



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116406267 A

(43) 申请公布日 2023.07.07

(21) 申请号 202180075513.7

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

(22) 申请日 2021.11.01

专利代理师 谭玮

(30) 优先权数据

2017642.6 2020.11.09 GB

2108945.3 2021.06.22 GB

(51) Int.Cl.

A61K 31/437 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.05.09

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2021/080251 2021.11.01

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/096412 EN 2022.05.12

(71) 申请人 UCB生物制药有限责任公司

地址 比利时布鲁塞尔

(72) 发明人 J·R·福斯特 G·W·哈斯利特

J·T·鲁伯森

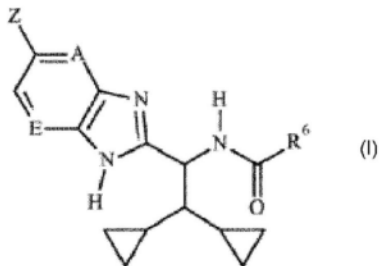
权利要求书4页 说明书40页

(54) 发明名称

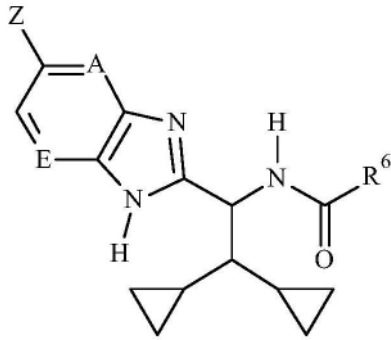
作为IL-17调节剂的二环丙基甲基衍生物

(57) 摘要

如本文中定义的一系列被取代的二环丙基甲基衍生物是人IL-17活性的有效调节剂,因此有利于治疗和/或预防各种人类疾病,包括炎症性障碍和自身免疫性障碍。



1. 式(I)的化合物或其N-氧化物或其药学上可接受的盐:



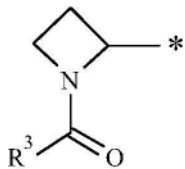
(I)

其中

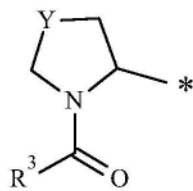
A代表C-R¹或N;

E代表C-R²或N;

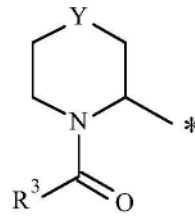
Z代表式(Za)、(Zb)、(Zc)、(Zd)、(Ze)或(Zf)的基团:



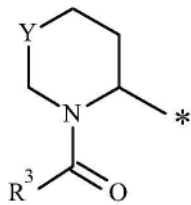
(Za)



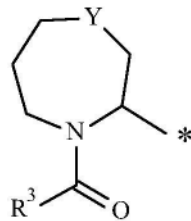
(Zb)



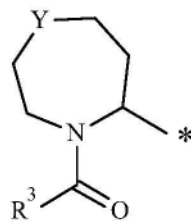
(Zc)



(Zd)



(Ze)



(Zf)

其中星号(*)代表与所述分子的其余部分的连接点;

Y代表O、N-R⁴、CR^{5a}R^{5b}、S、S(O)、S(O)₂或S(O)(N-R⁷);

R¹代表氢或氟;

R²代表氢或氟;

R³代表C₃₋₉环烷基、C₄₋₁₂二环烷基、C₃₋₇杂环烷基或C₄₋₉杂二环烷基,所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代;

R⁴代表-COR^{4a}、-CO₂R^{4a}或-SO₂R^{4b};或R⁴代表氢;或R⁴代表C₁₋₆烷基或C₃₋₉环烷基,所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个氟原子取代;

R^{4a}代表C₁₋₆烷基,其任选地被一个或多个氟原子取代;

R^{4b}代表C₁₋₆烷基;

R^{5a}代表氢、氟、甲基、二氟甲基或三氟甲基;且

R^{5b} 代表氢、氟、甲基或羟基；或

R^{5a} 和 R^{5b} ，当与它们二者所连接的碳原子一起时，代表环丙基；

R^6 代表 $-OR^{6a}$ 或 $-NR^{6b}R^{6c}$ ；或 R^6 代表 C_{1-6} 烷基、 C_{3-9} 环烷基、 C_{3-9} 环烷基(C_{1-6})烷基、芳基、芳基(C_{1-6})烷基、 C_{3-7} 杂环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基- (C_{1-6})烷基、杂芳基或杂芳基(C_{1-6})烷基，所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代；

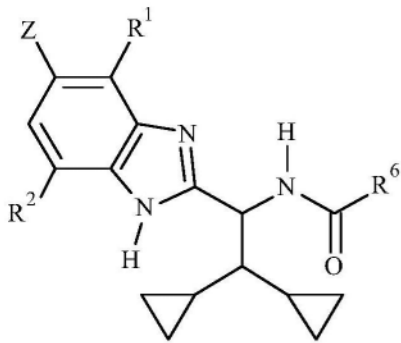
R^{6a} 代表 C_{1-6} 烷基；或 R^{6a} 代表 C_{3-9} 环烷基，所述基团可以任选地被一个或多个取代基取代；

R^{6b} 代表氢或 C_{1-6} 烷基；

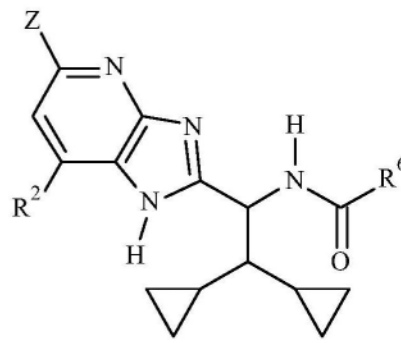
R^{6c} 代表氢或 C_{1-6} 烷基；且

R^7 代表 C_{1-6} 烷基。

2. 由式(I-1)或(I-2)代表的在权利要求1中要求保护的化合物或其N-氧化物或其药学上可接受的盐：



(I-1)



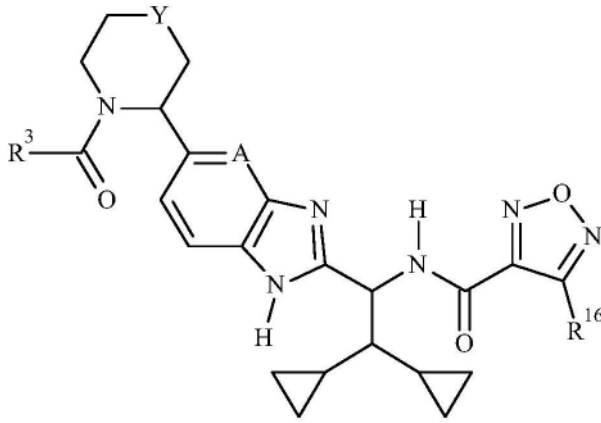
(I-2)

其中Z、 R^1 、 R^2 和 R^6 如在权利要求1中所定义。

3. 在权利要求1或权利要求2中要求保护的化合物，其中Z代表如在权利要求1中所定义的式(Zc)的基团。

4. 在前述权利要求中的任一项中要求保护的化合物，其中 R^6 代表 $-OR^{6a}$ ，其中 R^{6a} 如在权利要求1中所定义；或 R^6 代表 C_{3-9} 环烷基或杂芳基，所述基团可以任选地被一个或多个取代基取代。

5. 由式(IIA)代表的在权利要求1中要求保护的化合物或其N-氧化物或其药学上可接受的盐：



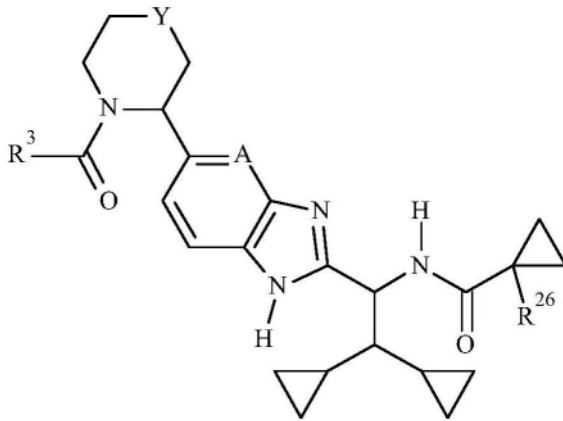
(IIA)

其中

R^{16} 代表甲基或乙基;且

A、Y和 R^3 如在权利要求1中所定义。

6. 由式 (IIB) 代表的在权利要求1中要求保护的化合物或其N-氧化物或其药学上可接受的盐:



(IIB)

其中

R^{26} 代表氟或三氟甲基;且

A、Y和 R^3 如在权利要求1中所定义。

7. 在前述权利要求中的任一项中要求保护的化合物,其中Y代表O、N- R^4 、 $CR^{5a}R^{5b}$ 或 $S(O)_2$,其中 R^4 、 R^{5a} 和 R^{5b} 如在权利要求1中所定义。

8. 在前述权利要求中的任一项中要求保护的化合物,其中 R^3 代表 C_{3-9} 环烷基、 C_{4-12} 二环烷基或 C_{3-7} 杂环烷基,所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

9. 在本文任一个实施例中具体公开的在权利要求1中要求保护的化合物。

10. 如在权利要求1中所定义的式 (I) 的化合物或其N-氧化物或其药学上可接受的盐,用于用在疗法中。

11. 如在权利要求1中所定义的式 (I) 的化合物或其N-氧化物或其药学上可接受的盐,用于治疗 and/或预防被指示施用IL-17功能的调节剂的障碍。

12. 如在权利要求1中所定义的式(I)的化合物或其N-氧化物或其药学上可接受的盐, 用于治疗 and/或预防炎症性或自身免疫性障碍。

13. 一种药物组合物, 其包含如在权利要求1中所定义的式(I)的化合物或其N-氧化物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

14. 在权利要求13中要求保护的药物组合物, 所述药物组合物进一步包含另外的药学活性成分。

15. 如在权利要求1中所定义的式(I)的化合物或其N-氧化物或其药学上可接受的盐用于制备药物的用途, 所述药物用于治疗 and/或预防被指示施用IL-17功能的调节剂的障碍。

16. 如在权利要求1中所定义的式(I)的化合物或其N-氧化物或其药学上可接受的盐用于制备药物的用途, 所述药物用于治疗 and/或预防炎症性或自身免疫性障碍。

17. 一种用于治疗 and/或预防被指示施用IL-17功能的调节剂的障碍的方法, 所述方法包含给需要这种治疗的患者施用有效量的如在权利要求1中所定义的式(I)的化合物或其N-氧化物或其药学上可接受的盐。

18. 一种用于治疗 and/或预防炎症性或自身免疫性障碍的方法, 所述方法包含给需要这种治疗的患者施用有效量的如在权利要求1中所定义的式(I)的化合物或其N-氧化物或其药学上可接受的盐。

作为IL-17调节剂的二环丙基甲基衍生物

[0001] 本发明涉及杂环化合物及其在治疗中的用途。更具体地说,本发明涉及药理学上有活性的被取代的二环丙基甲基衍生物。这些化合物充当IL-17活性的调节剂,并且相应地具有充当药学试剂的益处,所述药学试剂用于治疗 and/或预防病理学病症,包括不利的炎症性障碍和自身免疫性障碍。

[0002] IL-17A(最初命名为CTLA-8并且还称为IL-17)是一种促炎性细胞因子和IL-17家族的创立成员(Rouvier等人,J.Immunol.,1993,150,5445-5456)。随后,已鉴定出该家族的五个额外成员(IL-17B至IL-17F),包括最为密切相关的IL-17F(ML-1),其与IL-17A具有大约55%氨基酸序列同源性(Moseley等人,Cytokine Growth Factor Rev.,2003,14,155-174)。IL-17A和IL-17F通过最近定义的T辅助细胞的自身免疫相关的亚型Th17表达,它们也表达IL-21和IL-22签名细胞因子(Korn等人,Ann.Rev.Immunol.,2009,27,485-517)。IL-17A和IL-17F被表达为同源二聚体,但是也可以被表达为IL-17A/F异源二聚体(Wright等人,J.Immunol.,2008,181,2799-2805)。IL-17A和F通过受体IL-17R、IL-17RC或IL-17RA/RC受体复合物进行信号转导(Gaffen,Cytokine,2008,43,402-407)。IL-17A和IL-17F已与许多自身免疫性疾病相关联。

[0003] 根据本发明的化合物是人IL-17活性的有效调节剂,因此有利于治疗和/或预防各种人类疾病,包括炎症性障碍和自身免疫性障碍。

[0004] 另外,根据本发明的化合物作为药理学标准可以是有益的,所述药理学标准用于开发新生物学试验和寻找新的药理学试剂。因而,本发明的化合物可以作为放射性配体用在检测药理学活性化合物的测定中。

[0005] WO 2013/116682和WO 2014/066726涉及不同类别的化学化合物,其据称调节IL-17活性和可用于治疗医学病症,包括炎性疾病。

[0006] WO 2018/229079和WO 2020/011731描述了螺环分子,其据称充当IL-17活性的调节剂,并因此有利于治疗病理学病症,包括不利的炎症性障碍和自身免疫性障碍。

[0007] WO 2019/138017描述了一类耦合的二环咪唑衍生物,包括苯并咪唑衍生物及其类似物,其据称充当IL-17活性的调节剂,并因此有利于治疗病理学病症,包括不利的炎症性障碍和自身免疫性障碍。

[0008] WO 2019/223718描述了杂环化合物,包括苯并咪唑衍生物,其据称抑制IL-17A并可用作免疫调节剂。

[0009] 在WO 2020/127685、WO 2020/146194和WO 2020/182666中也描述了据称能够调节IL-17活性的杂环化合物。

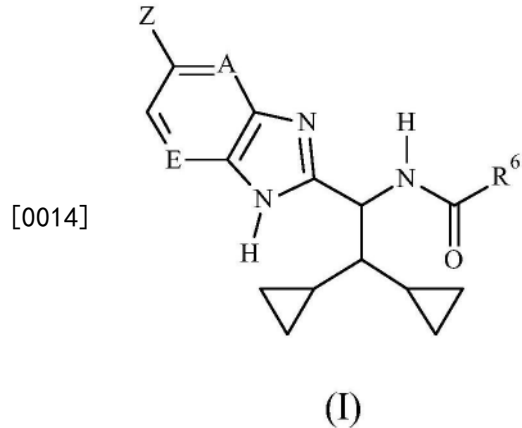
[0010] WO 2020/120140和WO 2020/120141以及共同未决的国际专利申请PCT/IB2020/055970、PCT/EP2020/067758和PCT/EP2020/067759(于2020年12月30日分别公开为WO 2020/261141、WO 2020/260425和WO 2020/260426)描述了不同类别的化学化合物,其据称充当IL-17活性的调节剂,并因此有利于治疗病理学病症,包括不利的炎症性障碍和自身免疫性障碍。

[0011] 但是,迄今为止可得到的现有技术都没有公开或暗示本发明所提供的被取代的二

环丙基甲基衍生物的精确结构类别。

[0012] 除了作为人IL-17活性的有效调节剂外,根据本发明的化合物还具有其它显著优点。具体地,本发明的化合物显示出有价值的代谢稳定性,如在微粒体或肝细胞温育中所确定的。

[0013] 本发明提供了式(I)的化合物或其N-氧化物或其药学上可接受的盐:

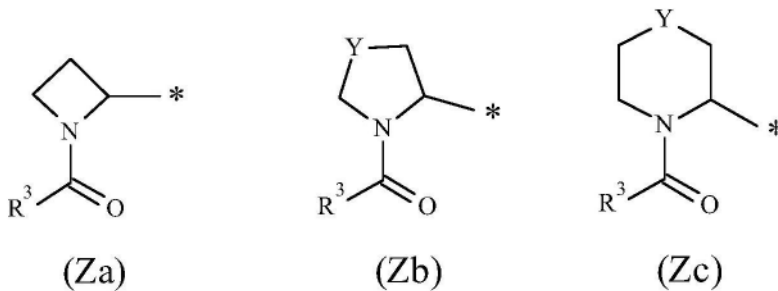


[0015] 其中

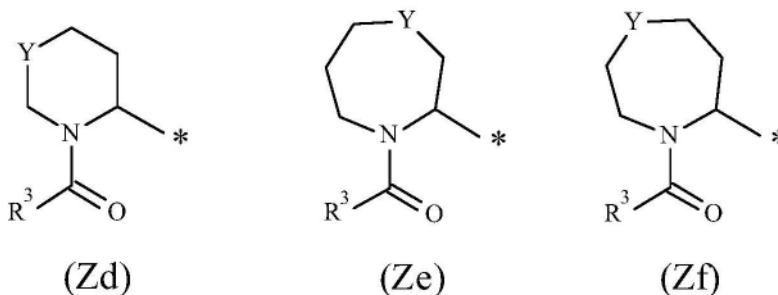
[0016] A代表C-R¹或N;

[0017] E代表C-R²或N;

[0018] Z代表式(Za)、(Zb)、(Zc)、(Zd)、(Ze)或(Zf)的基团:



[0019]



[0020] 其中星号(*)代表与所述分子的其余部分的连接点;

[0021] Y代表O、N-R⁴、CR^{5a}R^{5b}、S、S(O)、S(O)₂或S(O)(N-R⁷);

[0022] R¹代表氢或氟;

[0023] R²代表氢或氟;

[0024] R³代表C₃₋₉环烷基、C₄₋₁₂二环烷基、C₃₋₇杂环烷基或C₄₋₉杂二环烷基,所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代;

[0025] R^4 代表 $-\text{COR}^{4a}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{4a}$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^{4b}$ ；或 R^4 代表氢；或 R^4 代表 C_{1-6} 烷基或 C_{3-9} 环烷基，所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个氟原子取代；

[0026] R^{4a} 代表 C_{1-6} 烷基，其任选地被一个或多个氟原子取代；

[0027] R^{4b} 代表 C_{1-6} 烷基；

[0028] R^{5a} 代表氢、氟、甲基、二氟甲基或三氟甲基；且

[0029] R^{5b} 代表氢、氟、甲基或羟基；或

[0030] R^{5a} 和 R^{5b} ，当与它们二者所连接的碳原子一起时，代表环丙基；

[0031] R^6 代表 $-\text{OR}^{6a}$ 或 $-\text{NR}^{6b}\text{R}^{6c}$ ；或 R^6 代表 C_{1-6} 烷基、 C_{3-9} 环烷基、 C_{3-9} 环烷基(C_{1-6})烷基、芳基、芳基(C_{1-6})烷基、 C_{3-7} 杂环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基- (C_{1-6})烷基、杂芳基或杂芳基(C_{1-6})烷基，所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代；

[0032] R^{6a} 代表 C_{1-6} 烷基；或 R^{6a} 代表 C_{3-9} 环烷基，所述基团可以任选地被一个或多个取代基取代；

[0033] R^{6b} 代表氢或 C_{1-6} 烷基；

[0034] R^{6c} 代表氢或 C_{1-6} 烷基；且

[0035] R^7 代表 C_{1-6} 烷基。

[0036] 本发明也提供了如上定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0037] 本发明也提供了用于用在疗法中的如上定义的式(I)的化合物或其N-氧化物或其药学上可接受的盐。

[0038] 本发明也提供了用于治疗 and/或预防障碍的如上定义的式(I)的化合物或其N-氧化物或其药学上可接受的盐，所述障碍被指示施用IL-17功能的调节剂。

[0039] 本发明也提供了如上定义的式(I)的化合物或其N-氧化物或其药学上可接受的盐用于制备药物的用途，所述药物用于治疗 and/或预防被指示施用IL-17功能的调节剂的障碍。

[0040] 本发明也提供了一种用于治疗 and/或预防被指示施用IL-17功能的调节剂的障碍的方法，所述方法包含给需要这种治疗的患者施用有效量的如上定义的式(I)的化合物或其N-氧化物或其药学上可接受的盐。

[0041] 在将以上式(I)的化合物中的任何基团说成任选地被取代的情况下，该基团可以是未被取代的，或被一个或多个取代基取代。通常，这样的基团是未被取代的，或被一个、两个、三个或四个取代基取代。通常，这样的基团是未被取代的，或被一个、两个或三个取代基取代。适当地，这样的基团是未被取代的，或被一个或两个取代基取代。

[0042] 就药用而言，式(I)的化合物的盐将是药学上可接受的盐。但是，其它盐可以用于制备式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。作为选择和制备药学上可接受的盐的基础的标准原则描述在，例如，Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P.H. Stahl和C.G. Wermuth编, Wiley-VCH, 2002。式(I)的化合物的合适的药学上可接受的盐包括酸加成盐，其可以例如通过将式(I)的化合物的溶液与药学上可接受的酸的溶液混合而形成。

[0043] 本发明在它的范围内还包括上述式(I)的化合物的共晶。技术术语“共晶”用于描述这样的情形：其中中性分子组分以明确的化学计量比存在于结晶化合物内。药用共晶的制备使得能够对活性药物成分的晶型做出改变，这又可以在不损害它的期望生物活性的情

况下改变它的物理化学性质(参见Pharmaceutical Salts and Co-crystals, J. Wouters和L. Quere编, RSC Publishing, 2012)。

[0044] 可以存在于在本发明中使用的化合物上的合适的烷基基团包括直链和支链 C_{1-6} 烷基基团, 例如 C_{1-4} 烷基基团。典型例子包括甲基和乙基基团, 和直链或支链丙基、丁基和戊基基团。特定烷基基团包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、2,2-二甲基丙基和3-甲基丁基。衍生出的表述诸如“ C_{1-6} 烷氧基”、“ C_{1-6} 烷硫基”、“ C_{1-6} 烷基磺酰基”和“ C_{1-6} 烷基氨基”应当相应地解释。

[0045] 本文中使用的术语“ C_{3-9} 环烷基”表示从饱和单环烃衍生出的3-9个碳原子的单价基团, 且可以包括其苯并稠合的类似物。合适的 C_{3-9} 环烷基基团包括环丙基、环丁基、苯并环丁烯基、环戊基、茛满基、环己基、环庚基、环辛基和环壬烷基。

[0046] 本文中使用的术语“ C_{4-12} 二环烷基”表示从饱和二环烃衍生出的4-12个碳原子的单价基团。典型的二环烷基基团包括二环[1.1.1]戊烷基、二环[3.1.0]己烷基、二环[4.1.0]庚烷基和二环[2.2.2]辛烷基。

[0047] 本文中使用的术语“芳基”表示从单个芳族环或多个缩合的芳族环衍生出的单价碳环芳族基团。合适的芳基基团包括苯基和萘基, 优选苯基。

[0048] 合适的芳基(C_{1-6})烷基基团包括苄基、苯基乙基、苯基丙基和萘基甲基。

[0049] 本文中使用的术语“ C_{3-7} 杂环烷基”表示含有3-7个碳原子和至少一个选自氧、硫和氮的杂原子的饱和单环, 且可以包括其苯并稠合的类似物。合适的杂环烷基基团包括氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、二氢苯并-呋喃基、二氢苯并噻吩基、吡咯烷基、吡啶基、异吡啶基、噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、咪唑烷基、四氢吡喃基、色满基、四氢-噻喃基、哌啶基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、哌嗪基、1,2,3,4-四氢喹啉基、六氢-[1,2,5]噻二唑并[2,3-a]-吡嗪基、高哌嗪基、吗啉基、苯并噁嗪基、硫代吗啉基、氮杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、硫杂二氮杂环庚烷基和氮杂环辛烷基。

[0050] 本文中使用的术语“ C_{4-9} 杂二环烷基”对应于这样的 C_{4-9} 二环烷基, 其中一个或多个碳原子已经被一个或多个选自氧、硫和氮的杂原子替换。典型的杂二环烷基基团包括6-氧杂二环[3.1.0]己烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]-庚烷基、6-氮杂双环[3.2.0]庚烷基、6-氧杂二环[3.1.1]庚烷基、3-氮杂双环[3.1.1]-庚烷基、3-氮杂双环[4.1.0]庚烷基、2-氧杂二环[2.2.2]辛烷基、奎宁环基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.2]辛烷基、8-氧杂二环[3.2.1]辛烷基、3-氮杂双环[3.2.1]辛烷基、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷基、3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]-辛烷基、3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷基、3-氧杂-7-氮杂双环[3.3.1]壬烷基、3,7-二氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷基和3,9-二氮杂双环[4.2.1]壬烷基。

[0051] 本文中使用的术语“杂芳基”表示从一个单环或多个稠合环衍生出的含有至少5个原子的单价芳族基团, 其中一个或多个碳原子已经被一个或多个选自氧、硫和氮的杂原子替换。合适的杂芳基基团包括呋喃基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、噻吩并[2,3-c]吡啶基、噻吩并[3,4-b]-[1,4]二氧杂环己烯基、二苯并噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[3,2-c]-吡啶基、吡咯并[3,4-b]吡啶基、吡啶基、吡啶并[1,5-a]吡啶基、吡啶并[3,4-d]-嘧啶基、吡啶并[1,5-a]吡嗪基、吡啶并[4,5,6,7-四氢吡

- 团。在第五个实施方案中,Z代表式(Ze)的基团。在第六个实施方案中,Z代表式(Zf)的基团。
- [0062] 适当地,Z代表式(Zc)的基团。
- [0063] 在第一个实施方案中,Y代表O。在第二个实施方案中,Y代表N-R⁴。在第三个实施方案中,Y代表CR^{5a}R^{5b}。在第四个实施方案中,Y代表S。在第五个实施方案中,Y代表S(O)。在第六个实施方案中,Y代表S(O)₂。在第七个实施方案中,Y代表S(O)(N-R⁷)。
- [0064] 通常,Y代表O、N-R⁴、CR^{5a}R^{5b}或S(O)₂,其中R⁴、R^{5a}和R^{5b}如上面所定义。
- [0065] 适当地,Y代表CR^{5a}R^{5b},其中R^{5a}和R^{5b}如上面所定义。
- [0066] 在第一个实施方案中,R¹代表氢。在第二个实施方案中,R¹代表氟。
- [0067] 在一个有利的实施方案中,R²代表氢。在另一个实施方案中,R²代表氟。
- [0068] 通常,R³代表C₃₋₉环烷基、C₄₋₁₂二环烷基或C₃₋₇杂环烷基,所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代。
- [0069] 适当地,R³代表C₄₋₁₂二环烷基,所述基团可以任选地被一个或多个取代基取代。
- [0070] R³的典型例子包括环丁基、二环[1.1.1]戊烷基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢吡喃基和吗啉基,所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代。
- [0071] R³的合适例子包括二环[1.1.1]戊烷基,所述基团可以任选地被一个或多个取代基取代。
- [0072] 在R³上的任选取代基的典型例子包括1、2、3或4个独立地选自卤素的取代基。
- [0073] 在R³上的特定取代基的典型例子包括1、2、3或4个独立地选自氟的取代基。
- [0074] R³的典型值包括二氟环丁基、氟二环[1.1.1]戊烷基、二氟氮杂环丁基、二氟吡咯烷基、四氟吡咯烷基、二氟四氢吡喃基和四氟吗啉基。
- [0075] R³的合适值包括氟二环[1.1.1]戊烷基。
- [0076] 通常,R⁴代表-COR^{4a}、-CO₂R^{4a}或-SO₂R^{4b};或R⁴代表氢;或R⁴代表C₁₋₆烷基,所述基团可以任选地被一个或多个氟原子取代,通常被1、2或3个氟原子取代,通常被2个氟原子取代。
- [0077] 适当地,R⁴代表-CO₂R^{4a}。
- [0078] 在第一个实施方案中,R⁴代表-COR^{4a}。在第二个实施方案中,R⁴代表-CO₂R^{4a}。在第三个实施方案中,R⁴代表-CO₂R^{4a}。在第四个实施方案中,R⁴代表氢。在第五个实施方案中,R⁴代表C₁₋₆烷基,其任选地被一个或多个氟原子取代,通常被1、2或3个氟原子取代。在该实施方案的一个方面,R⁴代表未被取代的C₁₋₆烷基,特别是甲基或乙基。在该实施方案的另一个方面,R⁴代表被1、2或3个氟原子、通常被2个氟原子取代的C₁₋₆烷基。该方面的例子包括二氟乙基。在第六个实施方案中,R⁴代表C₃₋₉环烷基,其任选地被一个或多个氟原子取代,通常被1、2或3个氟原子取代。在该实施方案的一个方面,R⁴代表未被取代的C₃₋₉环烷基,特别是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在该实施方案的另一个方面,R⁴代表被1、2或3个氟原子、通常被2个氟原子取代的C₃₋₉环烷基。该方面的例子包括二氟环丁基。
- [0079] 通常,R^{4a}代表C₁₋₆烷基,其任选地被1、2或3个氟原子取代。
- [0080] 适当地,R^{4a}代表C₁₋₆烷基或二氟(C₁₋₆)烷基。
- [0081] 在第一个实施方案中,R^{4a}代表C₁₋₆烷基,特别是甲基或乙基。在该实施方案的第一方面,R^{4a}代表甲基。在该实施方案的第二方面,R^{4a}代表乙基。在第二个实施方案中,R^{4a}代表二氟(C₁₋₆)-烷基,特别是二氟乙基。
- [0082] R^{4a}的特定值包括甲基和二氟乙基。

[0083] 适当地, R^{4b} 代表甲基或乙基。在第一个实施方案中, R^{4b} 代表甲基。在第二个实施方案中, R^{4b} 代表乙基。

[0084] 在第一个实施方案中, R^{5a} 代表氢。在第二个实施方案中, R^{5a} 代表氟。在第三个实施方案中, R^{5a} 代表甲基。在第四个实施方案中, R^{5a} 代表二氟甲基。在第五个实施方案中, R^{5a} 代表三氟甲基。

[0085] 通常, R^{5a} 代表氢、氟、二氟甲基或三氟甲基。

[0086] 通常, R^{5a} 代表氢、氟或三氟甲基。

[0087] 适当地, R^{5a} 代表氟、二氟甲基或三氟甲基。

[0088] 适当地, R^{5a} 代表氟或三氟甲基。

[0089] 在第一个实施方案中, R^{5b} 代表氢。在第二个实施方案中, R^{5b} 代表氟。在第三个实施方案中, R^{5b} 代表甲基。在第四个实施方案中, R^{5b} 代表羟基。

[0090] 通常, R^{5b} 代表氢、氟或羟基。

[0091] 适当地, R^{5b} 代表氟或羟基。

[0092] 可替换地, R^{5a} 和 R^{5b} 可以一起形成螺连接。因而, R^{5a} 和 R^{5b} , 当与它们二者所连接的碳原子一起时, 可以代表环丙基。

[0093] 通常, R^6 代表 $-OR^{6a}$ 或 $-NR^{6b}R^{6c}$; 或 R^6 代表 C_{1-6} 烷基、 C_{3-9} 环烷基、 C_{3-9} 环烷基 (C_{1-6}) 烷基、芳基、芳基 (C_{1-6}) 烷基、杂芳基或杂芳基- (C_{1-6}) 烷基, 所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0094] 适当地, R^6 代表 $-OR^{6a}$; 或 R^6 代表 C_{3-9} 环烷基、芳基或杂芳基, 所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0095] 更恰当地, R^6 代表 $-OR^{6a}$; 或 R^6 代表 C_{3-9} 环烷基或杂芳基, 所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0096] 适当地, R^6 代表 $-OR^{6a}$; 或 R^6 代表杂芳基, 所述基团可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0097] 在第一个实施方案中, R^6 代表任选地被取代的 C_{1-6} 烷基。在第二个实施方案中, R^6 代表任选地被取代的 C_{3-9} 环烷基。在第三个实施方案中, R^6 代表任选地被取代的 C_{3-9} 环烷基 (C_{1-6}) 烷基。在第四个实施方案中, R^6 代表任选地被取代的芳基。在第五个实施方案中, R^6 代表任选地被取代的芳基 (C_{1-6}) 烷基。在第六个实施方案中, R^6 代表任选地被取代的 C_{3-7} 杂环烷基。在第七个实施方案中, R^6 代表任选地被取代的 C_{3-7} 杂环烷基 (C_{1-6}) 烷基。在第八个实施方案中, R^6 代表任选地被取代的杂芳基。在第九个实施方案中, R^6 代表任选地被取代的杂芳基 (C_{1-6}) 烷基。在第十个实施方案中, R^6 代表 $-OR^{6a}$ 。在第十一个实施方案中, R^6 代表 $-NR^{6a}R^{6b}$ 。

[0098] R^6 的典型例子包括 $-OR^{6a}$ 或 $-NR^{6a}R^{6b}$; 和甲基、乙基、丙基、2-甲基丙基、丁基、环丙基、环丁基、环己基、环己基甲基、苯基、苄基、苯基乙基、吡啶基、异噁唑基、噁二唑基、吡啶基、三唑基甲基、苯并三唑基甲基或吡啶基甲基, 所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0099] R^6 的适当的例子包括 $-OR^{6a}$; 和环丙基、苯基、吡啶基、异噁唑基或噁二唑基, 所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0100] R^6 的示例性例子包括环丙基和噁二唑基, 所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0101] R^6 的特定值包括噁二唑基,所述基团可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0102] 在 R^6 上的任选取代基的典型例子包括1、2或3个独立地选自以下的取代基:卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、苯基、氟苯基、羟基、羟基(C_{1-6})烷基、氧代、 C_{1-6} 烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、氨基(C_{1-6})烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6})烷基氨基、吡咯烷基、四氢吡喃基、吗啉基、哌嗪基、 C_{2-6} 烷基羰基氨基、 C_{2-6} 烷基羰基氨基(C_{1-6})烷基、 C_{2-6} 烷氧基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、甲酰基、 C_{2-6} 烷基羰基、羧基、 C_{2-6} 烷氧基羰基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、二(C_{1-6})烷基氨基-羰基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基、二(C_{1-6})烷基氨基磺酰基和二(C_{1-6})烷基亚砷亚胺基。

[0103] 在 R^6 上的任选取代基的适切的例子包括1、2或3个独立地选自以下的取代基:卤素、 C_{1-6} 烷基和三氟甲基。

[0104] 在 R^6 上的任选取代基的合适例子包括1、2或3个独立地选自以下的取代基: C_{1-6} 烷基和三氟甲基。

[0105] 在 R^6 上的特定取代基的典型例子包括1、2或3个独立地选自以下的取代基:氟、氯、溴、氰基、硝基、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、三氟甲基、苯基、氟苯基、羟基、羟甲基、氧代、甲氧基、叔丁氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基、氨基甲基、氨基乙基、甲基-氨基、叔丁基氨基、二甲基氨基、吡咯烷基、四氢吡喃基、吗啉基、哌嗪基、乙酰基氨基、乙酰基氨基乙基、甲氧基羰基氨基、甲基磺酰基-氨基、甲酰基、乙酰基、羧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔丁氧基羰基、氨基羰基、甲基氨基羰基、二甲基氨基羰基、氨基磺酰基、甲基氨基磺酰基、二甲基氨基磺酰基和二甲基亚砷亚胺基。

[0106] 在 R^6 上的特定取代基的适切的例子包括1、2或3个独立地选自以下的取代基:氟、甲基、乙基和三氟甲基。

[0107] 在 R^6 上的特定取代基的示例性例子包括1、2或3个独立地选自以下的取代基:氟、甲基和三氟甲基。

[0108] 在 R^6 上的特定取代基的合适例子包括1、2或3个独立地选自以下的取代基:甲基和三氟甲基。

[0109] R^6 的特定值的示例性例子包括甲基、二氟甲基、甲基磺酰基甲基、氨基甲基、甲基氨基甲基、二氟乙基、羧基乙基、二氟丙基、2-甲基丙基、丁基、氰基环丙基、甲基环丙基、乙基环丙基、二甲基环丙基、三氟甲基环丙基、苯基环丙基、氟苯基环丙基、羟基环丙基、氨基环丙基、环丁基、三氟甲基环丁基、环己基、环己基甲基、苯基、氟苯基、氯苯基、氰基苯基、甲基苯基、羟基苯基、甲基磺酰基苯基、二甲基亚砷亚胺基苯基、苄基、氟苄基、二氟苄基、氯苄基、(氯)(氟)苄基、二氯苄基、(氯)(二氟)苄基、溴苄基、氰基苄基、甲基苄基、二甲基苄基、三氟甲基苄基、苯基苄基、羟基苄基、羟甲基苄基、苯甲酰基、甲氧基苄基、二甲氧基苄基、三氟甲氧基苄基、甲基磺酰基苄基、氨基甲基苄基、氨基乙基苄基、二甲基氨基苄基、吡咯烷基苄基、(二甲基)(吡咯烷基)苄基、吗啉基苄基、(二甲基)(吗啉基)苄基、哌嗪基苄基、乙酰基氨基乙基苄基、苯基乙基、氯苯基乙基、甲基吡唑基、乙基吡唑基、(甲基)(四氢吡喃基)吡唑基、甲基异噁唑基、乙基异噁唑基、甲基噁二唑基、乙基噁二唑基、吡啶基、三唑基甲基、苯并三唑基甲基、吡啶基甲基、氨基吡啶基甲基和-OR^{6a}。另外的例子包括氟环丙基。

[0110] R^6 的适切的值包括-OR^{6a}、三氟甲基环丙基、氟苯基、甲基吡唑基、乙基吡唑基、甲基异噁唑基、乙基异噁唑基、甲基噁二唑基和乙基噁二唑基。另外的例子包括氟环丙基。

[0111] R^6 的示例性值包括氟环丙基、三氟甲基环丙基和甲基噁二唑基。

[0112] R^6 的合适值包括三氟甲基环丙基和甲基噁二唑基。

[0113] 在第一个实施方案中, R^{6a} 代表 C_{1-6} 烷基。在第二个实施方案中, R^{6a} 代表任选地被取代的 C_{3-9} 环烷基。

[0114] 通常, R^{6a} 代表 C_{1-6} 烷基;或 R^{6a} 代表环丁基,所述基团可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0115] 在 R^{6a} 上的任选取代基的典型例子包括1、2或3个独立地选自以下的取代基:卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、羟基、羟基(C_{1-6})烷基、氧代、 C_{1-6} 烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、氨基(C_{1-6})烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6})烷基氨基、 C_{2-6} 烷基羰基氨基、 C_{2-6} 烷氧基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、甲酰基、 C_{2-6} 烷基羰基、羧基、 C_{2-6} 烷氧基羰基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、二(C_{1-6})烷基氨基羰基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基和二(C_{1-6})烷基氨基磺酰基。

[0116] 在 R^{6a} 上的任选取代基的合适例子包括1、2或3个独立地选自卤素的取代基。

[0117] 在 R^{6a} 上的具体取代基的典型例子包括1、2或3个独立地选自以下的取代基:氟、氯、溴、氰基、硝基、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、三氟甲基羟基、羟甲基、氧代、甲氧基、叔丁氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基、氨基甲基、氨基乙基、甲基氨基、叔丁基氨基、二甲基氨基、乙酰基氨基、甲氧基羰基氨基、甲基磺酰基氨基、甲酰基、乙酰基、羧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔丁氧基羰基、氨基羰基、甲基氨基-羰基、二甲基氨基羰基、氨基磺酰基、甲基氨基磺酰基和二甲基氨基磺酰基。

[0118] 在 R^{6a} 上的具体取代基的合适例子包括1、2或3个独立地选自氟的取代基。

[0119] R^{6a} 的具体值的示例性例子包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、环丁基和二氟环丁基。

[0120] 适当地, R^{6a} 代表异丙基。

[0121] 通常, R^{6a} 代表环丁基。

[0122] 通常, R^{6b} 代表氢或甲基。

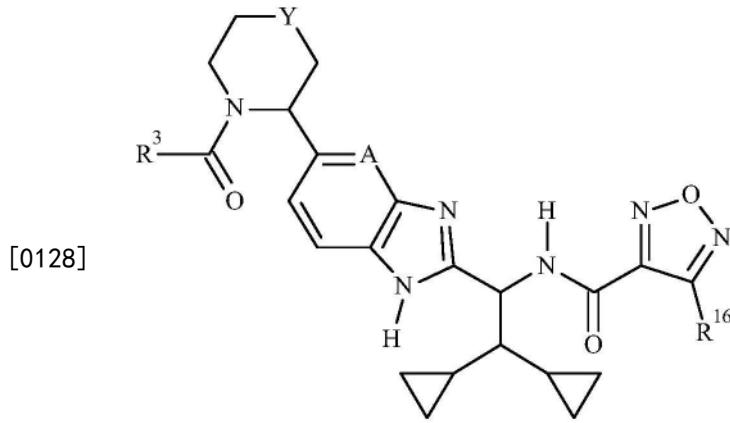
[0123] 在第一个实施方案中, R^{6b} 代表氢。在第二个实施方案中, R^{6b} 代表 C_{1-6} 烷基,特别是甲基。

[0124] 通常, R^{6c} 代表氢或甲基。

[0125] 在第一个实施方案中, R^{6c} 代表氢。在第二个实施方案中, R^{6c} 代表 C_{1-6} 烷基,特别是甲基。

[0126] 适当地, R^7 代表甲基或乙基。在第一个实施方案中, R^7 代表甲基。在第二个实施方案中, R^7 代表乙基。

[0127] 根据本发明的化合物的一个子类由式(IIA)的化合物及其N-氧化物、及其药学上可接受的盐代表:



(IIA)

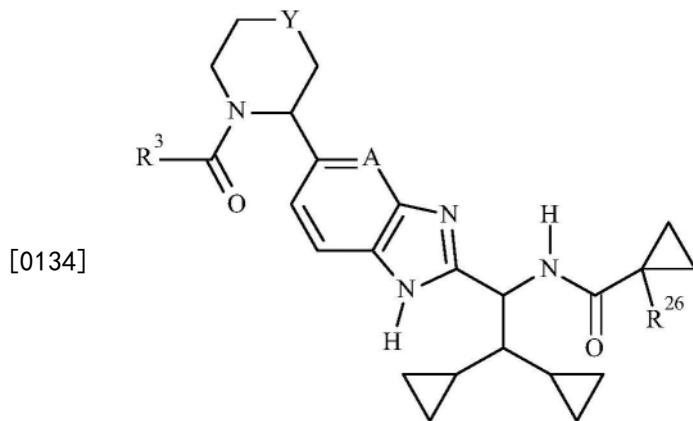
[0129] 其中

[0130] R^{16} 代表甲基或乙基；且

[0131] A、Y和 R^3 如上面所定义。

[0132] 在第一个实施方案中， R^{16} 代表甲基。在第二个实施方案中， R^{16} 代表乙基。

[0133] 根据本发明的化合物的另一个子类由式 (IIB) 的化合物及其N-氧化物、及其药学上可接受的盐代表：



(IIB)

[0135] 其中

[0136] R^{26} 代表氟或三氟甲基；且

[0137] A、Y和 R^3 如上面所定义。

[0138] 在第一个实施方案中， R^{26} 代表氟。在第二个实施方案中， R^{26} 代表三氟甲基。

[0139] 根据本发明的具体的新的化合物包括在附随实施例中描述了其制备的每种化合物、及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0140] 根据本发明的化合物有利于治疗和/或预防各种人疾病，包括炎症性障碍和自身免疫性障碍。

[0141] 根据本发明的化合物可用于治疗和/或预防由促炎性IL-17细胞因子介导的病理学障碍或与促炎性IL-17细胞因子水平升高相关的病理学障碍。通常，所述病理学病症选自以下成员组成的集合：感染(病毒、细菌、真菌和寄生)、与感染有关的内毒素性休克、关节

炎、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、全身发作性幼年型特发性关节炎 (JIA)、系统性红斑狼疮 (SLE)、哮喘、慢性阻塞性气道疾病 (COAD)、慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、急性肺损伤、盆腔炎性疾病、阿尔茨海默氏病、克罗恩氏病、炎性肠病、肠易激综合征、溃疡性结肠炎、卡斯尔曼病、中轴型脊柱关节炎、强直性脊柱炎和其它脊椎关节病、皮炎、心肌炎、葡萄膜炎、眼球突出、自身免疫性甲状腺炎、佩伦涅氏病、乳糜泻、胆囊疾病、藏毛病、腹膜炎、银屑病、特应性皮炎、化脓性汗腺炎、血管炎、外科手术粘连、中风、自身免疫性糖尿病、I型糖尿病、莱姆关节炎、脑膜脑炎、免疫介导的中枢和周围神经系统炎症性障碍诸如多发性硬化和吉兰-巴雷综合征、其它自身免疫性障碍、胰腺炎、创伤(外科手术)、移植物抗宿主病、移植排斥、纤维化障碍(包括肺纤维化、肝纤维化、肾纤维化、硬皮病或系统性硬化症)、癌症(实体瘤诸如黑素瘤、肝胚细胞瘤、肉瘤、鳞状细胞癌、移行细胞癌、卵巢癌和血液学恶性肿瘤和尤其是急性髓性白血病、慢性髓性白血病、慢性淋巴性白血病、胃癌和结肠癌)、心脏病(包括缺血性疾病诸如心肌梗塞以及动脉粥样硬化)、血管内凝固、骨吸收、骨质疏松症、牙周炎、胃酸过少和疼痛(特别是与炎症有关的疼痛)。

[0142] WO 2009/089036揭示,可以施用IL-17活性的调节剂来抑制眼炎症性障碍、尤其是眼睛表面炎症性障碍(包括干眼综合征(DES))或降低其严重程度。因而,根据本发明的化合物可用于治疗和/或预防IL-17介导的眼炎症性障碍,尤其是IL-17介导的眼睛表面炎症性障碍,包括干眼综合征。眼睛表面炎症性障碍包括干眼综合征、穿透角膜移植术、角膜移植、层或部分厚度移植、选择性内皮移植、角膜新生血管形成、人工角膜外科手术、角膜眼睛表面炎症病症、结膜瘢痕形成障碍、眼自身免疫病症、类天疱疮综合征、史-约综合征、眼变态反应、严重的变应性(特应性)眼病、结膜炎和微生物角膜炎。干眼综合征的特定类别包括干燥性角膜结膜炎(KCS)、舍格伦综合征、舍格伦综合征-相关的干燥性角膜结膜炎、非-舍格伦综合征-相关的干燥性角膜结膜炎、干燥性角膜炎、干燥综合征、干眼病、泪膜障碍、减少的眼泪产生、水性泪液缺乏(ATD)、睑板腺功能障碍和蒸发损失。

[0143] 示例性地,本发明的化合物可以用于治疗和/或预防病理学障碍,其选自以下成员组成的集合:关节炎、类风湿性关节炎、银屑病、银屑病关节炎、全身发作性幼年型特发性关节炎(JIA)、系统性红斑狼疮(SLE)、哮喘、慢性阻塞性气道疾病、慢性阻塞性肺疾病、特应性皮炎、化脓性汗腺炎、硬皮病、系统性硬化症、肺纤维化、炎性肠病(包括克罗恩氏病和溃疡性结肠炎)、中轴型脊柱关节炎、强直性脊柱炎和其它脊椎关节病、癌症和疼痛(特别是与炎症有关的疼痛)。

[0144] 适当地,本发明的化合物可用于治疗和/或预防银屑病、银屑病关节炎、化脓性汗腺炎、中轴型脊柱关节炎或强直性脊柱炎。

[0145] 本发明还提供了一种药物组合物,其包含如上所述的根据本发明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载体。

[0146] 根据本发明的药物组合物可以采取适合于口服、含服、胃肠外、鼻、局部、眼或直肠施用的形式,或适合于吸入或吹入施用的形式。

[0147] 对于口服施用,药物组合物可以采取例如通过常规方式用以下物质制备的片剂、锭剂或胶囊剂的形式:药学上可接受的赋形剂诸如粘合剂(例如预胶化的玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素);填充剂(例如乳糖、微晶纤维素或磷酸氢钙);润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石或二氧化硅);崩解剂(例如马铃薯淀粉或乙醇酸钠);或润湿剂(例如月桂基

硫酸钠)。所述片剂可以通过本领域众所周知的方法进行包被。用于口服施用的液体制品可以采取例如溶液、糖浆剂或混悬剂的形式,或它们可以呈现为在使用前用水或其它合适的媒介物构造的干燥产物。这样的液体制品可以通过常规方式用以下物质制备:药学上可接受的添加剂诸如助悬剂、乳化剂、非水性媒介物或防腐剂。适当的话,所述制品还可以含有缓冲盐、矫味剂、着色剂或甜味剂。

[0148] 可以适当地配制用于口服施用的制品以提供活性化合物的控释。

[0149] 对于含服施用,所述组合物可以采取按常规方式配制的片剂或锭剂的形式。

[0150] 根据本发明的化合物可以被配制为用于通过注射胃肠外施用,例如通过快速推注或输注。用于注射的制剂可以以单位剂型呈现,例如在玻璃安瓿或多次剂量容器(例如玻璃管形瓶)中。用于注射的组合物可以采取诸如在油性或水性媒介物中的混悬剂、溶液或乳剂等形式,且可以含有配制剂诸如助悬剂、稳定剂、防腐剂和/或分散剂。可替换地,所述活性成分可以呈用于在使用前用合适的媒介物(例如无菌的无热原的水)构造的粉末形式。

[0151] 除了上述的制剂以外,根据本发明的化合物还可以被配制为贮库制品。这样的长效制剂可以通过植入或通过肌肉内注射来施用。

[0152] 对于鼻施用或通过吸入施用,利用合适的推进剂,例如二氯二氟甲烷、氟三氯甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它合适的气体或气体混合物,可以以加压包或喷雾器所用的气溶胶喷雾呈现形式方便地递送根据本发明的化合物。

[0153] 如果需要的话,所述组合物可以呈现在包装或分配器装置中,其可以含有一个或多个包含活性成分的单元剂型。所述包装或分配器装置可以伴有施用说明书。

[0154] 对于局部施用,根据本发明的化合物可以被方便地配制为合适的软膏剂,其含有悬浮或溶解在一种或多种药学上可接受的载体中的活性组分。特定载体包括、例如,矿物油、液体石油、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯、乳化蜡和水。可替换地,根据本发明的化合物可以被配制为合适的洗剂,其含有悬浮或溶解在一种或多种药学上可接受的载体中的活性组分。特定载体包括、例如,矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚山梨酯60、十六烷基酯蜡、鲸蜡硬脂醇、苯甲醇、2-辛基十二醇和水。

[0155] 对于眼科施用,根据本发明的化合物可以被方便地配制为在等渗的、调过pH的无菌盐水中的微粉化混悬剂,具有或不具有防腐剂诸如杀细菌剂或杀真菌剂,例如硝酸苯汞、苯扎氯铵或乙酸氯己定。可替换地,对于眼科施用,可以将根据本发明的化合物配制在软膏剂诸如凡士林中。

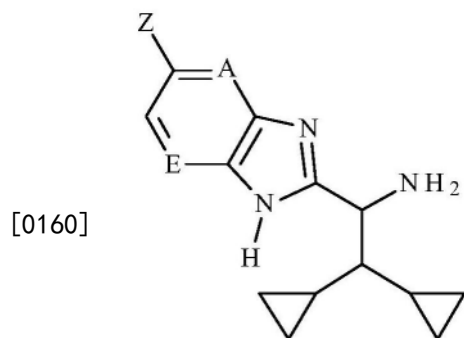
[0156] 对于直肠施用,根据本发明的化合物可以被方便地配制为栓剂。这些可以如下制备:将活性组分与合适的非刺激性赋形剂混合,所述赋形剂在室温为固体,但是在直肠温度为液体且所以将在直肠中融化以释放活性组分。这样的材料包括、例如可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0157] 预防或治疗特定病症所需要的根据本发明的化合物的量将随选择的化合物和要治疗的患者的病症而变化。但是,一般而言,对于口服或含服施用,每日剂量可以在约10ng/kg至1000mg/kg的范围内,通常从100ng/kg至100mg/kg,例如从约0.01mg/kg至40mg/kg体重;对于胃肠外施用,从约10ng/kg至50mg/kg体重;和对于鼻施用或通过吸入或吹入施用,从约0.05mg至约1000mg,例如从约0.5mg至约1000mg。

[0158] 如果需要的话,根据本发明的化合物可以与另一种药学活性剂(例如抗炎分子)共

同施用。

[0159] 通过包含使式 R^6-CO_2H 的羧酸与式(III)的化合物反应的方法，



(III)

[0161] 其中Z、A、E和 R^6 如上面所定义，

[0162] 可以制备上述式(I)的化合物。

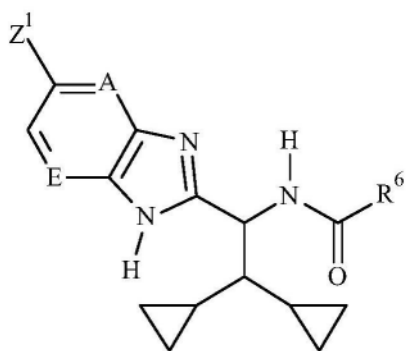
[0163] 所述反应方便地在有偶联剂和碱存在下完成。合适的偶联剂包括1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)；和2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物。合适的碱包括有机胺，例如三烷基胺诸如N,N-二异丙基乙胺；和吡啶。所述反应方便地在环境温度或升高的温度在合适的溶剂中执行，例如环醚诸如四氢呋喃；或偶极非质子溶剂诸如N,N-二甲基-甲酰胺或N,N-二甲基乙酰胺；或氯化溶剂诸如二氯甲烷；或有机酯溶剂诸如乙酸乙酯。

[0164] 可替换地，通过包含使式 R^6-COCl 的化合物(例如乙酰氯或2-氟苯甲酰氯或氯甲酸异丙酯)与如上定义的式(III)的化合物反应的方法，可以制备上述式(I)的化合物。所述反应方便地在有碱存在下完成。合适的碱包括有机胺，例如三烷基胺诸如N,N-二异丙基乙胺。所述反应方便地在环境温度在合适的溶剂中执行，例如氯化溶剂诸如二氯甲烷，或环醚诸如四氢呋喃。

[0165] 在 R^6 代表 $-OR^{6a}$ 的情况下，通过两步法可以制备上述式(I)的化合物，所述两步法包含：(i)使式 $R^{6a}-OH$ 的化合物与碳酸N,N'-二琥珀酰亚胺基酯反应，理想地在有碱(例如有机胺诸如三乙胺)存在下；和(ii)使得到的物质与如上定义的式(III)的化合物反应。步骤(i)和(ii)方便地在环境温度在合适的溶剂中执行，例如氯化溶剂诸如二氯甲烷，或有机腈溶剂诸如乙腈。

[0166] 在一个替代性的程序中，通过包含在与上面关于化合物(III)与式 R^6-CO_2H 的羧酸之间的反应描述的条件类似的条件下使式 R^3-CO_2H 的羧酸与式(IV)的化合物反应的方法：

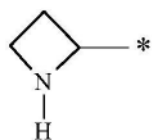
[0167]



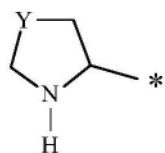
(IV)

[0168] 其中

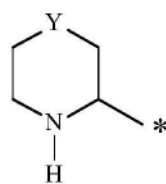
[0169] Z¹代表式 (Za-1)、(Zb-1)、(Zc-1)、(Zd-1)、(Ze-1) 或 (Zf-1) 的基团:



(Za-1)

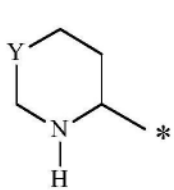


(Zb-1)

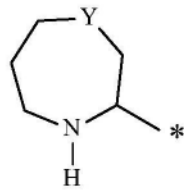


(Zc-1)

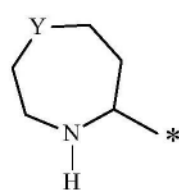
[0170]



(Zd-1)



(Ze-1)



(Zf-1)

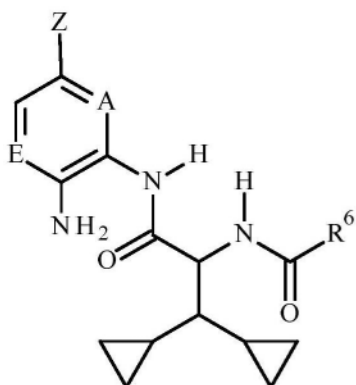
[0171] 其中星号(*)代表与所述分子的其余部分的连接点;且

[0172] A、E、Y、R³和R⁶如上面所定义;

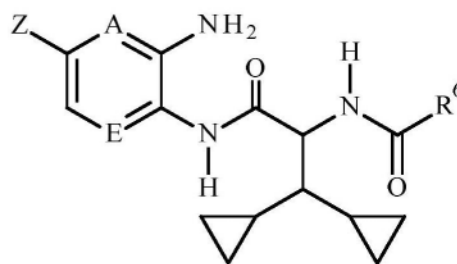
[0173] 可以制备上述式(I)的化合物。

[0174] 在一个替代性的程序中,通过包含将式(VA)或(VB)的化合物环化的方法,

[0175]



(VA)



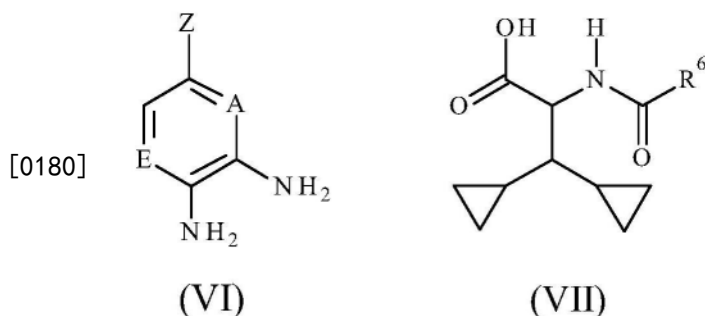
(VB)

[0176] 其中Z、A、E和R⁶如上面所定义，

[0177] 可以制备上述式(I)的化合物。

[0178] 化合物(VA)或(VB)的环化方便地通过在合适的介质(例如乙酸或三氟乙酸)中加热来实现。

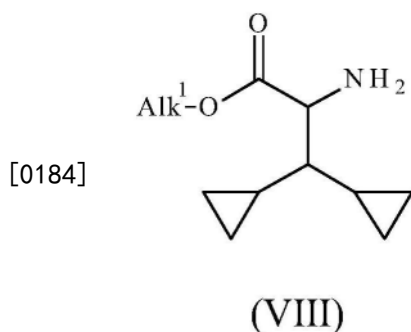
[0179] 通过在与上面关于化合物(III)与式R⁶-CO₂H的羧酸之间的反应描述的条件类似的条件下使式(VI)的化合物与式(VII)的羧酸或其盐例如其锂盐反应，



[0181] 其中Z、A、E和R⁶如上面所定义；

[0182] 可以制备上面式(VA)或(VB)的中间体。

[0183] 通过两步程序可以制备式(VII)的中间体，所述两步程序包含：(i)在与上面关于化合物(III)与式R⁶-CO₂H的羧酸之间的反应描述的条件类似的条件下，使式R⁶-CO₂H的羧酸与式(VIII)的化合物反应，



[0185] 其中Alk¹代表C₁₋₄烷基，例如甲基或乙基，且R⁶如上面所定义；和(ii)通过用碱处理将得到的物质皂化。

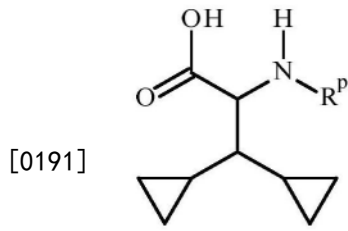
[0186] 在步骤(i)中可以有用地采用的替代性偶联剂包括N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC.HCl)和O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐(HBTU)。

[0187] 在步骤(ii)中的皂化反应通常通过用碱处理来实现。合适的碱包括无机氢氧化物，例如碱金属氢氧化物诸如氢氧化锂。当在上述程序的步骤(ii)中采用氢氧化锂时，产物可以是式(VII)的羧酸的锂盐。

[0188] 步骤(ii)方便地在环境温度在水和合适的有机溶剂(例如环醚诸如四氢呋喃，任选地与C₁₋₄烷醇诸如甲醇的混合)中实现。

[0189] 通过包含以下步骤的三步程序，可以制备上述式(III)的中间体：

[0190] (i)在与上面关于化合物(VI)和(VII)之间的反应描述的条件类似的条件下，使如上定义的式(VI)的化合物与式(IX)的化合物反应，



(IX)

[0192] 其中 R^P 代表N-保护基团；

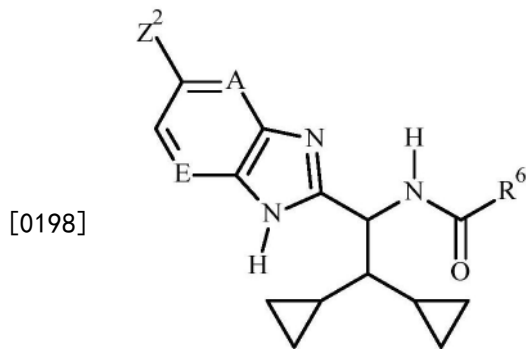
[0193] (ii) 在与上面关于化合物(VA)或(VB)的环化描述的条件类似的条件下,使得到的物质环化;和

[0194] (iii) 除去N-保护基团 R^P 。

[0195] N-保护基团 R^P 适当地是叔丁氧基羰基(BOC),在这种情况下,其在步骤(iii)中的除去可以方便地通过用酸例如无机酸诸如盐酸或有机酸诸如三氟乙酸处理来实现。

[0196] 可替换地,N-保护基团 R^P 可以是苄氧基羰基,在这种情况下,其除去可以方便地通过催化氢化来实现,通常通过在有氢化催化剂例如炭载钯或炭载氢氧化钯存在下用氢气或甲酸铵处理。

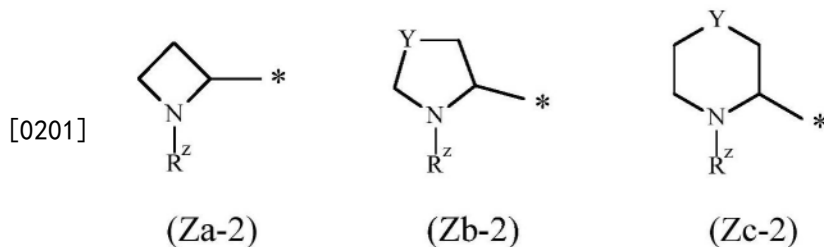
[0197] 通过从式(X)的化合物除去N-保护基团 R^Z ,

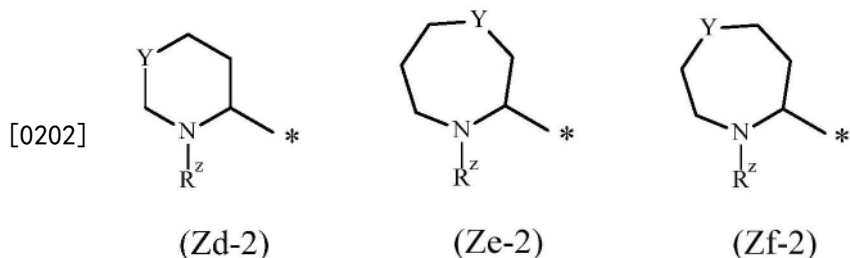


(X)

[0199] 其中

[0200] Z^2 代表式(Za-2)、(Zb-2)、(Zc-2)、(Zd-2)、(Ze-2)或(Zf-2)的基团:





[0203] 其中星号(*)代表与所述分子的其余部分的连接点;

[0204] R^z 代表N-保护基团;且

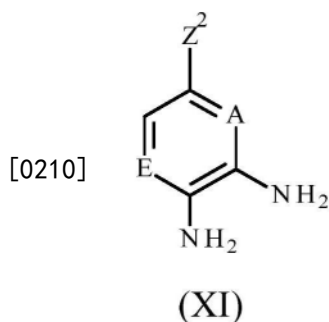
[0205] A、E、Y和 R^6 如上面所定义,

[0206] 可以制备上述式(IV)的中间体。

[0207] N-保护基团 R^z 适当地是叔丁氧基羰基(BOC),在这种情况下,其除去可以方便地通过用酸例如无机酸诸如盐酸或有机酸诸如三氟乙酸处理来实现。

[0208] 通过包含以下步骤的四步程序,可以制备上述式(X)的中间体:

[0209] (i) 在与上面关于化合物(VI)和(IX)之间的反应描述的条件类似的条件下,使如上定义的式(IX)的化合物与式(XI)的化合物反应,



[0211] 其中 Z^2 、A和E如上面所定义;

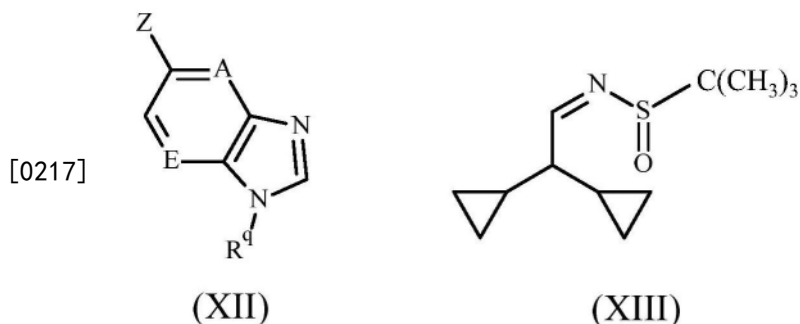
[0212] (ii) 在与上面关于化合物(VA)或(VB)的环化描述的条件类似的条件下,使得到的物质环化;

[0213] (iii) 在与上面描述的条件类似的条件下,除去N-保护基团 R^p ;和

[0214] (iv) 在与上面关于化合物(III)与式 R^6-CO_2H 的羧酸之间的反应描述的条件类似的条件下,使由此得到的物质与式 R^6-CO_2H 的羧酸反应。

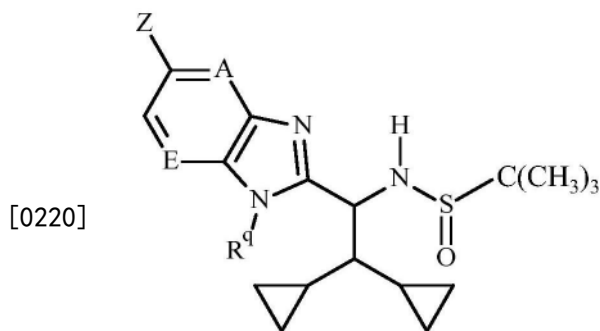
[0215] 在替代性方案中,通过包含以下步骤的程序可以制备上述式(III)的中间体:

[0216] (i) 使式(XII)的化合物与式(XIII)的化合物反应,



[0218] 其中Z、A和E如上面所定义,且 R^q 代表N-保护基团;

[0219] 以提供式(XIV)的化合物:



(XIV)

[0221] 其中Z、A、E和R^q如上面所定义；和

[0222] (ii)从化合物(XIV)除去叔丁基亚磺酰基基团和N-保护基团R^q。

[0223] N-保护基团R^q适当地是2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基。

[0224] 步骤(i)适当地如下实现：用碱例如有机碱诸如正丁基锂处理化合物(XII)，随后与化合物(XIII)反应。所述反应方便地在合适的溶剂例如环醚诸如四氢呋喃中完成。

[0225] 在N-保护基团R^q是2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基的情况下，在步骤(ii)中从化合物(XIV)除去叔丁基亚磺酰基基团和N-保护基团R^q可以通过用酸例如无机酸诸如盐酸处理来完成。

[0226] 在N-保护基团R^q是2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基的情况下，通过包含以下步骤的程序可以制备上述式(XII)的中间体：

[0227] (i)使如上定义的式(VI)的化合物与甲酸反应；且

[0228] (ii)使由此得到的物质与2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯化物反应。

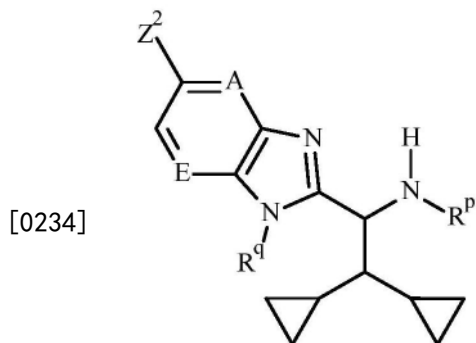
[0229] 步骤(i)方便地在升高的温度实现。

[0230] 步骤(ii)适当地通过用碱例如有机碱诸如氢氧化钠或碳酸钾处理反应物来实现。

[0231] 通过使2,2-二环丙基乙醛与2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺反应，可以制备上述式(XIII)的中间体。所述反应适当地在有吡啶鎓对甲苯磺酸盐和硫酸镁存在下实现。所述反应方便地在环境温度在合适的溶剂例如氯化溶剂诸如二氯甲烷中实现。

[0232] 可替换地，通过包含以下步骤的程序可以制备上述式(IV)的中间体：

[0233] (i)在与上面描述的条件类似的条件下，从式(XV)的化合物除去N-保护基团R^p：



(XV)

[0235] 其中

[0236] Z^2 、A、E、 R^p 和 R^q 如上面所定义；

[0237] (ii)在与上面关于化合物(III)与式 R^6 -CO₂H的羧酸之间的反应描述的条件类似的条件下,使由此得到的物质与式 R^6 -CO₂H的羧酸反应;且

[0238] (iii)从由此得到的物质除去N-保护基团 R^q 和 R^z 。

[0239] 在N-保护基团 R^z 是BOC且N-保护基团 R^q 是2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基的情况下,在步骤(iii)中除去N-保护基团 R^q 和 R^z 可以通过用酸例如有机酸诸如三氟乙酸处理来完成。

[0240] 可替换地,通过包含以下步骤的程序可以制备上述式(III)的中间体:

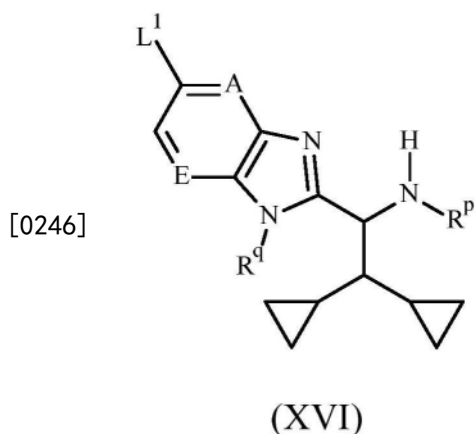
[0241] (i)从如上定义的式(XV)的化合物除去N-保护基团 R^q 和 R^z ;

[0242] (ii)在与上面关于化合物(IV)与式 R^3 -CO₂H的羧酸之间的反应描述的条件类似的条件下,使由此得到的物质与式 R^3 -CO₂H的羧酸反应;和

[0243] (iii)在与上面描述的条件类似的条件下,从由此得到的物质除去N-保护基团 R^p 。

[0244] 在N-保护基团 R^z 是BOC且N-保护基团 R^q 是2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基的情况下,在步骤(i)中除去N-保护基团 R^q 和 R^z 可以通过用酸例如有机酸诸如三氟乙酸处理来完成。

[0245] 通过在有过渡金属催化剂存在下使式 Z^2 -CO₂H的化合物与式(XVI)的化合物反应



[0247] 其中

[0248] Z^2 、A、E、 R^p 和 R^q 如上面所定义,且 L^1 代表合适的离去基团,

[0249] 可以制备上述式(XV)的中间体。

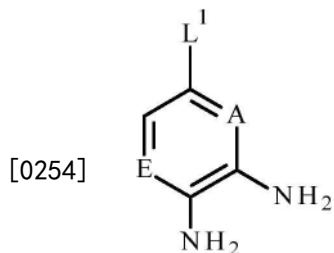
[0250] 离去基团 L^1 适当地是卤素原子,例如溴。

[0251] 在反应中使用的合适的过渡金属催化剂包括[4,4'-双(1,1-二甲基乙基)-2,2'-联吡啶-N1,N1']二- {3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基-N]苯基-C}六氟磷酸铟(III)。通常在有氯化镍(II)乙二醇二甲基醚复合体和4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶存在下执行所述反应。适当地在有碱(例如有机碱诸如1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯)存在下实现所述反应;并且反应物通常暴露于亮光源。合适的亮光源通常包含在ACS Cent.Sci.,2017,3,647-653中描述的“集成光反应器”。所述反应方便地在环境温度在合适的溶剂例如有偶极非质子溶剂诸如N,N-二甲基甲酰胺中实现。

[0252] 在N-保护基团 R^q 是2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基的情况下,通过包含以下步骤的程序可以制备上述式(XVI)的中间体:

[0253] (i)在与上面关于化合物(VI)和(IX)之间的反应描述的条件类似的条件下,使如

上定义的式 (IX) 的化合物与式 (XVII) 的化合物反应:



(XVII)

[0255] 其中A、E和L¹如上面所定义;

[0256] (ii) 在与上面关于化合物 (VA) 或 (VB) 的环化描述的条件类似的条件下,使得到的物质环化;和

[0257] (iii) 使由此得到的物质与2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯化物反应。

[0258] 步骤(iii)适当地通过用碱例如无机碱诸如氢氧化钠或碳酸钾处理反应物来实现。

[0259] 在一个替代性的方案中,通过包含以下步骤的程序可以制备上述式 (III) 的中间体:

[0260] (i) 在与上面关于化合物 (VI) 和 (IX) 之间的反应描述的条件类似的条件下,使如上定义的式 (IX) 的化合物与如上定义的式 (XI) 的化合物反应;

[0261] (ii) 在与上面关于化合物 (VA) 或 (VB) 的环化描述的条件类似的条件下,使得到的物质环化;

[0262] (iii) 在与上面描述的条件类似的条件下,从由此得到的物质除去N-保护基团R²;

[0263] (iv) 在与上面关于化合物 (IV) 与式R³-CO₂H的羧酸之间的反应描述的条件类似的条件下,使由此得到的物质与式R³-CO₂H的羧酸反应;和

[0264] (v) 在与上面描述的条件类似的条件下,从由此得到的物质除去N-保护基团R^p。

[0265] 在它们不可商购得到的情况下,通过与在附随实施例中描述的那些方法类似的方法,或通过本领域众所周知的标准方法,可以制备式 (VI)、(VIII)、(IX)、(XI) 和 (XVII) 的起始材料。

[0266] 应该理解,最初从任何以上方法得到的式 (I) 的任何化合物可以在适当的情况下随后通过本领域已知的技术加工成式 (I) 的其它化合物。作为例子,通过用酸例如无机酸诸如盐酸或有机酸诸如三氟乙酸处理,可以将包含N-BOC部分(其中BOC是叔丁氧基羰基的缩写)的化合物转化成对应的包含N-H部分的化合物。

[0267] 通过用合适的卤代烷例如碘甲烷处理,通常在有碱例如无机碳酸盐诸如碳酸钠存在下,可以将包含N-H官能团的化合物烷基化,例如甲基化。

[0268] 通过用合适的酰卤例如乙酰氯处理,通常在有碱例如有机碱诸如N,N-二异丙基乙胺或三乙胺存在下,可以将包含N-H官能团的化合物酰化,例如乙酰化。类似地,通过用合适的酰基酸酐例如乙酸酐处理,通常在有碱例如有机碱诸如三乙胺存在下,可以将包含N-H官能团的化合物酰化,例如乙酰化。

[0269] 类似地,通过用适当的C₁₋₄烷基磺酰氯试剂例如甲基磺酰氯处理,通常在有碱例如有机碱诸如三乙胺存在下,可以将包含N-H官能团的化合物转化成对应的包含N-S(O)₂Alk¹官能团(其中Alk¹如上面所定义)的化合物。

[0270] 类似地,通过用适当的氯甲酸酯或氨甲酰氯试剂处理,通常在有碱例如有机碱诸如三乙胺存在下,可以将包含N-H官能团的化合物转化成对应的分别包含氨基甲酸酯或脬部分的化合物。可替换地,通过用适当的胺-取代的(3-甲基咪唑-3-鎓-1-基)甲酮碘化物衍生物处理,通常在有碱例如有机碱诸如三乙胺存在下,可以将包含N-H官能团的化合物转化成对应的包含脬部分的化合物。可替换地,通过用适当的异氰酸酯衍生物 $\text{Alk}^1\text{-N}=\text{C}=\text{O}$ 处理,通常在有碱例如有机碱诸如三乙胺存在下,可以将包含N-H官能团的化合物转化成对应的包含脬部分 N-C(O)N(H)Alk^1 (其中 Alk^1 如上面所定义)的化合物。

[0271] 通过在有还原剂诸如三乙酰氧基硼氢化钠存在下用适当的醛或酮处理,可以将包含N-H官能团的化合物转化成对应的包含N-C(H)官能团的化合物。

[0272] 通过用碱例如碱金属氢氧化物盐诸如氢氧化锂处理,可以将包含 C_{1-4} 烷氧基羰基部分 $-\text{CO}_2\text{Alk}^1$ (其中 Alk^1 如上面所定义)的化合物转化成对应的包含羧酸($-\text{CO}_2\text{H}$)部分的化合物。可替换地,通过用三氟乙酸处理,可以将包含叔丁氧基羰基部分的化合物转化成对应的包含羧酸($-\text{CO}_2\text{H}$)部分的化合物。

[0273] 通过在与上面关于化合物(III)与式 $\text{R}^6\text{-CO}_2\text{H}$ 的羧酸之间的反应描述的条件类似的条件用适当的胺处理,可以将包含羧酸($-\text{CO}_2\text{H}$)部分的化合物转化成对应的包含酰胺部分的化合物。

[0274] 通过用还原剂诸如氢化铝锂处理,可以将包含 C_{1-4} 烷氧基羰基部分 $-\text{CO}_2\text{Alk}^1$ (其中 Alk^1 如上面所定义)的化合物转化成对应的包含羟甲基($-\text{CH}_2\text{OH}$)部分的化合物。

[0275] 通过用碱例如碱金属氢氧化物盐诸如氢氧化钠处理,可以将包含 C_{1-4} 烷氧基羰基氧基部分 $-\text{OC(O)Alk}^1$ (其中 Alk^1 如上面所定义)例如乙酰氧基的化合物转化成对应的包含羟基($-\text{OH}$)部分的化合物。

[0276] 通过用适当地取代的芳基、杂环烯基或杂芳基硼酸或其与有机二醇例如频哪醇、1,3-丙二醇或新戊二醇形成的环酯处理,可以将包含卤素原子例如溴的化合物转化成对应的包含任选地被取代的芳基、杂环烯基或杂芳基部分的化合物。所述反应通常在有过渡金属催化剂和碱存在下实现。所述过渡金属催化剂可以是[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨(II)。在替代性方案中,所述过渡金属催化剂可以是三(二亚苄基丙酮)二钨(0),其可以有利地与2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(XPhos)结合使用。适当地,所述碱可以是无机碱诸如碳酸钠或碳酸钾。

[0277] 通过两步程序可以将包含卤素原子例如溴的化合物转化成对应的包含任选地被取代的芳基或杂芳基部分的化合物,所述两步程序包含:(i)与双(频哪醇合)二硼反应;和(ii)使由此得到的化合物与适当地取代的溴芳基或溴杂芳基衍生物反应。步骤(i)方便地在有过渡金属催化剂诸如[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯化钨(II)和乙酸钾存在下实现。步骤(ii)方便地在有过渡金属催化剂诸如[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯化钨(II)和碱例如无机碱诸如碳酸钠或碳酸钾存在下实现。

[0278] 通过两步法可以将包含氰基($-\text{CN}$)部分的化合物转化成对应的包含1-氨基乙基部分的化合物,所述两步法包含:(i)与甲基氯化镁反应,理想地在有异丙醇钛(IV)存在下;和(ii)将得到的物质用还原剂诸如硼氢化钠处理。如果在步骤(i)中使用过量的甲基氯化镁,可以得到对应的包含1-氨基-1-甲基乙基部分的化合物。

[0279] 通过用(二乙酰氧基碘)苯和氨基甲酸铵处理,可以将包含部分-S-的化合物转化

成对应的包含部分-S(O)(NH)-的化合物。

[0280] 通过在有氢化催化剂例如炭载钌存在下用气体氢处理,可以将包含C=C双键的化合物转化成对应的包含CH-CH单键的化合物。

[0281] 通过用合适的氧化剂例如3-氯过苯甲酸处理,可以将包含芳族氮原子的化合物转化成对应的包含N-氧化物部分的化合物。

[0282] 在从上面关于根据本发明的化合物的制备所描述的任何方法得到产物的混合物的情况下,可以在适当的阶段通过常规方法从其分离期望的产物,所述常规方法是诸如制备型HPLC;或利用例如与适当的溶剂系统结合的硅胶和/或氧化铝的柱色谱法。

[0283] 在上述的用于制备根据本发明的化合物的方法产生立体异构体的混合物的情况下,这些异构体可以通过常规技术来分离。具体地,在期望得到式(I)的化合物的特定对映异构体的情况下,这可以使用任何合适的拆分对映异构体的常规程序从对应的对映异构体混合物产生。因而,例如,通过使式(I)的对映异构体的混合物(例如外消旋体)与适当的手性化合物(例如手性碱)反应,可以产生非对映异构的衍生物(例如盐)。然后可以通过任何方便的方式(例如通过结晶)分离非对映异构体,并回收期望的对映异构体,例如在非对映异构体是盐的情况下通过用酸处理。在另一种拆分方法中,使用手性HPLC可以分离式(I)的外消旋体。此外,如果需要的话,在上述方法之一中使用适当的手性中间体可以得到特定对映异构体。可替换地,可以如下得到特定对映异构体:执行对映异构体特异性的酶促生物转化,例如使用酯酶的酯水解,然后从未反应的酯对映体中仅纯化对映异构体的水解的酸。在期望得到本发明的特定几何异构体的情况下,还可以与中间体或终产物一起使用色谱法、重结晶和其它常规分离程序。

[0284] 在以上合成顺序中的任一个中,可能必须和/或需要保护在涉及的任何分子上的敏感基团或反应基团。这可以借助于常规保护基团实现,诸如在以下文献中描述的那些:Greene's Protective Groups in Organic Synthesis,P.G.M.Wuts编,John Wiley&Sons,第5版,2014。利用本领域已知的方法,可以在任何方便的后续阶段除去保护基团。

[0285] 根据本发明的化合物有效地抑制IL-17诱导的IL-6从人真皮成纤维细胞的释放。因此,当在下面描述的HDF细胞系测定中试验时,本发明的化合物表现出4.8或更高、通常6.0或更高、经常7.0或更高、通常7.2或更高、适当地7.5或更高、理想地7.8或更高和优选地8.0或更高的 pIC_{50} 值(pIC_{50} 等于 $-\log_{10}[IC_{50}]$,其中 IC_{50} 被表示为摩尔浓度,因此技术人员将理解,越高的 pIC_{50} 数字表示越有活性的化合物)。

[0286] IL-17A诱导的IL-6从真皮成纤维细胞细胞系的释放的抑制

[0287] 该测定的目的是在人原代细胞系统中试验对IL-17蛋白的中和能力。用单独IL-17对正常人真皮成纤维细胞(HDF)的刺激只会产生非常弱的信号,但是与某些其它细胞因子诸如TNF α 组合时,可以在炎症性细胞因子(即IL-6)的产生中看到协同效应。

[0288] 用与TNF- α (25pM)组合的IL-17A (50pM)刺激HDF。然后使用来自Cisbio的同质时间分辨FRET试剂盒测量所得的IL-6应答。该试剂盒利用两种单克隆抗体,一种用Eu-Cryptate(供体)标记,第二种用d2或XL665(受体)标记。信号强度与在样品中存在的IL-6浓度成比例(通过665/620x104计算比率)。

[0289] 在该测定中测量了化合物的抑制IL-17诱导的IL-6从人真皮成纤维细胞释放的能力。

[0290] 使用标准技术,将HDF细胞(Sigma#106-05n)在完全培养基(DMEM+10% FCS+2mM L-谷氨酰胺)中培养并维持在组织培养瓶中。在测定的早晨,使用TrypLE(Invitrogen#12605036)从组织培养瓶收获细胞。将TrypLE使用完全培养基(45mL)中和,并将细胞在300xg离心3分钟。将细胞重新悬浮于完全培养基(5mL)中计数,并调节至 3.125×10^4 个细胞/mL的浓度,然后以40 μ L/孔添加至384孔测定板(Corning#3701)。将细胞在37°C/5% CO₂放置至少三个小时,以附着至平板。

[0291] 将化合物在DMSO中系列稀释,然后将水稀释液放入384孔稀释板(Greiner#781281)中,在那里将滴定板中的5 μ L转移至45 μ L完全培养基并混合,得到含10% DMSO的溶液。

[0292] 在完全培养基中制备TNF α 和IL-17细胞因子的混合物,达到TNF α 25pM/IL-17A 50pM的终浓度,然后将30 μ L溶液加入384孔试剂板(Greiner#781281)。

[0293] 将来自水稀释液板的10 μ L转移至包含30 μ L稀释的细胞因子的试剂板,得到2.5% DMSO溶液。将化合物与细胞因子混合物在37°C温育5h。温育后,将10 μ L转移到测定板,得到0.5% DMSO溶液,然后在37°C/5% CO₂下温育18-20h。

[0294] 从Cisbio IL-6FRET试剂盒(Cisbio#62IL6PEB)中,按照试剂盒插页将销穴状化合物和Alexa 665在重构缓冲液中稀释并1:1混合。向白色低容量384孔板(Greiner#784075)中添加FRET试剂(10 μ L),然后将上清液(10 μ L)从测定板转移到Greiner试剂板。将混合物在室温在轻轻摇动(<400rpm)下温育3h,然后在Synergy Neo 2平板读数器(激发:330nm;发射:615/645nm)上读出。

[0295] 当在如上所述的HDF细胞系测定中试验时,发现附随实施例的化合物表现出下述pIC₅₀值。

实施例	pIC ₅₀	实施例	pIC ₅₀	实施例	pIC ₅₀
1	7.2	5	6.4	9	<5.0
2	7.2	6	7.9	10	5.0
3	4.8	7	5.6	11	8.3
4	5.5	8	8.1	12	6.1

[0297] 下述实施例例证了根据本发明的化合物的制备。

实施例

[0298] 缩写

[0299] DCM:二氯甲烷 EtOAc:乙酸乙酯

[0300] MeOH:甲醇 THF:四氢呋喃

[0301] DMSO:二甲亚砜 DIPEA:N,N-二异丙基乙胺

[0302] EtOH:乙醇 DMF:N,N-二甲基甲酰胺

[0303] TFA:三氟乙酸 DBU:1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯

[0304] TBAF:四丁基氟化铵 IPA:异丙醇

[0305] DMPU:1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮

[0306] **T3P®**:丙基膦酸酐溶液

[0307] HATU:1-[双(二甲基氨基)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

[0308] NiCl₂乙二醇二甲醚:氯化镍(II)乙二醇二甲醚复合物

[0309] {Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy)}PF₆: [4,4'-双(1,1-二甲基乙基)-2,2'-联吡啶-N1,N1']二-{3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基-N]苯基-C}六氟磷酸铱(III)

[0310] h:小时 r.t.:室温

[0311] M:质量 RT:保留时间

[0312] HPLC:高效液相色谱法

[0313] LCMS:液相色谱法质谱法

[0314] SFC:超临界流体色谱法

[0315] 分析条件

[0316] 方法1

[0317] 短pH 3。

[0318] 固定相:Phenomenex Gemini NX-C18(2x20mm,3μm柱)

[0319] 流动相A:10mM甲酸铵水溶液+0.1%甲酸

[0320] 流动相B:乙腈+5%水+0.1%甲酸

[0321] 流速:1mL/分钟

[0322] 梯度程序:

时间 A% B%

0.00 95.00 5.00

[0323] **1.50 5.00 95.00**

2.25 5.00 95.00

2.50 95.00 5.00

[0324] 方法2

[0325] 短pH 10。

[0326] 固定相:Phenomenex Gemini NX-C18(2x 20mm,3μm柱)

[0327] 流动相A:10mM甲酸铵水溶液+0.1%氨溶液

[0328] 流动相B:乙腈+5%水+0.1%氨溶液

[0329] 流速:1mL/分钟

[0330] 梯度程序:

时间 A% B%

0.00 95.00 5.00

[0331] **1.50 5.00 95.00**

2.25 5.00 95.00

2.50 95.00 5.00

[0332] 方法3

- [0333] 长pH 10。
- [0334] 固定相:Phenomenex Gemini NX-C18(2x20mm,3 μ m柱)
- [0335] 流动相A:10mM甲酸铵水溶液+0.1%氨溶液
- [0336] 流动相B:乙腈+5%水+0.1%氨溶液
- [0337] 流速:1mL/分钟
- [0338] 梯度程序:
- | 时间 | A% | B% |
|------|-------|-------|
| 0.00 | 95.00 | 5.00 |
| 4.00 | 5.00 | 95.00 |
| 5.00 | 5.00 | 95.00 |
| 5.10 | 95.00 | 5.00 |
- [0339] **4.00 5.00 95.00**
- 5.00 5.00 95.00**
- 5.10 95.00 5.00**
- [0340] 方法4
- [0341] 在与Waters SQD2质谱仪串联的Waters AP fractionlynx系统上纯化。
- [0342] 固定相:Waters Xbridge Prep C18 OBD(19x100mm,5 μ m柱)
- [0343] 柱温度:环境
- [0344] 流动相A:10mM碳酸氢铵水溶液+0.1%氨溶液
- [0345] 流动相B:乙腈+5%水+0.1%氨溶液
- [0346] 流速:19mL/分钟
- [0347] 梯度程序:聚焦梯度35-50%的流动相B在流动相A中的溶液,运行时间为13分钟
- [0348] 方法5
- [0349] MSDXT,pH 10。
- [0350] 固定相:Waters Acquity UPLC BEH C18(2.1x50mm,1.7 μ m柱)
- [0351] 流动相A:10mM甲酸铵水溶液+0.1%氨溶液
- [0352] 流动相B:乙腈+5%水+0.1%氨溶液
- [0353] 流速:1.5mL/分钟
- [0354] 梯度程序:
- | 时间 | A% | B% |
|------|-------|-------|
| 0.00 | 95.00 | 5.00 |
| 0.10 | 95.00 | 5.00 |
| 3.50 | 5.00 | 95.00 |
| 4.00 | 5.00 | 95.00 |
| 4.05 | 95.00 | 5.00 |
- [0355] **0.00 95.00 5.00**
- 0.10 95.00 5.00**
- 3.50 5.00 95.00**
- 4.00 5.00 95.00**
- [0356] **4.05 95.00 5.00**
- [0357] 方法6
- [0358] 在与Waters 3100质谱仪串联的Waters AP fractionlynx系统上纯化。
- [0359] 固定相:Waters Xbridge Prep C18 OBD(19x150mm,5 μ m柱)

- [0360] 柱温度:环境
- [0361] 流动相A:10mM碳酸氢铵水溶液+0.1%氨溶液
- [0362] 流动相B:乙腈+5%水+0.1%氨溶液
- [0363] 流速:19mL/分钟
- [0364] 梯度程序:聚焦梯度45-60%的流动相B在流动相A中的溶液,运行时间为13分钟
- [0365] 方法7
- [0366] 在与Waters SQD2质谱仪串联的Waters Prep 100 fractionlynx系统上通过SFC实现手性纯化。
- [0367] 固定相:Lux Cellulose-4(250x21.2mm,5 μ m柱)
- [0368] 流速:100mL/分钟
- [0369] ABPR:60巴
- [0370] 流动相:5-25% MeOH(+0.1% NH₄OH)的梯度
- [0371] 柱温度:40°C
- [0372] 运行时间:7.5分钟
- [0373] 方法8
- [0374] 在与Waters QDa质谱仪串联的Waters Prep 150 fractionlynx系统上通过SFC实现手性纯化。
- [0375] 固定相:Lux Cellulose-1(250x21.2mm,5 μ m柱)
- [0376] 流速:100mL/分钟
- [0377] ABPR:60巴
- [0378] 流动相:3-40% MeOH(+0.1% NH₄OH)的梯度
- [0379] 柱温度:40°C
- [0380] 运行时间:7.5分钟
- [0381] 方法9
- [0382] 在与Waters SQD2质谱仪串联的Waters Prep 100 fractionlynx系统上实现手性分析。
- [0383] 固定相:Lux Cellulose-1(150x4.6mm,3 μ m柱)
- [0384] 流速:3mL/分钟
- [0385] 流动相:3-40% MeOH(+0.1% NH₄OH)
- [0386] 柱温度:35°C
- [0387] 运行时间:6.5分钟
- [0388] 方法10
- [0389] 在与Waters SQD2质谱仪串联的Waters Prep 100 fractionlynx系统上实现手性分析。
- [0390] 固定相:Lux Cellulose-4(150x4.6mm,3 μ m柱)
- [0391] 流速:3mL/分钟
- [0392] 流动相:3-40% MeOH(+0.1% NH₄OH)
- [0393] 柱温度:35°C
- [0394] 运行时间:6.5分钟

- [0395] 方法11
- [0396] 在与Waters QDa质谱仪串联的Waters Prep 150fractionlynx系统上实现手性纯化。
- [0397] 固定相:Lux Cellulose-4(250x21.2mm,5 μ m柱)
- [0398] 流速:100mL/分钟
- [0399] 流动相:3-25% MeOH(+0.1% NH₄OH)的梯度
- [0400] 柱温度:40 $^{\circ}$ C
- [0401] 运行时间:10分钟
- [0402] 方法12
- [0403] 在与Waters QDa质谱仪串联的Waters Prep 150fractionlynx系统上实现手性纯化。
- [0404] 固定相:Chiralpak IH(250x20mm,5 μ m柱)
- [0405] 流速:100mL/分钟
- [0406] 流动相:3-25% MeOH(+0.1% NH₄OH)的梯度
- [0407] 柱温度:40 $^{\circ}$ C
- [0408] 运行时间:10分钟
- [0409] 方法13
- [0410] 在与Waters SQD2质谱仪串联的Waters Prep 100 fractionlynx系统上实现手性分析。
- [0411] 固定相:Lux Cellulose-4(150x4.6mm,5 μ m柱)
- [0412] 流速:3mL/分钟
- [0413] 流动相:3-40% MeOH(+0.1% NH₄OH)的梯度
- [0414] 柱温度:35 $^{\circ}$ C
- [0415] 运行时间:6.5分钟
- [0416] 方法14
- [0417] 在与Waters SQD2质谱仪串联的Waters Prep 100 fractionlynx系统上实现手性分析。
- [0418] 固定相:Chiralpak IH(150x4.6mm,3 μ m柱)
- [0419] 流速:3mL/分钟
- [0420] 流动相:3-25% MeOH(+0.1% NH₄OH)的梯度
- [0421] 柱温度:35 $^{\circ}$ C
- [0422] 运行时间:6.5分钟
- [0423] 方法15
- [0424] 固定相:Chiralpak AD-3,100x6.4mm,3 μ m
- [0425] 柱温度:35 $^{\circ}$ C
- [0426] 流动相A:CO₂
- [0427] 流动相B:IPA(0.05% IP Am)
- [0428] 流速:3.4mL/分钟

梯度程序: 时间 A% B%			
	0.00	95	5
[0429]	2.00	60	40
	3.00	60	40
	3.60	95	5
	4.00	95	5

[0430] 方法16

[0431] 如下执行手性分析:使用(R,R)Whelk-01 150x4.6mm,5 μ m柱,流速3mL/分钟,柱温度35 $^{\circ}$ C,用梯度3-40% MeOH(+0.1% NH₄OH)方法(ABPR 120巴)洗脱,使用6.5分钟运行时间,在与Waters QDa质谱仪串联的Waters UPC² Acquity系统上。

[0432] 中间体1

[0433] N-(2-氨基-6-溴吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0434] 在室温向6-溴吡啶-2,3-二胺(100g,521mmol)和二碳酸二叔丁酯(126.5g,574mmol)在EtOH(550mL)中的溶液中加入盐酸胍(5.60g,58.0mmol)。将混合物加热至50 $^{\circ}$ C,导致泡腾(其在大约4h以后消退)。将混合物在50 $^{\circ}$ C搅拌21h,然后冷却至室温。将沉淀物过滤,依次用EtOH(100mL)和异己烷(300mL)洗涤,然后干燥,以产生作为黄褐色粉末的标题化合物(140.6g,94%)。 δ_{H} (300MHz,DMSO-d₆) 8.45(s,1H),7.55(d,J 8.1Hz,1H),6.69(d,J 8.0Hz,1H),6.24(s,2H),1.46(s,9H)。

[0435] 中间体2

[0436] 2-氨基-3,3-二环丙基丙酸盐酸盐

[0437] 在密封的耐压烧瓶中将在THF(16mL)中的2,2-二环丙基乙醛(5.00g,40.3mmol)加入到碳酸铵(9.67g,101mmol)和氰化钾(3.28g,50.4mmol)在水(16mL)中的悬浮液中。将混合物在60 $^{\circ}$ C加热18h,然后使用冰浴冷却。小心地加入盐酸水溶液(6M)以将pH调至<5。将得到的白色固体过滤,用水洗涤并在真空中干燥。将得到的粗制的5-(二环丙基甲基)咪唑烷-2,4-二酮(无色固体)(6.42g)悬浮于NaOH水溶液(5M,45mL)中并在回流温度加热18h。将混合物冷却至室温,然后放在冰浴中并用浓盐酸水溶液(20mL)酸化以调节pH<5,此后形成沉淀物。将混合物用EtOAc(100mL,然后30mL)萃取。将水层在真空中浓缩并冷冻干燥(乙腈/水),然后用温乙醇(100mL)萃取并过滤。将乙醇层在真空中浓缩以产生作为浅粉红色固体的标题化合物(含有15%w/w NH₄Cl)(3.5g,51%)。 δ_{H} (400MHz,D₂O) 4.01(d,J 3.5Hz,1H),0.89-0.65(m,3H),0.65-0.22(m,6H),0.22-0.04(m,2H)。

[0438] 中间体3

[0439] 2-(苄氧基羰基氨基)-3,3-二环丙基丙酸

[0440] 在0 $^{\circ}$ C(在冰/水浴中冷却)向中间体2(2.5g,12.0mmol)和三乙胺(5.9mL,42mmol)在DCM(60mL)中的悬浮液中逐份加入N-(苄氧基-羰基氧基)琥珀酰亚胺(2.9g,11.4mmol)。将反应混合物在室温搅拌21h,然后稀释,并用盐酸水溶液(1M,3x50mL)洗涤。将得到的混合物穿过分相器并在真空中浓缩。将粗残余物再溶解在DCM(50mL)中,然后加入NaOH水溶液(1M,50mL),并将各层分离。将DCM(50mL)和盐酸水溶液(2M,50mL)加入碱性水层中,然后将

各层分离并将水层用DCM(2x30mL)重萃取。将合并的DCM层穿过分相器并在真空中浓缩以产生作为黄色油的粗制标题化合物(90%纯度)(1.69g,46%),将其不经进一步纯化地使用。 δ_{H} (400MHz,DMSO- d_6) 12.53(s,1H),7.48(d,J 8.9Hz,1H),7.42-7.28(m,5H),5.09(d,J 12.7Hz,1H),5.04(d,J 12.7Hz,1H),4.20(dd,J 8.9和4.4Hz,1H),1.06-0.91(m,1H),0.85-0.74(m,1H),0.58-0.43(m,2H),0.42-0.21(m,4H),0.20-0.00(m,3H)。LCMS(方法1):[M+H]⁺ m/z304.0,RT 1.18分钟。

[0441] 中间体4

[0442] N-(2-[[2-(苄氧基羰基氨基)-3,3-二环丙基丙酰基]氨基]-6-溴吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0443] 在0℃将**T3P®**(50质量%在EtOAc中,9.7mL,16mmol)逐滴加入中间体1(1.90g,6.59mmol)、中间体3(2.00g,6.59mmol)和吡啶(99.8质量%,2.4mL,30mmol)在EtOAc(19.8mL)中的溶液中。除去冰浴并将反应混合物在室温搅拌21.5h,然后用EtOAc(20mL)稀释,并用水(50mL,然后2x30mL)洗涤。将合并的水层用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机层用饱和NaHCO₃水溶液(50mL)和盐水(50mL)洗涤,然后穿过分相器并在真空中浓缩。将粗残余物通过快速柱色谱法纯化,用0-30%EtOAc在己烷类中的梯度洗脱,以产生作为白色固体的标题化合物(2.59g,68%)。 δ_{H} (400MHz,DMSO- d_6) 10.92(s,1H),8.24(s,1H),8.05(d,J 8.5Hz,1H),7.66(d,J 8.5Hz,1H),7.54(d,J 8.5Hz,1H),7.41-7.23(m,5H),5.07(s,2H),4.55(dd,J 8.5,5.5Hz,1H),1.43(s,9H),1.08-0.93(m,1H),0.90-0.78(m,1H),0.60(td,J 9.6,5.6Hz,1H),0.54-0.46(m,1H),0.42-0.15(m,7H)。LCMS(方法2):[M+H]⁺ m/z 573.0,574.8,RT 1.68分钟。

[0444] 中间体5

[0445] N-[1-(5-溴-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-2,2-二环丙基乙基]氨基甲酸苄酯

[0446] 在氮气下在室温将TFA(3.4mL,45mmol)逐滴加入中间体4(2.58g,4.50mmol)在DCM(13.5mL)中的溶液中。将反应混合物在40℃搅拌4h,然后用DCM(30mL)稀释,并用饱和NaHCO₃水溶液(150mL)洗涤。将水层用DCM(2x30mL)萃取,并将合并的有机层穿过分相器并在真空中浓缩。将粗残余物通过快速柱色谱法纯化,用0-50% EtOAc在己烷类中的梯度洗脱,以产生作为白色固体的标题化合物(1.81g,88%)。 δ_{H} (400MHz,CDCl₃) 7.82(s,1H),7.39(d,J 8.3Hz,1H),7.37-7.30(m,5H),6.48(br s,1H),5.22(t,J 7.2Hz,1H),5.16(d,J 12.3Hz,1H),5.11(d,J 12.3Hz,1H),1.17-1.04(m,1H),0.88-0.74(m,2H),0.56-0.45(m,2H),0.43-0.32(m,2H),0.32-0.19(m,2H),0.18-0.10(m,1H),0.06至-0.05(m,1H)。NH质子信号之一不可见。LCMS(方法3):[M+H]⁺ m/z 454.8,456.8,RT 2.48分钟。

[0447] 中间体6

[0448] N-{1-[5-溴-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-2,2-二环丙基乙基}氨基甲酸苄酯和N-{1-[5-溴-3-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-2,2-二环丙基乙基}-氨基甲酸苄酯的混合物

[0449] 在氮气下将2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯化物(0.96mL,5.2mmol)、随后将K₂CO₃(715mg,5.17mmol)加入中间体5(100质量%,1.8125g,3.980mmol)在DMF(20mL)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌6.5h,然后用EtOAc(50mL)稀释,并用水(3x50mL)洗涤。将合并的水层用EtOAc(2x20mL)萃取,然后将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,穿过分相器并在

真空中浓缩。将粗残余物通过快速柱色谱法纯化,用0-50% EtOAc在己烷类中的梯度洗脱,以产生作为无色油的标题化合物的混合物(2.32g,99%)。LCMS(方法2): $[M+H]^+$ m/z 585.0, 587.0, RT 1.82分钟(异构体1);和 m/z 585.0, 587.0, RT 1.92分钟(异构体2)。

[0450] 中间体7

[0451] 2-{2-[1-(苄氧基羰基氨基)-2,2-二环丙基乙基]-1-(2-三甲基-甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基}-4,4-二氟哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0452] 2-{2-[1-(苄氧基羰基氨基)-2,2-二环丙基乙基]-3-(2-三甲基-甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基}-4,4-二氟哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0453] 将DBU(0.45mL,3.0mmol)加入40mL螺旋帽管形瓶中,所述管形瓶含有在DMF(28.3mL)中的中间体6(1.16g,1.98mmol)、1-叔丁氧基羰基-4,4-二氟哌啶-2-甲酸(1.05g,3.96mmol)、 $\{Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)\}PF_6$ (22.2mg,0.020mmol)、 $NiCl_2$ 乙二醇二甲醚(66.6mg,0.297mmol)和4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(81.3mg,0.297mmol)。将管形瓶密封,并用氮气在溶液中鼓泡10分钟。将管形瓶盖迅速更换为未穿孔的盖子,并用石蜡膜密封接缝。将反应容器使用光反应器(ACS Cent.Sci.,2017,3,647-653)(设置:风扇,1800rpm;搅拌,250rpm;LED,100%)照射(450nm)16h。同时平行地进行相同的程序。将两个平行反应混合物合并,然后用EtOAc(50mL)稀释,并用水(3x50mL)洗涤。将合并的水层用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,穿过分相器并在真空中浓缩。将粗残余物通过快速柱色谱法纯化,用0-100% EtOAc在己烷类中的梯度洗脱,以产生作为淡黄色泡沫的标题化合物的混合物(2.72g,95%)。LCMS(方法2): $[M+H]^+$ m/z 726.0, RT 1.92分钟(异构体1);和 m/z 726.0, RT 1.99分钟(异构体2)。

[0454] 中间体8

[0455] N-{2,2-二环丙基-1-[5-(4,4-二氟哌啶-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]乙基}氨基甲酸苄酯

[0456] 在氮气下将TFA(2.8mL,37mmol)逐滴加入中间体7(2.71g,3.74mmol)在DCM(11.2mL)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌17.5h,然后用DCM(20mL)稀释,倒入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液(150mL)中并搅拌10分钟。将各层分离,并将水层用DCM(2x30mL)萃取。将合并的有机层穿过分相器并在真空中浓缩。将粗残余物通过快速柱色谱法纯化,用0-100% EtOAc在己烷类中的梯度洗脱,然后用0-20% MeOH在EtOAc中的梯度洗脱,以产生作为淡黄色固体的标题化合物(0.458g,25%)和作为黄色油的副产物(1.11g)。将副产物溶解于DCM(35.5mL)中,并在氮气下逐滴加入TFA(6.7mL,89mmol)。将反应混合物在室温搅拌23h,然后在真空中浓缩,用DCM(40mL)稀释,倒入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液(100mL)中并搅拌10分钟。将各层分离,并将水层用DCM(2x30mL)萃取。将合并的有机层穿过分相器并在真空中浓缩。将粗残余物通过快速柱色谱法纯化,用0-100% EtOAc在己烷类中的梯度洗脱,然后用0-10% MeOH在EtOAc中的梯度洗脱,以产生作为淡黄色泡沫的另外的标题化合物(0.872g,47%)(两批共1.33g的合并收率为72%)。LCMS(方法2): $[M+H]^+$ m/z 496.0, RT 1.37分钟。

[0457] 中间体9

[0458] N-(2,2-二环丙基-1-[5-[4,4-二氟-1-(3-氟二环[1.1.1]戊烷-1-羰基)哌啶-2-基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]乙基)氨基甲酸苄酯

[0459] 将HATU(1.16g,2.95mmol)、随后将DIPEA(1.4mL,8.1mmol)加入中间体8(1.33g,

2.68mmol) 和3-氟二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(404mg, 2.95mmol) 在DMF(40mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌1.5h, 然后用EtOAc(50mL) 稀释, 并用水(4x50mL) 洗涤。将合并的水层用EtOAc(2x40mL) 萃取。将合并的有机层用盐水(50mL) 洗涤, 穿过分相器并在真空中浓缩。将粗残余物通过快速柱色谱法纯化, 用0-100%EtOAc在己烷类中的梯度洗脱, 然后用0-20% MeOH在EtOAc中的梯度洗脱, 以产生作为淡黄色泡沫的标题化合物(0.923g, 57%)。LCMS(方法2): [M+H]⁺m/z 608.0, RT 1.48分钟。

[0460] 中间体10

[0461] {2-[2-(1-氨基-2,2-二环丙基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-4,4-二氟-哌啶-1-基}(3-氟二环[1.1.1]戊烷-1-基)甲酮

[0462] 将炭载钨(10质量%, 323mg, 0.304mmol) 加入中间体9(0.923g, 1.52mmol) 在EtOH(15.2mL) 中的溶液中。将反应混合物抽真空并置于氢气气氛下, 然后在室温搅拌2.5h。将反应混合物穿过**Celite®**垫过滤, 用EtOH(2x30mL) 洗涤并在真空中浓缩。将残余物在真空中从EtOAc中浓缩另外3次, 以产生作为灰色泡沫的标题化合物(0.694g, 97%), 将其不经进一步纯化地使用。LCMS(方法2): [M+H]⁺m/z 474.0, RT 1.23分钟。

[0463] 中间体11

[0464] N²,N²,N³,N³-四苄基-6-溴吡啶-2,3-二胺

[0465] 在室温向6-溴吡啶-2,3-二胺(4.0g, 21.27mmol) 在DMF(80mL) 中的溶液中逐份加入NaH(10.2g, 255mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟, 然后置于冰浴中。经由注射器历时25分钟小心地逐滴加入苄基溴化物(23.2mL, 191mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜, 然后在非常缓慢地逐滴加入水(100mL) 的同时彻底搅拌。将反应混合物用EtOAc(200mL) 进一步稀释, 并将各层分离。将有机相用水洗涤2次。将合并的有机相干燥, 过滤并在真空中浓缩。通过硅胶(Biotage SNAP 340g, Isolera) 上的快速柱色谱法纯化, 用0-60% 甲苯/己烷洗脱, 产生作为透明的淡黄色半固体的标题化合物(8.21g, 70%)。LCMS(方法2): [M+H]⁺m/z 548.0, 550.0, RT 1.97分钟。

[0466] 中间体12

[0467] 2-[5,6-双(二苄基氨基)吡啶-2-基]-4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0468] 在-78℃历时10分钟向中间体11(8.30g, 15.0mmol) 在THF(80mL) 中的溶液中逐滴加入正丁基锂(7.20mL, 18.0mmol)。将橙色物质在-78℃搅拌20分钟, 然后在-78℃加入分成三份的CuI(1.40g, 7.30mmol)。立即将反应混合物温热至0℃并搅拌20分钟, 然后重新冷却至-78℃。经由插管历时10分钟加入4-氧代-2,3-二氢吡啶-1-甲酸叔丁酯(1.10g, 5.60mmol) 和三甲基氯硅烷(5.80mL, 45.0mmol) 在THF(28mL) 中的混合物(在室温预搅拌5分钟), 并用THF(2x5mL) 冲洗。允许得到的棕色混合物逐渐温热至室温。4h以后, 将混合物用TBAF(1M在THF中的溶液, 20mL) 在室温淬灭, 然后搅拌5分钟并用水(20mL) 稀释。将混合物用EtOAc(3x100mL) 萃取, 并将合并的有机层经MgSO₄干燥并在真空中浓缩。通过快速色谱法纯化, 用EtOAc/异己烷(0-100%梯度) 洗脱, 产生作为米色固体的标题化合物(3.60g, 97%)。δ_H(400MHz, 373K, DMSO-d₆) 7.24-7.15(m, 12H), 7.12(d, J 8.0Hz, 1H), 7.11-7.05(m, 8H), 6.70(d, J 7.9Hz, 1H), 5.41(不能分解的dd, J 5.3, 4.3Hz, 1H), 4.79(d, J 15.0Hz, 2H), 4.63(d, J 15.0Hz, 2H), 4.37(d, J 14.3Hz, 2H), 4.31(d, J 14.3Hz, 2H), 3.88(dddd, J 13.4, 6.7, 4.4, 1.1Hz, 1H), 3.11(ddd, J 13.2, 9.8, 4.7Hz, 1H), 2.74-2.63(m, 2H), 2.35(ddd, J 16.4,

9.8, 6.7Hz, 1H), 2.15 (dt, J 16.4, 4.5Hz, 1H), 1.40 (s, 9H)。LCMS (方法2): $[M+H]^+_{m/z}$ 667, RT 1.94分钟。

[0469] 中间体13和14

[0470] 同侧 (syn) - (外消旋) - 2 - [5, 6 - 双 (二苄基氨基) 吡啶 - 2 - 基] - 4 - 羟基 - 4 - (三氟 - 甲基) 哌啶 - 1 - 甲酸叔丁酯 (中间体13)

[0471] 异侧 (anti) - (外消旋) - 2 - [5, 6 - 双 (二苄基氨基) 吡啶 - 2 - 基] - 4 - 羟基 - 4 - (三氟 - 甲基) 哌啶 - 1 - 甲酸叔丁酯 (中间体14)

[0472] 在-5℃经由注射器向中间体12 (10.0g, 15.0mmol) 在THF (30mL) 中的溶液中逐滴加入(三氟甲基) 三甲基硅烷 (9.53mL, 60.0mmol)。随后经由注射器历时15分钟加入TBAF (1M在THF中的溶液, 60.0mL, 60.0mmol)。将混合物历时60h温热至室温, 然后通过加入饱和NaHCO₃水溶液 (75mL) 淬灭并用EtOAc (200mL) 稀释。将各层分离, 并将水层用EtOAc (2x200mL) 重萃取。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄) 并在真空中浓缩。通过快速色谱法纯化, 用EtOAc/异己烷 (0-30% 梯度) 洗脱, 产生作为黄色泡沫的中间体13 (6.67g, 60%) 和中间体14 (2.80g, 25%)。

[0473] 中间体13: δ_H (400MHz, 373K, DMSO-d₆) 7.25-7.16 (m, 12H), 7.15-7.10 (m, 5H), 7.08-6.96 (m, 4H), 6.68 (d, J 8.0Hz, 1H), 5.83 (s, 1H, OH), 5.23 (d, J 6.9Hz, 1H), 4.81 (d, J 14.8Hz, 2H), 4.71 (d, J 14.9Hz, 2H), 4.35 (d, J 14.3Hz, 2H), 4.28 (d, J 14.3Hz, 2H), 3.95 (dt, J 13.5, 3.8Hz, 1H), 3.21-3.08 (m, 1H), 2.56-2.45 (被遮蔽的m, 1H), 2.02 (dd, J 14.2, 7.3Hz, 1H), 1.72-1.66 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)。LCMS (方法2): $[M+H]^+_{m/z}$ 737, RT 2.03分钟。

[0474] 中间体14: δ_H (400MHz, 373K, DMSO-d₆) 7.22-7.11 (m, 16H), 7.06 (m, 5H), 6.60 (d, J 8.0Hz, 1H), 5.70 (br s, 1H, OH), 4.84 (t, J 8.3Hz, 1H), 4.79 (d, J 14.7Hz, 2H), 4.73 (d, J 14.7Hz, 2H), 4.33 (d, J 14.3Hz, 2H), 4.31 (d, J 14.3Hz, 2H), 3.89 (ddd, J 13.6, 6.6, 3.9Hz, 1H), 3.23 (ddd, J 13.6, 10.2, 5.4Hz, 1H), 2.56-2.47 (被遮蔽的m, 1H), 2.00 (br s, 1H), 1.89 (ddd, J 14.4, 5.4, 3.9Hz, 1H), 1.82-1.61 (m, 1H), 1.24 (s, 9H)。LCMS (方法2): $[M+H]^+_{m/z}$ 737, RT 1.94分钟。

[0475] 中间体15

[0476] 同侧 - (外消旋) - 2 - (5, 6 - 二氨基吡啶 - 2 - 基) - 4 - 羟基 - 4 - (三氟甲基) - 哌啶 - 1 - 甲酸叔丁酯

[0477] 在室温向中间体13 (6.58g, 8.93mmol) 在MeOH (150mL) 中的溶液中加入12N HCl水溶液 (1.64mL, 19.7mmol), 随后逐份加入10% Pd/C (1.65g)。将容器抽真空并用H₂净化, 然后在室温搅拌3天。将混合物在抽吸下穿过**Celite®**垫过滤, 用EtOH洗涤, 然后在真空中浓缩。通过快速色谱法纯化, 用EtOAc/异己烷 (0-100% 梯度) 洗脱, 然后用MeOH/DCM (10% 梯度) 洗脱, 产生作为棕色泡沫的标题化合物 (7.3:1比例的去苄基化的物质和单苄基化的物质) (2.00g, 60%)。 δ_H (400MHz, 373K, DMSO-d₆) 6.80 (d, J 7.6Hz, 1H), 6.50 (d, J 7.6Hz, 1H), 5.43 (br s, 2H), 5.34 (app d, J 7.5Hz, 1H), 4.65 (br s, 2H), 3.92 (dt, J 13.6, 3.3Hz, 1H), 3.09 (ddd, J 13.7, 10.0, 5.5Hz, 1H), 2.16 (d, J 14.2Hz, 1H), 2.06 (dd, J 14.3, 7.5Hz, 1H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。没有观察到OH质子信号。LCMS (方法2): $[M+H]^+_{m/z}$ 377, RT 1.25分钟。

[0478] 中间体16

[0479] 同侧-(外消旋)-2-[6-氨基-5-(叔丁氧基羰基氨基)吡啶-2-基]-4-羟基-4-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0480] 向中间体15 (2.00g, 5.31mmol) 在EtOH (20mL) 中的溶液中加入二碳酸二叔丁酯 (1.40mL, 6.00mmol), 随后一次性加入盐酸胍 (77mg, 0.80mmol)。装配回流冷凝器, 并将混合物在50℃搅拌16h, 然后冷却至室温并在真空中浓缩。通过快速色谱法纯化, 用EtOAc/异己烷 (0-100%梯度) 洗脱, 产生作为淡黄色泡沫的标题化合物 (934mg, 37%)。δ_H (400MHz, 373K, DMSO-d₆) 8.16 (s, 1H), 7.63 (d, J 7.9Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.59 (dd, J 7.8, 0.6Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.34 (d, J 7.4Hz, 1H), 3.97 (dt, J 13.5, 3.3Hz, 1H), 3.14 (ddd, J 13.7, 9.2, 6.3Hz, 1H), 2.36-2.29 (m, 1H), 2.06 (dd, J 14.3, 7.6Hz, 1H), 1.73-1.66 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.44 (s, 9H)。LCMS (方法2): [M+H]⁺_{m/z} 477, RT 1.46分钟。

[0481] 中间体17

[0482] 同侧-(外消旋)-2-[6-{[2-(苄氧基羰基氨基)-3,3-二环丙基丙酰基]-氨基}-5-(叔丁氧基羰基氨基)吡啶-2-基]-4-羟基-4-(三氟甲基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0483] 在0℃历时2分钟向中间体16 (372mg, 0.78mmol)、中间体3 (260mg, 0.86mmol) 和吡啶 (0.29mL, 3.60mmol) 在EtOAc (2.2mL) 中的溶液中逐滴加入 **T3P®** (50重量%在EtOAc中, 1.15mL, 1.95mmol)。允许混合物温热至室温并搅拌20h, 然后通过加入水 (5mL) 淬灭并用EtOAc (10mL) 稀释。将各层分离, 并将水层用EtOAc (3x10mL) 重萃取。将合并的有机层用饱和NaHCO₃水溶液 (20mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并在真空中浓缩。通过快速色谱法纯化, 用EtOAc/异己烷 (0-100%梯度) 洗脱, 产生作为白色固体的标题化合物 (400mg, 67%)。LCMS (方法2): [M+H]⁺_{m/z} 762, RT 1.80分钟。

[0484] 中间体18

[0485] 同侧-(外消旋)-N-(2,2-二环丙基-1-{5-[4-羟基-4-(三氟甲基)哌啶-2-基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}乙基)氨基甲酸苄酯三氟乙酸盐

[0486] 将中间体17 (400mg, 0.53mmol) 溶解在DCM (1.6mL) 中, 并加入TFA (0.60mL, 7.90mmol)。将混合物在40℃搅拌20h, 然后冷却至室温, 用饱和NaHCO₃水溶液中和并用EtOAc (10mL) 稀释。将各层分离, 并将水层用EtOAc (2x10mL) 重萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以产生作为橙色泡沫的标题化合物 (329mg, 95%)。LCMS (方法2): [M+H]⁺_{m/z} 544, RT 1.28分钟。

[0487] 中间体19

[0488] 同侧-(外消旋)-N-(2,2-二环丙基-1-{5-[1-(3-氟二环[1.1.1]戊烷-1-羰基)-4-羟基-4-(三氟甲基)哌啶-2-基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-乙基)氨基甲酸苄酯

[0489] 在室温向中间体18 (四种非对映异构体的混合物) (329mg, 0.50mmol)、3-氟二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸 (72mg, 0.55mmol) 和DIPEA (0.35mL, 2.00mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中一次性加入HATU (236mg, 0.60mmol)。将混合物搅拌165分钟, 然后加入水 (10mL), 并将混合物用EtOAc (2x20mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 然后干燥 (Na₂SO₄) 并在真空中浓缩。通过快速色谱法纯化, 用EtOAc/异己烷 (0-100%梯度) 洗脱, 产生作为白色泡沫的标题化合物 (298mg, 91%)。LCMS (方法2): [M+H]⁺_{m/z} 656, RT 1.47分钟。

[0490] 中间体20

[0491] 同侧-(外消旋)-{2-[2-(1-氨基-2,2-二环丙基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-

基]-4-羟基-4-(三氟甲基)哌啶-1-基}(3-氟二环[1.1.1]戊烷-1-基)甲酮

[0492] 在室温向中间体19(四种非对映异构体的混合物)(298mg, 0.45mmol)在EtOH(10mL)中的溶液中加入10% Pd/C(30mg)。将容器抽真空并用H₂净化,然后在室温搅拌40分钟。将混合物在抽吸下穿过**Celite®**垫(10g)过滤,用EtOH(50mL)洗涤,然后在真空中浓缩,以产生作为灰色泡沫的标题化合物(237mg, 定量),将其不经进一步纯化地使用。LCMS(方法2): [M+H]⁺_{m/z} 522, RT 1.24分钟。

[0493] 中间体21和22

[0494] (2S,4R)-2-[5,6-双(二苄基氨基)吡啶-2-基]-4-(二氟甲基)-4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(同侧非对映异构体)(中间体21)

[0495] (2R,4R)-2-[5,6-双(二苄基氨基)吡啶-2-基]-4-(二氟甲基)-4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(异侧非对映异构体)(中间体22)

[0496] 在室温向中间体12(10.0g, 15.0mmol)和DMPU(9.25mL)在THF(30mL)中的溶液中一次性加入CsF(684mg, 4.50mmol)。将混合物搅拌5分钟,然后历时2分钟逐滴加入(二氟甲基)三甲基硅烷(4.09mL, 30.0mmol)。加入以后,将混合物在70℃加热21h,然后冷却至室温。加入TBAF(1M在THF中的溶液, 15.0mL, 15.0mmol),并将混合物搅拌1h,然后倒入H₂O(20mL)中,并用EtOAc(3x40mL)萃取。将合并的有机萃取物用H₂O(2x30mL)洗涤,然后干燥(Na₂SO₄)并在真空中浓缩。通过快速色谱法纯化,用EtOAc/异己烷(0-50%梯度)洗脱,产生作为黄色泡沫的外消旋标题化合物(中间体21, 3.03g, 28%;和中间体22, 1.89g, 17.5%)。

[0497] 中间体21: δ_H(400MHz, 373K, DMSO-d₆) 7.25-7.16(m, 12H), 7.16-7.10(m, 5H), 7.10-7.04(m, 4H), 6.68(d, J 8.1Hz, 1H), 5.65(t, J 56.2Hz, 1H), 5.23-5.17(m, 1H), 5.08(s, 1H), 4.79(d, J 14.9Hz, 2H), 4.73(d, J 14.9Hz, 2H), 4.34(d, J 14.3Hz, 2H), 4.29(d, J 14.3Hz, 2H), 3.90(dt, J 13.5, 3.8Hz, 1H), 3.15(ddd, J 13.4, 11.9, 3.9Hz, 1H), 2.33(不能分解的dt, J 14.4, 2.2Hz, 1H), 1.91(dd, J 14.2, 7.4Hz, 1H), 1.64-1.45(m, 2H), 1.36(s, 9H)。LCMS(方法2): [M+H]⁺_{m/z} 719.4, RT 2.00分钟。

[0498] 中间体21: δ_H(400MHz, 373K, DMSO-d₆) 7.27-7.10(m, 17H), 7.09-7.01(m, 4H), 6.58(d, J 8.0Hz, 1H), 5.46(t, J 56.2Hz, 1H), 4.98(s, 1H), 4.87(dd, J 8.8, 6.5Hz, 1H), 4.81(d, J 14.8Hz, 2H), 4.74(d, J 14.8Hz, 2H), 4.34(d, J 14.2Hz, 2H), 4.30(d, J 14.2Hz, 2H), 3.87(ddd, J 13.7, 6.2, 3.9Hz, 1H), 3.17(ddd, J 13.6, 10.6, 5.0Hz, 1H), 2.02(dd, J 14.0, 8.5Hz, 1H), 1.86(dd, J 14.2, 6.1Hz, 1H), 1.80(dt, J 14.5, 4.1Hz, 1H), 1.66-1.55(m, 1H), 1.25(s, 9H)。LCMS(方法2): [M+H]⁺_{m/z} 719.2, RT 1.93分钟。

[0499] 中间体23

[0500] (2S,4R)-2-(5,6-二氨基吡啶-2-基)-4-(二氟甲基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0501] 在室温向中间体21(4.76g, 6.62mmol)在MeOH(110mL)中的溶液中加入12N HCl水溶液(1.21mL, 14.5mmol),随后逐份加入10% Pd/C(1.17g)。将容器抽真空并用H₂净化,然后在室温搅拌4天。将混合物(58:42期望的物质:单苄基化的物质)在抽吸下穿过**Celite®**垫过滤,用MeOH(200mL)洗涤,然后在真空中浓缩。通过快速色谱法纯化,用EtOAc/异己烷(0-100%梯度)洗脱,然后用MeOH/DCM(10%梯度)洗脱,产生作为棕色泡沫的标题化合物(605mg, 25.5%)。δ_H(400MHz, 373K, DMSO-d₆) 8.18(s, 1H), 6.79(d, J 7.6Hz, 1H), 6.49(d, J 7.6Hz, 1H), 5.69(t, J 56.3Hz, 1H), 5.35(br s, 2H), 5.31-5.26(m, 1H), 4.59(br s, 2H),

3.88 (dt, J 13.7, 3.5Hz, 1H), 3.12 (ddd, J 13.5, 9.4, 6.2Hz, 1H), 2.01 (被遮蔽的d, 1H), 1.93 (dd, J 14.3, 7.4Hz, 1H), 1.56-1.50 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。LCMS (方法2): [M+H]⁺m/z 359.2, RT 1.16分钟。

[0502] 中间体24

[0503] (2S, 4R) -2-[6-氨基-5-(叔丁氧基羰基氨基)吡啶-2-基]-4-(二氟甲基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0504] 向中间体23 (605mg, 1.69mmol) 在EtOH (11.6mL) 中的溶液中加入二碳酸二叔丁酯 (0.43mL, 1.90mmol), 随后一次性加入盐酸胍 (25mg, 0.26mmol)。装配回流冷凝器并将混合物在50℃加热并搅拌43h, 然后冷却至室温并在真空中浓缩。通过快速色谱法纯化, 用EtOAc/异己烷 (0-100%梯度) 洗脱, 产生作为浅棕色泡沫的标题化合物 (710mg, 92%)。δ_H (400MHz, 373K, DMSO-d₆) 8.15 (s, 1H), 7.61 (d, J 7.9Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.58 (d, J 8.0Hz, 1H), 5.70 (t, J 56.2Hz, 1H), 5.64 (br s, 2H), 5.31-5.25 (m, 1H), 3.93 (dt, J 13.4, 3.8Hz, 1H), 3.16 (ddd, J 13.5, 10.5, 5.2Hz, 1H), 2.18 (不能分解的dt, J 14.5, 1.9Hz, 1H), 1.94 (dd, J 14.3, 7.5Hz, 1H), 1.60-1.52 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.43 (s, 9H)。LCMS (方法2): [M+H]⁺m/z 459.2, RT 1.39分钟。

[0505] 中间体25和26

[0506] (2S) -2-(苄氧基羰基氨基)-3,3-二环丙基丙酸(中间体25)

[0507] (2R) -2-(苄氧基羰基氨基)-3,3-二环丙基丙酸(中间体26)

[0508] 通过制备型SFC (柱: Daicel Chiralpak AD, 250mm x 50mm, 10μm; 流动相: [Neu-IPA]; B%: 45%-45%, 6分钟) 对中间体3 (100%纯度) (850g, 2.80mol) 进行分离, 并将级分在真空中在45℃浓缩, 以提供作为白色固体的标题化合物 (峰1, 324g, 1.07mol, 100%纯度; 和峰2, 351g, 1.16mol, 100%纯度)。¹H NMR和LCMS匹配中间体3的那些。手性分析 (方法15): 峰1, RT 1.97分钟; 峰2, RT 2.29分钟。

[0509] 中间体27

[0510] (2S, 4R) -2-[6-{[(2S) -2-(苄氧基羰基氨基)-3,3-二环丙基-丙酰基]氨基}-5-(叔丁氧基羰基氨基)吡啶-2-基]-4-(二氟甲基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0511] 在0℃历时2分钟向中间体24 (外消旋) (200mg, 0.44mmol)、中间体25 (146mg, 0.48mmol) 和吡啶 (0.16mL, 2.00mmol) 在EtOAc (1.25mL) 中的溶液中逐滴加入 **T3P®** (50重量%在EtOAc中, 0.64mL, 1.10mmol)。加入以后, 除去冰/水浴。将混合物温热至室温并搅拌20h, 然后通过加入H₂O (20mL) 淬灭, 并用EtOAc (20mL) 稀释。将各层分离, 并将水层用EtOAc (3x20mL) 重萃取。将合并的有机萃取物用饱和NaHCO₃水溶液 (30mL) 洗涤, 然后干燥 (Na₂SO₄) 并在真空中浓缩。通过快速色谱法纯化, 用EtOAc/异己烷 (0-100%梯度) 洗脱, 产生作为白色固体的标题化合物 (两种非对映异构体的混合物) (171mg, 53%)。LCMS (方法2): [M+H]⁺m/z 744.2, RT 1.73分钟。

[0512] 中间体28

[0513] N-[(1S) -2,2-二环丙基-1-{5-[(2S, 4R) -4-(二氟甲基)-4-羟基哌啶-2-基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}乙基]氨基甲酸苄酯三氟乙酸盐

[0514] 将中间体27 (两种非对映异构体的混合物) (171mg, 0.23mmol) 溶解在DCM (1.7mL) 中并加入TFA (0.26mL, 3.40mmol)。将混合物加热并在40℃搅拌20h, 然后冷却至室温, 用饱

和NaHCO₃水溶液中中和并用EtOAc (10mL) 稀释。将各层分离,并将水层用EtOAc (2x10mL) 重萃取。将合并的有机萃取物干燥 (Na₂SO₄),然后在真空中浓缩,以产生作为米色泡沫的粗制标题化合物(两种非对映异构体的混合物) (137mg, 93%),将其不经进一步纯化地使用。LCMS (方法2): [M+H]⁺m/z 526.2, RT 1.21分钟。

[0515] 中间体29

[0516] N-[(1S)-2,2-二环丙基-1-{5-[(2S,4R)-4-(二氟甲基)-1-(3-氟二环-[1.1.1]戊烷-1-羰基)-4-羟基哌啶-2-基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-乙基]氨基甲酸苄酯

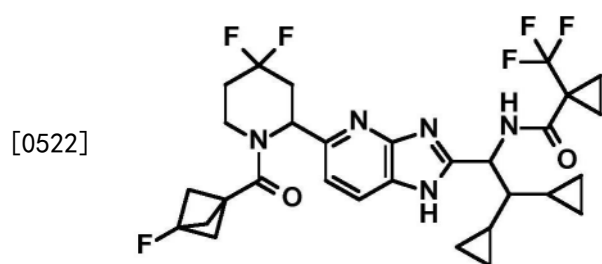
[0517] 在室温向中间体28(两种非对映异构体的混合物) (137mg, 0.22mmol)、3-氟二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(31mg, 0.24mmol)和DIPEA(0.15mL, 0.86mmol)在DMF(5mL)中的溶液中一次性加入HATU(101mg, 0.26mmol)。将混合物搅拌35分钟,然后加入H₂O(10mL)。将混合物用EtOAc(2x20mL)萃取,并将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,然后干燥(Na₂SO₄)并在真空中浓缩。通过快速色谱法纯化,用EtOAc/异己烷(0-100%梯度)洗脱,产生作为白色泡沫的标题化合物(两种非对映异构体的混合物) (113mg, 83%)。LCMS(方法2): [M+H]⁺m/z 638.2, RT 1.41分钟。

[0518] 中间体30

[0519] [(2S,4R)-2-{2-[(1S)-1-氨基-2,2-二环丙基乙基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基}-4-(二氟甲基)-4-羟基哌啶-1-基](3-氟二环[1.1.1]戊烷-1-基)甲酮

[0520] 在室温向中间体29(两种非对映异构体的混合物) (113mg, 0.18mmol)在EtOH(5mL)中的溶液中加入10% Pd/C(12mg)。将容器抽真空并用H₂净化,然后在室温搅拌90分钟。将混合物在抽吸下穿过**Celite®**垫(10g)过滤,用EtOH(50mL)洗涤,并在真空中浓缩。通过快速色谱法(KP-NH柱)纯化,用EtOAc/异己烷(0-100%梯度)洗脱,然后用MeOH/DCM(90:10)洗脱,产生作为白色固体的标题化合物(两种非对映异构体的混合物) (77.6mg, 87%)。LCMS(方法2): [M+H]⁺m/z 504.2, RT 1.17分钟。

[0521] 实施例1

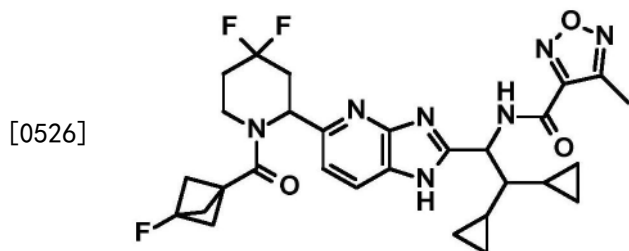


[0523] N-(2,2-二环丙基-1-{5-[4,4-二氟-1-(3-氟二环[1.1.1]戊烷-1-羰基)-哌啶-2-基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}乙基)-1-(三氟甲基)环丙烷-甲酰胺

[0524] 将HATU(29.6mg, 0.0755mmol)加入中间体10(34.0mg, 0.0718mmol)和1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酸(11.6mg, 0.0753mmol)在DMF(0.36mL)中的溶液中。逐滴加入DIPEA(0.038mL, 0.22mmol),并将反应混合物在室温搅拌2h,然后直接纯化(方法4)并冷冻干燥,以产生作为白色固体的标题化合物(14.5mg, 33%)。δ_H(400MHz, 373K, DMSO-d₆) 12.56(br s, 1H), 7.91(d, J 8.3Hz, 1H), 7.60(d, J 8.3Hz, 1H), 7.08(d, J 8.3Hz, 1H), 5.77(d, J 5.7Hz, 1H), 5.40(dd, J 8.4, 5.8Hz, 1H), 4.38(d, J 14.0Hz, 1H), 3.44-3.29(m, 1H), 3.20-3.07(m, 1H), 2.48-2.31(m, 7H), 2.12-1.94(m, 2H), 1.46-1.40(m, 1H), 1.40-1.34(m, 1H), 1.31-1.23

(m, 2H), 1.03-0.94 (m, 1H), 0.80-0.69 (m, 2H), 0.48-0.38 (m, 2H), 0.36-0.28 (m, 1H), 0.27-0.16 (m, 3H), 0.12-0.03 (m, 1H), 0.01至-0.06 (m, 1H)。LCMS(方法5): $[M+H]^+$ m/z 610.4, RT 2.09分钟。

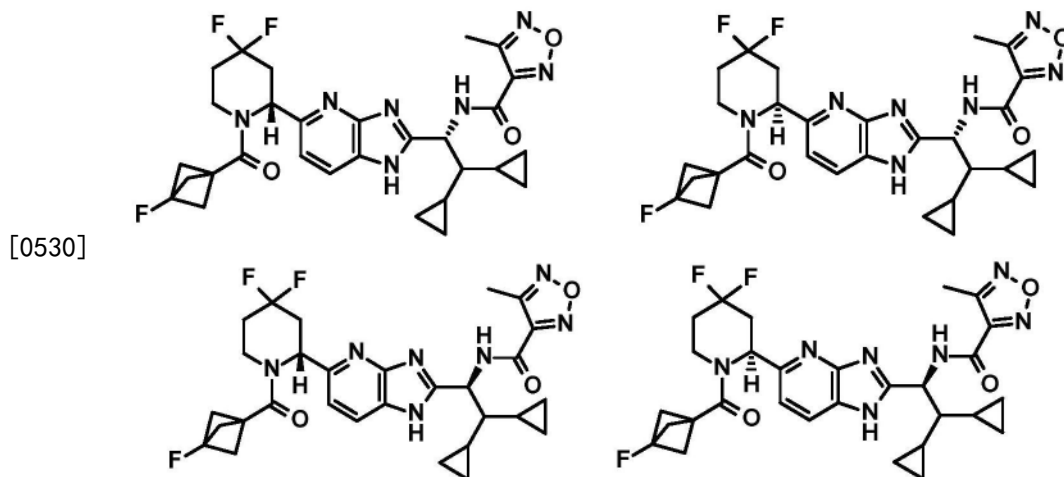
[0525] 实施例2



[0527] N-(2,2-二环丙基-1-{5-[4,4-二氟-1-(3-氟二环[1.1.1]戊烷-1-羰基)-哌啶-2-基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}乙基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酰胺

[0528] 将HATU(562mg, 1.43mmol)加入中间体10(0.646g, 1.37mmol)和4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(193mg, 1.43mmol)在DMF(6.8mL)中的溶液中。逐滴加入DIPEA(0.71mL, 4.1mmol)并将反应混合物在室温搅拌2h,然后用EtOAc(50mL)稀释,并用水(3x50mL)洗涤。将合并的水层用EtOAc(2x35mL)萃取。将有机层合并,并用盐水(50mL)洗涤,然后穿过分相器并在真空中浓缩。将粗残余物纯化(方法6),然后冷冻干燥,以产生作为白色固体的标题化合物(280mg, 35%)。δ_H(400MHz, 373K, DMSO-d₆) 12.49(br s, 1H), 7.87(d, J 8.2Hz, 1H), 7.03(d, J 8.3Hz, 1H), 5.76(d, J 6.9Hz, 1H), 5.55(d, J 5.7Hz, 1H), 4.37(d, J 14.0Hz, 1H), 3.44-3.32(m, 1H), 3.21-3.09(m, 1H), 2.53(s, 3H), 2.49-2.30(m, 7H), 2.12-1.94(m, 2H), 1.11(td, J 9.0, 5.7Hz, 1H), 0.95-0.77(m, 2H), 0.49-0.39(m, 2H), 0.34-0.20(m, 4H), 0.13-0.00(m, 2H)。NH质子信号之一不可见。LCMS(方法5): $[M+H]^+$ m/z 584.2, RT 2.00分钟。

[0529] 实施例3至6



[0531] N-[(1R)-2,2-二环丙基-1-{5-[(2R)-4,4-二氟-1-(3-氟二环[1.1.1]戊烷-1-羰基)哌啶-2-基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}乙基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酰胺

[0532] N-[(1R)-2,2-二环丙基-1-{5-[(2S)-4,4-二氟-1-(3-氟二环[1.1.1]戊烷-1-羰基)哌啶-2-基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}乙基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酰胺

[0533] N-[(1S)-2,2-二环丙基-1-{5-[(2R)-4,4-二氟-1-(3-氟二环[1.1.1]戊烷-1-羰基)哌啶-2-基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}乙基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酰胺

[0534] N-[(1S)-2,2-二环丙基-1-{5-[(2S)-4,4-二氟-1-(3-氟二环[1.1.1]戊烷-1-羰基)哌啶-2-基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}乙基]-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酰胺

[0535] 对实施例2 (20mg) 进行手性制备型SFC (方法7), 以在冷冻干燥以后产生作为白色固体的未拆分的非对映异构体 (峰1和2) 和两种拆分的非对映异构体 (峰3, 0.9mg; 和峰4, 0.9mg) 的混合物。对未拆分的非对映异构体进行进一步手性制备型SFC (方法8), 以在冷冻干燥以后产生作为白色固体的两种拆分的非对映异构体 (峰1, 2.4mg; 和峰2, 2.4mg)。

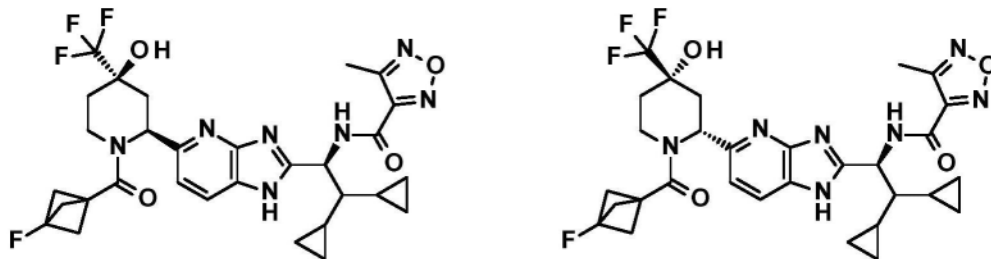
[0536] 峰1 (实施例3, 任意指定为R,R): LCMS (方法5): $[M+H]^+_{m/z}$ 584.4, RT 2.00分钟。手性分析 (方法9): RT 2.79分钟 (>90% d.e.)。

[0537] 峰2 (实施例4, 任意指定为R,S): LCMS (方法5): $[M+H]^+_{m/z}$ 584.4, RT 2.00分钟。手性分析 (方法9): RT 2.99分钟 (>90% d.e.)。

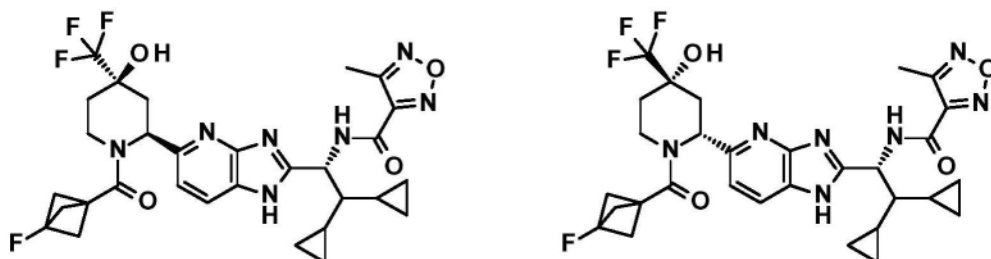
[0538] 峰3 (实施例5, 任意指定为S,R): LCMS (方法5): $[M+H]^+_{m/z}$ 584.4, RT 2.01分钟。手性分析 (方法10): RT 3.32分钟 (93.60% d.e.)。

[0539] 峰4 (实施例6, 任意指定为S,S): δ_H (400MHz, 373K, DMSO- d_6) 12.61 (br s, 1H), 8.75 (br s, 1H), 7.91 (d, J 8.3Hz, 1H), 7.08 (d, J 8.3Hz, 1H), 5.77 (d, J 6.9Hz, 1H), 5.56 (d, J 5.8Hz, 1H), 4.37 (d, J 13.9Hz, 1H), 3.43-3.31 (m, 1H), 3.20-3.07 (obs m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.48-2.31 (m, 7H), 2.11-1.94 (m, 2H), 1.12 (td, J 9.0, 5.9Hz, 1H), 0.92-0.77 (m, 2H), 0.50-0.41 (m, 2H), 0.34-0.21 (m, 4H), 0.12-0.01 (m, 2H)。LCMS (方法5): $[M+H]^+_{m/z}$ 584.2, RT 2.00分钟。手性分析 (方法10): RT 3.59分钟 (95.38% d.e.)。

[0540] 实施例7至10



[0541]



[0542] N-[(1S)-2,2-二环丙基-1-{5-[(2R,4S)-1-(3-氟二环[1.1.1]戊烷-1-羰基)-4-羟基-4-(三氟甲基)哌啶-2-基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}乙基]-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酰胺

[0543] N-[(1S)-2,2-二环丙基-1-{5-[(2S,4R)-1-(3-氟二环[1.1.1]戊烷-1-羰基)-4-羟基-4-(三氟甲基)哌啶-2-基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}乙基]-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酰胺

[0544] N-[(1R)-2,2-二环丙基-1-{5-[(2R,4S)-1-(3-氟二环[1.1.1]戊烷-1-羰基)-4-

羟基-4-(三氟甲基)哌啶-2-基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}乙基]-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酰胺

[0545] N-[(1R)-2,2-二环丙基-1-{5-[(2S,4R)-1-(3-氟二环[1.1.1]戊烷-1-羰基)-4-羟基-4-(三氟甲基)哌啶-2-基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}乙基]-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酰胺

[0546] 在室温向中间体20(四种非对映异构体的混合物)(237mg,0.45mmol)、4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(59mg,0.46mmol)和DIPEA(0.32mL,1.80mmol)在DMF(10mL)中的溶液中一次性加入HATU(214mg,0.55mmol)。将混合物搅拌30分钟,然后加入水(20mL)并将混合物用EtOAc(2x20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,然后干燥(Na_2SO_4)并在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化,用EtOAc/异己烷(0-100%梯度)洗脱。将得到的白色泡沫通过手性SFC(方法11)进一步纯化,以在冷冻干燥以后提供作为白色固体的标题化合物(峰1,38mg,13%收率,96.8%d.e.;和峰2,30mg,10%收率,98.1%d.e.)。将第三个峰通过手性SFC(方法12)进一步分离,以在冷冻干燥以后提供作为白色固体的标题化合物(峰3,23mg,8%收率,100%d.e.;和峰4,29mg,10%收率,100%d.e.)。

[0547] 峰1: δ_{H} (400MHz,373K,DMSO- d_6) 13.00-12.42(br s,1H),9.03-8.65(br s,1H),7.97(d,J 8.2Hz,1H),7.21(d,J 8.3Hz,1H),6.34-5.75(br s,1H),5.58(t,J 6.7Hz,1H),4.59-3.74(br s,1H),3.50-3.09(br s,1H),2.82-2.56(br s,1H),2.52(s,3H),2.48-2.25(br s,7H),2.16(dd,J 14.4,7.3Hz,1H),1.81-1.67(m,2H),1.19-1.08(m,1H),0.94-0.77(m,2H),0.52-0.39(m,2H),0.36-0.20(m,4H),0.15-0.07(m,1H),0.07-0.00(m,1H)。 $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR(282MHz,373K,DMSO- d_6) δ -82.9(s,3F),-147.0(s,1F)。LCMS(方法5): $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{m/z}}$ 632,RT 2.44分钟。手性分析(方法13):RT 2.65分钟。

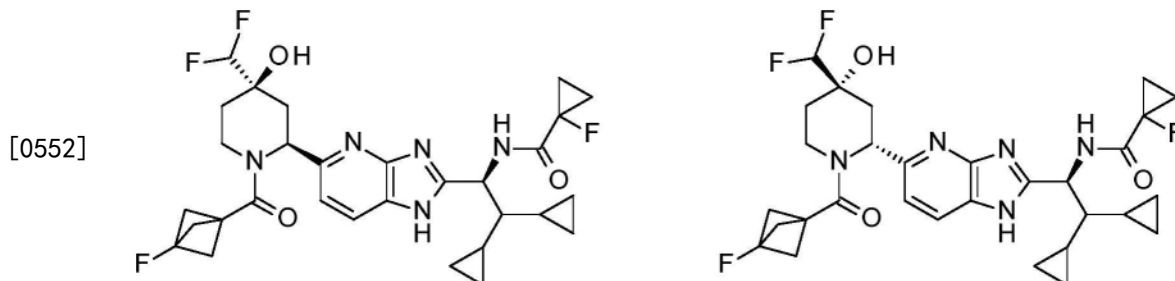
[0548] 峰2: δ_{H} (400MHz,373K,DMSO- d_6) 13.10-12.36(br s,1H),9.03-8.63(br s,1H),7.97(d,J 8.2Hz,1H),7.21(d,J 8.3Hz,1H),6.34-5.64(br s,1H),5.57(s,1H),4.50-3.75(br s,1H),3.50-3.11(br s,1H),2.76-2.57(br s,1H),2.52(s,3H),2.48-2.24(br s,7H),2.16(dd,J 14.4,7.3Hz,1H),1.82-1.67(m,2H),1.13(td,J 9.0,6.0Hz,1H),0.93-0.78(m,2H),0.51-0.42(m,2H),0.36-0.21(m,4H),0.14-0.00(m,2H)。 $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR(282MHz,373K,DMSO- d_6) δ -82.8(s,3F),-147.0(s,1F)。LCMS(方法5): $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{m/z}}$ 632,RT 2.44分钟。手性分析(方法13):RT 2.87分钟。

[0549] 峰3: δ_{H} (400MHz,373K,DMSO- d_6) 12.90(s,1H,苯并咪唑NH互变异构体),12.56(s,1H,苯并咪唑NH互变异构体),8.91(d,J 8.5Hz,1H,互变异构体),8.76(d,J 8.2Hz,1H,互变异构体),7.98(app t,J 8.2Hz,1H),7.27(d,J 7.4Hz,1H,互变异构体),7.19(d,J 8.3Hz,1H,互变异构体),6.35-5.65(br s,1H),5.57(s,1H),4.51-3.74(br s,1H),3.48-3.08(br s,1H),2.77-2.55(br s,1H),2.52(s,3H),2.47-2.28(br s,7H),2.16(dd,J 14.4,7.3Hz,1H),1.81-1.68(m,2H),1.20-1.07(m,1H),0.93-0.77(m,2H),0.51-0.41(m,2H),0.36-0.21(m,4H),0.16-0.00(m,2H)。 $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR(282MHz,373K,DMSO- d_6) δ -82.9(s,3F),-147.0(s,1F)。LCMS(方法5): $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{m/z}}$ 632,RT 2.46分钟。手性分析(方法14):RT 2.39分钟。

[0550] 峰4: δ_{H} (400MHz,373K,DMSO- d_6) 12.97-12.49(br s,1H),8.98-8.66(br s,1H),7.96(d,J 8.2Hz,1H),7.21(d,J 8.3Hz,1H),6.34-5.67(br s,1H),5.57(s,1H),4.51-3.62(br s,1H),3.43-3.11(br s,1H),2.78-2.55(br s,1H),2.52(s,3H),2.47-2.27(br s,

7H), 2.16 (dd, J 14.4, 7.3Hz, 1H), 1.80-1.67 (m, 2H), 1.13 (td, J 9.0, 6.0Hz, 1H), 0.93-0.77 (m, 2H), 0.51-0.39 (m, 2H), 0.36-0.20 (m, 4H), 0.15-0.07 (m, 1H), 0.07-0.00 (m, 1H)。¹⁹F {¹H} NMR (282MHz, 373K, DMSO-d₆) δ-82.9 (s, 3F), -147.0 (s, 1F)。LCMS (方法5): [M+H]⁺m/z 632, RT 2.46分钟。手性分析 (方法14): RT 2.98分钟。

[0551] 实施例11和12



[0553] N-[(1S)-2,2-二环丙基-1-{5-[(2S,4R)-4-(二氟甲基)-1-(3-氟二环[1.1.1]戊烷-1-羰基)-4-羟基哌啶-2-基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}乙基]-1-氟环丙烷甲酰胺

[0554] N-[(1S)-2,2-二环丙基-1-{5-[(2R,4S)-4-(二氟甲基)-1-(3-氟二环[1.1.1]戊烷-1-羰基)-4-羟基哌啶-2-基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}乙基]-1-氟环丙烷甲酰胺

[0555] 在室温向中间体30 (两种非对映异构体的混合物) (38.8mg, 0.0770mmol)、1-氟环丙烷甲酸 (9.0mg, 0.0856mmol) 和DIPEA (0.06mL, 0.30mmol) 在DMF (4mL) 中的溶液中一次性加入HATU (36.0mg, 0.092mmol)。将混合物搅拌30分钟, 然后加入H₂O (10mL)。将混合物用EtOAc (2x20mL) 萃取, 并将合并的有机萃取物用盐水 (20mL) 洗涤, 然后干燥 (Na₂SO₄) 并在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化, 用EtOAc/异己烷 (0-100% 梯度) 洗脱。通过SFC (使用(R,R)Whelk-01 250x20mm, 5μm柱; 流速: 100mL/分钟; 柱温度: 40°C; 用3-40% MeOH (+0.1% NH₄OH) 方法 (ABPR 60巴) 洗脱, 使用7.5分钟运行时间, 在与Waters SQD2质谱仪串联的Waters Prep 100 fractionlynx系统上) 对得到的白色泡沫 (40.0mg) 进行手性纯化, 以在冷冻干燥以后提供标题化合物 (峰1, RT 5.06分钟, 10.0mg, 22.0%, >99% d.e.; 和峰2, RT 5.44分钟, 11.0mg, 24.2%, 97.9% d.e.)。

[0556] 峰1: δ_H (400MHz, 373K, DMSO-d₆) 13.00-12.30 (br s, 1H), 7.97 (d, J 9.0Hz, 1H), 7.91 (d, J 8.2Hz, 1H), 7.16 (d, J 8.2Hz, 1H), 6.25-5.79 (br s, 1H), 5.74 (t, J 56.6Hz, 1H), 5.42 (dd, J 8.5, 6.0Hz, 1H), 4.33-3.71 (br s, 1H), 3.46-3.08 (br s, 1H), 2.45-2.31 (m, 7H), 2.03 (dd, J 14.4, 7.4Hz, 1H), 1.70-1.56 (m, 2H), 1.40-1.17 (m, 4H), 1.08-0.98 (m, 1H), 0.88-0.71 (m, 2H), 0.49-0.30 (m, 3H), 0.30-0.17 (m, 3H), 0.15-0.06 (m, 1H), 0.06至-0.02 (m, 1H)。没有观察到OH质子信号。LCMS (方法5): [M+H]⁺m/z 590.4, RT 1.86分钟。手性分析 (方法16): RT 5.10分钟。

[0557] 峰2: δ_H (400MHz, 373K, DMSO-d₆) 13.00-12.45 (br s, 1H), 7.96 (d, J 8.8Hz, 1H), 7.93 (d, J 8.3Hz, 1H), 7.18 (d, J 8.2Hz, 1H), 6.27-5.68 (br s, 1H), 5.74 (t, J 56.6Hz, 1H), 5.44 (dd, J 8.8, 6.1Hz, 1H), 4.33-3.71 (br s, 1H), 3.48-3.11 (br s, 1H), 2.45-2.35 (m, 7H), 2.04 (dd, J 14.5, 7.2Hz, 1H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.40-1.18 (m, 4H), 1.08-0.98 (m, 1H), 0.85-0.70 (m, 2H), 0.50-0.31 (m, 3H), 0.30-0.18 (m, 3H), 0.16-0.07 (m, 1H), 0.05至-0.04 (m, 1H)。没有观察到OH质子信号。LCMS (方法5): [M+H]⁺m/z 590.4, RT 1.86分钟。手性分析 (方法16): RT 5.49分钟。