(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 115335050 B
(45)授权公告日 2024.05.17

(21)申请号 202180024047.X
(22)申请日 2021.01.28
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 115335050 A
(43)申请公布日 2022.11.11
(30)优先权数据
62/967,500 2020.01.29 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.09.23
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/015449 2021.01.28
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/154966 EN 2021.08.05
(73)专利权人 卡玛瑞制药有限公司
地址 以色列荷兹利亚
(72)发明人 X·吴 B·L·陈纳德
N·C·舒茨 D·特基尔陶布
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴
(51)Int.Cl.
A61K 31/4439(2006.01)
A61K 31/4025(2006.01)
C07D 401/06(2006.01)
A61P 17/00(2006.01)

(56)对比文件
CN 101287726 A,2008.10.15
CN 102307853 A,2012.01.04
GB 0317516 D0,2003.08.27
AU 2001239694 A1,2002.07.25
US 2010152192 A1,2010.06.17
谢志强.温度敏感型瞬时受体电位通道与皮肤神经源炎症和瘙痒.浙江大学学报(医学版).2009,(04),全文.
陈晓莉;方红.他扎罗汀的临床应用进展.国外医学(老年医学分册).2006,(05),全文.
汤建萍.儿童特应性皮炎诊断和管理.中国实用儿科杂志.2015,(01),全文.
谢志强.温度敏感型瞬时受体电位通道与皮肤神经源炎症和瘙痒.浙江大学学报(医学版).2009,(04),全文.
谢志强.温度敏感型瞬时受体电位通道与皮肤神经源炎症和瘙痒.浙江大学学报(医学版).2009,(04),全文.

审查员 汤艳星

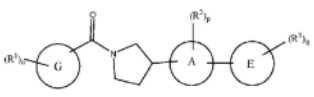
权利要求书4页 说明书474页 附图11页

(54)发明名称

用于治疗皮肤病症的化合物和组合物

(57)摘要

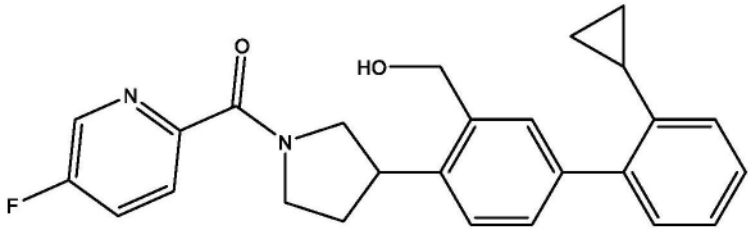
本文提供了式(XXXII)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、立体异构体或其生理学功能衍生物,其中R^1、R^2、R^3、G、A、E、n、p和q如本文所定义。本文还提供了包含式(XXXII)的化合物的组合物,以及使用式(XXXII)的化合物例如治疗或预防皮肤病症的方法。



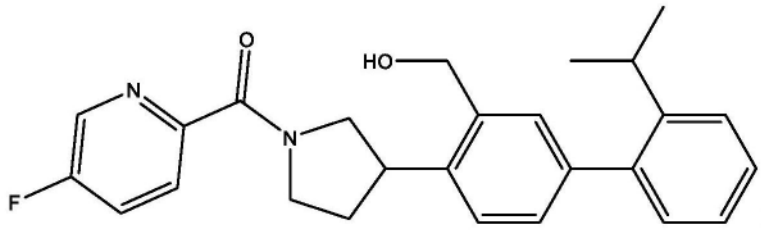
(XXXII).

CN 115335050 B

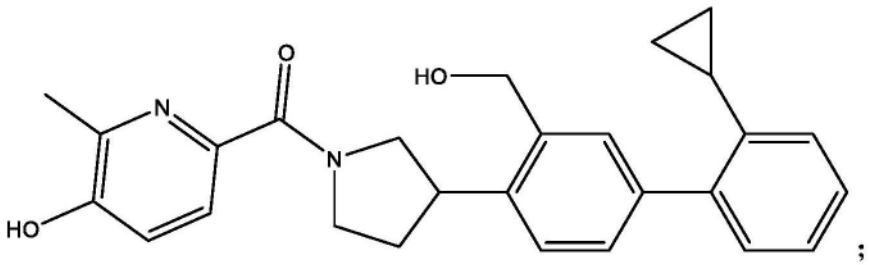
1.一种化合物,其选自以下列表:



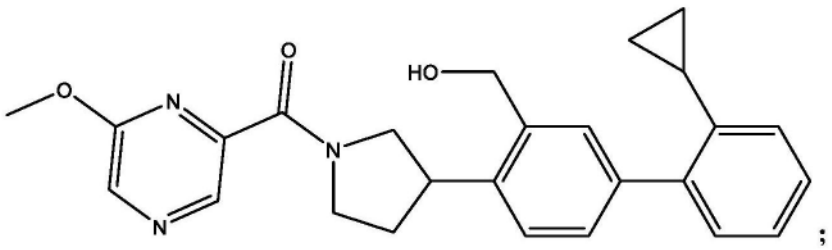
;



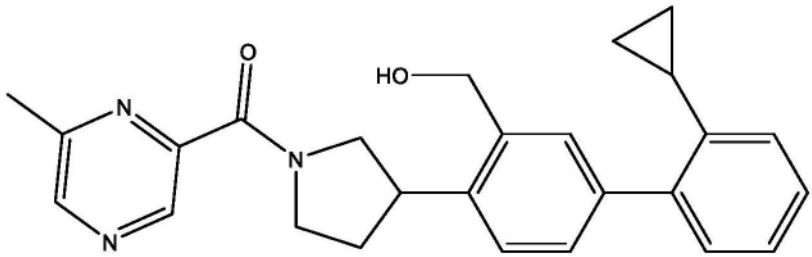
;



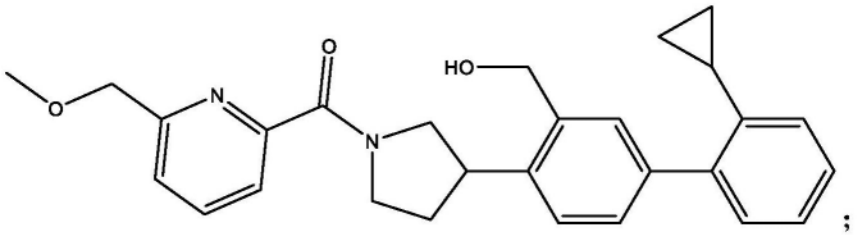
;

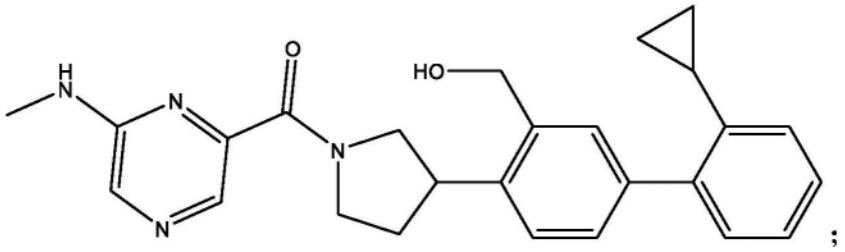


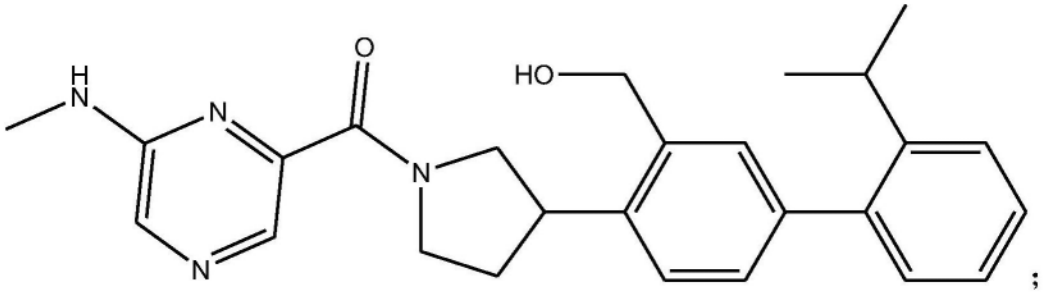
;

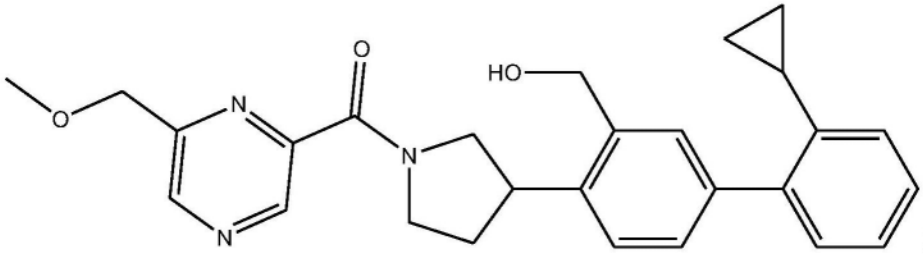


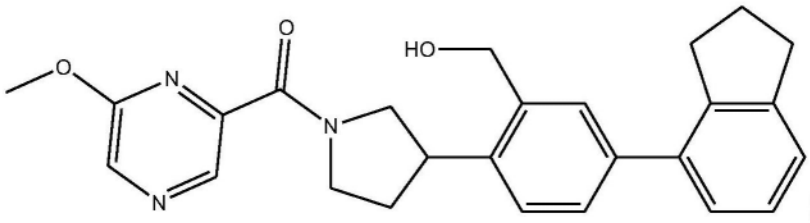
;





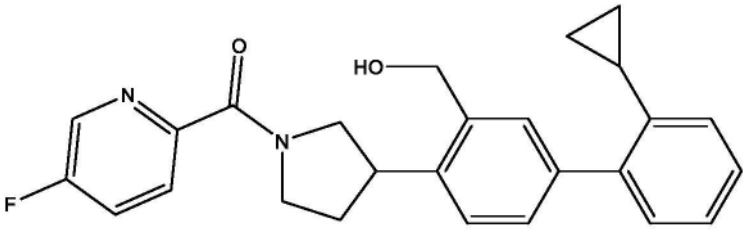






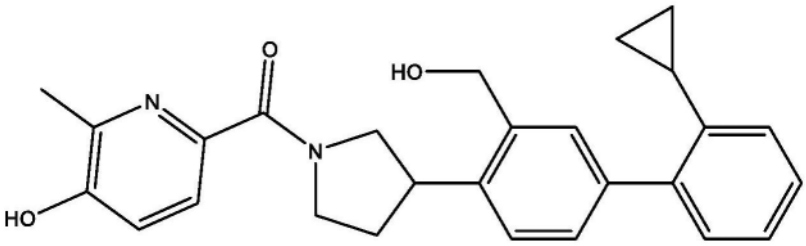
或其外消旋体或药学上可接受的盐。

2.根据权利要求1所述的化合物,其具有以下结构:



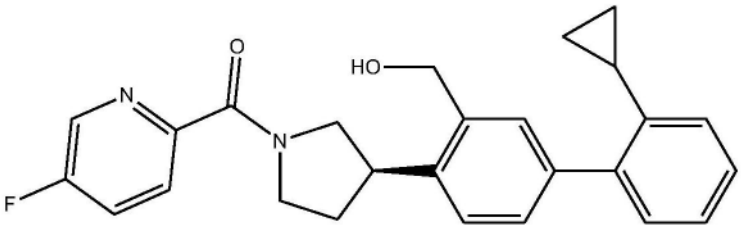
或其外消旋体或药学上可接受的盐。

3.根据权利要求1所述的化合物,其具有以下结构:



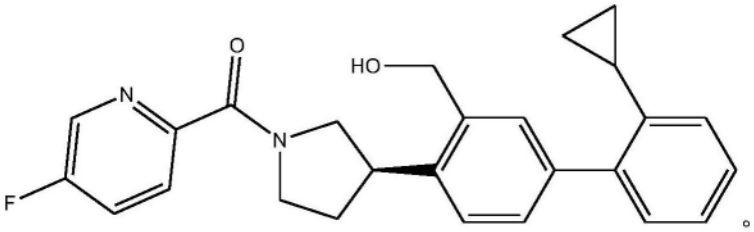
或其外消旋体或药学上可接受的盐。

4.根据权利要求2所述的化合物,其具有以下结构:



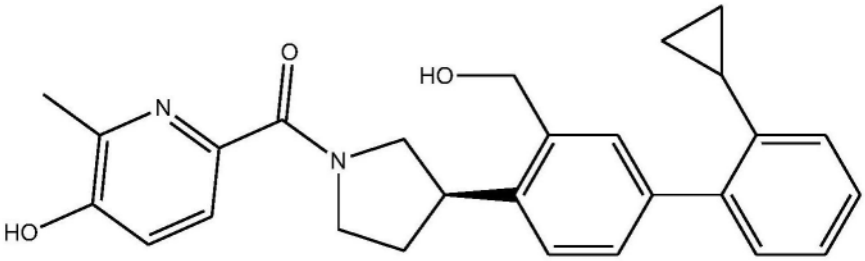
或其药学上可接受的盐。

5.根据权利要求4所述的化合物,其具有以下结构:



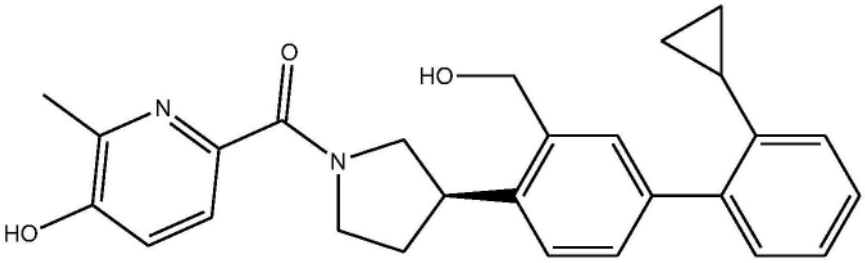
。

6.根据权利要求3所述的化合物,其具有以下结构:



或其药学上可接受的盐。

7.根据权利要求6所述的化合物,其具有以下结构:



。

8.i)至少一种根据权利要求1至7中任一项所述的化合物或其外消旋体或药学上可接受的盐,或ii)包含至少一种根据权利要求1至7中任一项所述的化合物或其外消旋体或药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的药物组合物在制备用于治疗有需要的受试者的皮肤病症、抑制有需要的受试者的皮肤病症、减少有需要的受试者的皮肤病症、保护有需要

的受试者免受皮肤病症或延迟有需要的受试者的皮肤病症的发作的药物中的用途,其中所述皮肤病症是皮肤角化病、先天性厚甲症或鱼鳞病。

9.根据权利要求8所述的用途,其中所述皮肤病症是至少一种皮肤角化病。

10.根据权利要求9所述的用途,其中所述至少一种皮肤角化病是奥姆斯特德综合征。

11.根据权利要求9所述的用途,其中所述至少一种皮肤角化病是点状掌跖皮肤角化病。

12.根据权利要求9所述的用途,其中所述至少一种皮肤角化病是Mal de Meleda。

13.根据权利要求8所述的用途,其中所述皮肤病症是先天性厚甲症。

14.根据权利要求8所述的用途,其中所述皮肤病症是鱼鳞病。

15.根据权利要求14所述的用途,其中所述鱼鳞病是丑角样鱼鳞病。

用于治疗皮肤病症的化合物和组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年1月29日提交的系列号为62/967,500的美国临时申请的权益和优先权,该临时申请的内容出于所有目的特此以引用的方式全文并入。

背景技术

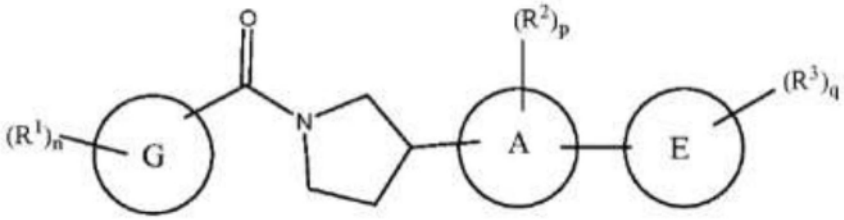
[0003] 瞬时受体电位类香草素3(TRPV3)是显示出对钙有相对高的通透性的非选择性阳离子通道。除了钙离子之外,TRPV3通道对其他阳离子例如钠也有通透性。因此,TRPV3通道通过调节诸如钙和钠离子的阳离子的通量来调节膜电位。尽管诸如TRPV3的非选择性阳离子通道尤其调节钙离子通量,但它们在机制上不同于电压门控钙通道。一般地,电压门控钙通道响应膜去极化并打开,以允许钙从细胞外介质流入,这导致细胞内钙水平或浓度增加。相比之下,作为非选择性阳离子通道的TRP通道通常是信号转导门控的、持久的,并且产生更长时间的离子浓度的变化。这些机制差异伴随着电压门控通道和TRP通道间的结构差异。。因此,尽管许多不同的通道在各种细胞类型中并响应于多种刺激而起着调节离子通量和膜电位的作用,但重要的是要认识到不同类别的离子通道间显著的结构、功能和机制差异。

发明内容

[0004] 本公开涉及治疗或预防各种疾病、疾患和/或病症诸如各种皮肤病症的化合物(例如,式I至式XXXXIII的任何化合物)及其组合物和使用方法。在一些实施方案中,本文公开的化合物可用于治疗或预防由TRPV3调节的各种疾病、疾患和/或病症,诸如各种皮肤病症。在一些实施方案中,本文公开的化合物抑制TRPV3活性。

[0005] 一方面,本公开提供具有通式(XXXII)的化合物:

[0006]

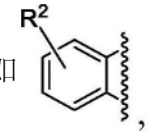
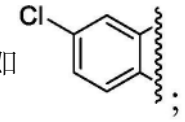


(XXXII)

[0007] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、任何立体异构体或其生理学功能衍生物,

[0008] 其中A、E和G中的每一者独立于另一者选自含有三至十二个原子的单环或多环体系;

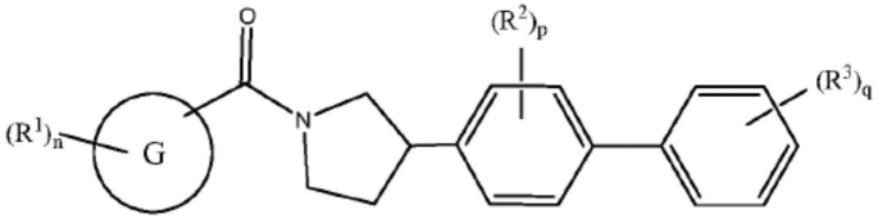
[0009] 每个R^1独立地为氰基、硝基、羟基、卤基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、醚、芳基、-N(R^a)(R^b)、-C(O)R^c、-CO_2R^c、-C(O)N(R^a)(R^b)、-SO_2N(R^a)(R^b)或-SOR^c,

[0010] 或者两个R^1基团一起形成环体系,例如,例如;

[0011] R^2和R^3中的每一者独立于另一者选自氰基、硝基、羟基、卤基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、C_1-C_6烷基、羟烷基、C_3-C_8环烷基、C_1-C_6烷氧基、芳基、-N(R^a)(R^b)、-C(O)R^c、-CH_2R^c、-CO_2R^c、-C(O)N(R^a)(R^b)、-SO_2N(R^a)(R^b)或-SOR^c;每个R^a和R^b独立地为H、羟基、-OR^c、C_1-C_6烷基、-C(O)R^c或-C(O)OR^c;R^c是H、C_1-C_6烷基、芳基、-OR^a或-N(R^a)(R^a);

[0012] n是0、1或2;p是0、1或2;且q是0、1或2。

[0013] 在一些实施方案中,本公开提供具有通式(XXXIII)的化合物

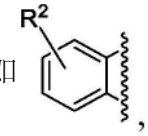
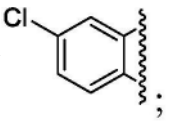
[0014] 

(XXXIII)

[0015] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、任何立体异构体或其生理学功能衍生物,

[0016] 其中G是芳基或杂芳基;

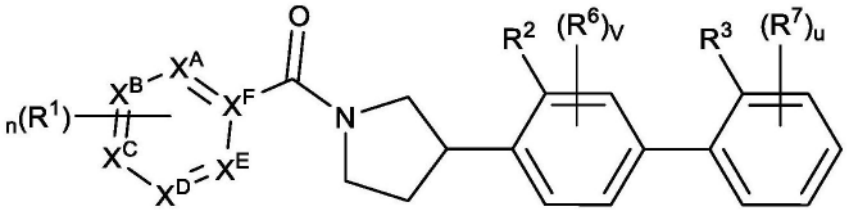
[0017] R^1独立地为氰基、硝基、羟基、卤基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、C_1-C_6烷基、羟烷基、C_1-C_6烷氧基、芳基、-N(R^a)(R^b)、-C(O)R^c、-CO_2R^c、-C(O)N(R^a)(R^b)、-SO_2N(R^a)(R^b)或-SOR^c,

[0018] 或者两个R^1基团一起形成环体系,例如,例如;

[0019] R^2和R^3中的每一者独立于另一者选自氰基、硝基、羟基、卤基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、C_1-C_6烷基、羟烷基、C_3-C_8环烷基、C_1-C_6烷氧基、芳基、-N(R^a)(R^b)、-C(O)R^c、-CH_2R^c、-CO_2R^c、-C(O)N(R^a)(R^b)、-SO_2N(R^a)(R^b)或-SOR^c;每个R^a和R^b独立地为H、羟基、-OR^c、C_1-C_6烷基、-C(O)R^c或-C(O)OR^c;R^c是H、C_1-C_6烷基、芳基、-OR^a或-N(R^a)(R^a);

[0020] n是0、1或2;p是0、1或2;且q是0、1或2。

[0021] 在一些实施方案中,本公开提供具有通式(XXXXIII)的化合物

[0022] 

(XXXXIII)

[0023] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、任何立体异构体或其生理学功能衍生物，

[0024] 其中X^A、X^B、X^C、X^D和X^E中的每一者选自N或CH，

[0025] X^F是C，

[0026] R^1选自卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羟基、C_1-C_3卤代烷基、氰基、醚、-N(R^a)(R^b)、-C(O)R^c，每个R^a和R^b独立地为H、C_1-C_6烷基，R^2和R^6各独立于另一者选自氰基、硝基、羟基、羟烷基、-NH_2、卤基、芳基、-N(R^a)(R^b)、-C(O)OH、-CH_2R^c、-CO_2R^c或-C(O)N(R^a)(R^b)；

[0027] R^c是H、C_1-C_6烷基、芳基、-OR^a或-N(R^a)(R^a)；

[0028] R^3和R^7各独立于另一者选自卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_6环烷基；

[0029] n是0、1或2；u是0、1或2；且v是0、1或2。

[0030] 在一些实施方案中，本公开提供使用本文公开的化合物(例如，式I至式XXXXIII的任何化合物)预防或治疗如本文详述的各种皮肤缺陷/疾病/病症的方法。在一些实施方案中，本公开的化合物和组合物适用于全身和/或局部施用。

附图说明

[0031] 为了更好地理解本文所公开的主题内容并举例说明其在实践中可如何实施，现在将参考附图通过仅为非限制性的实施例来描述实施方案，其中：

[0032] 图1是显示外皮蛋白(Involucrin)的mRNA水平的图形。

[0033] 图2A和图2B分别是显示搔抓和搔抓发作的条形图。图2A和图2B从左到右：G1首次用于实验的，G2媒介物1，G3 KM-0001-P10.1mg/kg(mpk)，G4 KM-0001-P1 0.01mpk，G5媒介物2，G6 HC-030031 4mg/小鼠。

[0034] 图3是显示PO施用后KM-001-P1的血浆浓度(ng/ml)的图形。

[0035] 图4是显示KM-001的生物利用度研究的图形。

[0036] 图5A和图5B分别是显示各种浓度的KM001对外皮蛋白和中间丝相关蛋白的影响的SDS-PAGE图像。

[0037] 图6是显示KM-001对总水平计数的影响的条形图。

[0038] 图7A至图7J是显示KM-001对皮肤结构和角蛋白10表达的作用的图像。

[0039] 图8A和图8B分别是显示线性标度和半对数标度下大鼠中平均KM-023血浆浓度-时间曲线的条形图。

[0040] 图9A至图9F是显示KM-001在DS-Nh小鼠模型中的作用的图像。

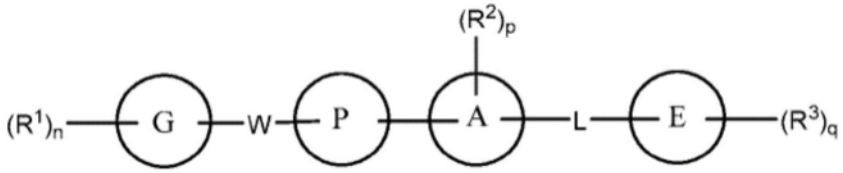
[0041] 图10A和图10B是显示KM-0023在SLIGRL-NH_2瘙痒小鼠模型中作用的图形。

具体实施方式

[0042] 本公开基于可用于治疗或预防皮肤疾病的方法的新型化合物(包括其纯化制品)的开发。例如，本公开提供化合物或其盐，或该化合物或其盐的溶剂合物、水合物、氧化代谢物或前药。

[0043] 在下文中，当提到至少一种化合物时，要理解为也提到了本文公开的组合物、方法和用途。因此，每当提供有关所述至少一种化合物的特征时，要理解为在细节上作必要的修改后定义了关于所述组合物、方法和用途的相同特征。

[0044] 因此,在一些实施方案中,本公开提供式(I)的化合物

[0045] 

(I)

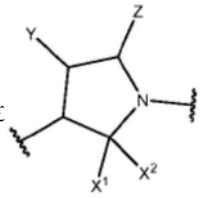
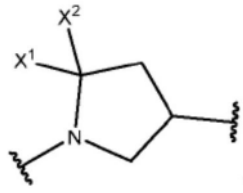
[0046] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0047] A是键、芳基或杂芳基;

[0048] E是芳基、杂芳基、C_3-C_8环烷基或C_3-C_8环烯基;

[0049] G是芳基、杂芳基、C_3-C_8环烷基或C_3-C_8杂环烷基;

[0050] L是键、-$(CR^aR^b)_m$-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R^a)-或-CH(OR^c)-;

[0051] P是  或  ;

[0052] W是-O-、-NR^c-、-$(CR^aR^b)_m$-、-(CR^aR^b)m-O-、-O-C(O)-、-NH-C(O)-、-CH_2-C(O)-或-$(CY^1Y^2)_z$-;

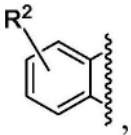
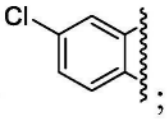
[0053] X^1和X^2一起是氧代,或者X^1和X^2中的每一者是H;

[0054] Y^1和Y^2一起是氧代,或者Y^1和Y^2中的每一者是H;

[0055] Y是H或OH;

[0056] Z是H、C_1-C_6烷基(例如,羟烷基)或C_1-C_6烷氧基;

[0057] 每个R^1独立地为氰基、硝基、羟基、卤基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、芳基、-N(R^a)(R^b)、-C(O)R^c、-CO_2R^c、-C(O)N(R^a)(R^b)、-SO_2N(R^a)(R^b)或-SOR^c,

[0058] 或者两个R^1基团一起形成环体系,例如 , 例如 ;

[0059] 每个R^2和R^3独立地为氰基、硝基、羟基、卤基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、C_1-C_6烷基(例如,-CH(OH)CH_2OH)、C_3-C_8环烷基、C_1-C_6烷氧基、芳基、-N(R^a)(R^b)、-C(O)R^c、-CH_2R^c、-CO_2R^c、-C(O)N(R^a)(R^b)、-SO_2N(R^a)(R^b)或-SOR^c;

[0060] 每个R^a和R^b独立地为H、羟基、-OR^c、C_1-C_6烷基、-C(O)R^c或-C(O)OR^c;

[0061] R^c是H、C_1-C_6烷基、芳基、-OR^a或-N(R^a)(R^a);

[0062] m是1、2、3、4、5或6;

[0063] z是1、2、3、4、5或6;

[0064] n是0、1或2;

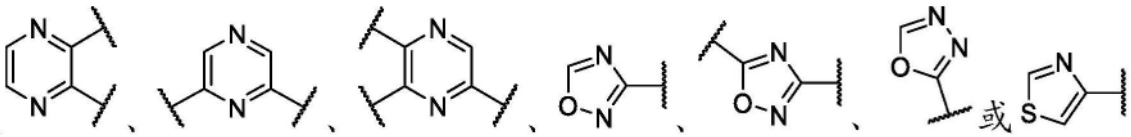
[0065] p是0、1或2;且

[0066] q是0、1或2。

[0067] 在一些实施方案中,E是苯基。

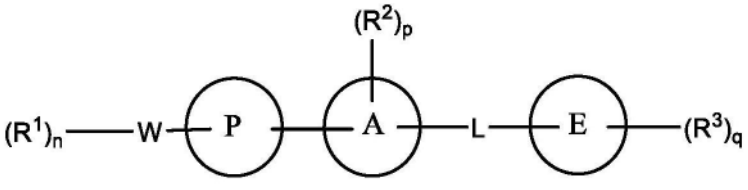
[0068] 在一些实施方案中,G是芳基或杂芳基。

[0069] 在一些实施方案中,G是苯基、1-萘基、2-萘基和4-联苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基(furyl/furanyl)、喹啉基、异喹啉基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吲哚基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吲唑基、1,2,4-噻二唑基、异噻唑基、苯并噻吩基、嘌呤基、咔唑基、苯并咪唑基、吲哚啉基、1,2,3,-噁二唑基、1,2,4,-噁二唑基、1,2,5,-噁二唑基、1,3,4,-噁二唑基、二氧戊环基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫杂吗啉基(thiamorpholinyl)、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧代-硫代吗啉基。在一些实施方案中,G是吡啶。。在一些实施方案中,G是



中的一者,其中波浪线表示与W或R^1的键。

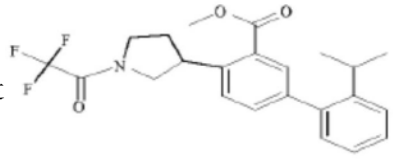
[0070] 在一些实施方案中,G不存在,使得提供的是式(I')的化合物



(I')。

[0071] 在一些实施方案中,R1是C_1-C_3卤代烷基,且n是1。在一些实施方案中,W是-C(O)-。

[0072] 在一些实施方案中,式(I')的化合物是

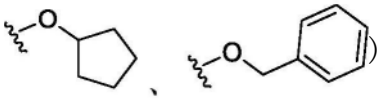


。

[0073] 在一些实施方案中,R^2是烷基或烷氧基。

[0074] 在一些实施方案中,R^2是-CH_2OH。

[0075] 在一些实施方案中,R^1是取代的烷氧基(例如,-OCH_2CH_2OH、-OCH_2CO_2Et、



)。

[0076] 在一些实施方案中,R^1是氰基、卤基、C_1-C_3卤代烷基或C_1-C_6烷基。

[0077] 在一些实施方案中,R^1是卤基或C_1-C_3卤代烷基。

[0078] 在一些实施方案中,R^3是氰基、卤基、C_1-C_3卤代烷基或C_1-C_6烷基。

[0079] 在一些实施方案中,R^3是C_1-C_6烷基或C_3-C_8环烷基。

[0080] 在一些实施方案中,n是1,且R^1是卤基或C_1-C_3卤代烷基。

[0081] 在一些实施方案中,q是1或2,且R^3是C_1-C_6烷基或C_3-C_8环烷基。

[0082] 在一些实施方案中,n是1,且q是1。

[0083] 在一些实施方案中,E是芳基或杂芳基。

[0084] 在一些实施方案中,E是苯基,且L是键或-O-。

[0085] 在一些实施方案中,E是芳基,L是键或-O-,且R^2是-CH_2OH。

[0086] 在一些实施方案中,A是苯基,R^2是-CH_2OH,L是键或-O-,且q是1或2。

[0087] 在一些实施方案中,X、Y和Z中的一者不存在。

[0088] 在一些实施方案中,X和Y不存在。

[0089] 在一些实施方案中,X和Z不存在。

[0090] 在一些实施方案中,Y和Z不存在。

[0091] 在一些实施方案中,X、Y和Z不存在。

[0092] 在一些实施方案中,m是1、2或3。

[0093] 在一些实施方案中,n是0或1。

[0094] 在一些实施方案中,q是1。

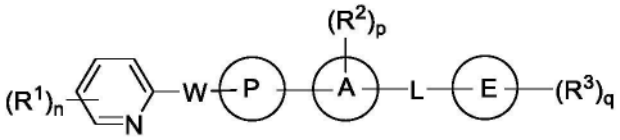
[0095] 在一些实施方案中,p是1,且R^2是羟基。

[0096] 在一些实施方案中,E是芳基,且L是-$(CH_2)_m$-、-O-或-C(O)-。

[0097] 在一些实施方案中,A是苯基,且L是-O-。

[0098] 在一些实施方案中,A和E是苯基。

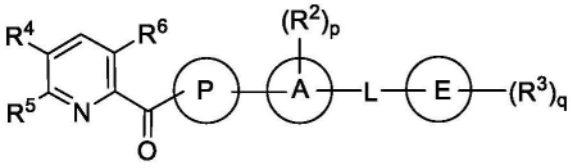
[0099] 在一些实施方案中,本公开提供式(II)的化合物:

[0100] 

(II)

[0101] 或其药学上可接受的盐。

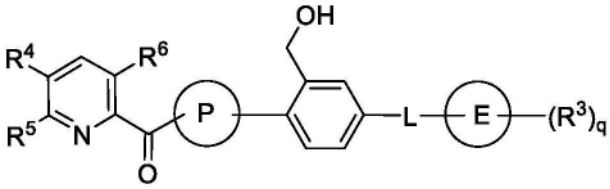
[0102] 在一些实施方案中,本公开提供式(III)的化合物:

[0103] 

(III)

[0104] 或其药学上可接受的盐。

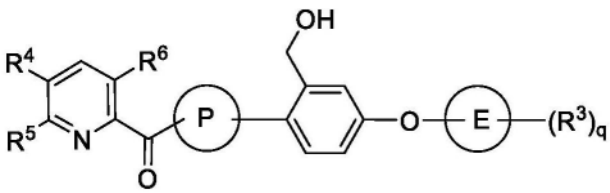
[0105] 在一些实施方案中,本公开提供式(IV)的化合物:

[0106] 

(IV)

[0107] 或其药学上可接受的盐。

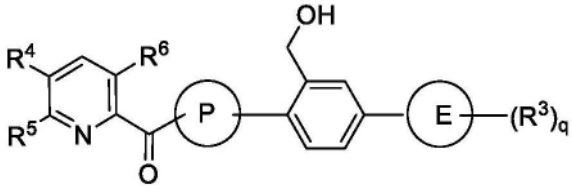
[0108] 在一些实施方案中,本公开提供式(V)的化合物:

[0109] 

(V)

[0110] 或其药学上可接受的盐。

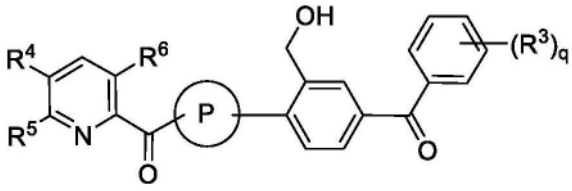
[0111] 在一些实施方案中,本公开提供式(VI)的化合物:

[0112] 

(VI)

[0113] 或其药学上可接受的盐。

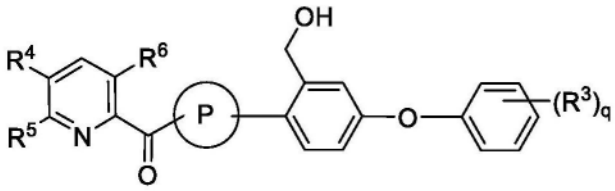
[0114] 在一些实施方案中,本公开提供式(VII)的化合物:

[0115] 

(VII)

[0116] 或其药学上可接受的盐。

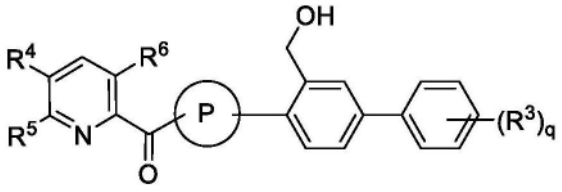
[0117] 在一些实施方案中,本公开提供式(VIII)的化合物:

[0118] 

(VIII)

[0119] 或其药学上可接受的盐。

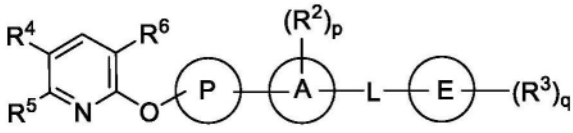
[0120] 在一些实施方案中,本公开提供式(IX)的化合物:

[0121] 

(IX)

[0122] 或其药学上可接受的盐。

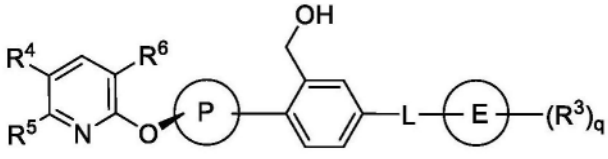
[0123] 在一些实施方案中,本公开提供式(X)的化合物:

[0124] 

(X)

[0125] 或其药学上可接受的盐。

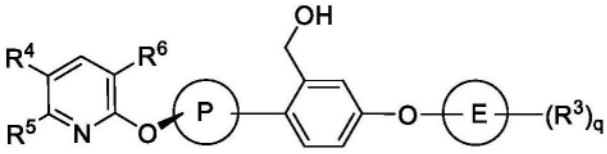
[0126] 在一些实施方案中,本公开提供式(XI)的化合物:

[0127] 

(XI)

[0128] 或其药学上可接受的盐。

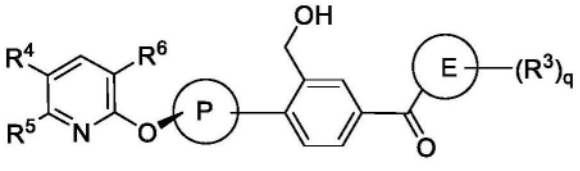
[0129] 在一些实施方案中,本公开提供式(XII)的化合物:

[0130] 

(XII)

[0131] 或其药学上可接受的盐。

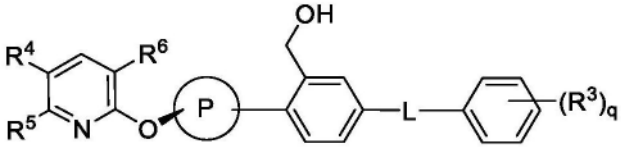
[0132] 在一些实施方案中,本公开提供式(XIII)的化合物:

[0133] 

(XIII)

[0134] 或其药学上可接受的盐。

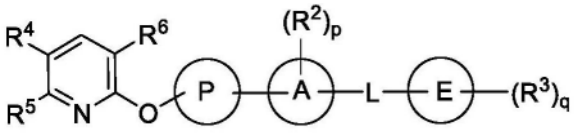
[0135] 在一些实施方案中,本公开提供式(XIV)的化合物:

[0136] 

(XIV)

[0137] 或其药学上可接受的盐。

[0138] 在一些实施方案中,本公开提供式(XV)的化合物:

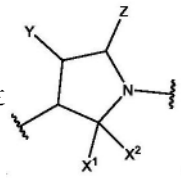
[0139] 

(XV)

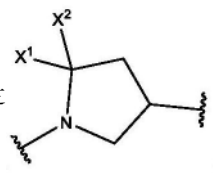
[0140] 或其药学上可接受的盐。

[0141] 在一些实施方案中,A选自以下组成的组:苯基、1-萘基、2-萘基和4-联苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基(furyl/furanyl)、喹啉基、异喹啉基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吲哚基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吲唑基、1,2,4-噻二唑基、异噻唑基、苯并噻吩基、嘌呤基、咔唑基、苯并咪唑基和吲哚啉基。在一些实施方案中,A是苯基。

[0142] 在一些实施方案中,W是-C(O)-或-O-、-NH-、-CH_2-、-O-CH_2-、-N-CH_2-和-NH-C(O)-。在一些实施方案中,W是-C(O)-或-O-。

[0143] 在一些实施方案中,P是 

在一些实施方案中,X^1、X^2、Y和Z各自是H。

[0144] 在一些实施方案中,P是 

在一些实施方案中,X^1和X^2各自是H。

[0145] 在一些实施方案中,L是键、-O-、-C(O)-或-CH(OH)-。

[0146] 在一些实施方案中,E是苯基。

[0147] 在一些实施方案中,R^2是-CH_2OH、氰基、硝基、羟基、-NH_2、卤基、芳基、-$N(R^a)(R^b)$、-$C(O)OH$、-CH_2R^c、-CO_2R^c或-$C(O)N(R^a)(R^b)$。在一些实施方案中,R^2是-CH_2OH。

[0148] 在一些实施方案中,R^1是卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、氰基或C_1-C_3卤代烷基。在一些实施方案中,R^1是氯基、氟基、甲基、-OMe或-CF_3。

[0149] 在一些实施方案中,R^3是氯基、氟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_8环烷基。

[0150] 在一些实施方案中,n是1,且R^1是卤基或C_1-C_3卤代烷基。

[0151] 在一些实施方案中,q是1或2,且R^3是C_1-C_6烷基或C_3-C_8环烷基。

[0152] 在一些实施方案中,n是1,且q是1。

[0153] 在一些实施方案中,E是苯基,且L是键或-O-。

[0154] 在一些实施方案中,E是芳基,L是键或-O-,且R^2是-CH_2OH。

[0155] 在一些实施方案中,A是苯基,R^2是-CH_2OH,L是键或-O-,且q是1或2。

[0156] 在一些实施方案中,化合物包含至少70%的手性纯对映异构体。

[0157] 在一些实施方案中,化合物包含至少80%的手性纯对映异构体。

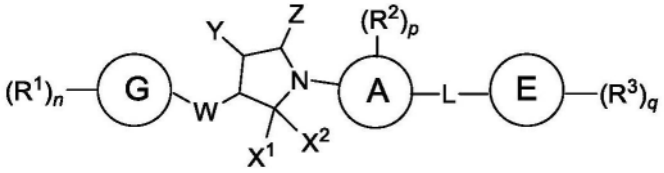
[0158] 在一些实施方案中,化合物包含至少90%的手性纯对映异构体。

[0159] 在一些实施方案中,化合物包含至少95%的手性纯对映异构体。

[0160] 在一些实施方案中,化合物包含至少98%的手性纯对映异构体。

[0161] 在一些实施方案中,化合物包含至少99%的手性纯对映异构体。

[0162] 在一些实施方案中,本公开提供式(XVI)的化合物:

[0163] 

(XVI)

[0164] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0165] A是键、芳基或杂芳基;

[0166] E是芳基、杂芳基、C_3-C_8环烷基或C_3-C_8环烯基;

[0167] G是芳基、杂芳基、C_3-C_8环烷基或C_3-C_8杂环烷基;

[0168] L是键、-$(CR^aR^b)_m$-、-O-、-C(O)-、-CH(OR^c)-或-C(O)N(R^a)-;

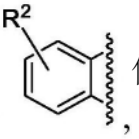
[0169] W是-O-、-NR^c-或-CR^aR^b-;

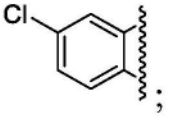
[0170] X^1和X^2一起是氧代,或者X^1和X^2中的每一者是H;

[0171] Y是H或OH;

[0172] Z是H、C_1-C_6烷基(例如,羟烷基)或C_1-C_6烷氧基;

[0173] 每个R^1独立地为氰基、硝基、羟基、卤基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、芳基、-$N(R^a)(R^b)$、-$C(O)R^c$、-CO_2R^c、-$C(O)N(R^a)(R^b)$、-$SO_2N(R^a)(R^b)$或-SOR^c,

[0174] 或者两个R^1基团一起形成环体系,例如 

, 例如 

;

[0175] 每个R^2和R^3独立地为氰基、硝基、羟基、卤基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、C_1-C_6烷基(例如,-CH(OH)CH_2OH)、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_8环烷基、芳基、-N(R^a)(R^b)、-C(O)R^c、-CO_2R^c、-C(O)N(R^a)(R^b)、-SO_2N(R^a)(R^b)或-SOR^c;

[0176] 每个R^a和R^b独立地为H、羟基、-OR^c、-N(R^c)(R^c)、C_1-C_6烷基、-C(O)R^c或-C(O)OR^c;

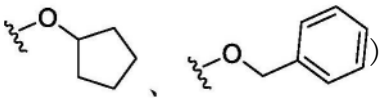
[0177] R^c是H、C_1-C_6烷基或芳基;

[0178] m是1、2、3、4、5或6;

[0179] n是0、1或2;

[0180] p是0、1或2;且

[0181] q是0、1或2。

[0182] 在一些实施方案中,R^1是取代的烷氧基(例如,-OCH_2CH_2OH、-OCH_2CO_2Et、)。

[0183] 在一些实施方案中,A是芳基。

[0184] 在一些实施方案中,L是-$(CH_2)_m$-、-O-或-CH(OR^c)-。

[0185] 在一些实施方案中,E是芳基或杂芳基。

[0186] 在一些实施方案中,X、Y和Z中的一者不存在。

[0187] 在一些实施方案中,X和Y不存在。

[0188] 在一些实施方案中,X和Z不存在。

[0189] 在一些实施方案中,Y和Z不存在。

[0190] 在一些实施方案中,X、Y和Z不存在。

[0191] 在一些实施方案中,R^1是氰基、卤基、C_1-C_3卤代烷基或C_1-C_6烷基。

[0192] 在一些实施方案中,R^2是烷基或烷氧基。

[0193] 在一些实施方案中,m是1、2或3。

[0194] 在一些实施方案中,n是0或1。

[0195] 在一些实施方案中,q是1。

[0196] 在一些实施方案中,n是0或1,且R^1是氰基、卤基、C_1-C_3卤代烷基或C_1-C_6烷基。

[0197] 在一些实施方案中,q是1,且R^3是氰基、卤基、C_1-C_3卤代烷基或C_1-C_6烷基。

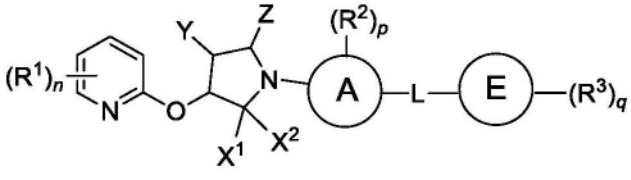
[0198] 在一些实施方案中,p是1,且R^2是羟基。

[0199] 在一些实施方案中,E是芳基,且L是-$(CH_2)_m$-、-O-或-C(O)-。

[0200] 在一些实施方案中,A是苯基,且L是-O-。

[0201] 在一些实施方案中,A和E是苯基。

[0202] 在一些实施方案中,本公开提供式(XVII)的化合物:

[0203] 

(XVII)

[0204] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0205] A是键、芳基或杂芳基;

[0206] E是芳基、杂芳基、C_3-C_8环烷基或C_3-C_8环烯基；

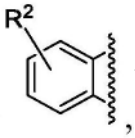
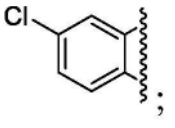
[0207] L是键、-$(CR^aR^b)_m$-、-O-、-C(O)-或-C(O)N(R^a)-；

[0208] X^1和X^2一起是氧代，或者X^1和X^2中的每一者是H；

[0209] Y是H或OH；

[0210] Z是H、C_1-C_6烷基(例如，羟烷基)或C_1-C_6烷氧基；

[0211] 每个R^1独立地为氰基、硝基、羟基、卤基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、芳基、-N(R^a)(R^b)、-C(O)R^c、-CO_2R^c、-C(O)N(R^a)(R^b)、-SO_2N(R^a)(R^b)或-SOR^c，

[0212] 或者两个R^1基团一起形成环体系，例如，例如；

[0213] 每个R^2和R^3独立地为氰基、硝基、羟基、卤基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、C_1-C_6烷基(例如，-CH(OH)CH_2OH)、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_8环烷基、芳基、-N(R^a)(R^b)、-C(O)R^c、-CO_2R^c、-C(O)N(R^a)(R^b)、-SO_2N(R^a)(R^b)或-SOR^c；

[0214] 每个R^a和R^b独立地为H、羟基、-OR^c、-N(R^c)(R^c)、C_1-C_6烷基、-C(O)R^c或-C(O)OR^c；

[0215] R^c是H、C_1-C_6烷基或芳基；

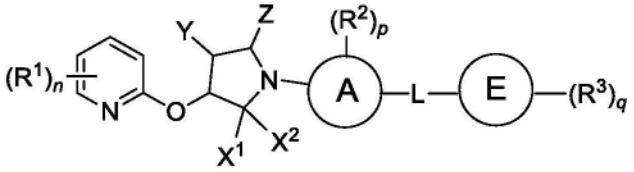
[0216] m是1、2、3、4、5或6；

[0217] n是0、1或2；

[0218] p是0、1或2；且

[0219] q是0、1或2。

[0220] 在一些实施方案中，本公开提供式(XVII)的化合物：

[0221] 

(XVII)

[0222] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0223] A是键、芳基或杂芳基；

[0224] E是芳基、杂芳基、C_3-C_8环烷基或C_3-C_8环烯基；

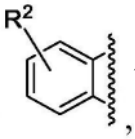
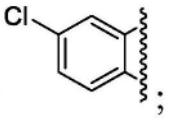
[0225] L是键、-$(CR^aR^b)_m$-、-O-、-C(O)-或-C(O)N(R^a)-；

[0226] X^1和X^2一起是氧代，或者X^1和X^2中的每一者是H；

[0227] Y是H或OH；

[0228] Z是H或C_1-C_6烷基；

[0229] 每个R^1独立地为氰基、卤基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_6烷基或-C(O)N(R^a)(R^b)，

[0230] 或者两个R^1基团一起形成环体系，例如，例如；

[0231] 每个R^2和R^3独立地为氰基、硝基、羟基、卤基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、C_1-C_6烷基、烷氧基、C_3-C_8环烷基、芳基、-N(R^a)(R^b)、-C(O)R^c、-CO_2R^c、-C(O)N(R^a)(R^b)、-SO_2N(R^a)

(R^b)或-SOR^c；

[0232] 每个R^a和R^b独立地为H、羟基、-OR^c、-$N(R^c)(R^c)$、C_1-C_6烷基、-$C(O)R^c$或-$C(O)OR^c$；

[0233] R^c是H、C_1-C_6烷基或芳基；

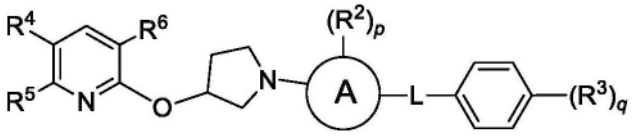
[0234] m是1、2、3、4、5或6；

[0235] n是0、1或2；

[0236] p是0、1或2；且

[0237] q是0、1或2。

[0238] 在一些实施方案中，本公开提供式(XVIII)的化合物

[0239] 

(XVIII)

[0240] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0241] A是键、芳基或杂芳基；

[0242] L是键、-$(CR^aR^b)_m$-、-O-、-C(O)-或-C(O)$N(R^a)$-；

[0243] 每个R^2和R^3独立地为氰基、硝基、羟基、卤基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、C_1-C_6烷基、烷氧基、C_3-C_8环烷基、芳基、-$N(R^a)(R^b)$、-$C(O)R^c$、-CO_2R^c、-$C(O)N(R^a)(R^b)$、-$SO_2N(R^a)(R^b)$或-SOR^c；

[0244] 每个R^4、R^5和R^6独立地为氰基、卤基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或-$C(O)N(R^a)(R^b)$；

[0245] 每个R^a和R^b独立地为H、羟基、-OR^c、-$N(R^c)(R^c)$、C_1-C_6烷基、-$C(O)R^c$或-$C(O)OR^c$；

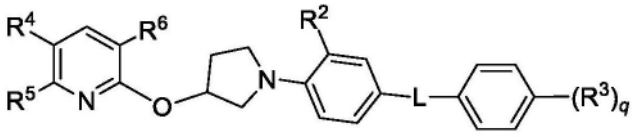
[0246] R^c是H、C_1-C_6烷基或芳基；

[0247] m是1、2、3、4、5或6；

[0248] p是0、1或2；且

[0249] q是0、1或2。

[0250] 在一些实施方案中，本公开提供式(XIX)的化合物

[0251] 

(XIX)

[0252] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0253] L是键、-$(CR^aR^b)_m$-、-O-、-C(O)-或-C(O)$N(R^a)$-；

[0254] 每个R^2和R^3独立地为氰基、硝基、羟基、卤基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、C_1-C_6烷基、烷氧基、C_3-C_8环烷基、芳基、-$N(R^a)(R^b)$、-$C(O)R^c$、-CO_2R^c、-$C(O)N(R^a)(R^b)$、-$SO_2N(R^a)(R^b)$或-SOR^c；

[0255] 每个R^4、R^5和R^6独立地为氰基、卤基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或-$C(O)N(R^a)(R^b)$；

[0256] 每个R^a和R^b独立地为H、羟基、-OR^c、-$N(R^c)(R^c)$、C_1-C_6烷基、

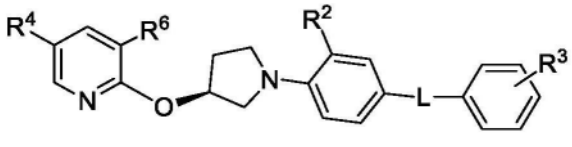
[0257] -$C(O)R^c$或-$C(O)OR^c$；

[0258] R^c是H、C_1-C_6烷基或芳基；

[0259] m是1、2、3、4、5或6;且

[0260] q是0、1或2。

[0261] 在一些实施方案中,本公开提供式(XX)的化合物

[0262] 
(XX)

[0263] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0264] L是键、-(CR^{a}R^b)$_m$-、-O-、-C(O)-或-C(O)N(R^a)-;

[0265] 每个R^{2}和R^{3}独立地为氰基、硝基、羟基、卤基、C_1-C_3卤代烷基、

[0266] C_1-C_3卤代烷氧基、C_1-C_6烷基、烷氧基、C_3-C_8环烷基、芳基、-N(R^a)(R^b)、-C(O)R^c、-CO_2R^c、-C(O)N(R^a)(R^b)、-SO_2N(R^a)(R^b)或-SOR^c;

[0267] 每个R^{4}和R^{6}独立地为氰基、卤基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或-C(O)N(R^a)(R^b);

[0268] 每个R^{a}和R^{b}独立地为H、羟基、-OR^c、-N(R^c)(R^c)、C_1-C_6烷基、-C(O)R^{c}或-C(O)OR^c;

[0269] R^{c}是H、C_1-C_6烷基或芳基;且

[0270] m是1、2、3、4、5或6。

[0271] 在一些实施方案中,化合物包含至少70%的手性纯对映异构体。

[0272] 在一些实施方案中,化合物包含至少80%的手性纯对映异构体。

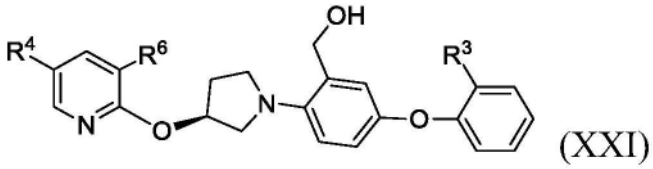
[0273] 在一些实施方案中,化合物包含至少90%的手性纯对映异构体。

[0274] 在一些实施方案中,化合物包含至少95%的手性纯对映异构体。

[0275] 在一些实施方案中,化合物包含至少98%的手性纯对映异构体。

[0276] 在一些实施方案中,化合物包含至少99%的手性纯对映异构体。

[0277] 在一些实施方案中,本公开提供式(XXI)的化合物

[0278] 
(XXI)

[0279] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0280] R^{3}是氰基、硝基、羟基、卤基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、C_1-C_6烷基、烷氧基、芳基、-N(R^a)(R^b)、-C(O)R^c、-CO_2R^c、-C(O)N(R^a)(R^b)、-SO_2N(R^a)(R^b)或-SOR^c;

[0281] 每个R^{4}和R^{6}独立地为氰基、卤基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或-C(O)N(R^a)(R^b);

[0282] 每个R^{a}和R^{b}独立地为H、C_1-C_6烷基、-OR^c、-N(R^c)(R^c)、-C(O)R^{c}或-C(O)OR^c;

[0283] R^{c}是H、C_1-C_6烷基或芳基;且

[0284] m是1、2、3、4、5或6。

[0285] 在一些实施方案中,L是键、-(CH$_2$)$_m$-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R^a)-或-CH(OR^c)-。

[0286] 在一些实施方案中,L是-(CH$_2$)$_m$-、-O-或-CH(OR^c)-。

[0287] 在一些实施方案中,化合物包含至少70%的手性纯对映异构体。

[0288] 在一些实施方案中,化合物包含至少80%的手性纯对映异构体。

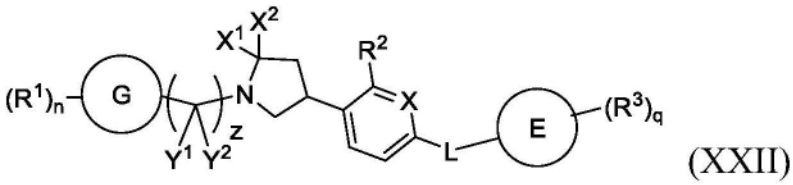
[0289] 在一些实施方案中,化合物包含至少90%的手性纯对映异构体。

[0290] 在一些实施方案中,化合物包含至少95%的手性纯对映异构体。

[0291] 在一些实施方案中,化合物包含至少98%的手性纯对映异构体。

[0292] 在一些实施方案中,化合物包含至少99%的手性纯对映异构体。

[0293] 在一些实施方案中,本公开提供式(XXII)的化合物:

[0294] 

(XXII)

[0295] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0296] X是-N-或-CH-;

[0297] Y^1和Y^2一起是氧代,或者Y^1和Y^2中的每一者是H;

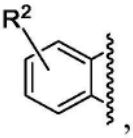
[0298] X^1和X^2一起是氧代,或者X^1和X^2中的每一者是H;

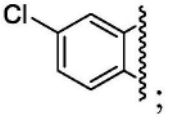
[0299] L是键、$-(CR^aR^b)_m-$、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R^a)-或-CH(OR^c)-;

[0300] E是芳基、杂芳基、C_3-C_8环烷基或C_3-C_8环烯基;

[0301] G是芳基、杂芳基、C_3-C_8环烷基或C_3-C_8杂环烷基;

[0302] 每个R^1独立地为氰基、硝基、羟基、卤基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、芳基、-N(R^a)(R^b)、-C(O)R^c、-CO_2R^c、-C(O)N(R^a)(R^b)、-SO_2N(R^a)(R^b)或-SOR^c,

[0303] 或者两个R^1基团一起形成环体系,例如 

, 例如 

;

[0304] 每个R^2和R^3独立地为氰基、硝基、羟基、卤基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、C_1-C_6烷基(例如,-CH(OH)CH_2OH)、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_8环烷基、芳基、-N(R^a)(R^b)、-C(O)R^c、-CO_2R^c、-C(O)N(R^a)(R^b)、-SO_2N(R^a)(R^b)或-SOR^c;n是0、1或2;

[0305] q是0、1或2;

[0306] z是0或1;

[0307] 每个R^a和R^b独立地为H、羟基、-OR^c、-N(R^c)(R^c)、C_1-C_6烷基、-C(O)R^c或-C(O)OR^c;且

[0308] R^c是H、C_1-C_6烷基或芳基。权利要求1的化合物,其中X是-CH-。

[0309] 在一些实施方案中,Y^1和Y^2一起是氧代。

[0310] 在一些实施方案中,X^1和X^2各自是H。

[0311] 权利要求96的化合物,其中L是键或-O-。

[0312] 在一些实施方案中,E是苯基。

[0313] 在一些实施方案中,G是芳基或杂芳基。

[0314] 在一些实施方案中,G是吡啶。

[0315] 在一些实施方案中,R^2是-CH_2OH。

[0316] 在一些实施方案中,R^1是卤基或C_1-C_3卤代烷基。

[0317] 在一些实施方案中,R^3是C_1-C_6烷基或C_3-C_8环烷基。

[0318] 在一些实施方案中,n是1,且R^1是卤基或C_1-C_3卤代烷基。

[0319] 在一些实施方案中,q是1或2,且R^3是C_1-C_6烷基或C_3-C_8环烷基。

[0320] 在一些实施方案中,z是1,且Y^1和Y^2一起是氧代。

[0321] 在一些实施方案中,X是-CH-,且L是键或-O-。

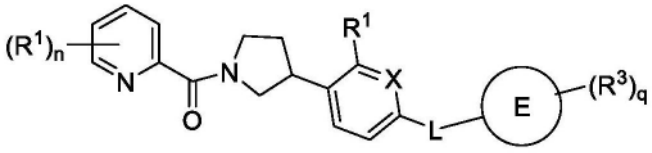
[0322] 在一些实施方案中,n是1,且q是1。

[0323] 在一些实施方案中,E是苯基,且L是键或-O-。

[0324] 在一些实施方案中,E是芳基,L是键或-O-,且R^2是$-CH_2OH$。

[0325] 在一些实施方案中,X是-CH-,R^2是$-CH_2OH$,L是键或-O-,且q是1或2。

[0326] 在一些实施方案中,本公开提供式(XXIII)的化合物:

[0327] 

(XXIII)

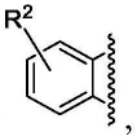
[0328] 或其药学上可接受的盐,其中:

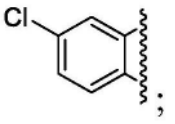
[0329] X是-N-或-CH-;

[0330] L是键、$-(CR^aR^b)_m-$、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R^a)-或-CH(OR^c)-;

[0331] E是芳基、杂芳基、C_3-C_8环烷基或C_3-C_8环烯基;

[0332] 每个R^1独立地为氰基、硝基、羟基、卤基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、芳基、-N(R^a)(R^b)、-C(O)R^c、$-CO_2R^c$、-C(O)N(R^a)(R^b)、$-SO_2N(R^a)(R^b)$或-SOR^c,

[0333] 或者两个R^1基团一起形成环体系,例如 

, 例如 

;

[0334] 每个R^2和R^3独立地为氰基、硝基、羟基、卤基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、C_1-C_6烷基(例如,$-CH(OH)CH_2OH$)、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_8环烷基、芳基、-N(R^a)(R^b)、-C(O)R^c、$-CO_2R^c$、-C(O)N(R^a)(R^b)、$-SO_2N(R^a)(R^b)$或-SOR^c;

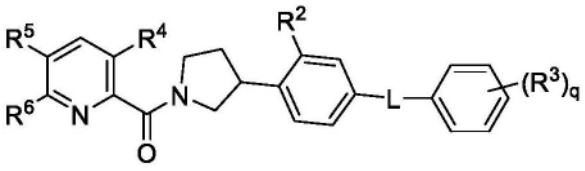
[0335] n是0、1或2;

[0336] q是0、1或2;

[0337] 每个R^a和R^b独立地为H、羟基、-OR^c、-N(R^c)(R^c)、C_1-C_6烷基、-C(O)R^{c}或-C(O)OR^c;且

[0338] R^{c}是H、C_1-C_6烷基或芳基。

[0339] 在一些实施方案中,本公开提供式(XXIV)的化合物:

[0340] 

(XXIV)

[0341] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0342] L是键、$-(CR^aR^b)_m-$、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R^a)-或-CH(OR^c)-;

[0343] 每个R^2和R^3独立地为氰基、硝基、羟基、卤基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、C_1-C_6烷基(例如,$-CH(OH)CH_2OH$)、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_8环烷基、芳基、-N(R^a)(R^b)、-C(O)R^c、-

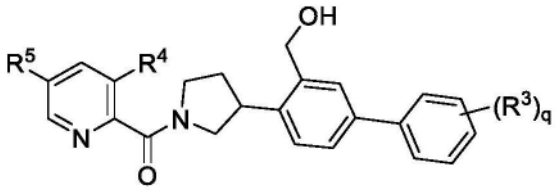
CO_2R^c、-C(O)N(R^a)(R^b)、-SO_2N(R^a)(R^b)或-SOR^c;每个R^4、R^5和R^6独立地为氰基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、C_1-C_3卤代烷基或-C(O)N(R^a)(R^b);

[0344] q是0、1或2;

[0345] 每个R^a和R^b独立地为H、羟基、-OR^c、-N(R^c)(R^c)、C_1-C_6烷基、-C(O)R^c或-C(O)OR^c;且

[0346] R^c是H、C_1-C_6烷基或芳基。

[0347] 在一些实施方案中,本公开提供式(XXV)的化合物:

[0348] 

(XXV)

[0349] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0350] 每个R^3独立地为卤基、C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基或C_1-C_6烷氧基;

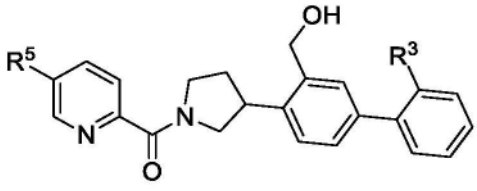
[0351] 每个R^4和R^5独立地为氰基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、C_1-C_3卤代烷基或-C(O)N(R^a)(R^b);

[0352] q是0、1或2;

[0353] 每个R^a和R^b独立地为H、羟基、-OR^c、-N(R^c)(R^c)、C_1-C_6烷基、-C(O)R^c或-C(O)OR^c;且

[0354] R^c是H、C_1-C_6烷基或芳基。

[0355] 在一些实施方案中,本公开提供式(XXVI)的化合物:

[0356] 

(XXVI)

[0357] 或其药学上可接受的盐,其中:

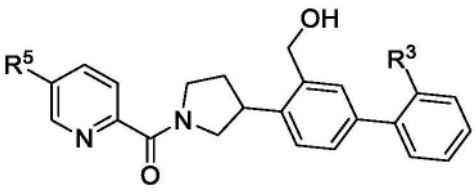
[0358] R^3是卤基、C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基或C_1-C_6烷氧基;

[0359] R^5是氰基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤基、C_1-C_3卤代烷基或-C(O)N(R^a)(R^b);

[0360] 每个R^a和R^b独立地为H、羟基、-OR^c、-N(R^c)(R^c)、C_1-C_6烷基、-C(O)R^c或-C(O)OR^c;且

[0361] R^c是H、C_1-C_6烷基或芳基。

[0362] 在一些实施方案中,本公开提供式(XXVII)的化合物



(XXVII)

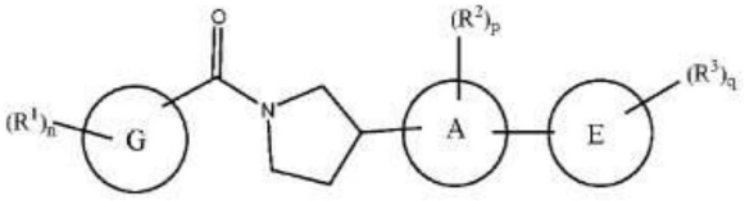
[0363] 或其药学上可接受的盐,其中

[0364] R^3是-Cl、-F、乙基、正丙基或异丙基;

[0365] R^4是-Me或-Cl;且

[0366] y是1或2。

[0367] 根据一些方面,本公开提供具有通式(XXXII)的结构的化合物:

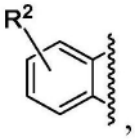
[0368] 

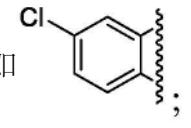
(XXXII)

[0369] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、任何立体异构体或其生理学功能衍生物，

[0370] 其中A、E和G中的每一者独立于另一者选自含有三至十二个原子的环体系；

[0371] R^1独立地选自氰基、硝基、羟基、卤基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、醚、芳基、-N(R^a)(R^b)、-C(O)R^c、-CO_2R^c、-C(O)N(R^a)(R^b)、-SO_2N(R^a)(R^b)或-SOR^c，

[0372] 或者两个R^1基团一起形成环体系，例如 

，例如 

；

[0373] R^2和R^3中的每一者独立于另一者选自氰基、硝基、羟基、卤基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、C_1-C_6烷基(例如，-CH(OH)CH_2OH)、C_3-C_8环烷基、C_1-C_6烷氧基、芳基、-N(R^a)(R^b)、-C(O)R^c、-CH_2R^c、-CO_2R^c、-C(O)N(R^a)(R^b)、-SO_2N(R^a)(R^b)或-SOR^c；每个R^a和R^b独立地为H、羟基、-OR^c、C_1-C_6烷基、-C(O)R^c或-C(O)OR^c；R^c是H、C_1-C_6烷基、芳基、-OR^a或-N(R^a)(R^a)；

[0374] n是0、1或2；p是0、1或2；且q是0、1或2。

[0375] 根据一些实施方案，在本发明的化合物中，选择A、E和G中的每一者为具有三至十二个原子的环体系。如本文所用的环体系涵盖单环体系或多环体系(例如，双环体系)。如本文所指，环体系(例如，单环体系或可包括稠环体系的双环体系)可以仅包括碳原子或包括碳原子和杂原子两者。因此，具有三至十二个原子的环体系涵盖一个或多个总原子数介于三至十二个原子之间的环。如所了解的那样，原子可以仅包括碳原子，或者替代地，可以包括至少一个杂原子，尤其包括N、O或S。根据一些实施方案，选择A、E和G中的每一者为芳族环体系(单环或双环芳族环体系)。

[0376] 根据一些实施方案，A、E和G中的每一者独立于另一者选自芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、环烯基或杂环烯基。

[0377] 根据一些实施方案，A、E和G中的每一者独立于另一者选自芳基或杂芳基。

[0378] 根据一些其他实施方案，A、E和G中的每一者独立于另一者选自环烷基、杂环烷基、环烯基或杂环烯基。

[0379] 在一些其他实施方案中，A、E和G中的每一者独立于另一者为环烷基或杂环烷基。

[0380] 在一些其他实施方案中，A、E和G中的每一者独立于另一者为环烯基或杂环烯基。

[0381] 在一些其他实施方案中，本发明的化合物(诸如为通式(XXXII)的化合物的那些)中的A、E和G中的每一者独立地选自1-萘基、2-萘基、4-联苯基、喹啉基、异喹啉基、苯基、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、呋喃、噻吩、吡咯、噁唑、噻唑、咪唑、吡唑、异噁唑、噻唑、苯并呋喃(benzofurna)、吲哚、苯并噻吩、苯并咪唑、吲唑、苯并噁唑、苯并异噁唑、苯并噻唑、异苯并呋喃、异吲哚(isoidole)或嘌呤。

[0382] 根据一些实施方案，环体系中的原子数可以在3至8个原子之间。因此，具有三至八

个原子的环体系涵盖一个或多个总原子数介于三至八个原子之间的环。如所了解的那样，原子可以仅包括碳原子，或者替代地，可以包括至少一个杂原子，尤其包括N、O或S。

[0383] 在一些实施方案中，在本发明的化合物中A、E和G中的每一者独立于另一者选自芳基、杂芳基、C_3-C_8环烷基、C_3-C_8杂环烷基、C_3-C_8环烯基或C_3-C_8杂环烯基。

[0384] 在一些实施方案中，在本发明的化合物中A、E和G中的每一者独立于另一者选自C_3-C_8环烷基、C_3-C_8杂环烷基、C_3-C_8环烯基或C_3-C_8杂环烯基。

[0385] 在一些实施方案中，A、E和G中的每一者独立于另一者选自C_3-C_8环烷基或C_3-C_8杂环烷基。

[0386] 在一些实施方案中，A、E和G中的每一者独立于另一者选自C_3-C_8环烯基或C_3-C_8杂环烯基。

[0387] 在一些其他实施方案中，A、E和G中的每一者独立于另一者选自芳基、C_3-C_8环烷基或C_3-C_8环烯基。

[0388] 在一些其他实施方案中，A、E和G中的每一者独立于另一者选自杂芳基、C_3-C_8杂环烷基或C_3-C_8杂环烯基。

[0389] 在一些实施方案中，本发明的化合物诸如式(XXXII)的化合物中A、E和G中的每一者独立于另一者选自包含五个原子的杂芳基或包含六个原子的杂芳基。

[0390] 在一些实施方案中，本发明的化合物诸如式(XXXII)的化合物中A、E和G中的每一者独立于另一者选自包含五个原子的芳基或包含六个原子的芳基。

[0391] 在一些实施方案中，A、E和G中的每一者独立于另一者为包含五个原子或六个原子的杂芳基。

[0392] 在一些实施方案中，A、E和G中的每一者独立于另一者为包含五个原子或六个原子的杂芳基，所述原子包括碳原子和杂原子，其中有至少一个、至少两个、至少三个杂原子或至少四个杂原子。

[0393] 在一些实施方案中，A、E和G中的每一者独立于另一者选自6元芳基、5元芳基、6元含氮杂芳基或5元含氮杂芳基。

[0394] 在一些实施方案中，A、E和G中的每一者独立于另一者选自6元芳基或6元含氮杂芳基。

[0395] 在一些其他实施方案中，A是6元或5元含氮杂芳基。

[0396] 在一些其他实施方案中，E是6元或5元含氮杂芳基。

[0397] 在一些其他实施方案中，G是6元或5元含氮杂芳基。

[0398] 在一些实施方案中，A、E和G中的每一者独立于另一者选自苯基、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪或1,3,5-三嗪。

[0399] 在一些实施方案中，E选自苯基、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪。

[0400] 在一些其他实施方案中，E是苯基。

[0401] 在一些实施方案中，A选自各自包含五个原子或六个原子的芳基或杂芳基，所述原子中有至少一个、至少两个、至少三个杂原子或至少四个杂原子。

[0402] 在一些实施方案中，A选自苯基、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪。

[0403] 在一些其他实施方案中,A是苯基。

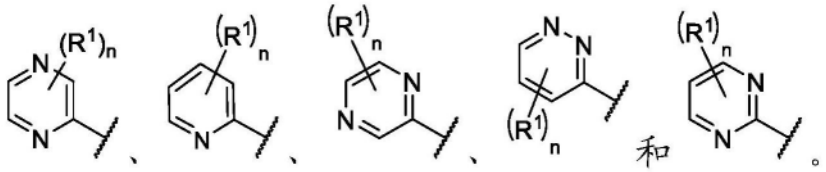
[0404] 在一些实施方案中,G是各自包含五个原子或六个原子的芳基或杂芳基,所述原子中有至少一个、至少两个、至少三个杂原子或至少四个杂原子。

[0405] 在一些其他实施方案中,G是6元含氮杂芳基。

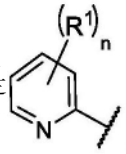
[0406] 在一些实施方案中,G选自苯基、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪或1,3,5-三嗪。

[0407] 在一些其他实施方案中,G选自苯基、吡啶、吡嗪、嘧啶或哒嗪。

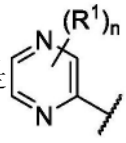
[0408] 在一些实施方案中,G选自:

[0409] 

[0410] 在一些其他实施方案中,G是吡啶。

[0411] 在一些其他实施方案中,G是。

[0412] 在一些其他实施方案中,G是吡嗪。

[0413] 在一些其他实施方案中,G是。

[0414] 在一些实施方案中,G是苯基。

[0415] 在一些实施方案中,在本发明的化合物例如式(XXXII)的化合物中,E是苯基,A是苯基,且G选自苯基、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪或1,3,5-三嗪。

[0416] 在一些其他实施方案中,在本发明的化合物例如式(XXXII)的化合物中,E是苯基,A是苯基,且G是吡啶。

[0417] 在一些进一步的实施方案中,在本发明的化合物例如式(XXXII)的化合物中,E是苯基,A是苯基,且G是吡嗪。

[0418] 在一些实施方案中,R^1选自卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羟基、C_1-C_3卤代烷基、氰基、醚、-N(R^a)(R^b)、-C(O)R^c,每个R^a和R^b独立地为H、C_1-C_6烷基,且R^c是H或C_1-C_6烷基。

[0419] 在一些其他实施方案中,R^1选自卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羟基、C_1-C_3卤代烷基、醚、-N(R^a)(R^b),每个R^a和R^b独立地为H、C_1-C_6烷基。

[0420] 在一些进一步的实施方案中,R^1是氟、氯、甲基、甲氧基、羟基、甲胺、二乙醚或CF_3中的至少一者。

[0421] 在一些实施方案中,R^1是氟。

[0422] 在一些其他实施方案中,R^1是甲基。

[0423] 在一些进一步的实施方案中,R^1是甲氧基。

[0424] 在一些实施方案中,n是0。

[0425] 在一些实施方案中,n是1或2。

[0426] 在一些实施方案中,n是1或2,且R^1选自氟、氯、甲基、甲氧基、羟基、甲胺或CF_3。

[0427] 在一些实施方案中,n是2,且R^1是氟、氯、甲基、甲氧基、羟基、甲胺或CF_3中的至少一者。

[0428] 在一些实施方案中,n是2,且R^1是甲基和羟基中的至少一者。

[0429] 在一些实施方案中,n是1,且R^1是氟。

[0430] 在一些实施方案中,R^2选自$-CH_2OH$、氰基、硝基、羟基、羟烷基、$-NH_2$、卤基、芳基、$-N(R^a)(R^b)$、$-C(O)OH$、$-CH_2R^c$、$-CO_2R^c$或$-C(O)N(R^a)(R^b)$。

[0431] 在一些实施方案中,R^2选自羟烷基和卤基。

[0432] 在一些实施方案中,R^2是羟烷基。

[0433] 在一些实施方案中,R^2是$-CH_2OH$(羟甲基)。

[0434] 在一些实施方案中,p是0。

[0435] 在一些实施方案中,p是1或2。

[0436] 在一些实施方案中,p是1或2,且R^2是$-CH_2OH$(羟甲基)。

[0437] 在一些实施方案中,p是1或2,且R^2是$-CH_2OH$和氟中的至少一者。

[0438] 在一些实施方案中,R^3选自卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_8环烷基。

[0439] 在一些实施方案中,R^3选自氟、环丙基、甲基、乙基或丙基。

[0440] 在一些实施方案中,R^3选自甲基、乙基或丙基。

[0441] 在一些实施方案中,R^3是环丙基。

[0442] 在一些实施方案中,R^3是甲氧基或乙氧基。

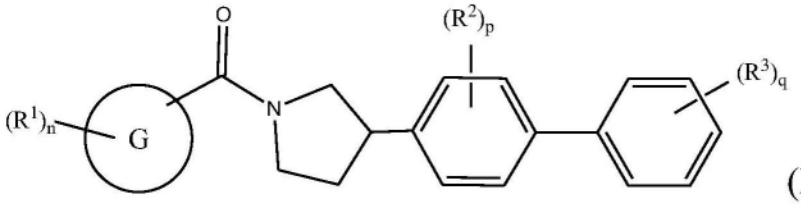
[0443] 在一些实施方案中,R^3是环丙基和氟。

[0444] 在一些实施方案中,q是1或2。

[0445] 在一些实施方案中,q是1或2,且R^3是卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_8环烷基中的至少一者。

[0446] 在一些实施方案中,A和E中的每一者独立地选自苯基或包含六个原子的杂芳基。在一些其他实施方案中,A和E中的每一者是苯基。

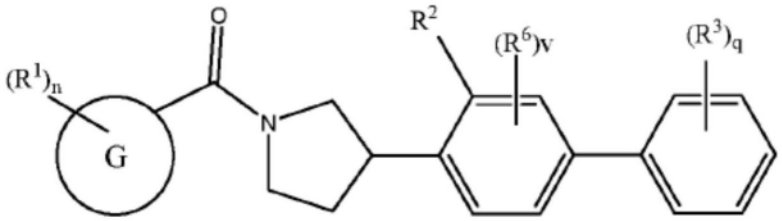
[0447] 因此,根据可以被认为是实施方案的一些方面,本公开提供具有通式(XXXIII)的结构的化合物:

[0448] 

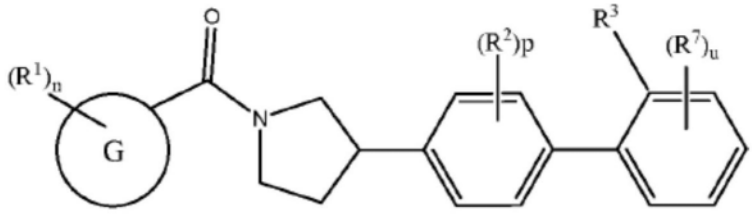
(XXXIII)

[0449] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、任何立体异构体或其生理学功能衍生物,其中G、R^1、R^2、R^3、n、p和q如关于式(XXXII)的化合物所定义。

[0450] 在一些实施方案中,由具有通式(XXXIIIa)、(XXXIIIb)、(XXXIIIc)或(XXXIIId)的结构的化合物提供具有通式(XXII)或(XXXIII)的结构的化合物。

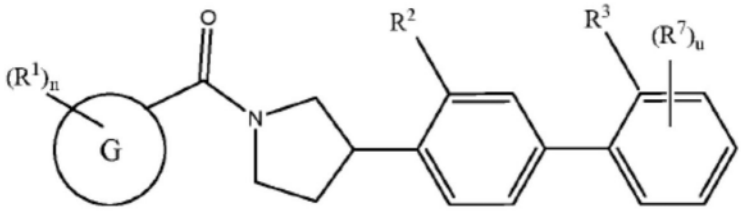


(XXXIIIa)、

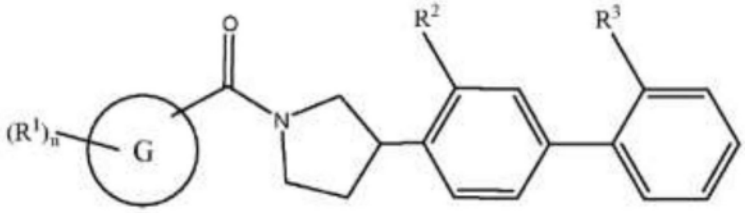


(XXXIIIb)

[0451]



(XXXIIIc)或



(XXXIIId)

[0452] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、任何立体异构体或其生理学功能衍生物,其中G、R^1、R^2、R^3 n、p和q如上文关于式(XXXIII)的化合物所定义,R^6和R^7中的每一者独立于另一者选自氰基、硝基、羟基、卤基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基、C_1-C_6烷基(例如,-CH(OH)CH_2OH)、C_3-C_8环烷基、C_1-C_6烷氧基、芳基、-N(R^a)(R^b)、-C(O)R^c、-CH_2R^c、-CO_2R^c、-C(O)N(R^a)(R^b)、-SO_2N(R^a)(R^b)或-SOR^c;每个R^a和R^b独立地为H、羟基、-OR^c、C_1-C_6烷基、-C(O)R^c或-C(O)OR^c;R^c是H、C_1-C_6烷基、芳基、-OR^a或-N(R^a)(R^a);u是0、1或2;且v是0、1或2。

[0453] 在一些实施方案中,在本发明的化合物(如由通式(XXXII)表示的那些)中,化合物是由通式(XXXIII)、(XXXIIIa)、(XXXIIIb)、(XXXIIIc)或(XXXIIId)提供的化合物。

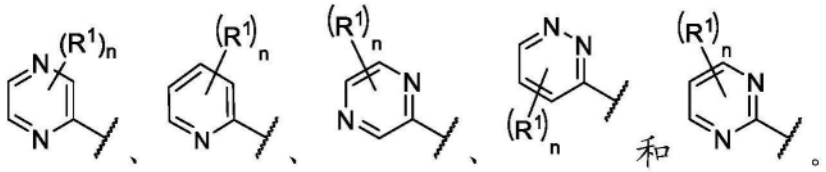
[0454] 在一些其他实施方案中,G是6元含氮杂芳基。

[0455] 在一些实施方案中,G选自苯基、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪。

[0456] 在一些其他实施方案中,G选自苯基、吡啶、吡嗪、嘧啶或哒嗪。

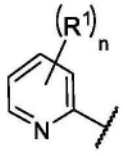
[0457] 在一些其他实施方案中,G选自吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪。

[0458] 在一些实施方案中,G选自:

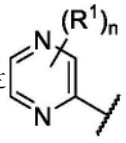
[0459] 

[0460] 在一些其他实施方案中,G是吡啶或吡嗪。

[0461] 在一些其他实施方案中,G是吡啶。

[0462] 在一些其他实施方案中,G是。

[0463] 在一些其他实施方案中,G是吡嗪。

[0464] 在一些其他实施方案中,G是。

[0465] 在一些实施方案中,G是苯基。

[0466] 在一些实施方案中,R^1选自卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羟基、C_1-C_3卤代烷基、氰基、醚、-N(R^a)(R^b)、-C(O)R^c,每个R^a和R^b独立地为H、C_1-C_6烷基,且R^c是H或C_1-C_6烷基。

[0467] 在一些其他实施方案中,R^1选自卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羟基、C_1-C_3卤代烷基、醚、-N(R^a)(R^b),每个R^a和R^b独立地为H、C_1-C_6烷基。

[0468] 在一些进一步的实施方案中,R^1是氟、氯、甲基、甲氧基、羟基、甲胺、二乙醚或CF_3中的至少一者。

[0469] 在一些实施方案中,R^1是氟。

[0470] 在一些其他实施方案中,R^1是甲基。

[0471] 在一些进一步的实施方案中,R^1是甲氧基。

[0472] 在一些实施方案中,n是0。

[0473] 在一些实施方案中,n是1或2。

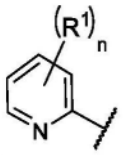
[0474] 在一些实施方案中,n是1或2,且R^1选自氟、氯、甲基、甲氧基、羟基、甲胺或CF_3。

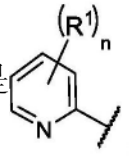
[0475] 在一些实施方案中,n是2,且R^1是氟、氯、甲基、甲氧基、羟基、甲胺或CF_3中的至少一者。

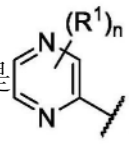
[0476] 在一些实施方案中,n是2,且R^1是甲基和羟基中的至少一者。

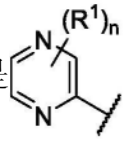
[0477] 在一些实施方案中,n是1,且R^1是氟。

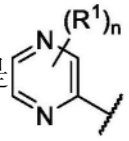
[0478] 在一些实施方案中,G选自吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪,n是1,且R^1选自卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羟基、C_1-C_3卤代烷基、-N(R^a)(R^b),每个R^a和R^b独立地为H、C_1-C_6烷基。

[0479] 在一些实施方案中,G是,n是1,且R^1是氟、氯、甲基或甲氧基中的至少一者。

[0480] 在一些实施方案中,G是, n是1,且R^1是氟或氯。

[0481] 在一些实施方案中,G是, n是1,且R^1是氟、羟基、甲基或甲氧基中的至少一者。

[0482] 在一些实施方案中,G是, n是1,且R^1是甲基或甲氧基。

[0483] 在一些实施方案中,G是, n是2,且R^1选自甲基和羟基。

[0484] 在一些实施方案中,R^2是-CH_2OH、氰基、硝基、羟基、羟烷基、-NH_2、卤基、芳基、-N(R^a)(R^b)、-C(O)OH、-CH_2R^c、-CO_2R^c或-C(O)N(R^a)(R^b)中的至少一者。

[0485] 在一些实施方案中,R^2选自-CH_2OH、氰基、硝基、羟基、羟烷基、-NH_2、卤基、芳基、-N(R^a)(R^b)、-C(O)OH、-CH_2R^c、-CO_2R^c或-C(O)N(R^a)(R^b)。

[0486] 在一些实施方案中,R^2选自羟烷基和卤基。

[0487] 在一些实施方案中,R^2是羟烷基。

[0488] 在一些实施方案中,R^2是-CH_2OH(羟甲基)。

[0489] 在一些实施方案中,p是0。

[0490] 在一些实施方案中,p是1或2。

[0491] 在一些实施方案中,p是1或2,且R^2是-CH_2OH(羟甲基)。

[0492] 在一些实施方案中,p是1或2,且R^2是-CH_2OH和氟中的至少一者。

[0493] 在一些实施方案中,G选自吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪,n是1,R^1选自卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羟基、C_1-C_3卤代烷基、-N(R^a)(R^b),每个R^a和R^b独立地为H、C_1-C_6烷基,p是1,R^2选自-CH_2OH、氰基、硝基、羟基、羟烷基、-NH_2、卤基、芳基、-N(R^a)(R^b)、-C(O)OH、-CH_2R^c、-CO_2R^c或-C(O)N(R^a)(R^b)。

[0494] 在一些实施方案中,G是吡啶或吡嗪,n是1,R^1是氟、氯、甲基或甲氧基中的至少一者,p是1,且R^2是-CH_2OH。

[0495] 在一些实施方案中,G是吡啶或吡嗪,n是2,R^1是氟、氯、羟基、甲基或甲氧基中的至少一者,p是1,且R^2是-CH_2OH。

[0496] 在一些实施方案中,R^3选自卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_8环烷基。

[0497] 在一些实施方案中,R^3选自氟、环丙基、甲基、乙基或丙基。

[0498] 在一些实施方案中,R^3选自甲基、乙基或丙基。

[0499] 在一些实施方案中,R^3是环丙基。

[0500] 在一些实施方案中,R^3是甲氧基或乙氧基。

[0501] 在一些实施方案中,R^3是环丙基和氟。

[0502] 在一些实施方案中,q是1或2。

[0503] 在一些实施方案中,q是1或2,且R^3是卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_8环烷基中的至少一者。

[0504] 在一些实施方案中,q是1或2,并且R^3至少在一些实施方案中,R^3选自卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_8环烷基。

[0505] 在一些实施方案中,R^3选自氟、环丙基、甲基、乙基或丙基。

[0506] 在一些实施方案中,R^3选自甲基、乙基或丙基。

[0507] 在一些实施方案中,R^3是环丙基。

[0508] 在一些实施方案中,R^3是甲氧基或乙氧基。

[0509] 在一些实施方案中,R^3是环丙基和氟。

[0510] 在一些实施方案中,q是1或2。

[0511] 在一些实施方案中,q是1或2,且R^3是卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_8环烷基中的至少一者。

[0512] 在一些实施方案中,u是1或2,R^7是氟,且R^3是C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_8环烷基中的至少一者。

[0513] 在一些实施方案中,G选自吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪,n是1或2,R^1选自卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羟基、C_1-C_3卤代烷基、-N(R^a)(R^b),每个R^a和R^b独立地为H、C_1-C_6烷基,p是1或2,R^2选自-CH_2OH、氰基、硝基、羟基、羟烷基、-NH_2、卤基、芳基、-N(R^a)(R^b)、-C(O)OH、-CH_2R^c、-CO_2R^c或-C(O)N(R^a)(R^b),q是1或2,R^3选自卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_8环烷基。

[0514] 在一些实施方案中,G是吡啶或吡嗪,n是1,R^1是氟、氯、甲基、羟基或甲氧基中的至少一者,p是1,R^2是-CH_2OH,q是1或2,R^3是氟、环丙基、甲基、乙基或丙基中的至少一者。

[0515] 在一些实施方案中,G是吡啶或吡嗪,n是1,R^1是氟、氯、甲基或甲氧基中的至少一者,p是1,R^2是-CH_2OH,q是2,R^3选自氟、环丙基、甲基、乙基或丙基。

[0516] 在一些实施方案中,在本发明的化合物中,G选自吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪,n是1或2,R^1选自卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羟基、C_1-C_3卤代烷基、-N(R^a)(R^b),每个R^a和R^b独立地为H、C_1-C_6烷基,p是1或2,R^2选自-CH_2OH、氰基、硝基、羟基、羟烷基、-NH_2、卤基、芳基、-N(R^a)(R^b)、-C(O)OH、-CH_2R^c、-CO_2R^c或-C(O)N(R^a)(R^b),v是0,u是0,q是1或2,R^3是卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_6环烷基中的至少一者。

[0517] 在一些实施方案中,在本发明的化合物中,G选自吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪,n是1或2,R^1选自卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羟基、C_1-C_3卤代烷基、-N(R^a)(R^b),每个R^a和R^b独立地为H、C_1-C_6烷基,p是1或2,R^2选自-CH_2OH、氰基、硝基、羟基、羟烷基、-NH_2、卤基、芳基、-N(R^a)(R^b)、-C(O)OH、-CH_2R^c、-CO_2R^c或-C(O)N(R^a)(R^b),v是0,u是1或2,R^3是卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_6环烷基中的至少一者,且R^7是卤基。

[0518] 在一些实施方案中,G是吡啶或吡嗪,n是1或2,R^1选自卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羟基、C_1-C_3卤代烷基、-N(R^a)(R^b),每个R^a和R^b独立地为H、C_1-C_6烷基,p是1或2,R^2选自-CH_2OH、氰基、硝基、羟基、羟烷基、-NH_2、卤基、芳基、-N(R^a)(R^b)、-C(O)OH、-CH_2R^c、-CO_2R^c或-C(O)N(R^a)(R^b),p是1,R^2是-CH_2OH,v是0,u是0,q是1,R^3选自环丙基、甲基、乙基或丙基。

[0519] 在一些实施方案中,G是吡啶或吡嗪,n是1或2,R^1选自卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羟基、C_1-C_3卤代烷基、-N(R^a)(R^b),每个R^a和R^b独立地为H、C_1-C_6烷基,p是1或2,R^2选自-CH_2OH、氰基、硝基、羟基、羟烷基、-NH_2、卤基、芳基、-N(R^a)(R^b)、-C(O)OH、-CH_2R^c、-CO_2R^c或-C(O)N(R^a)(R^b),p是1,R^2是-CH_2OH,v是0,u是1或2,R^7是氟,R^3选自环丙基、甲基、乙基或丙基。

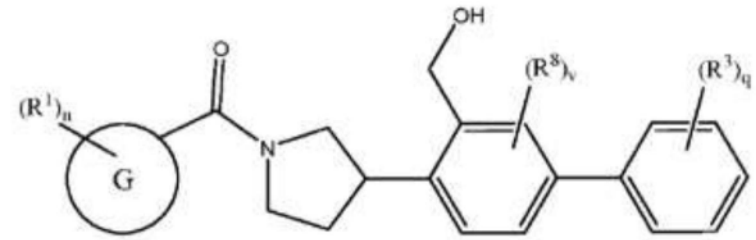
[0520] 在一些实施方案中,G是吡啶或吡嗪,n是1,R^1是卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羟基,p是1,R^2是-CH_2OH,v是0,u是0,q是1,R^3选自环丙基、甲基、乙基或丙基。

[0521] 在一些实施方案中,G是吡啶或吡嗪,n是1,R^1是卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羟基,p是1,R^2是-CH_2OH,v是0,u是1,R^7是卤基,且R^3选自环丙基、甲基、乙基或丙基。

[0522] 在一些实施方案中,G是吡啶或吡嗪,n是1,R^1是氟、氯、甲基或甲氧基,p是1,R^2是-CH_2OH,v是0,u是0,q是1,R^3选自环丙基、甲基、乙基或丙基。

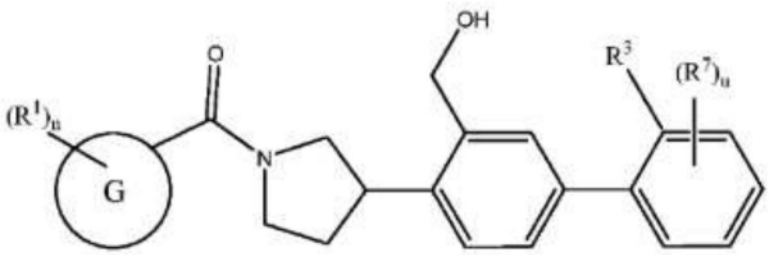
[0523] 在一些实施方案中,G是吡啶或吡嗪,n是1,R^1是氟、氯、甲基或甲氧基,p是1,R^2是-CH_2OH,v是0,u是1,q是1,R^7是氟,且R^3选自环丙基、甲基、乙基或丙基。

[0524] 根据一些实施方案,式(XXXII)、(XXXIII)的化合物或其任何变体具有通式(XXVIV)、(XXXIV)或(XXVV)的结构

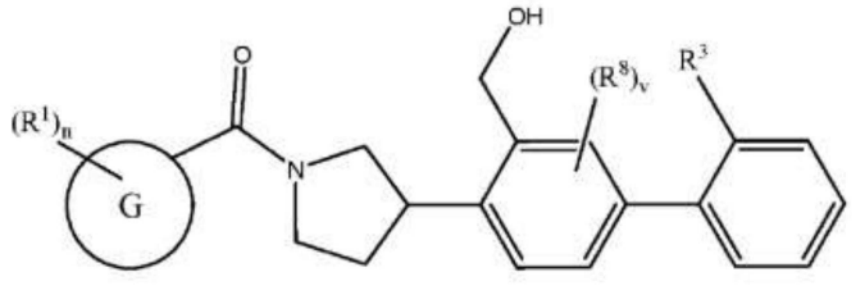


(XXVIV)

[0525]



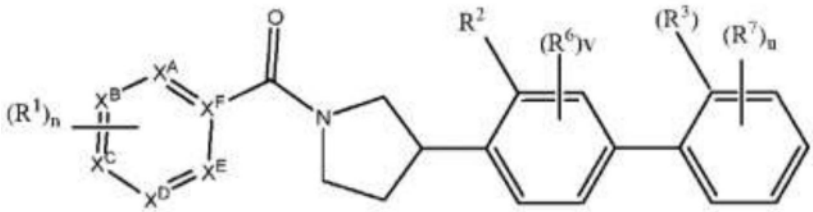
(XXXIV)或



(XXVV)

[0526] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、任何立体异构体或其生理学功能衍生物,其中G、R^1 R^3、R^7、R^8、n和u、v如上文所定义。

[0527] 根据一些方面,本公开提供具有通式(XXXXIII)的化合物

[0528] 

(XXXXIII)

[0529] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、任何立体异构体或其生理学功能衍生物，

[0530] 其中X^A、X^B、X^C、X^D和X^E中的每一者选自N或CH，且XF是C，

[0531] R^1选自卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羟基、C_1-C_3卤代烷基、-N(R^a)(R^b)，每个R^a和R^b独立地为H、C_1-C_6烷基；

[0532] R^2和R^6各独立于另一者选自-CH_2OH、氰基、硝基、羟基、羟烷基、-NH_2、卤基、芳基、-N(R^a)(R^b)、-C(O)OH、-CH_2R^c、-CO_2R^c或-C(O)N(R^a)(R^b)；

[0533] R^3和R^7各独立于另一者选自卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_6环烷基；

[0534] n是0、1或2；u是0、1或2；且v是0、1或2。

[0535] 在一些实施方案中，R^1选自卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羟基、C_1-C_3卤代烷基、氰基、醚、-N(R^a)(R^b)、-C(O)R^c，每个R^a和R^b独立地为H、C_1-C_6烷基，且R^c是H或C_1-C_6烷基。

[0536] 在一些其他实施方案中，R^1选自卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羟基、C_1-C_3卤代烷基、醚、-N(R^a)(R^b)，每个R^a和R^b独立地为H、C_1-C_6烷基。

[0537] 在一些进一步的实施方案中，R^1是氟、氯、甲基、甲氧基、羟基、甲胺、二乙醚或CF_3中的至少一者。

[0538] 在一些实施方案中，R^1是氟。

[0539] 在一些其他实施方案中，R^1是甲基。

[0540] 在一些进一步的实施方案中，R^1是甲氧基。

[0541] 在一些实施方案中，n是0。

[0542] 在一些实施方案中，n是1或2。

[0543] 在一些实施方案中，n是1或2，且R^1选自氟、氯、甲基、甲氧基、羟基、甲胺或CF_3。

[0544] 在一些实施方案中，n是2，且R^1是氟、氯、甲基、甲氧基、羟基、甲胺或CF_3中的至少一者。

[0545] 在一些实施方案中，n是2，且R^1是甲基和羟基中的至少一者。

[0546] 在一些实施方案中，n是1，且R^1是氟。

[0547] 在一些实施方案中，R^2选自-CH_2OH、氰基、硝基、羟基、羟烷基、-NH_2、卤基、芳基、-N(R^a)(R^b)、-C(O)OH、-CH_2R^c、-CO_2R^c或-C(O)N(R^a)(R^b)。

[0548] 在一些实施方案中，R^2选自羟烷基和卤基。

[0549] 在一些实施方案中，R^2是羟烷基。

[0550] 在一些实施方案中，R^2是-CH_2OH(羟甲基)。

[0551] 在一些实施方案中，p是0。

[0552] 在一些实施方案中，p是1或2。

[0553] 在一些实施方案中，p是1或2，且R^2是-CH_2OH(羟甲基)。

[0554] 在一些实施方案中，p是1或2，且R^2是-CH_2OH和氟中的至少一者。

[0555] 在一些实施方案中,p是1,v是1,R^2是羟烷基,且R^6是卤基。

[0556] 在一些实施方案中,p是1,v是1,R^2是-CH_2OH,且R^6是氟。

[0557] 在一些实施方案中,R^3选自卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_8环烷基。

[0558] 在一些实施方案中,R^3选自氟、环丙基、甲基、乙基或丙基。

[0559] 在一些实施方案中,R^3选自甲基、乙基或丙基。

[0560] 在一些实施方案中,R^3是环丙基。

[0561] 在一些实施方案中,R^3是甲氧基或乙氧基。

[0562] 在一些实施方案中,R^3是环丙基和氟。

[0563] 在一些实施方案中,q是1或2。

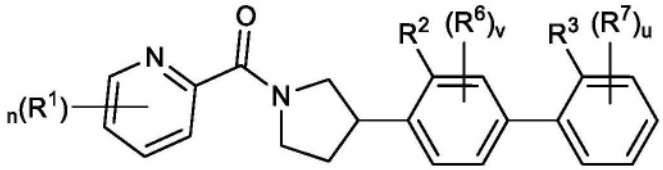
[0564] 在一些实施方案中,q是1或2,且R^3是卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_8环烷基中的至少一者。

[0565] 在一些实施方案中,q是1,u是1,R^3是卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_8环烷基中的至少一者,且R^7是卤基。

[0566] 在一些实施方案中,q是1,u是1,R^3是环丙基、甲基、乙基或丙基中的至少一者,且R^7是氟。

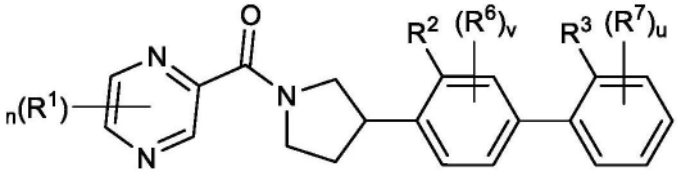
[0567] 在一些实施方案中,a)X^A是N;且X^B、X^C、X^D和X^E是CH,并且X^F是C;b)X^B是N;且X^A、X^C、X^D和X^E是CH,并且X^F是C;c)X^C是N;且X^A、X^B、X^D、X^E是CH,并且X^F是C;或d)X^A、X^D是N;且X^B、X^C、X^E是CH,并且X^F是C。

[0568] 在一些实施方案中,式(XXXXIII)的化合物具有通式(XXXV)或(XXXVI)

[0569] 

(XXXV)

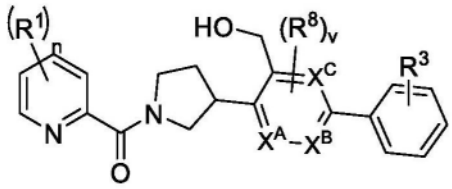
或

[0570] 

(XXXVI)

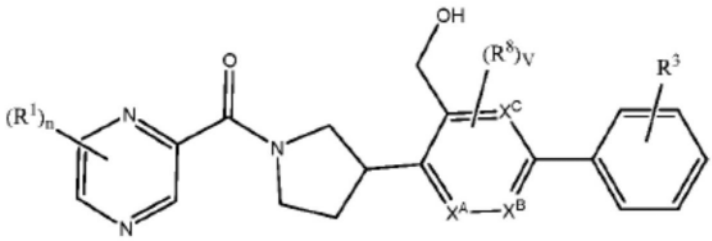
[0571] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、任何立体异构体或其生理学功能衍生物,

[0572] 在一些实施方案中,具有通式(XXVVI)或(XXXV)的结构的化合物:



(XXVVI)

[0573]



(XXXV),

[0574] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、任何立体异构体或其生理学功能衍生物，

[0575] 在一些实施方案中，a)X^A是N；且X^B和X^C均为CH；b)X^B是N；且X^A和X^C均为CH；或c)X^C是N；且X^A和X^B均为CH。

[0576] 在一些实施方案中，n是1，且v是0。

[0577] 在一些实施方案中，R^3是卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_6环烷基。

[0578] 在一些实施方案中，R^3是氟、环丙基、甲基、乙基或丙基。

[0579] 在一些实施方案中，R^3是甲基、乙基或丙基。

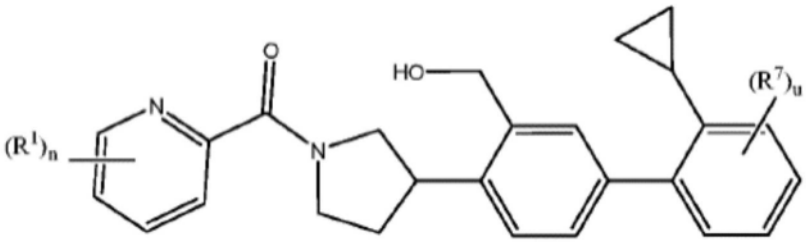
[0580] 在一些实施方案中，R^3是环丙基。

[0581] 在一些实施方案中，R^3是甲氧基、乙氧基。

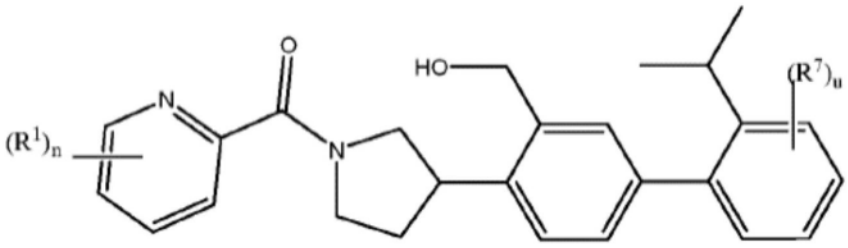
[0582] 在一些实施方案中，R^3是C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_8环烷基。

[0583] 在一些其他实施方案中，R^3是环丙基，且R^1是F。

[0584] 根据一些实施方案，具有选自(XXXVII)、(XXXVIII)、(XXXIX)、(XXXX)、(XXXXI)或(XXXXII)的通式的结构的化合物：

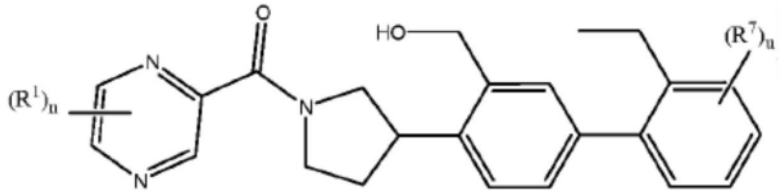


(XXXVII)、

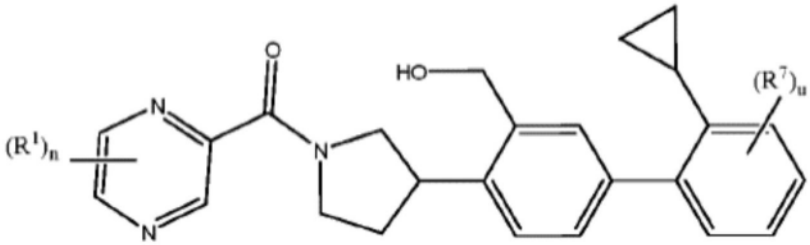


(XXXVIII)、

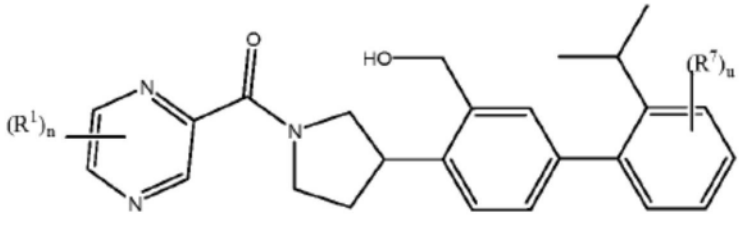
[0585]



(XXXIX)、

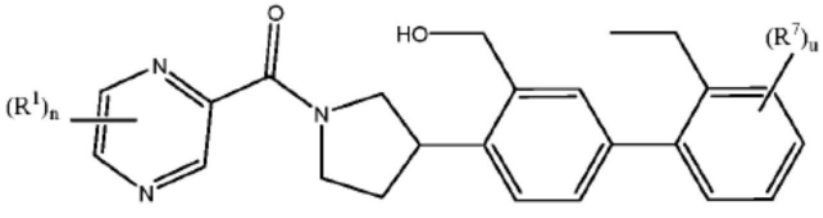


(XXXX)、



(XXXXI)或

[0586]



(XXXXII)

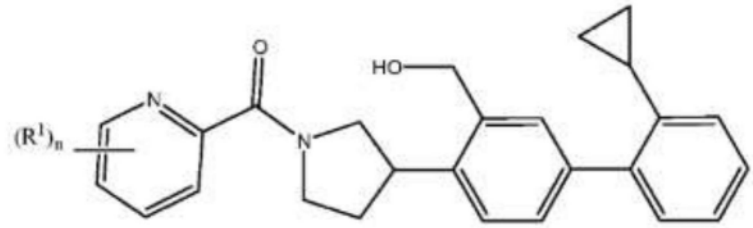
[0587] 在一些实施方案中,R^7是卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_6环烷基,且u是0、1或2。

[0588] 在一些实施方案中,R^7是氟、环丙基、甲基、乙基或丙基。

[0589] 在一些实施方案中,u是1,且R^7是氟、环丙基、甲基、乙基或丙基。

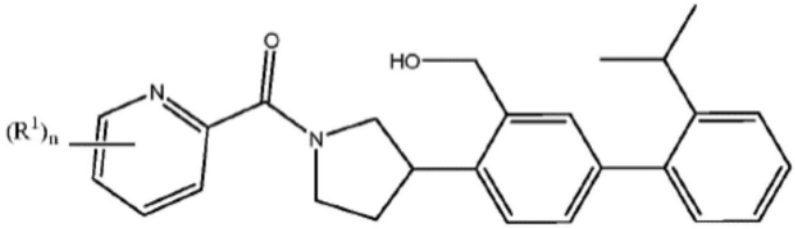
[0590] 在一些实施方案中,u是1,且R^7是氟。

[0591] 在一些实施方案中,具有选自(XXXVIIa)、(XXXVIIIa)、(XXXIXa)、(XXXXa)、(XXXXIa)或(XXXXIIa)的通式的结构的化合物:

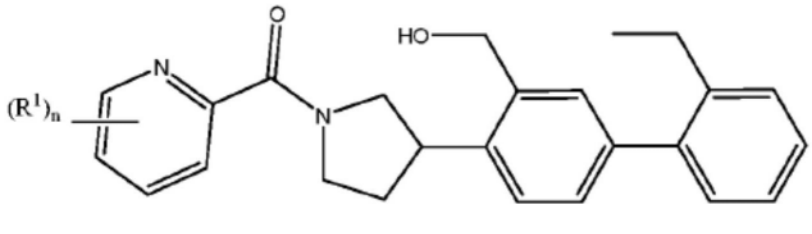


(XXXVIIa)

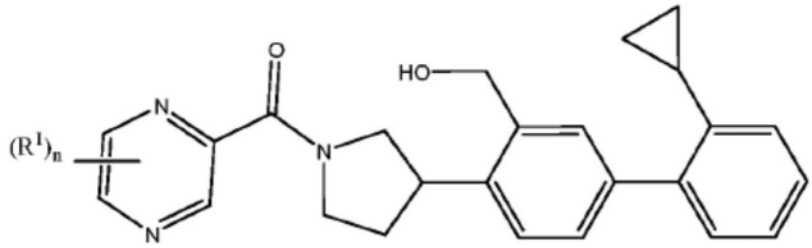
[0592]



(XXXVIIIa)

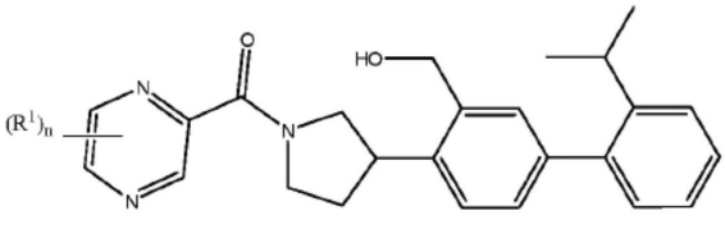


(XXXIXa)

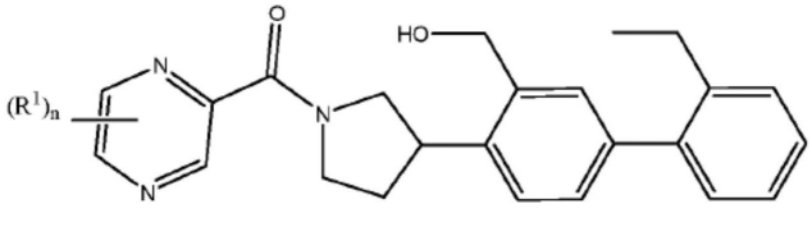


(XXXXa)

[0593]



(XXXXIa)或



(XXXXIIa)

[0594] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、任何立体异构体或其生理学功能衍生物,其中R^1如上所述。根据一些实施方案,本发明的化合物包括对映异构体的混合物(可能作为外消旋混合物)以及纯化的对映异构体或对映异构体富集的混合物。本发明还涵盖由上式表示的化合物的单独的对映异构体(即R或S)作为外消旋混合物。

[0595] 制备基本上异构纯的化合物的方法是本领域中已知的。如果例如需要本公开的化合物的特定对映异构体,则其可通过不对称合成或通过用手性助剂衍生来制备,其中分离所得非对映异构体混合物并裂解辅助基团,得到纯的所需对映异构体。或者,在分子含有碱性官能团如氨基或酸性官能团如羧基的情况下,可与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体盐,接着通过本领域中熟知的分级结晶或色谱方法拆分如此形成的非对映异构体,随后回收纯的对映异构体。或者,可通过使用对映异构体纯的合成中间体与保持手性中心处的立体化学不变或导致其完全反转的反应组合来制备对映异构体富集的混合物和纯的对映异构体化合物。使特定的立体中心反转或保持不变的技术和拆分立体异构体的混合物的技术是本领域中熟知的,并且本领域技术人员完全能够针对特定的情况选择适当的方法。一般参见Furniss等人(编),Vogel's Encyclopedia of Practical Organic Chemistry第5版,Longman Scientific and Technical Ltd.,Essex,1991,第809-816页;

和Heller,Acc.Chem.Res.23:128(1990)。

[0596] 除另指出外,当提到具有手性原子的化合物时,应当清楚的是指所述化合物的外消旋混合物。如所了解的那样,手性可由化合物的化学结构或由所述化合物的结构名称来指示。

[0597] 如所用的外消旋混合物也称为外消旋体,表示对于手性化合物,存在等量的左旋和右旋对映异构体。换言之,化合物包括50%左旋对映异构体和50%右旋对映异构体的混合物。

[0598] 如本文所用的术语"立体异构体"意在涵盖具有与相应立体异构体相同的构成但其原子的空间排列与相应立体异构体不同的异构体。

[0599] 本文所述的某些化合物可含有一个或多个手性原子,或者可以另外的方式能够作为两种对映异构体或作为两种或更多种非对映异构体存在。因此,本发明的化合物包括对映异构体的混合物以及纯化的对映异构体或对映异构体富集的混合物。此外,本发明的化合物包括非对映异构体的混合物以及纯化的立体异构体或非对映异构体富集的混合物。本发明的范围内还包括如上文所定义的本发明的化合物的单独异构体以及其任何完全或部分混合物。本发明还涵盖由上式表示的化合物的单独异构体作为与其中一个或多个手性中心被反转的其异构体的混合物。

[0600] 在一些实施方案中,本发明的化合物包含至少60%的手性纯对映异构体

[0601] 在一些实施方案中,本发明的化合物包含至少70%的手性纯对映异构体。

[0602] 在一些实施方案中,本发明的化合物包含至少80%的手性纯对映异构体。

[0603] 在一些实施方案中,本发明的化合物包含至少90%的手性纯对映异构体。

[0604] 在一些实施方案中,本发明的化合物包含至少95%的手性纯对映异构体。

[0605] 在一些实施方案中,本发明的化合物包含至少98%的手性纯对映异构体。

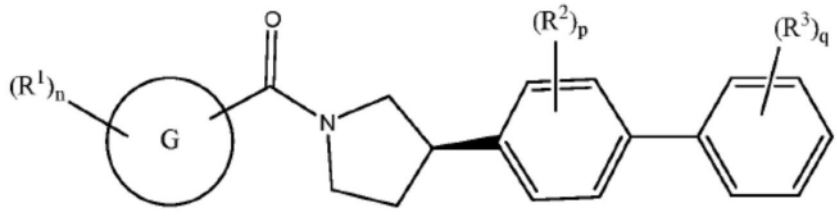
[0606] 在一些实施方案中,本发明的化合物包含至少99%的手性纯对映异构体。

[0607] 术语"对映异构体纯"、"对映异构体纯度"、"手性纯度"和"手性纯"可替代地用于反映一种对映异构体相对于其镜像以更大的比例存在于组合物中的事实。两种对映异构体之间的比例以其中一种对映异构体的绝对比例表示,其为至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%和至少99%或更多。

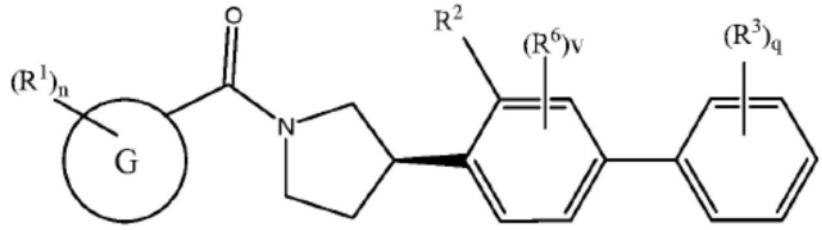
[0608] 对映异构体纯度可通过本领域中已知类型的测试来确定。通常,通过分析型手性HPLC确定根据本公开的对映异构体的手性纯度。

[0609] 在一些实施方案中,本发明的化合物诸如通过式(I)至(XXXXIII)提供的化合物包含至少70%手性纯的对映异构体,有时至少80%手性纯的对映异构体,有时至少90%手性纯的对映异构体,有时至少95%手性纯的对映异构体,有时至少98%手性纯的对映异构体,有时至少99%手性纯的对映异构体。

[0610] 根据一些可以被认为是本发明的实施方案的方面,本公开提供具有选自以下的通式的化合物:

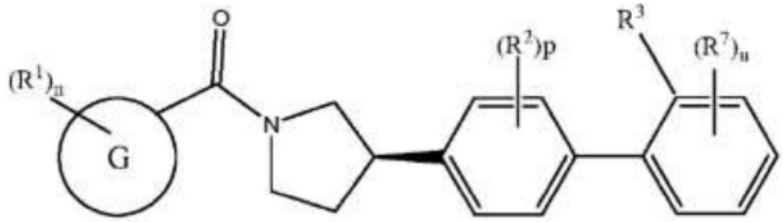


(XXXIII')

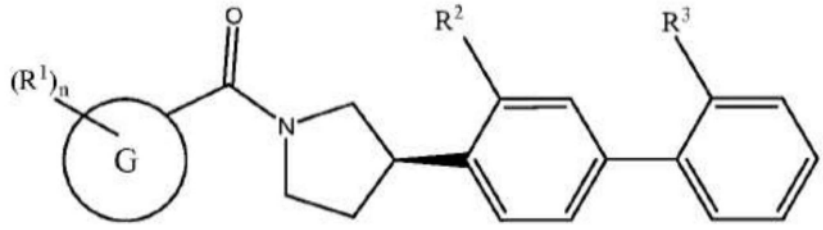


(XXXIIIa')

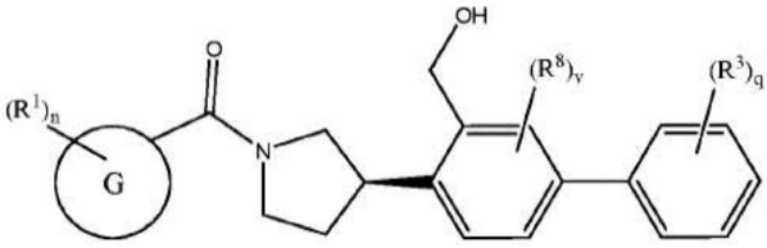
[0611]



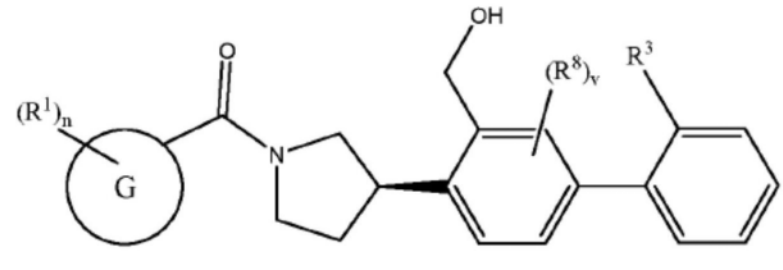
(XXXIIIb')



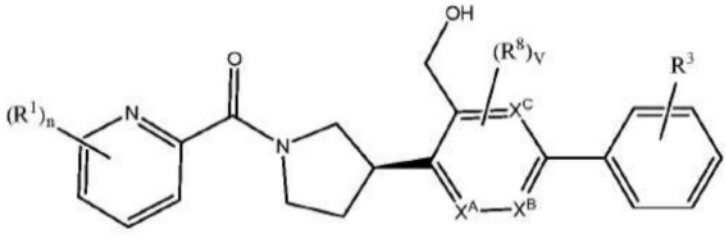
(XXXIIId')



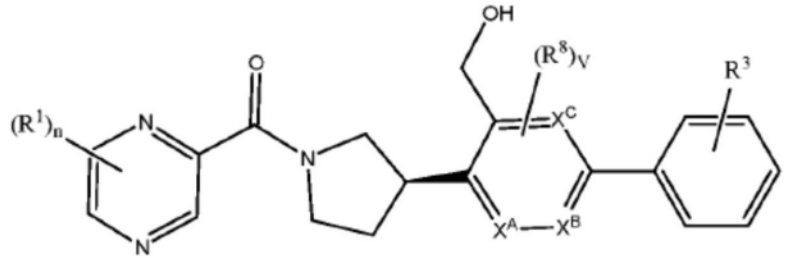
(XXVIV')



(XXVV')

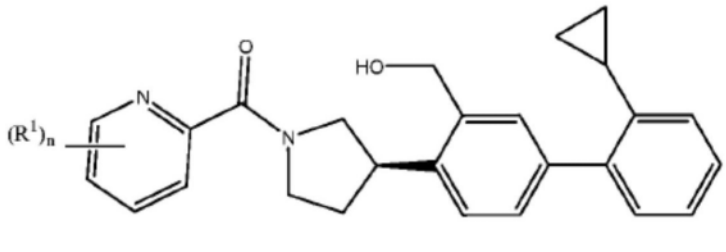


(XXVVI')

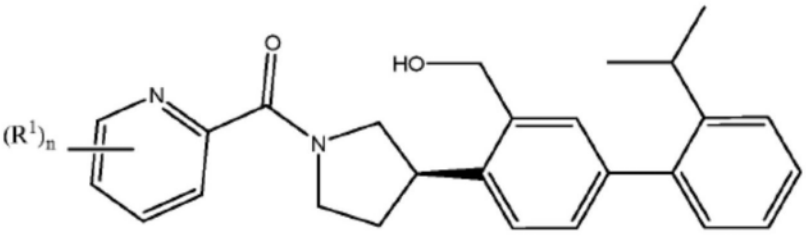


(XXVVIa')

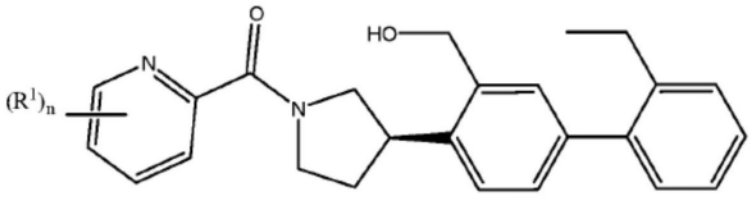
[0612]



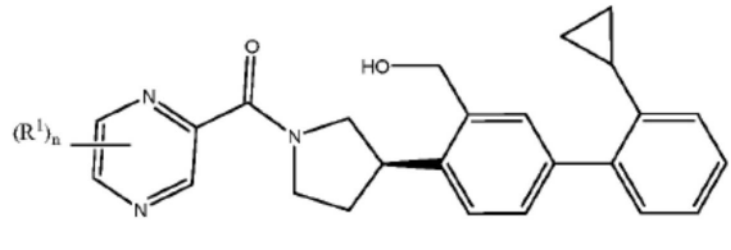
(XXXVII')



(XXXVIII')

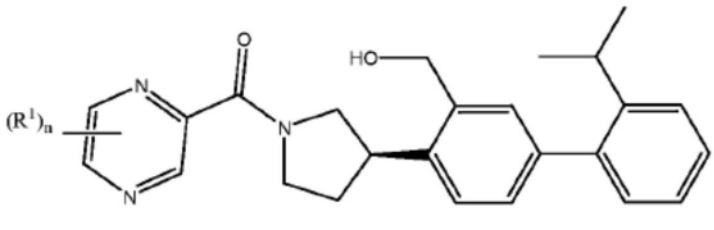


(XXXIXa')

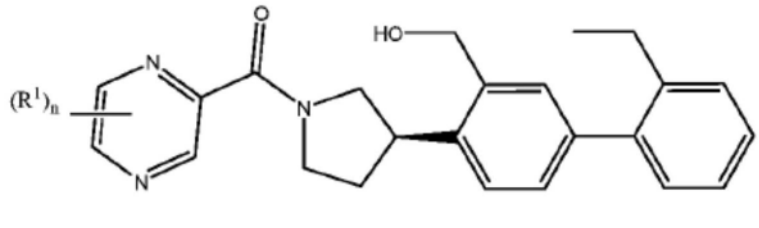


(XXXXa')

[0613]



(XXXXIa')或



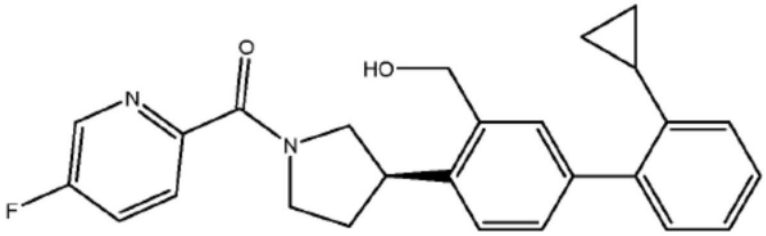
(XXXXIIa')

[0614] 其中取代基如母式(无')中所定义。

[0615] 在一些实施方案中,式I至式XXXXIII的化合物或其化合物的药学上可接受的盐或水合物或任何立体异构体包括但不限于表2中表示为2-29、2-30、2-51、2-53、2-56、2-57、2-67、2-72或2-77的化合物。具体地说,本发明的化合物是由如表2和表4中详述的式(XXXII)、(XXXIII)、(XXVIV)、(XXXIV)、(XXVV)、(XXXV)、(XXXVI)、(XXVVI)、(XXXVII)、(XXXVIII)、(XXXIX)、(XXXX)、(XXXXI)、(XXXXII)或(XXXIII)提供。

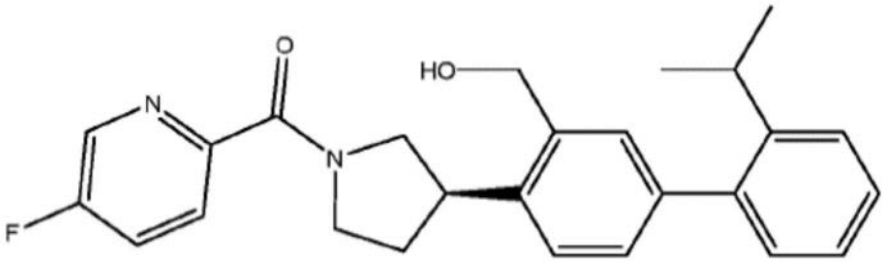
[0616] 根据一些方面,本发明提供选自以下清单的化合物:

[0617]

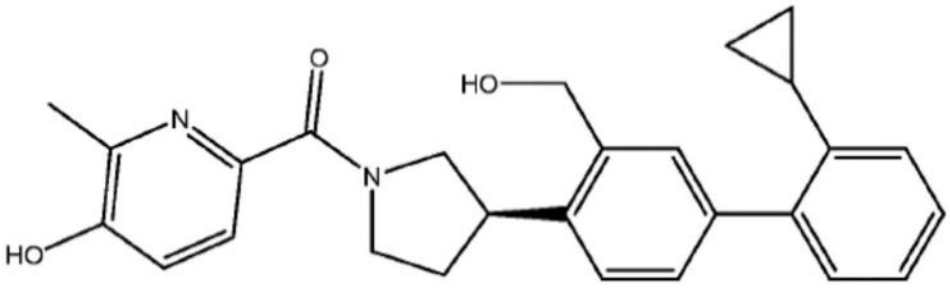


[0618] [3-(2'-环丙基-3-羟甲基-联苯-4-基)-吡咯烷-1-基]-(5-氟-吡啶-2-基)-甲酮(本文表示为:KM-001-E1或化合物A)

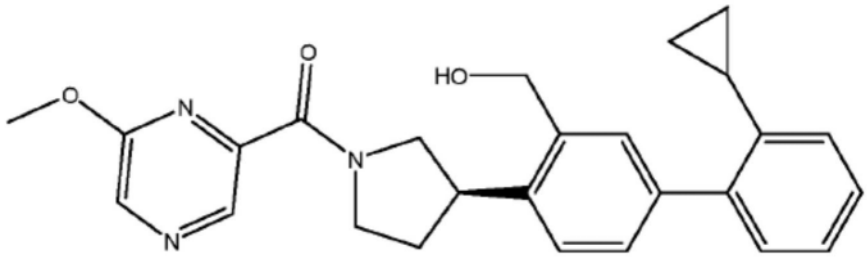
[0619]



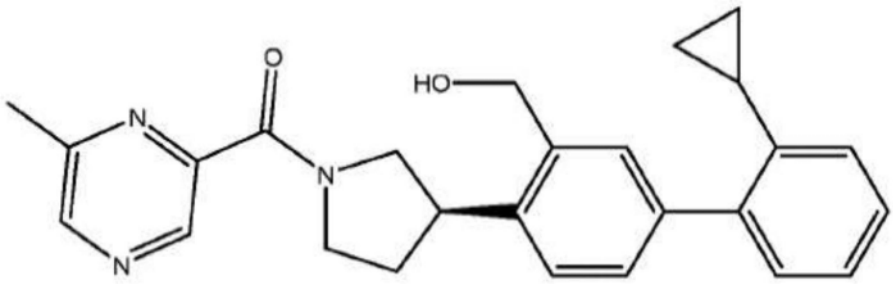
[0620] (5-氟-吡啶-2-基)-[3-(3-羟甲基-2'-异丙基-联苯-4-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮(本文表示为:KM-002-E1或化合物B)

[0621] 

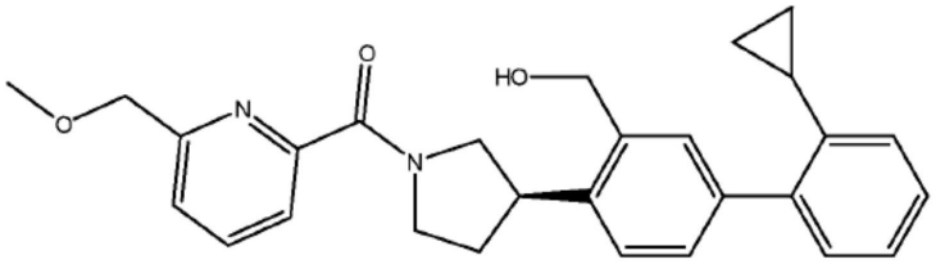
[0622] [3-(2'-环丙基-3-羟甲基-联苯-4-基)-吡咯烷-1-基]-(5-羟基-6-甲基-吡啶-2-基)-甲酮(本文表示为:KM-023-E1或化合物C)

[0623] 

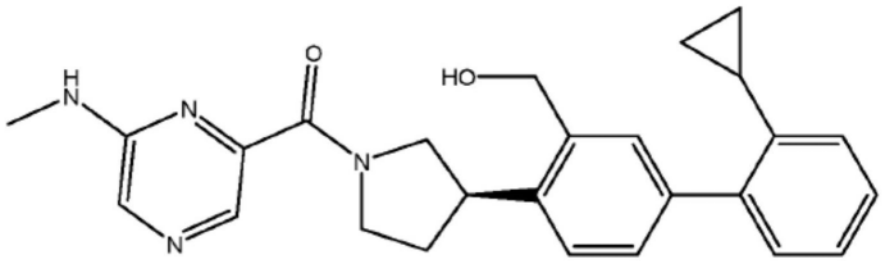
[0624] [3-(2'-环丙基-3-羟甲基-联苯-4-基)-吡咯烷-1-基]-(6-甲氧基-吡嗪-2-基)-甲酮(本文表示为:KM-031-E1或化合物D)

[0625] 

[0626] [3-(2'-环丙基-3-羟甲基-联苯-4-基)-吡咯烷-1-基]-(6-甲基-吡嗪-2-基)-甲酮(本文表示为:KM-032-E1或化合物E)

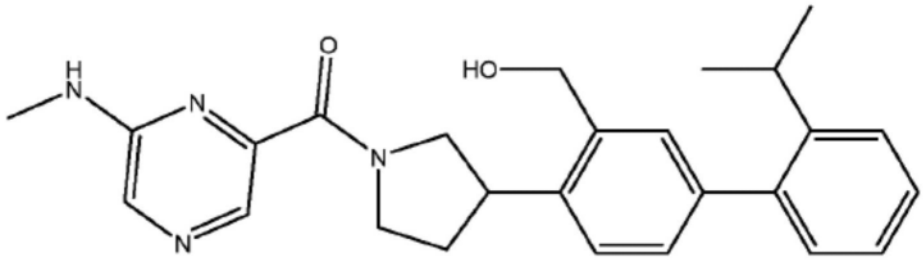
[0627] 

[0628] [3-(2'-环丙基-3-羟甲基-联苯-4-基)-吡咯烷-1-基]-(6-甲氧基甲基-吡啶-2-基)-甲酮(本文表示为:KM-036-E1或化合物F)

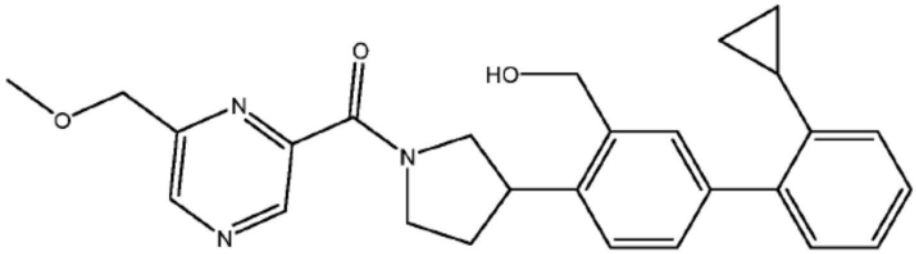
[0629] 

[0630] [3-(2'-环丙基-3-羟甲基-联苯-4-基)-吡咯烷-1-基]-(6-甲基氨基-吡嗪-2-

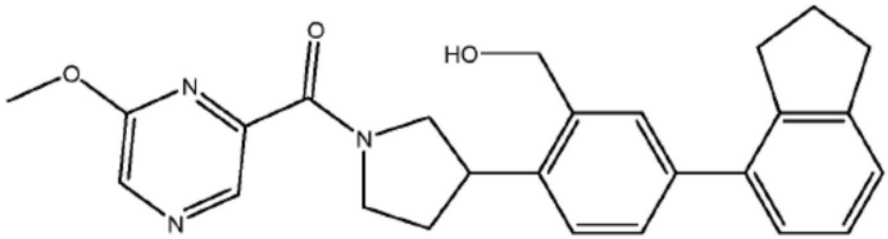
基)-甲酮(本文表示为:KM-054-E1或化合物G)

[0631] 

[0632] [3-(3-羟甲基-2'-异丙基-联苯-4-基)-吡咯烷-1-基]-(6-甲基氨基-吡嗪-2-基)-甲酮(本文表示为:KM-069或化合物H)

[0633] 

[0634] [3-(2'-环丙基-3-羟甲基-联苯-4-基)-吡咯烷-1-基]-(6-甲氧基甲基-吡嗪-2-基)-甲酮(本文表示为:KM-070或化合物I)

[0635] 

[0636] [3-(2-羟甲基-4-茚满-4-基-苯基)-吡咯烷-1-基]-(6-甲氧基-吡嗪-2-基)-甲酮(本文表示为:KM-071或化合物J)

[0637] 根据一些实施方案,本发明的化合物不包括至少一种表2中表示为2-68或2-70的化合物。

[0638] 根据一些实施方案,本发明的化合物不包括至少一种表2中表示为2-41、2-45、2-61、2-63、2-71、2-75、2-78、2-80、2-81、2-82、2-95、2-104、2-110或2-111的化合物。

[0639] 对于本发明的其中变量似乎多于一个的化合物,每一变量可以是选自定义该变量的马库什(Markush)组的不同部分。例如,在描述具有两个同时存在于相同化合物上的R基团的结构的情况下;所述两个R基团可以代表选自定义R的马库什组的不同部分。

[0640] 应该进一步领会,为了清楚起见而在分开的实施方案的上下文中描述的本公开的某些特征还可与单个实施方案组合提供。相反,为了简明起见而在单个实施方案的上下文中描述的本公开的各种特征还可分开提供或以任何适合的子组合形式提供。

[0641] 如本文所用,"酰基"是指基团(C_1-C_6烷基)-C(O)-。

[0642] 如本文所用,"烷基"本身或作为另一取代基的部分,除非另有说明,意指直链或支链,并且可具有任选地指定的碳原子数(即,C_1-C_6意指一至六个碳原子)。饱和烃基的实例包括但不限于诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、异戊基的基团,例如正戊基、正己基等的同系物和异构体。除非说明书中另有具体说明,烷基基

团任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地为:烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-$N(R^a)_2$、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-OC(O)$N(R^a)_2$、-C(O)$N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tOR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)或$PO_3(R^a)_2$其中,每个R^a独立地为氢或烷基。

[0643] 如本文所用,"烯基"可为含有至少一个双键并且具有从二至六个碳原子的直链或支链烃链(即C_2-C_6烯基)。烯基基团的实例包括但不限于诸如乙烯基(即,乙烯基)、丙-1-烯基(即,烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等基团。除非说明书中另有具体说明,烯基基团任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地为:烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-$N(R^a)_2$、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-OC(O)$N(R^a)_2$、-C(O)$N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tOR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)或$PO_3(R^a)_2$其中,每个R^a独立地为氢或烷基。

[0644] 如本文所用,"烷氧基"可为具有从一至六个碳原子的直链或支链烷氧基基团(即,C_1-C_6烷氧基)。烷氧基基团的实例包括但不限于诸如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基或己氧基等基团。除非说明书中另有具体说明,烷氧基基团任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地为:烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-$N(R^a)_2$、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-OC(O)$N(R^a)_2$、-C(O)$N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tOR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)或$PO_3(R^a)_2$其中,每个R^a独立地为氢或烷基。

[0645] 如本文所用,"炔基"可为含有至少一个三键并且具有从二至六个碳原子的直链或支链烃链(即C_2-C_6炔基)。炔基基团的实例包括但不限于诸如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等基团。除非说明书中另有具体说明,炔基基团任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地为:烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-$N(R^a)_2$、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-OC(O)$N(R^a)_2$、-C(O)$N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tOR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)或$PO_3(R^a)_2$其中,每个R^a独立地为氢或烷基。

[0646] 如本文所用,"酰胺"或"酰胺基"是指具有式-C(O)NR^a-或-NR^aC(O)-的化学部分,其中R^a是H或C_1-C_6烷基。

[0647] 如本文所用,"氨基"或"胺"是指-NH_2基团。

[0648] 如本文所用,"烷基氨基"是指式-NH(烷基)的基团,其中所述烷基基团各自具有1至6个碳。

[0649] 如本文所用,术语"二烷基氨基"是指式-N(烷基)$_2$的基团,其中所述两个烷基基团各自独立地具有1至6个碳。

[0650] 如本文所用,术语“芳基”是指具有六至十二个碳原子的多不饱和的芳族烃部分,其可以是单个环或稠合在一起或共价连接的多个环(即,1至2个环)(即C_6-C_{12}芳基)。芳基基团的非限制性实例包括苯基、1-萘基、2-萘基和4-联苯基。除非说明书中另有具体说明,芳基部分任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地为:烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基硅烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-$N(R^a)_2$、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-OC(O)$N(R^a)_2$、-C(O)$N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tOR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)或$PO_3(R^a)_2$其中,每个R^a独立地为氢或烷基。

[0651] 如本文所用,“芳基烷基”是指(芳基)烷基—其中芳基和烷基部分如本文所公开的基团。

[0652] 如本文所用,“芳基氧基”是指-O-(芳基),其中所述杂芳基部分如本文所定义。

[0653] 如本文所用,“芳基烷氧基”是指-O-(芳基烷基),其中所述杂芳基部分如本文所定义。

[0654] 如本文所用,“羰基”是指-(C=O)OH基。

[0655] 如本文所用,“氰基”是指-CN基。

[0656] 如本文所用,“环烷基”是指仅含碳和氢的单环或多环基,并且可以是饱和的或部分不饱和的。环烷基基团包括具有从3至12个环原子的基团(即C_3-C_{10}环烷基)。环烷基基团的实例包括但不限于诸如环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、降冰片基等基团。除非说明书中另有具体说明,环烷基基团任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地为:烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-$N(R^a)_2$、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-OC(O)$N(R^a)_2$、-C(O)$N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tOR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)或$PO_3(R^a)_2$其中,每个R^a独立地为氢或烷基。

[0657] 如本文所用,“环烯基”是指仅含有碳和氢的单环或多环基,并且是部分不饱和的,例如,其中所述单环或多环基含有一个或多个双键。环烯基基团包括具有从3至12个环原子的基团(即C_3-C_{12}环烯基)。环烯基基团的实例包括但不限于诸如环戊烯基、环己烯基、环庚烯基等。除非说明书中另有具体说明,环烯基基团任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地为:烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-$N(R^a)_2$、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-OC(O)$N(R^a)_2$、-C(O)$N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tOR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)或$PO_3(R^a)_2$其中,每个R^a独立地为氢或烷基。

[0658] 如本文所用,“C_3-C_7环烷氧基”是指-O-(C_3-C_7环烷基),其中所述C_3-C_7环烷基部分如本文所定义。

[0659] 如本文所用,“卤基”或“卤素”独立地或作为另一取代基的一部分,除非另有说明,否则意指氟、氯、溴或碘原子。术语“卤化物”本身或作为另一取代基的一部分是指氟化物、

氯化物、溴化物或碘化物原子。

[0660] 如本文所用，“卤代烷基”和“卤代烷氧基”可以包括被一个或多个卤基基团或其组合取代的烷基和烷氧基结构。例如，术语“氟代烷基”和“氟代烷氧基”分别包括卤代烷基和卤代烷氧基基团，其中所述卤基是氟。除非说明书中另有具体说明，卤代烷基基团任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地为：烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-$N(R^a)_2$、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-OC(O)$N(R^a)_2$、-C(O)$N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tOR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)或$PO_3(R^a)_2$其中，每个R^a独立地为氢或烷基。

[0661] 如本文所用，“杂烷基”可以包括任选地取代的烷基，其具有一个或多个选自除碳之外的原子(例如氧、氮、硫、磷或其组合)的骨架链原子。可以给出指代链中碳数的数字范围，例如C_1-C_6杂烷基，其在本实例中包括1至6个碳原子。例如，-$CH_2OCH_2CH_3$基被称为“C_3”杂烷基。与分子的其余部分的连接可通过杂烷基链中的杂原子或碳。除非说明书中另有具体说明，杂烷基基团任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地为：烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-$N(R^a)_2$、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-OC(O)$N(R^a)_2$、-C(O)$N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tOR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)或$PO_3(R^a)_2$其中，每个R^a独立地为氢或烷基。

[0662] 如本文所用，“杂芳基”是指包含一个或多个选自氮、氧和硫的环杂原子的3至12元芳香基(例如，C_3-C_{12}杂芳基)，并且其可为单环或双环体系。由其名称以“-基(-基)”结尾的单价杂芳基基团通过从含有自由价的原子去除一个氢原子而衍生出的二价基团是通过向对应的单价基团的名称添加“-亚基(-化物ne)”来命名的。含N的“杂芳香族(的)”或“杂芳基”部分是指其中环的骨架原子中的至少一者为氮原子的芳香族基团。多环杂芳基基团可以是稠合的或非稠合的。杂芳基基团中的一个或多个杂原子任选地被氧化。一个或多个氮原子如存在任选地被季胺化。杂芳基通过一个或多个环的任何原子连接至该分子的其余部分。杂芳基基团的实例包括但不限于吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基(furyl/furanyl)、喹啉基、异喹啉基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吲哚基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吲唑基、1,2,4-噻二唑基、异噻唑基、苯并噻吩基、嘌呤基、咔唑基、苯并咪唑基、吲哚啉基等。除非说明书中另有具体说明，杂芳基部分任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地为：烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤基、氰基、=O、=S、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-$N(R^a)_2$、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)$N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tOR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)或$PO_3(R^a)_2$，其中每个R^a独立地为氢或烷基。

[0663] 如本文所用，“杂芳氧基”是指-O-(杂芳基)，其中所述杂芳基部分如本文所定义。

[0664] 如本文所用，“杂环烷基”可以是包含两至十二个碳原子和从一至六个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的3至12元非芳族环基。杂环烷基的实例包括但不限于诸如二氧戊环

基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基(thiomorpholinyl)、硫杂吗啉基(thiamorpholinyl)、1-氧代-硫代吗啉基、1,1-二氧代-硫代吗啉基等基团。除非说明书中另有具体说明,杂环烷基部分任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地为:烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤基、氰基、=O、=S、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-$N(R^a)_2$、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)$N(R^a)_2$、-$N(R^a)$C(O)OR^a、-$N(R^a)$C(O)R^a、-$N(R^a)$S(O)$_tR^a$(其中t是1或2)、-S(O)$_tOR^a$(其中t是1或2)、-S(O)$_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)或$PO_3(R^a)_2$,其中每个R^a独立地为氢或烷基。

[0665] 如本文所用,“羟基(羟基)”或“羟基(羟基)”是指-OH。

[0666] 如本文所用,“羟烷基”是指被羟基取代的具有1至6个碳原子的烷基,例如羟丙基。

[0667] 如本文所用,“硝基”是指-NO_2。

[0668] 如本文所用,术语“氧代”是指=O。

[0669] 如本文所用,“脲”是指-NR^a-C(O)-$NR^a{}_2$或-NR^a-C(O)NR^a-,其中R^a是H或C_1-C_6烷基。

[0670] 如本文所用,“磺酰脲”是指-S(O)$_2$-NR^a-C(O)-NR^a-或-NR^a-C(O)-NR^a-SO_2-,其中R^a是H或C_1-C_6烷基,例如,如本文描述的C_1-C_6烷基基团。

[0671] 如本文所用,“磺酰胺基”是指-S(O)$_2$-NR^a-或-NR^a-S(O)$_2$-,其中R^a是H或C_1-C_6烷基,例如,如本文描述的C_1-C_6烷基基团。

[0672] 在本公开的上下文中和如本文所述,提及式I至式XXXXIII的化合物中任一种的化合物,例如,式(XXXII)、(XXXIII)、(XXVIV)、(XXXIV)、(XXVV)、(XXXV)、(XXXVI)、(XXVVI)、(XXXVII)、(XXXVIII)、(XXXIX)、(XXXX)、(XXXXI)、(XXXXII)或(XXXIII)的化合物涵盖本文详述的化合物或任何变体的溶剂合物、水合物、药学上可接受的前药、药学上活性的代谢物和药学上可接受的盐

[0673] 术语“溶剂合物”是指分子与一种或多种溶剂的聚集体,诸如水合物、醇化物(与醇的聚集体或加合物)等。

[0674] 术语“水合物”是指通过水的加成形成的化合物。水合物可由本领域的任何已知方法通过将化合物溶解于水中并将它们重结晶以将水掺入结晶结构中来获得。

[0675] “药学上可接受的前药”是可在生理条件下转化为指定化合物的化合物或此类化合物的药学上可接受的盐。

[0676] 本文使用的术语“生理学功能衍生物”涉及如本文所述的化合物的任何生理学上可接受的衍生物。生理学功能衍生物还包括本发明的化合物的前药。此类前药可体内代谢成本发明的化合物。这些前药可以本身具有活性或者可以本身不具有活性,并且还是本发明的目的。

[0677] 术语“药学上可接受的盐”是指由本文所述的化合物的有机酸和无机酸衍生的盐。示例性的盐包括但不限于硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、盐酸盐、溴化物、氢溴酸盐、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、鞣酸盐、泛酸盐、重酒石酸盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、蔗糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、

甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、樟脑磺酸盐、萘磺酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、苹果酸盐、邻苯二甲酸盐和双羟萘酸盐。如本文所用的术语“药学上可接受的盐”还是指本文所述的具有酸式官能团诸如羧酸官能团的化合物和碱的盐。示例性的碱包括但不限于包括钠、钾和锂的碱金属的氢氧化物;诸如钙和镁的碱土金属的氢氧化物;诸如铝和锌的其他金属的氢氧化物;氨,有机胺诸如未取代的或羟基取代的单、二或三烷基胺、二环己胺;三丁胺;吡啶;N-甲胺、N-乙胺;二乙胺;三乙胺;单、双或三-(2-OH-(C_1-C_6)-烷基胺),诸如N,N-二甲基-N-(2-羟乙基)胺或三-(2-羟乙基)胺;N-甲基-D-葡糖胺;吗啉;硫代吗啉;哌啶;吡咯烷;以及诸如精氨酸、赖氨酸等的氨基酸。术语“药学上可接受的盐”还包括本文所述的化合物的盐的水合物。

[0678] 在进一步的方面,本发明涉及一种组合物,其包含有效量的至少一种具有通式(I)至(XXXXIII)的化合物或其药学上可接受的盐或水合物(包括其任何立体异构体),或者任何包含所述化合物或其药学上可接受的盐或水合物(包括其任何立体异构体)的媒介物、基质、纳米颗粒或微粒。

[0679] 在更具体的实施方案中,组合物包含有效量的至少一种具有式(XXXII)、(XXXIII)、(XXVIV)、(XXXIV)、(XXVV)、(XXXV)、(XXXVI)、(XXVVI)、(XXXVII)、(XXXVIII)、(XXXIX)、(XXXX)、(XXXXI)、(XXXXII)或(XXXXIII)的化合物。

[0680] 根据一些实施方案,组合物是药物组合物。

[0681] 在一些实施方案中,本发明的组合物可任选地还包含药学上可接受的一种或多种载体、一种或多种赋形剂、一种或多种添加剂、一种或多种稀释剂和一种或多种佐剂中的至少一者。如本文所用,“药学上可接受的载体”包括任何和所有溶剂、分散介质、包衣剂等。此类介质和剂用于药学活性物质的用途在本领域中是熟知的。除非由于任何常规介质或剂与活性成分不相容,否则预期将其用于治疗性组合物中。

[0682] 在一些其他实施方案中,药物组合物可包含媒介物、基质、纳米颗粒或微粒。

[0683] 化合物或包含本发明的化合物的组合物可能对各种应用是有帮助的。

[0684] 具体地讲,本文所述化合物可能有助于影响多种生理学/生物学过程,并根据各种参数选择用于治疗,尤其包括根据待治疗的病症或病症的严重程度或化合物给药的途径。例如,在治疗之前,病症的诊断和严重性可能确定这些参数。

[0685] 因此,本发明的化合物可用于治疗所述化合物可治疗的疾病。

[0686] 具体地讲,如以下实施例中所示,例如在提供膜片钳实验结果的实施例1中,本公开的化合物被证明抑制离子流动,并且具体地讲抑制诸如瞬时受体电位阳离子通道亚家族V成员3(TRPV3)的阳离子通道中诸如钙离子(Ca^{+2})的阳离子流动。换句话说,本公开的化合物被证明抑制TRPV3活性。

[0687] TRPV3是根据一些实施方案由蛋白质登录号Q8NET8提供。

[0688] 在又一些进一步的方面,本发明提供一种组合物,其包含有效量的如上所述的本发明的任何化合物或任何包含所述化合物的媒介物、基质、纳米颗粒或微粒,具体地讲,例如式I至式XXXXIII的化合物中的任一者的化合物,例如,式(XXXII)、(XXXIII)、(XXVIV)、(XXXIV)、(XXVV)、(XXXV)、(XXXVI)、(XXVVI)、(XXXVII)、(XXXVIII)、(XXXIX)、(XXXX)、(XXXXI)、(XXXXII)或(XXXXIII)的化合物中的任一者以及如本文所述指定为化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、化合物E、化合物F、化合物G、化合物H、化合物I或化合物J的化合物

或其任何类似物或衍生物,包括其任何立体异构体或盐,用于调节阳离子通道,具体地讲为Ca^{+2}通道,并且更具体地讲为TRPV3的活性的方法。

[0689] 在一些实施方案中,本发明的组合物用于抑制阳离子通道,具体地讲为Ca^{+2}通道,并且更具体地讲为TRPV3的活性。

[0690] 因此,根据一些方面,本公开还提供至少一种式I至式XXXXIII的化合物作为TRPV3拮抗剂。

[0691] 具体地讲,本发明提供用作TRPV3拮抗剂的化合物,具体地讲,提供式I至式XXXXIII中定义的化合物。因此,任何以上结构的化合物均可用于抑制TRPV3的体外或体内活性,和/或可以用于制备抑制TRPV3体外或体内活性的药物。

[0692] 在一些实施方案中,任何以上结构的化合物作为根据本公开的化合物,可被认为是TRPV3抑制剂。在一些实施方案中,任何以上结构的化合物可被用作TRPV3的拮抗剂。

[0693] 术语“拮抗剂”和“抑制剂”可互换用于指代降低或遏制生物活性,诸如阻抑诸如TRPV3的离子通道的活性。因此,可为TRPV3抑制剂的本发明的化合物可用于抑制TRPV3的活性,并且/或者可以用于制造抑制TRPV3体外或体内活性的药物。

[0694] 在又一些进一步的方面,本发明提供一种组合物,其包含有效量的如上所述的本发明的任何化合物或任何包含所述化合物的媒介物、基质、纳米颗粒或微粒,例如式I至式XXXXIII的化合物中的任一者的化合物,例如,式(XXXII)、(XXXIII)、(XXVIV)、(XXXIV)、(XXVV)、(XXXV)、(XXXVI)、(XXVVI)、(XXXVII)、(XXXVIII)、(XXXIX)、(XXXX)、(XXXXI)、(XXXXII)或(XXXXIII)的化合物中的任一者以及如本文所述指定为化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、化合物E、化合物F、化合物G、化合物H、化合物I或化合物J的化合物和其任何或任何类似物或衍生物,包括其任何立体异构体或盐,用于治疗有需要的受试者的TRPV3介导的病症、预防有需要的受试者的TRPV3介导的病症、抑制有需要的受试者的TRPV3介导的病症、减少有需要的受试者的TRPV3介导的病症、消除有需要的受试者的TRPV3介导的病症、保护有需要的受试者免受TRPV3介导的病症或延迟有需要的受试者的TRPV3介导的病症的方法。

[0695] 如本文所用,术语TRPV3介导的病症涉及涉及TRPV3激活的疾病/病症/疾患。TRPV3作用涉及多个生理学过程,尤其包括皮肤缺陷和疼痛的接收和转导。

[0696] 在一些实施方案中,TRPV3介导的病症涉及编码TRVP3的基因的至少一处突变。在一些其他实施方案中,TRPV3介导的病症涉及增加的TRVP3激活。

[0697] 在一些实施方案中,TRPV3介导的病症选自以下组:急性和/或慢性疼痛、触觉敏感、灼伤、炎症、糖尿病神经病变、银屑病、湿疹、皮炎、带状疱疹后神经痛(带状疱疹)、偏头痛、失禁、发热、潮热、骨关节炎、口腔粘膜炎、癌症疼痛、膀胱膀胱炎、克罗恩(Crohn)病和肠易激综合征(IBS)相关疼痛、类风湿性关节炎、Grierson-Gopalan综合征(更多被称为灼热足综合征)、灼口综合征(BMS)和咳嗽。

[0698] 根据一些方面,本公开提供化合物或包含有效量的如本文所述的本发明的任何化合物的药物组合物或任何包含所述化合物的媒介物、基质、纳米颗粒或微粒,用于治疗有需要的受试者的皮肤病症、预防有需要的受试者的皮肤病症、抑制有需要的受试者的皮肤病症、减少有需要的受试者的皮肤病症、消除有需要的受试者的皮肤病症、保护有需要的受试者免受皮肤病症或延迟有需要的受试者的皮肤病症的发作。具体地讲,本公开提供一种药

物组合物,其包含式I至式XXXXIII的化合物中的任一者,例如,式(XXXII)、(XXXIII)、(XXVIV)、(XXXIV)、(XXVV)、(XXXV)、(XXXVI)、(XXVVI)、(XXXVII)、(XXXVIII)、(XXXIX)、(XXXX)、(XXXXI)、(XXXXII)或(XXXXIII)的化合物中的任一者以及如本文所述表示为化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、化合物E、化合物F、化合物G、化合物H、化合物I或化合物J的化合物或其任何或任何类似物或衍生物,包括其任何立体异构体或盐,用于治疗有需要的受试者的皮肤病症、预防有需要的受试者的皮肤病症、抑制有需要的受试者的皮肤病症、减少有需要的受试者的皮肤病症、消除有需要的受试者的皮肤病症、保护有需要的受试者免受皮肤病症或延迟有需要的受试者的皮肤病症发作的方法中。

[0699] 本发明的化合物可联合第二活性剂施用。

[0700] 如本文所述,TRPV3作用已涉及尤其是皮肤缺陷的接收和转导。具体地讲,钙穿过皮肤细胞质膜的流入是皮肤表皮中细胞分化中涉及的关键信号传导元素(Dotto,1999Crit Rev Oral Biol Med 10:442-457)。调控或调节钙进入途径并且因此为皮肤细胞生长的关键控制点,能够治疗或预防特征为表皮增生(其中皮肤细胞增殖太快和分化不良的疾患)的皮肤疾病或病症。此类疾病包括银屑病和基底细胞癌及鳞状细胞癌。银屑病,估计影响至多7百万美国人,使患者遭受轻度至极度不适、增加的次级感染易感性以及由于受影响区域的毁容引起的心理影响(Lebwohl和Ali,2001J Am Acad Dermatol 45:487-498)。皮肤的基底细胞癌(BCC)和鳞状细胞癌(SCC)占每年美国诊断出的所有癌症的至少三分之一。每年报告多于1百万新病例,并且发病率不断升高。尽管BCC为相对无侵袭性、生长缓慢的癌症,但其能够显著破坏局部组织和毁容。SCC更具侵袭性,并且因此存在甚至更大的并发症。此外,鉴于80%的病变在头颈部上,另外15%在肩部、背部或胸部上,皮肤的BCC和SCC可能对患病患者的外貌和生活质量具有显著影响。

[0701] 如本文所用,皮肤疾患表示任何影响皮肤的疾病/病症/疾患。如所理解的,皮肤是覆盖脊椎动物身体的通常柔软、柔韧的外部组织层,具有三个主要作用:保护、调控和感觉。哺乳动物皮肤由三个原生层构成:表皮、真皮和下皮。表皮由皮肤的最外层构成,其在身体表面上形成保护屏障,负责保持身体内的水和防止病原体进入。表皮由基底增生层、分化的上基底和和棘层以及复层鳞状上皮构成。大部分表皮(约95%)由角质形成细胞构成。

[0702] 根据本公开的皮肤疾病的特征可为具有更多的皮肤不规则中的一者。皮肤不规则可包括升高的隆起、皮疹、发痒的鳞状(粗糙皮肤)脱屑皮肤、溃疡、开放性溃疡或病变、干燥开裂的皮肤、脱色的皮肤斑片、新鲜的隆起、疣目(或其他皮肤生长)、葡萄胎颜色或大小改变、皮肤色素丧失、炎症或过度潮红中的至少一个症状。

[0703] 本发明的化合物可具有各种与皮肤缺陷/疾病/病症或具有如本文上述的至少一个症状的疾病相关的临床、美容的体外和体内用途。

[0704] 如以下实施例中所示,本发明的化合物被证明可有效地使皮肤结构、皮肤细胞分化和屏障作用正常化,表明本发明的化合物可被用作皮肤疾病的治疗。

[0705] 例如,并且如以下实施例12中所示,由KM-001提供经工程改造的CRISPR-Cas9 ABCA12 KO等效(3D模型)、选择性抑制以剂量依赖的方式恢复了皮肤结构以及屏障作用。此外,KM-001以剂量依赖的方式使角蛋白10表达正常化。

[0706] 此外,如以下实施例16中所示,在DS-Nh TRPV3突变遗传模型中,KM-001被证明使表皮分化正常化并且减少炎症。

[0707] 进一步地,如以下实施例17中所示,用任一剂量的口服KM-023预治疗减少了诱导后30分钟观察到的葡萄疮数。

[0708] 因此,本公开涵盖与皮肤的任何部分/段相关的任何疾病/病症/疾患。术语“皮肤病症(skin disorder)”可与术语“皮肤病症(dermatological disorder)”互换。

[0709] 如本文使用的皮肤疾病涵盖先天性(遗传性)皮肤疾病或获得性皮肤疾病。在一些实施方案中,皮肤疾病是慢性疾病。在一些实施方案中,皮肤病症是以下中的一种或多种:皮肤角化病、鱼鳞病、大疱性表皮松解症、先天性甲肥厚、瘙痒(发痒)、皮肤干燥(干燥病)、湿疹(包括变应性皮炎)或灼伤。

[0710] 在一些实施方案中,皮肤疾病涉及不适当的皮肤分化。

[0711] 不适当的皮肤分化涉及分化过程的紊乱,其趋于影响一个或多个皮肤上皮层;基底层、棘层、颗粒层或角质层,并且可能由包括Ca^{+2}失调、角蛋白畸形、炎症、胶原蛋白解构的各种功能机制产生。不适当的皮肤分化可能导致皮肤角化症、棘皮症、炎症或屏障作用失调。

[0712] 在一些实施方案中,与不适当的皮肤分化相关的皮肤疾病包括皮肤角化病、鱼鳞病或其组合。

[0713] 它表明皮肤分化的正常化可能在此类疾病的治疗中起到关键调节作用,因为反过来它可导致炎症减轻和屏障重构。

[0714] 在一些实施方案中,皮肤病症是皮肤角化病。

[0715] 术语“皮肤角化病”并且具体地讲,还被称为掌跖角化症(keratosis palmaris et plantaris)的掌跖皮肤角化病是指特征为皮肤变厚并且具体地讲手掌和脚掌变厚的疾病/病症。

[0716] 在一些实施方案中,皮肤角化病是弥漫性皮肤角化病、局灶性皮肤角化病或点状皮肤角化病中的至少一者。

[0717] 弥漫性皮肤角化病通常影响手掌和脚掌,局灶性皮肤角化病主要影响压力区,而点状皮肤角化病通常导致手掌和脚掌上的微小隆起。

[0718] 在一些实施方案中,皮肤角化病是先天性(遗传性)皮肤角化病。遗传性皮肤角化病可能是基因异常引起,导致例如皮肤蛋白(角蛋白)异常。

[0719] 在一些实施方案中,遗传性掌跖角化病(PPK)是弥漫性遗传性掌跖皮肤角化病、局灶性遗传性掌跖皮肤角化病、点状掌跖皮肤角化病中的至少一者。

[0720] 在一些实施方案中,弥漫性遗传性掌跖皮肤角化病是以下中的至少一种:残毁性掌跖皮肤角化病伴口周角化性斑块(奥姆斯特德综合征(Olmstead Syndrome))、弥漫性掌跖皮肤角化病、弥漫性非表皮松解性掌跖皮肤角化病、弥漫性表皮松解性掌跖皮肤角化病(弥漫性EPPK、Vorner病、PPK cum颗粒变性、进行性掌跖皮肤角化病(Greither病、PPK transgrediens et progrediens)、Mal de Meleda(遗传性和进行性四肢角化(Keratosis extremitatum hereditaria transgrediens et progrediens))、PPK Mutilans Vohwinkel(残毁性皮肤角化病、Vohwinkel综合征和残毁性掌跖皮肤角化病)、掌跖皮肤角化病伴硬皮病(指和趾的结缔组织硬化和增厚)(Huriez综合征)、掌跖皮肤角化病伴牙周炎(齿龈炎症)(Papillon-Lefevre综合征)。

[0721] 弥漫性掌跖皮肤角化病是一类掌跖皮肤角化病,其特征为整个手掌和脚掌上均

匀、厚的对称性皮肤角化症,通常在出生时或在出生的前几个月是明显的。

[0722] 弥漫性非表皮松解性掌跖皮肤角化病是一种可追溯到K1和K16角蛋白的常染色体显性遗传性疾患。临床特征的开始通常发生在出生后的前两年内。手掌和脚掌上均匀、广泛增厚的皮肤(角化病)、角化病边缘的红色条带、其他角化病变、出汗过多、指甲可能变厚。

[0723] 弥漫性表皮松解性掌跖皮肤角化病(弥漫性EPPK、Vorner病、PPK cum颗粒变性)是遗传性PPK的最常见类型。它具有可追溯至KRT9角蛋白的常染色体显性遗传。临床特征的开始通常发生在第一年内。与弥漫性非表皮松解性PPK相似,但皮肤为脆性并且可能出现水疱。

[0724] 进行性掌跖皮肤角化病(Greither病、PPK transgrediens et progrediens)是通过常染色体显性遗传来传播。临床特征的开始通常出现在8岁至10岁之间。广泛增厚的皮肤从手掌和脚掌蔓延到手和足的顶部,并向上蔓延至跟腱(脚跟后部)。出汗过多和受累家庭成员之间体征和症状的变异很常见。体征和症状在儿童期趋于更差,青春期后稳定,并且在中年期改善。

[0725] 弥漫性遗传性PPK伴相关特征通常与几种遗传性角化病症中额外的掌跖皮肤累及相关,

[0726] Mal de Meleda(遗传性和进行性四肢角化)是发生率约100,000人中1例的罕见病症。它最初是在亚得里亚海梅里达岛(Miljet)的居民中观察到。它是通过常染色体隐性遗传传播的。该病症的临床特征通常出现在婴儿早期。掌跖皮肤角化病通常是唯一表现。广泛增厚的皮肤伴明显的红色边缘,其蔓延到手和足的顶部。广泛的角化过度可能可能类似于手和足上的手套或袜子。已报道了指和趾周围的紧密缩窄带,其导致自发性截断。个体的膝关节和肘部上可能有边界清楚的银屑病样斑块或苔藓样斑片(小的坚硬病变位置非常接近)。出汗过多。眼窝周围的皮肤发红和增厚。甲改变。脊状舌、蹼状指或趾、手掌或足底有毛发、高拱腭(口的顶部)和左利手是相关特征。

[0727] PPK Mutilans Vohwinkel(残毁性皮肤角化病、Vohwinkel综合征和残毁性掌跖皮肤角化病)是可以通过常染色体显性遗传或常染色体隐性遗传传播的罕见病症。基因缺陷已被追溯至GJB2基因和连接蛋白26。临床特征通常出现在婴儿期。在婴儿中表现为手掌和脚掌上的皮肤呈蜂窝状增厚。指和趾上后期形成的缩窄纤维带导致进行性绞窄和自截断。海星状皮肤增厚可能出现在指和膝关节的顶部。与秃顶、耳聋、肌肉痉挛性损伤、近视、鳞状皮肤和甲异常相关。

[0728] 残毁性掌跖皮肤角化病伴口周角化斑块(奥姆斯特德综合征)是通过常染色体显性遗传传播的罕见病症。临床特征通常在出生后第一年内出现。对称性、边界清晰的掌跖皮肤角化病,周围有发红的皮肤和关节畸形,其导致缩窄和自发性截断。眼和口周围有角质生长。甲异常。肛门周围和口腔内的皮肤有白色增厚斑片。头发稀疏。

[0729] 掌跖皮肤角化病伴指端硬化(指和趾的结缔组织硬化和增厚)(Huriez综合征)是通过常染色体显性遗传传播的罕见病症。临床症状在婴儿期可见。指端硬化-硬皮病或指和趾的结缔组织硬化和增厚。广泛增厚的皮肤在脚掌上比在手掌上更明显。甲异常。出汗减少。与鳞状细胞癌相关。

[0730] 掌跖皮肤角化病伴牙周炎(齿龈炎症)(Papillon-Lefevre综合征)是通过常染色体隐性遗传传播的罕见疾病。该病症是由组织蛋白酶C的突变引起。它在男性和女性中发病

率相同。临床特征通常在出生后第一至第五年内出现。脚掌和手掌上皮肤广泛或局灶性增厚。除非经过治疗,牙周炎导致到5岁时重度齿龈疾病和牙缺失。患者可能表现出感染易感性增加。偶尔观察到膝关节、肘关节和指关节上有鳞状红色病变。出汗过多和有体臭。

[0731] 在一些实施方案中,皮肤角化病是获得性皮肤角化病。获得性皮肤角化病可以是由健康变化或环境变化引起。

[0732] 在一些实施方案中,获得性皮肤角化病是局灶性皮肤角化病或弥漫性皮肤角化病。

[0733] 在一些实施方案中,皮肤角化病是奥姆斯特德综合征。

[0734] 在一些实施方案中,皮肤病症是鱼鳞病。

[0735] 鱼鳞病是指特征为存在过多的干燥表面鳞屑持续干燥、增厚、'鱼鳞'皮肤的遗传性疾病。它被视为角化或角质化病症,并且是异常的表皮分化或代谢引起的。

[0736] 鱼鳞病样皮肤病可根据临床表现、遗传表现和组织学发现来分类。已描述了遗传性和获得性形式的鱼鳞病,并且在具体的亚型中可能发生眼部改变。存在至少20种不同类型的鱼鳞病。有些类型是出生时遗传的,并且其他类型是在成年期间获得的。

[0737] 遗传型的鱼鳞病可为先天性的或延迟发作。遗传型的鱼鳞病可为先天性的或延迟发作。寻常性鱼鳞病具有常染色体显性遗传,意指异常基因遗传自父母。外显率为90%。发作延迟直到至少三个月龄。X连锁隐性鱼鳞病主要影响具有单一含异常基因的X染色体的男性。女性受通常具有正常的第二X染色体保护。发作可能为先天性的或者延迟至多6个月。在常染色体隐性先天性鱼鳞病中,一个异常基因遗传自每一父母。先天性鳞癣样红皮病(CIE)是一种罕见表皮疾病常染色体隐性先天性鱼鳞病(ARCI)的变体,该疾病的特征为全身红斑性皮肤的背景上有细小的白色鳞屑。角蛋白性鱼鳞病具有隐性和显性形式,并且在出生时存在火棉胶膜。丑角样鱼鳞病是罕见且严重的鱼鳞病形式,其导致出生后全身覆盖有坚硬、增厚的盔甲样皮肤板。丑角样鱼鳞病也被称为丑角型鱼鳞病和丑胎。板层状鱼鳞病是罕见的遗传疾患。受板层状鱼鳞病影响的婴儿通常出生时有一层发亮的蜡状皮肤(称为火棉胶膜),通常在出生后前两周内脱落。火棉胶膜下的皮肤为红色鳞状。表皮松解性鱼鳞病(EI)是罕见的遗传皮肤病症。该病症在出生或出生后不久即明显伴皮肤发红、鳞屑和严重水疱。角化过度在数月内出现,并随时间恶化。在皮肤创伤或在夏季数月期间水疱形成减少但仍可能发生。皮肤可能发痒和发臭,并且容易感染。其他特征可包括出汗减少;甲异常;以及在严重病例中,生长迟滞。浅表性表皮松解性鱼鳞病(SEI),以前称之为Siemens大疱性鱼鳞病(IBS),是具有浅表脱皮的罕见角化病症。虽然角化过度,但皮肤异常脆性,并且有表皮外层脱落的趋势,从而产生局部剥脱区。Netherton综合征(回旋形线状鱼鳞病)是罕见的遗传性病症,其特征为皮肤鳞屑、特应性湿疹易感性升高(可能导致皮肤干燥、发红和脱屑的皮肤疾患)、IgE水平升高和其他相关症状。Netherton综合征是作为常染色体隐性遗传特性遗传的。先天性厚甲症(PC)是一组由五种不同角蛋白基因中一者的突变引起的罕见常染色体显性皮肤病症。先天性厚甲症通常与增厚的指/趾甲、足底皮肤角化病和足底疼痛相关。

[0738] 还有其他类型的鱼鳞病,包括但不限于Chanarin-Dorfman综合征(中性脂质贮积病)、CHILD综合征(单侧偏侧发育不良)、Conradi-Hunermann综合征(X连锁显性点状软骨发育不良)、Darier病、表皮痣(高起鱼鳞病、线状表皮痣)、表皮松解性角化过度(EHK)、可变性红斑皮肤角化病(EKV)、Giroux-Barbeau综合征、Hailey-Hailey病(良性家族性天疱疮)、

Curth-Macklin型豪猪状鱼鳞病、脱发性小棘毛囊角化病、KID综合征(角膜炎、鱼鳞病、耳聋)、多发性硫酸酯酶缺乏症、皮肤脱皮综合征、毛发红糠疹(PRP)、Refsum病(植烷酸贮积病)、Rud综合征、Sjogren-Larsson综合征、Tay综合征(毛发低硫营养不良、IBIDS综合征)。

[0739] 在一些实施方案中,皮肤病症是丑角样鱼鳞病(Harlequin Ichtyosis)。

[0740] 鱼鳞病也可能因新自发突变引起。

[0741] 在一些实施方案中,皮肤疾病是痒感。

[0742] 痒感是由初级感觉神经元的外周传入在皮肤中引发,胞体位于背根神经节(DRG)和三叉神经节,然后传递到脊髓背角,然后进一步传递到大脑。由于瘙痒和疼痛的相似性,因此瘙痒过去被视为疼痛的子模式。

[0743] 在瘙痒传递中起主要作用的TRP通道TrpA1,在特应性皮炎患者皮损皮肤的神经纤维、角质形成细胞和类胰蛋白酶阳性肥大细胞中。值得注意的是,健康皮肤中的真皮细胞具有极少的TrpA1表达。此外,尽管TrpV3在瘙痒中的作用尚不完全清楚,但其表达在特应性皮损皮肤中的表达也增加。在灼伤后瘙痒中也检测到升高的TrpA1表达。与无瘙痒症的灼伤后患者比较,TrpA1和其他两个通道TrpV3与TrpV4的水平在有瘙痒症的灼伤后患者中全部较高。与TrpV1和TrpA1不同,TrpV3表达主要是在角质形成细胞中检测到的。

[0744] TrpV3的激活可触发包括PGE2、ATP、一氧化氮和NGF的多种因子的释放,造成皮炎中的炎症过程。在DS-Nh小鼠(Gly573Ser)和WBN/Kob-Ht大鼠(Gly573Cys)中检测到TrpV3 Gly573突变,两种动物均为自发无毛突变品系。这些动物出现自发皮炎表型,包括角质形成细胞增加和瘙痒。携带Gly573Ser突变的转基因小鼠与两个自发突变啮齿动物品系的皮炎表型拟似,确认了该单氨基酸突变的因果作用。最近的研究也将该TrpV3错义突变与奥姆斯特德综合征(Olmsted Syndrome,OS)联系起来,OS是以掌跖、口周皮肤角化病和严重瘙痒为特征的罕见先天性病症。OS患者被识别出携带TrpV3基因(在大多数情况下为Gly573Ser或Gly573Cys)错义突变。

[0745] 皮肤干燥(干燥病)、皮肤脱水伴持续瘙痒是通常在动物中建模的另一种慢性瘙痒疾患。用丙酮和乙醚进行反复的皮肤脱水可引发自发性搔抓,并在不浸润炎症细胞的情况下增加经皮失水,与干燥病的症状类似。在皮肤干燥的动物模型中,需要TrpA1和TrpV3二者来诱发自发性瘙痒。

[0746] 在一些实施方案中,皮肤疾患是瘙痒。

[0747] 瘙痒或发痒定义为一种会激发搔抓冲动的不愉快的皮肤感觉。它是许多皮肤疾病的典型特征和一些全身性疾病的异常体征。瘙痒可为局限性或全身性,并且可作为急性或慢性疾患发生。持续超过6周的瘙痒被称为慢性瘙痒。瘙痒可能是难治性和失能性的,以及诊断和治疗的挑战。发痒可由机械刺激(轻触、压力、振动和羊毛)、热刺激和电刺激诸如经皮或直接神经刺激来产生。皮肤游离神经末梢接收感觉,并通过无髓C纤维和有髓Aδ纤维传递到中枢脊髓丘脑束。显微神经照相术研究证明,瘙痒和疼痛是通过单独的神经通路传递的。尽管也涉及其他化学物质,但组胺是一种最重要的瘙痒介质。一些介质诸如神经肽通过从肥大细胞释放组胺发挥作用,并且它们引起的瘙痒对抗组织胺有反应。其他介质独立发挥作用;因此,抗组织胺在一些形式的瘙痒中是无效的。阿片类药物具有中枢瘙痒作用,并且还可通过增强组胺瘙痒作用于外周。据报道中枢神经系统肿瘤和病变的患者均有难治性瘙痒。在硬膜外麻醉中给予阿片类药物也可导致瘙痒。

[0748] 瘙痒是一些病症(特应性湿疹、疱疹样皮炎、慢性单纯性苔藓和结节性痒疹)的重要组成部分,并且这些疾患很少以其缺失来诊断。与慢性瘙痒相关的皮肤病症包括但不限于以下:自身免疫相关:疱疹样皮炎、皮肌炎、类天疱疮、舍格林(Sjögren)综合征;遗传相关:Darier病、Hailey-Hailey病、鱼鳞病、Sjögren-Larsson综合征;感染及侵染相关:节肢动物反应、皮肤真菌病毛囊炎、脓疱病和其他细菌感染、虫咬、虱病、疥疮、病毒性;炎症相关:皮脂缺乏症(皮肤干燥),包括衰老和老年性瘙痒、特应性湿疹、接触性皮炎(刺激性、过敏性)、药物反应、"隐形皮肤病"、扁平苔藓、慢性单纯性苔藓、肥大细胞增多(色素性荨麻疹)、粟疹、银屑病、瘢痕、荨麻疹;肿瘤相关:皮肤T细胞淋巴瘤或蕈样肉芽肿病(尤其是Sézary综合征)、皮肤B细胞淋巴瘤、皮肤白血病;妊娠相关:妊娠性类天疱疮、妊娠多形性皮疹、妊娠痒疹。选定的慢性瘙痒的全身性原因可能包括:内分泌和代谢性疾病,诸如慢性肾衰竭、糖尿病(可疑;可能局限于头皮)、甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、肝病(伴或不伴胆汁淤积)、吸收不良、围绝经期瘙痒;感染性疾病,诸如蠕虫病、HIV感染、寄生虫病;肿瘤和血液疾病,诸如霍奇金病、铁缺乏症、白血病、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、浆细胞瘤、真性红细胞增多症;内脏肿瘤诸如宫颈、前列腺或结肠的类癌综合征和实体瘤;妊娠相关病症诸如妊娠瘙痒(伴或不伴胆汁淤积);由诸如别嘌呤醇、胺碘酮、血管紧张素转换酶抑制剂、雌激素、氢氯噻嗪、羟乙基纤维素、阿片类药物、辛伐他汀的药物诱导。慢性瘙痒的其他原因可能来自神经系统疾病(脓肿、梗死、多发性硬化、感觉异常性背痛、肿瘤)或精神疾病(焦虑症、抑郁症、强迫症)引起。

[0749] 在一些实施方案中,皮肤疾患是湿疹。

[0750] 湿疹是一组引起皮肤变痒、发炎以及在更浅的肤色中发红或在更深的肤色中为棕色、紫色、灰色或灰白色的疾患的名称。湿疹非常常见。实际上,超过3100万美国人患有一些形式的湿疹。有七种不同类型的湿疹:特应性皮炎、接触性皮炎、神经性皮炎、出汗不良性湿疹、钱币状湿疹、脂溢性皮炎、淤滞性皮炎、特应性皮炎。特应性皮炎(AD)是最常见的湿疹类型,在美国影响超过960万儿童和约1650万成人。在患有AD的人中,免疫系统变得紊乱且过度活动。这触发损伤皮肤屏障的炎症,使其干燥,并且容易发生瘙痒和皮疹,其在更深的肤色中可能显紫色、棕色或灰白色,在更浅的肤色中可能显红色。研究表明在特应性皮炎的一些情况下,存在造成中间丝相关蛋白形成的基因突变。

[0751] 在一些实施方案中,皮肤疾患是灼伤。

[0752] 灼伤一类由热、冷、电、化学品、摩擦或辐射引起的皮肤或其他组织的损伤。灼伤是按常见原因或按严重程度来分类的。灼伤的常见原因包括:

[0753] 摩擦或机械灼伤是由物体摩擦一些皮肤引起的。它是擦伤(刮伤)和热灼伤二者。冷灼伤是由暴露于极冷的温度引起的。热灼伤是由暴露于极热的温度引起的。辐射灼伤是由太阳辐射或由其他辐射源如X射线或治疗癌症的放射疗法引起的。化学灼伤是由强酸、溶剂或洗涤剂引起的。电灼伤是由与电流接触引起的。

[0754] 仅影响浅表皮肤层的灼伤被称为浅表性或一度灼伤。它们呈红色,无水疱,并且疼痛通常持续约三天。当灼伤延伸到一些皮下皮肤层时,它是部分皮肤层或二度灼伤。经常出现水疱,并且它们非常疼痛。愈合可能需要长达八周,并且可能出现瘢痕。在全层或三度灼伤中,损伤延伸到皮肤的所有层。通常无疼痛,并且灼伤区域僵硬。愈合通常不能自行发生。

四度灼伤额外涉及更深的组织诸如肌肉、腱或骨的损伤。灼伤通常为黑色,常常导致失去被灼伤的部分。

[0755] 在一些实施方案中,皮肤疾患是瘢痕形成。

[0756] 瘢痕形成出现在损伤之后,并且是纤维组织的区域,该纤维组织替代正常皮肤,并且是人体的复杂修复机制产生的最终疾患。瘢痕的各种临床表现是许多学科的医师的重要课题。预防过多的瘢痕比此后的治疗更为成功。病理性瘢痕分化为两组:肥大性瘢痕和瘢痕疙瘩。肥大性瘢痕一般具有富含细胞的结缔组织,并且通常在表面处有平行的胶原蛋白纤维。还可能有局灶性结节区。在后者中,有许多α-肌动蛋白阳性的肌成纤维细胞。在瘢痕疙瘩中,细胞较少的结缔组织占主导地位,并且胶原纤维被随机组织,并为较大结节的形式。纤维是嗜酸性粒细胞增多的、透明的和较厚的。此外-通常在瘢痕的中心处-存在细胞较少的区域。α-肌动蛋白阳性的肌成纤维细胞是不存在的或仅局灶性发现。在纤维之间,肥大性瘢痕中以及瘢痕疙瘩中存在丰富的小血管。

[0757] 本发明的药物组合物可根据医疗管理规范由本发明的方法施用和计量。因此,本文描述的药物组合物或化合物可进行调整、适应或配置用于由各种施用途径来施用。

[0758] 例如,本文以下描述的本发明的方法中使用的组合物可进行适应,用于由本领域已知的各种施用方式来施用,所述施用方式包括,例如,全身、胃肠外、腹膜内、经皮、口服(包括颊部或舌下)、直肠、局部(包括颊部或舌下)、阴道、鼻内和任何其他适当的途径。具体实例包括但不限于注射(例如,使用皮下、肌内、静脉内或真皮内注射)、鼻内施用和经口施用。

[0759] 在一些实施方案中,本发明的化合物的施用是通过全身施用。因此,对化合物进行调整以适合用于全身施用。如本文所用,“全身施用”和“全身性地施用”意指化合物或包含至少一种本发明化合物的组合物施用到循环系统中,使得全身受到影响。

[0760] 根据一些实施方案,本发明的化合物或包含本发明的化合物的组合物适用于全身施用。

[0761] 在一些实施方案中,式I至式XXXXIII的任何化合物或包含式I至式XXXXIII的任何化合物的组合物适用于全身施用。在一些实施方案中,至少表示为KM-0023的化合物或包含表示为KM-0023的化合物的组合物适用于全身施用。

[0762] 在一些实施方案中,化合物是肠内施用的。

[0763] 在一些实施方案中,化合物是经口施用的。

[0764] 经口施用的组合物可包括粉末或颗粒剂、水中或非水介质中的悬浮剂或溶液剂、胶囊剂、囊剂、锭剂(包括液体填充的)、咀嚼剂、多颗粒和纳米颗粒、凝胶剂、固溶液剂、脂质体、膜剂、胚珠、喷雾剂或片剂。增稠剂、调味剂、稀释剂、乳化剂、分散助剂或粘合剂可能是期望的。

[0765] 应当理解,除以上特别提及的成分外,该组合物还可能包含本领域中与所述制剂类型相关的其他常规剂,例如适用于经口施用的制剂可包括调味剂。

[0766] 在一些实施方案中,化合物是胃肠外施用的。

[0767] 如本文所用,“胃肠外施用”和“胃肠外地施用”包括除肠内和局部施用外的施用方式,通常通过注射,并且包括但不限于静脉内、肌内、动脉内、硬膜内、囊内、眶内、心内、真皮内、腹膜内、经气管、皮下、角质层下、关节内、囊下、蛛网膜下、椎管内和胸骨内注射和输注。

[0768] 在一些实施方案中,制剂适用于静脉内注射。在一些实施方案中,制剂适用于静脉内输注。

[0769] 在一些实施方案中,本发明的化合物的施用是由局部施用的。

[0770] 在一些实施方案中,化合物是局部施用的。因此,对化合物进行调整以适用于局部施用。如本文所用,“局部施用”和“局部性地施用通常,局部施用是指施用于身体表面,诸如皮肤或粘膜。

[0771] 可局部施用的化合物可配制成适合的制剂或组合物。载体可选自粉末、油、乳膏、泡沫、软膏、洗液、凝胶、糊剂、摩丝(mousiness)、水凝胶或递送系统诸如脂质体、泡囊(niosome)、微海绵、微乳、微球、SLN、气溶胶等。

[0772] 本发明的化合物可有效地分散或悬浮或溶解在液体介质中形成溶液、悬浮液或分散液,所得溶液、悬浮液或分散液可局部应用、喷雾到皮肤上或通过使用海绵、石膏、衬垫或任何皮肤敷料通过接触来递送。对于一些应用,此类递送系统的化合物的受控释放可能是重要的。

[0773] 根据一些实施方案,本发明的化合物或包含本发明的化合物的组合物适用于局部施用。

[0774] 在一些实施方案中,式I至式XXXXIII的任何化合物或包含式I至式XXXXIII的任何化合物的组合物适用于局部施用。在一些实施方案中,至少表示为KM-001、KM-002、KM-031、KM-032、KM-036、KM-054、KM-069的化合物或包含KM-001、KM-002、KM-031、KM-032、KM-036、KM-054、KM-069的组合物适用局部施用。

[0775] 在一些实施方案中,单位剂量制剂是那些含有活性成分的日剂量或子剂量,如本文以上所列出的,或其适当的部分。

[0776] 根据一些方面,本公开提供用于调节阳离子通道,例如Ca^{+2}通道-例如TRPV3的活性的方法。在一些实施方案中,本发明的方法包括抑制细胞中阳离子通道,例如Ca^{+2}通道的活性-例如TRPV3活性。在一些具体实施方案中,方法包括使细胞与有效量的至少一种具有通式(I)至(XXXXIII)的化合物或其药学上可接受的盐或水合物(包括其任何立体异构体)接触的步骤。在一些具体实施方案中,方法包括使细胞与有效量的至少一种具有公式(I)至(XXXXIII)的化合物,例如,式(XXXII)、(XXXIII)、(XXVIV)、(XXXIV)、(XXVV)、(XXXV)、(XXXVI)、(XXVVI)、(XXXVII)、(XXXVIII)、(XXXIX)、(XXXX)、(XXXXI)、(XXXXII)或(XXXXIII)的化合物中任一者以及表示为如本文所述的化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、化合物E、化合物F、化合物G、化合物H、化合物I或化合物J的化合物或其药学上可接受的盐或水合物(包括其任何立体异构体)接触的步骤。在一些实施方案中,本发明的方法包括使细胞与有效量的至少一种本发明的化合物以体外、体内、离体或其组合中的至少一种方式接触。

[0777] 在某些实施方案中,由本发明的方法使用的一种或多种化合物可为如由本发明定义的任何化合物。在进一步的实施方案中,本发明的方法可涉及使用由本发明涵盖的任何组合物,并且具体地讲,涉及如本文以上所述的任何组合物。

[0778] 在一些实施方案中,本发明提供用于治疗有需要的受试者的TRPV3介导的病症、预防有需要的受试者的TRPV3介导的病症、抑制有需要的受试者的TRPV3介导的病症、减少有需要的受试者的TRPV3介导的病症、消除有需要的受试者的TRPV3介导的病症、保护有需要的受试者免受TRPV3介导的病症或延迟有需要的受试者的TRPV3介导的病症发作的方法。在

一些实施方案中,一种或多种方法是用于治疗有需要的受试者的皮肤病症、预防有需要的受试者的皮肤病症、抑制有需要的受试者的皮肤病症、减少有需要的受试者的皮肤病症、消除有需要的受试者的皮肤病症、保护有需要的受试者免受皮肤病症或延迟有需要的受试者的皮肤病症发作的方法。

[0779] 在更具体的实施方案中,方法包括给此类受试者施用治疗有效量的至少一种或多种化合物(包括其任何立体异构体或盐)或任何包含所述化合物(包括其任何立体异构体或盐)的媒介物、基质、纳米颗粒或微粒或组合物。

[0780] 在更具体的实施方案中,由本发明的一种或多种方法使用的化合物可具有通式(I)至(XXXXIII),例如式(XXXII)、(XXXIII)、(XXVIV)、(XXXIV)、(XXVV)、(XXXV)、(XXXVI)、(XXVVI)、(XXXVII)、(XXXVIII)、(XXXIX)、(XXXX)、(XXXXI)、(XXXXII)或(XXXXIII)的化合物中任一者或其药学上可接受的盐或水合物(包括其任何立体异构体)。

[0781] 在一些实施方案中,由本发明的一种或多种方法使用的化合物可表示为如本文所述的化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、化合物E、化合物F、化合物G、化合物H、化合物I或化合物J。

[0782] 在一些实施方案中,本发明的一种或多种方法包括给受试者局部或全身施用治疗有效量的至少一种化合物(I)至(XXXXIII),具体地讲,式(XXXII)、(XXXIII)、(XXVIV)、(XXXIV)、(XXVV)、(XXXV)、(XXXVI)、(XXVVI)、(XXXVII)、(XXXVIII)、(XXXIX)、(XXXX)、(XXXXI)、(XXXXII)或(XXXXIII)的化合物中任一者或其药学上可接受的盐或水合物(包括其任何立体异构体)。

[0783] 在一些实施方案中,一种或多种方法是用于治疗有需要的受试者的皮肤病症、预防有需要的受试者的皮肤病症、抑制有需要的受试者的皮肤病症、减少有需要的受试者的皮肤病症、消除有需要的受试者的皮肤病症、保护有需要的受试者免受皮肤病症或延迟有需要的受试者的皮肤病症发作。

[0784] 在一些实施方案中,皮肤病症是至少一种皮肤角化病。

[0785] 在一些实施方案中,皮肤病症是奥姆斯特德综合征。

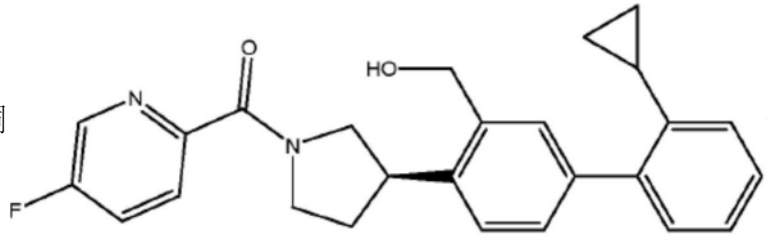
[0786] 在一些实施方案中,皮肤病症是鱼鳞病。

[0787] 在一些实施方案中,皮肤疾患是瘙痒。

[0788] 在更具体的实施方案中,本发明的一种或多种方法包括给此类受试者局部施用治疗有效量的如本文所述的本文表示为化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、化合物E、化合物F、化合物G、化合物H、化合物I或化合物J的化合物中至少一者。

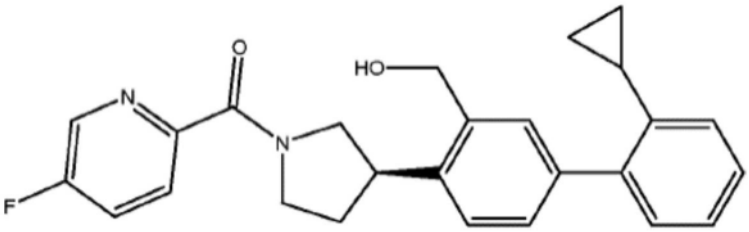
[0789] 在一些具体实施方案中,本发明的一种或多种方法包括给此类受试者局部施用治疗有效量的本文表示为化合物A的化合物。

[0790] 在一些实施方案中,本发明的一种或多种方法包括给受试者施用治疗有效量的具有以下结构的化合物3-(2'-环丙基-3-羟甲基-联苯-4-基)-吡咯烷-1-基]-(5-氟-吡啶-2-基)-甲酮



包括其任何立体异构体或

盐,或任何包含所述化合物的媒介物、基质、纳米颗粒或微粒或组合物。在一些实施方案中,本发明的一种或多种方法包括给受试者局部施用治疗有效量的具有以下结构的3-(2'-环丙基-3-羟甲基-联苯-4-基)-吡咯烷-1-基]-(5-氟-吡啶-2-基)-甲酮



包括其任何立体异构体或盐,或任何包含所述化合物的媒介物、基质、纳米颗粒或微粒或组合物。

[0791] 在一些具体实施方案中,本发明的一种或多种方法包括给此类受试者局部施用治疗有效量的如本文描述的本文表示为化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、化合物E、化合物F、化合物G、化合物H、化合物I或化合物J的化合物中至少一者。

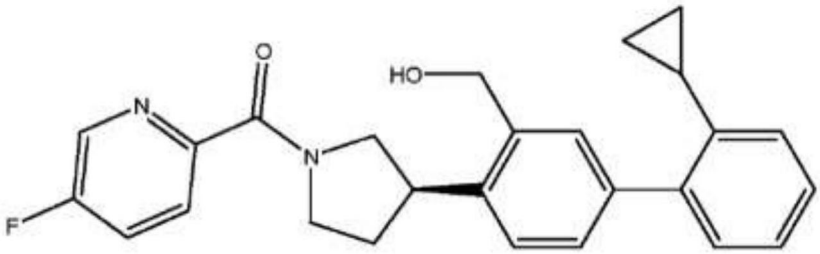
[0792] 在一些具体实施方案中,本发明的一种或多种方法包括给此类受试者局部施用治疗有效量的本文表示为化合物C的化合物。

[0793] 在一些实施方案中,本发明的一种或多种方法包括给受试者施用治疗有效量的具有以下结构的化合物3-(2'-环丙基-3-羟甲基-联苯-4-基)-吡咯烷-1-基]-(5-羟基-6-甲基-吡啶-2-基)-甲酮

[0794] 包括其任何立体异构体或盐,或任何包含所述化合物的媒介物、基质、纳米颗粒或微粒或组合物。在一些实施方案中,本发明的方法包括给受试者全身施用治疗有效量的化合物3-(2'-环丙基-3-羟甲基-联苯-4-基)-吡咯烷-1-基]-(5-羟基-6-甲基-吡啶-2-基)-甲酮(包括其任何立体异构体或盐)或任何包含所述化合物(包括其任何立体异构体或盐)的媒介物、基质、纳米颗粒或微粒或组合物。

[0795] 在又一个方面,本发明提供用于治疗有需要的受试者的皮肤病症、预防有需要的受试者的皮肤病症、抑制有需要的受试者的皮肤病症、减少有需要的受试者的皮肤病症、消除有需要的受试者的皮肤病症、保护有需要的受试者免受皮肤病症或延迟有需要的受试者的皮肤病症发作的方法,具体地讲为皮肤角化病,更具体地讲为奥姆斯特德综合征,方法包括给受试者施用,具体地讲局部施用治疗有效量的具有以下结构的化合物3-(2'-环丙基-3-羟甲基-联苯-4-基)-吡咯烷-1-基]-(5-氟-吡啶-2-基)-甲酮

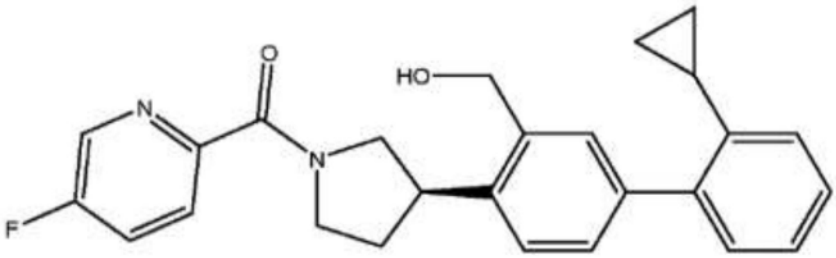
[0796]



[0797] 包括其任何立体异构体或盐,或任何包含所述化合物的媒介物、基质、纳米颗粒或微粒或组合物。

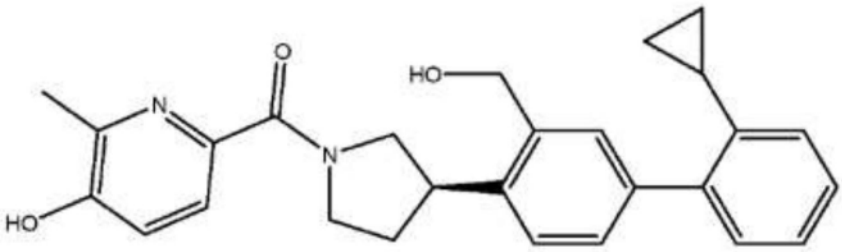
[0798] 在又一个方面,本发明提供用于治疗有需要的受试者的皮肤病症、预防有需要的受试者的皮肤病症、抑制有需要的受试者的皮肤病症、减少有需要的受试者的皮肤病症、消除有需要的受试者的皮肤病症、保护有需要的受试者免受皮肤病症或延迟有需要的受试者

的皮肤病症发作的方法,具体地讲为鱼鳞病,方法包括给受试者施用,具体地讲局部施用治疗有效量的具有以下结构的化合物3-(2'-环丙基-3-羟甲基-联苯-4-基)-吡咯烷-1-基]-(5-氟-吡啶-2-基)-甲酮

[0799] 

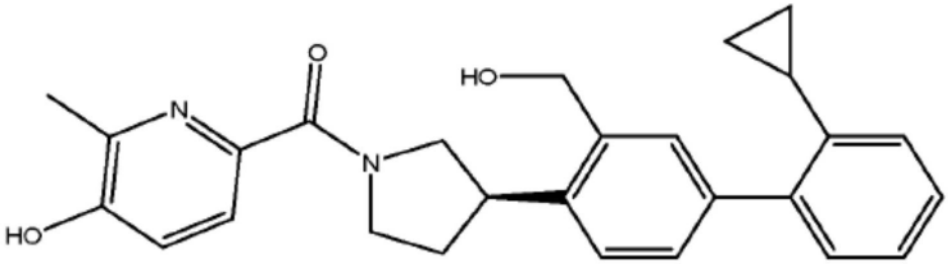
[0800] 包括其任何立体异构体或盐,或任何包含所述化合物的媒介物、基质、纳米颗粒或微粒或组合物。

[0801] 在一些实施方案中,本发明的一种或多种方法包括给受试者施用治疗有效量的具有以下结构的化合物3-(2'-环丙基-3-羟甲基-联苯-4-基)-吡咯烷-1-基]-(5-羟基-6-甲基-吡啶-2-基)-甲酮

[0802] 

[0803] 包括其任何立体异构体或盐,或任何包含所述化合物的媒介物、基质、纳米颗粒或微粒或组合物。

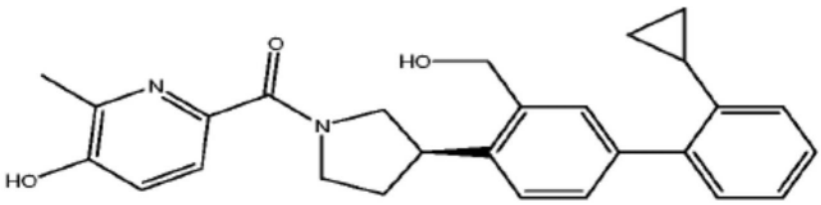
[0804] 在又一个方面,本发明提供用于治疗有需要的受试者的皮肤病症、预防有需要的受试者的皮肤病症、抑制有需要的受试者的皮肤病症、减少有需要的受试者的皮肤病症、消除有需要的受试者的皮肤病症、保护有需要的受试者免受皮肤病症或延迟有需要的受试者的皮肤病症发作的方法,具体地讲为皮肤角化病,更具体地讲为奥姆斯特德综合征,方法包括给受试者施用,具体地讲全身施用治疗有效量的具有以下结构的化合物3-(2'-环丙基-3-羟甲基-联苯-4-基)-吡咯烷-1-基]-(5-羟基-6-甲基-吡啶-2-基)-甲酮

[0805] 

[0806] 包括其任何立体异构体或盐,或任何包含所述化合物的媒介物、基质、纳米颗粒或微粒或组合物。

[0807] 在又一个方面,本发明提供用于治疗有需要的受试者的皮肤病症、预防有需要的受试者的皮肤病症、抑制有需要的受试者的皮肤病症、减少有需要的受试者的皮肤病症、消除有需要的受试者的皮肤病症、保护有需要的受试者免受皮肤病症或延迟有需要的受试者的皮肤病症发作的方法,具体地讲为鱼鳞病,方法包括给受试者施用,具体地讲局部施用治

疗有效量的具有以下结构的化合物3-(2'-环丙基-3-羟甲基-联苯-4-基)-吡咯烷-1-基]-(5-羟基-6-甲基-吡啶-2-基)-甲酮

[0808] 

[0809] 包括其任何立体异构体或盐,或任何包含所述化合物的媒介物、基质、纳米颗粒或微粒或组合物。

[0810] 本发明提供用于治疗皮肤病症的方法。术语"治疗或预防"是指给受试者施用的治疗性积极作用的完整范围,包括此类皮肤病症相关病症的皮肤病症症状或不希望的副作用的抑制、减少、减轻和缓解。更具体地讲,治疗或预防包括预防或延缓疾病的发展、预防或延缓症状的发展和/或减小将发生或预计发生的此类症状的严重性。这些还包括改善现有症状、预防其他症状和改善或预防症状的潜在代谢原因。

[0811] 如本文所用,"疾病"、"病症"、"疾患"等涉及受试者的健康时它们可互换使用,并且具有归于每个和全部此类术语的含义。

[0812] 本发明涉及有需要的受试者或患者的治疗。就"有需要的患者"或"有需要的受试者"来说,它意指任何可能受上述疾患影响并需要本文所述的治疗方法的生物体,包括人类、家养和非家养哺乳动物,诸如犬科动物和猫可动物受试者、牛族动物、猴、马科动物和鼠受试者、啮齿类动物、家禽、水产养殖、鱼类和外来水族馆鱼类。应当理解,被治疗的受试者还可以是任何爬行类或动物园动物。更具体地讲,本发明的方法和组合物预期用于哺乳动物。"哺乳动物受试者"意指需要拟定治疗的任何哺乳动物,包括人类、马科动物、犬科动物和猫科动物受试者,更具体地讲为人类。应注意,具体地讲,在非人类受试者的情况下,本发明的方法可使用通过注射、饮水、进食、喷雾、经口灌胃施用以及直接施用于有需要的受试者的消化道来执行。应进一步注意,特别是在人类受试者的情况下,给患者施用本发明的组合物包括自我施用和由另一人施用给受试者。

[0813] 本发明提供用于治疗皮肤病症的方法,并且进一步涉及与皮肤病症相关或涉及皮肤病症的病症。应当理解,可互换使用的术语"相关(associated)"和"涉及(related)"在本文中提及病理时意指疾病、病症、疾患或任何病例,其中至少一者具有相同的因果关系、以高于巧合频率共存或其中至少一种疾病、病症病状或病理导致第二疾病、病症、疾患或病理。

[0814] 本发明进一步提供使用有效量的至少一种化合物和其任何组合制备用于治疗有需要的受试者的皮肤病症、预防有需要的受试者的皮肤病症、抑制有需要的受试者的皮肤病症、减少有需要的受试者的皮肤病症、消除有需要的受试者的皮肤病症、保护有需要的受试者免受皮肤病症或延迟有需要的受试者的皮肤病症发作的组合物。

[0815] 如本文所用,术语"约"表示可能高于或低于所参考值偏离至多1%,更具体地讲为5%,更具体地讲为10%,更具体地讲为15%,并且在一些情况下至多20%的值,所述偏离范围包括整数值,并且如适用也包括非整数值,构成连续范围。如本文所用,术语"约"是指±10%。

[0816] 术语“包括/包含(comprises)”、“包括/包含(comprising)”、“包括(includes)”、“包括(including)”、“具有”及其同根词意指“包括但不限于”。该术语涵盖术语“由……组成”和“基本上由……组成”。术语“基本上由……组成”意指该组合物或方法可包括额外的成分和/或步骤,但仅在额外的成分和/或步骤不会实质性地改变所要求保护的组合物或方法的基本特征和新特征。在整个说明书和下面的权利要求书中,除非上下文另外要求,否则词语“包含(comprise)”和诸如“包含(comprises)”和“包含(comprising)”的变型应理解为包含规定的整数或步骤或整数或步骤的组但不排除任何其他整数或步骤或整数或步骤的组。

[0817] 如本文所用,术语“方法”是指实现给定任务的方式、手段、技术和程序,包括但不限于化学、药理学、生物学、生物化学和医学领域的从业者已知或容易从已知方式、手段、技术和程序开发出的那些方式、手段、技术和程序。

[0818] 应该领会,为了清楚起见而在分开的实施方案的上下文中描述的本发明的某些特征还可与单个实施方案组合提供。相反,为了简明起见而在单个实施方案的上下文中描述的本发明的各种特征还可分开提供或以任何适合的子组合形式提供或在本发明的任何其他描述的实施方案中以适合的形式提供。在各种实施方案的上下文中描述的某些特征不被认为是这些实施方案的基本特征,除非该实施例在没有这些要素的情况下不起作用。

[0819] 如本文以上所述和如以下“权利要求书”部分中所要求保护的本发明的各种实施方案和方面,在以下实施例中找到了实验支持。

[0820] 如所公开和描述,应当理解本发明不限于本文所公开的特定实施例、方法步骤和组合物,因为此类方法步骤和组合物可能略有不同。还应理解本文中使用的术语仅用于描述特定实施方案的目的,并且不意图具有限制性,因为本发明的范围仅受随附的权利要求书和其等效方案限制。

[0821] 必须指出的是,除非内容另有明确规定,如本说明书和所附权利要求中所用,单数形式“一种/个(a)”、“一种/个(an)”和“该/所述(the)”包括复数指示物。

[0822] 以下实施例代表发明人在执行本发明的各方面时使用的技术。应当理解,虽然这些技术是实践发明的优选实施方案的实例,但是本领域的技术人员根据本公开将认识到可以进行许多修改而不偏离发明的精神和预期范围。

[0823] 在本说明书的各处,本公开的化合物的取代基是以组或范围的形式公开。本公开明确地意在包括此类组成员和范围成员的各个和每个单独的子组合。

[0824] 非限制性实施例

[0825] 实施例1:体外研究

[0826] 实施例1A:高通量筛选测定

[0827] 该测定依赖于在可诱导表达TRPV3通道的细胞中进行通道激活后细胞内Ca^{2+}浓度($[Ca^{2+}]_i$)升高的检测。Ca^{2+}升高是利用荧光Ca^{2+}指示剂来定量的,该指示剂被加载到细胞中,然后指示$[Ca^{2+}]_i$。Ca^{2+}流入是在TRPV3通道激活之后。认为抑制该$[Ca^{2+}]_i$升高的化合物适合进一步研究。

[0828] 将可商购获得的HEK293/TREx线(Invitrogen)用TRPV3稳定地转染,并通过免疫染色进行筛选以找到用1μg/ml四环素刺激后具有TRPV3表达的克隆。克隆性TRPV3表达细胞维持在制造商推荐的生长培养基中,并添加100μg/ml潮霉素以促进TRPV3构建体的保留。生长

到接近汇合后,在1μg/ml四环素存在下将细胞以～25,000个细胞/孔的密度接种于384孔板中,并使其生长20-30小时。得到几乎汇合的单层。然后,给细胞加载Ca^{2+}染料:向孔中分别添加Fura-2/AM或Fluo4/AM至最终浓度2μM或1μM,并在室温下分别孵育80min或60min。然后,通过翻转平板及快速轻弹将上清液从细胞移除,然后向每个孔中添加40μl林格溶液(140mM NaCl、4.5mM KCl、2mM $CaCl_2$、1mM $MgCl_2$、10mM HEPES、10mM葡萄糖,pH 7.4)。从负荷中回收约1小时后,使用Hamamatsu FDSS 6000系统分析细胞,该系统对Fura-2实验允许在340nm和380nm下交替照明,或者对Fluo4实验允许在485nm下照明。以0.2Hz的速率采集帧。在测定过程中,将平板连续涡旋,添加每个试剂后移液混合各孔。对于筛选测定,采集短(4帧)基线后向每个孔中添加13μl待测化合物(50μM)2分钟。向每个孔中添加13μl 750μM 2-APB(2-氨基乙基二苯基硼酸酯),达到10μM每个化合物和150μM 2-APB的最终浓度。添加2-APB后采集数据约3分钟,其中荧光强度(对于Fluo4)和F340/F380比率(对于Fura-2)与$[Ca^{2+}]_i$成比例。阴性对照由暴露于2-APB但无测试化合物的HEK293/TREx TRPV3细胞组成。阳性对照细胞通常为暴露于2-APB但无测试化合物的HEK293/TREx(“亲代”)细胞组成,但有时也使用正常HEK/293TREx TRPV3细胞,而不暴露于2-APB或测试化合物。这些对照定义了筛选窗口,并且“命中”被定义为那些抑制荧光反应达至少40％的测试化合物。

[0829] 实施例1B:膜片钳实验

[0830] 全细胞膜片钳实验允许检测通过上述细胞系中TRPV3通道的电流。使玻璃电极与单个细胞接触,然后膜破裂,允许控制细胞膜的电压,并使用附接于电极的放大器测量流经膜的电流。灌流系统允许控制细胞外液,包括添加电流的阻断剂和激活剂。可通过加热该溶液至28℃或更高温度或通过向溶液中添加20μM 2-APB来激活电流。

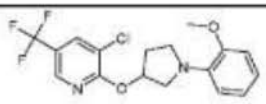
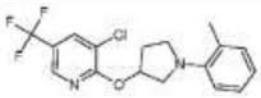
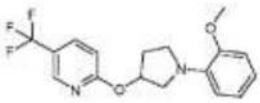
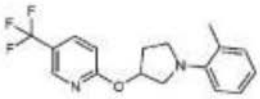
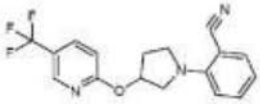
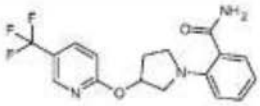
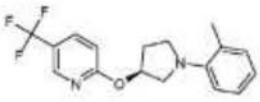
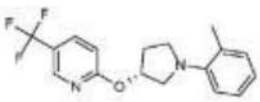
[0831] 将TRPV3细胞诱导20-48小时,从生长板移除,并以低密度(以达到良好的单细胞物理分离)重新涂布于玻璃盖玻片用于测量。在一些情况下,使细胞在玻璃盖玻片上以低密度过夜生长。在保持电位为-40mV的情况下,以全细胞模式进行膜片钳读数。每5秒施加从-120mV至+100mV的电压斜坡,持续时间400ms。在-80mV和+80mV下定量所引起的电流。内溶液由140mM天门冬氨酸铯、10mM EGTA、2.27mM $MgCl_2$、1.91mM $CaCl_2$和10mM HEPES组成,用KOH调节pH至7.2;以游离Ca^{2+}计算为50nM。外溶液为上述的林格溶液。如上所述添加2-APB时或加热细胞外液时,仅在TRPV3表达细胞中诱导了TRPV3电流,并且在亲代HEK293 TREx细胞中未诱导。该电流显示较小的内向分量、接近+10mV的反转和强外向整流,并且被称为I相。在持续或反复再添加2-APB或加热作为刺激时,电流特征改变,导致在+10mV内为线性的II相。移除刺激导致大部分电流消失,并且抑制剂的添加仍可抑制该电流。在至多30μM的浓度下对TRPV3检测所关注的化合物,所得数据用于估计抑制1相和2相TRPV3介导电流的IC_{50}。

[0832] 为了确定化合物对TRPV3抑制的选择性是否超过对其他离子通道类型的抑制,可在哺乳动物细胞系中对人ERG(hERG)、NaV1.2和TRPV1(hTRPV1)通道和大鼠TRPV6(rTRPV6)通道进行稳定转染和表达或诱导表达。用于测量这些通道的电流的方法是完善的,并且已被描述于多个出版物中(参见,Weerapura等人,2002,J Physiology 540:15-27;Rush等人,2005,J Physiology 564:808-815;Caterina等人,1997,Nature 389:816-824;Hoenderhop等人,2001,J Physiology 537:747-761;Clapham等人,2003,Pharmacol Rev 55:591-596)。所关注的化合物可在至多30μM的浓度下针对这些通道进行检验,并且所得到的数据可以用于估计抑制这些其他离子通道活性的IC_{50}。

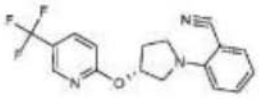
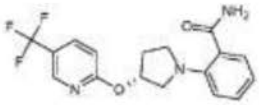
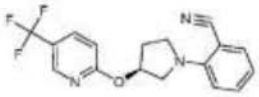
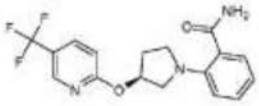
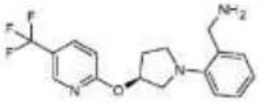
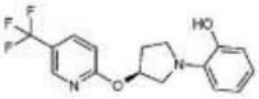
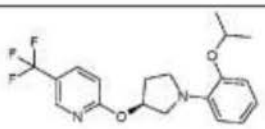
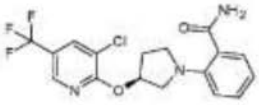
[0833] 表1提供在本测定中获得的本发明的特定化合物的数据。P1是指人(h)TRPV3的1相电流,并且P2是指人(h)TRPV3的2相电流。如表1中所示,A是指IC_{50}介于0nM和10nM之间的hTRPV3抑制剂。B是指IC_{50}介于10nM和100nM之间的hTRPV3抑制剂。C是指IC_{50}介于100nM和1000nM之间的hTRPV3抑制剂。D是指IC_{50}>1000nM的hTRPV3抑制剂。ND是指数据未确定。

[0834] 表1.选定化合物的膜片钳实验的数据

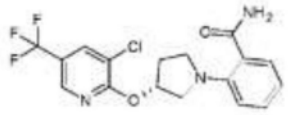
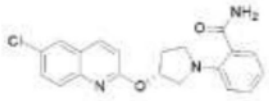
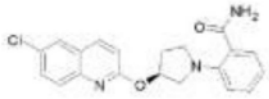
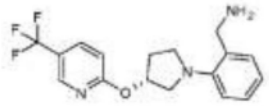
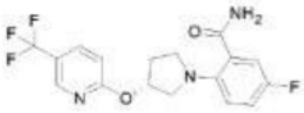
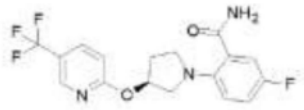
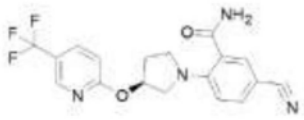
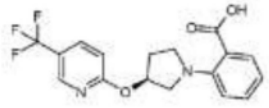
[0835]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-1.		D	D
1-2.		ND	ND
1-3.		ND	ND
1-4.		ND	ND
1-5.		D	D
1-6.		ND	ND
1-7.		ND	ND
1-8.		ND	ND

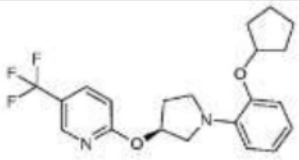
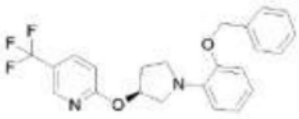
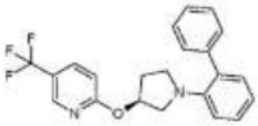
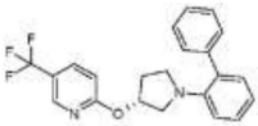
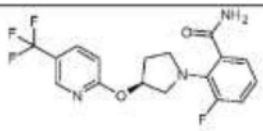
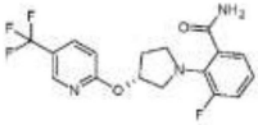
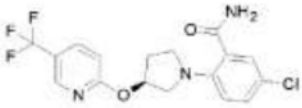
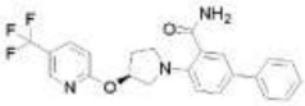
[0836]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-9.		D	ND
1-10.		ND	ND
1-11.		D	ND
1-12.		ND	ND
1-13.		D	D
1-14.		ND	ND
1-15.		D	D
1-16.		ND	ND

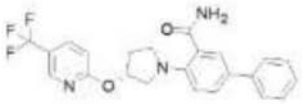
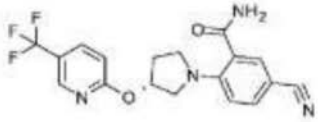
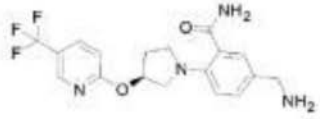
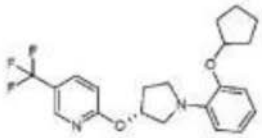
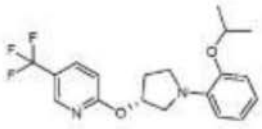
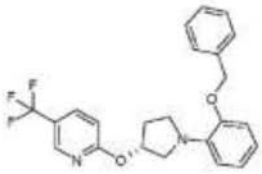
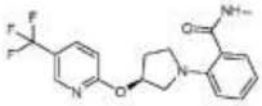
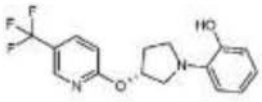
[0837]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-17.		ND	ND
1-18.		ND	ND
1-19.		ND	ND
1-20.		D	D
1-21.		ND	ND
1-22.		ND	ND
1-23.		D	ND
1-24.		D	ND

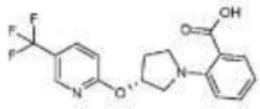
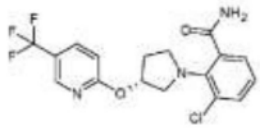
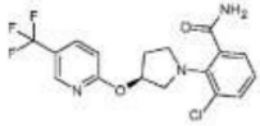
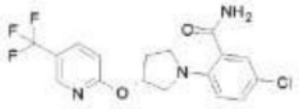
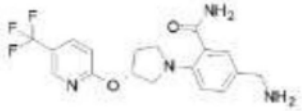
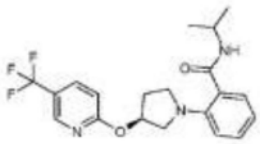
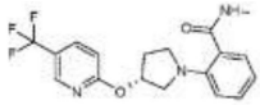
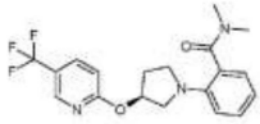
[0838]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-25.		D	ND
1-26.		D	ND
1-27.		D	ND
1-28.		D	ND
1-29.		ND	ND
1-30.		ND	ND
1-31.		C	C
1-32.		C	C

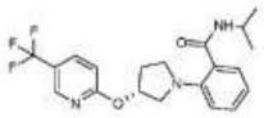
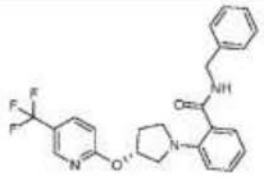
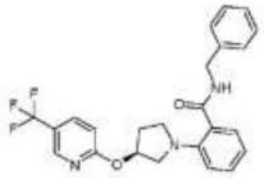
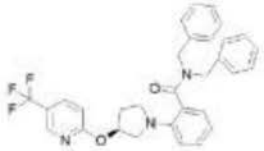
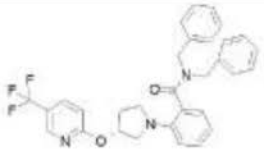
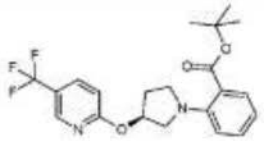
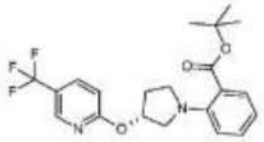
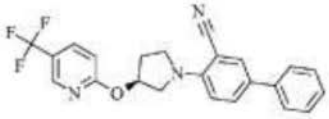
[0839]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-33.		C	ND
1-34.		D	ND
1-35.		D	ND
1-36.		D	ND
1-37.		D	ND
1-38.		D	ND
1-39.		D	ND
1-40.		ND	ND

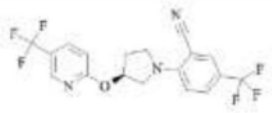
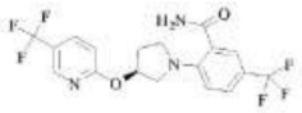
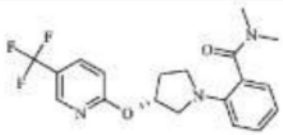
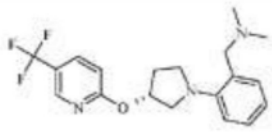
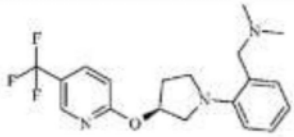
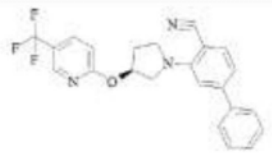
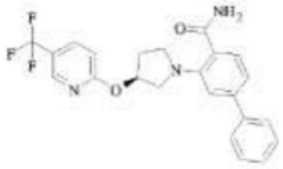
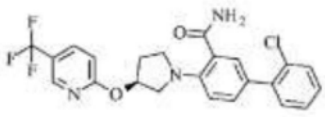
[0840]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-41.		D	D
1-42.		ND	ND
1-43.		ND	ND
1-44.		ND	ND
1-45.		D	ND
1-46.		D	ND
1-47.		D	ND
1-48.		D	ND

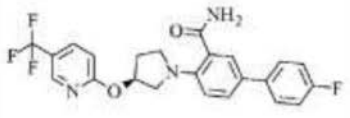
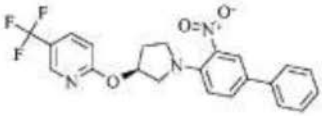
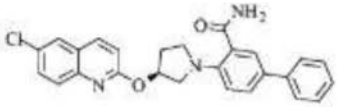
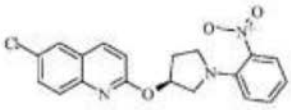
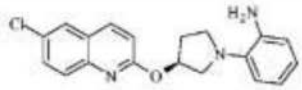
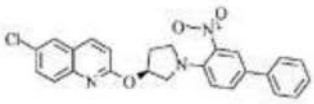
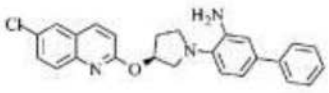
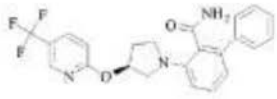
[0841]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-49.		D	ND
1-50.		D	D
1-51.		ND	D
1-52.		D	ND
1-53.		D	ND
1-54.		D	ND
1-55.		D	D
1-56.		ND	C

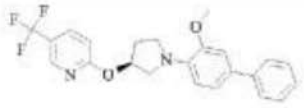
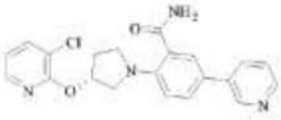
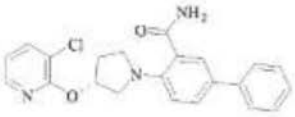
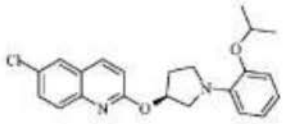
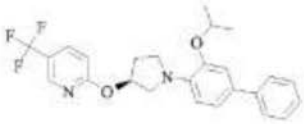
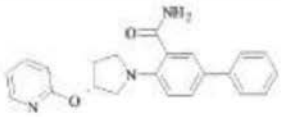
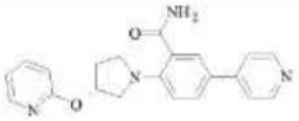
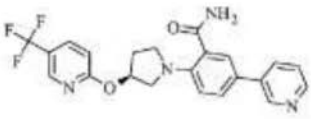
[0842]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-57.		C	C
1-58.		ND	C
1-59.		D	ND
1-60.		D	D
1-61.		D	ND
1-62.		D	D
1-63.		D	D
1-64.		C	C

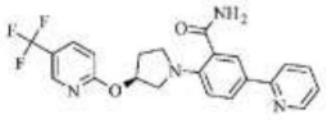
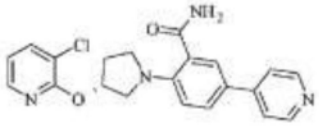
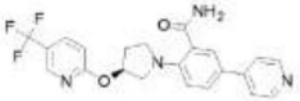
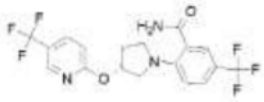
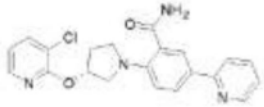
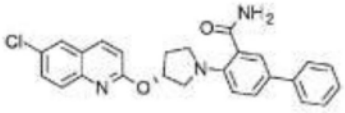
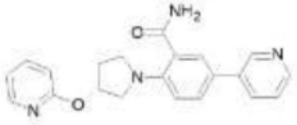
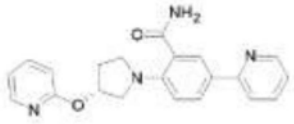
[0843]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-65.		C	C
1-66.		ND	ND
1-67.		D	C
1-68.		D	D
1-69.		ND	ND
1-70.		D	D
1-71.		D	D
1-72.		ND	D

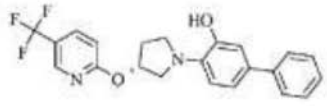
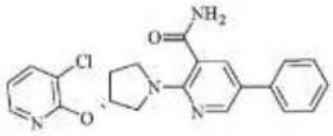
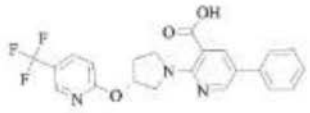
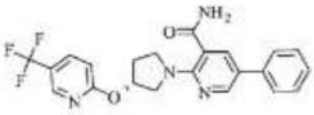
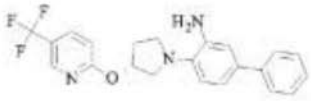
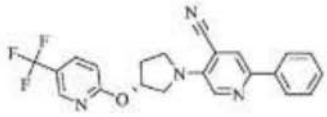
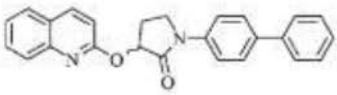
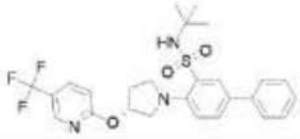
[0844]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-73.		B	B
1-74.		ND	D
1-75.		D	C
1-76.		D	D
1-77.		D	D
1-78.		C	C
1-79.		D	D
1-80.		D	D

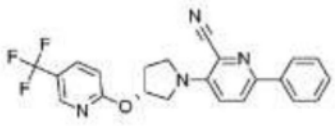
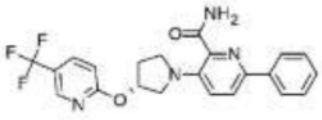
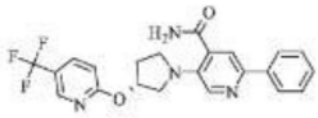
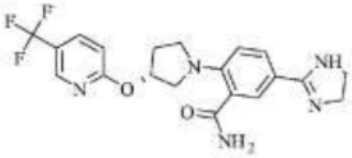
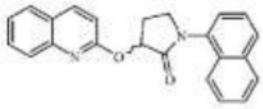
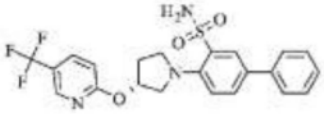
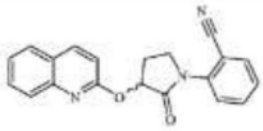
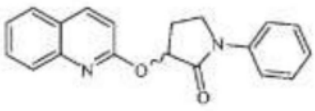
[0845]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-81.		D	D
1-82.		D	D
1-83.		D	D
1-84.		C	ND
1-85.		D	ND
1-86.		ND	D
1-87.		D	ND
1-88.		D	D

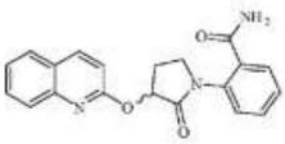
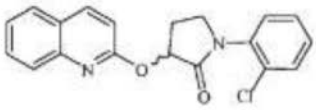
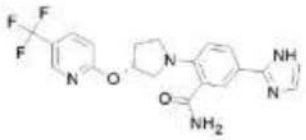
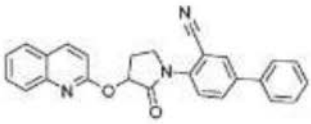
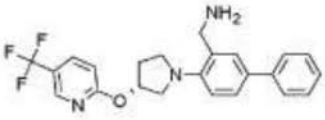
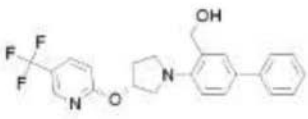
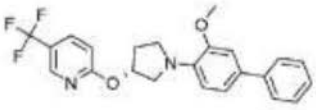
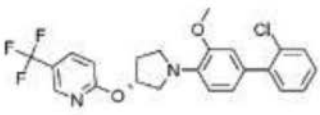
[0846]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-89.		D	D
1-90.		D	D
1-91.		ND	ND
1-92.		ND	ND
1-93.		ND	ND
1-94.		ND	标记/ND/ND/~117
1-95.		D	ND
1-96.		D	D

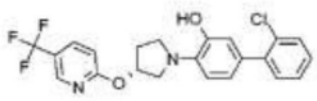
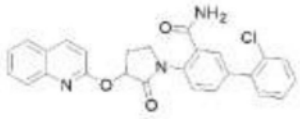
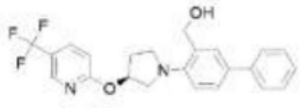
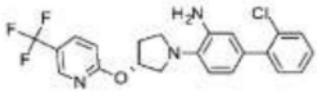
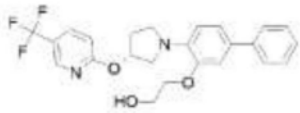
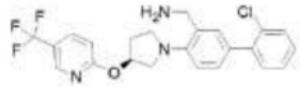
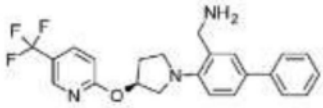
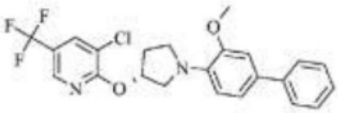
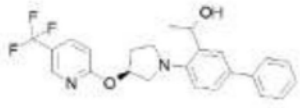
[0847]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-97.		ND	D
1-98.		C	ND
1-99.		C	C
1-100.		D	D
1-101.		D	D
1-102.		D	D
1-103.		D	ND
1-104.		D	ND

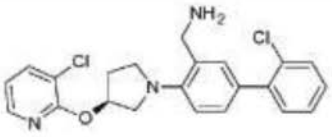
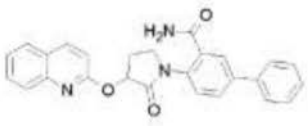
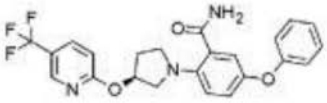
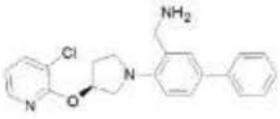
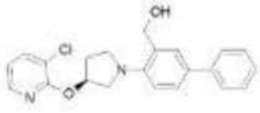
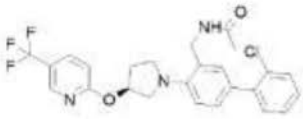
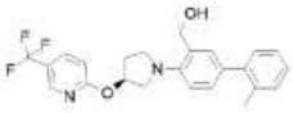
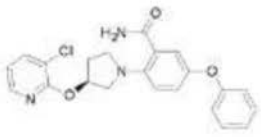
[0848]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-105.		D	ND
1-106.		D	D
1-107.		D	D
1-108.		ND	D
1-109.		D	D
1-110.		C	C
1-111.		D	ND
1-112.		D	ND

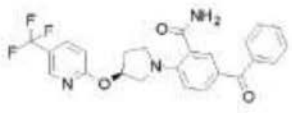
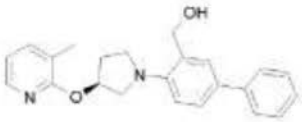
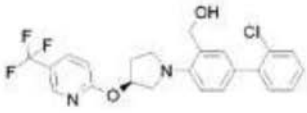
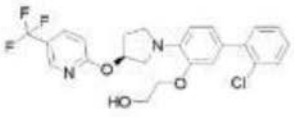
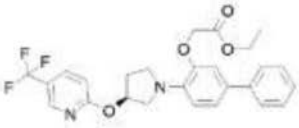
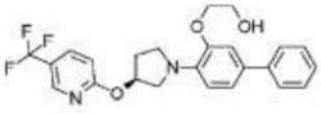
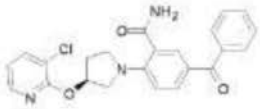
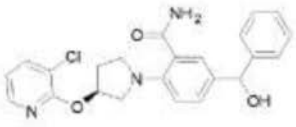
[0849]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-113.		C	C
1-114.		D	D
1-115.		B	B
1-116.		ND	ND
1-117.		D	C
1-118.		D	D
1-119.		ND	D
1-120.		D	D
1-121.		B	ND

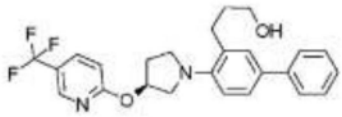
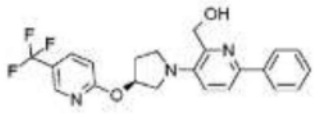
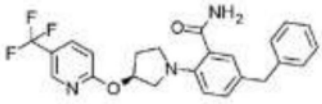
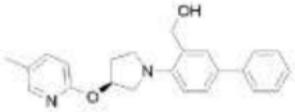
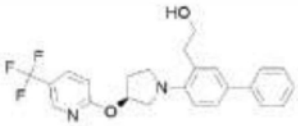
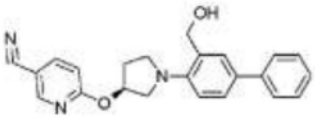
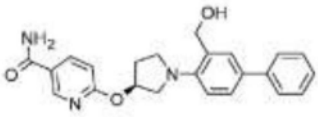
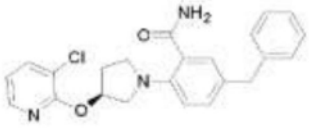
[0850]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-122.		D	D
1-123.		D	ND
1-124.		C	ND
1-125.		ND	D
1-126.		ND	C
1-127.		ND	D
1-128.		C	ND
1-129.		C	ND

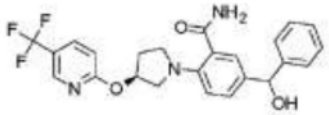
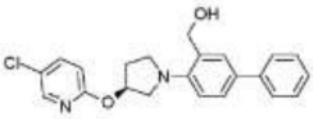
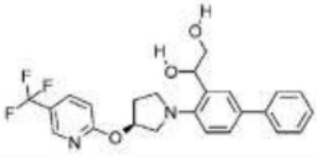
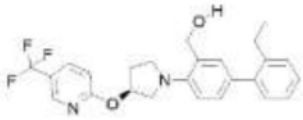
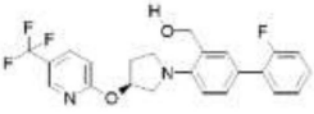
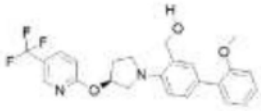
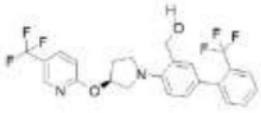
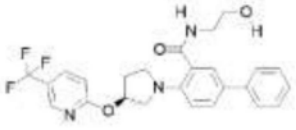
[0851]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-130.		D	ND
1-131.		C	ND
1-132.		B	ND
1-133.		D	ND
1-134.		D	D
1-135.		C	ND
1-136.		D	D
1-137.		D	ND

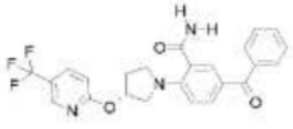
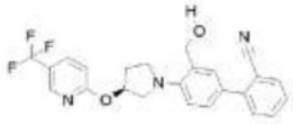
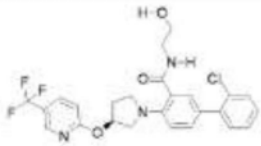
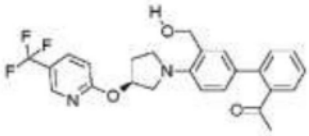
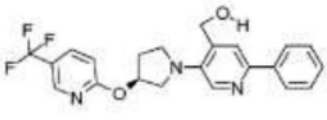
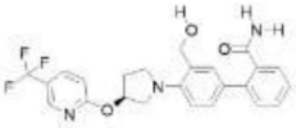
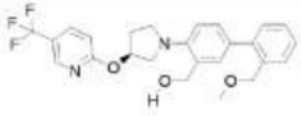
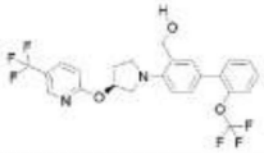
[0852]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-138.		C	ND
1-139.		B	ND
1-140.		C	ND
1-141.		C	ND
1-142.		C	ND
1-143.		C	ND
1-144.		D	D
1-145.		D	C

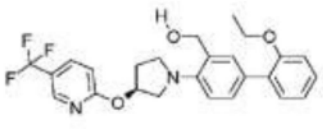
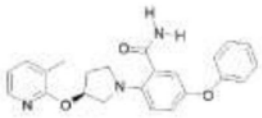
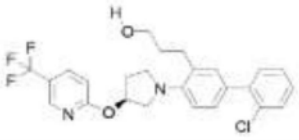
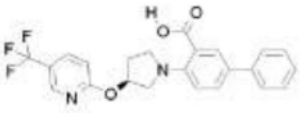
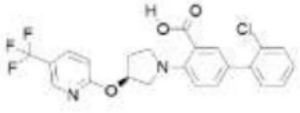
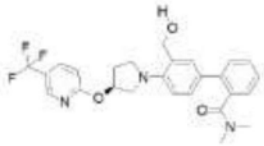
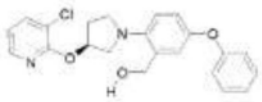
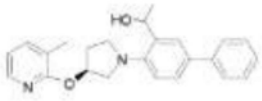
[0853]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-146.		C	ND
1-147.		C	ND
1-148.		C	C
1-149.		B	A
1-150.		B	B
1-151.		C	ND
1-152.		B	ND
1-153.		D	ND

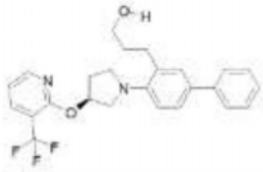
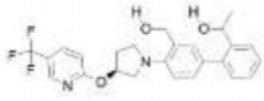
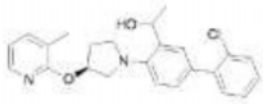
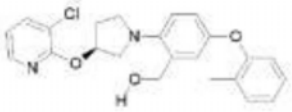
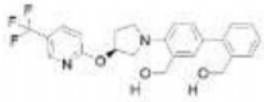
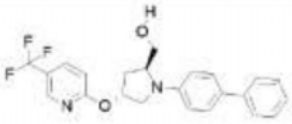
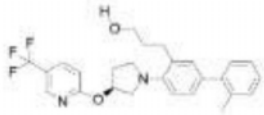
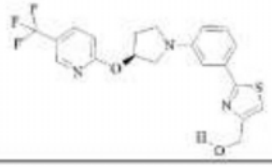
[0854]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-154.		D	ND
1-155.		C	ND
1-156.		D	ND
1-157.		C	ND
1-158.		C	C
1-159.		D	D
1-160.		B	C
1-161.		B	ND

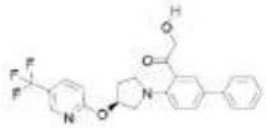
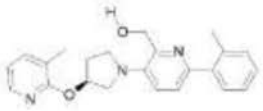
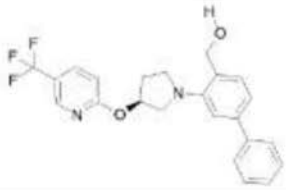
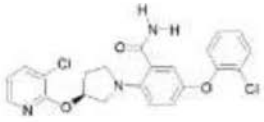
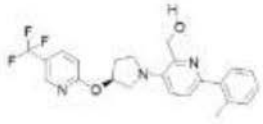
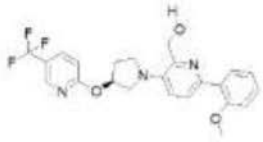
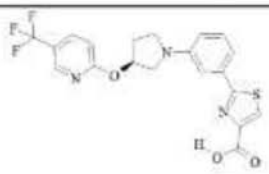
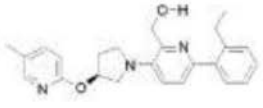
[0855]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-162.		B	ND
1-163.		D	ND
1-164.		C	ND
1-165.		D	ND
1-166.		D	D
1-167.		D	D
1-168.		B	B
1-169.		C	C

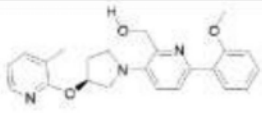
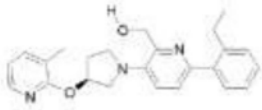
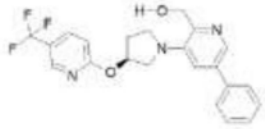
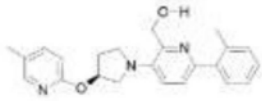
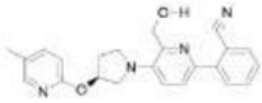
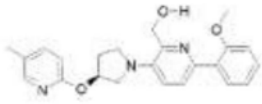
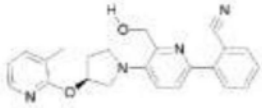
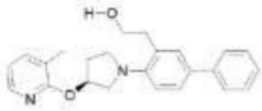
[0856]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-170.		ND	C
1-171.		C	C
1-172.		C	ND
1-173.		B	B
1-174.		C	D
1-175.		D	D
1-176.		D	D
1-177.		D	ND

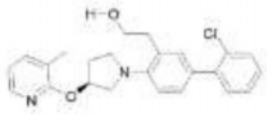
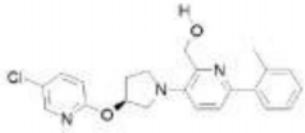
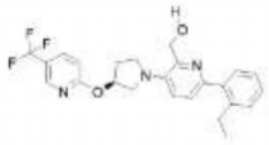
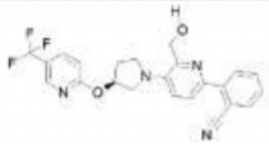
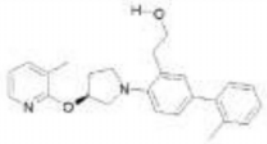
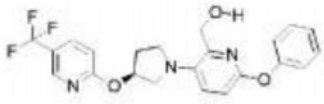
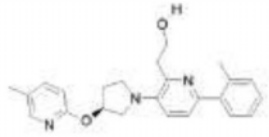
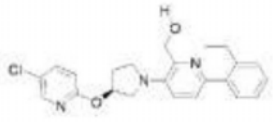
[0857]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-178.		ND	C
1-179.		C	C
1-180.		D	D
1-181.		C	C
1-182.		D	ND
1-183.		ND	D
1-184.		D	ND
1-185.		D	D

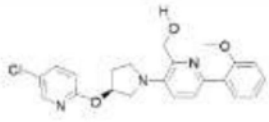
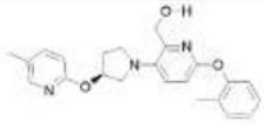
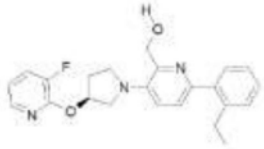
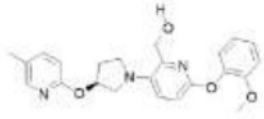
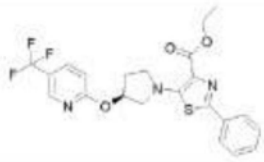
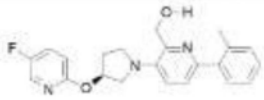
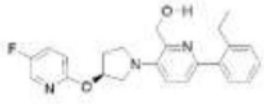
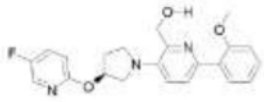
[0858]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-186.		D	C
1-187.		C	D
1-188.		D	ND
1-189.		C	D
1-190.		D	D
1-191.		D	ND
1-192.		D	D
1-193.		C	ND

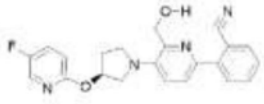
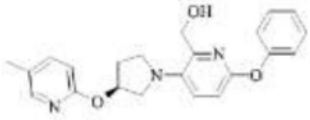
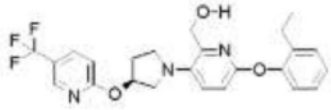
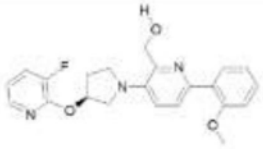
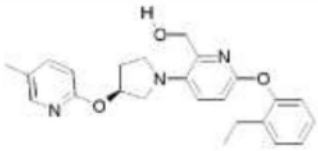
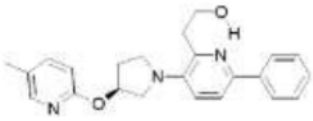
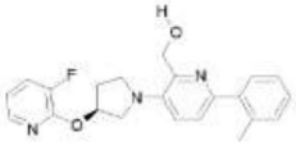
[0859]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-194.		C	ND
1-195.		C	B
1-196.		D	ND
1-197.		B	ND
1-198.		C	ND
1-199.		D	D
1-200.		C	ND
1-201.		D	ND

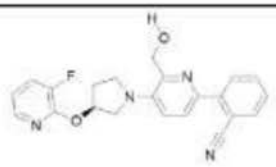
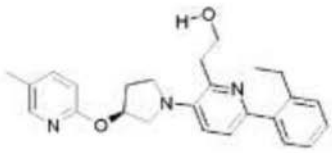
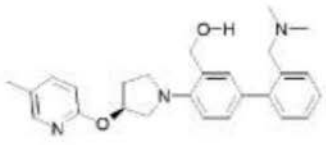
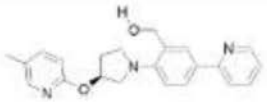
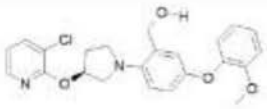
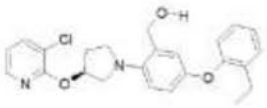
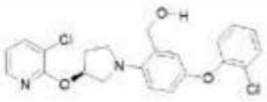
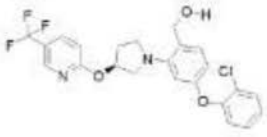
[0860]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-202.		ND	ND
1-203.		D	D
1-204.		D	ND
1-205.		D	D
1-206.		D	ND
1-207.		C	ND
1-208.		D	C
1-209.		D	ND

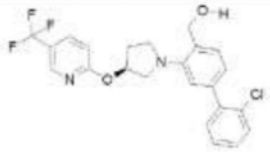
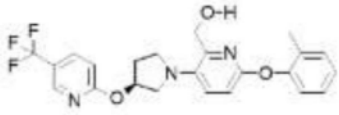
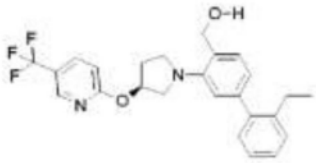
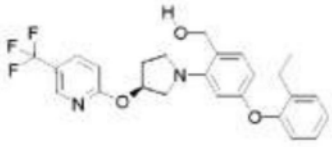
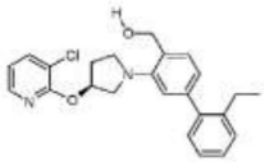
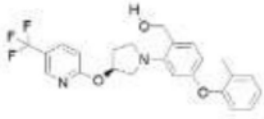
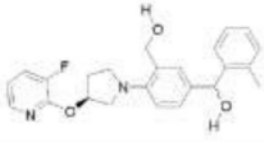
[0861]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-210.		C	ND
1-211.		C	C
1-212.		D	ND
1-213.		D	ND
1-214.		ND	ND
1-215.		D	ND
1-216.		D	ND

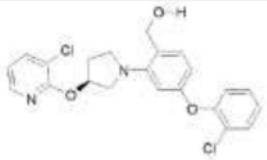
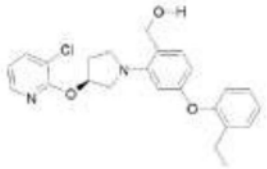
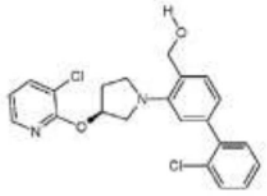
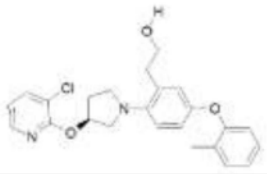
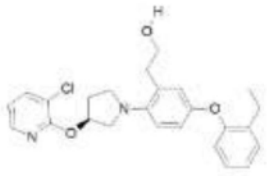
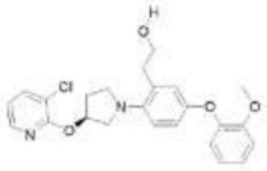
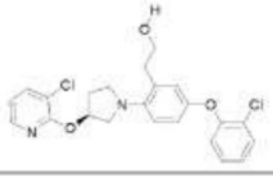
[0862]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-217.		D	ND
1-218.		C	ND
1-219.		D	ND
1-220.		D	ND
1-221.		C	ND
1-222.		A	ND
1-223.		B	B
1-224.		C	ND

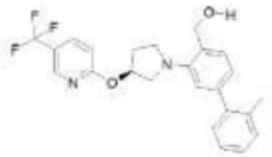
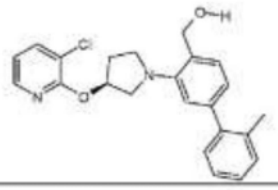
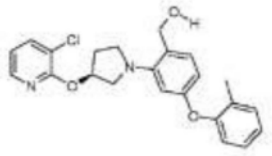
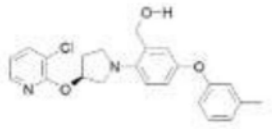
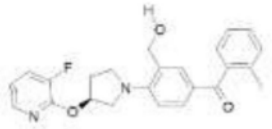
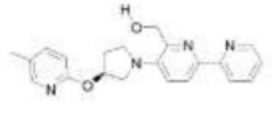
[0863]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-225.		C	ND
1-226.		C	ND
1-227.		C	ND
1-228.		B	ND
1-229.		B	ND
1-230.		C	ND
1-231.		C	ND

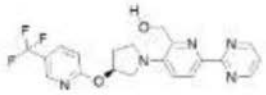
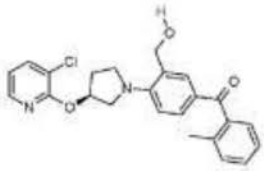
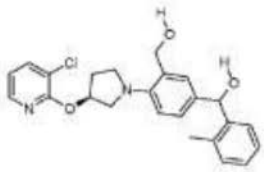
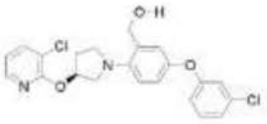
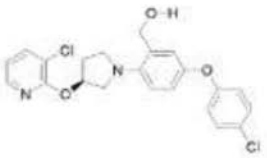
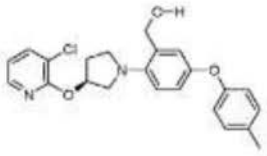
[0864]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-232.		B	ND
1-233.		B	ND
1-234.		C	ND
1-235.		B	ND
1-236.		A	ND
1-237.		C	ND
1-238.		B	ND

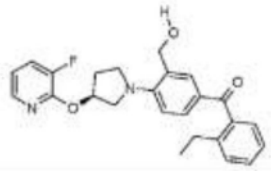
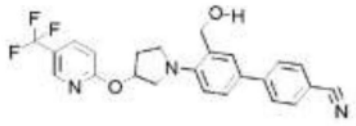
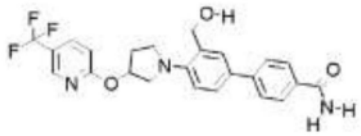
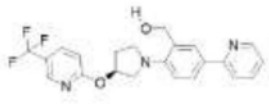
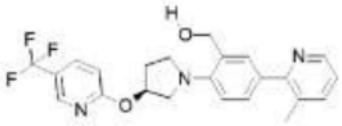
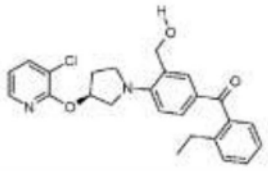
[0865]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-239.		C	ND
1-240.		C	ND
1-241.		B	ND
1-242.		B	ND
1-243.		C	ND
1-244.		D	ND

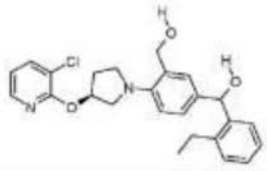
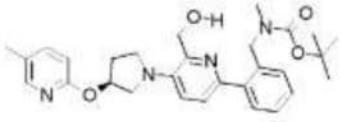
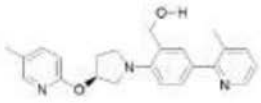
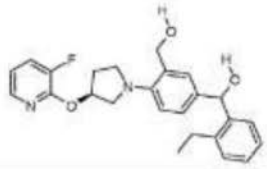
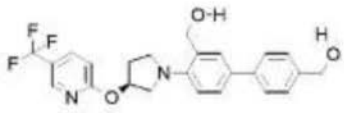
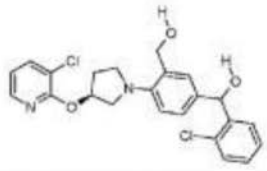
[0866]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-245.		D	ND
1-246.		C	C
1-247.		C	C
1-248.		B	ND
1-249.		B	ND
1-250.		A	ND

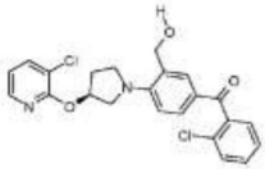
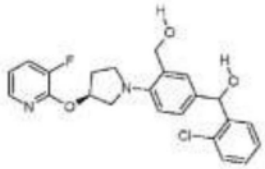
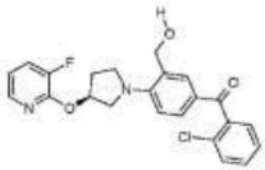
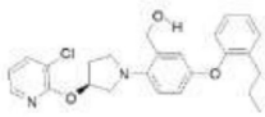
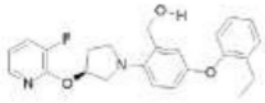
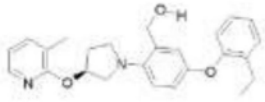
[0867]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-251.		B	ND
1-252.		C	ND
1-253.		D	ND
1-254.		D	ND
1-255.		C	ND
1-256.		B	ND

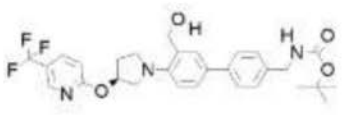
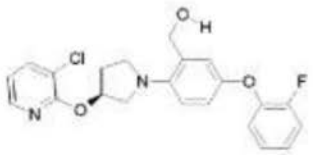
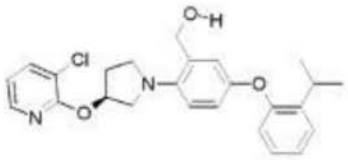
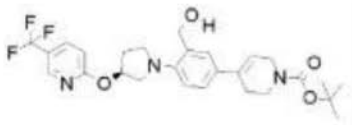
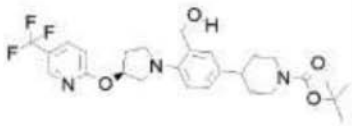
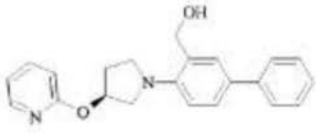
[0868]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-257.		C	D
1-258.		C	ND
1-259.		D	D
1-260.		D	ND
1-261.		C	ND
1-262.		B	ND

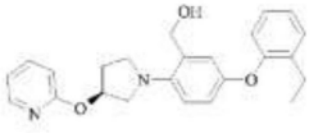
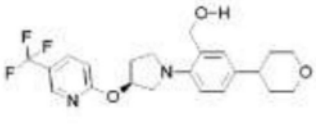
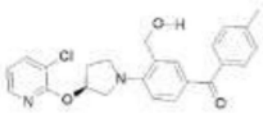
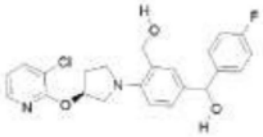
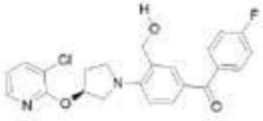
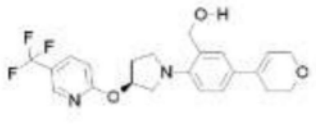
[0869]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-263.		C	ND
1-264.		B	B
1-265.		D	ND
1-266.		A	ND
1-267.		B	ND
1-268.		A	A

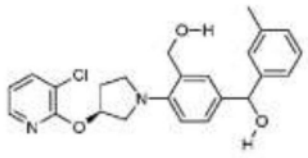
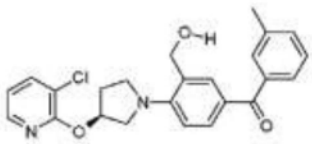
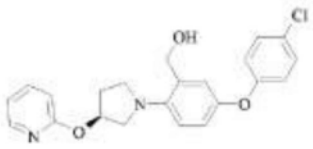
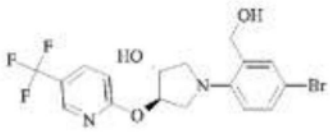
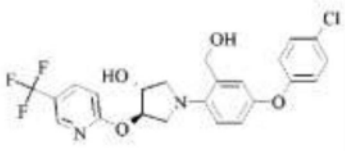
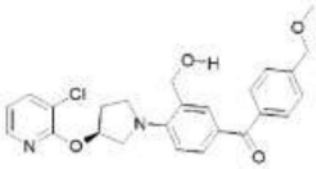
[0870]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-269.		D	ND
1-270.		A	A
1-271.		A	ND
1-272.		D	ND
1-273.		D	ND
1-274.		C	ND

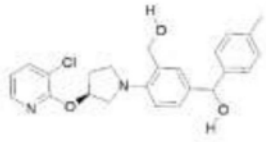
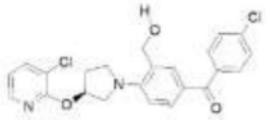
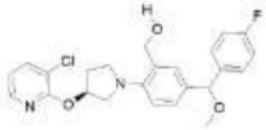
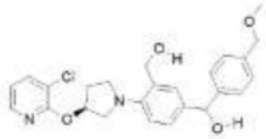
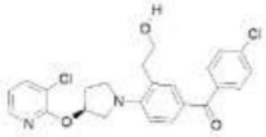
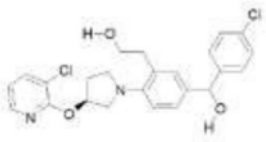
[0871]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-275.		B	ND
1-276.		D	ND
1-277.		B	ND
1-278.		C	ND
1-279.		B	ND
1-280.		D	ND

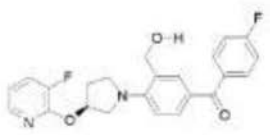
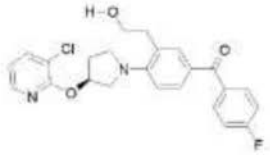
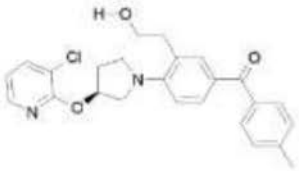
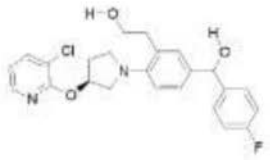
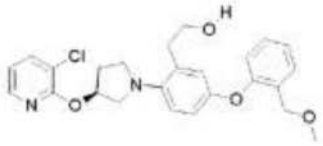
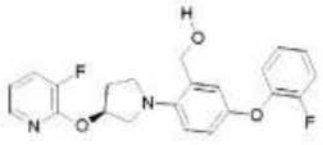
[0872]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-281.		D	ND
1-282.		B	ND
1-283.		C	ND
1-284.		D	ND
1-285.		D	D
1-286.		C	ND

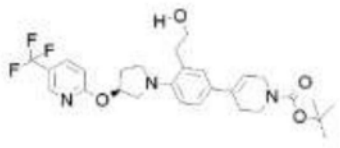
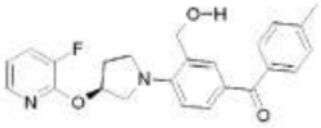
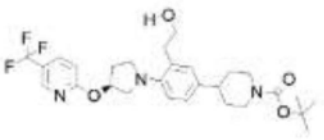
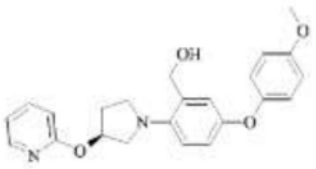
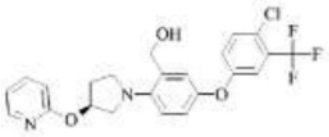
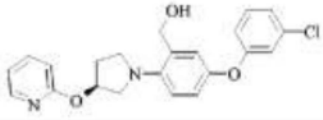
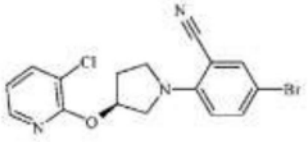
[0873]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-287.		C	ND
1-288.		B	ND
1-289.		B	ND
1-290.		D	D
1-291.		C	C
1-292.		D	D

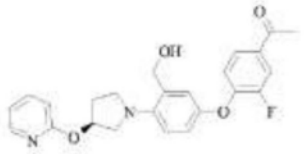
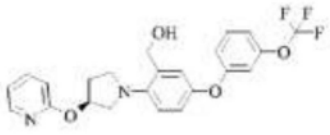
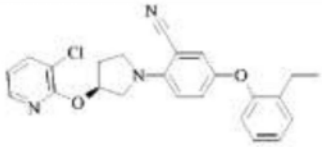
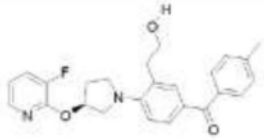
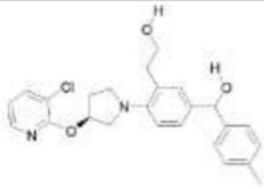
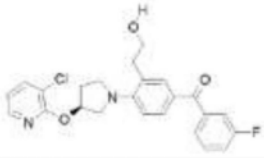
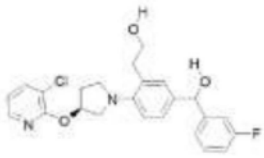
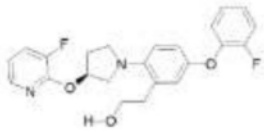
[0874]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-293.		C	C
1-294.		C	C
1-295.		C	C
1-296.		D	D
1-297.		B	ND
1-298.		B	B

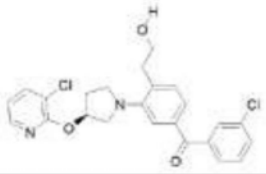
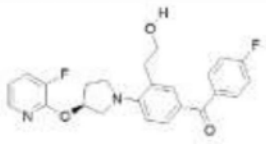
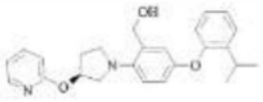
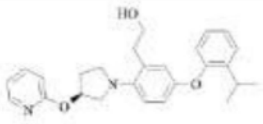
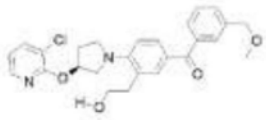
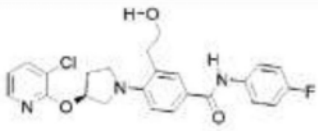
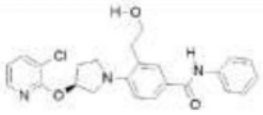
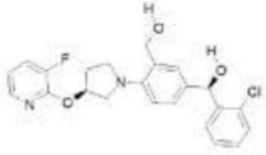
[0875]

化合物 ID	結构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-299.		D	ND
1-300.		C	ND
1-301.		D	ND
1-302.		C	ND
1-303.		B	ND
1-304.		B	ND
1-305.		D	ND

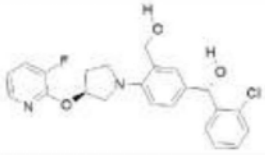
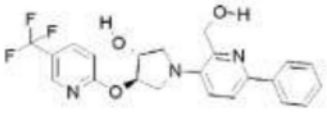
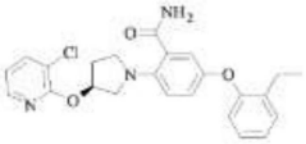
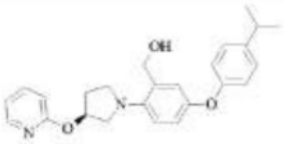
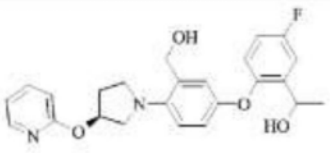
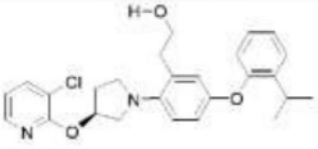
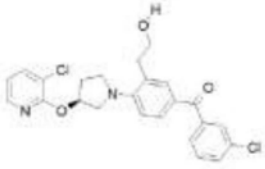
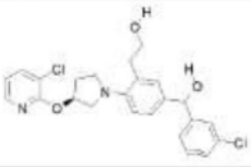
[0876]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-306.		C	C
1-307.		B	ND
1-308.		D	ND
1-309.		D	C
1-310.		D	ND
1-311.		C	ND
1-312.		D	ND
1-313.		B	B

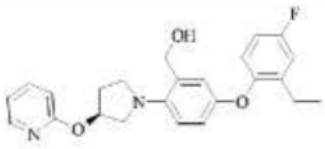
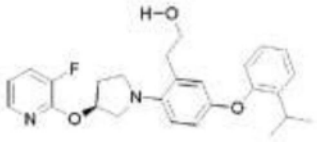
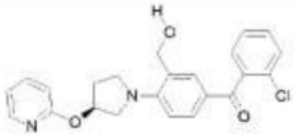
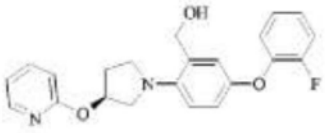
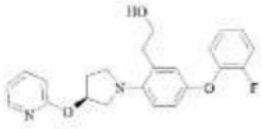
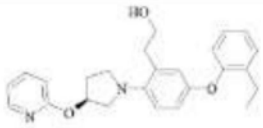
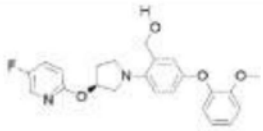
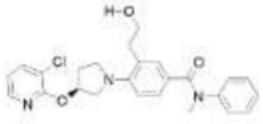
[0877]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-314.		C	C
1-315.		D	ND
1-316.		A	ND
1-317.		B	ND
1-318.		D	ND
1-319.		D	ND
1-320.		D	ND
1-321.		B	ND

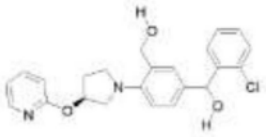
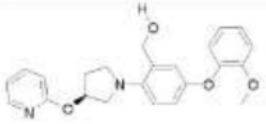
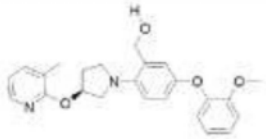
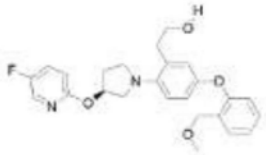
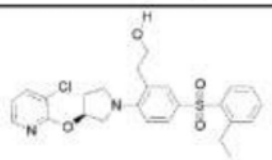
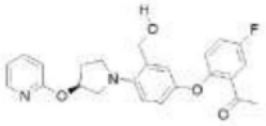
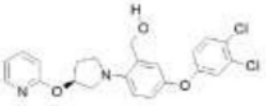
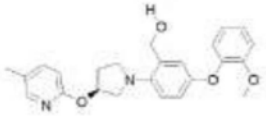
[0878]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-322.		C	ND
1-323.		D	ND
1-324.		ND	ND
1-325.		ND	ND
1-326.		D	C
1-327.		B	ND
1-328.		C	ND
1-329.		D	ND

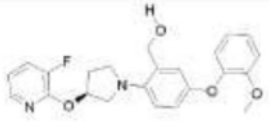
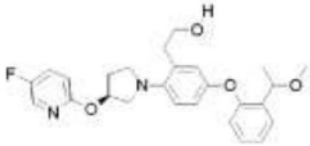
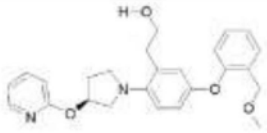
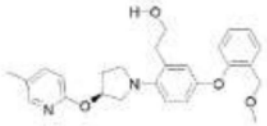
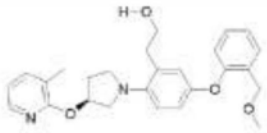
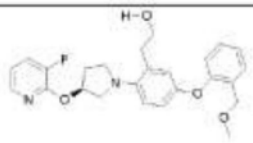
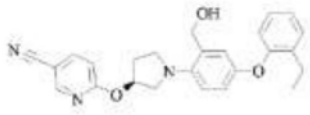
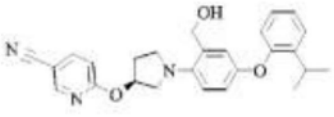
[0879]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-330.		B	B
1-331.		B	ND
1-332.		D	D
1-333.		C	C
1-334.		C	C
1-335.		B	ND
1-336.		C	C
1-337.		D	ND

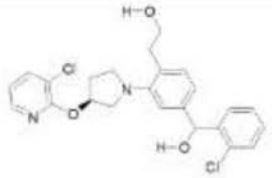
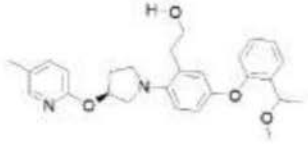
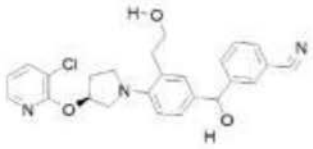
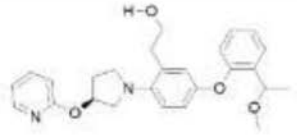
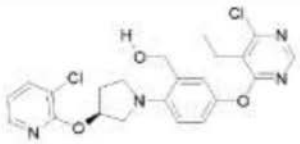
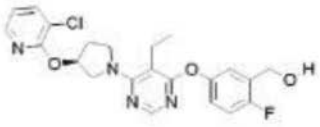
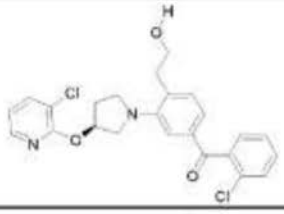
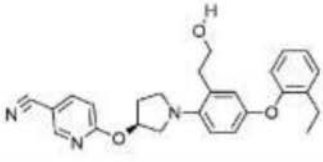
[0880]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-338.		C	ND
1-339.		C	ND
1-340.		B	B
1-341.		C	C
1-342.		ND	D
1-343.		C	ND
1-344.		B	ND
1-345.		D	ND

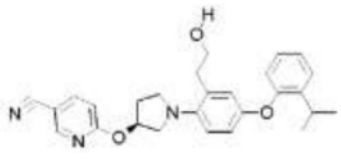
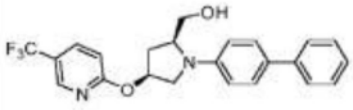
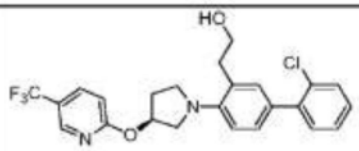
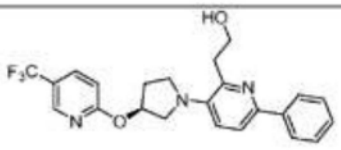
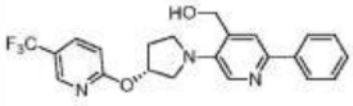
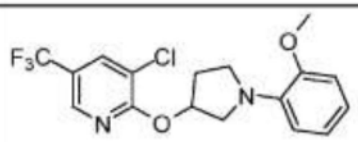
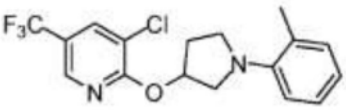
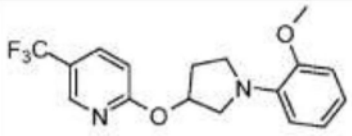
[0881]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-346.		C	ND
1-347.		C	C
1-348.		D	ND
1-349.		C	ND
1-350.		C	ND
1-351.		C	ND
1-352.		C	ND
1-353.		B	ND

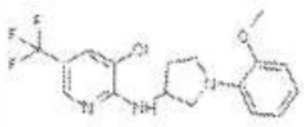
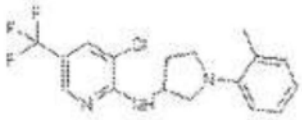
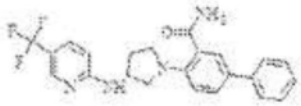
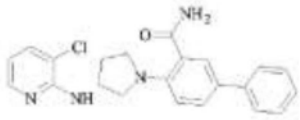
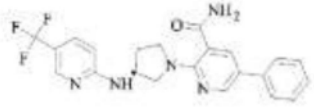
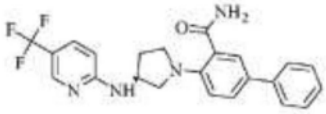
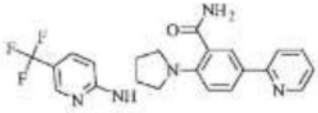
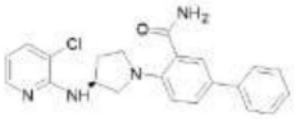
[0882]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-354.		D	ND
1-355.		C	ND
1-356.		D	ND
1-357.		C	ND
1-358.		C	ND
1-359.		ND	ND
1-360.		C	ND
1-361.		C	ND

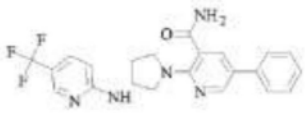
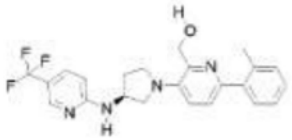
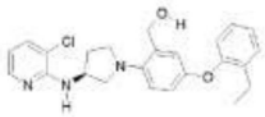
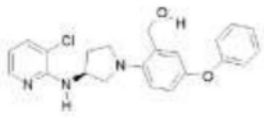
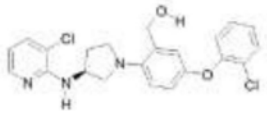
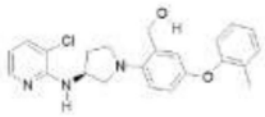
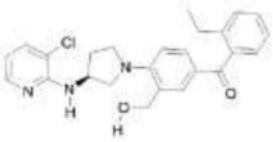
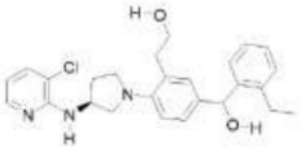
[0883]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-362.		B	ND
1-363.		ND	ND
1-364.		ND	ND
1-365.		ND	ND
1-366.		ND	ND
1-367.		ND	ND
1-368.		ND	ND
1-369.		ND	ND

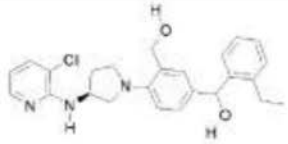
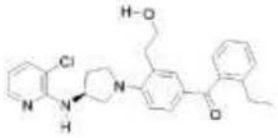
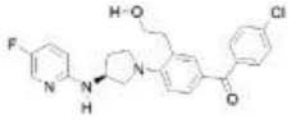
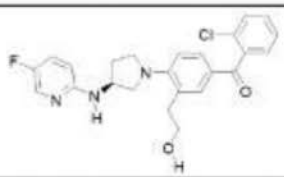
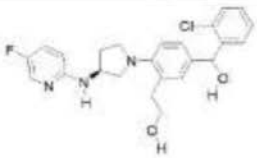
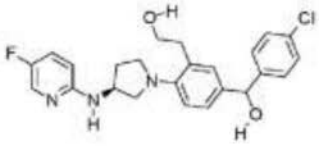
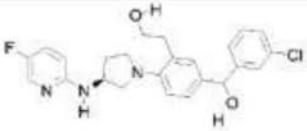
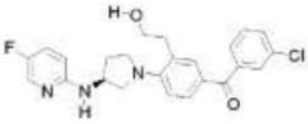
[0884]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-370.		D	ND
1-371.		D	D
1-372.		D	D
1-373.		ND	C
1-374.		D	D
1-375.		D	D
1-376.		D	D
1-377.		C	C

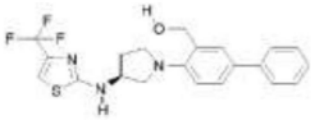
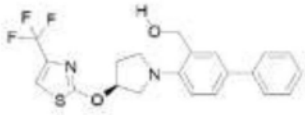
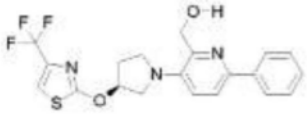
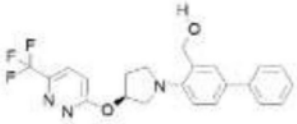
[0885]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-378.		D	D
1-379.		D	D
1-380.		B	ND
1-381.		B	ND
1-382.		B	ND
1-383.		B	ND
1-384.		C	ND
1-385.		D	ND

[0886]

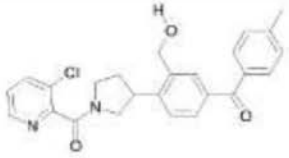
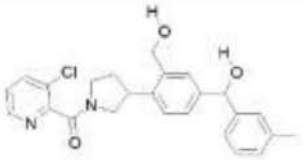
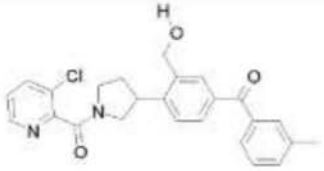
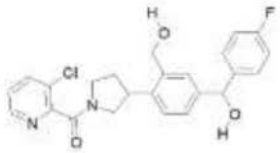
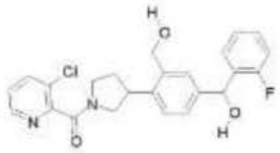
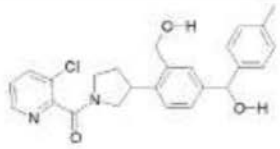
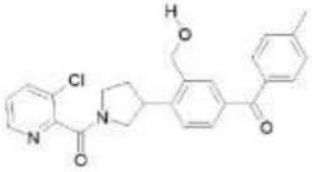
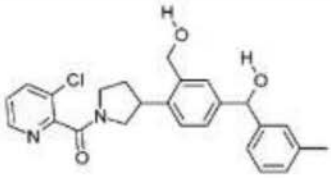
化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-386.		D	D
1-387.		D	ND
1-388.		D	ND
1-389.		D	ND
1-390.		C	ND
1-391.		D	ND
1-392.		D	ND
1-393.		D	D

[0887]

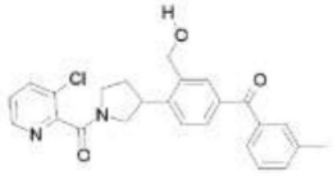
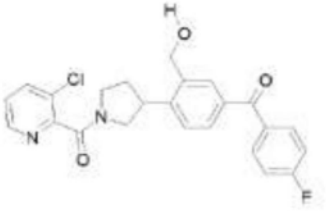
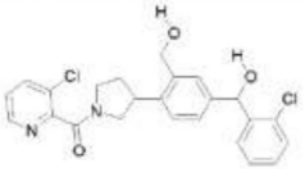
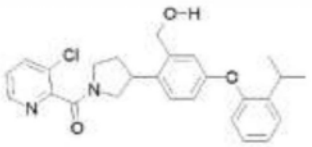
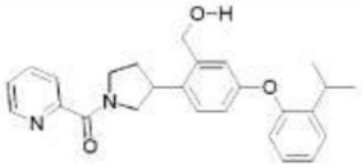
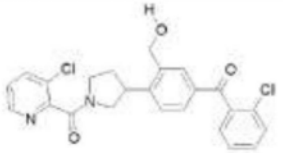
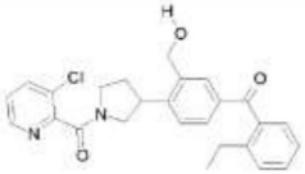
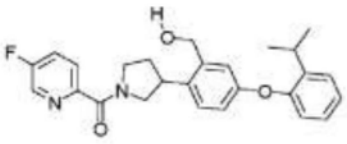
化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
1-394.		C	C
1-395.		D	D
1-396.		D	D
1-397.		D	D

[0888] 表2.选定化合物的膜片钳实验的数据

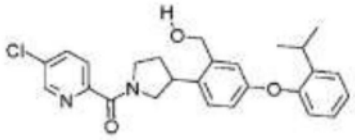
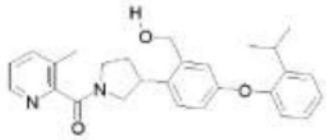
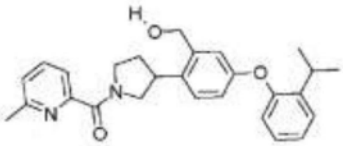
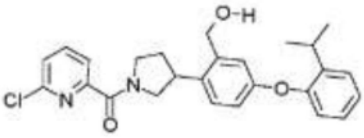
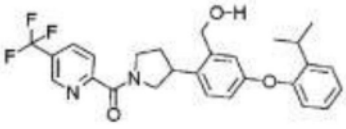
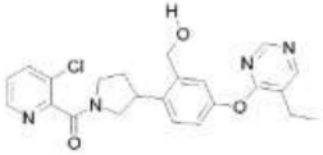
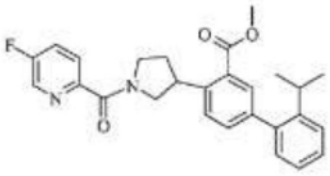
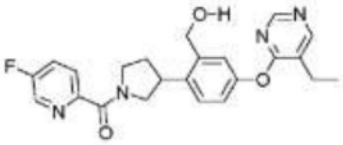
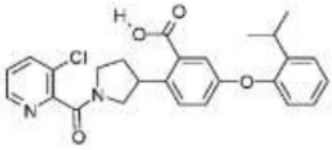
[0889]

化合物 ID	结构	hTRPV3 膜片 P1 内流 (nM)	hTRPV3 膜片 P2 内流 (nM)
2-1.		D	ND
2-2.		C	ND
2-3.		B	ND
2-4.		D	ND
2-5.		D	ND
2-6.		D	ND
2-7.		D	ND
2-8.		D	ND

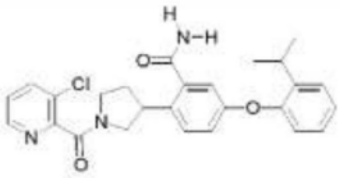
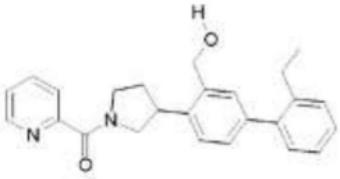
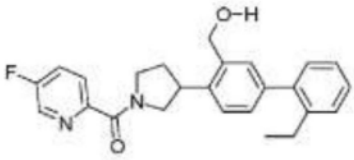
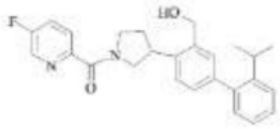
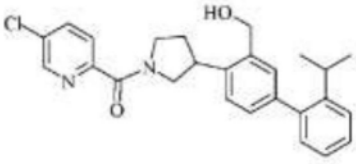
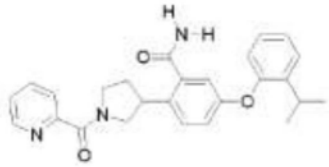
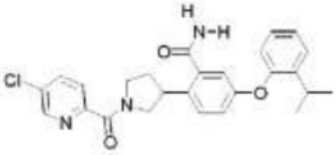
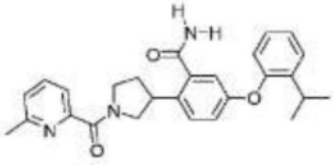
[0890]

2-9.		D	ND
2-10.		D	ND
2-11.		D	ND
2-12.		B	ND
2-13.		C	ND
2-14.		D	ND
2-15.		D	ND
2-16.		B	B

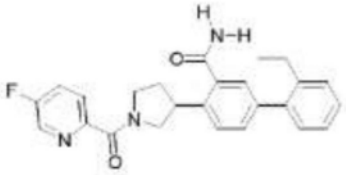
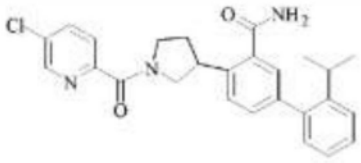
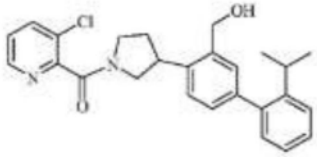
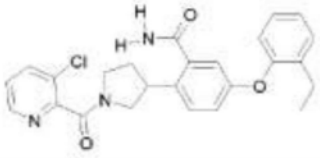
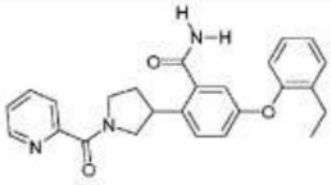
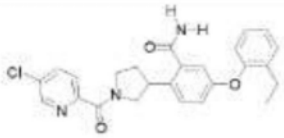
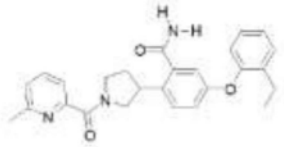
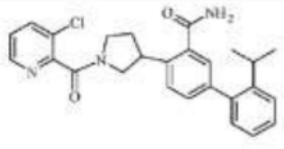
[0891]

2-17.		B	ND
2-18.		C	ND
2-19.		B	ND
2-20.		B	ND
2-21.		B	ND
2-22.		D	ND
2-23.		C	ND
2-24.		D	ND
2-25.		D	ND

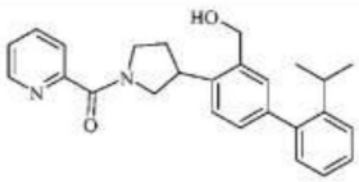
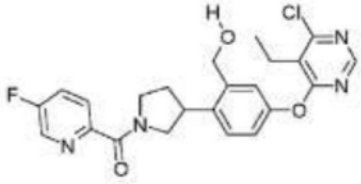
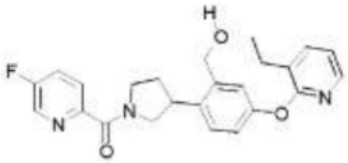
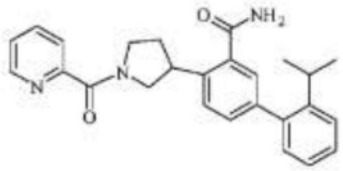
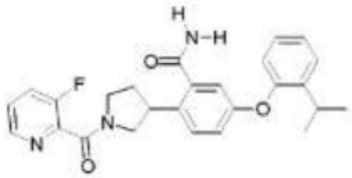
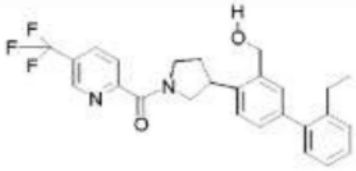
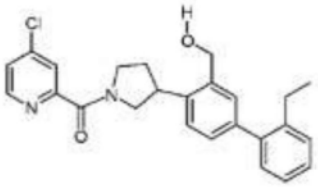
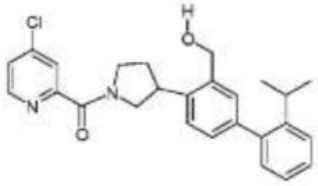
[0892]

2-26.		C	ND
2-27.		B	ND
2-28.		B	ND
2-29.		A	ND
2-30.		A	ND
2-31.		D	ND
2-32.		C	ND
2-33.		C	ND

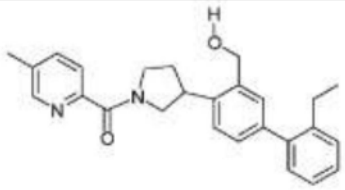
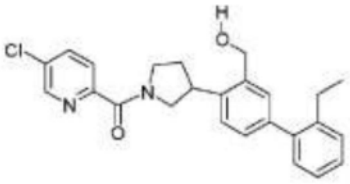
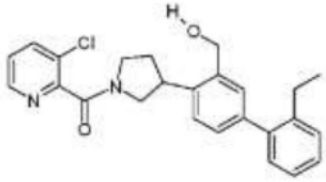
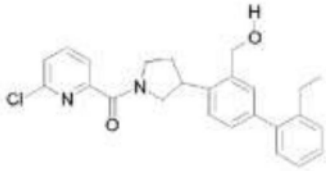
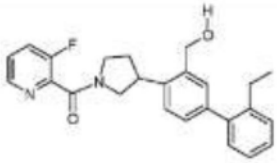
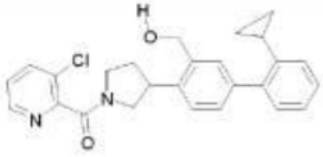
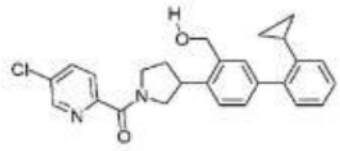
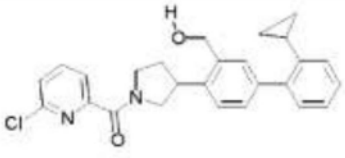
[0893]

2-34.		C	ND
2-35.		B	B
2-36.		B	ND
2-37.		D	ND
2-38.		D	ND
2-39.		C	ND
2-40.		D	ND
2-41.		C	ND

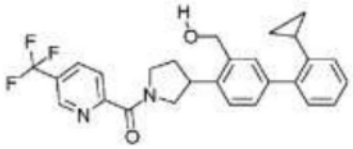
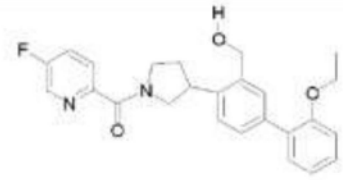
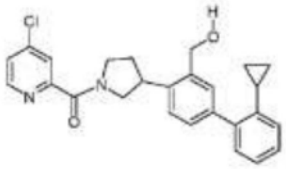
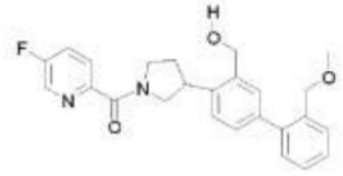
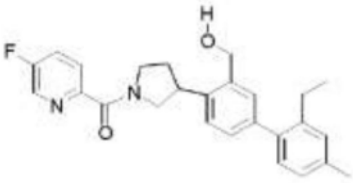
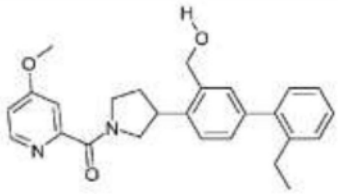
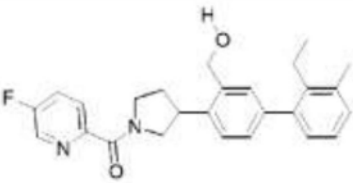
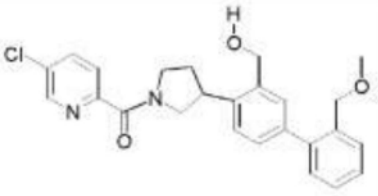
[0894]

2-42.		B	ND
2-43.		D	ND
2-44.		D	ND
2-45.		C	ND
2-46.		D	ND
2-47.		B	ND
2-48.		B	ND
2-49.		B	ND

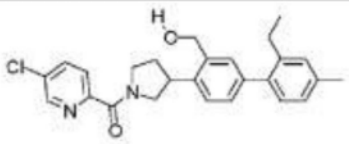
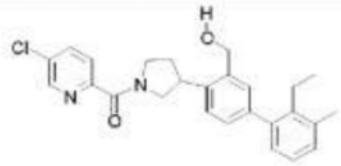
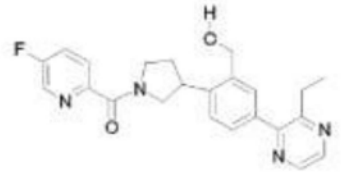
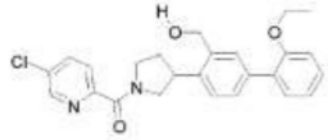
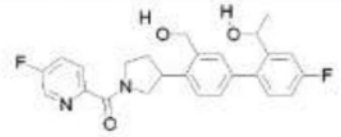
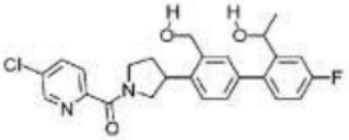
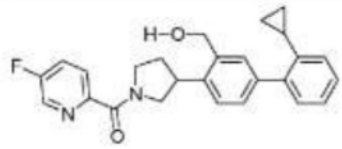
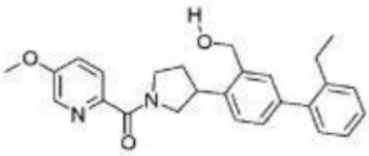
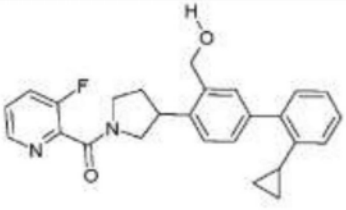
[0895]

2-50.		B	ND
2-51.		A	ND
2-52.		B	ND
2-53.		A	ND
2-54.		B	ND
2-55.		B	ND
2-56.		A	ND
2-57.		A	ND

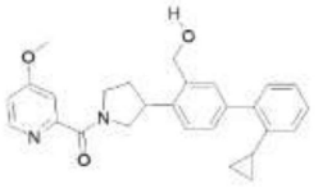
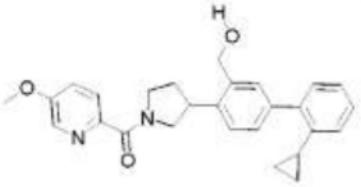
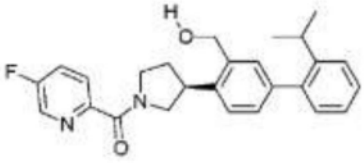
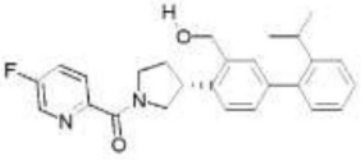
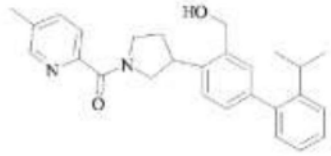
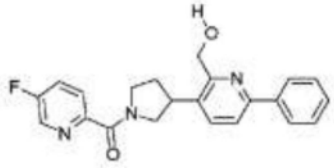
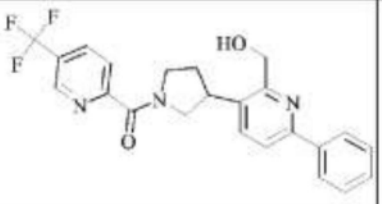
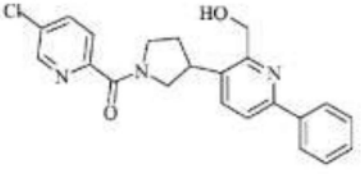
[0896]

2-58.		B	ND
2-59.		B	ND
2-60.		B	ND
2-61.		C	ND
2-62.		B	ND
2-63.		C	ND
2-64.		B	ND
2-65.		B	ND

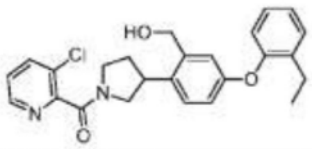
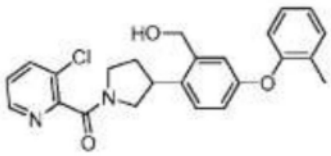
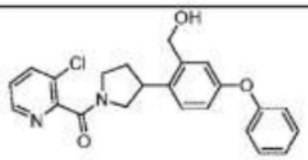
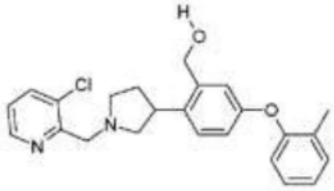
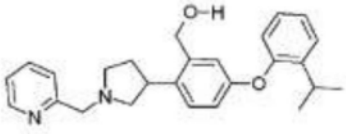
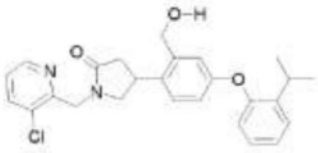
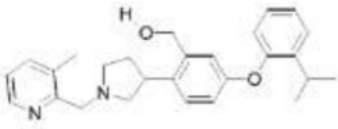
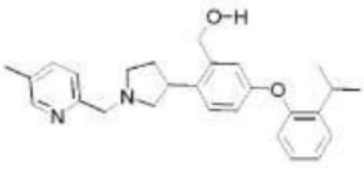
[0897]

2-66.		B	ND
2-67.		A	ND
2-68.		D	ND
2-69.		B	ND
2-70.		D	ND
2-71.		C	C
2-72.		A	ND
2-73.		B	ND
2-74.		B	B

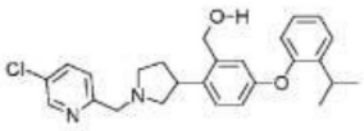
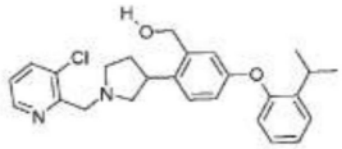
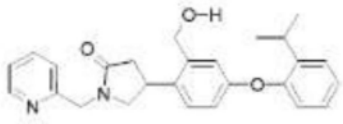
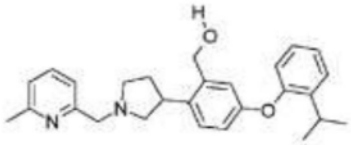
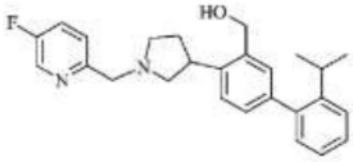
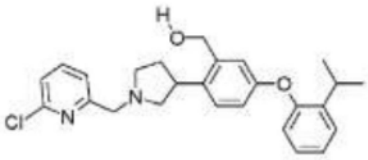
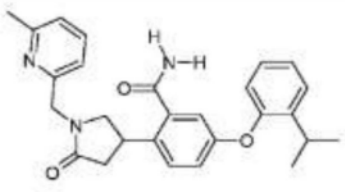
[0898]

2-75.		C	ND
2-76.		B	ND
2-77.		A	ND
2-78.		C	ND
2-79.		B	ND
2-80.		C	ND
2-81.		C	C
2-82.		C	ND

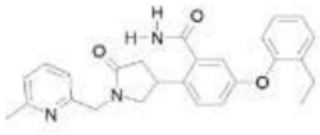
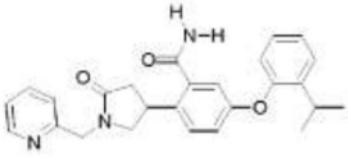
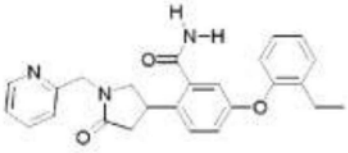
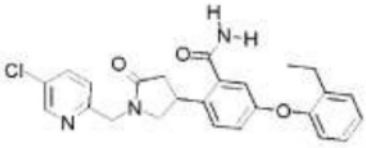
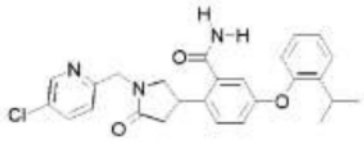
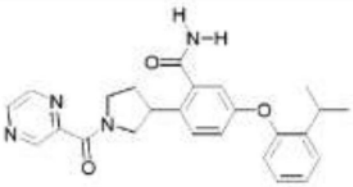
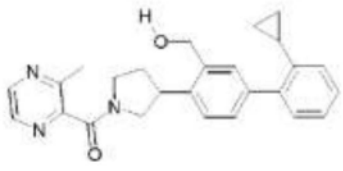
[0899]

2-83.		-	-
2-84.		-	-
2-85.		-	-
2-86.		C	ND
2-87.		C	ND
2-88.		C	C
2-89.		D	ND
2-90.		C	ND

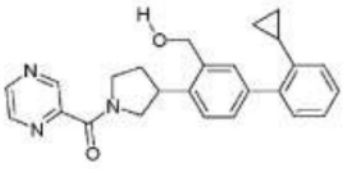
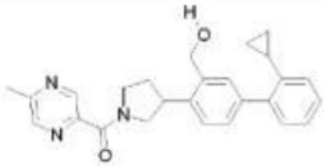
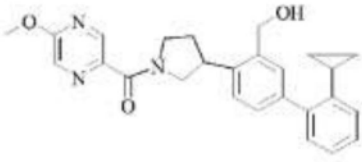
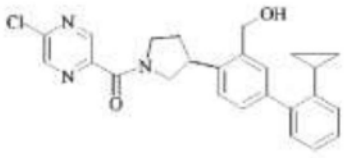
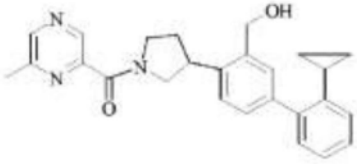
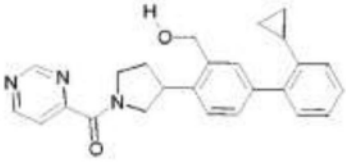
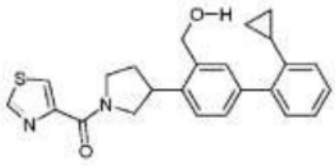
[0900]

2-91.		C	ND
2-92.		C	ND
2-93.		C	ND
2-94.		C	ND
2-95.		C	ND
2-96.		C	ND
2-97.		D	ND

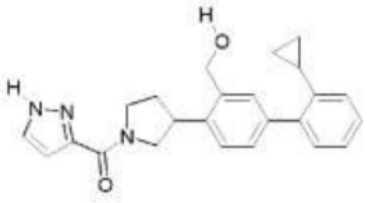
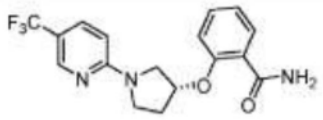
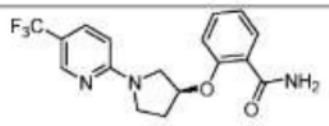
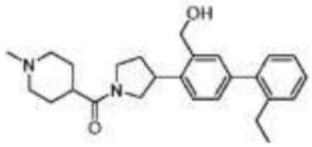
[0901]

2-98.		D	ND
2-99.		D	ND
2-100.		D	ND
2-101.		D	ND
2-102.		D	ND
2-103.		D	ND
2-104.		C	ND

[0902]

2-105.		B	ND
2-106.		B	ND
2-107.		B	ND
2-108.		B	ND
2-109.		B	ND
2-110.		C	ND
2-111.		C	ND

[0903]

2-112.		B	ND
2-113.			
2-114.			
2-115.			

[0904] 表3和表4提供在本测定中获得的本发明的特定化合物的另外数据。在表3和表4中,相1是指人(h)TRPV3或大鼠(r)TRPV3的相1电流,并且相2是指人(h)TRPV3或大鼠(r)TRPV3的相2电流。如本文所述进行hTRPV3和rTRPV3测定。hERG是指人ERG(hERG)通道的抑制。NaV1.5是指形成电压依赖性心脏Na(+)通道的α亚基的孔道,并且是参与动作电位发起和传导的整合膜蛋白。hTRPV3HAMA IC_{50}是指在TRex-293细胞中稳定表达的TRPV3细胞的IC_{50}。林格溶解度是指化合物在林格溶液中的溶解度。LM $T_{1/2}$是指在大鼠或人肝微粒体中的肝微粒体半衰期。FLIPR IC_{50}是指测试化合物针对重组hTRPV3细胞的IC_{50}。

[0905] hERG测定:简单来说,将表达人hERG通道的稳定CHO细胞系的细胞涂布到玻璃盖玻片上,并在同一天用于膜片钳测定。在密封形成并渗入全细胞模型后,施加电压阶跃如下:从-90mV的保持电位,施加2秒长阶跃至+40mV,随后施加1.5秒阶跃至-50mV。这些阶跃每5秒施加一次。在-50mV下外向尾电流的峰值处测量hERG电流。吸管溶液是基于天门冬酸钾的,并且外溶液是正常的林格溶液。

[0906] 全部电流都是在全细胞模型中使用由pClamp 10软件(Molecular Devices)控制的Axopatch 200B记录的。在每个细胞中,当电流稳定时,将化合物局部灌注到细胞上。向每种细胞施加两至三个浓度的测试化合物。在化合物测试结束时,施加10μM维拉帕米以完全阻滞hERG电流并评估漏电流。

[0907] 通过与未阻滞的电流振幅比较计算化合物添加后的电流阻滞程度来分析数据。由化合物添加前的电流幅度和化合物洗脱后的电流幅度之间的内插预测未阻滞的电流。使用每个浓度下得到的阻滞百分比绘制浓度-反应图并拟合至Hill方程:阻滞百分比=最小阻滞+(最大阻滞-最小阻滞)/(1+10^(Hill斜率*(logIC_{50}-浓度)))。最小阻滞为0%,并且最大阻滞为100%(分别通过未阻滞的和阳性对照阻滞条件来确定),而Hill斜率和IC_{50}是通过曲线拟合程序测定。

[0908] hNaV1.5测定:人Na_v1.5可在HEK-293细胞中稳定地表达。通过胰蛋白酶化制备用于测定的细胞,并在测定当天上午重新铺板于玻璃盖玻片上。由10mM DMSO储备液,在林格

溶液中通过直接稀释以320nM、1mM、3.2mM、10mM或32mM制备化合物。在测定之前立即进行化合物制备。

[0909] $Na_v1.5$是在Nanion Pathchliner上通过电压阶跃协议激活。使用了氟化铯内溶液。正常林格溶液作为外溶液。通过与未阻滞的电流振幅比较计算化合物添加后的电流阻滞程度来分析数据。由化合物添加前的电流幅度和化合物洗脱后的电流幅度之间的内插预测未阻滞的电流。使用每个浓度下得到的阻滞百分比绘制浓度-反应图并拟合至Hill方程:阻滞百分比＝最小阻滞+(最大阻滞-最小阻滞)/(1+10^(Hill斜率*(logIC_{50}-浓度)))。最小阻滞为0％,并且最大阻滞为100％(分别通过未阻滞的和阳性对照阻滞条件来确定),而Hill斜率和IC_{50}是通过曲线拟合程序测定。

[0910] hTRPV3 HAMA IC_{50}测定:将稳定地表达TRPV3的TRex-293细胞铺板到黑边、透明底的384孔板中,用四环素诱导,并且稍后在Hamamatsu FDSS6000上测定24-30小时。给细胞加载荧光钙指示剂Fluo-4AM(1.25uM)或Fura-2AM(2.5uM)。通过添加最终浓度200uM的2-APB刺激钙离子通量。在通常范围从27nM至20uM的浓度下按一式三份对测试化合物进行测试。计算每个平板的Z',并且丢弃任何Z'值小于0.4的平板。IC50是用来自ChemInnovation(San Diego)的CBIS计算的。

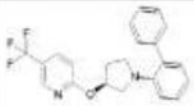
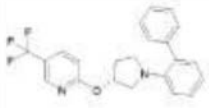
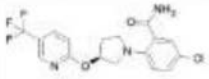
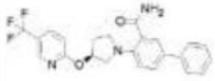
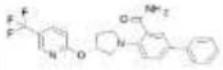
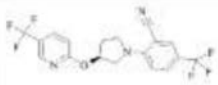
[0911] 水溶解度测定:简单地说,在正常林格溶液中的溶解度是通过将标准体积范围的指定化合物储备液(例如,在10μM DMSO中)在室温下溶解于正常林格溶液来确定的。在涡旋和孵育足够的时间(例如室温下40分钟),过滤这些溶液,用乙腈淬灭,并通过液相色谱法进行分析。溶解度极限是通过与标准曲线比较来确定。

[0912] 代谢稳定性测定:代谢稳定性是通过给人或大鼠肝微粒体添加溶解于DMSO的化合物来确定。简单地说,用1μM供试品的起始浓度运行测定。在37℃下通过添加NADPH再生成分开始反应,此时立即将等分试样在冰冷却的乙腈/MeOH/H_2O溶液中淬灭。将反应混合物在振摇器上以37℃孵育,并且在7、15、30和60分钟时取另外的等分试样。淬灭和离心后,在HPLC/MS/MS上分析样本。

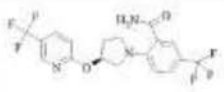
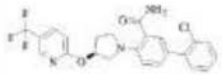
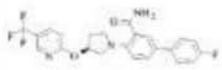
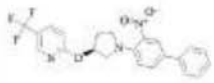
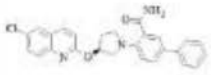
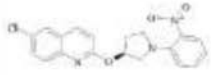
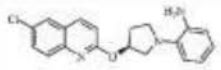
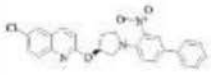
[0913] FLIPR测定:将稳定地表达TRPV3的HEK293细胞在培养基中铺板到96孔、黑壁、透明底的384孔板上,并且在37℃和5％ CO_2保持过夜。在荧光钙指示剂例如Fluo-4AM(5uM)存在的情况下用HBSS和20mM调节至pH 7.4的HEPES处理细胞,并将平板在37℃和5％ CO_2下孵育大约1小时,并且冷却至室温。在经优化过的参数下添加测试化合物,并且通过添加适当的激动剂例如2-APB(EC_{80}浓度的5-6倍体积)来刺激钙离子通量。在添加后大约90秒期间,测量每个响应的信号最大值减去最小值以计算相对荧光单位(RFU)。

[0914] 表3

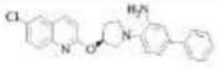
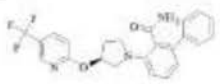
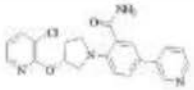
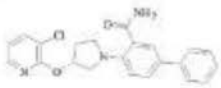
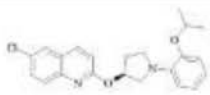
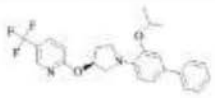
[0915]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-27		>3200 (相 1)				未拟合 (5 min)		
1-28		>3200 (相 1)				未拟合 (5 min)		
1-31		~883 (相 1) 546 (相 2)				未拟合 (5 min)	>16800	34.3 (大鼠)
1-32		285 (相 1) !273 (相 2)				未拟合 (5 min)	BLQ	44.3 (大鼠)
1-33		139 (相 1)	283 (相 1) 776 (相 2)			未拟合 (5 min)		
1-56		~504 (相 2)				R2 不合格 (5 min)		
1-57		!706 (相 1) 219 (相 2)				未拟合 (5 min)	BLQ	

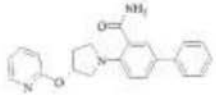
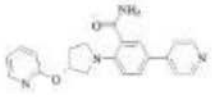
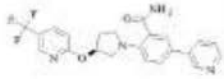
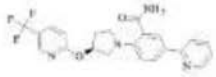
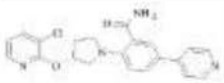
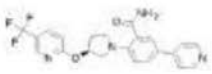
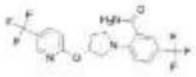
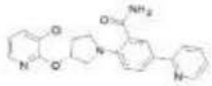
[0916]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-58		标记/1250/1520/>3200/1040 (相1) 241 (相2)				未拟合 (5 min)	>11300	>60 (人) >60 (大鼠)
1-64		145 (相1) 160 (相2)				未拟合 (5 min)	BLQ	
1-65		!475 (相1) !417 (相2)	!1140 (相1) !3250 (相2)			未拟合 (5 min)	BLQ	77.3 (大鼠)
1-66		不完全阻滞 (相1)				未拟合 (5 min)	BLQ	
1-67		!1270 (相1) !585 (相2)				未拟合 (5 min)	BLQ	
1-68		>3200 (相1) >3200 (相2)				未拟合 (5 min)		
1-69		激动剂 (相2)				未拟合 (5 min)		
1-70		>3200 (相1)				未拟合 (5 min)		

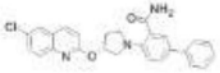
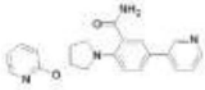
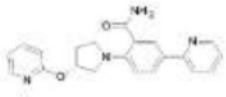
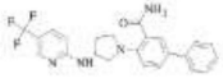
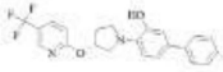
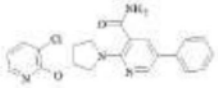
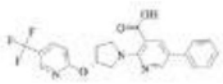
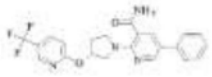
[0917]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
		>3200 (相 2)						
1-71		>3200 (相 1) >3200 (相 2)				未拟合 (5 min)		
1-72		激动剂 (相 1) >3200 (相 2)				未拟合 (5 min)		
1-73		~86.3 (相 1) <100 (相 2)				未拟合 (5 min)	BLQ	
1-74		~5040 (相 2)					>13500	
1-75		!~2300 (相 1) !342 (相 2)					320	
1-76		!>3200 (相 1) !~4600 (相 2)					BLQ	
1-77		>3200 (相 1) 1470 (相 2)						

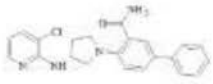
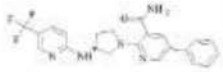
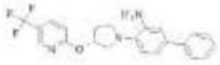
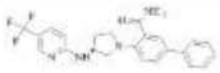
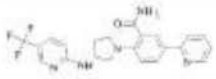
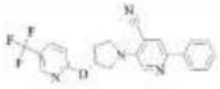
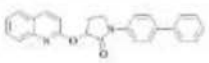
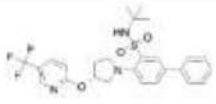
[0918]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-78		~835 (相1) 402 (相2)						
1-79		>3200 (相1) >3200 (相2)						
1-80		>3200 (相1) !~5900 (相2)						>3300
1-81		!>3200 (相1) !2190 (相2)						~1400
1-82		3600 (相1) 1930 (相2)						
1-83		2840 (相1) 3350 (相2)						>3900
1-84		631 (相1)						
1-85		3480 (相1)						

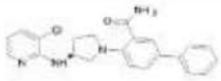
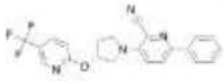
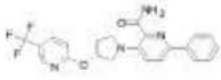
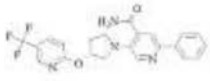
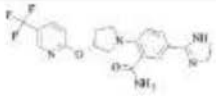
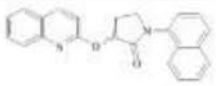
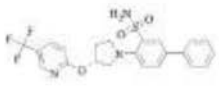
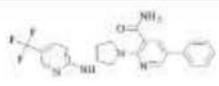
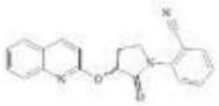
[0919]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-86		>3200 (相2)						
1-87		>3200 (相1)						
1-88		>3200 (相1) >3200 (相2)						
1-375		>1000 (相1) >1000 (相2)						
1-89		>3200 (相1) >3200 (相2)						
1-90		~3000 (相1) 1600 (相2)						
1-91		激动剂 (相1)						
1-92		不完全 阻滞(相1) 不完全 阻滞(相2)						

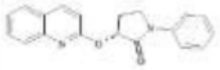
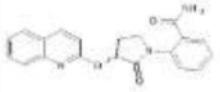
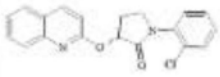
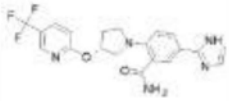
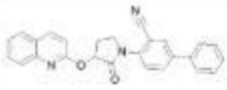
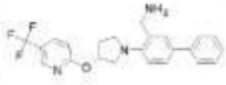
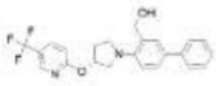
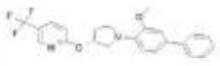
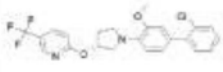
[0920]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-373		669 (相2)						
1-374		>3200 (相1) >3200 (相2)						
1-93		标记/不完全阻滞/不完全阻滞/494/<320 (相2)						
1-375		~5500 (相1) ~2850 (相2)						
1-376		>3200 (相1) >3200 (相2)						
1-94		标记/不完全阻滞/不完全阻滞/~117 (相2)					BLQ	
1-95		>3200 (相1)						
1-96		>3200 (相1) >3200 (相2)						

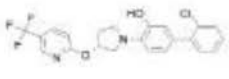
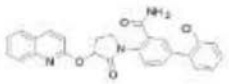
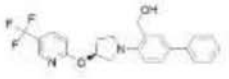
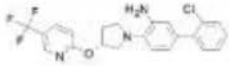
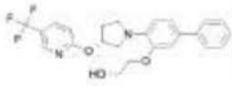
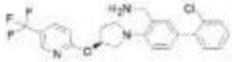
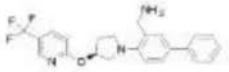
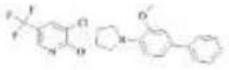
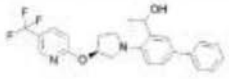
[0921]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-377		360 (相1) 318 (相2)					>3200	35.6 (大鼠)
1-97		2930 (相2)						
1-98		479 (相1)						
1-99		~787 (相1) 349 (相2)						
1-100		>3200 (相1) >3200 (相2)						
1-101		>1000 (相1) >1000 (相2)						
1-102		1660 (相1) 1390 (相2)					~230	
1-378		>3200 (相1) >3200 (相2)						
1-103		>3200 (相1)						

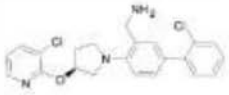
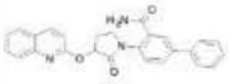
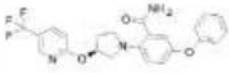
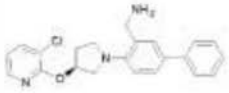
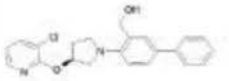
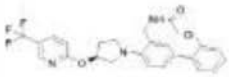
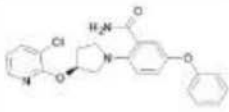
[0922]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-104		>3200 (相 1)						
1-105		>3200 (相 1)						
1-106		>3200 (相 1) >3200 (相 2)						
1-107		>1000 (相 1) >1000 (相 2)						
1-108		>3200 (相 2)						
1-109		1870 (相 1) 1930 (相 2)					>2950	
1-110		1710 (相 1) 1685 (相 2)					BLQ	
1-111		13280 (相 1)					BLQ	
1-112		~2900 (相 1) 不完全阻滞 (相 2)						

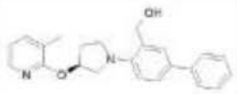
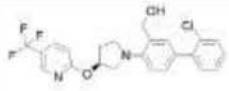
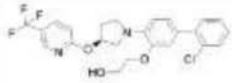
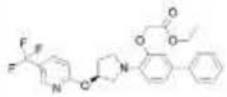
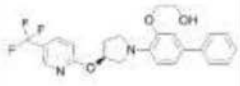
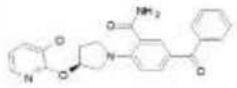
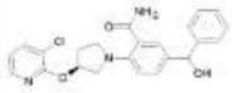
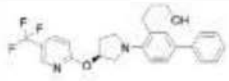
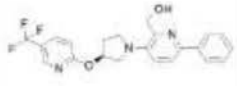
[0923]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-113		~97.5 (相1) 109 (相2)					BLQ	33.5 (大鼠)
1-114		~3900 (相1) ~3150 (相2)						
1-115		74.2 (相1) 59 (相2)				标记/>2000 0/5860 (5 min)	370	45.8 (大鼠)
1-116		激动剂/拮抗剂 (相1) 激动剂/拮抗剂 (相2)						
1-117		1920 (相1) 486 (相2)					~2000	79.8 (大鼠)
1-118		~1300 (相1) <3200 (相2)						
1-119		>3200 (相2)						
1-120		>3200 (相1) >3200 (相2)						
1-121		102 (相1)				未拟合 (5 min)	BLQ	33.3 (大鼠)

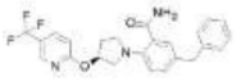
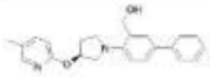
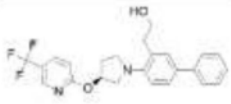
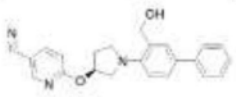
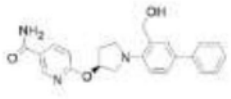
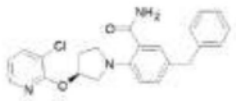
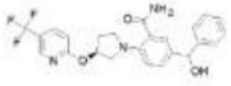
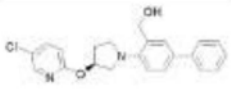
[0924]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-122		>3200 (相 1) <3200 (相 2)						
1-123		>3200 (相 1)						
1-124		1729 (相 1)					BLQ	
1-125		>3200 (相 2)						
1-126		369 (相 2)						
1-127		1140 (相 2)						
1-128		114 (相 1)				未拟合 (5 min)	BLQ	
1-129		533 (相 1)				未拟合 (5 min)	~1600	6.42 (大鼠)
1-130		1540 (相 1)				未拟合 (5 min)	~12200	67 (大鼠)

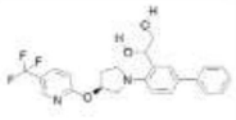
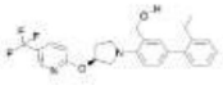
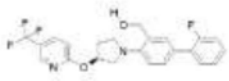
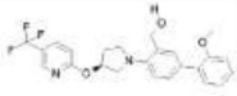
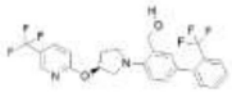
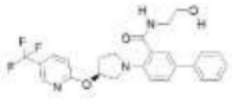
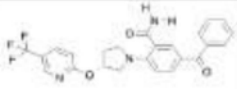
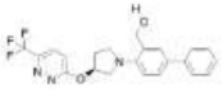
[0925]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-131		148 (相 1)				未拟合 (5 min)	~620	23.5 (大鼠)
1-132		32 (相 1)				未拟合 (5 min)	BLQ	54.1 (大鼠)
1-133		!1120 (相 1)					560	55 (大鼠)
1-134		~4820 (相 1) >3200 (相 2)				未拟合 (5 min)		
1-135		!765 (相 1)				未拟合 (5 min)	190	69.7 (大鼠)
1-136		1620 (相 1) 1670 (相 2)					>15000	19.7 (大鼠)
1-137		2980 (相 1)				未拟合 (5 min)	>17700	8.72 (大鼠)
1-138		275 (相 1)				未拟合 (5 min)	BLQ	62.4 (大鼠)
1-139		23.6 (相 1)				5750 (5 min)	~300	30.7 (大鼠)

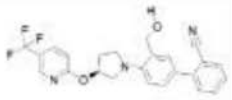
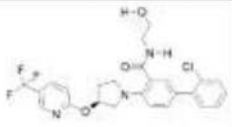
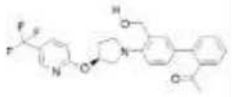
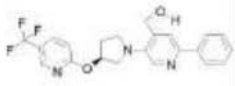
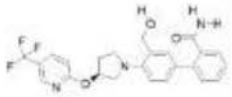
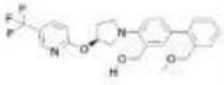
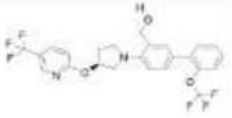
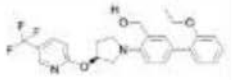
[0926]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-140		!710 (相 1)				未拟合 (5 min)	BLQ	27.7 (大鼠)
1-141		125 (相 1)					~970	38.4 (大鼠)
1-142		!275 (相 1)					BLQ	65.2 (大鼠)
1-143		337 (相 1)					1400	
1-144		1280 (相 1) 4220 (相 2)						
1-145		1950 (相 1) 749 (相 2)						
1-146		686 (相 1)				11800 (5 min)	>13300	45.8 (大鼠)
1-147		171 (相 1)						

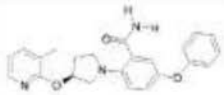
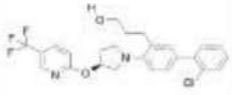
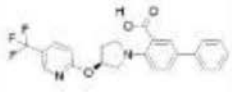
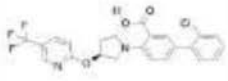
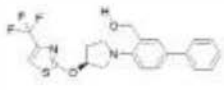
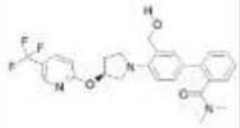
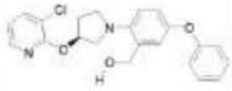
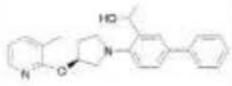
[0927]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-148		550 (相 1) 699 (相 2)						
1-149		34.7 (相 1) 10.7 (相 2)						
1-150		71.7 (相 1) 74.7 (相 2)						
1-151		125 (相 1)					BLQ	38.9 (大鼠)
1-152		20.4 (相 1)				未拟合 (5 min)		
1-153		4420 (相 1)						
1-154		3040 (相 1)				未拟合 (5 min)		54.5 (大鼠)
1-397		2740 (相 1) 1370 (相 2)						

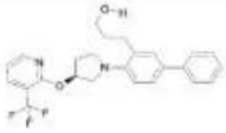
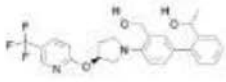
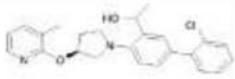
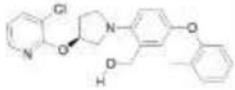
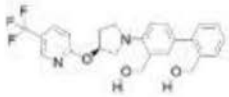
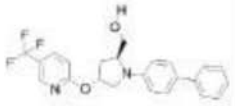
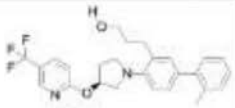
[0928]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-155		112 (相 1)					BLQ	
1-156		3750 (相 1)						
1-157		211 (相 1)					~1800	17.5 (大鼠)
1-158		773 (相 1) 747 (相 2)					~2000	
1-159		>3200 (相 1) >3200 (相 2)					>16600	
1-160		71.6 (相 1) 106 (相 2)					~400	19.1 (大鼠)
1-161		93.4 (相 1)				未拟合 (5 min)	BLQ	
1-162		101 (相 1)				未拟合 (5 min)		22.8 (大鼠)

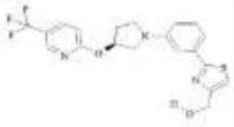
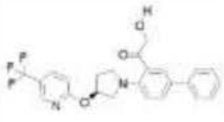
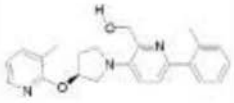
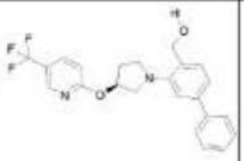
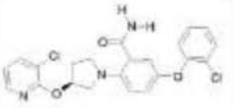
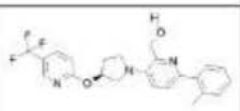
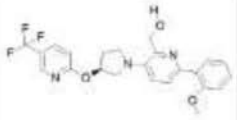
[0929]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-163		2180 (相 1)						
1-164		190 (相 1)				未拟合 (5 min)	BLQ	
1-165		>3200 (相 1)						
1-166		~2210 (相 1) ~2230 (相 2)						
1-395		!>3200 (相 1) !>3200 (相 2)					BLQ	
1-167		~1290 (相 1) >3200 (相 2)					>12600	
1-168		61.2 (相 1) 90.5 (相 2)				>20000 (5 min)	~500	26.7 (大鼠)
1-169		476 (相 1) 655 (相 2)						

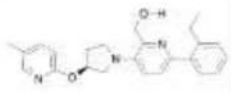
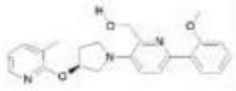
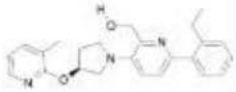
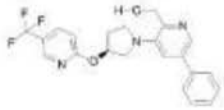
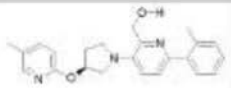
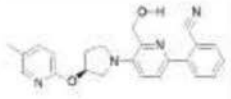
[0930]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-170		551 (相 2)						
1-171		740 (相 1) 636 (相 2)					>5350	
1-172		882 (相 1)						
1-173		~29 (相 1) 34.7 (相 2)				标记/>20000/12000 (5 min) 1900 (30 min)	BLQ	27.9 (大鼠)
1-174		>320 (相 1) !>3200 (相 2)					>670	
1-175		!>3200 (相 1) !>3200 (相 2)					~680	
1-176		>3200 (相 1) 2550 (相 2)						

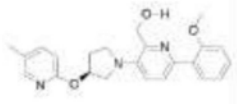
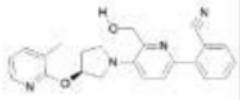
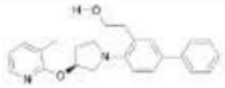
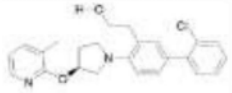
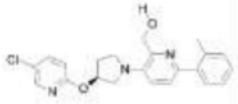
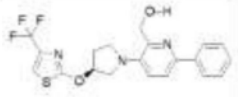
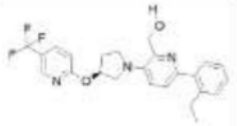
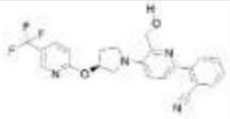
[0931]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-177		>3200 (相 1)						
1-178		146 (相 2)					~200	66.5 (大鼠)
1-179		329 (相 1) ~841 (相 2)				未拟合 (5 min)	>730	
1-180		!1550 (相 1) !1860 (相 2)				未拟合 (5 min) 未拟合 (30 min)	~200	
1-181		571 (相 1) 834 (相 2)				未拟合 (5 min)		8.96 (大鼠)
1-182		!>3200 (相 1)				19900 (5 min) 4600 (30 min)	~800	
1-183		!>3200 (相 2)				未拟合 (5 min) 未拟合 (30 min)	840	

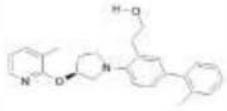
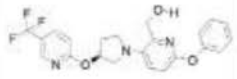
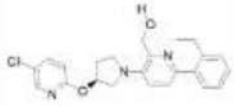
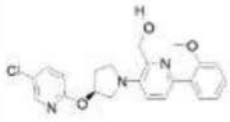
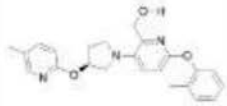
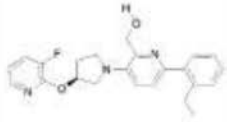
[0932]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-184		>3200 (相 1)				未拟合 (5 min) 未拟合 (30 min)		
1-185		>3200 (相 1) 2950 (相 2)				未拟合 (5 min) 未拟合 (30 min)		
1-186		1010 (相 1) 980 (相 2)				未拟合 (5 min) 未拟合 (30 min)		
1-187		720 (相 1) ~1000 (相 2)				未拟合 (5 min) 未拟合 (30 min)		
1-188		>3200 (相 1)				未拟合 (5 min) 未拟合 (30 min)		
1-189		636 (相 1) 1120 (相 2)						
1-190		>3200 (相 1) >3200 (相 2)						

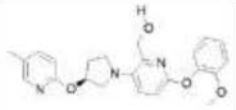
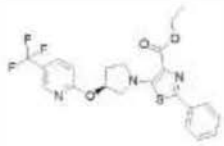
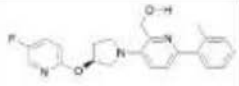
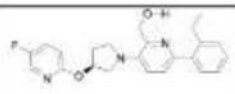
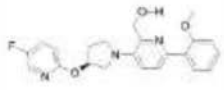
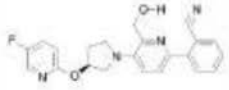
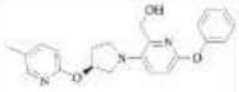
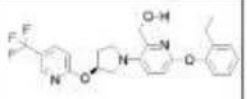
[0933]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-191		>3200 (相 1)						
1-192		>3200 (相 1) ~2750 (相 2)						
1-193		260 (相 1)						
1-194		327 (相 1)				未拟合 (5 min)		
1-195		106 (相 1) 71.3 (相 2)						
1-396		1130 (相 1) 2900 (相 2)						
1-196		>3200 (相 1)						
1-197		~38.5 (相 1)					~400	

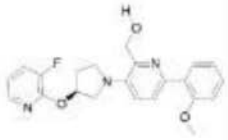
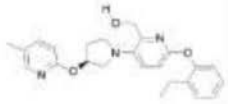
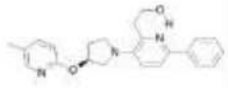
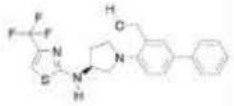
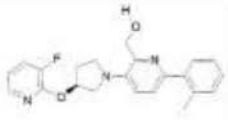
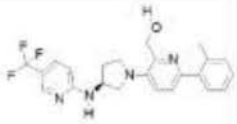
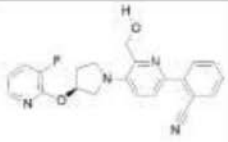
[0934]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-198		184 (相 1)						
1-199		>3200 (相 1) >3200 (相 2)						
1-200		709 (相 1)						
1-201		>3200 (相 1)						
1-202		不完全阻滞 (相 1)						
1-203		!~5050 (相 1) !3270 (相 2)					~1400	
1-204		2670 (相 1)					>1800	

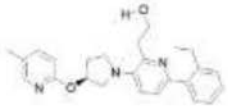
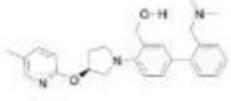
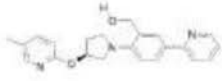
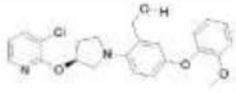
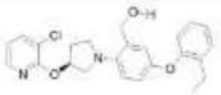
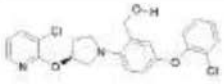
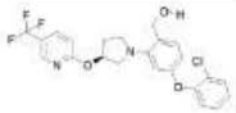
[0935]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-205		~3000 (相 1) ~6000 (相 2)					>7200	16 (大鼠)
1-206		2670 (相 1)						
1-207		283 (相 1)						
1-208		1220 (相 1) 787 (相 2)						
1-209		13470 (相 1)					~2300	
1-210		972 (相 1)						
1-211		931 (相 1) 936 (相 2)						
1-212		>3200 (相 1)						

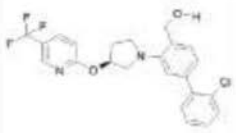
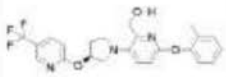
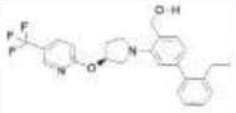
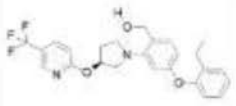
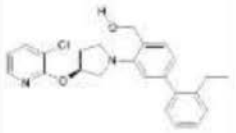
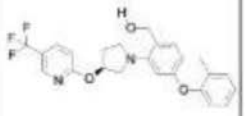
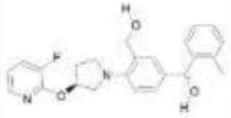
[0936]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-213		2790 (相 1)						
1-214		不完全阻滞 (相 1)						
1-215		1000 (相 1)						
1-394		616 (相 1) 496 (相 2)					1870	
1-216		1160 (相 1)						
1-379		>3200 (相 1) >3200 (相 2)						
1-217		3900 (相 1)						

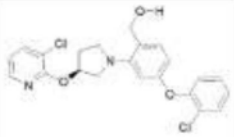
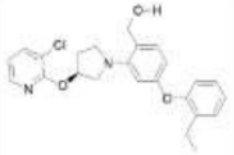
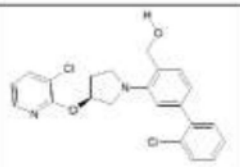
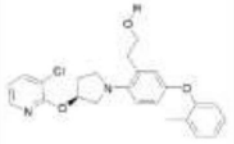
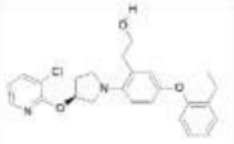
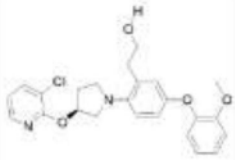
[0937]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-218		614 (相 1)						
1-219		>3200 (相 1)				未拟合 (5 min) 未拟合 (30 min)	>20000	
1-220		>3200 (相 1)				未拟合 (5 min) 未拟合 (30 min)		
1-221		159 (相 1)				未拟合 (5 min) 19400 (30 min)	~2900	12.9 (大鼠)
1-222		3.91 (相 1)				未拟合 (5 min) 1790 (30 min)	BLQ	18.7 (大鼠)
1-223		39.3 (相 1) 13.3 (相 2)				未拟合 (5 min) 14600 (30 min)	BLQ	17.2 (大鼠)
1-224		161 (相 1)				未拟合 (5 min) 未拟合 (30 min)		

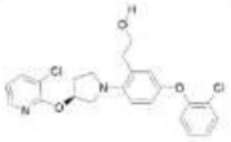
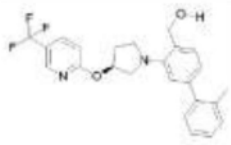
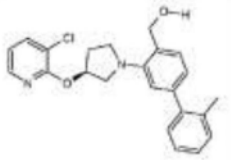
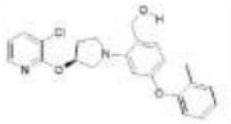
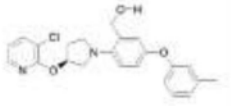
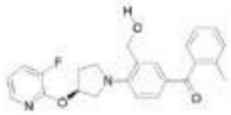
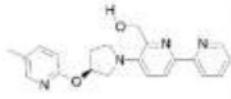
[0938]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-225		215 (相 1)				未拟合 (5 min) 未拟合 (30 min)		
1-226		~158 (相 1)				未拟合 (5 min) 未拟合 (30 min)		
1-227		200 (相 1)				未拟合 (5 min) 未拟合 (30 min)		
1-228		62.1 (相 1)				未拟合 (5 min) 未拟合 (30 min)		
1-229		69.2 (相 1)				未拟合 (5 min) 未拟合 (30 min)	160	4.46 (大鼠)
1-230		198 (相 1)				未拟合 (5 min) 未拟合 (30 min)		
1-231		182 (相 1)				未拟合 (5 min) 1280 (30 min)	>26800	16.3 (大鼠)

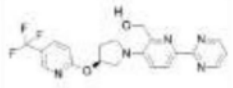
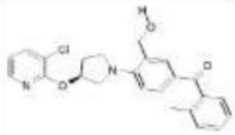
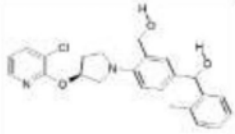
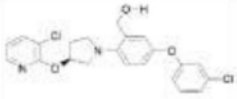
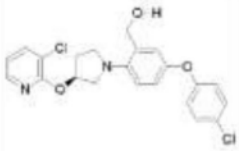
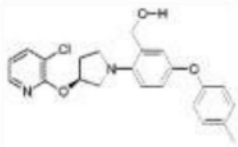
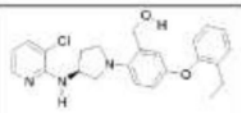
[0939]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-232		~72.5 (相 1)				未拟合 (5 min) 未拟合 (30 min)	250	5.87 (大鼠)
1-233		~21.6 (相 1)				未拟合 (5 min) >20000 (30 min)	BLQ	10.4 (大鼠)
1-234		737 (相 1)				未拟合 (5 min) 未拟合 (30 min)		
1-235		19.9 (相 1)				>20000 (5 min) 6600 (30 min)	BLQ	21.9 (大鼠)
1-236		8.27 (相 1)				未拟合 (5 min) 5900 (30 min)	BLQ	
1-237		251 (相 1)				>20000 (5 min) 19800 (30 min)	~1500	8.33 (大鼠)

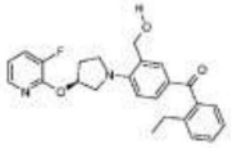
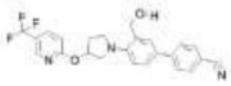
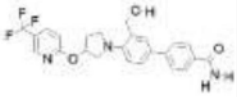
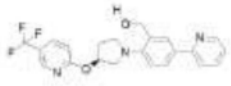
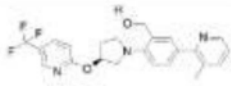
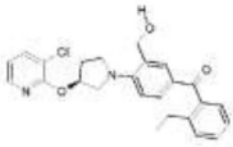
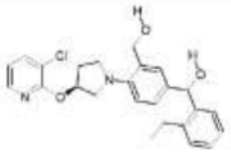
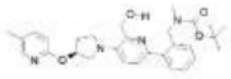
[0940]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-238		~51 (相 1)				>20000 (5 min) 16700 (30 min)	BLQ	
1-239		607 (相 1)				未拟合 (5 min) 未拟合 (30 min)		
1-240		934 (相 1)				未拟合 (5 min) 未拟合 (30 min)		
1-241		18.6 (相 1)				未拟合 (5 min) 未拟合 (30 min)	~370	6.19 (大鼠)
1-242		37 (相 1)						
1-243		296 (相 1)					~7340	6.26 (大鼠)
1-244		4650 (相 1)						

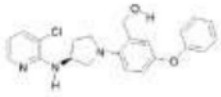
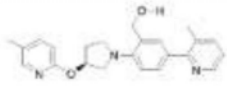
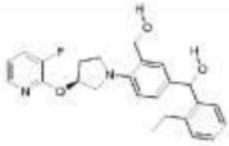
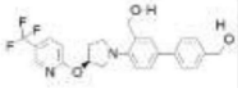
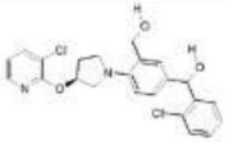
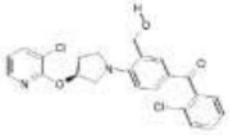
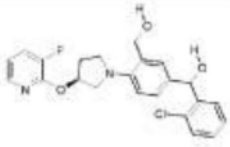
[0941]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-245		>3200 (相 1)						
1-246		136 (相 1) 136 (相 2)					~1870	7.36 (大鼠)
1-247		132 (相 1) 202 (相 2)					>9000	13.1 (大鼠)
1-248		12.3 (相 1)					BLQ	
1-249		22.1 (相 1)					BLQ	
1-250		8.42 (相 1)					~100	
1-380		25.6 (相 1)					BLQ	20.9 (大鼠)

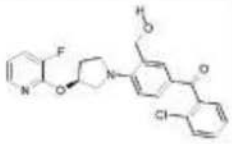
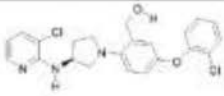
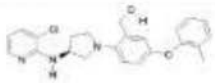
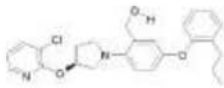
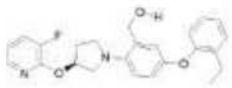
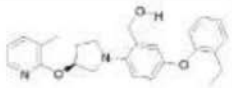
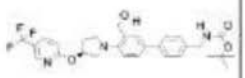
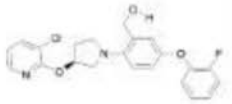
[0942]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
I-251		102 (相 1)					>3600	6.25 (大鼠)
I-252		886 (相 1)						
I-253		>3200 (相 1)						
I-254		1290 (相 1)						
I-255		806 (相 1)						
I-256		50.9 (相 1)					~450	6.05 (大鼠)
I-257		1060 (相 1) 1110 (相 2)					>6600	
I-258		276 (相 1)						

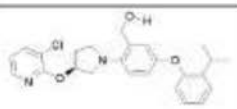
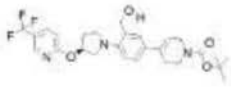
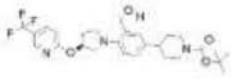
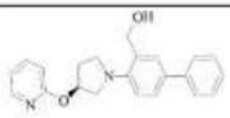
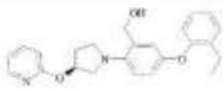
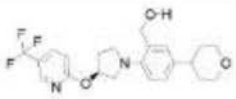
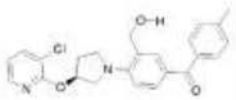
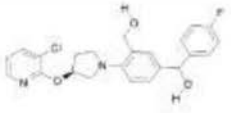
[0943]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-381		23.3 (相 1)					>1600	
1-259		3050 (相 1) 2260 (相 2)						
1-260		3150 (相 1)						
1-261		604 (相 1)						
1-262		23.7 (相 1)	~20 (相 1) 21.3 (相 2)				~4700	14.6 (大鼠)
1-263		444 (相 1)						
1-264		54.1 (相 1) 79.3 (相 2)					>13200	19.4 (大鼠)

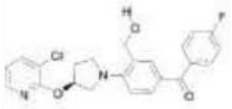
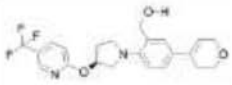
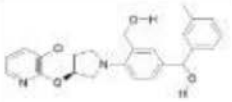
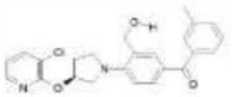
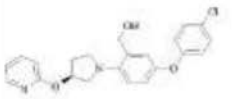
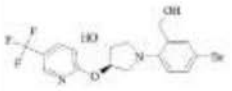
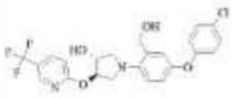
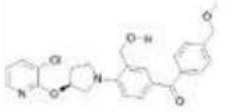
[0944]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-265		1780 (相 1)						
1-382		30.9 (相 1)					500	
1-383		12.6 (相 1)					~350	31.4 (大鼠)
1-266		2.65 (相 1)						
1-267		19.1 (相 1)					~380	30.6 (大鼠)
1-268		2.8 (相 1) ~2.54 (相 2)					250	22 (大鼠)
1-269		>3200 (相 1)						
1-270		9.39 (相 1) 7.44 (相 2)					1000	24.3 (大鼠)

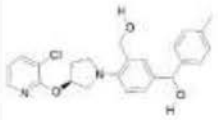
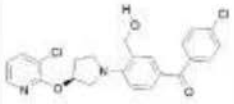
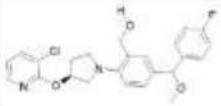
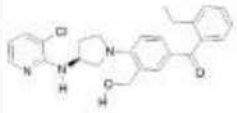
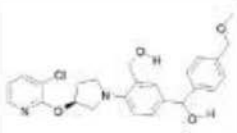
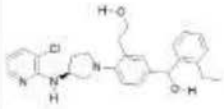
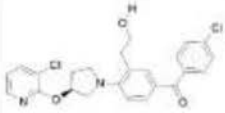
[0945]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-271		2.01 (相 1)						
1-272		!>3200 (相 1)					BLQ	
1-273		!>3200 (相 1)					BLQ	
1-274		241 (相 1)					~5500	
1-275		24.8 (相 1)					~1000	22.8 (大鼠)
1-276		>3200 (相 1)						
1-277		63 (相 1)					470	15.7 (大鼠)
1-278		254 (相 1)						

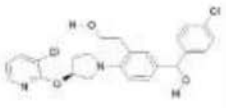
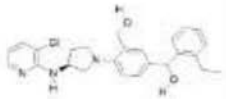
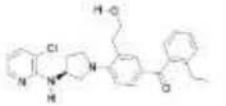
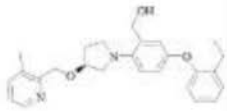
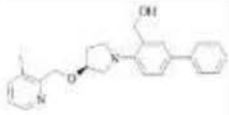
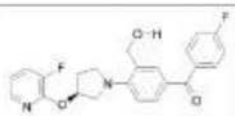
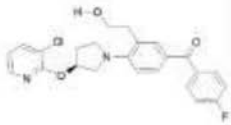
[0946]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-279		56.9 (相 1)					1200	18.4 (大鼠)
1-280		~3600 (相 1)						
1-281		1100 (相 1)						
1-282		62.3 (相 1)					~670	16.1 (大鼠)
1-283		283 (相 1)						
1-284		1630 (相 1)						
1-285		>3200 (相 1) ~4900 (相 2)						
1-286		607 (相 1)						

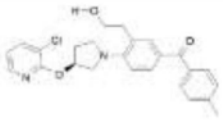
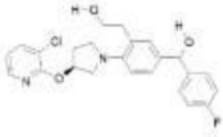
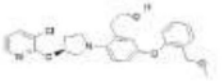
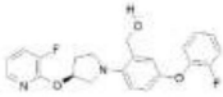
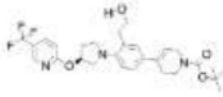
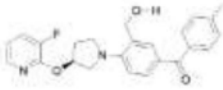
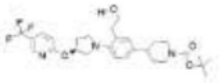
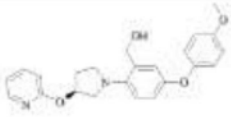
[0947]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-287		674 (相 1)						
1-288		74.2 (相 1)						
1-289		66.2 (相 1)					~1750	9.22 (大鼠)
1-384		495 (相 1)						
1-290		>3200 (相 1) >3200 (相 2)						
1-385		>3200 (相 1)						
1-291		~188 (相 1) ~217 (相 2)						

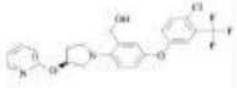
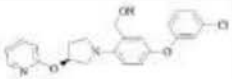
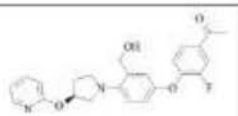
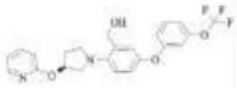
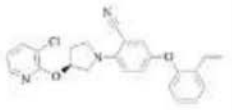
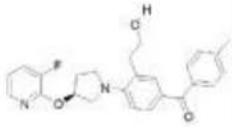
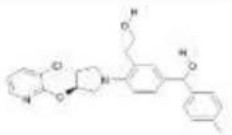
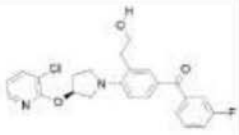
[0948]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-292		~4900 (相 1) ~5100 (相 2)						
1-386		~1260 (相 1) ~2150 (相 2)						
1-387		1630 (相 1)						
1-398		187 (相 1) 64.8 (相 2)					~1400	5.19 (大鼠)
1-399		>3200 (相 1) 481 (相 2)						
1-293		329 (相 1) 322 (相 2)						
1-294		511 (相 1) 502 (相 2)						

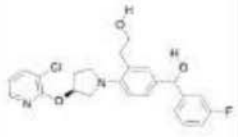
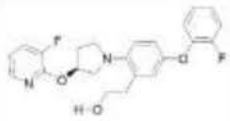
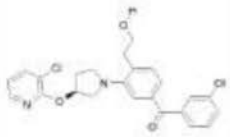
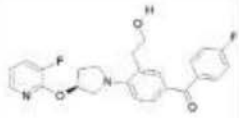
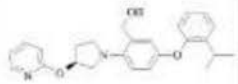
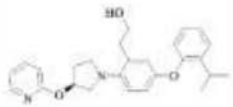
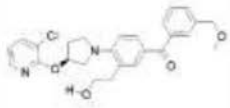
[0949]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-295		~225(相1) ~178(相2)						
1-296		1070(相1) 2160(相2)						
1-297		56.6(相1)					1400	7.44(大鼠)
1-298		65.7(相1) 52.9(相2)						
1-299		>3200(相1)						
1-300		860(相1)						
1-301		~2980(相1)						
1-302		282(相1)						

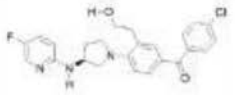
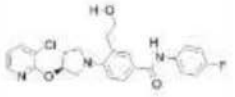
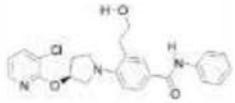
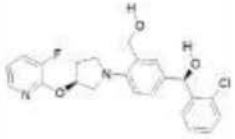
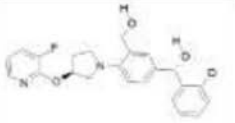
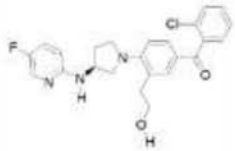
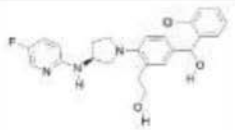
[0950]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-303		56.3 (相 1)						
1-304		55.8 (相 1)					~1000	17.5 (大鼠)
1-306		982 (相 1) 735 (相 2)						
1-307		~59.5 (相 1)						
1-308		>3200 (相 1)						
1-309		~2080 (相 1) 822 (相 2)						
1-310		4200 (相 1)						
1-311		417 (相 1)						

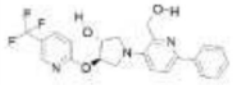
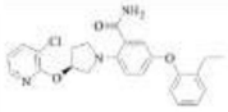
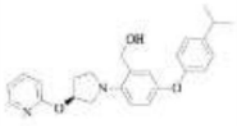
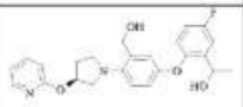
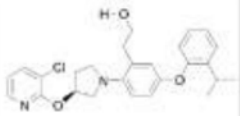
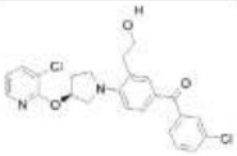
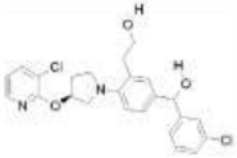
[0951]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-312		~1920 (相 1)						
1-313		72.5 (相 1) 71.3 (相 2)					~2000	9.29 (大鼠)
1-314		229 (相 1) 307 (相 2)						
1-315		1260 (相 1)						
1-316		7.77 (相 1)					>4000	18.9 (大鼠)
1-317		20.8 (相 1)					BLQ	12.1 (大鼠)
1-318		~3000 (相 1)						

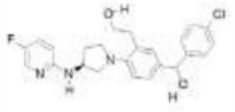
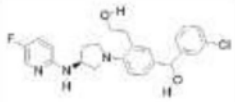
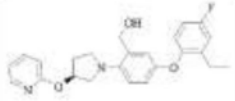
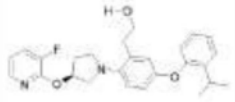
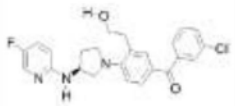
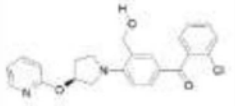
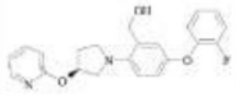
[0952]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-388		>3200 (相 1)						
1-319		3440 (相 1)						
1-320		~4660 (相 1)						
1-321		12.2 (相 1) 标记/~30/~44/不完全阻滞 (相 2)	5.37 (相 1) ~15.7 (相 2)	~3730 (PL)			>9800	16.9 (大鼠)
1-322		794 (相 1)					>9300	
1-389		>3200 (相 1)						
1-390		219 (相 1)					>13600	7.23 (大鼠)

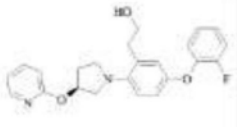
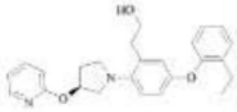
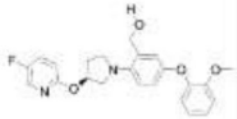
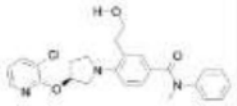
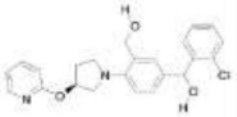
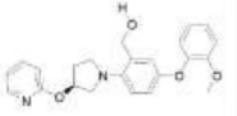
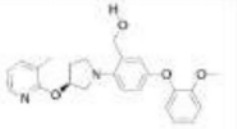
[0953]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-323		3610 (相 1)						
1-324		不完全阻滞 (相 1)						
1-325		不完全阻滞 (相 1)						
1-326		1470 (相 1) 575 (相 2)						
1-327		15.9 (相 1)					BLQ	14.6 (大鼠)
1-328		615 (相 1)						
1-329		3100 (相 1)						

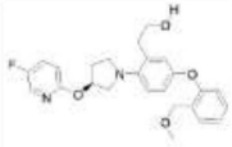
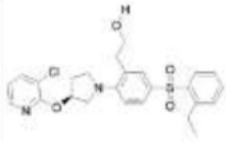
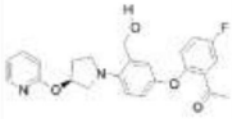
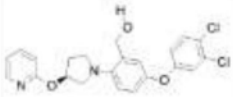
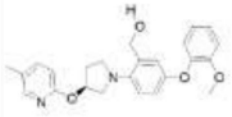
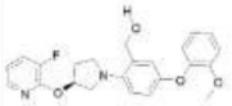
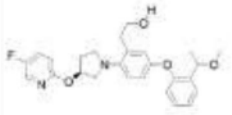
[0954]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-391		>3200 (相 1)						
1-392		>3200 (相 1)						
1-330		49.5 (相 1) 56.6 (相 2)						24.8 (大鼠)
1-331		28 (相 1)						
1-393		~2950 (相 1) >3200 (相 2)						
1-332		>3200 (相 1) >3200 (相 2)						
1-333		207 (相 1) 111 (相 2)						

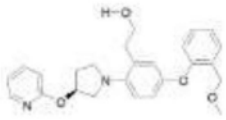
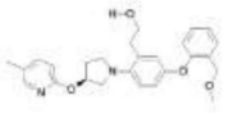
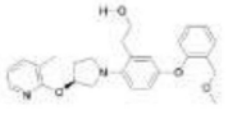
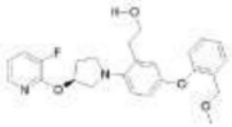
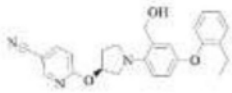
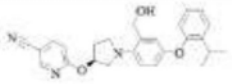
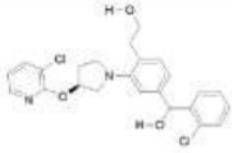
[0955]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
I-334		289 (相 1) ~243 (相 2)						
I-335		66.3 (相 1)				x		
I-336		329 (相 1) 384 (相 2)						
I-337		>3200 (相 1)						
I-338		196 (相 1)						
I-339		521 (相 1)						
I-340		70.1 (相 1) 74.4 (相 2)					~2400	

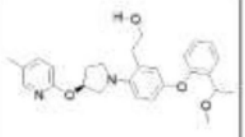
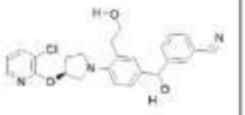
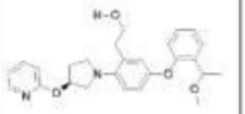
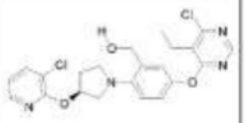
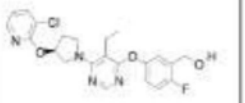
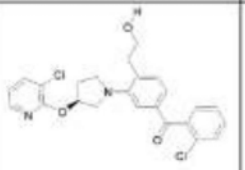
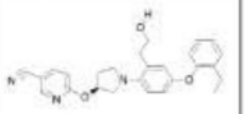
[0956]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-341		877 (相 1) 748 (相 2)						
1-342		>3200 (相 2)						
1-343		199 (相 1)						
1-344		65.3 (相 1)						
1-345		~2450 (相 1)						
1-346		612 (相 1)						
1-347		220 (相 1) 198 (相 2)						

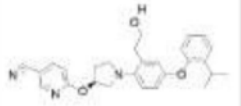
[0957]

编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-348		>3200 (相 1)						
1-349		908 (相 1)						
1-350		311 (相 1)						
1-351		461 (相 1)						
1-352		974 (相 1)						
1-353		26.8 (相 1)						
1-354		1010 (相 1)						

[0958]

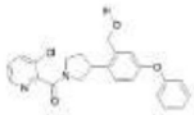
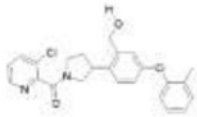
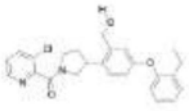
编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-355		173 (相 1)						
1-356		>3200 (相 1)						
1-357		312 (相 1)						
1-358		174 (相 1)					~2100	16.7 (大鼠)
1-359		激动剂 (相 1)						
1-360		770 (相 1)						
1-361		117 (相 1)						

[0959]

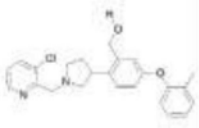
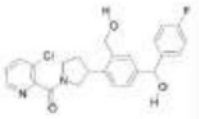
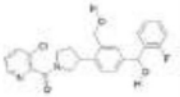
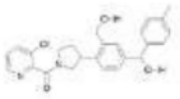
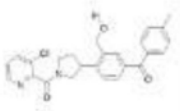
编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)
1-362		61.2 (相 1)						

[0960] 表4

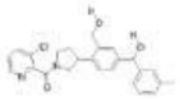
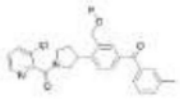
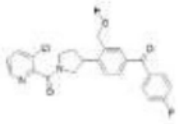
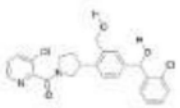
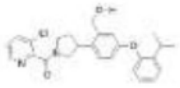
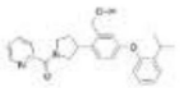
[0961]

化合物编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)	FLIPR IC50 (uM)
2-85		3310 (相1)							
2-84		932 (相1)							
2-83		95.1 (相1)		!1600 0 (PL)			>11000	9.46 (大鼠)	

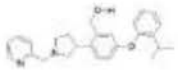
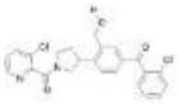
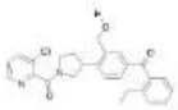
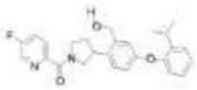
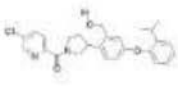
[0962]

化合物编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV 1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)	FLIPR IC50 (uM)
2-86		226 (相1)					~2200		
2-4		>3200 (相1)							
2-5		>3200 (相1)							
2-6		>3200 (相1)							
2-7		>3200 (相1)							

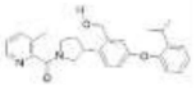
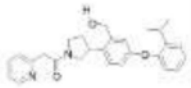
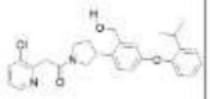
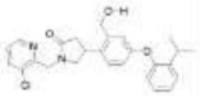
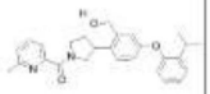
[0963]

化合物编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV 1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)	FLIPR IC50 (uM)
2-8		>3200 (相 1)							
2-9		>3200 (相 1)							
2-10		>3200 (相 1)							
2-11		>3200 (相 1)							
2-12		101 (相 1)		!1260 0 (PL)			>8000	7.55 (大鼠)	
2-13		193 (相 1)							

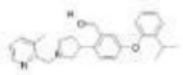
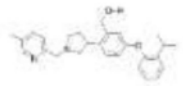
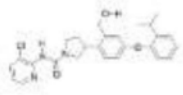
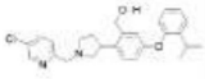
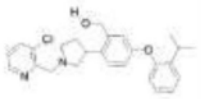
[0964]

化合物编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV 1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)	FLIPR IC50 (uM)
2-87		699 (相 1)		260 (PL)				2.46 (大鼠)	
2-14		>3200 (相 1)							
2-15		>3200 (相 1)							
2-16		29.7 (相 1) 25.7 (相 2)		!9650 (PL)			~4700	5.3 (大鼠)	
2-17		57.4 (相 1)						7.93 (大鼠)	

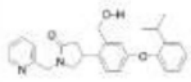
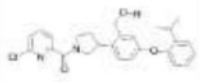
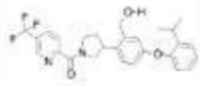
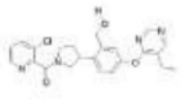
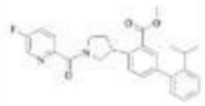
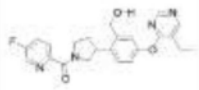
[0965]

化合物编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV 1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)	FLIPR IC50 (uM)
2-18		314 (相1)						7.81 (大鼠)	
2-116		~3500 (相1) 2600 (相2)						3.62 (大鼠)	
2-117		~3500 (相1) 2620 (相2)							
2-88		169 (相1) 184 (相2)							
2-19		191 (相1)							

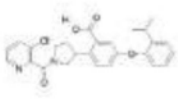
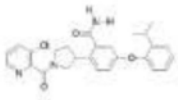
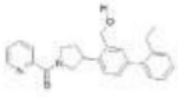
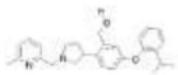
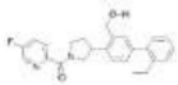
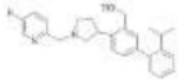
[0966]

化合物编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV 1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)	FLIPR IC50 (uM)
2-89		1230 (相1)							
2-90		812 (相1)							
2-119		549 (相1)							
2-91		325 (相1)							
2-92		592 (相1)							

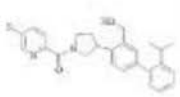
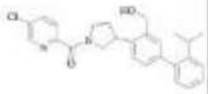
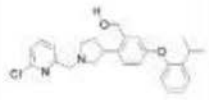
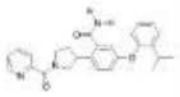
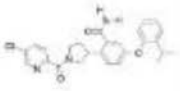
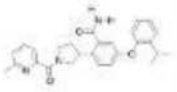
[0967]

化合物编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV 1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)	FLIPR IC50 (uM)
2-93		205 (相1)		!~10800 (M) !~5970 (PL)			~4200	5.05 (大鼠)	
2-20		62 (相1)		!3910 (M) !~5330 (PL)			~1600	8.33 (大鼠)	
2-21		97.1 (相1)							
2-22		>3200 (相1)		>32000 (PL)			>20300	31.8 (大鼠)	
2-23		886 (相1)							
2-24		>3200 (相1)							

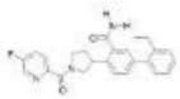
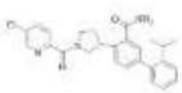
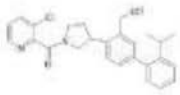
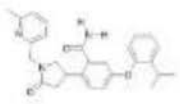
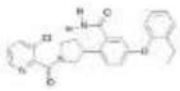
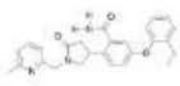
[0968]

化合物编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV 1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)	FLIPR IC50 (uM)
2-25		>3200 (相 1)							
2-26		217 (相 1)		10400 (PL)			>19200	19.7 (大鼠)	
2-27		73 (相 1)						12.9 (大鼠)	
2-94		339 (相 1)							
2-28		19.6 (相 1)		13700 (PL)			>15000	18.4 (大鼠)	
2-95		582 (相 1)		<1000 (PL)					

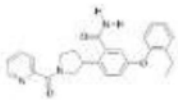
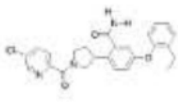
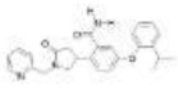
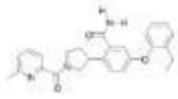
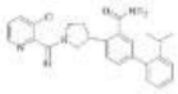
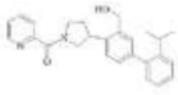
[0969]

化合物编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV 1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)	FLIPR IC50 (uM)
2-29		6.03 (相 1)	5.56 (相 1)	7380 (M) 7480 (PL)			>16600	8.8 (人) 16.8 (大鼠)	
2-30		2.68 (相 1)					~3700	13.9 (大鼠)	
2-96		246 (相 1)							
2-31		1370 (相 1)							
2-32		677 (相 1)						6.86 (大鼠)	
2-33		645 (相 1)						11 (大鼠)	

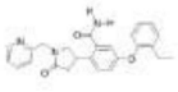
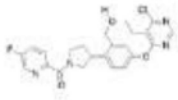
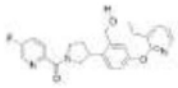
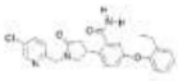
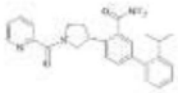
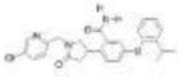
[0970]

化合物编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV 1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)	FLIPR IC50 (uM)
2-34		337 (相1)						26.4 (大鼠)	
2-35		61.7 (相1) 64.3 (相2)					~3300	7.16 (大鼠)	
2-36		39.3 (相1)						11.2 (大鼠)	
2-97		>3200 (相1)							
2-37		~2190 (相1)							
2-98		>3200 (相1)							

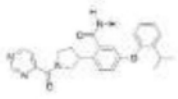
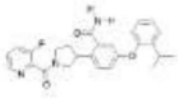
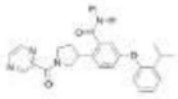
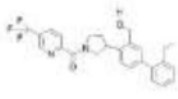
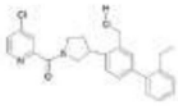
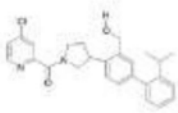
[0971]

化合物编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV 1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)	FLIPR IC50 (uM)
2-38		2820 (相 1)							
2-39		681 (相 1)							
2-99		>3200 (相 1)							
2-40		4900 (相 1)							
2-41		575 (相 1)							
2-42		22.7 (相 1)		18300 (PL)			>19700	11.7 (大鼠)	

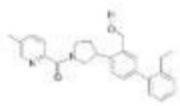
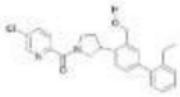
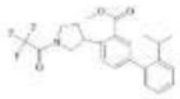
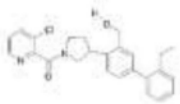
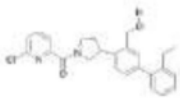
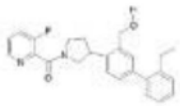
[0972]

化合物编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV 1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)	FLIPR IC50 (uM)
2-100		>3200 (相 1)							
2-43		>3200 (相 1)							
2-44		>3200 (相 1)							
2-101		>3200 (相 1)							
2-45		929 (相 1)							
2-102		~2150 (相 1)							

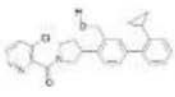
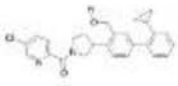
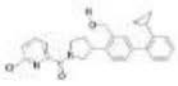
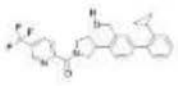
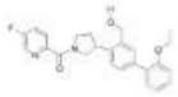
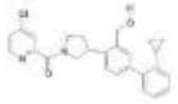
[0973]

化合物编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV 1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)	FLIPR IC50 (uM)
2-119		>3200 (相 1)							
2-46		~2250 (相 1)							
2-103		~5250 (相 1)							
2-47		18.4 (相 1)		!1720 0 (PL)			~5600	28.1 (大鼠)	
2-48		69.3 (相 1)		!1340 0 (PL)			>8000	7.54 (大鼠)	
2-49		25.7 (相 1)		6970 (PL)			>12800	12.2 (人) 20.6 (大鼠)	

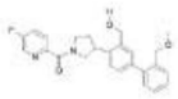
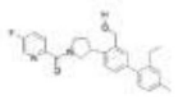
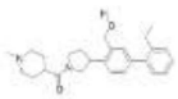
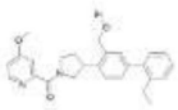
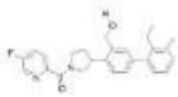
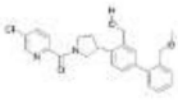
[0974]

化合物编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV 1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)	FLIPR IC50 (uM)
2-50		89.8 (相 1)					~3900	8.67 (大鼠)	
2-51		7.37 (相 1)					~5300	14.4 (大鼠)	
2-120		>3200 (相 1)							
2-52		67.3 (相 1)					>17800	14.4 (人) 9.2 (大鼠)	
2-53		8.39 (相 1)					~7700	24.9 (人) 12.3 (大鼠)	
2-54		91.3 (相 1)							

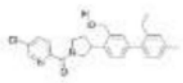
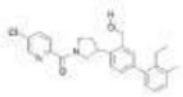
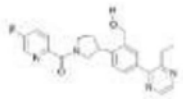
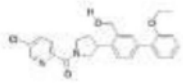
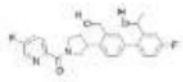
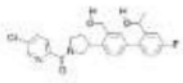
[0975]

化合物编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV 1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)	FLIPR IC50 (uM)
2-55		88.4 (相 1)							
2-56		2.04 (相 1)		!7290 (PL)			~5100	24.6 (人)	
2-57		7.34 (相 1)						32.3 (大鼠)	
2-58		27.3 (相 1)		!1500 0 (PL)			~5200	54.6 (人) 47.9 (大鼠)	
2-59		62.1 (相 1)							
2-60		26.5 (相 1)							

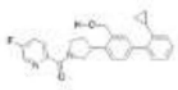
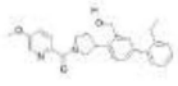
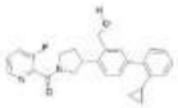
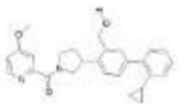
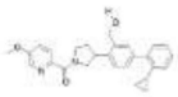
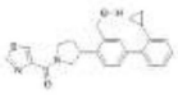
[0976]

化合物编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV 1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)	FLIPR IC50 (uM)
2-61		153 (相 1)							
2-62		64.9 (相 1)		17700 (PL)			>12100	14.9 (人) 14 (大鼠)	
2-115		>3200 (相 1)							
2-63		235 (相 1)							
2-64		18 (相 1)		10100 (PL)			>15700	6.38 (大鼠)	
2-65		97.7 (相 1)							

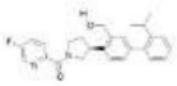
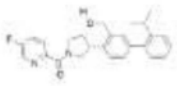
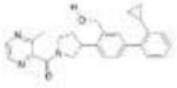
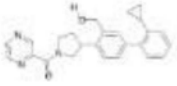
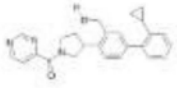
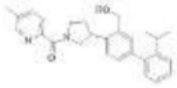
[0977]

化合物编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV 1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)	FLIPR IC50 (uM)
2-66		16.5 (相 1)					~1900	24.9 (大鼠)	
2-67		0.698 (相 1)					~3600	8.47 (大鼠)	
2-68		>3200 (相 1)							
2-69		25.3 (相 1)		12300 (PL)			>16000	12.6 (大鼠)	
2-70		2330 (相 1)							
2-71		860 (相 1) 572 (相 2)							

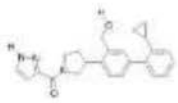
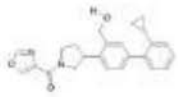
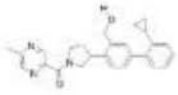
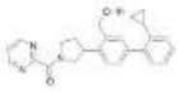
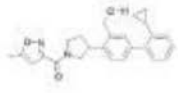
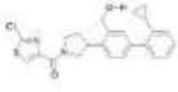
[0978]

化合物编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV 1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)	FLIPR IC50 (uM)
2-72		4.87 (相1)	3.99 (相1) 2.25 (相2)	9240 (M) 8460 (PL)			~25500	17.5 (人) 31.3 (大鼠)	
2-73		20.5 (相1)					>26200	9.84 (大鼠)	
2-74		90.5 (相1) 54.6 (相2)							
2-75		215 (相1)							
2-76		71 (相1)							
2-111		194 (相1)							

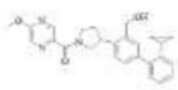
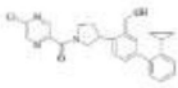
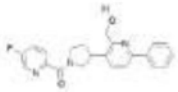
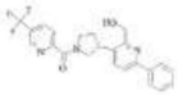
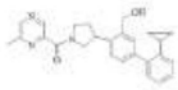
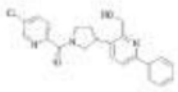
[0979]

化合物编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV 1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)	FLIPR IC50 (uM)
2-77		2.27 (相 1)					>15500	9.14 (大鼠)	
2-78		234 (相 1)					>15400	12.1 (大鼠)	
2-104		756 (相 1)							
2-105		61.2 (相 1)		11700 (PL)			>21000	12.9 (大鼠)	
2-110		197 (相 1)							
2-79		19.8 (相 1)					7380		

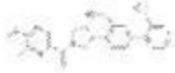
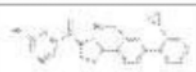
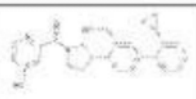
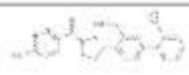
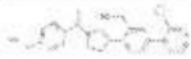
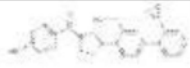
[0980]

化合物编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV 1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)	FLIPR IC50 (uM)
2-112		98 (相 1)							
2-121		61.2 (相 1)							
2-106		67 (相 1)							
2-122		202 (相 1)							
2-123		62.9 (相 1)							
2-124		20.7 (相 1)							

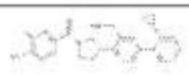
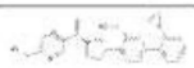
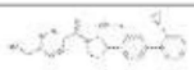
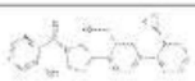
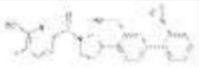
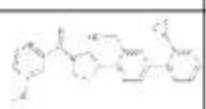
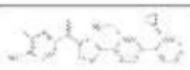
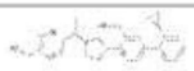
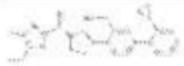
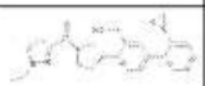
[0981]

化合物编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV 1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)	FLIPR IC50 (uM)
2-107		31.5 (相1)					9250	25.7 (大鼠)	
2-108		12.9 (相1)							
2-80		163 (相1)		5520 (PL)					
2-81		268 (相1) 298 (相2)							
2-109		18.2 (相1)							
2-82		836 (相1)							

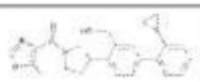
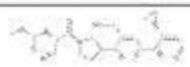
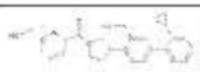
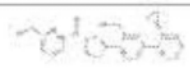
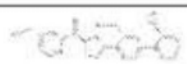
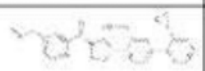
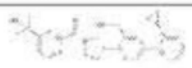
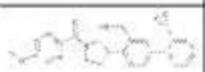
[0982]

化合物编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV 1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)	FLIPR IC50 (uM)
2-125						99.57			1.79
2-126						83.99			1.18
2-127						129.8			1.9
2-128						478.7			1.85
2-129									>10
2-130									4.8
2-131									>10
2-132									>10
2-133									>10
2-134									9.5
2-135									3.09

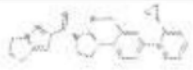
[0983]

化合物编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV 1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)	FLIPR IC50 (uM)
2-136									5.17
2-137									>10
2-138									>10
2-139									7.68
2-140									5.57
2-141									4.49
2-142									>10
2-143						10.3	18.29		0.86
2-144									3.27
2.145									4.43
2.146									5.95
2.147									5.74

[0984]

化合物编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV 1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)	FLIPR IC50 (uM)
2.148									2.93
2.149									>10
2.150									>10
2.151									0.78
2.152									4.56
2.153									0.66
2.154									4.21
2.155									9.25
2.156									>10
2.157									4.6
2.158									6.12
2-159									5.18
2-160									>10

[0985]

化合物编号	结构	hTRPV3 (nM)	rTRPV3 (nM)	hERG (nM)	hNaV 1.5 (nM)	hTRPV3 HAMA IC50 (nM)	林格溶液溶解度 (nM)	LM T1/2 (min)	FLIPR IC50 (uM)
2-161									9.52
2-162									5.19
2-163									>10
2-164									>10
2-165									>10

[0986] 实施例1C.其他筛选测定

[0987] 虽然本文提供的示例性TRPV3抑制剂是使用实施例1A和1B中描述的测定来鉴定,但其他基于细胞的测定可以用于鉴定和/或表征TRPV3抑制剂。一种这样的测定描述于2005年3月11日提交的美国申请序列号11,078,188,该申请的内容在此通过引用方式以其整体并入本文。TRPV3蛋白质可以在申请序列号11,078,188中描述的原核细胞系中表达,并且该体系可以用于筛选调节TRPV3蛋白质活性的化合物。或者,除TRPV3外的离子通道可以在原核细胞系中表达,并且该体系可以用于评价已鉴定的TRPV3抑制剂相对于其他离子通道的活性谱。

[0988] 任何为鉴定和/或表征抑制TRPV3活性的化合物而进行的测定可以以高通量的方式进行,或者可以以较小规模进行,从而检查各个化合物或少量化合物。另外,可以进行这些测定中的任一者:(i)作为主要测定来鉴定抑制TRPV3作用的化合物;(ii)作为次要测定从化合物与其他离子通道相比的活性方面评估其特异性;(iii)作为用于药物化学项目的测定来优化主题化合物。

[0989] 实施例1D.半自动膜片钳记录

[0990] 材料和方法:

[0991] 使用HEKA EPC 10usb膜片钳放大器(HEKA Elektronik,Germany),在室温下利用全细胞膜片钳技术检测化合物。用PatchMaster(v2x90.5HEKA Elektronik,Germany)将放大器的输出信号数字化并记录。对于质量控制,最低密封电阻被设定为100MΩ,并且在+80mV下用至少1nA的整流电流使外向电流稳定,而内向电流则是在-80mV下用至少300pA的整流电流稳定。

[0992] NPC-1芯片

[0993] NPC-1芯片(Nanion,Germany)用于捕获单细胞。对于WT细胞或经转染的细胞,使用2-3MOhm和3-5MOhm类别的芯片。芯片是一次性的,并且每次记录需要新的芯片。在芯片的内孔中施加5μl内溶液,然后将其拧在内电极顶部。将膜片钳装置的上部单元组装在芯片上,

并在芯片孔和外部电极之间加入15μl外部缓冲液。电极和芯片的孔之间的电流的记录用于确认芯片被适当放置和处理。

[0994] 用于膜片钳的细胞制备：

[0995] 将传代2或3且密度为70-90％汇合的基础Basal nHEK细胞用于膜片钳或转染。对于膜片钳,将细胞在37℃下悬浮于TrypLE酶中5分钟,然后使用KBM-Gold培养基收获。然后,将细胞在RT下以110g离心5分钟。然后,移出上清液,并且将细胞重新悬浮于KBM-Gold培养基中,并在RT下保持直到膜片钳测定。初始化膜片钳系统后,并且一旦细胞被捕获在芯片上,洗涤培养基以及游离细胞,并用外部缓冲液替代。对于TRPV3-mu转染的细胞,将细胞保持在含有3uM被测拮抗剂的KBM-Gold培养基中。

[0996] nHEK细胞的转染。

[0997] 根据SOP KP-Lab-001对nHEK细胞进行转染。对于膜片钳,将细胞接种于12孔板中,并在根据SOP第2.8.2节“用于膜片钳的细胞制备”转染后24小时收获。

[0998] 由全细胞记录：

[0999] 对于WT nHEK细胞,根据以下参数选择半自动Port-a-Patch装置软件中的“中间协议”:初始密封(通过电阻测量)和其在测定中保持密封的能力。

[1000] 该程序开始于验证芯片接触和调整偏移的“启动程序”协议,然后在系统就绪后,添加5μl悬浮在细胞外缓冲液中的细胞,并自动启动中间协议。

[1001] 当通过真空捕获细胞时,值“v膜”升高达100％,然后添加15μl的密封溶液。该程序自动继续通过其所有步骤,直至最终步骤“维持全细胞”。在此步骤中,用外部缓冲液洗涤密封溶液三次,每次20μl洗涤液,并且用“Auto E”按钮调节值C-快速和C-缓慢两次。

[1002] 通过将增益从2.0改为0.5,调节读数的灵敏度。

[1003] 为启动记录,启动“Ramp”方案,并且记录电流几分钟,直到内向电流和外向电流二者的信号保持稳定。

[1004] 对于TRPV3-mu转染的nHEK细胞,使用类似的程序,但采用“脆性协议(Fragile protocol)”,并在密封步骤中添加拮抗剂。对于所有细胞,如果观察到低密封,则增加另外的密封或全细胞维持步骤,直到密封达到最小值100MO。

[1005] 电压指令协议和化合物添加：

[1006] Nanion的系统自动维持细胞在-40mV的保持电位中。然后,将电压从80mV斜坡升高到+80mV,持续160ms。最后,将电压阶跃回到保持电位(-40mV)。以400ms的循环重复此电压指令协议(图1)。此指令协议在测试期间为连续执行,首先为媒介物对照灌流。对于WT细胞,此协议接着为100μM HC-081790,并且测试化合物溶解于HC溶液中。

[1007] 对于TRPV3-mu转染的细胞,添加1500nM的被测化合物,并且测量电流,使用不含拮抗剂的外部缓冲液,通过每次清洗将溶液稀释50％,逐步清洗拮抗剂。

[1008] 化合物施加：

[1009] 对于TRPV3-WT nHEK,当内向电流和外向电流二者都稳定时,在三次各20μl的洗涤中添加100uM的激动剂HC-081790,测量电流几分钟直到稳定,然后暂停读数进行标记和缓冲液更换。在此步骤中,手动添加在100uM HC-081790存在下溶解的浓度不断增加的被测化合物(一次脉冲10μl,添加至最终体积20ul)。然后,轻轻地混合该溶液并重新开始电流记录。仅在电流稳定后添加下一浓度的被测化合物;此程序持续直到观察到完全响应。

[1010] 对于TRPV3-mu nHEK,添加初始浓度为1500uM的被测化合物(一次脉冲10μl,添加至最终体积20ul),然后在15个洗涤步骤中使用外部缓冲液逐渐从被测环境中移除。

[1011] 数据分析

[1012] 数据分析是用PatchMaster(v2x90.5 HEKA Elektronik,Germany)、Excel(Microsoft 365MSO16.0.12827.20236 64位的Microsoft Excel)、IC50 toolkit(http://www.ic50.tk/)和GraphPad Prism 8.4.2执行的。

[1013] 在每次细胞记录中,根据激动剂存在下的峰值电流和完全响应计算每个测试化合物浓度-电流响应的对照值百分比。化合物添加后剩余的电流分数($I_{测试}$),减去100%阻滞水平($I_{阻滞}$),并将其除以0%阻滞电流($I_{未阻滞}$),以得到剩余电流的分数:

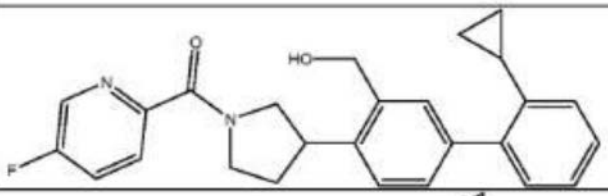
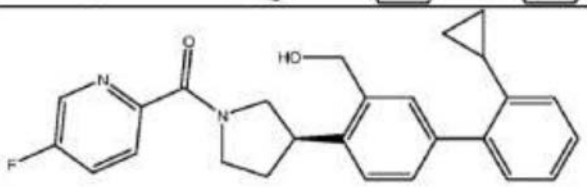
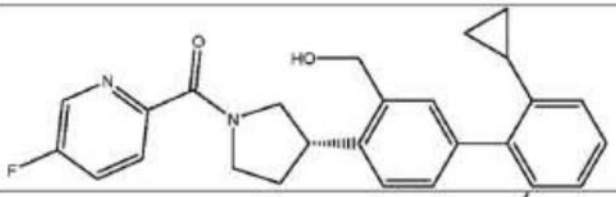
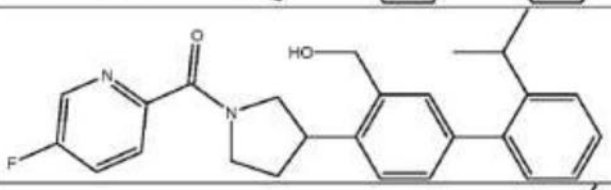
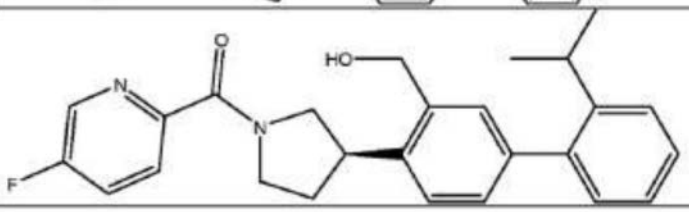
[1014] 剩余电流分数=(I测试-I阻滞)/(I未阻滞-I阻滞)

[1015] 结果:

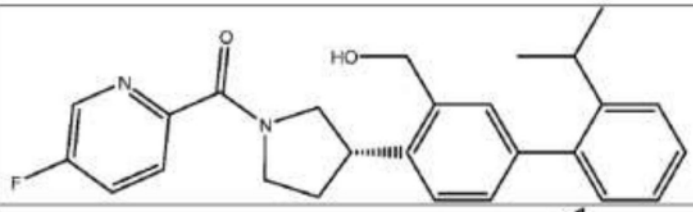
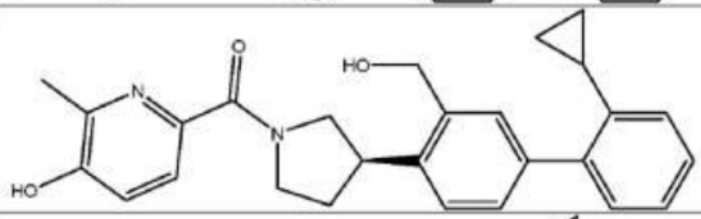
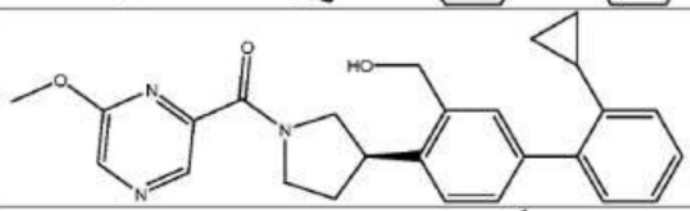
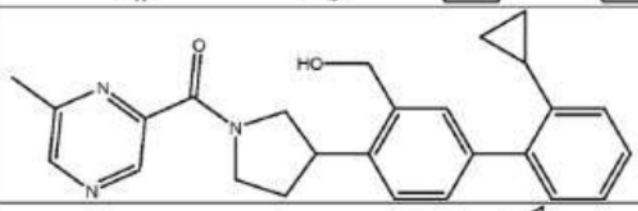
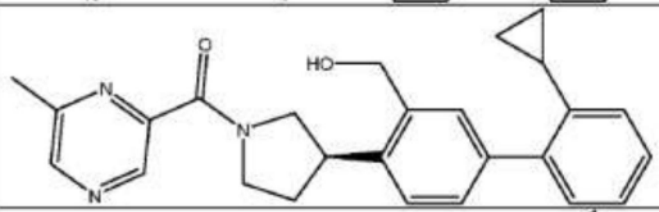
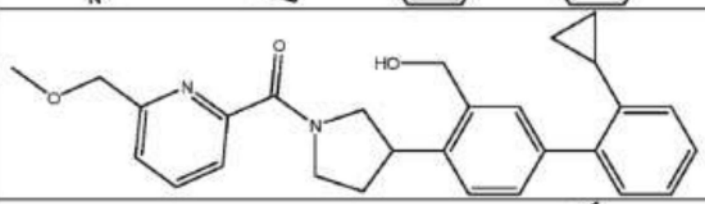
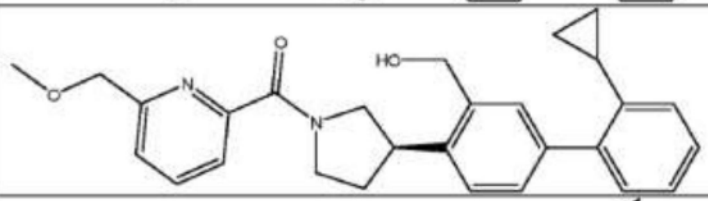
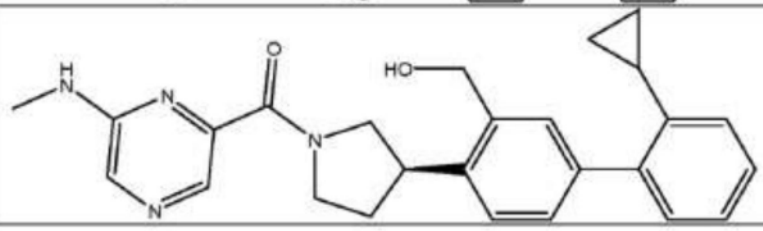
[1016] 如下表5中所示,A是指IC_{50}介于0nM和10nM之间的hTRPV3抑制剂。B是指IC_{50}介于10nM和100nM之间的hTRPV3抑制剂。C是指IC_{50}介于100nM和1000nM之间的hTRPV3抑制剂。D是指IC_{50}>1000nM的hTRPV3抑制剂。ND是指数据未确定。

[1017] 表5:膜片钳实验的结果

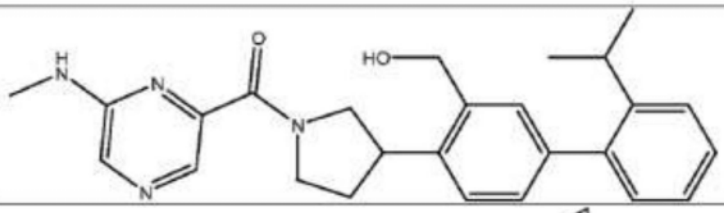
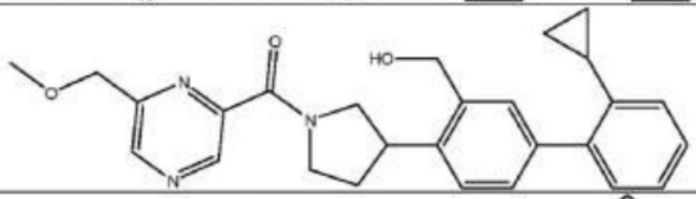
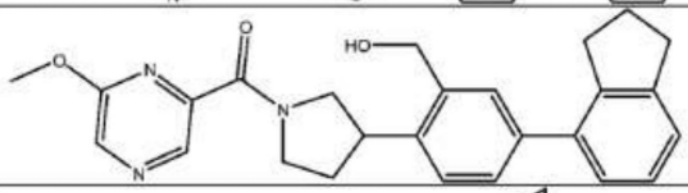
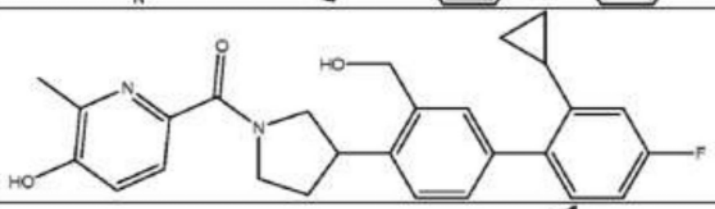
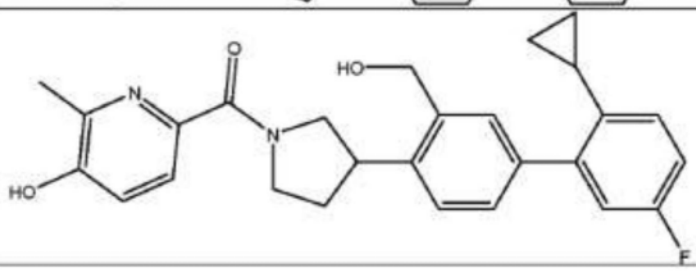
[1018]

化合物ID	结构	IC50 人 TRPV3 (nM)
KM-001		B
KM-001 – E1		A
KM-001 - E2		C
KM-002		A
KM-002 – E1		A

[1019]

KM-002 - E2		B
KM-023-E1		A
KM-031-E1		B
KM-032		B
KM-032-E1		B
KM-036		B
KM-036-E1		B
KM-054-E1		A

[1020]

KM-069		B
KM-070		B
KM-071		B
KM-084		B
KM-085		A

[1021] 实施例2本公开的化合物的合成

[1022] 一般程序A:

[1023] 使用的缩写:色谱法＝硅胶色谱法;EA＝乙酸乙酯;DMF＝N,N-二甲基甲酰胺;戴斯-马丁过碘烷＝1,1-二氢-1,1,1-三乙酰氧基-1,2-苯碘酰-3(1H)-酮;DCM＝二氯甲烷;THF＝四氢呋喃;LAH＝氢化铝锂;DME＝1,2-二甲氧基乙烷;TEA＝三乙胺;EIPEA＝乙基二异丙胺;DEAD＝偶氮二甲酸二乙酯;DIAD＝偶氮二甲酸二异丙酯;HATU＝2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯;EDCI＝N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐;HOBt＝1-羟基苯并三唑;DIBAL-H＝二异丁基氢化铝;Bn＝苄基;DMSO＝二甲基亚砜;;RT＝室温;DBU＝1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯;NCS＝N-氯代琥珀酰亚胺;LiHMDS＝双(三甲基甲硅烷基)氨基锂;DMAP＝4-二甲基氨基吡啶;n-BuLi＝正丁基锂。

[1024] 一般程序:

[1025] 除非另有说明,否则所有试剂都购自商业供应商(Sigma-Aldrich、Alfa、Across等),并且在未作进一步纯化的情况下使用。THF是在氮气下从钠和二苯甲酮中连续回流并新鲜蒸馏的,DCM是在氮气下从H_2Ca连续回流并新鲜蒸馏的。反应监测方法如下:在硅胶60HSGF254多孔板(0.15-0.2mm SiO_2)上进行TLC,并且使用紫外光和/或用DNP溶液(12g 2,4-二硝基苯肼、60mL浓H2SO4、80ml H2O、200mL EtOH)染色,并且随后加热或通过LCMS(Chromolith SpeedROD,RP-18e,50×4.6mm,流动相:溶剂A:CH_3CN/H_2O/HCOOH＝10/90/

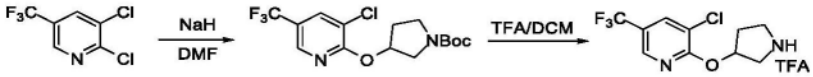
0.05,溶剂B:$CH_3CN/H_2O/HCOOH$=90/10/0.05,0.8min@10% B,2.7min梯度(10-95% B),然后0.8min@95%B,流速:3mL/min,温度:40℃);和HPLC(Chromolith SpeedROD,RP-18e,50×4.6mm,流动相:溶剂A:$CH_3CN/H_2O/HCOOH$=10/90/0.05,溶剂B:$CH_3CN/H_2O/HCOOH$=90/10/0.05,0.8min@10% B,2.7min梯度(10-95% B),然后0.8min@95%B,流速:3mL/min,温度:40℃)监测。^{1}H图谱是在Bruker Avance II 400MHz上记录,化学位移(δ)是相对于四甲基硅烷(δ=0.000ppm)以ppm报告,并且根据氯仿的残留溶剂信号(1H的δ=7.26)对图谱进行校准。1H NMR图谱的数据报告如下:化学位移(多重性、氢数)。缩写如下:s(单峰),d(双重峰),t(三重峰),q(四重峰),quant(五重峰),m(多重峰),br(宽峰)。

[1026] 支持性信息S2

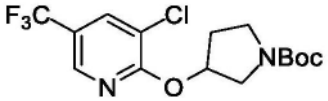
[1027] HPLC纯化是在SHIMADZU LC-8A(柱:YMC Pack ODS-A(150*30mm,10μm))或LC-6AD(柱:Shim=Pack PREP-ODS-H(250*20mm,10μm))上通过UV检测进行,其通过LC solution Chemstation软件来控制。H2O(0.1% HCOOH)和MeOH(MeCN)作为流动相,为指定流速。并且采用SFC(柱类型:OD-H 3*25cm柱,流动相:H/E/M=80/15/5(v/v/v),流速:20mL/min)进行外消旋化合物分离

[1028] A部分:中间体的合成

[1029] 中间体1:3-氯-2-(吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶三氟乙酸盐

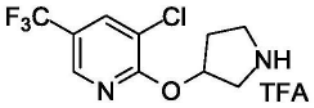
[1030] 

[1031] 步骤1:3-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[1032] 

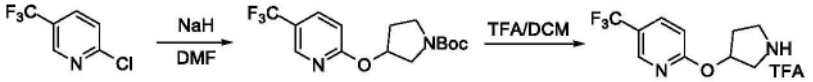
[1033] 在0℃下向3-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1g,5.3mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加NaH(1.2g,31mmol,在矿物油中的60%分散物),将所得混合物在该温度下搅拌20min;然后添加2,3-二氯-5-(三氟甲基)吡啶(1.38g,6.4mmol),将反应混合物在室温下搅拌1.5h。通过0℃的冰水淬灭该反应,用EA(50mL)稀释,用LiCl溶液和盐水洗涤,并且经Na_2SO_4干燥。浓缩至干燥,残留物通过硅胶进行纯化以得到3-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.7g,86.7%收率),质谱:367(M+H)。

[1034] 步骤2:3-氯-2-(吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶三氟乙酸盐

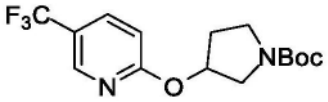
[1035] 

[1036] 在0℃下向3-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.7g,4.6mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加TFA(5mL),将所得混合物在室温下搅拌2h;将混合物浓缩以得到3-氯-2-(吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶,为其TFA盐(1.76g,定量),质谱:267(M+H)。

[1037] 中间体2:2-(吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶三氟乙酸盐(XJ-000098-129)

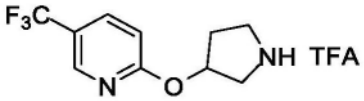
[1038] 

[1039] 步骤1:3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(XJ-000098-128)

[1040] 

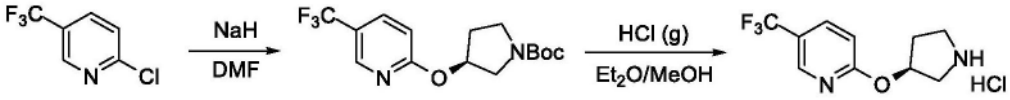
[1041] 标题化合物是按照中间体1的步骤1中描述的程序进行制备,以得到3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.7g,92.8%收率),质谱:333(M+H)

[1042] 步骤2:2-(吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶三氟乙酸盐

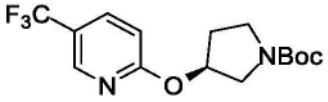
[1043] 

[1044] 标题化合物是按照中间体2步骤2中描述的程序进行制备,以得到2-(吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶三氟乙酸盐(1.76g,定量),质谱:233(M+H)

[1045] 中间体3:(S)-3-氯-2-(吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶盐酸盐

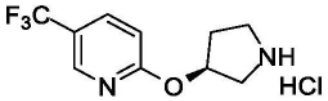
[1046] 

[1047] 步骤1:(S)-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(LHH-000206-094)

[1048] 

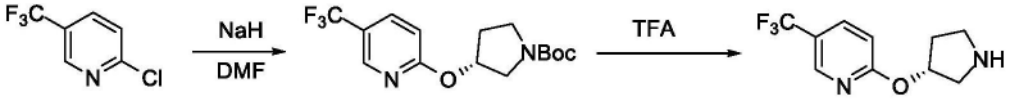
[1049] 标题化合物是按照中间体1的步骤1中描述的程序进行制备,以得到(S)-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(34g,97%收率),质谱:333(M+H)

[1050] 步骤2:(S)-3-氯-2-(吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶盐酸盐

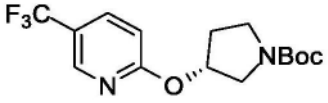
[1051] 

[1052] 在0℃下通过(S)-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(LHH-000206-094)(5g,15mmol)在Et2O/MeOH(20mL,5:1)中的溶液鼓泡HCl气体3h,得到呈白色固体的(S)-3-氯-2-(吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶盐酸盐(3.8g,94%),质谱:233(M+H)

[1053] 中间体4:(S)-3-氯-2-(吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶盐酸盐

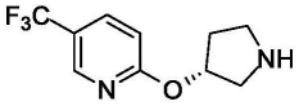
[1054] 

[1055] 步骤1:(R)-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[1056] 

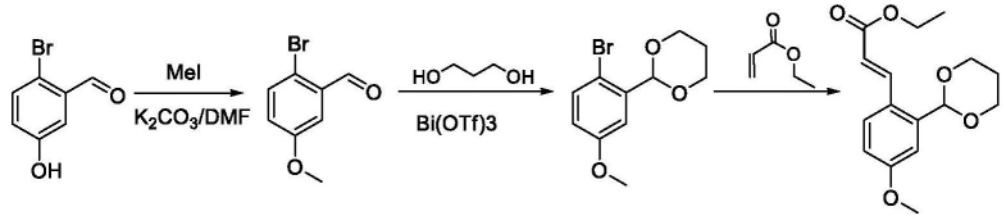
[1057] 标题化合物是按照中间体1的步骤1中描述的程序进行制备,以得到粗(R)-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(8.6g,126%收率),质谱:333(M+H)

[1058] 步骤2:(R)-3-氯-2-(吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶

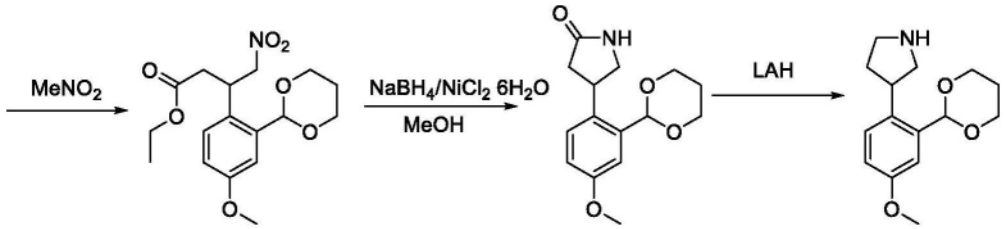
[1059] 

[1060] 在0℃下向(R)-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(8.6g,25.9mmol)在DCM(60mL)中的溶液中添加TFA(30mL),并且将混合物在此温度下搅拌2h。在真空下移除溶剂得到深色液体,用EA稀释,有机层用NaHCO3溶液、盐水洗涤,经Na2SO4干燥,浓缩得到(R)-3-氯-2-(吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(6g,定量),质谱:233(M+H)。

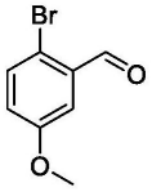
[1061] 中间体5:3-(2-(1,3-二噁烷-2-基)-4-甲氧基苯基)吡咯烷



[1062]

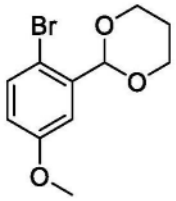


[1063] 步骤1:2-溴-5-甲氧基苯甲醛

[1064] 

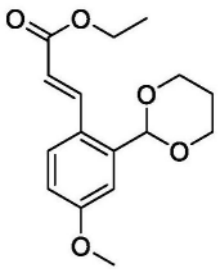
[1065] 在室温下向2-溴-5-羟基苯甲醛(10.0g,50.0mmol)在DMF中的溶液中添加碘甲烷(3.7ml,60.0mmol)和K_2CO_3(20.7g,150.0mmol)。然后,将混合物在44℃下搅拌8h。将混合物蒸发得到残余物,将其溶解在EA中,用5% LiCl溶液洗涤(3x100ml),将有机层干燥、蒸发并通过硅胶来纯化以得到2-溴-5-甲氧基苯甲醛(9.0g,85%收率),质谱:215(M+1)

[1066] 步骤2:2-(2-溴-5-甲氧基苯基)-1,3-二噁烷

[1067] 

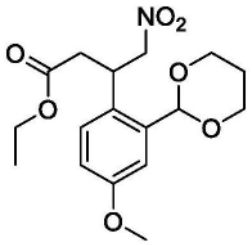
[1068] 同添加$Bi(OTf)_3$(6.5mg,1%mmol收率)一样,在室温下搅拌2-溴-5-甲氧基苯甲醛(428mg,2.0mmol)、丙烷-1,3-二醇(270mg,3.6mmol)和正甲酸三乙酯(296mg,2.0mmol)的均匀混合物。1.5h后,混合物完成,添加20% NaOH溶液(10ml),用EA萃取,干燥(Na_2SO_4)并蒸发,通过硅胶进行纯化以得到2-(2-溴-5-甲氧基苯基)-1,3-二噁烷(400mg,73%收率),质谱:273(M+1)。

[1069] 步骤3:(E)-3-(2-(1,3-二噁烷-2-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酸乙酯

[1070] 

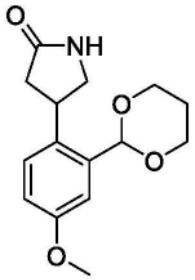
[1071] 向2-(2-溴-5-甲氧基苯基)-1,3-二噁烷(272mg,1.0mmol)在4ml CH3CN中的溶液中添加丙烯酸乙酯(86.09mg,1.0mmol)、$Pd(OAc)_2$(11.2mg,0.05mmol)、DIPEA(0.5ml,3.0mmol)、三(对甲苯基)膦(30mg,0.1mmol)。将混合物脱气5分钟,然后在100℃下回流过夜。冷却至室温后,蒸发混合物,并通过硅胶纯化以得到(E)-3-(2-(1,3-二噁烷-2-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酸乙酯(60mg,20.5%收率),质谱:293(M+1)。^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.173-8.134(d,1H),7.817-7.796(d,1H),7.097-7.069(d,1H),6.976-6.948(d,1H),6.418-6.378(d,1H),5.705(s,1H),4.208-4.155(m,4H),3.999-3.938(m,2H),3.799(s,3H),2.084-2.007(m,1H),1.509-1.476(m,1H),1.288-1.252(m,1H)。

[1072] 步骤4:3-(2-(1,3-二噁烷-2-基)-4-甲氧基苯基)-4-硝基丁酸乙酯

[1073] 

[1074] 在0℃下向(E)-3-(2-(1,3-二噁烷-2-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酸乙酯(146mg,0.5mmol)在$MeNO_2$(152.5mg,2.5mmol)中的溶液中逐滴添加DBU(76mg,0.5mmol),并将混合物在室温下搅拌3h。用水稀释混合物并用EA萃取(3X5ml),干燥(Na_2SO_4),蒸发并通过硅胶纯化以得到呈白色固体的3-(2-(1,3-二噁烷-2-基)-4-甲氧基苯基)-4-硝基丁酸乙酯(80mg,45%),质谱:354(M+1)。

[1075] 步骤5:4-(2-(1,3-二噁烷-2-基)-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮

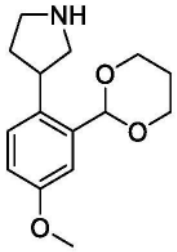
[1076] 

[1077] 在室温下将$NiCl_2.6H_2O$(730mg,5.66mmol)添加到3-(2-(1,3-二噁烷-2-基)-4-甲氧基苯基)-4-硝基丁酸乙酯(1.0g,2.83mmol)在10ml MeOH中的溶液中。5分钟后,分五次添加$NaBH_4$(1.07g,28.3mmol)。然后,将混合物在室温下搅拌30分钟,在70℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温。然后过滤,将滤液蒸发,通过硅胶进行纯化以得到呈白色固体的4-(2-(1,3-二噁烷-2-基)-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮(670mg,85.9%收率),质谱:278(M+1)。

[1078] ^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=7.645(s,1H),7.342-7.291(d,1H),6.986-6.980(d,1H),

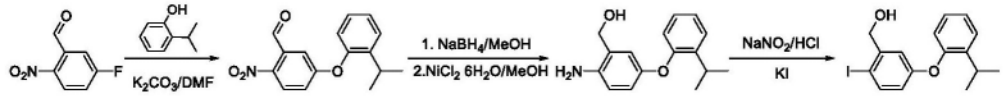
6.900-6.893(d,1H),6.878-6.871(d,1H),5.637(s,1H),4.140-4.084(m,2H),3.971-3.897(m,3H),3.701(s,3H),3.507-3.463(m,1H),3.118-3.077(m,1H),2.483-2.382(m,1H),2.237-2.174(m,1H),2.017-2.002(m,1H),1.434-1.402(m,1H)。

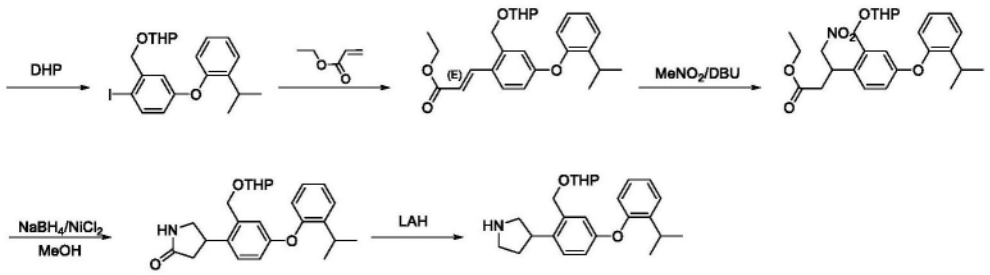
[1079] 步骤6:3-(2-(1,3-二噁烷-2-基)-4-甲氧基苯基)吡咯烷

[1080] 

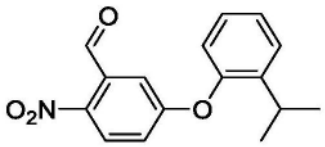
[1081] 在0℃下向4-(2-(1,3-二噁烷-2-基)-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮(670mg,2.41mmol)在10ml THF中的溶液中添加LAH(184mg,4.82mmol),然后在室温下搅拌5分钟。然后在70℃下搅拌过夜。依次用0.18ml H_2O、0.18ml 15% NaOH溶液、0.55ml H_2O淬灭混合物,然后在室温下搅拌15分钟,过滤以得到滤液,蒸发得到呈白色固体的产物3-(2-(1,3-二噁烷-2-基)-4-甲氧基苯基)吡咯烷(500mg,80%收率),质谱:264(M+1)。

[1082] 中间体6:3-(4-(2-异丙基苯氧基)-2-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯基)吡咯烷



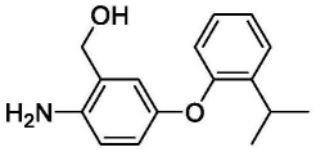
[1083] 

[1084] 步骤1:5-(2-异丙基苯氧基)-2-硝基苯甲醛

[1085] 

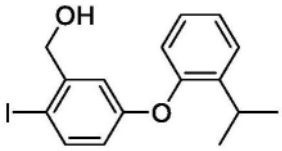
[1086] 向5-氟-2-硝基苯甲醛(20.0g,118.0mmol)在100ml DMF中的溶液中添加K_2CO_3(32.7g,237mmol)和2-异丙基苯酚(19.25g,141.6mmol),然后在120℃下搅拌1h。反应几乎完成,将混合物蒸发以得到残余物,将其溶解于EA中,用LiCl溶液洗涤(3x100ml),干燥(Na2SO4)并浓缩,通过硅胶纯化得到呈黄色油状物的5-(2-异丙基苯氧基)-2-硝基苯甲醛(30g,91%收率),质谱:286(M+1)。

[1087] 步骤2:(2-氨基-5-(2-异丙基苯氧基)苯基)甲醇

[1088] 

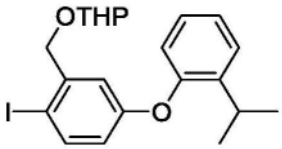
[1089] 在0℃下向5-(2-异丙基苯氧基)-2-硝基苯甲醛(15.0g,52.6mmol)在MeOH(100ml)中的溶液中添加$NaBH_4$(4.0g,105.25mmol),然后在室温下搅拌30分钟,再次冷却至0℃,缓慢地添加$NiCl_2\ 6H_20$(2.5g,105.2mmol)。然后,在0℃下缓慢添加另一份$NaBH_4$(4.0g,105.25mmol),在室温下搅拌30分钟。蒸发混合物,添加稀HCl溶液以溶解无机残留物,然后用NH_3H_20调节pH=8,用EA(3x50ml)萃取,用盐水(2x100ml)洗涤EA层,干燥,过滤并蒸发得到(2-氨基-5-(2-异丙基苯氧基)苯基)甲醇(6.0g,44%收率),质谱:258(M+1)。

[1090] 步骤3:(2-碘-5-(2-异丙基苯氧基)苯基)甲醇

[1091] 

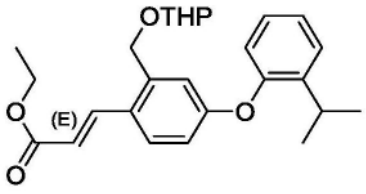
[1092] 将亚硝酸钠(1.6g,23.0mmol)在5ml水中的冷溶液滴加到搅拌的已冷却的(2-氨基-5-(2-异丙基苯氧基)苯基)甲醇(5.0g,19.0mmmol)在水(15ml)和盐酸(15ml)中的悬浮液中,当重氮化完成时,添加碘化钾在水(5ml)中的溶液。在室温下1h后,通过NaHSO3淬灭混合物,用EA萃取(3x20 ml),经Na2SO4干燥,蒸发并由硅胶进行纯化以得到2-碘-5-(2-异丙基苯氧基)苯基)甲醇(2.4g,34%收率),质谱:369(M+1)。

[1093] 步骤4:2-(2-碘-5-(2-异丙基苯氧基)苄氧基)四氢-2H-吡喃

[1094] 

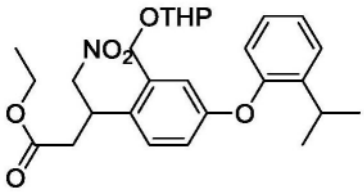
[1095] 在0℃下向2-碘-5-(2-异丙基苯氧基)苯基)甲醇(1.0g,2.7mmol)在DCM(8ml)中的溶液中添加DHP(75mg,8.96mmol)和PPTS(1.0g,4.05mmol)。然后在室温下搅拌过夜。用DCM(20ml)稀释混合物,用H2O(3X20ml)洗涤,干燥DCM层,蒸发以得到粗2-(2-碘-5-(2-异丙基苯氧基)苄氧基)四氢-2H-吡喃(2.4g,200%收率),质谱:453(M+1)。

[1096] 步骤5:(E)-3-(4-(2-异丙基苯氧基)-2-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯基)丙烯酸乙酯

[1097] 

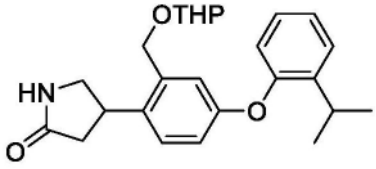
[1098] 标题化合物是按照中间体5步骤3中描述的程序进行制备,以得到(E)-3-(4-(2-异丙基苯氧基)-2-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯基)丙烯酸乙酯(1.6g,88%收率),质谱:425(M+1)。

[1099] 步骤6:3-(4-(2-异丙基苯氧基)-2-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯基)-4-硝基丁酸乙酯

[1100] 

[1101] 标题化合物是按照中间体5步骤4中描述的程序进行制备,以得到3-(4-(2-异丙基苯氧基)-2-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯基)-4-硝基丁酸乙酯(1.5g,83.0%收率),质谱:486(M+1)。

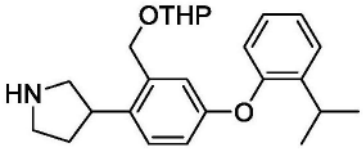
[1102] 步骤7:4-(4-(2-异丙基苯氧基)-2-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯基)吡咯烷-2-酮

[1103] 

[1104] 标题化合物是按照中间体5步骤5中描述的程序进行制备,以得到4-(4-(2-异丙基苯氧基)-2-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯基)吡咯烷-2-酮

[1105] (730mg,60.8%收率),质谱:410(M+1)。

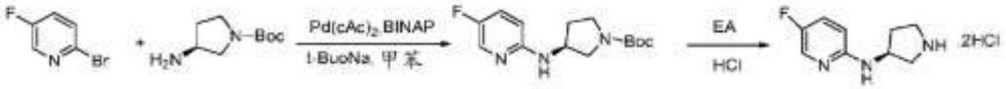
[1106] 步骤8:3-(4-(2-异丙基苯氧基)-2-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯基)吡咯烷

[1107] 

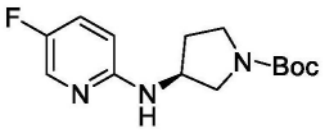
[1108] 标题化合物是按照中间体5步骤6中描述的程序进行制备,以得到3-(4-(2-异丙基苯氧基)-2-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯基)吡咯烷

[1109] (530mg,69.2%收率),质谱:396(M+1)。

[1110] 中间体7:(S)-5-氟-N-(吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺

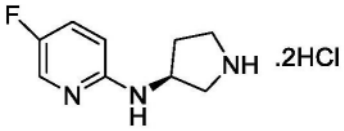
[1111] 

[1112] 步骤1:(S)-3-(5-氟吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[1113] 

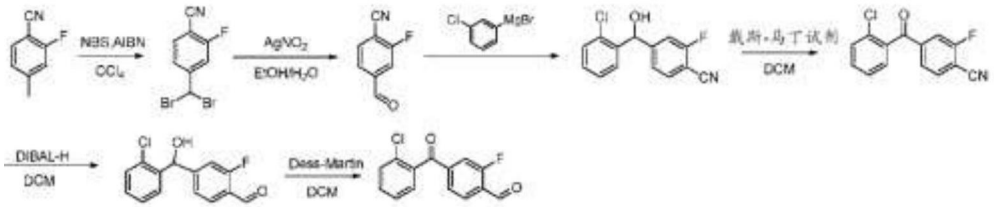
[1114] 在N2下向2-溴-5-氟吡啶(4.772g,27.11mmol)在甲苯(55mL)中的溶液中添加Pd(cAc)2(607.3mg,2.711mmol)、BINAP(1.686g,2.711mmol)、t-BuoNa(7.81g,81.33mmol),将反应混合物在80℃下搅拌4h。用EA(50mL)稀释该反应,用盐水洗涤,并经Na_2SO_4干燥。浓缩至干燥,将残余物通过硅胶进行纯化,以得到(S)-3-(5-氟吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(600mg,15%收率),质谱:282(M+H)

[1115] 步骤2:(S)-5-氟-N-(吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺

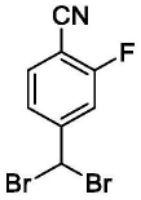
[1116] 

[1117] 在室温下向5-氟-N-(吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺(600mg,2.135mmol)在EA(10mL)中的溶液中添加EA/HCl(10mL),将所得混合物在室温下搅拌1h;浓缩混合物以得到(S)-5-氟-N-(吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺(2.5g,80%收率),质谱:189(M+H)

[1118] 中间体8:4-(2-氯苯甲酰基)-2-氟苯甲醛

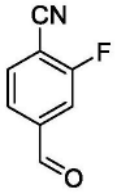
[1119] 

[1120] 步骤1:4-(二溴甲基)-2-氟苄腈

[1121] 

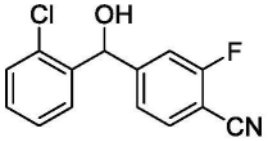
[1122] 向2-氟-4-甲基苄腈(5.4g,40mmol)在CCl4(40mL)中的溶液中添加NBS(15.7g,88mmol)、AIBN(657mg,4mmol),在N2下将所得混合物在90℃下搅拌24h;将混合物浓缩以得到4-(二溴甲基)-2-氟苄腈(8.8g,80%收率),质谱:292(M+H)

[1123] 步骤2:2-氟-4-甲酰基苄腈

[1124] 

[1125] 向4-(二溴甲基)-2-氟苄腈(8.8g,30mmol)在90mL EtOH/H2O中的溶液中添加AgNO3(10.2g,60mmol),将所得混合物回流3h;用DCM(100mL)稀释该反应,用盐水洗涤,并经Na_2SO_4干燥。浓缩至干燥,将残余物通过硅胶进行纯化以得到2-氟-4-甲酰基苄腈(2g,44.4%收率),质谱:150(M+H)。

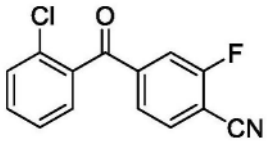
[1126] 步骤3:4-((2-氯苯基)(羟基)甲基)-2-氟苄腈

[1127] 

[1128] 向Mg(300mg,12.5mmol)、LiCl(265mg,6.25mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加DIBAL-H(0.05ml),冷却至室温持续5分钟。将反应冷却至-30℃,并滴加1-溴-3-氯苯(958mg,5mmol)至-20℃,持续30分钟,并在室温下加热1h,然后将以上溶液添加到2-氟-4-甲酰基苄腈(410mg,2.75mmol)在THF(5ml)中的溶液中至0℃,将反应混合物在0℃下搅拌15分钟,并添加NH4Cl用于淬灭。分离该层,经Na_2SO_4干燥,并浓缩以得到4-((2-氯苯基)(羟基)

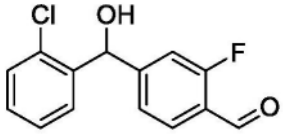
甲基)-2-氟苄腈(750mg,40%收率),质谱:244(M-17)

[1129] 步骤4:4-(2-氯苯甲酰基)-2-氟苄腈

[1130] 

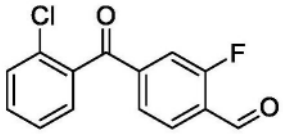
[1131] 向4-((2-氯苯基)(羟基)甲基)-2-氟苄腈(740mg,2.75mmol)在DCM(15mL)中的溶液中添加戴斯-马丁试剂(1.4g,3.3mmol),搅拌至室温持续1.5h。将反应物浓缩至干燥,将残余物通过制备性TLC进行纯化以得到4-(2-氯苯甲酰基)-2-氟苄腈(530mg,80%收率),质谱:无

[1132] 步骤5:4-((2-氯苯基)(羟基)甲基)-2-氟苯甲醛

[1133] 

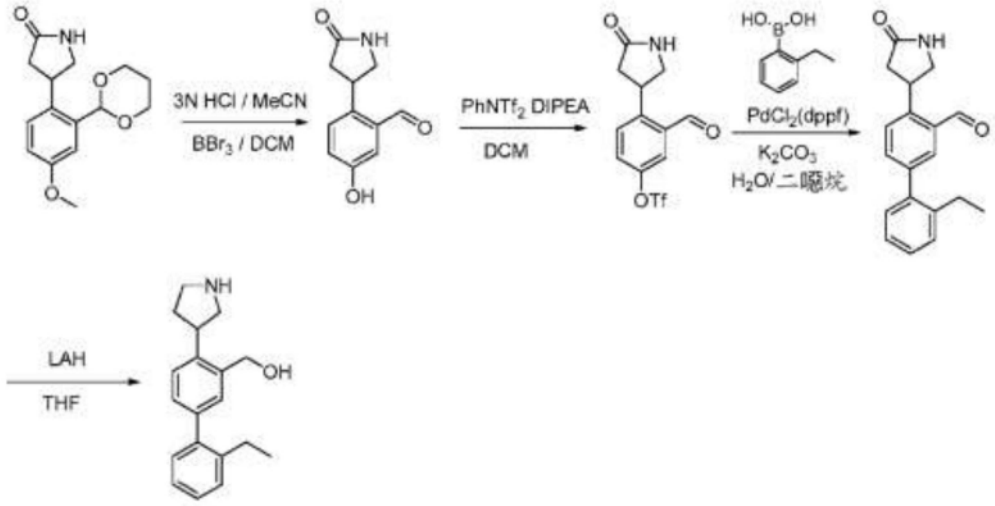
[1134] 向4-(2-氯苯甲酰基)-2-氟苄腈(520mg,2mmol)在DCM(15mL)中的溶液中添加Et3N(203mg,2mmol)和DIBAL-H在己烷(1.5M)中的溶液(1.4g,3.3mmol)至-78℃,持续45min。将反应物倒入冰水中,萃取,分离,经Na_2SO_4干燥并浓缩以得到4-((2-氯苯基)(羟基)甲基)-2-氟苯甲醛(470mg,70%),质谱:265(M+H)

[1135] 步骤6:4-(2-氯苯甲酰基)-2-氟苯甲醛

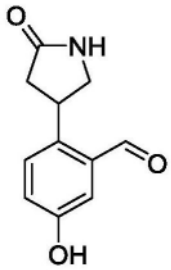
[1136] 

[1137] 标题化合物是按照步骤4中描述的程序进行制备,以得到4-(2-氯苯甲酰基)-2-氟苯甲醛(580mg,定量),质谱:无,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=10.220(s,1H),8.098-8.116(m,2H),7.566-7.657(m,5H)。

[1138] 中间体9:(2'-乙基-4-(吡咯烷-3-基)联苯-3-基)甲醇

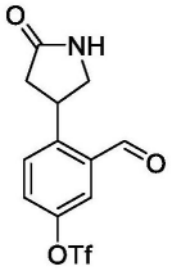
[1139] 

[1140] 步骤1:5-羟基-2-(5-氧代吡咯烷-3-基)苯甲醛

[1141] 

[1142] 在0℃下向4-(2-(1,3-二噁烷-2-基)-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮(1g,3.6mmol)(中间体5步骤5)在4mL MeCN中的溶液中缓慢地添加3N HCl(4mL),混合物在室温下搅拌30分钟,添加水,用EA萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗产物,将其溶解于10mL DCM中,在0℃搅拌下向此溶液中逐滴添加BBr_3(0.6mL,7.2mmol),并在室温下搅拌1h,将混合物倒入冰水中,用EA/THF(v:v=3/1)萃取,合并有机相,用盐水洗涤,经Na_2SO_4,干燥,移除溶剂以得到粗产物,通过硅胶进行纯化以得到5-羟基-2-(吡咯烷-3-基)苯甲醛(400mg,54.0%收率),质谱:206(M+1)。

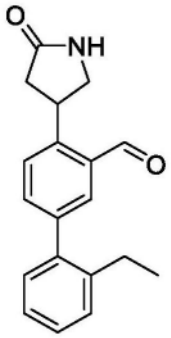
[1143] 步骤2:3-甲酰基-4-(5-氧代吡咯烷-3-基)苯基三氟甲烷磺酸酯

[1144] 

[1145] 向5-羟基-2-(5-氧代吡咯烷-3-基)苯甲醛(100mg,0.49mmol)在2mL DCM中的溶液中添加$PhNTf_2$(208mg,0.58mmol)和DIPEA(0.24mL,1.5mmol),将混合物在室温下搅拌2h,添加水,用DCM萃取,用水、盐水洗涤有机相,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,通过硅胶纯化粗产物以得到3-甲酰基-4-(5-

[1146] 氧代吡咯烷-3-基)苯基三氟甲烷磺酸酯(160mg,94.0%收率),质谱:338(M+1)。

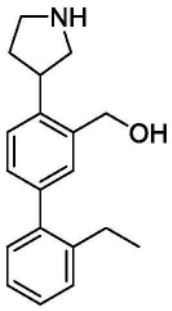
[1147] 步骤3:2'-乙基-4-(5-氧代吡咯烷-3-基)联苯-3-甲醛

[1148] 

[1149] 向3-甲酰基-4-(吡咯烷-3-基)苯基三氟甲烷磺酸酯(300mg,0.89mmol)、2-乙基苯基硼酸(160mg,1.07mmol)在10mL二噁烷/水(v:v 4/1)中的溶液中添加$PdCl_2$(dppf)(72mg,0.09mmol)和K_3PO_4(566mg,2.67mmol),在N_2下将混合物在90℃下搅拌2h,用水稀释混合物,用EA萃取,用水、盐水洗涤有机相,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到2'-乙基-4-(5-氧代吡咯烷-3-基)联苯-3-甲醛(210mg,80.1%收率),质谱:294(M+

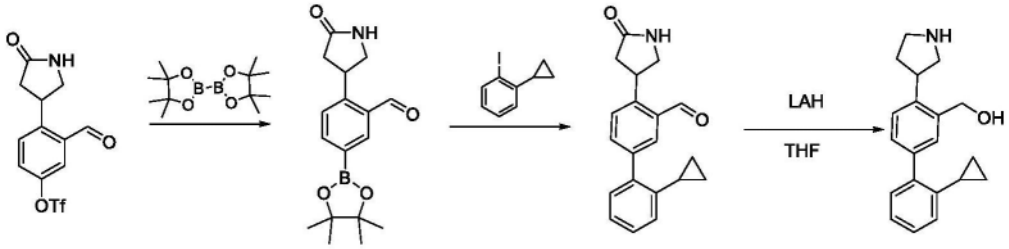
1)。

[1150] 步骤4:(2'-乙基-4-(吡咯烷-3-基)联苯-3-基)甲醇

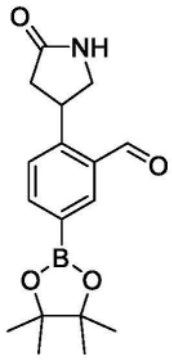
[1151] 

[1152] 在0℃下将LAH(0.6225g,16.3mmol)在10mL THF中的悬浮液逐滴添加到2'-乙基-4-(5-氧代吡咯烷-3-基)联苯-3-甲醛(1.6g,5.4mmol)在10mL THF中的另一个溶液中。将混合物在N_2下回流2h,用水(0.6mL)、NaOH(15%)(0.6mL)和水(1.8mL)淬灭,过滤,将滤液浓缩以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到产物(2'-乙基-4-(吡咯烷-3-基)联苯-3-基)甲醇(800mg,48.1%收率),质谱:282(M+1)。

[1153] 中间体10:(2'-环丙基-4-(吡咯烷-3-基)联苯-3-基)甲醇

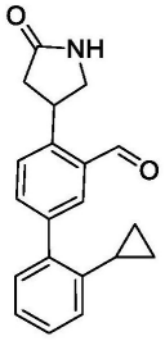
[1154] 

[1155] 步骤1:2-(5-氧代吡咯烷-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛

[1156] 

[1157] 向3-甲酰基-4-(5-氧代吡咯烷-3-基)苯基三氟甲烷磺酸酯(3g,8.9mmol)(中间体9(步骤2))在8mL二噁烷中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧硼杂环戊烷)(3.3g,13.3mmol)、AcOK(1.7g,17.8mmol)和Pd(dppf)Cl_2(400mg,0.89mmol),在N_2下将混合物在100℃下搅拌2h。反应完成后,用水稀释,用EA萃取,用水、盐水洗涤有机层,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物(2.8g,定量),该粗产物可以直接使用,质谱:316(M+H)。

[1158] 步骤2:2'-环丙基-4-(5-氧代吡咯烷-3-基)联苯-3-甲醛

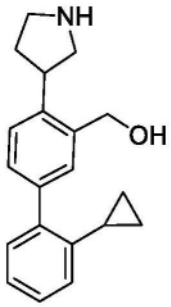
[1159] 

[1160] 向2-(5-氧代吡咯烷-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)

[1161] 苯甲醛(2.2g,7mmol)在二噁烷/H_2O(16mL/1mL)中的溶液中添加1-环丙基-2-

[1162] 碘苯(2g,8.4mmol)、K_2CO_3(1.98g,14mmol)和Pd(dppf)Cl_2(200mg,0.7mmol),在N_2下将混合物在100℃下搅拌5h,用EA稀释,用水、盐水洗涤混合物,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到产物2'-环丙基-4-(5-氧代吡咯烷-3-基)联苯-3-甲醛(500mg,23.9%收率),质谱:321(M+H)。

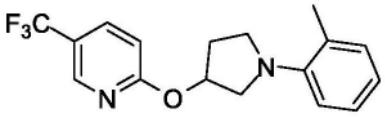
[1163] 步骤3:(2'-环丙基-4-(吡咯烷-3-基)联苯-3-基)甲醇

[1164] 

[1165] 标题化合物是按照中间体9步骤4中描述的程序进行制备,以得到(2'-环丙基-4-(吡咯烷-3-基)联苯-3-基)甲醇(200mg,50%收率),质谱:294(M+H)。

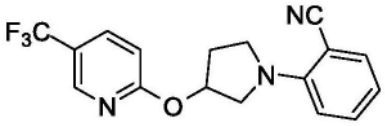
[1166] B部分:实施例的合成

[1167] 实施例4:2-(1-邻甲苯基吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(化合物1-1)

[1168] 

[1169] 标题化合物是按照实施例1中描述的程序使用中间体2和1-溴-2-甲苯进行制备,以得到2-(1-邻甲苯基吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(60mg,17.8%收率),质谱:323(M+H),t_R=3.098min,^{1}H-NMR(400Hz,CDCl3)δ=8.454(s,1H),7.773-7.801(q,1H),7.141-7.176(m,2H),6.829-6.957(m,3H),5.658-5.688(m,1H),3.706-3.747(m,1H),3.475-3.534(m,1H),3.304-3.336(m,1H),3.201-3.254(m,1H),3.416-3.465(m,1H),2.359(s,3H),2.189-2.227(m,1H)。

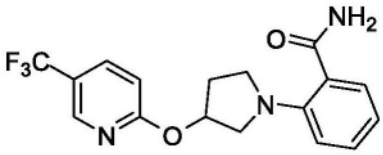
[1170] 实施例5:2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(化合物1-2)

[1171] 

[1172] 在室温下向2-(吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(1.2g,5.2mmol)在DMF

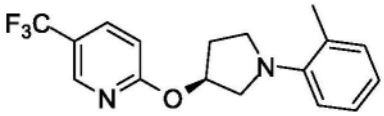
(15mL)中的溶液中添加2-氟苄腈(814mg,6.7mmol)、K2CO3(2.2g,15.6mmol),将混合物在100℃下搅拌过夜,用EA稀释,用水和盐水洗涤,并经Na2SO4干燥,移除溶剂,并通过硅胶进行纯化以得到呈液体的2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(400mg,23%收率),质谱:334(M+H),t_R=1.724min,^{1}H-NMR(400Hz,CDCl3)δ=6.469(s,1H),7.790-7.817(m,1H),7.475-7.498(m,1H),7.354-7.398(m,1H),6.816-6.838(d,1H),6.678-6.843(m,2H),5.776-5.787(m,1H),4.105-4.146(m,1H),3.882-3.947(m,1H),3.743-3.793(m,2H),2.330-2.383(m,2H)。

[1173] 实施例6:2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物1-3)

[1174] 

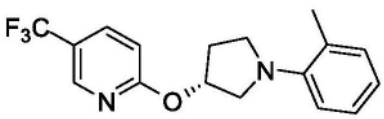
[1175] 向2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(实施例5)(100mg,0.3mmol)在NaOH溶液(6mmol/mL,0.3mL)和MeOH(5mL)中的溶液中添加H2O2(30%,3mL),将混合物加热至50℃,持续2h,通过添加HCl溶液(1N)至pH=3将其淬灭,用EA萃取,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到呈白色固体的2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(30mg,28%收率)。质谱:352(M+H),t_R=1.350min,^{1}H-NMR(400Hz,CDCl3)δ=8.444(s,1H),7.783-7.877(m,3H),7.398-7.440(m,1H),7.031-7.085(m,2H),6.802-6.823(d,1H),5.817(br,1H),5.683-5.716(m,1H),3.661-3.702(m,1H),3.532-3.591(m,1H),3.394-3.423(d,1H),3.237-3.294(m,1H),2.435-2.489(m,1H),2.225-2.260(m,1H)

[1176] 实施例7:(S)-2-(1-邻甲苯基吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(化合物1-7)

[1177] 

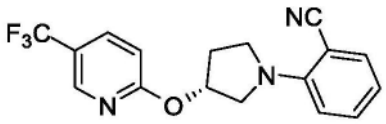
[1178] 标题化合物是按照实施例1中描述的程序用t-BuOK制备以得到(S)-2-(1-邻甲苯基吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(40mg,31%收率),质谱:323(M+H),t_R=3.228min,^{1}H-NMR(400Hz,CDCl3)δ=8.450(s,1H),7.771-7.80(m,1H),7.146-7.17(m,2H),6.829-6.956(m,3H),5.663-5.679(m,1H),3.705-3.746(m,1H),3.493-3.515(m,1H),3.302-3.335(m,1H),3.219-3.342(m,1H),2.414-2.464(m,1H),2.358(s,3H),2.2(m,1H)。

[1179] 实施例8:(R)-2-(1-邻甲苯基吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(化合物1-8)

[1180] 

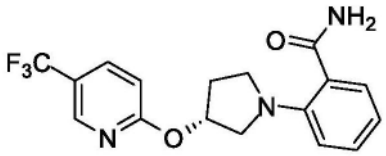
[1181] 标题化合物是按照实施例1中描述的程序用t-BuOK制备以得到(R)-2-(1-邻甲苯基吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(30mg,5%收率),质谱:323(M+H),t_R=3.241min,^{1}H-NMR(400Hz,CDCl3)δ=8.450(s,1H),7.771-7.80(m,1H),7.146-7.17(m,2H),6.829-6.956(m,3H),5.656-5.687(m,1H),3.705-3.746(m,1H),3.493-3.515(m,1H),3.302-3.335(m,1H),3.219-3.342(m,1H),2.414-2.464(m,1H),2.358(s,3H),2.187-2.227(m,1H)。

[1182] 实施例9:(R)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(化合物1-9)

[1183] 

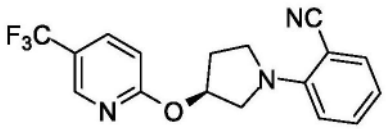
[1184] 标题化合物是按照实施例5中描述的程序使用(R)-2-(吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶和2-氟苄腈制备以得到(R)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(1.9g,29%收率),质谱:334(M+H),t_R=2.909min,^{1}H-NMR(400Hz,CDCl3)δ=8.47(s,1H),7.798-7.826(m,1H),7.482-7.505(m,1H),7.362-7.406(m,1H),6.825-6.846(d,1H),6.686-6.752(m,2H),5.78-5.795(m,1H),4.113-4.154(m,1H),3.890-3.913(m,1H),3.759-3.801(m,2H),2.338-2.391(m,2H)。

[1185] 实施例10:(R)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物1-10)

[1186] 

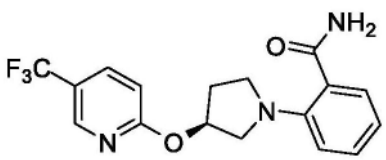
[1187] 标题化合物是按照实施例6中描述的程序使用(R)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈制备以得到(R)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(515mg,39.5%收率),质谱:352(M+H),t_R=2.324min,^{1}H-NMR(400Hz,CDCl3)δ=8.456(s,1H),7.792-7.884(m,3H),7.406-7.448(m,1H),7.039-7.093(m,2H),6.810-6.832(d,1H),5.826(br,1H),5.691-5.720(m,1H),3.669-3.709(m,1H),3.539-3.581(m,1H),3.404-3.432(d,1H),3.258-3.302(m,1H),2.444-2.480(m,1H),2.249-2.267(m,1H)。

[1188] 实施例11:(S)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(化合物1-11)

[1189] 

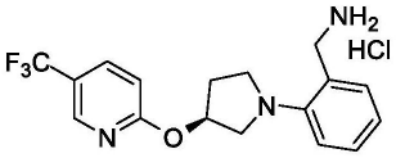
[1190] 标题化合物是按照实施例5中描述的程序使用(R)-2-(吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶盐酸盐和2-氟苄腈制备以得到(S)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(1.3g,60%收率),质谱:334(M+H),t_R=2.907min,^{1}H-NMR(400Hz,CDCl3)δ=8.47(s,1H),7.798-7.826(m,1H),7.482-7.505(m,1H),7.362-7.406(m,1H),6.825-6.846(d,1H),6.686-6.752(m,2H),5.773-5.5.806(m,1H),4.113-4.178(m,1H),3.890-3.954(m,1H),3.750-3.800(m,2H),2.349-2.411(m,2H)。

[1191] 实施例12:(S)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物1-12)

[1192] 

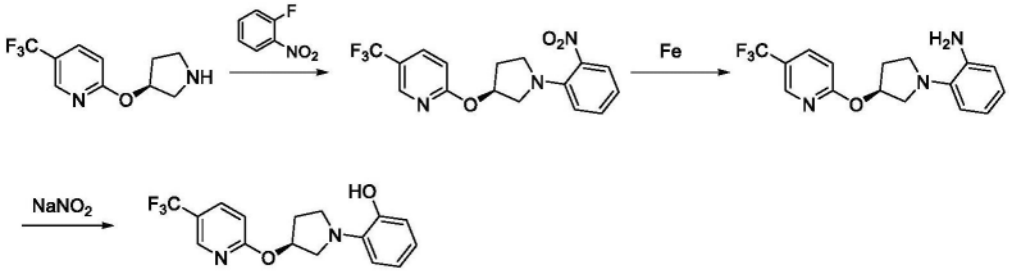
[1193] 标题化合物是按照实施例6中描述的程序使用(S)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈制备以得到(S)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(510mg,39.3%收率),质谱:352(M+H),t_R=2.335min,^{1}H-NMR(400Hz,CDCl3)δ=8.455(s,1H),7.797-7.822(m,3H),7.409-7.447(m,1H),7.043-7.095(m,1H),6.813-6.835(m,1H),5.881(br,1H),5.708(br,1H),3.674-3.713(m,1H),3.544-3.600(m,1H),3.405-3.431(m,1H),3.251-3.403(m,1H),2.462-2.499(m,1H),2.253-2.399(m,1H)。

[1194] 实施例13:(S)-(2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲胺盐酸盐(化合物1-13)

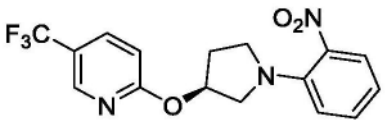
[1195] 

[1196] 在0℃下向(S)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(实施例12)(130mg,0.54mmol)在无水THF中的溶液中添加LAH(30mg,0.8mmol),将混合物加热至50℃,持续3h,用NH4Cl溶液淬灭,用EA稀释,用盐水洗涤有机层,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,通过在HCl/EA中搅拌30分钟、过滤、用乙醚洗涤(10ml X 2)对其进行纯化以得到呈白色固体的(S)-(2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲胺盐酸盐(30mg,15%收率)。质谱:338(M+H),t_R=1.793min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.6(br,4H),8.078-8.107(dd,1H),7.509-7.526(d,1H),7.312-7.350(m,1H),7.207-7.228(m,1H),7.071-7.110(m,2H),5.653-5.681(m,1H),4.092-4.120(m,2H),3.650-3.690(m,1H),3.393-3.415(m,1H),3.215-3.292(m,2H),2.432-2.483(m,1H),2.112-2.145(m,1H)。

[1197] 实施例14:(S)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯酚(化合物1-14)

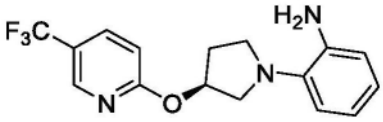
[1198] 

[1199] 步骤1:(S)-2-(1-(2-硝基苯基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶

[1200] 

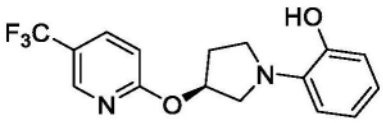
[1201] 标题化合物是按照实施例5中描述的程序使用(S)-2-(吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶盐酸盐(中间体3)和1-氟-2-硝基苯制备以得到(S)-2-(1-(2-硝基苯基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(2.8g,80%收率),质谱:354(M+H)。

[1202] 步骤2:(S)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯胺

[1203] 

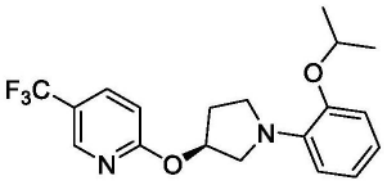
[1204] 向(S)-2-(1-(2-硝基苯基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(2.8g,8mmol)在MeOH/H2O(50mL/50mL)中的溶液中添加Fe粉和NH4Cl,在80℃下搅拌2h,过滤混合物,浓缩滤液,并通过硅胶进行纯化以得到呈棕色油状物的(S)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯胺(1.2g,46收率),质谱:324(M+H)。

[1205] 步骤3:(S)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯酚

[1206] 

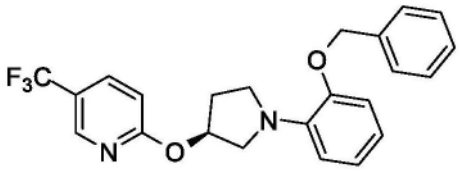
[1207] 在0℃下向(S)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯胺(1.2g,3.7mmol)在H2O/浓H2SO4(4mL/4mL)中的溶液中添加NaNO2(384mg,5.5mmol)在H2O(2mL)中的溶液,在80℃下搅拌2h,将混合物冷却至室温,倒入冰水中,用NaHCO3溶液调节pH至7,用EA萃取,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到呈澄清油状物的(S)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯酚(290mg,20%收率)。质谱:325(M+H),t_R=2.298min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=9.073(s,1H),8.615(s,1H),8.055-8.083(dd,1H),7.012-7.034(d,1H),6.613-6.735(m,4H),5.588-5.617(m,1H),3.731-3.774(m,1H),3.402-3.501(m,2H),3.158-3.212(m,1H),2.309-2.359(m,1H),2.055-2.089(m,1H)

[1208] 实施例15a:(S)-2-(1-(2-异丙氧基苯基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(化合物1-15)

[1209] 

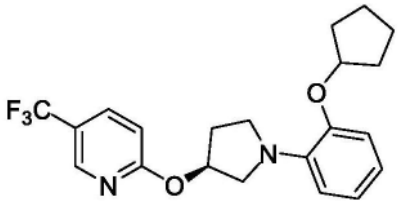
[1210] 在0℃下向(S)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯酚(64mg,0.2mmol)(实施例14)在无水DMF(2mL)中的溶液中添加NaH(44mg,0.22mmol,矿物油中的60%分散物),并在室温下搅拌30分钟,然后添加2-碘丙烷(81mg,0.48mmol),将混合物搅拌24h,用EA稀释混合物,用LiCl溶液、盐水洗涤Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到呈澄清油状物的(S)-2-(1-(2-异丙氧基苯基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(30mg,95%收率)。质谱:367(M+H),t_R=3.402min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.616(s,1H),8.055-8.083(dd,1H),7.011-7.034(d,1H),6.698-6.890(m,4H),6.599-6.527(m,1H),4.500-4.545(m,1H),3.682-3.724(m,1H),3.455-3.509(m,2H),3.192-3.247(m,1H),2.307-2.356(m,1H),2.083-2.118(m,1H),1.191-1.236(m,6H)。

[1211] 实施例15b:(S)-2-(1-(2-(苄氧基)苯基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(化合物1-26)

[1212] 

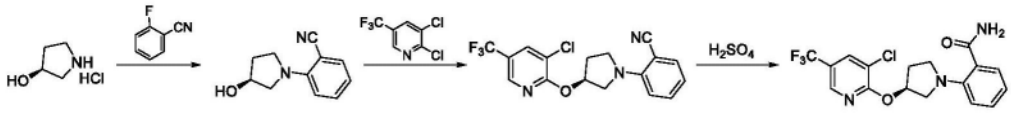
[1213] 标题化合物是按照实施例15a中描述的程序使用(S)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯酚制备以得到(S)-2-(1-(2-(苄氧基)苯基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(25mg,30%收率),质谱:415(M+H),t_R=3.623min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.583(s,1H),8.048-8.076(dd,1H),7.387-7.425(m,2H),7.283-7.344(m,3H),6.982-7.017(m,2H),6.738-6.875(m,3H),5.600(br,1H),5.050(s,2H),3.673-3.716(m,1H),3.466-3.529(m,2H),3.213-3.255(m,1H),2.307-2.341(m,1H),2.103(m,1H)。

[1214] 实施例15c:(S)-2-(1-(2-(环戊基氧基)苯基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(化合物1-25)

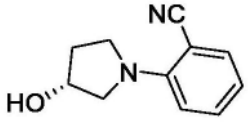
[1215] 

[1216] 标题化合物是按照实施例15a中描述的程序使用(S)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯酚制备以得到(S)-2-(1-(2-(环戊基氧基)苯基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(41.5mg,52.6%收率),质谱:393(M+H),t_R=3.691min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.607(s,1H),8.061-8.090(dd,1H),7.013-7.034(d,1H),6.688-6.851(m,4H),5.608(br,1H),4.750-4.778(m,1H),3.535-3.627(m,2H),3.400-3.430(m,1H),3.159-3.214(m,1H),2.314-2.363(m,1H),2.092-2.123(m,1H),2.168-2.184(m,2H),1.497-1.631(m,6H)。

[1217] 实施例16:(R)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物1-17)

[1218] 

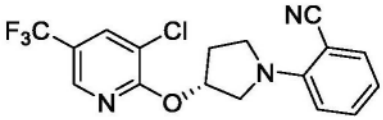
[1219] 步骤1:(R)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)苄腈

[1220] 

[1221] 向(S)-吡咯烷-3-醇盐酸盐(1g,8.1mmol)和2-氟苄腈(1.27g,10.5mmol)在DMF(20mL)中的溶液中添加K2CO3(3.35g,24.3mmol),将其在100℃下搅拌过夜。用水淬灭,用EA萃取,用LiCl溶液、盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗(R)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)苄腈(1.7g,111%收率),其无需进一步纯化即可直接用于下一步中。

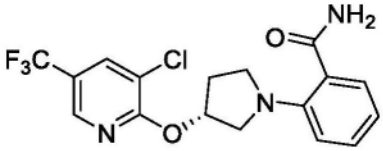
[1222] 质谱:189(M+H)

[1223] 步骤2:(R)-2-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈

[1224] 

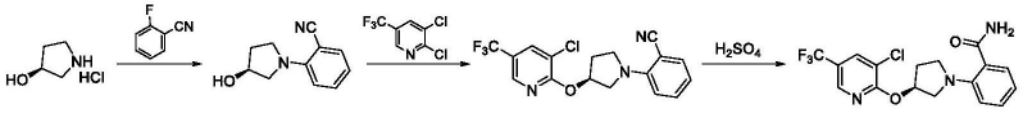
[1225] 在0℃下向(R)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)苄腈(244mg,1.3mmol)在无水DMF(2mL)中的溶液中添加NaH(120mg,4mmol,矿物油中的60％分散物),在此温度下搅拌30分钟,然后添加2,3-二氯-5-(三氟甲基)吡啶(216mg,1mmol)在1mL DMF中的溶液,将混合物在相同温度下搅拌1h,将反应混合物倒入冰水中,用EA萃取,并用LiCl溶液、盐水洗涤有机层,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到棕色油状物,用硅胶将其纯化以得到呈浅黄色油状物的(R)-2-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(220mg,59.9％收率),质谱:368(M+H)

[1226] 步骤3:(R)-2-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺

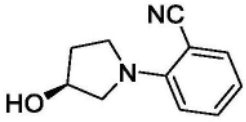
[1227] 

[1228] 在0℃下将(R)-2-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(100mg,0.27mmol)添加到$H_2SO_{4(浓)}$,将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入冰水中,并用NaHCO3溶液调节pH至7,用EA萃取,用盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到(R)-2-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(45mg,45％收率)。质谱:386(M+H),t_R=2.665min,1H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.606(s,1H),8.407-8.412(d,1H),7.817(br,2H),7.249-7.324(m,3H),6.740-6.835(m,2H),5.735(br,1H),3.859-3.90(m,1H),3.308-3.401(m,3H),2.346(m,1H),2.236-2.344(m,1H)

[1229] 实施例17:(S)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物1-16)

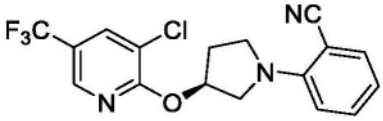
[1230] 

[1231] 步骤1:(S)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)苄腈

[1232] 

[1233] 标题化合物是按照实施例16(步骤1)中描述的程序使用(S)-吡咯烷-3-醇盐酸盐制备以得到(S)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)苄腈(750mg,82％收率),质谱:189(M+H)。

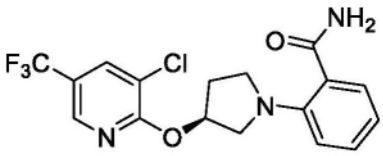
[1234] 步骤2:(S)-2-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈

[1235] 

[1236] 标题化合物是按照实施例16(步骤2)中描述的程序使用(S)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)苄腈制备以得到(S)-2-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈

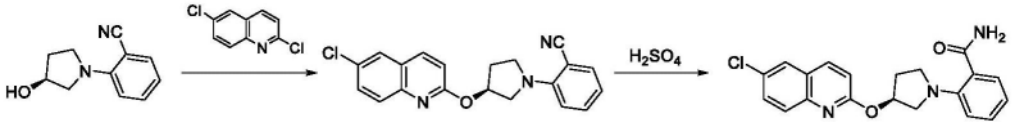
(160mg,53%收率),质谱:368(M+H)。

[1237] 步骤3:(S)-2-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺

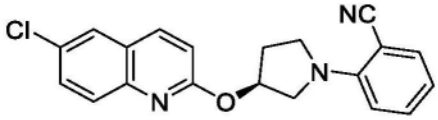
[1238] 

[1239] 标题化合物是按照实施例16(步骤3)中描述的程序使用(S)-2-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈在90℃下持续反应1.5h进行制备,以得到(S)-2-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(110mg,66.7%收率),质谱:386(M+H),t_R=2.736min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.602(s,1H),8.401(s,1H),7.772(s,1H),7.241-7.272(m,3H),6.698-6.902(m,2H),5.732(s,1H),3.848-3.889(m,1H),3.508-3.526(m,1H),3.289-3.351(m,2H),2.511(m,1H),2.236-2.335(m,1H)。

[1240] 实施例18:(S)-2-(3-(6-氯喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物1-19)

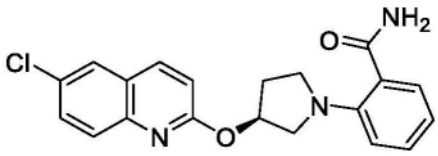
[1241] 

[1242] 步骤1:(S)-2-(3-(6-氯喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈

[1243] 

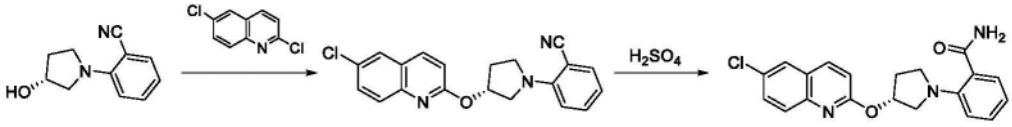
[1244] 标题化合物是按照实施例16(步骤2)中描述的程序使用(S)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)苄腈和2,6-二氯喹啉制备以得到(S)-2-(3-(6-氯喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(210mg,60%收率),质谱:350(M+H)。

[1245] 步骤2:(S)-2-(3-(6-氯喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺

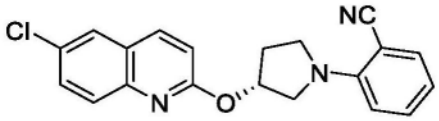
[1246] 

[1247] 标题化合物是按照实施例16(步骤3)中描述的程序使用(S)-2-(3-(6-氯喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈在90℃下反应1.5h进行制备,以得到(S)-2-(3-(6-氯喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(60mg,51.9%收率),质谱:368(M+H),t_R=2.774min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.217-8.239(d,1H),8.022(s,1H),7.670-7.805(m,3H),7.219-7.281(m,3H),7.048-7.071(d,2H),5.796(br,1H),3.851-3.893(m,1H),3.515-3.533(m,1H),3.318-3.359(m,2H),2.336-2.370(m,1H),2.237-2.246(m,1H)。

[1248] 实施例19:(R)-2-(3-(6-氯喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物1-18)

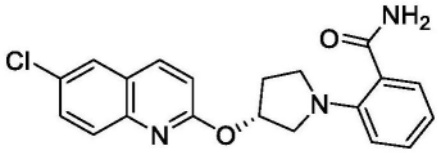
[1249] 

[1250] 步骤1:(R)-2-(3-(6-氯喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈

[1251] 

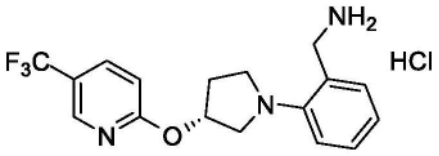
[1252] 标题化合物是按照实施例16(步骤2)中描述的程序使用(R)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)苄腈和2,6-二氯喹啉制备以得到(R)-2-(3-(6-氯喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(250mg,71%收率),质谱:350(M+H)。

[1253] 步骤2:(R)-2-(3-(6-氯喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺

[1254] 

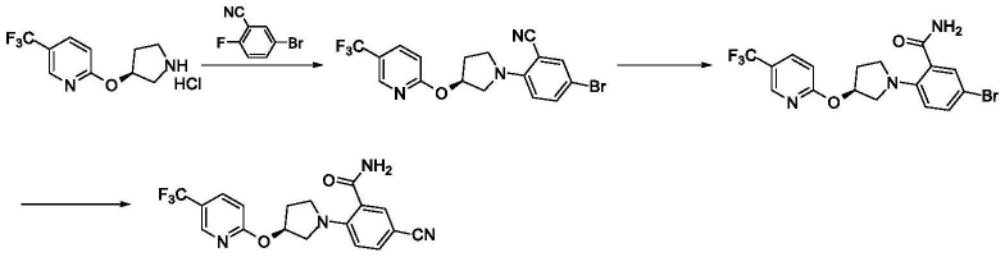
[1255] 标题化合物是按照实施例16(步骤3)中描述的程序使用(R)-2-(3-(6-氯喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈在90℃下反应1.5h进行制备,以得到(R)-2-(3-(6-氯喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(55mg,48%收率),质谱:368(M+H),t_R=2.813min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.230(s,1H),8.034(s,1H),7.784-7.837(m,2H),7.697(m,1H),7.270-7.360(m,3H),7.061-7.080(d,2H),6.748-6.860(m,2H),5.804(br,1H),3.886-3.899(m,1H),3.390(m,3H),2.380(m,1H),2.252(m,1H)。

[1256] 实施例20:(R)-(2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲胺(化合物1-20)

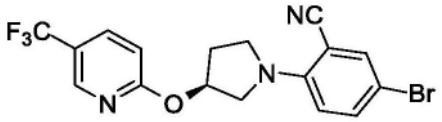
[1257] 

[1258] 向(R)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(实施例10)(33mg,0.1mmol)在EtOH(2mL)中的溶液中添加雷尼镍(100mg,湿品),在H2气氛下将混合物在60℃下搅拌1h,过滤,移除溶剂,通过硅胶纯化残余物以得到产物,将产物在HCl/EA中搅拌以得到(R)-(2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲胺盐酸盐(20mg,53.6%)。质谱:338(M+H),t_R=1.758min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.61(s,1H),8.406(br,3H),8.084-8.150(m,1H),7.452-7.471(d,1H),7.307-7.345(t,1H),7.181-7.201(d,1H),7.057-70.94(m,2H),5.648-5.676(m,1H),4.064-4.125(m,1H),3.602-3.642(m,2H),3.343-3.401(m,1H),3.343-3.401(m,1H),3.144-3.237(m,2H),2.421-2.472(m,1H),2.091-2.141(m,1H)。

[1259] 实施例21:(R)-(2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲胺(化合物1-23)

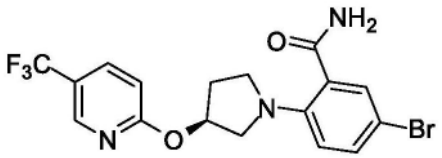
[1260] 

[1261] 步骤1:(S)-5-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈

[1262] 

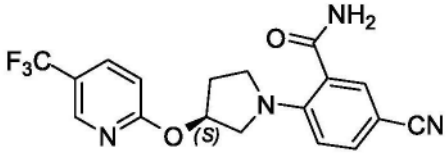
[1263] 标题化合物是按照实施例5中描述的程序使用(S)-2-(吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶盐酸盐(中间体3)和5-溴-2-氟苄腈制备以得到(S)-5-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(3.3g,81%收率),质谱:412(M+H)

[1264] 步骤2:(S)-5-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺

[1265] 

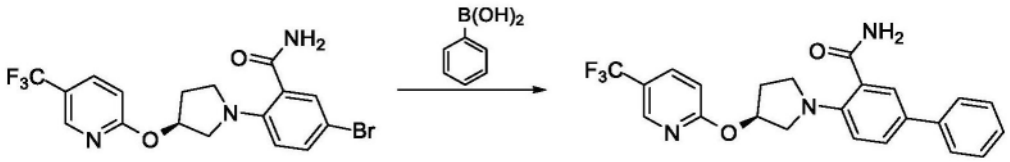
[1266] 标题化合物是按照实施例16(步骤3)中描述的程序使用(S)-5-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈在90℃下持续1h进行制备,以得到(S)-5-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(1.8g,82%收率),质谱:430(M+H)。

[1267] 步骤3:(S)-5-氰基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺

[1268] 

[1269] 向(S)-5-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(42.9mg,0.1mmol)、Pd2(dba)3(2.25mg,0.1mmol)和dppf(5.78mg,0.1mmol)在DMF(3ml)中的溶液中添加Zn(Cn)2(11.2mg,1mmol),在微波下将混合物在80℃下搅拌10min,过滤,用水稀释滤液,用EA萃取,用LiCl溶液、盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到(S)-5-氰基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(9mg,23%收率),质谱:377(M+H),t_R=2.386min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.623(s,1H),8.064-8.093(m,1H),7.950(s,1H),7.486-7.605(m,3H),7.007-7.029(d,1H),6.807-6.829(d,1H),5.707(br,1H),3.876-3.918(m,1H),3.587-3.612(m,1H),3.477-3.497(m,1H),3.314(m,1H),2.252-2.308(m,2H)。

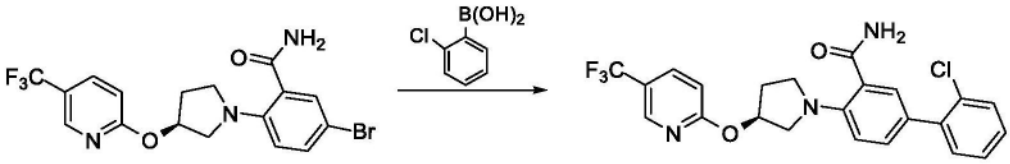
[1270] 实施例22:(S)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺(化合物1-32)

[1271] 

[1272] 向(S)-5-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(42.9mg,0.1mmol)(实施例22(步骤2))和苯基硼酸(134mg,0.11mmol)在MeCN/H2O(1mL/1mL)中的溶液添加K2CO3(27.6mg,0.2mmol)和PdCl2(dppf)(4mg,10% Wt),在微波下将混合物在80℃下搅拌10分钟,过滤,用水稀释滤液,用EA萃取,用LiCl溶液、盐水洗涤,经

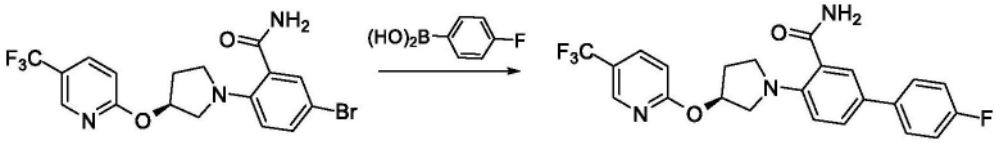
Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到(S)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺(20mg,46%收率),质谱:428(M+H),t_R=2.911min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.631(s,1H),8.059-8.087(dd,1H),7.881(s,1H),7.532-7.612(m,4H),7.026-7.527(m,4H),7.004-7.026(d,1H),6.846-6.859(d,1H),5.683(m,1H),3.599-3.901(m,1H),3.555-3.599(m,1H),3.262-3.325(m,2H),2.198-2.357(m,2H)

[1273] 实施例23:(S)-2'-氯-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺(化合物1-64)

[1274] 

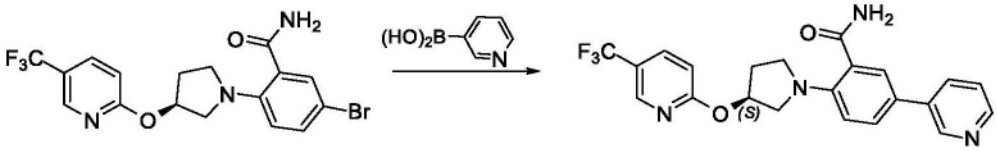
[1275] 标题化合物是按照实施例22中描述的程序使用二噁烷/H2O作为溶剂进行制备,以得到(S)-2'-氯-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺(30mg,20%收率),质谱:462(M+H),t_R=3.147min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.633(s,1H),8.064-8.092(dd,1H),7.813(s,1H),7.522-7.542(d,1H),7.313-7.408(m,1H),7.016-7.037(d,1H),6.832-6.853(d,1H),5.704(m,1H),3.874-3.915(m,1H),3.570-3.587(m,1H)3.410-3.446(m,1H),3.415-3.360(m,1H)2.243-2.349(m,2H)。

[1276] 实施例24:(S)-4'-氟-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺(化合物1-65)

[1277] 

[1278] 标题化合物是按照实施例22中描述的程序使用二噁烷/H2O作为溶剂进行制备,以得到(S)-4'-氟-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺(23mg,20%收率),质谱:446(M+H),t_R=3.082min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.630(s,1H),8.059-8.087(m,1H),7.868(s,1H),7.506-7.649(m,4H),7.350(s,1H),7.220-7.264(m,2H),7.003-7.025(d,1H),6.834-6.856(d,1H),5.692(br,1H),3.858-3.898(m,1H),3.532-3.574(m,1H),3.391-3.428(m,1H),3.316-3.327(m,1H),2.194-2.353(m,2H)。

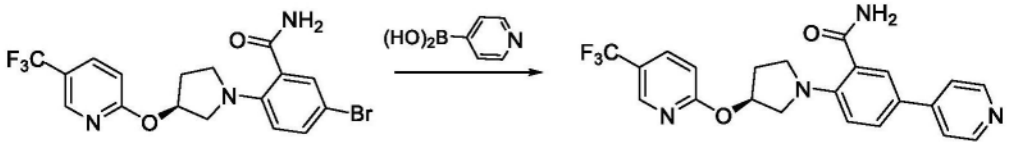
[1279] 实施例25:(S)-5-(吡啶-3-基)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物1-80)

[1280] 

[1281] 标题化合物是按照实施例22中描述的程序使用DMF作为溶剂进行制备,以得到(S)-5-(吡啶-3-基)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(30mg,7%收率),质谱:429(M+H),t_R=1.876min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.847(1s,1H,8.632(s,1H),8.462-8.476(m,1H),7.885-8.087(m,3H),7.578-7.650(m,2H),7.374-7.433(m,2H),

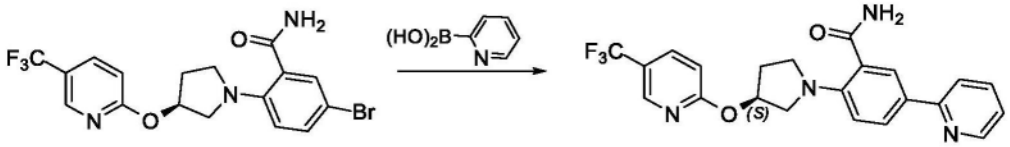
7.008-7.027(d,1H),6.865-6.887(d,1H),5.698(Br,1H),3.873-3.914(m,1H),3.338-3.615(m,3H),2.199-2.355(m,2H)。

[1282] 实施例26:(S)-5-(吡啶-4-基)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物1-83)

[1283] 

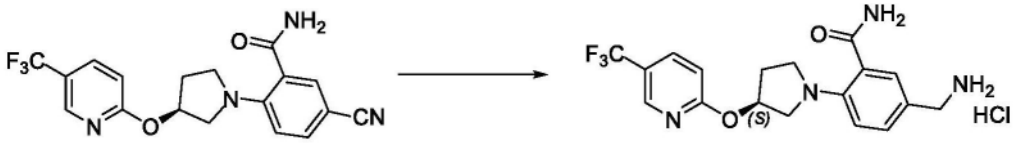
[1284] 标题化合物是按照实施例22中描述的程序使用DMF作为溶剂进行制备,以得到(S)-5-(吡啶-4-基)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(35mg,8.1%收率),质谱:429(M+H),t_R=1.712min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.631(s,1H),8.530-8.545(d,1H),8.057-8.086(m,1H),7.905(s,1H),7.638-7.745(m,4H),7.398(s,1H),7.002-7.024(d,1H),6.857-6.879(d,1H),5.704(br,1H),3.884-3.926(m,1H),3.567-3.615(m,2H),3.415-3.417(m,1H),2.245-3.343(m,2H)。

[1285] 实施例27:(S)-5-(吡啶-2-基)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)(化合物1-81)

[1286] 

[1287] 标题化合物是按照实施例22中描述的程序使用DMF作为溶剂进行制备,以得到(S)-5-(吡啶-2-基)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(36mg,8.2%收率),质谱:429(M+H),t_R=1.720min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.595(s,1H),8.538-8.549(d,1H),8.028-8.048(m,1H),7.932-7.974(m,2H),7.741-7.850(m,3H),7.314(br,1H),7.174-7.202(m,1H),6.976-6.997(d,1H),6.798-6.821(d,1H),5.677(br,1H),3.855-3.895(m,1H),3.539-3.604(m,2H),3.274(m,1H),2.186-2.292(m,2H)。

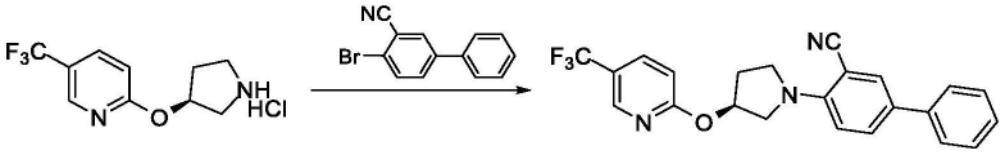
[1288] 实施例28:(S)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺(化合物1-35)

[1289] 

[1290] 向(S)-5-氰基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(37.6mg,0.1mmol)(实施例21)在MeOH/AcOH(2ml/1ml)中的溶液中添加Pd/C(10%),在H2气氛下将混合物在室温下搅拌12h,过滤,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化,将产物在HCl/EA中搅拌30分钟,过滤,用Et2O洗涤该固体以得到(S)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺盐酸盐(20mg,48%收率),质谱:381(M+H),t_R=1.604min,^{1}H-NMR(400Hz,CD3OD)δ=8.539(s,1H),7.992-8.041(m,2H),7.699-7.805(dd,2H),7.058-7.079(d,1H),5.921-5.936(m,1H),4.149-4.208(m,3H),3.964-4.031(m,1H),3.755-3.862(m,2H),2.535-2.734(m,1H),2.489-2.518(m,1H)。

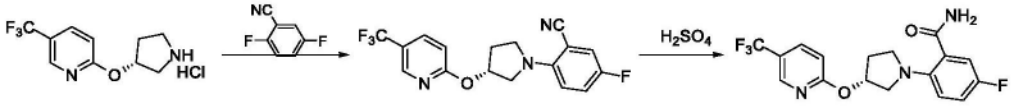
[1291] 实施例29:(S)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲腈

(化合物1-56)

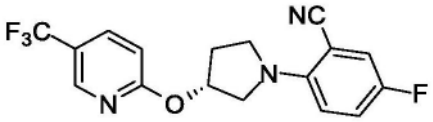
[1292] 

[1293] 标题化合物是按照实施例5中描述的程序使用中间体3和DBU作为碱进行制备,以得到(S)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲腈(20mg,50%收率),质谱:410(M+H),t_R=3.528min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.644(s,1H),8.077-8.105(dd,1H),7.770-7.832(m,2H),7.406-7.445(m,2H),7.228-7.325(m,3H),6.917-7.071(dd,2H),5.769(br,1H),4.077-4.117(m,1H),3.606-6.794(m,3H),2.283-2.399(m,2H)。

[1294] 实施例30:(R)-5-氟-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物1-21)

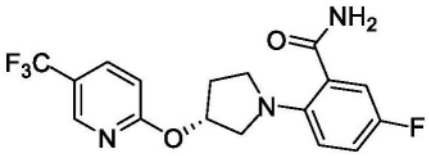
[1295] 

[1296] 步骤1:(R)-5-氟-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈

[1297] 

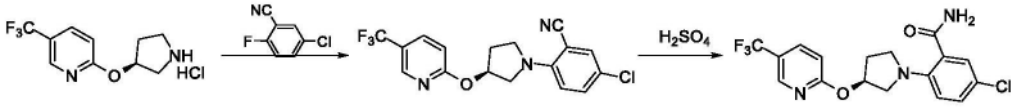
[1298] 标题化合物是按照实施例5中描述的程序使用中间体4和2,5-二氟苄腈进行制备,以得到(R)-5-氟-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(230mg,50.7%收率),质谱:352(M+H)。

[1299] 步骤2:(R)-5-氟-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺

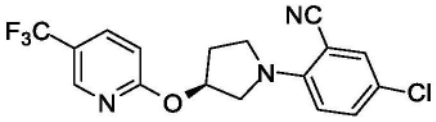
[1300] 

[1301] 标题化合物是按照实施例17(步骤3)中描述的程序进行制备,以得到(R)-5-氟-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(30mg,11%收率),质谱:370(M+H)。t_R=2.578min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.616(s,1H),8.059-8.087(dd,1H),7.943(s,1H),7.442(s,1H),7.001-7.152(m,3H),6.803-6.837(m,1H),5.653(br,1H),3.741-3.782(m,1H),3.432-3.494(m,1H),3.228-3.312(m,2H),2.30-2.335(m,1H),2.175-2.192(m,1H)。

[1302] 实施例31:(S)-5-氟-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物1-31)

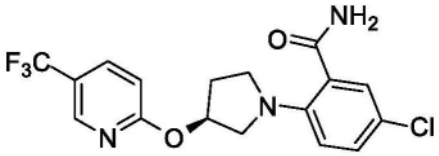
[1303] 

[1304] 步骤1:(S)-5-氯-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈

[1305] 

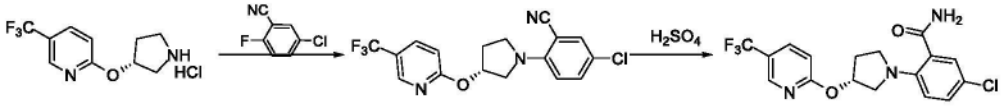
[1306] 标题化合物是按照实施例5中描述的程序使用中间体3和5-氯-2-氟苄腈进行制备,以得到(S)-5-氯-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(196mg,53%收率),质谱:368(M+H)。

[1307] 步骤2:(S)-5-氯-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺

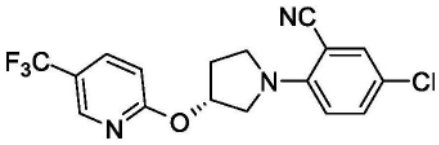
[1308] 

[1309] 标题化合物是按照实施例17(步骤3)中描述的程序进行制备,以得到(S)-5-氯-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(80mg,38.4%收率),质谱:386(M+H)。t_R=2.694min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.616(s,1H),8.055-8.083dd,1H),7.877(s,1H),7.403(s,1H),7.195-7.271(m,2H),6.995-7.016(d,1H),6.750-6.773(d,1H),5.668(br,1H),3.80-3.817(m,1H),3.390-3.398(m,1H),3.288-3.354(m,2H),2.168-2.316(m,2H)。

[1310] 实施例32:(R)-5-氟-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物1-44)

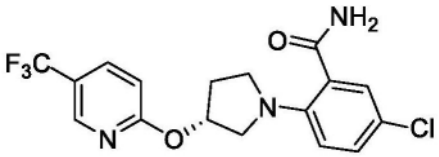
[1311] 

[1312] 步骤1:(R)-5-氯-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈

[1313] 

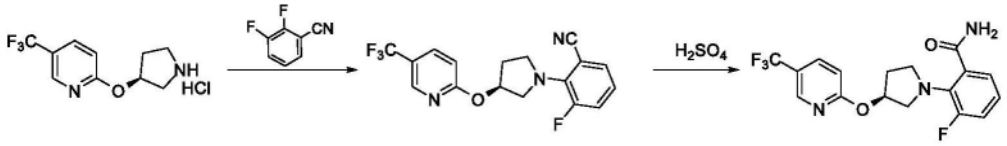
[1314] 标题化合物是按照实施例5中描述的程序使用中间体3和5-氯-2-氟苄腈进行制备,以得到(R)-5-氯-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(200mg,54%收率),质谱:368(M+H)。

[1315] 步骤2:(R)-5-氯-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺

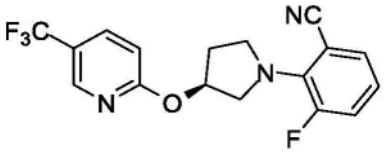
[1316] 

[1317] 标题化合物是按照实施例17(步骤3)中描述的程序进行制备,以得到(R)-5-氯-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(80mg,38.4%收率),质谱:386(M+H)。t_R=2.666min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.616(s,1H),8.056-8.084(dd,1H),7.880(s,1H),7.403(s,1H),7.201-7.271(m,2H),6.996-7.018(d,1H),6.750-6.773(d,1H),5.669(br,1H),3.80-3.829(m,1H),3.468-3.509(m,1H),3.259-3.378(m,2H),2.205-2.316(m,2H)。

[1318] 实施例33:(S)-3-氟-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物1-29)

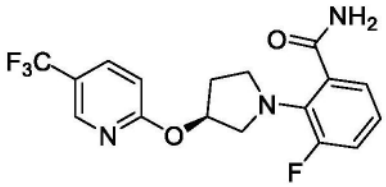
[1319] 

[1320] 步骤1:(S)-3-氟-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈

[1321] 

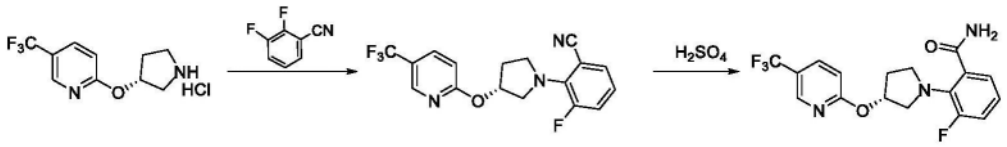
[1322] 标题化合物是按照实施例5中描述的程序使用中间体3和2,3-二氟苄腈进行制备,以得到(S)-3-氟-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(413mg,73%收率),质谱:352(M+H)。

[1323] 步骤2:(S)-3-氟-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺

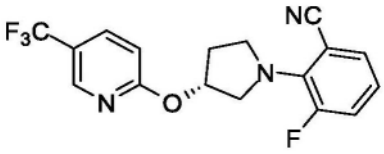
[1324] 

[1325] 标题化合物是按照实施例17(步骤3)中描述的程序进行制备,以得到(S)-3-氟-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(189m,43%收率),质谱:370(M+H)。t_R=2.757min,^{1}H-NMR(400Hz,CDCl3)δ=10.267(s,1H),8.453(s,1H),8.113-8.133(dd,1H),7.812-7.839(m,1H),7.225-7.326(m,2H),6.824-6.846(d,1H),5.769(br,1H),3.693-3.731(m,1H),3.506-3.546(m,1H),3.349-3.430(m,2H),2.520-2.558(m,1H),2.278-2.295(m,1H)。

[1326] 实施例34:(R)-3-氟-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物1-30)

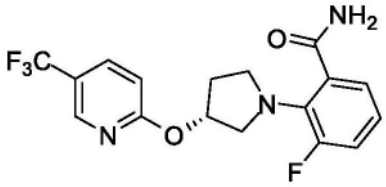
[1327] 

[1328] 步骤1:(R)-3-氟-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈

[1329] 

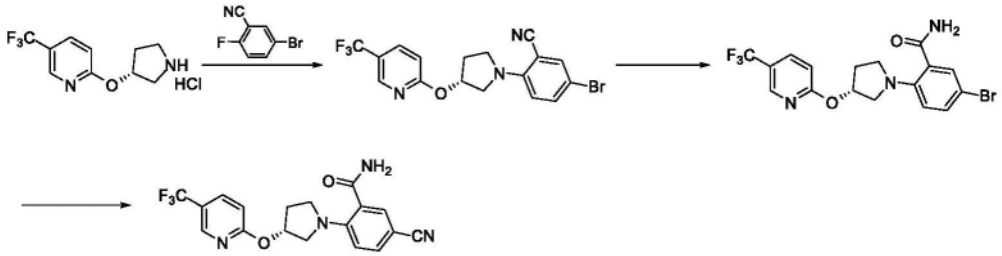
[1330] 标题化合物是按照实施例5中描述的程序使用中间体3和2,3-二氟苄腈进行制备,以得到(R)-3-氟-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(327mg,77.6%收率),质谱:352(M+H)。

[1331] 步骤2:(R)-3-氟-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺

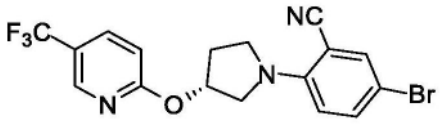
[1332] 

[1333] 标题化合物是按照实施例17(步骤3)中描述的程序进行制备,以得到(R)-3-氟-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(34mg,30.8%收率),质谱:370(M+H)。t_R=2.742min,^{1}H-NMR(400Hz,CDCl3)δ=10.269(br,1H),8.455(s,1H),8.116-8.133(d,1H),7.812-7.840(d,2h),7.246-7.327(m,2H),6.823-6.845(d,1H),5.776(br,1H),3.689-3.731(m,1H),3.508-3.547(m,1H),3.350-3.429(m,2H),2.520-2.558(m,1H),2.279-2.296(m,1H)。

[1334] 实施例35:(R)-(2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲胺(化合物1-34)

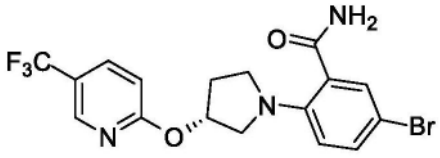
[1335] 

[1336] 步骤1:(R)-5-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈

[1337] 

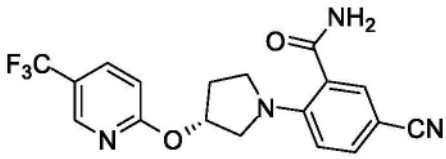
[1338] 标题化合物是按照实施例5中描述的程序使用(R)-2-(吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶盐酸盐(中间体4)和5-溴-2-氟苄腈进行制备,以得到(R)-5-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(900mg,51%收率),质谱:412(M+H)

[1339] 步骤2:(R)-5-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺

[1340] 

[1341] 标题化合物是按照实施例16(步骤3)中描述的程序使用(R)-5-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈在90℃下持续1h进行制备,以得到(R)-5-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(780mg,83%收率),质谱:430(M+H)。

[1342] 步骤3:(R)-5-氰基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺

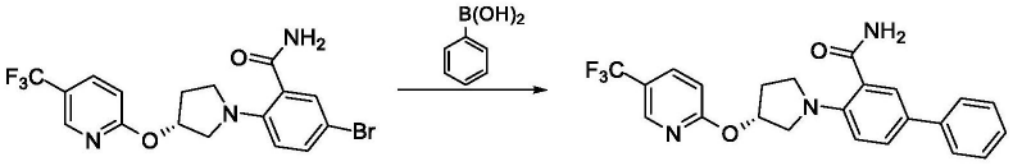
[1343] 

[1344] 标题化合物是按照实施例16(步骤3)中描述的程序使用(R)-5-溴-2-(3-(5-(三氟

甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺进行制备,以得到(R)-5-氰基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(150mg,31%收率),

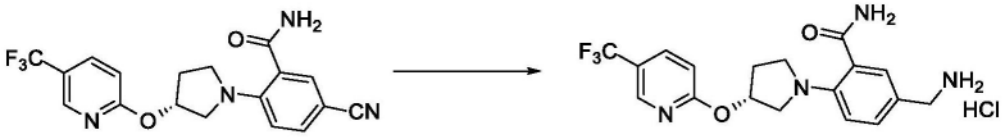
[1345] 质谱:377(M+H),t_R=2.350min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.620(s,1H),8.059-8.087(dd,1H),7.943(s,1H),7.483-7.603(m,3H),7.003-7.025(d,1H),6.807-6.829(d,1H),5.707(br,1H),3.877-3.919(m,1H),3.588-3.613(m,1H),3.478-3.497(m,1H),3.420-3.458(m,1H),2.254-2.308(m,2H)。

[1346] 实施例36:(R)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺(化合物1-33)

[1347] 

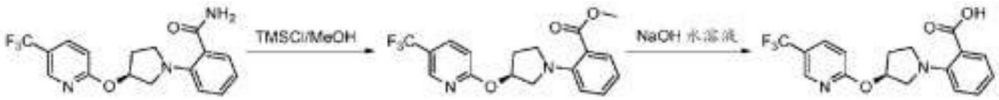
[1348] 标题化合物是按照实施例22中描述的程序进行制备,以得到(R)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺(11mg,25%收率),质谱:428(M+H),t_R=2.909min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.630(s,1H),8.060-8.089(dd,1H),7.891(s,1H),7.532-7.612(m,4H),7.251-7.437(m,4H),7.005-7.027(d,1H),6.844-6.865(d,1H),5.693(m,1H),3.860-3.901(m,1H),3.555-3.560(m,1H),3.297-3.356(m,2H),2.227-2.342(m,2H)

[1349] 实施例37:(R)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺(化合物1-45)

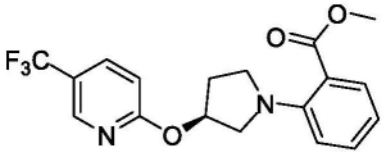
[1350] 

[1351] 标题化合物是按照实施例28中描述的程序进行制备,以得到(R)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺(25mg,44%收率),质谱:381(M+H),t_R=1.621min,^{1}H-NMR(400Hz,CD3OD)δ=8.524(s,1H),8.150(s,1H),8.009-8.037(m,1H),7.872-7.932(m,2H),7.081-7.103(d,1H),5.954(br,1H),4.198-4.240(m,3H),3.968-4.081(m,2H),3.853-3.893(m,1H),2.789-2.824(m,1H),2.528-2.548(m,1H)。

[1352] 实施例38:(S)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酸(化合物1-24)

[1353] 

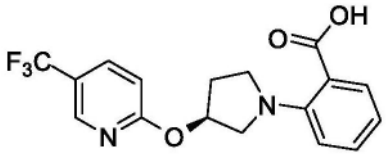
[1354] 步骤1:(S)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酸甲酯

[1355] 

[1356] 向(S)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(实施例12)(1.5g/4.2mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中添加TMSCl(10mL),将混合物加热至回流过夜,然

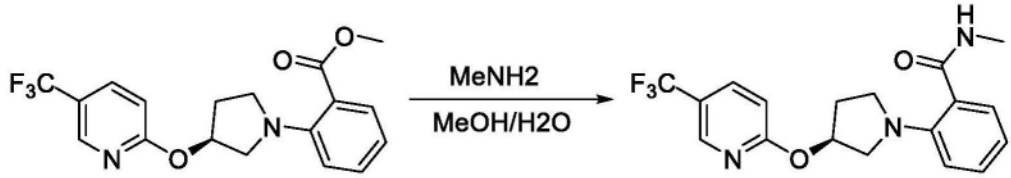
后用水淬灭,用EA萃取,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到(S)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酸甲酯(350mg,22.7%收率),质谱:367(M+H)。

[1357] 步骤2:(S)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酸

[1358] 

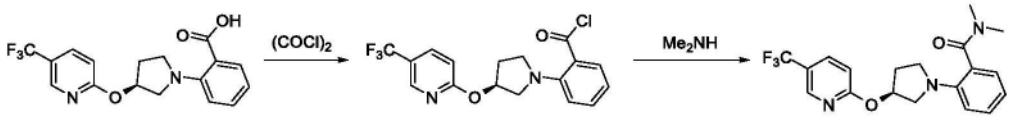
[1359] 向(S)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酸甲酯(300mg,0.81mmol)在THF中的溶液中添加NaOH溶液(2mL,30%),将混合物在60℃下搅拌过夜,用EA稀释,用HCl(1N)调节pH至3,用水、盐水洗涤有机层,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到(S)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酸(120mg,41.5%收率),质谱:353(M+H),t_R=2.240min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.606(s,1H),8.053-8.047(m,1H),7.265-7.245(m,1H),7.016-7.250(br,1H),6.994-7.016(d,1H),6.798-6.994(br,1H),6.673-6.694(br,1H),5.664(br,1H),3.685-3.872(m,1H),3.590-3.676(m,1H),3.117-3.237(m,2H),2.290-2.329(m,1H),2.167-2.274(m,1H)。

[1360] 实施例39:(S)-N-甲基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物1-39)

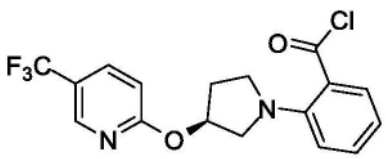
[1361] 

[1362] 将(S)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酸甲酯(40mg,0.11mmol)在MeOH/MeNH2(水)(1mL/1mL)中的溶液在密封管中加热至90℃过夜。添加H2O(6mL),过滤,用水洗涤,在真空下干燥,以得到(S)-N-甲基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(20mg,49.8%收率),质谱:366(M+H),t_R=2.500min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.615(s,1H),8.056-8.200(m,2H),7.162-7.2545(m,2H),6.994-7.016(d,1H),6.676-6.764(m,2H),5.653(br,1H),3.714-3.755(m,1H),3.427-3.492(m,1H),3.251-3.325(m,2H),2.704-2.751(d,3H),2.249-2.317(m,1H),2.151-2.199(m,1H)。

[1363] 实施例40:(S)-N,N-二甲基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物1-48)

[1364] 

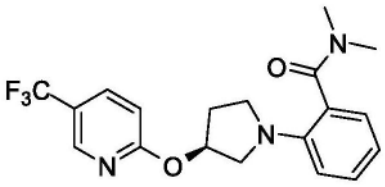
[1365] 步骤1:(S)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰氯

[1366] 

[1367] 向(S)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酸(120mg,

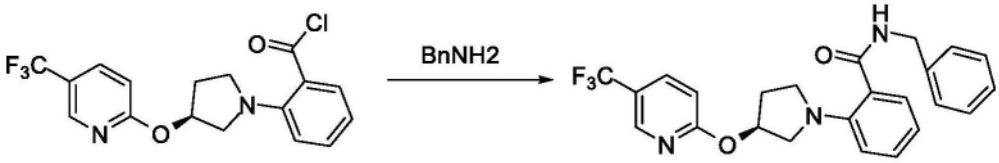
0.34mmol)在DCM中的溶液中添加(COCl)2(64.28mL,0.51mmol)和一滴DMF,将混合物在室温下搅拌30分钟,移除溶剂以得到(S)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰氯(130mg,定量),其可以直接用于下一步。

[1368] 步骤2:(S)-N,N-二甲基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺

[1369] 

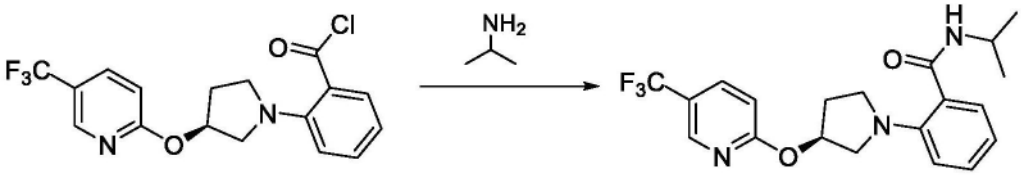
[1370] 向(S)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰氯(50mg,0.13mmol)在DCM(3mL)中的溶液中添加盐酸二甲胺(21mg,0.26mmol)和TEA(52mg,0.52mmol),在室温下搅拌混合物,完成后用DCM(10mL)稀释,用水、盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到(S)-N,N-二甲基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(20mg,40.5%收率),质谱:380(M+H),t_R=2.087min,^{1}H-NMR(400Hz,CDCl3)δ=8.451(s,1H),7.770-7.792(d,1H),7.241-7.285(m,2H),7.194-7.213(d,1H),7.100-7.117(d,1H),6.706-6.819(m,2H),5.673-5.715(m,1H),3.827-3.855(m,0.5H),3.592-3.647(m,2.5H),3.258-3.354(m,1H),3.105-3.134(d,3H),2.875-2.942(d,3H),2.269-2.304(m,2H)。

[1371] 实施例41:(S)-N-苄基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物1-51)

[1372] 

[1373] 标题化合物是按照实施例40(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到(S)-N-苄基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(30mg,42%收率),质谱:442(M+H),t_R=3.080min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.838-8.869(t,1H),8.593(s,1H),8.055-8.083(dd,1H),7.214-7.340(m,7H),6.970-6.992(d,1H),6.701-6.780(d,2H),5.594(br,1H),4.376-4.419(dd,2H),3.670-3.715(m,1H),3.408-3.432(m,1H),3.200-3.270(m,2H),2.506-2.519(m,1H),2.232-2.254(m,1H)。

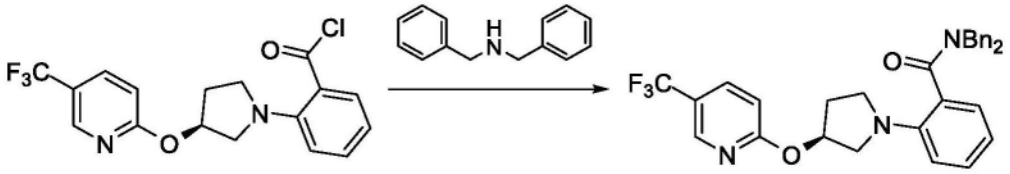
[1374] 实施例42:(S)-N-异丙基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物1-46)

[1375] 

[1376] 标题化合物是按照实施例40(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到(S)-N-异丙基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(30mg,47.7%收率),质谱:394(M+H),t_R=2.896min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.574(s,1H),8.056-8.194(dd,2H),

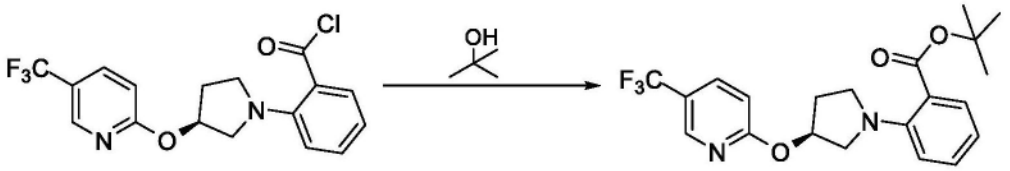
7.207-7.246(m,1H),7.115-7.248(m,1H),6.985-7.007(d,1H),6.671-6.759(m,2H),5.639(br,1H),3.959-4.012(m,1H),3.769-3.810(m,1H),3.452-3.492(m,1H),3.264-3.333(m,2H),2.220-2.323(m,1H),2.205-2.212(m,1H),1.070-1.103(m,6H)。

[1377] 实施例43:(S)-N,N-二苄基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物1-52)

[1378] 

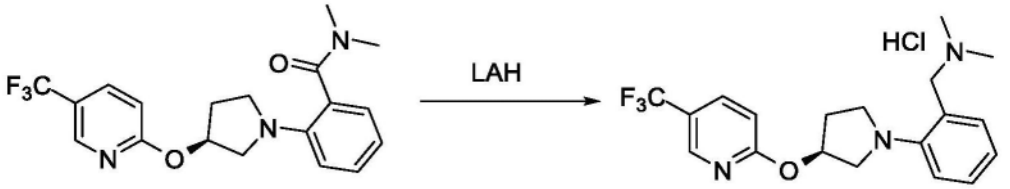
[1379] 标题化合物是按照实施例40(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到(S)-N,N-二苄基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(27mg,34%收率),质谱:532(M+H),t_R=3.616min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.395-8.461(d,1H),7.775-7.797(m,1H),7.236-7.396(m,10H),7.115-7.157(m,2H),6.733-6.842(m,3H),5.512-5.601(d,1H),4.975-5.176(dd,1H),4.401-4.536(m,1.5H),4.130-4.272(m,1.5H),3.550-3.562(m,0.5H),3.338-3.506(m,2H),3.257-3.327(m,1.5H),2.125-2.195(m,2H)。

[1380] 实施例44:(S)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酸叔丁酯(化合物1-54)

[1381] 

[1382] 标题化合物是按照实施例40(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酸叔丁酯(32mg,49%收率),质谱:409(M+H),t_R=3.544min,^{1}H-NMR(400Hz,CDCl3)δ=8.429(s,1H),7.754-7.781(m,1H),7.536-7.559(m,1H),7.288-7.348(m,1H),6.737-6.829(m,3H),5.690(br,1H),3.896-3.937(m,1H),3.635-3.654(m,1H),3.257-3.601(m,1H),3.22-3.250(m,1H),2.310-2.343(m,2H),1.586(s,9H)。

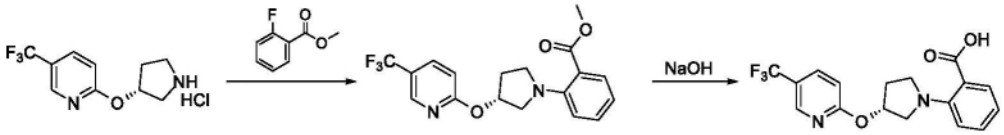
[1383] 实施例45:(S)-N,N-二甲基-1-(2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲胺盐酸盐(化合物1-61)

[1384] 

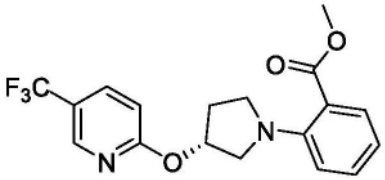
[1385] 标题化合物是按照实施例13中描述的程序进行制备,以得到(S)-N,N-二甲基-1-(2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲胺盐酸盐(21mg,33.7%收率),质谱:366(M+H),t_R=2.637min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=9.980(br,1H),8.611(s,1H),8.082-8.110(m,1H),7.432-7.556(m,1H),7.290-7.404(m,1H),7.270-7.384(m,1H),7.044-7.270(m,2H),5.660(br,1H),4.362-4.374(d,2H),3.626-3.702(m,1H),3.327-3.628(m,1H),3.156-3.221(m,2H),2.671-2.739(dd,6H),2.140-2.479(m,1H),2.118-

2.139(m,1H)。

[1386] 实施例46:(R)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酸(化合物1-41)

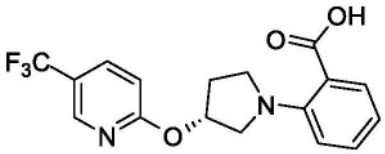
[1387] 

[1388] 步骤1:(R)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酸甲酯

[1389] 

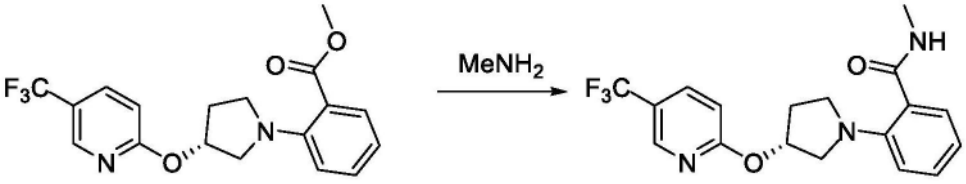
[1390] 在室温下向(R)-2-(吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶盐酸盐(中间体4)(1.2g,5.2mmol)和2-氟苯甲酸甲酯(1.2g,7.8mmol)在DMSO(8mL)中的溶液中添加DBU(1.58g,10.4mmol),将混合物加热至100℃过夜,添加水,用EA萃取,用水、盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到(R)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酸甲酯(550mg,28%),质谱:367(M+H)。

[1391] 步骤2:(R)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酸

[1392] 

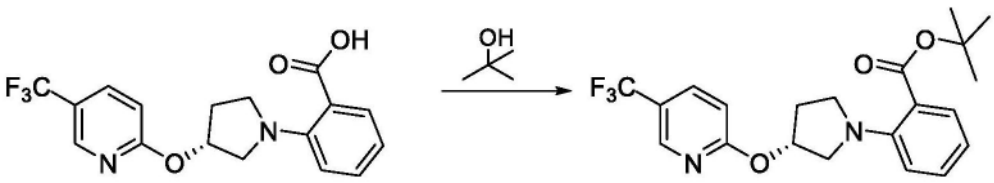
[1393] 标题化合物是按照实施例38(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到(R)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酸(20mg,40.6%收率),质谱:353(M+H),t_R=2.180min,^{1}H-NMR(400Hz,CDCl3)δ=8.440(s,1H),8.310-8.334(d,1H),7.836-7.864(d,1H),7.620-7.658(m,1H),7.413-7.453(m,2H),6.950-6.971(d,1H),5.794-5.821(m,1H),3.656(m,1H),3.519-3.544(m,1H),3.411-3.440(m,1H),3.309-3.331(m,1H),2.579-2.616(m,1H),2.400-2.419(m,1H)。0

[1394] 实施例47:(R)-N-甲基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物1-47)

[1395] 

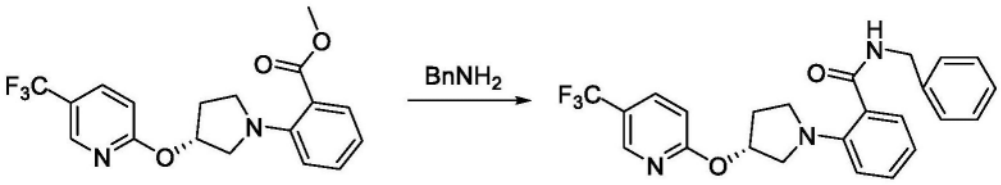
[1396] 标题化合物是按照实施例39中描述的程序进行制备,以得到(R)-N-甲基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(25mg,50%收率),质谱:366(M+H),t_R=2.571min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.611(s,1H),8.190-8.199(d,1H),8.057-8.078(d,1H),7.214-7.252(m,1H),7.142-7.161(m,1H),6.993-7.015(m,1H),6.678-6.766(m,2H),5.650(br,1H),3.713-3.753(m,1H),3.250-3.304(m,3H),2.705-2.715(d,3H),2.272-2.304(m,1H),2.171-2.197(m,1H)。

[1397] 实施例48:(R)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酸叔丁酯(化合物1-55)

[1398] 

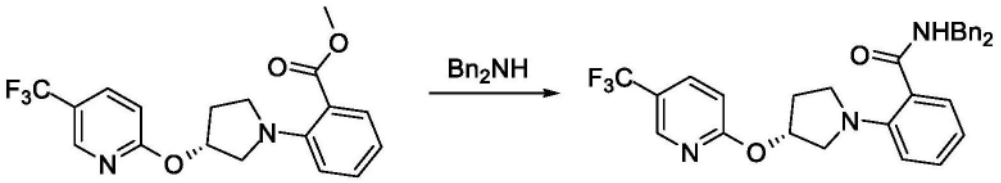
[1399] 向(R)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酸(实施例46)(45mg,0.13mmol)在DCM(1mL)中的溶液中添加(COCl)2(36.6mg,0.288mmol)和一滴DMF,在室温下搅拌混合物,完成后移除溶剂以得到(R)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰氯(定量);向DCM(1mL)中的苯甲酰氯中添加2-甲基丙烷-2-醇(13.5mg,0.153mmol)和TEA(3滴),然后在室温下搅拌混合物,完成后用水淬灭,用EA萃取,用水、盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到(R)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酸叔丁酯(10mg,19%收率),质谱:409(M+H),t_R=3.504min,^{1}H-NMR(400Hz,CDCl3)δ=8.403(s,1H),7.728-7.757(m,1H),7.516-7.539(m,1H),7.259-7.305(m,1H),6.720-6.822(m,3H),5.669(br,1H),3.878-3.919(m,1H),3.615-3.633(m,3H),3.244-2.249(m,1H),2.204-3.232(d,1H),2.307-2.315(m,2H)。

[1400] 实施例49:(R)-N-苄基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物1-50)

[1401] 

[1402] 向(R)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酸甲酯(50mg,0.137mmol)(实施例46,步骤1)和BnNH2(45mg,0.41mmol)在甲苯中的溶液中添加Al(Me)3(2M,在甲苯中,0.41mmol),在110℃下过夜,用NH4Cl溶液淬灭,用DCM萃取,用水、盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到呈白色固体的(R)-N-苄基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(40mg,66%收率)。质谱:442(M+H),t_R=3.090min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.594-8.860(t,1H),8.594(s,1H),8.054-8.081(dd,1H),7.216-7.342(m,7H),6.969-6.991(d,1H),6.705-6.783(d,2H),5.595(br,1H),4.379-4.422(dd,2H),3.433-3.713(m,1H),3.392-3.433(m,1H),3.204-3.294(m,2H),2.506-2.514(m,1H),2.114-2.123(m,1H)。

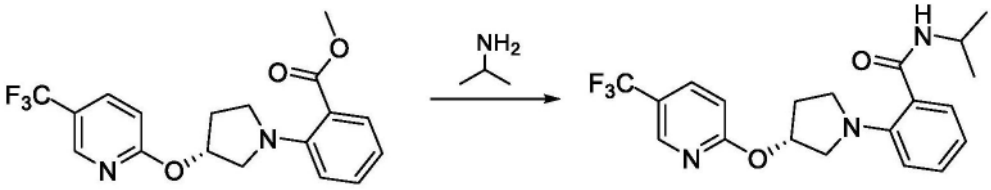
[1403] 实施例50:(R)-N,N-二苄基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物1-53)

[1404] 

[1405] 标题化合物是按照实施例49中描述的程序进行制备,以得到(R)-N,N-二苄基-2-

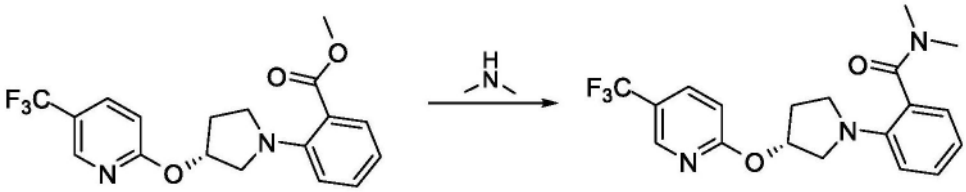
(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(35mg,48%收率),质谱:532(M+H),t_R=3.618min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.562--8.619(d,1H),8.072-8.111(m,1H),7.215-7.331(m,9H),7.098-7.157(m,3H),6.981-7.002(m,1H),6.684-6.775(m,2H),5.466-5.578(d,1H),4.446-4.958(dd,1H),4.147-4.407(m,3H),3.645-3.6866(m,1H),3.161-3.267(m,2H),2.107-2.219(m,1H),1.984-1.995(m,1H)。

[1406] 实施例51:(R)-N-异丙基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物1-49)

[1407] 

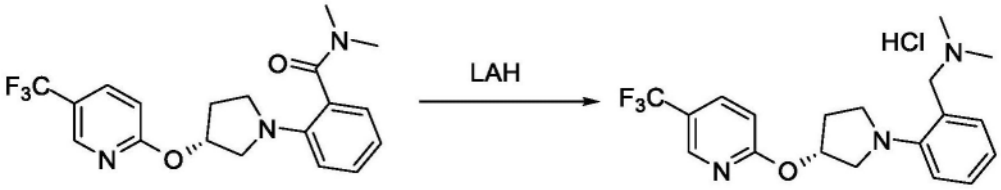
[1408] 标题化合物是按照实施例49中描述的程序进行制备,以得到(R)-N-异丙基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(25mg,46%收率),质谱:394(M+H),t_R=2.909min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.573(s,1H),8.170-8.190(d,1H),8.052-8.081(d,1H),7.210-7.248(m,1H),7.118-7.140(m,1H),6.984-7.006(d,1H),6.710-6.760(m,1H),6.673-6.691(t,1H),5.639(br,1H),3.960-4.012(m,1H),3.768-3.809(m,1H),3.474-3.492(m,1H),3.295-3.345(m,2H),2.291-2.325(m,1H),2.203-2.210(m,1H),1.070-1.103(m,6H.)

[1409] 实施例52:(R)-N,N-二甲基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物1-59)

[1410] 

[1411] 标题化合物是按照实施例49中描述的程序进行制备,以得到(R)-N,N-二甲基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(110mg,71%收率),质谱:380(M+H),t_R=2.799min,^{1}H-NMR(400Hz,CDCl3)δ=8.451(s,1H),7.770-7.792(d,1H),7.214-7.285(m,2H),7.100-7.119(m,3H),5.671-5.713(m,1H),3.829-3.856(m,1H),3.592-3.662(m,2H),3.466-3.504(m,1H),3.134-3.257(d,3H),2.873-2.942(d,3H),2.268-2.304(m,2H)。

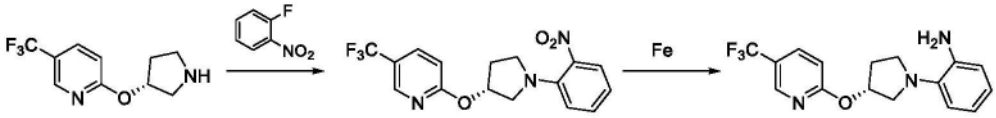
[1412] 实施例53:(R)-N,N-二甲基-1-(2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲胺盐酸盐(化合物1-60)

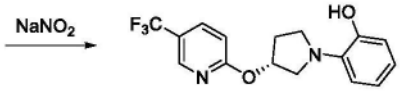
[1413] 

[1414] 标题化合物是按照实施例13中描述的程序进行制备,以得到(R)-N,N-二甲基-1-(2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲胺盐酸盐(25mg,52%收率),

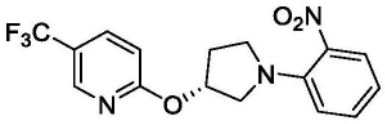
质谱:366(M+H),t_R=1.988min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=10.151(br,1H),8.609(s,1H),8.081-8.609(m,1H),7.569-7.588(m,1H),7.382-7.420(m,1H),7.268-7.288(m,1H),7.048-7.129(m,2H),5.645-5.673(m,1H),4.364-4.376(m,1H),3.635-3.676(m,1H),3.330-3.390(m,1H),3.148-3.220(m,1H),2.664-2.728(dd,6H),2.430-2.513(m,1H),2.094-2.112(m,1H)。

[1415] 实施例54:(R)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯酚(化合物1-40)

[1416] 

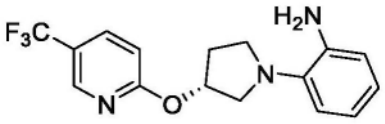


[1417] 步骤1:(R)-2-(1-(2-硝基苯基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶

[1418] 

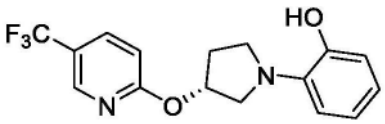
[1419] 标题化合物是按照实施例5中描述的程序进行制备,以得到(R)-2-(1-(2-硝基苯基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(900mg,80%收率),质谱:354(M+H)。

[1420] 步骤2:(R)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯胺

[1421] 

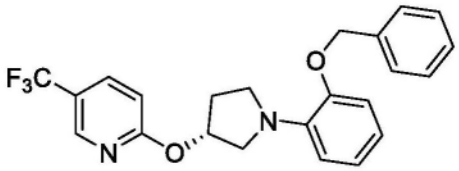
[1422] 标题化合物是按照实施例14(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到(R)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯胺(800mg,定量),质谱:324(M+H)。

[1423] 步骤3:(R)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯酚

[1424] 

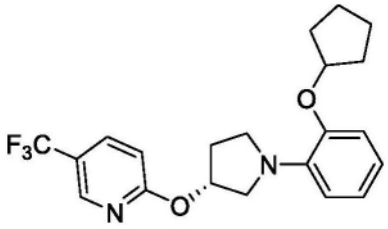
[1425] 标题化合物是按照实施例14(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到呈澄清油状物的(R)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯酚(290mg,20%收率)。质谱:325(M+H),t_R=1.380min,^{1}H-NMR(400Hz,CD3OD)δ=8.492(s,1H),7.926-7.955(dd,1H),6.953-6.975(d,1H),6.858-6.877(m,1H),6.744-6.810(m,3H),5.659-5.698(m,1H),4.622-4.651(m,1H),3.734-3.777(m,1H),3.401-3.511(m,2H),3.208-3.321(m,1H),2.202-2.501(m,1H),2.146-2.184(m.1H)。

[1426] 实施例55:(R)-2-(1-(2-(苄氧基)苯基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(化合物1-38)

[1427] 

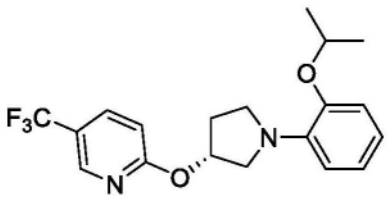
[1428] 标题化合物是按照实施例15a中描述的程序使用(R)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯酚和(溴甲基)苯进行制备,以得到(R)-2-(1-(2-(苄氧基)苯基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(8mg,76收率),质谱:415(M+H),t_R=3.566min,^{1}H-NMR(400Hz,CD3OD)δ=8.42(s,1H),7.907-7.943(dd,1H),7.331-7.447(m,2H),7.254-7.323(m,3H),7.002-7.026(m,1H),6.837-6.928(m,4H),5.617(br,1H),5.067(s,2H),3.615-3.693(m,2H),3.501-3.543(m,1H),3.251-3.321(m,1H),2.201-2.451(m,1H),2.167-2.188(m,1H)。

[1429] 实施例56:(R)-2-(1-(2-(环戊基氧基)苯基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(化合物1-36)

[1430] 

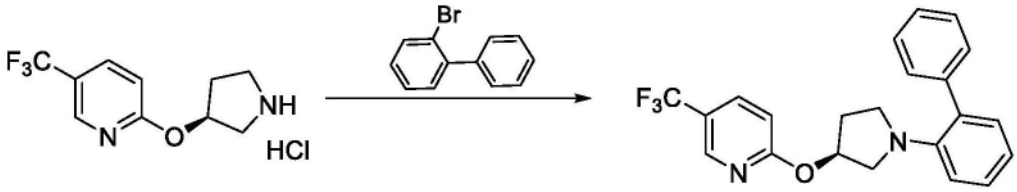
[1431] 标题化合物是按照实施例15a中描述的程序使用(R)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯酚和碘代环戊烷进行制备,以得到(R)-2-(1-(2-(环戊基氧基)苯基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(11mg,85%收率),质谱:393(M+H),t_R=3.517min,^{1}H-NMR(400Hz,CD3OD)δ=8.488(s,1H),7.928-7.956(dd,1H),6.826-6.965(m,5H),5.644(br,1H),4.809-4.837(m,1H),3.568-3.640(m,3H),3.216-3.236(m,1H),2.399-2.449(m,1H),2.178-2.231(m,1H),1.779-1.884(m,5H),1.616-1.665(m,3H)。

[1432] 实施例57:(R)-2-(1-(2-异丙氧基苯基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(化合物1-37)

[1433] 

[1434] 标题化合物是按照实施例15a中描述的程序使用(R)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯酚和2-溴丙烷进行制备,以得到(R)-2-(1-(2-异丙氧基苯基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(8.5mg,78收率),质谱:393(M+H),t_R=3.213min,^{1}H-NMR(400Hz,CD3OD)δ=8.499(s,1H),7.928-7.956(dd,1H),6.808-6.965(m,5H),5.678(br,1H),4.559-4.635(m,1H),3.691-3.734(m,1H),3.321-3.580(m,2H),3.250-3.285(m,1H),2.193-2.443(m,1H),2.168-2.190(m,1H),1.278-1.293(m,6H)。

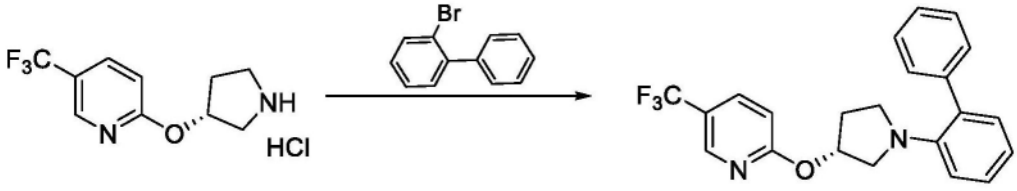
[1435] 实施例58:(S)-2-(1-(联苯-2-基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(化合物1-27)

[1436] 

[1437] 向(S)-2-(吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶盐酸盐(200mg,0.86mmol)

[1438] (中间体3)、2-溴联苯(0.18ml,1.04mmol)、Pd2(dba)3(157mg,0.17mmol)、BINAP(107mg,0.17mmol)在甲苯中的溶液中添加t-BuONa(165mg,1.72mmol),用N2对混合物进行脱气,然后在微波下加热至120℃,持续30分钟,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到70mg(22%收率),质谱:385(M+H),t_R=3.719min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.497(s,1H),8.020-8.047(dd,1H),7.314-7.403(m,4H),7.182-7.246(m,2H),7.083-7.101(m,1H),6.871-6.969(m,3H),5.418(br,1H),3.116-3.327(m,2H),2.981-3.011(m,1H),2.877-2.904(m,1H),2.183-2.217(m,1H),1.988-2.005(m,1H)。

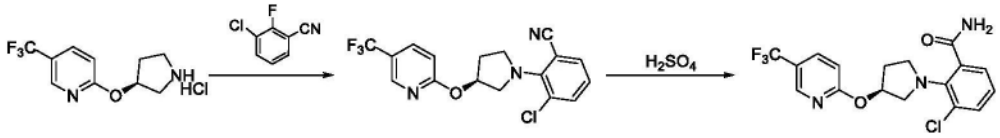
[1439] 实施例59:(R)-2-(1-(联苯-2-基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(化合物1-28)

[1440] 

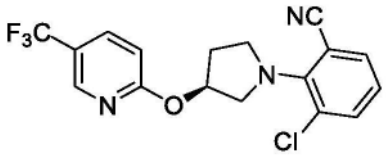
[1441] 向(R)-2-(吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶盐酸盐(200mg,0.86mmol)

[1442] (中间体3)、2-溴联苯(0.18ml,1.04mmol)、Pd2(dba)3(157mg,0.17mmol)、BINAP(107mg,0.17mmol)在甲苯中的溶液中添加t-BuONa(165mg,1.72mmol),用N2对混合物进行脱气,然后在微波下加热至120℃,持续30分钟,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到56mg(17%收率),质谱:385(M+H),t_R=3.710min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.497(s,1H),8.022-8.049(dd,1H),7.315-7.404(m,4H),7.183-7.247(m,2H),7.085-7.103(m,1H),6.892-6.972(m,3H),5.420(br,1H),3.118-3.316(m,2H),2.982-3.013(m,1H),2.877-3.004(m,1H),2.188-2.222(m,1H),1.991-2.008(m,1H)。

[1443] 实施例60:(S)-3-氯-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物43)

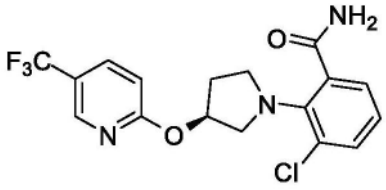
[1444] 

[1445] 步骤1:(S)-3-氯-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈

[1446] 

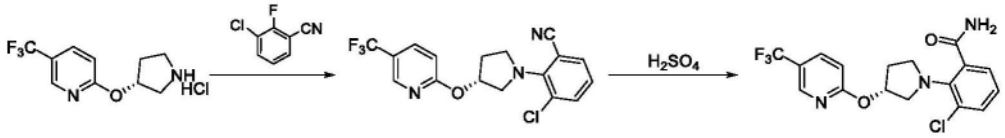
[1447] 标题化合物是按照实施例5中描述的程序进行制备,以得到340mg(72%收率),质谱:367(M+H)。

[1448] 步骤2:(S)-3-氯-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺

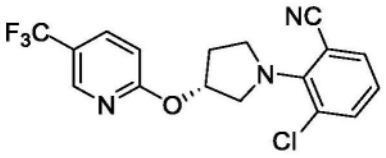
[1449] 

[1450] 标题化合物是按照实施例16(步骤3)中描述的程序在90℃下持续30分钟进行制备,以得到(S)-3-氯-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(70mg,20%收率),质谱:386(M+H),t_R=2.867min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.590(s,1H),8.398(br,1H),8.064-8.091(dd,1H),7.602(br,1H),7.473-7.522(m,2H),7.174-7.212(m,1H),7.046-7.068(m,1H),5.645(br,1H),3.758-3.796(m,1H),3.455-3.503(m,1H),3.292-3.353(m,2H),2.375-2.410(m,1H),2.098-2.106(m,1H)。

[1451] 实施例61:(R)-3-氯-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物1-42)

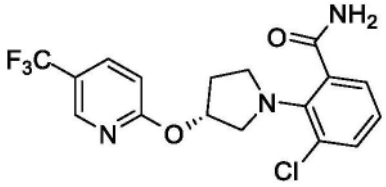
[1452] 

[1453] 步骤1:(R)-3-氯-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈

[1454] 

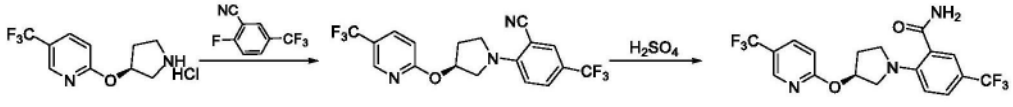
[1455] 标题化合物是按照实施例5中描述的程序进行制备,以得到(R)-3-氯-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(300mg,63%收率),质谱:367(M+H)。

[1456] 步骤2:(R)-3-氯-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺

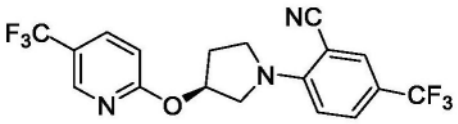
[1457] 

[1458] 标题化合物是按照实施例16(步骤3)中描述的程序在90℃下持续30分钟进行制备,以得到(R)-3-氯-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(90mg,28.8%收率),质谱:386(M+H),t_R=2.868min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.601(s,1H),8.406(br,1H),8.074-8.103(dd,1H),7.613(br,1H),7.487-7.532(m,2H),7.184-7.223(m,1H),7.056-7.077(m,1H),5.656(br,1H),3.769-3.807(m,1H),3.474-3.514(m,1H),3.302-3.364(m,2H),2.510-2.513(m,1H),2.402-2.420(m,1H)。

[1459] 实施例62:(S)-5-(三氟甲基)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物1-58)

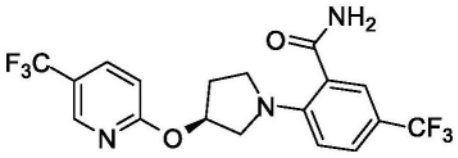
[1460] 

[1461] 步骤1:(S)-5-(三氟甲基)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈

[1462] 

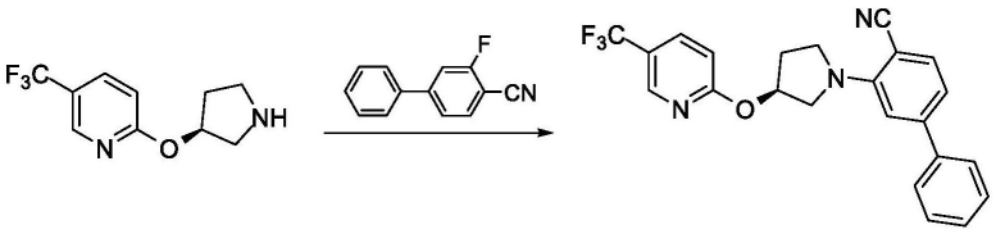
[1463] 标题化合物是按照实施例5中描述的程序进行制备,以得到(S)-5-(三氟甲基)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(120mg,59.8%收率),质谱:402(M+H),t_R=3.348min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.474(s,1H),7.804-7.832(dd,1H),7.733(s,1H),7.533-7.562(d,1H),6.825-6.847(d,1H),6.719-6.741(d,1H),5.813(br,1H),4.136-4.177(m,1H),3.958-3.989(m,1H),3.851-3.881(m,2H),2.361-2.436(m,2H)。

[1464] 步骤2:(S)-5-(三氟甲基)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺

[1465] 

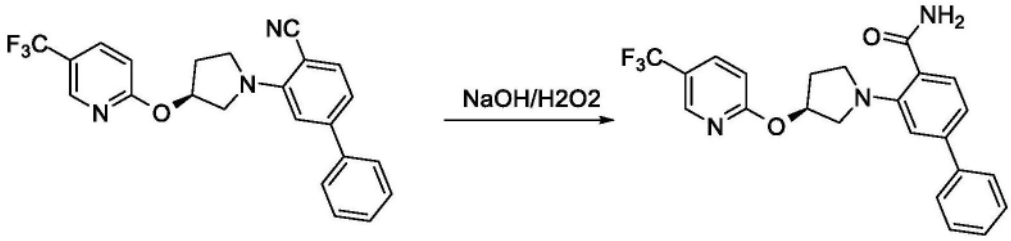
[1466] 标题化合物是按照实施例6中描述的程序用EtOH进行制备,以得到(S)-5-(三氟甲基)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(45mg,42.9%收率),质谱:420(M+H),t_R=3.646min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.627(s,1H),8.062-8.089(m,1H),7.949(m,1H),7.504-7.528(m,1H),7.452(s,1H),7.002-7.024(d,1H),6.850-6.873(m,1H),5.707(br,1H),3.874-3.914(m,1H),3.584-3.601(m,1H),3.394-3.461(m,2H),2.257-2.267(m,2H)。

[1467] 实施例65:(S)-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-4-甲腈(化合物1-62)

[1468] 

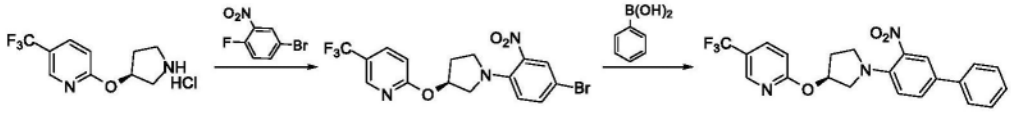
[1469] 标题化合物是按照实施例5中描述的程序进行制备,以得到(S)-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-4-甲腈(90mg,17%收率),质谱:410(M+H),t_R=3.483min,^{1}H-NMR(400Hz,CDCl3)δ=8.478(s,1H),7.795-7.8(d,1H),7.544-7.592(m,3H),7.420-7.494(m,3H),6.940-6.960(d,1H),6.825-6.848(m,2H),5.809(br,1H),3.988(m,1H),3.823-3.852(m,2H),2.385-2.399(m,2H)。

[1470] 实施例66:(S)-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-4-甲酰胺(化合物1-63)

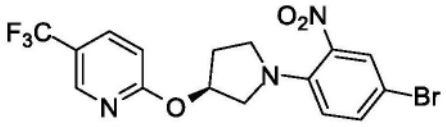
[1471] 

[1472] 标题化合物是按照实施例63(步骤3)中描述的程序进行制备,以得到(S)-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-4-甲酰胺(32mg,44%收率),质谱:428(M+H),t_R=3.678min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.624(s,1H),8.059-8.087(m,1H),7.813(s,1H),7.662-7.683(m,2H),7.447-7.484(m,2H),7.319-7.394(m,3H),6.954-7.026(m,3H),5.697(br,1H),3.874-3.915(m,1H),3.601-3.618(m,1H),3.421-3.473(m,2H),2.328-2.350(m,1H),2.222-2.240(m,1H)。

[1473] 实施例67:(S)-2-(1-(3-硝基联苯-4-基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(化合物1-66)

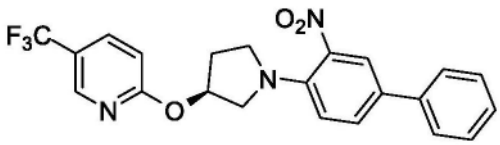
[1474] 

[1475] 步骤1:(S)-2-(1-(4-溴-2-硝基苯基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶

[1476] 

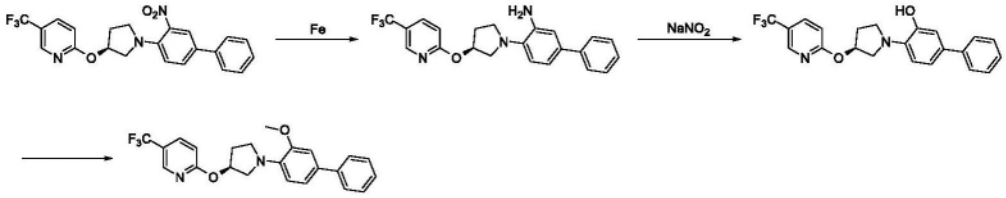
[1477] 标题化合物是按照实施例5中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(1-(4-溴-2-硝基苯基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(3.7g,85%收率),质谱:432(M+H)。

[1478] 步骤2:(S)-2-(1-(3-硝基联苯-4-基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶

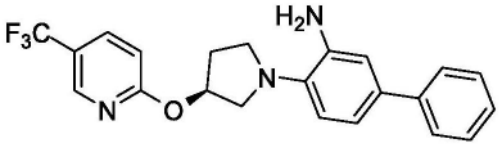
[1479] 

[1480] 向(S)-2-(1-(4-溴-2-硝基苯基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(2.2g,5mmol)和苯基硼酸(732mg,6mmol)在二噁烷/H20(5mL/1mL)中的溶液中添加Pd(dppf)C12(400mg,0.5mmol)和K2CO3(2g,15mmol),通过N2将混合物脱气,并在90℃下持续2h,用EA稀释,用水、盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到残余物,用硅胶将其纯化以得到(S)-2-(1-(3-硝基联苯-4-基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(2.3g,94%收率),质谱:430(M+H),t_R=3.601min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.625(s,1H),8.022-8.091(m,2H),7.830-8.016(d,1H),,7.660-7.681(d,2H),7.351-7.369(m,2H),7.314-7.338(m,1H),7.188-7.210(d,1H),7.027-7.050(d,1H),5.744(br,1H),3.613-3.815(m,1H),3.595-3.613(m,1H),3.332-3.345(m,1H),3.180-3.322(m,1H),2.293-2.351(m,2H)。

[1481] 实施例68:(S)-2-(1-(3-甲氧基联苯-4-基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(化合物1-73)

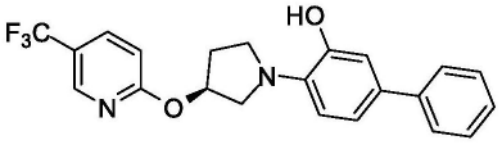
[1482] 

[1483] 步骤1:(S)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-胺

[1484] 

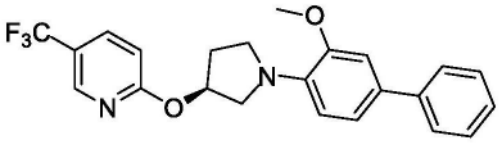
[1485] 标题化合物是按照实施例14(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到(S)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-胺(830mg,59.5%收率),质谱:400(M+H)。

[1486] 步骤2:(S)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-醇

[1487] 

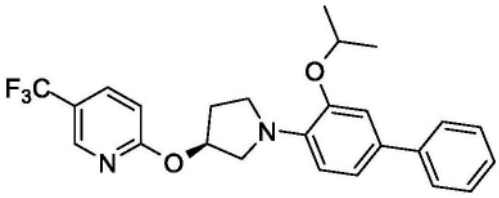
[1488] 标题化合物是按照实施例14(步骤3)中描述的程序进行制备,以得到(S)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-醇(105mg,21%收率),质谱:401(M+H)。

[1489] 步骤3:(S)-2-(1-(3-甲氧基联苯-4-基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶

[1490] 

[1491] 标题化合物是按照实施例15a中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(1-(3-甲氧基联苯-4-基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(22mg,54%收率),质谱:415(M+H)。t_R=2.249min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.628(s,1H),8.059-8.088(dd,1H),7.619-7.637(d,2H),,7.393-7.431(m,2H),7.255-7.292(m,1H),7.144-7.178(m,2H),7.021-7.043(d,1H),6.767-6.788(d,1H),5.656(br,1H),3.846-3.882(m,4H),3.557-3.575(m,1H),3.407-3.437(,.1H),3.283-3.316(m,1H),2.331-2.352(m,1H),2.150(m,1H)。

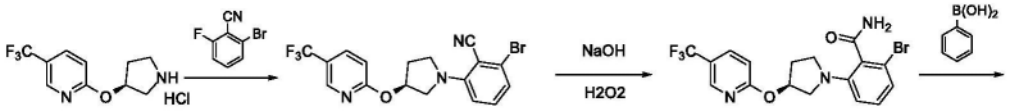
[1492] 实施例69:(S)-2-(1-(3-异丙氧基联苯-4-基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(化合物1-77)

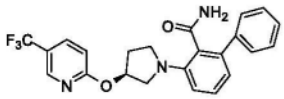
[1493] 

[1494] 标题化合物是按照实施例15a中描述的程序使用(S)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-醇和2-碘丙烷进行制备,以得到(S)-2-(1-(3-异丙氧基联苯-4-基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(18mg,40%收率),质谱:443(M+H)。t_R=

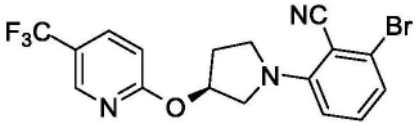
3.874min,^{1}H-NMR(400Hz,CDCl3)δ=8.468(s,1H),7.771-7.798(m,1H),7.559-7.580(m,2H),7.409-7.447(m,2H),7.285-7.332(m,1H),7.113-7.163(m,2H),6.823-6.858(m,2H),5.715(br,1H),4.650-4.682(m,1H),3.935-3.977(m,1H),3.595-3.652(m,2H),3.425-3.445(m,1H),2.396-2.415(m,1H),2.246-2.272(m,1H),1.386-1.414(m,6H)。

[1495] 实施例70:(S)-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-2-甲酰胺(化合物1-72)

[1496] 

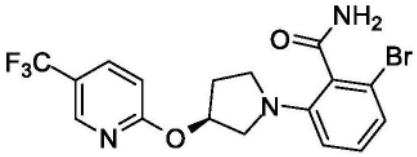
[1497] 

[1497] 步骤1:(S)-2-溴-6-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(YJ-000233-081)

[1498] 

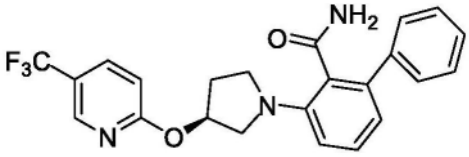
[1499] 标题化合物是按照实施例5中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-溴-6-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(350mg,57%收率),质谱:412(M+H)。

[1500] 步骤2:(S)-2-溴-6-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺

[1501] 

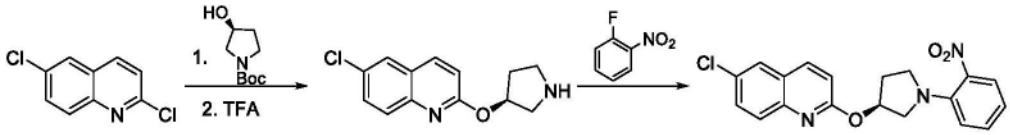
[1502] 标题化合物是按照实施例17(步骤3)中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-溴-6-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(300mg,82%收率),质谱:430(M+H)。

[1503] 步骤3:(S)-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-2-甲酰胺

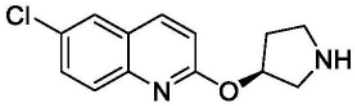
[1504] 

[1505] 标题化合物是按照实施例67(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到(S)-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-2-甲酰胺(45mg,35%收率),质谱:428(M+H),t_R=2.906min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.610(s,1H),8.062-8.091(m,1H),7.515(s,1H),7.289-7.358(m,5H),7.171-7.238(m,2H),7.006-7.027(d,1H),6.760-6.781(d,1H),6.544-6.562(d,1H),5.684(br,1H),3.893-3.935(m,1H),3.471-3.612(m,3H),2.290-2.314(m,1H),2.193-2.200(m,1H)。

[1506] 实施例71:(S)-6-氯-2-(1-(2-硝基苯基)吡咯烷-3-基氧基)喹啉(化合物1-68)

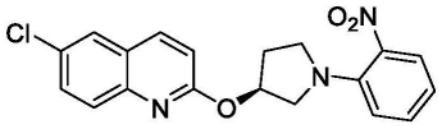
[1507] 

[1508] 步骤1:(S)-6-氯-2-(吡咯烷-3-基氧基)喹啉

[1509] 

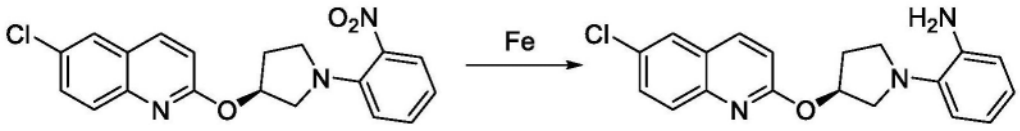
[1510] 标题化合物是按照中间体4中描述的程序进行制备,以得到粗(S)-6-氯-2-(吡咯烷-3-基氧基)喹啉(1.7g,89%收率),质谱:249(M+H)

[1511] 步骤2:(S)-6-氯-2-(1-(2-硝基苯基)吡咯烷-3-基氧基)喹啉

[1512] 

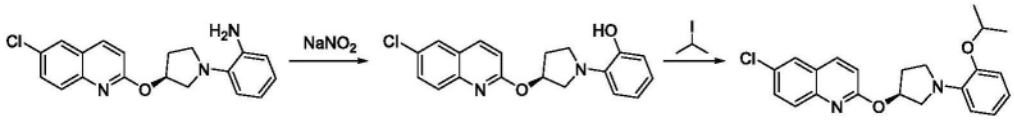
[1513] 标题化合物是按照实施例5中描述的程序进行制备,以得到(S)-6-氯-2-(1-(2-硝基苯基)吡咯烷-3-基氧基)喹啉(1.1g,67.5%收率),质谱:370(M+H),t_R=3.495min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.221-8.243(d,1H),8.020-8.027(d,1H),7.667-7.798(m,3H),7.468-7.511(m,1H),7.065-7.121(m,2H),6.790-6.828(m,1H),5.848(br,1H),3.767-3.808(m,1H),3.551-3.582(m,1H),3.258-3.277(m,1H),3.132-3.161(m,1H),2.373-2.396(m,1H),2.311-2.327(m,1H)。

[1514] 实施例72:(S)-2-(3-(6-氯喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯胺(化合物1-69)

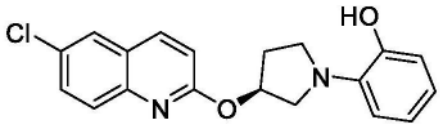
[1515] 

[1516] 标题化合物是按照实施例14(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(3-(6-氯喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯胺(420mg,54%收率),质谱:340(M+H),t_R=3.081min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.230-8.243(d,1H),8.023-8.029(d,1H),7.657-7.787(dd,2H),7.096-7.119(d,1H),6.896-6.918(m,1H),6.747-6.787(m,1H),6.654-6.676(m,1H),6.517-6.558(m,1H),5.710(br,1H),4.687(br,2H),3.524-3.566(m,1H),3.195-3.234(m,1H),3.112-3.147(m,1H),3.026-3.143(m,1H),2.469-2.486(m,1H),2.041-2.077(m,1H)。

[1517] 实施例73:(S)-6-氯-2-(1-(2-异丙氧基苯基)吡咯烷-3-基氧基)喹啉(化合物1-76)

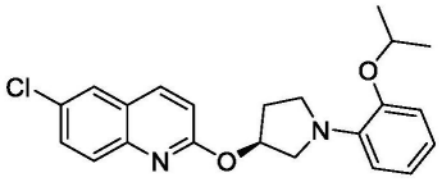
[1518] 

[1519] 步骤1:(S)-2-(3-(6-氯喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯酚

[1520] 

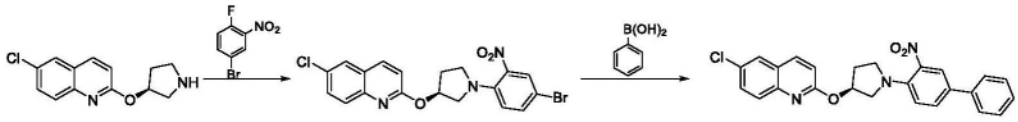
[1521] 标题化合物是按照实施例14(步骤3)中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(3-(6-氯喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯酚(69mg,25%收率),质谱:341(M+H)。

[1522] 步骤2:(S)-6-氯-2-(1-(2-异丙氧基苯基)吡咯烷-3-基氧基)喹啉

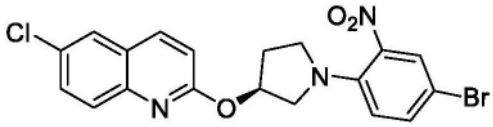
[1523] 

[1524] 标题化合物是按照实施例15a中描述的程序进行制备,以得到(S)-6-氯-2-(1-(2-异丙氧基苯基)吡咯烷-3-基氧基)喹啉(33mg,43%收率),质谱:383(M+H)。t_R=4.596min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.223-8.246(d,1H),8.027(d,1H),7.669-7.795(dd,2H),7.707-7.092(d,1H),6.863-6.883(d,1H),6.713-6.810(m,3H),5.715(br,1H),4.515-4.545(m,1H),3.801-3.844(m,1H),3.426-3.530(m,2H),3.252-3.264(m,1H),2.372-2.391(m,1H),2.148(m,1H),1.177-1.226(m,6H)。

[1525] 实施例74:(S)-6-氯-2-(1-(3-硝基联苯-4-基)吡咯烷-3-基氧基)喹啉(化合物1-70)

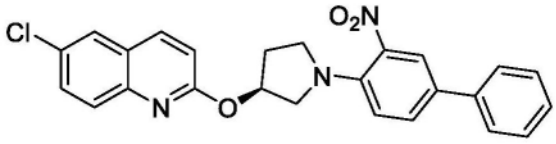
[1526] 

[1527] 步骤1:(S)-2-(1-(4-溴-2-硝基苯基)吡咯烷-3-基氧基)-6-氯喹啉

[1528] 

[1529] 标题化合物是按照实施例5中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(1-(4-溴-2-硝基苯基)吡咯烷-3-基氧基)-6-氯喹啉(824mg,65.6%收率),质谱:448(M+H)。

[1530] 步骤2:(S)-6-氯-2-(1-(3-硝基联苯-4-基)吡咯烷-3-基氧基)喹啉

[1531] 

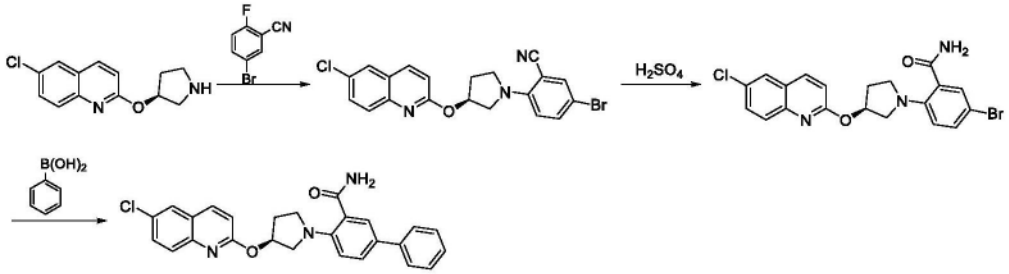
[1532] 标题化合物是按照实施例67(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到(S)-6-氯-2-(1-(3-硝基联苯-4-基)吡咯烷-3-基氧基)喹啉(673mg,82%收率),质谱:446(M+H),t_R=4.551min,^{1}H-NMR(400Hz,CDCl3)δ=8.037(s,1H),7.911-7.933(d,1H),7.770-7.792(d,1H),7.683-7.7.716(m,2H),7.562-7.602(m,3H),7.350-7.471(m,2H),7.285-7.346(m,1H),7.059-7.081(d,1H),6.885-6.907(d,1H),5.949(br,1H),3.924-3.965(m,1H),3.749-3.772(m,1H),3.452-3.459(m,1H),3.257-3.287(m,1H),2.431-2.461(m,2H)。

[1533] 实施例75:(S)-4-(3-(6-氯喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-胺(化合物1-71)

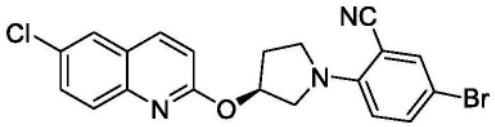
[1534] 

[1535] 标题化合物是按照实施例14(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到(S)-4-(3-(6-氯喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-胺(287mg,68.9%收率),质谱:416(M+H),t_R=3.658min,^{1}H-NMR(400Hz,CDCl3)δ=7.921-7.943(d,1H),7.764-7.786(d,1H),7.714-7.720(d,1H),7.559-7.586(m,3H),7.401-7.439(m,2H),7.297-7.334(m,1H),7.109-7.131(m,1H),6.959-7.026(m,3H),5.841(br,1H),4.021(br,2H),3.595-3.622(m,1H),3.402-3.434(m,2H),3.190-3.208(m,1H),2.565-2.616(m,1H),2.227-2.250(m,2H)。

[1536] 实施例76:(S)-4-(3-(6-氯喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺(化合物1-67)

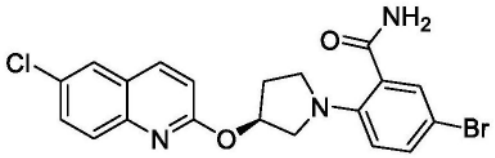
[1537] 

[1538] 步骤1:(S)-5-溴-2-(3-(6-氯喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈

[1539] 

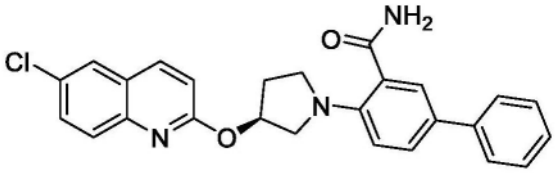
[1540] 标题化合物是按照实施例5中描述的程序进行制备,以得到(S)-5-溴-2-(3-(6-氯喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(270mg,63%收率),质谱:428(M+H)。

[1541] 步骤2:(S)-5-溴-2-(3-(6-氯喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺

[1542] 

[1543] 标题化合物是按照实施例64(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到(S)-5-溴-2-(3-(6-氯喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(300mg,106%收率),质谱:446(M+H)。

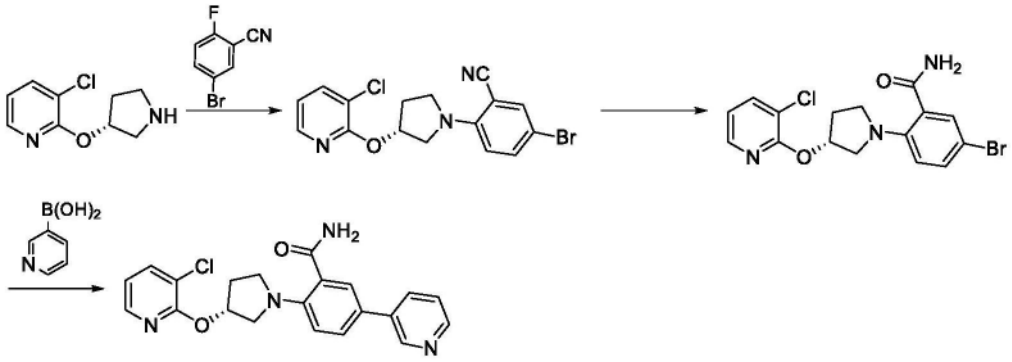
[1544] 步骤3:(S)-4-(3-(6-氯喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺



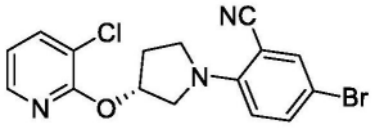
[1545] 标题化合物是按照实施例67(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到(S)-4-(3-(6-氯喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺(80mg,36%收率),质谱:444(M+H),t_R=4.144min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.229-8.252(d,1H),8.032-8.037(d,1H),7.799-7.873(m,2H),7.683-7.711(m,1H),7.533-7.611(m,4H),7.341-7.435(m,2H),7.287(s,1H),7.268(m,1H),7.062-7.064(d,1H),6.858-6.880(d,1H),5.825(br,1H),3.912-3.954(m,1H),3.582-3.601(m,1H),3.430-3.453(m,2H),2.372(m,1H),2.283(m,1H)。

[1546] 实施例77:(R)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(吡啶-3-基)苯甲酰

胺盐酸盐(化合物1-74)

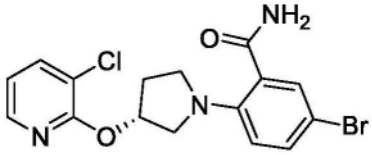
[1547] 

[1548] 步骤1:(R)-5-溴-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈

[1549] 

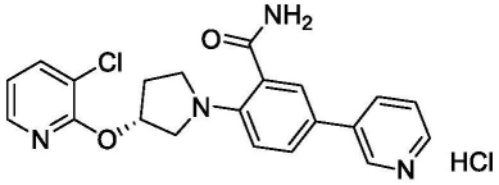
[1550] 标题化合物是按照实施例5中描述的程序使用(R)-3-氯-2-(吡咯烷-3-基氧基)吡啶(作为中间体4制备)进行制备,以得到(R)-5-溴-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(2.3g,80%收率),质谱:378(M+H)。

[1551] 步骤2:(R)-5-溴-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺

[1552] 

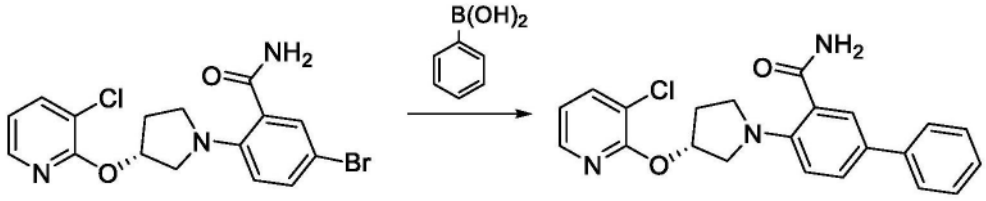
[1553] 标题化合物是按照实施例64(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到(R)-5-溴-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(1.5g,82%收率),质谱:396(M+H)。

[1554] 步骤3:(R)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(吡啶-3-基)苯甲酰胺盐酸盐

[1555] 

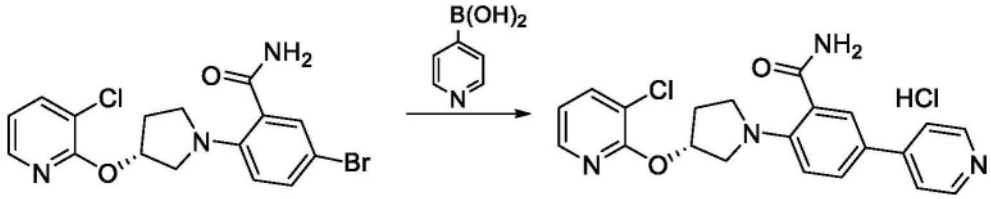
[1556] 标题化合物是按照实施例67(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到(R)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(吡啶-3-基)苯甲酰胺盐酸盐(23.6mg,10.5%收率),质谱:395(M+H),t_R=1.525min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=9.159-9.162(d,1H),8.705-8.799(m,2H),8.130-8.146(m,1H),8.003-8.036(m,1H),7.865-7.886(m,2H),7.747-7.862(m,2H),7.429(s,1H),7.013-7.044(m,1H),6.892-6.915(d,1H),5.661(br,1H),3.901-3.942(m,2H),3.252-3.360(m,2H),2.215-2.326(m,2H)。

[1557] 实施例78:(R)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺(化合物1-75)

[1558] 

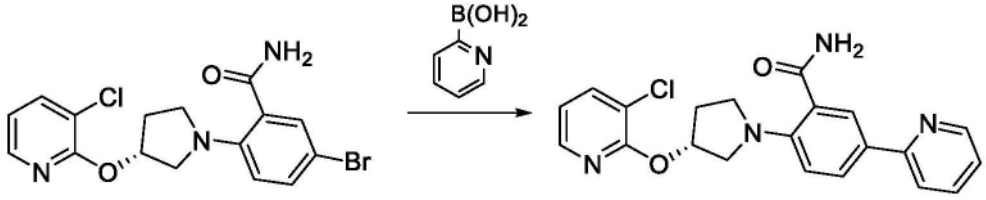
[1559] 标题化合物是按照实施例67(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到(R)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺(49.8mg,24.9%收率),质谱:394(M+H),t_R=2.741min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.126-8.143(m,1H),7.849-7.878(m,2H),7.499-7.582(m,4H),7.299-7.407(m,2H),7.223-7.259(m,2H),7.003-7.036(m,1H),6.630-6.851(m,1H),5.642(br,1H),3.856-3.898(m,1H),3.509-3.549(m,1H),3.381-3.403(m,1H),3.266-3.284(m,1H),2.283-2.318(m,1H),2.171-2.202(m,1H)。

[1560] 实施例79:(R)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(吡啶-4-基)苯甲酰胺盐酸盐(化合物1-82)

[1561] 

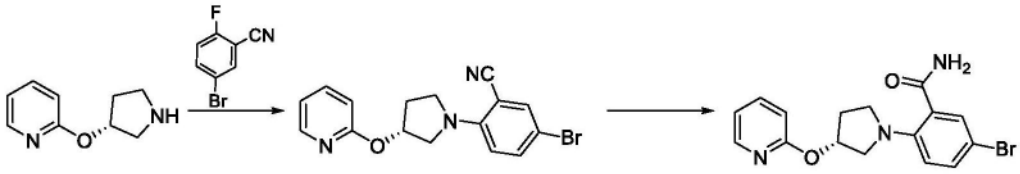
[1562] 标题化合物是按照实施例67(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到(R)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(吡啶-4-基)苯甲酰胺盐酸盐(90mg,45%收率),质谱:395(M+H),t_R=1.161min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.671-8.693(m,1H),8.130-8.147(m,1H),8.018(m,2H),7.930(m,1H),7.862-7.885(m,2H),7.514-7.821(m,1H),7.014-7.045(m,1H),6.878-6.901(m,1H),5.665(br,1H),3.916-3.956(m,1H),3.585-3.650(m,1H),3.507-3.528(m,2H),2.283-2.328(m,1H),2.195-2.235(m,1H)。

[1563] 实施例80:(R)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(吡啶-2-基)苯甲酰胺(化合物1-85)

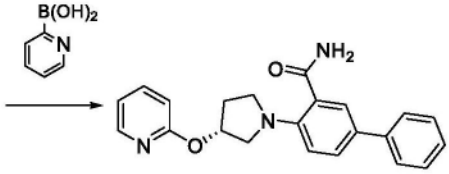
[1564] 

[1565] 标题化合物是按照实施例67(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到(R)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(吡啶-2-基)苯甲酰胺(21.5mg,53%收率),质谱:395(M+H),t_R=1.540min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.571-8.582(d,1H),8.158-8.174(m,1H),7.964-8.002(m,2H),7.770-7.913(m,4H),7.351(m,1H),7.204-7.234(m,1H),7.036-7.068(m,1H),6.841-6.863(m,1H),5.682(br,1H),3.908-3.948(m,1H),3.570-3.610(m,2H),2.291-2.345(m,1H),2.234-2.244(m,1H)。

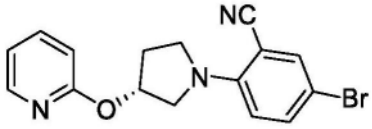
[1566] 实施例81:(R)-4-(3-(吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺(化合物1-78)



[1567]

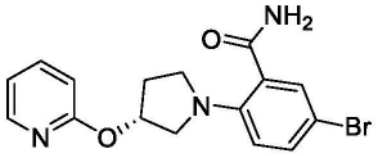


[1568] 步骤1:(R)-5-溴-2-(3-(吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈

[1569] 

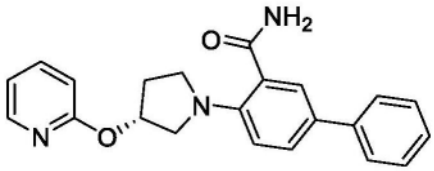
[1570] 标题化合物是按照实施例5中描述的程序使用(R)-2-(吡咯烷-3-基氧基)吡啶(作为中间体4制备)进行制备,以得到(R)-5-溴-2-(3-(吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(700mg,60%收率),质谱:344(M+H)。

[1571] 步骤2:(R)-5-溴-2-(3-(吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺

[1572] 

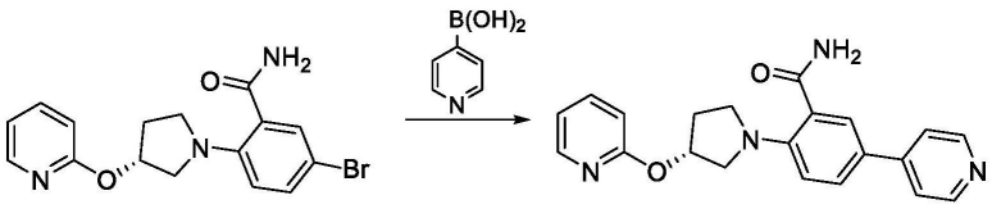
[1573] 标题化合物是按照实施例64(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到(R)-5-溴-2-(3-(吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(450mg,55%收率),质谱:362(M+H)。

[1574] 步骤3:(R)-4-(3-(吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺

[1575] 

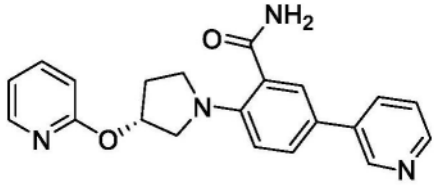
[1576] 标题化合物是按照实施例67(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到(R)-4-(3-(吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺(40mg,40%收率),质谱:360(M+H),t_R=2.491min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.195(m,1H),7.897(m,1H),7.527-7.703(m,5H),7.269-7.416(m,4H),6.989(m,1H),6.784-6.860(dd,2H),5.606(br,1H),3.837-3.862(m,1H),3.519-3.563(m,1H),3.331-3.365(m,2H),2.286(m,1H),2.189(m,1H)。

[1577] 实施例82:(R)-2-(3-(吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(吡啶-4-基)苯甲酰胺(化合物1-79)

[1578] 

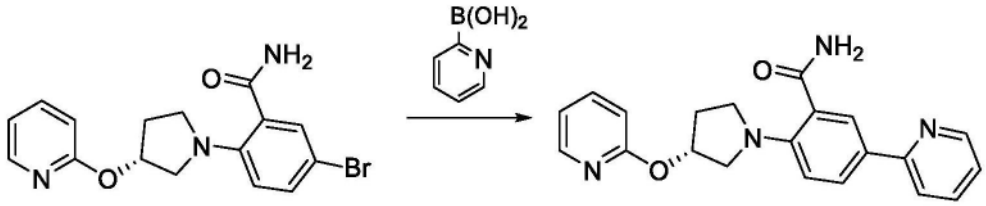
[1579] 标题化合物是按照实施例67(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到(R)-2-(3-(吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(吡啶-4-基)苯甲酰胺(30mg,46%收率),质谱:361(M+H),t_R=0.700min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.522-8.537(d,2H),8.180-8.193(d,1H),7.903(s,1H),7.627-7.671(m,5H),7.386(s,1H),6.775-6.991(m,3H),5.609(br,1H),3.863-3.893(m,1H),3.567-3.591(m,1H),3.312-3.381(m,2H),2.288(m,1H),2.199(m,1H)。

[1580] 实施例83:(R)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(吡啶-3-基)苯甲酰胺盐酸盐(化合物1-87)

[1581] 

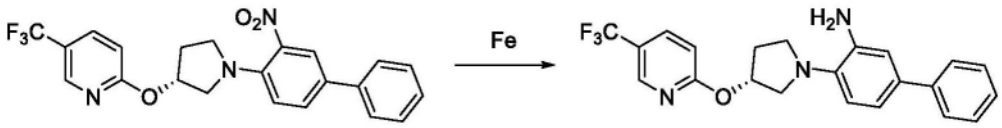
[1582] 标题化合物是按照实施例67(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到(R)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(吡啶-3-基)苯甲酰胺盐酸盐(20mg,20.5%收率),质谱:361(M+H),t_R=2.116min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.843(s,1H),8.461-8.473(d,1H),8.186-8.197(d,1H),7.787-7.992(m,2H),7.579-7.701(m,3H),7.360(m,2H),6.784-6.991(m,3H),5.610(br,1H),3.856(m,1H),3.556-3.566(m,1H),3.420(m,1H),3.297-3.337(m,1H),2.209-2.308(m,2H)。

[1583] 实施例84:(R)-5-(吡啶-2-基)-2-(3-(吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物1-88)

[1584] 

[1585] 标题化合物是按照实施例67(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到(R)-5-(吡啶-2-基)-2-(3-(吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(100mg,61%收率),质谱:361(M+H),t_R=1.474min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.664-8.676(m,1H),8.179-8.197(m,1H),7.957-7.977(m,1H),7.871-7.875(m,2H),7.694-7.697(d,1H),7.479(s,1H),7.329-7.376(m,4H),6.969-6.999(m,1H),6.781-6.802(d,1H),5.609(br,1H),3.868-3.884(m,1H),3.593-3.610(m,1H),3.435-3.440(m,1H),3.297-3.312(m,1H),2.285-2.331(m,1H),2.186-2.198(m,1H)。

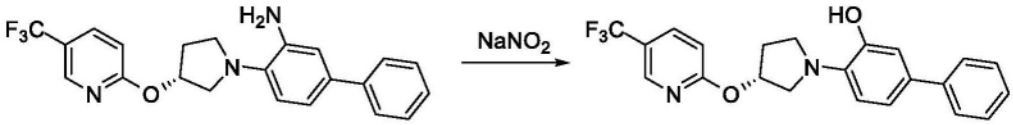
[1586] 实施例85:(R)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-胺(化合物1-93)

[1587] 

[1588] 标题化合物是按照实施例14(步骤2)中描述的程序使用(R)-2-(1-(3-硝基联苯-4-基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(如实施例67制备)进行制备,以得到(R)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-胺(360mg,39%收率),质谱:400

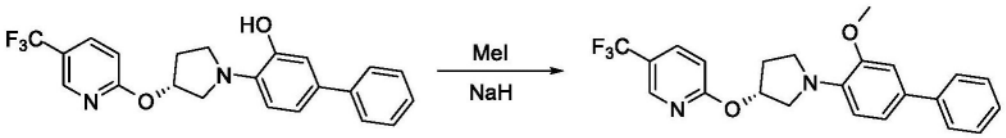
(M+H)。t_R=3.387min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.599-8.606(m,1H),8.056-8.084(dd,1H),7.520-7.541(M,2h),7.382-7.420(M,2H),7.253-7.292(m,1H),7.034-7.057(d,1H),6.944-6.984(m,2H),6.825-6.851(m,1H),5.615(br,1H),4.762(s,1H),3.544-3.583(m,1H),3.266-3.299(m,1H),3.118-3.153(m,1H),3.014-3.069(m,1H),2.422-2.509(m,1H),2.030-2.051(m,1H)。

[1589] 实施例86:(R)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-醇(化合物1-89)

[1590] 

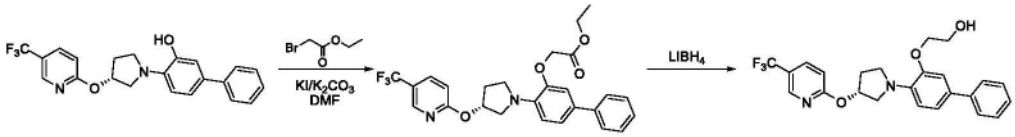
[1591] 标题化合物是按照实施例14(步骤3)中描述的程序进行制备,以得到(R)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-醇(50mg,12%收率),质谱:401(M+H),t_R=3.186min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=9.285(s,1H),8.621-8.623(d,1H),8.060-8.088(m,1H),7.381-7.552(m,4H),7.238-7.275(m,1H),7.002-7.042(m,3H),6.718-6.738(d,1H),5.629(br,1H),3.807-3.850(m,1H),3.483-3.572(m,2H),3.259-3.328(m,1H),2.312-2.365(m,1H),2.078-2.128(m,1H)。

[1592] 实施例87:(R)-2-(1-(3-甲氧基联苯-4-基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(化合物1-111)

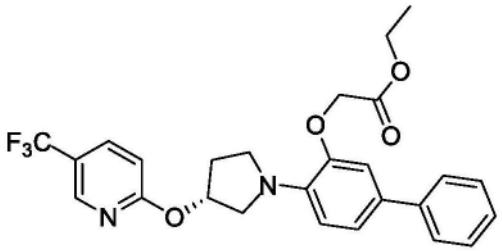
[1593] 

[1594] 标题化合物是按照实施例68(步骤3)中描述的程序进行制备,以得到(R)-2-(1-(3-甲氧基联苯-4-基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(50mg,50%收率),质谱:415(M+H),t_R=3.631min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.629(s,1H),8.059-8.087(q,1H),7.619-7.639(d,2H),7.393-7.431(m,2H),7.274-7.293(m,1H),7.145-7.184(m,2H),7.022-7.044(d,1H),6.767-6.788(d,1H),5.656(br,1H),3.848-3.833(m,4H),3.557-3.677(m,1H),3.410-30440(m,1H),3.297-3.318(m,1H),2.505-2.514(m,1H),2.331-2.337(m,1H)。

[1595] 实施例88:(R)-2-(4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基氧基)乙醇(化合物1-117)

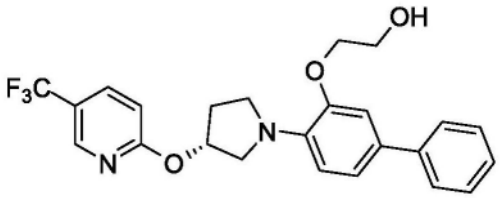
[1596] 

[1597] 步骤1:(R)-2-(4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基氧基)乙酸乙酯

[1598] 

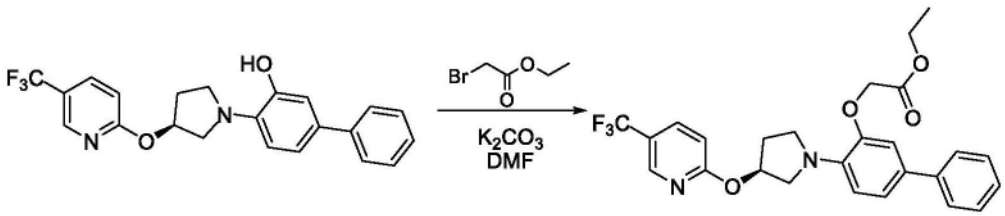
[1599] 向(R)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-醇(60mg,0.15mmol)在DMF中的溶液中添加2-溴乙酸乙酯(49.5mg,0.3mmol)、K2CO3(50mg,0.3mmol)和KI(),将混合物在45℃下搅拌1h,用DCM稀释,用NaHCO3溶液、LiCl溶液和盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到残余物,用硅胶将其纯化以得到(R)-2-(4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基氧基)乙酸乙酯(70mg,90%收率),质谱:487(M+H)。

[1600] 步骤2:(R)-2-(4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基氧基)乙醇

[1601] 

[1602] 在0℃下向(R)-2-(4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基氧基)乙酸乙酯(40mg,0.08mmol)在DME(1mL)中的溶液中添加LiBH4(3mg,0.16mmol),将混合物在室温下搅拌2h,冷却至0℃,用DCM萃取,用NH4Cl洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到残余物,用硅胶将其纯化以得到(R)-2-(4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基氧基)乙醇(17mg,35%),质谱:445(M+H),t_R=3.087min,^{1}H-NMR(400Hz,CDCl3)δ=8.462-8.467(q,1H),7.777-7.806(d,1H),7.556-7.579(d,2H),7.417-7.455(m,2H),7.196-7.342(m,3H),6.929-6.949(d,1H),6.856-6.877(d,1H),5.719(br,1H),4.221-4.242()m,2H),3.816-3.887(m,3H),3.559-3.703(m,2H),3.345-3.358(m,1H),2.428-2.462(m,1H),2.264-2.281(m,1H)。

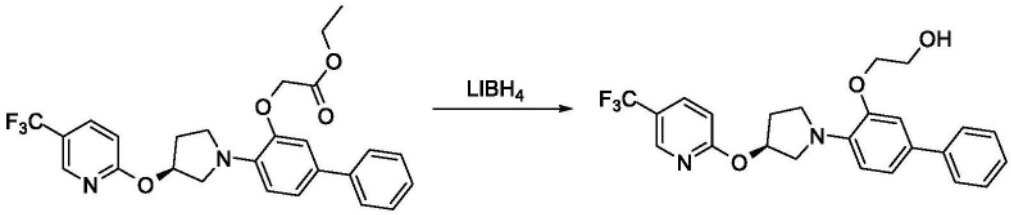
[1603] 实施例89:(S)-2-(4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基氧基)乙酸乙酯(化合物134)

[1604] 

[1605] 标题化合物是按照实施例88(步骤1)中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基氧基)乙酸乙酯(190mg,90%收率),质谱:487(M+H),t_R=3.400min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.617-8.620(d,1H),8.061-8.089(m,1H),7.603-7.624(m,2H),7.388-7.426(2H),7.139-7.288(m,3H),7.022-7.043(d,1H),6.784-6.805(d,1H),5.671(br,1H),4.863(s,2H),4.135-4.188(q,2H),3.904-

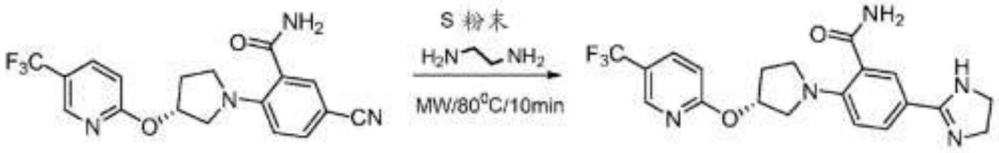
3.948(m,1H),3.549-3.637(m,2H),3.343-3.347(m,1H),2.327-2.360(m,1H),2.162-2.165(m,1H)。

[1606] 实施例90:(S)-2-(4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基氧基)乙醇(化合物135)

[1607] 

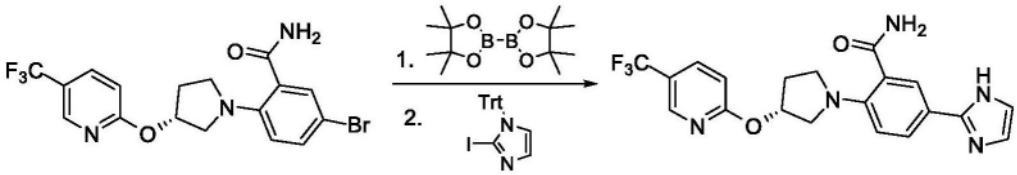
[1608] 标题化合物是按照实施例88(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基氧基)乙醇(90mg,75%收率),质谱:445(M+H),t_R=2.922min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.618-8.624(s,1H),8.057-8.086(m,1H),7.605-7.627(m,2H),7.385-7.424(m,2H),7.247-7.284(m,1H),7.142-7.187(m,2H),7.018-7.040(d,1H),6.750-6.771(d,1H),5.672(br,1H),4.840-4.868(t,1H),4.043-4.082(m,2H),3.892-3.935(m,1H),3.737-3.767(m,2H),3.593-3.624(m,1H),3.469-3.499(m,1H),3.332-3.335(m,1H),2.319-2.325(m,1H),2.116-2.119(m,1H)。

[1609] 实施例91:(R)-5-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物100)

[1610] 

[1611] 向(R)-5-氰基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(实施例35)(100mg,0.26mmol)在乙烷-1,2-二胺中的溶液中添加硫(33mg,0.13mmol)。在微波下将混合物加热至80℃,持续10分钟,然后倒入冰水中,这使得产物沉淀为固体,通过真空过滤纯化该产物并干燥以得到(R)-5-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(21mg,17%收率),质谱:420(M+H),t_R=0.429min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.625(s,1H),8.335(br,1H),8.060-8.089(dd,1H),7.865(s,1H),7.146-7.406(m,4H),7.001-7.022(d,1H),5.701(br,1H),3.813-3.877(m,2H),3.728(s,4H),3.293-3.387(m,2H),2.250-2.330(m,1H),2.234-2.244(m,1H)。

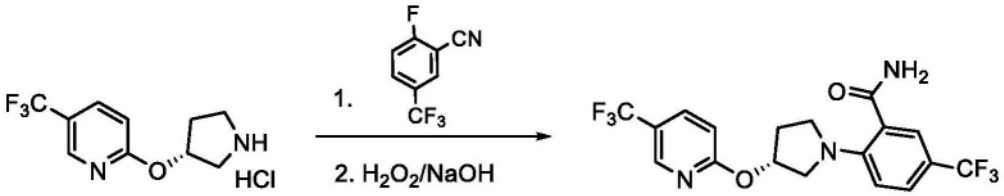
[1612] 实施例92:(R)-5-(1H-咪唑-2-基)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物1-107)

[1613] 

[1614] 向(R)-5-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(实施例35,步骤2)(214mg,0.5mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧硼杂环戊烷)(254mg,1mmol)在二噁烷(2mL)中的溶液中添加AcOK(147mg,1.5mmol)、Pd(dppf)Cl2(21mg,10%wt),用N2对混合物进行脱气,然后加热至80℃,持续3h,添加EA,过滤,用水、

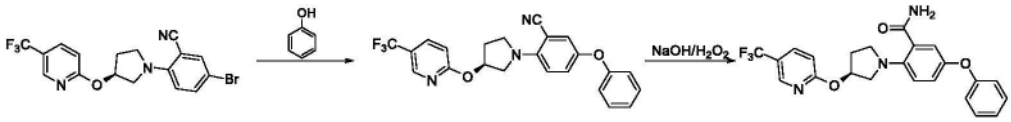
盐水洗涤有机层,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,该粗产物可以直接使用。向粗产物(48mg,0.1mmol)在二噁烷/H2O(5mL/1mL)中的溶液中添加2-碘-1-三苯甲基-1H-咪唑(38mg,2mmol)(根据PCT 2008096360制备)、Pd(dppf)Cl2(5mg,10%wt)和K2CO3,将混合物在100℃下搅拌1h,用EA稀释,用水、盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到(R)-5-(1H-咪唑-2-基)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(10mg,24%收率),质谱:418(M+H),t_R=2.622min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=12.565(s,1H),8.624(s,1H),8.052-8.080(dd,1H),7.792(s,1H),7.248-7.345(m,5H),7.005-7.026(m,2H),5.694(br,1H),3.848-3.888(m,1H),3.492-3.630(m,3H),2.331-2.352(m,1H),2.210-2.246(m,1H)。

[1615] 实施例93:(R)-5-(三氟甲基)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物1-84)

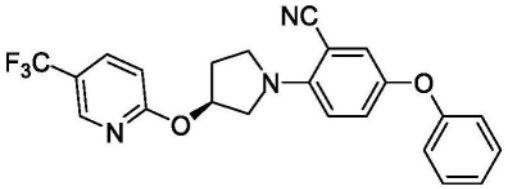
[1616] 

[1617] 将(R)-2-(吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶盐酸盐(250mg,1.07mmol)(中间体4)、2-氟-5-(三氟甲基)苄腈(189mg,1.0mmol)和K2CO3(414mg,3mmol)在5mL DMF中的溶液在100℃下搅拌2h,用LiCl溶液洗涤混合物,用EA萃取,经Na2SO4干燥,蒸发得到呈棕色油状物的中间产物,将其溶解于12mL EtOH中,添加H2O2(6mL,30%)和NaOH溶液(12mL,6M),在60℃下搅拌过夜,将混合物倒入冰水中,过滤沉淀,用Et2O洗涤并干燥以得到(R)-5-(三氟甲基)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(200mg,47.6%收率),质谱:420(M+H),t_R=2.855min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.613-8.617(d,1H),8.050-8.077(dd,1H),7.933(s,1H),7.494-7.521(m,1H),7.437-1.441(d,1H),6.991-7.013(d,1H),6.840-6.862(d,1H),5.699(br,1H),3.864-3.906(m,1H),3.550-3.593(m,1H),3.400-3.471(m,1H),3.313-3.336(m,1H),2.297-2.329(m,1H),2.224-2.256(m,1H)。

[1618] 实施例94:(S)-5-苯氧基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物1-124)

[1619] 

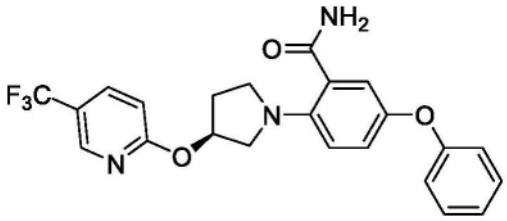
[1620] 步骤1:(S)-5-苯氧基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈

[1621] 

[1622] 在微波下将(S)-5-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(205mg,0.5mmol)(实施例27,步骤2)、苯酚(94mg,1mmol)、CuI(47mg,0.25mmol)、Cs2CO3(326mg,1mmol)和2-(二甲基氨基)乙酸盐酸盐(35mg,0.25mmol)在二噁烷/DMF(1.5mL/

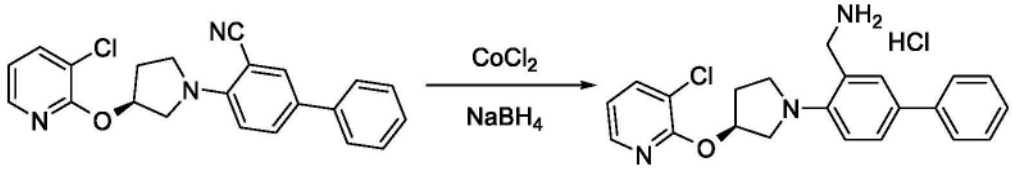
0.5mL)中的混合物在160℃下搅拌1h,用EA稀释,用水、盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗(S)-5-苯氧基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(220mg),该粗产物可以直接使用,质谱:426(M+H)。

[1623] 步骤2:(S)-5-苯氧基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺

[1624] 

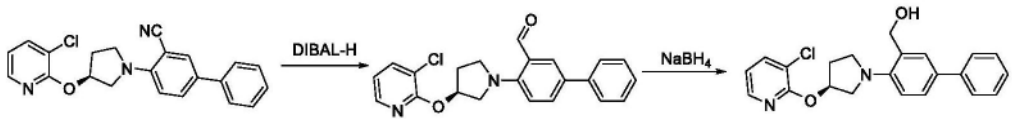
[1625] 标题化合物是按照实施例63(步骤3)中描述的程序进行制备,以得到(S)-5-苯氧基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(30mg,22%收率),质谱:444(M+H),t_R=3.098min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.617(s,1H),8.064-8.093(q,1H),7.941(s,1H),7.328-7.374(m,3H),6.861-7.088(m,7H),5.665(br,1H),3.762-3.791(m,1H),3.473-3.494(m,1H),3.257-3.338(m,2H),2.330-2.351(m,1H),2.188-2.190(m,1H)。

[1626] 实施例95:(S)-(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲胺盐酸盐(化合物1-125)

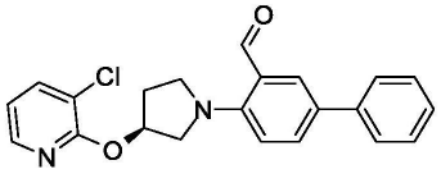
[1627] 

[1628] 在0℃下向(S)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲腈(300mg,0.8mmol)在5mL MeOH中的溶液中添加CoCl2(206mg,1.6mmol)和NaBH4(304mg,8mmol),将混合物在室温下搅拌12h,过滤反应混合物,用NH3.H2O淬灭滤液,用DCM萃取,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到残余物,用硅胶将其纯化,然后用制备性HPLC混合,加HCl冷冻干燥以得到(S)-(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲胺盐酸盐(9mg,3%),质谱:380(M+H),t_R=2.177min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.479(br,3H),8.153-8.168(q,1H),7.851-7.937(m,2H),7.622-7.604(m,3H),7.444-7.483(m,2H),7.318-7.335(m,1H),7.234-7.255(d,1H),7.043-7.234(m,1H),5.668(br,1H),4.163-4.194(m,2H),3.694-3.734(m,1H),3.418-3.477(m,1H),3.239-3.282(m,2H),2.421-2.471(m,1H),2.128-2.161(m,1H)。

[1629] 实施例96:(S)-(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(化合物1-126)

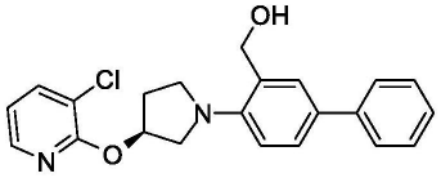
[1630] 

[1631] 步骤1:(S)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲醛

[1632] 

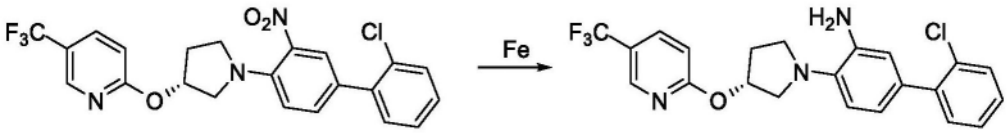
[1633] 在-78℃下向(S)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲腈(600mg,1.6mmol)在DCM/THF(4mL/3mL)中的溶液中添加DIBAL-H(10ml,在甲苯中1.5M),将混合物在该温度下搅拌3h,通过冰水淬灭,用DCM萃取,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到残余物,用硅胶将其纯化以得到(S)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲醛(90mg,15%),质谱:379(M+H)。

[1634] 步骤2:(S)-(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇

[1635] 

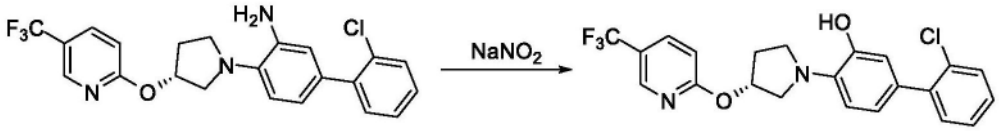
[1636] 在0℃下向(S)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲醛(90mg,0.25mmol)在MeOH中的溶液中添加NaBh4(23mg,0.72mmol),将混合物在室温下搅拌10min,用NH4Cl溶液淬灭,用EA萃取,用盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到残余物,用硅胶将其纯化以得到(S)-(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(61mg,64%),质谱:381(M+H),t_R=3.035min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.157-8.166(d,1H),7.901-7.925(q,1H),7.681-7.686(d,1H),7.591-7.610(m,2H),7.408-7.474(m,3H),7.285-7.303(m,1H),7.044(m,1H),6.951-7.044(m,1H),5.641(br,1H),5.136-5.164(m,1H),4.579(m,2H),3.722-3.749(m,1H),3.470-3.491(m,1H),3.266-3.322(m,2H),2.376-2.379(m,1H),2.141-2.149(m,1H)。

[1637] 实施例97:(R)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-胺(化合物1-116)

[1638] 

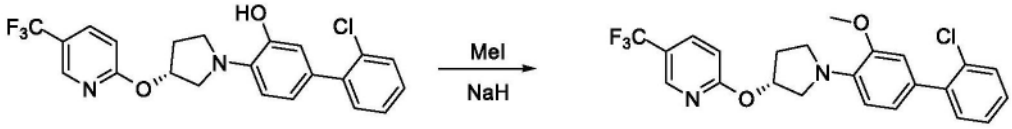
[1639] 向(R)-2-(1-(2'-氯-3-硝基联苯-4-基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(500mg,1.08mmol)(如实施例67制备)在DMF/H2O(21ml/7mL)中的溶液中添加Zn(1.4g,21.6mmol)和FeCL3(175mg,1.08mmol),将混合物在室温下搅拌3h,用DCM稀释,过滤并用DCM萃取滤液,用LiCl溶液洗涤,经na2SO4干燥,移除溶剂以得到残余物,用硅胶将其纯化以得到(R)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-胺(100mg,20%收率),质谱:434(M+H),t_R=3.472min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.620(s,1H),8.071-8.099(q,1H),7.495-7.515(m,1H),7.313-7.382(m,3H),7.048-7.070(m,1H),6.938-6.958(m,1H),6.745-6.750(m,1H),6.586-6.610(m,1H),5.618(br,1H),4.778(m,2H),3.561-3.602(m,1H),3.277-3.317(m,1H),3.060-3.163(m,2H),2.430-2.506(m,1H),2.045-2.079(m,1H)。

[1640] 实施例98:(R)-2'-氯-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-醇(化合物1-113)

[1641] 

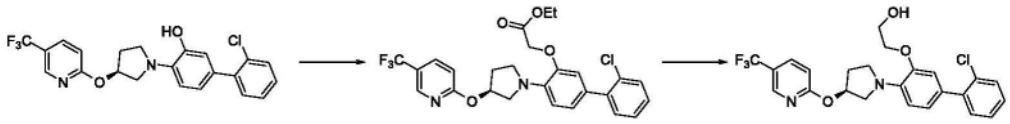
[1642] 标题化合物是按照实施例14(步骤3)中描述的程序进行制备,以得到(R)-2'-氯-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-醇(310mg,50%收率),质谱:435(M+H),t_R=3.242min,^{1}H-NMR(400Hz,CDCl3)δ=8.427-8.433(q,1H),7.775-7.803(m,1H),7.432-7.455(m,1H),7.172-7.131(m,3H),7.035-7.039(m,1H),6.944-6.968(m,1H),6.846-6.868(d,1H),5.574-5.706(m,1H),3.624-3.666(m,1H),3.335-3.426(m,2H),3.210-3.238(m,1H),2.505-2.557(m,1H),2.224-2.244(m,1H)。

[1643] 实施例99:(R)-2-(1-(2'-氯-3-甲氧基联苯-4-基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(化合物1-112)

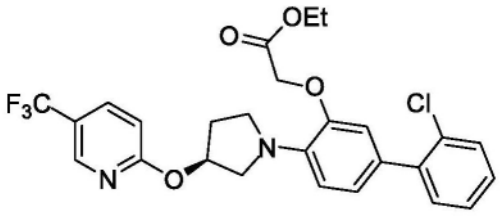
[1644] 

[1645] 标题化合物是按照实施例15a中描述的程序进行制备,以得到(R)-2-(1-(2'-氯-3-甲氧基联苯-4-基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(43mg,40%收率),质谱:449(M+H)。t_R=3.676min,^{1}H-NMR(400Hz,CDCl3)δ=8.464-8.470(q,1H),7.767-7.795(d,1H),7.461-7.485(d,1H),7.289-7.385(m,3H),6.997-7.019(m,2H),6.822-6.842(d,1H),5.693-5.733(m,1H),3.969-4.012(m,1H),3.878(s,3H),3.627-3.688(m,1H),3.446-3.568(m.1H),3.413-3.437(m,1H),2.400-2.420(m,1H),2.260-2.269(m,1H)。

[1646] 实施例100:(S)-2-(2'-氯-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基氧基)乙醇(化合物1-133)

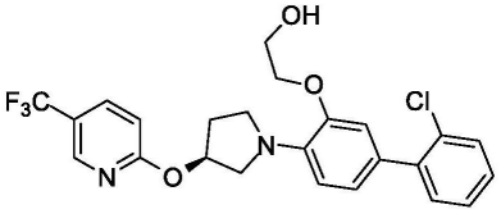
[1647] 

[1648] 步骤1:(S)-2-(2'-氯-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基氧基)乙酸乙酯

[1649] 

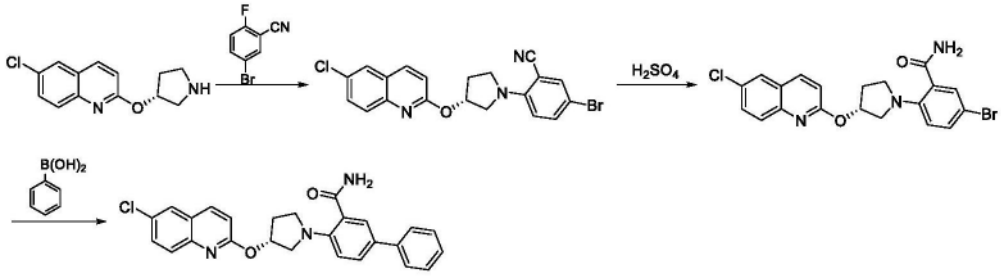
[1650] 标题化合物是按照实施例89中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(2'-氯-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基氧基)乙酸乙酯(143mg,90%收率),质谱:521(M+H)。

[1651] 步骤2:(S)-2-(2'-氯-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基氧基)乙醇

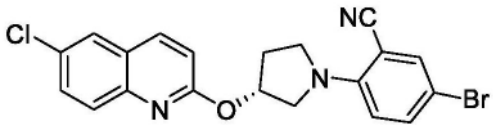
[1652] 

[1653] 标题化合物是按照实施例90中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(2'-氯-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基氧基)乙醇(130mg,定量),质谱:479(M+H),t_R=3.003min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.622(s,1H),8.060-8.089(q,1H),7.509-7.530(m,1H),7.313-7.414(m,3H),6.910-7.044(m,3H),6.739-6.759(d,1H),5.666(br,1H),4.817-4.843(t,1H),3.916-4.018(m,3H),3.701-3.741(m,2H),3.603-3.620(m,1H),3.518-3.581(m,1H),3.336-3.345(m,1H),2.169-2.353(m,1H),2.145-2.154(m,1H)。

[1654] 实施例101:(R)-4-(3-(6-氯喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺(化合物1-86)

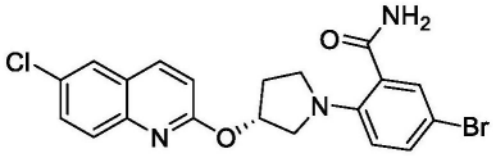
[1655] 

[1656] 步骤1:(R)-5-溴-2-(3-(6-氯喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈

[1657] 

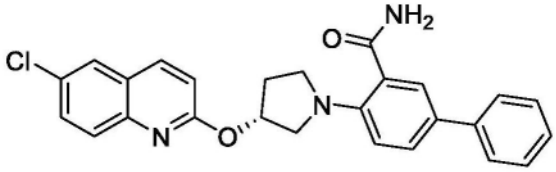
[1658] 标题化合物是按照实施例5中描述的程序进行制备,以得到(R)-5-溴-2-(3-(6-氯喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(410mg,47%收率),质谱:428(M+H)。

[1659] 步骤2:(R)-5-溴-2-(3-(6-氯喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺

[1660] 

[1661] 标题化合物是按照实施例64(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到(R)-5-溴-2-(3-(6-氯喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(370mg,86%收率),质谱:446(M+H)。

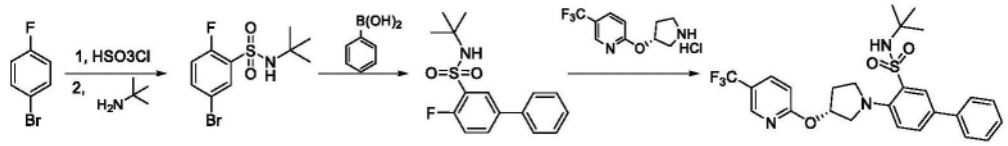
[1662] 步骤3:(R)-4-(3-(6-氯喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺

[1663] 

[1664] 标题化合物是按照实施例67(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到(R)-4-(3-(6-氯喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺(80mg,36%收率),质谱:444(M+H),t_R

＝3.20min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ＝8.226-8.249(d,1H),8.030-8.036(d,1H),7.796-7.875(m,2H),7.687-7.709(m,1H),7.530-7.611(m,4H),7.343-7.434(m,2H),7.285(s,1H),7.248-7.267(m,1H),7.060-7.248(d,1H),6.855-6.878(d,1H),5.826(br,1H),3.912-3.954(m,1H),3.581-3.599(m,1H),3.401-3.438(m,1H),3.335(m,1H),2.372(m,1H),2.275-2.281(m,1H)。

[1665] 实施例102:(S)-N-叔丁基-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-磺酰胺(化合物1-96)

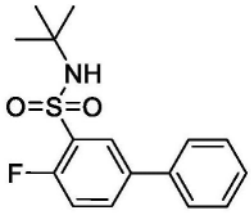
[1666] 

[1667] 步骤1:5-溴-N-叔丁基-2-氟苯磺酰胺

[1668] 

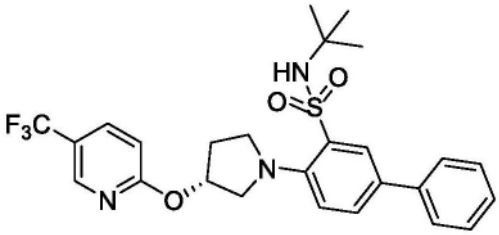
[1669] 将1-溴-4-氟苯(2.0mL,17.2mmol)在HSO3Cl(10mL)中的溶液加热至100℃,持续2.5h,将反应物滴加到冰水中并过滤,将固体在真空下干燥以得到5-溴-2-氟苯-1-磺酰氯(3.5g,76%)。在0℃下向2-甲基丙烷-2-胺(1.36g,18.5mmol)在5mL THF中的溶液中添加5-溴-2-氟苯-1-磺酰氯(1g,3.7mmol),将混合物在室温下搅拌2h,用EA稀释,用水、盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到残余物,用硅胶将其纯化以得到5-溴-N-叔丁基-2-氟苯磺酰胺(1g,87%收率),质谱:310(M+H)。

[1670] 步骤2:N-叔丁基-4-氟联苯-3-磺酰胺

[1671] 

[1672] 标题化合物是按照实施例67(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到N-叔丁基-4-氟联苯-3-磺酰胺(250mg,80.6%收率),质谱:308(M+H)。

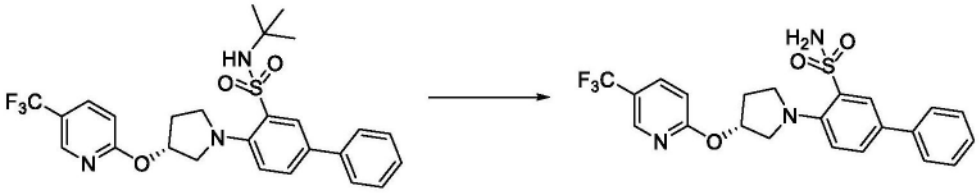
[1673] 步骤3:(S)-N-叔丁基-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-磺酰胺

[1674] 

[1675] 向(R)-2-(吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶盐酸盐(153mg,0.5mmol)和N-叔丁基-4-氟联苯-3-磺酰胺(174mg,0.75mmol)在3mL二噁烷中的溶液中添加DBU(300mg,

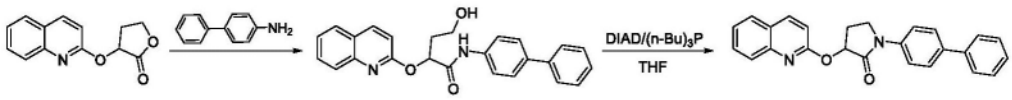
2mmol),将混合物在130℃下搅拌过夜,冷却至室温,添加水,用EA萃取,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到残余物,用硅胶将其纯化以得到(S)-N-叔丁基-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-磺酰胺(40mg,15%收率),质谱:520(M+H),t_R=3.639min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.623(s,1H),8.809-8.125(m,2H),7.841-7.675(m,1H),7.656-7.675(m,2H),7.471-7.508(m,3H),7.360-7.396(m,1H),7.028-7.046(m,2H),5.697(br,1H),3.797-3.838(m,1H),3.573-3.613(m,1H),3.499-3.527(m,1H),3.301-3.314(m,1H),2.456-2.473(m,1H),2.111-2.144(m,1H),1.158(s,9H)。

[1676] 实施例103:1-(联苯-4-基)-3-(喹啉-2-基氧基)吡咯烷-2-酮(化合物1-102)

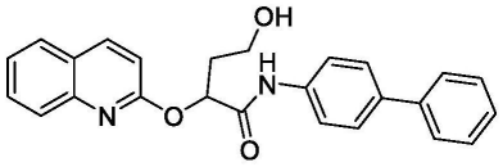
[1677] 

[1678] 将(S)-N-叔丁基-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-磺酰胺(35mg,0.06mmol)在2mL CF3COOH中的溶液加热至40℃,持续5h,用NaHCO3溶液处理混合物至pH为7,用DCM萃取,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到残余物,用硅胶将其纯化以得到呈白色固体的1-(联苯-4-基)-3-(喹啉-2-基氧基)吡咯烷-2-酮(15mg,50%收率),质谱:464(M+H),t_R=3.183min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.622(s,1H),8.801-8.148(m,2H),7.790-7.816(m,1H),7.650-7.696(m,2H),7.462-7.500(m,3H),7.322-7.382(m,4H),7.019-7.040(m,1H),5.694(br,1H),3.905-3.945(m,1H),3.515-3.605(m,2H),3.386-3.436(m,1H),2.414-2.434(m,1H),2.165-2.175(m,1H)。

[1679] 实施例104:1-(联苯-4-基)-3-(喹啉-2-基氧基)吡咯烷-2-酮(化合物1-95)

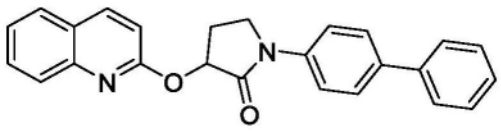
[1680] 

[1681] 步骤1:N-(联苯-4-基)-4-羟基-2-(喹啉-2-基氧基)丁酰胺

[1682] 

[1683] 在0℃下向联苯-4-胺(34mg,0.2mmol)在2mL DCM中的溶液中添加AlMe3(0.5mL,在甲苯中为2M),将混合物在室温下搅拌1h,然后添加3-(喹啉-2-基氧基)二氢呋喃-2(3H)-酮(45.8mg,0.2mmol),将混合物在室温下搅拌过夜,用水淬灭,用DCM萃取,用水、盐水洗涤有机层,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到残余物,用硅胶将其纯化以得到N-(联苯-4-基)-4-羟基-2-(喹啉-2-基氧基)丁酰胺(40mg,50%收率),质谱:399(M+H)。

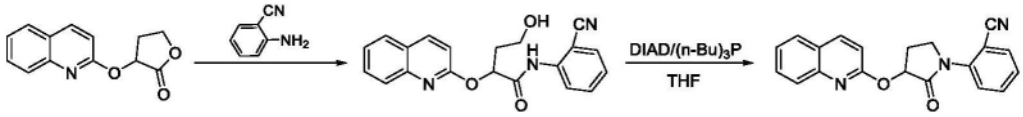
[1684] 步骤2:N-(联苯-4-基)-4-羟基-2-(喹啉-2-基氧基)丁酰胺

[1685] 

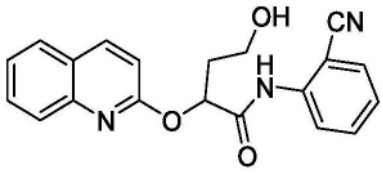
[1686] 将DIAD(60mg,0.3mmol)和(n-Bu)3P(60mg,0.3mmol)在2mL THF中的溶液在0℃下

搅拌30分钟,然后添加N-(联苯-4-基)-4-羟基-2-(喹啉-2-基氧基)丁酰胺(40mg,0.1mmol),将混合物在室温下搅拌2h,用水淬灭,用EA萃取,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到残余物,通过从Et2O和已烷中重结晶将其纯化,以得到呈白色固体的N-(联苯-4-基)-4-羟基-2-(喹啉-2-基氧基)丁酰胺(21mg,55%收率),质谱:381(M+H),t_R=3.197min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.321-8.344(d,1H),7.684-7.947(m,9H),7.348-7.498(m,4H),7.134-7.155(m,1H),6.063-6.106(t,1H),3.988-4.022(m,2H),2.839-2.891(m,1H),2.183-2.237(m,1H)。

[1687] 实施例105:2-(2-氧代-3-(喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(化合物1-103)

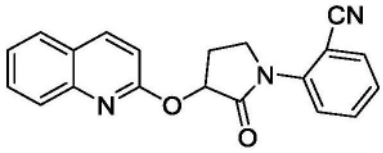
[1688] 

[1689] 步骤1:N-(2-氰基苯基)-4-羟基-2-(喹啉-2-基氧基)丁酰胺

[1690] 

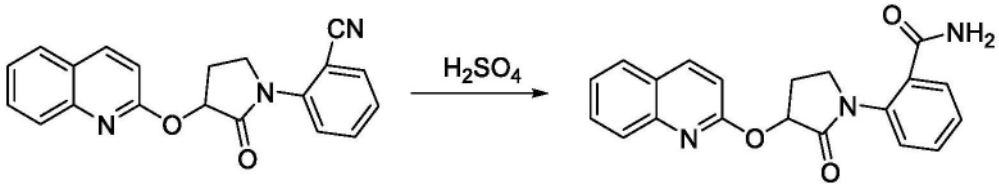
[1691] 标题化合物是按照实施例104(步骤1)中描述的程序进行制备,以得到N-(2-氰基苯基)-4-羟基-2-(喹啉-2-基氧基)丁酰胺(160mg,70.3%收率),质谱:348(M+H)。

[1692] 步骤2:2-(2-氧代-3-(喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈

[1693] 

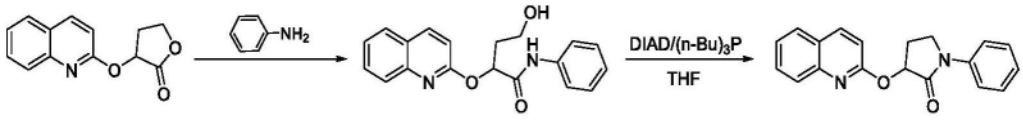
[1694] 标题化合物是按照实施例104(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到2-(2-氧代-3-(喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(90mg,59%收率),质谱:330(M+H),t_R=2.566min,^{1}H-NMR(400Hz,CD3OD)δ=8.168-8.172(d,1H),7.769-7.864(m,4H),7.614-7.671(m,2H),7.517-7.558(m,1H),7.409-7.449(m,1H),7.053-7.075(d,1H),6.093-6.135(t,1H),4.019-4.093(m,2H),3.019-3.023(m,1H),2.359-2.413(m,1H)。

[1695] 实施例106:2-(2-氧代-3-(喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物1-105)

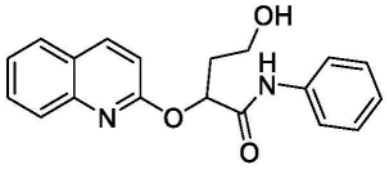
[1696] 

[1697] 标题化合物是按照实施例64(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到2-(2-氧代-3-(喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(25mg,50%收率),质谱:348(M+H),t_R=1.968min,^{1}H-NMR(400Hz,CD3OD)δ=8.308-8.330(d,1H),7.918-7.941(m,1H),7.710-7.808(m,3H),7.365-7.588(m,6H),7.113-7.135(d,1H),5.931-5.795(t,1H),3.841-3.864(m,2H),2.826-2.857(m,1H),2.144-2.198(m,1H)。

[1698] 实施例107:1-苯基-3-(喹啉-2-基氧基)吡咯烷-2-酮(化合物1-104)

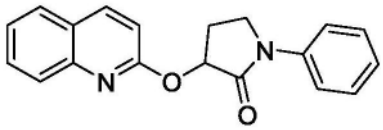
[1699] 

[1700] 步骤1:4-羟基-N-苯基-2-(喹啉-2-基氧基)丁酰胺

[1701] 

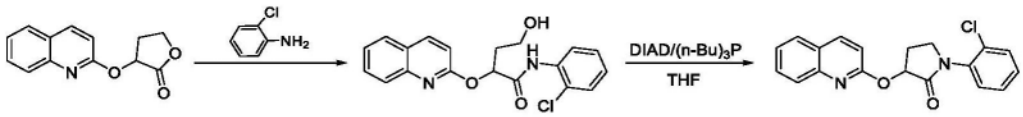
[1702] 标题化合物是按照实施例104(步骤1)中描述的程序进行制备,以得到4-羟基-N-苯基-2-(喹啉-2-基氧基)丁酰胺(130mg,91%收率),质谱:323(M+H)。

[1703] 步骤2:1-苯基-3-(喹啉-2-基氧基)吡咯烷-2-酮

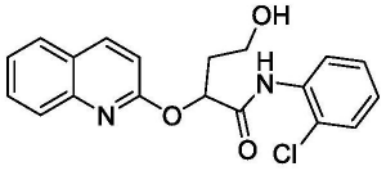
[1704] 

[1705] 标题化合物是按照实施例104(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到1-苯基-3-(喹啉-2-基氧基)吡咯烷-2-酮(45mg,47%收率),质谱:305(M+H),t_R=2.785min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.304-8.326(d,1H),7.913-7.933(m,1H),7.686-7.743(m,4H),7.407-7.468(m,3H),7.194-7.210(m,1H),7.111-7.133(d,1H),6.025-6.068(t,1H),3.930-3.956(m,2H),2.802-2.855(m,1H),2.138-2.220(m,1H)。

[1706] 实施例108:1-(2-氯苯基)-3-(喹啉-2-基氧基)吡咯烷-2-酮(化合物1-106)

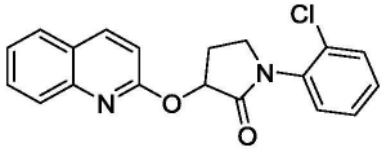
[1707] 

[1708] 步骤1:N-(2-氯苯基)-4-羟基-2-(喹啉-2-基氧基)丁酰胺

[1709] 

[1710] 标题化合物是按照实施例104(步骤1)中描述的程序进行制备,以得到N-(2-氯苯基)-4-羟基-2-(喹啉-2-基氧基)丁酰胺(120mg,51.8%收率),质谱:357(M+H)。

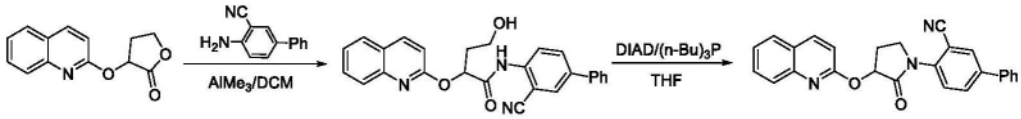
[1711] 步骤2:1-(2-氯苯基)-3-(喹啉-2-基氧基)吡咯烷-2-酮

[1712] 

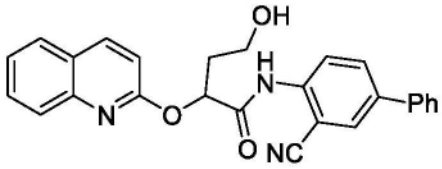
[1713] 标题化合物是按照实施例104(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到1-(2-氯苯基)-3-(喹啉-2-基氧基)吡咯烷-2-酮(20mg,21%收率),质谱:339(M+H),t_R=2.747min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.304-8.326(d,1H),7.913-7.918(m,1H),7.791-7.802(m,1H),7.518-7.522(m,1H),7.441-7.478(m,5H),7.111-7.133(d,1H),6.062-6.066(t,1H),

3.768-3.853(m,2H),2.849-2.855(m,1H),2.215-2.229(m,1H)。

[1714] 实施例109:4-(2-氧代-3-(喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲腈(化合物1-108)

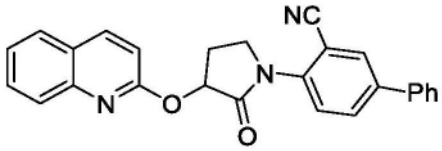
[1715] 

[1716] 步骤1:N-(3-氰基联苯-4-基)-4-羟基-2-(喹啉-2-基氧基)丁酰胺

[1717] 

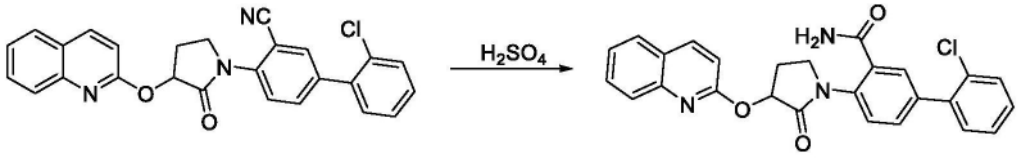
[1718] 标题化合物是按照实施例104(步骤1)中描述的程序进行制备,以得到N-(3-氰基联苯-4-基)-4-羟基-2-(喹啉-2-基氧基)丁酰胺(400mg,38%收率),质谱:424(M+H)。

[1719] 步骤2:4-(2-氧代-3-(喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲腈

[1720] 

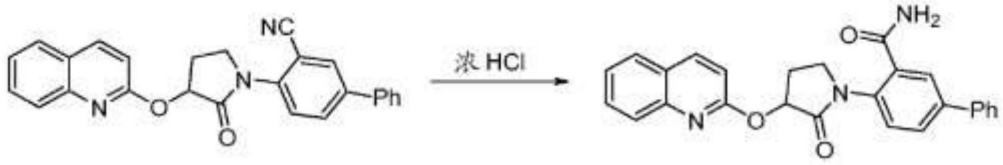
[1721] 标题化合物是按照实施例104(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到4-(2-氧代-3-(喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲腈(300mg,75%收率),质谱:406(M+H),t_R=3.005min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.327-8.349(d,1H),8.252-8.257(d,1H),8.120-8.141(d,1H),7.929-7.950(d,1H),7.714-7.826(m,5H),7.451-7.539(m,4H),7.149-7.171(d,1H),6.104-6.148(t,1H),4.053-4.097(m,1H),3.961-4.001(m,1H),2.907-2.942(m,1H),2.263-2.317(m,1H)。

[1722] 实施例113:2'-氯-4-(2-氧代-3-(喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺(化合物1-114)

[1723] 

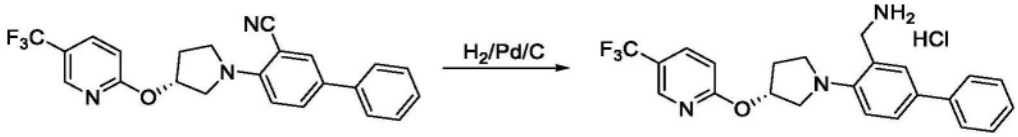
[1724] 标题化合物是按照实施例64(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到2'-氯-4-(2-氧代-3-(喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺(18mg,39%收率),质谱:458(M+H),t_R=2.629min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.316-8.338(d,1H),7.926-7.946(m,1H),7.822-7.861(m,2H),7.655-7.738(m,4H),7.413-7.631(m,6H),7.129-7.151(d,1H),5.959-6.004(t,1H),3.901-3.938(m,2H),2.858-2.890(m,1H),2.177-2.232(m,1H)。

[1725] 实施例114:4-(2-氧代-3-(喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺(化合物1-123)

[1726] 

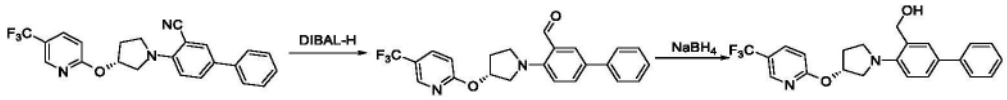
[1727] 将化合物4-(2-氧代-3-(喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲腈(70mg,0.17mmol)在浓HCl中加热至50℃,持续7h,添加水,过滤并得到呈浅黄色固体的粗品,用乙醚洗涤,以得到纯4-(2-氧代-3-(喹啉-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺(40mg,60%),质谱:424(M+H),t_R=2.685min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.314-8.336(d,1H),7.924-7.968(m,2H),7.820-7.924(m,3H),7.698-7.750(m,3H),7.498-7.552(m,4H),7.421-7.484(m,2H),7.124-7.146(d,1H),5.951-5.995(t,1H),3.897-3.902(m,2H),2.891-2.896(m,1H),2.197-2.204(m,1H)。

[1728] 实施例117:(R)-(4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲胺盐酸盐(化合物1-109)

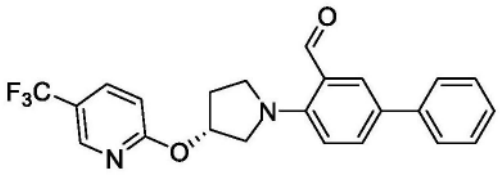
[1729] 

[1730] 向(R)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲腈(50mg,0.12mmol)(如实施例67制备)在15mL MeOH和1.5mL DCM中的溶液中添加Pd/C(20mg),并在H2气氛下在室温下搅拌2天,过滤,移除溶剂以得到残余物,将其通过制备性HPLC进行纯化以得到(R)-(4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲胺盐酸盐(20mg,37%收率),质谱:414(M+H),t_R=2.291min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.622(s,1H),8.441-8.483(br,3H),8.087-8.115(m,1H),7.830-7.835(m,1H),7.620-7.699(m,3H),7.444-7.483(m,2H),7.318-7.354(m,1H),7.211-7.2322(m,1H),7.057-7.079(m,1H),5.690-5.697(m,1H),4.131-4.220(m,2H),3.670-3.709(m,1H),3.411-3.470(m,1H),3.199-3.295(m,2H),2.164-2.478(m,1H,2.126-2.152(m,1H)。

[1731] 实施例118:(R)-(4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(化合物1-110)

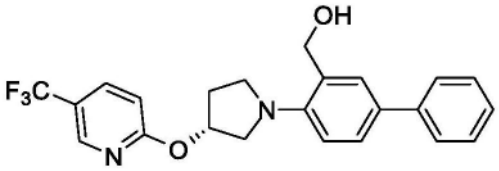
[1732] 

[1733] 步骤1:(R)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲醛

[1734] 

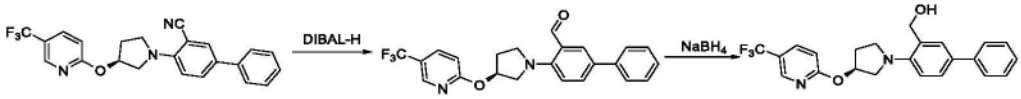
[1735] 标题化合物是按照实施例96(步骤1)中描述的程序进行制备,以得到(R)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲醛(30mg,29%收率),质谱:413(M+H)。

[1736] 步骤2:(R)-(4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇

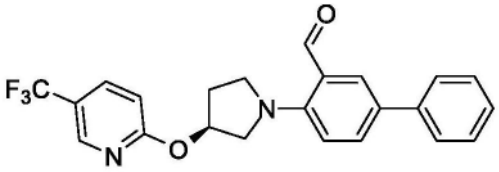
[1737] 

[1738] 标题化合物是按照实施例96(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到(R)-(4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(18mg,62%收率),质谱:415(M+H),t_R=3.269min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.622-8.625(d,1H),8.069-8.098(q,1H),7.591-7.682(m,3H),7.286-7.472(m,4H),7.037-7.059(d,1H),6.939-6.961(d,1H),5.667(br,1H),5.127-5.155(t,1H),4.561-4.588(m,2H),3.721-3.749(m,1H),3.366-3.472(m,2H),3.261-3.263(m,1H),2.379-2.406(m,1H),2.134-2.172(m,1H)。

[1739] 实施例119:(S)-(4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(化合物1-115)

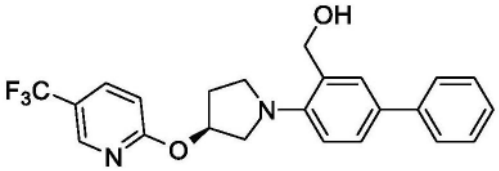
[1740] 

[1741] 步骤1:(S)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲醛

[1742] 

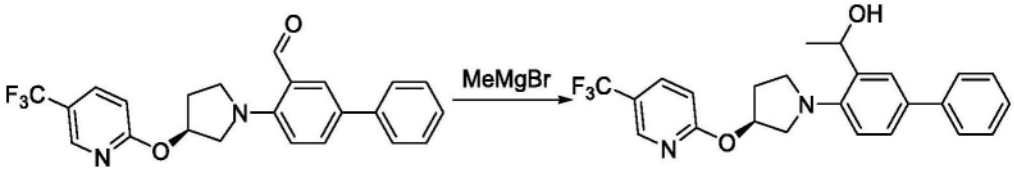
[1743] 标题化合物是按照实施例96(步骤1)中描述的程序使用实施例29进行制备,以得到(S)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲醛(57mg,28%收率),质谱:413(M+H)。

[1744] 步骤2:(S)-(4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇

[1745] 

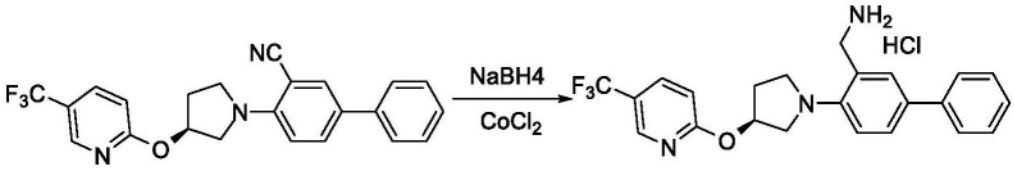
[1746] 标题化合物是按照实施例96(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到(S)-(4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(31mg,53%收率),质谱:415(M+H),t_R=3.141min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.622(s,1H),8.067-8.095(q,1H),7.590-7.681(m,3H),7.408-7.471(m,3H),7.266-7.303(m,1H),7.035-7.057(d,1H),6.939-6.951(d,1H),5.660-5.667(m,1H),5.132-5.159(t,1H),4.561-4.589(m,2H),3.720-3.761(m,1H),3.377-3.494(m,2H),3.262-3.229(m,1H),2.510-2.514(m,1H),2.386-2.405(m,1H)。

[1747] 实施例120:1-(4-((S)-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)乙醇121)

[1748] 

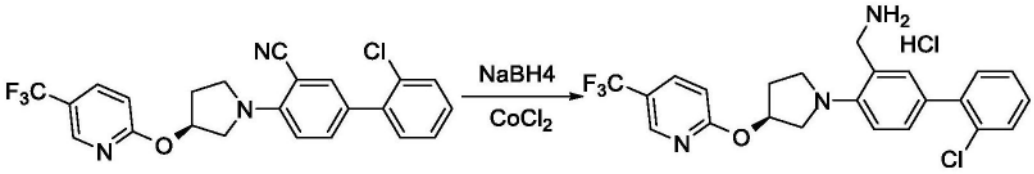
[1749] 在0℃下向(S)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲醛(70mg,0.17mmol)在3mL THF中的溶液中添加MeMgbr(0.15mL,在THF中3M),将混合物在室温下搅拌过夜,用水淬灭,用DCM萃取,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到残余物,将其通过制备性HPLC进行纯化以得到1-(4-((S)-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)乙醇(40mg,54%收率),质谱:429(M+H),,t_R=2.837min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.614(s,1H),8.073-8.091(d,1H),7.768-7.774(m,1H),7.595-7.616(m,2H),7.438-7.459(m,3H),7.308-7.328(m,1H),7.056-7.105(m,2H),5.641(br,1H),5.121-5.137(m,2H),2.594-3.672(m,2H),3.151-3.217(m,2H),2.409-2.436(m,1H),2.096-2.118(m,1H),1.337-1.426(m,3H)。

[1750] 实施例121:(S)-(4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲胺(化合物1-119)

[1751] 

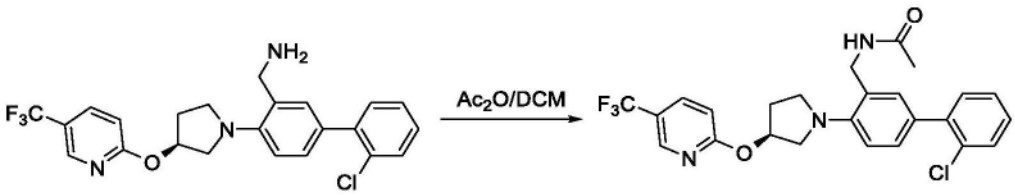
[1752] 标题化合物是按照实施例95中描述的程序进行制备,以得到(S)-(4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲胺(19mg,17%收率),质谱:414(M+H),t_R=2.409min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.622(s,1H),8.290-8.352(br,3H),8.095-8.110(d,1H),7.794(s,1H),7.616-7.686(m,3H),7.448-7.486(m,2H),7.321-7.358(m,1H),7.210-7.231(d,1H),8.050-7.071(d,1H),5.675-5.696(m,1H),4.158-4.214(m,2H),3.655-3.711(m,1H),3.196-3.283(m,2H),2.425-2.474(m,1H),2.130-2.162(m,1H)。

[1753] 实施例122:(S)-(2'-氯-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲胺(化合物1-118)

[1754] 

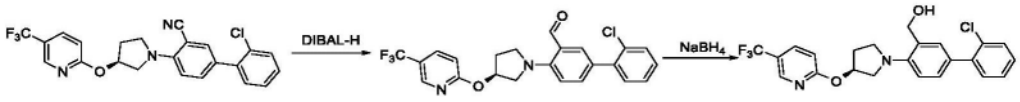
[1755] 标题化合物是按照实施例95中描述的程序进行制备,以得到(S)-(2'-氯-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲胺(30mg,20%收率),质谱:448(M+H),t_R=2.300min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.609(s,1H),8.346(br,3H),8.077-8.105(d,1H),7.512-7.567(m,2H),7.382-7.425(m,3H),7.192-7.213(d,1H),7.048-7.070(d,1H),5.687(br,1H),4.135-4.164(m,1H),3.444-3.466(m,2H),3.280-3.304(m,1H),2.418(m,1H),2.088-2.207(m,1H)。

[1756] 实施例123:(S)-N-((2'-氯-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲基)乙酰胺(化合物1-127)

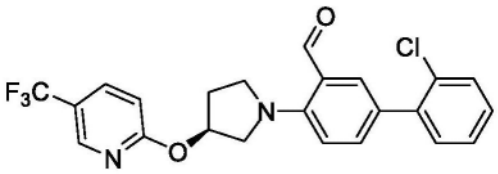
[1757] 

[1758] 向(S)-(2'-氯-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲胺(50mg,0.11mmol)(实施例122)在1mL DCM中的溶液中添加Ac2O(7滴),将混合物在室温下搅拌2h,用水淬灭,用DCM萃取,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到残余物,将其通过制备性HPLC进行纯化以得到(S)-N-((2'-氯-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲基)乙酰胺(20mg,37%收率)质谱:490(M+H),t_R=3.196min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.621-8.623(d,1H),8.253-8.281(m,1H),8.073-8.101(m,1H),7.526-7.547(m,1H),7.351-7.408(m,3H),7.258-7.257(m,2H),7.031-7.064(m,2H),5.649-5.677(m,1H),4.314-4.346(m,2H),3.711-3.752(m,1H),3.453-3.494(m,1H),3.289-3.318(m,1H),3.207-3.249(m,1H),2.442-2.519(m,1H),2.128-2.392(m,1H),2.186(s,3H)。

[1759] 实施例124:(S)-(2'-氯-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(化合物1-132)

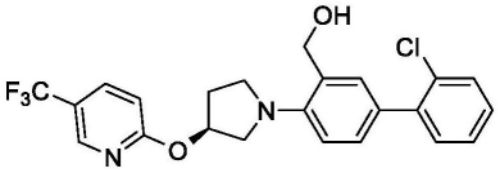
[1760] 

[1761] 步骤1:(S)-2'-氯-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲醛

[1762] 

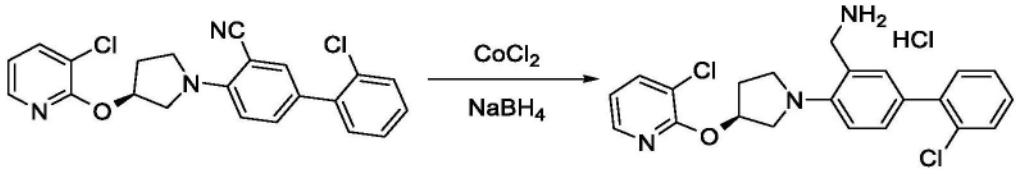
[1763] 标题化合物是按照实施例96(步骤1)中描述的程序使用实施例29进行制备,以得到(S)-2'-氯-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲醛(60mg,11%收率),质谱:447(M+H)。

[1764] 步骤2:(S)-(2'-氯-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇

[1765] 

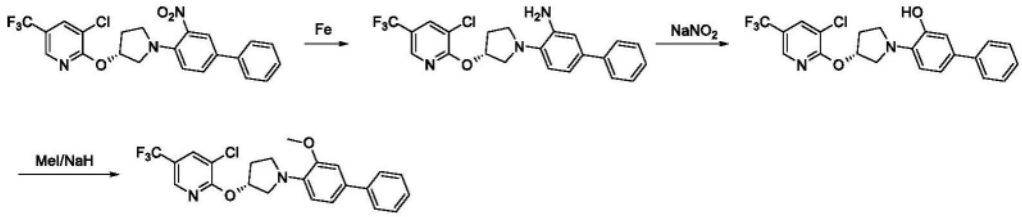
[1766] 标题化合物是按照实施例96(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到(S)-(2'-氯-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(40mg,66%收率),质谱:449(M+H),t_R=3.039min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.625-8.628(d,1H),8.071-8.099(d,1H),7.521-7.524(d,1H)m 7.362-7.450(m,4H),7.276-7.279(m,1H),7.039-7.061(d,1H),6.920-6.942(d,1H),5.665(br,1H),5.142(t,1H),4.558(m,2H),3.765-3.804(m,1H),3.471-3.519(m,1H),3.402-3.416(m,1H),3.280-3.295(m,1H),2.391-2.403(m,1H),2.122-2.146(m,1H)。

[1767] 实施例125:(S)-(2'-氯-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲胺盐酸盐(化合物1-122)

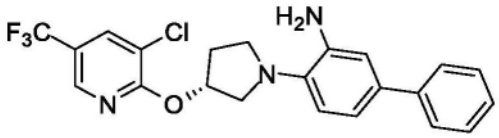
[1768] 

[1769] 在0℃下向(S)-2'-氯-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲腈(328mg,0.8mmol)(如实施例29制备)在5mL MeOH中的溶液中添加CoCl2(206mg,1.6mmol)和NaBH4(304mg,8mmol),将混合物在室温下搅拌12h,过滤反应混合物,用NH3.H2O淬灭滤液,用DCM萃取,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到残余物,将其先用硅胶、然后用制备性HPLC进行纯化,与HCl一起冻干以得到(S)-(2'-氯-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲胺盐酸盐(12mg,3%),质谱:414(M+H),t_R=1.667min,^{1}H-NMR(400Hz,CDCl3)δ=8.952(br,3H),7.971-8.019(m,2H),7.875-7.894(m,1H),7.787-7.807(m,1H),7.659-7.676(m,2H),7.278-7.297(m,1H),7.217-7.257(m,1H),7.104-7.171(m,1H),6.895-6.922(m,1H),5.822(br,1H),4.980-4.994(m,1H),4.692-4.806(m,2H),4.487-4.493(m,1H),3.574-3.605(m,2H),2.702(m,1H),2.403-2.434(m,1H)。

[1770] 实施例126:(R)-3-氯-2-(1-(3-甲氧基联苯-4-基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(化合物1-120)

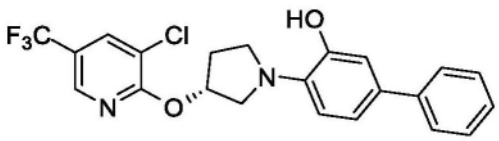
[1771] 

[1772] 步骤1:(R)-4-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-胺

[1773] 

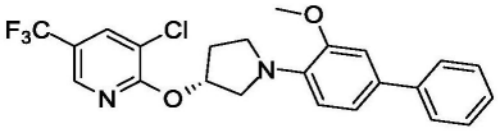
[1774] 标题化合物是按照实施例14(步骤2)中描述的程序使用(R)-3-氯-2-(1-(3-硝基联苯-4-基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(如实施例67制备),以得到(R)-4-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-胺(291mg,78%收率),质谱:464(M+H)。

[1775] 步骤2:(R)-4-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-醇

[1776] 

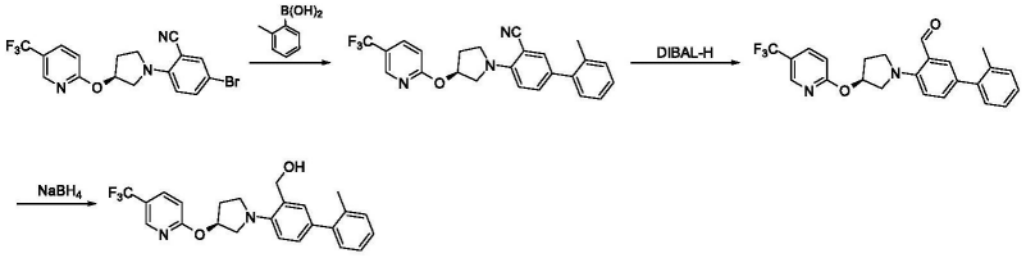
[1777] 标题化合物是按照实施例14(步骤3)中描述的程序进行制备,以得到(R)-4-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-醇(48mg,16%收率),质谱:435(M+H)。

[1778] 步骤3:(R)-3-氯-2-(1-(3-甲氧基联苯-4-基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶

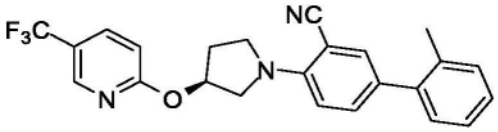
[1779] 

[1780] 标题化合物是按照实施例68(步骤3)中描述的程序进行制备,以得到(R)-3-氯-2-(1-(3-甲氧基联苯-4-基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(8.6mg,17%收率),质谱:449(M+H),t_R=3.737min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.580-8.582(d,1H),8.368-8.373(d,1H),7.592-7.610(d,2H),7.366-7.405(m,2H),7.230-7.267(m,1H),7.123-7.160(m,2H),6.754-6.774(d,1H),5.685(br,1H),3.824-3.912(m,1H),3.744(s,3H),3.511-3.550(m,1H),3.395-3.425(m,1H),3.211-3.271(m,1H),2.297-2.367(m,1H),2.131-2.163(m,1H)。

[1781] 实施例127:(S)-(2'-甲基-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(化合物1-128)

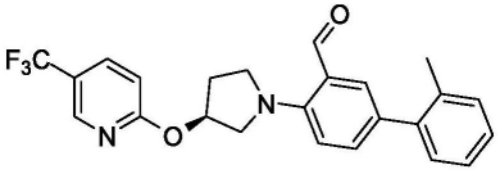
[1782] 

[1783] 步骤1:(S)-2'-甲基-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲腈

[1784] 

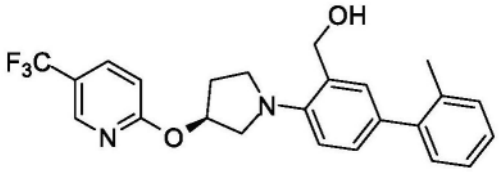
[1785] 标题化合物是按照实施例67(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到(S)-2'-甲基-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲腈(433mg,70%收率),质谱:424(M+H)。

[1786] 步骤2:(S)-2'-甲基-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲醛

[1787] 

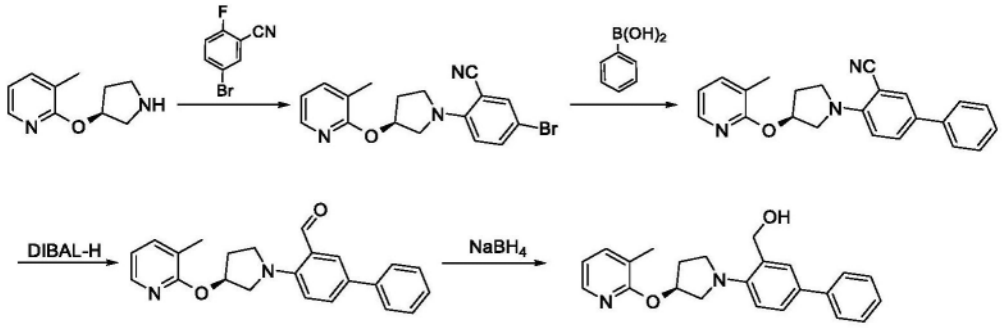
[1788] 标题化合物是按照实施例96(步骤1)中描述的程序进行制备,以得到(S)-2'-甲基-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲醛(150mg,74%收率),质谱:427(M+H)。

[1789] 步骤3:(S)-(2'-甲基-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇

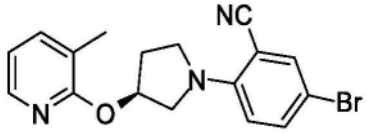
[1790] 

[1791] 标题化合物是按照实施例96(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到(S)-(2'-甲基-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(70mg,46%收率),质谱:429(M+H),t_R=3.337min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.625(s,1H),8.073-8.101(d,1H),7.347(s,1H),7.181-7.260(m,3H),7.119-7.144(m,2H),7.042-7.065(d,1H),6.922-6.943(d,1H),5.659-5.666(m,1H),5.093-5.122(t,1H),4.544-4.570(m,2H),3.709-3.751(m,1H),3.462-3.483(m,1H),3.377-3.379(m,1H),3.247-3.259(m,1H),2.410-2.413(m,1H),2.256(s,1H),2.184-2.190(m,1H)。

[1792] 实施例128:(S)-(4-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(化合物1-131)

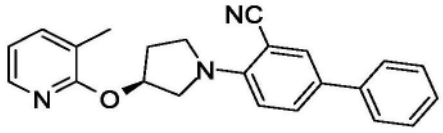
[1793] 

[1794] 步骤1:(S)-5-溴-2-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈

[1795] 

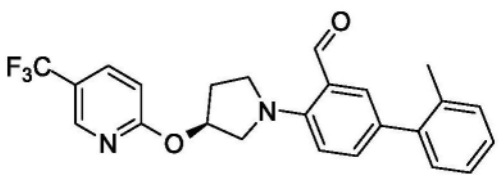
[1796] 标题化合物是按照实施例5中描述的程序使用(S)-3-甲基-2-(吡咯烷-3-基氧基)吡啶(作为中间体3制备)和5-溴-2-氟苄腈进行制备,以得到(S)-5-溴-2-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(2.3g,82%收率),质谱:358(M+H)

[1797] 步骤2:(S)-4-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲腈

[1798] 

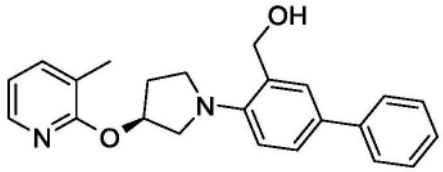
[1799] 标题化合物是按照实施例67(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到(S)-4-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲腈(750mg,75%收率),质谱:356(M+H)。

[1800] 步骤3:(S)-4-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲醛

[1801] 

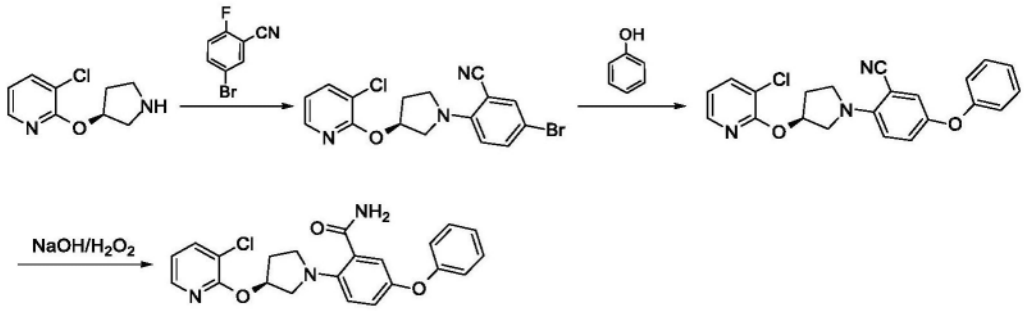
[1802] 标题化合物是按照实施例96(步骤1)中描述的程序进行制备,以得到(S)-4-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲醛(150mg,42%收率),质谱:356(M+H)。

[1803] 步骤4:(S)-(4-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(CF-000270-026)

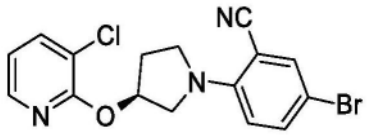
[1804] 

[1805] 标题化合物是按照实施例96(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到(S)-(4-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(75mg,69%收率),质谱:361(M+H),t_R=2.687min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.001-8.018(m,1H),7.678-7.683(m,1H),7.536-7.606(m,3H),7.406-7.467(m,3H),7.282-7.300(m,1H),6.882-6.963(m,2H),5.598(br,1H),5.135-5.163(t,1H),4.562-4.593(m,2H),3.701-3.726(m,1H),3.474-3.478(m,1H),3.294-3.321(m,2H),2.505-2.514(m,1H),2.128-2.131(m,4H)。

[1806] 实施例129:(S)-(4-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(化合物1-129)

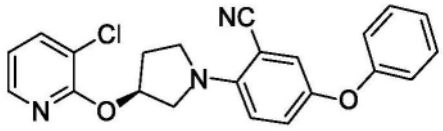
[1807] 

[1808] 步骤1:(S)-5-溴-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈

[1809] 

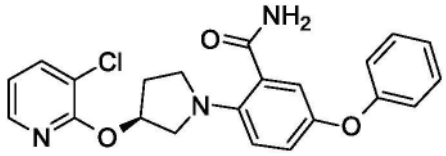
[1810] 标题化合物是按照实施例5中描述的程序使用(S)-3-氯-2-(吡咯烷-3-基氧基)吡啶(作为中间体3制备)和5-溴-2-氟苄腈进行制备,以得到(S)-5-溴-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(5.4g,90%收率),质谱:378(M+H)

[1811] 步骤2:(S)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-苯氧基苄腈

[1812] 

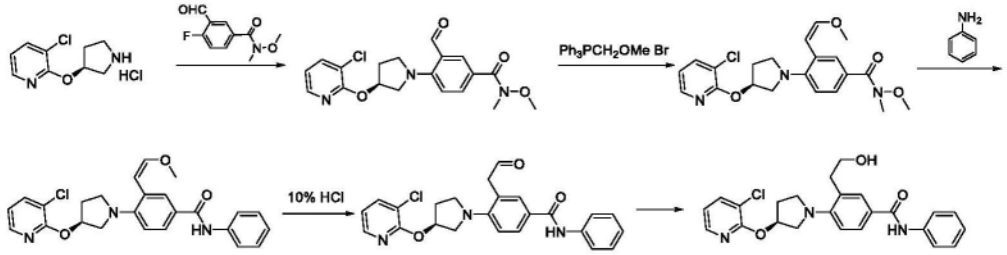
[1813] 标题化合物是按照实施例94(步骤1)中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-苯氧基苄腈(129mg,50%收率),质谱:392(M+H)

[1814] 步骤2:(S)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-苯氧基苄腈

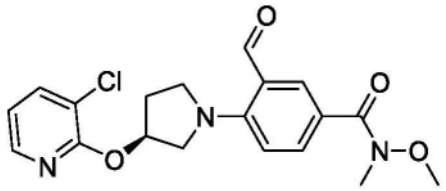
[1815] 

[1816] 标题化合物是按照实施例94(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-苯氧基苄腈(11mg,8%收率),质谱:410(M+H),t_R=2.642min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.151(s,1H),7.949(br,1H),7.896-7.919(m,1H),7.329-7.378(m,3H),6.877-7.090(7H),5.630-5.653(m,1H),3.800-3.846(m,1H),3.480-3.484(m,1H),3.268-3.331(m,2H),2.319-2.352(m,1H),2.171-2.175(m,1H)。

[1817] 实施例184:(S)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(2-羟乙基)-N-苯基苯甲酰胺(化合物1-320)

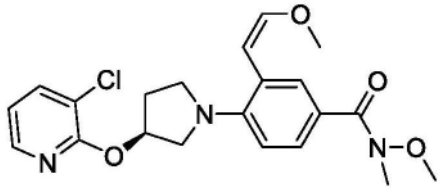
[1818] 

[1819] 步骤1:(S)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-甲酰基-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺

[1820] 

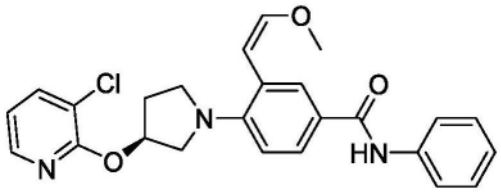
[1821] 标题化合物是按照实施例178的步骤2中描述的程序进行制备,以得到(S)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-甲酰基-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺(2.2g,56%收率),质谱:390(M+H)。

[1822] 步骤2:(S)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-N-甲氧基-3-(2-甲氧基乙烯基)-N-甲基苯甲酰胺

[1823] 

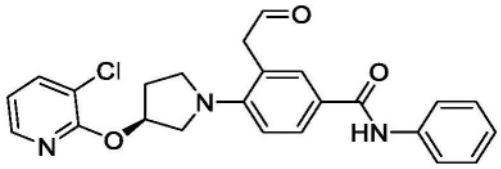
[1824] 标题化合物是按照实施例168的步骤2中描述的程序进行制备,以得到(S)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-N-甲氧基-3-(2-甲氧基乙烯基)-N-甲基苯甲酰胺(2.4g,85%收率),质谱:418(M+H)。

[1825] 步骤3:(S)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(2-甲氧基乙烯基)-N-苯基苯甲酰胺

[1826] 

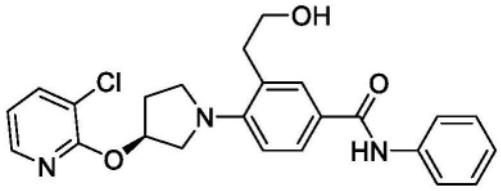
[1827] 在冰水浴中,向苯胺(46mg,0.5mmol)的溶液中添加n-BuLi(0.24ml,在己烷中2.5M),将混合物在此温度下搅拌30分钟,然后添加(S)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-N-甲氧基-3-(2-甲氧基乙烯基)-N-甲基苯甲酰胺(104mg,0.25mmol),然后缓慢地恢复至室温,用NH4Cl溶液淬灭,添加EA,用盐水洗涤,移除溶剂以得到粗(S)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(2-甲氧基乙烯基)-N-苯基苯甲酰胺(50mg,44%收率),质谱:418(M+H)。

[1828] 步骤4:(S)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(2-氧代乙基)-N-苯基苯甲酰胺

[1829] 

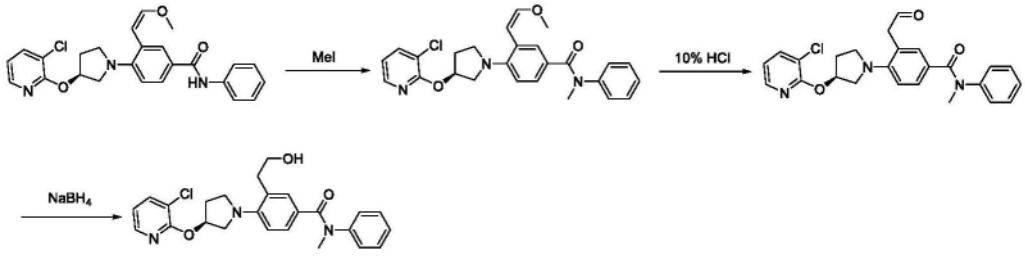
[1830] 标题化合物是按照实施例168的步骤3中描述的程序进行制备,以得到(S)-(S)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(2-氧代乙基)-N-苯基苯甲酰胺(30mg,62%收率),质谱:436(M+H)。

[1831] 步骤5:(S)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(2-羟乙基)-N-苯基苯甲酰胺

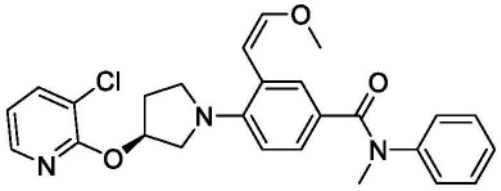
[1832] 

[1833] 标题化合物是按照实施例168的步骤4中描述的程序进行制备,以得到(S)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(2-羟乙基)-N-苯基苯甲酰胺(10mg,48.9%收率),质谱:438(M+H),t_R=2.479min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=9.335(s,1H),8.159-8.172(m,1H),7.905-7.925(m,1H),7.737-7.901(m,4H),7.310-7.350(m,2H),7.036-7.083(m,2H),6.931-6.953(m,1H),5.661-5.686(br,1H),4.675-4.901(t,1H),3.828-3.869(m,1H),3.588-3.701(m,3H),3.309-3.363(m,2H),2.514-2.938(m,2H),2.191-2.496(m,2H)。

[1834] 实施例185:(S)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(2-羟乙基)-N-甲基-N-苯基苯甲酰胺(化合物1-337)

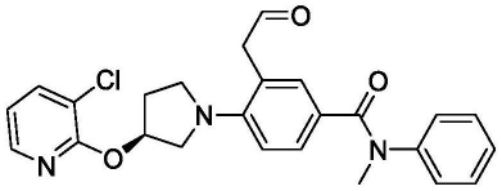
[1835] 

[1836] 步骤1:(S,Z)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(2-甲氧基乙烯基)-N-甲基-N-苯基苯甲酰胺

[1837] 

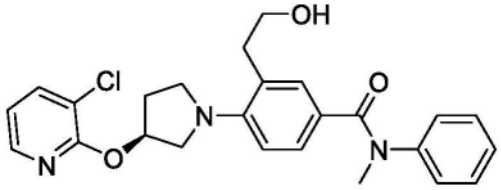
[1838] 在0℃下向(S)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(2-甲氧基乙烯基)-N-苯基苯甲酰胺(100mg,0.22mmol)(实施例184步骤3)在4mL THF中的溶液中添加NaH(17.6mg,0.44mmol),将混合物在室温下搅拌20分钟,然后添加MeI(62mg,0.44mmol),再搅拌30分钟,用水淬灭,用EA萃取,用水、盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗(S,Z)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(2-甲氧基乙烯基)-N-甲基-N-苯基苯甲酰胺(80mg,78%),该粗产物可以直接使用,质谱:464(M+H)。

[1839] 步骤2:(S)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-N-甲基-3-(2-氧代乙基)-N-苯基苯甲酰胺

[1840] 

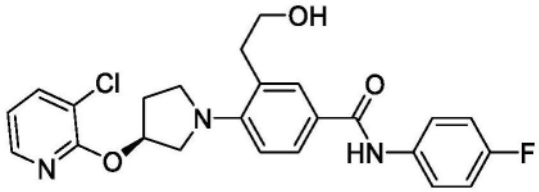
[1841] 标题化合物是按照实施例184(步骤4)中描述的程序进行制备,以得到(S)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-N-甲基-3-(2-氧代乙基)-N-苯基苯甲酰胺(70mg,85%收率),质谱:450(M+H)。

[1842] 步骤2:(S)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(2-羟乙基)-N-甲基-N-苯基苯甲酰胺

[1843] 

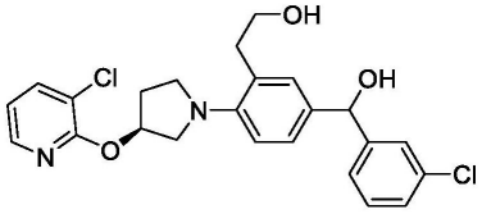
[1844] 标题化合物是按照实施例184(步骤5)中描述的程序进行制备,以得到(S)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(2-羟乙基)-N-甲基-N-苯基苯甲酰胺(20mg,85%收率),质谱:452(M+H),t_R=2.559min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.123-8.140(m,1H),7.883-7.906(m,1H),7.270-7.308(m,2H),7.123-7.187(m,3H),6.997-7.048(m,3H),6.658-6.679(d,1H),5.581-5.592(br,1H),4.569-4.595(t,1H),3.671-3.712(m,1H),3.414-3.475(m,3H),3.346(s,3H),3.155-3.213(m,2H),2.593-2.652(m,2H),2.277-2.325(m,1H),2.087-2.101(m,1H)。

[1845] 实施例186:(S)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-N-(4-氟苯基)-3-(2-羟乙基)苯甲酰胺(化合物1-319)

[1846] 

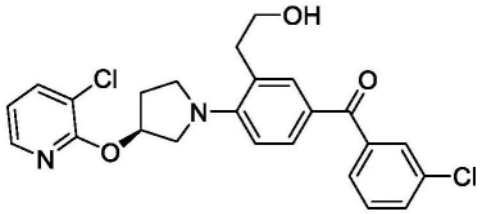
[1847] 标题化合物是按照实施例184中描述的程序进行制备,以得到(S)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-N-(4-氟苯基)-3-(2-羟乙基)苯甲酰胺(15mg,48.9%收率),质谱:456(M+H),t_R=2.618min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=10.001(s,1H),8.160-8.172(m,1H),7.903-7.926(m,1H),7.728-7.904(m,4H),7.152-7.197(m,2H),7.037-7.069(m,1H),6.929-6.950(m,1H),5.661-5.686(br,1H),4.683-4.709(t,1H),3.829-3.870(m,1H),3.590-3.709(m,3H),3.309-3.347(m,2H),2.864-2.937(m,2H),2.176-2.509(m,2H)。

[1848] 实施例189:2-(5-((3-氯苯基)(羟基)甲基)-2-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醇(化合物1-329)

[1849] 

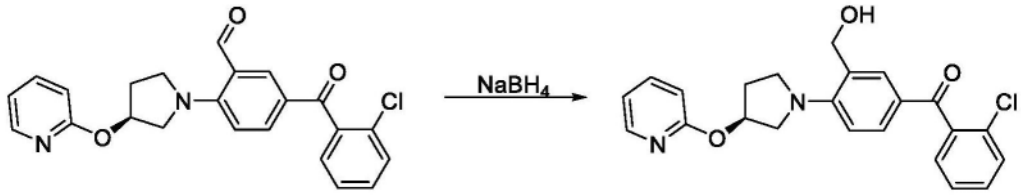
[1850] 标题化合物是按照实施例168中描述的程序进行制备,以得到2-(5-((3-氯苯基)(羟基)甲基)-2-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醇(32mg,34%收率),质谱:459(M+H),t_R=2.523min ^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.126-8.130(m,1H),7.883-7.907(m,1H),7.401(s,1H),7.165-7.321(m,4H),6.930-7.093(m,3H),5.864-5.874(d,1H),5.569-5.620(m,2H),4.623-4.650(t,1H),3.576-3.638(m,3H),3.328-3.352(m,1H),3.074-3.157(m,2H),2.765-2.801(m,2H),2.339-2.449(m,1H),2.065-2.081(m,1H)。

[1851] 实施例190:(S)-(3-氯苯基)(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(2-羟乙基)苯基)甲酮(化合物1-328)

[1852] 

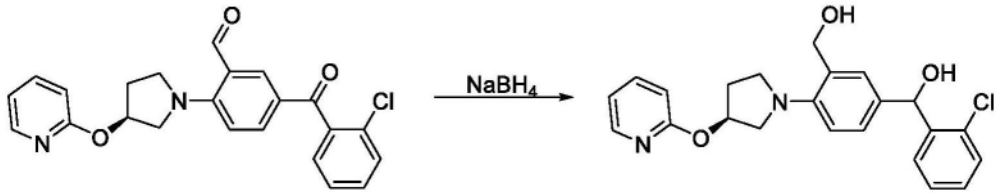
[1853] 标题化合物是按照实施例169中描述的程序进行制备,以得到(S)-(3-氯苯基)(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(2-羟乙基)苯基)甲酮(26mg,34%收率),质谱:457(M+H),t_R=3.025min ^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.156-8.160(m,1H),7.901-7.924(m,1H),7.488-7.700(m,6H),7.040-7.071(m,1H),6.878-6.900(d,1H),5.069-5.701(br,1H),4.660-4.686(t,1H),3.934-3.974(m,3H),3.554-3.703(m,3H),3.448-3.490(m,2H),2.840-2.971(m,2H),2.325-2.360(m,1H),2.196-2.009(m,1H)。

[1854] 实施例191:(S)-(2-氯苯基)(3-(羟甲基)-4-(3-(吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲酮(化合物1-332)

[1855] 

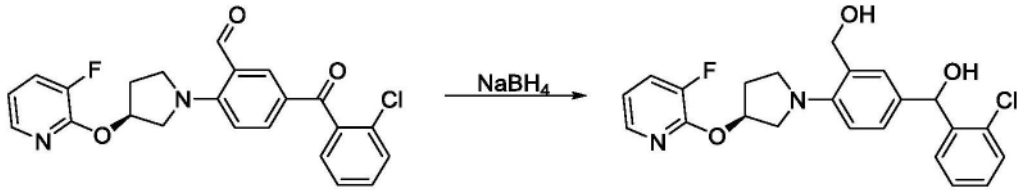
[1856] 向(S)-5-(2-氯苯甲酰基)-2-(3-(吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲醛(100mg,0.25mmol)(如实施例168步骤1制备(WLX-000371-012))在2mL MeOH中的溶液中添加NaBH4(29mg,0.75mmol),在0℃下搅拌20分钟,完成后,用水淬灭,用EA萃取,用盐水洗涤,经Na2SO4干燥,过滤并移除溶剂以得到粗产物,用制备性HPLC将其纯化以得到(S)-(2-氯苯基)(3-(羟甲基)-4-(3-(吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲酮(15mg,14%收率),质谱:409(M+H),t_R=2.604min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.179-8.195(m,1H),7.692-7.725(m,2H),7.449-7.583(m,3H),7.369-7.396(m,2H),6.989-7.006(m,1H),6.799-6.821(d,1H),6.722-6.744(d,1H),5.622-5.633(br,1H),5.221-5.249(t,1H),4.470-4.598(m,2H),3.979-4.020(m,1H),3.616-3.709(m,3H),2.197-2.272(m,1H),2.182-2.190(m,1H)。

[1857] 实施例192:(2-氯苯基)(3-(羟甲基)-4-((S)-3-(吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(化合物1-338)

[1858] 

[1859] 标题化合物是按照实施例191中描述的程序在0℃下持续1h进行制备,以得到(2-氯苯基)(3-(羟甲基)-4-((S)-3-(吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(10mg,48%收率),质谱:411(M+H),t_R=1.325min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.153-8.171(m,1H),7.672-7.716(m,2H),7.351-7.392(m,3H),7.235-7.277(m,1H),7.039-7.076(m,1H),6.821-6.925(m,1H),6.723-6.821(m,2H),5.850-5.927(m,2H),5.507-5.537(m,1H),5.041-5.067(m,1H),4.437-4.464(m,1H),3.558-3.599(m,1H),3.304-3.321(m,1H),3.089-3.198(m,2H),2.293-2.343(m,1H),2.010-2.044(m,1H)。

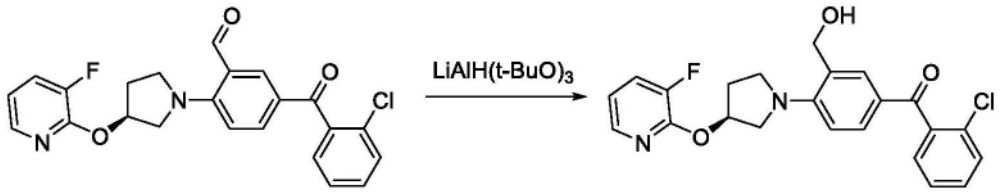
[1860] 实施例193:(2-氯苯基)(4-((S)-3-(3-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)甲醇(化合物1-264)

[1861] 

[1862] 向(S)-5-(2-氯苯甲酰基)-2-(3-(3-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲醛(170mg,0.4mmol)(作为168步骤1制备(XXL-000382-079))在4mL MeOH中的溶液中添加NaBH4(46mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20分钟,完成后,用水淬灭,用EA萃取,用盐水洗涤,经Na2SO4干燥,过滤并移除溶剂以得到粗产物,用制备性HPLC将其纯化以得到(2-氯苯基)(4-((S)-3-(3-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)甲醇(53mg,31%收率),质谱:429(M+H),t_R=2.477min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=7.977-7.987(m,1H),7.654-7.713(m,

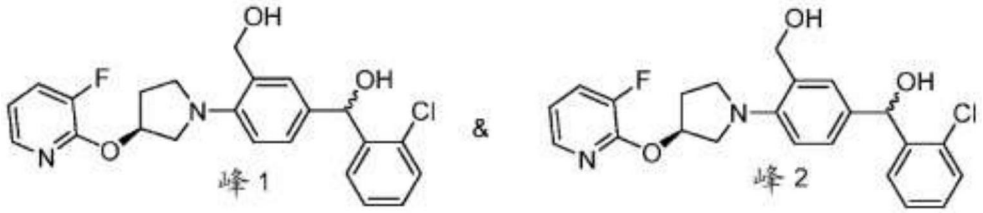
1H),7.352-7.390(m,3H),7.238-7.276(m,1H),7.004-7.085(m,2H),6.810-6.836(d,1H),5.882-5.927(m,2H),5.579(br,1H),5.074-5.099(t,1H),4.445-4.470(m,2H),3.578-3.619(m,1H),3.337-3.369(m,1H),3.221-3.248(m,1H),3.115-3.138(m,1H),2.330-2.380(m,1H),2.057-2.089(m,1H)。

[1863] 实施例194:(S)-(2-氯苯基)(4-(3-(3-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)甲酮(化合物1-265)

[1864] 

[1865] 向(S)-5-(2-氯苯甲酰基)-2-(3-(3-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲醛(170mg,0.4mmol)(作为168步骤1制备(XXL-000382-079))在4mL THF中的溶液中添加LiAlH(t-BuO)3(203mg,0.8mmol),在30℃下搅拌2h,完成后,用水淬灭,用EA萃取,用盐水洗涤,经Na2SO4干燥,过滤并移除溶剂以得到粗产物,用制备性HPLC将其纯化以得到(2-氯苯基)(4-((S)-3-(3-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)甲醇(41mg,24%收率),质谱:427(M+H),t_R=2.742min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.001-8.011(m,1H),7.665-7.711(m,2H),7.449-7.585(m,3H),7.387-7.403(m,2H),7.044-7.051(m,1H),6.736-6.758(d,1H),5.706(br,1H),5.243(t,1H),4.475-4.602(m,2H),4.016-4.052(m,1H),3.631-3.742(m,3H),2.312-2.331(m,1H),2.234-2.236(m,1H)。

[1866] 实施例195:(2-氯苯基)(4-((S)-3-(3-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)甲醇(化合物1-321和322)

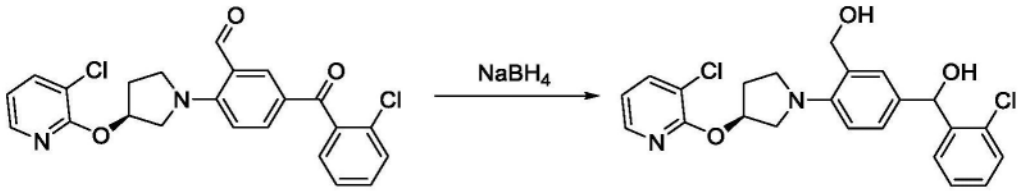
[1867] 

[1868] 标题化合物是按照实施例193中描述的程序进行制备并用SFC分离,以得到峰1和峰2,质谱:429(M+H),t_R=2.450min(峰1)和t_R=2.188min(峰2),^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)

[1869] 峰1:δ=7.977-7.987(m,1H),7.652-7.714(m,2H),7.352-7.393(m,3H),7.257-7.277(m,1H),7.013-7.074(m,2H),6.814-6.835(d,1H),5.858-5.931(m,2H),5.599(br,1H),5.060(t,1H),4.456-4.460(m,2H),3.577-3.618(m,1H),3.345-3.377(m,1H),3.224-3.251(m,1H),3.117-3.130(m,1H),2.346-2.350(m,1H),2.079-2.082(m,1H)。

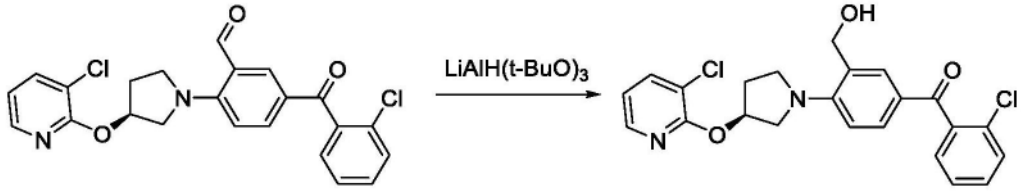
[1870] 峰2:δ=7.974-7.990(m,1H),7.680-7.708(m,2H),7.354-7.392(m,3H),7.256-7.272(m,1H),7.025-7.068(m,2H),6.818-6.839(d,1H),5.857-5.936(m,2H),5.606(br,1H),5.057(t,1H),4.442-4.468(m,2H),3.590-3.592(m,1H),3.341-3.360(m,1H),3.222-3.244(m,1H),3.108-3.131(m,1H),2.331-2.381(m,1H),2.057-2.097(m,1H)。

[1871] 实施例196:(2-氯苯基)(4-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)甲醇(化合物1-262)

[1872] 

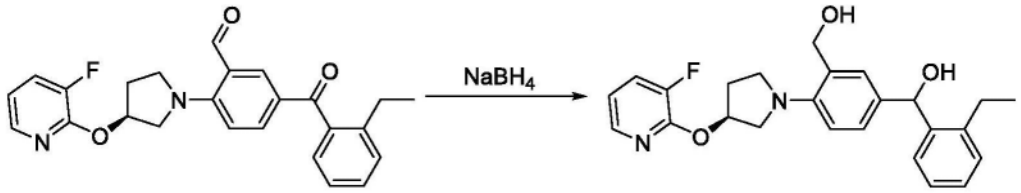
[1873] 标题化合物是按照实施例193中描述的程序进行制备,以得到(2-氯苯基)(4-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)甲醇(56.7mg,28%收率),质谱:445(M+H),t_R=2.627min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.125-8.142(m,1H),7.882-7.905(m,1H),7.694-7.712(m,1H),7.350-7.396(m,3H),7.251-7.275(m,1H),7.009-7.068(m,2H),6.816-6.840(d,1H),5.890-5.933(m,2H),5.570-5.584(br,1H),5.081-5.111(t,1H),4.443-4.472(m,2H),3.574-3.615(m,1H),3.336-3.372(m,1H),3.197-3.224(m,1H),3.116-3.129(m,1H),2.321-2.372(m,1H),2.037-2.070(m,1H)。

[1874] 实施例197:(S)-(2-氯苯基)(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)甲酮(化合物1-263)

[1875] 

[1876] 标题化合物是按照实施例194中描述的程序进行制备,以得到(S)-(2-氯苯基)(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)甲酮(37mg,20.9%收率),质谱:443(M+H),t_R=2.864min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.152-8.164(m,1H),7.894-7.913(m,1H),7.717(s,1H),7.466-7.584(m,3H),7.371-7.388(m,2H),7.035-7.065(m,1H),6.743-6.764(d,1H),5.690(br,1H),5.230-5.256(t,1H),4.473-4.601(m,2H),4.014-4.054(m,1H),3.610-3.716(m,3H),2.304-2.326(m,1H),2.210-2.214(m,1H)。

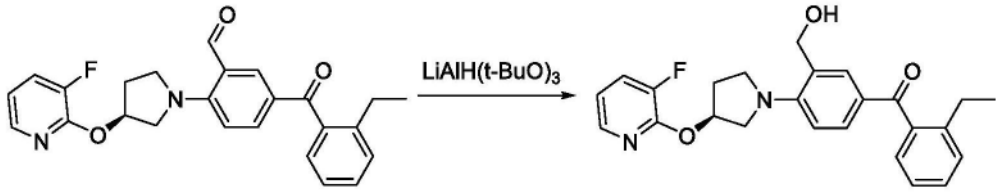
[1877] 实施例198:(4-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(2-乙基苯基)甲醇(化合物1-260)

[1878] 

[1879] 标题化合物是按照实施例193中描述的程序进行制备,以得到(4-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(2-乙基苯基)甲醇(20mg,30%收率),质谱:439(M+H),t_R=2.606min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=7.975-7.987(m,1H),7.655-7.702(m,1H),7.462-7.475(m,1H),7.337-7.343(m,1H),7.136-7.185(m,3H),7.002-7.035(m,2H),6.812-6.832(m,1H),5.818-5.828(m,1H),5.594(br,2H),5.046-5.059(t,1H),4.440-4.465(m,2H),3.567-3.608(m,1H),3.212-3.238(m,1H),3.106-3.119(m,1H),2.618-2.654(m,1H),2.507-2.553(m,2H),2.334-2.368(m,1H),2.070-2.087(m,1H),1.056-1.094(t,3H)。

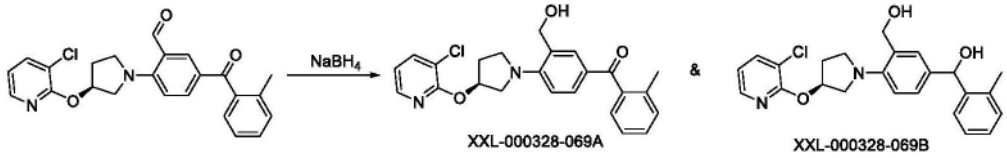
[1880] 实施例199:(S)-(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)

(2-乙基苯基)甲酮(化合物1-251)

[1881] 

[1882] 标题化合物是按照实施例194中描述的程序进行制备,以得到(S)-(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(2-乙基苯基)甲酮(30mg,36%收率),质谱:437(M+H),t_R=2.923min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.001-8.013(m,1H),7.670-7.733(m,2H),7.264-7.448(m,4H),7.164-7.183(m,1H),7.028-7.069(m,1H),6.733-6.755(m,1H),5.701(br,1H),5.223-5.250(t,1H),4.465-4.592(m,2H),3.995-4.035(m,1H),3.604-3.717(m,3H),2.506-2.550(m,2H),2.298-2.331(m,1H),2.223-2.230(m,1H),1.035-1.073(t,3H)。

[1883] 实施例200:(S)-(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(邻甲苯基)甲酮和(4-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(邻甲苯基)甲醇(化合物1-246和247)

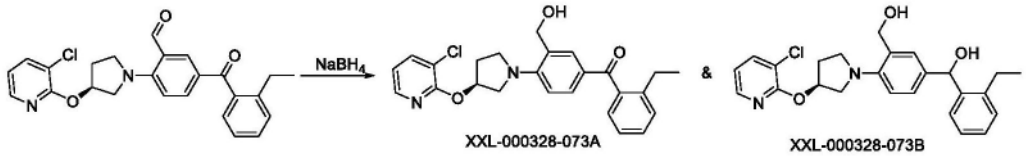
[1884] 

[1885] 标题化合物是在一罐中通过用MeOH中的NaBH4(46mg,1.2mmol)在室温下还原(S)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-甲基苯甲酰基)苯甲醛(84mg,0.2mmol)(如实施例168步骤1制备)1h进行制备。

[1886] 化合物246:(18mg,21%收率),质谱:423(M+H),t_R=2.969min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.153-8.170(m,1H),7.902-7.925(m,1H),7.707-7.712(m,1H),7.197-7.442(m,5H),7.039-7.070(m,1H),6.751-6.772(d,1H),5.684(br,1H),5.246(t,1H),4.457-4.586(m,2H),3.995-4.036(m,1H),3.603-3.698(m,3H),2.294-2.335(m,1H),2.158-2.208(m,4H)。

[1887] 化合物247:(20mg,23%收率),质谱:425(M+H),t_R=2.614min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.125-8.142(m,1H),7.884-7.907(m,1H),7.502-7.521(m,1H),7.332-7.347(s,1H),7.010-7.213(m,5H),6.819-6.840(d,1H),5.742-5.752(m,1H),5.561-5.608(m,1H),5.078-5.103(t,1H),4.439-4.492(m,2H),3.566-3.507(m,1H),3.334-3.373(m,1H),3.191-3.218(m,1H),3.104-3.132(m,1H),2.326-2.376(m,1H),2.187(s,3H),2.028-2.082(m,1H)。

[1888] 实施例201:(S)-(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(2-乙基苯基)甲酮和(4-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(2-乙基苯基)甲醇(化合物1-256和257)

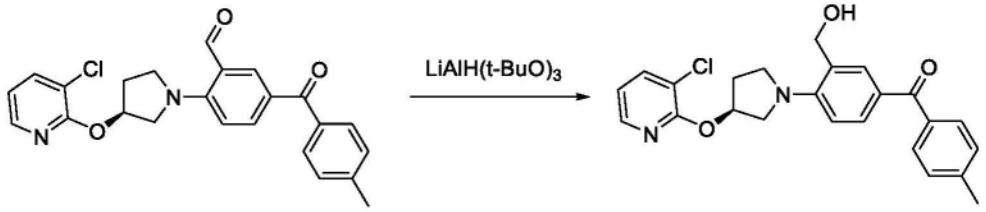
[1889] 

[1890] 标题化合物XXL-000328-069A和XXL-000328-069B是按照实施例200中描述的程序进行制备。

[1891] 化合物256:(31mg,20％收率),质谱:437(M+H),t_R=3.096min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.150-8.162(t,1H),7.894-7.914(t,1H),7.732-7.736(d,1H),7.159-7.445(m,5H),7.032-7.063(m,1H),6.735-6.757(d,1H),5.678(br,1H),5.283-5.310(t,1H),4.458-4.588(m,2H),3.990-4.031(m,1H),3.577-3.694(m,3H),2.489-2.546(m,2H),2.288-2.322(m,1H),2.171-2.205(m,4H),1.031-1.068(t,3H)。

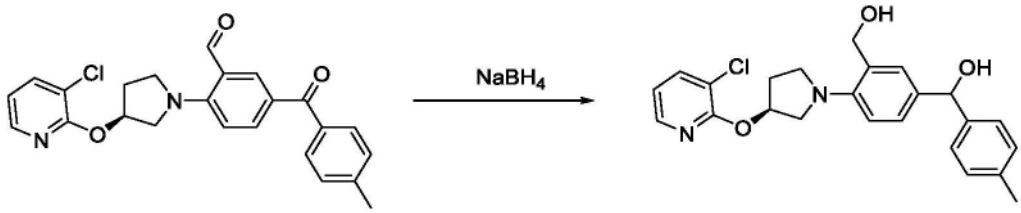
[1892] 化合物257:(37mg,24％收率),质谱:439(M+H),t_R=2.751min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.126-8.142(m,1H),7.884-7.907(m,1H),7.453-7.481(m,1H),7.333-7.349(m,1H),7.116-7.187(m,3H),7.002-7.043(m,2H),6.819-6.840(d,1H),5.819-5.830(m,1H),5.577-5.588(m,1H),5.035-5.062(t,1H),4.444-4.472(m,2H),3.564-3.605(m,1H),3.189-3.222(m,1H),3.110-3.123(m,1H),2.617-2.640(m,1H),2.512-2.559(m,2H),2.330-2.364(m,1H),2.078-2.084(m,1H),1.056-1.096(t,3H)。

[1893] 实施例202:(S)-(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(对甲苯基)甲酮(化合物1-277)

[1894] 

[1895] 标题化合物是按照实施例194中描述的程序进行制备,以得到(S)-(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(对甲苯基)甲酮(60mg,61％收率),质谱:423(M+H),t_R=2.954min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.155-8.172(m,1H),7.897-7.919(m,1H),7.770-7.776(d,1H),7.547-7.585(m,3H),7.324-7.344(m,2H),7.037-7.068(m,1H),6.801-6.823(d,1H),5.689-5.694(m,1H),5.208-5.234(t,1H),4.497-4.623(m,2H),3.980-4.020(m,1H),3.570-3.693(m,3H),2.402(s,3H),2.315-2.348(m,1H),2.205-2.213(m,1H)。

[1896] 实施例203:(4-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(对甲苯基)甲醇(化合物1-287)

[1897] 

[1898] 标题化合物是按照实施例193中描述的程序进行制备,以得到(4-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(对甲苯基)甲醇(40mg,50％收率),质谱:

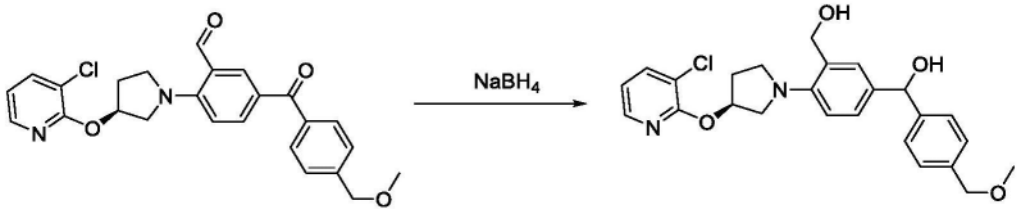
421(M+H),t_R=2.587min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.126-8.142(m,1H),7.885-7.908(m,1H),7.369(s,1H),7.210-7.230(m,2H),7.011-7.095(m,4H),6.830-6.851(d,1H),5.567-5.630(m,3H),5.037(t,1H),4.449-4.462(m,2H),3.573-3.587(m,1H),3.315-3.340(m,1H),3.177-3.204(m,1H),3.096-3.098(m,1H),2.348-2.363(m,1H),2.250(s,3H),2.033-2.067(m,1H)。

[1899] 实施例204:(S)-(4-氯苯基)(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)甲酮(化合物1-288)

[1900] 

[1901] 标题化合物是按照实施例194中描述的程序进行制备,以得到(S)-(4-氯苯基)(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)甲酮(50mg,50%收率),质谱:443(M+H),t_R=3.037min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.158-8.174(m,1H),7.901-7.924(m,1H),7.764-7.769(d,1H),7.551-7.663(m,5H),7.040-7.072(m,1H),6.798-6.820(d,1H),5.695(br,1H),5.225-5.252(t,1H),4.532-4.595(m,2H),4.004-4.045(m,1H),3.603-3.711(m,3H),2.311-2.346(m,1H),2.206-2.221(m,1H)。

[1902] 实施例205:(4-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(4-(甲氧基甲基)苯基)甲醇(化合物1-290)

[1903] 

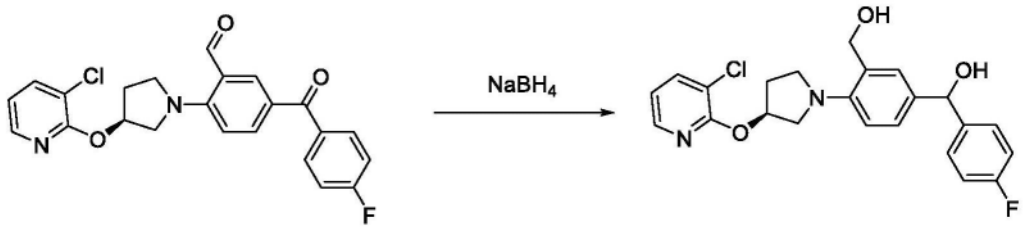
[1904] 标题化合物是按照实施例193中描述的程序进行制备,以得到(4-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(4-(甲氧基甲基)苯基)甲醇(35mg,38%收率),质谱:455(M+H),t_R=2.320min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.127-8.144(m,1H),7.887-7.910(m,1H),7.216-7.387(m,3H),7.104-7.132(m,2H),7.013-7.045(m,2H),6.835-6.855(m,1H),5.704-5.714(d,1H),5.578-5.619(m,2H),5.041-5.068(t,1H),4.450-4.477(m,2H),4.353(s,2H),3.564-3.590(m,1H),3.328-3.351(m,1H),3.255(s,3H),3.099-3.187(m,2H),2.330-2.366(m,1H),2.064-2.068(m,1H)。

[1905] 实施例206:(S)-(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(4-(甲氧基甲基)苯基)甲酮(化合物1-288)

[1906] 

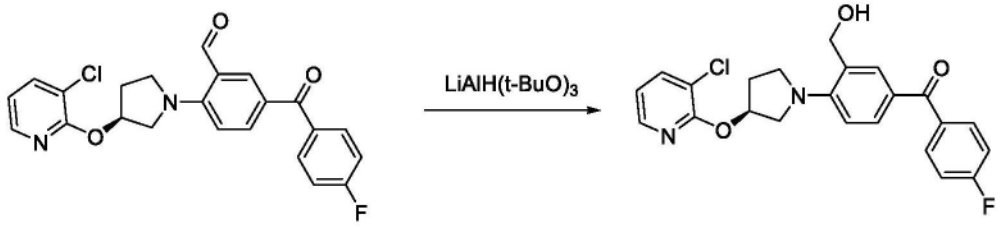
[1907] 标题化合物是按照实施例194中描述的程序进行制备,以得到(S)-(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(4-(甲氧基甲基)苯基)甲酮(32mg,49%收率),质谱:453(M+H),t_R=2.746min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.159-8.175(m,1H),7.901-7.925(m,1H),7.778-7.783(d,1H),7.639-7.659(d,2H),7.556-7.584(m,1H),7.452-7.472(m,2H),7.040-7.072(m,1H),6.806-6.872(d,1H),5.693(br,1H),5.215-5.243(t,1H),4.497-4.625(m,4H),3.991-4.031(m,1H),3.585-3.071(m,3H),3.322(s,3H),2.327-2.349(m,1H),2.210-2.223(m,1H)。

[1908] 实施例207:(4-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(4-氟苯基)甲醇(化合物1-278)

[1909] 

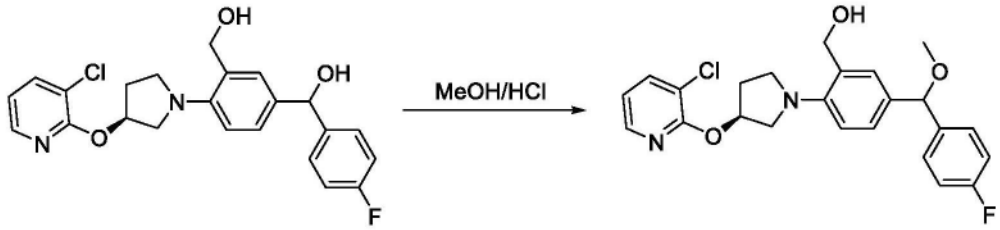
[1910] 标题化合物是按照实施例193中描述的程序进行制备,以得到(4-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(4-氟苯基)甲醇(30mg,38%收率),质谱:429(M+H),t_R=2.513min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.127-8.143(m,1H),7.883-7.907(m,1H),7.352-7.387(m,3H),7.084-7.128(m,3H),7.011-7.043(m,1H),6.841-6.862(d,1H),5.754-5.764(d,1H),5.627-5.637(m,1H),5.582(br,1H),5.035-5.062(t,1H),4.459-4.485(m,2H),3.561-3.615(m,1H),3.341-3.380(m,1H),3.101-3.222(m,2H),2.331-2.382(m,1H),2.039-2.074(m,1H)。

[1911] 实施例208:(S)-(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(4-氟苯基)甲酮(化合物1-279)

[1912] 

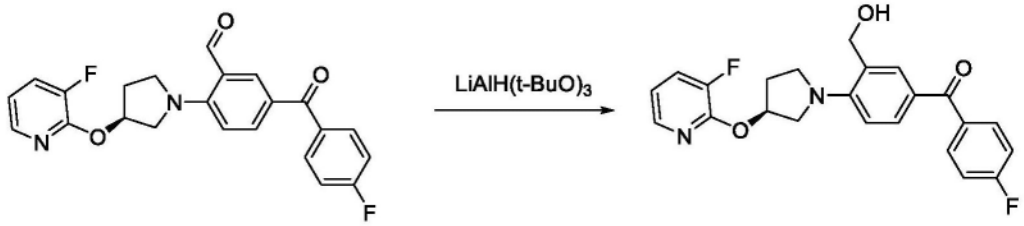
[1913] 标题化合物是按照实施例194中描述的程序进行制备,以得到(S)-(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(4-氟苯基)甲酮(30mg,39%收率),质谱:427(M+H),t_R=2.869min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.159-8.174(m,1H),7.901-7.920(m,1H),7.722-7.774(m,3H),7.548-7.574(m,1H),7.337-7.381(m,2H),7.040-7.071(m,1H),6.805-6.827(m,2H),5.695(br,1H),5.221-5.248(t,1H),4.502-4.630(m,2H),3.997-4.038(m,1H),3.577-3.707(m,3H),2.315-2.349(m,1H),2.210-2.219(m,1H)。

[1914] 实施例209:(2-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-((4-氟苯基)(甲氧基)甲基)苯基)甲醇(化合物1-289)

[1915] 

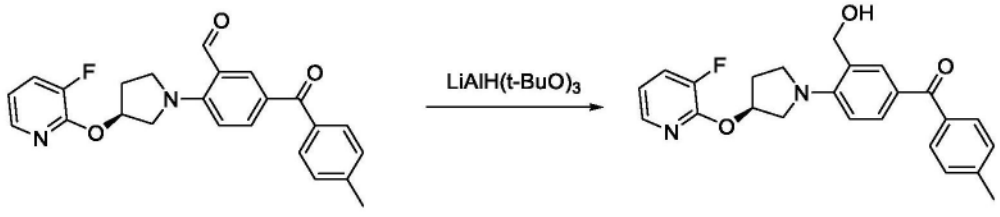
[1916] 向(4-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(4-氟苯基)甲醇(42mg,0.1mmol)在2mL MeOH中的溶液中添加1mL HCl/MeOH(2N),并将混合物在室温下搅拌30分钟,移除溶剂以得到粗产物,用制备性HPLC将其纯化以得到(2-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-((4-氟苯基)(甲氧基)甲基)苯基)甲醇(20mg,45%收率),质谱:443(M+H),t_R=2.963min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.126-8.143(m,1H),7.883-7.906(m,1H),7.335-7.370(m,3H),7.024-7.161(m,4H),6.841-6.861(d,1H),5.573-5.601(m,1H),5.251(s,1H),5.064-5.091(t,1H),4.459-4.489(t,2H),3.596-3.637(m,1H),3.364-3.383(m,1H),3.234-3.245(m,4H),3.124-3.178(m,1H),2.322-2.371(m,1H),2.048-2.081(m,1H)。

[1917] 实施例210:(S)-(4-氟苯基)(4-(3-(3-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)甲酮(化合物1-293)

[1918] 

[1919] 标题化合物是按照实施例194中描述的程序进行制备,以得到(S)-(4-氟苯基)(4-(3-(3-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)甲酮(25mg,83%收率),质谱:411(M+H),t_R=2.682min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.010-8.025(m,1H),7.681-7.769(m,4H),7.548-7.576(m,1H),7.342-7.387(m,2H),7.055-7.062(m,1H),6.800-6.822(d,1H),5.714(br,1H),5.247(t,1H),4.505-4.625(m,2H),4.002-4.044(m,1H),33.599-3.712(m,3H),2.335-2.355(m,1H),2.215-2.246(m,1H)。

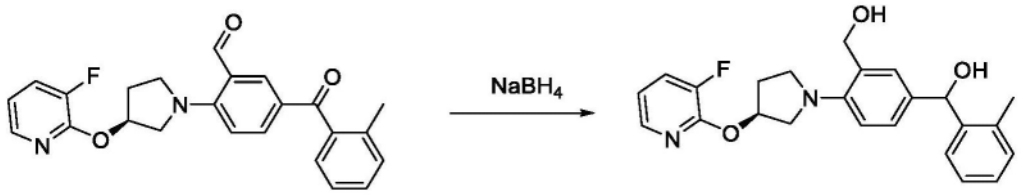
[1920] 实施例211:(S)-(4-(3-(3-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(对甲苯基)甲酮(化合物1-300)

[1921] 

[1922] 标题化合物是按照实施例194中描述的程序进行制备,以得到(S)-(4-(3-(3-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(对甲苯基)甲酮(20mg,50%收率),质谱:407(M+H),t_R=2.766min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.008-8.020(m,1H),7.666-8.005(m,2H),7.546-7.583(m,3H),7.326-7.346(m,2H),7.032-7.072(m,1H),6.798-6.819(d,1H),5.709(br,1H),5.201-5.228(t,1H),4.499-4.623(m,2H),3.982-4.023(m,1H),3.574-

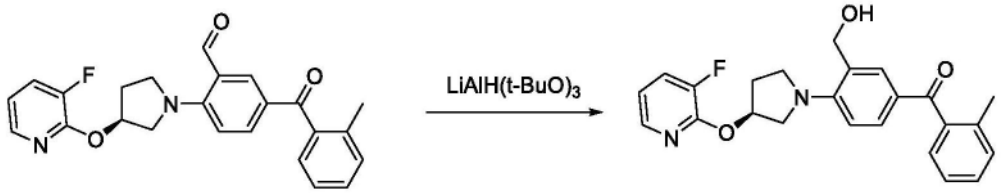
3.691(m,3H),2.358(s,3H),2.245-2.336(m,1H),2.229-2.238(m,1H)。

[1923] 实施例212:(4-((S)-3-(3-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(邻甲苯基)甲醇(化合物1-231)

[1924] 

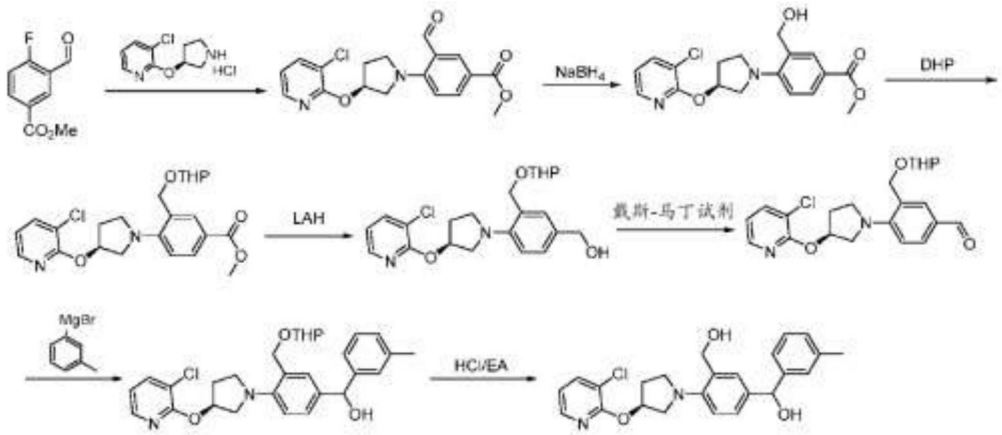
[1925] 标题化合物是按照实施例193中描述的程序进行制备,以得到(4-((S)-3-(3-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(邻甲苯基)甲醇(30mg,43%收率),质谱:409(M+H),t_R=2.456min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=7.972-7.987(m,1H),7.652-7.699(m,1H),7.328-7.339(m,1H),7.193(m,1H),7.003-7.193(m,5H),6.812-6.833(m,1H),5.737-5.746(d,1H),5.575-5.585(m,2H),5.060(t,1H),4.448-4.463(m,2H),3.579-3.607(m,1H),3.337-3.361(m,1H),3.099-3.238(m,2H),2.330-2.363(m,1H),2.179-2.184(s,3H),2.067-2.079(m,1H)。

[1926] 实施例213:(S)-(4-(3-(3-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(邻甲苯基)甲酮(化合物1-243)

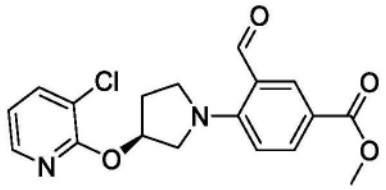
[1927] 

[1928] 标题化合物是按照实施例194中描述的程序进行制备,以得到(S)-(4-(3-(3-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(邻甲苯基)甲酮(20mg,20%收率),质谱:407(M+H),t_R=2.775min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.004-8.015(m,1H),7.673-7.707(m,2H),7.200-7.442(m,5H),7.033-7.072(m,1H),6.774-6.766(m,1H),5.702(br,1H),5.222-5.249(t,1H),4.498-4.559(m,2H),3.998-4.038(m,1H),3.605-3.718(m,3H),2.301-2.335(s,1H),2.181-2.227(m,4H)。

[1929] 实施例214:(4-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(间甲苯基)甲醇(化合物1-281)

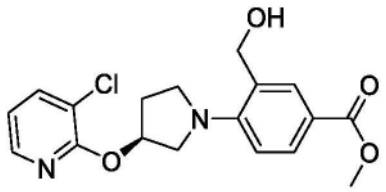
[1930] 

[1931] 步骤1:(S)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-甲酰基苯甲酸甲酯

[1932] 

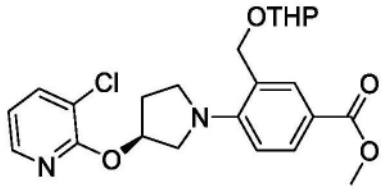
[1933] 标题化合物是按照实施例5中描述的程序使用(S)-3-氯-2-(吡咯烷-3-基氧基)吡啶盐酸盐(作为中间体3制备)和4-氟-3-甲酰基苯甲酸甲酯进行制备,以得到(S)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-甲酰基苯甲酸甲酯(2.3g,74%收率),质谱:361(M+H)。

[1934] 步骤2:(S)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯甲酸甲酯

[1935] 

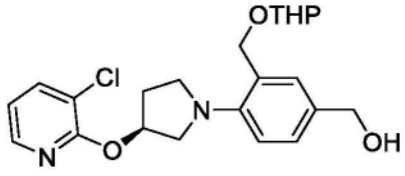
[1936] 标题化合物是通过用MeOH中的NaBH4还原(S)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-甲酰基苯甲酸甲酯进行制备,以得到(S)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯甲酸甲酯(1.5g,定量),质谱:362(M+H)。

[1937] 步骤3:4-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯甲酸甲酯

[1938] 

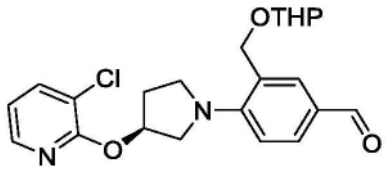
[1939] 向(S)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯甲酸甲酯(1g,2.75mmol)在20ml DCM中的溶液中添加DHP(0.3mL,3.3mmol)和PPTS(138mg,0.2mmol),将混合物在室温下搅拌过夜,移除DCM以得到残余物,用硅胶将其纯化以得到4-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯甲酸甲酯(1.2g,98%收率),质谱:447(M+H)。

[1940] 步骤4:(4-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯基)甲醇

[1941] 

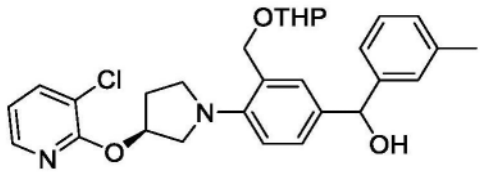
[1942] 在0℃下向4-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯甲酸甲酯(1.3g,2.9mmol)在THF中的溶液中添加LAH(220mg,5.8mmol),将混合物在室温下搅拌2h,用水淬灭,用DCM萃取,用水、盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物(1.1g,89%收率),该粗产物可以直接使用,质谱:419(M+H)。

[1943] 步骤5:4-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯甲醛

[1944] 

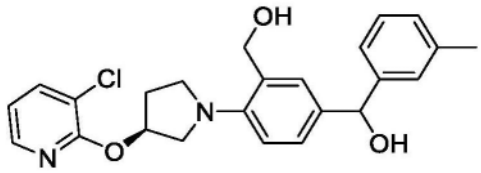
[1945] 标题化合物是按照实施例150(步骤1)中描述的程序进行制备,以得到4-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯甲醛(150mg,50%收率),质谱:417(M+H)。

[1946] 步骤6:(4-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯基)(间甲苯基)甲醇

[1947] 

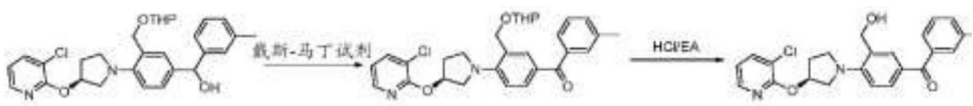
[1948] 向Mg(2g,83mmol)和催化量的I2在无水tTHF中的悬浮液中添加1-溴-3-甲苯(0.1mL),将混合物加热至回流,直到红色消失,然后添加另一份0.9mL 1-溴-3-甲苯,搅拌10min,然后添加4-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯甲醛(280mg,0.6mmol)在THF中的溶液,再搅拌10分钟,用水淬灭,用EA稀释,用NH4Cl溶液、盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到(4-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯基)(间甲苯基)甲醇(250mg,83%收率),质谱:509(M+H)。

[1949] 步骤7:(4-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(间甲苯基)甲醇

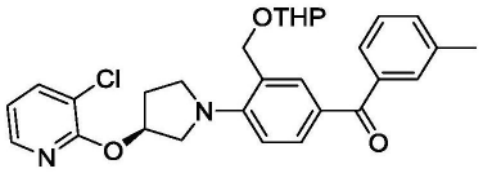
[1950] 

[1951] 向(4-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯基)(邻甲苯基)甲醇(70mg,0.13mmol)在EA中的溶液中添加HCl/EA,将混合物在室温下搅拌30min,移除EA,粗产物用制备性HPLC纯化以得到(4-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(间甲苯基)甲醇(30mg,54%收率),质谱:425(M+H),t_R=2.530min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.126-8.142(m,1H),7.883-7.907(m,1H),7.386(s,1H),7.126-7.167(m,4H),6.999-7.043(m,2H),6.836-6.856(d,1H),5.647-5.657(m,1H),5.566-5.577(m,2H),5.036-5.050(t,1H),4.455-4.468(m,2H),3.566-3.593(m,1H),3.320-3.343(m,1H),3.112-3.215(m,2H),2.348-2.364(m,1H),2.267(s,3H),2.036-2.070(m,1H)。

[1952] 实施例215:(S)-(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(间甲苯基)甲酮(化合物1-282)

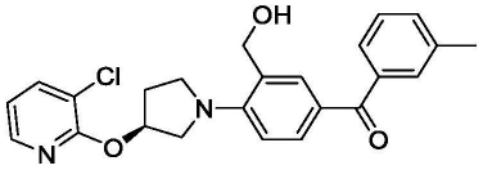
[1953] 

[1954] 步骤1:(4-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯基)(间甲苯基)甲酮

[1955] 

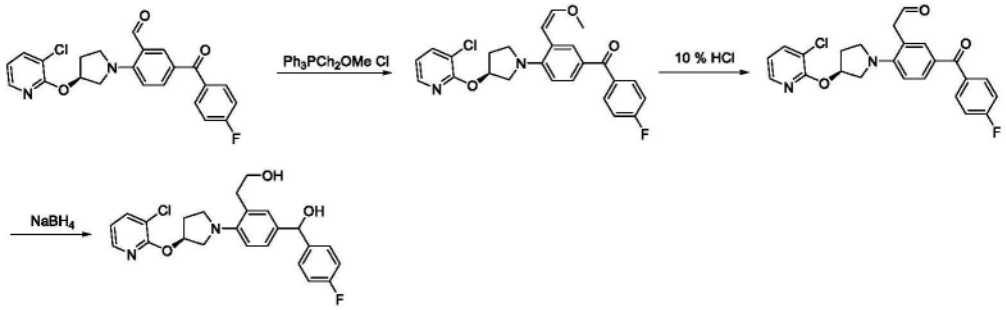
[1956] 标题化合物是按照实施例150(步骤1)中描述的程序进行制备,以得到(4-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯基)(间甲苯基)甲酮(60mg,98%收率),质谱:507(M+H)。

[1957] 步骤2:(S)-(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(间甲苯基)甲酮

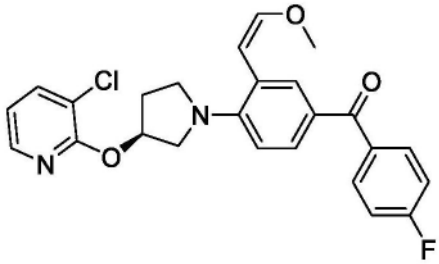
[1958] 

[1959] 标题化合物是按照实施例214(步骤7)中描述的程序进行制备,以得到(S)-(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(间甲苯基)甲酮(20mg,42%收率),质谱:423(M+H),t_R=2.969min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.160-8.176(m,1H),7.903-7.926(m,1H),7.779-7.785(d,1H),7.544-7.571(m,1H),7.411-7.464(m,4H),7.041-7.073(m,1H),6.803-6.825(d,1H),5.701(br,1H),5.206-5.233(t,1H),4.531-4.592(m,2H),3.992-4.033(m,1H),3.585-3.703(m,3H),2.331-2.388(m,4H),2.225-2.229(m,1H)。

[1960] 实施例216:2-(2-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-((4-氟苯基)(羟基)甲基)苯基)乙醇(化合物1-296)

[1961] 

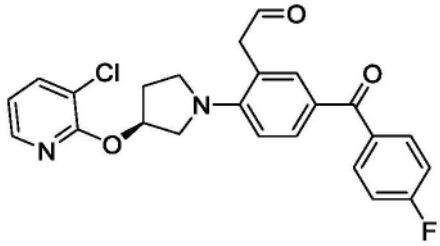
[1962] 步骤1:(S)-(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(2-甲氧基乙烯基)苯基)(4-氟苯基)甲酮

[1963] 

[1964] 标题化合物是按照实施例168(步骤2)中描述的程序使用(S)-2-(3-(3-氯吡啶-2-

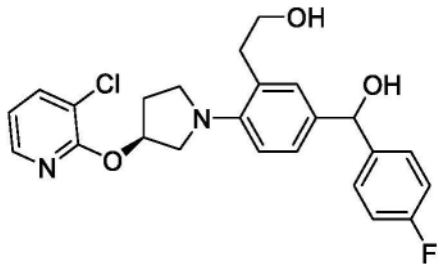
基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(4-氟苯甲酰基)苯甲醛(如实施例168(步骤1)制备)进行制备,以得到(S)-(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(2-甲氧基乙烯基)苯基)(4-氟苯基)甲酮(220mg,58%收率),质谱:453(M+H)。

[1965] 步骤2:(S)-2-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(4-氟苯甲酰基)苯基)乙醛

[1966] 

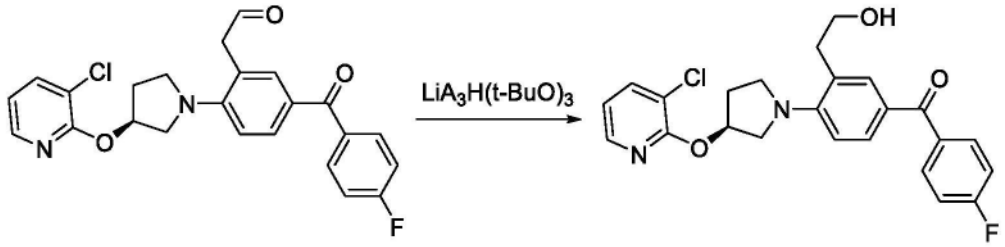
[1967] 标题化合物是按照实施例168(步骤3)中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(4-氟苯甲酰基)苯基)乙醛(140mg,70%收率),质谱:439(M+H),

[1968] 步骤3:(S)-(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(2-羟乙基)苯基)(4-氟苯基)甲酮

[1969] 

[1970] 标题化合物是按照实施例168(步骤4)中描述的程序进行制备,以得到2-(2-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-((4-氟苯基)(羟基)甲基)苯基)乙醇(30mg,59%收率),质谱:443(M+H),t_R=2.307min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.125-8.141(m,1H),7.883-7.907(m,1H),7.346-7.361(m,2H),7.011-7.153(m,5H),6.926-6.947(m,1H),5.752-5.762(d,1H),5.574-5.609(m,2H),4.608-4.634(t,1H),3.555-3.629(m,3H),3.321-3.345(m,1H),3.079-3.149(m,2H),2.757-2.794(m,2H),2.359-2.497(m,1H),2.079-2.090(m,1H)。

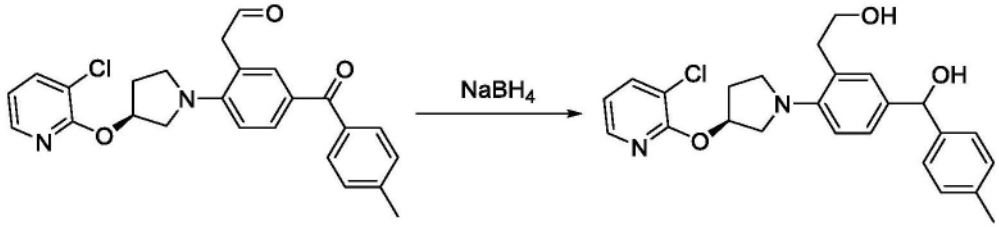
[1971] 实施例217:(S)-(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(2-羟乙基)苯基)(4-氟苯基)甲酮(化合物1-294)

[1972] 

[1973] 标题化合物是按照实施例169中描述的程序进行制备,以得到(S)-(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(2-羟乙基)苯基)(4-氟苯基)甲酮(70mg,50%收率),质谱:441(M+H),t_R=2.887min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.157-8.174(m,1H),7.903-7.926(m,1H),7.729(m,2H),7.490-7.584(m,2H),7.334-7.379(m,2H),7.041-7.073(m,1H),6.886-

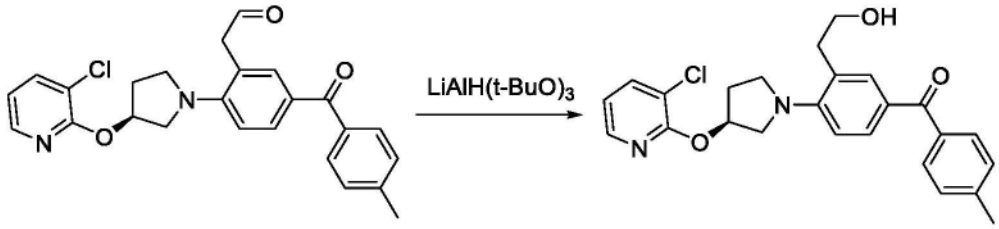
6.908(m,1H),5.695(br,1H),4.647-4.673(t,1H),3.920-4.673(m,1H),3.566-3.689(m,3H),3.430-3.471(m,2H),2.835-2.944(m,2H),2.218-2.498(m,2H)。

[1974] 实施例218:2-(2-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(羟基(对甲苯基)甲基)苯基)乙醇(化合物1-310)

[1975] 

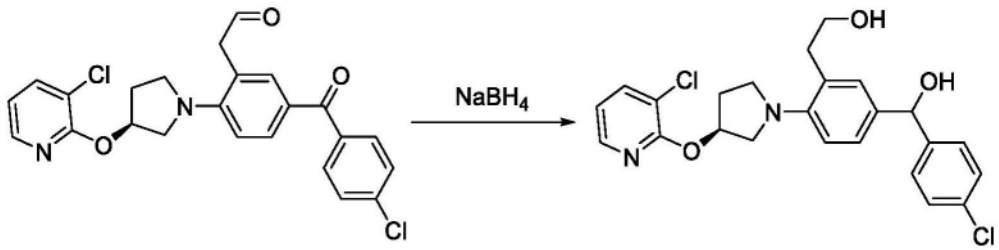
[1976] 标题化合物是按照实施例216中描述的程序进行制备,以得到2-(2-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(羟基(对甲苯基)甲基)苯基)乙醇(30mg,60%收率),质谱:439(M+H),t_R=2.395min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.124-8.141(m,1H),7.885-7.907(m,1H),7.207-7.227(m,2H),7.011-7.138(m,5H),6.919-6.940(m,1H),5.544-5.624(m,3H),4.600-4.627(t,1H),3.551-3.625(m,3H),3.309-3.333(m,1H),3.072-3.142(m,2H),2.751-2.789(m,2H),2.342-2.376(m,1H),2.250(s,3H),2.061-2.075(m,1H)。

[1977] 实施例219:(S)-(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(2-羟乙基)苯基)(对甲苯基)甲酮(化合物1-295)

[1978] 

[1979] 标题化合物是按照实施例217中描述的程序进行制备,以得到(S)-(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(2-羟乙基)苯基)(对甲苯基)甲酮(70mg,59%收率),质谱:437(M+H),t_R=2.874min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.158-8.175(m,1H),7.905-7.928(m,1H),7.571-7.592(m,3H),7.489-7.516(m,1H),7.326-7.346(m,2H),7.041-7.073(m,1H),6.885-6.907(d,1H),5.684-5.689(m,1H),4.654-4.681(t,1H),3.921(m,1H),3.637-3.660(m,3H),3.418-3.447(m,2H),2.836-2.937(m,2H),2.315-2.403(m,4H),2.151-2.194(m,1H)。

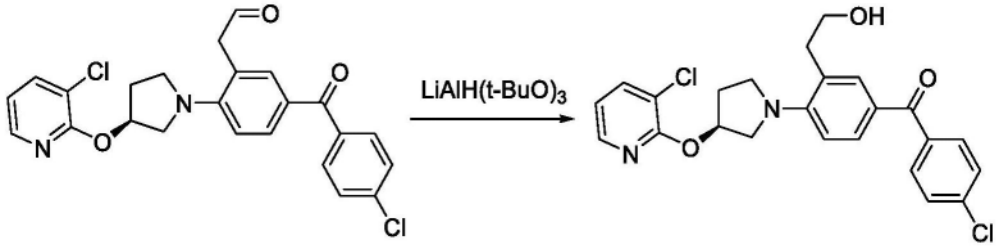
[1980] 实施例220:2-(5-((4-氯苯基)(羟基)甲基)-2-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醇(化合物1-292)

[1981] 

[1982] 标题化合物是按照实施例216中描述的程序进行制备,以得到2-(5-((4-氯苯基)(羟基)甲基)-2-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醇(27mg,71%收率),

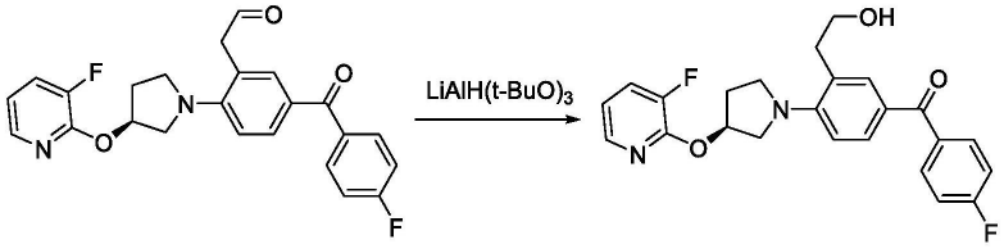
质谱:459(M+H),t_R=2.587min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.129-8.144(m,1H),7.890-7.912(m,1H),7.330-7.380(m,4H),6.924-7.149(m,4H),5.818-5.827(m,1H),5.583-5.610(m,2H),4.825-4.651(t,1H),3.574-3.627(m,3H),3.323(m,1H),3.069-3.144(m,2H),2.776-2.793(m,2H),2.359-2.375(m,1H),2.065-2.081(m,1H)。

[1983] 实施例221:(S)-(4-氯苯基)(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(2-羟乙基)苯基)甲酮(化合物1-291)

[1984] 

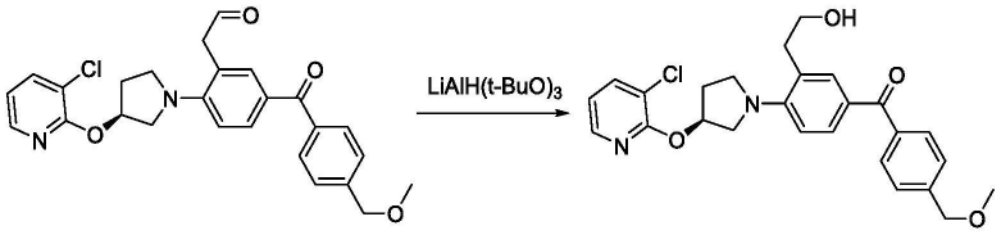
[1985] 标题化合物是按照实施例217中描述的程序进行制备,以得到(S)-(4-氯苯基)(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(2-羟乙基)苯基)甲酮(38mg,63%收率),质谱:457(M+H),t_R=3.066min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.156-8.171(m,1H),7.900-7.924(m,1H),7.492-7.696(m,6H),7.039-7.071(m,1H),6.878-6.900(d,1H),4.649-4.676(m,1H),3.925-3.965(m,1H),3.641-3.693(m,3H),3.436-3.464(m,2H),2.872-2.944(m,2H),2.340-2.362(m,1H),2.201-2.225(m,1H)。

[1986] 实施例222:(S)-(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(2-羟乙基)苯基)(4-氟苯基)甲酮(化合物1-315)

[1987] 

[1988] 标题化合物是按照实施例217中描述的程序进行制备,以得到(S)-(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(2-羟乙基)苯基)(4-氟苯基)甲酮(40mg,38%收率),质谱:441(M+H),t_R=2.760min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.005-8.020(m,1H),7.675-7.766(m,3H),7.582-7.588(m,1H),7.490-7.516(m,1H),7.335-7.379(m,2H),7.055(m,1H),6.889-6.911(d,1H),5.706(br,1H),4.660-4.686(t,1H),3.928-3.968(m,1H),3.615-3.676(m,3H),3.416-3.489(m,2H),2.862-2.934(m,2H),2.342-2.376(m,1H),2.210-2.251(m,1H)。

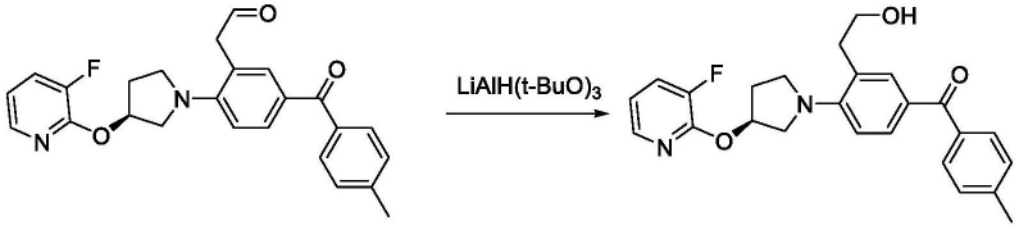
[1989] 实施例223:(S)-(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(2-羟乙基)苯基)(4-(甲氧基甲基)苯基)甲酮(化合物1-318)

[1990] 

[1991] 标题化合物是按照实施例217中描述的程序进行制备,以得到(S)-(4-(3-(3-氯吡

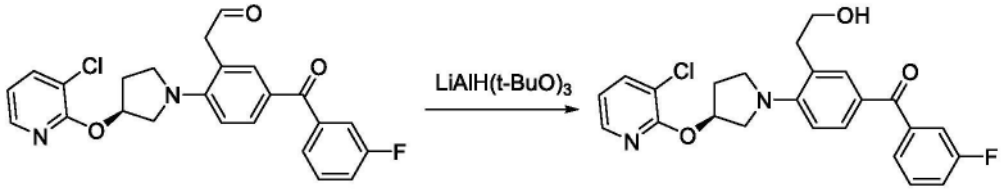
啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(2-羟乙基)苯基)(4-(甲氧基甲基)苯基)甲酮(11mg,27%收率),质谱:467(M+H),t_R=2.751min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.159-8.171(m,1H),7.906-7.929(m,1H),7.509-7.593(m,6H),7.062-7.074(m,1H),6.886-6.908(d,1H),5.701(br,1H),2.675(t,1H),4.497(s,1H),3.935-3.951(m,1H),3.574-3.697(m,3H),3.321-3.462(m,5H),2.849-2.942(m,2H),2.339-2.367(m,1H),2.220-2.225(m,1H)。

[1992] 实施例224:(S)-(4-(3-(3-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(2-羟乙基)苯基)(对甲苯基)甲酮(化合物1-309)

[1993] 

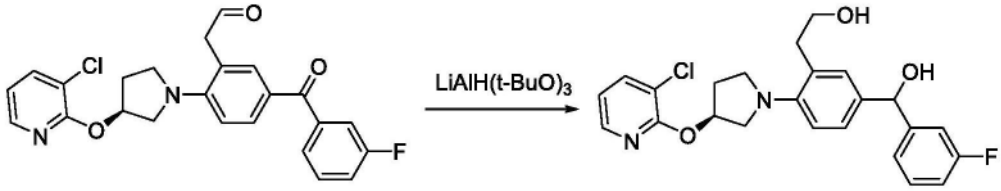
[1994] 标题化合物是按照实施例217中描述的程序进行制备,以得到(S)-(4-(3-(3-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(2-羟乙基)苯基)(对甲苯基)甲酮(30mg,39%收率),质谱:421(M+H),t_R=2.668min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.003-8.020(m,1H),7.670-7.722(m,1H),7.571-7.591(m,3H),7.486-7.513(m,1H),7.326-7.486(d,1H),7.034-7.074(m,1H),6.889-6.911(d,1H),5.701(br,1H),4.653-4.680(t,1H),3.924-3.928(m,1H),3.612-3.643(m,3H),3.399-3.446(m,2H),2.815-2.959(m,2H),2.403(s,3H),2.245-2.377(m,1H),2.204-2.237(m,1H)。

[1995] 实施例225:(S)-(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(2-羟乙基)苯基)(3-氟苯基)甲酮(化合物1-311)

[1996] 

[1997] 标题化合物是按照实施例217中描述的程序进行制备,以得到(S)-(4-(3-(3-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(2-羟乙基)苯基)(对甲苯基)甲酮(20mg,20%收率),质谱:441(M+H),t_R=3.016min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.159-8.175(m,1H),7.904-7.928(m,1H),7.421-7.607(m,6H),7.042-7.073(m,1H),6.881-6.903(d,1H),5.698(br,1H),4.650-4.677(t,1H),3.933-3.973(m,1H),3.666-3.701(m,3H),3.446-3.489(m,2H),2.857-2.951(m,2H),2.329-2.364(m,1H),2.223-2.229(m,1H)。

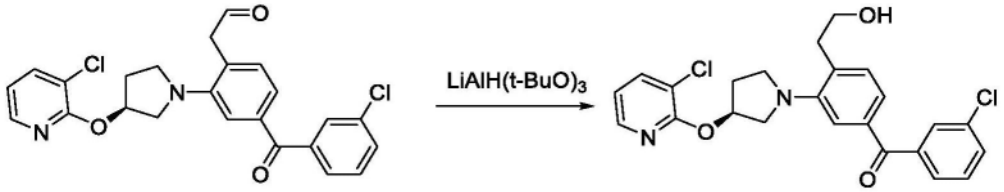
[1998] 实施例226:2-(2-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-((3-氟苯基)(羟基)甲基)苯基)乙醇(化合物1-312)

[1999] 

[2000] 标题化合物是按照实施例216中描述的程序进行制备,以得到2-(2-((S)-3-(3-氯

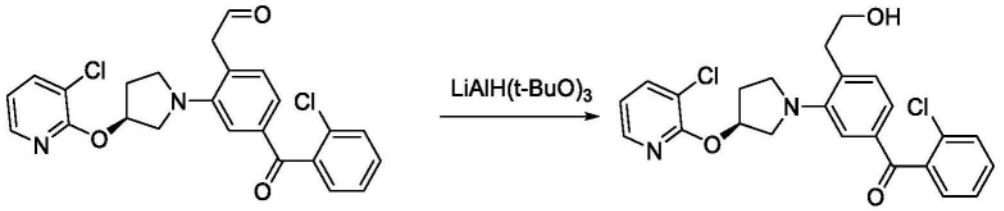
吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-((3-氟苯基)(羟基)甲基)苯基)乙醇(8mg,8%收率),质谱:443(M+H),t_R=2.608min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.124-8.141(m,1H),7.882-7.904(m,1H),7.295-7.350(m,1H),7.151-7.179(m,3H),6.929-7.096(m,4H),5.841-5.851(d,1H),5.569-5.626(m,1H),4.613-4.639(t,1H),3.566-3.638(m,3H),3.326-3.346(m,1H),3.073-3.156(m,2H),2.499-2.799(m,2H),2.339-2.374(m,1H),2.066-2.081(m,1H)。

[2001] 实施例227:(S)-(3-氯苯基)(3-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-4-(2-羟乙基)苯基)甲酮(化合物1-314)

[2002] 

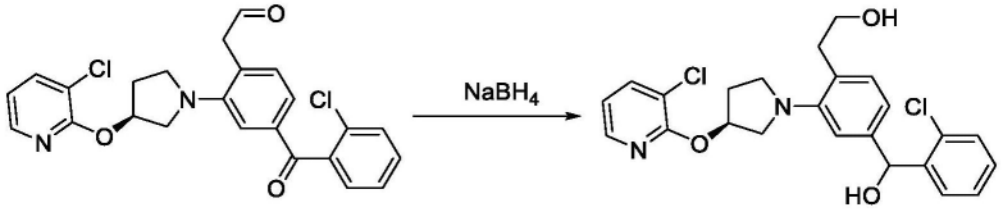
[2003] 标题化合物是按照实施例217中描述的程序进行制备,以得到(S)-(3-氯苯基)(3-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-4-(2-羟乙基)苯基)甲酮(18mg,45%收率),质谱:457(M+H),t_R=3.037min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.135-8.141(m,1H),7.884-7.907(m,1H),7.703-7.747(m,2H),7.555-7.672(m,2H),7.334-7.375(m,2H),7.200-7.224(m,1H),7.021-7.053(m,1H),5.617-5.644(m,1H),4.719(br,1H),3.693-3.734(m,3H),3.428-3.469(m,1H),3.179-3.275(m,2H),2.889-2.930(m,2H),2.151-2.497(m,1H),2.111-2.144(m,1H)。

[2004] 实施例228:(S)-(2-氯苯基)(3-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-4-(2-羟乙基)苯基)甲酮(化合物1-360)

[2005] 

[2006] 标题化合物是按照实施例217中描述的程序进行制备,以得到(S)-(2-氯苯基)(3-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-4-(2-羟乙基)苯基)甲酮(41mg,45%收率),质谱:457(M+H),t_R=3.048min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.139-8.141(m,1H),7.617-7.918(m,1H),7.332-7.614(m,6H),7.026-7.097(m,2H),5.613-5.640(m,1H),4.706-4.732(t,1H),3.655-3.717(m,3H),3.430-3.451(m,1H),3.160-3.245(m,2H),2.865-2.909(m,2H),2.404-2.516(m,1H),2.138-2.140(m,1H)。

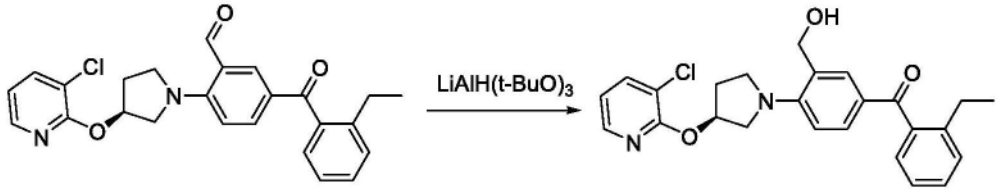
[2007] 实施例229:2-(4-((2-氯苯基)(羟基)甲基)-2-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醇(化合物1-354)

[2008] 

[2009] 标题化合物是按照实施例216中描述的程序进行制备,以得到2-(4-((2-氯苯基)

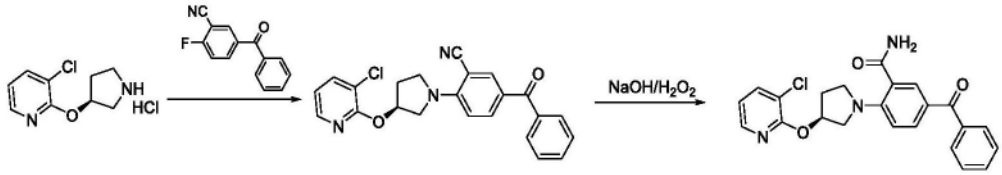
(羟基)甲基)-2-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醇(29mg,28%收率),质谱:459(M+H),t_R=2.379min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.136-8.152(m,1H),7.893-7.916(m,1H),7.658-7.682(m,1H),7.235-7.376(m,3H),7.020-7.075(m,3H),6.784-6.807(m,1H),5.929-5.965(m,2H),5.579-5.607(br,1H),4.608-4.634(t,1H),3.567-3.646(m,3H),3.386-3.388(m,1H),3.093-3.159(m,2H),2.735-2.777(m,2H),2.338-2.516(m,1H),2.081-2.101(m,1H)。

[2010] 实施例230:(S)-(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(2-乙基苯基)甲酮(化合物1-256)

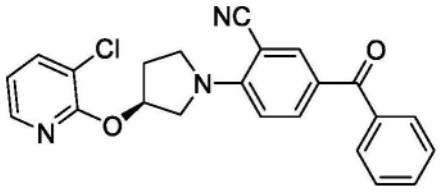
[2011] 

[2012] 标题化合物是按照实施例194中描述的程序进行制备,以得到(S)-(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(2-乙基苯基)甲酮(29mg,28%收率),质谱:437(M+H),t_R=2.981min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.150-8.167(m,1H),7.895-7.918(m,1H),7.736-7.740(m,1H),7.356-7.433(m,3H),7.164-7.185(m,2H),7.034-7.065(m,1H),6.741-6.763(m,1H),5.679-5.690(br,1H),5.213-5.240(t,1H),4.479-4.580(m,2H),3.994-4.035(m,1H),3.601-3.703(m,3H),2.498-2.552(m,2H),2.304-2.328(m,1H),2.200-2.207(m,1H),1.038-1.075(m,3H)。

[2013] 实施例231:(S)-5-苯甲酰基-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物1-136)

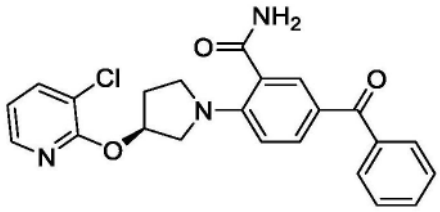
[2014] 

[2015] 步骤1:(S)-5-苯甲酰基-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈

[2016] 

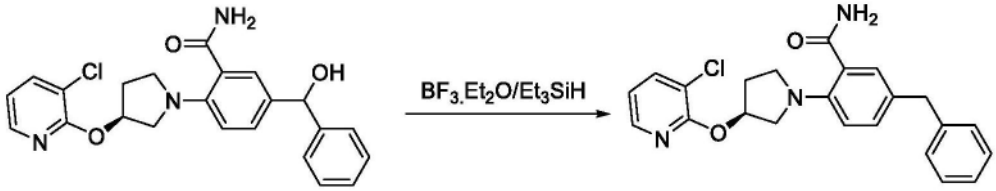
[2017] 标题化合物是按照实施例5中描述的程序使用(S)-3-氯-2-(吡咯烷-3-基氧基)吡啶盐酸盐(作为中间体4制备)和5-苯甲酰基-2-氟苄腈(作为中间体8步骤4制备)进行制备,以得到(S)-5-苯甲酰基-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(135mg,33%收率),质谱:404(M+H)。

[2018] 步骤2:(S)-5-苯甲酰基-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺

[2019] 

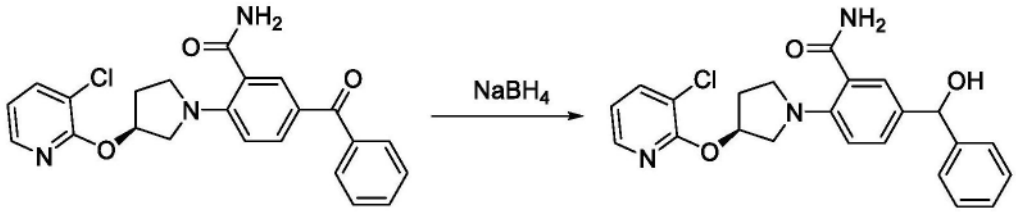
[2020] 标题化合物是按照实施例64步骤2中描述的程序进行制备,以得到(S)-5-苯甲酰基-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(47mg,55%收率),质谱:422(M+H),t_R=2.305min,^{1}H-NMR(400Hz,CDCl3)δ=8.050-8.080(m,2H),7.836-7.864(m,1H),7.733-7.755(m,2H),7.468-7.622(m,4H),6.860-7.285(m,2H),6.350(br,1H),5.735-5.741(br,1H),3.962-4.004(m,1H),3.792-3.815(m,1H),3.535-3.573(m,2H),2.372-2.400(m,2H)。

[2021] 实施例232:(S)-5-苄基-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物1-145)

[2022] 

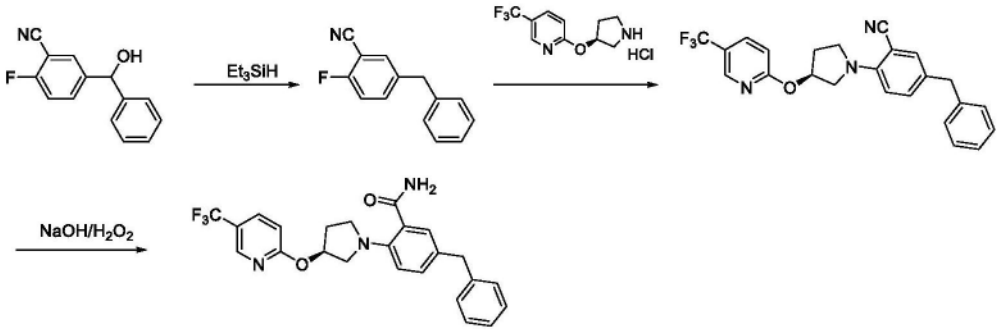
[2023] 向2-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(羟基(苯基)甲基)苯甲酰胺(64mg,0.15mmol)(通过用NaBH4还原实施例231制备)在无水DCM/THF(5mL/1mL)中的溶液中添加Et3SiH(0.2mL,1.2mmol)和BF3.Et20(00.4mL,0.3mmol),将混合物在室温下搅拌16h,用10% NaOH溶液淬灭,分离有机层,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用制备性HPLC将其纯化以得到(S)-5-苄基-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(42mg,68%),质谱:408(M+H),t_R=2.914min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.135-8.152(m,1H),7.878-7.901(m,1H),7.790(s,1H),7.021-7.295(m,9H),6.730-6.751(d,1H),5.618(br,1H),3.785-3.832(m,2H),3.430-3.467(m,1H),3.208-3.299(m,2H),2.275-2.309(m,1H),2.118-2.156(m,1H)。

[2024] 实施例233:2-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(羟基(苯基)甲基)苯甲酰胺(化合物1-137)

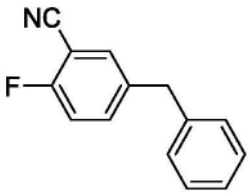
[2025] 

[2026] 标题化合物是用NaBH4还原(S)-5-苯甲酰基-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺进行制备,以得到2-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(羟基(苯基)甲基)苯甲酰胺(94mg,49%收率),质谱:424(M+H),t_R=2.511min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.105-8.121(m,1H),7.846-7.869(m,1H),7.724(s,1H),7.143-7.342(m,8H),6.990-7.021(m,1H),6.699-6.720(d,1H),5.684-5.698(m,1h),5.570-5.591(m,2H),3.749-3.791(m,1H),3.404-3.444(m,1H),3.189-3.280(m,2H),2.247-2.281(m,1H),2.114-2.131(m,1H)。

[2027] 实施例234:(S)-5-苄基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物1-140)

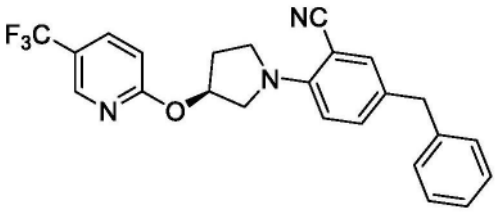
[2028] 

[2029] 步骤1:5-苄基-2-氟苄腈

[2030] 

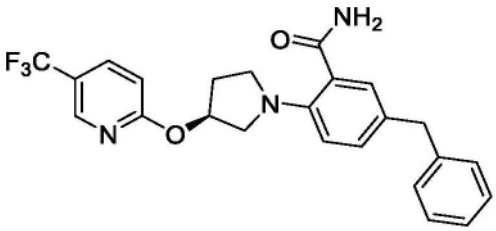
[2031] 向2-氟-5-(羟基(苯基)甲基)苄腈(684mg,3mmol)(作为中间体8步骤3制备)在10mL干燥DCM中的溶液中添加Et3SiH(3.84mL,24mmol)和0.78mL BF3.Et20(0.78mL,6mmol),将混合物在室温下搅拌16h,用水淬灭,分离有机层,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到5-苄基-2-氟苄腈(540mg,85%),质谱:212(M+H)。

[2032] 步骤2:(S)-5-苄基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈

[2033] 

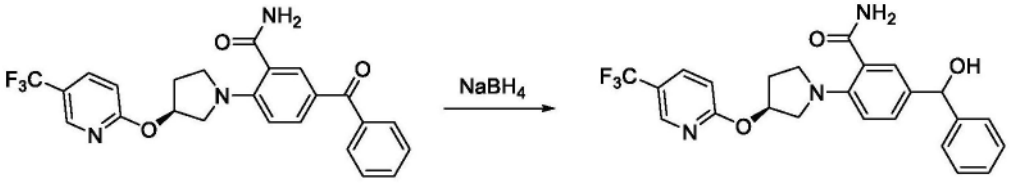
[2034] 标题化合物是按照实施例5中描述的程序进行制备,以得到(S)-5-苄基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(70mg,13%收率),质谱:424(M+H)。

[2035] 步骤3:(S)-5-苄基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺

[2036] 

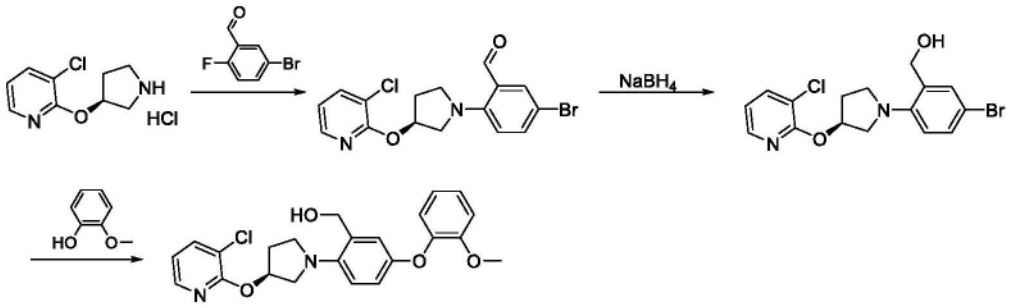
[2037] 标题化合物是按照实施例64步骤2中描述的程序进行制备,以得到(S)-5-苄基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(23mg,28%收率),质谱:442(M+H),,t_R=2.619min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.608-8.610(m,1H),8.048-8.075(m,1H),7.770(s,1H),7.091-7.295(m,8H),6.987-7.008(d,1H),6.716-6.738(d,1H),5.641-5.647(m,1H),3.831(s,2H),3.761-3.779(m,1H),3.452-3.470(m,1H),3.236-3.293(m,2H),2.289-2.343(m,1H),2.133-2.177(m,1H)。

[2038] 实施例235:5-(羟基(苯基)甲基)-2-((S)-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物1-146)

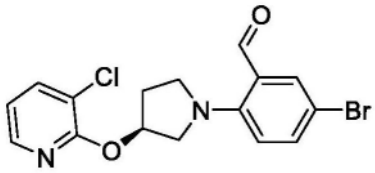
[2039] 

[2040] 标题化合物是按照实施例233中描述的程序使用(S)-5-苯甲酰基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(如实施例231制备)进行制备,以得到5-(羟基(苯基)甲基)-2-((S)-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(110mg,57%收率),质谱:458(M+H),t_R=2.731min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.607(m,1H),8.042-8.069(m,1H),7.744(s,1H),7.182-7.368(m,8H),6.981-7.003(d,1H),6.710-6.731(d,1H),5.726-7.736(m,1H),5.644(s,2H),5.595-5.605(m,1H),3.755-3.795(m,1H),3.427-3.491(m,1H),3.234-3.306(m,2H),2.272-2.340(m,1H),2.144-2.177(m,1H)。

[2041] 实施例236:(S)-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-甲氧基苯氧基)苯基)甲醇(化合物1-221)

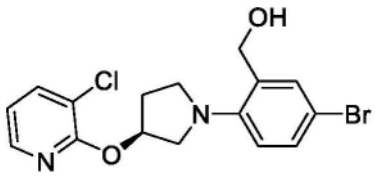
[2042] 

[2043] 步骤1:(S)-5-溴-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲醛

[2044] 

[2045] 向(S)-3-氯-2-(吡咯烷-3-基氧基)吡啶盐酸盐(4g,17mmol)(作为中间体3制备)在100mL DMF中的溶液中添加5-溴-2-氟苯甲醛(2.3g,11.35mmol)和K2CO3(2.35g,34mmol),将混合物在95℃下搅拌过夜,添加水,用DCM萃取,用LiCl溶液洗涤有机层,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到(S)-5-溴-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲醛(2.0g,34%收率),质谱:341(M+H)。

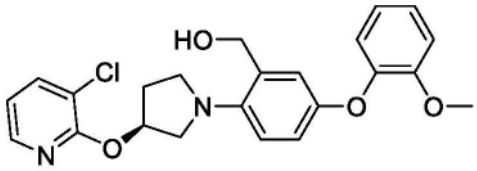
[2046] 步骤2:(S)-(5-溴-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇

[2047] 

[2048] 向(S)-5-溴-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲醛(1g,2.62mmol)在30mL MeOH中的溶液中添加NaBH4(199g,5.23mmol),将混合物在室温下搅拌直到完成(通过

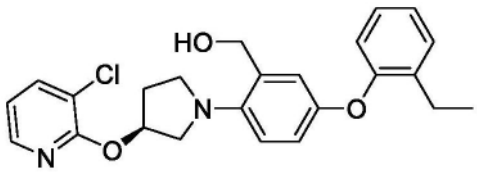
TLC进行监测),添加水,用EA萃取,用水、盐水洗涤有机层,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到(S)-(5-溴-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(910mg,91%收率),质谱:383(M+H)。

[2049] 步骤3:(S)-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-甲氧基苯氧基)苯基)甲醇

[2050] 

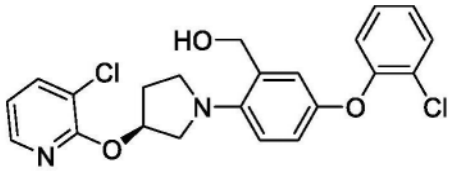
[2051] 向(S)-(5-溴-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(100mg,0.26mmol)在二噁烷/DMF(0.8mL/0.2mL)中的溶液中添加2-甲氧基苯酚(65mg,0.52mmol)、CuI(25mg,0.13mmol)、Cs2CO3(170mg,0.52mmol)和2-(二甲基氨基)乙酸盐酸盐(18mg,0.13mmol),用微波辐照混合物至160℃,持续1h,用水稀释,用EA萃取,用LiCl溶液、盐水洗涤,经Na2SO4干燥,并移除溶剂以得到粗产物,用制备性HPLC将其纯化以得到(S)-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-甲氧基苯氧基)苯基)甲醇(30mg,27%收率),质谱:427(M+H),t_R=2.694min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.131-8.147(m,1H),7.895-7.918(m,1H),7.132-7.143(m,2H),6.912-7.049(m,5H),6.652-6.681(m,1H),5.551-5.581(br,1H),5.125-5.153(t,1H),4.461-4.489(m,2H),3.756(s,3H),3.475-3.516(m,1H),3.243-3.301(m,1H),3.029-3.143(m,2H),2.359-2.409(m,1H),2.022-2.057(m,1H)。

[2052] 实施例237:(S)-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-乙基苯氧基)苯基)甲醇(化合物1-222)

[2053] 

[2054] 标题化合物是按照实施例236步骤3中描述的程序进行制备,以得到(S)-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-乙基苯氧基)苯基)甲醇(42mg,38%收率),质谱:425(M+H),t_R=2.694min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.128-8.144(m,1H),7.893-7.916(m,1H),7.283-7.304(m,1H),7.143-7.181(m,1H),6.956-7.139(m,4H),6.718-6.776(m,2H),5.556-5.586(br,1H),5.161-5.188(t,1H),4.466-4.496(m,2H),3.496-3.537(m,1H),3.262-3.320(m,1H),3.045-3.157(m,2H),2.572-2.629(q,2H),2.374-2.499(m,1H),2.040-2.062(m,1H),1.135-1.173(t,3H)。

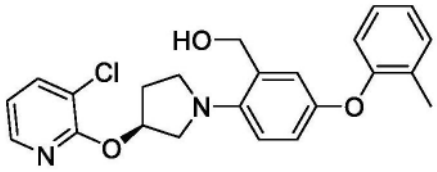
[2055] 实施例238:(S)-(5-(2-氯苯氧基)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(化合物1-223)

[2056] 

[2057] 标题化合物是按照实施例236步骤3中描述的程序进行制备,以得到(S)-(5-(2-氯

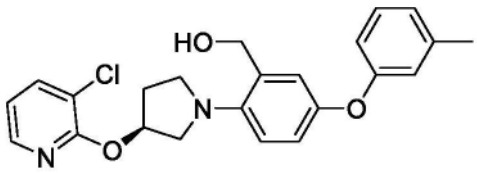
苯氧基)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(32mg,28%收率),质谱:431(M+H),t_R=3.126min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.138-8.151(m,1H),7.903-7.923(m,1H),7.556-7.575(m,1H),7.293-7.331(m,1H),6.942-7.165(m,5H),6.803-6.831(m,1H),5.590(br,1H),5.202-5.207(t,1H),4.448-4.505(m,2H),3.538-3.579(m,1H),3.301-3.341(m,1H),3.071-3.188(m,2H),2.363-2.414(m,1H),2.050-2.082(m,1H)。

[2058] 实施例239:(S)-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(邻甲苯氧基)苯基)甲醇(化合物1-173)

[2059] 

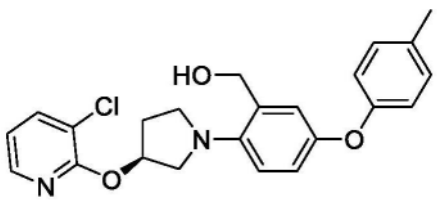
[2060] 标题化合物是按照实施例236步骤3中描述的程序进行制备,以得到(S)-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(邻甲苯氧基)苯基)甲醇(1.2g,75%收率),质谱:411(M+H),t_R=3.117min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.110-8.122(m,1H),7.872-7.891(m,1H),7.251-7.268(m,1H),7.119-7.157(m,1H),6.934-7.022(m,4H),6.695-8.772(m,2H),5.551(br,1H),5.098-5.123(t,1H),4.450-4.478(m,2H),3.474-3.516(m,1H),3.242-3.280(m,1H),3.042-3.141(m,2H),2.335-2.386(m,1H),2.178(s,3H),2.009-2.042(m,1H)。

[2061] 实施例240:(S)-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(间甲苯氧基)苯基)甲醇(化合物1-242)

[2062] 

[2063] 标题化合物是按照实施例236步骤3中描述的程序进行制备,以得到(S)-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(间甲苯氧基)苯基)甲醇(50mg,46%收率),质谱:411(M+H),t_R=3.177min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.135-8.148(m,1H),7.898-7.917(m,1H),7.195-7.234(m,1H),6.969-7.094(m,3H),6.822-6.893(m,2H),6.712-6.815(m,2H),5.588(br,1H),5.138-5.166(t,1H),4.482-4.512(m,2H),3.532-3.559(m,1H),3.317-3.324(m,1H),3.067-3.194(m,2H),2.345-2.414(m,1H),2.266(s,3H),2.061-2.280(m,1H)。

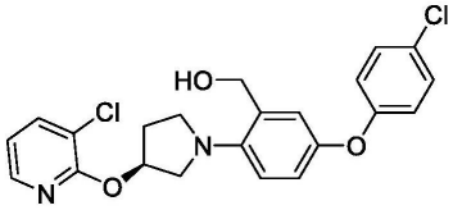
[2064] 实施例241:(S)-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(对甲苯氧基)苯基)甲醇(化合物1-250)

[2065] 

[2066] 标题化合物是按照实施例236步骤3中描述的程序进行制备,以得到(S)-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(对甲苯氧基)苯基)甲醇(50mg,46%收率),质谱:

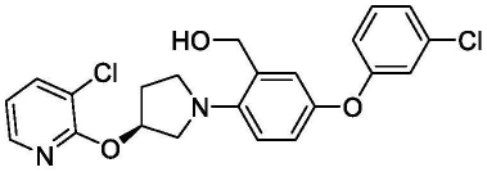
411(M+H),t_R=3.186min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.134-8.146(m,1H),7.896-7.915(m,1H),7.135-7.156(m,2H),6.960-7.069(m,3H),6.789-6.855(m,3H),5.580(br,1H),5.126-5.153(t,1H),4.472-4.501(m,2H),3.513-3.554(m,1H),3.297-3.327(m,1H),3.050-3.175(m,2H),2.377-2.394(m,1H),2.265(s,3H),2.037-2.071(m,1H)。

[2067] 实施例242:(S)-(5-(4-氯苯氧基)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(化合物1-249)

[2068] 

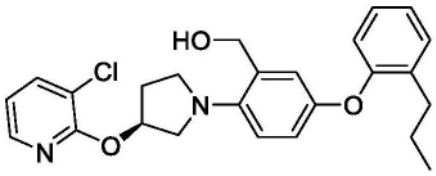
[2069] 标题化合物是按照实施例236步骤3中描述的程序进行制备,以得到(S)-(5-(4-氯苯氧基)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(40mg,35%收率),质谱:431(M+H),t_R=3.315min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.140-8.157(m,1H),7.904-7.927(m,1H),7.379-7.402(m,2H),6.863-7.115(m,6H),5.589(br,1H),5.172-5.199(t,1H),4.452-4.554(m,2H),3.554-3.594(m,1H),3.316-3.336(m,1H),3.087-3.207(m,2H),2.346-2.415(m,1H),2.037-2.106(m,1H)。

[2070] 实施例243:(S)-(5-(3-氯苯氧基)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(化合物1-248)

[2071] 

[2072] 标题化合物是按照实施例236步骤3中描述的程序进行制备,以得到(S)-(5-(3-氯苯氧基)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(40mg,35%收率),质谱:431(M+H),t_R=3.316min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.143-8.159(m,1H),7.906-7.930(m,1H),7.349-7.389(m,1H),6.893-7.137(m,7H),5.601(br,1H),5.205-5.233(t,1H),4.494-4.526(m,2H),3.571-3.612(m,1H),3.344-3.368(m,1H),3.102-3.222(m,2H),2.366-2.417(m,1H),2.062-2.095(m,1H)。

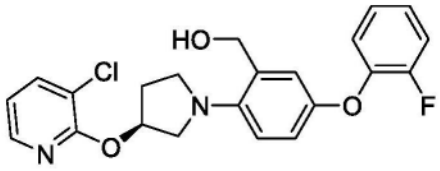
[2073] 实施例244:(S)-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-丙基苯氧基)苯基)甲醇(化合物1-266)

[2074] 

[2075] 标题化合物是按照实施例236步骤3中描述的程序进行制备,以得到(S)-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-丙基苯氧基)苯基)甲醇(60mg,52%收率),质谱:439(M+H),t_R=3.525min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.135-8.147(m,1H),7.896-7.915(m,1H),7.264-7.283(m,1H),7.139-7.159(m,1H),6.966-7.060(m,5H),6.733-6.771(m,1H),

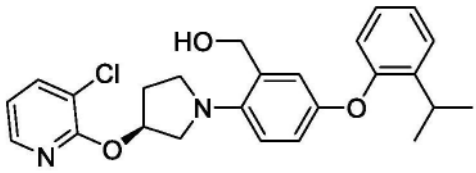
5.582(br,1H),5.112-5.139(t,1H),4.478-4.506(m,2H),3.506-3.547(m,1H),3.291-3.311(m,1H),3.064-3.168(m,2H),2.555-2.592(q,2H),2.507-2.574(m,1H),2.033-2.045(m,1H),1.563-1.619(m,2H)2,0.873-0.910(t,3H)。

[2076] 实施例245:(S)-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-氟苯氧基)苯基)甲醇(化合物1-270)

[2077] 

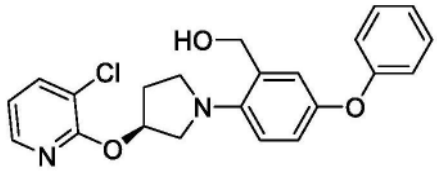
[2078] 标题化合物是按照实施例236步骤3中描述的程序进行制备,以得到(S)-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-氟苯氧基)苯基)甲醇(58mg,54%收率),质谱:415(M+H),t_R=2.922min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.135-8.151(m,1H),7.899-7.923(m,1H),7.351-7.378(m,1H),6.994-7.151(m,6H),6.814-6.826(m,1H),5.584(br,1H),5.162-5.166(t,1H),4.475-4.506(m,2H),3.546-3.560(m,1H),3.318-3.324(m,1H),3.077-3.152(m,2H),2.379-2.396(m,1H),2.060-2.064(m,1H)。

[2079] 实施例246:(S)-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-异丙基苯氧基)苯基)甲醇(化合物1-271)

[2080] 

[2081] 标题化合物是按照实施例236步骤3中描述的程序进行制备,以得到(S)-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-异丙基苯氧基)苯基)甲醇(30mg,17%收率),质谱:439(M+H),t_R=3.499min,^{1}H-NMR(400Hz,CD3OD)δ=8.065-8.080(m,1H),7.753-7.776(m,1H),7.338-7.352(m,1H),7.098-7.131(m,4H),6.945-6.951(m,1H),6.799-6.823(m,2H),5.644-5.655(br,1H),4.697(s,2H),3.546-3.560(m,1H),3.337-3.361(m,1H),2.277-3.321(m,1H),3.134-3.166(m,1H),2.462-2.479(m,1H),2.181-2.192(m,1H),1.238-1.306(m,6H)。

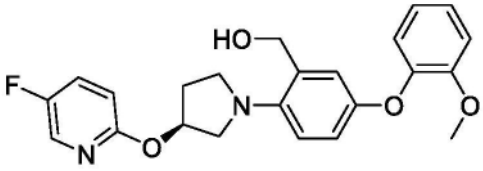
[2082] 实施例247:(S)-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-苯氧基苯基)甲醇(化合物1-168)

[2083] 

[2084] 标题化合物是按照实施例236步骤3中描述的程序进行制备,以得到(S)-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-苯氧基苯基)甲醇(30mg,50%收率),质谱:397(M+H),t_R=3.015min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.142-8.150(m,1H),7.902-7.925(m,1H),7.329-7.369(m,2H),6.949-7.108(m,6H),6.859-6.929(m,1H),5.583(br,1H),5.162-5.177(t,1H),4.485-4.416(m,2H),3.428-3.552(m,1H),3.322-3.343(m,1H),3.061-3.197

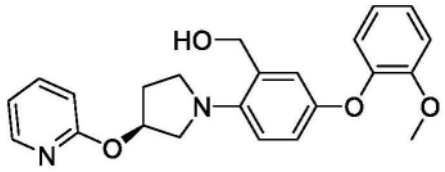
(m,2H),2.385(m,1H),2.075(m,1H)。

[2085] 实施例248:(S)-(2-(3-(5-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-甲氧基苯氧基)苯基)甲醇(化合物1-336)

[2086] 

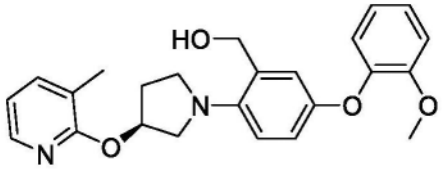
[2087] 标题化合物是按照实施例236中描述的程序进行制备,以得到(S)-(2-(3-(5-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-甲氧基苯氧基)苯基)甲醇(30mg,26%收率),质谱:411(M+H),t_R=2.519min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.150-8.157(m,1H),7.665-7.716(m,1H),7.128-7.143(m,2H),6.897-6.985(m,5H),6.647-6.677(m,1H),5.441-5.456(br,1H),5.098-5.126(t,1H),4.463(m,2H),3.757(s,3H),3.451-3.492(m,1H),3.240-3.262(m,1H),3.017-3.104(m,2H),2.342-2.358(m,1H),2.007-2.020(m,1H)。

[2088] 实施例249:(S)-(5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(3-(吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(化合物1-339)

[2089] 

[2090] 标题化合物是按照实施例236中描述的程序进行制备,以得到(S)-(5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(3-(吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(79mg,46%收率),质谱:393(M+H),t_R=2.280min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.161-8.176(m,1H),7.685-7.729(m,1H),7.128-7.143(m,2H),6.911-6.989(m,5H),6.813-6.834(m,1H),6.649-6.678(m,1H),5.499-5.530(br,1H),5.093-5.121(t,1H),4.457-4.481(m,2H),3.759(s,3H),3.467-3.507(m,1H),3.247-3.268(m,1H),3.020-3.114(m,2H),2.332-2.382(m,1H),2.007-2.027(m,1H)。

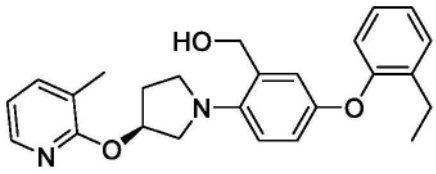
[2091] 实施例250:(S)-(5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(化合物1-340)

[2092] 

[2093] 标题化合物是按照实施例236中描述的程序进行制备,以得到(S)-(5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(40mg,35%收率),质谱:407(M+H),t_R=2.509min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=7.985-7.998(m,1H),7.535-7.553(m,1H),7.137-7.146(m,2H),6.873-6.989(m,5H),6.656-6.685(m,1H),5.533-5.552(br,1H),4.476-4.488(m,2H),3.762(s,3H),3.482-3.494(m,1H),3.274-3.293(m,2H),3.051-3.111(m,2H),2.319-2.380(m,1H),2.143(s,3H),2.004-2.031(m,1H)。

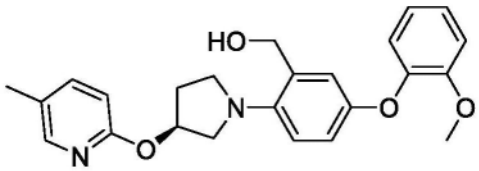
[2094] 实施例251:(S)-(5-(2-乙基苯氧基)-2-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-

基)苯基)甲醇(化合物1-268)

[2095] 

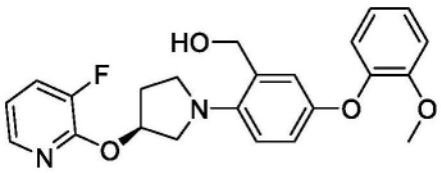
[2096] 标题化合物是按照实施例236中描述的程序进行制备,以得到(S)-(5-(2-乙基苯氧基)-2-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(1.2g,64%收率),质谱:405(M+H),t_R=3.077min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=7.985-7.995(m,1H),7.529-7.547(m,1H),7.289-7.307(m,1H),7.141-7.165(m,1H),6.781-7.077(m,4H),6.723-6.760(m,2H),5.532-5.548(br,1H),5.131-5.158(t,1H),4.480-4.507(m,2H),3.485-3.526(m,1H),3.290-3.312(m,1H),3.062-3.129(m,2H),2.582-2.638(q,2H),2.344-2.361(m,1H),2.138(s,3H),1.998-2.029(m,1H),1.142-1.180(t,3H)。

[2097] 实施例252:(S)-(5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(化合物1-345)

[2098] 

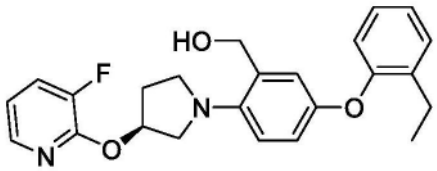
[2099] 标题化合物是按照实施例236中描述的程序进行制备,以得到(S)-(5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(73mg,64%收率),质谱:407(M+H),t_R=2.442min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=7.970-7.976(m,1H),7.516-7.543(m,1H),7.125-7.141(m,2H),6.896-6.984(m,4H),6.645-6.740(m,2H),5.447-5.478(br,1H),5.095-5.123(t,1H),4.448-4.474(m,2H),3.739(s,3H),3.444-3.485(m,1H),3.212-3.252(m,1H),3.011-3.091(m,2H),2.201-2.361(m,1H),2.003(s,3H),1.983-1.990(m,1H)。

[2100] 实施例253:(S)-(2-(3-(3-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-甲氧基苯氧基)苯基)甲醇(化合物1-346)

[2101] 

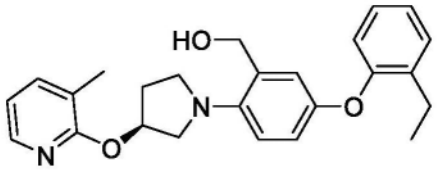
[2102] 标题化合物是按照实施例236中描述的程序进行制备,以得到(S)-(2-(3-(3-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-甲氧基苯氧基)苯基)甲醇(68mg,61%收率),质谱:411(M+H),t_R=2.500min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=7.979-7.995(m,1H),7.661-7.693(m,1H),7.130-7.145(m,2H),6.915-7.044(m,5H),6.654-6.683(m,1H),5.575-5.605(br,1H),5.099-5.127(t,1H),4.462-4.486(m,2H),3.759(s,3H),3.485-3.526(m,1H),3.244-3.283(m,1H),3.028-3.165(m,2H),2.367-2.419(m,1H),2.040-2.074(m,1H)。

[2103] 实施例254:(S)-(5-(2-乙基苯氧基)-2-(3-(3-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(化合物1-267)

[2104] 

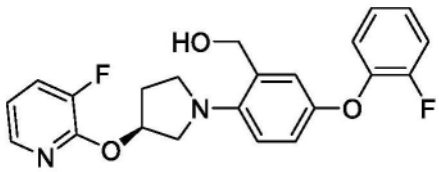
[2105] 标题化合物是按照实施例236中描述的程序进行制备,以得到(S)-(5-(2-乙基苯氧基)-2-(3-(3-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(50mg,45%收率),质谱:409(M+H),t_R=3.058min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=7.979-7.994(m,1H),7.663-7.713(m,1H),7.289-7.307(m,1H),6.954-7.184(m,5H),6.722-6.781(m,2H),5.578-5.609(m,1H),5.145-5.173(t,1H),4.471-4.496(m,2H),3.508-3.550(m,1H),3.264-3.304(m,1H),3.149-3.162(m,1H),3.045-3.087(m,1H),2.578-2.634(q,2H),2.367-2.418(m,1H),2.050-2.083(m,1H),1.140-1.177(t,3H)。

[2106] 实施例255:(S)-(5-(2-乙基苯氧基)-2-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(化合物1-268)

[2107] 

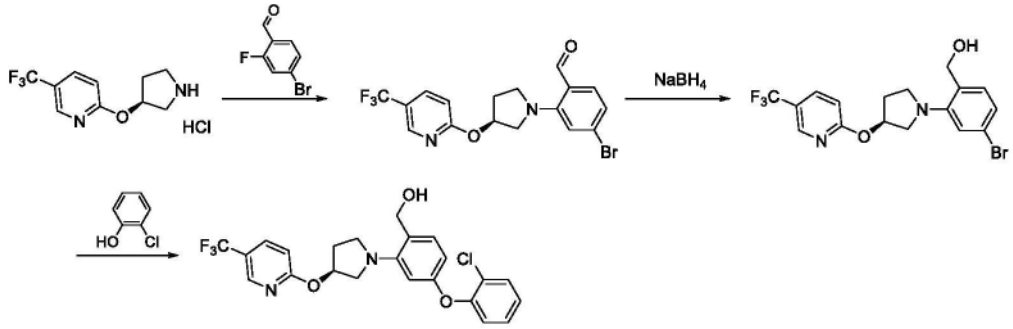
[2108] 标题化合物是按照实施例236中描述的程序进行制备,以得到(S)-(5-(2-乙基苯氧基)-2-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(40mg,36%收率),质谱:405(M+H),t_R=3.108min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=7.985-7.997(m,1H),7.528-7.546(m,1H),7.285-7.303(m,1H),7.141-7.183(m,1H),7.036-7.074(m,2H),6.953-6.975(m,1H),6.869-6.889(m,1H),6.722-6.777(m,2H),5.523-5.553(m,1H),5.131-5.158(t,1H),4.477-4.504(m,2H),3.484-3.524(m,1H),3.270-3.210(m,1H),3.052-3.127(m,2H),2.579-2.636(q,2H),2.502-2.510(m,1H),2.137(s,3H),2.007-2.041(m,1H),1.141-1.179(t,3H)。

[2109] 实施例256:(S)-(5-(2-氟苯氧基)-2-(3-(3-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(化合物1-298)

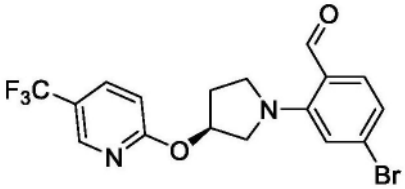
[2110] 

[2111] 标题化合物是按照实施例236中描述的程序进行制备,以得到(S)-(5-(2-氟苯氧基)-2-(3-(3-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(76mg,38%收率),质谱:399(M+H),t_R=2.735min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=7.979-7.966(m,1H),7.657-7.708(m,1H),7.331-7.383(m,1H),6.966-7.196(m,6H),6.804-6.833(m,1H),5.588-5.619(m,1H),5.156-5.184(t,1H),4.479-4.504(m,2H),3.529-3.570(m,1H),3.283-3.323(m,1H),3.168-3.195(m,1H),3.055-3.109(m,1H),2.369-2.498(m,1H),2.060-2.094(m,1H)。

[2112] 实施例257:(S)-(4-(2-氯苯氧基)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(化合物1-224)

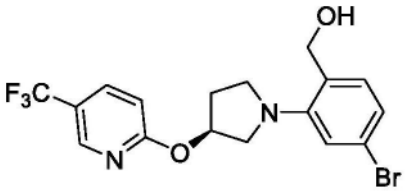
[2113] 

[2114] 步骤1:(S)-4-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲醛

[2115] 

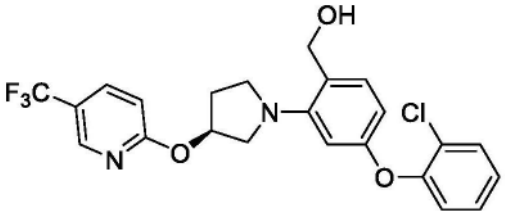
[2116] 向(S)-2-(吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶盐酸盐(2.0g,8.6mmol)(作为中间体3制备)在20mL MeCN中的溶液中添加4-溴-2-氟苯甲醛(2.1g,10.3mmol)和DIPEA(5.7mL,34.5mmol),并将混合物加热至90℃,持续2h,移除溶剂,用EA稀释残余物,用水、盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到呈黄色固体的(S)-4-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲醛(2.4g,67%收率),质谱:415(M+H)。

[2117] 步骤2:(S)-(4-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇

[2118] 

[2119] 标题化合物是按照实施例236步骤2中描述的程序进行制备,以得到(S)-(4-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(1.4g,定量),质谱:417(M+H),

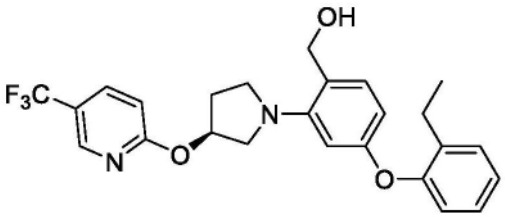
[2120] 步骤3:(S)-(4-(2-氯苯氧基)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇

[2121] 

[2122] 标题化合物是按照实施例236步骤3中描述的程序进行制备,以得到(S)-(4-(2-氯苯氧基)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(35mg,37.7%收率),质谱:465(M+H),t_R=3.294min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.610(s,1H),8.063-8.092(m,1H),7.568-7.591(m,1H),7.165-7.360(m,3H),7.018-7.053(m,2H),6.463-6.468(d,1H),6.303-6.329(m,1H),5.620-5.630(m,1H),5.078-5.082(m,1H),4.462-4.478(m,2H),3.700-3.741(m,1H),3.386-3.436(m,2H),3.218-3.262(m,1H),2.316-2.365(m,1H),

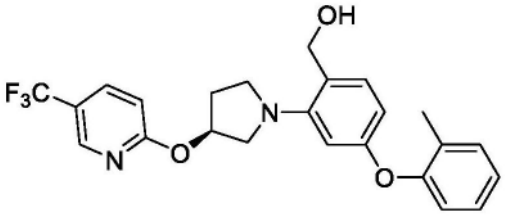
2.095-2.134(m,1H)。

[2123] 实施例258:(S)-(4-(2-乙基苯氧基)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(化合物1-228)

[2124] 

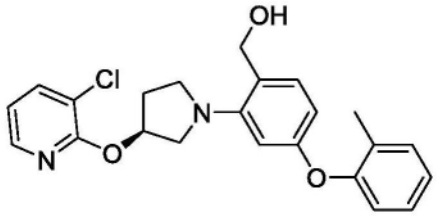
[2125] 标题化合物是按照实施例257步骤3中描述的程序进行制备,以得到(S)-(4-(2-乙基苯氧基)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(30mg,27%收率),质谱:459(M+H),t_R=3.457min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.607(s,1H),8.067-8.088(m,1H),7.013-7.329(m,5H),6.843-6.863(m,1H),6.417(s,1H),6.247-6.267(d,1H),5.624(br,1H),5.030-5.057(t,1H),4.441-4.470(m,2H),3.675-3.716(m,1H),3.413-3.415(m,2H),3.195-3.216(m,1H),2.546-2.603(m,1H),2.312-2.345(m,1H),2.078-2.113(m,1H),1.118-1.155(t,3H)。

[2126] 实施例259:(S)-(4-(邻甲苯氧基)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(化合物1-230)

[2127] 

[2128] 标题化合物是按照实施例257步骤3中描述的程序进行制备,以得到(S)-(4-(邻甲苯氧基)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(60mg,55%收率),质谱:445(M+H),t_R=3.399min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.603(s,1H),8.057-8.086(m,1H),7.009-7.306(m,5H),6.853-6.873(d,1H),6.409-6.415(d,1H),6.226-6.253(q,1H),5.608-5.635(m,1H),5.002-5.029(t,1H),4.441-4.468(m,2H),3.670-3.711(m,1H),3.389-3.411(m,2H),3.202-3.222(m,1H),2.309-2.343(m,1H),2.174(m,3H),2.008-2.114(m,1H)。

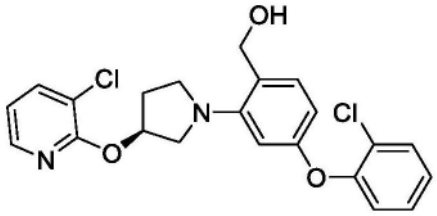
[2129] 实施例260:(S)-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-4-(邻甲苯氧基)苯基)甲醇(化合物1-241)

[2130] 

[2131] 标题化合物是按照实施例257中描述的程序进行制备,以得到(S)-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-4-(邻甲苯氧基)苯基)甲醇(30mg,28%收率),质谱:411(M+H),t_R=3.081min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.134-8.150(m,1H),7.893-7.917(m,1H),

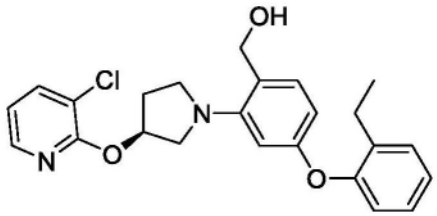
7.022-7.309(m,5H),6.856-6.876(d,1H),6.426-6.432(d,1H),6.245-6.271(q,1H),5.584-5.611(m,1H),5.026-5.053(t,1H),4.442-4.474(m,2H),3.672-3.713(m,1H),3.317-3.408(m,2H),3.196-3.217(m,1H),2.300-2.335(m,1H),2.179(m,3H),2.081-2.098(m,1H)。

[2132] 实施例261:(S)-(4-(2-氯苯氧基)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(化合物1-232)

[2133] 

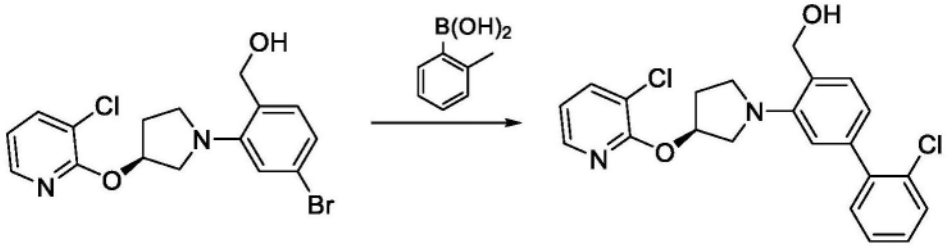
[2134] 标题化合物是按照实施例257中描述的程序进行制备,以得到(S)-(4-(2-氯苯氧基)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(23mg,20%收率),质谱:431(M+H),t_R=3.105min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.135-8.152(m,1H),7.894-7.918(m,1H),7.566-7.590(m,1H),7.288-7.358(m,2H),7.161-7.204(m,1H),7.023-7.055(m,2H),6.480-6.487(d,1H),6.320-6.346(q,1H),5.593-5.619(m,1H),5.069-5.089(t,1H),4.432-4.518(m,2H),3.696-3.737(m,1H),3.370-3.450(m,2H),3.202-3.254(m,1H),2.278-2.354(m,1H),2.075-2.116(m,1H)。

[2135] 实施例262:(S)-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-4-(2-乙基苯氧基)苯基)甲醇(化合物1-233)

[2136] 

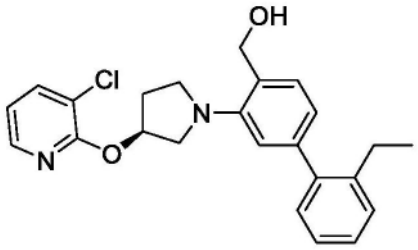
[2137] 标题化合物是按照实施例257中描述的程序进行制备,以得到(S)-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-4-(2-乙基苯氧基)苯基)甲醇(40mg,36%收率),质谱:425(M+H),t_R=3.377min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.128-8.145(m,1H),7.885-7.908(m,1H),7.015-7.324(m,5H),6.842-6.8608(m,1H),6.427-6.433(d,1H),6.262-6.288(m,1H),5.582-5.608(m,1H),5.008-5.034(t,1H),4.444-4.475(m,2H),3.672-3.713(m,1H),3.316-3.404(m,2H),3.182-3.213(m,1H),2.547-2.603(q,2H),2.297-2.345(m,1H),2.079-2.095(m,1H),1.117-1.155(t,3H)。

[2138] 实施例263:(S)-(2'-氯-3-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-4-基)甲醇(化合物1-234)

[2139] 

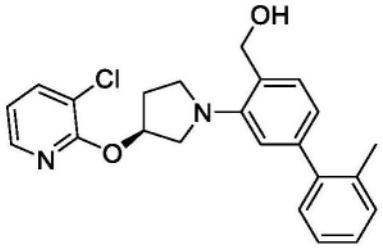
[2140] 向(S)-(4-溴-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(100mg,0.26mol)(如实施例257步骤2制备)在2mL二噁烷/H2O(v:v=5:1)中的溶液中添加邻甲苯基硼酸(61mg,0.39mmol)、K2CO3(72mg,0.52mmol)和Pd(dppf)Cl2(10mg,10%wt),在N2下将混合物加热至90℃,持续2h,添加EA,用水、盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用制备性HPLC将其纯化以得到(S)-(2'-氯-3-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-4-基)甲醇(13.7mg,15%收率),质谱:415(M+H),t_R=3.083min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.135-8.147(m,1H),7.885-7.904(m,1H),7.363-7.535(m,5H),7.030-7.049(m,1H),6.892-6.948(m,2H),5.609-5.622(m,1H),5.141(t,1H),4.505-4.605(m,2H),3.681-3.695(m,1H),3.420-3.461(m,1H),3.321-3.345(m,1H),2.234-3.266(m,1H),2.331-2.414(m,1H),2.080-2.113(m,1H)。

[2141] 实施例264:(S)-(3-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-2'-乙基联苯-4-基)甲醇(化合物1-229)

[2142] 

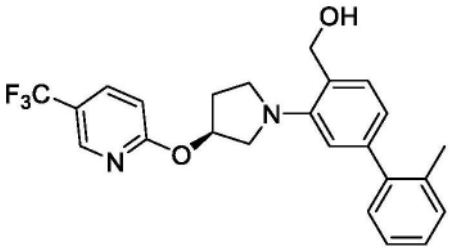
[2143] 标题化合物是按照实施例263中描述的程序进行制备,以得到(S)-(3-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-2'-乙基联苯-4-基)甲醇(30mg,28%收率),质谱:409(M+H),t_R=3.206min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.133-8.148(m,1H),7.886-7.909(m,1H),7.409-7.428(d,1H),7.142-7.322(m,4H),7.016-7.048(m,1H),6.745-6.818(m,2H),5.599-5.612(m,1H),5.117-5.145(t,1H),4.509-4.605(m,2H),3.683-3.724(m,1H),3.413-3.472(m,1H),3.319-3.359(m,1H),3.166-3.250(m,1H),2.508-2.589(q,2H),2.337-2.385(m,1H),2.076-2.116(m,1H)1.037-1.075(t,3H)。

[2144] 实施例265:(S)-(3-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-2'-甲基联苯-4-基)甲醇(化合物1-240)

[2145] 

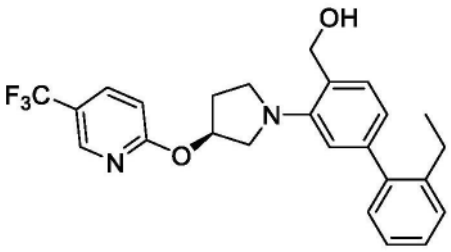
[2146] 标题化合物是按照实施例263中描述的程序进行制备,以得到(S)-(3-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-2'-甲基联苯-4-基)甲醇(32mg,29%收率),质谱:395(M+H),t_R=3.193min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.133-8.149(m,1H),7.886-8.133(m,1H),7.410-7.430(d,1H),7.180-7.287(m,4H),7.016-7.048(m,1H),6.774-6.854(m,2H),5.597-5.626(m,1H),5.113-5.141(t,1H),4.536-4.565(m,2H),3.676-3.717(m,1H),3.414-3.451(m,1H),3.317-3.327(m,1H),3.212-3.254(m,1H),2.342-2.391(m,1H),2.241(s,3H),2.072-2.107(m,1H)。

[2147] 实施例266:(S)-(2'-甲基-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-4-基)甲醇(化合物1-239)

[2148] 

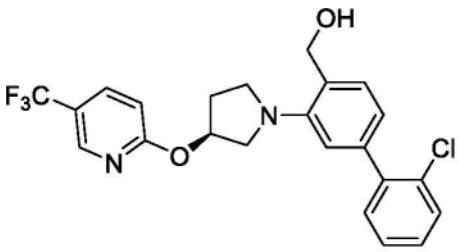
[2149] 标题化合物是按照实施例263中描述的程序使用(S)-(4-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(实施例257步骤2)进行制备,以得到(S)-(2'-甲基-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-4-基)甲醇(20mg,23%收率),质谱:429(M+H),t_R=3.254min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.602-8.603(d,1H),8.054-8.082(m,1H),7.404-7.424(d,1H),7.180-7.287(m,4H),7.014-7.035(d,1H),6.826-6.848(m,1H),6.753-6.756(d,1H),5.621-5.649(m,1H),5.099-5.128(t,1H),4.539-4.562(m,2H),3.67-3.718(m,1H),3.414-3.456(m,1H),3.322-3.345(m,1H),3.212-3.243(m,1H),2.240-2.401(m,1H),2.118(s,3H),2.084-2.101(m,1H)。

[2150] 实施例267:(S)-(2'-乙基-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-4-基)甲醇(化合物1-227)

[2151] 

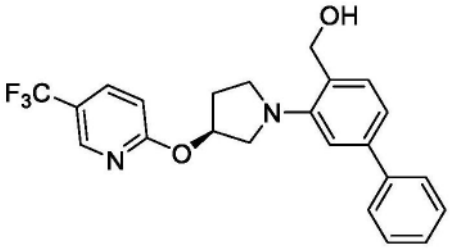
[2152] 标题化合物是按照实施例263中描述的程序使用(S)-(4-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(实施例257步骤2)进行制备,以得到(S)-(2'-乙基-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-4-基)甲醇(53mg,50%收率),质谱:443(M+H),t_R=3.419min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.606(s,1H),8.062-8.084(d,1H),7.401-7.421(d,1H),7.142-7.324(m,4H),7.017-7.038(d,1H),6.794-6.812(d,1H),6.718(s,1H),5.636(br,1H),5.123-5.150(t,1H),4.541-4.565(m,2H),3.679-3.720(m,1H),3.412-3.452(m,1H),3.339-3.362(m,1H),3.220-3.252(m,1H),2.530-2.587(q,2H),2.351-2.402(m,1H),2.087-2.121(m,1H),1.039-1.076(t,3H)。

[2153] 实施例268:(S)-(2'-氯-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-4-基)甲醇(化合物1-225)

[2154] 

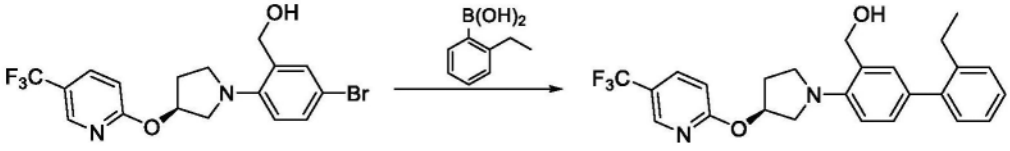
[2155] 标题化合物是按照实施例263中描述的程序使用(S)-(4-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(实施例257步骤2)进行制备,以得到(S)-(2'-氯-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-4-基)甲醇(53mg,50%收率),质谱:449(M+H),t_R=3.299min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.612(s,1H),8.067-8.088(d,1H),7.538-7.555(m,1H),7.389-7.454(m,4H),7.022-7.044(d,1H),6.929-6.946(d,1H),6.865(s,1H),5.645(br,1H),5.143-5.170(t,1H),4.543-4.568(m,2H),3.690-3.731(m,1H),3.446-3.466(m,1H),3.332-3.354(m,1H),3.236-3.247(m,1H),2.373-2.391(m,1H),2.111-2.132(m,1H)。

[2156] 实施例269:(S)-(3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-4-基)甲醇(化合物1-180)

[2157] 

[2158] 标题化合物是按照实施例263中描述的程序使用(S)-(4-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(实施例257步骤2)进行制备,以得到(S)-(3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-4-基)甲醇(100mg,67%收率),质谱:415(M+H),t_R=3.302.^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.622(s,1H),8.090-8.074(m,1H),7.655-7.636(m,2H),7.459-7.425(m,1H),7.362-7.324(m,1H),7.167-7.035(m,3H),5.546(s,1H),5.165-5.139(m,1H),4.581-4.493(m,2H),3.761-3.747(m,1H),3.520-3.445(m,2H),3.288-3.267(m,1H),2.427(m,1H),2.147-2.110(m,1H)。

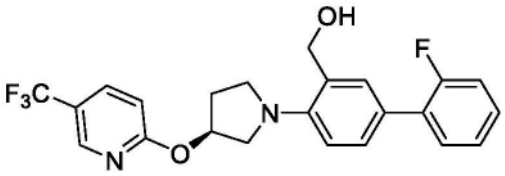
[2159] 实施例270:(S)-(2'-乙基-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(化合物1-149)

[2160] 

[2161] 向(S)-(5-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(200mg,0.48mol)(如实施例236步骤2制备)在6mL二噁烷/H20(v:v=5:1)中的溶液中添加2-乙基苯基硼酸(84.6mg,0.576mmol)、K2C03(132.45mg,0.96mmol)和Pd(dppf)C12(20mg,10%wt),在N2下将混合物加热至100℃,持续1.5h,添加EA,用水、盐水洗涤,经Na2S04干燥,移除溶剂以得到粗产物,用制备性HPLC将其纯化以得到(S)-(2'-乙基-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(100mg,47%收率),质谱:443(M+H),t_R=3.565min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.591(s,1H),8.042-8.063(m,1H),7.183-7.299(m,4H),7.008-7.107(m,3H),6.891-6.911(m,1H),5.632-5.637(m,1H),5.092(br,1H),4.531(m,2H),3.685-3.713(m,1H),3.427-3.447(m,1H),3.187-3.238(m,1H),2.481-2.575(q,2H),2.361-2.378(m,1H),2.113-2.118(m,1H),1.005-1.042(t,3H)。

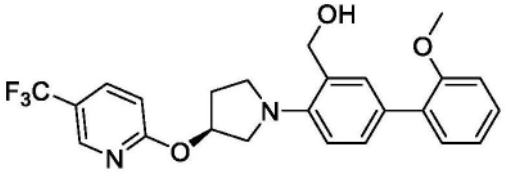
[2162] 实施例271:(S)-(2'-氟-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联

苯-3-基)甲醇(化合物1-150)

[2163] 

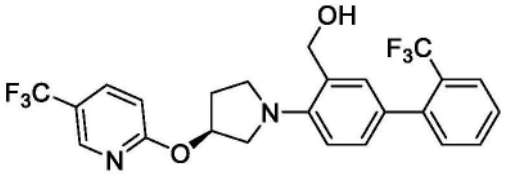
[2164] 标题化合物是按照实施例270中描述的程序进行制备,以得到(S)-(2'-氟-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(53mg,50%收率),质谱:433(M+H),t_R=3.327min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.598(s,1H),8.042-8.070(d,1H),7.545(s,1H),7.221-7.473(m,5H),7.010-7.032(d,1H),6.910-6.931(d,1H),5.633-5.646(m,1H),5.103-5.131(t,1H),4.521-4.511(m,2H),3.715-3.755(m,1H),3.355-3.481(m,3H),2.338-2.387(m,1H),2.100-2.134(m,1H)。

[2165] 实施例272:(S)-(2'-甲氧基-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(化合物1-151)

[2166] 

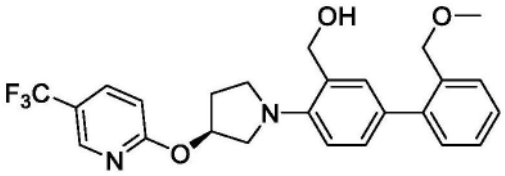
[2167] 标题化合物是按照实施例270中描述的程序进行制备,以得到(S)-(2'-甲氧基-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(130mg,65%收率),质谱:445(M+H),t_R=3.338min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.619(s,1H),8.062-8.091(d,1H),7.494-7.499(d,1H),7.235—7.305(m,3H),6.981-7.081(m,3H),6.891-6.913(d,1H),5.639-5.666(m,1H),5.082-5.110(t,1H),4.535-4.560(m,2H),3.750(s,1H),3.690-3.731(m,1H),3.422-3.460(m,1H),3.173-3.337(m,2H),2.367-2.417(m,1H),2.105-2.136(m,1H)。

[2168] 实施例273:(S)-(2'-(三氟甲基)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(化合物1-152)

[2169] 

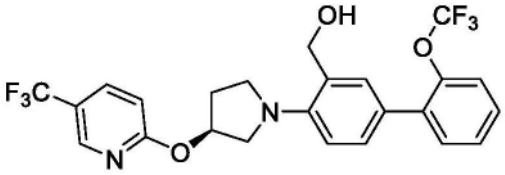
[2170] 标题化合物是按照实施例270中描述的程序进行制备,以得到(S)-(2'-(三氟甲基)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(80mg,46%收率),质谱:483(M+H),t_R=3.466min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.591-8.595(t,1H),8.041-8.069(m,1H),7.515-7.783(m,3H),7.312-7.354(m,2H),7.014-7.089(m,2H),6.867-6.888(d,1H),5.632-5.659(m,1H),5.096-5.122(t,1H),4.512-4.543(m,2H),3.715-3.755(m,1H),3.440-3.481(m,2H),3.241-3.284(m,1H),2.342-2.473(m,1H),2.100-2.133(m,1H)。

[2171] 实施例274:(S)-(2'-(甲氧基甲基)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(化合物1-160)

[2172] 

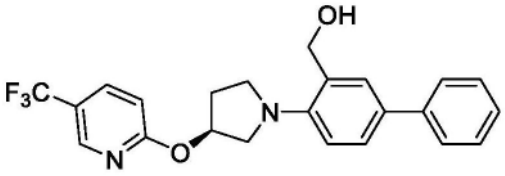
[2173] 标题化合物是按照实施例270中描述的程序进行制备,以得到(S)-(2'-(甲氧基甲基)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(20mg,18%收率),质谱:459(M+H),t_R=3.190min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.622-8.628(t,1H),8.073-8.100(m,1H),7.160-7.485(m,6H),7.039-7.061(d,1H),6.910-6.931(d,1H),5.667(m,1H),5.110-5.137(t,1H),4.543-4.570(m,2H),4.315(s,2H),3.746-3.761(m,1H),3.399-3.480(m,2H),3.277-3.346(m,1H),3.263(s,3H),2.342-2.473(m,1H),2.100-2.133(m,1H)。

[2174] 实施例275:(S)-(2'-(三氟甲氧基)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(化合物1-161)

[2175] 

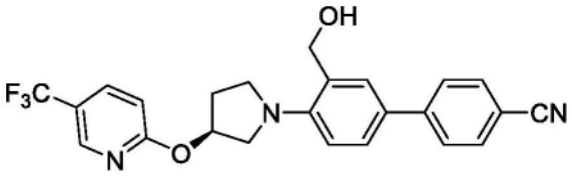
[2176] 标题化合物是按照实施例270中描述的程序进行制备,以得到(S)-(2'-(三氟甲氧基)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(80mg,66%收率),质谱:499(M+H),t_R=3.472min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.592(t,1H),8.039-8.067(m,1H),7.413-7.469(m,5H),7.235-7.261(m,1H),7.010-7.031(d,1H),6.882-6.904(d,1H),5.641(br,1H),5.148-5.175(t,1H),4.512-4.545(m,2H),3.731-3.771(m,1H),3.472-3.494(m,2H),3.268-3.279(m,1H),2.342-2.473(m,1H),2.120-2.133(m,1H)。

[2177] 实施例276:(S)-(4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(化合物1-115)

[2178] 

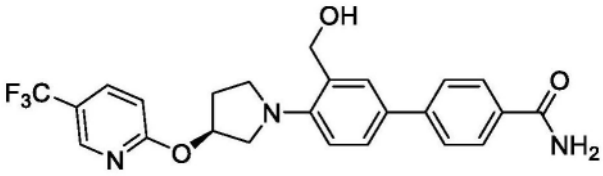
[2179] 标题化合物是按照实施例270中描述的程序进行制备,以得到(S)-(4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(1.2g,79%收率),质谱:415(M+H),t_R=2.795min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.590(s,1H),8.033-8.060(m,1H),7.560-7.656(m,3H),7.235-7.440(m,4H),6.906-7.024(m,2H),5.621-5.647(m,1H),5.109-5.137(t,1H),4.535-4.563(m,2H),3.689-3.730(m,1H),3.420-3.462(m,1H),3.208-3.260(m,1H),2.337-2.387(m,1H),2.088-2.129(m,1H)。

[2180] 实施例277:(S)-3'-(羟甲基)-4'-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-4-甲腈(化合物1-252)

[2181] 

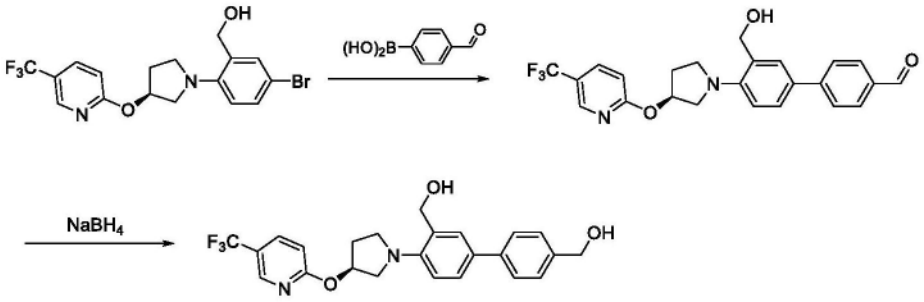
[2182] 标题化合物是按照实施例270中描述的程序进行制备,以得到(S)-3'-(羟甲基)-4'-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-4-甲腈(500mg,80%收率),质谱:440(M+H),t_R=3.534.^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.504(s,1H),7.964-7.942(m,1H),7.814-7.756(m,5H),7.577-7.550(m,1H),7.063-7.042(m,1H),6.976-6.953(m,1H),5.745(s,1H),4.796-4.725(m,3H),3.849-3.820(m,1H),3.622-3.331(m,3H),2.466-2.265(m,2H)。

[2183] 实施例278:(S)-3'-(羟甲基)-4'-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-4-甲酰胺(化合物1-253)

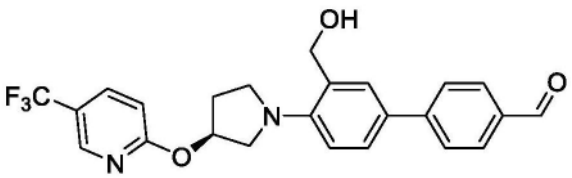
[2184] 

[2185] 标题化合物是按照实施例6中描述的程序由实施例277进行制备,以得到(S)-3'-(羟甲基)-4'-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-4-甲腈(30mg,28%收率),质谱:458(M+H),t_R=3.832.^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.509(s,1H),7.970-7.927(m,3H),7.765-7.715(m,3H),7.569-7.548(m,1H),7.085-7.064(m,1H),6.984-6.963(m,1H),5.741-5.721(m,1H),4.941-4.768(m,3H),3.813-3.786(m,1H),3.595-3.303(m,3H),2.496-2.447(m,1H),2.248-2.232(m,1H)。

[2186] 实施例279:(S)-(4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3,4'-二基)二甲醇(化合物1-261)

[2187] 

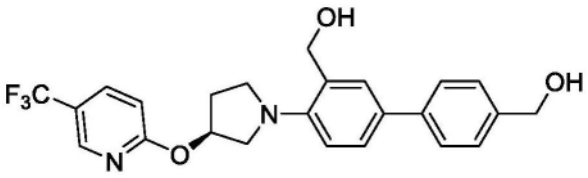
[2188] 步骤1:(S)-3'-(羟甲基)-4'-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-4-甲醛

[2189] 

[2190] 标题化合物是按照实施例270中描述的程序进行制备,以得到(S)-3'-(羟甲基)-4'-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-4-甲醛(200mg,95%收率),质

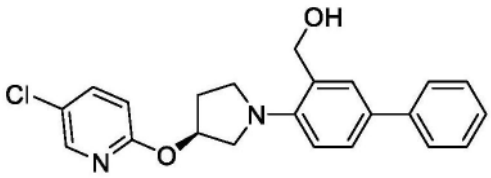
谱:443(M+H)。

[2191] 步骤2:(S)-(4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3,4'-二基)二甲醇

[2192] 

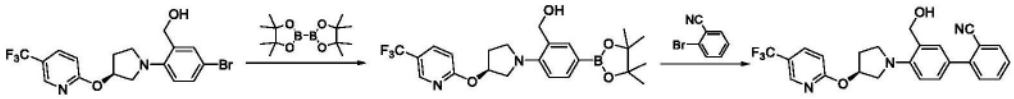
[2193] 向(S)-3'-(羟甲基)-4'-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-4-甲醛(100mg,0.23mmol)在2mL MeOH中的溶液中添加NaBH4(22mg,0.58mmol),将混合物在室温下搅拌10min,用NH4Cl溶液淬灭,用EA稀释,用水、盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用制备性HPLC将其纯化以得到(S)-(4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3,4'-二基)二甲醇(40mg,40%收率),质谱:445(M+H),t_R=2.710.^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.501(s,1H),7.932-7.961(m,1H),7.695-7.701(d,1H),7.586-7.607(m,2H),7.397-7.497(m,3H),7.057-7.078(d,1H),6.953-6.975(d,1H),5.701-5.715(m,1H),4.757(s,2H),4.642(s,2H),3.714-3.755(m,1H),3.494-3.514(m,1H),3.375-3.407(m,1H),3.288-3.325(m,1H),2.443-2.477(m,1H),2.201-2.231(m,1H)。

[2194] 实施例280:(S)-(4-(3-(5-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(化合物1-147)

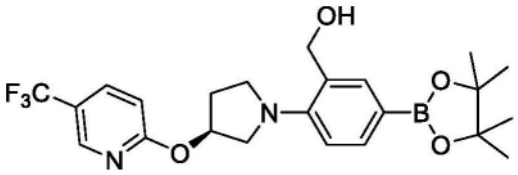
[2195] 

[2196] 标题化合物是按照实施例270中描述的程序进行制备,以得到(S)-(4-(3-(5-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(25mg,30%收率),质谱:381(M+H),t_R=3.009,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.240-8.247(d,1H),7.803-7.833(m,1H),7.589-7.677(m,3H),7.409-7.447(m,4H),6.890-6.948(m,2H),5.540(br,1H),5.159-5.187(t,1H),4.552-4.581(m,2H),3.689-3.716(m,1H),3.417-3.472(m,1H),3.244-3.376(m,2H),2.331-2.365(m,3H),2.091-2.117(m,2H)。

[2197] 实施例281:(S)-4'-(3-(5-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3'-(羟甲基)联苯-2-甲腈(化合物1-155)

[2198] 

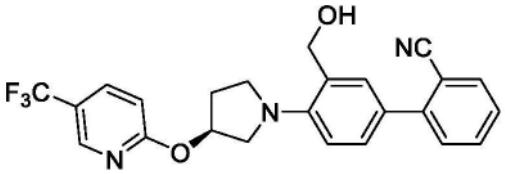
[2199] 步骤1:(S)-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇

[2200] 

[2201] 向(S)-(5-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇

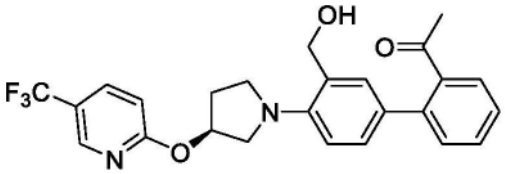
(100mg,1.24mmol)(如实施例236步骤2制备)在4mL二噁烷中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧硼杂环戊烷)(182mg,0.71mmol)、K2CO3(70mg,0.79mmol)和Pd(dppf)Cl2(20mg,20重量%),将混合物在110℃下搅拌5h,添加EA,用水、盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物(130mg,116%收率),其可以不经进一步纯化而直接用于下一步,质谱:465(M+H)。

[2202] 步骤2:(S)-4'-(3-(5-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3'-(羟甲基)联苯-2-甲腈

[2203] 

[2204] 标题化合物是按照实施例270中描述的程序进行制备,以得到(S)-4'-(3-(5-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3'-(羟甲基)联苯-2-甲腈(20mg,19%收率),质谱:440(M+H),t_R=3.059,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.629(s,1H),8.070-8.088(q,1H),7.891-7.910(m,1H),7.732-7.773(m,1H),7.395-7.582(m,4H),6.947-7.063(m,2H),5.681-5.687(m,1H),5.188-5.215(t,1H),4.564-4.598(m,2H),3.809-3.850(m,1H),3.442-3.560(m,2H),3.345-3.568(m,1H),2.374-2.394(m,1H),2.157-2.173(m,1H)。

[2205] 实施例282:(S)-1-(3'-(羟甲基)-4'-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-2-基)乙酮(化合物1-157)

[2206] 

[2207] 标题化合物是按照实施例270中描述的程序进行制备,以得到(S)-1-(3'-(羟甲基)-4'-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-2-基)乙酮(30mg,31%收率),质谱:457(M+H),t_R=3.027,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.597(s,1H),8.043-8.071(q,1H),7.299-7.525(m,5H),7.011-7.066(m,2H),6.878-6.900(m,1H),5.643(br,1H),5.132-5.158(t,1H),4.503-4.536(m,2H),3.729(m,1H),3.378-3.484(m,2H),3.254-3.265(m,1H),2.314-2.368(m,1H),2.100-2.140(m,1H),2.036(s,3H)。

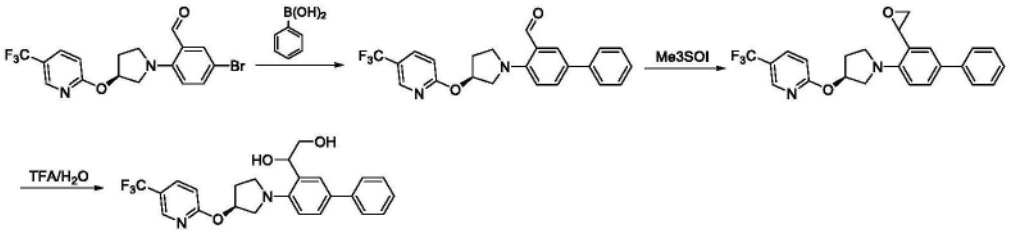
[2208] 实施例283:1-(3'-(羟甲基)-4'-((S)-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-2-基)乙醇(化合物1-171)

[2209] 

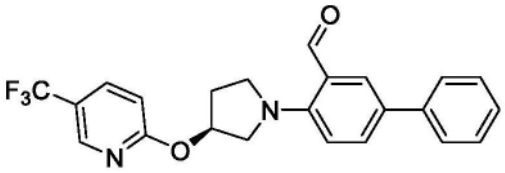
[2210] 标题化合物是按照实施例279步骤2中描述的程序进行制备,以得到1-(3'-(羟甲基)-4'-((S)-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-2-基)乙醇(30mg,30%收率),质谱:457(M+H),t_R=2.928,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.625(s,1H),8.075-8.101(q,1H),7.603-7.622(d,1H),7.234-7.362(m,3H),7.044-7.106(m,3H),6.920-6.941(m,1H),5.665-5.677(m,1H),5.123-5.149(t,1H),4.991-4.999(d,1H),4.817-4.843(m,1H),4.553

(m,2H),3.714-3.738(m,1H),3.442-3.478(m,2H),3.248-3.313(m,1H),2.478-2.501(m,1H),2.391-2.410(m,1H),1.205-1.230(s,3H)。

[2211] 实施例284:1-(4-((S)-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)乙烷-1,2-二醇(化合物1-148)

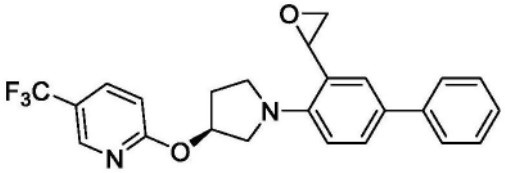
[2212] 

[2213] 步骤1:(S)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲醛

[2214] 

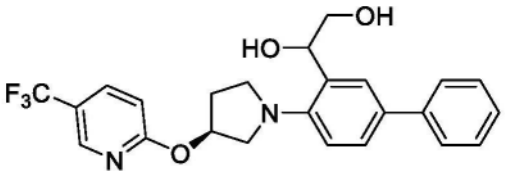
[2215] 标题化合物是按照实施例270中描述的程序使用(S)-5-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲醛(实施例236步骤1)进行制备,以得到(S)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲醛(900mg,90%收率),质谱:413(M+H)。

[2216] 步骤2:2-((3S)-1-(3-(环氧乙烷-2-基)联苯-4-基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶

[2217] 

[2218] 在0℃下向Me3SOI(321mg,1.45mmol)在3mL DMSO中的溶液中添加NaH(34.9mg,1.45mmol,60%含量),然后使其恢复至室温,持续30分钟,然后添加(S)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲醛(300mg,0.727mmol)在1mL DMSO中的溶液。将混合物在室温下搅拌2h,添加EA,用水、盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物(240mg),该粗产物可以直接用于下一步。

[2219] 步骤3:1-(4-((S)-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)乙烷-1,2-二醇

[2220] 

[2221] 向2-((3S)-1-(3-(环氧乙烷-2-基)联苯-4-基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(200mg,粗品)在4mL DCM/H2O(v:v=1:1)中的溶液中缓慢地添加TFA(1.5mL),将混合物在室温下搅拌过夜,用DCM稀释,用naHCO3调节pH至7,用水、盐水洗涤有机层,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用制备性HPLC将其纯化以得到1-(4-((S)-3-(5-(三氟甲基)吡

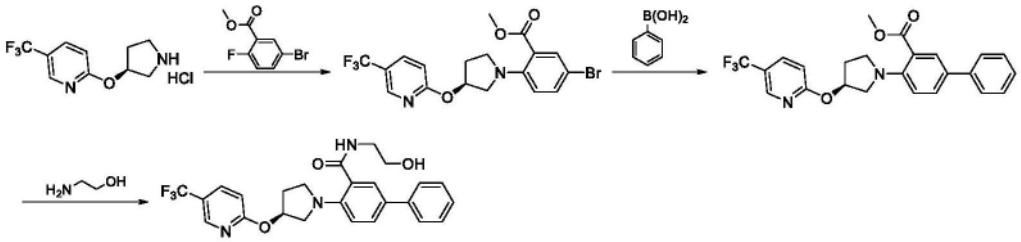
啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)乙烷-1,2-二醇(13mg,~14%收率),质谱:445(M+H),t_R=2.775,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.591(s,1H),8.041-8.591(m,1H),7.658-7.687(m,1H),7.560-7.581(m,2H),7.390-7.492(m,3H),7.280-7.297(m,1H),7.011-7.115(m,2H),5.617-5.639(m,1H),5.128-5.182(m,1H),4.971-4.990(m,1H),4.713-4.771(m,1H),3.397-3.686(m,4H),3.134-3.285(m,2H),2.383-2.408(m,1H),2.075-2.095(m,1H)。

[2222] 实施例285:(S)-2-羟基-1-(4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)乙酮(化合物1-178)

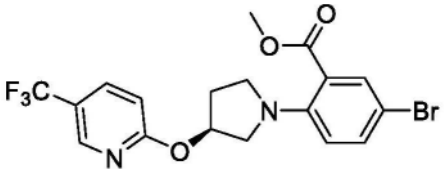
[2223] 

[2224] 向1-(4-((S)-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)乙烷-1,2-二醇(130mg,0.3mmol)在4mL DCM中的溶液中添加MnO2(261mg,3mmol),将混合物在室温下搅拌4h,过滤以移除MnO2,浓缩滤液以得到粗产物,用制备性HPLC将其纯化以得到(S)-2-羟基-1-(4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)乙酮(30mg,22%收率),质谱:443(M+H),t_R=3.318,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.654(s,1H),8.130-8.151(m,1H),7.578-7.613(m,2H),7.392-7.498(m,4H),7.256-7.293(m,1H),7.129-7.151(m,1H),6.796-6.869(m,1H),5.456-5.505(m,1H),5.279-5.287(m,0.5H),5.133-5.142(m,0.5H),4.846-5.002(m,1.5H),4.835-4.863(m,0.5H),3.958-4.000(m,1H),3.728-3.813(m,2H),3.403-3.420(m,1H),2.579-2.652(m,1H),1.985-2.056(m,1H)。

[2225] 实施例286:(S)-N-(2-羟乙基)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺(化合物1-153)

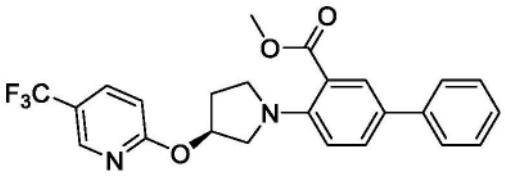
[2226] 

[2227] 步骤1:(S)-5-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酸甲酯

[2228] 

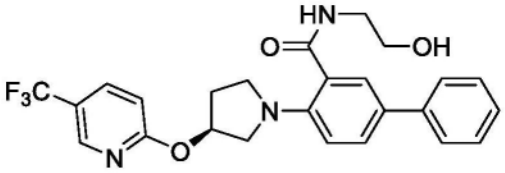
[2229] 在室温下向(S)-2-(吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶盐酸盐(1.98g,8.37mmol)和5-溴-2-氟苯甲酸甲酯(1.5g,6.44mol)在8mL DMSO中的溶液中添加DBU,将混合物加热至100,持续3h,用EA稀释,用水、盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶柱将其纯化以得到(S)-5-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酸甲酯(800mg,28%收率),质谱:445(M+H)。

[2230] 步骤2:(S)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酸甲酯

[2231] 

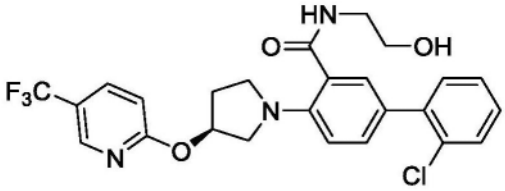
[2232] 标题化合物是按照实施例270中描述的程序进行制备,以得到(S)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酸甲酯(240mg,69%收率),质谱:443(M+H)。

[2233] 步骤3:(S)-N-(2-羟乙基)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺

[2234] 

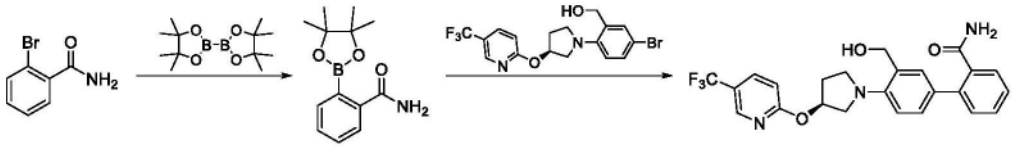
[2235] 将(S)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酸甲酯(90mg,0.2mmol)的溶液溶解于2-氨基乙醇(1mL)中,然后将混合物在100℃下搅拌过夜,添加0.1mL MeOH,用制备性HPLC将混合物纯化以得到(S)-N-(2-羟乙基)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺(40mg,42%收率),质谱:472(M+H),t_R=3.048,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.614(s,1H),8.395(m,1H),8.057-8.085(m,1H),7.267-7.615(m,7H),6.999-7.021(d,1H),6.835-6.857(d,1H),5.666(br,1H),4.726(br,1H),3.830(m,1H),3.485-3.543(m,2H),2.221-2.313(m,2H)。

[2236] 实施例287:(S)-2'-氯-N-(2-羟乙基)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺(化合物1-156)

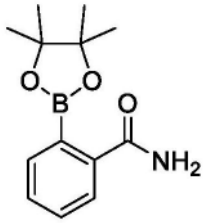
[2237] 

[2238] 标题化合物是按照实施例286中描述的程序进行制备,以得到(S)-2'-氯-N-(2-羟乙基)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺(20mg,25%收率),质谱:506(M+H),t_R=2.930,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.613-8.635(d,1H),8.345-8.362(m,1H),8.062-8.068(m,1H),7.520-7.538(m,1H),7.256-7.402(m,5H),7.008-7.045(d,1H),6.823-6.858(d,1H),5.671(br,1H),4.676-4.703(t,1H),3.838-3.869(m,1H),3.422-3.521(m,4H),3.238-3.278(m,3H),2.213-2.317(m,2H)。

[2239] 实施例288:(S)-3'-(羟甲基)-4'-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-2-甲酰胺(化合物1-159)

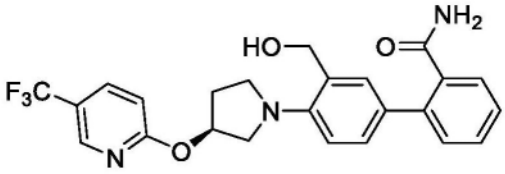
[2240] 

[2241] 步骤1:2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰胺

[2242] 

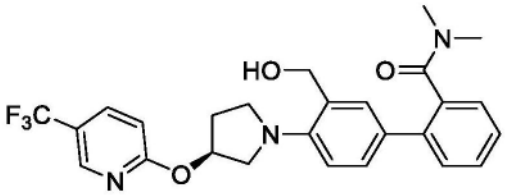
[2243] 标题化合物是按照实施例281步骤1中描述的程序进行制备,以得到2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰胺(120mg粗品),质谱:248(M+H)。

[2244] 步骤2:(S)-3'-(羟甲基)-4'-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-2-甲酰胺

[2245] 

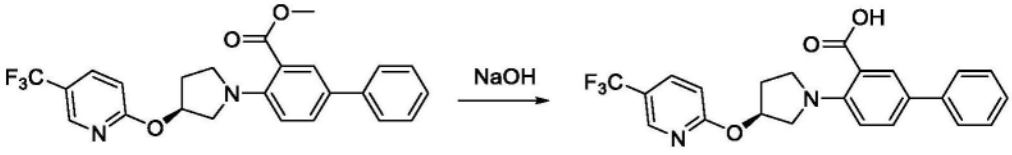
[2246] 标题化合物是按照实施例281步骤2中描述的程序进行制备,以得到(S)-3'-(羟甲基)-4'-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-2-甲酰胺(20mg,~18%收率),质谱:458(M+H),t_R=2.462,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.621(s,1H),8.065-8.094(m,1H),7.569(s,1H),7.223-7.470(m,7H),7.041-7.063(d,1H),6.869-6.889(d,1H),5.660(br,1H),5.104(br,1H),4.537(m,2H),3.709-3.751(m,1H),3.433-3.474(m,2H),3.232-3.275(m,1H),2.381-2.400(m,1H),2.138-2.146(m,1H)。

[2247] 实施例289:(S)-3'-(羟甲基)-N,N-二甲基-4'-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-2-甲酰胺(化合物1-167)

[2248] 

[2249] 标题化合物是按照实施例281步骤2中描述的程序进行制备,以得到(S)-3'-(羟甲基)-4'-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-2-甲酰胺(6mg,5%收率),质谱:486(M+H),t_R=2.758,^{1}H-NMR(400Hz,CDCl3)δ=8.457(s,1H),7.796-7.818(m,1H),7.351-7.450(s,6H),7.076-7.095(d,1H),6.856-6.877(d,1H),5.722(br,1H),4.797-4.874(m,2H),3.287-3.711(m,5H),2.910(s,3H),2.455-2.485(m,4H),2.273(m,1H)。

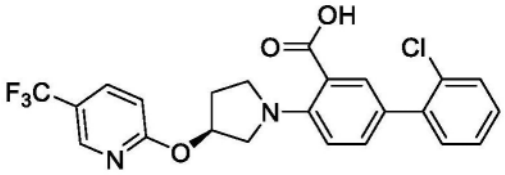
[2250] 实施例290:(S)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-羧酸(化合物1-165)

[2251] 

[2252] 向(S)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-羧酸甲酯(50mg,0.113mmol)(实施例285步骤2)在2ml MeOH/THF(v:v=1:1)中的溶液中添加1mL 30% NaOH溶液,将混合物在60℃下搅拌5h,用3N HCl溶液调节pH至4,用EA萃取,用盐水洗

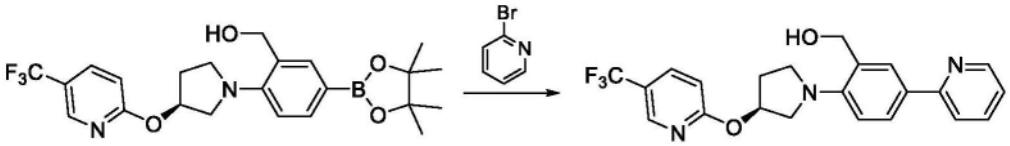
涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用制备性HPLC将其纯化以得到(S)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-羧酸(20mg,41%收率),质谱:429(M+H),t_R=2.930,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.618(s,1H),8.044-8.073(m,1H),7.510-7.637(m,4H),7.225-7.393(m,3H),7.003-7.018(d,1H),6.808-6.829(d,1H),5.667(br,1H),3.893-3.924(m,1H),3.540-3.563(m,1H),3.243-3.289(m,2H),2.279-2.293(m,1H),2.203-2.205(m,1H)。

[2253] 实施例291:(S)-2'-氯-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-羧酸(化合物1-166)

[2254] 

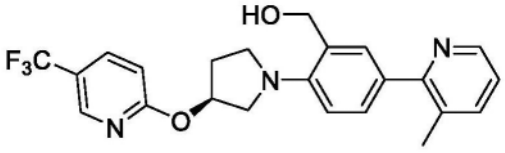
[2255] 标题化合物是按照实施例290中描述的程序进行制备,以得到(S)-2'-氯-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-羧酸(30mg,62%收率),质谱:463(M+H),t_R=3.078,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.619(s,1H),8.060-8.078(m,1H),7.517-7.535(m,2H),7.324-7.381(m,4H),6.886-7.040(m,2H),5.697(br,1H),3.900-3.930(m,1H),3.548-3.611(m,1H),3.225-3.256(m,2H),2.315-2.329(m,1H),2.226-2.245(m,1H)。

[2256] 实施例292:(S)-(5-(吡啶-2-基)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(化合物1-254)

[2257] 

[2258] 向(S)-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(200mg,043mmol)(实施例281步骤1)、2-溴吡啶(74mg,047mmol)在5mL MeCN和1mL H2O的溶液中添加Pd(Ph3P)4(46.2mg,0.04mmol)和K2CO3(178mmol,1.29mmol),在N2下将混合物在80℃下搅拌2h,用EA稀释,用水、盐水洗涤有机层,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用制备性HPLC将其纯化以得到呈黄色固体的(S)-(5-(吡啶-2-基)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(21mg,12%收率),质谱:416(M+H),t_R=3.186.^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.629-8.583(m,2H),8.123-8.069(m,2H),7.880-7.780(m,3H),7.244-7.217(m,1H),7.058-7.037(m,1H),6.912-6.891(m,1H),5.682-5.663(m,1H),5.199-5.172(m,1H),4.629-4.530(m,2H),3.844-3.803(m,1H),3.581-3.374(m,3H),2.401-2.149(m,2H)。

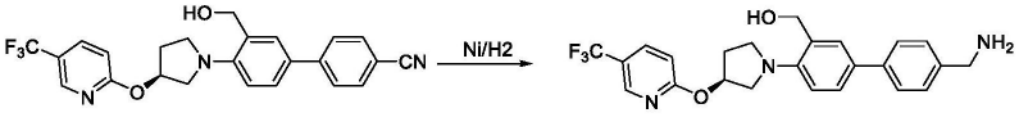
[2259] 实施例293:(S)-(5-(3-甲基吡啶-2-基)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(化合物1-255)

[2260] 

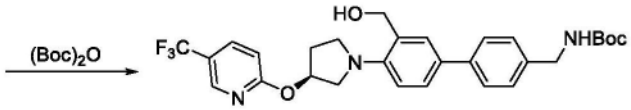
[2261] 标题化合物是按照实施例292中描述的程序进行制备,以得到(S)-(5-(3-甲基吡

啶-2-基)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(20mg,10.8%收率),质谱:430(M+H),t_R=2.211.^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.628-8.627(m,1H),8.448-8.438(m,1H),8.100-8.072(m,1H),7.676-7.603(m,2H),7.386-7.361(m,1H),7.232-7.202(m,1H),7.063-6.892(m,2H),5.676(s,1H),5.161-5.134(m,1H),4.578-4.546(m,2H),3.802-3.761(m,1H),3.526-3.281(m,3H),2.416-2.358(m,4H),2.167-2.133(m,1H)。

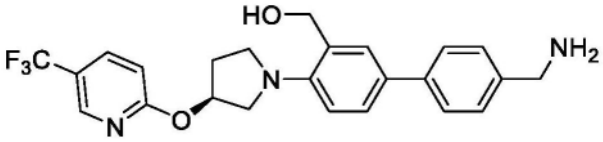
[2262] 实施例294:(S)-(3'-(羟甲基)-4'-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-4-基)甲基氨基甲酸叔丁酯(化合物1-269)



[2263]

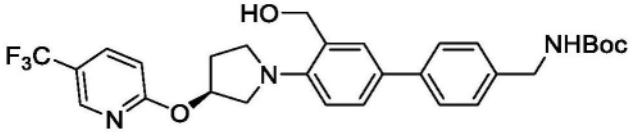


[2264] 步骤1:(S)-(4'-(氨基甲基)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇

[2265] 

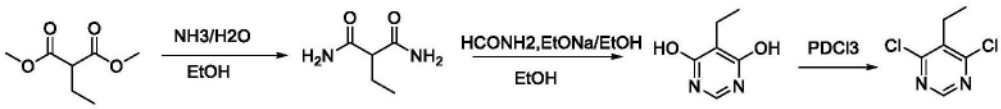
[2266] 向(S)-3'-(羟甲基)-4'-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-4-甲腈(200mg,0.45mmol)(实施例277)在2mL EtOH中添加100mg Ni和0.5mL TEA,在H2气氛下将混合物在40℃下搅拌过夜,过滤,浓缩滤液以得到(S)-(4'-(氨基甲基)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(粗品170mg,85%收率),其可以直接用于下一步,质谱:444(M+H)。

[2267] 步骤2:(S)-(3'-(羟甲基)-4'-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-4-基)甲基氨基甲酸叔丁酯

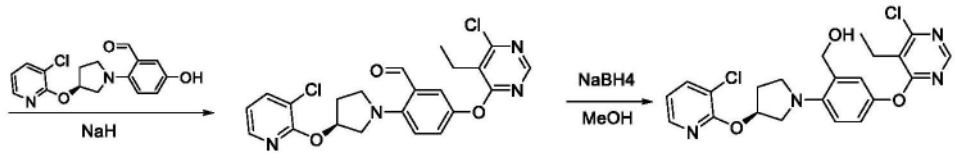
[2268] 

[2269] 在0℃下向(S)-(4'-(氨基甲基)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(170mg,0.38mmol)在2ml DCM中的溶液中添加(Boc)20(166mg,0.76mmol)和TEA(0.1mL,0.76mmol),将混合物在室温下搅拌2h,用DCM稀释,用水、盐水洗涤有机层,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用制备性HPLC将其纯化以得到(S)-(3'-(羟甲基)-4'-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-4-基)甲基氨基甲酸叔丁酯(25mg,12%收率),质谱:544(M+H),t_R=3.223,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.494-8.500(q,1H),7.937-7.953(m,1H),7.682(s,1H),7.557-7.577(m,2H),7.465-7.487(m,1H),7.314-7.335(m,2H),7.056-7.077(d,1H),6.953-6.975(d,1H),5.702-5.717(m,1H),4.754(s,2H),4.265(s,2H),3.711-3.752(m,1H),3.493-3.552(m,1H),3.373-3.401(m,1H),3.268-3.325(m,1H),2.445-2.495(m,1H),2.214-2.226(m,1H),1.436(s,9H)。

[2270] 实施例295:(S)-(5-(6-氯-5-乙基嘧啶-4-基氧基)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(化合物1-358)

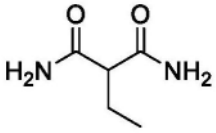


[2271]



[2272] 步骤1:2-乙基丙二酰胺

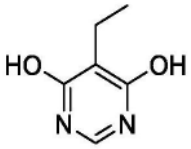
[2273]



[2274] 向2-乙基丙二酸二甲酯(1g,5.3mmol)在EtOH(15mL)中的溶液中添加NH3/H2O(15ml),在室温下搅拌24h。浓缩混合物,用水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶液以得到固体粗产物,将固体在减压下干燥以得到2-乙基丙二酰胺(134mg,16.5%收率)。

[2275] 步骤2:5-乙基嘧啶-4,6-二醇

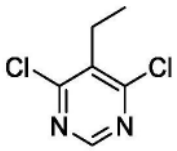
[2276]



[2277] 向2-乙基丙二酰胺(130mg,1mmol)在3mL EtOH中的溶液中添加HCONH2(68mg,1.5mmol)和EtOH中的EtONa(1.3M),将混合物回流16,浓缩至干燥,添加水,用HCl溶液调节pH至4,过滤沉淀并用水洗涤,在减压下干燥以得到5-乙基嘧啶-4,6-二醇(30mg,21.4%收率),质谱:141(M+H)。

[2278] 步骤3:4,6-二氯-5-乙基嘧啶

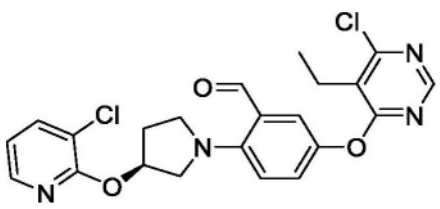
[2279]



[2280] 将5-乙基嘧啶-4,6-二醇(449mg,3.2mmol)在POCl3(12mL)中的溶液加热至125℃,持续2h,浓缩混合物,用DCM稀释残余物,并用NaHCO3溶液洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗4,6-二氯-5-乙基嘧啶(430mg,76.6%收率),其可以直接用于下一步,质谱:177(M+H)。

[2281] 步骤4:(S)-5-(6-氯-5-乙基嘧啶-4-基氧基)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲醛

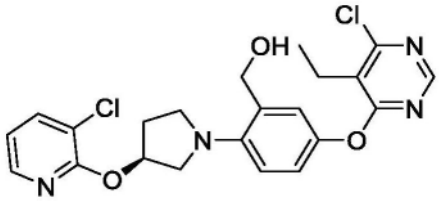
[2282]



[2283] 向(S)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-羟基苯甲醛(63mg,0.2mmol)在2mL DMSO中的溶液添加NaH(15mg,0.6mmol),在0℃下搅拌30min,然后添加4,6-二氯-5-乙基嘧啶(71mg,0.4mmol),将所得混合物在室温下搅拌15min,浓缩,用DCM稀释,用水洗涤,用Na2SO4干燥,移除溶剂以得到

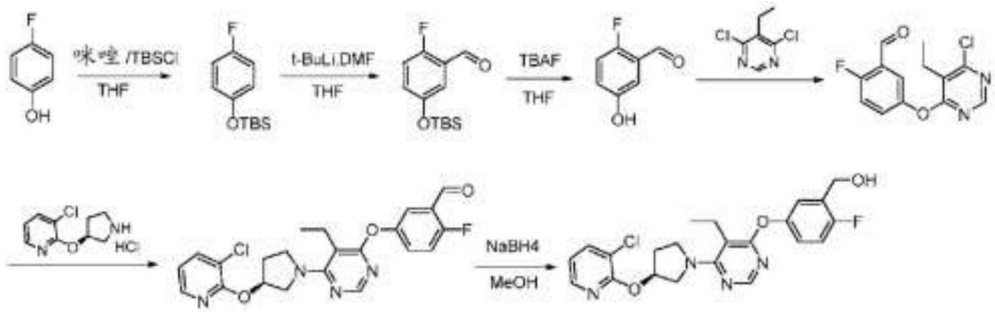
[2284] (S)-5-(6-氯-5-乙基嘧啶-4-基氧基)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲醛(75mg,83.3%收率),质谱:459(M+H)。

[2285] 步骤5:(S)-(5-(6-氯-5-乙基嘧啶-4-基氧基)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇

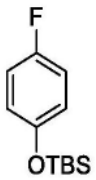
[2286] 

[2287] 在0℃下搅拌下,向(S)-5-(6-氯-5-乙基嘧啶-4-基氧基)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲醛(69mg,0.15mmol)在2mL MeOH中的溶液中添加NaBH4(18mg,0.45mmol),将混合物在室温下搅拌5min,用DCM稀释,用水洗涤,用Na2SO4干燥,移除溶剂以得到(S)-(5-(6-氯-5-乙基嘧啶-4-基氧基)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(25mg,36.2%收率)。质谱:461(M+H),t_R=3.445min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.427(s,1H),8.162-8.145(m,1H),7.926-7.903(m,1H),7.205(s,1H),7.061-6.993(m,3H),5.629-5.600(m,1H),5.222-5.195(m,1H),4.579-4.474(m,2H),3.641-3.600(m,1H),3.413-3.131(m,3H),2.840-2.784(m,2H),2.423-2.373(m,1H),2.110-2.076(m,1H),1.243-1.206(m,3H)。

[2288] 实施例296:(S)-(5-(6-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-乙基嘧啶-4-基氧基)-2-氟苯基)甲醇(化合物1-359)

[2289] 

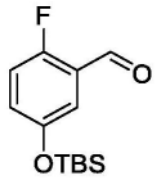
[2290] 步骤1:叔丁基(4-氟苯氧基)二甲基硅烷

[2291] 

[2292] 向4-氟苯酚(2.24g,20mmol)在20mL DMF中的溶液中添加咪唑(3.4g,50mmol)和TBSCl(3.62g,24mmol),在室温下搅拌16h。用DCM稀释混合物并用LiCl溶液洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到叔丁基(4-氟苯氧基)二甲基硅烷

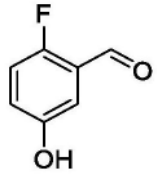
(4.4g,97.8%收率)。

[2293] 步骤2:5-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-氟苯甲醛

[2294] 

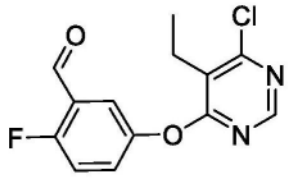
[2295] 在N2下向叔丁基(4-氟苯氧基)二甲基硅烷(2.04g,9mmol)在20mL THF中添加t-BuLi(4mL,2.5M),在-78℃下搅拌30分钟,然后在此温度下添加DMF(731mg)。用NH4Cl溶液淬灭,用EA萃取,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到5-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-氟苯甲醛(1.5g,65.5%收率)。

[2296] 步骤3:2-氟-5-羟基苯甲醛

[2297] 

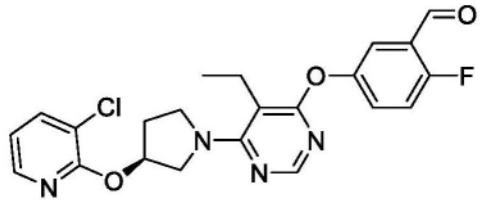
[2298] 向5-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-氟苯甲醛(508mg,2mmol)在10mL THF中的溶液中添加TBAF(2.4mL,2.4mmol),在室温下搅拌1h。将反应混合物浓缩以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到2-氟-5-羟基苯甲醛(147mg,52.5%)。

[2299] 步骤4:5-(6-氯-5-乙基嘧啶-4-基氧基)-2-氟苯甲醛

[2300] 

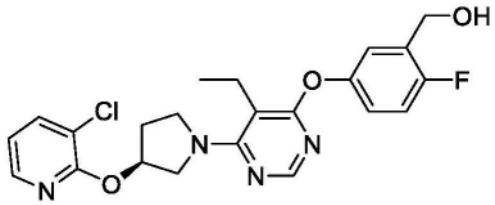
[2301] 向2-氟-5-羟基苯甲醛(31mg,0.22mmol)和4,6-二氯-5-乙基嘧啶(35mg,0.2mmol)在2mL MeCN中的溶液中添加DIPEA(80mg,0.6mmol),将所得混合物在70℃下搅拌16h。移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到5-(6-氯-5-乙基嘧啶-4-基氧基)-2-氟苯甲醛(30mg,48.4%收率),质谱:281(M+H)。

[2302] 步骤5:(S)-5-(6-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-乙基嘧啶-4-基氧基)-2-氟苯甲醛

[2303] 

[2304] 向(S)-3-氯-2-(吡咯烷-3-基氧基)吡啶盐酸盐(95mg,0.4mmol)和5-(6-氯-5-乙基嘧啶-4-基氧基)-2-氟苯甲醛(113mg,0.4mmol)在5mL DMF中的溶液中添加K2CO3(166mg,1.2mmol),将混合物在70℃下搅拌8h。用DCM稀释,用LiCl溶液洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到(S)-5-(6-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-乙基嘧啶-4-基氧基)-2-氟苯甲醛(70mg,39.3%收率),质谱:443(M+H)。

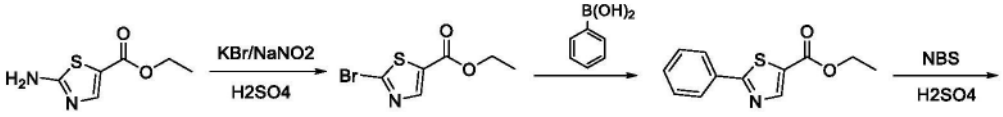
[2305] 步骤6:(S)-5-(6-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-乙基嘧啶-4-基氧基)-2-氟苯甲醛

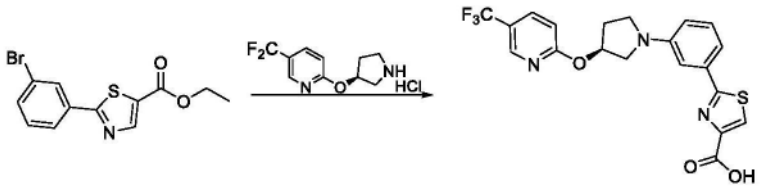
[2306] 

[2307] 标题化合物是按照实施例295步骤5中描述的程序进行制备,以得到(S)-5-(6-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-乙基嘧啶-4-基氧基)-2-氟苯甲醛

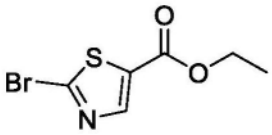
[2308] (33mg,47.1%收率),质谱:445(M+H),t_R=3.180min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.182-8.165(m,1H),8.037(s,1H),7.929-7.905(m,1H),7.185-7.129(m,2H),7.078-6.984(m,2H),5.679-5.670(m,1H),5.355-5.326(m,1H),4.555-4.540(m,2H),4.099-4.057(m,1H),3.875-3.765(m,31H),2.812-2.735(m,2H),2.325-2.237(m,2H),1.192-1.155(m,3H)。

[2309] 实施例297:(S)-2-(4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-4-羧酸(化合物1-184)



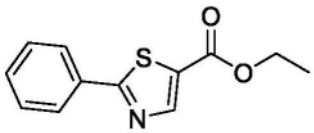
[2310] 

[2311] 步骤1:2-溴噻唑-5-羧酸乙酯

[2312] 

[2313] 在0℃下搅拌下,在1h中向2-氨基噻唑-5-羧酸乙酯(3g,17.4mmol)和KBr(7.25g,60mmol)在40mL 27% H2SO4溶液中的溶液中逐滴添加NaNO2(16g,225mmol)在40mL水中的溶液。完成后,将混合物在0℃下再保持1h,将所得混合物倒入水中,用EA萃取,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到2-溴噻唑-5-羧酸乙酯(1.4g,34.1%收率),质谱:238(M+H)。

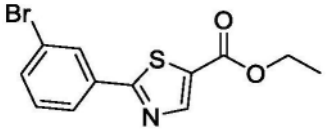
[2314] 步骤2:2-苯基噻唑-5-羧酸乙酯

[2315] 

[2316] 在N2下向2-溴噻唑-5-羧酸乙酯(1.4g,5.93mmol)和苯基硼酸(868mg,7.12mmol)在18ml二噁烷/H2O(v:v=5:1)中的溶液中添加Pd(pddf)C12.DCM(140mg)和K2CO3(2.46g,17.8mmol),搅拌至90℃,持续2h。用EA萃取混合物,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,

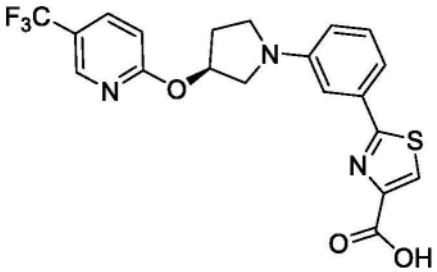
用硅胶将其纯化以得到2-苯基噻唑-5-羧酸乙酯(700mg,54%收率),质谱:234(M+H)。

[2317] 步骤3:2-(3-溴苯基)噻唑-5-羧酸乙酯

[2318] 

[2319] 向2-苯基噻唑-5-羧酸乙酯(23mg,0.1mmol)在0.5mL浓H2SO4中的溶液中添加NBS(21mg,0.12mmol),在室温下搅拌3h。将混合物倒入水中,并用EA萃取,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到2-(3-溴苯基)噻唑-5-羧酸乙酯(28mg,93.3%收率),质谱:232(M+H)。

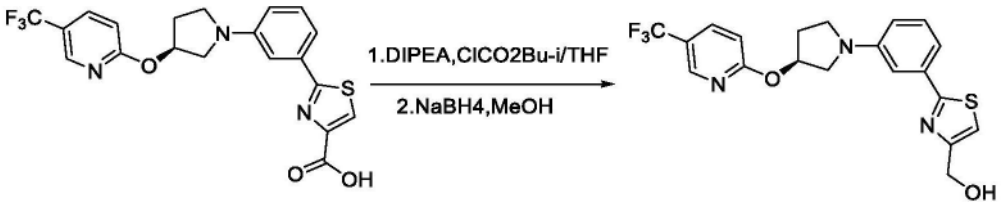
[2320] 步骤4:(S)-2-(4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-4-羧酸

[2321] 

[2322] 向(S)-2-(吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶盐酸盐(46mg,0.2mmol)(中间体3)、2-(3-溴苯基)噻唑-5-羧酸乙酯(75mg,0.24mmol)、t-BuONa(58mg,0.6mmol)和$Pd_2(dba)_3$(5mg)在1mL二噁烷中的溶液中添加x-phos(5mg),用微波将混合物加热至

[2323] 110℃,持续30min,用EA稀释,用水、盐水洗涤,移除溶剂以得到粗产物,用制备性HPLC将其纯化以得到((S)-2-(4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-4-羧酸(10mg,11.6%收率)。质谱:436(M+H),t_R=3.080.^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.654(s,1H),8.128-8.075(m,2H),7.316-7.277(m,1H),7.166-7.018(m,3H),6.722-6.702(m,1H),5.774-5.768(m,1H),3.810-3.772(m,1H),3.597-3.481(m,3H),2.423-2.396(m,1H),2.294-2.263(m,1H)。

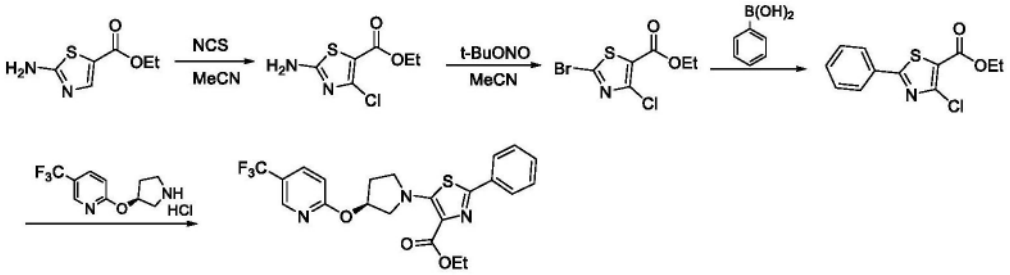
[2324] 实施例298:2-(3-((S)-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)环己-2,4-二烯基)噻唑-4-醇(化合物1-177)

[2325] 

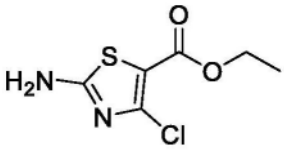
[2326] 在0℃下向(S)-2-(4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-4-羧酸(实施例297)(160mg,0.37mmol)、ClCO2^{i}Bu(60mg,0.44mmol)在3mL THF中的溶液中添加DIPEA(7mg,0.55mmol),将混合物在室温下搅拌2h,并在0℃下逐滴添加MeOH(1mL)中的NaBH4(14mg,0.37mmol),将混合物在室温下再搅拌2h。用水淬灭混合物,用EA萃取,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用制备性HPLC将其纯化以得到2-(3-((S)-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)环己-2,4-二烯基)噻唑-4-醇(20mg,12.8%收率),

质谱:422(M-H),t_R=3.035,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.653(s,1H),8.101-8.073(m,1H),7.436(m,1H),7.304-7.265(m,2H),7.062-7.025(m,2H),6.708-6.684(m,1H),5.769-5.755(s,1H),4.612(s,1H),3.804-3.601(m,3H),3.372-3.306(m,2H),2.405-2.392(m,1H),2.298-2.291(m,1H)。

[2327] 实施例299:(S)-2-苯基-5-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(化合物1-206)

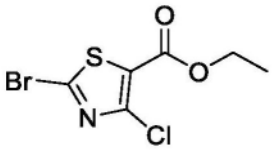
[2328] 

[2329] 步骤1:2-氨基-4-氯噻唑-5-羧酸乙酯

[2330] 

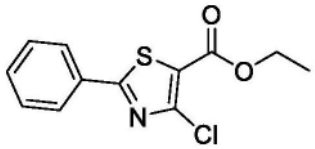
[2331] 向2-氨基噻唑-5-羧酸乙酯(3g,17.4mmol)在35mL MeCN中的溶液中添加NCS(2.65g,19.2mmol),在82℃下搅拌5h。用水淬灭混合物,用EA萃取,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到2-氨基-4-氯噻唑-5-羧酸乙酯(2.8g,77.8%收率),质谱:207(M+H)。

[2332] 步骤2:2-溴-4-氯噻唑-5-羧酸乙酯

[2333] 

[2334] 向2-氨基-4-氯噻唑-5-羧酸乙酯(1g,5mmol)和CuBr2(1.34g,6mmol)在35mL MeCN中的溶液中添加t-BuONO(875mg,8.5mmol),在82℃下搅拌5h。用水淬灭混合物,用EA萃取,用盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到2-溴-4-氯噻唑-5-羧酸乙酯(1g,74%),质谱:270(M+H)。

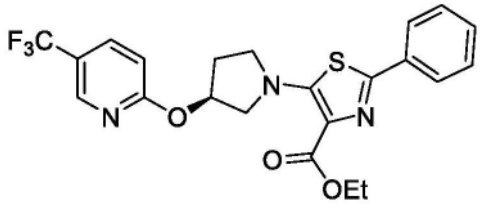
[2335] 步骤3:4-氯-2-苯基噻唑-5-羧酸乙酯

[2336] 

[2337] 标题化合物是按照实施例297的步骤2中描述的程序进行制备,以得到

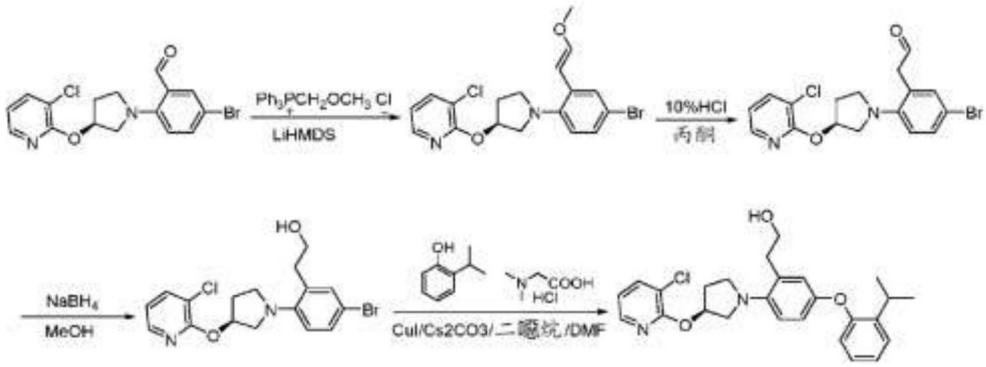
[2338] 4-氯-2-苯基噻唑-5-羧酸乙酯(280mg,35%收率),质谱:268(M+H)。

[2339] 步骤4:(S)-2-苯基-5-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯

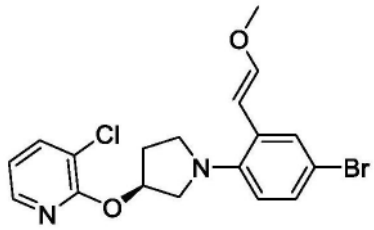
[2340] 

[2341] 将(S)-2-(吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶盐酸盐(460mg,2mmol)(中间体3)和4-氯-2-苯基噻唑-5-羧酸乙酯(267mg,1mmol)在3mL DMF中的溶液在70℃下搅拌过夜。用EA萃取混合物,用LiCl溶液、盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用制备性HPLC将其纯化以得到(S)-2-苯基-5-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(250mg,54%收率),质谱:464(M+H),t_R=3.373.^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.633(s,1H),8.106-8.078(m,1H),7.787-7.766(m,2H),7.487-7.414(m,3H),7.060-7.038(m,1H),5.740(s,1H),4.284-4.222(m,2H),4.034-3.993(m,1H),3.703-3.672(m,1H),3.550-3.474(m,2H),2.448-2.424(m,1H),2.323-2.307(m,1H),1.307-1.272(m,3H)。

[2342] 实施例301:(S)-2-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-异丙基苯氧基)苯基)乙醇(化合物1-327)

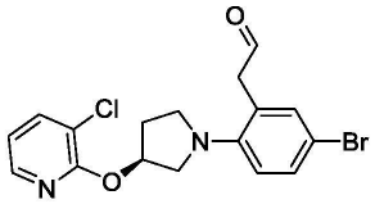
[2343] 

[2344] 步骤1:(S,E)-2-(1-(4-溴-2-(2-甲氧基乙烯基)苯基)吡咯烷-3-基氧基)-3-氯吡啶

[2345] 

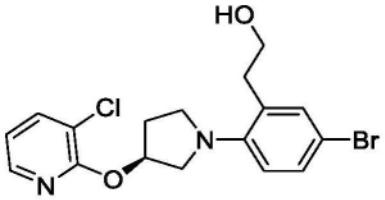
[2346] 在0℃下在20分钟期间向(甲氧基甲基)三苯基氯化磷鎓(1.08g,3.14mmol)在14ml THF中的溶液缓慢添加LiHMDS(657mg,3.93mmol)。将所得溶液在0℃下缓慢地添加到(S)-5-溴-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲醛(1.0g,2.6mmol,如实施例236步骤1制备)在5ml THF中的溶液中。5分钟后,通过TLC和LCMS检测反应完成,然后通过添加冰水淬灭该反应,用EA萃取水层,有机层经Na_2SO_4干燥干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到呈油状物的(S,E)-2-(1-(4-溴-2-(2-甲氧基乙烯基)苯基)吡咯烷-3-基氧基)-3-氯吡啶(700mg,66%收率),质谱:409(M+1)。

[2347] 步骤2:(S)-2-(5-溴-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醛

[2348] 

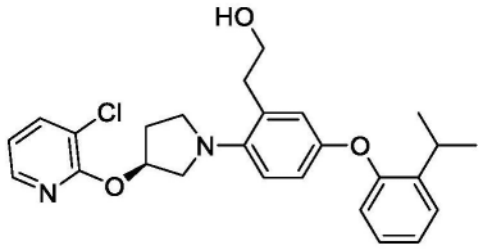
[2349] 向(S,E)-2-(1-(4-溴-2-(2-甲氧基乙烯基)苯基)吡咯烷-3-基氧基)-3-氯吡啶(200mg,0.49mmol)在6ml丙酮中的溶液中添加4ml 10% HCl,在50℃下搅拌2h,并用$NaHCO_3$淬灭该反应,用DCM萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到(S)-2-(5-溴-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醛(160mg,82%收率),质谱:395(M+1)。

[2350] 步骤3:(S)-2-(5-溴-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醇

[2351] 

[2352] 向(S)-2-(5-溴-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醛(200mg,0.50mmol)在6ml MeOH中的溶液中添加$NaBH_4$(38mg,1.0mmol),在50℃下搅拌10min,并用水淬灭混合物,用DCM萃取(3X15ml),用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到(S)-2-(5-溴-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醇(110mg,55%收率),质谱:397(M+1)。

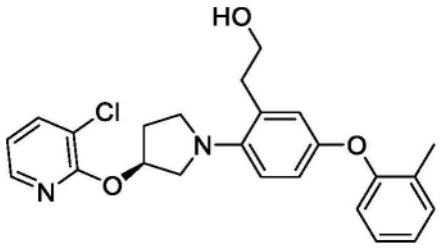
[2353] 步骤4:(S)-2-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-异丙基苯氧基)苯基)乙醇

[2354] 

[2355] 将(S)-2-(5-溴-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醇(110mg,0.276mmol)、2-异丙基苯酚(75mg,0.553mmol)、CuI(26mg,0.138mmol)、Cs2CO3(180mg,0.533mmol)和2-(二甲基氨基)乙酸盐酸盐(19mg,0.138mmol)在1.0ml二噁烷和0.2ml DMF中的溶液在微波中在160℃下加热1h。用水稀释混合物,用EA萃取,用LiCl溶液洗涤,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,移除溶剂以得到粗产物,用制备性HPLC将其纯化以得到(S)-2-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-异丙基苯氧基)苯基)乙醇(45mg,36.3%收率),质谱:453(M+1),t_R=3.300min,^{1}H-NMR(400H_Z,DMSO)δ=8.145-7.919(d,1H),7.915-7.895(m,1H),7.371-7.181(d,1H),7.177-7.018(m,4H),6.833-6.766(m,2H),6.675-6.646(m,1H),5.594-5.565(s,1H),4.654-4.628(m,1H),3.639-3.534(m,3H),3.328-3.205(m,2H),3.133-3.033(m,2H),2.800-2.765(m,2H),2.513-2.424(m,1H),2.076-2.056(s,1H),1.198-1.180(d,6H)。

[2356] 实施例302:(S)-2-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(邻甲苯氧基)苯基)乙醇

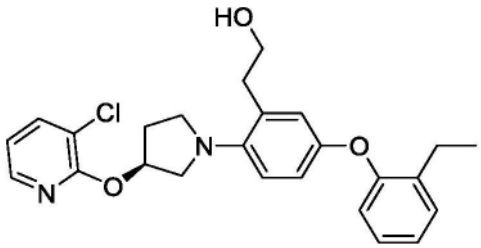
[2357] (化合物1-235)

[2358] 

[2359] 标题化合物是按照实施例301步骤4中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(邻甲苯氧基)苯基)乙醇(24.1mg,24.0%收率),质谱:425(M+1),t_R=2.993min,^{1}H-NMR(400H_Z,DMSO)δ=8.142-8.134(m,1H),7.920-7.897(m,1H),7.289-7.270(d,1H),7.180-7.142(m,1H),7.033-7.029(m,3H),6.826-6.794(m,2H),6.657-6.642(m,1H),5.589-5.574(s,1H),4.692-4.665(m,1H),3.617-3.532(m,3H),3.321-3.280(s,1H),3.126-3.069(m,2H),2.776-2.759(m,2H),2.437-2.368(m,1H),2.192(s,3H),2.089-2.045(s,1H)。

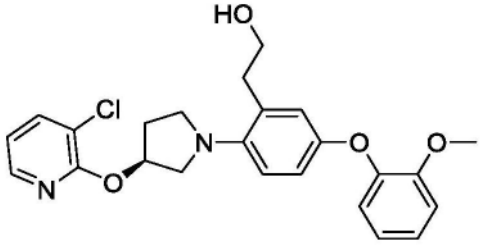
[2360] 实施例303:(S)-2-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-乙基苯氧基)苯基)乙醇

[2361] (化合物1-236)

[2362] 

[2363] 标题化合物是按照实施例301步骤4中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-乙基苯氧基)苯基)乙醇(14.9mg,13.5%收率),质谱:439(M+1),t_R=3.210min,^{1}H-NMR(400H_Z,DMSO)δ=8.147-8.131(d,1H),7.919-7.900(d,1H),7.305-7.288(d,1H),7.184-7.146(m,1H),7.079-7.017(m,3H),6.844-6.765(m,2H),6.676-6.648(m,1H),5.575-5.569(s,1H),4.662-4.636(m,1H),3.638-3.547(m,3H),3.336-3.265(m,1H),3.129-3.063(m,2H),2.780-2.762(m,2H),2.622-2.566(m,2H),2.419-2.403(m,1H),2.092-2.040(s,1H),1.167-1.148(m,3H)。

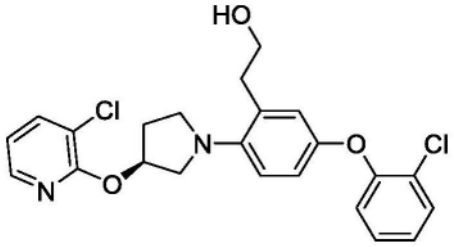
[2364] 实施例304:(S)-2-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-甲氧基苯氧基)苯基)乙醇(化合物1-237)

[2365] 

[2366] 标题化合物是按照实施例301步骤4中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-甲氧基苯氧基)苯基)乙醇(12.8mg,11.6%收率),质谱:441(M+1),t_R=2.624min,^{1}H-NMR(400H$_Z$,DMSO)δ=8.143-8.128(d,1H),7.915-7.892(d,1H),7.137-7.131(d,2H),7.045-7.013(m,2H),6.922-6.915(d,2H),6.791-6.783(d,1H),6.584-6.570(m,1H),5.576-5.562(s,1H),4.635(m,1H),3.752(s,1H),3.600-3.525(m,3H),3.280-3.241(m,1H),3.084-3.032(m,2H),2.787-2.751(m,2H),2.399-2.365(m,1H),2.043-2.030(s,1H)。

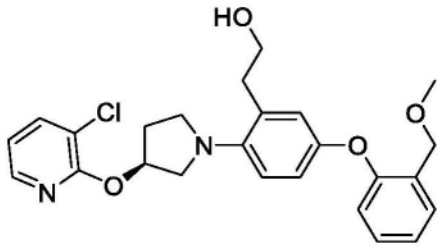
[2367] 实施例305:(S)-2-(5-(2-氯苯氧基)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醇

[2368] (化合物1-238)

[2369] 

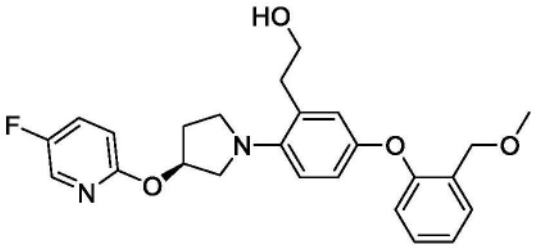
[2370] 标题化合物是按照实施例301步骤4中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(5-(2-氯苯氧基)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醇(3.5mg,3.2%收率),质谱:445(M+1),t_R=3.072min,^{1}H-NMR(400H$_Z$,DMSO)δ=8.086-8.070(d,1H),7.784-7.701(d,1H),7.491-7.471(d,1H),7.278-7.081(m,3H),6.970-6.939(m,2H),6.886-6.880(d,1H),6.785-6.756(m,1H),5.661-5.630(s,1H),3.826-3.778(m,2H),3.646-3.605(m,1H),3.406-3.365(m,1H),3.237-3.134(m,2H),2.973-2.932(m,2H),2.498-2.463(m,1H),2.200-2.167(m,1H)。

[2371] 实施例306:(S)-2-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-(甲氧基甲基)苯氧基)苯基)乙醇(化合物1-297)

[2372] 

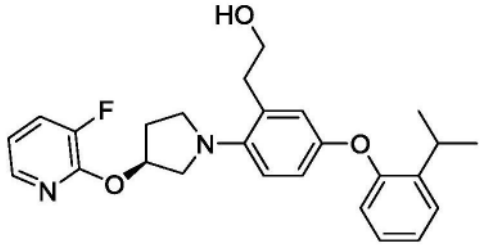
[2373] 标题化合物是按照实施例301步骤4中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-(甲氧基甲基)苯氧基)苯基)乙醇(8.9mg,6.5%收率),质谱:455(M+1),t_R=2.729min,^{1}H-NMR(400H$_Z$,DMSO)δ=8.152-8.136(d,1H),7.923-7.900(d,1H),7.443-7.426(m,1H),7.283-7.241(m,1H),7.133-7.023(m,3H),6.878-6.871(m,1H),6.799-6.779(m,1H),6.729-6.700(m,1H),5.602-5.572(m,1H),4.657-4.631(m,1H),4.465(s,2H),3.649-3.551(m,3H),3.312-3.287(m,4H),3.146-3.060(m,2H),2.807-2.772(m,2H),2.427-2.375(m,1H),2.085-2.050(m,1H)。

[2374] 实施例307:(S)-2-(2-(3-(5-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-(甲氧基甲基)苯氧基)苯基)乙醇(化合物1-341)

[2375] 

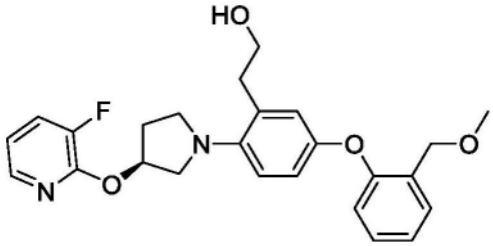
[2376] 标题化合物是按照实施例301中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(2-(3-(5-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-(甲氧基甲基)苯氧基)苯基)乙醇(40mg,35.1%收率),质谱:439(M+1),t_R=2.505min,^{1}H-NMR(400H$_Z$,DMSO)δ=8.161-8.154(s,1H),7.699(m,1H),7.443-7.425(d,1H),7.261(m,1H),7.132-7.031(m,2H),6.913-6.867(m,2H),6.793-6.700(m,2H),5.466(s,1H),4.660(m,1H),4.463(m,2H),3.617-3.602(m,3H),3.354-3.312(m,3H),3.280(m,1H),3.112-3.036(m,2H),2.796-2.760(m,2H),2.378-2.345(m,1H),2.035(m,1H)。

[2377] 实施例308:(S)-2-(2-(3-(3-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-异丙基苯氧基)苯基)乙醇(化合物1-331)

[2378] 

[2379] 标题化合物是按照实施例301中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(2-(3-(3-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-异丙基苯氧基)苯基)乙醇(42mg,37.1%收率),质谱:437(M+1),t_R=3.166min ^{1}H-NMR(400H$_Z$,DMSO)δ=7.994-7.979(d,1H),7.707-7.664(m,1H),7.370-7.347(m,1H),7.161-7.031(m,4H),6.834-6.671(m,3H),5.597(s,1H),4.648(s,1H),3.613-3.579(m,3H),3.304-3.041(m,4H),2.797-2.761(m,2H),2.415-2.398(m,1H),2.070-2.056(m,1H),1.197-1.179(m,6H)。

[2380] 实施例309:(S)-2-(2-(3-(3-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-(甲氧基甲基)苯氧基)苯基)乙醇(化合物1-351)

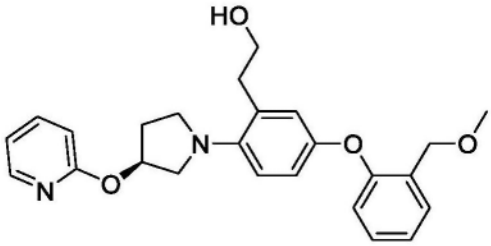
[2381] 

[2382] 标题化合物是按照实施例301中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(2-(3-(3-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-(甲氧基甲基)苯氧基)苯基)乙醇(20.0mg,35.0%收率),质谱:439(M+1),t_R=2.553min^{1}H-NMR(400H$_Z$,DMSO)δ=7.998-7.983(d,1H),7.716-7.669(m,1H),7.442-7.239(m,1H),7.133-7.023(m,3H),6.878-6.871(d,1H),6.797-6.696(m,2H),5.619-5.588(s,1H),4.669-4.464(m,1H),4.464(s,2H),3.623-3.555(m,3H),

3.311(s,4H),3.160-3.048(m,2H),2.802-2.766(m,2H),2.434-2.384(m,1H),2.099-2.077(m,1H)。

[2383] 实施例310:(S)-2-(5-(2-(甲氧基甲基)苯氧基)-2-(3-(吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醇(化合物1-348)

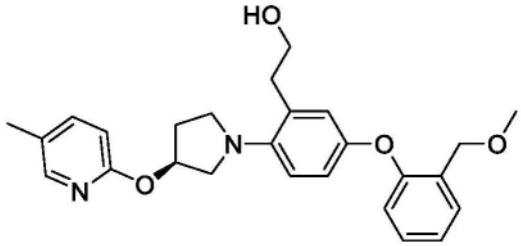
[2384]



[2385] 标题化合物是按照实施例301中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(5-(2-(甲氧基甲基)苯氧基)-2-(3-(吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醇(8.0mg,7.0%收率),质谱:421(M+1),t_R=2.320min ^{1}H-NMR(400H_Z,DMSO)δ=8.181-8.165(m,1H),7.734-7.690(m,1H),7.441-7.425(m,1H),7.281-7.238(m,1H),7.131-6.965(m,3H),6.873-6.693(m,4H),5.544-5.513(m,1H),4.677-4.652(m,1H),4.464(s,2H),3.363-3.529(m,3H),3.327-3.267(m,4H),3.113-3.046(m,2H),2.799-2.763(m,2H),2.401-2.350(m,1H),2.048-2.015(m,1H)。

[2386] 实施例311:(S)-2-(5-(2-(甲氧基甲基)苯氧基)-2-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醇(化合物1-349)

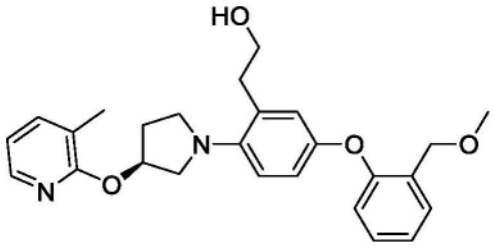
[2387]



[2388] 标题化合物是按照实施例301中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(5-(2-(甲氧基甲基)苯氧基)-2-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醇(40mg,23%收率),质谱:435(M+1),t_R=2.476min ^{1}H-NMR(400H_Z,DMSO)δ=7.796-7.787(m,1H),7.549-7.522(m,1H),7.433-7.421(m,1H),7.275-7.237(m,1H),7.130-7.093(m,1H),7.046-7.024(m,1H),6.869-6.862(m,1H),6.791-6.690(m,3H),5.495-5.464(m,1H),4.673-4.647(m,1H),4.463(s,1H),3.628-3.510(m,3H),3.291-3.269(m,4H),3.093-3.04(m,2H),2.793-2.758(m,2H),2.380-2.329(m,1H),2.205(s,3H),2.024-2.011(m,1H)。

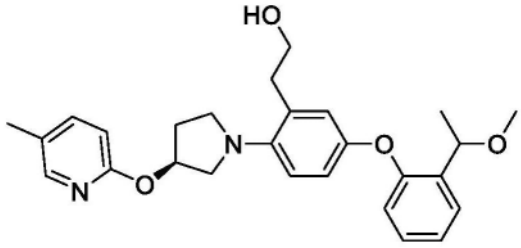
[2389] 实施例312:(S)-2-(5-(2-(甲氧基甲基)苯氧基)-2-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醇(化合物1-350)

[2390]

[2391] 

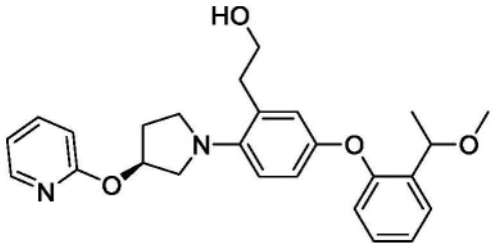
[2392] 标题化合物是按照实施例301中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(5-(2-(甲氧基甲基)苯氧基)-2-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醇(4.8mg,4.2%收率),质谱:435(M+1),t_R=2.538min ^{1}H-NMR(400H_Z,DMSO)δ=7.996-7.984(m,1H),7.550-7.534(m,1H),7.440-7.423(m,1H),7.276-7.239(m,1H),7.130-7.04(m,2H),6.903-6.69(m,4H),5.553-5.536(m,1H),4.657-4.631(m,1H),4.464(s,1H),3.647-3.520(m,3H),3.343-3.311(m,4H),3.114-3.053(m,2H),2.808-2.775(m,2H),2.392-2.341(m,1H),2.149(m,3H),2.056-2.022(m,1H)。

[2393] 实施例313:2-(5-(2-(1-甲氧基乙基)苯氧基)-2-((S)-3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醇(化合物1-355)

[2394] 

[2395] 标题化合物是按照实施例301中描述的程序进行制备,以得到2-(5-(2-(1-甲氧基乙基)苯氧基)-2-((S)-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醇(27.0mg,23.3%收率),质谱:449(M+1),t_R=2.648min ^{1}H-NMR(400H_Z,DMSO)δ=7.979-7.973(m,1H),7.547-7.521(m,1H),7.429-7.405(m,1H),7.260-7.217(m,1H),7.170-7.133(m,1H),7.050-7.029(m,1H),6.858-6.851(m,1H),6.796-6.692(m,3H),5.492-5.461(m,1H),4.681-4.634(m,2H),3.622-3.504(m,3H),3.285-3.246(m,1H),3.149(s,3H),3.088-3.014(m,2H),2.791-2.755(m,2H),2.379-2.328(m,1H),2.204(s,1H),2.022-1.988(m,1H),1.333-1.317(m,3H)。

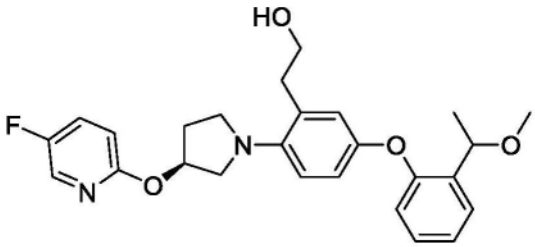
[2396] 实施例314:2-(5-(2-(1-甲氧基乙基)苯氧基)-2-((S)-3(吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醇(化合物1-357)

[2397] 

[2398] 标题化合物是按照实施例301中描述的程序进行制备,以得到2-(5-(2-(1-甲氧基乙基)苯氧基)-2-((S)-3-(吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醇(8.0mg,4.5%收率),质谱:435(M+1),t_R=2.512min ^{1}H-NMR(400H_Z,DMSO)δ=8.175-8.166(m,1H),7.731-7.689

(m,1H),7.429-7.410(m,1H),7.261-7.133(m,2H),7.060-6.962(m,2H),6.861-6.695(m,4H),5.540-5.526(m,1H),4.671-4.650(m,2H),3.611-3.550(m,3H),3.151-3.041(m,6H),2.796-2.761(m,2H),2.399-2.348(m,1H),2.045-2.026(m,1H),1.333-1.317(m,3H)。

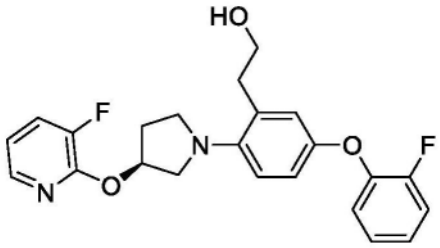
[2399] 实施例315:2-(2-((S)-3-(5-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-(1-甲氧基乙基)苯氧基)苯基)乙醇(化合物1-347)

[2400] 

[2401] 标题化合物是按照实施例301中描述的程序进行制备,以得到2-(2-((S)-3-(5-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-(1-甲氧基乙基)苯氧基)苯基)乙醇(40.0mg,34.2%收率),质谱:453(M+1),t_R=2.707min ^{1}H-NMR(400H_Z,DMSO)δ=8.160-8.152(m,1H),7.698(m,1H),7.431-7.408(m,1H),7.242-7.035(m,3H),6.911-6.856(m,2H),6.798-6.702(m,2H),5.470(s,1H),4.666-4.642(m,2H),3.610-3.519(m,3H),3.349-3.274(m,1H),3.151(s,3H),3.107-3.030(m,2H),2.793-2.757(m,2H),2.376-2.360(m,1H),2.033(m,1H),1.333-1.317(m,3H)。

[2402] 实施例316:(S)-2-(5-(2-氟苯氧基)-2-(3-(3-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醇

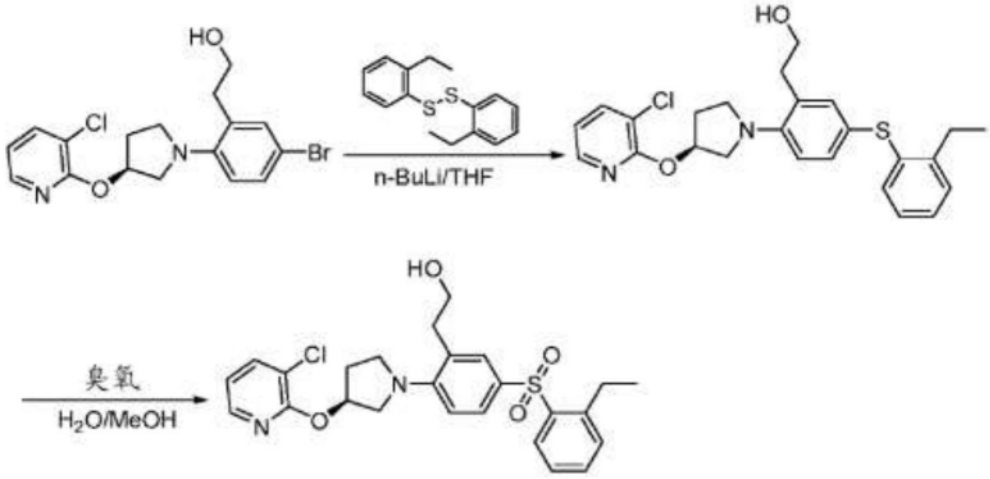
[2403] (化合物1-313)

[2404] 

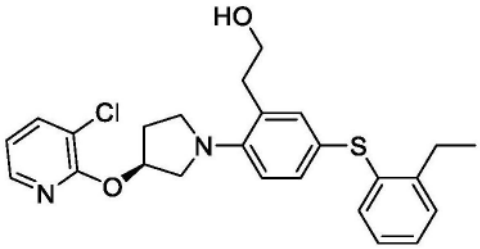
[2405] 标题化合物是按照实施例301中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(5-(2-氟苯氧基)-2-(3-(3-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醇(20.0mg,10.0%收率),质谱:413(M+1),t_R=2.721min ^{1}H-NMR(400H_Z,DMSO)δ=7.997(m,1H),7.694-7.686(m,1H),7.356-7.347(m,1H),7.183-7.158(m,2H),7.063-7.027(m,3H),6.920-6.912(m,1H),6.756-6.726(m,1H),5.620-5.598(m,1H),4.657(m,1H),3.640-3.570(m,3H),3.302-3.284(m,1H),3.162-3.038(m,2H),2.790-2.772(m,2H),2.453-2.384(m,1H),2.105-2.079(m,1H)。

[2406] 实施例317:(S)-2-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-乙基苯基磺酰基)苯基)

[2407] 乙烷(化合物1-342)

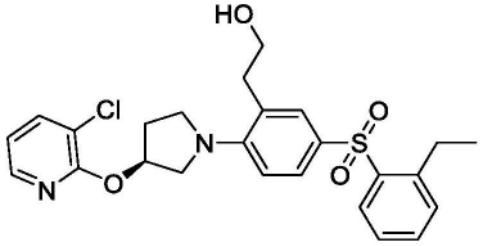
[2408] 

[2409] 步骤1:(S)-2-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-乙基苯基硫代)苯基)乙醇

[2410] 

[2411] 在-78℃下向(S)-2-(5-溴-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醇(300mg,0.75mmol)在4ml THF中的溶液中缓慢地添加n-BuLi(0.9ml,2.25mmol),然后在-78℃下搅拌30分钟,在-78℃下添加1,2-双(2-乙基苯基)二硫烷(309mg,1.13mmol)在2ml THF中的溶液。添加后,将混合物在-40℃下搅拌3h,然后用H2O淬灭该反应,用EA萃取,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到(S)-2-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-乙基苯基硫代)苯基)乙烷150mg,44.1%收率),质谱:455(M+1)。

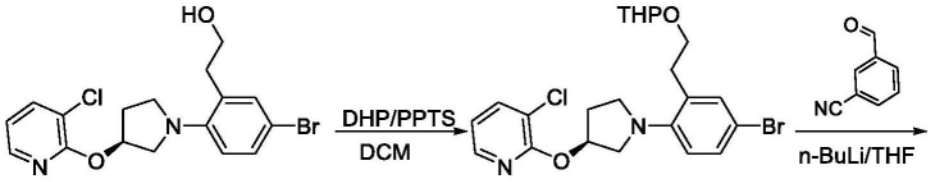
[2412] 步骤2:(S)-2-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-乙基苯基磺酰基)苯基)乙烷

[2413] 

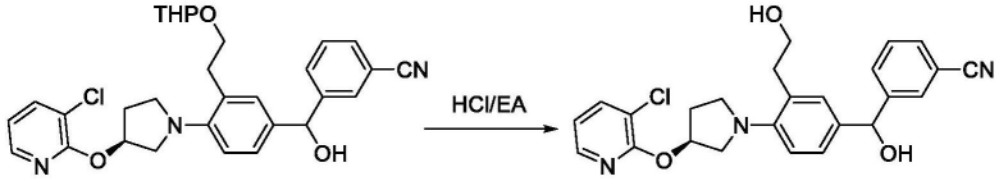
[2414] 向(S)-2-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-乙基苯基硫代)苯基)乙醇(150mg,0.33mmol)在MeOH/H_2O(v:v=2/1)中的溶液中添加oxone(405mg,0.66mmol),并在室温下搅拌过夜。用EA萃取混合物,用水洗涤,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用制备性HPLC将其纯化以得到(S)-2-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(2-乙基苯基磺酰基)苯基)乙烷(20mg,12.5%收率),质谱:487(M+1),t_R=1.677min ^{1}H-NMR(400H_Z,DMSO)δ=8.497-8.483(m,1H),7.762-7.725(m,1H),7.589-7.592(m,2H),7.461-7.377(m,5H),7.277-7.256(m,1H),5.853-5.836(m,1H),4.249-4.230(m,1H),4.151-4.122

(m,3H),3.876(m,1H),3.630-3.620(m,2H),3.475-3.309(m,3H),3.155-3.100(m,2H),2.921-2.865(m,1H),2.251-2.152(m,1H),1.293-1.250(m,3H)。

[2415] 实施例318:3-((4-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(2-羟乙基)苯基)(羟基)甲基)苄腈(化合物1-356)

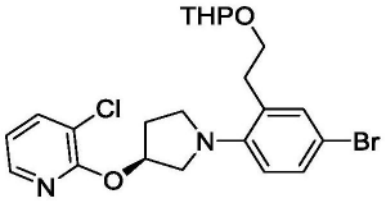


[2416]



[2417] 步骤1:2-((3S)-1-(4-溴-2-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)苯基)吡咯烷-3-基氧基)-3-氯吡啶

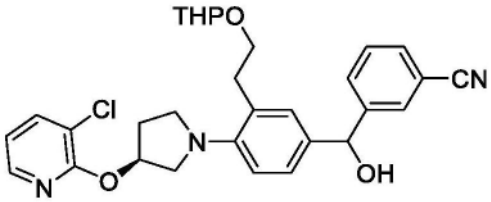
[2418]



[2419] 将(S)-2-(5-溴-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醇(1.1g,2.7mmol)、DHP(907mg,10.8mmol)和PPTS(1.1g,4.05mmol)在5ml DCM中的溶液在室温下搅拌过夜。通过TLC监测反应完成,用水、NH_4Cl溶液洗涤,经Na2SO4干燥,并移除溶剂以得到粗2-((3S)-1-(4-溴-2-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)苯基)吡咯烷-3-基氧基)-3-氯吡啶(670mg,51.9%收率),其可以直接用于下一步,质谱:481(M+1)。

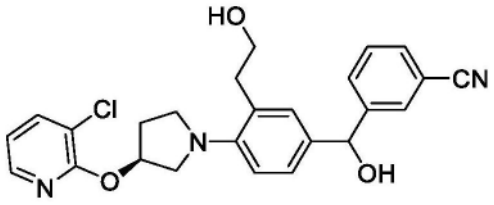
[2420] 步骤2:3-((4-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)苯基)(羟基)甲基)苄腈

[2421]



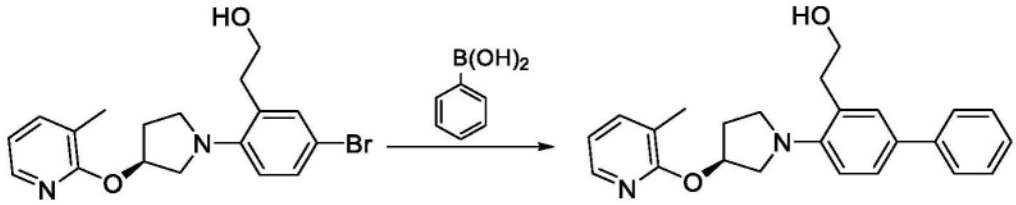
[2422] 在-78℃下向2-((3S)-1-(4-溴-2-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)苯基)吡咯烷-3-基氧基)-3-氯吡啶(100mg,0.21mmol)在3ml THF中的溶液中添加n-BuLi(0.1ml,0.25mmol,在己烷中2.5M),并将反应在此温度下搅拌1h,然后添加3-甲酰基苄腈(27mg,0.21mmol)在1ml THF中的溶液并搅拌30分钟,用NH4Cl溶液淬灭,用EA萃取,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用制备性TLC将其纯化以得到3-((4-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)苯基)(羟基)甲基)苄腈(35mg,31.5%收率),质谱:534(M+1)。

[2423] 步骤3:3-((4-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(2-羟乙基)苯基)(羟基)甲基)苄腈

[2424] 

[2425] 在0℃下向3-((4-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)苯基)(羟基)甲基)苄腈(20mg,0.045mmol)在1ml EA中的溶液中添加1ml HCl/EA,将混合物在室温下搅拌并通过TLC进行监测。完成后,移除溶剂以得到粗产物,用制备性HPLC将其纯化以得到3-((4-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-3-(2-羟乙基)苯基)(羟基)甲基)苄腈(5.7mg,28.5%收率),质谱:450(M+1),t_R=2.393min ^{1}H-NMR(400H_Z,DMSO)δ=8.168-8.154(m,1H),7.816-7.734(m,2H),7.681-7.535(m,2H),7.334-7.312(m,1H),7.160-7.084(m,2H),6.995-6.962(m,1H),6.893-6.967(m,1H),6.521-6.500(m,1H),6031(s,1H),5.577(s,1H),4.644-4.607(m,1H),3.646-3.593(m,3H),3.273-3.259(m,3H),3.166-3.088(m,2H),2.370-2.333(m,1H),2.084-2.051(m,1H)。

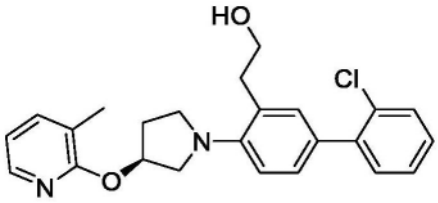
[2426] 实施例319:(S)-2-(4-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)乙醇(化合物1-193)

[2427] 

[2428] 向(S)-2-(5-溴-2-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醇(90mg,0.24mmol,如实施例301步骤3制备)、苯基硼酸(43.6mg,0.36mmol)、Pd(dppf)Cl_2(13.5mg,15%)和K_2CO_3(98.1mg,0.72mmol)在2ml二噁烷/H2O(v:v=5:1),并脱气2分钟,然后在N_2下加热至85℃,持续1h。用EA稀释,用水、盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用制备性HPLC将其纯化以得到(S)-2-(4-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)乙醇(30mg,3 3.7%收率),质谱:375(M+1)。t_R=2.861min ^{1}H-NMR(400H_Z,DMSO)δ=8.010-7.995(m,1H),7.599-7.530(m,3H),7.450-7.393(m,4H),7.298-7.262(m,1H),7.044-7.024(m,1H),6.905-6.875(m,1H),5.605-5.579(m,1H),4.694-4.667(m,1H),3.728-3.643(m,3H),3.476-3.455(m,1H),3.224-3.171(m,2H),2.910-2.858(m,2H),2.382-2.333(m,1H),2.139(s,3H),2.118-2.093(m,1H)。

[2429] 实施例320:(S)-2-(2'-氯-4-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)乙醇

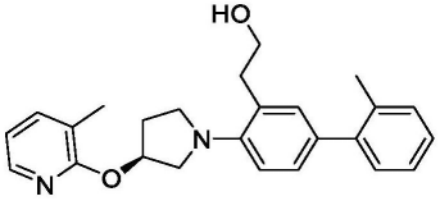
[2430] (化合物1-194)

[2431] 

[2432] 标题化合物是按照实施例319中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(2'-氯-4-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)乙醇(12.7mg,12.9%收率),质谱:409(M+1),t_R=3.117min ^{1}H-NMR(400H_Z,DMSO)δ=8.012-7.995(m,1H),7.552-7.511(m,2H),7.391-7.312(m,3H),7.234-7.184(m,2H),7.027-7.007(m,1H),6.908-6.877(m,1H),5.613-5.585(m,1H),4.684-4.657(m,1H),3.732-3.620(m,3H),3.502-3.481(m,1H),3.245-3.164(m,2H),2.891-2.834(m,2H),2.384-2.335(m,1H),2.143(s,3H),2.117-2.101(m,1H)。

[2433] 实施例321:(S)-2-(2'-甲基-4-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)乙醇

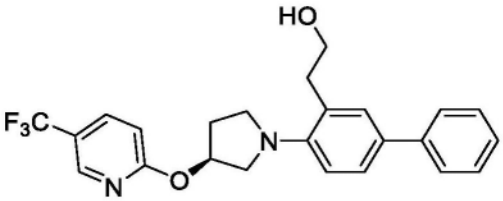
[2434] (化合物1-198)

[2435] 

[2436] 标题化合物是按照实施例319中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(2'-甲基-4-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)乙醇(10.6mg,11.4%收率),质谱:389(M+1),t_R=2.978min ^{1}H-NMR(400H_Z,DMSO)δ=8.010-7.995(m,1H),7.553-7.533(m,1H),7.268-7.128(m,5H),7.096-7.071(m,1H),7.028-7.007(m,1H),6.907-6.876(m,1H),5.604-5.576(m,1H),4.689-4.663(m,1H),3.699-3.643(m,3H),3.473-3.451(m,1H),3.223-3.174(m,2H),2.883-2.831(m,2H),2.375-2.341(m,1H),2.244(s,3H),2.147(s,3H),2.104(m,1H)。

[2437] 实施例322:(S)-2-(4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)乙醇

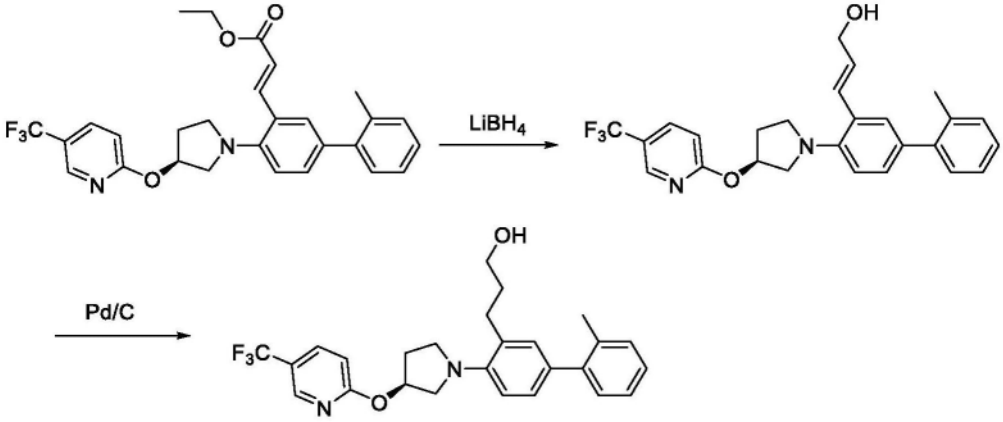
[2438] (化合物1-142)

[2439] 

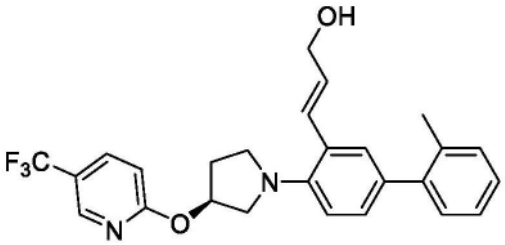
[2440] 标题化合物是按照实施例319中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)乙醇(42.5mg,22.0%收率),质谱:429(M+1),t_R=3.152min,^{1}H-NMR(400H_Z,DMSO)δ=8.618(s,1H),8.107-8.070(m,1H),7.607-7.589(m,2H),7.464-7.401(m,4H),7.321-7.308(m,1H),7.059-7.039(m,2H),5.650(s,1H),4.714(s,1H),3.711-3.697(m,3H),3.465-3.438(m,1H),3.274-3.173(m,2H),

2.879(m,2H),2.391-2.360(m,1H),2.161-2.104(m,1H)。

[2441] 实施例324:(S)-3-(2'-甲基-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)丙烷-1-醇(化合物1-176)

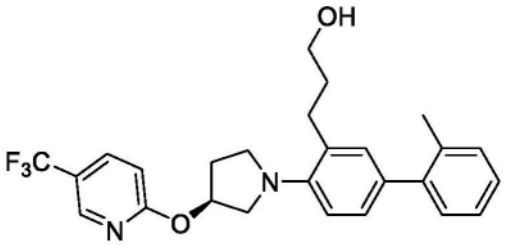
[2442] 

[2443] 步骤1:(S,E)-3-(2'-甲基-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)丙-2-烯-1-醇

[2444] 

[2445] 向(S,E)-3-(2'-甲基-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)丙烯酸乙酯(100mg,0.20mmol,如实施例323步骤2制备)在DME中的溶液中添加$LiBH_4$(8.7mg,0.4mmol)并在室温下搅拌过夜,LCMS检测10%产物,添加14mg $LiAH_4$,再搅拌3h,完成后,然后缓慢地添加水,并用DCM萃取,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗(S,E)-3-(2'-甲基-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)丙-2-烯-1-醇,其可以直接使用(70mg,77.1%收率),质谱:455(M+1)。

[2446] 步骤2:(S)-3-(2'-甲基-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)丙烷-1-醇

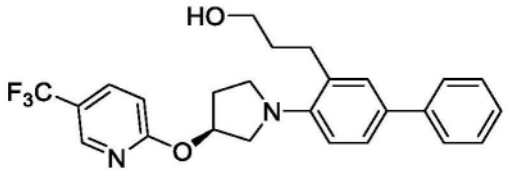
[2447] 

[2448] 向(S,E)-3-(2'-甲基-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)丙-2-烯-1-醇(80mg,0.18mmol)在2mL MeOH中的溶液中添加Pd/C。在H_2下将混合物在室温下搅拌2h,TLC指示反应完成,然后滤出Pd/C,并浓缩滤液,用制备性HPLC纯化以得到产物(20.0mg,25.0%收率),质谱:457(M+1),t_R=3.592min ^{1}H-NMR(400H_Z,DMSO)δ=8.620(s,1H),8.101-8.074(m,1H),7.263-7.230(m,4H),7.088-7.063(m,4H),5.660(s,1H),4.501(m,1H),3.687(m,1H),3.440-3.425(m,3H),3.269-3.191(m,2H),2.687(m,2H),2.417(m,

1H),2.246(m,3H),2.127(m,1H),1.734(m,2H)。

[2449] 实施例325:(S)-3-(4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)丙烷-1-醇

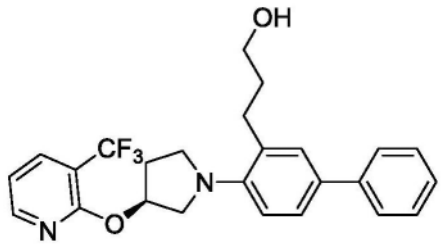
[2450] (化合物1-138)

[2451] 

[2452] 标题化合物是按照实施例324中描述的程序进行制备,以得到(S)-3-(4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)丙烷-1-醇(12.8mg,25.6%收率),质谱:443(M+1),t_R=3.134min ^{1}H-NMR(400H_Z,DMSO)δ=8.623-8.622(m,1H),8.098-8.071(m,1H),7.613-7.592(m,2H),7.439-7.389(m,4H),7.306-7.288(m,1H),7.058-7.021(m,2H),5.657(m,1H),4.529-4.503(m,1H),3.719-3.668(m,1H),3.341-3.335(m,3H),3.275-3.247(m,2H),2.726-2.715(m,2H),2.388-2.343(m,1H),2.145-2.085(m,1H),1.797-1.761(m,2H)。

[2453] 实施例326:(S)-3-(4-(3-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)丙烷-1-醇

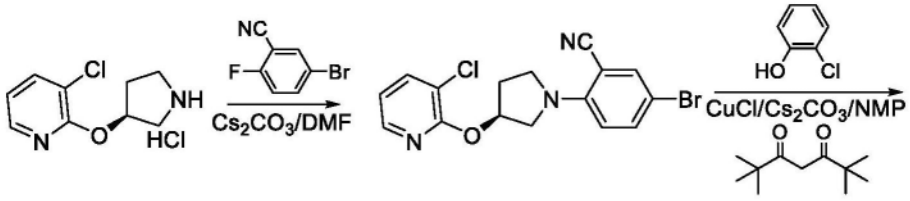
[2454] (化合物1-170)

[2455] 

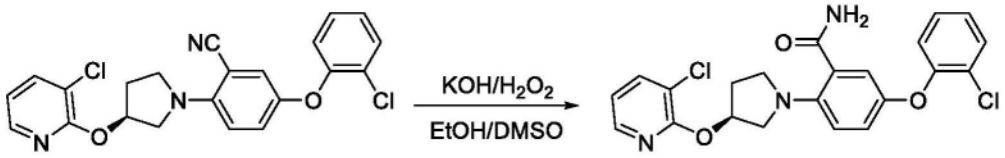
[2456] 标题化合物是按照实施例324中描述的程序进行制备,以得到(S)-3-(4-(3-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)丙烷-1-醇(60mg,60%收率),质谱:443(M+1),t_R=3.337min ^{1}H-NMR(400H_Z,DMSO)δ=8.465-8.454(m,1H),8.113-8.094(m,1H),7.600-7.581(m,2H),7.427-7.390(m,4H),7.295-7.166(m,2H),7.017-6.997(m,1H),5.723(s,1H),4.493-4.468(m,1H),3.712-3.672(m,1H),3.459-3.402(m,3H),3.234-3.174(m,2H),2.739-2.684(m,2H),2.387-2.354(m,1H),2.114-2.083(m,1H),1.787-1.752(m,2H)。

[2457] 实施例327:(S)-5-(2-氯苯氧基)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺

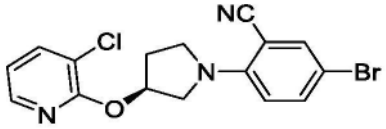
[2458] (化合物1-181)



[2459]

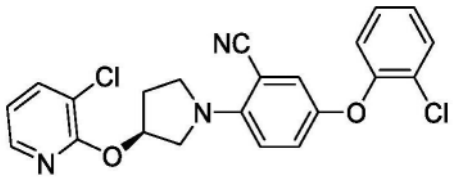


[2460] 步骤1:(S)-5-溴-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈

[2461] 

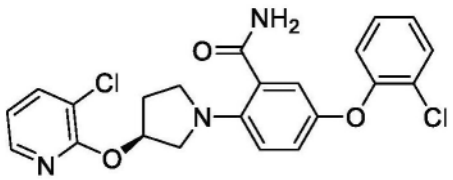
[2462] 将(S)-3-氯-2-(吡咯烷-3-基氧基)吡啶盐酸盐(4.0g,17.1mmol)、5-溴-2-氟苄腈(4.1g,20.5mmol)、Cs_2CO_3(16.7g,51.3mmol)在10ml DMF中的溶液在100℃下搅拌3h。然后用50ml EA稀释混合物,并用10%LiCl溶液洗涤,将EA层经Na_2SO_4干燥,过滤,并移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到呈棕色固体的(S)-5-溴-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(2.8g,37.3%),质谱:378(M+1)。

[2463] 步骤2:(S)-5-(2-氯苯氧基)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈

[2464] 

[2465] 将(S)-5-溴-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(1.0g,2.6mmol)、2-氯苯酚(665mg,5.2mmol)、CuCl(129mg,1.3mmol)、Cs_2CO_3(1.7g,5.2mmol)和2,2,6,6-四甲基庚烷-3,5-二酮(239mg,1.3mmol)在3ml NMP中的溶液用N_2脱气1min,然后在微波中在220℃下加热30min,过滤混合物,并蒸发滤液,用硅胶纯化以得到呈固体的(S)-5-(2-氯苯氧基)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(100mg,9.1%收率),质谱:426(M+1)。

[2466] 步骤3:(S)-5-(2-氯苯氧基)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺

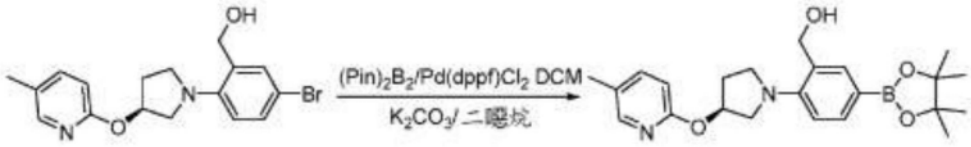
[2467] 

[2468] 在室温下向(S)-5-(2-氯苯氧基)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(50mg,0.1mmol)在4ml EtOH和0.6ml DMSO中的溶液中添加KOH,然后在60℃下搅拌5min,然后将混合物冷却至室温并添加H2O2(0.3ml)。在室温下搅拌30min后,过滤沉淀,并用10ml EtOH和5ml Et_2O洗涤固体,真空干燥以得到呈白色固体的(S)-5-(2-氯苯氧基)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(10.0mg,21.2%收率),质谱:444(M+1),t_R=

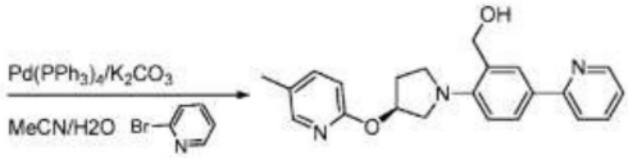
3.035min ^{1}H-NMR(400H$_Z$,DMSO)δ＝8.161-8.145(m,1H),7.987(s,1H),7.920-7.897(m,1H),7.575-7.552(m,1H),7.425(s,1H),7.314-7.295(m,1H),7.158-7.139(m,1H),7.065-6.898(m,5H),5.642(s,1H),3.805(m,1H),3.506(m,1H),3.336-3.249(m,2H),2.362-2.308(m,1H),2.179-2.165(m,1H)。

[2469] 实施例330:(S)-(2-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(吡啶-2-基)苯基)甲醇

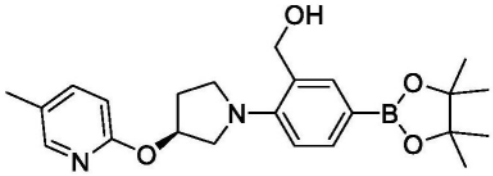
[2470] (化合物1-220)



[2471]

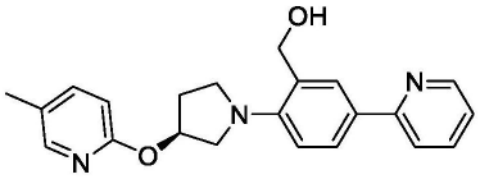


[2472] 步骤1:(S)-(2-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基)甲醇

[2473] 

[2474] 将(S)-(5-溴-2-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(700mg,1.93mmol)(如实施例236步骤2制备)、(Pin)$_2$B$_2$(983.7mg,3.87mmol)、Pd(dppf)Cl$_2$ DCM(157mg,0.193mmol)和K$_2$CO$_3$(799.0mg,5.79mmol)在10ml二噁烷中的溶液用N$_2$脱气2min,并在N$_2$下在90℃下搅拌2h。用EA稀释混合物,用水、盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到呈油状物的(S)-(2-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基)甲醇(200mg,25％收率),质谱:411(M+1)。

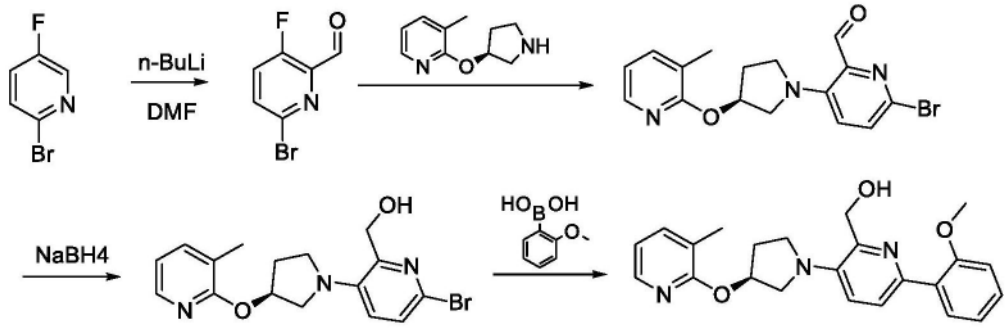
[2475] 步骤2:(S)-(2-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(吡啶-2-基)苯基)甲醇

[2476] 

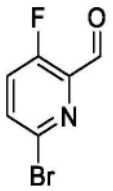
[2477] 将(S)-(2-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基)甲醇(100mg,0.24mmol)、2-溴吡啶(42.6mg,0.27mmol)、Pd(PPh$_3$)$_4$(28mg,0.024mmol)和K$_2$CO$_3$(100mg,0.72mmol)在2ml MeCN和0.4ml H$_2$O中的溶液脱气2min,并在80℃下搅拌2h,用EA稀释混合物,用水、盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用制备性HPLC将其纯化以得到(S)-(2-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-

基)-5-(吡啶-2-基)苯基)甲醇(40mg,39%收率),质谱:362(M+1),t_R=0.819min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.685-8.671(d,1H),8.473-8.455(m,1H),8.350-8.330(d,1H),8.096-7.994(m,3H),7.781-7.764(m,1H),7.615-7.589(m,1H),6.919-6.793(m,2H),5.606(s,1H),4.683-4.590(m,2H),4.010(m,1H),3.695-3.665(m,3H),2.328-2.286(m,1H),2.210-2.180(m,4H)。

[2478] 实施例333:(S)-(6-(2-甲氧基苯基)-3-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇(化合物1-186)

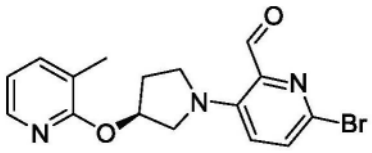
[2479] 

[2480] 步骤1:6-溴-3-氟吡啶甲醛

[2481] 

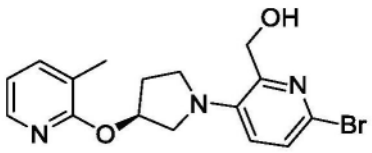
[2482] 在N_2下在-78℃下在20min期间向2-溴-5-氟吡啶(10g,56.8mmol)溶解于120mL Et_2O中的溶液中缓慢地添加n-BuLi(27.27ml,在己烷中2.5M),将混合物在-78℃下搅拌30min,通过TLC监测反应,然后缓慢地添加DMF(6.63ml,85.2mmol),完成后,用水淬灭,添加浓HCl(8ml),在室温下搅拌30min,用EA稀释,合并有机层,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂,用硅胶将其纯化以得到呈浅黄色固体的6-溴-3-氟吡啶甲醛(3.6g,31.3%收率),质谱:204(M+H)。

[2483] 步骤2:(S)-6-溴-3-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶甲醛

[2484] 

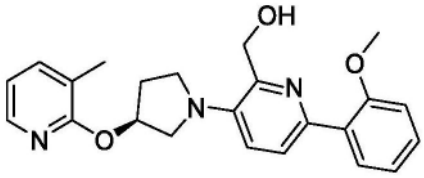
[2485] 在搅拌下向6-溴-3-氟吡啶甲醛(500mg,2.45mmol)在8mL MeCN中的溶液中添加DIPEA(1.26g,9.8mmol)和(S)-3-甲基-2-(吡咯烷-3-基氧基)吡啶(524mg,2.94mmol)(作为中间体4制备)。将混合物在80℃下搅拌2h,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到(S)-6-溴-3-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶甲醛(400mg,60%收率),质谱:362(M+H)。

[2486] 步骤3:(S)-(6-溴-3-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇

[2487] 

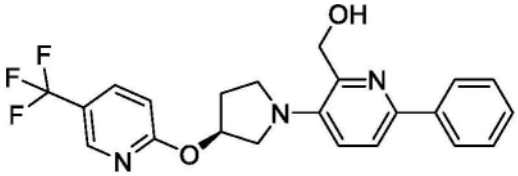
[2488] 在0℃下向(S)-6-溴-3-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶甲醛(450mg,1.24mmol)在4mL MeOH中的溶液中添加$NaBH_4$(56.5mg,1.5mmol)。然后将混合物在室温下搅拌30min,用H_2O淬灭该反应,用DCM萃取,用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗产物,将其纯化以得到(S)-(6-溴-3-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇(450mg,定量),质谱:364(M+H)。

[2489] 步骤4:S)-(6-(2-甲氧基苯基)-3-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇

[2490] 

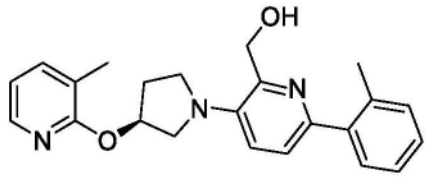
[2491] 在搅拌下向(S)-(6-溴-3-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇(50mg,0.13mmol)在1.5ml二噁烷/H_2O(v:v=5:1)中的溶液中添加2-甲氧基苯基硼酸(25mg,0.164mmol)、K_2CO_3(56.9mg,0.41mmol)和pd(dppf)Cl_2(10mg)。然后在N_2下将混合物在90℃下搅拌2h,用EA萃取反应产物,用水和盐水洗涤。移除溶剂以得到粗产物,用Pre-HPLC将其纯化以得到(S)-(6-(2-甲氧基苯基)-3-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇(20mg,20%收率)。质谱:392(M+H),t_R=1.908min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.010-8.023(d,1H),7.745-7.812(m,2H),7.541-7.559(d,1H),7.293-7.382(m,2H),7.059-7.152(m,2H),6.894-6.952(d,1H),5.644(s,1H),4.706-4.736(m,1H),3.902-3.912(m,1H),3.886(s,1H),3.599-3.618(m,1H),3.367-3.498(m,1H),2.315-2.348(m,1H),2.149-2.181(m,1H),2.154(s,3H)。

[2492] 实施例334:(S)-(6-苯氧基-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇(化合物1-139)

[2493] 

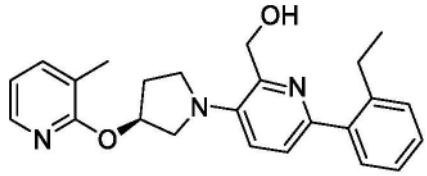
[2494] 标题化合物是按照实施例333中描述的程序进行制备,以得到(S)-(6-苯氧基-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇(20mg,50%收率),质谱:432(M+H),t_R=2.449min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.632(s,1H),8.071-8.099(m,1H),8.024-8.042(d,1H),7.748-7.769(d,1H),7.423-7.461(m,2H),7.331-7.349(m,1H),7.056-7.235(d,1H),5.715(m,1H),5.164-5.190(m,1H),4.680-4.719(m,2H),3.882-3.606(m,1H),3.546-3.606(m,2H),3.389-3.542(m,1H),3.334-2.385(m,1H),2.230-2.231(m,1H)。

[2495] 实施例335:(S)-(3-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-6-邻甲苯基吡啶-2-基)甲醇(化合物1-179)

[2496] 

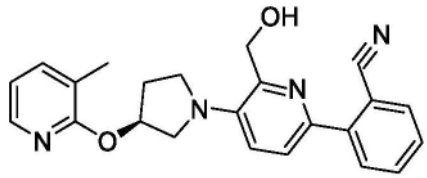
[2497] 标题化合物是按照实施例333中描述的程序进行制备,以得到(S)-(3-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-6-邻甲苯基吡啶-2-基)甲醇(20mg,23%收率),质谱:376(M+H),t_R=2.196min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.011-8.027(m,1H),7.546-7.564(d,1H),8.024-8.042(d,1H),7.748-7.769(d,1H),7.423-7.461(m,2H),7.331-7.349(m,1H),7.056-7.235(d,1H),5.715(m,1H),5.164-5.190(m,1H),4.680-4.719(m,2H),3.882-3.606(m,1H),3.546-3.606(m,2H),3.389-3.542(m,1H),3.334-2.385(m,1H),2.230-2.231(m,1H)。

[2498] 实施例336:(S)-(6-(2-乙基苯基)-3-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇(化合物1-187)

[2499] 

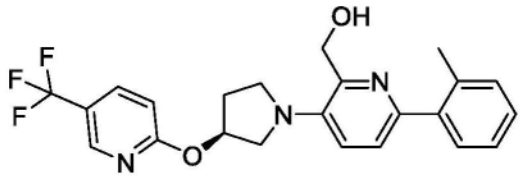
[2500] 标题化合物是按照实施例333中描述的程序进行制备,以得到(S)-(6-(2-乙基苯基)-3-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇(30mg,29%收率),质谱:390(M+H),t_R=2.436min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.011-8.022(d,1H),7.540-7.558(d,1H),7.234-7.310(m,6H),6.891-6.922(m,1H),5.641(s,1H),5.065-5.091(m,1H),4.611-4.714(m,2H),3.855-3.895(m,1H),3.565-3.605(m,1H),3.410-3.478(m,2H),2.673-2.728(m,2H),2.509-2.510(m,1H),2.334-2.354(m,1H),2.320(s,3H),1.048-1.086(m,3H)。

[2501] 实施例337:(S)-2-(6-(羟甲基)-5-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)苄腈(化合物1-192)

[2502] 

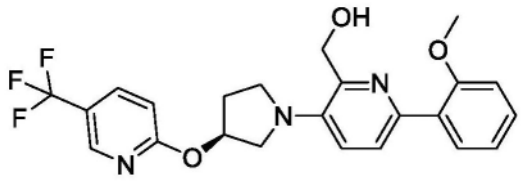
[2503] 标题化合物是按照实施例333中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(6-(羟甲基)-5-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)苯腈(30mg,30%收率),质谱:387(M+H),t_R=2.821min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.015-8.024(m,1H),7.895-7.946(m,2H),7.725-7.782(m,2H),7.656-7.710(m,1H),7.509-7.559(m,2H),7.260-7.282(d,1H),5.656-5.666(m,1H),5.031-5.056(m,1H),4.698-4.807(m,2H),3.943-3.984(m,1H),3.659-3.677(m,1H),3.514-3.561(m,2H),2.308-2.342(m,1H),2.178-2.202(m,1H),2.114(s,3H)。

[2504] 实施例338:(S)-(6-邻甲苯基-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇(化合物1-182)

[2505] 

[2506] 标题化合物是按照实施例333中描述的程序进行制备,以得到(S)-(6-邻甲苯基-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇(28mg,50%收率),质谱:430(M+H),t_R=2.563min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.633(s,1H),8.076-8.104(m,1H),7.376-7.396(m,2H),7.322-7.343(m,4H),7.039-7.016(m,1H),5.713(s,1H),5.099-5.125(m,1H),4.613-4.719(m,2H),3.877-3.917(m,1H),3.538-3.598(m,2H),3.417-3.459(m,1H),2.505-2.513(m,1H),2.375(s,3H),2.198-2.216(m,1H)。

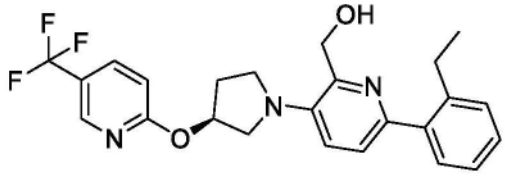
[2507] 实施例339:(S)-(6-(2-甲氧基苯基)-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇(化合物1-183)

[2508] 

[2509] 标题化合物是按照实施例333中描述的程序进行制备,以得到(S)-(6-(2-甲氧基苯基)-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇

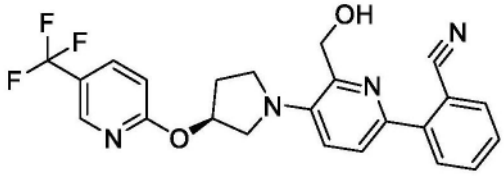
[2510] (18mg,23%收率),质谱:446(M+H),t_R=2.069min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.632(s,1H),8.071-8.099(m,1H),7.781-7.800(m,1H),7.682-7.704(m,1H),7.325-7.349(m,1H),7.196-7.218(m,1H),7.056-7.098(m,1H),7.056-7.057(m,1H),7.106-7.036(m,2H),5.694-5.720(m,1H),5.126-5.153(m,1H),4.610-4.716(m,2H),3.858-3.899(m,1H),3.825(s,3H),3.521-3.581(m,2H),3.410-3.432(m,1H),2.357-2.371(m,1H),2.191-2.208(m,1H)。

[2511] 实施例340:(S)-(6-(2-乙基苯基)-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇(化合物1-196)

[2512] 

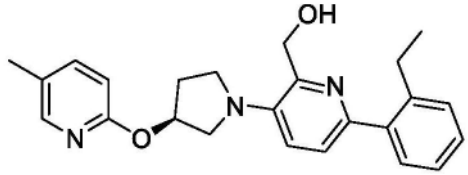
[2513] 标题化合物是按照实施例333中描述的程序进行制备,以得到(S)-(6-(2-乙基苯基)-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇(16mg,20%收率),质谱:444(M+H),t_R=2.776min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.622(s,1H),8.066-8.094(m,1H),7.229-7.307(m,6H),7.033-7.055(d,1H),5.697-5.722(m,1H),5.068-5.094(m,1H),4.607-4.71 3(m,2H),3.871-3.912(m,1H),3.530-3.594(m,2H),3.372-3.445(m,1H),2.668-2.724(m,2H),2.361-2.395(m,1H),2.193-2.218(m,1H),1.044-1.081(m,3H)。

[2514] 实施例341:(S)-2-(6-(羟甲基)-5-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)苄腈(化合物1-197)

[2515] 

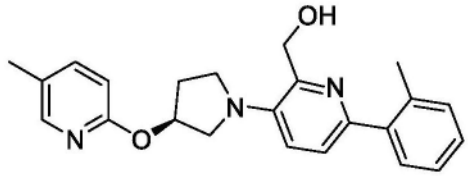
[2516] 标题化合物是按照实施例333中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(6-(羟甲基)-5-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)苄腈(17mg,24%收率),质谱:441(M+H),t_R=3.084min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.636(s,1H),8.074-8.103(m,1H),7.894-7.944(m,2H),7.748-7.787(m,2H),7.513-7.549(m,1H),7.254-7.276(d,1H),3.633-3.684(m,2H),3.513-3.516(m,1H),2.348-2.397(m,1H),2.204-2.248(m,1H)。

[2517] 实施例342:(S)-(6-(2-乙基苯基)-3-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇(化合物1-185)

[2518] 

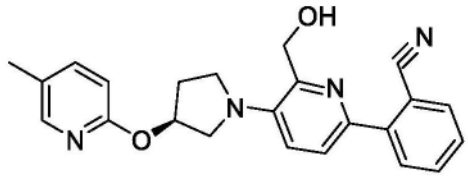
[2519] 标题化合物是按照实施例333中描述的程序进行制备,以得到(S)-(6-(2-乙基苯基)-3-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇(30mg,37%收率),质谱:390(M+H),t_R=2.388min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.022(s,1H),7.532-7.554(m,1H),7.218-7.309(m,6H),6.727-6.784(d,1H),5.577(d,1H),5.074-5.100(m,1H),4.633-4.677(m,2H),3.841-3.880(m,1H),3.411-3.570(m,3H),2.671-2.727(m,2H),2.304-2.337(m,1H),2.135-2.150(m,1H),1.046-1.084(m,3H)。

[2520] 实施例343:(S)-(3-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-6-邻甲苯基吡啶-2-基)甲醇(化合物1-189)

[2521] 

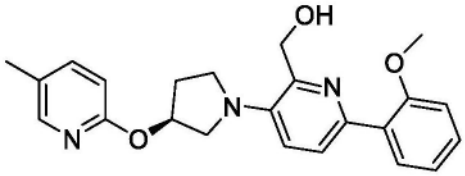
[2522] 标题化合物是按照实施例333中描述的程序进行制备,以得到(S)-(3-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-6-邻甲苯基吡啶-2-基)甲醇(30mg,37%收率),质谱:376(M+H),t_R=2.132min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.022(s,1H),7.530-7.551(d,1H),7.216-7.396(m,6H),6.728-6.749(d,1H),5.577(d,1H),5.088-5.114(m,1H),4.637-4.680(m,2H),3.839-3.866(m,1H),3.373-3.570(m,3H),2.350(s,3H),2.305-2.350(m,1H),2.214(s,3H),2.152-2.214(m,1H)。

[2523] 实施例344:(S)-2-(6-(羟甲基)-5-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)苄腈(化合物1-190)

[2524] 

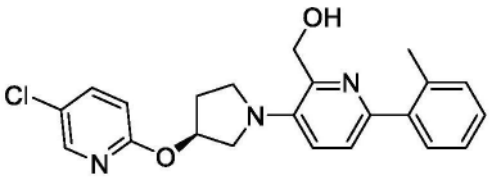
[2525] 标题化合物是按照实施例333中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(6-(羟甲基)-5-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)苄腈(20mg,22%收率),质谱:387(M+H),t_R=2.803min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.009(s,1H),7.892-7.943(m,2H),7.718-7.785(m,2H),7.529-7.556(m,2H),7.238-7.259(d,1H),6.728-6.749(d,1H),5.598(s,1H),5.037-5.062(m,1H),4.725-4.769(m,2H),3.934-3.950(m,1H),3.516-3.640(m,3H),2.331-2.332(m,1H),2.214-2.215(m,1H)。

[2526] 实施例345:(S)-(6-(2-甲氧基苯基)-3-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇(化合物1-191)

[2527] 

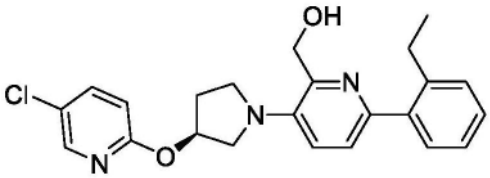
[2528] 标题化合物是按照实施例7中描述的程序使用(S)-(6-溴-3-(3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇和2-甲氧基苯基硼酸(20mg,23%收率)进行制备,质谱:392(M+H),t_R=1.884min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.000(s,1H),7.780-7.800(m,1H),7.675-7.697(m,1H),7.526-7.553(m,1H),7.304-7.325(m,1H),7.176-7.179(d,1H),7.097-7.117(d,1H),7.014-7.052(m,1H),6.725-6.747(d,1H),5.570(s,1H),5.121-5.148(m,1H),4.633-4.675(m,2H),3.824-3.860(m,1H),3.824(s,3H),3.535-3.554(m,1H),3.382-3.441(m,2H),2.318-2.334(m,1H),2.138-2.212(m,1H)。

[2529] 实施例346:(S)-(3-(3-(5-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-6-邻甲苯基吡啶-2-基)甲醇(化合物1-195)

[2530] 

[2531] 标题化合物是按照实施例333中描述的程序进行制备,以得到(S)-(3-(3-(5-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-6-邻甲苯基吡啶-2-基)甲醇(20mg,30%收率),质谱:396(M+H),t_R=2.368min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.25-8.256(d,1H),7.811-7.840(m,2H),6.916-7.395(m,6H),6.893-6.916(d,1H),5.587(s,1H),5.095-5.120(m,1H),4.636-4.680(m,2H),3.846-3.886(m,1H),3.497-3.578(m,2H),3.415-3.423(m,1H),5.121-5.148(m,1H),4.633-4.675(m,2H),3.824-3.860(m,1H),3.824(s,3H),3.535-3.554(m,1H),2.350(s,3H),2.336-2.350(m,1H),2.144-2.174(m,1H)。

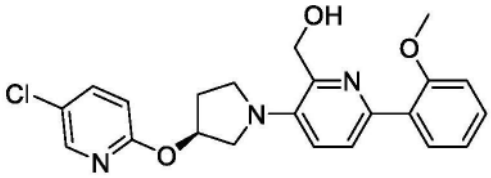
[2532] 实施例347:(S)-(3-(3-(5-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-6-(2-乙基苯基)吡啶-2-基)甲醇(化合物1-201)

[2533] 

[2534] 标题化合物是按照实施例333中描述的程序进行制备,以得到(S)-(3-(3-(5-氯吡

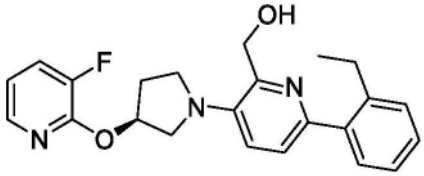
啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-6-(2-乙基苯基)吡啶-2-基)甲醇(20mg,30%收率),质谱:396(M+H),t_R=2.577min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.242-8.249(d,1H),7.827-7.834(m,1H),7.227-7.295(m,6H),6.889-6.911(d,1H),5.578-5.584(m,1H),5.064-5.089(m,1H),4.614-4.706(m,2H),3.855-3.883(m,1H),3.520-3.597(m,2H),3.389-3.442(m,1H),2.687-2.742(m,2H),2.335-2.504(m,1H),2.164-2.172(m,1H),1.044-1.082(m,3H)。

[2535] 实施例348:(S)-(3-(3-(5-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-6-(2-甲氧基苯基)吡啶-2-基)甲醇(化合物1-202)

[2536] 

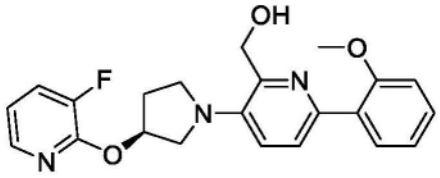
[2537] 标题化合物是按照实施例333中描述的程序进行制备,以得到(S)-(3-(3-(5-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-6-(2-甲氧基苯基)吡啶-2-基)甲醇(20mg,30%收率),质谱:412(M+H),t_R=1.964min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.244-8.251(d,1H),7.827-7.834(m,1H),7.778-7.831(m,2H),7.676-7.679(d,1H),7.302-7.345(m,1H),7.183-7.203(m,1H),7.096-7.117(m,2H),7.688-7.691(m,1H),5.580(s,1H),5.105-5.130(m,1H),4.601-4.708(m,2H),3.835(s,3H),3.822-3.863(m,1H),3.372-3.560(m,3H),2.318-2.353(m,1H),2.167-2.168(m,1H)。

[2538] 实施例349:(S)-(6-(2-乙基苯基)-3-(3-(3-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇(化合物1-204)

[2539] 

[2540] 标题化合物是按照实施例333中描述的程序进行制备,以得到(S)-(6-(2-乙基苯基)-3-(3-(3-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇(24mg,26%收率),质谱:394(M+H),t_R=2.259min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.010-8.022(d,1H),7.684-7.728(m,1H),7.235-7.299(m,6H),7.034-7.074(m,1H),5.706(s,1H),5.092-5.118(m,1H),4.609-4.716(m,2H),3.887-3.928(m,1H),3.538-3.595(m,2H),3.410-3.453(m,1H),2.675-2.730(m,2H),2.361-2.395(m,3H),2.185-2.226(m,1H),1.049-1.087(m,3H)。

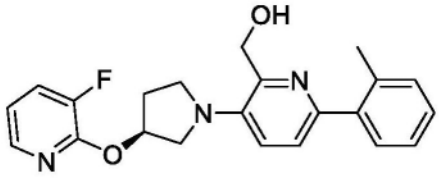
[2541] 实施例350:(S)-(3-(3-(3-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-6-(2-甲氧基苯基)吡啶-2-基)甲醇(化合物1-213)

[2542] 

[2543] 标题化合物是按照实施例333中描述的程序进行制备,以得到(S)-(3-(3-(3-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-6-(2-甲氧基苯基)吡啶-2-基)甲醇(65mg,60%收率),质谱:396(M+H),t_R=1.772min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.005-8.018(m,1H),7.728-7.804(m,

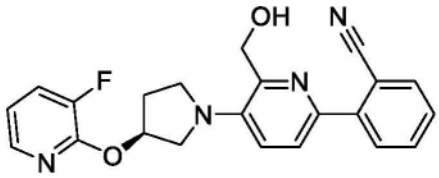
1H),7.673-7.720(m,2H),7.305-7.347(m,1H),7.201-7.224(m,1H),7.015-7.071(m,3H),5.692-5.696(m,1H),5.125-5.150(m,1H),4.609-4.715(m,2H),3.863-3.904(m,1H),3.824(s,3H),3.514-3.574(m,2H),3.380-3.441(m,1H),2.357-2.391(m,1H),2.176-2.210(m,1H)。

[2544] 实施例351:(S)-(3-(3-(3-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-6-邻甲苯基吡啶-2-基)甲醇(化合物1-216)

[2545] 

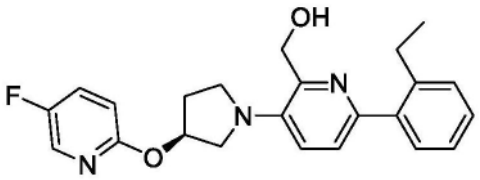
[2546] 标题化合物是按照实施例333中描述的程序进行制备,以得到(S)-(3-(3-(3-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-6-邻甲苯基吡啶-2-基)甲醇(29mg,31%收率),质谱:380(M+H),t_R=2.803min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.007-8.019(d,1H),7.673-7.723(m,1H),7.239-7.396(m,6H),7.032-7.072(m,1H),5.704(s,1H),5.103-5.130(m,1H),4.613-4.720(m,2H),3.883-3.923(m,1H),3.532-3.591(m,2H),3.360-3.448(m,1H),2.352-2.394(m,1H),2.352(s,3H),2.201-2.224(m,1H)。

[2547] 实施例352:(S)-2-(5-(3-(3-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-6-(羟甲基)吡啶-2-基)苄腈(化合物1-217)

[2548] 

[2549] 标题化合物是按照实施例333中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(5-(3-(3-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-6-(羟甲基)吡啶-2-基)苄腈(20mg,21%收率),质谱:391(M+H),t_R=2.650min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.203-8.205(d,1H),7.926-8.010(m,2H),7.673-7.894(m,3H),7.509-7.550(m,1H),7.262-7.283(d,1H),7.036-7.076(m,1H),5.725-5.730(m,1H),5.047-5.072(m,1H),4.699-4.808(m,2H),3.968-4.009(m,1H),3.625-3.654(m,2H),3.519-3.555(m,1H),2.352-2.387(m,1H),2.223-2.247(m,2H)。

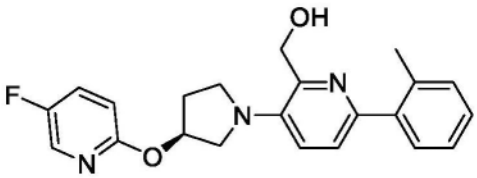
[2550] 实施例353:(S)-2-(5-(3-(5-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-6-(羟甲基)吡啶-2-基)苄腈(化合物1-208)

[2551] 

[2552] 标题化合物是按照实施例333中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(5-(3-(5-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-6-(羟甲基)吡啶-2-基)苄腈(20mg,20%收率),质谱:394(M+H)。t_R=2.354min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.175-8.182(d,1H),7.695-7.703(m,1H),7.223-7.308(m,6H),6.880-6.911(m,1H),5.560(m,1H),5.063-5.090(m,1H),4.632-4.675(m,2H),3.854-3.869(m,1H),3.387-3.556(m,3H),2.688-2.706(m,2H),2.330-2.350(m,

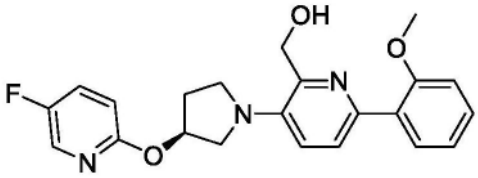
1H),2.156-2.158(m,1H),1.044-1.082(m,3H)。

[2553] 实施例354:(S)-(3-(3-(5-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-6-邻甲苯基吡啶-2-基)甲醇(化合物1-207)

[2554] 

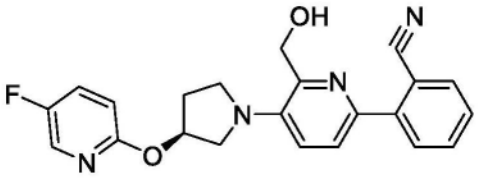
[2555] 标题化合物是按照实施例333中描述的程序进行制备,以得到(S)-(3-(3-(5-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-6-邻甲苯基吡啶-2-基)甲醇(20mg,20%收率),质谱:380(M+H),t_R=2.088min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.175-8.183(d,1H),7.674-7.725(m,1H),7.220-7.391(m,6H),6.879-6.911(m,1H),5.553-5.560(m,1H),5.080-5.106(m,1H),4.635-4.678(m,2H),3.838-3.879(m,1H),3.419-3.573(m,3H),2.329(s,3H),2.347-2.370(m,1H),2.155-2.157(m,1H)。

[2556] 实施例355:(S)-(3-(3-(5-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-6-(2-甲氧基苯基)吡啶-2-基)甲醇(化合物1-209)

[2557] 

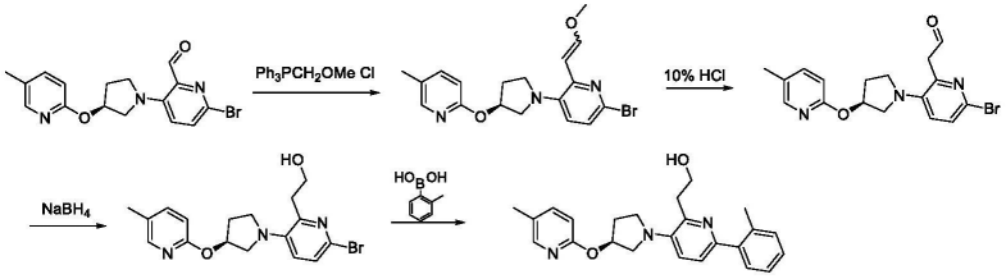
[2558] 标题化合物是按照实施例333中描述的程序进行制备,以得到(S)-(3-(3-(5-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-6-(2-甲氧基苯基)吡啶-2-基)甲醇(20mg,20%收率),质谱:396(M+H),t_R=1.738min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.182-8.189(d,1H),7.782-7.801(d,1H),7.679-7.707(m,2H),7.327(m,1H),7.182-7.204(m,1H),7.098-7.119(m,1H),7.034(m,1H),6.883-6.914(m,1H),5.557(br,1H),5.123-5.136(m,1H),4.635-4.678(m,2H),3.825-3.868(m,1H),3.868(s,3H),3.341-3.543(m,3H),2.346(m,1H),2.160(m,1H)。

[2559] 实施例356:(S)-2-(5-(3-(5-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-6-(羟甲基)吡啶-2-基)苄腈(化合物1-210)

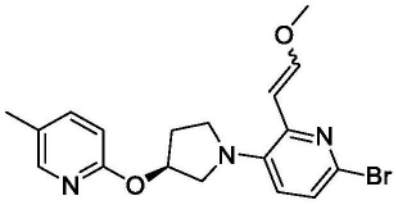
[2560] 

[2561] 标题化合物是按照实施例333中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(5-(3-(5-氟吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-6-(羟甲基)吡啶-2-基)苄腈(20mg,20%收率),质谱:391(M+H),t_R=2.732min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.184-8.192(d,1H),7.892-7.943(m,1H),7.686-7.782(m,3H),7.509-7.547(m,1H),7.241-7.509(d,1H),6.883-6.915(m,1H),5.582(m,1H),5.046-5.072(m,1H),4.726-4.772(m,2H),3.928-3.968(m,1H),3.376-3.645(m,3H),2.340(m,1H),2.198(m,1H)。

[2562] 实施例357:(S)-2-(3-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-6-邻甲苯基吡啶-2-基)乙醇(化合物1-200)

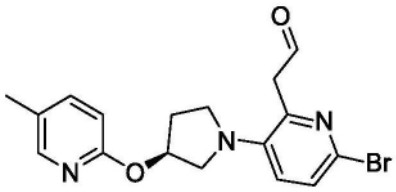
[2563] 

[2564] 步骤1:(S)-6-溴-2-(2-甲氧基乙烯基)-3-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶

[2565] 

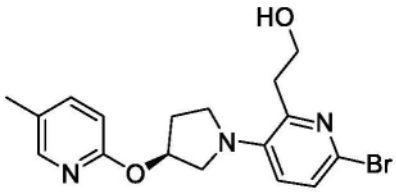
[2566] 在N_2下在0℃下向(甲氧基甲基)三苯基氯化磷鎓(1.28g,4.14mmol)在8ml THF中的溶液中添加LDA(4.2ml,8.28mmol),将混合物在此温度下搅拌10min,将所得混合物在0℃下搅拌30分钟,然后将其逐滴添加到(S)-6-溴-3-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶甲醛(500mg,1.38mmol)(如实施例333步骤2制备)在5mL THF中的溶液中,用水淬灭并用EA稀释,用水和盐水洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到(S)-6-溴-2-(2-甲氧基乙烯基)-3-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶(300mg,60%收率),质谱:390(M+1)。

[2567] 步骤2:(S)-2-(6-溴-3-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)乙醛

[2568] 

[2569] 向(S)-6-溴-2-(2-甲氧基乙烯基)-3-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶(300mg,0.76mmol)溶解于4mL丙酮中的溶液中缓慢地添加4mL 10% HCl溶液,然后将反应混合物在60℃下搅拌3h,用$NaHCO_3$溶液调节混合物的pH至9,用EA萃取,用水和盐水洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗(S)-2-(6-溴-3-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)乙醛(300mg,定量),其可以直接使用,质谱:376(M+1)。

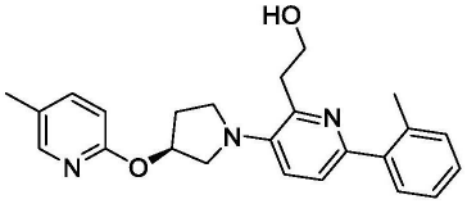
[2570] 步骤3:(S)-2-(6-溴-3-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)乙醇

[2571] 

[2572] 在0℃下向(S)-2-(6-溴-3-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)

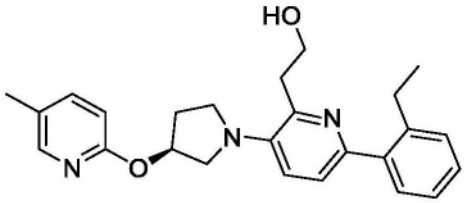
乙醛(300mg,0.79mmol)在6mL MeOH/DCM(v:v=3:1)中的溶液中缓慢地添加$NaBH_4$(45.2mg,1.2mmol),将混合物在室温下搅拌20min。用水淬灭混合物并用DCM萃取,用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗(S)-2-(6-溴-3-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)乙醇(300mg,定量),其可以直接使用,质谱:378(M+1)。

[2573] 步骤4:(S)-2-(3-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-6-邻甲苯基吡啶-2-基)乙醇

[2574] 

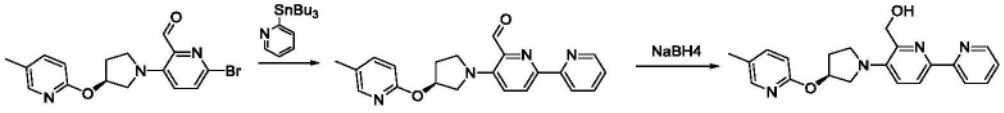
[2575] 向(S)-2-(6-溴-3-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)乙醇(100mg,0.26mmol)在1.5mL二噁烷/H_2O(v:v=5:1)中的溶液中添加邻甲苯基硼酸(53mg,0.39mmol)、K_2CO_3(109mg,0.78mmol)和pd(dppf)Cl_2(20mg),在N2下将混合物在90℃下搅拌2h。用EA稀释混合物,用水和盐水洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用Pre-HPLC将其纯化以得到(S)-2-(3-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-6-邻甲苯基吡啶-2-基)乙醇(20mg,20%收率)。质谱:390(M+H),^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=7.999(s,1H),7.558-7.532(m,1H),7.372-7.331(m,2H),7.260-7.245(m,4H),6.670-6.740(m,1H),5.552(s,1H),4.724-4.696(m,1H),3.867-3.817(m,2H),3.747-3.706(m,1H),3.482-3.441(m,1H),3.331-3.210(m,2H),3.034-2.973(m,2H),2.395-2.351(m,4H),2.213(m,3H),2.115-2.074(m,1H)。

[2576] 实施例359:(S)-2-(6-(2-乙基苯基)-3-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)乙醇(化合物1-218)

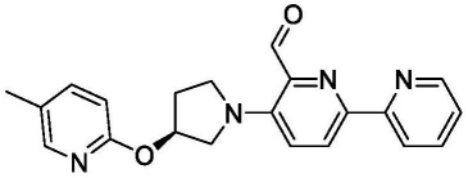
[2577] 

[2578] 标题化合物是按照实施例357中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(6-(2-乙基苯基)-3-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)乙醇(30mg,30%收率),质谱:403(M+1),t_R=2.099min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=7.996(s,1H),7.533-7.559(m,1H),7.194-7.356(m,6H),6.740-6.762(m,1H),5.545-5.552(m,1H),4.699-4.727(m,1H),3.811-3.844(m,2H),3.705-3.746(m,1H),3.442-3.480(m,1H),3.228-3.274(m,2H),2.990-3.031(m,2H),2.682-2.738(m,2H),2.682-2.738(m,1H),2.509(s,3H),2.079-2.103(m,1H),1.039-1.076(m,3H)。

[2579] 实施例360:(S)-(5-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-2,2'-双吡啶-6-基)甲醇(化合物1-244)

[2580] 

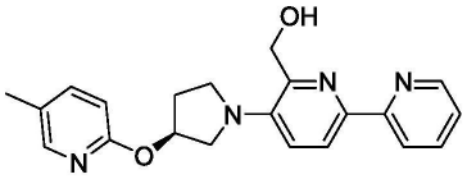
[2581] 步骤1:(S)-5-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-2,2'-双吡啶-6-甲醛

[2582] 

[2583] 向(S)-6-溴-3-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶甲醛(100mg,0.277mmol)(如实施例333步骤2制备)、2-(三丁基锡烷基)吡啶(102mg,0.277mmol)和LiCl(99mg,1.662)在2mL二噁烷中的溶液中添加$Pd(PPh_3)_4$(32.3mg,0.028mmol),用N2将混合物脱气2min,在N2下在100℃下搅拌过夜,然后添加饱和KF溶液,再搅拌1h,用EA萃取,有机层经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用制备性TLC将其纯化以得到呈棕色固体的粗(S)-5-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-2,2'-双吡啶-6-甲醛(60mg,60.6%收率),质谱:361(M+H)。

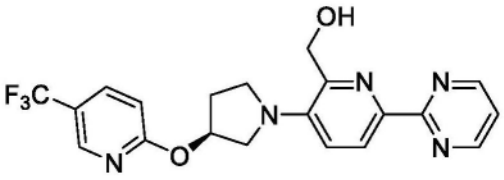
[2584] 步骤2:

[2585] (S)-(5-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-2,2'-双吡啶-6-基)甲醇

[2586] 

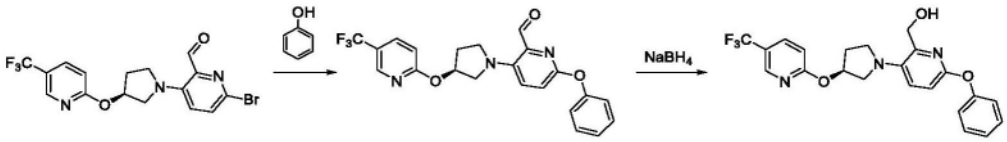
[2587] 在0℃下向S)-5-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-2,2'-双吡啶-6-甲醛(60mg,0.167mmol)在2mL MeOH中的溶液中添加$NaBH_4$,将混合物搅拌5min,并且用水淬灭,移除溶剂以得到残余物,用Pre-HPLC将其纯化以得到呈黄色固体的(S)-(5-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-2,2'-双吡啶-6-基)甲醇(3.1mg,5%收率),质谱:363(M+H),t_R=1.936min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.538-8.592(d,1H),8.325-8.345(d,1H),8.148-8.170(d,1H),8.004-8.008(d,1H),7.835-7.878(m,1H),7.526-7.553(m,1H),7.241-7.324(m,1H),7.219-7.241(m,1H),6.726-6.746(m,2H),5.579-5.597(m,1H),4.673-4.762(m,2H),3.907-3.948(m,1H),3.501-3.631(m,3H),2.323-2.338(m,1H),2.212(s,3H),2.152-2.170(m,1H)。

[2588] 实施例361:(S)-(6-(嘧啶-2-基)-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇(化合物1-245)

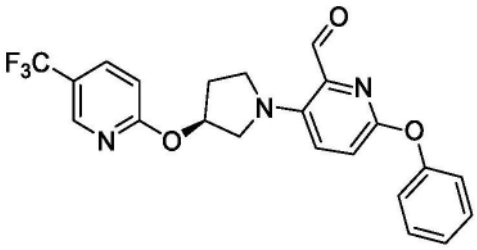
[2589] 

[2590] 标题化合物是按照实施例360中描述的程序进行制备,以得到(S)-(6-(嘧啶-2-基)-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇(30mg,15%收率),质谱:418(M+H),t_R=2.338min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.872-8.883(d,1H),8.635(s,1H),8.228-8.250(d,1H),8.070-8.098(m,1H),7.396-7.420(m,1H),7.208-7.230(d,1H),7.032-7.054(d,1H),5.744(s,1H),5.548(m,1H),4.717-4.820(m,2H),4.008-4.048(m,1H),3.617-3.735(m,3H),2.500-2.508(m,1H),2.250-2.265(m,1H)。

[2591] 实施例362:(S)-(6-苯氧基-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇(化合物1-199)

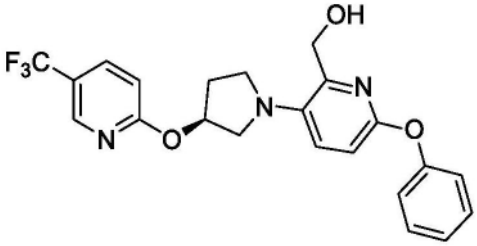
[2592] 

[2593] 步骤1:(S)-6-苯氧基-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶甲醛

[2594] 

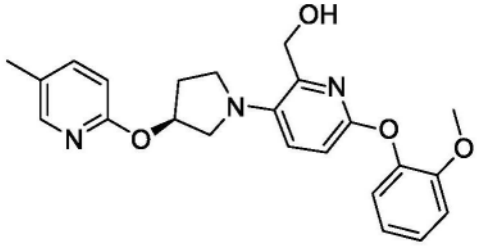
[2595] 标题化合物是按照实施例236步骤3中描述的程序使用(S)-6-溴-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶甲醛(作为333步骤1制备)和苯酚进行制备,以得到(S)-6-苯氧基-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶甲醛(50mg,58%收率),质谱:430(M+H)。

[2596] 步骤2:(S)-(6-苯氧基-3(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇

[2597] 

[2598] 标题化合物是按照实施例333步骤2中描述的程序进行制备,以得到(S)-(6-苯氧基-3(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇(25mg,50%收率),质谱:432(M+1),t_R=3.242min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.606(s,1H),8.063-8.085(d,1H),7.354-7.445(m,3H),7.027-7.150(m,4H),6.816-6.836(d,1H),5.656(s,1H),4.873-4.900(m,1H),4.463-4.486(m,1H),3.696-3.737(m,1H),3.387-3.449(m,2H),3.236-3.265(m,1H),2.124-2.139(m,1H)。

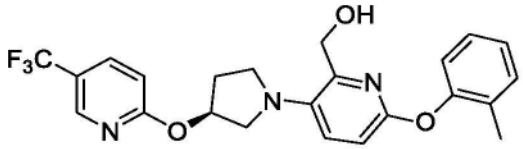
[2599] 实施例363:(S)-(6-(2-甲氧基苯氧基)-3-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇(化合物1-205)

[2600] 

[2601] 标题化合物是按照实施例362中描述的程序进行制备,以得到(S)-(6-(2-甲氧基

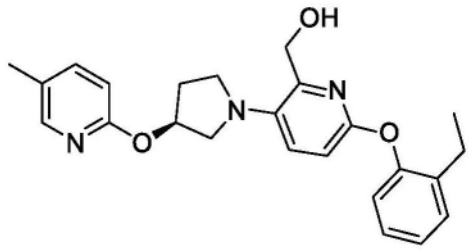
苯氧基)-3-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇(30mg,50%收率),质谱:378(M+1),t_R=2.781min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=7.974-7.978(d,1H),7.537-7.543(m,1H),7.406-7.515(d,1H),7.131-7.168(m,2H),7.046-7.049(d,1H),6.936-6.952(m,1H),6.713-6.734(d,1H),6.626-6.649(d,1H),5.484-5.512(m,1H),4.726-4.752(m,1H),4.408-4.435(m,2H),3.705(s,3H),3.594-3.635(m,1H),3.233-3.239(m,1H),3.153-3.183(m,2H),2.3172.350(m,1H),2.200(s,3H),2.015-2.031(m,3H)。

[2602] 实施例364:(S)-(6-(邻甲苯氧基)-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇(化合物1-226)

[2603] 

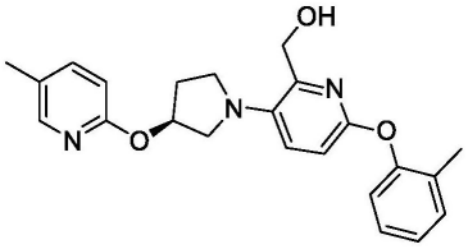
[2604] 标题化合物是按照实施例362中描述的程序进行制备,以得到(S)-(6-(邻甲苯氧基)-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇(30mg,30%收率),质谱:446(M+1),t_R=3.252min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.604(s,1H),8.061-8.089(d,1H),7.418-7.440(d,1H),7.283-7.302(d,2H),7.175-7.194(m,1H),6.939-7.108(m,2H),6.919-6.939(d,1H),6.702-6.724(d,1H),5.637(s,1H),4.827-4.854(m,1H),4.432-4.455(m,2H),3.654-3.695(m,1H),3.319-3.414(m,2H),3.192-3.234(m,1H),2.356-2.406(m,1H),2.140(s,3H),2.086-2.140(m,1H)。

[2605] 实施例365:(S)-(6-(2-乙基苯氧基)-3-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇(化合物1-214)

[2606] 

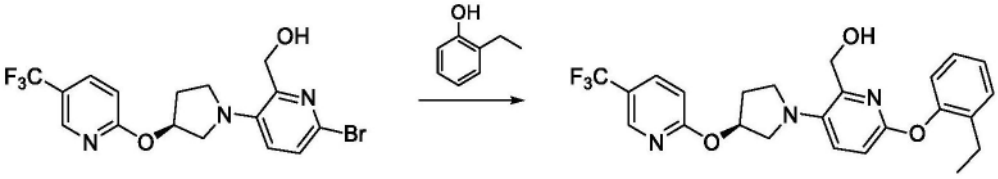
[2607] 标题化合物是按照实施例362中描述的程序进行制备,以得到(S)-(6-(2-乙基苯氧基)-3-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇(20mg,30%收率),质谱:406(M+1),^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=7.979(s,1H),7.543-7.522(m,1H),7.416-7.395(m,1H),7.323-7.305(m,1H),7.216-7.101(m,2H),6.924-6.905(m,1H),3.734-6.687(m,2H),5.512-5.506(s,1H),4.845-4.818(m,1H),4.445-4.430(m,2H),3.654-3.628(m,1H),3.327-3.206(m,3H),2.573-2.504(m,2H),2.333-2.316(m,1H),2.200(s,3H),2.060-2.043(m,1H),1.139-1.119(m,3H)。

[2608] 实施例366:(S)-(3-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-6-(邻甲苯氧基)吡啶-2-基)甲醇(化合物1-203)

[2609] 

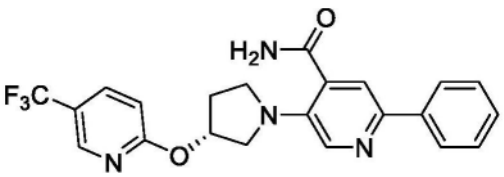
[2610] 标题化合物是按照实施例362中描述的程序进行制备,以得到(S)-(3-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-6-(邻甲苯氧基)吡啶-2-基)甲醇(30mg,42%收率),质谱:392(M+1),^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=7.980-7.976(m,1H),7.544-7.517(m,1H),7.422-7.401(m,1H),7.302-7.283(m,1H),7.213-7.175(m,1H),7.108-7.090,(m,1H)6.940-6.921(m,1H),6.735-6.696(m,2H),5.522-5.493(s,1H),4.827-4.799(m,1H),4.454-4.427(m,2H),3.666-3.626(m,1H),3.389-3.321(m,1H),3.273-3.184(m,2H),2.351-2.302(m,1H),2.202-2.123(m,6H),2.063-2.029(m,1H)。

[2611] 实施例367:(S)-(6-(2-乙基苯氧基)-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇(化合物1-212)

[2612] 

[2613] 向(S)-(6-溴-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇(100mg,0.24mmol)((作为333步骤2制备)在1.8ml二噁烷/DMF(v:v==5:1)中的溶液中添加Cs_2CO_3(155.82mg,0.48mmol)和2-乙基苯酚(58.2mg,0.48mmol)、CuI(22.7mg,0.12mmol)和2-(二甲基氨基)乙酸盐酸盐(16.7mg,0.12mmol),用微波将混合物在160℃下辐照1h,添加水,用EA萃取,用LiCl溶液和盐水洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用Pre-HPLC将其制备以得到(S)-(6-(2-乙基苯氧基)-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇(30mg,20%收率),质谱:460(M+H),t_R=3.543min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.603(s,1H),8.061-8.088(m,1H),7.416-7.4380(d,1H),7.305-7.324(d,1H),7.182-7.217(m,1H),7.105-7.141(m,1H),7.023-7.044(d,1H),6.909-6.298(d,1H),6.697-6.719(d,1H),5.639(m,1H),4.849-4.874(m,1H),4.446-4.468(m,2H),3.660-3.701(m,1H),3.197-3.349(m,3H),2.536-2.574(m,2H),2.358-2.408(m,1H),2.106-2.123(m,1H),1.101-1.139(m,3H)。

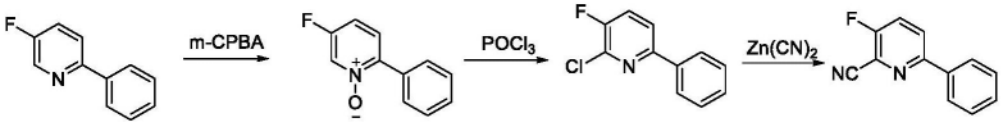
[2614] 实施例369:(R)-2-苯基-5-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)异烟酰胺(化合物1-99)

[2615] 

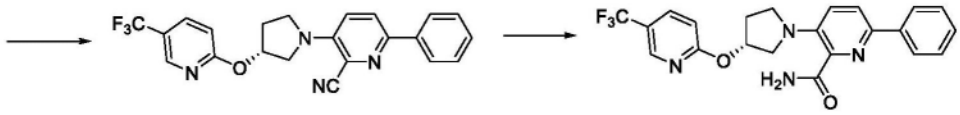
[2616] 将(R)-2-苯基-5-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)异烟腈(100mg,0.244mmol)(实施例368步骤4)在2mL浓H_2SO_4中的溶液在室温下搅拌过夜,并将混合

物倒入冰水中,用30% NaOH溶液调节pH至11,用DCM萃取,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到(R)-2-苯基-5-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)异烟酰胺(50mg,50%收率),质谱:429(M+1),t_R=2.485min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ,8.638(s,1H),8.224(s,1H),7.970-8.095(m,4H),7.629-7.667(m,2H),7.415-7.453(m,2H),7.320-7.338(m,1H),7.020-7.042(m,1H),5.732(s,1H),3.902-3.943(m,1H),3.642-3.664(m,1H),3.329-3.461(m,2H),2.273-2.338(m,2H)。

[2617] 实施例370:(R)-6-苯基-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶酰胺(化合物1-98)

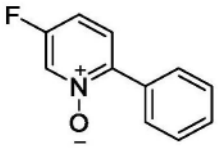


[2618]



[2619] 步骤1:5-氟-2-苯基吡啶1-氧化物

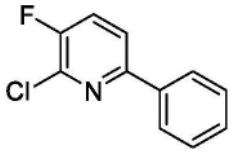
[2620]



[2621] 向5-氟-2-苯基吡啶(100mg,0.57mmol)在5mL DCM中的溶液中添加m-CPBA(200mg,1.15mmol),将混合物在室温下搅拌过夜,添加水并合并有机层,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到5-氟-2-苯基吡啶1-氧化物(80mg,80%收率),质谱:190(M+1)。

[2622] 步骤2:2-氯-3-氟-6-苯基吡啶

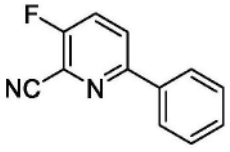
[2623]



[2624] 向5-氟-2-苯基吡啶1-氧化物(80mg,0.42mmol)在4mL $CHCl_3$中的溶液中添加$POCl_3$(123mg,0.82mmol),然后将混合物加热至65℃过夜,LCMS指示80%收率SM,添加0.25ml $POCl_3$并将混合物再次加热至75℃,持续6h,将混合物冷却至室温,添加冰,用DCM萃取,有机层用$NaHCO_3$溶液洗涤,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到2-氯-3-氟-6-苯基吡啶(30mg,34%收率),质谱:208(M+1)。

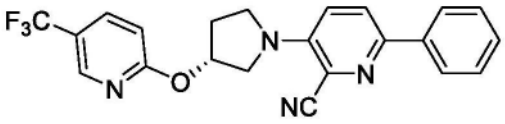
[2625] 步骤3:3-氟-6-苯基吡啶腈

[2626]



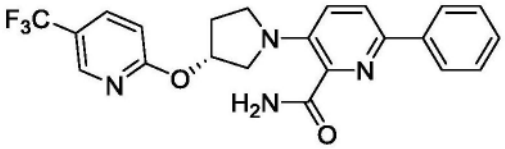
[2627] 标题化合物是按照实施例368步骤3中描述的程序进行制备,以得到3-氟-6-苯基吡啶腈(10mg,50%收率),质谱:199(M+1)。

[2628] 步骤4:(R)-6-苯基-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶腈

[2629] 

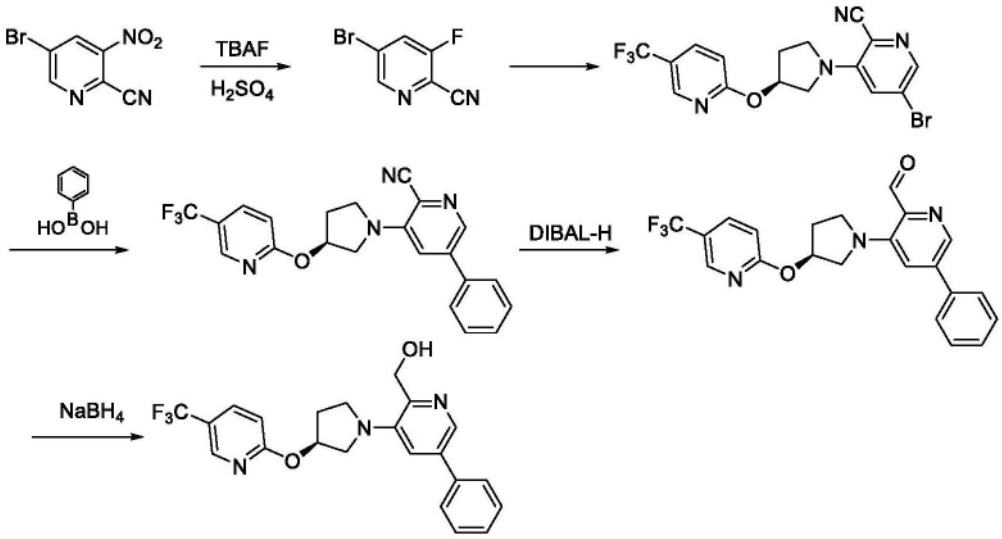
[2630] 标题化合物是按照实施例368步骤4中描述的程序进行制备,以得到呈白色固体的(R)-6-苯基-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶腈(170mg,85%收率),质谱:411(M+1),t_R=3.335min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.642-8.648(m,1H),8.101-8.108(m,1H),8.035-8.058(d,1H),7.399-7.480(m,4H),7.048-7.070(d,1H),5.786-5.790(m,1H),4.079-4.120(m,1H),3.779-3.833(m,3H),2.322-2.332(m,2H)。

[2631] 步骤5:(R)-6-苯基-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶酰胺

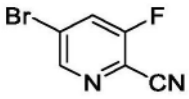
[2632] 

[2633] 标题化合物是按照实施例369中描述的程序进行制备,以得到呈白色固体的(R)-6-苯基-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶酰胺(55mg,80%收率),质谱:429(M+1),t_R=2.852min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.635(s,1H),8.020-8.086(m,3H),7.850-7.923(m,2H),7.412-7.451(m,3H),7.267-7.339(m,2H),7.006-7.028(d,1H),5.713(s,1H),3.893-3.935(m,1H),3.589-3.607(m,1H),3.362-3.449(m,2H),2.258-2.328(m,2)。

[2634] 实施例371:(S)-(5-苯基-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇(化合物1-188)

[2635] 

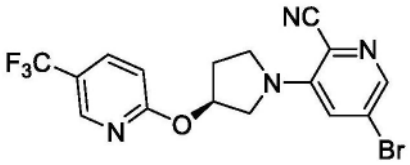
[2636] 步骤1:5-溴-3-氟吡啶腈

[2637] 

[2638] 在-40℃下向5-溴-3-硝基吡啶腈(500mg,2.2mmol)在DMF中的溶液中添加H_2SO_4(0.01ml)和TBAF(6.6ml),将混合物在-40℃下搅拌30min,在-40℃下用HCl溶液(2M)淬灭至pH=3,用EA萃取混合物,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗5-溴-3-氟吡啶腈

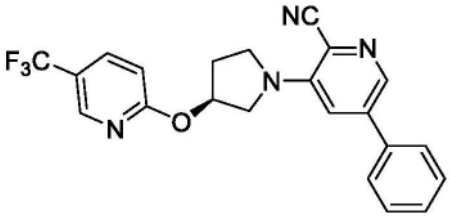
(500mg,定量),其可以直接用于下一步,质谱:201(M+1)

[2639] 步骤2:(S)-5-溴-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶腈

[2640] 

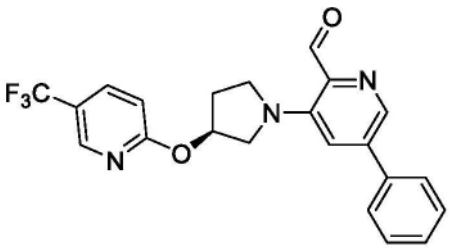
[2641] 标题化合物是按照实施例368步骤4中描述的程序进行制备,以得到(S)-5-溴-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶腈(340mg,80%),质谱:413(M+1)。

[2642] 步骤3:(S)-5-苯基-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶腈

[2643] 

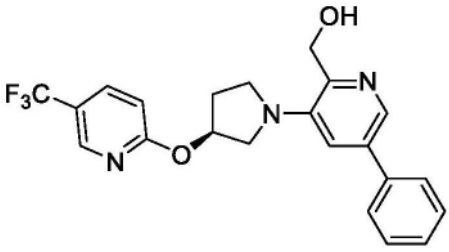
[2644] 标题化合物是按照实施例357步骤4中描述的程序进行制备,以得到(S)-5-苯基-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶腈(300mg,8%收率),质谱:411(M+1)。

[2645] 步骤4:(S)-5-苯基-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶甲醛

[2646] 

[2647] 标题化合物是按照实施例368步骤5中描述的程序进行制备,以得到(S)-5-苯基-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶甲醛(80mg,26%收率),质谱:414(M+1)。

[2648] 步骤5:(S)-(5-苯基-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇

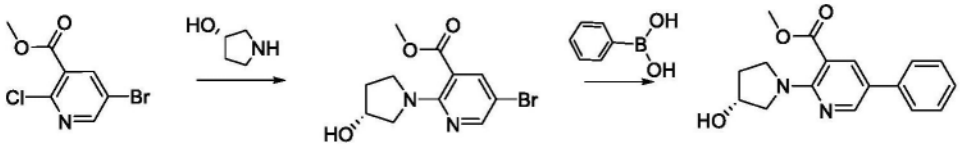
[2649] 

[2650] 标题化合物是按照实施例368步骤6中描述的程序进行制备,以得到(S)-(5-苯基-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇

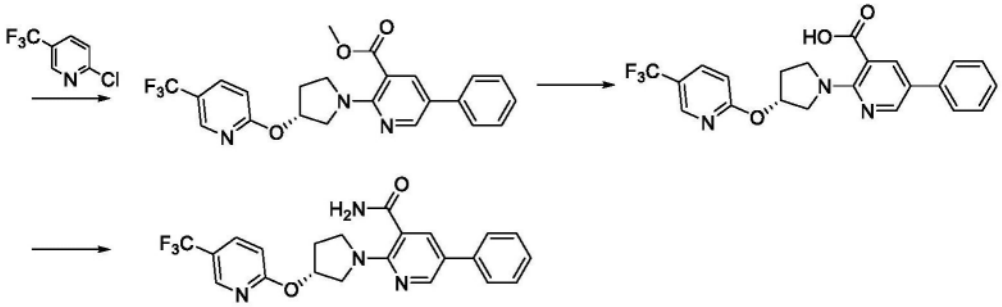
[2651] (20mg,25%收率),质谱:416(M+1),t_R=3.591min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.629(s,1H),8.266(s,1H),8.075-8.094(m,1H),7.717-7.735(m,2H),7.395-7.512(m,3H),7.312(s,1H),7.031-7.053(d,1H),5.717(m,1H),5.132-5.158(m,1H),4.639-4.676(m,

2H),3.904-3.944(m,1H),3.584-3.651(m,2H),3.408-3.413(m,1H),2.363-2.395(m,1H),2.200-2.218(m,1H)。

[2652] 实施例373:(R)-5-苯基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)烟酰胺(化合物1-92)

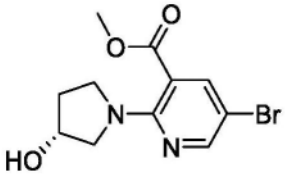


[2653]



[2654] 步骤1:(R)-5-溴-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)烟酸甲酯

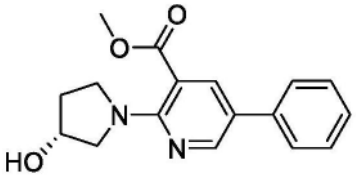
[2655]



[2656] 向5-溴-2-氯烟酸甲酯(3.8g,15.2mmol)和(S)-吡咯烷-3-醇(22.4g,18.2mmol)在30mL MeCN中的溶液中添加TEA(4.2ml,30.4mmol),将混合物在60℃下搅拌1h,移除MeCN,残余物用EA稀释,有机层用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到(R)-5-溴-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)烟酸甲酯(4.1g,9%收率),质谱:301(M+1)。

[2657] 步骤2:(R)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-5-苯基烟酸甲酯

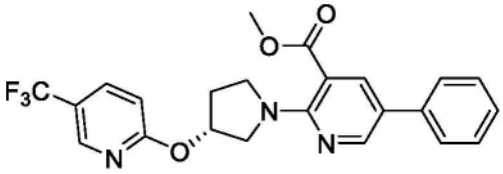
[2658]



[2659] 标题化合物是按照实施例357步骤4中描述的程序进行制备,以得到(R)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-5-苯基烟酸甲酯(3g,50%收率),质谱:299(M+1)。

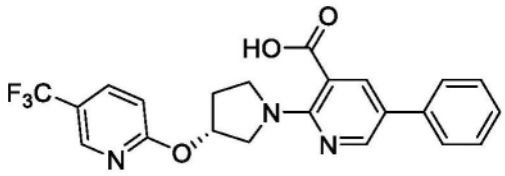
[2660] 步骤3:(R)-5-苯基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)烟酸甲酯

[2661]



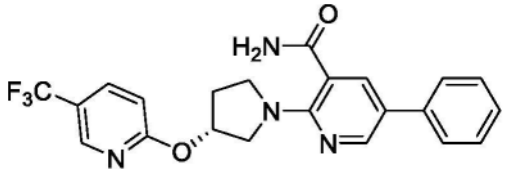
[2662] 标题化合物是按照中间体1步骤1中描述的程序进行制备,以得到5-苯基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)烟酸酯(250mg,80%收率),质谱:444(M+1)。

[2663] 步骤4:(R)-5-苯基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)烟酸

[2664] 

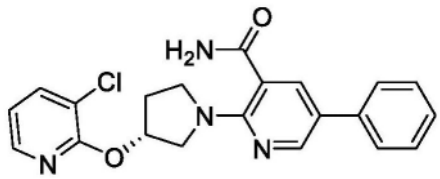
[2665] 标题化合物是按照中间体38步骤2中描述的程序进行制备,以得到(R)-5-苯基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)烟酸(150mg,75%收率),质谱:430(M+1),t_R=2.658min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO),=8.567-8.615(m,2H),8.047-8.107(m,2H),7.627-7.649(m,2H),7.426-7.464(m,2H),7.306-7.342(m,1H),7.015-7.038(d,1H),55.67(m,1H),3.949-3.992(m,1H),3.730-3.801(m,3H),2.238-2.301(m,2H)。

[2666] 步骤5:(R)-5-苯基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)烟酰胺

[2667] 

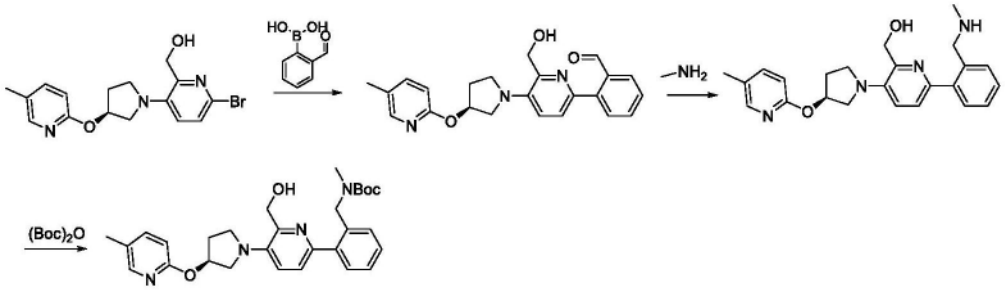
[2668] 向(R)-5-苯基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)烟酸(140mg,0.33mmol)在2mL DCM中的溶液中添加0.04ml(COCl)$_2$和一滴DMF,将其在室温下搅拌3h,然后蒸发至干燥;将残余物溶解于2ml THF中,并添加THF中的NH_3,将混合物在室温下搅拌过夜,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到(R)-5-苯基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)烟酰胺(50mg,36%收率),质谱:429(M+1),t_R=2.257min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)=8.620(s,1H),8.473-8.478(d,1H),8.047-8.075(m,2H),7.830-7.835(d,1H),7.625-7.643(d,1H),7.440-7.474(m,3H),7.310-7.328(m,1H),7.005-7.028(d,1H),5.693(s,2H),3.938-3.969(m,1H),3.612-3.744(m,3H),2.225-2.288(m,2H)。

[2669] 实施例374:(R)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-苯基烟酰胺(化合物1-90)

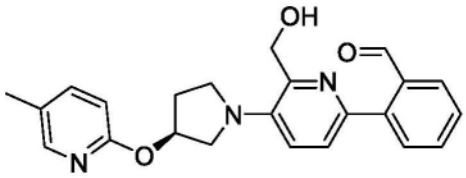
[2670] 

[2671] 标题化合物是按照实施例373中描述的程序进行制备,以得到(R)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-苯基烟酰胺(100mg,50%收率),质谱:395(M+1),t_R=1.342min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)=8.492-8.498(d,1H),8.162-8.172(m,1H),7.991(s,1H),7.894-7.912(m,1H),7.829-7.835(m,1H),7.637-7.657(d,1H),7.424-7.476(m,3H),7.312-7.330(m,1H),7.040-7.059(m,1H),5.659-5.669(m,1H),3.960-3.991(m,1H),3.657-3.760(m,3H),2.213-2.218(m,2H)。

[2672] 实施例375:(S)-2-(6-(羟甲基)-5-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)苄基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(化合物1-258)

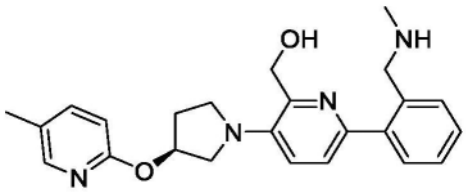
[2673] 

[2674] 步骤1:(S)-2-(6-(羟甲基)-5-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)苯甲醛

[2675] 

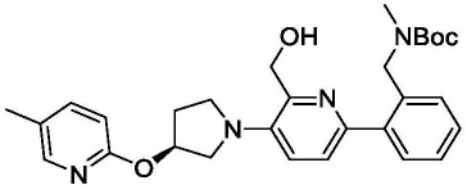
[2676] 标题化合物是按照实施例357步骤4中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(6-(羟甲基)-5-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)苯甲醛(280mg,55%收率),质谱:390(M+1)。

[2677] 步骤2:(S)-(6-(2-((甲基氨基)甲基)苯基)-3-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇

[2678] 

[2679] 在室温下向(S)-2-(6-(羟甲基)-5-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)亚苄基(250mg,0.641mmol)在2mL DMSO中的溶液中添加$MeNH_2$(86mg,12.8mmol),将混合物在40℃下搅拌2h,然后在室温下逐滴添加$NaBH(OAc)_3$(204mg,0.96mmol)在1mL DMSO中的溶液,将所得混合物在室温下搅拌过夜,用10%柠檬酸溶液淬灭,用EA萃取,通过添加10% K_2CO_3溶液将水层碱化至PH=10,用EA萃取,合并有机层,用盐水洗涤合并的有机层,经N_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗(S)-(6-(2-((甲基氨基)甲基)苯基)-3-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇,其可以直接使用(180mg,70%收率),质谱:405(M+1)。

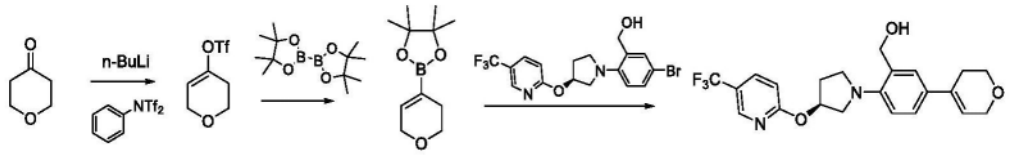
[2680] 步骤3:(S)-2-(6-(羟甲基)-5-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)苄基(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[2681] 

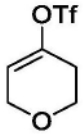
[2682] 标题化合物是按照实施例294步骤2中描述的程序进行制备,以得到2-(6-(羟甲基)-5-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)苄基(甲基)氨基甲酸酯(15mg,8%收率),质谱:505(M+1),t_R=2.626min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.000-8.004(m,

1H),7.533-7.555(m,1H),7.316-7.405(m,4H),7.180-7.241(m,2H),6.723-6.743(d,1H),5.566-5.586(m,1H),5.055-5.082(m,1H),4.576-4.677(m,4H),3.858-3.898(m,1H),3.430-3.580(m,3H),2.656(s,3H),2.502-2.515(m,1H),2.140-2.156(m,1H),1.297-1.400(m,9H)。

[2683] 实施例435:(S)-(5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(化合物1-280)

[2684] 

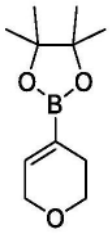
[2685] 步骤1:3,6-二氢-2H-吡喃-4-基三氟甲烷磺酸酯

[2686] 

,

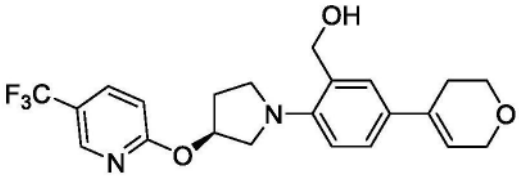
[2687] 在-78℃下,在20分钟期间向二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮(1g,0.01mol)在THF中的溶液中逐滴添加LDA(已制备:在N_2下,在10分钟期间在冰盐浴中向二异丙胺(1.54ml,0.011mol)在无水THF(10ml)中的溶液中逐滴添加n-BuLi(4.39ml,己烷中2.5M),将混合物在此温度下搅拌30min),将混合物在此温度下搅拌3h,然后逐滴添加1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基磺酰基)甲烷磺酰胺(3.75g,0.105mol)在THF中的溶液,将所得混合物在-78℃下搅拌2h,然后使其加热至室温并搅拌18r,移除溶剂以得到残余物,将残余物在EA和水之间分配,EA层用水、2M NaOH溶液和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗3,6-二氢-2H-吡喃-4-基三氟甲烷磺酸酯(1.1g,70%收率),其可以直接使用。

[2688] 步骤2:2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷

[2689] 

[2690] 标题化合物是按照实施例281步骤1中描述的程序进行制备,以得到2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(100mg,定量),其可以直接使用。

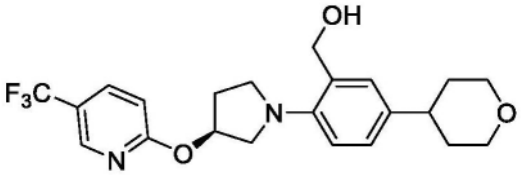
[2691] 步骤3:(S)-(5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇

[2692] 

[2693] 向(S)-(5-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇

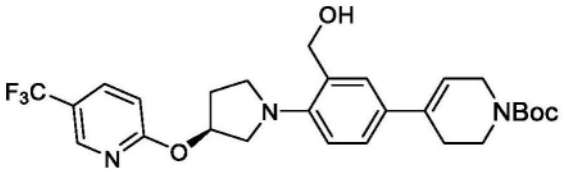
(200mg,0.5mmol)在2ml二噁烷/H_2O(v:v=5:1)中的溶液中添加2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(100mg)、K2CO3(276mg,2mmol)和$Pd(PPh_4)_3$(5mg),在N_2下将混合物加热至回流,持续2h,用EA稀释,用水、盐水洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用制备性HPLC将其纯化以得到(S)-(5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(15mg,7.5%收率),质谱:421(M+1),t_R=2.895min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.611(s,1H),8.060-8.088(m,1H),7.461-7.466(m,1H),7.209-7.236(m,1H),7.021-7.043(m,1H),6.828-6.850(m,1H),6.088(s,1H),5.624-5.651(m,1H),4.495-4.518(m,2H),4.203-4.210(m,2H),3.657-3.698(m,1H),3.414-3.437(m,1H),3.200-3.306(m,2H),2.411(m,2H),2.361-2.381(m,1H),2.120-2.340(m,1H)。

[2694] 实施例436:(S)-(5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(化合物1-276)

[2695] 

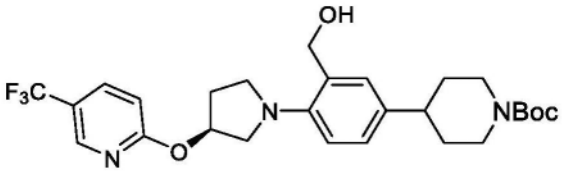
[2696] 向(S)-(5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(20mg,0.047mmol)在2ml MeOH中的溶液中添加Pd/C(5mg),在H_2下将混合物在室温下搅拌3h,过滤并浓缩滤液,残余物用硅胶纯化以得到(S)-(5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(5mg,25%收率),质谱:423(M+1),t_R=2.622min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.605(s,1H),8.060-8.088(m,1H),7.269-7.273(m,1H),7.010-7.044(m,2H),6.853-6.873(m,1H),5.614(m,1H),5.033(m,1H),4.481-4.502(m,2H),3.920-3.954(m,2H),3.115-3.588(m,6H),2.680(m,1H),2.088(m,1H),2.086(m,1H),1.624-1.660(m,4H)。

[2697] 实施例437:(S)-4-(3-(羟甲基)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(化合物1-272)

[2698] 

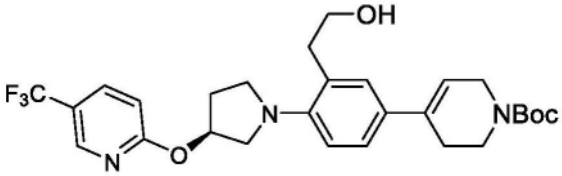
[2699] 标题化合物是按照实施例435中描述的程序进行制备,以得到(S)-4-(3-(羟甲基)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(10mg,12.5%收率),质谱:520(M+1),t_R=3.292min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.611(s,1H),8.065-8.087(m,1H),7.445-7.450(m,1H),7.196-7.217(m,1H),7.019-7.042(m,1H),6.818-6.840(m,1H),5.998(s,2H),5.634(s,1H),5.069-5.096(m,1H),4.486-4.513(m,2H),3.927(s,2H),3.195-3.655(m,6H),2.442(s,2H),2.340-2.375(m,1H),2.085-2.117(m,1H)。

[2700] 实施例438:(S)-4-(3-(羟甲基)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(化合物1-273)

[2701] 

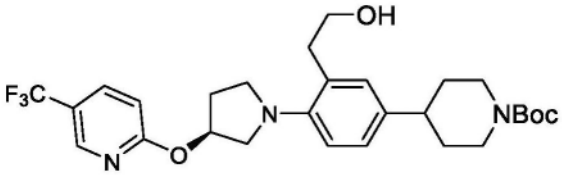
[2702] 标题化合物是按照实施例436中描述的程序进行制备,以得到(S)-4-(3-(羟甲基)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(60mg,70%收率),质谱:522(M+1),t_R=3.355min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.467(s,1H),7.912-7.934(m,1H),7.264(s,1H),6.930-7.080(m,3H),5.644-5.658(m,1H),4.870(s,2H),4.173-4.206(m,2H),3.570-3.598(m,1H),3.134-3.382(m,3H),2.853(s,2H),2.667(m,1H),2.426-2.460(m,1H),2.147-2.165(m,1H),1.779-1.810(m,1H),1.511-1.576(m,2H)。

[2703] 实施例439:(S)-4-(3-(2-羟乙基)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(化合物1-299)

[2704] 

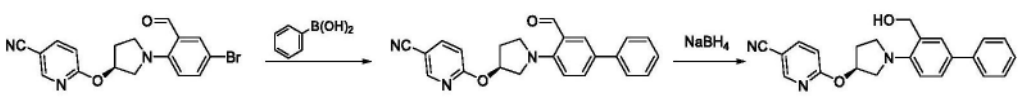
[2705] 标题化合物是按照实施例435步骤3中描述的程序使用(S)-2-(5-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醇进行制备,以得到4-(3-(2-羟乙基)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯(180mg,36%收率),质谱:534(M+1),t_R=3.129min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.612(s,1H),8.065-8.093(m,1H),7.227-7.232(m,1H),6.922-7.159(m,3H),6.010(m,1H),5.617-5.647(m,1H),4.648-4.674(m,1H),3.571(s,2H),3.136-3.627(m,8H),2.789-2.806(m,2H),2.366-2.406(m,3H),2.114-2.366(m,1H)。

[2706] 实施例440:(S)-4-(3-(2-羟乙基)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(化合物1-301)

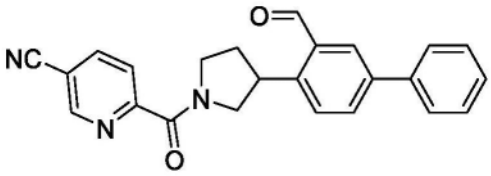
[2707] 

[2708] 标题化合物是按照实施例436中描述的程序进行制备,以得到(S)-4-(3-(2-羟乙基)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(112mg,74%收率),质谱:536(M+1),t_R=3.161min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.604(s,1H),8.061-8.089(m,1H),6.930-7.047(m,4H),5.593-5.623(m,1H),3.050-3.154(m,2H),2.759-2.778(m,3H),2.507-2.564(m,1H),2.065-2.078(m,1H),1.684-1.716(m,2H),1.448-1.471(m,3H)。

[2709] 实施例442:(S)-6-(1-(3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-3-基氧基)烟腈(化合物1-143)

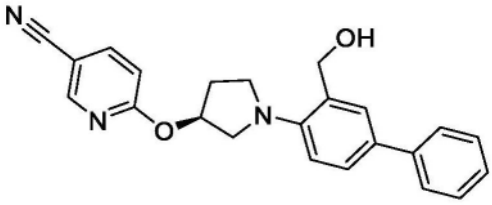
[2710] 

[2711] 步骤1:(S)-6-(1-(3-甲酰基联苯-4-基)吡咯烷-3-基氧基)烟腈

[2712] 

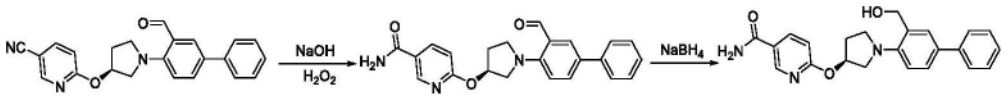
[2713] 标题化合物是按照实施例67步骤2中描述的程序使用(S)-6-(1-(4-溴-2-甲酰基苯基)吡咯烷-3-基氧基)烟腈(如实施例136步骤1制备),以得到(S)-6-(1-(3-甲酰基联苯-4-基)吡咯烷-3-基氧基)烟腈(600mg,83%收率),质谱:382(M+1)。

[2714] 步骤2:(S)-6-(1-(3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-3-基氧基)烟腈

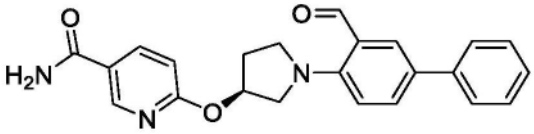
[2715] 

[2716] 标题化合物是按照实施例96步骤2中描述的程序进行制备,以得到(S)-6-(1-(3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-3-基氧基)烟腈(20mg,30%收率),质谱:384(M+1),t_R=2.873min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.722-8.729(m,1H),8.148-8.176(m,1H),7.587-7.676(m,3H),7.407-7.468(m,3H),7.265-7.302(m,1H),6.932-7.046(m,2H),5.642-5.669(m,1H),5.159-5.186(t,1H),4.552-4.579(m,2H),3.703-3.745(m,1H),3.443-3.465(m,1H),3.235-3.354(m,2H),2.397-2.520(m,1H),2.363-2.377(m,1H)。

[2717] 实施例443:(S)-6-(1-(3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-3-基氧基)烟酰胺(化合物1-144)

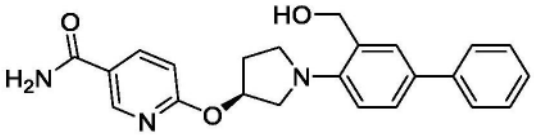
[2718] 

[2719] 步骤1:(S)-6-(1-(3-甲酰基联苯-4-基)吡咯烷-3-基氧基)烟酰胺

[2720] 

[2721] 标题化合物是按照实施例6中描述的程序进行制备,以得到(S)-6-(1-(3-甲酰基联苯-4-基)吡咯烷-3-基氧基)烟酰胺(300mg,定量),质谱:388(M+1)。

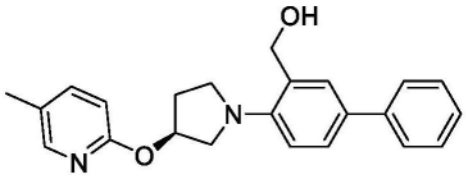
[2722] 步骤2:(S)-6-(1-(3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-3-基氧基)烟酰胺

[2723] 

[2724] 标题化合物是按照实施例96步骤2中描述的程序进行制备,以得到(S)-6-(1-(3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-3-基氧基)烟酰胺(40mg,26%收率),质谱:390(M+1),t_R=2.394min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.674-8.681(m,1H),8.148-8.176(m,1H),7.587-7.676(m,3H),7.407-7.468(m,1H),7.965(s,1H),7.649-7.655(d,1H),7.562-7.584(m,2H),7.378-7.441(m,4H),7.273-7.378(m,1H),6.858-6.926(q,2H),5.613-5.625(m,1H),

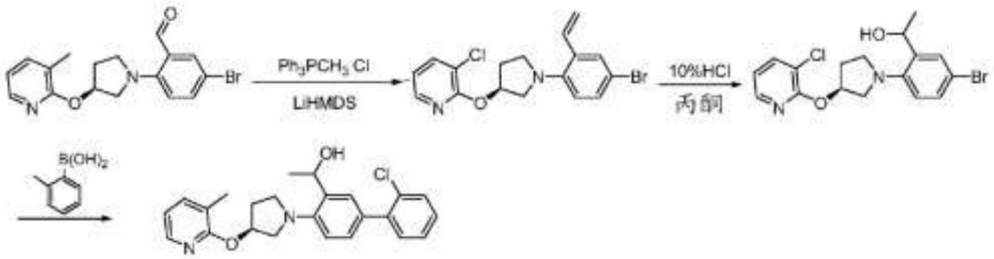
5.100-5.127(t,1H),4.533-4.562(m,2H),3.685-3.726(m,1H),3.434-3.457(m,1H),3.339-3.342(m,1H),3.232-3.243(m,2H),2.473-2.486(m,1H),2.340-2.345(m,1H)。

[2725] 实施例444:(S)-(4-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(化合物1-141)

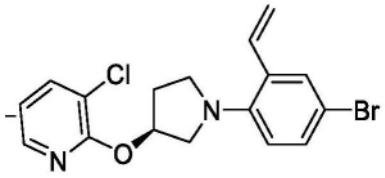
[2726] 

[2727] 标题化合物是按照实施例124中描述的程序进行制备,以得到(S)-(4-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(25mg,30%收率),质谱:361(M+1),t_R=3.077min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=7.992-7.999(q,1H),7.671-7.677(d,1H),7.524-7.608(m,3H),7.406-7.456(m,3H),7.281-7.299(m,1H),6.919-6.940(d,1H),6.726-6.747(d,1H),5.531(br,1H),5.129-5.143(t,1H),4.550-4.580(m,2H),3.696-3.710(m,1H),3.443(m,1H),3.295-3.342(m,2H),2.311-2.333(m,1H),2.212(s,3H),2.091(m,1H)。

[2728] 实施例445:1-(2'-氯-4-((S)-3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)乙醇(化合物1-172)

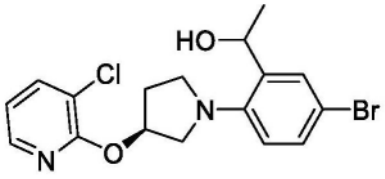
[2729] 

[2730] 步骤1:(S)-6-(1-(4-溴-2-乙烯基苯基)吡咯烷-3-基氧基)-5-氯吡啶-3-化物

[2731] 

[2732] 标题化合物是按照实施例301步骤1中描述的程序进行制备,以得到(S)-6-(1-(4-溴-2-乙烯基苯基)吡咯烷-3-基氧基)-5-氯吡啶-3-化物(1.7g,77%收率),质谱:378(M+1)。

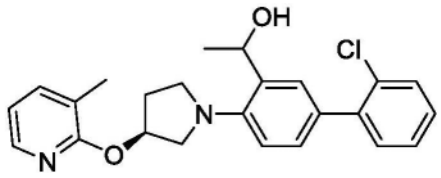
[2733] 步骤2:1-(5-溴-2-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醇

[2734] 

[2735] 标题化合物是按照实施例301步骤2中描述的程序进行制备,以得到1-(5-溴-2-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醇(300mg,29%收率),质谱:397(M+1)。

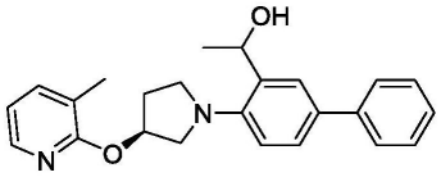
[2736] 步骤3:1-(2'-氯-4-((S)-3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)乙

醇

[2737] 

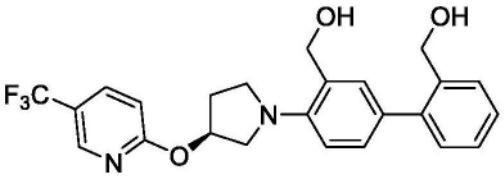
[2738] 标题化合物是按照实施例67步骤2中描述的程序进行制备,以得到1-(2'-氯-4-((S)-3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)乙醇(17mg,32%收率),质谱:409(M+1),t_R=3.125min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=7.969-7.981(d,1H),7.502-7.547(m,3H),7.322-7.381(m,3H),7.028-7.236(m,2H),6.853-6.883(m,1H),5.566(br,1H),5.052-5.114(m,2H),3.345-3.346(m,2H),3.181-3.322(m,2H),2.471-2.484(m,1H),2.113-2.131(m,4H),1.288-1.371(dd,3H)。

[2739] 实施例446:1-(4-((S)-3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)乙醇(化合物1-169)

[2740] 

[2741] 标题化合物是按照实施例445中描述的程序进行制备,以得到1-(4-((S)-3-(3-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)乙醇(27mg,55%收率),质谱:375(M+1),t_R=2.898min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.005(d,1H),7.760-7.780(d,1H),7.543-7.615(m,3H),7.440-7.460(m,3H),7.309(m,1H),7.115-7.129(m,1H),6.886-6.911(m,1H),5.581(br,1H),5.145(m,2H),3.440-3.637(m,2H),3.119-3.264(m,2H),2.365-2.380(m,1H),2.077-2.160(m,4H),1.333-1.419(dd,3H)。

[2742] 实施例455:(S)-(4'-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-2,3'-二基)二甲醇(化合物1-174)

[2743] 

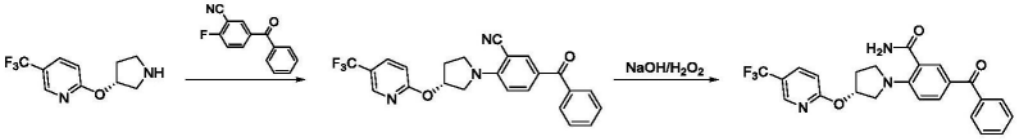
[2744] 标题化合物是按照实施例279中描述的程序进行制备,以得到(S)-(4'-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-2,3'-二基)二甲醇(8mg,10%收率),质谱:445(M+1),t_R=2.845min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.625(s,1H),8.073-8.100(m,1H),7.548-7.566(m,1H),7.292-7.348(m,3H),7.163-7.193(m,2H),7.041-7.064(d,1H),6.905-6.926(d,1H),5.666(br,1H),5.105-5.132(t,2H),4.536-4.561(t,2H),4.429-4.442(d,2H),3.728-3.756(m,1H),3.446-3.487(m,2H),3.253-3.374(m,1H),2.338-2.406(m,1H),2.141(m,1H)。

[2745] 实施例456:(S)-(2'-((二甲基氨基)甲基)-4-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(化合物1-219)

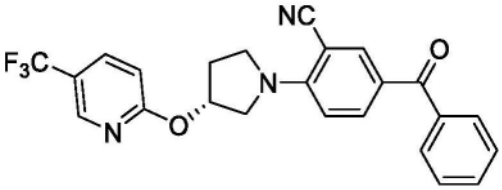
[2746] 

[2747] 向(S)-3'-(羟甲基)-4'-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-2-甲醛(150mg,0.387mmol)(如实施例279步骤1制备)在3mL DMSO中的溶液中添加Me2NH HCl(62mg,0.77mmol),将混合物在40℃下搅拌30min以形成澄清溶液。向该反应混合物中逐滴添加NaB(OAc)$_3$H(123mg,0.58mmol)在DMSO中的溶液,并在室温下再搅拌4h,随后用10%柠檬酸溶液淬灭混合物,用10% K_2CO_3溶液将水层碱化,用EA萃取,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用制备性HPLC将其纯化以得到(S)-(2'-((二甲基氨基)甲基)-4-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(30mg,18%),质谱:418(M+1),t_R=1.721min,^{1}H-NMR(400Hz,CDCl3)δ=11.915(br,1H),7.853-8.037(m,2H),7.421-7.485(m,3H),7.264-7.312(m,2h),7.132-7.168(m,2H),6.690-6.709(d,1H),5.652(d,1H),4.811-4.920(m,2H),4.302(s,2H),3.944(br,1H),3.651(br,1H),3.506(m,2H),2.589(m,7H),2.218-2.326(m,4H)。

[2748] 实施例457:(R)-5-苯甲酰基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物1-154)

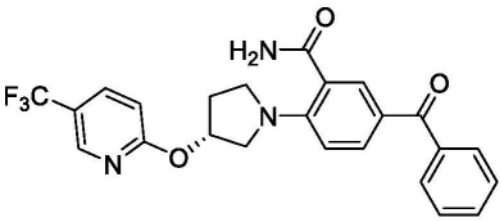
[2749] 

[2750] 步骤1:(R)-5-苯甲酰基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈

[2751] 

[2752] 向(R)-2-(吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(279mg,1.2mmol)(中间体4)在4mL DMF中的溶液中添加5-苯甲酰基-2-氟苄腈(226mg,1mmol)(作为中间体8步骤4)和K_2CO_3,将混合物在100℃下搅拌16h,用EA稀释混合物,有机层用LiCl溶液、盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到(R)-5-苯甲酰基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(350mg,80%收率),质谱:438(M+1)。

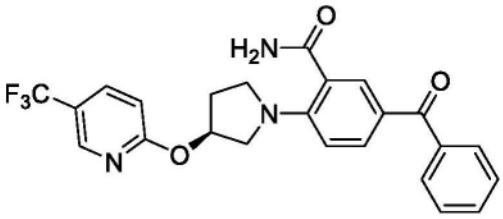
[2753] 步骤2:(R)-5-苯甲酰基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺

[2754] 

[2755] 标题化合物是按照实施例6中描述的程序进行制备,以得到(R)-5-苯甲酰基-2-

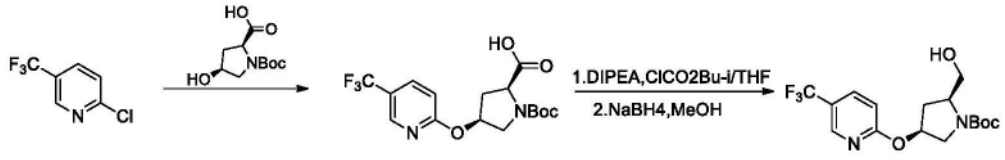
(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(120mg,78%收率),质谱:456(M+1),t_R=2.697min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.630-8.633(d,1H),8.069-8.098(q,1H),7.953(s,1H),7.521-7.702(m,7H),7.401(s,1H),6.852-7.017(d,1H),6.829-6.841(d,1H),5.728(br,1H),3.926-3.969(m,1H),3.439-3.662(m,3H),2.273-2.331(m,2H)。

[2756] 实施例458:(S)-5-苯甲酰基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物1-130)

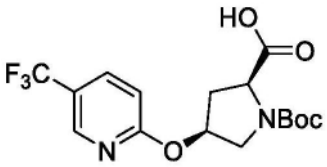
[2757] 

[2758] 标题化合物是按照实施例457中描述的程序进行制备,以得到(S)-5-苯甲酰基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(36mg,66%收率),质谱:456(M+1),t_R=2.462min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.635(s,1H),8.071-8.099(m,1H),7.947(s,1H),7.522-7.697(m,7H),7.399(s,1H),7.019-7.040(d,1H),6.831-6.854(d,1H),5.727-5.734(m,1H),3.927-3.970(m,1H),3.440-3.664(m,3H),2.276-2.336(m,2H)。

[2759] 中间体300:((2S,4S)-1-(4-苯基环己-1,5-二烯基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-2-基)甲醇(化合物1-363)

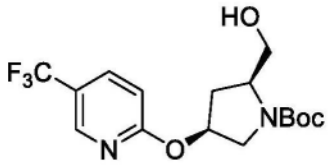
[2760] 

[2761] 步骤1:(2S,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-2-羧酸

[2762] 

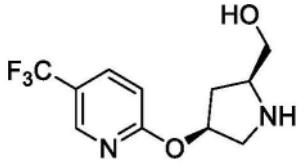
[2763] 向(2S,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-羟基吡咯烷-2-羧酸(4g,17.3mmol)在50mL DMSO中的溶液中添加t-BuOK(4.84g,43.2mmol)在40mL THF中的溶液,搅拌至室温,持续1.5h,在室温下添加2-氯-5-(三氟甲基)吡啶(3.76g,20.8mmol),并将所得混合物搅拌过夜。并用水淬灭,用EA萃取,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到(2S,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-2-羧酸(4.3g,66.6%收率),质谱:377(M+H)。

[2764] 步骤2:(2S,4S)-2-(羟甲基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[2765] 

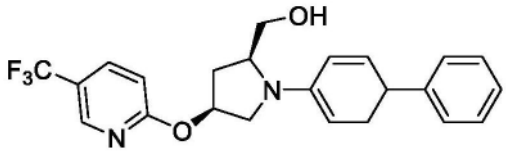
[2766] 标题化合物是按照实施例298中描述的程序进行制备,以得到(2S,4S)-2-(羟甲基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(560mg,58.2%收率),质谱:363(M+H)。

[2767] 步骤3:((2S,4S)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-2-基)甲醇

[2768] 

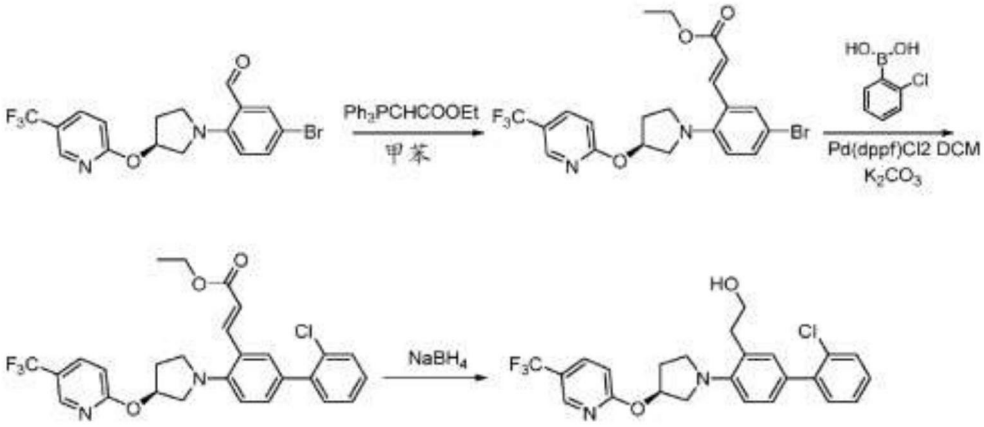
[2769] 向(2S,4S)-2-(羟甲基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(560mg,1.5mmol)在3mL DCM中的溶液中添加TFA(1mL),在0℃下搅拌3h。用EA萃取混合物,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物((2S,4S)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-2-基)甲醇(260mg,64.2%收率),其可以直接用于下一步,质谱:263(M+H)。

[2770] 步骤4:((2S,4S)-1-(4-苯基环己-1,5-二烯基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-2-基)甲醇

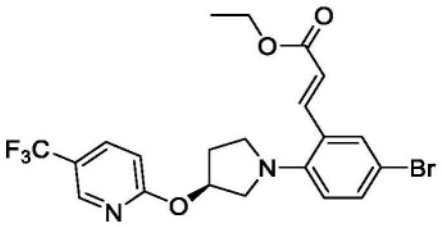
[2771] 

[2772] 向((2S,4S)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-2-基)甲醇(160mg,0.61mmol)在5mL DCM中的溶液中添加联苯-4-基硼酸(145mg,0.73mmol)、TEA(74mg,0.73mmol)、Cu(OAc)2(133mg,0.73mmol)和吡啶(49mg,0.61mmol),在室温下搅拌过夜。用EA萃取混合物,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,将其纯化以得到((2S,4S)-1-(4-苯基环己-1,5-二烯基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-2-基)甲醇(20mg,7.8%)。质谱:415(M-H),t_R=2.229.^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.608(s,1H),8.092-8.064(m,1H),7.628-7.597(m,4H),7.455-7.409(m,2H),7.330-7.295(m,1H),7.054-7.000(m,3H),5.522(s,1H),3.966-3.946(m,2H),3.715-3.688(m,1H),3.337-3.252(m,1H),3.031-2.991(m,1H),2.153-1.931(m,2H)。

[2773] 实施例323:(S)-2-(2'-氯-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)乙醇(化合物1-364)

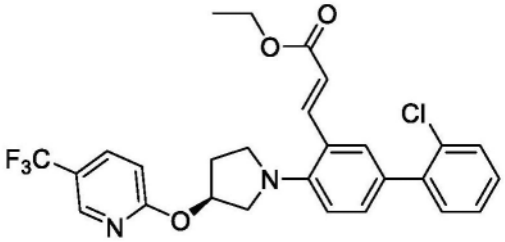
[2774] 

[2775] 步骤1:(S,E)-3-(5-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酸乙酯

[2776] 

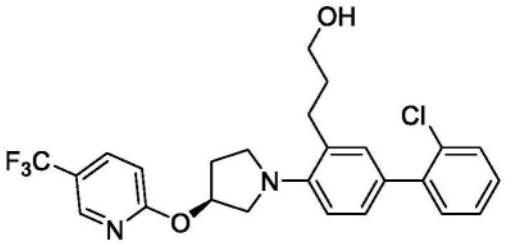
[2777] 将(S)-5-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲醛(1.0g,2.41mmol,如实施例236步骤1制备)和Ph_3PCHCO_2Et(1.68g,4.82mmol)在10mL干燥甲苯中的溶液在110℃下搅拌过夜。通过LCMS和TLC监测反应完成,用EA稀释,用水、盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到呈棕色油状物的(S,E)-3-(5-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酸乙酯(1.05g,89.84%收率),质谱:485(M+1)。

[2778] 步骤2:(S,E)-3-(2'-氯-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)丙烯酸乙酯

[2779] 

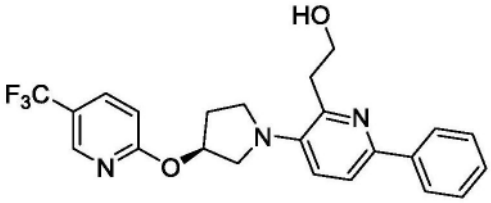
[2780] 将(S,E)-3-(5-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酸乙酯(300mg,0.61mmol)、2-氯苯基硼酸(113.8mg,0.73mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ DCM(49.7mg,10%)和K_2CO_3(252mg,1.83mmol)在3ml二噁烷/H2O(v:v=5:1)中的溶液并脱气2min,然后在N_2下加热至85℃,持续1h。用EA稀释,用水、盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到(S,E)-3-(2'-氯-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)丙烯酸乙酯(270mg,85.6%收率),质谱:517(M+1)。

[2781] 步骤3:(S)-2-(2'-氯-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)乙醇

[2782] 

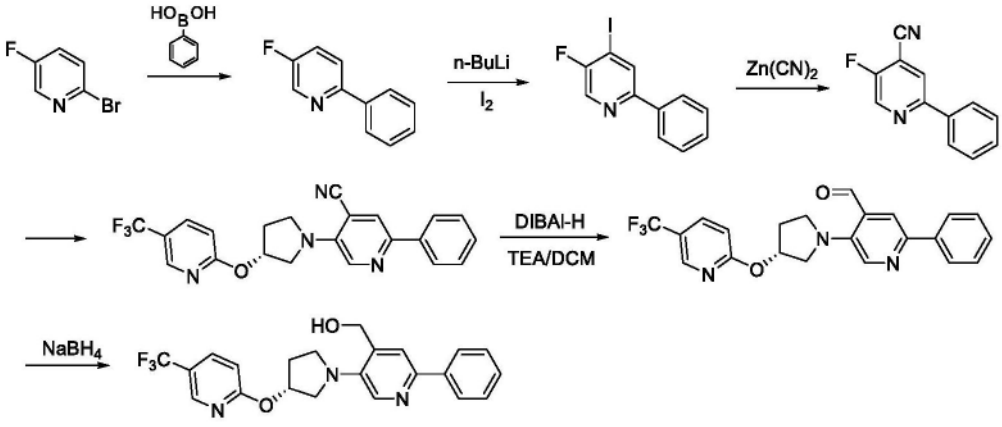
[2783] 向(S,E)-3-(2'-氯-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)丙烯酸乙酯(100mg,0.19mmol)在2mL PEG400中的溶液中添加$NaBH_4$(380mg,10.0mmol),60℃下持续1h,在75℃下持续2h。通过LCMS和TLC检测反应完成,添加5ml水并用1N HCl溶液酸化,用DCM萃取,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用制备性HPLC将其纯化以得到产物(20mg,23.0%收率),质谱:463(M+1),t_R=3.152min ^{1}H-NMR(400H_Z,DMSO)δ=8.098-8.076(m,1H),7.518(m,1H),7.390-7.351(m,3H),7.196-7.174(m,2H),7.060-7.023(m,2H),5.661(m,1H),4.505(m,1H),3.732-3.706(m,1H),3.491-3.429(m,3H),3.290-3.206(m,2H),2.609-2.601(m,2H),2.414-2.397(m,1H),2.148-2.121(m,1H),1.750-1.748(m,2H)。

[2784] 实施例358:(S)-2-(6-苯基-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)乙醇(化合物1-365)

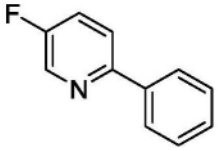
[2785] 

[2786] 标题化合物是按照实施例357中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(6-苯基-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)乙醇(30mg,30%收率),质谱:428(M+1),t_R=2.114min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=7.978-7.996(d,1H),7.666-7.686(d,1H),7.527-7.554(m,1H),7.420-7.458(m,2H),7.312-7.352(m,2H),6.734-6.755(d,1H),5.538-5.564(m,1H),4.711-4.738(m,1H),3.901-3.933(m,2H),3.708-3.749(m,1H),3.467-3.488(m,1H),3.215-3.284(m,2H),2.994-3.057(m,2H),2.336-2.369(m,1H),2.209(s,3H),2.113(m,1H)。

[2787] 实施例368:(R)-(2-苯基-5-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)甲醇(化合物1-366)

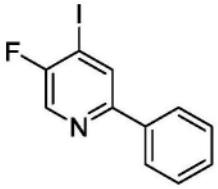
[2788] 

[2789] 步骤1:5-氟-2-苯基吡啶

[2790] 

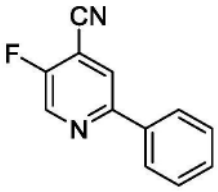
[2791] 向2-溴-5-氟吡啶(1.5g,8.523mmol)在i-PrOH中的溶液中添加苯基硼酸(1.56g,12.78mmol)、K_3PO_4(3.62g,17.46mmol)、$Pd(OAc)_2$(28.7mg)和H_2O(4ml),将混合物加热至80℃,持续20min,蒸发i-PrOH,然后用DCM稀释,用水和盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到呈白色固体的5-氟-2-苯基吡啶(1.0g,60%收率),质谱:174(M+1)。

[2792] 步骤2:5-氟-4-碘-2-苯基吡啶

[2793] 

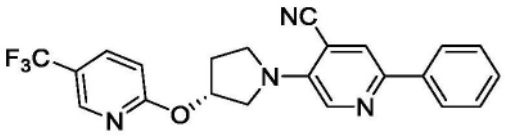
[2794] 在-78℃下向5-氟-2-苯基吡啶(700mg,4.04mmol)在6mL THF中的溶液中缓慢地添加n-BuLi(3.79ml,6.06mmol),将反应混合物在室温下搅拌过夜,用水淬灭该反应物,用EA萃取,有机层用$Na_2S_2O_3$溶液、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到呈黄色油状物的5-氟-4-碘-2-苯基吡啶(800mg,70%收率),质谱:300(M+1)。

[2795] 步骤3:5-氟-2-苯基异烟腈

[2796] 

[2797] 在N2下将5-氟-4-碘-2-苯基吡啶(1g,3.34mmol)在7mL DMF中的溶液中添加$Zn(CN)_2$(782mg,6.69mmol)、dppf(182.8mg,0.33mmol)和$Pd_2(dba)_3$(301.95mg,0.33mmol)在100℃下搅拌过夜,过滤混合物,用DCM萃取滤液,用LiCl溶液洗涤,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到5-氟-2-苯基异烟腈(535mg,50%收率),质谱:199(M+1)。

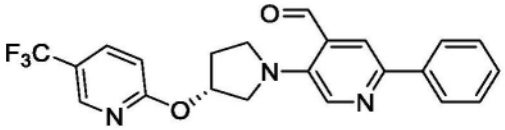
[2798] 步骤4:(R)-2-苯基-5-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)异烟腈

[2799] 

[2800] 向(R)-2-(吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(470mg,2.03mmol)在20mL DMF中的溶液中添加5-氟-2-苯基异烟腈(270mg,1.35mmol)和K_2CO_3(930mg,6.75mmol),将混合物在100℃下搅拌6h,用水稀释混合物,用DCM萃取,用LiCl溶液和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到呈黄色固体的(R)-2-苯基-5-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)异烟腈(450mg,100%收率),质谱:411(M+1),t_R=3.495min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.654(s,1H),8.393(s,1H),8.093-8.116(m,2H),

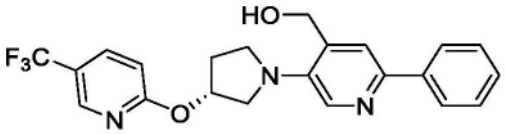
7.329-7.366(m,2H),7.329-7.461(m,3H),7.058-7.079(d,1H),5.806(m,1H),4.128-4.169(m,1H),3.848-3.890(m,2H),2.336-2.383(m,2H)。

[2801] 步骤5:(R)-2-苯基-5-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)异烟醛

[2802] 

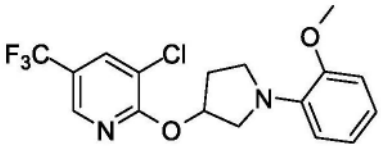
[2803] 在-78℃下向(R)-2-苯基-5-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)异烟腈(300mg,0.74mmol)在5mL DCM中的溶液中添加TEA(0.1ml,0.74mmol)和DIBAl-H(3.8ml,14.6mmol),向反应混合物中添加1ml H_2O,然后添加2ml HCl,并在室温下搅拌15min,过滤并用DCM萃取滤液,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到呈黄色油状物的(R)-2-苯基-5-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)异烟醛(80mg,25%收率),质谱:414(M+1)。

[2804] 步骤6:(R)-(2-苯基-5-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)甲醇

[2805] 

[2806] 在0℃下向(R)-2-苯基-5-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)异烟醛(85mg,0.205mmol)在3mL MeOH中的溶液中缓慢地添加$NaBH_4$(15mg,0.4mmol),将混合物搅拌5分钟,通过冰水淬灭,用DCM萃取,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用制备性HPLC将其纯化以得到(R)-(2-苯基-5-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)甲醇(50mg,80%收率),质谱:416(M+1),t_R=2.279min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.630(s,1H),8.177(s,1H),8.074-8.100(m,1H),7.969-7.988(m,2H),7.897(s,2H),7.430-7.468(m,1H),7.339-7.357(m,1H),7.040-7.062(d,1H),5.700(s,1H),5.417-5.445(m,1H),4.579-4.621(m,1H),3.823-3.849(m,1H),3.581-3.600(m,1H),3.409-3.450(m,2H),2.509-2.510(m,1H),2.183-2.185(m,1H)。

[2807] 实施例1:3-氯-2-(1-(2-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(化合物1-367)

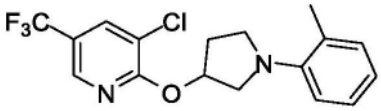
[2808] 

[2809] 将3-氯-2-(吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶三氟乙酸盐

[2810] (中间体1)(400mg,1.05)、1-溴-2-甲氧基苯(491mg,2.6mmol)、Pd2(dba)3(288mg,0.316mmol)、BINAP(196mg,0.316mmol)、Cs2CO3(1.71g,5.2mmol)在二噁烷中的溶液用N2脱气10分钟,然后在N2下将反应混合物在80℃下搅拌过夜,在减压下移除溶剂,残余物用EA稀释,有机层用盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂得到深色油状物,用硅胶将其纯化以得到3-氯-2-(1-(2-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(90mg,23%收率),质谱:373(M+H),t_R=3.14min,^{1}H-NMR(400Hz,CDCl3)δ=8.34-8.35(d,1H),7.850-7.855(d,

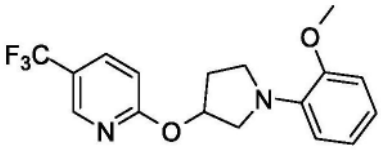
1H),6.83-6.94(m,4H),5.69-5.72(m,1H),4.04-4.09(m,1H),3.87(s,3H),3.52-3.55(m,1H),3.39-3.44(m,2H),2.41-2.45(m,1H),2.28-2.30(m,1H)。

[2811] 实施例2:3-氯-2-(1-邻甲苯基吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(化合物1-368)

[2812] 

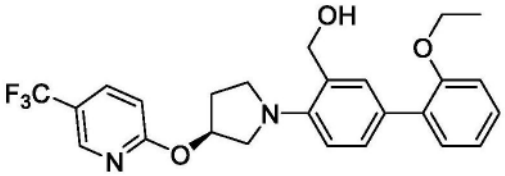
[2813] 标题化合物是按照实施例1中描述的程序使用中间体1和1-溴-2-甲苯进行制备,以得到3-氯-2-(1-邻甲苯基吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(72mg,19%收率),质谱:357(M+H),t_R=3.44min,^{1}H-NMR(400Hz,CDCl3)δ=8.34-8.35(q,1H),7.86-7.87(d,1H),7.15-7.18(m,2H),6.90-6.98(m,2H),5.68-5.71(m,1H),3.74-3.78(q,1H),3.48-3.54(m,1H),3.33-3.36(m,1H),3.24-3.29(m,1H),2.42-2.49(m,1H),2.36(s,3H),2.24-2.28(m,1H)。

[2814] 实施例3:2-(1-(2-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(化合物1-369)

[2815] 

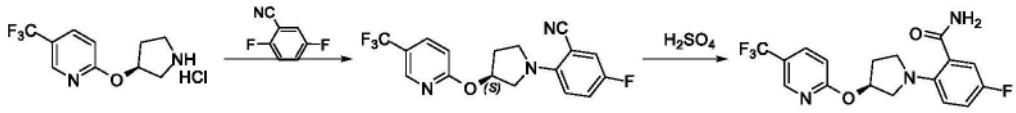
[2816] 标题化合物是按照实施例1中描述的程序使用中间体2和1-溴-2-甲氧基苯进行制备,以得到2-(1-(2-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(40mg,27.6%收率),质谱:339(M+H),t_R=2.664min,^{1}H-NMR(400Hz,CDCl3)δ=8.457(s,1H),7.759-7.787(m,1H),6.817-6.932(m,5H),5.683-5.696(m,1H),3.866-3.923(m,1H),3.573-3.593(m,1H),3.457-3.487(m,1H),3.330-3.352(m,1H),2.396-2.431(m,1H),2.24(m,1H)。

[2817] 实施例459:(S)-(2'-乙氧基-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(化合物1-162)

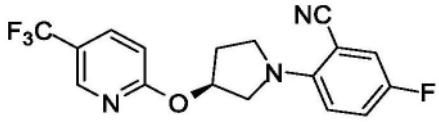
[2818] 

[2819] 标题化合物是按照实施例270中描述的程序进行制备,以得到(S)-(2'-乙氧基-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(10mg,8.7%收率),质谱:459(M+H),t_R=3.314min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.592(s,1H),8.036-8.064(m,1H),7.516(s,1H),7.201-7.325(m,3H),6.852-7.032(m,4H),5.623(br,1H),5.071(br,1H),4.504-4.516(m,2H),3.973-4.024(q,2H),3.670-3.711(m,1H),3.204-3.236(m,3H),2.337-3.236(m,1H),2.095-2.112(m,1H),1.205-1.268(t,3H)。

[2820] 实施例460:(S)-5-氟-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(化合物1-22)

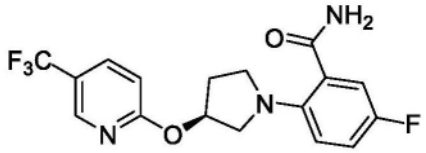
[2821] 

[2822] 步骤1:(S)-5-氟-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈

[2823] 

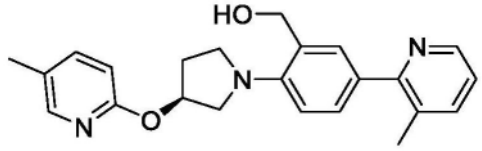
[2824] 标题化合物是按照实施例5中描述的程序使用中间体3和2,5-二氟苄腈进行制备,以得到(S)-5-氟-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苄腈(250mg,40.7%收率),质谱:352(M+H)。

[2825] 步骤2:(S)-5-氟-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺

[2826] 

[2827] 标题化合物是按照实施例17(步骤3)中描述的程序进行制备,以得到(S)-5-氟-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(50mg,19%收率),质谱:370(M+H)。t_R=2.585min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.69(s,1H),8.056-8.084(dd,1H),7.947(s,1H),7.440(s,1H),6.998-7.144(m,3H),6.805-6.839(m,1H),5.651(br,1H),3.740-3.780(m,1H),3.449-3.470(m,1H),3.227-3.207(m,2H),2.299-2.322(m,1H),2.149-2.166(m,1H)。

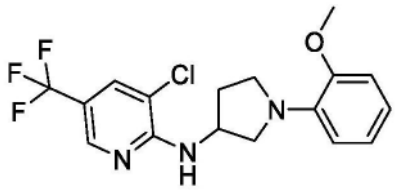
[2828] 实施例461:(S)-(5-(3-甲基吡啶-2-基)-2-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(化合物1-259)

[2829] 

[2830] 标题化合物是按照实施例293中描述的程序进行制备,以得到(S)-(5-(3-甲基吡啶-2-基)-2-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(40mg,28%收率),质谱:376(M+H),t_R=1.843.^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.446-8.436(m,1H),7.997(s,1H),7.672-7.527(m,3H),7.378-7.356(m,1H),7.230-7.199(m,1H),6.895-6.874(m,1H),6.752-3.731(m,1H),5.539(s,1H),5.156-5.128(m,1H),4.569-4.536(m,2H),3.763-3.724(m,1H),3.497-3.457(m,1H),3.333-3.290(m,2H),2.357-2.309(m,3H),2.211-2.067(m,5H)。

[2831] 实施例182:3-氯-N-(1-(2-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[2832] (化合物1-370)

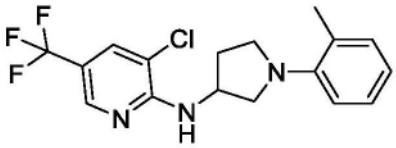
[2833] 

[2834] 向1-(2-甲氧基苯基)吡咯烷-3-胺(50mg,0.26mmol)和2,3-二氯-5-(三氟甲基)吡

啶(214mg,0.78mmol)在4mL THF中的溶液中添加Cs2CO3(420mg,1.3mmol),在微波下将混合物加热至100℃,持续6分钟,用EA稀释,用水和盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用制备性HPLC将其纯化以得到3-氯-N-(1-(2-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(20mg,13.5%收率),质谱:372(M+H),^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.315-8.313(m,1H),7.658-7.651(m,1H),6.938-6.892(m,3H),6.822-6.802(m,1H),5.815-5.599(m,1H),4.800-4.783(m,1H),3.871(s,3H),3665-3.578(m,2H),3.434-3.399(m,1H),3.332-3.273(m,1H),2.464-2.445(m,1H),1.994-1.978(m,1H)。

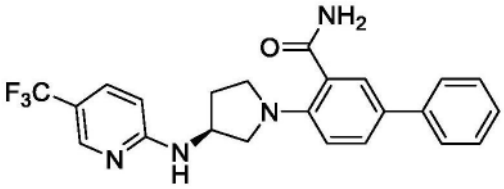
[2835] 实施例183:3-氯-N-(1-邻甲苯基吡咯烷-3-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[2836] (化合物1-371)

[2837] 

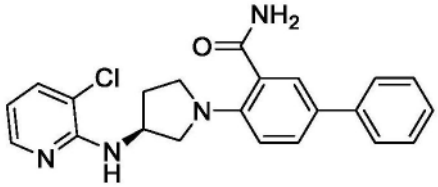
[2838] 标题化合物是按照实施例182中描述的程序进行制备,以得到3-氯-N-(1-邻甲苯基吡咯烷-3-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(40mg,90%收率)。质谱:356(M+H),^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.320(s,1H),7.672-7.667(m,1H),7.194-7.160(m,2H),6.967-6.926(m,2H),5.702-5.685(m,1H),4.839-4.798(m,1H),3.544-3.487(m,2H),3.235-3.109(m,2H),2.503-2.446m,1H),2.366(s,1H),2.015-1.969(m,1H)。

[2839] 实施例453:(S)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺(化合物1-372)

[2840] 

[2841] 标题化合物是按照实施例179中描述的程序进行制备,以得到(S)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺(15mg,30%收率),质谱:427(M+1),t_R=2.720min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.328(s,1H),7.826(s,1H),7.590(s,1H),7.533-7.659(m,5H),7.394-7.432(m,2H),7.264-7.309(m,2H),6.811-6.832(d,1H),6.621-6.644(d,1H),4.500(br,1H),3.637-3.676(m,1H),3.484-3.532(m,2H),3.189-3.226(m,1H),1.981-1.995(m,1H),2.258-2.314(m,1H)。

[2842] 实施例452:(S)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺(化合物1-373)

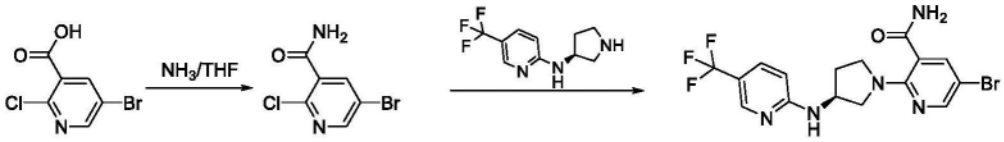
[2843] 

[2844] 标题化合物是按照实施例179中描述的程序进行制备,以得到(S)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺(20mg,19%收率),质谱:393(M+1),t_R=2.512min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.013-8.029(m,1H),7.826(s,1H),7.521-7.630(m,

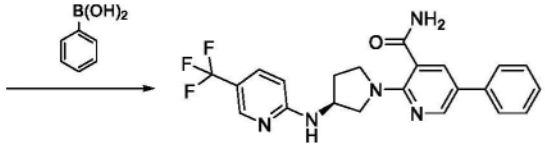
5H),7.394-7.432(m,2H),7.263-7.297(m,2H),6.808-6.829(d,1H),6.600-6.631(m,1H),6.383-6.400(d,1H),4.598-4.615(m,1H),3.590-3.615(m,1H),3.452-3.590(m,2H),3.299-3.323(m,1H),2.150-2.230(m,2H)。

[2845] 实施例178:(S)-5-苯基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)烟酰胺

[2846] (化合物1-374)

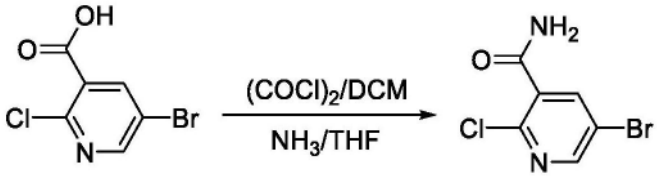


[2847]



[2848] 步骤1:4:5-溴-2-氯烟酰胺

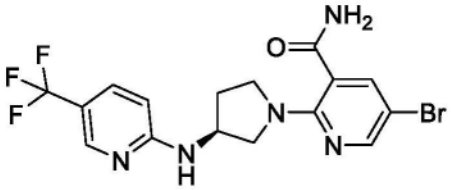
[2849]



[2850] 向5-溴-2-氯烟酸(235mg,1mmol)在DCM(5ml)中的溶液中添加(CoCl)2(252mg,2mmol),在室温下搅拌2h,并且添加NH3/THF,在室温下搅拌12h。浓缩混合物以得到5-溴-2-氯烟酰胺(180mg,76.6%收率),质谱:235(M+H)。

[2851] 步骤2:(S)-5-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)烟酰胺

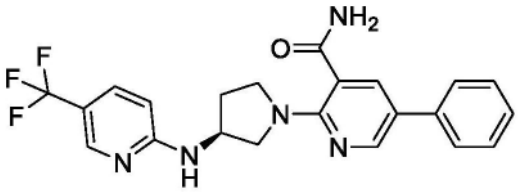
[2852]



[2853] 向(S)-N-(吡咯烷-3-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(作为中间体7制备)(200mg,0.86mmol)和5-溴-2-氯烟酰胺(201mg,0.86mmol)在DMF(5ml)中的溶液中添加K2CO3(356mg,2.58mmol),在100℃下搅拌2h。用EA萃取混合物,用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),蒸发以得到产物(S)-5-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)烟酰胺(200mg,54.8%收率),质谱:430(M+H)

[2854] 步骤3:(S)-5-苯基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)烟酰胺

[2855]

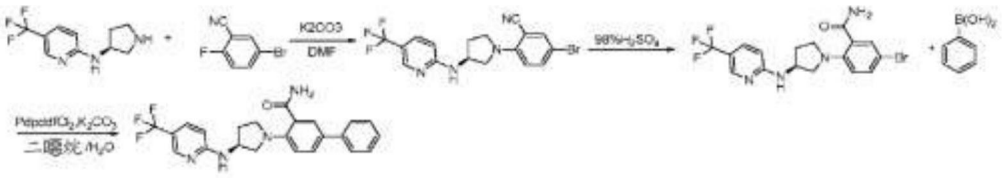


[2856] 向(S)-5-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)烟酰胺(107mg,0.25mmol)、苯基硼酸(37mg,0.3mmol)在二噁烷/H20(10mL)中的溶液中添加K2CO3(138mg,

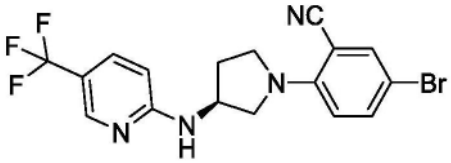
1mmol)和Pd(pddf)Cl2(20mg,0.025),在90℃下搅拌2h。用EA萃取混合物,用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),蒸发以得到产物(S)-5-苯基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)烟酰胺(45mg,42.4%收率)。质谱:428(M+H),t_R=2.126min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.461-8.454(m,1H),8.310(,1H),7.889-7.806(m,2H),7.641-7.593(m,4H),7.434-7.395(m,3H),7.300-7.262(m,1H),6.621-6.598(m,1H),4.480-4.454(m,1H),3.778-3.668(m,2H),3.581-3.555(m,1H),3.352-3.276(m,1H),2.244-2.475(m,1H),1.961-1.930(m,1H)。

[2857] 实施例179:(S)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺

[2858] (化合物1-375)

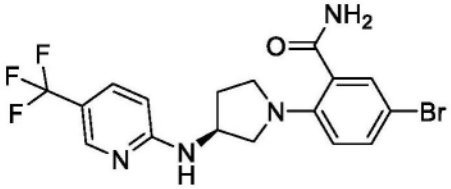
[2859] 

[2860] 步骤1:(S)-5-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)苄腈

[2861] 

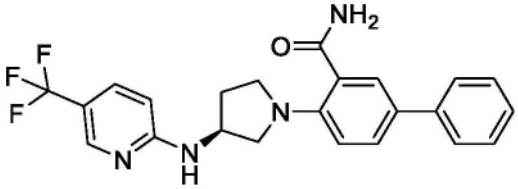
[2862] 标题化合物是按照实施例178的步骤2中描述的程序使用(S)-N-(吡咯烷-3-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(300mg,1.3mmol)和5-溴-2-氟苄腈(312mg,1.56mmol)进行制备,以得到(S)-5-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)苄腈(243mg,45.5%收率),质谱:411(M+H)。

[2863] 步骤2:(S)-5-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺

[2864] 

[2865] 在5-溴-2-氟苄腈(243mg,0.6mmol)中添加98%H2SO4(4ml),在90℃下搅拌30min。向添加混合物中添加30%NaOH以调节PH至9并用DCM萃取,用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),蒸发以得到产物(S)-5-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(250mg,98.8%收率),质谱:429(M+H)。

[2866] 步骤3:(S)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺

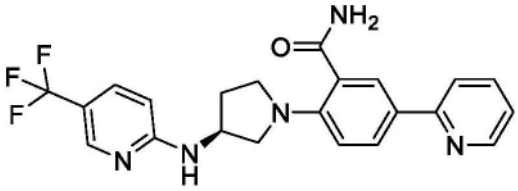
[2867] 

[2868] 标题化合物是按照实施例178的步骤3中描述的程序使用(S)-5-溴-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(129mg,0.3mmol)和苯基硼酸(44mg,

0.36mmol)进行制备,以得到(S)-4-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺(41mg,32.03%收率)。质谱:427(M+H),t_R=2.633min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.323(s,1H),7.818(s,1H),7.664-7.524(m,6H),7.431-7.393(m,2H),7.304-7.244(m,2H),6.832-6.810(m,1H),6.641-6.619(m,1H),4.502(m,1H),3.367-3.632(m,1H,3.532-3.474(m,2H),3.222-3.185(m,1H),2.266-2.233(m,1H),1.977-1.962(m,1H)。

[2869] 实施例181:(S)-5-(吡啶-2-基)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺

[2870] (化合物1-376)

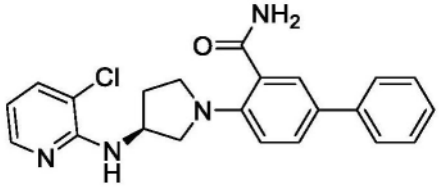
[2871] 

[2872] 标题化合物是按照实施例179中描述的程序进行制备,以得到(S)-5-(吡啶-2-基)-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(100mg,36%收率),

[2873] 质谱:428(M+H),t_R=2.128min.^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.723(s,1H),8.550-8.539(m,1H),8.404-8.381(m,1H),8.225-8.131(m,2H),8.038-8.011(m,1H),7.869-7.753(m,2H),7.210-7.179(m,1H),6.851-6.829(m,1H),3.493-3.465(m,4H),2.936-2.899(m,1H),2.015-2.000(m,1H),1.674-1.661m,1H)。

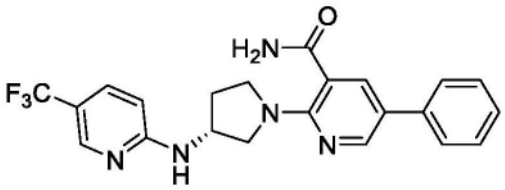
[2874] 实施例180:(S)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺

[2875] (化合物1-377)

[2876] 

[2877] 标题化合物是按照实施例179中描述的程序进行制备,以得到(S)-4-(3-(3-氯吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲酰胺(40mg,40%收率)。质谱:427(M+H),t_R=2.633min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.010-7.994(m,1H),7.784(s,1H),7.609-7.502(m,5H),7.410-7.372(m,2H),7.268-7.221(m,2H),6.805-6.784(m,1H),6.607-6.576(m,1H),6.374-6.357(m,1H),4.598-4.583(m,1H),3.613-3.572(m,1H),3.452-3.375(m,2H),3.301-3.271(m,1H),2.224-2.134(m,2H)。

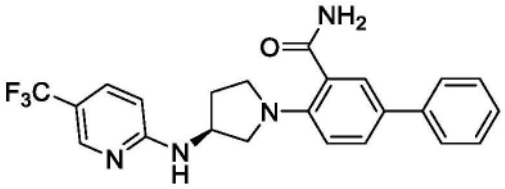
[2878] 实施例447:(R)-5-苯基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)烟酰胺(化合物1-378)

[2879] 

[2880] 标题化合物是按照实施例178中描述的程序进行制备,以得到(R)-5-苯基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)烟酰胺(41mg,19%收率),质谱:428(M+1),t_R

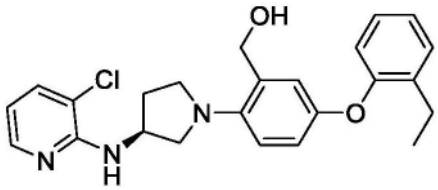
＝1.908min,^{1}H-NMR(400Hz,CD3OD)δ＝8.669(s,1H),8.470-8.526(m,2H),8.088-8.151(m,2H),7.620-7.642(m,2H),7.427-7.466(m,2H),7.311-7.348(m,1H),3.695-3.784(m,3H),3.582-3.608(m,1H),3.431-3.457(m,1H),3.311-3.431(m,1H),2.271-2.284(m,1H),1.931-1.947(m,1H)。

[2881] 实施例454:(S)-(6-邻甲苯基-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇(化合物1-379)

[2882] 

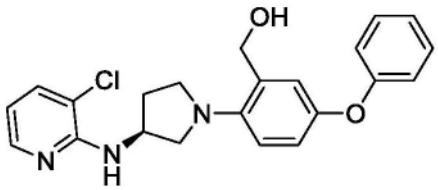
[2883] 标题化合物是按照实施例333中描述的程序由(S)-N-(吡咯烷-3-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(作为中间体7制备)进行制备,以得到(S)-(6-邻甲苯基-3-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇(12mg,23%收率),质谱:429(M+1),t_R＝2.151min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ＝8.338(s,1H),7.647-7.721(m,2H),7.189-7.394(m,6H),6.650-6.673(d,1H),5.079-5.104(t,1H),4.665-4.677(d,2H),4.566-4.579(m,1H),3.726-3.765(m,1H),3.537-3.559(m,1H),3.410-3.457(m,1H),3.278-3.313(m,1H),2.351(s,3H),2.266-2.298(m,1H),1.958-1.989(m,1H)。

[2884] 实施例451:(S)-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)-5-(2-乙基苯氧基)苯基)甲醇(化合物1-380)

[2885] 

[2886] 标题化合物是按照实施例448中描述的程序进行制备,以得到(S)-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)-5-(2-乙基苯氧基)苯基)甲醇(45mg,40%收率),质谱:424(M+1),t_R＝2.789min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ＝8.007-8.022(m,1H),7.604-7.627(dd,1H),7.286-7.302(m,1H),7.139-7.178(m,3H),6.914-6.936(m,1H),6.715-6.769(m,2H),6.581-6.612(m,1H),6.312-6.330(d,1H),5.142-5.170(t,1H),4.595-4.610(m,1H),4.477-4.491(d,2H),3.314-3.338(m,1H),3.058-3.181(m,3H),2.508-2.638(q,2H),2.267-2.286(m,1H),1.987(m,1H),1.143-1.181(t,3H)。

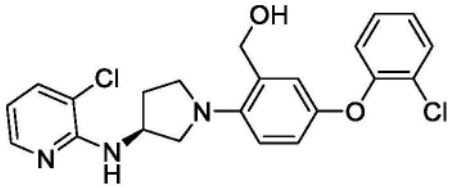
[2887] 实施例448:(S)-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)-5-苯氧基苯基)甲醇(化合物1-381)

[2888] 

[2889] 标题化合物是按照实施例326中描述的程序由(S)-3-氯-N-(吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺(作为中间体7制备)进行制备,以得到(S)-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-

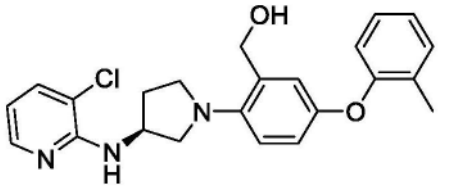
基)-5-苯氧基苯基)甲醇(38mg,36%收率),质谱:396(M+1),t_R=2.498min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.018-8.030(d,1H),7.614-7.633(m,1H),7.327-7.366(m,2H),7.048-7.114(m,2H),6.925-6.954(m,3H),6.829-6.857(m,1H),6.588-6.620(m,1H),6.327-6.344(d,1H),5.149-5.177(t,1H),4.609-4.625(m,1H),4.495-4.509(d,2H),3.370-3.393(m,1H),3.098-3.211(m,3H),2.277-2.295(m,1H),1.989-2.021(m,1H)。

[2890] 实施例450:(S)-(5-(2-氯苯氧基)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(化合物1-382)

[2891] 

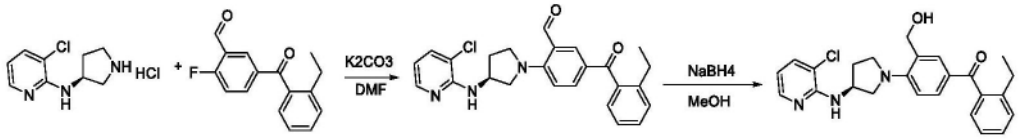
[2892] 标题化合物是按照实施例448中描述的程序进行制备,以得到(S)-(5-(2-氯苯氧基)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(32mg,28%收率),质谱:430(M+1),t_R=2.684min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.014-8.026(d,1H),7.554-7.632(dd,2H),7.291-7.331(m,1H),7.067-7.159(m,2H),6.927-6.949(d,2H),6.796-6.825(m,1H),6.587-6.619(m,1H),6.336-3.353(d,1H),5.172-5.201(t,1H),4.604-4.621(m,1H),4.489-4.502(d,2H),3.358-3.389(m,1H),3.096-3.228(m,3H),2.272-2.291(m,1H),1.989-2.020(m,1H)。

[2893] 实施例449:(S)-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)-5-(邻甲苯氧基)苯基)甲醇(化合物1-383)

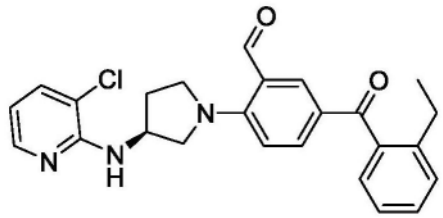
[2894] 

[2895] 标题化合物是按照实施例448中描述的程序进行制备,以得到(S)-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)-5-(邻甲苯氧基)苯基)甲醇(36mg,33%收率),质谱:410(M+1),t_R=2.610min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.008-8.023(d,1H),7.604-7.626(m,1H),7.141-7.290(m,2H),7.009-7.045(m,2H),6.913-6.935(m,1H),6.712-6.785(m,2H),6.580-6.612(m,1H),6.310-6.326(d,1H),5.115-5.143(t,1H),4.596-4.613(m,1H),4.478-4.492(d,2H),3.316-3.339(m,1H),3.059-3.116(m,3H),2.207-2.287(m,4H),1.987(m,1H)。

[2896] 实施例174:(S)-(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(2-乙基苯基)甲酮(化合物1-384)

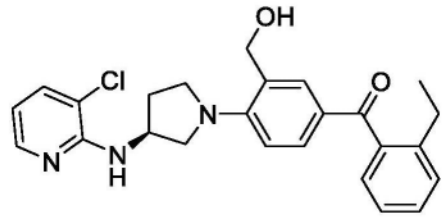
[2897] 

[2898] 步骤1:(S)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)-5-(2-乙基苯甲酰基)苯甲醛

[2899] 

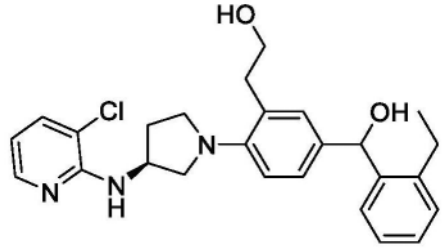
[2900] 标题化合物是按照实施例168的步骤1中描述的程序使用(S)-3-氯-N-(吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺(按照中间体7中描述的程序制备)和5-(2-乙基苯甲酰基)-2-氟苯甲醛(按照中间体8中描述的程序制备)进行制备,以得到(S)-2-(3-(3-氯吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)-5-(2-乙基苯甲酰基)苯甲醛(220mg,50%收率),质谱:434(M+H)。

[2901] 步骤2:(S)-(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(2-乙基苯基)甲酮

[2902] 

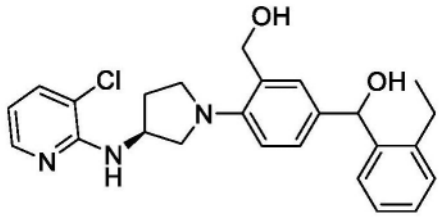
[2903] 标题化合物是按照实施例169中描述的程序进行制备,以得到(S)-(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(2-乙基苯基)甲酮(60mg,80%收率),质谱:436(M+H),^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.036-8.020(m,1H),7.749-7.744(m,1H),7.636-7.612(m,1H),7.448-7.266(m,4H),7.178-7.160(m,1H),6.709-6.687(m,1H),6.632-6.600(m,1H),6.451-6.435(m,1H),5.203-5.176(m,1H),4.662-4.526(m,3H),3.855-3.814(m,1H),3.651-3.500(m,3H),2.553-2.534(m,2H),2.262-2.067(m,2H),1.078-1.040(m,3H)。

[2904] 实施例176:2-(2-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)-5-((2-乙基苯基)(羟基)甲基)苯基)乙醇(化合物1-385)

[2905] 

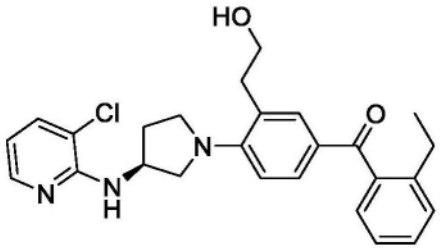
[2906] 标题化合物是按照实施例168中描述的程序进行制备,以得到2-(2-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)-5-((2-乙基苯基)(羟基)甲基)苯基)乙醇(15mg,20%收率)。质谱:452(M+H),^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.006(m,1H),7.602-7.598(m,1H),7.468-7.462(m,1H),7.184-7.140(m,4H),6.968-6.948(m,1H),6.886(m,1H),6.597(m,1H),6.291-6.274(m,1H),5.805-5.794(m,1H),5.569-5.559(m,1H),4.638-4.612(m,2H),3.588-3.539(m,2H),3.382-3.361(m,1H),3.202-3.189(m,2H),3.094-3.057(m,1H),2.776-2.757(m,2H),2.650-2.503(m,2H),2.261-2.230(m,1H),2.008(m,1H),1.071-1.033(m,3H)。

[2907] 实施例175:(4-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(2-乙基苯基)甲醇(化合物1-386)

[2908] 

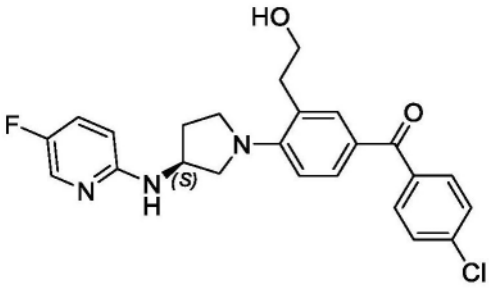
[2909] 标题化合物是按照实施例168中描述的程序进行制备,以得到(4-((S)-3-(3-氯吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)-3-(羟甲基)苯基)(2-乙基苯基)甲醇(15mg,22%收率)。质谱:438(M+H),^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=7.597(m,1H),7.481-7.465(m,1H),7.347-7.336(m,1H),7.188-7.165(m,1H),7.021-6.993(m,3H),6.798-6.777(m,1H),6.608(m,1H),6.305-6.288(m,1H),5.828-5.818(m,1H),5.558-5.548(m,1H),5.033-5.006(m,1H),4.619-4.570(m,1H),4.468-4.455(m,2H),3.387-3.323(m,1H),3.221-3.124(m,3H),2.675-2.503(m,2H),2.257-2.232(m,1H),1.985-1.955(m,1H),1.100-1.080(m,3H)。

[2910] 实施例177:(S)-(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)-3-(2-羟乙基)苯基)(2-乙基苯基)甲酮(化合物1-387)

[2911] 

[2912] 标题化合物是按照实施例169中描述的程序使用(S)-3-氯-N-(吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺(按照中间体1中描述的程序制备)和5-(2-乙基苯甲酰基)-2-氟苯甲醛(按照中间体2中描述的程序制备)进行制备,以得到(S)-(4-(3-(3-氯吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)-3-(2-羟乙基)苯基)(2-乙基苯基)甲酮(15mg,20%收率),质谱:450(M+H),^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.024(m,1H),7.533-7.263(m,6H),7.185-7.163(m,1H),6.786-6.764(m,1H),6.459-6.442(m,1H),4.672-4.629(m,2H),3.734-3.710(m,1H),3.572-3.448(m,5H),2.887-2.863(m,2H),2.551-2.497(m,1H),2.260-2.229(m,1H),2.112-2.100(m,1H),1.074-1.036(m,3H)。

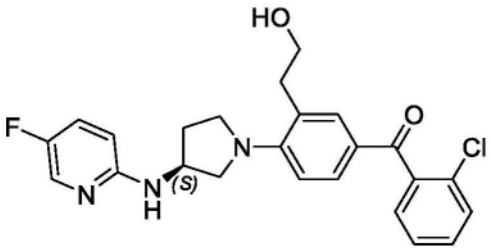
[2913] 实施例171:(S)-(4-氯苯基)(4-(3-(5-氟吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)-3-(2-羟乙基)苯基)甲酮(化合物1-388)

[2914] 

[2915] 标题化合物是按照实施例169中描述的程序进行制备,以得到(S)-(4-氯苯基)(4-(3-(5-氟吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)-3-(2-羟乙基)苯基)甲酮(15mg,18.8%收率),质谱:440(M+H),^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=7.970(s,1H),7.963-7.350(m,7H),6.865-6.810(m,

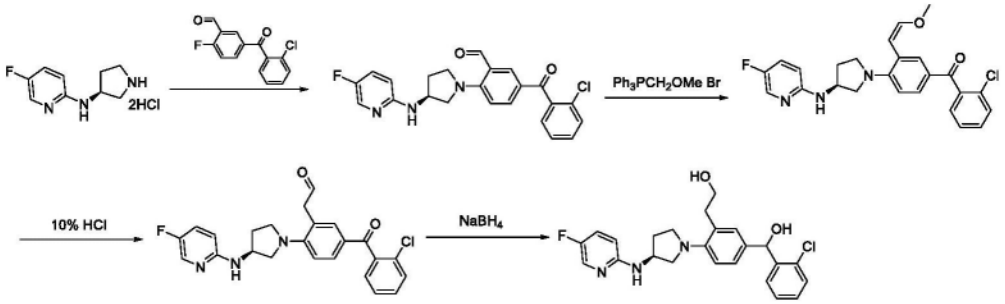
2H),6.559-6.527(m,1H),4.684-4.658(m,1H),4.398-4.385(m,1H),3.778-3.738(m,1H),3.618-3.569(m,3H),3.479-3.459(m,1H),3.347(m,1H),2.893-2.516(m,2H),1.955-1.941(m,1H),1.238(m,1H)。

[2916] 实施例169:(S)-(2-氯苯基)(4-(3-(5-氟吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)-3-(2-羟乙基)苯基)甲酮(化合物1-389)

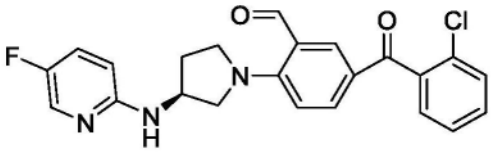
[2917] 

[2918] 向2-(5-((2-氯苯基)(羟基)甲基)-2-((S)-3-(5-氟吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醇(90mg,0.2mmol)在2ml THF中的溶液中添加LiAlH(t-BuO)3(57.5mg,0.22mmol),在室温下搅拌30分钟。用EA萃取混合物,用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),蒸发并用制备性HPLC纯化,冷冻干燥以得到产物(S)-(2-氯苯基)(4-(3-(5-氟吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)-3-(2-羟乙基)苯基)甲酮(20mg,22.22%收率)。质谱:440(M+H),^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=7.964-70956(s,1H),7.585-7.298(m,7H),6.856-6.842(m,1H),6.769-6.593(m,1H),6.525(s,1H),4.673-4.611(m,1H),4.403-4.377(m,1H),3.786-3.746(m,1H),3.624-3.487(m,4H),3.299(m,1H),2.873-2.856(m,2H),2.238-2.192(m,1H),1.966(m,1H)

[2919] 实施例168:2-(5-((2-氯苯基)(羟基)甲基)-2-((S)-3-(5-氟吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醇(化合物1-390)

[2920] 

[2921] 步骤1:(S)-5-(2-氯苯甲酰基)-2-(3-(5-氟吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)苯甲醛

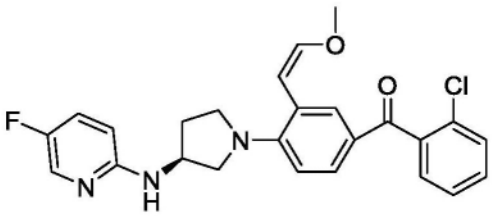
[2922] 

[2923] 将(S)-5-氟-N-(吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺(中间体7)(411mg,1.57mmol)、4-(2-氯苯甲酰基)-2-氟苯甲醛(中间体8)(556mg,2.2mmol)、K2C03(760mg,5.5mmol)在DMF(10ml)中的溶液搅拌至80℃,持续2h。用EA(50mL)稀释反应物,用盐水洗涤并经Na_2SO_4干燥。浓缩至干燥,残余物用硅胶进行纯化以得到

[2924] (S)-5-(2-氯苯甲酰基)-2-(3-(5-氟吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)苯甲醛(500mg,60%收率)质谱:424(M+H)

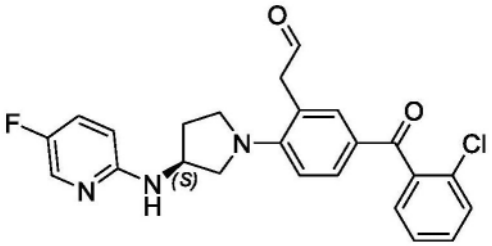
[2925] 步骤2:(S,Z)-(2-氯苯基)(4-(3-(5-氟吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)-3-(2-甲氧

基乙烯基)苯基)甲酮

[2926] 

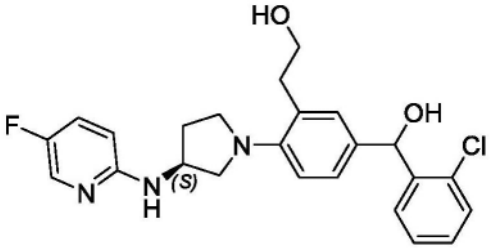
[2927] 向Ph3PCH2OMeCl(445.3mg,13.mmol)在THF(10ml)中的溶液中添加LiHMDS(4.34ml,0.48mmol),搅拌至0℃,持续20分钟,然后添加(S)-5-(2-氯苯甲酰基)-2-(3-(5-氟吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)苯甲醛(460mg,1.085mmol)在THF中的溶液,搅拌至0℃,在室温下搅拌反应混合物2h。提取反应物,分离,经Na_2SO_4干燥并浓缩以得到(S,Z)-(2-氯苯基)(4-(3-(5-氟吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)-3-(2-甲氧基乙烯基)苯基)甲酮(210mg,43%收率),质谱:452(M+H)

[2928] 步骤3:(S)-2-(5-(2-氯苯甲酰基)-2-(3-(5-氟吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醛

[2929] 

[2930] 向(E)-(2-氯苯基)(4-(3-(5-氟吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)-3-(2-甲氧基乙烯基)苯基)甲酮在丙酮中的溶液中添加10% HCL,在50℃下搅拌2h。将混合物冷却至室温,然后用$NaHCO_3$溶液调节pH至9,用EA萃取,蒸发并得到2-(5-(2-氯苯甲酰基)-2-(3-(5-氟吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醛(180mg,88.67%收率),质谱:438(M+H)

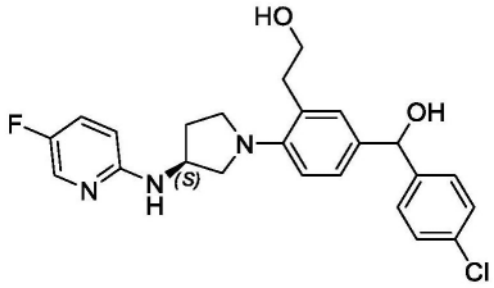
[2931] 步骤4:2-(5-((2-氯苯基)(羟基)甲基)-2-((S)-3-(5-氟吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醇

[2932] 

[2933] 在0℃下向2-(5-((2-氯苯基)(羟基)甲基)-2-((S)-3-(5-氟吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醇(90mg,0.2mmol)在2ml THF中的溶液中添加$NaBH_4$(38mg,1.0mmol),持续30分钟。用EA萃取混合物,用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),蒸发并用制备性HPLC纯化,冷冻干燥以得到产物2-(5-((2-氯苯基)(羟基)甲基)-2-(3-(5-氟吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醇(20mg,22.03%收率),质谱:442(M+H)。^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=7.938-7.930(d,1H),7.701-7.681(d,1H),7.387-7.322(m,3H),7.274-7.236(m,1H),7.125-7.120(d,1H),7.007-6.982(d,1H),6.857-6.751(q,2H),6.540-6.507(m,1H),5.896-5.843(m,2H),4.647-4.620(m,1H),4.347-4.331(m,1H),3.586-3.536(m,2H),3.435-3.396(m,1H),

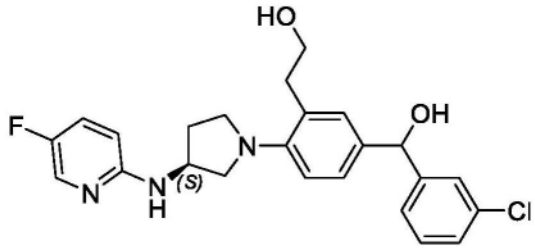
3.223-3.120(m,2H),2.961-2.929(m,1H),2.776-2.740(m,2H),2.245-2.214(m,1H),1.813-1.799(m,1H)

[2934] 实施例170:2-(5-((4-氯苯基)(羟基)甲基)-2-((S)-3-(5-氟吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醇(化合物1-391)

[2935] 

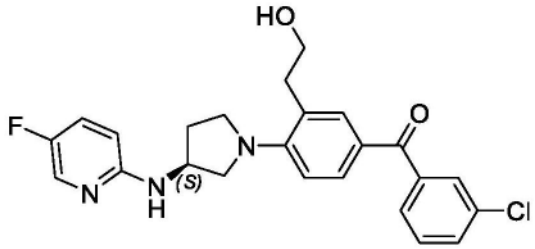
[2936] 标题化合物是按照实施例168中描述的程序进行制备,以得到2-(5-((4-氯苯基)(羟基)甲基)-2-((S)-3-(5-氟吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醇(15mg,18.8%收率),质谱:442(M+H),^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=7.839(s,1H),7.350(s,5H),7.122(s,1H),7.043-7.022(m,1H),6.876-6.856(m,1H),6.762-6.749(m,1H),6.537-6.517(m,1H),5.795(s,1H),5.598(s,1H),4.638(s,1H),4.350-4.337(m,1H),3.581-3.349(m,3H),3.205-3.128(m,2H),2.940(s,1H),2.765(s,2H),2.242(m,1H),1.815(s,1H)。

[2937] 实施例172:2-(5-((3-氯苯基)(羟基)甲基)-2-((S)-3-(5-氟吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醇(化合物1-392)

[2938] 

[2939] 标题化合物是按照实施例168中描述的程序进行制备,以得到2-(5-((4-氯苯基)(羟基)甲基)-2-((S)-3-(5-氟吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)苯基)乙醇(15mg,18.8%收率),质谱:442(M+H),^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=7.941-7.933(m,1H),7.391-7.229(m,5H),7.146-7.141(m,1H),7.064-7.038(m,1H),6.881-6.861(m,1H),6.763-6.747(m,1H),6.541-6.509(m,1H),5.853-5.842(m,1H),5.608-5.598(m,1H),4.660-4.633(m,1H),4.351-4.336(m,1H),3.609-3.558(m,2H),3.432-3.392(m,1H),3.214-3.130(m,2H),2.968-2.791(m,1H),2.775-2.507(m,2H),2.250-2.236(m,1H),1.815-1.799(m,1H)。

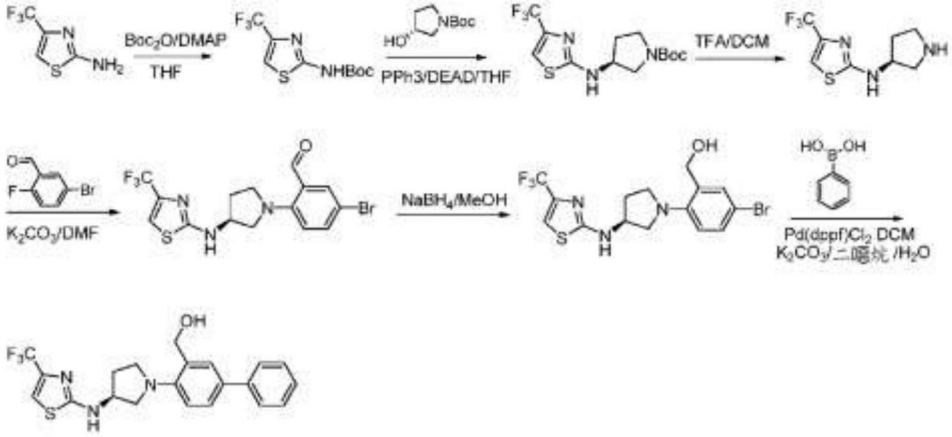
[2940] 实施例173:(S)-(3-氯苯基)(4-(3-(5-氟吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)-3-(2-羟乙基)苯基)甲酮(化合物1-393)

[2941] 

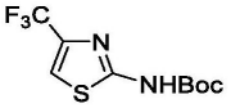
[2942] 标题化合物是按照实施例169中描述的程序进行制备,以得到(S)-(3-氯苯基)(4-

(3-(5-氟吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)-3-(2-羟乙基)苯基)甲酮(15mg,18.8%收率),质谱:440(M+H),^{1}H-NMR(400Hz,=DMSO)δ=7.971(s,1H),7.963-7.350(m,6H),6.868-6.812(m,2H),6.560-6.528(m,1H),4.690-4.663(m,1H)4.399-4.386(m,1H),3.787-3.748(m,1H),3.619-3.570(m,3H),3.488-3.469(m,1H),3.317-3.277(m,1H),2.915-2.880(m,2H),2.244-2.213(m,1H),1.974-1.945(m,1H)。

[2943] 实施例328:(S)-(4-(3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基氨基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(化合物1-394)

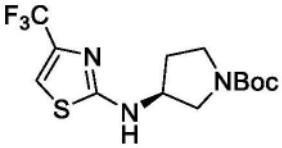
[2944] 

[2945] 步骤1:4-(三氟甲基)噻唑-2-基氨基甲酸叔丁酯

[2946] 

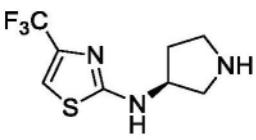
[2947] 在0℃下向4-(三氟甲基)噻唑-2-胺(1.0g,6.0mmol)在5ml THF中的溶液中添加Boc_2O(1.43g,6.6mmol)和DMAP(73mg,0.6mmol),并将混合物在50℃下搅拌过夜。蒸发反应混合物并用硅胶纯化以得到呈白色固体的4-(三氟甲基)噻唑-2-基氨基甲酸叔丁酯(1.3g,81.2%收率),质谱:213(M+1)。

[2948] 步骤2:(S)-3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[2949] 

[2950] 在0℃下向(R)-3-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(140mg,0.75mmol)在5ml THF中的溶液中添加PPh_3(196.5mg,0.75mmol)、DEAD(130mg,0.75mmol)和4-(三氟甲基)噻唑-2-基氨基甲酸叔丁酯(134mg,0.5mmol)。将所述混合物在80℃下搅拌过夜。用EA稀释,用水、盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到呈油状物的(S)-3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(150mg,68.8%收率),质谱:338(M+1)。

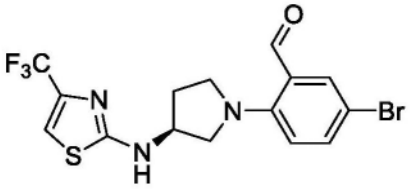
[2951] 步骤3:(S)-N-(吡咯烷-3-基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-胺

[2952] 

[2953] 在0℃下向(S)-3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(150mg,

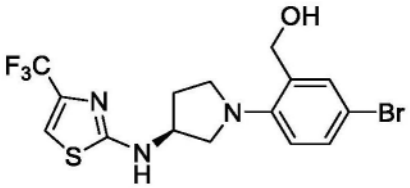
0.34mmol)在3ml DCM中的溶液中添加1ml TFA,并在室温下搅拌6h,调节pH至8,用DCM萃取,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗(S)-N-(吡咯烷-3-基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-胺(70mg,62.5%收率),其可以直接用于下一步,质谱:238(M+1)。

[2954] 步骤4:(S)-5-溴-2-(3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基氨基)吡咯烷-1-基)苯甲醛

[2955] 

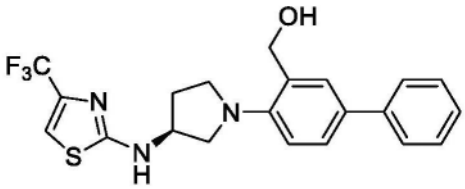
[2956] 将(S)-N-(吡咯烷-3-基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-胺(70mg,0.3mmol)、5-溴-2-氟苯甲醛(90mg,0.45mmol)、K_2CO_3(124.2mg,0.9mmol)在2ml DMF中的溶液在100℃下搅拌2h。用EA稀释混合物,用LiCl溶液洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到呈油状物的(S)-5-溴-2-(3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基氨基)吡咯烷-1-基)苯甲醛(70mg,56%收率),质谱:420(M+1.)

[2957] 步骤5:(S)-(5-溴-2-(3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基氨基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇

[2958] 

[2959] 在0℃下向(S)-5-溴-2-(3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基氨基)吡咯烷-1-基)苯甲醛(70mg,0.167mmol)在2ml MeOH中的溶液中添加NaBH4(9.5mg,0.25mmol),将混合物在室温下搅拌15min,并用两滴H_2O淬灭混合物,蒸发MeOH以得到残余物,将残余物溶解在5ml DCM中,并用H_2O洗涤,DCM层经Na_2SO_4干燥,过滤并移除溶剂以得到粗(S)-(5-溴-2-(3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基氨基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(70mg,98%收率),其可以直接使用,质谱:422(M+1)。

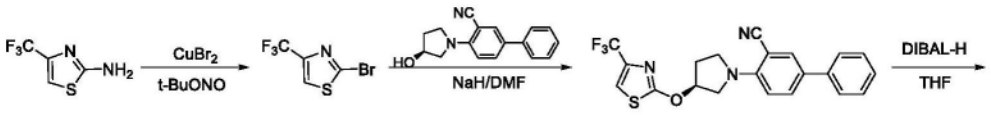
[2960] 步骤6:(S)-(4-(3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基氨基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇

[2961] 

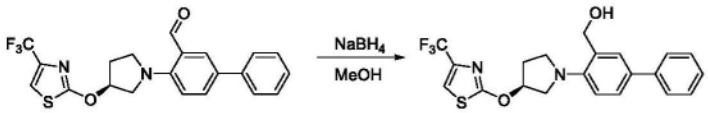
[2962] 将S)-(5-溴-2-(3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基氨基)吡咯烷-1-基)苯基)甲醇(70.0mg,0.17mmol)、苯基硼酸(24.8mg,0.20mmol)、Pd(dppf)Cl_2DCM(14mg,20%wt.)和K_2CO_3(46.9mg,0.34mmol)在1ml 1,4-二噁烷和0.2ml H_2O中的溶液用N_2脱气1min,然后在N_2下在90℃下搅拌2h。用EA稀释混合物,用水、盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用制备性HPLC将其纯化以得到呈澄清油状物的(S)-(4-(3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基氨基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(20mg,28%收率),质谱:420(M+1),t_R=2.950min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.427-8.410(d,1H),7.688-7.588(m,3H),7.457-7.383(m,4H),7.299-7.262(m,1H),6.921-6.900(d,1H),5.193-5.165(m,1H),4.582-4.568(m,2H),4.330-4.318(s,1H),3.584-3.544(m,1H),3.433-3.381(m,1H),3.249-3.166(m,2H),2.302-2.271(m,

1H),1.944-1.913(m,1H)。

[2963] 实施例329:(S)-(4-(3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(化合物1-395)

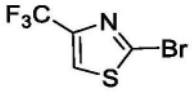


[2964]



[2965] 步骤1:2-溴-4-(三氟甲基)噻唑

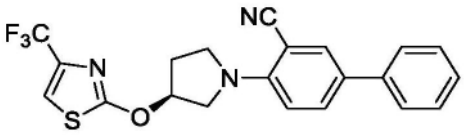
[2966]



[2967] 在0℃下向4-(三氟甲基)噻唑-2-胺(840mg,5mmol)在20mL MeCN中的溶液中添加t-BuONO(670mg,6.5mmol),接着添加CuBr2(1.34g,6mmol),将混合物加热至70℃,持续3h,蒸发MeCN,残余物用EA稀释,有机层用水、1H HCl溶液和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到呈浅黄色液体的2-溴-4-(三氟甲基)噻唑(600mg,43%收率),质谱:232(M+1)。

[2968] 步骤2:(S)-4-(3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲腈

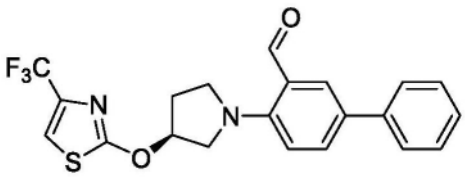
[2969]



[2970] 在0℃下向(S)-4-(3-羟基吡咯烷-1-基)联苯-3-甲腈()在5mL DMF中的溶液中添加NaH(120mg,3mmol,60%),将混合物在该温度下搅拌30min,然后添加2-溴-4-(三氟甲基)噻唑(230mg,1mmol),将反应物在室温下再搅拌1h,用EA稀释,用LiCl溶液、盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到(S)-4-(3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲腈(95mg,23%收率),质谱:416(M+1)。

[2971] 步骤3:(S)-4-(3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲醛

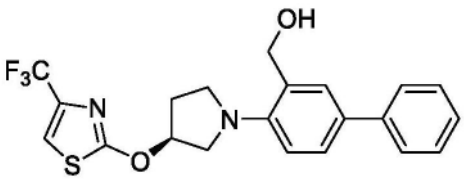
[2972]



[2973] 标题化合物是按照中间体步骤5中描述的程序进行制备,以得到(S)-4-(3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲醛(80mg,70%收率),质谱:419(M+H)

[2974] 步骤4:(S)-(4-(3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇

[2975]

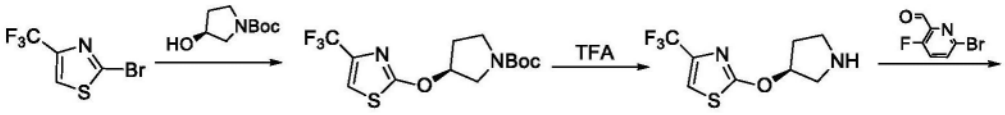


[2976] 标题化合物是按照实施例328步骤5中描述的程序进行制备,以得到(S)-(4-(3-

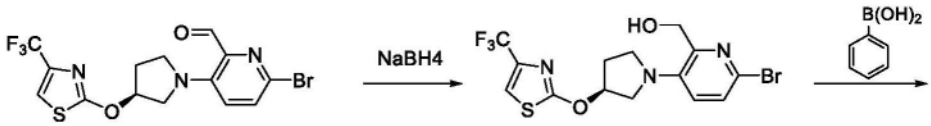
(4-(三氟甲基)噻唑-2-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(20mg,21%收率),质谱:421(M+H),t_R=3.006min ^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)=7.825-7.827(d,1H),7.705-7.711(d,1H),7.583-7.601(m,2H),7.365-7.469(m,3H),7.249-7.296(m,1H),6.986-7.007(m,1H),5.506(br,1H),3.782-3.859(m,2H),3.607-3.636(m,2H),3.329-3.334(m,1H),3.150-3.202(m,1H),2.313-2.363(m,1H),2.102-2.136(m,1H)。

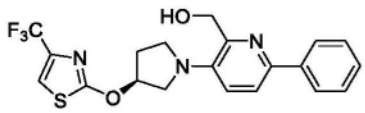
[2977] 实施例372:(S)-(6-苯基-3-(3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇

[2978] (化合物1-396)



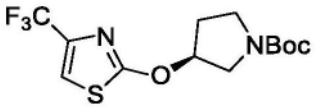
[2979]





[2980] 步骤1:(S)-3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基氧基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

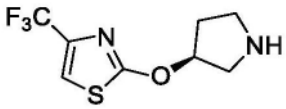
[2981]



[2982] 在0℃下向(S)-3-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(321mg,1.2mmol)在5ml DMF中的溶液中添加NaH(96mg,2.4mmol),将混合物在该温度下搅拌30min,然后添加2-溴-4-(三氟甲基)噻唑(201mg,1.0mmol)(实施例329步骤1),在室温下再搅拌1.5h,用EA萃取混合物,用LiCl溶液洗涤,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到粗(S)-3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基氧基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(300mg,88%收率),质谱:339(M+1)。

[2983] 步骤2:(S)-2-(吡咯烷-3-基氧基)-4-(三氟甲基)噻唑

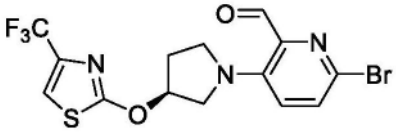
[2984]



[2985] 标题化合物是按照中间体2步骤2中描述的程序进行制备,以得到粗(S)-2-(吡咯烷-3-基氧基)-4-(三氟甲基)噻唑(300mg,定量),质谱:239(M+1)。

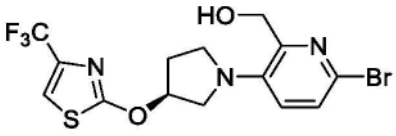
[2986] 步骤3:(S)-6-溴-3-(3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶甲醛

[2987]



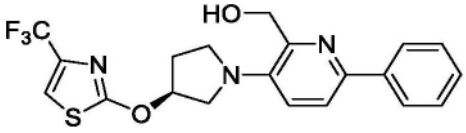
[2988] 标题化合物是按照实施例5中描述的程序进行制备,以得到(S)-6-溴-3-(3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶甲醛(40mg,13%收率)。质谱:423(M+1)。

[2989] 步骤4:(S)-(6-溴-3-(3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇

[2990] 

[2991] 标题化合物是按照实施例368步骤6中描述的程序进行制备,以得到(S)-(6-溴-3-(3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇(40mg,定量),质谱:426(M+1)。

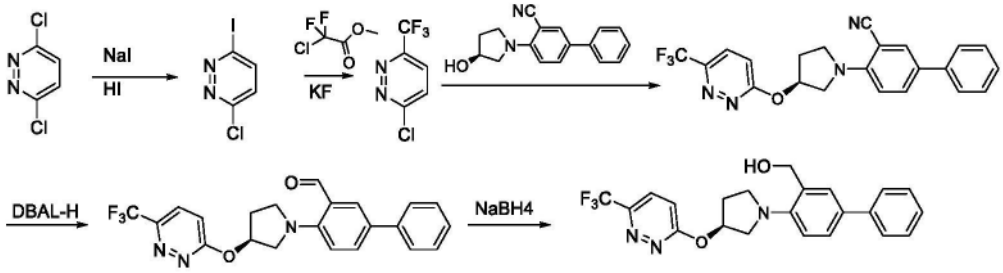
[2992] 步骤5:(S)-(6-苯基-3-(3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇

[2993] 

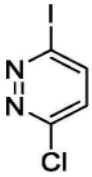
[2994] 标题化合物是按照实施例357步骤4中描述的程序进行制备,以得到(S)-(6-苯基-3-(3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲醇(10mg,20%收率),质谱:422(M+1),t_R=2.827min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.024-8.043(d,2H),7.878(s,1H),7.750-7.771(d,1H),7.421-7.459(m,2H),7.312-7.349(m,1H),7.247-7.268(d,1H),5.631(m,1H),5.163-5.189(m,1H),4.655-4.732(m,2H),3.845-3.887(m,1H),3.581-3.670(m,2H),3.398-3.434(m,1H),2.298-2.366(m,2H)。

[2995] 实施例462:(S)-(4-(3-(6-(三氟甲基)哒嗪-3-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇

[2996] (化合物1-397)

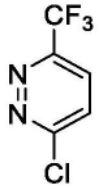
[2997] 

[2998] 步骤1:3-氯-6-碘哒嗪

[2999] 

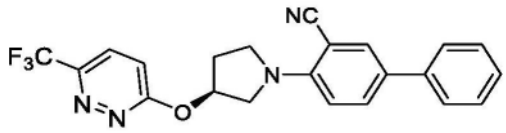
[3000] 向3,6-二氯哒嗪(2.5g,16.8mmol)在10mL HI(55.58%)中的溶液中添加NaI(3.87g,22.5mmol),在N_2下将混合物加热至44℃过夜,将混合物冷却至室温,用NaOH淬灭至PH>12,然后再搅拌10min,并用DCM萃取,洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗3-氯-6-碘哒嗪(4.1g,60%含量),质谱:241(M+1)。

[3001] 步骤2:3-氯-6-(三氟甲基)哒嗪

[3002] 

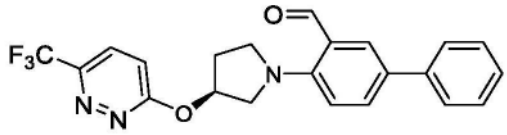
[3003] 向3-氯-6-碘哒嗪(500mg,2.08mmol)在5mL DMF中的溶液中添加2-氯-2,2-二氟乙酸甲酯(601mg,4.16mmol)、KF(241mg,4.16mmol)、CuI(594mg,3.12mmol,将混合物加热至115℃,持续6h,将混合物冷却至室温,并未作后处理而直接使用。(产物的沸点低),得到(400mg,80%收率),质谱:183(M+1)。

[3004] 步骤3:(S)-4-(3-(6-(三氟甲基)哒嗪-3-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲腈

[3005] 

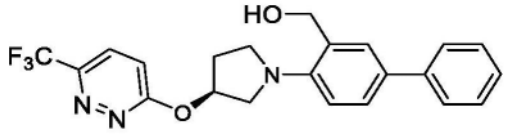
[3006] 向(S)-4-(3-羟基吡咯烷-1-基)联苯-3-甲腈(100mg,0.378mmol)在10mL DMF中的溶液中添加NaH()27.24mg,1.13mmol),将混合物搅拌1.5h,添加3-氯-6-(三氟甲基)哒嗪(82.87mg,0.454mmol)在DMF中的粗溶液,将混合物搅拌过夜,添加水并用EA萃取,EA层用LiCl溶液洗涤,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到(S)-4-(3-(6-(三氟甲基)哒嗪-3-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲腈(30mg,45%收率),质谱:411(M+1)。

[3007] 步骤4:(S)-4-(3-(6-(三氟甲基)哒嗪-3-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲醛

[3008] 

[3009] 标题化合物是按照实施例96步骤1中描述的程序进行制备,以得到(S)-4-(3-(6-(三氟甲基)哒嗪-3-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-甲醛(20mg,40%收率),质谱:414(M+1)。

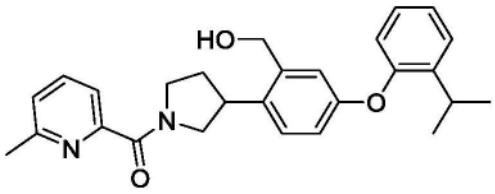
[3010] 步骤5:(S)-(4-(3-(6-(三氟甲基)哒嗪-3-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇

[3011] 

[3012] 标题化合物是按照实施例96步骤2中描述的程序进行制备,以得到(S)-(4-(3-(6-(三氟甲基)哒嗪-3-基氧基)吡咯烷-1-基)联苯-3-基)甲醇(2.6mg,10%收率),质谱:416(M+1),t_R=2.862min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.147-8.170(d,1H),7.682-7.687(d,1H),7.287-7.614(m,7H),6.960-6.982(d,1H),5.873(m,1H),5.167(m,1H),4.584(m,2H),3.766-3.813(m,1H),3.450-3.515(m,2H),3.264-3.304(m,1H),2.430-2.500(m,1H),2.202-2.222(m,1H)。

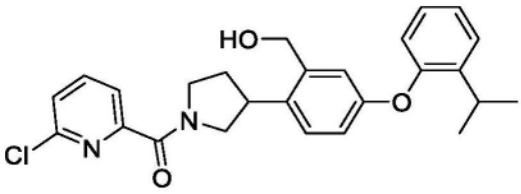
[3013] B部分:实施例的合成

[3014] 实施例130:(3-(2-(羟甲基)-4-(2-异丙基苯氧基)苯基)吡咯烷-1-基)(6-甲基吡啶-2-基)甲酮(化合物2-19)

[3015] 

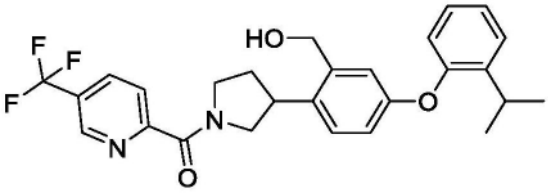
[3016] 向3-(4-(2-异丙基苯氧基)-2-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯基)吡咯烷(中间体6)(80mg,0.20mmol)在2ml THF中的溶液中添加6-甲基吡啶羧酸(26.4mg,0.2mmol)、HATU(114mg,0.30mmol)、DIPEA(51.6mg,0.4mmol)。将混合物在40℃下搅拌2h。用EA(10mL)稀释混合物,用H2O洗涤,干燥(Na2SO4)有机层,蒸发以得到粗化合物(3-(2-(羟甲基)-4-(2-异丙基苯氧基)苯基)吡咯烷-1-基)(6-甲基吡啶-2-基)甲酮(110mg),在℃下将其溶解在EA/HCl 2mL中,在室温下搅拌30min,直接蒸发混合物,并用制备性HPLC纯化以得到(3-(2-(羟甲基)-4-(2-异丙基苯氧基)苯基)吡咯烷-1-基)(6-甲基吡啶-2-基)甲酮(37.0mg,43%收率),质谱:431(M+1)。t_R=2.872min,^{1}H-NMR(400H_Z,DMSO)δ=7.860-7.848(m,1H),7.573-7.555(m,1H),7.409-7.326(q,3H),7.209-7.165(q,2H),6.997-6.750(q,3H),4.589-4.506(m,2H),3.961-3.932(m,1H),3.789-3.724(m,1H),3.582-3.145(m,3H),2.512-2.486(m,3H),2.181(s,1H),2.028-2.026(m,1H),1.196-1.163(m,6H)。

[3017] 实施例131:(6-氯吡啶-2-基)(3-(2-(羟甲基)-4-(2-异丙基苯氧基)苯基)吡咯烷-1-基)甲酮(化合物2-20)

[3018] 

[3019] 标题化合物是按照实施例130中描述的程序进行制备,以得到(6-氯吡啶-2-基)(3-(2-(羟甲基)-4-(2-异丙基苯氧基)苯基)吡咯烷-1-基)甲酮(13.4mg,18%收率),质谱:451(M+1),t_R=3.115min,^{1}H-NMR(400H_Z,DMSO)δ=8.025-7.982(m,1H),7.783-7.760(m,1H),7.655-7.622(q,1H),7.412-7.319(q,2H),7.214-7.153(q,2H),6.997-6.949(m,1H),6.878-6.837(m,1H),6.771-6.763(m,1H),5.230-5.203(m,1H),4.593-4.517(m,2H),3.961-3.949(m,1H),3.789-3.735(m,1.5H),3.608-3.525(m,2H),3.427-3.404(m,0.5H),3.203-3.134(m,1H),2.206-2.192(m,1H),2.045-2.021(m,1H),1.184-1.167(m,6H)。

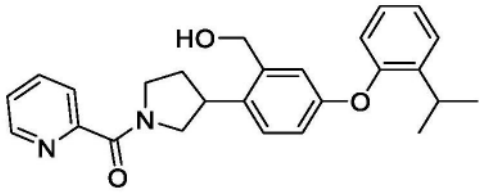
[3020] 实施例132:(3-(2-(羟甲基)-4-(2-异丙基苯氧基)苯基)吡咯烷-1-基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮(化合物2-21)

[3021] 

[3022] 标题化合物是按照实施例130中描述的程序进行制备,以得到(3-(2-(羟甲基)-4-(2-异丙基苯氧基)苯基)吡咯烷-1-基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮(31.2mg,47.6%收率),质谱:485(M+1),t_R=3.115min,^{1}H-NMR(400H_Z,DMSO)δ=8.025-7.982(m,1H),7.783-7.760(m,1H),7.655-7.622(q,1H),7.412-7.319(q,2H),7.214-7.153(q,2H),6.997-6.949

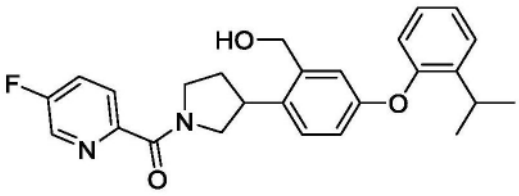
(m,1H),6.878-6.837(m,1H),6.771-6.763(m,1H),5.230-5.203(m,1H),4.593-4.517(m,2H),3.961-3.949(m,1H),3.789-3.735(m,1.5H),3.608-3.525(m,2H),3.427-3.404(m,0.5H),3.203-3.134(m,1H),2.206-2.192(m,1H),2.045-2.021(m,1H),1.184-1.167(m,6H)。

[3023] 实施例133:(3-(2-(羟甲基)-4-(2-异丙基苯氧基)苯基)吡咯烷-1-基)(吡啶-2-基)甲酮(化合物2-13)

[3024] 

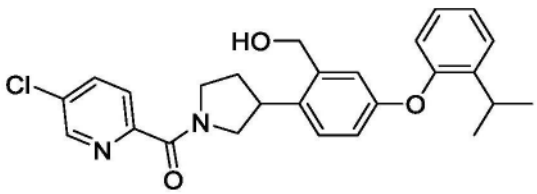
[3025] 标题化合物是按照实施例130中描述的程序进行制备,以得到(3-(2-(羟甲基)-4-(2-异丙基苯氧基)苯基)吡咯烷-1-基)(吡啶-2-基)甲酮(9.4mg,18%收率),质谱:417(M+1),t_R=2.783min,^{1}H-NMR(400H$_Z$,DMSO)δ=8.629-8.566(m,1H),7.952-7.928(m,1H),7.778-7.742(m,1H),7.497-7.480(m,1H),7.413-7.379(m,2H),7.354-7.317(m,2H),7.214-7.152(m,2H),7.000-6.938(m,1H),6.879-6.826(m,1H),6.771-6.742(m,1H),5.218-5.118(m,1H),4.598-4.497(m,1H),3.977-3.955(m,1H),3.816-3.787(m,1H),3.606-3.565(m,1H),3.448-3.375(m,1H),3.188-3.167(m,1H),2.195-2.177(m,1H),2.059-2.003(m,1H),1.198-1.168(m,6H)。

[3026] 实施例134:(5-氟吡啶-2-基)(3-(2-(羟甲基)-4-(2-异丙基苯氧基)苯基)吡咯烷-1-基)甲酮(化合物2-16)

[3027] 

[3028] 标题化合物是按照实施例130中描述的程序进行制备,以得到(5-氟吡啶-2-基)(3-(2-(羟甲基)-4-(2-异丙基苯氧基)苯基)吡咯烷-1-基)甲酮(20.8mg,16%收率),质谱:435(M+1),t_R=2.934min,^{1}H-NMR(400H$_Z$,DMSO)δ=8.629-8.572(m,1H),7.893-7.872(m,2H),7.387-7.332(m,2H),7.184-7.179(m,2H),6.948-6.763(q,3H),5.211-5.134(q,1H),4.582-4.500(q,2H),4.009-3.951(m,1H),3.832-3.753(m,1.5H),3.560-3.587(m,2H),3.449-3.396(m,1H),3.205-3.152(m,1H),2.192-2.174(m,1H),2.061-1.997(m,1H),1.198-1.169(m,6H)。

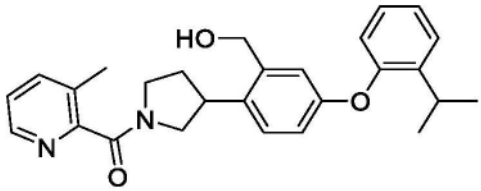
[3029] 实施例135:(5-氯吡啶-2-基)(3-(2-(羟甲基)-4-(2-异丙基苯氧基)苯基)吡咯烷-1-基)甲酮(化合物2-17)

[3030] 

[3031] 标题化合物是按照实施例130中描述的程序进行制备,以得到(5-氯吡啶-2-基)

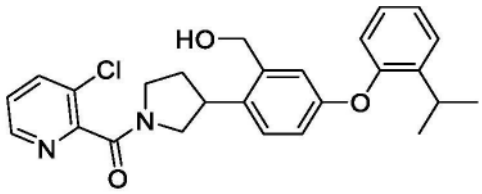
(3-(2-(羟甲基)-4-(2-异丙基苯氧基)苯基)吡咯烷-1-基)甲酮(22.8mg,31.5%收率),质谱:451(M+1),t_R=3.088min,^{1}H-NMR(400H_Z,DMSO)δ=8.690-8.633(m,1H),8.082-8.053(m,1H),7.830-7.800(m,1H),7.386-7.309(m,2H),7.184-7.158(m,2H),6.999-6.763(q,3H),5.212-5.132(q,2H),4.582-4.500(q,2H),3.986-3.933(m,1H),3.806-3.747(m,1.5H),3.619-3.573(m,2H),3.446-3.416(m,0.5H),3.205-3.152(m,1H),2.186-2.173(m,1H),2.043-1.997(m,1H),1.197-1.169(m,6H)。

[3032] 实施例136:(3-(2-(羟甲基)-4-(2-异丙基苯氧基)苯基)吡咯烷-1-基)(3-甲基吡啶-2-基)甲酮(化合物2-18)

[3033] 

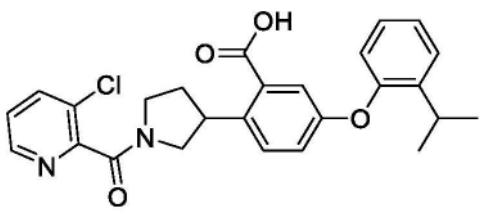
[3034] 标题化合物是按照实施例130中描述的程序进行制备,以得到(3-(2-(羟甲基)-4-(2-异丙基苯氧基)苯基)吡咯烷-1-基)(3-甲基吡啶-2-基)甲酮(23.8mg,16%收率),质谱:431(M+1),t_R=2.742min,^{1}H-NMR(400H_Z,DMSO)δ=8.415-8.374(m,1H),7.752-7.700(m,1H),7.394-7.282(m,3H),7.189-7.148(m,2H),6.999-6.797(q,3H),5.218-5.125(q,1H),4.579-4.472(q,2H),3.979-3.756(q,1H),3.601-3.540(m,1.5H),3.477-3.443(m,1H),3.306-3.286(m,1H),3.152-3.132(m,1.5H),2.291-2.268(m,3H),2.179-2.149(m,1H),2.068-1.951(m,1H),1.199-1.156(m,6H)。

[3035] 实施例137:(3-氯吡啶-2-基)(3-(2-(羟甲基)-4-(2-异丙基苯氧基)苯基)吡咯烷-1-基)甲酮(化合物2-12)

[3036] 

[3037] 标题化合物是按照实施例130中描述的程序进行制备,以得到(3-氯吡啶-2-基)(3-(2-(羟甲基)-4-(2-异丙基苯氧基)苯基)吡咯烷-1-基)甲酮(13.2mg,18.3%收率),质谱:451(M+1),t_R=2.846min,^{1}H-NMR(400H_Z,DMSO)δ=8.591-8.541(m,1H),8.099-8.041(m,1H),7.556-7.486(m,1H),7.416-7.150(m,4H),6.992-6.725(q,3H),5.221-5.135(q,1H),4.587-4.478(q,2H),3.984-3.773(q,1H),3.619-3.582(m,1.5H),3.484-3.417(m,1H),3.292-3.273(m,1H),3.185-3.107(m,1.5H),2.248-2.204(m,1H),2.076-1.971(m,1H),1.197-1.155(m,6H)。

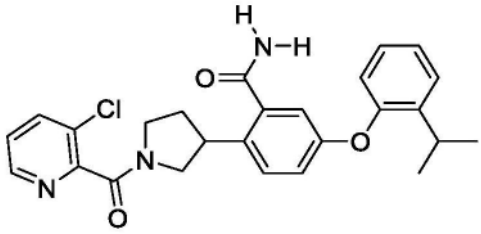
[3038] 实施例153:2-(1-(3-氯吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-异丙基苯氧基)苯甲酸(化合物2-25)

[3039] 

[3040] 标题化合物是按照实施例150步骤2中描述的程序使用实施例8进行制备,以得到2-(1-(3-氯吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-异丙基苯氧基)苯甲酸

[3041] (29.3mg,12.0%收率),质谱:465(M+1),t_R=2.717min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.589-8.537(m,1H),8.009-8.036(m,1H),7.543-7.386(m,3H),7.231-7.058(m,4H),6.639-6.884(m,1H),4.009-3.968(m,1.5H),3.776-3.456(m,2H),3.254(m,1H),30125-3.105(m,1.5H),2.269-2.080(m,2H),1.182-1.139(m,6H)。

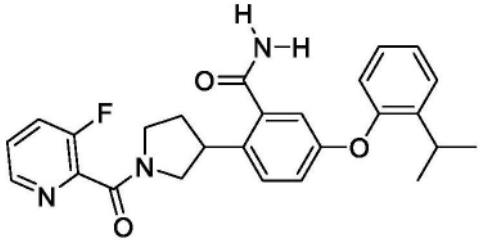
[3042] 实施例154:2-(1-(3-氯吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-异丙基苯氧基)苯甲酰胺(化合物2-26)

[3043] 

[3044] 标题化合物是按照实施例150步骤3中描述的程序使用实施例153进行制备,以得到2-(1-(3-氯吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-异丙基苯氧基)苯甲酰胺

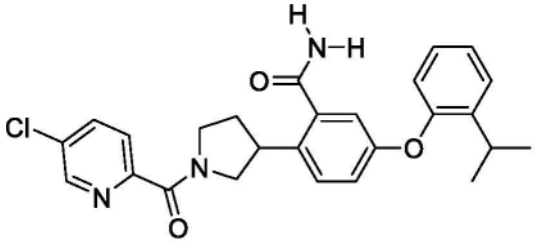
[3045] (5.7mg,7.1%收率),质谱:464(M+1),t_R=2.429min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.590-8.540(m,1H),8.098-8.042(m,1H),7.928(s,1H),7.822(s,1H),7.555-7.396(m,4H),7.247-7.183(m,2H),6.935-6.821(m,3H),3.999-3.970(m,0.5H),3.796-3.377(m,3.5H),3.294-3.080(m,2H),2.229-1.996(m,2H),1.202-1.157(m,6H)。

[3046] 实施例157:2-(1-(3-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-异丙基苯氧基)苯甲酰胺(化合物2-46)

[3047] 

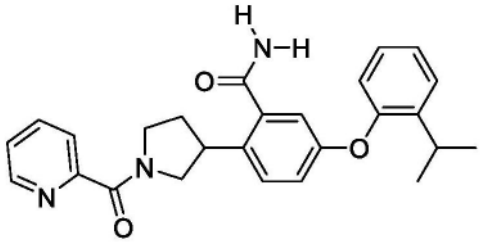
[3048] 标题化合物是按照实施例154中描述的程序进行制备,以得到2-(1-(3-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-异丙基苯氧基)苯甲酰胺(10.4mg,17.4%收率),质谱:448(M+1),t_R=3.299min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.488-8.441(m,1H),7.912-7.835(m,2H),7.579-7.415(m,4H),7.223-7.201(m,2H),6.894-6.819(m,3H),4.003-3.973(m,0.6H),3.838-3.466(m,4H),3.355-3.135(m,1.4H),2.195-2.111(m,2H),1.197-1.155(m,6H)。

[3049] 实施例158:2-(1-(5-氯吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-异丙基苯氧基)苯甲酰胺(化合物2-32)

[3050] 

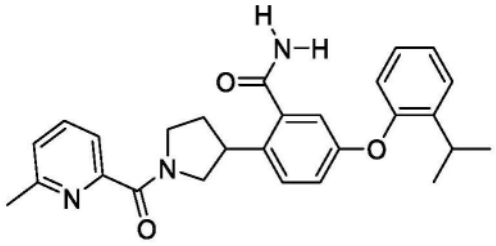
[3051] 标题化合物是按照实施例154中描述的程序进行制备,以得到2-(1-(5-氯吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-异丙基苯氧基)苯甲酰胺(27.5mg,13.7%收率),质谱:464(M+1),t_R=2.951min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.684-8.636(m,1H),8.099-8.057(m,1H),7.918(s,1H),7.841-7.796(m,2H),7.513-7.405(m,3H),7.244-7.194(m,2H),6.931-6.842(m,3H),4.014-3.964(m,1H),3.839-3.544(m,4H),3.193-3.140(m,1H),2.194-2.081(m,2H),1.199-1.170(m,6H)。

[3052] 实施例159:5-(2-异丙基苯氧基)-2-(1-吡啶甲酰基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺(化合物2-31)

[3053] 

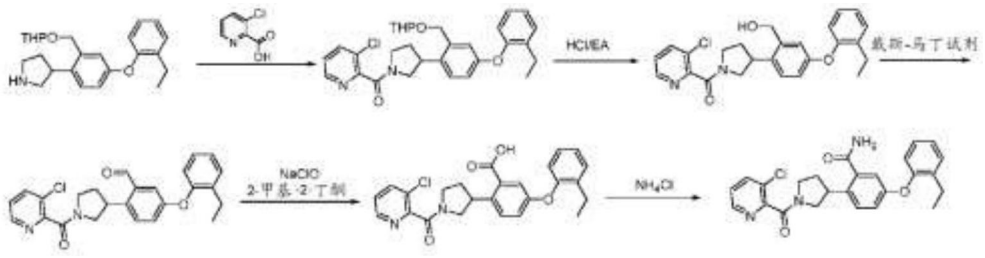
[3054] 标题化合物是按照实施例154中描述的程序进行制备,以得到5-(2-异丙基苯氧基)-2-(1-吡啶甲酰基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺(14.5mg,14.3%收率),质谱:430(M+1),t_R=2.788min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.581-8.570(m,1H),7.949-7.912(m,1.4H),7.848(s,0.6H),7.770-7.739(m,1H),7.524-7.405(m,4H),7.245-7.189(m,2H),6.934-6.838(m,3H),3.988-3.967(m,1H),3.811-3.420(m,4H),3.180-3.157(m,1H),2.173-2.056(m,2H),1.200-1.170(m,6H)。

[3055] 实施例160:5-(2-异丙基苯氧基)-2-(1-(6-甲基吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺(化合物2-33)

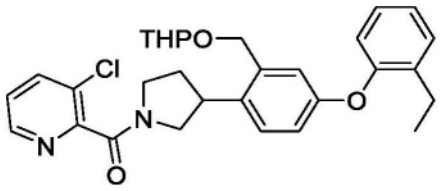
[3056] 

[3057] 标题化合物是按照实施例154中描述的程序进行制备,以得到5-(2-异丙基苯氧基)-2-(1-(6-甲基吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺(15.7mg,16.1%收率),质谱:444(M+1),t_R=2.757min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.581-8.570(m,1H),7.949-7.912(m,1.4H),7.848(s,0.6H),7.770-7.739(m,1H),7.524-7.405(m,4H),70245-7.189(m,2H),6.934-6.838(m,3H),3.988-3.967(m,1H),3.811-3.420(m,4H),3.180-3.157(m,1H),2.173-2.056(m,2H),1.200-1.170(m,6H)。

[3058] 实施例161:2-(1-(3-氯吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-乙基苯氧基)苯甲酰胺(化合物2-37)

[3059] 

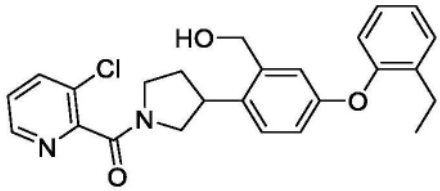
[3060] 步骤1:(3-氯吡啶-2-基)(3-(4-(2-乙基苯氧基)-2-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯基)吡咯烷-1-基)甲酮

[3061] 

[3062] 向3-(4-(2-乙基苯氧基)-2-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯基)吡咯烷(150mg,0.39mmol)(作为中间体6制备)和3-氯吡啶羧酸(67mg,0.43mmol)在4mL THF中的溶液中添加HATU(177mg,0.468mmol)和DIPEA(0.15mL,0.78mmol),将混合物在40℃下搅拌2h,添加EA并用水、盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗(3-氯吡啶-2-基)(3-(4-(2-乙基苯氧基)-2-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯基)

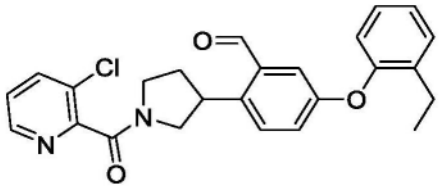
[3063] 吡咯烷-1-基)甲酮(130mg,64%),质谱:521(M+1)。

[3064] 步骤2:(3-氯吡啶-2-基)(3-(4-(2-乙基苯氧基)-2-(羟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)甲酮

[3065] 

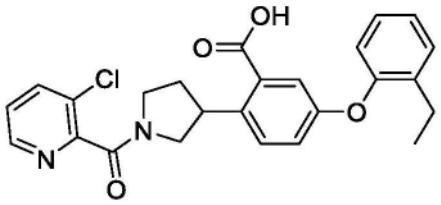
[3066] 将(3-氯吡啶-2-基)(3-(4-(2-乙基苯氧基)-2-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯基)吡咯烷-1-基)甲酮(150mg,0.288mmol)在HCl/MeOH(2N,2mL)中的溶液在室温下搅拌2h,移除MeOH以得到粗(3-氯吡啶-2-基)(3-(4-(2-乙基苯氧基)-2-(羟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)甲酮(150mg,118%),其可以直接使用,质谱:437(M+1)。

[3067] 步骤3:2-(1-(3-氯吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-乙基苯氧基)苯甲醛

[3068] 

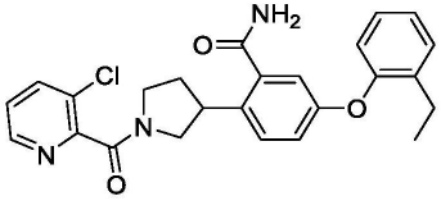
[3069] 标题化合物是按照实施例150(步骤1)中描述的程序进行制备,以得到粗2-(1-(3-氯吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-乙基苯氧基)苯甲醛(130mg,87%收率),质谱:435(M+1),

[3070] 步骤4:2-(1-(3-氯吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-乙基苯氧基)苯甲酸

[3071] 

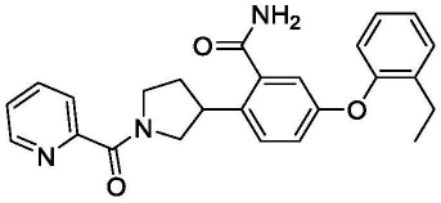
[3072] 标题化合物是按照实施例150(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到粗2-(1-(3-氯吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-乙基苯氧基)苯甲酸(110mg,81%收率),质谱:451(M+1)。

[3073] 步骤5:2-(1-(3-氯吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-乙基苯氧基)苯甲酰胺

[3074] 

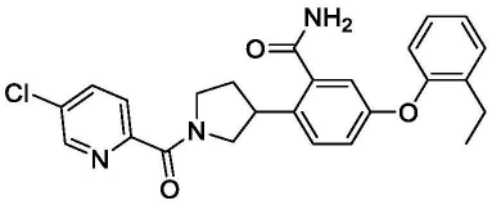
[3075] 标题化合物是按照实施例150(步骤3)中描述的程序进行制备,以得到2-(1-(3-氯吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-乙基苯氧基)苯甲酰胺(30mg,34%收率),质谱:450(M+1),t_R=2.479min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.541-8.589(m,1H),8.041-8.098(m,1H),7.818-7.922(m,1H),7.253-7.555(m,4H),6.950-7.211(m,2H),6.807-6.930(m,3H),3.970-4.019(m,1H),3.731-3.790(m,1.5H),3.377-3.498(m,1.5H),3.107-3.183(m,1H),2.510-2.596(m,2H),1.981-2.256(m,2H),1.108-1.176(m,3H)。

[3076] 实施例162:5-(2-乙基苯氧基)-2-(1-吡啶甲酰基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺(化合物2-38)

[3077] 

[3078] 标题化合物是按照实施例161中描述的程序进行制备,以得到5-(2-乙基苯氧基)-2-(1-吡啶甲酰基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺(60mg,30%收率),质谱:416(M+1),t_R=2.422min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.582-8.626(m,1H),7.772-7.931(m,3H),7.370-7.514(m,4H),7.171-7.222(m,2H),6.823-6.922(m,3H),3.988(m,1H),3.762-3.812(m,1H),3.574-3.625(m,2.5H),3.392-3.410(m,0.5H),2.505-2.596(m,2H),2.080-2.172(m,2H),1.123-1.175(m,3H)。

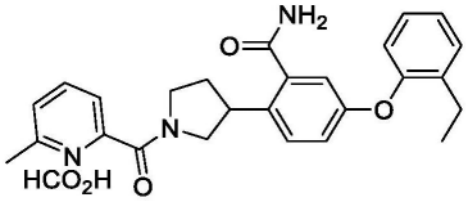
[3079] 实施例163:2-(1-(5-氯吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-乙基苯氧基)苯甲酰胺(化合物2-39)

[3080] 

[3081] 标题化合物是按照实施例161中描述的程序进行制备,以得到2-(1-(5-氯吡啶甲

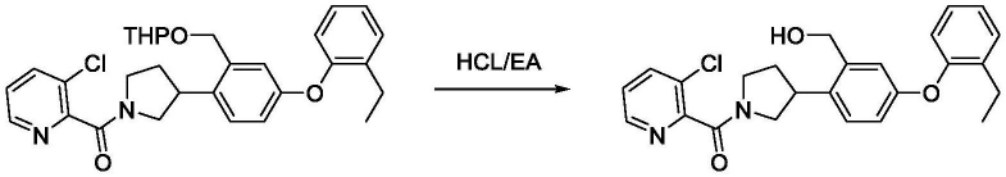
酰基)吡咯烷-3-基)-5-(2-乙基苯氧基)苯甲酰胺(80mg,42%收率),质谱:450(M+1),t_R=2.722min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.644-8.686(m,1H),8.080-8.083(m,1H),7.827-7.915(m,2H),7.354-7.514(m,3H),7.166-7.244(m,2H),6.826-6.922(m,3H),3.988(m,1H),3.785-3.850(m,1H),3.357-3.681(m,2.5H),3.347-3.408(m,0.5H),2.505-2.594(m,2H),2.093-2.178(m,2H),1.123-1.173(m,3H)。

[3082] 实施例164:5-(2-乙基苯氧基)-2-(1-(6-甲基吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺(化合物2-40)

[3083] 

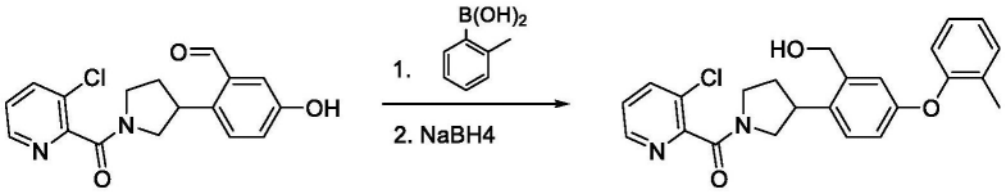
[3084] 标题化合物是按照实施例161中描述的程序进行制备,以得到5-(2-乙基苯氧基)-2-(1-(6-甲基吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺(27mg,37%收率),质谱:430(M+1),t_R=2.483min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.171(s,0.2H),7.781-7.915(m,2H),7.330-7.528(m,5H),7.164-7.256(m,2H),6.819-6.950(m,3H),3.948-3.991(m,1H),3.641-3.788(m,3H),3.527-3.577(m,1H),2.609-2.696(m,2H),2.470-2.506(m,3H),2.089-2.184(m,2H),1.122-1.178(m,3H)。

[3085] 实施例187:(3-氯吡啶-2-基)(3-(4-(2-乙基苯氧基)-2-(羟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)甲酮(化合物2-83)

[3086] 

[3087] 标题化合物是按照实施例161(步骤2)中描述的程序使用(3-氯吡啶-2-基)(3-(4-(2-乙基苯氧基)-2-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯基)吡咯烷-1-基)甲酮(实施例161,步骤1)进行制备,以得到(3-氯吡啶-2-基)(3-(4-(2-乙基苯氧基)-2-(羟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)甲酮(20mg,10%收率),质谱:437(M+H),t_R=2.583min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.072-8.566(m,1H),7.530-8.051(m,1H),7.459-7.517(m,1H),7.093-7.326(m,4H),6.712-6.959(m,3H),5.095-5.205(br,1H),4.457-4.550(m,2H),3.911-3.960(m,1H),3.530-3.596(m,2H),3.392-3.411(m,1H),3.060-3.310(m,1H),2.480-2.586(m,2H),1.997-2.212(m,2H),1.107-1.144(m,3H)。

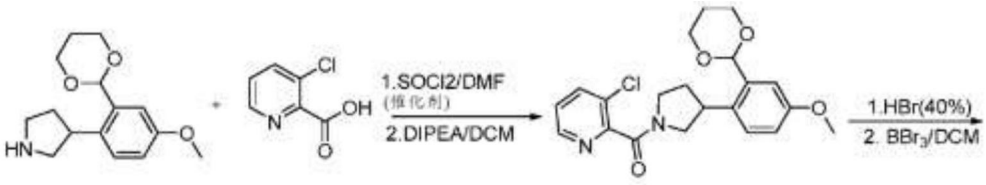
[3088] 实施例188:(3-氯吡啶-2-基)(3-(2-(羟甲基)-4-(邻甲苯氧基)苯基)吡咯烷-1-基)甲酮(化合物2-84)

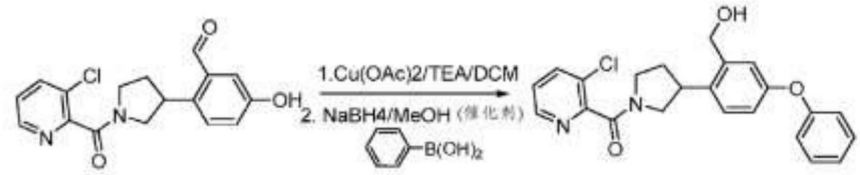
[3089] 

[3090] 将2-(1-(3-氯吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-5-羟基苯甲醛(220mg,0.66mmol)、邻甲

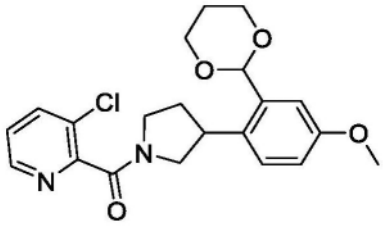
苯基硼酸(450mg,3.3mmol)、Cu(OAc)2(600mg,3.3mmol)和TEA(333mg,3.3mmol)在10mL DCM中的溶液在30℃下搅拌20h,过滤混合物以得到呈棕色油状物的中间体2-(1-(3-氯吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-5-(邻甲苯氧基)苯甲醛,将其溶解于10ml DCM中并添加10滴MeOH,在0℃下添加NaBH4(50mg,1.3mmol),搅拌45min,用10mL水处理,用DCM萃取,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用制备性HPLC将其纯化以得到(3-氯吡啶-2-基)(3-(2-(羟甲基)-4-(邻甲苯氧基)苯基)吡咯烷-1-基)甲酮(20mg,10%收率),质谱:423(M+H),t_R=2.428min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.554-8.591(d,1H),8.043-8.102(m,1H),7.299-7.556(m,1H),7.075-7.536(m,4H),6.772-6.490(m,3H),5.127-5.226(br,1H),4.471-4.580(m,2H),3.935-3.984(m,1H),3.559-3.781(m,2H),3.437-3.465(m,1H),3.255-3.315(m,1H),2.503-2.518(m,4H),2.150-2.241(m,1H)。

[3091] 实施例331:(S)-(2-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(吡啶-2-基)苯基)甲醇(化合物2-85)

[3092] 

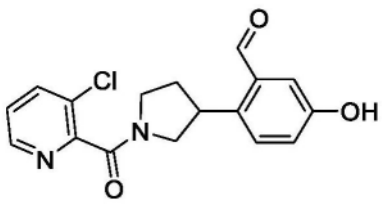


[3093] 步骤1:(3-(2-(1,3-二噁烷-2-基)-4-甲氧基苯基)吡咯烷-1-基)(3-氯吡啶-2-基)甲酮

[3094] 

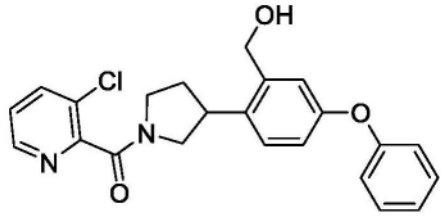
[3095] 向3-(2-(1,3-二噁烷-2-基)-4-甲氧基苯基)吡咯烷(500mg,1.9mmol,中间体5)溶解在5ml DCM中的溶液中添加3-氯吡啶甲酰氯(3-氯吡啶羧酸(596.6mg,3.8mmol)在5ml $SOCl_2$中的溶液,回流1.5h,在0℃下浓缩SOC12以得到3-氯吡啶甲酰氯)和DIPEA(0.67ml,3.8mmol),用TLC监测,完成后,用EA稀释混合物,用水、盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到呈油状物的(3-(2-(1,3-二噁烷-2-基)-4-甲氧基苯基)吡咯烷-1-基)(3-氯吡啶-2-基)甲酮(600mg,78.6%收率),质谱:403(M+1)。

[3096] 步骤2:2-(1-(3-氯吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-5-羟基苯甲醛

[3097] 

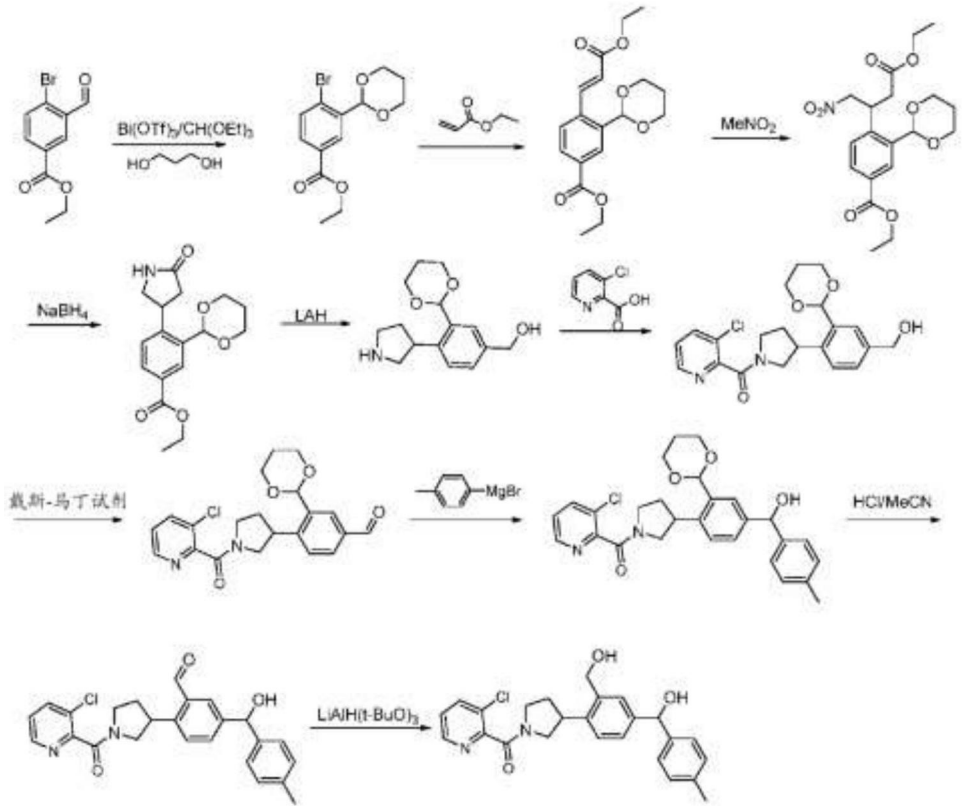
[3098] 将(3-(2-(1,3-二噁烷-2-基)-4-甲氧基苯基)吡咯烷-1-基)(3-氯吡啶-2-基)甲酮(500mg,1.24mmol)在5ml HBr溶液中的溶液在室温下搅拌1.5h。用水稀释混合物,用DCM萃取,经Na2SO4干燥并移除DCM以得到中间体2-(1-(3-氯吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-5-甲氧基苯甲醛,在-78℃下将其溶解于5ml无水DCM中,缓慢地添加BBr3并在室温下搅拌30分钟,冷却至0℃并用冰水淬灭,用DCM萃取,经Na2SO4干燥并移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到呈固体的2-(1-(3-氯吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-5-羟基苯甲醛(200mg,50%收率),质谱:331(M+1)。

[3099] 步骤3:(3-氯吡啶-2-基)(3-(2-(羟甲基)-4-苯氧基苯基)吡咯烷-1-基)甲酮

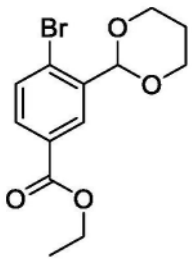
[3100] 

[3101] 将2-(1-(3-氯吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-5-羟基苯甲醛(220mg,0.66mmol)、苯基硼酸(402mg,3.3mmol)、$Cu(OAc)_2$(600mg,3.3mmol)、TEA(0.46ml,3.3mmol)在10ml DCM中的溶液在30℃下搅拌20h。过滤混合物并蒸发滤液以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到中间体2-(1-(3-氯吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-5-苯氧基苯甲醛,将其溶解于10ml DCM中,添加10滴MeOH,在0℃下添加$NaBH_4$(50mg,1.32mmol),然后在室温下搅拌45min,用10ml H_2O处理,用DCM萃取,经Na2SO4干燥并移除溶剂以得到粗产物,用制备性HPLC将其纯化以得到呈固体的(3-氯吡啶-2-基)(3-(2-(羟甲基)-4-苯氧基苯基)吡咯烷-1-基)甲酮(70.0mg,26%收率),质谱:409(M+1)。t_R=2.282min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.556-8.546(m,1H),8.068-8.044(m,1H),7.558-7.510(m,1H),7.399-7.323(m,3H),7.143-7.122(m,1H),7.064-6.886(m,4H),5.245-5.161(m,1H),4.587-4.496(m,2H),3.976-3.810(m,1H),3.760-3.661(m,1H),3.612-3.456(m,1H),3.300-3.268(m,1H),3.152-3.104(m,1H),2.274-2.250(m,1H),2.071-2.018(m,1H)。

[3102] 实施例376:(3-氯吡啶-2-基)(3-(4-(羟基(对甲苯基)甲基)-2-(羟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)甲酮(化合物2-6)

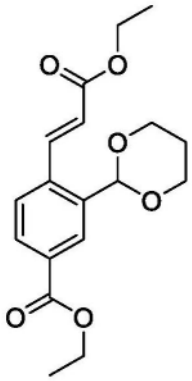
[3103] 

[3104] 步骤1:4-溴-3-(1,3-二噁烷-2-基)苯甲酸乙酯

[3105] 

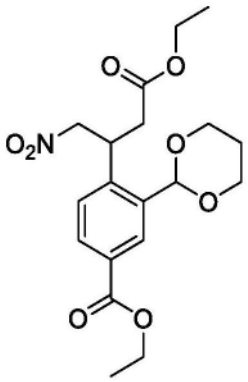
[3106] 标题化合物是按照中间体5步骤2中描述的程序进行制备,以得到4-溴-3-(1,3-二噁烷-2-基)苯甲酸乙酯(320mg,63%收率)。

[3107] 步骤2:(E)-3-(1,3-二噁烷-2-基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯基)苯甲酸乙酯

[3108] 

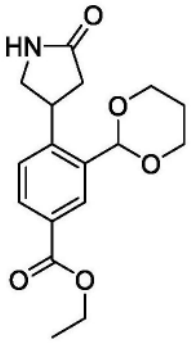
[3109] 标题化合物是按照中间体5步骤3中描述的程序进行制备,以得到(E)-3-(1,3-二噁烷-2-基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯基)苯甲酸乙酯(200mg,62.5%收率)。

[3110] 步骤3:3-(1,3-二噁烷-2-基)-4-(4-乙氧基-1-硝基-4-氧代丁-2-基)苯甲酸乙酯

[3111] 

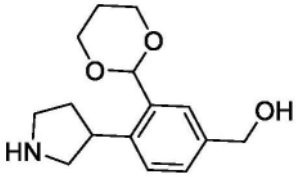
[3112] 标题化合物是按照中间体5步骤4中描述的程序进行制备,以得到3-(1,3-二噁烷-2-基)-4-(4-乙氧基-1-硝基-4-氧代丁-2-基)苯甲酸乙酯(110mg,90%收率),质谱:396(M+1)。

[3113] 步骤4:3-(1,3-二噁烷-2-基)-4-(5-氧代吡咯烷-3-基)苯甲酸乙酯

[3114] 

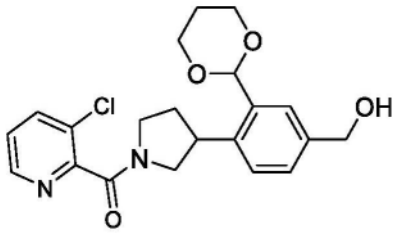
[3115] 标题化合物是按照中间体5步骤5中描述的程序进行制备,以得到3-(1,3-二噁烷-2-基)-4-(5-氧代吡咯烷-3-基)苯甲酸乙酯(3.5g,50%收率),质谱:320(M+1)。

[3116] 步骤5:(3-(1,3-二噁烷-2-基)-4-(吡咯烷-3-基)苯基)甲醇(LHP-000387-009)

[3117] 

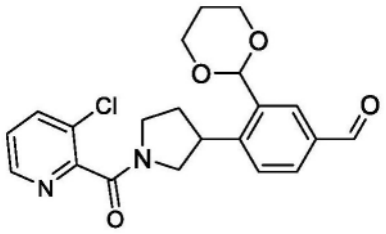
[3118] 标题化合物是按照中间体5步骤6中描述的程序进行制备,以得到(3-(1,3-二噁烷-2-基)-4-(吡咯烷-3-基)苯基)甲醇(1g,66%收率),质谱:264(M+1)。

[3119] 步骤6:(3-(2-(1,3-二噁烷-2-基)-4-(羟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)(3-氯吡啶-2-基)甲酮

[3120] 

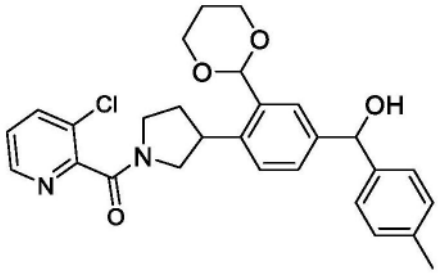
[3121] 标题化合物是按照实施例130中描述的程序进行制备,以得到(3-(2-(1,3-二噁烷-2-基)-4-(羟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)(3-氯吡啶-2-基)甲酮(15mg,50%收率),质谱:403(M+1)。

[3122] 步骤7:4-(1-(3-氯吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-3-(1,3-二噁烷-2-基)苯甲醛

[3123] 

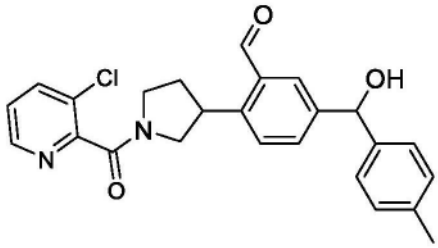
[3124] 标题化合物是按照实施例130中描述的程序进行制备,以得到4-(1-(3-氯吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-3-(1,3-二噁烷-2-基)苯甲醛(120mg,85%收率),质谱:401(M+1)。

[3125] 步骤8:(3-(2-(1,3-二噁烷-2-基)-4-(羟基(对甲苯基)甲基)苯基)吡咯烷-1-基)(3-氯吡啶-2-基)甲酮

[3126] 

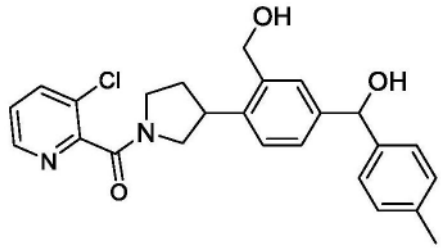
[3127] 在0℃下向4-(1-(3-氯吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-3-(1,3-二噁烷-2-基)苯甲醛(200mg,0.5mmol)在3mL THF中的溶液中缓慢地添加对甲苯基溴化镁(0.5ml,在THF中2M),在此温度下搅拌10分钟后,用饱和NH_4Cl溶液淬灭并用DCM萃取,分离有机层,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗(3-(2-(1,3-二噁烷-2-基)-4-(羟基(对甲苯基)甲基)苯基)吡咯烷-1-基)(3-氯吡啶-2-基)甲酮(230mg,80%收率),其可以直接使用,质谱:493(M+1)。

[3128] 步骤9:2-(1-(3-氯吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-5-(羟基(对甲苯基)甲基)苯甲醛

[3129] 

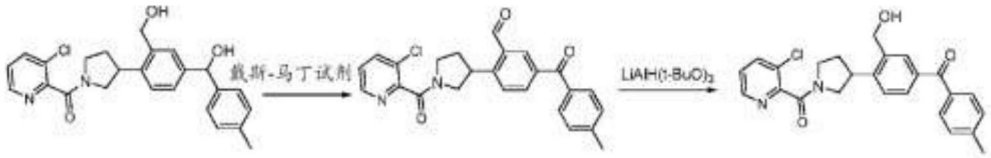
[3130] 向(3-(2-(1,3-二噁烷-2-基)-4-(羟基(对甲苯基)甲基)苯基)吡咯烷-1-基)(3-氯吡啶-2-基)甲酮(230mg,0.42mmol)在1.5mL MeCN中的溶液中添加1.5ml 3N HCl,将所得混合物在室温下搅拌10分钟,在此之后添加饱和$NaHCO_3$溶液和DCM进行萃取,分离有机层,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗2-(1-(3-氯吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-5-(羟基(对甲苯基)甲基)苯甲醛(180mg,78%收率),其可以直接使用,质谱:435(M+1)。

[3131] 步骤10:(3-氯吡啶-2-基)(3-(4-(羟基(对甲苯基)甲基)-2-(羟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)甲酮

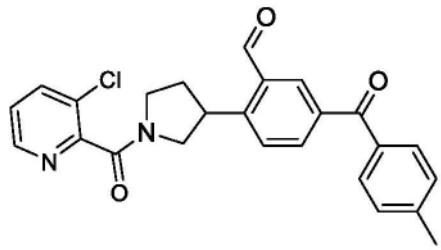
[3132] 

[3133] 向2-(1-(3-氯吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-5-(羟基(对甲苯基)甲基)苯甲醛(180mg,0.25mmol)在3mL THF中的溶液中添加LiAlH(t-BuO)$_3$(97mg,0.4mmol),将所得混合物在0℃下搅拌15min,在此之后,添加饱和$NaHCO_3$溶液和DCM进行萃取,分离有机层,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用制备性HPLC将其纯化以得到(3-氯吡啶-2-基)(3-(4-(羟基(对甲苯基)甲基)-2-(羟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)甲酮(85mg,47%收率),质谱:437(M+1),t_R=1.765min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.079-8.080(m,1H),8.027-8.077(m,1H),7.482-7.553(m,1H),7.066-7.298(m,7H),5.736-5.780(m,1H),5.588-5.637(m,1H),5.050-5.170(m,1H),4.460-4.571(m,2H),3.243-3.969(m,5H),2.512(s,3H),1.971-2.169(m,2H)。

[3134] 实施例377:(4-(1-(3-氯吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-3-(羟甲基)苯基)(对甲苯基)甲酮(化合物2-1)

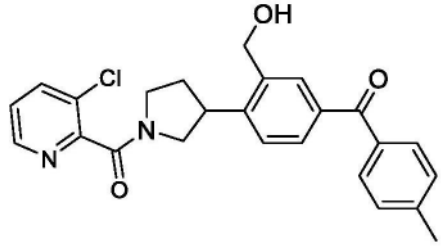
[3135] 

[3136] 步骤1:(3-(2-(1,3-二噁烷-2-基)-4-(羟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)(3-氯吡啶-2-基)甲酮

[3137] 

[3138] 标题化合物是按照实施例130中描述的程序进行制备,以得到3-二噁烷-2-基)-4-(羟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)(3-氯吡啶-2-基)甲酮(33mg,70%收率),质谱:433(M+1)。

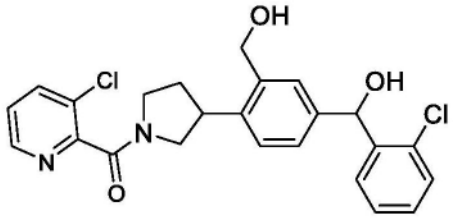
[3139] 步骤2:(4-(1-(3-氯吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-3-(羟甲基)苯基)(对甲苯基)甲酮

[3140] 

[3141] 标题化合物是按照376步骤10中描述的程序进行制备,以得到(4-(1-(3-氯吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-3-(羟甲基)苯基)(对甲苯基)甲酮(18mg,54%收率),质谱:435(M+1),

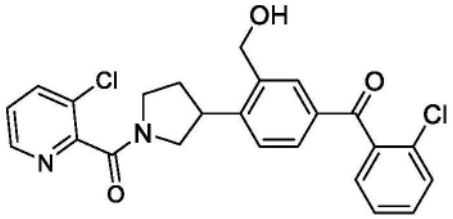
t_R=2.224min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.551-8.594(m,1H),8.053-8.113(m,1H),7.354-7.723(m,8H),5.254-5.365(m,1H),4.600-4.705(m,2H),3.197-4.016(m,5H),2.411-2.425(m,3H),2.081-2.274(m,1H),2.050-2.2.102(m,1H)。

[3142] 实施例378:(3-(4-((2-氯苯基)(羟基)甲基)-2-(羟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)(3-氯吡啶-2-基)甲酮(化合物2-11)

[3143] 

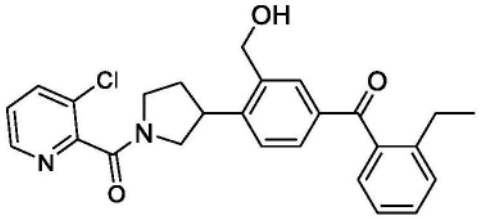
[3144] 标题化合物是按照实施例376中描述的程序进行制备,以得到(3-(4-((2-氯苯基)(羟基)甲基)-2-(羟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)(3-氯吡啶-2-基)甲酮(40mg,44%收率),质谱:457(M+1),t_R=2.019min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.080-8.097(m,1H),8.045-8.049(m,1H),7.206-7.533(m,8H),5.944-6.035(m,2H),5.079-5.189(m,1H),4.460-4.573(m,2H),2.081-3.954(m,5H),2.081-2.512(m,2H)。

[3145] 实施例379:(3-(4-(2-氯苯甲酰基)-2-(羟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)(3-氯吡啶-2-基)甲酮(化合物2-14)

[3146] 

[3147] 标题化合物是按照实施例377中描述的程序进行制备,以得到(3-(4-(2-氯苯甲酰基)-2-(羟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)(3-氯吡啶-2-基)甲酮(45mg,41%收率),质谱:455(M+1),t_R=2.293min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.539-8.547(m,1H),8.038-8.103(m,1H),7.771-8.038(d,1H),7.438-7.641(m,7H),5.270-5.380(m,1H),4.575-4.680(m,2H),3.221-3.787(m,5H),2.097-2.271(m,1H),2.027-2.086(m,1H)。

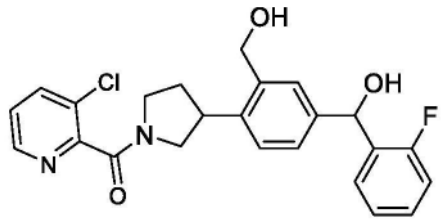
[3148] 实施例380:(4-(1-(3-氯吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-3-(羟甲基)苯基)(2-乙基苯基)甲酮(化合物2-15)

[3149] 

[3150] 标题化合物是按照实施例377中描述的程序进行制备,以得到(4-(1-(3-氯吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-3-(羟甲基)苯基)(2-乙基苯基)甲酮(44mg,53%收率),质谱:449(M+1),t_R=2.485min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.079-8.080(m,1H),8.027-8.077(m,1H),7.766-7.830(d,1H),7.205-7.590(m,7H),5.241-5.351(m,1H),4.030-4.677(m,2H),3.290-4.030(m,5H),2.532-2.600(m,2H),2.106-2.287(m,1H),2.203-2.219(m,1H),

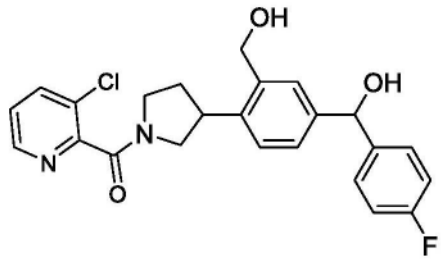
1.082-1.101(m,3H)。

[3151] 实施例381:(3-氯吡啶-2-基)(3-(4-((2-氟苯基)(羟基)甲基)-2-(羟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)甲酮(化合物2-5)

[3152] 

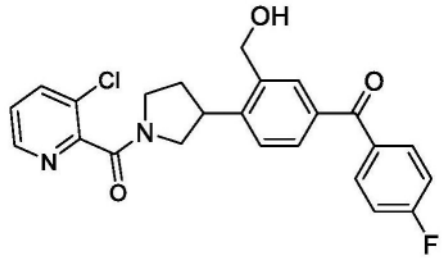
[3153] 标题化合物是按照实施例376中描述的程序进行制备,以得到(3-氯吡啶-2-基)(3-(4-((2-氟苯基)(羟基)甲基)-2-(羟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)甲酮(11mg,31%收率),质谱:441(M+1),t_R=1.590min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.527-8.538(m,1H),8.025-8.079(m,1H),7.065-7.575(m,8H),5.884-5.981(m,2H),5.070-5.186(m,1H),4.467-4.575(m,2H),3.263-3.763(m,5H),2.188-2.2.503(m,1H),2.081-2.226(m,1H)。

[3154] 实施例382:(3-氯吡啶-2-基)(3-(4-((4-氟苯基)(羟基)甲基)-2-(羟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)甲酮(化合物2-4)

[3155] 

[3156] 标题化合物是按照实施例376中描述的程序进行制备,以得到(3-氯吡啶-2-基)(3-(4-((4-氟苯基)(羟基)甲基)-2-(羟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)甲酮(40mg,70%收率),质谱:441(M+1),t_R=1.655min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.582-8.593(m,1H),8.031-8.099(m,1H),7.249-7.522(m,8H),5.866-5.909(m,1H),5.648-5.697(m,1H),4.468-4.578(m,2H),3.922-3.952(m,0.5H),3.263-3.574(m,4.5H),2.173-2.504(m,1H),1.969-2.203(m,1H)。

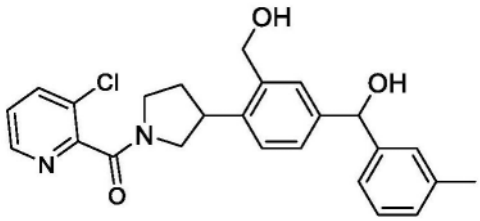
[3157] 实施例383:(4-(1-(3-氯吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-3-(羟甲基)苯基)(4-氟苯基)甲酮(化合物2-10)

[3158] 

[3159] 标题化合物是按照实施例377中描述的程序进行制备,以得到(4-(1-(3-氯吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-3-(羟甲基)苯基)(4-氟苯基)甲酮(15mg,50%收率),质谱:439(M+1),t_R=2.253min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.549-8.603(m,1H),8.051-8.111(m,1H),7.365-7.836(m,8H),5.285-5.383(m,1H),4.606-4.710(m,2H),3.199-4.048(m,5H),2.306-2.304

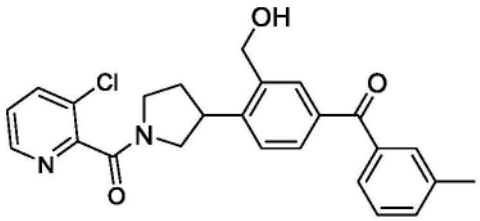
(m,1H),2.060-2.125(m,1H)。

[3160] 实施例384:(3-氯吡啶-2-基)(3-(4-(羟基(间甲苯基)甲基)-2-(羟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)甲酮(化合物2-2)

[3161] 

[3162] 标题化合物是按照实施例376中描述的程序进行制备,以得到(3-氯吡啶-2-基)(3-(4-(羟基(间甲苯基)甲基)-2-(羟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)甲酮(30mg,50%收率),质谱:437(M+1),t_R=2.020min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.525-8.592(m,1H),8.025-8.080(m,1H),6.998-7.502(m,8H),5.755-5.789(m,1H),5.584-5.633(m,1H),5.063-5.157(m,1H),4.463-4.560(m,2H),3.092-3.757(m,5H),2.254-2.277(d,3H),2.010-2.040(m,2H)。

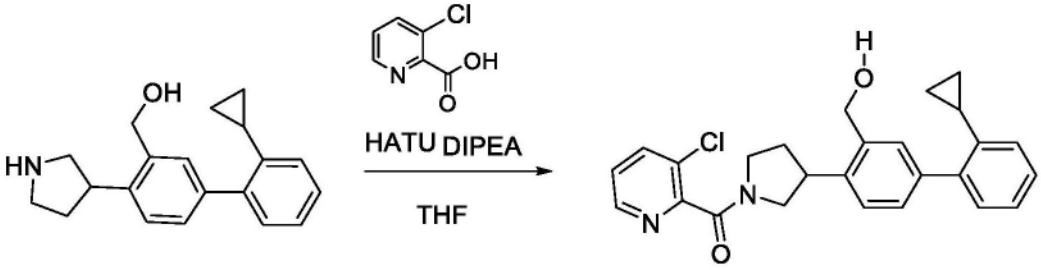
[3163] 实施例385:(4-(1-(3-氯吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-3-(羟甲基)苯基)(间甲苯基)甲酮(化合物2-9)

[3164] 

[3165] 标题化合物是按照实施例377中描述的程序进行制备,以得到(4-(1-(3-氯吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-3-(羟甲基)苯基)(间甲苯基)甲酮

[3166] (15mg,71%收率),质谱:435(M+1),t_R=2.010,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.550-8.603(m,1H),8.051-8.112(m,1H),7.434-7.643(m,8H),5.270-5.355(m,2H),3.220-4.046(m,5H),2.274-2.385(m,3H),2.104-2.134(m,1H),1.969-2.030(m,1H)。

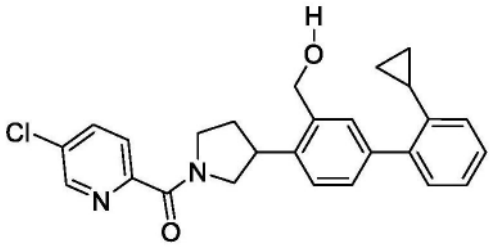
[3167] 实施例386:(3-氯吡啶-2-基)(3-(2'-环丙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)甲酮(化合物2-55)

[3168] 

[3169] 向(2'-环丙基-4-(吡咯烷-3-基)联苯-3-基)甲醇(80mg,0.051mmol)(中间体10)在THF中的溶液中添加3-氯吡啶羧酸(25mg,0.085mmol)、HATU(30mg,0.085mL)和DIPEA(100mg,0.085mmol),将混合物在45℃下搅拌1h,添加水,用EA萃取,有机相用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用制备性HPLC将其纯化以得到3-氯吡啶-2-基)(3-(2'-环丙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)甲酮(15mg,12.8%收率),t_R=2.746min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.597(dd,1H),8.050-8.112(m,1H),6.928-7.523(m,

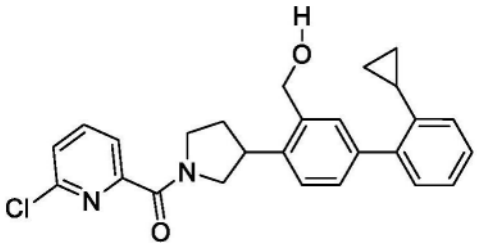
8H),5.216(br,1H),4.582-4.674(m,2H),3.193-4.018(m,5H),2.289-2.318(m,1H),2.074-2.171(m,1H),1.809-1.854(m,1H),0.807 -0.817(m,2H),0.702-0.710(m,2H)。

[3170] 实施例387:5-氯吡啶-2-基)(3-(2'-环丙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)甲酮(化合物2-56)

[3171] 

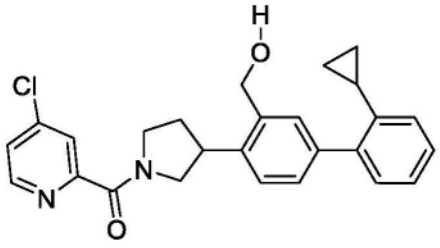
[3172] 标题化合物是按照实施例386中描述的程序进行制备,以得到5-氯吡啶-2-基)(3-(2'-环丙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)甲酮(10mg,27%收率),质谱:433(M+H),t_R=3.005min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.650(dd,1H),8.085(t,d,1H),7.822 -7.852(m,1H),6.918-7.470(m,1H),5.187(br,1H),4.601-4.680(m,2H),3.486 -4.054(m,5H),2.234-2.252(m,1H),2.113-2.158(m,1H),1.826-1.877(m,1H),0.833-0.865(m,2H),0.687-0.702(m,2H)。

[3173] 实施例388:(6-氯吡啶-2-基)(3-(2'-环丙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)甲酮(化合物2-57)

[3174] 

[3175] 标题化合物是按照实施例386中描述的程序进行制备,以得到(6-氯吡啶-2-基)(3-(2'-环丙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)甲酮(15mg,40.6%收率),质谱:433(M+H),t_R=2.966min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.015-8.041(m,1H),7.086(d,1H),7.631-7.652(m,1H),7.169-7.499(m,6H),6.934(t,1H),5.148(br,1H),4.607-4.684(m,2H),3.347-4.071(m,5H),2.248-2.309(m,1H),2.088-2.166(m,1H),1.822-1.845(m,1H),0.832-0.868(m,2H),0.680-0.708(m,2H)。

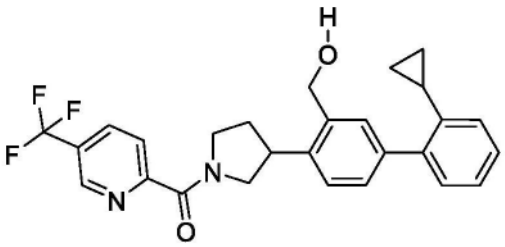
[3176] 实施例389:(4-氯吡啶-2-基)(3-(2'-环丙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)甲酮(化合物2-60)

[3177] 

[3178] 标题化合物是按照实施例386中描述的程序进行制备,以得到(4-氯吡啶-2-基)(3-(2'-环丙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)甲酮(10.5mg,35.7%收率),质谱:433(M+H),t_R=2.966min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.622(dd,1H),7.863(s,1H),7.652-

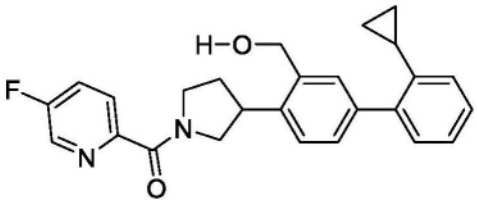
7.704(m,1H),7.145-7.472(m,6H),6.935(t,1H),5.125-5.240(m,1H),4.604-4.680(m,2H),3.517-4.057(m,5H),2.252-2.287(m,1H),2.907-2.157(m,1H),1.808-1.916(m,1H),0.784-0.900(m,2H),0.668-0.743(m,2H)。

[3179] 实施例390:(3-(2'-环丙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮(化合物2-58)

[3180] 

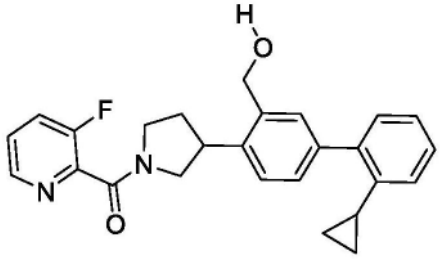
[3181] 标题化合物是按照实施例386中描述的程序进行制备,以得到(3-(2'-环丙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮(15mg,37.7%收率),质谱:467(M+H),t_R=3.107min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=9.005(d,1H),8.361(t,1H),7.981(d,1H),6.951-7.479(m,6H),6.934(t,1H),5.118(br,1H),4.601-4.686(m,2H),3.509-4.064(m,5H),2.264(s,1H),2.132-2.159(m,1H),1.820-1.859(m,1H),0.824-0.872(m,2H),0.682-0.692(m,2H)。

[3182] 实施例391:(3-(2'-环丙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(5-氟吡啶-2-基)甲酮(化合物2-72)

[3183] 

[3184] 标题化合物是按照实施例386中描述的程序进行制备,以得到(3-(2'-环丙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(5-氟吡啶-2-基)甲酮(9mg,7.5%收率),质谱:417(M+H),t_R=2.799min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.651-8.589(m,1H),7.943-7.867(m,2H),7.478-7.146(m,6H),7.695-6.921(m,1H),4.685-4.605(m,3H),4.065-3.491(m,5H),2.268-2.103(m,2H),1.845-1.831(m,1H),0.870-0.690(m,4H)。

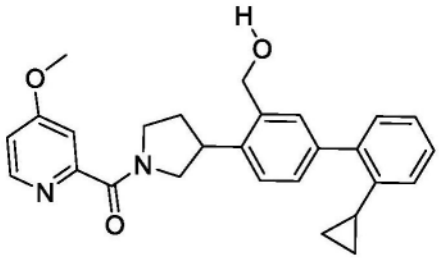
[3185] 实施例392:(3-(2'-乙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(5-甲氧基吡啶-2-基)甲酮(化合物2-74)

[3186] 

[3187] 标题化合物是按照实施例386中描述的程序进行制备,以得到(3-(2'-乙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(5-甲氧基吡啶-2-基)甲酮(12mg,31%收率),质谱:417(M+H),t_R=2.761min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.503-8.450(m,1H),7.912-7.871(m,1H),

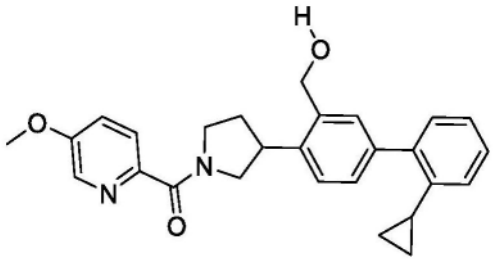
7.592-7.144(m,7H),6.952-6.911(m,1H),5.176(s,1H),4.680-4.590(m,2H),4.064-3.433(m,5H),2.316-2.094(m,3H),0.870-0.815(m,2H),0.709-0.673(m,2H)。

[3188] 实施例393:(3-(2'-环丙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(4-甲氧基吡啶-2-基)甲酮(化合物2-75)

[3189] 

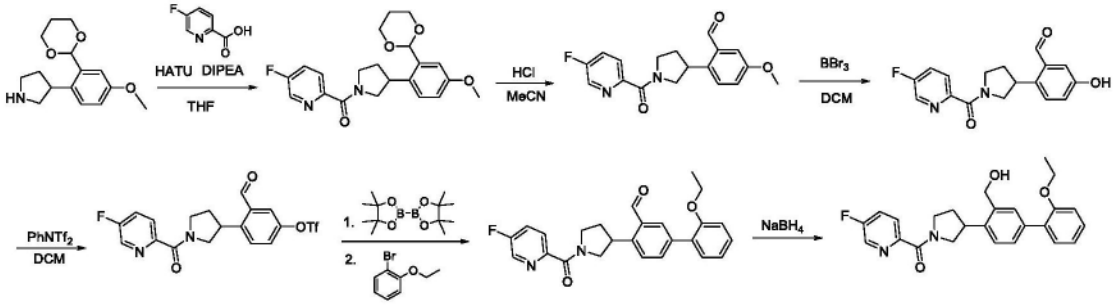
[3190] 标题化合物是按照实施例386中描述的程序进行制备,以得到(3-(2'-环丙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(4-甲氧基吡啶-2-基)甲酮(15mg,50%收率),质谱:429(M+H),t_R=2.623min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.477-8.412(m,1H),7.465-7.160(m,8H),6.934(m,1H),4.679-4.600(m,3H),4.024-3.410(m,8H),2.247-2.091(m,2H),1.838(m,1H),0.867-0.829(m,2H),0.706-0.681(m,2H)。

[3191] 实施例394:(3-(2'-环丙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(5-甲氧基吡啶-2-基)甲酮(化合物2-76)

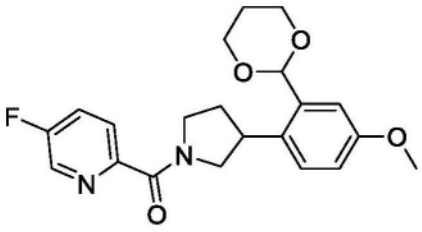
[3192] 

[3193] 标题化合物是按照实施例386中描述的程序进行制备,以得到3-(2'-环丙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(5-甲氧基吡啶-2-基)甲酮(8mg,20%收率),质谱:429(M+H),t_R=3.766min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.323-8.271(m,1H),7.832(m,1H),7.517-7.169(m,7H),6.938(m,1H),5.120(s,1H),4.682-4.607(m,2H),4.118-3.364(m,8H),2.241(s,1H),2.118(m,1H),1.824(m,1H),0.865-0.837(m,2H),0.700-0.689(m,2H)。

[3194] 实施例405:(3-(2'-乙氧基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(5-氟吡啶-2-基)甲酮(化合物2-59)

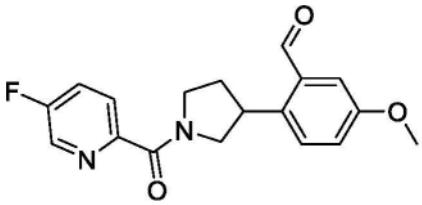
[3195] 

[3196] 步骤1:(3-(2-(1,3-二噁烷-2-基)-4-甲氧基苯基)吡咯烷-1-基)(5-氟吡啶-2-基)甲酮

[3197] 

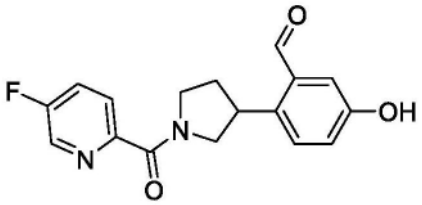
[3198] 向3-(2-(1,3-二噁烷-2-基)-4-甲氧基苯基)吡咯烷(3g,11mmol)在20mL THF中的溶液中添加5-氟吡啶羧酸(1.76g,12.5mmol)、HATU(5.01g,13.2mmol)和DIPEA(2.8g,22mmol),将混合物在45℃下搅拌30分钟,当反应完成时,添加EA,合并的有机相用水、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到(3-(2-(1,3-二噁烷-2-基)-4-甲氧基苯基)吡咯烷-1-基)(5-氟吡啶-2-基)甲酮(3.8g,84.4%收率),质谱:387(M+H)。

[3199] 步骤2:2-(1-(5-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-5-甲氧基苯甲醛

[3200] 

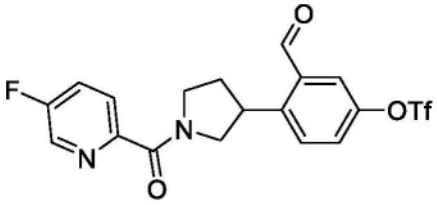
[3201] 向(3-(2-(1,3-二噁烷-2-基)-4-甲氧基苯基)吡咯烷-1-基)(5-氟吡啶-2-基)甲酮(3.8g,9.8mmol)在MeCN(20mL)中的溶液中逐滴添加HCl(3N)(20mL),当添加完成时,将混合物在室温下搅拌1h,用EA萃取混合物,有机相用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗(3.2g),其可以不作任何纯化而用于下一步。

[3202] 步骤3:2-(1-(5-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-5-羟基苯甲醛

[3203] 

[3204] 在0℃下向2-(1-(5-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-5-甲氧基苯甲醛(3.2g,10mmol)在DCM中的溶液中逐滴添加BBr_3(7.4g,30mmo),当添加完成时,将混合物在室温下搅拌2h,将混合物倒入冰水中,用DCM萃取/MeOH(10/1),经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到2-(1-(5-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-5-羟基苯甲醛(1.06g,34.6%收率),质谱:315(M+H)。

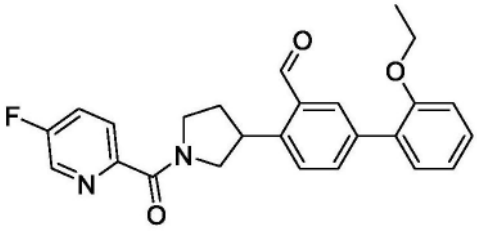
[3205] 步骤4:4-(1-(5-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-3-甲酰基苯基三氟甲烷磺酸酯

[3206] 

[3207] 向2-(1-(5-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-5-羟基苯甲醛(1g,3.17mmol)在20mL DCM中的溶液中添加$PhNTf_2$(1.35g,3.8mmol)和DIPEA(8.17mg,6.34mmol),将混合物在室温

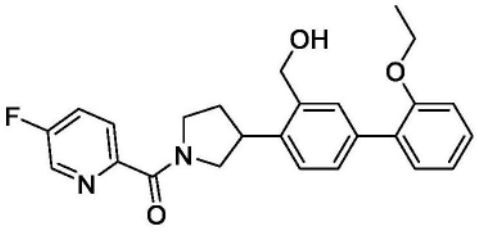
下搅拌2h。添加DCM,用水、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到4-(1-(5-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-3-甲酰基苯基三氟甲烷磺酸酯(1.3g)。质谱:447(M+H)。

[3208] 步骤5:2'-乙氧基-4-(1-(5-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)联苯-3-甲醛

[3209] 

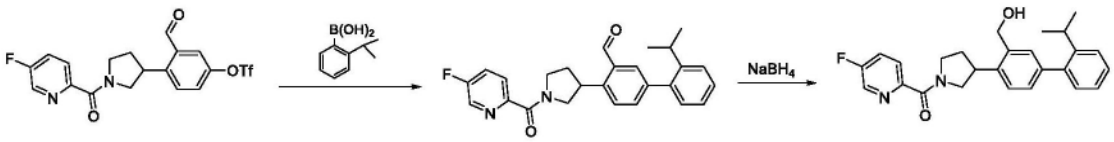
[3210] 向4-(1-(5-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-3-甲酰基苯基三氟甲烷磺酸酯(110mg,0.25mmol)在3mL二噁烷中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧硼杂环戊烷)(125mg,0.5mmol)、AcOK(49mg,0.5mmol)和$Pd(dppf)Cl_2$(11mg),用N_2对混合物进行脱气,并在N_2下加热至100℃,持续2h;此时,添加K_2CO_3(69mg,0.5mmol)、H_2O(1mL)和$Pd(dppf)Cl_2$(11mg),并将混合物在90℃下再搅拌2h,用EA稀释混合物,用水、盐水洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用制备性TLC将其纯化以得到2'-乙氧基-4-(1-(5-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)联苯-3-甲醛(60mg,57%收率),质谱:419(M+H)。

[3211] 步骤6:(3-(2'-乙氧基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(5-氟吡啶-2-基)甲酮

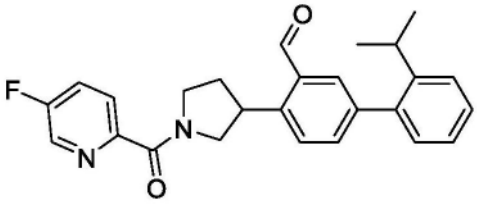
[3212] 

[3213] 向2'-乙氧基-4-(1-(5-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)联苯-3-甲醛(50mg,0.12mmol)在MeOH中的溶液中添加$NaBH_4$(18mg,0.48mmol),并在室温下搅拌,完成后,添加水,用EA萃取,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用制备性HPLC将其纯化以得到(3-(2'-乙氧基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(5-氟吡啶-2-基)甲酮(9.7mg,19%收率),质谱:421(M+H),t_R=2.706min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.583-8.647(m,1H),7.861-7.937(m,6H),7.265-7.541(m,5H),6.991-7.107(m,2H),5.037-5.194(m,1H),4.580-4.658(m,2H),3.993-4.087(m,3H),3.613-3.879(m,4H),2.240(br,1H),2.081-2.119(m,1H),1.257-1.304(m,3H)。

[3214] 实施例406:(5-氟吡啶-2-基)(3-(3-(羟甲基)-2'-异丙基联苯-4-基)吡咯烷-1-基)甲酮(化合物2-29)

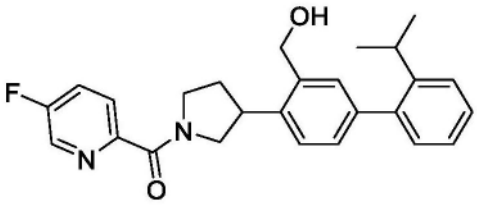
[3215] 

[3216] 步骤1:4-(1-(5-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-2'-异丙基联苯-3-甲醛

[3217] 

[3218] 向4-(1-(5-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-3-甲酰基苯基三氟甲烷磺酸酯(15g,47mmol)、2-异丙基苯基硼酸(9.4g,57mmol)在240ml二噁烷/H2O(v:v=5:1)中的溶液中添加$PdCl_2$(dppf)(1.95g)和K2CO3(13g,94mmol),在N_2将混合物加热至90℃,用TLC监测,完成后,添加水,并用EA萃取,用Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到4-(1-(5-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-2'-异丙基联苯-3-甲醛(6.5g,32%收率),质谱:417(M+H)。

[3219] 步骤2:(5-氟吡啶-2-基)(3-(3-(羟甲基)-2'-异丙基联苯-4-基)吡咯烷-1-基)甲酮

[3220] 

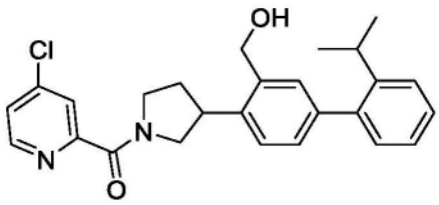
[3221] 标题化合物是按照实施例405步骤6中描述的程序进行制备,以得到(5-氟吡啶-2-基)(3-(3-(羟甲基)-2'-异丙基联苯-4-基)吡咯烷-1-基)甲酮(5.2g,80%收率),质谱:419(M+H)。

[3222] 并用SFC进行手性分离以得到峰1和峰2,质谱:419(M+H),t_R=2.953min(CJJ-000411-033-峰1)和t_R=2.955min(CJJ-000411-033-峰2),^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)

[3223] 峰1:δ=8.585-8.640(m,1H),7.857-7.933(m,2H),7.080-7.451(m,7H),5.200(m,1H),4.591-4.671(m,2H),4.018-4.060(m,1H),3.484-3.851(m,4H),2.966-3.033(m,1H),2.241-2.256(m,1H),2.094-2.117(m,1H),1.121-1.137(m,6H)。

[3224] 峰2:δ=8.585-8.641(m,1H),7.857-7.911(m,2H),7.079-7.451(m,7H),5.200(m,1H),4.591-4.670(m,2H),4.051-4.670(m,1H),3.498-3.877(m,4H),2.983-3.000(m,1H),2.241-2.251(m,1H),2.094-2.125(m,1H),1.104-1.135(m,6H)。

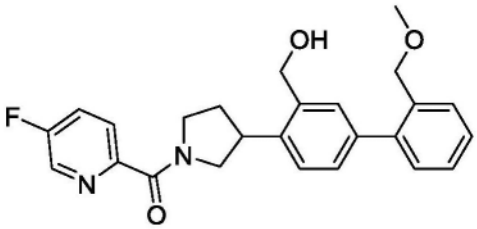
[3225] 实施例407:(4-氯吡啶-2-基)(3-(3-(羟甲基)-2'-异丙基联苯-4-基)吡咯烷-1-基)甲酮(化合物2-49)

[3226] 

[3227] 标题化合物是按照实施例386中描述的程序进行制备,以得到(4-氯吡啶-2-基)(3-(3-(羟甲基)-2'-异丙基联苯-4-基)吡咯烷-1-基)甲酮(20mg,25%收率),质谱:435(M+1)。t_R=2.975min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.577-8.640(m,1H),7.870(s,1H),7.666-7.697(m,1H),7.088-7.460(m,7H),4.598-4.678(m,2H),4.031-4.042(m,1H),3.676-3.839(m,

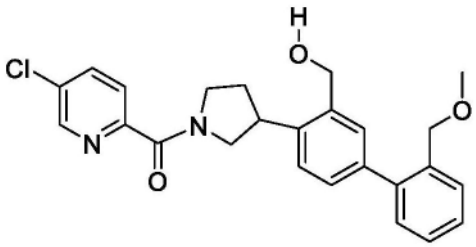
5H),2.991-3.008(m,1H),2.261-2.456(m,1H),2.122-2.124(m,1H),1.111-1.144(m,6H)。

[3228] 实施例408:(5-氟吡啶-2-基)(3-(3-(羟甲基)-2'-(甲氧基甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)甲酮(化合物2-61)

[3229] 

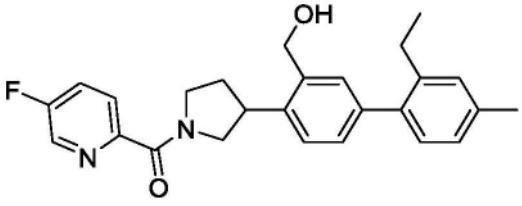
[3230] 标题化合物是按照实施例405中描述的程序进行制备,以得到(5-氟吡啶-2-基)(3-(3-(羟甲基)-2'-(甲氧基甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)甲酮(10mg,7%收率),质谱:421(M+H),t_R=2.460min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.589-8.648(m,1H),7.893-7.918(m,2H),7.274-7.498(m,7H),5.134-5.214(dt,1H),4.594-4.675(m,2H),4.303-4.321(m,2H),4.029-4.061(m,1H),3.517-3.861(m,4H),3.250-3.262(m,3H),2.262(m,1H),2.131(m,1H)。

[3231] 实施例409:(5-氯吡啶-2-基)(3-(3-(羟甲基)-2'-(甲氧基甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)甲酮(化合物2-65)

[3232] 

[3233] 标题化合物是按照实施例405中描述的程序进行制备,以得到产物(12mg,30%收率),质谱:437(M+H),t_R=2.608.^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.708-8.650(m,1H),8.117-8.065(m,1H),7.853-7.822(m,7H),4.409-4.597(m,3H),4.318-4.299(m,2H),4.053-4.007(m,1H),3.881-3.346(m,3H),2.257-2.080(m,2H)。

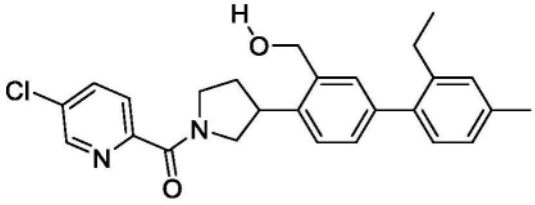
[3234] 实施例410:(3-(2'-乙基-3-(羟甲基)-4'-甲基联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(5-氟吡啶-2-基)甲酮(化合物2-62)

[3235] 

[3236] 标题化合物是按照实施例405中描述的程序进行制备,以得到(3-(2'-乙基-3-(羟甲基)-4'-甲基联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(5-氟吡啶-2-基)甲酮(16mg,11%收率),质谱:419(M+H)。t_R=2.963min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.589-8.647(m,1H),7.892-7.910(m,2H),7.418-7.439(1H),7.136-7.253(m,3H),7.020-7.045(m,2H),5.127(m,1H),4.579-4.660(m,2H),3.793-3.880(m,1H),3.517-3.793(m,4H),2.513-2.545(m,2H),2.331(s,1H),2.248-2.324(m,1H),2.082-2.124(m,1H),1.018-1.072(m,3H)。

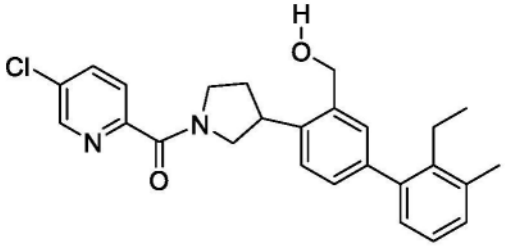
[3237] 实施例411:(5-氯吡啶-2-基)(3-(2'-乙基-3-(羟甲基)-4'-甲基联苯-4-基)吡咯

烷-1-基)甲酮(化合物2-66)

[3238] 

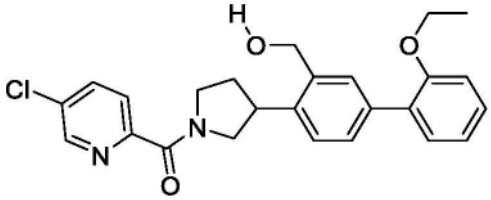
[3239] 标题化合物是按照实施例405中描述的程序进行制备,以得到(5-氯吡啶-2-基)(3-(2'-乙基-3-(羟甲基)-4'-甲基联苯-4-基)吡咯烷-1-基)甲酮(5mg,12.5%收率),质谱:435(M+H),t_R=3.108min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.706-8.650(m,1H),8.116-8.063(m,1H),7.850-7.822(m,1H),7.435-7.001(m,6H),4.665-4.587(m,3H),4.052-3.479(m,5H),2.564-2.546(m,2H),2.331-2.091(m,5H),1.244-1.018(m,3H)。

[3240] 实施例412:(5-氯吡啶-2-基)(3-(2'-乙基-3-(羟甲基)-3'-甲基联苯-4-基)吡咯烷-1-基)甲酮(化合物2-67)

[3241] 

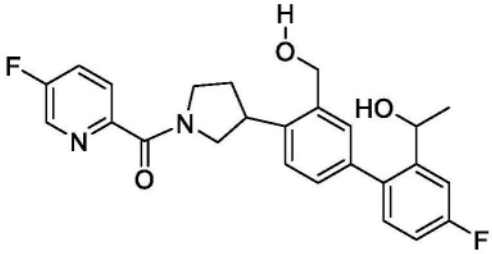
[3242] 标题化合物是按照实施例405中描述的程序进行制备,以得到(5-氯吡啶-2-基)(3-(2'-乙基-3-(羟甲基)-3'-甲基联苯-4-基)吡咯烷-1-基)甲酮(10mg,7%收率),质谱:435(M+H),t_R=3.050min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.705-8.653(m,1H),8.090-8.064(m,1H),7.851-7.824(m,1H),7.439-7.397(m,1H),7.297-7.108(m,4H),6.931-6.913(m,1H),5.137(m,1H),4.666-4.586(m,2H),4.054(m,1H),3.690-3.536(m,4H),2.510(m,2H),2.361-2.353(m,3H),2.260(s,1H),2.132(m,1H),0.979-0.924(m,3H)。

[3243] 实施例413:(5-氯吡啶-2-基)(3-(2'-乙氧基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)甲酮(化合物2-69)

[3244] 

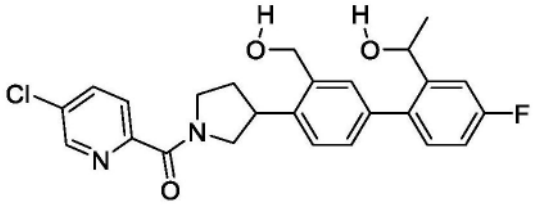
[3245] 标题化合物是按照实施例405中描述的程序进行制备,以得到(5-氯吡啶-2-基)(3-(2'-乙氧基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)甲酮(3mg,5%收率),质谱:437(M+H),t_R=2.792.^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.707-8.644(m,1H),8.117-8.063(m,1H),7.851-7.819(m,1H),7.538-6.989(m,7H),5.170-5.073(m,1H),4.662-4.570(m,2H),4.085-4.023(m,3H),3.850-3.627(m,4H),2.230-2.094(m,2H),1.303-1.225(m,3H)。

[3246] 实施例414:(3-(4'-氟-2'-(1-羟乙基)-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(5-氟吡啶-2-基)甲酮(化合物2-70)

[3247] 

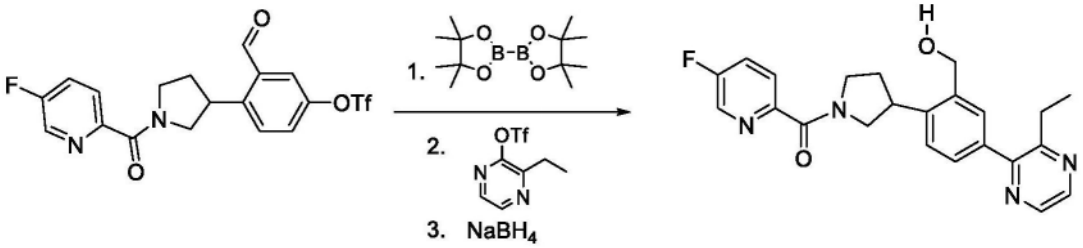
[3248] 标题化合物是按照实施例405中描述的程序进行制备,以得到(3-(4'-氟-2'-(1-羟乙基)-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(5-氟吡啶-2-基)甲酮(6mg,10%收率),质谱:439(M+H),t_R=2.270.^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.647-8.592(m,1H),7.925-7.864(m,2H),7.467-7.105(m,6H),4.773-4.594(m,4H),4.062-3.483(m,6H),2.253-2.120(m,2H),1.202-1.170(m,3H)。

[3249] 实施例415:(5-氯吡啶-2-基)(3-(4'-氟-2'-(1-羟乙基)-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)甲酮(化合物2-71)

[3250] 

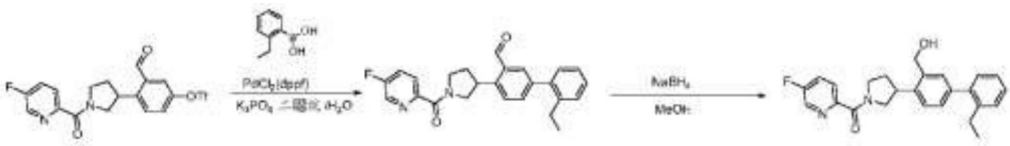
[3251] 标题化合物是按照实施例405中描述的程序进行制备,以得到(5-氯吡啶-2-基)(3-(4'-氟-2'-(1-羟乙基)-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)甲酮(2.5mg,5%收率),质谱:455(M+H),t_R=2.428.^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.706-8.655(m,1H),8.120-8.067(m,1H),7.854-7.821(m,1H),7.466-7.106(m,6H),4.773-4.595(m,4H),4.057-4.018(m,1H),3.853-3.512(m,5H),2.255-2.115(m,2H),1.208-1.171(m,3H)。

[3252] 实施例416:(3-(4-(3-乙基吡嗪-2-基)-2-(羟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)(5-氟吡啶-2-基)甲酮(化合物2-68)

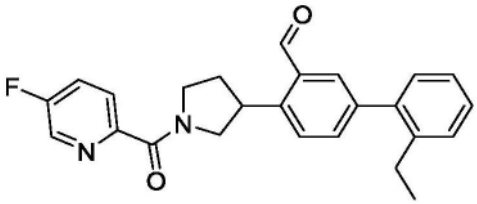
[3253] 

[3254] 标题化合物是按照实施例405步骤5和步骤6中描述的程序进行制备,以得到(10mg,33.3%收率),质谱:407(M+H),t_R=1.943.^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.650-8.552(m,3H),7.913-7.872(m,2H),7.617-7.498(m,3H),5.285-5.208(m,1H),4.704-4.629(m,2H),4.074(m,1H),3.828-3.528(m,4H),2.884-2.827(m,2H),2.270-2.135(m,2H),1.226-1.175(m,3H)。

[3255] 实施例417:(3-(2'-乙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(5-氟吡啶-2-基)甲酮(化合物2-28)

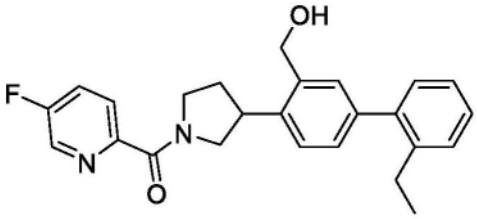
[3256] 

[3257] 步骤1:2'-乙基-4-(1-(5-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)联苯-3-甲醛

[3258] 

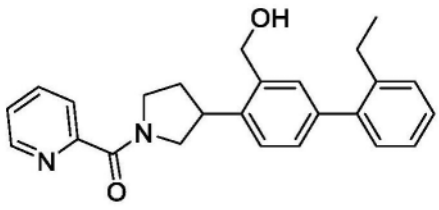
[3259] 向4-(1-(5-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-3-甲酰基苯基三氟甲烷磺酸酯(210mg,0.47mmol)在5mL二噁烷/H_2O(v:v=4:1)中的溶液中添加2-乙基苯基硼酸(85mg,0.57mmol)、K_3PO_4(300mg,1.41mmol)和Pd(dppf)Cl_2(39mg,0.047mmol),在N_2下将混合物在90℃下搅拌2h,反应完成后,用EA萃取,有机相用水、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用制备性HPLC将其纯化以得到产物2'-乙基-4-(1-(5-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)联苯-3-甲醛(100mg,52.9%收率),质谱:403(M+H)。

[3260] 步骤2:3-(2'-乙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(5-氟吡啶-2-基)甲酮

[3261] 

[3262] 向2'-乙基-4-(1-(5-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)联苯-3-甲醛(26mg,0.065mmol)在MeOH(1mL)中的溶液添加$NaBH_4$(8mg,0.2mmol),将混合物在室温下搅拌15min,然后用几滴水淬灭混合物,过滤,用制备性HPCL纯化滤液以得到3-(2'-乙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(5-氟吡啶-2-基)甲酮(8mg,30%收率),质谱:405(M+H),t_R=2.762min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=7.648-8.592(d,1H),7.864-7.940(m,2H),7.437(t,1H),7.198-7.458(m,5H),7.139(t,1H),5.175(br,1H),4.599-4.679(m,2H),3.513-3.406(m,5H),2.612(m,2H),2.257(s,1H),2.121(s,1H),1.029-1.083(m,3H)。

[3263] 实施例418:(3-(2'-乙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(吡啶-2-基)甲酮(化合物2-27)

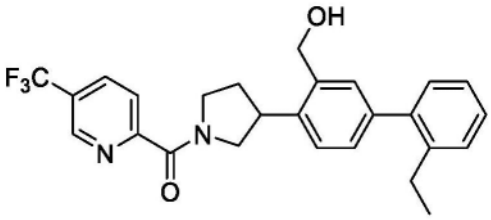
[3264] 

[3265] 标题化合物是按照实施例417中描述的程序使用5-甲基吡啶羧酸进行制备,以得到(3-(2'-乙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(吡啶-2-基)甲酮(32mg,29%收率),质谱:387(M+H),t_R=2.612min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.652-8.715(m,1H),7.943-7.986(m,1H),7.765-7.842(m,1H),7.417-7.539(m,2H),7.116-7.335(m,6H),5.124-5.239(dt,

1H),4.584-4.687(m,2H),4.007-4.049(m,1H),3.540-3.868(m,4H),2.504-2.579(m,2H),2.238-2.276(m,1H),2.110-2.210(m,1H),1.094-1.123(m,3H)。

[3266] 实施例419:(3-(2'-乙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(5-(三氟甲基)

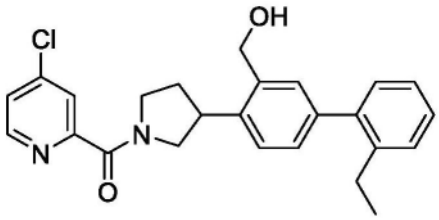
[3267] 吡啶-2-基)甲酮(化合物2-47)

[3268] 

[3269] 标题化合物是按照实施例386中描述的程序使用中间体9和5-(三氟甲基)吡啶羧酸进行制备,以得到(3-(2'-乙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮(20mg,16.8%收率),质谱:455(M+H),t_R=3.016min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=9.013(d,2H),8.378(t,1H),7.981(d,1H),7.444(t,1H),7.215-7.338(m,6H),5.120(br,1H),4.595-4.678(m,2H),3.486-3.405(m,5H),2.513-2.563(q,d,2H),2.505(s,1H),2.106(s,1H),1.061(t,d,3H)。

[3270] 实施例420:(4-氯吡啶-2-基)(3-(2'-乙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)

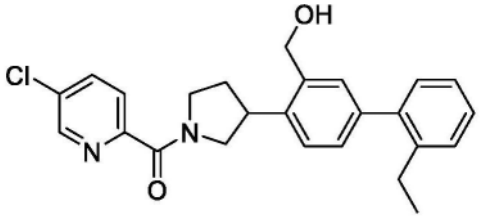
[3271] 甲酮(化合物2-48)

[3272] 

[3273] 标题化合物是按照实施例386中描述的程序进行制备,以得到(4-氯吡啶-2-基)(3-(2'-乙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)甲酮(18mg,16.3%收率),质谱:421(M+H),t_R=2.854min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.573-8.624(d,d,1H),7.868(s,1H),7.661-7.674(m,1H),7.437(t,3H),7.136-7.332(m,6H),5.137(br,1H),4.598-4.676(m,2H)7.438-4.029(m,5H),5.556-2.581(q,d,2H),2.252(s,1H),2.095(s,1H),1.064(t,d,3H)。

[3274] 实施例421:(5-氯吡啶-2-基)(3-(2'-乙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)

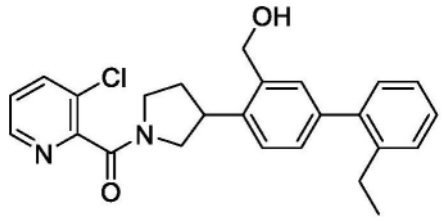
[3275] 甲酮(化合物2-51)

[3276] 

[3277] 标题化合物是按照实施例386中描述的程序进行制备,以得到(5-氯吡啶-2-基)(3-(2'-乙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)甲酮(15mg,13.6%收率),质谱:421(M+H),t_R=2.919min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.659(d,1H),8.094(t,1H),7.436(t,1H),7.137-7.331(m,6H),5.141(br,1H),4.597-4.676(m,2H),3.348-4.067(m,5H),2.557(q,d,2H),2.265(s,1H),2.140(s,1H),1.064(t,d,3H)。

[3278] 实施例422:(3-氯吡啶-2-基)(3-(2'-乙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)甲酮(化合物2-52)

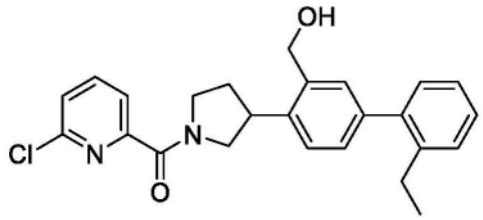
[3279]



[3280] 标题化合物是按照实施例386中描述的程序进行制备,以得到(3-氯吡啶-2-基)(3-(2'-乙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)甲酮(15mg,13.4%收率),质谱:421(M+H),t_R=2.661min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.569(d,d,1H),8.050-8.095(m,1H),7.110-7.534(m,7H),7.617(br,1H),4.576-4.669(m,2H),3.196-4.050(m,5H),2.561(q,d,2H),1.027(t,d,3H)。

[3281] 实施例423:(6-氯吡啶-2-基)(3-(2'-乙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)甲酮(化合物2-53)

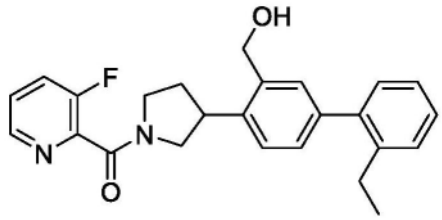
[3282]



[3283] 标题化合物是按照实施例386中描述的程序进行制备,以得到(6-氯吡啶-2-基)(3-(2'-乙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)甲酮(15mg,12.6%收率),质谱:421(M+H),t_R=2.911min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.016(t,d,1H),7.806(d,1H),7.634-7.654(m,1H),7.450(t,1H),7.146-7.332(m,6H),5.163(br,1H),4.605-4.679(m,2H),3.348-4.028(m,5H),2.562(q,d,2H),2.263(s,1H),2.112(s,1H),1.050(t,d,3H)。

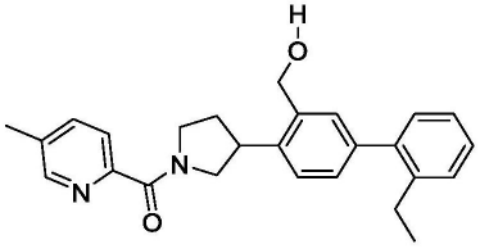
[3284] 实施例424:(3-(2'-乙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(3-氟吡啶-2-基)甲酮(化合物2-54)

[3285]



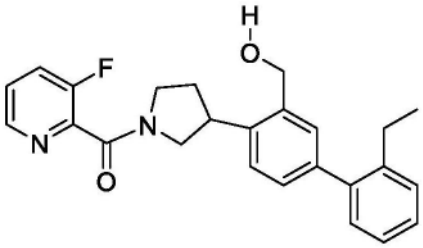
[3286] 标题化合物是按照实施例386中描述的程序进行制备,以得到(3-(2'-乙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(3-氟吡啶-2-基)甲酮(15mg,8.6%收率),质谱:405(M+H),t_R=2.598min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.462(d,1H),7.874-7.914(m,1H),7.102-7.595(m,8H),5.152(br,1H),4.587-4.677(m,2H),3.352-4.024(m,5H),2.511-2.583(q,d,2H),2.304(s,1H),2.085(s,1H),1.051(t,d,3H)。

[3287] 实施例426:(3-(2'-乙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(5-甲基吡啶-2-基)甲酮(化合物2-50)

[3292] 

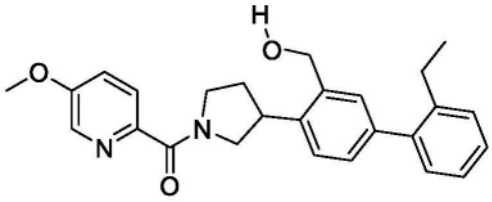
[3293] 标题化合物是按照实施例386中描述的程序进行制备,以得到(3-(2'-乙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(5-甲基吡啶-2-基)甲酮(10mg,7.0%收率),质谱:401(M+H),t_R=2.716min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.425(d,1H),7.697-7.763(m,2H),7.432(t,1H),7.119-7.331(m,6H),5.778(br,1H),4.594-4.676(m,2H),3.477-3.811(m,5H),2.513-2.580(q,d,2H),2.249(s,1H),2.092(s,1H),1.065(t,d,3H)。

[3294] 实施例427:(3-(2'-乙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(3-氟吡啶-2-基)甲酮(化合物2-54)

[3295] 

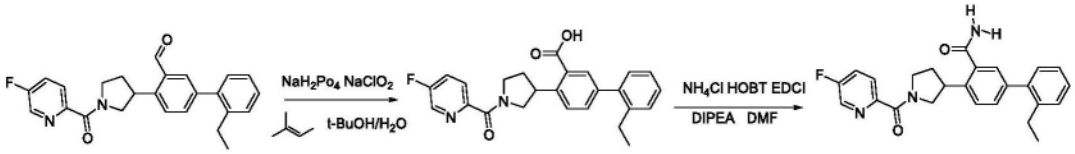
[3296] 标题化合物是按照实施例386中描述的程序进行制备,以得到(3-(2'-乙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(3-氟吡啶-2-基)甲酮(20mg,20%收率),质谱:406(M+H),t_R=2.612min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.462-8.451(m,1H),7.870(m,1H),7.431-7.402(m,2H),7.331-7.096(m,6H),5.145-4.583(m,3H),4.037-3.356(m,5H),2.580-2.537(m,2H),2.290-2.092(m,2),1.082-1.010(m,3H)。

[3297] 实施例428:(3-(2'-乙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(5-甲氧基吡啶-2-基)甲酮(化合物2-73)

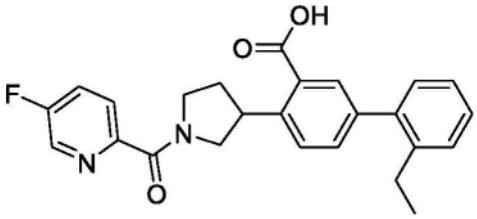
[3298] 

[3299] 标题化合物是按照实施例386中描述的程序进行制备,以得到(3-(2'-乙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(5-甲氧基吡啶-2-基)甲酮(29mg,45%收率),质谱:417(M+H),t_R=2.761min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.358-8.280(m,1H),7.853-7.832(m,1H),7.518-7.142(m,8H),5.213-5.120(m,1H),4.673-4.598(m,2H),3.904-3.871(m,7H),2.580-2.542(m,2H),2.509-2.505(m,2),1.082-1.031(m,3H)。

[3300] 实施例429:2'-乙基-4-(1-(5-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)联苯-3-甲酰胺(化合物2-34)

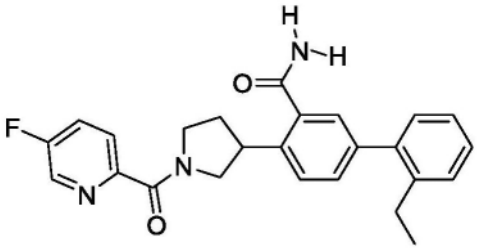
[3301] 

[3302] 步骤1:2'-乙基-4-(1-(5-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)联苯-3-羧酸

[3303] 

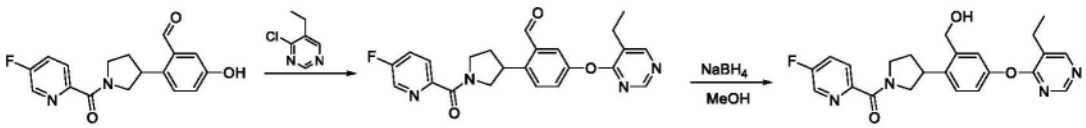
[3304] 向2'-乙基-4-(1-(5-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)联苯-3-甲醛(70mg,0.17mmol)(实施例417步骤1)在2.4mL t-BuOH/H_2O(v:v=5:1)中的溶液中添加NaH_2PO_4(27mg,0.17mmol)、$NaClO_2$(53mg,0.578mmol)和2-甲基-2-丁烯(54mg,0.765mmol),将混合物在室温下搅拌2h,用1N HCl溶液调节pH至4,然后用EA萃取,用水和盐水洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗2'-乙基-4-(1-(5-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)联苯-3-羧酸(50mg.69%收率),其可以直接用于下一步,质谱:420(M+H)。

[3305] 步骤2:2'-乙基-4-(1-(5-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)联苯-3-甲酰胺

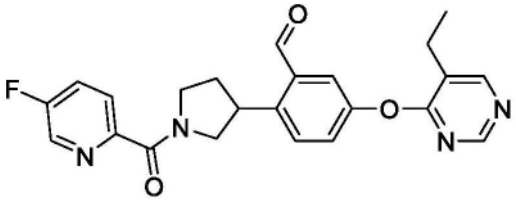
[3306] 

[3307] 向2'-乙基-4-(1-(5-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)联苯-3-羧酸(50mg.0.12mmol)在2ml DMF中的溶液中添加NH_4Cl(13.4mg,0.18mmol)、HOBt(29mg,0.16mmol)、EDCI(41mg,0.16mmol)和DIPEA(0.089mL,0.36mmol),将混合物在室温下搅拌过夜,用EA稀释混合物,并用水和盐水洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用制备性HPLC将其纯化以得到2'-乙基-4-(1-(5-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)联苯-3-甲酰胺(20mg,40.2%收率),质谱:418(M+H),t_R=2.516min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.642(d,1H),7.882-7.953(m,3H),7.238-7.518(m,8H),3.462-4.093(m,4.5H),2.970-3.013(m,0.5H),2.582(q,2H),2.114-2.242(m,2H),1.070(m,3H)。

[3308] 实施例430:(3-(4-(5-乙基嘧啶-4-基氧基)-2-(羟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)(5-氟吡啶-2-基)甲酮(化合物2-24)

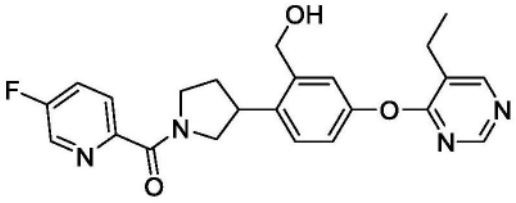
[3309] 

[3310] 步骤1:5-(5-乙基嘧啶-4-基氧基)-2-(1-(5-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)苯甲醛

[3311] 

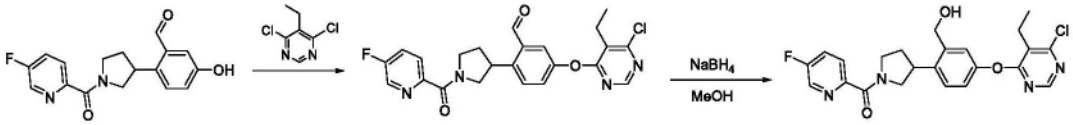
[3312] 向2-(1-(5-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-5-羟基苯甲醛(40mg,0.12mmol)(实施例405步骤3)在2mL DMF中的溶液中添加K_2CO_3(50mg,0.36mmol)和4-氯-5-乙基嘧啶(17mg,0.24mmol),将混合物在50℃下搅拌过夜。添加EA,用水和盐水洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用制备性TCL将其纯化以得到5-(5-乙基嘧啶-4-基氧基)-2-(1-(5-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)苯甲醛(30mg,56%收率),质谱:421(M+H)。

[3313] 步骤2:(3-(4-(5-乙基嘧啶-4-基氧基)-2-(羟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)(5-氟吡啶-2-基)甲酮

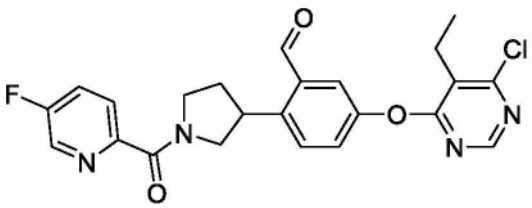
[3314] 

[3315] 向5-(5-乙基嘧啶-4-基氧基)-2-(1-(5-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)苯甲醛(30mg,0.07mmol)在2mL MeOH中的溶液中添加$NaBH_4$(27mg,0.7mmol),将混合物在室温下搅拌15min,添加水,用EA萃取混合物,有机层用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用制备性HPLC将其纯化以得到(3-(4-(5-乙基嘧啶-4-基氧基)-2-(羟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)(5-氟吡啶-2-基)甲酮(14mg,46%收率),质谱:423(M+H),t_R=2.117min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.551-8.644(m,3H),7.840-7.936(m,2H),7.413-7.463(m,1H),7.069-7.212(m,2H),5.254(Br,1H),5.473-4.686(m,2H),3.484-4.061(m,5H),2.681-2.748(m,2H),2.035-2.238(m,2H),1.251-1.298(m,3H)。

[3316] 实施例431:(3-(4-(4-氯-3-乙基吡啶-2-基氧基)-2-(羟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)(5-氟吡啶-2-基)甲酮(化合物2-43)

[3317] 

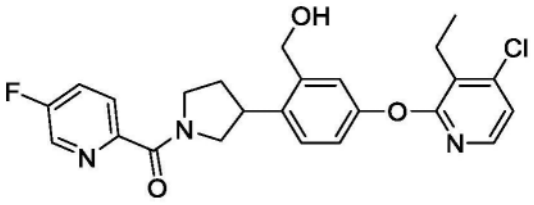
[3318] 步骤1:5-(5-乙基嘧啶-4-基氧基)-2-(1-(5-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)苯甲醛

[3319] 

[3320] 在0℃下向2-(1-(5-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)-5-羟基苯甲醛(100mg,0.318mmol)(实施例405步骤3)在2mL DMSO中的溶液中添加NaH(38mg,0.954mmol),将混合物在0℃下搅拌30分钟,然后添加4,6-二氯-5-乙基嘧啶(111.3mg,0.382mmol),然后在室温下再搅拌15分钟,用水淬灭,用DCM萃取,有机相用水、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,移除溶剂以

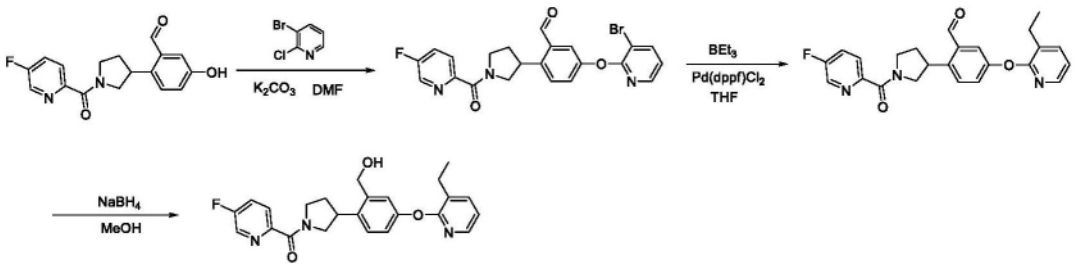
得到粗5-(5-乙基嘧啶-4-基氧基)-2-(1-(5-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)苯甲醛(120mg,90.2%),其可以直接使用,质谱:421。

[3321] 步骤2:(3-(4-(4-氯-3-乙基吡啶-2-基氧基)-2-(羟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)(5-氟吡啶-2-基)甲酮

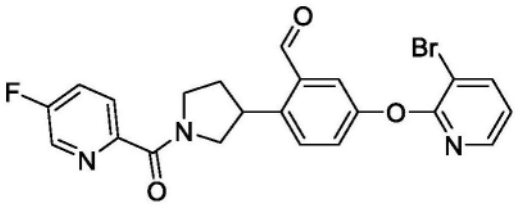
[3322] 

[3323] 标题化合物是按照实施例430步骤2中描述的程序进行制备,以得到(3-(4-(4-氯-3-乙基吡啶-2-基氧基)-2-(羟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)(5-氟吡啶-2-基)甲酮(10mg,8.3%收率),质谱:456(M+H),t_R=3.339min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.596(d,1H),8.440(d,1H),7.841-7.935(m,2H),7.100-7.476(m,3H),5.317(br,1H),4.574-4.654(m,2H),3.286-4.059(m,5H),2.788-2.835(m,2H),1.997-2.300(m,2H),1.164-1.255(m,3H)。

[3324] 实施例432:(3-(4-(3-乙基吡啶-2-基氧基)-2-(羟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)(5-氟吡啶-2-基)甲酮(化合物2-44)

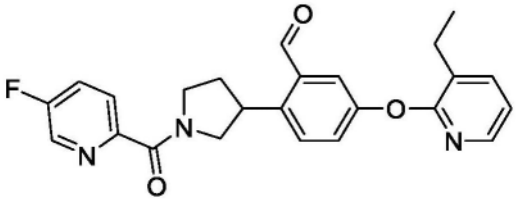
[3325] 

[3326] 步骤1:5-(3-溴吡啶-2-基氧基)-2-(1-(5-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)苯甲醛

[3327] 

[3328] 标题化合物是按照实施例430步骤1中描述的程序进行制备,以得到5-(3-溴吡啶-2-基氧基)-2-(1-(5-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)苯甲醛(85mg,70%收率),质谱:470(M+H)。

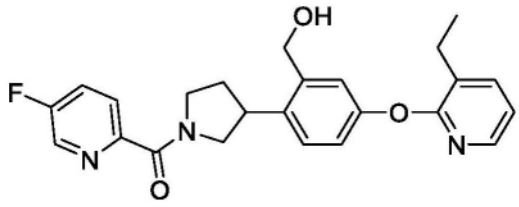
[3329] 步骤2:5-(3-乙基吡啶-2-基氧基)-2-(1-(5-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)苯甲醛

[3330] 

[3331] 向5-(3-溴吡啶-2-基氧基)-2-(1-(5-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)苯甲醛(80mg,0.17mmol)在THF中的溶液中添加BEt_3(0.5mL,0.51mmol,在THF中1M)和$Pd(dppf)Cl_2$(5mg,0.017mmol),在N2下将混合物在80℃下搅拌2h。当反应完成时,浓缩以得到粗产物,用硅胶

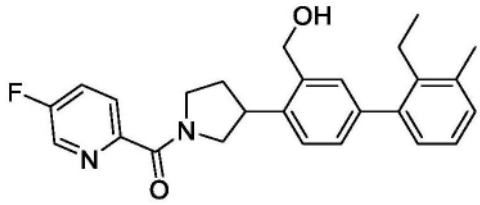
将其纯化以得到5-(3-乙基吡啶-2-基氧基)-2-(1-(5-氟吡啶甲酰基)吡咯烷-3-基)苯甲醛(40mg,56.1%收率),质谱:420(M+H)。

[3332] 步骤3:(3-(4-(3-乙基吡啶-2-基氧基)-2-(羟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)(5-氟吡啶-2-基)甲酮

[3333] 

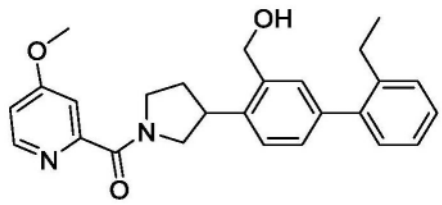
[3334] 标题化合物是按照实施例430步骤2中描述的程序进行制备,以得到(3-(4-(3-乙基吡啶-2-基氧基)-2-(羟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)(5-氟吡啶-2-基)甲酮(10mg,24.9%收率),质谱:422(M+H),t_R=2.486min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.621(d,1H),7.838-73942(m,3H),7.708(d,1H),7.380(t,1H),7.063-7.109(m,2H),6.975(t,1H),5.157-5.261(m,1H),4.541-4.621(m,2H),3.442-4.044(m,5H),2.663-2.711(m,2H),2.223(br,1H),2.087(br,1H),1.213-1.259(m,3H)。

[3335] 实施例433:(3-(2'-乙基-3-(羟甲基)-3'-甲基联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(5-氟吡啶-2-基)甲酮(化合物2-64)

[3336] 

[3337] 标题化合物是按照实施例405中描述的程序进行制备,以得到(3-(2'-乙基-3-(羟甲基)-3'-甲基联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(5-氟吡啶-2-基)甲酮(5.1mg,55.4%收率),质谱:419(M+H),t_R=2.889min,1H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.646-8.594(m,1H),7.892-7.841(m,2H),7.442-7.397(m,1H),7.294-7.107(m,4H),6.959-6.914(m,1H),5.211-5.132(d,1H),4.666-4.588(d,2H),4.055-4.003(m,1H),3.883-3.603(m,3H),3.537-3.486(m,1H),2.508(s,2H),2.360-2.353(d,3H),2.257(s,1H),2.176-2.072(m,1H),0.979-0.924(m,3H)。

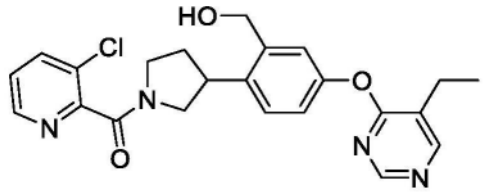
[3338] 实施例434:(3-(2'-乙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(4-甲氧基吡啶-2-基)甲酮(化合物2-63)

[3339] 

[3340] 标题化合物是按照实施例405中描述的程序进行制备,以得到(3-(2'-乙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(4-甲氧基吡啶-2-基)甲酮(110mg,80%收率),质谱:417(M+H),t_R=2.566min,1H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.484-8.394(m,1H),7.330-7.059(m,8H),5.133(s,1H),4.706-4.556(m,2H),4.041-3.993(m,1H),3.893-3.786(m,4H),3.710-3.641

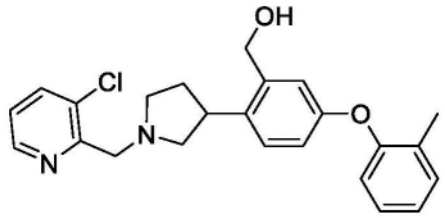
(m,2H),3.571-3.467(m,1H),2.556-2.536(m,2H),2.254(d,1H),2.162-2.059(m,1H),1.081-1.025(m,3H)。

[3341] 实施例441:(3-氯吡啶-2-基)(3-(4-(5-乙基嘧啶-4-基氧基)-2-(羟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)甲酮(化合物2-22)

[3342] 

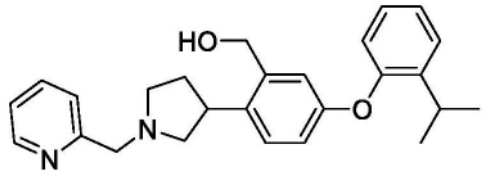
[3343] 标题化合物是按照实施例430中描述的程序进行制备,以得到(3-氯吡啶-2-基)(3-(4-(5-乙基嘧啶-4-基氧基)-2-(羟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)甲酮(24mg,21%收率),质谱:439(M+1),t_R=1.995min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.551-8.644(m,3H),8.048-8.051(m,1H),7.493-7.564(m,1H),7.379-7.441(m,1H),7.050-7.205(m,2H),4.648-5.318(m,1H),4.541-4.643(m,2H),3.391-4.025(m,3.5H),3.147-3.340(m,1.5H),2.512-2.745(m,2H),1.301-2.225(m,2H),1.251-1.298(m,3H)。

[3344] 实施例332:(S)-(2-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(吡啶-2-基)苯基)甲醇(化合物2-86)

[3345] 

[3346] 在0℃下向(3-氯吡啶-2-基)(3-(2-(羟甲基)-4-(邻甲苯氧基)苯基)吡咯烷-1-基)甲酮(80.0mg,0.19mmol,实施例330)在5ml THF中的溶液中添加DIBAL-H(1.26ml,1.9mmol,在甲苯中1.5M),1h后用EA和1N HCl溶液稀释混合物,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用制备性HPLC将其纯化以得到呈白色固体的(S)-(2-(3-(5-甲基吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)-5-(吡啶-2-基)苯基)甲醇(1.2mg,1.5%收率),质谱:409(M+H),t_R=1.856min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.534-8.520(m,1H),7.924-7.900(m,1H),7.441-7.370(m,2H),7.291-7.273(m,1H),7.203-7.164(m,1H),7.101-7.063(m,1H),6.918-6.861(m,2H),6.812-6.783(m,1H),4.651-4.595(m,4H),4.210(s,2H),3.773-3.732(m,1H),3.144-3.102(d,2H),2.883(m,1H),2.396-2.372(m,1H),2.214(s,3H),1.993-1.960(m,1H)。

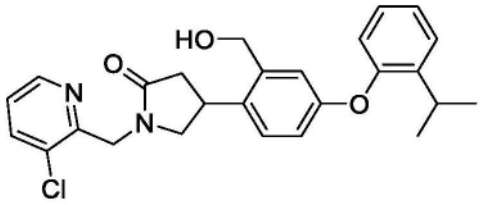
[3347] 实施例141:(5-(2-异丙基苯氧基)-2-(1-(吡啶-2-基甲基)吡咯烷-3-基)苯基)甲醇(化合物2-87)

[3348] 

[3349] 在0℃下向3-(4-(2-异丙基苯氧基)-2-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯基)吡咯烷(中间体6)(39mg,0.1mmol)在2ml DCM中的溶液中添加2-(溴甲基)-5-甲基吡啶氢溴酸盐(50mg,0.12mmol)、DIPEA(26mg,0.2mmol)。搅拌混合物并自然恢复至室温,用TLC监测该

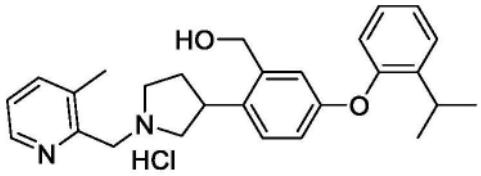
过程。完成后,添加10ml DCM,用H_2O、NaCl溶液洗涤,干燥,蒸发以得到粗中间体,以下程序与实施例1相同以得到呈白色固体的(5-(2-异丙基苯氧基)-2-(1-(吡啶-2-基甲基)吡咯烷-3-基)苯基)甲醇(8.1mg,20%收率),质谱:417(M+1)。t_R=2.065min,^{1}H-NMR(400H_Z,DMSO)δ=8.486-8.476(d,1H),7.781-7.746(m,1H),7.476-7.457(m,1H),7.388-7.367(q,2H),7.266-7.121(q,3H),6.920-6.915(m,1H),6.833-6.757(q,2H),5.126(s,1H),4.503(m,2H),3.808-3.707(m,2H),3.513-3.456(m,1H),3.224-3.173(m,1H),2.900-2.657(m,3H),2.560-2.508(m,1H),2.253-2.231(m,1H),2.253-2.231(m,1H),1.237-1.175(m,6H)。

[3350] 实施例149:1-((3-氯吡啶-2-基)甲基)-4-(2-(羟甲基)-4-(2-异丙基苯氧基)苯基)吡咯烷-2-酮(化合物2-88)

[3351] 

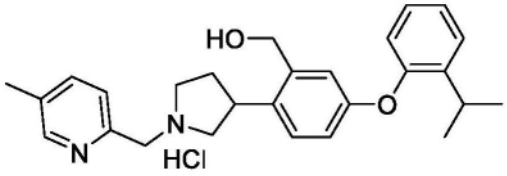
[3352] 标题化合物是按照实施例148中描述的程序进行制备,以得到1-((3-氯吡啶-2-基)甲基)-4-(2-(羟甲基)-4-(2-异丙基苯氧基)苯基)吡咯烷-2-酮(2.5mg,2.9%收率),质谱:451(M+1),t_R=2.769min,^{1}H-NMR(400H_Z,DMSO)δ=8.532-8.518(m,1H),7.956-7.933(m,1H),7.405-7.371(m,3H),7.203-7.153(m,2H),6.945-6.939(m,1H),6.848-6.782(m,2H),5.148(m,1H),4.741-4.620(q,2H),4.513(s,2H),3.793-3.726(m,2H),3.193-3.158(m,2H),2.795-2.731(m,1H),2.400-2.341(m,1H),1.189-1.170(d,6H)。

[3353] 实施例143:(5-(2-异丙基苯氧基)-2-(1-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)苯基)甲醇盐酸盐(化合物2-89)

[3354] 

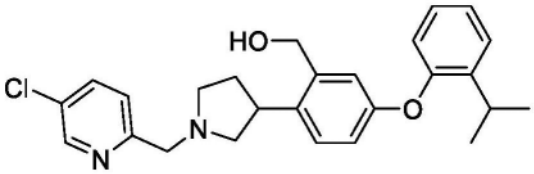
[3355] 向3-甲基吡啶甲醛(33.7mg,0.27mmol)在2ml DCM中的溶液中添加3-(4-(2-异丙基苯氧基)-2-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯基)吡咯烷(中间体6)(100mg,0.25mmol)和AcOH(3滴)。将混合物在室温下搅拌30分钟,然后缓慢地添加$NaBH_3CN$(25mg,0.40mmol),并在室温下搅拌2h。反应完成后,用10ml DCM稀释混合物,用水洗涤(3x5ml),干燥有机层,蒸发以得到粗中间体,以下程序与实施例1中描述的程序相同以得到呈白色固体的(5-(2-异丙基苯氧基)-2-(1-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)苯基)甲醇盐酸盐(18.5mg,17.8%收率),质谱:417(M+1),t_R=2.132min,^{1}H-NMR(400H_Z,DMSO)δ=8.473-8.429(m,1H),7.819(s,1H),7.404-7.381(m,3H),7.201-7.152(m,2H),6.956-6.950(m,1H),6.845-6.776(m,2H),5.181(m,1H),4.524(s,2H),4.219(s,2H),3.688(s,1H),3.193-3.142(m,4H),2.860(s,1H),2.371-2.285(m,4H),1.912(s,1H),1.188-1.117(d,6H)。

[3356] 实施例142:(5-(2-异丙基苯氧基)-2-(1-((5-甲基吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)苯基)甲醇盐酸盐(化合物2-90)

[3357] 

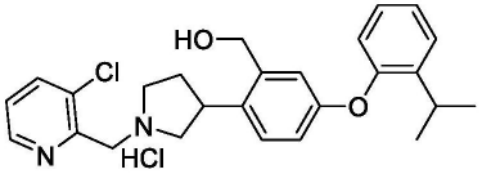
[3358] 标题化合物是按照实施例141中描述的程序进行制备,以得到(5-(2-异丙基苯氧基)-2-(1-((5-甲基吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)苯基)甲醇盐酸盐(8.7mg,13.9%收率),质谱:417(M+1),t_R=1.130min,^{1}H-NMR(400H_Z,DMSO)δ=10.842(s,1H),8.505(s,1H),7.742-7.722(m,1H),7.502-7.393(m,3H),7.231-7.154(q,2H),6.944-6.812(q,3H),5.253-5.227(m,1H),4.5565-4.499(m,4H),3.780-3.658(m,1H),3.538-3.144(q,4H),.338(s,4H),2.124-2.079(m,1H),1.187-1.168(m,6H)。

[3359] 实施例144:(2-(1-((5-氯吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-5-(2-异丙基苯氧基)苯基)甲醇(化合物2-91)

[3360] 

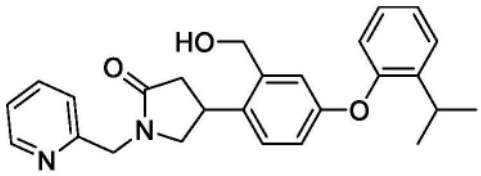
[3361] 标题化合物是按照实施例141中描述的程序进行制备,以得到(2-(1-((5-氯吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-5-(2-异丙基苯氧基)苯基)甲醇(25.6mg,23.2%收率),质谱:437(M+1),t_R=2.018min,^{1}H-NMR(400H_Z,DMSO)δ=8.536-8.530(d,1H),7.910-7.882(m,1H),7.524-7.504(d,1H),7.391-7.357(m,2H),7.193-7.139(m,2H),6.920-6.914(d,1H),6.834-6.753(m,2H),5.134(m,1H),4.507-4.494(m,2H),3.811-3.718(m,2H),3.516-3.475(m,1H),3.222-3.170(m,1H),2.904-2.862(m,1H),2.784-2657(m,2H),2.563-2.512(m,1H),2.252-2.211(m,1H),1.733-1.685(m,1H),1.191-1.173(d,6H)。

[3362] 实施例145:(2-(1-((3-氯吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-5-(2-异丙基苯氧基)苯基)甲醇盐酸盐(化合物2-92)

[3363] 

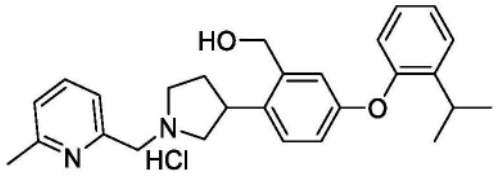
[3364] 标题化合物是按照实施例141中描述的程序进行制备,以得到(2-(1-((3-氯吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-5-(2-异丙基苯氧基)苯基)甲醇盐酸盐(10.6mg,9.7%收率),质谱:437(M+1),t_R=2.051min,^{1}H-NMR(400H_Z,DMSO)δ=10.743-10.624(s,1H),8.638-8.629(d,1H),8.097-8.081(m,1H),7.553-7.395(m,3H),7.232-7.157(m,2H),6.955(m,1H),6.858-6.839(m,2H),5.279(m,1H),4.875(s,1H),4.539(s,1H),3.920-3.542(m,3H),3.183-3.148(m,1H),2.359(m,1H),2.188-2.131(m,1H),1.189-1.171(d,6H)。

[3365] 实施例148:4-(2-(羟甲基)-4-(2-异丙基苯氧基)苯基)-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯烷-2-酮(化合物2-93)

[3366] 

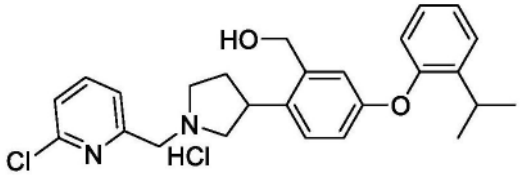
[3367] 在℃下向4-(4-(2-异丙基苯氧基)-2-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯基)吡咯烷-2-酮中间体6步骤8(80mg,0.2mmol)在2ml DMF中的溶液中添加NaH 60％(16mg,0.4mmol),将混合物在℃下搅拌30分钟,然后添加2-(溴甲基)吡啶盐酸盐(60mg,0.24mmol)。搅拌反应混合物并用TLC监测。反应完成后,添加10ml EA,用LiCl溶液、NaCl溶液洗涤,干燥,蒸发以得到残余物,将其溶解于EA 2ml中,并在℃下添加2ml EA/HCl溶液,并在室温下搅拌1h,然后蒸发混合物并用制备性HPLC将其纯化以得到呈白色固体的4-(2-(羟甲基)-4-(2-异丙基苯氧基)苯基)-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯烷-2-酮(16.0mg,19.2％收率),质谱:417(M+1),t_R=2.512min,^{1}H-NMR(400H_Z,DMSO)δ=8.540-8.521(m,1H),7.797-7.754(m,1H),7.405-7.382(m,1H),7.326-7.281(m,3H),7.204-7.155(m,2H),6.943-6.936(m,1H),6.843-6.820(m,1H),6.777-6.749(m,1H),5.196-5.169(m,1H),4.533-4.498(m,4H),3.732-3.689(m,2H),3.289-3.274(m,1H),3.185-3.151(m,1H),.765-2.723(m,1H),2.451-2.390(m,1H),1.185-1.167(d,6H)。

[3368] 实施例147:(5-(2-异丙基苯氧基)-2-(1-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)苯基)甲醇盐酸盐(化合物2-94)

[3369] 

[3370] 标题化合物是按照实施例141中描述的程序进行制备,以得到(5-(2-异丙基苯氧基)-2-(1-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)苯基)甲醇盐酸盐(11.2mg,10.0％收率),质谱:437(M+1),t_R=2.078min,^{1}H-NMR(400H_Z,DMSO)δ=11.153(s,1H),7.935-7.896(d,1H),7.585-7.565(m,1H),7.483-7.395(m,3H),7.227-7.152(m,2H),6.945-6.939(m,1H),6.854-6.803(m,2H),4.642(s,2H),4.512(s,2H),3.795-3.712(m,5H),3.434-3.404(m,1H),3.191-3.122(s,1H),2.573(s,3H),2.348-2.334(m,1H),2.133-2.079(m,1H),1.182-1.165(d,6H)。

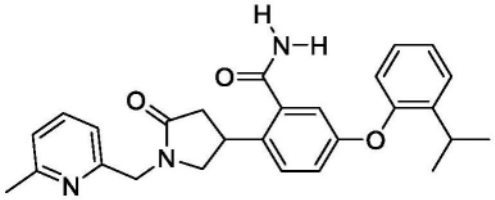
[3371] 实施例146:(2-(1-((6-氯吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-5-(2-异丙基苯氧基)苯基)甲醇盐酸盐(化合物2-96)

[3372] 

[3373] 标题化合物是按照实施例141中描述的程序进行制备,以得到(2-(1-((6-氯吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-5-(2-异丙基苯氧基)苯基)甲醇盐酸盐(8.7mg,8.0％收率),质谱:437(M+1),t_R=2.348min,^{1}H-NMR(400H_Z,DMSO)δ=10.833-10.629(m,1H),7.990(d,1H),7.619-7.600(m,2H),7.417-7.394(m,2H),7.216-7.170(m,2H),6.945-6.939(m,1H),

6.855-6.824(m,2H),5.241(m,1H),4.645-4.513(m,4H),3.193-3.632(m,4H),3.177-3.143(m,2H),2.338(m,1H),2.107-2.050(m,1H),1.186-1.169(d,6H)。

[3374] 实施例151:5-(2-异丙基苯氧基)-2-(1-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-5-氧代吡咯烷-3-基)苯甲酰胺(化合物2-97)

[3375] 

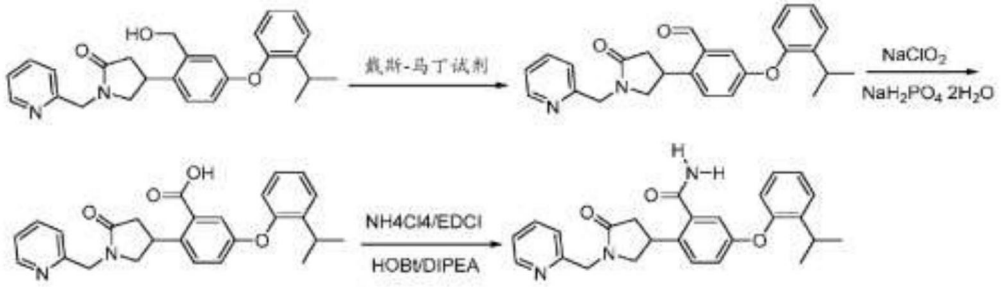
[3376] 标题化合物是按照实施例150中描述的程序进行制备,以得到5-(2-异丙基苯氧基)-2-(1-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-5-氧代吡咯烷-3-基)苯甲酰胺(14.9mg,17.2%收率),质谱:444(M+1),t_R=2.168min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=7.874(s,1H),7.671-7.632(m,1H),7.497-7.409(m,3H),7.235-7.050(m,1H),6.896-6.871(m,3H),4.528-4.422(m,2H),3.888-3.849(m,1H),3.712-3.668(m,1H),3.309(m,1H),3.181-3.146(m,1H),2.769-2.705(m,1H),2.510-2.442(m,4H),1.190-1.172(m,6H)。

[3377] 实施例165:5-(2-乙基苯氧基)-2-(1-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-5-氧代吡咯烷-3-基)苯甲酰胺(化合物2-98)

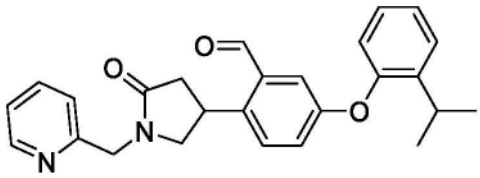
[3378] 

[3379] 标题化合物是按照实施例150中描述的程序进行制备,以得到5-(2-乙基苯氧基)-2-(1-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-5-氧代吡咯烷-3-基)苯甲酰胺(20mg,20%收率),质谱:430(M+1),t_R=2.027min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.172(s,0.16H),7.864(s,1H),7.633-7.671(t,1H),7.352-7.484(m,3H),7.049-6.912(m,4H),4.422-4.526(m,2H),3.851-3.889(m,1H),3.667-3.711(m,1H),3.307-3.310(m,2H),2.703-2.767(m,1H),2.543-2.600(m,2H),2.442(s,3H),1.124-1.162(m,3H)。

[3380] 实施例150:5-(2-异丙基苯氧基)-2-(5-氧代-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺(化合物2-99)

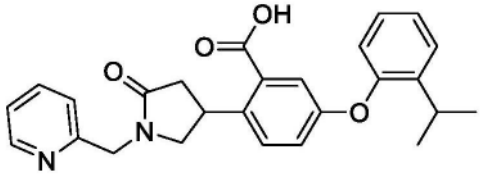
[3381] 

[3382] 步骤1:5-(2-异丙基苯氧基)-2-(5-氧代-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯烷-3-基)苯甲醛

[3383] 

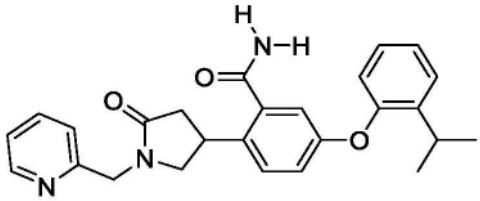
[3384] 向4-(2-(羟甲基)-4-(2-异丙基苯氧基)苯基)-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯烷-2-酮实施例148(120mg,0.29mmol)在10ml DCM中的溶液中添加戴斯-马丁试剂(183mg,0.43mmol),并在室温下搅拌30分钟,然后用DCM萃取(3x10ml),并用NaOH溶液(1.5ml)、盐水(2x10ml)洗涤,干燥,浓缩以得到产物5-(2-异丙基苯氧基)-2-(5-氧代-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯烷-3-基)苯甲醛(100mg 80%收率),质谱:415(M+1)。

[3385] 步骤2:5-(2-异丙基苯氧基)-2-(5-氧代-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯烷-3-基)苯甲酸

[3386] 

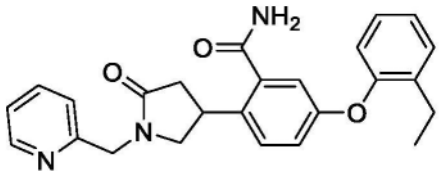
[3387] 向5-(2-异丙基苯氧基)-2-(5-氧代-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯烷-3-基)苯甲醛(100mg,0.24mmol)在BuOH/H2O 10ml(v:v=1:1)中的溶液中添加NaOCl2(74mg,082mmol)、NaH2PO4 2H2O(37mg,0.24mmol)、2-甲基丁-2-烯(126mg,1.8mmol),并在室温下搅拌2h,用EA/H2O萃取混合物,干燥EA层(Na2SO4),过滤并蒸发以得到5-(2-异丙基苯氧基)-2-(5-氧代-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯烷-3-基)苯甲酸(90mg,87.3%收率),质谱:431(M+1)。

[3388] 步骤3:5-(2-异丙基苯氧基)-2-(5-氧代-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺

[3389] 

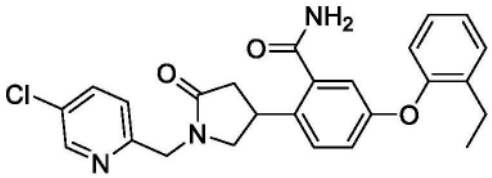
[3390] 将5-(2-异丙基苯氧基)-2-(5-氧代-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯烷-3-基)苯甲酸(90mg,0.21mmol)、NH4Cl(23mg,0.42mmol)、EDCI(60mg,0.32mmol)、HOBt(43.2mg,0.32mmol)、DIPEA(54mg,0.42mmol)在10ml DMF中的溶液在室温下搅拌过夜。反应混合物用DCM(50ml)萃取,用LiCl溶液洗涤,干燥,过滤并浓缩,并用制备性HPLC纯化以得到呈白色固体的5-(2-异丙基苯氧基)-2-(5-氧代-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺(11.8mg,13.1%收率),质谱:430(M+1),t_R=2.322min,^{1}H-NMR(400H$_Z$,DMSO)δ=8.536-8.525(m,1H),7.870-7.754(m,2H),7.490-7.407(m,4H),7.309-7.189(m,3H),4.522(s,1H),3.872(m,1H),3.712-3.667(m,1H),3.304(m,1H),3.180-3.146(m,1H),2.758-2.694(m,1H),1.189-1.173(m,6H)。

[3391] 实施例166:5-(2-乙基苯氧基)-2-(5-氧代-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺(化合物2-100)

[3392] 

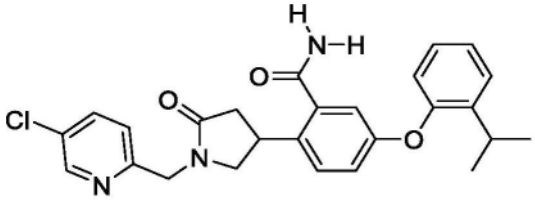
[3393] 标题化合物是按照实施例150中描述的程序进行制备,以得到5-(2-乙基苯氧基)-2-(5-氧代-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺(135mg,49.5%收率),质谱:416(M+1),t_R=3.112min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.525-8.537(d,1H),7.869(s,1H),7.756-7.799(t,1H),7.145-7.489(m,7H),6.850-6.911(m,3H),4.524(s,2H),3.854-3.892(m,1H),3.667-3.712(m,1H),3.302-3.327(m,2H),2.694-2.759(m,1H),2.536-2.599(m,2H),1.125-1.162(t,3H)。

[3394] 实施例167:2-(1-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-5-氧代吡咯烷-3-基)-5-(2-乙基苯氧基)苯甲酰胺(化合物2-101)

[3395] 

[3396] 标题化合物是按照实施例150中描述的程序进行制备,以得到2-(1-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-5-氧代吡咯烷-3-基)-5-(2-乙基苯氧基)苯甲酰胺(4.1mg,4%收率),质谱:450(M+1),t_R=3.403min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.584-8.591(d,1H),7.873-7.926(m,1H),7.347-7.491(m,4H),7.162-7.244(m,2H),6.850-6.926(m,3H),4.526(s,2H),3.795-3.801(m,1H),3.680-3.704(m,1H),3.295-3.327(m,2H),2.685-2.709(m,1H),2.561-2.580(m,2H),1.124-1.162(t,3H)。

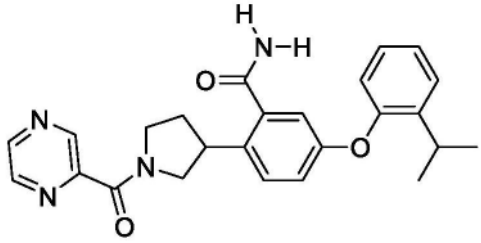
[3397] 实施例152:2-(1-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-5-氧代吡咯烷-3-基)-5-(2-异丙基苯氧基)苯甲酰胺(化合物2-102)

[3398] 

[3399] 标题化合物是按照实施例150中描述的程序进行制备,以得到2-(1-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-5-氧代吡咯烷-3-基)-5-(2-异丙基苯氧基)苯甲酰胺(5.1mg,5.8%收率),质谱:464(M+1),t_R=2.660min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.587-8.581(m,1H),7.922-7.878(m,2H),7.495(s,1H),7.428-7.344(m,4H),7.234-7.189(m,2.5H),6.908-6.866(m,3H),4.525(s,2H),3.884-3.845(m,1H),3.704-3.660(m,1H),3.336-3.295(m,1H),3.177-3.142(m,1H),2.751-2.687(m,1H),2.514-2.465(m,1H),1.238-1.170(m,6H)。

[3400] 实施例156:5-(2-异丙基苯氧基)-2-(1-(吡嗪-2-羰基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺

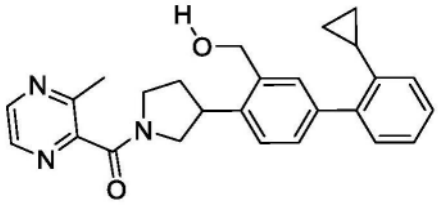
[3401] (化合物2-103)

[3402] 

[3403] 标题化合物是按照实施例154中描述的程序进行制备,以得到5-(2-异丙基苯氧基)-2-(1-(吡嗪-2-羰基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺(

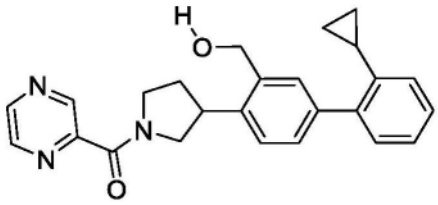
[3404] 9.9mg,16.4%收率),质谱:431(M+1),t_R=2.465min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.990(s,1H),80986-8.657(m,2H),7.926-7.846(m,1H),7.524-7.407(m,3H),7.246-7.189(m,2H),6.934-6.846(m,3H),4.029-4.007(m,1H),3.851-3.412(m,4H),3.177-3.156(m,1H),2.208-2.105(m,2H),1.200-1.170(m,6H)。

[3405] 实施例397:(3-(2'-环丙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(3-甲基吡嗪-2-基)甲酮(化合物2-104)

[3406] 

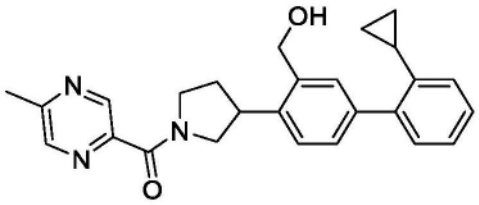
[3407] 标题化合物是按照实施例386中描述的程序进行制备,以得到3-(2'-环丙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(3-甲基吡嗪-2-基)甲酮(15mg,33.3%收率),质谱:414(M+H),t_R=2.594min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.547-8.380(m,2H),7.369-7.051(m,6H),6.840(m,1H),4.589-4.494(m,3H),3.949-3.419(m,5H),2.462-2.418(m,3H),2.254-2.022(m,2H),1.744-1.707(m,1H),0.777-0.719(m,2H),0.619-0.582(m,2H)。

[3408] 实施例396:(3-(2'-环丙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(吡嗪-2-基)甲酮(化合物2-105)

[3409] 

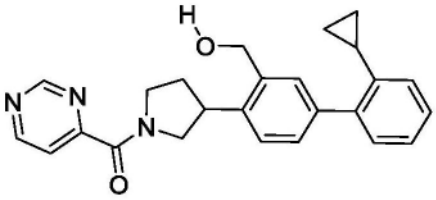
[3410] 标题化合物是按照实施例386中描述的程序进行制备,以得到(10mg,25%收率),质谱:400(M+H),t_R=2.528min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.920(s,1H),8.705-8.576(m 2H),7.393-7.052(m,6H),6.858-6.825(m,1H),4.593-4.513(m,3H),3.991-3.972(m,1H),3.792-3.417(m,4H),2.187-2.402(m,1H),2.049(m,1H),1.766-1.733(m,1H),0.776-0.728(m,2H),0.615-0.590(m,2H)。

[3411] 实施例402:(3-(2'-环丙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(5-甲基吡嗪-2-基)甲酮(化合物2-106)

[3412] 

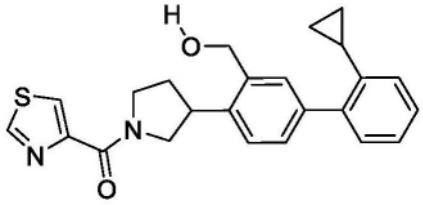
[3413] 标题化合物是按照实施例399中描述的程序进行制备,以得到(3-(2'-环丙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(5-甲基吡嗪-2-基)甲酮(18mg,43.5%收率),质谱:414(M+H),t_R=2.692min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.792(s,1H),8.518-8.454(d,1H),7.345-7.257(m,2H),7.164-7.054(m,4H),6.856-6.825(m,1H),5.095-5.043(s,1H),4.580-4.476(m,2H),4.018-3.914(m,1H),3.827-3.799(m,1H),3.701-3.556(m,2H),3.426-3.405(m,1H),2.490-2.453(d,3H),2.167-2.094(m,1H),2.020-1.904(m,1H),1.825-1.701(m,1H),0.805-0.738(m,2H),0.592-0.554(m,2H)。

[3414] 实施例395:(3-(2'-环丙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(嘧啶-4-基)甲酮(化合物2-110)

[3415] 

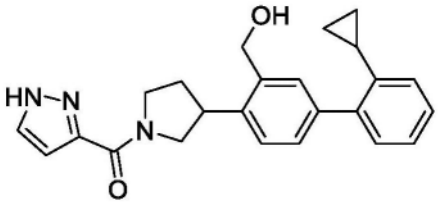
[3416] 标题化合物是按照实施例386中描述的程序进行制备,以得到(3-(2'-环丙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(嘧啶-4-基)甲酮(10mg,25%收率),质谱:400(M+H),t_R=2.585min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=9.307-9.247(m,1H),9.024-8.983(m,1H),7.829-7.813(m,1H),7.470-7.152(m,6H),6.927(m,1H),4.673-4.598(m,3H),4.039-4.013(m,1H),3.829-3.351(m,4H),2.272-1.815(m,3H),0.860-0.820(m,2H),0.699-0.673(m,2H)。

[3417] 实施例398:(3-(2'-环丙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(噻唑-4-基)甲酮(化合物2-111)

[3418] 

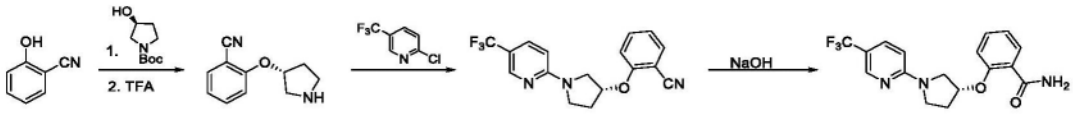
[3419] 标题化合物是按照实施例386中描述的程序进行制备,以得到(3-(2'-环丙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(噻唑-4-基)甲酮(10mg,25%收率),质谱:405(M+H),t_R=2.714min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=9.041-9.113(d,1H),8.224-8.227(d,1H),7.331-7.386(m,2H),7.063-7.248(m,4H),6.829-6.848(d,1H),4.495-4.622(m,2H),4.150-4.165(m,0.5H),3.396-3.926(m,4.5),2.240-2.248(m,1H),2.028-2.129(m,1H),1.733-1.747(m,1H),0.752-0.771(m,2H),0.597-0.610(m,2H)。

[3420] 实施例400:(3-(2'-环丙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(1H-吡唑-3-基)甲酮(化合物2-112)

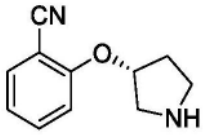
[3421] 

[3422] 标题化合物是按照实施例399中描述的程序进行制备,以得到(3-(2'-环丙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(1H-吡唑-3-基)甲酮(10mg,25%收率),质谱:388(M+H),t_R=2.480min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=13.102-13.072(d,1H),7.077-7.653(s,1H),7.370-7.344(m,2H),7.227-7.097(m,4H),6.850-6.831(d,1H),6.595(s,1H),5.097(s,1H),4.586-4.511(m,2H),4.290-4.030(d,1H),3.925-3.818(m,1H),3.723-3.607(m,2H),3.503-3.403(m,1H),2.243-2.184(m,1H),2.086-1.991(m,1H),1.904-1.825(m,1H),0.725(d,4H),0.598(d,4H)。

[3423] 实施例63:(R)-2-(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯烷-3-基氧基)苯甲酰胺(化合物2-113)

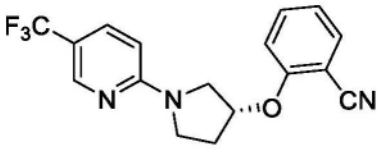
[3424] 

[3425] 步骤1:(R)-2-(吡咯烷-3-基氧基)苄腈

[3426] 

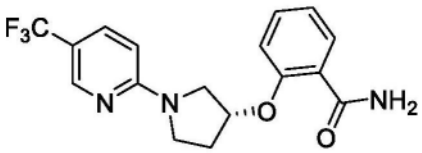
[3427] 向(S)-3-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(187mg,1mmol)和2-羟基苄腈(119mg,1mmol)在THF中的溶液中添加DEAD(348mg,2mmol)和PPh3(524mg,2mmol),将混合物在室温下搅拌过夜,移除THF以得到残余物,将其在TFA/DCM(9mL/3mL)中室温搅拌1h,移除DCM,添加3N HCl(2mL)并搅拌30分钟,用乙醚萃取,用KOH固体调节水层的pH至12,用DCM萃取(20mL X 2),经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物(80mg,42.5%收率),其可以直接用于下一步。质谱:189(M+H)。

[3428] 步骤2:(R)-2-(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯烷-3-基氧基)苄腈

[3429] 

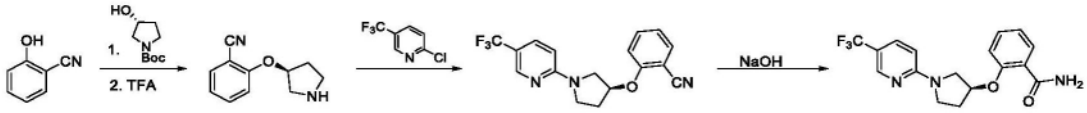
[3430] 向(R)-2-(吡咯烷-3-基氧基)苄腈(80mg,0.42mmol)在DMSO中的溶液中添加2-氯-5-(三氟甲基)吡啶(84mg,0.47mmol)和K2CO3(87mg,0.63mmol)。将混合物在100℃下搅拌3h,添加EA,用水、盐水洗涤,经Na2SO4干燥,移除溶剂以得到粗产物,用硅胶将其纯化以得到(R)-2-(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯烷-3-基氧基)苄腈(90mg,64%收率),质谱:334(M+H)。

[3431] 步骤3:(R)-2-(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯烷-3-基氧基)苯甲酰胺

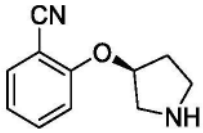
[3432] 

[3433] 标题化合物是按照实施例6中描述的程序用EtOH在60℃下持续5h进行制备,以得到(R)-2-(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯烷-3-基氧基)苯甲酰胺(30mg,35%收率),质谱:352(M+H),t_R=2.079min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.391(s,1H),7.741-7.793(m,2H),7.415-7.509(m,3H),7.234-7.256(d,1H),7.041-7.079(s,1H),6.626-6.649(d,1H),5.352(s,1H),3.797-3.805(m,1H),3.654(m,1H),3.540-3.562(m,1H),2.335-2.342(m,2H)。

[3434] 实施例64:(S)-2-(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯烷-3-基氧基)苯甲酰胺(化合物2-114)

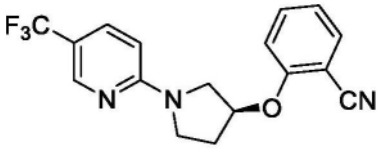
[3435] 

[3436] 步骤1:(S)-2-(吡咯烷-3-基氧基)苄腈

[3437] 

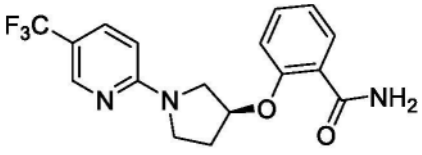
[3438] 标题化合物是按照实施例63(步骤1)中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(吡咯烷-3-基氧基)苄腈(94mg,50%收率),质谱:189(M+H)。

[3439] 步骤2:(S)-2-(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯烷-3-基氧基)苄腈

[3440] 

[3441] 标题化合物是按照实施例63(步骤2)中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯烷-3-基氧基)苄腈(95mg,60%收率),质谱:334(M+H)。

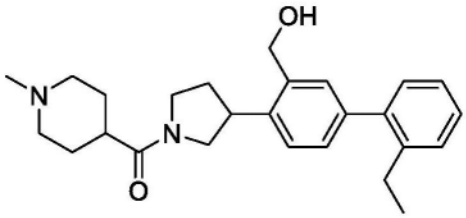
[3442] 步骤3:(S)-2-(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯烷-3-基氧基)苯甲酰胺

[3443] 

[3444] 标题化合物是按照实施例63(步骤3)中描述的程序进行制备,以得到(S)-2-(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯烷-3-基氧基)苯甲酰胺(40mg,42%收率),质谱:352(M+H),t_R=2.095min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=8.393(s,1H),7.743-7.791(m,2H),7.414-7.510(m,3H),7.235-7.256(d,1H),7.043-7.078(s,1H),6.628-6.650(d,1H),5.354(s,1H),3.797-3.805(m,1H),3.691-3.704(m,1H),3.541-3.565(m,1H),2.336(br,2H)。

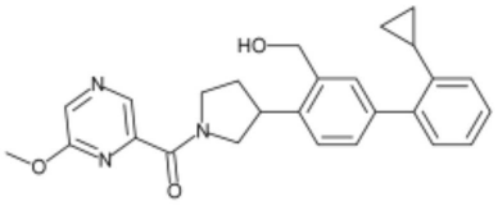
[3445] 实施例425:3-(2'-乙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(1-甲基哌啶-4-

[3446] 基)甲酮(化合物2-115)

[3447] 

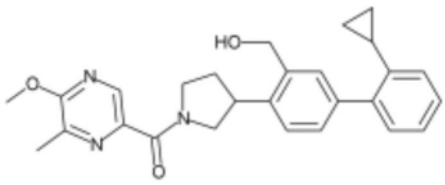
[3448] 标题化合物是按照实施例386中描述的程序进行制备,以得到3-(2'-乙基-3-(羟甲基)联苯-4-基)吡咯烷-1-基)(1-甲基哌啶-4-基)甲酮(1.4mg,1.6%收率),质谱:407(M+H),t_R=1.842min,^{1}H-NMR(400Hz,DMSO)δ=9.987(s,1H),7.125-7.439(m,7H),4.630-4.667(m,2H),3.609-4.017(m,5H),3.271-3.293(m,3H),2.926-2.964(m,2H),2.547-2.762(m,4H),2.565(q,d,2H),1.841-2.337(m,5H),1.306(t,d,3H)。

[3449] 实施例463:化合物2-125

[3450] 

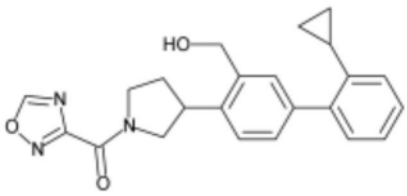
[3451] 标题化合物是按照实施例386中描述的程序进行制备。

[3452] 实施例464:化合物2-126

[3453] 

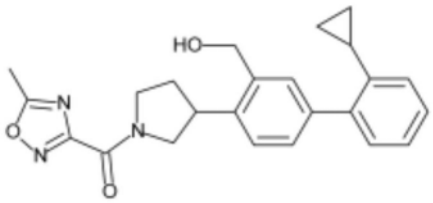
[3454] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3455] 实施例465:化合物2-127

[3456] 

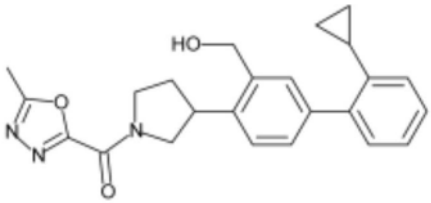
[3457] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3458] 实施例466:化合物2-128

[3459] 

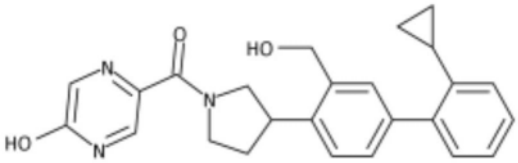
[3460] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3461] 实施例467:化合物2-129

[3462] 

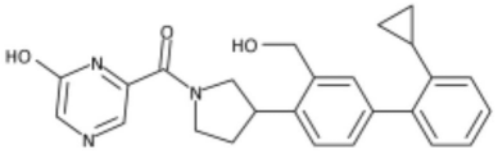
[3463] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3464] 实施例468:化合物2-130

[3465] 

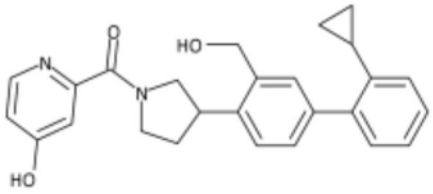
[3466] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3467] 实施例469:化合物2-131

[3468] 

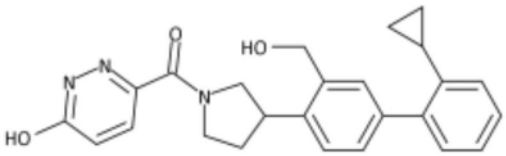
[3469] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3470] 实施例470:化合物2-132

[3471] 

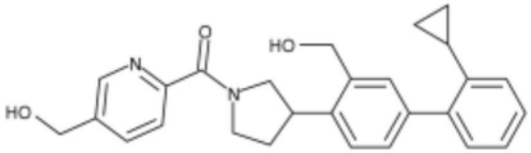
[3472] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3473] 实施例471:化合物2-133

[3474] 

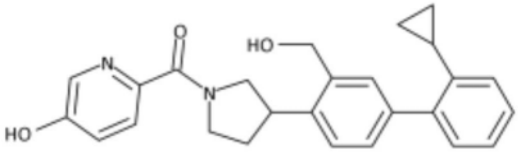
[3475] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3476] 实施例472:化合物2-134

[3477] 

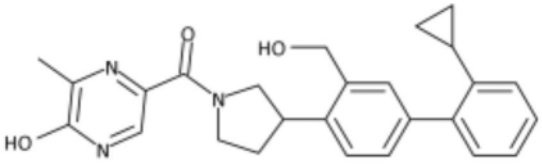
[3478] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3479] 实施例473:化合物2-135

[3480] 

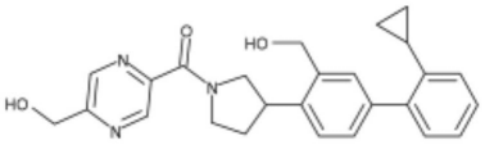
[3481] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3482] 实施例474:化合物2-136

[3483] 

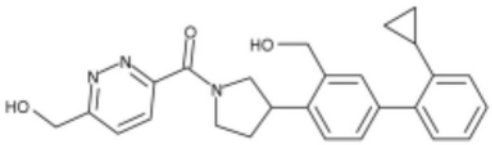
[3484] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3485] 实施例475:化合物2-137

[3486] 

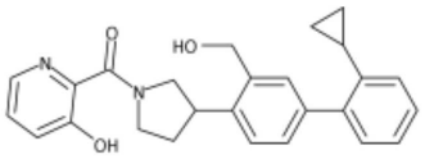
[3487] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3488] 实施例476:化合物2-138

[3489] 

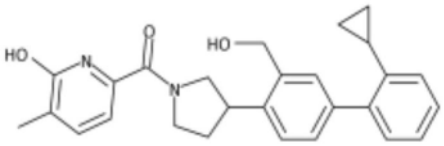
[3490] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3491] 实施例477:化合物2-139

[3492] 

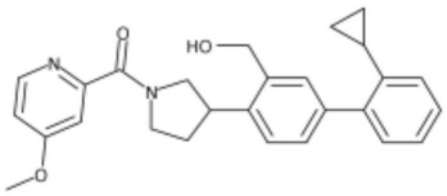
[3493] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3494] 实施例478:化合物2-140

[3495] 

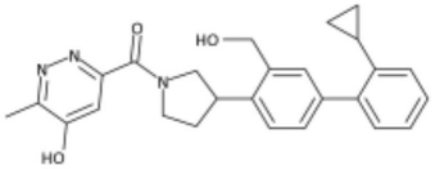
[3496] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3497] 实施例479:化合物2-141

[3498] 

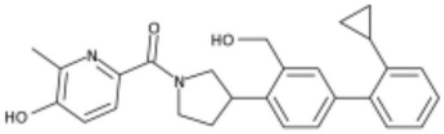
[3499] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3500] 实施例480:化合物2-142

[3501] 

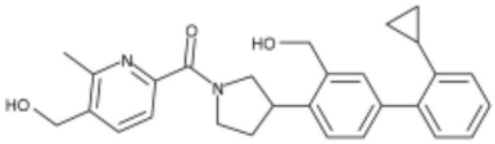
[3502] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3503] 实施例481:化合物2-143

[3504] 

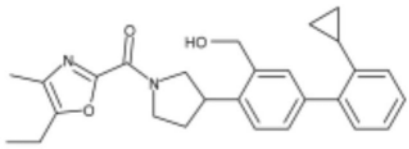
[3505] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3506] 实施例482:化合物2-144

[3507] 

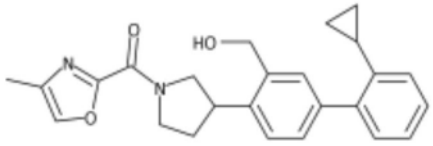
[3508] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3509] 实施例483:化合物2-145

[3510] 

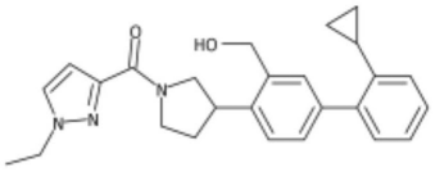
[3511] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3512] 实施例484:化合物2-146

[3513] 

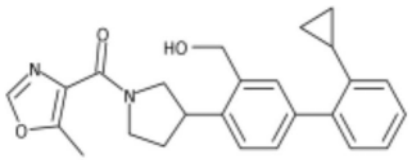
[3514] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3515] 实施例485:化合物2-147

[3516] 

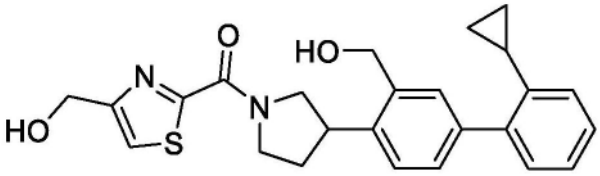
[3517] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3518] 实施例486:化合物2-148

[3519] 

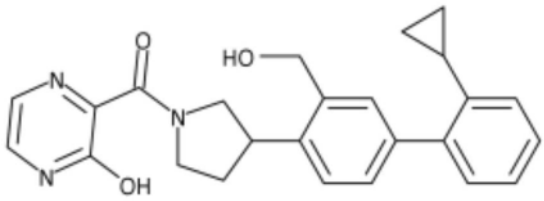
[3520] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3521] 实施例487:化合物2-149

[3522] 

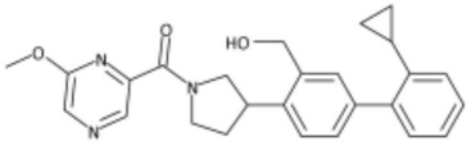
[3523] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3524] 实施例488:化合物2-150

[3525] 

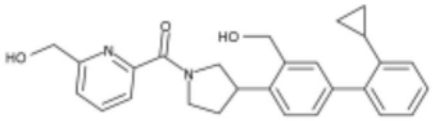
[3526] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3527] 实施例489:化合物2-151

[3528] 

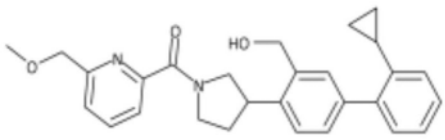
[3529] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3530] 实施例490:化合物2-152

[3531] 

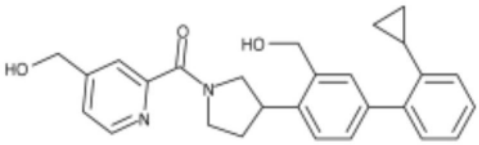
[3532] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3533] 实施例491:化合物2-153

[3534] 

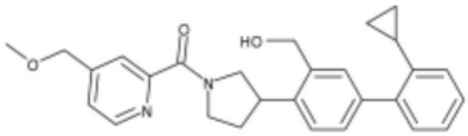
[3535] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3536] 实施例492:化合物2-154

[3537] 

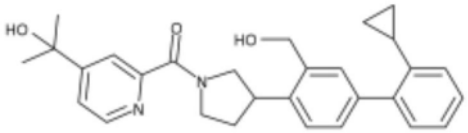
[3538] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3539] 实施例493:化合物2-155

[3540] 

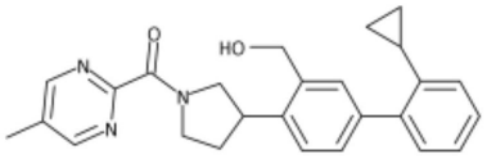
[3541] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3542] 实施例494:化合物2-156

[3543] 

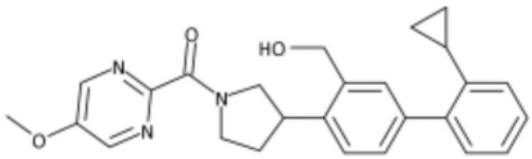
[3544] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3545] 实施例495:化合物2-157

[3546] 

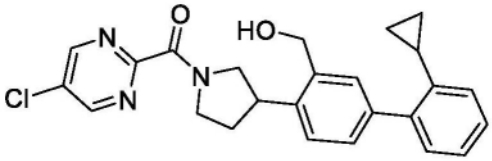
[3547] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3548] 实施例496:化合物2-158

[3549] 

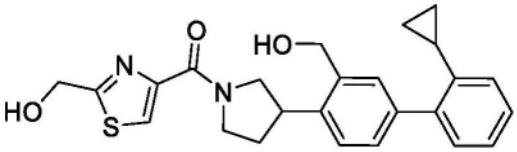
[3550] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3551] 实施例497:化合物2-159

[3552] 

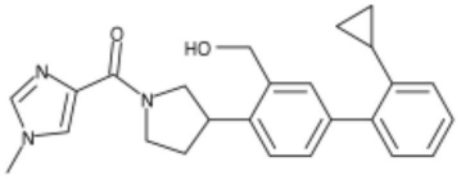
[3553] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3554] 实施例498:化合物2-160

[3555] 

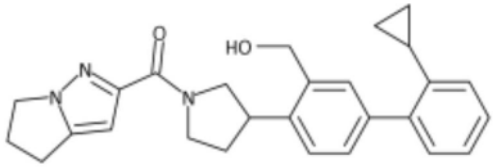
[3556] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3557] 实施例499:化合物2-161

[3558] 

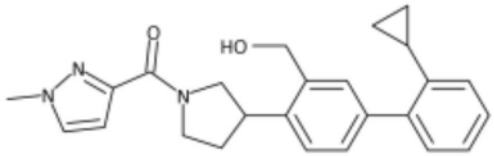
[3559] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3560] 实施例500:化合物2-162

[3561] 

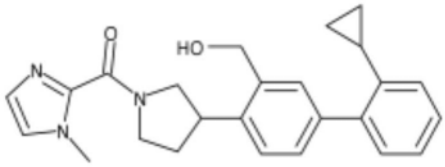
[3562] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3563] 实施例501:化合物2-163

[3564] 

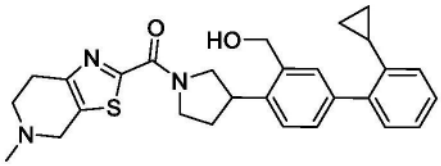
[3565] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3566] 实施例502:化合物2-164

[3567] 

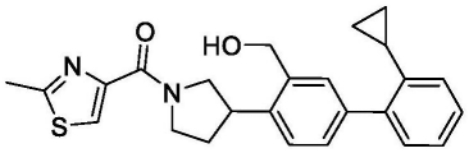
[3568] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3569] 实施例503:化合物2-165

[3570] 

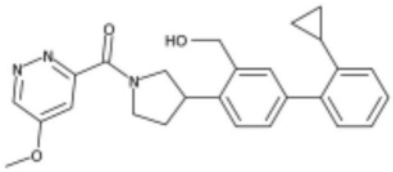
[3571] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3572] 实施例504:化合物2-166

[3573] 

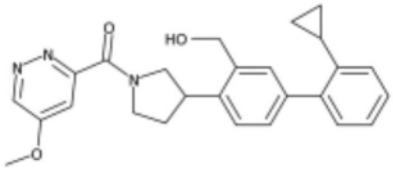
[3574] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3575] 实施例505:化合物2-167

[3576] 

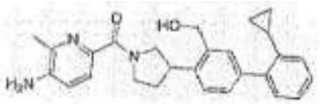
[3577] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3578] 实施例506:化合物2-168

[3579] 

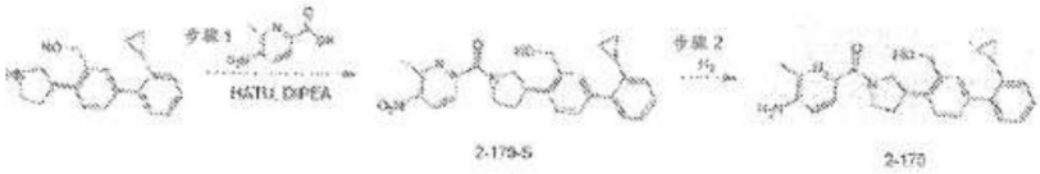
[3580] 标题化合物是按照本文例如实施例386中描述的程序进行制备。

[3581] 实施例507:化合物2-170

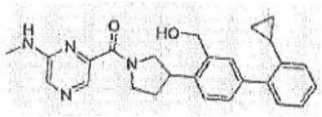
[3582] 

[3583] 标题化合物是按照实施例386中描述的程序进行制备以形成化合物2-170-S,接着

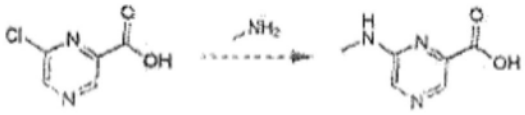
氢化以提供化合物2-170。

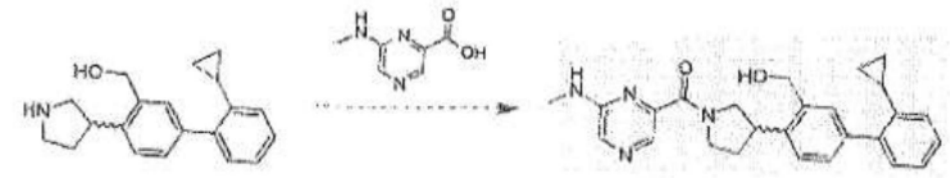
[3584] 

[3585] 实施例509:化合物2-171

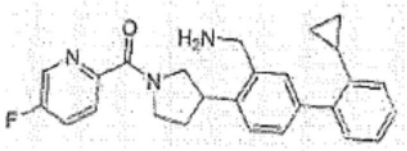
[3586] 

[3587] 标题化合物是根据以下方案进行制备:

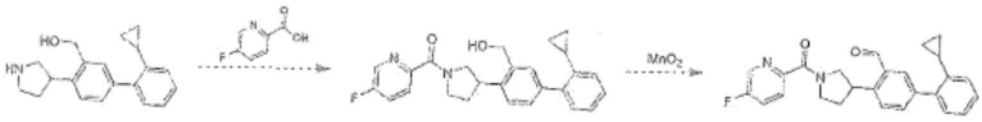


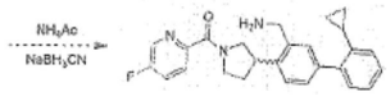
[3588] 

[3589] 实施例507:化合物2-169

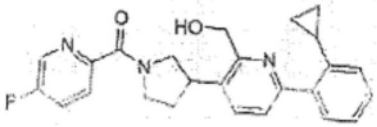
[3590] 

[3591] 标题化合物是根据以下方案进行制备:

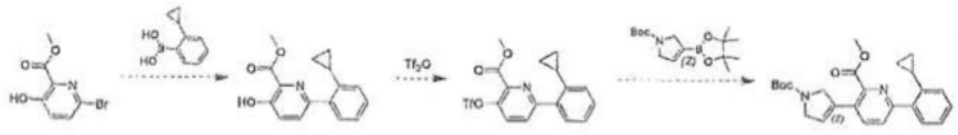


[3592] 

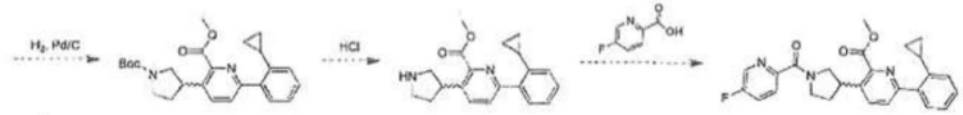
[3593] 实施例510:化合物2-172

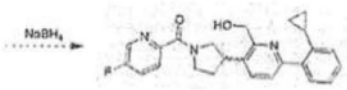
[3594] 

[3595] 标题化合物是根据以下程序进行制备:



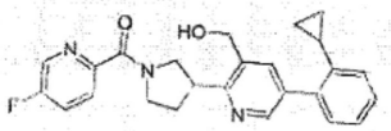
[3596]



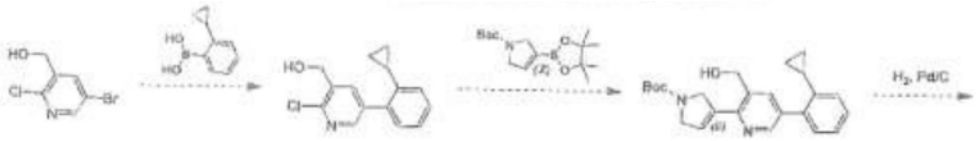


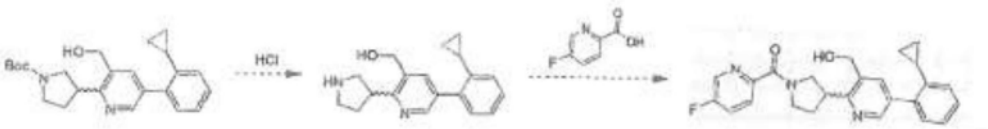
[3597] 实施例512:化合物2-174

[3598]



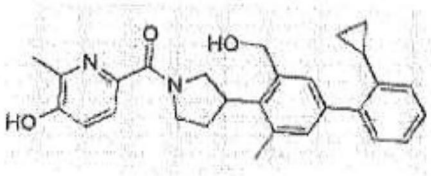
[3599] 标题化合物是根据以下程序进行制备:



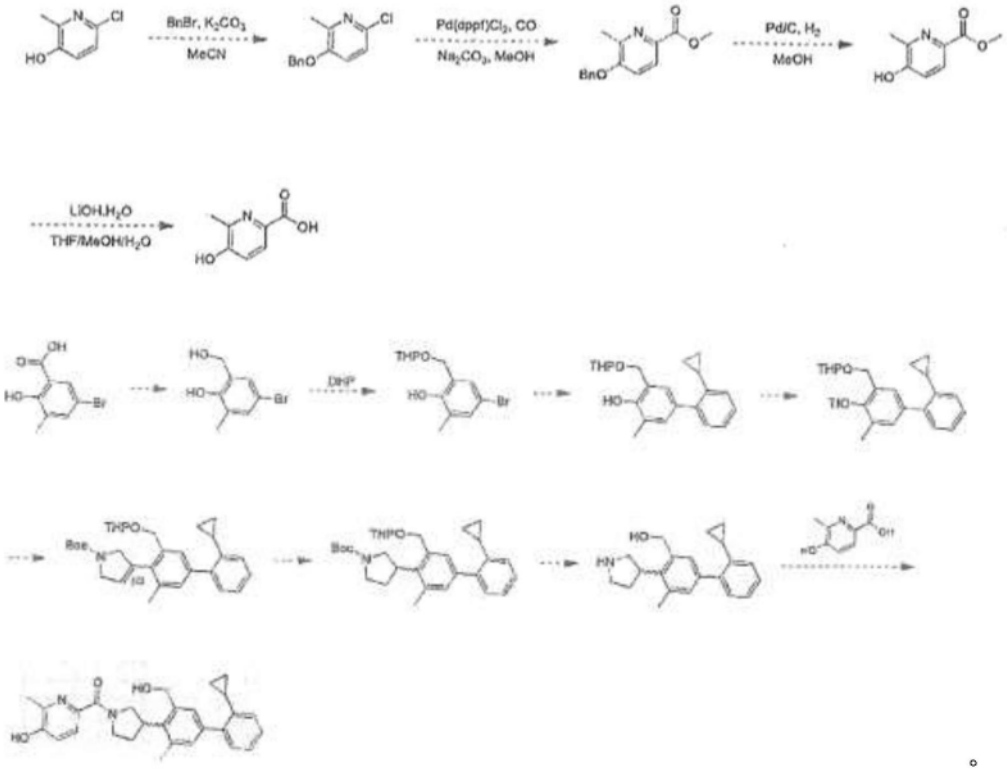


[3600] 实施例515:化合物2-177

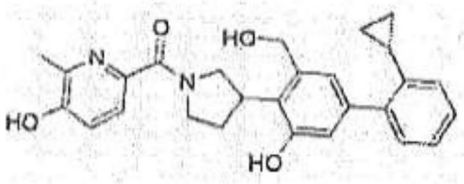
[3601]



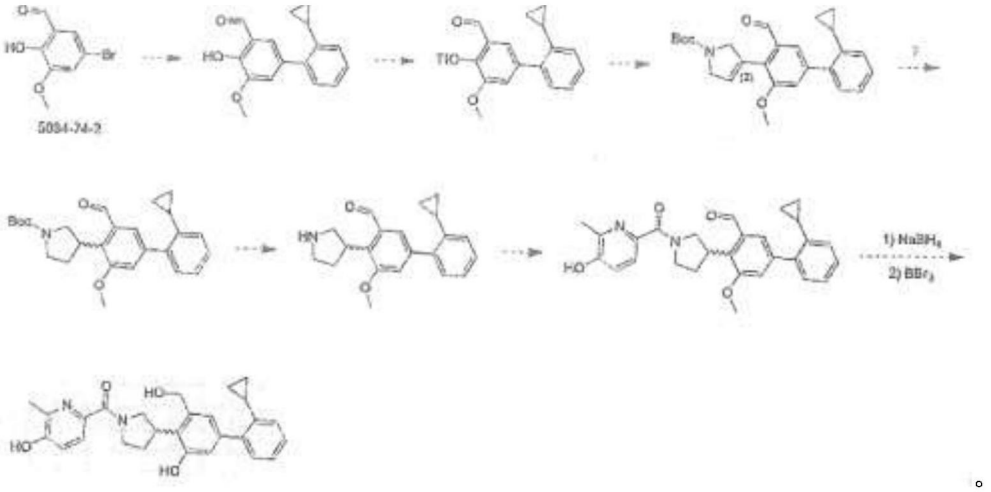
[3602] 标题化合物是根据以下程序进行制备:



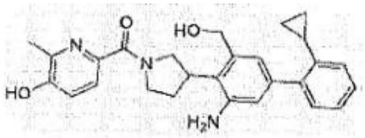
[3603] 实施例518:化合物2-180

[3604] 

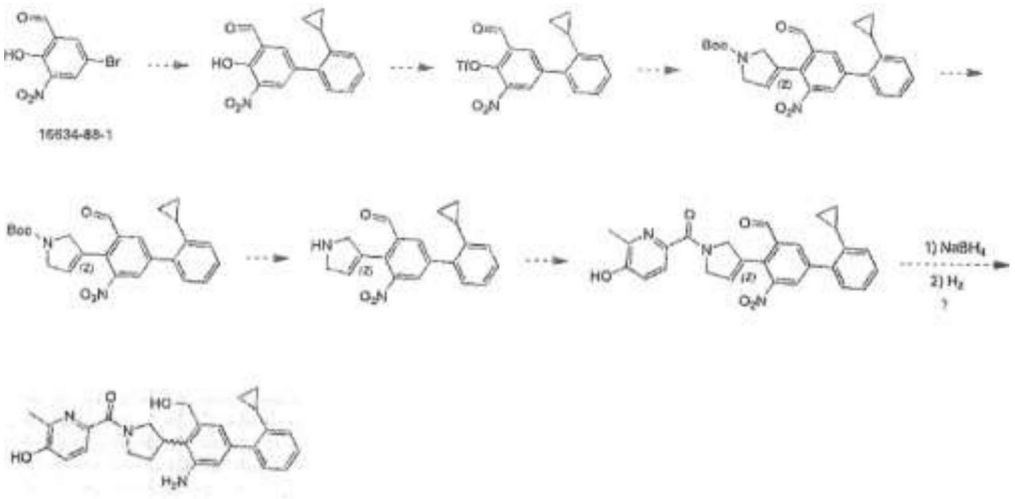
[3605] 标题化合物是根据以下程序进行制备:



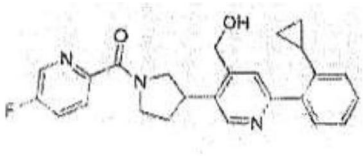
[3606] 实施例521:化合物2-183

[3607] 

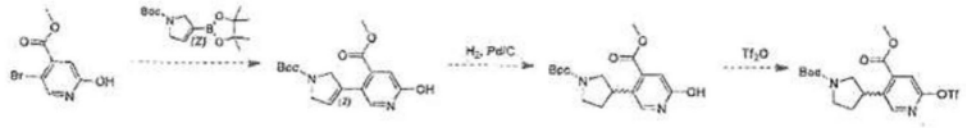
[3608] 标题化合物是根据以下程序进行制备:

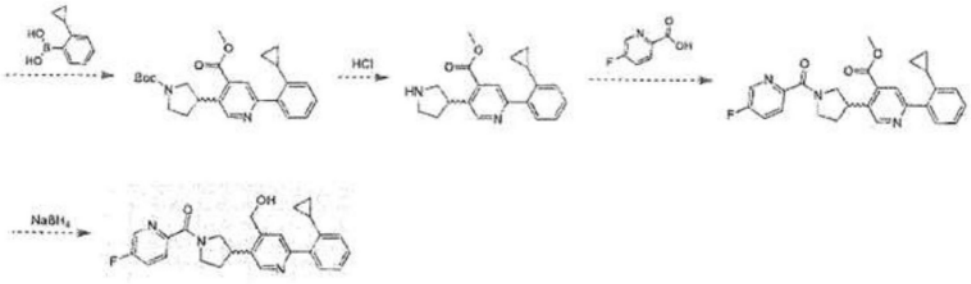


[3609] 实施例511:化合物2-173

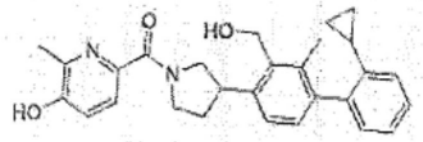
[3610] 

[3611] 标题化合物是根据以下程序进行制备:

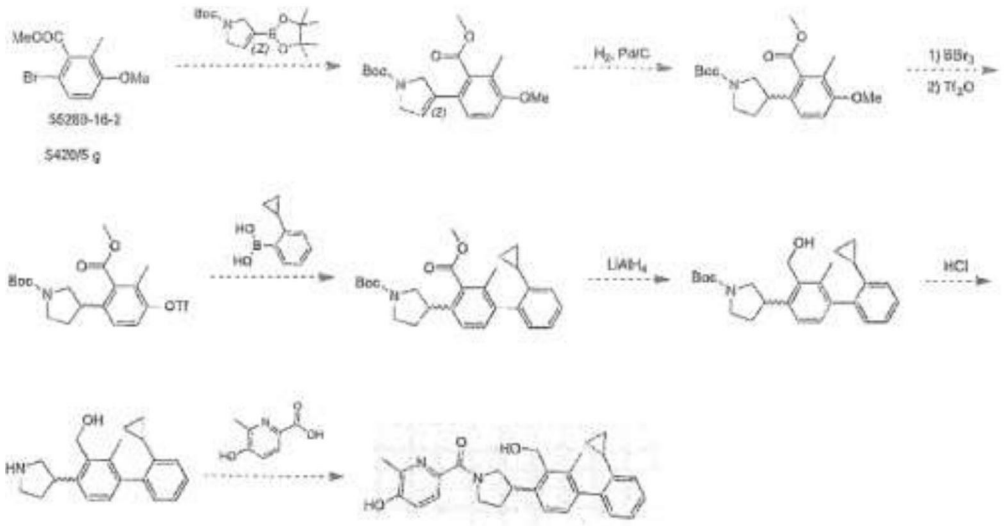


[3612] 

[3613] 实施例513:化合物2-175

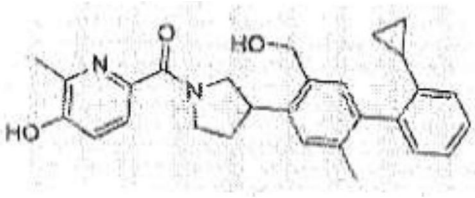
[3614] 

[3615] 标题化合物是根据以下程序进行制备:

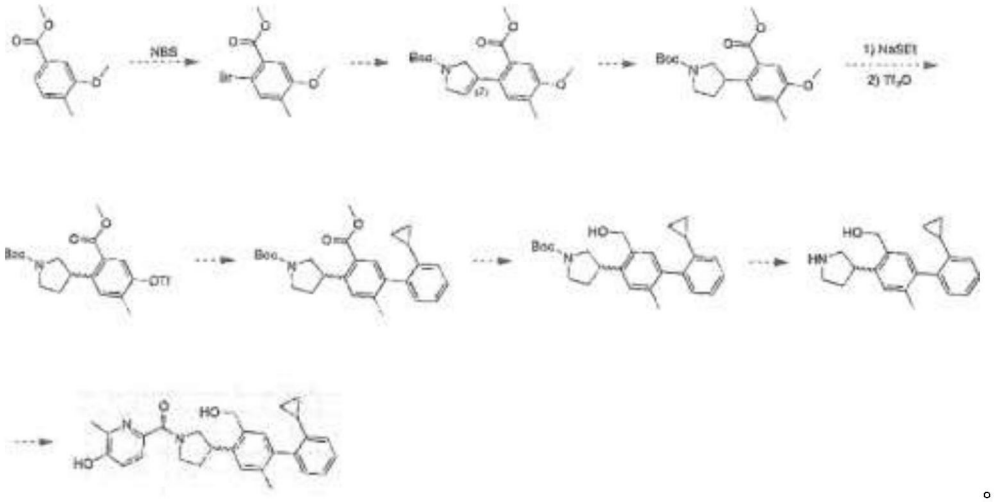
[3616] 

。

[3617] 实施例514:化合物2-176

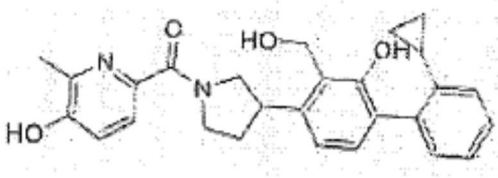
[3618] 

[3619] 标题化合物是根据以下程序进行制备:

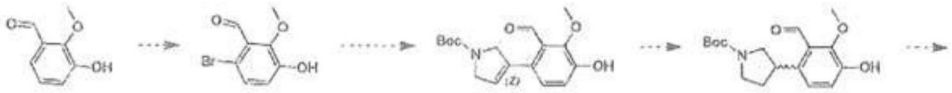
[3620] 

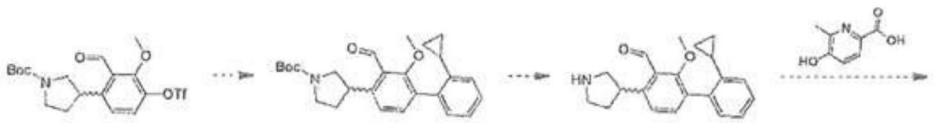
。

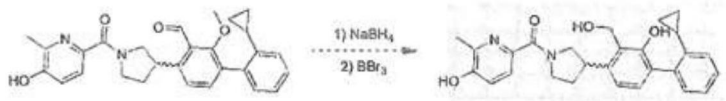
[3621] 实施例516:化合物2-178

[3622] 

[3623] 标题化合物是根据以下程序进行制备:

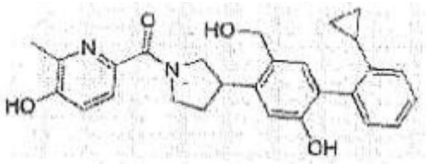


[3624] 



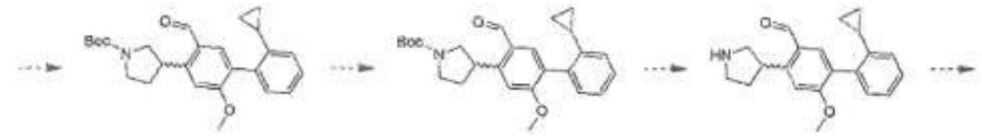
。

[3625] 实施例517:化合物2-179

[3626] 

[3627] 标题化合物是根据以下程序进行制备:

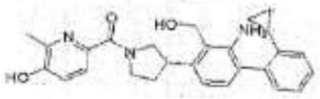


[3628] 

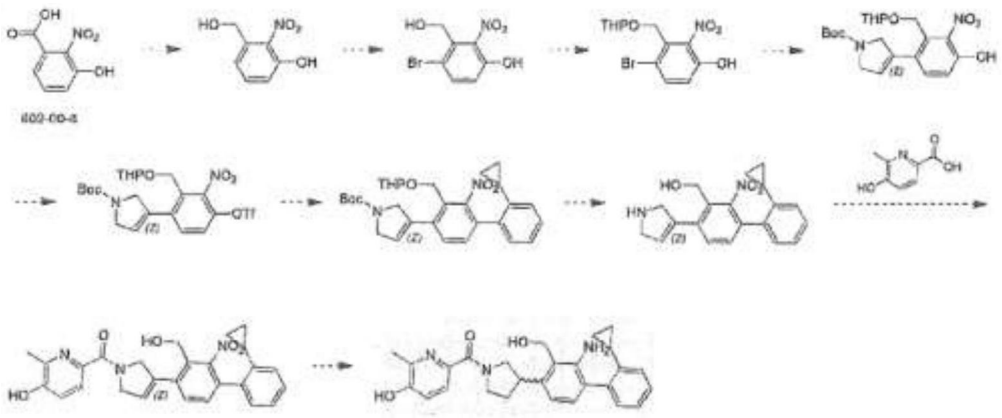


。

[3629] 实施例519:化合物2-181

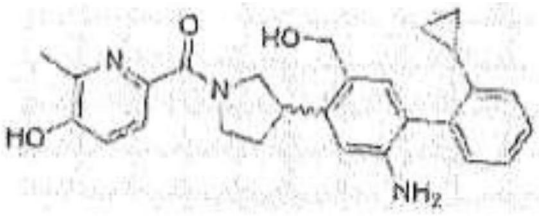
[3630] 

[3631] 标题化合物是根据以下程序进行制备:

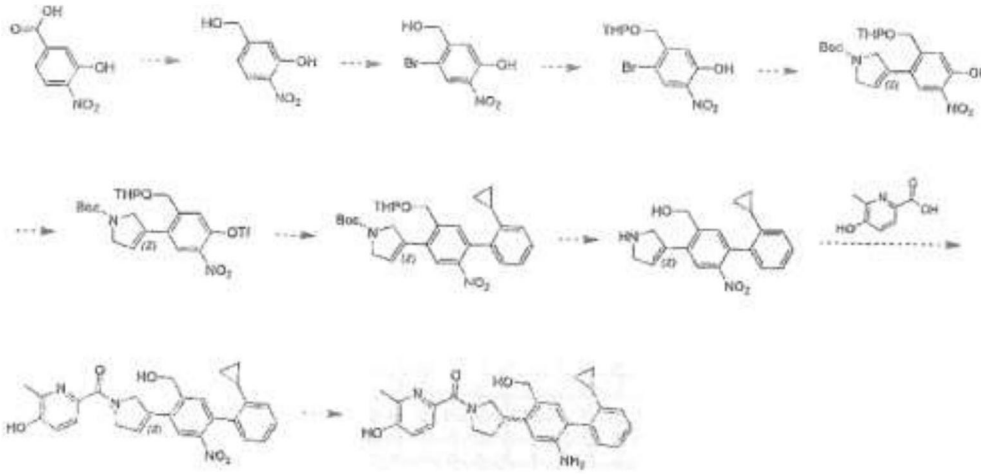
[3632] 

。

[3633] 实施例520:化合物2-182

[3634] 

[3635] 标题化合物是根据以下程序进行制备:

[3636] 

。

[3637] 实施例3迷你猪模型中KM-001通过IV和局部施用途径的PK的临床前评价和全身至皮肤穿透的评估

[3638] 研究目的:

[3639] 使用不同KM-001活性成分浓度的局部制剂(软膏)评价KM-001的真皮刺激可能性(与安慰剂处理比较)。取样血液以确定局部施加KM-001(以不同的活性成分浓度)的全身生物利用度。

[3640] 在不同活性成分浓度下评价KM-001的IV毒性及其药代动力学(PK)。取样血液用于KM-001IV施加后的生物利用度(以不同的活性成分浓度)。

[3641] 动物管理:

[3642] 动物处理符合国立卫生研究所(the National Institute of Health,NIH)的指南。每天检查动物的发病或死亡的任何迹象。

[3643] 研究设计:

[3644] 在第0天,每只动物接受预防性抗生素负荷剂量:青霉素和链霉素注射悬浮剂

(1ml/10kg,IM)和盐酸头孢唑啉(30mg/kg,IV)和马波沙星(Marbofloxicine)(2mg/kg,缓慢IV),插管程序之前施用。在诱导麻醉后,将动物置于背侧斜卧,并使用电动推剪仔细剪除覆盖动物被处理部位的毛发。使用Septal Scrub(氯己定)为切口或穿刺部位周围的皮肤作手术准备。两(2)只动物参与本研究并分配到两个组中:两只动物接受颈静脉插管以帮助三天的实验期间的血液采样。第1组:将第一只动物麻醉并置于其腹部。在动物背部画出八个施加区。每个区域大小为2.5cm×2.5cm。六个区域施加不同浓度的被测物质KM-001(两个区域为1%,两个区域为0.3%,两个区域为0.1%)。在其余的两个区域,施加安慰剂。第2组:静脉内注射(推注)物质KM-001到耳缘静脉。动物在连续两天期间每天上午接受程序。在第一天,剂量为0.5mg/kg,并且在第二天,剂量为8mg/kg。施加测试物质后,第0天时在不同时间点从动物采集血样:

[3645] 对于局部施加:

[3646] 第0天-时间0(基线)、60min、180min、6h和24h。第1天-施加后6h和24h。

[3647] 对于IV施用:

[3648] 在以下时间点抽取血样(BS)用于PK分析:基线(时间0)、注射后(PI)5min、PI 30min、PI 1h、PI 2h、PI 6h和PI 24h。在每次施加之前和施加之后6-8小时,抽取用于化学和CBC评价的血样并送到分析实验室。

[3649] 结果:

[3650] 德莱兹(Draize)试验:

[3651] 在每个程序日中对第1组的动物进行两次皮肤评价(施加后3小时和施加后6-8小时)。根据下表6,评估试验部位,并使用改良的德莱兹评分系统记录红斑和水肿观察结果:

[3652] 表6:改良的德莱兹评分系统

[3653]

分数	红斑	水肿
0	无红斑	无水肿
1	红斑非常轻微	水肿非常轻微
2	红斑界限清楚	轻微水肿且边缘隆起
3	红斑中度至重度	中度水肿且边缘隆起~1 mm
4	重度红斑且有轻微的焦痂形成	重度水肿且边缘隆起~1 mm 并延伸到暴露区外

[3654] 每天将两头测试两天的猪评分为“0”或德莱兹试验分量红斑和水肿:换句话说,未观察到红斑和水肿。用全部规格的KM-001软膏处理时,所有猪都未显示刺激迹象。

[3655] 临床观察结果:

[3656] 由技术人员单独观察动物,在整个研究期间正常工作日每天至少两次,周末每天一次,研究期间未观察到异常临床体征。

[3657] PK特征:

[3658] 使用含有K2-EDTA作为抗凝剂的管采集PK血样。在大约4℃下,通过以2900g离心10分钟处理样本以获得血浆。将每个血浆样本等分成两个样本,并转移到置干冰上预冷的聚丙烯管中,然后在干冰上快速冷冻并保持在-70±10℃,直到LC-MS/MS分析。

[3659] 使用Phoenix WinNonlin版本8.0[Pharsight Corporation,Mountain View,CA,

USA]对KM-001进行非房室毒动学分析。选择IV推注模型用于静脉内施用。由猪血浆浓度对时间曲线估计预先确定的选定毒动学参数。

[3660] 对于毒动学评价,使用经四舍五入的浓度值,并将低于定量限的值设定为零。根据标称采样时间计算毒动学参数。所有值都四舍五入到3个有效数字。

[3661] 在来自经局部处理的猪的所有样本中都未检测到KM-001。因此,由KM-001未观察到皮肤至全身暴露。

[3662] 在通过IV施用接受KM-001的另一只猪中,测量两次施用后的KM-001暴露:

[3663] 公寓(Apartment)最大浓度(tmax)为给药后5分钟时。

[3664] 在t＝0时静脉内施用后,血浆浓度-时间曲线下降至多24h。在0.5mg/kg的剂量下(第0天),给药后24h测量的浓度低于定量限(LLOQ:0.300ng/mL),而对于8mg/kg的剂量(第1天),在给药后24h仍存在可测量的KM-001(61.6ng/mL)

[3665] 基于AUC的暴露大致以与剂量成比例的方式增加。半衰期范围介于3.1h和9.5h之间,然而该参数的准确度低,因为回归系数大约为0.7。下表中列出了毒动学(TK)参数的估计。

[3666] 表7:雄性猪的TK参数的估计。

[3667]

剂量(mg/kg)	天	C_0(ng/mL)	T_{max}(h)	C_{max}(ng/mL)	C_{max}/剂量(kg*ng/mL/mg)	AUC_{0-24h}(h*ng/mL)	AUC_{0-t}(h*ng/mL)
0.50	0	552	0.0833	418	836	399	275
8.00	1	2710	0.0833	2190	274	3620	3620

[3668] 表7(续)

[3669]

AUC_{0-t}/剂量(h*kg*ng/mL/mg)	$AUC_{0-\infty}$(h*ng/mL)	$AUC_{0-t\infty}$/剂量(h*kg*ng/mL/mg)	$t_{1/2}$(h)	Vz/F(mL/kg)	CL/F(mL/h/kg)
550	337	674	3.13	6690	1480
452	4460	558	9.50	24600	1790

[3670]

[3671] 当静脉内施用时,KM-001在0.83h时达到Tmax,并且当迷你猪的血浆中评估时表现出接近线性剂量比例关系。

[3672] 实施例4:KM-001细菌突变测定(鼠伤寒沙门氏菌(S.typhimurium)和大肠杆菌(E.coli))

[3673] 简介:

[3674] 回复突变测定采用在表型效应易于检测的基因座上已突变的细菌菌株。沙门氏菌测交品系具有导致生长对特定氨基酸(组氨酸)具有依赖性的突变。可以容易地测量供试品

导致组氨酸非依赖性的回复突变(反转)的能力。WP2系列的大肠杆菌测交品系在色氨酸基因座处有类似突变。

[3675] 由于许多化学品仅在代谢成反应性形式后表现出诱变活性,因此为了检测这些前诱变原,在大鼠肝代谢系统存在和不存在的情况下进行测试。

[3676] 研究设计:

[3677] 在用于DMSO之前即刻制备KM-001的溶液。基于重量/体积制备溶液而不作由于KM-001的体积引起的置换的校正。浓度以如接受的物质表示。所有供试品溶液从初始制备起在1小时10分钟内使用。

[3678] 如通过反转营养缺陷菌株至原养型所测量,检查KM-001在鼠伤寒沙门氏菌和大肠杆菌的测交品系中诱导基因突变的能力。使用了五个测交品系TA1535、TA1537、TA98、TA100和WP2 uvrA。在不存在和存在代谢激活的情况下,使用来自用苯巴比妥和5,6-苯并黄酮预处理的大鼠的肝S9组分进行实验。KM-001是作为在二甲基亚砜(DMSO)中的溶液使用的。

[3679] KM-001是在毒性试验中以5000μg/板的最大浓度和四个以大约半对数间隔分开的较低浓度1580、500、158和50.0μg/板测定的。在不存在或存在S9代谢的情况下,在任何剂量水平下由任何测交品系都未观察到毒性或相关的回复体数增加。根据该毒性试验中得到的结果,在主测定中采用平板掺入法,以下列剂量水平:1000、500、250、125和62.5μg/板由所有测交品系测定KM-001。

[3680] 主测定是在不存在和存在S9代谢系统的情况下进行,包括阴性对照和阳性对照。每个试验点使用三个重复平板。此外,制备平板以检查供试品溶液的无菌性,并将细菌培养物的S9混合物和稀释液铺板于营养琼脂板上以确定培养物中的细菌数量。

[3681] 实验是用平板掺入法进行。添加测定的组分(测交品系细菌、供试品和S9混合物或磷酸盐缓冲液)以融化覆盖琼脂并涡旋。然后将混合物倒在基本培养基琼脂板的表面上,并在孵育之前使其固化。

[3682] 将准备好的平板翻转并在37℃下孵育大约72小时。在该孵育期后,立即通过计数每个平板上的回复体菌落数对平板进行评分。

[3683] 结果:

[3684] 毒性试验

[3685] KM-001是在毒性试验中以5000μg/板的最大剂量水平和四个以大约半对数间隔分开的较低浓度1580、500、158和50.0μg/板测定的。

[3686] 主测定

[3687] 表8中列出了每个试验点的标准误差以及统计分析。

[3688] 表8:细菌突变测定

[3689]

		无代谢激活		有代谢激活	
		平板计数平均值	S. E.	平板计数平均值	S. E.
菌株	剂量水平				
TA1535	未经处理的	17	0.9	16	1
TA1535	1000	15	0.9	16	1.2
TA1537	未经处理的	16	1.5	21	1
TA1537	1000	19	0.3	17	0.9
WP2 uvrA	未经处理的	28	0.3	38	2.1
WP2 uvrA	1000	30	2.4	35	2.4
TA98	未经处理的	29	1.3	33	2.2
TA98	1000	32	0.3	42	0.3
TA100	未经处理的	125	6.2	132	2.9
TA100	1000	129	5.2	147	6.1

[3690] 在不存在和存在S9代谢激活系统的情况下,在1000、500、250、125和62.5μg/板的浓度下由所有测交品系测定KM-001。在不存在或存在S9代谢的情况下,在任何剂量水平下由任何测交品系都未观察到毒性或相关的回复体数增加。通过分别铺展有这些溶液的另外的琼脂板上不存在菌落,确认S9混合物和KM-001的无菌性。在这些试验中,用阳性对照物品处理后获得回复体数量明显增加,指示测定系统正确运行。由于获得明确的阴性结果,因此未进行进一步的实验。

[3691] 评价

[3692] 结果表明基于历史对照数据,未经处理的平板和阳性对照平板的平均平板计数落在正常范围内。

[3693] 结论:

[3694] 可得出结论:在不存在或存在S9代谢的情况下,在所报告的实验条件下KM-001不会诱导鼠伤寒沙门氏菌或大肠杆菌的回复突变。

[3695] 实施例5:KM001处理对TRPV3突变体转染细胞中角质形成细胞外皮蛋白mRNA表达的影响

[3696] 将250K nHEK细胞接种于10cm2平板中,并在含0.1mM Ca+2的培养基中沉降5天。5天后将细胞在含0.3mM Ca+2的培养基中用含TRPV3突变体的质粒转染24h,并在转染后24h以4个不同浓度0.1、0.25、0.5和1μM添加KM001。

[3697] 利用innuPREP RNA Mini试剂盒(货号845-KS-2040050)从细胞提取总RNA。cDNA是

用qPCRBIO高质量cDNA合成试剂盒(货号PB30.11-10)进行的。

[3698] 外皮蛋白表达水平是使用qPCRBIO Fast qPCR SyGreen Blue Mix,Hi-ROX(货号PB20.16-20)通过QPCR测量的。通过以下引物:正向5'-CTGCCTCAGCCTTACTGTGA-3',反向5'-GGAGGAGGAACAGTCTTGAGG-3'。在每个样本中将外皮蛋白表达水平标准化至HPRT表达水平。HPRT表达水平是用以下引物测量的:前向5'-CATTATGCTGAGGATTTGGAAAG-3',反向5'-CTTGAGCACACAGAGGGCTACA-3'。

[3699] 图1示出了外皮蛋白mRNA表达的结果。如此图中可见,含TRPV3突变体(T)的nHEK转染细胞与非转染细胞相比显示升高的外皮蛋白mRNA表达水平。此外,用0.1、0.25、0.5μM KM-001处理显示减少的外皮蛋白表达,1μM KM-001不影响外皮蛋白表达。

[3700] 以介于100至500nM之间的浓度用KM-001处理减少了TRPV3的角质形成细胞表达突变体中终末分化标记物的mRNA的表达,从而角质形成细胞分化模式中的异常正常化。

[3701] 实施例6:迷你猪中的7天初步真皮耐受性/毒性研究

[3702] 该初步剂量范围探索研究的目的是研究每日两次真皮施用后KM-001软膏0.1%w/w、0.3%w/w和1%w/w在迷你猪中的耐受性/毒性,目的是选择用于后续研究的剂量水平。还将评价动力学曲线。

[3703] KM-001是通过直接真皮施加来施用的。

[3704] 动物管理:

[3705] 从EllegaardGöttingenMinipigs(Dalmose,Denmark)订购了总共18只大约4-5月龄且体重9-11kg的Göttingen迷你猪(9只雄性和9只雌性)。每只动物在隔离期结束时由兽医进行详细的体格检查。在开始实验程序之前,执行大约3周的适应期。

[3706] 将动物饲养在受限进入的动物设施中。设定了动物房间控制,以维持温度和相对湿度分别为22℃±2℃和55%±15%。

[3707] 研究设计:

[3708] 在分配当天(处理前约7天)称量所有动物并分配到各组,如下表9中所详述。

[3709] 表9:研究详细信息

[3710]

组号	处理	供试品浓度(%,w/w)	剂量质量(g/动物/天	大致剂量水平(mg/kg/天)*	迷你猪数量	
					M(偶数)	F(奇数)
1	对照(安慰剂)	0	6x2	0	2,4	1,3
2	KM-001	0.1	6x2	0.9	6,8	5,7
3	KM-001	0.3	6x2	2.7	10,12	9,11
4	KM-001	1	6x2	9	14,16	13,15
* 从活性成分来看(根据 14 kg 的平均体重计算)						

[3711] 已施用每个制剂的6g等分试样并通过轻轻地按摩均匀地铺展在准备好的部位的皮肤上,即相关组的动物大约20x 25cm(其占体表面的大约10%)的区域上。在处理区域的后面大约20x 5cm的备皮区域保持不处理,并作为对照。大约6小时后,通过用一块浸有温水

的外科纱布洗涤以除去任何残余的供试品来清洁经处理的部位。然后,以相同的方式重复处理。在首次施用之前,每天通过用浸有微温水的外科纱布洗涤来清洁处理部位。

[3712] 所有动物每天给药两次,持续7天,直到尸检前一天。在整个研究中,每天检查所有动物两次。尸检时获得尿和骨髓样本。在所有情况下都进行完全尸检。已记录所有单个动物的所有临床体征。开始给药前观察每只动物一次并且在给药期间每天观察每只动物一次,并记录任何临床体征。每天在同一时间间隔进行观察。

[3713] 每天在每次施加供试品和对照品之前,检查所有动物的处理部位。当与相邻的未经处理皮肤比较时,根据上表6给该部位的刺激分配数值。

[3714] 在以下时间点采集各至少2mL的血样:给药前,处理第1天和第7天处理后15分钟、30分钟、1小时、2小时、6小时和24小时。仅在1个时间点给对照动物放血。将样本转移到含有K2EDTA抗凝剂的管中,并置冰上保存直到离心。将样本在冷藏条件(大约+4℃)下离心,将血浆分成两个等分试样并冷冻于-80℃下。样本分析是由ERBC的分析化学部根据经验证的分析方法(ERBC研究编号A4005)进行。

[3715] 结果:

[3716] 血液学:未观察到相关变化。在一只给药供试品2的雌性动物中观察到血小板增多。与试验前数据比较时,增量为3.4倍。该发现由于缺乏剂量依赖性而未被视为处理相关。凝血:未记录到变化。临床化学:未记录到变化。尿液分析:未记录到变化。终末体重和器官重量:与对照比较时,在两个性别的经处理的动物的终末体重和器官重量方面未观察到相关变化。任何器官重量变化都在同龄的Göttingen迷你猪的偶尔观察到的变化和期望自发变化的范围内,并且认为与处理无关。肉眼观察结果:在末次处理后处死的两个性别的动物中,在大体病理检查后未发现全身或局部处理相关的变化。局部地,在给药部位处,在低剂量组和中剂量组的所有雄性动物、所有对照雌性动物中以及雌性低剂量组、中剂量组和高剂量组中每一者的一只动物中观察到皮肤发红。由于没有相应的显微镜观察结果,也没有剂量关系,并且它是在对照动物中观察到的,因此认为这些变化与施用程序相关,而与供试品无关。任何其他肉眼观察结果都在同龄Göttingen迷你猪的偶尔观察到的变化和预期自发变化的范围内,并且认为是偶发的并与处理无关。显微镜观察结果:与同一动物的相应未处理部位比较时或与用安慰剂处理的对照动物比较时,用KM-001软膏0.1%w/w、0.3%w/w和1%w/w处理的皮肤未显示任何处理相关的变化。任何显微镜观察结果都在同龄Göttingen迷你猪的偶尔观察到的变化和预期自发变化的范围内,并且认为是偶发的并与处理无关。

[3717] 总结:

[3718] 与对照比较时,在两个性别的经处理动物的终末体重和器官重量方面未观察到相关变化。在末次处理后处死的两个性别的动物中,大体病理检查后未发现全身或局部处理相关的变化。与同一动物的相应未处理部位比较时或与用安慰剂处理的对照动物比较时,用KM-001软膏0.1%w/w、0.3%w/w和1%w/w处理的皮肤未显示任何处理相关的变化。

[3719] 实施例7:KM-001的局部药代动力学和皮肤刺激

[3720] 研究的目的是评价利用KM-001的局部施加(每个区域1g)进行3天重复给药后的KM-001的皮肤刺激可能性,并在以两种KM-001活性浓度局部施用KM-001后评估血液样本的

生物利用度PK评价。

[3721] 动物管理:

[3722] 动物处理符合国立卫生研究所(NIH)的指南。将动物饲养在封闭的猪设施中,在整个研究期间都置于指定的笼中。为动物提供商业猪饲料,每天两次。食物是使用指定的杯子供应,杯子预先测量每餐每只动物含约100克食物。所有动物均可自由饮水,通过不锈钢吸管供应至每一笼中。将动物饲养在标准条件下,在12小时光照/黑暗周期下。猪的环境由HVAC系统(加热、通风和空调)控制在16-27℃的温度范围下,并且相对湿度为30-70%,以及足够的新鲜空气。

[3723] 研究设计:

[3724] 在第-2天,根据麻醉方案对动物进行麻醉,在颈静脉进行插管以帮助在三天的实验期间采集血样。

[3725] 在第0、1和2天,每一只动物接受重复给药(无闭塞)。植入后约6小时清洗测试部位和(KM-001软膏1%)。每天在不同时间从动物抽取血样用于药代动力学评价。每天进行德莱兹评分,至多施加后6h(两个时间点:pa 2h和pa 6h)。每日将进行临床体征检查。刺激;(红斑、水肿)。使用如上表6中详述的改良德莱兹评分系统评估红斑和水肿。将安慰剂对比2个处理组的软膏(0.3%和1.0%)施加到局部途径的三个大施加部位,如下所示:

[3726] 施用测试物质后,在不同时间点从动物采集血样:第0天:基线(时间0)、施加后(pa)30min、pa 2h、pa 6h、pa 24h。第1天:•未抽取血样。第2天:基线(时间0)、pa 2h。

[3727] 将PK血样转移到含K2-EDTA作为抗凝剂的预冷的商业聚乙烯微量离心管中。在大约4℃下,通过以2900g离心约10分钟处理样本以获得血浆。将每个血浆样本等分成两个样本,并转移到置干冰上预冷的聚丙烯管中,然后在干冰上快速冷冻并将保持在-70±10℃,直到LC-MS/MS分析。分析了血浆、皮肤和CSF的样本。

[3728] 结果:

[3729] 在整个研究期间每天观察动物。研究期间未观察到异常临床体征。

[3730] 德莱兹试验评价结果:

[3731] 未观察到水肿/红斑。所有试验指示分数“0”。

[3732] 测量的所有猪血浆样本均低于KM-001的定量限(0.300ng/mL),因此未对被测试的猪进行药代动力学评价。

[3733] 实施例8:KM-001在丙酮-乙醚-水诱导瘙痒的鼠模型中的抗瘙痒活性。

[3734] 研究的目的是评价供试品KM-001在雄性C57BL/6J小鼠的AEW诱导瘙痒模型中的有效性。该研究中使用了总计72只雄性C57BL/6J小鼠。实验开始前1天,剃除所有动物的右脸颊被毛。剃毛的脸颊区域每天用丙酮/乙醚/水(AEW)混合物或水处理两次,持续5天。基于第4天时的体重将动物随机分配到6组中。在第5天上午记录体重。在录像前30分钟,将试验化合物KM-001-P1(0.1mg/kg)、KM-001-P1(0.01mg/kg)经口施用给20只小鼠。对8只小鼠的行为进行录像。由对处理组设盲的观察员记录20分钟期间抓挠花费的时间量和发作次数。每个处理组的另外12只小鼠用于评价化合物暴露。在给药后0、0.5、1和1.5小鼠采集血样和皮肤样本。

[3735] TRPA1抑制剂HC-030031(4mg/小鼠)作为该研究的阳性对照,并在记录AEW唤起的瘙痒行为前5分钟皮下施用。AEW之后立即将小鼠放入笼中,并使用摄像机记录其行为90分

钟。

[3736] 动物管理:

[3737] C57BL/6J小鼠(6-7周龄)(雄性)购自江苏Gem制药技术有限公司。实验前将动物适应1周。所有体内实验程序都获得HDB的机构动物管理和使用委员会(IACUC)的批准。处死程序是用二氧化碳吸入进行,并且尽一切努力将动物痛苦降至最低。该研究在HDB的AUF编号为170。将动物在有垫层的情况下饲养在受控温度(20-25℃)、噪声、湿度(40-70%)和光照(12h光照和12h黑暗)条件下(每笼5只)。所有动物可自由获取纯化水和标准合格鼠粮(Beijing Keaoxieli Feed Co.,Ltd.)。

[3738] 研究设计:

[3739] 研究开始时,将8只小鼠随机分配到第1组(首次用于实验的组)。其他动物接受AEW处理,并在第4天根据化合物处理前的体重随机分配到第2、3、4、5和6组中。分组信息如下表10中所示。

[3740] 表10.分组和剂量设计

[3741]

组	动物数量	化合物处理	给药途径	AEW 前给药时间
1	8	4%DMSO/10% Solutol/86%WFI (媒介物 1)	PO	-30 min
2	8	4%DMSO/10% Solutol/86%WFI (媒介物 1)	PO	-30 min
3	12 (8 只用于研究, 12 只用于 PK 分析)	KM-001-P1, 0.1 mg/kg	PO	-30 min
4	12 (8 只用于研究, 12 只用于 PK 分析)	KM-001-P1, 0.01 mg/kg	PO	-30 min
5	10	12.5%DMSO/87.5%PBS (媒介物 2)	SC	-5 min
6	10	HC-030031, 4 mg/小时 (阳性对照)	SC	-5 min

[3742] 第1-3天:AEW处理两次(间隔至少3-4小时),丙酮-乙醇(AE)30s,水30s。第4-5天:AEW处理两次(间隔至少3-4小时),AE 15s,水30s。第5天:化合物给药,录像,血浆和皮肤样本采集。

[3743] 由主治兽医每天监测所有动物的一般情况(外观、活动和自发活动)。AEW施加后立即在无人状态下使用摄像机记录小鼠的行为60分钟,以评估自发搔抓。对视频中自发搔抓

受影响面颊消耗的时间进行手动评分20分钟(10至30min之间)。

[3744] 搔抓定义为小鼠抬起其爪子并自发搔抓任何时长直至爪子返回地面的发作。仅计数用其后爪对受影响面颊的搔抓。其他搔抓行为忽略不计。行为评分由对实验条件设盲的观察员进行。生成每20分钟的搔抓时间和搔抓发作用于分析。

[3745] 结果:

[3746] 搔抓反应

[3747] 在每天两次施加AEW或水五天后,给小鼠施用KM-001-P1 0.1mpk(第3组)、KM-001-P1 0.01mpk(第4组)、HC-030031 4mg/小鼠(第6组)、4%DMSO/10%Solutol/86%WFI(媒介物1,第1组和第2组)或12.5%DMSO/87.5%PBS(媒介物2,第5组)。录像前30分钟施用KM-001-P1和媒介物1。录像前5分钟施用阳性对照HC-030031和媒介物2。

[3748] 计数用其后爪搔抓受影响面颊的次数(搔抓时间和搔抓发作)。计数10-30分钟之间的搔抓行为。如图2A和图2B中所示,AEW处理的小鼠组与首次用于实验的对照小鼠比较具有显著的搔抓时间和搔抓发作的增加,并且以0.1mpk剂量水平的KM-001-P1处理显著减少了搔抓时间和发作。以0.01mpk处理的KM-001-P1处理趋于减少搔抓时间和搔抓发作。媒介物2处理的小鼠组与首次用于实验的对照小鼠比较也具有显著的搔抓时间和搔抓发作的增加,HC-030031处理显著降低了搔抓时间和搔抓发作。

[3749] 图2A示出了搔抓时间。第2组(G2)媒介物1对比第1组首次用于实验的。P=0.0001,第3组(G3)KM-001-P1 0.1mpk对比第2组媒介物1。P=0.0002,第4组(G4)KM-001-P1 0.01mpk对比第2组媒介物1。P=0.2124,第5组(G5)媒介物2对比第1组首次用于实验的。P=0.0001,第6组(G6)HC-030031对比第5组媒介物2。P=0.0005

[3750] 图2B示出了搔抓发作。第2组媒介物1对比第1组首次用于实验的。P=0.0002,第3组KM-001-P1 0.1mpk对比第2组媒介物1。P=0.0016,第4组KM-001-P1 0.01mpk对比第2组媒介物1。P=0.4288,第5组媒介物2对比第1组首次用于实验的。P=0.0001,第6组HC-030031对比第5组媒介物2。P=0.0005。

[3751] 给C57BL/6J小鼠经口施用化合物后,在血浆样本和皮肤样本中评价了KM-001的药代动力学。在给药后0、0.5、1和1.5小时采集血浆样本和皮肤样本。0.1mpk KM-001在给药后0.5小时在血浆中达到其峰值浓度。血浆中观察到的最大浓度为1.34ng/ml。然而,未检出KM-001。

[3752] 图3示出PO施用给雄性C57BL/6J小鼠后KM-001-P1的血浆浓度(ng/ml)。

[3753] 每天两次AEW施加持续5天显著增加了C57 BL/6J小鼠的自发搔抓时间和发作次数。

[3754] 血浆中的KM-001-P1(0.1mpk)浓度在化合物给药后约0.5小时处达到峰值,并达到1.34ng/ml。用KM-001-P1(0.1mg/kg)处理显著减少了搔抓时间和搔抓发作(搔抓时间P<0.001,搔抓发作P<0.01)。用KM-001-P1(0.1mg/kg)处理趋于减少搔抓时间和搔抓发作。阳性对照HC-030031(4mg/小时)显著减少了搔抓时间和搔抓发作(P<0.001,P<0.001)。

[3755] 该研究的结果指示KM-001-P1(0.1mpk)的施用对小鼠中AEW诱导的干燥皮肤瘙痒模型具有稳定的抗瘙痒作用。

[3756] 实施例9:KM-001:通过静脉内、经口和皮肤途径进行大鼠的生物利用度研究。

[3757] 使用与串联质谱检测器耦合的液相色谱系统(LC-MS/MS)验证了测定大鼠血浆中

KM-001的生物分析方法。用氘化KM-001作为内标(ISTD)。

[3758] 储备溶液和工作人员温度下试验指示KM-001和ISTD溶液在+4℃下可稳定至多54天。验证结果总结如下:选择性是在来自六只不同动物的空白大鼠血浆中评估的,并且在KM-001和ISTD保留时间处未发现干扰峰。未观察到对高脂血和溶血血浆的影响。线性是在大鼠血浆中在从0.3025ng/mL至10000ng/mL的范围内评估的。准确度和精密度是在0.7663ng/mL(QCL)、4000ng/mL(QCM)和8000ng/mL(QCH)下检验。LLOQ准确度和精密度是在0.3025ng/mL下检验。在71430ng/mL(10倍)下评估时未观察到空白大鼠血浆的稀释效应(10倍)。在大鼠血浆中的稳定性研究指示,在以下储存条件下KM-001在低(QCL)和高(QCH)浓度下是稳定的:

[3759] 在给药前及开始给药后30分钟、1小时、3小时、6小时和24小时,从通过静脉内推注(第1组)、皮肤(第2组)和经口(第3组)处理的动物中采集大约100μL的血浆样本(2个等分试样)。将样本储存在-80℃下直到分析。按照经验证过的方法执行生物分析。

[3760] 图4中列出了生物分析的结果。发现指示为BLOQ的样本低于经验证的定量限(0.3025ng/mL)。

[3761] 实施例10:KM-001处理对经培养的人角质形成细胞分化的蛋白质标记物的影响

[3762] 实验的目的是表征用KM-001处理后经培养的人角质形成细胞的分化谱

[3763] 研究设计:

[3764] 将250K nHEK细胞接种于10cm2平板中,并在含0.1mM Ca+2的培养基中孵育5天。为诱导细胞分化,在接种后5天,将生长培养基改为含1.2mM Ca+2的培养基,并将角质形成细胞培养物孵育过夜。然后,将4个不同浓度(100、250、500和1000nM)的KM-001添加到细胞中进行24h孵育。

[3765] 从细胞的蛋白质提取:

[3766] 用冷DPBS冲洗nHEK细胞一次,通过施加TripLE从生长表面分离,并以1100rpm离心5min。临用前,将10μL/ml的Halt蛋白酶抑制剂混合物和10μL/ml的EDTA 0.5M直接添加到细胞裂解缓冲液(RIPA缓冲液)中。向每个样本中加入250μl冷裂解缓冲液,并将样本置冰上放置15min。15min后,以约14,000x g离心样本15min,以除去沉淀的细胞碎片。

[3767] 基于制造商的说明书,用Pierce™ BCA蛋白质测定试剂盒测量蛋白质浓度。

[3768] 为测量中间丝相关蛋白和外皮蛋白水平,执行了蛋白质印迹(WB)分析:

[3769] 将来自每个样本的25μg蛋白质与样本缓冲液混合,并在75℃下孵育10分钟。然后将样本加载到SDS/PAGE凝胶上,并在220V下运行45分钟。使用凝胶转移系统Trans-Blot Turbo将蛋白质从凝胶转移到硝酸纤维素膜。

[3770] 将BSA 5%阻滞剂溶液添加到膜中,在平缓震荡下室温持续60分钟。添加第一抗体,在冰箱条件和平缓震荡下过夜。在以上步骤后,用TBSTx1洗涤该膜3次,每次5分钟。添加第二抗体用于60分钟孵育,并用TBSTx1冲洗3次,每次5分钟。并用Whatman纸干燥。然后,根据制造商的说明将该膜暴露于ECL溶液显影。

[3771] 图5A和图5B分别示出各种浓度的KM001对外皮蛋白和中间丝相关蛋白的影响的影响。

[3772] 如这些图中可见,以100nM、250nM和500nM KM-001的浓度用KM-001处理经培养的人角质形成细胞导致外皮蛋白和中间丝相关蛋白的表达减少,而较高浓度的KM-001不影响

蛋白质水平。

[3773] 实施例11:确定KM-001对C57小鼠运动活动的影响。

[3774] 研究的目的是评价KM-001对CD-1小鼠运动活动的影响。

[3775] 动物管理:

[3776] 将动物随机分配到含有玉米芯垫层材料的笼中。将室温维持在65-82℉范围内,并且相对湿度在30-80%范围内。在每天的12小时光照/黑暗循环时用荧光灯为房间照明。检查动物,至少每天一次。至少每周更换和清洁笼两次。所有动物自由获取干燥的小鼠食物。市政自来水为自由获取。

[3777] 研究设计:

[3778] KM-001是以10% Solutol HS-15,90% WFI中0.3、1.0和3.0mg/mL的溶液制备的。对于每个剂量浓度,将KM-001称量到20mL玻璃小瓶中。添加Solutol并涡旋该化合物,然后简短地放入50℃水浴中直到溶解。通过添加注射用水(WFI)将每个溶液定容到其最终体积。

[3779] 通过使用购自Columbus Instruments,Columbus,OH的配备红外线的旷场活动监测系统(型号:Opto-M3)记录每只动物的自发运动活动。该系统由12个活动监测室和2个接口箱组成。每个室具有围绕该室的低位和高位红外发射器和检测器以形成网格。光束间隔为1英寸,并且光束直径为0.125英寸。当动物穿过网格时,记录到光束中断以代表动物的运动活动。低位红外光束中断代表水平活动。

[3780] 将动物从其家庭笼取出并在尾巴上编号。以克为单位测量体重并记录。然后将动物随机分配到不同的处理组。将动物放入活动室中,每室一只,并适应30分钟。在30分钟适应期结束时,将动物从活动室取出,并经口施用10mL/kg媒介物或KM-001。另一组小鼠皮下接受3mg/kg的D-苯丙胺。给药后立即将动物返回该室,它们适应活动记录。记录每只动物的水平运动活动90分钟。将记录软件设置为1分钟间隔。将处理组分配到不同的记录通道。

[3781] 将动物随机分配到每个给药组,如下表中所示:

[3782] 表11:用于测试的各组的详细信息

[3783]

组	物种	化合物	剂量 (mg/kg)	途径	媒介物	终点
#1	♂CD-1小鼠	媒介物	n/a	PO	10% Solutol, 90% WFI	水平活动给药后90分钟
#2		KM-001	3	PO	10% Solutol, 90% WFI	
#3		KM-001	10	PO		
#4		KM-001	30	PO		
#5		D-苯丙胺	3	SC	0.9% NaCl	

[3784] 在测试当天的上午称量体重并记录。

[3785] 使用1cc注射器(BD,Franklin Lakes,NJ)及20G 11/2”一次性管饲针(Popper& Sons,New Hyde Park,NY)经口施用化合物。皮下(SC)药物施用是用1cc注射器和25G针(BD)完成。所有剂量体积都是以10mL/kg施用的

[3786] 在运动活动记录结束时,通过CO2吸入将所有动物人道处死。通过心脏穿刺采集血

液,并放入含有EDTA的微量容器(B-D)中。将血液以8,000rpm离心6分钟并将血浆储存在不同的Eppendorf管中。将血浆储存在-80℃下用于随后的LC/MS/MS分析。

[3787] 水平活动的数据以平均值±SEM呈现,并且媒介物组和KM-001组之间的比较是用单因素ANOVA进行的。认为$p<0.05$的概率是显著的。媒介物和阳性对照之间的比较是用单尾学生t检验进行的。

[3788] 结果:

[3789] 施用KM-001的CD-1小鼠的运动活动:

[3790] 给药前八只7周龄雄性CD-1小鼠组适应运动活动室30分钟。给动物经口给药10mL/kg 10%solutol,90% WFI、0.9% NaCl或3、10或30mg/kg KM-001。给对照动物皮下施用3mg/kg D-苯丙胺。记录水平运动活动90分钟。由于注射失误,从D-苯丙胺给药组中取出一只动物。给药3、10或30mg/kg KM-001的雄性CD-1小鼠与媒介物对照比较显示运动方面没有显著增加(单因素ANOVA $p=0.38$)。阳性对照3mg/kg D-苯丙胺SC显著增加了水平活动($p<0.005$)。

[3791] 图6示出KM-001对雄性CD-1小鼠中运动活动的影响。单因素ANOVA KM-001组对比10% Solutol;$p=0.38$单尾t检验d-苯丙胺对比媒介物***$p=0.002$

[3792] 给药溶液分析确认,给药浓度为目标剂量的至少95%。施用的实际剂量为3、9.6和29mg/kg。确定施用3、10和30mg/kg的CD-1小鼠的血浆水平分别为19.1±5.8、56.9±12.8和180±35。

[3793] 表12:CD-1小鼠中KM-001的给药溶液和血浆水平

[3794]

化合物	PO 目标剂量(实际 mg/kg)	囊处的血浆水平 (ng/ml)
KM-001	3 (3)	19.1±5.8
	10 (9.6)	56.9±12.8
	30 (29)	180±35

[3795] 结论

[3796] 在CD-1小鼠中,在3、10或30mg/kg KM-001的单次经口剂量后未观察到水平运动活动增加(单因素ANOVA对比媒介物,$p>0.05$)。皮下给药的阳性对照3mg/kg D-苯丙胺与媒介物比较显著增加了活动($p<0.005$)。

[3797] 实施例12:KM-001对丑角样鱼鳞病的器官特征性3D皮肤培养的影响

[3798] 简介:

[3799] 丑角样鱼鳞病(HI)是由脂质转运蛋白ATP结合盒A12(ABCA12)基因的功能缺失突变引起的严重皮肤疾病,目前知之甚少,并且迄今为止尚未开发出满意的治疗方法。

[3800] 对于这项研究,发明人使用HI,经工程改造的CRISPR-Cas9ABCA12 KO等效物(3D模型),扼要重述了HI皮肤表型。HI 3D模型显示屏障功能缺失以及皮肤分化和结构破坏,这是HI 3D的基础病理学的一部分。在HI 3D模型中,使用各种浓度的KM-001,通过恢复脂质屏障和皮肤分化检验其对HI表型的影响。

[3801] 图7A示出在CRISPR对照3D培养物上通过荧光黄染色(IF)(用箭头标记)描绘的正常屏障,而图7B示出被破坏的皮肤结构和无屏障,荧光黄染色(箭头)不局限于外部。

[3802] KM-001的选择性抑制以剂量依赖性的方式(图7C至图7E)恢复皮肤结构以及屏障

功能(由箭头标记的荧光)。

[3803] 在3D正常和HI皮肤器官特征性培养物上用IF进行角蛋白10染色。角蛋白-10(由箭头标记的红色染色)是棘皮分化的标记物(图7F),其在HI中减少和破坏(图7G)。KM-001以剂量依赖性方式使角蛋白10的表达正常化(图7H至图7J)。

[3804] 总之,用KM-001进行HI 3D皮肤的处理也以剂量依赖性方式使外皮蛋白和转谷氨酰胺酶表达正常化。

[3805] KM-001处理不会改变正常皮肤的结构和功能,因此它是安全以及有效的。

[3806] 实施例13:猪模型中KM-023的iv和po施用的生物利用度以及pk采样的临床前评价

[3807] 研究目的:

[3808] 以不同的递增KM-0023活性成分浓度使用PO和IV评价KM-023的真皮刺激可能性。评估通过PO和IV途径施用的递增剂量的KM-023的PK曲线。如上所述进行动物管理。在整个研究期间每天观察动物。研究期间未观察到异常临床体征。

[3809] 在以下时间点获得PK样本:

[3810] 在第0天和第1天-时间0、注射后5min、注射后30min、注射后1h、注射后2h、注射后6h、注射后24h(第二天)

[3811] 在第2天-注射后5min、注射后30min、注射后1h、注射后2h、注射后6h

[3812] 使用含有K2-EDTA作为抗凝剂的管采集PK血样。在大约4℃下,通过以2900g离心10分钟处理样本以获得血浆。将每个血浆样本等分成两个样本,并转移到置干冰上预冷的聚丙烯管中,然后在干冰上快速冷冻并保持在-70±10℃,直到LC-MS/MS分析。

[3813] 用于PK分析的血浆样本已送去瑞士Swiss BioQuant AG作进一步处理。

[3814] 结果:

[3815] 以上描述了用于检测迷你猪血浆中KM-023的方法学。在给药供试品的两只动物中,检测到KM-023的暴露。

[3816] 经口给药

[3817] 经口施用KM-023后,在给药后5和30分钟之间观察到最大浓度(tmax)。血浆浓度-时间曲线在Cmax之后下降。

[3818] 表13:经口施用后KM-0023的PK数据

[3819]

天	剂量 (mg/kg)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/剂量 (kg*ng)(mg/kg)	AUC_{0-24h} (h*ng/mL)	AUC_{0-t} (h*ng/mL)
0	1	0.0830	1.26	1.26	0.442	
1	5	0.5	1.18	0.236	1.31	
2	10	0.083	23.0	2.30	23.2	31.2

[3820] 表13(续)

[3821]

AUC_{0-t}/剂量 (h*kg*ng/mL/mg)	$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	$AUC_{0-t\infty}$/剂量 (h*kg*ng/mL/mg)	$t_{1/2}$ (h)
0.442	0.596		
0.262	2.01		
2.32	23.2	3.12	4.04

[3822] 静脉内给药

[3823] 静脉内施用KM-023后,在给药后5分钟时观察到表观最大浓度(tmax)。血浆浓度-

时间曲线下降至多24h。

[3824] 在1mg/kg和5mg/kg的静脉内剂量时,给药后24h时KM-023浓度仍是可测量的(高于0.300ng/mL)。

[3825] 半衰期介于3.3h和4.2h之间(回归系数约为0.9)。

[3826] 在静脉内施用的情况下,基于AUC的暴露随介于1mg/kg和10mg/kg之间的剂量而增加了剂量比例关系。

[3827] 不管个体变异性如何,KM-023制剂的生物利用度范围介于0.2%至0.8%之间。

[3828] 表14:静脉内施用后雌性中KM-0023的PK数据

[3829]

天	剂量 (mg/kg)	C_0 (ng/mL)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/剂量 (ng/mL)/(mg/kg)	AUC_{0-8h} (h*ng/mL)	AUC_{0-t}/剂量 (h*ng/mL)/(mg/kg)
0	1	422	0.0830	343	343	314	314
1	5	2340	0.0830	1780	356	1300	260
2	10	6880	0.0830	4990	499	2800	280

[3830] 表14(续)

[3831]

天	剂量 (mg/kg)	AUC_{0-h} (h*ng/mL)	AUC_{0-t}/剂量 (h*ng/mL)/(mg/kg)	$t_{1/2}$ (h)	Vz/F (mL/kg)	CL/F (mL/h/kg)
0	1	320	320	4.23	19100	3130
1	5	1300	261	3.3	18200	3830
2	10	2910	291			3440

[3832] 静脉内施用和经口施用KM-023给迷你猪导致该化合物的剂量依赖性血液暴露。同时两个峰的Tmax为0.83h。口服KM-023制剂的生物利用度范围介于0.2%至0.8%之间。

[3833] 实施例14:小鼠中KM-023化合物的MTD毒性试验

[3834] 研究的目的是评价KM-023化合物在5个剂量水平下每天一次经口施用的情况下在雄性Balb/c小鼠中的MTD。

[3835] 动物管理:

[3836] 动物处理是根据国立卫生研究所(NIH)和实验动物管理评估及认证协会(the Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care, AAALAC)的指南进行。将动物饲养在尺寸为35×30×15cm的聚乙烯笼(3只/笼)中,该笼配有不锈钢顶部格栅,便于颗粒饲料和塑料瓶装饮用水;垫层:使用蒸汽灭菌的洁净稻谷壳,并且垫层材料每周至少随笼更换两次。动物自由进食经灭菌的商业啮齿动物饮食。动物可自由饮用从市政供给获得的酸化高压灭菌饮用水。将动物饲养在专用HVAC(加热、通风、空气调节)动物设施的IVC笼中,温度为22±2℃,RH(相对湿度)为55±15%。连续监测温度和湿度。该设施不暴露于外部光照,并保持12小时光照和12小时黑暗的自动交替循环。到达后对动物进行检查;发现所有动物均健康,并允许进入该设施适应研究。每天检查动物;未观察到发病或死亡的迹象。该研究是由“以色列动物实验委员会(The Israel Board for Animal Experiments)”根据“以色列动物福利法(The Israel Animal Welfare Act)”和伦

理委员会编号IL-19-10-435/批准执行。

[3837] 研究设计：

[3838] 将动物随机分配到研究组中。采用以下施用途径：经口(供试品)和皮下(对照品)。

[3839] 研究开始时，在化合物处理前称量3只小鼠。3只小鼠的组每24小时接受剂量不断增加的KM-023：1mg/kg、10mg/kg、30mg/kg、100mg/kg、500mg/kg，每天一次，体积为0.2ml，经口施用。每天处理前称量小鼠。

[3840] 在它们的体重方面没有异常发现。

[3841] 实验结束时，用CO2处死小鼠。

[3842] 结果：

[3843] 在实验的所有日期中，观察动物以评估其总体状况。

[3844] 在活动物中未观察到异常或外部副作用。

[3845] 表15：体重变化

[3846]

	第0天	第1天	第2天	第3天	第4天	第5天	第6天
小鼠	**体重**	**体重**	**体重**	**体重**	**体重**	**体重**	**体重**
1	27.9	27.3	28.1	27.9	28.1	28.1	28.1
2	27.5	27.5	27.5	27.7	27.6	27.6	27.5
3	28.2	28.3	28.6	28.3	28.1	28.2	28.3
Ave.	27.866	27.7	28.066	27.966	27.933	27.96667	27.96667

[3847]

	6		6	6	3		
STDEV	0.35118	0.5291	0.55075	0.30550	0.28867	0.321455	0.416333

[3848] 体重数据以平均值和SEM呈现：

[3849] 在所有实验日期中，每天称量动物并监测临床体征，没有异常或毒性发现。该研究中的最高剂量500mg/kg被确定为最大可行剂量(MFD)，因为在该剂量下未观察到不良事件(AE)，并且由于该化合物的溶解度差或小鼠急性施用量的限制，更高的剂量代表对小鼠经口灌胃施用的挑战。

[3850] 实施例15：大鼠血浆、皮肤和csf中KM-023化合物的PK试验

[3851] 研究的目的是确定雄性SD大鼠经口施用KM-023化合物后大鼠血浆、皮肤和脑脊液(CSF)中该化合物的药代动力学曲线。用于皮肤或CSF样本采集的每组大鼠包含9只大鼠。

[3852] 这个选定的模型适合于药物药代动力学曲线的评价。

[3853] 动物管理：

[3854] 动物处理是根据国立卫生研究所(NIH)和实验动物管理评估及认证协会(AAALAC)的指南进行。动物自由进食经灭菌的商业啮齿动物饮食。动物可自由饮用从市政供给获得的酸化高压灭菌饮用水。食物来自供应商并附有检验报告书。

[3855] 研究设计：

[3856] 将动物随机分配到以下处理组中。施用途径：经口，剂量为20mg/kg和60mg/kg。

[3857] 第1组：对照-2只未经处理的首次用于实验的动物，用于在处死点采集血液、皮肤和CSF。

[3858] 第2组:6只经20mg/kg KM-023处理的动物-200ul血液采集,时间为5min、15min、30min、1h、3h和8h。将相同的3只大鼠分配到每个交替的放血时间点。

[3859] 第3组:6只经60mg/kg KM-023处理的动物-200ul血液采集,时间为5min、15min、30min、1h、3h和8h。将相同的3只大鼠分配到每个交替的放血时间点。

[3860] 第4组:9只经20mg/kg KM-023处理的动物-皮肤活检和CSF采样,时间为15min、1h和8h。

[3861] 第5组:9只经60mg/kg KM-023处理的动物-皮肤活检和CSF采样,时间为15min、1h和8h。

[3862] 将血浆、皮肤和CSF的样本送去瑞士Swiss BioQuant AG,Reinach作进一步分析。

[3863] 结果:

[3864] 药代动力学评价

[3865] 使用Phoenix WinNonlin版本8.0[Pharsight Corporation,Mountain View,CA,USA]对KM-023进行非房室药代动力学分析。血管外模型用于经口给药。稀疏采样选项用于血浆浓度。

[3866] 由血浆、皮肤和CSF浓度对时间曲线估计以下药代动力学参数:

[3867] tmax 直接从个体血浆浓度-时间曲线读取的达到最大血浆浓度的时间。

[3868] Cmax 直接从个体血浆浓度-时间曲线读取的最大血浆浓度。

[3869] Cmax/剂量 针对剂量进行校正的Cmax。

[3870] AUC0-t 从时间零至最后一个可测量浓度的血浆浓度-时间曲线下面积。AUC0-t是根据“上升段线性下降段对数法”梯形法则计算的。

[3871] AUC0-8h 从时间点零至时间点给药后8h的血浆浓度-时间曲线下面积。AUC0-8h是根据“上升段线性下降段对数法”梯形法则计算的。

[3872] AUC0-8h/剂量 针对剂量进行校正的AUC0-8h

[3873] 对于药代动力学评价,使用经四舍五入的浓度值,并将低于定量限的值设定为零。根据标称采样时间计算药代动力学参数。所有值都四舍五入到3个有效数字。

[3874] 浓度-时间曲线的描述性统计

[3875] 图8A和图8B示出大鼠中比较平均(n＝3)KM-023血浆浓度-时间曲线(线性标度和半对数标度)。

[3876] 大鼠经口施用KM-023显示可接受的全身吸收,如在血浆中获得的水平可见,并且为几乎线性的剂量依赖性方式。

[3877] 表16:大鼠中KM-023的个体皮肤浓度和描述性统计(n＝3)

[3878]

		时间(h)		
		0.250	1.00	8.00
剂量 (mg/kg)	皮肤	浓度(ng/g)		
20		72.8	55.8	8.55
		53.0	58.6	11.3
		56.5	82.3	12.1
	平均值	60.8	65.5	10.6
	SD	10.5	14.5	1.85
	%CV	17.3	22.2	17.4

[3879]

		时间(h)		
		0.250	1.00	8.00
剂量 (mg/kg)	皮肤	浓度(ng/g)		
60		103	130	23.2
		177	211	9.90
		291	185	8.98
	平均值	190	175	14.0
	SD	94.6	41.2	7.93
	%CV	49.7	23.5	56.6

[3880] 表17:大鼠中KM-023的个体CSF浓度和描述性统计(n＝3)。

[3881]

		时间(h)		
		0.250	1.00	8.00
剂量 (mg/kg)	CSF	浓度 (ng/mL)		
20		1.90	1.84	0.00
		0.00	0.640	0.00
		2.34	1.07	0.00
	平均值	1.41	1.18	0.00
	SD	1.24	0.608	0.00
	%CV	88.0	51.4	
60		1.78	10.5	0.00
		0.00	2.26	0.00
		18.7	0.792	0.00
	平均值	6.83	4.52	0.00
	SD	10.3	5.23	0.00
	%CV	151.2	115.8	

[3882] 毒动学变量

[3883] 表18:大鼠血浆中KM-023的药代动力学变量

[3884]

剂量 (mg/kg)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{max} 的 SE (ng/mL	C_{max}/剂量 (kg*ng)(mL/mg)	AUC_{0-8h} (h*ng/mL)	AUC_{0-8h} 的 SE (h*ng/mL)	AUC_{0-8h}/剂量 (h*kg*ng/mL/mg)
20	0.250	162	81.7	8.10	326	59.6	16.3
60	0.500	768	155	12.8	1390	189	23.1

[3885]

[3886] 表19:皮肤和CSF血浆中KM-023的药代动力学变量

[3887]

剂量 (mg/kg)	基质	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/剂量 (kg*ng/mL/mg)	AUC末次 (h*ng/mL)	AUC_{0-8h} (h*ng/mL)	AUC_{0-8h}/剂量 (h*kg*ng/mL/mg)
20	CSF	0.250	1.41	0.0705	1.14	5.27	0.264
	皮肤	1.00	65.5	3.28	266	266	13.3
60	CSF	0.250	6.83	0.114	5.05	20.9	0.348
	皮肤	0.250	190	3.17	607	607	10.1

[3888] 表20:大鼠肝基质中KM-023暴露的总结

[3889]

剂量	基质	C_{max}	AUC_{0-8h}	器官/血浆比	
(mg/kg)		(ng/mL)	(h*ng/mL)	C_{max}	AUC_{0-8h}
20	血浆	162	326		
	CSF	1.41	5.27	0.00870	0.0162
	皮肤	65.5	266	0.404	0.816
60	血浆	768	1390		
	CSF	6.83	20.9	0.00889	0.0150
	皮肤	190	607	0.247	0.437

[3890] 正如所见,对照组动物的所有大鼠都不含KM-023。然而,所有动物均给药供试品,并暴露于KM-023。

[3891] 选择稀疏采样设计以剖析大鼠的暴露。血浆中暴露的标准误差(AUC0-8h的SE)显示变异性为中等,相对变异系数范围从13.6%至18.3%。

[3892] 经口施用20mg/kg和60mg/kg的KM-023后,分别在给药后15分钟和30分钟观察到血浆中最大浓度(tmax)。

[3893] 经口施用20mg/kg和60mg/kg的KM-023后,在给药后15分钟观察到CSF中最大浓度(tmax)。

[3894] 经口施用20mg/kg和60mg/kg的KM-023后,在给药后15分钟至1小时观察到皮肤中最大浓度(tmax)。

[3895] 浓度时间曲线显示在给药后至多8h达到tmax后KM-023平均浓度中度下降。

[3896] 基于血浆暴露,基于计算的AUC0-8h的估计值不能反映KM-023的完全暴露量,因为给药后8h的平均浓度为Cmax浓度的3.9%至13.0%。

[3897] 如基于血浆中AUC0-8h的KM-023暴露量以大致超过剂量比例的方式,随着从20mg/kg至60mg/kg的剂量不断增加而增加。

[3898] 在血浆中测量的浓度高于皮肤中和CSF中测量的浓度。

[3899] AUC0-8h的皮肤/血浆暴露比范围从0.437至0.816,这指示经口施用后KM-023良好地分布在皮肤中。

[3900] AUC0-8h的CSF/血浆暴露比范围从0.0150至0.0162,这指示经口施用后KM-023良好地分布在CSF中。这表明当经口给予时,KM-023抵达血浆和皮肤,它无法穿过BBB,因此不会进入CNS。

[3901] 实施例16:KM-001DS-Nh小鼠模型的有效性。

[3902] 简介:

[3903] 奥姆斯特德综合征是角化过度病变和掌跖皮肤角化病的组合,严重到足以导致自发性手指截肢。热敏阳离子通道TRPV3的从头功能获得突变(最常见的为Gly573Ser)被确定为OS患者的病因。在发生角化过度的两个常染色体显性的OS啮齿动物模型DS-Nh小鼠中,573残基也发生突变。

[3904] 当无毛DS-Nh小鼠品系与由角质形成细胞的Gly573Ser突变引起的TRPV3基因的功能获得突变关联时,强调了皮肤中TRPV3表达的生理相关性。该突变不仅导致无毛,还导致自发性皮炎和瘙痒的发生、金黄色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)定植增加、IgE和IL-

4水平更高、CD4+T细胞浸润增加,以及受影响小鼠的角化过度,暗示TRPV3在皮肤病理生理学中潜在的复杂作用。

[3905] 研究设计:

[3906] 小鼠是通过左耳穿刺进行标识。每个笼也将给予特定的识别代码。在第-30、-23、-20、-14、-9、-2、0、3、7、10、14天,根据表21(皮炎评分标准)中的标准在右侧和左侧对小鼠面部的红斑和水肿进行评分。

[3907] 表21.皮炎评分标准

[3908]

项目	分数	备注
面部出血 炎症 红斑 仅按红斑评分,炎症作为备注	0:无面部出血和红斑 1:局部面部出血以及红斑(未扩散) 2:散发面部出血以及红斑(少于整个面部的一半) 3:整体面部出血以及红斑(多于整个面部的一半)	仅按红斑评分,在单独的列中添加炎症作为备注
眶周水肿	0:无水肿 1:轻微水肿(几乎无法辨认) 2:显著水肿(1 mm或更大) 3:眼睑下垂	按水肿评分,添加所有其他表型作为备注

[3909] 他克莫司0.1%(阳性对照)、KM-001局部媒介物、KM-001 1%和0.3%是以小鼠一侧的每个面颊25微克软膏的量施加的。

[3910] 每天监测活力、临床体征和行为。每天记录体重。观察小鼠显著的毒性、发病和死亡的临床体征。在施用后即刻和施用后7小时监测小鼠。第14天,在异氟烷下通过腹腔静脉放血处死所有组的动物。

[3911] 对于皮肤样本,采集面部两个面颊的炎症部位处的皮肤。对于组织学分析,将皮肤在4%对甲醛中固定24小时。固定后,处理这些样本至石蜡包埋用于H&E染色、MT染色和免疫组化和甲苯胺蓝染色。

[3912] 结果:

[3913] 将取自每只小鼠的面部处理区的皮肤切片在石蜡中固定,并用苏木素和曙红染色。列出了代表性图片。DS-Nh小鼠皮肤呈现厚表皮,且真皮中高炎症水平。

[3914] DS-Nh小鼠未经处理的皮肤表现出增厚的表皮和大量炎症(图9A)。正常小鼠皮肤表现出正常表皮且无炎症,如图9B中所示。

[3915] 在DS-Nh TRPV3突变遗传模型中,KM-001使表皮分化正常化并且减少炎症。

[3916] 阳性对照(他克莫司)仅轻微改善与Ds-Nh表型相关的皮肤病理。(图9C至图9F)

[3917] 两种规格的KM-001软膏在皮肤形态和完整性的正常化方面均优效于媒介物以及

阳性对照。这些结果在利用KM-001治疗诸如奥姆斯特德综合征的皮肤角化病方面显示潜在的治疗适用性。

[3918] 实施例17:KM-023在SLIGRL-NH2瘙痒小鼠模型中的有效性研究

[3919] 该研究的目的是评价KM-023在SLIGRL-NH2小鼠瘙痒模型中抗瘙痒活性的有效性。

[3920] 蛋白酶激活受体(PAR)是一组G蛋白偶联受体,由丝氨酸蛋白酶通过裂解其末端序列而被激活。PAR2在感觉系统中的解剖位置,以及其被蛋白酶激活,表明PAR2可能参与瘙痒。因此,鼠PAR2激动剂肽SLIGRL-NH2的施用是评估小鼠中抗瘙痒化合物的已知且可接受的模型。

[3921] 小鼠被认为是评价新药物有效性和药效学的合适模型。

[3922] 将32只健康状况良好且符合上述规格详情的小鼠纳入体内阶段。

[3923] 处理前称量小鼠。通过在颈部真皮内施用SLIGRL-NH2肽(体积约20μL),对动物进行瘙痒诱导。

[3924] 表22.施用剂量

[3925]

组	动物数量	药物浓度(mg/mL)	待施用的体积(mL/kg)	剂量(mg/kg)/诱导前时间
1 / 对照组盐水	10	0	10	0 / -30min
2 / 试验组 1 KM-023	11	1	10	10 / -30min
3 / 试验组 3 KM-023	11	10	10	100 / -30min

[3926] 经口途径是在SLIGRL-NH2肽诱导前30min采用塑料探针经口灌胃进行的。

[3927] 所有处理详细信息都记录在原始数据档案和最终报告(包括剂量计算、施用剂量、施用日期和时间)中。

[3928] 将动物置于有机玻璃红壁观察装置中(同时观察4只小鼠)。红壁允许操作员观察动物,但动物不可能看到操作员。诱导前将动物置于观察笼中20至30分钟。

[3929] 在经剃毛的颈部对警戒动物进行SLIGRL真皮内注射,并且注射后立即开始录像,持续时间为30分钟。

[3930] 对记录的电影进行手动影像分析。

[3931] 计数6个5分钟时段(每只小鼠总计30分钟)的搔抓/瘙痒发作。

[3932] 结果:

[3933] 如图10A中所见,在经口施用KM-023处理的动物中,SLIGRL诱导发生在处理后30分钟。

[3934] 以诱导后5分钟和诱导后30分钟的预定时间间隔计数搔抓。

[3935] 图10B中示出的结果代表预定时间间隔的搔抓计数,并且表示为每个处理组所有时间点的搔抓总和。时间0代表SLIGRL诱导前的时间点

[3936] 结果表明媒介物(对照)的施用不影响SLIGRL诱导的小鼠搔抓行为增加。用任一剂量的经口KM-023预处理,使KM-023 1mg/kg组和KM-023 10mg/kg组在诱导后30分钟观察到的搔抓次数减少分别达56.25%和68.8%。

[3937] KM-023预处理显示可抵消小鼠中SLIGRL诱导的行为,并且KM023在小鼠中表现出抗瘙痒活性。

[3938] 实施例18:KM-001SLIGRL-NH2瘙痒小鼠模型的有效性研究

[3939] 该研究的目的是评价KM001在SLIGRL-NH2小鼠瘙痒模型中抗瘙痒活性的有效性。

[3940] 蛋白酶激活受体(PAR)是一组G蛋白偶联受体,由丝氨酸蛋白酶通过裂解其末端序列而被激活。PAR2在感觉系统中的解剖位置,以及其被蛋白酶激活,表明PAR2可能参与瘙痒。因此,鼠PAR2激动剂肽SLIGRL-NH2的施用是评估小鼠中抗瘙痒化合物的已知且可接受的模型。

[3941] 小鼠是评价新药物有效性和药效学的合适模型。文献中可获得大量可用的历史数据用于比较目的。没有合适的体外模型来研究新药的药效学。

[3942] 将52只健康状况良好且符合上述规格详情的小鼠纳入体内阶段。

[3943] 经口途径是在SLIGRL-NH2肽诱导前30min采用塑料探针经口灌胃进行的。

[3944] 对局部途径进行以下施用剂量:

[3945] 表23.施用剂量

[3946]

组	动物数量	制剂 ID	药物浓度(mg/mL)	待施用的体积(mL/kg)	剂量(mg/kg)/诱导前时间
4 / 对照组	10	局部赋形剂	0	50 (0.05mL)	0 / -1h
5 / 试验组3	10	KM-001, 1%	10 (1%)	50 (0.05mL)	25 / -1h

[3947] 对于局部途径,SLIGRL-NH2肽诱导前1h给动物施用。将50μL(0.05mL)沉积在经剃毛的颈部。

[3948] 所有处理详细信息都记录在原始数据档案和最终报告(包括剂量计算、施用剂量、施用日期和时间)中。

[3949] 将动物置于有机玻璃红壁观察装置中(同时观察4只小鼠)。红壁允许操作员观察动物,但动物不可能看到操作员。诱导前将动物置于观察笼中20至30分钟。

[3950] 在经剃毛的颈部对警戒动物进行SLIGRL真皮内注射,并且注射后立即开始录像,持续时间为30分钟。

[3951] 对记录的电影进行手动影像分析。

[3952] 计数6个5分钟时段(每只小鼠总计30分钟)的搔抓/瘙痒发作。

[3953] 对于注射SLIGRL的动物,采集经处死的动物的颈部皮肤,速冻,然后置于-80℃下用于进一步的组织学分析。

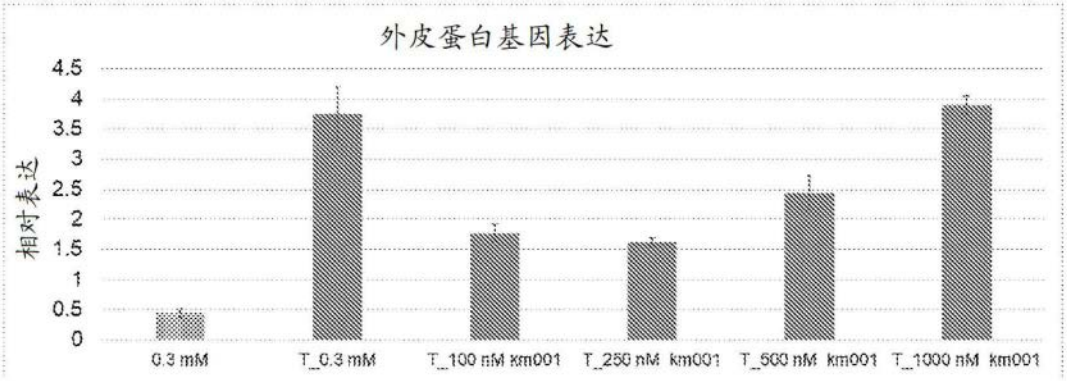

外皮蛋白基因表达
相对表达
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0.3 mM
T_0.3 mM
T_100 nM km001
T_250 nM km001
T_500 nM km001
T_1000 nM km001

图1

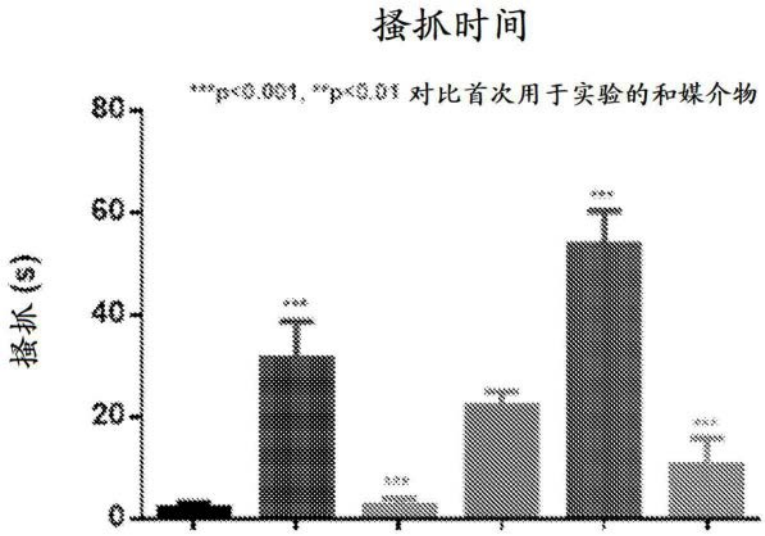

搔抓时间
***p<0.001, **p<0.01 对比首次用于实验的和媒介物
搔抓 (s)
80
60
40
20
0

图2A

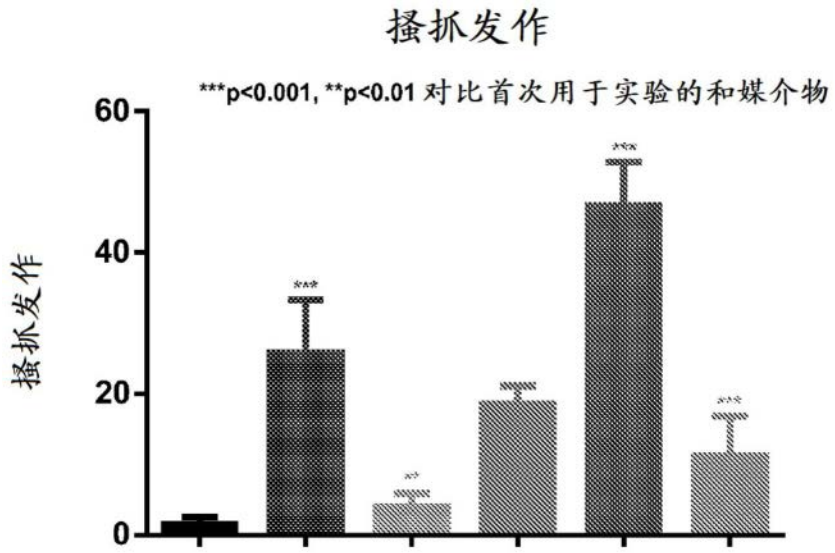

搔抓发作
***p<0.001, **p<0.01 对比首次用于实验的和媒介物
搔抓发作
60
40
20
0
***
**
***
***

图2B

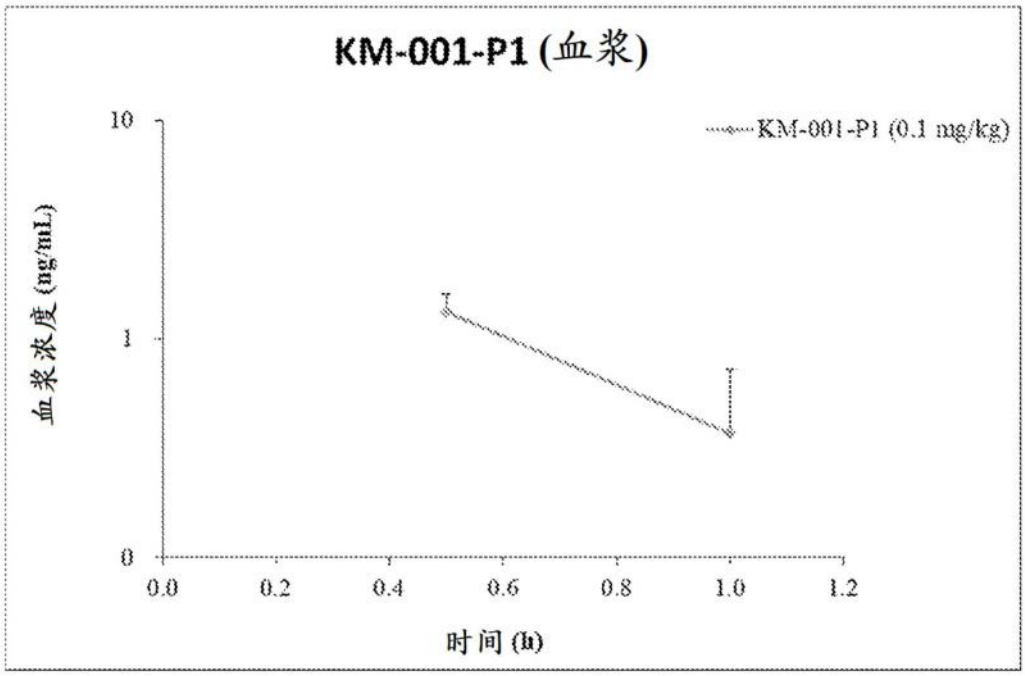

KM-001-P1 (血浆)
KM-001-P1 (0.1 mg/kg)
血浆浓度 (ng/mL)
10
1
0
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
1.2
时间 (h)

图3

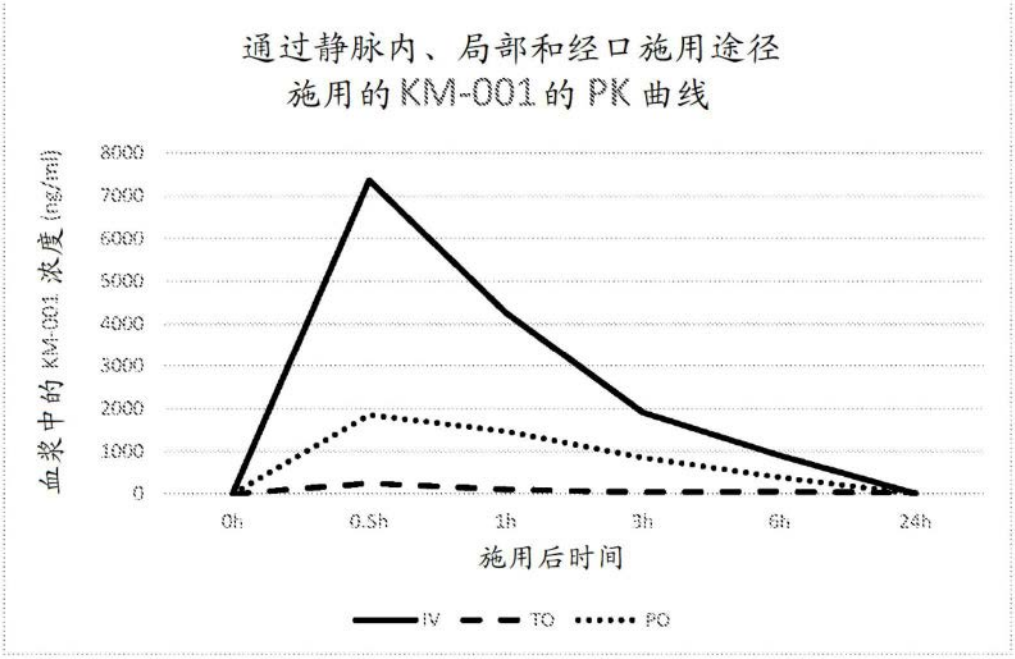

通过静脉内、局部和经口施用途径
施用的KM-001的PK曲线
血浆中的 KM-001 浓度 (ng/ml)
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
0h
0.5h
1h
3h
6h
24h
施用后时间
IV
TO
PO

图4

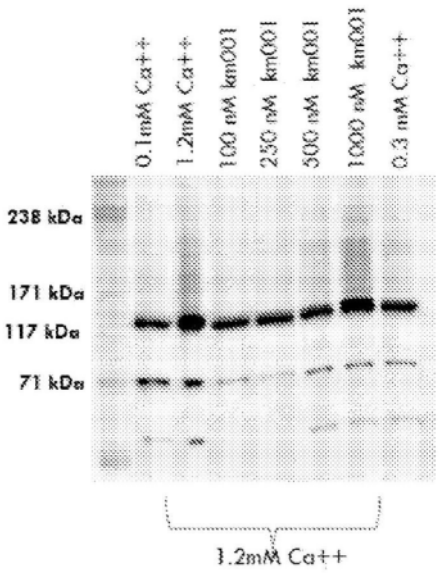

0.1mM Ca++
1.2mM Ca++
100 nM km001
250 nM km001
500 nM km001
1000 nM km001
0.3 mM Ca++
238 kDa
171 kDa
117 kDa
71 kDa
1.2mM Ca++

图5A

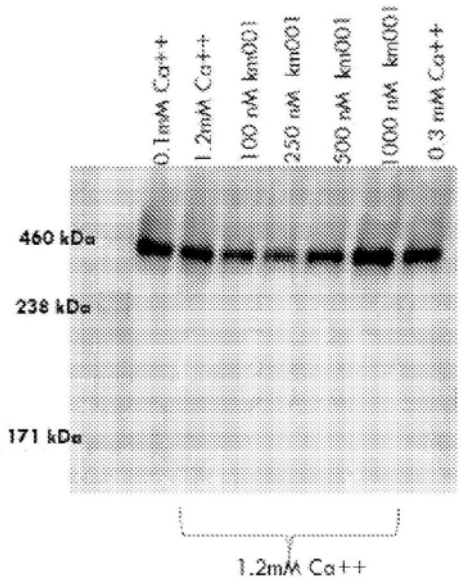

0.1mM Ca++
1.2mM Ca++
100 nM km001
250 nM km001
500 nM km001
1000 nM km001
0.3 mM Ca++
460 kDa
238 kDa
171 kDa
1.2mM Ca++

图5B

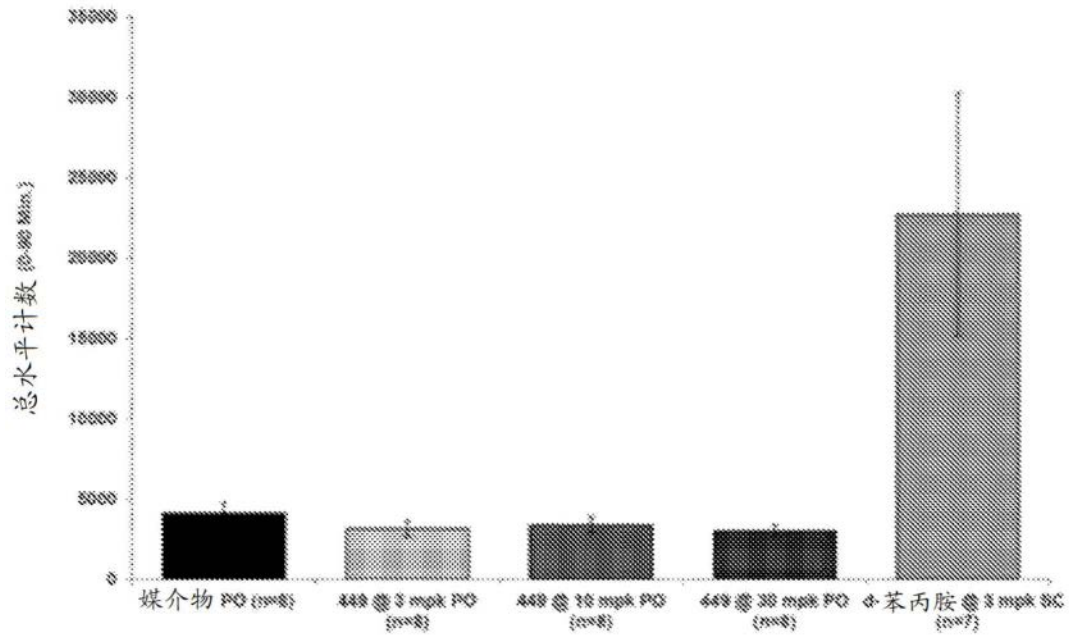

总水平计数
媒介物 PO
448 @ 3 mpk PO
448 @ 10 mpk PO
448 @ 30 mpk PO
d-苯丙胺 @ 3 mpk SC

图6

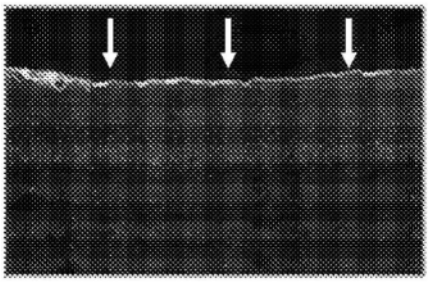


图7A

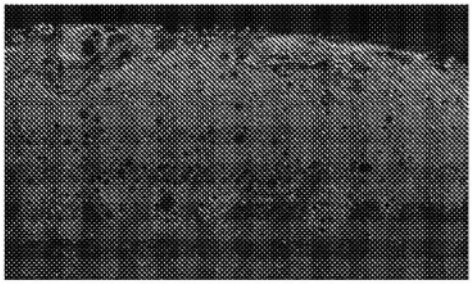


图7B

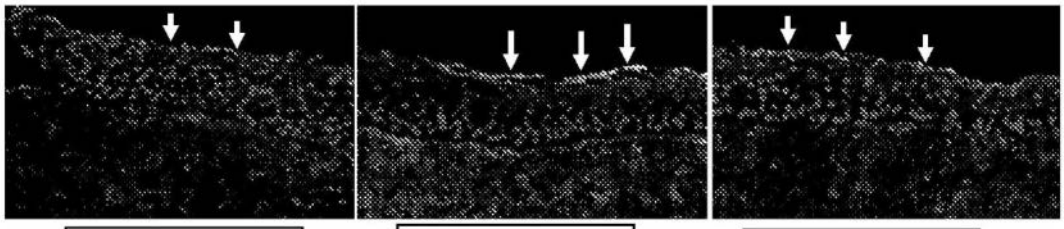


图 7C 图 7D 图 7E

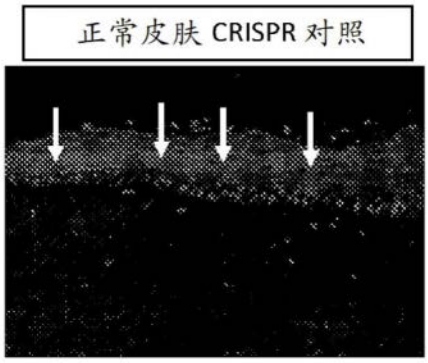


图7F

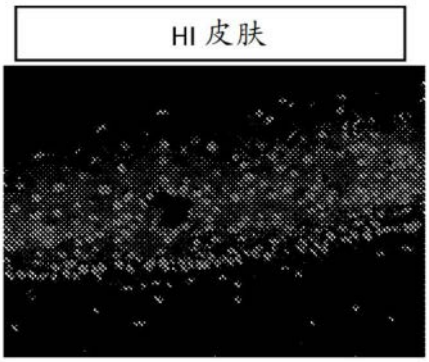


图7G

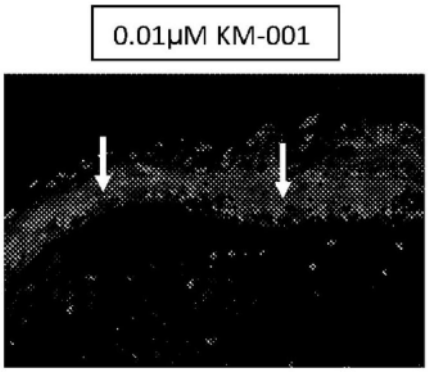


图7H

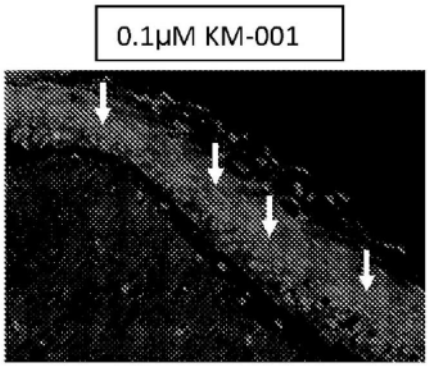

0.1μM KM-001

图7I

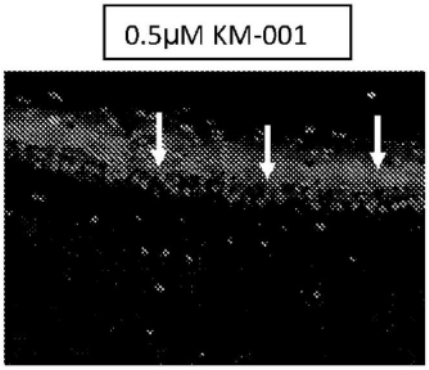

0.5μM KM-001

图7J

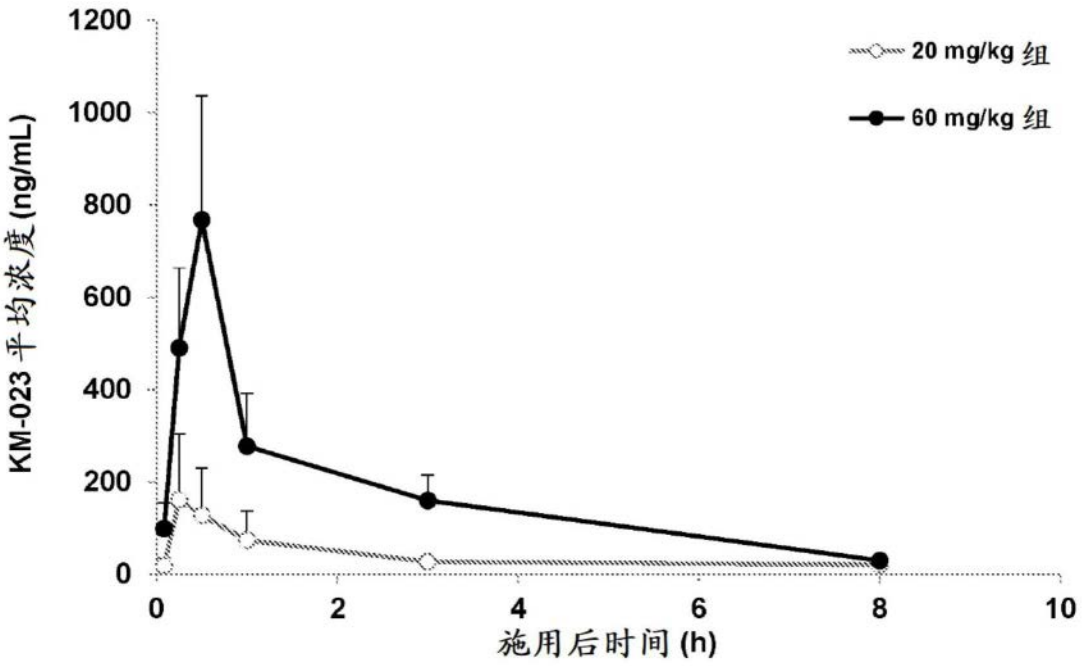

1200
1000
800
600
400
200
0
KM-023 平均浓度 (ng/mL)
0
2
4
6
8
10
施用后时间 (h)
20 mg/kg 组
60 mg/kg 组

图8A

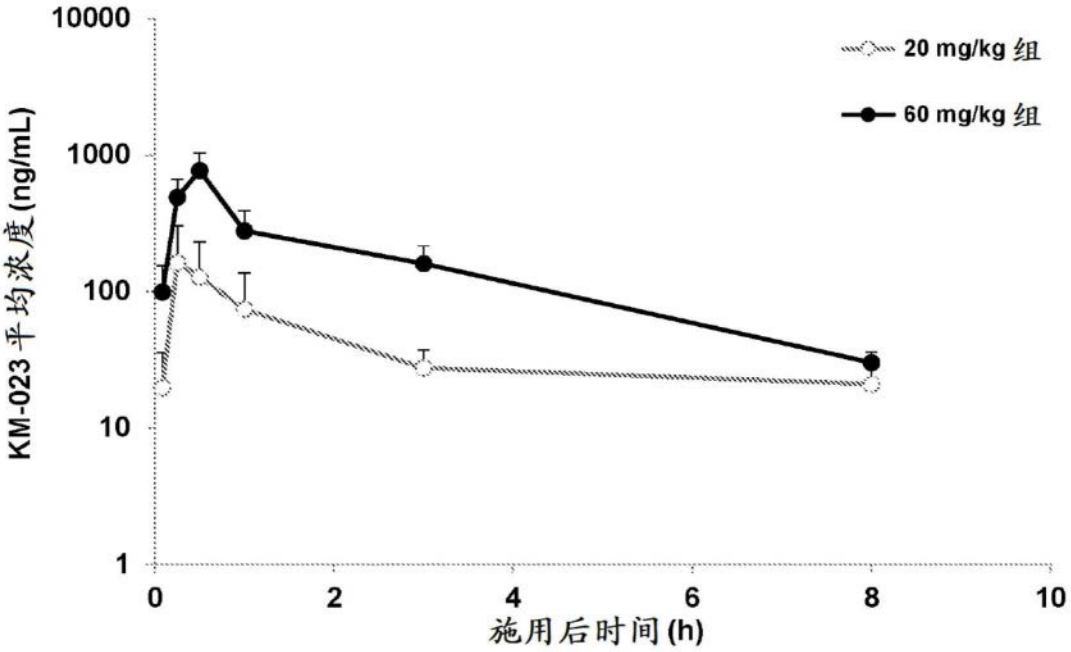

10000
1000
100
10
1
KM-023 平均浓度(ng/mL)
20 mg/kg 组
60 mg/kg 组
0
2
4
6
8
10
施用后时间(h)

图8B

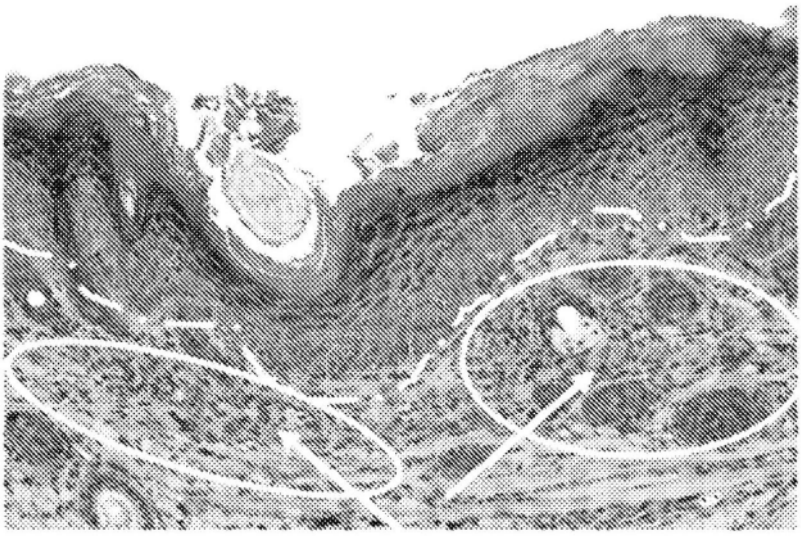


图9A

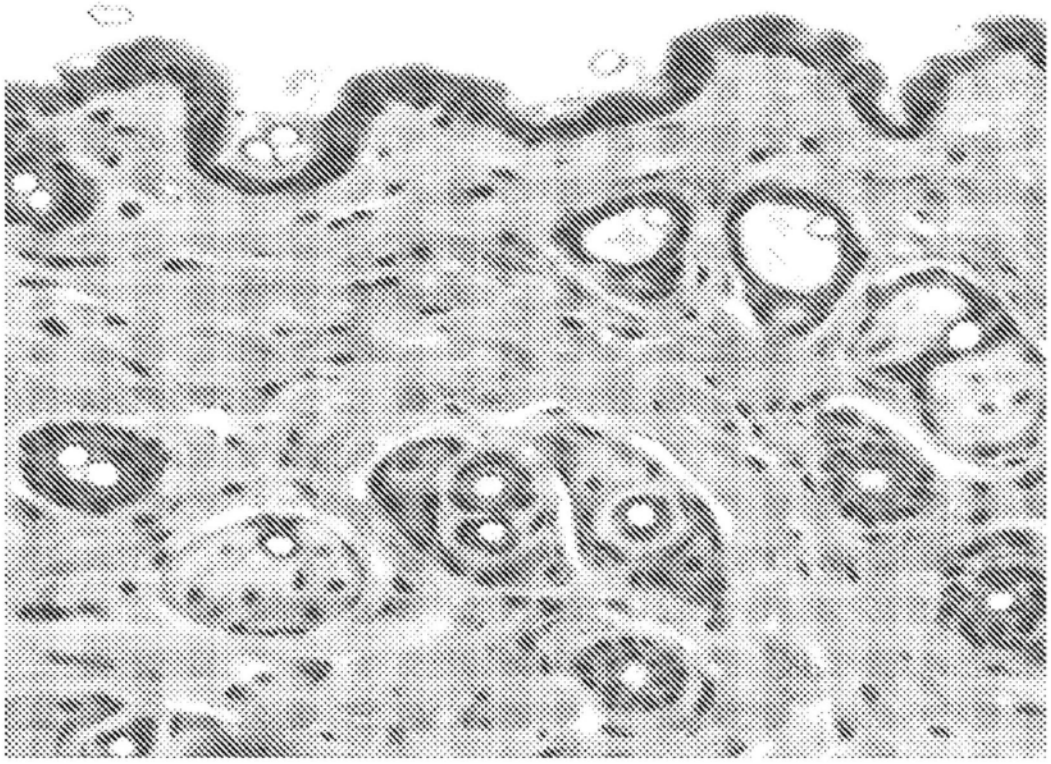


图9B

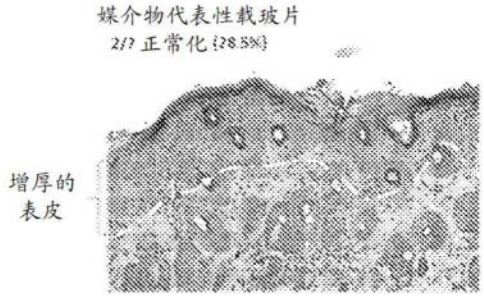


图9C

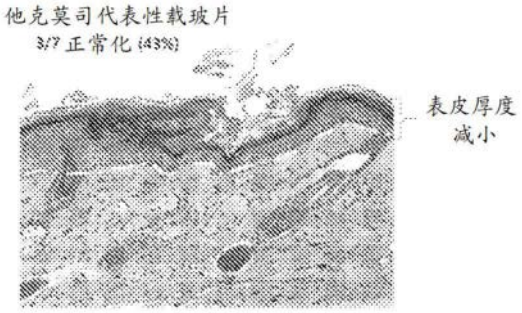


图9D

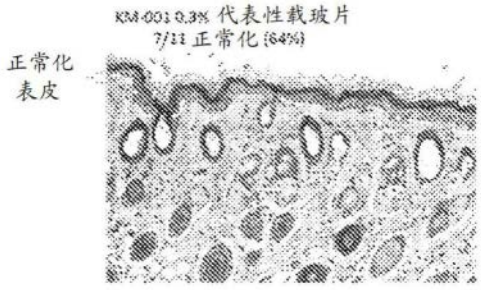

KM-001 0.3% 代表性载玻片
7/11 正常化 (64%)
正常化
表皮

图9E

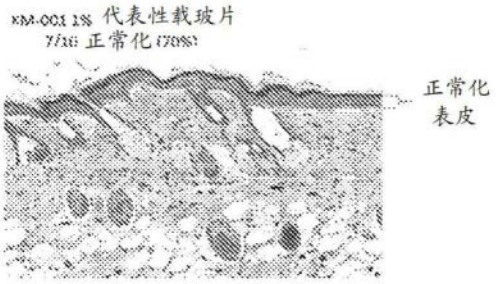

KM-001 1% 代表性载玻片
7/11 正常化 (70%)
正常化
表皮

图9F

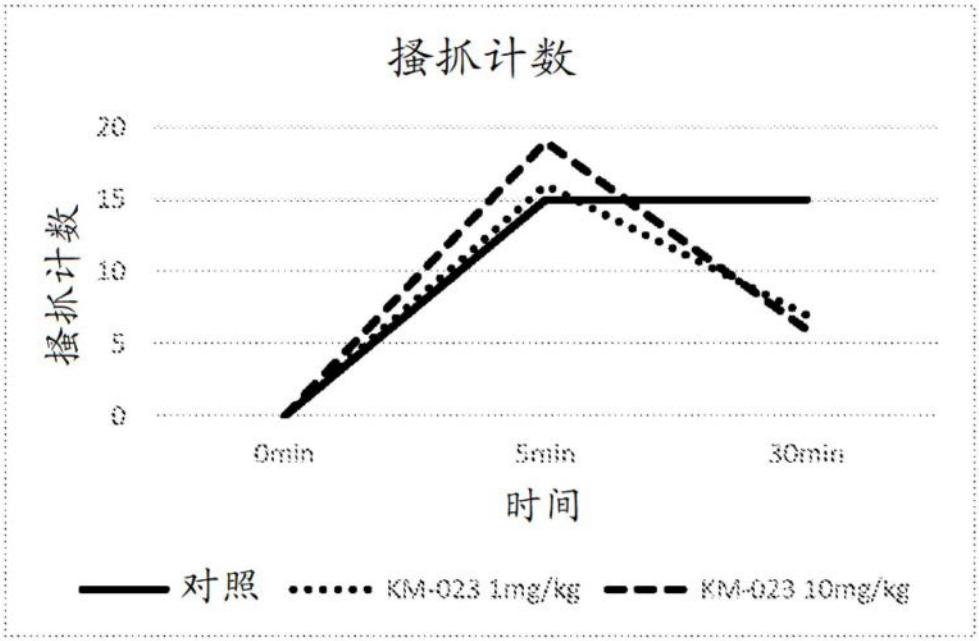

搔抓计数
搔抓计数
20
15
10
5
0
0min
5min
30min
时间
对照
KM-023 1mg/kg
KM-023 10mg/kg

图10A

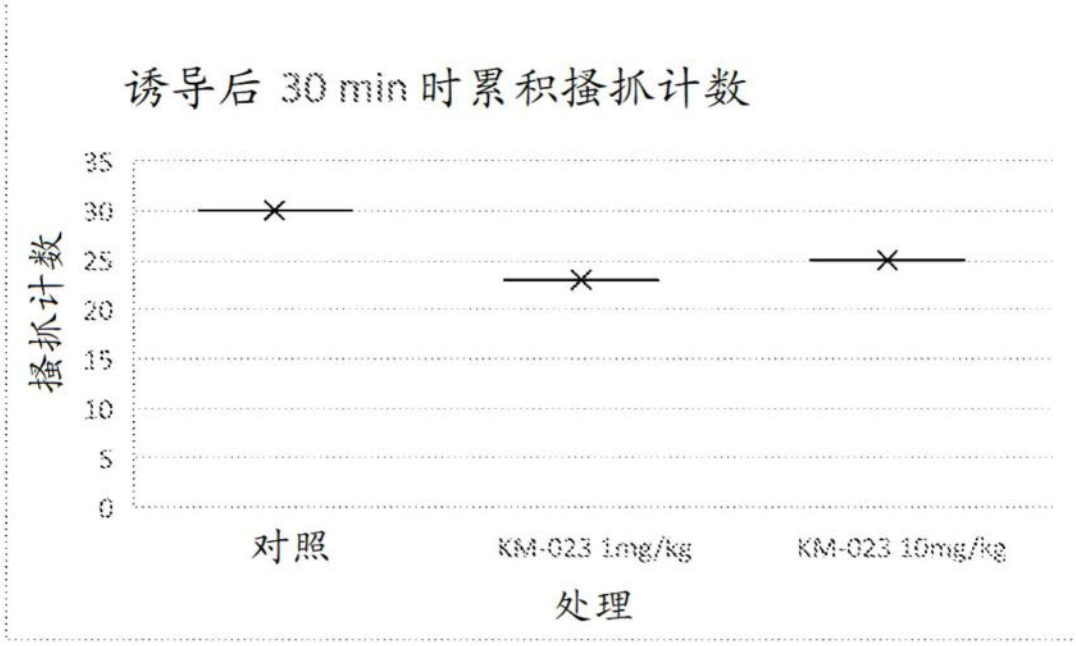

诱导后 30 min 时累积搔抓计数
搔抓计数
35
30
25
20
15
10
5
0
对照
KM-023 1mg/kg
KM-023 10mg/kg
处理

图10B