



# (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110730780 A

(43)申请公布日 2020.01.24

(21)申请号 201880038447.4

(22)申请日 2018.06.13

(30)优先权数据

62/519263 2017.06.14 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.12.10

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2018/065712 2018.06.13

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/229155 EN 2018.12.20

(71)申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

(72)发明人 S.莱弗 F.纳耶斯 R.I.奥尔松

S.冯贝里

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 张宇腾 黄希贵

(51)Int.Cl.

C07D 403/12(2006.01)

C07D 405/12(2006.01)

C07D 413/12(2006.01)

C07D 209/44(2006.01)

A61P 17/06(2006.01)

A61K 31/4035(2006.01)

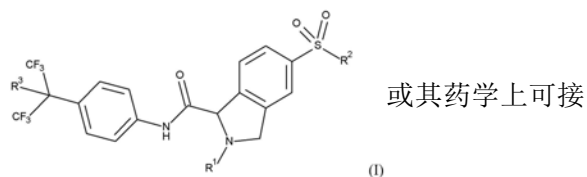
权利要求书5页 说明书80页  
序列表6页

(54)发明名称

用作ROR- $\gamma$ 调节剂的2,3-二氢异吲哚-1-甲酰胺

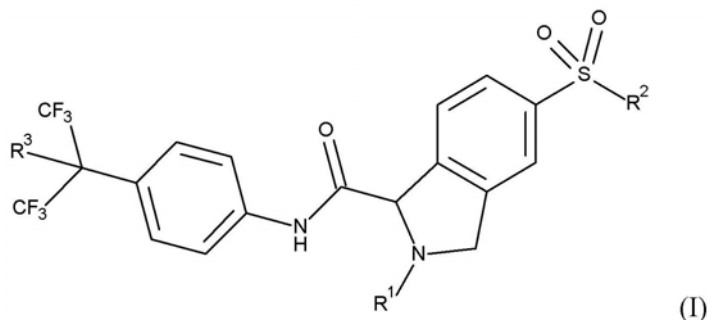
(57)摘要

本说明书提供了式(I)的化合物:



受的盐;用于制备这种化合物的方法;以及这种化合物在治疗ROR  $\gamma$  和/或ROR  $\gamma$  t介导的疾病状态中的用途。

1. 一种式 (I) 的化合物：



其中：

$\text{R}^1$  是 H、 $(\text{CO})\text{R}^4$  或  $(\text{CO})\text{NH}-\text{C}_{1-6}$  烷基；

$\text{R}^2$  是  $\text{C}_{1-6}$  烷基或  $\text{CH}_2$ -环丙基；

$\text{R}^3$  是  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、CN、杂环烷基、杂芳基、 $\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $\text{CH}_2(\text{CO})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{CH}_2(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$ ，其中所述  $\text{C}_{1-6}$  烷基进一步任选地被一个选自 OH、卤基、CN、杂芳基、或  $\text{NH}(\text{CO})\text{Me}$  的取代基取代，并且其中每个杂芳基进一步任选地被一个甲基取代；

$\text{R}^4$  是：

-H；

-任选地被一个选自 OH、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{COOH}$  或  $\text{NH}_2$  的取代基取代的  $\text{C}_{1-6}$  烷基；

-任选地被  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基取代的  $\text{C}_{3-7}$  环烷基；或

- $\text{C}_{1-6}$  烷氧基；

$\text{R}^5$  是 H 或  $\text{C}_{1-6}$  烷基；

$\text{R}^6$  是  $\text{C}_{1-6}$  烷基或杂环烷基，其中所述  $\text{C}_{1-6}$  烷基进一步任选地被一个选自 OH、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{3-7}$  环烷基（其本身任选地被  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基取代）或  $\text{SO}_2\text{Me}$  的取代基取代；

$\text{R}^7$  是 H 或  $\text{C}_{1-6}$  烷基；

$\text{R}^8$  是  $\text{C}_{3-7}$  环烷基或  $\text{C}_{1-6}$  烷基，其中所述  $\text{C}_{1-6}$  烷基进一步任选地被卤基取代；或

$\text{R}^7$  和  $\text{R}^8$  与它们二者均所附接的氮原子一起形成杂环烷基（其本身任选地被一个或两个选自  $\text{C}_{1-6}$  烷基或卤基的取代基取代）；

或其药学上可接受的盐。

2. 如权利要求 1 所述的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐，其中

$\text{R}^1$  是  $(\text{CO})\text{R}^4$  或  $(\text{CO})\text{NH}-\text{C}_{1-6}$  烷基；

$\text{R}^2$  是  $\text{C}_{1-6}$  烷基或  $\text{CH}_2$ -环丙基；

$\text{R}^3$  是  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、CN 或杂环烷基；以及

$\text{R}^4$  是：

-任选地被 OH 取代的  $\text{C}_{1-6}$  烷基；或

- $\text{C}_{1-6}$  烷氧基。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐，其中  $\text{R}^1$  是  $(\text{CO})\text{R}^4$ 。

4. 如权利要求 1 至 3 中任一项所述的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐，其中  $\text{R}^4$  是未经取代的  $\text{C}_{1-6}$  烷基。

5. 如权利要求 1 至 4 中任一项所述的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐，其中  $\text{R}^2$  是未经取代的  $\text{C}_{1-6}$  烷基。

6. 如权利要求1至5中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sup>3</sup>是CN。

7. 如权利要求1所述的化合物,该化合物选自:

N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺;

2-乙酰基-N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺;

N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-2-[(1-甲氧基环丙基)羰基]-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺;

N<sup>1</sup>-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-N<sup>2</sup>-甲基-5-(甲基磺酰基)-1,3-二氢-2H-异吲哚-1,2-二甲酰胺;

N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-2-(羟基乙酰基)-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺;

N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-2-甲酰基-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺;

1-{[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]氨基甲酰基}-5-(甲基磺酰基)-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-甲酸甲酯;

N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-2-(甲氧基乙酰基)-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺;

4-[1-{[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]氨基甲酰基}-5-(甲基磺酰基)-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基]-4-氧代丁酸;

N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-2-甘氨酸-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺;

2-(3-氨基丙酰基)-N-[4-[1-氰基-2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]苯基]-5-甲基磺酰基-异吲哚-1-甲酰胺;

N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-5-[(环丙基甲基)磺酰基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺;

2-乙酰基-N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-5-[(环丙基甲基)磺酰基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺;

2-乙酰基-N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-5-(乙基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺;

2-乙酰基-N-{4-[1,1,1,3,3,3-六氟-2-(吡咯烷-1-基)丙-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺;

2-乙酰基-N-{4-[1,1,1,3,3,3-六氟-2-(丙基氨基)丙-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺;

2-乙酰基-N-(4-{1,1,1,3,3,3-六氟-2-[(2-甲氧基乙基)氨基]丙-2-基}苯基)-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺;

2-乙酰基-N-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-[(1-甲氧基环丙基)甲基]氨基)丙-2-基]苯基]-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺;

2-乙酰基-N-{4-[1,1,1,3,3,3-六氟-2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)丙-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

2-乙酰基-N-{4-[1,1,1,3,3,3-六氟-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)丙-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

2-乙酰基-N-(4-{1,1,1,3,3,3-六氟-2-[(2-羟基乙基)氨基]丙-2-基}苯基)-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

2-乙酰基-N-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-{[3-(甲基磺酰基)丙基]氨基}丙-2-基)苯基]-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

2-乙酰基-N-{4-[1,1,1,3,3,3-六氟-2-(吗啉-4-基)丙-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

2-乙酰基-N-{4-[1,1,1,3,3,3-六氟-2-(甲基氨基)丙-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

2-乙酰基-N-{4-[2-(二甲基氨基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

2-乙酰基-N-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-{[2-(甲基磺酰基)乙基]氨基}丙-2-基)苯基]-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

2-乙酰基-N-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-{[2-(丙-2-基氧基)乙基]氨基}丙-2-基)苯基]-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

2-乙酰基-N-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-甲氧基丙-2-基)苯基]-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

2-乙酰基-N-{4-[1,1,1,3,3,3-六氟-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

2-乙酰基-N-{4-[1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)丙-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

4,4,4-三氟-3-[4-[(5-甲基磺酰基异吡啶啉-1-羰基)氨基]苯基]-3-(三氟甲基)丁酸甲酯;

3-[4-({[2-乙酰基-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-基]羰基}氨基)苯基]-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁酸甲酯;

2-乙酰基-5-(甲基磺酰基)-N-{4-[1,1,1-三氟-4-羟基-2-(三氟甲基)丁-2-基]苯基}-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

2-乙酰基-N-(4-{1,1,1,3,3,3-六氟-2-[(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基]丙-2-基}苯基)-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

2-乙酰基-5-(甲基磺酰基)-N-{4-[1,1,1,4-四氟-2-(三氟甲基)丁-2-基]苯基}-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

2-乙酰基-N-{4-[2-(氰基甲基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

3-[4-({[2-乙酰基-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-基]羰基}氨基)苯基]-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁酸乙酯;

2-乙酰基-N-{4-[4-(环丙基氨基)-1,1,1-三氟-4-氧代-2-(三氟甲基)丁-2-基]苯基}

基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺;

2-乙酰基-5-(甲基磺酰基)-N-{4-[1,1,1-三氟-4-(3-氟-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-4-氧代-2-(三氟甲基)丁-2-基]苯基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺;

丙-2-基3-[4-({[2-乙酰基-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]羰基}氨基)苯基]-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁酸乙酯;

2-乙酰基-5-(甲基磺酰基)-N-(4-{1,1,1-三氟-4-[(2-氟乙基)氨基]-4-氧代-2-(三氟甲基)丁-2-基}苯基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺;

2-乙酰基-N-{4-[4-(二甲基氨基)-1,1,1-三氟-4-氧代-2-(三氟甲基)丁-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺;

2-乙酰基-N-{4-[4-(叔丁基氨基)-1,1,1-三氟-4-氧代-2-(三氟甲基)丁-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺;

3-[4-({[2-乙酰基-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]羰基}氨基)苯基]-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁酸叔丁酯;以及

2-乙酰基-N-{4-[4-(乙酰基氨基)-1,1,1-三氟-2-(三氟甲基)丁-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺

或其药学上可接受的盐。

8.如权利要求1所述的化合物,该化合物选自:

2-乙酰基-N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺;

N<sup>1</sup>-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-N<sup>2</sup>-甲基-5-(甲基磺酰基)-1,3-二氢-2H-异吲哚-1,2-二甲酰胺;

N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-2-(羟基乙酰基)-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺;

1-{[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]氨基甲酰基}-5-(甲基磺酰基)-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-甲酸甲酯;

2-乙酰基-N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-5-[(环丙基甲基)磺酰基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺;

2-乙酰基-N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-5-(乙基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺;

2-乙酰基-N-{4-[1,1,1,3,3,3-六氟-2-(吡咯烷-1-基)丙-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺;以及

2-乙酰基-N-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-甲氧基丙-2-基)苯基]-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺;

或其药学上可接受的盐。

9.一种药物组合物,该药物组合物包括如权利要求1至8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

10.如在权利要求1至8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,用于在疗法中使用。

11.如权利要求1至8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗或预防

ROR  $\gamma$  和/或ROR  $\gamma$  t介导的疾病状态。

12. 如权利要求1至8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗或预防银屑病。

13. 如权利要求1至8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在生产药物中的用途,该药物用于在ROR  $\gamma$  和/或ROR  $\gamma$  t介导的疾病状态的治疗或预防中使用。

14. 一种在哺乳动物中治疗或预防ROR  $\gamma$  和/或ROR  $\gamma$  t介导的疾病状态的方法,该哺乳动物正患有所述疾病或处于所述疾病的风险中,该方法包括向需要这种治疗的哺乳动物给予治疗有效量的如权利要求1至8中任一项所要求的化合物、或其药学上可接受的盐。

15. 一种药物组合物,该药物组合物包含如在权利要求1至8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、以及至少一种选自以下的活性成分:

- (a)  $\beta$ -肾上腺素受体激动剂;
- (b) 毒蕈碱型受体拮抗剂;
- (c) 毒蕈碱型受体拮抗剂和 $\beta$ -肾上腺素受体激动剂的结合;以及
- (d) 糖皮质激素受体激动剂(甾体性或非甾体性)。

## 用作ROR- $\gamma$ 调节剂的2,3-二氢异吲哚-1-甲酰胺

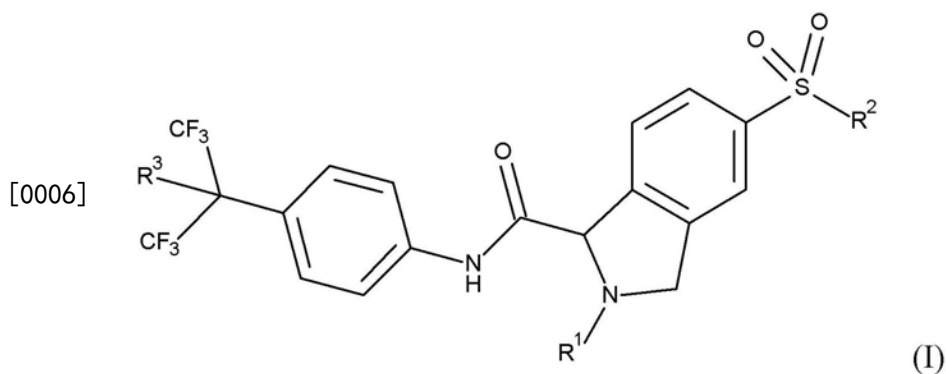
[0001] 本说明书涉及具有药学活性的芳基酰胺化合物,涉及用于制备此类化合物的方法,涉及包含此类化合物的药物组合物并且涉及此类化合物作为活性治疗剂的用途。

[0002] 视黄酸受体相关的孤儿受体 (ROR) 是属于细胞核受体超家族的转录因子家族。该家族由三个基因 (RORA、RORB和RORC) 构成,所有这些表达多于一种蛋白质同工型 (Jetten, AM;Kurebayashi,S;Ueda,E. (2006) Prog.Nucleic Acid Res.Mol.Biol.[核酸研究分子生物学进展]69:205-47)。RORC (也称为ROR  $\gamma$  或NR1F3) 被翻译成两种主要的蛋白质同工型,这些蛋白质共享大多数氨基酸序列 (包括配体结合结构域),但是在N-末端在长度上具有21个氨基酸的差异。这两种同工型的表达不同。在许多组织 (如肝、肾、肌肉和一些造血来源的细胞) 中发现较长的形式 (ROR  $\gamma$ ), 而较短的形式 (ROR  $\gamma$  t) 在胸腺和免疫系统的细胞中表达 (He,YW;Defetos,ML;Ojala,EW;Bevan,MJ (1998) Immunity[免疫]9 (6):797-806)。已经显示 ROR  $\gamma$  t是Th17细胞的分化和功能所必需的,并且在许多免疫细胞中协调IL17的表达 (Ivanov,II;McKenzie,BS;Zhou,L;Littman,DR等人. (2006) Cell[细胞]126:1121-1133)。Th17细胞是T辅助细胞的子集,其产生IL17、IL22、和其他细胞因子。它们通过局部暴露于细胞因子 (例如TGF $\beta$ 、IL1 $\beta$ 和IL23) 的组合获得他们的Th17表型。其分化、极化和效应子功能的所必需的介质和转录因子称为Th17轴,并且Th17轴包括产生相同的细胞因子 (和相应的受体) 的其他细胞类型,例如固有淋巴细胞 (ILC) 和  $\gamma$   $\delta$ T细胞。

[0003] 生物学过程的Th17轴已经涉及多种具有免疫组分的人类疾病的病理或自身免疫病理,例如银屑病、强直性脊柱炎、银屑病性关节炎、哮喘、慢性阻塞性肺病、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、多发性硬化症、炎性肠病、类风湿性关节炎、移植物抗宿主病、系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎、胰岛素依赖性I型糖尿病,并且涉及癌症 (Wilke CM,Bishop K,Fox D,Zou W (2011) Trends Immunol.[免疫学趋势]32 (12):603-11;Bartlett,HS;Million,RP (2015) Nat.Rev.Drug Discovery[药物发现自然评论]14:11-12)。这些疾病中的许多与Th17轴中包含的基因共享遗传相关性 (Gaffen SL,Jain R,Garg AV,Cua DJ (2014) Nat.Rev.Immunol.[免疫学自然评论]14 (9):585-600)。

[0004] ROR  $\gamma$  t是Th17轴的中心,因为其针对Th17细胞的功能是必需的并且管理细胞因子产生和在许多其他细胞类型中有关的生物过程。由于ROR  $\gamma$  t的中心作用,调节ROR  $\gamma$  t活性作为治疗疾病 (其中Th17轴被扰乱) 的手段是希望的。因此,需要新的调节ROR  $\gamma$  t的治疗试剂。

[0005] 简要地,本说明书部分地描述了式 (I) 的化合物:



[0007] 其中：

[0008]  $R^1$ 是H、(CO)  $R^4$ 或 (CO) NH-C<sub>1-6</sub>烷基；

[0009]  $R^2$ 是C<sub>1-6</sub>烷基或CH<sub>2</sub>-环丙基；

[0010]  $R^3$ 是C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、CN、杂环烷基、杂芳基、NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、CH<sub>2</sub> (CO) -O-C<sub>1-6</sub>烷基、CH<sub>2</sub> (CO) NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>，其中所述C<sub>1-6</sub>烷基进一步任选地被一个选自OH、卤基、CN、杂芳基、或NH (CO) Me的取代基取代，并且其中每个杂芳基进一步任选地被一个甲基取代；

[0011]  $R^4$ 是：

[0012] -H；

[0013] -任选地被一个选自OH、C<sub>1-6</sub>烷氧基、COOH或NH<sub>2</sub>的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基；

[0014] -任选地被C<sub>1-6</sub>烷氧基取代的C<sub>3-7</sub>环烷基；或

[0015] -C<sub>1-6</sub>烷氧基；

[0016]  $R^5$ 是H或C<sub>1-6</sub>烷基；

[0017]  $R^6$ 是C<sub>1-6</sub>烷基或杂环烷基，其中所述C<sub>1-6</sub>烷基进一步任选地被一个选自OH、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-7</sub>环烷基 (其本身任选地被C<sub>1-6</sub>烷氧基取代) 或SO<sub>2</sub>Me的取代基取代；

[0018]  $R^7$ 是H或C<sub>1-6</sub>烷基；

[0019]  $R^8$ 是C<sub>3-7</sub>环烷基或C<sub>1-6</sub>烷基，其中所述C<sub>1-6</sub>烷基进一步任选地被卤基取代；或

[0020]  $R^7$ 和 $R^8$ 与它们二者均所附接的氮原子一起形成杂环烷基 (其本身任选地被一个或两个选自C<sub>1-6</sub>烷基或卤基的取代基取代)；

[0021] 或其药学上可接受的盐。

[0022] 本说明书还部分地描述了药物组合物，其包含具有式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐，以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0023] 本说明书还部分地描述了式 (I) 的化合物，或其药学上可接受的盐，用于在疗法中使用。

[0024] 本说明书还部分地描述了式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐，用于治疗或预防ROR  $\gamma$  和/或ROR  $\gamma$  t介导的疾病状态。

[0025] 本说明书还部分地描述了式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐在生产用于治疗或预防ROR  $\gamma$  和/或ROR  $\gamma$  t介导的疾病状态的药物中的用途。

[0026] 本说明书还部分地描述了，在正患有ROR  $\gamma$  和/或ROR  $\gamma$  t介导的疾病状态或处于所述疾病的风险的哺乳动物中治疗或预防所述疾病的方法，该方法包括向需要此类治疗的哺乳动物给予治疗有效量的式 (I) 的化合物、或其药学上可接受的盐。

[0027] 通过阅读本说明书，本说明书的另外的方面对于本领域技术人员而言将是明显



的。

[0028] 本说明书的这些化合物可以按盐形式或按非盐形式(即作为游离碱)存在,并且本说明书覆盖了盐形式和非盐形式这两者。在本说明书中所述的化合物可以形成酸加成盐或碱加成盐。一般地,可以使用不同的无机酸或有机酸制备酸加成盐。典型地可以通过使用本领域已知的不同方法,例如将该化合物与酸(例如化学计算量的酸)混合形成此类盐。这一混合可以发生在水中、有机溶剂(例如醚、乙酸乙酯、乙醇、甲醇、异丙醇、或乙腈)中、或水性/有机混合物中。在本说明书的另一方面,酸加成盐例如是三氟乙酸盐、甲酸盐、乙酸盐或盐酸盐。在一般情况下,碱加成盐可以使用各种无机或有机碱制备,例如碱金属或碱土金属盐(如钠盐、钙盐或镁盐),或其他金属盐(如钾盐或锌盐、或铵盐)或盐与有机碱(如甲胺、二甲胺、三甲胺、哌啶或吗啉)。技术人员将清楚制备药用盐的一般原理和方法,如那些例如, Berge等人., J. Pharm. Sci. [药物科学杂志], 66, 1-19 (1977) 中所述的。

[0029] 本说明书中所述的化合物和盐包括一个或多个手性(即不对称的)中心。如果本说明书中的结构或化学名称不表示手性,则结构或名称旨在包括对应于该结构或名称的任何单一立体异构体(即任何单一手性异构体),以及立体异构体的任何混合物(例如,外消旋体)。例如,单一立体异构体可以通过使用例如手性色谱分离从异构体的混合物(例如,外消旋体)中分离它而获得。例如,单一立体异构体可通过直接合成从例如对映体纯的起始材料获得。

[0030] 在此所述的化合物的特定对映异构体的活性可以高于同一化合物的其他对映异构体。

[0031] 根据一个实施例,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其是对映异构体过量(%ee)  $\geq 95\%$ 、 $\geq 98\%$ 或 $\geq 99\%$ 的单一对映异构体。适宜地,单一对映异构体以对映异构体过量(ee%)  $\geq 99\%$ 存在。

[0032] 根据另一个实施例,提供一种药物组合物,该药物组合物包括式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种药学上可接受的赋形剂联合,所述化合物是对映异构体过量(ee%)  $\geq 95\%$ 、 $\geq 98\%$ 或 $\geq 99\%$ 的单一对映异构体。适宜地,单一对映异构体以对映异构体过量(ee%)  $\geq 99\%$ 存在。

[0033] 当在固体结晶形式下时,式(I)的化合物可以与另一种化学实体处于共结晶形式,并且本说明书涵盖所有这样的共结晶。

[0034] 本说明书的这些化合物可以作为溶剂化物(如水合物)以及非溶剂化形式存在,并且本说明书覆盖了所有这样的溶剂化物。

[0035] 本说明书中所述的化合物和盐可以按多种互变异构形式存在,并且本说明书涵盖了所有这样的互变异构形式。“互变异构体”是结构异构体,其存在于由氢原子的迁移产生的平衡中。

[0036] 本说明书中所述的化合物和盐可以是同位素标记的(或“放射性标记的”)。在这种情况下,一个或多个原子被另一个原子替换,该另一个原子具有不同于典型地在自然界中发现的原子质量或质量数的原子质量或质量数。本说明书涵盖披露在此的化合物的同位素标记形式。可以掺入的同位素的实例包括 $^2\text{H}$ (对于氘,也写作“D”)、 $^3\text{H}$ (对于氚,也写作“T”)、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$ 以及 $^{36}\text{Cl}$ 。使用的同位素将取决于放射性标记的衍生物的具体应用。例如,对于体外受体标记和竞争测定, $^3\text{H}$ 或 $^{14}\text{C}$ 通常是有用的。对于放射成像应

用, $^{11}\text{C}$ 经常是有用的。在一些实施例中,该放射性核素是 $^3\text{H}$ 。在一些实施例中,该放射性核素是 $^{14}\text{C}$ 。在一些实施例中,该放射性核素是 $^{11}\text{C}$ 。

[0037] 除非另有说明,卤素选自氯(Cl)、氟(F)、溴(Br)和碘(I),例如氟。

[0038] 环烷基是非芳香族碳环。碳环可以是饱和的或不饱和的,并且可以是桥接的或未桥接的。 $\text{C}_{3-7}$ 环烷基是含有3至7个碳原子的任何此类碳环。 $\text{C}_{3-7}$ 环烷基的实例是含有3至7个碳原子的饱和的、非芳香族碳环。适合的环烷基的实例是环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基,如环丙基。

[0039] 杂环烷基是3至9元非芳香族的单环或二环,该单环或二环包含一个或两个独立地选自氮、氧或硫的杂原子;或其N-氧化物,或其S-氧化物或S-二氧化物。该环可以是饱和的或不饱和的,并且可以是桥接的或未桥接的。杂环烷基的实例是饱和4至6元非芳香族单环,该单环包含一个或两个独立地选自氮或氧的杂原子。适合的杂环烷基的实例包括氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、和哌嗪基,如氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢吡喃基或吗啉基。

[0040] 芳基是含有6或10个碳原子的芳香族环。适合的芳基的实例包括苯基和萘基,例如苯基。

[0041] 杂芳基是5至6元芳香族的单环或二环,该单环或二环包含3至4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子。杂芳基的实例是芳香族5元单环,其包含三个或四个独立地选自氮或氧的杂原子。合适的杂芳基的实例包括三唑基、呋咱基、噁二唑基、噻二唑基、二噻唑基或四唑基,例如三唑基、噁二唑基和四唑基。为避免疑义,在杂环基芳基环上任选的取代基可以由碳原子或杂原子连接。

[0042] 除非另有说明,包含所需数量的碳原子的烷基和烷氧基可以是支链的或非支链的。适合的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基的实例包括甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基和异己基,如甲基、乙基、正丙基、异丙基、和叔丁基。适合的 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、正己氧基、异己氧基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基乙基和甲氧基丁基,如甲氧基、和异丙氧基。

[0043] 在一个实施例中, $\text{R}^1$ 是 $(\text{CO})\text{R}^4$ 或 $(\text{CO})\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 烷基。

[0044] 在另一个实施例中, $\text{R}^1$ 是 $(\text{CO})\text{R}^4$ 。

[0045] 在一个实施例中, $\text{R}^2$ 是未经取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基。

[0046] 在一个实施例中, $\text{R}^2$ 是甲基或乙基。

[0047] 在一个实施例中, $\text{R}^2$ 是甲基。

[0048] 在一个实施例中, $\text{R}^2$ 是 $\text{CH}_2$ -环丙基。

[0049] 在一个实施例中, $\text{R}^3$ 是CN、 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基或杂环烷基。

[0050] 在另一个实施例中, $\text{R}^3$ 是CN、 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基或饱和4至6元非芳香族、未经取代的单环,其包含一个或两个独立地选自氮或氧的杂原子。


[0051] 在另一个实施例中, $\text{R}^3$ 是CN、 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基或未经取代的吡咯烷基。

[0052] 在另一个实施例中, $\text{R}^3$ 是CN、甲氧基或未经取代的吡咯烷基。

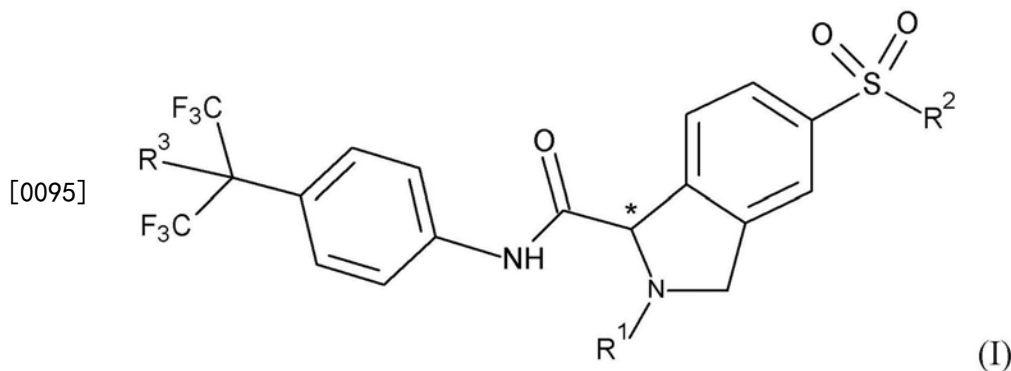
[0053] 在另一个实施例中, $\text{R}^3$ 是CN。

[0054] 在另一个实施例中, $\text{R}^3$ 是甲氧基。

- [0055] 在另一个实施例中,  $R^3$  是未经取代的吡咯烷基。
- [0056] 在另一个实施例中,  $R^3$  是  $C_{1-6}$  烷基 (被 OH、卤基、CN、任选地被一个甲基取代的杂芳基、NH(CO)Me 取代)、CN、 $NR^5R^6$ 、 $CH_2(CO)-O-C_{1-6}$  烷基 (如  $CH_2(CO)-O-Me$ 、 $CH_2(CO)-O-Et$ 、 $CH_2(CO)-O-iPr$ 、 $CH_2(CO)-O-tBu$ ) 或  $CH_2(CO)NR^7R^8$ 。
- [0057] 在另一个实施例中,  $R^3$  是  $C_{1-6}$  烷基 (被 OH、卤基、CN、任选地被一个甲基取代的噁二唑、NH(CO)Me 取代)、CN、 $NR^5R^6$ 、 $CH_2(CO)-O-C_{1-6}$  烷基 (如  $CH_2(CO)-O-Me$ 、 $CH_2(CO)-O-Et$ 、 $CH_2(CO)-O-iPr$ 、 $CH_2(CO)-O-tBu$ ) 或  $CH_2(CO)NR^7R^8$ 。
- [0058] 在另一个实施例中,  $R^3$  是 CN、 $NR^5R^6$ 、 $CH_2(CO)-O-C_{1-6}$  烷基 (如  $CH_2(CO)-O-Me$ 、 $CH_2(CO)-O-Et$ 、 $CH_2(CO)-O-iPr$ 、 $CH_2(CO)-O-tBu$ ) 或  $CH_2(CO)NR^7R^8$ 。
- [0059] 在另一个实施例中,  $R^3$  是 CN 或  $NR^5R^6$ 。
- [0060] 在另一个实施例中,  $R^3$  是杂环烷基。
- [0061] 在另一个实施例中,  $R^3$  是饱和的 4 至 6 元非芳香族、未经取代的单环, 其包含一个或两个独立地选自氮或氧的杂原子。
- [0062] 在另一个实施例中,  $R^3$  是吡咯烷基或吗啉基。
- [0063] 在另一个实施例中,  $R^3$  是任选地被甲基取代的杂芳基。
- [0064] 在另一个实施例中,  $R^3$  是包含三个或四个氮杂原子的芳香族 5 元单环, 其任选地被甲基取代。
- [0065] 在另一个实施例中,  $R^3$  是任选地被甲基取代的三唑或四唑。
- [0066] 在一个实施例中,  $R^4$  是任选地被 OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、COOH、 $NH_2$  或  $C_{1-6}$  烷氧基 (如甲氧基) 取代的  $C_{1-6}$  烷基。
- [0067] 在一个实施例中,  $R^4$  是任选地被 OH 或  $C_{1-6}$  烷氧基 (如甲氧基) 取代的  $C_{1-6}$  烷基 (如甲基)。
- [0068] 在一个实施例中,  $R^4$  是未经取代的甲基或被 OH 或甲氧基取代的甲基。
- [0069] 在一个实施例中,  $R^4$  是未经取代的甲基。
- [0070] 在一个实施例中,  $R^4$  是被 OH 取代的甲基。
- [0071] 在一个实施例中,  $R^4$  是甲氧基。
- [0072] 在一个实施例中,  $R^4$  是任选地被 OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、COOH、 $NH_2$  取代的  $C_{1-6}$  烷基 (如甲基或乙基)。
- [0073] 在一个实施例中,  $R^4$  是未经取代的  $C_{1-6}$  烷基。
- [0074] 在一个实施例中,  $R^5$  是 H。
- [0075] 在一个实施例中,  $R^5$  是甲基。
- [0076] 在一个实施例中,  $R^6$  是任选地被一个独立地选自下组的取代基取代的  $C_{1-6}$  烷基, 该组由以下组成: OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{3-7}$  环烷基 (其本身任选地被  $C_{1-6}$  烷氧基取代) 和  $SO_2Me$ 。
- [0077] 在另一个实施例中,  $R^6$  是任选地被一个独立地选自下组的取代基取代的  $C_{1-6}$  烷基 (如甲基、乙基或正丙基), 该组由以下组成: OH、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{3-7}$  环烷基 (其本身任选地被  $C_{1-6}$  烷氧基取代) 和  $SO_2Me$ 。

- [0078] 在另一个实施例中,  $R^6$  是  $-Me$ 、、 $-CH_2CH_2OMe$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2SO_2Me$ 、 $-CH_2CH_2O^iPr$ 、 $-CH_2CH_2Me$  或  $-CH_2CH_2CH_2SO_2Me$ 。

- [0079] 在另一个实施例中,  $R^6$  是饱和的4至6元非芳香族、未经取代的单环, 其包含一个氧原子。
- [0080] 在另一个实施例中,  $R^6$  是未经取代的氧杂环丁烷基或未经取代的四氢吡喃基。
- [0081] 在一个实施例中,  $R^7$  是H。
- [0082] 在另一个实施例中,  $R^7$  是甲基。
- [0083] 在一个实施例中,  $R^8$  是任选地被卤基(如氟)取代的 $C_{1-6}$ 烷基(如甲基、乙基或叔丁基)。
- [0084] 在另一个实施例中,  $R^8$  是未经取代的甲基、被氟取代的乙基、或未经取代的叔丁基。
- [0085] 在一个实施例中,  $R^7$  和  $R^8$  与它们二者均所附接的氮原子一起形成包含一个氮杂原子的饱和4元非芳香族单环, 其中所述环被单个甲基和单个卤基二取代。
- [0086] 在一个实施例中,  $R^7$  和  $R^8$  一起形成3-氟-3-甲基氮杂环丁烷-1-基。
- [0087] 在另外的实施例中, 提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:
- [0088]  $R^1$  是(CO)  $R^4$  或(CO)  $NH-C_{1-6}$ 烷基;
- [0089]  $R^2$  是 $C_{1-6}$ 烷基或 $CH_2$ -环丙基;
- [0090]  $R^3$  是 $C_{1-6}$ 烷氧基、CN或杂环烷基; 以及
- [0091]  $R^4$  是:
- [0092] -任选地被OH取代的 $C_{1-6}$ 烷基; 或
- [0093] - $C_{1-6}$ 烷氧基。
- [0094] 在另一个实施例中, 提供了式(I)的化合物, 该化合物在用星号(\*)标记的碳原子处表现出R立体化学, 如下所示:



- [0096] 或其药学上可接受的盐。
- [0097] 其中, 在该说明书中任何实施例包括被认为是“任选地经取代的”基团, 除非另有说明, 所述基团可以是未经取代的或被1个、2个或3个(如1个或2个取代基, 例如1个取代基)独立地选自所提供的取代基列表的取代基取代的。为避免疑问, 另外的实施例将包括其中所述基团未经取代的实施例。
- [0098] 在本说明书中任何实施例包括较小的基团的子选择(使用表述(“如(such as)”或“例如(for example)”))的情况下, 则为避免疑问, 每个子选择基团代表一个附加的实施例。
- [0099] 本说明书的化合物的实例是:
- [0100] N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-

1H-异吡啶-1-甲酰胺;

[0101] 2-乙酰基-N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

[0102] N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-2-[(1-甲氧基环丙基)羰基]-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

[0103] N<sup>1</sup>-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-N<sup>2</sup>-甲基-5-(甲基磺酰基)-1,3-二氢-2H-异吡啶-1,2-二甲酰胺;

[0104] N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-2-(羟基乙酰基)-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

[0105] N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-2-乙酰基-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

[0106] 1-{[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]氨基甲酰基}-5-(甲基磺酰基)-1,3-二氢-2H-异吡啶-2-甲酸甲酯;

[0107] N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-2-(甲氧基乙酰基)-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

[0108] 4-[1-{[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]氨基甲酰基}-5-(甲基磺酰基)-1,3-二氢-2H-异吡啶-2-基]-4-氧代丁酸;

[0109] N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-2-甘氨酸-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

[0110] 2-(3-氨基丙酰基)-N-[4-[1-氰基-2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]苯基]-5-甲基磺酰基-异吡啶-1-甲酰胺;

[0111] N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-5-[(环丙基甲基)磺酰基]-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

[0112] 2-乙酰基-N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-5-[(环丙基甲基)磺酰基]-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

[0113] 2-乙酰基-N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-5-(乙基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

[0114] 2-乙酰基-N-{4-[1,1,1,3,3,3-六氟-2-(吡咯烷-1-基)丙-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

[0115] 2-乙酰基-N-{4-[1,1,1,3,3,3-六氟-2-(丙基氨基)丙-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

[0116] 2-乙酰基-N-(4-{1,1,1,3,3,3-六氟-2-[(2-甲氧基乙基)氨基]丙-2-基}苯基)-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

[0117] 2-乙酰基-N-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-{[(1-甲氧基环丙基)甲基]氨基}丙-2-基)苯基]-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

[0118] 2-乙酰基-N-{4-[1,1,1,3,3,3-六氟-2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)丙-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

[0119] 2-乙酰基-N-{4-[1,1,1,3,3,3-六氟-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)丙-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

- [0120] 2-乙酰基-N-(4-{1,1,1,3,3,3-六氟-2-[(2-羟基乙基)氨基]丙-2-基}苯基)-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;
- [0121] 2-乙酰基-N-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-{[3-(甲基磺酰基)丙基]氨基}丙-2-基)苯基]-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;
- [0122] 2-乙酰基-N-{4-[1,1,1,3,3,3-六氟-2-(吗啉-4-基)丙-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;
- [0123] 2-乙酰基-N-{4-[1,1,1,3,3,3-六氟-2-(甲基氨基)丙-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;
- [0124] 2-乙酰基-N-{4-[2-(二甲基氨基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;
- [0125] 2-乙酰基-N-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-{[2-(甲基磺酰基)乙基]氨基}丙-2-基)苯基]-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;
- [0126] 2-乙酰基-N-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-{[2-(丙-2-基氧基)乙基]氨基}丙-2-基)苯基]-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;
- [0127] 2-乙酰基-N-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-甲氧基丙-2-基)苯基]-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;
- [0128] 2-乙酰基-N-{4-[1,1,1,3,3,3-六氟-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;
- [0129] 2-乙酰基-N-{4-[1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)丙-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;
- [0130] 4,4,4-三氟-3-[4-[(5-甲基磺酰基异吡啶啉-1-羰基)氨基]苯基]-3-(三氟甲基)丁酸甲酯;
- [0131] 3-[4-({[2-乙酰基-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-基]羰基}氨基)苯基]-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁酸甲酯;
- [0132] 2-乙酰基-5-(甲基磺酰基)-N-{4-[1,1,1-三氟-4-羟基-2-(三氟甲基)丁-2-基]苯基}-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;
- [0133] 2-乙酰基-N-(4-{1,1,1,3,3,3-六氟-2-[(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基]丙-2-基}苯基)-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;
- [0134] 2-乙酰基-5-(甲基磺酰基)-N-{4-[1,1,1,4-四氟-2-(三氟甲基)丁-2-基]苯基}-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;
- [0135] 2-乙酰基-N-{4-[2-(氰基甲基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;
- [0136] 3-[4-({[2-乙酰基-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-基]羰基}氨基)苯基]-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁酸乙酯;
- [0137] 2-乙酰基-N-{4-[4-(环丙基氨基)-1,1,1-三氟-4-氧代-2-(三氟甲基)丁-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;
- [0138] 2-乙酰基-5-(甲基磺酰基)-N-{4-[1,1,1-三氟-4-(3-氟-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-4-氧代-2-(三氟甲基)丁-2-基]苯基}-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;
- [0139] 丙-2-基3-[4-({[2-乙酰基-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-基]羰基}

氨基) 苯基]-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基) 丁酸乙酯;

[0140] 2-乙酰基-5-(甲基磺酰基)-N-(4-{1,1,1-三氟-4-[(2-氟乙基) 氨基]-4-氧代-2-(三氟甲基) 丁-2-基} 苯基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

[0141] 2-乙酰基-N-{4-[4-(二甲基氨基)-1,1,1-三氟-4-氧代-2-(三氟甲基) 丁-2-基] 苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

[0142] 2-乙酰基-N-{4-[4-(叔丁基氨基)-1,1,1-三氟-4-氧代-2-(三氟甲基) 丁-2-基] 苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

[0143] 3-[4-({[2-乙酰基-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-基] 羰基} 氨基) 苯基]-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基) 丁酸叔丁酯;以及

[0144] 2-乙酰基-N-{4-[4-(乙酰基氨基)-1,1,1-三氟-2-(三氟甲基) 丁-2-基] 苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

[0145] 或其药学上可接受的盐。

[0146] 本发明的化合物的另外的实例是:

[0147] 2-乙酰基-N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基) 苯基]-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

[0148] N<sup>1</sup>-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基) 苯基]-N<sup>2</sup>-甲基-5-(甲基磺酰基)-1,3-二氢-2H-异吡啶-1,2-二甲酰胺;

[0149] N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基) 苯基]-2-(羟基乙酰基)-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

[0150] 1-{[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基) 苯基] 氨基甲酰基}-5-(甲基磺酰基)-1,3-二氢-2H-异吡啶-2-甲酸甲酯;

[0151] 2-乙酰基-N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基) 苯基]-5-[(环丙基甲基) 磺酰基]-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

[0152] 2-乙酰基-N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基) 苯基]-5-(乙基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

[0153] 2-乙酰基-N-{4-[1,1,1,3,3,3-六氟-2-(吡咯烷-1-基) 丙-2-基] 苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;以及

[0154] 2-乙酰基-N-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-甲氧基丙-2-基) 苯基]-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-甲酰胺;

[0155] 或其药学上可接受的盐。

[0156] 另一个特征是以上所述的任何实施例,其条件 is 任何具体的实例单独地被否认。例如,另一个特征是以上所述的任何实施例,其条件是选自本说明书的化合物的以上列出的实例的任何一个或多个化合物单独地被否认。

[0157] 在一些实施例中,该化合物是式(I)的化合物,排除在以下实例中列举的至少一种化合物。为了说明,在一些这样的实施例中,所述化合物是除了实例X中公开的化合物之外的式(I)的化合物,其中X可以是1、2、3等。在其他实施例中,所述化合物是除了实例Y中公开的化合物之外的式(I)的化合物,其中Y可以是1、2、3等的任何组合。

[0158] 通用方法

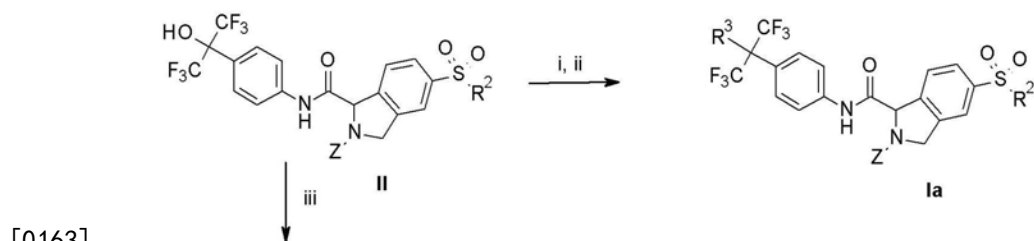
[0159] 本发明中描述的通式(I)的化合物可根据以下反应方案容易地制备。此外,本领域

技术人员将领会在使用特定的反应条件的情况下,应当理解其他适合的反应条件可被用于实现相同的转换,并因此包括在本发明中。技术人员还将清楚,当合成方案包含可能干扰所需反应的一个或多个官能团时,可以应用合适的保护基团。有关保护基团的实例,参见 T.W.Greene和P.G.M.Wuts,“Protective Groups in Organic Synthesis[有机合成中的保护基团]”,第三版,John Wiley&Sons[约翰·威利父子出版公司],纽约,1999。

[0160] 方案1表示制备式(Ia)的化合物的通用反应方案。

[0161] 在方案1和2中,Z是乙酰基或常用的胺保护基团,如但不限于氨基甲酸叔丁酯(Boc)、9-芴基甲基氨基甲酸酯(Fmoc)或氨基甲酸苄酯(Cbz)。R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>是如上定义的。使中间体II与甲磺酸酐和碱如三乙胺反应,并且然后进一步与合适的亲核试剂如胺、醇或三唑反应,得到式(Ia)的化合物。在醚的情况下,羟基的烷基化是可能的。

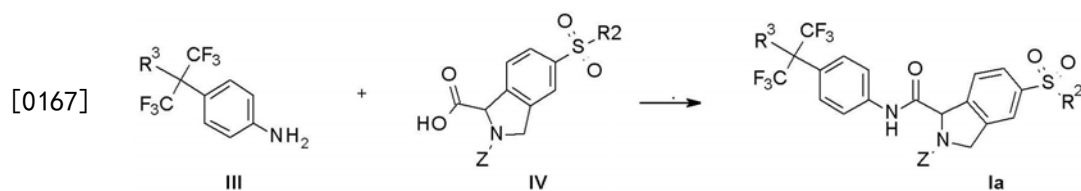
[0162] 方案1



[0164] 示例性条件:i) Ms<sub>2</sub>O、NEt<sub>3</sub>、DCM、室温, ii) ROH、NR<sub>2</sub>、或三唑, 室温或50℃; iii) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、MeI。

[0165] 方案2说明制备式(Ia)的化合物的另一种通用方法,其中Z、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>是如上定义的。在标准酰胺键形成条件下将中间体III与中间体IV进行缩合。用于这种转化的条件包括但不限于使用常用的肽偶联试剂(例如EDC和HOBt、HATU和T3P)的使用,以及在溶剂(例如DCM、乙酸乙酯或DMF)中、在碱(如三乙胺、DMAP、异丙基乙胺或2,6-二甲基吡啶)的存在下进行。

[0166] 方案2

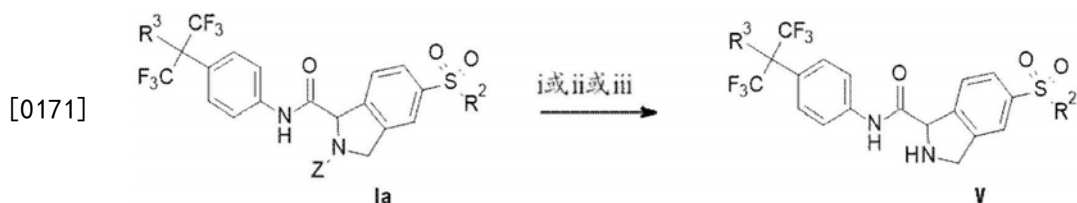


[0168] 示例性条件:i) EDC、DIPEA、DCM、室温、或T3P、EtOAc、NEt<sub>3</sub>、室温。

[0169] 在Z是常用的胺保护基团如但不限于氨基甲酸叔丁酯(Boc)、9-芴基甲基氨基甲酸酯(Fmoc)或氨基甲酸苄酯(Cbz)的情况下,可将其除去,得到胺V,即R<sup>1</sup>=H的式I的化合物的特殊情况。取决于脱保护和分离条件,这些胺可以作为游离碱或作为盐获得(方案3)。

[0170] 方案3

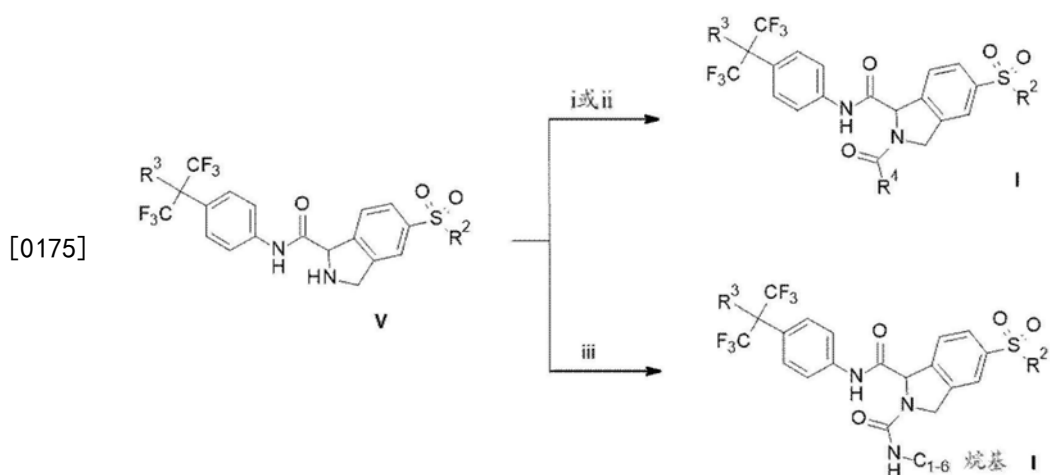




[0172] 示例性条件: i) Boc脱保护: TFA、DCM; 或TBDMSOTf、DCM; 或HCl、溶剂; ii) Fmoc-脱保护: HNEt<sub>2</sub>、CH<sub>3</sub>CN; 或吗啉、溶剂; iii) Cbz-脱保护: H<sub>2</sub>、Pd/C、溶剂。

[0173] 如方案4中所示, 使用标准有机化学程序, 胺V然后可以转化为酰胺、氨基甲酸酯或脲以给出式I的化合物。用于这些转化的试剂是可商购的或者是可使用本领域的技术人员已知的方法来制备的, 这些试剂是例如但不限于羧酸、酰氯或酸酐 (R<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>H、R<sup>4</sup>COC1、(R<sup>4</sup>CO)<sub>2</sub>O) 和相应的氯甲酸酯。脲可以由V与异氰酸酯C<sub>1-6</sub>烷基-N=C=O的反应形成。

[0174] 方案4

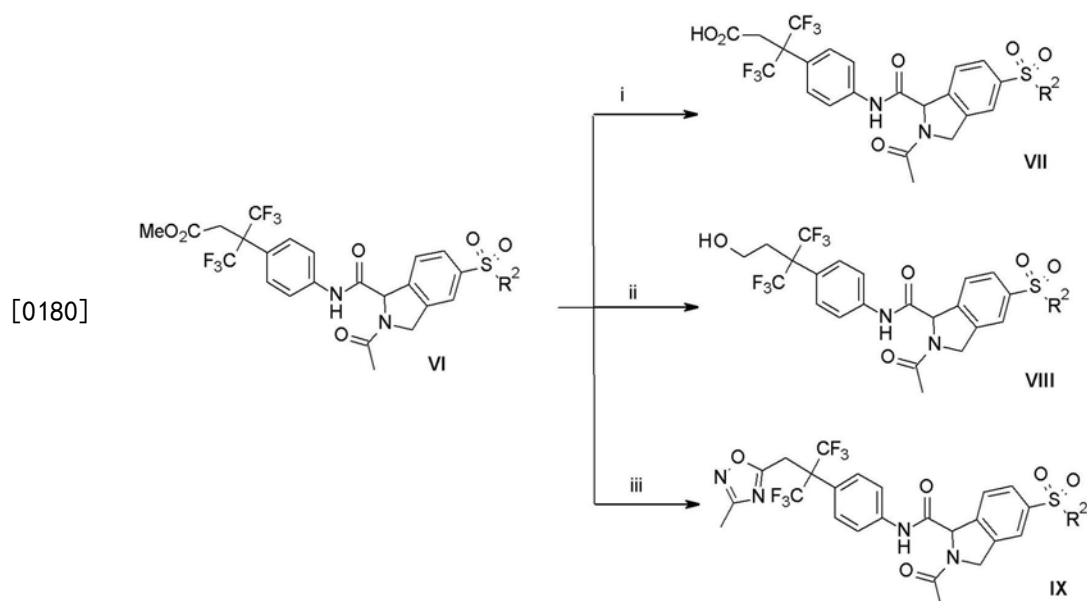


[0176] 示例性条件: i) 酰胺键形成: R<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>H、HATU、溶剂、碱, 或R<sup>4</sup>COC1、溶剂、碱, 或(R<sup>4</sup>CO)<sub>2</sub>O、碱; ii) 氨基甲酸酯形成: 氯甲酸酯、碱、溶剂; iii) 脲形成: C<sub>1-6</sub>烷基-N=C=O、碱、溶剂

[0177] 获得式(I)的化合物的另一种方式描述于方案5和6中。

[0178] 可以使用标准有机化学转化将诸如VI的酯转化为酸VII、醇VIII或杂环如IX(方案5)。

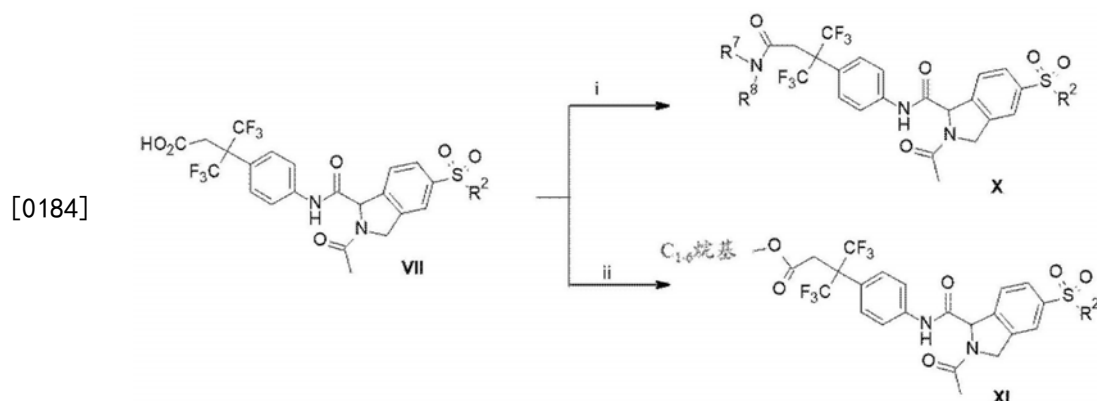
[0179] 方案5



[0181] 示例性条件: i) NaOH、溶剂; ii) NaBH<sub>4</sub>、THF; iii) MeC=NOH (NH<sub>2</sub>)、NaH、THF。

[0182] 然后在标准酰胺或酯键形成条件下, 酸VII可以进一步与胺R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>NH或醇C<sub>1-6</sub>烷基-OH反应, 得到酰胺X或酯衍生物XI, 如方案6中所示。

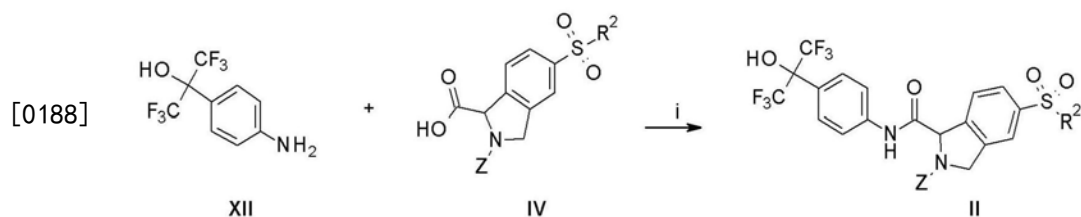
[0183] 方案6



[0185] 示例性条件: i) T3P、R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>NH、EtOAc; ii) T3P、C<sub>1-6</sub>烷基OH、EtOAc。

[0186] 中间体II由市售的2-(4-氨基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇 (XII) 和中间体IV制成(方案7)。用于这种转化的条件包括但不限于试剂(例如EDC和HOBt、HATU和T3P)的使用, 并且在溶剂(例如DCM、乙酸乙酯或DMF)中、在碱(如三乙胺、DMAP、异丙基乙胺或2,6-二甲基吡啶)的存在下(类似于方案2中所述的那些)进行。

[0187] 方案7

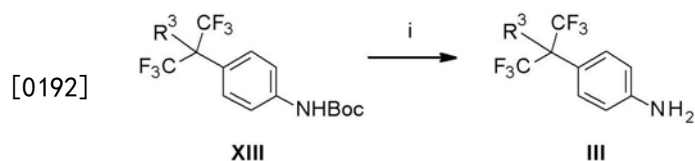


[0189] 示例性条件: i) EDC、DIPEA、DCM、室温、或T3P、EtOAc、NEt<sub>3</sub>、室温。

[0190] 中间体III通常使用标准酸性脱保护条件从Boc保护的前体XIII(其中R<sup>3</sup>如上所定

义) 获得(方案8)。

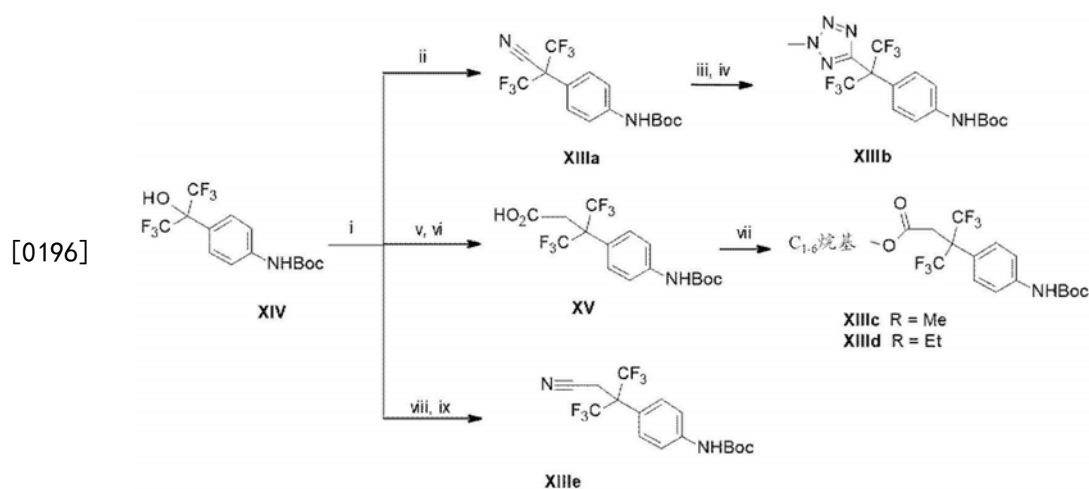
[0191] 方案8



[0193] 示例性条件: i) TFA、DCM、室温; 或二噁烷中的HCl、室温。

[0194] 方案9和10显示了制备具有不同取代基R<sup>3</sup>的各种结构单元XIII的实例。原则上, 使用类似于方案1、5和6中的化学方法。化合物XIV与甲磺酸酐在合适的溶剂如DCM或ACN中反应30分钟, 并且然后进一步与合适的亲核试剂反应(方案9)。

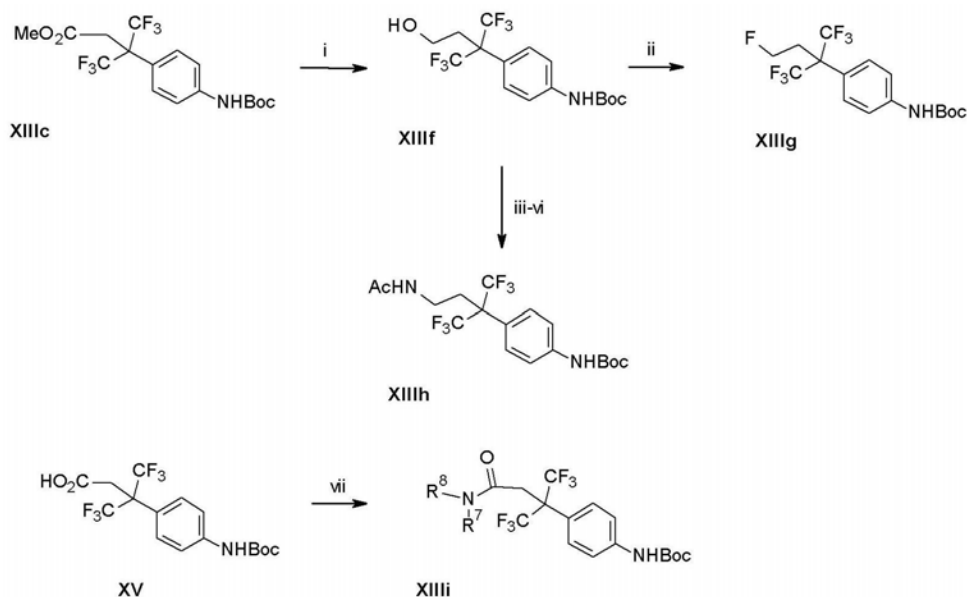
[0195] 方案9



[0197] 示例性条件: i)  $\text{Ms}_2\text{O}$ 、 $\text{NEt}_3$ 、DCM或ACN、室温; ii)  $\text{Et}_4\text{NCN}$ 、ACN iii)  $\text{NaN}_3$ 、 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 、DMF、 $100^\circ\text{C}$ ; iv)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{MeI}$ ; v)  $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Me})_2$ 、 $\text{NaH}$ 、DMF; vi)  $\text{NaOH}$ 、 $\text{MeOH}$ ; vii)  $\text{MeI}$ 或 $\text{EtI}$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、DMF; viii)  $\text{CH}_2\text{CN}(\text{CO}_2\text{Me})$ 、 $\text{K}^+\text{tBu}$ 、DMF; ix)  $\text{NaCl}$ 、 $\text{DMSO}$ 、 $125^\circ\text{C}$ 。

[0198] 方案9中得到的酯XIIIc可以还原成醇, 并且醇本身可以进一步转化成卤素或胺衍生物。酸XV也可以转化为酰胺。所有这些转化都可以使用标准反应条件完成。

[0199] 方案10

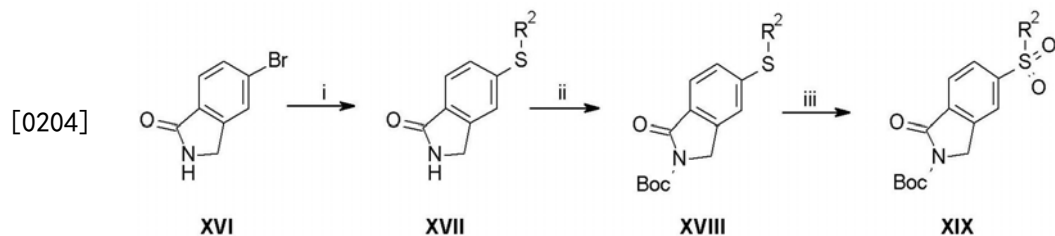


[0200]

[0201] 示例性条件: i)  $\text{LiAlH}_4$ 、THF; ii) DAST、DCM; iii)  $\text{MsCl}$ 、 $\text{NEt}_3$ 、DCM; iv)  $\text{NaN}_3$ 、DMF; v)  $\text{PPh}_3$ 、THF; vi)  $\text{Py}$ 、 $\text{Ac}_2\text{O}$ ; vii)  $\text{R}^8\text{R}^7\text{NH}$ 、T3P、 $\text{EtOAc}$ 。

[0202] 中间体IV可以通过在下列方案中所示的通用方法之一来制备。将硫残余物引入到溴代内酰胺XVI上可以用若干种方式、通过碱催化的或金属催化的用 $\text{R}^2\text{SH}$  (其中 $\text{R}^2$ 是如上所定义) 取代溴进行。这产生硫醚XVII, 其在用适合的保护基团 (例如但不限于的Boc) 保护内酰胺NH之后给出化合物XVIII, 该化合物随后可以被氧化成砜XIX (方案11)。保护和氧化步骤的顺序可以改变。

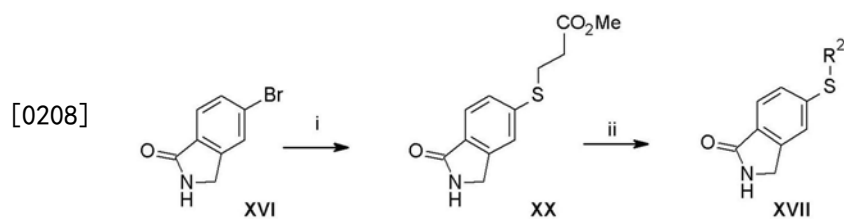
[0203] 方案11



[0205] 示例性条件: i)  $\text{R}^2\text{SH}$ 、碱、溶剂、加热; 或  $\text{R}^2\text{SNa}$ 、DMF; 或钯催化剂、配体、 $\text{R}^2\text{SH}$ 、溶剂、加热 ii)  $\text{Boc}_2\text{O}$ 、碱、溶剂; iii)  $\text{mCPBA}$ 、DCM;

[0206] 另一个产生硫醚XVII的方法在方案12中显示。如示于方案11, 硫醚从溴代内酰胺形成, 但在硫上的取代基是一种保护基团, 例如但不限于苄基或甲基-丙酸酯基团。将保护基团去除并且将所得硫醇烷基化然后产生硫醚。

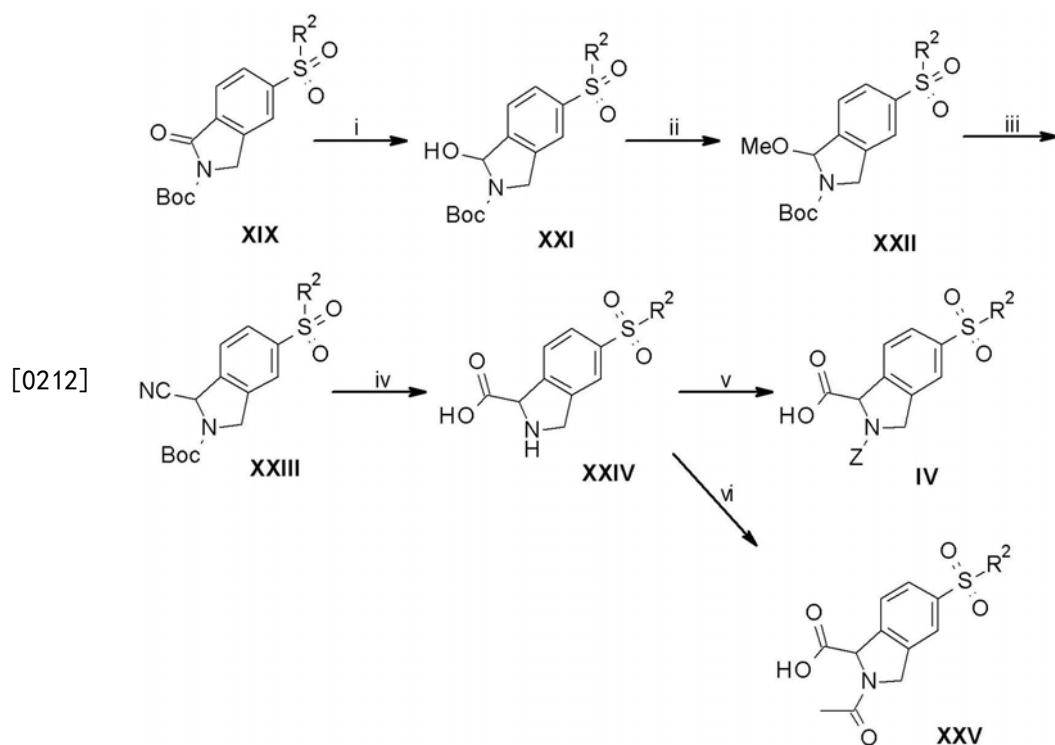
[0207] 方案12



[0209] 示例性条件: i)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、DIPEA、 $\text{HS}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Me}$ 、二噁烷; ii)  $\text{KO}^t\text{Bu}$ 、THF、然后 $\text{R}^2\text{Br}$ 。

[0210] 这些中间体内酰胺至异吲哚啉甲酸IV的另外的详细阐述示于方案13。类似的化学描述于Moran-Ramallal等人Org.Lett.[有机快报]2012,14,1696-1699。将保护的內酰胺XIX还原,然后引入氰基,随后将其水解为甲酸。然后将所得异吲哚啉XXIV在氮上用适合的保护基团(例如但不限于Fmoc或Boc)保护。可替代地,可以在该阶段引入基团R<sup>4</sup>C(O),得到衍生物IV或XXV,其中Z是如上所定义的。

[0211] 方案13



[0213] 示例性条件: i) DIBAL-H、THF、-78℃;或DIBAL-H、DCM、0℃;或Li(BEt<sub>3</sub>)H、DCM、0℃; ii) PPTs、MeOH; iii) TMSCN、BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>、DCM; iv) 6M HCl、加热;或NaOH、加热; v) Boc<sub>2</sub>O、碱、溶剂;或Fmoc-Cl、碱、溶剂; vi) MeCOCl、碱、溶剂;或(MeCO)<sub>2</sub>O、碱、溶剂。

[0214] 本说明书的这些化合物的详细的方法进一步描述于以下实例中。

[0215] 本说明书中所述的化合物和盐可以用于多种方法,以便治疗动物,尤其是哺乳动物中的各种失调。哺乳动物包括,例如人类。

[0216] 本说明书的化合物及其药学上可接受的盐具有作为药物(特别是作为ROR $\gamma$ 和/或ROR $\gamma$ t的调节剂)的活性,并且可以用于治疗或预防ROR $\gamma$ 和/或ROR $\gamma$ t介导的疾病状态。可以用本说明书的化合物或其药学上可接受的盐进行治疗的疾病状态包括但不限于免疫疾病如银屑病、强直性脊柱炎、银屑病性关节炎、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、多发性硬化症、炎性肠病、类风湿性关节炎、移植物抗宿主病、系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎和胰岛素依赖性I型糖尿病,以及呼吸系统疾病如慢性阻塞性肺疾病(COPD)和哮喘,以及癌症。

[0217] 本说明书进一步提供了如上文所定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,用于在疗法中使用。

[0218] 本说明书还提供了用于治疗或预防ROR $\gamma$ 和/或ROR $\gamma$ t介导的疾病状态的化合物或其药学上可接受的盐。

[0219] 本说明书进一步提供了如上文所定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,

用于治疗或预防慢性阻塞性肺病 (COPD)、哮喘、银屑病、强直性脊柱炎或银屑病性关节炎。

[0220] 本说明书进一步提供了如上文所定义的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐，用于治疗或预防银屑病。

[0221] 在另一个方面，本说明书提供了如上文所定义的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐在生产用于在疗法中使用的药物中的用途。

[0222] 在本说明书的上下文中，除非给出相反的具体说明，术语“疗法”也包括“预防”。术语“治疗的”和“治疗地”应该相应地解释。

[0223] 另外的方面，提供了在正患有疾病状态或处于所述疾病状态的风险中的哺乳动物中治疗所述疾病状态的方法，该方法包括向需要此类治疗的哺乳动物给予治疗有效量的如上述所定义的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐。

[0224] 另外的方面提供了在正患有 ROR  $\gamma$  和/或 ROR  $\gamma$  t 介导的疾病状态或处于所述疾病的风险的哺乳动物中治疗或预防所述疾病的方法，该方法包括向需要此类治疗的哺乳动物给予治疗有效量的如上所定义的式 (I) 的化合物、或其药学上可接受的盐。

[0225] 另一方面，本说明书提供了如上所定义的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐在生产用于治疗或预防 ROR  $\gamma$  和/或 ROR  $\gamma$  t 介导的疾病状态的药物中的用途。

[0226] 本说明书还提供了如上所定义的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐在生产用于治疗或预防慢性阻塞性肺病 (COPD)、哮喘、银屑病、强直性脊柱炎或银屑病性关节炎的药物中的用途。

[0227] 本说明书进一步提供了如上所定义的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐在生产用于治疗或预防银屑病、强直性脊柱炎或银屑病性关节炎的药物中的用途。在另外的方面，所述用途是生产用于治疗或预防银屑病的药物。

[0228] 本说明书进一步提供了如上所定义的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐在生产用于治疗或预防哮喘或 COPD 的药物中的用途。

[0229] 本说明书进一步提供了在温血动物 (如人类) 中治疗慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、哮喘、强直性脊柱炎、银屑病性关节炎或银屑病的方法，该方法包括向需要这种治疗的哺乳动物给予治疗有效量的如上文所定义的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐。在另外的方面，是治疗银屑病的方法。

[0230] 当本说明书中所描述的化合物或盐被给予以治疗失调时，“治疗有效量”是满足以下条件的一个量：足以减少或完全减轻失调的症状或其他有害作用；治愈该失调；反转、完全停止、或减慢该失调的进展；或降低该失调变得更坏的风险。

[0231] 在其中使用了联合疗法的一些实施例中，在动物患者中，对于治疗靶向的失调，当联合时，本说明书中所描述的化合物或盐的量和其他一种或多种药学上有活性的药剂的量是治疗有效的。在本上下文中，如果当联合时，这些联合量足以满足以下条件，则它们就是“治疗有效量”：减少或完全减轻该失调的症状或其他有害作用；治愈该失调；反转、完全停止、或减慢该失调的进展；或降低该失调变得更坏的风险。典型地，本领域普通技术人员可以通过例如从针对化合物或盐的本说明书中所描述的剂量范围开始，以及从其他一种或多种药学上有活性的化合物的一个或多个批准的或另外公开的剂量范围开始，来确定此类量。

[0232] 为了将本说明书的化合物或其药学上可接受的盐用于对哺乳动物 (如人类) 进行

治疗性处理,通常按照标准药物实践将所述成分配制成药物组合物。因此,在另一个方面,本说明书提供了药物组合物,该组合物包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐(活性成分)以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0233] 该药物组合物典型地旨在被用于在温血动物(如人类)的治疗性和/或预防性治疗中使用。

[0234] 因此,本说明书提供了药物组合物,该药物组合物包含本说明书的化合物(或其药学上可接受的盐)以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0235] 术语“药学上可接受的赋形剂”意指作为本说明书的化合物(或其药学上可接受的盐)的媒介物或介质的物质,即,以便制备处于适合于给药的形式的活性成分。通常药学上可接受的赋形剂是药理学惰性的。每个赋形剂应与组合物中的其他成分兼容,并且应对于温血动物(如人类)的给药是可以接受的。

[0236] 针对包含于具体组合物中而选择的一种或多种赋形剂将取决于以下因素,如给予方式和提供的组合物的形式。适合的药学上可接受的赋形剂是本领域技术人员所熟知的并且例如,描述于《药用赋形剂手册》(Handbook of Pharmaceutical Excipients)中,第六版,英国医药出版社(Pharmaceutical Press),由罗(Rowe),雷(Ray)C;舍斯基(Sheskey),保罗(Paul)J;奎恩(Quinn),玛丽安(Marian)编写。药学上可接受的赋形剂可以作为例如,佐剂、稀释剂、载体、稳定剂、调味剂、着色剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、增稠剂以及包衣剂起作用。如本领域技术人员将理解的是,某些药学上可接受的赋形剂可用于多于一种功能,并且可用于可替代性作用,这取决于组合物中存在多少赋形剂并且该组合物中存在哪些其他赋形剂。

[0237] 本说明书的药物组合物可以包含一种或多种另外的活性成分,视情况,在此描述了本说明书的化合物(或其药学上可接受的盐)的实例和一种或多种的另外的活性成分。

[0238] 一种用于制备药物组合物的方法可以包括将本说明书的化合物(或其药学上可接受的盐)与一种或多种药学上可接受的赋形剂混合的步骤。该方法可以进一步包括将一种或多种另外的活性成分与本说明书的化合物(或其药学上可接受的盐)和一种或多种药学上可接受的赋形剂混合的步骤。该方法使用本领域技术人员已知的技术和方法进行。

[0239] 本说明书的药物组合物能以期望治疗和/或预防疾病的标准方式给药。例如,适宜的给药方式包括口服、静脉内、经直肠、肠胃外、局部、经眼、经鼻、经口腔或经肺给药。出于这些目的,本说明书的化合物(或其药学上可接受的盐)可以通过本领域中已知手段的配制成以下形式:例如片剂、胶囊剂、糖浆剂、粉剂、颗粒剂、水性或油性溶液或悬浮液、(脂质)乳剂、可分散粉剂、栓剂、软膏剂、霜剂、滴剂、气雾剂、干粉制品和无菌可注射水性或油性溶液或悬浮液。

[0240] 本说明书的化合物(或其药学上可接受的盐)的预防或治疗剂量的大小将取决于一系列因素而变化,包括所使用的特定化合物(或其药学上可接受的盐)的活性,患者的年龄、体重、饮食、一般健康状况以及性别,给药时间,给药途径,排泄速率,任何其他活性成分的使用,以及进行治疗的所述疾病的严重程度。

[0241] 取决于给药方式,本说明书的药物组合物将包含从0.05%w/w至99%w/w(重量百分比)(如0.05%w/w至80%w/w),例如从0.10%w/w至70%w/w(如0.10%w/w至50%w/w)的

本说明书的化合物(或其药学上可接受的盐),所有的重量百分比都基于总组合物。

[0242] 本说明书提供了一种药物组合物,该药物组合物包含本说明书的化合物(或其药学上可接受的盐)和一种或多种药学上可接受的赋形剂,其中组合物被配制用于口服给药。

[0243] 适合于口服给药的本说明书的药物组合物能以单位剂型来提供,例如以片剂或胶囊剂的形式。这样的单位剂型可含有从0.1mg至1g(例如从5mg至250mg)的本说明书化合物(或其药学上可接受的盐)作为活性成分。

[0244] 对于口服给药,本说明书的化合物(或其药学上可接受的盐)可以与一种或多种赋形剂(例如载体和/或粘合剂和/或润滑剂)混合。适合的载体包括,例如乳糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉(例如马铃薯淀粉、玉米淀粉或支链淀粉)和纤维素衍生物。适合的粘合剂包括,例如明胶或聚乙烯吡咯烷酮。适合的润滑剂包括,例如硬脂酸镁、硬脂酸钙、聚乙二醇、蜡、石蜡等等。然后该混合物可以使用已知技术的压制成片剂。如果需要包衣片剂,如上所描述的制备的核心可以用适合的包衣试剂涂覆,例如用浓缩糖溶液,这些糖溶液可以含有,例如阿拉伯树胶、明胶、滑石和/或二氧化钛。可替代地,片剂可以用溶解于易挥发的有机溶剂中的合适聚合物涂覆。

[0245] 对于软胶囊的制备,本说明书的化合物(或其药学上可接受的盐)可以与一种或多种赋形剂(如稀释剂)共混。适合的稀释剂包括,例如植物油或聚乙二醇。硬胶囊可以包含化合物(或盐)的颗粒,针对片剂使用上述提及的赋形剂。本说明书的化合物(或其药学上可接受的盐)的液体或半固体配制品也可以填充至硬胶囊中。

[0246] 用于口服应用的液体制剂可以是糖浆或悬浮液的形式,例如含有本说明书的化合物(或其药学上可接受的盐),其余是糖以及乙醇、水、甘油和丙二醇的混合物的溶液。任选地,这类液体制剂可以含有着色剂、调味剂、作为增稠剂的糖精和/或羧甲基纤维素或其他本领域技术人员已知的赋形剂。

[0247] 本说明书进一步提供了一种药物组合物,该药物组合物包含本说明书的化合物(或其药学上可接受的盐)和一种或多种药学上可接受的赋形剂,其中组合物被配制用于局部给药。可以用以下形式局部给药,例如霜剂、洗剂、软膏剂或透皮贴剂。霜剂和软膏剂可以包含水性或油性基质,向其中施加适合的增稠剂或胶凝剂。洗剂可以包含水性或油性基质,向其中施加一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂或增稠剂。

[0248] 本说明书进一步涉及联合疗法,其中本说明书的化合物或其药学上可接受的盐和第二种活性成分同时、依序或混合给予,以用于治疗以上列举的一种或多种病症。这种组合可以与一种或多种另外的活性成分组合使用。

[0249] 在一个方面,提供了一种组合(例如,用作用于治疗在此列举的疾病或病症之一的药物,这些疾病或病症是例如慢性阻塞性肺病(COPD)或哮喘),该组合包括本说明书的化合物或其药学上可接受的盐和选自以下的至少一种活性成分:

[0250] a)  $\beta$ -肾上腺素受体激动剂;

[0251] b) 毒蕈碱型受体拮抗剂;

[0252] c) 毒蕈碱型受体拮抗剂和 $\beta$ -肾上腺素受体激动剂的结合;以及

[0253] d) 糖皮质激素受体激动剂(甾体性或非甾体性)。

[0254] 在另一个方面,提供了一种组合(例如,用作用于治疗在此列举的疾病或病症之一的药物,这些疾病或病症是例如慢性阻塞性肺病(COPD)或哮喘),该组合包括本说明书的化



合物或其药学上可接受的盐和磷酸二酯酶-4 (PDE4) 抑制剂。

[0255] 在本说明书的另外的方面中,提供了一种药物组合物(例如,用作用于治疗在此列举的疾病或病症之一的药物,这些疾病或病症是如慢性阻塞性肺病(COPD)、或哮喘),该药物组合物包括本说明书的化合物或其药学上可接受的盐和选自以下的至少一种活性成分:

[0256] a)  $\beta$ -肾上腺素受体激动剂;

[0257] b) 毒蕈碱型受体拮抗剂;

[0258] c) 毒蕈碱型受体拮抗剂和 $\beta$ -肾上腺素受体激动剂的结合;以及

[0259] d) 糖皮质激素受体激动剂(甾体性或非甾体性)。

[0260] 在另一个方面,提供了一种药物组合物(例如,用作用于治疗在此列举的疾病或病症之一的药物,这些疾病或病症是例如慢性阻塞性肺病(COPD)或哮喘),该药物组合物包括本说明书的化合物或其药学上可接受的盐和磷酸二酯酶-4 (PDE4) 抑制剂。

[0261] 本说明书中描述的化合物进一步在以下实例中说明。这些实例仅通过说明的方式给出并且是非限制性的。

[0262] 化学名称优选是IUPAC名称(使用ACD实验室2014 (ACD Labs 2014),或ChemDraw Ultra版本11.0产生)。

[0263] 缩写:

[0264] ACN 乙腈

[0265] Boc<sub>2</sub>O 二碳酸二叔丁酯

[0266] CDI 1,1'-羰基二咪唑

[0267] DCM 二氯甲烷

[0268] DAST 二乙基氨基三氟化硫

[0269] DBU 2,3,4,6,7,8,9,10-八氢嘧啶并[1,2-a]氮杂卓

[0270] DIBAL-H 二异丁基氢化铝

[0271] DIPEA 二异丙基乙胺

[0272] DMAP 4-N,N-二甲基氨基吡啶

[0273] DMF 二甲基甲酰胺

[0274] DMSO 二甲亚砜

[0275] dppe 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁

[0276] EDC N<sup>1</sup>-((亚乙胺)亚甲基)-N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-二甲基丙烷-1,3-二胺盐酸盐

[0277]

[0278] ESI 电喷射电离

[0279] EtOH 乙醇

[0280] EtOAc 乙酸乙酯

[0281] Fmoc-Cl 9-芴甲基氯甲酸酯

[0282] h 小时

[0283] HATU 1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐

[0284]

[0285] HOBt 1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇水合物

[0286]	HPLC	高效液相色谱
[0287]	IPA	异丙醇
[0288]	LC/MS	液相色谱-质谱
[0289]	LHMDS	双(三甲基甲硅烷基)氨基锂
[0290]	mCPBA	3-氯过氧苯甲酸
[0291]	MeOH	甲醇
[0292]	min	分钟
[0293]	MsCl	甲磺酰氯
[0294]	MTBE	甲基叔丁基醚
[0295]	NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
[0296]	NCS	N-氯代琥珀酰亚胺
[0297]	NsCl	4-硝基苯磺酰氯
[0298]	PFA	全氟烷氧基
[0299]	(PinB) <sub>2</sub>	双(频那醇并)二硼
[0300]	PPTs	吡啶鎓对甲苯磺酸酯
[0301]	Py	吡啶
[0302]	rt	室温
[0303]	RP-HPLC	反相HPLC
[0304]	SFC	超临界流体色谱
[0305]	T3P	2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷2,4,6-三氧化物
[0306]		
[0307]	TBAF	四正丁基氟化铵
[0308]	TBDMSCl	叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物
[0309]	TBDMSOTf	二甲基甲硅烷基三氟甲磺酸叔丁酯
[0310]	TBTU	四氟硼酸2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲
[0311]		
[0312]	TFA	三氟乙酸
[0313]	TFAA	三氟乙酸酐
[0314]	THF	四氢呋喃
[0315]	TMSCN	氰化三甲基甲硅烷基
[0316]	TsCl	对甲苯磺酰氯
[0317]	TsOH	对甲苯磺酸

[0318] 通用方法

[0319] 在Bruker Avance、Avance II或Avance III光谱仪上,在300、400、500或600MHz的质子频率记录NMR谱。将氯仿- $\delta$  (H 7.26ppm)、CD<sub>3</sub>OD (H 3.30ppm) 或DMSO- $d_6$  (H 2.49ppm) 的中心峰用作内标准。

[0320] 使用与Waters Xevo Q-ToF质谱仪组合的Waters Acquity系统或ESI模式的Shimadzu 2010EV UPLC系统,来进行LC/MS实验。按两个设置运行LC:1) 与以下梯度结合的BEH C18柱(1.7 $\mu$ m 2.1x 50mm):梯度(经5分钟2%-95%B)的水性46mM碳酸铵/氨水缓冲液

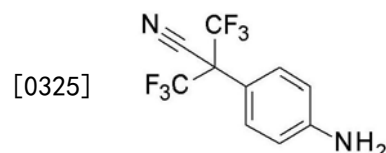
(pH 10) (A), 以及ACN (B), 按1.0mL/min的流速;或者与以下梯度结合:梯度(经2分钟5%–95%B)的水和TFA (0.05%) (A) 和CH<sub>3</sub>CN以及TFA (0.05%), 按1.0mL/min的流速 (B)。

[0321] 用具有整合的MS检测并且装备有来自X-Bridge或Sunfire的制备型C18 OBD 5 $\mu$ m 19x 150mm柱的Waters FractionLynx系统来进行制备型HPLC。可替代地,使用具有整合的UV检测的Gilson GX-281,其装备有Kromasil C8 10 $\mu$ m, 20x 250 ID或50x 250 IDmm。作为洗脱液(酸性的),应用以下梯度:水/ACN/乙酸(95/5/0.1) 或水/0.05%TFA (A), 以及ACN/0.05%TFA (B);或(碱性的)ACN或MeOH (A), 以及水中的0.03%氨或0.03%NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (B)。

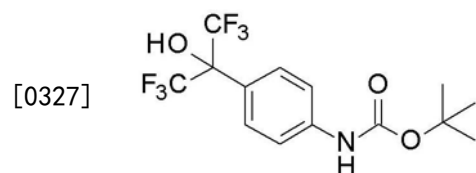
[0322] 用具有整合的MS检测,装备有Waters Viridis 2-EP或Phenomenex Luna Hilic, 30x 250mm, 5 $\mu$ m的Waters Prep100 SCF系统来进行制备型SCF。作为洗脱液,应用以下梯度:CO<sub>2</sub> (100g/min, 120巴, 40°C) (A), 以及MeOH/NH<sub>3</sub> (20mM) 或MeOH (5%甲酸) 或MeOH (B)。

[0323] 除非另外说明,否则起始材料是可商购的或先前描述于文献中。所有溶剂和商业试剂都是实验室级别的,并且按原样使用,除非另外陈述。

[0324] 中间体1:2-(4-氨基苯基)-3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙腈



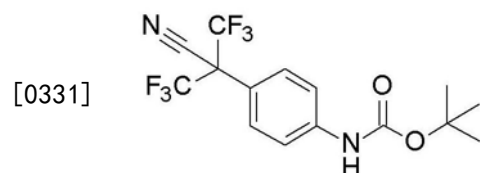
[0326] 步骤1:[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基]氨基甲酸叔丁酯



[0328] 在室温下,将0.38M氢氧化钠水溶液(254mL, 96.47mmol)添加到2-(4-氨基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(25g, 96.47mmol)在二噁烷中(100mL)中的溶液。添加二碳酸二叔丁酯(29.5g, 135.06mmol),并且将混浊的反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应转移至分液漏斗中,并将产物萃取到DCM (2x 300mL)中。将合并的DCM萃取物用水(100mL)和盐水(50mL)洗涤,然后通过相分离器。将有机溶液在真空中浓缩,得到呈浅橙色油状物的标题产物,其缓慢固化。产率是假定定量的,并且在下一个步骤中使用该材料的粗品。

[0329] LC/MS:m/z=358 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 1.48 (s, 9H), 7.52–7.59 (m, 4H), 8.53 (s, 1H), 9.58 (s, 1H)。

[0330] 步骤2:N-[4-[1-氰基-2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]苯基]氨基甲酸叔丁酯

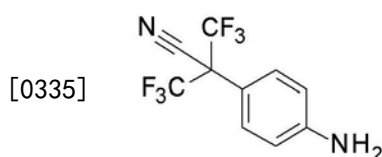


[0332] 使用Vapourtec R2C+/R4流动化学平台,将(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(11.5g, 32.01mmol)和三乙胺(13.31mL, 96.03mmol)在无水ACN (200mL)中的泵送溶液(流速2.000mL/min)与甲磺酸酐(16.73g, 96.03mmol)在无水ACN (200mL)中的泵送溶液(流速2.000mL/min)合并。将合并的溶液在2x 10mL PFA管式反应器

中于30℃反应(停留时间5min),然后引入四乙基氰化铵(25.0g,160.05mmol)在无水ACN(200mL)中的泵送溶液(流速2.000mL/min)。溶液在2x 10mL PFA管式反应器中于30℃反应(停留时间3.33min)。将反应溶液收集在单级分中并在减压下浓缩;将残余物溶于EtOAc(500mL)中,并依次用水(3x 200mL)和盐水(75mL)洗涤,然后用MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤溶液并在减压下浓缩。通过Biotage®KP-SIL 340g柱上的自动快速柱色谱分离呈无色浆状物的N-[4-[1-氰基-2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]苯基]氨基甲酸叔丁酯(8.0g,64%产率),使用在庚烷中0%至15%EtOAc的梯度作为流动相。

[0333] LC/MS:m/z=367[M-H]<sup>-</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ1.54(s,9H),6.67(s,1H),7.54(d,2H),7.63(d,2H)。<sup>19</sup>F-NMR(376MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ-66.79。

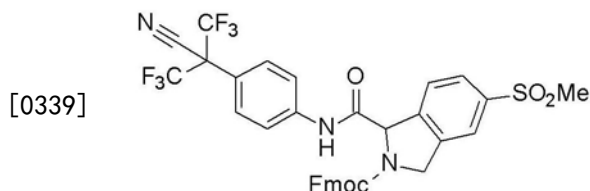
[0334] 步骤3:2-(4-氨基苯基)-3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙腈



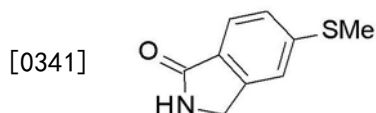
[0336] 将N-[4-[1-氰基-2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]苯基]氨基甲酸叔丁酯(5.8g,15.75mmol)溶解于DCM(80mL)中。向其中添加TFA(25mL,324.49mmol)并将反应在室温下搅拌1h。将反应在真空中浓缩,并将残余物溶解于EtOAc中,并用饱和NaHCO<sub>3</sub>洗涤两次。将各层分离,并使用相分离柱干燥有机层并在真空中浓缩。得到呈油状物的2-(4-氨基苯基)-3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙腈(4.02g,95%),并且将其未经进一步纯化而使用。

[0337] LC/MS:m/z=269[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ5.86(s,2H),6.67-6.76(m,2H),7.32(d,2H)。

[0338] 中间体2:9H-芴-9-基甲基-1-[[4-[1-氰基-2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]苯基]氨基甲酰基]-5-甲基磺酰基-异吲哚啉-2-甲酸酯



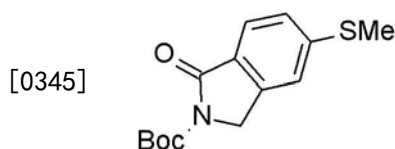
[0340] 步骤1:5-(甲基硫代)异吲哚啉-1-酮



[0342] 在DMF(150mL)中将5-溴代异吲哚啉-1-酮(15g,70.74mmol)和甲基硫醇钠(12.40g,176.85mmol)混合在一起,并加热至100℃持续1h。将反应混合物冷却至室温并倒入水(160mL)中,并且将水相用EtOAc(400mL)萃取。然后将各层分离并且将水相用EtOAc萃取(3x 200mL)。将合并的有机萃取物用盐水(3x 100mL)洗涤,使用相分离器筒干燥,并在真空中浓缩。得到呈黄色固体的5-(甲基硫代)异吲哚啉-1-酮(12.00g,95%)。该材料无需进一步纯化而用于下一步骤。

[0343] LC/MS:m/z=180[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ2.54(s,3H),4.33(s,2H),7.33(d,1H),7.44(s,1H),7.56(d,1H),8.43(s,1H)。

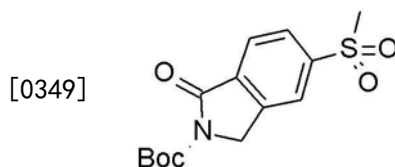
[0344] 步骤2:5-(甲基硫代)-1-氧代异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯



[0346] 将5-(甲基硫代)异吲哚啉-1-酮(12.68g,70.74mmol)悬浮在ACN(500mL)中并一次性添加DMAP(12.10g,99.04mmol)。然后添加二碳酸二叔丁酯(21.61g,99.04mmol),并将反应在室温下搅拌20min。在真空中除去ACN。将残余物溶解于EtOAc中,并用0.5M HCl水溶液(3x 200ml)洗涤。将有机萃取物使用相分离器筒干燥,并在真空中浓缩。获得呈棕色油状物的5-(甲基硫代)-1-氧代异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(15.60g,79%),将其静置固化。该材料无需进一步纯化而用于下一步骤。

[0347]  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 1.51(s,9H),2.55(s,3H),4.74(s,2H),7.37(d,1H),7.49(s,1H),7.64(d,1H)。

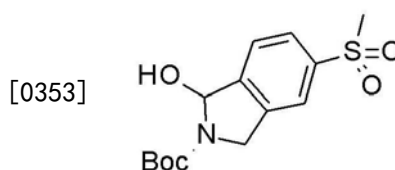
[0348] 步骤3:5-(甲基磺酰基)-1-氧代异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯



[0350] 将5-(甲基硫代)-1-氧代异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(15.58g,55.77mmol)溶解于DCM(500mL)中并且向其中分批添加mCPBA( $\geq 77\%$ )(30.0g,133.85mmol)(观察到约38℃的放热)。将反应在室温下搅拌20min。用1M NaOH水溶液洗涤反应两次。将有机层使用相分离器筒干燥并在真空中浓缩以得到呈黄色固体的5-(甲基磺酰基)-1-氧代异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(15.56g,90%)。该材料无需进一步纯化而用于下一步骤。

[0351] LC/MS: $m/z=310$  [M-H] $^-$ 。 $^1\text{H}$  NMR(500MHz,DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 1.53(s,9H),3.31(s,3H),4.88(s,2H),8.00(d,1H),8.08(d,1H),8.25(s,1H)。

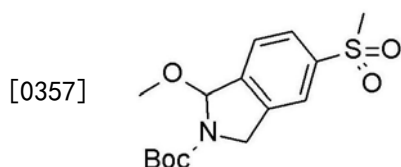
[0352] 步骤4:1-羟基-5-(甲基磺酰基)异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯



[0354] 将5-(甲基磺酰基)-1-氧代异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(15.56g,49.98mmol)溶解于DCM(375mL)中,在冰浴中冷却并保持在氮气气氛下。经10分钟逐渐添加DIBAL-H(85mL,84.96mmol,在THF中的1M溶液)。将反应在此温度下搅拌15min。添加饱和罗谢尔盐水溶液(100ml),并将所得混合物搅拌20min,同时加温至室温。添加DCM(200mL),并且将各层分离。将该水层用DCM萃取。将合并的有机萃取物使用相分离器筒干燥,并在真空中浓缩。获得呈粉红色-棕色胶状物/泡沫的产物,将其在下一个步骤中以粗品使用。

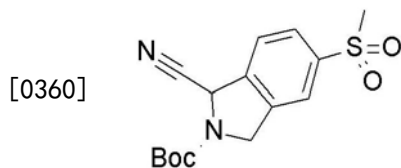
[0355] LC/MS: $m/z=312$  [M-H] $^-$ 。

[0356] 步骤5:1-甲氧基-5-(甲基磺酰基)异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯



[0358] 将1-羟基-5-(甲基磺酰基)异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(15.66g, 49.98mmol)溶于MeOH(300mL)中,并且向其中添加PPTs(1.26g, 5mmol),并将反应在室温下搅拌。在20min之后,LCMS表明无起始材料残留并且形成一种产物。将该反应通过添加三乙胺(111mL, 799.68mmol)淬灭并且在真空中浓缩以得到暗紫色油状物。将其在下个步骤中以粗品使用。

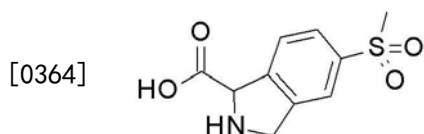
[0359] 步骤6:1-氰基-5-(甲基磺酰基)异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯



[0361] 将1-甲氧基-5-(甲基磺酰基)异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(16.36g, 49.98mmol)溶解于DCM(375mL)中。在添加TMSCN(10.05mL, 74.97mmol)和BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>(9.50mL, 74.97mmol)之前,将溶液冷却至-78℃。将该反应在-78℃搅拌15min。添加饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和DCM,并使反应加热至室温。将两层分离,并且用DCM萃取水相。将合并的有机萃取物使用相分离器筒干燥,并在真空中浓缩。将该材料通过用在庚烷中的40%-50%EtOAc洗脱的快速色谱纯化。得到呈固体的1-氰基-5-(甲基磺酰基)异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(10.6g, 65.8%)。

[0362] LC/MS:m/z=321[M-H]<sup>-</sup>。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 旋转异构体的混合物, 1:1) δ 1.50, 1.51(s, 9H), 3.24, 3.25(s, 3H), 4.74, 4.76(s, 2H), 6.17, 6.19(s, 1H), 7.83(d, 1H), 7.96-8.05(m, 2H)。

[0363] 步骤7:5-(甲基磺酰基)异吲哚啉-1-甲酸盐酸盐



[0365] 将6M HCl水溶液(110mL, 660.00mmol)添加至1-氰基-5-(甲基磺酰基)异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(10.6g, 32.88mmol)并将该混合物在70℃加热2.5h。将反应冷却至室温,并浓缩至干燥以得到深色固体,将其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0366] LC/MS:m/z=240[M-H]<sup>-</sup>。

[0367] 步骤8:2-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酸

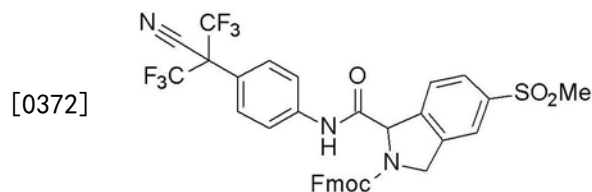


[0369] 向5-(甲基磺酰基)异吲哚啉-1-甲酸盐酸盐(9.13g, 32.88mmol)在二噁烷(230mL)/水(230mL)中的溶液中添加碳酸钾(22.72g, 164.40mmol)和9-芴基氯甲酸酯(7.66g, 29.59mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。在真空中除去二噁烷。然后将水相用1M

HCl水溶液酸化,并用EtOAc萃取。将有机萃取物合并,使用相分离器干燥,并在真空中浓缩。在下个步骤中以粗品使用该材料。

[0370] LC/MS: $m/z=462[M-H]^-$ 。

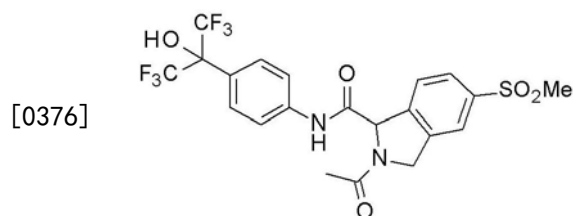
[0371] 步骤9:9H-芴-9-基甲基1-[[4-[1-氰基-2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]苯基]氨基甲酰基]-5-甲基磺酰基-异吲哚啉-2-甲酸酯



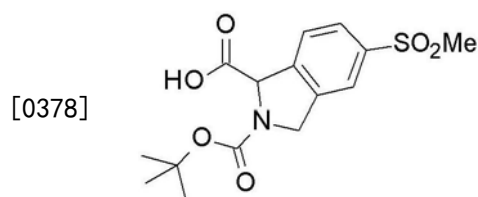
[0373] 将T3P(在EtOAc中的50%的溶液,1.310mL,2.20mmol)添加到2-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酸(510mg,1.1mmol)、2-(4-氨基苯基)-3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙腈(中间体1,236mg,0.88mmol)和三乙胺(0.307mL,2.20mmol)在DCM(10mL)中的混合物中。将反应在室温下搅拌30min。将反应混合物用水洗涤,并使用相分离器筒将各层分离。在真空中将DCM除去,并且将残余物通过用在庚烷中的25%-40%EtOAc洗脱的快速色谱纯化,得到呈固体的标题化合物(315mg,40.1%)。

[0374] LC/MS: $m/z=714[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR(500MHz,DMSO- $d_6$ ,旋转异构体的混合物,1:1)  $\delta$  3.22,3.23(s,3H),4.13-4.42(m,3H),4.86-5.05(m,2H),5.73,5.79(s,1H),6.93-7.01(m,1H),7.23,7.30(t,1H),7.37(q,1H),7.44(q,1H),7.56,7.58(d,1H),7.7-7.83(m,5H),7.9-7.97(m,4H),8.05,8.08(s,1H),11.02,11.03(s,1H)。

[0375] 中间体3:2-乙酰基-N-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基]-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚啉-1-甲酰胺



[0377] 步骤1:2-(叔丁氧基羰基)-5-(甲基磺酰基)异吲哚啉-1-甲酸



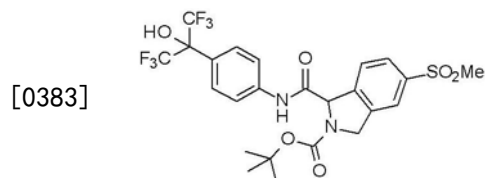
[0379] 将5-(甲基磺酰基)异吲哚啉-1-甲酸(7.78g,28mmol)的盐酸盐溶解于水(130mL)和1,4-二噁烷(200mL)中,并且添加碳酸钾水溶液(2M,70.0mL,140.00mmol)。一次性添加二碳酸二叔丁酯(6.11g,28mmol),并将该溶液在室温下搅拌过夜。将二噁烷在真空中除去并且添加DCM(100mL)。在水性物中形成黑色沉淀物将其通过过滤除去。将该水溶液用DCM洗涤两次并将有机洗涤物去除。

[0380] 然后在添加EtOAc(100mL)之前,伴随搅拌将该水溶液在冰水浴中冷冻。将pH通过缓慢添加冷却的盐酸(3.8M)逐渐调节至2。在EtOAc相分离之前,将两相混合物搅拌几分钟。

将该水溶液用EtOAc (2x 100ml) 洗涤。将合并的EtOAc萃取物用水 (1x 100mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空中浓缩, 得到呈固体的2-(叔丁氧基羰基)-5-(甲基磺酰基) 异吲哚啉-1-甲酸 (4.55g, 47.5%)。

[0381] LC/MS: m/z = 681 [2M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 旋转异构体的混合物, 1.6\*:1) δ 1.41\*, 1.46 (s, 9H), 3.21, 3.22\* (s, 3H), 4.68-4.8 (m, 2H), 5.44 (s, 1H), 7.60\*, 7.63 (d, 1H), 7.87-7.92 (m, 1H), 7.95, 7.98\* (s, 1H)。

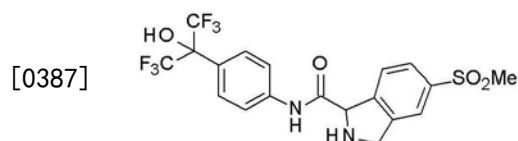
[0382] 步骤2: 1-{[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基) 苯基] 氨基甲酰基}-5-(甲基磺酰基)-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-甲酸叔丁酯



[0384] 在添加三乙胺 (5.39mL, 38.67mmol) 得到深棕色溶液之前, 将2-(叔丁氧基羰基)-5-(甲基磺酰基) 异吲哚啉-1-甲酸 (4.40g, 12.89mmol) 和2-(4-氨基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇 (3.34g, 12.89mmol) 在EtOAc (50mL) 中合并以得到悬浮液。通过滴液漏斗添加T3P (在EtOAc中50%, 15.35mL, 25.78mmol) 之前, 将该溶液通过在冰/水浴中搅拌来冷却。对添加进行控制以确保温度不超过5°C。一小时后, 将反应溶液用水 (2x 50mL) 洗涤。将合并的水洗涤液用EtOAc (50mL) 萃取。将合并的有机萃取物在用MgSO<sub>4</sub>干燥之前用0.1M HCl水溶液 (2x 50mL) 和盐水 (25mL) 洗涤。过滤并在真空中浓缩得到残余物, 将其通过用在正庚烷中的0%-60%EtOAc洗脱的快速色谱纯化, 得到呈固体的标题化合物 (4.95g, 66%)。

[0385] LC/MS: m/z = 581 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 旋转异构体的混合物, 1.8\*:1) δ 1.35\*, 1.47 (s, 9H), 3.20, 3.21\* (s, 3H), 4.69-4.88 (m, 2H), 5.61\*, 5.63 (s, 1H), 7.6-7.76 (m, 5H), 7.86-7.92 (m, 1H), 7.98, 8.01\* (s, 1H), 8.63\*, 8.65 (s, 1H), 10.75 (s, 1H)。

[0386] 步骤3: N-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基) 苯基]-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺



[0388] 将1-{[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基) 苯基] 氨基甲酰基}-5-(甲基磺酰基)-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-甲酸叔丁酯 (13.3g, 22.83mmol) 悬浮于乙酸异丙酯 (50mL) 中。添加在IPA (5N, 50mL, 250mmol) 中的氯化氢, 并将得到的混合物在室温下搅拌过夜。将反应在真空中浓缩, 并将残余物与EtOAc (2x 50mL) 和EtOAc/正庚烷 (1:1.80mL) 共蒸发, 并且然后在真空下干燥24h。得到呈固体的标题化合物的盐酸盐 (10.73g, 91%), 并且将其未经进一步纯化而使用。

[0389] 将样品通过RP-HPLC (色谱条件: 在0.1M HCO<sub>2</sub>H中梯度5%-95% ACN, pH 3; 柱: Waters Sunfire C18 ODB 5μ 19x 150mm) 纯化。

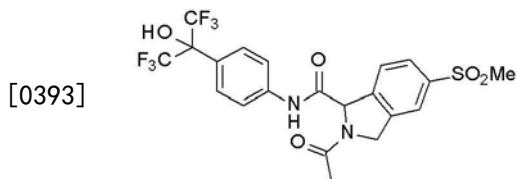
[0390] HRMS: 计算为 (C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S+H)<sup>+</sup> 483.0813; 发现: (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 483.0811。

[0391] <sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.18 (s, 3H), 4.37 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 5.09 (s, 1H),



7.60 (d, 2H) , 7.71 (d, 1H) , 7.77–7.83 (m, 3H) , 7.87 (s, 1H) , 8.65 (s, 1H) , 10.33 (s, 1H) .

[0392] 步骤4:2-乙酰基-N-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基]-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺



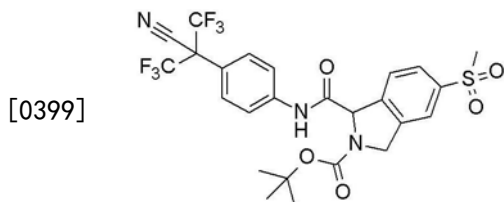
[0394] 将N-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基]-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺(4.2g,8.71mmol)溶解于DCM(150mL)中,并且向其中添加三乙胺(2.427mL,17.41mmol)和乙酸(0.748mL,13.06mmol),随后添加T3P(50%在EtOAc中,10.37mL,17.41mmol)。将反应在室温下搅拌30min。将反应在DCM与水之间分配,使用相分离器筒将各层分离并在真空中除去溶剂。

[0395] 将残余物在用在庚烷中的50%至100%EtOAc洗脱的硅胶上进行纯化。将产物级分合并,在真空中浓缩,得到胶状物。用二乙醚研磨得到固体,将其通过过滤分离,并用乙醚洗涤以得到2-乙酰基-N-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基]-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺(3.32g,72.7%)。

[0396] HRMS: 计算为  $(\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H})^+$  525.0919; 发现:  $(\text{ESI}[\text{M}+\text{H}]^+)$  525.0927。

[0397]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , 旋转异构体的混合物, 4\*:1)  $\delta$  1.99, 2.15\* (s, 3H) , 3.21, 3.22\* (s, 3H) , 4.76-4.94, 4.98-5.11\* (m, 2H) , 5.73\*, 5.93 (s, 1H) , 7.6-7.81 (m, 5H) , 7.87-7.92 (m, 1H) , 8.00\*, 8.03 (s, 1H) , 8.64\*, 8.67 (s, 1H) , 10.69\*, 10.93 (s, 1H) 。

[0398] 中间体4:1-[[4-[1-氰基-2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]苯基]氨基甲酰基]-5-甲基磺酰基-异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯

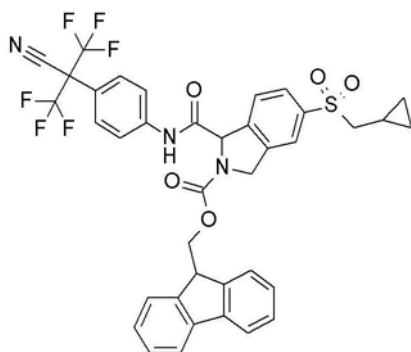


[0400] 将2-(叔丁氧基羰基)-5-(甲基磺酰基)异吡啶-1-甲酸(中间体3的合成步骤1的产物, 1.024g, 3mmol) 悬浮在DCM (15mL) 中并向其中添加2-(4-氨基苯基)-3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙腈(中间体1, 0.804g, 3.00mmol) 和三乙胺 (0.836mL, 6.00mmol)。然后向所得溶液中添加T3P(在EtOAc中的50%的溶液, 3.57mL, 6.00mmol)。将反应在室温下搅拌1h。将反应用DCM稀释, 并用HCl水溶液 (0.5M) 洗涤。使用相分离器筒将这些层分离并在真空中浓缩。将残余物通过用在庚烷中的30%-50%EtOAc洗脱的快速色谱纯化, 得到呈固体的标题化合物 (1.66g, 94%)。

[0401] LC/MS:m/z=592 [M+H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 旋转异构体的混合物, 2\*:1) δ 1.34\*, 1.47 (s, 9H), 3.21, 3.22\* (s, 3H), 4.7-4.9 (m, 2H), 5.62\*, 5.64 (d, 1H), 7.59-7.8 (m, 3H), 7.84-7.95 (m, 3H), 7.99, 8.02\* (s, 1H), 10.95 (s, 1H)。

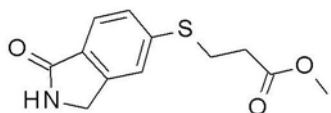
[0402] 中间体5:9H-芴-9-基甲基1-[[4-[1-氰基-2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]苯基]氨基甲酰基]-5-(环丙基甲基磺酰基)异吲哚啉-2-甲酸酯

[0403]



[0404] 步骤1: 3-((1-氧代异吲哚啉-5-基)硫代)丙酸甲酯

[0405]

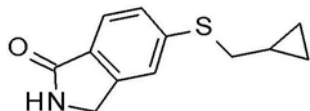


[0406] 在添加Xantphos (2.73g, 4.72mmol)、DIPEA (9.88mL, 56.59mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (2.159g, 2.36mmol) 和3-巯基丙酸甲酯 (32.6mL, 330.12mmol) 之前将5-溴代异吲哚啉-1-酮 (10g, 47.16mmol) 在二噁烷 (450mL) 中的溶液进行脱气。将该反应加热至80℃, 持续1h。将反应在真空中浓缩。将该材料的大约一半通过用在EtOAc中0%-5%甲醇洗脱的快速色谱纯化, 得到4.69g的产物。粗材料在加载在柱上时部分固化, 因此材料的仅一半通过这种方法纯化。将固化的材料用甲醇研磨并通过过滤收集4.48g呈无色固体的产物。将母液在真空中浓缩, 并通过用在EtOAc中的0%-5%甲醇洗脱的快速色谱纯化, 得到1.1g产物。将其与来自第一柱的材料合并得到10.27g (86%) 的标题化合物。

[0407] LC/MS:  $m/z = 252 [\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.69 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 3.60 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 8.48 (s, 1H)。

[0408] 步骤2: 5-((环丙基甲基)硫代)异吲哚啉-1-酮

[0409]

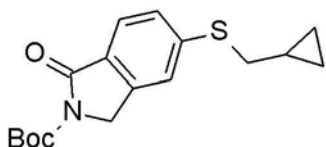


[0410] 向3-((1-氧代异吲哚啉-5-基)硫代)丙酸甲酯 (5.79g, 23.04mmol) 在THF (250mL) 中的悬浮液中添加叔丁醇钾 (46.1mL, 46.08mmol, 在THF中的1M溶液)。将反应在室温下搅拌5min, 随后添加(溴甲基)环丙烷 (6.22g, 46.08mmol)。将反应在室温下搅拌30min。将反应倾入水中并且将产物在EtOAc中萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 使用相分离器筒干燥, 并在真空中浓缩。将得到的固体在EtOAc中浆液化, 通过过滤收集并且然后用乙醚洗涤以得到5-((环丙基甲基)硫代)异吲哚啉-1-酮 (2.35g, 46%)。

[0411] LC/MS:  $m/z = 220 [\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.17-0.33 (m, 2H), 0.44-0.62 (m, 2H), 0.94-1.11 (m, 1H), 3.01 (d, 2H), 4.33 (s, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 8.45 (s, 1H)。

[0412] 步骤3: 5-((环丙基甲基)硫代)-1-氧代异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯

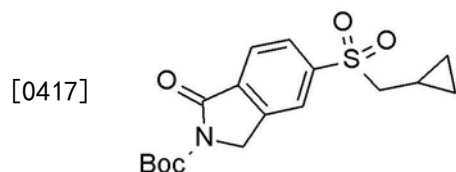
[0413]



[0414] 将5-((环丙基甲基)硫代)异吲哚啉-1-酮(4.13g, 18.83mmol) 悬浮在ACN(150mL) 中并且一次性添加DMAP(3.22g, 26.37mmol)。然后添加二碳酸二叔丁酯(5.75g, 26.37mmol) 并将反应在室温下搅拌20min。在真空中除去ACN。将残余物溶解于EtOAc中并且用HCl水溶液(0.5M, 3x 200mL) 洗涤。将有机萃取物使用相分离器筒干燥, 并在真空中浓缩。获得呈棕色油状物的5-((环丙基甲基)硫代)-1-氧代异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯, 将其静置固化。将该材料未经进一步纯化而用于下一步骤

[0415]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.23-0.34 (m, 2H), 0.5-0.6 (m, 2H), 1.00-1.13 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 3.04 (d, 2H), 4.73 (s, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.64 (d, 1H)。

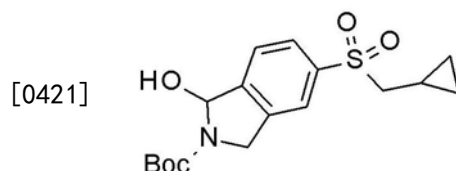
[0416] 步骤4: 5-((环丙基甲基)磺酰基)-1-氧代异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯



[0418] 在室温下, 将5-((环丙基甲基)硫代)-1-氧代异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(6.01g, 18.83mmol) 溶解于DCM(200mL) 中, 并向其中添加mCPBA( $\geq 77\%$ , 10.13g, 45.19mmol) (观察到约36°C的放热)。将反应在室温下搅拌20min。用1M NaOH水溶液洗涤反应混合物两次。将有机相使用相分离器筒干燥并在真空中浓缩以得到呈固体的5-((环丙基甲基)磺酰基)-1-氧代异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(5.98g, 90%)。该材料无需进一步纯化而用于下一步骤。

[0419] LC/MS:  $m/z = 350$  [M-H] $^-$ 。  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.01-0.2 (m, 2H), 0.33-0.5 (m, 2H), 0.78-0.93 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 3.35 (d, 2H), 4.89 (s, 2H), 7.97-8.05 (m, 2H), 8.21 (s, 1H)。

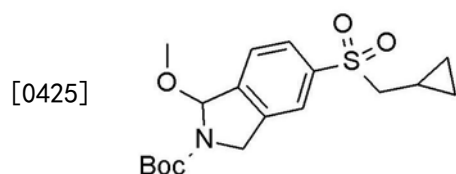
[0420] 步骤5: 5-((环丙基甲基)磺酰基)-1-羟基异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯



[0422] 将5-((环丙基甲基)磺酰基)-1-氧代异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(5.48g, 15.59mmol) 溶解于DCM(150mL) 中并将混合物在冰浴中冷却。添加DIBAL-H(26.5mL, 26.51mmol, 1M在THF中的溶液), 并将反应在此温度下搅拌15min。添加饱和罗谢尔盐水溶液(100ml), 并将所得混合物搅拌20min, 同时加温至室温。添加DCM(150mL), 并且将各层分离。将该水层用DCM萃取。将合并的有机萃取物使用相分离器筒干燥, 并在真空中浓缩。获得呈粉红色胶状物/泡沫的产物。将该材料按原样在下一个步骤中使用。

[0423] LC/MS:  $m/z = 352$  [M-H] $^-$ 。

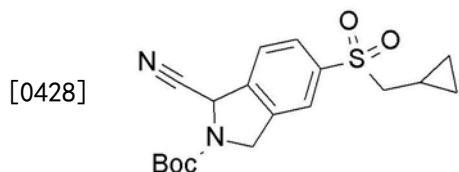
[0424] 步骤6: 5-((环丙基甲基)磺酰基)-1-甲氧基异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯



[0426] 将5-((环丙基甲基)磺酰基)-1-羟基异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(5.51g, 15.59mmol)

溶于MeOH(110mL)中并且向其中添加PPTs(0.392g,1.56mmol),并将反应在室温下搅拌。20min后,LCMS指示起始材料完全消耗。将该反应通过添加三乙胺(34.8mL,249.44mmol)淬灭并且在真空中浓缩以得到暗紫色油状物。其不经进一步纯化而用于下一个步骤。

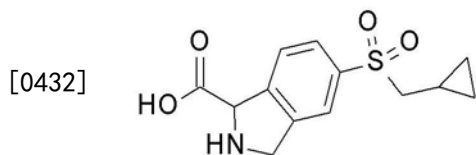
[0427] 步骤7:1-氰基-5-((环丙基甲基)磺酰基)异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯



[0429] 将5-((环丙基甲基)磺酰基)-1-甲氧基异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(5.73g,15.59mmol)溶解于DCM(110mL)中。将得到的混合物冷却至-78℃,然后添加TMSCN(3.14mL,23.39mmol)和BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>(2.96mL,23.39mmol)。将该反应在-78℃搅拌15min。添加饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和DCM,并使反应加温至室温。将两层分离,并且用DCM萃取水层。将合并的有机萃取物使用相分离器筒干燥,并在真空中浓缩。将残余物在用在庚烷中的25%-50%EtOAc洗脱的硅胶上进行纯化。得到呈淡粉色泡沫的1-氰基-5-((环丙基甲基)磺酰基)异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(3.22g,57%)。

[0430] LC/MS:m/z=361[M-H]<sup>-</sup>。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ0.06-0.16(m,2H),0.33-0.53(m,2H),0.7-0.95(m,1H),1.49,1.51(s,9H),3.27-3.31(m,2H),4.75,4.77(s,2H),6.18,6.20(s,1H),7.82,7.84(s,1H),7.94,7.96(s,1H),7.97,7.99(s,1H)。

[0431] 步骤8:5-((环丙基甲基)磺酰基)异吲哚啉-1-甲酸盐酸盐



[0433] 将6M HCl水溶液(35mL,210.00mmol)添加至1-氰基-5-((环丙基甲基)磺酰基)异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(3.48g,9.60mmol)并将该混合物在70℃下加热2.5h。将反应冷却至室温并且在真空中浓缩至干燥。在下一步骤中使用获得的深色固体粗品。

[0434] LC/MS:m/z=280[M-H]<sup>-</sup>。

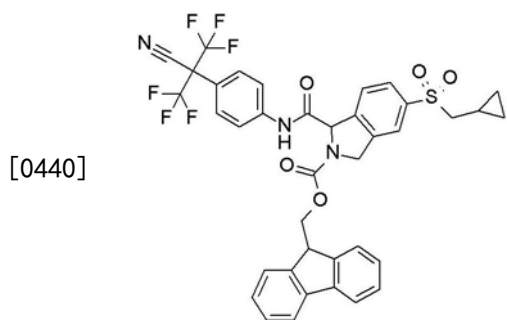
[0435] 步骤9:5-[(环丙基甲基)磺酰基]-2-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酸



[0437] 向在二噁烷(70mL)/水(70mL)中的5-((环丙基甲基)磺酰基)异吲哚啉-1-甲酸盐酸盐(3.05g,9.6mmol)添加碳酸钾(6.63g,48.00mmol)和9-芴甲基氯甲酸酯(2.235g,8.64mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。在真空中除去二噁烷。然后将水相用1M HCl水溶液酸化,并用EtOAc萃取。将有机萃取物合并,使用相分离器筒干燥,并在真空中浓缩。将该材料按原样在下一个步骤中使用。

[0438] LC/MS:m/z=504[M+H]<sup>+</sup>。

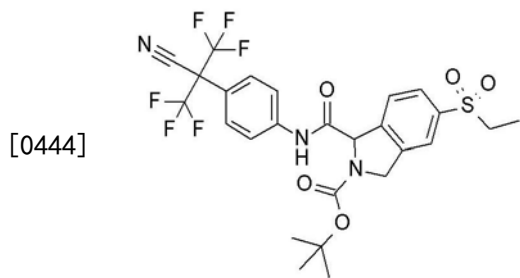
[0439] 步骤10: 9H-芴-9-基甲基1-[[4-[1-氰基-2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]苯基]氨基甲酰基]-5-(环丙基甲基磺酰基)异吲哚啉-2-甲酸酯



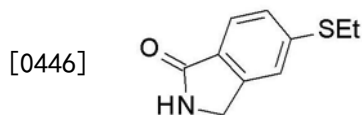
[0441] 将T3P(在EtOAc中的50%的溶液, 1.143mL, 1.92mmol)添加到5-[(环丙基甲基)磺酰基]-2-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酸(483mg, 0.96mmol)、2-(4-氨基苯基)-3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙腈(中间体1, 206mg, 0.77mmol)和三乙胺(0.268mL, 1.92mmol)在DCM(10mL)中的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌30min。将反应混合物用水洗涤, 并使用相分离器筒将各层分离。在真空中将DCM除去, 并且将残余物通过用在庚烷中的30%-40%EtOAc洗脱的快速色谱纯化, 得到呈固体的标题化合物(310mg, 42.8%)。

[0442] LC/MS:  $m/z = 754 [M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ , 旋转异构体的混合物, 1:1)  $\delta$  0.08-0.18 (m, 2H), 0.42-0.53 (m, 2H), 0.78-0.88 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 2H), 4.15-4.4 (m, 3H), 4.85-5.05 (m, 2H), 5.74, 5.79 (s, 1H), 6.94-7 (m, 1H), 7.23, 7.30 (t, 1H), 7.33-7.47 (m, 2H), 7.57, 7.58 (s, 1H), 7.66-7.82 (m, 5H), 7.87-7.96 (m, 4H), 8.02, 8.04 (s, 1H), 11.02, 11.03 (s, 1H)。

[0443] 中间体6: 1-[[4-[1-氰基-2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]苯基]氨基甲酰基]-5-乙基磺酰基-异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯



[0445] 步骤1: 5-(乙基硫代)异吲哚啉-1-酮

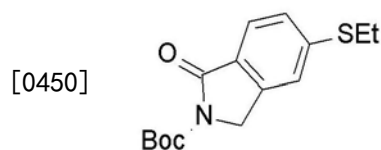


[0447] 在DMF(100mL)中将5-溴代异吲哚啉-1-酮(10g, 47.16mmol)和乙硫醇钠(9.92g, 117.90mmol)混合在一起, 并将反应加热至100℃持续20min。将该反应冷却至室温, 倒入水(100mL)中, 并且将产物用EtOAc(3x 200mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(4x 50mL)洗涤。LCMS指示产物在水性洗液中, 并且因此将它们合并并用EtOAc(4x 50mL)萃取。将有机萃取物合并, 使用相分离器筒干燥, 并在真空中浓缩。将得到的固体在高真空下干燥过夜。得到呈黄色固体的5-(乙基硫代)异吲哚啉-1-酮(8.68g, 95%)。该材料无需进一步纯化而用

于下一步骤。

[0448] LC/MS: $m/z=194[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.27 (t, 3H), 3.06 (q, 2H), 4.33 (s, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.47-7.48 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 8.45 (s, 1H)。

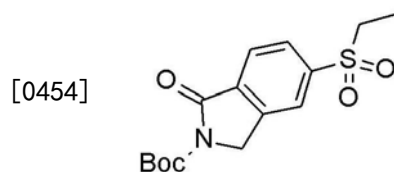
[0449] 步骤2: 5-(乙基硫代)-1-氧代异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯



[0451] 将5-(乙基硫代)异吲哚啉-1-酮(8.68g, 44.91mmol)悬浮在ACN(400mL)中并一次性添加DMAP(7.68g, 62.88mmol)。在10min之后, 添加二碳酸二叔丁酯(13.72g, 62.88mmol), 并且将该混合物在室温下搅拌30min。将反应在真空中浓缩。将残余物溶解于EtOAc中并用0.1M HCl水溶液(4x 100mL)洗涤。将有机萃取物使用相分离器筒干燥并在真空中浓缩以得到呈橙色固体的5-(乙基硫代)-1-氧代异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(12.50g, 95%)。该材料无需进一步纯化而用于下一步骤。

[0452]  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.29 (t, 3H), 1.51 (s, 9H), 3.09 (q, 2H), 4.74 (s, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.52-7.53 (m, 1H), 7.65 (d, 1H)。

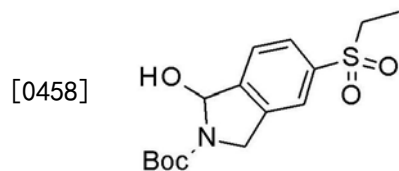
[0453] 步骤3: 5-(乙基磺酰基)-1-氧代异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯



[0455] 在室温下, 将5-(乙基硫代)-1-氧代异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(13.18g, 44.91mmol)溶解于DCM(500mL)中并且向此混合物中分批添加mCPBA( $\geq 77\%$ , 24.16g, 107.78mmol)(观察到温度增加至约35°C)。将反应在室温下搅拌30min。将反应用1M NaOH水溶液洗涤两次, 并将DCM相使用相分离器筒干燥并在真空中浓缩。得到呈黄色固体的5-(乙基磺酰基)-1-氧代异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(14.00g, 96%)。该材料未经纯化即用于下一步骤中。

[0456] LC/MS: $m/z=324[M-H]^-$ .  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.12 (t, 3H), 1.53 (s, 9H), 3.38 (q, 2H), 4.89 (s, 2H), 7.99-8.04 (m, 2H), 8.21 (s, 1H)。

[0457] 步骤4: 5-(乙基磺酰基)-1-羟基异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯

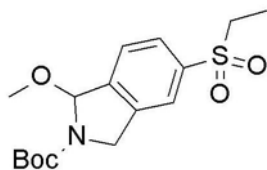


[0459] 将5-(乙基磺酰基)-1-氧代异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(12g, 36.88mmol)溶解于DCM(300mL)中, 并且将该混合物在冰浴中冷却。添加DIBAL-H(63mL, 63.00mmol, 1M在THF中的溶液), 并将反应在此温度下搅拌15min。添加饱和罗谢尔盐水溶液(300mL)并将混合物搅拌20min。添加DCM(300mL), 并且将各层分离。将水相用DCM萃取。将合并的有机萃取物使用相分离器筒干燥, 并在真空中浓缩。在下一个步骤中以粗品使用该材料。

[0460] LC/MS: $m/z=326[M-H]^-$ 。

[0461] 步骤5:5-(乙基磺酰基)-1-甲氧基异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯

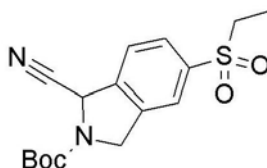
[0462]



[0463] 将5-(乙基磺酰基)-1-羟基异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(12.07g,36.88mmol)溶解于MeOH(210mL)中并且向其中添加PPTs(0.927g,3.69mmol),并且将反应在室温下搅拌。20min后,LCMS表明没有起始材料残留。将该反应通过添加三乙胺(81mL,581.14mmol)淬灭并且在真空中浓缩以得到暗紫色油状物。其不经进一步纯化而用于下一个步骤。

[0464] 步骤6:1-氰基-5-(乙基磺酰基)异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯

[0465]

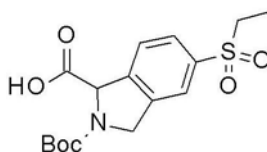


[0466] 将5-(乙基磺酰基)-1-甲氧基异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(12.59g,36.88mmol)溶解于DCM(300mL)中并且将溶液冷却至-78℃。添加TMSCN(7.42mL,55.32mmol),然后添加BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>(7.01mL,55.32mmol)。将该反应在-78℃搅拌15min。添加饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(300mL)和DCM(300mL)并将反应加温至室温。将两层分离,并且用DCM萃取水层。将合并的有机萃取物使用相分离器筒干燥,并在真空中浓缩。将该材料通过用在庚烷中的40%EtOAc洗脱的快速色谱纯化。得到呈固体的1-氰基-5-(乙基磺酰基)异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(7.58g,61.1%)。

[0467] LC/MS:m/z=335[M-H]<sup>-</sup>。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,旋转异构体的混合物,1:1)δ 1.11(t,3H),1.49,1.51(s,9H),3.29-3.36(m,2H),4.75,4.77(s,2H),6.18,6.20(s,1H),7.83,7.85(s,1H),7.93,7.95(s,1H),7.96,7.99(s,1H)。

[0468] 步骤7:2-叔丁氧基羰基-5-(乙基磺酰基)-异吲哚啉-1-甲酸

[0469]

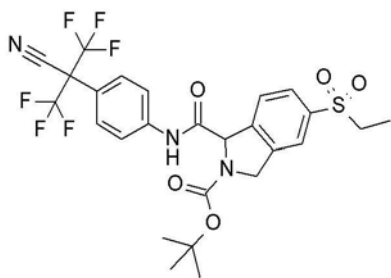


[0470] 将5M NaOH水溶液(1mL,5.00mmol)添加到1-氰基-5-(乙基磺酰基)异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(0.052g,0.156mmol)中,并将反应混合物在60℃搅拌3h。混合物仍然是悬浮液,因此添加NaOH(1mL,5.00mmol)并将混合物在60℃加热过夜。将反应酸化并且将产物萃取到EtOAc中。将合并的有机萃取物使用相分离器筒干燥,并在真空中浓缩。将残留物在偶联反应中以粗品使用

[0471] LC/MS:m/z=256[M+H-BOC]<sup>+</sup>。

[0472] 步骤8:1-((4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基)氨基甲酰基)-5-(乙基磺酰基)异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(中间体6)

[0473]

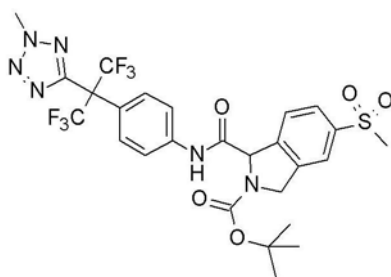


[0474] 向2-(叔丁氧基羰基)-5-(乙基磺酰基)异吲哚啉-1-甲酸(中间体6的合成步骤7的产物, 0.141g, 0.40mmol)、2-(4-氨基苯基)-3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙腈(中间体1, 0.085g, 0.32mmol)和三乙胺(0.110mL, 0.79mmol)在DCM(4mL)中的混合物中添加T3P(在EtOAc中的50%的溶液, 0.283mL, 0.48mmol)。将反应在室温下搅拌30min。将反应在DCM与水之间分配, 使用相分离器筒将各层分离并在真空中除去溶剂。将残余物溶解于甲醇中并加载到Isolute™SCX柱(先前用甲醇冲洗)上。用甲醇洗脱产物。将甲醇在真空中除去, 并且将残余物通过用在庚烷中的30%EtOAc洗脱的快速色谱纯化。得到呈固体的标题化合物(0.060g, 25%), 将其未经进一步纯化而使用。

[0475] LC/MS:  $m/z = 606 [M+H]^+$ 。

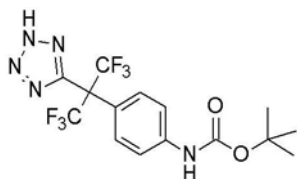
[0476] 中间体7: 5-甲基磺酰基-1-[[4-[2,2,2-三氟-1-(2-甲基四唑-5-基)-1-(三氟甲基)乙基]苯基]氨基甲酰基]异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯

[0477]



[0478] 步骤1: N-[4-[2,2,2-三氟-1-(2H-四唑-5-基)-1-(三氟甲基)乙基]苯基]氨基甲酸叔丁酯

[0479]

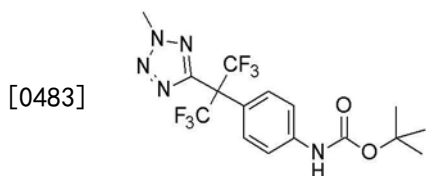


[0480] 将叠氮化钠(238mg, 3.67mmol)和氯化铵(196mg, 3.67mmol)添加到(4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(270mg, 0.73mmol)在无水的DMF(5mL)中的溶液。将其加热至100℃保持20min。将反应混合物在EtOAc与水之间分配, 并且用1M HCl水溶液将水溶液的pH调节至pH 2。将各层分离, 并且将水层再用EtOAc萃取两次。将合并的有机萃取物使用相分离器筒干燥, 并在真空中浓缩。得到产物在约1mL DMF(LCMS得出纯度90%)中的溶液, 并且将其直接用于下一步骤。产率被假定为定量的。

[0481] LC/MS:  $m/z = 410 [M-H]^-$ 。

[0482] 步骤2: N-[4-[2,2,2-三氟-1-(2-甲基四唑-5-基)-1-(三氟甲基)乙基]苯基]氨基甲酸叔丁酯

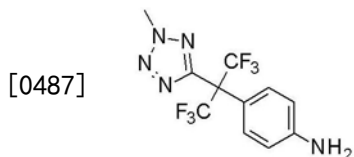




[0484] 将DMF (5mL) 添加到来自前一步骤的在约1mL DMF中的(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2H-四唑-5-基)丙-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(中间体7的合成步骤1的产物, 300mg, 0.73mmol)中。向其中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (111mg, 0.80mmol) 和MeI (0.050mL, 0.80mmol), 并将反应搅拌2h。LCMS表明SM保留, 因此添加MeI (0.023mL, 0.37mmol), 并将反应在室温下搅拌过夜。将反应在EtOAc与水之间分配。将水层用EtOAc萃取两次, 并且然后将合并的有机物用盐水洗涤两次。然后将有机萃取物使用相分离器筒干燥, 并在真空中浓缩。将残余物用在在庚烷中的0%-20%乙醚洗脱的二氧化硅上纯化。得到N-[4-[2,2,2-三氟-1-(2-甲基四唑-5-基)-1-(三氟甲基)乙基]苯基]氨基甲酸叔丁酯(200mg, 65%)。

[0485] LC/MS: m/z = 424 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.47 (s, 9H), 4.49 (s, 3H), 7.13 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 9.61 (s, 1H)。

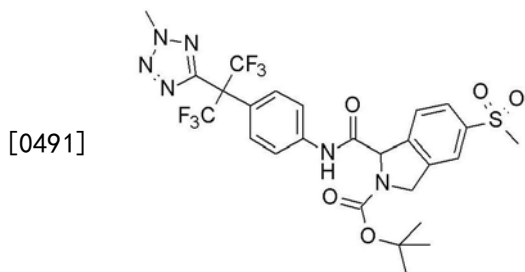
[0486] 步骤3: 4-[2,2,2-三氟-1-(2-甲基四唑-5-基)-1-(三氟甲基)乙基]苯胺



[0488] 将(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)丙-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(中间体7的合成步骤2的产物, 80mg, 0.19mmol) 溶解于DCM (2mL) 中, 并且向其中添加TFA (1mL, 12.98mmol), 并将反应在室温下搅拌2h。将反应在真空中浓缩, 并将得到的残余物溶于甲醇。将其装载到5g的SCX™筒(先用甲醇冲洗)。将该筒用甲醇冲洗, 然后将产物用在甲醇中的7M NH<sub>3</sub>洗脱。在真空中将甲醇氨除去, 得到呈固体的4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)丙-2-基)苯胺(25.00mg, 40.9%)。

[0489] LC/MS: m/z = 324 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.48 (s, 3H), 5.53 (s, 2H), 6.52-6.59 (m, 2H), 6.80 (d, 2H)。

[0490] 步骤4: 5-甲基磺酰基-1-[[4-[2,2,2-三氟-1-(2-甲基四唑-5-基)-1-(三氟甲基)乙基]苯基]氨基甲酰基]异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯

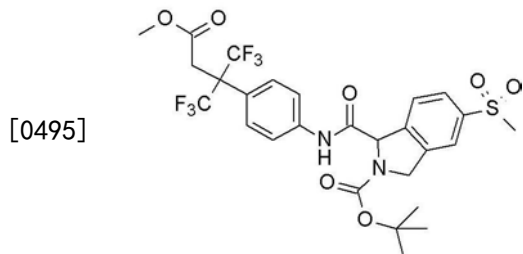


[0492] 将2-(叔丁氧基羰基)-5-(甲基磺酰基)异吲哚啉-1-甲酸(中间体3的合成步骤1的产物, 26.2mg, 0.08mmol) 悬浮于DCM (1mL) 中并向其中添加4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)丙-2-基)苯胺(中间体7的合成步骤3的产物, 25mg, 0.08mmol) 和三乙胺(0.021mL, 0.15mmol)。然后添加T3P(在EtOAc中的50%的溶液, 0.092mL, 0.15mmol)。将反应

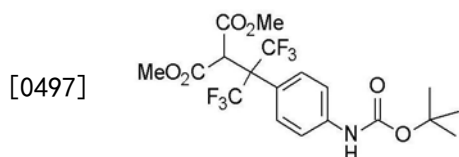
在室温下搅拌30min。将反应用DCM稀释,并用0.5M HCl水溶液洗涤。使用相分离器筒将这些层分离并在真空中浓缩。将粗产物未经进一步纯化而使用。

[0493] LC/MS: $m/z=647[M-H]^-$ 。

[0494] 中间体8:1-[4-[3-甲氧基-3-氧代-1,1-双(三氟甲基)丙基]苯基]氨基甲酰基]-5-甲基磺酰基-异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯



[0496] 步骤1:2-[1-[4-(叔丁氧基羰基氨基)苯基]-2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]丙二酸二甲酯



[0498] 向(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(中间体1的合成步骤1的产物,100mg,0.28mmol)在DCM(2mL)中的溶液中添加Et<sub>3</sub>N(0.097mL,0.70mmol),然后添加甲磺酸酐(72.7mg,0.42mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌30min。在另一个反应中,将在DMF(0.4mL)中的小瓶丙二酸二甲酯(110mg,0.84mmol)用2-甲基丙-2-醇钾(94mg,0.84mmol)在室温下处理30分钟(形成固体)。添加DMF(0.6mL)后,将该材料添加到第一反应混合物中并在室温下搅拌30min。LCMS表明形成了所需产物。将该反应混合物在EtOAc(100mL)与水(10mL)之间分配。在相分离器中分离各层。将有机层用水(2x 10mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过二氧化硅快速色谱(在庚烷中的0%-20%EtOAc)纯化残余物。将含有所需产物的级分收集并在真空中浓缩,得到标题化合物(60mg,45%)。LC/MS: $m/z=472[M-H]^-$ 。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ1.47(s,9H),3.63(s,6H),5.24(s,1H),7.45-7.51(m,4H),9.58(s,1H)。

[0499] 可替代地,可以如下所述制备2-[1-[4-(叔丁氧基羰基氨基)苯基]-2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]丙二酸二甲酯。

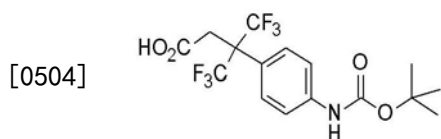
[0500] 通过经5分钟将甲磺酸酐(29.1g,167.01mmol)缓慢添加到三乙胺(23.15mL,167.01mmol)和(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(中间体1的合成步骤1的产物,20g,55.67mmol)在无水ACN(180mL)中的冷却溶液(冰/水浴)中,制备2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基甲磺酸酯(24.35g,55.67mmol)溶液。将溶液再搅拌10min,然后除去冰/水浴,并将深橙色溶液加温至室温。

[0501] 使用Vapourtec R2C+/R4流动化学平台,将DBU(41.6mL,278.35mmol)在无水ACN(200mL)中的泵送溶液(流速0.667mL/min)与丙二酸二甲酯(31.8mL,278.35mmol)在无水ACN(200mL)中的泵送溶液(流速0.667mL/min)合并。将合并的溶液在2x 10mL PFA管式反应器中于25℃反应(停留时间15min),然后引入甲磺酸酯溶液(流速0.667mL/min)。将合并的

溶液在2x 10mL PFA管式反应器中于50℃反应(停留时间10min)。将反应溶液收集在单级分中。添加水(500mL)并且在减压下除去大部分ACN。通过添加3.8M HCl水溶液(25mL)酸化溶液,并将粗产物萃取到EtOAc(500mL)中。将上层有机相分离,并依次用HCl水溶液(0.1M, 250mL)、饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2x 250mL)和盐水(75mL)洗涤,然后用MgSO<sub>4</sub>干燥。将溶液过滤并在减压下浓缩,通过Biotage®KP-SIL 340g柱上自动快速柱色谱,使用在庚烷中的10%至30%EtOAc的梯度作为流动相,得到呈无色固体的二甲基-2-(2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)丙二酸酯(13.95g, 53%)。

[0502] LC/MS:m/z=472[M-H]<sup>-</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ1.52(s, 9H), 3.70(s, 6H), 4.73(s, 1H), 6.55(s, 1H), 7.35-7.56(m, 4H)。<sup>19</sup>F-NMR(376MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ-62.59。

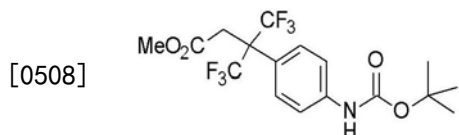
[0503] 步骤2: 3-[4-(叔丁氧基羰基氨基)苯基]-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁酸



[0505] 向2-(2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)丙二酸二甲酯(中间体8的合成步骤1的产物, 171mg, 0.36mmol)在MeOH(3mL)中的溶液中添加NaOH(0.9mL, 1.81mmol)水溶液,并且将反应混合物在室温下搅拌4h。LCMS表明形成了所需产物。通过在冰水浴上添加稀HCl将反应混合物的pH调节至约2。将反应混合物用EtOAc(1x 100mL)萃取。将有机层用水(1x 10mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并将滤液在真空中浓缩,得到粗标题化合物(145mg, 98%),将其未经进一步纯化用于下一步骤。

[0506] LC/MS:m/z=401[M-H]<sup>-</sup>。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ1.48(s, 9H), 3.44(s, 2H), 7.43-7.57(m, 4H), 9.54(s, 1H), 12.68(br. s, 1H)。

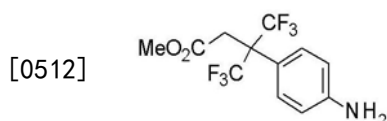
[0507] 步骤3: 3-[4-(叔丁氧基羰基氨基)苯基]-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁酸甲酯



[0509] 向3-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)苯基)-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁酸(中间体8的合成步骤2的产物, 335mg, 0.83mmol)在DMF(6mL)中的溶液中添加Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(354mg, 3.34mmol),然后添加碘甲烷(0.156mL, 2.50mmol),并将反应混合物在室温下搅拌过夜。将该反应混合物在EtOAc(200mL)与水(20mL)之间分配。在相分离器中分离各层。将有机层用水(2x 25mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并将滤液在真空中浓缩,得到粗产物(316mg, 91%),将其未经进一步纯化而使用。

[0510] LC/MS:m/z=414[M-H]<sup>-</sup>。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ1.48(s, 9H); 3.55(s, 3H); 3.56(s, 2H); 7.39-7.65(m, 4H); 9.56(s, 1H)。

[0511] 步骤4: 3-(4-氨基苯基)-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁酸甲酯

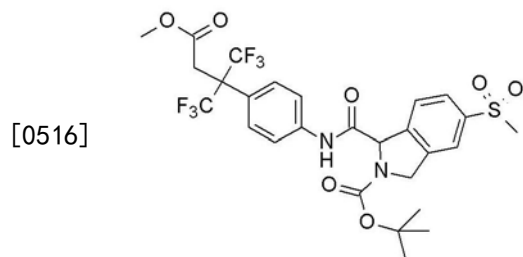


[0513] 向3-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)苯基)-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁酸甲酯(中间

体8的合成步骤3的产物, 312mg, 0.75mmol) 在DCM (6mL) 中的溶液中添加TFA (1.5mL, 19.47mmol), 并将所得溶液在室温下搅拌35min。在真空中除去挥发物。将残余物溶解于EtOAc (200mL) 中, 用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (2x 20mL) 洗涤。将有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并将滤液在真空中浓缩, 得到呈粗品的标题化合物 (217mg, 92%), 将其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0514] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ 3.45 (s, 2H) ; 3.55 (s, 3H) ; 5.50 (br. s, 2H) ; 6.59 (d, 2H) ; 7.24 (d, 2H) 。

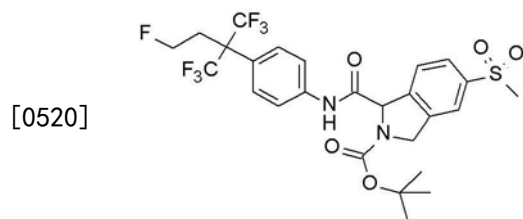
[0515] 步骤5: 1-[[4-[3-甲氧基-3-氧代-1,1-双(三氟甲基)丙基]苯基]氨基甲酰基]-5-甲基磺酰基-异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯



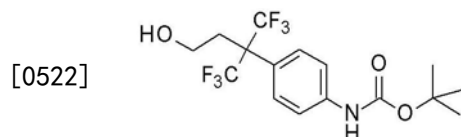
[0517] 向3-(4-氨基苯基)-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁酸甲酯 (214mg, 0.68mmol) 和2-(叔丁氧基羰基)-5-(甲基磺酰基)异吲哚啉-1-甲酸 (中间体3的合成步骤1的产物, 232mg, 0.68mmol) 在EtOAc (4mL) 中的混合物中添加Et<sub>3</sub>N (0.284mL, 2.04mmol), 然后分批添加T3P (50%在EtOAc中) (0.808mL, 1.36mmol)。添加完成后, 将反应混合物在室温下搅拌40min。将该反应混合物在EtOAc (200mL) 与水 (25mL) 之间分配。使用相分离器将各层分离。将有机层进一步用水 (2x25mL) 洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并将滤液在真空中浓缩, 得到呈粗品 (364mg, 84%) 的标题化合物, 将其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0518] LC/MS: m/z = 637 [M-H]<sup>-</sup>。

[0519] 中间体9: 1-[[4-[3-氟-1,1-双(三氟甲基)丙基]苯基]氨基甲酰基]-5-甲基磺酰基-异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯



[0521] 步骤1: N-[4-[3-羟基-1,1-双(三氟甲基)丙基]苯基]氨基甲酸叔丁酯

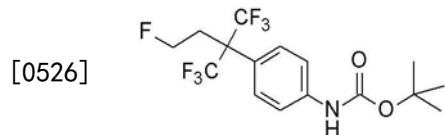


[0523] 向LiAlH<sub>4</sub> (2.41mL, 2.41mmol) 在THF中的溶液中逐滴添加3-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)苯基)-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁酸甲酯 (中间体8的合成步骤3的产物, 0.5g, 1.20mmol) 在THF (3mL) 中的溶液。添加完成后, 将反应混合物在室温下搅拌2.5h。将反应混合物在冰水浴中冷却, 并小心逐滴添加甲醇 (1mL), 然后将冰水浴除去, 将混合物在室温下搅拌5min, 并且然后在EtOAc (250mL) 与稀HCl水溶液 (35mL) 之间分配。将各层分离, 并将有

机层用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(1x 35mL)洗涤,并用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。过滤后,将滤液在真空中浓缩,得到粗产物(360mg,77%),将其未经进一步纯化而使用。

[0524] LC/MS: $m/z=386$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。 $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ; $\delta$ 1.48 (s, 9H) ;2.50-2.54 (m, 2H) ;3.36-3.40 (m, 2H) ;4.87 (t, 1H) ;7.48 (d, 2H) ;7.57 (d, 2H) ;9.58 (s, 1H) 。

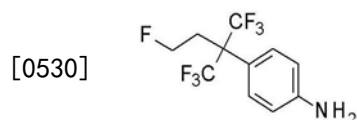
[0525] 步骤2:N-[4-[3-氟-1,1-双(三氟甲基)丙基]苯基]氨基甲酸叔丁酯



[0527] 将(4-(1,1,1-三氟-4-羟基-2-(三氟甲基)丁-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(中间体9的合成步骤1的产物,200mg,0.52mmol)在DCM(4mL)中的溶液在冰水浴中冷却。向其中添加DAST(0.273mL,2.07mmol)在DCM中的冷溶液。添加完成后,将冰水浴除去,并将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加另外一份DAST(0.273mL,2.07mmol),并将反应混合物在室温下搅拌3h。添加甲醇(1mL),并将反应混合物在室温下搅拌1h。将该混合物在EtOAc(150mL)与水(20mL)之间分配。在相分离器中分离各层。用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(1x 25mL)洗涤有机层,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩,得到粗产物(201mg),将其按原样使用。

[0528] LC/MS: $m/z=388$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

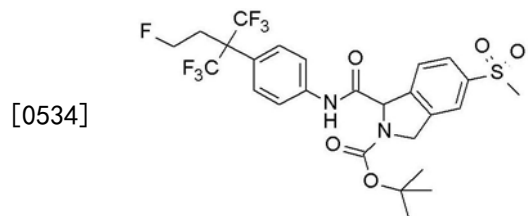
[0529] 步骤3:4-[3-氟-1,1-双(三氟甲基)丙基]苯胺



[0531] 向(4-(1,1,1,4-四氟-2-(三氟甲基)丁-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(中间体9的合成步骤2的产物,201mg,0.52mmol)在DCM(4mL)中的溶液中添加TFA(1mL,12.98mmol),并将得到的溶液在室温下搅拌45min。在真空中除去挥发物。将残余物溶于EtOAc(150mL)中,用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(2x 20mL)洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩,得到粗产物(140mg),将其未经纯化而使用。

[0532] LC/MS: $m/z=288$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0533] 步骤4:1-[[4-[3-氟-1,1-双(三氟甲基)丙基]苯基]氨基甲酰基]-5-甲基磺酰基-异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯

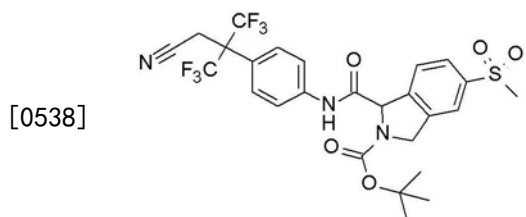


[0535] 向4-(1,1,1,4-四氟-2-(三氟甲基)丁-2-基)苯胺(中间体9的合成步骤3的产物,140mg,0.48mmol)和2-(叔丁氧基羰基)-5-(甲基磺酰基)异吲哚啉-1-甲酸(中间体3的合成步骤1的产物,165mg,0.48mmol)在EtOAc(3mL)中的混合物中分批添加T3P(50%在EtOAc中)(0.576mL,0.97mmol),然后添加 $\text{Et}_3\text{N}$ (0.202mL,1.45mmol)。添加完成后,将反应混合物在室温下搅拌40min。将该反应混合物在EtOAc(150mL)与水(15mL)之间分配。在相分离器中分离各层。将有机层用水(2x 20mL)洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并将滤液在真空中浓缩,得到粗产

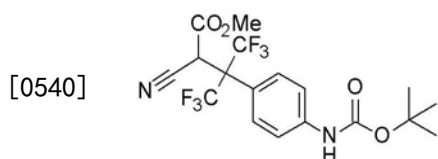
物 (270mg), 将其未经进一步纯化而使用。

[0536] LC/MS:  $m/z = 611 [M-H]^-$ 。

[0537] 中间体10: 1-[[4-[1-(氰基甲基)-2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]苯基]氨基甲酸叔丁酯]-5-甲基磺酰基-异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯



[0539] 步骤1: 2-氰基-4,4,4-三氟-3-[4-(叔丁氧基羰基氨基)苯基]-3-(三氟甲基)丁酸甲酯



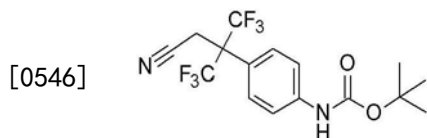
[0541] 向(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(中间体1的合成步骤1的产物, 150mg, 0.42mmol)在DCM(1mL)中的溶液中添加 $Et_3N$  (0.116mL, 0.84mmol), 然后添加甲磺酸酐(145mg, 0.84mmol), 并且将反应混合物在室温下搅拌45min。

[0542] 在单独的小瓶中, 向2-甲基丙-2-醇钾(141mg, 1.25mmol)在DMF(1mL)中的悬浮液中添加2-氰基乙酸甲酯(0.112mL, 1.25mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌40min。

[0543] 将第一个小瓶的反应混合物分批添加到第二个小瓶中的反应混合物中。添加完成后, 将反应混合物在室温下搅拌40min。将该反应混合物在 $EtOAc$  (150mL) 与水(20mL)之间分配。在相分离器中分离各层。将有机层进一步用水(2x 20mL)洗涤, 用 $Na_2SO_4$ 干燥, 过滤并将滤液在真空中浓缩。通过二氧化硅快速色谱(在庚烷中的0%-30% $EtOAc$ )纯化残余物。将含有所需产物的级分收集并在真空中浓缩, 得到标题化合物(74mg, 40%)。

[0544] LC/MS:  $m/z = 439 [M-H]^-$ 。  $^1H$  NMR (600MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  1.48 (s, 9H); 3.72 (s, 3H); 6.20 (s, 1H); 7.54 (d, 2H); 7.59 (d, 2H); 9.67 (s, 1H)。

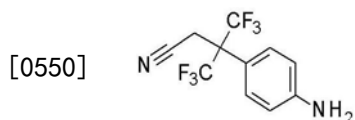
[0545] 步骤2: N-[4-[1-(氰基甲基)-2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]苯基]氨基甲酸叔丁酯



[0547] 向3-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)苯基)-2-氰基-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁酸甲酯(中间体10的合成步骤1的产物, 65mg, 0.15mmol)在DMSO(1mL)中的溶液中添加饱和 $NaCl$ 水溶液(0.3mL), 并且将反应混合物在125℃下搅拌3h。将该反应混合物冷却至室温, 在 $EtOAc$  (150mL) 与水之间分配。在相分离器中分离各层。将有机层进一步用水(2x 20mL)洗涤, 用 $Na_2SO_4$ 干燥, 过滤并将滤液在真空中浓缩。通过二氧化硅快速色谱(在庚烷中的0%-10% $EtOAc$ )纯化残余物。将含有所需产物的级分收集并在真空中浓缩, 得到标题化合物(25mg, 44%)。

[0548] LC/MS:  $m/z = 381 [M-H]^-$ .  $^1H$  NMR (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.47 (s, 9H); 4.08 (s, 2H); 7.61 (s, 4H); 9.66 (s, 1H)。

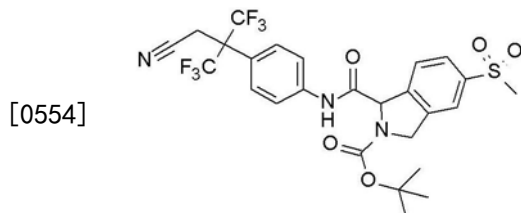
[0549] 步骤3: 3-(4-氨基苯基)-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁腈



[0551] 向(4-(2-(氰基甲基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(中间体10的合成步骤2的产物, 23mg, 0.06mmol)在DCM (1mL) 中的溶液中添加TFA (0.3mL, 3.89mmol), 并将得到的澄清溶液在室温下搅拌45min。在真空中除去挥发物。将残余物溶解于EtOAc (100mL) 中, 用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (2x 10mL) 洗涤。将有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并将滤液在真空中浓缩, 得到粗产物 (15mg, 88%)。将这种材料未经进一步纯化而用于下一步骤中。

[0552] LC/MS:  $m/z = 281 [M-H]^-$ 。

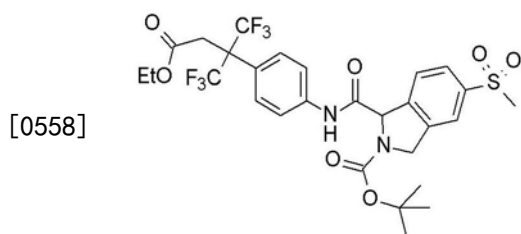
[0553] 步骤4: 1-[[4-[1-(氰基甲基)-2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]苯基]氨基甲酰基]-5-甲基磺酰基-异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯



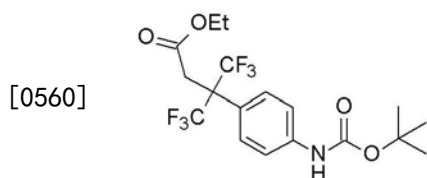
[0555] 向3-(4-氨基苯基)-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁腈 (15mg, 0.05mmol) 和2-(叔丁氧基羰基)-5-(甲基磺酰基)异吲哚啉-1-甲酸(中间体3的合成步骤1的产物, 21.78mg, 0.06mmol)在EtOAc (1mL) 中的混合物中添加Et<sub>3</sub>N (0.022mL, 0.16mmol), 然后添加T3P (50%在EtOAc中, 0.063mL, 0.11mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌1.5h。通过添加EtOAc (100mL) 将反应混合物稀释, 用水 (3x 15mL) 洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并将滤液在真空中浓缩, 得到粗产物 (32mg, 99%)。将这种材料未经进一步纯化而用于下一步骤中。

[0556] LC/MS:  $m/z = 604 [M-H]^-$ 。

[0557] 中间体11: 1-[[4-[3-乙氧基-3-氧代-1,1-双(三氟甲基)丙基]苯基]氨基甲酰基]-5-甲基磺酰基-异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯



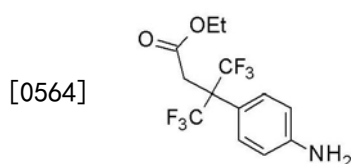
[0559] 步骤1: 3-[4-(叔丁氧基羰基氨基)苯基]-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁酸乙酯



[0561] 向3-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)苯基)-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁酸(中间体8的合成步骤2的产物,133mg,0.33mmol)在DMF(3mL)中的溶液中添加 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (176mg,1.66mmol),然后添加碘乙烷(0.107mL,1.33mmol),并将反应混合物在室温下搅拌20h。将该反应混合物在EtOAc(150mL)与水(25mL)之间分配。在相分离器中分离各层。将有机层进一步用水(2x 20mL)洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并将滤液在真空中浓缩,得到粗产物(140mg,98%),将其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

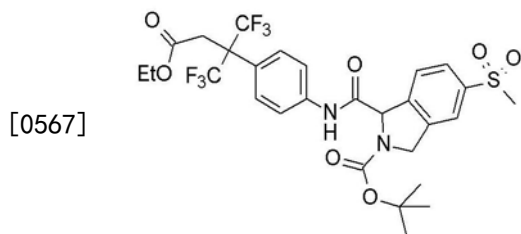
[0562] LC/MS: $m/z=428[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0563] 步骤2:3-(4-氨基苯基)-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁酸乙酯



[0565] 向3-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)苯基)-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁酸乙酯(140mg,0.33mmol)在DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(0.5mL,6.49mmol),并将所得溶液在室温下搅拌1h。在真空中除去挥发物。将残余物溶于EtOAc(150mL)中,用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(2x 10mL)洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤,并将滤液在减压下浓缩,得到呈粗产物的标题化合物(102mg,95%)。将这种材料未经进一步纯化而用于下一步骤中。

[0566] 步骤3:1-[[4-[3-乙氧基-3-氧代-1,1-双(三氟甲基)丙基]苯基]氨基甲酰基]-5-甲基磺酰基-异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯



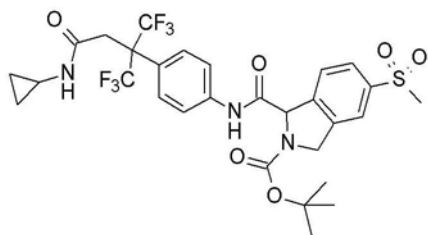
[0568] 向3-(4-氨基苯基)-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁酸乙酯(102mg,0.31mmol)在EtOAc(2mL)中的溶液中添加3-(4-氨基苯基)-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁酸乙酯(102mg,0.31mmol)。向此悬浮液中添加 $\text{Et}_3\text{N}$ (0.130mL,0.93mmol),得到澄清溶液。向此澄清的反应混合物中分批添加T3P(50%在EtOAc中,0.370mL,0.62mmol)。添加完成后,将反应混合物在室温下搅拌30min。将该反应混合物在EtOAc(150mL)与水(20mL)之间分配。在相分离器中分离各层。将有机层进一步用水(3x 20mL)洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并将滤液在真空中浓缩,得到粗产物(203mg,100%),将其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0569] LC/MS: $m/z=651[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0570] 中间体12:1-[[4-[3-(环丙基氨基)-3-氧代-1,1-双(三氟甲基)丙基]苯基]氨基甲酰基]-5-甲基磺酰基-异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯

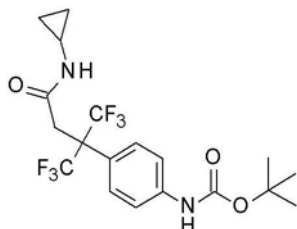


[0571]



[0572] 步骤1: N-[4-[3-(环丙基氨基)-3-氧代-1,1-双(三氟甲基)丙基]苯基]氨基甲酸叔丁酯

[0573]

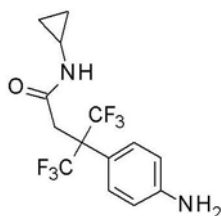


[0574] 向3-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)苯基)-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁酸(中间体8的合成步骤2的产物, 46mg, 0.11mmol)和环丙胺(9.82mg, 0.17mmol)在EtOAc(1mL)中的溶液中添加Et<sub>3</sub>N(0.048mL, 0.34mmol), 然后添加T3P(50%在EtOAc中)(0.136mL, 0.23mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌30min。将该反应混合物在EtOAc(100mL)与水(10mL)之间分配。在相分离器中分离各层。将有机层进一步用水(1x 10mL)洗涤。将有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并将滤液在真空中浓缩, 得到粗产物(50mg, 99%), 将其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0575] LC/MS: m/z = 439 [M-H]<sup>-</sup>。

[0576] 步骤2: 3-(4-氨基苯基)-N-环丙基-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁酰胺

[0577]

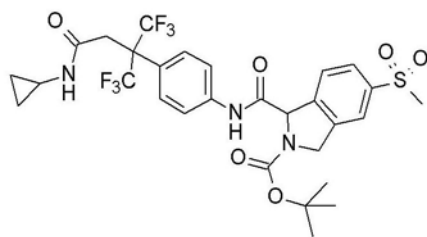


[0578] 向(4-(4-(环丙基氨基)-1,1,1-三氟-4-氧代-2-(三氟甲基)丁-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(中间体12的合成步骤1的产物, 50mg, 0.11mmol)在DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(0.3mL, 3.89mmol), 并将得到的澄清溶液在室温下静置30min。在真空中除去挥发物。将残余物溶解于EtOAc(100mL)中, 用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2x 10mL)洗涤。将有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并将滤液在真空中浓缩, 得到粗产物(32mg, 83%), 将其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0579] LC/MS: m/z = 339 [M-H]<sup>-</sup>。

[0580] 步骤3: 1-[[4-[3-(环丙基氨基)-3-氧代-1,1-双(三氟甲基)丙基]苯基]氨基甲酰基]-5-甲基磺酰基-异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯

[0581]

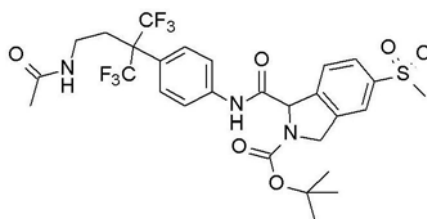


[0582] 向3-(4-氨基苯基)-N-环丙基-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁酰胺(32mg, 0.09mmol)和2-(叔丁氧基羰基)-5-(甲基磺酰基)异吲哚啉-1-甲酸(中间体3的合成步骤1的产物, 30mg, 0.09mmol)在EtOAc(1mL)中的混合物中添加Et<sub>3</sub>N(0.037mL, 0.26mmol), 然后添加T3P(50%在EtOAc中, 0.105mL, 0.18mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌30min。将该反应混合物在EtOAc(100mL)与水(10mL)之间分配。将各层在相分离器中分离, 并将有机层进一步用水(1x 10mL)洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并将滤液在真空中浓缩, 得到粗产物(58mg, 99%), 将其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0583] LC/MS: m/z = 662 [M-H]<sup>-</sup>。

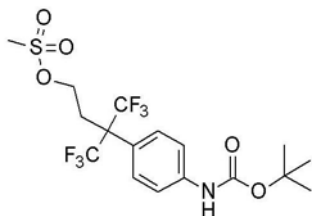
[0584] 中间体13: 1-[[4-[3-乙酰胺基-1,1-双(三氟甲基)丙基]苯基]氨基甲酰基]-5-甲基磺酰基-异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯

[0585]



[0586] 步骤1: [3-[4-(叔丁氧基羰基氨基)苯基]-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁基]甲磺酸酯

[0587]

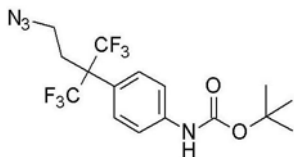


[0588] 向在冰水浴中的(4-(1,1,1-三氟-4-羟基-2-(三氟甲基)丁-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(中间体9的合成步骤1的产物, 160mg, 0.41mmol)在DCM(3mL)中的悬浮液中添加Et<sub>3</sub>N(0.173mL, 1.24mmol), 然后添加甲磺酰氯(0.048mL, 0.62mmol)。添加完成后, 将反应混合物在约3℃下搅拌45min。向此反应混合物中添加甲醇(0.2mL), 并将冰水浴除去。在室温下5min后, 将反应混合物在EtOAc(150mL)与水(15mL)之间分配。在相分离器中分离各层。将有机层用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(1x 15mL)洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并将滤液在真空中浓缩, 得到粗产物(192mg, 100%), 将其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0589] LC/MS: m/z = 464 [M-H]<sup>-</sup>。

[0590] 步骤2: N-[4-[3-叠氮-1,1-双(三氟甲基)丙基]苯基]氨基甲酸叔丁酯

[0591]

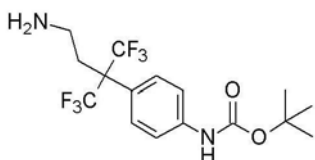


[0592] 向3-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)苯基)-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁基甲磺酸酯(中间体13的合成步骤1的产物,192mg,0.41mmol)在DMF(3mL)中的溶液中添加叠氮化钠(0.073mL,2.06mmol),并将反应混合物在65℃下搅拌。2h后,添加另外一份叠氮化钠(0.073mL,2.06mmol),并将反应混合物在65℃下搅拌36h。将该反应混合物冷却至室温,在EtOAc(150mL)与水(20mL)之间分配。在相分离器中分离各层。将有机层进一步用水(3x15mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并将滤液在真空中浓缩,得到粗产物(170mg,100%),将其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0593] LC/MS:m/z=411[M-H]<sup>-</sup>。

[0594] 步骤3:N-[4-[3-氨基-1,1-双(三氟甲基)丙基]苯基]氨基甲酸叔丁酯

[0595]

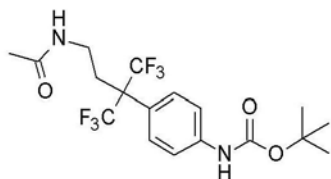


[0596] 向(4-(4-叠氮-1,1,1-三氟-2-(三氟甲基)丁-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(中间体13的合成步骤2的产物,170mg,0.41mmol)在THF(3mL)中的溶液中添加水(0.375mL),然后添加三苯基膦(216mg,0.82mmol),并将反应混合物在45℃搅拌过夜。在真空中将挥发物除去,并将残余物通过硅胶快速色谱(在庚烷中的0%-50%EtOAc,然后在DCM中的5%甲醇以除去所有其他产物,并且最后在DCM中的10%甲醇)纯化。将含有所需产物的级分收集并在真空中浓缩,得到标题化合物(62mg,39%)。

[0597] LC/MS:m/z=385[M-H]<sup>-</sup>。

[0598] 步骤4:N-[4-[3-乙酰胺基-1,1-双(三氟甲基)丙基]苯基]氨基甲酸叔丁酯

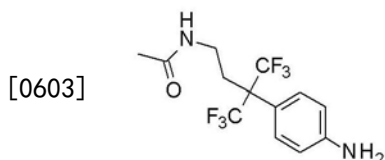
[0599]



[0600] 向(4-(4-氨基-1,1,1-三氟-2-(三氟甲基)丁-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(中间体13的合成步骤3的产物,60mg,0.16mmol)在吡啶中的溶液(1.5mL)中添加Ac<sub>2</sub>O(0.073mL,0.78mmol),并将反应混合物在室温下搅拌1h。向此反应混合物中添加甲醇(0.3mL),并5min后在真空中将挥发物除去。将残余物溶解于甲醇(4mL)中,在真空中浓缩。将此过程重复几次,得到粗产物(67mg,100%),将其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0601] LC/MS:m/z=427[M-H]<sup>-</sup>。

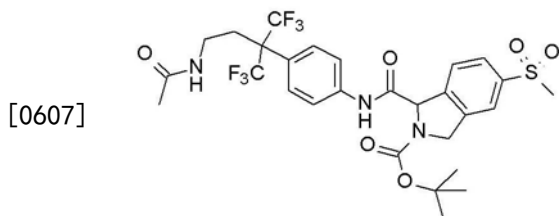
[0602] 步骤5:N-[3-(4-氨基苯基)-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁基]乙酰胺



[0604] 向(4-(4-乙酰胺基-1,1,1-三氟-2-(三氟甲基)丁-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(中间体13的合成步骤4的产物,67mg,0.16mmol)在DCM(1.5mL)中的溶液中添加TFA(0.5mL,6.49mmol),并将所得反应混合物在室温下搅拌45min。在真空中除去挥发物。将残余物溶解于EtOAc(150mL)中,用水(1x 10mL)和饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(1x 20mL)洗涤。将有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并将滤液在真空中浓缩,得到呈粗品的标题化合物(50mg,92%),将其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0605] LC/MS:m/z=327[M-H]<sup>-</sup>。

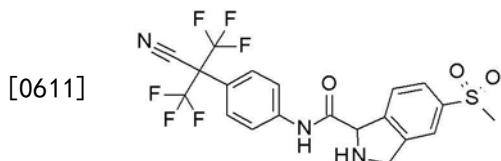
[0606] 步骤6:1-[[4-[3-乙酰胺基-1,1-双(三氟甲基)丙基]苯基]氨基甲酰基]-5-甲基磺酰基-异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯



[0608] 向N-(3-(4-氨基苯基)-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁基)乙酰胺(50mg,0.15mmol)和2-(叔丁氧基羰基)-5-(甲基磺酰基)异吲哚啉-1-甲酸(中间体3的合成步骤1的产物,52.0mg,0.15mmol)在EtOAc(1.2mL)中的混合物中添加T3P(50%在EtOAc中,0.181mL,0.30mmol),然后添加Et<sub>3</sub>N(0.064mL,0.46mmol)。添加完成后,将反应混合物在室温下搅拌40min。将该反应混合物在EtOAc(150mL)与水(15mL)之间分配。在相分离器中分离各层。将有机层进一步用水(2x 15mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并将滤液在真空中浓缩,得到呈粗品(99mg,100%)的标题化合物,将其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0609] LC/MS:m/z=650[M-H]<sup>-</sup>。

[0610] 实例1:N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺



[0612] 将9H-芴-9-基甲基1-[[4-[1-氰基-2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]苯基]氨基甲酰基]-5-甲基磺酰基-异吲哚啉-2-甲酸酯(中间体2,315mg,0.44mmol)溶解于ACN(10mL)中,并向其中添加二乙胺(3.69mL,35.31mmol)。将该反应在室温下搅拌1h。将反应在真空中浓缩,并将残余物溶解于甲醇中,并加载到10g Isolute<sup>TM</sup>SCX柱(先前用甲醇冲洗)上。将该柱用甲醇洗涤,然后将产物用在甲醇中的2M NH<sub>3</sub>洗脱。在真空中将溶剂除去,得到呈浅绿色胶状物的产物。在下个步骤中以粗品使用此材料。通过用甲醇研磨来纯化用于生物筛选的小样品。

[0613] LC/MS: $m/z=492[M+H]^+$ 。HRMS:计算为 $(C_{20}H_{15}F_6N_3O_3S+H)^+$

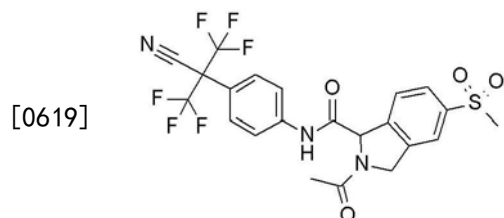
[0614] 492.0816;发现 $(ESI[M+H]^+)$  492.0830。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 3.19 (s, 3H), 3.94 (br s, 1H), 4.31-4.46 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 7.68-7.74 (m, 3H), 7.82 (dd, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.95-8.03 (m, 2H), 10.51 (s, 1H)。

[0615] 标题化合物的盐酸盐可以用盐酸处理1-[[4-[1-氰基-2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]苯基]氨基甲酰基]-5-甲基磺酰基-异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(中间体4)得到。

[0616] 将1-[[4-[1-氰基-2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]苯基]氨基甲酰基]-5-甲基磺酰基-异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(中间体4, 1.66g, 2.81mmol)溶解于乙酸异丙酯(5mL)中并向其中添加6M HCl在IPA中的溶液(5.14mL, 30.87mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。将反应在真空中浓缩,得到呈固体的标题化合物的盐酸盐(1.32g, 89%),将其未经进一步纯化而使用。

[0617] LC/MS: $m/z=492[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 3.24 (s, 3H), 4.73 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 5.88 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.91-8.02 (m, 4H), 8.07 (s, 1H), 11.85 (s, 1H)。

[0618] 实例2:2-乙酰基-N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺

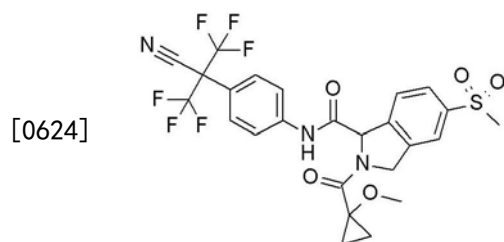


[0620] 将N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺(实例1, 70mg, 0.14mmol)溶解于THF (6mL)中,并向其中添加乙酸酐(0.094mL, 1.00mmol)。将该反应在室温下搅拌1h。将反应在真空中浓缩,将粗品通过RP-HPLC(色谱条件:在0.1M HCO<sub>2</sub>H中梯度5%-95%ACN, pH 3;柱:Waters Sunfire C18 ODB 5 $\mu$  19x 150mm)纯化,得到标题化合物(54mg, 70.9%)。

[0621] HRMS:计算为 $(C_{22}H_{17}F_6N_3O_4S+H)^+$  534.0922;发现 $(ESI[M+H]^+)$  534.0921。

[0622]  $^1H$  NMR (600MHz, DMSO- $d_6$ , 旋转异构体的混合物, 5\*:1)  $\delta$ 1.99, 2.15\* (s, 3H), 3.21, 3.22\* (s, 3H), 4.76-4.93, 4.99-5.1\* (m, 2H), 5.73\*, 5.95 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.73-7.79 (m, 2H), 7.86-7.93 (m, 3H), 8.00\*, 8.03 (s, 1H), 10.92\*, 11.14 (s, 1H)。

[0623] 实例3:N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-2-[(1-甲氧基环丙基)羰基]-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺



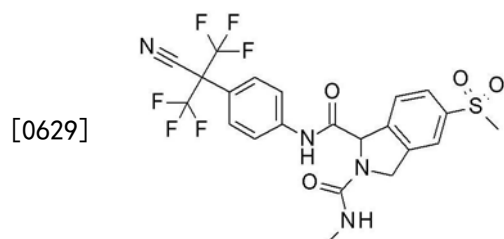
[0625] 将T3P(在EtOAc中的50%的溶液, 0.145mL, 0.24mmol)添加到N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺(实例1,

60mg, 0.12mmol)、1-甲氧基环丙烷甲酸 (21.27mg, 0.18mmol) 和三乙胺 (0.034mL, 0.24mmol) 在DCM (2mL) 中的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物在DCM与饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。将这些层使用相分离器筒进行分离, 并且在真空中浓缩有机层。将残余物通过RP-HPLC (色谱条件: 在0.1M HCO<sub>2</sub>H中梯度5%-95%ACN, pH 3; 柱: Waters Sunfire C18 ODB 5 $\mu$  30x 150mm) 纯化, 得到标题化合物 (43.6mg, 60.6%)。

[0626] HRMS: 计算为 (C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S+H)<sup>+</sup> 590.1184; 发现 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 590.1211。

[0627] <sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 旋转异构体的混合物, 2\*:1)  $\delta$  0.81-1.2 (m, 4H), 3.18, 3.22\* (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 4.86-5.04, 5.18-5.29\* (m, 2H), 5.90\*, 6.22 (s, 1H), 7.72-7.83 (m, 3H), 7.87-7.93 (m, 3H), 8.03, 8.06\* (s, 1H), 11.01, 11.09\* (s, 1H)。

[0628] 实例4: N<sup>1</sup>-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基) 苯基]-N<sup>2</sup>-甲基-5-(甲基磺酰基)-1,3-二氢-2H-异吲哚-1,2-二甲酰胺



[0630] 将异氰酸甲酯 (43.2mg, 0.76mmol) 添加到N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基) 苯基]5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺 (实例1, 200mg, 0.38mmol) 的HCl盐和三乙胺 (0.158mL, 1.14mmol) 在DCM (2mL) 和THF (2mL) 的混合物中的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌15min。将混合物在真空中浓缩, 并将残余物溶于EtOAc, 并用1M HCl水溶液洗涤。将各层分离, 并使用相分离器筒干燥有机层。在真空中将溶剂除去, 并将残余物用制备型SFC (色谱条件: MeOH/NH<sub>3</sub> 20mM; 柱: Phenomenex Luna Hilic 5 $\mu$  30x 250mm) 纯化, 得到标题化合物 (127mg, 61%)。

[0631] HRMS: 计算为 (C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S+H)<sup>+</sup> 549.1031; 发现 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 549.1030。

[0632] <sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2.64 (d, 3H), 3.22 (s, 3H), 4.75 (d, 1H), 4.82 (dd, 1H), 5.66 (d, 1H), 6.62 (q, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.85-7.92 (m, 3H), 7.97 (s, 1H), 10.82 (s, 1H)。

[0633] 实例5-11

[0634] 实例5-11 (表1) 是使用与描述在实例2至4中的程序类似的程序制备。

[0635] 实例5: N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基) 苯基]-2-(羟基乙酰基)-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺

[0636] 实例6: N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基) 苯基]-2-甲酰基-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺

[0637] 实例7: 1-{[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基) 苯基] 氨基甲酰基}-5-(甲基磺酰基)-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-甲酸甲酯

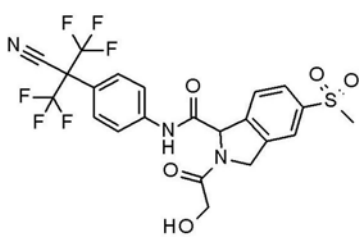
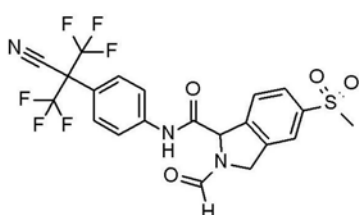
[0638] 实例8: N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基) 苯基]-2-(甲氧基乙酰基)-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺

[0639] 实例9: 4-[1-{[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基) 苯基] 氨基甲酰基}-5-(甲基磺酰基)-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基]-4-氧代丁酸

[0640] 实例10:N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-2-甘氨酸-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺

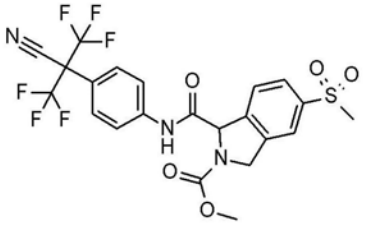
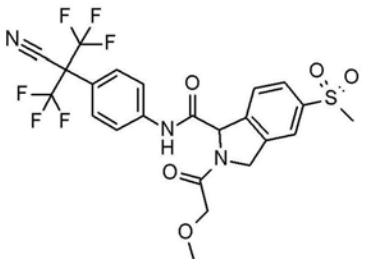
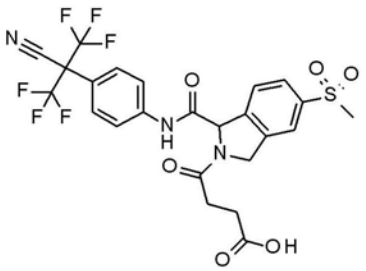
[0641] 实例11:2-(3-氨基丙酰基)-N-[4-[1-氰基-2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]苯基]-5-甲基磺酰基-异吲哚啉-1-甲酰胺

[0642] 表1

实例 编号	结构	MS + NMR
5		<p>HRMS: 计算为 <math>(C_{22}H_{17}F_6N_3O_5S + H)^+</math> 550.0871 ; 发现 (ESI <math>[M+H]^+</math>) 550.0863。</p> <p><math>^1H</math> NMR (600 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, 旋转异构体的混合物, 4*:1) <math>\delta</math> 3.21, 3.22* (s, 3H), 3.92, 4.15, 4.24* (dd, 1H), 4.27* (dd, 1H), 4.83 - 4.96, 4.96 - 4.99* (m, 2H), 5.00*, 5.24 (t, 1H), 5.79*, 6.03 (s, 1H), 7.71 - 7.8 (m, 3H), 7.87 - 7.92 (m, 3H), 8.00*, 8.04 (s, 1H), 10.96*, 11.10 (s, 1H)。</p>
6		<p>HRMS: 计算为 <math>(C_{21}H_{15}F_6N_3O_4S + H)^+</math> 520.0765 ; 发现 (ESI <math>[M+H]^+</math>) 520.0715。</p> <p><math>^1H</math> NMR (600 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, 旋转异构体的混合物, 2*:1) <math>\delta</math> 3.22, 3.23* (s, 3H), 4.78, 4.88, 5.08* (d, 1H), 5.14* (d, 1H), 5.78*, 6.01 (s, 1H), 7.71 - 7.78 (m, 3H), 7.83 - 7.94 (m, 3H), 8.04, 8.05* (s, 1H), 8.40, 8.49* (s, 1H), 10.97*, 11.06 (s, 1H)。</p>

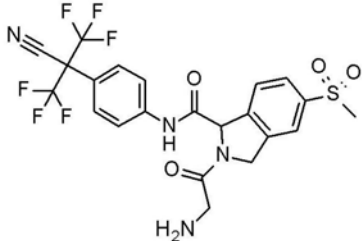
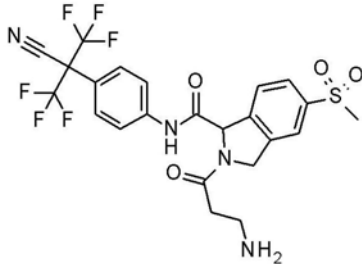
[0643]

[0644]

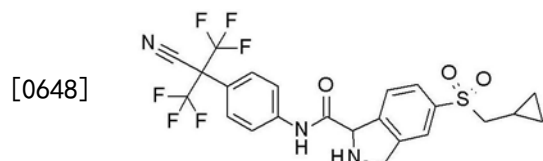
7		<p>HRMS: 计算为 <math>(C_{22}H_{17}F_6N_3O_5S + H)^+</math> 550.0871 ; 发现 (ESI <math>[M+H]^+</math>) 550.0847。</p> <p><math>^1H</math> NMR (600 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, 旋转异构体的混合物, 4*:3) <math>\delta</math> 3.21 (s, 3H), 3.63, 3.71* (s, 3H), 4.81- 4.92 (d, 2H), 5.69*, 5.71 (s, 1H), 7.71, 7.76* (d, 3H), 7.87 - 7.93 (m, 3H), 8.01*, 8.03 (s, 1H), 10.96, 10.99* (s, 1H)。</p>
8		<p>HRMS: 计算为 <math>(C_{23}H_{19}F_6N_3O_5S + H)^+</math> 564.1028 ; 发现 (ESI <math>[M+H]^+</math>) 564.1011。</p> <p><math>^1H</math> NMR (600 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, 旋转异构体的混合物, 4*:1) <math>\delta</math> 3.21, 3.22* (s, 3H), 3.26, 3.36* (s, 3H), 3.96 – 4.11, 4.19 – 4.31* (m, 2H), 4.82 – 5.07 (m, 2H), 5.80*, 6.01 (s, 1H), 7.69 – 7.81 (m, 3H), 7.85 – 7.94 (m, 3H), 8.01*, 8.04 (s, 1H), 10.98*, 11.05 (s, 1H)。</p>
9		<p>HRMS: 计算为 <math>(C_{24}H_{19}F_6N_3O_6S + H)^+</math> 592.0977 ; 发现 (ESI <math>[M+H]^+</math>) 592.0972。</p> <p><math>^1H</math> NMR (600 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, 旋转异构体的混合物, 5*:1) <math>\delta</math> 2.44 – 2.7 (m, 2H), 2.63 – 2.7 (m,</p>



[0645]

		1H), 2.72 – 2.79 (m, 1H), 3.22, 3.23* (s, 3H), 4.72 – 4.95, 5.02 – 5.13*(m, 2H), 5.74*, 6.01 (s, 1H), 7.68 – 7.8 (m, 3H), 7.86 – 7.94 (m, 3H), 8.02*, 8.04 (s, 1H), 10.88*, 11.13 (s, 1H), 12.13 (br s, 1H)。
10		<p>HRMS: 计算为 (C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S + H)<sup>+</sup> 549.1031 ; 发现 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 549.1021。</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 旋转异构体的混合物, 5*:1) δ 3.21, 3.22* (s, 3H), 3.47 – 3.57 (m, 2H), 4.80 – 4.96, 4.94 – 5.02* (m, 2H), 5.79*, 5.97 (s, 1H), 7.69 – 7.81 (m, 3H), 7.87 – 7.94 (m, 3H), 8.01*, 8.05 (s, 1H), 10.98 (s, 1H)。</p>
11		<p>HRMS: 计算为 (C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S + H)<sup>+</sup> 563.1188 ; 发现 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 563.1213。</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 旋转异构体的混合物, 4*:1) δ 2.56 – 2.61 (m, 2H), 2.83, 2.85* (t, 2H), 3.21, 3.23* (s, 3H), 4.77 – 4.96, 5.02 – 5.1* (m, 2H), 5.77*, 6.06 (s, 1H), 7.70 – 7.81 (m, 3H), 7.88 – 7.95 (m, 3H), 8.01*, 8.03</p>
[0646]		(s, 1H)。

[0647] 实例12:N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-5-[(环丙基甲基)磺酰基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺

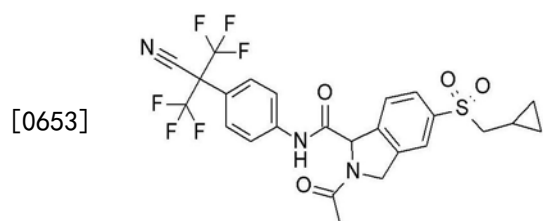


[0649] 将9H-芴-9-基甲基1-[[4-[1-氰基-2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]苯基]氨基甲酰基]-5-(环丙基甲基磺酰基)异吲哚啉-2-甲酸酯(中间体5,310mg,0.41mmol)溶解于ACN(10mL)中,并向其中添加二乙胺(3.44mL,32.90mmol)。将该反应在室温下搅拌1h。将反应在真空中浓缩,并将残余物溶解于甲醇中,并加载到10g Isolute™SCX柱(先前用甲醇冲洗)上。将该柱用甲醇洗涤,然后将产物用在甲醇中的2M NH<sub>3</sub>洗脱。在真空中将溶剂除去,得到呈胶状物的标题化合物(230mg,105%),将其未经进一步纯化而使用。通过RP-HPLC(色谱条件:在0.2%NH<sub>3</sub>中梯度5%-95%ACN,pH 10;柱:Waters Xbridge C18 5μ ODB 19x 150mm)纯化小样品用于生物筛选。LC/MS:m/z=532[M+H]<sup>+</sup>。

[0650] HRMS:计算为(C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S+H)<sup>+</sup>532.1129;发现(ESI[M+H]<sup>+</sup>)532.1119。

[0651] <sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ0.09-0.15(m,2H),0.40-0.47(m,2H),0.76-0.84(m,1H),3.24(dd,2H),4.05(br s,1H),4.34-4.46(m,2H),5.13(s,1H),7.71(dd,3H),7.79(d,1H),7.85(s,1H),7.97-8.01(m,2H),10.53(s,1H)。

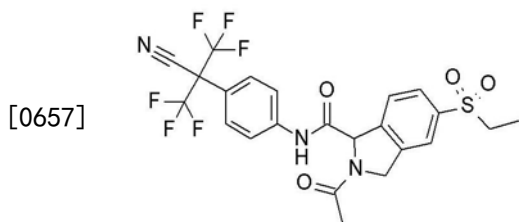
[0652] 实例13:2-乙酰基-N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-5-[(环丙基甲基)磺酰基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺



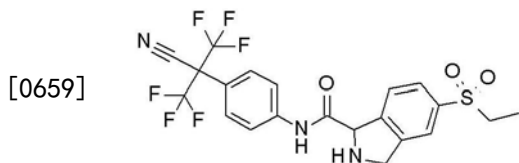
[0654] 将N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-5-[(环丙基甲基)磺酰基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺(实例12,80mg,0.15mmol)溶解于THF(6mL)中,并向其中添加乙酸酐(0.014mL,0.15mmol)。将反应在室温下搅拌1h,并且然后在真空中浓缩。将残余物通过RP-HPLC(色谱条件:在0.1M HCO<sub>2</sub>H中梯度5%-95%ACN,pH 3;柱:Waters Sunfire C18 ODB 5μ 19x 150mm)纯化,得到标题化合物(62.4mg,72.3%)。

[0655] LC/MS:m/z=574[M+H]<sup>+</sup>。HRMS:计算为(C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S+H)<sup>+</sup>574.1235;发现(ESI[M+H]<sup>+</sup>)574.1229。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,旋转异构体的混合物,5\*:1) δ0.06-0.16(m,2H),0.38-0.5(m,2H),0.73-0.88(m,1H),1.99,2.15\*(s,3H),3.22-3.31(m,2H),4.74-4.92,5-5.11\*(m,2H),5.74\*,5.95(d,1H),7.70(d,1H),7.73-7.79(m,2H),7.85-7.94(m,3H),7.97\*,8.00(s,1H),10.91\*,11.13(s,1H)。

[0656] 实例14:2-乙酰基-N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-5-(乙基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺



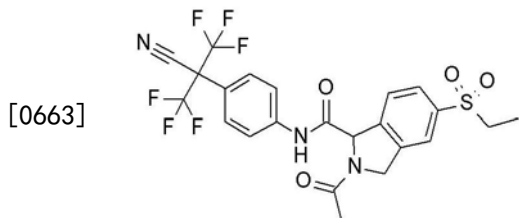
[0658] 步骤1:N-[4-[1-氰基-2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]苯基]-5-乙基磺酰基-异吲哚啉-1-甲酰胺



[0660] 将1-((4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基)氨基甲酰基)-5-(乙基磺酰基)异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(中间体6,60mg,0.10mmol)溶解于DCM(2mL)中,并向其中添加TFA(1mL,12.98mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物在真空中浓缩并且将残余物溶解于甲醇中。将其装载到1g的Isolute™ SCX柱(先前用甲醇冲洗)上。将柱用甲醇冲洗,然后使用在甲醇中的2M NH<sub>3</sub>洗脱产物。得到呈胶状物的N-[4-[1-氰基-2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]苯基]-5-乙基磺酰基-异吲哚啉-1-甲酰胺(35.0mg,70%),将其直接用于下一步骤。

[0661] LC/MS:m/z=506[M+H]<sup>+</sup>。

[0662] 步骤2:2-乙酰基-N-[4-(2-氰基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-5-(乙基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺

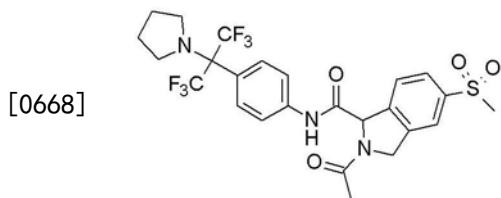


[0664] 将N-[4-[1-氰基-2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]苯基]-5-乙基磺酰基-异吲哚啉-1-甲酰胺(35mg,0.07mmol)溶解于DCM(2mL)中,并向其中添加三乙胺(0.019mL,0.14mmol),并且然后添加乙酰氯(9.85μl,0.14mmol)。将混合物在室温下搅拌30min。将反应在真空中浓缩。将残余物通过RP-HPLC(色谱条件:在0.1M HCO<sub>2</sub>H中梯度5%-95%ACN,pH 3;柱:Waters Sunfire C18 ODB 5μ 19x 150mm)纯化,得到标题化合物(21.10mg,56%)。LC/MS:m/z=548[M+H]<sup>+</sup>。

[0665] HRMS:计算为(C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S+H)<sup>+</sup>548.1078;发现(ESI[M+H]<sup>+</sup>)548.1075。

[0666] <sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,旋转异构体的混合物,5\*:1)δ1.09,1.1\*(t,3H),1.99,2.15\*(s,3H),3.25-3.32(m,2H),4.72-4.92,5-5.11\*(m,2H),5.73\*,5.95(s,1H),7.69-7.79(m,3H),7.85-7.93(m,3H),7.96\*,7.99(s,1H),10.93\*,11.15(s,1H)。

[0667] 实例15:2-乙酰基-N-{4-[1,1,1,3,3,3-六氟-2-(吡咯烷-1-基)丙-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺

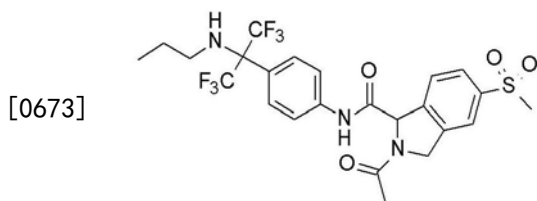


[0669] 将2-乙酰基-N-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-5-(甲基磺酰基)异吲哚啉-1-甲酰胺(中间体3,73.4mg,0.14mmol)悬浮在ACN(2mL)中。添加三乙胺(0.058mL,0.42mmol)并且得到溶液。添加甲磺酸酐(73.2mg,0.42mmol)在ACN(2mL)中的溶液,并将所得混合物在室温下搅拌0.5h。然后添加溶于ACN(1mL)中的吡咯烷(49.8mg,0.70mmol),并将所得混合物在50℃下搅拌1h。将混合物在真空中浓缩。将残余物在EtOAc与0.5M HCl水溶液之间分配。将各层分离,并将有机层使用相分离柱干燥并在真空中浓缩。将粗品通过制备型SFC-MS(色谱条件:MeOH/NH<sub>3</sub>20mM;柱:Waters BEH 5μm 30x 250mm)纯化,得到标题化合物(23.9mg,29.6%)。

[0670] HRMS: 计算为(C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S+H)<sup>+</sup>578.1548;发现(ESI[M+H]<sup>+</sup>)578.1555。

[0671] <sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,旋转异构体的混合物,4\*:1)δ1.72-1.81(m,4H),1.99,2.15\*(s,3H),2.86(br s,4H),3.21,3.22\*(s,3H),4.74-4.92,4.99-5.09\*(m,2H),5.72\*,5.92(s,1H),7.55\*,7.57(d,2H),7.67-7.79(m,3H),7.90(dd,1H),7.99\*,8.02(s,1H),10.70\*,10.94(s,1H)。

[0672] 实例16:2-乙酰基-N-{4-[1,1,1,3,3,3-六氟-2-(丙氨基)丙-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺



[0674] 将2-乙酰基-N-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基]-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺(中间体3,0.080g,0.15mmol)悬浮在ACN(2ml)中。添加三乙胺(0.063ml,0.46mmol),并且得到溶液。添加甲磺酸酐(0.080g,0.46mmol)在ACN(2ml)中的溶液,并将得到的混合物在室温下搅拌0.5h。然后添加丙-1-胺(0.045g,0.76mmol)在ACN(1ml)中的溶液,并将所得混合物在50℃下搅拌0.5h。将混合物在真空中浓缩,并将残余物在EtOAc与0.5M HCl水溶液之间分配。将各层分离,并将有机层使用相分离柱干燥并在真空中浓缩。将粗品通过制备型SFC-MS(色谱条件:MeOH/NH<sub>3</sub> 20mM;柱:Phenomenex Luna Hilic 5μ 30x 250mm)纯化,得到标题化合物(44mg,50.4%)。

[0675] HRMS: 计算为(C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S+H)<sup>+</sup>566.1548;发现(ESI[M+H]<sup>+</sup>)566.1531。

[0676] <sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,旋转异构体的混合物,4\*:1)δ0.83(t,3H),1.43-1.59(m,2H),1.99,2.15\*(s,3H),2.30-2.37(m,2H),3.21,3.22\*(s,3H),3.59-3.69(m,1H),4.73-4.94,4.99-5.08\*(m,2H),5.73\*,5.93(s,1H),7.60\*,7.62(d,2H),7.68-7.79(m,3H),7.90(d,1H),8.00\*,8.03(s,1H),10.69\*,10.92(s,1H)。

[0677] 实例17-27

[0678] 实例17-27(表2)是使用与描述在实例15和16中的程序类似的程序来制备。

[0679] 实例17:2-乙酰基-N-(4-{1,1,1,3,3,3-六氟-2-[(2-甲氧基乙基)氨基]丙-2-基}苯基)-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺

[0680] 实例18:2-乙酰基-N-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-{[(1-甲氧基环丙基)甲基]氨基}丙-2-基)苯基]-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺

[0681] 实例19:2-乙酰基-N-{4-[1,1,1,3,3,3-六氟-2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)丙-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺

[0682] 实例20:2-乙酰基-N-{4-[1,1,1,3,3,3-六氟-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)丙-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺

[0683] 实例21:2-乙酰基-N-(4-{1,1,1,3,3,3-六氟-2-[(2-羟基乙基)氨基]丙-2-基}苯基)-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺

[0684] 实例22:2-乙酰基-N-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-{[3-(甲基磺酰基)丙基]氨基}丙-2-基)苯基]-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺

[0685] 实例23:2-乙酰基-N-{4-[1,1,1,3,3,3-六氟-2-(吗啉-4-基)丙-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺

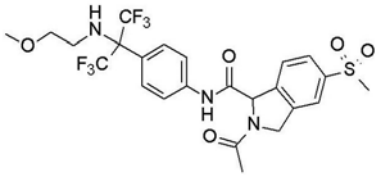
[0686] 实例24:2-乙酰基-N-{4-[1,1,1,3,3,3-六氟-2-(甲基氨基)丙-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺

[0687] 实例25:2-乙酰基-N-{4-[2-(二甲基氨基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺

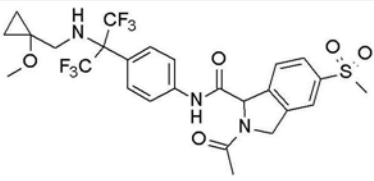
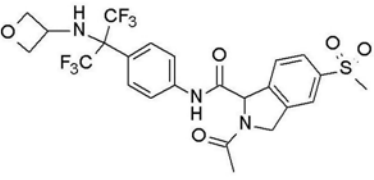
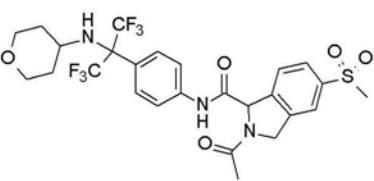
[0688] 实例26:2-乙酰基-N-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-{[2-(甲基磺酰基)乙基]氨基}丙-2-基)苯基]-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺

[0689] 实例27:2-乙酰基-N-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-{[2-(丙-2-基氧基)乙基]氨基}丙-2-基)苯基]-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺

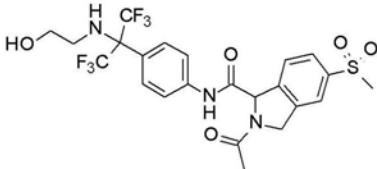
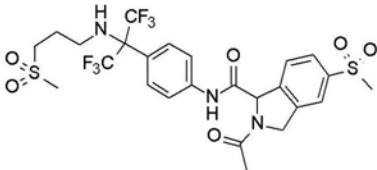
[0690] 表2

实例 编号	结构	MS + NMR
[0691]  <b>17</b>		<p>HRMS: 计算为 (C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup> 582.1497 ; 发现 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 582.1500。</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 旋转异构体的混合物, 4*:1) δ 1.99, 2.15* (s, 3H), 2.55 – 2.59</p>

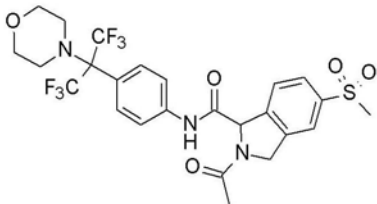
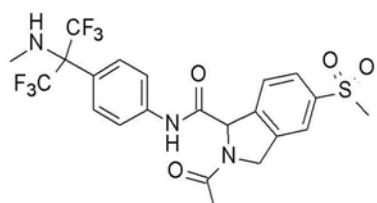
[0692]

		(m, 2H), 3.21, 3.22* (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.44 (t, 2H), 3.52 – 3.90 (m, 1H), 4.76 – 4.92, 4.99 – 5.09* (m, 2H), 5.72*, 5.92 (s, 1H), 7.62*, 7.65 (d, 2H), 7.68 – 7.79 (m, 3H), 7.90 (d, 1H), 7.99*, 8.02 (s, 1H), 10.71*, 10.94 (s, 1H)。
18		HRMS: 计算为 (C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S + H) <sup>+</sup> 608.1653 ; 发现 (ESI [M+H] <sup>+</sup> ) 608.1669。
19		HRMS: 计算为 (C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S + H) <sup>+</sup> 580.1341 ; 发现 (ESI [M+H] <sup>+</sup> ) 580.1332。 <sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 旋转异构体的混合物, 4*:1) δ 1.99, 2.15*(s, 3H), 3.21, 3.22* (s, 3H), 3.79 – 3.89 (m, 1H), 4.46 – 4.51 (m 2H), 4.55 (t, 2H), 4.85 (d, 1H), 4.76 – 4.91, 4.99 – 5.01* (m, 2H), 5.73*, 5.93 (s, 1H), 7.50*, 7.52 (d, 2H), 7.67 – 7.79 (m, 3H), 7.90 (d, 1H), 8.00*, 8.03 (s, 1H), 10.72*, 10.96 (s, 1H)。
20		HRMS: 计算为 (C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S + H) <sup>+</sup> 608.1653 ; 发现 (ESI [M+H] <sup>+</sup> ) 608.1681。 <sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 旋转异构体的混合物, 4*:1) δ 1.45 – 1.56 (m, 2H), 1.68 (br d,

[0693]

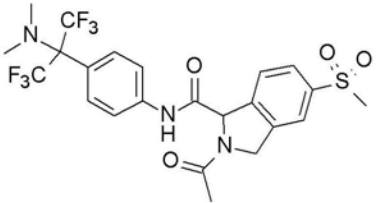
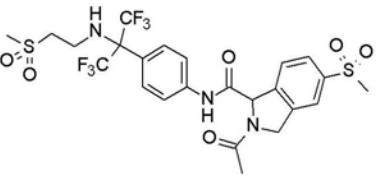
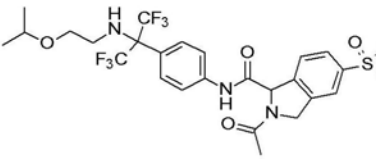
		2H), 1.99, 2.15* (s, 3H), 2.52 (m, 1H) (under DMSO located by COSY), 3.03 – 3.11 (m, 2H), 3.21, 3.22* (s, 3H), 3.52 (d, 1H), 3.71 – 3.77 (m, 2H), 4.75 – 4.94, 5 – 5.09* (m, 2H), 5.72*, 5.92 (s, 1H), 7.63*, 7.65 (d, 2H), 7.68 – 7.79 (m, 3H), 7.91 (dd, 1H), 8.00*, 8.02 (s, 1H), 10.70*, 10.94 (s, 1H)。
21		<p>HRMS: 计算为 <math>(C_{23}H_{23}F_6N_3O_5S + H)^+</math> 568.1341 ; 发现 (ESI <math>[M+H]^+</math>) 568.1348。</p> <p><math>^1H</math> NMR (600 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, 旋转异构体的混合物, 4*:1) <math>\delta</math> 1.99, 2.15* (s, 3H), 2.45 – 2.51 (m, 2H) (under DMSO located by COSY), 3.21, 3.22* (s, 3H), 3.50 (t, 3H), 4.76 – 4.92, 4.99 – 5.09* (m, 2H), 5.73*, 5.93 (s, 1H), 7.6 – 7.79 (m, 5H), 7.90 (d, 1H), 8.00*, 8.02 (s, 1H), 10.69*, 10.92 (s, 1H)。</p>
22		<p>HRMS : 计 算 为 <math>(C_{25}H_{27}F_6N_3O_6S_2 + H)^+</math> 644.1324; 发现(ESI <math>[M+H]^+</math>) 644.1346。</p> <p><math>^1H</math> NMR (500 MHz, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math> 2.00 – 2.10 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.66 – 2.74 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.10 – 3.15 (m, 2H),</p>

[0694]

		5.00 (q, 2H), 6.02 (s, 1H), 7.52 – 7.63 (m, 4H), 7.68 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 9.74 (s, 1H)。
23		<p>HRMS: 计算为 <math>(C_{25}H_{25}F_6N_3O_5S + H)^+</math> 594.1497 ; 发现 (ESI <math>[M+H]^+</math>) 594.1495。</p> <p><math>^1H</math> NMR (600 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, 旋转异构体的混合物, 4*:1) <math>\delta</math> 1.98, 2.14* (s, 3H), 2.75 (br s, 4H), 3.21, 3.22* (s, 3H), 3.62 – 3.68 (br m, 4H), 4.75 – 4.91, 4.98 – 5.09* (m, 2H), 5.72*, 5.93 (d, 1H), 7.64 – 7.79 (m, 5H), 7.90 (dd, 1H), 8.00*, 8.02 (s, 1H), 10.73*, 10.97 (s, 1H)。</p>
24		<p>HRMS: 计算为 <math>(C_{22}H_{21}F_6N_3O_4S + H)^+</math> 538.1235 ; 发现 (ESI <math>[M+H]^+</math>) 538.1227。</p> <p><math>^1H</math> NMR (600 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, 旋转异构体的混合物, 4*:1) <math>\delta</math> 1.99, 2.15* (s, 3H), 2.22 (d, 3H), 3.21, 3.22* (s, 3H), 3.79 – 3.89 (m, 1H), 4.71 – 4.93, 4.97 – 5.1* (m, 2H), 5.73*, 5.93 (s, 1H), 7.58*, 7.61 (d, 2H), 7.68 – 7.79 (m, 3H), 7.90 (d, 1H), 8.00*, 8.03 (s, 1H), 10.70*, 10.93 (s, 1H)。</p>



[0695]

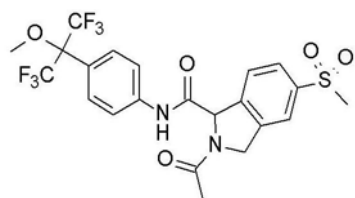
25		<p>HRMS: 计算为 <math>(C_{23}H_{23}F_6N_3O_4S + H)^+</math> 552.1392 ; 发现 (ESI <math>[M+H]^+</math>) 552.1396。</p> <p><math>^1H</math> NMR (600 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, 旋转异构体的混合物, 4*:1) <math>\delta</math> 1.99, 2.15* (s, 3H), 2.54 (s, 6H), 3.21, 3.22* (s, 3H), 4.71 – 4.96*, 4.98 – 5.11 (m, 2H), 5.72*, 5.93 (s, 1H), 7.58*, 7.60 (d, 2H), 7.67 – 7.8 (m, 3H), 7.90 (dd, 1H), 8.00*, 8.02 (s, 1H), 10.70, 10.93* (s, 1H)。</p>
26		<p>HRMS : 计算为 <math>(C_{24}H_{25}F_6N_3O_6S_2 + H)^+</math> 630.1167; 发现(ESI <math>[M+H]^+</math>) 630.1198。</p> <p><math>^1H</math> NMR (600 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, 旋转异构体的混合物, 4*:1) <math>\delta</math> 1.99, 2.15* (s, 3H), 2.77 – 2.85 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.21, 3.22* (s, 3H), 3.42 (t, 2H), 4.02 – 4.12 (m, 1H), 4.76 – 4.94, 4.99 – 5.11* (m, 2H), 5.72*, 5.93 (s, 1H), 7.63*, 7.65 (d, 2H), 7.69 – 7.8 (m, 3H), 7.90 (d, 1H), 8.00*, 8.02 (s, 1H), 10.71*, 10.95 (s, 1H)。</p>
27		<p>HRMS: 计算为 <math>(C_{26}H_{29}F_6N_3O_5S + H)^+</math> 610.1810 ; 发现 (ESI <math>[M+H]^+</math>) 610.1843。</p> <p><math>^1H</math> NMR (600 MHz, DMSO-<math>d_6</math>,</p>

[0696]

旋转异构体的混合物, 4\*:1)  $\delta$  1.08 (d, 6H), 1.99, 2.15\* (s, 3H), 2.51 – 2.53 (m, 2H) (under DMSO located by COSY), 3.21, 3.22\* (s, 3H), 3.47 (t, 2H), 3.52 – 3.57 (m, 2H), 4.76 – 4.91, 4.99 – 5.08\* (m, 2H), 5.72\*, 5.93 (s, 1H), 7.65\*, 7.67 (d, 2H), 7.69 – 7.79 (m, 3H), 7.90 (dd, 1H), 8.00\*, 8.02 (s, 1H), 10.70\*, 10.93 (s, 1H)。

[0697] 实例28:2-乙酰基-N-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-甲氧基丙-2-基)苯基]-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺

[0698]



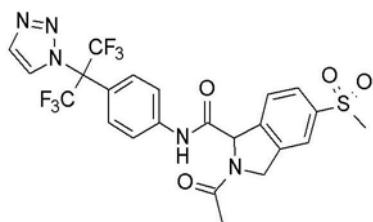
[0699] 将2-乙酰基-N-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-5-(甲基磺酰基)异吲哚-1-甲酰胺(中间体3, 70mg, 0.13mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (22.14mg, 0.16mmol) 和碘甲烷 (10.02  $\mu$ l, 0.16mmol) 在DMF (1mL) 中混合在一起, 并在80℃下加热7h。将该反应冷却至室温并且用EtOAc稀释。将其用水洗涤两次并用盐水洗涤两次。使用相分离器筒干燥有机层, 在真空中浓缩并通过制备型SFC-MS (色谱条件: MeOH/NH<sub>3</sub>20mM, EP; 柱: Waters Acquity UPC2 BEH 2-EP 3.5 $\mu$ m 3x 100mm) 纯化, 得到标题化合物 (42.5mg, 59.1%)

[0700] HRMS: 计算为 (C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S+H)<sup>+</sup> 539.1075; 发现 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 539.1088。

[0701] <sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 旋转异构体的混合物, 4\*:1)  $\delta$  1.99, 2.15\* (s, 3H), 3.21, 3.22\* (s, 3H), 3.42 (br s, 3H), 4.75–4.95, 4.99–5.10\* (m, 2H), 5.73\*, 5.94 (s, 1H), 7.52\*, 7.55 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.76–7.81\*, 7.82–7.84 (m, 2H), 7.91 (dd, 1H), 8.00\*, 8.03 (s, 1H), 10.78\*, 11.01 (s, 1H)。

[0702] 实例29:2-乙酰基-N-{4-[1,1,1,3,3,3-六氟-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺

[0703]



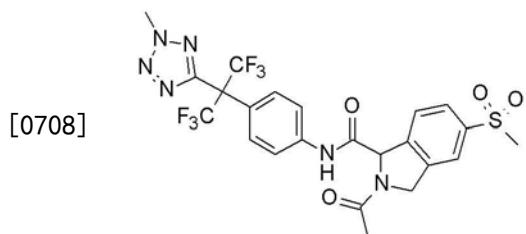
[0704] 将2-乙酰基-N-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基]-5-(甲基磺酰基)-

2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺(中间体3,0.080g,0.15mmol)溶解于ACN(2ml)和三乙胺(0.063ml,0.46mmol)中。添加在ACN(2ml)中的甲磺酸酐(0.080g,0.46mmol),并将得到的混合物在室温下搅拌0.5h。添加1H-1,2,3-三唑(0.053g,0.76mmol)在ACN(1ml)中的溶液,并将所得混合物在50℃下搅拌0.5h。将混合物在真空中浓缩,并将残余物在EtOAc与0.5M HCl水溶液之间分配。将各层分离,并使用相分离器筒干燥有机层并且然后在真空中浓缩。使用SFC1-MS(色谱条件:MeOH/NH<sub>3</sub> 20mM;柱:Waters BEH 2-EP 5μm 30x 250mm)纯化用于生物筛选的样品,得到标题化合物(4.30mg,4.90%)。

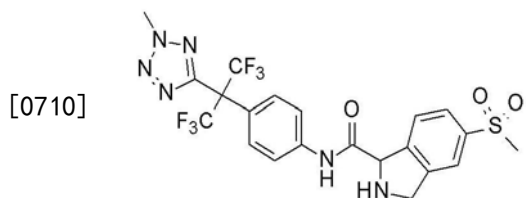
[0705] HRMS: 计算为(C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S+H)<sup>+</sup>576.1140;发现(ESI[M+H]<sup>+</sup>)576.1146。

[0706] <sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 旋转异构体的混合物, 4\*:1) δ1.98, 2.15\*(s, 3H), 3.21, 3.22\*(s, 3H), 4.74-4.94, 4.99-5.08\*(m, 2H), 5.73\*, 5.94(s, 1H), 7.33\*, 7.34(d, 2H), 7.68\*, 7.77(d, 1H), 7.75-7.84(m, 2H), 7.91(dd, 1H), 8.00\*, 8.03(s, 1H), 8.04\*, 8.05(d, 1H), 8.35\*, 8.36(d, 1H), 10.84\*, 11.07(s, 1H)。

[0707] 实例30: 2-乙酰基-N-{4-[1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)丙-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺



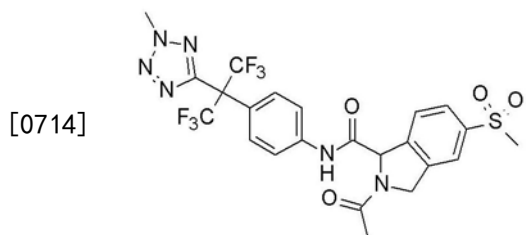
[0709] 步骤1: 5-甲基磺酰基-N-[4-[2,2,2-三氟-1-(2-甲基四唑-5-基)-1-(三氟甲基)乙基]苯基]异吲哚啉-1-甲酰胺



[0711] 将5M HCl在IPA(0.5mL, 2.50mmol)中的溶液添加到1-((4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)丙-2-基)苯基)氨基甲酰基)-5-(甲基磺酰基)异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(中间体7, 51.9mg, 0.08mmol)在乙酸异丙酯(0.5mL)中的溶液中。将反应在室温下搅拌过夜。将反应在真空中浓缩并且将残余物用EtOAc/庚烷(1:1)共蒸发。得到呈灰色固体的产物的HCl盐。产率是假定定量的, 并且将该材料直接用于下个步骤中。

[0712] LC/MS: m/z = 549[M+H]<sup>+</sup>。

[0713] 步骤2: 2-乙酰基-N-{4-[1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)丙-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺

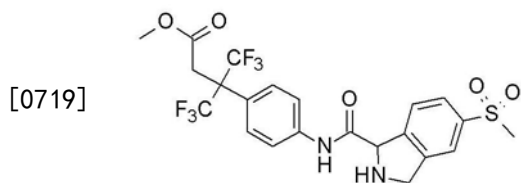


[0715] 将N-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)丙-2-基)苯基)-5-(甲基磺酰基)异吲哚啉-1-甲酰胺(实例30的合成步骤1的产物,46.8mg,0.08mmol)的HCL盐悬浮在DCM(2mL)中,并向其中添加三乙胺(0.033mL,0.24mmol)、乙酸(9.16 $\mu$ L,0.16mmol)和T3P(在EtOAc中的50%的溶液,50.9mg,0.16mmol)。将反应在室温下搅拌30min。将反应用DCM稀释,并用0.5M HCl水溶液洗涤,并且然后用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗涤。使用相分离器筒分离各层,并且将DCM在真空中除去。将残余物通过用在庚烷中的20%-100%EtOAc洗脱的快速色谱纯化,得到标题化合物(20mg,42.3%)。

[0716] HRMS: 计算为(C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S+H)<sup>+</sup>591.1249;发现(ESI[M+H]<sup>+</sup>)591.1249。

[0717] <sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,旋转异构体的混合物,4\*:1) $\delta$ 1.98,2.14\*(s,3H),3.20,3.21\*(s,3H),4.47,4.48\*(s,3H),4.75-4.93,4.98-5.08\*(m,2H),5.71\*,5.93(s,1H),7.22\*,7.25(d,2H),7.62-7.78(m,3H),7.89(dd,1H),7.99\*,8.02(s,1H),10.77\*,11.00(s,1H)。

[0718] 实例31:4,4,4-三氟-3-[4-[(5-甲基磺酰基异吲哚啉-1-羰基)氨基]苯基]-3-(三氟甲基)丁酸甲酯

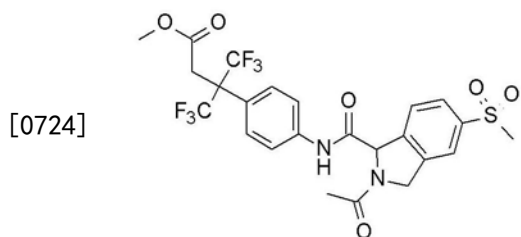


[0720] 向5-(甲基磺酰基)-1-((4-(1,1,1-三氟-4-甲氧基-4-氧代-2-(三氟甲基)丁-2-基)苯基)氨基甲酰基)异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(中间体8,364mg,0.57mmol)在DCM(4mL)中的溶液中添加TFA(1.5mL,19.47mmol),并将所得溶液在室温下搅拌45min。在真空中除去挥发物。将残余物溶解于EtOAc(200mL)中,用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2x 15mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并将滤液在真空中浓缩,得到呈粗品的标题化合物(260mg,85%),其中大部分未经进一步纯化即用于下一步骤。该化合物可进一步用RP-HPLC(色谱条件:在0.2%NH<sub>3</sub>中梯度5%-95%ACN,pH10;柱:Waters Xbridge C18 5 $\mu$  ODB 19x 150mm)纯化。

[0721] HRMS: 计算为(C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S+H)<sup>+</sup>539.1075;发现(ESI[M+H]<sup>+</sup>)539.1101。

[0722] <sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>); $\delta$ 3.18(s,3H);3.53(s,3H);3.58(s,2H);4.42(q,2H);5.13(s,1H);7.58(d,2H);7.73(d,1H);7.75-7.77(m,2H);7.82(d,1H);7.88(s,1H);10.39(s,1H)。

[0723] 实例32:3-[4-([2-乙酰基-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]羰基)氨基]苯基]-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁酸甲酯



[0725] 向4,4,4-三氟-3-(4-(5-(甲基磺酰基)异吲哚啉-1-甲酰胺)苯基)-3-(三氟甲基)丁酸甲酯(实例31,200mg,0.37mmol)在吡啶(2mL)中的溶液中添加Ac<sub>2</sub>O(0.105mL,

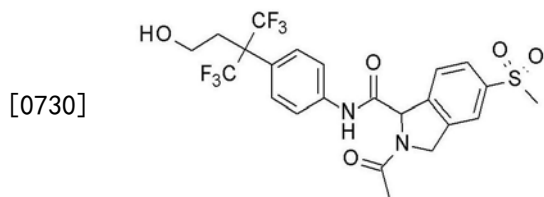
1.11mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。在真空中除去挥发物。将残余物溶解于甲醇(3mL)中, 在真空中浓缩。将该过程重复数次, 得到呈粗品的标题化合物(216mg, 100%)。只有一小部分通过SFC1-MS(色谱条件: MeOH/NH<sub>3</sub> 20mM, BEH; 柱: Waters BEH 5 $\mu$ m

[0726] 30x 250mm) 纯化, 其余部分无需进一步纯化即用于后续步骤。

[0727] HRMS: 计算为(C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S+H)<sup>+</sup>581.1181; 发现(ESI[M+H]<sup>+</sup>)581.1218。

[0728] <sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 旋转异构体的混合物, 4\*:1)  $\delta$ 1.99, 2.15\*(s, 3H); 3.21, 3.22\*(s, 3H); 3.53, 3.54\*(s, 3H); 3.58\*, 3.59(s, 2H); 4.79-5.07(m, 2H); 5.72\*, 5.92(s, 1H); 7.55-7.65(m, 2H); 7.65-7.79(m, 3H); 7.90(d, 1H); 7.96-8.04(m, 1H); 10.72\*, 10.95(s, 1H)。

[0729] 实例33: 2-乙酰基-5-(甲基磺酰基)-N-{4-[1,1,1-三氟-4-羟基-2-(三氟甲基)丁-2-基]苯基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺

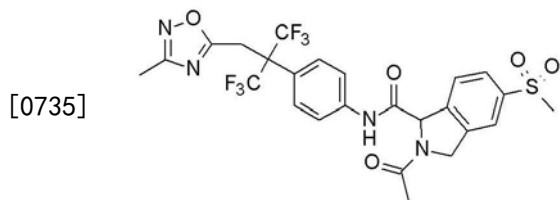


[0731] 向四氢硼酸钠(0.038mL, 1.07mmol)在THF(0.5mL)中的悬浮液中分批添加3-(4-(2-乙酰基-5-(甲基磺酰基)异吲哚啉-1-甲酰胺)苯基)-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁酸甲酯(实例32, 156mg, 0.27mmol)在THF(1.5mL)中的溶液。添加完成后, 将反应混合物在室温下搅拌。2小时后, 添加另一份四氢硼酸钠(0.038mL, 1.07mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加另一份四氢硼酸钠(0.038mL, 1.07mmol), 然后逐滴添加甲醇(1mL), 并将反应混合物在室温下搅拌72h。将反应混合物通过在冰水浴中添加至稀HCl水溶液中而酸化至pH 2, 并用EtOAc(150mL)萃取。将有机层用水(2x 25mL)洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并将滤液在真空中浓缩。将残余物溶解于DMSO(2mL)中, 过滤并使用RP-HPLC(色谱条件: 在0.1M HCO<sub>2</sub>H中梯度5%-95%ACN, pH 3; 柱: Waters Sunfire C18 ODB 5 $\mu$  30x 150mm)纯化, 得到19.5mg (13%) 标题化合物。

[0732] HRMS: 计算为(C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S+H)<sup>+</sup>553.1232; 发现(ESI[M+H]<sup>+</sup>)553.1241。

[0733] <sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 旋转异构体的混合物, 4\*:1)  $\delta$ 1.99, 2.15\*(s, 3H); 2.53-2.56(m, 2H); 3.21, 3.22\*(s, 3H); 3.33-3.40(m, 2H); 4.77-5.07(m, 3H); 5.72\*, 5.93(s, 1H); 7.54-7.60(m, 2H); 7.68-7.79(m, 3H); 7.90(d, 1H); 7.98-8.05(m, 1H); 10.73\*, 10.96(s, 1H)。

[0734] 实例34: 2-乙酰基-N-(4-{1,1,1,3,3,3-六氟-2-[(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基]丙-2-基}苯基)-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺



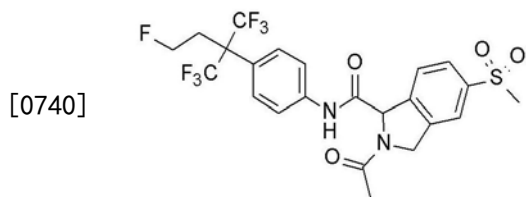
[0736] 在室温下将(Z)-N'-羟基乙酰亚胺酰胺((Z)-N'-hydroxyacetimidamide)(30.6mg, 0.41mmol)溶解于THF(0.4mL)中。添加NaH(16.54mg, 0.41mmol), 并将反应混合物

在室温下搅拌1h。向此反应混合物中添加3-(4-(2-乙酰基-5-(甲基磺酰基)异吲哚啉-1-甲酰胺)苯基)-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁酸甲酯(实例32, 60mg, 0.10mmol)在THF (0.6mL)中的溶液。添加完成后,将反应混合物在70℃下搅拌30min。将反应混合物冷却至室温,用甲醇淬灭,通过添加EtOAc (150mL)稀释,依次用稀HCl水溶液(2x 15mL)和水(2x 15mL)洗涤。用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并过滤后,将滤液在真空中浓缩。将残余物溶解于DMSO (2mL)中,过滤并使用SFC1-MS(色谱条件:MeOH/NH<sub>3</sub> 20mM;柱:Waters BEH 2-EP 5μm30x 250mm)纯化。分离出量为2.7mg (4%)的标题化合物。

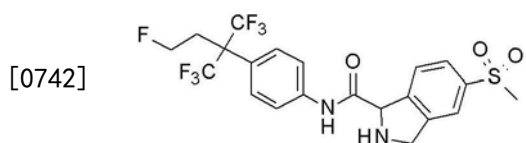
[0737] LC/MS:m/z=603[M-H]<sup>-</sup>。

[0738] HRMS:计算为(C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S+H)<sup>+</sup>605.1293;发现(ESI[M+H]<sup>+</sup>)605.1295。

[0739] 实例35:2-乙酰基-5-(甲基磺酰基)-N-{4-[1,1,1,4-四氟-2-(三氟甲基)丁-2-基]苯基}-2,3-二氢-1H-异吲哚啉-1-甲酰胺



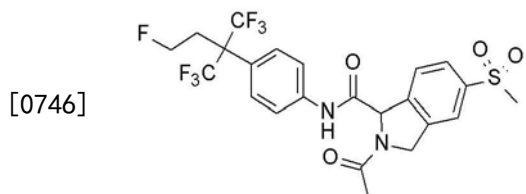
[0741] 步骤1:N-[4-[3-氟-1,1-双(三氟甲基)丙基]苯基]-5-甲基磺酰基-异吲哚啉-1-甲酰胺



[0743] 向5-(甲基磺酰基)-1-((4-(1,1,1,4-四氟-2-(三氟甲基)丁-2-基)苯基)氨基甲酰基)异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(中间体9, 270mg, 0.44mmol)在DCM (3mL)中的溶液中添加TFA (1mL, 12.98mmol),并将反应混合物在室温下搅拌45min。在真空中除去挥发物。将残余物溶于EtOAc (150mL)中,用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2x 15mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩,得到粗产物(220mg),将其未经任何纯化而用于下一步骤。

[0744] LC/MS:m/z=513[M+H]<sup>+</sup>。

[0745] 步骤2:2-乙酰基-5-(甲基磺酰基)-N-{4-[1,1,1,4-四氟-2-(三氟甲基)丁-2-基]苯基}-2,3-二氢-1H-异吲哚啉-1-甲酰胺



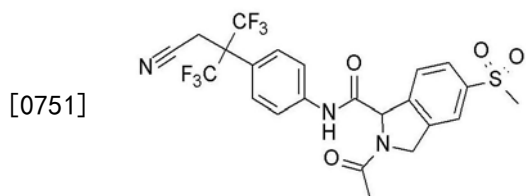
[0747] 向5-(甲基磺酰基)-N-(4-(1,1,1,4-四氟-2-(三氟甲基)丁-2-基)苯基)异吲哚啉-1-甲酰胺(实例35的合成步骤1的产物, 220mg, 0.43mmol)在吡啶(3mL)中的溶液中添加Ac<sub>2</sub>O (0.122mL, 1.29mmol),并将反应混合物在室温下搅拌1h。添加甲醇(0.5mL)后,在真空中将挥发物除去。将残余物溶解于EtOAc (150mL)中,用水(3x 15mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。将残余物溶解于DMSO (2mL)中,过滤并使用RP-HPLC(色谱条件:

在0.2%NH<sub>3</sub>中梯度5%-95%ACN,pH 10;柱:Waters Xbridge C185μ ODB 30x 150mm) 纯化, 得到37mg (16%) 标题化合物。

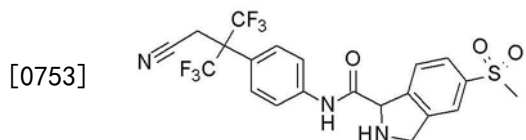
[0748] HRMS: 计算为 (C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S+H)<sup>+</sup>555.1188; 发现 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 555.1201。

[0749] <sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 旋转异构体的混合物, 4\*:1) 1.99, 2.15\* (s, 3H); 2.72-2.95 (m, 2H); 3.21, 3.22\* (s, 3H); 3.95-4.04, 4.42-4.55\* (m, 2H); 4.78-5.07 (m, 2H); 5.72\*, 5.93 (s, 1H); 7.54-7.79 (m, 5H); 7.90 (d, 1H); 8.00\*, 8.03 (s, 1H); 10.74\*, 10.98 (s, 1H)。

[0750] 实例36: 2-乙酰基-N-{4-[2-(氰基甲基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺



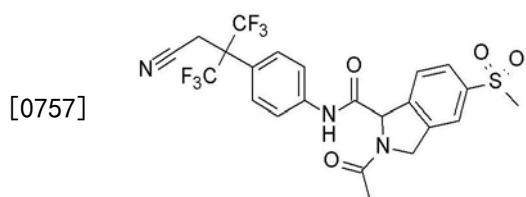
[0752] 步骤1: N-[4-[1-(氰基甲基)-2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]苯基]-5-甲基磺酰基-异吲哚啉-1-甲酰胺



[0754] 向1-((4-(2-(氰基甲基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基)氨基甲酰基)-5-(甲基磺酰基)异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(中间体10, 32mg, 0.05mmol)在DCM(0.6mL)中的溶液中添加TFA(0.2mL, 2.60mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌1h。在真空中将挥发物除去, 得到呈粗品的标题化合物(33mg, 100%), 将其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0755] LC/MS: m/z=506 [M+H]<sup>+</sup>。

[0756] 步骤2: 2-乙酰基-N-{4-[2-(氰基甲基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺



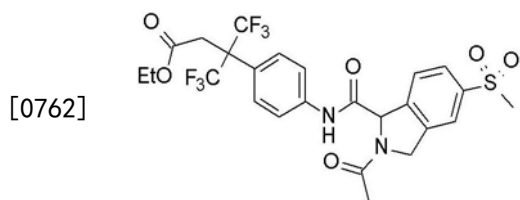
[0758] 向N-(4-(2-(氰基甲基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基)-5-(甲基磺酰基)异吲哚啉-1-甲酰胺2,2,2-三氟乙酸盐(实例36的合成步骤1的产物, 33mg, 0.05mmol)在吡啶(0.5mL)中的溶液中添加乙酸酐(0.015mL, 0.16mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌2h。在真空中除去挥发物。将残余物溶解于甲醇(2mL)中, 并在真空中浓缩。将此过程重复数次, 得到呈粗品的标题化合物, 将其溶解于DMSO(1.5mL)中, 过滤, 并使用SFC1-MS(色谱条件: MeOH/NH<sub>3</sub> 20mM; 柱: Waters BEH 2-EP 5μm 30x 250mm)纯化, 得到18.9mg (65%) 标题化合物。

[0759] HRMS: 计算为 (C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S+H)<sup>+</sup>548.1078; 发现 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 548.1068。

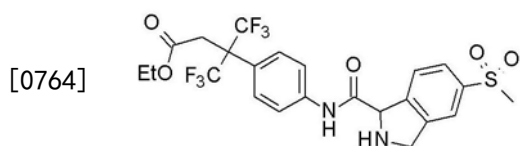
[0760] <sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 旋转异构体的混合物, 4\*:1) δ 1.99, 2.15\* (s, 3H); 3.21,

3.22\* (s, 3H) ; 4.11\*, 4.12 (s, 2H) ; 4.77-5.09 (m, 2H) ; 5.73\*, 5.94 (s, 1H) ; 7.69-7.73 (m, 3H) ; 7.76-7.81 (m, 2H) ; 7.89 (dd, 1H) ; 7.97-8.05 (m, 1H) ; 10.79\*, 11.02 (s, 1H) 。

[0761] 实例37: 3-[4-({[2-乙酰基-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]羰基}氨基)苯基]-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁酸乙酯



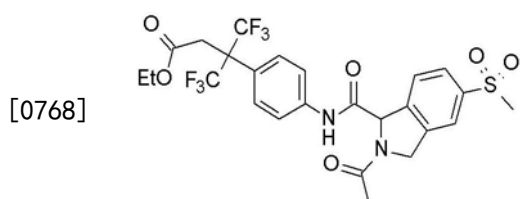
[0763] 步骤1: 4,4,4-三氟-3-[4-[(5-甲基磺酰基异吲哚啉-1-羰基)氨基]苯基]-3-(三氟甲基)丁酸乙酯



[0765] 向1-((4-(4-乙氧基-1,1,1-三氟-4-氧代-2-(三氟甲基)丁-2-基)苯基)氨基甲酰基)-5-(甲基磺酰基)异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(中间体11, 203mg, 0.31mmol)在DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(0.5mL, 6.49mmol), 并将所得反应混合物在室温下搅拌45min。在真空中将挥发物除去, 并且将残余物溶解于EtOAc(200mL)中, 用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2x 15mL)洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并将滤液在真空中浓缩, 得到粗产物(170mg, 99%), 将其未经进一步纯化而用于下一步骤。

[0766] LC/MS: m/z = 553 [M+H]<sup>+</sup>。

[0767] 步骤2: 3-[4-({[2-乙酰基-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]羰基}氨基)苯基]-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁酸乙酯



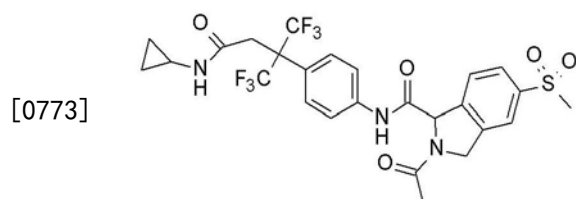
[0769] 向4,4,4-三氟-3-(4-(5-(甲基磺酰基)异吲哚啉-1-甲酰胺)苯基)-3-(三氟甲基)丁酸乙酯(实例37的合成步骤1的产物, 170mg, 0.31mmol)在吡啶(2mL)中的溶液中添加Ac<sub>2</sub>O(0.116mL, 1.23mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌1h。在真空中除去挥发物。将残余物溶解于甲醇(3mL)中, 在真空中浓缩。将此过程重复几次。将粗材料使用RP-HPLC(色谱条件: 在0.2% NH<sub>3</sub>中梯度5%-95% ACN, pH 10; 柱: Waters Xbridge C18 5μ ODB 30x 150mm)纯化, 得到81.4mg (45%) 标题化合物。

[0770] HRMS: 计算为(C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S+H)<sup>+</sup> 595.1337; 发现(ESI [M+H]<sup>+</sup>) 595.1324。

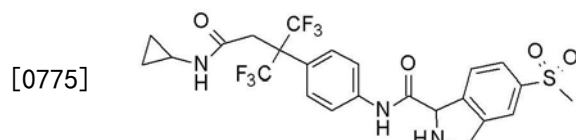
[0771] <sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 旋转异构体的混合物, 4\*:1) δ 1.03-1.10 (m, 3H) ; 1.99, 2.15\* (s, 3H) ; 3.21, 3.22\* (s, 3H) ; 3.55\*, 3.56 (s, 2H) ; 3.99 (q, 2H) ; 4.78-5.07 (m, 2H) ; 5.72\*, 5.92 (s, 1H) ; 7.55-7.79 (m, 5H) ; 7.89 (dd, 1H) ; 7.97-8.05 (s, 1H) ; 10.70\*, 10.93 (s, 1H) 。



[0772] 实例38:2-乙酰基-N-{4-[4-(环丙基氨基)-1,1,1-三氟-4-氧代-2-(三氟甲基)丁-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺



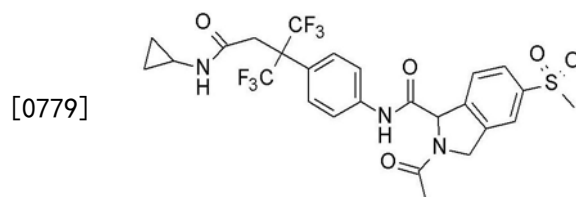
[0774] 步骤1:N-[4-[3-(环丙基氨基)-3-氧代-1,1-双(三氟甲基)丙基]苯基]-5-甲基磺酰基-异吲哚啉-1-甲酰胺



[0776] 向1-((4-(4-(环丙基氨基)-1,1,1-三氟-4-氧代-2-(三氟甲基)丁-2-基)苯基)氨基甲酰基)-5-(甲基磺酰基)异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(中间体12,58mg,0.09mmol)在DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(0.3mL,3.89mmol),并将所得溶液在室温下搅拌40min。在真空中将挥发物除去,得到粗产物(59mg,100%),将其用于下一步骤。

[0777] LC/MS:m/z=564[M+H]<sup>+</sup>。

[0778] 步骤2:2-乙酰基-N-{4-[4-(环丙基氨基)-1,1,1-三氟-4-氧代-2-(三氟甲基)丁-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺

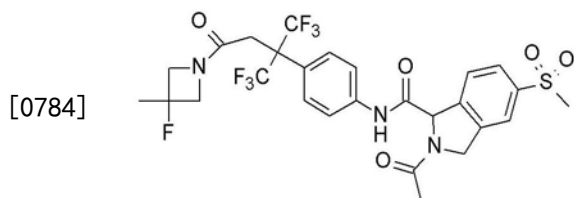


[0780] 向N-(4-(4-(环丙基氨基)-1,1,1-三氟-4-氧代-2-(三氟甲基)丁-2-基)苯基)-5-(甲基磺酰基)异吲哚啉-1-甲酰胺2,2,2-三氟乙酸盐(实例38的合成步骤1的产物,59mg,0.09mmol)在吡啶(1mL)中的溶液中添加Ac<sub>2</sub>O(0.025mL,0.26mmol),并将反应混合物在室温下搅拌2h。在真空中除去挥发物。将残余物溶解于甲醇(2mL)中,并且然后在真空中浓缩。将此过程重复几次。将残余物溶解于DMSO(1.5mL)中,过滤,并将滤液使用SFC1-MS(色谱条件:MeOH/NH<sub>3</sub> 20mM;柱:Waters BEH 5μm 30x 250mm)纯化,得到35.4mg(67%)标题化合物。

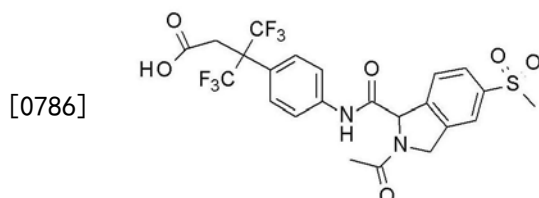
[0781] LC/MS:m/z=604[M-H]<sup>-</sup>。

[0782] <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,旋转异构体的混合物,4\*:1) δ0.29-0.32(m,2H),0.55-0.58(m,2H),1.99,2.15\*(s,3H);2.47-2.49(m,1H);3.21,3.22\*(s,3H);3.26\*,3.27(s,2H);4.79-5.07(m,2H);5.73\*,5.93(s,1H);7.56-7.79(m,5H);7.90(d,1H);7.98-8.04(m,1H);8.24-8.26(m,1H);10.68\*,10.91(s,1H)。

[0783] 实例39:2-乙酰基-5-(甲基磺酰基)-N-{4-[1,1,1-三氟-4-(3-氟-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-4-氧代-2-(三氟甲基)丁-2-基]苯基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺



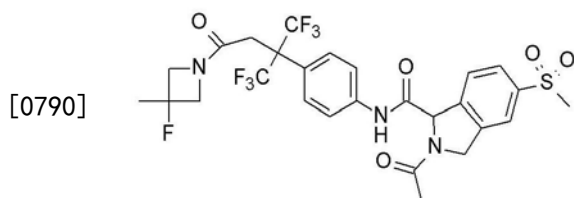
[0785] 步骤1: 3-[4-[ (2-乙酰基-5-甲基磺酰基-异吲哚啉-1-羰基) 氨基] 苯基]-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基) 丁酸



[0787] 向3-(4-(2-乙酰基-5-(甲基磺酰基) 异吲哚啉-1-甲酰胺) 苯基)-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基) 丁酸甲酯(实例32, 705mg, 1.21mmol) 在1,4-二噁烷(8mL) 中的溶液中添加NaOH水溶液(1.822mL, 3.64mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌2h 40min。通过添加EtOAc(50mL) 稀释反应混合物, 添加冰(25g), 并通过添加稀HCl水溶液将pH调节至约2。将混合物用EtOAc(200mL) 萃取。将有机层用水(1x 25mL) 洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并将滤液在真空中浓缩, 得到粗品(670mg, 97%), 将其未经进一步纯化而使用。

[0788] LC/MS: m/z = 567 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 旋转异构体的混合物, 4\*:1) δ 1.99, 2.15\* (s, 3H); 3.21, 3.22\* (s, 3H); 3.47\*, 3.48 (s, 2H); 4.78-5.07 (m, 2H); 5.73\*, 5.93 (s, 1H); 7.58-7.79 (m, 5H); 7.90 (d, 1H); 7.97-8.06 (s, 1H); 10.68\*, 10.91 (s, 1H), 12.70 (br. s, 1H)。

[0789] 步骤2: 2-乙酰基-5-(甲基磺酰基)-N-{4-[1,1,1-三氟-4-(3-氟-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-4-氧代-2-(三氟甲基) 丁-2-基] 苯基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺



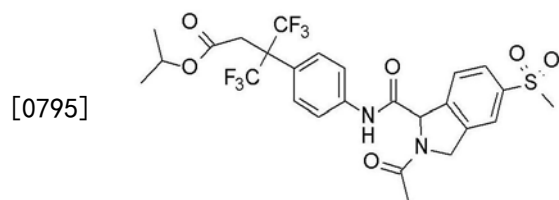
[0791] 向3-氟-3-甲基氮杂环丁烷盐酸盐(18.62mg, 0.15mmol) 和3-(4-(2-乙酰基-5-(甲基磺酰基) 异吲哚啉-1-甲酰胺) 苯基)-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基) 丁酸(实例39的合成步骤1的产物, 70mg, 0.12mmol) 在EtOAc(1mL) 中的混合物中添加Et<sub>3</sub>N(0.069mL, 0.49mmol), 然后添加T3P(50%在EtOAc中, 0.147mL, 0.25mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌45min。将该反应混合物在EtOAc(150mL) 与水(15mL) 之间分配。将各层在相分离器中分离, 并将有机层进一步用水(2x 20mL) 洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并将滤液用RP-HPLC(色谱条件: 在0.1M HCO<sub>2</sub>H中梯度5%-95%ACN, pH 3; 柱: Waters Sunfire C18 ODB 5μ 30x 150mm) 纯化, 得到16.4mg(21%) 标题化合物。

[0792] HRMS: 计算为(C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>F<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S+H)<sup>+</sup> 638.1559; 发现(ESI [M+H]<sup>+</sup>) 638.1541。

[0793] <sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 旋转异构体的混合物, 4\*:1) δ 1.57 (d, 3H); 1.99, 2.15\* (s, 3H); 3.21, 3.22\* (s, 3H); 3.28-3.38 (m, 2H); 3.83-3.91 (m, 2H); 4.28-4.43 (m, 2H); 4.76-

5.07 (m, 2H) ; 5.73\*, 5.92 (s, 1H) ; 7.45–7.56 (m, 2H) ; 7.57–7.80 (m, 3H) , 7.90 (d, 1H) ; 7.97–8.03 (m, 1H) ; 10.67\*, 10.91 (s, 1H) 。

[0794] 实例40: 丙-2-基3-[4-({[2-乙酰基-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]羰基}氨基)苯基]-4,4,4-三氟-3-(三氟乙基)丁酸乙酯



[0796] 向3-(4-(2-乙酰基-5-(甲基磺酰基)异吲哚啉-1-甲酰胺)苯基)-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁酸(实例39的合成步骤1的产物, 35mg, 0.06mmol)在EtOAc (0.6mL)中的溶液中添加丙-2-醇 (93mg, 1.54mmol), 然后添加Et<sub>3</sub>N (0.026mL, 0.19mmol) 和T3P (50%在EtOAc中, 0.074mL, 0.12mmol)。添加完成后, 将反应混合物在室温下搅拌1h。将该反应混合物在EtOAc (150mL) 与水 (15mL) 之间分配。在相分离器中分离各层。将有机层进一步用水 (2x 15mL) 洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并将滤液在真空中浓缩。将残余物溶解于DMSO (1.5mL) 中, 过滤, 并将滤液使用SFC1-MS (色谱条件: MeOH/NH<sub>3</sub> 20mM; 柱: Waters BEH 5μm 30x 250mm) 纯化, 得到13mg (35%) 标题化合物。

[0797] HRMS: 计算为 (C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S+H)<sup>+</sup> 609.1494; 发现 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 609.1513。

[0798] <sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 旋转异构体的混合物, 4\*:1) δ 1.05–1.08 (m, 6H) ; 1.99, 2.15\* (s, 3H) ; 3.21, 3.22\* (s, 3H) ; 3.51\*, 3.52 (s, 2H) ; 4.72–5.08 (m, 3H) ; 5.73\*, 5.92 (s, 1H) ; 7.56–7.79 (m, 5H) ; 7.90 (dd, 1H) ; 7.98–8.04 (m, 1H) ; 10.69\*, 10.93 (s, 1H) 。

[0799] 实例41-44

[0800] 实例41-44 (表3) 是使用与描述在实例39和40中的程序类似的程序来制备。

[0801] 实例41: 2-乙酰基-5-(甲基磺酰基)-N-(4-{1,1,1-三氟-4-[(2-氟乙基)氨基]-4-氧代-2-(三氟甲基)丁-2-基}苯基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺

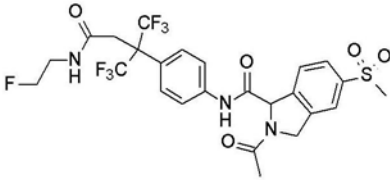
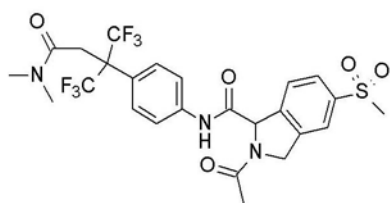
[0802] 实例42: 2-乙酰基-N-{4-[4-(二甲基氨基)-1,1,1-三氟-4-氧代-2-(三氟甲基)丁-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺

[0803] 实例43: 2-乙酰基-N-{4-[4-(叔丁氨基)-1,1,1-三氟-4-氧代-2-(三氟甲基)丁-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺

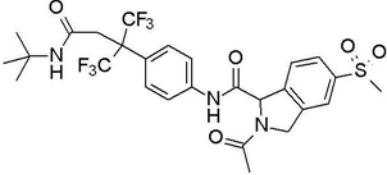
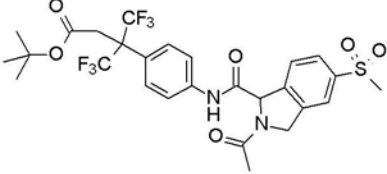
[0804] 实例44: 3-[4-({[2-乙酰基-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基]羰基}氨基)苯基]-4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁酸叔丁酯

[0805] 表3

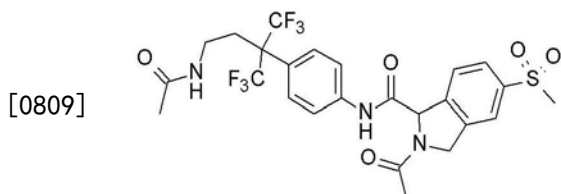
[0806]

实例 编号	结构	MS + NMR
41		<p>LC/MS: <math>m/z = 610</math> <math>[M-H]^-</math>。</p> <p><math>^1H</math> NMR (600 MHz, <math>DMSO-d_6</math>, 旋转异构体的混合物, 4*:1) <math>\delta</math> 1.99, 2.15* (s, 3H); 3.21, 3.22* (s, 3H); 3.28 (dq, 2H); 3.38*, 3.39 (s, 2H); 4.34 (dt, 2H); 4.78-5.07 (m, 2H); 5.72*, 5.93 (s, 1H); 7.57 – 7.79 (m, 5H); 7.90 (d, 1H); 7.97 – 8.06 (m, 1H); 8.48 – 8.51 (m, 1H); 10.67*, 10.90 (s, 1H)。</p>
42		<p>HRMS: 计算为 <math>(C_{25}H_{25}F_6N_3O_5S + H)^+</math> 594.1497 ; 发现 (ESI <math>[M+H]^+</math>) 594.1480。</p> <p><math>^1H</math> NMR (600 MHz, <math>DMSO-d_6</math>, 旋转异构体的混合物, 4*:1) <math>\delta</math> 1.99, 2.15* (s, 3H); 2.75 (s, 3H); 3.09 (s, 3H); 3.21, 3.22* (s, 3H); 3.57*, 3.58 (s, 2H); 4.78 – 5.08</p>

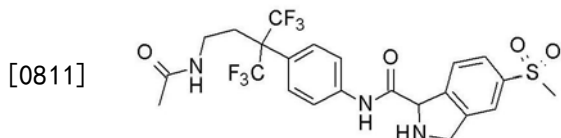
[0807]

		(m, 2H); 5.72*, 5.92 (s, 1H); 7.44 – 7.53 (m, 2H); 7.59 – 7.83 (m, 3H), 7.90 (d, 1H); 7.99*, 8.02 (s, 1H); 10.65*, 10.89 (s, 1H)。
43		<p>LC/MS: <math>m/z = 620 [M-H]^-</math>。</p> <p><math>^1H</math> NMR (600 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, 旋转异构体的混合物, 4*:1) <math>\delta</math> 1.15 (s, 9H); 1.99, 2.15* (s, 3H); 3.20, 3.21* (s, 3H); 3.28*, 3.29 (s, 2H); 4.77 – 5.08 (m, 2H); 5.72*, 5.92 (s, 1H); 7.56 – 7.67 (m, 4H); 7.70 (d, 1H); 7.77*, 7.78 (s, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.99*, 8.02 (s, 1H); 10.68*, 10.92 (s, 1H)。</p>
44		<p>HRMS: 计算为 <math>(C_{27}H_{28}F_6N_2O_6S + H)^+</math> 623.1650 ; 发现 (ESI <math>[M+H]^+</math>) 623.1693。</p> <p><math>^1H</math> NMR (600 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, 旋转异构体的混合物, 2*:1) <math>\delta</math> 1.24*, 1.25 (s, 9H); 1.99, 2.15* (s, 3H); 3.21, 3.22* (s, 3H); 3.43*, 3.44 (s, 2H); 4.75 – 5.07 (m, 2H); 5.72*, 5.92 (s, 1H); 7.58 – 7.80 (m, 5H); 7.90 (d, 1H); 8.00*, 8.03 (s, 1H); 10.69*, 10.92 (s, 1H)。</p>

[0808] 实例45: 2-乙酰基-N-{4-[4-(乙酰基氨基)-1,1,1-三氟-2-(三氟甲基)丁-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺



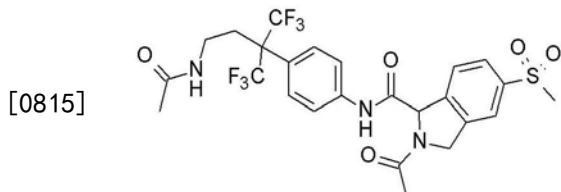
[0810] 步骤1:N-[4-[3-乙酰胺基-1,1-双(三氟甲基)丙基]苯基]-5-甲基磺酰基-异吲哚啉-1-甲酰胺



[0812] 向1-((4-(4-乙酰胺基-1,1,1-三氟-2-(三氟甲基)丁-2-基)苯基)氨基甲酰基)-5-(甲基磺酰基)异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(中间体13, 99mg, 0.15mmol)在DCM(1.5mL)中的溶液中添加TFA(0.5mL, 6.49mmol), 并将所得溶液在室温下搅拌1h。在真空中除去挥发物。将残余物溶解于EtOAc(150mL)中, 用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(15mL)洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并将滤液在真空中浓缩, 得到呈粗品的标题化合物(80mg, 95%), 将其未经进一步纯化而用于下一步骤。

[0813] LC/MS:  $m/z = 552 [M+H]^+$ .

[0814] 步骤2:2-乙酰基-N-{4-[4-(乙酰基氨基)-1,1,1-三氟-2-(三氟甲基)丁-2-基]苯基}-5-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-甲酰胺



[0181] 向N-(4-(4-乙酰胺基-1,1,1-三氟-2-(三氟甲基)丁-2-基)苯基)-5-(甲基磺酰基)异吡啶啉-1-甲酰胺(实例45的合成步骤1的产物,80mg,0.15mmol)在吡啶(1mL)中的溶液中添加Ac<sub>2</sub>O(0.041mL,0.44mmol),并将反应混合物在室温下搅拌1h。在真空中除去挥发物。将残余物溶解于甲醇(3mL)中,在真空中浓缩。将此过程重复几次。将残余物溶解于EtOAc(150mL)中,用水(3x 10mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。将残余物溶解于DMSO(2mL)中,过滤,并通过SFC1-MS(色谱条件:MeOH/NH<sub>3</sub>20mM,L;柱:Phenomenex Luna Hilic 5μ 30x 250mm)纯化,得到17.5mg(98%)标题化合物。

[0817] HRMS: 计算为  $(C_{25}H_{25}F_6N_3O_5S+H)^+$  594.1497; 发现 (ESI  $[M+H]^+$ ) 594.1510。

[0818]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , 旋转异构体的混合物, 4\*:1)  $\delta$  1.82 (s, 3H) ; 1.99, 2.15\* (s, 3H) ; 2.47-2.51 (m, 2H) ; 2.97-3.08 (m, 2H) ; 3.21, 3.22\* (s, 3H) ; 4.76-5.08 (m, 2H) ; 5.73\*, 5.93 (s, 1H) ; 7.61-7.79 (m, 5H) ; 7.91 (d, 1H) ; 8.00\*, 8.03 (s, 1H) ; 8.06 (t, 1H) ; 10.73\*, 10.96 (s, 1H) 。

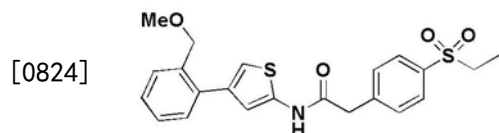
[0819] 生物数据

[0820] 根据式I的化合物是ROR $\gamma$ 调节剂,并且它们的活性是在以下测定中的一个中确定。

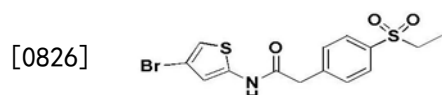
[0821] ROR  $\gamma$  放射性配体竞争结合测定

[0822] 该测定的目的是为了鉴定结合到ROR  $\gamma$  配体结合结构域的化合物,通过用氘标记的2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(4-(2-(甲氧基甲基)苯基)噻吩-2-基)乙酰胺竞争进行。

[0823] 氘标记的2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(4-(2-(甲氧基甲基)苯基)噻吩-2-基)乙酰胺的制备



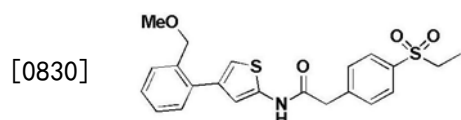
[0825] 步骤1:N-(4-溴代噻吩-2-基)-2-[4-(乙基磺酰基)苯基]乙酰胺



[0827] 在氮气下,将4-溴代噻吩-2-胺的三氟乙酸盐(2.45g,8.42mmol,在DCM中通过用TFA脱保护N-(4-溴代-2-噻吩基)氨基甲酸叔丁酯获得)添加到在DCM(30mL)中的2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酸(2g,8.76mmol)、EDC(2.016g,10.51mmol)和DMAP(3.21g,26.29mmol)中。将所得混合物在室温下搅拌12h。将反应混合物用EtOAc(100mL)稀释,并且依次用水(150mL)和饱和盐水(125mL)洗涤。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并蒸发得到粗产物。将该粗产物通过快速二氧化硅色谱(在石油醚中10%至60%EtOAc的洗脱梯度)进行纯化。将纯级分蒸发至干燥以得到呈固体的N-(4-溴代噻吩-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺(2.0g,61%)。

[0828] LC/MS:m/z=388,390[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 1.09,(t,3H),3.26(q,2H),3.85(s,2H),6.63(d,1H),7.06,(d,1H),7.58(d,2H),7.84(d,2H),11.64(s,1H)。

[0829] 步骤2:2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-[4-(2-(甲氧基甲基)苯基)噻吩-2-基]乙酰胺



[0831] 在25℃下在氮气下,将PdCl<sub>2</sub>(dppf)(9.42mg,0.01mmol)添加到在1,4-二噁烷(4mL)和水(0.5mL)中的N-(4-溴噻吩-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺(100mg,0.26mmol)、(2-(甲氧基甲基)苯基)硼酸(85mg,0.52mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(107mg,0.77mmol)中。将所得混合物在100℃下搅拌5h。将该反应混合物用水(10mL)淬灭,并且用EtOAc(30x 2mL)萃取。将该有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并且蒸发以得到黄色固体。将粗产物通过快速C18-快速色谱(洗脱梯度为在水中5%至50%ACN)进行纯化。将纯级分蒸发至干燥以得到呈固体的2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(4-(2-(甲氧基甲基)苯基)噻吩-2-基)乙酰胺(81mg,73.2%)。

[0832] HRMS:计算为(C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>S+H)<sup>+</sup>430.1133;发现:(ESI[M+H]<sup>+</sup>)430.1147。

[0833] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDC1<sub>3</sub>) $\delta$ 1.29(t,3H),3.11(q,2H),3.38(s,3H),3.82(s,2H),4.38(s,2H),6.80(s,1H),6.92(s,1H),7.28-7.39(m,3H),7.43-7.47(m,1H),7.51(d,2H),7.85(d,2H),8.35(s,1H)。

[0834] 步骤3:2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(4-(2-(甲氧基甲基)苯基)噻吩-2-基)乙酰胺

## 胺的氟化

[0835] 将2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(4-(2-(甲氧基甲基)苯基)噻吩-2-基)乙酰胺(2.3mg, 5.35 $\mu$ mol)和1-碘代吡咯烷-2,5-二酮(1.3mg, 5.78 $\mu$ mol)溶解于DCM(0.2mL)中并且添加TFA(0.02mL)。将反应混合物搅拌5min,然后用氮气流浓缩。将残余物溶解于EtOH(0.4mL)中,添加三乙胺(20 $\mu$ l, 144.28 $\mu$ mol),并且将溶液转移到包含Pd/C(3mg, 2.82 $\mu$ mol, 10% Pd/C)的氟化小瓶中。将小瓶通过3次冷冻-泵-解冻循环脱气。将烧瓶用T<sub>2</sub>气体(290GBq)充满。将该反应混合物在室温下搅拌2.5h。将T<sub>2</sub>气体经洗涤床回收并且将反应混合物通过氮气流浓缩。添加MeOH(0.7mL)并且将反应混合物通过氮气流浓缩。将此过程重复3次。将反应混合物过滤并溶解于MeOH(总计15mL)中。蒸发后,将粗产物溶解于DMSO中,并通过制备型HPLC,在XBridge C18柱(10 $\mu$ m, 250x19 mm)上,使用梯度为H<sub>2</sub>O/ACN/HOAc 95/5/0.5缓冲液中的5%-95%ACN,经40min以15mL/min的流速进行纯化。产物通过在244nm下的UV进行检测。产量:1717MBq。

## [0836] 蛋白生产

[0837] 人ROR $\gamma$  (配体结合结构域(ROR $\gamma$  LBD)在大肠杆菌(BL21DE3 Star)中表达为融合蛋白:将N-6xHN-Avi-GST-TCS-hROR $\gamma$  LBD(S258-K518)亚克隆到pET24a(+)中。该LBD(258-518)是在蛋白质序列中加下划线的:

[0838] HNNHNNHNNHNGGLNDIFEAQKIEWHEGSPILGYWKIKGLVQPT  
RLLLEYLEEKYEEHL YERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYIDGD  
VKLTQSMARIYIADKHNMLGGCPKERA EISMLEGAVLDIRYGVSR  
IAYSKDFETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDF  
MLYDALDVVL YMDPMCLDAFPKL VCFKKRIE AIPQIDKYLKSSKY  
IAWPLQGWQATFGGGDHPPKSDYDIPTTGS GSGSLVPRG STPEAPY  
ASLTEIEHLVQSVCKSYRETCQLRLEDLLRQRSNIFSREEVTGYQR  
KSMWEMWERCAHHLTEAIQYVVEFAKRLSGFMELCQNDQIVLLK  
AGAMEVVLVRMCRAYNADNRTVFFEGKYGGMELFRALGCSELIS  
SIFDFSHSL SALHFSEDEIALYTALVLINAH RPGLQEK RKVEQLQYN  
LELAFHHHLCKTHRQSILAKLP PKGKL RSLCSQHVERLQIFQHLHPI  
VVQAAFPPLYKELFSTETESPVGLSK (SEQ ID NO.: 1)。

细菌在具有自身诱导介质(原种50X ZYM-5052:25%甘油、2.5%葡萄糖、10%乳糖)、3mM MgOAc和100ug/ml Kan A的TB中生长。将培养物在180rpm、37 $^{\circ}$ C孵育。在OD600 1.9,温度降低到20 $^{\circ}$ C,并在D6007.9收获细胞。在离心后,将细菌球粒重悬浮于冰冷的裂解缓冲液(20mM Tris pH8.0、250mM NaCl、10% (v/v) 甘油、0.5%CHAPS (w/v)、20mM咪唑、1mM TCEP、1x蛋白酶抑制剂(Complete, Roche)、1 $\mu$ l Benzonase/100ml缓冲液(E1014, Sigma)中。在冰上在30kpsi下使用细胞破碎器进行裂解。在4 $^{\circ}$ C下,为了除去细胞碎片,将样品在48000xg(20000rpm)下离心20min。

[0839] 在室温下将该蛋白质以两个步骤纯化。在第一亲和纯化步骤中使用6xHN标签,其



中使用ÄKTA FPLC系统 (Amersham Pharmacia) 将裂解液在HisTrap5 mL粗柱 (Amersham Pharmacia) 上运行。在用亲和纯化缓冲液A (20mM Tris pH8.0、250mM NaCl、10% (v/v) 甘油、0.5% CHAPS (w/v)、20mM咪唑、1mM TCEP) 洗涤后,将蛋白质用分步梯度 (50-100-150-200-250-300-500mM咪唑) 进行洗脱。收集0.5ml体积的级分并用SDS-PAGE (Novex系统) 和用考马斯亮蓝染色进行分析。将含有预期分子量的蛋白的级分 (来自50mM咪唑洗脱步骤) 合并。合并池里还含有对应于游离GST的分子量的蛋白质。执行第二尺寸排阻纯化步骤以从GST-ROR  $\gamma$  分离GST,该步骤使用SEC Sephadex200 16/60柱 (Amersham Pharmacia),在0.8ml/min,在尺寸排阻/储存缓冲液 (20mM Tris pH 8.0、150mM KCl、0.5mM EDTA、20% (v/v) 甘油、0.5% (w/v) CHAPS、1mM的TCEP) 中进行。收集0.5ml体积的级分并在如上所述的凝胶上分析。将具有对应于游离GST的无或低水平条带的级分合并,在液氮中冷冻,并在-80℃下储存用于SPA结合测定。

#### [0840] 测定方案

[0841] 在白色聚苯乙烯平底384-孔板 (格雷纳 (Greiner), 目录编号781075) 上运行闪烁亲近测定法 (SPA)。在40 $\mu$ l的反应体积中进行测定。使用声学液体分配器将0.4微升DMSO中的各种浓度的测试配体添加到测定板中。在测定缓冲液 (20mM Tris、150mM NaCl、10% 甘油、0.25% CHAPS、1mM TCEP) 中,将4nM纯化的N- (HN) 6-GST-TCS-hROR  $\gamma$  (258-518) 与40微克氧化钇 (Y0x) 谷胱甘肽SPA成像珠混合,之后添加30微升到测试配体中。在测定缓冲液中 (最终浓度,25nM),在将10微升氚标记的2- (4- (乙基磺酰基) 苯基) -N- (4- (2- (甲氧基甲基) 苯基) 噻吩-2-基) 乙酰胺添加至测试板之前,将测定板在室温下孵育一小时。将测试板孵育16小时,并使用LEADseeker多模态成像仪读数。

[0842] 对原始数据进行分析,并且使用Genedata筛选软件计算化合物的IC<sub>50</sub>和K<sub>i</sub>值。使用等式1将原始数据转化为%效果:

[0843] 化合物%效果 =  $100 * [(X - \text{最小}) / (\text{最大} - \text{最小})]$

[0844] 其中X表示基于该最小 (媒介物) 和最大 (参比化合物) 抑制对照的化合物的归一化值。

[0845] 通过将%效果相对测试配体浓度绘图并使用Genedata Screener Smart fit算法拟合数据,计算抑制放射性配体结合50%的测试配体的浓度 (即,IC<sub>50</sub>)。利用等式 $K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_d)$ 从IC<sub>50</sub>值计算K<sub>i</sub>,其中[L] = 25nmol/L并且K<sub>d</sub> = 17nmol/L。

[0846] ROR  $\gamma$  辅因子募集测定

[0847] 建立了用于鉴定将肽SRC-1 (NCOA1\_677-700) 募集至ROR  $\gamma$  配体结合结构域的反向激动剂的高通量共激活剂结合测定。

#### [0848] 蛋白生产

[0849] 人ROR  $\gamma$  的配体结合结构域 (LBD) 在大肠杆菌 (BL21DE3 Star) 中表达为融合蛋白: N-6xHN-MBP-Avi-TCS-hROR  $\gamma$  LBD (P260-K518),其亚克隆到pET24a (+) 中。该LBD (P260-K518) 是在如下蛋白质序列中加下划线的:

[0850]

MHNHNHNHNHNHNGGLNDIFEAQKIEWHEGMKIEEGKLVIWING  
DKGYNGLAEVGGKFEKDTGIKVTVEHPDKLEEKFPQVAATGDGP  
DIIFWAHDRFGGYAQSGLLAEITPDKAFQDKLYPFTWDAVRYNGK  
LIAYPIAVEALSLIYNKDLLPNPPKTWEEIPALDKELKAKGKSALM  
FNLQEPYFTWPLIAADGGYAFKYENGKYDIKDVGVDNAGAKAGL  
TFLVDLIKKNHMNADTDYSIAEAAFNKGETAMTINGPWAWSNIDT  
SKVNYGVTVLPTFKGQPSKPFVGVLSAGINAASPNKELAKEFLEN  
YLLTDEGLEAVNKDKPLGAVALKSYEEELAKDPRIAATMENAQK  
GEIMPNIQMSAFWYAVRTAVINAASGRQTVDEALKDAQTGSDY  
DIPTTGS GSGSLVPRGSTPEAPYASLTEIEHLVQSVCKSYRETCQLR  
LEDLLRQRSNIFSREEVTGYQRKSMWEMWERCAHHLTEAIQYVV  
EFAKRLSGFMELCQNDQIVLLKAGAMEVVLVRMCRAYNADNRT  
VFFEGKYGGMELFRALGCSELISSIFDFSHSLSALHFSEDEIALYTAL  
VLINAHPRGLQEKRKVEQLQYNLELAFHHHLCKTHRQSILAKLPP  
KGKLRSLCSQHVERLQIFQHLHPIVVQAAFPPLYKELFSTETESPVG  
LSK (SEQ ID NO.: 2)。

[0851] 挑选细菌菌落并接种在补充有25mM (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、50mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、50mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、0.8% v/v甘油、0.05% w/v葡萄糖、0.2% w/v α-乳糖、1mM MgSO<sub>4</sub>和200μg/ml卡那霉素的16x 500mL TB培养基上,以促进自身诱导。在37℃在200rpm孵育两小时后,将温度降低到20℃。当OD<sub>600</sub>为12.4时,将温度进一步降低到16℃。在4℃下,在OD<sub>600</sub> 24下通过在4000rpm离心10min收获细胞。将该球粒(约320g)在-80℃贮存。

[0852] 将球粒再悬浮于1600mL裂解缓冲液(50mM Tris-HCl、10% v/v甘油、1mM TCEP、2片蛋白酶抑制剂/100mL裂解缓冲液(Complete,Roche),4μl Benzonase/100mL裂解缓冲液(E1014,Sigma),pH 8.0)中。使用细胞破碎器(恒细胞破碎系统(Constant Cell Disruptor Systems))在25kpsi执行裂解。在整个裂解程序期间将样品保持在冰上。为了去除细胞碎片,在4℃下,将裂解的细胞以143719xg(43000rpm)超速离心45min。将上清液在-80℃贮存。

[0853] 利用N-6xHN标签,用在洗涤缓冲液(50mM Tris-HCl、50mM NaCl、30mM咪唑、10% v/v甘油、1mM TCEP,pH 8.0)中的经洗涤的100mL NiNTA超流树脂(Qiagen)洗涤捕获解冻的上清液,并在室温下用磁力棒缓慢搅拌。1.5小时后,通过真空吸引器通过一个瓷漏斗(筛孔尺寸2)除去上清液。将树脂与捕获的蛋白质用700mL洗涤缓冲液洗涤并转移至具有过滤器(GE)的3个PD柱。将各柱用10mL+90mL洗脱缓冲液(50mM Tris-HCl、50mM NaCl、300mM咪唑、10% v/v甘油、1mM TCEP,pH 8.0)进行洗脱并收集。将来自柱的所有级分合并,并用SDS-PAGE(Novex系统)和用考马斯亮蓝染色进行分析。在4000rpm并在4℃下,使用具有30K截止值(Amicon,Millipore)的浓缩器将合并的样品浓缩至约30mL。在4℃将浓缩样品在30000xg澄清15min。离心后,将可见的聚集蛋白的小球粒丢弃。将尺寸排阻柱(XK50/60,GE)1000mL Superdex 200树脂(GE)用GF缓冲液(20mM Tris-HCl、150mM NaCl、10% v/v甘油、1mM TCEP,

pH 8.0) 进行平衡。在流速6mL/min下将浓缩样品加载到柱上并且收集14mL级分。将级分在如上所述的凝胶上进行分析。将含有相应于N-6xHN-MBP-Avi-TCS-hROR  $\gamma$  LBD (P260-K518) (75.9kDa) 的预期分子量的主要条带的级分进行收集和合并。为了进一步验证质量,使用质谱仪(Waters) 分析合并的样品,并且质量对应于预期质量。从8升培养基(约320g细菌细胞) 纯化348mg的N-6xHN-MBP-Avi-TCS-hROR  $\gamma$  LBD (P260-K518)。将纯化的蛋白质在液氮中快速冷冻并在-80℃贮存。

[0854] 在室温下,将如上所述纯化的蛋白质N-6xHN-MBP-Avi-TCS-hROR  $\gamma$  LBD (P260-K518) 42 $\mu$ M (223mg) 与15000单位BirA/ $\mu$ L (Avidity LLC) 在70mL生物素化缓冲液(200 $\mu$ M的生物素、10mM ATP、10mM Mg<sub>2</sub>OAc) 中孵育,同时用磁力棒缓慢搅拌9小时。使用质谱仪分析该反应并且该质量确定为相应于生物素化的N-6xHN-MBP-Avi-TCS-hROR  $\gamma$  LBD (P260-K518) 的76.2kDa。在4℃,在19000rpm下离心15min后,将可见沉淀丢弃。将样品如上所述浓缩至约25mL。将反应在用GF缓冲液平衡的尺寸排阻柱(HiLoad Superdex 200 26/60,GE) 中使用2.5mL/min的流速进行抛光并且收集2mL/级分。将级分在如上所述的凝胶上进行分析。将含有相应于生物素化的N-6xHN-MBP-Avi-TCS-hROR  $\gamma$  LBD (P260-K518) (76,2kDa) 的预期分子量的主要条带的级分进行收集和合并。估计产率约为185mg。将生物素化的蛋白质在液氮中快速冷冻并在-80℃贮存。

#### [0855] 测定方案

[0856] 测定在黑色384孔板(格雷纳目录编号(Greiner cat no) 784900) 中运行。使用Echo声学分配器将0.1微升DMSO中的各种浓度的测试配体分配到测定板中。制备两种预混物,并在室温下在黑暗中孵育1h。预混合物1包含在测定缓冲液中的100nM蛋白质(生物素化的HN-Avi-MBP-TCS-hROR  $\gamma$  (258-518)) 和60nM链霉亲和素APC、50mM MOPS pH 7.4、50mM KF、0.003% (w/v) CHAPS、10mM DTT和0.01% (w/v) BSA,并且预混合物2包含在测定缓冲液中的160nM生物素化的SRC-1肽(NCOA1-677-700) 和20nM铕-W8044标记的链霉亲和素。在添加五微升预混合物1之前,将五微升预混合物2分配到含有0.1微升测试化合物的测定板中,并孵育15min。在使用HTRF过滤器组(ex 320,em 612和665) 在Pherastar多模式读板器中读数之前,将板在室温下在黑暗中孵育1小时。将665nm处的FRET信号除以612nm处的信号并乘以10,000以产生每个孔的信号比值。使用以下等式将原始数据转化为%效果:

[0857] 化合物%效果 =  $100 * [(X - \text{最小}) / (\text{最大} - \text{最小})]$

[0858] 其中X表示化合物的基于该最小(媒介物) 和最大(参比化合物) 抑制对照的归一化值。

[0859] 通过绘制%效果对比测试配体浓度并使用Genedata Screener Smart fit算法拟合数据,计算抑制50%活性的测试配体的浓度(即,IC<sub>50</sub>)。

[0860] 抑制来自人类T<sub>H</sub>17细胞的IL-17释放

[0861] 该测试被设计为针对从分离的和培养的人类T<sub>H</sub>17细胞释放IL-17的抑制作用筛选化合物。

[0862] 通过密度梯度离心从健康供体的肝素处理的人全血中分离外周血单核细胞(PBMC)。使用人T<sub>H</sub>17细胞富集试剂盒(StemCell Technologies) 根据制造商的方案富集T<sub>H</sub>17细胞(CD4+CXCR3-CCR6+)。将分离的T<sub>H</sub>17细胞用aCD3aCD28珠(MACS Miltenyi) 活化,并在补充有L-谷氨酰胺、 $\beta$ -巯基乙醇和由IL-2、IL-23、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TGF- $\beta$ 组成的细胞因子混合物

的X-Vivo15培养基 (Lonza) 中培养。在化合物或DMSO的存在下,将细胞以8000个细胞/孔接种在384-板 (Corning, #3707) 中,并培养4天 (37℃, 5%CO<sub>2</sub>)。在第4天,收集上清液,并根据制造商的方案使用人IL-17HTRF测定试剂盒 (Cisbio Bioassays) 测量IL-17A。使用Genedata**Screeener**®软件 (Genedata) 使用以下计算方法计算测试化合物的IC<sub>50</sub>值;

[0863] 化合物%效果=100\*[(X-最小)/(最大-最小)]

[0864] 其中X表示化合物的基于最小 (DMSO) 和最大 (化合物3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-1-(3,5-二甲基哌啶-1-基)-3-(2-羟基-4,6-二甲氧基苯基) 丙-1-酮,在10μM下,描述于J.R.Hu等人.ACS Med.Chem.Lett.2013,4,79-84) 抑制对照的归一化值。

[0865] 结果

[0866] 所有示例的化合物在上文描述的FRET测定中测试。所有示例的化合物也在SPA测定中测试。针对在细胞测定中抑制IL-17的释放,对所选择的化合物进行了进一步表征。结果总结在下表中。

[0867] 表5:示例化合物的筛选结果

[0868]

实例编号	pIC <sub>50</sub> (FRET)	pIC <sub>50</sub> (SPA)	pIC <sub>50</sub> IL-17 释放
1	6.9	6.7	7.0
2	6.9	7.8	8.0
3	6.6	7.7	7.8
4	7.2	7.9	8.1
5	7.3	7.9	8.0
6	7.4	8.0	-
7	7.3	7.9	-
8	7.3	7.9	-
9	7.0	8.0	-
10	7.1	7.6	-
11	6.8	7.6	-
12	7.0	8.1	7.6
13	7.2	8.2	8.3
14	7.4	8.3	8.6
15	7.4	8.3	8.4
16	7.4	8.2	-
17	7.0	7.5	7.7
18	6.7	7.3	7.6
19	7.0	6.9	7.3
20	7.0	7.0	7.3

[0869]

21	6.9	6.5	7.0
22	6.0	6.0	6.1
23	7.4	7.7	7.8
24	7.3	7.5	-
25	7.4	8.2	-
26	6.0	6.2	-
27	< 4.5	8.1	-
28	7.4	8.1	-
29	7.0	7.4	-
30	6.9	7.4	7.6
31	6.7	6.1	6.7
32	7.3	7.6	7.8
33	6.8	6.6	6.7
34	6.9	7.7	7.7
35	7.4	8.0	8.2
36	7.0	6.8	7.2
37	7.0	7.8	7.6
38	6.2	6.1	6.0
39	< 4.5	6.4	-
40	< 4.5	7.9	-
41	6.5	6.1	< 5.5
42	6.5	6.1	6.1
43	6.8	6.1	6.6
44	< 4.5	7.8	-
45	6.7	6.1	5.5

<110> 阿斯利康有限公司 (AstraZeneca AB)

<120> 用作ROR- $\gamma$  调节剂的2,3-二氢异吲哚-1-甲酰胺

<130> 200613-WO-PCT

<150> 62/519263

<151> 2017-06-14

<160> 2

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1

<211> 526

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

His Asn His Asn His Asn His Asn His Asn His Asn Gly Gly Leu Asn  
1 5 10 15

Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Gly Ser Pro Ile  
20 25 30

[0001]

Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro Thr Arg Leu Leu  
35 40 45

Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu Tyr Glu Arg Asp  
50 55 60

Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu Gly Leu Glu Phe  
65 70 75 80

Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys Leu Thr Gln Ser  
85 90 95

Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn Met Leu Gly Gly  
100 105 110

Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu Gly Ala Val Leu  
115 120 125

Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser Lys Asp Phe Glu  
130 135 140

Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu Met Leu Lys Met  
145 150 155 160

Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn Gly Asp His Val  
165 170 175

Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp Val Val Leu Tyr  
180 185 190

Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu Val Cys Phe Lys  
195 200 205

Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr Leu Lys Ser Ser  
210 215 220

Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala Thr Phe Gly Gly  
225 230 235 240

Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Tyr Asp Ile Pro Thr Thr Gly Ser  
245 250 255

[0002]

Gly Ser Gly Ser Leu Val Pro Arg Gly Ser Thr Pro Glu Ala Pro Tyr  
260 265 270

Ala Ser Leu Thr Glu Ile Glu His Leu Val Gln Ser Val Cys Lys Ser  
275 280 285

Tyr Arg Glu Thr Cys Gln Leu Arg Leu Glu Asp Leu Leu Arg Gln Arg  
290 295 300

Ser Asn Ile Phe Ser Arg Glu Glu Val Thr Gly Tyr Gln Arg Lys Ser  
305 310 315 320

Met Trp Glu Met Trp Glu Arg Cys Ala His His Leu Thr Glu Ala Ile  
325 330 335

Gln Tyr Val Val Glu Phe Ala Lys Arg Leu Ser Gly Phe Met Glu Leu  
340 345 350

Cys Gln Asn Asp Gln Ile Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Met Glu Val  
355 360 365



Val Leu Val Arg Met Cys Arg Ala Tyr Asn Ala Asp Asn Arg Thr Val  
370 375 380

Phe Phe Glu Gly Lys Tyr Gly Gly Met Glu Leu Phe Arg Ala Leu Gly  
385 390 395 400

Cys Ser Glu Leu Ile Ser Ser Ile Phe Asp Phe Ser His Ser Leu Ser  
405 410 415

Ala Leu His Phe Ser Glu Asp Glu Ile Ala Leu Tyr Thr Ala Leu Val  
420 425 430

Leu Ile Asn Ala His Arg Pro Gly Leu Gln Glu Lys Arg Lys Val Glu  
435 440 445

Gln Leu Gln Tyr Asn Leu Glu Leu Ala Phe His His His Leu Cys Lys  
450 455 460

Thr His Arg Gln Ser Ile Leu Ala Lys Leu Pro Pro Lys Gly Lys Leu  
465 470 475 480

[0003]

Arg Ser Leu Cys Ser Gln His Val Glu Arg Leu Gln Ile Phe Gln His  
485 490 495

Leu His Pro Ile Val Val Gln Ala Ala Phe Pro Pro Leu Tyr Lys Glu  
500 505 510

Leu Phe Ser Thr Glu Thr Glu Ser Pro Val Gly Leu Ser Lys  
515 520 525

<210> 2

<211> 678

<212> PRT

<213> 智人

<400> 2

Met His Asn His Asn His Asn His Asn His Asn His Asn Gly Gly Leu  
1 5 10 15

Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Gly Met Lys  
20 25 30

Ile Glu Glu Gly Lys Leu Val Ile Trp Ile Asn Gly Asp Lys Gly Tyr  
35 40 45

Asn Gly Leu Ala Glu Val Gly Lys Lys Phe Glu Lys Asp Thr Gly Ile  
50 55 60

Lys Val Thr Val Glu His Pro Asp Lys Leu Glu Glu Lys Phe Pro Gln  
65 70 75 80

Val Ala Ala Thr Gly Asp Gly Pro Asp Ile Ile Phe Trp Ala His Asp  
85 90 95

Arg Phe Gly Gly Tyr Ala Gln Ser Gly Leu Leu Ala Glu Ile Thr Pro  
100 105 110

Asp Lys Ala Phe Gln Asp Lys Leu Tyr Pro Phe Thr Trp Asp Ala Val  
115 120 125

Arg Tyr Asn Gly Lys Leu Ile Ala Tyr Pro Ile Ala Val Glu Ala Leu  
130 135 140

[0004]

Ser Leu Ile Tyr Asn Lys Asp Leu Leu Pro Asn Pro Pro Lys Thr Trp  
145 150 155 160

Glu Glu Ile Pro Ala Leu Asp Lys Glu Leu Lys Ala Lys Gly Lys Ser  
165 170 175

Ala Leu Met Phe Asn Leu Gln Glu Pro Tyr Phe Thr Trp Pro Leu Ile  
180 185 190

Ala Ala Asp Gly Gly Tyr Ala Phe Lys Tyr Glu Asn Gly Lys Tyr Asp  
195 200 205

Ile Lys Asp Val Gly Val Asp Asn Ala Gly Ala Lys Ala Gly Leu Thr  
210 215 220

Phe Leu Val Asp Leu Ile Lys Asn Lys His Met Asn Ala Asp Thr Asp  
225 230 235 240

Tyr Ser Ile Ala Glu Ala Ala Phe Asn Lys Gly Glu Thr Ala Met Thr  
245 250 255

Ile Asn Gly Pro Trp Ala Trp Ser Asn Ile Asp Thr Ser Lys Val Asn  
260 265 270

Tyr Gly Val Thr Val Leu Pro Thr Phe Lys Gly Gln Pro Ser Lys Pro  
275 280 285

Phe Val Gly Val Leu Ser Ala Gly Ile Asn Ala Ala Ser Pro Asn Lys  
290 295 300

Glu Leu Ala Lys Glu Phe Leu Glu Asn Tyr Leu Leu Thr Asp Glu Gly  
305 310 315 320

Leu Glu Ala Val Asn Lys Asp Lys Pro Leu Gly Ala Val Ala Leu Lys  
325 330 335

Ser Tyr Glu Glu Glu Leu Ala Lys Asp Pro Arg Ile Ala Ala Thr Met  
340 345 350

Glu Asn Ala Gln Lys Gly Glu Ile Met Pro Asn Ile Pro Gln Met Ser  
355 360 365

[0005]

Ala Phe Trp Tyr Ala Val Arg Thr Ala Val Ile Asn Ala Ala Ser Gly  
370 375 380

Arg Gln Thr Val Asp Glu Ala Leu Lys Asp Ala Gln Thr Gly Ser Asp  
385 390 395 400

Tyr Asp Ile Pro Thr Thr Gly Ser Gly Ser Gly Ser Leu Val Pro Arg  
405 410 415

Gly Ser Thr Pro Glu Ala Pro Tyr Ala Ser Leu Thr Glu Ile Glu His  
420 425 430

Leu Val Gln Ser Val Cys Lys Ser Tyr Arg Glu Thr Cys Gln Leu Arg  
435 440 445

Leu Glu Asp Leu Leu Arg Gln Arg Ser Asn Ile Phe Ser Arg Glu Glu  
450 455 460

Val Thr Gly Tyr Gln Arg Lys Ser Met Trp Glu Met Trp Glu Arg Cys  
465 470 475 480

	Ala	His	His	Leu	Thr	Glu	Ala	Ile	Gln	Tyr	Val	Val	Glu	Phe	Ala	Lys	
						485										490	495
	Arg	Leu	Ser	Gly	Phe	Met	Glu	Leu	Cys	Gln	Asn	Asp	Gln	Ile	Val	Leu	
				500					505					510			
	Leu	Lys	Ala	Gly	Ala	Met	Glu	Val	Val	Leu	Val	Arg	Met	Cys	Arg	Ala	
			515					520					525				
	Tyr	Asn	Ala	Asp	Asn	Arg	Thr	Val	Phe	Phe	Glu	Gly	Lys	Tyr	Gly	Gly	
		530					535					540					
	Met	Glu	Leu	Phe	Arg	Ala	Leu	Gly	Cys	Ser	Glu	Leu	Ile	Ser	Ser	Ile	
	545					550					555					560	
	Phe	Asp	Phe	Ser	His	Ser	Leu	Ser	Ala	Leu	His	Phe	Ser	Glu	Asp	Glu	
					565					570					575		
[0006]	Ile	Ala	Leu	Tyr	Thr	Ala	Leu	Val	Leu	Ile	Asn	Ala	His	Arg	Pro	Gly	
				580					585					590			
	Leu	Gln	Glu	Lys	Arg	Lys	Val	Glu	Gln	Leu	Gln	Tyr	Asn	Leu	Glu	Leu	
			595					600					605				
	Ala	Phe	His	His	His	Leu	Cys	Lys	Thr	His	Arg	Gln	Ser	Ile	Leu	Ala	
		610					615					620					
	Lys	Leu	Pro	Pro	Lys	Gly	Lys	Leu	Arg	Ser	Leu	Cys	Ser	Gln	His	Val	
	625					630					635					640	
	Glu	Arg	Leu	Gln	Ile	Phe	Gln	His	Leu	His	Pro	Ile	Val	Val	Gln	Ala	
					645					650					655		
	Ala	Phe	Pro	Pro	Leu	Tyr	Lys	Glu	Leu	Phe	Ser	Thr	Glu	Thr	Glu	Ser	
				660					665						670		
	Pro	Val	Gly	Leu	Ser	Lys											
			675														