmol)、中间体A6(2.95g, 13.142mmol)合成得到黄色油状的标题化合物(1808mg, $Y=46\%$)。LCMS (ESI, m/z): 387 $[M+H]^+$ 。

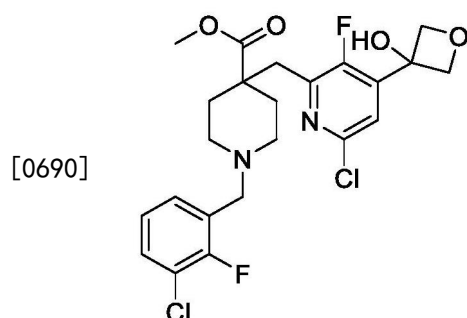
[0685] 步骤2: 1-(叔丁基)-4-甲基-4-((6-氯-3-氟-4-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸



[0687] 在氮气环境下,将二异丙胺(374mg,3.696mmol)的THF(5mL)溶液冷却至-78℃。在10min内逐滴加入正丁基锂(2.5M)的己烷(1.3mL,3.250mmol)溶液,保持内部温度低于-40℃。所得溶液在0℃下搅拌30min,然后在-78℃下逐滴加入1-(叔丁基)-4-甲基-4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸(777mg,2.013mmol)的THF(5ml)溶液。将反应体系在-40℃搅拌1h。

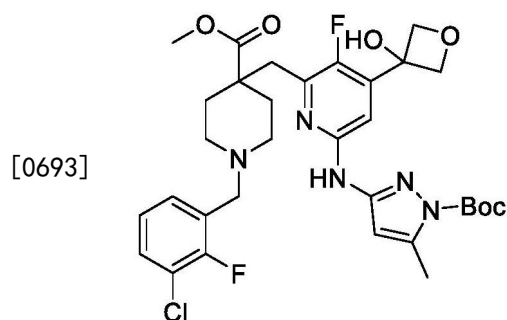
[0688] 加入3-氧杂环丁酮(295mg,4.094mmol)的THF(5ml)溶液,所得溶液在-60℃下搅拌1h。用饱和NH₄Cl溶液淬灭,所得混合物用EA萃取。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/H₂O洗脱纯化得到黄色油状的1-(叔丁基)-4-甲基-4-((6-氯-3-氟-4-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸(476mg,Y=52%)。LCMS(ESI,m/z):459[M+H]⁺。

[0689] 步骤3: 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-3-氟-4-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯



[0691] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤3和4,用1-(叔丁基)-4-甲基-4-((6-氯-3-氟-4-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸(476mg,1.037mmol)合成得到黄色油状的标题化合物(168mg,Y=32%)。LCMS(ESI,m/z):501[M+H]⁺。

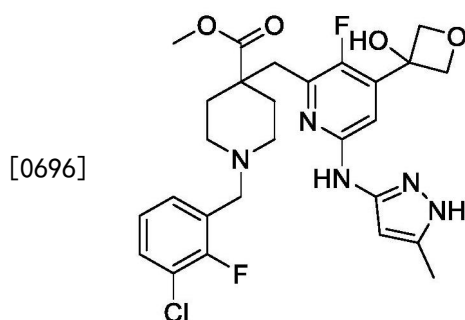
[0692] 步骤4: 4-((6-((1-(叔丁氧羰基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-甲酸甲酯



[0694] 使用类似于实施例1合成中所描述的步骤3,用1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-3-

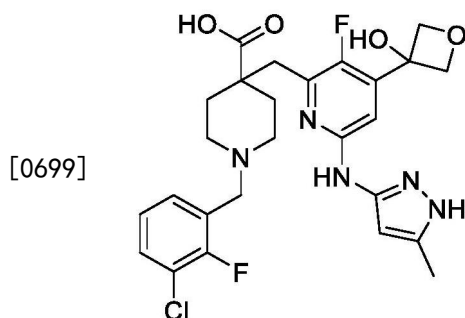
氟-4-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(168mg, 0.335mmol)合成得到黄色油状的标题化合物(255mg, 粗品)。LCMS (ESI, m/z): 662 $[M+H]^+$ 。

[0695] 步骤5: 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯



[0697] 使用类似于实施例1合成中所描述的步骤4, 用4-((6-((1-(叔丁氧羰基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-甲酸甲酯(255mg, 粗品)合成得到黄色油状的标题化合物(65mg, 粗品)。LCMS (ESI, m/z): 562 $[M+H]^+$ 。

[0698] 步骤6: 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸



[0700] 使用类似于实施例1合成中所描述的步骤5, 用1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(65mg)合成得到黄色固体的标题化合物10mg。LCMS (ESI, m/z): 548 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.69 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.08 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.80 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.53 (m, 3H), 3.17 (d, $J=13.1$ Hz, 3H), 2.46 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.93 (s, 2H), 1.31 (s, 2H)。

[0701] 采用上述步骤, 用相应的起始原料和中间体合成表4中的以下实施例。

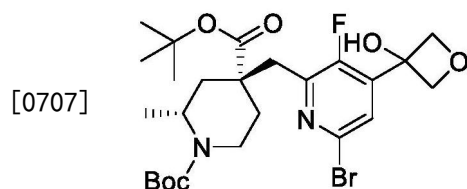
[0702] 表4

实施例	结构式	化学名称	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
[0703] 47		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.07 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.79 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.33 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.44 (d, J = 29.1 Hz, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (dd, J = 73.5, 26.6 Hz, 5H), 1.57 (d, J = 6.0 Hz, 3H). MS: 562 (M+H) ⁺

[0704] 实施例48

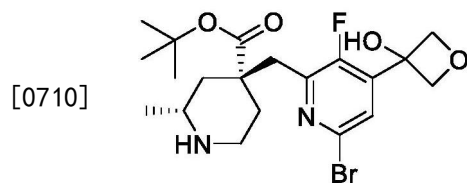
[0705] (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-氟氧杂环丁烷-3-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[0706] 步骤1: 二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-溴-3-氟-4-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



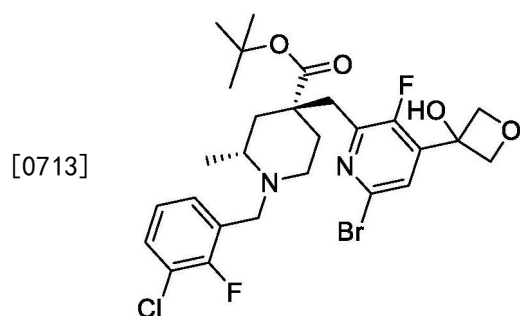
[0708] 使用类似于实施例43合成中所描述的步骤2,用中间体C2 (881mg, 1.808mmol) 合成得到黄色油状的标题化合物 (826mg, Y=83%)。LCMS (ESI, m/z): 559 [M+H]⁺。

[0709] 步骤2: (2R,4R)-4-((6-溴-3-氟-4-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



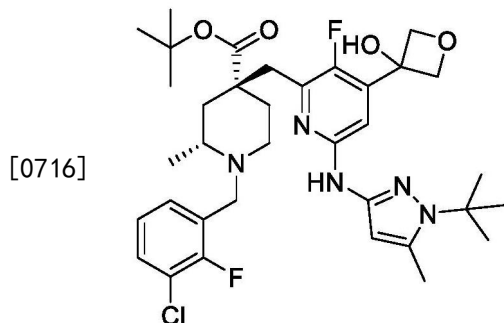
[0711] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤3,用二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-溴-3-氟-4-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸 (826mg, 1.476mmol) 合成得到黄色油状的标题化合物 (669mg, Y=98%)。LCMS (ESI, m/z): 459 [M+H]⁺。

[0712] 步骤3: (2R,4R)-4-((6-溴-3-氟-4-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



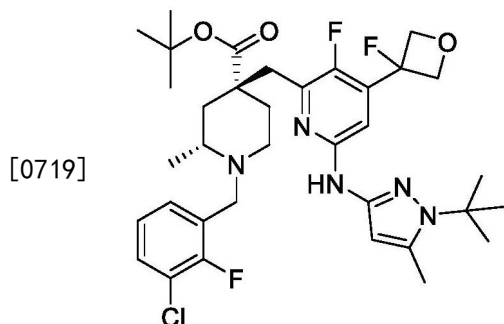
[0714] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤4,用(2R,4R)-4-((6-溴-3-氟-4-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(669mg,1.456mmol)合成得到黄色油状的标题化合物(577mg,Y=66%)。LCMS (ESI,m/z):601[M+H]⁺。

[0715] 步骤4:(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



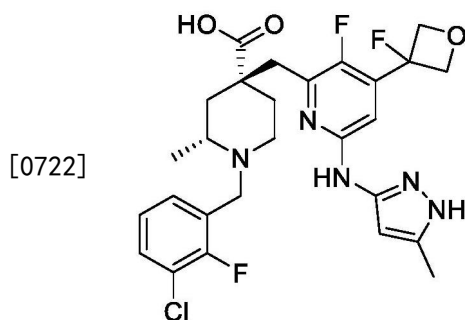
[0717] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤2,用(2R,4R)-4-((6-溴-3-氟-4-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(577mg,958.62μmol)合成得到黄色油状的标题化合物(445mg,Y=69%)。LCMS (ESI,m/z):674[M+H]⁺。

[0718] 步骤5:(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-(3-氟氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



[0720] 向(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(194mg,0.288mmol)的DCM(10ml)溶液中加入DAST(0.5mL)。反应液在室温下搅拌2h,用饱和碳酸氢钠溶液淬灭。将所得反应液用水稀释,用EA萃取。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱法经EA/己烷(0~30%)洗脱纯化得到黄色油状的标题化合物(146mg,Y=75%)。LCMS (ESI,m/z):676[M+H]⁺。

[0721] 步骤6:(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-氟氧杂环丁烷-3-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

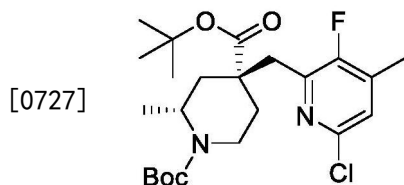


[0723] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤5,用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-(3-氟氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(146mg,215.909 μ mol)合成得到白色固体的标题化合物21mg。LCMS (ESI, m/z): 564 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.71 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.07 (m, 4H), 3.97 (d, $J=23.5$ Hz, 2H), 3.47 (dd, $J=24.6, 3.3$ Hz, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.10 (m, 5H), 1.60 (m, 3H)。

[0724] 实施例49

[0725] (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[0726] 步骤1:二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-甲基吡啶2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸

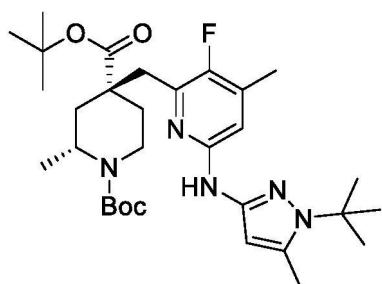


[0728] 在氮气环境下,将二异丙胺(2.13g,21.050mmol)的THF(10mL)溶液冷却至 -78°C 。加入正丁基锂(2.5M)的己烷(7.2mL,18.286mmol)溶液,将反应体系在 0°C 下搅拌30min。在10min内逐滴加入中间体C2(4.05g,9.143mmol)的THF(5ml)溶液,保持内部温度低于 -40°C 。所得溶液在 -40°C 下搅拌1h。

[0729] 在 -70°C 以下,逐滴加入碘甲烷(2.22mg,15.641mmol)的THF(5ml)溶液,并搅拌1h。将反应体系用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭,用EA萃取。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/ H_2O 洗脱纯化得到黄色油状的二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-甲基吡啶2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(3.55g, $Y=85\%$)。LCMS (ESI, m/z): 457 $[M+H]^+$ 。

[0730] 步骤2:二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-甲基吡啶2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸

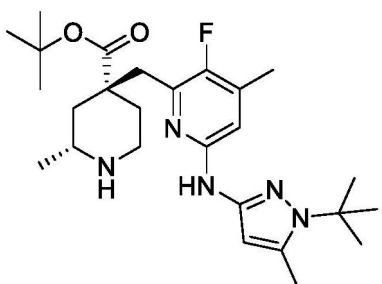
[0731]



[0732] 将二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-甲基吡啶2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(3.54g,7.747mmol),三(二亚苄基丙酮)二钯(2.01g,2.195mmol),4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(1.43g,2.471mmol),1-叔丁基-3-甲基-1H-吡唑-5-胺(1.56mg,10.181mmol)和 K_3PO_4 (5.30g,24.969mmol)加入至1,4-二氧六环(50ml)中,氮气置换三次,混合物在110℃下搅拌5h。所得溶液室温下冷却后,用饱和食盐水稀释,用EA萃取。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/ H_2O 洗脱纯化得到黄色固体的标题化合物(4.03g,7.024mmol,Y=91%)。LCMS (ESI, m/z):574[M+H]⁺。

[0733] 步骤3: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-甲基吡啶2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯

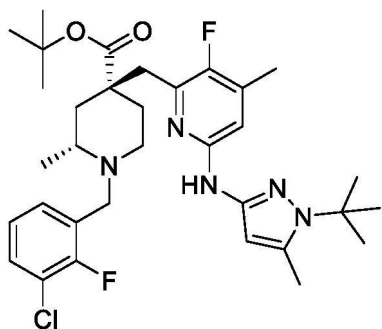
[0734]



[0735] 二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-甲基吡啶2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(3.95g,6.885mmol)的二氯甲烷(60ml)溶液中加入三氟乙酸(6ml),室温下搅拌4h。将反应液用饱和碳酸氢钠溶液(100ml)淬灭,用二氯甲烷萃取。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品通过C18反相柱层析经ACN/ H_2O 洗脱纯化得到黄色固体的标题化合物(3.47g,7.326mmol,Y=106%)。LCMS (ESI, m/z):474[M+H]⁺。

[0736] 步骤4: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-甲基吡啶2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯

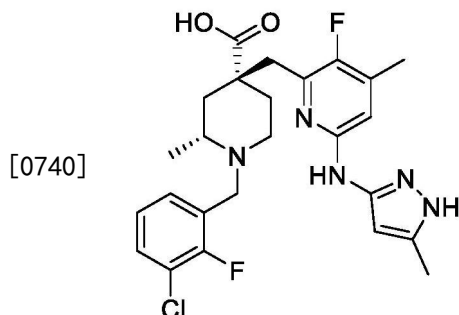
[0737]



[0738] (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-甲基吡啶2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(3.39g,7.158mmol),碳酸钾(3.49g,25.252mmol)

和1-(溴甲基)-3-氯-2-氟苯(1.48g, 6.623mmol)的ACN(10mL)溶液的混合物在室温下搅拌6h。将所得混合物过滤,真空浓缩。粗品通过硅胶柱色谱法经EA/己烷(0~30%)洗脱纯化得到黄色固体的标题化合物(3.02g, 4.410mmol, Y=68%)。LCMS (ESI, m/z): 616[M+H]⁺。

[0739] 步骤5: (2R, 4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸



[0741] 将(2R, 4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-甲基吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(1.81g, 2.937mmol)的甲酸(10mL)溶液回流搅拌4h。将所得溶液减压浓缩, 0℃下, 残余物溶于水(60mL)中, 用氢氧化钠溶液(5M)将pH调至6~7。所得混合物用DCM(3×100mL)萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。粗品通过C18反相柱层析经MeOH/水洗脱纯化得到白色固体的标题化合物(1.25g, 2.480mmol, Y=84%)。LCMS (ESI, m/z): 504[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.71 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.56 (t, J=6.7Hz, 1H), 7.36 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.75 (d, J=4.6Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.36 (d, J=14.0Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.44 (t, J=19.8Hz, 8H), 2.40-2.04 (m, 7H), 1.60 (d, J=6.0Hz, 2H), 1.31 (s, 1H)。

[0742] 采用上述步骤, 用相应的起始原料和中间体合成表5中的以下实施例。

[0743] 表5

[0744]	实施例	结构式	化学名称	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
--------	-----	-----	------	---

[0745]

实施例	结构式	化学名称	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
50		(2R,4R)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.60 (dd, <i>J</i> = 14.3, 8.6 Hz, 1H), 7.13 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.77 (d, <i>J</i> = 17.9 Hz, 1H), 4.41 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 3.87 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 3.20 (d, <i>J</i> = 38.9 Hz, 3H), 3.03 (s, 1H), 2.88 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 2.24 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 6H), 1.95 (dd, <i>J</i> = 38.0, 18.5 Hz, 4H), 1.43 – 1.37 (m, 3H). MS: 522(M+H) ⁺
51		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.22 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.28 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.37 (s, 5H), 3.12 (d, <i>J</i> = 22.1 Hz, 3H), 2.37 (s, 2H), 2.27 (s, 4H), 1.86 (s, 2H). MS: 490(M+H) ⁺
52		1-(2,3-二氟苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.27 (s, 1H), 7.47 – 7.16 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.40 – 3.34 (m, 3H), 3.08 (dd, <i>J</i> = 73.2, 39.5 Hz, 5H), 2.30 (d, <i>J</i> = 35.5 Hz, 6H), 1.82 (s, 2H). MS: 474 (M+H) ⁺

[0746]

实施例	结构式	化学名称	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
53		(2R,4R)-1-(2,3-二氯苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.47 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.25 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.66 (d, <i>J</i> = 17.9 Hz, 1H), 4.39 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.31 (dd, <i>J</i> = 58.4, 5.0 Hz, 1H), 3.15 (s, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.13 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 6H), 1.83 (d, <i>J</i> = 55.0 Hz, 4H), 1.25 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). MS: 520 (M+H) ⁺
54		1-(2,3-二氯苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.27 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.11 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.10 (dd, <i>J</i> = 16.5, 9.4 Hz, 2H), 3.23 – 2.66 (m, 6H), 2.27 (s, 4H), 2.19 (s, 2H), 1.78 (t, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 1.44 – 1.16 (m, 2H). MS: 506 (M+H) ⁺
55		1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.27 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.11 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.10 (dd, <i>J</i> = 16.5, 9.4 Hz, 2H), 3.23 – 2.66 (m, 6H), 2.27 (s, 4H), 2.19 (s, 2H), 1.78 (t, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 1.49 – 0.73 (m, 4H). MS: 508 (M+H) ⁺

[0747]

实施例	结构式	化学名称	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
56		1-(2,3-二氟苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.18 (dd, <i>J</i> = 20.6, 10.0 Hz, 3H), 6.75 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.67 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.23 – 2.99 (m, 6H), 2.48 (d, <i>J</i> = 14.7 Hz, 2H), 2.33 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 6H), 1.95 (s, 2H). MS: 488 (M+H) ⁺
57		1-(2,3-二氯苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.49 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.40 – 7.20 (m, 2H), 6.78 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.70 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 3.45 (d, <i>J</i> = 19.0 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.09 (t, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H), 2.50 (t, <i>J</i> = 16.2 Hz, 2H), 2.36 (d, <i>J</i> = 20.6 Hz, 6H), 2.00 (t, <i>J</i> = 13.8 Hz, 2H), 0.00 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 2H). MS: 520 (M+H) ⁺
58		1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.48 (dd, <i>J</i> = 14.4, 8.6 Hz, 1H), 7.06 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.69 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 2H), 3.15 (d, <i>J</i> = 21.2 Hz, 4H), 2.49 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 2H), 2.34 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 6H), 1.95 (s, 2H), 0.01 – -0.01 (m, 4H). MS: 522 (M+H) ⁺

[0748]

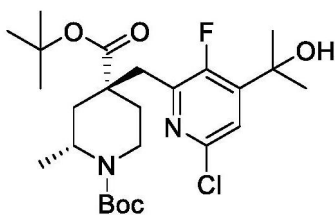
实施例	结构式	化学名称	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
59		1-(2,6-二氯苯乙基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.75 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 3.39 (t, <i>J</i> = 19.5 Hz, 3H), 3.28 – 3.04 (m, 5H), 2.50 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 2H), 2.35 (d, <i>J</i> = 18.0 Hz, 6H), 2.01 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 2H). MS: 520 (M+H) ⁺
60		1-(2,4-二氯苯乙基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.51 (s, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 15.7, 8.1 Hz, 2H), 6.77 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.69 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 3.19 (s, 4H), 3.09 (t, <i>J</i> = 13.3 Hz, 2H), 2.48 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 2H), 2.35 (d, <i>J</i> = 18.3 Hz, 6H), 1.97 (t, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H), -0.00 (s, 2H). MS: 520 (M+H) ⁺
61		(2R,4R)-1-(2,3-二氟苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.60 (dd, <i>J</i> = 14.3, 8.6 Hz, 1H), 7.13 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.77 (d, <i>J</i> = 17.9 Hz, 1H), 4.41 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 3.87 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 3.20 (d, <i>J</i> = 38.9 Hz, 3H), 3.03 (s, 1H), 2.88 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 2.24 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 6H), 1.95 (dd, <i>J</i> = 38.0, 18.5 Hz, 4H), 1.43 – 1.37 (m, 3H). MS: 488 (M+H) ⁺

[0749] 实施例62

[0750] (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

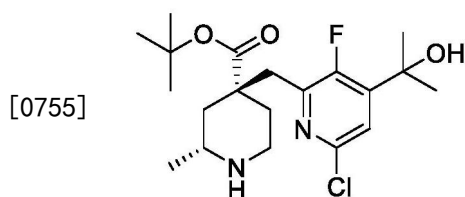
[0751] 步骤1: 二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸

[0752]



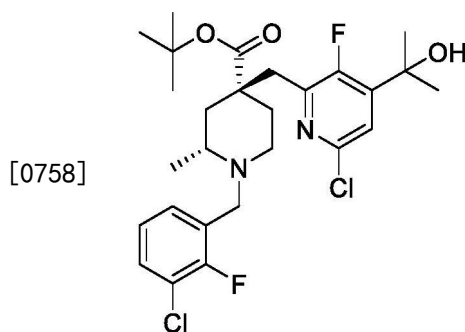
[0753] 在氮气环境下, -78℃将二异丙胺(365mg, 3.607mmol)的THF(5mL)溶液中加入正丁基锂(2.5M)的己烷(1.2mL, 3.000mmol)溶液。将反应体系在0℃下搅拌30min, -70℃逐滴加入中间体C3(616mg, 1.391mmol)的THF(5mL)溶液。所得溶液在-40℃下搅拌1h。在10min内, 向上述反应液中逐滴加入丙酮(1.17g, 0.202mol)的THF(5mL)溶液, 保持其内部温度低于-70℃, 并搅拌1h。将反应液用饱和NH₄Cl溶液淬灭。所得混合物用EA萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/H₂O洗脱纯化得到黄色油状的二叔丁基-(2R, 4R)-4-((6-氯-3-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1, 4-二羧酸(519mg, Y=74%)。LCMS (ESI, m/z): 501 [M+H]⁺。

[0754] 步骤2: (2R, 4R)-4-((6-氯-3-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



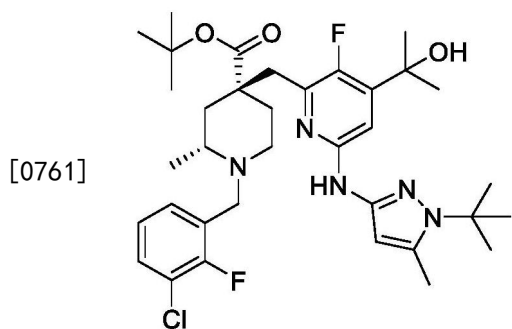
[0756] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤3, 用二叔丁基-(2R, 4R)-4-((6-氯-3-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1, 4-二羧酸(519mg, 1.036mmol)得到黄色油状的标题化合物(326mg, Y=79%)。LCMS (ESI, m/z): 401 [M+H]⁺。

[0757] 步骤3: (2R, 4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-3-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



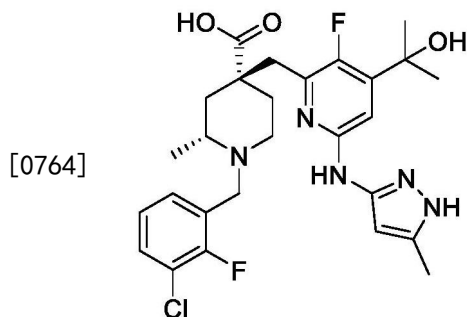
[0759] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤4, 用(2R, 4R)-4-((6-氯-3-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)-吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(326mg, 0.813mmol)合成得到黄色油状的标题化合物(377mg, Y=85%)。LCMS (ESI, m/z): 543 [M+H]⁺。

[0760] 步骤4: (2R, 4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



[0762] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤2,用(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-3-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(243mg, 0.447mmol)得到黄色油状的标题化合物(168mg, Y=57%)。LCMS (ESI, m/z): 660 [M+H]⁺。

[0763] 步骤5: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

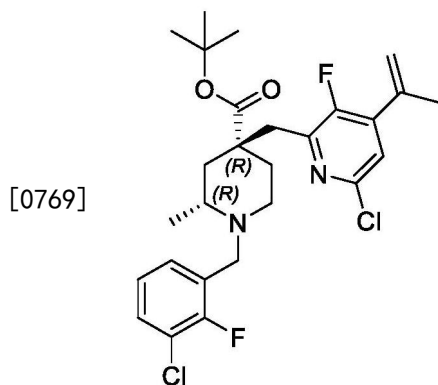


[0765] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤5,用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-氨基)-3-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(168mg, 0.254mmol)合成得到白色固体标题化合物(34mg)。LCMS (ESI, m/z): 548 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.34 (m, 2H), 7.08 (t, J=7.7Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.52 (d, J=17.6Hz, 2H), 3.12 (d, J=6.6Hz, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.76 (s, 2H), 1.69 (s, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.19 (s, 3H)。

[0766] 实施例63

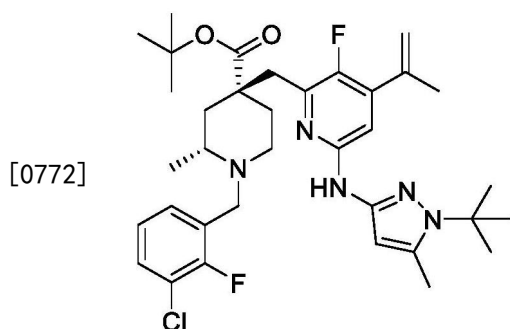
[0767] (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-异丙基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[0768] 步骤1: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-3-氟-4-(丙-1-烯-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



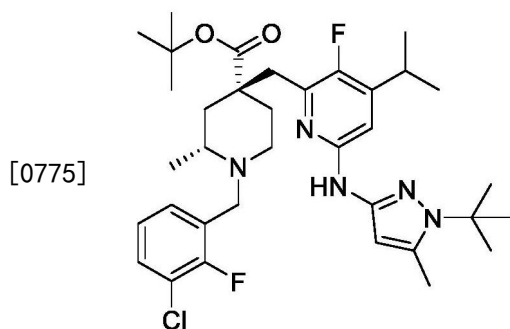
[0770] 向(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-3-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(185mg, 0.340μmol)的THF (5mL)溶液中加入氯化亚砷(2.5ml)和吡啶(1mL)。将反应体系室温下搅拌2h。所得混合物用饱和碳酸氢钠溶液淬灭,用DCM (50mL)萃取。有机相用盐水洗涤, (50mL)用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/H₂O洗脱纯化得到黄色油状的(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-3-氟-4-(丙-1-烯-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(118mg Y=66%)。LCMS (ESI, m/z): 525 [M+H]⁺。

[0771] 步骤2: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-(丙-1-烯-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



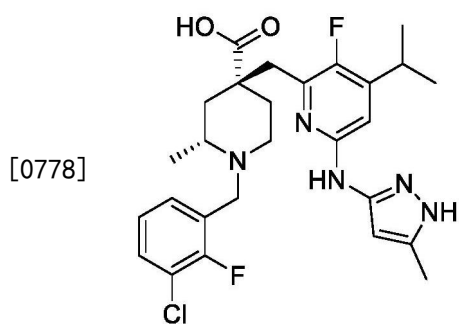
[0773] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤2,用(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-3-氟-4-(丙-1-烯-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(118mg, 0.225mmol)合成得到黄色油状的标题化合物(111mg, Y=77%)。LCMS (ESI, m/z): 642 [M+H]⁺。

[0774] 步骤3: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-异丙基吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



[0776] (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-(丙-1-烯-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(111mg, 0.173mmol)和Pd/C(32mg)的EA(20mL)溶液,用氢气置换,并用H₂加压。将反应体系在室温下搅4h。过滤所得混合物,减压除去滤液。残余物通过C18反相柱层析经ACN/H₂O洗脱纯化得到黄色油状的(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-异丙基吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(95mg, Y=85%)。LCMS (ESI, m/z): 644 [M+H]⁺。

[0777] 步骤4: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-异丙基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

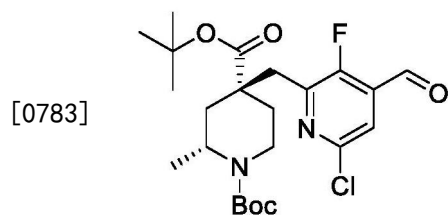


[0779] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤5,用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-氨基)-3-氟-4-异丙基吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(95mg,0.147mmol)合成得到白色固体的标题化合物(35mg)。LCMS (ESI, m/z): 532 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.68 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=16.2$, 8.7Hz, 1H), 7.33 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.41 (d, $J=5.5$ Hz, 4H), 3.20 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.13 (m, 6H), 1.59 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 1.29 (d, $J=6.9$ Hz, 6H)。

[0780] 实施例64

[0781] (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(二氟甲基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

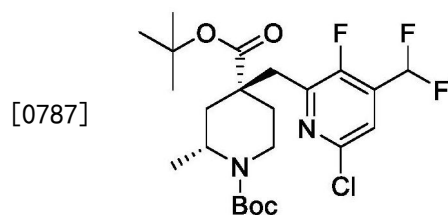
[0782] 步骤1:二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-甲酰吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



[0784] 在氮气环境下,在-78℃下,向二异丙胺(1.68g,16.603mmol)的THF(10mL)溶液中加入正丁基锂(2.5M)的己烷(4mL,10.00mmol)溶液。反应体系在0℃搅拌30min。10min内向反应体系逐滴加入中间体C3(2.16g,4.876mmol)的THF(15ml)溶液,保持内部温度低于-78℃,并在-40℃下搅拌1h。

[0785] 在-78℃,向上述溶液中加入DMF(2.19g,29.962mmol)的THF(5ml)溶液。所得溶液在-78℃下搅拌1h。将反应液用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭,用EA萃取。有机相用无水硫酸钠干燥,,过滤并减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/ H_2O 洗脱纯化得到黄色油状的二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-甲酰吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(1316mg, Y=57%)。LCMS (ESI, m/z): 471 $[M+H]^+$ 。

[0786] 步骤2:二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-4-(二氟甲基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸

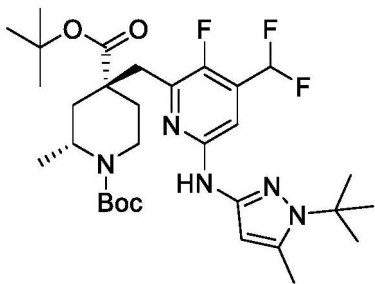


[0788] 向二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-甲酰吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(0.189g,401.307 μ mol)的DCM(50ml)溶液中加入DAST(0.5ml)。将反应体系室温下搅拌2h,用饱和碳酸氢钠溶液淬灭,用DCM萃取。有机相用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/ H_2O 洗脱纯化得到黄色油状的二叔丁基(2R,4R)-4-((6-氯-4-(二氟甲基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(151mg Y=76%)。LCMS (ESI, m/z): 493 $[M+H]^+$ 。

[0789] 步骤3:二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-

4-(二氟甲基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸

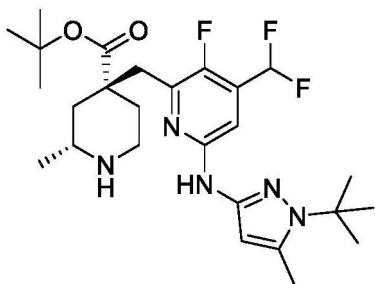
[0790]



[0791] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤2,用二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-4-(二氟甲基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(0.151g,306.314 μ mol)合成得到黄色油状的标题化合物(107mg,Y=57%)。LCMS (ESI,m/z):610[M+H]⁺。

[0792] 步骤4:(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(二氟甲基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯

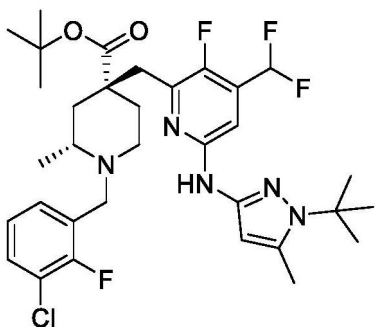
[0793]



[0794] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤3,用二叔丁基(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(二氟甲基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(0.107g,175.490 μ mol)合成得到黄色油状的标题化合物(72mg,Y=80%)。LCMS (ESI,m/z):510[M+H]⁺。

[0795] 步骤5:(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(二氟甲基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯

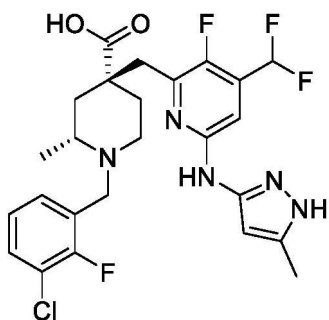
[0796]



[0797] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤4,用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(二氟甲基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(72mg,141.176 μ mol)合成得到黄色油状的标题化合物(68mg,Y=74%)。LCMS (ESI,m/z):652[M+H]⁺。

[0798] 步骤6:(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(二氟甲基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[0799]

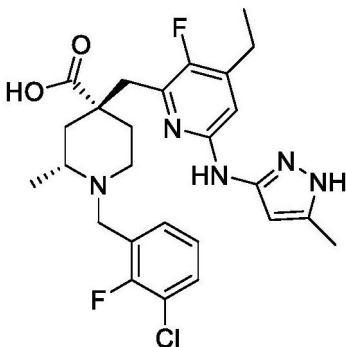


[0800] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤5,用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-氨基)-4-(二氟甲基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(68mg,104.294 μ mol)合成得到白色固体的标题化合物(11mg)。LCMS (ESI, m/z): 540 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.77 (t, J=7.1Hz, 1H), 7.60 (t, J=6.5Hz, 1H), 7.39 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.30-7.01 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.85 (d, J=13.4Hz, 1H), 4.36-4.23 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.28-3.12 (m, 3H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.32 (dd, J=11.0, 9.2Hz, 1H), 2.28-2.13 (m, 3H), 1.97-1.81 (m, 2H), 1.42 (t, J=27.9Hz, 3H)。

[0801] 实施例65

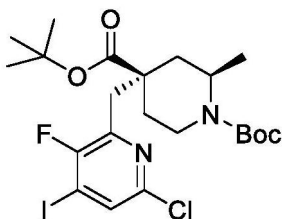
[0802] (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[0803]



[0804] 步骤1:二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-碘吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸

[0805]

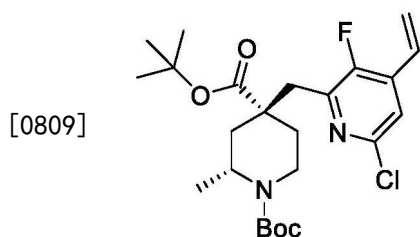


[0806] 在氮气环境下,在-78℃向二异丙胺(1.380g,13.636mmol)的THF(15mL)溶液中逐滴加入正丁基锂(2.5M)的己烷(2.4mL,6.00mmol)溶液。所得溶液在0℃下搅拌30min。低于-78℃下,加入中间体C3(3.02g,6.818mmol)的THF(10ml)溶液,将反应体系在-78℃下搅拌1h。

[0807] -70℃下,向反应体系中逐滴加入碘(2.06g,8.116mmol)的THF(5ml)溶液。将反应也在-60℃下搅拌1h,用饱和NH₄Cl溶液淬灭,用EA萃取。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/H₂O洗脱纯化得到黄色固体的二叔丁基-(2R,

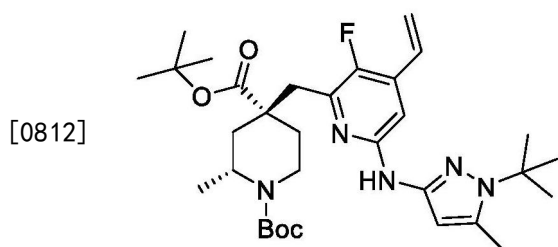
4R)-4-((6-氯-3-氟-4-碘吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(2.8g,Y=72%)。LCMS (ESI,m/z):569[M+H]⁺。

[0808] 步骤2:二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-乙炔基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



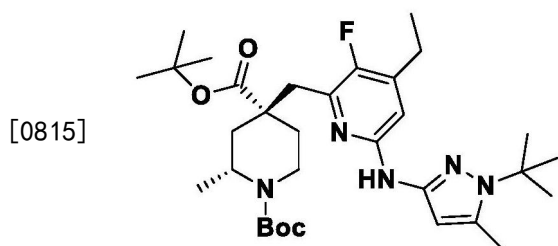
[0810] 在氮气环境下,二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-碘吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(504mg,886.003μmol)、三丁基(乙炔基)锡(310mg,977.619μmol)、C₅F₅(180mg,1.185mmol)和四(三苯基膦)钯(112mg,737.311μmol)的1,4-二氧六环(15mL)溶液在95℃下搅拌4h。将反应体系冷却至室温后,用EA(130mL)稀释,用盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法经EA/己烷(0~10%)洗脱纯化得到白色油状的标题化合物(394mg,Y=95%)。LCMS (ESI,m/z):469[M+H]⁺。

[0811] 步骤3:二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-乙炔基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



[0813] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤2,用二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-乙炔基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(394mg,840.107μmol)合成得到白色油状的标题化合物(110mg,Y=22%)。LCMS (ESI,m/z):586[M+H]⁺。

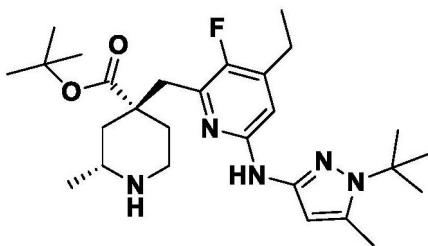
[0814] 步骤4:二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-氨基)-4-乙基-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



[0816] 二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-乙炔基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(110mg,187.793μmol)和Pd/C(175mg)的MeOH(10mL)溶液,用氢气置换,并用H₂加压。所得混合物在温下搅拌4h。过滤后,滤饼用MeOH洗涤,将滤液减压浓缩得到黄色油状的标题化合物(110mg)。LCMS (ESI,m/z):588[M+H]⁺。

[0817] 步骤5:(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-乙基-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯

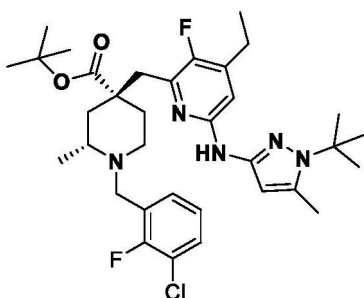
[0818]



[0819] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤3,用二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-乙基-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(110mg,187.15 μ mol)合成得到黄色油状的标题化合物(107mg,粗品)。LCMS (ESI, m/z): 488[M+H]⁺。

[0820] 步骤6: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-乙基-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯

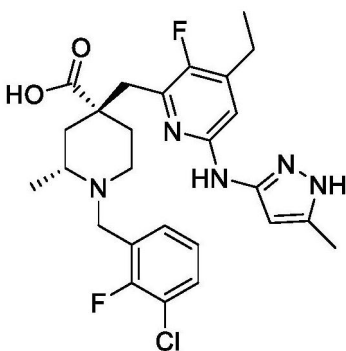
[0821]



[0822] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤4,用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-乙基-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(107mg)合成得到黄色油状的标题化合物(70mg, Y=50%)。LCMS (ESI, m/z): 616[M+H]⁺。

[0823] 步骤7: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

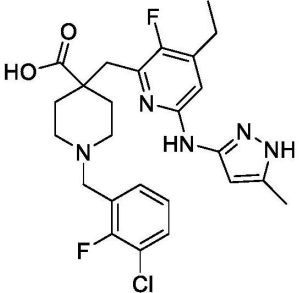
[0824]



[0825] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤5,用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-乙基-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(70mg,110.074 μ mol)合成得到白色固体的标题化合物(38mg, Y=71%)。LCMS (ESI, m/z): 518[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.69-7.66 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.56-7.54 (t, J=6.7Hz, 1H), 7.34-7.32 (t, J=7.8Hz, 1H), 6.77 (d, J=4.3Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.41 (s, 4H), 2.73 (q, J=7.5Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (s, 2H), 2.08-2.06 (m, 2H), 1.60-1.57 (s, 3H), 1.29-1.24 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[0826] 采用上述步骤,用相应的起始原料和中间体合成表6中的以下实施例。

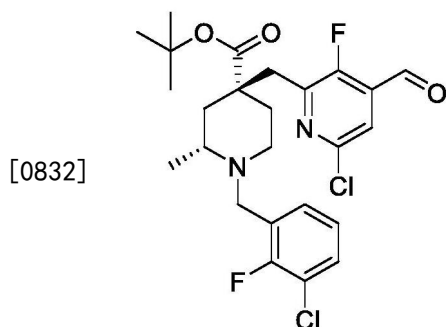
[0827] 表6

实施例	结构式	化学名称	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
[0828] 66		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.66 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.61 – 3.50 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.13 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.73 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 14.4 Hz, 5H), 2.12 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 1.25 (dt, J = 26.2, 12.3 Hz, 3H). MS: 504 (M+H) ⁺

[0829] 实施例67

[0830] (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氰基-3-氟-6-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

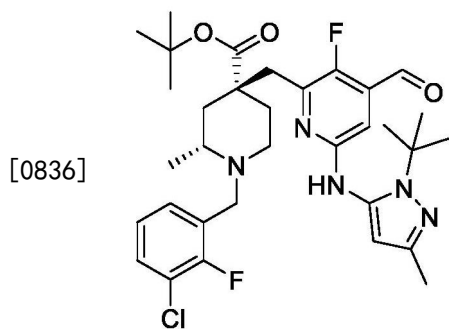
[0831] 步骤1: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-3-氟-4-甲酰吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



[0833] 在氮气环境下,在-78℃向(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(0.258g, 531.528μmol)的THF(10mL)溶液中加入二异丙基胺基锂(2.0M)的己烷(2.0mL, 4.000mmol)溶液。所得溶液在-40℃下搅拌1h。

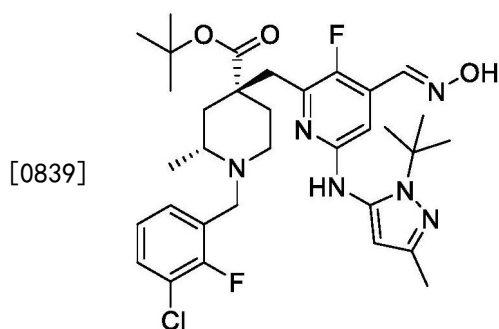
[0834] -78℃下,向上述溶液中逐滴滴加DMF(0.5mL)的THF(10mL)溶液。所得溶液在-78℃下搅拌1h。将反应体系用饱和NH₄Cl溶液淬灭,用EA萃取。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/H₂O洗脱纯化得到黄色油状的(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-3-氟-4-甲酰吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(78mg, Y=29%)。LCMS (ESI, m/z): 513 [M+H]⁺。

[0835] 步骤2: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)-3-氟-4-甲酰吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



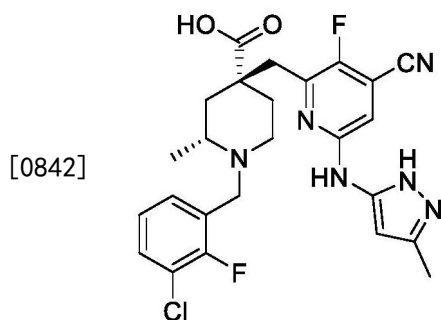
[0837] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤2,用(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-3-氟-4-甲酰吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(78mg,151.927 μ mol)合成得到黄色油状的标题化合物(95mg,Y=100%)。LCMS(ESI,m/z):630[M+H]⁺。

[0838] 步骤3:(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)-3-氟-4-(E)-(羟亚胺基)甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



[0840] 将(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)-3-氟-4-甲酰吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(96mg,152.341 μ mol)、盐酸羟胺(27mg,388.541 μ mol)和碳酸钾(75mg,542.670 μ mol)的甲醇(3mL)溶液的混合物室温下搅拌3h。所得溶液中加入水,用EA萃取。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/H₂O洗脱纯化得到黄色油状的标题化合物(98mg Y=100%)。LCMS(ESI,m/z):645[M+H]⁺。

[0841] 步骤4:(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氰基-3-氟-6-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

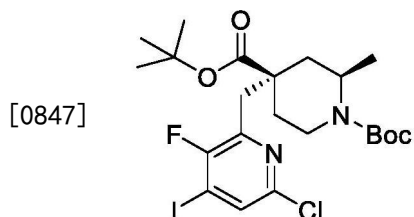


[0843] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤5,用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)-3-氟-4-((E)-(羟亚胺基)甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(98mg,151.895 μ mol)合成得到白色固体的标题化合物(7mg)。LCMS(ESI,m/z):515[M+H]⁺。

[0844] 实施例68

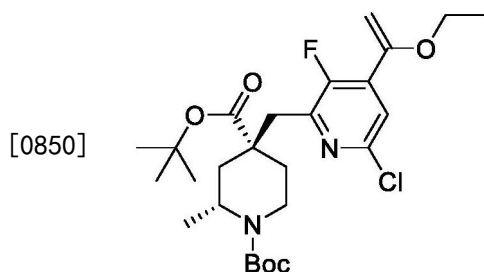
[0845] (2R,4R)-4-((4-乙酰基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[0846] 步骤1:二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-碘吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



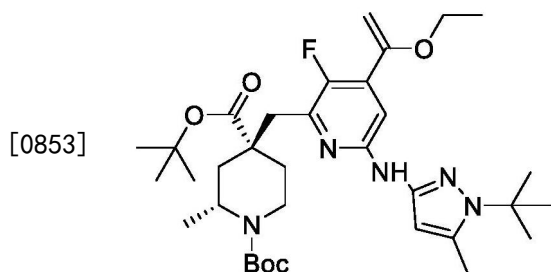
[0848] 使用类似于实施例65合成中所描述的步骤1,用中间体C3 (3.02g,6.818mmol) 得到黄色固体的标题化合物 (2.8g,Y=72%)。LCMS (ESI,m/z):569[M+H]⁺。

[0849] 步骤2:二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-4-(1-乙氧基乙烯基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



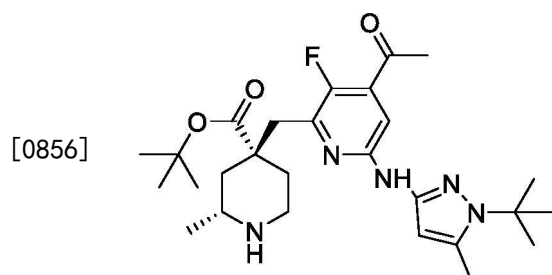
[0851] 在氮气环境下,向二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-碘吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸 (1.54g,2.707mmol) 的1,4-二氧六环 (20mL) 溶液中加入三丁基(1-乙氧基乙烯基)-锡 (1.11g,3.074mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)、(0.39g,552.465μmol) 和氟化铯 (0.84g,5.530mmol)。将反应体系在90℃下回流3h。冷却至室温后,过滤,将滤液用EA稀释,并用盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/H₂O洗脱纯化得到黄色油状的二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氨基-4-(1-乙氧基乙烯基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸 (960mg,Y=72%)。LCMS (ESI,m/z):494[M+H]⁺。

[0852] 步骤3:二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(1-乙氧基乙烯基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



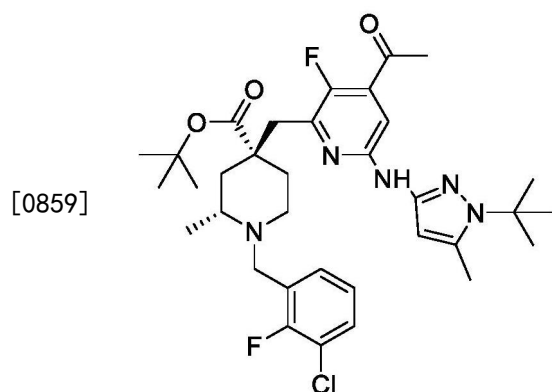
[0854] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤2,用二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氨基-4-(1-乙氧基乙烯基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸 (960mg,1.871mmol) 得到黄色油状的标题化合物 (1.06g,Y=90%)。LCMS (ESI,m/z):630[M+H]⁺。

[0855] 步骤4: (2R,4R)-4-((4-乙酰基-6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



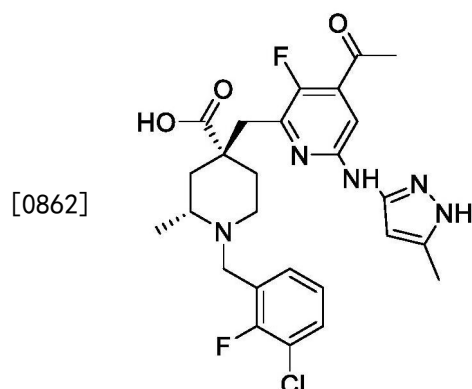
[0857] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤3,用二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(1-乙氧基乙烯基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(806mg,1.280mmol)得到为黄色油状的标题化合物(766mg)。LCMS (ESI, m/z): 502 $[M+H]^+$ 。

[0858] 步骤5: (2R,4R)-4-((4-乙酰基-6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



[0860] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤4,用(2R,4R)-4-((4-乙酰基-6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(766mg,1.527mmol)合成得到白色固体的标题化合物(420mg)。LCMS (ESI, m/z): 644 $[M+H]^+$ 。

[0861] 步骤6: (2R,4R)-4-((4-乙酰基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸



[0863] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤5,用(2R,4R)-4-((4-乙酰基-6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(74mg,114.872 μ mol)合成得到白色固体的标题化合物(21mg)。LCMS

(ESI, m/z): 532 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.42 (s, 1H), 7.49 (dt, $J=23.1, 7.1$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.44 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.30-3.29 (m, 2H), 3.25 (s, 1H), 3.05 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 2.90 (t, $J=10.6$ Hz, 1H), 2.58 (d, $J=3.5$ Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.10-1.81 (m, 4H), 1.37 (d, $J=6.1$ Hz, 3H)。

[0864] 采用上述步骤,用相应的起始原料和中间体合成表7中的以下实施例。

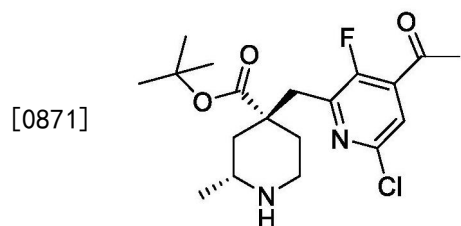
[0865] 表7

[0866]	实施例	结构式	化学名称	1H NMR & MS: $(M+H)^+$
	69		4-((4-乙酰基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-羧酸	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.66 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.64-3.49 (m, 4H), 3.12 (t, $J=12.6$ Hz, 2H), 2.64 (d, $J=3.6$ Hz, 3H), 2.48-2.43 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.15 (t, $J=12.4$ Hz, 2H). MS: 518($M+H$) $^+$
	70		(2R,4R)-4-((4-乙酰基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.70 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.42 (d, $J=59.9$ Hz, 5H), 2.68 (d, $J=3.5$ Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.24-1.94 (m, 4H), 1.59 (s, 3H). MS: 532($M+H$) $^+$

[0868] 实施例71

[0869] (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(1,1-二氟乙基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

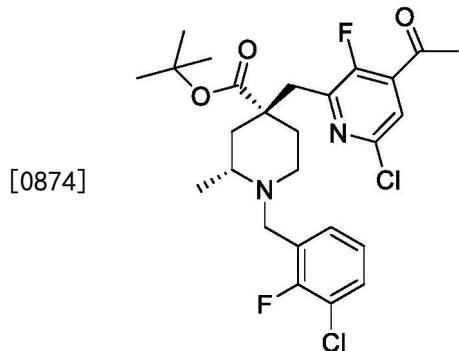
[0870] 步骤1: (2R,4R)-4-((4-乙酰基-6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



[0872] 室温下,向二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-4-(1-乙氧基乙烯基)-3-氟吡啶-2-基)

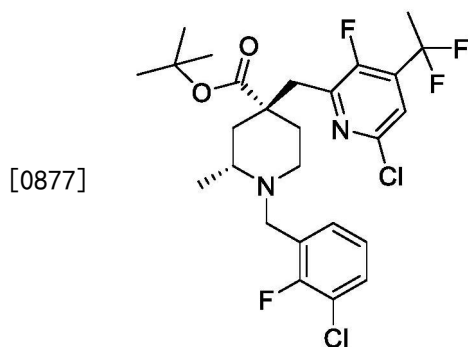
甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(346mg,674.411 μ mol)的DCM(15mL)溶液中加入三氟乙酸(1.5mL)。将反应体系搅拌4h,0℃下用碳酸氢钠溶液淬灭,用DCM(100mL)萃取。有机相用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩得到标题化合物(340mg),为黄色油状粗品。LCMS (ESI, m/z): 385 $[M+H]^+$ 。

[0873] 步骤2: (2R,4R)-4-((4-乙酰基-6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



[0875] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤4,用(2R,4R)-4-((4-乙酰基-6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(340mg)合成得到黄色油状的标题化合物(148mg,Y=32%)。LCMS (ESI, m/z): 527 $[M+H]^+$ 。

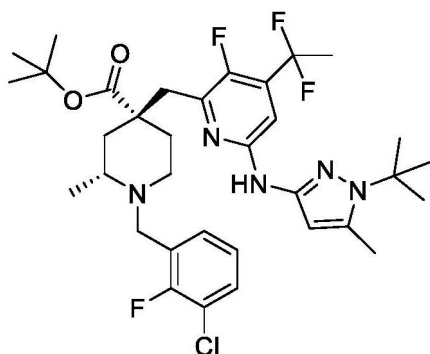
[0876] 步骤3: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-4-(1,1-二氟乙基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



[0878] 在氮气环境下,向(2R,4R)-4-((4-乙酰基-6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(133mg,345.570 μ mol)的甲苯(5mL)溶液中加入双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫(377mg,1.704mmol)。反应体系在75℃下搅拌10h,0℃下用碳酸氢钠溶液淬灭,用EA(50mL)萃取。有机相用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过TLC纯化得到白色固体的标题化合物(82mg,Y=43%)。LCMS (ESI, m/z): 549 $[M+H]^+$ 。

[0879] 步骤4: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(1,1-二氟乙基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯

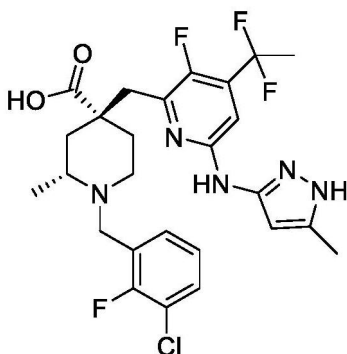
[0880]



[0881] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤2,用(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-4-(1,1-二氟乙基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(82mg, 149.246 μ mol)合成得到白色固体的标题化合物(72mg,73%yield)。LCMS (ESI, m/z): 666 [$M+H$]⁺。

[0882] 步骤5: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(1,1-二氟乙基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[0883]



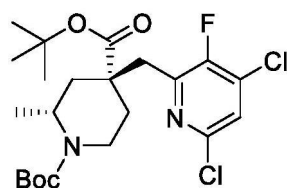
[0884] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤5,用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-氨基)-4-(1,1-二氟乙基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(72mg,108.077 μ mol)合成得到白色固体的标题化合物(21mg, Y=70%)。LCMS (ESI, m/z): 554 [$M+H$]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.77 (d, J=28.1Hz, 2H), 7.35 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.80 (d, J=12.7Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.99-4.014.38 (s, 1H), 3.39 (d, J=14.4Hz, 3H), 3.28-3.27 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.13-3.11 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.03-2.02 (d, J=11.1Hz, 2H), 2.01-1.95 (d, J=19.5Hz, 2H), 1.44 (d, J=5.3Hz, 3H), 1.36-1.15 (m, 1H)。

[0885] 实施例72

[0886] (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[0887] 步骤1: 二叔丁基-(2R,4R)-4-((4,6-二氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸

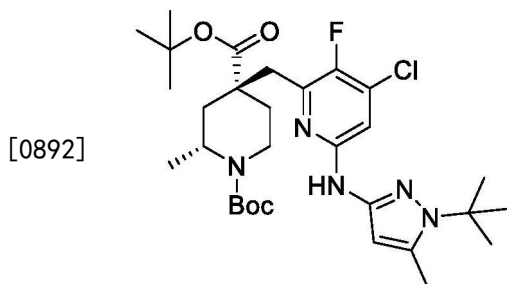
[0888]



[0889] 在氮气环境下,在-78℃向二异丙胺(3.37g,33.304mmol)的THF(15mL)溶液中逐滴加入正丁基锂(2.5M)的己烷(11mL,27.5mmol)溶液。所得溶液在0℃下搅拌30min,然后在-78℃下加入中间体C3(6.30g,14.223mmol)的THF(15ml)溶液。所得溶液在-40℃下搅拌1h。

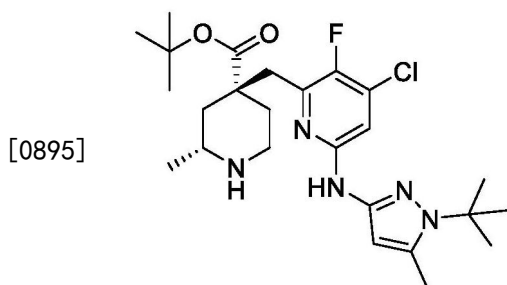
[0890] -78℃下,向上述溶液中逐滴加入六氯乙烷(2.38g,10.053mmol)的THF(15ml)溶液。所得溶液在-40℃下搅拌1h。用饱和NH₄Cl溶液淬灭,用EA萃取。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/H₂O洗脱纯化得到黄色油状的二叔丁基-(2R,4R)-4-((4,6-二氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(2.30g,Y=34%)。LCMS(ESI,m/z):477[M+H]⁺。

[0891] 步骤2:二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



[0893] 在氮气环境下,二叔丁基-(2R,4R)-4-((4,6-二氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(2.3g,4.818mmol),三(二亚苄基丙酮)二钯(437mg,477.233μmol),4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(198mg,953.955μmol),1-叔丁基-3-甲基-1H-吡唑-5-胺(797mg,5.202mmol)和Cs₂CO₃(3137mg,9.628mmol)的N,N-二甲基乙酰胺(180ml)溶液的混合物在110℃下搅拌5h。所得溶液冷却至室温后,用盐水稀释,用EA萃取。有机相用无水硫酸钠干燥,,过滤并减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/H₂O洗脱纯化得到黄色固体的标题化合物(1.38g,Y=48%)。LCMS(ESI,m/z):594[M+H]⁺。

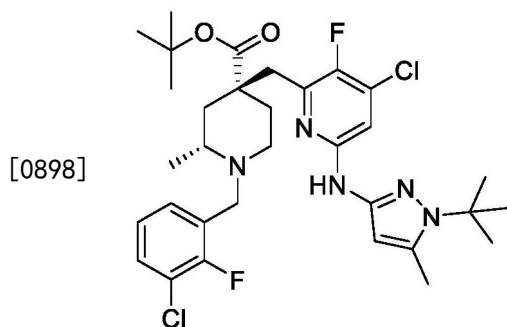
[0894] 步骤3:(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



[0896] 向二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(1.38g,2.323mmol)的二氯甲烷(20ml)溶液中加入三氟乙酸(2ml),并室温搅拌4h。将反应液用饱和碳酸氢钠溶液(100ml)淬灭,用DCM萃取。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品通过C18反相柱层析经ACN/H₂O/0.03甲酸洗脱纯化得到黄色固体的标题化合物(1.24g,Y=69%)。LCMS(ESI,m/z):494[M+H]⁺。

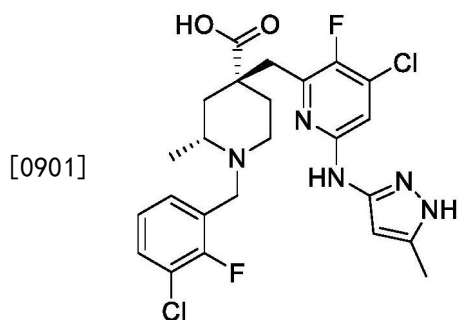
[0897] 步骤4:(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-氯-3-氟

吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



[0899] (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(792mg,1.603mmol)、碳酸钾(0.69g,4.993mmol)和1-(溴甲基)-3-氯-2-氟苯(0.4g,1.790mmol)的ACN(20mL)溶液的混合物室温下搅拌6h。将所得混合物过滤,真空浓缩。粗品通过硅胶柱色谱法经EA/正己烷(0~30%)洗脱纯化得到黄色固体的标题化合物(910mg,Y=89%)。LCMS(ESI,m/z):636[M+H]⁺。

[0900] 步骤5:(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸



[0902] 将(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(910mg,1.429mmol)的甲酸(10mL)溶液回流搅拌4h。将所得溶液浓缩。0℃下,将残余物溶于水(40mL),用氢氧化钠溶液(5M)将pH调至6~7。所得混合物用DCM(3×100mL)萃取。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品通过C18反相柱层析经MeOH/水洗脱纯化得到白色固体的标题化合物(612mg,1.167mmol,Y=82%)。LCMS(ESI,m/z):524[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,MeOD) δ7.50(dt,J=18.9,7.1Hz,2H),7.23(t,J=7.9Hz,1H),7.00(s,1H),5.86(s,1H),4.40(d,J=13.6Hz,1H),3.79(t,J=18.0Hz,1H),3.23(s,2H),3.23-3.02(m,1H),3.02(s,1H),2.83(s,1H),2.24(s,3H),2.08-1.86(m,4H),1.37(d,J=6.0Hz,3H)。

[0903] 采用上述步骤,用相应的起始原料和中间体合成表8中的以下实施例。

[0904] 表8

[0905]

实施例	结构式	化学名称	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
73		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.67 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (t, <i>J</i> = 18.3 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.94 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 4.46 (t, <i>J</i> = 21.8 Hz, 1H), 4.08 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 3.69 – 3.38 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.21 – 1.92 (m, 4H), 1.58 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H). MS: 524(M+H) ⁺

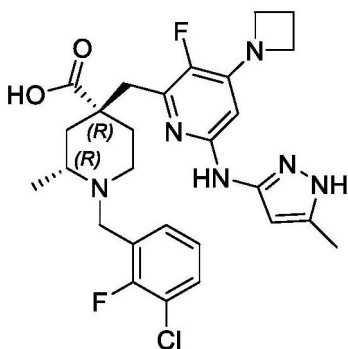
[0906]

实施例	结构式	化学名称	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
74		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.67 (dt, <i>J</i> = 19.3, 7.0 Hz, 2H), 7.36 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.45 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.51 (dd, <i>J</i> = 53.6, 35.6 Hz, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.26 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H), 2.08 (d, <i>J</i> = 25.5 Hz, 3H), 1.59 (s, 3H). MS: 542(M+H) ⁺

[0907] 实施例75

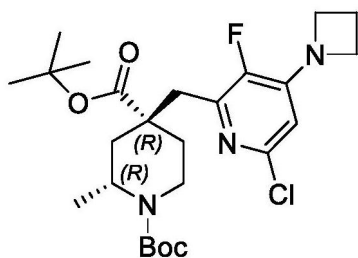
[0908] (2R,4R)-4-((4-(杂氮环丁烷-1-基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[0909]



[0910] 步骤1: 二叔丁基-(2R,4R)-4-((4-(杂氮环丁烷-1-基)-6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸

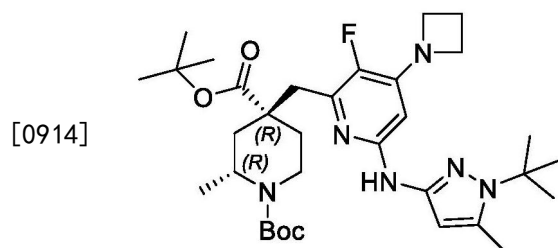
[0911]



[0912] 二叔丁基-(2R,4R)-4-((4,6-二氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸

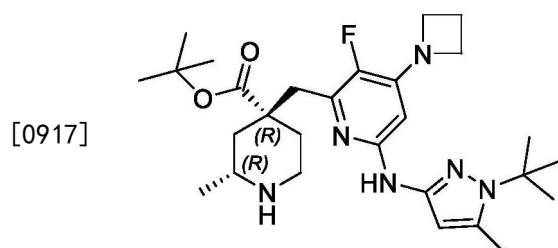
酸 (102mg, 213.659 μ mol) 的 1-甲基-3-吡咯烷酮 (5mL) 溶液中加入杂氮环丁烷 (64mg, 1.121mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (123mg, 951.700 μ mol)。所得混合物在 110℃ 下搅拌 2h, 冷却至室温。将反应体系中加入饱和食盐水 (15mL), 用 EtOAc (60mL) 萃取。有机相用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法经 EA/己烷 (10~20%) 洗脱纯化得到白色油状的标题化合物 (136mg, 粗品)。LCMS (ESI, m/z): 498[M+H]⁺。

[0913] 步骤2: 二叔丁基-(2R,4R)-4-((4-(杂氮环丁烷-1-基)-6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



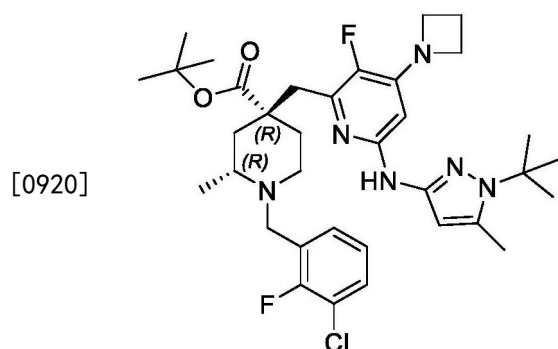
[0915] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤2, 用二叔丁基-(2R,4R)-4-((4-(杂氮环丁烷-1-基)-6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸 (136mg, 273.076 μ mol) 合成得到白色油状的标题化合物 (132mg, Y=78%)。LCMS (ESI, m/z): 615[M+H]⁺。

[0916] 步骤3: (2R,4R)-4-((4-(杂氮环丁烷-1-基)-6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



[0918] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤3, 用二叔丁基-(2R,4R)-4-((4-(杂氮环丁烷-1-基)-6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸 (132mg, 214.707 μ mol) 合成得到标题化合物 (115mg), 为黄色油状粗品。LCMS (ESI, m/z): 515[M+H]⁺。

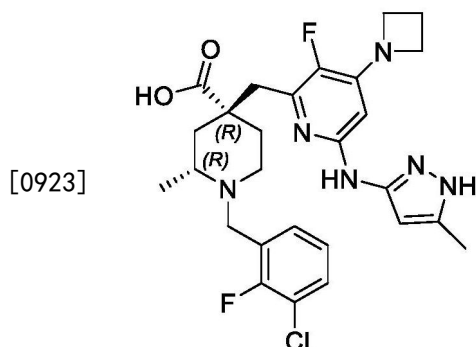
[0919] 步骤4: (2R,4R)-4-((4-(杂氮环丁烷-1-基)-6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



[0921] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤4, 用 (2R,4R)-4-((4-(杂氮环丁烷-1-基)-6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-

4-甲酸叔丁酯(115mg, 223.441 μ mol)得到黄色油状的标题化合物(102mg, Y=69%)。LCMS (ESI, m/z): 657 [M+H]⁺。

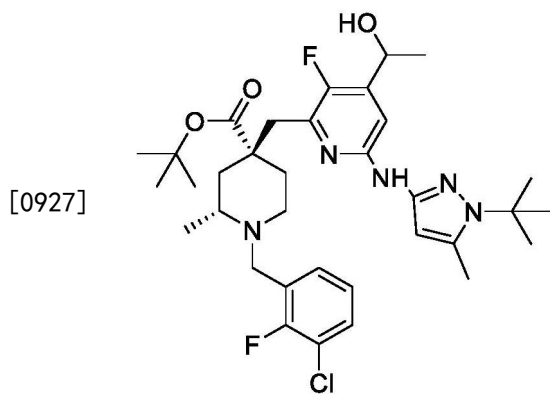
[0922] 步骤5: (2R, 4R) -4-((4-(杂氮环丁烷-1-基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸



[0924] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤5, 用(2R, 4R) -4-((4-(杂氮环丁烷-1-基)-6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(102mg, 155.196 μ mol)得到白色固体的标题化合物(21mg, Y=25%)。LCMS (ESI, m/z): 545 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.71-7.67 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.56-7.54 (t, J=6.8Hz, 1H), 7.35-7.33 (t, J=8.0Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.65-5.63 (d, J=7.3Hz, 1H), 4.35 (s, 5H), 3.84 (s, 2H), 3.43 (dd, J=29.3, 16.3Hz, 4H), 2.54 (dd, J=15.3, 7.8Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.21-2.19 (m, 2H), 2.06-2.05 (m, 1H), 1.60 (s, 3H)。

[0925] 实施例76 (2R, 4R) -1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-羟基乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

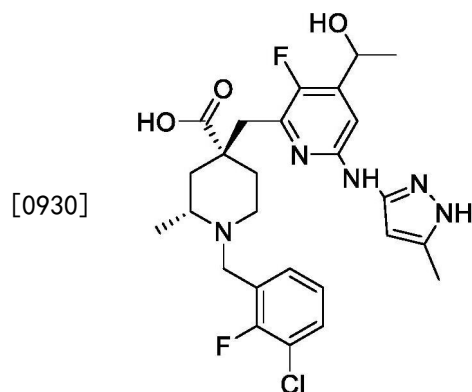
[0926] 步骤1: (2R, 4R) -4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-(1-羟基乙基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



[0928] 向(2R, 4R) -4-((4-乙酰基-6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(180mg, 279.419 μ mol)的甲醇(5mL)溶液中加入NaBH₄(25mg, 660.809 μ mol)。所得混合物室温下搅拌1.5h。所得溶液用饱和食盐水(10mL)稀释, 用EA(10mL)萃取。有机相用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并减压浓缩, 得到白色固体的(2R, 4R) -4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-(1-羟基乙基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(222mg)。LCMS (ESI, m/z): 647 [M+H]⁺。

[0929] 步骤2: (2R, 4R) -1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-羟基乙基)-6-((5-甲基-

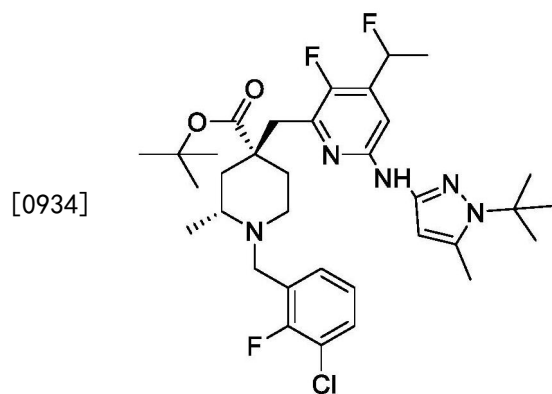
1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸



[0931] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤5,用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-(1-羟基乙基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(64mg,99.039 μ mol)得到白色固体的标题化合物(46mg)。LCMS (ESI, m/z): 571 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.68 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 5.06 (q, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.34 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.16 (t, $J=32.8$ Hz, 4H), 1.58 (d, $J=5.6$ Hz, 3H), 1.44 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)。

[0932] 实施例77 (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-氟乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

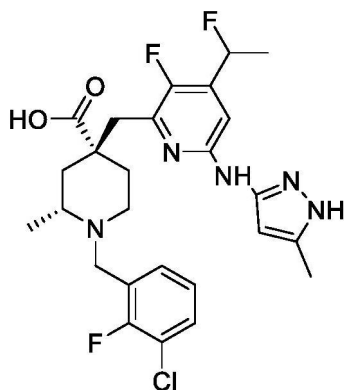
[0933] 步骤1: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-(1-氟乙基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



[0935] 向(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-(1-羟基乙基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(120mg,185.699 μ mol)的DCM(3mL)溶液中加入DAST(64mg,397.050 μ mol)。所得溶液在0℃下搅拌1h。用饱和NaHCO₃溶液淬灭,用EA萃取。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩得到黄色油状的(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-(1-羟基乙基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(81mg)。LCMS (ESI, m/z): 649 $[M+H]^+$ 。

[0936] 步骤2: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-氟乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[0937]



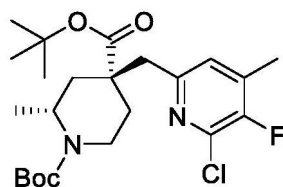
[0938] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤5,用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-(1-氟乙基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(81mg,124.961 μ mol)得到白色固体的标题化合物(56mg)。LCMS (ESI, m/z): 573 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.68 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.88 (dd, $J=46.9, 6.5$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.36 (d, $J=36.1$ Hz, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.33-1.91 (m, 4H), 1.73-1.47 (m, 6H)。

[0939] 实施例78

[0940] (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[0941] 步骤1:二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-5-氟-4-甲基吡啶2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸

[0942]

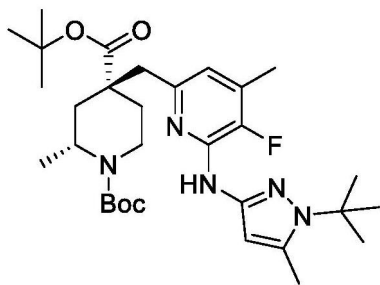


[0943] 在氮气环境下,在-70~-60 $^{\circ}$ C向二异丙胺(2.46g,24.311mmol)的THF(10ml)溶液中加入正丁基锂2.5M的THF(8.4ml,21086mmol)溶液。将反应体系在-10 $^{\circ}$ C~0 $^{\circ}$ C下搅拌1h。将所得溶液缓慢加入中间体C1(4.67g,10.543mmol)的THF(10ml)溶液。将反应溶液在-70 $^{\circ}$ C~-60 $^{\circ}$ C下搅拌1h。

[0944] 向上述溶液中加入碘甲烷(1.82g,12.822mmol)的THF(2ml)溶液。所得溶液在-70 $^{\circ}$ C~-60 $^{\circ}$ C下搅拌2h。将反应液用饱和氯化铵溶液淬灭,用EtOAc萃取。合并有机相,用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/ H_2O 洗脱纯化得到黄色油状的标题化合物2.84g。LCMS (ESI, m/z): 457 $[M+H]^+$ 。

[0945] 步骤2:二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-5-氟-4-甲基吡啶2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸

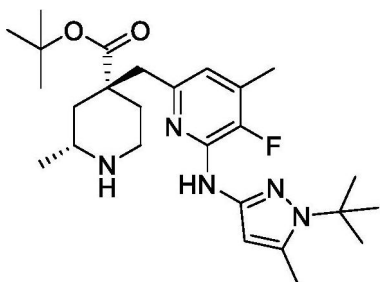
[0946]



[0947] 在氮气环境下,将二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-5-氟-4-甲基吡啶2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(2.77g,6.062mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(1.63g,1.780mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(1.06g,1.832mmol)、1-叔丁基-3-甲基-1H-吡唑-5-胺(1.22g,7.962mmol)和 K_3PO_4 (5.56g,26.194mmol)的1,4-二氧六环(30ml)溶液的混合物在110℃下搅拌5h。所得溶液冷却至室温后,用饱和食盐水稀释,用EA萃取。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/ H_2O 洗脱纯化得到黄色固体的标题化合物(2.92g,5.089mmol,Y=83%)。LCMS (ESI, m/z): 574[M+H]⁺。

[0948] 步骤3: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-5-氟-4-甲基吡啶2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯

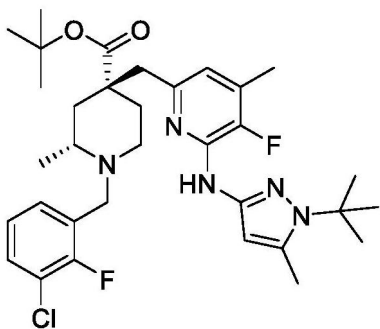
[0949]



[0950] 向二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-5-氟-4-甲基吡啶2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(2.92g,5.089mmol)的二氯甲烷(30ml)溶液中加入三氟乙酸(3ml),并在室温下搅拌4h。将反应体系用饱和碳酸氢钠溶液(100ml)淬灭,用DCM萃取。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品通过C18反相柱层析经ACN/ H_2O /0.03甲酸洗脱纯化得到黄色固体的标题化合物(1.71g,3.610mmol,Y=71%)。LCMS (ESI, m/z): 474[M+H]⁺。

[0951] 步骤4: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-5-氟-4-甲基吡啶2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯

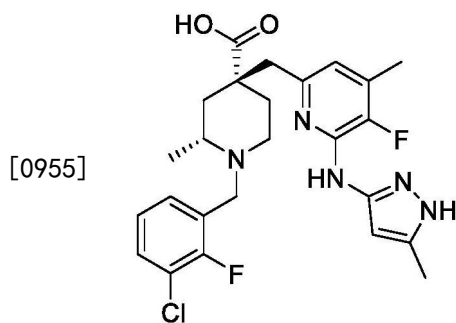
[0952]



[0953] 将(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-5-氟-4-甲基吡啶2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(1.70g,3.589mmol)、碳酸钾(2.54g,

18.387mmol)、1-(溴甲基)-3-氯-2-氟苯(0.91g,4.072mmol)的ACN(20mL)溶液的混合物室温下搅拌6h。过滤所得混合物,并减压浓缩。粗品经硅胶柱色谱法经EA/正己烷(0~30%)洗脱纯化得到黄色固体的标题化合物(1.96g,3.818mmol,Y=89%)。LCMS(ESI,m/z):616[M+H]⁺。

[0954] 步骤5: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸



[0956] 将(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-5-氟-4-甲基吡啶2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(1.95g,3.165mmol)的甲酸(15mL)溶液回流搅拌1.5h。浓缩所得溶液,0℃下将残余物溶于水(40mL),用氢氧化钠溶液(5M)将pH调至6~7。所得混合物用DCM萃取。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品通过C18反相柱层析经MeOH/水洗脱纯化得到白色固体的标题化合物(1.595g,2.937mmol,Y=93%)。LCMS(ESI,m/z):504[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,MeOD) δ7.47-7.33(m,2H),7.12(t,1H),6.47(d,J=4.5Hz,1H),5.93(s,1H),4.29(d,J=13.6Hz,1H),3.68(d,J=13.5Hz,1H),3.13(s,1H),3.04(d,J=13.4Hz,1H),2.96(d,J=13.5Hz,1H),2.87(d,J=12.3Hz,1H),2.75(t,1H),2.16(s,3H),2.13(s,3H),1.83(d,J=11.2Hz,2H),1.75(t,2H),1.22(d,J=6.0Hz,3H)。

[0957] 采用上述步骤,用相应的起始原料和中间体合成表9中的以下实施例。

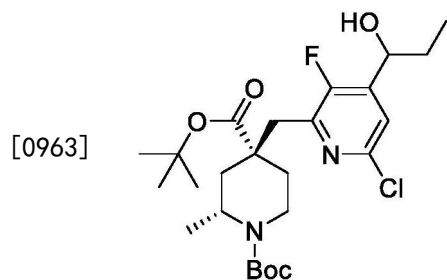
[0958] 表9

实施例	结构式	化学名称	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
[0959] 79		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR(400 MHz, MeOD) δ 7.73-7.59(m,2H),7.33(t,J=7.9 Hz,1H),6.87(d,J=4.9 Hz,1H),6.13(s,1H),4.45(s,2H),3.56(d,J=12.7 Hz,2H),3.40-3.50(m,1H),3.14(s,2H),3.18-3.09(m,1H),2.42(s,3H),2.40(d,J=19.8 Hz,2H),2.37(s,3H),2.07(t,J=12.8 Hz,2H). MS: 490(M+H) ⁺

[0960] 实施例80

[0961] (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-丙酰基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

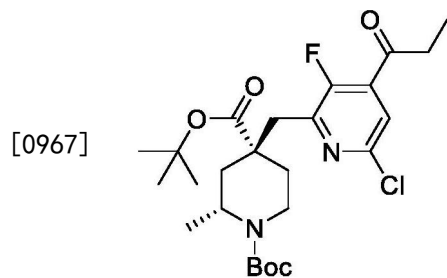
[0962] 步骤1:二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-(1-羟丙基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



[0964] 在氮气环境下,将二异丙胺(228mg,2.253mmol)的THF(2ml)溶液冷却至 -78°C ,加入正丁基锂2.5M的THF(1.0ml,2.500mmol)溶液。所得溶液在 0°C 下搅拌1h,缓慢加入中间体C3(4.67g,10.543mmol)的THF(2ml)溶液。所得溶液在 $-30^{\circ}\text{C}\sim-40^{\circ}\text{C}$ 下搅拌1h。

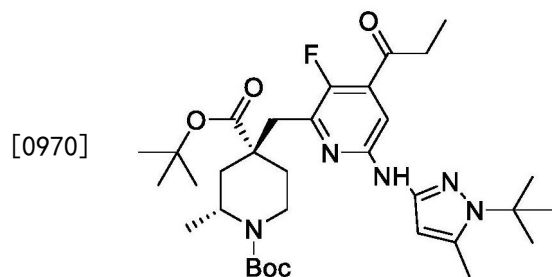
[0965] $-70^{\circ}\text{C}\sim-60^{\circ}\text{C}$ 下,将丙醛(102mg,1.756mmol)的THF(1ml)溶液加入至上述溶液。所得溶液搅拌2h,将反应体系用饱和氯化铵溶液淬灭,用EA萃取。合并有机相,用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析ACN/ H_2O 洗脱纯化得到白色固体的标题化合物(426mg,Y=74%)。LCMS(ESI,m/z):501[M+H]⁺。

[0966] 步骤2:二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-丙酰基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



[0968] 向二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-(1-羟丙基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(483mg,0.964mmol)的DCM(10ml)溶液中加入戴斯-马丁氧化剂(818mg,1.929mmol)。将反应体系室温下搅拌2h。所得混合物加入水,用DCM萃取。有机相用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/ H_2O 洗脱纯化得到黄色油状的二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-丙酰基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(389mg,Y=81%)。LCMS(ESI,m/z):499[M+H]⁺。

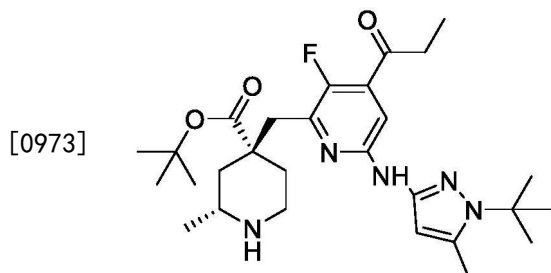
[0969] 步骤3:二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-氨基)-3-氟-4-丙酰基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



[0971] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤2,用二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-

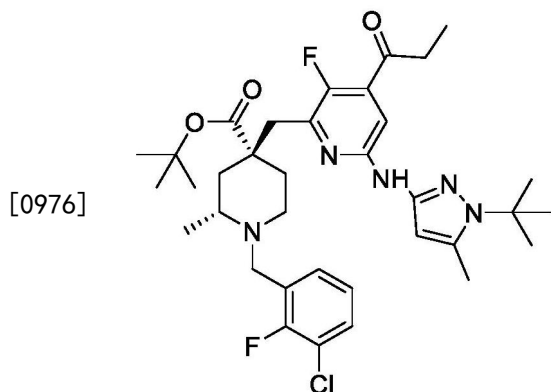
氟-4-丙酰基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(389mg,779.538 μ mol)得到黄色油状的标题化合物(122mg,Y=25%)。LCMS (ESI,m/z):616[M+H]⁺。

[0972] 步骤4: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-丙酰基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



[0974] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤3,用二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-丙酰基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(177mg,287.442 μ mol)合成得到黄色油状的标题化合物(148mg)。LCMS (ESI,m/z):516[M+H]⁺。

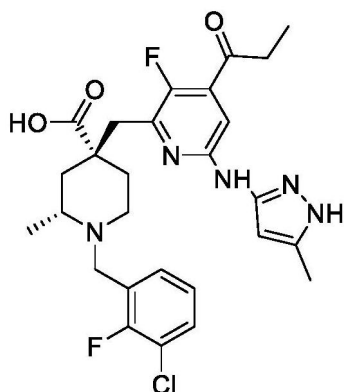
[0975] 步骤5: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-丙酰基吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



[0977] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤4,用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-丙酰基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(148mg,287.010 μ mol)合成得到黄色油状的标题化合物(112mg,Y=59%)。LCMS (ESI,m/z):658[M+H]⁺。

[0978] 步骤6: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-丙酰基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[0979]

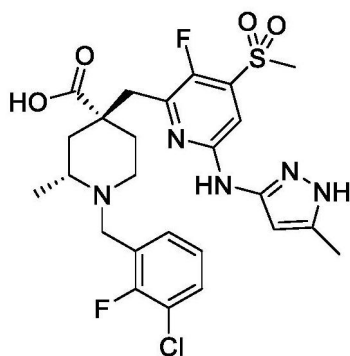


[0980] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤5,用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-丙酰基吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(112mg,170.156 μ mol)合成得到白色固体的标题化合物66mg。LCMS (ESI, m/z): 546 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.62-7.51 (m, 2H), 7.24 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.40-4.28 (m, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.61-3.23 (m, 5H), 2.93 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.24-1.94 (m, 4H), 1.49 (t, $J=21.0$ Hz, 3H), 1.09 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

[0981] 实施例81

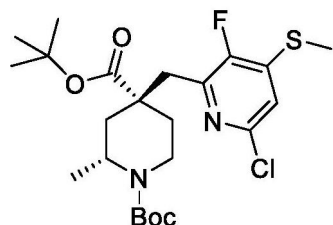
[0982] (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(甲基磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[0983]



[0984] 步骤1:二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-(甲硫基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸

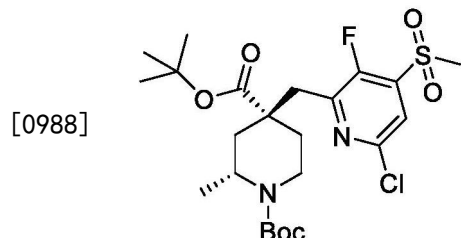
[0985]



[0986] 在氮气环境下,向二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-碘吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(457mg,803.397 μ mol)的1,4-二氧六环(15mL)溶液中加入三(二亚苄基丙酮)二钯(153mg,0.167mmol),甲硫醇钠(168mg,2.413mmol),二异丙基乙胺(450mg,3.482mmol),4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(217mg,375.032 μ mol)。将反应体系在100℃下搅拌3h。冷却至室温后,用水稀释。所得溶液用EA(150mL)萃取。有机相用碳酸氢钠

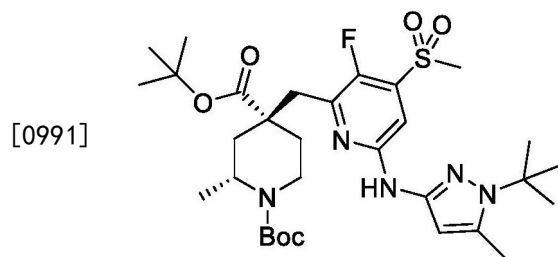
溶液和水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法经EA/己烷(10%~20%)洗脱纯化得到白色固体的标题化合物(380mg, Y=90%)。LCMS (ESI, m/z): 489 [M+H]⁺。

[0987] 步骤2: 二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-(甲基磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



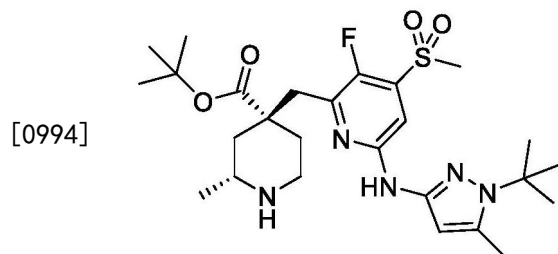
[0989] 室温下,向二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-(甲基磺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(330mg, 674.789μmol)的DCM(20mL)溶液中加入间氯过氧苯甲酸(733mg, 4.248mmol)。将反应体系搅拌10h。所得混合物用碳酸氢钠溶液淬灭,用DCM(100mL)萃取。有机相用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过prep-TLC纯化得到白色固体的标题化合物(207mg, Y=59%)。LCMS (ESI, m/z): 521 [M+H]⁺。

[0990] 步骤3: 二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-(甲基磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



[0992] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤2,用二-叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-(甲基磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(207mg, 397.282μmol)合成得到白色固体的标题化合物(212mg, 83% yield)。LCMS (ESI, m/z): 638 [M+H]⁺。

[0993] 步骤4: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-(甲基磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯

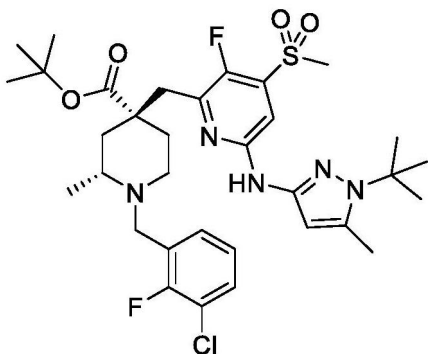


[0995] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤3,用二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-(甲基磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(212mg, 332.391μmol)合成得到标题化合物(225mg),为白色固体粗品。LCMS (ESI, m/z): 538 [M+H]⁺。

[0996] 步骤5: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-(甲

基磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯

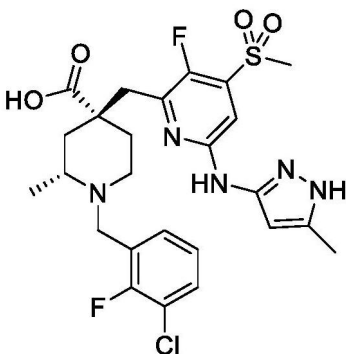
[0997]



[0998] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤4,用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)氨基)-3-氟-4-(甲基磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(225mg,418.458 μ mol)合成得到白色油状的标题化合物(122mg)。LCMS (ESI, m/z): 680 $[M+H]^+$ 。

[0999] 步骤6: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)氨基)-4-(甲基磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[1000]



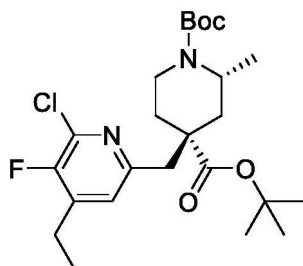
[1001] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤5,用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)氨基)-3-氟-4-(甲基磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(122mg,418.458 μ mol)合成得到白色固体的标题化合物(92mg, $Y=90\%$)。LCMS (ESI, m/z): 568 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, D_2O) δ 9.56 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.76 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J=18.3, 11.0$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.85 (d, $J=14.1$ Hz, 2H), 4.32 (d, $J=14.1$ Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.28 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.18 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.45-1.47 (d, $J=5.8$ Hz, 3H)。

[1002] 实施例82

[1003] (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[1004] 步骤1: 二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-4-乙基-5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸

[1005]

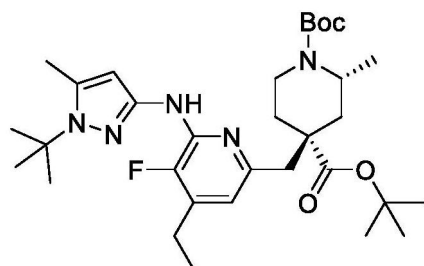


[1006] 低于-40℃下,向二异丙胺(625mg,6.177mmol)的THF(2mL)溶液中逐滴加入正丁基锂(2.5M)的己烷(2.0mL,5.00mmol)溶液。将反应液在0℃下搅拌30min。低于-70℃下加入中间体C3(831mg,1.876mmol)的THF(5mL)溶液。所得溶液在-40℃下搅拌1h。

[1007] 低于-70℃下,将碘甲烷(430mg,3.029mmol)的THF(2mL)逐滴加入上述溶液。所得溶液在-30℃搅拌1h。将反应体系用饱和NH₄Cl溶液淬灭,用EA萃取。有机相用无水硫酸钠干燥,,过滤并减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/H₂O洗脱纯化得到黄色油状的二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-4-乙基-5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(249mg, Y=28%)。LCMS(ESI,m/z):471[M+H]⁺。

[1008] 步骤2:二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-乙基-5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸

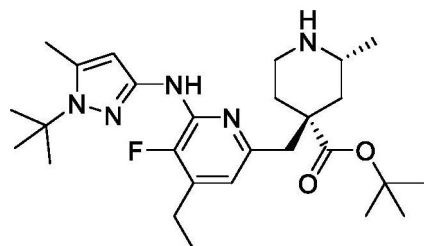
[1009]



[1010] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤2,用二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-4-乙基-5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(249mg,528.658μmol)合成得到黄色油状的标题化合物(153mg,Y=61%)。LCMS(ESI,m/z):588[M+H]⁺。

[1011] 步骤3:(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-乙基-5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯

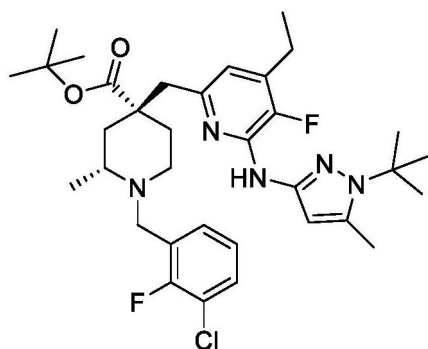
[1012]



[1013] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤3,用二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-乙基-5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(153mg,253.502μmol)合成得到黄色油状的标题化合物(78mg,Y=63%)。LCMS(ESI,m/z):488[M+H]⁺。

[1014] 步骤4:(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-乙基-5-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯

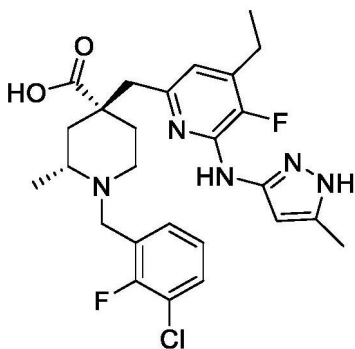
[1015]



[1016] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤4,用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-乙基-5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(78mg,159.836 μ mol)合成得到黄色油状的标题化合物(61mg,Y=61%)。LCMS(ESI,m/z):630[M+H]⁺。

[1017] 步骤5:(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[1018]

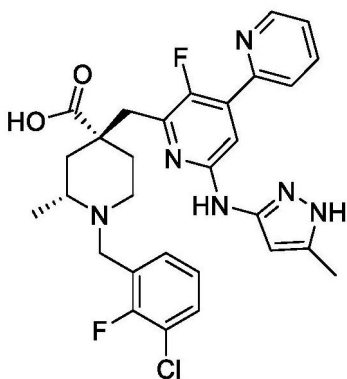


[1019] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤5,用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-乙基-5-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(61mg,96.793 μ mol)合成得到白色固体的标题化合物16mg。LCMS(ESI,m/z):518[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,MeOD) δ 7.70(s,2H),7.36(t,J=7.9Hz,1H),6.99(d,J=4.7Hz,1H),6.15(s,1H),3.50(s,2H),3.33(s,2H),3.32(s,2H),2.78(d,J=7.6Hz,2H),2.44(s,3H),2.08(d,J=77.6Hz,5H),1.62(d,J=6.0Hz,3H),1.30(t,J=7.5Hz,3H)。

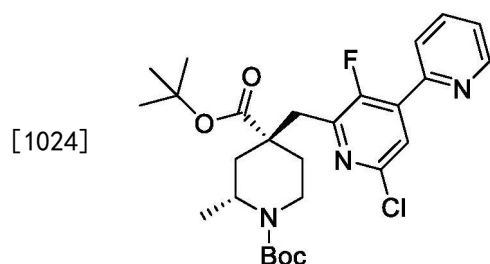
[1020] 实施例83

[1021] (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3'-氟-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[1022]

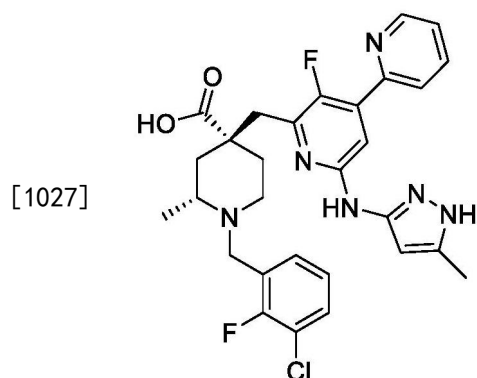


[1023] 步骤1:二-叔丁基-(2R,4R)-4-((6'-氯-3'-氟-[2,4'-联吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



[1025] 在氮气环境下,向二-叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-碘吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(450mg,791.074 μ mol)的THF(12mL)溶液和水(4mL)的混合物中加入2-吡啶硼酸(149mg,1.212mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(102mg,0.139mmol)、K₃PO₄(914mg,4.306mmol)。将反应体系在90℃下搅拌3h。冷却至室温后,所得混合物用水稀释,用EA(100mL)萃取。有机相用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过TLC纯化得到白色油状的标题化合物(87mg,22%yield)。LCMS(ESI,m/z):520[M+H]⁺。

[1026] 步骤2:(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3'-氟-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸



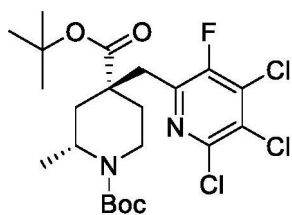
[1028] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤2、步骤3、步骤4、步骤5,用二叔丁基(2R,4R)-4-((6'-氯-3'-氟-[2,4'-联吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(87mg,167.296 μ mol)合成得到白色固体的标题化合物(14mg)。LCMS(ESI,m/z):567[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DLCMS(ESI,m/z)0) δ 7.99-7.96(t,J=7.3Hz,1H),7.78-7.74(t,J=7.6Hz,2H),7.63-7.60(t,J=7.2Hz,1H),7.51-7.48(dd,J=7.2,5.4Hz,2H),7.40-7.35(t,J=7.8Hz,1H),7.29-6.98(m,1H),6.17(s,1H),4.86(d,J=12.9Hz,1H),4.35(d,J=7.8Hz,2H),3.94(s,1H),3.45(d,J=12.6Hz,2H),3.31(t,J=16.8Hz,2H),3.19(d,J=11.9Hz,1H),2.30(m,3H),1.99-1.80(m,1H),1.48-1.50(t,J=10.6Hz,3H),1.39-1.10(m,3H)。

[1029] 实施例84

[1030] (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4,5-二氯-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[1031] 步骤1:二叔丁基-(2R,4R)-2-甲基-4-((4,5,6-三氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸

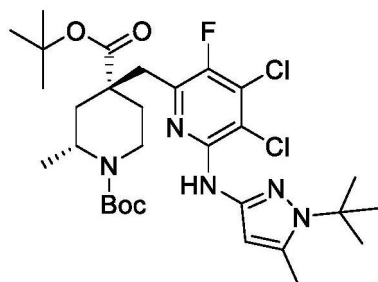
[1032]



[1033] 使用类似于实施例72合成中所描述的步骤1,用二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(1.50g,3.386mmol)得到黄色油状的标题化合物(1.38g,Y=80%)。LCMS (ESI,m/z):511[M+H]⁺。

[1034] 步骤2:二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4,5-二氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸

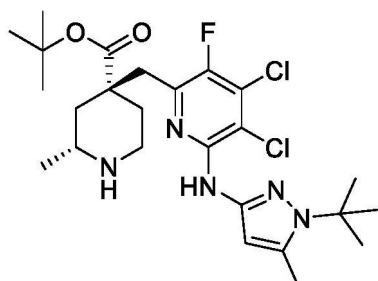
[1035]



[1036] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤2,用二叔丁基-(2R,4R)-2-甲基-4-((4,5,6-三氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸(2.10g,4.103mmol)合成得到黄色油状的标题化合物(1.21g,Y=47%)。LCMS (ESI,m/z):628[M+H]⁺。

[1037] 步骤3:(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4,5-二氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯

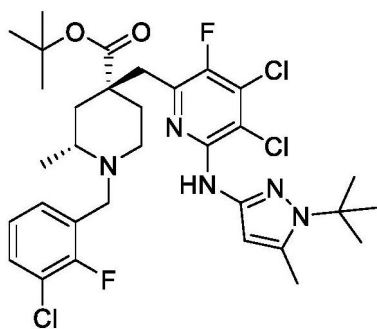
[1038]



[1039] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤3,用二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4,5-二氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(1.21g,1.925mmol)合成得到黄色油状的标题化合物(0.98g,Y=96%)。LCMS (ESI,m/z):528[M+H]⁺。

[1040] 步骤4:(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4,5-二氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯

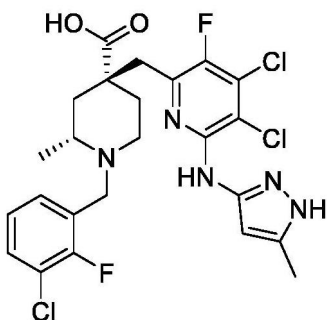
[1041]



[1042] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤4,用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4,5-二氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(0.98g,1.856mmol)合成得到黄色油状的标题化合物(0.86g,Y=69%)。LCMS (ESI, m/z): 671 $[M+H]^+$ 。

[1043] 步骤5: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4,5-二氯-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[1044]



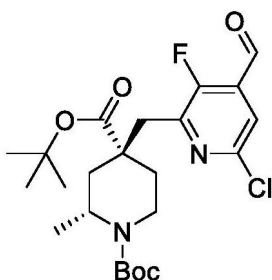
[1045] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤5,用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4,5-二氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(0.86g,1.282mmol)合成得到白色固体的标题化合物589mg。LCMS (ESI, m/z): 558 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.70 (dd, $J=14.9, 7.0$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.53 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 4.18-3.99 (m, 1H), 3.74-3.50 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.28-2.06 (m, 4H), 1.61 (d, $J=6.2$ Hz, 3H)。

[1046] 实施例85

[1047] (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-异丁酰-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[1048] 步骤1: 二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-甲酰吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸

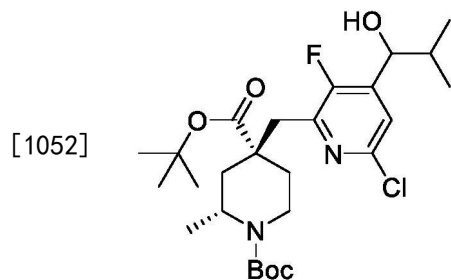
[1049]



[1050] 使用类似于实施例64合成中所描述的步骤1,用中间体C3(1.22g,2.754mmol)合成

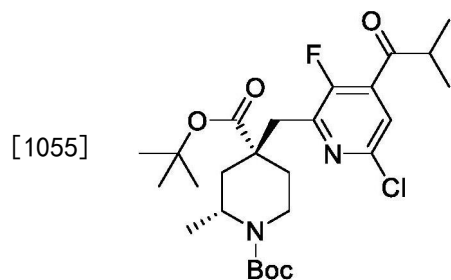
得到白色固体的标题化合物 (1.071g, 2.274mmol)。LCMS (ESI, m/z): 471 [M+H]⁺。

[1051] 步骤2: 二叔丁基- (2R, 4R) -4- ((6-氯-3-氟-4- (1-羟基-2-甲基丙基) -吡啶-2-基) 甲基) -2-甲基哌啶-1, 4-二羧酸



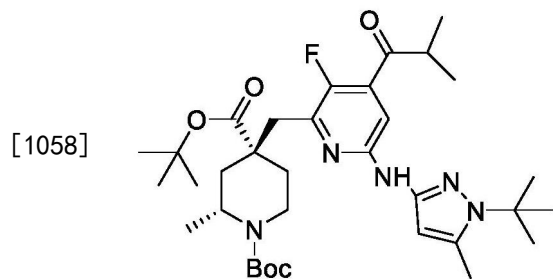
[1053] 在氮气环境下, 在0~5℃向 (2R, 4R) -4- ((6-氯-3-氟-4-甲酰吡啶-2-基) 甲基) -2-甲基哌啶-1, 4-二羧酸 (839mg, 1.781mmol) 的THF (10mL) 溶液中加入异丙基溴化镁 (2.8ml, 1mol/L)。所得溶液搅拌2h。将反应液用饱和氯化铵溶液淬灭, 用EA萃取。有机相用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并减压浓缩。粗品经prep-TLC纯化, 使用梯度EA/Hex=1/5溶剂洗脱得到白色固体的 (2R, 4R) -4- ((6-氯-3-氟-4- (1-羟基-2-甲基丙基) 吡啶-2-基) 甲基) -2-甲基哌啶-1, 4-二羧酸 (323mg, 0.627mmol)。LCMS (ESI, m/z): 515 [M+H]⁺。

[1054] 步骤3: 二叔丁基- (2R, 4R) -4- ((6-氯-3-氟-4-异丁酰基吡啶-2-基) 甲基) -2-甲基哌啶-1, 4-二羧酸



[1056] 将 (2R, 4R) -4- ((6-氯-3-氟-4- (1-羟基-2-甲基丙基) 吡啶-2-基) 甲基) -2-甲基哌啶-1, 4-二羧酸 (323mg, 627.116μmol)、戴斯-马丁氧化剂 (877.753mg, 2.069mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液室温下搅拌5h。用饱和硫代硫酸钠淬灭, 用DCM萃取。减压浓缩有机相, 粗品通过prep-TLC使用梯度EA/Hex=1/5洗脱纯化得到黄色油状的二叔丁基- (2R, 4R) -4- ((6-氯-3-氟-4-异丁酰基吡啶-2-基) 甲基) -2-甲基哌啶-1, 4-二羧酸 (315mg)。LCMS (ESI, m/z): 513 [M+H]⁺。

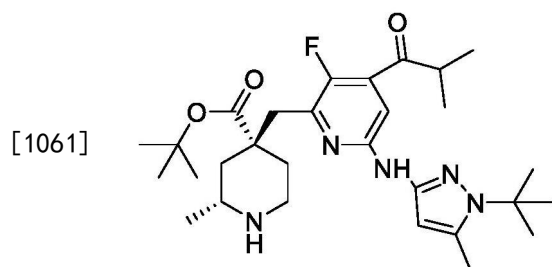
[1057] 步骤4: 二叔丁基- (2R, 4R) -4- ((6- ((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基) 氨基) -3-氟-4-异丁酰基吡啶-2-基) 甲基) -2-甲基哌啶-1, 4-二羧酸



[1059] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤2, 用二叔丁基- (2R, 4R) -4- ((6-氯-3-

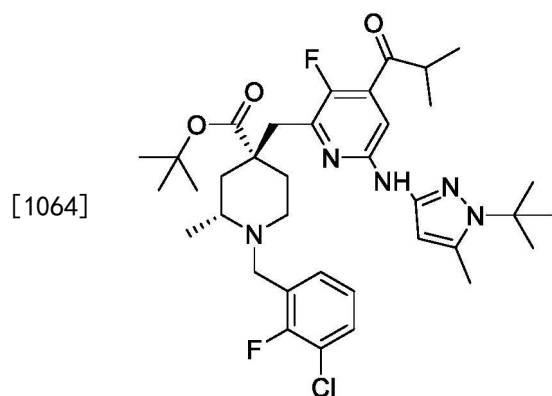
氟-4-异丁酰基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(315mg,0.613mmol)合成得到黄色固体的标题化合物(333mg)。LCMS (ESI, m/z): 630 $[M+H]^+$ 。

[1060] 步骤5: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-异丁酰基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



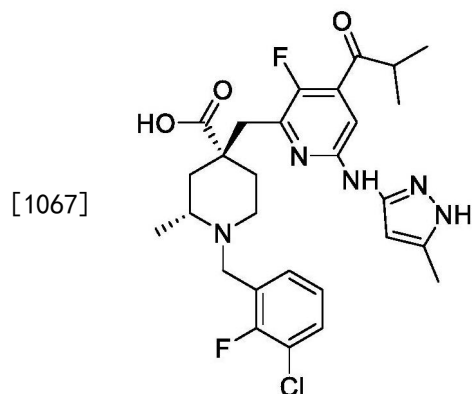
[1062] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤3,用二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-异丁酰基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(333mg,0.529mmol)得到黄色固体的标题化合物(233mg)。LCMS (ESI, m/z): 530 $[M+H]^+$ 。

[1063] 步骤6: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-异丁酰基吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



[1065] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤4,用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-异丁酰基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(233mg,0.440mmol)合成得到标题化合物(375mg)黄色固体的LCMS (ESI, m/z): 672 $[M+H]^+$ 。

[1066] 步骤7: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-异丁酰基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

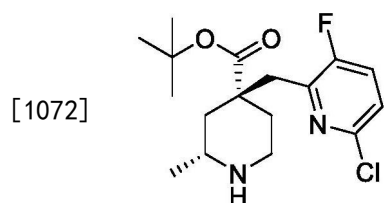


[1068] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤5,用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-异丁酰基吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(375mg,0.558mmol)合成得到白色固体的标题化合物(94mg)。LCMS (ESI,m/z):560[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,MeOD) δ8.47(d,J=8.9Hz,1H),8.40(d,J=5.0Hz,1H),7.24(d,J=4.5Hz,1H),6.82(dd,J=16.7,10.6Hz,1H),6.30(dd,J=16.7,1.9Hz,1H),5.81(dd,J=10.6,1.9Hz,1H),4.70(s,2H),4.60-4.37(m,2H),3.83(t,J=13.6Hz,2H),2.89-2.69(m,2H),2.03(d,J=10.7Hz,3H),1.51(d,J=4.1Hz,2H),1.46(t,J=6.7Hz,3H),1.29(s,1H),1.18(d,J=6.8Hz,3H),1.00(dd,J=12.2,6.8Hz,3H)。

[1069] 实施例86

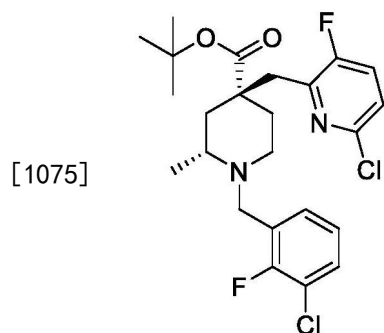
[1070] 2-(((2R,4R)-4-羧基-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)异烟酸

[1071] 步骤1:(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



[1073] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤3,用中间体C3(3.79g,8.556mmol)合成得到黄色油状的标题化合物(2.63g,Y=89%)。LCMS (ESI,m/z):343[M+H]⁺。

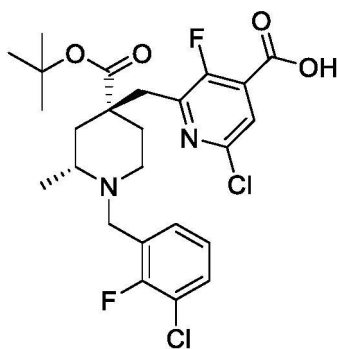
[1074] 步骤2:(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-基甲酸叔丁酯



[1076] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤4,用(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(2.63g,7.671mmol)合成得到黄色油状的标题化合物(2.09g,Y=56%)。LCMS (ESI,m/z):485[M+H]⁺。

[1077] 步骤3:2-(((2R,4R)-4-(叔丁氧羰基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-6-氯-3-氟异烟酸

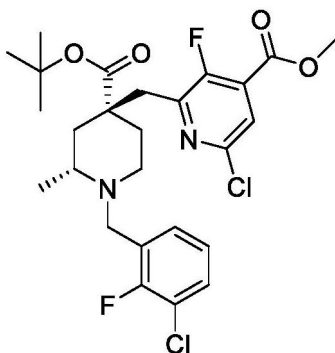
[1078]



[1079] 在氮气环境下,在-78℃向二异丙胺(1.18g,11.661mmol)的THF(5mL)溶液中加入正丁基锂(2.5M)的己烷(3.5mL,8.75mmol)溶液。将反应体系在0℃搅拌30min。逐滴加入(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(2.09g,4.306mmol)的THF(5ml)溶液。所得溶液在-40℃下搅拌1h。向反应体系中鼓入二氧化碳,并将溶液在-60℃下搅拌1h。所得溶液用饱和NH₄Cl溶液淬灭,用EA萃取。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/H₂O洗脱纯化得到白色固体的2-(((2R,4R)-4-(叔丁氧羰基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-6-氯-3-氟异烟酸(906mg,Y=40%)。LCMS(ESI,m/z):529[M+H]⁺。

[1080] 步骤4:甲基-2-(((2R,4R)-4-(叔丁氧羰基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-6-氯-3-氟异烟酸

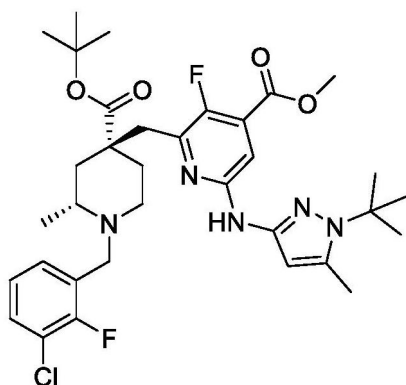
[1081]



[1082] 室温下,向2-(((2R,4R)-4-(叔丁氧羰基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-6-氯-3-氟异烟酸(906mg,1.711mmol)的DMF(30ml)溶液中加入碘甲烷(408mg,2.874mmol)、K₂CO₃(489mg,3.538mmol)。所得溶液室温下搅拌3h。将反应体系过滤,减压除去滤液。残余物通过C18反相柱层析经ACN/H₂O洗脱纯化得到黄色油状的甲基-2-(((2R,4R)-4-(叔丁氧羰基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-6-氯-3-氟异烟酸(607mg,Y=65%)。LCMS(ESI,m/z):543[M+H]⁺。

[1083] 步骤5:甲基-2-(((2R,4R)-4-(叔丁氧羰基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟异烟酸

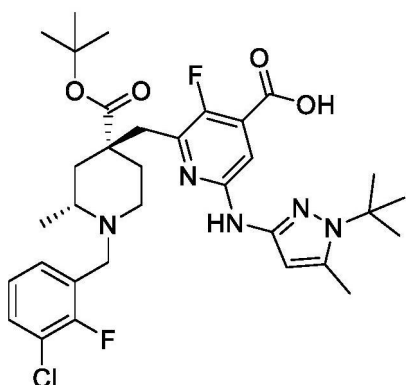
[1084]



[1085] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤2,用甲基-2-(((2R,4R)-4-(叔丁氧羰基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-6-氯-3-氟异烟酸(426mg,783.911 μ mol)合成得到黄色油状的标题化合物(433mg,Y=84%)。LCMS (ESI,m/z):660[M+H]⁺。

[1086] 步骤6:2-(((2R,4R)-4-(叔丁氧羰基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟异烟酸

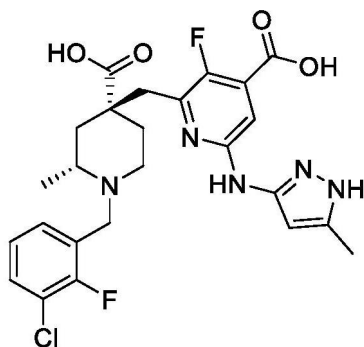
[1087]



[1088] 将甲基-2-(((2R,4R)-4-(叔丁氧羰基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟异烟酸(433mg,655.870 μ mol)、氢氧化锂(122mg,2.907mmol)的甲醇(10mL)溶液和水(10mL)的混合物室温下搅拌3h。所得溶液中加入1N HCl溶液将pH调至5,用EA(100mL)萃取。有机相用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩得到黄色固体的2-(((2R,4R)-4-(叔丁氧羰基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟异烟酸(402mg,粗品)。粗品无需纯化直接投下一步。LCMS (ESI,m/z):646[M+H]⁺。

[1089] 步骤7:2-(((2R,4R)-4-羧基-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)异烟酸

[1090]

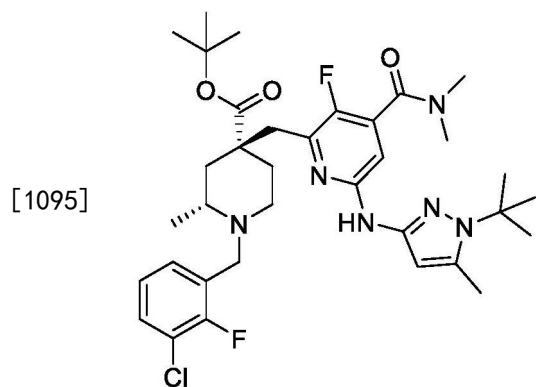


[1091] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤5,用2-(((2R,4R)-4-(叔丁氧羰基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟异烟酸(47mg,72.737 μ mol)合成得到白色固体的标题化合物(24mg)。LCMS (ESI, m/z): 534 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.68 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.32 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.41 (t, $J=25.3$ Hz, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.21 (m, 5H), 1.61 (s, 3H)。

[1092] 实施例87

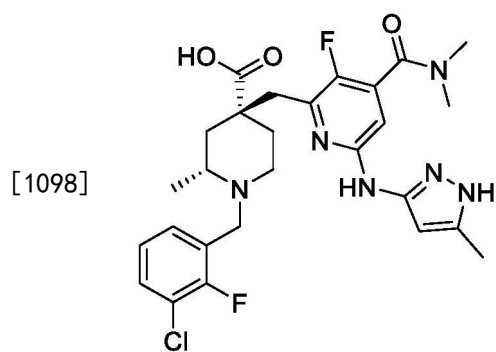
[1093] (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(二甲基氨基甲酰)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[1094] 步骤1: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(二甲基氨基甲酰)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



[1096] 向2-(((2R,4R)-4-(叔丁氧羰基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟异烟酸(100mg,0.154mmol)的ACN(30ml)溶液中加入二甲胺(20.931mg,464.277 μ mol)、三乙胺(46.980mg,464.277 μ mol)和HATU(117.688mg,309.518 μ mol)。所得溶液室温下搅拌3h。将所得混合物过滤,减压除去滤液。残余物通过C18反相柱层析经ACN/H₂O洗脱纯化得到黄色油状的(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(二甲基氨基甲酰)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(72mg Y=69%)。LCMS (ESI, m/z): 673 $[M+H]^+$ 。

[1097] 步骤2: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(二甲基氨基甲酰)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸



[1099] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤5,用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(二甲基氨基甲酰)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(72mg,106.984 μ mol)合成得到白色固体的标题化合物(24mg)。LCMS (ESI,m/z):561 [M+H]⁺。¹NMR (400MHz,MeOD) δ 7.64 (dt,J=13.8,7.1Hz,2H), 7.34 (t,J=7.9Hz,1H), 6.84 (d,J=3.6Hz,1H), 6.10 (s,1H), 3.56 (s,2H), 3.41 (t,J=24.0Hz,4H), 3.13 (s,3H), 2.97 (s,3H), 2.43 (s,3H), 2.26 (d,J=14.0Hz,1H), 2.05 (dd,J=67.0,21.9Hz,4H), 1.61 (d,J=5.7Hz,3H)。

[1100] 采用上述步骤,用相应的起始原料和中间体合成表10以下实施例。

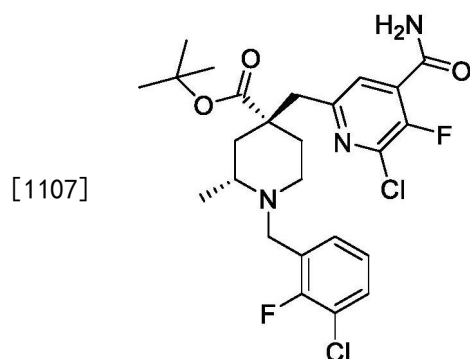
[1101] 表10

实施例	结构式	化学名称	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
[1102] 88		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氯-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(吗啉-4-羰基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.49 (dd, J = 15.1, 7.3 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.16 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.02 (m, 5H), 1.33 (d, J = 4.2 Hz, 3H). MS:603(M+H) ⁺
[1103] 89		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氯-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.66 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.75 (d, J = 26.1 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 67.8 Hz, 8H), 3.34 (s, 2H), 3.21 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.14 (t, J = 47.8 Hz, 5H), 1.59 (s, 3H). MS:616(M+H) ⁺

[1104] 实施例90

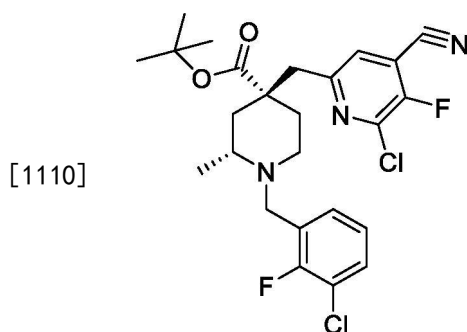
[1105] (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氨基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[1106] 步骤1: (2R,4R)-4-((4-氨基甲酰-6-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



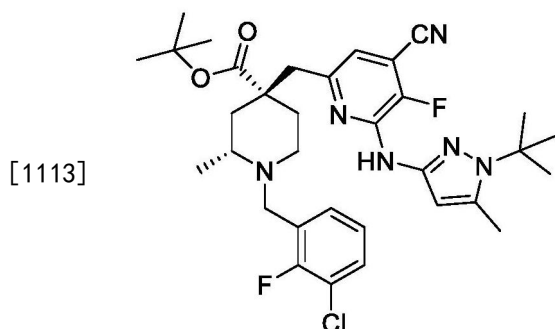
[1108] 将6-(((2R,4R)-4-(叔丁氧羰基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-2-氯-3-氟异烟酸(699mg,1.320mmol)的DMF(8mL)溶液、氯化铵(204mg,3.814mmol)、1-羟基苯并三唑(191mg,1.414mmol)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(423mg,2.207mmol)、三乙胺(315mg,3.113mmol)的混合物室温下搅拌20h。将反应液用饱和食盐水稀释,用EA萃取。有机相用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/H₂O洗脱纯化得到白色固体的(2R,4R)-4-((4-氨基甲酰-6-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(573mg)。LCMS(ESI, m/z):530[M+H]⁺。

[1109] 步骤2:(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-4-氰基-5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



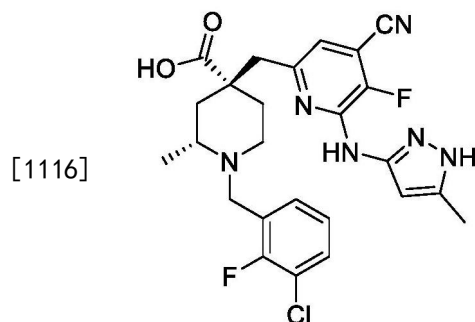
[1111] 0~5℃下,向(2R,4R)-4-((4-氨基甲酰-6-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(473mg,893.459μmol)和吡啶(298mg,3.767mmol)的THF(6mL)溶液的混合物中加入三氟乙酸酐(530mg,2.523)。所得溶液室温下搅拌3h。将反应液用饱和碳酸氢钠溶液淬灭,用EA萃取。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/H₂O洗脱纯化得到(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-4-氰基-5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(547mg)。LCMS(ESI, m/z):510[M+H]⁺。

[1112] 步骤3:(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-氰基-5-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



[1114] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤2,用(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-4-氰基-5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(547mg,1.072mmol)合成得到白色固体的标题化合物(87mg)。LCMS(ESI, m/z):627[M+H]⁺。

[1115] 步骤4:(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氰基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

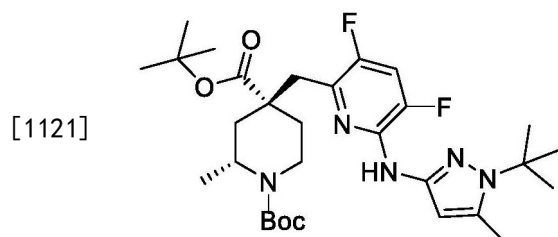


[1117] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤5,用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-氰基-5-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(87mg,0.139mmol)合成得到黄色固体的标题化合物(47mg)。LCMS (ESI, m/z): 515 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.67 (dt, $J=14.1, 7.0$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.44 (d, $J=12.2$ Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.18 (dd, $J=51.9, 37.7$ Hz, 4H), 1.56 (s, 3H)。

[1118] 实施例91

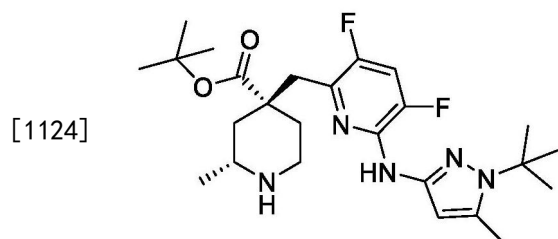
[1119] (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[1120] 步骤1:二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



[1122] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤2,用中间体C6(275mg,596.606 μ mol)合成得到黄色油状的标题化合物(178mg, $Y=52\%$)。LCMS (ESI, m/z): 578 $[M+H]^+$ 。

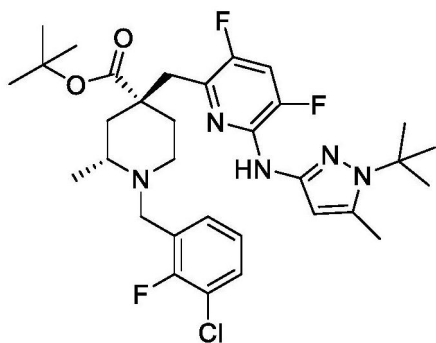
[1123] 步骤2: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



[1125] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤3,用二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(178mg,308.116 μ mol)得到黄色油状的标题化合物(131mg, $Y=89\%$)。LCMS (ESI, m/z): 478 $[M+H]^+$ 。

[1126] 步骤3: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯

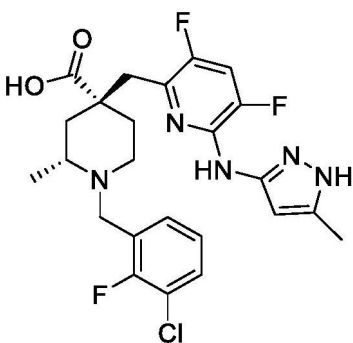
[1127]



[1128] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤4,用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(131mg,274.294 μ mol)合成得到黄色油状的标题化合物(77mg,Y=45%)。LCMS (ESI,m/z): 620[M+H]⁺。

[1129] 步骤4: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[1130]



[1131] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤5,用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(77mg,124.164 μ mol)合成得到白色固体的标题化合物48mg。LCMS (ESI,m/z): 508[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.59 (m, 3H), 7.24 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.22 (d, J=1.6Hz, 2H), 3.20 (d, J=1.6Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.06 (dd, J=30.2, 18.6Hz, 5H), 1.52 (d, J=6.2Hz, 3H)。

[1132] 采用上述步骤,用相应的起始原料和中间体合成表4中的以下实施例。

[1133] 表11

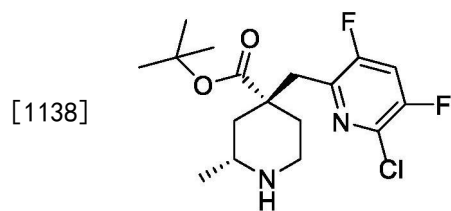
[1134]

实施例	结构式	化学名称	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
92		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.67 (ddd, J = 20.1, 14.1, 8.2 Hz, 3H), 7.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.56 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.11 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 2.43 (d, J = 18.8 Hz, 5H), 2.08 (t, J = 12.3 Hz, 2H). MS: 494(M+H) ⁺

[1135] 实施例93

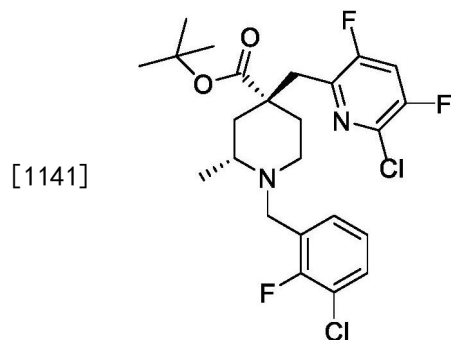
[1136] (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[1137] 步骤1: (2R,4R)-4-((6-氯-3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



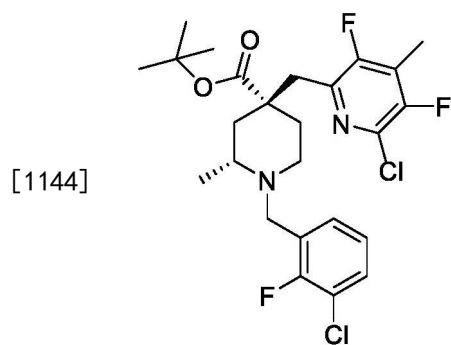
[1139] 将中间体C6 (1.23g, 2.668mmol) 的二氯甲烷 (18ml) 溶液中加入三氟乙酸 (2ml), 并在室温下搅拌1h。将反应液用饱和碳酸氢钠溶液 (100ml) 淬灭, 用DCM萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到黄色固体的标题化合物 (0.93g, 2.577mmol, Y=97%)。LCMS (ESI, m/z): 361 [M+H]⁺。

[1140] 步骤2: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



[1142] 将 (2R,4R)-4-((6-氯-3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯 (0.93g, 2.577mmol)、碳酸钾 (0.91g, 6.584mmol) 和1-(溴甲基)-3-氯-2-氟苯 (0.59g, 2.640mmol) 的ACN (10mL) 溶液的混合物室温下搅拌2h。过滤所得混合物, 并真空浓缩。粗品通过硅胶柱色谱法经EA/己烷 (0~30%) 洗脱纯化得到黄色油状的标题化合物 (0.91g, Y=70%)。LCMS (ESI, m/z): 503 [M+H]⁺。

[1143] 步骤3: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-3,5-二氟-4-甲基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯

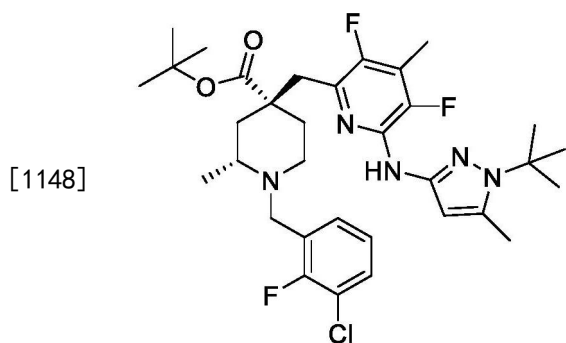


[1145] 在氮气环境下, 在-70~-60℃向二异丙胺 (527mg, 5.208mmol) 的THF (3ml) 溶液中加入正丁基锂2.5M的THF (1.5ml, 3.75mmol) 溶液。在-10℃~0℃下将溶液搅拌1h。缓慢加入

(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(0.91g,1.808mmol)的THF(5ml)溶液,在-70℃~-60℃下搅拌1h。

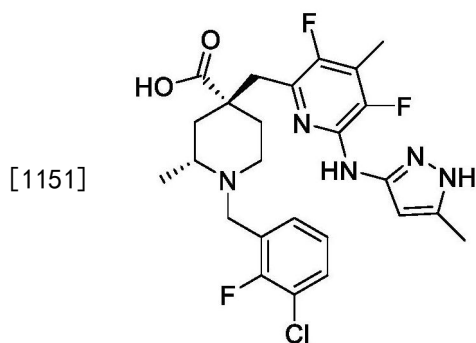
[1146] 将碘甲烷(450mg,3.170mmol)的THF(3ml)溶液中加入上述溶液。所得溶液在-70℃~-60℃下搅拌2h。将反应液用饱和氯化铵溶液(100mL)淬灭,用EtOAc萃取。合并有机相,用无水硫酸钠干燥,真空浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/H₂O洗脱纯化得到黄色油状的标题化合物(0.92g,1.778mmol,Y=98%)。LCMS(ESI,m/z):517[M+H]⁺。

[1147] 步骤4:(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3,5-二氟-4-甲基吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



[1149] 在氮气环境下,(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-3,5-二氟-4-甲基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(0.92g,1.778mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(488.467mg,533.426μmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(411.533mg,711.235μmol)、1-叔丁基-3-甲基-1H-吡唑-5-胺(354.180mg,2.312mmol)和K₃P0₄(754.856mg,3.556mmol)的1,4-二氧六环(15ml)溶液的混合物在110℃下搅拌5h。所得溶液冷却至室温后,用饱和食盐水稀释,用EA萃取。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/H₂O洗脱纯化得到黄色油状的标题化合物(714mg,1.126mmol,Y=63%)。LCMS(ESI,m/z):634[M+H]⁺。

[1150] 步骤5:(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸



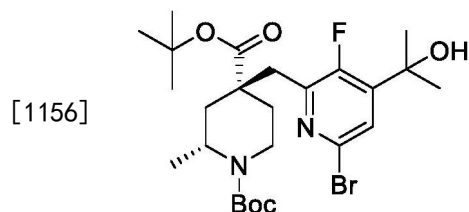
[1152] 将(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3,5-二氟-4-甲基吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(714mg,1.126mmol)的甲酸(15mL)溶液回流搅拌4h。将所得溶液减压浓缩,0℃下残余物溶于水(40mL),用氢氧化钠溶液(5M)将pH调至6~7。所得混合物用DCM萃取。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品通过C18反相柱层析经MeOH/水洗脱纯化得到白色固体的标题化合物(349mg,668.632μmol,Y=59%)。LCMS(ESI,m/z):522[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,MeOD)δ7.35(m,2H),

7.09 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.18 (d, J=13.6Hz, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.06 (s, 2H), 2.95 (s, 1H), 2.80 (d, J=12.4Hz, 1H), 2.59 (t, J=11.2Hz, 1H), 2.13 (s, 6H), 1.83 (t, J=11.1Hz, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.19 (d, J=6.1Hz, 3H)。

[1153] 实施例94

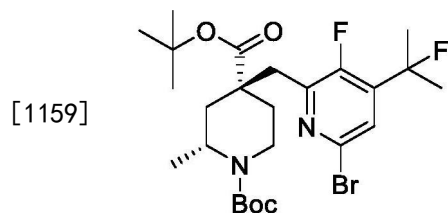
[1154] (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(2-氟丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[1155] 步骤1:二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-溴-3-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



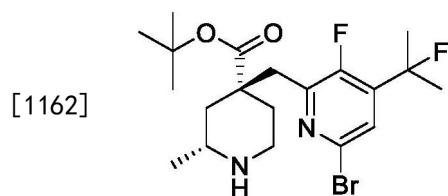
[1157] 使用类似于实施例62合成中所描述的步骤1,用中间体C2 (635mg,1.303mmol) 合成得到黄色油状的标题化合物 (431mg,Y=61%)。LCMS (ESI,m/z):545[M+H]⁺。

[1158] 步骤2:二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-溴-3-氟-4-(2-氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



[1160] 向二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-溴-3-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸 (431mg,0.790mmol) 的DCM (20ml) 溶液中加入DAST (0.5mL)。将反应体系室温下搅拌2h。所得溶液用饱和碳酸氢钠溶液淬灭,用DCM (50mL) 萃取。有机相用盐水 (100mL) 洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过C18反相柱层析经ACN/H₂O 洗脱纯化得到黄色油状的二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-溴-3-氟-4-(2-氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸 (387mg,Y=89%)。LCMS (ESI,m/z):547[M+H]⁺。

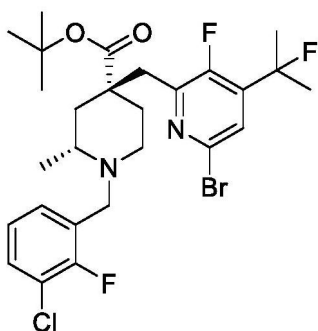
[1161] 步骤3:(2R,4R)-4-((6-溴-3-氟-4-(2-氟丙烷-2-基)吡啶-2-yl)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



[1163] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤3,用二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-溴-3-氟-4-(2-氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸 (387mg,706.885μmol) 合成得到黄色油状的标题化合物 (268mg,Y=85%)。LCMS (ESI,m/z):447[M+H]⁺。

[1164] 步骤4:(2R,4R)-4-((6-溴-3-氟-4-(2-氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯

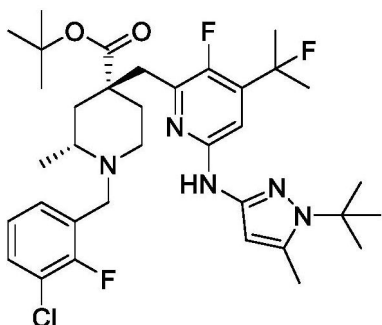
[1165]



[1166] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤4,用(2R,4R)-4-((6-溴-3-氟-4-(2-氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(268mg,599.075 μ mol)合成得到黄色油状的标题化合物(167mg,Y=47%)。LCMS (ESI,m/z):589[M+H]⁺。

[1167] 步骤5:叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-(2-氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧基

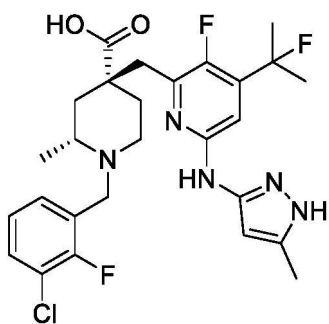
[1168]



[1169] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤2,用(2R,4R)-4-((6-溴-3-氟-4-(2-氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(167mg,283.092 μ mol)合成得到黄色油状的标题化合物(168mg,Y=89%)。LCMS (ESI,m/z):662[M+H]⁺。

[1170] 步骤6:(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(2-氟丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

[1171]



[1172] 使用类似于实施例5合成中所描述的步骤5,用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟-4-(2-氟丙烷2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(168mg,253.690 μ mol)合成得到白色固体的标题化合物(27mg)。LCMS (ESI,m/z):550[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz,MeOD) δ 7.70 (t,J=7.6Hz,1H),7.56 (t,J=6.9Hz,1H),7.36 (t,J=7.9Hz,1H),6.96 (d,J=4.6Hz,1H),5.99 (s,1H),3.42 (s,4H),2.37 (s,3H),2.19 (dd,J=43.0,16.1Hz,5H),1.74 (d,J=22.7Hz,6H),1.58 (d,J=6.1Hz,

3H)。

[1173] 采用上述步骤或改进的步骤,用相应的起始原料和中间体合成表12中的以下实施例。

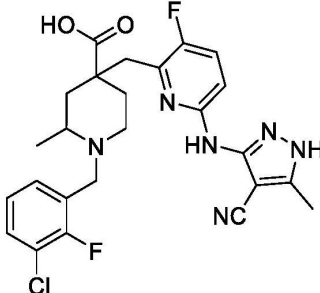
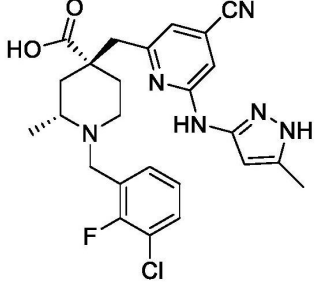
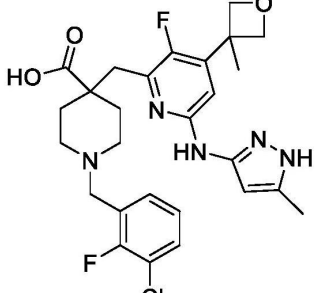
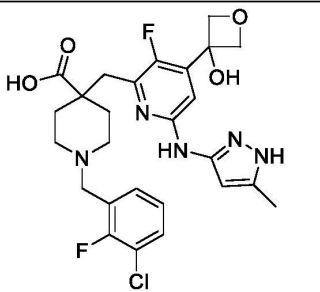
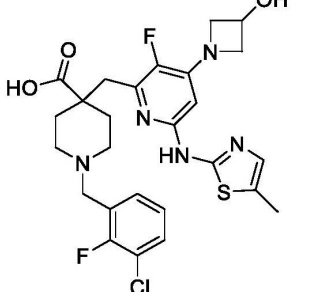
[1174] 表12

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
95.		(1R,5S)-8-(3-氯-2-氟苯基)-3-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸	502
[1175] 96.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苯基)-4-((3-氟-6-((4-氟-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	508
97.		1-(3-氯-2-氟苯基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-(三氟甲基)哌啶-4-羧酸	544

[1176]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
98.		4-(3-氯-2-氟 苄 基)-7-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨基)吡 啶-2-基)甲 基)-4-氮 杂 螺 [2.5]辛烷-7-羧酸	502
99.		(2R,4S)-1-(3-氯-2-氟 苄 基)-4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨基)吡 啶-2-基)氧 基)-2-甲 基 哌 啶-4-羧酸	492
100.		(2R,4R)-1-(2-氯-6-氟 苄 基)-4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨基)吡 啶-2-基)甲 基)-2-甲 基 哌 啶-4-羧酸	490
101.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟 苄 基)-4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨基)吡 啶-2-基)甲 基)-2-甲 基 哌 啶-4-羧酸	497
102.		1-(3-氯-2-氟 苄 基)-4-(((6-((4,5-二 甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨基)-3-氟 吡 啶-2-基)甲 基)-2-甲 基 哌 啶-4-羧酸	504

[1177]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
103.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-((4-氟基-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基吡啶-4-羧酸	515
104.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氟基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基吡啶-4-羧酸	497
105.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)吡啶-4-羧酸	546
106.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)吡啶-4-羧酸	548
107.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-羟基杂氮环丁烷-1-基)-6-((5-甲基噻唑-2-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)吡啶-4-羧酸	564

[1178]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
108.		1-(3-氯-2-氟 苄 基)-4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨基)-4-(4-甲 基 哌 嗪-1-基)吡 啶-2-基)甲基)哌 啶-4-羧酸	574
109.		(2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨基)吡 啶-2-基)甲基)-2-甲 基-1-((S)-1-(2-(三 氟 甲 基)苯基)乙基)哌 啶-4-羧酸	520
110.		(2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨基)吡 啶-2-基)甲基)-2-甲 基-1-((R)-1-(2-(三 氟 甲 基)苯基)乙基)哌 啶-4-羧酸	520
111.		(S)-4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨基)吡 啶-2-基)甲基)-1-(1-(2-(三 氟 甲 基)苯基)乙基)哌 啶-4-羧酸	505
112.		(S)-1-(1-(3-氯-2-氟 苄 基)乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨基)吡 啶-2-基)甲基)哌 啶-4-羧酸	490

[1179]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
113.		(R)-1-(1-(3-氯-2-氟 苯 基)乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	490
114.		(R)-4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡 啶-2-基)甲基)-1-(1-(2-(三 氟 甲 基)苯基)乙基)哌啶-4-羧酸	506
115.		4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡 啶-2-基)甲基)-1-(2-(2-(三 氟 甲 基)苯基)丙烷-2-基)哌啶-4-羧酸	520
116.		4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡 啶-2-基)甲基)-1-(1-(2-(三 氟 甲 基)苯基)环丙基)哌啶-4-羧酸	518
117.		4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡 啶-2-基)甲基)-1-(3-(2-(三 氟 甲 基)苯基)氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-羧酸	534

[1180]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
118.		1-((3-氯-2-氟苯基)二氟甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	512
119.		(R)-1-(1-(3-氯-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	544
120.		(S)-1-(1-(3-氯-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	544
121.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苯基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	518
122.		(2R,4R)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-羧酸	520

[1181]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
123.		(2R,4R)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯甲酰基)哌啶-4-羧酸	534
124.		(2R,4R)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-((2-(三氟甲基)苯基)磺酰基)哌啶-4-羧酸	570
125.		(2R,4R)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-((S)-1-(2-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-羧酸	534
126.		(2R,4R)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-((R)-1-(2-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-羧酸	534
127.		(2R,4R)-1-((3-氯-2-氟苯基)磺酰基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	554

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
128.		(2R,4R)-1-(1-(3-氯-2-氟苯基)环丙基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	530
129.		(2R,4R)-1-((3-氯-2-氟苯基)二氟甲基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	540
[1182] 130.		(2R,6R)-1-(3-氯-2-氟苯基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2,6-二甲基哌啶-4-羧酸	504
131.		(3R)-1-(3-氯-2-氟苯基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-3-甲基哌啶-4-羧酸	490
132.		(2R)-1-(3-氯-2-氟苯基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	490

[1183]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
133.		(2R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	504
134.		1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	494
135.		(2R)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	508
136.		(2R)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	522
137.		1-(3-氯-2,4-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	494

[1184]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
138.		(2R)-1-(3-氯-2,4-二 氟 苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨 基)吡 啶-2-基)甲 基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	508
139.		(2R)-1-(3-氯-2,4-二 氟 苄基)-2-乙 基-4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨 基)吡 啶-2-基)甲 基)哌 啶-4-羧酸	522
140.		1-(2,3-二 氯 苄 基)-4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨 基)吡 啶-2-基)甲 基)哌 啶-4-羧 酸	492
141.		(2R)-1-(2,3-二 氯 苄 基)-4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨 基)吡 啶-2-基)甲 基)-2-甲 基哌 啶-4-羧酸	506
142.		(2R)-1-(2,3-二 氯 苄 基)-2-乙 基-4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨 基)吡 啶-2-基)甲 基)哌 啶-4-羧酸	520

[1185]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
143.		1-(2,3-二 氟 苄 基)-4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨基)吡 啶-2-基)甲 基)哌 啶-4-羧 酸	460
144.		(2R)-1-(2,3-二 氟 苄 基)-4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨基)吡 啶-2-基)甲 基)-2-甲 基 哌 啶-4-羧 酸	474
145.		(2R)-1-(2,3-二 氟 苄 基)-2-乙 基-4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨基)吡 啶-2-基)甲 基)哌 啶-4-羧 酸	488
146.		1-(3-氯-2-氟-6-甲 基 苄 基)-4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨基)吡 啶-2-基)甲 基)哌 啶-4-羧 酸	490
147.		(2R)-1-(3-氯-2-氟-6-甲 基 苄 基)-4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨基)吡 啶-2-基)甲 基)-2-甲 基 哌 啶-4-羧 酸	504

[1186]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
148.		(2R)-1-(3-氯-2-氟-6-甲基苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	518
149.		1-(3-氯-2-甲基苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	472
150.		(2R)-1-(3-氯-2-甲基苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	486
151.		(2R)-1-(3-氯-2-甲基苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	500
152.		4-((6-((1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(2-氟-3-甲基苄基)哌啶-4-羧酸	442

[1187]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
153.		(2R)-4-(((6-((1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	456
154.		(2R)-4-(((6-((1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-乙基-1-(2-氟-3-甲基苄基)哌啶-4-羧酸	470
155.		4-(((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(2-氟苄基)哌啶-4-羧酸	442
156.		(2R)-4-(((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	456
157.		(2R)-2-乙基-4-(((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(2-氟苄基)哌啶-4-羧酸	470

[1188]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
158.		1-(2,6-二 氯 苄 基)-4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨基)吡 啶-2-基)甲 基)哌 啶-4-羧 酸	492
159.		(2R)-1-(2,6-二 氯 苄 基)-4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨基)吡 啶-2-基)甲 基)-2-甲 基 哌 啶-4-羧 酸	506
160.		(2R)-1-(2,6-二 氯 苄 基)-2-乙 基-4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨基)吡 啶-2-基)甲 基)哌 啶-4-羧 酸	520
161.		1-(2,6-二 氟 苄 基)-4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨基)吡 啶-2-基)甲 基)哌 啶-4-羧 酸	560
162.		(2R)-1-(2,6-二 氟 苄 基)-4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨基)吡 啶-2-基)甲 基)-2-甲 基 哌 啶-4-羧 酸	474

[1189]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
163.		(2R)-1-(2,6-二氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	488
164.		1-(3-氯-2-氟-4-甲基苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	490
165.		(2R)-1-(3-氯-2-氟-4-甲基苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	504
166.		(2R)-1-(3-氯-2-氟-4-甲基苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	518
167.		1-(2-(3-氯-2-氟苄基)丙烷-2-基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	504

[1190]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
168.		(2R,4R)-1-(2-(3-氯-2-氟苯基)丙烷-2-基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	518
169.		(2R,4R)-1-(2-(3-氯-2-氟苯基)丙烷-2-基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	532
170.		1-(1-(3-氯-2-氟苯基)环丙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	502
171.		(2R,4R)-1-(1-(3-氯-2-氟苯基)环丙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	516
172.		1-(3-(3-氯-2-氟苯基)氧杂环丁烷-3-基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	518

[1191]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
173.		(2R,4R)-1-(3-(3-氯-2-氟苯基)氧杂环丁烷-3-基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	532
174.		(2R,4R)-1-(3-(3-氯-2-氟苯基)氧杂环丁烷-3-基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	545
175.		1-(1-(3-氯-2-氟苯基)环丁基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	516
176.		(2R,4R)-1-(1-(3-氯-2-氟苯基)环丁基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	530
177.		(2R,4R)-1-(1-(3-氯-2-氟苯基)环丁基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	544

[1192]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
178.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	490
179.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	576
180.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	546
181.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	560
182.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-羟基杂氮环丁烷-1-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	547

[1193]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
183.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-(3-羟基杂氮环丁烷-1-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	575
184.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-羟基杂氮环丁烷-1-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	561
185.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	588
186.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	602
187.		(2R,4R)-4-((4-(杂氮环丁烷-3-基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	545

[1195]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
193.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	518
194.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((4-乙基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	532
195.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-异丙基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	518
196.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-异丙基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	546
197.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-环丙基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	516

[1196]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
198.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-环丙基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-羧酸	544
199.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	534
200.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	562
201.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-苯基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	552
202.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-苯基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	566

[1197]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
203.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-苯基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	580
204.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-羟基环丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	532
205.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-羟基环丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	546
206.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-(1-羟基环丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	560
207.		(2R,4R)-4-((4-(杂氮环丁烷-1-基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基哌啶-4-羧酸	559

[1199]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
213.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	558
214.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-(1-羟基环丁基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	574
215.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-羟基环丁基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	546
216.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-羟基环丁基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	560
217.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-环丁基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-羧酸	558

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
218.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-环丁基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	530
219.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-环丁基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	544
220.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氰基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-羧酸	529
221.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氰基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	501
222.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	500

[1200]

[1201]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
223.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氰基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-羧酸	511
224.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氰基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-羧酸	520
225.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	472
226.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氰基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	483
227.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氯-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	492

[1202]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
228.		(2S)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	504
229.		1-(1-(3-氯-2-氟苄基)乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	490
230.		1-(二氟(2-(三氟甲基)苯基)甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	527
231.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟-6-甲基苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	504
232.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟-4-甲基苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	504

[1203]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
233.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苯基)-4-((3-氟-4-(3-羟基杂氮环丁烷-1-基)-6-((5-甲基噻唑-2-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	578
234.		(2R,4R)-1-((4,5-二氯噻吩-2-基)甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	512
235.		(2R,4R)-1-((4,5-二甲基噻吩-2-基)甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	472
236.		(3R,4S)-1-(3-氯-2-氟苯基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-3-甲基哌啶-4-羧酸	490
237.		(2R,4R)-1-((3-氯-2-氟苯基)-二氟甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	526

[1204]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
238.		1-(3-氯-2-氟 苄 基)-4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨基)吡 啶-2-基)甲 基)-3-甲 基 哌 啶-4-羧酸	490
239.		(3S,4R)-1-(3-氯-2-氟 苄 基)-4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨基)吡 啶-2-基)甲 基)-3-甲 基 哌 啶-4-羧酸	490
240.		1-(3-氯-2-氟 苄 基)-4-((3-氟-4-(1-氟环丙基)-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨基)吡 啶-2-基)甲 基)哌 啶-4-羧酸	534
241.		1-(3-氯-2-氟 苄 基)-4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨基)-4-(甲 基氨基)吡 啶-2-基)甲 基)哌 啶-4-羧酸	505
242.		1-(3-氯-2-氟 苄 基)-4-((3-氟-4-异丙氧基-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨基)吡 啶-2-基)甲 基)哌 啶-4-羧酸	534

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
243.		(2R,4R)-1-(((3-氯-2-氟苯基)磺酰基)甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	554
244.		1-(1-(3,5-二氯苯基)环丙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	518
[1205] 245.		1-(3-(3,5-二氯苯基)氧杂环丁烷-3-基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	534
246.		(2R,4R)-1-(3-氯-4,5-二氟苯基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	508
247.		(2R,4R)-1-(2,3-二氟苯基)-4-((3-氟-4-(1-羟基环丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	530

[1206]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
248.		(2R,4R)-1-(2,3-二 氟 苄 基)-4-((3-氟-4-(2-羟 基 丙 烷-2-基)-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基) 氨基)吡 啶-2-基)甲 基)-2-甲 基 哌 啶-4-羧 酸	532
249.		1-(2,3-二 氟 苄 基)-4-((3-氟-4-(1-羟 基 环 丙 基)-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基) 氨基)吡 啶-2-基)甲 基) 哌 啶-4-羧 酸	516
250.		1-(2,3-二 氟 苄 基)-4-((3-氟-4-(2-羟 基 丙 烷-2-基)-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基) 氨基)吡 啶-2-基)甲 基) 哌 啶-4-羧 酸	518
251.		(2R,4R)-1-(2,3-二 氟 苄 基)-2-乙 基-4-((3-氟-4-(1-羟 基 环 丙 基)-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基) 氨基)吡 啶-2-基)甲 基) 哌 啶-4-羧 酸	544
252.		(2R,4R)-1-(2,3-二 氟 苄 基)-2-乙 基-4-((3-氟-4-甲 基-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基) 氨基)吡 啶-2-基) 甲 基) 哌 啶-4-羧 酸	502

[1207]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
253.		(2R,4R)-1-(2,3-二氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	546
254.		(2R,4R)-1-(2,3-二氯苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	534
255.		(2R,4R)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-(1-羟基环丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	578
256.		(2R,4R)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	536
257.		(2R,4R)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	580

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
258.		1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-羟基环丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	550
259.		1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	552
[1208] 260.		(2R,4R)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-羟基环丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	564
261.		(2R,4R)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	566
262.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-乙基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	505

[1209]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
263.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-乙基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	519
264.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((6-乙基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	533
265.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-甲基-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	491
266.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-甲基-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	505
267.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((5-氟-6-甲基-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	519

[1210]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
268.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-异丙基-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	519
269.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-异丙基-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	533
270.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((5-氟-6-异丙基-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	547
271.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-环丙基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	517
272.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-环丙基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	531

[1211]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
273.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-环丙基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-羧酸	545
274.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-(2-羟基丙烷-2-基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	535
275.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-(2-羟基丙烷-2-基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	549
276.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((5-氟-6-(2-羟基丙烷-2-基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	563

[1212]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
277.		1-(3-氯-2-氟 苄 基)-4-((5-氟-2-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨基)-6-苯基嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	553
278.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟 苄 基)-4-((5-氟-2-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨基)-6-苯基嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	567
279.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟 苄 基)-2-乙基-4-((5-氟-2-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨基)-6-苯基嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	581
280.		1-(3-氯-2-氟 苄 基)-4-((5-氟-6-(1-羟基环丙基)-2-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	533

[1213]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
281.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-(1-羟基环丙基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	547
282.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((5-氟-6-(1-羟基环丙基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	561
283.		(2R,4R)-4-((6-(杂氮环丁烷-1-基)-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基哌啶-4-羧酸	560
284.		4-((6-(杂氮环丁烷-1-基)-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-羧酸	532

[1214]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
285.		(2R,4R)-4-((6-(杂氮环丁烷-1-基)-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	546
286.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-(二氟甲基)-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-羧酸	555
287.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-(二氟甲基)-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	527
288.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-(二氟甲基)-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	541

[1215]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
289.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	573
290.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	545
291.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	559
292.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((5-氟-6-(1-羟基环丁基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	575

[1216]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
293.		1-(3-氯-2-氟 苄基)-4-((5-氟-6-(1-羟基环丁基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	547
294.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟 苄基)-4-((5-氟-6-(1-羟基环丁基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	561
295.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟 苄基)-4-((6-环丁基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-羧酸	559
296.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-环丁基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	531

[1217]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
297.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-环丁基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	545
298.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氰基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-羧酸	530
299.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氰基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	502
300.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氰基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	516

[1218]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
301.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基嘧啶-4-羧酸	563
302.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)嘧啶-4-羧酸	549
303.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((5-氟-6-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)嘧啶-4-羧酸	577
304.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基嘧啶-4-羧酸	547

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
305.		1-(3-氯-2-氟 苄 基)-4-((5-氟-2-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨基)-6-(氧杂环丁烷-3-基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	533
306.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟 苄 基)-2-乙基-4-((5-氟-2-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨基)-6-(氧杂环丁烷-3-基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	561
[1219] 307.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟 苄 基)-4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨基)吡 嗪-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	491
308.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟 苄 基)-2-甲基-4-((5-甲 基-2-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨基)嘧 啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	487
309.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟 苄 基)-4-((6-氟-3-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨基)-1,2,4-三 嗪-5-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	492

[1220]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
310.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	505
311.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	505
312.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((6-氟-3-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-1,2,4-三唑-5-基)甲基)哌啶-4-羧酸	506
313.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	477
314.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	477

[1221]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
315.		1-(3-氯-2-氟 苄 基)-4-((6-氟-3-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨基)-1,2,4-三 嗪-5-基)甲基)哌 啶-4-羧酸	478
316.		(2R)-1-(((3-氯-2-氟 苄 基)磺 酰基)甲 基)-4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨基)吡 啶-2-基)甲基)-2-甲基哌 啶-4-羧酸	554
317.		(2R)-1-((1-(3-氯-2-氟 苄 基)环丙基)甲 基)-4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨基)吡 啶-2-基)甲基)-2-甲基哌 啶-4-羧酸	530
318.		(2R)-1-((1-(3-氯-2-氟 苄 基)环丁基)甲 基)-4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨基)吡 啶-2-基)甲基)-2-甲基哌 啶-4-羧酸	544

[1222]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
319.		(2R)-1-((3-(3-氯-2-氟苄基)氧杂环丁烷-3-基)甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	546
320.		(2R)-1-(1-(3-氯-2-氟苄基)环丙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	530
321.		(2R)-1-(1-(3-氯-2-氟苄基)环丁基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	544
322.		(2R)-1-(3-(3-氯-2-氟苄基)氧杂环丁烷-3-基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	546

[1223]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
323.		(2R)-1-(2-(3-氯-2-氟苯基)-2,2-二氟乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	540
324.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苯基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	519
325.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苯基)-4-((3-氟-4-异丙氧基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	548
326.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苯基)-4-((3-氟-4-(1-氟环丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	548

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
327.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苯基)-4-((3-氟-4-(2-羟基乙基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	534
328.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苯基)-4-((3-氟-4,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	518
[1224] 329.		(2R,4R)-1-(2,3-二氟苯基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	487
330.		(2R,4R)-1-(2,3-二氯苯基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	520
331.		(2R,4R)-1-(3-氯-2,6-二氟苯基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	522

[1225]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
332.		(2R,4R)-1-(2,4-二 氯 苯 乙 基)-4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨 基)吡 啶-2-基)甲 基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	520
333.		(2R,4R)-1-(2-(3-氟-2-氟 苯 基)-2,2-二 氟 乙 基)-4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨 基)吡 啶-2-基)甲 基)-2-甲基哌 啶-4-羧酸	540
334.		(2R,4R)-1-((1-(3-氟-2-氟 苯 基) 环丙基)甲 基)-4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨 基)吡 啶-2- 基)甲 基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	530
335.		(2R,4R)-1-((1-(3-氟-2-氟 苯 基) 环丁基)甲 基)-4-((3-氟-6-((5-甲 基-1H-吡 唑-3-基)氨 基)吡 啶-2- 基)甲 基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	544

[1226]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
336.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(2-氟-1,3-二羟基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	582
337.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-(((6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	540
338.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-吗啉基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	575
339.		(2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-((2-(三氟甲基)苯基)磺酰基)哌啶-4-羧酸	654

[1227]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
340.		(2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(1-甲基杂氮环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-((2-(三氟甲基)苯基)磺酰基)哌啶-4-羧酸	625
341.		(2R,4R)-4-((4-(杂氮环丁烷-1-基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-((2-(三氟甲基)苯基)磺酰基)哌啶-4-羧酸	611
342.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	560
343.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	504
344.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	473

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
345.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(三氟甲氧基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	556
346.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(三氟甲氧基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	574
[1228] 347.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-(三氟甲基)吡嗪-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	541
348.		1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((4-乙基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	522
349.		4-((4-乙酰基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)哌啶-4-羧酸	536

[1229]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
350.		(2R,4R)-4-((4-乙酰基-3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	528
351.		(2R,4R)-4-((4-乙酰基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	514
352.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3'-氟-3-甲基-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	581
353.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	568

[1230]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
354.		(2R,4R)-4-((4-乙酰基-3-氯-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	548
355.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-(((6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)甲基)哌啶-4-羧酸	549
356.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((3-甲基-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)甲基)哌啶-4-羧酸	563
357.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-(((6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	550

[1231]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
358.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟 苄基)-2-甲基-4-((3'-甲基-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)甲基)哌啶-4-羧酸	563
359.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟 苄基)-4-((3,3'-二甲基-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	577
360.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟 苄基)-2-甲基-4-((3-甲基-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	564
361.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟 苄基)-4-((3'-氯-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	583

[1232]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
362.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3'-氯-3-甲基-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	598
363.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氯-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	584
364.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-(2,6-二氟-3-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苄基)哌啶-4-羧酸	493
365.		(2R,4R)-4-((4-乙酰基-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	550

[1233]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
366.		(2R,4R)-4-((4-乙酰基-3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	546
367.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(1,1-二氟乙基)-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	572
368.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	578
369.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-4-(1-氟乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	554

[1234]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
370.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(甲基磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	586
371.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(1,1-二氟乙基)-3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	568
372.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	574
373.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	504

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
374.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-5-氟-3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	532
375.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-3-甲基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	538
376.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-丙酰基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	560
377.		(2R,4R)-4-((4-乙酰基-3-甲基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	546

[1236]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
378.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	518
379.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-丙酰基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	546
380.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	536
381.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-丙酰基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	564
382.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-甲基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	490

[1237]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
383.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-甲基-5-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	504
384.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-5-氟-3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	518
385.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-3-甲基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	524
386.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-甲基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-丙酰基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	546
387.		4-((4-乙酰基-3-甲基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-羧酸	532

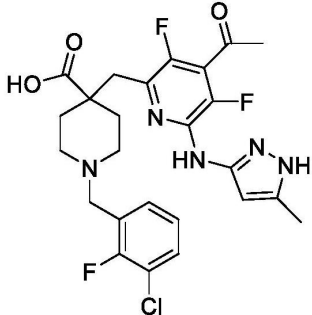
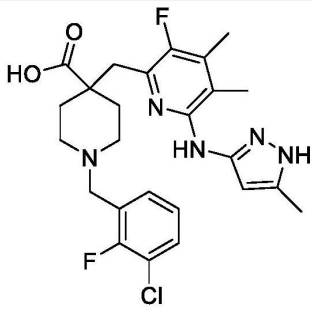
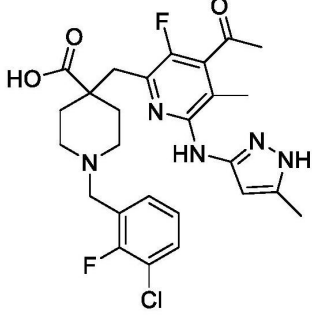
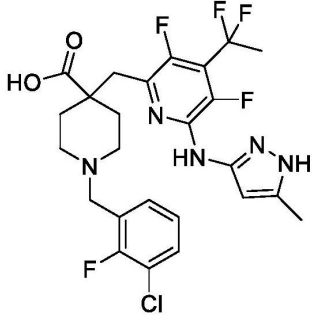
[1238]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
388.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	476
389.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	504
390.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	510
391.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-丙酰基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	532
392.		4-((4-乙酰基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-羧酸	518

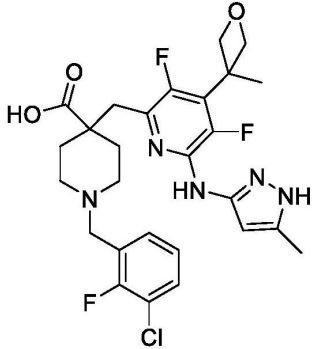
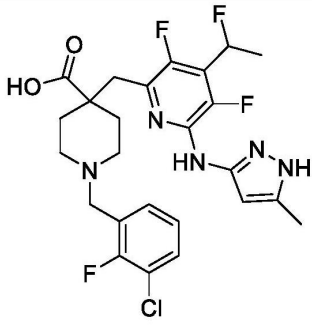
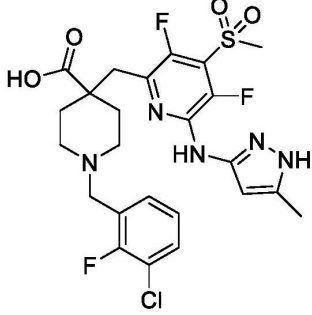
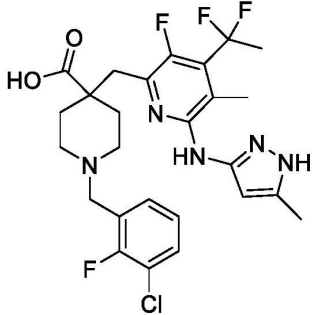
[1239]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
393.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	508
394.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	522
395.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	528
396.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-丙酰基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	550

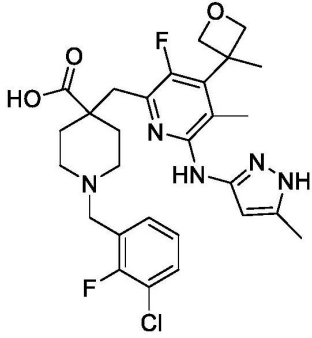
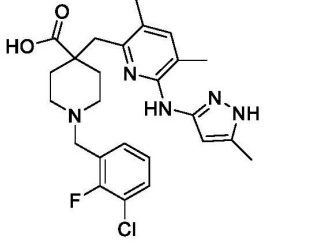
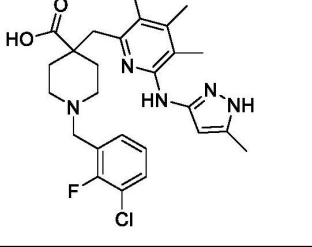
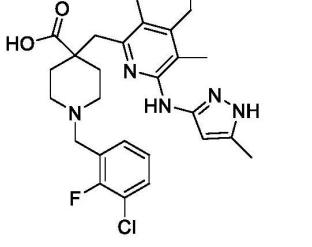
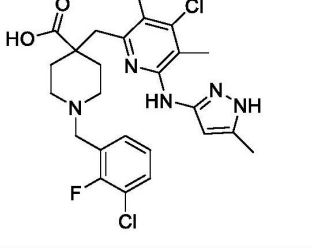
[1240]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
397.		4-((4-乙酰基-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-羧酸	536
398.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	504
399.		4-((4-乙酰基-3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-羧酸	532
400.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(1,1-二氟乙基)-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	558

[1241]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
401.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	564
402.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-4-(1-氟乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	540
403.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(甲基磺酰基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	572
404.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(1,1-二氟乙基)-3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	554

[1242]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
405.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	560
406.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	486
407.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,4,5-三甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	500
408.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	514
409.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	520

[1243]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
410.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-丙酰基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	542
411.		4-((4-乙酰基-3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-羧酸	528
412.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	472
413.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	486
414.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	500

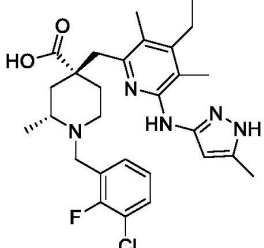
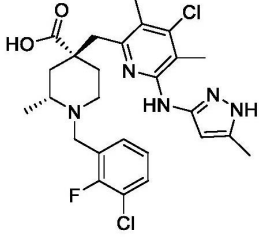
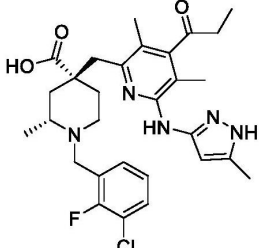
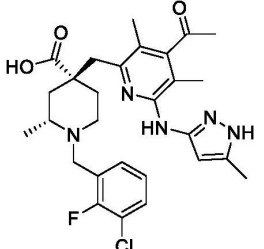
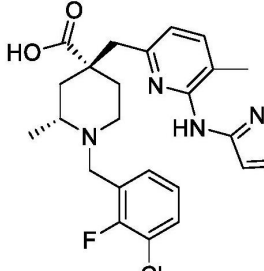
[1244]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
415.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	506
416.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-丙酰基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	528
417.		4-((4-乙酰基-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-羧酸	514
418.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	490

[1245]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
419.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	518
420.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	524
421.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-丙酰基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	546
422.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	500
423.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((3,4,5-三甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	514

[1246]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
424.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	528
425.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	534
426.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-丙酰基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	556
427.		(2R,4R)-4-((4-乙酰基-3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	542
428.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	486

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
429.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	500
430.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	514
[1247] 431.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	520
432.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-丙酰基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	542
433.		(2R,4R)-4-((4-乙酰基-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	528

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
434.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	532
435.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	538
[1248] 436.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-丙酰基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	560
437.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-4-((R)-1-氟乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	536
438.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-4-((S)-1-氟乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	536

[1249]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
439.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(1,1-二氟乙基)-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	554
440.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	560
441.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5'-氟-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	567
442.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	568
443.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5'-氟-3-甲基-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	581

[1250]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
444.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[3,4'-联吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	567
445.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-噻吩-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	568
446.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(恶唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	557
447.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	573
448.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	570

[1251]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
449.		6-(((2R,4R)-4-羧基-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-3-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)异烟酸	534
450.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(二甲基氨基甲酰)-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	561
451.		(2R,4R)-4-((4-(杂氮环丁烷e-1-羰基)-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	573
452.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-吗啉-4-羰基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	603
453.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	616

[1252]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
454.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-5-氟-3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	538
455.		(2R,4R)-4-((4-乙酰基-5-氟-3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	546
456.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-4-异丁酰-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	560
457.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-新戊酰吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	574
458.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3'-氟-5'-甲基-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	581

[1253]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
459.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	582
460.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(恶唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	571
461.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-4-异丁酰-3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	574
462.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-新戊酰吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	588
463.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-异丁酰-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	574

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
464.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-新戊酰吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	588
465.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-4-((R)-1-氟乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	554
466.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-4-((S)-1-氟乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	554
467.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3',5'-二氟-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	585
468.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(咪唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	586

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
469.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3',5'-二氟-3-甲基-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	599
470.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3',5'-二氟-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[3,4'-联吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	585
[1255] 471.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-噻吩-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	586
472.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(恶唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	575
473.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	591

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
474.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	588
475.		2-(((2R,4R)-4-羧基-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)异烟酸	552
476.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(二甲基氨基甲酰)-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	579
477.		(2R,4R)-4-((4-(杂氮环丁烷-1-羰基)-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	591
478.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-吗啉-4-羰基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	621

[1257]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
479.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(4-甲基哌啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	634
480.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-4-异丁酰-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	578
481.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-新戊酰吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	592
482.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-((R)-1-氟乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	536
483.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-((S)-1-氟乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	536

[1258]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
484.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[3,4'-联吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	567
485.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-噁嗪-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	568
486.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-恶唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	557
487.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-噻唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	573
488.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	570

[1259]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
489.		(2R,4R)-4-((4-(杂氮环丁烷-1-羰基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	573
490.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-新戊酰吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	574
491.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(1,1-二氟乙基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	540
492.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,4-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	508
493.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-羟基-6-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	508

[1260]

实施例	结构式	化学名称	MS: (M+H) ⁺
494.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氯-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(2,2,2-三氟乙酰基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	586
495.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氯-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-(氧杂环丁烷-3-羰基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	574
496.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-(2-氟-5-((5-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	490

[1261] 药理测试

[1262] 目前正在临床开发中的Aurora A选择性抑制剂LY3295668用作对照化合物。

[1263] 实施例A:Aurora A和Aurora B的激酶检测

[1264] 根据以下方法测量测试化合物对Aurora A和Aurora B的抑制活性。

[1265] 利用Mobility shift assay的方法,检测化合物在激酶Aur A和Aur B上的IC₅₀值。检测结果见表A。

[1266] 实验方法:

[1267] (1) 配制1x激酶缓冲液[50mM 4-羟乙基哌嗪乙磺酸(HEPES), PH 7.5, 0.01%Brij-35, 10mM MgCl₂, 2mM二硫苏糖醇(DTT)]。

[1268] (2) 化合物配制:

[1269] 化合物溶液用DMSO配制。在384孔板中稀释成100倍终浓度的溶液。然后用Echo 550转移250nL到384反应板中备用。阴性对照孔和阳性对照孔中分别加入250nL的100% DMSO。

[1270] (3) 用1x激酶缓冲液配制2.5倍浓度的激酶溶液。

[1271] (4) 在化合物孔和阳性对照孔分别加10μL的2.5倍浓度的激酶溶液;在阴性对照孔中加10μL的1x激酶缓冲液。

[1272] (5) 1000rpm离心30秒,振荡混匀后室温孵育10分钟。

[1273] (6) 用1x激酶缓冲液配制25/15倍终浓度的ATP和激酶底物(Kinase substrate) 21的混合溶液。

[1274] (7) 加入15μL的25/15倍终浓度的ATP和底物的混合溶液,起始反应。

[1275] (8) 将384孔板1000rpm离心30秒,振荡混匀后室温孵育相应的时间。

[1276] (9) 加入30μL反应终止液停止激酶反应,1000rpm离心30秒,振荡混匀。

[1277] (10) 用Caliper EZ Reader II 读取转化率。

[1278] 数据分析:

[1279] 计算公式如下:

$$[1280] \quad \text{抑制率}\% = \frac{\text{Conversion}\%_{\text{max}} - \text{Conversion}\%_{\text{sample}}}{\text{Conversion}\%_{\text{max}} - \text{Conversion}\%_{\text{min}}} \times 100$$

[1281] 其中:Conversion%_sample是样品的转化率读数;Conversion%_min:阴性对照孔均值,代表没有酶活孔的转化率读数;Conversion%_max:阳性对照孔均值,代表没有化合物抑制孔的转化率读数。

[1282] 拟合量效曲线:

[1283] 以浓度的log值作为X轴,百分比抑制率为Y轴,采用分析软件GraphPad Prism5的log(inhibitor) vs. response-Variable slope拟合量效曲线,从而得出IC₅₀值。计算公式:Y = Bottom + (Top - Bottom) / (1 + 10^{-(LogIC₅₀ - X) * HillSlope)})

[1284] 表A

[1285]

实施例	Aurora A IC ₅₀ /nM	IC ₅₀ 比- Aur B/ Aur A	实施例	Aurora A IC ₅₀ /nM	IC ₅₀ 比- Aur B/ Aur A
1	1.3	2288	11	0.64	2264
2	2.9	1236	12	2.4	2560
5	0.59	1311	15	0.55	1755
6	0.33	6112	16	1.7	1812
8	1.2	1288	17	3.2	2974
10	1.0	979	21	3.1	1789

[1286]

实施例	Aurora A IC ₅₀ /nM	IC ₅₀ 比- Aur B/ Aur A	实施例	Aurora A IC ₅₀ /nM	IC ₅₀ 比- Aur B/ Aur A
23	0.91	613	55	0.88	3835
26	2.9	1499	66	0.57	716
27	0.81	622	67	1.6	759
29	1.4	586	69	0.91	1444
30	1.1	782	72	0.64	582
33	1.5	3757	73	0.76	779
35	1.9	2403	74	0.67	3358
38	0.85	986	78	0.37	1219
39	0.57	3019	79	0.61	2036
41	2.7	3682	81	0.77	1353
45	0.88	523	84	1.4	4026
49	0.70	443	90	0.54	1479
50	0.52	845	91	1.1	451
51	0.22	2833	92	0.74	4393
52	1.3	1285	102	0.93	804
53	0.55	562	LY3295668	1.0	741
54	0.43	2041			

[1287] 实施例B:细胞增殖检测

[1288] 采用CellTiter-Glo (Promega, Cat#G1111) 方法检测化合物对小细胞肺癌NCI-H2171和NCI-H446增殖的抑制作用。化合物用DMSO配制成储备液。收获处于对数生长期的细胞并采用细胞计数仪进行细胞计数。用台盼蓝排斥法检测细胞活力。用完全培养液稀释调整细胞浓度至 1.0×10^5 cells/mL, 100 μ L/孔加入96孔板中, 96孔板置于37 $^{\circ}$ C、5%CO₂和95%湿度条件下过夜。第二天, 每孔中加入不同浓度的化合物, DMSO的含量为0.2%。96孔板置细胞培养箱中孵育5天。96孔板中50 μ L/孔加入CellTiter-Glo试剂。室温条件下震荡孵育5分钟后再静置孵育10min。微孔板检测仪 (Spark, Tecan) 检测发光度值。

[1289] 使用GraphPad Prism 8.0软件分析数据, 利用非线性S曲线回归来拟合数据得出剂量-效应曲线, 并由此计算IC₅₀值。本发明中化合物的IC₅₀值见表B。

[1290] 表B

[1291]

实施例	NCI-H2171 IC ₅₀ /nM	NCI-H446 IC ₅₀ /nM
5	30	80
6	55	103
8	75	119
30	62	128
49	18	24
50	25	73

实施例	NCI-H2171 IC ₅₀ /nM	NCI-H446 IC ₅₀ /nM
53	57	154
69	41	87
72	23	56
73	27	63
78	13	32
LY3295668	47	67

[1292] 实施例C: 体内药效检测

[1293] 本实验采用NCI-H446和NCI-H69人源小细胞肺癌皮下移植模型, BALB/C nude小鼠于右侧背部皮下接种 3×10^6 NCI-H446或 1×10^7 NCI-H69细胞, 待肿瘤生长至平均100-200mm³时, 根据肿瘤大小和小鼠体重随机分组给药。根据相对肿瘤抑制率(TGI)进行抗肿瘤活性评价。

[1294] 使用电子天平称量动物体重, 每周称量2次; 使用游标卡尺测量肿瘤体积, 测量肿瘤的长径和短径, 每周测量2次, 计算肿瘤体积。肿瘤大小计算公式: 肿瘤体积(mm³) = $0.5 \times (\text{肿瘤长径} \times \text{肿瘤短径}^2)$ 。

[1295] 用单因素方差分析(one way ANOVA)检验方法比较各治疗组肿瘤体积与对照组比较有无显著性差异, 所有数据均用SPSS 22.0进行分析, $p < 0.05$ 则认为统计学有显著性差异。

[1296] 检测结果如表C所示。

[1297] 表C

[1298]

实施例	剂量 mg/kg	给药方式	给药频率	疗程/天	TV (mm ³) ^a	TGI _{TV} (%)	p^b
对照组 (Vehicle)	--	po.	BIDx10 天, QDx19 天	29	1551±126	-	-
5	15	po.		29	27±5	98	0.000
49	15	po.		29	160±26	90	0.000
72	15	po.		29	176±25	89	0.000
78	15	po.		29	65±14	96	0.000
LY3295668	15	po.		29	245±27	84	0.000

[1299] 注: a: mean±sem; b: vs. Vehicle

[1300] 实施例D: 大鼠体内PK

[1301] 化合物溶解在10%DMSO, 30%PEG400, 60%生理盐水中, 配制成溶液。SD雄性大鼠单次口服和静脉给予化合物, 不同时间点(0(pre-dose), 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 7, 24hours post-dose)采血, 离心收集血浆, -80度保存。LC-MS/MS检测血浆药物浓度。检测结果如表D所示。

[1302] 表D

实施例	IV: 3 mg/kg		PO: 10 mg/kg			
	CL (mL/min/kg)	Vss (L/kg)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (h*ng/mL)	F%	t _{1/2} (h)
5	2.74	0.56	26600	179482	168	4.25
6	0.67	0.18	34900	215445	86	6.3
49	1.05	0.22	21033	201715	127	2.95
50	1.45	0.26	16100	172609	140	3.62
78	0.585	0.22	28900	235572	85.8	4.61
LY3295668	1.52	0.29	15033	91211	81	3.37

[1304] 综上所述,本发明的化合物可用作抗肿瘤药物,因为它不仅在Aurora A选择性抑制活性基础上表现出的优异的细胞生长抑制作用。它们在体内模型中也显示出很强的抗肿瘤作用。

[1305] 本发明提供的化合物优选配制成通过各种途径给药的药物组合物。最优选地,该药物组合物用于口服给药,这种药物组合物及其制备方法在本技术领域中公知,可参见如雷明顿:药学科学与实践(阿·詹纳罗等人编,第19版,麦克出版公司,1995)[REMINGTON:THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY(A.Gennaro,et al,eds.,19th ed.,Mack Publishing Co.,1995)],结构式I、II、III、IV、V、VI或VII所示化合物通常在很宽的剂量范围内有效。

[1306] 例如,每日剂量通常落在约0.2mg至100mg剂量的范围内,优选0.2mg至50mg剂量,更优选0.2mg至20mg剂量。在一些情况下,低于上述范围下限的剂量水平可能就足够了,而在其他情况下,可以采用更大的剂量。上述剂量范围并不以任何方式限制本发明的范围。应该理解的是,化合物的实际给药量将由医生根据相关情况确定,包括待治疗的病症、选择的给药途径、实际的给药化合物、个体患者的年龄、体重和反应,以及患者病症的严重程度。