(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 114945566 B
(45)授权公告日 2024.11.12

(21)申请号 202080092215.4
(22)申请日 2020.12.04
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114945566 A
(43)申请公布日 2022.08.26
(30)优先权数据
62/944,869 2019.12.06 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.07.06
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/063290 2020.12.04
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/113627 EN 2021.06.10
(73)专利权人 沃泰克斯药物股份有限公司
地址 美国马萨诸塞
(72)发明人 S·J·达兰特 N·阿曼德
E·M·拜克 L·卡瓦略梅雷莱斯
E·I·查迪克
G·埃切巴里亚贾迪 B·珈兰
S·S·哈迪达鲁阿 D·J·赫雷
R·M·尼格泰尔 T·D·纽伯特
J·L·潘德 J·蓬蒂洛 R·布林
Y·施密特 D·M·肖
S·斯卡拉特 D·斯塔莫斯
S·A·汤姆森 A·N·维拉尼
C·威伊
(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 谭玮
(51)Int.Cl.
C07D 405/12(2006.01)
C07D 405/14(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61K 31/443(2006.01)
(56)对比文件
AU 2003237224 A1,2003.12.19
CN 101675040 A,2010.03.17
审查员 邱李

权利要求书110页 说明书298页 附图15页

(54)发明名称

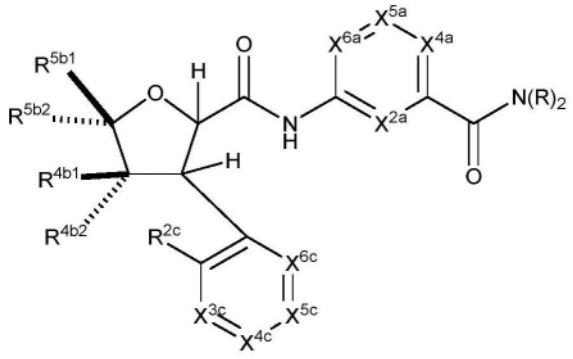
作为钠通道调节剂的取代四氢呋喃

(57)摘要

提供了可用作钠通道抑制剂的化合物及其药学上可接受的盐。还提供了包含所述化合物或药学上可接受的盐的药物组合物,以及使用所述化合物、药学上可接受的盐和药物组合物治疗各种病症,包括疼痛的方法。

CN 114945566 B

1.一种式(I)化合物



I ,

或其药学上可接受的盐,其中:

X^{2a}是N、N^{+}-O^{-}或C-R^{2a};

X^{4a}是N、N^{+}-O^{-}或C-R^{4a};

X^{5a}是N、N^{+}-O^{-}或C-R^{5a};

X^{6a}是N、N^{+}-O^{-}或C-R^{6a};

每个R独立地是H或C_1-C_6烷基;

R^{2a}、R^{4a}、R^{5a}和R^{6a}各自独立地是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;

R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基或C_1-C_6卤代烷基;

R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基或C_1-C_6卤代烷基;

X^{3c}是N或C-R^{3c};

X^{4c}是N或C-R^{4c};

X^{5c}是N或C-R^{5c};

X^{6c}是N或C-R^{6c};

R^{2c}是H、OH、卤基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基或-L^1-L^2-(C_3-C_6环烷基),其中所述环烷基任选地被1-2个卤基取代;

L^1是键或O;

L^2是键或C_1-C_6亚烷基;

R^{3c}是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;

R^{4c}是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;

R^{5c}是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;并且

R^{6c}是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;

限制条件是X^{2a}、X^{4a}、X^{5a}和X^{6a}中不超过两个是N或N^{+}-O^{-};并且

限制条件是X^{3c}、X^{4c}、X^{5c}和X^{6c}中不多于一个是N。

2.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

X^{2a}是C-R^{2a};

X^{5a}是C-R^{5a};

X^{6a}是C-R^{6a};

R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;

R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;

X^{3c}是C-R^{3c};

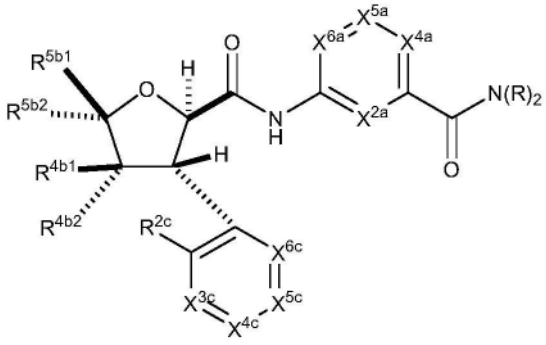
X^{4c}是C-R^{4c};

X^{5c}是C-R^{5c};

X^{6c}是C-R^{6c};并且

R^{2c}是H、OH、卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基。

3.如权利要求1或2所述的化合物,其中所述化合物具有式(I-A)

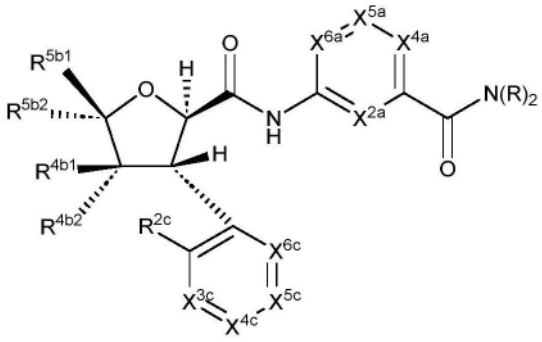


I-A

,

或其药学上可接受的盐。

4.如权利要求1或2所述的化合物,其中所述化合物具有式(I-B)



I-B

,

或其药学上可接受的盐。

5.如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是C-R^{4a};并且R^{4a}是H或卤基。

6.如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N。

7.如权利要求1-6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R是H或CH_3。

8.如权利要求1-6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R是H。

9.如权利要求1-8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{2a}是C-R^{2a};并且R^{2a}是H、卤基或C_1-C_6烷基。

10.如权利要求1-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{2a}是C-R^{2a};并且R^{2a}是H。

11.如权利要求1-10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{5a}是C-R^{5a};并且R^{5a}是H、卤基或C_1-C_6烷基。

12.如权利要求1-10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{5a}是C-R^{5a};并且R^{5a}是H。

13.如权利要求1-12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{6a}是C-R^{6a};并且R^{6a}是H、卤基或C_1-C_6烷基。

14.如权利要求1-12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{6a}是C-R^{6a};并且R^{6a}是H。

15.如权利要求1-14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基或C_3-C_6环烷基。

16.如权利要求1-14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H或C_1-C_6烷基。

17.如权利要求1-14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H或CH_3。

18.如权利要求1-14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{4b1}是C_1-C_6烷基,并且R^{4b2}是H。

19.如权利要求1-14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{4b1}是H,并且R^{4b2}是C_1-C_6烷基。

20.如权利要求1-14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{4b1}是CH_3,并且R^{4b2}是H。

21.如权利要求1-14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{4b1}是H,并且R^{4b2}是CH_3。

22.如权利要求1-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

23.如权利要求1-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

24.如权利要求1-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、CH_3或CF_3。

25.如权利要求1-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{5b1}是C_1-C_6烷基,并且R^{5b2}是C_1-C_6卤代烷基。

26.如权利要求1-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{5b1}是C_1-C_6卤代烷基,并且R^{5b2}是C_1-C_6烷基。

27.如权利要求1-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{5b1}是CH_3,并且R^{5b2}是CF_3。

28.如权利要求1-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{5b1}是CF_3,并且R^{5b2}是CH_3。

29.如权利要求1-28中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基。

30.如权利要求1-29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{3c}是C-R^{3c}。

31.如权利要求30所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基。

32.如权利要求1-31中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4c}是C-R^{4c};并

且R^{4c}是H、卤基或C_1-C_6卤代烷基。

33.如权利要求32所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{4c}是卤基。

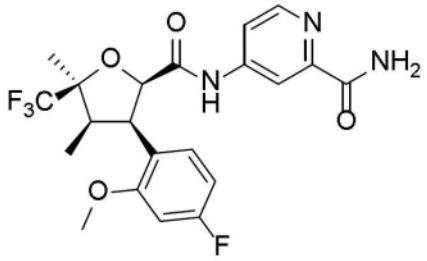
34.如权利要求1-33中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{5c}是C-R^{5c};并且R^{5c}是H或卤基。

35.如权利要求34所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{5c}是H。

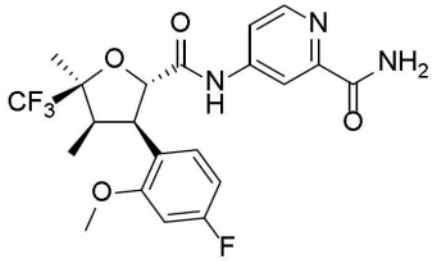
36.如权利要求1-35中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H或卤基。

37.如权利要求36所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{6c}是H。

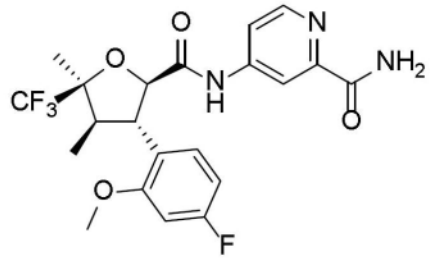
38.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物选自



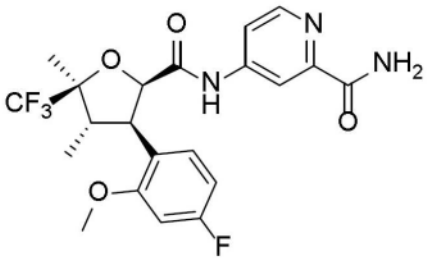
4-((2R,3R,4R,5S)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



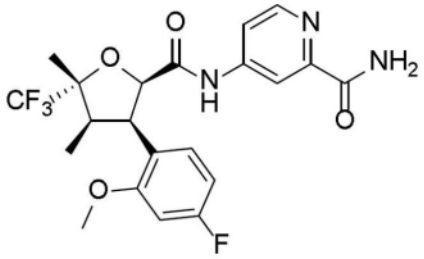
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



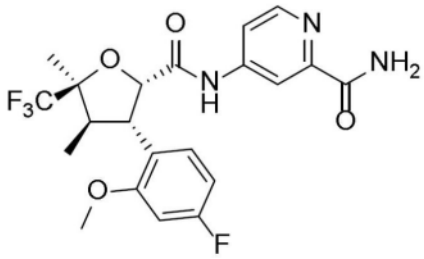
4-((2R,3S,4R,5S)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



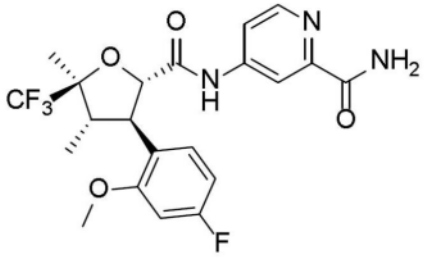
4-((2R,3R,4S,5S)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



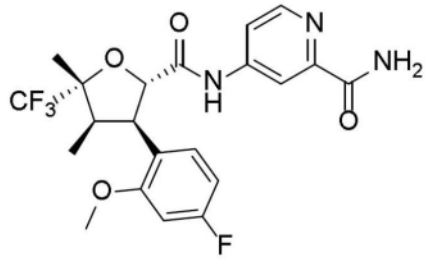
4-((2R,3R,4R,5R)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



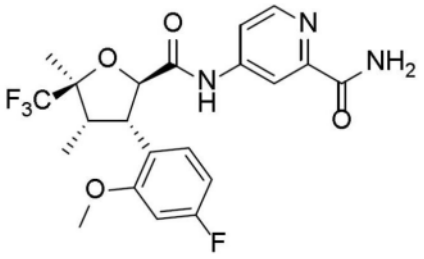
4-((2S,3S,4R,5S)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



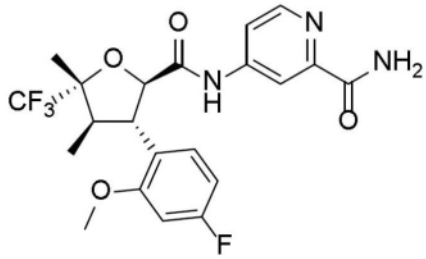
4-((2S,3R,4S,5S)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



4-((2S,3R,4R,5R)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

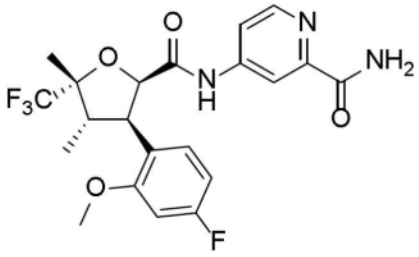


4-((2R,3S,4S,5S)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶

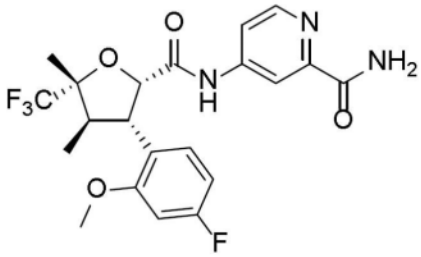


4-((2R,3S,4R,5R)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-

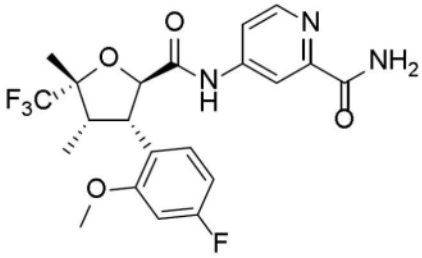
酰胺、



4-((2R,3R,4S,5R)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

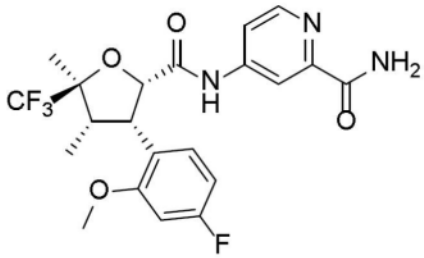


4-((2S,3S,4R,5R)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

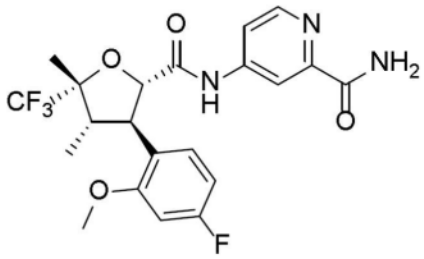


4-((2R,3S,4S,5R)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟

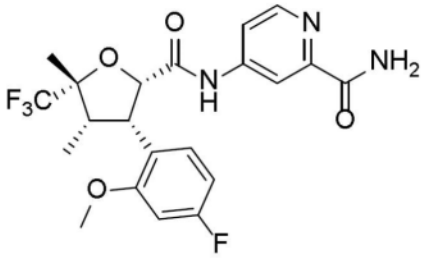
羧酰胺基)吡啶酰胺、



4-((2S,3S,4S,5S)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

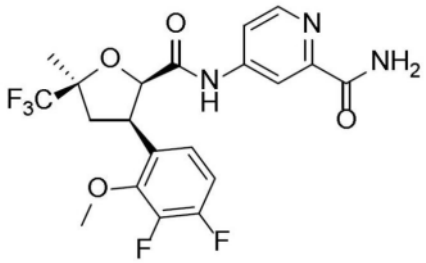


4-((2S,3R,4S,5R)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

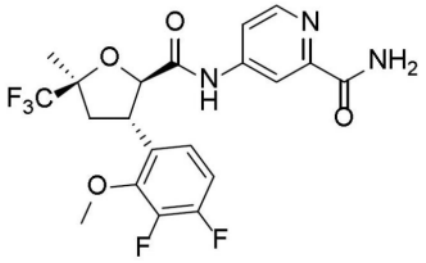


4-((2S,3S,4S,5R)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基

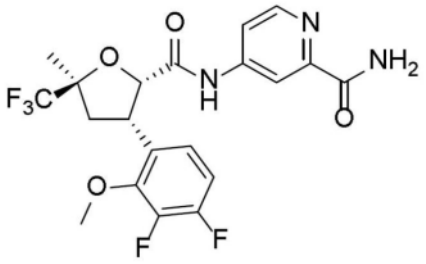
甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



4-((2R,3R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

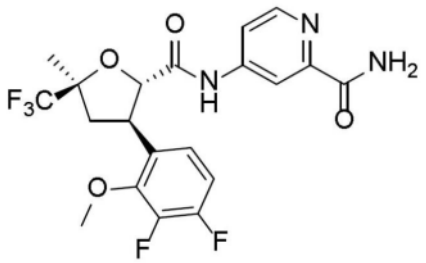


4-((2R,3S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

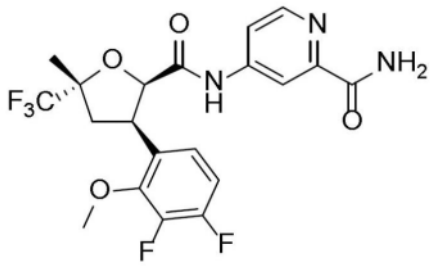


4-((2S,3S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲

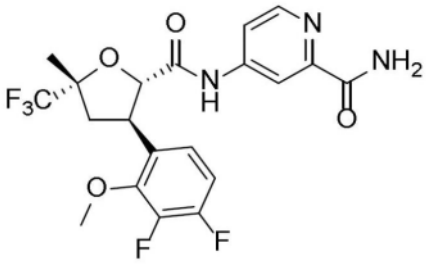
-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



4-((2S,3R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

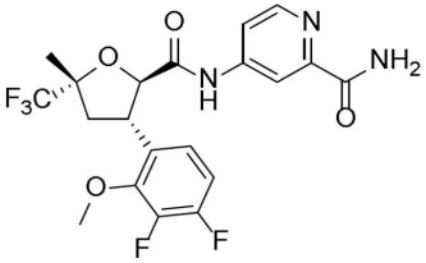


4-((2R,3R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

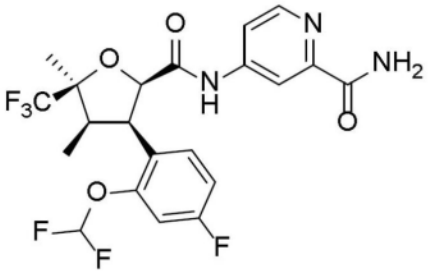


4-((2S,3R,5R)-3-(3,4-二氟

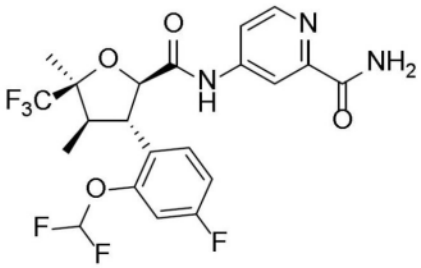
氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



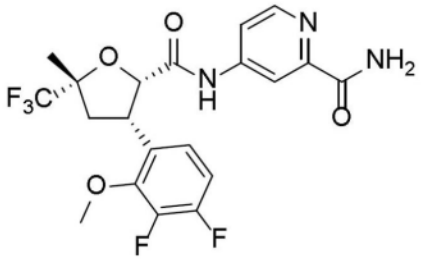
4-((2R,3S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



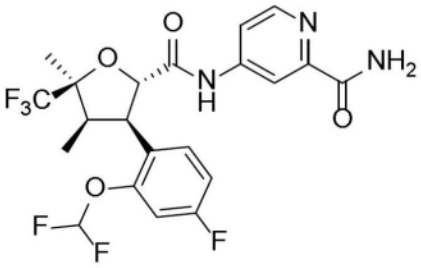
4-((2R,3R,4R,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



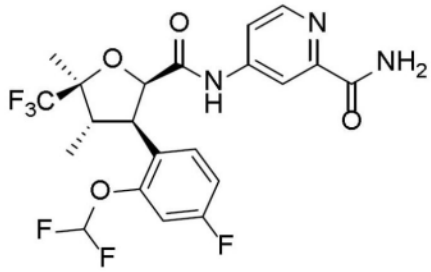
-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



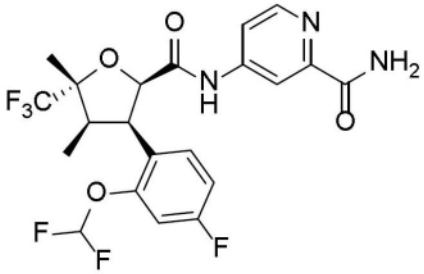
4-((2S,3S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



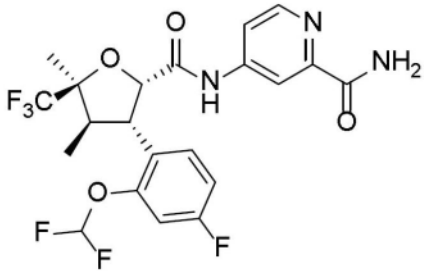
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



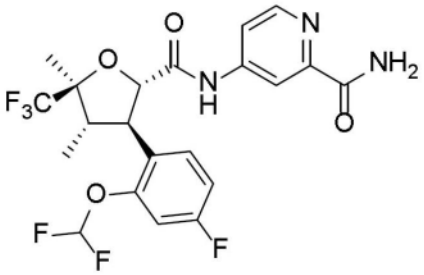
4-((2R,3S,4R,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



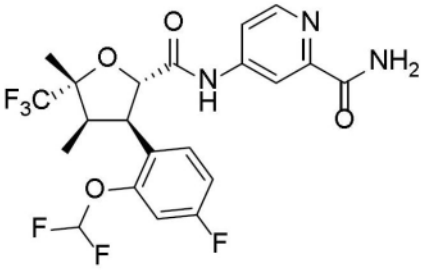
4-((2R,3R,4S,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



4-((2R,3R,4R,5R)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

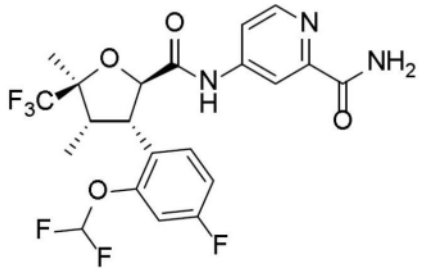


4-((2S,3S,4R,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

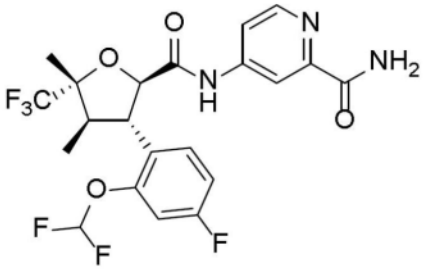


4-((2S,3R,4S,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

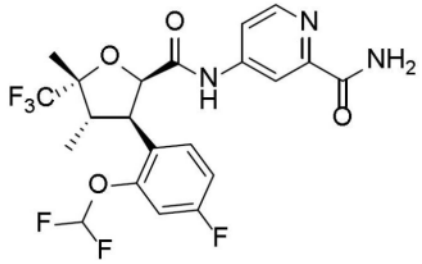
4-((2S,3R,4R,5R)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



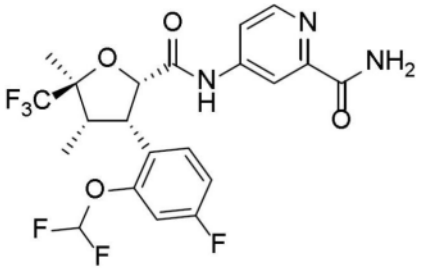
4-((2R,3S,4S,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



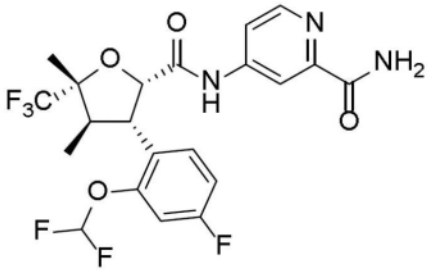
4-((2R,3S,4R,5R)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



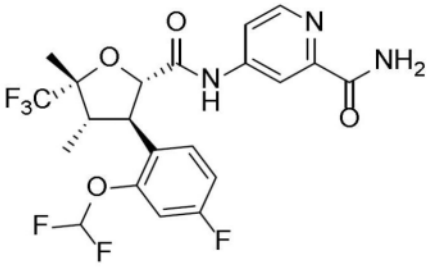
4-((2R,3R,4S,5R)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



4-((2S,3S,4S,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

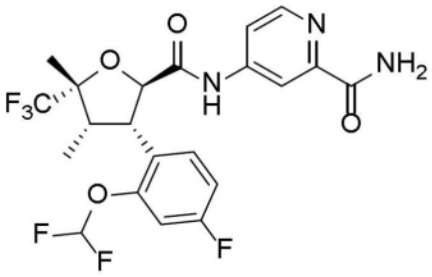


4-((2S,3S,4R,5R)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰

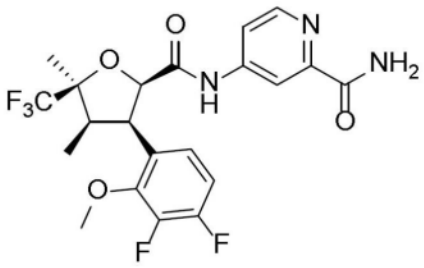


4-((2S,3R,4S,5R)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃

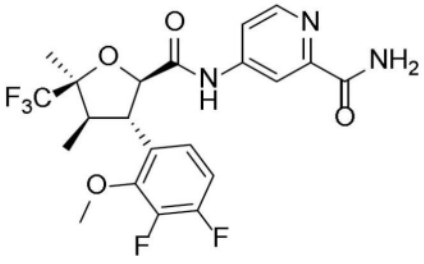
胺基)吡啶酰胺、



4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

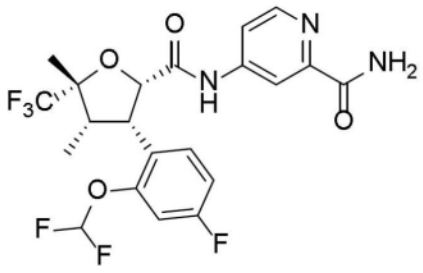


4-((2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

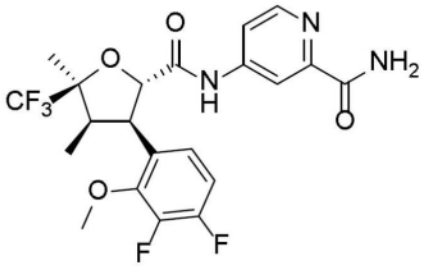


4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三

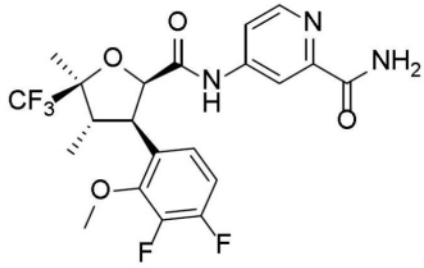
-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



4-((2S,3S,4S,5R)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

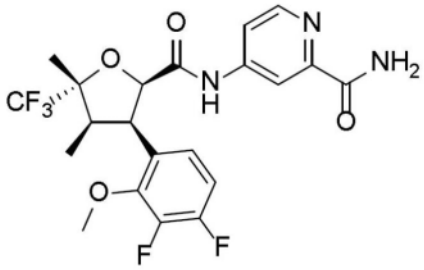


4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

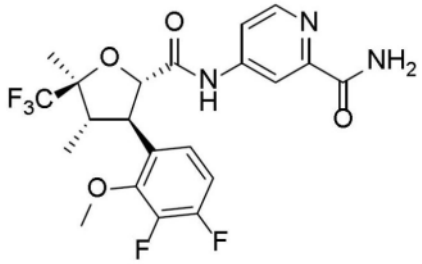


4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲

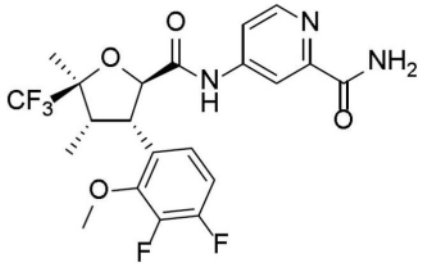
氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



4-((2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

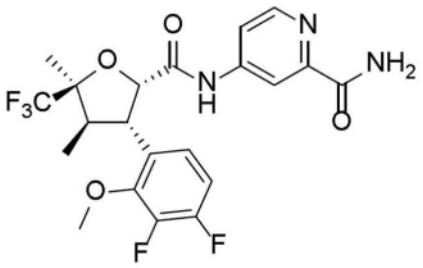


4-((2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

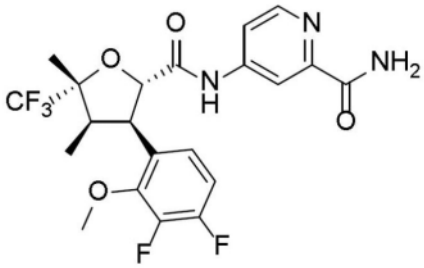


4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-

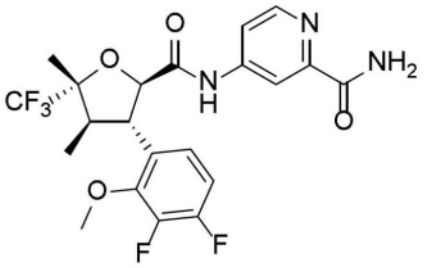
基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



4-((2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

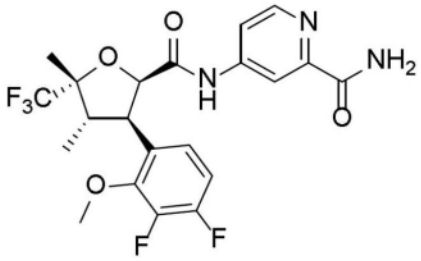


4-((2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

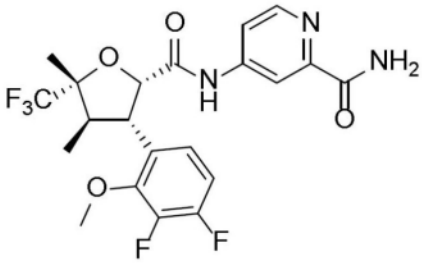


4-((2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-二

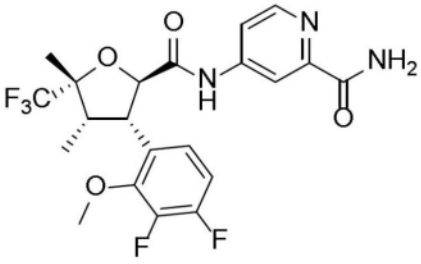
甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



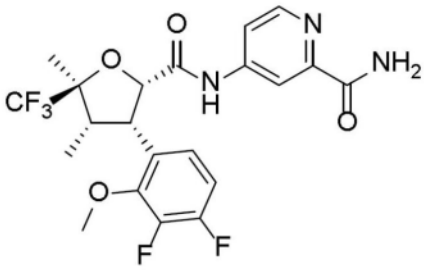
4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



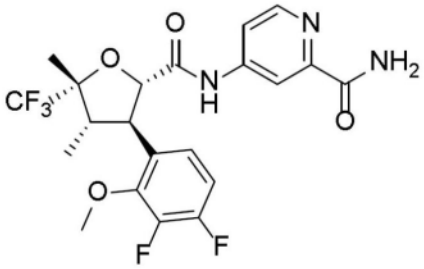
4-((2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



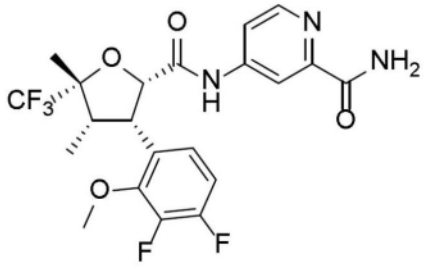
氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



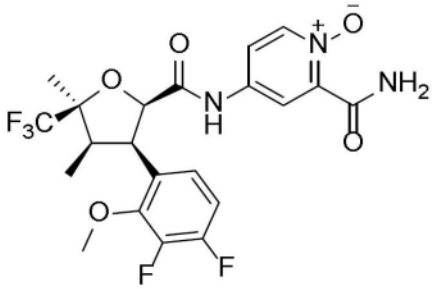
4-((2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



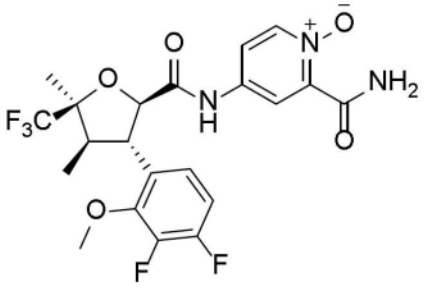
4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

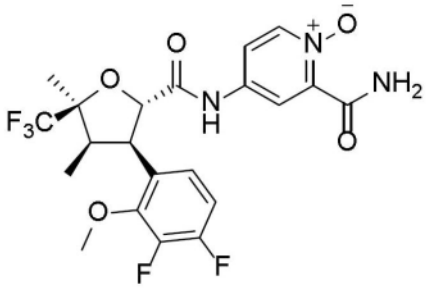


1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶

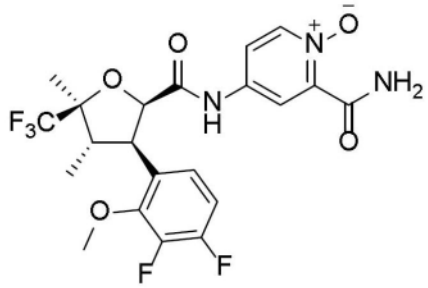


1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶

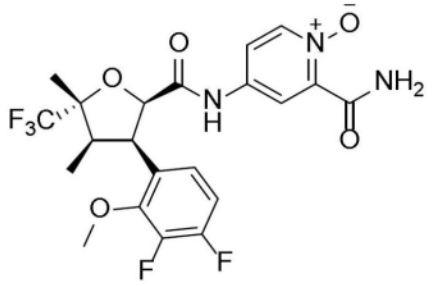
4-((2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



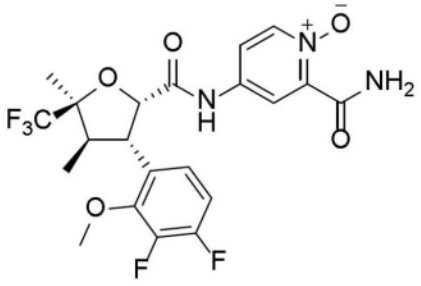
1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶



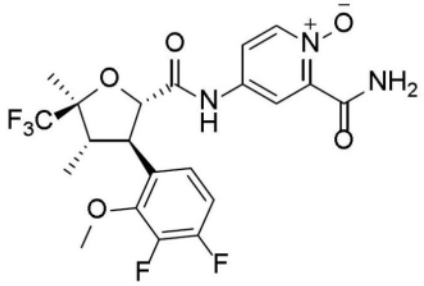
1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶



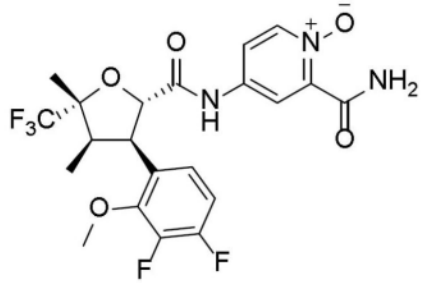
1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶



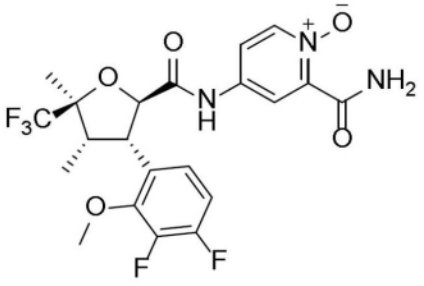
1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶



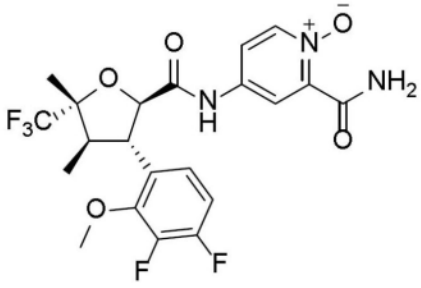
1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶



1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶

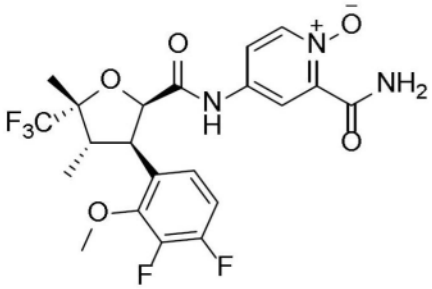


1-氧化 2-氨基甲酰基

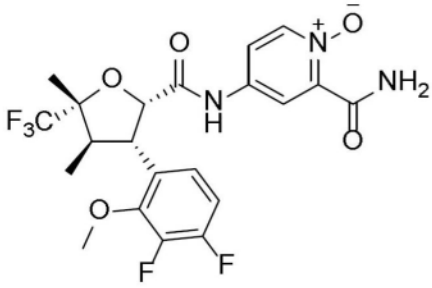


1-氧化 2-氨基甲酰基

-4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4- 二 氟 -2- 甲 氧 基 苯 基)-4,5- 二 甲 基 -5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶

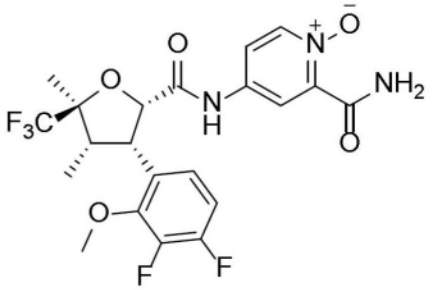


1- 氧 化 2- 氨 基 甲 酰 基 -4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4- 二 氟 -2- 甲 氧 基 苯 基)-4,5- 二 甲 基 -5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶

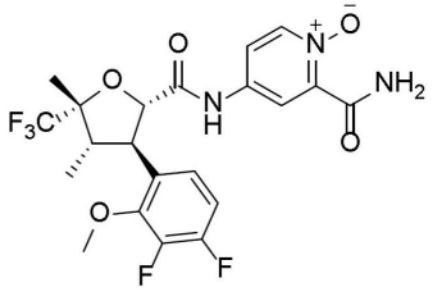


1- 氧 化 2- 氨 基 甲 酰 基 -4-((2S,3S,4R,5R)-3-(3,4- 二 氟 -2- 甲 氧 基 苯 基)-4,5- 二 甲 基 -5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶

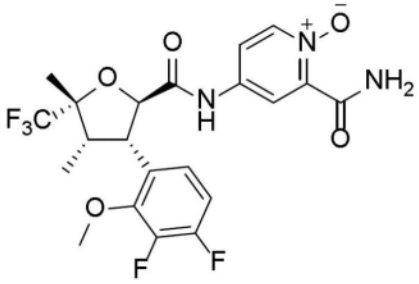
-4-((2R,3S,4R,5R)-3-(3,4- 二 氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶



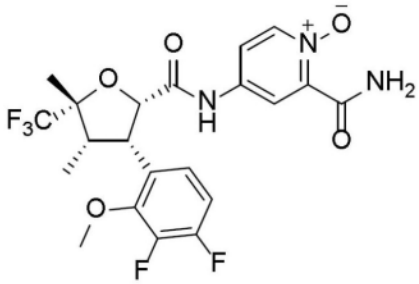
1- 氧 化 2- 氨 基 甲 酰 基 -4-((2S,3S,4S,5S)-3-(3,4- 二 氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶



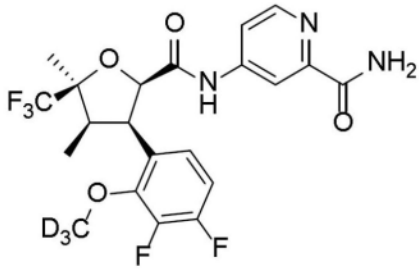
1- 氧 化 2- 氨 基 甲 酰 基 -4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4- 二 氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶



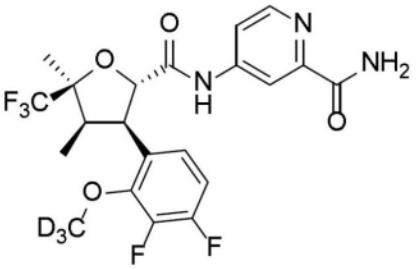
1-氧化2-氨基甲酰基-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶



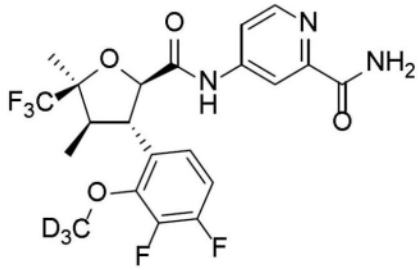
1-氧化2-氨基甲酰基-4-((2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶



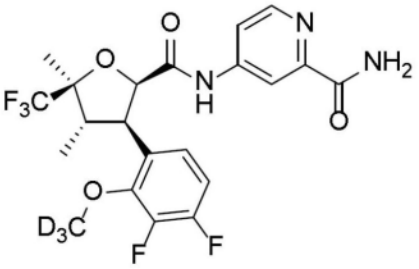
4-((2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-(甲氧基-d3)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-(甲氧基-d3)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

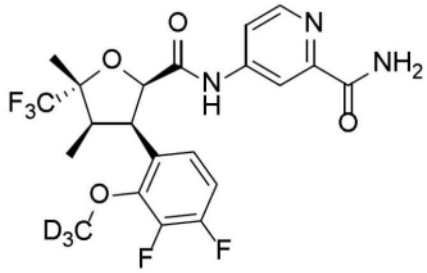


4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-(甲氧基-d3)苯基)-4,5-二甲基

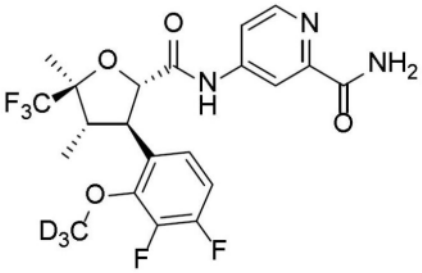


4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-(甲氧基-d3)苯基)-4,5-

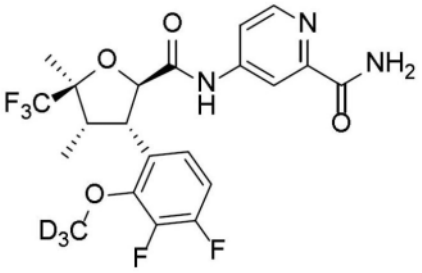
-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



4-((2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-(甲氧基-d3)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

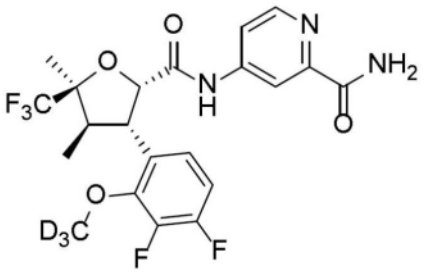


4-((2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-(甲氧基-d3)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

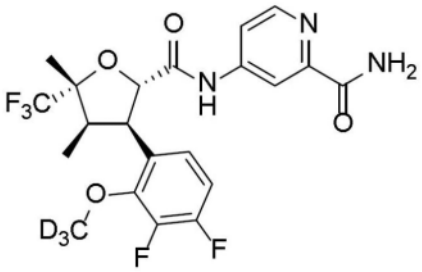


4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟

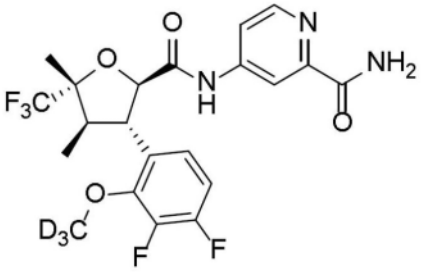
二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



4-((2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-(甲氧基-d3)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

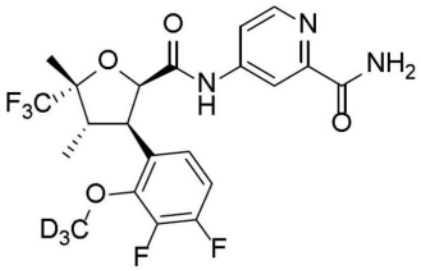


4-((2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-(甲氧基-d3)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

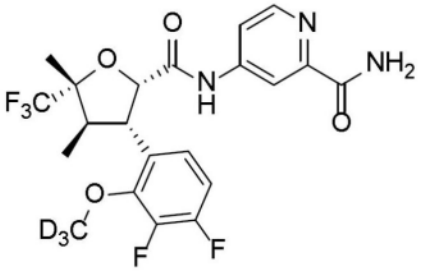


4-((2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-二

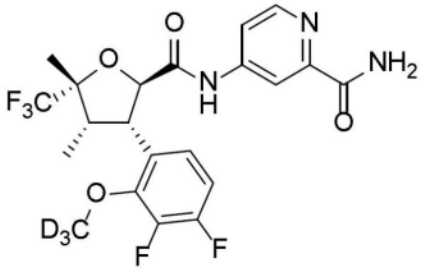
-2-(甲氧基-d3)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



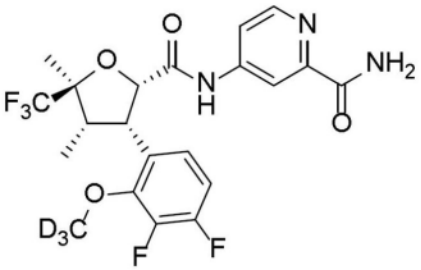
4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-(甲氧基-d3)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



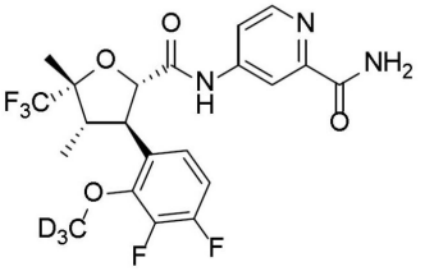
4-((2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-(甲氧基-d3)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

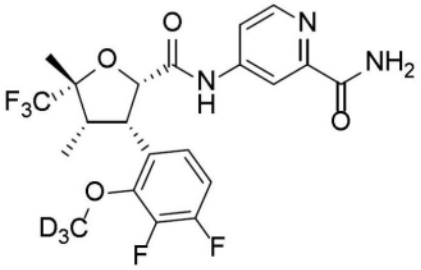


4-((2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-(甲氧基-d3)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

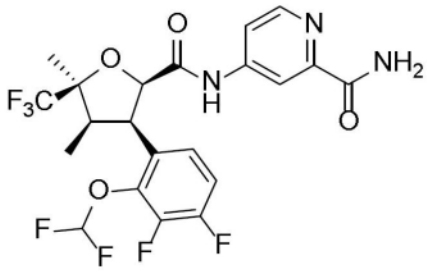


4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-(甲氧基-d3)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

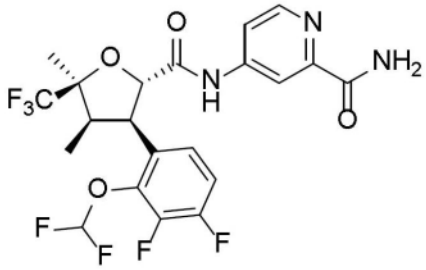




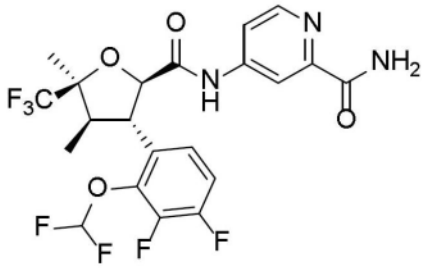
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-(甲氧基-d3)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



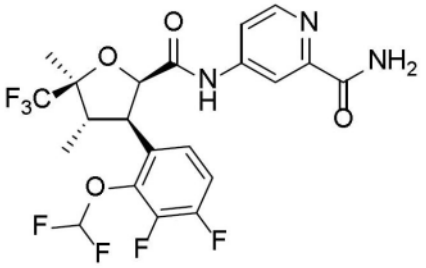
4-((2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-(甲氧基-d3)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



4-((2R,3R,4R,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

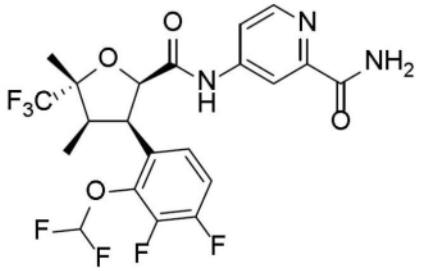


4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

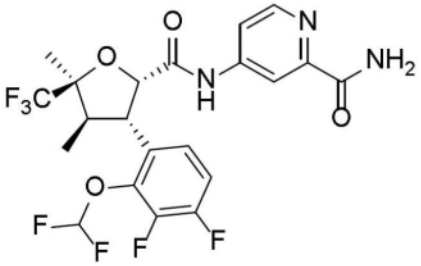


4-((2R,3S,4R,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

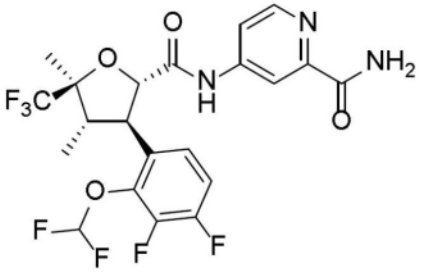
4-((2R,3R,4S,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



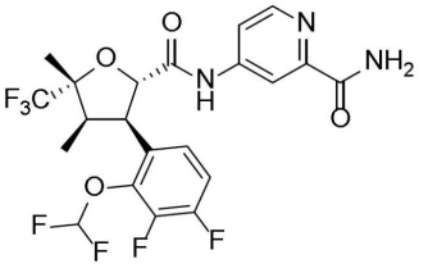
4-((2R,3R,4R,5R)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



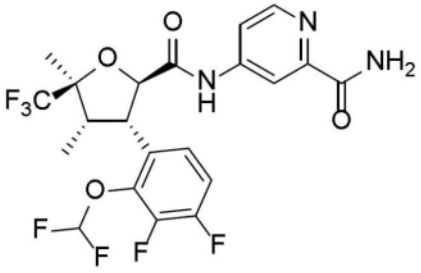
4-((2S,3S,4R,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



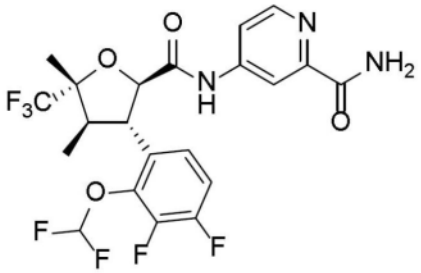
4-((2S,3R,4S,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



4-((2S,3R,4R,5R)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

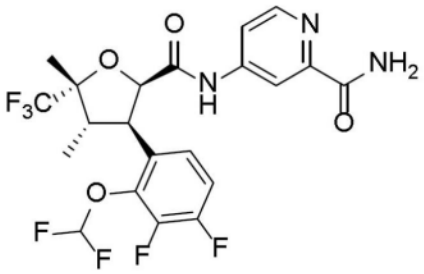


4-((2R,3S,4S,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧

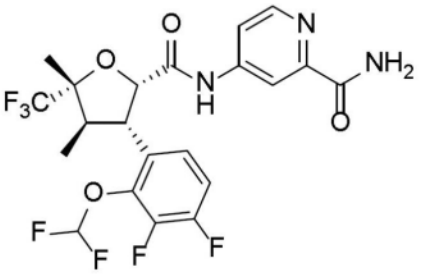


4-((2R,3S,4R,5R)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋

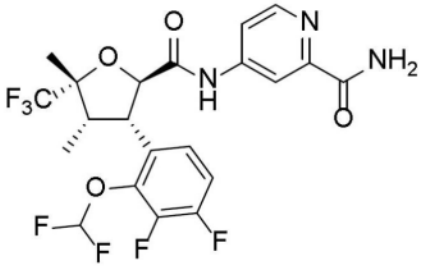
酰胺基)吡啶酰胺、



4-((2R,3R,4S,5R)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

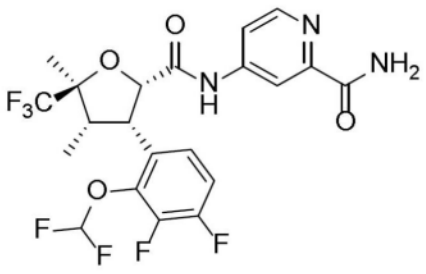


4-((2S,3S,4R,5R)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

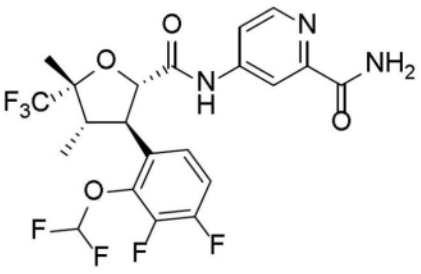


4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲

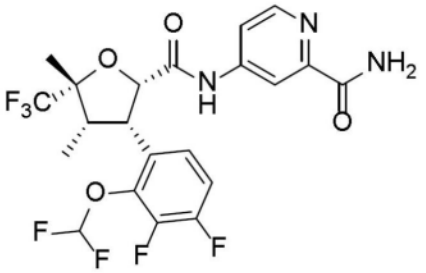
喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



4-((2S,3S,4S,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

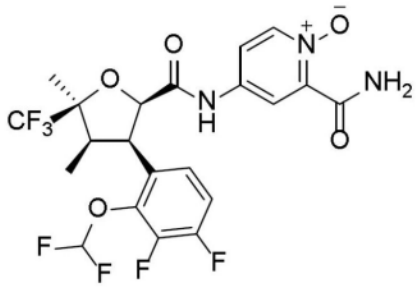


4-((2S,3R,4S,5R)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

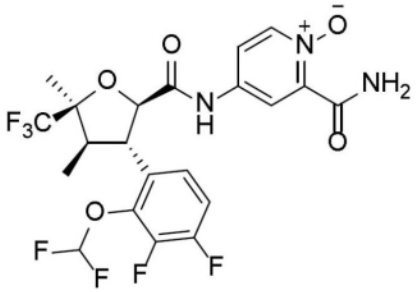


4-((2S,3S,4S,5R)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-

基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

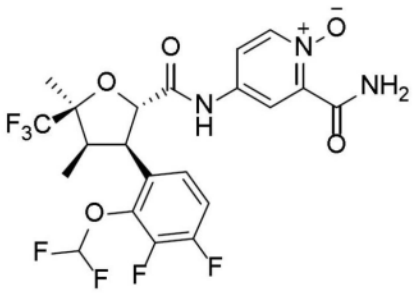


1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2R,3R,4R,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶

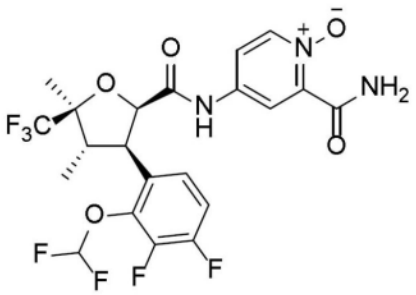


1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2R,3S,4R,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶

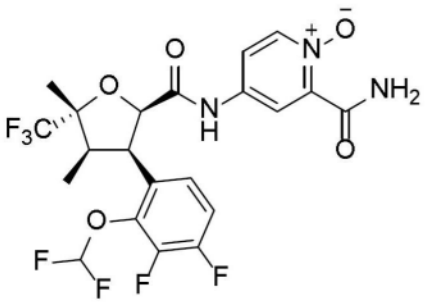
二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



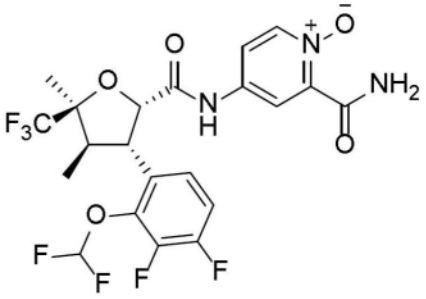
1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶



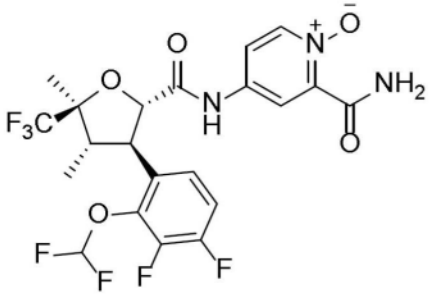
1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2R,3R,4S,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶



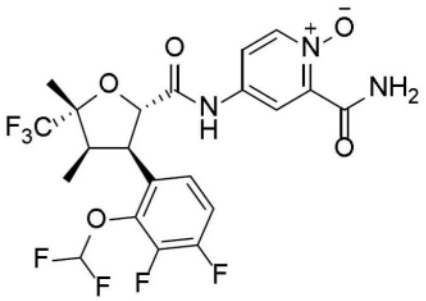
1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2R,3R,4R,5R)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶



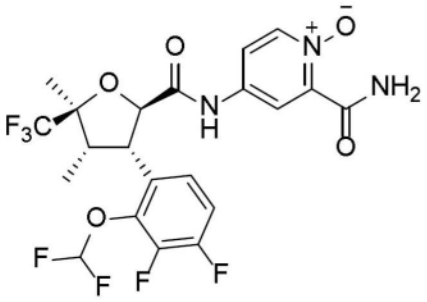
1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2S,3S,4R,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶



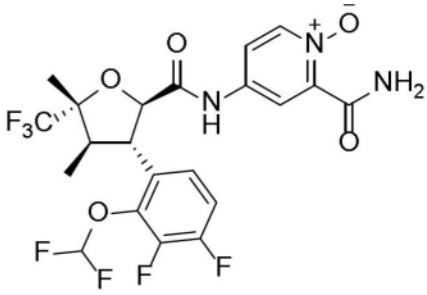
1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2S,3R,4S,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶



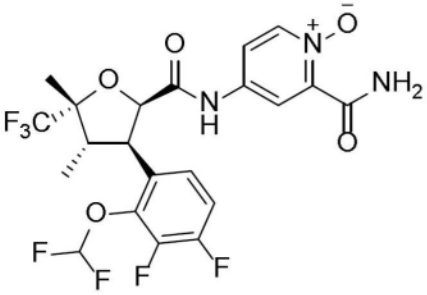
1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2S,3R,4R,5R)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶



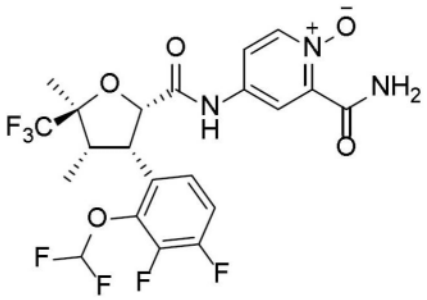
1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2R,3S,4S,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶



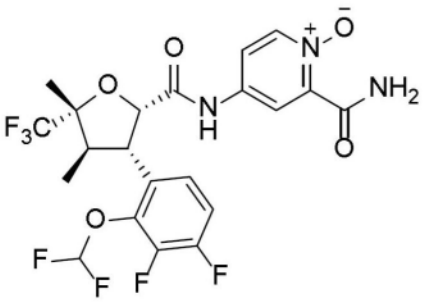
1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2R,3S,4R,5R)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶



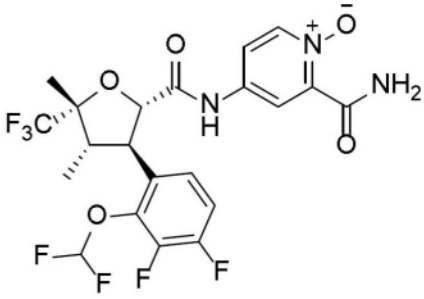
1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2R,3R,4S,5R)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶



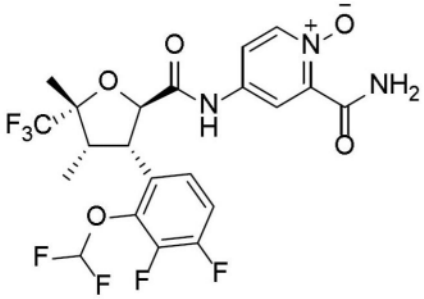
1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2S,3S,4S,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶



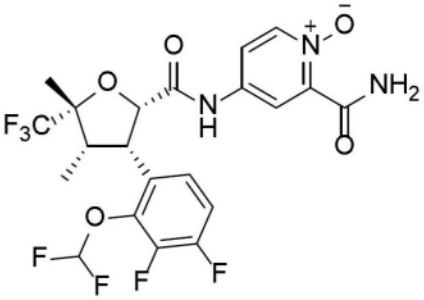
1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2S,3S,4R,5R)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶



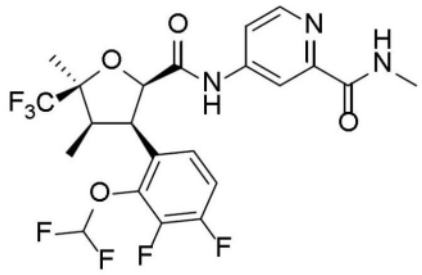
1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2S,3R,4S,5R)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶



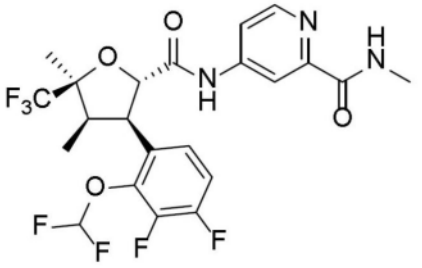
1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶



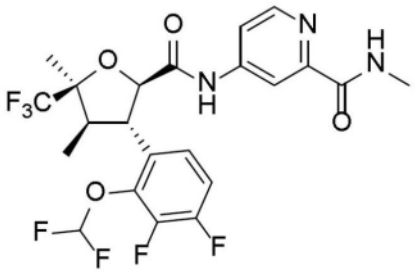
1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2S,3S,4S,5R)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶



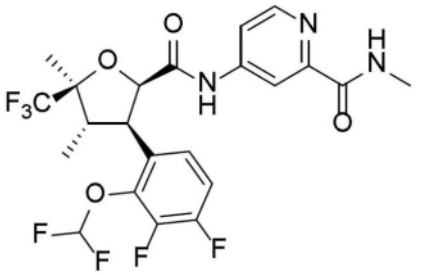
4-((2R,3R,4R,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-N-甲基吡啶酰胺、



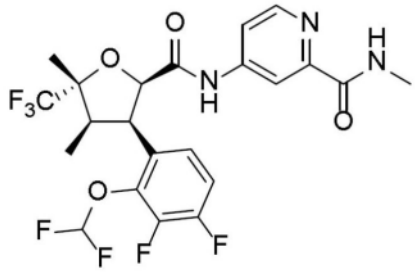
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-N-甲基吡啶酰胺、



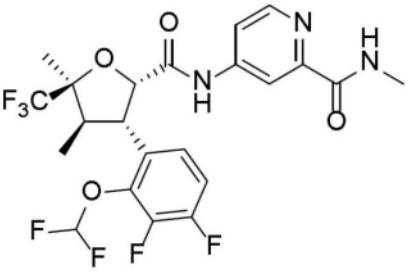
4-((2R,3S,4R,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-N-甲基吡啶酰胺、



4-((2R,3R,4S,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-N-甲基吡啶酰胺、

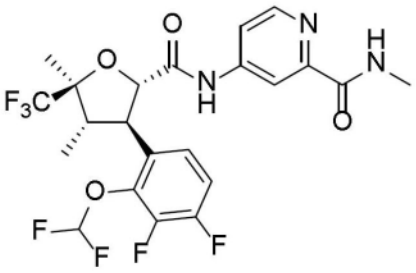


4-((2R,3R,4R,5R)-3-(2-(二氟甲

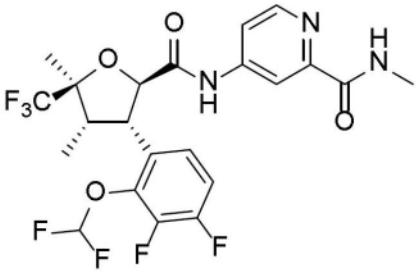


4-((2S,3S,4R,5S)-3-(2-(二氟

氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-N-甲基吡啶酰胺、

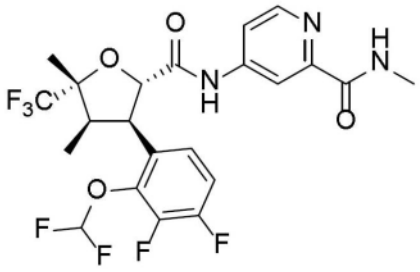


4-((2S,3R,4S,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-N-甲基吡啶酰胺、

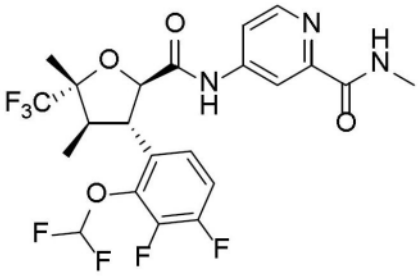


4-((2R,3S,4S,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-N-甲基吡啶酰胺、

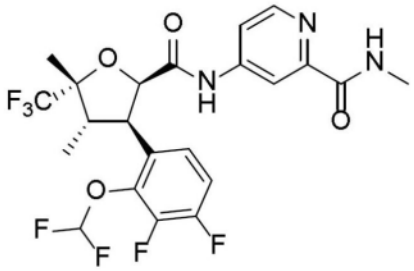
甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-N-甲基吡啶酰胺、



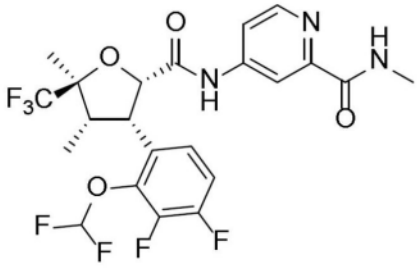
4-((2S,3R,4R,5R)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-N-甲基吡啶酰胺、



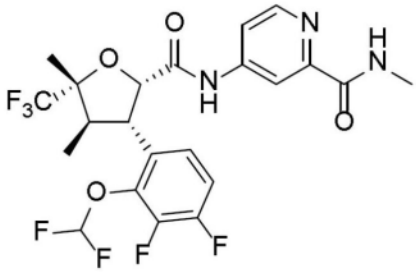
4-((2R,3S,4R,5R)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-N-甲基吡啶酰胺、



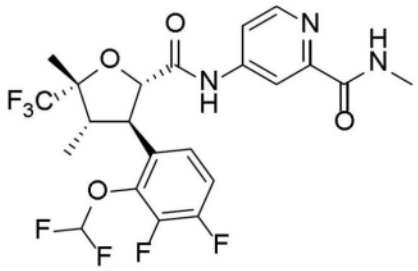
4-((2R,3R,4S,5R)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-N-甲基吡啶酰胺、



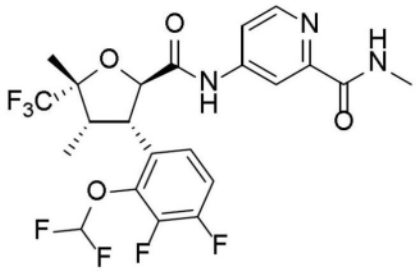
4-((2S,3S,4S,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-N-甲基吡啶酰胺、



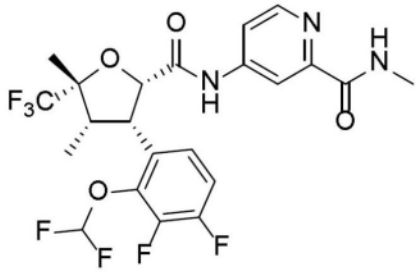
4-((2S,3S,4R,5R)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-N-甲基吡啶酰胺、



4-((2S,3R,4S,5R)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-N-甲基吡啶酰胺、

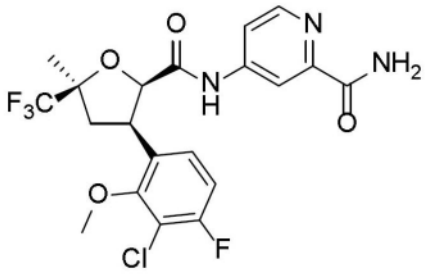


4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(二氟甲

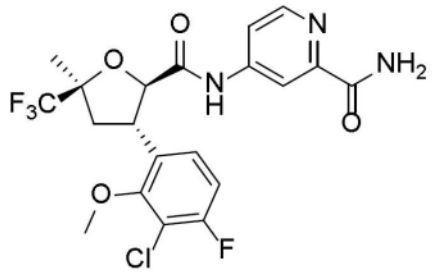


4-((2S,3S,4S,5R)-3-(2-(二氟

氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-N-甲基吡啶酰胺、

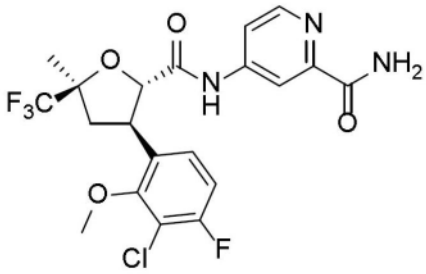


4-((2R,3R,5S)-3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

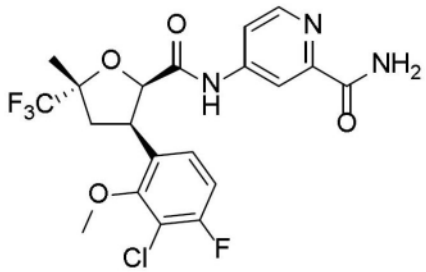


4-((2R,3S,5S)-3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

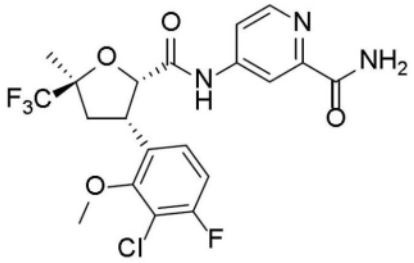
甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-N-甲基吡啶酰胺、



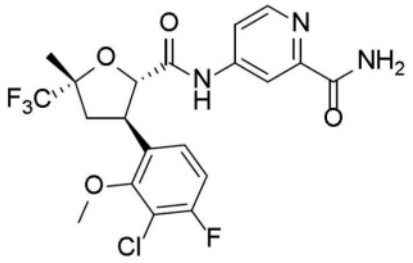
4-((2S,3R,5S)-3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



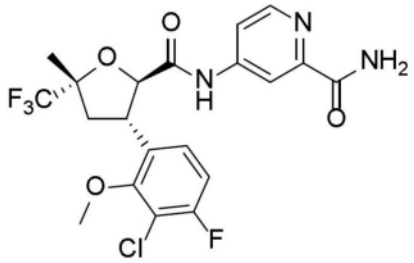
4-((2R,3R,5R)-3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



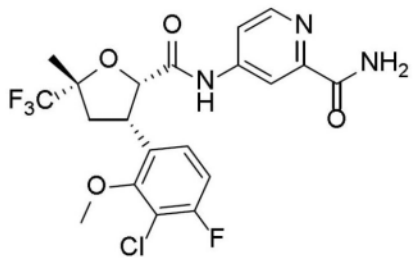
4-((2S,3S,5S)-3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



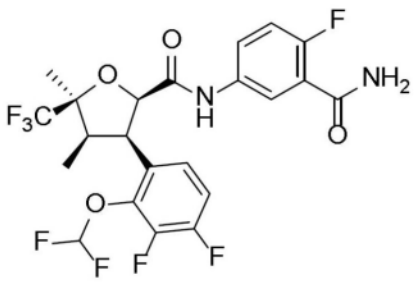
4-((2S,3R,5R)-3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



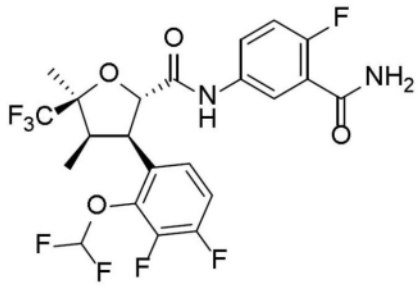
4-((2R,3S,5R)-3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



4-((2S,3S,5R)-3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

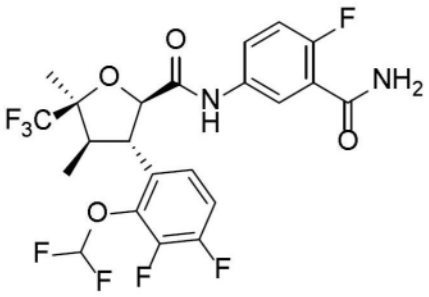


(2R,3R,4R,5S)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基

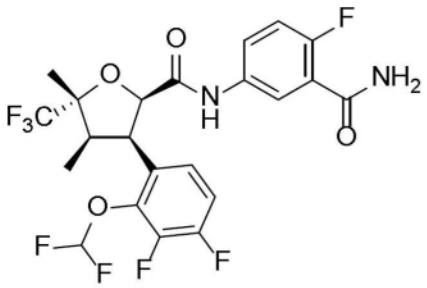


(2S,3R,4R,5S)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-

-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺

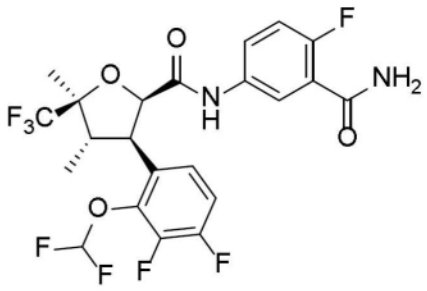


(2R,3S,4R,5S)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺

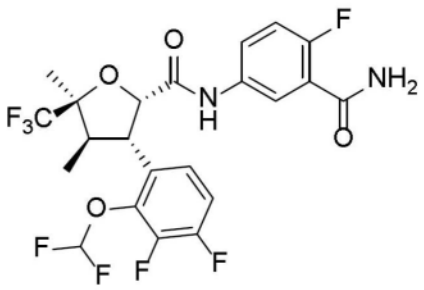


(2R,3R,4R,5R)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺

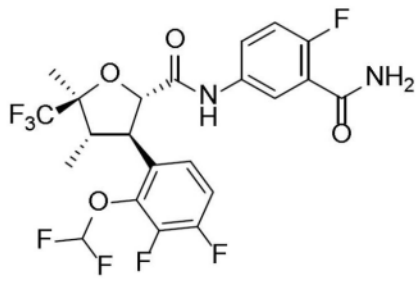
二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺



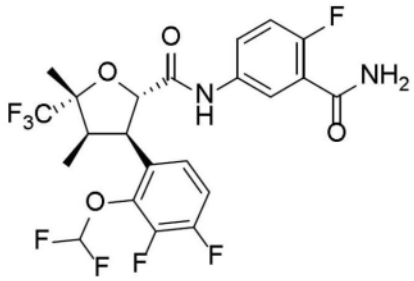
(2R,3R,4S,5S)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺



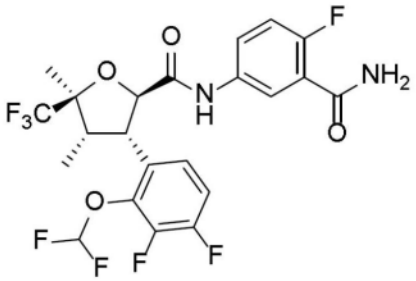
(2S,3S,4R,5S)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺



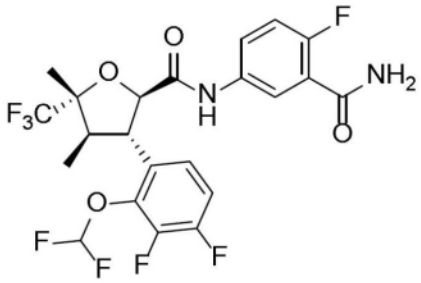
(2S,3R,4S,5S)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺



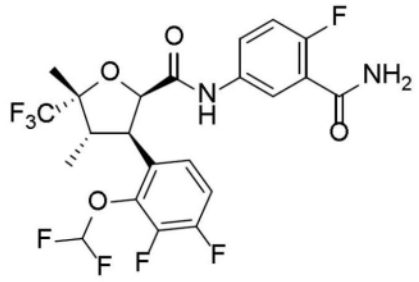
(2S,3R,4R,5R)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺

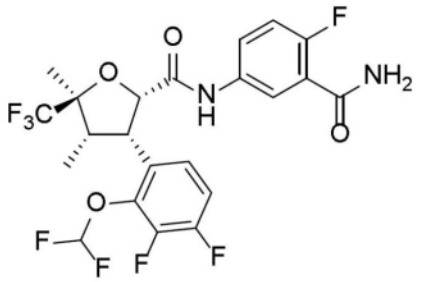


(2R,3S,4S,5S)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺

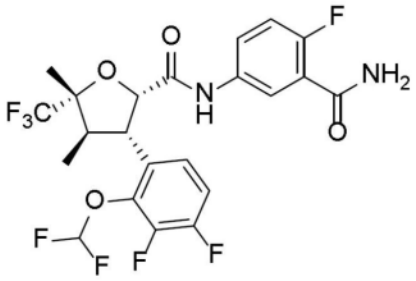


(2R,3S,4R,5R)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺

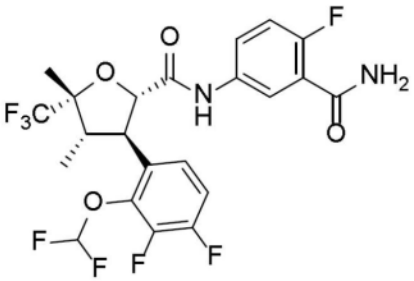




(2R,3R,4S,5R)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺



(2S,3S,4S,5S)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺

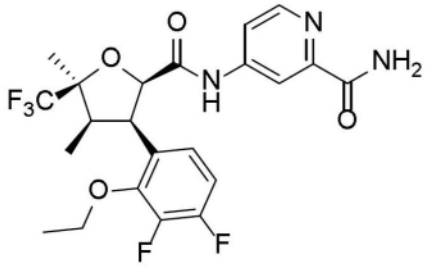


(2S,3S,4R,5R)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺

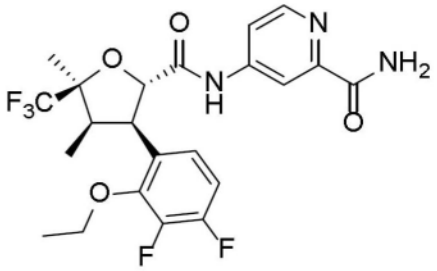
(2S,3R,4S,5R)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺

(2R,3S,4S,5R)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺

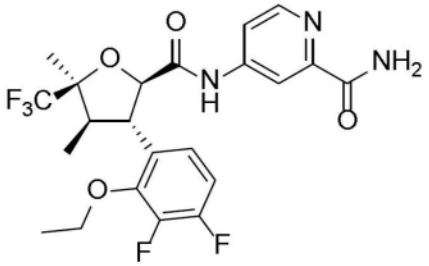
(2S,3S,4S,5R)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺



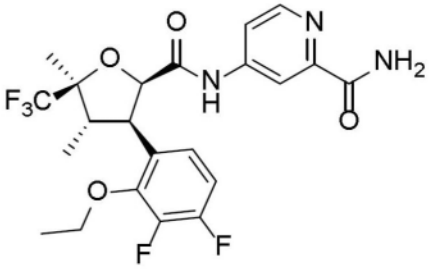
4-((2R,3R,4R,5S)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



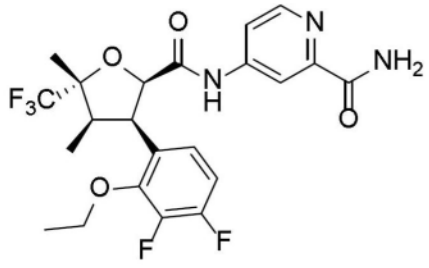
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



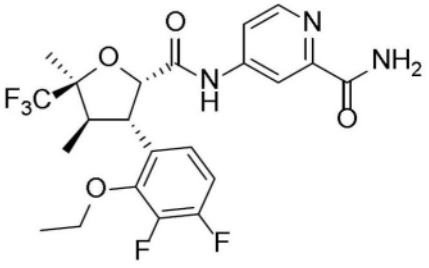
4-((2R,3S,4R,5S)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



4-((2R,3R,4S,5S)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

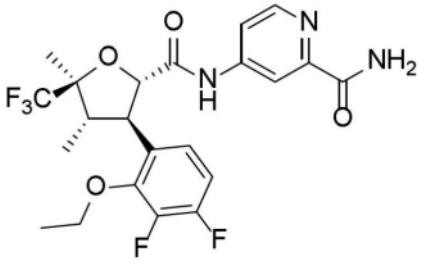


4-((2R,3R,4R,5R)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基

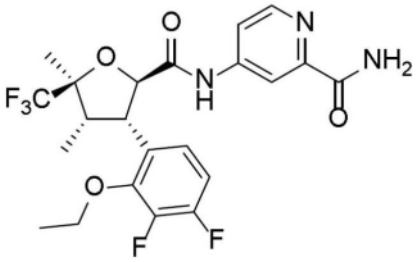


4-((2S,3S,4R,5S)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲

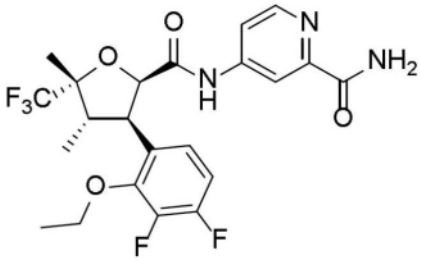
-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



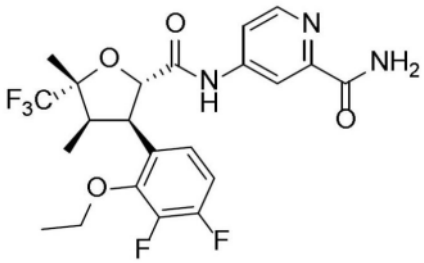
4-((2S,3R,4S,5S)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



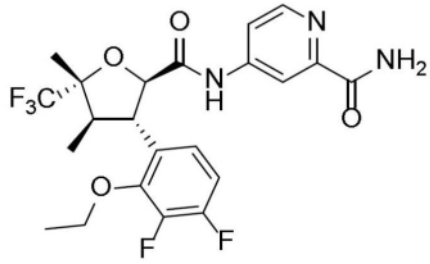
4-((2R,3S,4S,5S)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



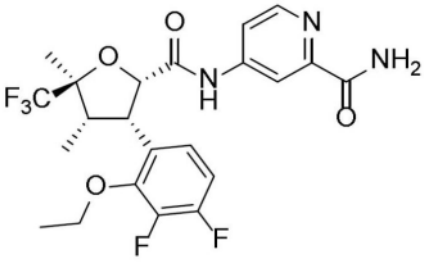
4-((2R,3R,4S,5R)-3-(2-乙氧基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



4-((2S,3R,4R,5R)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

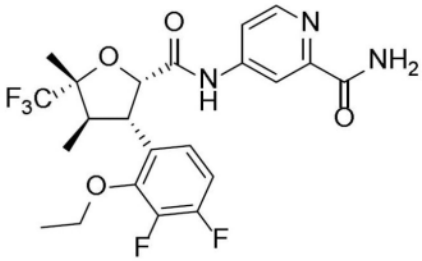


4-((2R,3S,4R,5R)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

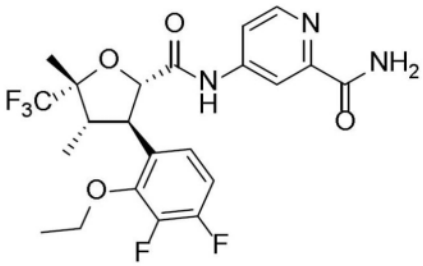


4-((2S,3S,4S,5S)-3-(2-乙氧

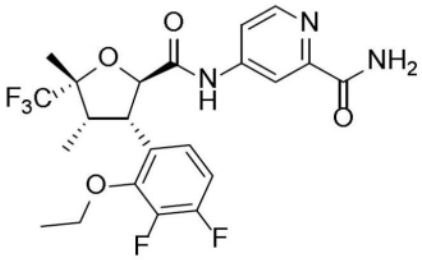
-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



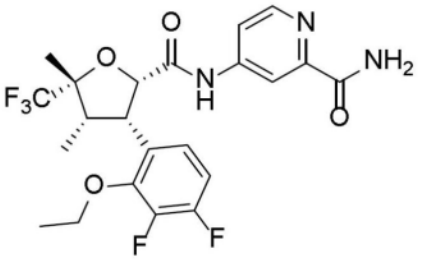
基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



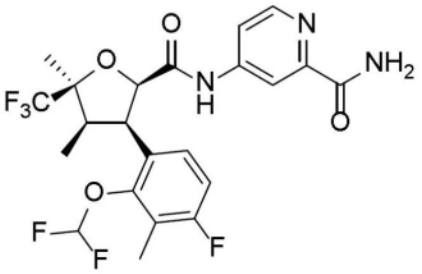
4-((2S,3S,4R,5R)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



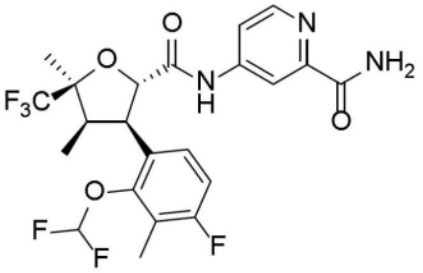
4-((2S,3R,4S,5R)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



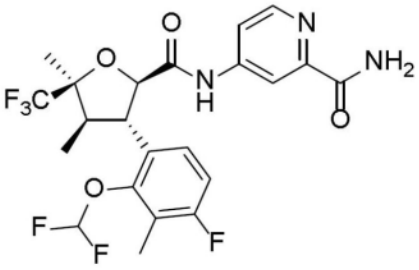
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



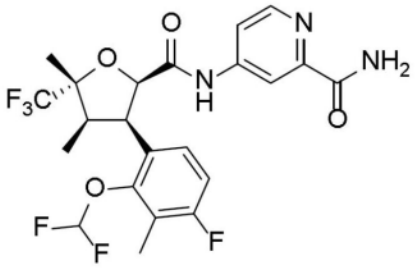
4-((2S,3S,4S,5R)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



4-((2R,3R,4R,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

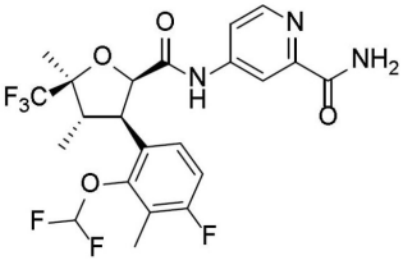


4-((2R,3S,4R,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

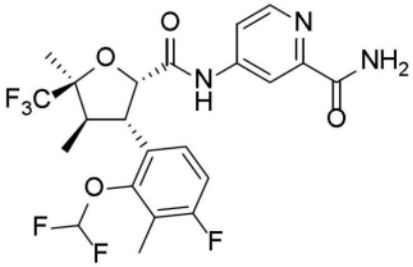


4-((2R,3R,4R,5R)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

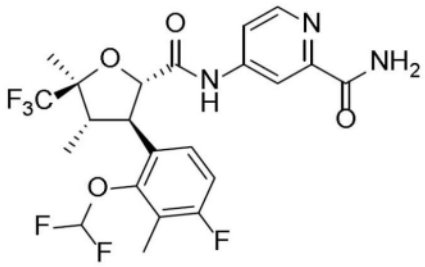
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



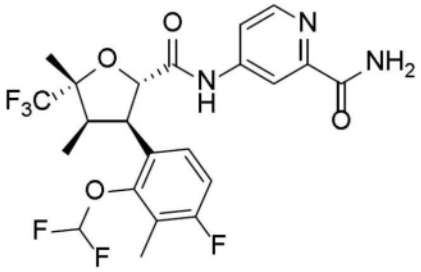
4-((2R,3R,4S,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



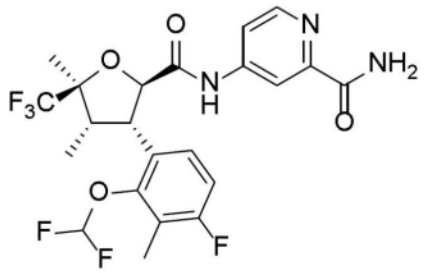
4-((2S,3S,4R,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



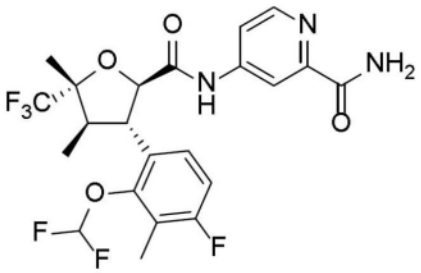
4-((2S,3R,4S,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



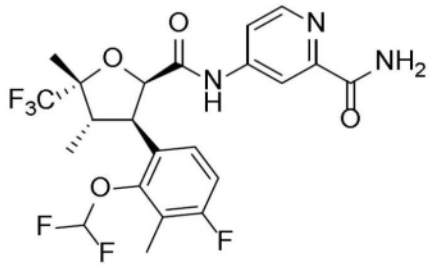
4-((2S,3R,4R,5R)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



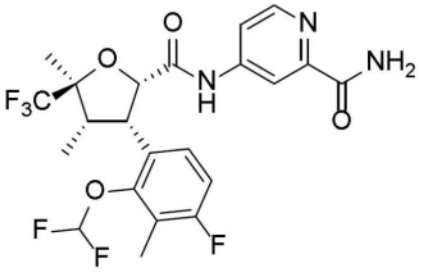
4-((2R,3S,4S,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



4-((2R,3S,4R,5R)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

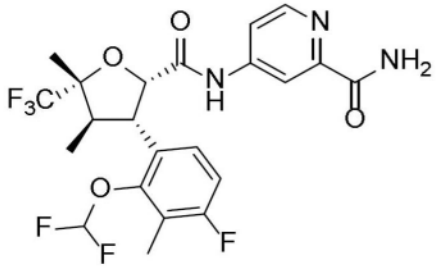


4-((2R,3R,4S,5R)-3-(2-(二氟甲

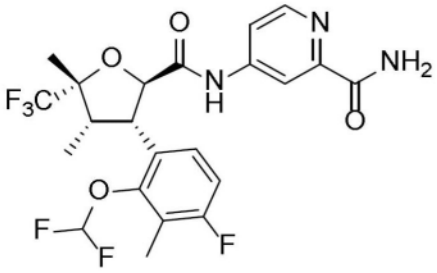


4-((2S,3S,4S,5S)-3-(2-(二氟

氧基)-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

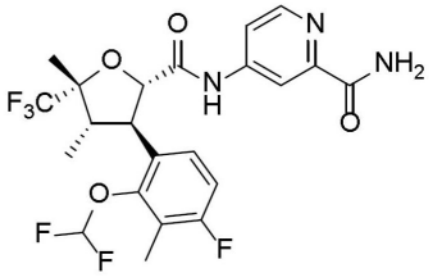


4-((2S,3S,4R,5R)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

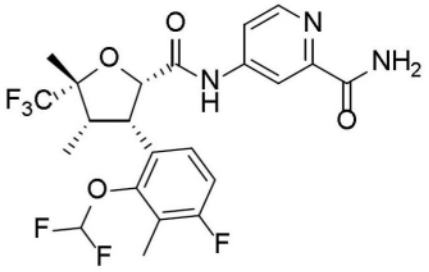


4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

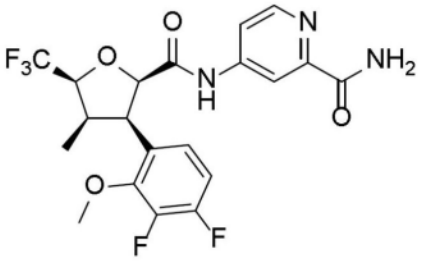
甲氧基)-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



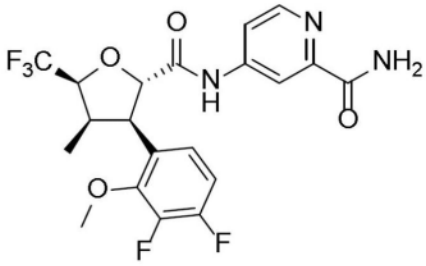
4-((2S,3R,4S,5R)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



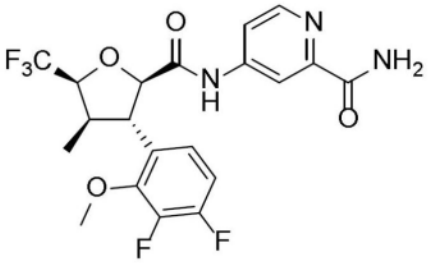
4-((2S,3S,4S,5R)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



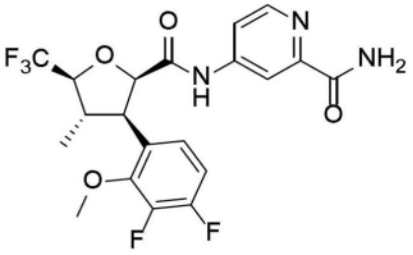
4-((2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



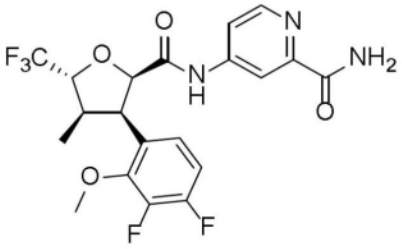
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



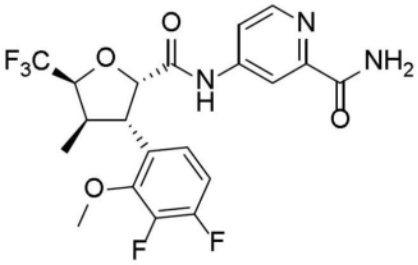
4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

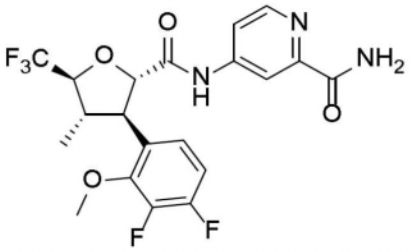


4-((2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡

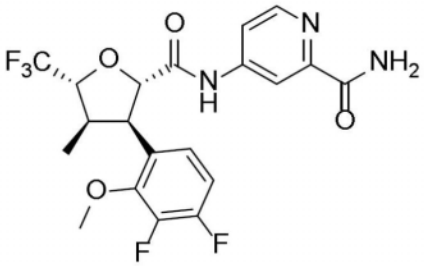


4-((2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-

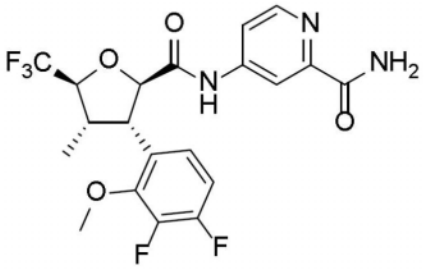
啶酰胺、



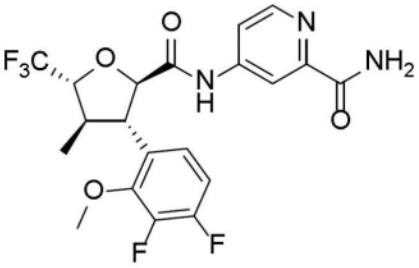
4-((2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



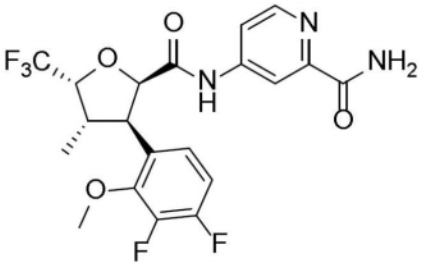
4-((2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



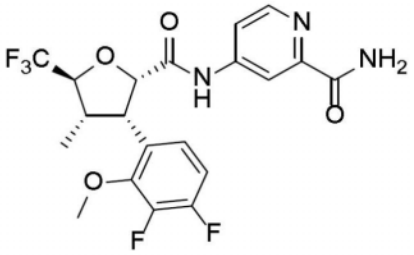
4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



4-((2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

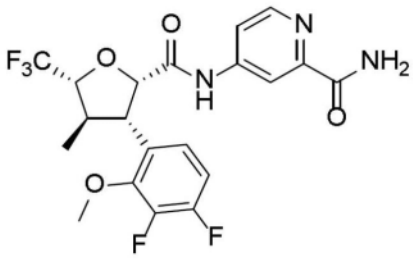


4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-5-(三氟甲

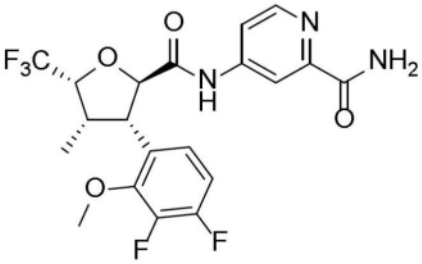


4-((2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基

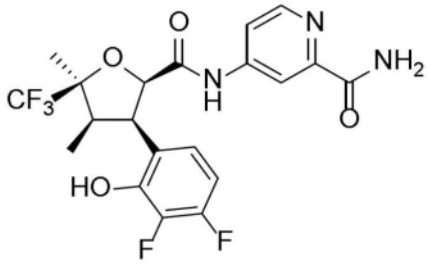
基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



4-((2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

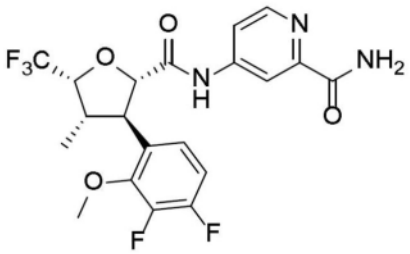


4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

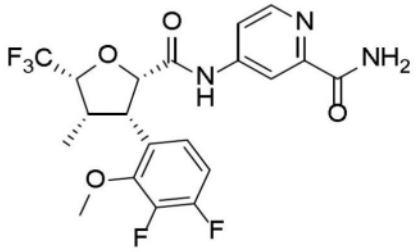


4-((2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-

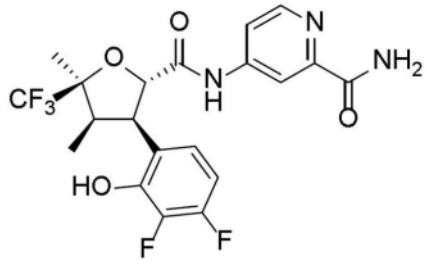
-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

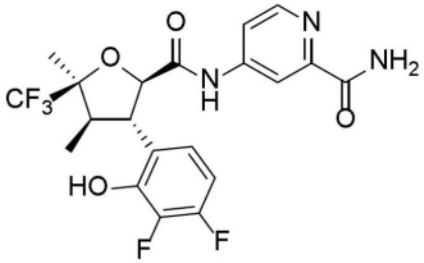


4-((2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

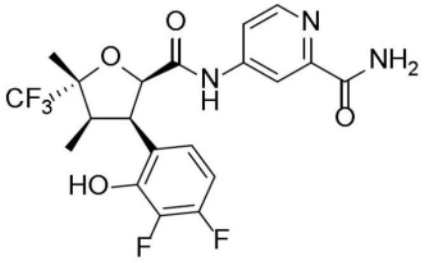


4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-二

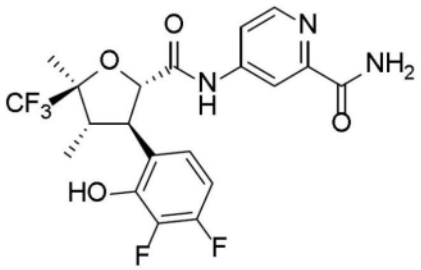
羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



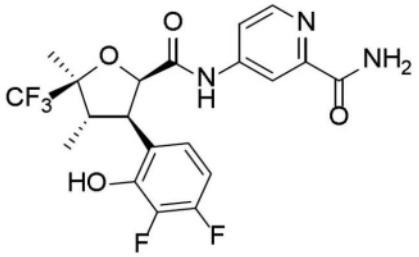
4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



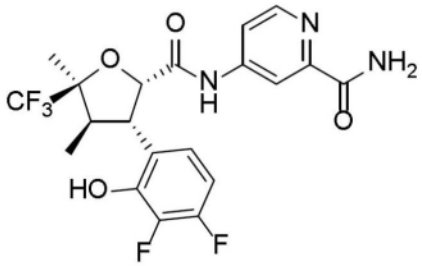
4-((2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



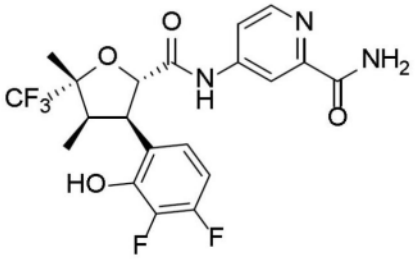
氟-2-羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



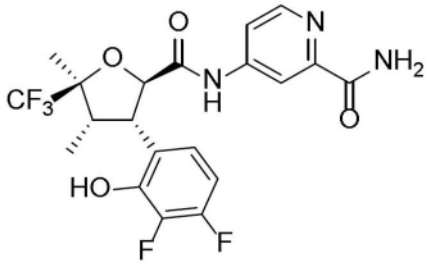
4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



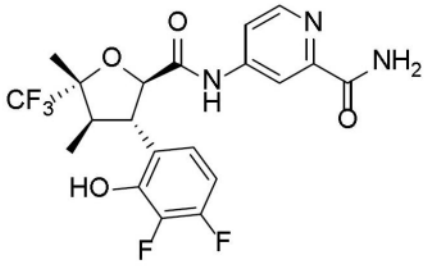
4-((2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



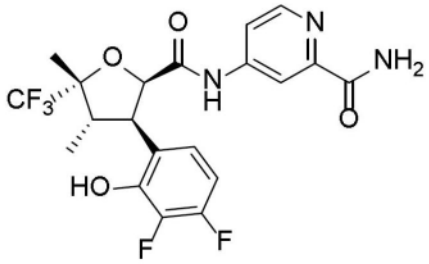
4-((2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



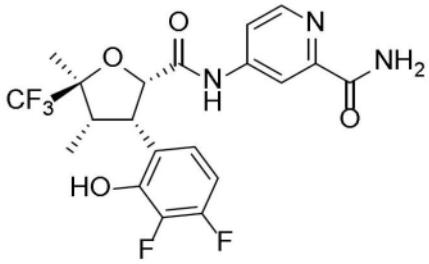
4-((2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

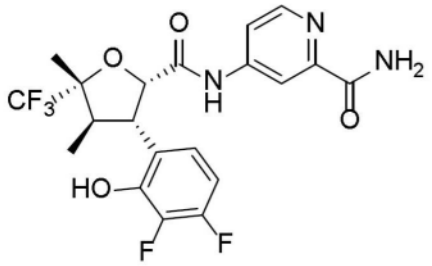


4-((2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

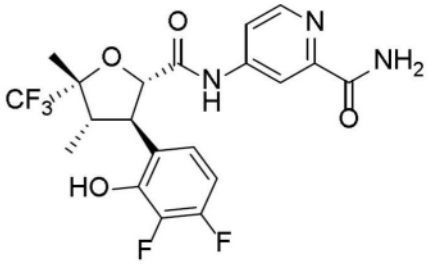


4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

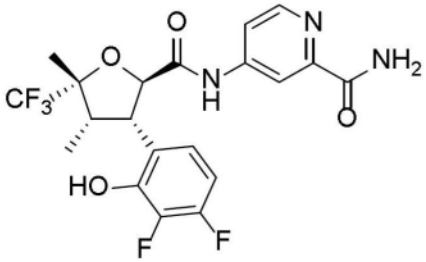
4-((2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



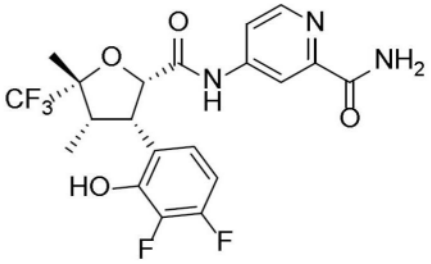
4-((2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4- 二氟-2-羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

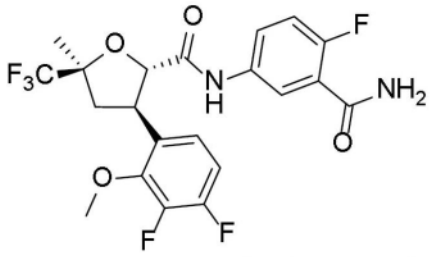


4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺或

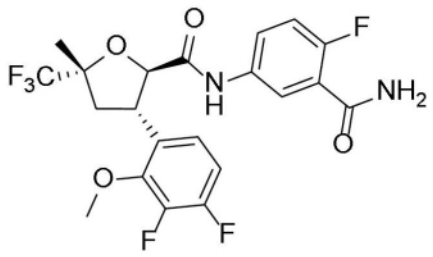


4-((2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺。

39.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物选自

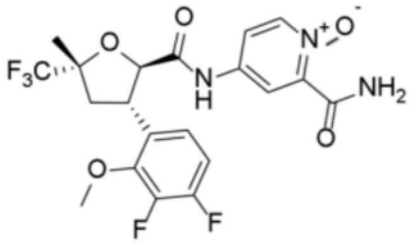


(2*S*,3*R*,5*S*)-*N*-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四

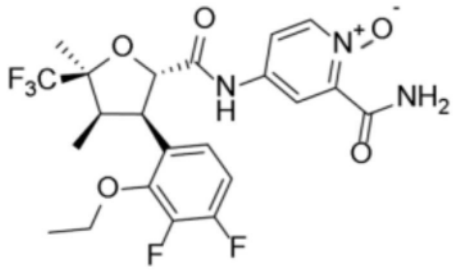


(2*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲

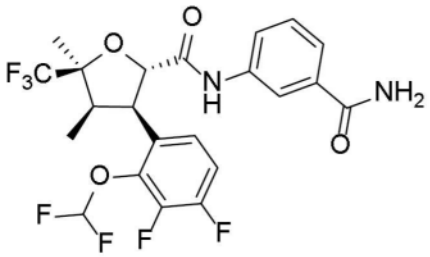
氢呋喃-2-羧酰胺



1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶

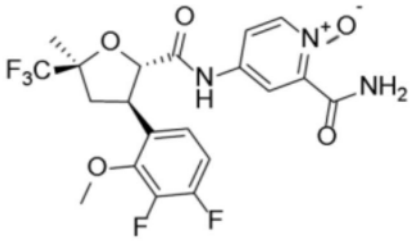


1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶

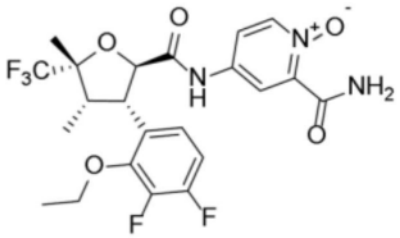


(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(3-氨基甲酰基苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺

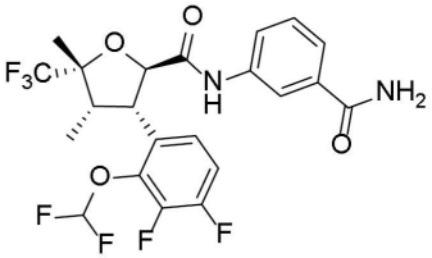
基)四氢呋喃-2-羧酰胺



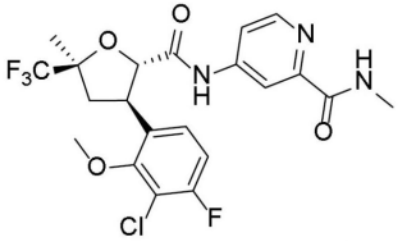
1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶



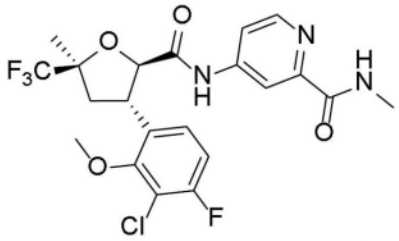
1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶



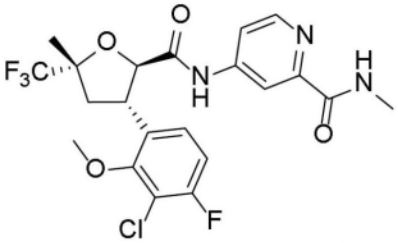
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(3-氨基甲酰基苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺



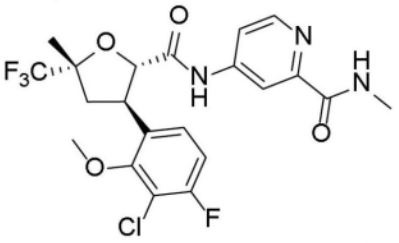
4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-*N*-甲基吡啶酰胺、



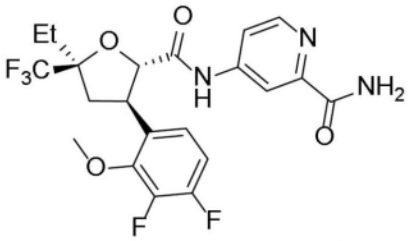
4-((2*R*,3*S*,5*S*)-3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-*N*-甲基吡啶酰胺、



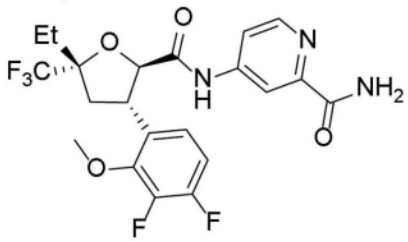
4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-*N*-甲基吡啶酰胺、



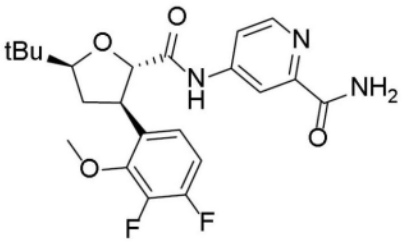
4-((2*S*,3*R*,5*R*)-3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-*N*-甲基吡啶酰胺、



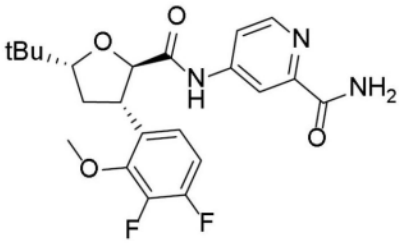
4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-乙基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



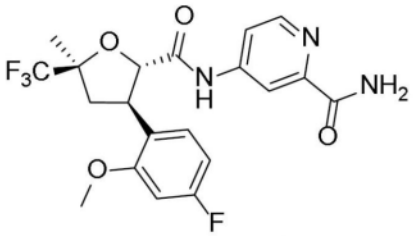
4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-乙基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



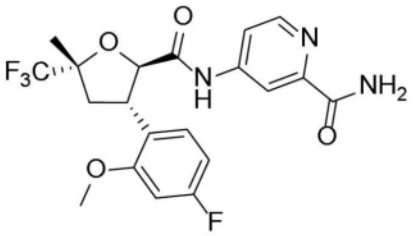
4-((2*S*,3*R*,5*S*)-5-(叔丁基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



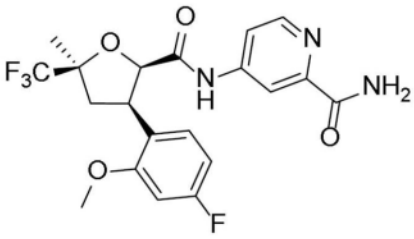
4-((2*R*,3*S*,5*R*)-5-(叔丁基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



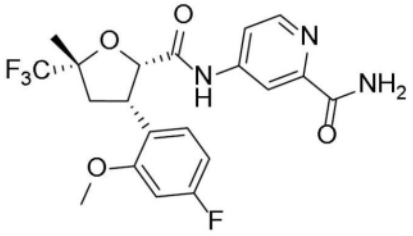
4-((2S,3R,5S)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



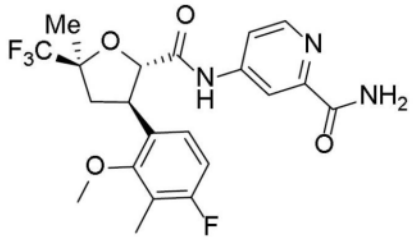
4-((2R,3S,5R)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



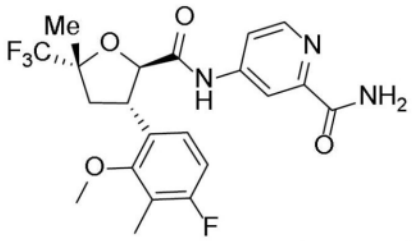
4-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



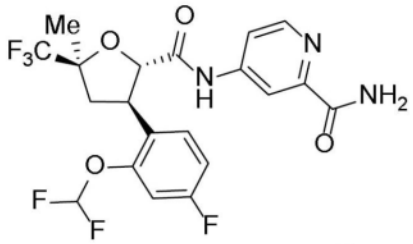
4-((2*S*,3*S*,5*R*)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



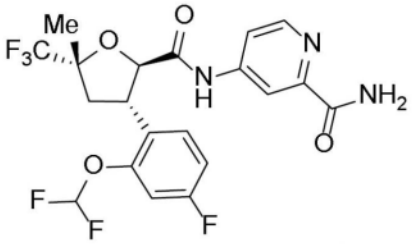
4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



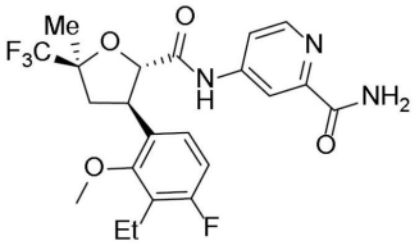
4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



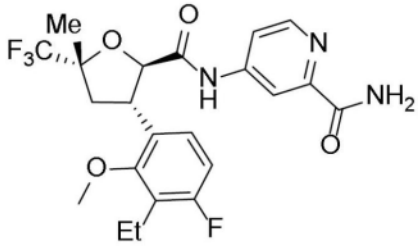
4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



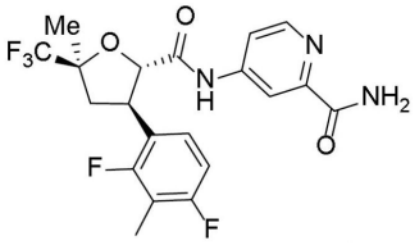
4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



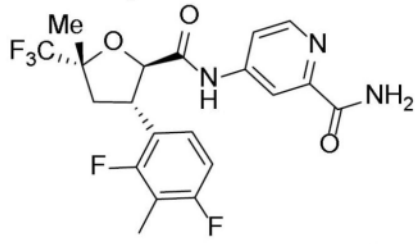
4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3-乙基-4-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



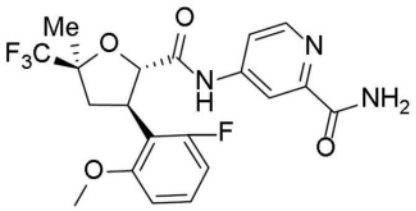
4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3-乙基-4-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



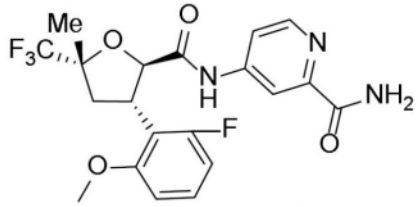
4-((2S,3R,5S)-3-(2,4-二氟-3-甲基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



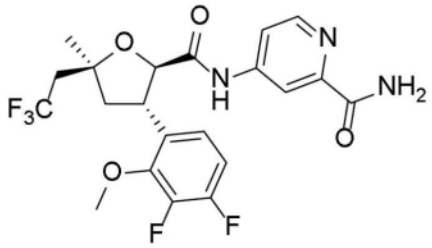
4-((2R,3S,5R)-3-(2,4-二氟-3-甲基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



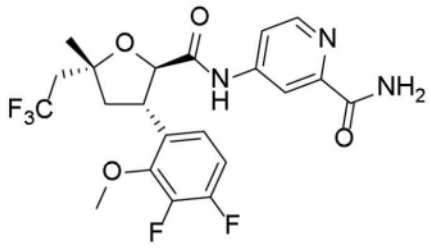
4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(2-氟-6-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



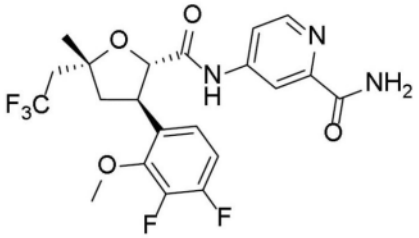
4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-氟-6-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



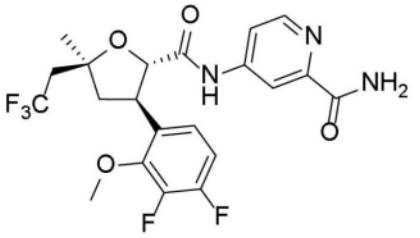
4-((2*R*,3*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



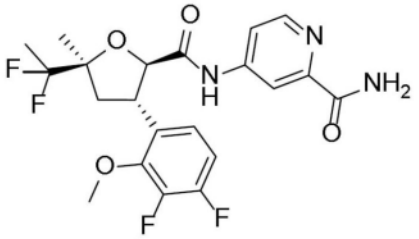
4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



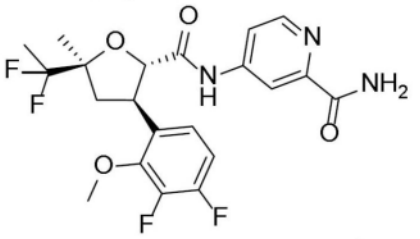
4-((2*S*,3*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



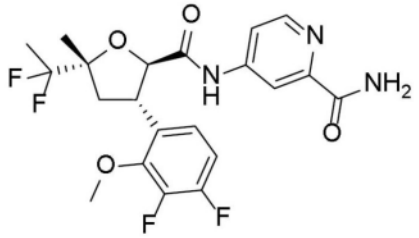
4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



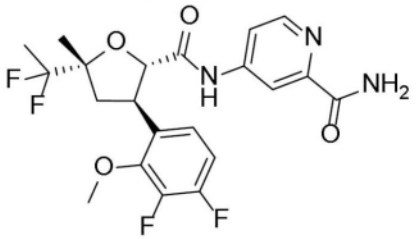
4-((2*R*,3*S*,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-(1,1-二氟乙基)-5-甲基四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



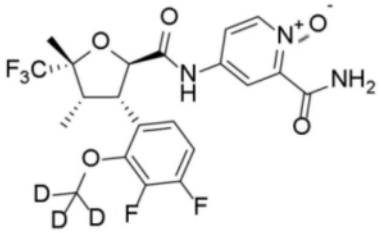
4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-(1,1-二氟乙基)-5-甲基四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



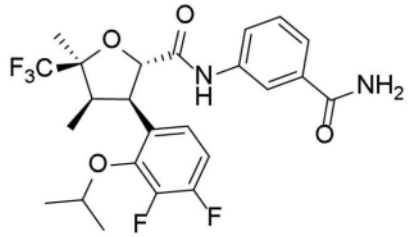
4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-(1,1-二氟乙基)-5-甲基四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



4-((2*S*,3*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-(1,1-二氟乙基)-5-甲基四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

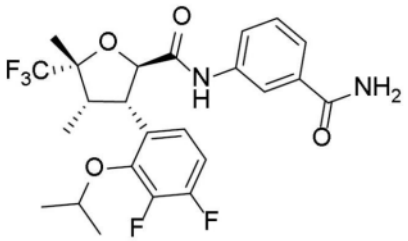


1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-(甲氧基-d3)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧

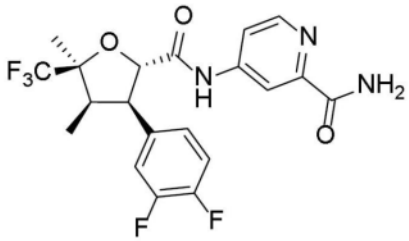


(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(3-氨基甲酰基苯基)-3-(3,4-二氟-2-异丙氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺

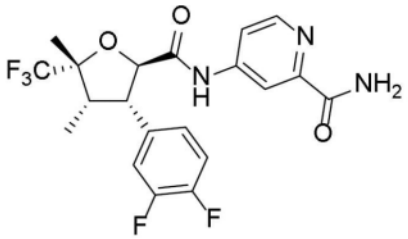
酰胺基)吡啶



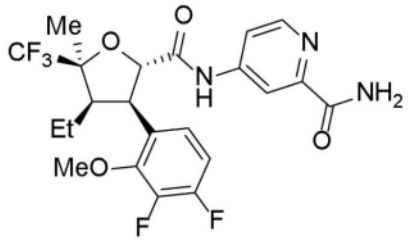
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-氨基甲酰基苯基)-3-(3,4-二氟-2-异丙氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺



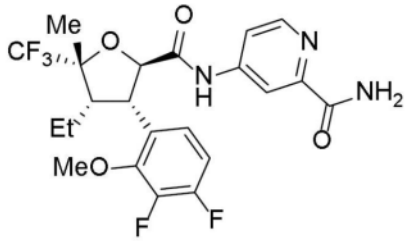
4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



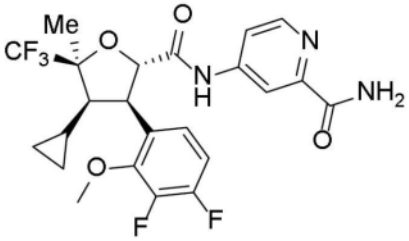
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



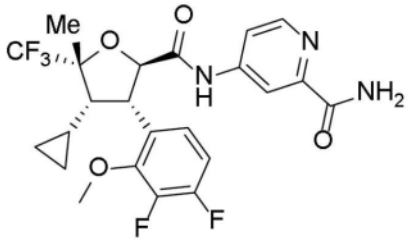
4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



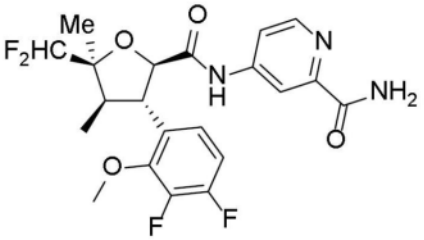
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-环丙基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

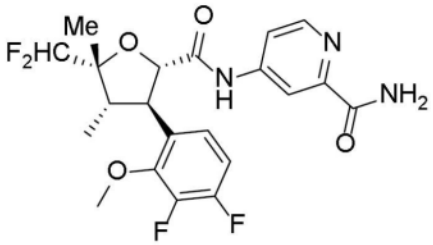


4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-环丙基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-

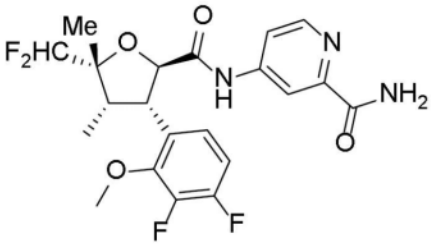


4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基四氢呋喃-2-羧

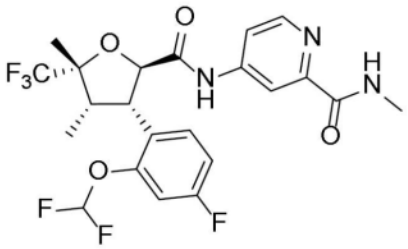
羧酰胺基)吡啶酰胺、



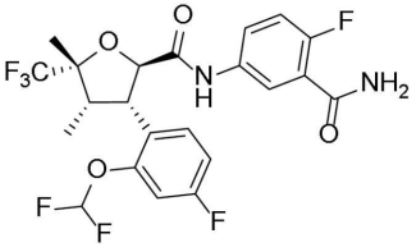
4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

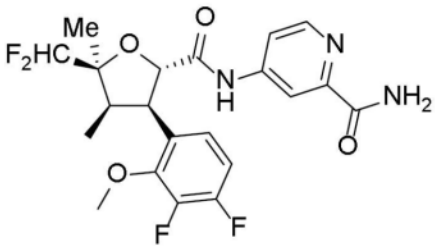


4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-*N*-甲基吡啶酰胺、

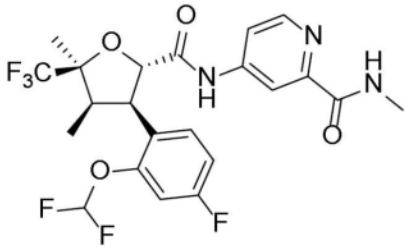


(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(3-氨基甲酰基

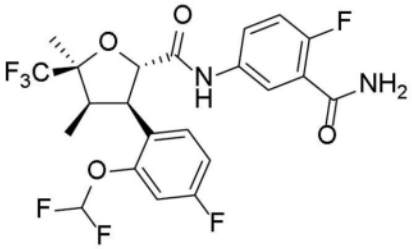
酰胺基)吡啶酰胺、



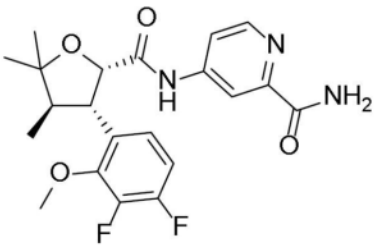
4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-*N*-甲基吡啶酰胺、

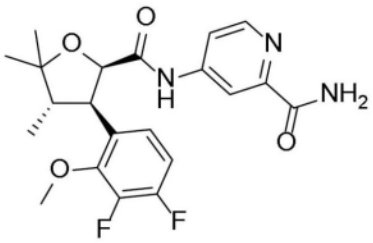


(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺

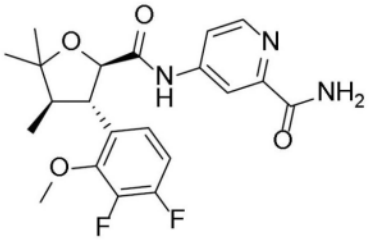


4-((2*S*,3*S*,4*R*)-3-(3,4-二氟-2-

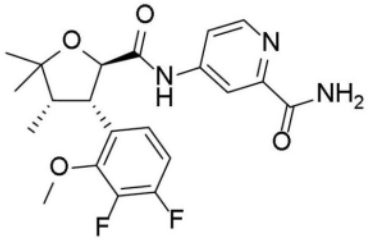
-4-氟苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺



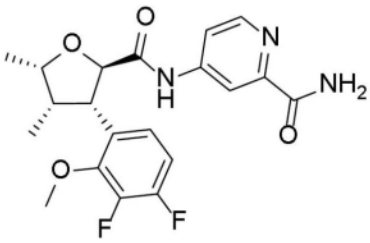
4-((2*R*,3*R*,4*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5,5-三甲基四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



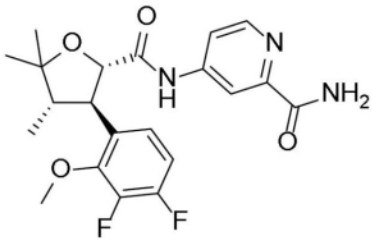
4-((2*R*,3*S*,4*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5,5-三甲基四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



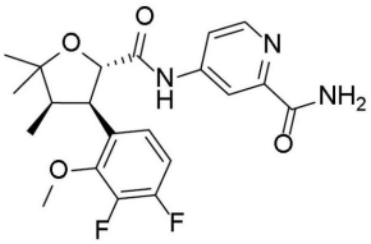
4-((2*R*,3*S*,4*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5,5-三甲基四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



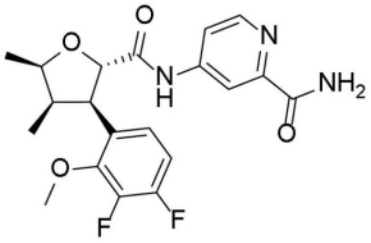
甲氧基苯基)-4,5,5-三甲基四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



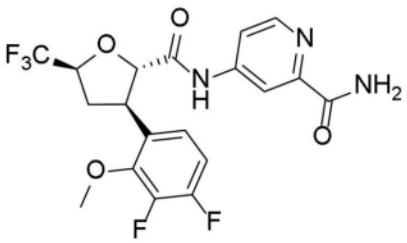
4-((2*S*,3*R*,4*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5,5-三甲基四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



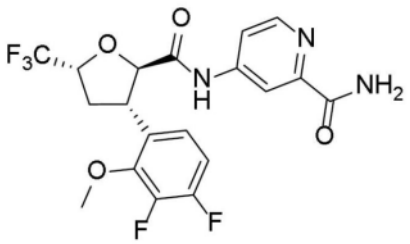
4-((2*S*,3*R*,4*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5,5-三甲基四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



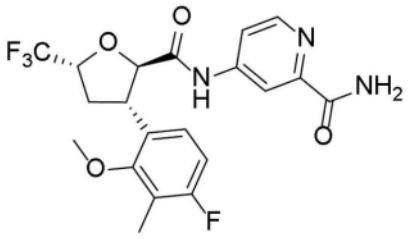
4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



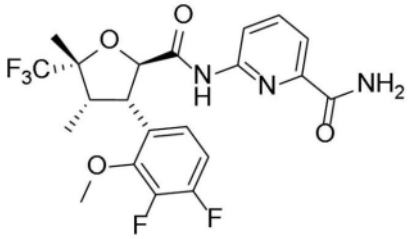
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



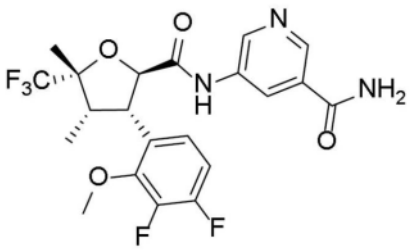
4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



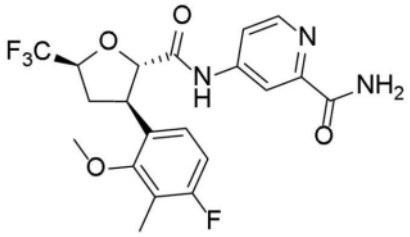
4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



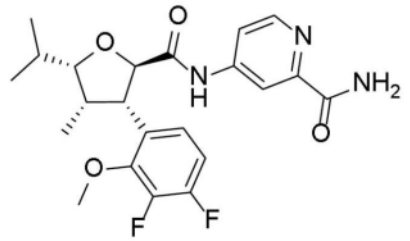
6-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



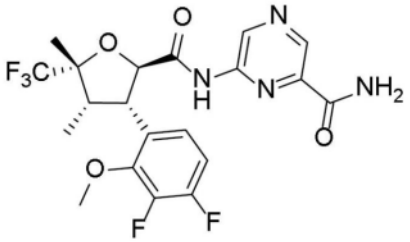
4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



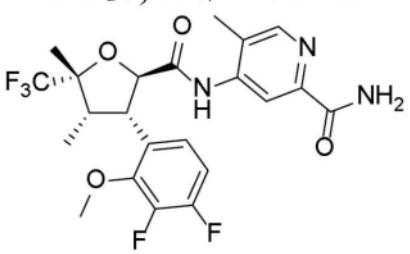
4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



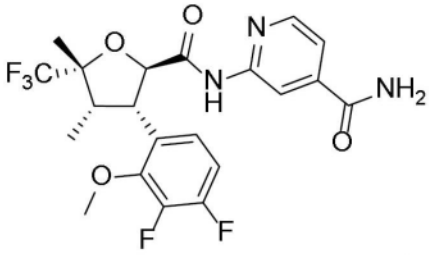
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-异丙基-4-甲基四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



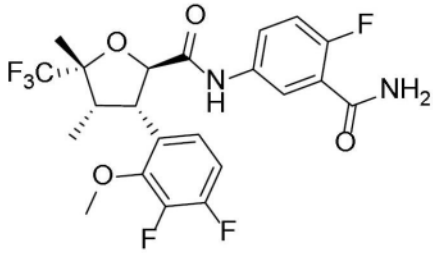
6-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡嗪-2-羧酰胺



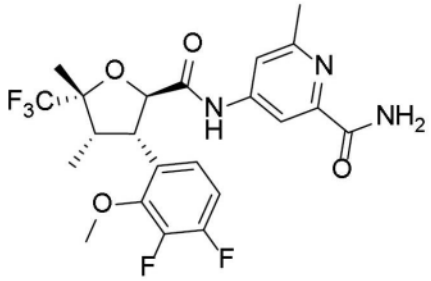
5-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)烟酰胺



2-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)异烟酰胺

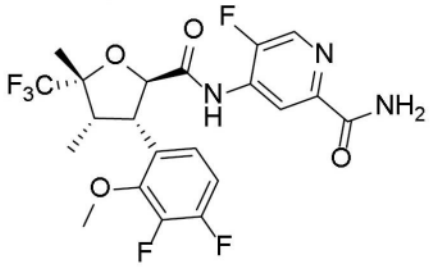


(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺

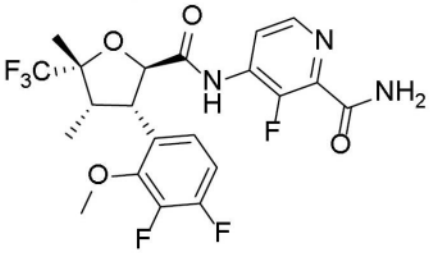


4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-6-甲基吡啶酰胺、

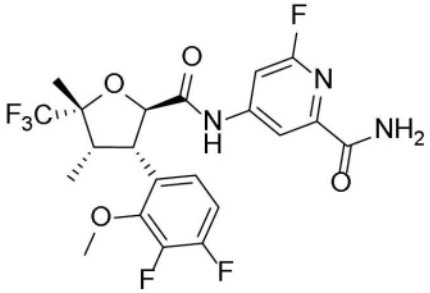
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-5-甲基吡啶酰胺、



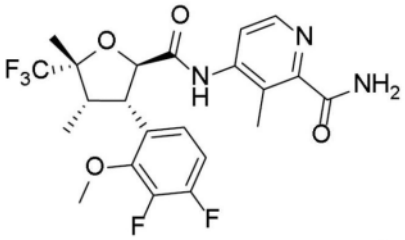
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-5-氟吡啶酰胺、



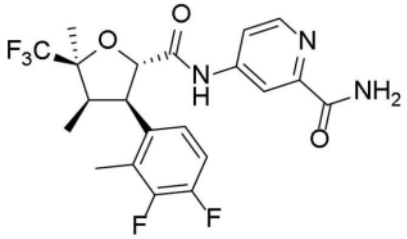
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-3-氟吡啶酰胺、



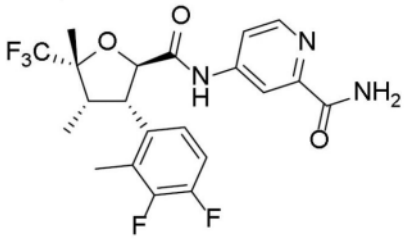
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-6-氟吡啶酰胺、



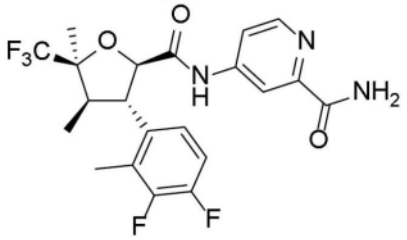
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-3-甲基吡啶酰胺、



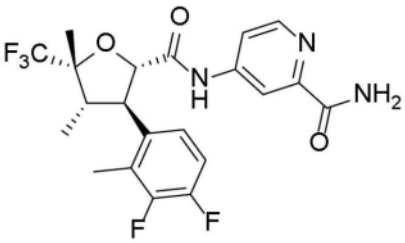
4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



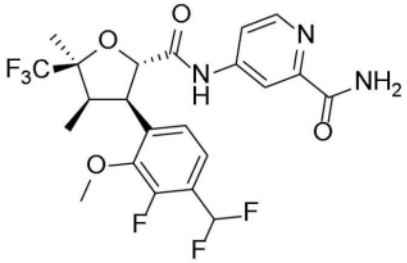
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



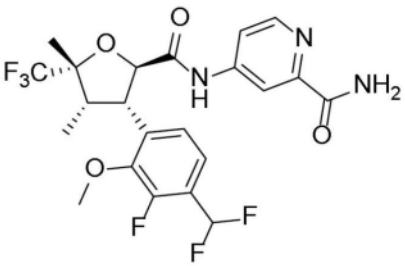
4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



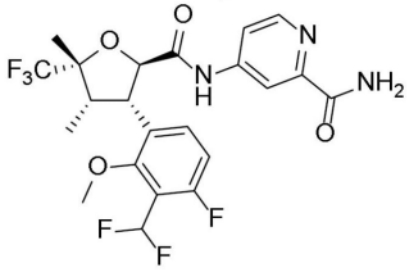
4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

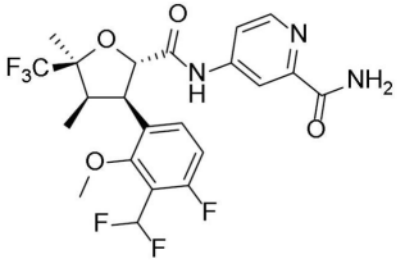


4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-

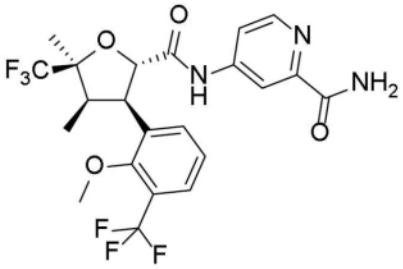


4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋

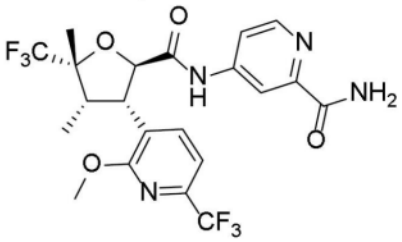
羧酰胺基)吡啶酰胺、



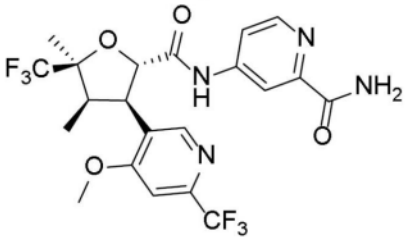
4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

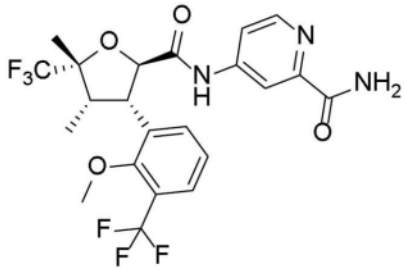


4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

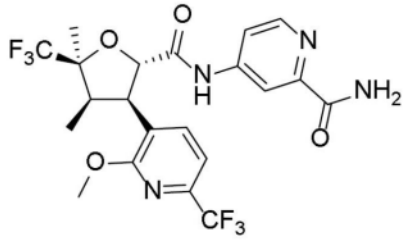


4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(4-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4,5-

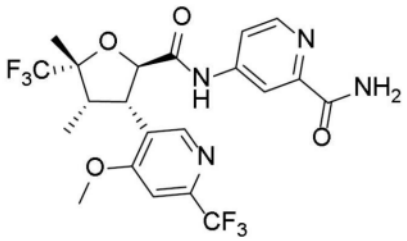
喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



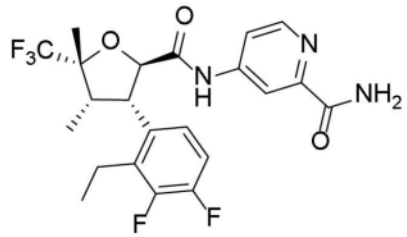
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

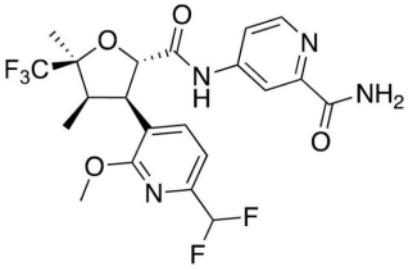


4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

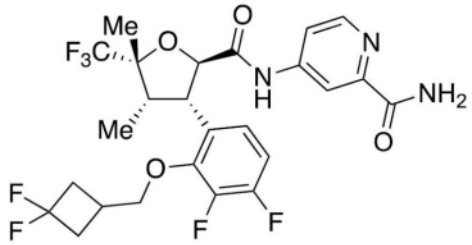


4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-乙基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基

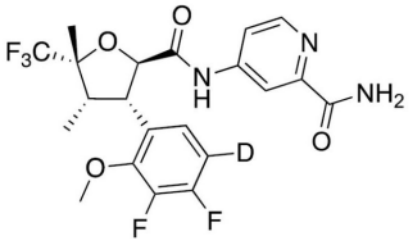
二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



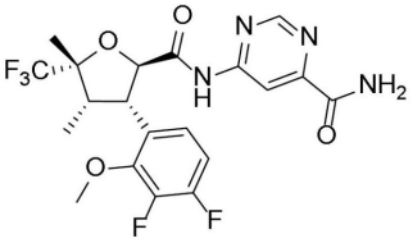
4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(6-(二氟甲基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



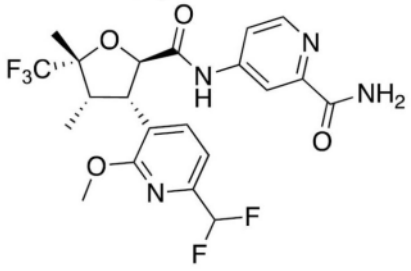
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-((3,3-二氟环丁基)甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



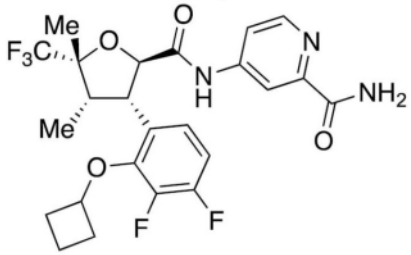
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基-5-*d*)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



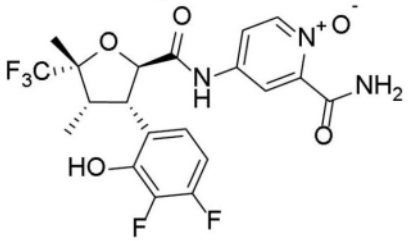
-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



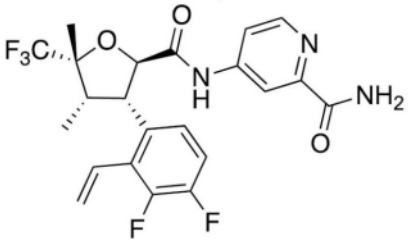
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(6-(二氟甲基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



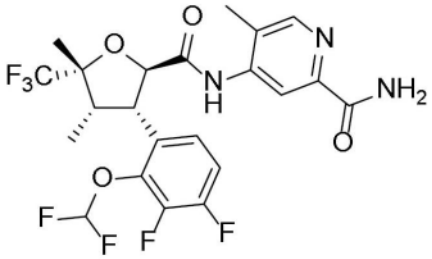
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-环丁氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



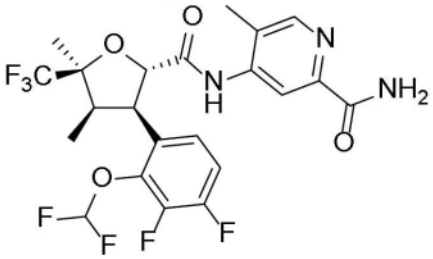
1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶



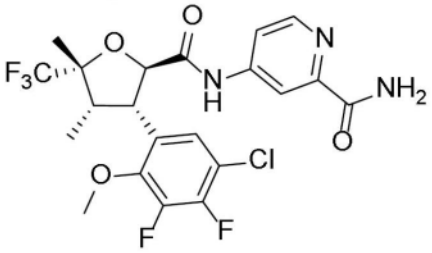
6-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)嘧啶-4-甲酰胺



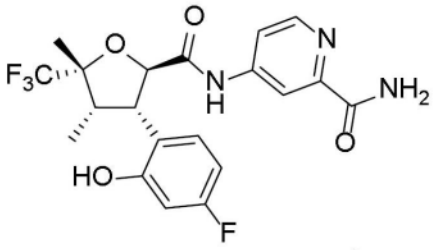
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



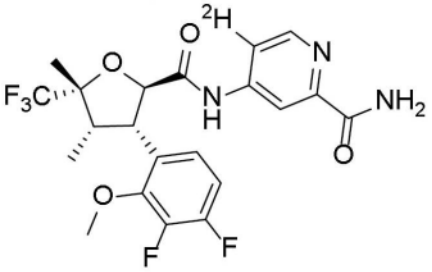
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-5-甲基吡啶酰胺、



4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-5-甲基吡啶酰胺、

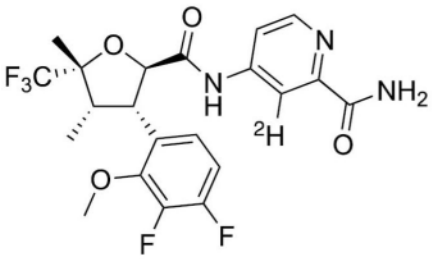


4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

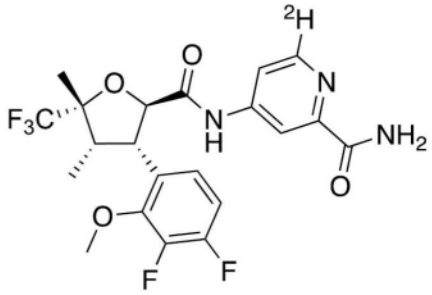


4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-氟-2-羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

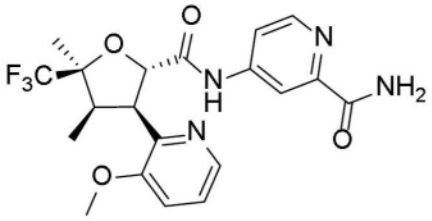
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺-5-*d*、



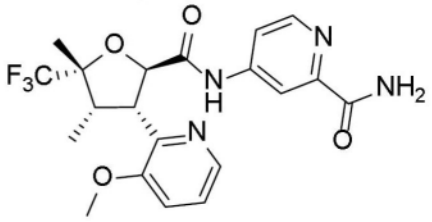
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺-3-*d*、



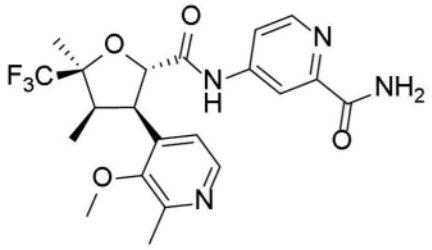
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺-6-*d*、



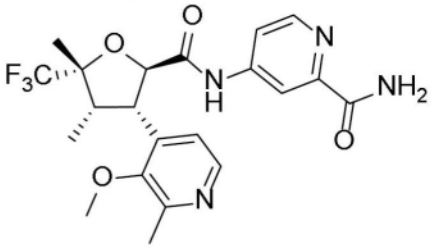
4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3-甲氧基吡啶-2-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-甲氧基吡啶-2-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3-甲氧基-2-甲基吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、



4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-甲氧基-2-甲基吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺、

(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四

氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5R)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5S)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5R)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5R)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5R)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5S)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5S)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5S)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5R)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5R)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5R)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5S)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5S)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5S)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5R)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5S)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-[2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-[2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-[2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-[2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-[2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-[2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-[2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-[2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-[2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四

氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-[2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-[2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-[2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-[3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-[3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-[3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-[3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-[3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-[3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-[3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-[3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-[3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-[3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-[3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-[3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-[3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-[3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,5R)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2R,3R,5S)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2R,3S,5R)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2S,3R,5R)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2R,3S,5S)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2S,3R,5S)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2S,3S,5R)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2S,3S,5S)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5R)-N-(3-氨基甲酰基苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5S)-N-(3-氨基甲酰基苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5R)-N-(3-氨基甲酰基苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5R)-N-(3-氨基甲酰基苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5R)-N-(3-氨基甲酰基苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5S)-N-(3-氨基甲酰基苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5S)-N-(3-氨基甲酰基苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5S)-N-(3-氨基甲酰基苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5R)-N-(3-氨基甲酰基苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5R)-N-(3-氨基甲酰基苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5R)-N-(3-氨基甲酰基苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-

二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5S)-N-(3-氨基甲酰基苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5S)-N-(3-氨基甲酰基苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5S)-N-(3-氨基甲酰基苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5R)-N-(3-氨基甲酰基苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5S)-N-(3-氨基甲酰基苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2R,3R,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

(2R,3R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

(2S,3R,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

(2R,3S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

(2S,3S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

(2S,3S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(2-乙氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(2-乙氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(2-乙氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(2-乙氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(2-乙氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(2-乙氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(2-乙氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(2-乙氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(2-乙氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(2-乙氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(2-乙氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(2-乙氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(2-乙氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(2-乙氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(2-乙氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(2-乙氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-[3,4-二氟-2-(三氘甲氧基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-[3,4-二氟-2-(三氘甲氧基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-[3,4-二氟-2-(三氘甲氧基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-[3,4-二氟-2-(三氘甲氧基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-[3,4-二氟-2-(三氘甲氧基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-[3,4-二氟-2-(三氘甲氧基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-[3,4-二氟-2-(三氘甲氧基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-[3,4-二氟-2-(三氘甲氧基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-[3,4-二氟-2-(三氘甲氧基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-[3,4-二氟-2-(三氘甲氧基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)

四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-[3,4-二氟-2-(三氘甲氧基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-[3,4-二氟-2-(三氘甲氧基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-[3,4-二氟-2-(三氘甲氧基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-[3,4-二氟-2-(三氘甲氧基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-[3,4-二氟-2-(三氘甲氧基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-[3,4-二氟-2-(三氘甲氧基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(4-氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-

羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(4-氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(4-氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(4-氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(4-氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(4-氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(4-氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(4-氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(4-氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(4-氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(4-氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(4-氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(4-氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(4-氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(4-氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(4-氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-乙基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-乙基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-乙基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-乙基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-乙基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-乙基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-乙基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-乙基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,5R)-4-[[5-叔丁基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,5S)-4-[[5-叔丁基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,5R)-4-[[5-叔丁基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,5R)-4-[[5-叔丁基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,5S)-4-[[5-叔丁基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,5S)-4-[[5-叔丁基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,5R)-4-[[5-叔丁基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,5S)-4-[[5-叔丁基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,5R)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,5S)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,5R)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,5R)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,5S)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,5S)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,5R)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,5S)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]

氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,5R)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,5S)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,5R)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,5R)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,5S)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,5S)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,5R)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,5S)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,5R)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,5S)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,5R)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,5R)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,5S)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,5S)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,5R)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,5S)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,5R)-4-[[3-(2,4-二氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,5S)-4-[[3-(2,4-二氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,5R)-4-[[3-(2,4-二氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,5R)-4-[[3-(2,4-二氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,5S)-4-[[3-(2,4-二氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,5S)-4-[[3-(2,4-二氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,5R)-4-[[3-(2,4-二氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,5S)-4-[[3-(2,4-二氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,5R)-4-[[3-(3-乙基-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,5S)-4-[[3-(3-乙基-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,5R)-4-[[3-(3-乙基-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,5R)-4-[[3-(3-乙基-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,5S)-4-[[3-(3-乙基-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,5R)-4-[[3-(3-乙基-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,5S)-4-[[3-(3-乙基-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,5R)-4-[[3-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,5S)-4-[[3-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,5R)-4-[[3-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,5R)-4-[[3-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,5S)-4-[[3-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,5S)-4-[[3-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,5R)-4-[[3-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]

氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,5S)-4-[[3-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,5R)-4-[[5-(1,1-二氟乙基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,5S)-4-[[5-(1,1-二氟乙基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,5R)-4-[[5-(1,1-二氟乙基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,5R)-4-[[5-(1,1-二氟乙基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,5R)-4-[[5-(1,1-二氟乙基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,5S)-4-[[5-(1,1-二氟乙基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,5S)-4-[[5-(1,1-二氟乙基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰

基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5R)-4-[[4-环丙基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5S)-4-[[4-环丙基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5R)-4-[[4-环丙基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5R)-4-[[4-环丙基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5R)-4-[[4-环丙基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5S)-4-[[4-环丙基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5S)-4-[[4-环丙基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5S)-4-[[4-环丙基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5R)-4-[[4-环丙基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5R)-4-[[4-环丙基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5R)-4-[[4-环丙基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5S)-4-[[4-环丙基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5S)-4-[[4-环丙基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)

四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5S)-4-[[4-环丙基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5R)-4-[[4-环丙基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5S)-4-[[4-环丙基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]

氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,5R)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,5S)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,5R)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,5R)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,5S)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,5S)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,5R)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,5S)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

6-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

6-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

6-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢

呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

6-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

6-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

6-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

6-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

6-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

6-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

6-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

6-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

6-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

6-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

6-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

6-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

6-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

6-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡嗪-2-羧酰胺、

6-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡嗪-2-羧酰胺、

6-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡嗪-2-羧酰胺、

6-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡嗪-2-羧酰胺、

6-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡嗪-2-羧酰胺、

6-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡嗪-2-羧酰胺、

6-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡嗪-2-羧酰胺、

6-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡嗪-2-羧酰胺、

6-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡嗪-2-羧酰胺、

6-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡嗪-2-羧酰胺、

6-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡嗪-2-羧酰胺、

6-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡嗪-2-羧酰胺、

6-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡嗪-2-羧酰胺、

6-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡嗪-2-羧酰胺、

6-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡嗪-2-羧酰胺、

6-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡嗪-2-羧酰胺、

5-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-3-甲酰胺

5-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-3-甲酰胺

5-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-3-甲酰胺

5-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-3-甲酰胺

5-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-3-甲酰胺

5-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-3-甲酰胺

5-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-3-甲酰胺

5-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-3-甲酰胺

5-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-3-甲酰胺

5-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢

呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-3-甲酰胺

5-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-3-甲酰胺

5-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-3-甲酰胺

5-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-3-甲酰胺

5-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-3-甲酰胺

5-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-3-甲酰胺

5-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-3-甲酰胺

4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

2-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-4-羧酰胺、

2-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-4-羧酰胺、

2-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-4-羧酰胺、

2-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-4-羧酰胺、

2-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-4-羧酰胺、

2-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-4-羧酰胺、

2-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-4-羧酰胺、

2-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-4-羧酰胺、

2-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-4-羧酰胺、

2-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-4-羧酰胺、

2-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-4-羧酰胺、

2-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-4-羧酰胺、

2-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-4-羧酰胺、

2-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-4-羧酰胺、

2-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-4-羧酰胺、

2-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-4-羧酰胺、

6-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢

呋喃-2-羰基]氨基]嘧啶-4-羧酰胺、

6-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]嘧啶-4-羧酰胺、

6-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]嘧啶-4-羧酰胺、

6-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]嘧啶-4-羧酰胺、

6-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]嘧啶-4-羧酰胺、

6-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]嘧啶-4-羧酰胺、

6-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]嘧啶-4-羧酰胺、

6-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]嘧啶-4-羧酰胺、

6-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]嘧啶-4-羧酰胺、

6-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]嘧啶-4-羧酰胺、

6-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]嘧啶-4-羧酰胺、

6-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]嘧啶-4-羧酰胺、

6-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]嘧啶-4-羧酰胺、

6-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]嘧啶-4-羧酰胺、

6-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]嘧啶-4-羧酰胺、

6-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]嘧啶-4-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5R)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5S)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5R)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5R)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5R)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5S)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5S)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5S)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-

二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5R)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5R)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5R)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5S)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5S)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5S)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5R)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5S)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺、

5-氘-4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

5-氘-4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

5-氘-4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

5-氘-4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

5-氘-4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

5-氘-4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

5-氘-4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

5-氘-4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

5-氘-4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

5-氘-4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

5-氘-4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

5-氘-4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

5-氘-4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

5-氘-4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

5-氘-4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

5-氘-4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢

呋喃-2-羰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-氟-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢

呋喃-2-羰基]氨基]-3-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

3-氘-4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

3-氘-4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

3-氘-4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

3-氘-4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

3-氘-4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

3-氘-4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

3-氘-4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

3-氘-4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

3-氘-4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

3-氘-4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

3-氘-4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

3-氘-4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

3-氘-4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

3-氘-4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

3-氘-4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

3-氘-4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

6-氘-4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

6-氘-4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

6-氘-4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

6-氘-4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

6-氘-4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

6-氘-4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

6-氘-4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

6-氘-4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

6-氘-4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

6-氘-4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

6-氘-4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

6-氘-4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

6-氘-4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)

四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

6-氘-4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

6-氘-4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

6-氘-4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲

基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲

基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(3-甲氧基-2-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(3-甲氧基-2-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(3-甲氧基-2-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3-甲氧基-2-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3-甲氧基-2-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(3-甲氧基-2-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3-甲氧基-2-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3-甲氧基-2-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3-甲氧基-2-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3-甲氧基-2-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(3-甲氧基-2-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(3-甲氧基-2-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(3-甲氧基-2-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(3-甲氧基-2-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(3-甲氧基-2-甲基-4-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(3-甲氧基-2-甲基-4-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(3-甲氧基-2-甲基-4-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3-甲氧基-2-甲基-4-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3-甲氧基-2-甲基-4-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(3-甲氧基-2-甲基-4-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3-甲氧基-2-甲基-4-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3-甲氧基-2-甲基-4-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3-甲氧基-2-甲基-4-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3-甲氧基-2-甲基-4-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(3-甲氧基-2-甲基-4-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3-甲氧基-2-甲基-4-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(3-甲氧基-2-甲基-4-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(3-甲氧基-2-甲基-4-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(3-甲氧基-2-甲基-4-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(3-甲氧基-2-甲基-4-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-[2-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-[2-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲

基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-[2-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-[2-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-[2-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-[2-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-[2-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-[2-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-[2-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-[2-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-[2-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-[2-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-[2-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-[2-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-[2-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-[2-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-[2-(环丁氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-[2-(环丁氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-[2-(环丁氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-[2-(环丁氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-[2-(环丁氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-[2-(环丁氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-[2-(环丁氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-[2-(环丁氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-[2-(环丁氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-[2-(环丁氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-[2-(环丁氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-[2-(环丁氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-[2-(环丁氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-[2-(环丁氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-[2-(环丁氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-[2-(环丁氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)

四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲

基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(2-乙基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(2-乙基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(2-乙基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(2-乙基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(2-乙基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(2-乙基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(2-乙基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(2-乙基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(2-乙基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(2-乙基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(2-乙基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(2-乙基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(2-乙基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

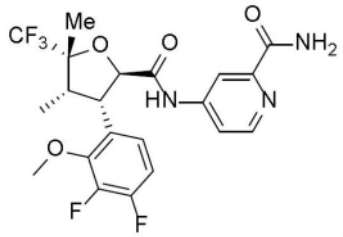
4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(2-乙基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、

4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(2-乙基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺或

4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(2-乙基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺。

40.如权利要求1-39中任一项所述的化合物。

41.如权利要求40所述的化合物,其中所述化合物具有下式



。

42.如权利要求41所述的化合物,其中所述化合物呈结晶固体形式A,且形式A的特征为在以下角度2θ±0.2度处具有衍射的XRPD图谱:9.9、13.9、15.7和19.0。

43.如权利要求42所述的化合物,其中形式A的特征进一步为具有186℃处的熔融起始和187℃处的峰的DSC热谱图。

44.如权利要求41所述的化合物,其中所述化合物呈结晶固体形式B,且形式B的特征为在以下角度2θ±0.2度处具有衍射的XRPD图谱:12.8、14.1、15.2、18.5和20.3。

45.如权利要求44所述的化合物,其中形式B的特征进一步为在172.5、172.1、168.5、168.3、168.0、151.5、148.3、147.8、127.7、122.7、116.6、115.1、110.6、86.5、80.2、63.2、44.3、23.0和13.1ppm的化学位移处具有峰的固态^{13}C NMR谱或在-137.1和-152.8ppm的化学位移处具有峰的固态^{19}F NMR谱。

46.如权利要求44或45所述的化合物,其中形式B的特征为具有182℃处的熔融起始和183℃处的峰的DSC热谱图。

47.如权利要求44-46中任一项所述的化合物,其中形式B的特征进一步为在3501、3356、1684、1565、1505和1122cm^{-1}处具有峰的IR谱。

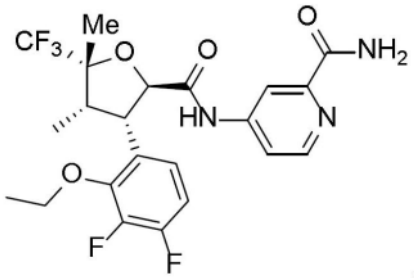
48.如权利要求44-47中任一项所述的化合物,其中形式B的特征为正交晶系,其通过单晶X射线分析所测定。

49.如权利要求48所述的化合物,其中形式B的特征进一步为$P2_12_12_1$空间群,其通过单晶X射线分析所测定。

50.如权利要求48或49所述的化合物,其中形式B的特征进一步为具有以下尺寸的晶胞,其通过单晶X射线分析所测定:a=7.3929(2) Å; b=14.5827(4) Å; c=18.9312(6) Å;α=90°;β=90°;和γ=90°。

51.如权利要求44-50中任一项所述的化合物,其中形式B可通过将所述化合物溶解在乙酸乙酯中,然后通过添加正庚烷作为反溶剂使所述化合物结晶而获得。

52.如权利要求40所述的化合物,其中所述化合物具有下式



。

53.如权利要求52所述的化合物,其中所述化合物呈结晶固体形式A,且形式A的特征为:

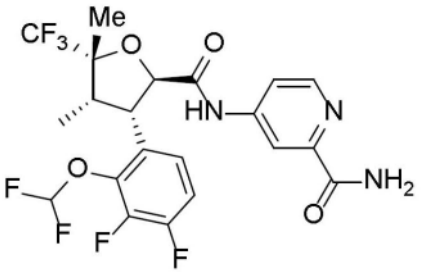
正交晶系,其通过单晶X射线分析所测定;

I222空间群,其通过单晶X射线分析所测定;且

具有以下尺寸的晶胞,其通过单晶X射线分析所测定:

a=12.0172(5) Å; b=15.6682(6) Å; c=24.1406(11) Å;α=90°;β=90°;和γ=90°。

54.如权利要求40所述的化合物,其中所述化合物具有下式



。

55.如权利要求54所述的化合物,其中所述化合物呈结晶固体形式A,且形式A的特征为在以下角度2θ±0.2度处具有衍射的XRPD图谱:10.1、13.7、14.1、16.3和20.0。

56.如权利要求54所述的化合物,其中所述结晶固体形式是形式B,且形式B的特征为在以下角度2θ±0.2度处具有衍射的XRPD图谱:6.8、13.2、16.1、20.6和21.3。

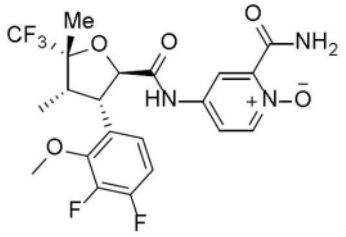
57.如权利要求55所述的化合物,其中形式A的特征进一步为单斜晶系,其通过单晶X射线分析所测定。

58.如权利要求55或57所述的化合物,其中形式A的特征进一步为$P2_1$空间群,其通过单晶X射线分析所测定。

59.如权利要求55、57或58中任一项所述的化合物,其中形式A的特征进一步为具有以下尺寸的晶胞,其通过单晶X射线分析所测定:

a=12.0863(2) Å; b=7.48310(10) Å; c=23.9904(4) Å;α=90°;β=90.0130(10)°;和γ=90°。

60.如权利要求40所述的化合物,其中所述化合物具有下式



。

61.如权利要求60所述的化合物,其中所述化合物呈结晶固体形式A,且形式A的特征为在以下角度2θ±0.2度处具有衍射的XRPD图谱:13.7、15.2和18.2。

62.如权利要求61所述的化合物,其中形式A的特征进一步为在171.4、141.6、118.0、112.2、23.0和11.6ppm的化学位移处具有峰的固态^{13}C NMR谱或在-74.6、-141.5和-154.6ppm的化学位移处具有峰的固态^{19}F NMR谱。

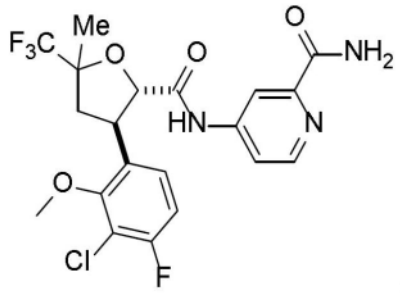
63.如权利要求61或62所述的化合物,其中形式A的特征进一步为单斜晶系,其通过单晶X射线分析所测定。

64.如权利要求61-63中任一项所述的化合物,其中形式A的特征进一步为$P2_1$空间群,其通过单晶X射线分析所测定。

65.如权利要求61-64中任一项所述的化合物,其中形式A的特征进一步为具有以下尺寸的晶胞,如通过单晶X射线分析所测定:

a=11.2266(3) Å; b=7.3948(2) Å; c=13.1432(4) Å;α=90°;β=100.3980(1)°;和γ=90°。

66.如权利要求40所述的化合物,其中所述化合物具有下式



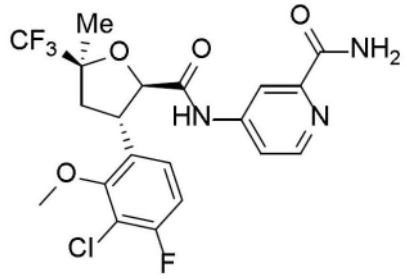
，

其中当通过使用25cm×21.2mm，(R,R)-WHELK-O®1，5μm粒径柱的手性SFC来分离在5-位置处为差向异构性的外消旋非对映体的混合物时，所述化合物具有第三洗脱异构体的绝对立体化学。

67.如权利要求66所述的化合物，其中所述化合物呈结晶固体形式A，且形式A的特征为在以下角度2θ±0.2度处具有衍射的XRPD图谱：9.2、10.4和15.7。

68.如权利要求67所述的化合物，其中形式A的特征进一步为在167.7、126.0、115.9、43.5和20.3ppm的化学位移处具有峰的固态^{13}C NMR谱或在-82.2、-83.1、-111.7和-114.4ppm的化学位移处具有峰的固态^{19}F NMR谱。

69.如权利要求40所述的化合物，其中所述化合物具有下式



。

70.如权利要求69所述的化合物，其中所述化合物呈结晶固体形式A，且形式A的特征为在以下角度2θ±0.2度处具有衍射的XRPD图谱：17.2、19.3和22.3。

71.如权利要求70所述的化合物，其中形式A的特征进一步为在171.1、149.3、123.3、41.6和20.0ppm的化学位移处具有峰的固态^{13}C NMR谱或在-78.2、-113.5和-115.1ppm的化学位移处具有峰的固态^{19}F NMR谱。

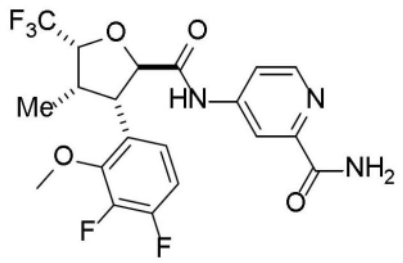
72.如权利要求70或71所述的化合物，其中形式A的特征进一步为单斜晶系，其通过单晶X射线分析所测定。

73.如权利要求70-72中任一项所述的化合物，其中形式A的特征进一步为$P2_1$空间群，其通过单晶X射线分析所测定。

74.如权利要求70-73中任一项所述的化合物，其中形式A的特征进一步为具有以下尺寸的晶胞，其通过单晶X射线分析所测定：

a=7.8661(3) Å; b=7.9167(3) Å; c=16.8777(7) Å;α＝90°;β＝98.487(2)°;和γ＝90°。

75.如权利要求40所述的化合物，其中所述化合物具有下式



，

其中当通过使用25cm×10mm，CHIRALPAK®AS-H，5μm粒径柱的手性SFC来分离对映体的外消旋混合物时，所述化合物具有第二洗脱异构体的绝对立体化学。

76.如权利要求75所述的化合物，其中所述化合物呈结晶固体形式A，且形式A的特征为在以下角度2θ±0.2度处具有衍射的XRPD图谱：6.8、7.9和13.8。

77.一种药物组合物，其包含治疗有效量的如权利要求1-39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求40-76中任一项所述的化合物和一种或多种药学上可接受的载体或媒介物。

78.一种药物组合物，其包含如权利要求1-39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求40-76中任一项所述的化合物和一种或多种药学上可接受的载体或媒介物。

79.如权利要求1-39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、如权利要求40-76中任一项所述的化合物或如权利要求77或78所述的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于抑制受试者中的电压门控钠通道，其中所述电压门控钠通道是$Na_V1.8$。

80.如权利要求1-39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、如权利要求40-76中任一项所述的化合物或如权利要求77或78所述的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗受试者的慢性疼痛、肠痛、神经性疼痛、肌肉骨胳疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、特发性疼痛、手术后疼痛、多发性硬化症、恰克-马利-杜斯综合征、失禁、病理性咳嗽或心律失常或减轻其严重程度。

81.如权利要求80所述的用途，其中所述药物用于治疗所述受试者的神经性疼痛或减轻其严重程度。

82.如权利要求81所述的用途，其中所述神经性疼痛包括疱疹后神经痛。

83.如权利要求81所述的用途，其中所述神经性疼痛包括小纤维神经病。

84.如权利要求81所述的用途，其中所述神经性疼痛包括特发性小纤维神经病。

85.如权利要求81所述的用途，其中所述神经性疼痛包括糖尿病性神经病。

86.如权利要求80的所述用途，其中所述药物用于治疗所述受试者的肌肉骨胳疼痛或减轻其严重程度。

87.如权利要求86所述的用途，其中所述肌肉骨胳疼痛包括骨关节炎疼痛。

88.如权利要求80所述的用途，其中所述药物用于治疗所述受试者的急性疼痛或减轻其严重程度。

89.如权利要求88所述的用途，其中所述急性疼痛包括急性手术后疼痛。

90.如权利要求80所述的用途，其中所述药物用于治疗所述受试者的手术后疼痛或减轻其严重程度。

91.如权利要求90所述的用途，其中所述手术后疼痛包括踇囊炎切除术疼痛。

92.如权利要求90所述的用途,其中所述手术后疼痛包括疝修补术疼痛。

93.如权利要求90所述的用途,其中所述手术后疼痛包括腹壁成形术疼痛。

94.如权利要求1-39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、如权利要求40-76中任一项所述的化合物或如权利要求77或78所述的药物组合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗受试者的内脏疼痛或减轻其严重程度。

95.如权利要求1-39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、如权利要求40-76中任一项所述的化合物或如权利要求77或78所述的药物组合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗受试者的疼痛或减轻其严重程度。

96.如权利要求79-95中任一项所述的用途,其中所述药物与一种或多种其他治疗剂同时、在所述治疗之前或在所述治疗之后施用。

作为钠通道调节剂的取代四氢呋喃

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2019年12月6日申请的美国临时申请号62/944,869的权利,所述专利以引用的方式整体并入本文。

背景技术

[0003] 疼痛是一种使健康动物避免组织损伤和防止对受损组织进一步损伤的保护机制。然而,在许多情况下,疼痛持续存在以致超出其效用,或患者将受益于抑制疼痛。神经性疼痛是一种由感觉神经损伤引起的慢性疼痛形式(Dieleman,J.P.等人,Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population.Pain,2008.137(3):第681-8页)。神经性疼痛可分成两种类别:由神经的全身性代谢损伤引起的疼痛和由离散神经损伤引起的疼痛。代谢性神经病包括疱疹后神经病、糖尿病性神经病和药物诱导性神经病。离散神经损伤适应症包括截肢后疼痛、手术后神经损伤性疼痛和神经卡压性损伤,如神经性背痛。

[0004] 电压门控钠通道(Na_V)涉及疼痛信号传导。Na_V是电子信号传导的生物介体,这是因为其介导多种可兴奋细胞类型(例如神经元、骨胳肌细胞、心肌细胞)的动作电位的快速上升。这些通道在正常生理学中的作用的证据、由钠通道基因突变引起的病理状态、动物模型中的临床前研究和已知的钠通道调节剂的临床药理学都表明Na_V在疼痛感觉中的主要作用(Rush,A.M.和T.R.Cummins,Painful Research:Identification of a Small-Molecule Inhibitor that Selectively Targets Na_V1.8 Sodium Channels.Mol.Interv.,2007.7(4):第192-5页;Eng land,S.,Voltage-gated sodium channels:the search for subtype-sele ctive analgesics.Expert Opin.Investig.Drugs 17(12),第1849-64页(2008);Krafte,D.S.和Bannon,A.W.,Sodium channels and noci ception:recent concepts and therapeutic opportunities.Curr.Opin.Pharmacol.8(1),第50-56页(2008))。Na_V介导多种可兴奋细胞类型(例如神经元、骨胳肌细胞、心肌细胞)的动作电位的快速上升,并且因此涉及那些细胞中的信号传导的起始(Hille,Bertil,Ion Channels of Excitable Membranes,第三版(Sinauer Associates,Inc.,Sunderla nd,MA,2001))。由于Na_V在神经元信号的起始和传播中所起的作用,降低Na_V电流的拮抗剂可预防或降低神经信号传导,并且已将Na_V通道视为在观测到过度兴奋的条件下降低疼痛的可能目标(Chahine,M.,Chatelier,A.,Babich,O.和Krupp,J.J.,Voltage-gated sodium channels in neurological disorders.CNS Neurol.Disord.Drug Target s 7(2),第144-58页(2008))。若干临床上适用的镇痛剂已被鉴定为Na_V通道的抑制剂。局部麻醉药(诸如利多卡因(lidocaine))通过抑制Na_V通道来阻断疼痛,并且还提出已经证明可有效降低疼痛的其他化合物(诸如卡马西平(carbamazepine)、拉莫三嗪(lamotrigine)和三环抗抑郁剂)通过钠通道抑制来起作用(Soderpalm,B.,Anticonvulsants:aspe cts of their mechanisms of action.Eur.J.Pain 6增刊A,第3-9页(2002);Wang,G.K.,Mitchell,J.和Wang,S.Y.,Block of persiste nt late Na^+currents by antidepressant sertraline and

paroxetine.J.Membr.Biol.222(2),第79-90页(2008))。

[0005] Na_V形成电压门控离子通道超家族的亚族并且包含名为$Na_V1.1$-$Na_V1.9$的9种同工型。九种同工型的组织定位不同。$Na_V1.4$是骨胳肌的主要钠通道并且$Na_V1.5$是心肌细胞的主要钠通道。Na_V 1.7、1.8和1.9主要位于周围神经系统,而Na_V 1.1、1.2、1.3和1.6是在中枢与周围神经系统中发现的神经元通道。九种同工型的功能特性类似,但其电压依赖性和动力学特性的细节不同(Catterall,W.A.,Gol din,A.L.和Waxman,S.G.,International Union of Pharmacology.XLVII.Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels.Pharmacol.Rev.57(4),第397页(2005))。

[0006] 在其发现后,将$Na_V1.8$通道被鉴定为用于镇痛的可能目标(Akop ian,A.N.,L.Sivilotti和J.N.Wood,A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons.Nature,1996.379(6562):第257-62页)。此后,已经证明$Na_V1.8$使一种钠电流载体,其保持小背根神经节(DRG)神经元中的动作电位发放(Blair,N.T.和B.P.Bean,Roles of tetrodotoxin(TTX)-sensitive Na+current,TTX-re sistant Na^+current,and Ca^{2+}current in the action potentials of noci ceptive sensory neurons.J.Neurosci.,2002.22(23):第10277-90页)。$Na_V1.8$涉及受损神经元中的自发性产生,如促成神经性疼痛的自发性发放(Roza,C.等人,The tetrodotoxin-resistant Na^+ channel $Na_V1.8$ is essential for the expression of spontaneous activity in dama ged sensory axons of mice.J.Physiol.,2003.550(Pt 3):第921-6页;Jarvis,M.F.等人,A-803467,a potent and selective $Na_V1.8$ sodi um channel blocker,attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat.Proc.Natl.Acad.Sci.U S A,2007.104(20):第8520-5页;Joshi,S.K.等人,Involvement of the TTX-resistant sodium chann el $Na_V1.8$ in inflammatory and neuropathic,but not post-operative,pain states.Pain,2006.123(1-2):第75-82页;Lai,J.等人,Inhibitio n of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-re sistant sodium channel,$Na_V1.8$.Pain,2002.95(1-2):第143-52页;Dong,X.W.等人,Small interfering RNA-mediated selective knockdo wn of $Na_V1.8$ tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechan ical allodynia in neuropathic rats.Neuroscience,2007.146(2):第812-21页;Huang,H.L.等人,Proteomic profiling of neuromas reveals alterations in protein composition and local protein synthesis in hyp er-excitable nerves.Mol.Pain,2008.4:第33页;Black,J.A.等人,Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kin ases are present in painful human neuromas.Ann.Neurol.,2008.64(6):第644-53页;Coward,K.等人,Immunolocalization of SNS/PN3and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states.Pain,2000.85(1-2):第41-50页;Yiangou,Y.等人,SNS/PN3 and SNS2/NaN sodium channel-like immunoreactivity in human adult and neonate in jured sensory nerves.FEBS Lett.,2000.467(2-3):第249-52页;Ruangsri,S.等人,Relationship of axonal voltage-gated sodium channel 1.8($Na_V1.8$)mRNA accumulation to sciatic nerve injury-induced painful neuropathy in rats.J.Biol.Chem.286(46):第39836-47页)。表达$Na_V1.8$的小DRG神经元包括涉及疼痛信号传导的疼痛感受器。$Na_V1.8$在背根神经

节的小神经元中介导大振幅的动作电位(Blair,N.T.和B.P.Bean,Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na^+current,TT X-resistant Na^+current,and Ca^{2+}current in the action potentials of nociceptive sensory neurons.J.Neurosci.,2002.22(23):第10277-90页)。$Na_V1.8$是疼痛感受器中的快速重复动作电位和受损神经元的自发性活动所必需的(Choi,J.S.和S.G.Waxman,Physiological intera ctions between $Na_V1.7$ and $Na_V1.8$ sodium channels:a computer si mulation study.J.Neurophysiol.106(6):第3173-84页;Renganathan,M.,T.R.Cummins和S.G.Waxman,Contribution of Na($_V$)1.8sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons.J.Neurophysiol.,2001.86(2):第629-40页;Roza,C.等人,The tetrodo toxin-resistant Na^+channel $Na_V1.8$ is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice.J.Physiol.,2003.550(Pt 3):第921-6页)。在去极化或受损DRG神经元中,$Na_V1.8$似乎是过度兴奋的驱动因子(Rush,A.M.等人,A single sodium channel mutation produces hyper-or hypoexcitability in different types of neurons.Proc.Natl.Acad.Sci.USA,2006.103(21):第8245-50页)。在一些动物疼痛模型中,已经证明DRG中的$Na_V1.8$m RNA表达量增加(Sun,W.等人,Reduced conduction failure of the main axon of polymodal nociceptive C-fibers contributes to painful diabetic neuropathy in rats.Brain,135(Pt 2):第359-75页;Stricklan d,I.T.等人,Changes in the expression of $Na_V1.7$,$Na_V1.8$ and $Na_V1.9$in a distinct population of dorsal root ganglia innervating the rat knee joint in a model of chronic inflammatory joint pain.Eur.J.Pain,2008.12(5):第564-72页;Qiu,F.等人,Increased expression oftetrodotoxin-resistant sodium channels $Na_V1.8$ and $Na_V1.9$ within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain.Neurosci.Lett.,512(2):第61-6页)。

[0007] 一些已知的Na_V抑制剂的主要缺点是其不良治疗窗,并且这很可能是其缺乏同工型选择性的结果。由于$Na_V1.8$主要限于感觉疼痛的神经元,因此选择性$Na_V1.8$阻断剂不太可能诱导在非选择性Na_V阻断剂情况下常见的不良事件。因此,仍需要研发其他Na_V通道调节剂,优选对$Na_V1.8$极有效且具有高度选择性的Na_V通道调节剂。

发明内容

[0008] 在一个方面,本发明涉及本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0009] 在另一方面,本发明涉及一种药物组合物,其包含化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的载体或媒介物。

[0010] 在再一方面,本发明涉及一种通过向受试者施用化合物、药学上可接受的盐或药物组合物来抑制受试者中的电压门控钠通道的方法。

[0011] 在又一方面,本发明涉及一种通过向受试者施用化合物、药学上可接受的盐或药物组合物来治疗受试者中的多种疾病、病症或疾患或减轻其严重程度的方法,所述疾病、病症或疾患包括(但不限于)慢性疼痛、肠痛、神经性疼痛、肌肉骨胳疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、特发性疼痛、手术后疼痛(例如,跗囊炎切除术疼痛(bunionectomy pain)、疝修补术(herniorrhaphy)疼痛或腹壁成形术疼痛)、内脏疼痛、多发性硬化症、恰克-马利-

杜斯综合征(Charcot-Marie-Tooth syndrome)、失禁、病理性咳嗽和心律失常。

附图说明

[0012] 图1描绘了化合物7,形式A的XRPD图谱特征。

[0013] 图2描绘了化合物7,形式A的TGA热谱图特征。

[0014] 图3描绘了化合物7,形式A的DSC热谱图特征。

[0015] 图4描绘了化合物7,形式B的XRPD图谱特征。

[0016] 图5描绘了化合物7,形式B的固态^{13}C NMR谱特征。

[0017] 图6描绘了化合物7,形式B的固态^{19}F NMR谱特征。

[0018] 图7描绘了化合物7,形式B的TGA热谱图特征。

[0019] 图8描绘了化合物7,形式B的DSC热谱图特征。

[0020] 图9描绘了化合物7,形式B的IR谱特征。

[0021] 图10描绘了化合物7,形式B的热椭球图特征。

[0022] 图11描绘了化合物9,形式A的热椭球图特征。

[0023] 图12描绘了化合物11,形式A的XRPD图谱特征。

[0024] 图13描绘了化合物11,形式B的XRPD图谱特征。

[0025] 图14描绘了化合物11,形式A的热椭球图特征。

[0026] 图15描绘了化合物19,形式A的XRPD图谱特征。

[0027] 图16描绘了化合物19,形式A的固态^{13}C NMR谱特征。

[0028] 图17描绘了化合物19,形式A的固态^{19}F NMR谱特征。

[0029] 图18描绘了化合物19,形式A的热椭球图特征。

[0030] 图19描绘了化合物22,形式A的XRPD图谱特征。

[0031] 图20描绘了化合物22,形式A的固态^{13}C NMR谱特征。

[0032] 图21描绘了化合物22,形式A的固态^{19}F NMR谱特征。

[0033] 图22描绘了化合物23,形式A的XRPD图谱特征。

[0034] 图23描绘了化合物23,形式A的固态^{13}C NMR谱特征。

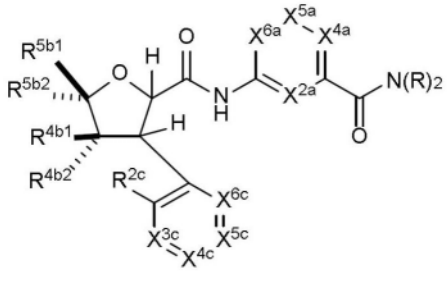
[0035] 图24描绘了化合物23,形式A的固态^{19}F NMR谱特征。

[0036] 图25描绘了化合物23,形式A的热椭球图特征。

[0037] 图26描绘了化合物25,形式A的XRPD图谱特征。

具体实施方式

[0038] 在一个方面,本发明涉及式(I)化合物

[0039] 

I ,

[0040] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0041] X^{2a}是N、N^{+}-O^{-}或C-R^{2a};

[0042] X^{4a}是N、N^{+}-O^{-}或C-R^{4a};

[0043] X^{5a}是N、N^{+}-O^{-}或C-R^{5a};

[0044] X^{6a}是N、N^{+}-O^{-}或C-R^{6a};

[0045] 每个R独立地是H或C_1-C_6烷基;

[0046] R^{2a}、R^{4a}、R^{5a}和R^{6a}各自独立地是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;

[0047] R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基或C_1-C_6卤代烷基;

[0048] R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基或C_1-C_6卤代烷基;

[0049] X^{3c}是N或C-R^{3c};

[0050] X^{4c}是N或C-R^{4c};

[0051] X^{5c}是N或C-R^{5c};

[0052] X^{6c}是N或C-R^{6c};

[0053] R^{2c}是H、OH、卤基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基或-L^1-L^2-(C_3-C_6环烷基),其中所述环烷基任选地被1-2个卤基取代;

[0054] L^1是键或O;

[0055] L^2是键或C_1-C_6亚烷基;

[0056] R^{3c}是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;

[0057] R^{4c}是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;

[0058] R^{5c}是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;并且

[0059] R^{6c}是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;

[0060] 限制条件是X^{2a}、X^{4a}、X^{5a}和X^{6a}中不超过两个是N或N^{+}-O^{-};并且

[0061] 限制条件是X^{3c}、X^{4c}、X^{5c}和X^{6c}中不多于一个是N。

[0062] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{2a}是C-R^{2a};X^{5a}是C-R^{5a};X^{6a}是C-R^{6a};R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;X^{3c}是C-R^{3c};X^{4c}是C-R^{4c};X^{5c}是C-R^{5c};X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{2c}是H、OH、卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基。

[0063] 出于本发明的目的,化学元素根据元素周期表(Periodic Table of the Elements),CAS版,Handbook of Chemistry and Physics,第75版来鉴定。另外,有机化学的一般原理描述于"Organic Chemistry",Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito:1999和"March's Advanced Organic Chemistry",第5版,编者:Smith,M.B.和March,J.,John Wiley&Sons,New York:2001,所述文献的全部内容在此以引用的方式并入。

[0064] 如本文所使用,术语"本发明的化合物"是指如本文所述的式(I)、(I-A)、(I-A-1)、(I-B)、(I-B-1)、(I-C)和(I-C-1)的化合物及其全部实施方案,以及表A、表B和表C中鉴定的化合物。

[0065] 如本文所述,本发明的化合物包含多个可变基团(例如R、X^{4a}、R^{5b}等)。如本领域普通技术人员将认识到,本发明所设想的基团的组合是引起形成稳定或化学上可行的化合物的组合。在这种情形下,术语"稳定"是指当经历允许其生产、检测和优选地其回收、纯化和

用于本文中所公开的一个或多个目的的用途的条件时，基本上没有改变的化合物。在一些实施方案中，稳定化合物或化学上可行的化合物是当在不存在水分或其他化学反应性条件的情况下，在40℃或更低的温度保持至少一周时基本上不会改变的化合物。

[0066] 对本文中描绘的化学结构的理解意图为本领域普通技术人员对其的理解。例如，关于式(I)、(I-A)、(I-B)和(I-C)，本领域普通技术人员应理解，X^{5a}和X^{6a}由双键连接并且X^{4c}和X^{5c}由单键连接，但这些基团之间的键可由化学结构中的原子标记遮蔽。此外，本领域普通技术人员应理解，化学结构中的描绘为“CF_3”或“F_3C”的取代基是指三氟甲基取代基，与化学结构中出现的描绘无关。

[0067] 如本文所使用，术语“卤基”意指F、Cl、Br或I。

[0068] 如本文所使用，术语“烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成、不含不饱和度并具有指定数目的碳原子，通过单键与分子的其余部分连接的直链或支链烃链基团。例如，“C_1-C_6烷基”是具有一至六个碳原子的烷基。

[0069] 如本文所使用，术语“卤代烷基”是指具有指定数目的碳原子，其中烷基的一个或多个氢原子被卤基替换的烷基。例如，“C_1-C_6卤代烷基”是具有一至六个碳原子，其中烷基的一个或多个氢原子被卤基替换的烷基。

[0070] 如本文所使用，术语“烯基”是指仅由碳原子和氢原子组成、含有一个或多个碳-碳双键并具有指定数目的碳原子、通过单键连接至分子的其余部分的直链或支链烃链基团。例如，“C_2-C_6烯基”是具有二至六个碳原子的烯基。

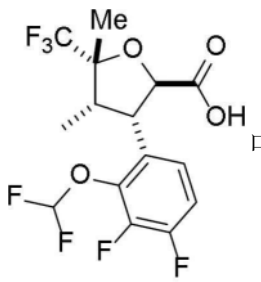
[0071] 如本文所使用，术语“环烷基”是指稳定、非芳族、单环或双环(稠合、桥联或螺环)饱和烃基团，其仅由碳原子和氢原子组成、具有指定数目的碳环原子并通过单键连接至分子的其余部分。例如，“C_3-C_8环烷基”是具有三至八个碳原子的环烷基。

[0072] 如本文所使用，术语“亚烷基”是指二价、直链或支链烃链基团，其仅由碳原子和氢原子组成、不含不饱和度并具有指定数目的碳原子，其通过两个单键连接至分子的其余部分。例如，“C_1-C_6亚烷基”是具有一至六个碳原子的亚烷基。

[0073] 如本文所使用，术语“任选地取代”是指未取代或被随后鉴定的取代基取代的基团。例如，“任选地被1-2个卤基取代”的基团是未取代、被1个卤基取代或被2个卤基取代。

[0074] 除非另外规定，否则本发明的化合物(不论通过化学名称或化学结构鉴定)包括由本文所提供的化学名称和化学结构鉴定的化合物的所有立体异构体(例如，对映体和非对映体)、双键异构体(例如，(Z)和(E))、构像异构体和互变异构体。另外，单一立体异构体、双键异构体、构像异构体和互变异构体，以及立体异构体、双键异构体、构像异构体和互变异构体的混合物都在本发明的范围内。

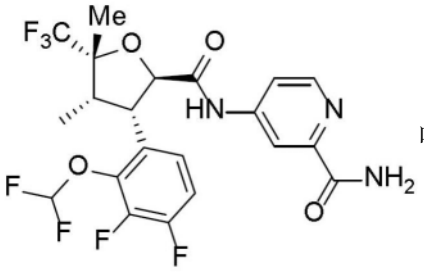
[0075] 如本文所使用，在任何化学结构或式中，连接至化合物的立体异构中心的粗体或散列直键(分别为 )，诸如

[0076] 

中，

[0077] 表示立体异构中心相对于与粗体或散列直键所连接的其他立体异构中心的相对立体化学。

[0078] 如本文所使用,在任何化学结构或式中,连接至化合物的立体异构中心的粗体或散列楔形键(分别为 ),诸如在

[0079] 

中,

[0080] 表示立体异构中心的绝对立体化学,以及立体异构中心相对于粗体或散列楔形键所连接的其他立体异构中心的相对立体化学。

[0081] 如本文所使用,当与手性化合物结合使用时,前缀“rac-”是指化合物的外消旋混合物。在带有“rac-”前缀的化合物中,化学名称中的(R)-和(S)-指示符反映化合物的相对立体化学。

[0082] 如本文所使用,当与手性化合物结合使用时,前缀“rel-”是指具有未知绝对构型的单一对映体。在带有“rel-”前缀的化合物中,化学名称中的(R)-和(S)-指示符反映化合物的相对立体化学,但未必反映化合物的绝对立体化学。

[0083] 如本文所使用,当提及本发明的化合物时,术语“化合物”是指除了在分子的组成原子中可能存在同位素变化以外,具有相同化学结构的分子的集合。术语“化合物”包括此类分子的集合,而与含有所述分子集合的给定样品的纯度无关。因此,术语“化合物”包括呈纯形式、呈与一种或多种其他物质的混合物(例如,溶液、悬浮液、胶体或药物组合物,或剂型)形式或呈水合物、溶剂化物或共晶体形式的此类分子的集合。

[0084] 除非另外说明,否则在说明书和权利要求中,在任何本发明的化合物中未具体指定为特定同位素的任何原子意在代表指定元素的任何稳定同位素。在实施例中,当原子未具体指定为任何本发明的化合物中的特定同位素时,未进行富集特定同位素的原子的工作,并且因此本领域普通技术人员应理解,此类原子可能以大约指定元素的天然丰度同位素组成存在。

[0085] 如本文所使用,当提及同位素时,术语“稳定”意指不知道会经历自发性放射性衰变的同位素。稳定同位素包括(但不限于)不存在V.S.Shirley和C.M.Lederer,Isotopes Project,Nuclear Science Division,劳伦斯伯克利实验室(Lawrence Berkeley Laboratory),核素表(Table of Nuclides)(1980年1月)中鉴定的衰变模式的同位素。

[0086] 如本文所使用,在说明书和权利要求中,“H”是指氢,并且包括氢的任何稳定同位素,即^{1}H和D。在其中原子指定为“H”的实施例中,未进行富集氢的特定同位素的原子的工作,并且因此本领域普通技术人员应理解,此类氢原子可能以大约氢的天然丰度浓度存在。

[0087] 如本文所使用,“^{1}H”是指氕。当本发明的化合物或其药学上可接受的盐中的原子指定为氕时,氕在指定位置处以氕的至少天然丰度浓度存在。

[0088] 如本文所使用,“D”、“d”和“^{2}H”是指氘。

[0089] 在一些实施方案中,本发明的化合物或其药学上可接受的盐包括大约在指定元素

的天然丰度同位素组成下的每个组成原子。

[0090] 在一些实施方案中,本发明的化合物和其药学上可接受的盐包括一个或多个具有与指定元素的丰度最高的同位素的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数(“同位素标记的”化合物和盐)。可商购获得的并且适用于本发明的稳定同位素的实例包括(但不限于)氢、碳、氮、氧和磷的同位素,分别例如^{2}H、^{13}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O和^{31}P。

[0091] 同位素标记的化合物和盐可以多种有利方式使用,包括作为药物。在一些实施方案中,同位素标记的化合物和盐是氘(^{2}H)标记的。氘(^{2}H)标记的化合物和盐是治疗上有用的,具有优于非^{2}H标记的化合物的潜在治疗优势。通常,由于下文所描述的动力学同位素效应,与未同位素标记的化合物和盐相比,氘(^{2}H)标记的化合物和盐可具有更高的代谢稳定性。较高的代谢稳定性直接转换成体内半衰期延长或剂量降低,这在大部分情形下将代表本发明的优选实施方案。同位素标记的化合物和盐可通常通过以下方式来制备:进行合成方案、实施例和相关描述中所公开的程序,用容易获得的同位素标记的反应物替换非同位素标记的反应物。

[0092] 氘(^{2}H)标记的化合物和盐可通过初级动力学同位素效应操纵所述化合物的氧化代谢率。初级动力学同位素效应是由同位素核交换产生的化学反应的速率改变,同位素核交换又由参与反应的共价键的基态能量的变化引起。较重的同位素的交换通常引起化学键的基态能量的降低并且因此引起限速键断裂的减少。如果键断裂发生在沿着多产物反应座标的鞍点区域中或附近,则可基本上改变产物分布比率。例如,如果氘键合至不可交换位置处的碳原子,则k_{H}/k_{D}=2-7的速率差异是典型的。关于进一步讨论,参见S.L.Harbeson和R.D.Tung,Deuterium In Drug Discovery and Development,Ann.Rep.Med.Chem.2011,46,403-417,所述文献以引用的方式整体并入本文。

[0093] 在本发明的同位素标记的化合物或其药学上可接受的盐的给定位置处掺入的同位素(例如氘)的浓度可由同位素富集因子定义。如本文所使用,术语“同位素富集因子”意指在同位素标记的化合物(或盐)中的给定位置处的同位素的丰度与所述同位素的天然丰度之间的比。

[0094] 当本发明的化合物或其药学上可接受的盐中的原子指定为氘时,此类化合物(或盐)的针对此类原子的同位素富集因子为至少3000(约45%氘掺入)。在一些实施方案中,同位素富集因子为至少3500(约52.5%氘掺入)、至少4000(约60%氘掺入)、至少4500(约67.5%氘掺入)、至少5000(约75%氘掺入)、至少5500(约82.5%氘掺入)、至少6000(约90%氘掺入)、至少6333.3(约95%氘掺入)、至少6466.7(约97%氘掺入)、至少6600(约99%氘掺入)或至少6633.3(约99.5%氘掺入)。

[0095] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R是H。在其他实施方案中,每个R独立地是H或CH_3。在其他实施方案中,$N(R)_2$是$NHCH_3$。

[0096] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{2a}是N。在其他实施方案中,X^{2a}是C-R^{2a}。在一些实施方案中,R^{2a}是H、D、卤基或C_1-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{2a}是H、D、F或CH_3。在一些实施方案中,X^{2a}是N、C-H、C-D、C-(C_1-C_6烷基)或C-卤基。在其他实施方案中,X^{2a}是N、C-H、C-D、C-CH_3或C-F。

[0097] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{2a}是C-R^{2a};并且R^{2a}是H。

[0098] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N。在其他实施方案中,X^{4a}是N^{+}-O^{-}。在其他实施方案中,X^{4a}是C-R^{4a}。在一些实施方案中,R^{4a}是卤基。在其他实施方案中,R^{4a}是H或卤基。在其他实施方案中,R^{4a}是H或F。在其他实施方案中,X^{4a}是C-F。在一些实施方案中,X^{4a}是N、N^{+}-O^{-}、C-H或C-卤基。在其他实施方案中,X^{4a}是N、N^{+}-O^{-}、C-H或C-F。

[0099] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是C-R^{4a};并且R^{4a}是卤基。

[0100] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{5a}是N。在其他实施方案中,X^{5a}是C-R^{5a}。在一些实施方案中,R^{5a}是H、D、卤基或C_1-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{5a}是H、D、F或CH_3。在一些实施方案中,X^{5a}是N、C-H、C-D、C-(C_1-C_6烷基)或C-卤基。在其他实施方案中,X^{5a}是N、C-H、C-D、C-CH_3或C-F。

[0101] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{5a}是C-R^{5a};并且R^{5a}是H。

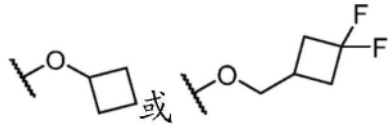
[0102] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{6a}是N。在其他实施方案中,X^{6a}是C-R^{6a}。在一些实施方案中,R^{6a}是H、D、卤基或C_1-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{6a}是H、D、F或CH_3。在一些实施方案中,X^{6a}是N、C-H、C-D、C-(C_1-C_6烷基)或C-卤基。在其他实施方案中,X^{6a}是N、C-H、C-D、C-CH_3或C-F。

[0103] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{6a}是C-R^{6a};并且R^{6a}是H。

[0104] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H或C_1-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基或C_3-C_6环烷基。在其他实施方案中,R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H或CH_3。在其他实施方案中,R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H、CH_3、CH_2CH_3或环丙基。在其他实施方案中,R^{4b1}是C_1-C_6烷基,并且R^{4b2}是H。在其他实施方案中,R^{4b1}是H,并且R^{4b2}是C_1-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{4b1}是CH_3,并且R^{4b2}是H。在其他实施方案中,R^{4b1}是H,并且R^{4b2}是CH_3。

[0105] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在其他实施方案中,R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在其他实施方案中,R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、CH_3或CF_3。在其他实施方案中,R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、$C(CH_3)_3$、CHF_2、CF_2CH_3、CH_2CF_3或CF_3。在其他实施方案中,R^{5b1}是C_1-C_6烷基,并且R^{5b2}是C_1-C_6卤代烷基。在其他实施方案中,R^{5b1}是C_1-C_6卤代烷基,并且R^{5b2}是C_1-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{5b1}是CH_3且R^{5b2}是CF_3。在其他实施方案中,R^{5b1}是CF_3且R^{5b2}是CH_3。

[0106] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基。在其他实施方案中,R^{2c}是OH、卤基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基或-L^1-L^2-(C_3-C_6环烷基),其中所述环烷基任选地被1-2个卤基取代。在其他实施方案中,R^{2c}是H。在其他实施方案中,R^{2c}是C_1-C_6烷氧基。在其他实施方案中,R^{2c}是C_1-C_6卤代烷氧基。在其他实施方案中,R^{2c}是-L^1-L^2-(C_3-C_6环烷基),其中所述环烷基任选地被1-2个卤基取代。在其他实施方案中,R^{2c}是OH、OCH_3、OCD_3、OCH_2CH_3或$OCHF_2$。在其他实施方案中,R^{2c}是H、F、CH_3、CH=CH_2、OH、OCH_3、OCD_3、OCH_2CH_3、OCH

$(CH_3)_2$、$OCHF_2$、 

。在其他实施方案中，R^{2c}是OH。在其他实施方案中，R^{2c}是OCH_3。在其他实施方案中，R^{2c}是OCD_3。在其他实施方案中，R^{2c}是OCH_2CH_3。在其他实施方案中，R^{2c}是$OCHF_2$。

[0107] 在一些实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中X^{3c}是N。在其他实施方案中，X^{3c}是C-R^{3c}。在其他实施方案中，R^{3c}是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在其他实施方案中，R^{3c}是H、CH_3、CH_2CH_3、CHF_2、CF_3、F或Cl。在一些实施方案中，X^{3c}是N、C-H、C-CH_3、C-CH_2CH_3、C-CHF_2、C-CF_3、C-F或C-Cl。

[0108] 在一些实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中X^{3c}是C-R^{3c}；并且R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基。在其他实施方案中，R^{3c}是卤基。在其他实施方案中，R^{3c}是C_1-C_6烷基。在其他实施方案中，R^{3c}是H、F、Cl或CH_3。在其他实施方案中，R^{3c}是H。在其他实施方案中，R^{3c}是F。在其他实施方案中，R^{3c}是Cl。在其他实施方案中，R^{3c}是CH_3。

[0109] 在一些实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中X^{4c}是N。在其他实施方案中，X^{4c}是C-R^{4c}。在其他实施方案中，R^{4c}是H、卤基或C_1-C_6卤代烷基。在其他实施方案中，R^{4c}是H、CHF_2、CF_3或F。在其他实施方案中，X^{4c}是N、C-H、C-CHF_2、C-CF_3或C-F。

[0110] 在一些实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中X^{4c}是C-R^{4a}；并且R^{4c}是卤基。在其他实施方案中，R^{4c}是F。

[0111] 在一些实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中X^{5c}是N。在其他实施方案中，X^{5c}是C-R^{5c}。在其他实施方案中，R^{5c}是H或卤基。在其他实施方案中，R^{5c}是H、D或Cl。在一些实施方案中，X^{5c}是N、C-H、C-D或C-Cl。

[0112] 在一些实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中X^{5c}是C-R^{5c}；并且R^{5c}是H。

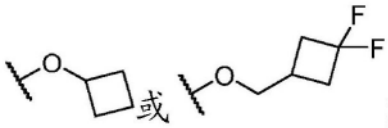
[0113] 在一些实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中X^{6c}是N。在其他实施方案中，X^{6c}是C-R^{6c}。在其他实施方案中，R^{6c}是H或卤基。在其他实施方案中，R^{6c}是H或F。在一些实施方案中，X^{6c}是N、C-H或C-F。

[0114] 在一些实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中R^{6c}是H。

[0115] 在一些实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中X^{2a}是N、C-H、C-D、C-(C_1-C_6烷基)或C-卤基；X^{4a}是N、N^+-O^-、C-H或C-卤基；X^{5a}是N、C-H、C-D、C-(C_1-C_6烷基)或C-卤基；X^{6a}是N、C-H、C-D、C-(C_1-C_6烷基)或C-卤基；每个R是H或CH_3；R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基或C_3-C_6环烷基；R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基；R^{2c}是OH、卤基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基或-L^1-L^2-(C_3-C_6环烷基)，其中所述环烷基任选地被1-2个卤基取代；X^{3c}是C-R^{3c}；R^{3c}是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基；X^{4c}是C-R^{4c}；R^{4c}是H、卤基或C_1-C_6卤代烷基；X^{5c}是C-R^{5c}；R^{5c}是H或卤基；X^{6c}是C-R^{6c}；并且R^{6c}是H或卤基。

[0116] 在一些实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中X^{4a}是N；每个R是H；X^{2a}是C-R^{2a}；R^{2a}是H；X^{5a}是C-R^{5a}；R^{5a}是H；X^{6a}是C-R^{6a}；R^{6a}是H；R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H或C_1-C_6烷基；R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基；R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基；X^{3c}是C-R^{3c}；R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基；X^{4c}是C-R^{4c}；R^{4c}是卤基；X^{5c}是C-R^{5c}；

R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

[0117] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{2a}是N、C-H、C-D、C-CH_3或C-F;X^{4a}是N、N^+-O^-、C-H或C-F;X^{5a}是N、C-H、C-D、C-CH_3或C-F;X^{6a}是N、C-H、C-D、C-CH_3或C-F;每个R是H或CH_3;R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H、CH_3、CH_2CH_3或环丙基;R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、$C(CH_3)_3$、CHF_2、CF_2CH_3、CH_2CF_3或CF_3;R^{2c}是H、F、CH_3、CH=CH_2、OH、OCH_3、OCD_3、OCH_2CH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCHF_2$、  或;X^{3c}是N、C-H、C-CH_3、C-CH_2CH_3、C-CHF_2、C-CF_3、C-F或C-Cl;X^{4c}是N、C-H、C-CHF_2、C-CF_3或C-F;X^{5c}是N、C-H、C-D或C-Cl;并且X^{6c}是N、C-H或C-F。

[0118] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H或CH_3;R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、CH_3或CF_3;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

[0119] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{4b1}是C_1-C_6烷基;R^{4b2}是H;R^{5b1}是C_1-C_6烷基;R^{5b2}是C_1-C_6卤代烷基;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

[0120] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{4b1}是H;R^{4b2}是C_1-C_6烷基;R^{5b1}是C_1-C_6烷基;R^{5b2}是C_1-C_6卤代烷基;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

[0121] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{4b1}是C_1-C_6烷基;R^{4b2}是H;R^{5b1}是C_1-C_6卤代烷基;R^{5b2}是C_1-C_6烷基;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

[0122] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{5b1}是C_1-C_6卤代烷基;R^{5b2}是C_1-C_6烷基;R^{4b1}是H;R^{4b2}是C_1-C_6烷基;R^{2c}是C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

[0123] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{5b1}是CH_3;R^{5b2}是CF_3;R^{4b1}是CH_3;R^{4b2}是H;R^{2c}是C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

[0124] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;

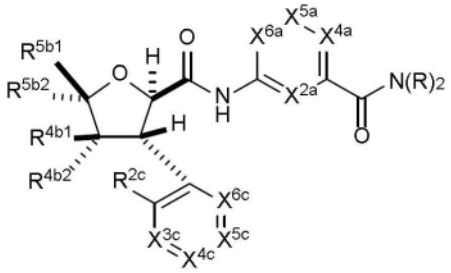
每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{5b1}是CH_3;R^{5b2}是CF_3;R^{4b1}是H;R^{4b2}是CH_3;R^{2c}是C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

[0125] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{5b1}是CF_3;R^{5b2}是CH_3;R^{4b1}是CH_3;R^{4b2}是H;R^{2c}是C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

[0126] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{5b1}是CF_3;R^{5b2}是CH_3;R^{4b1}是H,并且R^{4b2}是CH_3;R^{2c}是C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

[0127] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I)化合物(包括其任何前述实施方案),即,呈非盐形式的化合物。

[0128] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A)化合物

[0129] 

I-A ,

[0130] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0131] X^{2a}是N、N^+-O^-或C-R^{2a};

[0132] X^{4a}是N、N^+-O^-或C-R^{4a};

[0133] X^{5a}是N、N^+-O^-或C-R^{5a};

[0134] X^{6a}是N、N^+-O^-或C-R^{6a};

[0135] 每个R独立地是H或C_1-C_6烷基;

[0136] R^{2a}、R^{4a}、R^{5a}和R^{6a}各自独立地是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;

[0137] R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基或C_1-C_6卤代烷基;

[0138] R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基或C_1-C_6卤代烷基;

[0139] X^{3c}是N或C-R^{3c};

[0140] X^{4c}是N或C-R^{4c};

[0141] X^{5c}是N或C-R^{5c};

[0142] X^{6c}是N或C-R^{6c};

[0143] R^{2c}是H、OH、卤基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基或-L^1-L^2-(C_3-C_6环烷基),其中所述环烷基任选地被1-2个卤基取代;

[0144] L^1是键或O;

[0145] L^2是键或C_1-C_6亚烷基;

[0146] R^{3c}是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;

[0147] R^{4c}是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基；

[0148] R^{5c}是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基；并且

[0149] R^{6c}是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基；

[0150] 限制条件是X^{2a}、X^{4a}、X^{5a}和X^{6a}中不超过两个是N或N^+-O^-；并且

[0151] 限制条件是X^{3c}、X^{4c}、X^{5c}和X^{6c}中不多于一个是N。

[0152] 在一些实施方案中，本发明涉及式(I-A)化合物或其药学上可接受的盐，其中X^{2a}是C-R^{2a}；X^{5a}是C-R^{5a}；X^{6a}是C-R^{6a}；R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基；R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基；X^{3c}是C-R^{3c}；X^{4c}是C-R^{4c}；X^{5c}是C-R^{5c}；X^{6c}是C-R^{6c}；并且R^{2c}是H、OH、卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基。

[0153] 在一些实施方案中，本发明涉及式(I-A)化合物或其药学上可接受的盐，其中每个R是H。在其他实施方案中，每个R独立地是H或CH_3。在其他实施方案中，$N(R)_2$是$NHCH_3$。

[0154] 在一些实施方案中，本发明涉及式(I-A)化合物或其药学上可接受的盐，其中X^{2a}是N。在其他实施方案中，X^{2a}是C-R^{2a}。在一些实施方案中，R^{2a}是H、D、卤基或C_1-C_6烷基。在其他实施方案中，R^{2a}是H、D、F或CH_3。在一些实施方案中，X^{2a}是N、C-H、C-D、C-(C_1-C_6烷基)或C-卤基。在其他实施方案中，X^{2a}是N、C-H、C-D、C-CH_3或C-F。

[0155] 在一些实施方案中，本发明涉及式(I-A)化合物或其药学上可接受的盐，其中X^{2a}是C-R^{2a}；并且R^{2a}是H。

[0156] 在一些实施方案中，本发明涉及式(I-A)化合物或其药学上可接受的盐，其中X^{4a}是N。在其他实施方案中，X^{4a}是N^+-O^-。在其他实施方案中，X^{4a}是C-R^{4a}。在一些实施方案中，R^{4a}是卤基。在其他实施方案中，R^{4a}是H或卤基。在其他实施方案中，R^{4a}是H或F。在其他实施方案中，X^{4a}是C-F。在一些实施方案中，X^{4a}是N、N^+-O^-、C-H或C-卤基。在其他实施方案中，X^{4a}是N、N^+-O^-、C-H或C-F。

[0157] 在一些实施方案中，本发明涉及式(I-A)化合物或其药学上可接受的盐，其中X^{4a}是C-R^{4a}；并且R^{4a}是卤基。

[0158] 在一些实施方案中，本发明涉及式(I-A)化合物或其药学上可接受的盐，其中X^{5a}是N。在其他实施方案中，X^{5a}是C-R^{5a}。在一些实施方案中，R^{5a}是H、D、卤基或C_1-C_6烷基。在其他实施方案中，R^{5a}是H、D、F或CH_3。在一些实施方案中，X^{5a}是N、C-H、C-D、C-(C_1-C_6烷基)或C-卤基。在其他实施方案中，X^{5a}是N、C-H、C-D、C-CH_3或C-F。

[0159] 在一些实施方案中，本发明涉及式(I-A)化合物或其药学上可接受的盐，其中X^{5a}是C-R^{5a}；并且R^{5a}是H。

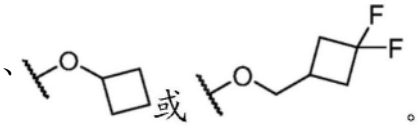
[0160] 在一些实施方案中，本发明涉及式(I-A)化合物或其药学上可接受的盐，其中X^{6a}是N。在其他实施方案中，X^{6a}是C-R^{6a}。在一些实施方案中，R^{6a}是H、D、卤基或C_1-C_6烷基。在其他实施方案中，R^{6a}是H、D、F或CH_3。在一些实施方案中，X^{6a}是N、C-H、C-D、C-(C_1-C_6烷基)或C-卤基。在其他实施方案中，X^{6a}是N、C-H、C-D、C-CH_3或C-F。

[0161] 在一些实施方案中，本发明涉及式(I-A)化合物或其药学上可接受的盐，其中X^{6a}是C-R^{6a}；并且R^{6a}是H。

[0162] 在一些实施方案中，本发明涉及式(I-A)化合物或其药学上可接受的盐，其中R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H或C_1-C_6烷基。在其他实施方案中，R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基或C_3-C_6环烷基。在其他实施方案中，R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H或CH_3。在其他实施方案中，R^{4b1}

和R^{4b2}各自独立地是H、CH_3、CH_2CH_3或环丙基。在其他实施方案中,R^{4b1}是C_1-C_6烷基,并且R^{4b2}是H。在其他实施方案中,R^{4b1}是H,并且R^{4b2}是C_1-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{4b1}是CH_3,并且R^{4b2}是H。在其他实施方案中,R^{4b1}是H,并且R^{4b2}是CH_3。

[0163] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A)化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在其他实施方案中,R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在其他实施方案中,R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、CH_3或CF_3。在其他实施方案中,R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、$C(CH_3)_3$、CHF_2、CF_2CH_3、CH_2CF_3或CF_3。在其他实施方案中,R^{5b1}是C_1-C_6烷基,并且R^{5b2}是C_1-C_6卤代烷基。在其他实施方案中,R^{5b1}是C_1-C_6卤代烷基,并且R^{5b2}是C_1-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{5b1}是CH_3,并且R^{5b2}是CF_3。在其他实施方案中,R^{5b1}是CF_3,并且R^{5b2}是CH_3。

[0164] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A)化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基。在其他实施方案中,R^{2c}是OH、卤基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基或-L^1-L^2-(C_3-C_6环烷基),其中所述环烷基任选地被1-2个卤基取代。在其他实施方案中,R^{2c}是H。在其他实施方案中,R^{2c}是C_1-C_6烷氧基。在其他实施方案中,R^{2c}是C_1-C_6卤代烷氧基。在其他实施方案中,R^{2c}是-L^1-L^2-(C_3-C_6环烷基),其中所述环烷基任选地被1-2个卤基取代。在其他实施方案中,R^{2c}是OH、OCH_3、OCD_3、OCH_2CH_3或$OCHF_2$。在其他实施方案中,R^{2c}是H、F、CH_3、CH=CH_2、OH、OCH_3、OCD_3、OCH_2CH_3、OCH$(CH_3)_2$、$OCHF_2$、  或。在其他实施方案中,R^{2c}是OH。在其他实施方案中,R^{2c}是OCH_3。在其他实施方案中,R^{2c}是OCD_3。在其他实施方案中,R^{2c}是OCH_2CH_3。在其他实施方案中,R^{2c}是$OCHF_2$。

[0165] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{3c}是N。在其他实施方案中,X^{3c}是C-R^{3c}。在其他实施方案中,R^{3c}是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在其他实施方案中,R^{3c}是H、CH_3、CH_2CH_3、CHF_2、CF_3、F或Cl。在一些实施方案中,X^{3c}是N、C-H、C-CH_3、C-CH_2CH_3、C-CHF_2、C-CF_3、C-F或C-Cl。

[0166] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{3c}是C-R^{3c};并且R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{3c}是卤基。在其他实施方案中,R^{3c}是C_1-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{3c}是H、F、Cl或CH_3。在其他实施方案中,R^{3c}是H。在其他实施方案中,R^{3c}是F。在其他实施方案中,R^{3c}是Cl。在其他实施方案中,R^{3c}是CH_3。

[0167] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4c}是N。在其他实施方案中,X^{4c}是C-R^{4c}。在其他实施方案中,R^{4c}是H、卤基或C_1-C_6卤代烷基。在其他实施方案中,R^{4c}是H、CHF_2、CF_3或F。在一些实施方案中,X^{4c}是N、C-H、C-CHF_2、C-CF_3或C-F。

[0168] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4c}是C-R^{4c};并且R^{4c}是卤基。在其他实施方案中,R^{4c}是F。

[0169] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{5c}是N。在其他实施方案中,X^{5c}是C-R^{5c}。在其他实施方案中,R^{5c}是H或卤基。在其他实施方案中,R^{5c}是H、D或Cl。在一些实施方案中,X^{5c}是N、C-H、C-D或C-Cl。

[0170] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{5c}是

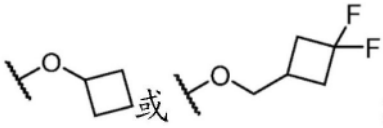
C-R^{5c};并且R^{5c}是H。

[0171] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{6c}是N。在其他实施方案中,X^{6c}是C-R^{6c}。在其他实施方案中,R^{6c}是H或卤基。在其他实施方案中,R^{6c}是H或F。在一些实施方案中,X^{6c}是N、C-H或C-F。

[0172] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A)化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{6c}是H。

[0173] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{2a}是N、C-H、C-D、C-(C_1-C_6烷基)或C-卤基;X^{4a}是N、N^+-O^-、C-H或C-卤基;X^{5a}是N、C-H、C-D、C-(C_1-C_6烷基)或C-卤基;X^{6a}是N、C-H、C-D、C-(C_1-C_6烷基)或C-卤基;每个R是H或CH_3;R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基或C_3-C_6环烷基;R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;R^{2c}是OH、卤基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基或-L^1-L^2-(C_3-C_6环烷基),其中所述环烷基任选地被1-2个卤基取代;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是H、卤基或C_1-C_6卤代烷基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H或卤基;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H或卤基。

[0174] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H或C_1-C_6烷基;R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

[0175] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{2a}是N、C-H、C-D、C-CH_3或C-F;X^{4a}是N、N^+-O^-、C-H或C-F;X^{5a}是N、C-H、C-D、C-CH_3或C-F;X^{6a}是N、C-H、C-D、C-CH_3或C-F;每个R是H或CH_3;R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H、CH_3、CH_2CH_3或环丙基;R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、$C(CH_3)_3$、CHF_2、CF_2CH_3、CH_2CF_3或CF_3;R^{2c}是H、F、CH_3、CH$_2$、OH、OCH_3、OCD_3、OCH_2CH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCHF_2$、  或;X^{3c}是N、C-H、C-CH_3、C-CH_2CH_3、C-CHF_2、C-CF_3、C-F或C-Cl;X^{4c}是N、C-H、C-CHF_2、C-CF_3或C-F;X^{5c}是N、C-H、C-D或C-Cl;并且X^{6c}是N、C-H或C-F。

[0176] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H或CH_3;R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、CH_3或CF_3;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

[0177] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{4b1}是C_1-C_6烷基;R^{4b2}是H;R^{5b1}是C_1-C_6烷基;R^{5b2}是C_1-C_6卤代烷基;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

[0178] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是

N;每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{4b1}是H;R^{4b2}是C_1-C_6烷基;R^{5b1}是C_1-C_6烷基;R^{5b2}是C_1-C_6卤代烷基;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

[0179] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{4b1}是C_1-C_6烷基;R^{4b2}是H;R^{5b1}是C_1-C_6卤代烷基;R^{5b2}是C_1-C_6烷基;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

[0180] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{5b1}是C_1-C_6卤代烷基;R^{5b2}是C_1-C_6烷基;R^{4b1}是H;R^{4b2}是C_1-C_6烷基;R^{2c}是C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

[0181] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{5b1}是CH_3;R^{5b2}是CF_3;R^{4b1}是CH_3;R^{4b2}是H;R^{2c}是C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

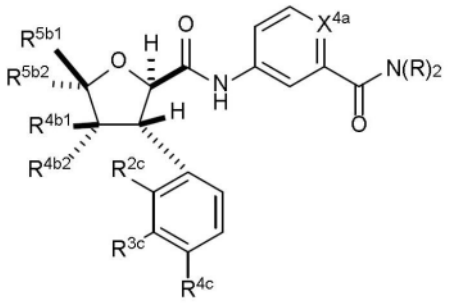
[0182] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{5b1}是CH_3;R^{5b2}是CF_3;R^{4b1}是H;R^{4b2}是CH_3;R^{2c}是C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

[0183] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{5b1}是CF_3;R^{5b2}是CH_3;R^{4b1}是CH_3;R^{4b2}是H;R^{2c}是C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

[0184] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{5b1}是CF_3;R^{5b2}是CH_3;R^{4b1}是H,并且R^{4b2}是CH_3;R^{2c}是C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

[0185] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A)化合物(包括其任何前述实施方案),即,呈非盐形式的化合物。

[0186] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A-1)化合物

[0187] 

I-A-1 ,

[0188] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0189] X^{4a}是N、N^{+}-O^{-}或C-R^{4a};

[0190] 每个R独立地是H或C_1-C_6烷基;

[0191] R^{4a}是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;

[0192] R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;

[0193] R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;

[0194] R^{2c}是H、OH、卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;

[0195] R^{3c}是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;并且

[0196] R^{4c}是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

[0197] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N。在其他实施方案中,X^{4a}是N^{+}-O^{-}。在其他实施方案中,X^{4a}是C-R^{4a}。在其他实施方案中,X^{4a}是C-F。

[0198] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R是H。在其他实施方案中,每个R独立地是H或CH_3。在其他实施方案中,$N(R)_2$是$NHCH_3$。

[0199] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{4a}是卤基。

[0200] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H或C_1-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H或CH_3。在其他实施方案中,R^{4b1}是C_1-C_6烷基,并且R^{4b2}是H。在其他实施方案中,R^{4b1}是H,并且R^{4b2}是C_1-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{4b1}是CH_3和R^{4b2}是H。在其他实施方案中,R^{4b1}是H,并且R^{4b2}是CH_3。

[0201] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在其他实施方案中,R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、CH_3或CF_3。在其他实施方案中,R^{5b1}是C_1-C_6烷基,并且R^{5b2}是C_1-C_6卤代烷基。在其他实施方案中,R^{5b1}是C_1-C_6卤代烷基,并且R^{5b2}是C_1-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{5b1}是CH_3并且R^{5b2}是CF_3。在其他实施方案中,R^{5b1}是CF_3并且R^{5b2}是CH_3。

[0202] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基。在其他实施方案中,R^{2c}是C_1-C_6烷氧基。在其他实施方案中,R^{2c}是C_1-C_6卤代烷氧基。在其他实施方案中,R^{2c}是OH、OCH_3、OCD_3、OCH_2CH_3或$OCHF_2$。在其他实施方案中,R^{2c}是OH。在其他实施方案中,R^{2c}是OCH_3。在其他实施方案中,R^{2c}是OCD_3。在其他实施方案中,R^{2c}是OCH_2CH_3。在其他实施方案中,R^{2c}是$OCHF_2$。

[0203] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{3c}是卤基。在其他实施方案中,R^{3c}是C_1-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{3c}是H、F、Cl或CH_3。在其他实施方案中,R^{3c}是H。在其他实施方案中,R^{3c}是F。在其他实施方案中,R^{3c}是Cl。在其他实施方案中,R^{3c}是CH_3。

[0204] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{4c}是卤基。在其他实施方案中,R^{4c}是F。

[0205] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H或C_1-C_6烷基;R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;并且R^{4c}是卤基。

[0206] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H或CH_3;R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、CH_3或CF_3;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;并且R^{4c}是卤基。

[0207] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;R^{4b1}是C_1-C_6烷基;R^{4b2}是H;R^{5b1}是C_1-C_6烷基;R^{5b2}是C_1-C_6卤代烷基;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;并且R^{4c}是卤基。

[0208] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;R^{4b1}是H;R^{4b2}是C_1-C_6烷基;R^{5b1}是C_1-C_6烷基;R^{5b2}是C_1-C_6卤代烷基;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;并且R^{4c}是卤基。

[0209] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;R^{4b1}是C_1-C_6烷基;R^{4b2}是H;R^{5b1}是C_1-C_6卤代烷基;R^{5b2}是C_1-C_6烷基;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;并且R^{4c}是卤基。

[0210] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;R^{4b1}是H;R^{4b2}是C_1-C_6烷基;R^{5b1}是C_1-C_6卤代烷基;R^{5b2}是C_1-C_6烷基;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;并且R^{4c}是卤基。

[0211] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;R^{4b1}是CH_3;R^{4b2}是H;R^{5b1}是CH_3;R^{5b2}是CF_3;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;并且R^{4c}是卤基。

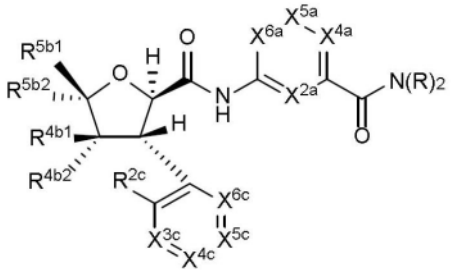
[0212] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;R^{4b1}是H;R^{4b2}是CH_3;R^{5b1}是CH_3;R^{5b2}是CF_3;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;并且R^{4c}是卤基。

[0213] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;R^{4b1}是CH_3;R^{4b2}是H;R^{5b1}是CF_3;R^{5b2}是CH_3;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;并且R^{4c}是卤基。

[0214] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;R^{4b1}是H,并且R^{4b2}是CH_3;R^{5b1}是CF_3;R^{5b2}是CH_3;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;并且R^{4c}是卤基。

[0215] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-A-1)化合物(包括其任何前述实施方案),即,呈非盐形式的化合物。

[0216] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B)化合物

[0217] 

I-B ,

[0218] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0219] X^{2a}是N、N^{+}-O^{-}或C-R^{2a};

[0220] X^{4a}是N、N^{+}-O^{-}或C-R^{4a};

[0221] X^{5a}是N、N^{+}-O^{-}或C-R^{5a};

[0222] X^{6a}是N、N^{+}-O^{-}或C-R^{6a};

[0223] 每个R独立地是H或C_1-C_6烷基;

[0224] R^{2a}、R^{4a}、R^{5a}和R^{6a}各自独立地是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;

[0225] R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基或C_1-C_6卤代烷基;

[0226] R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基或C_1-C_6卤代烷基;

[0227] X^{3c}是N或C-R^{3c};

[0228] X^{4c}是N或C-R^{4c};

[0229] X^{5c}是N或C-R^{5c};

[0230] X^{6c}是N或C-R^{6c};

[0231] R^{2c}是H、OH、卤基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基或-L^1-L^2-(C_3-C_6环烷基),其中所述环烷基任选地被1-2个卤基取代;

[0232] L^1是键或O;

[0233] L^2是键或C_1-C_6亚烷基;

[0234] R^{3c}是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;

[0235] R^{4c}是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;

[0236] R^{5c}是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;并且

[0237] R^{6c}是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;

[0238] 限制条件是X^{2a}、X^{4a}、X^{5a}和X^{6a}中不超过两个是N或N^{+}-O^{-};并且

[0239] 限制条件是X^{3c}、X^{4c}、X^{5c}和X^{6c}中不多于一个是N。

[0240] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{2a}是C-R^{2a};X^{5a}是C-R^{5a};X^{6a}是C-R^{6a};R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;X^{3c}是C-R^{3c};X^{4c}是C-R^{4c};X^{5c}是C-R^{5c};X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{2c}是H、OH、卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基。

[0241] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B)化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R是H。在其他实施方案中,每个R独立地是H或CH_3。在其他实施方案中,$N(R)_2$是$NHCH_3$。

[0242] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{2a}是N。在其他实施方案中,X^{2a}是C-R^{2a}。在一些实施方案中,R^{2a}是H、D、卤基或C_1-C_6烷基。在其他实

施方案中,R^{2a}是H、D、F或CH_3。在一些实施方案中,X^{2a}是N、C-H、C-D、C-(C_1-C_6烷基)或C-卤基。在其他实施方案中,X^{2a}是N、C-H、C-D、C-CH_3或C-F。

[0243] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{2a}是C-R^{2a};并且R^{2a}是H。

[0244] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N。在其他实施方案中,X^{4a}是N^+-O^-。在其他实施方案中,X^{4a}是C-R^{4a}。在一些实施方案中,R^{4a}是卤基。在其他实施方案中,R^{4a}是H或卤基。在其他实施方案中,R^{4a}是H或F。在其他实施方案中,X^{4a}是C-F。在一些实施方案中,X^{4a}是N、N^+-O^-、C-H或C-卤基。在其他实施方案中,X^{4a}是N、N^+-O^-、C-H或C-F。

[0245] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是C-R^{4a};并且R^{4a}是卤基。

[0246] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{5a}是N。在其他实施方案中,X^{5a}是C-R^{5a}。在一些实施方案中,R^{5a}是H、D、卤基或C_1-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{5a}是H、D、F或CH_3。在一些实施方案中,X^{5a}是N、C-H、C-D、C-(C_1-C_6烷基)或C-卤基。在其他实施方案中,X^{5a}是N、C-H、C-D、C-CH_3或C-F。

[0247] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{5a}是C-R^{5a};并且R^{5a}是H。

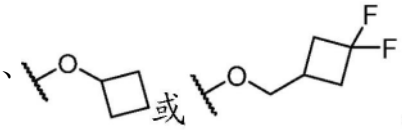
[0248] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{6a}是N。在其他实施方案中,X^{6a}是C-R^{6a}。在一些实施方案中,R^{6a}是H、D、卤基或C_1-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{6a}是H、D、F或CH_3。在一些实施方案中,X^{6a}是N、C-H、C-D、C-(C_1-C_6烷基)或C-卤基。在其他实施方案中,X^{6a}是N、C-H、C-D、C-CH_3或C-F。

[0249] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{6a}是C-R^{6a};并且R^{6a}是H。

[0250] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B)化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H或C_1-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基或C_3-C_6环烷基。在其他实施方案中,R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H或CH_3。在其他实施方案中,R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H、CH_3、CH_2CH_3或环丙基。在其他实施方案中,R^{4b1}是C_1-C_6烷基,并且R^{4b2}是H。在其他实施方案中,R^{4b1}是H,并且R^{4b2}是C_1-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{4b1}是CH_3和R^{4b2}是H。在其他实施方案中,R^{4b1}是H,并且R^{4b2}是CH_3。

[0251] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B)化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在其他实施方案中,R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在其他实施方案中,R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、CH_3或CF_3。在其他实施方案中,R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、$C(CH_3)_3$、CHF_2、CF_2CH_3、CH_2CF_3或CF_3。在其他实施方案中,R^{5b1}是C_1-C_6烷基,并且R^{5b2}是C_1-C_6卤代烷基。在其他实施方案中,R^{5b1}是C_1-C_6卤代烷基,并且R^{5b2}是C_1-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{5b1}是CH_3并且R^{5b2}是CF_3。在其他实施方案中,R^{5b1}是CF_3并且R^{5b2}是CH_3。

[0252] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B)化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基。在其他实施方案中,R^{2c}是OH、卤基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基或-L^1-L^2-(C_3-C_6环烷基),其中所述环烷

基任选地被1-2个卤基取代。在其他实施方案中，R^{2c}是H。在其他实施方案中，R^{2c}是C_1-C_6烷氧基。在其他实施方案中，R^{2c}是C_1-C_6卤代烷氧基。在其他实施方案中，R^{2c}是-L^1-L^2-(C_3-C_6环烷基)，其中所述环烷基任选地被1-2个卤基取代。在其他实施方案中，R^{2c}是OH、OCH_3、OCD_3、OCH_2CH_3或$OCHF_2$。在其他实施方案中，R^{2c}是H、F、CH_3、CH＝CH_2、OH、OCH_3、OCD_3、OCH_2CH_3、OCH$(CH_3)_2$、$OCHF_2$、  或。在其他实施方案中，R^{2c}是OH。在其他实施方案中，R^{2c}是OCH_3。在其他实施方案中，R^{2c}是OCD_3。在其他实施方案中，R^{2c}是OCH_2CH_3。在其他实施方案中，R^{2c}是$OCHF_2$。

[0253] 在一些实施方案中，本发明涉及式(I-B)化合物或其药学上可接受的盐，其中X^{3c}是N。在其他实施方案中，X^{3c}是C-R^{3c}。在其他实施方案中，R^{3c}是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在其他实施方案中，R^{3c}是H、CH_3、CH_2CH_3、CHF_2、CF_3、F或Cl。在一些实施方案中，X^{3c}是N、C-H、C-CH_3、C-CH_2CH_3、C-CHF_2、C-CF_3、C-F或C-Cl。

[0254] 在一些实施方案中，本发明涉及式(I-B)化合物或其药学上可接受的盐，其中X^{3c}是C-R^{3c}；并且R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基。在其他实施方案中，R^{3c}是卤基。在其他实施方案中，R^{3c}是C_1-C_6烷基。在其他实施方案中，R^{3c}是H、F、Cl或CH_3。在其他实施方案中，R^{3c}是H。在其他实施方案中，R^{3c}是F。在其他实施方案中，R^{3c}是Cl。在其他实施方案中，R^{3c}是CH_3。

[0255] 在一些实施方案中，本发明涉及式(I-B)化合物或其药学上可接受的盐，其中X^{4c}是N。在其他实施方案中，X^{4c}是C-R^{4c}。在其他实施方案中，R^{4c}是H、卤基或C_1-C_6卤代烷基。在其他实施方案中，R^{4c}是H、CHF_2、CF_3或F。在一些实施方案中，X^{4c}是N、C-H、C-CHF_2、C-CF_3或C-F。

[0256] 在一些实施方案中，本发明涉及式(I-B)化合物或其药学上可接受的盐，其中X^{4c}是C-R^{4c}；并且R^{4c}是卤基。在其他实施方案中，R^{4c}是F。

[0257] 在一些实施方案中，本发明涉及式(I-B)化合物或其药学上可接受的盐，其中X^{5c}是N。在其他实施方案中，X^{5c}是C-R^{5c}。在其他实施方案中，R^{5c}是H或卤基。在其他实施方案中，R^{5c}是H、D或Cl。在一些实施方案中，X^{5c}是N、C-H、C-D或C-Cl。

[0258] 在一些实施方案中，本发明涉及式(I-B)化合物或其药学上可接受的盐，其中X^{5c}是C-R^{5c}；并且R^{5c}是H。

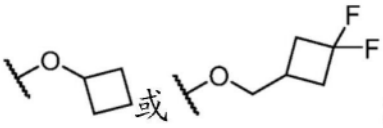
[0259] 在一些实施方案中，本发明涉及式(I-B)化合物或其药学上可接受的盐，其中X^{6c}是N。在其他实施方案中，X^{6c}是C-R^{6c}。在其他实施方案中，R^{6c}是H或卤基。在其他实施方案中，R^{6c}是H或F。在一些实施方案中，X^{6c}是N、C-H或C-F。

[0260] 在一些实施方案中，本发明涉及式(IB)化合物或其药学上可接受的盐，其中R^{6c}是H。

[0261] 在一些实施方案中，本发明涉及式(I-B)化合物或其药学上可接受的盐，其中X^{2a}是N、C-H、C-D、C-(C_1-C_6烷基)或C-卤基；X^{4a}是N、N^+-O^-、C-H或C-卤基；X^{5a}是N、C-H、C-D、C-(C_1-C_6烷基)或C-卤基；X^{6a}是N、C-H、C-D、C-(C_1-C_6烷基)或C-卤基；每个R是H或CH_3；R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基或C_3-C_6环烷基；R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基；R^{2c}是OH、卤基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基或-L^1-L^2-(C_3-C_6环烷基)，其中所述环烷基任选地被1-2个卤基取代；X^{3c}是C-R^{3c}；R^{3c}是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基；X^{4c}是C-R^{4c}；R^{4c}是H、卤基或C_1-C_6卤代烷基；X^{5c}是C-R^{5c}；R^{5c}是H或卤基；

X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H或卤基。

[0262] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H或C_1-C_6烷基;R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

[0263] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{2a}是N、C-H、C-D、C-CH_3或C-F;X^{4a}是N、N^+-O^-、C-H或C-F;X^{5a}是N、C-H、C-D、C-CH_3或C-F;X^{6a}是N、C-H、C-D、C-CH_3或C-F;每个R是H或CH_3;R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H、CH_3、CH_2CH_3或环丙基;R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、$C(CH_3)_3$、CHF_2、CF_2CH_3、CH_2CF_3或CF_3;R^{2c}是H、F、CH_3、CH$_2$、OH、OCH_3、OCD_3、OCH_2CH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCHF_2$、  或;X^{3c}是N、C-H、C-CH_3、C-CH_2CH_3、C-CHF_2、C-CF_3、C-F或C-Cl;X^{4c}是N、C-H、C-CHF_2、C-CF_3或C-F;X^{5c}是N、C-H、C-D或C-Cl;并且X^{6c}是N、C-H或C-F。

[0264] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H或CH_3;R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、CH_3或CF_3;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

[0265] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{4b1}是C_1-C_6烷基;R^{4b2}是H;R^{5b1}是C_1-C_6烷基;R^{5b2}是C_1-C_6卤代烷基;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

[0266] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{4b1}是H;R^{4b2}是C_1-C_6烷基;R^{5b1}是C_1-C_6烷基;R^{5b2}是C_1-C_6卤代烷基;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

[0267] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{4b1}是C_1-C_6烷基;R^{4b2}是H;R^{5b1}是C_1-C_6卤代烷基;R^{5b2}是C_1-C_6烷基;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

[0268] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{5b1}是C_1-C_6卤代烷基;R^{5b2}是C_1-C_6烷基;R^{4b1}是H;R^{4b2}是C_1-C_6烷基;R^{2c}是C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

[0269] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{5b1}是CH_3;R^{5b2}是CF_3;R^{4b1}是CH_3;R^{4b2}是H;R^{2c}是C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

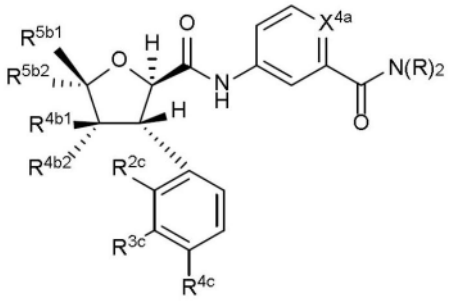
[0270] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{5b1}是CH_3;R^{5b2}是CF_3;R^{4b1}是H;R^{4b2}是CH_3;R^{2c}是C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

[0271] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{5b1}是CF_3;R^{5b2}是CH_3;R^{4b1}是CH_3;R^{4b2}是H;R^{2c}是C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

[0272] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{5b1}是CF_3;R^{5b2}是CH_3;R^{4b1}是H,并且R^{4b2}是CH_3;R^{2c}是C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

[0273] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B)化合物(包括其任何前述实施方案),即,呈非盐形式的化合物。

[0274] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B-1)化合物

[0275] 

I-B-1 ,

[0276] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0277] X^{4a}是N、N^+-O^-或C-R^{4a};

[0278] 每个R独立地是H或C_1-C_6烷基;

[0279] R^{4a}是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;

[0280] R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;

[0281] R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;

[0282] R^{2c}是H、OH、卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;

[0283] R^{3c}是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;并且

[0284] R^{4c}是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

[0285] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N。在其他实施方案中,X^{4a}是N^+-O^-。在其他实施方案中,X^{4a}是C-R^{4a}。在一些实施方案中,R^{4a}是卤基。在其他实施方案中,X^{4a}是C-F。

[0286] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R是H。在其他实施方案中,每个R独立地是H或CH_3。在其他实施方案中,$N(R)_2$是$NHCH_3$。

[0287] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{4a}是卤基。

[0288] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H或C_1-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H或CH_3。在其他实施方案中,R^{4b1}是C_1-C_6烷基,并且R^{4b2}是H。在其他实施方案中,R^{4b1}是H,并且R^{4b2}是C_1-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{4b1}是CH_3,并且R^{4b2}是H。在其他实施方案中,R^{4b1}是H,并且R^{4b2}是CH_3。

[0289] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在其他实施方案中,R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、CH_3或CF_3。在其他实施方案中,R^{5b1}是C_1-C_6烷基,并且R^{5b2}是C_1-C_6卤代烷基。在其他实施方案中,R^{5b1}是C_1-C_6卤代烷基,并且R^{5b2}是C_1-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{5b1}是CH_3,并且R^{5b2}是CF_3。在其他实施方案中,R^{5b1}是CF_3,并且R^{5b2}是CH_3。

[0290] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基。在其他实施方案中,R^{2c}是C_1-C_6烷氧基。在其他实施方案中,R^{2c}是C_1-C_6卤代烷氧基。在其他实施方案中,R^{2c}是OH、OCH_3、OCD_3、OCH_2CH_3或$OCHF_2$。在其他实施方案中,R^{2c}是OH。在其他实施方案中,R^{2c}是OCH_3。在其他实施方案中,R^{2c}是OCD_3。在其他实施方案中,R^{2c}是OCH_2CH_3。在其他实施方案中,R^{2c}是$OCHF_2$。

[0291] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{3c}是卤基。在其他实施方案中,R^{3c}是C_1-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{3c}是H、F、Cl或CH_3。在其他实施方案中,R^{3c}是H。在其他实施方案中,R^{3c}是F。在其他实施方案中,R^{3c}是Cl。在其他实施方案中,R^{3c}是CH_3。

[0292] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{4c}是卤基。在其他实施方案中,R^{4c}是F。

[0293] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H或C_1-C_6烷基;R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;并且R^{4c}是卤基。

[0294] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H或CH_3;R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、CH_3或CF_3;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;并且R^{4c}是卤基。

[0295] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;R^{4b1}是C_1-C_6烷基;R^{4b2}是H;R^{5b1}是C_1-C_6烷基;R^{5b2}是C_1-C_6卤代烷基;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;并且R^{4c}是卤基。

[0296] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;R^{4b1}是H;R^{4b2}是C_1-C_6烷基;R^{5b1}是C_1-C_6烷基;R^{5b2}是C_1-C_6卤代烷基;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;并且R^{4c}是卤基。

[0297] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}

是N;每个R是H;R^{4b1}是C_1-C_6烷基;R^{4b2}是H;R^{5b1}是C_1-C_6卤代烷基;R^{5b2}是C_1-C_6烷基;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;并且R^{4c}是卤基。

[0298] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;R^{4b1}是H;R^{4b2}是C_1-C_6烷基;R^{5b1}是C_1-C_6卤代烷基;R^{5b2}是C_1-C_6烷基;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;并且R^{4c}是卤基。

[0299] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;R^{4b1}是CH_3;R^{4b2}是H;R^{5b1}是CH_3;R^{5b2}是CF_3;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;并且R^{4c}是卤基。

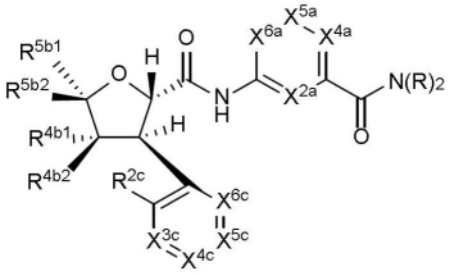
[0300] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;R^{4b1}是H;R^{4b2}是CH_3;R^{5b1}是CH_3;R^{5b2}是CF_3;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;并且R^{4c}是卤基。

[0301] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;R^{4b1}是CH_3;R^{4b2}是H;R^{5b1}是CF_3;R^{5b2}是CH_3;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;并且R^{4c}是卤基。

[0302] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;R^{4b1}是H,并且R^{4b2}是CH_3;R^{5b1}是CF_3;R^{5b2}是CH_3;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;并且R^{4c}是卤基。

[0303] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-B-1)化合物(包括其任何前述实施方案),即,呈非盐形式的化合物。

[0304] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C)化合物

[0305] 

I-C ,

[0306] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0307] X^{2a}是N、N^+-O^-或C-R^{2a};

[0308] X^{4a}是N、N^+-O^-或C-R^{4a};

[0309] X^{5a}是N、N^+-O^-或C-R^{5a};

[0310] X^{6a}是N、N^+-O^-或C-R^{6a};

[0311] 每个R独立地是H或C_1-C_6烷基;

[0312] R^{2a}、R^{4a}、R^{5a}和R^{6a}各自独立地是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;

[0313] R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基或C_1-C_6卤代烷基;

[0314] R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基或C_1-C_6卤代烷基;

[0315] X^{3c}是N或C-R^{3c};

[0316] X^{4c}是N或C-R^{4c};

[0317] X^{5c}是N或C-R^{5c};

[0318] X^{6c}是N或C-R^{6c};

[0319] R^{2c}是H、OH、卤基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基或-L^1-L^2-(C_3-C_6环烷基),其中所述环烷基任选地被1-2个卤基取代;

[0320] L^1是键或O;

[0321] L^2是键或C_1-C_6亚烷基;

[0322] R^{3c}是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;

[0323] R^{4c}是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;

[0324] R^{5c}是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;并且

[0325] R^{6c}是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;

[0326] 限制条件是X^{2a}、X^{4a}、X^{5a}和X^{6a}中不超过两个是N或N^+-O^-;并且

[0327] 限制条件是X^{3c}、X^{4c}、X^{5c}和X^{6c}中不多于一个是N。

[0328] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{2a}是C-R^{2a};X^{5a}是C-R^{5a};X^{6a}是C-R^{6a};R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;X^{3c}是C-R^{3c};X^{4c}是C-R^{4c};X^{5c}是C-R^{5c};X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{2c}是H、OH、卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基。

[0329] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C)化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R是H。在其他实施方案中,每个R独立地是H或CH_3。在其他实施方案中,$N(R)_2$是$NHCH_3$。

[0330] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{2a}是N。在其他实施方案中,X^{2a}是C-R^{2a}。在一些实施方案中,R^{2a}是H、D、卤基或C_1-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{2a}是H、D、F或CH_3。在一些实施方案中,X^{2a}是N、C-H、C-D、C-(C_1-C_6烷基)或C-卤基。在其他实施方案中,X^{2a}是N、C-H、C-D、C-CH_3或C-F。

[0331] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{2a}是C-R^{2a};并且R^{2a}是H。

[0332] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N。在其他实施方案中,X^{4a}是N^+-O^-。在其他实施方案中,X^{4a}是C-R^{4a}。在一些实施方案中,R^{4a}是卤基。在其他实施方案中,R^{4a}是H或卤基。在其他实施方案中,R^{4a}是H或F。在其他实施方案中,X^{4a}是C-F。在一些实施方案中,X^{4a}是N、N^+-O-、C-H或C-卤基。在其他实施方案中,X^{4a}是N、N^+-O^-、C-H或C-F。

[0333] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是C-R^{4a};并且R^{4a}是卤基。

[0334] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{5a}是N。在其他实施方案中,X^{5a}是C-R^{5a}。在一些实施方案中,R^{5a}是H、D、卤基或C_1-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{5a}是H、D、F或CH_3。在一些实施方案中,X^{5a}是N、C-H、C-D、C-(C_1-C_6烷基)或C-卤基。在其他实施方案中,X^{5a}是N、C-H、C-D、C-CH_3或C-F。

[0335] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{5a}是C-R^{5a};并且R^{5a}是H。

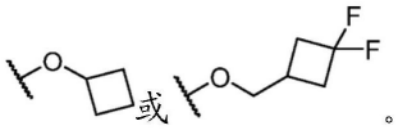
[0336] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{6a}是N。在其他实施方案中,X^{6a}是C-R^{6a}。在一些实施方案中,R^{6a}是H、D、卤基或C_1-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{6a}是H、D、F或CH_3。在一些实施方案中,X^{6a}是N、C-H、C-D、C-(C_1-C_6烷基)或C-卤基。

在其他实施方案中,X^{6a}是N、C-H、C-D、C-CH_3或C-F。

[0337] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{6a}是C-R^{6a};并且R^{6a}是H。

[0338] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C)化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H或C_1-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基或C_3-C_6环烷基。在其他实施方案中,R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H或CH_3。在其他实施方案中,R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H、CH_3、CH_2CH_3或环丙基。在其他实施方案中,R^{4b1}是C_1-C_6烷基,并且R^{4b2}是H。在其他实施方案中,R^{4b1}是H,并且R^{4b2}是C_1-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{4b1}是CH_3,并且R^{4b2}是H。在其他实施方案中,R^{4b1}是H,并且R^{4b2}是CH_3。

[0339] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C)化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在其他实施方案中,R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在其他实施方案中,R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、CH_3或CF_3。在其他实施方案中,R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、$C(CH_3)_3$、CHF_2、CF_2CH_3、CH_2CF_3或CF_3。在其他实施方案中,R^{5b1}是C_1-C_6烷基,并且R^{5b2}是C_1-C_6卤代烷基。在其他实施方案中,R^{5b1}是C_1-C_6卤代烷基,并且R^{5b2}是C_1-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{5b1}是CH_3,并且R^{5b2}是CF_3。在其他实施方案中,R^{5b1}是CF_3,并且R^{5b2}是CH_3。

[0340] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C)化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基。在其他实施方案中,R^{2c}是OH、卤基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基或-L^1-L^2-(C_3-C_6环烷基),其中所述环烷基任选地被1-2个卤基取代。在其他实施方案中,R^{2c}是H。在其他实施方案中,R^{2c}是C_1-C_6烷氧基。在其他实施方案中,R^{2c}是C_1-C_6卤代烷氧基。在其他实施方案中,R^{2c}是-L^1-L^2-(C_3-C_6环烷基),其中所述环烷基任选地被1-2个卤基取代。在其他实施方案中,R^{2c}是OH、OCH_3、OCD_3、OCH_2CH_3或$OCHF_2$。在其他实施方案中,R^{2c}是H、F、CH_3、CH=CH_2、OH、OCH_3、OCD_3、OCH_2CH_3、OCH$(CH_3)_2$、$OCHF_2$、 

在其他实施方案中,R^{2c}是OH。在其他实施方案中,R^{2c}是OCH_3。在其他实施方案中,R^{2c}是OCD_3。在其他实施方案中,R^{2c}是OCH_2CH_3。在其他实施方案中,R^{2c}是$OCHF_2$。

[0341] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{3c}是N。在其他实施方案中,X^{3c}是C-R^{3c}。在其他实施方案中,R^{3c}是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在其他实施方案中,R^{3c}是H、CH_3、CH_2CH_3、CHF_2、CF_3、F或Cl。在一些实施方案中,X^{3c}是N、C-H、C-CH_3、C-CH_2CH_3、C-CHF_2、C-CF_3、C-F或C-Cl。

[0342] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{3c}是C-R^{3c};并且R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{3c}是卤基。在其他实施方案中,R^{3c}是C_1-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{3c}是H、F、Cl或CH_3。在其他实施方案中,R^{3c}是H。在其他实施方案中,R^{3c}是F。在其他实施方案中,R^{3c}是Cl。在其他实施方案中,R^{3c}是CH_3。

[0343] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4c}是N。在其他实施方案中,X^{4c}是C-R^{4c}。在其他实施方案中,R^{4c}是H、卤基或C_1-C_6卤代烷基。在其他实施方案中,R^{4c}是H、CHF_2、CF_3或F。在一些实施方案中,X^{4c}是N、C-H、C-CHF_2、C-CF_3或C-F。

[0344] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4c}是C-R^{4c};并且R^{4c}是卤基。在其他实施方案中,R^{4c}是F。

[0345] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{5c}是N。在其他实施方案中,X^{5c}是C-R^{5c}。在其他实施方案中,R^{5c}是H或卤基。在其他实施方案中,R^{5c}是H、D或Cl。在一些实施方案中,X^{5c}是N、C-H、C-D或C-Cl。

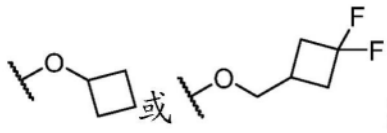
[0346] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{5c}是C-R^{5c};并且R^{5c}是H。

[0347] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{6c}是N。在其他实施方案中,X^{6c}是C-R^{6c}。在其他实施方案中,R^{6c}是H或卤基。在其他实施方案中,R^{6c}是H或F。在一些实施方案中,X^{6c}是N、C-H或C-F。

[0348] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C)化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{6c}是H。

[0349] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{2a}是N、C-H、C-D、C-(C_1-C_6烷基)或C-卤基;X^{4a}是N、N^+-O^-、C-H或C-卤基;X^{5a}是N、C-H、C-D、C-(C_1-C_6烷基)或C-卤基;X^{6a}是N、C-H、C-D、C-(C_1-C_6烷基)或C-卤基;每个R是H或CH_3;R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基或C_3-C_6环烷基;R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;R^{2c}是OH、卤基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基或-L^1-L^2-(C_3-C_6环烷基),其中所述环烷基任选地被1-2个卤基取代;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是H、卤基或C_1-C_6卤代烷基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H或卤基;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H或卤基。

[0350] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H或C_1-C_6烷基;R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

[0351] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{2a}是N、C-H、C-D、C-CH_3或C-F;X^{4a}是N、N^+-O^-、C-H或C-F;X^{5a}是N、C-H、C-D、C-CH_3或C-F;X^{6a}是N、C-H、C-D、C-CH_3或C-F;每个R是H或CH_3;R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H、CH_3、CH_2CH_3或环丙基;R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、$C(CH_3)_3$、CHF_2、CF_2CH_3、CH_2CF_3或CF_3;R^{2c}是H、F、CH_3、CH$_2$、OH、OCH_3、OCD_3、OCH_2CH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCHF_2$、  或;X^{3c}是N、C-H、C-CH_3、C-CH_2CH_3、C-CHF_2、C-CF_3、C-F或C-Cl;X^{4c}是N、C-H、C-CHF_2、C-CF_3或C-F;X^{5c}是N、C-H、C-D或C-Cl;并且X^{6c}是N、C-H或C-F。

[0352] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H或CH_3;R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、CH_3或CF_3;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

[0353] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{4b1}是C_1-C_6烷基;R^{4b2}是H;R^{5b1}是C_1-C_6烷基;R^{5b2}是C_1-C_6卤代烷基;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

[0354] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{4b1}是H;R^{4b2}是C_1-C_6烷基;R^{5b1}是C_1-C_6烷基;R^{5b2}是C_1-C_6卤代烷基;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

[0355] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{4b1}是C_1-C_6烷基;R^{4b2}是H;R^{5b1}是C_1-C_6卤代烷基;R^{5b2}是C_1-C_6烷基;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

[0356] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{5b1}是C_1-C_6卤代烷基;R^{5b2}是C_1-C_6烷基;R^{4b1}是H;R^{4b2}是C_1-C_6烷基;R^{2c}是C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

[0357] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{5b1}是CH_3;R^{5b2}是CF_3;R^{4b1}是CH_3;R^{4b2}是H;R^{2c}是C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

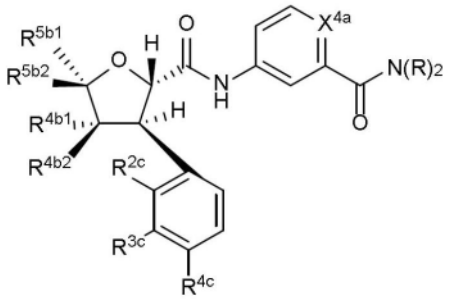
[0358] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{5b1}是CH_3;R^{5b2}是CF_3;R^{4b1}是H;R^{4b2}是CH_3;R^{2c}是C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

[0359] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{5b1}是CF_3;R^{5b2}是CH_3;R^{4b1}是CH_3;R^{4b2}是H;R^{2c}是C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

[0360] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;X^{2a}是C-R^{2a};R^{2a}是H;X^{5a}是C-R^{5a};R^{5a}是H;X^{6a}是C-R^{6a};R^{6a}是H;R^{5b1}是CF_3;R^{5b2}是CH_3;R^{4b1}是H,并且R^{4b2}是CH_3;R^{2c}是C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;X^{3c}是C-R^{3c};R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;X^{4c}是C-R^{4c};R^{4c}是卤基;X^{5c}是C-R^{5c};R^{5c}是H;X^{6c}是C-R^{6c};并且R^{6c}是H。

[0361] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C)化合物(包括其任何前述实施方案),即,呈非盐形式的化合物。

[0362] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C-1)化合物

[0363] 

I-C-1 ,

[0364] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0365] X^{4a}是N、N^{+}-O^{-}或C-R^{4a};

[0366] 每个R独立地是H或C_1-C_6烷基;

[0367] R^{4a}是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;

[0368] R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;

[0369] R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;

[0370] R^{2c}是H、OH、卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;

[0371] R^{3c}是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;并且

[0372] R^{4c}是H、卤基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

[0373] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N。在其他实施方案中,X^{4a}是N^{+}-O^{-}。在其他实施方案中,X^{4a}是C-R^{4a}。在一些实施方案中,R^{4a}是卤基。在其他实施方案中,X^{4a}是C-F。

[0374] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R是H。在其他实施方案中,每个R独立地是H或CH_3。在其他实施方案中,$N(R)_2$是$NHCH_3$。

[0375] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{4a}是卤基。

[0376] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H或C_1-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H或CH_3。在其他实施方案中,R^{4b1}是C_1-C_6烷基,并且R^{4b2}是H。在其他实施方案中,R^{4b1}是H,并且R^{4b2}是C_1-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{4b1}是CH_3,并且R^{4b2}是H。在其他实施方案中,R^{4b1}是H,并且R^{4b2}是CH_3。

[0377] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在其他实施方案中,R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、CH_3或CF_3。在其他实施方案中,R^{5b1}是C_1-C_6烷基,并且R^{5b2}是C_1-C_6卤代烷基。在其他实施方案中,R^{5b1}是C_1-C_6卤代烷基,并且R^{5b2}是C_1-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{5b1}是CH_3,并且R^{5b2}是CF_3。在其他实施方案中,R^{5b1}是CF_3,并且R^{5b2}是CH_3。

[0378] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基。在其他实施方案中,R^{2c}是C_1-C_6烷氧基。在其他实施方案中,R^{2c}是C_1-C_6卤代烷氧基。在其他实施方案中,R^{2c}是OH、OCH_3、OCD_3、OCH_2CH_3或$OCHF_2$。在其他实施方案中,R^{2c}是OH。在其他实施方案中,R^{2c}是OCH_3。在其他实施方案中,R^{2c}是OCD_3。在其他实施方案中,R^{2c}是OCH_2CH_3。在其他实施方案中,R^{2c}是$OCHF_2$。

[0379] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{3c}是卤基。在其他实施方案中,R^{3c}是C_1-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{3c}是H、F、Cl或CH_3。在其他实施方案中,R^{3c}是H。在其他实施方案中,R^{3c}是F。在其他实施方案中,R^{3c}是Cl。在其他实施方案中,R^{3c}是CH_3。

[0380] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{4c}是卤基。在其他实施方案中,R^{4c}是F。

[0381] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H或C_1-C_6烷基;R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;并且R^{4c}是卤基。

[0382] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;R^{4b1}和R^{4b2}各自独立地是H或CH_3;R^{5b1}和R^{5b2}各自独立地是H、CH_3或CF_3;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;并且R^{4c}是卤基。

[0383] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;R^{4b1}是C_1-C_6烷基;R^{4b2}是H;R^{5b1}是C_1-C_6烷基;R^{5b2}是C_1-C_6卤代烷基;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;并且R^{4c}是卤基。

[0384] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;R^{4b1}是H;R^{4b2}是C_1-C_6烷基;R^{5b1}是C_1-C_6烷基;R^{5b2}是C_1-C_6卤代烷基;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;并且R^{4c}是卤基。

[0385] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;R^{4b1}是C_1-C_6烷基;R^{4b2}是H;R^{5b1}是C_1-C_6卤代烷基;R^{5b2}是C_1-C_6烷基;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;并且R^{4c}是卤基。

[0386] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;R^{4b1}是H;R^{4b2}是C_1-C_6烷基;R^{5b1}是C_1-C_6卤代烷基;R^{5b2}是C_1-C_6烷基;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;并且R^{4c}是卤基。

[0387] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;R^{4b1}是CH_3;R^{4b2}是H;R^{5b1}是CH_3;R^{5b2}是CF_3;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;并且R^{4c}是卤基。

[0388] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;R^{4b1}是H;R^{4b2}是CH_3;R^{5b1}是CH_3;R^{5b2}是CF_3;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;并且R^{4c}是卤基。

[0389] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;R^{4b1}是CH_3;R^{4b2}是H;R^{5b1}是CF_3;R^{5b2}是CH_3;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;并且R^{4c}是卤基。

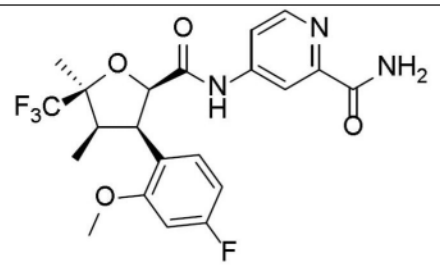
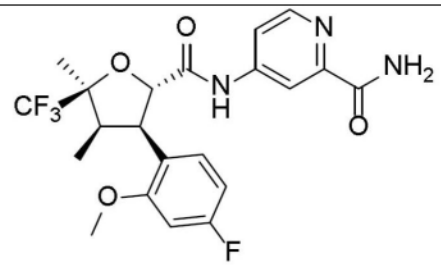
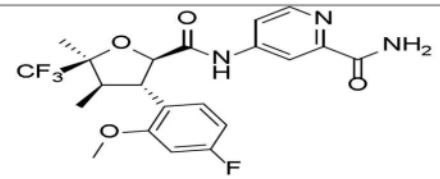
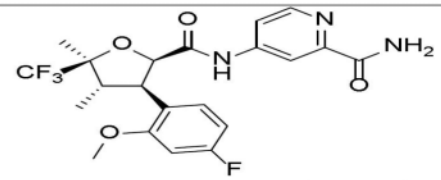
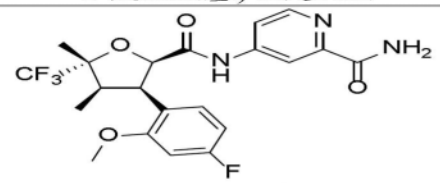
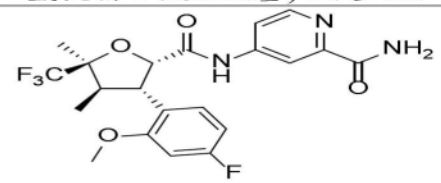
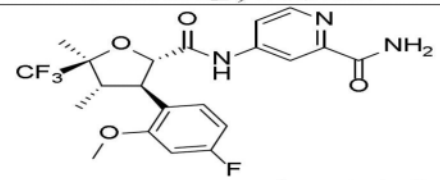
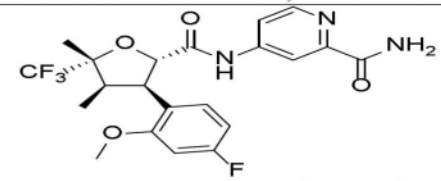
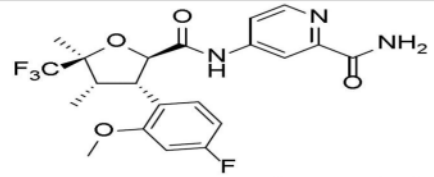
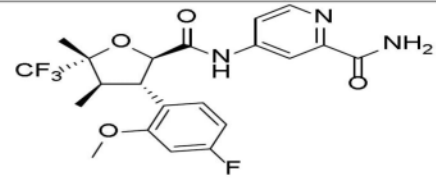
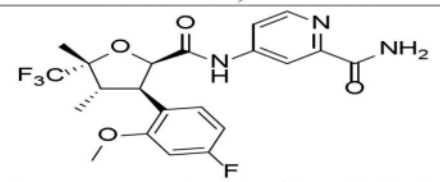
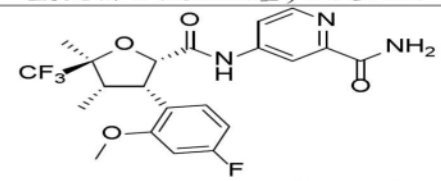
[0390] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C-1)化合物或其药学上可接受的盐,其中X^{4a}是N;每个R是H;R^{4b1}是H,并且R^{4b2}是CH_3;R^{5b1}是CF_3;R^{5b2}是CH_3;R^{2c}是OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基;R^{3c}是H、卤基或C_1-C_6烷基;并且R^{4c}是卤基。

[0391] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I-C-1)化合物(包括其任何前述实施方案),即,呈非盐形式的化合物。

[0392] 在一些实施方案中,本发明涉及选自表A的化合物或其药学上可接受的盐。在其他实施方案中,本发明涉及呈非盐形式的选自表A的化合物。

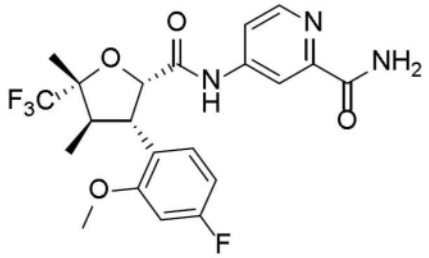
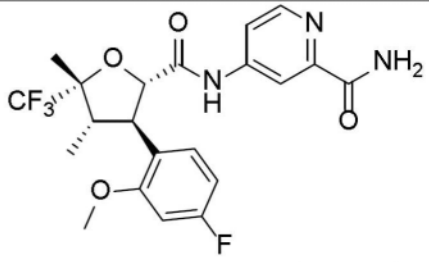
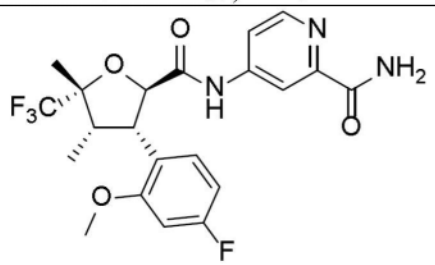
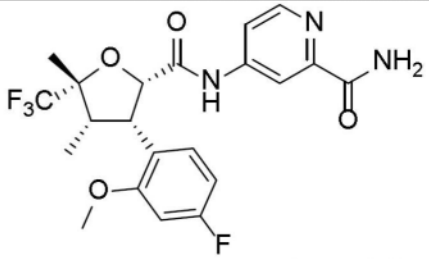
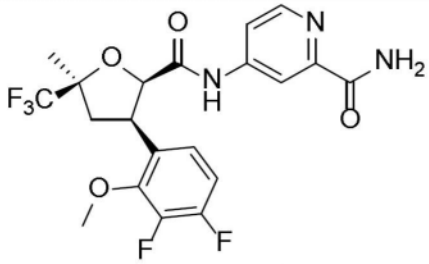
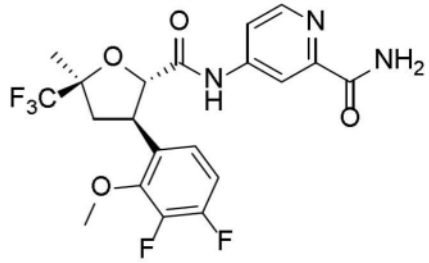
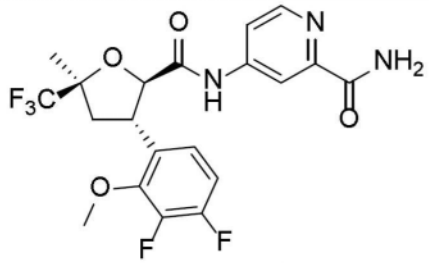
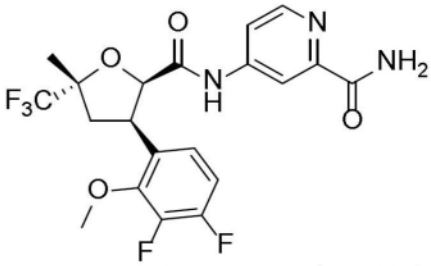
[0393] 表A.化合物结构和名称。

[0394]

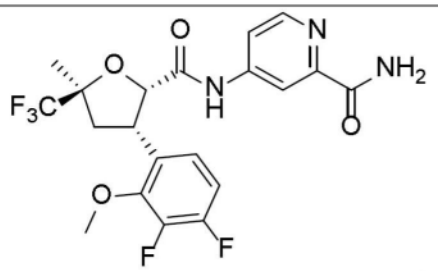
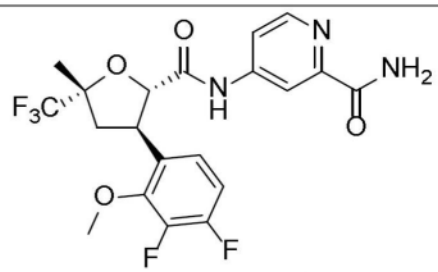
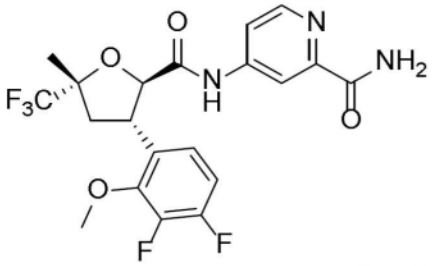
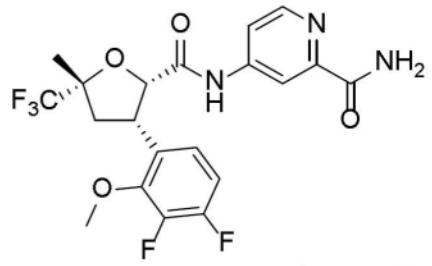
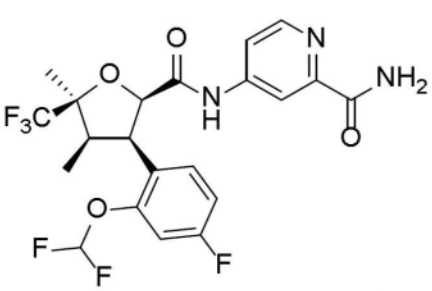
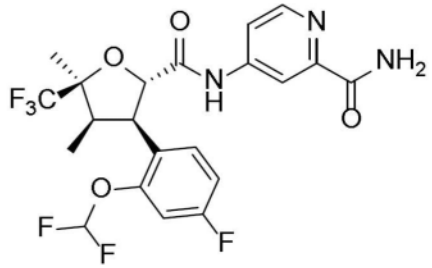
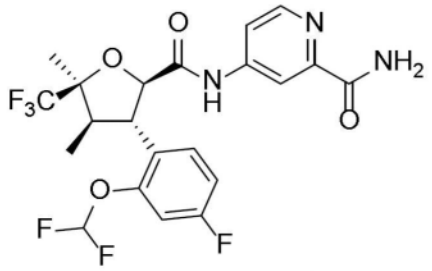
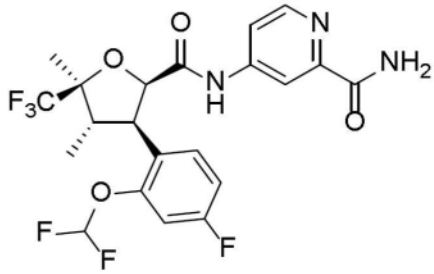
	
4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
	
4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
	
4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
	
4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
	
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
	
4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(4-氟-2-甲氧基苯	4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(4-氟-2-甲氧基

[0395]

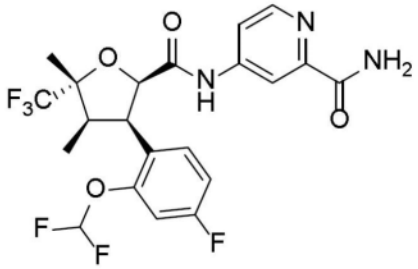
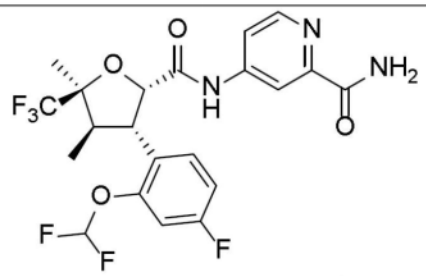
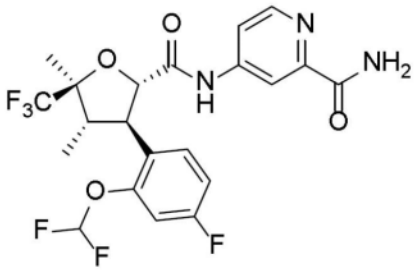
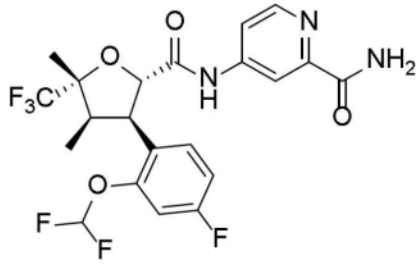
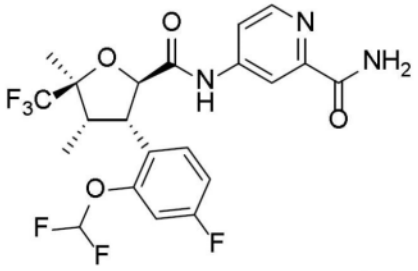
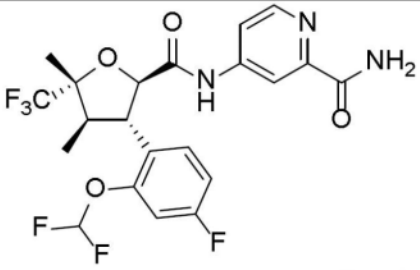
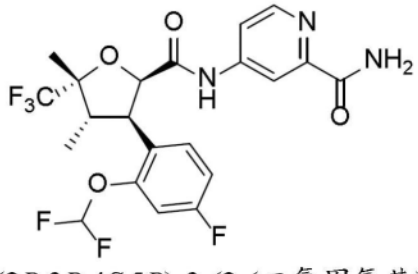
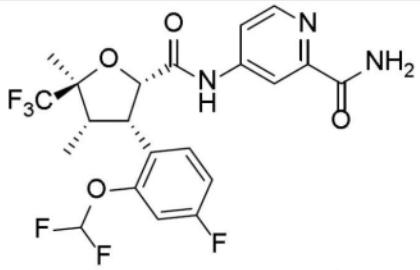
[0396]

基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺

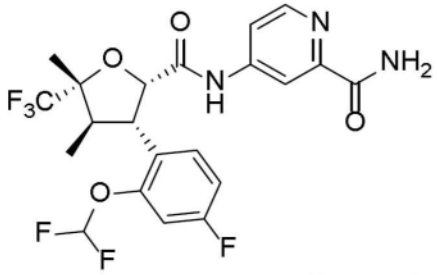
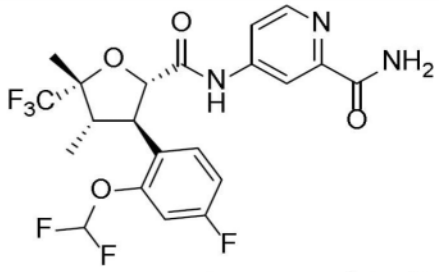
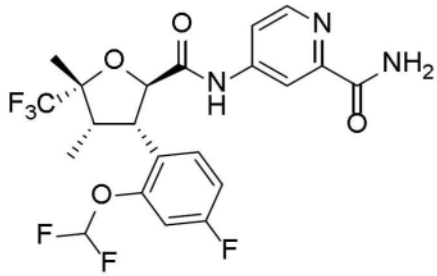
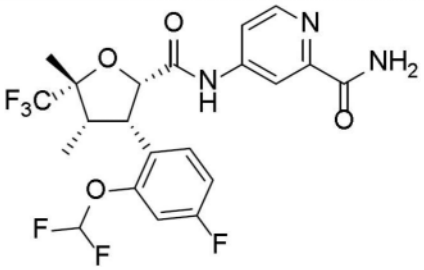
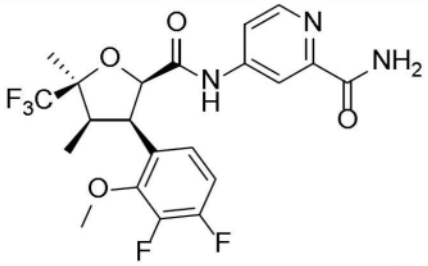
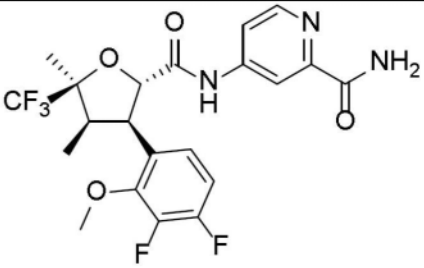
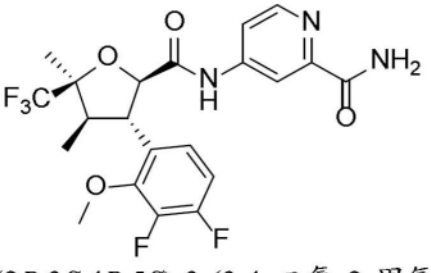
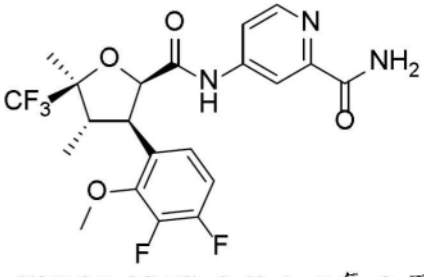
[0397]

 4-((2*S*,3*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺

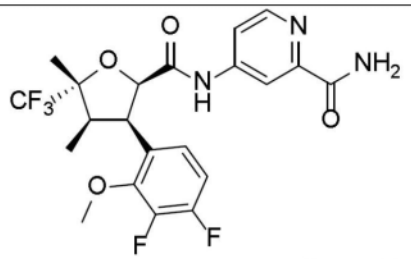
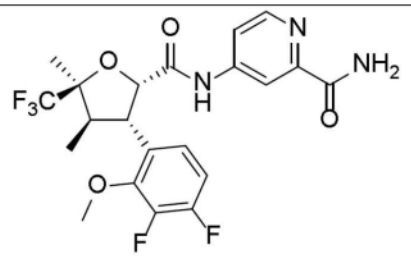
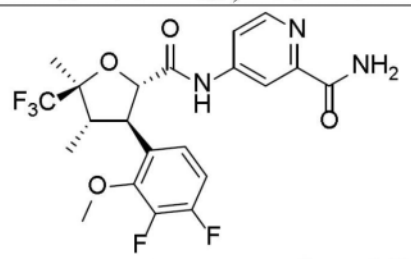
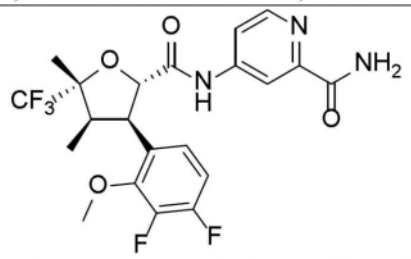
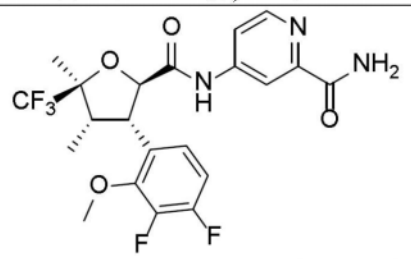
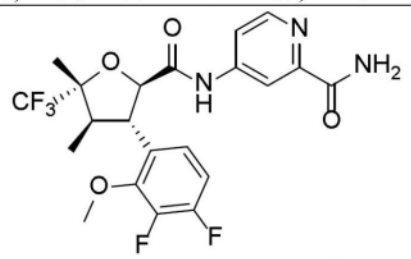
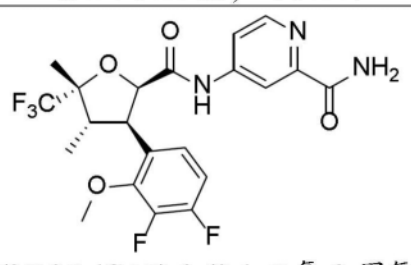
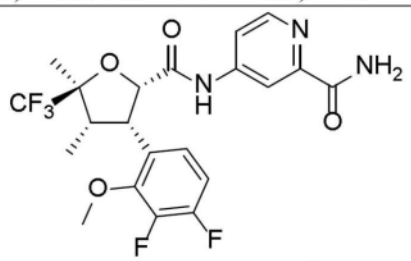
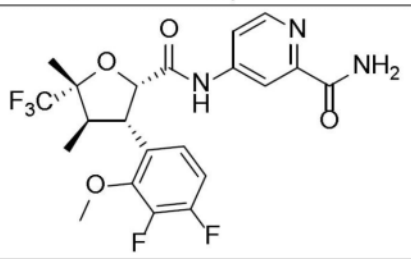
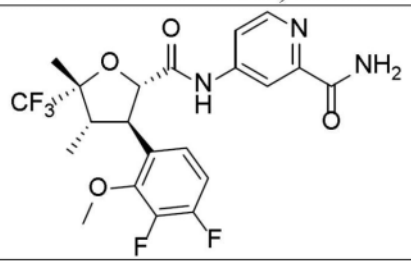
[0398]

 4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2S,3R,4S,5S)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺

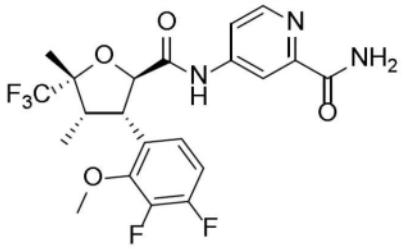
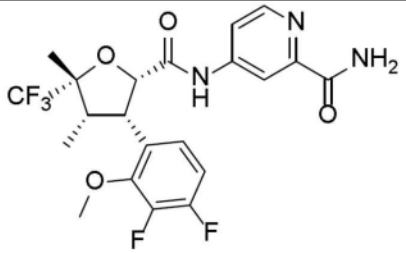
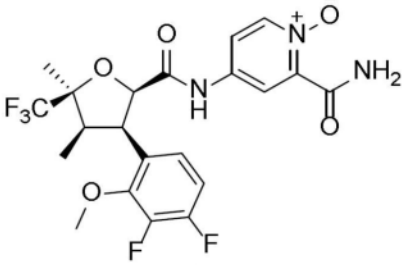
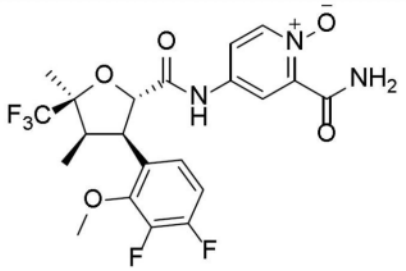
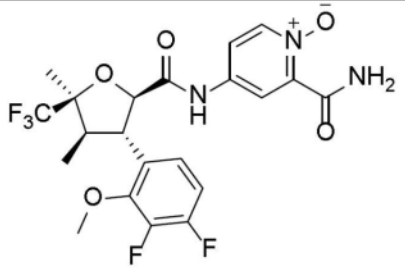
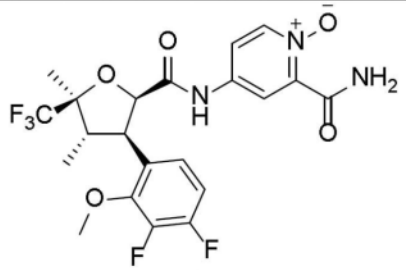
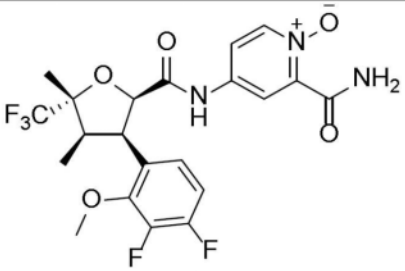
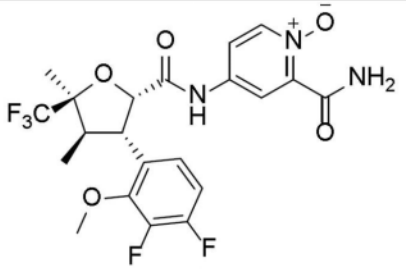
[0399]

 4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺

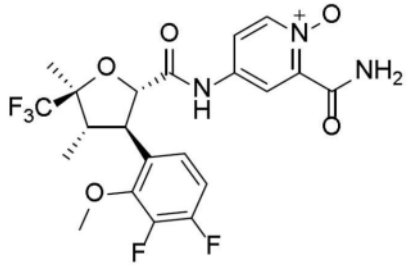
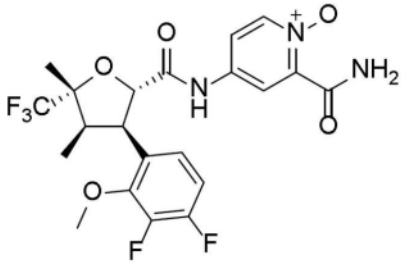
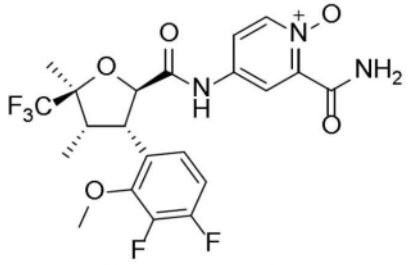
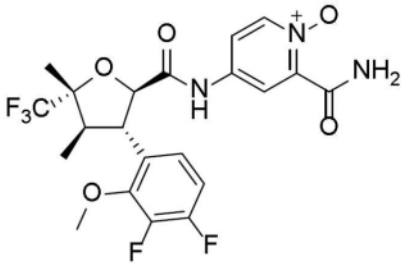
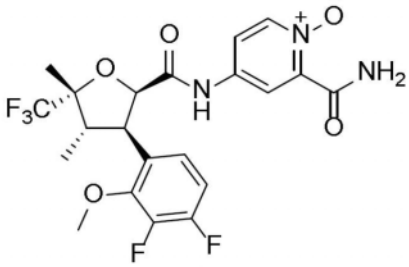
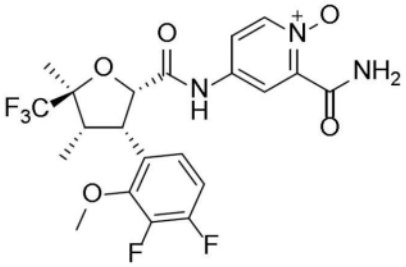
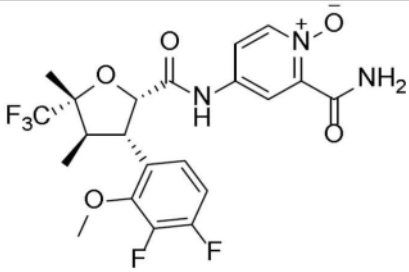
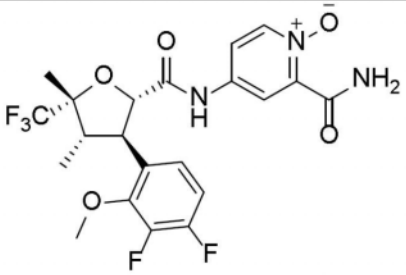
[0400]

 4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
	

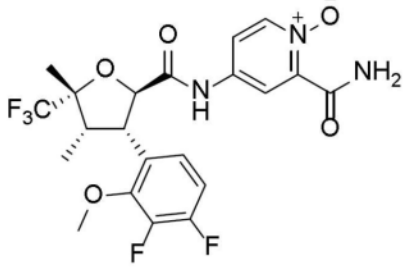
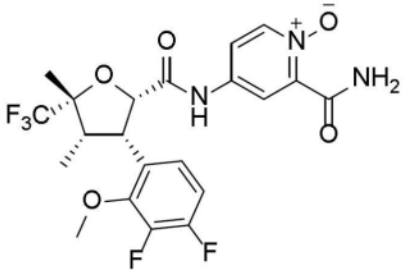
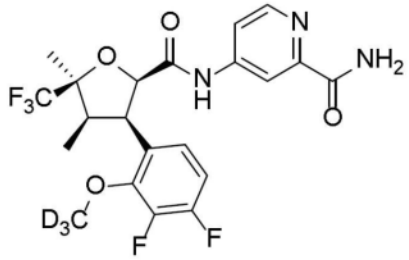
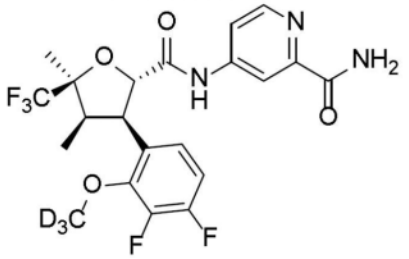
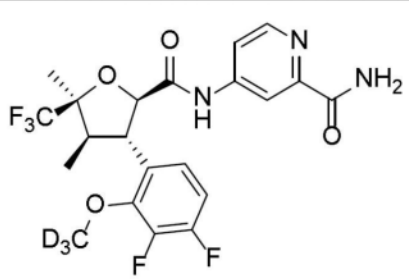
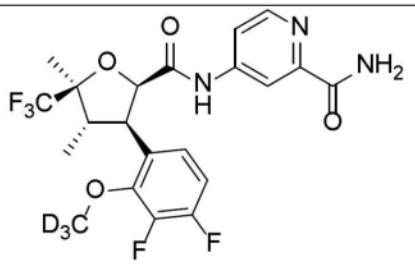
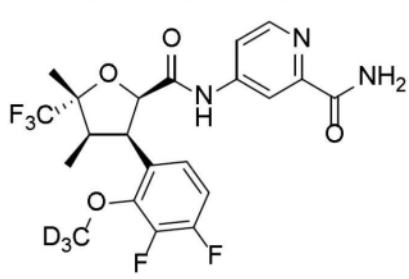
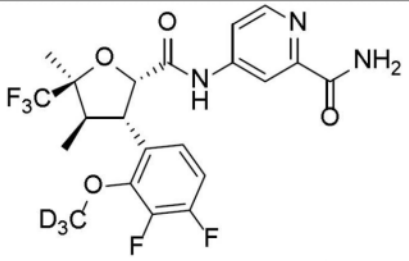
[0401]

4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶	 1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶
 1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶	 1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶
 1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋	 1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲

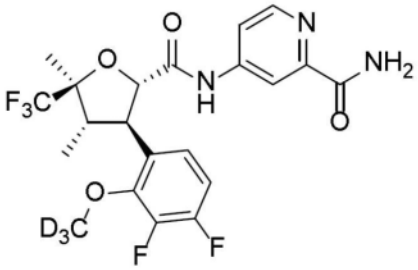
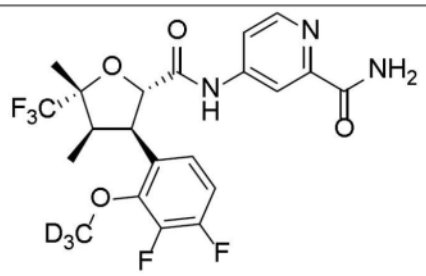
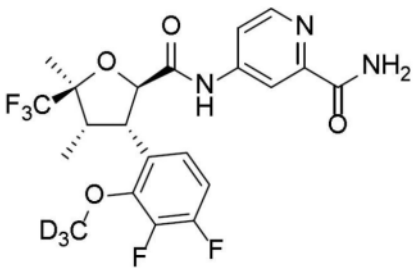
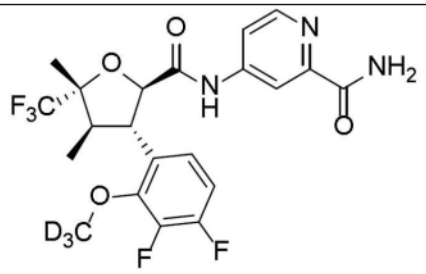
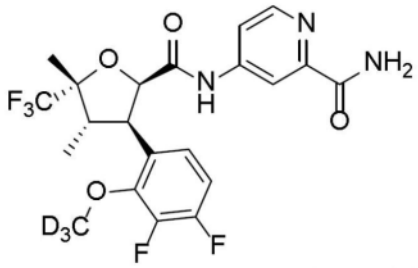
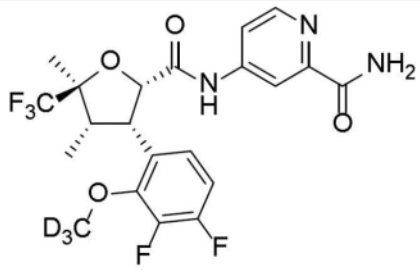
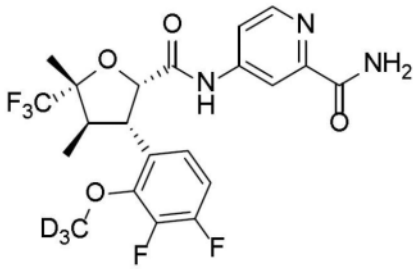
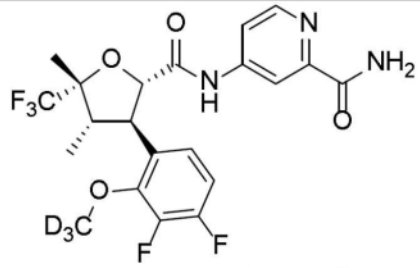
[0402]

喃-2-羧酰胺基)吡啶	基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶
 1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶	 1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶
 1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶	 1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶
 1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶	 1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶
 1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋	 1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲

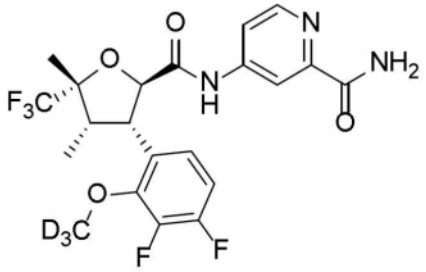
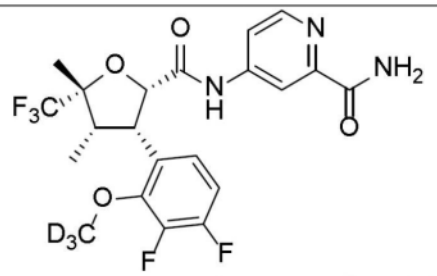
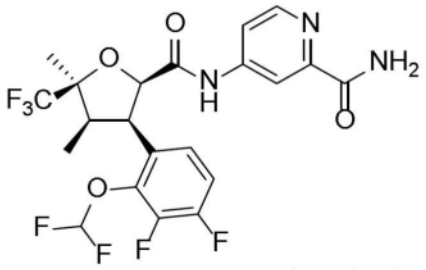
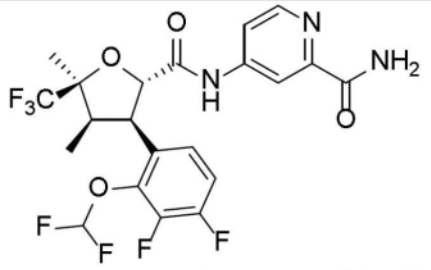
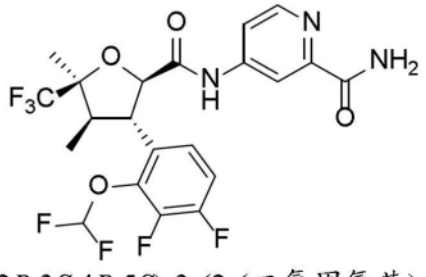
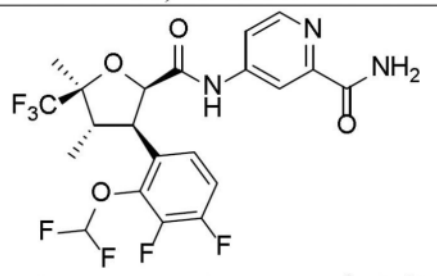
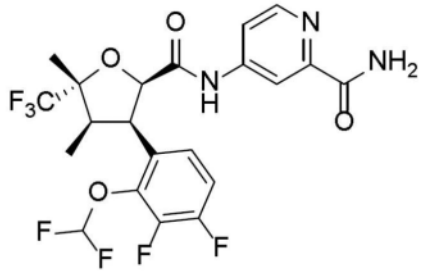
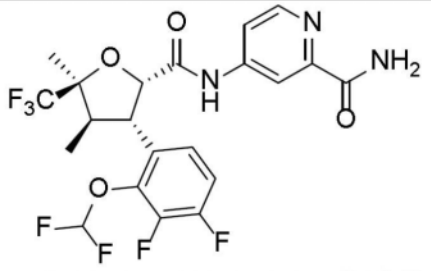
[0403]

喃-2-羧酰胺基)吡啶	基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶
 1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶	 1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶
 4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-(甲氧基-d_3)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-(甲氧基-d_3)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-(甲氧基-d_3)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-(甲氧基-d_3)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-(甲氧基-d_3)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-(甲氧基-d_3)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺

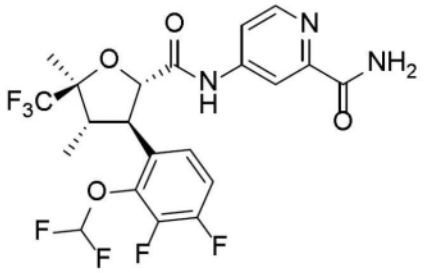
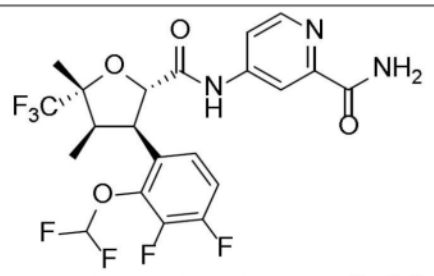
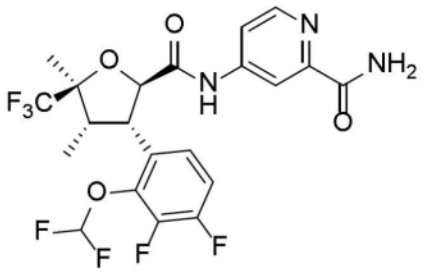
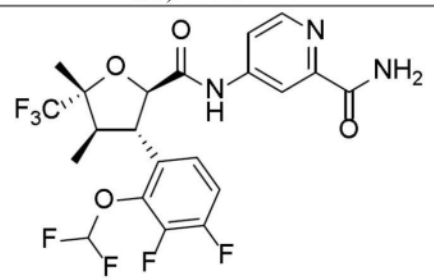
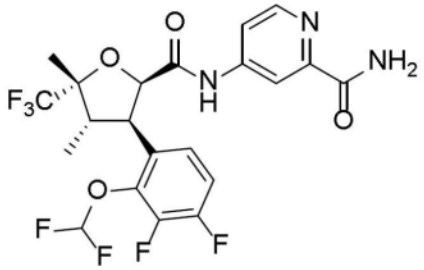
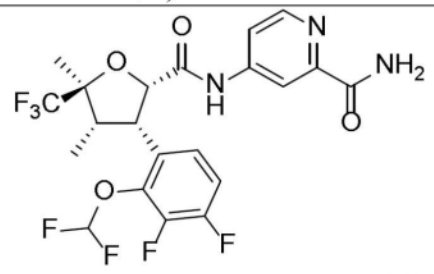
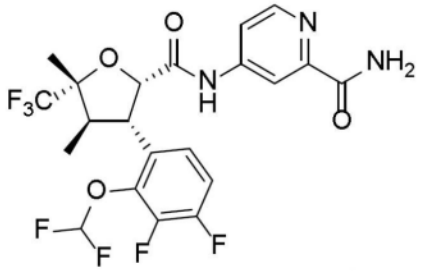
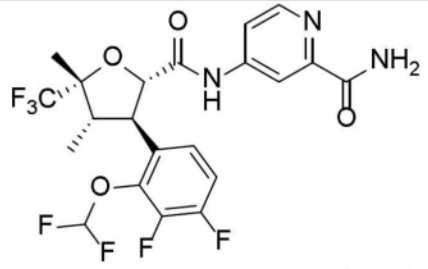
[0404]

 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-(甲氧基-d_3)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-(甲氧基-d_3)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-(甲氧基-d_3)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-(甲氧基-d_3)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-(甲氧基-d_3)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-(甲氧基-d_3)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-(甲氧基-d_3)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-(甲氧基-d_3)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺

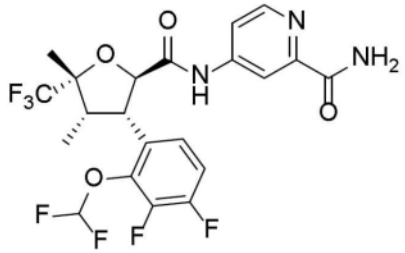
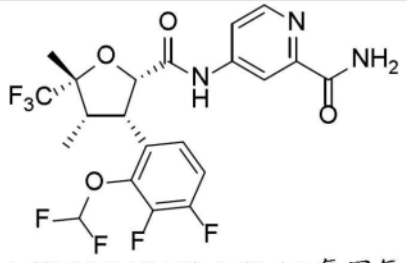
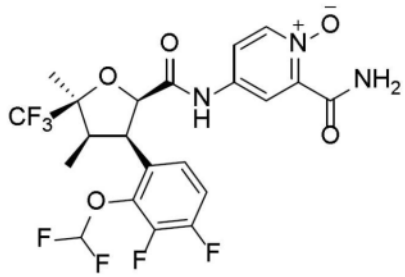
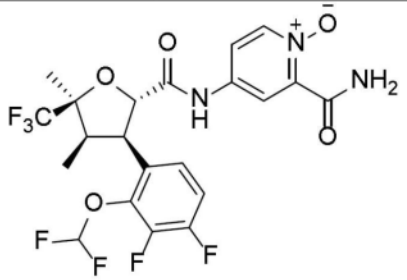
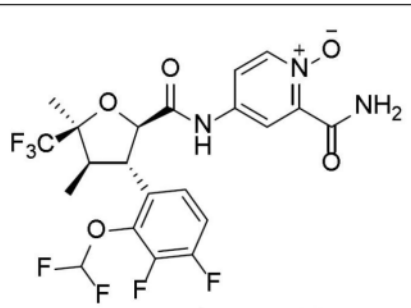
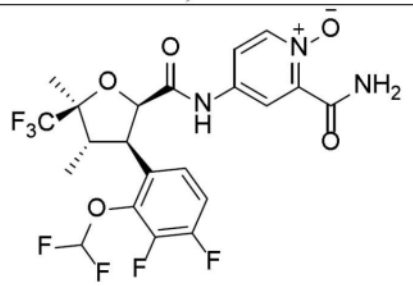
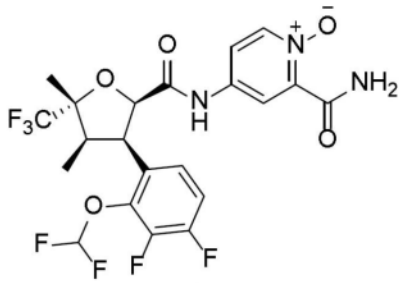
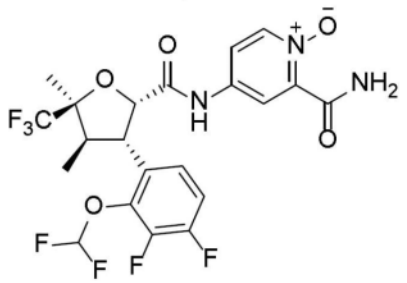
[0405]

 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-(甲氧基-d_3)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-(甲氧基-d_3)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺

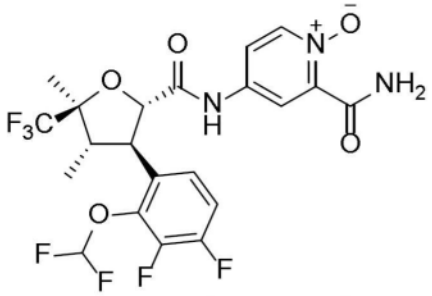
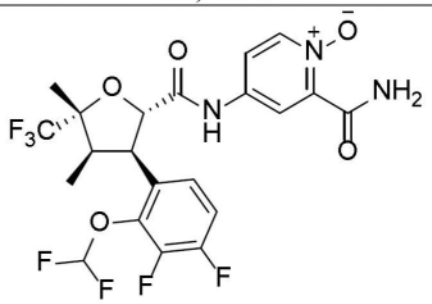
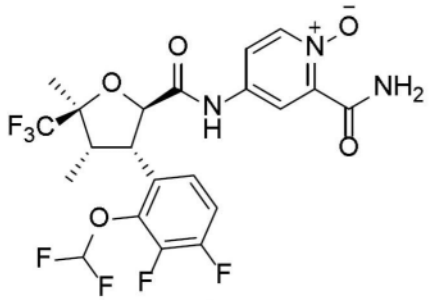
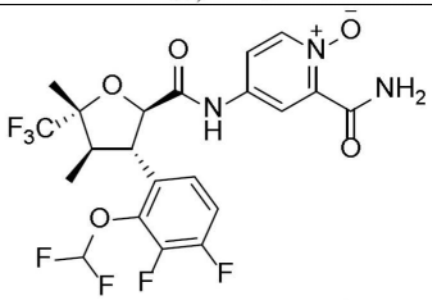
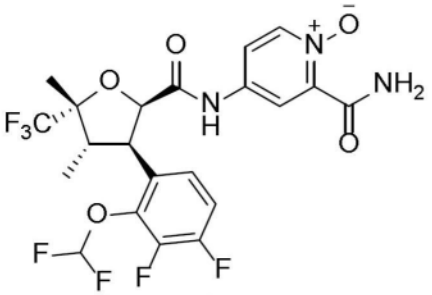
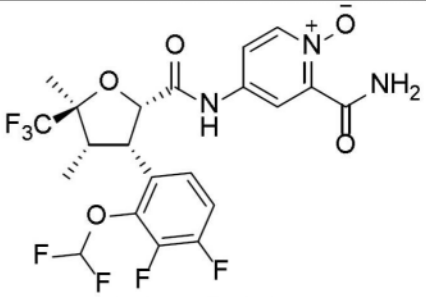
[0406]

 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺

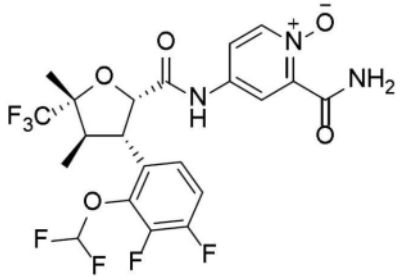
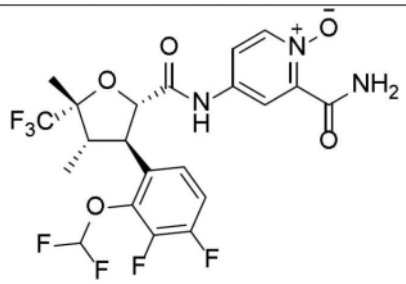
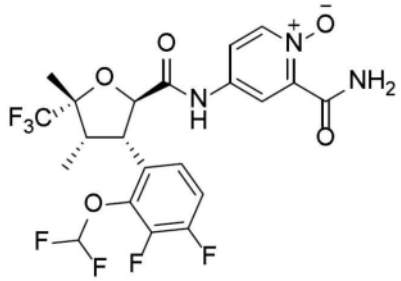
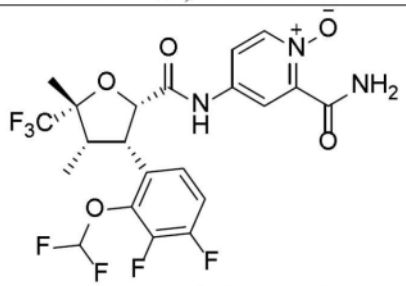
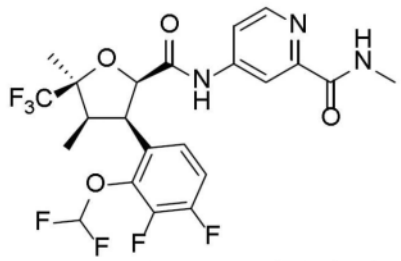
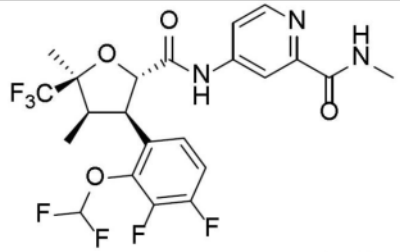
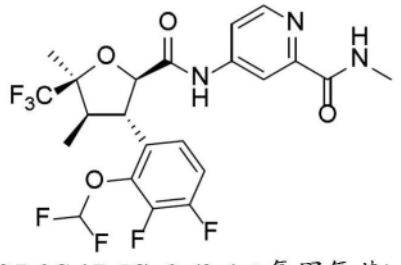
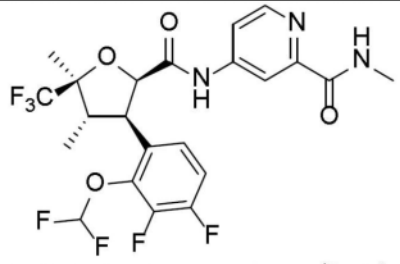
[0407]

 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶	 1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶
 1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶	 1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶
 1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧	 1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧

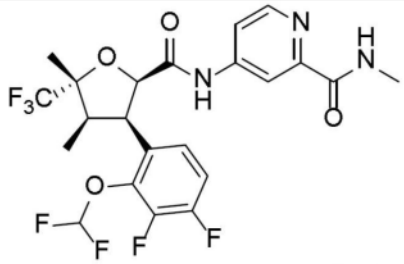
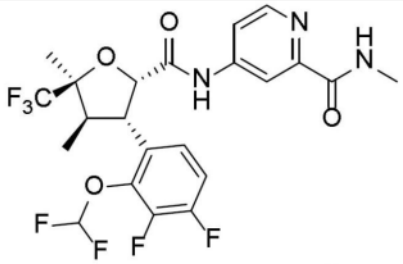
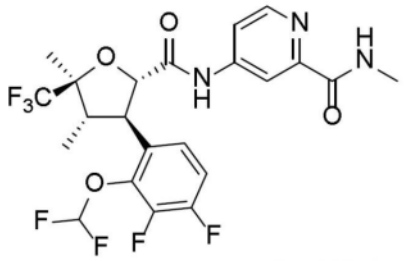
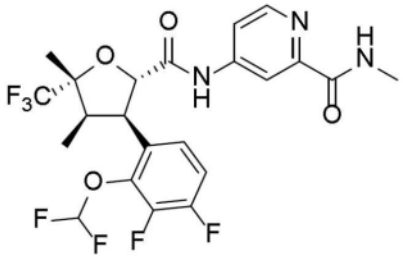
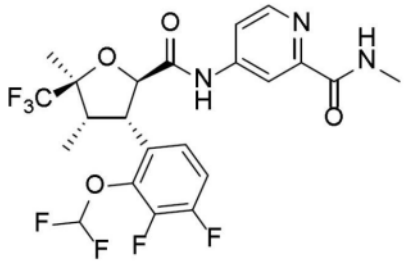
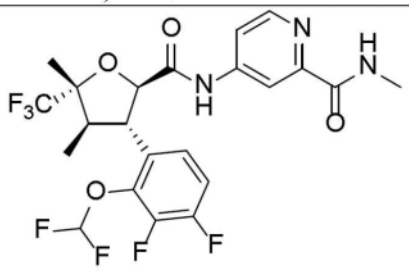
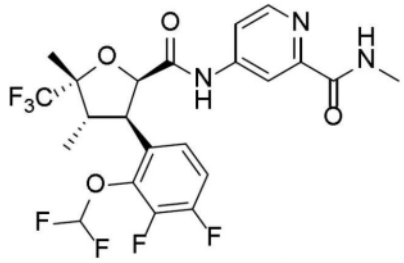
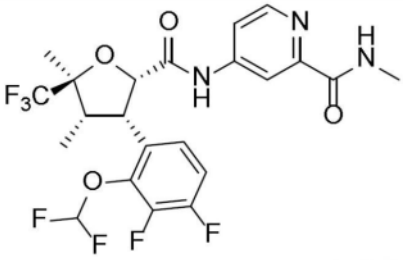
[0408]

基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶	基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶
 1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶	 1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶
 1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶	 1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶
 1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶	 1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶

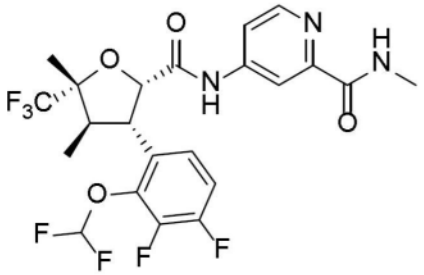
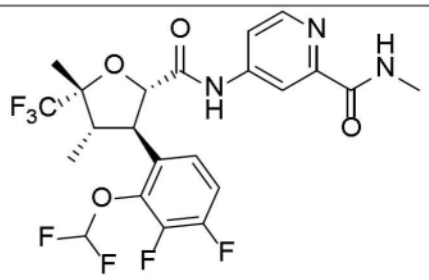
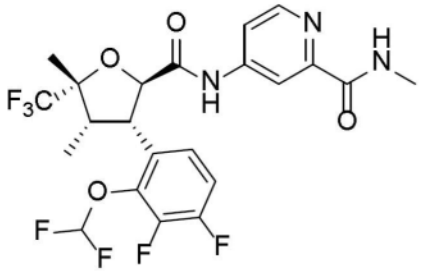
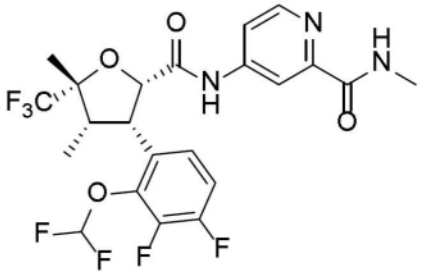
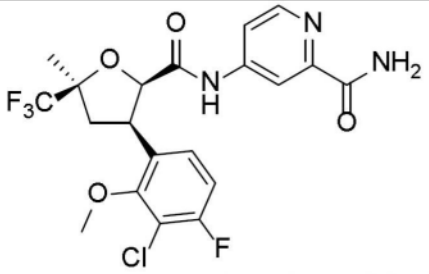
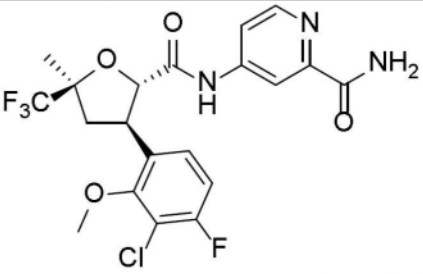
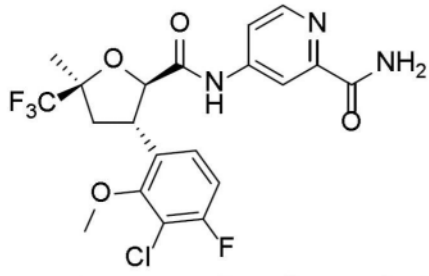
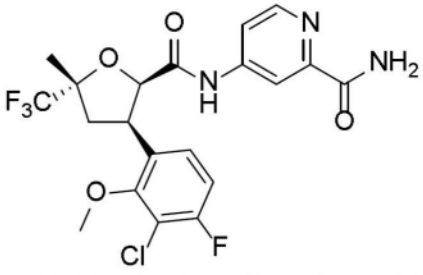
[0409]

 1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶	 1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶
 1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶	 1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶
 4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-*N*-甲基吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-*N*-甲基吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-*N*-甲基吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺

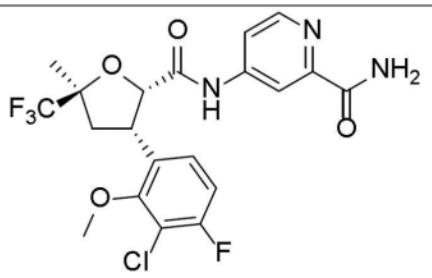
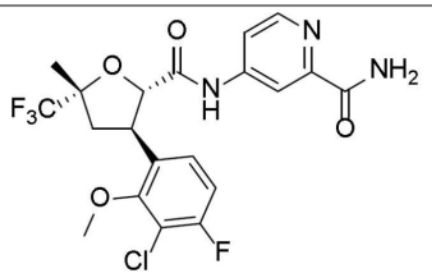
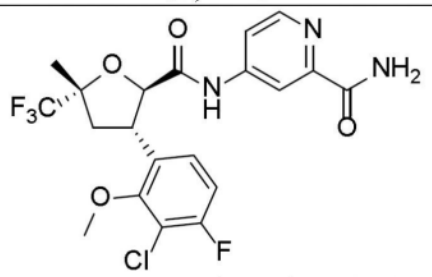
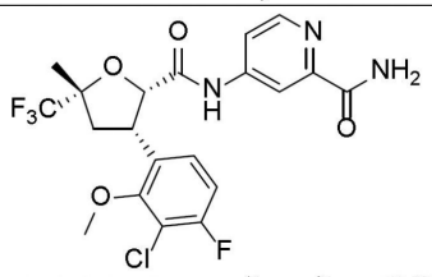
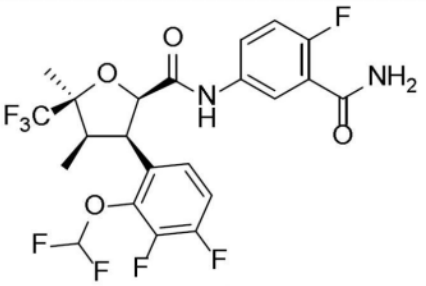
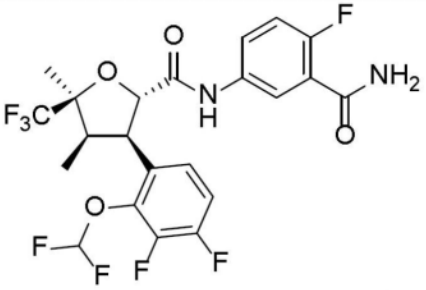
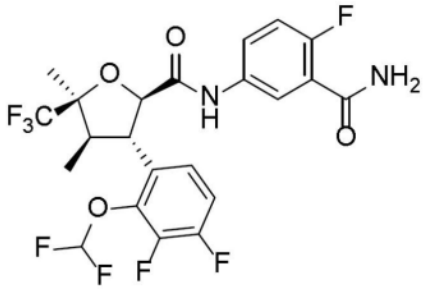
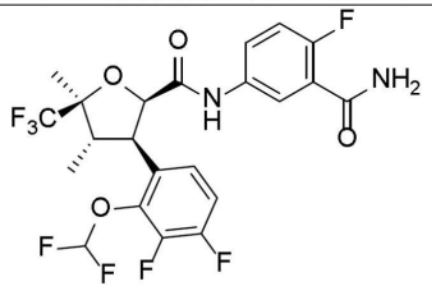
[0410]

	基)-*N*-甲基吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-*N*-甲基吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-*N*-甲基吡啶酰胺
 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-*N*-甲基吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-*N*-甲基吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-*N*-甲基吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-*N*-甲基吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-*N*-甲基吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-*N*-甲基吡啶酰胺

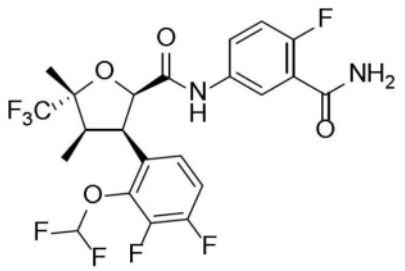
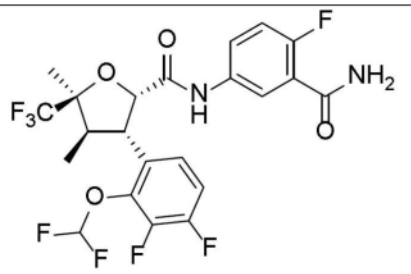
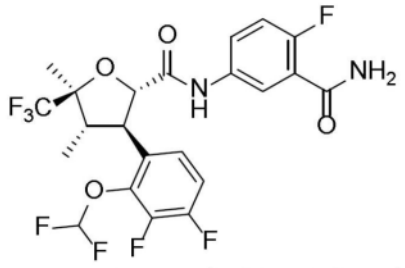
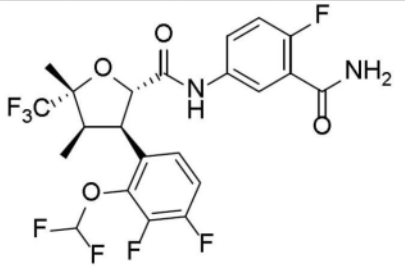
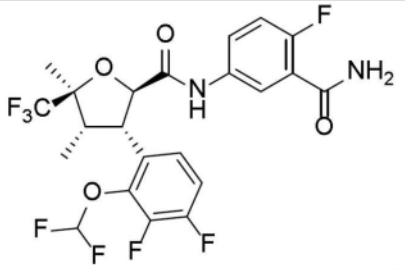
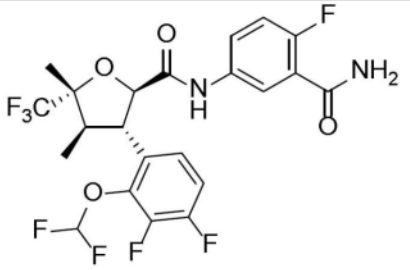
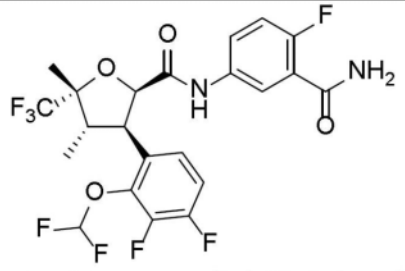
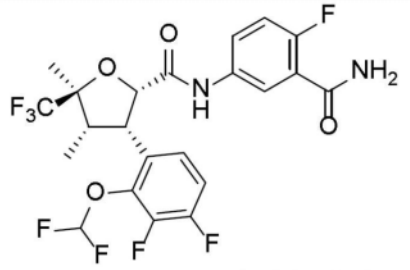
[0411]

 4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-*N*-甲基吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-*N*-甲基吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-*N*-甲基吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-*N*-甲基吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,5*S*)-3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*R*,5*R*)-3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺

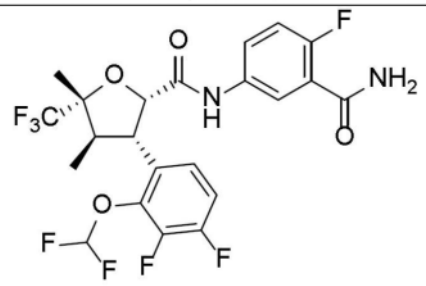
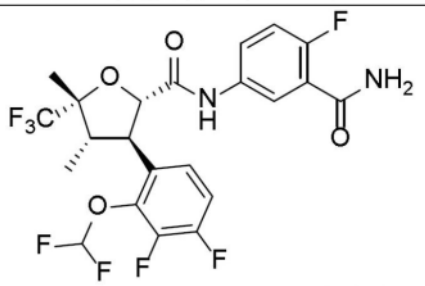
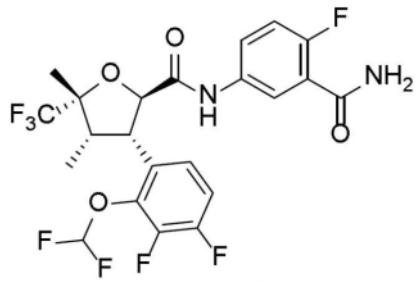
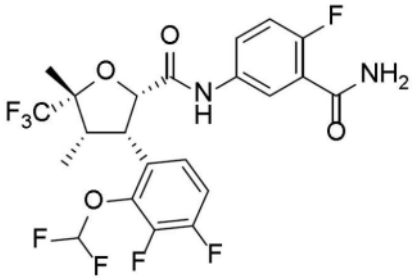
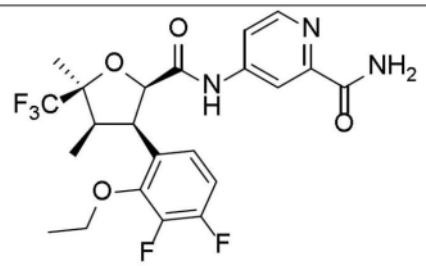
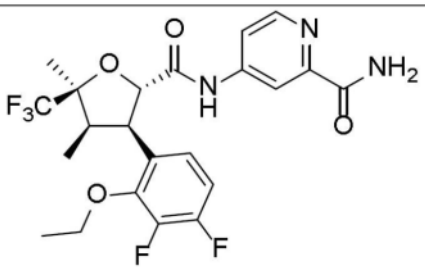
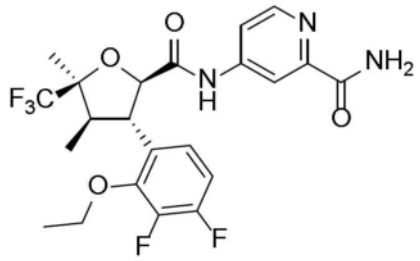
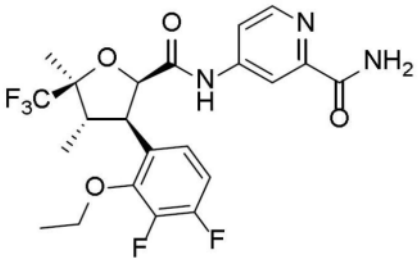
[0412]

 4-((2*S*,3*S*,5*S*)-3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,5*R*)-3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*S*,5*R*)-3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺	 (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
 (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-*N*-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺	 (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-*N*-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺

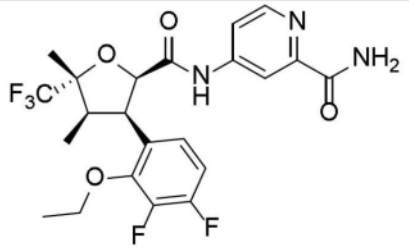
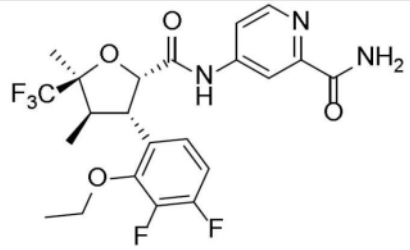
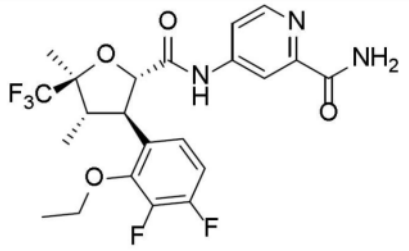
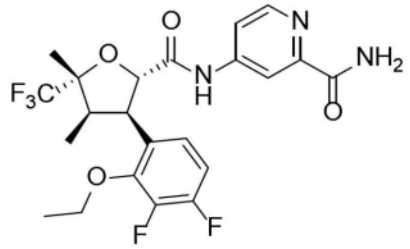
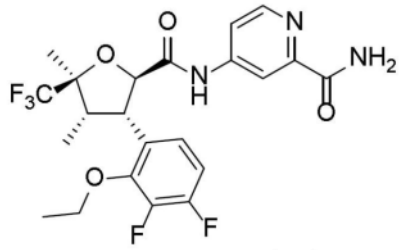
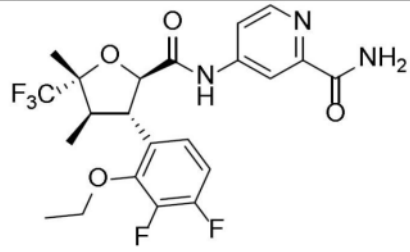
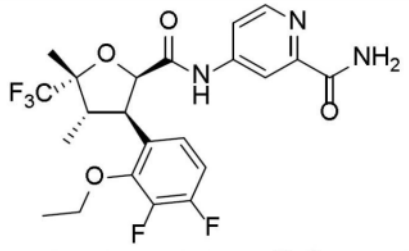
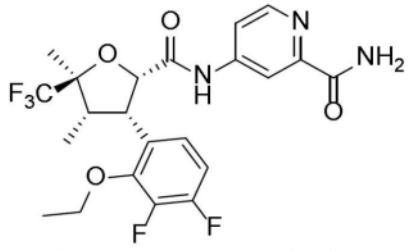
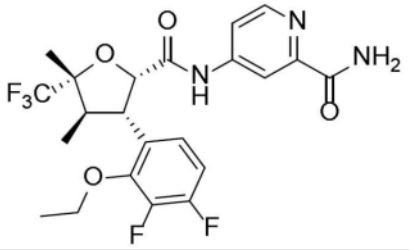
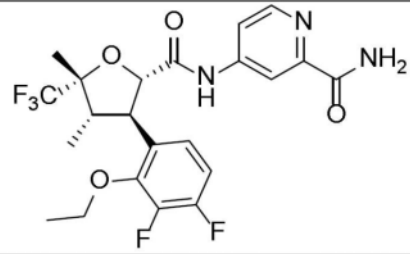
[0413]

 (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-*N*-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺	 (2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-*N*-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
 (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-*N*-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺	 (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-*N*-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
 (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-*N*-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺	 (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-*N*-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-*N*-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃	 (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-*N*-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)

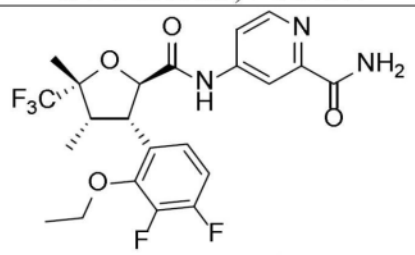
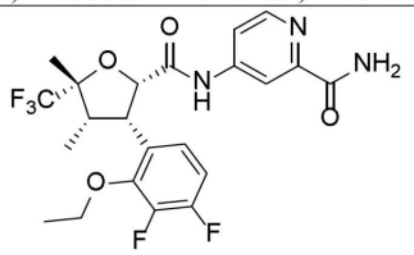
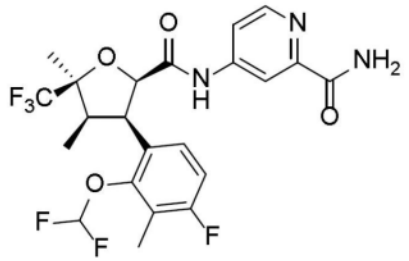
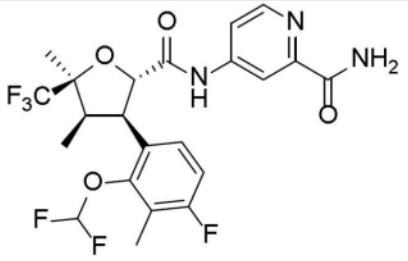
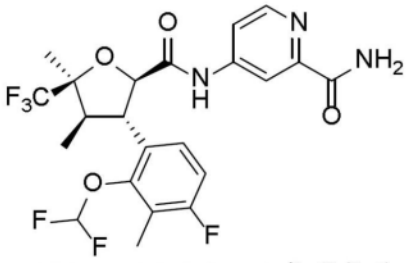
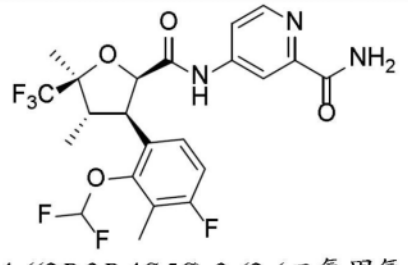
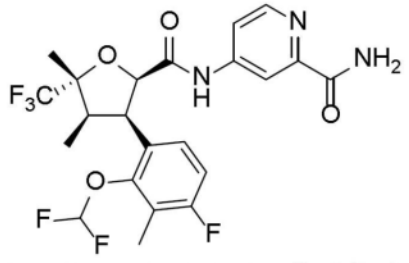
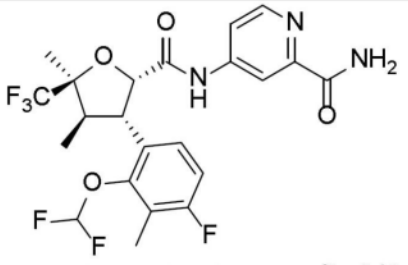
[0414]

-2-羧酰胺	四氢呋喃-2-羧酰胺
	
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-*N*-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺	(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-*N*-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
	
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺	(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
	
4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
	
4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺

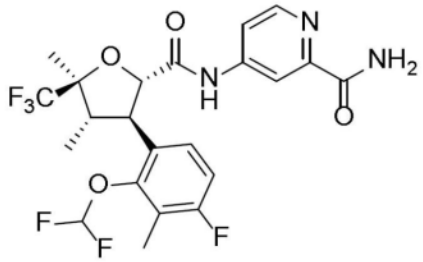
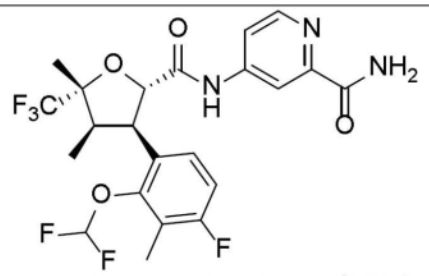
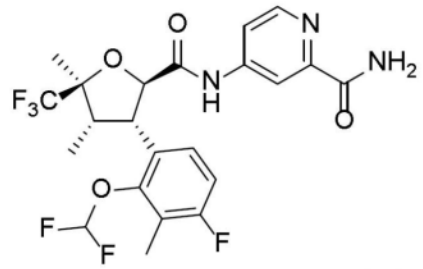
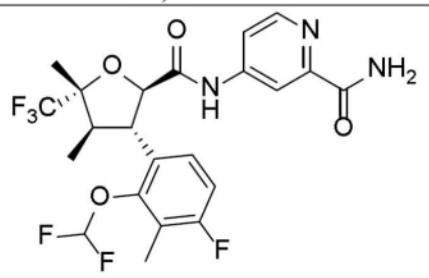
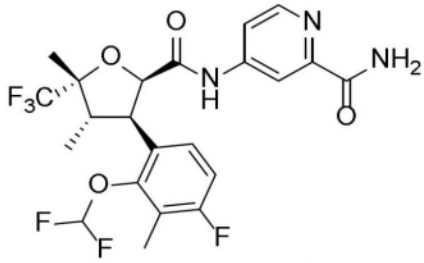
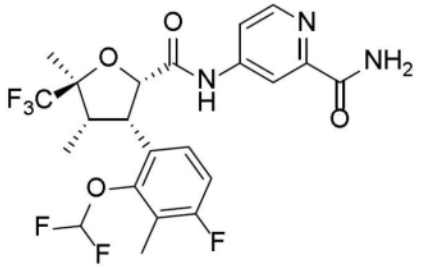
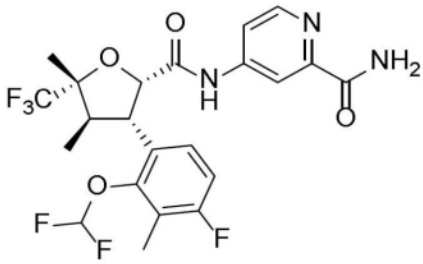
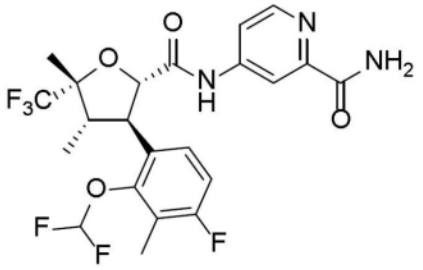
[0415]

 4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
	

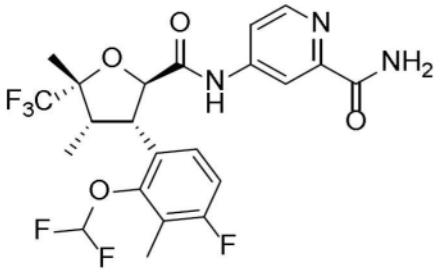
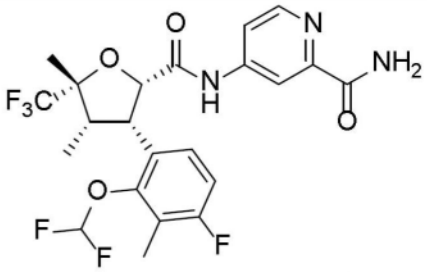
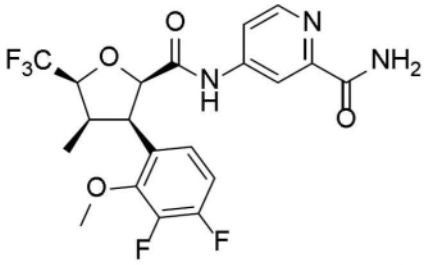
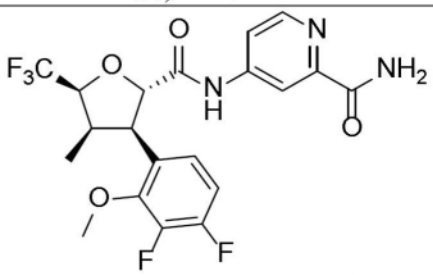
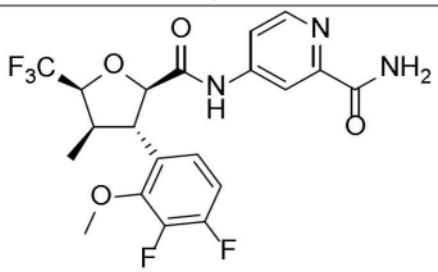
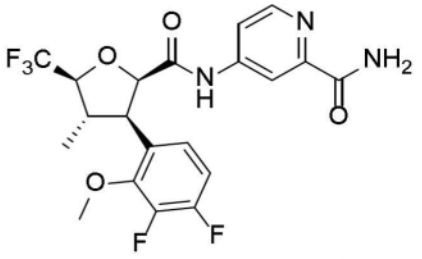
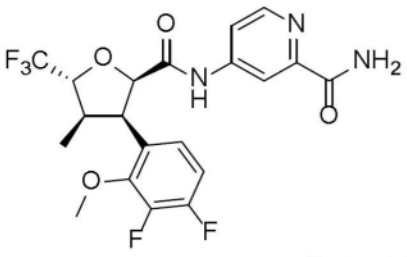
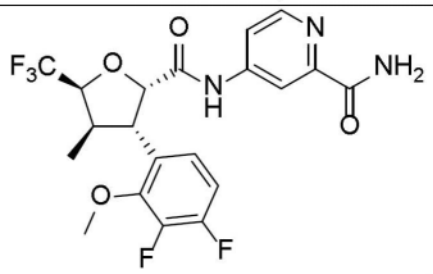
[0416]

4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺

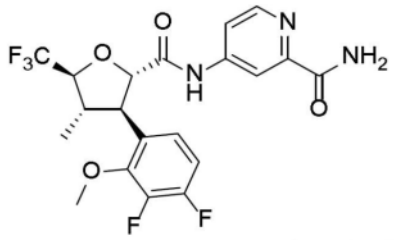
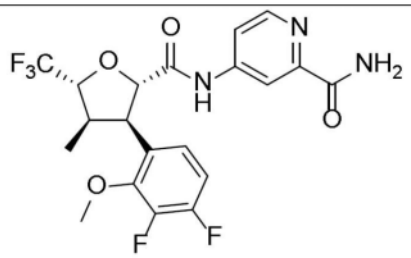
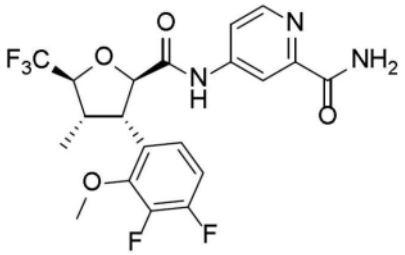
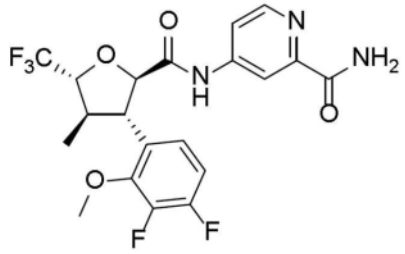
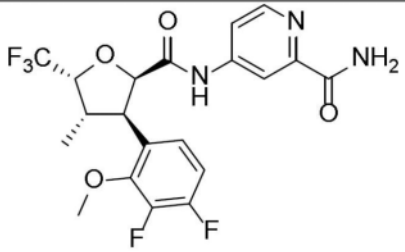
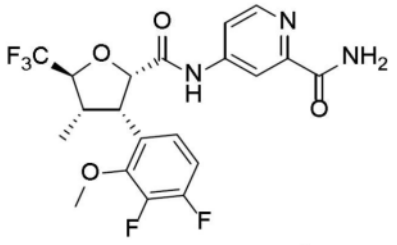
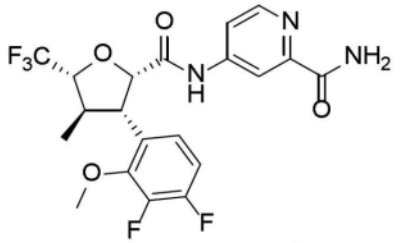
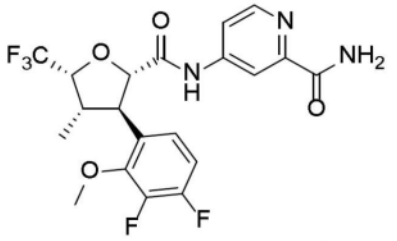
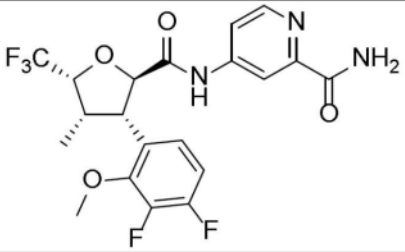
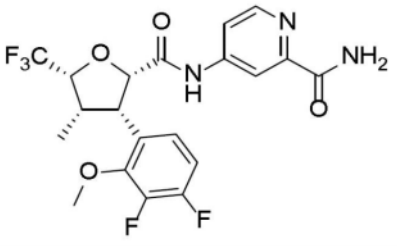
[0417]

 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺

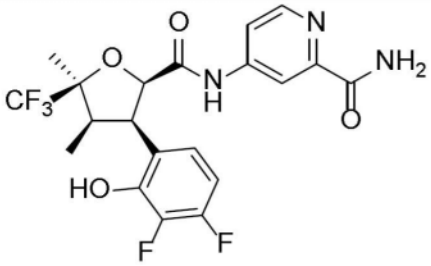
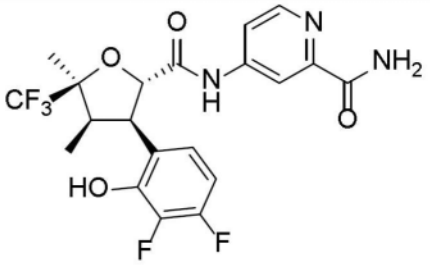
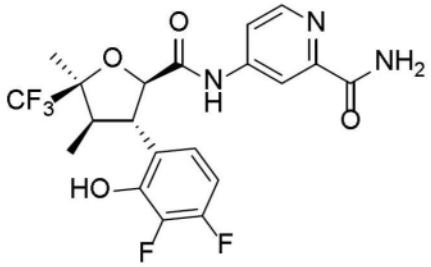
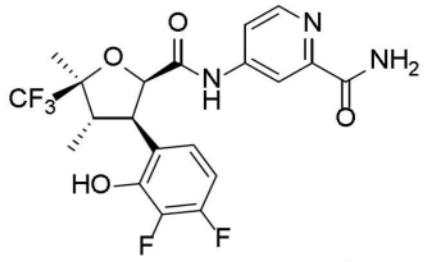
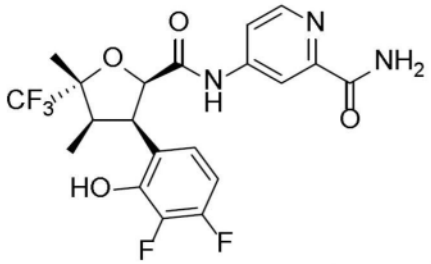
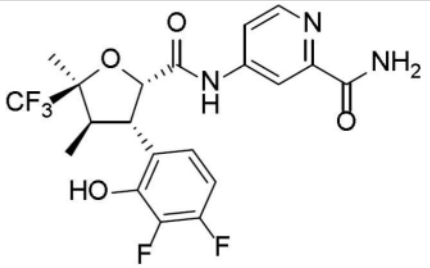
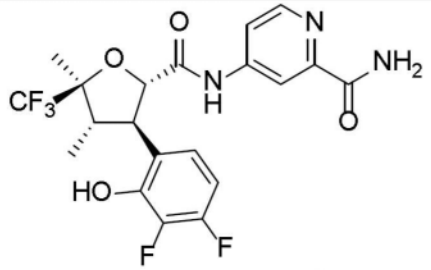
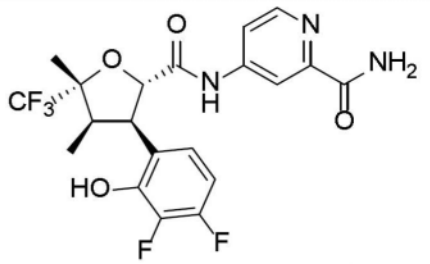
[0418]

 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺

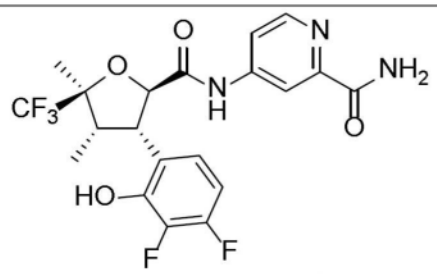
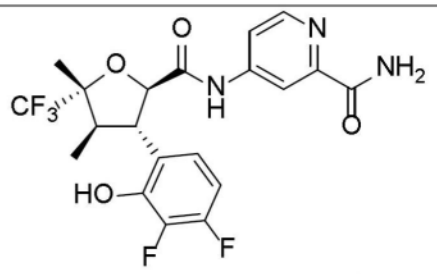
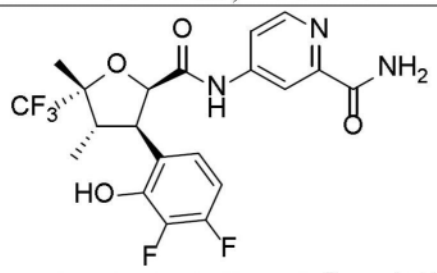
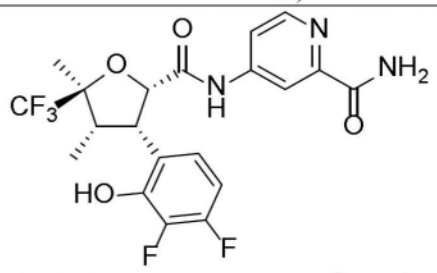
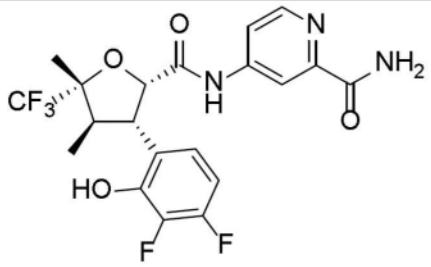
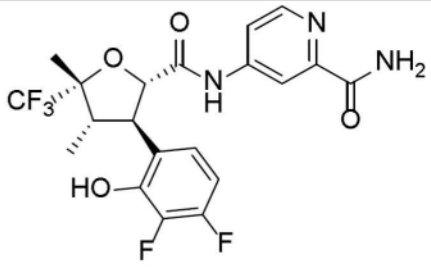
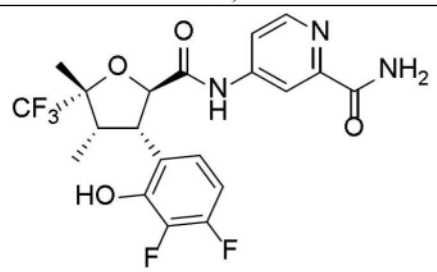
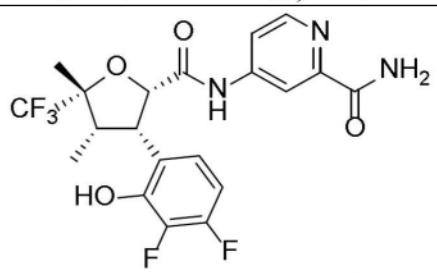
[0419]

 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
	

[0420]

4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺

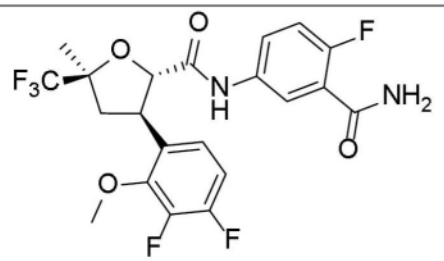
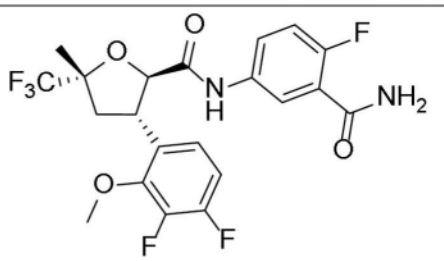
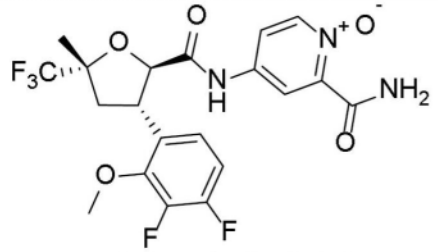
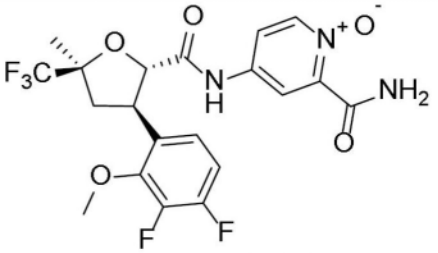
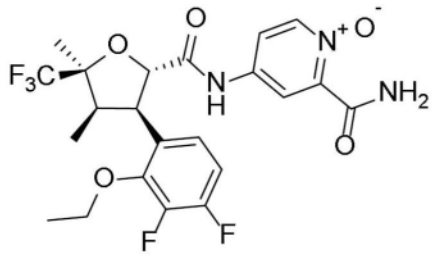
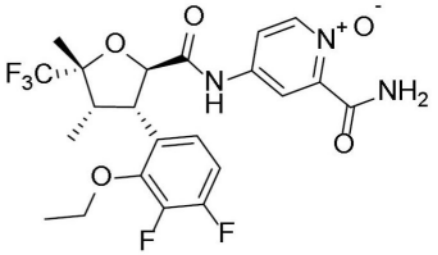
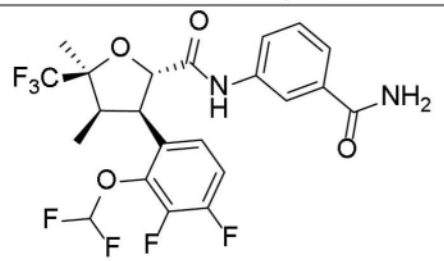
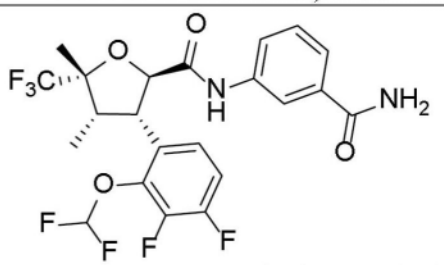
[0421]

 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺

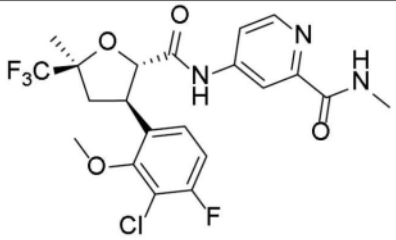
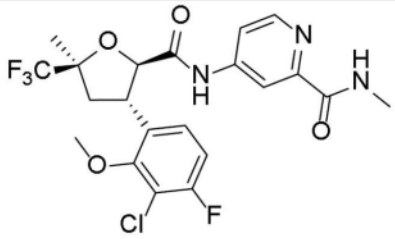
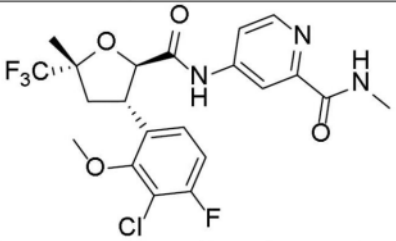
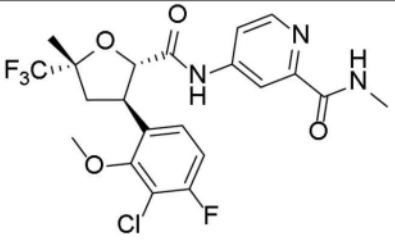
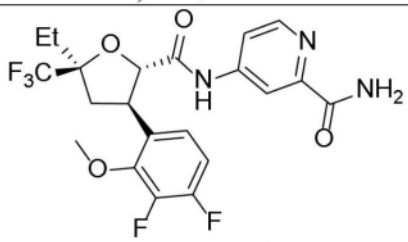
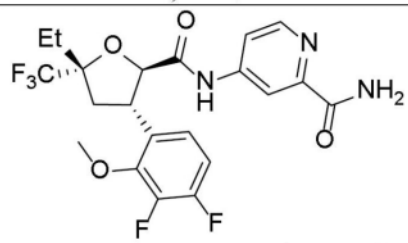
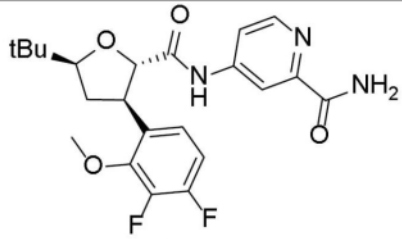
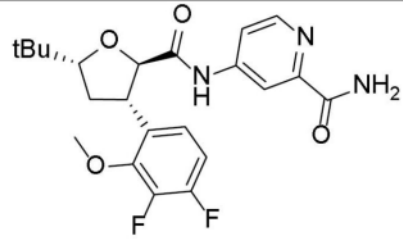
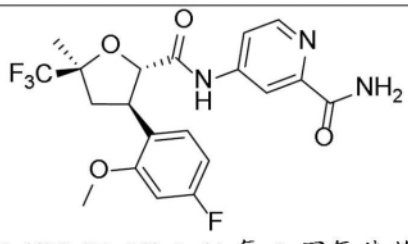
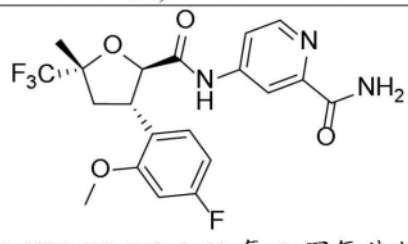
[0422] 在一些实施方案中,本发明涉及选自表B的化合物或其药学上可接受的盐。在其他实施方案中,本发明涉及呈非盐形式的选自表B的化合物。

[0423] 表B.化合物结构和名称。

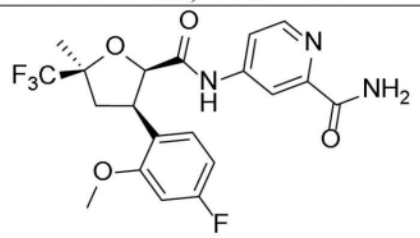
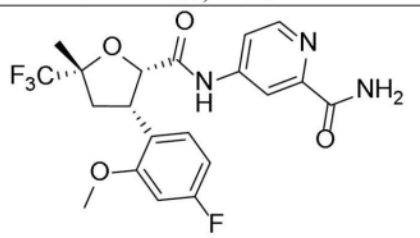
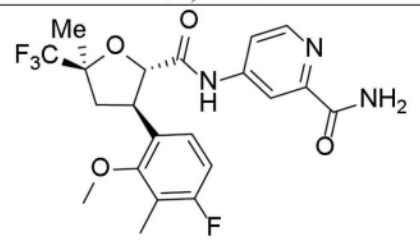
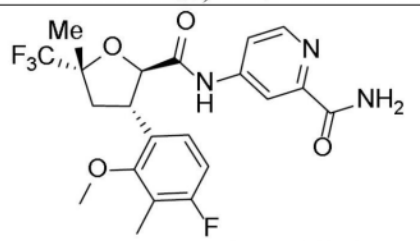
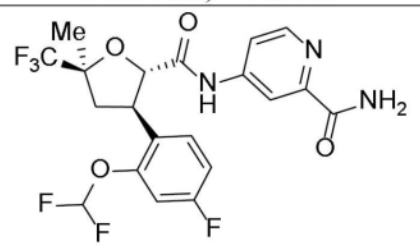
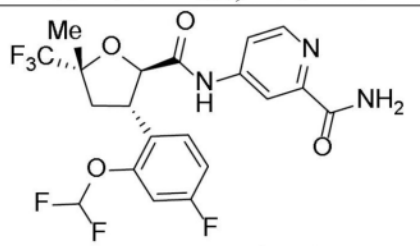
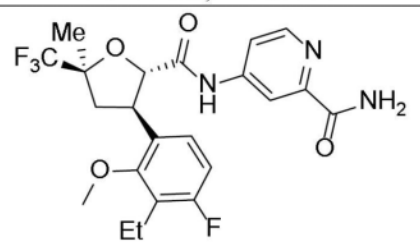
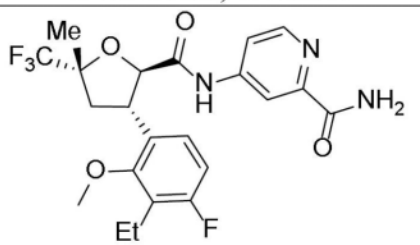
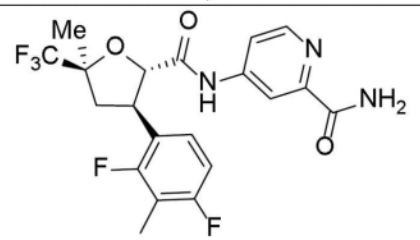
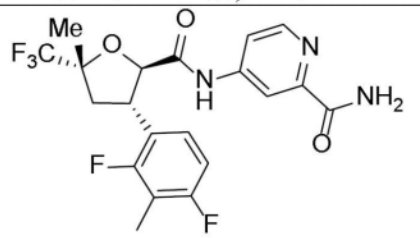
[0424]

 (2*S*,3*R*,5*S*)-*N*-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺	 (2*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
 1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶	 1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶
 1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶	 1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶
 (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(3-氨基甲酰基苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺	 (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(3-氨基甲酰基苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺

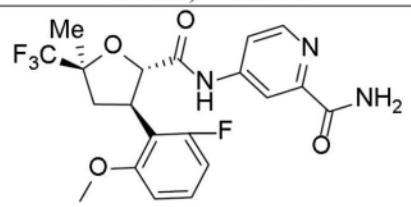
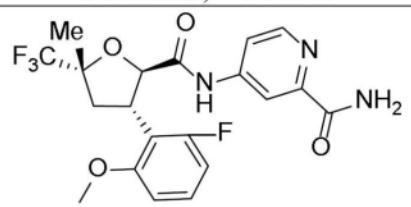
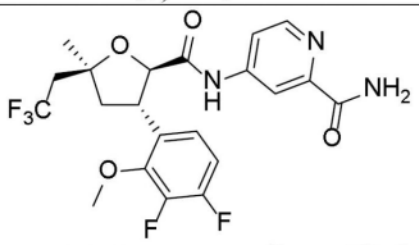
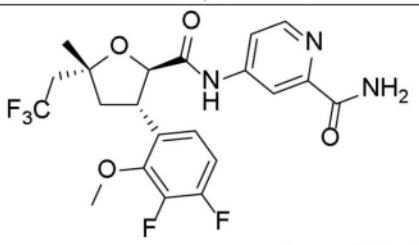
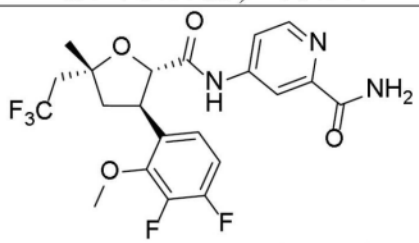
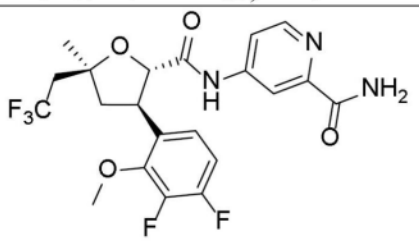
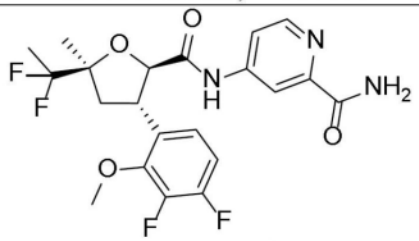
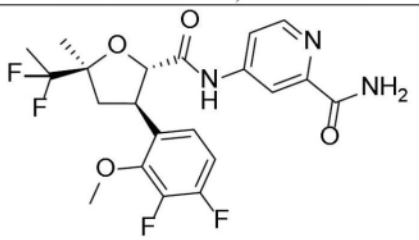
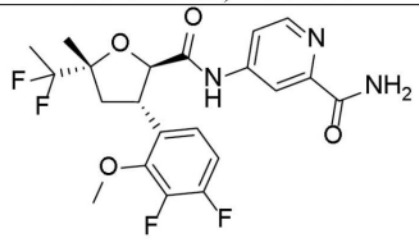
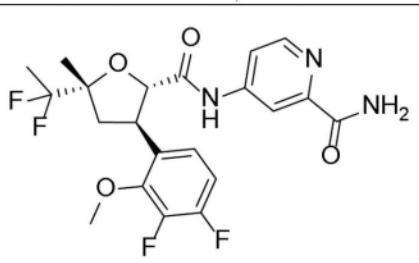
[0425]

 4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-*N*-甲基吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*S*,5*S*)-3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-*N*-甲基吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-*N*-甲基吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,5*R*)-3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-*N*-甲基吡啶酰胺
 4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-乙基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-乙基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*S*,3*R*,5*S*)-5-(叔丁基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*S*,5*R*)-5-(叔丁基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2S,3R,5S)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧	 4-((2R,3S,5R)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-

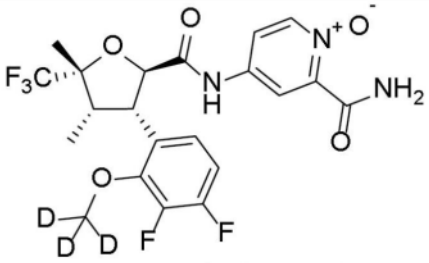
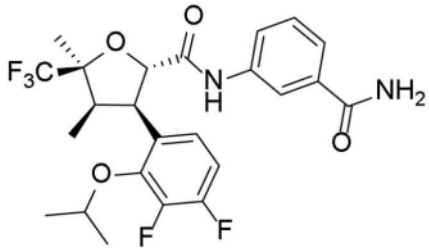
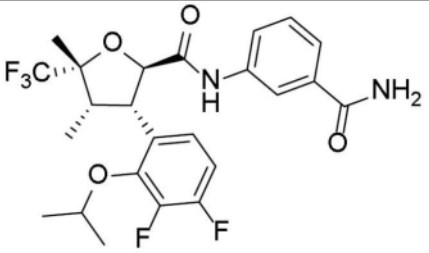
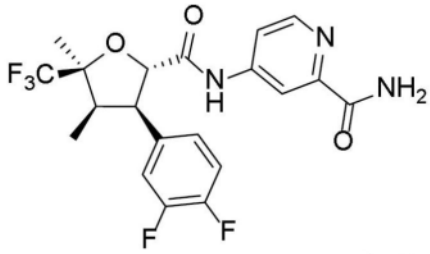
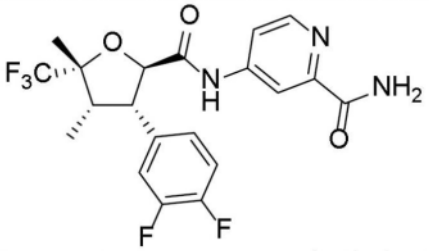
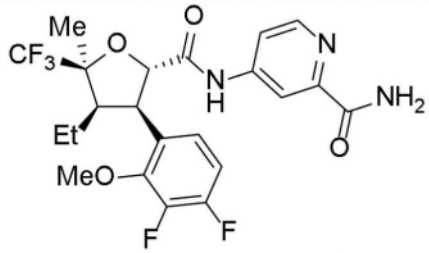
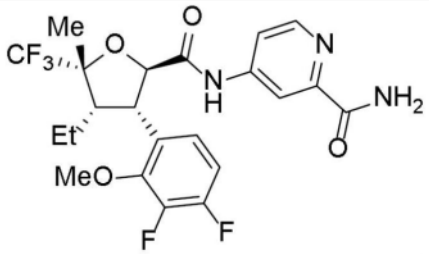
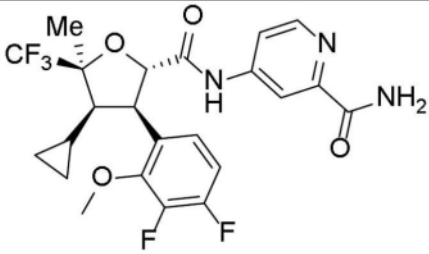
[0426]

酰胺基)吡啶酰胺	羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*S*,5*R*)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3-乙基-4-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3-乙基-4-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2S,3R,5S)-3-(2,4-二氟-3-甲基苯	 4-((2R,3S,5R)-3-(2,4-二氟-3-甲基苯

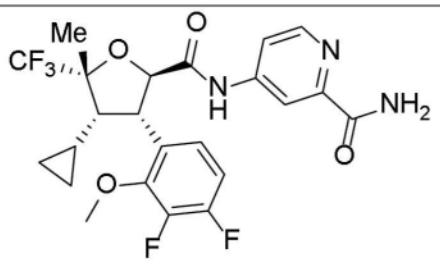
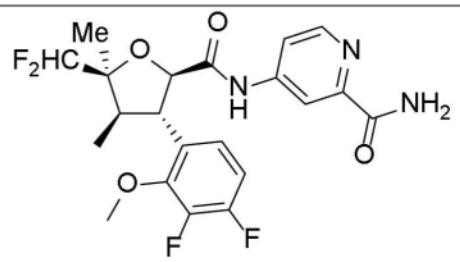
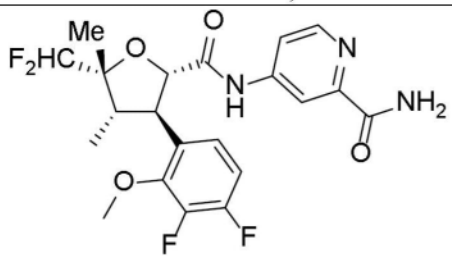
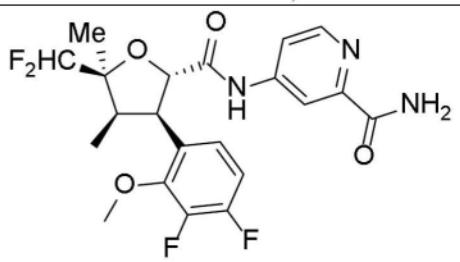
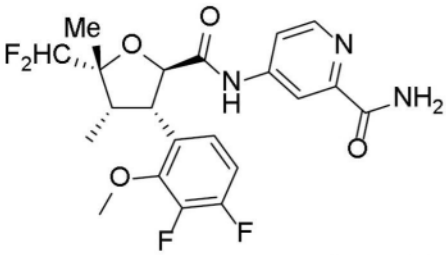
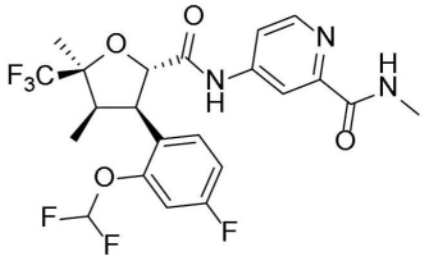
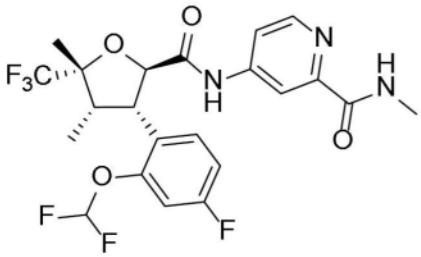
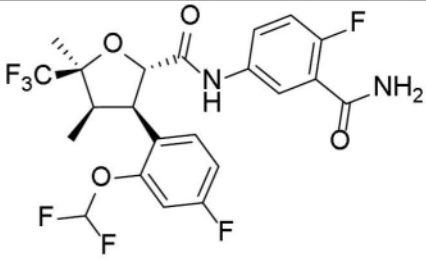
[0427]

基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(2-氟-6-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-氟-6-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*S*,3*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-(1,1-二氟乙基)-5-甲基四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-(1,1-二氟乙基)-5-甲基四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯	

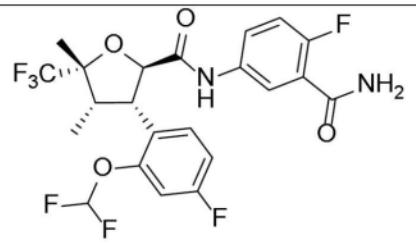
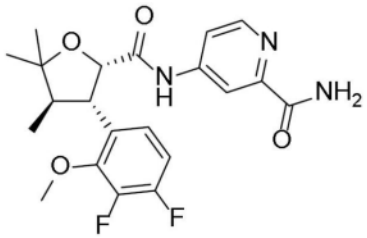
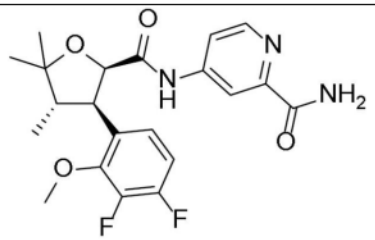
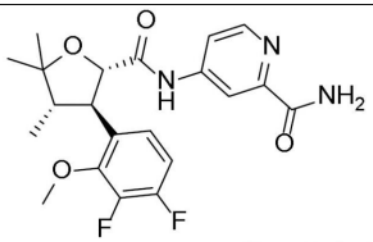
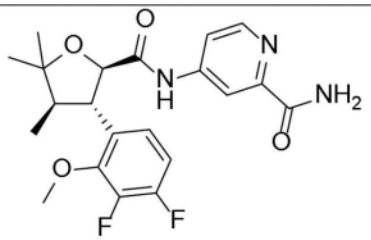
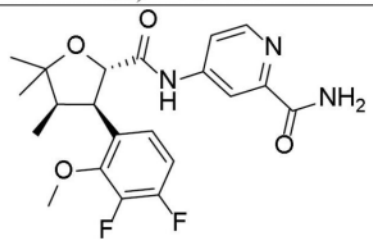
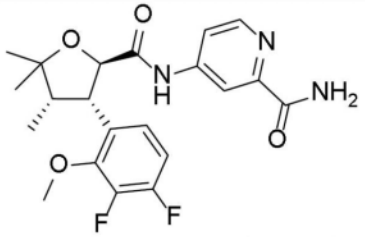
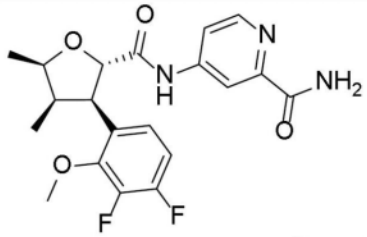
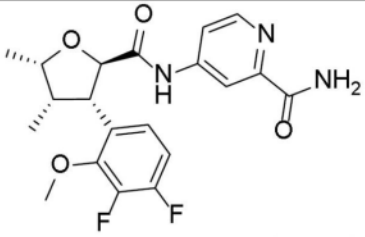
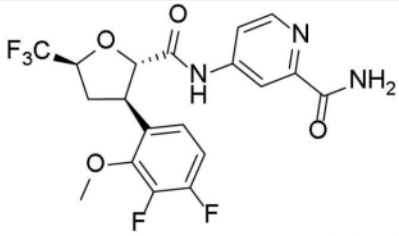
[0428]

基)-5-(1,1-二氟乙基)-5-甲基四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	4-((2*S*,3*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-(1,1-二氟乙基)-5-甲基四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-(甲氧基-d3)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶	 (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(3-氨基甲酰基苯基)-3-(3,4-二氟-2-异丙氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
 (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-氨基甲酰基苯基)-3-(3,4-二氟-2-异丙氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-环丙基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺

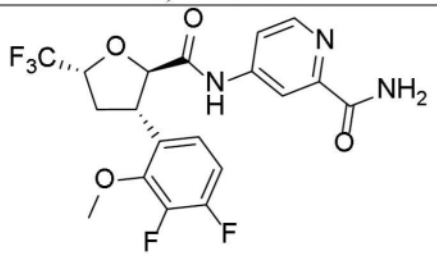
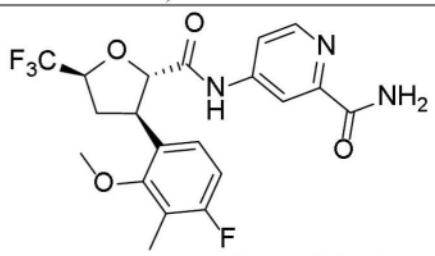
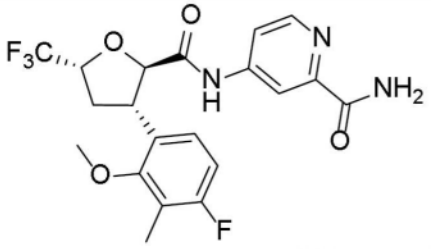
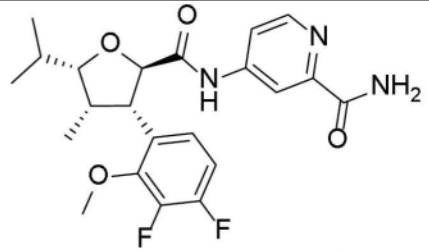
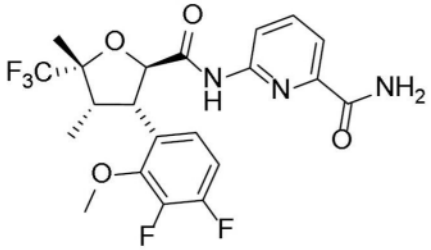
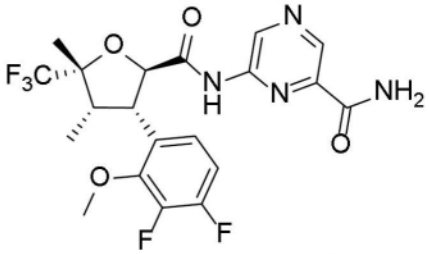
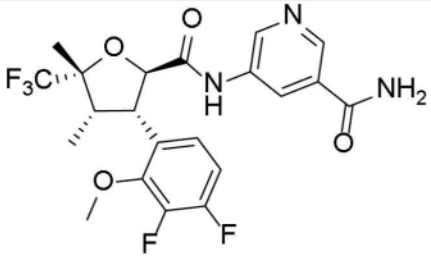
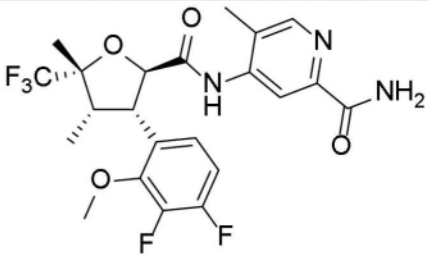
[0429]

 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-环丙基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-*N*-甲基吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-*N*-甲基吡啶酰胺	 (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺

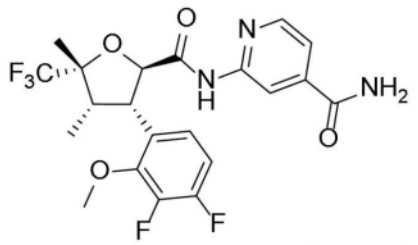
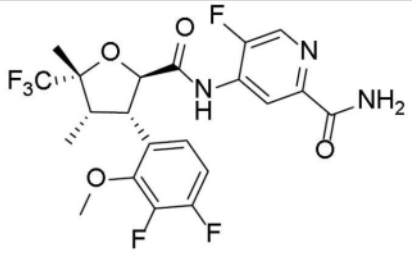
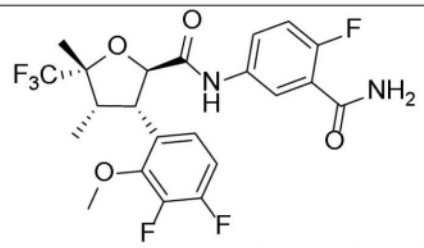
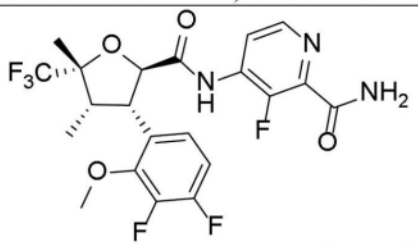
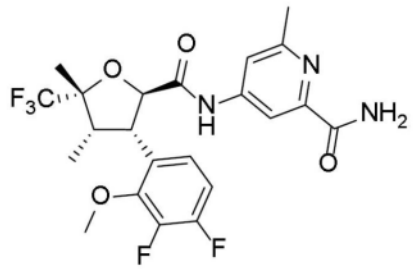
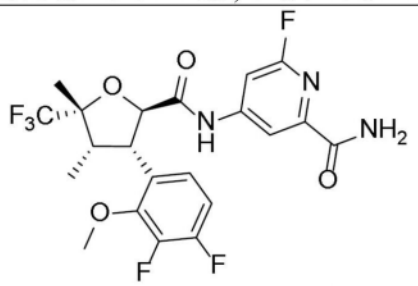
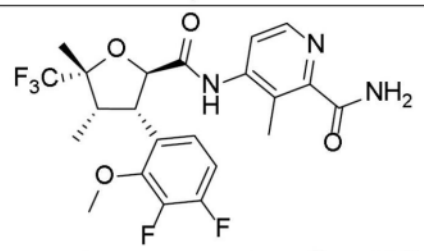
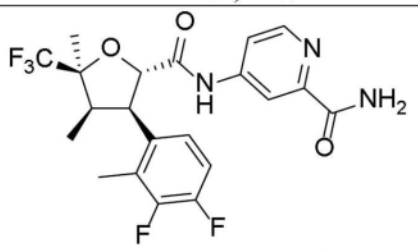
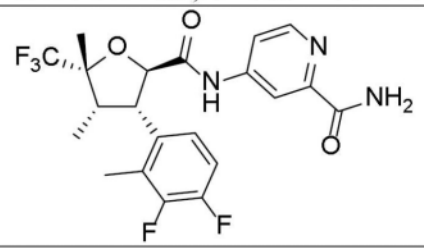
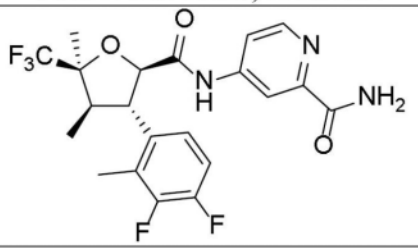
[0430]

 (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺	 4-((2*S*,3*S*,4*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5,5-三甲基四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*R*,4*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5,5-三甲基四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,4*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5,5-三甲基四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,4*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5,5-三甲基四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,4*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5,5-三甲基四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,4*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5,5-三甲基四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基	 4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯

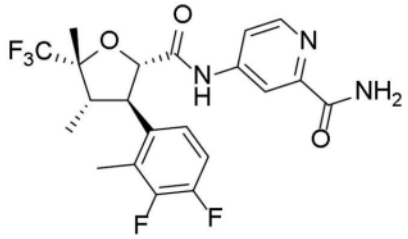
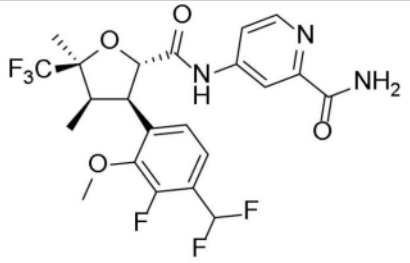
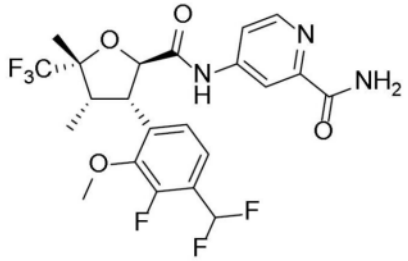
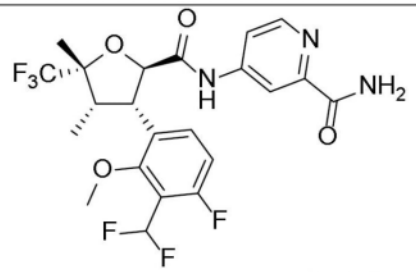
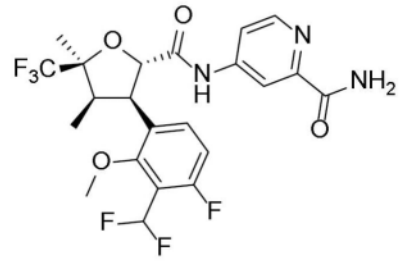
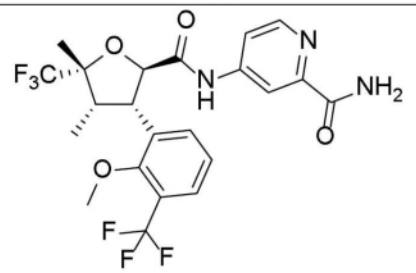
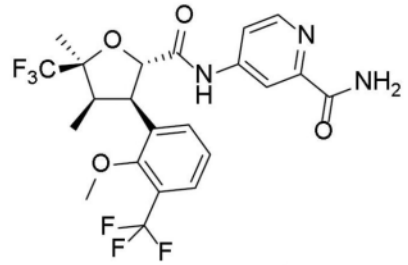
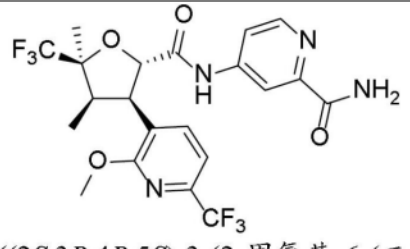
[0431]

苯基)-4,5-二甲基四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-异丙基-4-甲基四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 6-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 6-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡嗪-2-羧酰胺
 5-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)烟酰胺	 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-5-甲基吡啶酰胺

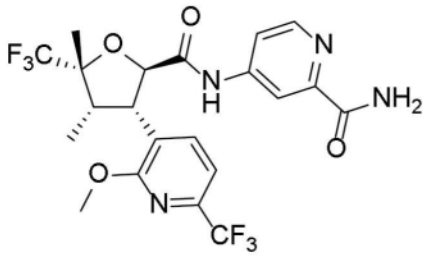
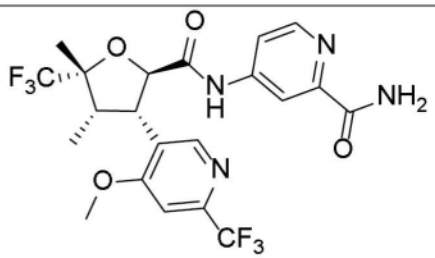
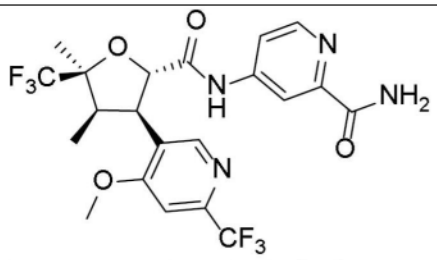
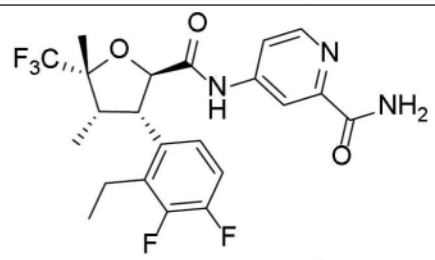
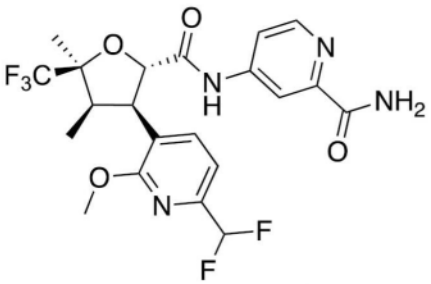
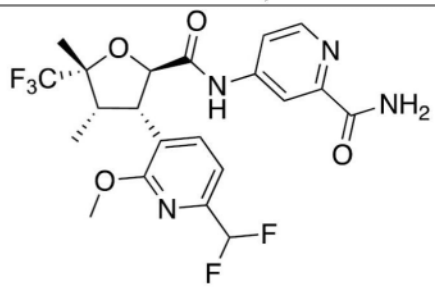
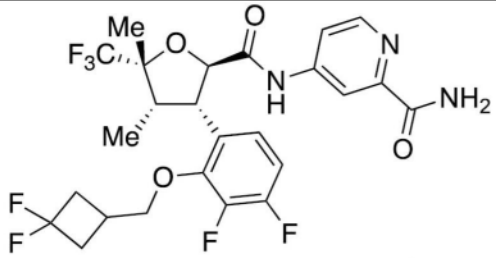
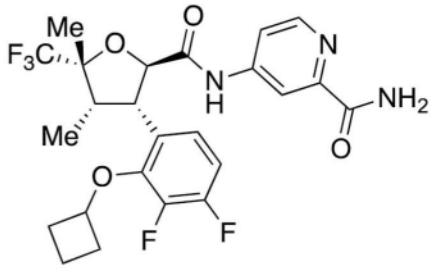
[0432]

 2-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)异烟酰胺	 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-5-氟吡啶酰胺
 (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺	 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-3-氟吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-6-甲基吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-6-氟吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-3-甲基吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
	

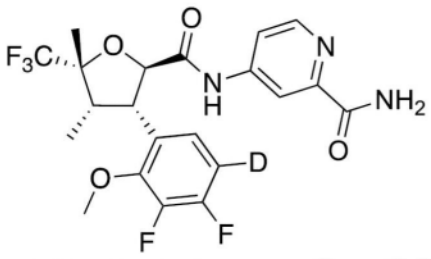
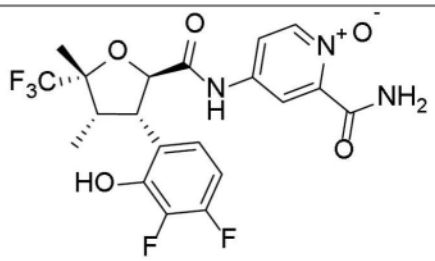
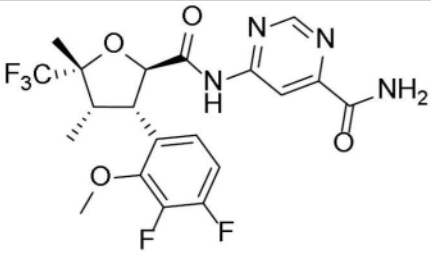
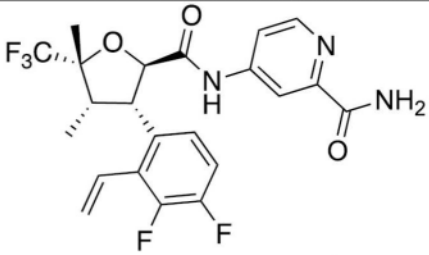
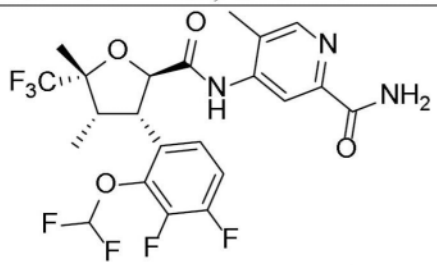
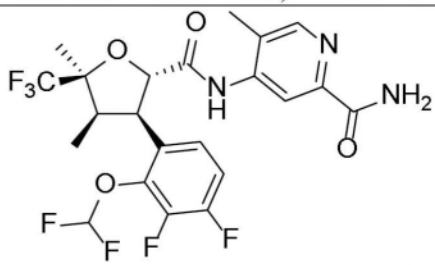
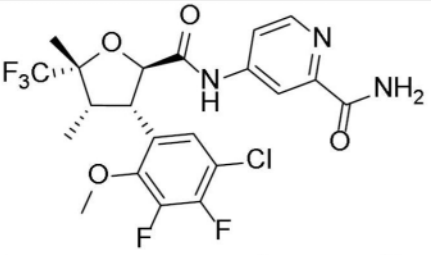
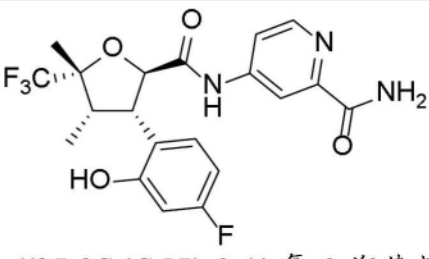
[0433]

4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺

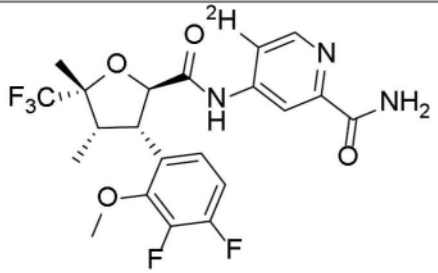
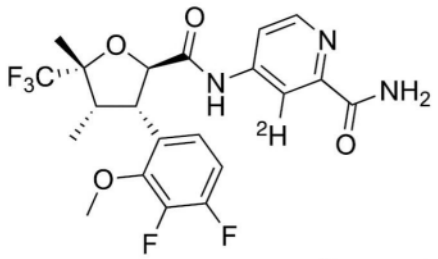
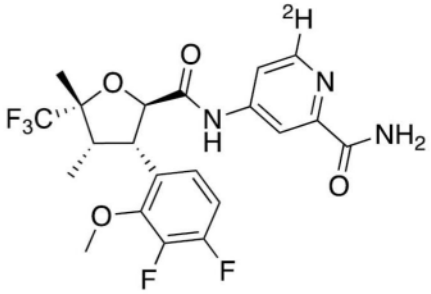
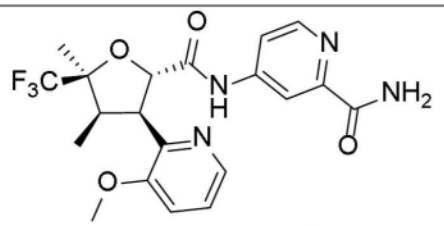
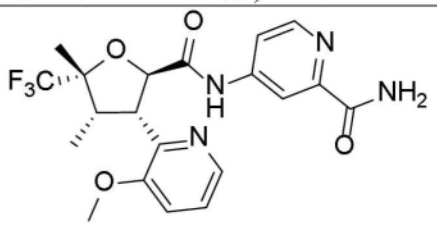
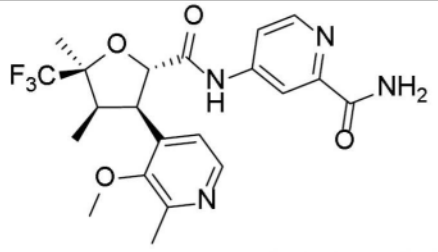
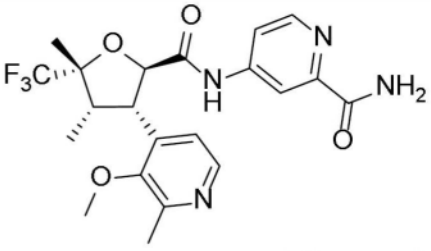
[0434]

 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(4-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-乙基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(6-(二氟甲基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(6-(二氟甲基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-((3,3-二氟环丁基)甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-环丁氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺

[0435]

 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基-5-*d*)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 1-氧化 2-氨基甲酰基-4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶
 6-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)嘧啶-4-甲酰胺	 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-5-甲基吡啶酰胺	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)-5-甲基吡啶酰胺
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-氟-2-羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺

[0436]

 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺-5-*d*	
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺-3-*d*	 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺-6-*d*
 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3-甲氧基吡啶-2-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-甲氧基吡啶-2-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3-甲氧基-2-甲基吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-甲氧基-2-甲基吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺基)吡啶酰胺

[0437] 在一些实施方案中,本发明涉及选自表C的化合物或其药学上可接受的盐。在其他实施方案中,本发明涉及呈非盐形式的选自表C的化合物。

[0438] 表C.化合物名称。

[0439]

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-

[0440]

二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四

[0441]

氫呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,5*R*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基

[0442]

-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,5*S*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,5*R*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,5*R*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,5*S*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,5*S*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,5*R*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,5*S*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-N-(3-氨基甲酰基苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-N-(3-氨基甲酰基苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-N-(3-氨基甲酰基苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-N-(3-氨基甲酰基苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-N-(3-氨基甲酰基苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-N-(3-氨基甲酰基苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-N-(3-氨基甲酰基苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-N-(3-氨基甲酰基苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-氨基甲酰基苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-N-(3-氨基甲酰基苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-N-(3-氨基甲酰基苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-N-(3-氨基甲酰基苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-N-(3-氨基甲酰基苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-N-(3-氨基甲酰基苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-氨基甲酰基苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二

[0443]

甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-N-(3-氨基甲酰基苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧（oxido）-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(2-乙氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(2-乙氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(2-乙氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(2-乙氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(2-乙氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(2-乙氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(2-乙氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(2-乙氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(2-乙氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(2-乙氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋

[0444]

喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(2-乙氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(2-乙氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(2-乙氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(2-乙氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(2-乙氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(2-乙氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-[3,4-二氟-2-(三氘甲氧基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-[3,4-二氟-2-(三氘甲氧基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-[3,4-二氟-2-(三氘甲氧基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-[3,4-二氟-2-(三氘甲氧基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-[3,4-二氟-2-(三氘甲氧基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-[3,4-二氟-2-(三氘甲氧基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-[3,4-二氟-2-(三氘甲氧基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-[3,4-二氟-2-(三氘甲氧基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[3,4-二氟-2-(三氘甲氧基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-[3,4-二氟-2-(三氘甲氧基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-[3,4-二氟-2-(三氘甲氧基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-[3,4-二氟-2-(三氘甲氧基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-[3,4-二氟-2-(三氘甲氧基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四

[0445]

氫呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-[3,4-二氟-2-(三氘甲氧基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[3,4-二氟-2-(三氘甲氧基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-[3,4-二氟-2-(三氘甲氧基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃

[0446]

-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(4-氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(4-氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(4-氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(4-氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(4-氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺

[0447]

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(4-氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(4-氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(4-氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(4-氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(4-氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(4-氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(4-氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(4-氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(4-氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(4-氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(4-氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-乙基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-乙基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-乙基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-乙基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-乙基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-乙基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-乙基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-乙基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[5-叔丁基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[5-叔丁基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[5-叔丁基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺

[0448]

(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[5-叔丁基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[5-叔丁基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[5-叔丁基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[5-叔丁基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[5-叔丁基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺

[0449]

(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(2,4-二氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(2,4-二氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(2,4-二氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(2,4-二氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(2,4-二氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(2,4-二氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(2,4-二氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3-乙基-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3-乙基-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3-乙基-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3-乙基-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3-乙基-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3-乙基-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3-乙基-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺

[0450]

(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3-乙基-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[5-(1,1-二氟乙基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[5-(1,1-二氟乙基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[5-(1,1-二氟乙基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[5-(1,1-二氟乙基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[5-(1,1-二氟乙基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺

[0451]

(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[5-(1,1-二氟乙基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[5-(1,1-二氟乙基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[5-(1,1-二氟乙基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺

[0452]

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺

[0453]

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[4-环丙基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[4-环丙基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[4-环丙基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[4-环丙基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[4-环丙基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[4-环丙基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[4-环丙基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[4-环丙基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[4-环丙基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[4-环丙基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[4-环丙基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[4-环丙基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[4-环丙基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺

[0454]

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[4-环丙基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺

[0455]

(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺

[0456]

(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺

[0457]

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
6-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
6-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
6-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
6-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
6-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
6-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
6-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
6-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
6-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
6-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
6-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
6-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
6-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺

[0458]

6-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
6-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡嗪-2-羧酰胺
6-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡嗪-2-羧酰胺
6-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡嗪-2-羧酰胺
6-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡嗪-2-羧酰胺
6-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡嗪-2-羧酰胺
6-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡嗪-2-羧酰胺
6-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡嗪-2-羧酰胺
6-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡嗪-2-羧酰胺
6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡嗪-2-羧酰胺
6-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡嗪-2-羧酰胺
6-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡嗪-2-羧酰胺
6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡嗪-2-羧酰胺
6-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡嗪-2-羧酰胺
6-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡嗪-2-羧酰胺
6-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡嗪-2-羧酰胺
6-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡嗪-2-羧酰胺
5-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-3-甲酰胺
5-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-3-甲酰胺
5-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-3-甲酰胺
5-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-3-甲酰胺
5-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-3-甲酰胺

[0459]

5-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-3-甲酰胺
5-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-3-甲酰胺
5-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-3-甲酰胺
5-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-3-甲酰胺
5-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-3-甲酰胺
5-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-3-甲酰胺
5-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-3-甲酰胺
5-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-3-甲酰胺
5-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-3-甲酰胺
5-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-3-甲酰胺
5-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-3-甲酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺

[0460]

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺
2-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-4-羧酰胺
2-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-4-羧酰胺
2-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-4-羧酰胺
2-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-4-羧酰胺
2-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-4-羧酰胺
2-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-4-羧酰胺
2-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-4-羧酰胺
2-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-4-羧酰胺
2-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-4-羧酰胺
2-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-4-羧酰胺
2-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-4-羧酰胺
2-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-4-羧酰胺
2-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-4-羧酰胺
2-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-4-羧酰胺
2-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-4-羧酰胺
2-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-4-羧酰胺
6-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]嘧啶-4-羧酰胺

[0461]

6-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]嘧啶-4-羧酰胺
6-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]嘧啶-4-羧酰胺
6-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]嘧啶-4-羧酰胺
6-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]嘧啶-4-羧酰胺
6-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]嘧啶-4-羧酰胺
6-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]嘧啶-4-羧酰胺
6-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]嘧啶-4-羧酰胺
6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]嘧啶-4-羧酰胺
6-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]嘧啶-4-羧酰胺
6-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]嘧啶-4-羧酰胺
6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]嘧啶-4-羧酰胺
6-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]嘧啶-4-羧酰胺
6-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]嘧啶-4-羧酰胺
6-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]嘧啶-4-羧酰胺
6-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]嘧啶-4-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-羧酰胺

[0462]

4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺

[0463]

(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺
5-氘-4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
5-氘-4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
5-氘-4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
5-氘-4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
5-氘-4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
5-氘-4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
5-氘-4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
5-氘-4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
5-氘-4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
5-氘-4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
5-氘-4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
5-氘-4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
5-氘-4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
5-氘-4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
5-氘-4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
5-氘-4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-羧酰胺

[0464]

4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-氟-吡啶-2-羧酰胺

[0465]

4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-氟-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-甲基-吡啶-2-羧酰胺

[0466]

4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-甲基-吡啶-2-羧酰胺
3-氟-4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
3-氟-4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
3-氟-4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
3-氟-4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
3-氟-4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺

[0467]

3-氘-4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
3-氘-4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
3-氘-4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
3-氘-4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
3-氘-4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
3-氘-4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
3-氘-4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
3-氘-4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
3-氘-4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
3-氘-4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
3-氘-4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
6-氘-4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
6-氘-4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
6-氘-4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
6-氘-4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
6-氘-4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
6-氘-4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
6-氘-4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
6-氘-4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
6-氘-4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
6-氘-4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
6-氘-4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺

[0468]

6-氘-4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
6-氘-4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
6-氘-4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
6-氘-4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
6-氘-4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺

[0469]

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺

[0470]

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺

[0471]

(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-甲氧基-2-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-甲氧基-2-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-甲氧基-2-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺

[0472]

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-甲氧基-2-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-甲氧基-2-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-甲氧基-2-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-甲氧基-2-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-甲氧基-2-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-甲氧基-2-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-甲氧基-2-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-甲氧基-2-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-甲氧基-2-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-甲氧基-2-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-甲氧基-2-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-甲氧基-2-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-甲氧基-2-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-甲氧基-2-甲基-4-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-甲氧基-2-甲基-4-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-甲氧基-2-甲基-4-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-甲氧基-2-甲基-4-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-甲氧基-2-甲基-4-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-甲氧基-2-甲基-4-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-甲氧基-2-甲基-4-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-甲氧基-2-甲基-4-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-甲氧基-2-甲基-4-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺

[0473]

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-甲氧基-2-甲基-4-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-甲氧基-2-甲基-4-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-甲氧基-2-甲基-4-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-甲氧基-2-甲基-4-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-甲氧基-2-甲基-4-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-甲氧基-2-甲基-4-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-甲氧基-2-甲基-4-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-[2-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-[2-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-[2-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-[2-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-[2-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-[2-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-[2-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-[2-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-[2-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-[2-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-[2-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-[2-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-[2-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺

[0474]

4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-[2-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-[2-(环丁氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-[2-(环丁氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-[2-(环丁氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-[2-(环丁氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-[2-(环丁氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-[2-(环丁氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-[2-(环丁氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-[2-(环丁氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-(环丁氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-[2-(环丁氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-[2-(环丁氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-[2-(环丁氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-[2-(环丁氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-[2-(环丁氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-(环丁氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-[2-(环丁氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺

[0475]

4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺

[0476]

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺

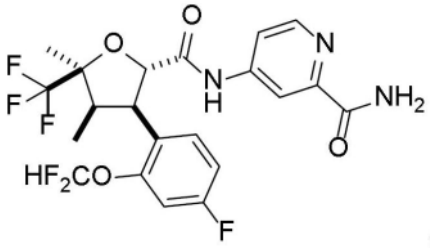
[0477]

4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-乙基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-乙基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-乙基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-乙基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-乙基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-乙基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-乙基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺

[0478]

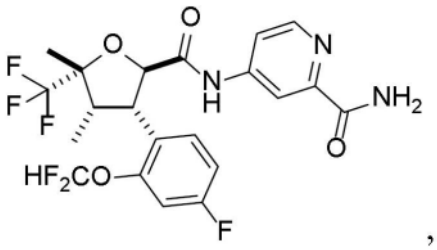
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-乙基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-乙基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-乙基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-乙基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-乙基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-乙基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-乙基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-乙基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-乙基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺

[0479] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0480]  ,

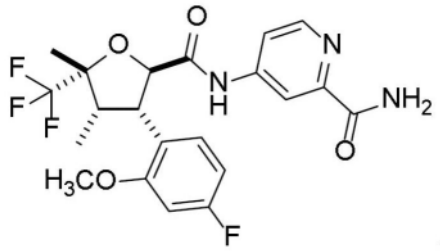
[0481] 或其药学上可接受的盐,其中当通过如实施例1步骤6中所描述的SFC来分离对映体的外消旋混合物时,所述化合物具有第一洗脱异构体的绝对立体化学。此类化合物被视为“本发明的化合物”,如所述术语在本文中所使用。

[0482] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0483]  ,

[0484] 或其药学上可接受的盐,其中当通过如实施例1步骤6中所描述的SFC来分离对映体的外消旋混合物时,所述化合物具有第二洗脱异构体的绝对立体化学。此类化合物被视为“本发明的化合物”,如所述术语在本文中所使用。

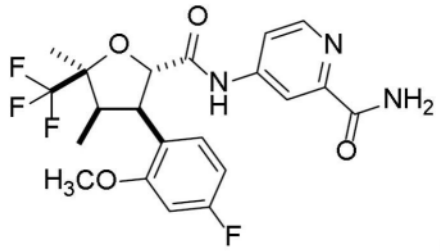
[0485] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0486] 

,

[0487] 或其药学上可接受的盐,其中当通过如实施例1中所描述的SFC(Chiralpak AS-H柱)来分离对映体的外消旋混合物时,所述化合物具有第一洗脱异构体的绝对立体化学。此类化合物被视为“本发明的化合物”,如所述术语在本文中所使用。

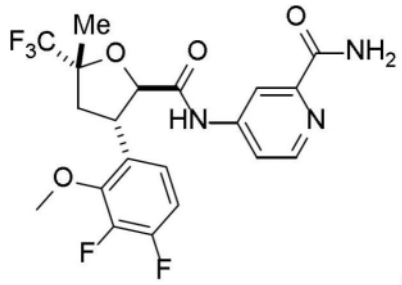
[0488] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0489] 

,

[0490] 或其药学上可接受的盐,其中当通过如实施例1中所描述的SFC(Chiralpak AS-H柱)来分离对映体的外消旋混合物时,所述化合物具有第二洗脱异构体的绝对立体化学。此类化合物被视为“本发明的化合物”,如所述术语在本文中所使用。

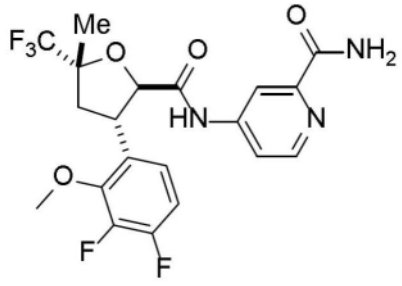
[0491] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0492] 

,

[0493] 或其药学上可接受的盐,其中当通过如实例2步骤10中所描述的SFC来分离对映体的外消旋混合物时,所述化合物具有第一洗脱异构体的绝对立体化学。此类化合物被视为“本发明的化合物”,如所述术语在本文中所使用。

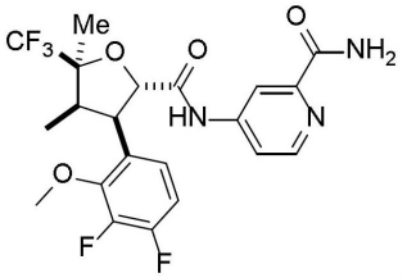
[0494] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0495] 

,

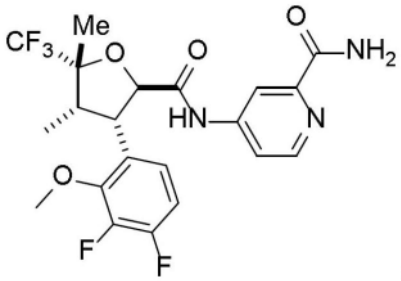
[0496] 或其药学上可接受的盐,其中当通过如实施例2步骤10中所描述的SFC来分离对映体的外消旋混合物时,所述化合物具有第二洗脱异构体的绝对立体化学。此类化合物被视为“本发明的化合物”,如所述术语在本文中所使用。

[0497] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0498]  ,

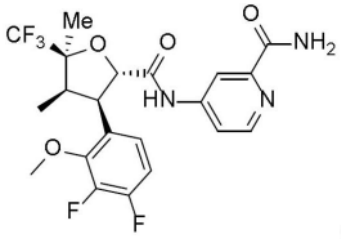
[0499] 或其药学上可接受的盐,其中当通过如实施例3步骤13中所描述的SFC来分离对映体的外消旋混合物时,所述化合物具有第一洗脱异构体的绝对立体化学。此类化合物被视为“本发明的化合物”,如所述术语在本文中所使用。

[0500] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0501]  ,

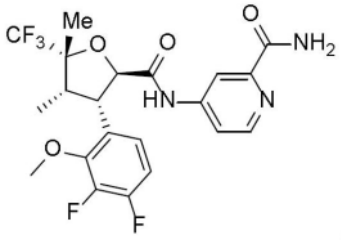
[0502] 或其药学上可接受的盐,其中当通过如实施例3步骤13中所描述的SFC来分离对映体的外消旋混合物时,所述化合物具有第二洗脱异构体的绝对立体化学。此类化合物被视为“本发明的化合物”,如所述术语在本文中所使用。

[0503] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0504]  ,

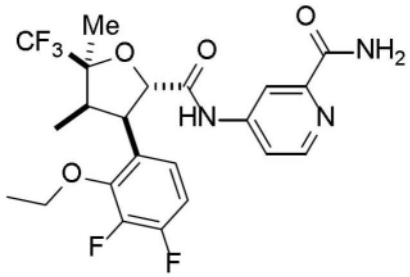
[0505] 或其药学上可接受的盐。此类化合物被视为“本发明的化合物”,如所述术语在本文中所使用。

[0506] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0507]  ,

[0508] 或其药学上可接受的盐。此类化合物被视为“本发明的化合物”,如所述术语在本文中所使用。

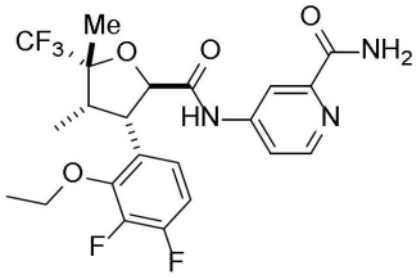
[0509] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0510] 

,

[0511] 或其药学上可接受的盐,其中当通过如实施例3中所描述的SFC来分离对映体的外消旋混合物时,所述化合物具有第一洗脱异构体的绝对立体化学。此类化合物被视为“本发明的化合物”,如所述术语在本文中所使用。

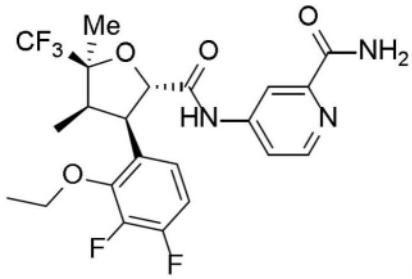
[0512] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0513] 

,

[0514] 或其药学上可接受的盐,其中当通过如实施例3中所描述的SFC来分离对映体的外消旋混合物时,所述化合物具有第二洗脱异构体的绝对立体化学。此类化合物被视为“本发明的化合物”,如所述术语在本文中所使用。

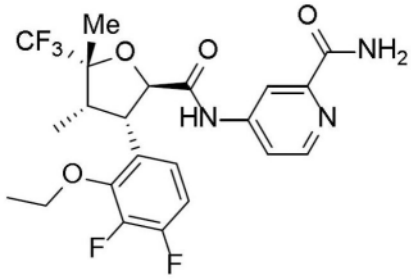
[0515] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0516] 

,

[0517] 或其药学上可接受的盐。此类化合物被视为“本发明的化合物”,如所述术语在本文中所使用。

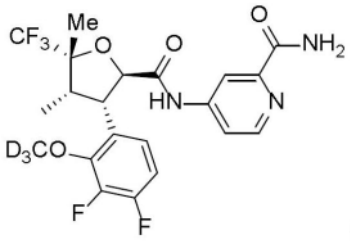
[0518] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0519] 

,

[0520] 或其药学上可接受的盐。此类化合物被视为“本发明的化合物”,如所述术语在本文中所使用。

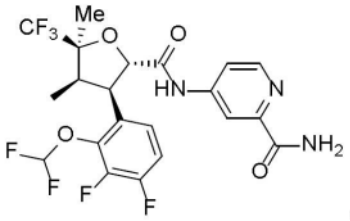
[0521] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0522] 

,

[0523] 或其药学上可接受的盐。此类化合物被视为“本发明的化合物”,如所述术语在本文中所使用。

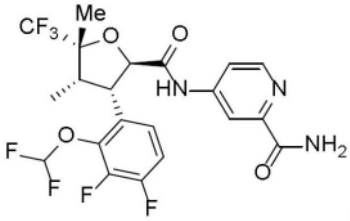
[0524] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0525] 

,

[0526] 或其药学上可接受的盐。此类化合物被视为“本发明的化合物”,如所述术语在本文中所使用。

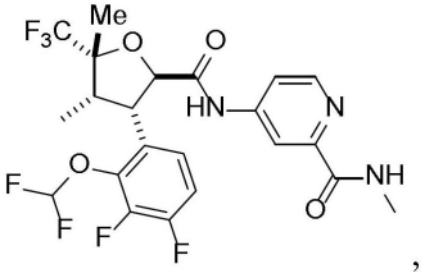
[0527] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0528] 

,

[0529] 或其药学上可接受的盐。此类化合物被视为“本发明的化合物”,如所述术语在本文中所使用。

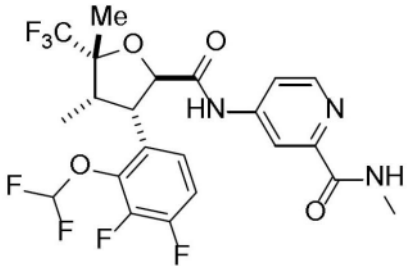
[0530] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0531] 

,

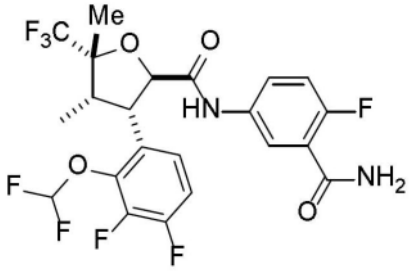
[0532] 或其药学上可接受的盐,其中当通过如实施例1中所描述的SFC(Chiralpak AS-H柱)来分离对映体的外消旋混合物时,所述化合物具有第一洗脱异构体的绝对立体化学。此类化合物被视为“本发明的化合物”,如所述术语在本文中所使用。

[0533] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0534] 

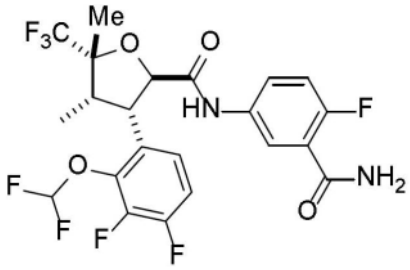
[0535] 或其药学上可接受的盐,其中当通过如实施例1中所描述的SFC(Chiralpak AS-H柱)来分离对映体的外消旋混合物时,所述化合物具有第二洗脱异构体的绝对立体化学。此类化合物被视为“本发明的化合物”,如所述术语在本文中所使用。

[0536] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0537] 

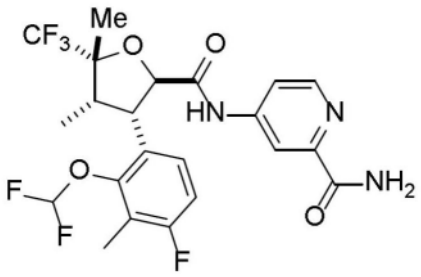
[0538] 或其药学上可接受的盐,其中当通过如实施例4步骤4中所描述的SFC来分离对映体的外消旋混合物时,所述化合物具有第一洗脱异构体的绝对立体化学。此类化合物被视为“本发明的化合物”,如所述术语在本文中所使用。

[0539] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0540] 

[0541] 或其药学上可接受的盐,其中当通过如实施例4步骤4中所描述的SFC来分离对映体的外消旋混合物时,所述化合物具有第二洗脱异构体的绝对立体化学。此类化合物被视为“本发明的化合物”,如所述术语在本文中所使用。

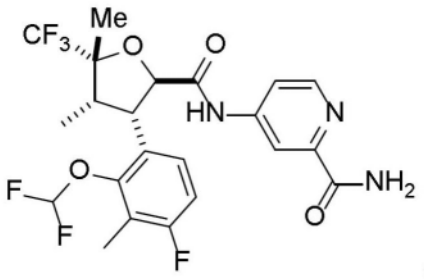
[0542] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0543] 

[0544] 或其药学上可接受的盐,其中当通过如实施例4步骤4中所描述的SFC(Chiralpak AS-H柱)来分离对映体的外消旋混合物时,所述化合物具有第一洗脱异构体的绝对立体化

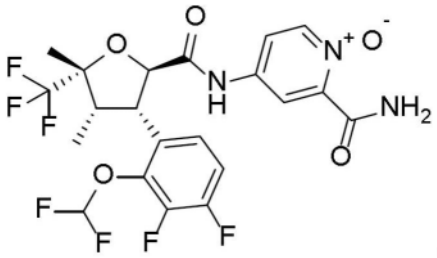
学。此类化合物被视为“本发明的化合物”,如所述术语在本文中所使用。

[0545] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0546] 

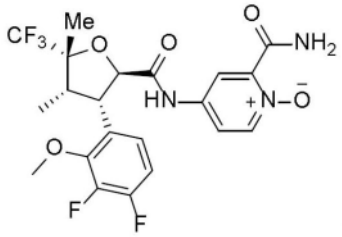
[0547] 或其药学上可接受的盐,其中当通过如实施例4步骤4中所描述的SFC(Chiralpak AS-H柱)来分离对映体的外消旋混合物时,所述化合物具有第二洗脱异构体的绝对立体化学。此类化合物被视为“本发明的化合物”,如所述术语在本文中所使用。

[0548] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0549] 

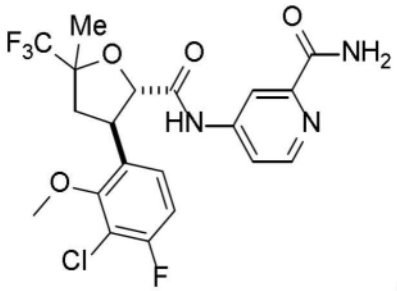
[0550] 或其药学上可接受的盐。此类化合物被视为“本发明的化合物”,如所述术语在本文中所使用。

[0551] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0552] 

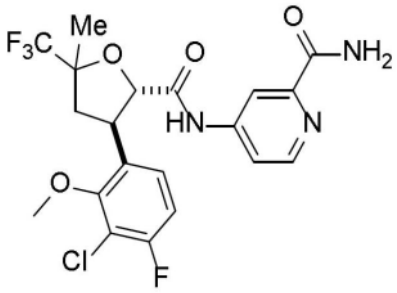
[0553] 或其药学上可接受的盐。此类化合物被视为“本发明的化合物”,如所述术语在本文中所使用。

[0554] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0555] 

[0556] 或其药学上可接受的盐,其中当通过如实施例6步骤7中所描述的SFC来分离外消旋非对映体(在5-位置处具有差向异构性)的混合物时,所述化合物具有第一洗脱异构体的绝对立体化学。此类化合物被视为“本发明的化合物”,如所述术语在本文中所使用。

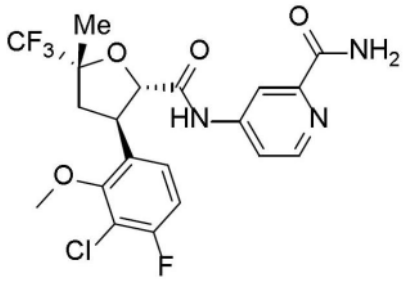
[0557] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0558] 

,

[0559] 或其药学上可接受的盐,其中当通过如实施例6步骤7中所描述的SFC来分离外消旋非对映体(在5-位置处具有差向异构性)的混合物时,所述化合物具有第二洗脱异构体的绝对立体化学。此类化合物被视为“本发明的化合物”,如所述术语在本文中所使用。

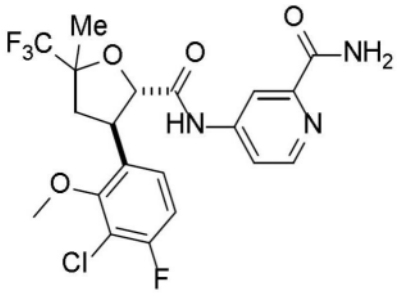
[0560] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0561] 

,

[0562] 或其药学上可接受的盐。此类化合物被视为“本发明的化合物”,如所述术语在本文中所使用。

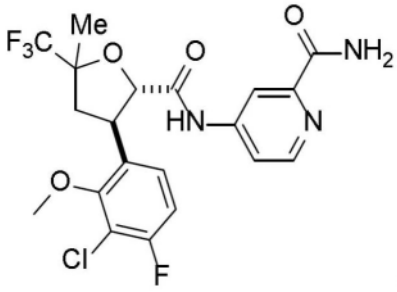
[0563] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0564] 

,

[0565] 或其药学上可接受的盐,其中当通过如实施例6步骤7中所描述的SFC来分离外消旋非对映体(在5-位置处具有差向异构性)的混合物时,所述化合物具有第三洗脱异构体的绝对立体化学。此类化合物被视为“本发明的化合物”,如所述术语在本文中所使用。

[0566] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

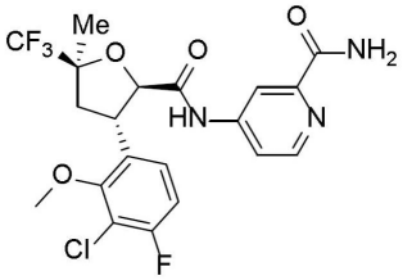
[0567] 

,

[0568] 或其药学上可接受的盐,其中当通过如实施例6步骤7中所描述的SFC来分离外消

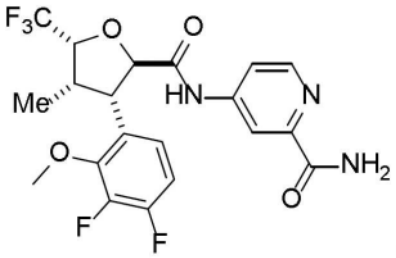
旋非对映体(在5-位置处具有差向异构性)的混合物时,所述化合物具有第四洗脱异构体的绝对立体化学。此类化合物被视为“本发明的化合物”,如所述术语在本文中所使用。

[0569] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0570]  ,

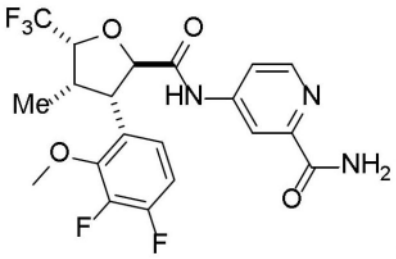
[0571] 或其药学上可接受的盐。此类化合物被视为“本发明的化合物”,如所述术语在本文中所使用。

[0572] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0573]  ,

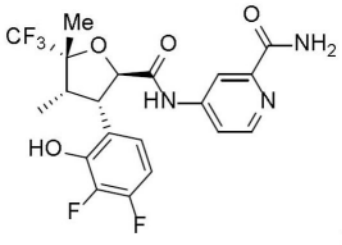
[0574] 或其药学上可接受的盐,其中当通过如实施例7步骤11中所描述的SFC来分离对映体的外消旋混合物时,所述化合物具有第一洗脱异构体的绝对立体化学。此类化合物被视为“本发明的化合物”,如所述术语在本文中所使用。

[0575] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0576]  ,

[0577] 或其药学上可接受的盐,其中当通过如实施例7步骤11中所描述的SFC来分离对映体的外消旋混合物时,所述化合物具有第二洗脱异构体的绝对立体化学。此类化合物被视为“本发明的化合物”,如所述术语在本文中所使用。

[0578] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0579]  ,

[0580] 或其药学上可接受的盐。此类化合物被视为“本发明的化合物”,如所述术语在本

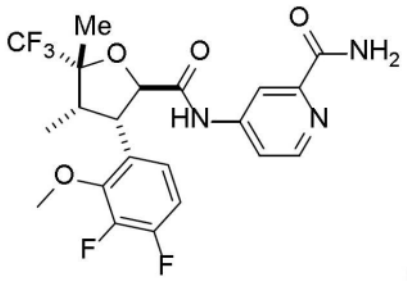
文中所使用。

[0581] 本发明的化合物的固体形式

[0582] 在另一方面,本发明涉及呈固体形式的本发明化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本发明的化合物或其药学上可接受的盐呈结晶固体形式。

[0583] 化合物7的固体形式

[0584] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0585] 

,

[0586] 其中,当通过如实施例3步骤13中所描述的SFC来分离对映体的外消旋混合物时,所述化合物具有第二洗脱异构体的绝对立体化学,其中所述化合物呈结晶固体形式。

[0587] 在一些实施方案中,结晶固体形式是形式A。

[0588] 在一些实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有衍射的XRPD图谱:9.9、13.9、15.7和19.0。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有至少一个、至少两个或至少三个衍射的XRPD图谱:9.9、13.9、15.7和19.0。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有衍射的XRPD图谱:7.3、9.9、13.9、15.7、19.0、20.1、20.3和25.4。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有至少一个、至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个或至少七个衍射的XRPD图谱:7.3、9.9、13.9、15.7、19.0、20.1、20.3和25.4。在其他实施方案中,形式A的特征为与图1基本上类似的XRPD图谱。

[0589] 在一些实施方案中,形式A的特征为具有186℃处的熔融起始和187℃处的峰的DSC热谱图。

[0590] 在一些实施方案中,可通过在60℃下从甲醇中结晶来获得形式A。

[0591] 在一些实施方案中,结晶固体形式是形式B。

[0592] 在一些实施方案中,形式B的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有衍射的XRPD图谱:12.8、14.1、15.2、18.5和20.3。在其他实施方案中,形式B的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有至少一个、至少两个、至少三个或至少四个衍射的XRPD图谱:12.8、14.1、15.2、18.5和20.3。在其他实施方案中,形式B的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有衍射的XRPD图谱:12.0、12.8、14.1、15.2、16.9、18.4、18.5、18.7、19.3和20.3。在其他实施方案中,形式B的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有至少一个、至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个或至少九个衍射的XRPD图谱:12.0、12.8、14.1、15.2、16.9、18.4、18.5、18.7、19.3和20.3。在其他实施方案中,形式B的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有衍射的XRPD图谱:7.6、9.2、12.0、12.8、14.1、15.1、15.2、16.2、16.9、17.6、18.4、18.5、18.7、19.3、20.3、21.7、22.0、22.2、22.9、23.6、24.0、24.2、25.2、26.9、27.0、27.4、28.6和28.9。在其他实施方案中,形式B的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有至少一个、至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至

少九个、至少十个、至少十一个、至少十二个、至少十三个、至少十四个、至少十五个、至少十六个、至少十七个、至少十八个、至少十九个、至少二十个、至少二十一个、至少二十二个、至少二十三个、至少二十四个、至少二十五个、至少二十六个或至少二十七个衍射的XRPD图谱:7.6、9.2、12.0、12.8、14.1、15.1、15.2、16.2、16.9、17.6、18.4、18.5、18.7、19.3、20.3、21.7、22.0、22.2、22.9、23.6、24.0、24.2、25.2、26.9、27.0、27.4、28.6和28.9。在其他实施方案中,形式B的特征为与图4基本上类似的XRPD图谱。

[0593] 在一些实施方案中,形式B的特征为在以下化学位移处具有峰的固态^{13}C NMR谱:172.5、172.1、168.5、168.3、168.0、151.5、148.3、147.8、127.7、122.7、116.6、115.1、110.6、86.5、80.2、63.2、44.3、23.0和13.1ppm。在一些实施方案中,形式B的特征为与图5基本上类似的固态^{13}C NMR谱。

[0594] 在一些实施方案中,形式B的特征为在以下化学位移处具有峰的固态^{19}F NMR谱:-137.1和-152.8ppm。在一些实施方案中,形式B的特征为与图6基本上类似的固态^{19}F NMR谱。

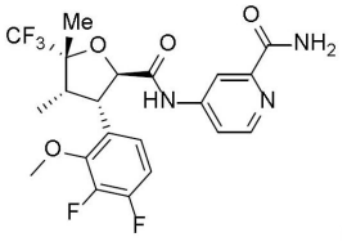
[0595] 在一些实施方案中,形式B的特征为具有182℃处的熔融起始和183℃处的峰的DSC热谱图。

[0596] 在一些实施方案中,形式B的特征为在3501、3356、1684、1565、1505和1122cm^{-1}处具有峰的IR谱。在一些实施方案中,形式B的特征为与图9基本上类似的IR谱。

[0597] 在一些实施方案中,形式B的特征为正交晶系(orthorhombic crystal system),如通过单晶X射线分析所测定。在其他实施方案中,形式B的特征为$P2_12_12_1$空间群,如通过单晶X射线分析所测定。在其他实施方案中,形式B的特征为具有以下尺寸的晶胞,如通过单晶X射线分析所测定:a=7.3929(2) Å; b=14.5827(4) Å; c=18.9312(6) Å;α=90°;β=90°;和γ=90°。

[0598] 在一些实施方案中,形式B可通过将化合物溶解在乙酸乙酯中,然后通过添加作为反溶剂的正庚烷使化合物结晶来获得。在其他实施方案中,可通过实施例3中描述的程序获得形式B。

[0599] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0600] 

,

[0601] 其中化合物呈结晶固体形式。

[0602] 在一些实施方案中,结晶固体形式是形式A。

[0603] 在一些实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有衍射的XRPD图谱:9.9、13.9、15.7和19.0。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有至少一个、至少两个或至少三个衍射的XRPD图谱:9.9、13.9、15.7和19.0。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有衍射的XRPD图谱:7.3、9.9、13.9、15.7、19.0、20.1、20.3和25.4。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有至少一个、至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个或至少七个衍射的

XRPD图谱:7.3、9.9、13.9、15.7、19.0、20.1、20.3和25.4。在其他实施方案中,形式A的特征为与图1基本上类似的XRPD图谱。

[0604] 在一些实施方案中,形式A的特征为具有186℃处的熔融起始和187℃处的峰的DSC热谱图。

[0605] 在一些实施方案中,可通过在60℃下从甲醇中结晶来获得形式A。

[0606] 在一些实施方案中,结晶固体形式是形式B。

[0607] 在一些实施方案中,形式B的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有衍射的XRPD图谱:12.8、14.1、15.2、18.5和20.3。在其他实施方案中,形式B的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有至少一个、至少两个、至少三个或至少四个衍射的XRPD图谱:12.8、14.1、15.2、18.5和20.3。在其他实施方案中,形式B的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有衍射的XRPD图谱:12.0、12.8、14.1、15.2、16.9、18.4、18.5、18.7、19.3和20.3。在其他实施方案中,形式B的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有至少一个、至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个或至少九个衍射的XRPD图谱:12.0、12.8、14.1、15.2、16.9、18.4、18.5、18.7、19.3和20.3。在其他实施方案中,形式B的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有衍射的XRPD图谱:7.6、9.2、12.0、12.8、14.1、15.1、15.2、16.2、16.9、17.6、18.4、18.5、18.7、19.3、20.3、21.7、22.0、22.2、22.9、23.6、24.0、24.2、25.2、26.9、27.0、27.4、28.6和28.9。在其他实施方案中,形式B的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有至少一个、至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少十一个、至少十二个、至少十三个、至少十四个、至少十五个、至少十六个、至少十七个、至少十八个、至少十九个、至少二十个、至少二十一个、至少二十二个、至少二十三个、至少二十四个、至少二十五个、至少二十六个或至少二十七个衍射的XRPD图谱:7.6、9.2、12.0、12.8、14.1、15.1、15.2、16.2、16.9、17.6、18.4、18.5、18.7、19.3、20.3、21.7、22.0、22.2、22.9、23.6、24.0、24.2、25.2、26.9、27.0、27.4、28.6和28.9。在其他实施方案中,形式B的特征为与图4基本上类似的XRPD图谱。

[0608] 在一些实施方案中,形式B的特征为在以下化学位移处具有峰的固态^{13}C NMR谱:172.5、172.1、168.5、168.3、168.0、151.5、148.3、147.8、127.7、122.7、116.6、115.1、110.6、86.5、80.2、63.2、44.3、23.0和13.1ppm。在其他实施方案中,形式B的特征为与图5基本上类似的固态^{13}C NMR谱。

[0609] 在一些实施方案中,形式B的特征为在以下化学位移处具有峰的固态^{19}F NMR谱:-137.1和-152.8ppm。在其他实施方案中,形式B的特征为与图6基本上类似的固态^{19}F NMR谱。

[0610] 在一些实施方案中,形式B的特征为具有182℃处的熔融起始和183℃处的峰的DSC热谱图。

[0611] 在一些实施方案中,形式B的特征为在3501、3356、1684、1565、1505和1122cm^{-1}处具有峰的IR谱。在其他实施方案中,形式B的特征为与图9基本上类似的IR谱。

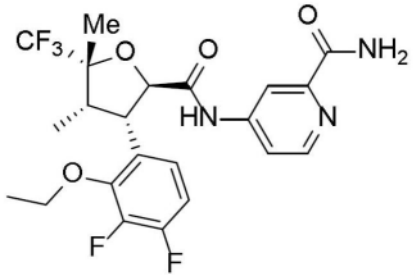
[0612] 在一些实施方案中,形式B的特征为正交晶系,如通过单晶X射线分析所测定。在其他实施方案中,形式B的特征为$P2_12_12_1$空间群,如通过单晶X射线分析所测定。在其他实施方案中,形式B的特征为具有以下尺寸的晶胞,如通过单晶X射线分析所测定:a=7.3929(2) Å; b=14.5827(4) Å; c=18.9312(6) Å;α=90°;β=90°;和γ=90°。

[0613] 在一些实施方案中,形式B可通过将化合物溶解在乙酸乙酯中,然后通过添加作为

反溶剂的正庚烷使化合物结晶来获得。在其他实施方案中,可通过实施例3中描述的程序获得形式B。

[0614] 化合物9的固体形式

[0615] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0616] 

,

[0617] 其中化合物呈结晶固体形式。

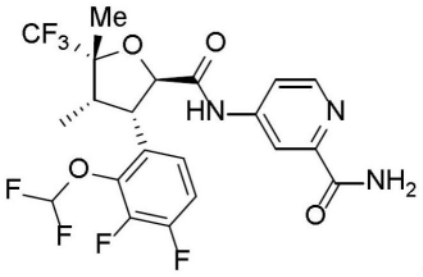
[0618] 在一些实施方案中,结晶固体形式是形式A。

[0619] 在一些实施方案中,形式A的特征为正交晶系,如通过单晶X射线分析所测定。在其他实施方案中,形式A的特征为I222空间群,如通过单晶X射线分析所测定。在其他实施方案中,形式A的特征为具有以下尺寸的晶胞,如通过单晶X射线分析所测定:a=12.0172(5) Å; b=15.6682(6) Å; c=24.1406(11) Å;α=90°;β=90°;和γ=90°。

[0620] 在一些实施方案中,形式A可通过将化合物溶解在10/90的二氯甲烷/二氯乙烷溶液中,接着进行戊烷的蒸汽扩散来获得。在一些实施方案中,可通过实施例3中描述的程序获得形式A。

[0621] 化合物11的固体形式

[0622] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0623] 

,

[0624] 其中化合物呈结晶固体形式。

[0625] 在一些实施方案中,结晶固体形式是形式A。

[0626] 在一些实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有衍射的XRPD图谱:10.1、13.7、14.1、16.3和20.0。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有至少一个、至少两个、至少三个或至少四个衍射的XRPD图谱:10.1、13.7、14.1、16.3和20.0。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有衍射的XRPD图谱:7.3、10.1、13.7、14.1、16.0、16.3、20.0、20.4、23.7和24.8。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有至少一个、至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个或至少九个衍射的XRPD图谱:7.3、10.1、13.7、14.1、16.0、16.3、20.0、20.4、23.7和24.8。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有衍射的XRPD图谱:7.1、7.3、10.1、13.7、14.1、16.0、16.3、17.6、18.5、

18.9、20.0、20.4、21.5、23.7、24.8、25.7和26.1。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有至少一个、至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少十一个、至少十二个、至少十三个、至少十四个、至少十五个或至少十六个衍射的XRPD图谱:7.1、7.3、10.1、13.7、14.1、16.0、16.3、17.6、18.5、18.9、20.0、20.4、21.5、23.7、24.8、25.7和26.1。在其他实施方案中,形式A的特征为与图12基本上类似的XRPD图谱。

[0627] 在一些实施方案中,可通过将化合物悬浮在水中来获得形式A。在其他实施方案中,可通过实施例4中描述的程序获得形式A。

[0628] 在一些实施方案中,结晶固体形式是形式B。

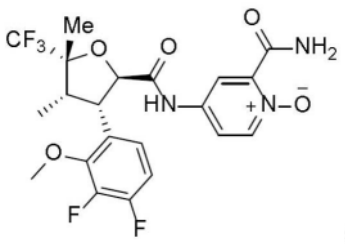
[0629] 在一些实施方案中,形式B的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有衍射的XRPD图谱:6.8、13.2、16.1、20.6和21.3。在其他实施方案中,形式B的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有至少一个、至少两个、至少三个或至少四个衍射的XRPD图谱:6.8、13.2、16.1、20.6和21.3。在其他实施方案中,形式B的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有衍射的XRPD图谱:6.8、11.5、13.2、13.6、14.4、16.1、16.3、18.8、20.6和21.3。在其他实施方案中,形式B的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有至少一个、至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个或至少九个衍射的XRPD图谱:6.8、11.5、13.2、13.6、14.4、16.1、16.3、18.8、20.6和21.3。在其他实施方案中,形式B的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有衍射的XRPD图谱:6.8、11.5、13.2、13.6、14.4、15.6、16.1、16.3、17.6、18.0、18.8、19.4、20.6、21.3、22.3、23.3、24.2和27.4。在其他实施方案中,形式B的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有至少一个、至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少十一个、至少十二个、至少十三个、至少十四个、至少十五个、至少十六个或至少十七个衍射的XRPD图谱:6.8、11.5、13.2、13.6、14.4、15.6、16.1、16.3、17.6、18.0、18.8、19.4、20.6、21.3、22.3、23.3、24.2和27.4。在其他实施方案中,形式B的特征为与图13基本上类似的XRPD图谱。

[0630] 在一些实施方案中,形式A的特征为单斜晶系,如通过单晶X射线分析所测定。在其他实施方案中,形式A的特征为$P2_1$空间群,如通过单晶X射线分析所测定。在其他实施方案中,形式A的特征为具有以下尺寸的晶胞,如通过单晶X射线分析所测定:a=12.0863(2) Å; b=7.48310(10) Å; c=23.9904(4) Å;α=90°;β=90.0130(10)°;和γ=90°。

[0631] 在一些实施方案中,可通过从乙腈中再结晶来获得形式B。在其他实施方案中,可通过实施例4中描述的程序获得形式B。

[0632] 化合物19的固体形式

[0633] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0634] 

,

[0635] 其中化合物呈结晶固体形式。

[0636] 在一些实施方案中,结晶固体形式是形式A。

[0637] 在一些实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有衍射的XRPD图谱:13.7、15.2和18.2。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有至少一个或至少两个衍射的XRPD图谱:13.7、15.2和18.2。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有衍射的XRPD图谱:13.7、15.2、18.2、18.3、20.8和23.8。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有至少一个、至少两个、至少三个、至少四个或至少五个衍射的XRPD图谱:13.7、15.2、18.2、18.3、20.8和23.8。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有衍射的XRPD图谱:13.7、14.3、15.2、18.2、18.3、20.8、22.5、23.8和25.8。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有至少一个、至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个或至少八个衍射的XRPD图谱:13.7、14.3、15.2、18.2、18.3、20.8、22.5、23.8和25.8。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有衍射的XRPD图谱:6.8、13.7、14.3、15.2、16.1、18.2、18.3、19.1、20.6、20.8、22.5、23.8、24.0、25.8、26.3和26.6。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有至少一个、至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少十一个、至少十二个、至少十三个、至少十四个或至少十五个衍射的XRPD图谱:6.8、13.7、14.3、15.2、16.1、18.2、18.3、19.1、20.6、20.8、22.5、23.8、24.0、25.8、26.3和26.6。在其他实施方案中,形式A的特征为与图15基本上类似的XRPD图谱。

[0638] 在一些实施方案中,形式A的特征为在以下化学位移处具有峰的固态^{13}C NMR谱:171.4、141.6、118.0、112.2、23.0和11.6ppm。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下化学位移处具有峰的固态^{13}C NMR谱:171.4、164.2、151.8、149.5、148.4、146.6、144.0、141.6、138.7、126.2、123.8、118.0、112.2、86.4、78.8、63.3、47.6、43.8、23.0和11.6ppm。在其他实施方案中,形式A的特征为与图16基本上类似的固态^{13}C NMR谱。

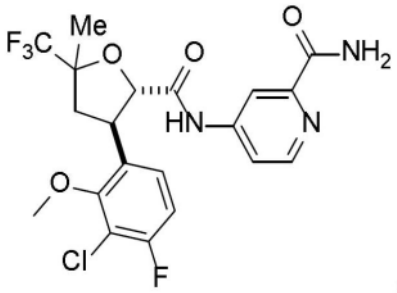
[0639] 在一些实施方案中,形式A的特征为在以下化学位移处具有峰的固态^{19}F NMR谱:-74.6、-141.5和-154.6ppm。在其他实施方案中,形式A的特征为与图17基本上类似的固态^{19}F NMR谱。

[0640] 在一些实施方案中,形式A的特征为单斜晶系,如通过单晶X射线分析所测定。在其他实施方案中,形式A的特征为$P2_1$空间群,如通过单晶X射线分析所测定。在其他实施方案中,形式A的特征为具有以下尺寸的晶胞,如通过单晶X射线分析所测定:a=11.2266(3) Å; b=7.3948(2) Å; c=13.1432(4) Å;α=90°;β=100.3980(1)°;和γ=90°。

[0641] 在一些实施方案中,可经由添加庚烷反溶剂,通过从甲醇中沉淀来获得形式A。在其他实施方案中,可通过冻干由化合物在乙醇、乙腈和水中的悬浮液获得形式A。在其他实施方案中,可通过将化合物溶解在甲醇中并进行庚烷反溶剂的缓慢扩散来获得形式A。在其他实施方案中,可通过实施例5中描述的程序获得形式A。

[0642] 化合物22的固体形式

[0643] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0644] 

,

[0645] 其中当通过如实施例6步骤7中所描述的SFC来分离外消旋非对映体(在5-位置处具有差向异构性)的混合物时,所述化合物具有第三洗脱异构体的绝对立体化学,其中化合物呈结晶固体形式。

[0646] 在一些实施方案中,结晶固体形式是形式A。

[0647] 在一些实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有衍射的XRPD图谱:9.2、10.4和15.7。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有至少一个或至少两个衍射的XRPD图谱:9.2、10.4和15.7。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有衍射的XRPD图谱:7.7、9.2、10.4、12.9、15.7和18.4。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有至少一个、至少两个、至少三个、至少四个或至少五个衍射的XRPD图谱:7.7、9.2、10.4、12.9、15.7和18.4。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有衍射的XRPD图谱:7.7、9.2、10.4、12.9、15.7、18.4、19.8、21.7和24.0。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有至少一个、至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个或至少八个衍射的XRPD图谱:7.7、9.2、10.4、12.9、15.7、18.4、19.8、21.7和24.0。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有衍射的XRPD图谱:7.7、9.2、10.4、12.9、13.8、14.7、15.7、16.1、18.4、19.8、21.7、22.3和24.0。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有至少一个、至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少十一个或至少十二个衍射的XRPD图谱:7.7、9.2、10.4、12.9、13.8、14.7、15.7、16.1、18.4、19.8、21.7、22.3和24.0。在其他实施方案中,形式A的特征为与图19基本上类似的XRPD图谱。

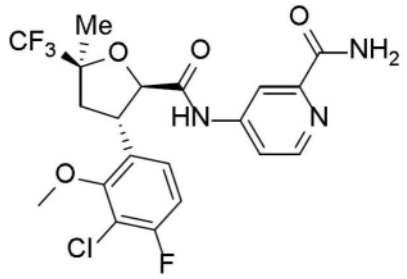
[0648] 在一些实施方案中,形式A的特征为在以下化学位移处具有峰的固态^{13}C NMR谱:167.7、126.0、115.9、43.5和20.3ppm。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下化学位移处具有峰的固态^{13}CNMR谱:172.6、167.7、158.7、156.8、151.8、148.7、128.6、126.0、115.9、113.1、112.3、88.0、85.5、62.0、60.5、55.6、43.5、37.7、29.6、21.1和20.3ppm。在其他实施方案中,形式A的特征为与图20基本上类似的固态^{13}C NMR谱。

[0649] 在一些实施方案中,形式A的特征为在以下化学位移处具有峰的固态^{19}F NMR谱:-82.2、-83.1、-111.7和-114.4ppm。在其他实施方案中,形式A的特征为与图21基本上类似的固态^{19}F NMR谱。

[0650] 在一些实施方案中,可通过1:1的2-甲基四氢呋喃/庚烷溶液的缓慢蒸发来获得形式A。在其他实施方案中,可通过实施例6中描述的程序获得形式A。

[0651] 化合物23的固体形式

[0652] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0653] 

,

[0654] 其中化合物呈结晶固体形式。

[0655] 在一些实施方案中,结晶固体形式是形式A。

[0656] 在一些实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有衍射的XRPD图谱:17.2、19.3和22.3。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有至少一个或至少两个衍射的XRPD图谱:17.2、19.3和22.3。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有衍射的XRPD图谱:14.2、15.8、17.2、19.3、22.3和30.6。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有至少一个、至少两个、至少三个、至少四个或至少五个衍射的XRPD图谱:14.2、15.8、17.2、19.3、22.3和30.6。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有衍射的XRPD图谱:12.2、14.2、15.8、17.2、19.3、22.3、25.0、25.1和30.6。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有至少一个、至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个或至少八个衍射的XRPD图谱:12.2、14.2、15.8、17.2、19.3、22.3、25.0、25.1和30.6。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有衍射的XRPD图谱:11.3、12.2、13.2、14.2、15.2、15.8、16.6、17.2、19.3、21.1、22.3、22.8、23.7、24.6、25.0、25.1、25.9、27.1、27.9、30.6、34.4和39.4。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有至少一个、至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少十一个、至少十二个、至少十三个、至少十四个、至少十五个、至少十六个、至少十七个、至少十八个、至少十九个、至少二十个或至少二十一个衍射的XRPD图谱:11.3、12.2、13.2、14.2、15.2、15.8、16.6、17.2、19.3、21.1、22.3、22.8、23.7、24.6、25.0、25.1、25.9、27.1、27.9、30.6、34.4和39.4。在其他实施方案中,形式A的特征为与图22基本上类似的XRPD图谱。

[0657] 在一些实施方案中,形式A的特征为在以下化学位移处具有峰的固态^{13}C NMR谱:171.1、149.3、123.3、41.6和20.0ppm。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下化学位移处具有峰的固态^{13}CNMR谱:171.1、166.7、156.8、155.5、151.9、149.3、147.3、131.5、123.3、119.0、114.2、112.8、86.0、85.0、61.7、61.0、44.4、41.6和20.0ppm。在其他实施方案中,形式A的特征为与图23基本上类似的固态^{13}C NMR谱。

[0658] 在一些实施方案中,形式A的特征为在以下化学位移处具有峰的固态^{19}F NMR谱:-78.2、-113.5和-115.1ppm。在其他实施方案中,形式A的特征为与图24基本上类似的固态^{19}F NMR谱。

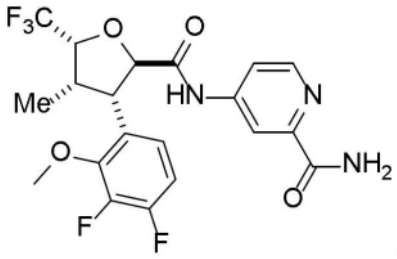
[0659] 在一些实施方案中,形式A的特征为单斜晶系,如通过单晶X射线分析所测定。在其他实施方案中,形式A的特征为$P2_1$空间群,如通过单晶X射线分析所测定。在其他实施方案中,形式A的特征为具有以下尺寸的晶胞,如通过单晶X射线分析所测定:a=7.8661(3)

Å; b=7.9167(3) Å; c=16.8777(7) Å;α=90°;β=98.487(2)°;和γ=90°。

[0660] 在一些实施方案中,可通过1:1的2-甲基四氢呋喃/庚烷溶液的缓慢蒸发来获得形式A。在其他实施方案中,可通过将化合物溶解在甲醇中并进行庚烷蒸汽的缓慢扩散来获得形式A。在其他实施方案中,可通过实施例6中描述的程序获得形式A。

[0661] 化合物25的固体形式

[0662] 在一些实施方案中,本发明涉及下式的化合物

[0663] 

,

[0664] 其中,当通过如实施例7步骤11中所描述的SFC来分离对映体的外消旋混合物时,所述化合物具有第二洗脱异构体的绝对立体化学,其中化合物呈结晶固体形式。

[0665] 在一些实施方案中,结晶固体形式是形式A。

[0666] 在一些实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有衍射的XRPD图谱:6.8、7.9和13.8。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有至少一个或至少两个衍射的XRPD图谱:6.8、7.9和13.8。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有衍射的XRPD图谱:6.8、7.9、11.0、13.7、13.8和27.4。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有至少一个、至少两个、至少三个、至少四个或至少五个衍射的XRPD图谱:6.8、7.9、11.0、13.7、13.8和27.4。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有衍射的XRPD图谱:6.8、7.9、11.0、13.7、13.8、15.9、16.3、23.2和27.4。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有至少一个、至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个或至少八个衍射的XRPD图谱:6.8、7.9、11.0、13.7、13.8、15.9、16.3、23.2和27.4。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有衍射的XRPD图谱:3.2、6.8、7.9、11.0、11.8、13.7、13.8、15.1、15.9、16.3、17.5、18.6、19.0、19.5、21.6、21.9、23.2、27.0、27.4、29.4和30.3。在其他实施方案中,形式A的特征为在以下角度(2θ±0.2度)处具有至少一个、至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少十一个、至少十二个、至少十三个、至少十四个、至少十五个、至少十六个、至少十七个、至少十八个、至少十九个或至少二十个衍射的XRPD图谱:3.2、6.8、7.9、11.0、11.8、13.7、13.8、15.1、15.9、16.3、17.5、18.6、19.0、19.5、21.6、21.9、23.2、27.0、27.4、29.4和30.3。在其他实施方案中,形式A的特征为与图26基本上类似的XRPD图谱。

[0667] 在一些实施方案中,可通过1:1的2-甲基四氢呋喃/庚烷溶液的缓慢蒸发来获得形式A。在其他实施方案中,可通过实施例7中描述的程序获得形式A。

[0668] 盐、组合物、用途、制剂、施用和其他试剂

[0669] 药学上可接受的盐和组合物

[0670] 如本文中所论述,本发明提供化合物和其药学上可接受的盐,其是电压门控钠通道的抑制剂,并且因此本发明的化合物和其药学上可接受的盐适用于治疗疾病、病症和疾

患,包括(但不限于)慢性疼痛、肠痛、神经性疼痛、肌肉骨胳疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、特发性疼痛、手术后疼痛(例如,跗囊炎切除术疼痛、疝修补术疼痛或腹壁成形术疼痛)、内脏疼痛、多发性硬化症、恰克-马利-杜斯综合征、失禁、病理性咳嗽或心律失常。因此,在本发明的另一方面,提供药物组合物,其中这些组合物包含如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐,并且任选地包含药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。在某些实施方案中,这些组合物任选地进一步包含一种或多种其他治疗剂。在一些实施方案中,其他治疗剂是钠通道抑制剂。

[0671] 如本文所使用,术语"药学上可接受的盐"是指在合理医学判断范围内适用于与人和低等动物的组织接触而无不当毒性、刺激、过敏反应等,并且与合理的益处/风险比相称的盐。本发明的化合物的"药学上可接受的盐"包括任何无毒性盐,其在向接受者施用后能够直接地或间接地提供本发明的化合物或其抑制活性代谢物或残余物。所述盐可呈纯形式、呈与一种或多种其他物质的混合物(例如溶液、混悬液或胶体)形式,或呈水合物、溶剂化物或共晶体形式。如本文所使用,术语"其抑制活性代谢物或残余物"意指其代谢物或残余物也是电压门控钠通道的抑制剂。

[0672] 药学上可接受的盐是本领域众所周知的。例如,S.M.Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19中详细描述药学上可接受的盐,所述文献以引用的方式并入本文。本发明的化合物的药学上可接受的盐包括来源于合适的无机和有机酸和碱的盐。药学上可接受的无毒性酸加成盐的实例是氨基与无机酸(诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸)或有机酸(诸如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)形成的盐,或通过使用本领域所用的其他方法(诸如离子交换)形成的盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙烷磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。来源于合适的碱的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和$N^+(C_{1-4}$烷基$)_4$盐。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。在适当时,其他药学上可接受的盐包含使用诸如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低碳烷基磺酸盐和芳基磺酸盐的抗衡离子形成的无毒性铵、季铵和胺阳离子。

[0673] 如本文所述,本发明的药学上可接受的组合物另外包含药学上可接受的载体、佐剂或媒介物,如本文所使用,其包括任何和所有溶剂、稀释剂或其他液体媒介物、分散液或混悬液助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等,如适合于所需特定剂型。Remington's Pharmaceutical Sciences,第十六版,E.W.Martin(Mack Publishing Co.,Easton,Pa.,1980)公开了用于配制药学上可接受的组合物的各种载体及其已知制备技术。除非任何常规载体介质与本发明的化合物不相容,诸如因产生任何不需要的生物效应或另外以有害方式与药学上可接受的组合物的任何其他组分相互作用,否则在本发明的范围内涵盖使用任何常规载体介质。可充当药学上可接受的载体的材料的一些

实例包括(但不限于)离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝;卵磷脂;血清蛋白,诸如人血清白蛋白;缓冲物质,诸如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸或山梨酸钾;饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物;水、盐或电解质,诸如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐;胶态二氧化硅;三硅酸镁;聚乙烯吡咯烷酮;聚丙烯酸酯;蜡;聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物;羊毛脂;糖,诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;粉末状黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,诸如可可脂和栓剂蜡;油,诸如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇,诸如丙二醇或聚乙二醇;酯,诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,诸如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液(Ringer's solution);乙醇和磷酸盐缓冲溶液;以及其他无毒性相容润滑剂,诸如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁;以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可根据配方设计师的判断而存在于组合物中。

[0674] 在另一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

[0675] 在另一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含治疗有效量的化合物或其药学上可接受的盐,和一种或多种药学上可接受的载体或媒介物。

[0676] 化合物和药学上可接受的盐和组合物的用途

[0677] 在另一方面,本发明提供一种用于抑制受试者中的电压门控钠通道的方法,其包括向受试者施用本发明的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物。在另一方面,电压门控钠通道是$Na_V1.8$。

[0678] 在又一方面,本发明提供一种用于治疗受试者的慢性疼痛、肠痛、神经性疼痛、肌肉骨胳疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、特发性疼痛、手术后疼痛(例如,踇囊炎切除术疼痛、疝修补术疼痛或腹壁成形术疼痛)、内脏疼痛、多发性硬化症、恰克-马利-杜斯综合征、失禁、病理性咳嗽或心律失常或减轻其严重程度的方法,其包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0679] 在又一方面,本发明提供一种用于治疗受试者的慢性疼痛、肠痛、神经性疼痛、肌肉骨胳疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、特发性疼痛、手术后疼痛、踇囊炎切除术疼痛、疝修补术疼痛、多发性硬化症、恰克-马利-杜斯综合征、失禁或心律失常或减轻其严重程度的方法,其包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0680] 在又一方面,本发明提供一种用于治疗受试者的肠痛或减轻其严重程度的方法,其中肠痛包含炎性肠病疼痛、克罗恩氏病(Crohn'sdisease)疼痛或间质性膀胱炎疼痛,其中所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0681] 在又一方面,本发明提供一种用于治疗受试者的神经性疼痛或减轻其严重程度的方法,其包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。在一些方面,神经性疼痛包含疱疹后神经痛、小纤维神经病或特发性小纤维神经病。如本文所使用,短语"特发性小纤维神经病"应理解为包括任何小纤维神经病。在一些方面,神经性疼痛包含糖尿病性神经病。

[0682] 在又一方面,本发明提供一种用于治疗受试者的神经性疼痛或减轻其严重程度的

方法,其中神经性疼痛包含疱疹后神经痛、糖尿病性神经痛、疼痛性HIV相关感觉神经病、三叉神经痛、灼口综合征、截肢后疼痛、幻肢痛、疼痛性神经瘤;创伤性神经瘤;莫顿氏神经瘤(Morton's neuroma);神经卡压性损伤、椎管狭窄、腕隧道综合征、神经根疼痛、坐骨神经痛;神经撕裂性损伤、臂丛神经撕裂性损伤;复杂性局部疼痛综合征、药物疗法诱导性神经痛、癌症化学疗法诱导性神经痛、抗逆转录病毒疗法诱导性神经痛;脊髓损伤后疼痛、小纤维神经病、特发性小纤维神经病、特发性感觉神经病或三叉神经自主性头痛,其中所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0683] 在又一方面,本发明提供一种用于治疗受试者的肌肉骨胳疼痛或减轻其严重程度的方法,其包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。在一些方面,肌肉骨胳疼痛包含骨关节炎疼痛。

[0684] 在又一方面,本发明提供一种用于治疗受试者的肌肉骨胳疼痛或减轻其严重程度的方法,其中肌肉骨胳疼痛包含骨关节炎疼痛、背痛、寒冷疼痛、烧伤疼痛或牙齿疼痛,其中所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0685] 在又一方面,本发明提供一种用于治疗受试者的炎性疼痛或减轻其严重程度的方法,其中炎性疼痛包含类风湿性关节炎疼痛或外阴疼痛,其中所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0686] 在又一方面,本发明提供一种用于治疗受试者的炎性疼痛或减轻其严重程度的方法,其中炎性疼痛包含类风湿性关节炎疼痛,其中所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0687] 在又一方面,本发明提供一种用于治疗受试者的特发性疼痛或减轻其严重程度的方法,其中特发性疼痛包含肌肉纤维疼痛,其中所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0688] 在又一方面,本发明提供一种用于治疗受试者的病理性咳嗽或减轻其严重程度的方法,其中所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0689] 在又一方面,本发明提供一种用于治疗受试者的急性疼痛或减轻其严重程度的方法,其包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。在一些方面,急性疼痛包含急性手术后疼痛。

[0690] 在又一方面,本发明提供一种用于治疗受试者的手术后疼痛(例如,踇囊炎切除术疼痛、疝修补术疼痛或腹壁成形术疼痛)或减轻其严重程度的方法,其包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0691] 在又一方面,本发明提供一种用于治疗受试者的踇囊炎切除术疼痛或减轻其严重程度的方法,其包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0692] 在又一方面,本发明提供一种用于治疗受试者的疝修补术疼痛或减轻其严重程度的方法,其包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0693] 在又一方面,本发明提供一种用于治疗受试者的腹壁成形术疼痛或减轻其严重程度的方法,其包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0694] 在又一方面,本发明提供一种用于治疗受试者的内脏疼痛或减轻其严重程度的方法,其包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。在一些方面,内脏疼痛包含由腹壁成形术引起的内脏疼痛。

[0695] 在又一方面,本发明提供一种用于治疗受试者的神经退行性疾病或减轻其严重程度的方法,其包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。在一些方面,神经退行性疾病包含多发性硬化症。在一些方面,神经退行性疾病包含皮特霍普金斯综合征(Pitt Hopkins Syndrome;PTHS)。

[0696] 在又一方面,本发明提供一种方法,其中用一种或多种其他治疗剂治疗受试者,所述一种或多种其他治疗剂与用有效量的化合物、药学上可接受的盐或药物组合物治疗同时、在其之前或之后施用。在一些实施方案中,其他治疗剂是钠通道抑制剂。

[0697] 在另一方面,本发明提供一种用于抑制生物样品中的电压门控钠通道的方法,其包括使生物样品与有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物接触。在另一方面,电压门控钠通道是$Na_V1.8$。

[0698] 在另一方面,本发明提供一种用于治疗受试者的急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛、炎性疼痛、关节炎、偏头痛、丛集性头痛、三叉神经痛、疱疹性神经痛、一般神经痛、癫痫症、癫痫症疾患、神经退行性病症、精神病症、焦虑症、抑郁症、躁郁症、肌强直、心律失常、运动障碍、神经内分泌病症、共济失调、多发性硬化症、肠易激综合征、失禁、病理性咳嗽、内脏疼痛、骨关节炎疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经病、神经根疼痛、坐骨神经痛、背痛、头痛、颈痛、严重疼痛、顽固性疼痛、伤害感受性疼痛、爆发性疼痛、手术后疼痛(例如,踝囊炎切除术疼痛、疝修补术疼痛或腹壁成形术疼痛)、癌症疼痛、中风、大脑缺血、创伤性脑损伤、肌萎缩性侧索硬化症、应激诱导性心绞痛、运动诱导性心绞痛、心悸、高血压或异常胃肠运动或减轻其严重程度的方法,其包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0699] 在另一方面,本发明提供一种用于治疗受试者的股骨癌症疼痛;非恶性慢性骨痛;类风湿性关节炎;骨关节炎;椎管狭窄;神经性下背痛;肌筋膜疼痛综合征;肌肉纤维疼痛;颞下颌关节疼痛;慢性内脏疼痛、腹痛;胰脏疼痛;IBS疼痛;慢性和急性头痛;偏头痛;紧张性头痛;从集性头痛;慢性和急性神经性疼痛、疱疹后神经痛;糖尿病性神经病;HIV相关神经病;三叉神经痛;恰克-马利-杜斯神经病;遗传性感觉神经病;周围神经损伤;疼痛性神经瘤;异位近端和远端放电;神经根病变;化学疗法诱导性神经性疼痛;放射疗法诱导性神经性疼痛;乳房切除后疼痛;中枢性疼痛;脊髓损伤疼痛;中风后疼痛;丘脑疼痛;复杂性局部疼痛综合征;幻肢痛;顽固性疼痛;急性疼痛、急性手术后疼痛;急性肌肉骨骼痛;关节疼痛;机械性下背痛;颈痛;肌腱炎;损伤性疼痛;运动疼痛;急性内脏疼痛;肾盂肾炎;阑尾炎;胆囊炎;肠梗阻;疝气;胸痛、心脏疼痛;骨盆疼痛、肾绞痛、急性分娩疼痛、产痛;剖腹产疼痛;急性炎性疼痛、烧伤性疼痛、创伤性疼痛;急性间歇性疼痛、子宫内膜异位;急性带状疱疹疼痛;镰状细胞贫血;急性胰脏炎;爆发性疼痛;口面部疼痛;鼻窦炎疼痛;牙齿疼痛;多发性硬化症(MS)疼痛;抑郁症中的疼痛;麻疯病疼痛;白塞氏病(Behcet's disease)疼痛;痛性肥胖症;静脉炎性疼痛;格林-巴利疼痛(Guillain-Barre pain);腿痛和趾动症;哈格伦德综合征(Haglund syndrome);红斑性肢痛;法布里病疼痛(Fabry's disease pain);膀胱和泌尿生殖疾病;尿失禁、病理性咳嗽;高反应性膀胱;疼痛性膀胱综合征;间质性膀胱炎(IC);

前列腺炎;I型复杂性局部疼痛综合征(CRPS)、II型复杂性局部疼痛综合征(CRPS);广泛性疼痛、阵发性剧痛、瘙痒症、耳鸣或绞痛诱导性疼痛或减轻其严重程度的方法,其包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0700] 化合物、药学上可接受的盐和组合物的用途

[0701] 在另一方面,本发明提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用作药物。

[0702] 在另一方面,本发明提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于抑制受试者中的电压门控钠通道的方法中。在另一方面,电压门控钠通道是$Na_V1.8$。

[0703] 在另一方面,本发明提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的慢性疼痛、肠痛、神经性疼痛、肌肉骨胳疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、特发性疼痛、手术后疼痛(例如,踇囊炎切除术疼痛、疝修补术疼痛或腹壁成形术疼痛)、内脏疼痛、多发性硬化症、恰克-马利-杜斯综合征、失禁、病理性咳嗽或心律失常或减轻其严重程度的方法中。

[0704] 在另一方面,本发明提供本发明的化合物、其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的慢性疼痛、肠痛、神经性疼痛、肌肉骨胳疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、特发性疼痛、手术后疼痛、踇囊炎切除术疼痛、疝修补术疼痛、多发性硬化症、恰克-马利-杜斯综合征、失禁或心律失常或减轻其严重程度的方法中。

[0705] 在另一方面,本发明提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的肠痛或减轻其严重程度的方法中,其中肠痛包含炎性肠病疼痛、克罗恩氏病疼痛或间质性膀胱炎疼痛。

[0706] 在另一方面,本发明提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的神经性疼痛或减轻其严重程度的方法中。在一些方面,神经性疼痛包含疱疹后神经痛、小纤维神经病或特发性小纤维神经病。如本文所使用,短语“特发性小纤维神经病”应理解为包括任何小纤维神经病。在一些方面,神经性疼痛包含糖尿病性神经病。

[0707] 在另一方面,本发明提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的神经性疼痛或减轻其严重程度的方法中,其中神经性疼痛包含疱疹后神经痛、糖尿病性神经痛、疼痛性HIV相关感觉神经病、三叉神经痛、灼口综合征、截肢后疼痛、幻肢痛、疼痛性神经瘤;创伤性神经瘤;莫顿氏神经瘤;神经卡压性损伤、椎管狭窄、腕隧道综合征、神经根疼痛、坐骨神经痛;神经撕裂性损伤、臂丛神经撕裂性损伤;复杂性局部疼痛综合征、药物疗法诱导性神经痛、癌症化学疗法诱导性神经痛、抗逆转录病毒疗法诱导性神经痛;脊髓损伤后疼痛、小纤维神经病、特发性小纤维神经病、特发性感觉神经病或三叉神经自主性头痛。

[0708] 在另一方面,本发明提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的肌肉骨胳疼痛或减轻其严重程度的方法中。在一些方面,肌肉骨胳疼痛包含骨关节炎疼痛。

[0709] 在另一方面,本发明提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的肌肉骨胳疼痛或减轻其严重程度的方法中,其中肌肉骨胳疼痛包含骨

关节炎疼痛、背痛、寒冷疼痛、烧伤疼痛或牙齿疼痛。

[0710] 在另一方面，本发明提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物，其用于治疗受试者的炎性疼痛或减轻其严重程度的方法中，其中炎性疼痛包含类风湿性关节炎疼痛或外阴疼痛。

[0711] 在另一方面，本发明提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物，其用于治疗受试者的炎性疼痛或减轻其严重程度的方法中，其中炎性疼痛包含类风湿性关节炎疼痛。

[0712] 在另一方面，本发明提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物，其用于治疗受试者的特发性疼痛或减轻其严重程度的方法中，其中特发性疼痛包含肌肉纤维疼痛。

[0713] 在另一方面，本发明提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物，其用于治疗受试者的病理性咳嗽或减轻其严重程度的方法中。

[0714] 在另一方面，本发明提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物，其用于治疗受试者的急性疼痛或减轻其严重程度的方法中。在一些方面，急性疼痛包含急性手术后疼痛。

[0715] 在另一方面，本发明提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物，其用于治疗受试者的手术后疼痛(例如踇囊炎切除术疼痛、疝修补术疼痛或腹壁成形术疼痛)或减轻其严重程度的方法中。

[0716] 在另一方面，本发明提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物，其用于治疗受试者的踇囊炎切除术疼痛或减轻其严重程度的方法中。

[0717] 在另一方面，本发明提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物，其用于治疗受试者的疝修补术疼痛或减轻其严重程度的方法中。

[0718] 在另一方面，本发明提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物，其用于治疗受试者的腹壁成形术疼痛或减轻其严重程度的方法中。

[0719] 在另一方面，本发明提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物，其用于治疗受试者的内脏疼痛或减轻其严重程度的方法中。在一些方面，内脏疼痛包含由腹壁成形术引起的内脏疼痛。

[0720] 在另一方面，本发明提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物，其用于治疗受试者的神经退行性疾病或减轻其严重程度的方法中。在一些方面，神经退行性疾病包含多发性硬化症。在一些方面，神经退行性疾病包含皮特霍普金斯综合征(PTHS)。

[0721] 在另一方面，本发明提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物，其用于其中用一种或多种其他治疗剂治疗受试者的方法中，所述一种或多种其他治疗剂与用有效量的化合物、药学上可接受的盐或药物组合物治疗同时、在其之前或之后施用。在一些实施方案中，其他治疗剂是钠通道抑制剂。

[0722] 在另一方面，本发明提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物，其用于抑制生物样品中的电压门控钠通道的方法中，所述方法包括使生物样品与有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物接触。在另一方面，电压门控钠通道是$Na_V1.8$。

[0723] 在另一方面,本发明提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛、炎性疼痛、关节炎、偏头痛、丛集性头痛、三叉神经痛、疱疹性神经痛、一般神经痛、癫痫症、癫痫症疾患、神经退行性病症、精神病症、焦虑症、抑郁症、躁郁症、肌强直、心律失常、运动障碍、神经内分泌病症、共济失调、多发性硬化症、肠易激综合征、失禁、病理性咳嗽、内脏疼痛、骨关节炎疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经病、神经根疼痛、坐骨神经痛、背痛、头痛、颈痛、严重疼痛、顽固性疼痛、伤害感受性疼痛、爆发性疼痛、手术后疼痛(例如,踇囊炎切除术疼痛、疝修补术疼痛或腹壁成形术疼痛)、癌症疼痛、中风、大脑缺血、创伤性脑损伤、肌萎缩性侧索硬化症、应激诱导性心绞痛、运动诱导性心绞痛、心悸、高血压或异常胃肠运动或减轻其严重程度的方法中。

[0724] 在另一方面,本发明提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的股骨癌症疼痛;非恶性慢性骨痛;类风湿性关节炎;骨关节炎;椎管狭窄;神经性下背痛;肌筋膜疼痛综合征;肌肉纤维疼痛;颞下颌关节疼痛;慢性内脏疼痛、腹痛;胰脏疼痛;IBS疼痛;慢性和急性头痛;偏头痛;紧张性头痛;从集性头痛;慢性和急性神经性疼痛、疱疹后神经痛;糖尿病性神经病;HIV相关神经病;三叉神经痛;恰克-马利-杜斯神经病;遗传性感觉神经病;周围神经损伤;疼痛性神经瘤;异位近端和远端放电;神经根病变;化学疗法诱导性神经性疼痛;放射疗法诱导性神经性疼痛;乳房切除后疼痛;中枢性疼痛;脊髓损伤疼痛;中风后疼痛;丘脑疼痛;复杂性局部疼痛综合征;幻肢痛;顽固性疼痛;急性疼痛、急性手术后疼痛;急性肌肉骨骼痛;关节疼痛;机械性下背痛;颈痛;肌腱炎;损伤性疼痛;运动疼痛;急性内脏疼痛;肾盂肾炎;阑尾炎;胆囊炎;肠梗阻;疝气;胸痛、心脏疼痛;骨盆疼痛、肾绞痛、急性分娩疼痛、产痛;剖腹产疼痛;急性炎性疼痛、烧伤性疼痛、创伤性疼痛;急性间歇性疼痛、子宫内膜异位;急性带状疱疹疼痛;镰状细胞贫血;急性胰脏炎;爆发性疼痛;口面部疼痛;鼻窦炎疼痛;牙齿疼痛;多发性硬化症(MS)疼痛;抑郁症中的疼痛;麻疯病疼痛;白塞氏病疼痛;痛性肥胖症;静脉炎性疼痛;格林-巴利疼痛;腿痛和趾动症;哈格伦德综合征;红斑性肢痛;法布里病疼痛;膀胱和泌尿生殖疾病;尿失禁、病理性咳嗽;高反应性膀胱;疼痛性膀胱综合征;间质性膀胱炎(IC);前列腺炎;I型复杂性局部疼痛综合征(CRPS)、II型复杂性局部疼痛综合征(CRPS);广泛性疼痛、阵发性剧痛、瘙痒症、耳鸣或绞痛诱导性疼痛或减轻其严重程度的方法中。

[0725] 制造药物

[0726] 在另一方面,本发明提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的用途,其用于制造药物。

[0727] 在另一方面,本发明提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的用途,其用于制造用以抑制电压门控钠通道的药物。在另一方面,电压门控钠通道是$Na_V1.8$。

[0728] 在又一方面,本发明提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于制造用以治疗受试者的慢性疼痛、肠痛、神经性疼痛、肌肉骨胳疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、特发性疼痛、手术后疼痛(例如,踇囊炎切除术疼痛、疝修补术疼痛或腹壁成形术疼痛)、内脏疼痛、多发性硬化症、恰克-马利-杜斯综合征、失禁、病理性咳嗽或心律失常或减轻其严重程度的药物。

[0729] 在又一方面,本发明提供一种本发明的化合物、其药学上可接受的盐或药物组合物的用途,其用于制造用以治疗受试者的慢性疼痛、肠痛、神经性疼痛、肌肉骨胳疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、特发性疼痛、手术后疼痛、踇囊炎切除术疼痛、疝修补术疼痛、多发性硬化症、恰克-马利-杜斯综合征、失禁或心律失常或减轻其严重程度的药物。

[0730] 在又一方面,本发明提供本文所述的化合物、药学上可接受的盐或药物组合物的用途,其用于制造用以治疗受试者的肠痛或减轻其严重程度的药物,其中肠痛包含炎性肠病疼痛、克罗恩氏病疼痛或间质性膀胱炎疼痛。

[0731] 在又一方面,本发明提供本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物,其用于制造用以治疗受试者的神经性疼痛或减轻其严重程度的药物。在一些方面,神经性疼痛包含疱疹后神经痛、小纤维神经病或特发性小纤维神经病。在一些方面,神经性疼痛包含糖尿病性神经病。

[0732] 在又一方面,本发明提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的用途,其用于制造用以治疗受试者的神经性疼痛或减轻其严重程度的药物,其中神经性疼痛包含疱疹后神经痛、糖尿病性神经痛、疼痛性HIV相关感觉神经病、三叉神经痛、灼口综合征、截肢后疼痛、幻肢痛、疼痛性神经瘤;创伤性神经瘤;莫顿氏神经瘤;神经卡压性损伤、椎管狭窄、腕隧道综合征、神经根疼痛、坐骨神经痛;神经撕裂性损伤、臂丛神经撕裂性损伤;复杂性局部疼痛综合征、药物疗法诱导性神经痛、癌症化学疗法诱导性神经痛、抗逆转录病毒疗法诱导性神经痛;脊髓损伤后疼痛、小纤维神经病、特发性小纤维神经病、特发性感觉神经病或三叉神经自主神经性病变。

[0733] 在又一方面,本发明提供一种本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物的用途,其用于制造用以治疗受试者的肌肉骨胳疼痛或减轻其严重程度的药物。在一些方面,肌肉骨胳疼痛包含骨关节炎疼痛。

[0734] 在又一方面,本发明提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的用途,其用于制造用以治疗受试者的肌肉骨胳疼痛或减轻其严重程度的药物,其中肌肉骨胳疼痛包含骨关节炎疼痛、背痛、寒冷疼痛、烧伤疼痛或牙齿疼痛。

[0735] 在又一方面,本发明提供本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物的用途,其用于制造用以治疗受试者的炎性疼痛或减轻其严重程度的药物,其中炎性疼痛包含类风湿性关节炎疼痛或外阴疼痛。

[0736] 在又一方面,本发明提供本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物的用途,其用于制造用以治疗受试者的炎性疼痛或减轻其严重程度的药物,其中炎性疼痛包含类风湿性关节炎疼痛。

[0737] 在又一方面,本发明提供本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物的用途,其用于制造用以治疗受试者的特发性疼痛或减轻其严重程度的药物,其中特发性疼痛包含肌肉纤维疼痛。

[0738] 在又一方面,本发明提供本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物的用途,其用于制造用以治疗受试者的病理性咳嗽或减轻其严重程度的药物。

[0739] 在又一方面,本发明提供本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物的用途,其用于制造用以治疗受试者的急性疼痛或减轻其严重程度的药物。在一些方面,急性疼痛包含急性手术后疼痛。

[0740] 在又一方面,本发明提供本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物的用途,其用于制造用以治疗受试者的手术后疼痛(例如踇囊炎切除术疼痛、疝修补术疼痛或腹壁成形术疼痛)或减轻其严重程度的药物。

[0741] 在又一方面,本发明提供本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物的用途,其用于制造用以治疗受试者的踇囊炎切除术疼痛或减轻其严重程度的药物。

[0742] 在又一方面,本发明提供本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物的用途,其用于制造用以治疗受试者的疝修补术疼痛或减轻其严重程度的药物。

[0743] 在又一方面,本发明提供本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物的用途,其用于制造用以治疗受试者的腹壁成形术疼痛或减轻其严重程度的药物。

[0744] 在又一方面,本发明提供本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物的用途,其用于制造用以治疗受试者的内脏疼痛或减轻其严重程度的药物。在一些方面,内脏疼痛包含由腹壁成形术引起的内脏疼痛。

[0745] 在另一方面,本发明提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物,其用于制造用以治疗受试者的神经退行性疾病或减轻其严重程度的药物。在一些方面,神经退行性疾病包含多发性硬化症。在一些方面,神经退行性疾病包含皮特霍普金斯综合征(PTHS)。

[0746] 在又一方面,本发明提供本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物的用途,其用于制造用以与一种或多种其他治疗剂组合的药物,所述一种或多种其他治疗剂与用化合物或药物组合物治疗同时、在其之前或之后施用。在一些实施方案中,其他治疗剂是钠通道抑制剂。

[0747] 在另一方面,本发明提供本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物的用途,其用于制造用以治疗急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛、炎性疼痛、关节炎、偏头痛、丛集性头痛、三叉神经痛、疱疹性神经痛、一般神经痛、癫痫症、癫痫症疾患、神经退行性病症、精神病症、焦虑症、抑郁症、躁郁症、肌强直、心律失常、运动障碍、神经内分泌病症、共济失调、多发性硬化症、肠易激综合征、失禁、病理性咳嗽、内脏疼痛、骨关节炎疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经病、神经根疼痛、坐骨神经痛、背痛、头痛、颈痛、严重疼痛、顽固性疼痛、伤害感受性疼痛、爆发性疼痛、手术后疼痛(例如,踇囊炎切除术疼痛、疝修补术疼痛或腹壁成形术疼痛)、癌症疼痛、中风、大脑缺血、创伤性脑损伤、肌萎缩性侧索硬化症、应激诱导性心绞痛、运动诱导性心绞痛、心悸、高血压或异常胃肠运动或减轻其严重程度的药物。

[0748] 在另一方面,本发明提供本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物的用途,其用于制造用以治疗股骨癌症疼痛;非恶性慢性骨痛;类风湿性关节炎;骨关节炎;椎管狭窄;神经性下背痛;肌筋膜疼痛综合征;肌肉纤维疼痛;颞下颌关节疼痛;慢性内脏疼痛、腹痛;胰腺疼痛;IBS疼痛;慢性和急性头痛;偏头痛;紧张性头痛;从集性头痛;慢性和急性神经性疼痛、疱疹后神经痛;糖尿病性神经病;HIV相关神经病;三叉神经痛;恰克-马利-杜斯神经病;遗传性感觉神经病;周围神经损伤;疼痛性神经瘤;异位近端和远端放电;神经根病变;化学疗法诱导性神经性疼痛;放射疗法诱导性神经性疼痛;乳房切除后疼痛;中枢性疼痛;脊髓损伤疼痛;中风后疼痛;丘脑疼痛;复杂性局部疼痛综合征;幻肢痛;顽固性疼痛;急性疼痛、急性手术后疼痛;急性肌肉骨骼痛;关节疼痛;机械性下背痛;颈痛;肌腱炎;

损伤性疼痛;运动疼痛;急性内脏疼痛;肾盂肾炎;阑尾炎;胆囊炎;肠梗阻;疝气;胸痛、心脏疼痛;骨盆疼痛、肾绞痛、急性分娩疼痛、产痛;剖腹产疼痛;急性炎性疼痛、烧伤性疼痛、创伤性疼痛;急性间歇性疼痛、子宫内膜异位;急性带状疱疹疼痛;镰状细胞贫血;急性胰脏炎;爆发性疼痛;口面部疼痛;鼻窦炎疼痛;牙齿疼痛;多发性硬化症(MS)疼痛;抑郁症中的疼痛;麻疯病疼痛;白塞氏病疼痛;痛性肥胖症;静脉炎性疼痛;格林-巴利疼痛;腿痛和趾动症;哈格伦德综合征;红斑性肢痛;法布里病疼痛;膀胱和泌尿生殖疾病;尿失禁、病理性咳嗽;高反应性膀胱;疼痛性膀胱综合征;间质性膀胱炎(IC);前列腺炎;I型复杂性局部疼痛综合征(CRPS);II型复杂性局部疼痛综合征(CRPS);广泛性疼痛、阵发性剧痛、瘙痒症、耳鸣或绞痛诱导性疼痛或减轻其严重程度的药物。

[0749] 药学上可接受的盐和组合物的施用

[0750] 在本发明的某些实施方案中,本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物的“有效量”是可有效治疗以上列举的疾患中的一种或多种或减轻其严重程度的量。

[0751] 根据本发明的方法,化合物、盐和组合物可使用可有效治疗本文中所列举的疼痛或非疼痛疾病中的一种或多种或减轻其严重程度的任何量和任何施用途径施用。取决于受试者的物种、年龄和一般状况、疾患的严重程度、特定剂、其施用模式等,所需精确量将随受试者而变化。本发明的化合物、盐和组合物优选以单位剂型配制以易于施用和实现剂量均匀性。如本文所使用,表述“单位剂型”是指适用于所治疗的受试者的剂的物理离散单元。然而,应理解,本发明的化合物、盐和组合物的每天总用量将由主治医师在合理医学判断范围内决定。用于任何特定受试者或生物体的具体有效剂量水平将取决于多种因素,包括所治疗的病症和病症的严重程度;所采用具体化合物或盐的活性;所采用具体组合物;受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;施用时间、施用途径和所采用具体化合物或盐的排泄速率;治疗持续时间;与所采用具体化合物或盐组合或同时使用的药物;以及医学领域中众所周知的类似因素。如本文所使用,术语“受试者”或“患者”意指动物,优选哺乳动物,并且最优选人。

[0752] 本发明的药学上可接受的组合物可取决于所治疗的疾患的严重程度而经口、直肠、胃肠外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(如通过粉剂、软膏或滴剂)、经口颊(如经口或鼻喷雾)等施用于人和其他动物。在某些实施方案中,本发明的化合物、盐和组合物可以可有效获得所需治疗效果、约0.001mg/kg至约100mg/kg或约0.01mg/kg至约50mg/kg受试者体重/天的剂量水平、每天一次或多次、经口或胃肠外施用。

[0753] 用于经口施用的液体剂型包括(但不限于)药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、混悬液、糖浆和酏剂。除活性化合物或盐以外,液体剂型可含有本领域常用的惰性稀释剂,诸如水或其他溶剂;增溶剂和乳化剂,诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(具体地说,棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇脂肪酸酯及其混合物。除惰性稀释剂以外,口服组合物还可包括佐剂,诸如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0754] 可根据已知技术使用合适的分散剂或润湿剂和助悬剂来配制可注射制剂,例如无菌可注射水性或油性混悬液。无菌可注射制剂还可以是在无毒性胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、混悬液或乳液,例如以在1,3-丁二醇中的溶液形式。可使用的可

接受的媒介物和溶剂包括水、林格氏溶液、U.S.P.和等渗氯化钠溶液。另外,无菌、不挥发性油通常用作溶剂或悬浮介质。出于此目的,可使用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,诸如油酸的脂肪酸可用于制备可注射剂。

[0755] 可例如通过经由细菌截留过滤器过滤或通过掺入在使用之前可溶解或分散于无菌水或其他无菌可注射介质中的呈无菌固体组合物形式的灭菌剂来将可注射制剂灭菌。

[0756] 为了延长本发明的化合物的效果,通常需要减慢来自皮下或肌肉内注射的化合物的吸收。这可通过使用具有不佳水溶性的结晶或非晶形材料的液体混悬液来实现。由此,化合物的吸收率取决于其溶解率,而溶解率又可能取决于晶体大小和晶型。可选地,通过将化合物溶解或悬浮在油媒介物中来实现胃肠外施用的化合物的延迟吸收。通过在诸如聚丙交酯-聚乙交酯的生物可降解聚合物中形成化合物的微胶囊基质来制备可注射积存形式。根据化合物与聚合物的比和所使用的特定聚合物的性质,可控制化合物释放速率。其他生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。可注射积存制剂还可通过将化合物包埋在与身体组织相容的脂质体或微乳液中来制备。

[0757] 用于直肠或阴道施用的组合物优选是:栓剂,其可通过将本发明的化合物或盐与合适的非刺激性赋形剂或载体(诸如可可脂、聚乙二醇)混合来制备;或栓剂蜡,其在环境温度下是固体但在体温下是液体,并且因此在直肠或阴道腔中融化并释放活性化合物。

[0758] 用于口服施用的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在此类固体剂型中,将活性化合物或盐与至少一种惰性、药学上可接受的赋形剂或载体(诸如柠檬酸钠或磷酸二钙)和/或以下混合:a)填充剂或增量剂,诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸,b)粘合剂,诸如羧基甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯树胶(acacia),c)保湿剂,诸如甘油,d)崩解剂,诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠,e)溶液阻滞剂,诸如石蜡,f)吸收加速剂,诸如季铵化合物,g)润湿剂,诸如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯,h)吸附剂,诸如高岭土和膨润土,和i)润滑剂,诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可包含缓冲剂。

[0759] 类似类型的固体组合物还可用作使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂的软和硬填充明胶胶囊中的填充剂。可制备具有包衣和外壳(诸如肠溶包衣和药物配制领域中众所周知的其他包衣)的片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型。其可任选地含有遮光剂,并且还可具有仅在或优先在肠道的某一部分中任选地以延迟方式释放活性成分的组成。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物质和蜡。类似类型的固体组合物还可用作使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂的软和硬填充明胶胶囊中的填充剂。

[0760] 活性化合物或盐还可与一种或多种如上所述的赋形剂一起呈微囊封形式。可制备具有包衣和外壳(诸如肠溶衣、释放控制包衣和药物配制领域中众所周知的其他包衣)的片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型。在此类固体剂型中,活性化合物或盐可与至少一种惰性稀释剂(诸如蔗糖、乳糖或淀粉)混合。如在一般实践中,此类剂型还可包含除惰性稀释剂以外的其他物质,例如制片润滑剂和其他制片助剂,诸如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可包含缓冲剂。其可任选地含有遮光剂,并且还可具有仅在或优先在肠道的某一部分中任选地以延迟方式释放活性成分的组成。可使用的包埋组

合物的实例包括聚合物质和蜡。

[0761] 用于本发明的化合物的局部或经皮施用的剂型包括软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。活性组分在无菌条件下与药学上可接受的载体和可能需要的任何所需防腐剂或缓冲剂混合。还预期眼用制剂、滴耳剂和滴眼剂处于本发明的范围内。另外,本发明涵盖经皮贴剂的用途,所述经皮贴剂具有向身体受控递送化合物的额外优点。通过将化合物溶解或分配于适当介质中来制备此类剂型。还可使用吸收增强剂来增强化合物穿过皮肤的流动。可通过提供速率控制膜或使化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[0762] 如上文一般描述,本发明的化合物可用作电压门控钠通道的抑制剂。在一个实施方案中,化合物是$Na_V1.8$的抑制剂并且因此,不希望受任何特定理论约束,化合物、盐和组合物尤其适用于治疗其中$Na_V1.8$的活化或活性过高与疾病、疾患或病症相关的疾病、疾患或病症或减轻其严重程度。当$Na_V1.8$的活化或活性过高与特定疾病、疾患或病症相关时,所述疾病、疾患或病症还可称为"$Na_V1.8$介导的疾病、疾患或病症"。因此,在另一方面,本发明提供一种用于治疗疾病、疾患或病症或减轻其严重程度的方法,其中所述疾病状态与$Na_V1.8$的活化或活性过高相关。

[0763] 可根据一般描述于国际公布号WO 2014/120808 A9和美国公布号2014/0213616A1(两者均以引用的方式整体并入)中的方法、本文所述的方法和本领域普通技术人员已知和可用的其他方法来分析在本发明中用作$Na_V1.8$的抑制剂的化合物的活性。

[0764] 其他治疗剂

[0765] 还应理解,本发明的化合物、盐和药学上可接受的组合物可以组合疗法形式使用,即,所述化合物、盐和药学上可接受的组合物可与一种或多种其他所需治疗剂或医疗程序同时、在其之前或之后施用。用于组合方案中的疗法(治疗剂或程序)的特定组合将考虑所需治疗剂和/或程序的相容性以及要实现的所需治疗效果。还应理解,所采用的疗法可实现针对相同病症的所需效果(例如,本发明的化合物可与用于治疗相同病症的另一种剂同时施用),或其可实现不同效果(例如,控制任何不良效果)。如本文所使用,通常施用以治疗或预防特定疾病或疾患的其他治疗剂被称为"适合于所治疗的疾病或疾患"。例如,示例性其他治疗剂包括(但不限于):非阿片类镇痛剂(吲哚,诸如依托度酸(Etodolac)、吲哚美辛(Indomethacin)、舒林酸(Sulindac)、托美丁(Tolmetin);萘基烷酮,诸如萘丁美酮(Nabumetone);昔康(oxicam),诸如吡罗昔康(Piroxicam);对氨基酚衍生物,诸如对乙酰氨基酚(Aceta minophen);丙酸,诸如非诺洛芬(Fenoprofen)、氟比洛芬(Flurbiprofe n)、布洛芬(Ibuprofen)、酮基布洛芬(Ketoprofen)、萘普生(Naproxen)、萘普生钠、奥沙普嗪(Oxaprozin);水杨酸盐,诸如阿司匹林(Aspirin)、三水杨酸胆碱镁、二氟尼柳(Diflunisal);芬那酯(fenamate),诸如甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(Mefenamic acid);和吡唑,诸如苯基丁氮酮(Phenylbutazone));或阿片类(麻醉性)激动剂(诸如可待因(Codeine)、芬太尼(Fentanyl)、氢吗啡酮(Hydromorphone)、左啡诺(Levorphanol)、哌替啶(Meperidine)、美沙酮(Methadone)、吗啡(Morphi ne)、羟考酮(Oxycodone)、羟吗啡酮(Oxymorphone)、丙氧芬(Propoxyphene)、丁丙诺啡(Buprenorphine)、布托啡诺(Butorphanol)、地佐辛(Dezocine)、纳布啡(Nalbuphine)和戊唑星(Pentazocine))。另外,非药物镇痛方法可结合本发明的一种或多种化合物的施用使

用。例如,还可利用麻醉学方法(脊柱内输注、神经阻断)、神经外科方法(CNS通路的神经松解术)、神经刺激方法(经皮电神经刺激、背柱刺激)、物理治疗方法(物理疗法、矫正装置、透热疗法)或心理治疗方法(认知方法-催眠、生物反馈,或行为方法)。其他适当治疗剂或方法通常描述于The Merck Manual,第十九版,Robert S.Porter和Justin L.Kaplan编,Merck Sharp&Dohme Corp.,Merck&Co.,Inc.的子公司,2011和食品和药物管理局网站(the Food and Drug Administration website),www.fda.gov中,其全部内容在此以引用的方式并入。

[0766] 在另一实施方案中,其他适当治疗剂选自以下:

[0767] (1)阿片类镇痛剂,例如吗啡、海洛因(heroin)、氢吗啡酮、羟吗啡酮、左啡诺、左洛啡烷(levallorphan)、美沙酮、哌替啶、芬太尼、可卡因(cocaine)、可待因、二氢可待因(dihydrocodeine)、羟考酮、氢可酮(hydrocodone)、丙氧芬(propoxyphene)、纳美芬(nalmefene)、纳洛芬(nalorphine)、纳洛酮(naloxone)、纳曲酮(naltrexone)、丁丙诺啡、布托啡诺、纳布啡、戊唑星或地非利福林(difelikefalin);

[0768] (2)非甾体抗炎药(NSAID),例如阿司匹林、双氯芬酸(diclofenac)、二氟尼柳、依托度酸、芬布芬(fenbufen)、非诺洛芬、氟苯柳(flufenisal)、氟比洛芬、布洛芬(包括(但不限于)静脉注射布洛芬(例如Caldolor®))、吲哚美辛、酮基布洛芬、酮咯酸(ketorolac)(包括(但不限于)酮咯酸氨丁三醇(例如Toradol®))、甲氯芬那酸、甲芬那酸、美洛昔康(meloxicam)、静脉注射美洛昔康(例如Anjeso®)、萘丁美酮、萘普生、尼美舒利(nimesulide)、硝基氟吡洛芬(nitroflurbiprofen)、奥沙拉嗪(olsalazine)、奥沙普嗪、苯基丁氮酮、吡罗昔康、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、舒林酸、托美丁或佐美酸(zomepirac);

[0769] (3)巴比妥酸盐(barbiturate)镇静剂,例如异戊巴比妥(amobarbital)、阿普比妥(aprobarbital)、布塔巴比妥(butabarbital)、布他比妥(butalbital)、甲苯巴比妥(mephobarbital)、美沙比妥(metharbital)、美索比妥(methohexital)、戊巴比妥(pentobarbital)、苯巴比妥(phenobarbital)、司可巴比妥(secobarbital)、他布比妥(talbutal)、硫戊巴比妥(thiamylal)或硫喷妥(thiopental);

[0770] (4)具有镇静作用的苯并二氮杂䓬,例如氯氮䓬(chlordiazepoxide)、氯氮䓬酸盐(clorazepate)、地西泮(diazepam)、弗拉西泮(flurazepam)、劳拉西泮(lorazepam)、奥沙西泮(oxazepam)、替马西泮(temazepam)或三唑仑(triazolam);

[0771] (5)具有镇静作用的组织胺(H_1)拮抗剂,例如苯海拉明(diphenhydramine)、吡拉明(pyrilamine)、异丙嗪(promethazine)、氯苯那敏(chlorpheniramine)或氯环利嗪(chlorcyclizine);

[0772] (6)镇静剂,诸如格鲁米特(glutethimide)、安宁(meprobamate)、甲喹酮(methaqualone)或氯醛比林(dichloralphenazone);

[0773] (7)骨骼肌松弛剂,例如巴氯芬(baclofen)、肌安宁(carisoprodol)、氯唑沙宗(chlorzoxazone)、环苯扎林(cyclobenzaprine)、美索巴莫(methocarbamol)或邻甲苯海拉明(orphenadrine);

[0774] (8)NMDA受体拮抗剂,例如右美沙芬(dextromethorphan)((+)-3-羟基-N-甲基吗啡喃)或其代谢物右啡烷(dextrorphan)((+)-3-羟基-N-甲基吗啡喃)、氯胺酮(ketamine)、

美金刚胺(memantine)、吡咯并喹啉奎宁(pyrroloquinoline quinine)、顺-4-(膦酰基甲基)-2-哌啶羧酸、布地品(budipine)、EN-3231(MorphiDex®,一种吗啡与右美沙芬的组合制剂)、托吡酯(topiramate)、奈拉美生(neramexane)或包括NR2B拮抗剂的培净福太(perzinfotel),所述NR2B拮抗剂例如艾芬地尔(ifenprodil)、曲索罗地(traxoprodil)或(-)-(R)-6-{2-[4-(3-氟苯基)-4-羟基-1-哌啶基]-1-羟乙基-3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮;

[0775] (9)α-肾上腺素能,例如多沙唑嗪(doxazosin)、他苏洛辛(tamsulosin)、可乐定(clonidine)、胍法新(guanfacine)、右美托咪啶(dexmedetomidine)、莫达非尼(modafinil)或4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲烷-磺酰胺基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹唑啉;

[0776] (10)三环抗抑郁剂,例如地昔帕明(desipramine)、丙米嗪(imipramine)、阿米替林(amitriptyline)或去甲替林(nortriptyline);

[0777] (11)抗惊厥剂,例如卡马西平(carbamazepine)(Tegretol®)、拉莫三嗪(lamotrigine)、托吡酯(topiramate)、拉科酰胺(lacosamide)(Vimpat®)或丙戊酸盐(valproate);

[0778] (12)速激肽(tachykinin;NK)拮抗剂,特别是NK-3、NK-2或NK-1拮抗剂,例如(αR,9R)-7-[3,5-双(三氟甲基)苯甲基]-8,9,10,11-四氢-9-甲基-5-(4-甲基苯基)-7H-[1,4]二氮杂环辛间四烯并(diazocinot)[2,1-g][1,7]-萘啶-6-13-二酮(TAK-637)、5-[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙氧基-3-(4-氟苯基)-4-吗啉基]-甲基]-1,2-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(MK-869)、阿瑞匹坦(aprepitant)、兰匹坦(lanepitant)、达匹坦(dapitant)或3-[[2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基]-甲基氨基]-2-苯基哌啶(2S,3S);

[0779] (13)蕈毒碱拮抗剂,例如奥昔布宁(oxybutynin)、托特罗定(tolterodine)、丙哌维林(propiverine)、曲司氯铵(tropsium chloride)、达非那新(darifenacin)、索非那新(solifenacin)、替米维林(temiverine)和异丙托铵(ipratropium);

[0780] (14)COX-2选择性抑制剂,例如塞内昔布(celecoxib)、罗非昔布(rofecoxib)、帕瑞昔布(parecoxib)、伐地昔布(valdecoxib)、德拉昔布(deracoxib)、依托昔布(etoricoxib)或卢米昔布(lumiracoxib);

[0781] (15)煤焦油镇痛剂,尤其扑热息痛(paracetamol);

[0782] (16)精神安定剂,诸如氟哌利多(droperidol)、氯丙嗪(chlorpromazine)、氟哌啶醇(haloperidol)、奋乃静(perphenazine)、硫利达嗪(thioridazine)、美索达嗪(mesoridazine)、三氟啦嗪(trifluoperazine)、氟非那嗪(fluphenazine)、氯氮平(clozapine)、奥氮平(olanzapine)、利培酮(risperidone)、齐拉西酮(ziprasidone)、喹硫平(quetiapine)、舍吲哚(sertindole)、阿立哌唑(aripiprazole)、索纳哌唑(sonepiprazole)、布南色林(blonanserin)、伊潘立酮(iloperidone)、哌罗匹隆(perospirone)、雷氯必利(raclopride)、佐替平(zotepine)、联苯普诺(bifeprunox)、阿塞那平(asenapine)、鲁拉西酮(lurasidone)、氨磺必利(amisulpride)、巴拉里酮(balaperidone)、派林多(palindore)、依利色林(eplivanserin)、奥沙奈坦(osanetant)、利莫那班(rimonabant)、麦克林坦(meclinertant)、Miraxion®或沙立佐坦(sarizotan);

[0783] (17)类香草素受体激动剂(例如树脂氟瑞辛(resinferatoxin)或西伐胺(civamide))或拮抗剂(例如辣椒平(capsazepine)、GRC-15300);

[0784] (18)β-肾上腺素能,诸如普萘洛尔(propranolol);

[0785] (19)局部麻醉剂,诸如美西律(mexiletine);

[0786] (20)皮质类固醇,诸如地塞米松(dexamethasone);

[0787] (21)5-HT受体激动剂或拮抗剂,尤其5-$HT_{1B/1D}$激动剂,诸如依来曲普坦(eletriptan)、舒马曲普坦(sumatriptan)、那拉曲普坦(naratriptan)、佐米曲普坦(zolmitriptan)或利扎曲普坦(rizatriptan);

[0788] (22)5-HT_{2A}受体拮抗剂,诸如R(+)-α-(2,3-二甲氧基-苯基)-1-[2-(4-氟苯基乙基)]-4-哌啶甲醇(MDL-100907);

[0789] (23)胆碱能(烟碱)镇痛剂,诸如依普克林(ispronicline)(TC-1734)、(E)-N-甲基-4-(3-吡啶基)-3-丁烯-1-胺(RJR-2403)、(R)-5-(2-氮杂环丁烷基甲氧基)-2-氯吡啶(ABT-594)或烟碱;

[0790] (24)Tramadol®,Tramadol ER(UltramER®),IV Tramadol,Tapentadol ER(Nucynta®);

[0791] (25)PDE5抑制剂,诸如5-[2-乙氧基-5-(4-甲基-1-哌嗪基-磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(西地那非(sildenafil))、(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-六氢-2-甲基-6-(3,4-亚甲基二氧基苯基)-吡嗪并[2',1':6,1]-吡啶并[3,4-b]吲哚-1,4-二酮(IC-351或他达拉非(tadalafil))、2-[2-乙氧基-5-(4-乙基-哌嗪-1-基-1-磺酰基)-苯基]-5-甲基-7-丙基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(伐地那非(vardenafil))、5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-(5-乙酰基-2-丙氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-异丙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-甲氧基乙基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、4-[(3-氯-4-甲氧基苯甲基)氨基]-2-[(2S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基]-N-(嘧啶-2-基甲基)嘧啶-5-羧酰胺、3-(1-甲基-7-侧氧基-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]-4-丙氧基苯磺酰胺;

[0792] (26)α-2-δ配体,诸如加巴喷丁(gabapentin)(Neurontin®)、加巴喷丁GR(Gralise®)、加巴喷丁、恩纳卡比(enacarbil)(Horizant®)、普瑞巴林(pregabalin)(Lyrica®)、3-甲基加巴喷丁、(1[α],3[α],5[α])(3-氨基-甲基-双环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸、(3S,5R)-3-氨基甲基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-辛酸、(2S,4S)-4-(3-氯苯氧基)脯氨酸、(2S,4S)-4-(3-氟苯甲基)-脯氨酸、[(1R,5R,6S)-6-(氨基甲基)双环[3.2.0]庚-6-基]乙酸、3-(1-氨基甲基-环己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮、C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-环庚基]-甲胺、(3S,4S)-(1-氨基甲基-3,4-二甲基-环戊基)-乙酸、(3S,5R)-3-氨基甲基-5-甲基-辛酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-壬酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-辛酸、(3R,4R,5R)-3-氨基-4,5-二甲基-庚酸和(3R,4R,5R)-3-氨基-4,5-二甲基-辛酸;

[0793] (27)大麻素,诸如KHK-6188;

[0794] (28)代谢型谷氨酸酯亚型1受体(mGluR1)拮抗剂;

[0795] (29)血清素再摄取抑制剂,诸如舍曲林(sertraline)、舍曲林代谢物去甲基舍曲

林(demethylsertraline)、氟西汀(fluoxetine)、去甲氟西汀(norfluoxetine)(氟西汀去甲基代谢物)、氟伏沙明(fluvoxamine)、帕罗西汀(paroxetine)、西他普兰(citalopram)、西他普兰代谢物去甲西他普兰、依地普兰(escitalopram)、d,l-氟苯丙胺(d,l-fenfluramine)、非莫西汀(femoxetine)、依夫西汀(ifoxetine)、氰基度硫平(cyanodothiepin)、利托西汀(litoxetine)、达泊西汀(dapoxetine)、奈法唑酮(nefazodone)、塞瑞拉明(cericlamine)和曲唑酮(trazodone);

[0796] (30)去甲肾上腺素(正肾上腺素)再摄取抑制剂,诸如马普替林(maprotiline)、洛非帕明(lofepramine)、米氮平(mirtazepine)、羟丙替林(oxaprotiline)、非左拉明(fezolamine)、托莫西汀(tomoxetine)、米安色林(mianserin)、丁氨苯丙酮(bupropion)、丁氨苯丙酮代谢物羟基丁氨苯丙酮、诺米芬辛(nomifensine)和维洛沙嗪(viloxazine)(Vivalan®),尤其是选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂,诸如瑞波西汀(reboxetine),尤其(S,S)-瑞波西汀;

[0797] (31)双血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂,诸如文拉法辛(venlafaxine)、文拉法辛代谢物O-去甲文拉法辛(O-desmethylvenlafaxine)、氯米帕明(clomipramine)、氯米帕明代谢物去甲氯米帕明(desmethylclomipramine)、度洛西汀(duloxetine)(Cymbalta®)、米那普仑(milnacipran)和丙米嗪;

[0798] (32)诱导型一氧化氮合成酶(iNOS)抑制剂,诸如S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-L-高半胱氨酸、S-[2-[(1-亚氨基乙基)-氨基]乙基]-4,4-二侧氧基-L-半胱氨酸、S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸、(2S,5Z)-2-胺基-2-甲基-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-5-庚烯酸、2-[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)-丁基]硫基]-S-氯-S-吡啶甲腈、2-[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)丁基]硫基]-4-氯苯甲腈、(2S,4R)-2-氨基-4-[[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]硫基]-5-噻唑丁醇、2-[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)丁基]硫基]-6-(三氟甲基)-3-吡啶甲腈、2-[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)丁基]硫基]-5-氯苯甲腈、N-[4-[2-(3-氯苄基氨基)乙基]苯基]噻吩-2-甲脒、NXN-462或乙基二硫化胍;

[0799] (33)乙酰胆碱酯酶抑制剂,诸如多奈哌齐(donepezil);

[0800] (34)前列腺素E2亚型4(EP4)拮抗剂,诸如N-[({2-[4-(2-乙基-4,6-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]乙基}氨基)-羰基]-4-甲基苯磺酰胺或4-[(15)-1-({[5-氯-2-(3-氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸;

[0801] (35)白三烯B4拮抗剂,诸如1-(3-联苯-4-基甲基-4-羟基-色满-7-基)-环戊烷羧酸(CP-105696)、5-[2-(2-羧基乙基)-3-[6-(4-甲氧基苯基)-5E-己烯基]氧基苯氧基]-戊酸(ONO-4057)或DPC-11870;

[0802] (36)5-脂肪氧合酶抑制剂,诸如齐留通(zileuton)、6-[(3-氟-5-[4-甲氧基-3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-4-基])苯氧基-甲基]-1-甲基-2-喹诺酮(ZD-2138)或2,3,5-三甲基-6-(3-吡啶基甲基)-1,4-苯醌(CV-6504);

[0803] (37)钠通道阻断剂,诸如利多卡因、利多卡因加四卡因(tetracaine)乳膏(ZRS-201)或乙酸艾司利卡西平(eslicarbazepine acetate);

[0804] (38)$Na_V1.7$阻断剂,诸如XEN-402、XEN403、TV-45070、PF-05089771、CNV1014802、GDC-0276、RG7893、BIIB-074(维索曲静(Vixotrigine))、BIIB-095、ASP-1807、DSP-3905、

OLP-1002、RQ-00432979、FX-301、DWP-17061、IMB-110、IMB-111、IMB-112和诸如WO2011/140425(US2011/306607)、WO2012/106499(US2012196869)、WO2012/112743(US2012245136)、WO2012/125613(US2012264749)、WO2012/116440(US2014187533)、WO2011026240(US2012220605)、US8883840、US8466188或WO2013/109521(US2015005304)中公开的阻断剂,每个申请的全部内容在此以引用的方式并入;

[0805] (38a)$Na_V1.7$阻断剂,诸如(2-苯甲基螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基)-(4-异丙氧基-3-甲基-苯基)甲酮、2,2,2-三氟-1-[1'-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酰基]-2,4-二甲基-螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-异丁氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮、1-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-3-[2-(3,4-二甲基苯氧基)乙氧基]丙-2-醇、(4-丁氧基-3-甲氧基-苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮、[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-(5-异丙氧基-6-甲基-2-吡啶基)甲酮、(4-异丙氧基-3-甲基-苯基)-[2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮、5-[2-甲基-4-[2-甲基-6-(2,2,2-三氟乙酰基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-羰基]苯基]吡啶-2-甲腈、(4-异丙氧基-3-甲基-苯基)-[6-(三氟甲基)螺[3,4-二氢-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮、2,2,2-三氟-1-[1'-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酰基]-2-甲基-螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、2,2,2-三氟-1-[1'-(5-异丙氧基-6-甲基-吡啶-2-羰基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、2,2,2-三氟-1-[1'-(5-异戊基氧基吡啶-2-羰基)-2-甲基-螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮、2,2,2-三氟-1-[1'-(5-异戊基氧基吡啶-2-羰基)-2,4-二甲基-螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、1-[(3S)-2,3-二甲基-1'-[4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)苯甲酰基]螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮、[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-[3-甲氧基-4-[(1R)-1-甲基丙氧基]苯基]甲酮、2,2,2-三氟-1-[1'-(5-异丙氧基-6-甲基-吡啶-2-羰基)-2,4-二甲基-螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、1-[1'-[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酰基]-2-甲基-螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮、(4-异丙氧基-3-甲基-苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮、[2-甲基-6-(1-甲基环丙烷羰基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-[4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)苯基]甲酮、4-溴-N-(4-溴苯基)-3-[(1-甲基-2-氧代-4-哌啶基)氨磺酰基]苯甲酰胺或(3-氯-4-异丙氧基-苯基)-[2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮;

[0806] (39)$Na_V1.8$阻断剂,诸如PF-04531083、PF-06372865,以及诸如WO2008/135826(US2009048306)、WO2006/011050(US2008312235)、WO2013/061205(US2014296313)、US20130303535、WO2013131018、US8466188、WO2013114250(US2013274243)、WO2014/120808(US2014213616)、WO2014/120815(US2014228371)、WO2014/120820(US2014221435)、

WO2015/010065(US20160152561)、WO2015/089361(US20150166589)、WO2019014352(US20190016671)、WO2018/213426、WO2020/146682、WO2020/146612、WO2020/014243、WO2020/014246、WO2020/092187和WO2020/092667(US2020140411)中公开的阻断剂,每个申请的全部内容在此以引用的方式并入;

[0807] (39a)$Na_V1.8$阻断剂,诸如4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(全氟乙基)苯甲酰胺、4,5-二氯-2-(4-氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺、4,5-二氯-2-(3-氟-4-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(4-氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(全氟乙基)苯甲酰胺、5-氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺、N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺、5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺、4-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺、5-氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺、2-((5-氟-2-羟基苯甲基)氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(邻甲苯基氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(4-氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-N-(2-氧代-1H-吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺、磷酸二氢[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯、2-(4-氟-2-(甲基-d_3)苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺、磷酸二氢(4-(2-(4-氟-2-(甲基-d_3)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯、3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-(甲基磺酰基)苯基)喹喔啉-2-羧酰胺、3-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)喹喔啉-2-羧酰胺、3-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)喹喔啉-2-羧酰胺、3-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)喹喔啉-2-羧酰胺、4-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹喔啉-2-羧酰胺基)吡啶甲酸、2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)喹啉-3-羧酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)喹啉-3-羧酰胺、3-(2,4-二氟苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)喹喔啉-2-羧酰胺、N-(3-氨磺酰基苯基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹啉-3-羧酰胺、N-(3-氨磺酰基苯基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹喔啉-2-羧酰胺、3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)喹喔啉-2-羧酰胺、5-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹喔啉-2-羧酰胺基)吡啶甲酸、3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)喹喔啉-2-羧酰胺、3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(吡啶-4-基)喹喔啉-2-羧酰胺、3-(4-氟苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)喹喔啉-2-羧酰胺、N-(3-氰基苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-羧酰胺、N-(4-氨基甲酰基苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-羧酰胺、4-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹喔啉-

2-羧酰胺基)苯甲酸、N-(4-氰基苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-羧酰胺、5-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰胺基)吡啶甲酸、5-(2-(2,4-二甲氧基苯氧基)-4,6-双(三氟甲基)苯甲酰胺基)吡啶甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰胺基)苯甲酸、5-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4,6-双(三氟甲基)苯甲酰胺基)吡啶甲酸、4-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲酰胺基)苯甲酸、5-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲酰胺基)吡啶甲酸、4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)苯甲酸、5-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰胺基)吡啶甲酸、4-(2-(2-氯-4-氟苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲酰胺基)苯甲酸、4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲酰胺基)苯甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯甲酰胺基)苯甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-氯-2-甲基苯氧基)苯甲酰胺基)苯甲酸、5-(4-(叔丁基)-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰胺基)吡啶甲酸、5-(4,5-二氯-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯甲酰胺基)吡啶甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲酰胺基)苯甲酸、5-(4,5-二氯-2-(2,4-二甲氧基苯氧基)苯甲酰胺基)吡啶甲酸、5-(4,5-二氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)苯甲酰胺基)吡啶甲酸、5-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲酰胺基)吡啶甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰胺基)苯甲酸、5-(4,5-二氯-2-(2,4-二氟苯氧基)苯甲酰胺基)吡啶甲酸、2-(4-氟苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(4-氟苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(4-氟苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)-6-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-5-(二氟甲基)-N-(3-氨磺酰基苯基)苯甲酰胺、2-(4-氟苯氧基)-4-(全氟乙基)-N-(3-氨磺酰基苯基)苯甲酰胺、2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)-N-(3-氨磺酰基苯基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺、5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)苯甲酰胺、4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)苯甲酰胺、2,4-二氯-6-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)苯甲酰胺、2,4-二氯-6-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)-4,6-双(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)-4,6-双(三氟甲基)苯甲酰胺、5-氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺、4,5-二氯-2-(4-氟苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)-N-(3-氨磺酰基苯基)苯甲酰胺、5-氟-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)苯甲酰胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-4-氰基-N-(3-氨磺酰基苯基)苯甲酰胺、N-(3-氨磺酰基苯基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[2-(三氘甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[2-(三氘甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲氧基)苯甲酰胺、4-[[2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、4-[[3-氯-2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯甲酰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、4-

[[2-氟-6-[2-(三氘甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(二氟甲基)-2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯甲酰胺、4-[[2-氟-6-[2-(三氘甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲氧基)苯甲酰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-6-[2-氯-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-2-氟-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2,3,4-三氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯甲酰胺、N-(2-氨基甲酰基-4-吡啶基)-3-氟-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-2-(三氟甲基)吡啶-4-羧酰胺、4-[[6-[2-(二氟甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-2-氟-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-6-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-2-氟-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(4-氨基甲酰基-3-氟-苯基)-2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、4-[[2-氟-6-[2-(三氘甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-4-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-5-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲酰胺、4-[[4-(二氟甲氧基)-2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯甲酰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、4-[[4-环丙基-2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯甲酰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-5-氟-2-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-4-(三氟甲基)苯甲酰胺、5-[[2-氟-6-[2-(三氘甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2-氟-6-(4-氟苯氧基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺或4-[[2-氟-6-[3-氟-2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺;

[0808] (40)组合型$Na_V1.7$和$Na_V1.8$阻断剂,诸如DSP-2230、Lohocla201或BL-1021;

[0809] (41)5-HT3拮抗剂,诸如昂丹司琼(ondansetron);

[0810] (42)TPRV 1受体激动剂,诸如辣椒碱(capsaicin)(NeurogesX®、Qutenza®);及其药学上可接受的盐和溶剂化物;

[0811] (43)烟碱受体拮抗剂,诸如伐仑克林(varenicline);

[0812] (44)N型钙通道拮抗剂,诸如Z-160;

[0813] (45)神经生长因子拮抗剂,诸如他尼珠单抗(tanezumab);

[0814] (46)内肽酶刺激剂,诸如森瑞博太(senrebotase);

[0815] (47)血管紧张素II拮抗剂,诸如EMA-401;

[0816] (48)对乙酰氨基酚(包括(但不限于)静脉注射对乙酰氨基酚(例如Ofirmev®));

[0817] (49)布比卡因(bupivacaine)(包括(但不限于)布比卡因脂质体可注射混悬液(例如Exparel®)、布比卡因ER(泊斯米尔(Posimir))、布比卡因胶原蛋白(沙拉科尔(Xaracoll))和经皮布比卡因(Eladur®));以及

[0818] (50)布比卡因和美洛昔康组合(例如HTX-011)。

[0819] 在一个实施方案中,其他适当的治疗剂选自V-116517、普瑞巴林(Pregbalin)、控

制释放型普瑞巴林、依佐加滨(Ezogabine)(Potiga®)、氯胺酮(Ketamine)/阿米替林(amitriptyline)局部乳膏(Amiket®)、AVP-923、派拉帕尼(Perampanel)(E-2007)、拉菲奈米(Ralfinamide)、经皮布比卡因(Eladur®)、CNV1014802、JNJ-10234094(卡立氨酯(Carisbamat e))、BMS-954561或ARC-4558。

[0820] 在另一实施方案中,其他适当的治疗剂选自N-(6-氨基-5-(2,3,5-三氯苯基)吡啶-2-基)乙酰胺;N-(6-氨基-5-(2-氯-5-甲氧基苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酰胺;或3-((4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-2-基)甲基)氧杂环丁烷-3-胺。

[0821] 在另一实施方案中,其他治疗剂选自GlyT2/5HT2抑制剂,诸如奥派西林(Operanserin)(VVZ149);TRPV调节剂,诸如CA008、CMX-020、NEO6860、FTABS、CNTX4975、MCP101、MDR16523或MDR652;EGR1抑制剂,诸如布瑞利德(Brivoglide)(AYX1);NGF抑制剂,诸如他尼珠单抗、法司努单抗(Fasinumab)、ASP6294、MEDI7352;Mu阿片类激动剂,诸如西布帕多(Cebranopadol)、NKTR181(奥克迪(oxycodegol));CB-1激动剂,诸如NEO1940(AZN1940);咪唑啉12激动剂,诸如CR4056;或p75NTR-Fc调节剂,诸如LEVI-04。

[0822] 在另一实施方案中,其他治疗剂是奥利瑞丁(oliceridine)或罗比卡因(ropivacaine)(TLC590)。

[0823] 在另一实施方案中,其他治疗剂是$Na_V1.7$阻断剂,诸如ST-2427,以及WO2010129864、WO2015157559、WO2017059385、WO2018183781、WO2018183782和WO2020072835中所公开的治疗剂,每个申请的全部内容在此以引用的方式并入。

[0824] 在另一实施方案中,其他治疗剂是ASP18071、CC-8464、ANP-230、ANP-231、NOC-100、NTX-1175、ASN008、NW3509、AM-6120、AM-8145、AM-0422、BL-017881、NTM-006、奥派西林(Opiran serin)(Unafra™)、布瑞吉德(brivoligide)、SR419、NRD.E1、LX9211、LY3016859、ISC-17536、NFX-88、LAT-8881、AP-235、NYX 2925、CNTX-6016、S-600918、S-637880、RQ-00434739、KLS-2031、ME DI 7352或XT-150。

[0825] 在另一实施方案中,其他治疗剂是钠通道抑制剂(也称为钠通道阻断剂),诸如上文识别的$Na_V1.7$和$Na_V1.8$阻断剂。

[0826] 本发明的组合物中存在的其他治疗剂的量可不超过将通常在包含所述治疗剂作为唯一活性剂的组合物中施用的量。本发明所公开的组合物中的其他治疗剂的量可在通常包含所述剂作为唯一治疗活性剂的组合物中存在的量的约10%至100%范围内。

[0827] 本发明的化合物和盐或其药学上可接受的组合物还可掺入用于涂覆可植入的医疗装置(诸如假体、人工瓣膜、血管移植物、血管内支架和导管)的组合物中。因此,在另一方面,本发明包括一种用于涂覆可植入装置的组合物,其包含如上文总体上描述以及本文中的类别和子类中的本发明的化合物或盐,以及适用于涂覆所述可植入装置的载体。在再一方面,本发明包括一种涂覆有组合物的可植入装置,所述组合物包含如上文总体上描述和本文中的类别和子类中的本发明的化合物或盐,和适合于涂覆所述可植入装置的载体。合适的涂层和带涂层的可植入装置的一般制备方法描述于美国专利6,099,562、5,886,026和5,304,121中。涂层通常是生物相容性聚合材料,诸如水凝胶聚合物、聚甲基二硅氧烷、聚己内酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙烯乙酸乙烯酯及其混合物。涂层可任选地进一步由合适的氟硅氧烷、多糖、聚乙二醇、磷脂或其组合的外涂层覆盖,从而赋予组合物控制释放特征。

[0828] 本发明的另一方面涉及抑制生物样品或受试者中的$Na_V1.8$活性,所述方法包括向

受试者施用本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物,或使所述生物样品与本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物接触。如本文所使用的术语“生物样品”包括(但不限于)细胞培养物或其提取物;从哺乳动物获得的活检材料或其提取物;以及血液、唾液、尿液、粪便、精液、泪液或其他体液或其提取物。

[0829] 生物样品中的$Na_V1.8$活性的抑制可用于本领域技术人员已知的多种目的。此类目的的实例包括(但不限于)生物和病理现象中的钠通道的研究;以及新型钠通道抑制剂的比较评估。

[0830] 本发明的化合物的合成

[0831] 本发明的化合物可由已知材料通过实施例中描述的方法、其他类似方法和本领域技术人员已知的其他方法来制备。如本领域技术人员将理解,中间体化合物的官能团可能需要由合适的保护基保护。可根据本领域技术人员众所周知的标准技术添加或去除保护基。保护基的用途详细描述于T.G.M.Wuts等人,Greene's Protective Groups in Organic Synthesis(第4版,2006)中。

[0832] 本发明的化合物的放射性标记的类似物

[0833] 在另一方面,本发明涉及本发明的化合物的放射性标记的类似物。如本文所使用,术语“本发明的化合物的放射性标记的类似物”是指除了一个或多个原子已被本发明的化合物中存在的原子的放射性同位素替换以外,与如本文所述的本发明的化合物相同的化合物(包括其所有实施方案)。

[0834] 如本文所使用,术语“放射性同位素”是指元素的已知进行自发放射性衰变的同位素。放射性同位素的实例包括^{3}H、^{14}C、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl等,以及在V.S.Shirley和C.M.Lederer,Isotopes Project,Nuclear Science Division,Lawrence Berkeley Laboratory,Table of Nuclides(1980年1月)中鉴定的衰变模式的同位素。

[0835] 放射性标记的类似物可以多种有利方式使用,包括用于各种类型的测定,诸如底物组织分布测定中。例如,氚(^{3}H)和/或碳-14(^{14}C)标记的化合物因制备相对简单和极佳的可检测性而可用于各种类型的测定,诸如底物组织分布测定。

[0836] 在另一方面,根据本文关于本发明的化合物所描述的任何实施方案,本发明涉及放射性标记的类似物的药学上可接受的盐。

[0837] 在另一方面,根据本文关于本发明的化合物所描述的任何实施方案,本发明涉及药物组合物,其包含放射性标记的类似物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。

[0838] 在另一方面,根据本文关于本发明的化合物所描述的任何实施方案,本发明涉及用于抑制电压门控钠通道的方法和用于治疗受试者的各种疾病和病症(包括疼痛)或减轻其严重程度的方法,其包括施用有效量的放射性标记的类似物、其药学上可接受的盐和其药物组合物。

[0839] 在另一方面,根据本文关于本发明的化合物所描述的任何实施方案,本发明涉及供使用的放射性标记的类似物、其药学上可接受的盐和其药物组合物。

[0840] 在另一方面,根据本文关于本发明的化合物所描述的任何实施方案,本发明涉及放射性标记的类似物或其药学上可接受的盐和其药物组合物的用途,其用于制造药物。

[0841] 在另一方面,根据本文关于本发明的化合物所描述的任何实施方案,可在组合疗

法中采用放射性标记的类似物、其药学上可接受的盐和其药物组合物。

[0842] 实施例

[0843] 一般方法.以于适当的氘代溶剂(诸如,二甲基亚砜-d_6(DMSO-d_6))中的溶液形式获得^{1}H NMR(400MHz)谱。

[0844] 使用Waters UPC2-SFC仪器实现各种异构混合物的分析型超临界流体色谱(SFC)分离,所述仪器包含合相管理器、样品管理器、二元溶剂管理器、柱管理器-30S、PDA检测器、等度溶剂管理器和QDa检测器。所使用的柱包括由Regis Technologies制造的柱(例如,R'RWhelk O-1,3.5μm粒径,5.0cm×3.0mm尺寸),其中移动相为溶剂A:液态CO_2(58-60巴/40℃),溶剂B:含有20mM NH_3的HPLC级甲醇,流动速率为2ml/min并且进样量为2μl。梯度:在0min时(95:5)A:B,在3.5min时(50:50)A:B,在3.55min时(40:60)A:B,在3.95min时(40:60)A:B和在4.0min时(95:5)A:B。将用于分析型SFC的样品以大约0.5mg/ml的浓度溶解在甲醇中。

[0845] 制备型SFC使用与上文关于分析型SFC所描述相同的固定相和流动相,但使用如下不同的仪器和梯度方法纯化样品。使用Waters Prep-100 SFC仪器实现各种异构混合物的制备型SFC分离,所述仪器包含背压调节器、2767样品管理器、2545四元梯度模块、柱温箱、2998PDA检测器、等度溶剂管理器、P-200CO2泵、SFC分流器-100、3个热交换器、III系列LC泵和QDa检测器。所使用的柱包括由Regis Technologies制造的柱(例如,R'R Whelk O-1,5.0μm粒径,25.0cm×21.1mm尺寸),其中流动相为溶剂A:液态CO_2(58-60巴/40℃),溶剂B:含有20mM NH_3的HPLC级甲醇,流动速率为100ml/min并且进样量为500μl(50mg粗物质负载),使用2:1比率的甲醇和二氯乙烷进行粗化合物的增容和SFC进样。关于进样500μl/50mg负载,使用以下方法:等度:在0min至7.6min时(80:20)A:B,梯度:在8.1min时(75:25)A:B,等度:在8.2至10.6min时(75:25)(A:B),梯度:在10.7min时(80:20)A:B和等度:在11min时(80:20)(A:B)。关于进样1500μl/150mg负载,使用以下方法:等度:在0min至7.5min时(80:20)A:B,梯度:在7.6min时(75:25)A:B,梯度:在8.1min时(60:40)A:B,等度:在8.7min至10.6min时(60:40)A:B,梯度:在10.7min时(80:20)A:B和等度:在12mi n时(80:20)A:B。

[0846] LC/MS方法:使用由Waters制造的Acquity UPLC BEH C_8柱(50×2.1mm,1.7μm粒子)(pn:186002877)进行LC/MS分析,所述柱具有(2.1×5mm,1.7μm粒子)保护柱(pn:186003978),并且经4.45分钟从2%-98%流动相B运行双梯度。流动相A=H_2O(含有0.05%氢氧化铵的10mM甲酸铵)。流动相B=乙腈。流动速率=0.6mL/min,进样量=2μL,以及柱温=45℃。

[0847] 使用配备有密封管源和PIXcel 1D Medipix-3检测器的PANalyti cal Empyrean系统(Malvern PANalytical Inc,Westborough,Massach usetts),在室温下以透射模式进行X射线粉末衍射(XRPD)分析。通过铜辐射(1.54060 Å),在45kV的电压和40mA的电流下操作X射线发生器。将粉末样品放置在带有麦拉膜(mylar film)的96孔样品架上并装载至仪器中。在0.0131303°的步长和49秒/步下,在约3°至约40°2θ的范围内扫描样品。

[0848] 使用配备有Bruker-Biospin 4mm HFX探针的Bruker-Biospin 400MHz宽孔光谱仪进行固态NMR分析。将样品封装在4mm ZrO_2转子中并在魔角旋转(MAS)条件下旋转,其中旋转速度通常设定为12.5kHz。使用^{1}H MAS T_1饱和恢复弛豫实验来测量质子弛豫时间,以便建立^{13}C交叉极化(CP)MAS实验的适当循环延迟。使用^{19}F MAS T_1饱和恢复弛豫实验来测量氟弛

豫时间,以便建立^{19}F MAS实验的适当循环延迟。将碳CPMAS实验的CP接触时间设定为2ms。采用具有线性斜率(50％至100％)的CP质子脉冲。针对外部参考样品(甘氨酸)进行碳Hartmann-Hahn匹配(carbon Hartmann-Hahn match)的优化。在质子去耦下,使用TPPM15去耦序列(其中场强度为大约100kHz)记录碳和氟光谱。

[0849] 用TA Discovery热重量分析仪或等效仪器收集热重分析(TGA)数据。在10℃/min的加热速率下,从25℃至350℃扫描重量为约1-5mg的样品。通过Thermal Advantage Q SeriesTM软件收集数据并通过Trios和/或Universal Analysis软件(TA Instruments,New Castle,DE)进行分析。

[0850] 使用TA Instruments Q2000或等效仪器获取差示扫描量热法(DSC)数据。将重量在1与10mg之间的样品称重至铝坩埚中。将此坩埚放置在热量计单元中的样品位置。将空的坩埚置放于参考位置。密封热量计单元并使氮气流通过所述单元。设定加热程式以将样品以10℃/min的加热速率加热至300℃的温度。当运行完成时,通过Trios和/或Universal Analysis软件(TA Instruments,New Castle,DE)分析数据。

[0851] 使用配备有金刚石ATR采样附件的Thermo Scientific Nicolet iS50光谱仪收集红外(IR)光谱。

[0852] 用配备有Cu K_α辐射(λ=1.5478 Å)和CCD检测器的Bruker衍射仪获取X射线衍射数据。使用SHELX程序(Sheldrick,G.M.,Acta Cryst.,(2008)A64,112-122)解析和改进结构。

[0853] 缩写

[0854] 除非另外说明或上下文另外指示,否则以下缩写应理解为具有以下含义:

	缩写	含义
[0856]	NMR	核磁共振
[0857]	ESI-MS	电喷质谱分析
[0858]	LC/MS	液相色谱-质谱法
[0859]	UPLC	超高效液相色谱
[0860]	HPLC/MS/MS	高效液相色谱/联合质谱分析
[0861]	IS	内标
[0862]	HPLC	高效液相色谱
[0863]	SFC	超临界流体色谱
[0864]	MDAP	质量引导自动化纯化
[0865]	ESI	电喷雾电离
[0866]	LED	发光二极管
[0867]	g	克
[0868]	mg	毫克
[0869]	L	升
[0870]	mL	毫升
[0871]	μL	微升
[0872]	nL	纳升
[0873]	mmol	毫摩尔
[0874]	hr、h	小时

[0875]	min	分钟
[0876]	ms	毫秒
[0877]	mm	毫米
[0878]	μm	微米
[0879]	nm	纳米
[0880]	MHz	兆赫兹
[0881]	Hz	赫兹
[0882]	N	当量(浓度)
[0883]	M	摩尔(浓度)
[0884]	mM	毫摩尔(浓度)
[0885]	μM	微摩尔(浓度)
[0886]	ppm	百万分率
[0887]	%w/v	重量-体积浓度
[0888]	ArBPin	2-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,4,5,5-四
[0889]		甲基-1,3,2-二氧硼戊环
[0890]	t-BuOH	叔丁醇
[0891]	DAST	三氟化二乙基氨基硫
[0892]	DCM	二氯甲烷
[0893]	DCE	二氯乙烷
[0894]	DIEA、DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
[0895]	DMA	N,N-二甲基乙酰胺
[0896]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0897]	DMSO	二甲基亚砜
[0898]	DRG	背根神经节
[0899]	EtOH	乙醇
[0900]	EtOAc	乙酸乙酯
[0901]	HATU	1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑
[0902]		并[4,5-b]吡鎓3-氧化物六氟磷酸盐
[0903]	EDCI	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚
[0904]		胺
[0905]	T3P	丙基膦酸酐,即,2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-
[0906]		三氧杂三磷杂环己烷2,4,6-三氧化物
[0907]	TCFH	N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐
[0908]	MeOH	甲醇
[0909]	MTBE	甲基叔丁基醚
[0910]	NMP	N-甲基吡咯烷酮
[0911]	THF	四氢呋喃
[0912]	TEA	三乙胺
[0913]	RB	圆底(烧瓶)

[0914] RT 室温

[0915] ca. 约(大致)

[0916] E-VIPR 电刺激电压离子探针读取器

[0917] HEK 人胚胎肾

[0918] KIR2.1 内向整流钾离子通道2.1

[0919] DMEM 达尔伯克氏改良伊格尔氏培养基

[0920] (Dulbecco's Modified Eagle's Medium)

[0921] FBS 胎牛血清

[0922] NEAA 非必需氨基酸

[0923] HEPES 2-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]乙烷磺酸

[0924] $DiSBAC_6(3)$ 双(1,3-二己基-硫基巴比妥酸)三次甲基

[0925] 氧烯洛尔

[0926] CC2-DMPE 氯香豆素-2-二肉豆蔻酰基磷脂酰乙醇胺

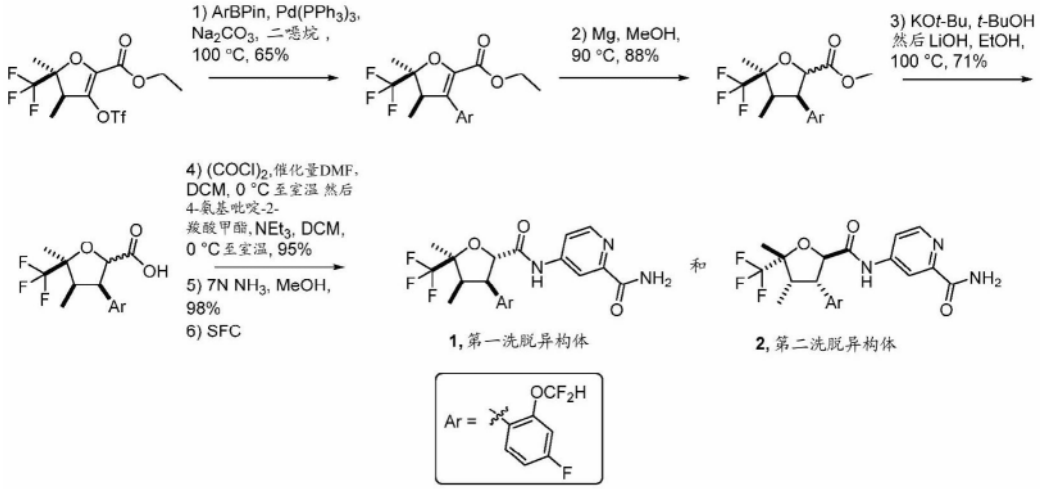
[0927] VABSC-1 电压测定背景抑止化合物

[0928] HS 人血清

[0929] BSA 牛血清白蛋白

[0930] 实施例1

[0931] rel-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(1)和rel-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(2)

[0932] 

[0933] 步骤1:

[0934] 将rac-(2S,3R)-2,3-二甲基-2-(三氟甲基)-4-(三氟甲基磺酰基氧基)-3H-呋喃-5-羧酸乙酯(3.0g,7.77mmol)、2-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环("ArBPin",2.33g,8.09mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(380mg,0.33mmol)和碳酸钠(16mL,2M,32.00mmol)在二噁烷(60mL)中的混合物在100℃下加热1小时。在EtOAc和水中稀释溶液,分离各层并将有机层用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱(220g SiO_2,0至30% EtOAc/石油醚)纯化,以得到rac-(2S,3R)-4-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯

基]-2,3-二甲基-2-(三氟甲基)-3H-呋喃-5-羧酸乙酯(2.0g,65%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.19(dd,J=8.5,6.4Hz,1H),6.99-6.89(m,2H),6.44(t,J=73.3Hz,1H),4.14(qd,J=7.1,1.7Hz,2H),3.45(q,J=7.4Hz,1H),1.72-1.65(m,3H),1.14(t,J=7.1Hz,3H),1.12-1.08(m,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值398.09528,实验值399.0(M+1)$^+$。

[0935] 步骤2:

[0936] 在研钵中研磨镁屑(3.5g,144.0mmol)并添加至rac-(2S,3R)-4-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-2,3-二甲基-2-(三氟甲基)-3H-呋喃-5-羧酸乙酯(2.0g,5.02mmol)在MeOH(60mL)中的溶液中。用氮气吹扫烧瓶并在环境温度下搅拌反应直至观察到放热结束(30分钟)。然后将反应在90℃下加热3小时,接着冷却至0℃并淬灭并且通过小心添加2M HCl来酸化。将混合物在真空中浓缩并用DCM(3×100mL)萃取。将合并的有机层干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩,以得到rac-(3R,4R,5S)-3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯(1.7g,88%),其呈与酯相邻的位置处的差向异构体的混合物形式(立体化学初步分配)。ESI-MS m/z计算值386.09528,实验值387.0(M+1)$^+$。

[0937] 步骤3:

[0938] 向rac-(3R,4R,5S)-3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯(3.2g,8.28mmol)在t-BuOH(80mL)中的溶液中添加KOt-Bu(4.25g,37.87mmol)。在环境温度下搅拌反应过夜,然后通过添加饱和NH_4Cl水溶液来淬灭并用EtOAc稀释。分离水层并用EtOAc萃取,并且将合并的有机层干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩。将残余物溶解在EtOH(20mL)和LiOH(15mL,2M,30.00mmol)中并在110℃下搅拌混合物1小时。通过添加饱和NH_4Cl水溶液来淬灭反应并用EtOAc稀释。分离水层并用EtOAc萃取,并且合并的有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱(80g SiO_2,0至100% EtOAc/庚烷)纯化,以得到rac-(3R,4R,5S)-3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(2.2g,71%),其呈与酯相邻的位置处的差向异构体的混合物形式(立体化学分配试验)。ESI-MS m/z计算值372.07962,实验值371.2(M-1)$^-$。

[0939] 步骤4:

[0940] 向在0℃下搅拌的rac-(3R,4R,5S)-3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(650mg,1.75mmol)在DCM(24mL)中的溶液中添加DMF(50μL,0.65mmol)和草酰氯(400μL,4.59mmol)。使反应经30分钟升温至环境温度,然后在真空中浓缩。将残余物在高真空装置上再干燥5分钟以得到白色泡沫体,将其溶解在DCM(24mL)中并在搅拌下,在0℃下逐滴添加至4-氨基吡啶-2-羧酸甲酯(305mg,2.01mmol)和NEt_3(800μL,5.74mmol)在DCM(9mL)中的溶液中。使反应经4小时升温至环境温度,然后通过添加MeOH(2mL)来淬灭并在真空中浓缩。通过快速色谱(12gSiO_2,0至70% EtOAc/庚烷,装载在DCM中)纯化,以得到rac-(3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(840mg,95%),其呈与酰胺相邻的位置处的差向异构体的85:15混合物形式(立体化学分配试验)。ESI-MS m/z计算值506.12766,实验值507.9(M+1)$^+$。

[0941] 步骤5:

[0942] 在密封容器中,在100℃下搅拌rac-(3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-

苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(740mg,1.46mmol)在甲醇氨(15mL,7M,105.0mmol)中的溶液16小时。在真空中浓缩溶液以得到rac-(3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(700mg,98%),其呈与酰胺相邻的位置处的差向异构体的混合物形式(立体化学分配试验)。ESI-MS m/z计算值491.12796,实验值491.7(M+1)$^+$。

[0943] 步骤6:

[0944] 使用来自Daicel的Chiralpak IC柱,5μm粒径,25cm×20mm,通过手性SFC来纯化rac-(3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(400mg,0.81mmol),以得到:

[0945] 第一洗脱异构体(rt=3.40min):rel-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(1,150mg,74%)(立体化学分配试验)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.48(d,J=5.5Hz,1H),8.25(d,J=2.2Hz,1H),7.90(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.49(dd,J=9.0,6.3Hz,1H),7.01(dd,J=9.0,6.7Hz,2H),7.14-6.74(m,1H),5.14(d,J=10.3Hz,1H),4.33(dd,J=10.3,7.9Hz,1H),2.83(p,J=7.6Hz,1H),1.66(s,3H),0.83(dd,J=7.7,2.3Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值491.12796,实验值492.2(M+1)$^+$;490.3(M-1)$^-$。

[0946] 第二洗脱异构体(rt=4.28min):通过反相制备型HPLC(碱性洗脱剂)进一步纯化第二洗脱异构体,以得到rel-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(2,100mg,50%)(立体化学分配试验)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.49(d,J=5.5Hz,1H),8.27-8.23(m,1H),7.90(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.49(dd,J=9.1,6.4Hz,1H),7.06-6.99(m,2H),7.16-6.69(m,1H),5.14(d,J=10.3Hz,1H),4.33(dd,J=10.3,7.9Hz,1H),2.83(p,J=7.6Hz,1H),1.66(d,J=1.3Hz,3H),0.83(dd,J=7.6,2.3Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值491.12796,实验值492.1(M+1)$^+$。

[0947] 使用与实施例1中所描述类似的方法制备以下化合物,但在合成结束时不进行SFC分离步骤6,并且以外消旋物形式分离化合物:

[0948]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移, ppm)
28	*rac*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢	ESI-MS *m/z* 计算值 491.12796, 实验值 492.0 (M+	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.7, 6.1 Hz, 1H), 6.99 (td, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 72.8 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.00

[0949]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移, ppm)
	呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺	1)$^+$; 保留时间: 3.12 分钟	(d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.08 - 2.93 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 0.74 (d, J = 7.4 Hz, 3H) ppm。

[0950] 使用与实施例1中所描述类似的方法,但在步骤5中,在40℃下使用甲胺制备以下化合物。用于差向异构/水解步骤3的条件遵循实施例11步骤5中描述的条件。在来自Berger Instruments的Minigram SFC仪器上,使用来自Daicel的Chiralpak AS-H柱,5μm粒径,25cm×10mm,通过手性SFC进行步骤6中的纯化。

[0951]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移, ppm)
29	*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺 (Chiralpak AS-H柱上的SFC的第一洗脱峰, rt = 2.00 min)	ESI-MS *m/z* 计算值505.14362, 实验值 506.5 $(M+1)^+$; 504.5 $(M-1)^-$; 保留时间: 3.28分钟	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.60 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 1H), 7.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.8, 6.2 Hz, 1H), 7.00 (td, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 74.0 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 11.1, 8.0 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.80 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 0.86 - 0.75 (m, 3H) ppm。
30	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺 (Chiralpak AS-H柱上的SFC的第二洗脱峰, rt = 3.23 min)	ESI-MS *m/z* 计算值505.14362, 实验值 506.5 $(M+1)^+$; 504.5 $(M-1)^-$; 保留时间: 3.28分钟	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.61 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.8, 6.2 Hz, 1H), 7.00 (td, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 72.7 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 11.1, 8.0 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.80 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 1.72 - 1.68 (m, 3H), 0.86 - 0.75 (m, 3H) ppm。

[0952] 除了使用5-氨基-2-氟苯甲酰胺作为步骤4中的偶联伴侣并且省略步骤5以外,使用与实施例1中所描述类似的方法制备以下化合物。用于差向异构/水解步骤3的条件遵循实施例11步骤5中描述的条件。在来自Berger Instruments的Minigram SFC仪器上,使用来自Daicel的Chiralpak AS-H柱,5um粒径,25cm×10mm,通过手性SFC进行步骤6中的纯化。

[0953]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移, ppm)
31	*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺 (Chiralpak AS-H柱上的SFC的第一洗脱峰, rt = 1.79 min)	ESI-MS *m/z* 计算值 508.1233, 实验值 507.1 $(M-1)^-$; 保留时间: 3.22 分钟	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.51 (s, 1H), 8.13 (ddd, J = 9.0, 4.5, 2.9 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 6.6, 2.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.8, 6.1 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 11.3, 9.0 Hz, 1H), 6.98 (td, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.68 - 6.35 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.05 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 11.0, 7.9 Hz, 1H), 2.79 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 0.84 - 0.75 (m, 3H) ppm。
32	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺 (Chiralpak AS-H柱上的SFC的第二洗脱峰, rt = 3.07 min)	ESI-MS *m/z* 计算值 508.1233, 实验值 507.1 $(M-1)^-$; 保留时间: 3.22 分钟	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.50 (s, 1H), 8.13 (ddd, J = 9.0, 4.4, 2.9 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 6.6, 2.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.8, 6.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 11.2, 9.0 Hz, 1H), 6.98 (ddd, J = 8.8, 7.9, 2.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.68 - 6.32 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.05 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 11.0, 7.9 Hz, 1H), 2.79 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 0.83 - 0.76 (m, 3H) ppm。

[0954] 使用与实施例1中所描述类似的方法,但在步骤2中使用催化1,2-二溴乙烷活化镁,并且不在步骤6中通过手性SFC来分离外消旋物,制备以下化合物:

[0955]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移, ppm)
33	*rac*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-	ESI-MS *m/z* 计算值 4	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.55 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.

[0956]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移, ppm)
	二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺	73.1374, 实验值 474.0 $(M+1)^+$; 保留时间: 3.19 分钟	07 (dd, J = 5.5, 2.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 6.90 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 2.97 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 0.72 (d, J = 7.4 Hz, 3H) ppm。
34	*rac*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺	ESI-MS *m/z* 计算值 473.1374, 实验值 474.1 $(M+1)^+$; 保留时间: 3.15 分钟	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.55 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.01 - 6.86 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.74 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 3.68 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 2.52 (dd, J = 12.1, 6.9 Hz, 1H), 1.63 - 1.58 (m, 3H), 1.03 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 3H) ppm。
35	*rac*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺	ESI-MS *m/z* 计算值 473.1374, 实验值 474.0 $(M+1)^+$; 保留时间: 3.22 分钟	^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.48 (dd, J = 5.5, 0.6 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J = 8.2, 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.02 (ddd, J = 9.8, 8.9, 7.5 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 3.62 (dd, J = 12.0, 10.4 Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 2.91 (dq, J = 11.9, 6.9 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.9 Hz, 3H) ppm。

[0957] 使用与实施例1中所描述类似的方法,但在步骤2中使用催化1,2-二溴乙烷活化镁并且不在步骤3中添加LiOH/EtOH,制备以下化合物。通过在来自Waters Corp.的SFC 100仪器上,使用来自Princeton Chromatography Inc.的DEAP柱,5μm粒径,25cm×21.2mm进行SFC,然后在来自Berger Instruments的Minigram SFC仪器上,使用来自Daicel的Chiralpak AS-H柱,5μm粒径,25cm×10mm进行手性SFC来进行步骤6中的纯化。在来自Berger Instruments的Minigram SFC仪器上,使用来自Daicel的Chiralpak OD-H柱,5μm粒径,25cm×10mm,通过手性SFC来进一步纯化化合物3a。使用来自Regis Technologies的(R,R)-Whelk-O1柱,5μm粒径,25cm×21.2mm,通过手性SFC来分离化合物38和39:

[0958]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移，ppm)
3a	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺 (Chiralpak AS-H柱上的SFC的第一洗脱异构体，rt = 1.77 min)	ESI-MS *m/z* 计算值 455.14682，实验值 456.6 $(M+1)^+$; 454.7 $(M-1)^-$; 保留时间：3.16分钟	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.71 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 8.6, 6.4 Hz, 1H), 6.71 (td, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 10.7, 2.5 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.08 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 11.2, 7.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.81 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 0.75 (dq, J = 7.4, 2.4 Hz, 3H) ppm。
3b	*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺 (Chiralpak AS-H柱上的SFC的第二洗脱异构体，rt = 2.79 min)	ESI-MS *m/z* 计算值 455.14682，实验值 456.6 $(M+1)^+$; 454.7 $(M-1)^-$; 保留时间：3.16分钟	
36	*rel*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺 (Chiralpak AS-H柱上的SFC的第一洗脱异构体，rt = 2.94 min)	ESI-MS *m/z* 计算值 455.14682，实验值 456.6 $(M+1)^+$; 454.6 $(M-1)^-$; 保留时间：3.06分钟	^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 6.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 11.0, 2.5 Hz, 1H), 6.71 (td, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77 - 3.71 (m, 1H), 2.84 - 2.70 (m, 1H), 1.60 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.05 - 0.97 (m, 3H) ppm。
37	*rel*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺	ESI-MS *m/z* 计算值 455.14682，实验值 456.6 $(M+1)^+$; 454.6 (M-	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.56 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 6.71 - 6.63 (m, 2H), 5.58 (s, 1H), 4.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.82

[0959]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移，ppm)
	(Chiralpak AS-H柱上的SFC的第二洗脱异构体，rt = 3.66 min)	1)⁻；保留时间：3.06分钟	(s, 3H), 3.54 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.80 - 2.67 (m, 1H), 1.62 - 1.58 (m, 3H), 1.01 (dt, J = 7.0, 1.9 Hz, 3H) ppm。
38	*rel*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺 (Whelk01柱上的SFC的第一洗脱异构体，rt = 3.29 min)	ESI-MS *m/z* 计算值 455.14682，实验值 456.6 $(M+1)^+$；454.7 $(M-1)^-$；保留时间：3.13分钟	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.58 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 6.72 - 6.62 (m, 2H), 5.64 (s, 1H), 4.80 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.30 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.06 (dq, J = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm。
39	*rel*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺 (Whelk01柱上的SFC的第二洗脱异构体，rt = 4.09 min)	ESI-MS *m/z* 计算值 455.14682，实验值 456.6 $(M+1)^+$；454.6 $(M-1)^-$；保留时间：3.13分钟	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.59 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 6.75 - 6.64 (m, 2H), 5.66 - 5.61 (m, 1H), 4.83 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.32 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.09 (dq, J = 11.8, 6.9 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 0.99 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm。
40	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺 (Chiralpak AS-H柱上的SFC的第一洗脱异构体，rt = 1.87 min)	ESI-MS *m/z* 计算值 455.14682，实验值 456.6 $(M+1)^+$；454.6 $(M-1)^-$；保留时间：3.09分钟	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.57 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 5.4, 2.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 6.70 (td, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 10.8, 2.5 Hz, 1H), 5.60 - 5.56 (m, 1H), 5.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.01 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 0.68 (d, J = 7.4 Hz, 3H) ppm。
41	*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2	ESI-MS *m/z* 计算值 455.14682，实验值 456.6	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.57 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 6.4 Hz, 1H), 6.70 (td, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H),

[0960]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移，ppm)
	-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺 (Chiralpak AS-H柱上的SFC的第二洗脱异构体，rt = 2.96 min)	$(M+1)^+$; 454.7 $(M-1)^-$; 保留时间：3.09分钟	6.62 (dd, J = 10.7, 2.5 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.01 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 0.68 (d, J = 7.4 Hz, 3H) ppm。

[0961] 使用与实施例1中所描述类似的方法,但在步骤2中使用催化1,2-二溴乙烷活化镁并且不在步骤3中添加LiOH/EtOH,制备以下化合物。在来自Berger Instruments的Minigram SFC仪器上,在来自Waters Corp.的SFC 100仪器上使用来自Phenomenex的Lux Cellulose-2柱,5μm粒径,25cm×10mm,通过SFC进行步骤6中的纯化:

[0962]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移，ppm)
42	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺 (Lux Cellulose-2柱上的SFC的第一洗脱异构体，rt = 4.18 min)	ESI-MS *m/z* 计算值505.14362，实验值506.1 $(M+1)^+$; 504.1 $(M-1)^-$; 保留时间：3.37分钟	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.73 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 10.2, 7.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 0.74 (d, J = 7.3 Hz, 3H) ppm。
43	*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺 (Lux Cellulose-2柱上的SFC的第二洗脱异构体，rt = 4.18 min)	ESI-MS *m/z* 计算值505.14362，实验值506.1 $(M+1)^+$; 504.1 $(M-1)^-$; 保留时间：3.37分钟	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.73 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 10.2, 7.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.88 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 0.74 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ppm。

[0963] 使用与实施例1中所描述类似的方法,但不在步骤3中添加LiOH/EtOH,制备以下化合物。使用T3P而非草酰氯作为活化剂,进行酰胺偶联步骤4。在来自Berger Instruments的Minigram SFC仪器上,在来自Waters Corp.的SFC 100仪器上使用来自Phenomenex的Lux i-Cellulose-5柱,5μm粒径,25cm×10mm,通过SFC进行步骤6中的纯化:

[0964]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移, ppm)
44	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺 (Lux i-Cellulose-5柱上的SFC的第一洗脱异构体, rt = 2.65 min)	ESI-MS *m/z* 计算值505.14362, 实验值506.2 $(M+1)^+$; 504.2 $(M-1)^-$; 保留时间: 3.16分钟	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (d d, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.37 - 7.01 (m, 2H), 5.11 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.78 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 0.74 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ppm。
45	*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺 (Lux i-Cellulose-5柱上的SFC的第二洗脱异构体, rt = 3.16 min)	ESI-MS *m/z* 计算值505.14362, 实验值506.1 $(M+1)^+$; 504.2 $(M-1)^-$; 保留时间: 3.16分钟	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.67 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.82 (d d, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.35 - 7.03 (m, 2H), 5.11 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.32 - 4.22 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.78 (dt, J = 14.9, 7.5 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 0.74 (d, J = 7.4 Hz, 3H) ppm。

[0965] 除了在步骤5中使用甲胺代替氨以外,使用与实施例1中所描述类似的方法制备以下化合物。在步骤6中,在来自Berger Instruments的Minigram SFC仪器上,使用来自Daicel的Chiralpak AS-H柱,5μm粒径,25cm×10mm,通过手性SFC进行纯化:

[0966]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移, ppm)
12	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-	ESI-MS m/z	^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.51

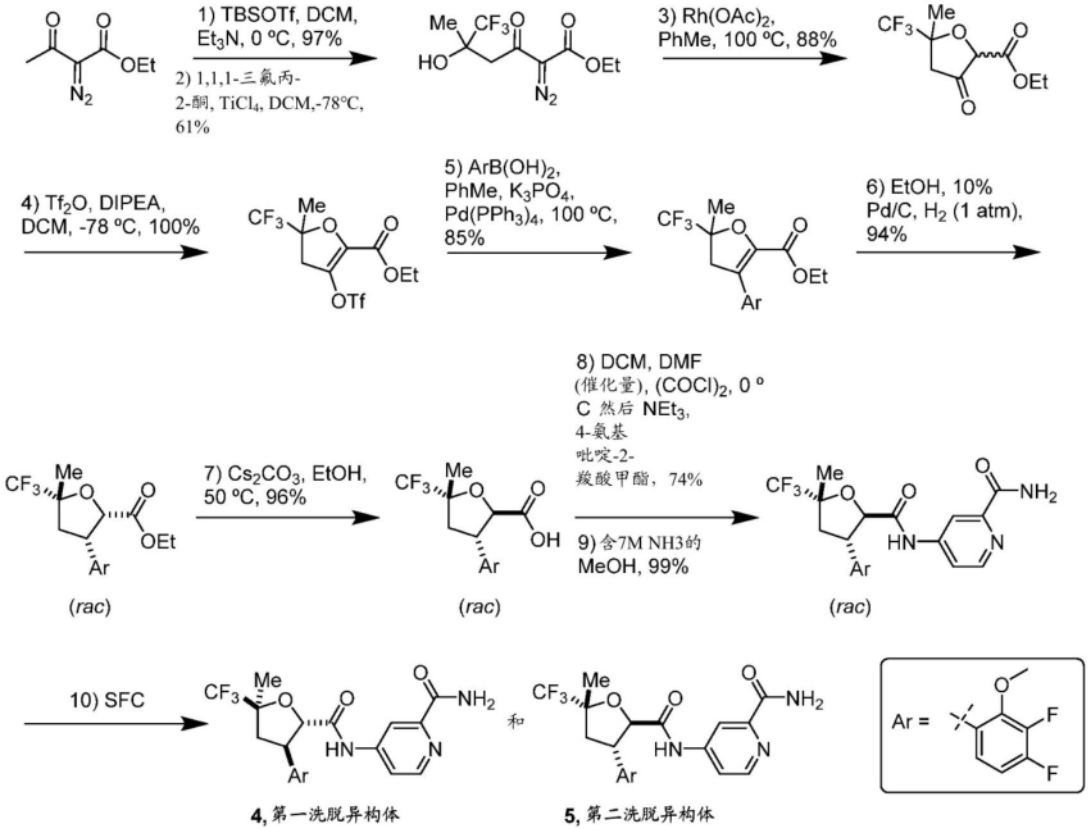
[0967]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移，ppm)
	4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺 (SFC 的第一洗脱异构体)	实验值 524.5 $(M+1)^+$; 保留时间: 3.33 分钟	(d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 6.97 (td, J = 73.1, 1.1 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 10.4, 8.1 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.87 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 0.97 - 0.84 (m, 3H) ppm。
13	*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺 (SFC 的第二洗脱异构体)	ESI-MS m/z 实验值 524.5 $(M+1)^+$; 保留时间: 3.33 分钟	^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.54 - 8.49 (m, 1H), 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 2H), 6.97 (td, J = 73.1, 1.1 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 10.4, 8.0 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.87 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 0.93 - 0.86 (m, 3H) ppm。

[0968] 实施例2

[0969] rel-(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(4)和rel-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(5)

[0970]



[0971] 步骤1:

[0972] 向在0℃下搅拌的2-重氮-3-氧代-丁酸乙酯(5.0g,31.4mmol)在DCM(50mL)中的溶液中添加三乙胺(8.05g,11.2mL,78.8mmol)。缓慢添加TBSOTf(9.24g,8.2mL,34.3mmol)并且在0℃下搅拌反应混合物30分钟。用30％ $NaHCO_3$溶液(200mL)洗涤反应混合物。分离有机层并用水(500mL)洗涤,然后经$MgSO_4$干燥。蒸发溶剂以得到3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2-重氮-丁-3-烯酸乙酯(8.22g,97％),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0973] 步骤2:

[0974] 在-78℃下搅拌1,1,1-三氟丙-2-酮(33.8g,27mL,301.2mmol)在DCM(150mL)中的溶液并逐滴添加$TiCl_4$(56.8g,33mL,299.2mmol)。反应在-78℃下保持10min,然后逐滴添加3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2-重氮-丁-3-烯酸乙酯(64g,236.7mmol)在DCM(150mL)中的溶液。将反应在-78℃下保持1小时,然后添加饱和$NaHCO_3$溶液并用DCM稀释混合物。将有机层经$MgSO_4$干燥,在真空中浓缩并通过柱色谱(0至30％ EtOAc/己烷)纯化残余物以得到呈淡黄色液体状的2-重氮-6,6,6-三氟-5-羟基-5-甲基-3-氧代-己酸乙酯(39g,61％)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ4.92(s,1H),4.32(q,J＝7.1Hz,2H),3.63(d,J＝15.5Hz,1H),2.84(d,J＝15.5Hz,1H),1.41(s,3H),1.33(t,J＝7.1Hz,3H)ppm。

[0975] 步骤3:

[0976] 将乙酸铑(II)(643mg,1.45mmol)装填至烘干的双颈烧瓶中。添加甲苯(970mL)并且在100℃下搅拌溶液10分钟。将溶液短暂地从油浴提出,同时逐滴添加2-重氮-6,6,6-三氟-5-羟基-5-甲基-3-氧代-己酸乙酯(39g,145.4mmol)在甲苯(200mL)中的溶液,并且在回流下加热反应1小时。反应混合物通过滤纸过滤并且在真空中浓缩滤液,以得到5-甲基-3-氧代-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸乙酯(30.89g,88％)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ4.68

(s,1H),4.35-4.17(m,2H),2.89(d,J＝18.8,1H),2.58(d,J＝18.8,1H),1.70(s,3H),1.30(t,J＝7.2,Hz,3H)ppm。

[0977] 步骤4:

[0978] 在-78℃下,向5-甲基-3-氧代-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸乙酯(6.5g,27.1mmol)和DIPEA(14mL,80.4mmol)在DCM(150mL)中的溶液中逐滴添加三氟甲烷磺酸酐(6.0mL,35.7mmol)并搅拌反应2.5小时,然后添加饱和NH_4Cl水溶液(75mL)。将混合物升温至环境温度,分离各层并用DCM(2×30mL)萃取水层。将合并的有机萃取物干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩,以得到2-甲基-2-(三氟甲基)-4-(三氟甲基磺酰基氧基)-3H-呋喃-5-羧酸乙酯(10.1g,100%),其直接用于下一反应中。

[0979] 步骤5:

[0980] 向搅拌的(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)硼酸(2.0g,10.6mmol)和2-甲基-2-(三氟甲基)-4-(三氟甲基磺酰基氧基)-3H-呋喃-5-羧酸乙酯(3g,7.90mmol)在甲苯(80mL)中的溶液中添加K_3PO_4(13mL,2M水溶液,26.0mmol)。用N_2将混合物脱气20分钟,接着添加$Pd(PPh_3)_4$(466mg,0.40mmol)并且然后加热至100℃保持1h。通过硅藻土垫过滤混合物,用水(50mL)稀释滤液并用EtOAc(50×2mL)萃取水层。将有机层干燥($MgSO_4$),过滤并蒸发。通过柱色谱(SiO_2,0-2% EtOAc/已烷)纯化残余物,以得到呈浅黄色液体状的4-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-2-甲基-2-(三氟甲基)-3H-呋喃-5-羧酸乙酯(2.5g,85%)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ6.87(pd,J＝8.8,6.2Hz,2H),4.15(q,J＝7.1Hz,2H),3.89(s,3H),3.42(d,J＝17.4Hz,1H),2.93(d,J＝17.4Hz,1H),1.65(s,3H),1.14(t,J＝7.1Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值366.089,实验值367.2$(M+1)^+$。

[0981] 步骤6:

[0982] 向4-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-2-甲基-2-(三氟甲基)-3H-呋喃-5-羧酸乙酯(5.51g,15.0mmol)和Pd/C(10重量%负载,2.2g,2.067mmol)中添加EtOH(200mL)。将混合物脱气并在H_2气球下搅拌96小时。通过过滤来移除催化剂,用EtOH(50mL)洗涤固体并在真空中浓缩滤液。向残余物中添加另一份Pd/C(10重量%负载,2.2g,2.07mmol),然后添加EtOH(200mL)并且在H_2气球下,在环境温度下搅拌反应混合物24小时。通过过滤来移除催化剂,用EtOH(50mL)洗涤固体并在真空中浓缩滤液。向残余物中添加另一份Pd/C(10重量%负载,2.2g,2.07mmol),之后添加EtOH(200mL)并且在H_2气球下,在环境温度下搅拌反应混合物4天。通过过滤来移除催化剂,用EtOH(50mL)洗涤固体并在真空中浓缩滤液,以得到呈白色固体状并且呈单一非对映体形式的rac-(2S,3S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸乙酯(5.19g,94%)。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ6.89-6.86(m,1H),6.82-6.77(m,1H),4.93(d,J＝8.9Hz,1H),4.23(dt,J＝13.0,7.6Hz,1H),4.08(d,J＝2.9Hz,3H),3.85-3.71(m,2H),2.82(t,J＝12.5Hz,1H),2.04(dd,J＝12.0,6.7Hz,1H),1.53(s,3H),0.94(t,J＝7.1Hz,3H)ppm;^{19}F NMR(471MHz,氯仿-d)δ-80.15,-136.84(d,J＝19.4Hz),-154.77(d,J＝19.6Hz)ppm。

[0983] 步骤7:

[0984] 将rac-(2S,3S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸乙酯(5.19g,14.09mmol)溶解在乙醇(100mL)中。添加碳酸铯(7.1g,21.8mmol)并且在50℃下搅拌悬浮液2小时。在真空中浓缩反应混合物并且将残余物分配于1M HCl与

MTBE之间。分离各层并用MTBE萃取水层两次。将合并的有机萃取物干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩,以得到呈无色油状并且呈单一非对映体形式的rac-(2R,3S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(5.11g,96%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ6.99-6.96(m,1H),6.92-6.87(m,1H),4.68(d,J=10.5Hz,1H),4.00(d,J=2.7Hz,3H),3.90(ddd,J=12.0,10.6,8.2Hz,1H),2.58(t,J=12.5Hz,1H),2.31(dd,J=13.0,8.2Hz,1H),1.60(s,3H)ppm;^{19}F NMR(471MHz,氯仿-d)δ-81.56,-136.40(d,J=19.6Hz),-153.60(d,J=19.5Hz)ppm。ESI-MS m/z计算值340.0734,实验值339.5(M-1)$^-$。

[0985] 步骤8:

[0986] 向冷却至-10℃的rac-(2R,3S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(1.5g,4.41mmol)在DCM(30mL)中的溶液中相继添加DMF(5μL,0.065mmol)和草酰氯(620μL,7.11mmol)。搅拌反应4小时,使其升温至环境温度,然后再添加草酰氯(300μL,3.55mmol)。再搅拌反应一小时,然后在真空中浓缩。将残余物溶解在DCM(30mL)中并在冰浴中冷却溶液。依序添加TEA(600μL,4.31mmol)和4-氨基吡啶-2-羧酸甲酯(663.7mg,4.36mmol)并搅拌所得混合物30分钟,然后用MeOH淬灭并在真空中浓缩。通过快速色谱(40g SiO_2,0至60%乙酸乙酯/庚烷,装载在DCM中)纯化,以得到rac-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(827.6mg,74%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.63(d,J=5.5Hz,1H),8.46(s,1H),8.07(d,J=2.1Hz,1H),7.94(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.00(ddd,J=8.0,5.5,2.1Hz,1H),6.90(td,J=9.1,7.3Hz,1H),4.75(d,J=10.7Hz,1H),4.01(s,3H),3.99(d,J=2.6Hz,3H),3.83(td,J=11.4,8.3Hz,1H),2.61(t,J=12.5Hz,1H),2.34(dd,J=13.1,8.2Hz,1H),1.65(s,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值474.1214,实验值474.7(M+1)$^+$和473.2(M-1)$^-$。

[0987] 步骤9:

[0988] 将rac-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(1.9g,4.01mmol)溶解在甲醇氨(20mL,7M,140.0mmol)中并在环境温度下搅拌反应过夜。再添加甲醇氨(5mL,7M,35.0mmol)并且在环境温度下再搅拌反应3小时,然后在真空中浓缩,以得到rac-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(1.94g,99%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.49(dd,J=5.5,0.6Hz,1H),8.26(dd,J=2.2,0.6Hz,1H),7.88(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.14(ddd,J=8.3,5.7,2.3Hz,1H),6.99(ddd,J=9.9,8.9,7.5Hz,1H),4.67(d,J=10.3Hz,1H),4.10-4.01(m,1H),3.92(d,J=2.3Hz,3H),3.35(s,3H),2.62(t,J=12.4Hz,1H),2.40(dd,J=12.8,8.2Hz,1H),1.63(s,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值459.12173,实验值460.2(M+1)$^+$和458.3(M-1)$^-$。

[0989] 步骤10:

[0990] 使用来自Regis Technologies的(R,R)-Whelk-O1柱,5μm粒径,25cm×21.2mm,通过手性SFC来分离rac-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(1.9g,3.89mmol),以得到具有未知绝对构型的两种单一异构体:

[0991] 第一洗脱异构体(rt=5.05min):rel-(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(4,724mg,38%);

ESI-MS m/z计算值459.12173,实验值460.2(M+1)$^+$和458.3(M-1)$^-$。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.36(d,J=5.5Hz,1H),8.13(d,J=2.1Hz,1H),7.75(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.00(ddd,J=8.2,5.6,2.2Hz,1H),6.86(td,J=9.3,7.5Hz,1H),4.55(d,J=10.3Hz,1H),3.92(ddd,J=12.2,10.4,8.2Hz,1H),3.79(d,J=2.3Hz,3H),3.22(s,1H),2.49(t,J=12.4Hz,1H),2.27(dd,J=12.8,8.2Hz,1H),1.50(s,3H)ppm。

[0992] 第二洗脱异构体(rt=7.36min):rel-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(5,749mg,39%);ESI-MS m/z计算值459.12173,实验值460.2(M+1)$^+$和458.3(M-1)$^-$。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.36(d,J=5.5Hz,1H),8.13(d,J=2.2Hz,1H),7.75(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.01(ddd,J=8.3,5.6,2.2Hz,1H),6.86(td,J=9.4,7.5Hz,1H),4.55(d,J=10.2Hz,1H),3.92(ddd,J=12.0,10.4,8.2Hz,1H),3.79(d,J=2.3Hz,3H),3.22(s,3H),2.49(t,J=12.4Hz,1H),2.27(dd,J=12.9,8.2Hz,1H),1.50(s,3H)ppm。

[0993] 除了在步骤8中使用5-氨基-2-氟苯甲酰胺作为偶联伴侣并省略步骤9以外,使用与实施例2中所描述类似的方法制备以下化合物:

[0994]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移, ppm)
46	*rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺	ESI-MS *m/z* 计算值 476.11707,实验值 477.1 $(M+1)^+$; 475.3 $(M-1)^-$; 保留	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.44 (s, 1H), 8.18 (ddd, J = 9.0, 4.4, 2.9 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 6.6, 2.9 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 11.3, 9.0 Hz, 1H), 7.01 (ddd, J = 8.8, 5.6, 2.2 Hz, 1H), 6.89 (td, J = 9.2, 7.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.73 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 3.82 (td, J = 11.4, 8.3

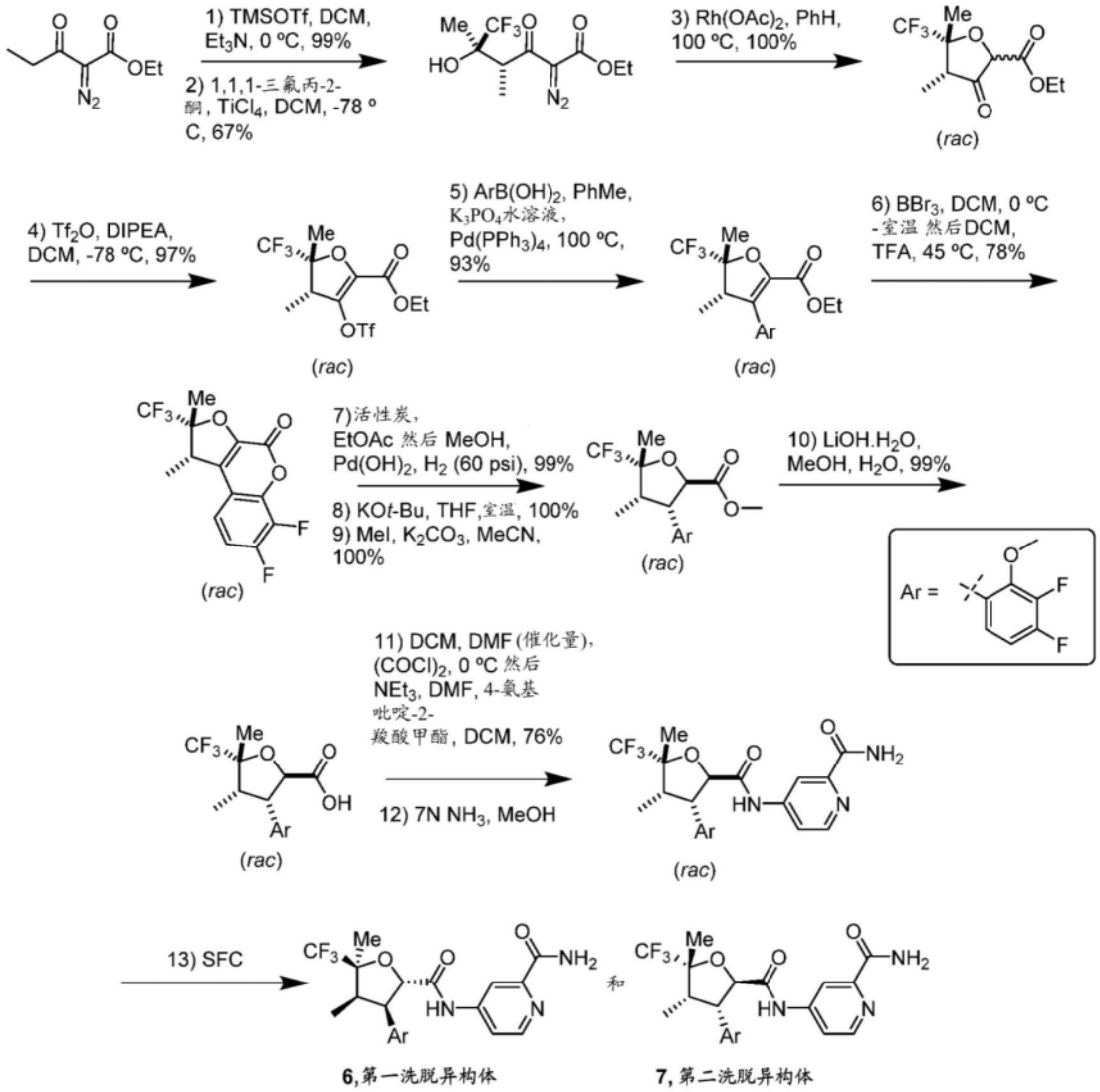
[0995]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移，ppm)
	(Whelk01 柱上的 SFC 的第一洗脱异构体，rt = 0.90 min)	时间：3.09 分钟	Hz, 1H), 3.49 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.57 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 13.0, 8.2 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H) ppm。
47	*rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺 (Whelk01 柱上的 SFC 的第二洗脱异构体，rt = 1.35 min)	ESI-MS *m/z* 计算值 476.11707，实验值 477.1 $(M+1)^+$；475.3 $(M-1)^-$；保留时间：3.09 分钟	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.42 (s, 1H), 8.18 (ddd, J = 9.0, 4.4, 2.9 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 6.6, 2.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 11.2, 9.0 Hz, 1H), 7.01 (ddd, J = 8.1, 5.5, 2.2 Hz, 1H), 6.89 (td, J = 9.1, 7.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.73 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 3.82 (td, J = 11.4, 8.3 Hz, 1H), 2.57 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 13.1, 8.2 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H) ppm。

[0996] 实施例3

[0997] (2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(6)和(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(7)

[0998]



[0999] 步骤1:

[1000] 在氮气下,在0℃下,伴随搅拌将NEt_3(7.7mL,55.2mmol)添加至2-重氮-3-氧代-戊酸乙酯(6.69g,39.3mmol)在DCM(80mL)中的溶液中。经5分钟逐滴添加三氟甲烷磺酸三甲基硅烷酯(8.5mL,47.0mmol)并且在0℃下再搅拌混合物30分钟。用戊烷(100mL)稀释反应混合物,分离各层并用稀碳酸氢钠水溶液(100mL)和盐水(100mL)洗涤有机相。将有机层干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩,以得到呈红色油状的(Z)-2-重氮-3-三甲基硅烷基氧基-戊-3-烯酸乙酯(9.4g,99%)。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ5.33(q,J=7.0Hz,1H),4.25(q,J=7.1Hz,2H),1.67(d,J=7.0Hz,3H),1.29(t,J=7.1Hz,3H),0.22(s,9H)ppm。

[1001] 步骤2:

[1002] 经由导管向在-78℃下搅拌的1,1,1-三氟丙-2-酮(8mL,89.4mmol)在DCM(80mL)中的溶液中添加$TiCl_4$(70mL,1M在DCM中,70.00mmol)。经15分钟向所得溶液中逐滴添加(Z)-2-重氮-3-三甲基硅烷基氧基-戊-3-烯酸乙酯(36.1g,31.3%w/w,46.6mmol)于40mL DCM中的溶液。在100分钟之后,小心地用水淬灭反应,使温度缓慢上升,然后用DCM萃取。将合并的有机层干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱(330g SiO_2,0至20% EtOAc/庚烷)纯化,以得到2-重氮-6,6,6-三氟-5-羟基-4,5-二甲基-3-氧代-己酸乙酯(8.82g,67%),其以在甲苯中的溶液形式储存。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ4.33(q,J=7.1Hz,2H),

4.14(q,J＝7.0Hz,1H),3.98(s,1H),1.43(q,J＝1.2Hz,3H),1.35(t,J＝7.1Hz,3H),1.31(dq,J＝7.0,1.4Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值282.08273,实验值283.1(M+1)$^+$;281.0(M-1)$^-$。

[1003] 步骤3:

[1004] 在回流下加热四乙酸铑(245mg,0.55mmol)在苯(32mL)中的溶液10min,然后经由加料漏斗缓慢添加2-重氮-6,6,6-三氟-5-羟基-4,5-二甲基-3-氧代-己酸乙酯(10g,35.4mmol)在苯(13mL)中的溶液,同时回流60分钟。然后在真空中浓缩混合物,以得到rac-(4R,5R)-4,5-二甲基-3-氧代-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸乙酯(9.0g,100%),其呈含有残余催化剂的绿色残余物状并且呈与酯相邻的位置处差向异构体的混合物形式。这种材料不经进一步纯化即使用。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ4.83-4.57(m,1H),4.38-4.16(m,2H),2.60(dddd,J＝9.3,8.2,5.6,1.4Hz,1H),1.73-1.63(m,3H),1.30(t,J＝7.1Hz,3H),1.24(ddq,J＝6.4,4.1,1.9Hz,3H)ppm。

[1005] 步骤4:

[1006] 向在-78℃下搅拌的rac-(4R,5R)-4,5-二甲基-3-氧代-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸乙酯(48g,188.83mmol)在DCM(400mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(29.680g,40mL,229.64mmol)。在相同温度下,经1h向反应混合物中添加三氟甲烷磺酸三氟甲基磺酰酯(53.440g,32mL,189.41mmol)在DCM(200mL)中的溶液。在0℃下搅拌反应混合物30分钟,然后用100mL饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭。分离有机层并用DCM(160mL)萃取水层。将合并的有机层干燥($MgSO_4$)并在真空中浓缩,以得到rac-(4R,5R)-2,3-二甲基-2-(三氟甲基)-4-(三氟甲基磺酰基氧基)-3H-呋喃-5-羧酸乙酯(71g,97%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ4.38-4.32(m,2H),3.29-3.23(m,1H),1.64(s,3H),1.37-1.33(m,6H)ppm。

[1007] 步骤5:

[1008] 在氩气气氛下,向rac-(4R,5R)-2,3-二甲基-2-(三氟甲基)-4-(三氟甲基磺酰基氧基)-3H-呋喃-5-羧酸乙酯(26g,67.311mmol)在甲苯(130.00mL)中的搅拌溶液中相继添加(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)硼酸(14g,74.5mmol)和K_3PO_4(100mL,2M,200.00mmol)。将反应脱气,然后添加四(三苯基膦)钯(0)(4g,3.46mmol)。在进一步脱气之后,在100℃下加热反应2小时。在水中稀释反应并用EtOAc(2×100mL)萃取水层。在真空中浓缩合并的有机层。通过快速色谱(SiO_2,0至10% EtOAc/庚烷)纯化,得到呈6:1的非对映混合物形式的4-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-2,3-二甲基-2-(三氟甲基)-3H-呋喃-5-羧酸乙酯(24.4g,93%),其中主要异构体被认为是rac-(4R,5R)-4-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-2,3-二甲基-2-(三氟甲基)-3H-呋喃-5-羧酸乙酯。主要异构体:^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ6.88-6.79(m,2H),4.17-4.09(m,2H),3.90(s,3H),3.46(q,J＝7.4Hz,1H),1.67(s,3H),1.12(t,J＝7.4Hz,3H),1.06(dd,J＝5.4,2.7Hz,3H)ppm。次要异构体:^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ6.88-6.79(m,2H),4.17-4.09(m,2H),3.88(s,3H),3.76-3.71(m,1H),1.51(s,3H),1.12(t,J＝7.4Hz,3H),0.99(dd,J＝5.4,2.7Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值380.1047,实验值381.02(M+1)$^+$。

[1009] 步骤6:

[1010] 向冰冷却的4-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-2,3-二甲基-2-(三氟甲基)-3H-呋喃-5-羧酸乙酯(110g,243.0mmol)在DCM(360mL)中的溶液中逐滴添加BBr_3(370mL,1M,370.0mmol)。在完成后,通过添加水和碳酸氢钠水溶液来淬灭混合物,用DCM萃取水层并且

将合并的有机层干燥($MgSO_4$)并在真空中浓缩。在环境温度下,将残余物溶解在DCM(430mL)中并添加TFA(40mL,519.2mmol),然后将反应加热至45℃。在完成之后,通过添加碳酸氢钠水溶液来淬灭混合物并用DCM萃取水层,干燥($MgSO_4$)并在真空中浓缩,以得到呈非对映体的5:1混合物形式的期望产物。通过将粗物质溶解在可能的最少量的DCM中并在此溶液顶部添加一层庚烷来进行再结晶(液体-液体扩散)。在大约1小时之后,获得来自第一和第二结晶的56.5g(d.r.97:3的顺:反),并且获得来自第三结晶的额外4.6g(d.r.96:4的顺:反)。合并第一至第三批次,以得到6,7-二氟-1,2-二甲基-2-(三氟甲基)-1H-呋喃并[2,3-c]色烯-4-酮(61g,78%),其中主要异构体被认为是rac-(1S,2R)-6,7-二氟-1,2-二甲基-2-(三氟甲基)-1H-呋喃并[2,3-c]色烯-4-酮。ESI-MS m/z计算值320.04718,实验值321.5$(M+1)^+$;319.6$(M-1)^-$。

[1011] 步骤7:

[1012] 将rac-(1S,2R)-6,7-二氟-1,2-二甲基-2-(三氟甲基)-1H-呋喃并[2,3-c]色烯-4-酮(30g,93.69mmol)溶解在EtOAc(400mL)中并在环境温度下,与活性炭(6g,499.6mmol)(0.2g/g底物)一起搅拌4小时30分钟。将混合物通过硅藻土垫过滤,用EtOAc洗涤。在真空中浓缩滤液以得到白色固体。使白色固体悬浮在MeOH(600mL)中并添加至2.25L帕尔瓶(Parr bottle)中的$Pd(OH)_2$(13.62g,20%w/w,19.40mmol)在MeOH(150mL)中的悬浮液中。在帕尔氢化器(Parr hydrogenator)中,在60psi的氢压下振荡所得混合物过夜。在氮气气氛下,将悬浮液通过硅藻土过滤,相继用MeOH和EtOAc冲洗,并且在真空中浓缩所得滤液,以得到rac-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯(32.75g,99%)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ7.05(ddq,J=9.4,5.9,1.9Hz,1H),6.57(ddd,J=10.0,9.0,7.6Hz,1H),5.01(d,J=6.0Hz,1H),4.34(dd,J=8.4,6.0Hz,1H),3.49(s,3H),3.01-2.86(m,1H),1.50(q,J=1.2Hz,3H),0.89(dq,J=7.6,1.9Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值354.08905,实验值353.3$(M-1)^-$。

[1013] 步骤8:

[1014] 将rac-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯(60.8g,171.6mmol)在THF(620mL)中的溶液冷却至1℃,并且经10分钟添加叔丁醇钾(65.0472g,579.7mmol),保持内部温度低于10℃。在0℃下再搅拌混合物5min,然后将混合物略微升温。当温度达到13℃时,用冰浴再次冷却反应,然后添加2M HCl(365mL,至pH 1),保持内部温度低于15℃。添加水(300mL),分离各层并用EtOAc(110mL)萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水(300mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩,以得到rac-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(58.22g,100%)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.00(ddd,J=8.4,5.6,2.3Hz,1H),6.69(ddd,J=10.1,8.8,7.5Hz,1H),4.98(d,J=10.5Hz,1H),4.18(dd,J=10.5,7.6Hz,1H),2.83(p,J=7.5Hz,1H),1.59(q,J=1.2Hz,3H),0.76(dq,J=7.2,2.2Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值340.0734,实验值339.0$(M-1)^-$。

[1015] 步骤9:

[1016] 向rac-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(58.39g,171.6mmol)在乙腈(300mL)中的溶液中添加K_2CO_3(82.6g,597.7mmol)和MeI(37mL,594.3mmol)。将反应加热至80℃(内部温度达到61℃)保持5小时,

然后冷却至环境温度并用DCM(350mL)稀释。过滤混合物,用更多的DCM(350mL)洗涤滤饼并在真空中浓缩滤液,以得到含有一些残余K_2CO_3的呈橙色油状的rac-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯(64.7g,100%)。这种材料不经进一步纯化即用于下一步骤。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ6.91(ddd,J=7.6,5.7,1.9Hz,1H),6.85(td,J=9.1,7.2Hz,1H),4.91(d,J=10.2Hz,1H),4.13(dd,J=10.2,8.0Hz,1H),4.00(d,J=2.7Hz,3H),3.71(s,3H),2.72(p,J=7.7Hz,1H),1.62(q,J=1.2Hz,3H),0.76(dq,J=7.5,2.4Hz,3H)ppm。

[1017] 步骤10:

[1018] 将rac-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯(63.2g,171.6mmol)溶解在MeOH(500mL)和水(300mL)中。添加$LiOH\cdot H_2O$(14.8882g,354.8mmol)并且在环境温度下搅拌所得混合物2小时。在真空中去除MeOH并在MTBE(320mL)中稀释混合物。添加2M HCl(440mL)以达到pH1,分离各层并用MTBE(100mL)萃取水层两次。将合并的有机层干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩,以得到呈橙色油状的rac-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(60.3g,99%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.96(s,1H),7.40-6.82(m,2H),4.96(dd,J=15.5,10.5Hz,1H),4.08(dd,J=10.4,7.6Hz,1H),3.93(d,J=2.2Hz,3H),2.67(p,J=7.7Hz,1H),1.59-1.49(m,3H),0.77-0.63(m,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值354.08905,实验值353.1$(M-1)^-$。

[1019] 步骤11:

[1020] 经由滴液漏斗,经30分钟向在0℃下,在氮气下搅拌的rac-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(158.6g,447.7mmol)和DMF(135μL,1.74mmol)在DCM(1.5L)中的溶液中添加草酰氯(79mL,905.6mmol)。在添加的中途去除冰浴并在剩余添加过程中将混合物升温至环境温度。在环境温度下再搅拌混合物1小时,然后在真空中蒸发。将残余物溶解在DCM(700mL)中并经由滴液漏斗添加至在-10℃下搅拌的4-氨基吡啶-2-羧酸甲酯(81.5g,535.7mmol)、DMF(135μL,1.744mmol)和Et_3N(95mL,681.6mmol)在DCM(780mL)中的溶液中。控制添加速率以便保持内部温度低于5℃(约15分钟)。在添加之后,在水(600mL)中稀释混合物,分离各层并用DCM(100mL)进一步萃取水相。通过过滤来收集在各层之间的界面处形成的固体,以得到过滤的所需产物(43.2g)。滤液用水(600mL)进一步洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩。将残余物悬浮在MeOH(360mL)中并快速搅拌20分钟。过滤混合物并且将固体用MeOH洗涤并在真空中干燥30分钟。将这种材料与先前获得的产物合并,以得到呈白色固体状的rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(166.2g,76%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.74(s,1H),8.57(d,J=5.4Hz,1H),8.36(d,J=2.0Hz,1H),7.85(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.16(qd,J=9.2,6.3Hz,2H),5.11(d,J=10.1Hz,1H),4.25(dd,J=10.2,7.7Hz,1H),3.95(d,J=2.0Hz,3H),3.87(s,3H),2.77(p,J=7.6Hz,1H),1.61(s,3H),0.81-0.65(m,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值488.13705,实验值489.6$(M+1)^+$;487.6$(M-1)^-$。

[1021] 步骤12:

[1022] 向rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟

甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(166g,339.9mmol)中添加甲醇氨(3L,7M,21.00mol)并且在环境温度下搅拌反应过夜。在真空中浓缩混合物以得到呈灰白色固体状的rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(173g),其不经进一步纯化即用于下一步骤。ESI-MS m/z计算值473.1374,实验值474.6(M+1)$^+$;472.6(M-1)$^-$。

[1023] 步骤13:

[1024] 通过手性SFC(在来自Waters Corp.的UPC2-SFC仪器上,使用来自Regis Technologies的(R'R)Whelk O-1柱,3-5μm粒径,5.0cm×3.0mm,其中溶剂A:液态CO_2[58-60巴/40℃;溶剂B:含有20mM NH_3的HPLC级甲醇)来纯化rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(670mg,1.415mmol),以得到:

[1025] 第一洗脱异构体:(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(6,198mg):^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.52(d,J=5.5Hz,1H),8.30(d,J=2.0Hz,1H),7.94(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.16(ddd,J=8.2,5.6,2.3Hz,1H),7.02(ddd,J=9.9,8.9,7.5Hz,1H),5.12(d,J=10.4Hz,1H),4.37(dd,J=10.4,8.0Hz,1H),4.03(d,J=2.2Hz,3H),2.84(p,J=7.6Hz,1H),1.70(d,J=1.1Hz,3H),0.86(dq,J=7.4,2.4Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值473.1374,实验值474.6(M+1)$^+$;472.7(M-1)$^-$。

[1026] 第二洗脱异构体:(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(7,195mg):^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.39(d,J=5.5Hz,1H),8.16(d,J=2.0Hz,1H),7.80(dd,J=5.5,2.0Hz,1H),7.02(ddd,J=8.2,5.7,2.4Hz,1H),6.88(ddd,J=9.9,8.8,7.5Hz,1H),4.98(d,J=10.4Hz,1H),4.23(dd,J=10.4,7.9Hz,1H),3.89(d,J=2.2Hz,3H),2.70(p,J=7.6Hz,1H),1.56(d,J=1.1Hz,3H),0.72(dq,J=7.6,2.4Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值473.1374,实验值474.6(M+1)$^+$;472.8(M-1)$^-$。

[1027] 通过7的单晶X射线结晶学测定6和7的绝对立体化学。

[1028] 化合物7-固体形式A

[1029] 含化合物7的甲醇的在60℃下的结晶作用产生化合物7的晶型,其在本文中称为形式A。通过XRPD、TGA和DSC分析来表征形式A。

[1030] 形式A的XRPD图谱描绘于图1中,并且对应数据汇总在下表中:

[1031]

角度(°2θ±0.2)	相对强度(%)
7.3	19.9
9.9	28.3
13.9	100.0
15.7	20.1
19.0	50.4
20.1	31.8
20.3	19.3
25.4	14.7

[1032] 形式A的TGA热谱图描绘于图2中并示出了从环境温度至热降解的可忽略的重量损失。

[1033] 形式A的DSC热谱图描绘于图3中并示出了186℃处的熔融起始和187℃处的峰。

[1034] 化合物7-固体形式B

[1035] 在68℃下将化合物7溶解在乙酸乙酯(6倍体积)中。经1小时将混合物冷却至50℃，并且经5小时添加正庚烷(6倍体积)。然后再经5小时将混合物冷却至20℃并保持过夜。过滤所得固体材料，用庚烷(3倍体积)洗涤并干燥，以得到化合物7的晶型，其在本文中称为形式B。通过XRPD、固态NMR(^{13}C和^{19}F)、TGA、DSC、IR和单晶X射线分析来表征形式B。

[1036] 形式B的XRPD图谱描绘于图4中，并且对应数据汇总在下表中：

[1037]

角度(°2θ±0.2)	相对强度(%)
7.6	11.3
9.2	10.5
12.0	10.0
12.8	36.7
14.1	59.3
15.1	24.0
15.2	39.4
16.2	23.9
16.9	31.9
17.6	15.1
18.4	63.1
18.5	100.0
18.7	51.7
19.3	64.2
20.3	64.6
21.7	11.6
22.0	29.3
22.2	29.7
22.9	15.1
23.6	27.3
24.0	10.9
24.2	16.8
25.2	30.0
26.9	15.6
27.0	10.7
27.4	17.0
28.6	10.8
28.9	20.9

[1038] 形式B的固态^{13}C NMR谱描绘于图5中，并且对应数据汇总在下表中：

[1039]

化学位移[ppm]	相对强度(%)
172.5	23.1
172.1	29.4
168.5	18.8
168.3	17.8
168.0	20.1
151.5	36.8
148.3	100.0
147.8	35.0
127.7	83.3
122.7	70.4
116.6	53.1

[1040]

115.1	44.5
110.6	51.6
86.5	13.0
80.2	60.4
63.2	42.3
44.3	99.1
23.0	51.8
13.1	51.7

[1041] 形式B的固态^{19}F NMR谱描绘于图6中,并且对应数据汇总在下表中:

[1042]

化学位移[ppm]	相对强度
-137.1	12.5
-152.8	5.8

[1043] 形式B的TGA热谱图描绘于图7中并且示出了从环境温度至热降解的可忽略的重量损失。

[1044] 形式B的DSC热谱图描绘于图8中并且示出了182℃处的熔融起始和183℃处的峰。

[1045] 形式B的IR谱描绘于图9中并包括3501、3356、1684、1565、1505和1122cm^{-1}处的峰。

[1046] 通过将1mg化合物7材料溶解在500μL乙醇中,使所述混合物经若干天缓慢蒸发来使具有形式B的晶体生长以供单晶X射线分析。在50%概率下的热椭球图描绘于图10中,并且在下表中报告了晶胞参数:

[1047]

晶系:	斜方晶
空间群:	$P2_12_12_1$
a (Å)	7.3929(2)
b (Å)	14.5827(4)
c (Å)	18.9312(6)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
V (Å^3)	2040.94(10)
Z	4

[1048]

温度	100K

[1049] 以下化合物使用与实施例3的方法类似的方法制备并且使用来自Regis Technologies的(R,R)-Whelk-O1柱,5μm粒径,25cm×21.2mm通过手性SFC来分离:

[1050]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移, ppm)
8	(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(2-乙氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺 (SFC 的第一洗脱异构体, rt = 3.76 min)	ESI-MS *m/z* 实验值 488.35 (M+1)$^+$; 保留时间: 3.355 分钟	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 10.73 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 5.5, 0.6 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 2H), 5.11 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 10.4, 7.5 Hz, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 2.76 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.74 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 3H) ppm。
9	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(2-乙氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺 (SFC 的第二洗脱异构体, rt = 8.22 min)	ESI-MS m/z 实验值 488.35 (M+1)$^+$; 保留时间: 3.355 分钟	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 10.73 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 5.5, 0.6 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 5.11 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 10.4, 7.6 Hz, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 2.76 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.74 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 3H) ppm。

[1051] 化合物9-固体形式A

[1052] 获得化合物9的晶型,其在本文中称为形式A,并且通过单晶X射线分析来表征。通过将约1mg化合物9材料溶解在350μL 10/90的二氯甲烷/二氯乙烷溶液中,然后与戊烷一起蒸汽扩散若干天来使具有形式A的晶体生长以供单晶X射线分析。在50%概率下的热椭球图描绘于图11中,并且在下表中报告了晶胞参数:

[1053]

晶系:	斜方晶
空间群:	I222
a (Å)	12.0172(5)
b (Å)	15.6682(6)

[1054]

c (Å)	24.1406(11)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
V (Å^3)	4545.4(3)
Z	8
温度	100K

[1055] 由(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(其可通过使用实施例23的步骤1中描述的SFC条件分离步骤6中获得的6,7-二氟-1,2-二甲基-2-(三氟甲基)-1H-呋喃并[2,3-c]色烯-4-酮的对映体,和使用实施例3的步骤7和8中的所得光学纯材料,通过与实施例3的步骤9-12中所描述类似的方法,在步骤9中使用CD_3I代替MeI来获得)制备以下化合物:

[1056]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移, ppm)
26	4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[3,4-二氟-2-(三氘甲氧基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺	ESI-MS m/z 实验值 477.6 $(M+1)^+$; 保留时间: 3.24 分钟	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 9.6, 6.2 Hz, 2H), 5.10 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 10.2, 7.7 Hz, 1H), 2.78 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 0.73 (d, J = 7.5 Hz, 3H) ppm。

[1057] 通过与本文所述的方法类似的方法来制备以下化合物:

[1058]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移, ppm)
48	4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.29 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.70 (dd, J = 5.4, 1.9 Hz, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 6.99 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.98 (quin, J = 7.5 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 0.75 (br d, J = 6.7 Hz, 3H) ppm。
49	4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.20 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.5 Hz, 1H),

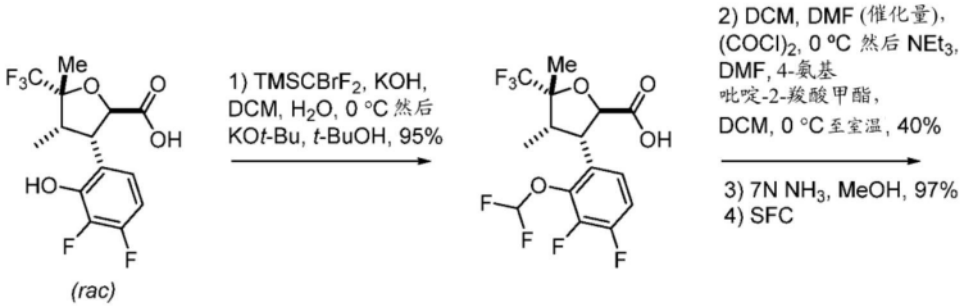
[1059]

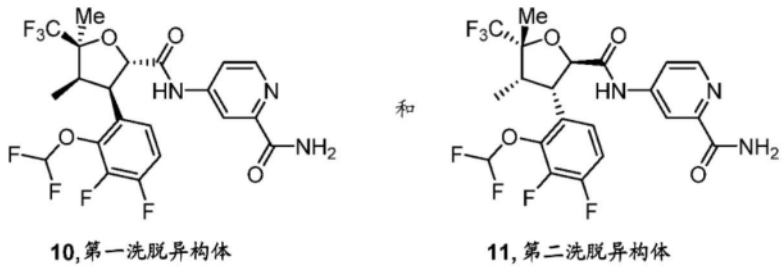
化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移，ppm)
	二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺		8.02 (br d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 1H), 7.48 (dd, J = 2.2, 5.5 Hz, 1H), 7.00 - 6.90 (m, 2H), 4.85 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 3.93 (dd, J = 9.1, 13.0 Hz, 1H), 2.99 (br qd, J = 6.7, 12.7 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 0.98 (br d, J = 6.5 Hz, 3H) ppm。
50	4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺	ESI-MS *m/z* 计算值 473.4，实验值 474.2 $(M+H)^+$；保留时间：8.9 分钟	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.83 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 2.2, 0.4 Hz, 1H), 7.84 (br d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.98 - 6.88 (m, 2H), 5.80 (br d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.41 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm。

[1060] 实施例4

[1061] (2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(10)和(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(11)

[1062]





10,第一洗脱异构体　　11,第二洗脱异构体

[1063] 步骤1：

[1064] 向在0℃下搅拌的rac-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(9.30g,27.33mmol,如实施例3,步骤8中所描述来制备)在

DCM(50mL)中的溶液中添加KOH(18.4g,328.0mmol)在H_2O(50mL)中的溶液并且剧烈搅拌溶液。添加[溴(二氟)甲基]-三甲基-硅烷(22.5g,110.8mmol)并且在此温度下持续搅拌。在起始材料完全耗尽后,通过添加1N HCl来酸化混合物,用DCM萃取并在真空中浓缩。在环境温度下,将所得油溶解在叔丁醇(50mL)中并添加KOt-Bu(7.5g,66.84mmol)。在完全转化之后,将混合物用1N HCl酸化,用DCM稀释,分离各层并萃取水层。用水洗涤有机相,在真空中浓缩,以得到rac-(2R,3S,4S,5R)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(10.10g,95%),其不经进一步纯化即使用。

[1065] 步骤2:

[1066] 向在0℃下搅拌的冰冷却的rac-(2R,3S,4S,5R)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(10.10g,25.88mmol)在DCM(100mL)中的溶液中添加DMF(400μL,5.17mmol)和草酰氯(4.85mL,55.60mmol)。经30min将混合物升温至环境温度,然后在真空中浓缩。将固体溶解在DCM(80mL)和DMF(400μL,5.17mmol)中并且将溶液添加至冰冷却的4-氨基吡啶-2-羧酸甲酯(4.05g,26.62mmol)和NEt_3(4.5mL,32.29mmol)在DCM(80mL)中的溶液中。经2小时将反应升温至环境温度,然后通过添加水(1滴)和MeOH(2mL)淬灭并在真空中浓缩。通过快速色谱(4g SiO_2,0至100% EtOAc/石油醚)纯化,得到rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(5.4g,40%)。ESI-MS m/z计算值524.1182,实验值523.6$(M-1)^-$。

[1067] 步骤3:

[1068] 将rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(5.50g,10.49mmol)溶解在MeOH(300mL)和甲醇氨(300mL,3.37M,1.01mol)中并在环境温度下搅拌过夜,然后在真空中浓缩反应混合物,以得到rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(115,5.18g,97%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.38(d,J=5.6Hz,1H),8.15(d,J=2.1Hz,1H),7.79(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.23-7.10(m,2H),6.83(td,J=73.1,1.0Hz,1H),4.99(d,J=10.3Hz,1H),4.27(dd,J=10.4,8.1Hz,1H),2.73(p,J=7.7Hz,1H),1.56(d,J=1.2Hz,3H),0.78-0.72(m,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值509.11856,实验值510.5$(M+1)^+$;508.6$(M-1)^-$。

[1069] 步骤4:

[1070] 通过手性SFC[系统:来自Regis Technologies的(R,R)-Whelk-O1柱,5μm粒径,25cm×21.2mm,MeOH,20mM NH_3]进行rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(82mg,0.1562mmol)的纯化,得到:

[1071] 第一洗脱异构体:(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(10,23mg)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.53(d,J=5.5Hz,1H),8.30(dd,J=2.2,0.6Hz,1H),7.93(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.40-7.23(m,2H),6.97(td,J=73.1,1.0Hz,1H),5.14(d,J=10.4Hz,1H),4.41(dd,J=10.3,8.1Hz,1H),2.87(p,J=7.7Hz,1H),1.71(d,J=1.3Hz,3H),0.94-0.81(m,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值509.11856,实验值510.4$(M+1)^+$;508.4$(M-1)^-$。

[1072] 第二洗脱异构体:(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(11,28mg,70%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.53(d,J=5.5Hz,1H),8.30(dd,J=2.2,0.6Hz,1H),7.93(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.40-7.23(m,2H),6.97(td,J=73.1,1.0Hz,1H),5.14(d,J=10.4Hz,1H),4.41(dd,J=10.3,8.1Hz,1H),2.87(p,J=7.7Hz,1H),1.71(d,J=1.3Hz,3H),0.94-0.81(m,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值509.11856,实验值510.4$(M+1)^+$,508.4$(M-1)^-$。

[1073] 通过11的单晶X射线结晶学测定10和11的绝对立体化学。

[1074] 化合物11-固体形式A

[1075] 将化合物11悬浮在蒸馏水中,在37℃下搅拌悬浮液24小时,此时对悬浮液进行过滤器离心。将所得固体在真空烘箱中,在60℃下干燥过夜,以得到化合物11的晶型,其在本文中称为形式A。通过XRPD分析来表征形式A。

[1076] 形式A的XRPD图谱描绘于图12中,并且对应数据汇总在下表中:

[1077]

角度(°2θ±0.2)	相对强度(%)
7.1	12.0
7.3	29.0
10.1	43.2
13.7	100.0
14.1	76.7
16.0	23.0
16.3	65.6
17.6	10.3
18.5	17.0
18.9	11.5
20.0	46.5
20.4	18.5
21.5	15.2
23.7	22.9
24.8	27.3
25.7	12.7
26.1	13.9

[1078] 化合物11-固体形式B

[1079] 将化合物11从乙腈再结晶并干燥过夜,以得到化合物11的晶型,其在本文中称为形式B。通过XRPD和单晶X射线分析来表征形式B。

[1080] 形式B的XRPD图谱描绘于图13中,并且对应数据汇总在下表中:

[1081]

角度(°2θ±0.2)	相对强度(%)
6.8	36.4
11.5	26.7
13.2	100.0
13.6	18.3

14.4	19.8
15.6	12.0
16.1	40.5
16.3	28.2
17.6	14.0
18.0	13.2
18.8	23.9
19.4	16.6
20.6	48.1
21.3	67.5
22.3	11.2
23.3	10.8
24.2	12.1
27.4	9.8

[1082] 通过浓缩化合物11的甲苯溶液使具有形式A的晶体生长以供单晶X射线分析。在50％概率下的热椭球图描绘于图14中,并且在下表中报告了晶胞参数:

[1083]

晶系:	单斜晶
空间群:	$P2_1$
a (Å)	12.0863(2)
b (Å)	7.48310(10)
c (Å)	23.9904(4)
α (°)	90
β (°)	90.0130(10)
γ (°)	90
V ($Å^3$)	2169.76(6)
Z/Z'	2/0.5

[1084]

温度	100(2)K

[1085] 除了在步骤2中使用5-氨基-2-氟苯甲酰胺代替4-氨基吡啶-2-羧酸甲酯并省略步骤3以外,使用与实施例4中所描述类似的方法制备以下化合物。在步骤4中,使用来自Regis Technologies的(R,R)-Whelk-O1柱,5μm粒径,25cm×21.2mm,通过手性SFC进行纯化:

[1086]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移, ppm)
14	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺 (SFC 的第一洗脱异构体)	ESI-MS m/z 实验值 527.1 $(M+1)^+$; 保留时间: 3.23 分钟	^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.96 (dd, J = 6.5, 2.8 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 9.0, 4.4, 2.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 10.5, 9.0 Hz, 1H), 6.94 (td, J = 73.1, 1.1 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 10.5, 8.0 Hz, 1H), 2.83 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 1.73 - 1.65 (m, 3H), 0.87 (dq, J = 7.4, 2.3 Hz, 3H) ppm。
15	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺 (SFC 的第二洗脱异构体)	ESI-MS m/z 实验值 527.1 $(M+1)^+$; 保留时间: 3.23 分钟	^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.97 (dd, J = 6.5, 2.8 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 9.0, 4.4, 2.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 10.5, 9.0 Hz, 1H), 6.95 (td, J = 73.1, 1.0 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 10.5, 8.0 Hz, 1H), 2.84 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 0.88 (dt, J = 7.4, 2.4 Hz, 3H) ppm。

[1087] 除了在步骤2中使用3-氨基苯甲酰胺代替4-氨基吡啶-2-羧酸甲酯并省略步骤3以外,使用与实施例4中所描述类似的方法制备以下化合物。在步骤4中,使用来自Phenomenex,Inc.的Lux Cellulose-2柱,5μm粒径,25cm×10mm,通过手性SFC进行纯化:

[1088]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移, ppm)
51	*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-N-(3-氨基甲酰基苯基)-3-[2-(二氟	ESI-MS *m/z* 计算值 508.123	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.32 (s, 1H), 8.06 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 1H), 7.58 (dt, J = 7.

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移，ppm)
	甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺 (Lux Cellulose-2柱上的 SFC 的第一洗脱异构体，rt = 2.97 min)	3，实验值 509.1 (M+1)$^+$; 507.2 (M-1)$^-$; 保留时间：3.19分钟	8, 1.3 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 1H), 7.38 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.32 (m, 2H), 7.29 (t, J = 72.2 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 10.4, 7.6 Hz, 1H), 2.76 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 0.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm。
52	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-氨基甲酰基苯基)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺 (Lux Cellulose-2柱上的 SFC 的第二洗脱异构体，rt = 3.51 min)	ESI-MS *m/z* 计算值508.1233，实验值509.1 (M+1)$^+$; 507.2 (M-1)$^-$; 保留时间：3.18分钟	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.06 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.75 (ddd, J = 8.3, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.58 (dt, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.38 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.29 (t, J = 71.9 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 10.4, 7.6 Hz, 1H), 2.76 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 0.76 (d, J = 6.2 Hz, 3H) ppm。未观察到酰胺 NH。

[1089]

[1090] 除了使用rac-(2R,3S,4S,5R)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸作为步骤2的起始材料以外，使用与实施例4中所描述类似的方法制备以下化合物。使用与本申请的其他中间体所描述类似的方法制备Rac-(2R,3S,4S,5R)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸。不进行步骤4中的外消旋体的分离，并且以外消旋体形式分离化合物：

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移，ppm)
53	*rac*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-3-甲基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺	ESI-MS *m/z* 计算值505.14362，实验值 506.1 (M+1)$^+$; 504.2 (M-1)$^-$; 保留时间：3.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 10.70 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.33 - 8.22 (m, 1H), 8.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.8, 6.2 Hz, 1H), 7.26 - 6.90 (m, 2H), 5.10 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 10.5, 7.5 Hz, 1H), 2.75 (p, J = 7.4 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.60 (s,

[1091]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移，ppm)
		6分钟	3H), 0.79 - 0.70 (m, 3H) ppm。

[1092]

[1093] 以下化合物通过在来自Berger Instruments的Minigram SFC仪器上，使用来自

Daicel的Chiralpak AS-H柱,5μm粒径,25cm×10mm进行手性SFC(实施例4,步骤4)来分离53而制备:

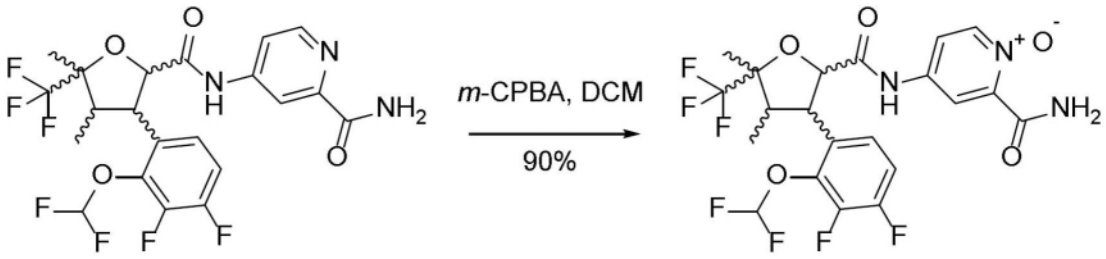
[1094]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移, ppm)
16	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-3-甲基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(SFC 的第一洗脱异构体)	ESI-MS *m/z* 实验值 506 $(M+1)^+$; 保留时间: 3.34分钟	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.60 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 8.8, 6.1 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.97 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 11.1, 8.0 Hz, 1H), 2.79 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 2.25 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.69 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 0.86 - 0.79 (m, 3H) ppm。
17	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-3-甲基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(SFC 的第二洗脱异构体)	ESI-MS *m/z* 实验值 507 $(M+1)^+$; 保留时间: 3.34分钟	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.59 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 5.5, 2.3 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.96 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 11.2, 8.1 Hz, 1H), 2.78 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 2.24 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.69 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 0.86 - 0.76 (m, 3H) ppm。

[1095] 实施例5

[1096] (2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺(18)

[1097]



11 18

[1098] 在环境温度下,向(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(11,35mg,0.06802mmol)在DCM(1mL)中的溶液中一次性添加m-CPBA(50mg,0.2028mmol)。在16小时之后,添加另一份m-CPBA(50mg,0.2028mmol)并且搅拌反应4天。在真空中浓缩混合物并通过硅胶色谱(4g,0至100% EA/庚烷)纯化剩余固体,以得到(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺(18,33mg,90%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.47(d,J=3.2Hz,1H),8.18(d,J=7.3Hz,1H),

7.93(dd,J＝7.3,3.2Hz,1H),7.23-7.12(m,2H),6.83(td,J＝73.1,1.1Hz,1H),5.00(d,J＝10.4Hz,1H),4.26(dd,J＝10.5,8.1Hz,1H),2.72(p,J＝7.6Hz,1H),1.56(s,3H),0.75(dq,J＝4.7,2.4Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值525.11346,实验值526.6(M+1)$^+$;524.7(M-1)$^-$。

[1099] 分别使用5、7、9、26和27作为起始材料,使用与实施例5类似的方法制备以下化合物:

[1100]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移, ppm)
19	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡	ESI-MS *m/z* 实验值 490.5 (M+1)$^+$; 保留时间: 3.014分钟	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 10.79 (s, 1H), 10.58 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 7.2, 3.3 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 9.7, 6.5 Hz, 2H), 5.08 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 10.2, 7.7 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.76 (p, J = 7.6 H

[1101]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移，ppm)
	啶-1-鎓-2-羧酰胺		z, 1H), 1.60 (s, 3H), 0.72 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 3H) ppm。
54	*rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺	ESI-MS *m/z* 计算值475.11667，实验值 476.1 $(M+1)^+$; 474.0 $(M-1)^-$; 保留时间：2.82 分钟	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 11.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 7.2, 3.3 Hz, 1H), 8.25 - 8.14 (m, 2H), 6.99 (ddd, J = 8.0, 5.6, 1.9 Hz, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.77 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 3.88 - 3.76 (m, 1H), 2.61 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.34 (dd, J = 13.1, 8.2 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H) ppm。
55	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(2-乙氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺	ESI-MS *m/z* 计算值503.14795，实验值 504.5 $(M+1)^+$; 502.5 $(M-1)^-$; 保留时间：3.17 分钟	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 10.59 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.2, 3.2 Hz, 1H), 7.22 - 7.09 (m, 2H), 5.09 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 10.5, 7.6 Hz, 1H), 4.25 - 4.11 (m, 2H), 2.75 (p, J = 7.4 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.73 (d, J = 7.1 Hz, 3H) ppm。
56	4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[3,4-二氟-2-(三氘甲氧基)苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺	ESI-MS *m/z* 计算值492.15115，实验值 493.6 $(M+1)^+$; 491.6 $(M-1)^-$; 保留时间：3.02 分钟	
57	4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-1-氧-吡啶-1-鎓-2-羧酰胺	ESI-MS *m/z* 计算值475.11667，实验值 476.6 $(M+1)^+$; 474.4 $(M-1)^-$; 保留时间：2.35 分钟	^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.58 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 7.2, 3.2 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 8.4, 5.7, 2.1 Hz, 1H), 6.72 (ddd, J = 10.1, 8.8, 7.4 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 10.5, 7.8 Hz, 2H), 2.92 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 1.68 (s, 2H), 0.83 (dt, J = 7.5, 2.3 Hz, 3H) ppm; 酰胺 NH 和 NH_2; 未观察到醇 OH。

[1102] 化合物19-固体形式A

[1103] 通过冻干从化合物19在乙醇、乙腈和水中的悬浮液获得化合物19的晶型，其在本

文中称为形式A。还可经由添加庚烷反溶剂,通过从甲醇溶液沉淀来获得形式A。通过XRPD、固态NMR(^{13}C和^{19}F)和单晶X射线分析来表征形式A。

[1104] 形式A的XRPD图谱描绘于图15中,并且对应数据汇总在下表中:

[1105]

角度(°2θ±0.2)	相对强度(%)
6.8	8.8
13.7	100
14.3	11.1
15.2	24.1
16.1	12.2
18.2	51.5
18.3	23.5
19.1	10.0
20.6	10.4
20.8	22.0
22.5	11.6
23.8	13.6
24.0	7.5
25.8	11.8
26.3	7.9
26.6	7.7

[1106] 形式A的固态^{13}C NMR谱描绘于图16中,并且对应数据汇总在下表中:

[1107]

化学位移[ppm]	相对强度(%)
171.4	39.1
164.2	29.2
151.8	6.3
149.5	8.2
148.4	44.8
146.6	4.3
144.0	5.4
141.6	86.1
138.7	35.3

[1108]

126.2	62.8
123.8	59.1
118.0	100.0
112.2	49.2
86.4	19.1
78.8	67.1
63.3	65.2
47.6	71.9
43.8	50.2
23.0	56.9
11.6	58.6

[1109] 形式A的固态^{19}F NMR谱描绘于图17中,并且对应数据汇总在下表中:

[1110]

化学位移[ppm]	相对强度
-74.6	2.4
-141.5	12.5
-154.6	8.4

[1111] 通过单晶X射线结晶分析来确认化合物19的绝对立体化学。通过将约1mg化合物19物质溶解在150μL甲醇中并且使庚烷反溶剂经若干天缓慢扩散来使具有形式A的晶体生长以供单晶X射线分析。在50%概率下的热椭球图描绘于图18中,并且在下表中报告了晶胞参数:

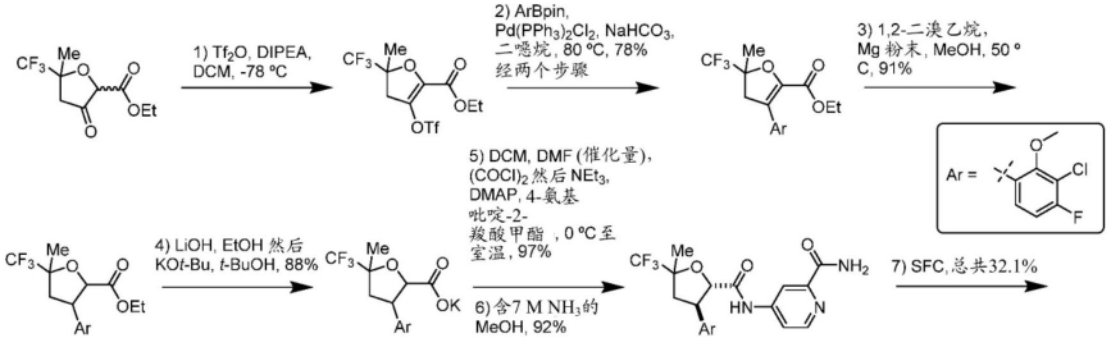
[1112]

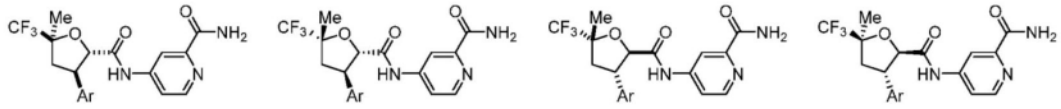
晶系:	单斜晶
空间群:	$P2_1$
a (Å)	11.2266(3)
b (Å)	7.3948(2)
c (Å)	13.1432(4)
α (°)	90
β (°)	100.3980(10)
γ (°)	90
V (Å^3)	1073.21(5)
Z/Z'	2/0.5
温度	173(2)K

[1113] 实施例6

[1114] rel-(2S,3R,5S)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(20)、(2S,3R,5R)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(21)、rel-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(22)和(2R,3S,5S)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(23)

[1115]





20,第一洗脱异构体 21,第二洗脱异构体 22,第三洗脱异构体 23,第四洗脱异构体

[1116] 步骤1:

[1117] 向在-78℃下搅拌的5-甲基-3-氧代-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸乙酯(1000mg,4.16mmol)和三乙胺(1.26g,12.45mmol)在DCM(40mL)中的溶液中逐滴添加三氟甲烷磺酸三氟甲基磺酰酯(1.53g,5.42mmol)。在2h之后,通过添加饱和$NaHCO_3$水溶液来淬灭反应,分离各层并用DCM萃取水层。使合并的有机层通过相分离器滤筒,过滤并在真空中浓缩,以得到纯度为50%的2-甲基-2-(三氟甲基)-4-(三氟甲基磺酰基氧基)-3H-呋喃-5-羧酸乙酯(2.7g,87%产率)(含有1当量NEt_3),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS m/z计算值372.01022,实验值373.0$(M+1)^+$。

[1118] 步骤2:

[1119] 将2-甲基-2-(三氟甲基)-4-(三氟甲基磺酰基氧基)-3H-呋喃-5-羧酸乙酯(2g,50%纯度,含有1当量NEt_3,2.686mmol)、2-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环(925.8mg,3.231mmol)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(97.63mg,0.14mmol)在二噁烷(25mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(过量)中的混合物脱气,用N_2回填(在添加催化剂之前三次,然后在添加催化剂之后三次),并在80℃下加热4小时。将反应混合物冷却至环境温度并且通过硅藻土滤筒过滤,用EtOAc洗脱,然后在真空中浓缩滤液。通过快速色谱(40g SiO_2,0至20% EtOAc/庚烷)纯化,得到呈透明油状的4-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-2-甲基-2-(三氟甲基)-3H-呋喃-5-羧酸乙酯(800mg,78%)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.12(dd,J=8.7,6.1Hz,1H),6.96(t,J=8.5Hz,1H),4.19(q,J=7.1Hz,2H),3.80(s,3H),3.52(d,J=17.6Hz,1H),2.96(dt,J=17.6,0.9Hz,1H),1.69(d,J=1.0Hz,3H),1.17(t,J=7.1Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值382.0595,实验值383.3$(M+1)^+$。

[1120] 步骤3:

[1121] 将镁粉末(770mg,31.68mmol)装入压力管并用氮气吹扫。向反应容器中相继添加MeOH(12mL)和4-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-2-甲基-2-(三氟甲基)-3H-呋喃-5-羧酸乙酯(600mg,1.57mmol)在MeOH(12mL)中的溶液并所得溶液用氮气脱气。添加几滴1,2-二溴乙烷(12μL,0.14mmol)并且在50℃下剧烈搅拌反应混合物。在5小时之后,将反应混合物冷却并通过缓慢倒在冷却的1M HCl溶液上来淬灭。搅拌混合物30分钟直至透明。向溶液中添加TBME同时进行搅拌,分离各层并用TBME萃取水层(3次)。使合并的有机层通过相分离器滤筒

并在真空中浓缩滤液,以得到3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸乙酯(550mg,91%),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS m/z计算值384.07516,实验值385.2(M+1)$^+$。

[1122] 步骤4:

[1123] 将3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸乙酯(550mg,1.43mmol)溶解在乙醇(25mL)中并添加LiOH(5mL,2M,10.00mmol)。在环境温度下搅拌所得白色悬浮液过夜,接着在真空中浓缩,然后分配于EtOAc与1M HCl水溶液之间。分离各层并使有机层通过相分离器滤筒。在真空中浓缩滤液,以得到黄色油,将其溶解在叔丁醇(20mL)中。添加叔丁醇钾(800mg,7.129mmol)并且在环境温度下搅拌混合物过夜。在真空中蒸发反应混合物,以得到3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸钾(500mg,88%)。ESI-MS m/z计算值356.04385,实验值355.2(M-1)$^-$。

[1124] 步骤5:

[1125] 向在环境温度下搅拌的3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸钾(500mg,1.40mmol)在DCM(20mL)中的溶液中添加DMF(25μL,0.32mmol)和草酰氯(415μL,4.76mmol)。在15分钟之后,在真空中浓缩反应混合物,然后在DCM(10mL)中稀释残余物并且经5分钟逐滴添加至在0℃下搅拌的4-氨基吡啶-2-羧酸甲酯(334mg,2.20mmol)、DMAP(16.55mg,0.14mmol)和Et_3N(1.2mL,8.61mmol)在DCM(10mL)中的溶液中。在10分钟之后,将反应升温至环境温度并且在40分钟之后,将反应混合物用DCM(50mL)稀释并用2M HCl溶液(50mL)洗涤。使有机层通过相分离器滤筒并在真空中浓缩滤液,以得到4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(670mg,97%),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS m/z计算值490.09186,实验值491.1(M+1)$^+$。

[1126] 步骤6:

[1127] 将4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(470mg,0.96mmol)溶解在甲醇氨(10.00mL,2M,20.00mmol)中并在环境温度下搅拌过夜。在真空中蒸发反应混合物以得到4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(420mg,92%),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS m/z计算值475.0922,实验值476.4(M+1)$^+$。

[1128] 步骤7:

[1129] 通过手性SFC[来自Regis Technologies的(R,R)-Whelk-O1柱,5μm粒径,25cm×21.2mm,MeOH,20mM NH_3]来分离(4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(420mg,0.8827mmol),之后使用来自Daicel的Chiralpak IC柱,5μm粒径,25cm×20mm或来自Daicel的Chiralpak ID柱,5μm粒径,25cm×20mm,通过手性SFC来进一步纯化一个或多个级分,以得到:

[1130] 第一洗脱异构体:rel-(2S,3R,5S)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(20,30mg,7.1%)(使用Chiralpak IC柱通过手性SFC进一步纯化)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.92(s,1H),8.47(d,J=5.5Hz,1H),8.21(dd,J=5.6,2.1Hz,1H),8.09(d,J=2.2Hz,1H),7.87(d,J=4.1Hz,1H),7.26(dd,J=8.8,5.8Hz,1H),7.03(t,J=8.4Hz,1H),5.87-5.82(m,1H),4.77(d,J=10.6Hz,1H),

3.98(td,J＝11.2,8.3Hz,1H),3.88(s,3H),2.51(dd,J＝13.2,11.7Hz,1H),2.42(dd,J＝13.2,8.3Hz,1H),1.69(s,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值475.0922,实验值476.4(M+1)$^+$;474.4(M-1)$^-$。

[1131] 第二洗脱异构体:(2S,3R,5R)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(21,29mg,6.7%)(使用Chiralpak ID柱通过手性SFC进一步纯化)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.56(s,1H),8.48(d,J＝5.5Hz,1H),8.08(dd,J＝5.5,2.2Hz,1H),7.98(d,J＝2.1Hz,1H),7.86(d,J＝4.4Hz,1H),7.23(dd,J＝8.8,5.8Hz,1H),7.01(t,J＝8.4Hz,1H),5.86(d,J＝4.2Hz,1H),4.80(d,J＝9.7Hz,1H),4.10-4.00(m,1H),3.93(s,3H),3.52-3.48(m,1H),2.86(dd,J＝13.9,8.4Hz,1H),2.16-2.07(m,1H),1.64(s,2H)ppm。ESI-MS m/z计算值475.0922,实验值476.4(M+1)$^+$;474.4(M-1)$^-$。

[1132] 第三洗脱异构体:rel-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(22,42mg,9.5%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.87(s,1H),8.33(d,J＝5.6Hz,1H),8.08(dd,J＝5.6,2.2Hz,1H),7.98(d,J＝2.2Hz,1H),7.74(d,J＝4.5Hz,1H),7.12(dd,J＝8.8,5.8Hz,1H),6.89(t,J＝8.4Hz,1H),5.79(d,J＝4.5Hz,1H),4.63(d,J＝10.7Hz,1H),3.85(td,J＝11.2,8.4Hz,1H),3.74(s,3H),2.37(dd,J＝13.2,11.7Hz,1H),2.28(dd,J＝13.1,8.4Hz,1H),1.55(s,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值475.0922,实验值476.4(M+1)$^+$;474.4(M-1)$^-$。

[1133] 第四洗脱异构体:(2R,3S,5S)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(23,40mg,8.8%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.43(s,1H),8.35(d,J＝5.5Hz,1H),7.95(dd,J＝5.5,2.2Hz,1H),7.85(d,J＝2.2Hz,1H),7.73(d,J＝4.3Hz,1H),7.10(dd,J＝8.8,5.9Hz,1H),6.87(t,J＝8.4Hz,1H),5.76-5.71(m,1H),4.67(d,J＝9.7Hz,1H),3.97-3.87(m,1H),3.80(s,3H),2.73(dd,J＝13.9,8.4Hz,1H),1.98(dd,J＝13.9,11.6Hz,1H),1.51(s,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值475.0922,实验值476.4(M+1)$^+$;474.4(M-1)$^-$。

[1134] 化合物22-固体形式A

[1135] 通过缓慢蒸发1:1的2-甲基四氢呋喃/庚烷溶液来产生化合物22的晶型,其在本文中称为形式A。通过XRPD和固态NMR(^{13}C和^{19}F)分析来表征形式A。

[1136] 形式A的XRPD图谱描绘于图19中,并且对应数据汇总在下表中:

[1137]

角度(°2θ±0.2)	相对强度(%)
7.7	48.9
9.2	95.9
10.4	100
12.9	44.8
13.8	9.9
14.7	13.4
15.7	46.2
16.1	27.4
18.4	46.0

19.8	26.5
21.7	23.6
22.3	13.6
24.0	23.8

[1138] 形式A的固态^{13}C NMR谱描绘于图20中,并且对应数据汇总在下表中:

[1139]

化学位移[ppm]	相对强度(%)
172.6	41.8
167.7	56.7
158.7	14.5
156.8	34.9
151.8	43.8
148.7	65.9
128.6	44.0
126.0	62.1
115.9	77.5
113.1	54.9
112.3	58.0
88.0	60.7
85.5	64.1
62.0	40.7
60.5	52.3
55.6	21.3
43.5	100.0
37.7	22.1
29.6	11.0
21.1	57.3
20.3	62.9

[1140] 形式A的固态^{19}F NMR谱描绘于图21中,并且对应数据汇总在下表中:

[1141]

化学位移[ppm]	相对强度
-82.2	11.7
-83.1	12.5
-111.7	1.8
-114.4	3.0

[1142] 化合物23-固体形式A

[1143] 通过缓慢蒸发1:1的2-甲基四氢呋喃/庚烷溶液来产生化合物23的晶型,其在本文中称为形式A。通过XRPD、固态NMR(^{13}C和^{19}F)和单晶X射线分析来表征形式A。

[1144] 形式A的XRPD图谱描绘于图22中,并且对应数据汇总在下表中:

[1145]

角度(°2θ±0.2)	相对强度(%)

11.3	5.8
12.2	16.8
13.2	6.9
14.2	22.2
15.2	13.1
15.8	25.5
16.6	10.2
17.2	100
19.3	71.7
21.1	14.4
22.3	37.3
22.8	24.9
23.7	7.0
24.6	8.7
25.0	16.7
25.1	19.7
25.9	10.9
27.1	5.3
27.9	13.2
30.6	31.6
34.4	6.7
39.4	11.5

[1146] 形式A的固态^{13}C NMR谱描绘于图23中,并且对应数据汇总在下表中:

[1147]

化学位移[ppm]	相对强度(%)
171.1	60.6
166.7	59.9
156.8	19.4
155.5	27.1
151.9	64.5
149.3	83.3
147.3	56.5
131.5	42.1
123.3	56.1
119.0	49.1
114.2	76.6
112.8	54.0
86.0	98.6
85.0	39.0
61.7	36.4

61.0	54.8
44.4	53.9
41.6	88.6
20.0	100.0

[1148] 形式A的固态^{19}F NMR谱描绘于图24中,并且对应数据汇总在下表中:

[1149]

化学位移[ppm]	相对强度
-78.2	12.5
-113.5	3.7
-115.1	4.7

[1150] 通过将约1mg化合物23物质溶解在150μL甲醇中并使庚烷蒸汽经若干天扩散来使具有形式A的晶体生长以供单晶X射线分析。在50%概率下的热椭球图描绘于图25中,并且在下表中报告了晶胞参数:

[1151]

晶系:	单斜晶
空间群:	$P2_1$
a (Å)	7.8661(3)
b (Å)	7.9167(3)
c (Å)	16.8777(7)

[1152]

α (°)	90
β (°)	98.487(2)
γ (°)	90
V (Å^3)	1039.52(7)
Z	2
温度	173(2)K

[1153] 除了在步骤7中使用甲胺代替氨以外,使用与实施例6中所描述类似的方法制备以下化合物。在步骤4中,在来自Berger Instruments的Minigram SFC仪器上,使用来自Regis Technologies的(R,R)-Whelk-O1柱,5μm粒径,25cm×21.2mm,通过手性SFC来进行纯化:

[1154]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移，ppm)
58	*rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺 (Whelk01柱上的SFC的第一洗脱异构体，rt = 3.41 min)	ESI-MS *m/z* 计算值489.10785，实验值 490.4 $(M+1)^+$; 488.4 $(M-1)^-$; 保留时间：3.21分钟	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.62 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 7.07 - 6.95 (m, 1H), 4.75 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.99 - 3.85 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.06 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.51 (dd, J = 13.2, 11.7 Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 13.2, 8.3 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H) ppm。
59	*rel*-(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺 (Whelk01柱上的SFC的第二洗脱异构体，rt = 3.81 min)	ESI-MS *m/z* 计算值489.10785，实验值 490.4 $(M+1)^+$; 488.4 $(M-1)^-$; 保留时间：3.17分钟	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.48 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 2H), 7.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.8, 8.1 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.97 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.77 (dd, J = 13.9, 8.4 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 13.8, 11.7 Hz, 1H), 1.56 (s, 2H) ppm。
60	*rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2	ESI-MS *m/z* 计算值489.10785，实验值 490.4 $(M+1)^+$; 4	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.54 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 8.4

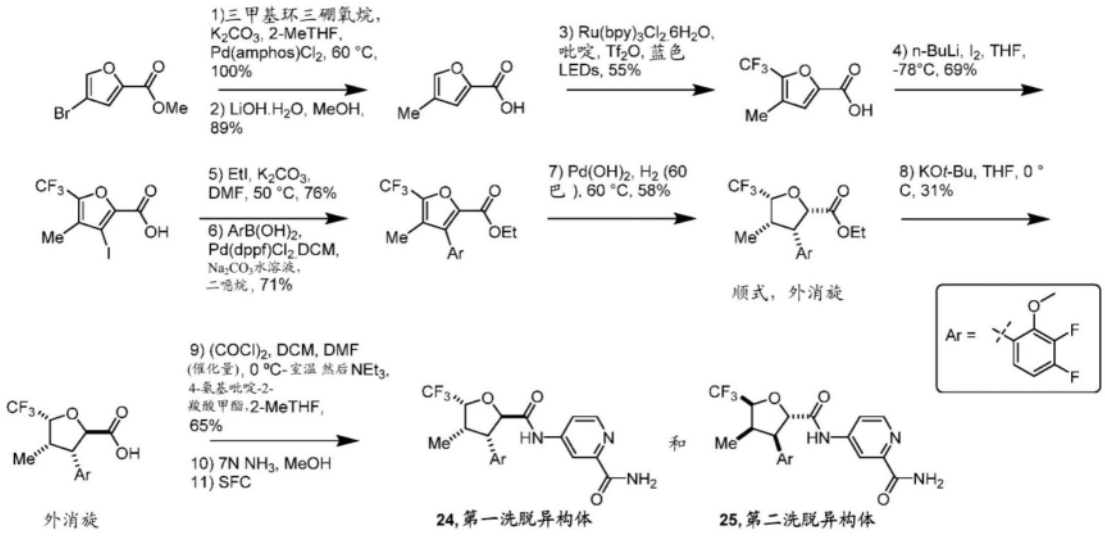
化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移，ppm)
	-羧酰胺 (Whelk01柱上的SFC 的第三洗脱异构体，rt = 4.32 min)	88.4 (M-1)⁻；保留时间：3.22分钟	Hz, 1H), 4.66 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.85 (td, J = 11.3, 8.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.97 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.41 (dd, J = 13.2, 11.7 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 13.2, 8.4 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H) ppm。
61	*rel*-(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-羧酰胺 (Whelk01柱上的SFC 的第四洗脱异构体，rt = 4.93 min)	ESI-MS *m/z* 计算值489.10785，实验值 490.4 $(M+1)^+$；488.4 $(M-1)^-$；保留时间：3.16分钟	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.59 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.7, 8.1 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.06 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.64 (d, J = 1.1 Hz, 3H) ppm。

[1155]

[1156] 实施例7

[1157] rel-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(24)和rel-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(25)

[1158]



[1159] 步骤1：

[1160] 将2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼环己烷(25g,50%w/w,99.57mmol)和碳酸钾(21.5g,155.6mmol)在水(40mL)中的溶液添加至4-溴呋喃-2-羧酸甲酯(10g,48.78mmol)在2-甲基四氢呋喃(200mL)中的溶液中并且将反应混合物脱气10分钟。添加Pd(amphos)Cl_2(1.5g,2.12mmol)并且将反应混合物再脱气5分钟,然后在60℃下加热反应4小时。然后将反应冷却至环境温度,通过小型硅藻土垫过滤并用MTBE(200mL)洗涤。分离各层

并用MTBE(2×20mL)萃取水层。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并小心地在真空中浓缩(大约90毫巴,不加热),以得到4-甲基呋喃-2-羧酸甲酯(6.836g,100%),其不经任何进一步纯化即使用。

[1161] 步骤2:

[1162] 向在环境温度下搅拌的4-甲基呋喃-2-羧酸甲酯(10g,48.78mmol)在THF(40mL)、水(40mL)和MeOH(10mL)中的溶液中添加LiOH·H_2O(12.3g,293.11mmol)。搅拌反应2小时,然后添加MTBE(100mL)和水(100mL)。分离水层并用6N HCl溶液处理以将pH调节至约3-4,然后用MTBE(2×50mL)萃取。在真空中浓缩合并的有机层以得到呈灰白色固体状的4-甲基呋喃-2-羧酸(5.5g,89%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.92(s,1H),7.65(s,1H),7.07(s,1H),2.00(s,3H)ppm。

[1163] 步骤3:

[1164] 向4-甲基呋喃-2-羧酸(150mg,1.19mmol)在DCE(25mL)中的溶液中添加三(2,2'-联吡啶)二氯钌(II)六水合物(17mg,0.023mmol)和吡啶(288μL,3.56mmol),然后经5分钟逐滴添加三氟甲磺酸酐(599μL,3.56mmol)。使用PennPhD Photoreacter m2(使用450nm蓝色LED光)和同时使用的EvoluChem™ PhotoRedOx Box装置(使用455nm蓝色LED光),在环境温度下用蓝色LED照射混合物2小时,同时在800rpm下搅拌。在5个批次中重复此过程并合并粗物质以进行纯化。用1M $NaCO_3$(2×80mL)洗涤合并的反应混合物且丢弃有机层。使用1M HCl将合并的水层酸化至pH 2并用MTBE(2×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并在真空中浓缩。将残余物再溶解在少量乙醚中并通过添加石油醚缓慢研磨并搅拌。倾析液体,以得到呈灰白色固体状的4-甲基-5-(三氟甲基)呋喃-2-羧酸(700mg,90%纯度,55%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.75(brs,1H),7.29(d,J=1.2Hz,1H),2.19(q,J=2.0Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值194.01907,实验值193.3(M-1)$^-$。

[1165] 步骤4:

[1166] 向在-78℃下搅拌的4-甲基-5-(三氟甲基)呋喃-2-羧酸(2.8g,14.03mmol)在THF(40mL)中的溶液中添加n-BuLi(14mL,2.5M在己烷中,35.00mmol)。在-78℃下搅拌溶液20分钟,然后添加碘(3.9g,15.37mmol)在THF(5mL)中的溶液。将混合物升温至环境温度,然后分配于MTBE(80mL)与水(100mL)之间。丢弃有机层并用1M HCl将水层酸化至pH 2并用MTBE(2×40mL)萃取。将合并的有机级分用盐水(20mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩。通过快速色谱(40g SiO_2,0至100% MTBE/石油醚)纯化,得到呈油状的3-碘-4-甲基-5-(三氟甲基)呋喃-2-羧酸(3.1g,69%)。ESI-MS m/z计算值319.9157,实验值319.3(M-1)$^-$。

[1167] 步骤5:

[1168] 向3-碘-4-甲基-5-(三氟甲基)呋喃-2-羧酸(300mg,71%纯度,0.6656mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加碳酸钾(276mg,2.00mmol)和碘乙烷(160μL,2.00mmol)。在50℃下加热混合物2小时,然后冷却至环境温度并分配于MTBE(40mL)与水(80mL)之间。分离各层并用MTBE(30mL)进一步萃取水层。将合并的有机级分用盐水(1×20mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩。通过快速色谱(80gSiO_2,0至100% EtOAc/石油醚)纯化,得到呈油状的3-碘-4-甲基-5-(三氟甲基)呋喃-2-羧酸乙酯(220mg,80%纯度,76%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ4.42(dq,J=20.1,7.1Hz,2H),2.24-2.11(m,3H),1.42(dt,J=20.2,7.1Hz,3H)ppm。

[1169] 步骤6:

[1170] 向3-碘-4-甲基-5-(三氟甲基)呋喃-2-羧酸乙酯(500mg,71%纯度,1.01mmol)在二噁烷(2mL)中的溶液中添加(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)硼酸(476mg,2.533mmol)、Pd(dppf)Cl_2•DCM(83mg,0.10mmol)和碳酸钠水溶液(2mL,2M,4.00mmol)。在80℃下加热混合物1小时,然后冷却至环境温度且分配于MTBE(30mL)与水(30mL)之间。分离各层并用MTBE(10mL)进一步萃取水层。合并的有机级分用盐水(1×20mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩。通过快速色谱(12gSiO_2,0至100% EtOAc/石油醚)纯化,以得到呈油状的3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)呋喃-2-羧酸乙酯(330mg,80%纯度,71%)。ESI-MS m/z计算值364.0734,实验值365.4$(M+1)^+$。

[1171] 步骤7:

[1172] 在60℃和60巴氢气压力下,使3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)呋喃-2-羧酸乙酯(410mg,70%纯度,0.7879mmol)在乙醇(2mL)中的溶液通过H-Cube®上的70mm氢氧化钯(90.52mg,0.64mmol)CatCart®。将混合物再循环30小时,然后在真空中浓缩,以得到rac-(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸乙酯(300mg,75%纯度,58%),其不经进一步纯化即用于下一步骤。ESI-MS m/z计算值368.1047,实验值369.3$(M+1)^+$。

[1173] 步骤8:

[1174] 向在0℃下搅拌的rac-(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸乙酯(900mg,80%纯度,2.44mmol)在THF(5mL)中的溶液中添加KOt-Bu(822mg,7.33mmol)。搅拌反应30分钟,然后用MTBE(5mL)稀释并通过添加1M HCl来淬灭。分离各层并用MTBE(5mL)进一步萃取水层。将合并的有机层干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩,以得到呈油状的rac-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(500mg,52%纯度,31%),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS m/z计算值340.0734,实验值339.4$(M-1)^-$。

[1175] 步骤9:

[1176] 向冰冷却的rac-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(380mg,52%纯度,0.58mmol)在2-甲基四氢呋喃(5mL)中的溶液中逐滴添加DMF(5mg,0.068mmol)在2-甲基四氢呋喃和草酰氯(116μL,1.330mmol)中的溶液。将混合物经30分钟升温至环境温度,然后在真空中浓缩。将残余物再溶解在2-甲基四氢呋喃(5mL)中并添加4-氨基吡啶-2-羧酸甲酯(114mg,0.75mmol)和NEt_3(162μL,1.16mmol)。使混合物经1小时升温至环境温度,然后通过添加水(10mL)来淬灭。分离各层并用EtOAc(2×10mL)萃取水层。将合并的有机层干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩,以得到rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(210mg,86%纯度,65%)。ESI-MS m/z计算值474.1214,实验值475.5$(M+1)^+$。

[1177] 步骤10和11:

[1178] 向rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(200mg,86%纯度,0.42mmol)在MeOH(2mL)中的溶液中添加甲醇氨(322μL,7M,2.25mmol)。在环境温度下搅拌混合物6小时,然后在真空中浓缩,以得到rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-5-(三氟

甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺。在来自Berger Instruments的Minigram SFC仪器上,使用来自Daicel的Chiralpak AS-H柱,5μm粒径,25cm×10mm,通过手性SFC来纯化残余物,以得到:

[1179] 第一洗脱异构体:rel-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(24,60mg)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.75(s,1H),8.49(d,J=5.6Hz,1H),8.14(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),8.02(d,J=2.2Hz,1H),7.85(s,1H),7.10(ddd,J=7.9,5.4,2.0Hz,1H),6.94(td,J=9.2,7.5Hz,1H),5.60(s,1H),5.07(d,J=10.7Hz,1H),4.78-4.65(m,1H),4.08-3.94(m,4H),3.09-2.94(m,1H),0.83(dt,J=7.3,2.0Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值459.12173,实验值460.2(M+1)$^{+}$。

[1180] 第二洗脱异构体:rel-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(25,68mg)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.75(s,1H),8.49(d,J=5.6Hz,1H),8.14(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),8.02(d,J=2.2Hz,1H),7.85(s,1H),7.10(ddd,J=7.9,5.4,2.0Hz,1H),6.94(td,J=9.2,7.5Hz,1H),5.60(s,1H),5.07(d,J=10.7Hz,1H),4.78-4.65(m,1H),4.08-3.94(m,4H),3.09-2.94(m,1H),0.83(dt,J=7.3,2.0Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值459.12173,实验值460.2(M+1)$^{+}$。

[1181] 化合物25-固体形式A

[1182] 将化合物25溶解在2-甲基四氢呋喃和庚烷的1:1混合物中,并且使混合物经历缓慢溶剂蒸发,得到化合物25的晶型,其在本文中称为形式A。通过XRPD和固态NMR(^{13}C和^{19}F)分析来表征形式A。

[1183] 形式A的XRPD图谱描绘于图26中,并且对应数据汇总在下表中:

[1184]

角度(° 2θ ± 0.2)	相对强度(%)
3.2	5.43
6.8	29.74

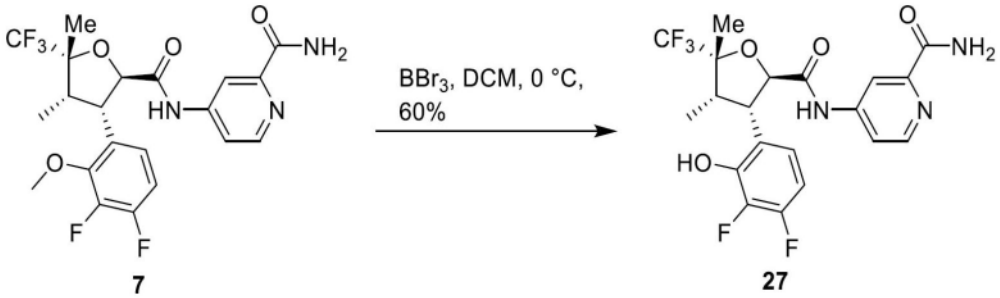
[1185]

角度(° 2θ ± 0.2)	相对强度(%)
7.9	100
11.0	13.22
11.8	4.16
13.7	26.93
13.8	36.08
15.1	18
15.9	17.42
16.3	16.21
17.5	3.92
18.6	3.77
19.0	8.7
19.5	6.95
21.6	7.98
21.9	6.78
23.2	11.32
27.0	5.04
27.4	24.34
29.4	4.93
30.3	3.29

[1186] 实施例8

[1187] (2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(27)

[1188]



[1189] 向在0℃下搅拌的(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(7,280mg,0.59mmol)在DCM(6mL)中的溶液中添加三溴化硼(830.0μL,1M,0.83mmol)。将混合物缓慢升温至环境温度并搅拌24小时。然后将混合物冷却至0℃并且再添加三溴化硼(400μL,1M,0.40mmol)。在0℃下再添加一份三溴化硼(400μL,1M,0.40mmol),之后将混合物升温至环境温度并在环境温度下搅拌16小时。接着,添加水和饱和碳酸氢钠水溶液并搅拌混合物30分钟。分离水层并用DCM萃取,并且将合并的有机层干燥并在真空中浓缩。通过快速色谱(12g SiO_2,0至70% EtOAc/庚烷)纯化,以得到(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(162mg,60%)(27)。ESI-MS m/z计算值459.12,实验值460.7(M+1)$^+$;458.8(M-1)$^-$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.73(s,1H),10.46(s,1H),8.50(d,J=5.6Hz,1H),8.27(s,1H),8.06(s,1H),7.86-7.82(m,1H),7.61(s,1H),7.06-7.00(m,1H),6.89-6.83(m,1H),5.15-5.08(m,1H),4.29-4.22(m,1H),2.86-2.80(m,

1H),1.61(s,3H),0.72(d,J＝7.2Hz,3H)ppm。

[1190] 除了使用(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺代替(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺作为起始材料以外,使用与实施例8中所描述类似的方法制备以下化合物:

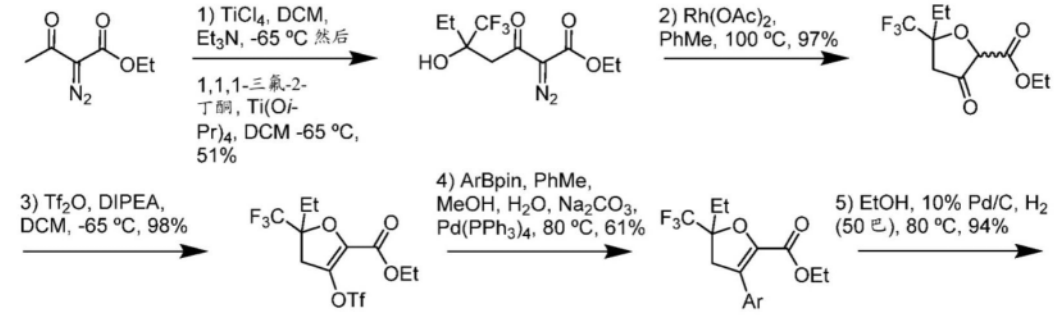
[1191]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移, ppm)
62	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(4-氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺	ESI-MS *m/z* 计算值489.10785, 实验值 490.4 $(M+1)^+$; 488.4 $(M-1)^-$; 保留时间: 3.21分钟	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.80 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 2.2, 5.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.62 (m, 2H), 5.10 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 7.5, 10.5 Hz, 1H), 2.83 (p, J = 7.4 Hz, 1H), 1.59 (br s, 3H), 0.70 (dd, *J* = 2.8, 7.6 Hz, 3H) ppm。未观察到羟基(OH)质子。

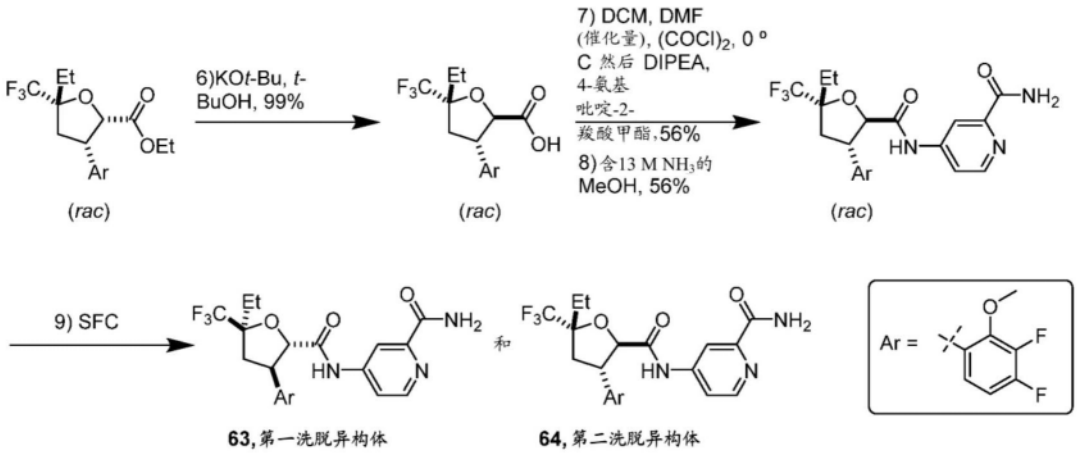
[1192] 实施例9

[1193] rel-(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-乙基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(63)和rel-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-乙基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶

[1194] -2-羧酰胺(64)



[1195]



[1196] 步骤1:

[1197] 向在-65℃下搅拌的2-重氮-3-氧代-丁酸乙酯(12g,76.9mmol)在DCM(420mL)中的溶液中添加三乙胺(8.71g,12mL,86.1mmol)和四氯化钛(85mL,1M,85.0mmol)。在-65℃下搅拌所得深红色溶液1小时。逐滴添加1,1,1-三氟-2-丁酮(9.75g,10.5mL,77.4mmol)和$Ti(Oi\text{-}Pr)_4$(23.1g,24mL,81.3mmol)在DCM(100mL)中的溶液并在-65℃下搅拌所得混合物2小时,然后升温至环境温度过夜。将反应混合物用饱和NH_4Cl溶液(200mL)淬灭并用DCM(3×150mL)萃取。合并的有机相经$MgSO_4$干燥,过滤并在真空中浓缩。通过反相快速色谱(C18二氧化硅,乙腈/水0-70%)纯化,得到呈黄色液体状的2-重氮-5-羟基-3-氧代-5-(三氟甲基)庚酸乙酯(11.21g,51%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ5.99(s,1H),4.25(q,J=7.1Hz,2H),3.28(d,J=15.4Hz,1H),3.16(d,J=15.4Hz,1H),1.84(dp,J=25.7,7.1Hz,2H),1.26(t,J=7.1Hz,3H),0.93(td,J=7.5,1.2Hz,3H)ppm;^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-78.78ppm。ESI-MS m/z计算值282.0827,实验值282.95$(M+1)^+$。

[1198] 步骤2:

[1199] 在100℃下,向搅拌的乙酸铑(II)(89mg,0.2014mmol)在甲苯(90mL)中的悬浮液中添加2-重氮-5-羟基-3-氧代-5-(三氟甲基)庚酸乙酯(5.8g,20.1mmol)在甲苯(200mL)中的溶液。在100℃下搅拌反应混合物1小时,然后冷却至环境温度并通过硅藻土垫过滤,用DCM(6×50mL)洗涤。在真空中浓缩合并的滤液,以得到呈黄色油状的5-乙基-3-氧代-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸乙酯(5.22g,97%,四种异构体的混合物)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ4.99(d,J=62.3Hz,1H),4.18(q,J=7.1Hz,2H),3.18-2.98(m,1H),2.90(dd,J=19.2,14.4Hz,1H),2.03-1.79(m,2H),1.21(q,J=7.2Hz,3H),1.05(td,J=7.4,0.9Hz,3H),0.97(td,J=7.5,1.0Hz,1H)ppm;^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-78.68,-79.35ppm。

[1200] 步骤3:

[1201] 向在-65℃下搅拌的5-乙基-3-氧代-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸乙酯(4.25g,14.7mmol)在DCM(120mL)中的溶液中添加DIPEA(5.79g,7.8mL,44.8mmol)和三氟甲烷磺酸三氟甲基磺酰酯(5.37g,3.2mL,19.0mmol)。在-65℃下搅拌所得橙色溶液3小时,然后用饱和$NaHCO_3$水溶液(80mL)淬灭并用DCM(4×60mL)萃取。合并的有机相经$MgSO_4$干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物溶解在EtOAc(500mL)中并用1M HCl(5×100mL)洗涤。有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到2-乙基-2-(三氟甲基)-4-(三氟甲基磺酰基氧基)-3H-呋喃-5-羧酸乙酯(5.84g,98%)。^1H NMR(300MHz,氯仿-d)δ4.39(q,J=7.2Hz,2H),3.29(d,J=17.5Hz,1H),3.09(d,J=17.5Hz,1H),2.19-2.01(m,1H),1.81(dd,J=14.6,7.4Hz,1H),1.39(t,J=7.2Hz,3H),1.16-1.03(m,3H)ppm;^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-73.84,-82.96ppm。

[1202] 步骤4:

[1203] 将2-乙基-2-(三氟甲基)-4-(三氟甲基磺酰基氧基)-3H-呋喃-5-羧酸乙酯(5.8g,14.3mmol)、2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环(5.78g,21.4mmol)、碳酸钠(3.78g,35.7mmol)、甲苯(45mL)、MeOH(4.5mL)和水(4.5mL)放置在120mL玻璃压力反应器中。将混合物脱气并用氩气吹扫三次。添加$Pd(PPh_3)_4$(1.24g,1.07mmol)并密封反应器并在80℃下搅拌混合物过夜,然后冷却至环境温度,用EtOAc(50mL)稀释并通过硅藻土垫过滤,用EtOAc(6×50mL)洗涤。在真空中浓缩合并的滤液。通过快速色谱(SiO_2,0-

5%EtOAc/己烷)纯化,得到呈黄色油状的4-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-2-乙基-2-(三氟甲基)-3H-呋喃-5-羧酸乙酯(2.7g,45%)。通过快速色谱(SiO_2,0-10% EtOAc/己烷)再纯化混合级分,得到呈浅黄色油状的4-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-2-乙基-2-(三氟甲基)-3H-呋喃-5-羧酸乙酯(0.9g,16%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ6.97-6.82(m,2H),4.18(q,J=7.1Hz,2H),3.92(d,J=2.0Hz,3H),3.32(d,J=17.7Hz,1H),3.09(dd,J=17.7,1.0Hz,1H),2.13(dq,J=14.9,7.5Hz,1H),1.82(dq,J=14.7,7.4Hz,1H),1.15(dt,J=12.4,7.4Hz,6H)ppm;^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-82.50,-135.66(ddd,J=20.2,9.4,6.3Hz),-154.83--154.95(m)ppm。ESI-MS m/z计算值380.1047,实验值381.0$(M+1)^+$。

[1204] 步骤5:

[1205] 在80℃和50巴下,在0.5ml/min的流动速率下,使用Pd/C催化筒在H-cube装置中氢化4-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-2-乙基-2-(三氟甲基)-3H-呋喃-5-羧酸乙酯(240mg,0.60mmol)在乙醇(15mL)中的溶液。在真空中浓缩混合物以得到呈白色固体状的rac-(2S,3S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-乙基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸乙酯(185mg,77%,四种异构体的混合物);^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.06-6.71(m,2H),4.95(d,J=9.1Hz,1H),4.29-4.15(m,1H),4.09(d,J=2.9Hz,3H),3.82(dddd,J=17.9,10.8,7.1,3.7Hz,2H),2.77(t,J=12.5Hz,1H),2.15(dd,J=12.4,7.3Hz,1H),1.93(dq,J=13.8,7.3Hz,2H),1.11(td,J=7.6,1.3Hz,3H),0.97(t,J=7.2Hz,3H)ppm;^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-76.93,-79.92,-136.98(ddd,J=19.4,9.6,5.4Hz),-153.95(d,J=12.5Hz),-154.80(ddt,J=19.5,6.2,2.9Hz)ppm。

[1206] 步骤6:

[1207] 在环境温度下,向rac-(2S,3S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-乙基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸乙酯(100mg,0.25mmol)在叔丁醇(3mL)中的溶液中添加2-甲基-2-丙醇钾(84mg,0.75mmol)。搅拌反应混合物1小时,然后用饱和NH_4Cl水溶液(1mL)淬灭并用EtOAc(3×5mL)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色油状的rac-(2R,3S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-乙基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(93mg,99%,四种异构体的混合物)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.02-6.83(m,2H),4.68(d,J=10.8Hz,1H),3.98(d,J=2.6Hz,3H),3.76(q,J=10.6Hz,1H),2.55-2.33(m,2H),1.95(dt,J=14.7,7.3Hz,1H),1.79(dq,J=14.6,7.4Hz,1H),1.12(t,J=7.4Hz,3H)ppm;^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-77.01,-79.71,-79.93,-137.04(ddd,J=19.3,9.5,5.6Hz),-153.72(d,J=20.7Hz),-153.92(ddd,J=19.5,5.0,2.6Hz),-154.79(d,J=19.5Hz)ppm。ESI-MS m/z计算值354.089,实验值353.4$(M-1)^-$。

[1208] 步骤7:

[1209] 向在0℃下搅拌的rac-(2R,3S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-乙基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(290mg,0.8186mmol)在DCM(6mL)中的溶液中添加催化量的DMF(15.1mg,16μL,0.21mmol)和草酰氯(291mg,194μL,2.29mmol)。在0℃下搅拌混合物2小时,然后在真空中浓缩并与DCM(3×5mL)共沸。将残余物吸收在DCM(6mL)中并且将所得溶液添加至冰冷却的4-氨基吡啶-2-羧酸甲酯(137mg,0.9004mmol)和DIPEA(445.20mg,0.6mL,3.4447mmol)在DCM(6mL)中的溶液中。在0℃下搅拌所得混合物1小时,然后在环境温度下搅拌60小时。将混合物倒入水(10mL)中并用DCM(3×10mL)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,

过滤并浓缩。使用快速色谱(SiO_2,0至60% EtOAc/己烷)纯化,得到呈白色泡沫状的rac-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-乙基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(223mg,56%,四种异构体的混合物)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.65(d,J=5.5Hz,1H),8.53(s,1H),8.10-8.06(m,1H),7.96(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.08-6.86(m,2H),4.82(d,J=10.9Hz,1H),4.03(s,3H),4.00(d,J=2.6Hz,3H),3.75(td,J=11.1,9.0Hz,1H),2.63-2.38(m,2H),2.18-1.84(m,2H),1.24-1.12(m,3H)ppm;^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-76.90,-79.76,-136.20(ddd,J=19.2,9.1,5.7Hz),-136.61(ddd,J=19.3,9.4,5.6Hz),-153.43--153.56(m),-153.95--154.06(m)ppm。ESI-MS m/z计算值488.1371,实验值489.2$(M+1)^+$;487.1$(M-1)^-$。

[1210] 步骤8:

[1211] 将rac-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-乙基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(200mg,0.41mmol)溶解在甲醇氨(2.2mL,13M,28.6mmol)中。在环境温度下搅拌溶液过夜,然后在真空中浓缩并使残余物与MeOH(3×5mL)共沸,以得到呈浅黄色固体状的rac-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-乙基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(108mg,56%,四种异构体的混合物)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.58(s,1H),8.49(d,J=5.5Hz,1H),8.19(dd,J=5.6,2.3Hz,1H),7.92(d,J=2.2Hz,1H),7.85(d,J=8.5Hz,1H),7.09-6.85(m,2H),5.60(s,1H),4.80(d,J=10.9Hz,1H),4.00(d,J=2.6Hz,3H),3.74(q,J=10.8Hz,1H),2.63-2.37(m,2H),1.99(ddt,J=37.8,14.5,7.3Hz,2H),1.18(t,J=7.5Hz,3H)ppm;^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-76.93,-79.78,-136.32(ddd,J=19.5,9.5,5.8Hz),-136.69(ddd,J=19.3,9.4,5.6Hz),-153.54(dd,J=19.1,6.3Hz),-154.05(d,J=19.6Hz)ppm。ESI-MS m/z计算值473.1374,实验值474.15$(M+1)^+$;472.15$(M-1)^-$。

[1212] 步骤9:

[1213] 使用来自Phenomenex,Inc.的Lux Cellulose-2柱,5um粒径,25cm×10mm,通过手性SFC来分离rac-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-乙基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(108mg,0.23mmol),以得到具有未知绝对构型的两种单一异构体:

[1214] 第一洗脱异构体(rt=3.22min):rel-(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-乙基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(63,29mg,27%);ESI-MS m/z计算值473.1374,实验值474.4$(M+1)^+$和472.4$(M-1)^-$。

[1215] 第二洗脱异构体(rt=4.63min):rel-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-乙基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(64,35mg,32%);ESI-MS m/z计算值473.1374,实验值474.4$(M+1)^+$和472.4$(M-1)^-$。

[1216] 除了在步骤1中使用三甲基乙醛代替1,1,1-三氟-2-丁酮作为起始材料以外,使用与实施例9中所描述类似的方法制备以下化合物。在步骤9中,在来自Berger Instruments的Minigram SFC仪器上,使用来自Regis Technologies的(R,R)-Whelk-O1柱,5μm粒径,25cm×21.2mm,通过手性SFC来进行纯化:

[1217]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移，ppm)
65	*rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[5-叔丁基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺 (Whelk01 柱上的 SFC 的第一洗脱异构体，rt = 1.18 min)	ESI-MS *m/z* 计算值433.1813，实验值434.2 $(M+1)^+$; 432.3 $(M-1)^-$; 保留时间：3.23分钟	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.62 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 7.07 - 6.95 (m, 1H), 4.75 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.99 - 3.85 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.06 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.51 (dd, J = 13.2, 11.7 Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 13.2, 8.3 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H) ppm。

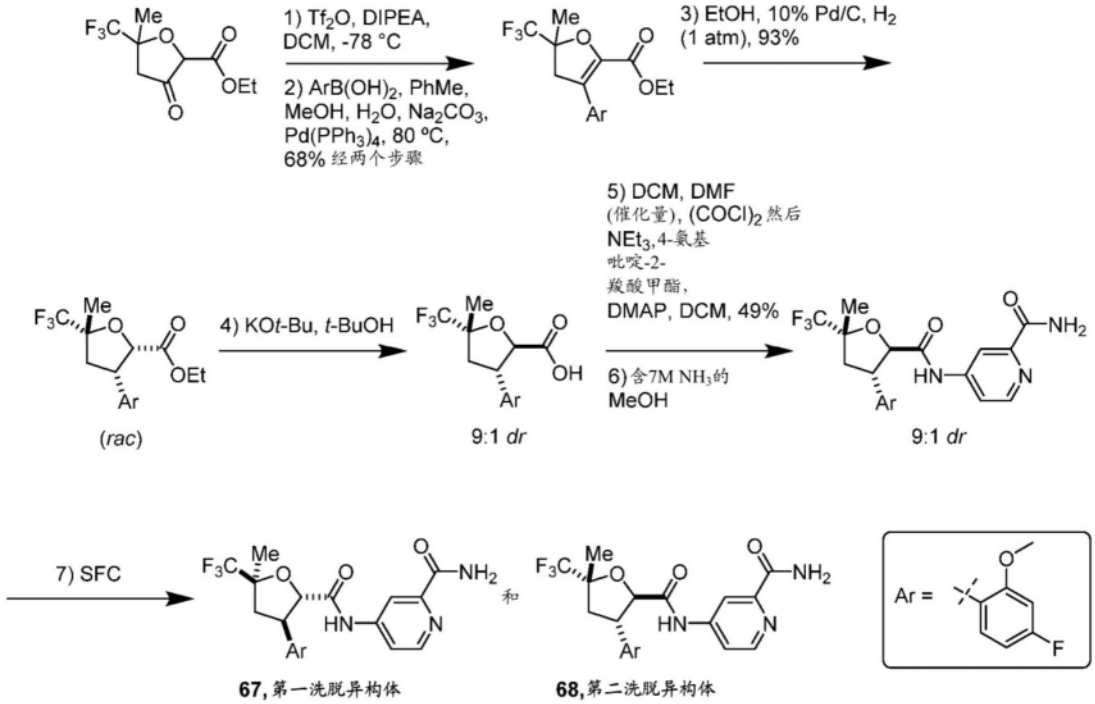
[1218]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移，ppm)
66	*rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[5-叔丁基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺 (Whelk01 柱上的 SFC 的第二洗脱异构体，rt = 1.68 min)	ESI-MS *m/z* 计算值433.1813，实验值434.2 $(M+1)^+$; 432.3 $(M-1)^-$; 保留时间：3.23分钟	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.48 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 2H), 7.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.8, 8.1 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.97 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.77 (dd, J = 13.9, 8.4 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 13.8, 11.7 Hz, 1H), 1.56 (s, 2H) ppm。

[1219] 实施例10

[1220] rel-(2S,3R,5S)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(67)和rel-(2R,3S,5R)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(68)

[1221]



[1222] 步骤1：

[1223] 向在-78℃下搅拌的5-甲基-3-氧代-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸乙酯(1.66g,6.91mmol)和DIPEA(3.6mL,20.67mmol)在DCM(50mL)中的溶液中逐滴添加三氟甲磺酸酐(1.5mL,8.92mmol)。在3小时之后,添加饱和$NaHCO_3$水溶液,分离各层并用DCM萃取水层。将合并的有机层干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩,以得到2-甲基-2-(三氟甲基)-4-(三氟甲基磺酰基氧基)-3H-呋喃-5-羧酸乙酯(2.573g),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1224] 步骤2：

[1225] 将2-甲基-2-(三氟甲基)-4-(三氟甲基磺酰基氧基)-3H-呋喃-5-羧酸乙酯(2.573g,6.91mmol)、(4-氟-2-甲氧基-苯基)硼酸(1.84g,10.83mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(600mg,0.52mmol)和Na_2CO_3(1.8g,16.98mmol)在PhMe(30mL)、MeOH(3mL)和H_2O(3mL)中的溶液脱气,然后在80℃下加热16小时。将反应冷却至环境温度,用EtOAc稀释,分离各层并且将有机层用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱(80g SiO_2,0至20％ EtOAc/石油)纯化,以得到呈黄色油状的4-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-2-甲基-2-(三氟甲基)-3H-呋喃-5-羧酸乙酯(1.64g,68％,经两个步骤)。ESI-MS m/z计算值348.09848,实验值349.2(M+1)$^+$。

[1226] 步骤3：

[1227] 将EtOH(45mL)添加至含有4-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-2-甲基-2-(三氟甲基)-3H-呋喃-5-羧酸乙酯(1.64g,4.71mmol)和Pd/C(500mg,0.47mmol)的闪蒸器中。将混合物脱气,然后在氢气球下搅拌24小时。将混合物通过硅藻土过滤,用EtOH洗涤并在真空中浓缩。向残余物中添加Pd/C(500mg,0.47mmol)并且将混合物悬浮在EtOH(45mL)中。将混合物脱气,然后在氢气球下搅拌24小时。将混合物通过硅藻土过滤,用EtOH洗涤并在真空中浓缩,以得到呈灰白色固体状的rac-(2S,3S,5R)-3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸乙酯(1.53g,93％)。ESI-MS m/z计算值350.11414,实验值351.2(M+1)$^+$。

[1228] 步骤4：

[1229] 在环境温度下搅拌rac-(2S,3S,5R)-3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸乙酯(10mg,0.029mmol)和KOt-Bu(192mg,1.711mmol)在叔丁醇(0.3mL)中的溶液30分钟。在EtOAc中稀释反应并通过添加饱和NH4Cl水溶液来淬灭。再重复此过程19次并合并20次反应以进行其余后处理。分离各层并用EtOAc萃取水层。然后用1M HCl酸化水层并再次萃取。将合并的有机层干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩,以得到9:1的非对映体比的呈橙色残余物状的rac-(2R,3S,5R)-3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(186mg),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1230] 步骤5:

[1231] 向rac-(2R,3S,5R)-3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(222mg,9:1的非对映体比,0.69mmol)在DCM(7.0mL)中的溶液中添加DMF(10μL,0.13mmol)和草酰氯(200μL,2.29mmol)。在环境温度下搅拌反应30分钟,然后在真空中浓缩。在DCM(5mL)中稀释残余物并逐滴添加至在0℃下搅拌的4-氨基吡啶-2-羧酸甲酯(160mg,1.05mmol)和Et_3N(500μL,3.59mmol)在DCM(2.0mL)中的溶液中。添加DMAP(8mg,0.06548mmol)并在0℃下搅拌反应10分钟,然后升温至环境温度并再搅拌16小时。在DCM中稀释反应混合物并用2M HCl溶液洗涤。将有机层干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中直接浓缩至硅胶上。通过快速色谱(40g SiO_2,0至100% EtOAc/石油)纯化,得到呈非对映体的9:1混合物形式的rac-(2R,3S,5R)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(154mg,49%)。ESI-MS m/z计算值456.13083,实验值457.3$(M+1)^+$;455.2$(M-1)^-$。

[1232] 步骤6:

[1233] 将rac-(2R,3S,5R)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(154mg,非对映体的9:1混合物,0.34mmol)溶解在甲醇氨(2.0mL,7M,14.00mmol)中并在环境温度下搅拌溶液过夜,然后在真空中浓缩混合物,以得到呈非对映体的混合物形式的rac-(2R,3S,5R)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺。ESI-MS m/z计算值441.13116,实验值442.1$(M+1)^+$;440.3$(M-1)^-$。

[1234] 步骤7:

[1235] 使用来自Daicel Corporation的Chiralpak AS-H柱,5um粒径,25cm×21.2mm,通过手性SFC来分离rac-(2R,3S,5R)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(15mg,0.03398mmol)的主要非对映体的对映体,以得到具有未知绝对构型的两种单一异构体:

[1236] 第一洗脱异构体(rt=1.44min):rel-(2S,3R,5S)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(67,3.2mg,42%);ESI-MS m/z计算值441.13116,实验值442.8$(M+1)^+$;440.8$(M-1)^-$;保留时间:2.98min。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.28(s,1H),8.37(d,J=5.4Hz,1H),8.08-7.94(m,2H),7.56(s,1H),7.54-7.45(m,1H),7.20(t,J=7.6Hz,1H),6.76(dd,J=11.3,2.5Hz,1H),6.64(td,J=8.6,2.6Hz,1H),5.10(d,J=8.4Hz,1H),4.22-4.06(m,1H),3.77(s,3H),2.91(t,J=12.3Hz,1H),2.24(dd,J=11.6,6.7Hz,1H),1.49(s,3H)ppm。

[1237] 第二洗脱异构体(rt=1.63min):rel-(2R,3S,5R)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-苯

基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(68,4.1mg,52%)。ESI-MS m/z计算值441.13116,实验值442.8(M+1)$^+$;440.8(M-1)$^-$;保留时间:2.98min。

[1238] 使用在步骤4中形成的次要非对映体,使用实施例10中所描述的方法制备以下化合物。在步骤7中,在来自Berger Instruments的Minigram SFC仪器上,使用来自Daicel的(R,R)-Whelk-O1柱,5μm粒径,25cm×21.1mm,通过手性SFC来进行纯化:

[1239]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移, ppm)
69	*rel*-(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺 ((*R*,*R*)-Whelk-O1柱上的SFC的第一洗脱异构体, rt = 1.44 min)	ESI-MS *m/z* 计算值441.13116, 实验值 442.1 (M+1)$^+$; 440.2 (M-1)$^-$; 保留时间: 2.85分钟	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 10.28 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.08 - 7.94 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 1H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 11.3, 2.5 Hz, 1H), 6.64 (td, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.91 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.24 (dd, J = 11.6, 6.7 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H) ppm。
70	*rel*-(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-	ESI-MS *m/z* 计算值441.13116, 实验	

[1240]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移, ppm)
	羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺 ((*R*,*R*)-Whelk-O1柱上的SFC的第二洗脱异构体, rt = 1.63 min)	值 442.2 (M+1)$^+$; 440.7 (M-1)$^-$; 保留时间: 2.85分钟	

[1241] 除了使用2-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环作为铃木偶联(Suzuki coupling)步骤2中的偶联伴侣以外,使用实施例10中所描述的方法制备以下化合物。在步骤4中,使用THF而非叔丁醇作为溶剂。在步骤7中,在来自Berger Instruments的Minigram SFC仪器上,使用来自Daicel的(R,R)-Whelk-O1柱,5μm粒径,25cm×21.1mm,通过手性SFC来进行纯化:

[1242]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移，ppm)
71	*rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺 ((R,R)-Whelk-O1柱上的SFC的第一洗脱异构体，rt = 1.05 min)	ESI-MS *m/z* 计算值455.14682，实验值456.2 $(M+1)^+$；454.2 $(M-1)^-$；保留时间：3.05分钟	
72	*rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺 ((R,R)-Whelk-O1柱上的SFC的第二洗脱异构体，rt = 1.73 min)	ESI-MS *m/z* 计算值455.14682，实验值456.2 $(M+1)^+$；454.2 $(M-1)^-$；保留时间：3.06分钟	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.47 (s, 1H), 8.48 (dd, J = 5.5, 0.6 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 1H), 7.26 (dd, J = 8.7, 6.5 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.49 - 2.46 (m, 1H), 2.33 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.11 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.58 (s, 3H) ppm。

[1243] 除了使用2-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环作为铃木偶联步骤2中的偶联伴侣并且用于差向异构/水解步骤4的条件与实施例2步骤7中使用的条件类似以外，使用实施例10中所描述的方法制备以下化合物。在步骤7中，在来自Berger Instruments的Minigram SFC仪器上，使用来自Daicel的(R,R)-Whelk-O1柱，5μm粒径，25cm×21.1mm，通过手性SFC来进行纯化：

[1244]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移，ppm)
73	*rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺 ((R,R)-Whelk-O1 柱上的 SFC 的第一洗脱异构体，rt = 2.61 min)	ESI-MS *m/z* 计算值477.11234，实验值 478.6 $(M+1)^+$; 476.6 $(M-1)^-$; 保留时间：3.03 分钟	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.42 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.42 - 7.07 (m, 3H), 4.69 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.05 (ddd, J = 11.8, 10.1, 8.1 Hz, 1H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 2.43 (dd, J = 12.8, 8.2 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H) ppm。
74	*rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺 ((R,R)-Whelk-O1 柱上的 SFC 的第二洗脱异构体，rt = 3.32 min)	ESI-MS *m/z* 计算值477.11234，实验值 478.6 $(M+1)^+$; 476.6 $(M-1)^-$; 保留时间：3.04 分钟	

[1245] 除了使用(2,4-二氟-3-甲基-苯基)硼酸作为铃木偶联步骤2中的偶联伴侣并且用于差向异构/水解步骤4的条件与实施例1步骤3中使用的条件类似以外，使用实施例10中所描述的方法制备以下化合物：

[1246]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移，ppm)
75	*rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-	ESI-MS	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ

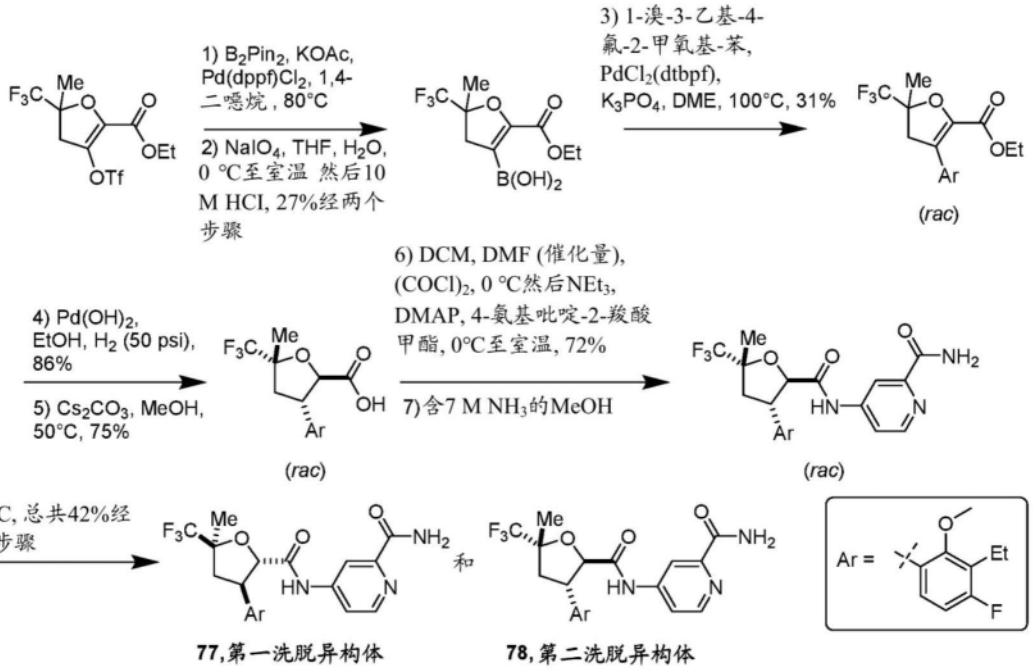
[1247]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移，ppm)
	[[3-(2,4-二氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(Chiralpak AS-H柱上的SFC的第一洗脱异构体，rt = 2.89 min)	*m/z* 计算值443.12683，实验值444.6 $(M+1)^+$；442.7 $(M-1)^-$；保留时间：3.12分钟	10.46 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.11 - 7.99 (m, 1H), 7.80 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 8.5, 6.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.07 - 3.94 (m, 1H), 2.56 - 2.44 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.57 (s, 3H) ppm。
76	*rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(2,4-二氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(Chiralpak AS-H柱上的SFC的第二洗脱异构体，rt = 3.71 min)	ESI-MS *m/z* 计算值443.12683，实验值444.6 $(M+1)^+$；442.7 $(M-1)^-$；保留时间：3.12分钟	

[1248] 实施例11

[1249] rel-(2S,3R,5S)-4-[[3-(3-乙基-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(77)和rel-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3-乙基-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(78)

[1250]



[1251] 步骤1和2：

[1252] 向搅拌的2-甲基-2-(三氟甲基)-4-(三氟甲基磺酰基氧基)-3H-呋喃-5-羧酸乙酯

(10g,26.865mmol)在1,4-二噁烷(150mL)中的溶液中添加乙酸钾(8g,81.514mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1,3,2-二氧硼戊环(27g,106.32mmol)。用氩气将反应混合物脱气,然后将Pd(dppf)Cl_2(983mg,1.3434mmol)添加至此反应混合物中并在氩气下加热至80℃保持15min。通过TLC来监测反应。使反应达到室温。然后用EtOAc(500mL)和水(300mL)稀释。然后通过硅藻土床过滤,分离两个层并用EtOAc(300mL)萃取水层。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。

[1253] 将粗产物溶解在THF(30mL)和H_2O(15mL)中,冷却至0-5℃。向反应混合物中逐份添加$NaIO_4$(17g,79.479mmol)并且在室温下搅拌15min。然后添加HCl(10mL,1M,10.000mmol)并搅拌反应质4小时。然后用水(200mL)和EtOAc(500mL)稀释反应质。分离各层。用盐水溶液洗涤有机层。有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。使用2%-10% EtOAc/己烷通过硅胶色谱纯化粗物质,以得到黄色固体,用己烷洗涤以得到呈白色固体状的[5-乙氧基羰基-2-甲基-2-(三氟甲基)-3H-呋喃-4-基]硼酸(2.5g,27%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.22(s,2H),4.23(q,J=7.1Hz,2H),3.11(d,J=18.2Hz,1H),2.85(d,J=18.24Hz,1H),1.49(s,3H),1.25(t,J=7.1Hz,3H)ppm。

[1254] 步骤3:

[1255] 向搅拌的1-溴-3-乙基-4-氟-2-甲氧基-苯(3g,12.87mmol)和[5-乙氧基羰基-2-甲基-2-(三氟甲基)-3H-呋喃-4-基]硼酸(3.79g,14.16mmol)在DME(15mL)中的溶液中添加K_3PO_4(7.65g,36.04mmol)。将混合物用N_2气体脱气5分钟,之后添加$PdCl_2$(dtbpf)(838.86mg,1.29mmol)并加热至100℃保持4h。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,用水(50mL)稀释滤液并用EtOAc(100mL)萃取水层。将有机层干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中蒸发。通过快速色谱(SiO_2,0至3% EtOAc/己烷)纯化,得到呈浅黄色液体状的4-(3-乙基-4-氟-2-甲氧基-苯基)-2-甲基-2-(三氟甲基)-3H-呋喃-5-羧酸乙酯(1.5g,31%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.1823(t,J=7Hz,1H),6.9648(t,J=8.8Hz,1H)4.0401(q,J=6.9Hz,2H),3.5996(s,3H),3.4321(d,J=17.6Hz,1H),3.1492(d,J=17.6Hz,1H),2.6211-2.5858(m,2H),1.614(s,3H),1.1339(t,J=7.3Hz,3H),1.0159(t,J=7Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值376.1298,实验值377.0(M+1)$^+$。

[1256] 步骤4:

[1257] 向搅拌的4-(3-乙基-4-氟-2-甲氧基-苯基)-2-甲基-2-(三氟甲基)-3H-呋喃-5-羧酸乙酯(1.5g,3.99mmol)在乙醇(50mL)中的溶液中添加Pd$(OH)_2$(4.5g,32.04mmol)。在帕尔振荡器(Parr shaker)中,在50psi氢气压力下,在环境温度下搅拌反应16小时。将反应质通过硅藻土床过滤,在减压下蒸发滤液,以得到粗化合物。通过快速色谱(SiO_2,30% EtOAc/己烷)纯化,得到呈白色固体状的rac-(2S,3S,5R)-3-(3-乙基-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸乙酯(1.3g,86%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.04(t,J=6.9Hz,1H),6.92(t,J=9Hz,1H)4.95(d,J=8.9Hz,1H),4.35-4.28(m,1H),3.80(s,3H),3.70-3.59(m,2H),2.63-2.54(m,3H),2.31-2.26(m,1H),1.49(s,3H),1.13(t,J=7.3Hz,3H),0.72(t,J=7Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值378.1454,实验值379.0(M+1)$^+$。

[1258] 步骤5:

[1259] 向搅拌的rac-(2S,3S,5R)-3-(3-乙基-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸乙酯(1.2g,3.17mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中添加碳酸铯(2.07g,

6.34mmol)。在环境温度下搅拌反应1h,然后在50℃下加热16h。在真空中浓缩反应混合物,然后添加水(5mL)。将水层用1M HCl酸化至中性pH。在10%甲醇-DCM混合物(2×50mL)中萃取水层并在真空中蒸发有机层,以得到呈无色液体状的rac-(2R,3S,5R)-3-(3-乙基-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(1g,75%),其不经进一步纯化即使用。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.89(s,1H),7.29-7.25(m,1H)6.99(t,J=9Hz,1H),4.44(d,J=10.4,1H),3.91-3.88(m,1H),3.70(s,3H),2.64-2.58(m,2H),2.49-2.42(m,1H),2.27-1.98(m,1H),1.48(s,3H),1.14(t,J=7.4Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值350.1141,实验值351.0(M+1)$^+$。

[1260] 步骤6:

[1261] 向在0℃下搅拌的rac-(2R,3S,5R)-3-(3-乙基-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(100mg,0.29mmol)在DCM(2.5mL)中的溶液中添加DMF(5μL,0.065mmol)和草酰氯(100μL,1.15mmol)。在30分钟之后,在真空中浓缩反应混合物,然后在DCM(2.3mL)中稀释并逐滴添加至在0℃下搅拌的4-氨基吡啶-2-羧酸甲酯(60mg,0.39mmol)、DMAP(4mg,0.033mmol)和Et_3N(250μL,1.79mmol)在DCM(2mL)中的溶液中。在10分钟之后,将反应升温至环境温度并搅拌16小时。将反应混合物浓缩至硅胶上并通过快速色谱(40g SiO_2,0至100% EtOAc/庚烷)纯化,以得到rac-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3-乙基-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(109mg,72%)。ESI-MS m/z计算值484.16214,实验值485.8(M+1)$^+$;483.1(M-1)$^-$。

[1262] 步骤7:

[1263] 在环境温度下搅拌rac-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3-乙基-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(109mg,0.20mmol)和氨(10mL,7M,70.00mmol)过夜。在真空中浓缩反应混合物以得到rac-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3-乙基-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(105mg,含有8%的不需要的次要异构体),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS m/z计算值469.16248,实验值470.2(M+1)$^+$;468.2(M-1)$^-$。

[1264] 步骤8:

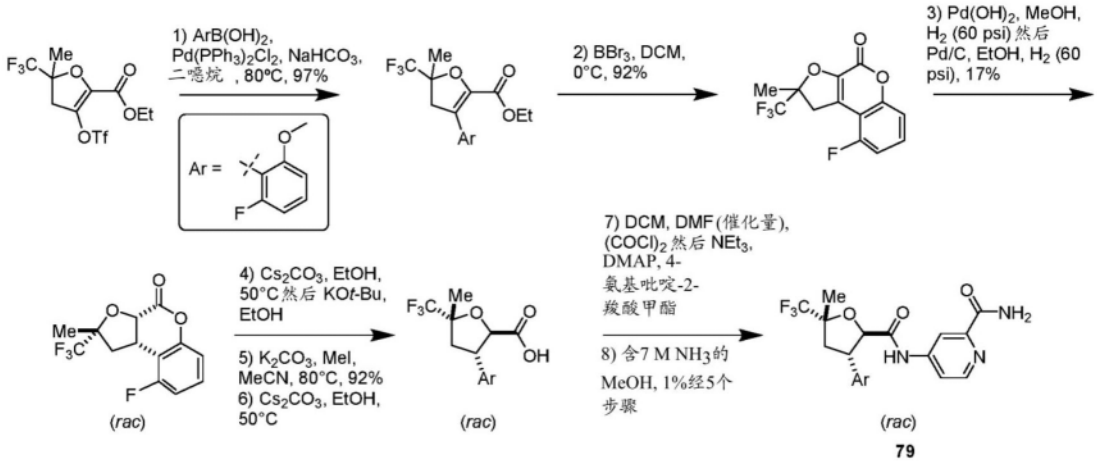
[1265] 在来自Berger Instruments的Minigram SFC仪器上,使用来自Daicel的Chiralpak AS-H柱,5um粒径,25cm×10mm,通过手性SFC来分离rac-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3-乙基-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(105mg,0.22mmol),以得到具有未知绝对构型的两种单一异构体:

[1266] 第一洗脱异构体(rt=3.22min):rel-(2S,3R,5S)-4-[[3-(3-乙基-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(77,22.6mg,22%);ESI-MS m/z计算值469.16248,实验值470.2(M+1)$^+$;468.2(M-1)$^-$

[1267] 第二洗脱异构体(rt=4.63min):rel-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3-乙基-4-氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(78,20.7mg,20%);ESI-MS m/z计算值469.16248,实验值470.3(M+1)$^+$;468.2(M-1)$^-$。

[1268] 实施例12

[1269] rac-(2R,3S,5R)-4-[[3-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(79)

[1270] 

[1271] 步骤1：

[1272] 将2-甲基-2-(三氟甲基)-4-(三氟甲基磺酰基氧基)-3H-呋喃-5-羧酸乙酯(1550mg,4.16mmol)、(2-氟-6-甲氧基-苯基)硼酸(690mg,4.06mmol)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(160mg,0.23mmol)在二噁烷(35mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(过量)中的混合物脱气并用氮气回填(在添加催化剂之前3次,然后与催化剂一起3次)。在80℃下加热反应混合物24小时,然后冷却至环境温度并在真空中浓缩。将残余物再溶解在EtOAc中并用水/盐水洗涤溶液。分离各层并将有机层通过硅藻土滤筒(10g)过滤,用EtOAc洗脱,然后在真空中浓缩,以得到4-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-2-甲基-2-(三氟甲基)-3H-呋喃-5-羧酸乙酯(1.40g,97%),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS m/z计算值348.09848,实验值349.1$(M+1)^+$。

[1273] 步骤2：

[1274] 将BBr_3(6.30mL,1M,6.34mmol)逐滴添加至冰冷却的4-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-2-甲基-2-(三氟甲基)-3H-呋喃-5-羧酸乙酯(1450mg,4.16mmol)在DCM(5.65mL)中的溶液中。在完成之后,用水和碳酸氢钠溶液淬灭混合物。分离各层并用DCM萃取水层。将有机层干燥($MgSO_4$)并在真空中浓缩。将油溶解在DCM(6.75mL)中并在环境温度下搅拌,同时添加TFA(1.014g,685μL,8.90mmol)。将混合物加热至45℃保持30分钟,然后用碳酸氢钠溶液淬灭,用DCM萃取并且将有机层干燥($MgSO_4$)并在真空中浓缩,以得到呈棕色蜡状固体状的9-氟-2-甲基-2-(三氟甲基)-1,2-二氢-4H-呋喃并[2,3-c]色烯-4-酮(1.1g,92%),其未经任何进一步纯化即使用。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.57-7.49(m,1H),7.39-7.19(m,2H),3.86-3.59(m,2H),1.72(d,J=1.0Hz,3H)ppm。

[1275] 步骤3：

[1276] 将9-氟-2-甲基-2-(三氟甲基)-1,2-二氢-4H-呋喃并[2,3-c]色烯-4-酮(1100mg,3.82mmol)溶解在MeOH(50mL)中并且将此溶液添加至250mL帕尔容器(Parr vessel)中的$Pd(OH)_2$(3g,21.4mmol)中。混合物在60psi氢气下,在环境温度下振荡过夜。过滤反应混合物并在真空中浓缩。将残余物再溶解在乙醇(50mL)中并添加至Pd/C(1.1g)中,然后在60psi氢气下,在环境温度下振荡60小时,然后过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱(12g SiO_2,10至40% EtOAc/庚烷)纯化,以得到rac-(2R,3aS,9bS)-9-氟-2-甲基-2-(三氟甲基)-1,2,3a,9b-四氢-4H-呋喃并[2,3-c]色烯-4-酮(190mg,17%)。ESI-MS m/z计算值290.0566,实验值291.1$(M+1)^+$。

[1277] 步骤4：

[1278] 将碳酸铯(430mg,1.32mmol)添加至搅拌的rac-(2R,3aS,9bS)-9-氟-2-甲基-2-(三氟甲基)-1,2,3a,9b-四氢-4H-呋喃并[2,3-c]色烯-4-酮(190mg,0.65mmol)在乙醇(4mL)中的悬浮液中并且在50℃下加热混合物2小时。将反应冷却至环境温度并在真空中浓缩。将残余物再溶解在乙醇(4mL)中并添加叔丁醇钾(4当量)。搅拌反应过夜,然后用1M HCl水溶液(5mL)淬灭,用EtOAc(10mL)稀释并分离各层。用EtOAc(3×10mL)萃取水层,并且将合并的有机萃取物干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩,以得到呈白色固体状的rac-(2R,3S,5R)-3-(2-氟-6-羟基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(200mg),其不经进一步纯化即使用。

[1279] 步骤5:

[1280] 向rac-(2R,3S,5R)-3-(2-氟-6-羟基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(200mg,0.65mmol)在乙腈(2mL)中的溶液中添加K_2CO_3(380mg,2.75mmol)和MeI(263mg,1.85mmol)。在密封反应容器中将反应加热至80℃保持6小时,然后冷却至环境温度,在DCM中稀释并过滤。使用冷水浴在真空中小心地浓缩滤液,以得到呈黄色油状的rac-(2R,3S,5R)-3-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯(200mg),其不经进一步纯化即使用。

[1281] 步骤6:

[1282] 向搅拌的碳酸铯(390mg,1.19mmol)在乙醇(4mL)中的悬浮液中添加rac-(2R,3S,5R)-3-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯(200mg,0.59mmol)并且在50℃下加热混合物2小时。将反应冷却至环境温度并在真空中浓缩。将残余物溶解在1M HCl水溶液(5mL)和EtOAc(10mL)中并分离各层。用EtOAc(3×10mL)萃取水层并将合并的有机萃取物干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩,以得到呈白色固体状的rac-(2R,3S,5R)-3-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(190mg),其不经进一步纯化即用于下一步骤。ESI-MS m/z计算值322.08282,实验值321.1$(M-1)^-$。

[1283] 步骤7:

[1284] 向在环境温度下搅拌的rac-(2R,3S,5R)-3-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(190mg,0.59mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加DMF(4.6μL,0.059mmol)和草酰氯(160μL,1.83mmol)。在15分钟之后,在真空中浓缩反应混合物,在DCM(3mL)中稀释残余物并且经5分钟逐滴添加至冰冷却的4-氨基吡啶-2-羧酸甲酯(90mg,0.59mmol)、DMAP(3.7mg,0.030mmol)和NEt_3(250μL,1.79mmol)在DCM(5mL)中的溶液中。在升温至环境温度过夜之后,将反应混合物用DCM(50mL)稀释并用2M HCl溶液(50mL)洗涤。使有机层通过相分离器滤筒并在真空中浓缩滤液,以得到rac-(2R,3S,5R)-4-[[3-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(250mg),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS m/z计算值456.13083,实验值457.1$(M+1)^+$。

[1285] 步骤8:

[1286] 将rac-(2R,3S,5R)-4-[[3-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(250mg,0.55mmol)溶解在甲醇氨(10mL,7M,70.00mmol)中并在环境温度下搅拌6小时。在真空中浓缩溶液,然后通过fraction lynx纯化(Ammonia shallow,5个梯度,在DMSO负载溶剂中),以得到rac-(2R,3S,5R)-4-[[3-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(79,3.2mg,1%,经5

个步骤)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.61(s,1H),8.47(d,J=5.6Hz,1H),8.19(dd,J=5.6,2.2Hz,1H),7.97-7.87(m,2H),7.26(td,J=8.4,6.6Hz,1H),6.81-6.70(m,2H),5.64(s,1H),5.12(d,J=10.7Hz,1H),4.05(td,J=11.5,8.2Hz,1H),3.87(s,3H),3.10(t,J=12.4Hz,1H),2.14(dd,J=12.6,8.1Hz,1H),1.66(s,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值441.13116,实验值442.1(M+1)$^+$;440.3(M-1)$^-$。

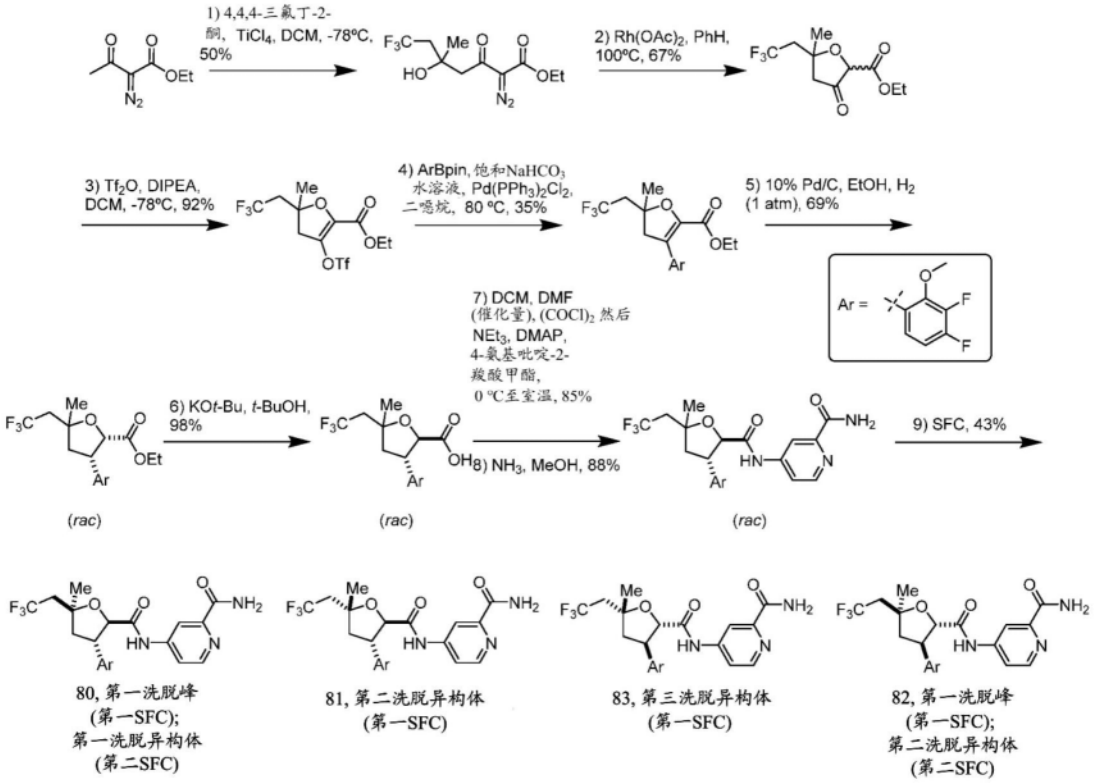
[1287] 实施例13

[1288] rel-(2R,3S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(80)、

[1289] rel-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(81)、

[1290] rel-(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(82)和rel-(2S,3R,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(83)

[1291]



[1292] 步骤1:

[1293] 在三颈烧瓶中,在-78℃下搅拌下,将$TiCl_4$(20mL,1M,20.0mmol)和Et_3N(2.77mL,19.9mmol)依序且逐滴添加至2-重氮-3-氧代-丁酸乙酯(2.47mL,17.89mmol)在DCM(100mL)中的溶液中。在1h之后,经由滴液漏斗向混合物中添加$Ti(OiPr)_4$(5.6mL,19.0mmol)和4,4,4-三氟丁-2-酮(2.33g,18.5mmol)在DCM(20mL)中的溶液。再过5小时之后,通过添加饱和NH_4Cl水溶液来淬灭反应。分离水层并萃取(DCM)并且将合并的有机物用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$)并在真空中浓缩。进行纯化(80g SiO_2,0至20% EtOAc/庚烷),得到呈无色油状的2-重氮-7,7,7-三氟-5-羟基-5-甲基-3-氧代-庚酸乙酯(2.5g,50%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ4.32(q,J=7.1Hz,2H),4.17-4.08(m,1H),3.31(d,J=17.2Hz,1H),3.09(d,J=17.2Hz,

1H),2.63-2.37(m,2H),1.42(d,J＝1.2Hz,3H),1.35(t,J＝7.1Hz,3H)ppm。

[1294] 步骤2:

[1295] 在100℃下加热四乙酸铑(68mg,0.15mmol)在苯(60mL)中的悬浮液10分钟。然后经由滴液漏斗逐滴添加2-重氮-7,7,7-三氟-5-羟基-5-甲基-3-氧代-庚酸乙酯(2500mg,8.858mmol)在苯(22mL)中的溶液。在2小时之后,将反应冷却至环境温度,通过硅藻土过滤,用DCM洗涤并在真空中浓缩。通过快速色谱(40g SiO_2,0至20% EtOAc/庚烷)纯化,以得到呈非对映体的1:1混合物形式的呈无色油状的5-甲基-3-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羧酸乙酯(1.5g,67%)。^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ4.67-4.55(m,1H),4.38-4.18(m,2H),2.86-2.66(m,2H),2.65-2.49(m,2H),1.57(dd,J＝52.9,1.1Hz,3H),1.32(td,J＝7.1,2.4Hz,3H)ppm。

[1296] 步骤3:

[1297] 将三氟甲烷磺酸三氟甲基磺酰酯(2.18g,7.72mmol)添加至在-78℃下搅拌的5-甲基-3-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羧酸乙酯(1.50g,5.90mmol)和DIPEA(2.3g,17.8mmol)在DCM(50mL)中的溶液中。在4小时之后,添加饱和$NaHCO_3$水溶液,分离各层并且水层用DCM萃取,干燥($MgSO_4$)并在真空中浓缩,以得到2-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(三氟甲基磺酰基氧基)-3H-呋喃-5-羧酸乙酯(2.1g,92%),其未经任何进一步纯化即使用。

[1298] 步骤4:

[1299] 将2-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(三氟甲基磺酰基氧基)-3H-呋喃-5-羧酸乙酯(850mg,2.20mmol)、2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环(715mg,2.647mmol)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(80mg,0.11mmol)在二噁烷(20mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(2mL)中的混合物充分脱气并在80℃下加热。在4小时之后,将反应混合物冷却至环境温度并通过硅藻土滤筒过滤,用EtOAc洗涤,然后在真空中浓缩。通过快速色谱(40g SiO_2,0至20% EtOAc/庚烷)纯化残余物,以得到呈透明油状的4-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-2-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-3H-呋喃-5-羧酸乙酯(290mg,35%)。ESI-MS m/z计算值380.1047,实验值381.2$(M+1)^+$。

[1300] 步骤5:

[1301] 向4-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-2-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-3H-呋喃-5-羧酸乙酯(290mg,0.7625mmol)与Pd/C(10重量%负载,1000mg,0.94mmol)的混合物中添加EtOH(10mL)。将混合物脱气并在氢气球下搅拌过夜。再添加Pd/C(10重量%负载,1000mg,0.94mmol),将混合物脱气并在氢气球下再搅拌20h。使混合物通过用DCM冲洗的硅藻土滤筒,并且在真空中浓缩滤液并通过柱色谱(12g SiO_2,0至40% EtOAc/己烷)纯化,以得到rac-(2S,3S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羧酸乙酯(200mg,69%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ6.95-6.81(m,2H),4.86(d,J＝8.5Hz,1H),4.27-4.15(m,1H),4.09(d,J＝2.7Hz,3H),3.84-3.63(m,2H),3.00-2.86(m,1H),2.88-2.73(m,1H),2.51(t,J＝12.8Hz,1H),2.15-2.05(m,1H),1.47(d,J＝1.5Hz,3H),0.85(t,J＝7.1Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值382.12036,实验值383.3$(M+1)^+$。

[1302] 步骤6:

[1303] 在环境温度下搅拌rac-(2S,3S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羧酸乙酯(75mg,0.20mmol)和叔丁醇钾(65mg,0.58mmol)在

叔丁醇(2.2mL)中的溶液6h,然后用饱和NH_4Cl水溶液淬灭并用EtOAc稀释。分离各层并用EtOAc萃取水层。然后用1M HCl酸化水层并且再用EtOAc萃取。将合并的有机层干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩,以得到rac-(2R,3S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羧酸(68mg,98%),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS m/z计算值354.08905,实验值355.0$(M+1)^+$;352.9$(M-1)^-$。

[1304] 步骤7:

[1305] 向rac-(2R,3S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羧酸(60mg,0.17mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加DMF(3μL,0.04mmol)和草酰氯(50μL,0.57mmol)。在环境温度下15分钟之后,在真空中浓缩反应。在DCM(2mL)中稀释残余物并逐滴添加至在0℃下搅拌的4-氨基吡啶-2-羧酸甲酯(40mg,0.26mmol)、DMAP(2mg,0.016mmol)和Et_3N(150μL,1.08mmol)在DCM(1mL)中的溶液中。在此温度下10分钟之后,将反应升温至环境温度且再搅拌40分钟,然后在DCM(50mL)中稀释并用2M HCl溶液(50mL)洗涤。使有机层通过相分离器滤筒并在真空中浓缩,以得到rac-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(70mg,85%),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS m/z计算值488.13705,实验值489.3$(M+1)^+$;487.3$(M-1)^-$。

[1306] 步骤8:

[1307] 在环境温度下,在甲醇氨(2mL,7M,14.00mmol)中搅拌rac-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(70mg,0.14mmol)过夜。再添加甲醇氨(2mL,7M,14.00mmol)并将反应静置6小时,然后在真空中浓缩,以得到rac-(2R,3S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺和rac-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺的混合物(60mg,88%),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS m/z计算值473.1374,实验值474.3$(M+1)^+$;472.3$(M-1)^-$。

[1308] 步骤9:

[1309] 在来自Berger Instruments的Minigram SFC仪器上,使用来自Regis Technologies的(R,R)-Whelk-O1柱,5μm粒径,25cm×21.2mm,通过手性SFC来分离在步骤8中获得的rac-(2R,3S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺与rac-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺的混合物(60mg,0.1267mmol),以得到:

[1310] 第一洗脱异构体(rt=0.91min):rel-(2R,3S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(80)与rel-(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(82)的混合物,其需要进一步分离。

[1311] 第二洗脱异构体(rt=1.29min):rel-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(81,9.9mg,16.5%)。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.58(s,1H),8.34(d,J=5.5Hz,1H),8.06(dd,J=5.5,

2.2Hz,1H),7.79(d,J＝2.2Hz,1H),7.72(d,J＝4.1Hz,1H),6.87(ddd,J＝8.1,5.5,2.1Hz,1H),6.77(td,J＝9.1,7.2Hz,1H),5.60-5.55(m,1H),4.51(d,J＝10.0Hz,1H),3.87(d,J＝2.4Hz,3H),3.80(q,J＝9.8Hz,1H),2.48(dddd,J＝26.3,15.2,11.0,4.2Hz,2H),2.22(d,J＝9.8Hz,2H),1.45(s,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值473.1374,实验值474.4(M+1)$^+$;472.4(M-1)$^-$。

[1312] 第三洗脱异构体(rt＝1.45min):rel-(2S,3R,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(83,4.8mg,8%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.59(s,1H),8.33(d,J＝5.5Hz,1H),7.95-7.89(m,1H),7.84(s,1H),7.72(s,1H),6.87(s,1H),6.81-6.72(m,1H),5.46(s,1H),4.53(d,J＝10.3Hz,1H),3.85(d,J＝2.4Hz,3H),3.66(q,J＝10.5Hz,1H),2.50-2.39(m,3H),2.01(t,J＝12.4Hz,1H),1.47(s,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值473.1374,实验值474.4(M+1)$^+$;472.4(M-1)$^-$。

[1313] 使用来自Phenomenex,Inc.的Lux Cellulose-2柱,5μm粒径,25cm×10mm,通过手性SFC来进一步分离第一洗脱峰,以得到具有未知绝对构型的两种单一异构体:

[1314] 第一洗脱异构体(rt＝4.05min):rel-(2R,3S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(80,3.6mg,6%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.76(s,1H),8.48(d,J＝5.5Hz,1H),8.09(dd,J＝5.5,1.9Hz,1H),7.99(d,J＝2.1Hz,1H),7.93(s,1H),7.02(ddd,J＝8.0,5.5,2.1Hz,1H),6.91(td,J＝9.1,7.3Hz,1H),5.62(s,1H),4.68(d,J＝10.4Hz,1H),4.00(d,J＝2.5Hz,3H),3.81(td,J＝11.0,8.2Hz,1H),2.65-2.54(m,3H),2.21-2.12(m,1H),1.62(s,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值473.1374,实验值474.3(M+1)$^+$;472.4(M-1)$^-$。

[1315] 第二洗脱异构体(rt＝4.39min):rel-(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(82,7mg,11.7%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.72(s,1H),8.49(d,J＝5.5Hz,1H),8.21(dd,J＝5.6,2.0Hz,1H),7.94(d,J＝2.2Hz,1H),7.89(s,1H),7.02(ddd,J＝8.1,5.5,2.1Hz,1H),6.91(td,J＝9.1,7.2Hz,1H),5.68(s,1H),4.66(d,J＝9.9Hz,1H),4.02(d,J＝2.4Hz,3H),4.02-3.90(m,1H),2.63(dddd,J＝26.4,15.2,11.0,4.2Hz,2H),2.36(d,J＝9.7Hz,2H),1.59(s,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值473.1374,实验值474.4(M+1)$^+$;472.4(M-1)$^-$。

[1316] 除了在步骤1中使用3,3-二氟-丁-2-酮代替4,4,4-三氟丁-2-酮作为起始材料以外,使用与实施例13中所描述类似的方法制备以下化合物。在步骤6中,使用乙醇而非叔丁醇作为溶剂:

[1317]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移，ppm)
84	*rel*-(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[5-(1,1-二氟乙基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺 (Whelk01 柱上的 SFC 的第一洗脱峰，rt = 1.18 min; Lux Cellulose-2 柱上的 SFC 的第一洗脱异构体，rt = 2.35 min)	ESI-MS *m/z* 计算值 455.14682，实验值 456.6 $(M+1)^+$; 454.7 $(M-1)^-$; 保留时间：3.01 分钟	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.40 (dd, J = 5.4, 2.4 Hz, 1H), 8.21 - 8.05 (m, 1H), 7.92 (q, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 5.9, 2.9 Hz, 1H), 6.94 - 6.73 (m, 1H), 4.59 (dd, J = 10.6, 2.8 Hz, 1H), 3.89 (q, J = 2.3 Hz, 3H), 3.85 (dd, J = 8.9, 5.7 Hz, 1H), 2.62 - 2.49 (m, 1H), 2.16 (dt, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 1.70 (td, J = 19.0, 2.9 Hz, 3H), 1.51 (d, J = 2.9 Hz, 3H) ppm。
85	*rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[5-(1,1-二氟乙基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺 (Whelk01 柱上的 SFC 的第一洗脱峰，rt = 1.18 min; Lux Cellulose-2 柱上的 SFC 的第二洗脱异构体，rt = 3.69 min)	ESI-MS *m/z* 计算值 455.14682，实验值 456.6 $(M+1)^+$; 454.7 $(M-1)^-$; 保留时间：2.89 分钟	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.30 (dd, J = 5.6, 1.9 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 6.75 - 6.63 (m, 1H), 6.60 (tdd, J = 9.2, 7.1, 2.0 Hz, 1H), 4.80 - 4.74 (m, 1H), 4.36 (dddd, J = 12.4, 9.5, 7.1, 2.0 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 2.6 Hz, 3H), 2.62 - 2.47 (m, 1H), 1.95 (ddd, J = 12.5, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 1.77 (td, J = 19.4, 2.1 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 1.9 Hz, 3H) ppm。
86	*rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[5-(1,1-二氟乙基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺 (Whelk01 柱上的 SFC 的第二洗脱异构体，rt = 1.39 min)	ESI-MS *m/z* 计算值 455.14682，实验值 456.6 $(M+1)^+$; 454.7 $(M-1)^-$; 保留时间：2.89 分钟	^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 6.64 (ddd, J = 8.0, 5.6, 1.9 Hz, 1H), 6.55 (td, J = 9.2, 7.2 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 9.9, 1.2 Hz, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 1H), 3.97 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 2.50 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 12.5, 7.1 Hz, 1H), 1.72 (t, J = 19.5 Hz, 3H), 1.39 (s, 3H) ppm。
87	*rel*-(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[5-(1,1-二氟乙基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰	ESI-MS *m/z* 计算值 455.14682，实验值 456.2 (M+	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.33 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.05 (dq, J = 4.4, 2.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.93 (ddd, J = 8.1, 5.5, 2.1 Hz, 1H), 6.77 (td, J = 9.2, 7.4 Hz, 1H),

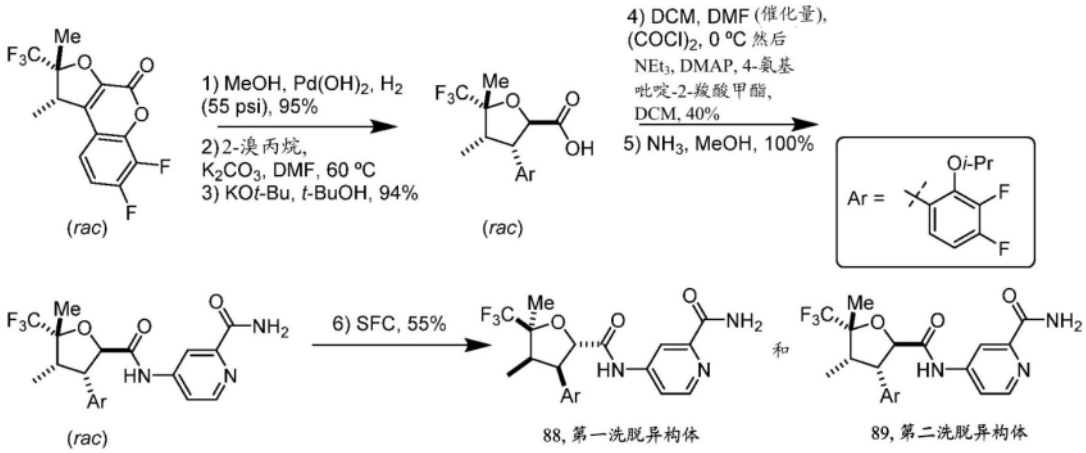
[1318]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移, ppm)
	胺 (Whelk01 柱上的 SFC 的第三洗脱异构体, rt = 1.81 min)	1)$^+$; 454.1 (M-1)$^-$; 保留时间: 2.98 分钟	4.51 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.83 - 3.67 (m, 4H), 3.14 - 3.06 (m, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.49 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 1.64 (d, J = 19.0 Hz, 2H), 1.43 (s, 3H) ppm。

[1319] 实施例14

[1320] rel-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(88)和rel-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(89)

[1321]



[1322] 步骤1:

[1323] 将MeOH(620mL)添加至含有rac-(1S,2R)-6,7-二氟-1,2-二甲基-2-(三氟甲基)-1,2-二氢-4H-呋喃并[2,3-c]色烯-4-酮(32.3g,100.9mmol)和$Pd(OH)_2$(24g,34.18mmol)的帕尔振荡器烧瓶振荡器中。将混合物脱气并且重新加压至55psi H_2,并保持振荡2天。过滤混合物,用DCM洗涤催化剂,然后用EtOAc和甲醇洗涤催化剂,并且在真空中浓缩滤液,以得到rac-(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯(34g,95%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ7.05(ddt,J=9.1,7.5,2.0Hz,1H),6.57(ddd,J=10.1,9.0,7.6Hz,1H),5.01(d,J=6.0Hz,1H),4.34(dd,J=8.5,6.0Hz,1H),3.49(s,3H),2.93(h,J=7.4Hz,1H),1.50(d,J=1.2Hz,3H),0.89(dd,J=7.6,1.9Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值354.08905,实验值353.6(M-1)$^-$。

[1324] 步骤2:

[1325] 将2-溴丙烷(210μL,2.24mmol)添加至rac-(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯(260mg,0.73mmol)和K_2CO_3(305mg,2.21mmol)在DMF(3.7mL)中的溶液中。在60℃下加热反应2小时,然后再添加2-溴丙烷(210μL,2.24mmol)。在60℃下再搅拌2小时之后,将反应冷却至环境温度并用NH_4Cl溶液稀释。分离各层并用EtOAc萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩,以得到呈油状的rac-(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-

(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯(271mg),其不经进一步纯化即使用。

[1326] 步骤3:

[1327] 向在环境温度下搅拌的rac-(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯(270mg,0.68mmol)在叔丁醇(5mL)中的溶液中添加叔丁醇钾(155mg,1.38mmol)。搅拌反应2小时,然后在EtOAc中稀释并通过添加1M HCl来淬灭。分离各层并用EtOAc萃取水层。将合并的有机层干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色残余物状的rac-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(246mg,94%)。ESI-MS m/z计算值382.12036,实验值381.6$(M-1)^-$。

[1328] 步骤4:

[1329] 向在0℃下搅拌的rac-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(246mg,0.64mmol)在DCM(6mL)中的溶液中添加DMF(5μL,0.065mmol)和草酰氯(170μL,1.95mmol)。在30分钟之后,在真空中浓缩反应并在DCM(4mL)中稀释残余物。将此溶液逐滴添加至在0℃下搅拌的4-氨基吡啶-2-羧酸甲酯(145mg,0.95mmol)和Et_3N(450μL,3.229mmol)在DCM(2mL)中的溶液中。添加DMAP(7mg,0.057mmol)并在此温度下搅拌反应10分钟,然后升温至环境温度并搅拌过夜。将反应混合物用DCM稀释并用1M HCl溶液洗涤。将有机层干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中直接浓缩至硅胶上。通过快速色谱(24g SiO_2,0至100% EtOAc/石油)纯化,得到rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(133mg,40%)。ESI-MS m/z计算值516.16833,实验值517.7$(M+1)^+$;515.8$(M-1)^-$。

[1330] 步骤5:

[1331] 在环境温度下,在甲醇氨(8mL,7M,56.00mmol)中搅拌rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(133mg,0.26mmol)过夜。在真空中浓缩反应混合物,以得到rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(130mg,100%)。ESI-MS m/z计算值501.1687,实验值502.6$(M+1)^+$。

[1332] 步骤6:

[1333] 在来自Berger Instruments的Minigram SFC仪器上,使用来自Regis Technologies的(R,R)-Whelk-O1柱,5μm粒径,25cm×21.2mm,通过手性SFC来分离rac-(2R,3S,4S,5R)-(4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(130mg,0.26mmol),以得到:

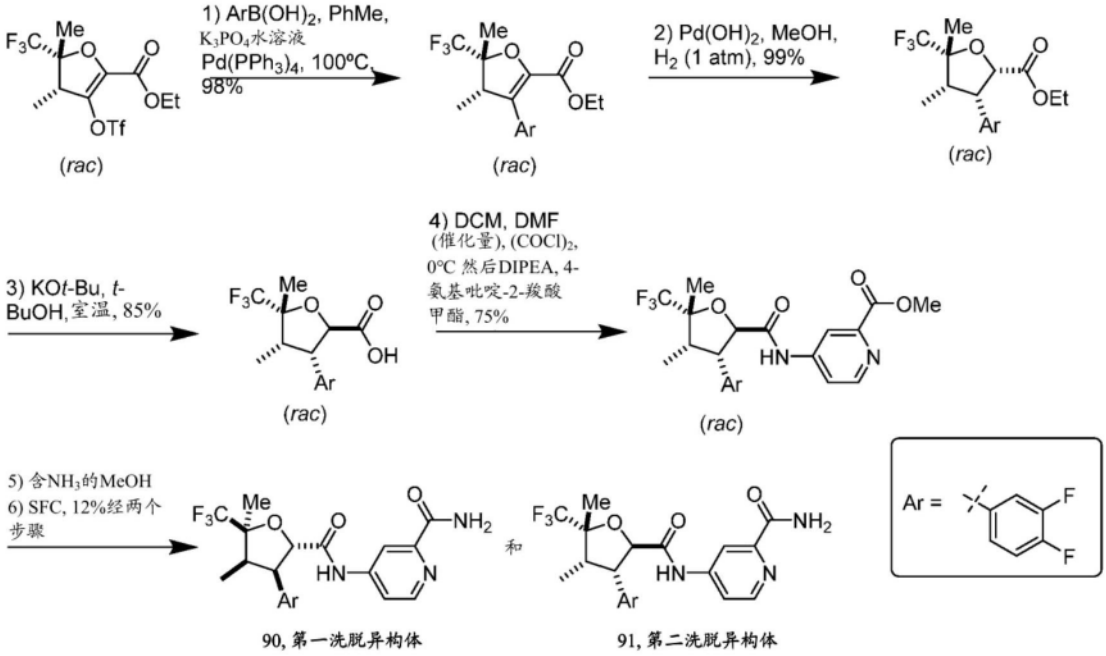
[1334] 第一洗脱异构体(rt=0.84min):rel-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(88,38mg,29%)。ESI-MS m/z计算值501.1687,实验值502.2$(M+1)^+$;500.2$(M-1)^-$。

[1335] 第二洗脱异构体(rt=1.29min):rel-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(89,34.2mg,26%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.74(s,1H),8.49(d,J=5.5Hz,1H),8.26(d,J=2.2Hz,1H),8.05(d,J=2.6Hz,1H),7.80(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.61(d,J=2.8Hz,1H),7.20-7.10(m,2H),5.09(d,J=10.5Hz,1H),4.62-4.51(m,1H),4.30(dd,J=10.5,7.5Hz,

1H),2.74(p,J＝7.5Hz,1H),1.61(s,3H),1.35(d,J＝6.1Hz,3H),1.22(d,J＝6.1Hz,3H),0.71(d,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值501.1687,实验值502.2(M+1)$^+$;500.2(M-1)$^-$。

[1336] 实施例15

[1337] rel-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(90)和rel-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(91)

[1338] 

[1339] 步骤1:

[1340] 向脱气的rac-(4R,5R)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-4,5-二氢呋喃-2-羧酸乙酯(2g,4.85mmol)在甲苯(25mL)中的溶液中添加K_3PO_4(8.5mL,2M,17.00mmol)和(3,4-二氟苯基)硼酸(860mg,5.45mmol)。将混合物再脱气10分钟,然后添加四(三苯基膦)钯(0)(285mg,0.25mmol)。在100℃下搅拌反应2小时,然后在真空中去除溶剂并用水稀释残余物。用EtOAc(3×100mL)萃取水层并且将合并的有机层干燥($MgSO_4$)并在真空中浓缩。通过快速色谱(SiO_2,2至5% EtOAc/己烷)纯化,得到呈无色油状的rac-(4S,5R)-3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)-4,5-二氢呋喃-2-羧酸乙酯(1.7g,98%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.55-7.38(m,2H),7.21(ddt,J＝8.4,4.1,1.6Hz,1H),4.20-3.98(m,2H),3.78(q,J＝7.3Hz,1H),1.63(s,3H),1.08(t,J＝7.1Hz,3H),1.02(d,J＝5.64Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值350.0941,实验值351.0(M+1)$^+$。

[1341] 步骤2:

[1342] 将Pd/C(10重量%负载,456mg,0.43mmol)添加至rac-(4S,5R)-3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)-4,5-二氢呋喃-2-羧酸乙酯(1.00g,2.86mmol)在EtOH(50mL)中的溶液中并且将混合物真空脱气。将烧瓶用氢回填并将氢气球鼓泡通入溶液中历时5分钟。在环境温度下,在氢气球下搅拌反应3小时,然后将气球更新并重复鼓泡。然后在氢气球下搅拌反应3天。将反应混合物通过硅藻土过滤并且将滤液在真空中干燥,以得到呈无色油状的rac-(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸乙酯(1000mg,99%),其在静置时结晶。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.11-7.02(m,1H),

6.97(dt,J＝10.0,8.2Hz,1H),6.94-6.89(m,1H),4.76(d,J＝5.8Hz,1H),3.96(ttt,J＝10.8,7.1,3.8Hz,2H),3.60(dd,J＝8.5,5.8Hz,1H),2.71(p,J＝7.8Hz,1H),1.50-1.40(m,3H),0.89(t,J＝7.1Hz,3H),0.79(dq,J＝7.6,1.9Hz,3H)ppm。

[1343] 步骤3:

[1344] 在环境温度下搅拌rac-(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸乙酯(1.26g,3.58mmol)和KOt-Bu(801mg,7.14mmol)在叔丁醇(34mL)中的溶液16小时。将反应用EtOAc稀释并用1M HCl酸化至pH 2。用EtOAc进一步萃取水层。将合并的有机层干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩,以得到呈淡黄色油状的rac-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(1.22g,76%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.17(dt,J＝10.0,8.3Hz,1H),7.07(ddd,J＝11.3,7.4,2.3Hz,1H),6.97(ddd,J＝8.5,3.9,1.8Hz,1H),4.93(d,J＝9.6Hz,1H),3.96-3.86(m,1H),2.64(p,J＝7.7Hz,1H),1.29(s,3H),0.85(dq,J＝7.4,2.3Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值324.0785,实验值323.1$(M-1)^-$。

[1345] 步骤4:

[1346] 将草酰氯(28μL,0.32mmol)添加至在0℃下搅拌的rac-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(50mg,0.13mmol)在DCM(1mL)和DMF(5μL,0.065mmol)中的溶液中,并且将混合物经30min升温至环境温度,然后在真空中浓缩。残余物使用甲苯共沸并且将残余物溶解在DCM(1mL)中。向此新的溶液中添加DIPEA(46μL,0.26mmol)和4-氨基吡啶-2-羧酸甲酯(20.4mg,0.13mmol)并且在环境温度下搅拌反应1小时。通过添加MeOH来淬灭反应并且在真空中蒸发混合物。通过反相制备型HPLC(碱性洗脱剂)纯化,得到rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(45mg,75%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.66(d,J＝5.5Hz,1H),8.56(s,1H),8.10(d,J＝2.1Hz,1H),7.95(dd,J＝5.5,2.2Hz,1H),7.20(dt,J＝10.0,8.3Hz,1H),7.16-7.10(m,1H),7.08-6.98(m,1H),5.00(d,J＝10.4Hz,1H),4.03(s,3H),3.91(dd,J＝10.3,8.5Hz,1H),2.67(p,J＝7.7Hz,1H),1.71(d,J＝1.1Hz,3H),0.88(dt,J＝7.3,2.4Hz,3H)ppm;^{19}F NMR(471MHz,氯仿-d)δ-74.42,-136.68(d,J＝21.4Hz),-138.88(d,J＝21.4Hz)ppm。ESI-MS m/z计算值458.1265,实验值459.2$(M+1)^+$。

[1347] 步骤5:

[1348] 将rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(45mg,0.098mmol)溶解在甲醇氨(3mL,7M,21.00mmol)和MeOH(2.5mL)中并在环境温度下搅拌2.5小时。在50℃下加热反应1小时40分钟,然后再添加甲醇氨(3mL,7M,21.00mmol)。再过20分钟之后,在真空中浓缩反应。通过制备型反相HPLC(碱性洗脱剂)纯化,得到rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(15mg)。ESI-MS m/z计算值443.12683,实验值444.2$(M+1)^+$;442.2$(M-1)^-$。

[1349] 步骤6:

[1350] 使用来自Regis Technologies的(R,R)-Whelk-O1柱,5μm粒径,25cm×21.2mm,通过手性SFC来分离rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺,以得到具有未知绝对构型的两种单一异构体:

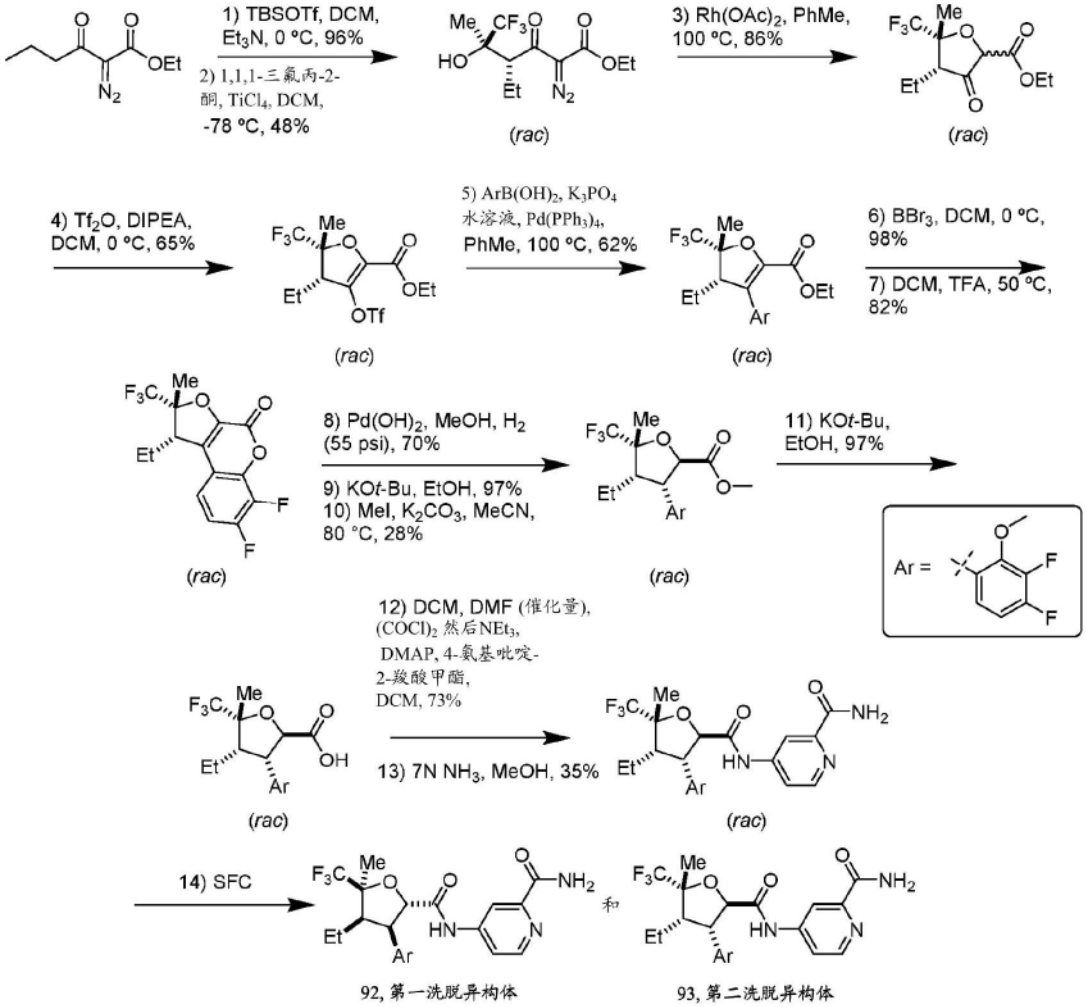
[1351] 第一洗脱异构体(rt＝0.64min):rel-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(90,2mg,5％)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.63(s,1H),8.49(d,J＝5.5Hz,1H),8.30(d,J＝2.0Hz,1H),8.06(d,J＝2.8Hz,1H),7.84(dd,J＝5.5,2.2Hz,1H),7.71-7.55(m,1H),7.48(ddd,J＝12.3,7.8,2.2Hz,1H),7.42(dt,J＝10.8,8.6Hz,1H),7.20(d,J＝8.3Hz,1H),5.11(d,J＝9.6Hz,1H),4.18(dd,J＝9.7,7.6Hz,1H),2.76(p,J＝7.5Hz,1H),1.62(s,3H),0.83-0.64(m,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值443.12683,实验值444.2(M+1)$^{+}$;442.2(M-1)$^{-}$。

[1352] 第二洗脱异构体(rt＝1.29min):rel-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(91,3mg,7％)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.65(s,1H),8.49(d,J＝5.5Hz,1H),8.30(d,J＝2.1Hz,1H),8.06(d,J＝2.9Hz,1H),7.84(dd,J＝5.5,2.2Hz,1H),7.60(d,J＝2.9Hz,1H),7.48(ddd,J＝12.1,7.7,1.8Hz,1H),7.42(dt,J＝10.7,8.6Hz,1H),7.20(dd,J＝9.5,3.5Hz,1H),5.12(d,J＝9.7Hz,1H),4.18(dd,J＝9.7,7.7Hz,1H),2.76(p,J＝7.4Hz,1H),1.62(s,3H),0.75(dd,J＝7.4,2.4Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值443.12683,实验值444.2(M+1)$^{+}$;442.2(M-1)$^{-}$。

[1353] 实施例16

[1354] rel-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(92)和rel-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(93)

[1355]



[1356] 步骤1：

[1357] 向在0℃下搅拌的2-重氮-3-氧代-己酸乙酯(5g,24.47mmol)在DCM(50mL)中的搅拌溶液中添加TEA(6.5340g,9mL,64.57mmol)。极缓慢地添加[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]三氟甲烷磺酸酯(8.6250g,7.5mL,32.63mmol)并且在0℃下搅拌反应混合物30分钟。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(50mL)洗涤并且将有机层干燥($MgSO_4$)并在真空中浓缩,以得到(Z)-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2-重氮-己-3-烯酸乙酯(7g,96%),其不经进一步纯化即使用。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ5.16(t,J=7.3Hz,1H),4.18(q,J=7.1Hz,4H),2.04-2.11(m,3H),1.21(t,J=8Hz,3H),0.92(s,9H),0.12(s,6H)ppm。

[1358] 步骤2：

[1359] 向在-78℃下搅拌的1,1,1-三氟丙-2-酮(70g,624.72mmol)在DCM(448mL)中的搅拌溶液中极缓慢地添加$TiCl_4$(617mL,1M,617.00mmol)。添加(Z)-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2-重氮-己-3-烯酸乙酯(150g,452.33mmol)在DCM(152mL,预先经$MgSO_4$干燥)中的溶液并在此温度下搅拌反应1小时。用水(260mL)淬灭反应混合物,分离各层并且将有机层再用水(200mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并在真空中浓缩,以得到呈浅红色液体状的rac-(4R,5R)-2-重氮-4-乙基-6,6,6-三氟-5-羟基-5-甲基-3-氧代-己酸乙酯(66g,48%),其不经进一步纯化即使用。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.17(s,1H),4.21-4.27(m,2H),4.1(d,J=9.2Hz,1H),1.77-1.82(m,1H)1.64-1.68(m,1H),1.29(s,3H),1.24(t,J=7Hz,3H),0.83(t,

J＝7.4Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值296.0984,实验值297.1(M+1)$^+$。

[1360] 步骤3:

[1361] 经1小时向在100℃下搅拌的乙酸铑(II)(985mg,2.23mmol)在甲苯(340mL)中的搅拌溶液中缓慢地添加rac-(4R,5R)-2-重氮-4-乙基-6,6,6-三氟-5-羟基-5-甲基-3-氧代-己酸乙酯(66g,219.23mmol)在甲苯(1320mL)中的溶液。在起始材料完全耗尽后,将反应混合物通过硅藻土过滤并在真空中浓缩,以得到呈浅黄色液体状的rac-(4R,5R)-4-乙基-5-甲基-3-氧代-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸乙酯(53g,86%),其不经进一步纯化即使用。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ4.79(s,1H),4.20-4.13(m,2H),2.95(t,J＝4Hz,1H),1.66(s,3H),1.49-1.41(m,2H),1.20-1.14(m,3H),1.06(t,J＝3.7Hz,3H)ppm。

[1362] 步骤4:

[1363] 向在0℃下搅拌的rac-(4R,5R)-4-乙基-5-甲基-3-氧代-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸乙酯(53g,187.71mmol)在DCM(340mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(28.196g,38mL,218.16mmol),然后经20分钟逐滴添加三氟甲烷磺酸酐(63.840g,38mL,226.27mmol)在DCM(190mL)中的溶液。在添加之后,通过添加冷水来淬灭反应并在己烷中稀释。用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤有机层并在真空中浓缩。通过快速色谱(SiO_2,0至1% EtOAc/己烷)纯化,得到rac-(4R,5R)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-4,5-二氢呋喃-2-羧酸乙酯(50g,65%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ4.36(q,J＝7.1Hz,2H),3.01(t,J＝6.9Hz,1H),1.92-1.75(m,J＝7.1Hz,2H),1.64(s,3H),1.35(t,J＝7.2Hz,3H),1.07(t,J＝7.5Hz,3H)ppm。

[1364] 步骤5:

[1365] 向搅拌的(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)硼酸(28g,148.99mmol)和rac-(4R,5R)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-4,5-二氢呋喃-2-羧酸乙酯(50g,122.41mmol)在甲苯(1000mL)中的溶液中添加K_3PO_4(188mL,2M,376.00mmol)。将混合物用N_2气体脱气20分钟,然后添加Pd$(PPh_3)_4$(7.2g,6.23mmol)并将反应加热至100℃保持1小时。将反应混合物通过硅藻土过滤,用水(500mL)稀释滤液并用EtOAc(2×750mL)萃取水层。将合并的有机层干燥($MgSO_4$)并在真空中浓缩。通过快速色谱(SiO_2,0至2% EtOAc/己烷)纯化,得到呈浅黄色液体状的rac-(4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)-4,5-二氢呋喃-2-羧酸乙酯(30.82g,62%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ6.91-6.76(m,2H),4.12(qq,J＝6.8,3.6Hz,2H),3.90(d,J＝2.2Hz,3H),3.32(t,J＝7.0Hz,1H),1.72(s,3H),1.63-1.68(m,1H),1.46(dq,J＝14.6,7.3Hz,1H),1.11(t,J＝7.1Hz,3H),0.78(t,J＝7.4Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值394.1204,实验值395.2(M+1)$^+$。

[1366] 步骤6:

[1367] 经35分钟向在0℃下搅拌的rac-(4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)-4,5-二氢呋喃-2-羧酸乙酯(30.8g,78.11mmol)在DCM(275mL)中的溶液中添加BBr_3(100mL,1M,100.0mmol)。在此温度下搅拌反应混合物1小时,然后在此温度下通过缓慢添加水(110mL)与饱和碳酸氢钠水溶液(110mL)的混合物来淬灭。分离各层并用DCM(2×100mL)萃取水层,并且将合并的有机萃取物用水(100mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩,以得到呈橙棕色、粉末样固体状的rac-(4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)-4,5-二氢呋喃-2-羧酸乙酯(29.1g,98%)。^{1}HNMR

(500MHz,氯仿-d)δ6.85(ddd,J=8.8,5.7,2.2Hz,1H),6.77(ddd,J=9.6,8.8,7.3Hz,1H),5.87(s,1H),4.30-4.12(m,2H),3.44-3.33(m,1H),1.84-1.74(m,3H),1.74-1.63(m,1H),1.60-1.46(m,1H),1.21(t,J=7.1Hz,3H),0.82(t,J=7.4Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值380.1047,实验值381.2(M+1)$^+$;379.0(M-1)$^-$。

[1368] 步骤7:

[1369] 将TFA(11.8mL,153.2mmol)添加至在环境温度下搅拌的rac-(4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)-4,5-二氢呋喃-2-羧酸乙酯(29.1g,76.52mmol)溶解在DCM(200mL)中的溶液中。在50℃下加热混合物1小时45分钟,然后冷却至环境温度并用饱和碳酸氢钠水溶液(800mL)淬灭。分离各层,用DCM(3×200mL)萃取水层并且将合并的有机萃取物干燥($MgSO_4$)并在真空中浓缩。将残余物再溶解在DCM(50mL)中并将顶部的庚烷(100mL)分层。将混合物在环境温度下静置过夜并通过过滤来分离所得固体,用最少量的庚烷洗涤。在真空中浓缩滤液,再溶解在DCM中并进行顶部的庚烷分层。将混合物在环境温度下静置过夜并通过过滤来分离所得第二批固体,用最少量的庚烷洗涤。合并各批料,以得到呈蓬松的白色固体状的rac-(1S,2R)-1-乙基-6,7-二氟-2-甲基-2-(三氟甲基)-1H-呋喃并[2,3-c]色烯-4-酮(21.0g,82%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.22-7.07(m,2H),3.49(dd,J=7.3,4.5Hz,1H),2.16-1.92(m,2H),1.66(q,J=1.1Hz,3H),1.06-0.96(m,3H)ppm;^{19}F NMR(471MHz,氯仿-d)δ-74.15,-133.57(d,J=20.1Hz),-153.89(d,J=20.1Hz)ppm。ESI-MS m/z计算值334.06284,实验值335.1(M+1)$^+$;333.1(M-1)$^-$。

[1370] 步骤8:

[1371] 将$Pd(OH)_2$(27g,10%w/w,19.23mmol)添加至含有rac-(1S,2R)-1-乙基-6,7-二氟-2-甲基-2-(三氟甲基)-1H-呋喃并[2,3-c]色烯-4-酮(21g,62.83mmol)在MeOH(460mL)中的溶液的帕尔容器中,首先在45℃下超声处理15分钟以使材料成为溶液。将烧瓶抽成真空并用H_2回填三次,然后在55psi氢气下振荡24h。通过在氮气层下通过硅藻土过滤来去除催化剂,用EtOH洗涤。在真空中浓缩滤液以得到呈蓬松的白色固体状的rac-(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯(16.2g,70%),其呈非对映体的混合物形式,还含有5%的酸副产物。ESI-MS m/z计算值368.1047,实验值368.9(M+1)$^+$;367.2(M-1)$^-$。

[1372] 步骤9:

[1373] 将rac-(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯(1000mg,2.616mmol)溶解在乙醇(35mL)中并添加KOt-Bu(1.21g,10.78mmol)。在环境温度下搅拌反应混合物过夜,然后在真空中浓缩并且将残余物分配于EtOAc与1MHCl之间。分离各层并且使有机层通过相分离器滤筒并在真空中浓缩,以得到rac-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(900mg,97%)。ESI-MS m/z计算值354.08905,实验值356.3(M+1)$^+$。

[1374] 步骤10:

[1375] 向rac-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(1g,2.823mmol)在乙腈(6mL)中的溶液中添加K_2CO_3(1.65g,11.94mmol)和MeI(1.6g,11.27mmol)。在密封小瓶中,在80℃下加热混合物6小时,然后用DCM稀释,过滤并在真空中小心地浓缩滤液(冷水浴)。通过快速色谱(24g SiO_2,10至55%

EtOAc/庚烷)纯化,得到rac-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯(300mg,28%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.17-7.08(m,2H),5.13(d,J=6.1Hz,1H),4.27(dd,J=8.7,6.1Hz,1H),3.89(d,J=1.5Hz,3H),3.36(s,3H),2.75(ddd,J=10.5,8.6,4.2Hz,1H),1.54-1.48(m,3H),1.52-1.36(m,1H),0.73(t,J=7.3Hz,3H)ppm。

[1376] 步骤11:

[1377] 向rac-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸乙酯(300mg,0.78mmol)在EtOH(10mL)中的溶液中添加KOt-Bu(363mg,3.24mmol)。在环境温度下搅拌反应过夜,然后在真空中浓缩。将残余物分配于EtOAc与1M HCl之间并分离各层。使有机层通过相分离器滤筒并在真空中蒸发滤液,以得到rac-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(300mg),其不经任何进一步纯化即使用。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.26-7.10(m,2H),4.79(d,J=9.0Hz,1H),4.17(t,J=9.2Hz,1H),3.92(d,J=1.9Hz,3H),1.58-1.48(m,3H),1.45-1.31(m,1H),1.30-1.02(m,2H),0.50(t,J=7.3Hz,3H)ppm。

[1378] 步骤12:

[1379] 向rac-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(300mg,0.81mmol)在DCM(15mL)中的溶液中添加DMF(6.4μL,0.083mmol)和草酰氯(216μL,2.48mmol)。在环境温度下搅拌混合物15分钟,然后在真空中浓缩。在DCM(3mL)中稀释残余物并逐滴添加至在环境温度下搅拌的4-氨基苯甲酸甲酯(185mg,1.22mmol)、DMAP(5mg,0.041mmol)和NEt_3(350μL,2.51mmol)在DCM(5mL)中的溶液中。搅拌混合物16小时,然后在DCM(50mL)中稀释并用2M HCl(50mL)洗涤。使有机层通过相分离器滤筒并在真空中浓缩,以得到rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(300mg,73%),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS m/z计算值502.1527,实验值503.2$(M+1)^+$。

[1380] 步骤13:

[1381] 将rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(300mg,0.5971mmol)溶解在甲醇氨(500mL,2M,1.00mol)中。在环境温度下搅拌反应16小时,然后在真空中浓缩。通过快速色谱(24g SiO_2,0至100% EtOAc/庚烷,装载在DCM中)纯化,以得到呈白色固体状的rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(116,107.1mg,35%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.65(s,1H),8.50(d,J=5.6Hz,1H),8.28(d,J=2.2Hz,1H),8.06(d,J=2.5Hz,1H),7.82(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.61(d,J=2.4Hz,1H),7.25-7.16(m,2H),4.94(d,J=8.8Hz,1H),4.34(t,J=9.0Hz,1H),3.91(d,J=1.8Hz,3H),2.63-2.60(m,1H),1.63(s,3H),1.47-1.41(m,1H),1.27-1.21(m,1H),0.54(t,J=7.3Hz,3H)ppm;^{19}F NMR(471MHz,DMSO-d6)δ-72.26,-138.00(d,J=21.2Hz),-154.96(d,J=21.2Hz)ppm。ESI-MS m/z计算值487.15305,实验值488.4$(M+1)^+$。

[1382] 步骤14:

[1383] 使用来自Regis Technologies的(R,R)-Whelk-O1柱,5μm粒径,25cm×21.2mm,通

过手性SFC来分离rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(245mg,0.480mmol),以得到具有未知绝对构型的两种单一异构体:

[1384] 第一洗脱异构体(rt=0.96min):rel-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(92,78.6mg,67%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.65(s,1H),8.50(dd,J=5.5,0.6Hz,1H),8.28(dd,J=2.2,0.6Hz,1H),8.06(d,J=2.7Hz,1H),7.82(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.62-7.61(m,1H),7.25-7.16(m,2H),4.94(d,J=8.8Hz,1H),4.34(t,J=9.1Hz,1H),3.91(d,J=1.8Hz,3H),2.65-2.60(m,1H),1.63(s,3H),1.48-1.39(m,1H),1.28-1.19(m,1H),0.54(t,J=7.3Hz,3H)ppm;^{19}F NMR(471MHz,DMSO-d_6)δ-72.26,-138.00(d,J=21.3Hz),-154.96(d,J=21.4Hz)ppm。ESI-MS m/z计算值487.15305,实验值488.5(M+1)$^{+}$。

[1385] 第二洗脱异构体(rt=2.07min):rel-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4-乙基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(93,87.5mg,74%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.65(s,1H),8.50(d,J=5.6Hz,1H),8.28(d,J=2.1Hz,1H),8.06(d,J=2.1Hz,1H),7.82(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.61(d,J=2.9Hz,1H),7.25-7.16(m,2H),4.94(d,J=8.8Hz,1H),4.34(t,J=9.0Hz,1H),3.91(d,J=1.8Hz,3H),2.65-2.60(m,1H),1.63(s,3H),1.48-1.40(m,1H),1.28-1.19(m,1H),0.54(t,J=7.3Hz,3H)ppm;^{19}F NMR(471MHz,DMSO-d_6)δ-72.26,-138.00(d,J=21.2Hz),-154.96(d,J=21.4Hz)ppm。ESI-MS m/z计算值487.15305,实验值488.8(M+1)$^{+}$。

[1386] 除了在步骤1中使用4-环丙基-2-重氮-3-氧代-丁酸乙酯代替2-重氮-3-氧代-己酸乙酯作为起始材料以外,使用与实施例16中所描述类似的方法制备以下化合物。在步骤8中,使用1atm而非55psi的压力的氢气。用于皂化步骤11的条件与实施例3步骤10中使用的条件类似。在步骤14中,使用来自Phenomenex,Inc.的Lux Cellulose-2柱,5μm粒径,25cm×10mm,通过手性SFC来进行纯化,以得到具有未知绝对构型的两种单一异构体:

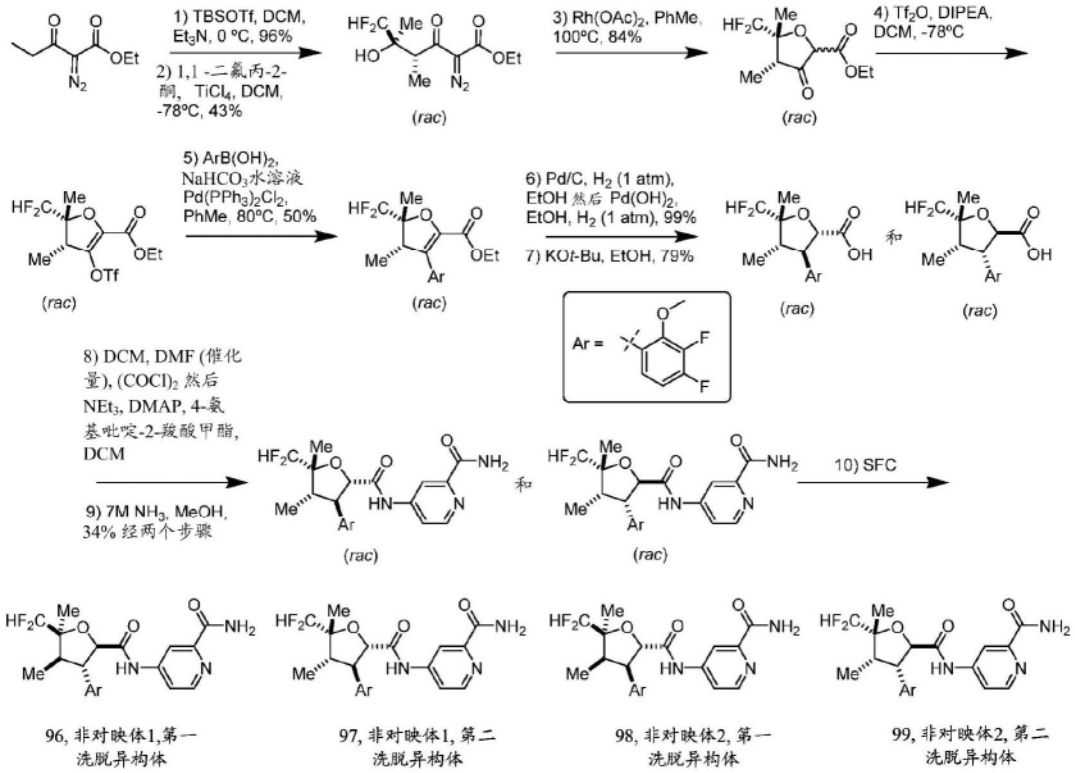
[1387]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移，ppm)
94	*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[4-环丙基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺 (Lux Cellulose-2 柱上的 SFC 的第一洗脱峰，rt = 2.32 min)	ESI-MS *m/z* 计算值 499.15305，实验值 500.1 $(M+1)^+$; 498.2 $(M-1)^-$; 保留时间：3.32 分钟	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.24 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 1H), 5.14 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 10.3, 8.3 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.88 (dd, J = 11.6, 8.2 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 0.63 (s, 1H), 0.45 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 0.20 (q, J = 4.7 Hz, 1H), -0.04 - -0.17 (m, 1H), -0.48 (dd, J = 9.6, 5.0 Hz, 1H) ppm。
95	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[4-环丙基-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺 (Lux Cellulose-2 柱上的 SFC 的第二洗脱峰，rt = 3.59 min)	ESI-MS *m/z* 计算值 499.15305，实验值 500.6 $(M+1)^+$; 498.7 $(M-1)^-$; 保留时间：3.32 分钟	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J = 8.1, 5.8, 1.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 5.23 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 10.4, 8.2 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.96 (dd, J = 11.7, 8.3 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 0.71 (s, 1H), 0.51 (td, J = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 0.28 (dt, J = 10.0, 5.0 Hz, 1H), 0.06 - -0.06 (m, 1H), -0.40 (dd, J = 9.7, 4.9 Hz, 1H) ppm。

[1388] 实施例17

[1389] rel-(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(96)、rel-(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(97)、rel-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(98)和rel-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(99)

[1390]



[1391] 步骤1：

[1392] 向在0℃下搅拌的2-重氮-3-氧代-戊酸乙酯(30g,172.77mmol)在DCM(300mL)中的溶液中添加Et_3N(45.999g,64mL,450.03mmol)。缓慢添加TBSOTf(55.223g,49mL,204.73mmol)并且在相同温度下搅拌混合物30分钟。用30％ $NaHCO_3$水溶液(200mL)稀释反应混合物,分离各层并且将有机层用水(500mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并在真空中浓缩,以得到rac-(Z)-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2-重氮-戊-3-烯酸乙酯(48g,98％),其不经进一步纯化即使用。

[1393] 步骤2：

[1394] 向在-78℃下搅拌的1,1-二氟丙-2-酮(14g,148.84mmol)在DCM(100mL)中的溶液中逐滴添加$TiCl_4$(28.545g,16.5mL,150.49mmol)和(Z)-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2-重氮-戊-3-烯酸乙酯(20g,73.964mmol)。在此温度下搅拌反应30分钟,然后在水中稀释。分离各层并用DCM(2×100mL)萃取水层。将合并的有机层用水和盐水洗涤并在真空中浓缩。通过快速色谱(SiO_2)纯化,得到呈液体状的rac-(4R,5R)-2-重氮-6,6-二氟-5-羟基-4,5-二甲基-3-氧代-己酸乙酯(8.5g,43％)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.74(t,J＝56.12Hz,1H),4.31(q,J＝14.24Hz,2H),3.97-3.93(m,1H),3.67(s,1H),1.34(d,J＝7.16Hz,3H),1.30(s,3H),1.26-1.23(m,3H)ppm。

[1395] 步骤3：

[1396] 在100℃下搅拌乙酸铑(II)(3mg,0.0068mmol)在甲苯中的溶液30分钟,然后添加rac-(4R,5R)-2-重氮-6,6-二氟-5-羟基-4,5-二甲基-3-氧代-己酸乙酯(120mg,0.45mmol)在甲苯中的溶液。在此温度下搅拌混合物45分钟,然后冷却至环境温度并过滤。在真空中浓缩滤液,以得到呈浅棕色液体状的rac-(4R,5R)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-3-氧代-四氢呋喃-2-羧酸乙酯(90mg,84％),其不经进一步纯化即使用。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.66(t,

J＝54.62Hz,1H),4.70(s,1H),4.30-4.22(m,2H),2.54-2.46(m,1H),1.71(s,3H),1.38-1.28(m,6H)ppm。

[1397] 步骤4:

[1398] 在-78℃下,将三氟甲磺酸酐(1.85mL,11.00mmol)逐滴添加至rac-(4R,5R)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-3-氧代-四氢呋喃-2-羧酸乙酯(2000mg,8.47mmol)和NEt_3(3.55mL,25.47mmol)在DCM(40mL)中的溶液中同时进行搅拌。在2小时之后,添加饱和$NaHCO_3$水溶液,分离各层并用DCM萃取水层。使合并的有机层通过相分离器滤筒并在真空中浓缩,以得到含有一些NEt_3的rac-(4R,5R)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-4,5-二氢呋喃-2-羧酸乙酯(3.8g),其不经任何进一步纯化即按原样用于下一步骤中。ESI-MS m/z计算值368.0353,实验值369.2$(M+1)^+$。

[1399] 步骤5:

[1400] 将rac-(4R,5R)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-4,5-二氢呋喃-2-羧酸乙酯(3250mg,8.83mmol)、(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)硼酸(2.0g,10.64mmol)和饱和$NaHCO_3$水溶液(过量)在二噁烷(80mL)中的混合物脱气并用氮回填。添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(321mg,0.46mmol)并将混合物进一步脱气。在80℃下加热反应4小时,然后冷却至环境温度并在真空中浓缩。将残余物溶解在EtOAc中,用水和盐水洗涤,并且将有机层通过硅藻土(10g)过滤,用EtOAc洗涤并在真空中浓缩。通过快速色谱(40g SiO_2,20至40%EtOAc/庚烷,装载在DCM中)纯化,以得到呈透明油状的rac-(4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-4,5-二氢呋喃-2-羧酸乙酯(1.6g,50%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.23-7.10(m,1H),7.10-6.97(m,1H),6.51-6.13(m,1H),4.12-3.95(m,2H),3.82(dd,J＝5.4,1.8Hz,3H),3.36(m,1H),1.47(d,J＝1.4Hz,3H),1.31-1.14(m,3H),1.08-0.82(m,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值362.11414,实验值363.3$(M+1)^+$。

[1401] 步骤6:

[1402] 向含有rac-(4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-4,5-二氢呋喃-2-羧酸乙酯(300mg,0.83mmol)和Pd/C(900mg,0.85mmol)的烧瓶中添加EtOH(20mL)。将混合物脱气并且然后在氢气球下搅拌3天。将反应混合物通过硅藻土过滤,用EtOH洗涤并在真空中浓缩滤液。向残余物中添加$Pd(OH)_2$/C(20%wt,1当量)和EtOH(20mL)并且将混合物脱气并在氢气球下搅拌过夜。将混合物通过硅藻土过滤并在真空中浓缩滤液,以得到3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羧酸乙酯的异构体的混合物(300mg,99%)。ESI-MS m/z计算值364.12976,实验值365.1$(M+1)^+$。

[1403] 步骤7:

[1404] 向3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羧酸乙酯的异构体的混合物(300mg,0.82mmol)在EtOH(10mL)中的溶液中添加KOt-Bu(380mg,3.39mmol)。在环境温度下搅拌混合物过夜,然后在真空中浓缩。将残余物分配于EtOAc与1M HCl之间,分离各层并且使有机层通过相分离器滤筒。在真空中浓缩滤液,以得到呈无色油状的3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羧酸的异构体的混合物(220mg,79%)。ESI-MS m/z计算值336.09848,实验值335.1$(M-1)^-$。

[1405] 步骤8和9:

[1406] 向3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羧酸

的异构体的混合物(220mg,0.65mmol)在DCM(6mL)中的溶液中添加DMF(5μL,0.065mmol)和草酰氯(180μL,2.06mmol)。在环境温度下搅拌反应2小时,然后在真空中浓缩。将残余物溶解在DCM(3mL)中并且经5分钟逐滴添加至在环境温度下搅拌的4-氨基吡啶-2-羧酸甲酯(150mg,0.99mmol)、DMAP(4mg,0.033mmol)和NEt_3(280μL,2.01mmol)在DCM(5mL)中的溶液中。将混合物搅拌过夜,然后在真空中蒸发。将残余物溶解在甲醇氨(7M,5mL)中并在环境温度下搅拌溶液过夜,然后在真空中蒸发。通过反相制备型HPLC(碱性洗脱剂)纯化,得到rac-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺的1:1比率的两种非对映体(总共100mg,34%)。ESI-MS m/z计算值455.14682,实验值456.1$(M+1)^+$;454.1$(M-1)^-$。

[1407] 步骤10:

[1408] rac-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺的两种分离的非对映体(100mg,0.2196mmol)各自使用来自Regis Technologies的(R,R)-Whelk-O1柱,5μm粒径,25cm×21.2mm,通过手性SFC来进行进一步纯化,以得到具有未知绝对构型的单一异构体:

[1409] 非对映体1的第一洗脱异构体(rt=4.45min):rel-(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(96,16.9mg)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.86(s,1H),8.41(d,J=5.6Hz,1H),7.98(dd,J=5.5,2.1Hz,1H),7.90(d,J=2.4Hz,2H),6.79-6.67(m,2H),5.87(s,1H),5.80(t,1H),4.92(d,J=9.9Hz,1H),4.11(s,1H),4.04(d,J=2.4Hz,3H),2.55(dq,J=13.8,7.1Hz,1H),1.65(t,J=1.6Hz,3H),1.12(dd,J=7.0,1.6Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值455.14682,实验值456.1$(M+1)^+$;454.1$(M-1)^-$。

[1410] 非对映体1的第二洗脱异构体(rt=5.00min):rel-(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(97,16.5mg)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.72(s,1H),8.38(d,J=5.5Hz,1H),8.03(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.90(d,J=2.1Hz,1H),7.82-7.76(m,1H),6.91-6.77(m,2H),5.77(t,J=54.4Hz,1H),5.62(d,J=4.3Hz,1H),4.62(d,J=9.7Hz,1H),3.89(d,J=2.3Hz,3H),3.57(ddd,J=12.1,9.7,2.2Hz,1H),2.38(dqd,J=14.3,7.1,2.8Hz,1H),1.42(d,J=1.7Hz,3H),0.93(dd,J=7.2,1.2Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值455.14682,实验值456.1$(M+1)^+$;454.1$(M-1)^-$。

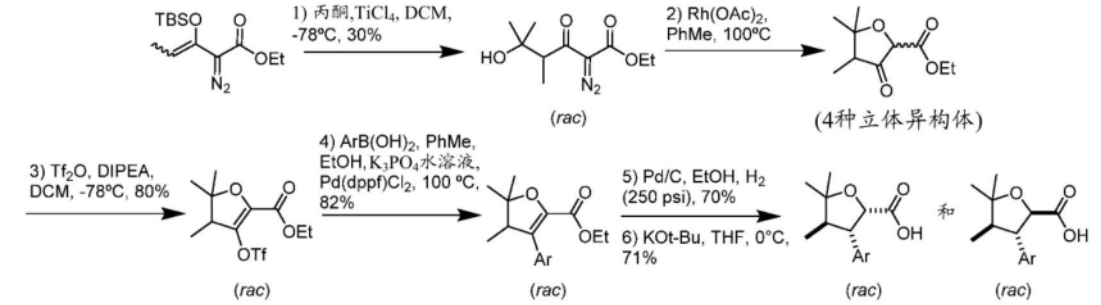
[1411] 非对映体2的第一洗脱异构体(rt=3.34min):rel-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(98,17.8mg)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.84(s,1H),8.41(d,J=5.5Hz,1H),7.98(dd,J=5.8,2.1Hz,1H),7.90(d,J=2.2Hz,2H),6.77-6.69(m,2H),5.85(d,J=4.3Hz,1H),5.80(t,J=54.5Hz,1H),4.92(d,J=10.0Hz,1H),4.11(t,J=11.1Hz,1H),4.03(d,J=2.4Hz,3H),2.55(dq,J=14.0,7.1Hz,1H),1.65(t,J=1.6Hz,3H),1.16-1.08(m,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值455.14682,实验值456.1$(M+1)^+$;454.1$(M-1)^-$。

[1412] 非对映体2的第二洗脱异构体(rt=4.00min):rel-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(二氟甲基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(99,18.1mg)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.81(s,1H),8.47(d,J=5.5Hz,1H),8.11(dd,J

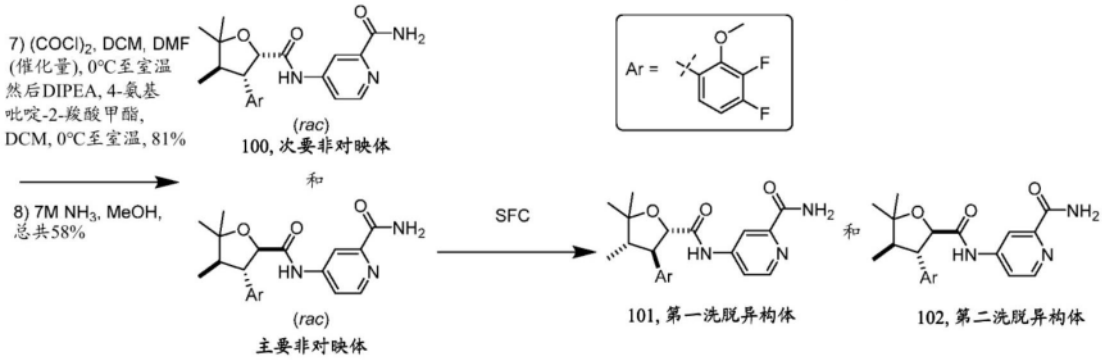
=5.5,2.2Hz,1H),7.99(dd,J=2.3,0.6Hz,1H),7.87(d,J=4.4Hz,1H),7.01-6.86(m,2H),5.80(t,J=54.3Hz,1H),5.74(s,1H),4.71(d,J=9.7Hz,1H),3.98(d,J=2.3Hz,3H),3.66(ddd,J=12.1,9.7,2.2Hz,1H),3.50(s,3H),2.54-2.40(m,1H),1.02(dd,J=7.2,1.1Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值455.14682,实验值456.1(M+1)$^+$;454.1(M-1)$^-$。

[1413] 实施例18

[1414] rac-(2S,3S,4R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(100)、rel-(2S,3R,4S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(101)和rel-(2R,3S,4R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(102)



[1415]



[1416] 步骤1:

[1417] 向在-78℃下搅拌的丙酮(5.3mL,71.54mmol)在DCM(100mL)中的溶液中逐滴添加$TiCl_4$(12.90g,7.5mL,68.01mmol)。在此温度下搅拌反应10分钟,然后逐滴添加(E)-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2-重氮-戊-3-烯酸乙酯(15g,52.738mmol)在DCM(100mL)中的溶液。在-78℃下搅拌反应1小时,然后通过添加饱和$NaHCO_3$水溶液来淬灭。用DCM稀释混合物,分离各层并且将有机层干燥($MgSO_4$)并在真空中浓缩。通过快速色谱(SiO_2,0至30%EtOAc/己烷)纯化,得到呈淡黄色液体状的rac-2-重氮-5-羟基-4,5-二甲基-3-氧代-己酸乙酯(3.6g,30%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ4.29(q,J=7.1Hz,2H),3.69(q,J=7.0Hz,1H),3.46(br.s,1H),1.32(t,J=7.1Hz,3H),1.26(s,3H)1.24-1.15(m,6H)ppm。

[1418] 步骤2:

[1419] 在100℃下加热乙酸铑(II)(64mg,0.14mmol)在甲苯(36mL)中的溶液10分钟,然后停止加热并逐滴添加rac-2-重氮-5-羟基-4,5-二甲基-3-氧代-己酸乙酯(6.58g,28.83mmol)在甲苯(95mL)中的溶液。在回流下加热反应1小时,然后通过硅藻土过滤并在真空中浓缩滤液,以得到rac-4,5,5-三甲基-3-氧代-四氢呋喃-2-羧酸乙酯,其不经进一步纯化即使用。

[1420] 步骤3:

[1421] 向在-78℃下搅拌的rac-4,5,5-三甲基-3-氧代-四氢呋喃-2-羧酸乙酯(2.83g,14.13mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加DIPEA(3.1mL,17.80mmol)。经20分钟逐滴添加三氟甲磺酸酐(4.20g,2.5mL,14.89mmol)在DCM(5mL)中的溶液。在添加完成后,将反应用DCM和水稀释,分离各层并且将有机层干燥($MgSO_4$)并在真空中浓缩,以得到呈棕色液体状的rac-2,2,3-三甲基-4-(三氟甲基磺酰基氧基)-3H-呋喃-5-羧酸乙酯(3.76g,80%)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ4.33(q,J=7.1Hz,2H),2.93(q,J=7.1Hz,1H),1.45(s,3H),1.38-1.30(m,6H),1.14(d,J=7.1Hz,3H)ppm。

[1422] 步骤4:

[1423] 向rac-2,2,3-三甲基-4-(三氟甲基磺酰基氧基)-3H-呋喃-5-羧酸乙酯(3.1g,8.03mmol)在甲苯(19mL)和EtOH(9.5mL)中的溶液中添加(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)硼酸(2.1g,11.17mmol)和K_3PO_4(13mL,2M,26.00mmol)。将反应用氩气吹扫20分钟,然后添加[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(197mg,0.24mmol)并且在100℃下搅拌混合物16小时。在真空中浓缩反应并在EtOAc(150mL)中稀释残余物。分离各层并在真空中浓缩有机层。通过快速色谱(SiO_2,0至50%EtOAc/己烷)纯化,以得到呈浅黄色液体状的rac-4-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-2,2,3-三甲基-3H-呋喃-5-羧酸乙酯(2.16g,82%)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ6.89-6.72(m,2H),4.26-4.01(m,2H),3.88(d,J=1.9Hz,3H),3.07(q,J=7.2Hz,1H),1.49(s,3H),1.36(s,3H),1.10(t,J=7.2Hz,3H),0.89(d,J=7.2Hz,3H)ppm。

[1424] 步骤5:

[1425] 将rac-4-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-2,2,3-三甲基-3H-呋喃-5-羧酸乙酯(1g,3.06mmol)在EtOH(40mL)中的溶液脱气10分钟,然后添加Pd/C(500mg,4.70mmol)。在环境温度下,在250psi压力的氢气下搅拌反应16小时,然后通过硅藻土过滤并在真空中浓缩滤液。通过快速色谱(SiO_2,5%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈白色固体状的3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羧酸乙酯的异构体的混合物(700mg,70%)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ6.84-6.73(m,2H),4.70(d,J=9.2Hz,1H),4.03(d,J=2.3Hz,3H),3.83-3.70(m,2H),3.45-3.26(m,1H),2.46(q,J=13.5Hz,1H),1.51(s,3H),1.18(s,3H),0.88-0.76(m,6H)ppm。

[1426] 步骤6:

[1427] 向在0℃下搅拌的3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羧酸乙酯的异构体的混合物(600mg,1.83mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加KOt-Bu(862mg,7.68mmol)。在此温度下搅拌反应9小时,然后通过添加2N HCl来淬灭。分离各层并用EtOAc和水萃取水层。将有机层干燥(Na_2SO_4)并在真空中浓缩。通过快速色谱(SiO_2,0至100%EtOAc/己烷)纯化,得到3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羧酸的异构体的混合物(390mg,71%)。

[1428] 步骤7:

[1429] 将草酰氯(105μL,1.20mmol)添加至在0℃下搅拌的3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羧酸的异构体的混合物(120mg,0.40mmol)和DMF(5μL,0.065mmol)在DCM(3ml)中的溶液中。将混合物经30分钟升温至环境温度,然后在真空中浓缩。将残余物溶解在DCM(2mL)中并且将溶液冷却至0℃,然后添加4-氨基吡啶-2-羧酸甲酯(100mg,0.66mmol)和DIPEA(235μL,1.35mmol)。搅拌反应过夜,升温至环境温度,然后用水

(20mL)淬灭并分离各层。用EtOAc(2×20mL)萃取水层并且将合并的有机层干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱(12g SiO_2,0至15%MeOH/DCM)纯化,以得到呈无色油状的4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(140mg,81%),其含有不可分离的非对映体混合物。ESI-MS m/z计算值434.1653,实验值435.5(M+1)$^+$;433.5(M-1)$^-$。

[1430] 步骤8和9:

[1431] 在环境温度下搅拌4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(140mg,0.32mmol)的非对映体混合物在甲醇氨(9mL,7M,63.00mmol)中的溶液过夜,然后在真空中浓缩。相继通过快速色谱(SiO_2,0-10% MeOH/DCM)和反相制备型HPLC(碱性洗脱剂)纯化,以得到两种非对映体:

[1432] 第一洗脱次要非对映体:rac-(2R,3R,4S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(100,17mg,12%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.68(s,1H),8.31(d,J=5.5Hz,1H),7.83(s,1H),7.78(s,1H),7.67(d,J=2.2Hz,1H),6.60(dd,J=9.0,6.1Hz,2H),5.58(s,1H),4.57(d,J=10.1Hz,1H),3.98(s,3H),3.85(d,J=11.0Hz,1H),2.17-2.10(m,1H),1.47(s,3H),1.18(s,3H),0.83(d,J=6.8Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值419.16565,实验值420.5(M+1)$^+$;418.5(M-1)$^-$。

[1433] 第二洗脱主要非对映体:rac-(2R,3S,4R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(62mg,46%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.80(s,1H),8.37(d,J=5.5Hz,1H),8.12(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.84(d,J=2.2Hz,1H),7.81-7.73(m,1H),6.90(ddd,J=8.8,5.7,2.1Hz,1H),6.85(s,1H),5.64(s,1H),4.43(d,J=9.7Hz,1H),3.91-3.84(m,3H),3.47(dd,J=11.9,9.7Hz,1H),2.15(dq,J=11.9,6.9Hz,1H),1.37(s,3H),1.20(s,3H),0.75(d,J=6.9Hz,3H)ppm。

[1434] 在来自Berger Instruments的Minigram SFC仪器上,使用来自Daicel的Chiralpak AS-H柱,5um粒径,25cm×10mm,通过手性SFC来分离主要非对映体rac-(2R,3S,4R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺的对映体(62mg,0.15mmol),以得到具有未知绝对构型的两种单一异构体:

[1435] 第一洗脱异构体(rt=2.09min):rel-(2S,3R,4S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(101,19mg,31%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.80(s,1H),8.37(d,J=5.5Hz,1H),8.12(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.84(d,J=2.2Hz,1H),7.81-7.73(m,1H),6.90(ddd,J=8.8,5.7,2.1Hz,1H),6.85(s,1H),5.64(s,1H),4.43(d,J=9.7Hz,1H),3.91-3.84(m,3H),3.47(dd,J=11.9,9.7Hz,1H),2.15(dq,J=11.9,6.9Hz,1H),1.37(s,3H),1.20(s,3H),0.75(d,J=6.9Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值419.16565,实验值420.3(M+1)$^+$;418.3(M-1)$^-$。

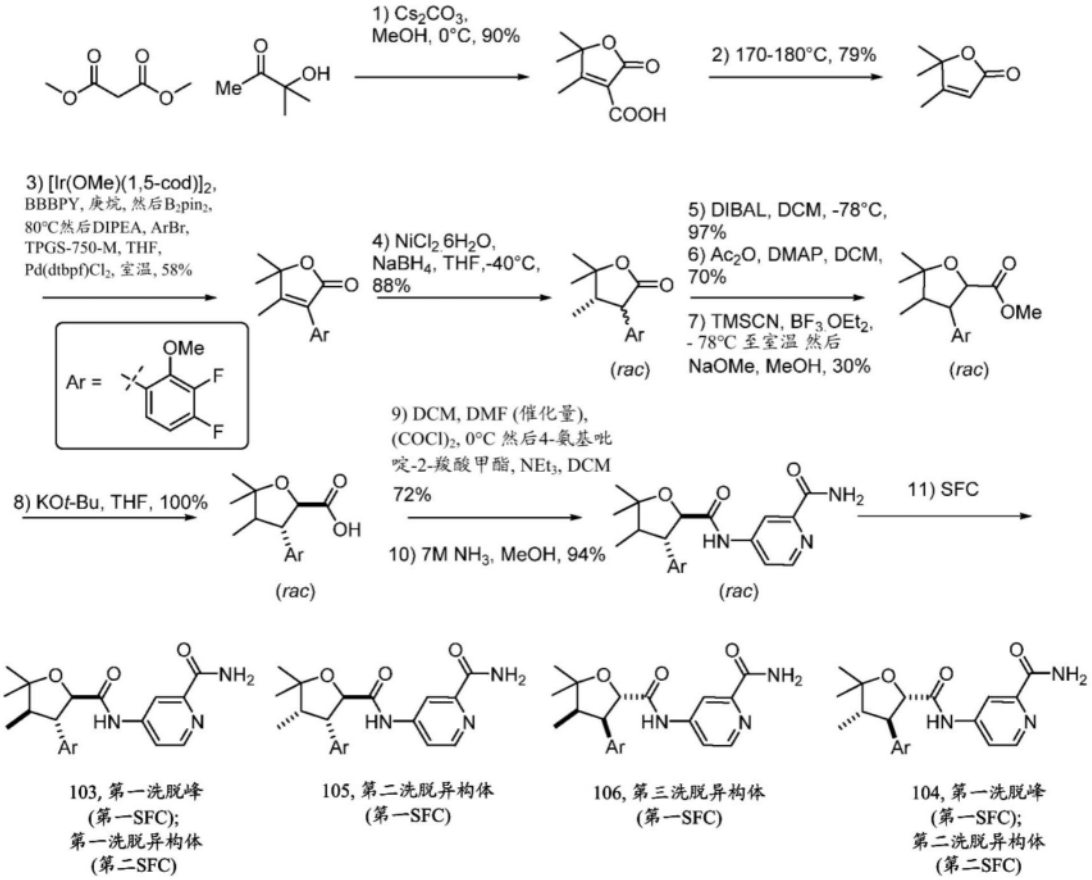
[1436] 第二洗脱异构体(rt=2.87min):rel-(2R,3S,4R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(102,16mg,26%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.80(s,1H),8.37(d,J=5.5Hz,1H),8.12(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.84(d,J=2.2Hz,1H),7.81-7.73(m,1H),6.90(ddd,J=8.8,5.7,2.1Hz,1H),6.85(s,1H),5.64(s,1H),4.43(d,J=9.7Hz,1H),3.91-3.84(m,3H),3.47(dd,J=11.9,9.7Hz,1H),2.15(dq,J=11.9,6.9Hz,1H),1.37(s,3H),1.20(s,3H),0.75(d,J=6.9Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算

值419.16565,实验值420.3(M+1)$^+$;418.3(M-1)$^-$。

[1437] 实施例19

[1438] rel-(2R,3S,4R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(103)、rel-(2S,3R,4S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(104)、rel-(2R,3S,4S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(105)和rel-(2S,3R,4R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(106)

[1439]



[1440] 步骤1:

[1441] 将3-羟基-3-甲基-丁-2-酮(39g,381.86mmol)和丙二酸二甲酯(25g,21.74mL,189.23mmol)在MeOH(550mL)中的溶液冷却至0℃并在氮气下搅拌。添加Cs_2CO_3(127g,389.79mmol)并且搅拌混合物过夜。然后将反应冷却至0℃并添加HCl(630mL,1M,630.00mmol)。浓缩反应混合物以去除MeOH,并且然后添加EtOAc(800mL)并分离各层。用EtOAc(2×500mL)萃取水层并且将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)并在真空中浓缩。用正戊烷研磨残余物,以得到呈灰白色固体状的4,5,5-三甲基-2-氧代-呋喃-3-羧酸(29g,90%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.13(s,1H),2.28(s,3H),1.42(s,6H)ppm。

[1442] 步骤2:

[1443] 将4,5,5-三甲基-2-氧代-呋喃-3-羧酸(17g,99.904mmol)在170℃-180℃下加热4小时,然后冷却至环境温度。通过快速色谱(SiO_2,15% EtOAc/己烷)纯化,以得到呈灰白色固体状的4,5,5-三甲基呋喃-2-酮(10g,79%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ5.81(s,1H),2.03

(s,3H),1.38(s,6H)ppm。ESI-MS m/z计算值126.0681,实验值127.6(M+1)$^+$。

[1444] 步骤3:

[1445] 将(1,5-环辛二烯)(甲氧基)铱(I)二聚体(1.2g,1.81mmol)和4,4-二-叔丁基-2,2'-联吡啶(1.6g,5.96mmol)在正庚烷(50mL)中的混合物脱气并在氮气下搅拌15分钟。将4,5,5-三甲基呋喃-2-酮(15g,118.90mmol)和双(频哪醇合)二硼(31.8g,125.23mmol)在正庚烷(190mL)中的溶液脱气并在氮气下搅拌5分钟,并且然后添加至第一溶液中。在80℃下加热所得反应混合物2小时,然后冷却至环境温度。将DIPEA(46.75g,63mL,361.69mmol)添加至1-溴-3,4-二氟-2-甲氧基-苯(39.8g,178.46mmol)在TPGS-750-M(40.0g,40mL,2%w/v,69.59mmol)和THF(240mL)中的溶液中,并且将混合物脱气并在氮气下搅拌10分钟。将此物质添加至冷却的反应混合物中,之后添加$PdCl_2$(dtbpf)(3g,4.60mmol),并且在环境温度下搅拌所得混合物过夜。混合物用水(200mL)稀释并用EtOAc(2×700mL)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并在真空中浓缩。通过快速色谱(SiO2,3至5% EtOAc/己烷)纯化,得到呈白色固体状的3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-呋喃-2-酮(19g,58%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.25-7.23(m,1H),7.10-7.07(m,1H),3.81(d,J=1.72Hz,3H),1.93(s,3H),1.49(s,6H)ppm。ESI-MS m/z计算值268.0911,实验值269.2(M+1)$^+$。

[1446] 步骤4:

[1447] 向在-40℃下搅拌的3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-呋喃-2-酮(4.2g,15.66mmol)在MeOH(170mL)和THF(34mL)中的溶液中添加$NiCl_2.6H_2O$(3.8g,15.99mmol)和$NaBH_4$(3g,79.30mmol)。搅拌所得混合物5分钟,然后再添加$NiCl_2.6H_2O$(3.8g,15.99mmol)和$NaBH_4$(3g,79.30mmol)。在完全转化后,通过添加饱和NH_4Cl水溶液来淬灭反应并用DCM(2×50mL)萃取水层。将合并的有机萃取物干燥($MgSO_4$)并在真空中浓缩,以得到呈非对映体的1:1.4混合物形式的rac-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-酮(3.72g,88%)。ESI-MS m/z计算值270.10675,实验值271.4(M+1)$^+$。

[1448] 步骤5:

[1449] 向在-78℃下搅拌的rac-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-酮(3.8g,14.06mmol)在DCM(55mL)中的溶液中添加DIBAL(17mL,1M,17.00mmol)。在此温度下搅拌混合物直至观察到反应完成,然后通过添加饱和氯化铵溶液(20mL)和罗谢尔盐(Rochelle's salt)(30%w/w溶液)来淬灭。混合物用DCM(20mL)稀释并在环境温度下剧烈搅拌1h。分离各层并且将有机层干燥($MgSO_4$)并在真空中浓缩,以得到rac-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-醇(3.70g,97%),其不经进一步纯化即使用。

[1450] 步骤6:

[1451] 向rac-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-醇(3.7g,13.59mmol)在DCM(40mL)中的溶液中添加DMAP(850mg,6.96mmol)和乙酸酐(5.3mL,56.17mmol)。在环境温度下搅拌反应过夜,然后通过添加饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)来淬灭。将混合物剧烈搅拌30分钟,然后分离各层。用DCM(20mL)萃取水层并且将合并的有机萃取物干燥($MgSO_4$)并在真空中浓缩。通过快速色谱(SiO_2)纯化,得到呈立体异构体的混合物形式的rac-[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-基]乙酸酯(3.0g,70%)。所需非对映体的数据:^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ6.91(d,J=1.4Hz,1H),6.86-6.76(m,2H),3.91(d,J=1.7Hz,3H),2.92(qd,J=7.0,1.4Hz,1H),2.10(s,3H),1.37(s,3H),

1.37(s,3H),1.01(d,J＝7.0Hz,3H),0.91-0.86(m,1H)ppm。ESI-MS m/z计算值314.13297,实验值256.6(M-OAc)$^+$。

[1452] 步骤7:

[1453] 向在-78℃下搅拌的rac-[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-基]乙酸酯(3g,9.544mmol)在DCM(90mL)中的溶液中添加氰化三甲基硅烷(3.3mL,24.75mmol)和二乙基氧鎓(三氟)硼酸酯硼氘化物(diethyloxonio(trifluoro)boranuide)(3.7mL,29.98mmol)。在此温度下搅拌混合物30分钟,然后升温至环境温度。在完成后,用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭混合物,分离各层并用DCM(3×30mL)萃取水层。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)并在真空中浓缩。将残余物溶解在DCM中并通过硅藻土过滤,然后在真空中浓缩。将NaOMe(30mL,0.5M在甲醇中,15.00mmol)添加至残余物中并且在环境温度下搅拌所得溶液过夜,然后通过添加饱和柠檬酸溶液来淬灭。在环境温度下搅拌混合物直至观察到酰胺化物完全转化,然后用DCM(2×30mL)萃取。将合并的有机层干燥(MgSO4)并在真空中浓缩,以得到rac-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羧酸甲酯(900mg,30%),其不经进一步纯化即用于下一步骤。ESI-MS m/z计算值314.13297,实验值315.6(M+1)$^+$。

[1454] 步骤8:

[1455] 向rac-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羧酸甲酯(440mg,1.40mmol)在THF(5.4mL)中的溶液中添加KOt-Bu(630mg,5.61mmol)并且在环境温度下搅拌混合物。在完成之后,通过添加水来淬灭反应并用DCM洗涤水层。将水相用1M HCl酸化并用DCM萃取。在真空中蒸发有机层以得到呈1:1.4比率的非对映体形式的rac-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羧酸(420mg,100%)。ESI-MS m/z计算值300.1173,实验值299.6(M-1)$^-$。

[1456] 步骤9:

[1457] 向在0℃下搅拌的rac-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羧酸(105mg,0.35mmol)在DCM(1.2mL)中的溶液中添加DMF(3μL,0.039mmol)和草酰氯(65μL,0.75mmol)。将混合物经30分钟升温至环境温度,然后在真空中浓缩。将残余物溶解在DCM(600μL)中并且将所得溶液添加至在0℃下搅拌的4-氨基吡啶-2-羧酸甲酯(64mg,0.42mmol)和NEt_3(68μL,0.49mmol)在DCM(600μL)中的溶液中。将反应经2小时升温至环境温度,通过添加水(1滴)和MeOH(2mL)来淬灭,并且在真空中浓缩溶液。通过快速色谱(SiO_2)纯化,得到rac-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(110mg,72%)。ESI-MS m/z计算值434.1653,实验值435.5(M+1)$^+$;433.6(M-1)$^-$。

[1458] 步骤10:

[1459] 将rac-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(110mg,0.2532mmol)溶解在甲醇氨(6mL,4M,24.00mmol)中并在环境温度下搅拌溶液。在转化完成后,在真空中浓缩混合物以得到呈非对映体的混合物形式的rac-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(100mg,94%)。ESI-MS m/z计算值419.16565,实验值420.5(M+1)$^+$;418.7(M-1)$^-$。

[1460] 步骤11:

[1461] 使用来自Phenomenex,Inc.的Lux i-Cellulose-5柱,5μm粒径,25cm×10mm,通过手性SFC来分离rac-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(85mg,0.20mmol),以得到:

[1462] 第一洗脱异构体(rt=4.84min):rel-(2R,3S,4R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(103)与rel-(2S,3R,4S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(104)的混合物,其需要进一步分离。

[1463] 第二洗脱异构体(rt=5.23min):rel-(2R,3S,4S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(105,10.2mg)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.46(s,1H),8.47(d,J=5.6Hz,1H),8.35(d,J=2.2Hz,1H),8.08-8.05(m,1H),7.87(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.63-7.59(m,1H),7.22-7.11(m,2H),4.87(d,J=8.5Hz,1H),4.22(t,J=8.1Hz,1H),3.91(d,J=1.8Hz,3H),2.35(p,J=7.4Hz,1H),1.40(s,3H),1.20(s,3H),0.59(d,J=7.3Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值419.16565,实验值420.6$(M+1)^+$;418.5$(M-1)^-$。

[1464] 第三洗脱异构体(rt=5.67min):rel-(2S,3R,4R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(106,14.4mg)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.32(宽单峰,1H),8.47(d,J=5.5Hz,1H),8.34(d,J=2.2Hz,1H),8.04(d,J=2.7Hz,1H),7.85(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.58(d,J=2.9Hz,1H),7.26-7.11(m,2H),4.87(d,J=8.6Hz,1H),4.22(t,J=8.1Hz,1H),3.91(d,J=1.8Hz,3H),2.35(p,J=7.3Hz,1H),1.40(s,3H),1.20(s,3H),0.59(d,J=7.3Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值419.16565,实验值420.6$(M+1)^+$;418.6$(M-1)^-$。

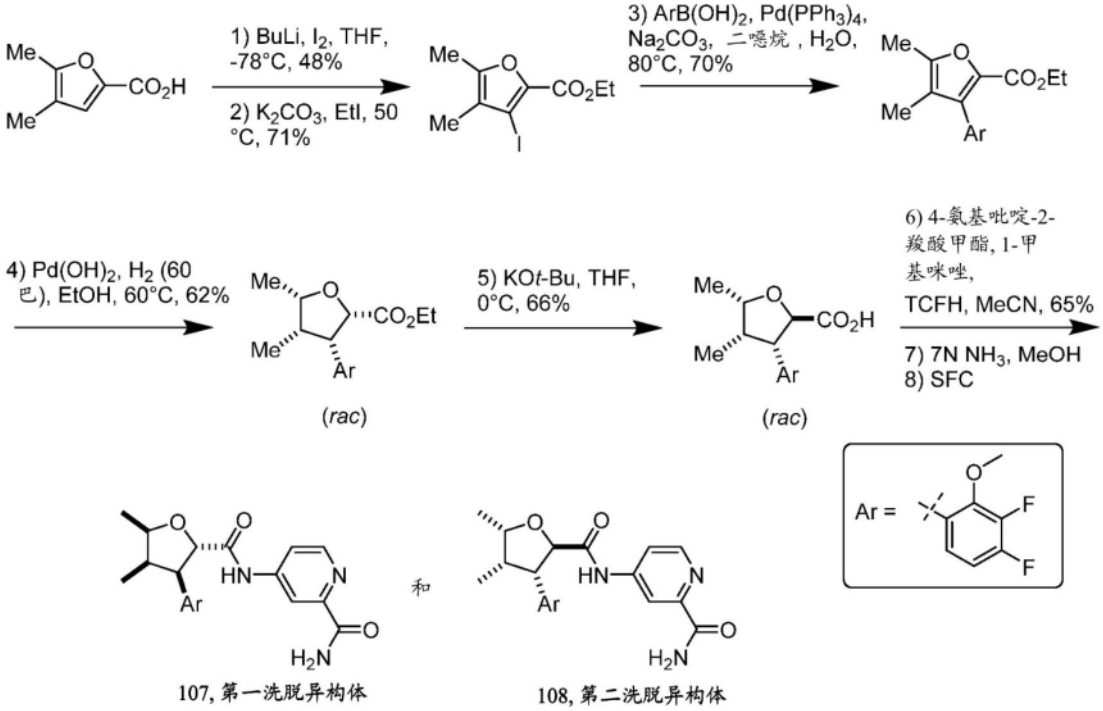
[1465] 在来自Berger Instruments的Minigram SFC仪器上,使用来自Daicel的Chiralpak AS-H柱,5μm粒径,25cm×10mm,通过手性SFC来进一步分离第一洗脱峰:

[1466] 第一洗脱异构体(rt=2.27min):rel-(2R,3S,4R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(103,6mg)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.24(s,1H),8.47(d,J=5.6Hz,1H),8.35(d,J=2.1Hz,1H),8.08(s,1H),7.87(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.65-7.61(m,1H),7.26(ddd,J=8.3,5.9,1.9Hz,1H),7.18(td,J=9.4,7.5Hz,1H),4.53-4.44(m,1H),3.83(d,J=1.4Hz,3H),3.70-3.59(m,1H),2.19(dq,J=11.8,6.8Hz,1H),1.37(s,3H),1.20(s,3H),0.78(d,J=6.8Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值419.16565,实验值420.6$(M+1)^+$;418.5$(M-1)^-$。

[1467] 第二洗脱异构体(rt=3.22min):rel-(2S,3R,4S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5,5-三甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(104,5.4mg)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.19(s,1H),8.46(dd,J=5.7,1.7Hz,1H),8.33(d,J=2.1Hz,1H),8.04(s,1H),7.86(dt,J=5.7,1.9Hz,1H),7.58(s,1H),7.26(dd,J=8.6,6.2Hz,1H),7.23-7.14(m,1H),4.46(dd,J=9.4,1.6Hz,1H),3.83(d,J=1.5Hz,3H),3.63(ddd,J=11.2,9.3,1.7Hz,1H),2.19(dtd,J=12.6,7.6,5.9Hz,1H),1.37(d,J=1.7Hz,3H),1.20(d,J=1.7Hz,3H),0.77(dd,J=6.9,1.7Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值419.16565,实验值420.6$(M+1)^+$;418.5$(M-1)^-$。

[1468] 实施例20

[1469] rel-(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(107)和rel-(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(108)

[1470] 

[1471] 步骤1:

[1472] 向在-78℃下搅拌的4,5-二甲基呋喃-2-羧酸(1g,7.14mmol)在THF(15mL)中的溶液中逐滴添加n-BuLi(6.56mL,2.5M,16.40mmol)。在此温度下搅拌溶液30分钟,然后添加I_2(2.35g,9.26mmol)在THF(10mL)中的溶液。将混合物升温至环境温度,然后分配于MTBE(30mL)与水(30mL)之间。丢弃有机层,并且通过添加1N HCl将水层酸化至pH 2并用MTBE(2×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并在真空中浓缩,以得到3-碘-4,5-二甲基-呋喃-2-羧酸(950mg,48%),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS m/z计算值265.944,实验值265.3$(M-1)^-$。

[1473] 步骤2:

[1474] 向3-碘-4,5-二甲基-呋喃-2-羧酸(900mg,3.38mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加K_2CO_3(1.40g,10.13mmol)和碘乙烷(811μL,10.14mmol)。在50℃下搅拌反应2小时,然后冷却至环境温度并分配于MTBE(30mL)与水(30mL)之间。再用MTBE(20mL)萃取水层并且将合并的有机级分用盐水(20mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并在真空中浓缩。通过快速色谱(12g SiO_2,0至100% EtOAc/石油醚)纯化,得到呈白色固体状的3-碘-4,5-二甲基-呋喃-2-羧酸乙酯(800mg,71%)。ESI-MS m/z计算值293.97528,实验值295.3$(M+1)^+$。

[1475] 步骤3:

[1476] 向3-碘-4,5-二甲基-呋喃-2-羧酸乙酯(700mg,2.38mmol)在二噁烷(6mL)中的溶液中添加(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)硼酸(492mg,2.62mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(343mg,0.30mmol)、Na_2CO_3(3.57mL,2M,7.14mmol)和水(2mL)。将混合物加热至80℃保持2小时,然后冷却至环境温度且分配于EtOAc(30mL)与水(30mL)之间。再用EtOAc(50mL)萃取水层并且将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并在真空中浓缩。通过快速色谱(12g SiO_2,0

至100% EtOAc/石油醚)纯化,以得到呈白色固体状的3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-呋喃-2-羧酸乙酯(520mg,70%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ6.97-6.82(m,2H),4.22(q,J=7.1Hz,2H),3.81(d,J=2.0Hz,3H),2.37(d,J=0.8Hz,3H),1.80(d,J=0.8Hz,3H),1.19(t,J=7.1Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值310.10165,实验值311.4(M+1)$^+$。

[1477] 步骤4:

[1478] 在H-cube装置上,在60巴压力的氢气下,在60℃下,将3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-呋喃-2-羧酸乙酯(350mg,1.128mmol)在乙醇(2mL)中的溶液通过70mm Pd(OH)$_2$催化剂筒循环48小时,然后在真空中浓缩,以得到rac-(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羧酸乙酯(245mg,62%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.19-7.08(m,1H),6.72(td,J=9.3,7.6Hz,1H),4.55(d,J=6.1Hz,1H),4.25(dq,J=9.1,6.6Hz,1H),4.19-4.02(m,1H),4.02-3.81(m,5H),2.79(ddt,J=16.4,8.9,7.4Hz,1H),1.27-1.04(m,3H),0.86(t,J=7.1Hz,3H),0.55(d,J=7.4Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值314.13297,实验值315.4(M+1)$^+$。

[1479] 步骤5:

[1480] 向在0℃下搅拌的rac-(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羧酸乙酯(400mg,1.27mmol)在THF(5mL)中的溶液中添加KOt-Bu(428mg,3.81mmol)。搅拌反应30分钟,然后在MTBE(5mL)中稀释并通过添加1M HCl来淬灭。用MTBE(5mL)萃取水层并且将合并的有机层干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩,以得到呈油状的rac-(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羧酸(270mg,66%)。ESI-MS m/z计算值286.10165,实验值285.4(M-1)$^-$。

[1481] 步骤6:

[1482] 向rac-(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羧酸(100mg,0.3493mmol)在MeCN(2mL)中的溶液中添加4-氨基吡啶-2-羧酸甲酯(63mg,0.41mmol)、1-甲基咪唑(100μL,1.26mmol)和TCFH(117mg,0.42mmol)。在环境温度下搅拌溶液16小时,然后用EtOAc(10mL)和水(10mL)稀释。将有机层干燥($MgSO_4$)并在真空中浓缩,以得到呈白色固体状的rac-(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(95mg,65%),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS m/z计算值420.1497,实验值421.5(M+1)$^+$。

[1483] 步骤7和8:

[1484] 向rac-(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(95mg,0.23mmol)在MeOH(1mL)中的溶液中添加甲醇氨(322μL,7M,2.25mmol)。在环境温度下搅拌混合物6小时,然后在真空中浓缩,以得到rac-(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺。

[1485] 在来自Berger Instruments的Minigram SFC仪器上,使用来自Daicel的Chiralpak AS-H柱,5um粒径,25cm×10mm,通过手性SFC来分离rac-(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺:

[1486] 第一洗脱异构体(rt=1.84min):rel-(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(107,28mg,29%)。^{1}H NMR

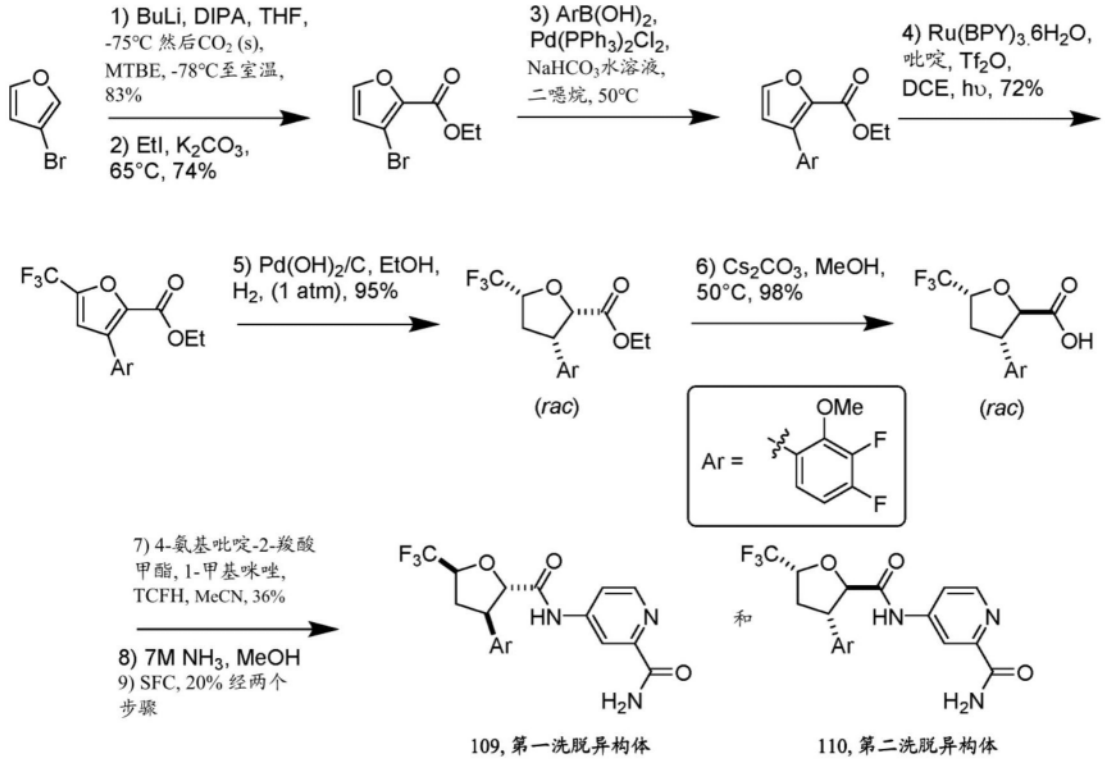
(500MHz,氯仿-d)δ8.96(s,1H),8.48(d,J=5.5Hz,1H),8.23(dd,J=5.6,2.3Hz,1H),7.95(d,J=2.2Hz,1H),7.89(s,1H),7.12-7.09(m,1H),7.02-6.83(m,1H),5.58(s,1H),4.86(d,J=9.7Hz,1H),4.57-4.41(m,1H),4.10-3.84(m,4H),2.56(dt,J=13.5,6.8Hz,1H),1.35(d,J=6.4Hz,3H),0.67(d,J=7.2Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值405.15002,实验值406.3(M+1)$^+$。

[1487] 第二洗脱异构体(rt=3.28min):rel-(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(108,28mg,30%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.96(s,1H),8.48(d,J=5.5Hz,1H),8.23(dd,J=5.6,2.3Hz,1H),7.95(d,J=2.2Hz,1H),7.89(s,1H),7.12-7.09(m,1H),7.02-6.83(m,1H),5.58(s,1H),4.86(d,J=9.7Hz,1H),4.57-4.41(m,1H),4.10-3.84(m,4H),2.56(dt,J=13.5,6.8Hz,1H),1.35(d,J=6.4Hz,3H),0.67(d,J=7.2Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值405.15002,实验值406.3(M+1)$^+$。

[1488] 实施例21

[1489] rel-(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(109)和rel-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(110)

[1490]



[1491] 步骤1:

[1492] 向在-78℃下搅拌的二异丙胺(2.3mL,16.41mmol)在THF(15mL)中的溶液中添加丁基锂(6mL,2.5M,15.00mmol),保持温度低于-65℃。在-75℃下搅拌反应混合物30分钟,然后逐滴添加3-溴呋喃(2g,13.61mmol)在THF(10mL)中的溶液,再次保持温度低于-65℃。在-78℃下搅拌混合物30分钟,然后缓慢添加至预先冷却(至-78℃)的干冰(600mg,13.63mmol)和MTBE(25mL)的混合物中。在添加期间,再添加干冰。经2小时将混合物升温至环境温度,然后小心地添加至水(50mL)中。分离各层并用MTBE萃取水相(2次)。用1M HCl将水相酸化至pH 3

并且再次用MTBE萃取(3次)。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤并在真空中浓缩,以得到呈白色固体状的3-溴呋喃-2-羧酸(2.17g,83%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.57(d,J=1.9Hz,1H),6.66(d,J=1.8Hz,1H)ppm。

[1493] 步骤2:

[1494] 向3-溴呋喃-2-羧酸(2.17g,11.36mmol)在DMF(25mL)中的溶液中添加碳酸钾(4.7g,34.01mmol)和碘乙烷(2.7mL,33.76mmol)。将反应混合物加热至65℃保持40分钟,然后冷却并搅拌整个周末。将反应混合物过滤,用EtOAc洗涤并且然后用水稀释滤液。分离各层并用EtOAc萃取水层。将合并的有机层用水洗涤(5次),然后干燥(Na_2SO_4),过滤并在真空中浓缩。将残余物溶解在EtOAc中并吸附于硅藻土(Telos nm)上。通过快速色谱(24g SiO_2,0至50% EtOAc/庚烷)纯化,得到呈白色固体状的3-溴呋喃-2-羧酸乙酯(1.8322g,74%)。^{1}HNMR(500MHz,氯仿-d)δ7.50(d,J=1.9Hz,1H),6.60(d,J=1.8Hz,1H),4.40(q,J=7.1Hz,2H),1.41(t,J=7.1Hz,3H)ppm。

[1495] 步骤3:

[1496] 在50℃下加热3-溴呋喃-2-羧酸乙酯(1.55g,7.08mmol)、(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)硼酸(1.45g,7.72mmol)、$Pd(PPh_3)Cl_2$(98mg,0.14mmol)和$NaHCO_3$(5mL)在二噁烷(20mL)中的混合物1小时,然后冷却至环境温度并用EtOAc和水稀释。分离各层并用EtOAc萃取水相(4次)。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩。将残余物溶解在EtOAc中并吸附于硅藻土(Telos nm)上。通过快速色谱(24g SiO_2,0至20% EtOAc/庚烷)纯化,得到呈透明油状的3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)呋喃-2-羧酸乙酯(1.5105g,76%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.59(d,J=1.7Hz,1H),7.07(ddd,J=8.8,5.9,2.3Hz,1H),6.90(ddd,J=9.6,8.8,7.3Hz,1H),6.57(d,J=1.8Hz,1H),4.27(q,J=7.1Hz,2H),3.82(d,J=2.0Hz,3H),1.25(t,J=7.1Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值282.07037,实验值283.4$(M+1)^+$。

[1497] 步骤4:

[1498] 向3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)呋喃-2-羧酸乙酯(200mg,0.71mmol)在DCE(25mL)中的溶液中添加三(2,2'-联吡啶)二氯钌(II)六水合物(11mg,0.015mmol)。将反应混合物用氮气脱气并添加吡啶(172μL,2.13mmol),然后经10分钟逐滴添加三氟甲烷磺酸三氟甲基磺酰酯(358μL,2.13mmol)。混合物用蓝色LED(Penn PhD光反应器M2和Blue LED Hepatochem)照射2小时,同时在环境温度下搅拌(100rpm)。重复此过程13次并且合并粗混合物以进行后处理。将合并的混合物用水和盐水洗涤并且将有机层干燥($MgSO_4$)并在真空中浓缩。通过快速色谱(24g SiO_2,0至20% EtOAc/庚烷)纯化,得到呈透明油状的3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(三氟甲基)呋喃-2-羧酸乙酯(2.39g,72%),其在静置时固化。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.07(ddd,J=8.8,5.8,2.3Hz,1H),6.97-6.87(m,2H),4.31(q,J=7.1Hz,2H),3.88(d,J=2.5Hz,3H),1.28(t,J=7.1Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值350.05774,实验值351.4$(M+1)^+$。

[1499] 步骤5:

[1500] 将3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(三氟甲基)呋喃-2-羧酸乙酯(2.29g,6.538mmol)在乙醇(200mL)中的溶液添加至$Pd(OH)_2$/C(920mg,20%w/w,1.310mmol)中并且将混合物用氮气脱气。在氢气球压力下搅拌混合物18小时,然后再添加$Pd(OH)_2$(920mg,

20％w/w,1.310mmol),将混合物用氮气脱气并且然后在氢气球压力下搅拌18小时。将混合物通过硅藻土过滤,用乙醇洗涤,并且在真空中浓缩滤液,以得到rac-(2S,3S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸乙酯(3.2g,95％)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ6.91-6.75(m,2H),4.88(d,J＝8.8Hz,1H),4.49(dp,J＝11.9,6.0Hz,1H),4.15-4.03(m,4H),3.88-3.70(m,2H),2.66(td,J＝12.5,10.7Hz,1H),2.31(dt,J＝11.9,5.9Hz,1H),0.93(t,J＝7.1Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值354.08905,实验值355.0(M+1)$^+$。

[1501] 步骤6:

[1502] 向rac-(2S,3S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸乙酯(3.2g,6.233mmol)在MeOH(100mL)中的溶液中添加碳酸铯(4g,12.28mmol)。在50℃下加热混合物16小时,然后在真空中浓缩。将残余物分配于EtOAc与1M HCl之间,分离各层并且使有机层通过相分离器并在真空中浓缩,以得到呈黄色油状的rac-(2R,3S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(1.9947g,98％)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ6.96(ddd,J＝8.8,5.5,2.2Hz,1H),6.88(td,J＝9.1,7.2Hz,1H),4.70-4.59(m,2H),4.00(d,J＝2.7Hz,3H),3.92-3.78(m,1H),2.68-2.54(m,1H),2.35-2.25(m,1H)ppm。ESI-MS m/z计算值326.05774,实验值325.0(M-1)$^-$。

[1503] 步骤7:

[1504] 向rac-(2R,3S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(80mg,0.25mmol)在MeCN(3mL)中的溶液中添加4-氨基吡啶-2-羧酸甲酯(44mg,0.29mmol)。添加1-甲基咪唑(70mg,0.8526mmol)和TCFH(82mg,0.29mmol)并且在环境温度下搅拌反应16小时。将反应混合物分配于EtOAc(10mL)与水(10mL)之间,分离各层并且再用EtOAc(10mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并在真空中浓缩,以得到rac-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(70mg,36％),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS m/z计算值460.10577,实验值461.6(M+1)$^+$。

[1505] 步骤8和9:

[1506] 向rac-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(50mg,0.11mmol)在MeOH(1mL)中的溶液中添加甲醇氨(155μL,7M,1.1mmol)并且在环境温度下搅拌混合物过夜,然后在真空中浓缩,以得到rac-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺。

[1507] 使用来自Regis Technologies的(R,R)-Whelk-O1柱,5um粒径,25cm×21.2mm,通过手性SFC来分离rac-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺,以得到具有未知绝对构型的两种单一异构体:

[1508] 第一洗脱异构体(rt＝0.75min):rel-(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(109,5mg,10％)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.57(s,1H),8.50(d,J＝5.6Hz,1H),8.13(dd,J＝5.5,2.3Hz,1H),8.00(d,J＝2.2Hz,1H),7.84(s,1H),7.11-7.00(m,1H),6.99-6.84(m,1H),5.56(s,1H),4.76(d,J＝10.2Hz,1H),4.73-4.56(m,1H),4.02(d,J＝2.6Hz,3H),3.83(q,J＝10.4Hz,1H),2.70(dt,J＝13.0,7.7Hz,1H),2.42(td,J＝12.1,8.8Hz,1H)ppm。ESI-MS m/z计算值445.1061,

实验值446.5(M+1)$^+$。

[1509] 第二洗脱异构体(rt=1.15min):rel-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(110,5mg,10%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.58(s,1H),8.50(d,J=5.5Hz,1H),8.13(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),8.00(d,J=2.5Hz,1H),7.84(s,1H),7.03(t,J=6.4Hz,1H),6.93(q,J=8.8Hz,1H),5.56(s,1H),4.76(d,J=10.2Hz,1H),4.69(q,J=7.3Hz,1H),4.02(d,J=2.6Hz,3H),3.91-3.70(m,1H),2.70(dt,J=13.0,7.7Hz,1H),2.42(td,J=12.2,8.8Hz,1H)ppm。ESI-MS m/z计算值445.1061,实验值446.5(M+1)$^+$。

[1510] 除了使用(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)硼酸作为铃木偶联步骤3中的偶联伴侣并用于酰胺形成步骤7的条件与实施例14步骤4中使用的条件类似以外,使用实施例21中所描述的方法制备以下化合物:

[1511]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移, ppm)
111	*rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧	ESI-MS *m/z* 计算值441.13116, 实验值 442.5 (M+1)$^+$; 4	

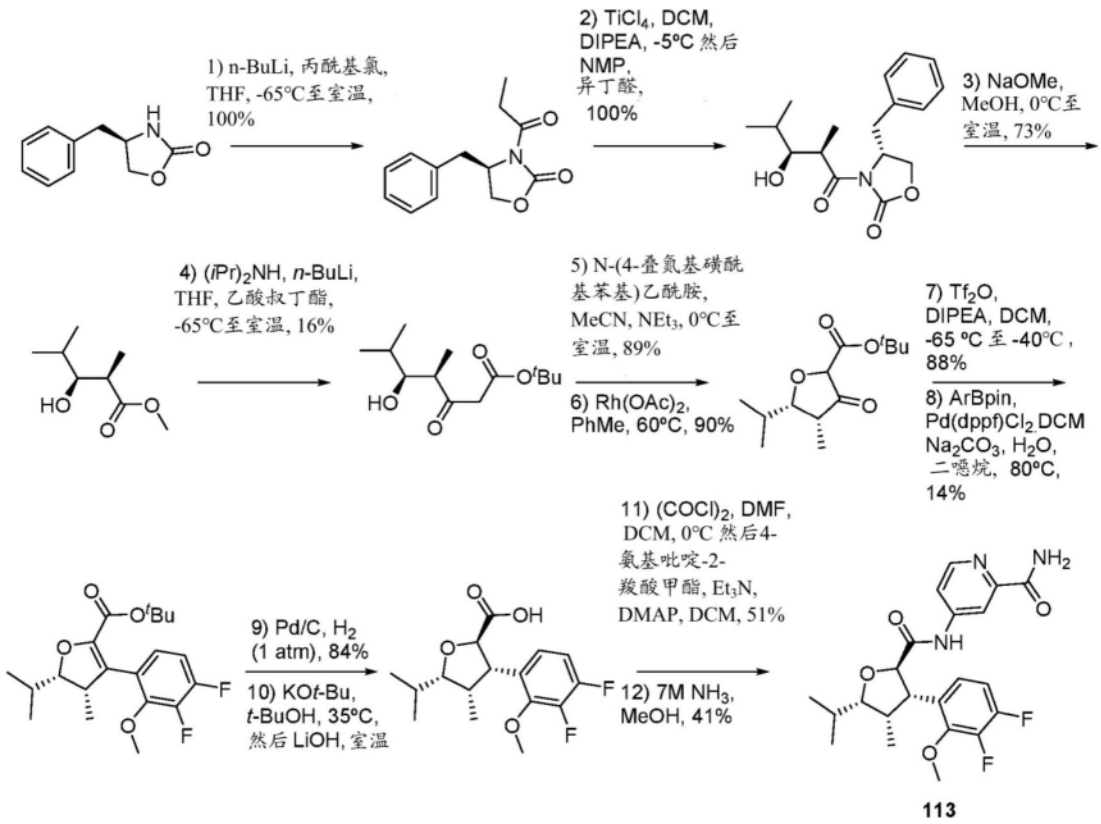
[1512]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移, ppm)
	酰胺 ((R,R)-Whelk-O1柱上的 SFC 的第一洗脱异构体, rt = 0.82 min)	40.6 (M-1)$^-$; 保留时间: 2.95 分钟	
112	*rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺 ((R,R)-Whelk-O1柱上的 SFC 的第二洗脱异构体, rt = 1.38 min)	ESI-MS *m/z* 计算值441.13116, 实验值 442.3 (M+1)$^+$; 440.3 (M-1)$^-$; 保留时间: 2.96 分钟	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.53 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.7, 6.5 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.03 - 4.91 (m, 1H), 4.59 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.77 (dt, J = 12.5, 7.4 Hz, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 4H) ppm。

[1513] 实施例22

[1514] 4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(113)

[1515]



[1516] 步骤1:

[1517] 向冷却至-65℃的(4R)-4-苯甲基噁唑啶-2-酮(29.7g,164.26mmol)在THF(297mL)中的溶液中逐滴添加n-BuLi(65.7mL,2.5M,164.2mmol),保持温度在-65℃。在-65℃下搅拌所得混合物30min,然后逐滴添加丙酰基氯(17.059g,16.247mL,180.69mmol)。在-65℃下搅拌混合物1小时并且然后升温至环境温度过夜。通过添加饱和NH_4Cl水溶液(300mL)来淬灭混合物并用EtOAc(2×300mL)萃取水层。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液(300mL)和盐水(200mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中蒸发,以得到呈无色油状的(4R)-4-苄基-3-丙酰基-噁唑烷-2-酮(39g,100%)。^1H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.46-7.14(m,5H),4.69(ddt,J=9.5,6.9,3.4Hz,1H),4.27-4.15(m,2H),3.32(dd,J=13.4,3.3Hz,1H),2.98(qd,J=7.3,5.9Hz,2H),2.80(dd,J=13.4,9.6Hz,1H),1.23(t,J=7.4Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算质量233.105,实验值233.95$[M+1]^+$。

[1518] 步骤2:

[1519] 向冷却至0℃的(4R)-4-苄基-3-丙酰基-噁唑烷-2-酮(13.12g,56.25mmol)在DCM(130mL)中的溶液中添加四氯化钛(59mL,1M在DCM中,59.00mmol)。在0℃下搅拌所得混合物15分钟,然后添加DIPEA(8.1620g,11mL,63.15mmol)并且在此温度下搅拌混合物40分钟。添加NMP(5.5512g,5.4mL,55.999mmol)并且在环境温度下搅拌反应10分钟,然后添加异丁醛(4.2660g,5.4mL,59.16mmol)并且在0℃下搅拌混合物1小时并且然后在环境温度下搅拌过夜。将混合物用水(50mL)和饱和NH_4Cl水溶液(50mL)的混合物淬灭并用DCM(3×100mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱(SiO_2,0至20%EtOAc/己烷)纯化,得到呈浅黄色油状的(4R)-4-苄基-3-[(2R,3S)-3-羟基-2,4-二甲基-戊酰基]噁唑烷-2-酮(16g,86%)。^1H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.44-7.16(m,5H),4.72(ddt,J=

9.4,6.9,3.3Hz,1H),4.30-4.17(m,2H),3.99(qd,J=7.0,2.6Hz,1H),3.56(dd,J=8.6,2.6Hz,1H),3.28(dd,J=13.4,3.4Hz,1H),2.90(d,J=3.4Hz,1H),2.81(dd,J=13.4,9.4Hz,1H),1.75(dp,J=8.5,6.6Hz,1H),1.27(d,J=7.0Hz,3H),1.06(d,J=6.6Hz,3H),0.93(d,J=6.7Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值305.1627,实验值306.05(M+1)$^+$。

[1520] 步骤3:

[1521] 向在0℃下搅拌的(4R)-4-苄基-3-[(2R,3S)-3-羟基-2,4-二甲基-戊酰基]噁唑烷-2-酮(100g,301.27mmol)在MeOH(750mL)中的溶液中添加甲醇钠(19.609g,83mL,25%w/w在甲醇中,90.74mmol)。在环境温度下搅拌混合物30分钟,然后用饱和NH_4Cl水溶液(300mL)淬灭并用DCM(3×200mL)萃取水层。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4),过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱(SiO_2,10至20%乙醚/己烷)纯化,得到呈无色液体状的(2R,3S)-3-羟基-2,4-二甲基-戊酸甲酯(40.24g,73%),其含有12重量%己烷。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ3.73(s,3H),3.59(dt,J=7.9,3.9Hz,1H),2.70(qd,J=7.2,3.6Hz,1H),2.45(dd,J=4.1,1.8Hz,1H),1.69(ddd,J=13.3,8.0,6.7Hz,1H),1.21(d,J=7.2Hz,3H),1.03(d,J=6.6Hz,3H),0.90(d,J=6.8Hz,3H)ppm。

[1522] 步骤4:

[1523] 向冷却至-65℃的二异丙胺(67.146g,93mL,663.56mmol)在THF(1L)中的溶液中添加n-BuLi(228mL,2.5M在己烷中,570mmol)。在-65℃下搅拌混合物30分钟,然后逐滴添加乙酸叔丁酯(66.143g,77mL,569.42mmol)在THF(100mL)中的溶液,然后添加(2R,3S)-3-羟基-2,4-二甲基-戊酸甲酯(40g,189.75mmol)在THF(100mL)中的溶液。在-50℃下搅拌混合物1小时并且然后升温至环境温度过夜。通过添加冰水(800mL)来淬灭反应并用DCM(3×400mL)萃取。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$(500mL)、水(2×500mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并在真空中蒸发。通过反相快速色谱(SiO_2,C18,乙腈/水(0至60%))纯化,得到呈黄色油状的(4R,5S)-5-羟基-4,6-二甲基-3-氧代-庚酸叔丁酯(7.95g,16%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ3.62(dt,J=8.7,3.2Hz,1H),3.54-3.39(m,2H),2.88(qd,J=7.2,2.8Hz,1H),2.57(d,J=3.7Hz,1H),1.71(ddt,J=13.3,8.6,6.7Hz,1H),1.49(s,9H),1.17(d,J=7.2Hz,3H),1.05(d,J=6.5Hz,3H),0.89(d,J=6.8Hz,3H)ppm。

[1524] 步骤5:

[1525] 向N-(4-叠氮基磺酰基苯基)乙酰胺(10.33g,43.00mmol)在乙腈(160mL)中的溶液中添加(4R,5S)-5-羟基-4,6-二甲基-3-氧代-庚酸叔丁酯(7.9g,30.72mmol)。将混合物冷却至0℃并添加三乙胺(9.29g,12.8mL,91.84mmol)。将反应混合物升温至环境温度并搅拌过夜,然后浓缩。通过快速色谱纯化,得到呈黄色油状的(4R,5S)-2-重氮-5-羟基-4,6-二甲基-3-氧代-庚酸叔丁酯(7.58g,89%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ3.78(qd,J=7.1,2.5Hz,1H),3.54(dt,J=8.6,2.7Hz,1H),3.10(d,J=2.8Hz,1H),1.81-1.66(m,1H),1.55(s,9H),1.16(d,J=7.1Hz,3H),1.05(d,J=6.6Hz,3H),0.92(d,J=6.8Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值270.158,实验值271.1(M+1)$^+$。

[1526] 步骤6:

[1527] 向在60℃下搅拌的乙酸铑(II)(134mg,0.30mmol)在甲苯(25mL)中的悬浮液中添加(4R,5S)-2-重氮-5-羟基-4,6-二甲基-3-氧代-庚酸叔丁酯(8.63g,30.33mmol)在甲苯(78mL)中的溶液。在60℃下搅拌混合物1小时,然后冷却至环境温度,通过滤纸过滤并在真

空中浓缩,以得到呈浅黄色油状的(4R,5S)-5-异丙基-4-甲基-3-氧代-四氢呋喃-2-羧酸叔丁酯(7.34g,90%)。

[1528] 步骤7:

[1529] 向在冷却的-65℃下搅拌的(4R,5S)-5-异丙基-4-甲基-3-氧代-四氢呋喃-2-羧酸叔丁酯(500mg,2.06mmol)在DCM(15mL)中的溶液中添加DIPEA(1.1mL,6.32mmol)和三氟甲烷磺酸三氟甲基磺酰酯(0.45mL,2.67mmol)。在-65℃下搅拌反应混合物2小时,然后再添加三氟甲烷磺酸三氟甲基磺酰酯(0.45mL,2.66mmol)。在-60℃下搅拌混合物1小时并且然后再添加DIPEA(0.4mL,2.30mmol)和三氟甲烷磺酸三氟甲基磺酰酯(0.45mL,2.66mmol),并且在-60℃下搅拌混合物1小时并在-40℃下搅拌1小时。用饱和$NaHCO_3$水溶液(15mL)淬灭混合物并用DCM(3×10mL)萃取水层。将合并的有机层干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中蒸发。将残余物溶解在EtOAc(30mL)中并用1M HCl(3×30mL)洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤并在真空中浓缩,以得到呈棕色油状的(2S,3R)-2-异丙基-3-甲基-4-(三氟甲基磺酰基氧基)-2,3-二氢呋喃-5-羧酸叔丁酯(676mg,88%),其不经进一步纯化即使用。

[1530] 步骤8:

[1531] 在压力玻璃反应器中,通过将氩气鼓泡通入粗(2S,3R)-2-异丙基-3-甲基-4-(三氟甲基磺酰基氧基)-2,3-二氢呋喃-5-羧酸叔丁酯(676mg,1.81mmol)、2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环(731mg,2.71mmol)和碳酸钠(478mg,4.51mmol)在二噁烷(13.5mL)和水(3.5mL)中的混合物保持15分钟来将其脱气。接着,添加$Pd(dppf)Cl_2$.DCM(206mg,0.2523mmol)并密封反应器。在80℃下搅拌反应混合物过夜,然后冷却至环境温度,用EtOAc(20mL)稀释,通过硅藻土过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱纯化,得到呈黄色油状的(2S,3S)-4-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-2-异丙基-3-甲基-2,3-二氢呋喃-5-羧酸叔丁酯(107mg,14%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ6.98-6.74(m,2H),4.14(dd,J=10.2,8.0Hz,1H),3.92(d,J=1.8Hz,3H),3.18-2.99(m,1H),2.14(dp,J=10.1,6.4Hz,1H),1.30(s,9H),1.19(d,J=6.5Hz,3H),0.97(dd,J=7.8,6.8Hz,6H)ppm;^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-136.92--137.21(m),-155.04--155.40(m)ppm。

[1532] 步骤9:

[1533] 将乙醇(3.5mL)添加至(2S,3S)-4-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-2-异丙基-3-甲基-2,3-二氢呋喃-5-羧酸叔丁酯(118mg,0.32mmol)和Pd/C(Degussa,湿润,350mg,0.33mmol)的混合物中。将混合物脱气并在氢气球下搅拌4天,然后通过硅藻土过滤,用EtOAc洗涤。在真空中浓缩滤液以得到(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羧酸叔丁酯(100mg,84%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.11-7.03(m,1H),6.83-6.75(m,1H),4.45(d,J=7.9Hz,1H),4.23(t,J=8.3Hz,1H),3.93(d,J=1.5Hz,3H),3.49(dd,J=9.9,6.9Hz,1H),2.76-2.63(m,1H),1.97-1.83(m,1H),1.15(s,9H),1.13(d,J=6.5Hz,3H),0.90(d,J=6.5Hz,3H),0.70(d,J=7.4Hz,3H)ppm。

[1534] 步骤10:

[1535] 在叔丁醇(2.6mL)中混合(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羧酸叔丁酯(100mg,0.27mmol)和叔丁醇钾(60mg,0.53mmol)并在环境温度下搅拌。在1小时之后,将反应加热至35℃。在此温度下2小时之后,将反应冷却至环境温度,添加LiOH(400μL,2M,0.80mmol)并在环境温度下搅拌反应16h。将反应用EtOAc稀

释并用1M HCl水溶液淬灭。分离水层并用EtOAc萃取。将合并的有机层干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩,以得到呈白色固体状的(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羧酸(100mg),其不经进一步纯化即使用。

[1536] 步骤11:

[1537] 向在0℃下搅拌的(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羧酸(100mg,0.3181mmol)在DCM(3mL)中的溶液中添加DMF(5μL,0.065mmol)和草酰氯(90μL,1.03mmol)。在30分钟之后,在真空中浓缩反应混合物。在DCM(2mL)中稀释残余物并将溶液逐滴添加至在0℃下搅拌的4-氨基吡啶-2-羧酸甲酯(75mg,0.4929mmol)和Et_3N(300μL,2.15mmol)在DCM(1.5mL)中的溶液中。添加DMAP(5mg,0.041mmol)并且在此温度下搅拌反应10分钟,然后升温至环境温度并搅拌16h。将反应混合物用DCM稀释并用1M HCl溶液洗涤,将有机层干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中直接浓缩至二氧化硅上。通过快速色谱(24g SiO_2,0至100%EtOAc/石油)纯化,得到4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(73mg,51%)。ESI-MS m/z计算值448.18097,实验值449.2$(M+1)^+$;447.3$(M-1)^-$。

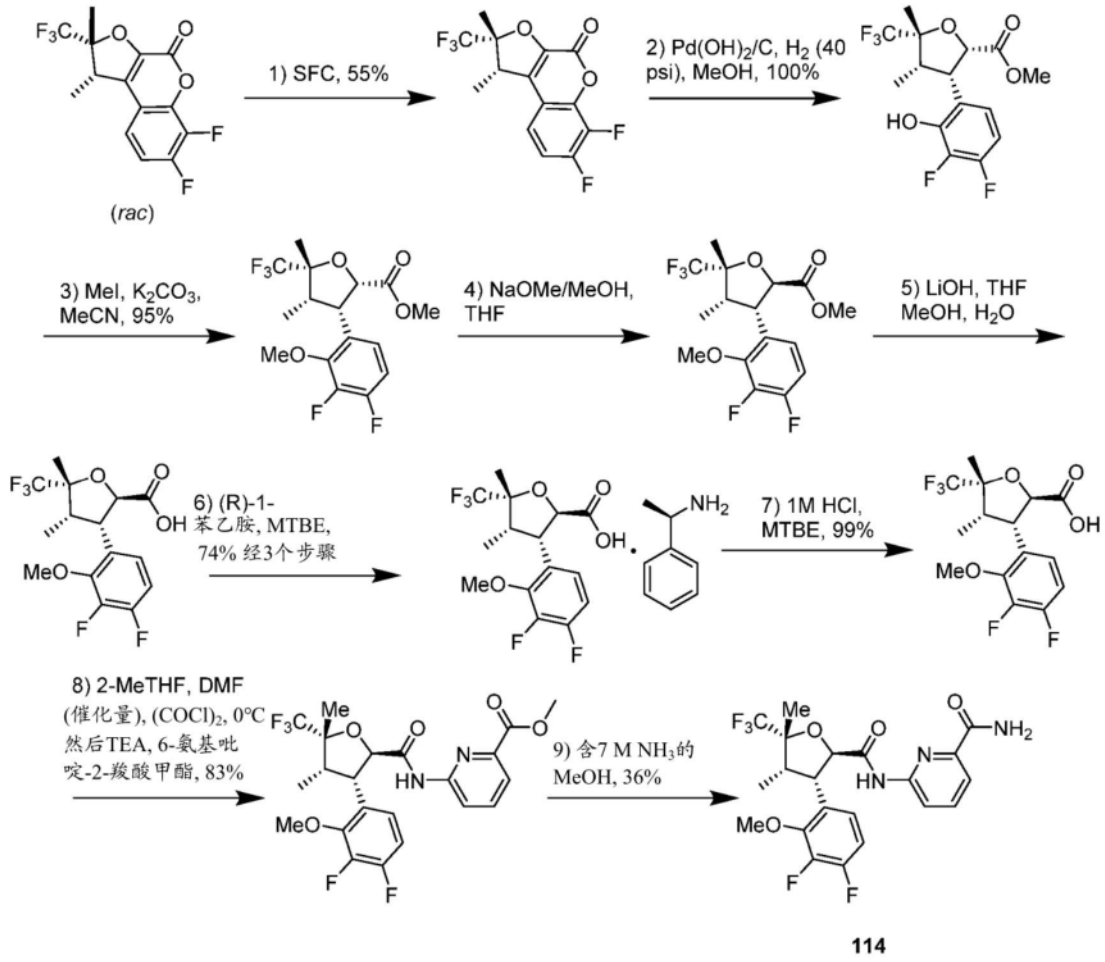
[1538] 步骤12:

[1539] 在环境温度下,在甲醇氨(5mL,7M,35.00mmol)中搅拌4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(73mg,0.1628mmol)过夜。在真空中浓缩反应混合物并且在来自Berger Instruments的Minigram SFC仪器上,使用Chiralpak AS-H柱(5μm粒径,25cm×10mm,来自Daicel)通过手性SFC来纯化以去除次要非对映体,以得到4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基-4-甲基-四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(113,30.5mg,41%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.34(s,1H),8.47(d,1H),8.25(d,J=2.2Hz,1H),8.05(d,J=2.8Hz,1H),7.85(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.59(d,J=2.8Hz,1H),7.25-7.10(m,2H),4.87(d,J=10.1Hz,1H),4.09(dd,J=10.2,5.8Hz,1H),3.95-3.84(m,4H),3.29(s,1H),1.78-1.61(m,1H),1.07(d,J=6.4Hz,3H),0.86(d,J=6.6Hz,3H),0.58(d,J=7.0Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值433.1813,实验值434.2$(M+1)^+$;432.3$(M-1)^-$。

[1540] 实施例23

[1541] 6-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(114)

[1542]



[1543] 步骤1:

[1544] 在来自Berger Instruments的MultiGram III SFC仪器上,使用来自Regis Technologies的(R,R)-Whelk-O1柱,5μm粒径,15cm×3cm,通过手性SFC来分离rac-(1S,2R)-6,7-二氟-1,2-二甲基-2-(三氟甲基)-1,2-二氢-4H-呋喃并[2,3-c]色烯-4-酮(1348g,4.366mol),以得到:

[1545] 第一洗脱异构体(rt=1.85min):(1R,2S)-6,7-二氟-1,2-二甲基-2-(三氟甲基)-1,2-二氢-4H-呋喃并[2,3-c]色烯-4-酮(仅收集分析样品)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.57(ddd,J=9.0,5.5,2.0Hz,1H),7.51(ddd,J=10.3,9.0,7.0Hz,1H),4.03(q,J=7.2Hz,1H),1.65(s,3H),1.45(dt,J=6.9,2.2Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值320.04718,实验值321.3$(M+1)^+$;319.4$(M-1)^-$。

[1546] 第二洗脱异构体(rt=2.38min):(1S,2R)-6,7-二氟-1,2-二甲基-2-(三氟甲基)-1,2-二氢-4H-呋喃并[2,3-c]色烯-4-酮(366.99g,26%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.57(ddd,J=9.0,5.5,2.0Hz,1H),7.50(ddd,J=10.3,9.0,7.0Hz,1H),4.03(q,J=7.2Hz,1H),1.65(s,3H),1.45(dt,J=6.9,2.2Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值320.04518,实验值321.4$(M+1)^+$;319.4$(M-1)^-$。

[1547] 步骤2:

[1548] 在40psi压力的氢气下搅拌(1S,2R)-6,7-二氟-1,2-二甲基-2-(三氟甲基)-1,2-二氢-4H-呋喃并[2,3-c]色烯-4-酮(0.89kg,2.78mol)和20%氢氧化钯/碳(50%湿度,

0.39kg,0.278mol)在MeOH(12L)中的溶液过夜。在反应过夜之后,观察到反应温度上升至37℃并且将混合物冷却至24℃并持续氢化总共48小时。将混合物通过硅藻土过滤,用MeOH(20L)洗涤并在真空中浓缩滤液。将残余物溶解在甲苯(4L)中并在真空中浓缩,并且重复此过程。在40℃下,在真空中干燥残余物过夜,以得到呈米色固体状的(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯(1.0kg,91%纯度,100%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)10.20(br s,1H),6.94(br t,J=7.4Hz,1H),6.79-6.69(m,1H),5.10(d,J=6.0Hz,1H),4.20(dd,J=6.1,8.2Hz,1H),3.43(s,3H),2.94(quin,J=7.7Hz,1H),1.46(s,3H),0.77(br d,J=6.8Hz,3H)ppm。

[1549] 步骤3:

[1550] 在环境温度下,在氮气搅拌下将碳酸钾(2.0kg,14.4mol)和碘甲烷(800mL,12.8mol)依序添加至(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯(1.0kg,2.82mol)在乙腈(10L)中的溶液中。在搅拌过夜之后,再添加碘甲烷(120mL,2mmol)。在搅拌过夜之后,再添加碘甲烷(60mL,0.85mmol)并且搅拌混合物3天。将反应混合物用MTBE(30L)稀释,用硅藻土(1kg)处理并通过用MTBE(10L)洗涤的硅藻土床(1kg)过滤。滤液再通过用MTBE(4L)洗涤的硅藻土(1kg)过滤并在真空中浓缩滤液。将残余物溶解在甲苯(4L)中并在真空中浓缩,并且重复此过程。在40℃下,在真空中干燥残余物过夜以得到呈棕色固体状的(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯(0.99kg,90%纯度,95%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)7.14-7.00(m,2H),5.14(d,J=6.0Hz,1H),4.15(dd,J=6.2,8.4Hz,1H),3.88(d,J=1.7Hz,3H),2.97(quin,J=7.8Hz,1H),1.48(s,3H),0.72(br d,J=6.6Hz,3H)ppm。

[1551] 步骤4和5:

[1552] 在氮气下,在环境温度搅拌下将甲醇钠(25%在甲醇中,65mL,0.28mol)添加至(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯(0.98kg,2.66mol)在THF(10L)中的溶液中。在5小时之后,依序添加MeOH(1L)、水(1L)和单水合氢氧化锂(0.168kg,4.0mol)并搅拌混合物过夜。将反应混合物倒入1M HCl(4.4L,4.4mol)中,然后用MTBE(20L)萃取。再用MTBE(2×5L)萃取水层并且将合并的有机层用盐水(2L)洗涤,干燥(Na_2SO_4),然后在搅拌下用活性碳(50g,5%w/w)处理1h。将混合物通过硅藻土过滤,用MTBE(2×4L)洗涤并在真空中浓缩滤液。将残余物溶解在甲苯(4L)中并在真空中浓缩,然后溶解在MTBE(4L)中并且再次在真空中浓缩,以得到呈琥珀色油状的(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(1.06kg,77.7%纯度),其不经进一步纯化即使用。

[1553] 步骤6:

[1554] 在100L Chemglass反应器中,将粗(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(2.09kg,77%纯度,4.54mol)溶解在MTBE(25L)中,然后在环境温度下,在84rpm下搅拌。将(R)-1-苯乙胺(0.704kg,5.81mol)和MTBE(2L)的混合物添加至反应器中,之后再添加MTBE,使反应器中的总体积达到30L。在2小时之后,再向反应中添加MTBE(2L)并且在总共3.5小时之后,过滤混合物,用MTBE(2L)洗涤。使用用于冲洗固体的MTBE(4L)冲洗反应器,然后将固体压缩并且在布氏漏斗(Büchner funnel)上干燥2小时。将固体产物饼弄松,然后在氮气流下和真空下,在布氏漏斗上干燥过夜。分离

的固体在对流烘箱中,在40℃下干燥24小时,以得到呈灰白色固体状的(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(R)-1-苯基乙-1-胺盐(1.86kg,95.7%纯度,74%,经3个步骤)。^{1}H NMR,400MHz,DMSO-d_6)8.34(br s,2H),7.46-7.41(m,2H),7.36-7.27(m,3H),7.16-7.11(m,1H),7.10-7.03(m,1H),4.58(d,J=9.9Hz,1H),4.23(q,J=6.7Hz,1H),3.99(dd,J=7.8,9.8Hz,1H),3.90(d,J=2.0Hz,3H),2.60(quin,J=7.5Hz,1H),1.50(s,3H),1.40(d,J=6.7Hz,3H),0.71-0.59(m,3H)ppm。

[1555] 步骤7:

[1556] 向(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(1R)-1-苯乙胺盐(10.6g,22.29mmol)在MTBE(250mL)中的悬浮液中添加HCl(200mL,2M,400.0mmol)。分离各层并且有机层用水(200mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩,以得到呈油状的(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(8.4g,99%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ6.96(ddd,J=7.9,5.6,2.0Hz,1H),6.88(td,J=9.2,7.3Hz,1H),4.96(d,J=10.5Hz,1H),4.15(dd,J=10.5,8.0Hz,1H),4.02(d,J=2.8Hz,3H),2.74(p,J=7.6Hz,1H),1.64(t,J=1.2Hz,3H),0.79(dq,J=7.4,2.3Hz,3H)ppm。

[1557] 步骤8:

[1558] 向冰冷却的(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(63mg,0.1672mmol)在2-甲基四氢呋喃(0.6mL)中的溶液中添加DMF(1.8880mg,2μL,0.0258mmol),然后小心地添加草酰氯(37.830mg,26μL,0.2980mmol)。将反应混合物升温至室温并搅拌1小时。在真空中浓缩反应混合物并将残余物溶解在2-甲基四氢呋喃(0.6mL)中。添加6-氨基吡啶-2-羧酸甲酯(25mg,0.1643mmol)和三乙胺(34.122mg,47μL,0.3372mmol)。在室温下搅拌所得混合物1小时。将反应混合物用水(5mL)淬灭并与乙酸乙酯(10mL)一起分配。分离各层并且将有机相用盐水(5mL)洗涤,干燥(硫酸钠),过滤并在减压下浓缩。通过快速色谱(Biotage Isolera,12g SiliaSep 25μm Silicycle快速筒,0至100%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到呈淡黄色玻璃样油状的6-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(72mg,83%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.04(s,1H),8.37(dd,J=8.2,1.1Hz,1H),7.87(dd,J=7.6,0.9Hz,1H),7.84-7.75(m,1H),7.09-7.04(m,1H),6.88(td,J=9.2,7.5Hz,1H),5.00(d,J=11.0Hz,1H),4.12-4.06(m,1H),3.99(d,J=3.4Hz,3H),3.97(d,J=3.0Hz,3H),2.76-2.68(m,1H),1.69(s,3H),0.82-0.69(m,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值488.1371,实验值489.14$(M+1)^+$。

[1559] 步骤9:

[1560] 在室温下搅拌6-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(72mg,0.1388mmol)在氨(7M在甲醇中)(1mL,7M,7.0000mmol)中的溶液过夜并且然后在真空中浓缩,以得到无色油。通过快速色谱(Biotage Isolera,12g SiliaSepC18 Monomeric 25μm Silicycle快速筒,30至90%含有0.1%氢氧化铵的乙腈/含有0.1%氢氧化铵的水)纯化。将含有产物的级分冷冻干燥以得到呈白色固体状的6-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(114,24.5mg,36%)。^{1}H NMR

(400MHz,氯仿-d)δ8.85(s,1H),8.31(dd,J=8.2,0.7Hz,1H),7.97(dd,J=7.6,0.7Hz,1H),7.84(t,J=7.9Hz,1H),7.59(s,1H),7.12-7.08(m,1H),6.90(td,J=9.2,7.5Hz,1H),5.62(s,1H),5.03(d,J=11.0Hz,1H),4.11(dd,J=10.9,8.1Hz,1H),3.99(d,J=2.7Hz,3H),2.79-2.70(m,1H),1.71(s,3H),0.81-0.78(m,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值473.1374,实验值474.15(M+1)$^+$。

[1561] 除了在酰胺偶联步骤8中使用不同的偶联伴侣以外,使用实施例23中所描述的方法制备以下化合物:

[1562]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移, ppm)
117	6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡嗪-2-羧酰胺	ESI-MS *m/z* 计算值 474.1326，实验值 475.48 (M+1)$^+$; 保留时间：2.4 分钟	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.64 (s, 1H), 9.17 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.10-7.04 (m, 1H), 6.92 (td, J = 9.2, 7.4 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.07 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 11.0, 8.2 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 2.81-2.73 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 0.81-0.78 (m, 3H) ppm。
118	5-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-3-羧酰胺	ESI-MS *m/z* 计算值 473.1374，实验值 474.46 (M+1)$^+$; 保留时间：2.24 分钟	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.49 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.90 (td, J = 9.2, 7.5 Hz, 1H), 6.32 (br. s, 1H), 5.88 (br. s, 1H), 5.04 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 11.1, 8.1 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 2.80-2.70 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 0.80-0.74 (m, 3H) ppm。
119	4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺	ESI-MS *m/z* 计算值 487.153，实验值 488.13 (M+1)$^+$; 保留时间：2.54 分钟	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.89 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.90 (td, J = 9.2, 7.5 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.05 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 11.0, 7.8 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.68 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 0.78 (td, J = 4.9, 2.4 Hz, 3H) ppm。
120	2-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-	ESI-MS *m/z* 计算值 473.1374，实	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.05 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 5.0, 1.6

[1563]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移, ppm)
	苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-4-羧酰胺	验值 474.1 $(M+1)^+$; 保留时间: 2.37 分钟	Hz, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.94-6.87 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.03 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 11.0, 8.2 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 2.78-2.70 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 0.80-0.77 (m, 3H) ppm。
121	6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]嘧啶-4-羧酰胺	ESI-MS *m/z* 计算值 474.1326, 实验值 475.17 $(M+1)^+$; 保留时间: 2.3 分钟	^{1}HNMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.22 (br s, 1H), 8.67 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.90 (dd, J = 16.9, 8.7 Hz, 1H), 5.85 (br s, 1H), 5.02 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 11.0, 8.7 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.77-2.69 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 0.78 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm。

[1564] 除了使用4-氨基-5-氟吡啶-2-羧酸乙酯代替6-氨基吡啶-2-羧酸甲酯作为酰胺形成步骤8中的偶联伴侣并且在步骤9中,使用乙腈和含有0.1%氢氧化铵的水(30-80%,经10分钟)通过MDAP(XBridge C18,19×150mm,5μm)来进一步纯化产物,然后进行冷冻干燥以外,使用与实施例23中所描述类似的方法制备以下化合物:

[1565]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移, ppm)
122	4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-羧酰胺	ESI-MS *m/z* 计算值 491.128, 实验值 492.1 $(M+1)^+$; 保留时间: 2.57 分钟	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.10 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.94-6.87 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.05 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 10.8, 8.0 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 2.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 0.80-0.77 (m, 3H) ppm。

[1566] 除了省略步骤9并且使用5-氨基-2-氟苯甲酰胺作为步骤8中的偶联伴侣以外,使用与实施例23中所描述类似的方法制备以下化合物:

[1567]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移, ppm)
123	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺	ESI-MS *m/z* 计算值490.1327, 实验值491.43 $(M+1)^+$; 保留时间: 2.5分钟	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.55 (s, 1H), 8.16 (qd, J = 4.5, 3.0 Hz, 1H), 7.89 (q, J = 3.2 Hz, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H), 6.88 (td, J = 9.2, 7.6 Hz, 1H), 6.77-6.69 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.00 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 10.9, 8.1 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 2.77-2.70 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 0.79-0.76 (m, 3H) ppm。

[1568] 除了在步骤8中使用5-氘-4-氨基吡啶-2-羧酸甲酯代替6-氨基吡啶-2-羧酸甲酯以外,使用与实施例23中所描述类似的方法制备以下化合物。使用庚烷-乙酸乙酯(0至100%),通过正相色谱(Biotage Isolera,12g,SiliaSep 25μm Silicycle快速筒)进行纯化。

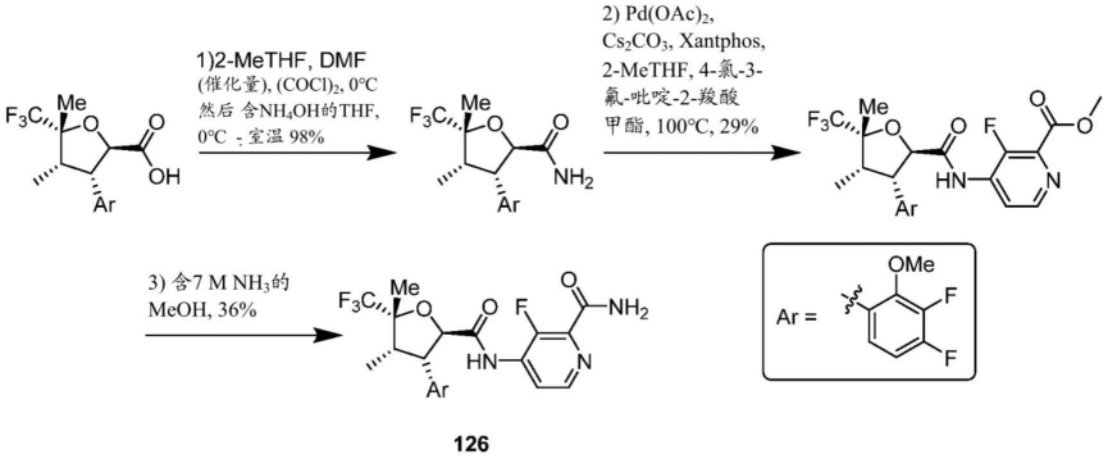
[1569]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移, ppm)
124	5-氘-4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺	ESI-MS *m/z* 计算值474.1437, 实验值475.15 $(M+1)^+$; 保留时间: 2.51分钟	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.73 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.93-6.87 (m, 1H), 5.63 (br s, 1H), 5.02 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 11.0, 8.2 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 2.79-2.71 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 0.80-0.77 (m, 3H) ppm。

[1570] 实施例24

[1571] 4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-羧酰胺(126)

[1572]



126

[1573] 步骤1:

[1574] 向冰冷却的(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟

甲基)四氢呋喃-2-羧酸(99mg,0.2571mmol)(参见实施例23,步骤7)在2-甲基四氢呋喃(1mL)中的溶液中添加DMF(1.8880mg,2μL,0.0258mmol),然后小心地添加草酰氯(58.200mg,40μL,0.4585mmol)。将反应混合物升温至室温并搅拌1小时。在真空中浓缩反应混合物并将残余物溶解在2-甲基四氢呋喃(0.4mL)中。添加氢氧化铵(28%w/w)(360.00mg,0.4mL,28%w/v,10.272mmol)。在室温下搅拌所得混合物1.5小时。将反应混合物用水(10mL)淬灭并与乙酸乙酯(15mL)一起分配。分离各层并且将有机相用盐水(10mL)洗涤,干燥(硫酸钠),过滤并在减压下浓缩,以得到呈淡黄色油状的(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺(105mg,98%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.51(s,1H),7.35-7.31(m,1H),7.16-7.12(m,2H),4.82(d,J=10.8Hz,1H),4.06-4.00(m,1H),3.93(d,J=2.3Hz,3H),2.69-2.62(m,1H),1.55(s,3H),0.67(dd,J=7.3,2.1Hz,3H)ppm。

[1575] 步骤2:

[1576] 将(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺(100mg,0.2354mmol)、4-氯-3-氟-吡啶-2-羧酸甲酯(144mg,0.2583mmol)、Pd(OAc)$_2$(11mg,0.0490mmol)、碳酸铯(153mg,0.4696mmol)和Xantphos(55mg,0.0951mmol)悬浮在2-MeTHF(2mL)中并加热至100℃保持16小时。将反应用乙酸乙酯(5mL)稀释并且相继用水(5mL)和盐水(5mL)洗涤。将有机层干燥(硫酸钠),过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱(Biotage Isolera,12gSiliaSep 25μm Silicycle快速筒,由DCM装载,0至100%乙酸乙酯/庚烷)纯化,以得到呈淡黄色油状的4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-羧酸甲酯(42mg,29%)。ESI-MS m/z计算值506.1276,实验值507.5(M+1)$^+$。

[1577] 步骤3:

[1578] 将4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-羧酸甲酯(37mg,0.0599mmol)和氨(7M在甲醇中)(1mL,7M,7.0000mmol)在甲醇(0.5mL)中的混合物搅拌1h并且然后在真空中浓缩。使用乙腈和含有0.1%氢氧化铵的水(30%-80%,经10分钟)通过MDAP(XBridge C18,19×150mm,5μm)纯化,以得到呈白色固体状的4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-羧酰胺(126,5.9mg,20%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.09(br s,1H),8.46(t,J=5.3Hz,1H),8.26(d,J=5.5Hz,1H),7.69(br s,1H),7.11-7.07(m,1H),6.94-6.87(m,1H),5.53(br s,1H),5.04(d,J=11.0Hz,1H),4.06(dd,J=11.3,7.7Hz,1H),4.00(d,J=2.7Hz,3H),2.79-2.71(m,1H),1.68(s,3H),0.80-0.78(m,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值491.128,实验值492.13(M+1)$^+$。

[1579] 除了在酰胺偶联步骤2中使用不同的偶联伴侣并且对于化合物128和127,使用含有0.1%氢氧化铵的乙腈和含有0.1%氢氧化铵的水的梯度通过反相色谱(Biotage Isolera,12g,SiliaSepC18 Monomeric 25μm Silicycle快速筒)进行步骤3中的纯化,然后进行冷冻干燥以外,使用与实施例24中所描述类似的方法制备以下化合物:

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移，ppm)
128	4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-甲基-吡啶-2-羧酰胺	ESI-MS *m/z* 计算值 487.153，实验值 488.12 $(M+1)^+$；保留时间：2.58 分钟	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.75 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 6.90 (td, J = 9.2, 7.5 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 11.2, 8.0 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.50 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 1.69 (s, 3H), 0.80-0.78 (m, 3H) ppm。
127	4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-6-氟-吡啶-2-羧酰胺	ESI-MS *m/z* 计算值 491.128，实验值 492.41 $(M+1)^+$；保留时间：2.66 分钟	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.77 (br s, 1H), 7.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.94-6.87 (m, 1H), 5.56 (br s, 1H), 5.02 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 11.2, 8.0 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 2.79-2.71 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 0.80-0.77 (m, 3H) ppm。
128	4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-3-甲基-吡啶-2-羧酰胺	ESI-MS *m/z* 计算值 487.153，实验值 488.17 $(M+1)^+$；保留时间：2.42 分钟	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.88 (br s, 1H), 8.37 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.91 (dd, J = 16.7, 8.9 Hz, 1H), 5.54 (br s, 1H), 5.06 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 11.0, 7.8 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 0.80 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 3H) ppm。
129	3-氘-4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺	ESI-MS *m/z* 计算值 474.1437，实验值 475.21 $(M+1)^+$；保留时间：2.48 分钟	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.77 (s, 1H), 8.44 (dd, J = 10.8, 4.8 Hz, 1H), 8.18-8.12 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.90 (td, J = 9.2, 7.3 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.02 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 11.0, 8.2 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 2.79-2.70 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 0.80-0.77 (m, 3H) ppm。
130	6-氘-4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5	ESI-MS *m/z* 计算值 474.1437，实验值 475.19	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.67 (br s, 1H), 8.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.90 (td, J = 9.2, 7.3 Hz, 1H), 5.59 (br

[1580]

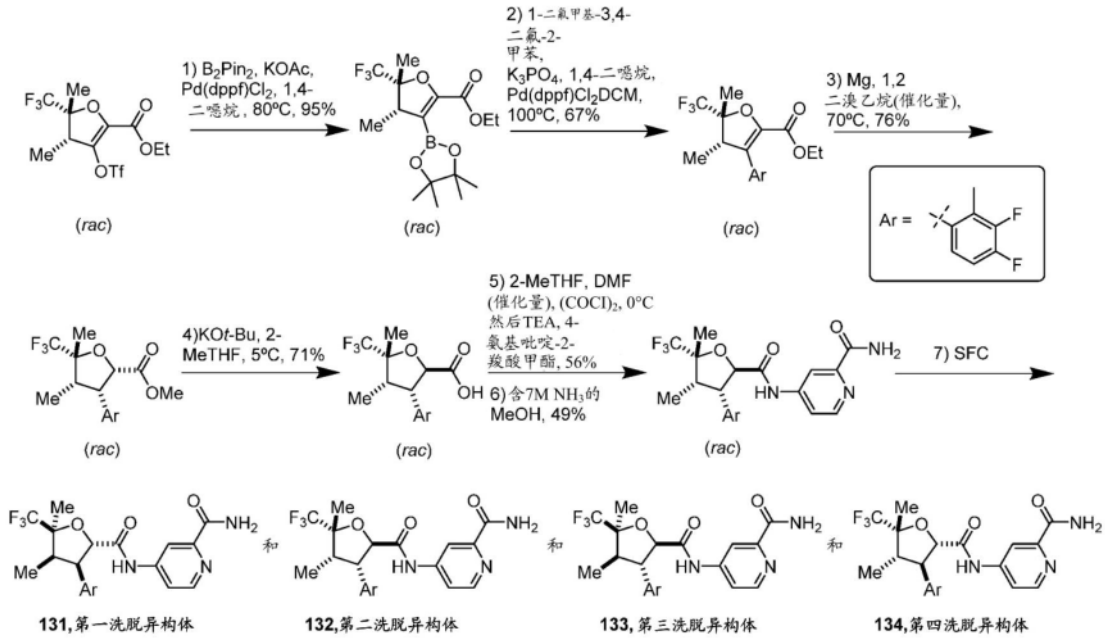
[1581]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移，ppm)
	-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺	$(M+1)^+$; 保留时间：2.5分钟	s, 1H), 5.01 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 11.2, 8.0 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 2.78-2.71 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 0.80-0.77 (m, 3H) ppm。

[1582] 实施例25

[1583] rel-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(131)、rel-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(132)、rel-(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(133)和rel-(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(134)

[1584]



[1585] 步骤1：

[1586] 向挂有温度计和空气冷凝器的3颈1升烧瓶中添加rac-(4R,5R)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-4,5-二氢呋喃-2-羧酸乙酯(42g,108.7mmol)和1,4-二噁烷(500mL)。搅拌混合物并且脱气并用氮气吹扫。相继添加KOAc(32g,326.1mmol)和双(频哪醇合)二硼(32g,126.0mmol)。将反应混合物抽成真空并用氮气回填(3次)。将Pd(dppf)Cl_2(4g,5.467mmol)添加至此反应混合物中,首先将其加热至60℃,然后当稳定时,使温度上升至80℃(以避免放热)。使反应在80℃下,在氮气搅拌下继续进行20小时。然后将反应混合物冷却至环境温度并用乙酸乙酯(300mL)和水(100mL)稀释。将混合物通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯洗涤若干次直至不再出现产物(5×100ml)。然后分离滤液并用乙酸乙酯萃取水层两次(100mL)。将合并的有机层干燥并使用Whatman 1PS疏水相分离器滤纸过滤。在真空中浓缩滤液以得到47g棕色油。将粗产物(47g)吸附至硅藻土(Telos nm)上并通过Florisil(硅酸镁)垫,用100%庚烷洗涤直至不再出现产物(总共4个级分)。合

并滤液并在真空中浓缩,以得到呈粘稠的黄色油状的rac-(4S,5R)-4,5-二甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢呋喃-2-羧酸乙酯(47g,95%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ4.33-4.23(m,2H),3.27-3.18(m,1H),1.55(d,J=1.1Hz,3H),1.32(s,12H),1.28(d,J=2.3Hz,2H),1.24(s,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值364.1669,实验值365.3(M+1)$^+$。

[1587] 步骤2:

[1588] 向rac-(4S,5R)-4,5-二甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢呋喃-2-羧酸酯(3g,7.414mmol)、1-溴-3,4-二氟-2-甲基-苯(1.4g,6.763mmol)和Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2(350mg,0.4286mmol)在1,4-二噁烷(60mL)中的溶液中添加K_3PO_4水溶液(8mL,2M,16.00mmol)。将混合物脱气并放置于氮气气氛下。在100℃下搅拌反应2小时。将混合物分配于水与乙酸乙酯之间。用乙酸乙酯萃取水层3次。合并有机相,干燥并使用Whatman 1PS疏水相分离器滤纸过滤。在真空中浓缩滤液,以得到棕色油。通过快速色谱(RF combiflash companion,24g预装填金二氧化硅柱,0至100%EtOAc/庚烷)纯化,得到呈淡黄色油状的rac-(4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)-4,5-二氢呋喃-2-羧酸乙酯(2.21g,67%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ7.10(dt,J=10.3,8.4Hz,1H),6.90(s,1H),4.14-4.00(m,2H),3.54(d,J=8.2Hz,1H),2.19(d,J=2.7Hz,3H),1.70(d,J=1.2Hz,3H),1.09(dq,J=7.5,2.4Hz,3H),1.05(t,J=7.1Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值364.10977,实验值365.2(M+1)$^+$。

[1589] 步骤3:

[1590] 将镁粉末(200mg,8.229mmol)装入压力管并用氮气吹扫。向反应容器中添加rac-(4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)-4,5-二氢呋喃-2-羧酸乙酯(2.02g,5.545mmol)在MeOH(30mL)中的溶液。将混合物脱气并放置于氮气气氛下。添加几滴1,2-二溴乙烷(5μL,0.05802mmol)。剧烈搅拌反应混合物并在70℃下加热6小时。

[1591] 再连续添加3份镁粉末(200mg,8.229mmol),之后添加一滴1,2-二溴乙烷(5μL,0.05802mmol)。在70℃下搅拌混合物过夜,历时88小时。将反应混合物冷却至0℃,然后打开压力容器。将经冷却的混合物逐滴添加至含有1M HCl的冷却的烧杯中。在0℃下搅拌反应30分钟直至全部Mg固体溶解。在真空中浓缩混合物以去除MeOH。用乙酸乙酯萃取剩余水溶液(3次)。将合并的有机萃取物干燥并使用Whatman 1PS疏水相分离器滤纸过滤。在真空中浓缩滤液以得到呈无色油状的作为主要非对映体的rac-(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯(1.487g,76%)。ESI-MS m/z计算值352.10977,实验值353.0(M+1)$^+$。

[1592] 步骤4:

[1593] 向冷却的rac-(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯(1.487g,4.221mmol)在2-Me-THF(20mL)中的溶液中添加叔丁醇钾(1.4g,12.48mmol)(内部温度上升至约5℃)并且在环境温度下搅拌反应1小时。在添加叔丁醇钾后,反应混合物颜色变成黄色。用乙酸乙酯和1N NaOH稀释反应。分离水层。再用1M NaOH洗涤有机物(2次)。将合并的有机层干燥并使用Whatman 1PS疏水相分离器滤纸过滤。在真空中浓缩滤液,以得到呈无色油状的作为主要非对映体的rac-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(1.01g,71%)。ESI-MS

m/z计算值338.09415,实验值337.0(M-1)⁻。

[1594] 步骤5:

[1595] 向在0℃下,在氮气下搅拌的rac-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(200mg,0.591mmol)和DMF(2μL,0.026mmol)在2-甲基-四氢呋喃(4.8mL)中的溶液中添加草酰氯(154.2mg,106.0μL,1.215mmol)。经30分钟将混合物升温至室温。在真空中浓缩反应混合物并且将残余物溶解在2-甲基-四氢呋喃(4.8mL)中。将此溶液添加至冰冷却的4-氨基吡啶-2-羧酸甲酯(110.7mg,0.728mmol)和TEA(278.6mg,383.7μL,2.753mmol)在2-甲基-四氢呋喃(4.8mL)中的溶液中。搅拌所得混合物并且经18小时升温至环境温度。用水(5mL)淬灭反应混合物并分离各层。用EtOAc(2×10mL)萃取水层。将合并的有机物萃取物干燥并使用Whatman 1PS疏水相分离器滤纸过滤。在真空中浓缩滤液以得到油。通过快速色谱(RF combiflash companion,4g预装填二氧化硅柱,0-50%含有2% NH_4OH的EtOAc:EtOH(3:1)/庚烷)纯化,得到作为主要非对映体的rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(235mg,59%)。ESI-MS m/z计算值472.14215,实验值473.3(M+1)⁺;471.3(M-1)⁻。

[1596] 步骤6:

[1597] 将rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(235mg,0.4975mmol)吸收在氨(1mL,7M,7.000mmol)在甲醇(10mL)中的溶液中并在室温下搅拌2小时。在真空中浓缩反应混合物以得到呈黄色油状的作为主要非对映体的rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(221.4mg,49%)。ESI-MS m/z计算值457.1425,实验值458.4(M+1)⁺;456.4(M-1)⁻。

[1598] 步骤7:

[1599] 通过在来自Berger Instruments的Minigram SFC仪器上,使用来自Daicel的Chiralpak IG柱,5um粒径,25cm×10mm的手性SFC,之后使用来自Waters的X-bridge C18 OBD柱(150×19mm,5mm粒径)的反相HPLC-MS(经16.0分钟使用梯度洗脱;流动相A=H_2O(0.1%氢氧化铵),流动相B=CH_3CN,流动速率=19mL/min,进样量≤2000μL,柱温=25℃)来纯化rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(221.4mg,49%),以得到:

[1600] 第一洗脱异构体(rt=3.93min):rel-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(131,4.1mg,14%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.71(s,1H),8.47(d,J=5.5Hz,1H),8.26(s,1H),8.04(s,1H),7.81(d,J=5.5Hz,1H),7.59(s,1H),7.26(q,J=9.0Hz,1H),7.18(dd,J=9.0,4.3Hz,1H),5.16(d,J=10.4Hz,1H),4.19(dd,J=10.5,7.5Hz,1H),2.85(p,J=7.5Hz,1H),2.28(d,J=2.1Hz,3H),1.64(s,3H),0.71-0.66(m,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值457.1425,实验值458.2(M+1)⁺;456.2(M-1)⁻。

[1601] 第二洗脱异构体(rt=4.33min):rel-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(132,3.6mg,13%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.69(s,1H),8.48(d,J=5.5Hz,1H),8.27(d,J=2.2Hz,

1H),8.04(s,1H),7.82(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.59(s,1H),7.26(q,J=9.0Hz,1H),7.17(dd,J=8.9,4.3Hz,1H),5.16(d,J=10.5Hz,1H),4.19(dd,J=10.4,7.6Hz,1H),2.85(p,J=7.5Hz,1H),2.27(d,J=2.2Hz,3H),1.63(s,3H),0.73-0.62(m,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值457.1425,实验值458.2(M+1)$^+$;456.2(M-1)$^-$。

[1602] 第三洗脱异构体(rt=5.05min):rel-(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(133,2.4mg,8%)。ESI-MS m/z计算值457.1425,实验值458.2(M+1)$^+$;456.2(M-1)$^-$。

[1603] 第四洗脱异构体(rt=6.87min):rel-(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(134,2.2mg,8%)。ESI-MS m/z计算值457.1425,实验值458.2(M+1)$^+$;456.2(M-1)$^-$。

[1604] 除了用于铃木偶联步骤2的条件与实施例11步骤3中使用的条件类似以外,以1-溴-4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基-苯为起始材料,使用实施例25中所描述的方法制备以下化合物。在与实施例11步骤4中所描述类似的条件下,使用氢气大气压,通过$Pd(OH)_2$进行还原步骤3。在步骤7中,在来自Berger Instruments的Minigram SFC仪器上,使用来自YMC Co.,Ltd的Chiralart Amylose-SA柱,5μm粒径,25cm×20mm,通过手性SFC来进行纯化:

[1605]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移, ppm)
135	*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺 (Chiralart Amylose-SA 柱上的 SFC 的第一洗脱异构体, rt = 3.36 min)	ESI-MS *m/z* 计算值 505.14362, 实验值 506.3 $(M+1)^+$; 504.3 $(M-1)^-$; 保留时间: 3.28 分钟	
136	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[4-(二氟甲	ESI-MS *m/z* 计	

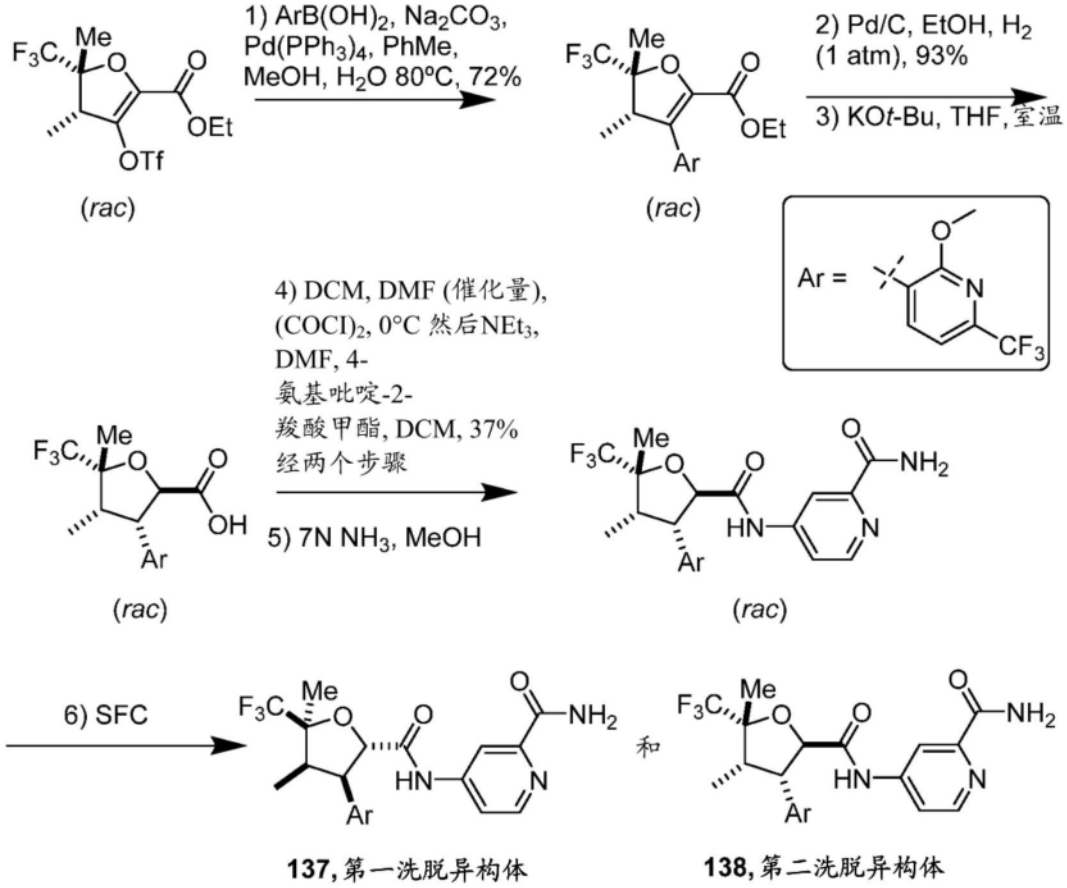
[1606]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移, ppm)
	基)-3-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺 (Chiralart Amylose-SA 柱上的 SFC 的第二洗脱异构体, rt = 4.40 min)	算值 505.14362, 实验值 506.3 $(M+1)^+$; 504.3 $(M-1)^-$; 保留时间: 3.28 分钟	

[1607] 实施例26

[1608] rel-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(137)和rel-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(138)

[1609]



[1610] 步骤1:

[1611] 将rac-(4R,5R)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-4,5-二氢呋喃-2-羧酸乙酯(3.48g,9.00mmol)、[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸(1.977g,8.95mmol)、Na_2CO_3(1.9g,17.93mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(520mg,0.45mmol)在PhMe(50mL)、MeOH(5mL)和水(5mL)中的混合物脱气,然后在80℃下加热16小时。使混合物冷却至环境温度并用EtOAc稀释。将有机层用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱(40g SiO_2,0至30% EtOAc/石油)纯化,得到呈无色油状的rac-(4S,5R)-3-(2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)-4,5-二氢呋喃-2-羧酸乙酯(2.67g,72%)。ESI-MS m/z计算值413.10617,实验值414.6$(M+1)^+$。

[1612] 步骤2:

[1613] 向rac-(4S,5R)-3-(2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)-4,5-二氢呋喃-2-羧酸酯(2.16g,5.226mmol)和Pd/C(湿润,Degussa,5.2g,4.89mmol)中添加EtOH(50mL)。将混合物脱气并在氢气球下搅拌16小时,然后通过硅藻土过滤,用甲醇洗涤。在真空中浓缩滤液。将Pd/C(湿润,Degussa,5.2g,4.89mmol)添加至残余物中并将混合物重新悬浮在EtOH(50mL)中。将混合物脱气并在氢气球下搅拌16小时,然后通过硅藻土过滤,用甲醇洗涤。在真空中浓缩滤液以得到呈灰白色固体状的包括rac-(2S,3S,4S,5R)-3-(2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸乙酯的非对映体的混合物(2.01g,93%)。ESI-MS m/z计算值415.12183,实验值416.7$(M+1)^+$。

[1614] 步骤3:

[1615] 向由步骤2获得的rac-(2S,3S,4S,5R)-3-(2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-

4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸乙酯(2.01g,4.84mmol)在THF(32mL)中的溶液中添加叔丁醇钾(1.63g,14.53mmol)。搅拌反应3天,然后用EtOAc稀释并用1M HCl淬灭。用EtOAc萃取水层并将合并的有机层干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩,以得到包括rac-(2R,3S,4S,5R)-3-(2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸的非对映体的混合物(2.09g),其不经进一步纯化即使用。

[1616] 步骤4:

[1617] 向在0℃下搅拌的由步骤3获得的rac-(2R,3S,4S,5R)-3-(2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(500mg,1.29mmol)在DCM(11mL)中的溶液中添加DMF(10μL,0.13mmol)和草酰氯(340μL,3.90mmol)。在真空中浓缩反应混合物并将残余物溶解在DCM(8mL)中,并且逐滴添加至在0℃下搅拌的4-氨基吡啶-2-羧酸甲酯(300mg,1.97mmol)和Et_3N(1000μL,7.18mmol)在DCM(4mL)中的溶液中。添加DMAP(15mg,0.1228mmol)并且在此温度下搅拌反应10分钟,然后升温至环境温度。在搅拌过夜之后,将反应混合物在DCM中稀释并用1M HCl溶液洗涤。将有机层干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中直接浓缩至硅胶上。通过快速色谱(40g SiO2,0至100% EtOAc/石油)纯化,得到包括rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯的非对映体的混合物(252mg,37%)。ESI-MS m/z计算值521.13855,实验值522.6$(M+1)^+$;520.7$(M-1)^-$。

[1618] 步骤5:

[1619] 将由步骤4获得的rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(252mg,0.4833mmol)溶解在甲醇氨(15mL,7M,105.0mmol)中并搅拌16小时。在真空中浓缩反应混合物以得到包括rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺的非对映体的混合物(250mg)。

[1620] 步骤6:

[1621] 使用来自Regis Technologies的(R,R)-Whelk-O1柱,5μm粒径,25cm×21.2mm,通过手性SFC来分离由步骤5获得的rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(250mg,0.4937mmol),以得到:

[1622] 第一洗脱异构体(rt=1.04min和1.10min):4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺的两种立体异构体的混合物,其不经进一步纯化。

[1623] 第二洗脱异构体(rt=1.28min和1.34min):4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺的两种立体异构体的混合物。进一步的分离步骤在下文中列出。

[1624] 第三洗脱异构体(rt=1.52min):4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺的立体异构体,其不经进一步表征。

[1625] 第四洗脱异构体(rt=1.93min):rel-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺

(138,26.4mg,10%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.64(s,1H),8.49(d,J=5.5Hz,1H),8.30(dd,J=2.2,0.6Hz,1H),8.05(d,J=2.8Hz,1H),7.98(d,J=7.7Hz,1H),7.85(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.60(d,J=2.9Hz,1H),7.53(d,J=7.6Hz,1H),5.25(d,J=9.5Hz,1H),4.22(t,1H),3.96(s,3H),2.93(p,J=7.5Hz,1H),1.63(s,3H),0.76-0.66(m,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值506.1389,实验值507.6(M+1)$^+$;505.7(M-1)$^-$。

[1626] 在来自Berger Instruments的Minigram SFC仪器上,使用来自Daicel的Chiralpak AS-H柱,5μm粒径,25cm×10mm,通过手性SFC来进一步分离第二洗脱峰:

[1627] 第一洗脱异构体(rt=3.01min):rel-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(137,18.4mg,7%)。ESI-MS m/z计算值506.1389,实验值507.5(M+1)$^+$;505.5(M-1)$^-$。

[1628] 第二洗脱异构体(rt=4.09min):4-[[3-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺的立体异构体,其不经进一步表征。

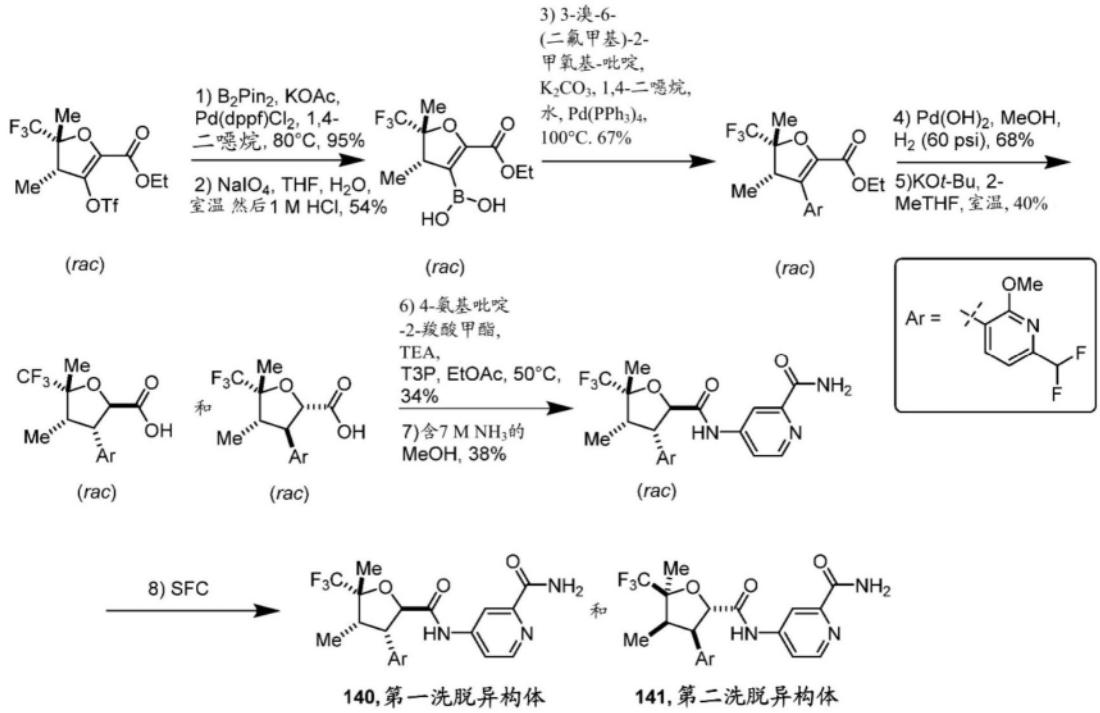
[1629] 除了用于铃木偶联步骤1的条件与实施例13步骤4中所使用的条件类似以外,以4-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶为起始材料,使用上文所描述的方法制备以下化合物。使用5atm氢气进行还原步骤2。未进行手性SFC分离步骤6并以对映体对形式分离产物:

[1630]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移, ppm)
139	*rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺	ESI-MS *m/z* 计算值 506.1389, 实验值 507.1 (M+1)$^+$; 保留时间: 2.327 分钟	^{1}H NMR (301 MHz, 氯仿-d) δ 8.71 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 5.5, 2.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.63 (br s, 1H), 5.24 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 10.8, 8.1 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 2.85 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 0.80 (d, J = 5.5 Hz, 3H) ppm。

[1631] 实施例27

[1632] rel-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(140)和rel-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(141)

[1633] 

[1634] 步骤1:向挂有温度计和空气冷凝器的3颈1升烧瓶中添加rac-(4R,5R)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-4,5-二氢呋喃-2-羧酸乙酯(42g,108.7mmol)和1,4-二噁烷(500mL)。搅拌混合物并脱气并用氮气吹扫。相继添加KOAc(32g,326.1mmol)和双(频哪醇合)二硼(32g,126.0mmol)。将反应混合物抽成真空并用氮气回填(3次)。将Pd(dppf)Cl_2(4g,5.467mmol)添加至此反应混合物中,首先将其加热至60℃,然后当稳定时,使温度上升至80℃(以避免放热)。使反应在80℃下,在氮气搅拌下继续进行20小时。然后将反应混合物冷却至环境温度并用乙酸乙酯(300mL)和水(100mL)稀释。将混合物通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯洗涤若干次直至不再出现产物(5×100ml)。然后分离滤液并用乙酸乙酯萃取水层两次(100mL)。将合并的有机层干燥并使用Whatman 1PS疏水相分离器滤纸过滤。在真空中浓缩滤液以得到47g棕色油。将粗产物(47g)吸附至硅藻土(Telos nm)上并通过Florisil(硅酸镁)垫,用100%庚烷洗涤直至不再出现产物(总共4个级分)。合并滤液并在真空中浓缩,以得到呈粘稠的黄色油状的rac-(4S,5R)-4,5-二甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢呋喃-2-羧酸乙酯(47g,95%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ4.33-4.23(m,2H),3.27-3.18(m,1H),1.55(d,J=1.1Hz,3H),1.32(s,12H),1.28(d,J=2.3Hz,2H),1.24(s,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值364.1669,实验值365.3(M+1)$^+$。

[1635] 步骤2:

[1636] 将rac-(4S,5R)-4,5-二甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢呋喃-2-羧酸乙酯(47g)溶解在水(50mL)和THF(100mL)的1:2混合物中。添加高碘酸钠(50g,233.8mmol)并在环境温度下搅拌反应1小时。用冰浴冷却反应混合物。添加1MHCl(60mL)并搅拌反应混合物60分钟(白色固体沉淀)。用水(50mL)和乙酸乙酯(100mL)稀释混合物。过滤白色固体并用乙酸乙酯洗涤。相继用硫代硫酸钠(在每次洗涤时剧烈振荡以去除微量的碘)(3×50ml)和盐水溶液洗涤滤液。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩(保持水浴处于室温)。获得乳膏状固体(23g)并用冷的庚烷研磨,

以得到呈白色固体状的rac-((4S,5R)-2-(乙氧基羰基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)-4,5-二氢呋喃-3-基)硼酸(16.66g,54%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ6.84(s,2H),4.38(q,J=7.1Hz,2H),3.18(q,J=7.3Hz,1H),1.51(d,J=1.2Hz,3H),1.39(t,J=7.1Hz,3H),1.32(dq,J=7.2,2.4Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值282.08865,实验值281.2(M-1)$^-$。

[1637] 步骤3:

[1638] 向rac-((4S,5R)-2-(乙氧基羰基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)-4,5-二氢呋喃-3-基)硼酸(902mg,3.79mmol)和Pd(PPh$_3$)$_4$(82mg,0.071mmol)在二噁烷(20mL)中的溶液中添加K_2CO_3水溶液(3.5mL,2M,7.000mmol)。反应最初在100℃下搅拌2小时,然后在115℃下搅拌3小时。再添加30mg Pd(PPh$_3$)$_4$并在回流下再搅拌混合物30分钟。将混合物分配于水与乙酸乙酯之间。再用乙酸乙酯洗涤水层两次。将合并的有机相用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$)并在真空中浓缩。通过快速色谱(SiO_2,0至25% EtOAc/庚烷)纯化,得到呈无色油状的rac-(4S,5R)-3-(6-(二氟甲基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)-4,5-二氢呋喃-2-羧酸乙酯(1.05g,75%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.61(d,J=7.5Hz,1H),7.22(d,J=7.4Hz,1H),6.52(t,J=55.6Hz,1H),4.23-4.07(m,2H),3.96(s,3H),3.63(q,J=7.4Hz,1H),1.70(d,J=1.1Hz,3H),1.13(t,J=7.1Hz,3H),1.06(dq,J=7.3,2.2Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值395.1156,实验值396.3(M+1)$^+$。

[1639] 步骤4:

[1640] 在帕尔烧瓶中,在氮气下,将rac-(4S,5R)-3-(6-(二氟甲基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)-4,5-二氢呋喃-2-羧酸乙酯(250mg,0.632mmol)在MeOH(50mL)中的溶液添加至Pd(OH)$_2$(475mg,20%w/w,0.67mmol)中。将烧瓶连接至帕尔振荡器并放置于氢气气氛(60psi,4巴)下。在环境温度下振荡反应过夜。通过硅藻土垫小心地过滤反应混合物。在真空中浓缩所收集的滤液以得到rac-(4S,5R)-3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸乙酯的非对映体的约1:1混合物(170mg,68%)。ESI-MS m/z计算值397.13126,实验值398.2(M+1)$^+$。

[1641] 步骤5:

[1642] 向rac-(4S,5R)-3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸乙酯(160mg,0.4027mmol)在2-MeTHF(6mL)中的溶液中添加KOt-Bu(95mg,0.8466mmol)并且在环境温度下搅拌反应30分钟。通过添加2M HCl溶液来淬灭反应。添加乙酸乙酯。将分离的有机层用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩,以得到呈无色油状的rac-(4S,5R)-3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(150mg,100%),其中一种非对映体是主要成分。ESI-MS m/z计算值369.09995,实验值368.1(M-1)$^-$。

[1643] 步骤6:

[1644] 向rac-(4S,5R)-3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(150mg,0.4062mmol)和4-氨基吡啶-2-羧酸甲酯(79mg,0.5192mmol)在乙酸乙酯(3mL)中的溶液中添加TEA(170μL,1.220mmol)和T3P(325μL,50%w/w,0.5460mmol)。在50℃下搅拌反应3小时。用水和乙酸乙酯稀释反应混合物。再用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机物用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱(SiO_2,75% EtOAc/庚烷)纯化,得到呈无色油状的主要非对映体rac-(2R,3S,4S,5R)-4-

[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(70mg,34%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.63(d,J=5.5Hz,1H),8.58(d,J=10.2Hz,1H),8.08(d,J=2.1Hz,1H),7.91(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.83(d,J=7.6Hz,1H),6.52(t,J=55.6Hz,1H),5.10(d,J=11.1Hz,1H),4.05(dd,J=11.1,7.8Hz,1H),4.00(s,3H),3.98(s,3H),2.92(q,J=7.6Hz,1H),1.72(d,J=2.9Hz,3H),0.77(dt,J=7.5,2.3Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值503.14795,实验值504.4(M+1)$^+$;502.3(M-1)$^-$。

[1645] 步骤7:

[1646] 将rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸酯(70mg,0.1390mmol)溶解在甲醇氨(3mL,7M,21.00mmol)中并在环境温度下搅拌过夜。在真空中浓缩反应混合物以得到rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(26mg,38%)。ESI-MS m/z计算值488.1483,实验值489.3(M+1)$^+$;487.3(M-1)$^-$。

[1647] 步骤8:

[1648] 在来自Berger Instruments的Minigram SFC仪器上,使用来自Phenomenex,Inc.的Lux i-Cellulose-5柱,5μm粒径,25cm×10mm,通过手性SFC来分离rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(26mg,0.053mmol),以得到:

[1649] 第一洗脱异构体(rt=4.12min):rel-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(140,8.2mg)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.48(d,J=5.6Hz,1H),8.27(d,J=2.2Hz,1H),7.91(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.85(d,J=7.6Hz,1H),7.25(d,J=7.6Hz,1H),6.59(t,J=55.5Hz,1H),5.19(d,J=10.1Hz,1H),4.26(t,J=9.0Hz,1H),4.00(s,3H),2.95(p,J=7.6Hz,1H),1.67(s,3H),0.79(dd,J=7.7,2.6Hz,3H)ppm;未观察到酰胺NH和NH_2质子。ESI-MS m/z计算值488.1483,实验值489.4(M+1)$^+$;487.3(M-1)$^-$。

[1650] 第二洗脱异构体(rt=4.71min):rel-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[6-(二氟甲基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(141,10.1mg)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.52(d,J=5.7Hz,1H),8.38(d,J=2.1Hz,1H),7.99(dd,J=5.8,2.2Hz,1H),7.86(d,J=7.6Hz,1H),7.25(d,J=7.6Hz,1H),6.59(t,J=55.5Hz,1H),5.22(d,J=10.1Hz,1H),4.33-4.23(m,1H),4.00(s,3H),2.96(p,J=7.6Hz,1H),1.68(d,J=1.4Hz,3H),0.80(dq,J=7.4,2.3Hz,3H)ppm;未观察到酰胺NH和NH_2质子。ESI-MS m/z计算值488.1483,实验值489.3(M+1)$^+$;487.3(M-1)$^-$。

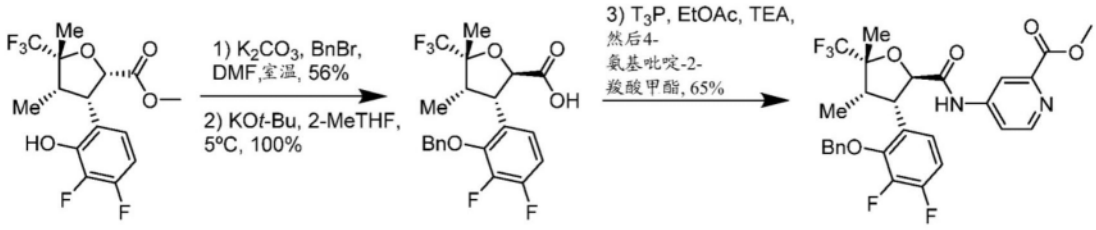
[1651] 除了在步骤3中使用2-溴-3-甲氧基吡啶代替3-溴-6-(二氟甲基)-2-甲氧基-吡啶并且用于还原步骤4的条件与实施例1步骤2中使用的条件类似以外,使用与实施例27中所描述类似的方法制备以下化合物。在步骤8中,在来自Berger Instruments的Minigram SFC仪器上,使用来自Daicel的Chiralpak IC柱(用于142和143)并且使用Chiralcel OD-H柱(用于144和145),5μm粒径,25cm×20mm,通过手性SFC来进行纯化:

[1652]

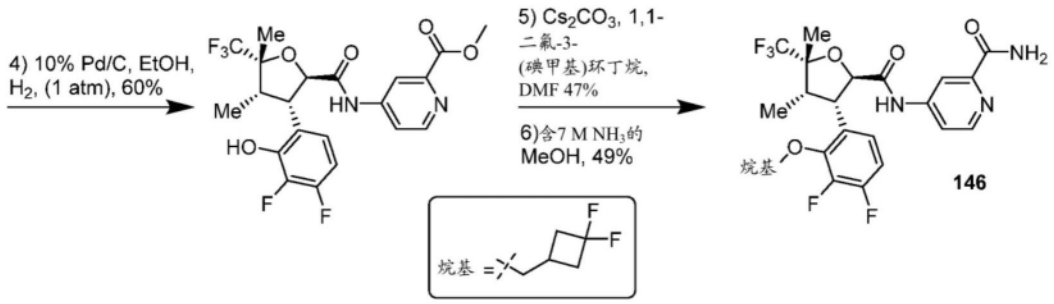
化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移，ppm)
142	*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-甲氧基-2-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺 (Chiralpak IC 柱上的 SFC 的第一洗脱峰，rt = 1.84 min)	ESI-MS *m/z* 计算值 438.1515，实验值 440.3 $(M+1)^+$; 437.2 $(M-1)^-$; 保留时间: 2.84 分钟	^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d4) δ 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 4.8, 1.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.3, 4.8 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 10.4, 7.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.01 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 0.73 (dq, J = 7.6, 2.4 Hz, 3H) ppm。
143	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-甲氧基-2-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺 (Chiralpak IC 柱上的 SFC 的第二洗脱峰，rt = 2.20 min)	ESI-MS *m/z* 计算值 438.1515，实验值 440.1 $(M+1)^+$; 437.2 $(M-1)^-$; 保留时间: 2.84 分钟	^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d4) δ 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 4.8, 1.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.3, 4.8 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 10.4, 7.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.01 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 0.73 (dq, J = 7.5, 2.3 Hz, 3H) ppm。
144	*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-甲氧基-2-甲基-4-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺 (Chiralcel OD-H 柱上的 SFC 的第一洗脱峰，rt = 4.26 min)	ESI-MS *m/z* 计算值 452.16714，实验值 453.2 $(M+1)^+$; 451.3 $(M-1)^-$; 保留时间: 2.64 分钟	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.68 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 1H), 7.98 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.07 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.86 (p, J = 7.9 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 0.94 - 0.74 (m, 3H) ppm。
145	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-甲氧基-2-甲基-4-吡啶基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺 (Chiralcel OD-H 柱上的 SFC 的第二洗脱峰，rt = 5.04 min)	ESI-MS *m/z* 计算值 452.16714，实验值 453.3 $(M+1)^+$; 451.3 $(M-1)^-$; 保留时间: 2.64 分钟	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.62 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.52 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.79 (p, J = 7.9 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 0.75 (dt, J = 7.3, 2.4 Hz, 3H) ppm。

[1653] 实施例28

[1654] 4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-[2-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(146)



[1655]



[1656] 步骤1:

[1657] 在室温下,向搅拌的(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯(13.5g,38.107mmol)和碳酸钾(6.85g,49.564mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的混合物中添加苄基溴(9.7784g,6.8mL,57.172mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜。再添加一份苄基溴(3.3074g,2.3mL,19.338mmol)并继续搅拌6小时。再添加一份碳酸钾(2.6g,18.812mmol)和苄基溴(3.3074g,2.3mL,19.338mmol)并且搅拌反应混合物过夜。将反应混合物用水(100mL)稀释并用乙醚(3×100mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱(SiO_2,0至50%EtOAc/庚烷)纯化,得到呈黄色油状的(2S,3S,4S,5R)-3-(2-苄氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯与(2S,3S,4S,5R)-3-(2-苄氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸苄酯的2:3混合物(12.2g),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1658] 步骤2:

[1659] 在氩气下,在0℃下,向含搅拌的(2S,3S,4S,5R)-3-(2-苄氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯与(2S,3S,4S,5R)-3-(2-苄氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸苄酯的2:3混合物(1.5g,1.3007mmol)的2-甲基四氢呋喃(5mL)中添加叔丁醇钾(438mg,3.9033mmol)。在0℃下搅拌反应混合物15min,然后在室温下搅拌30min。将反应混合物用乙醚(20mL)稀释并用盐酸水溶液(2M溶液)酸化。用乙醚(20mL)萃取水相并且将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并在真空中浓缩。使用含有0.1%氢氧化铵的乙腈和含有0.1%氢氧化铵的水(0:100至100:0),通过反相色谱(Biotage Isolera,120g,SiliaSep C18 Monomeric 25μm Silicycle快速筒)纯化,以得到呈白色固体状的(2R,3S,4S,5R)-3-(2-苄氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(760mg)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.37-7.33(m,5H),6.99-6.87(m,2H),5.23(d,J=11.0Hz,1H),5.07(d,J=11.0Hz,1H),4.83(d,J=11.0Hz,1H),3.91(dd,J=11.0,7.8Hz,1H),2.44(dd,J=15.3,7.6Hz,1H),1.37(s,3H),0.66(dd,J=7.3,2.3Hz,3H)ppm;未观察到醇OH。ESI-MS m/z计算值430.1204,实验

值429.04(M-1)-。

[1660] 步骤3：

[1661] 向(2R,3S,4S,5R)-3-(2-苄氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(3.3g,5.378mmol)在乙酸乙酯(20mL)中的溶液中添加4-氨基吡啶-2-羧酸甲酯(1.22g,8.018mmol)、TEA(2.24mL,16.07mmol)和T3P(6.4mL,21.52mmol)。在环境温度下搅拌混合物4小时。将反应混合物分配于乙酸乙酯(30ml)与水(60ml)之间。分离有机层并用水(1×50ml)和盐水(1×20mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱(24g,预装填SiO_2,使用0-100% EtOAc/石油醚)纯化,得到产物呈油状的4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(2-苄氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(2.3g,65%)。ESI-MS m/z计算值564.16833,实验值565.1$(M+1)^+$。

[1662] 步骤4：

[1663] 在氢气气氛(1atm,气球)下搅拌4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(2-苄氧基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(1.5g,2.438mmol)和10%钯/碳(75mg,0.705mmol)在乙醇(20mL)中的混合物3.5小时。将反应混合物通过硅藻土过滤并在真空中浓缩以得到固体,用庚烷研磨,过滤并在真空中干燥。将固体溶解在二氯甲烷/甲醇(9:1,50mL)和饱和碳酸氢钠(50mL)水溶液中。用二氯甲烷/甲醇(9:1,2×50mL)萃取水相。将合并的有机萃取物用水(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并在真空中浓缩。用庚烷研磨固体,以得到呈米色固体状的4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(1.07g,60%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.23(br s,1H),10.82(br s,1H),8.52(d,J=5.3Hz,1H),8.29(d,J=1.5Hz,1H),7.78(q,J=2.5Hz,1H),6.91(s,1H),6.65(s,1H),5.17(d,J=9.9Hz,1H),4.14(t,J=8.8Hz,1H),3.83(s,3H),2.81-2.72(m,1H),1.55(s,3H),0.67(d,J=6.9Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值474.1214,实验值475.15$(M+1)^+$。

[1664] 步骤5：

[1665] 向4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(100mg,0.2108mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加1,1-二氟-3-(碘甲基)环丁烷(244mg,1.052mmol)和碳酸铯(103mg,0.3161mmol)。在环境温度下搅拌混合物48小时。将反应混合物分配于TBME(10ml)与水(10ml)之间。再用TBME(10mL)萃取水层。将合并的有机级分用盐水(1×10mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩,以得到粗产物4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-[2-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(80mg,47%)。ESI-MS m/z计算值578.16516,实验值579.2$(M+1)^+$。

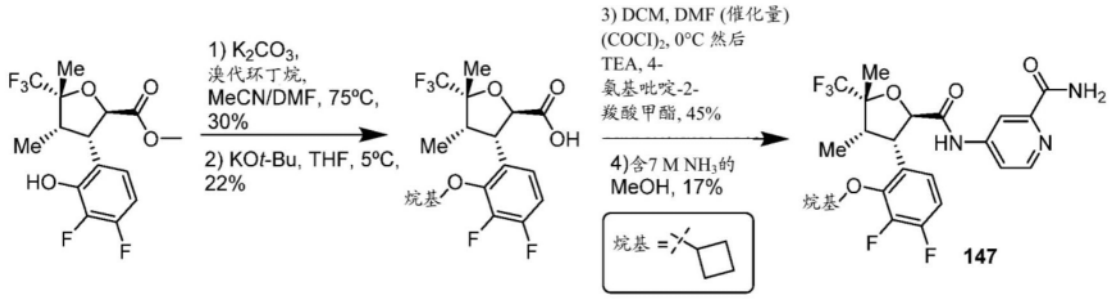
[1666] 步骤6：

[1667] 向4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-[2-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(80mg,0.1383mmol)在甲醇(1mL)中的溶液中添加甲醇氨(500μL,7M,3.500mmol)并且在环境温度下搅拌混合物过夜。在真空中浓缩混合物并通过反相制备型(碱性洗脱剂)纯化产物,以得到4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-[2-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(146,39mg,49%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.73

(s,1H),8.50(d,J＝5.5Hz,1H),8.28(d,J＝2.1Hz,1H),8.06(d,J＝2.7Hz,1H),7.83(dd,J＝5.5,2.2Hz,1H),7.61(d,J＝2.9Hz,1H),7.23-7.16(m,2H),5.12(d,J＝10.3Hz,1H),4.26(dt,J＝10.4,6.5Hz,2H),4.14(dd,J＝9.8,6.5Hz,1H),2.79-2.66(m,3H),2.65-2.45(m,3H),1.61(s,3H),0.76-0.64(m,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值563.1655,实验值564.2(M+1)$^+$。

[1668] 实施例29

[1669] 4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-[2-(环丁氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(147)

[1670] 

[1671] 步骤1和2:

[1672] 向(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯(200mg,0.5645mmol)在MeCN(2mL)和DMF(1mL)的混合物中的溶液中添加K_2CO_3(250mg,1.809mmol)和溴代环丁烷(200mg,1.481mmol)。在密封小瓶中将混合物加热至75℃保持90min。在完成后,将混合物用DCM稀释并且与水一起分配。将有机相干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱纯化,得到(2R,3S,4S,5R)-3-[2-(环丁氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯(70mg,30%)。将此物质立即放入THF(1mL)中并在环境温度下添加叔丁醇钾(60mg,0.5347mmol)。将混合物用DCM(10mL)稀释并且与饱和氯化铵溶液(10mL)一起分配。分离有机物,干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩,以得到(2R,3S,4S,5R)-3-[2-(环丁氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(50mg,22%),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS m/z计算值394.12036,实验值393.5(M-1)$^-$。

[1673] 步骤3和4:

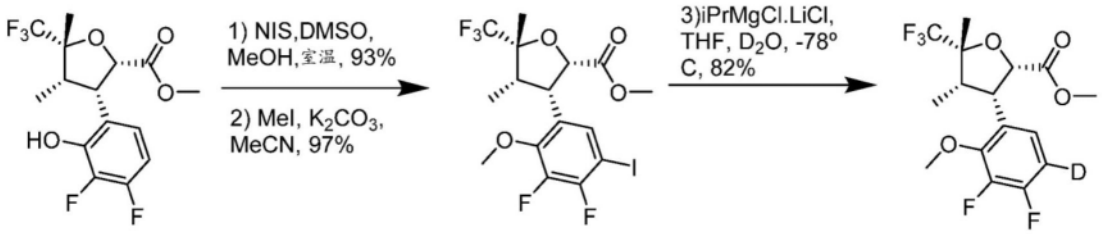
[1674] 在环境温度下,将草酰氯(30μL,0.3439mmol)逐滴添加至搅拌的(2R,3S,4S,5R)-3-[2-(环丁氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(50mg,0.1268mmol)和DMF(2μL,0.02583mmol)在DCM(500μL)中的溶液中。搅拌混合物30min。在酸性氯化物形成完成后,在真空中浓缩溶液并将残余物溶解在DCM(300μL)中。在环境温度下,将所获得的溶液添加至搅拌的4-氨基吡啶-2-羧酸甲酯(25mg,0.1643mmol)和TEA(30μL,0.2152mmol)在DCM(300μL)中的溶液中并搅拌2小时。将混合物用100μL甲醇淬灭并通过快速色谱纯化,以得到4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-[2-(环丁氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(30mg,45%)。ESI-MS m/z计算值528.16833,实验值527.6(M+1)$^+$。

[1675] 将残余物吸收在甲醇氨(4mL,7M,28.00mmol)中并在环境温度下搅拌直至完全转化。通过快速色谱纯化,得到4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-[2-(环丁氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(147,13mg,17%)。^{1}H NMR

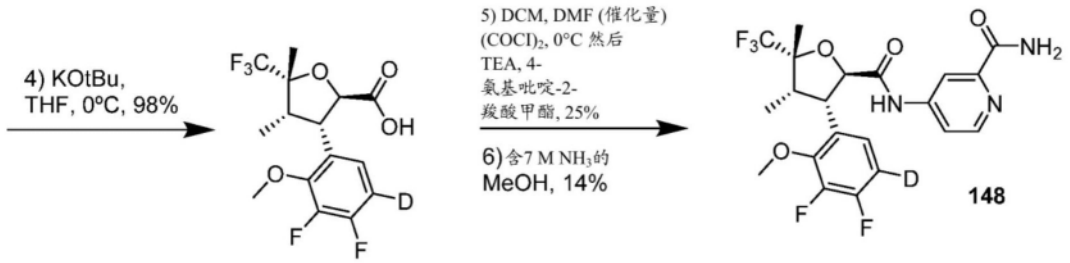
(500MHz,DMSO-d_6)δ10.73(s,1H),8.49(d,J=5.5Hz,1H),8.27(d,J=2.3Hz,1H),8.05(d,J=2.6Hz,1H),7.82(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.63-7.55(m,1H),7.15(t,J=6.4Hz,2H),5.09(d,J=10.4Hz,1H),4.65(p,J=7.3Hz,1H),4.28(dd,J=10.5,7.5Hz,1H),2.77(h,J=7.8Hz,1H),2.36-2.22(m,2H),2.14(ddt,J=35.2,19.5,10.2Hz,2H),1.70(dd,J=11.7,9.0Hz,1H),1.62(s,3H),1.48(dtd,J=18.2,10.3,7.8Hz,1H),0.72(d,J=7.1Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值513.1687,实验值514.6(M+1)$^+$和512.5(M-1)$^-$。

[1676] 实施例30

[1677] 4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(148)



[1678]



[1679] 步骤1:

[1680] 在环境温度下,将DMSO(80μL,1.127mmol)和NIS(1.7g,7.556mmol)添加至搅拌的(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯(2.2g,6.210mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中。在空气下,在环境温度下搅拌混合物30min。在完成之后,在真空中浓缩混合物。通过快速色谱纯化,得到(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基-5-碘-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯(2.78g,93%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.49(dt,J=6.4,2.1Hz,1H),5.56(d,J=4.9Hz,1H),4.81(d,J=5.9Hz,1H),4.16(dd,J=8.3,5.9Hz,1H),3.60(s,3H),2.75(p,J=7.7Hz,1H),1.45(d,J=1.2Hz,3H),0.90-0.85(m,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值479.9857,实验值481.1(M+1)$^+$和479.1(M-1)$^-$。

[1681] 步骤2:

[1682] 将K_2CO_3(2.5g,18.09mmol)和MeI(1mL,16.06mmol)添加至(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基-5-碘-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯(2.8g,5.831mmol)在MeCN(25mL)中的溶液中。在密封小瓶中将混合物加热至75℃保持90min。将混合物在DCM中稀释并且与饱和NaCl水溶液一起分配。将有机萃取物干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩,以得到(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-5-碘-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯(2.8g,97%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.53(dq,J=6.5,1.5Hz,1H),4.80(d,J=6.1Hz,1H),4.11(dd,J=8.5,5.8Hz,1H),3.88(d,J=2.4Hz,

3H),3.56(s,3H),2.73(p,J=8.4,7.8Hz,1H),1.45(d,J=1.1Hz,3H),0.80(dd,J=7.4,1.9Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值494.00134,实验值495.2(M+1)$^+$。

[1683] 步骤3:

[1684] 在-78℃下,将iPrMgCl.LiCl(100μL,1.3M,0.1300mmol)逐滴添加至搅拌的(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-5-碘-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯(70mg,0.1416mmol)在THF(1.5mL)中的溶液中。在-78℃下搅拌所得混合物10min。在-78℃下,用D_2O(0.1mL,5.542mmol)在THF(1.5mL)中的溶液淬灭所得混合物。将反应混合物升温至环境温度,用DCM稀释并与盐水一起分配。分离有机层,干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩,以得到(2S,3S,4S,5R)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯(43mg,82%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.16(d,J=5.8Hz,1H),4.87(d,J=6.1Hz,1H),4.23(dd,J=8.6,6.1Hz,1H),3.94(d,J=2.0Hz,3H),3.54(s,3H),2.82(p,J=7.8Hz,1H),1.53(s,3H),0.86(dt,J=7.6,1.9Hz,3H)ppm。

[1685] 步骤4:

[1686] 在室温下,将叔丁醇钾(120mg,1.069mmol)添加至搅拌的(2S,3S,4S,5R)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯(100mg,0.2708mmol)在THF(1.5mL)中的溶液中。在5分钟之后,通过添加饱和氯化铵溶液(3mL)来淬灭混合物并用DCM(3mL)稀释。将水相用DCM(5mL)洗涤,用1N HCl酸化至pH 0并用DCM(2×10mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩,以得到(2R,3S,4S,5R)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(95mg,99%),其不经进一步纯化即用于下一步骤。ESI-MS m/z计算值355.09534,实验值354.2(M-1)$^-$。

[1687] 步骤5和6:

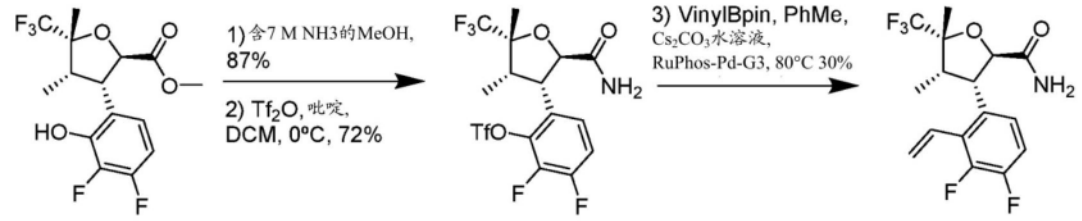
[1688] 在环境温度下,将草酰氯(70μL,0.8024mmol)逐滴添加至搅拌的(2R,3S,4S,5R)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(90mg,0.2533mmol)和DMF(3μL,0.03874mmol)在DCM(1000μL)中的溶液中。在室温下搅拌混合物30min。在活化完成后,在真空中浓缩混合物并再溶解在DCM(500μL)中。在环境温度下,将这种所获得的溶液添加至4-氨基吡啶-2-羧酸甲酯(50mg,0.3286mmol)和三乙胺(50μL,0.3587mmol)在DCM(500μL)中的搅拌溶液中。在完成转化后,用0.1mL MeOH淬灭混合物。通过快速色谱纯化,得到4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(31mg,25%),其按原样用于下一步骤中。ESI-MS m/z计算值489.14334,实验值490.4(M+1)$^+$;488.4(M-1)$^-$。

[1689] 将4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(31mg)放入氨的甲醇溶液(8.5mL,7M,59.50mmol)中并在环境温度下搅拌直至完全转化成对应的酰胺。将最终化合物从3:1的MeCN:水冻干,以得到4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(5-氘-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(148,17.4mg,14%,93%同位素纯度(对于D))。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.70(s,1H),8.49(d,J=5.5Hz,1H),8.28(d,J=2.2Hz,1H),8.05(s,1H),7.83(dd,J=5.6,2.2Hz,1H),7.60(s,1H),7.17-7.12(m,1H),5.10(d,J=10.2Hz,1H),4.26(dd,J=10.2,7.7Hz,1H),3.95(d,J=2.0Hz,3H),2.77(p,J=

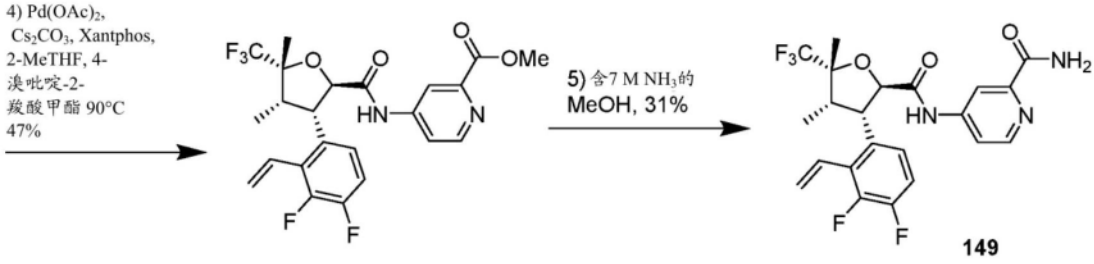
7.5Hz,1H),1.61(s,3H),0.73(d,J＝7.4Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值474.14368,实验值475.4(M+1)$^+$;473.4(M-1)$^-$。

[1690] 实施例31

[1691] 4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(149)



[1692]



[1693] 步骤1:

[1694] 向(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯(1.3g,3.670mmol)在甲醇(5mL)中的溶液中添加甲醇氨(10mL,7M,70.00mmol)并且在环境温度下搅拌混合物14小时。在真空中浓缩混合物以得到呈白色固体状的(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺(1.2g,87%)。ESI-MS m/z计算值339.0894,实验值340.2(M+1)$^+$。

[1695] 步骤2:

[1696] 向冰浴冷却的(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺(1.2g,3.537mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加吡啶(572μL,7.072mmol),之后经5分钟分批添加三氟甲烷磺酸三氟甲基磺酰酯(4.59mL,1M,4.590mmol)。将反应混合物升温至环境温度并分配于DCM(20ml)与水(20ml)之间。将有机相用盐水(1×10mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱(12g SiO_2,0至100% EtOAc/庚烷)纯化,得到呈白色固体状的[6-[(2R,3S,4S,5R)-2-氨基甲酰基-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-3-基]-2,3-二氟-苯基]三氟甲烷磺酸酯(1.2g,72%)。ESI-MS m/z计算值471.03867,实验值472.2(M+1)$^+$。

[1697] 步骤3:

[1698] 将[6-[(2R,3S,4S,5R)-2-氨基甲酰基-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-3-基]-2,3-二氟-苯基]三氟甲烷磺酸酯(200mg,0.4243mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼戊环(130mg,0.8441mmol)、碳酸铯(276mg,0.8471mmol)和RuPhos-Pd-G3(35mg,0.04185mmol)的混合物悬浮在甲苯(2mL)和水(0.2mL)中。将悬浮液脱气(N_2/真空,3个循环)并加热至80℃保持5小时。将反应混合物冷却至环境温度并分配于TBME(20ml)与水(20ml)之间。再用TBME(10mL)萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水(1×10mL)洗涤,干燥

($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱(12g SiO_2,0至100% EtOAc/庚烷)纯化,得到呈白色固体状的(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺(50mg,30%)。^{1}HNMR(500MHz,氯仿-d)δ7.13(ddd,J=17.3,8.3,3.3Hz,2H),6.63-6.51(m,2H),5.75-5.63(m,3H),4.94(d,J=10.6Hz,1H),3.99(dd,J=10.7,8.1Hz,1H),2.62(p,J=7.7Hz,1H),1.61(s,3H),0.76(d,J=7.6Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值349.1101,实验值350.2$(M+1)^+$。

[1699] 步骤4:

[1700] 在二噁烷(3mL)中组合4-溴吡啶-2-羧酸甲酯(35mg,0.1620mmol)、Xantphos(20mg,0.03457mmol)、碳酸铯(85mg,0.2609mmol)、$Pd(OAc)_2$(4mg,0.01782mmol)和(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺(30mg,0.08589mmol)。将悬浮液脱气(N_2/真空,3个循环)并且在90℃下,在氮气下加热4小时。将反应混合物冷却至环境温度被分配于TBME(10ml)与水(10ml)之间。再用TBME(10mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水(1×10mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩。通过柱色谱(12g SiO_2,0至100% EtOAc/庚烷)纯化,得到呈白色固体状的4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(20mg,47%)。ESI-MS m/z计算值484.14215,实验值485.4$(M+1)^+$。

[1701] 步骤5:

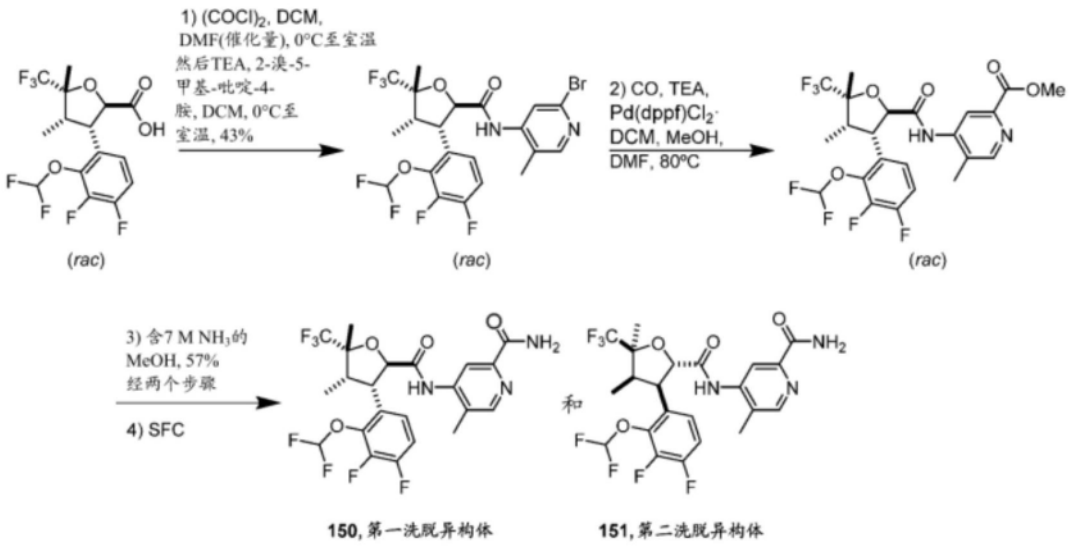
[1702] 向4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(8mg,0.01651mmol)在甲醇(1mL)中的溶液中添加甲醇氨(235μL,7M,1.645mmol)并且在环境温度下搅拌混合物14小时。在真空中浓缩混合物。通过反相制备型HPLC(Waters Sunfire C18,10μM,100Å柱,梯度经14分钟0%-100% B(溶剂A:含0.1% NH_3的水;溶剂B:MeCN),25mL/min)纯化,得到4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-乙烯基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺149(2.5mg,31%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.50(dd,J=5.5,0.6Hz,1H),8.26(dd,J=2.2,0.6Hz,1H),7.91(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.24-7.13(m,2H),6.76(dd,J=17.8,11.6Hz,1H),5.81-5.64(m,2H),5.14(d,J=10.4Hz,1H),4.33(dd,J=10.4,8.0Hz,1H),2.77(p,J=7.7Hz,1H),1.66(d,J=1.2Hz,3H),0.82(dq,J=7.4,2.3Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值469.1425,实验值470.4$(M+1)^+$。

[1703] 可通过化合物149的氢化(例如,Pd/C,H_2)来获得4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(2-乙基-3,4-二氟-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺。

[1704] 实施例32

[1705] rel-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺(150)和rel-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺(151)

[1706]



[1707] 步骤1:

[1708] 向冰冷却的rac-(2R,3S,4S,5R)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(90mg,0.2306mmol)(参见实施例4,步骤1)在DCM(1.2mL)中的溶液中添加草酰氯(45μL,0.5159mmol)并搅拌混合物并且经30min升温至室温,随后观察到完全转化成酸性氯化物。在真空中浓缩反应混合物。将残余物溶解在DCM(750μL)中并且向冰冷却的2-溴-5-甲基-吡啶-4-胺(46mg,0.2459mmol)和TEA(40μL,0.2870mmol)在DCM(750μL)中的溶液中添加DMF(8μL,0.1033mmol)。搅拌所得混合物并且经2小时升温至环境温度。用1滴水和MeOH(2mL)淬灭反应混合物并在真空中浓缩。通过快速色谱(4g SiO_2,0至100% EtOAc/己烷)纯化,得到rac-(2R,3S,4S,5R)-N-(2-溴-5-甲基-4-吡啶基)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺(55mg,43%)。ESI-MS m/z计算值558.0389,实验值561.4$(M+1)^+$;559.5$(M-1)^-$。

[1709] 步骤2和3:

[1710] rac-(2R,3S,4S,5R)-N-(2-溴-5-甲基-4-吡啶基)-3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酰胺(50mg,0.08940mmol)、Pd(dppf)Cl_2·DCM(7mg,0.008572mmol)和TEA(30μL,0.2152mmol)在DMF(700μL)和MeOH(300μL)中的悬浮液。将CO鼓泡通入反应混合物,密封容器并加热至80℃保持20小时。在真空中浓缩反应混合物以得到rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酸甲酯,其按原样用于下一步骤中。ESI-MS m/z计算值538.13385,实验值539.6$(M+1)^+$;537.7$(M-1)^-$。

[1711] 将rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酸甲酯(40mg,0.07429mmol)放入含氨的甲醇溶液(2.4mL,7M,16.80mmol)的MeOH(2.4mL)中。在环境温度下搅拌混合物。在完成之后,在真空中浓缩混合物。通过快速色谱纯化,得到rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺(22mg,57%,经2个步骤)。ESI-MS m/z计算值523.1342,实验值524.5$(M+1)^+$;522.6$(M-1)^-$。

[1712] 步骤4:

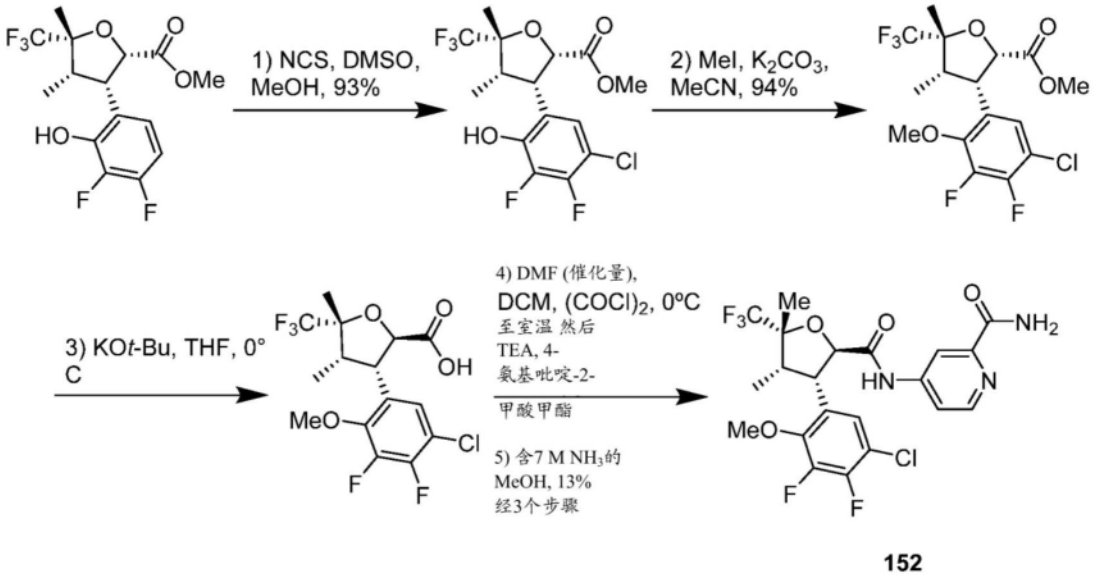
[1713] 在来自Berger Instruments的Minigram SFC仪器上,使用来自Daicel的Chiralpak AS-H柱,5μm粒径,25cm×10mm,通过手性SFC来分离rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺(20mg,0.038mmol),以得到:

[1714] 第一洗脱异构体(rt=2.12min):rel-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺(150,9mg,44%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.51-8.42(m,2H),7.46-7.36(m,1H),7.29(td,J=9.4,7.6Hz,1H),6.95(td,J=73.1,1.2Hz,1H),5.23(d,J=10.8Hz,1H),4.35(dd,J=10.8,7.9Hz,1H),2.86(p,J=7.6Hz,1H),2.31(s,3H),1.72(d,J=1.1Hz,3H),0.89(dq,J=7.5,2.4Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值523.1342,实验值524.4(M+1)$^+$;522.4(M-1)$^-$。

[1715] 第二洗脱异构体(rt=3.44min):rel-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(二氟甲氧基)-3,4-二氟-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]-5-甲基-吡啶-2-羧酰胺(151,7mg,35%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.54-8.42(m,2H),7.41(ddd,J=9.0,5.4,2.3Hz,1H),7.29(td,J=9.4,7.6Hz,1H),6.95(td,J=73.0,1.1Hz,1H),5.23(d,J=10.8Hz,1H),4.35(dd,J=10.8,7.9Hz,1H),2.86(p,J=7.6Hz,1H),2.31(s,3H),1.72(d,J=1.1Hz,3H),0.89(dq,J=7.5,2.4Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值523.1342,实验值524.4(M+1)$^+$;522.4(M-1)$^-$。

[1716] 实施例33

[1717] 4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺(152)

[1718] 

[1719] 步骤1:

[1720] 在室温下并且在空气下,将NCS(1g,7.489mmol)和DMSO(80μL,1.127mmol)添加至(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯(2g,5.645mmol)在MeOH(18mL)中的溶液中。搅拌混合物直至完成转化。在真空中浓缩反应混合物。通过快速色谱纯化,得到(2S,3S,4S,5R)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯(2.05g,93%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.23-7.19(m,1H),5.44(d,J=4.8Hz,1H),4.81(d,J=5.9Hz,1H),4.19(dd,J=8.4,5.8Hz,

1H),3.57(s,3H),2.81-2.71(m,1H),1.46(d,J=1.3Hz,3H),0.90-0.85(m,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值388.05008,实验值386.9(M-1)⁻。

[1721] 步骤2:

[1722] 在密封管中,将碳酸钾(2g,14.47mmol)和碘甲烷(650μL,10.44mmol)添加至(2S,3S,4S,5R)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-羟基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯(1.9g,4.888mmol)在MeCN(20mL)中的混合物中。将混合物加热至75℃保持2h。将混合物用1:1的水/盐水(20mL)稀释并用DCM萃取。将有机萃取物干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱纯化,得到呈黄色结晶固体状的(2S,3S,4S,5R)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯(1.85g,94%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.30(ddq,J=7.6,3.0,1.6Hz,1H),4.87(d,J=5.9Hz,1H),4.21(dd,J=8.6,6.0Hz,1H),3.94(d,J=2.1Hz,3H),3.61(s,3H),2.82(p,J=7.8Hz,1H),1.52(d,J=1.3Hz,3H),0.87(dq,J=7.7,2.0Hz,3H)ppm。

[1723] 步骤3:

[1724] 在0℃下,将叔丁醇钾(450mg,4.010mmol)添加至搅拌的(2S,3S,4S,5R)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯(800mg,1.986mmol)在THF(40mL)中的溶液中。搅拌混合物直至完成转化。通过添加饱和氯化铵溶液(3mL)来淬灭反应混合物并与DCM(3mL)一起分配。用DCM(5mL)萃取水相并通过添加1N HCl溶液将pH调节至0。用DCM(2×10mL)萃取水相两次。将合并的有机萃取物干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩,以得到(2R,3S,4S,5R)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸,其不经进一步纯化即用于下一步骤。ESI-MS m/z计算值388.05008,实验值386.9(M-1)⁻。

[1725] 步骤4和5:

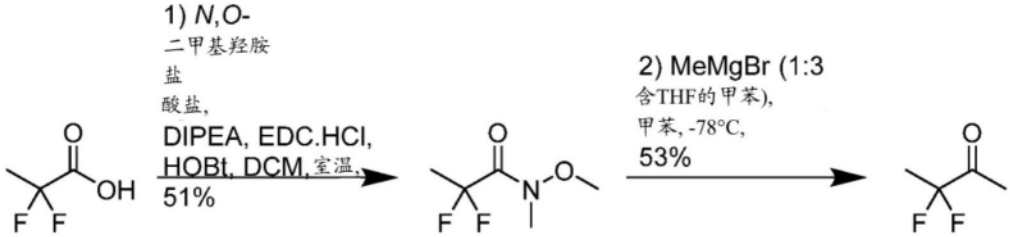
[1726] 向搅拌的(2R,3S,4S,5R)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸(250mg,0.643mmol)和DMF(7μL,0.090mmol)在DCM(2.5mL)中的溶液中逐滴添加草酰氯(130μL,1.490mmol)。在环境温度下搅拌反应混合物30min。在真空中浓缩溶液。将残余物溶解在DCM(1.5mL)中并在环境温度下添加至4-氨基吡啶-2-羧酸甲酯(130mg,0.8544mmol)和TEA(130μL,0.9327mmol)在DCM(1.5mL)中的溶液中。搅拌反应混合物2h。通过添加甲醇(100μL)来淬灭混合物。通过快速色谱纯化,得到4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯,其不经进一步纯化即用于下一步骤。ESI-MS m/z计算值522.0981,实验值523.0(M+1)⁺;521.0(M-1)⁻。

[1727] 将4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯放入氨的甲醇溶液(20mL,7M,140.0mmol)中并在环境温度下搅拌。在完成之后,在真空中浓缩混合物并冷冻干燥(MeCN:水,3:1),以得到4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(5-氯-3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羰基]氨基]吡啶-2-羧酰胺152(45mg,13%)。^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.62(s,1H),8.50(d,J=5.5Hz,1H),8.33(d,J=2.2Hz,1H),8.06(d,J=3.0Hz,1H),7.86(dd,J=5.6,2.3Hz,1H),7.62(d,J=3.0Hz,1H),7.42(dd,J=7.7,2.4Hz,1H),5.18(d,J=9.9Hz,1H),4.24(dd,J=10.1,7.6Hz,1H),3.97(d,J=2.4Hz,3H),2.78(p,J=7.4Hz,

1H),1.62(s,3H),0.76(dd,J＝7.6,2.2Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值507.09842,实验值508.0(M+1)$^+$;506.1(M-1)$^-$。

[1728] 中间体A

[1729] 3,3-二氟丁-2-酮

[1730] 

A

[1731] 步骤1:

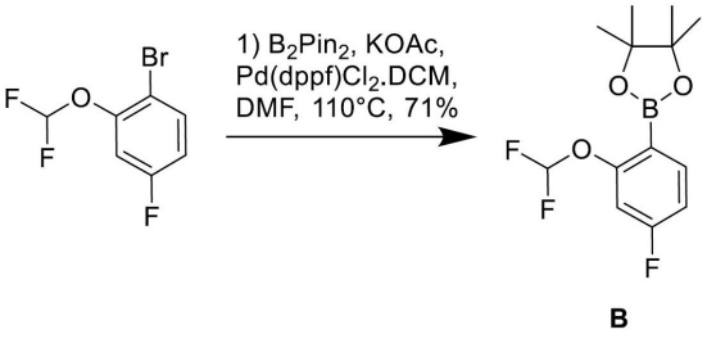
[1732] 在25℃下,向搅拌的2,2-二氟丙酸(100g,908.60mmol)在DCM(1000mL)中的溶液中添加DIPEA(348.74g,470mL,2.6983mol)。搅拌反应混合物15分钟。添加EDC.HCl(209g,1.0902mol)和HOBt(147g,1.0879mol)并且在25℃下搅拌反应混合物15分钟。向反应中添加N,O-二甲基羟胺盐酸盐(133g,1.3635mol),搅拌16小时。添加水并用DCM(2×200ml)萃取混合物。用水(2×200ml)和盐水(200ml)洗涤合并的有机层。通过在真空中蒸馏(192℃-196℃)来纯化,得到呈无色油状的2,2-二氟-N-甲氧基-N-甲基-丙酰胺(70.5g,51%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ3.72(s,3H),3.24(s,3H),1.81(t,J＝19.20Hz,3H)ppm。

[1733] 步骤2:

[1734] 在-78℃下,将MeMgBr(1:3含THF的甲苯)(489mL,1.4M,684.60mmol)缓慢地逐滴添加至搅拌的2,2-二氟-N-甲氧基-N-甲基-丙酰胺(70g,457.14mmol)在甲苯(350mL)中的溶液。在-78℃下搅拌反应混合物2小时。在0℃下,通过添加HCl(685mL,2M,1.3700mol)来淬灭混合物。添加冷水。用水洗涤有机层。通过蒸馏(100℃)来纯化,得到3,3-二氟丁-2-酮(26.3g,53%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ2.33(s,3H),1.69(t,J＝19.12Hz,3H)ppm。

[1735] 中间体B

[1736] 2-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环

[1737] 

B

[1738] 步骤1:

[1739] 在无水DMF(100mL)中混合1-溴-2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯(10g,41.49mmol)、双(频哪醇)二硼(11.00g,43.32mmol)和乙酸钾(12.00g,122.3mmol)。将混合物脱气(真空/N_2,3个循环)。添加Pd(dppf)Cl_2·DCM(3.4g,4.163mmol)并且将反应混合物脱气(真空/N_2,3个循环)。将反应混合物加热至110℃保持18小时。将反应混合物用水(300mL)和EtOAc

(150mL)稀释,搅拌30min,通过硅藻土垫过滤,用EtOAc洗涤。分离有机相并用水(2×150ml)和盐水(2×150ml)洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩。在氟罗里硅土(florisil)垫(200g,0至10% DCM/己烷)上纯化,得到呈黄色油状的2-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环(8.43g,71%)。^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.71(dd,J=8.4,7.3Hz,1H),7.28-7.96(m,3H),1.28(s,12H);^{19}F NMR(471MHz,DMSO-d_6)δ-82.70(d,J=74.5Hz),-106.63(s)ppm。

[1740] 除了使用1,4-二噁烷代替DMF作为溶剂以外,使用与中间体B中所描述类似的方法制备以下中间体:

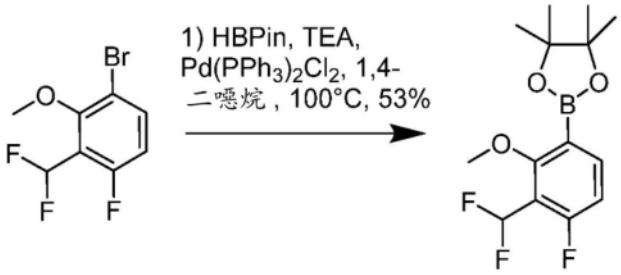
[1741]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移, ppm)
M	2-[2-(二氟甲氧基)-4-氟-3-甲基-苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.57 (t, J=7.76 Hz, 1H), 7.17 (t, J=8.72 Hz, 1H), 6.95 (t, J= 75.08 Hz, 1H) 2.16 (s, 3H) 1.32 (s, 12H) ppm。
N	4-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶		

[1742] 中间体C

[1743] 2-(3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环

[1744]



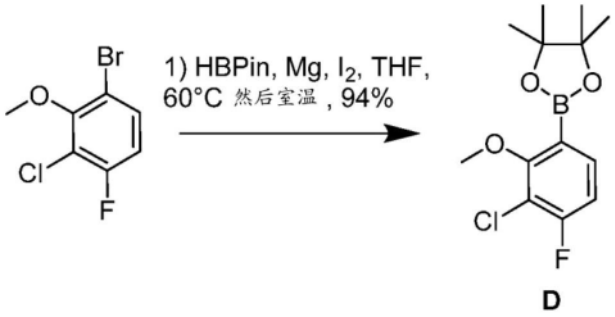
C

[1745] 步骤1:

[1746] 向1-溴-3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基-苯(1.60g,6.274mmol)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(200mg,0.2849mmol)在1,4-二噁烷(25mL)中的溶液中添加4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环(1.6mL,11.03mmol)和TEA(2.5mL,17.94mmol)。通过用氮气鼓泡5分钟来将混合物脱气。在密封小瓶中,在100℃下加热反应3小时。在真空中浓缩反应并装载至固体支持物上。通过快速色谱(0至25% EtOAc/庚烷)纯化,得到呈白色固体状的2-[3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基-苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环(1.15g,53%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.84(ddt,J=8.2,6.9,1.2Hz,1H),6.99(td,J=53.9,1.1Hz,1H),6.91(dd,J=9.7,8.5Hz,1H),3.90(s,3H),1.36(s,12H)。ESI-MS m/z计算值302.1301,保留时间:1.03分钟。

[1747] 中间体D

[1748] 2-(3-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环

[1749] 

D

[1750] 步骤1：

[1751] 将烘干的500ml三颈烧瓶与冷凝器和温度计侧接。添加镁(321mg,13.21mmol)屑。通过真空/N_2将烧瓶抽成真空三次并且然后在真空中保持三十分钟,同时将烧瓶加热至65℃。使用经氮气吹扫的针,将THF(12.5mL)添加至烧瓶中并用氮气再次吹扫混合物。将碘(3mg,0.01182mmol)添加至反应中。在65℃下搅拌混合物直至反应变成清澈的淡黄色(约1小时)。停止加热混合物。逐滴添加频哪醇硼烷(1.74g,13.60mmol)。观察到气体逸出。逐滴添加1-溴-3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯(2500mg,10.44mmol)在THF(12.5mL)中的溶液。将反应混合物静置以经30分钟冷却至环境温度并在环境温度下搅拌1.5h。将反应混合物小心地逐滴添加至搅拌的1M HCl溶液(50ml)中(观察到剧烈的泡腾现象)并静置10分钟直至全部Mg固体溶解。用TBME稀释混合物。分离水层并用TBME萃取(2次),通过相分离器滤筒并在真空中浓缩,以得到2-(3-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环(2.8152g,94%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.57(dd,J=8.4,7.0Hz,1H),7.24-7.15(m,1H),3.81(s,3H),1.30(s,12H).ESI-MS m/z计算值286.09433,实验值287.0(M+1)+;保留时间:1.06分钟。

[1752] 使用1-溴-4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯作为起始材料,使用与中间体D中所描述类似的方法制备以下中间体：

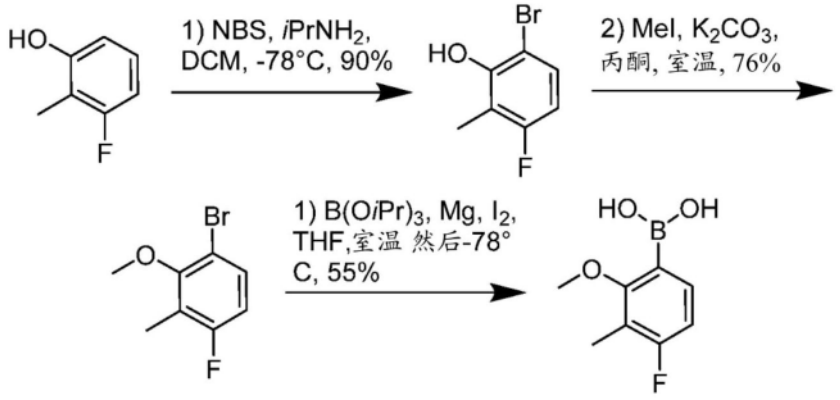
[1753]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移，ppm)
O	2-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.44 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.11 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.29 (s, 12H) ppm。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -110.32 (ddt, J = 9.5, 7.3, 2.2 Hz) ppm。

[1754] 中间体E

[1755] (4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯基)硼酸

[1756]



E

[1757] 步骤1:

[1758] 将异丙胺(23.460g,34.5mL,396.89mmol)缓慢添加至搅拌的3-氟-2-甲基-苯酚(50g,396.42mmol)在DCM(2.5L)中的溶液中。将反应混合物冷却至-78℃。经2小时10分钟分批添加N-溴代琥珀酰亚胺(NBS)(70g,393.29mmol)并且再搅拌混合物30min。将混合物升温至25℃。添加2N HCl(500ml)并搅拌混合物15min。分离有机层并在真空中浓缩,保持水浴处于15℃。将己烷(500ml)添加至残余物中并搅拌混合物10min。过滤混合物并在真空中浓缩液体,保持水浴处于15℃,以得到呈浅棕色油状的6-溴-3-氟-2-甲基-苯酚(73g,90%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.24-7.21(m,1H),6.55(t,J=8.8Hz,1H),5.61(s,1H),2.20(s,3H)ppm。

[1759] 步骤2:

[1760] 在环境温度下,向搅拌的6-溴-3-氟-2-甲基-苯酚(40g,195.10mmol)在丙酮(400mL)中的溶液中添加碳酸钾(135g,976.80mmol)。在25℃下搅拌反应混合物10min。经10min逐滴添加甲基碘(39g,17.105mL,274.77mmol)并且在25℃下搅拌混合物16小时。过滤反应混合物并用丙酮(50ml)洗涤固体残余物。在减压下,在15℃下浓缩母液。添加己烷(200ml)并且搅拌混合物15分钟。收集固体并用己烷(8ml)洗涤。在15℃下,在减压下浓缩母液。通过蒸馏(520mm Hg,192℃-196℃)来纯化,得到1-溴-4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯(32.4g,76%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.33-7.30(m,1H),6.72(t,J=8.7Hz,1H),3.80(s,3H),2.23(s,3H)ppm。

[1761] 步骤3:

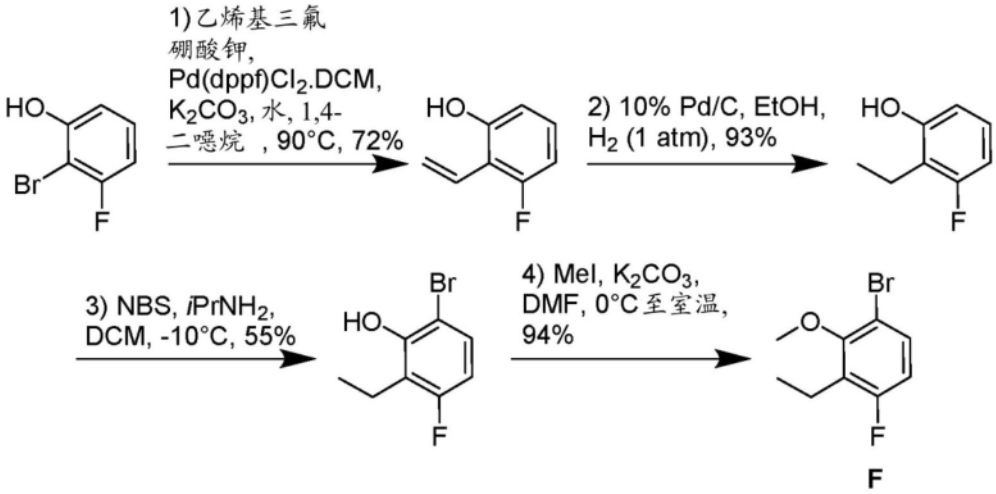
[1762] 在25℃下,将碘(50mg,0.1970mmol)添加至搅拌的镁屑(5g,205.72mmol)在THF(50ml)中的混合物中。搅拌混合物直至反应变成清澈的淡黄色。在环境温度下逐滴添加1-溴-4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯(2.5g,11.4mmol)。当观察到反应起始时,逐滴添加剩余的1-溴-4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯(22.5g,102.71mmol)在THF(200ml)中的溶液。搅拌混合物40分钟。将反应冷却至-78℃且逐滴添加硼酸三异丙酯(64.385g,79mL,342.34mmol)。将混合物升温至环境温度并搅拌16小时。通过添加2N HCl水溶液(25ml)来淬灭反应并搅拌15分钟。将混合物用水(125ml)稀释并用乙酸乙酯(2×250ml)萃取。分离有机层,用水(250ml)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并在真空中浓缩。在0℃下,将己烷(25ml)添加至残余物中并搅拌混合物5分钟。过滤所得固体,用10ml冷冻的己烷洗涤并干燥,以得到(4-氟-2-甲氧基-3-甲基-苯基)硼酸(11.5g,55%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.96(br s,2H),7.32(t,J=8.0Hz,1H),

6.88(t,J＝8.7Hz,1H),3.75(s,3H),2.11(s,3H)ppm。

[1763] 中间体F

[1764] 1-溴-3-乙基-4-氟-2-甲氧基-苯

[1765]



F

[1766] 步骤1:

[1767] 将Pd(dppf)Cl_2.DCM(7.5g,9.1840mmol)添加至搅拌的2-溴-3-氟-苯酚(25g,130.89mmol)、乙烯基三氟硼酸钾(52g,388.20mmol)和K_2CO_3(55g,397.96mmol)在1,4-二噁烷(250mL)和水(25mL)的混合物中的混合物中。通过用氮气鼓泡15分钟来将混合物脱气。将混合物加热至90℃保持16h。将反应混合物通过硅藻土垫过滤。用水(300mL)稀释所收集的母液。用EtOAc(2×50mL)萃取水相。将合并的有机萃取物干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱(SiO_2,0-1% EtOAc/己烷)纯化,得到呈无色油状的3-氟-2-乙烯基-苯酚(14.5g,72%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.06(q,J＝8.16Hz,1H),6.80-6.73(m,1H),6.66-6.61(m,2H),5.88(d,J＝18.04,1H),5.60(d,J＝11.7,1H),5.48(s,1H)ppm。

[1768] 步骤2:

[1769] 将钯/碳(2.9g,10%w/w,2.3877mmol)添加至搅拌的3-氟-2-乙烯基-苯酚(14.5g,94.470mmol)在乙醇(145mL)中的溶液中。通过用氮气鼓泡10分钟来将混合物脱气。在氢气球压力下搅拌反应混合物6h。将混合物通过硅藻土过滤,用乙醇洗涤并在真空中浓缩滤液。通过快速色谱(SiO_2,0-1% EtOAc/己烷)纯化,得到呈无色油状的2-乙基-3-氟-苯酚(13g,93%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.0(q,J＝7.96Hz,1H),6.62(t,J＝8.7Hz,1H),6.54(d,J＝8.08Hz,1H),4.90(br s,1H),2.66(q,J＝7.24Hz,2H),1.17(t,J＝7.52Hz,3H)ppm。

[1770] 步骤3:

[1771] 在-10℃下,将NBS(14g,78.659mmol)逐份添加至搅拌的2-乙基-3-氟-苯酚(13g,88.117mmol)和异丙胺(4.6920g,6.9mL,79.377mmol)在DCM(274mL)中的溶液中。搅拌反应混合物15分钟。通过添加2N HCl水溶液来淬灭反应。用DCM(2×500mL)萃取混合物。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)并在真空中浓缩。通过快速色谱(SiO_2,0-1% EtOAc/己烷)纯化,得到呈无色油状的6-溴-2-乙基-3-氟-苯酚(11g,55%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.23(dd,J＝4.76Hz,J＝5.8Hz,1H),6.55(t,J＝8.72Hz,1H),5.6(d,J＝1.64Hz,1H),2.74(q,J＝7.08Hz,2H),1.16(t,J＝7.4Hz,3H)ppm。

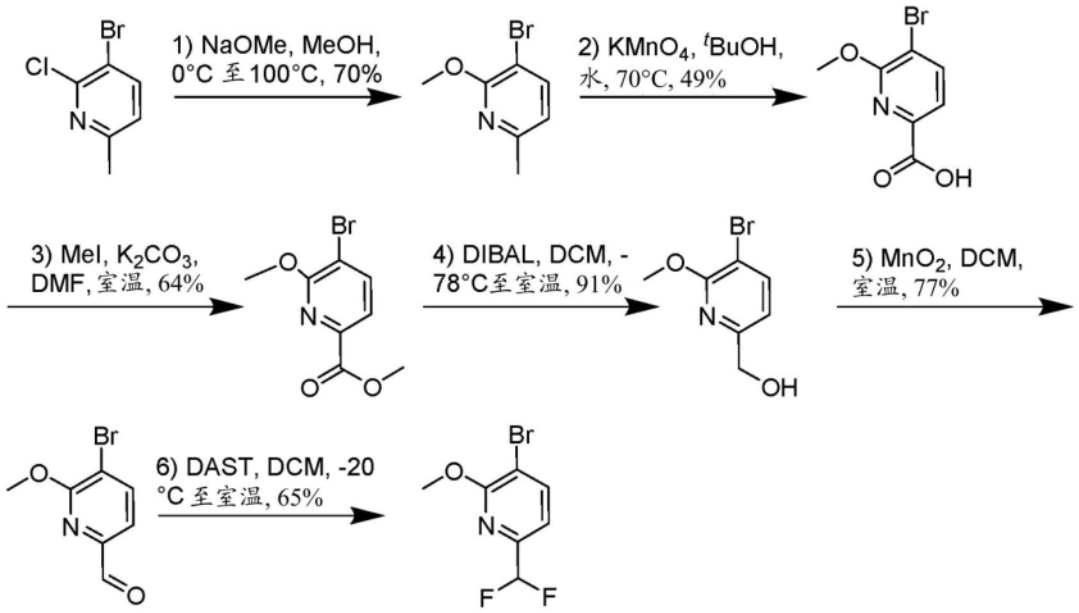
[1772] 步骤4:

[1773] 在0℃下,将甲基碘(13.680g,6mL,96.379mmol)逐滴添加至搅拌的6-溴-2-乙基-3-氟-苯酚(11g,48.208mmol)和K_2CO_3(16.5g,119.39mmol)在DMF(110mL)中的溶液中。在环境温度下搅拌反应混合物12h。用冰水(250mL)稀释混合物。用己烷(3×500mL)萃取水相。分离有机层,干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱(SiO_2,0-1% EtOAc/己烷)纯化,得到呈无色油状的1-溴-3-乙基-4-氟-2-甲氧基-苯(11g,94%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.32(dd,J=6.08Hz,J=6.04Hz 1H),6.72(t,J=8.84Hz,1H),3.84(s,3H),2.70(q,2H),1.18(t,J=7.52Hz,3H)ppm。

[1774] 中间体G

[1775] 3-溴-6-(二氟甲基)-2-甲氧基吡啶

[1776]



G

[1777] 步骤1:

[1778] 在0℃下,在密封管中,将甲醇钠(20mL,在MeOH中的25%w/v溶液,92.552mmol)添加至搅拌的3-溴-2-氯-6-甲基-吡啶(8g,38.747mmol)在MeOH(50mL)中的溶液中。在100℃下加热反应混合物16h。在真空中浓缩反应混合物。将残余物用水(100mL)稀释并用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4),过滤并在真空中浓缩,以得到呈无色油状的3-溴-2-甲氧基-6-甲基-吡啶(5.5g,70%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.82(d,J=7.7Hz,1H),6.76(d,J=7.7Hz,1H),3.88(s,3H),2.35(s,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值200.9789,实验值202.01$(M+1)^+$;保留时间:1.69分钟。

[1779] 步骤2:

[1780] 在环境温度下,将$KMnO_4$(13g,82.261mmol)添加至搅拌的3-溴-2-甲氧基-6-甲基-吡啶(5.5g,27.221mmol)在叔丁醇(150mL)和水(300mL)中的溶液中。在70℃下加热反应混合物16h。通过添加1MHCl水溶液(80mL)来淬灭反应混合物。搅拌所得混合物30min,过滤并用EtOAc(2×100mL)洗涤。用EtOAc(2×50mL)萃取母液。用0.5N NaOH水溶液(2×100mL)洗涤合并的有机层。收集水层,通过添加12N HCl水溶液来酸化并用DCM(2×100mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并在真空中浓缩,以得到呈白色固体状的

5-溴-6-甲氧基-吡啶-2-羧酸(3.1g,49%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.27(br s,1H),8.19(d,J=7.9Hz,1H),7.57(d,J=7.9Hz,1H),3.98(s,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值230.9531,实验值232.0(M+1)$^+$;保留时间:1.34分钟。

[1781] 步骤3:

[1782] 将碳酸钠(1.5g,14.153mmol)添加至搅拌的5-溴-6-甲氧基-吡啶-2-羧酸(3g,12.929mmol)在DMF(40mL)中的溶液中。然后添加甲基碘(3.8760g,1.7mL,27.308mmol)并且在环境温度下搅拌混合物16h。通过添加冰冷的水(50mL)来淬灭反应混合物。用乙酸乙酯(3×50mL)萃取水相。将合并的有机层用水(2×100mL)、盐水(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并在真空中浓缩,以得到呈灰白色固体状的5-溴-6-甲氧基-吡啶-2-羧酸甲酯(2.02g,63%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.22(d,J=7.8Hz,1H),7.59(d,J=7.8Hz,1H),3.98(s,3H),3.87(s,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值244.9688,实验值246.1(M+1)$^+$;保留时间:3.21分钟。

[1783] 步骤4:

[1784] 在-78℃下,将二异丁基氢化铝(14mL,在甲苯中的25%w/v溶液,24.610mmol)添加至搅拌的5-溴-6-甲氧基-吡啶-2-羧酸甲酯(2g,8.128mmol)在DCM(80mL)中的溶液中。在环境温度下搅拌反应混合物1h。通过添加饱和酒石酸钠水溶液(50mL)来淬灭反应混合物。搅拌混合物30min,然后用DCM(3×100mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4),过滤并在真空中浓缩,以得到呈白色固体状的(5-溴-6-甲氧基-2-吡啶基)甲醇(1.62g,91%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.99(d,J=7.8Hz,1H),7.00(d,J=7.6Hz,1H),5.45(t,J=11.8Hz,1H),4.45(d,J=5.9Hz,2H),3.89(s,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值216.9738,实验值218.0(M+1)$^+$;保留时间:2.93分钟。

[1785] 步骤5:

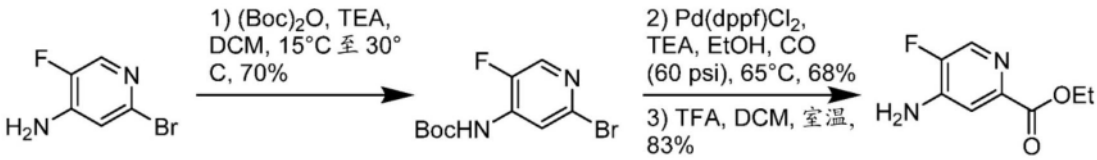
[1786] 将MnO_2(8g,92.021mmol)添加至搅拌的(5-溴-6-甲氧基-2-吡啶基)甲醇(1.6g,7.3378mmol)在DCM(80mL)中的溶液中。在环境温度下搅拌反应混合物16h。过滤反应混合物并在真空中浓缩,以得到呈灰白色固体状的5-溴-6-甲氧基-吡啶-2-甲醛(1.22g,77%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.88(s,1H),8.29(d,J=7.7Hz,1H),7.49(d,J=7.7Hz,1H),4.03(s,3H)ppm。

[1787] 步骤6:

[1788] 在-20℃下,将DAST(1.9740g,1.5mL,12.246mmol)缓慢添加至搅拌的5-溴-6-甲氧基-吡啶-2-甲醛(1.2g,5.5547mmol)在DCM(30.000mL)中的溶液中。在环境温度下搅拌反应混合物16h。通过添加冰水来淬灭反应混合物。通过添加固体碳酸氢钠来将溶液的pH调节至8-10。收集有机相,用水和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱(SiO_2,100%己烷)纯化,以得到呈淡黄色油状的3-溴-6-(二氟甲基)-2-甲氧基-吡啶(900mg,65%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.22(d,J=7.8Hz,1H),7.23(d,J=7.7Hz,1H),7.03-6.75(m,1H),3.96(s,3H)ppm。

[1789] 中间体H

[1790] 4-氨基-5-氟吡啶甲酸乙酯

[1791] 

H

[1792] 步骤1:

[1793] 在氮气气氛下,在25℃-30℃下,将TEA(66.17g)添加至2-溴-5-氟吡啶-4-胺(25g,0.131mol)在DCM(250mL)中的混合物中。将反应混合物冷却至15℃-20℃。经15至30min缓慢添加Boc酸酐(57.13g,0.262mol)。观察到3至5°放热。使温度上升至25℃-30℃并保持24-36h。再添加TEA(13.23g,0.131mol)和Boc酸酐(14.27g,0.065mol)并且在25℃-30℃下再搅拌混合物12-18h。通过在10℃-20℃下经1-2h缓慢添加水(250mL)来淬灭反应混合物。分离水层并用DCM(125mL×2)萃取。将合并的有机萃取物用10% NaCl水溶液(250mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并在真空中浓缩。将EtOAc(25ml)添加至棕色固体中并在25℃-30℃下搅拌混合物10-15min。在25℃-30℃下缓慢添加已烷(50.0mL),这会引起固体沉淀。在25℃-30℃下搅拌混合物30至45min。过滤固体,用已烷(12.5mL)洗涤并在40℃-45℃下,在真空中干燥2-3h,以得到(2-溴-5-氟吡啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(26.68g,70%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.33(d,J=6.0Hz,1H),8.11(d,J=2.4Hz,1H),6.91(br s,1H),1.56(s,9H)ppm。

[1794] 步骤2:

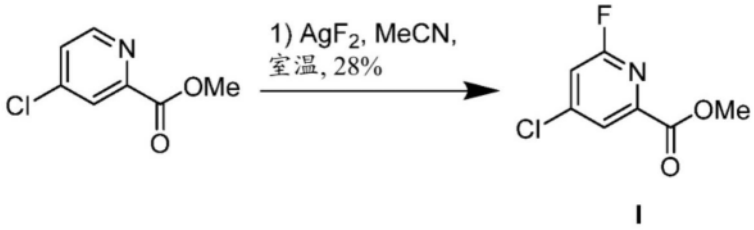
[1795] 在帕尔瓶中,在氮气气氛下,在25℃-30℃下,将Pd(dppf)Cl_2(7.54g,10.3mmol)和TEA(15.64g,154.5mmol)添加至(2-溴-5-氟吡啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(15g,51.25mmol)在乙醇(300mL)中的混合物中。在帕尔氢化器中,在60psi的一氧化碳压力下,在75℃-80℃下振荡所得混合物16-20h。将反应混合物冷却至25℃-30℃。将混合物通过硅藻土垫过滤并用乙醇(150mL)洗涤。在40℃-45℃下,在真空中浓缩滤液。通过快速色谱(SiO_2,0至10% EtOAc/已烷)纯化,得到4-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氟吡啶甲酸乙酯(10g,68%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.92(d,J=6.4Hz,1H),8.46(d,J=2.0Hz,1H),6.95(br s,1H),4.46(q,J=7.2Hz,2H),1.56(s,9H),1.43(t,J=7.2Hz,3H)ppm。

[1796] 步骤3:

[1797] 在TFA(56mL)和DCM(140mL)的混合物中,在环境温度下搅拌4-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氟吡啶甲酸乙酯(14g,49.25mmol)。在反应完成后,在真空中浓缩混合物并且通过添加饱和碳酸氢钠溶液将溶液的pH调节至8-9。用乙酸乙酯萃取水相。在真空中浓缩有机萃取物以得到4-氨基-5-氟吡啶甲酸乙酯(7.53g,83%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.17(d,J=3.2Hz,1H),7.45(d,J=7.2Hz,1H),6.50(br s,1H),4.26(q,J=6.8Hz,2H),1.29(t,J=7.2Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值184.0648,实验值184.84(M+1)$^+$。

[1798] 中间体I

[1799] 4-氯-6-氟吡啶甲酸甲酯

[1800] 

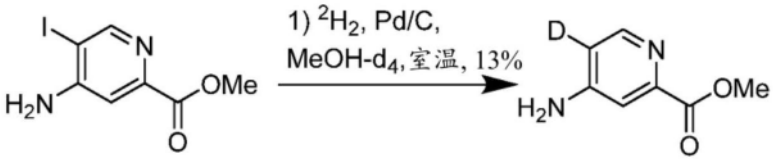
I

[1801] 步骤1：

[1802] 在室温下,向搅拌的4-氯吡啶-2-羧酸甲酯(625mg,3.643mmol)在乙腈(15mL)中的混合物中一次性添加氟化银(1.7g,11.655mmol)。在室温下搅拌反应混合物18h。再添加氟化银(530mg,3.634mmol)并且继续搅拌24h。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠(50mL)水溶液和乙酸乙酯(50mL)中并通过硅藻土垫过滤。将有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并在真空中浓缩。通过快速色谱(25g SiO_2,0至100% EtOAc/庚烷)纯化,得到呈白色固体状的4-氯-6-氟吡啶甲酸甲酯(200mg,28%)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.03(dd,J=1.4,0.9Hz,1H),7.18(dd,J=2.7,1.8Hz,1H),4.00(s,3H)ppm。

[1803] 中间体J

[1804] 4-氨基吡啶甲酸甲酯-5-d

[1805] 

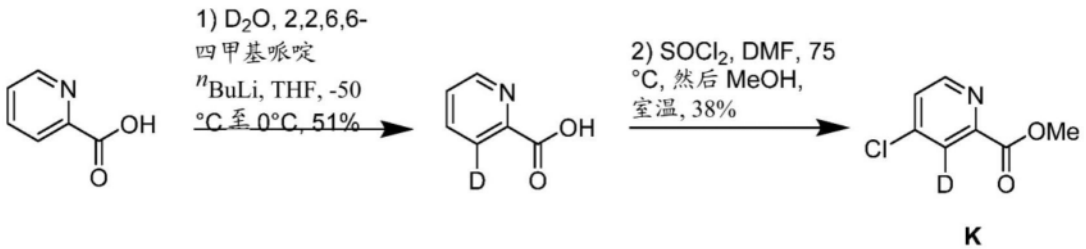
J

[1806] 步骤1：

[1807] 在氘气气氛(气球)下,在室温下搅拌4-氨基-5-碘-吡啶-2-羧酸甲酯(1g,3.5965mmol)、K_2CO_3(0.5g,3.6178mmol)和钯/碳(200mg,5%w/w,0.0940mmol)在甲醇-d4(8mL)中的混合物20h。将混合物通过硅藻土过滤,用甲醇洗涤并在真空中浓缩,以得到白色固体。通过反相色谱(Biotage Isolera,30g,SiliaSep C18 Monomeric 25μmSilicycle快速筒,0至100%含有0.1%氢氧化铵的乙腈/含有0.1%氢氧化铵的水)纯化,以得到呈白色固体状的4-氨基-5-氘-吡啶-2-羧酸甲酯(77mg,13%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.03(s,1H),7.18(s,1H),6.29(br s,2H),3.77(s,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值153.0649,实验值154.08$(M+1)^+$。

[1808] 中间体K

[1809] 4-氯吡啶甲酸甲酯-3-d

[1810] 

K

[1811] 步骤1：

[1812] 将2,2,6,6-四甲基哌啶(3.442g,4.147mL,24.369mmol)在THF(40mL)中的溶液冷

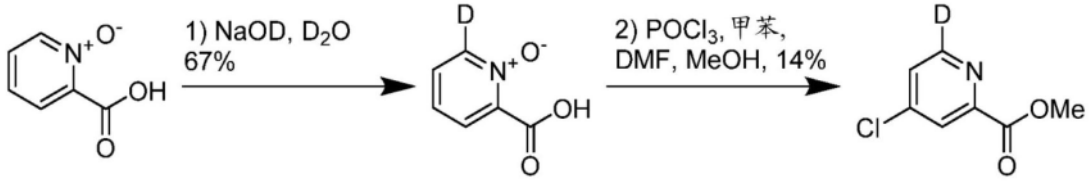
却至-50℃。经10min逐滴添加^{n}BuLi(1.6M在已烷中)(20.307mL,1.6M,32.492mmol)。搅拌反应混合物5min,然后添加吡啶-2-羧酸(1g,8.1229mmol)。在搅拌10min之后,将反应混合物升温至0℃并添加氧化氘(813.40mg,0.813mL,40.614mmol)。搅拌反应混合物30min。在真空中浓缩混合物以得到淡棕色固体,将其在DCM与MeOH的9:1混合物(20mL)中搅拌30min。过滤固体并在真空中浓缩滤液,以得到第一批3-氘代吡啶-2-羧酸(353mg,32%)。固体经历第二次相同处理,以得到第二批3-氘代吡啶-2-羧酸(214mg,19%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.53(q,J=2.1Hz,1H),7.87(dd,J=7.3,1.4Hz,1H),7.43(dd,J=7.6,4.8Hz,1H)ppm。通过NMR观察到93%氘掺入。

[1813] 步骤2:

[1814] 在45℃下,将DMF(47.200mg,0.05mL,0.6457mmol)添加至亚硫酰氯的溶液(1.957g,1.2mL,16.451mmol)中。添加3-氘代吡啶-2-羧酸(400mg,3.0617mmol)并且在75℃下加热反应混合物16h。将反应混合物冷却至室温并添加甲苯(1mL)。在真空中浓缩混合物并重复相同过程。添加甲醇并在室温下搅拌混合物30分钟,然后在真空中浓缩。将残余物分配于饱和碳酸氢钠水溶液(3mL)与乙酸乙酯之间。用乙酸乙酯萃取水相并且将合并的有机萃取物干燥(MgSO4),过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱(Biotage Isolera,25g,SiliaSep 25μm Silicycle快速筒,30%至100%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到呈浅棕色固体状的4-氯-3-氘-吡啶-2-羧酸甲酯(210mg,38%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.64(d,J=5.0Hz,1H),7.49(d,J=5.0Hz,1H),4.02(s,3H)ppm。

[1815] 中间体L

[1816] 4-氯吡啶甲酸甲酯-6-d

[1817] 

[1818] 步骤1:

[1819] 在80℃下搅拌2-羧基吡啶1-氧化物(2.94g,21.135mmol)和氘氧化钠(5mL,在水中的40%w/v溶液,46.493mmol)在重水(5mL)中的混合物4h。将反应混合物冷却至环境温度。在0℃下,将混合物倒入浓盐酸(6mL)中并通过过滤来收集固体。用浓盐酸将滤液酸化至pH1并通过过滤来收集额外固体。合并固体以产生呈白色固体状的2-羧基吡啶1-氧化-6-d(2.08g,67%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ18.67(s,1H),8.28(dd,J=7.6,2.3Hz,1H),7.91-7.85(m,2H)ppm。通过NMR观察到95%氘掺入。

[1820] 步骤2:

[1821] 在室温下,将$POCl_3$(822.50mg,0.5mL,5.3642mmol)添加至搅拌的甲苯(2.5mL)和DMF(5mL)的混合物中。将混合物冷却至0℃并添加2-羧基吡啶1-氧化-6-d(150mg,1.0170mmol)。在0℃下搅拌反应混合物5min,然后在环境温度下再搅拌18h。将混合物在真空中浓缩至其体积的大约50%。添加甲醇(5mL)并且再次将混合物在真空中浓缩至其体积的大约50%。将所获得的溶液添加至饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)中并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将有机萃取物用盐水(10mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并在真空中浓缩。合并粗材料与相同规模的另一批料。通过快速色谱(Biotage Isolera,12g,SiliaSep 25μm Silicycle快

速筒,0至50％乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到呈无色油状的4-氯吡啶甲酸甲酯-6-d(29mg,14％)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.14(d,J＝1.5Hz,1H),7.49(s,1H),4.01(s,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值172.015,实验值173.01(M+1)$^+$;保留时间:1.15分钟。

[1822] 实施例34

[1823] 检测和测量Na_V抑制特性的E-VIPR测定

[1824] 钠离子通道是电压依赖性蛋白质,其可通过施加电场来诱导膜电压变化而活化。电刺激仪器和使用方法(称为E-VIPR)描述于国际公布号WO 2002/008748 A3和C.-J.Huang等人.Characterization of voltage-gated sodium channel blockers by electrical stimulation and fluorescence detection of membrane potential,24Nature Biotech.439-46(2006)中,两者均以引用的方式整体并入。仪器包含微量滴定板处理器、用于激发香豆素染料同时同步记录香豆素和氧烯洛尔发射的光学系统、波形发生器、电流控制或电压控制放大器和插入测定板孔中的平行电极对。在集成计算机控制下,此仪器将用户编程的电刺激方案传递至微量滴定板的孔内的细胞。

[1825] 在E-VIPR上运行测定之前16-20小时,将表达具有完全通道活性的人Na_V 1.8的截短形式的HEK细胞以25,000个细胞/孔的密度接种至预涂有基质胶的微量滴定384孔板中。在接种至细胞板中之前,将2.5％-5％ KIR2.1 Bacmam病毒添加至最终细胞悬浮液中。HEK细胞在补充有10％ FBS(胎牛血清,合格;Sigma#F4135)、1％ NEAA(非必需氨基酸,Gibco#11140)、1％ HEPES(Gibco#15630)、1％ Pen-Strep(青霉素(Penicillin)-链霉素(Streptomycin);Gibco#15140)和5μg/ml的杀稻瘟菌素(Blasticidin)(Gibco#R210-01)的达尔伯克氏改良伊格尔氏培养基(DMEM)中生长。细胞在具有通气盖的细胞培养瓶中,在90％-95％湿度和5％ CO_2下扩增。

[1826] 试剂和储备溶液:

[1827] 100mg/mL的Pluronic F-127(Sigma#P2443),在无水DMSO中化合物板:Corning 384孔聚丙烯圆底#3656

[1828] 细胞板:384孔组织培养处理板(Greiner#781091-1B)

[1829] 2.5％-5％ KIR 2.1Bacmam病毒(自制),如J.A.Fornwald等人,Gene Expression in Mammalian Cells Using BacMam,a Modified Baculovirus System,1350Methods in Molecular Biology 95-116(2016)的章节3.3中所描述制备,其全部内容以引用的方式并入。所使用的浓度可取决于每批料的病毒滴度。

[1830] 含5mM $DiSBAC_6$(3)(一种电压敏感性氧烯洛尔受体,CAS编号169211-44-3;5-[3-(1,3-二已基六氢-4,6-二氧代-2-硫酮基-5-嘧啶基)-2-丙烯-1-亚基]-1,3-二已基二氢-2-硫酮基-4,6(1H,5H)-嘧啶二酮)的无水DMSO。$DiSBAC_6$(3)的制备与$DiSBAC_4$(3)类似,如Voltage Sensing by Fluorescence Resonance Energy Transfer in Single Cells,Gonzalez,J.E.和Tsien,R.Y.(1995)Biophys.J.69,1272-1280中所描述。

[1831] 在无水DMSO中制备5mM CC2-DMPE,一种可商购获得的膜结合香豆素磷脂FRET供体(ThermoFisher Scientific目录号K1017,CAS编号393782-57-5;十四烷酸,1,1'-[(1R)-1-[8-(6-氯-7-羟基-2-氧代-2H-1-苯并吡喃-3-基)-3-羟基-3-氧-8-氧代-2,4-二氧杂-7-氮杂-3-磷辛-1-基]-1,2-乙二基]酯)。另参见Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer,Gonzalez,J.E.和

Tsien,R.Y.(1997)Chem.Biol.4,269-277。

[1832] 在H_2O中制备电压测定背景抑制化合物(VABSC-1)(89-363mM,用于保持溶解度的范围)

[1833] 人血清(HS,Millipore#S1P1-01KL,或Sigma SLBR5469V和SLBR5470V,以50%/50%混合物形式,用于25%测定最终浓度)

[1834] 浴液1缓冲液:

[1835] 含160mM氯化钠(9.35g/L)、4.5mM氯化钾(0.335g/L)、10mM葡萄糖(1.8g/L)、1mM氯化镁(无水)(0.095g/L)、2mM氯化钙(0.222g/L)、10mM HEPES(2.38g/L)的水。

[1836] Na/TMA Cl浴液1缓冲液:

[1837] 含96mM氯化钠(5.61g/L)、4.5mM氯化钾(0.335g/L)、64mM四甲基铵(TMA)-Cl(7.01g/L)、10mM葡萄糖(1.8g/L)、1mM氯化镁(无水)(0.095g/L)、2mM氯化钙(0.222g/L)、10mM HEPES(2.38g/L)的水。

[1838] 已基染料溶液(2倍浓度):

[1839] 含有0.5%β-环糊精(在每次使用前新鲜制备,Sigma#C4767)、8μM CC2-DMPE和2μM $DiSBAC_6(3)$的浴液1缓冲液。通过添加等于CC2-DMPE与$DiSBAC_6(3)$的组合体积的10%Pluronic F127原液来制备溶液。制备的顺序是首先将Pluronic和CC2-DMPE混合,然后添加$DiSBAC_6(3)$,然后在涡旋的同时添加浴液1/β-环糊精。

[1840] 化合物上样缓冲液(2倍浓度):含有50% HS(在不存在人血清(HS)的情况下运行的实验中省略)、1mM VABSC-1、0.2mg/ml的BSA(在浴液-1中)、9mM KCl、0.75% DMSO的Na/TMACl浴液1缓冲液。

[1841] 测定方案(7个关键步骤):

[1842] 1)为了在每个孔中达到最终浓度,在11点剂量反应,3倍稀释中,自0.075mM的中间储备液浓度将400nL每种化合物以250倍所需最终浓度(在纯DMSO中)预先点样至聚丙烯化合物板中,产生细胞板中的300nM最终浓度的最高剂量。将媒介物对照(纯DMSO)和阳性对照(现有的$Na_V1.8$抑制剂,在测定中最终为25μM在DMSO中)分别手动添加至每个板的最外列。将化合物板用45μL/孔的化合物上样缓冲液回填,在将化合物1:1转移至细胞板中(参见步骤6)后,化合物稀释250倍。测定中的所有孔的最终DMSO浓度为0.625%(向化合物上样缓冲液中补充0.75% DMSO,使得最终DMSO浓度为0.625%)。调整此测定稀释方案使得能够在存在HS的情况下或在最终测定体积改变时测试更高的剂量范围。

[1843] 2)制备已基染料溶液。

[1844] 3)制备细胞板。在测定当天,抽吸培养基,并且用80μL浴液-1缓冲液洗涤细胞三次,每个孔中保持25μL残余体积。

[1845] 4)向细胞板中每孔分配25μL已基染料溶液。细胞在室温下或在环境条件下,在黑暗中孵育20分钟。

[1846] 5)向化合物板中每孔分配45μL化合物上样缓冲液。

[1847] 6)用每孔80μL浴液-1缓冲液洗涤细胞板三次,保留25μL残余体积。然后以25μL/孔从化合物板转移至每个细胞板中。将混合物在室温下/在环境条件下孵育30分钟。

[1848] 7)使用对称双相波形,使用电流控制放大器递送刺激波脉冲,在E-VIPR上读取含有化合物的细胞板。用户编程的电刺激方案为1.25-4Amp并且递送4-6毫秒脉冲宽度(取决

于电极组成)以10Hz递送10秒。对每个孔进行0.5秒刺激前记录以获得未受刺激的强度基线。在刺激波形之后是0.5秒刺激后记录,以检查达到静止状态的弛豫。在200Hz采集率下测量所有E-VIPR反应。

[1849] 数据分析:

[1850] 分析数据并以在460nm和580nm通道中所测量的发射强度的归一化比率形式报告。随时间变化的反应以使用下式获得的比率形式报告:

[1851] $$R(t) = \frac{(\text{强度}_{460\ nm})}{(\text{强度}_{580\ nm})}$$

[1852] 通过计算初始(R_i)和最终(R_f)比率来进一步减少数据。这些数据是在部分或全部刺激前时间期间和在刺激时间期间的样品点期间的平均比率值。然后计算荧光比率(R_f/R_i)并以时间的函数形式报告。

[1853] 通过在存在阳性对照的情况下和在不存在药理学药剂(DMSO媒介物阴性对照)的情况下进行测定来获得对照反应。如上所述来计算对阴性(N)和阳性(P)对照的反应。然后将化合物拮抗剂%活性A定义为:

[1854] $$A = \frac{X - N}{P - N} \times 100$$

[1855] 其中X是测试化合物的比率反应。使用此分析方案,绘制剂量反应曲线并产生本发明的各种化合物的IC_{50}值,如以下表1和表2中所报告。

[1856] 表1.在E-VIPR测定中,在存在人血清的情况下产生的本发明的化合物的IC_{50}值(A=IC_{50}<0.01μM;B=0.1μM>IC_{50}≥0.01μM;C=1μM>IC_{50}≥0.1μM;D=IC_{50}≥1μM)

[1857]

化合物编号	IC_{50} (μM)
1	B
2	C
3a	D
3b	A
4	D
5	B
6	D
7	A
8	D
9	A
10	D
11	A
12	D
13	B
14	D
15	A
16	D
17	A
18	A
19	A
20	D
21	D
22	B
23	B

[1858]

化合物编号	IC_{50} (μM)
24	D
25	A
26	A
27	B
28	B
29	D
30	C
31	D
32	A
33	C
34	D
35	C
36	D
37	C
38	D
39	C
40	D
41	B
44	A
45	B
46	D
47	B
51	D
52	A
53	A
54	C
55	A
56	A
57	D
58	D
59	D
60	B
61	C
63	D
64	B
65	D
66	C
67	D
68	B
69	D
70	D
71	D
72	B
73	D
74	B
75	D
76	C

[1859]

化合物编号	IC_{50} (μM)
77	D
78	B
79	D
80	D
81	C
82	D
83	C
84	D
85	D
86	D
87	C
88	D
89	A
90	D
91	C
92	D
93	A
94	A
95	D
96	D
97	D
98	D
99	D
100	D
101	D
102	D
103	D
104	D
105	B
106	D
107	D
108	C
109	D
110	C
111	D
112	C
113	B
115	A
116	A
137	D
138	B
146	B
150	D
151	B

[1860] 表2.在E-VIPR测定中,在不存在人血清的情况下产生的本发明的化合物的IC_{50}值(A＝IC_{50}<0.01μM;B＝0.1μM>IC_{50}≥0.01μM;C＝1μM>IC_{50}≥0.1μM;D＝IC_{50}≥1μM)

[1861]

化合物编号	IC_{50} (μM)
42	A
43	C
50	B
114	B
117	B
118	A
119	A
120	B
121	A
122	A
123	A
124	A
126	A
127	A
128	A
128	B
129	A
131	D
132	A
133	B
134	C
135	D
136	A
139	D
140	B
141	D
147	A
148	A
149	A
152	A

[1862] 可在不偏离如对本领域技术人员显而易见的范围的情况下对本文所述的实施方案进行多种修改和改变。本文所述的具体实施方案仅作为实例提供。

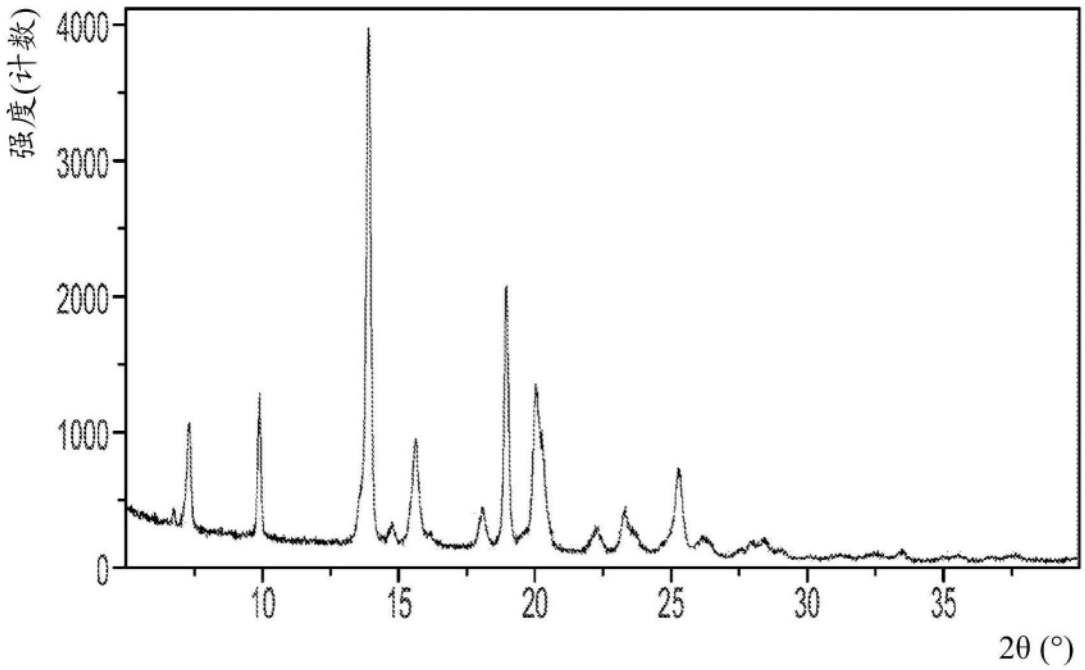

强度(计数)
4000
3000
2000
1000
0
10
15
20
25
30
35
2θ (°)

图1

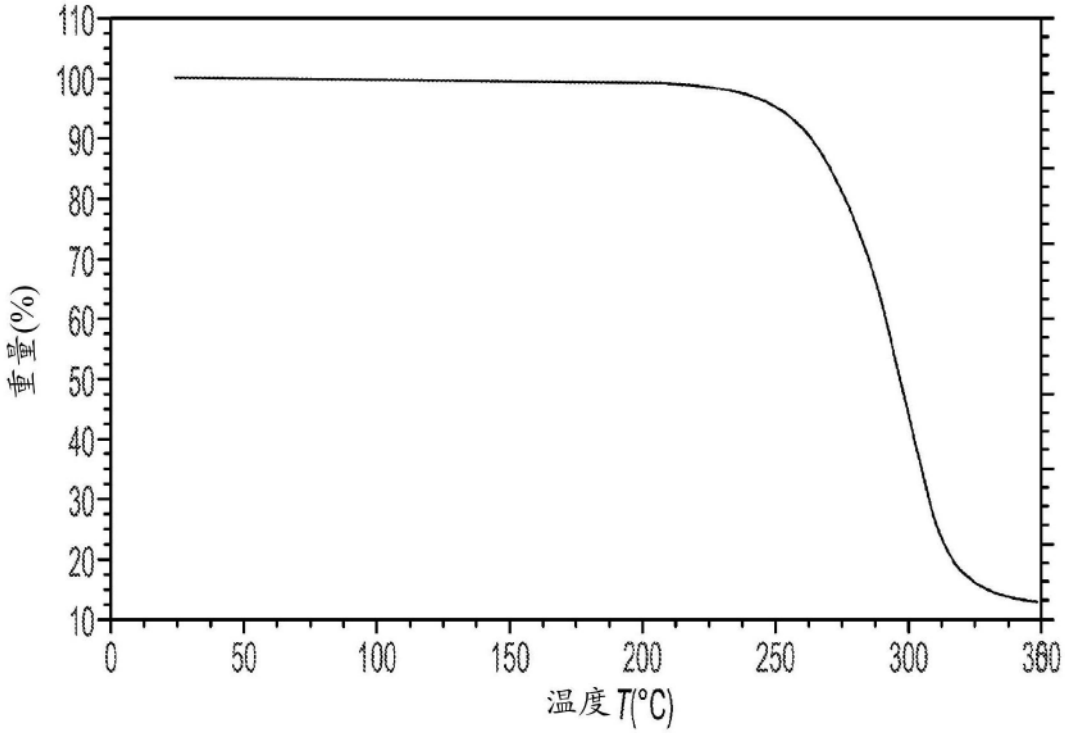

重量(%)
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
50
100
150
200
250
300
360
温度 T(°C)

图2

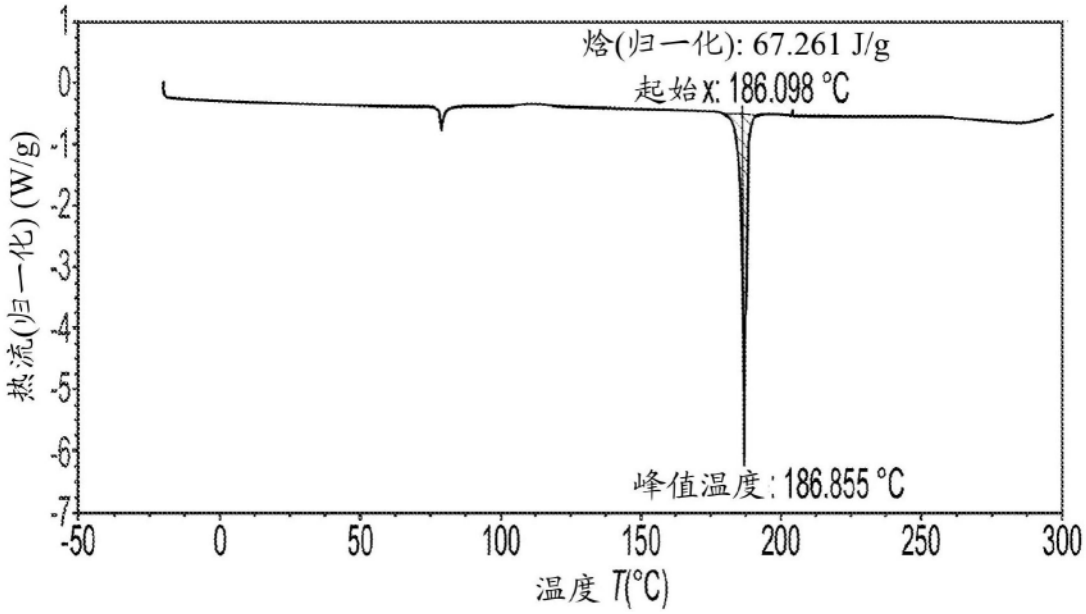

焓(归一化): 67.261 J/g
起始x: 186.098 °C
峰值温度: 186.855 °C
热流(归一化) (W/g)
温度 T(°C)
1
0
-1
-2
-3
-4
-5
-6
-7
-50
0
50
100
150
200
250
300

图3

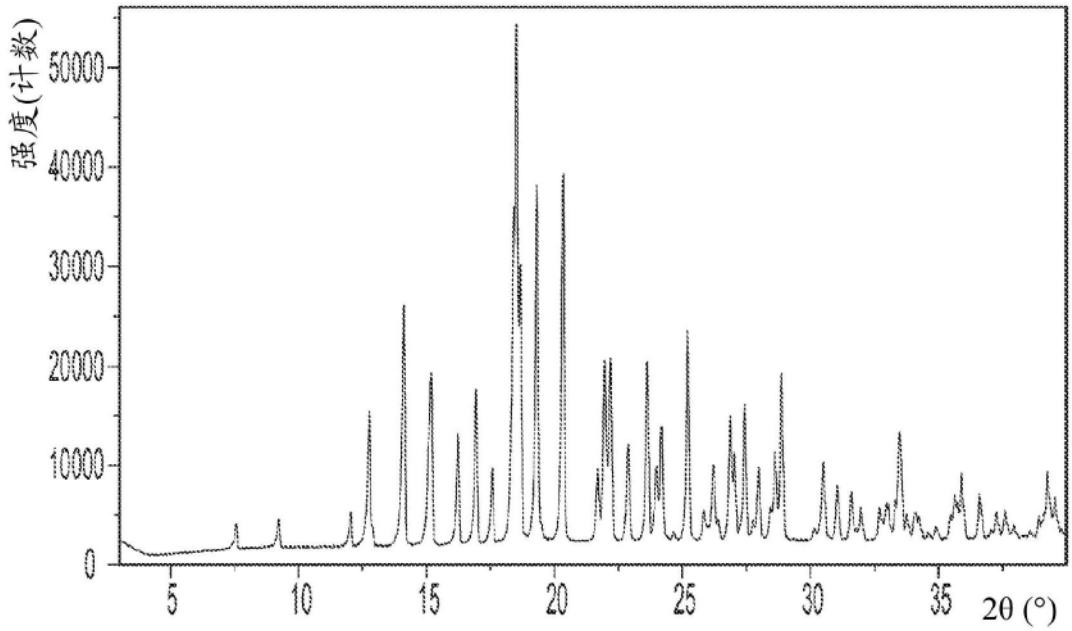

强度(计数)
50000
40000
30000
20000
10000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (°)

图4

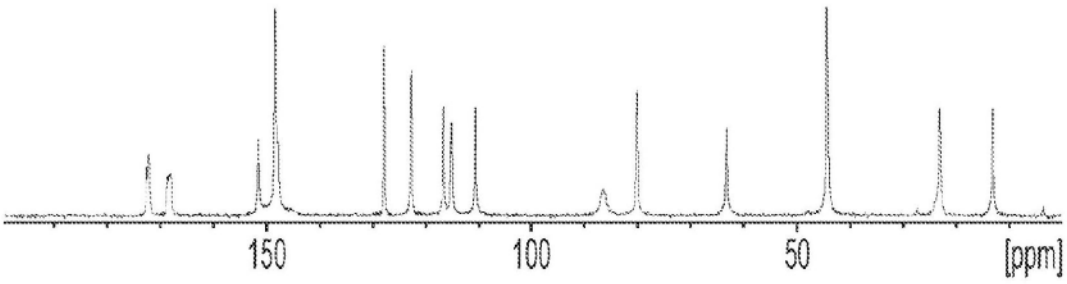


图5

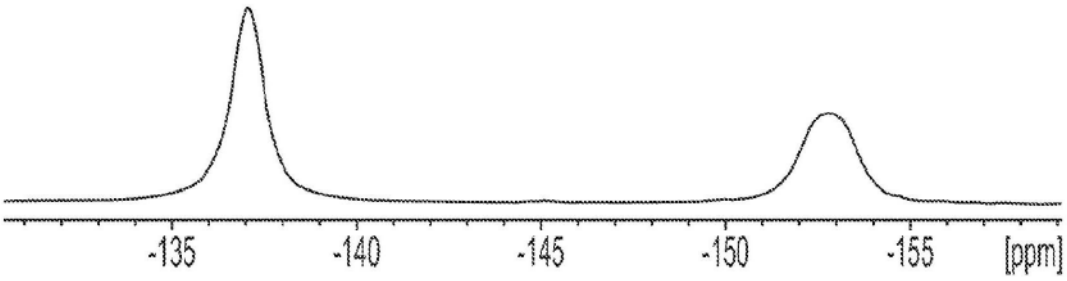


图6

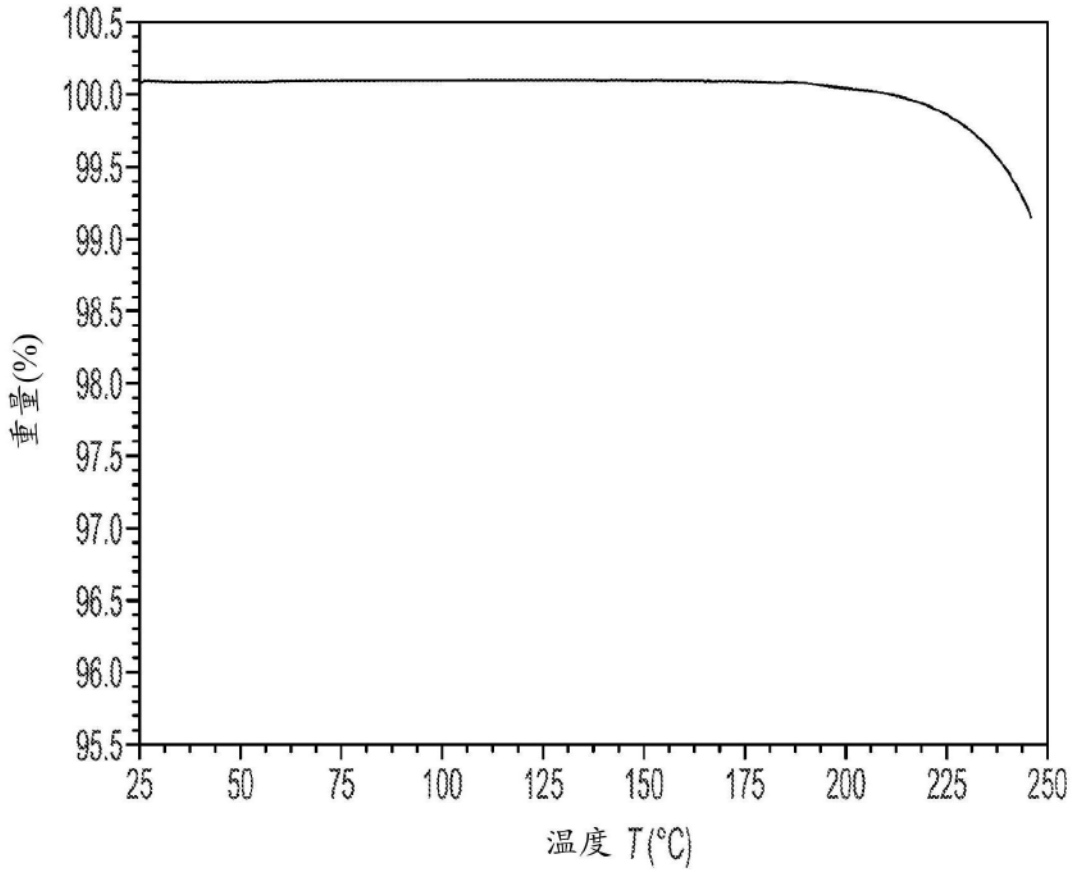

100.5
100.0
99.5
99.0
98.5
98.0
97.5
97.0
96.5
96.0
95.5
重量(%)
25
50
75
100
125
150
175
200
225
250
温度 T(°C)

图7

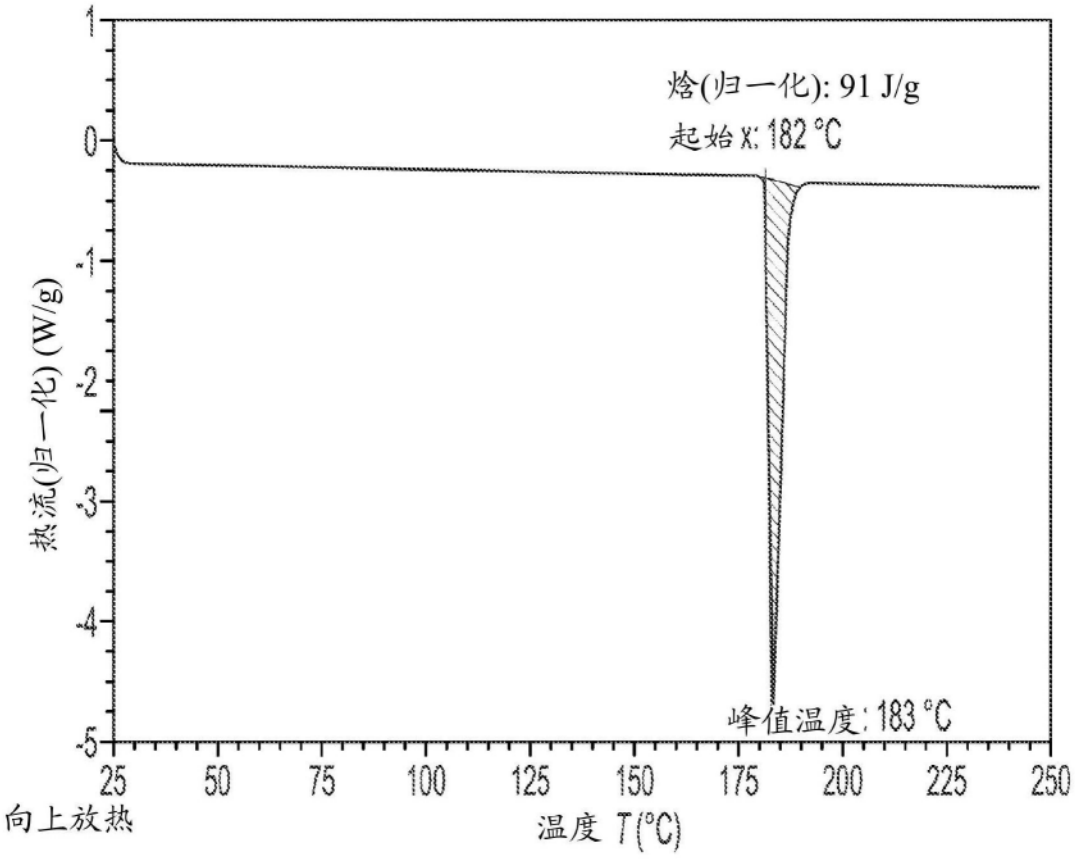

焓(归一化): 91 J/g
起始 x: 182 °C
峰值温度: 183 °C
热流(归一化) (W/g)
向上放热
温度 T (°C)
1
0
-1
-2
-3
-4
-5
25
50
75
100
125
150
175
200
225
250

图8

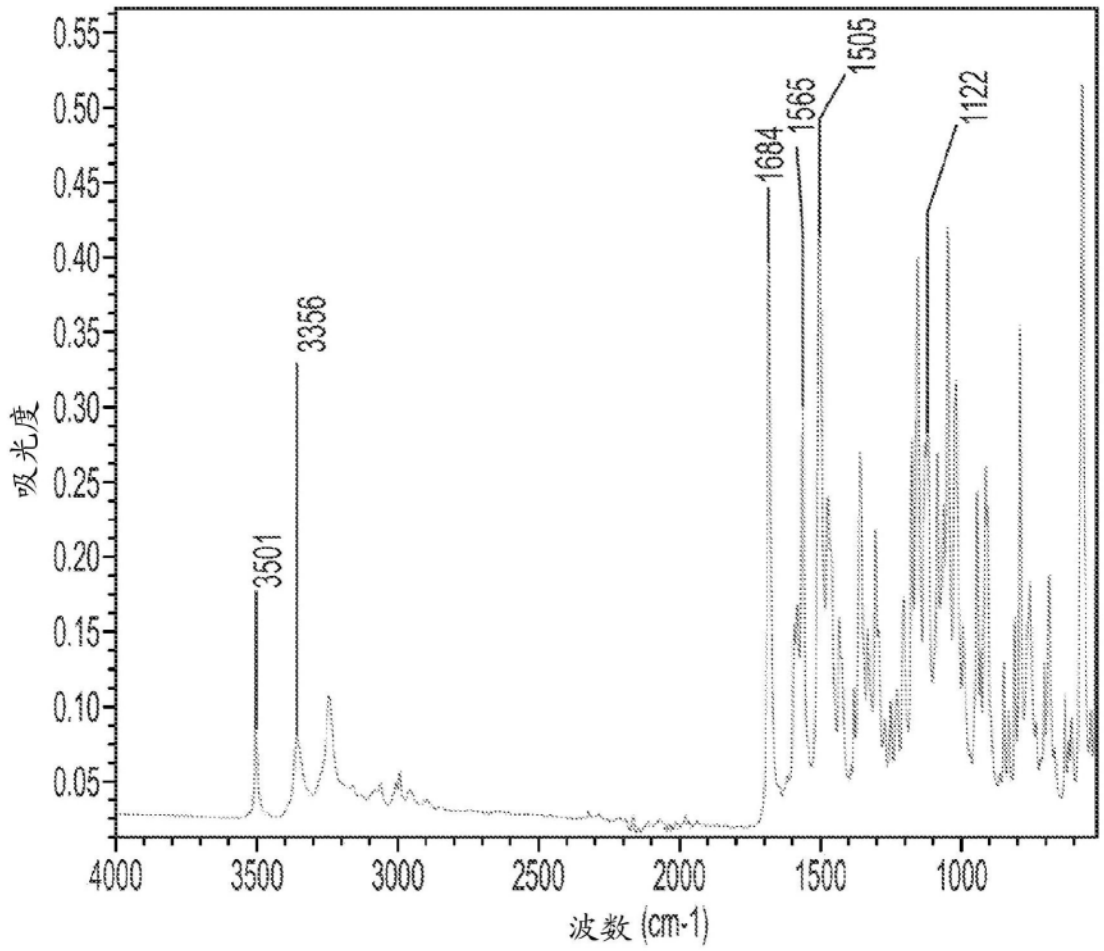

0.55
0.50
0.45
0.40
0.35
0.30
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
吸光度
3501
3356
1684
1565
1505
1122
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
波数 (cm-1)

图9

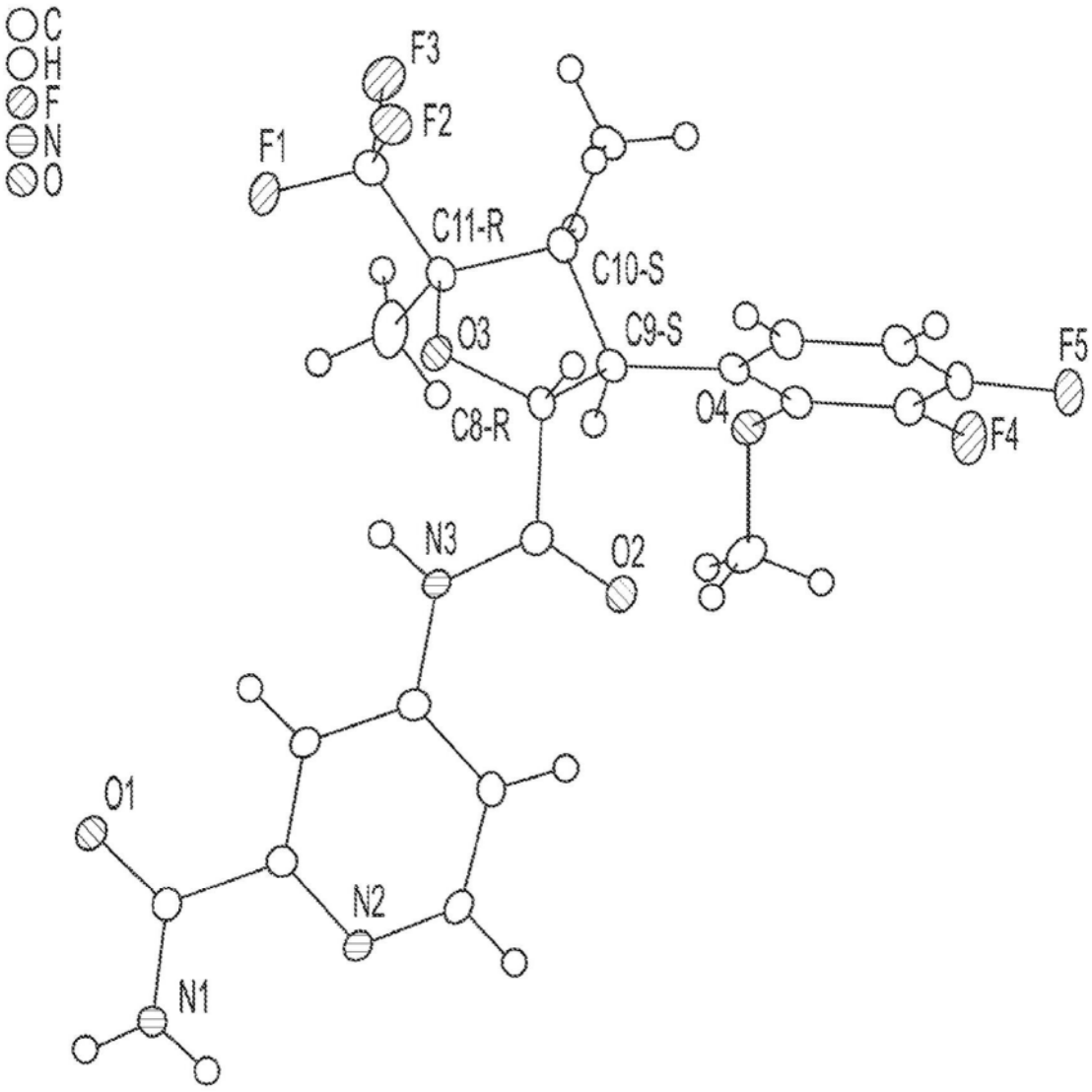


图10

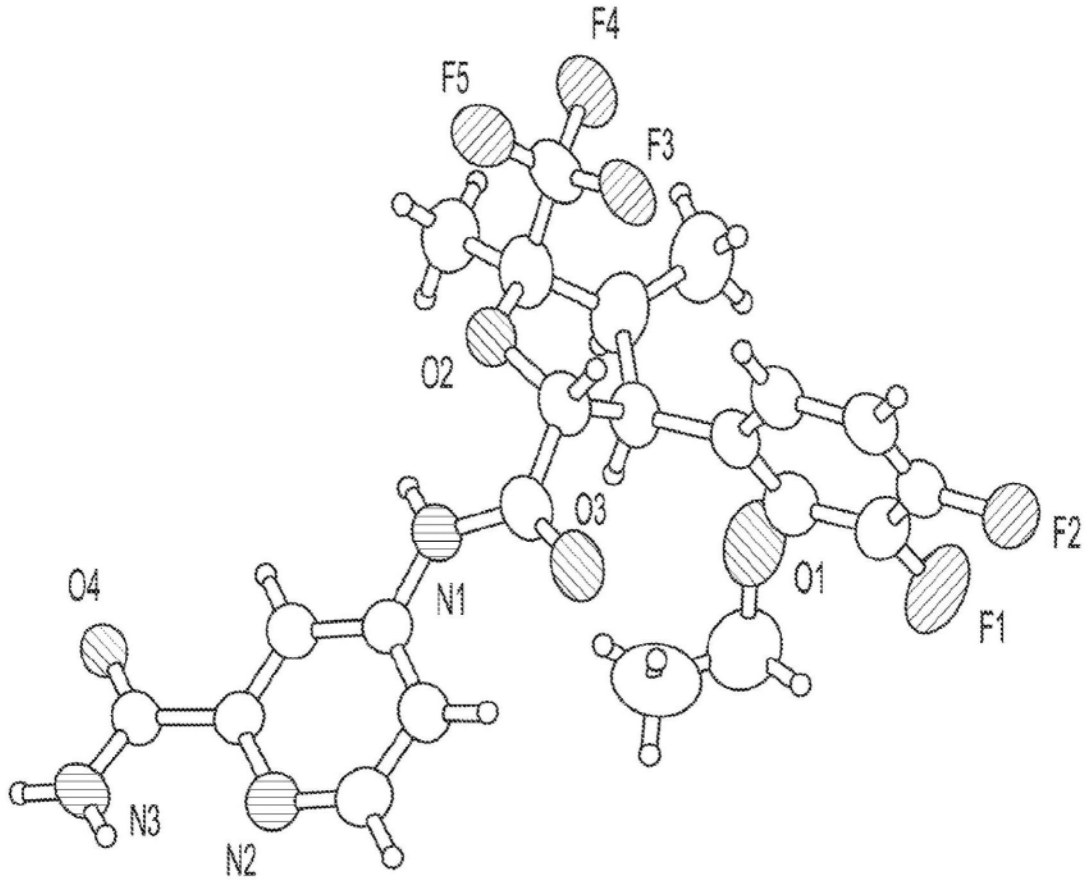

F4
F5
F3
O2
O3
F2
O4
N1
O1
F1
N3
N2

图11

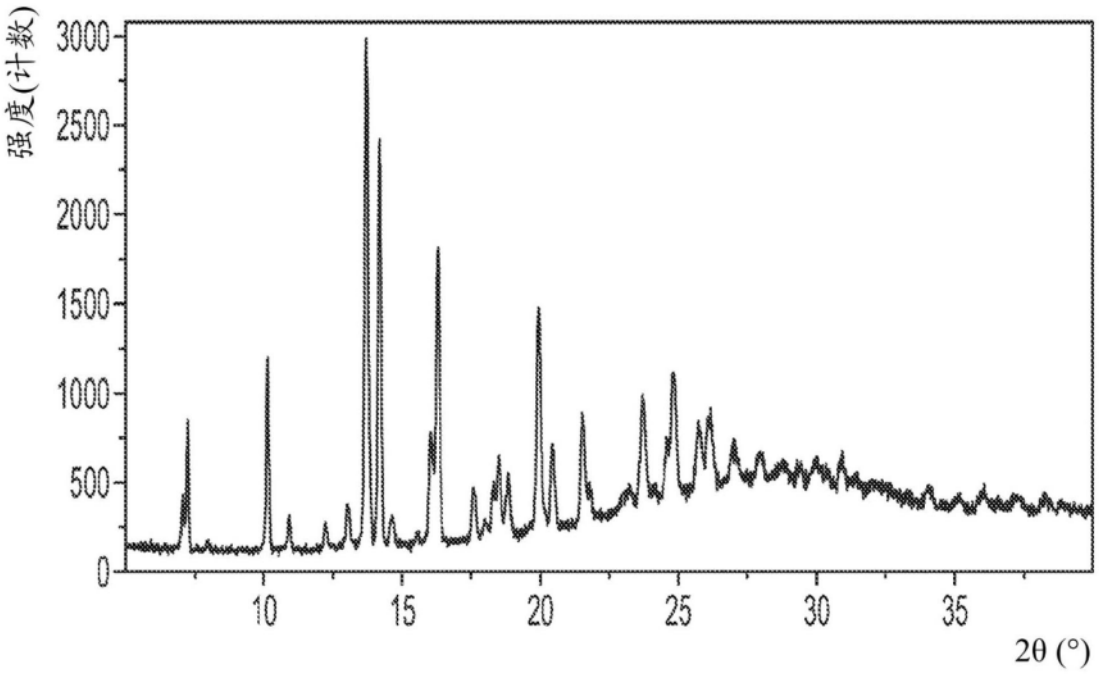

强度(计数)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
10
15
20
25
30
35
2θ (°)

图12

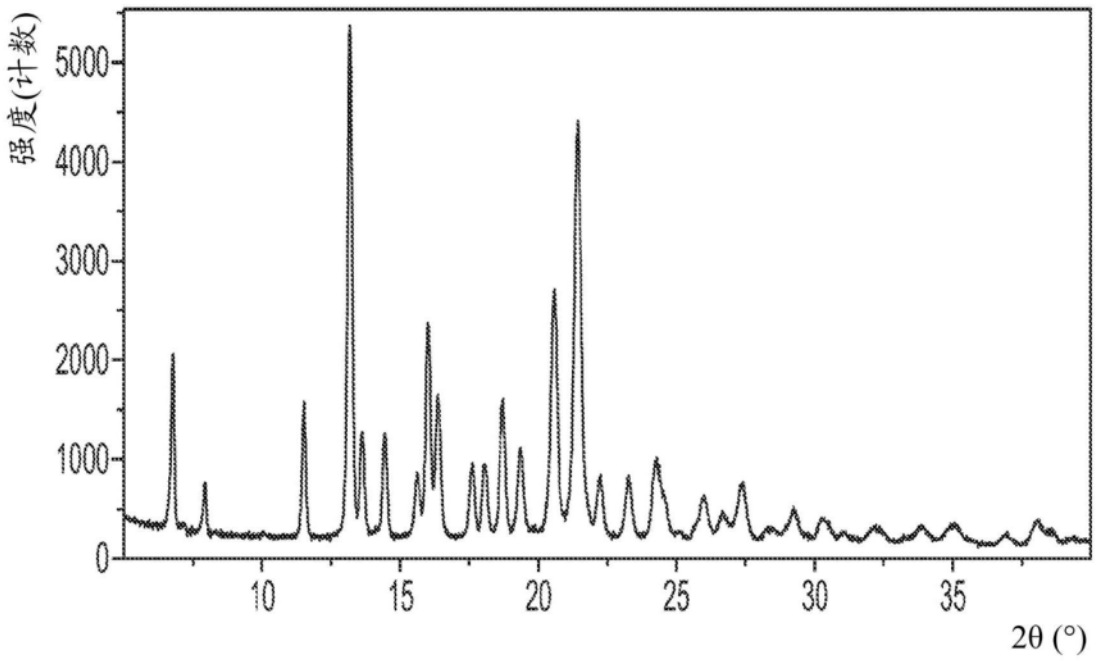

强度(计数)
5000
4000
3000
2000
1000
0
10
15
20
25
30
35
2θ (°)

图13

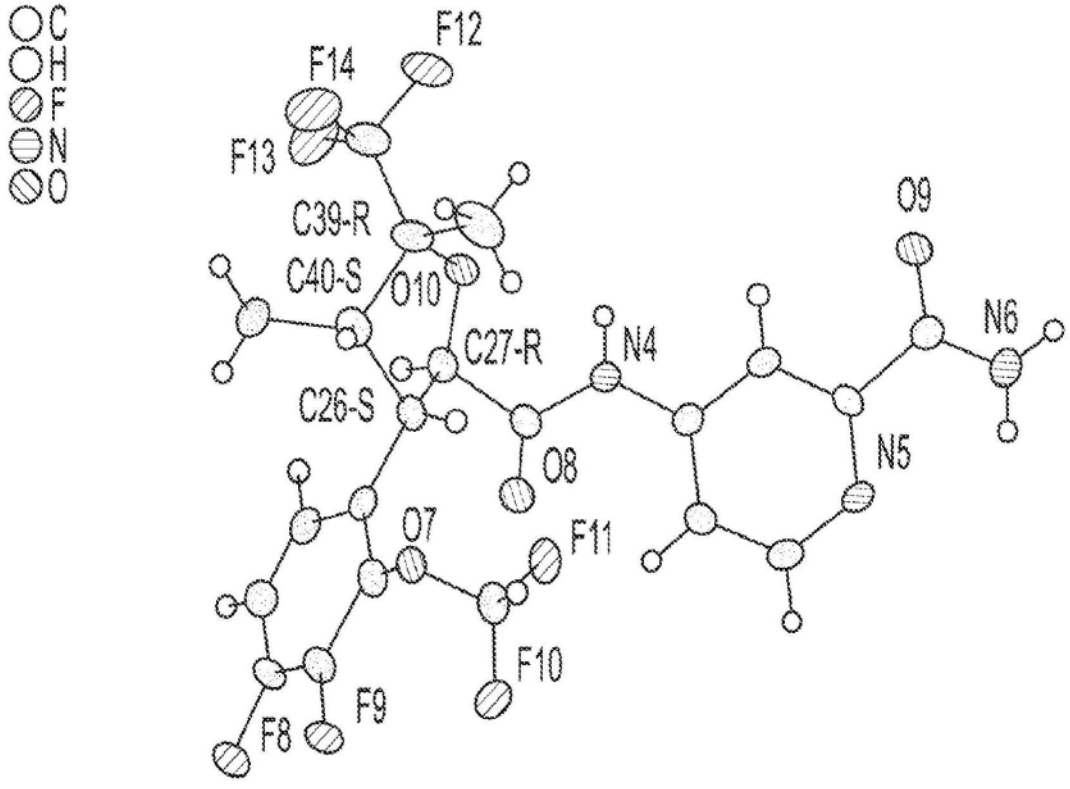

C
H
F
N
O
F12
F14
F13
C39-R
C40-S
O10
C27-R
N4
O9
N6
C26-S
O8
N5
O7
F11
F10
F9
F8

图14

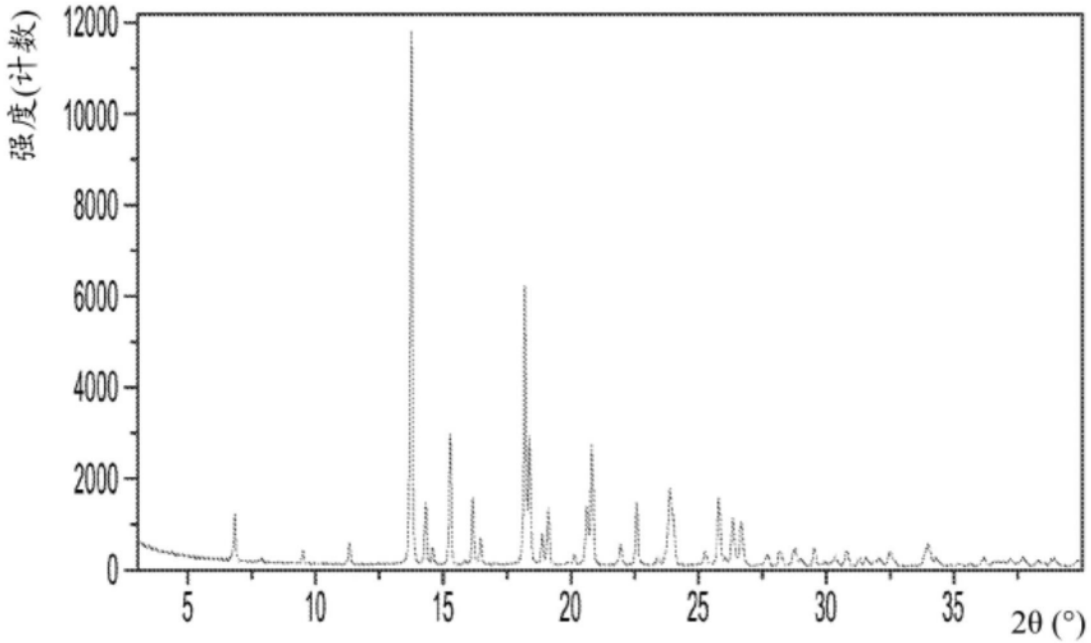

强度(计数)
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (°)

图15

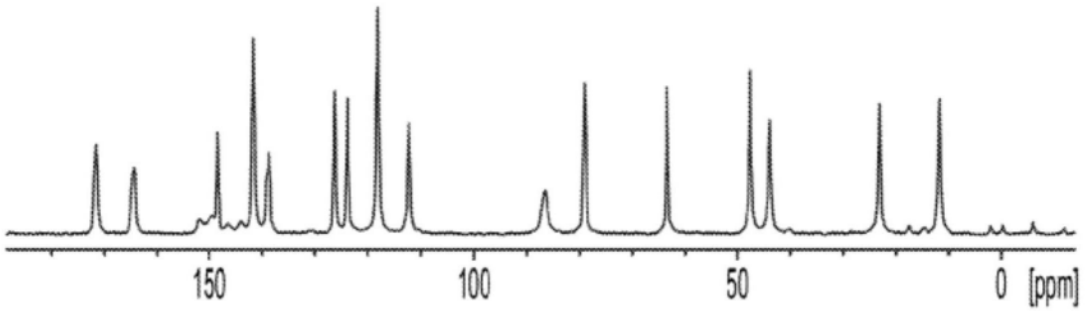

150
100
50
0
[ppm]

图16

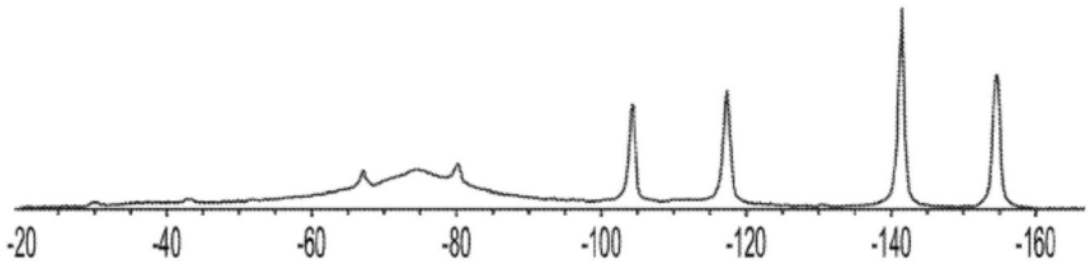

-20
-40
-60
-80
-100
-120
-140
-160

图17

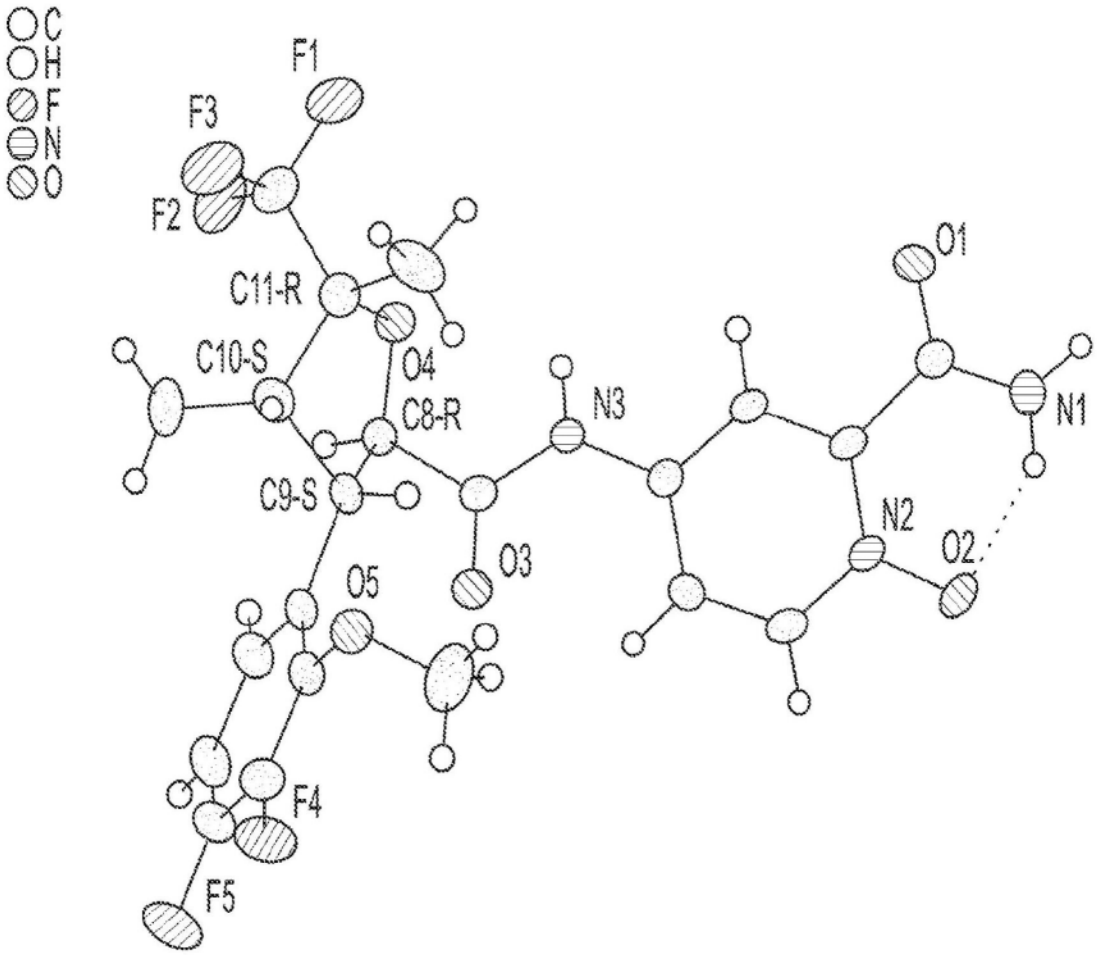

C
H
F
N
O
F1
F3
F2
C11-R
C10-S
O4
C8-R
C9-S
O5
O3
N3
O1
N1
N2
O2
F4
F5

图18

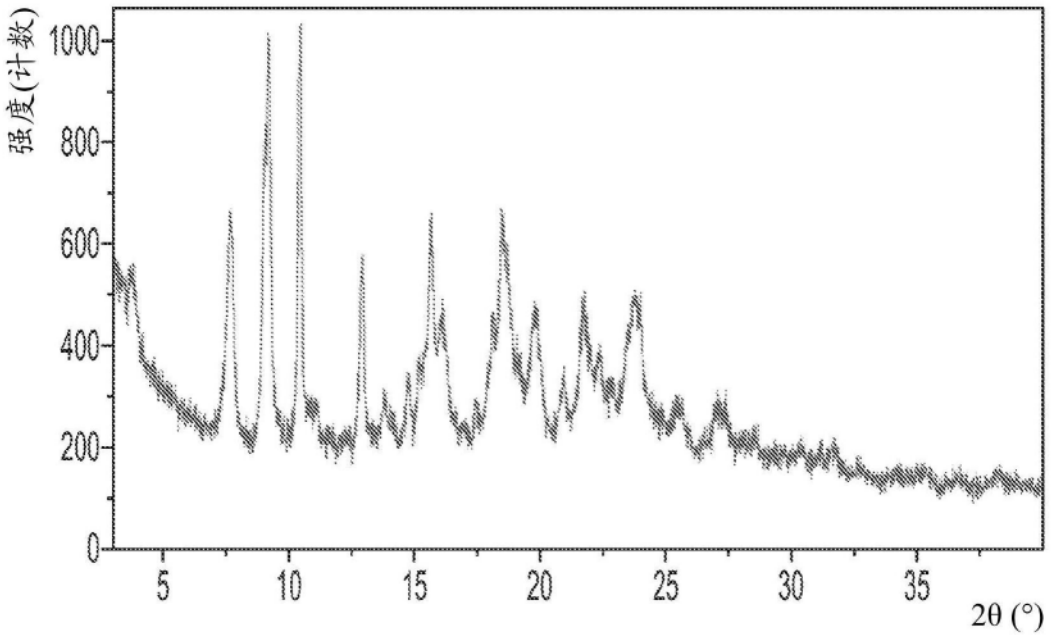

强度(计数)
1000
800
600
400
200
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (°)

图19

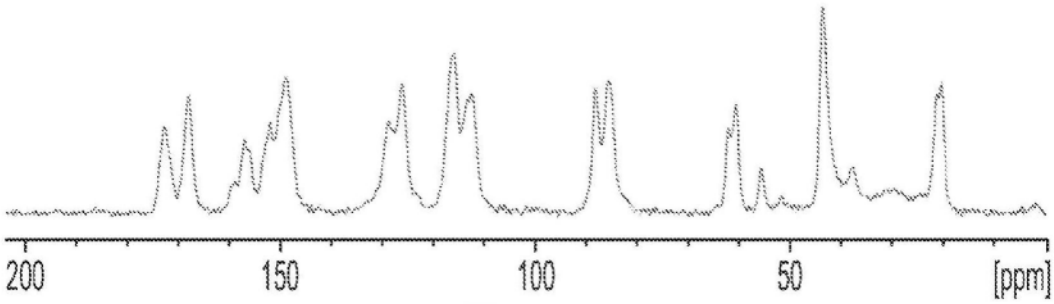

200
150
100
50
[ppm]

图20

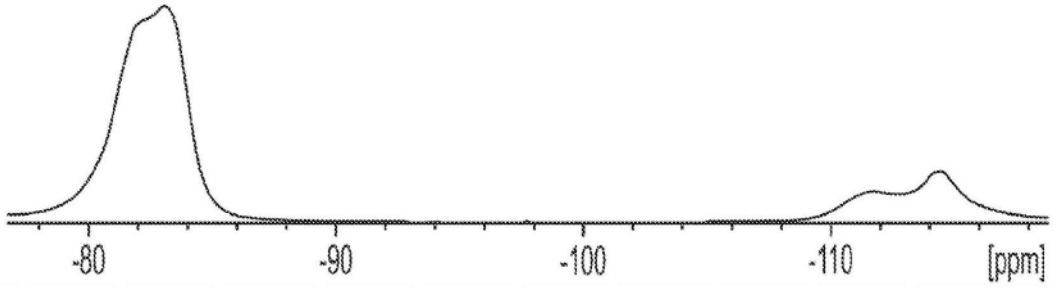

-80
-90
-100
-110
[ppm]

图21

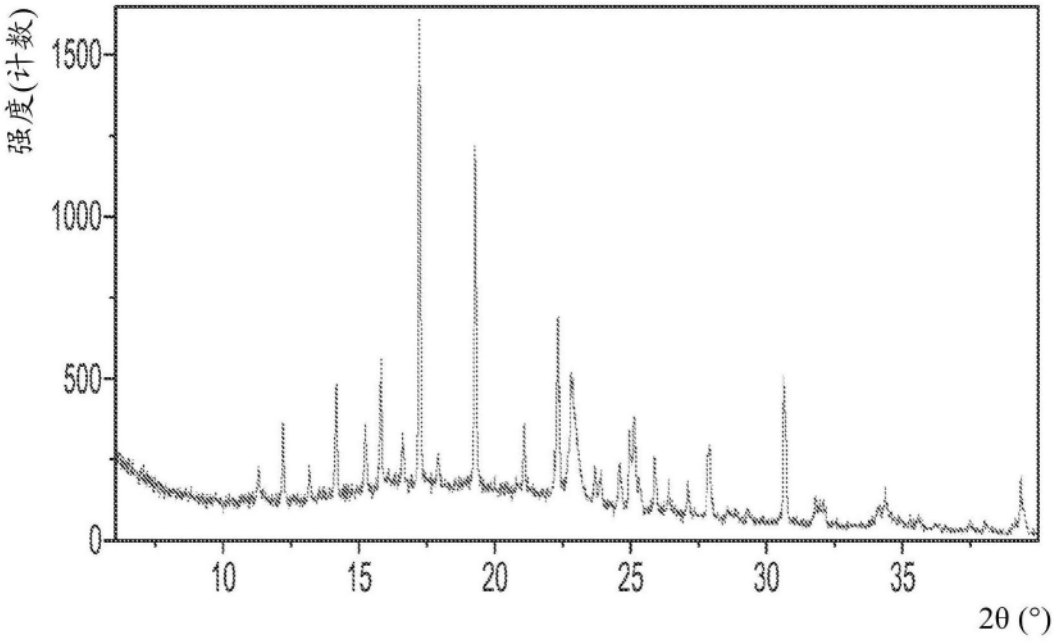

强度(计数)
1500
1000
500
0
10
15
20
25
30
35
2θ (°)

图22

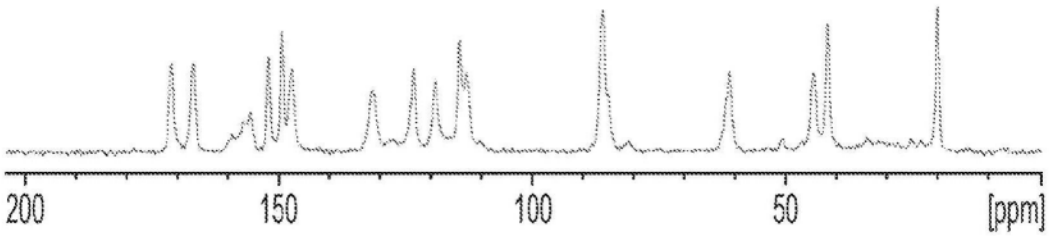


图23

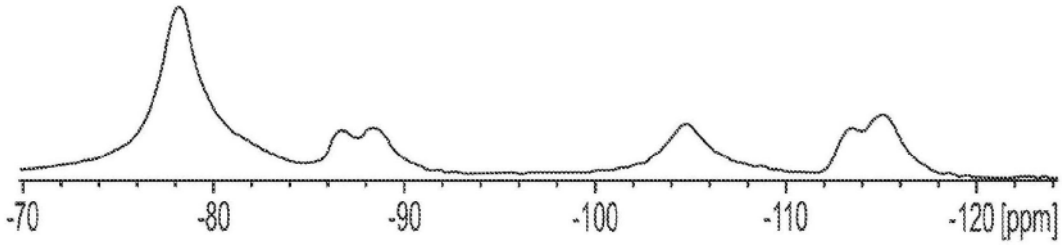


图24

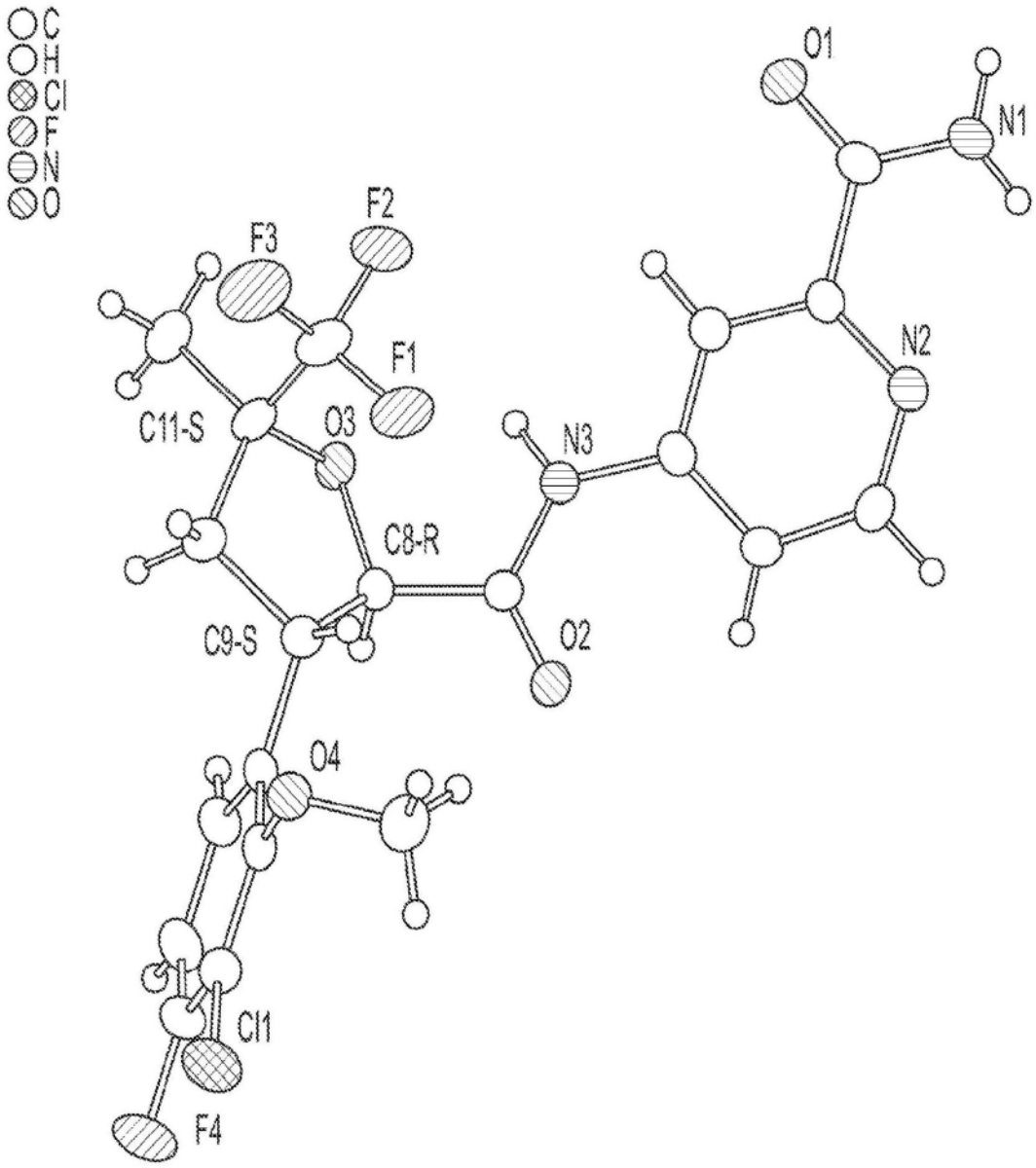


图25

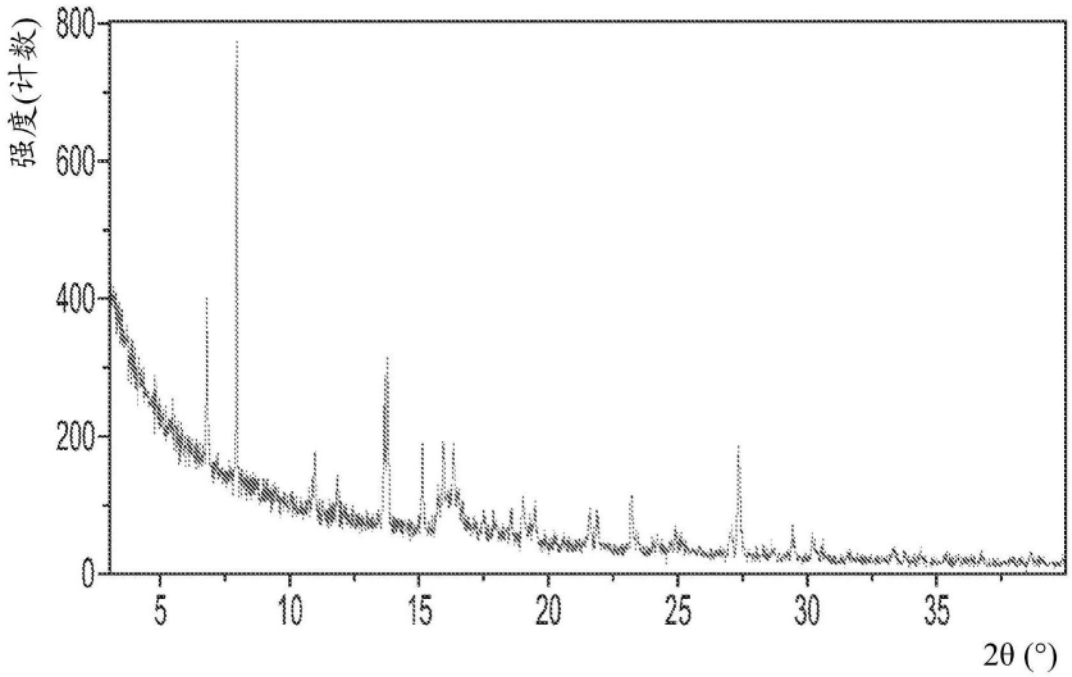


图26