(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 115867348 B
(45)授权公告日 2025.05.06

(21)申请号 202180047235.4
(22)申请日 2021.04.28
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 115867348 A
(43)申请公布日 2023.03.28
(30)优先权数据
63/017679 2020.04.30 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.12.30
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2021/053517 2021.04.28
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/220183 EN 2021.11.04
(73)专利权人 詹森药业有限公司
地址 比利时.比尔斯.特恩豪特斯路30号
(72)发明人 薛晓华 S·戈德堡 C·马丁 T·B·雷尔 V·M·坦尼斯
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 初明明 张华
(51)Int.Cl.
C07D 487/04(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61P 17/06(2006.01)
A61P 19/02(2006.01)
A61P 19/00(2006.01)
A61P 17/00(2006.01)
A61P 11/06(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 27/02(2006.01)
(56)对比文件
CN 105992768 A,2016.10.05
CN 106715416 A,2017.05.24
审查员 朱亚莉

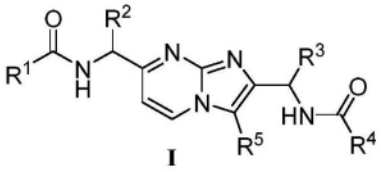
权利要求书11页 说明书98页
序列表3页

(54)发明名称

作为IL-17调节剂的咪唑并嘧啶

(57)摘要

本申请公开了式I的化合物：

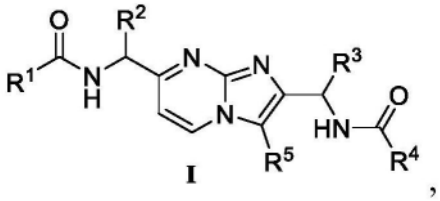


I

或其药学上可接受的盐，其中R^1、R^2、R^3、R^4和R^5在本说明书中定义，以及制备和使用本文所公开的化合物以用于治疗或改善IL-17介导的综合征、障碍和/或疾病的方法。

CN 115867348 B

1.一种式I的化合物：



I

，

或其药学上可接受的盐，其中：

R^1为-$C_{(1-6)}$烷基或-$C_{(0-3)}$烷基$C_{(3-6)}$环烷基；

其中所述-$C_{(1-6)}$烷基和所述-$C_{(0-3)}$烷基$C_{(3-6)}$环烷基未被取代或被一至六个氟原子取代；

R^2为-$C_{(3-5)}$环烷基；

R^3为-$C_{(0-1)}$烷基$C_{(3-6)}$环烷基，其中所述-$C_{(0-1)}$烷基$C_{(3-6)}$环烷基未被取代或被一至五个氟原子取代；

R^4为-$C_{(3-4)}$环烷基或具有1至4个选自N、O和S的杂原子的5元至6元杂芳基；

其中所述$C_{(3-4)}$环烷基未被取代或被一至三个R^{4a}基团取代；并且

其中所述5元至6元杂芳基未被取代或被一个或两个R^{4b}基团取代；

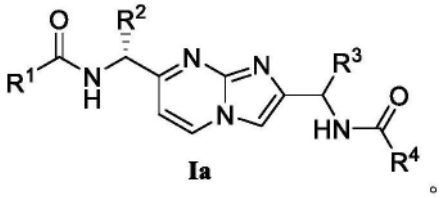
每个R^{4a}基团独立地选自未被取代或被一至六个氟原子取代的-$C_{(1-4)}$烷基；并且

每个R^{4b}基团独立地选自-$C_{(0-2)}$烷基$C_{(3-4)}$环烷基或-$C_{(1-5)}$烷基，其中所述-$C_{(0-2)}$烷基$C_{(3-4)}$环烷基和-$C_{(1-5)}$烷基未被取代或被一至六个氟原子取代；

R^5为H或F；

其中

当R^4为-$C_{(3-4)}$环烷基时，则式I的所述化合物为式Ia的化合物：



Ia

。

2.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

R^1为-$C_{(1-6)}$烷基或-$C_{(0-3)}$烷基$C_{(3-6)}$环烷基；

其中所述-$C_{(1-6)}$烷基和所述-$C_{(0-3)}$烷基$C_{(3-6)}$环烷基未被取代或被一至六个氟原子取代；

R^2为-$C_{(3-5)}$环烷基；

R^3为-$C_{(0-1)}$烷基$C_{(3-6)}$环烷基，其中所述-$C_{(0-1)}$烷基$C_{(3-6)}$环烷基未被取代或被一至五个氟原子取代；

R^4为具有1至4个选自N、O和S的杂原子的5元至6元杂芳基；

其中所述5元至6元杂芳基未被取代或被一个或两个R^{4b}基团取代；

每个R^{4b}基团独立地选自-$C_{(0-2)}$烷基$C_{(3-4)}$环烷基或-$C_{(1-5)}$烷基，其中所述-$C_{(0-2)}$烷基$C_{(3-4)}$环烷基和-$C_{(1-5)}$烷基未被取代或被一至六个氟原子取代；并且

R^5为H或F。

3.根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

R^5为H。

4.根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

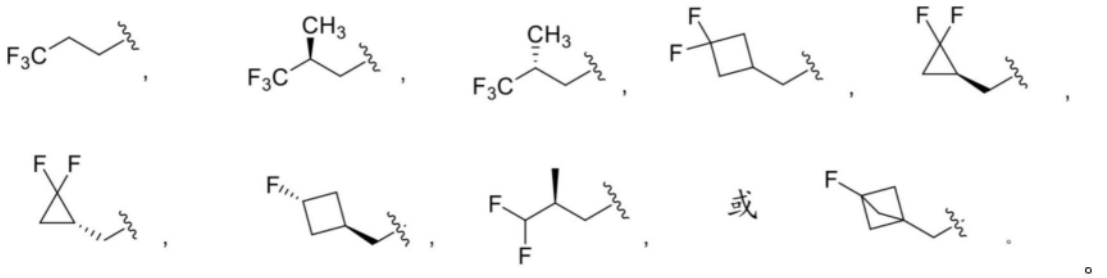
R^1为-$C_{(1-4)}$烷基或-$C_{(0-3)}$烷基$C_{(3-5)}$环烷基;

其中所述-$C_{(1-4)}$烷基和所述-$C_{(0-3)}$烷基$C_{(3-5)}$环烷基未被取代或被一至六个氟原子取代。

5.根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

R^1为$C_{(1-2)}$烷基$C_{(3-5)}$环烷基,其中所述-$C_{(1-2)}$烷基$C_{(3-5)}$环烷基未被取代或被一至三个氟原子取代。

6.根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1为:



。

7.根据前述权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2为环丙基。

8.根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

R^3为

。

9.根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

R^4为未被取代或被$C_{(1-2)}$烷基取代的吡啶基,所述$C_{(1-2)}$烷基未被取代或被一至三个氟原子取代。

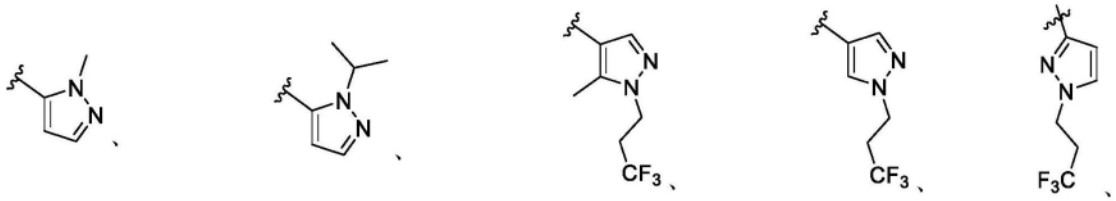
10.根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

R^4为未被取代或被一个或两个R^{4b}基团取代的吡唑基、三唑基、异噁唑基或噁二唑基,

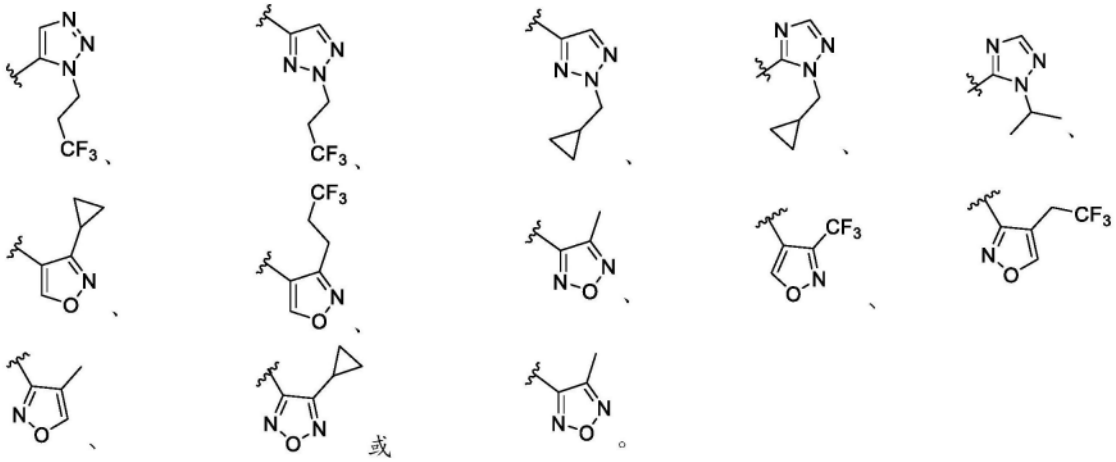
每个R^{4b}基团独立地选自-$C_{(0-1)}$烷基$C_{(3)}$环烷基或-$C_{(1-3)}$烷基,其中所述-$C_{(0-1)}$烷基$C_{(3)}$环烷基和-$C_{(1-3)}$烷基未被取代或被一至四个氟原子取代。

11.根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^4为未被取代或被一个或两个R^{4b}基团取代的1H-吡唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、异噁唑-4-基或1,2,5-噁二唑基。

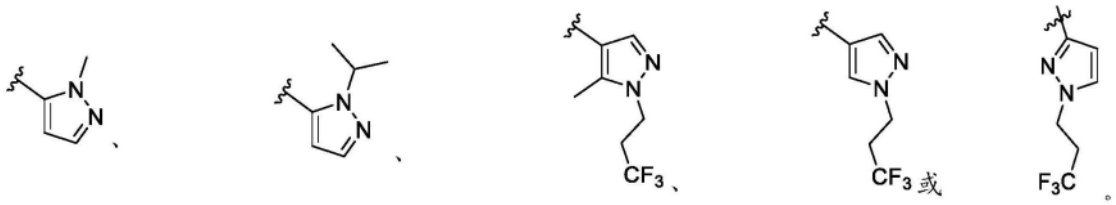
12.根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^4为:



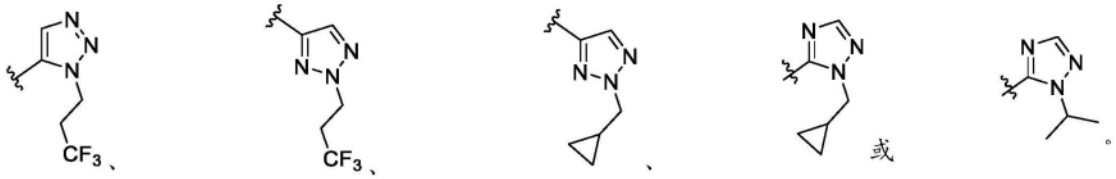
、



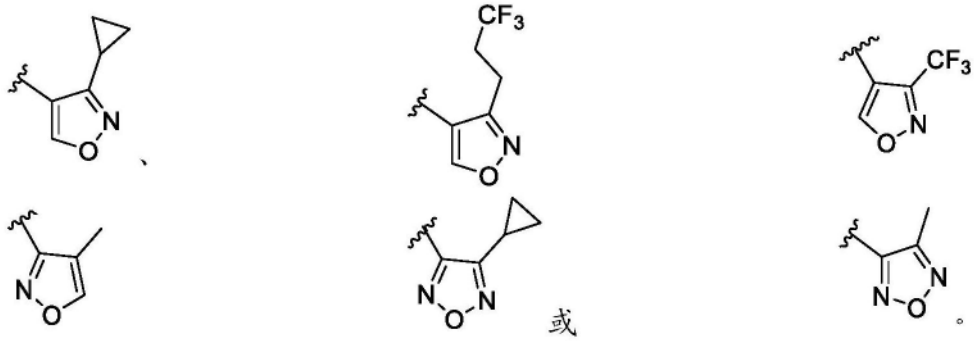
13.根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^4为:



14.根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^4为:



15.根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^4为:



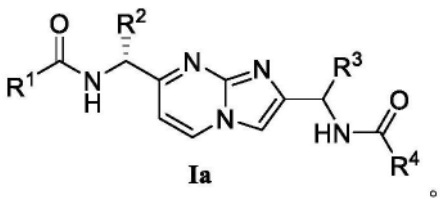
16.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

R^4为-$C_{(3)}$环烷基;

其中所述$C_{(3)}$环烷基未被取代或被一至三个R^{4a}基团取代;并且

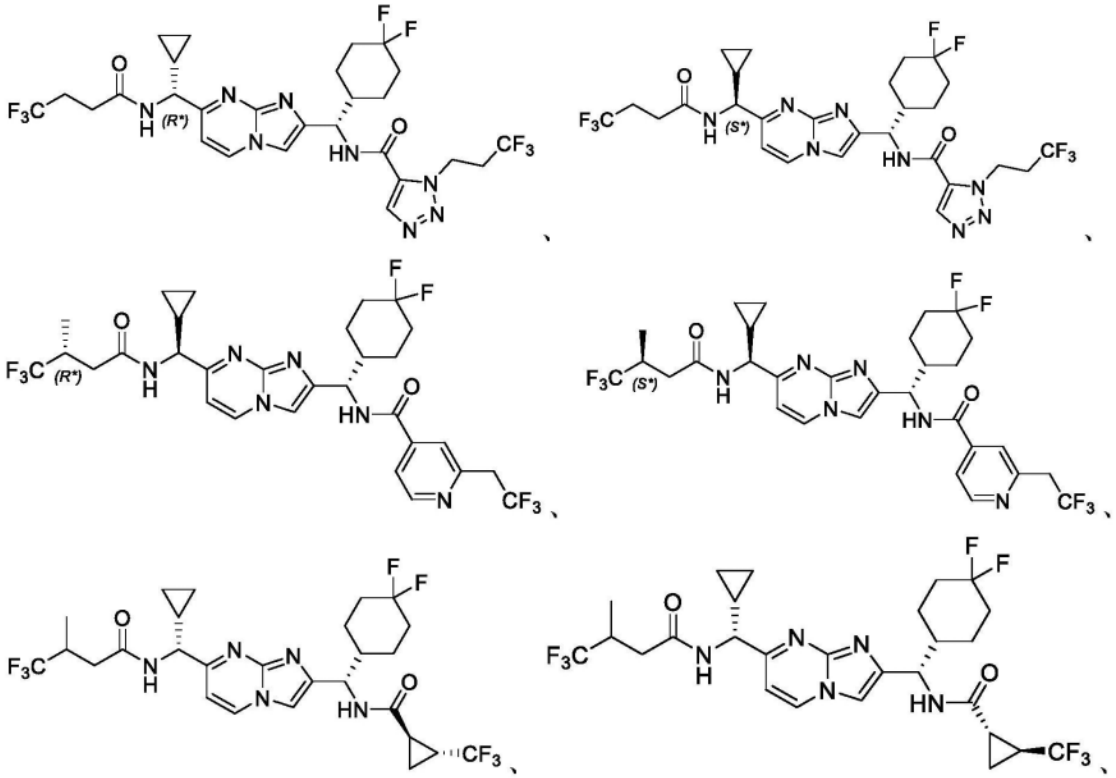
每个R^{4a}基团独立地选自未被取代或被一至三个氟原子取代的-$C_{(1-2)}$烷基;并且

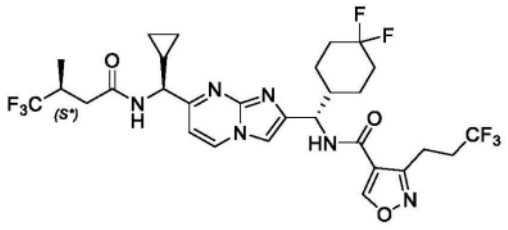
其中式I的所述化合物为式Ia的化合物:

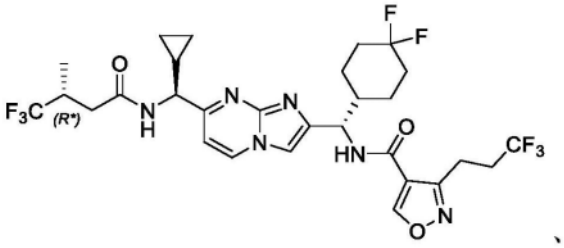


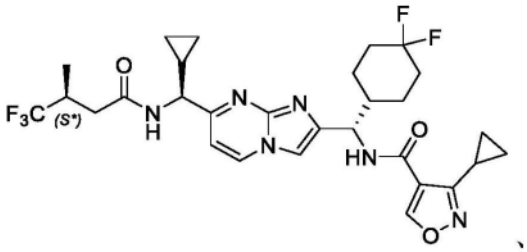
Ia

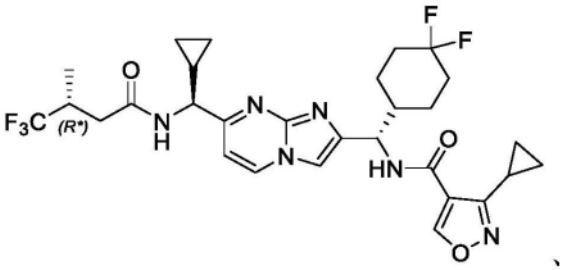
17.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物选自

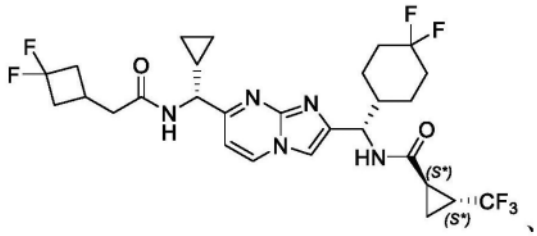


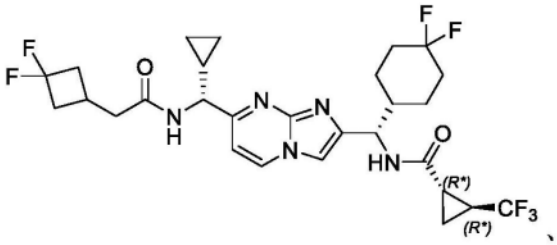


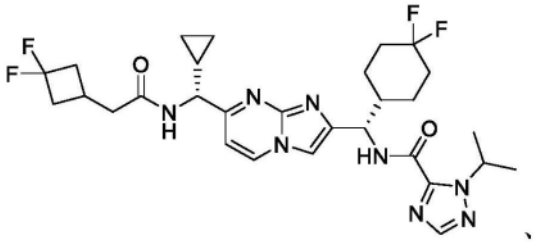


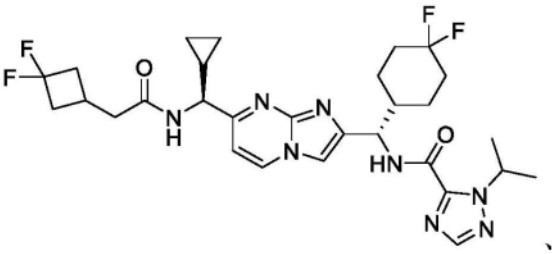


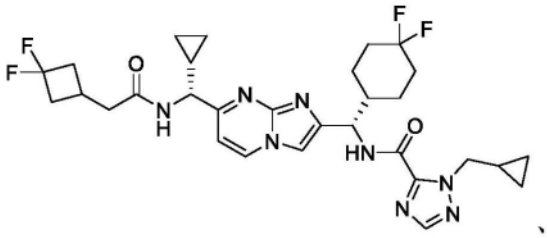


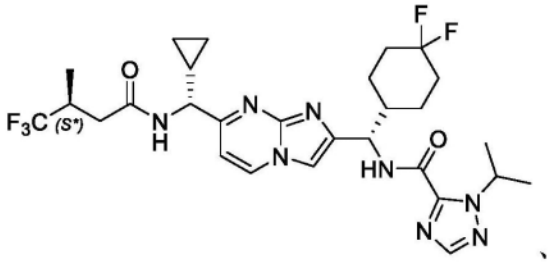




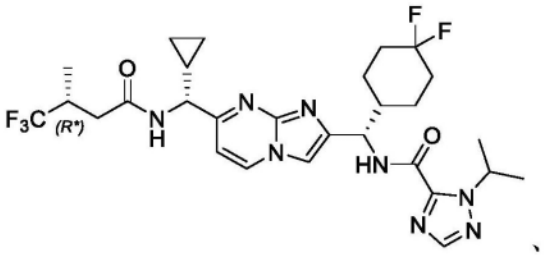




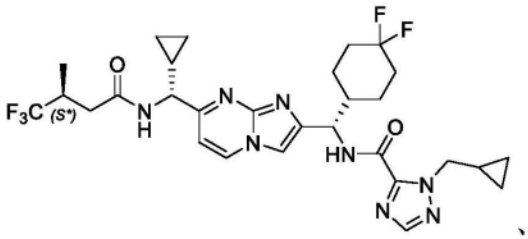




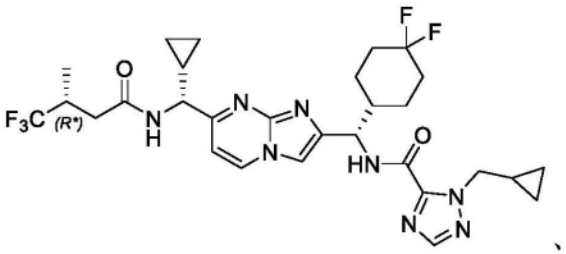
、



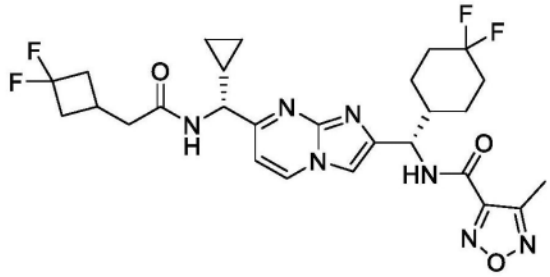
、



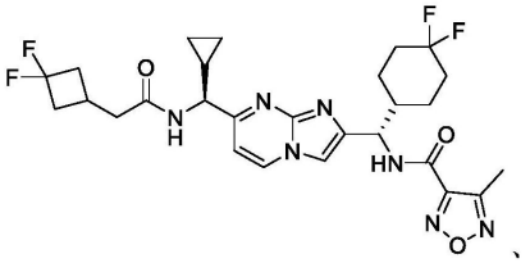
、



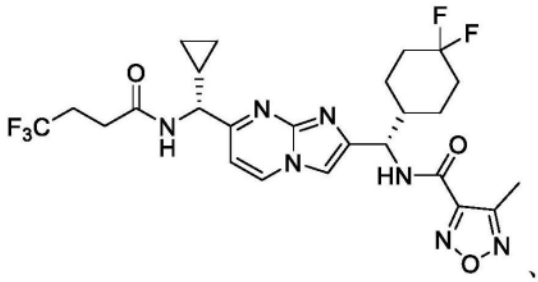
、



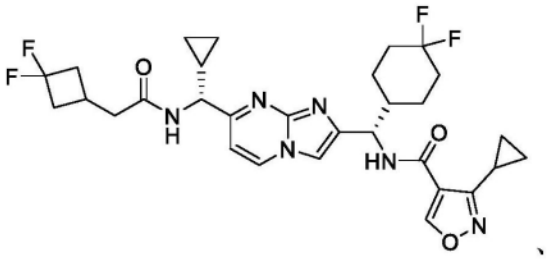
、



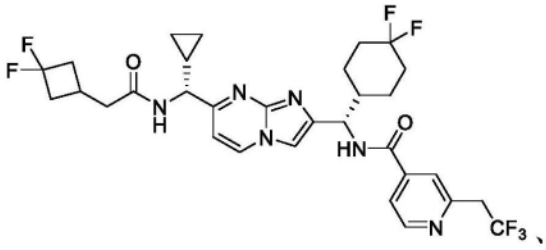
、



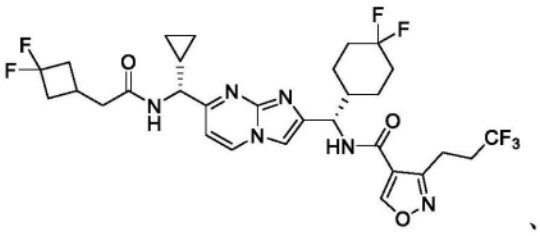
、



、



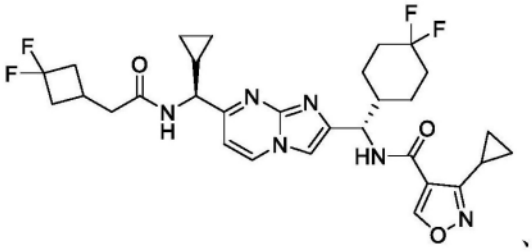
、



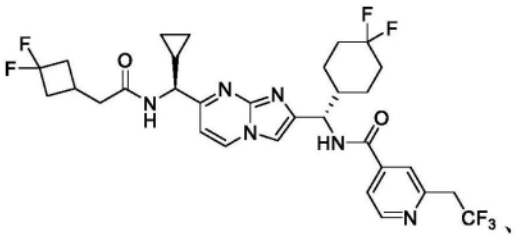
、

、

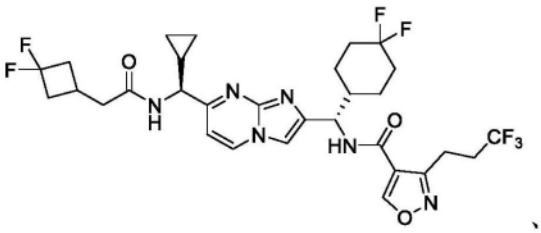
、



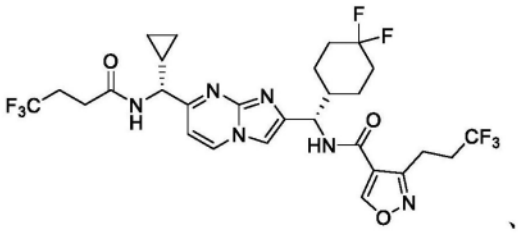
、



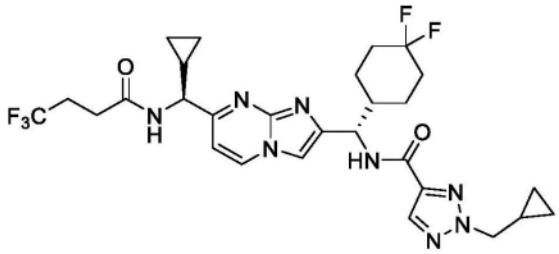
、

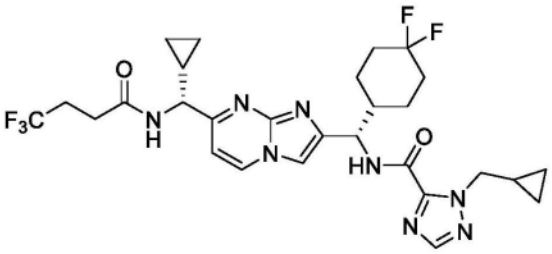


、

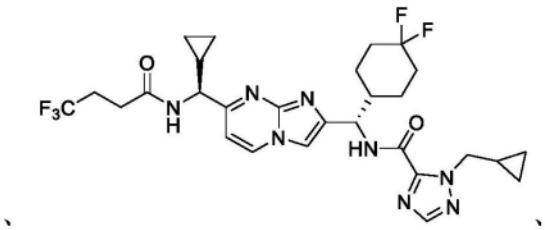


、

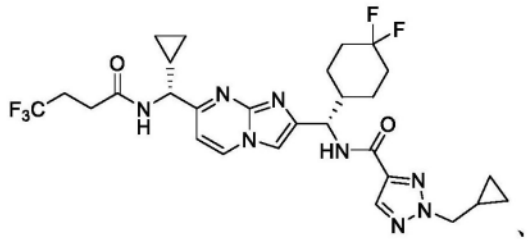




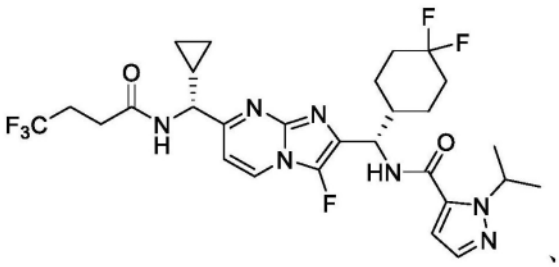
、



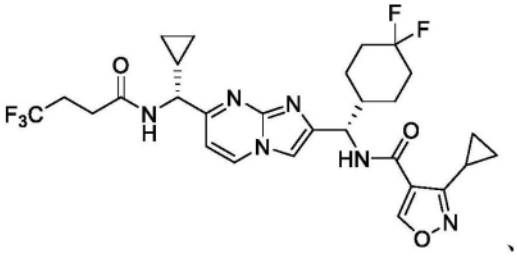
、



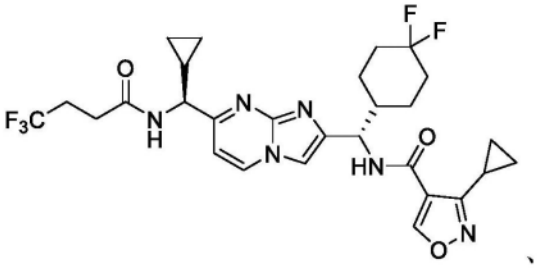
、



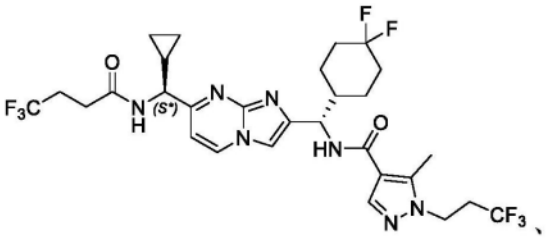
、



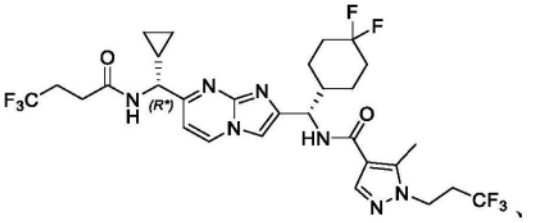
、



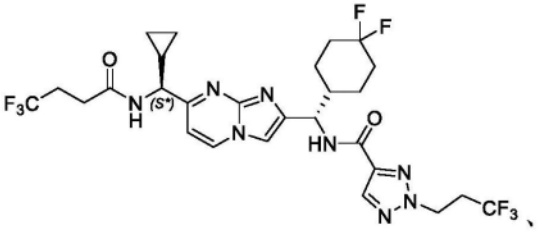
、



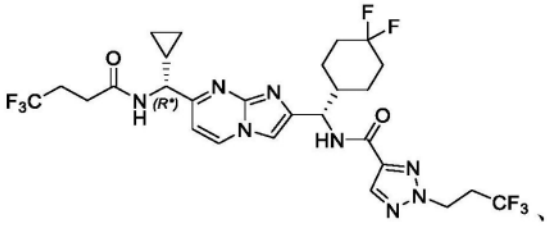
、



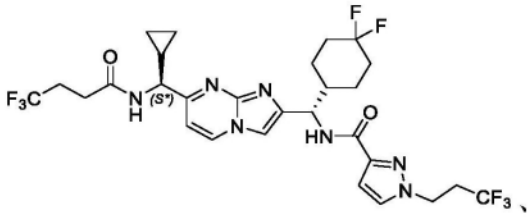
、



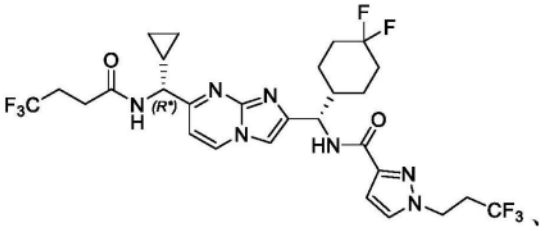
、



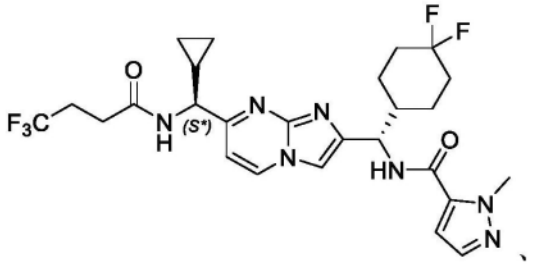
、



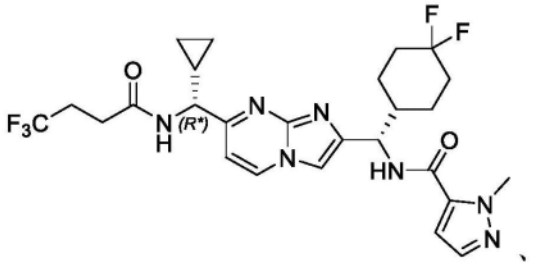
、



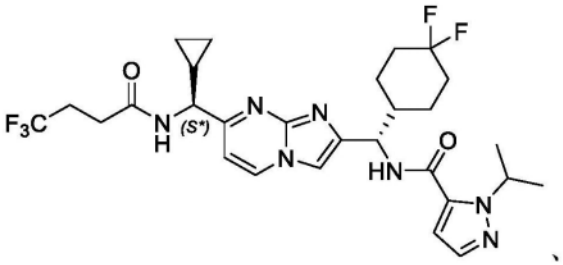
、



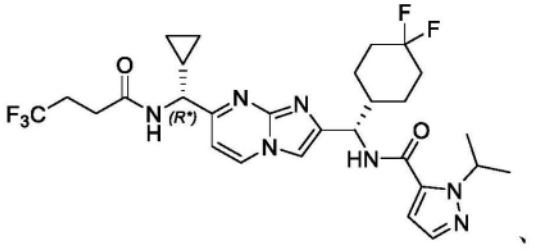
、



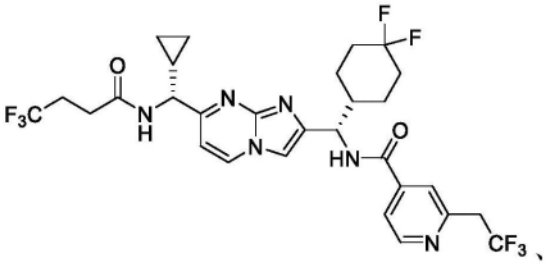
、



、



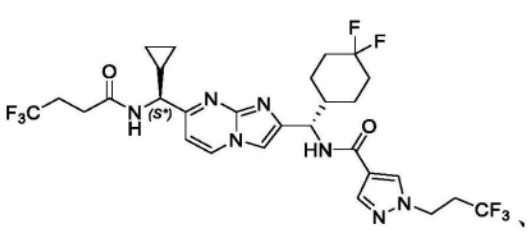
、

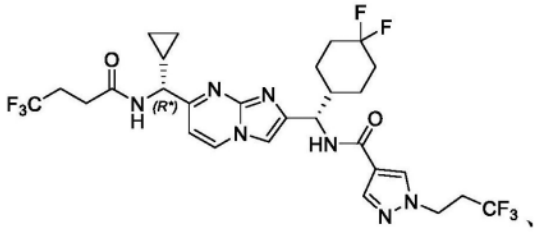


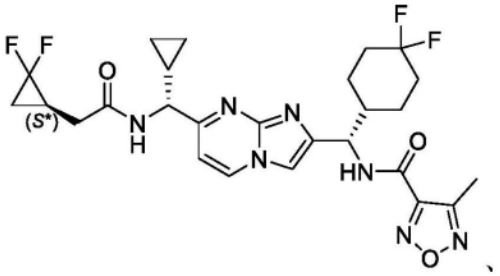
、

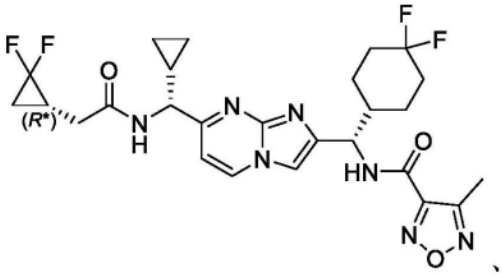
、

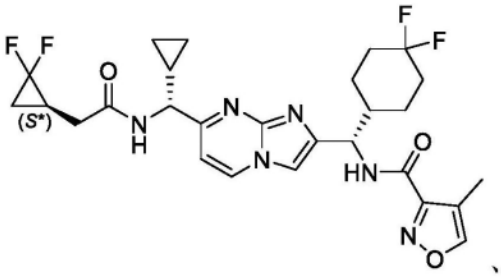
、

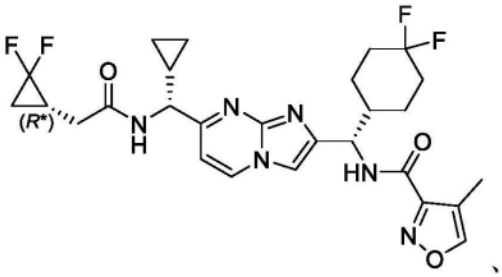


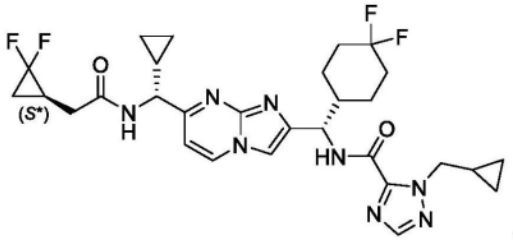


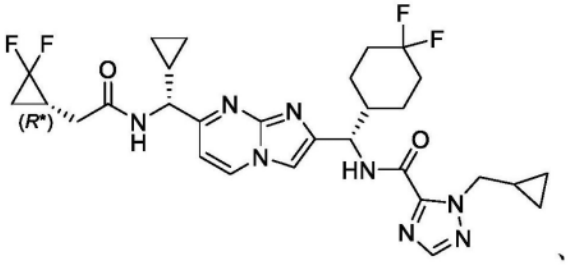


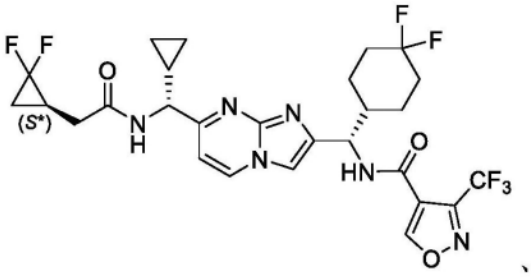


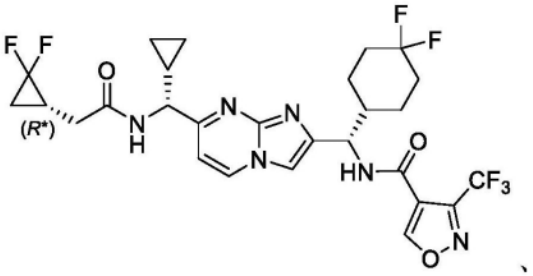


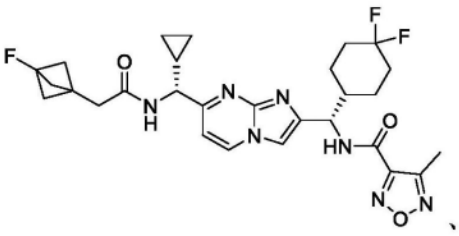


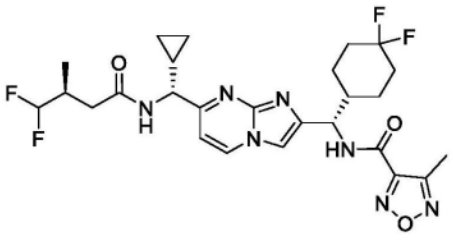


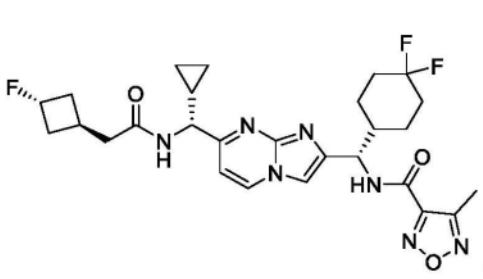
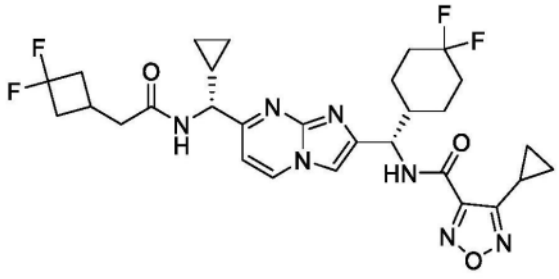
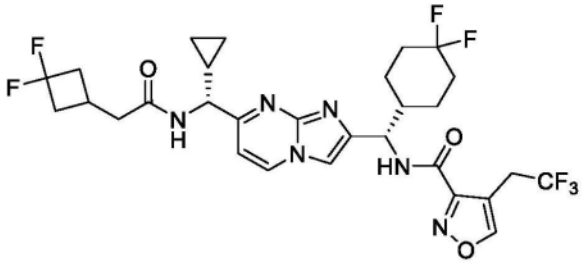




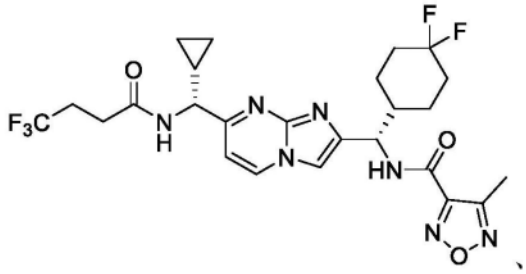
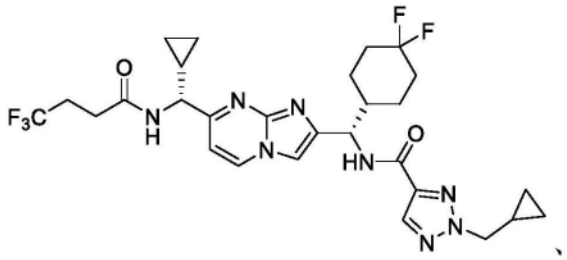
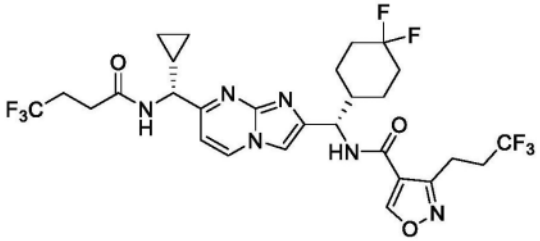
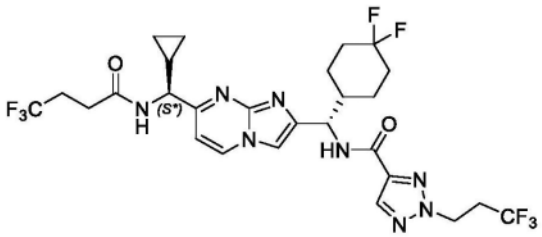
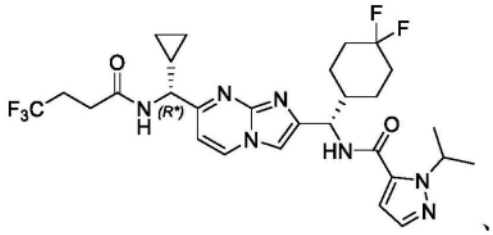
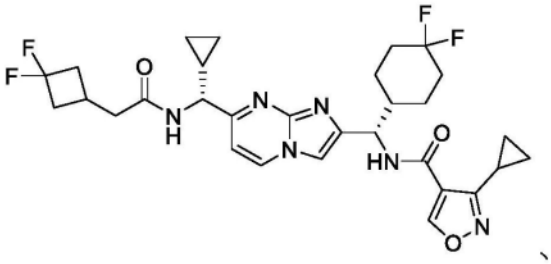


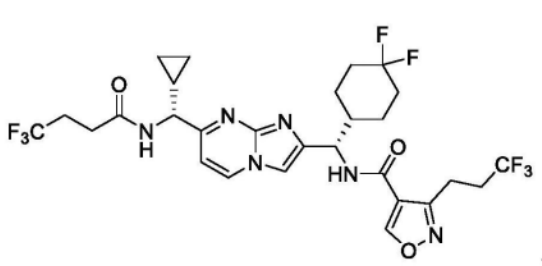




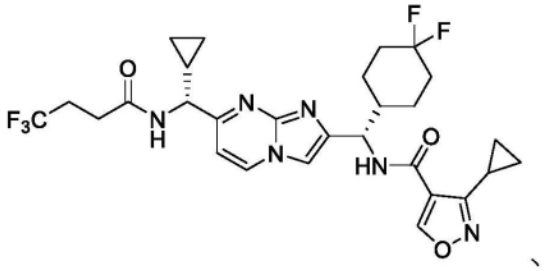

、

和

。

18.根据权利要求17所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物选自

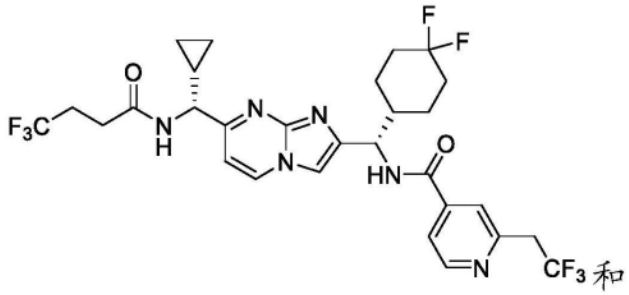

、

、

、

、

、

、



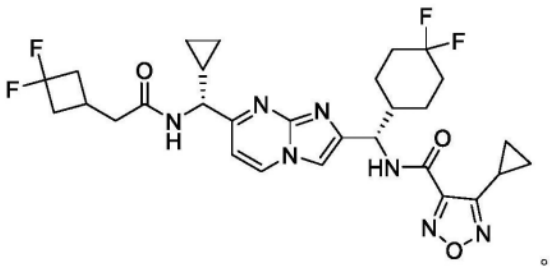
、



、



和



。

19.一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1-18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

20.根据权利要求1-18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗和/或改善IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病的药物中的用途。

21.根据权利要求20所述的用途,其中所述IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病选自由以下组成的组:银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、化脓性汗腺炎、大疱性类天疱疮、特应性皮炎、白斑病、多发性硬化症、哮喘、葡萄膜炎、慢性阻塞性肺病、多发性骨髓瘤和系统性红斑狼疮。

22.根据权利要求21所述的用途,其中所述IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病为银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、特应性皮炎或系统性红斑狼疮。

23.根据权利要求20或21所述的用途,其中根据权利要求1-18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐为口服施用。

24.根据权利要求20或21所述的用途,其中根据权利要求1-18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐作为片剂或胶囊施用。

作为IL-17调节剂的咪唑并嘧啶

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据35U.S.C.119(e)要求2020年4月30日提交的美国临时专利申请序列号63/017,679的优先权和权益,该美国临时专利申请的公开内容据此全文以引用方式并入。

[0003] 以电子方式提交的参考序列表

[0004] 本申请含有序列表,该序列表以电子方式经由EFS-Web作为ASCII格式化序列表提交,文件名为“JBI6283WOPCT1SeqListing4-22-20.txt”,创建日期为2020年4月22日,并且大小为5KB。经由EFS-Web提交的该序列表是本说明书的一部分并且全文以引用方式并入本文。

技术领域

[0005] 本文公开了调节白介素-17A的咪唑并嘧啶化合物及其药物组合物。本文还公开了此类化合物的治疗用途,例如,治疗和/或改善IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病。

背景技术

[0006] 白介素-17(“IL-17”),也称为IL-17A和CTLA-8,主要由CD4+Th17细胞产生,并且还由其他免疫细胞(诸如CD8+T细胞、γδT细胞、NK细胞、NKT细胞和先天淋巴细胞(ILC))产生。IL-17A作为同源二聚体(A/A)或作为异源二聚体(A/F)与IL-17F一起存在,并且通过与二聚体受体复合物IL-17RA和IL-17RC结合发出信号。IL-17RA在造血细胞类型中以特别高的水平普遍表达,而IL-17RC在非造血细胞中优先表达(Gaffen,S.,“Structure and signaling in the IL-17receptor family.”,Nat.Rev.Immunol.2009,9,556-567)。IL-17A/IL-17R信号传导通过ACT1-TRAF6-TRAF4触发NF-kB、C/EBP和MAPK通路组来诱导新生基因转录。它还可通过ACT1-TRAF2-TRAF5复合物来稳定靶标mRNA转录物(Amatya N等人,Trends in Immunology,2017,38,310-322)。IL-17A刺激炎性介体的释放,这些炎性介体包括募集并激活淋巴细胞到损伤或炎症的位点并保持促炎状态的IL-6、IL-8、G-CSF、TNF-α和IL-1β。

[0007] 如下文所讨论的,临床前数据和临床数据已证明IL-17A在多种自身免疫性疾病和炎性疾病中的显著病理作用。

[0008] 对于银屑病:IL-17A mRNA和/或蛋白质水平在患有银屑病的患者的病灶皮肤和血液中升高并且与疾病严重程度相关。IL-17A与角化细胞上的其他细胞因子(诸如TNFα、IFNγ或IL-22)直接协同作用,触发皮肤中的自扩增炎性应答并且导致银屑病斑块的形成。通过IL-17A或IL-23的抗体阻断IL-17A导致大多数银屑病患者中的分子和临床疾病特征完全逆转,表明IL-17A和产生IL-17的T细胞在银屑病的免疫发病机制中的显著作用。(Hawkes等人,“Psoriasis Pathogenesis and the Development of Novel,Targeted Immune Therapies.”,J.Allergy Clin.Immunol.2017,140(3):645-653)。IL-17单克隆抗体(诸如司库奇尤单抗(secukinumab)、依奇珠单抗(ixekizumab)和布罗达单抗(brodalumab))的开发和批准以及其对银屑病的转化功效已证明IL-17A为银屑病治疗的有效靶标。(Blauvelt A.和Chiricozzi A.,“The Immunologic Role of IL-17in Psoriasis and Psoriatic

Arthritis Pathogenesis",Clin RevAllergy Immunol.2018,55(3):379-390)。

[0009] 对于银屑病关节炎(PsA):IL-17A通过NFκB激活在机制上与PsA相关,该激活触发包括核因子κB配体(RANKL)的受体激活剂的若干PsA相关基因的转录。RANKL触发破骨细胞前体细胞分化成激活的破骨细胞,导致PsA中的骨吸收以及随后的关节畸形(Adamopoulos IE和Mellins ED.,Nature reviews Rheumatology 2015;11:189-94)。PsA关节富含IL-17+CD8+T细胞,并且该T细胞亚群的水平与疾病活动性相关(Menon B.等人,Arthritis& Rheumatology 2014;66:1272-81)。与骨关节炎患者相比,从PsA患者中分离的滑膜成纤维细胞还含有升高的IL-17R表达并且在体外分泌增加的IL-6、CXCL8和MMP3。司库奇尤单抗和依奇珠单抗两者都是FDA批准的PsA药物。在匹配调整的间接比较分析中,与抗TNFα抗体相比,司库奇尤单抗在患有活动性PsA的患者中与较高的ACR 20/50/70应答率相关(Mease P.等人,Eur.J.Rheumatol.20019年7月1日,6(3):113-121;Strand V.等人,J.Comp.Eff.Res.2019,8(7):497-510;Nash P.等人,Rheumatol.Ther.2018,5(1):99-122。在最近的头对头研究中,在患有PsA并且对常规合成的减轻疾病的抗风湿药物应答不足的患者中实现同时改善关节疾病和皮肤疾病(ACR50和PASI100)方面,依奇珠单抗优于阿达木单抗(adalimumab)(Mease,PJ等人,Ann Rheum Diss 2020;79:123-131)。考虑到小分子通常具有更好的组织渗透,通过接触相同的靶标,IL-17A小分子抑制剂化合物可发挥与生物制剂相似或比生物制剂更好的功效。

[0010] 对于类风湿性关节炎(RA):已认识到IL-17A对类风湿性关节炎的进展至关重要。"The recognition of IL-17as a pro-inflammatory T cell derived cytokine,and its abundance within rheumatoid joints,provides the strongest candidate mechanism to date through which T cells can capture and localize macrophage effector functions in rheumatoid arthritis",Stamp,L.K.,M.J.James等人,Immunol.Cell Biol.2004,82(1):1-9。此外,在类风湿性关节炎中,IL-17A局部作用于滑膜细胞和破骨细胞,从而导致滑膜炎和关节破坏。Robert和Miossec已提议使用滑膜活检组织和/或生物标志物以精确地识别对IL-17A抑制做出应答的患者。他们的工作得出结论,现在应在RA精准医学的发展中考虑IL-17抑制剂。(Robert M和Miossec P,Front.Med.,2019,5:364)

[0011] 对于强直性脊柱炎(AS):各种研究已报道了在AS血液样本中升高的IL-17A和Th17以及产生IL-17的其他细胞(Wendling D.等人,Joint Bone Spine.2007;74:304-305;Shen H.等人,Arthritis Rheum.2009;60(6):1647-56;Zhang L.等人,PLoS One.2012;7(4):e31000;Jansen DT等人,Rheumatology(Oxford).2015年4月,54(4):728-735)。AS脊柱的原位分析揭示了在小(关节突)关节骨中的产生IL-17A的细胞增加(Appel H.等人,Arthritis Res Ther.2011;13(3):R95)。两种先进的IL-17A中和抗体,即经FDA批准用于AS的司库奇尤单抗和依奇珠单抗,已证明即使在抗TNF不足的应答者中,其功效亦优于安慰剂。相反,抗IL-23p40和p19生物制剂无法证明有益效果(Deodhar A.等人,Arthritis Rheumatol.2019,71(2):258-270;Baeten D.等人,Ann Rheum Dis.2018,77(9):1295-1302),指示在AS中沿IL-23/IL-17通路的分化基础机制,并且提供了有力证据以支持继续开发IL-17A抑制剂。

[0012] 对于化脓性汗腺炎(HS):据报道,HS患者皮肤病灶中的IL-17和产生IL-17的T辅助

细胞增加,并且分子蛋白质组学和基因表达数据表明HS病灶中的IL-23/Th17通路上调(Schlapbach等人,J.Am.Acad.Dermatol.2011;65(4):790;Kelly G.等人,British J.Dermatol.2015年12月;173(6):1431-9;Moran等人,J.Invest.Dermatol.2017;137(11):2389;Thomi等人,JAMA Dermatol.2018;154(5):592)。患有中度到重度HS的九名患者中有七名患者(78%)在使用司库奇尤单抗的开放标签试点试验中实现了HiSCR(Prussick L.等人,British J.Dermatol.2019年9月;181(3):609-611.),并且更多关于HS中的抗IL-17mAb的临床试验正在进行中。

[0013] 对于大疱性类天疱疮(BP):IL-17在BP患者的水疱液和病灶周围皮肤中升高。(Le Jan S.等人,J.Invest.Dermatol.2014;134(12):2908-2917.;Chakievska L.J Autoimmun.2019,96:104-112)。BP患者的外显子组测序揭示了三分之一的患者中十二个IL-17相关基因中的突变,提供了IL-17通路与BP之间的遗传连接(Chakievska L.J Autoimmun.2019,96:104-112)。在实验鼠BP中,IL-17A-/-小鼠受到保护,并且抗IL-17A治疗显著减少了野生型小鼠中的皮肤病灶(Chakievska L.J Autoimmun.2019,96:104-112)。未接受过治疗的和难治性BP患者的依奇珠单抗2期正在进行中(NCT03099538)。

[0014] 对于特应性皮炎(AD):发现IL-17在AD患者的外周血液和病灶中升高,并且Th17细胞在急性病灶中的浸润比慢性病灶更明显,表明其在AD急性期起作用(Koga C.等人,Journal ofInvestigative Dermatology 2008,128,2625-2630)。来自优特克单抗(ustekinumab)II期的分子谱分析表明IL-23/Th17/IL-17通路在AD中可能起作用(Khattri S.等人,Exp.Dermatol.2017年1月,26(1):28-35)。

[0015] 对于白斑病:对白斑病患者的许多研究已证明在循环和病灶两者中的Th17细胞频率增加以及IL-17水平升高与疾病持续时间、程度和活动性呈正相关(Singh RK等人,Autoimm.Rev,2016年4月,15(4):397-404)。小鼠研究证明脱色与IL-17表达/分泌升高相关,这调节了白斑病发展(Eby JM等人,Pigment Cell MelanomaRes.2014年11月,27(6):1075-85)。

[0016] 对于多发性硬化症(MS):IL-17表达在PBMC、脑脊液(CSF)中以及在来自MS患者的脑病灶和细胞中增加(Lock,CG等人,Nat.Med.2002,8:500-508;Matusevicius,D等人,Mult.Scler.1999,5:101-104;Tzartos,JS等人,Am.J.Pathol.2008,172:146-155)。产生IL-17的T细胞富含活动性MS病灶(Tzartos,JS等人,Am.J.Pathol.2008,172:146-155;Willing A.等人,J.Immunol.2018,200(3):974-982)。IL-17A水平在复发缓解型MS(RRMS)患者的CSF中升高,并且与CSF/血清白蛋白商(一种血脑屏障(BBB)功能障碍的衡量指标)以及体外数据相关,该体外数据显示IL-17A与IL-6联合降低了紧密连接相关基因的表达并且破坏了BBB细胞系中的单层完整性,这突出了靶向IL-17A在RRMS中保持BBB完整性的潜在重要性(Setiadi AF等人,J Neuroimmunol.2019,332:147-154)。司库奇尤单抗在MS患者的概念验证研究中首次取得了有希望的结果(Havrdová,EA等人,J.Neurol.2016,263:1287-1295)。

[0017] 对于哮喘:IL-17表达在患有哮喘的患者的肺、痰、支气管肺泡灌洗液和血清中增加,并且气道高反应性的严重程度与IL-17表达水平呈正相关。(Chakir J.等人,J.Allergy Clin.Immunol.2003,111(6):1293-8)。据报道,IL-17在哮喘气道中增加并且诱导人支气管成纤维细胞以产生细胞因子(Molet S.等人,J.Allergy Clin.Immunol.2001,108(3):430-

8)。抗IL-17抗体调节慢性小鼠哮喘模型的气道反应性、炎症、组织重塑和氧化应激(Camargo LDN等人,Front Immunol.2018;8:1835;dos Santos TM等人,FrontPhysiol.2018,9:1183)。

[0018] 对于慢性阻塞性肺疾病(COPD):与未患有COPD的当前吸烟者和健康受试者相比,在患有COPD的患者中观察到Th17细胞增加,并且发现Th17细胞与肺功能之间呈负相关(Vargas-Rojas等人,Respir.Med.2011年11月;105(11):1648-54)。在最近三项人类COPD研究中,支气管上皮中的基因表达谱显示,较高的IL-17特征表达与对吸入皮质类固醇缺乏应答相关,这表明存在可能受益于IL-17抑制剂疗法的COPD亚组(Christenson SA等人,J.Clin.Invest.2019;129(1):169-181)。

[0019] 对于葡萄膜炎:IL-17促进炎性介体从视网膜色素上皮细胞系中释放,破坏视网膜色素上皮屏障功能(Chen Y.等人,PLoS One.2011;6:e18139)。IL-17水平在葡萄膜炎患者的血清或房水中升高(El-Asrar AMA等人,Clin.Immunol.2011;139(2):177-84;Jawad S等人,Ocul.Immunol.Inflamm.2013;21(6):434-9;Kuiper JJW.Am.J.Ophthalmol.2011;152(2):177-182.)。抗IL-17抗体延迟大鼠中眼睛炎症的发作并且明显抑制实验自身免疫性葡萄膜炎的发展(Zhang R.等人,Curr.Eye Res.2009年4月;34(4):297-303)。对来自葡萄膜炎的皮下(sc)司库奇尤单抗3期试验的次要功效数据的分析表明,司库奇尤单抗在减少伴随免疫抑制药物的使用方面具有有益效果(Dick AD等人,Ophthalmology.2013,120(4):777-87)。随后对葡萄膜炎的静脉内司库奇尤单抗的研究证明该静脉内司库奇尤单抗的功效优于sc给药,这表明需要最佳暴露以获得功效并且证实IL-17A抑制的治疗潜力(Letko E.等人,Ophthalmology 2015,122(5),939-948)。还报道了阻断IL-23/IL-17通路的优特克单抗成功地治疗患有严重伴随银屑病和PsA并且无法对常规免疫抑制剂做出应答的非感染性葡萄膜炎患者(Mugheddu C.等人,Dermatol.Ther.2017年9月;30(5);e12527.)。

[0020] 对于多发性骨髓瘤(MM):与健康受试者相比,IL-17A血清水平在MM患者中显著升高,并且在晚期患者中也显著升高(Lemancewicz D.等人,Med.Sci.Monit.2012;18(1):BR54-BR59)。首次在小鼠中检测到肿瘤后,在人类骨髓瘤的SCIDhu模型中每周施用司库奇尤单抗达4周,导致与同种型对照小鼠相比,肿瘤生长得到显著抑制并且骨损伤减少(Prabhala R.等人,Leukemia.2016年2月,30(2):379-389)。

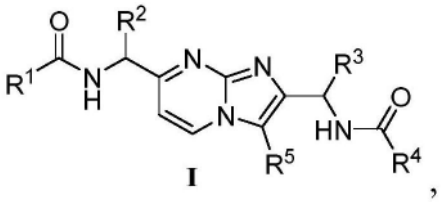
[0021] 对于系统性红斑狼疮(SLE):在SLE患者中观察到血清或血浆中IL-17水平升高、外周血中产生IL-17的T细胞扩增,并且靶器官(如肾脏)中Th17细胞浸润(Wong CK等人,Lupus.2000;9(8):589-593;Wong CK等人,Clinical Immunology.2008;127(3):385-393;Zhao XF等人,Mol.Biol.)Rep.2010年1月;37(1):81-5;Chen XQ等人,J.Clin.Immunol.2010年3月;30(2):221-5;Xing Q.等人,Rheumatol.Int.,2012年4月;32(4):949-58)。在包括静止期的SLE患者中观察到Th17细胞与调节性T(Treg)细胞之间的不平衡((Ma J.等人,Clinical Rheumatology.2010;29(11):1251-1258;Dolff S.等人,Clinical Immunology 2011,141(2):197-204)。使用腺病毒过表达IL-17A使狼疮肾炎的严重程度增强,而使用中和抗体阻断IL-17A导致狼疮肾炎的严重程度降低(Wen,Z.等人,PLoS One.2013,8:e58161)。在2期研究中,优特克单抗(一种阻断IL-23/IL-17通路的抗IL-12/23p40单克隆抗体)已证明对SLE患者有效(van Vollenhoven RF等人,Lancet 2018;392:1330-39)。人类表达研究、动物模型和临床试验表明,IL-17阻断可能成为SLE的有前景的治

疗策略(Koga T.等人,Expert Rev.Clin.Immunol.2019,15(6)629-637)。

[0022] 总之,动物和人类研究已表明IL-17A在上述多种疾病和/或病症的发病机理中起着关键作用。靶向IL-17A的显著性已通过患者中IL-17A中和抗体的转化功效得以证明。虽然口服小分子IL-17抑制剂尚未进入晚期临床试验,但它们正处于有吸引力的发现领域,因为它们的开发可能会为许多无法获得生物制剂的患者拓宽治疗选择。另外,安全有效的小分子IL-17A抑制剂可向患者提供显著益处,诸如便利的给药方案和成本节约,这继而可提供有效的长期疾病管理。因此,存在对新的小分子IL-17A调节剂(例如,抑制剂)的需求。

发明内容

[0023] 本申请公开了一种式I的化合物:

[0024] 

I ,

[0025] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0026] R^1为-$C_{(1-6)}$烷基或-$C_{(0-3)}$烷基$C_{(3-6)}$环烷基;

[0027] 其中该-$C_{(1-6)}$烷基和该-$C_{(0-3)}$烷基$C_{(3-6)}$环烷基未被取代或被一至六个氟原子取代;

[0028] R^2为-$C_{(3-5)}$环烷基;

[0029] R^3为-$C_{(0-1)}$烷基$C_{(3-6)}$环烷基,其中该-$C_{(0-1)}$烷基$C_{(3-6)}$环烷基未被取代或被一至五个氟原子取代;

[0030] R^4为-$C_{(3-4)}$环烷基或具有1至4个选自N、O和S的杂原子的5元至6元杂芳基;

[0031] 其中该$C_{(3-4)}$环烷基未被取代或被一至三个R^{4a}基团取代;并且

[0032] 其中该5元至6元杂芳基未被取代或被一个或两个R^{4b}基团取代;

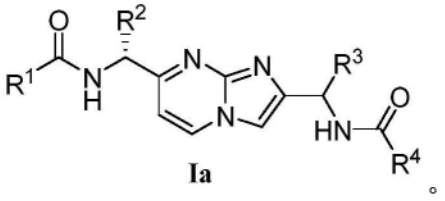
[0033] 每个R^{4a}基团独立地选自未被取代或被一至六个氟原子取代的-$C_{(1-4)}$烷基;并且

[0034] 每个R^{4b}基团独立地选自-$C_{(0-2)}$烷基$C_{(3-4)}$环烷基或-$C_{(1-5)}$烷基,其中该-$C_{(0-2)}$烷基$C_{(3-4)}$环烷基和-$C_{(1-5)}$烷基未被取代或被一至六个氟原子取代;

[0035] R^5为H或F;

[0036] 其中

[0037] 当R^4为-$C_{(3-4)}$环烷基时,则式I的化合物为式Ia的化合物:

[0038] 

Ia 。

[0039] 在一些实施方案中,本文公开了一种药物组合物,该药物组合物包含式I的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

[0040] 本文还描述了一种用于治疗和/或改善IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病(例如,银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎等)的方法,该方法包括向有此

需要的受试者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0041] 在一些实施方案中,本文公开了治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗和/或改善IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病(例如,银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎等)的用途。

[0042] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗和/或改善IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病(例如,银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎等)的药物中的用途。

[0043] 在一些实施方案中,本文提供了本文所公开的可用于制备式I的化合物或其药学上可接受的盐的方法和中间体。

[0044] 本公开还提供了如本文所述的化合物或方法。

具体实施方式

[0045] 定义

[0046] 背景以及说明书全篇中引用或描述了各种出版物、文章和专利;这些参考文献中的每一者全文均以引用方式并入本文。本说明书中包括的对文件、行为、材料、装置、文章等的讨论旨在为本发明提供上下文。此类讨论并不是承认这些事项中的任一事项或全部事项均相对于所公开或受权利要求书保护的任何发明形成现有技术的一部分。

[0047] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语的含义与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的含义相同。否则,本文所用的某些术语具有本说明书中所述的含义。本文引用的所有专利、公布的专利申请和出版物均以引用方式并入本文,如同在本文中进行了充分阐述。

[0048] 应该注意的是,除非上下文清楚地指明,否则如本文和所附权利要求中所用的单数形式“一个/一种”和“所述/该”包括复数引用物。

[0049] 为了帮助本申请的读者,已将说明书分成各个段落或章节,或者涉及本申请的各个实施方案。这些分割不应被认为是将段落或章节或实施方案的实质与另一段落或章节或实施方案的实质拆开。相反,本领域技术人员将理解,本说明书具有广泛的应用,并且涵盖可设想到的各个章节、段落和句子的所有组合。对任何实施方案的讨论仅意图是示例性的,并且不旨在表明本公开(包括权利要求书)的范围限于这些示例。

[0050] 就本发明的方法而言,术语“施用”意指通过使用式I的化合物或其药学上可接受的盐、其组合物或其药物来治疗性地或预防性地预防、治疗或改善如本文所述的综合征、障碍或疾病的方法。此类方法包括在治疗过程期间的不同时间施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐、其组合物或其药物,或者作为联合疗法同时或依次施用。

[0051] 术语“受试者”是指患者,该患者可为动物,优选地哺乳动物,最优选地人,将通过或者已经通过根据本申请的实施方案的方法对该患者进行治疗。哺乳动物的示例包括但不限于奶牛、马、绵羊、猪、猫、狗、小鼠、大鼠、兔子、豚鼠、非人灵长类(NHP)(诸如,猴子或猿)、人等,更优选地包括人。

[0052] 术语“治疗有效量”或“有效量”意指在组织系统、动物或人中引起生物学应答或药物应答的活性化合物或药剂的量,而该生物学应答或药物应答正是研究人员、兽医、医生或其他临床医师所寻求的,包括预防、治疗或改善所治疗的综合征、障碍或疾病的症状。

[0053] 如本文所用,“IL-17”或“IL-17A”是指白介素17A。它也被命名为IL17、CTLA8、CTLA-8。白介素17A是一种促炎细胞因子。该细胞因子由一组免疫细胞对该组免疫细胞的刺激做出应答而产生。人IL-17的示例性氨基酸序列在GenBank登录号NP_002181.1中表示,其可由核酸序列(诸如GenBank登录号NM_002190.3中的核酸序列)编码。

[0054] 如本文所用,术语“调节剂”是指能够与IL-17结合的任何试剂或分子,包括小分子化合物。

[0055] 如本文所用,术语“组合物”旨在涵盖包含指定量的指定成分的产品,以及通过组合指定量的指定成分而直接或间接得到的任何产品。

[0056] 如本文所用,在一个实施方案中,术语任何疾病、病症、综合征或障碍的“治疗”是指改善疾病、病症、综合征或障碍(即,减慢或阻止或减缓疾病或其临床症状中的至少一种的发展)。在另一个实施方案中,“治疗”是指缓解或改善与疾病、病症、综合征或障碍相关或引起疾病、病症、综合征或障碍的至少一种生理或生化参数,包括患者可能无法辨别的参数。在另一个实施方案中,“治疗”是指在身体上(例如,稳定可辨别的症状)、生理上(例如,稳定身体参数)或者两者兼有地调节疾病、病症、综合征或障碍。在又一个实施方案中,“治疗”是指预防或延缓疾病、病症、综合征或障碍的发作或发展或进展。

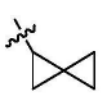
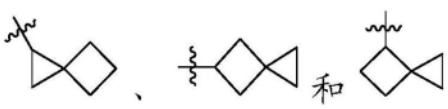
[0057] 如本文所用,术语“QD”意指每天一次。

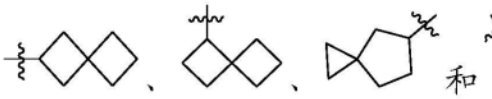
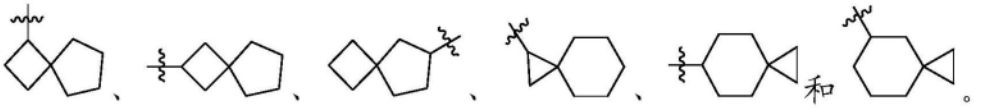
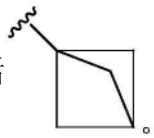
[0058] 如本文所用,术语“BID”意指每天两次。

[0059] 术语“烷基”是直链或支链饱和烃。例如,烷基可具有1至12个碳原子(即,(C_1-C_{12})烷基)或1至6个碳原子(即,(C_1-C_6)烷基)。烷基的示例包括但不限于甲基(Me、-CH_3)、乙基(Et、-CH_2CH_3)、1-丙基(n-Pr、n-丙基、-$CH_2CH_2CH_3$)、异丙基(i-Pr、i-丙基、-$CH(CH_3)_2$)、1-丁基(n-Bu、n-丁基、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-丁基(s-Bu、s-丁基、-$CH(CH_3)CH_2CH_3$)、叔丁基(t-Bu、t-丁基、-$CH(CH_3)_3$)、1-戊基(n-戊基、-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-戊基(-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、1-己基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-己基(-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、庚基(-$(CH_2)_6CH_3$)、辛基(-$(CH_2)_7CH_3$)、2,2,4-三甲基戊基(-$CH_2C(CH_3)_2CH_2CH(CH_3)_2$)、壬基(-$(CH_2)_8CH_3$)、癸基(-$(CH_2)_9CH_3$)、十一烷基(-$(CH_2)_{10}CH_3$)和十二烷基(-$(CH_2)_{11}CH_3$)。任何烷基可为未被取代或被取代的。

[0060] 术语“$C_{(a-b)}$”(其中a和b为整数,是指碳原子的指定数目)是指烷基、烯基、炔基、烷氧基或环烷基,或者指基团中的烷基部分,其中烷基作为前缀词根出现,含有a至b(包括a和b)个碳原子。例如,$C_{(1-4)}$表示含有1、2、3或4个碳原子的基团。

[0061] 术语“杂环”或“杂环基”是指具有除环中的碳之外的至少一个原子的单个饱和或部分不饱和环,其中该原子选自由氧、氮和硫组成的组。示例性杂环包括但不限于氧杂环丁烷基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、四氢呋喃基和硫代吗啉基。

[0062] 术语“环烷基”是指具有3至8个碳原子(即,$C_{(3-8)}$环烷基)并且优选地3至6个碳原子(即,$C_{(3-6)}$环烷基)的饱和或部分不饱和的所有碳环系,其中环烷基环系具有螺环或双环形式的单个环或多个环。示例性环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。除非本说明书中另有特别说明,否则环烷基可为未被取代或被取代的。一些环烷基可作为螺环烷基存在,其中两个环烷基环通过单个碳原子稠合;例如但不限于,螺戊基的示例为;例如但不限于,螺己基的示例包括;例如

但不限于,环庚基的示例包括;例如但不限于,环辛基的示例包括。除非本说明书中另有特别说明,否则螺环烷基可为未被取代或被取代的。双环环烷基环系还包括。

[0063] 术语“杂芳基”是指具有除环中的碳之外的至少一个原子的单个芳环,其中该原子选自由氧、氮和硫组成的组。术语“杂芳基”包括具有1至6个碳原子以及1至4个选自由氧、氮和硫组成的组的杂原子的单个芳环。示例性杂芳基环系包括但不限于吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、吡唑基、噁唑基、噁二唑基、异噁唑基、三唑基、咪唑基、四唑基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基或呋喃基。

[0064] 术语“卤素”是指溴代(-Br)、氯代(-Cl)、氟代(-F)或碘代(-I)。

[0065] 当根据本文所公开的式I的化合物具有至少一个立体中心时,这些化合物可作为对映异构体或非对映异构体相应地存在。应当理解,所有的此类异构体及其混合物涵盖在本发明的范围内。

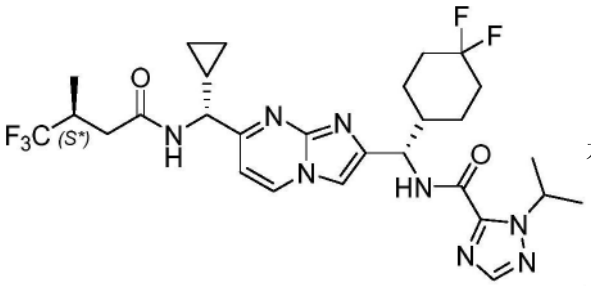
[0066] “非对映异构体”是具有至少两个不对称原子但互为非镜像的立体异构体。

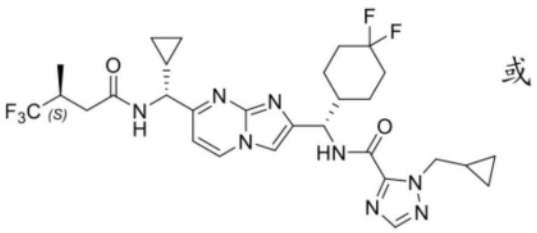
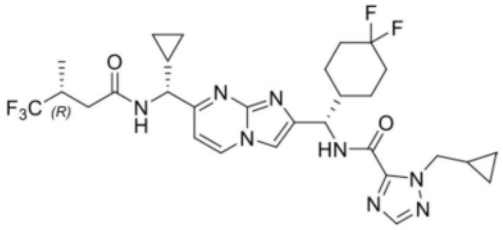
[0067] “对映异构体”是互为不可重叠镜像的一对立体异构体。“外消旋”混合物是一对对映异构体的1:1混合物。对映异构体的“非外消旋”混合物是以非1:1的比例混合的对映异构体。

[0068] 如果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,则这些异构体可通过常规技术诸如制备型色谱来分离。这些化合物可以外消旋形式、非外消旋混合物制备,或者可通过对映体特异性合成或通过拆分来制备单个的对映异构体。例如,可通过标准技术,诸如通过与光学活性酸(诸如(-)-二对甲苯酰-D-酒石酸和/或(+)-二对甲苯酰-L-酒石酸)形成盐来形成非对映异构对,随后分级结晶并且再生游离碱,从而将这些化合物拆分成它们的组分对映异构体。这些化合物还可通过形成非对映异构体酯或酰胺,随后进行色谱分离并去除手性助剂来拆分。另选地,这些化合物可使用手性柱瓶HPLC或SFC来拆分。在一些情况下,可存在化合物的旋转异构体,这些旋转异构体可通过^{1}H NMR观察,从而导致在^{1}H NMR光谱中复杂的多重峰和峰积分。

[0069] 根据Cahn-Ingold-Prelog R-S系统指定绝对立体化学。已知其中绝对构型的手性中心通过使用标准顺序规则程序指定的前缀R和S标记,并且在必要时通过适当的位次优先(Pure&Appl.Chem.45,1976,11-30)。某些示例含有被描绘或标记为(R*)或(S*)的化学结构。当(R*)或(S*)用于化合物的名称或化合物的化学表示中时,旨在表示该化合物是该立体中心处的纯单一异构体;然而,该立体中心的绝对构型尚未确定。因此,指定为(R*)的化合物是指在具有绝对构型(R)或(S)的该立体中心处的纯单一异构体的化合物,并且指定为(S*)的化合物是指在具有绝对构型(R)或(S)的该立体中心处的纯单一异构体的化合物。例

如,N-((S)-(7-((R)-环丙基((S*)-4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1-异丙基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺:

[0070]  是指以下化合物:

[0071]  或 。

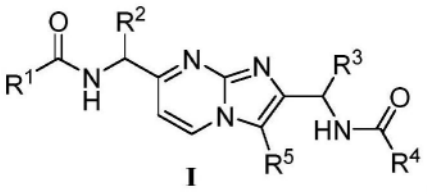
[0072] 虽然假不对称立体异构源中心以与手性中心相同的方式处理,但赋予前者小写字母符号,r或s(Angew.Chem.Int.Ed.Engl.1982,21,567-583)。

[0073] 在用于制备本文所公开的化合物的任何方法中,可能必需和/或期望保护任何有关分子中的敏感基团或反应性基团。这可通过常规保护基团来实现,诸如描述于以下文献中的那些基团:"Protective Groups in Organic Chemistry",J.F.W.McOmie编辑,Plenum Press,1973;以及T.W.Greene和P.G.M.Wuts,"Protective Groups in Organic Synthesis",John Wiley&Sons,1991。可使用本领域已知的方法在方便的后续阶段去除保护基团。

[0074] 此外,在本发明的范围内,任何元素,特别是当针对式I的化合物或其药学上可接受的盐而提及时,意在应当以其天然丰度或以其同位素富集形式而包含所述元素的全部同位素或同位素混合物(天然存在的或合成产生的)。例如,对氢的提及在其范围内包括^{1}H、^{2}H(即氘或D)和^{3}H(即氚或T)。在一些实施方案中,本文所述的化合物包括^{2}H(即氘)同位素。举例来说,表示-$C_{(1-6)}$烷基的基团不仅包括-CH_3,还包括CD_3;不仅包括CH_2CH_3,还包括CD_2CD_3,等等。类似地,对碳和氧的提及在其范围内分别包括^{12}C、^{13}C和^{14}C,以及^{15}O和^{16}O和^{17}O和^{18}O。同位素可为放射性的或非放射性的。式I的放射性标记化合物可包括放射性同位素,该放射性同位素选自包括以下的组:^{3}H、^{11}C、^{18}F、^{35}S、^{122}I、^{123}I、^{125}I、^{131}I、^{75}Br、^{76}Br、^{77}Br和^{82}Br。优选地,放射性同位素选自包括^{3}H、^{11}C和^{18}F的组。

[0075] 式I的化合物

[0076] 本申请公开了一种式I的化合物:

[0077] 
I,

[0078] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0079] R^1为-$C_{(1-6)}$烷基或-$C_{(0-3)}$烷基$C_{(3-6)}$环烷基;

[0080] 其中该-$C_{(1-6)}$烷基和该-$C_{(0-3)}$烷基$C_{(3-6)}$环烷基未被取代或被一至六个氟原子取代;

[0081] R^2为-$C_{(3-5)}$环烷基;

[0082] R^3为-$C_{(0-1)}$烷基$C_{(3-6)}$环烷基,其中该-$C_{(0-1)}$烷基$C_{(3-6)}$环烷基未被取代或被一至五个氟原子取代;

[0083] R^4为-$C_{(3-4)}$环烷基或具有1至4个选自N、O和S的杂原子的5元至6元杂芳基;

[0084] 其中该$C_{(3-4)}$环烷基未被取代或被一至三个R^{4a}基团取代;并且

[0085] 其中该5元至6元杂芳基未被取代或被一个或两个R^{4b}基团取代;

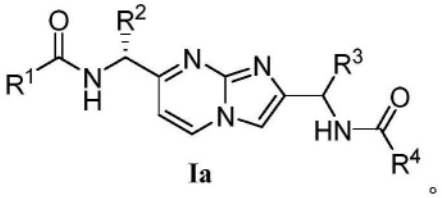
[0086] 每个R^{4a}基团独立地选自未被取代或被一至六个氟原子取代的-$C_{(1-4)}$烷基;并且

[0087] 每个R^{4b}基团独立地选自-$C_{(0-2)}$烷基$C_{(3-4)}$环烷基或-$C_{(1-5)}$烷基,其中该-$C_{(0-2)}$烷基$C_{(3-4)}$环烷基和-$C_{(1-5)}$烷基未被取代或被一至六个氟原子取代;

[0088] R^5为H或F;

[0089] 其中

[0090] 当R^4为-$C_{(3-4)}$环烷基时,则式I的化合物为式Ia的化合物:

[0091] 

Ia

[0092] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0093] R^1为-$C_{(1-6)}$烷基或-$C_{(0-3)}$烷基$C_{(3-6)}$环烷基;

[0094] 其中该-$C_{(1-6)}$烷基和该-$C_{(0-3)}$烷基$C_{(3-6)}$环烷基未被取代或被一至六个氟原子取代;

[0095] R^2为-$C_{(3-5)}$环烷基;

[0096] R^3为-$C_{(0-1)}$烷基$C_{(3-6)}$环烷基,其中该-$C_{(0-1)}$烷基$C_{(3-6)}$环烷基未被取代或被一至五个氟原子取代;

[0097] R^4为具有1至4个选自N、O和S的杂原子的5元至6元杂芳基;

[0098] 其中该5元至6元杂芳基未被取代或被一个或两个R^{4b}基团取代;并且

[0099] 每个R^{4b}基团独立地选自-$C_{(0-2)}$烷基$C_{(3-4)}$环烷基或-$C_{(1-5)}$烷基,其中该-$C_{(0-2)}$烷基$C_{(3-4)}$环烷基和-$C_{(1-5)}$烷基未被取代或被一至六个氟原子取代;

[0100] R^5为H或F。

[0101] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0102] R^5为H。

[0103] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0104] R^1为-$C_{(1-4)}$烷基或-$C_{(0-3)}$烷基$C_{(3-5)}$环烷基;

[0105] 其中该-$C_{(1-4)}$烷基和该-$C_{(0-3)}$烷基$C_{(3-5)}$环烷基未被取代或被一至六个氟原子取代。

[0106] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0107] R^1为-$C_{(1-3)}$烷基或-$C_{(0-3)}$烷基$C_{(3-5)}$环烷基;

[0108] 其中该-$C_{(1-3)}$烷基和该-$C_{(0-3)}$烷基$C_{(3-5)}$环烷基未被取代或被一至六个氟原子取代。

[0109] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0110] R^1为-$C_{(1-3)}$烷基,其中该-$C_{(1-3)}$烷基未被取代或被一至三个氟原子取代。

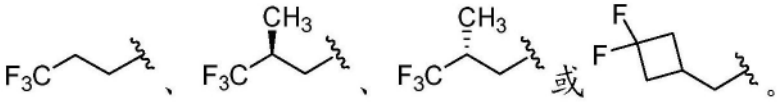
[0111] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0112] R^1为-$C_{(0-3)}$烷基$C_{(3-5)}$环烷基,其中该-$C_{(0-3)}$烷基$C_{(3-5)}$环烷基未被取代或被一至六个氟原子取代。

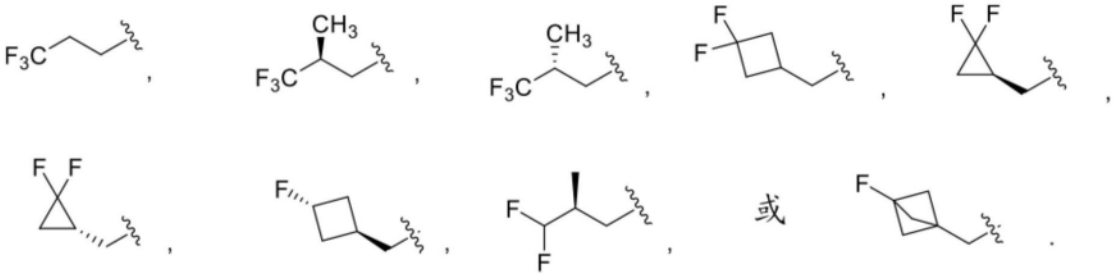
[0113] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0114] R^1为$C_{(1-2)}$烷基$C_{(3-5)}$环烷基,其中该-$C_{(1-2)}$烷基$C_{(3-5)}$环烷基未被取代或被一至三个氟原子取代。

[0115] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1为:

[0116] 

[0117] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1为:

[0118] 

[0119] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1为:

[0120] 

[0121] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0122] R^2为-$C_{(3-4)}$环烷基。

[0123] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0124] R^2为环丙基。

[0125] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0126] R^3为-$C_{(0)}$烷基$C_{(5-6)}$环烷基,其中该-$C_{(0)}$烷基$C_{(5-6)}$环烷基未被取代或被一至五个氟原子取代。

[0127] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0128] R^3为-$C_{(0)}$烷基$C_{(5-6)}$环烷基,其中该-$C_{(0)}$烷基$C_{(5-6)}$环烷基未被取代或被一至三个氟原子取代。

[0129] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0130] R^3为-$C_{(0)}$烷基$C_{(6)}$环烷基,其中该-$C_{(0)}$烷基$C_{(6)}$环烷基未被取代或被一至两个氟原子取代。

[0131] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0132] R^3为。

[0133] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0134] R^4为具有1至4个选自N和O的杂原子的5元至6元杂芳基;

[0135] 其中该5元至6元杂芳基未被取代或被一个或两个R^{4b}基团取代;

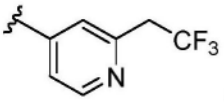
[0136] 每个R^{4b}基团独立地选自-$C_{(0-1)}$烷基$C_{(3)}$环烷基或-$C_{(1-3)}$烷基,其中

[0137] 该-$C_{(0-1)}$烷基$C_{(3)}$环烷基和-$C_{(1-3)}$烷基未被取代或被一至四个氟原子取代;

[0138] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0139] R^4为未被取代或被$C_{(1-2)}$烷基取代的吡啶基,该$C_{(1-2)}$烷基未被取代或被一至三个氟原子取代。

[0140] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0141] R^4为。

[0142] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0143] R^4为未被取代或被一个或两个R^{4b}基团取代的吡唑基、三唑基、异噁唑基或噁二唑基,

[0144] 每个R^{4b}基团独立地选自-$C_{(0-1)}$烷基$C_{(3)}$环烷基或-$C_{(1-3)}$烷基,其中

[0145] 该-$C_{(0-1)}$烷基$C_{(3)}$环烷基和-$C_{(1-3)}$烷基未被取代或被一至四个氟原子取代。

[0146] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0147] R^4为未被取代或被一个或两个R^{4b}基团取代的吡唑基、三唑基、异噁唑基或噁二唑基,

[0148] 每个R^{4b}基团独立地选自-$C_{(1)}$烷基$C_{(3)}$环烷基或-$C_{(1-3)}$烷基,其中该-$C_{(1)}$烷基$C_{(3)}$环烷基和-$C_{(1-3)}$烷基未被取代或被一至三个氟原子取代。

[0149] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0150] R^4为未被取代或被一个或两个R^{4b}基团取代的吡唑基、三唑基、异噁唑基或噁二唑基,

[0151] 每个R^{4b}基团独立地为-$C_{(1-3)}$烷基,其中该-$C_{(1-3)}$烷基未被取代或被一至三个氟原子取代。

[0152] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0153] R^4为未被取代或被一个或两个R^{4b}基团取代的1H-吡唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、异噁唑-4-基或1,2,5-噁二唑基。

[0154] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0155] R^4为未被取代或被一个或两个R^{4b}基团取代的1H-吡唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、异噁唑-4-基、异噁唑-3-基或1,2,5-噁二唑基。

[0156] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0157] R^4为未被取代或被一个或两个R^{4b}基团取代的1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1H-吡

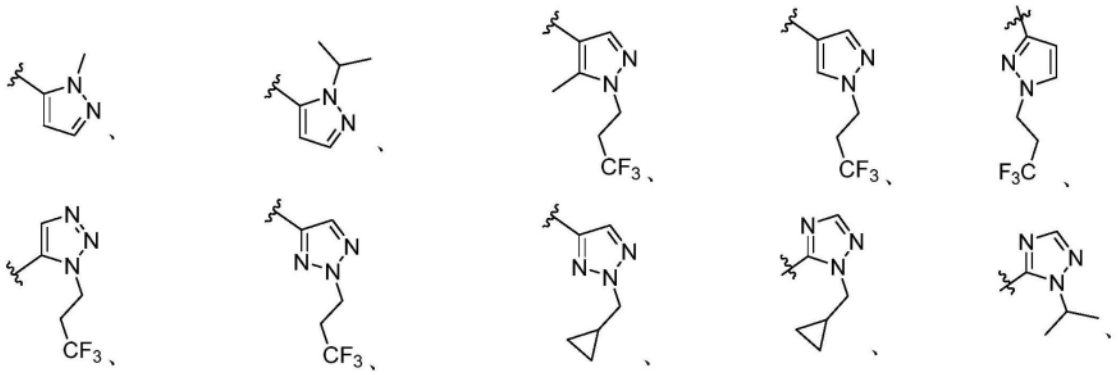
唑-5-基、1H-1,2,3-三唑-5-基、2H-1,2,3-三唑-4-基、1H-1,2,4-三唑-5-基、异噁唑-4-基或1,2,5-噁二唑-3-基。

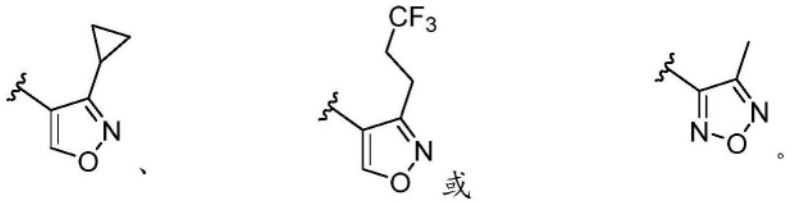
[0158] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0159] R^4为未被取代或被一个或两个R^{4b}基团取代的1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1H-吡唑-5-基、1H-1,2,3-三唑-5-基、2H-1,2,3-三唑-4-基、1H-1,2,4-三唑-5-基、异噁唑-4-基、异噁唑-3-基或1,2,5-噁二唑-3-基。

[0160] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中

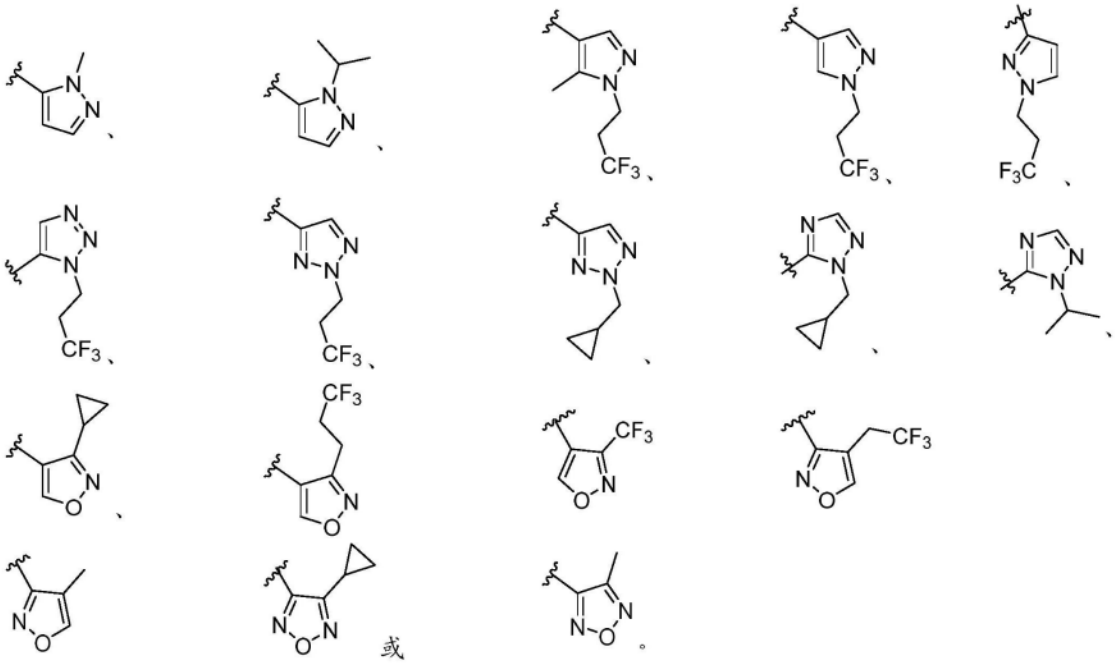
[0161] R^4为:

[0162] 

[0163] 

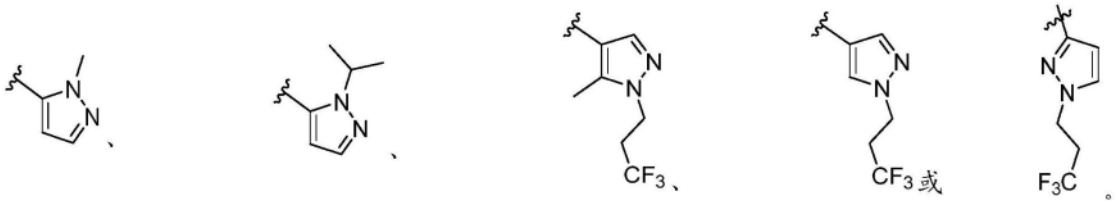
[0164] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0165] R^4为:

[0166] 

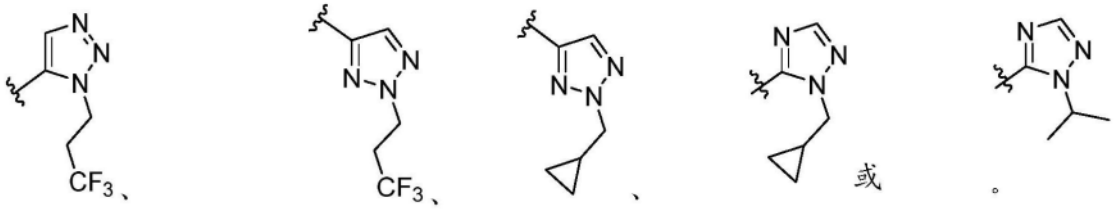
[0167] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0168] R^4为：

[0169] 

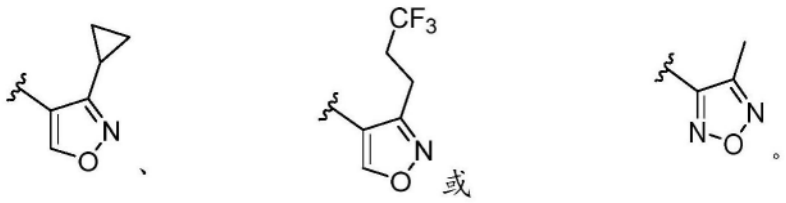
[0170] 在一些实施方案中，本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0171] R^4为：

[0172] 

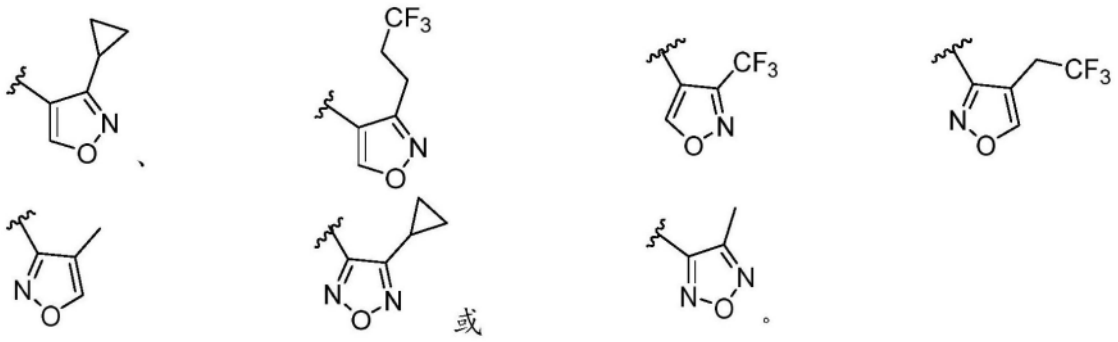
[0173] 在一些实施方案中，本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0174] R^4为：

[0175] 

[0176] 在一些实施方案中，本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0177] R^4为：

[0178] 

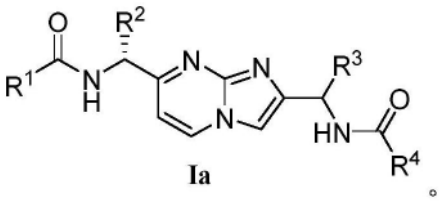
[0179] 在一些实施方案中，本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

[0180] R^4为-$C_{(3)}$环烷基；

[0181] 其中该$C_{(3)}$环烷基未被取代或被一至三个R^{4a}基团取代；并且

[0182] 每个R^{4a}基团独立地选自未被取代或被一至三个氟原子取代的-$C_{(1-2)}$烷基；并且

[0183] 其中式I的化合物为式Ia的化合物：

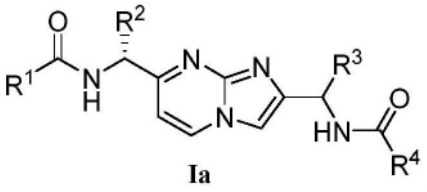
[0184] 

Ia

[0185] 在一些实施方案中，本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

[0186] R^4为未被取代或被一个-CF_3取代的-$C_{(3)}$环烷基,并且

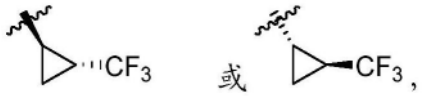
[0187] 其中式I的化合物为式Ia的化合物:

[0188] 

Ia。

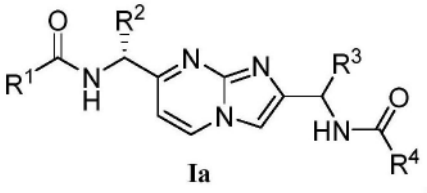
[0189] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0190] R^4为

[0191] 

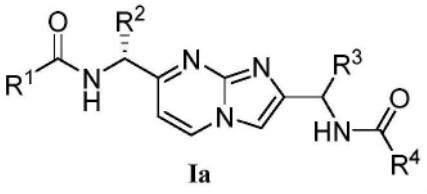
,

[0192] 并且其中式I的化合物为式Ia的化合物:

[0193] 

Ia。

[0194] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其为式Ia的化合物:

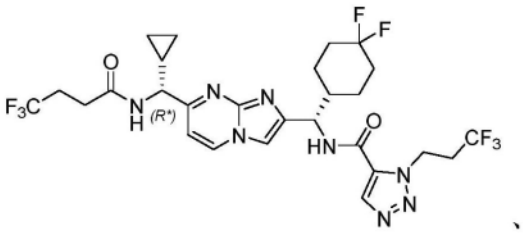
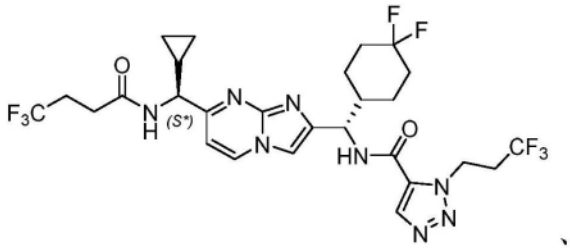
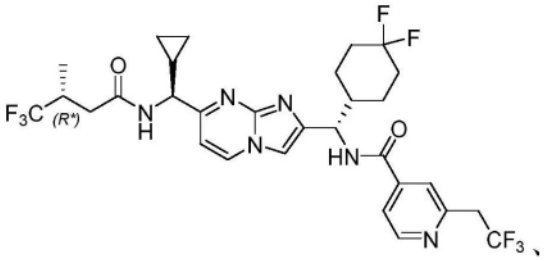
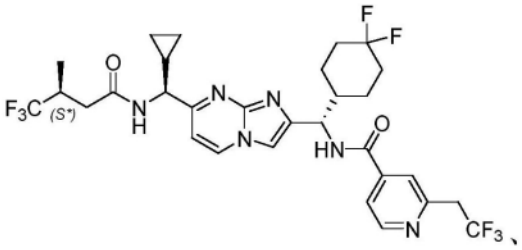
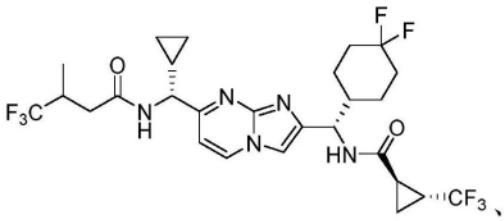
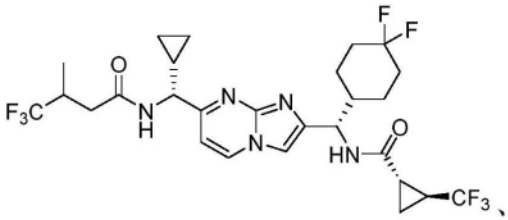
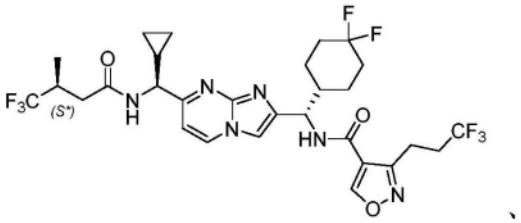
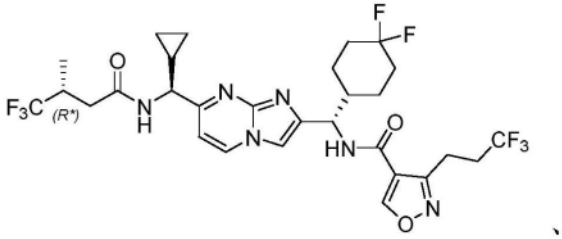
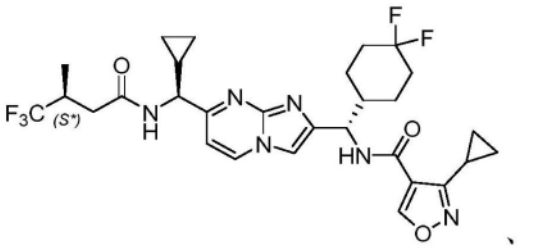
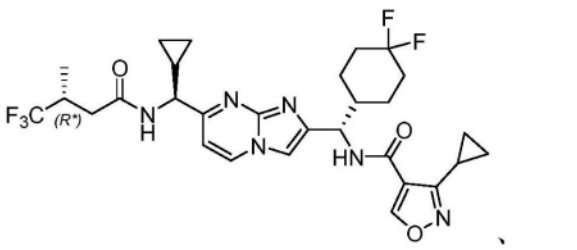
[0195] 

Ia。

[0196] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中该化合物选自下表1A中的化合物。

[0197] 表1A

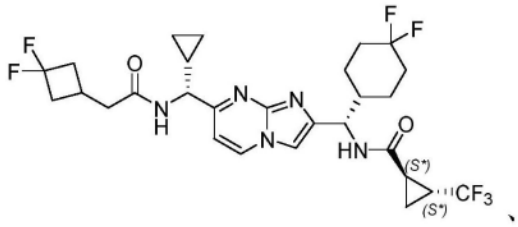
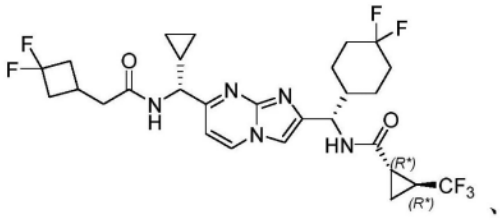
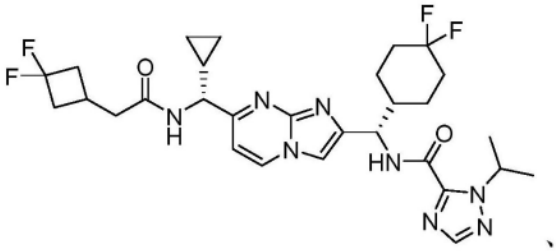
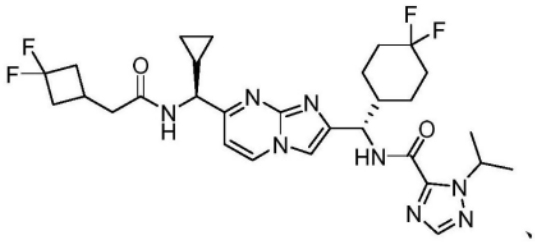
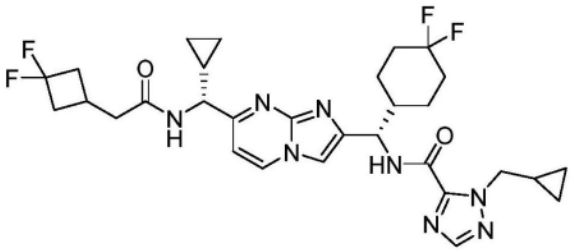
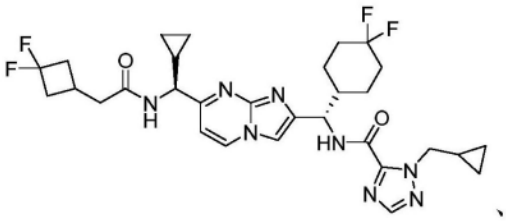
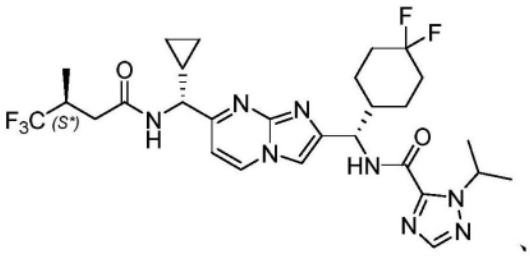
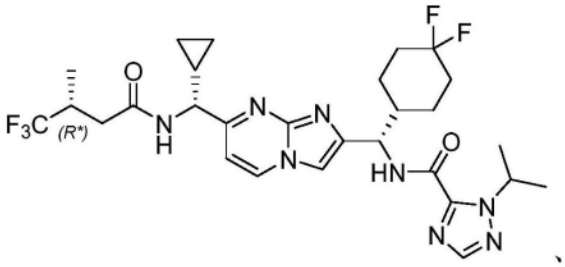
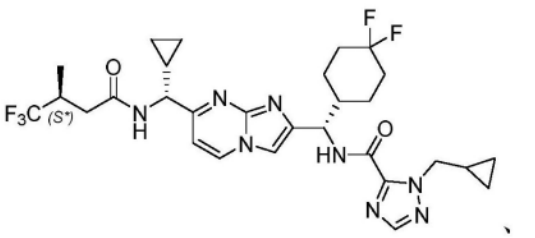
[0198]


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

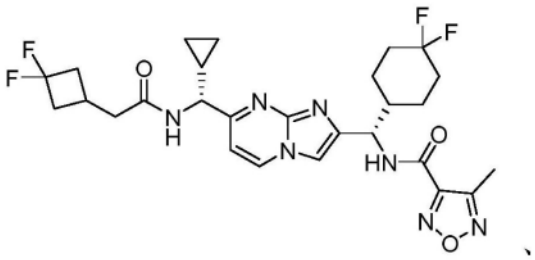
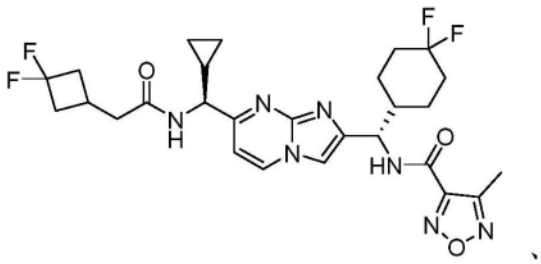
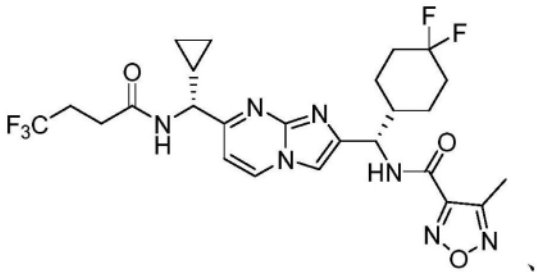
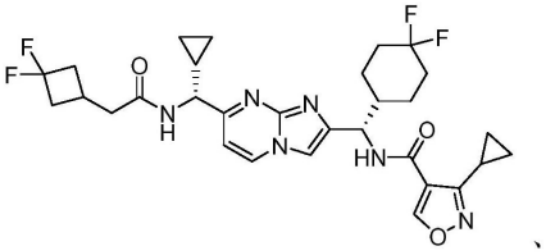
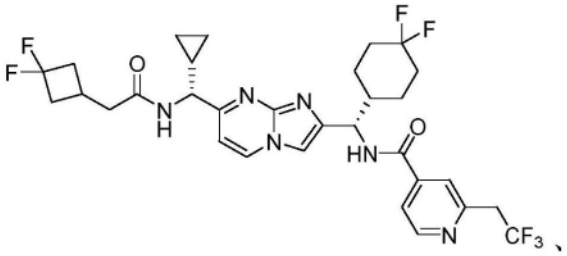
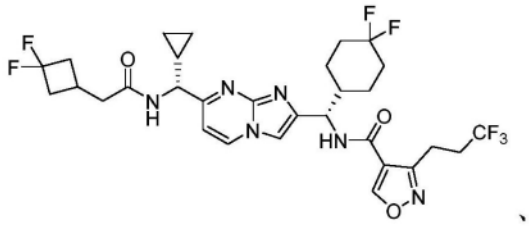
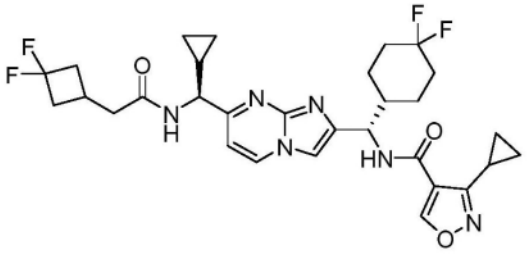
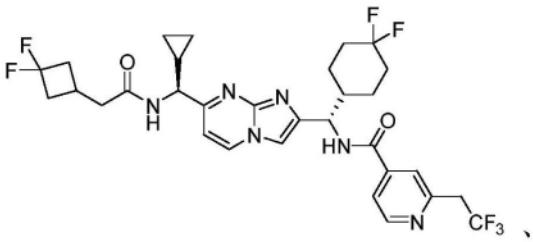
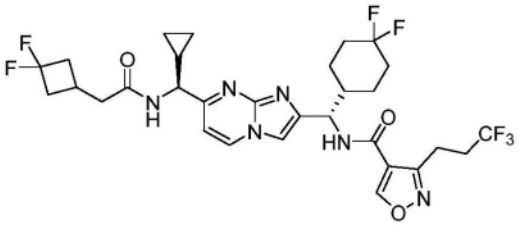
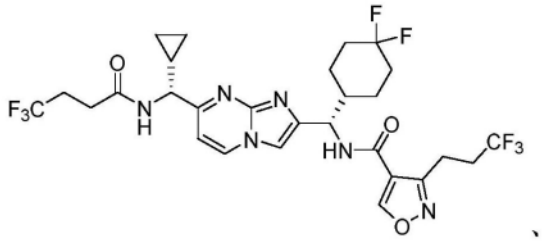
、

、

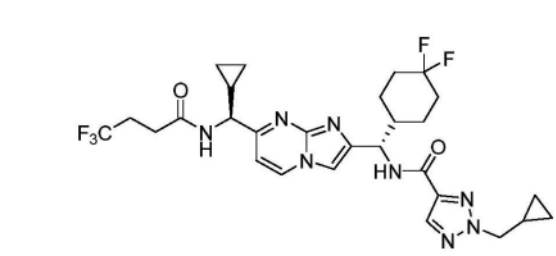
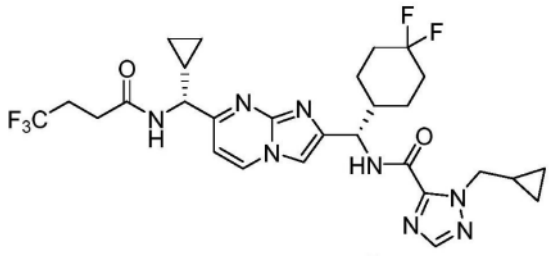
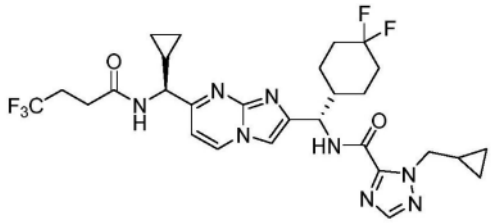
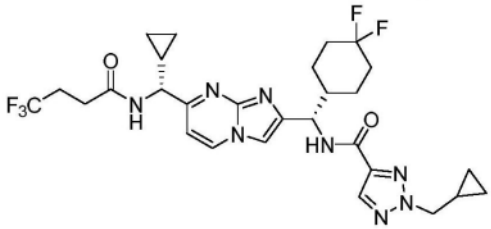
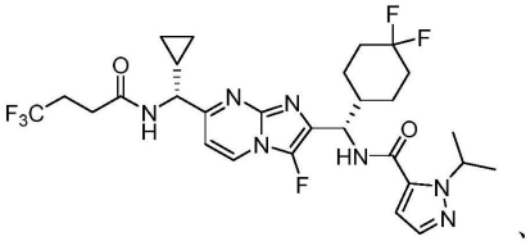
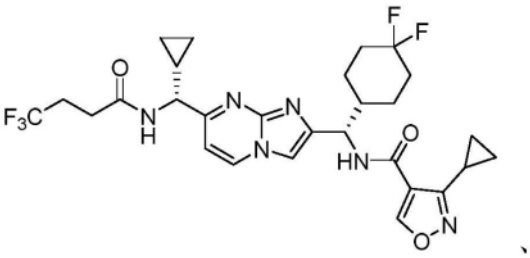
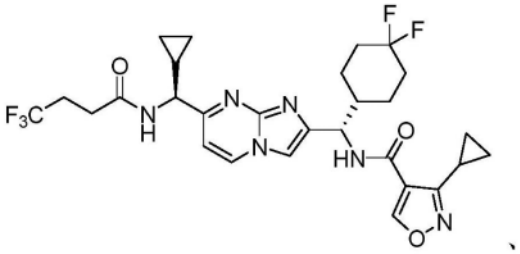
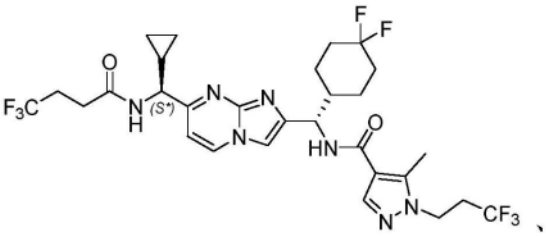
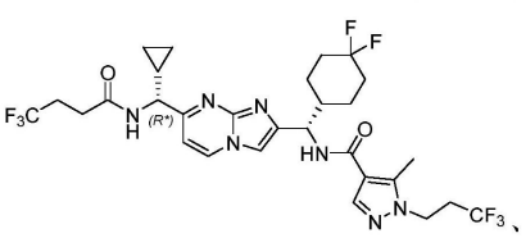
[0199]

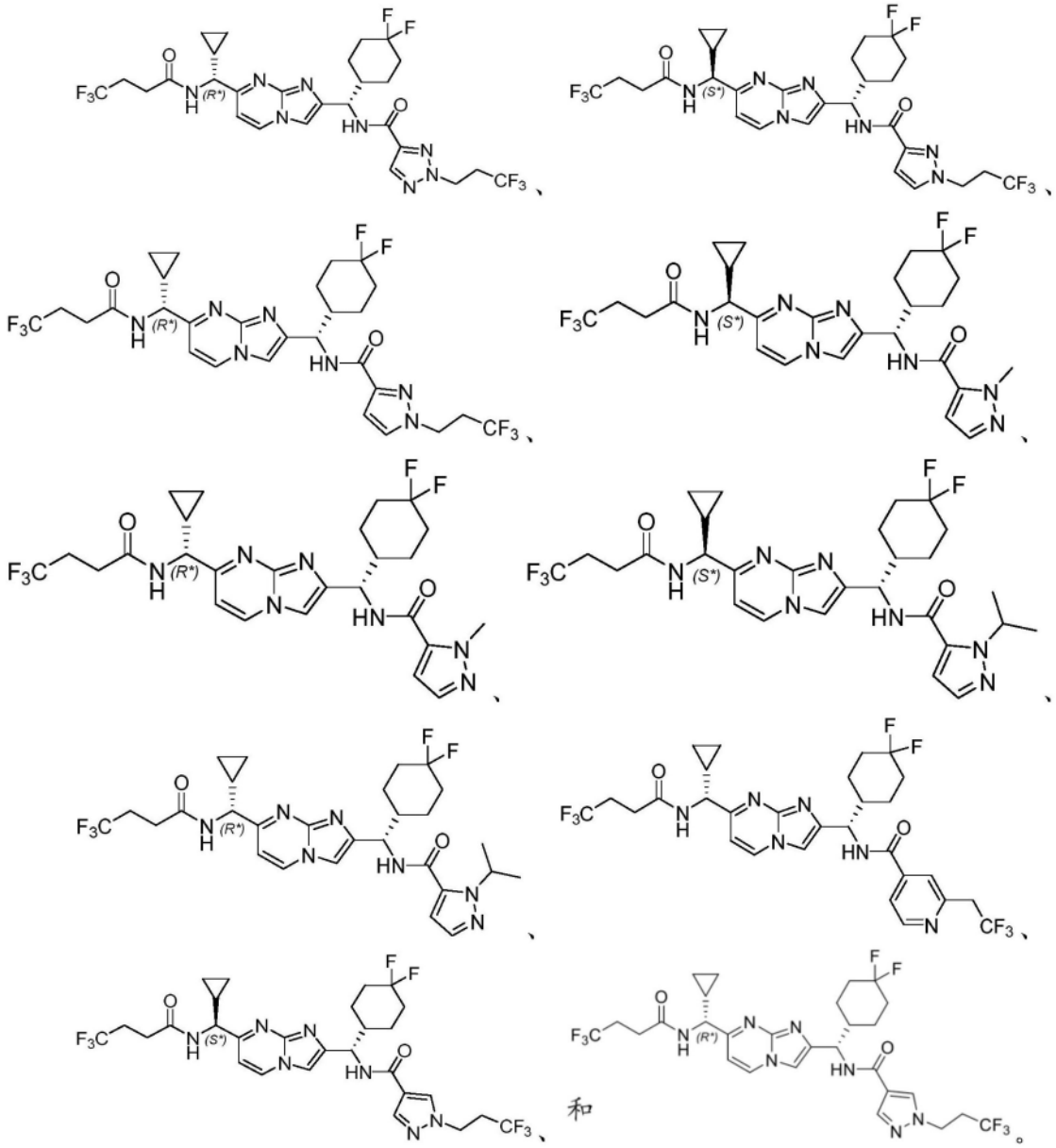










[0200]


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

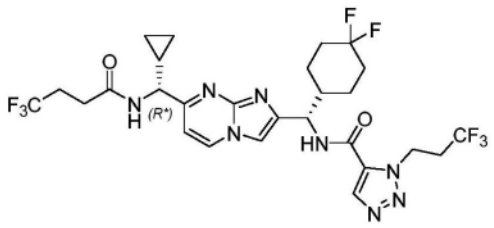
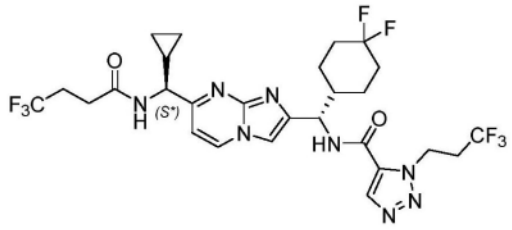
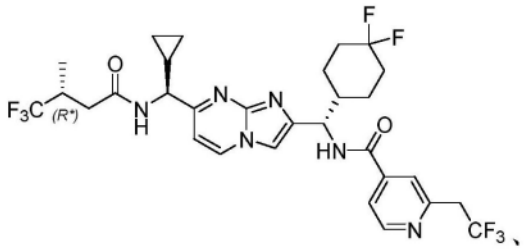
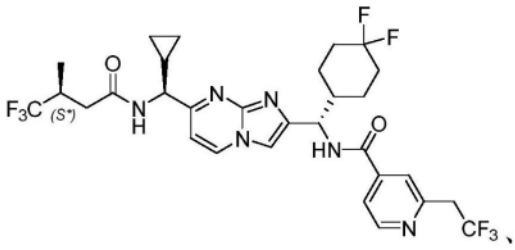
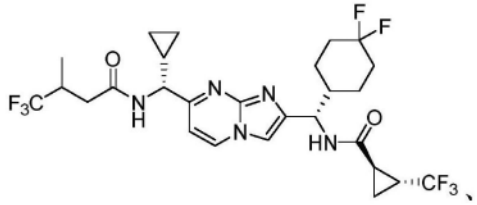
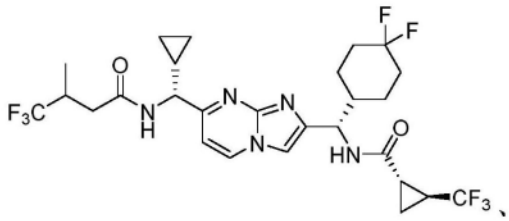
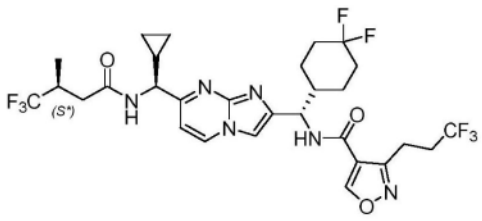
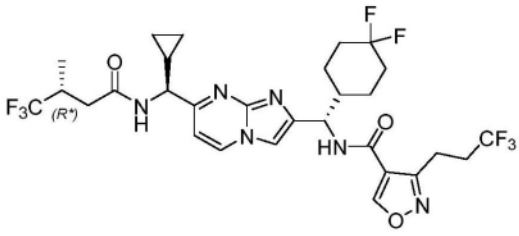
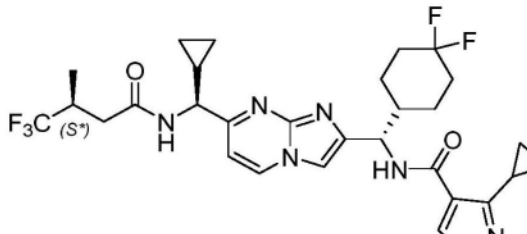
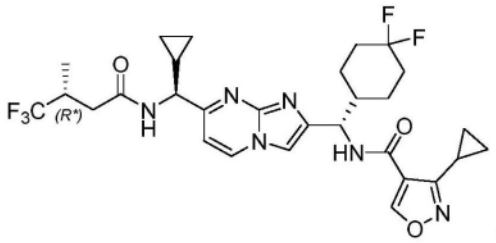
[0201]

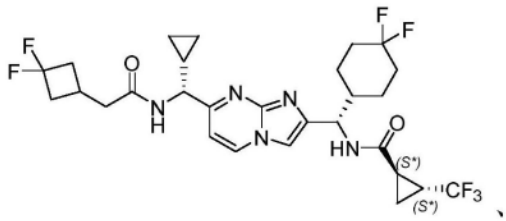
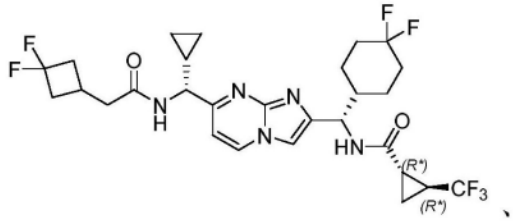
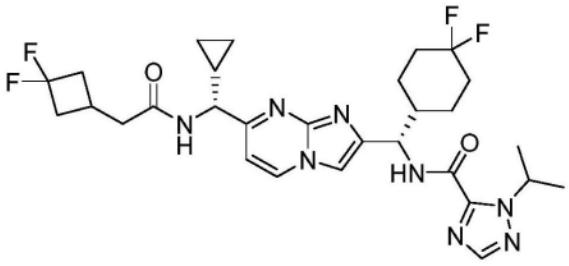
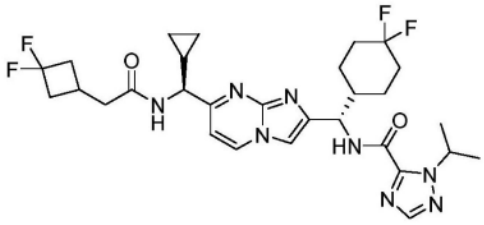
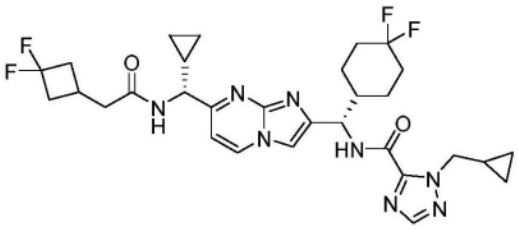
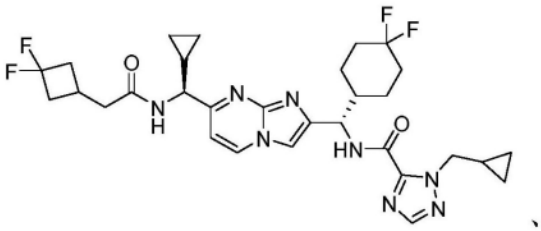
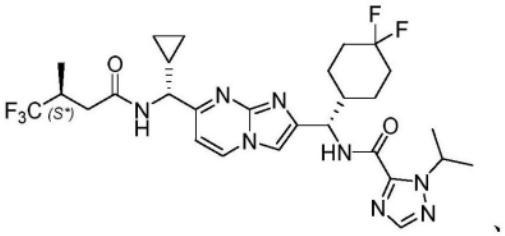
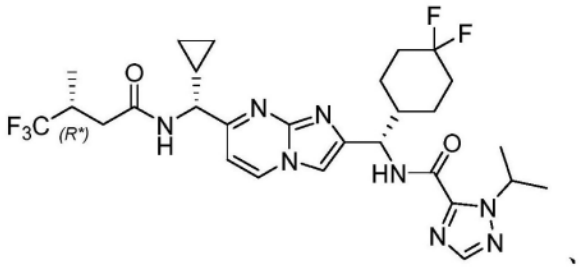
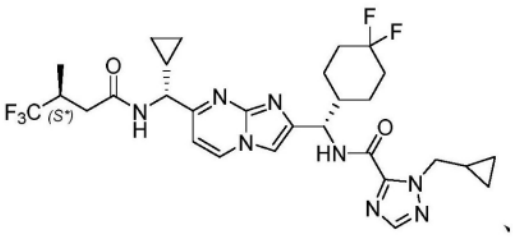
[0202] 

[0203] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中该化合物选自下表1AA中的化合物。

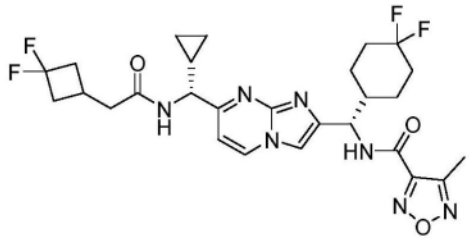
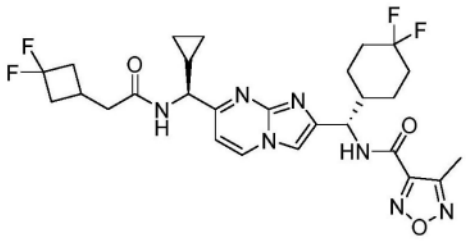
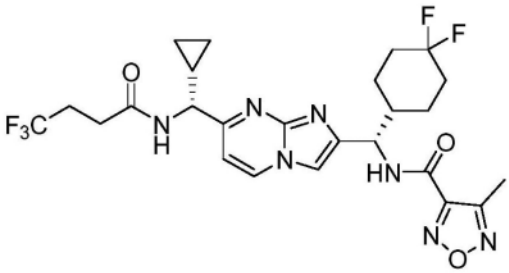
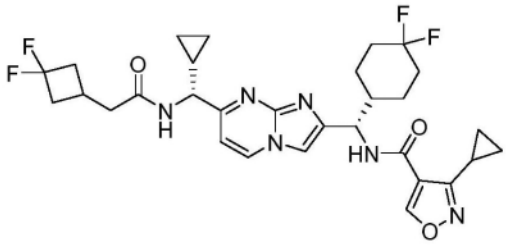
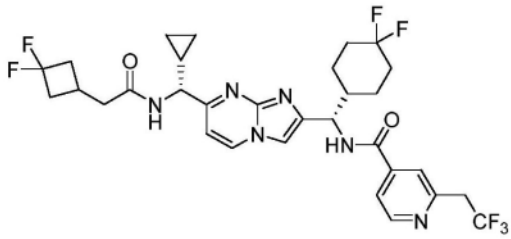
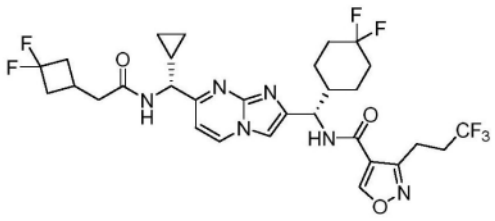
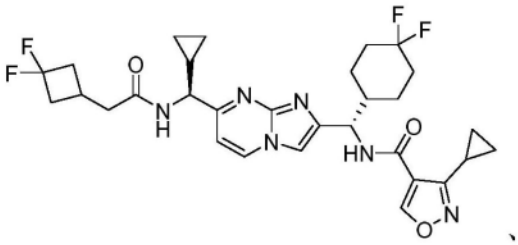
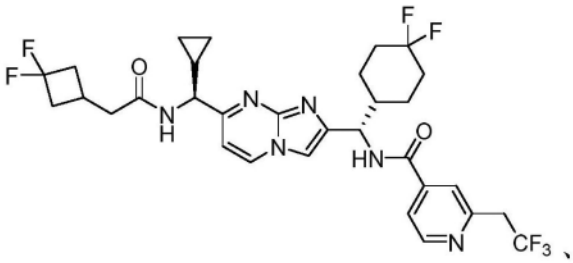
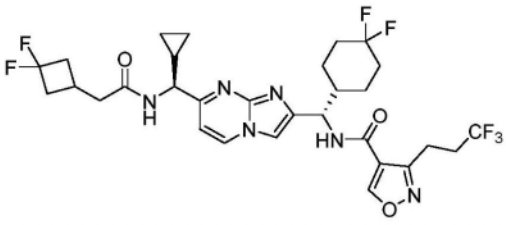
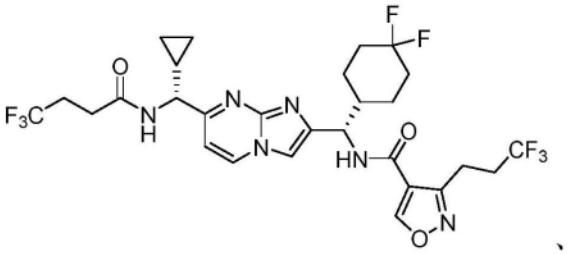
[0204] 表1AA

[0205] 、、、、、、、、、、、、

[0206]

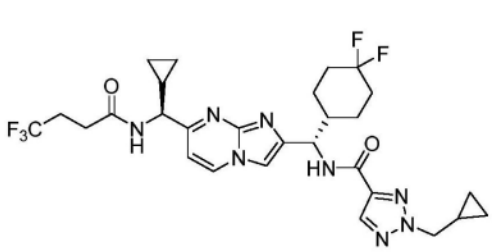
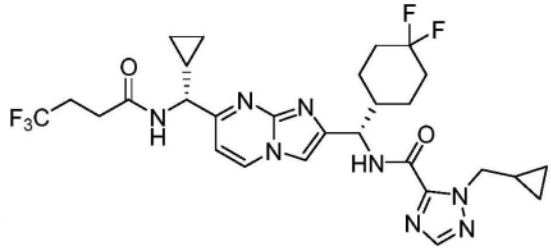
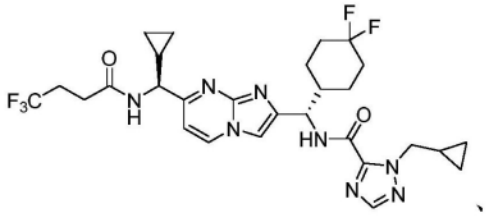
[0207]


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

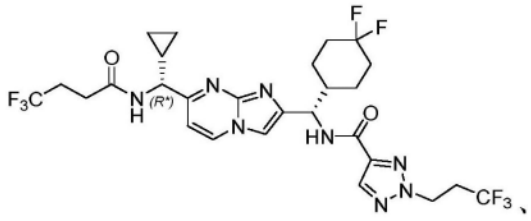
、

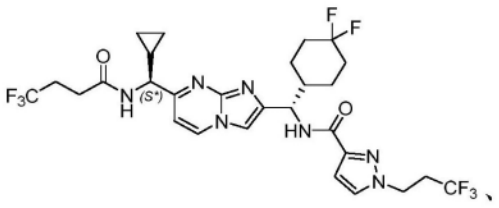
、

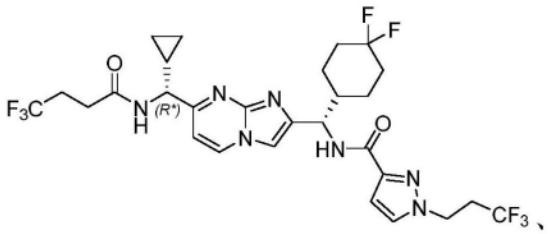
[0208]

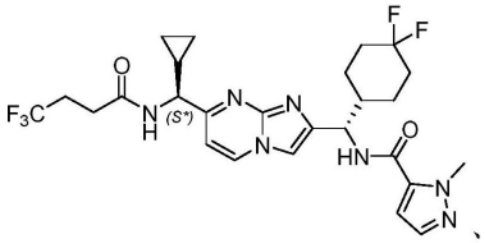




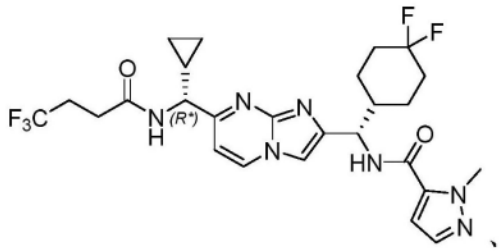
[0209]

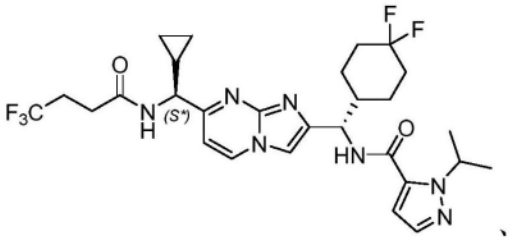


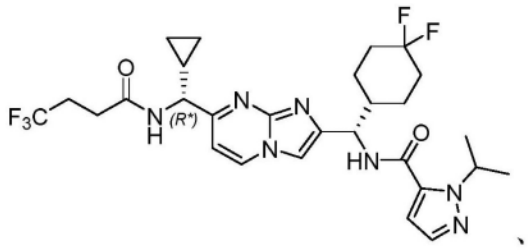


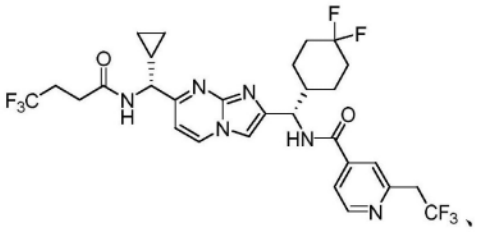


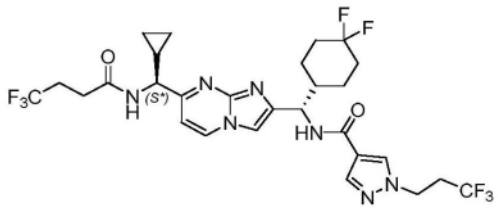
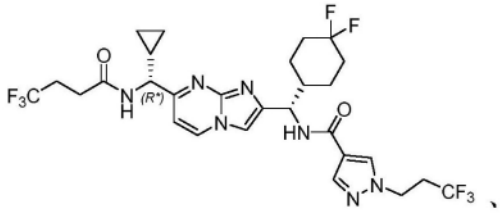
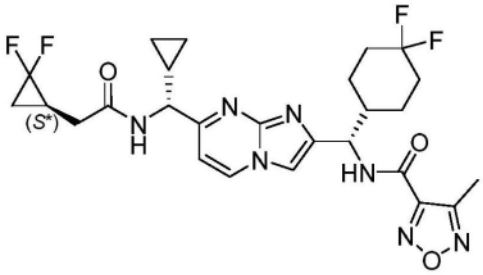
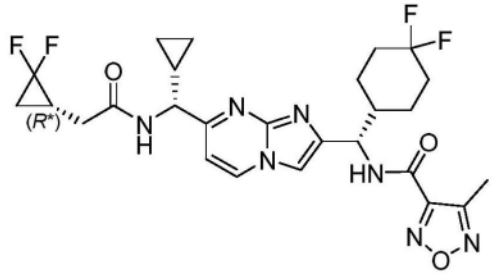
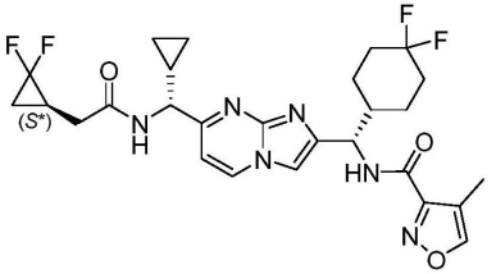
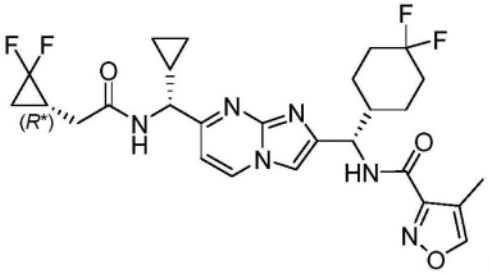




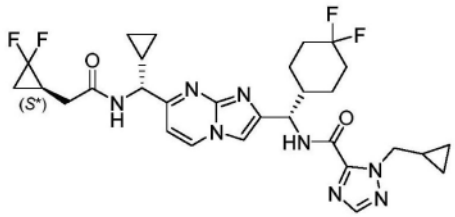
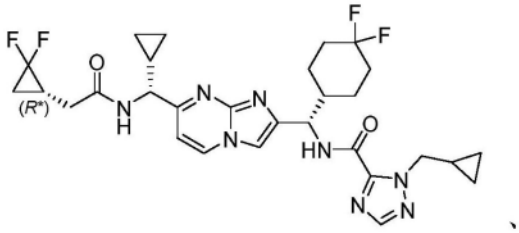
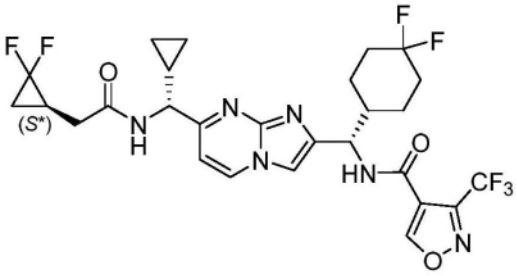
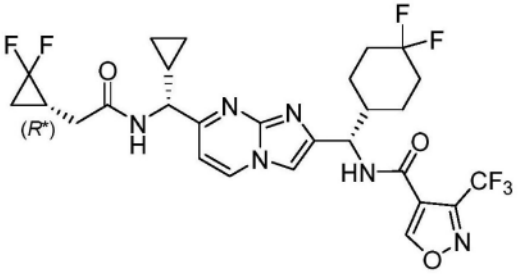
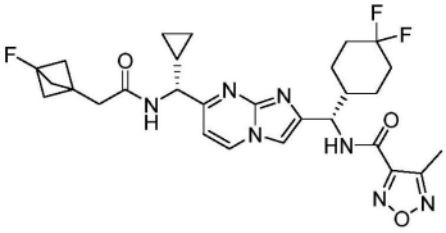
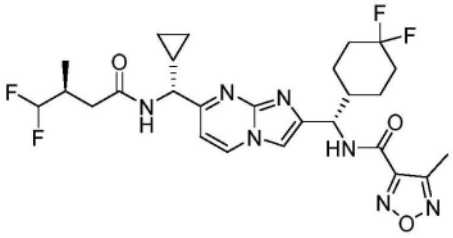


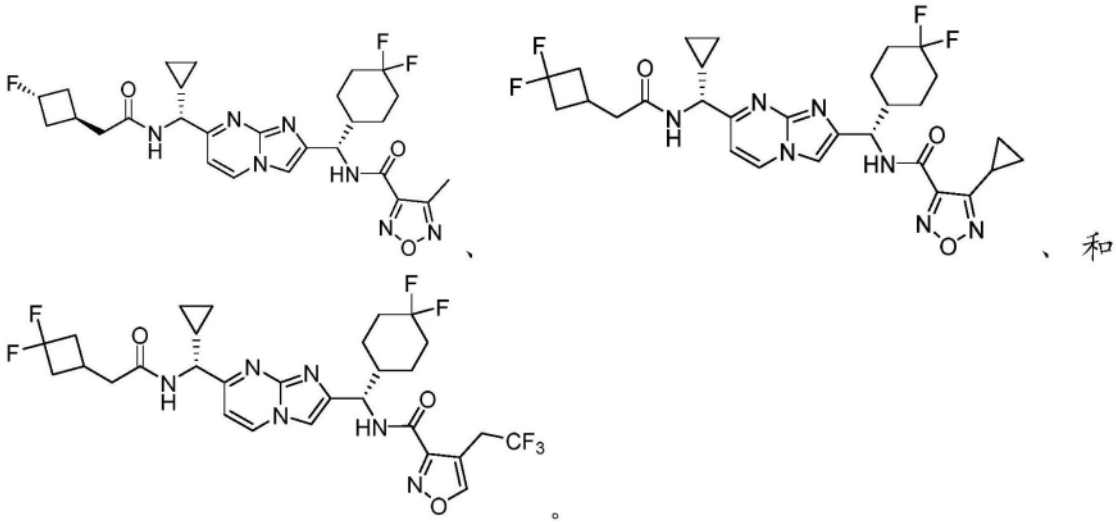





、

、

、

、

、

、

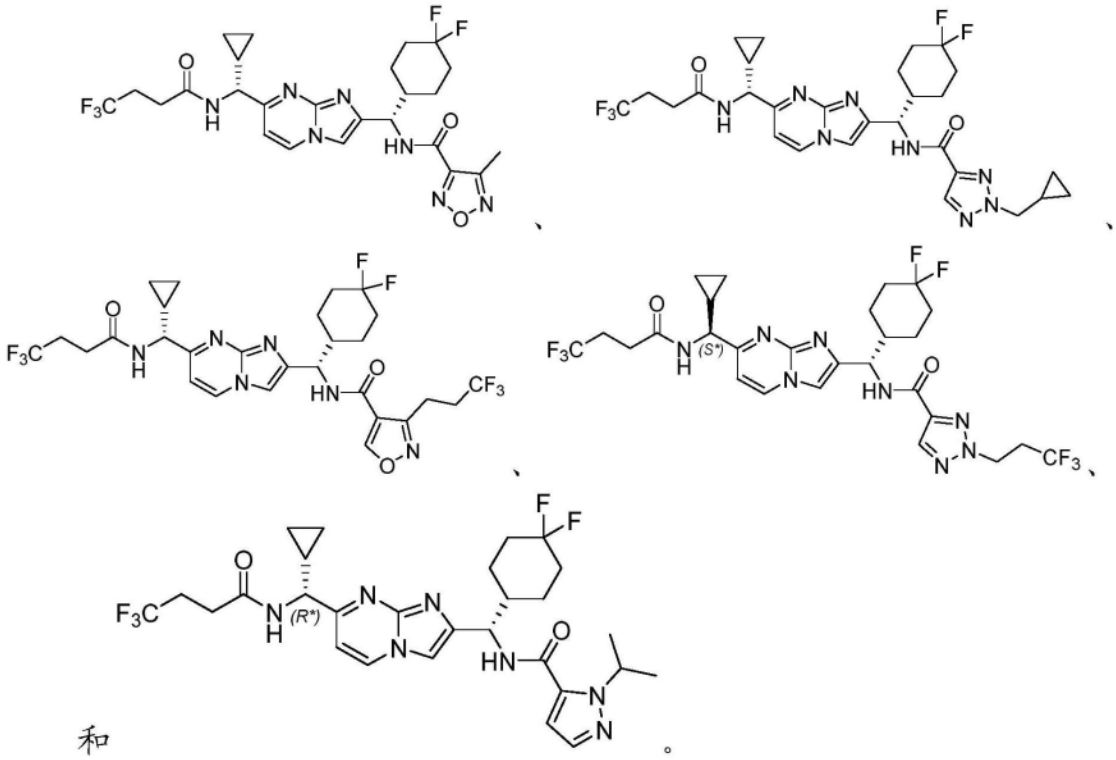
[0210]


、

、

、

、

、

、

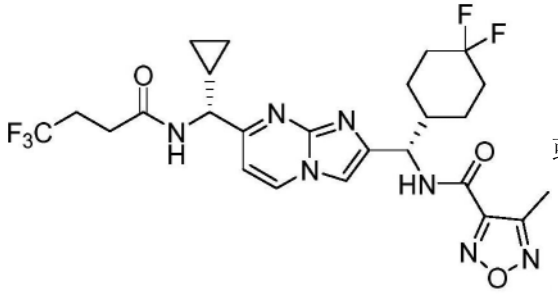
[0211] 

[0212] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中该化合物选自下表1B中的化合物。

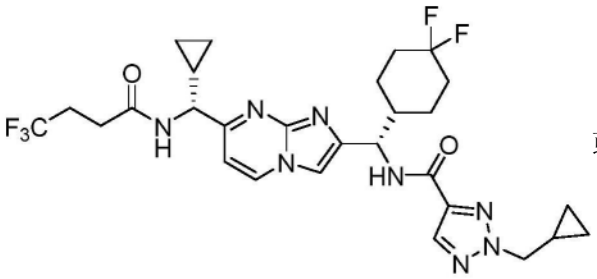
[0213] 表1B

[0214] 

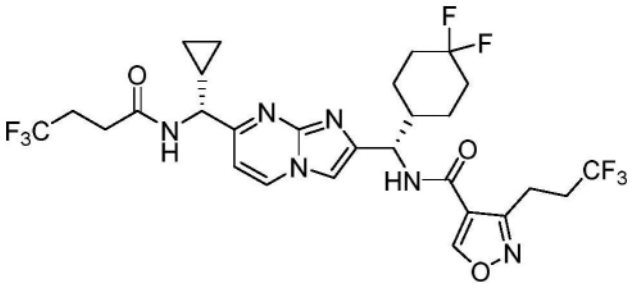
[0215] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物,其中该化合物为

[0216]  或其药学上可接受的盐。

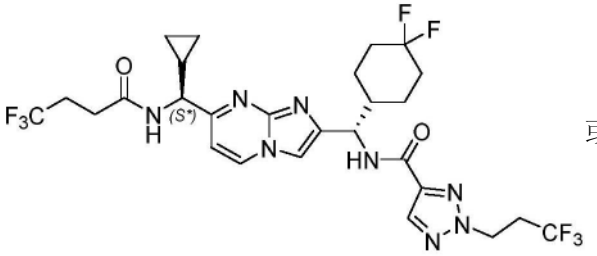
[0217] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物,其中该化合物为

[0218]  或其药学上可接受的盐。

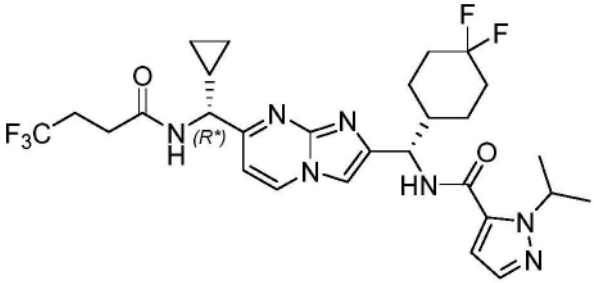
[0219] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物,其中该化合物为

[0220]  或其药学上可接受的盐。

[0221] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物,其中该化合物为

[0222]  或其药学上可接受的盐。

[0223] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物,其中该化合物为

[0224]  或其药学上可接受的盐。

[0225] 在一些实施方案中,本文公开了一种药物组合物,该药物组合物包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体。在一些实施方案中,该药物组合物被配制用于口服施用(例如,片剂或胶囊)。

[0226] 在一些实施方案中,本文公开了一种药物组合物,该药物组合物通过混合式I的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体而制成。

[0227] 在一些实施方案中,本文公开了一种用于制备药物组合物的方法,该方法包括混合式I的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体。

[0228] III.治疗用途

[0229] 本申请还涉及一种用于治疗和/或改善IL-17介导的炎性综合征、障碍或疾病的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐、其组合物或其药物。

[0230] 在一些实施方案中,本文公开了用于治疗或改善IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0231] 在一些实施方案中,本文公开了用于治疗和/或改善IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病选自由以下组成的组:银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、化脓性汗腺炎、大疱性类天疱疮、特应性皮炎、白斑病、多发性硬化症、哮喘、葡萄膜炎、慢性阻塞性肺病、多发性骨髓瘤和系统性红斑狼疮。

[0232] 在一些实施方案中,本文公开了用于治疗和/或改善IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病是银屑病。

[0233] 在一些实施方案中,本文公开了用于治疗和/或改善IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病是银屑病关节炎。

[0234] 在一些实施方案中,本文公开了用于治疗和/或改善IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病是类风湿性关节炎。

[0235] 在一些实施方案中,本文公开了用于治疗和/或改善IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病是强直性脊柱炎。

[0236] 在一些实施方案中,本文公开了用于治疗和/或改善IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病是化脓性汗腺炎。

[0237] 在一些实施方案中,本文公开了用于治疗和/或改善IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病是大疱性类天疱疮。

[0238] 在一些实施方案中,本文公开了用于治疗和/或改善IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病是特应性皮炎。

[0239] 在一些实施方案中,本文公开了用于治疗和/或改善IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病是白斑病。

[0240] 在一些实施方案中,本文公开了用于治疗和/或改善IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病是多发性硬化症。

[0241] 在一些实施方案中,本文公开了用于治疗和/或改善IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病是系统性红斑狼疮。

[0242] 在一些实施方案中,本文公开了用于治疗和/或改善IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病是哮喘。

[0243] 在一些实施方案中,本文公开了用于治疗和/或改善IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病是葡萄膜炎。

[0244] 在一些实施方案中,本文公开了用于治疗和/或改善IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病是慢性阻塞性肺病。

[0245] 在一些实施方案中,本文公开了用于治疗和/或改善IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病是多发性骨髓瘤。

[0246] 在一些实施方案中,本文公开了用于治疗和/或改善IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病是系统性红斑狼疮。

[0247] 在一些实施方案中,本文公开了用于治疗和/或改善IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病选自由以下组成的组:银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、化脓性汗腺炎、大疱性类天疱疮、特应性皮炎、白斑病、多发性硬化症、哮喘、葡萄膜炎、慢性阻塞性肺病、多发性骨髓瘤和系统性红斑狼疮,其中式I的化合物或其药学上可接受的盐为口服施用(例如,作为片剂或胶囊)。

[0248] 在一些实施方案中,本文公开了用于治疗和/或改善IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病选自由以下组成的组:银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、化脓性汗腺炎、大疱性类天疱疮、特应性皮炎、白斑病、多发性硬化症、哮喘、葡萄膜炎、慢性阻塞性肺病、多发性骨髓瘤和系统性红斑狼疮,其中治疗有效量为约10mg至300mg QD的剂量。在一些实施方案中,治疗有效量为约20mg至200mg QD的剂量。在一些实施方案中,治疗有效量为约50mg至100mg QD的剂量。

[0249] 在一些实施方案中,本文公开了用于治疗和/或改善IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病选自由以下组成的组:银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、化脓性汗腺炎、大疱性类天疱疮、特应性皮炎、白斑病、多发性硬化症、哮喘、葡萄膜炎、慢性阻塞性肺病、多发性骨髓瘤和系统性红斑狼疮,其中治疗有效量为约20mg至200mg BID的剂量。在一些实施方案中,治疗有效量为约50mg至100mg BID的剂量。在一些实施方案中,治疗有效量为约5mg至150mg BID的剂量。

[0250] 在一些实施方案中,本文公开了治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗和/或改善IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病的用途,该炎性综合征、障碍或疾病选自由以下组成的组:银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、化脓

性汗腺炎、大疱性类天疱疮、特应性皮炎、白斑病、多发性硬化症、哮喘、葡萄膜炎、慢性阻塞性肺病、多发性骨髓瘤和系统性红斑狼疮。

[0251] 在一些实施方案中,本文公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗和/或改善IL-17A介导的炎性综合征、障碍或疾病的药物中的用途,该炎性综合征、障碍或疾病选自由以下组成的组:银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、化脓性汗腺炎、大疱性类天疱疮、特应性皮炎、白斑病、多发性硬化症、哮喘、葡萄膜炎、慢性阻塞性肺病、多发性骨髓瘤和系统性红斑狼疮。

[0252] 在一些实施方案中,本文公开了用于治疗和/或改善IL-17介导的炎性综合征、障碍或疾病的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐、其组合物或其药物。

[0253] 在一些实施方案中,本文公开了治疗和/或改善IL-17介导的炎性综合征、障碍或疾病的方法,其中该综合征、障碍或疾病选自由以下组成的组:银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、化脓性汗腺炎、特应性皮炎、白斑病、多发性硬化症、哮喘、过敏性哮喘、激素抵抗性哮喘、中性粒细胞性哮喘、慢性阻塞性肺疾病、葡萄膜炎、多发性骨髓瘤和系统性红斑狼疮,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐、其组合物或其药物。

[0254] 在一些实施方案中,本文公开了治疗或改善IL-17介导的炎性综合征、障碍或疾病的方法,其中该综合征、障碍或疾病选自由以下组成的组:银屑病、银屑病关节炎和强直性脊柱炎,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐、其组合物或其药物。

[0255] 在一些实施方案中,本文公开了通过施用治疗有效量的式I的至少一种化合物或其药学上可接受的盐来调节哺乳动物中IL-17活性的方法。

[0256] 本文还公开了抑制白介素-17的产生的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0257] IV.联合疗法

[0258] 式I的化合物或其药学上可接受的盐、其组合物或其药物还可与一种或多种附加的治疗剂联合使用。

[0259] 在一些实施方案中,该一种或多种附加的治疗剂选自由以下组成的组:抗炎剂、免疫调节剂和免疫抑制剂。

[0260] 在一些实施方案中,该一种或多种附加的治疗剂选自由以下组成的组:

[0261] (a)抗TNFα剂,诸如英夫利昔单抗(Remicade®)、阿达木单抗(Humira®)、赛妥珠单抗(Cimzia®)、戈利木单抗(Simponi®)、依那西普(Enbrel®)、沙利度胺(Immunoprin®)、来那度胺(Revlimid®)和泊马度胺(Pomalyst®/Imnovid®);

[0262] (b)抗p40抗体剂,诸如优特克单抗(Stelara®);和

[0263] (c)抗p19抗体剂,诸如古塞库单抗(Tremfya®)、替拉珠单抗(Ilumya™/Ilumetri)、瑞莎珠单抗(Skyrizi™)和米吉珠单抗。

[0264] 在一些实施方案中,本文公开了在有此需要的受试者中治疗和/或改善IL-17介导

的炎性综合征、障碍或疾病的方法，该方法包括向该受试者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐、其组合物或其药物与一种或多种附加的治疗剂(诸如抗炎剂、免疫调节剂或免疫抑制剂)的联合疗法，其中所述综合征、障碍或疾病选自由以下组成的组：银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、化脓性汗腺炎、特应性皮炎、白斑病、多发性硬化症、哮喘、过敏性哮喘、激素抵抗性哮喘、中性粒细胞性哮喘、慢性阻塞性肺疾病、葡萄膜炎、多发性骨髓瘤和系统性红斑狼疮。

[0265] 在一些实施方案中，本文公开了在有此需要的受试者中治疗和/或改善IL-17介导的炎性综合征、障碍或疾病的方法，该方法包括向该受试者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐、其组合物或其药物与一种或多种附加的治疗剂(诸如抗炎剂或免疫抑制剂)的联合疗法，其中所述综合征、障碍或疾病是银屑病、银屑病关节炎、强直性脊柱炎。在一些实施方案中，IL-17介导的炎性综合征、障碍或疾病是银屑病。在一些实施方案中，IL-17介导的炎性综合征、障碍或疾病是银屑病关节炎。在一些实施方案中，IL-17介导的炎性综合征、障碍或疾病是强直性脊柱炎。

[0266] V.剂量方案

[0267] 当用作IL-17A调节剂时，本文所公开的化合物可以约0.5mg至约1g、优选地约0.5mg至约500mg之间的剂量范围内的有效量以单次剂量或分开的日剂量施用。在一些实施方案中，剂量为约5mg至400mg。在一些实施方案中，剂量为约10mg至300mg。在一些实施方案中，剂量为约0.5mg、1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg或100mg的式I的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，剂量为约100mg、105mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、195mg或200mg的式I的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，剂量为约200mg、205mg、210mg、215mg、220mg、225mg、230mg、235mg、240mg、245mg、250mg、255mg、260mg、265mg、270mg、275mg、280mg、285mg、290mg、295mg或300mg的式I的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，剂量为约300mg、315mg、320mg、325mg、330mg、335mg、340mg、345mg、350mg、355mg、360mg、365mg、370mg、375mg、380mg、385mg、390mg、395mg或400mg的式I的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，剂量为约400mg、405mg、410mg、415mg、420mg、425mg、430mg、435mg、440mg、445mg、450mg、455mg、460mg、465mg、470mg、475mg、480mg、485mg、490mg、495mg或500mg的式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0268] 在一些实施方案中，式I的化合物或其药学上可接受的盐可以约10mg至300mg QD的剂量范围内的有效量施用。在一些实施方案中，式I的化合物或其药学上可接受的盐可以约20mg至200mg QD的剂量范围内的有效量施用。在一些实施方案中，式I的化合物或其药学上可接受的盐可以约50mg至100mg QD的剂量范围内的有效量施用。

[0269] 在一些实施方案中，式I的化合物或其药学上可接受的盐可以约20mg至200mg QD的剂量范围内的有效量施用。在一些实施方案中，式I的化合物或其药学上可接受的盐可以约50mg至100mg QD的剂量范围内的有效量施用。

[0270] 所施用的剂量将受诸如给药途径，接受者的健康状况、体重和年龄，治疗频率以及同期治疗和不相关的治疗的存在等因素影响。

[0271] 对于本领域的技术人员还将显而易见的是，本发明的化合物或其药物组合物的治

疗有效剂量将根据期望的效果而变化。因此,本领域技术人员可容易地确定待施用的最佳剂量,并且最佳剂量将随所使用的具体化合物、给药方式、制剂强度和疾病状况的进展而变化。另外,与接受治疗的具体受试者相关的因素,包括受试者年龄、体重、饮食和施用时间,将导致需要将剂量调整至适当的治疗水平。因此,上述剂量为一般情况的示例。当然,可能会存在其中应使用较高或较低剂量范围的个别情况,并且这类情况也在本发明的范围内。

[0272] VI.药学上可接受的盐

[0273] 药学上可接受的酸性盐/阴离子盐包括且不限于乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、酒石酸氢盐、溴化物、依地酸钙、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、对羟乙酰氨基苯肿酸盐、已基间苯二酚盐、海巴明、氢溴酸盐、盐酸盐、羟萘酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘液酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、次乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、甲苯磺酸盐和三乙碘化物。有机酸或无机酸还包括其不限于氢碘酸、过氯酸、硫酸、磷酸、丙酸、乙醇酸、甲磺酸、羟基乙磺酸、草酸、2-萘磺酸、对甲苯磺酸、环己烷氨基磺酸、糖精酸或三氟乙酸。

[0274] 药学上可接受的碱性/阳离子盐包括但不限于铝、2-氨基-2-羟甲基-丙烷-1,3-二醇(也称为三(羟甲基)氨基甲烷、氨基丁三醇或“TRIS”)、氨、苄星、t-丁胺、钙、葡糖酸钙、氢氧化钙、氯普鲁卡因、胆碱、碳酸氢胆碱、氯化胆碱、环己胺、二乙醇胺、乙二胺、锂、LiOMe、L-赖氨酸、镁、葡甲胺、NH_3、NH_4OH、N-甲基-D-葡糖胺、哌啶、钾、t-丁醇钾、氢氧化钾(水溶液)、普鲁卡因、奎宁、钠、碳酸钠、2-乙基己酸钠、氢氧化钠、三乙醇胺或锌。

[0275] VII.药物组合物

[0276] 可将式I的化合物或药学上可接受的盐配制成包含任何已知的药学上可接受的载体的药物组合物。示例性载体包括但不限于任何合适的溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂以及等渗剂。同样可作为制剂组分的示例性赋形剂包括填充剂、粘合剂、崩解剂和润滑剂。

[0277] 式I的化合物的药学上可接受的盐,或其药学上可接受的盐包括由无机或有机的酸或碱形成的常规无毒盐或季铵盐。此类酸加成盐的示例包括乙酸盐、己二酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、十二烷基硫酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、草酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐和酒石酸盐。碱盐包括铵盐、碱金属盐诸如钠盐和钾盐、碱土金属盐诸如钙盐和镁盐、有机碱盐诸如二环己胺盐以及氨基酸诸如精氨酸的盐。另外,可以将碱性含氮基团用例如烷基卤进行季铵化。

[0278] 本发明的药物组合物可以通过能实现其预期目的的任何方式施用。示例包括通过肠胃外、皮下、静脉内、肌内、腹膜内、透皮、局部、口腔或眼等途径施用。另选地或同时地,可通过口服途径施用。适用于肠胃外施用的制剂包括水溶性形式的活性化合物(例如,水溶性盐)的水溶液、酸性溶液、碱性溶液、右旋糖水溶液、等渗碳水化合物溶液以及环糊精包合配合物。

[0279] 本文还公开了一种制备药物组合物的方法,该方法包括将药学上可接受的载体与式I的化合物中的任一种化合物或其药学上可接受的盐混合。另外,本申请包括通过将药学

上可接受的载体与本发明的化合物中的任一种化合物混合而制备的药物组合物。

[0280] 实施例

[0281] 缩写

[0282] 在本文以及整个申请中,可使用以下缩写。

[0283]	Ac	乙酰基
[0284]	ACN	乙腈
[0285]	Boc	叔丁氧羰基
[0286]	br	宽峰
[0287]	Bu	丁基
[0288]	Cbz	苄氧羰基
[0289]	CbzCl	氯甲酸苄酯
[0290]	cod	环辛二烯
[0291]	δ	NMR化学位移(以相对于标准物的每百万份低场计)
[0292]	d	双峰
[0293]	d	天
[0294]	DCM	二氯甲烷
[0295]	DCE	二氯乙烷
[0296]	DEA	二乙胺
[0297]	DIPEA	N,N-二异丙基乙胺(Hünig碱)
[0298]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0299]	DMSO	二甲基亚砜
[0300]	EDCI	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐
[0301]	ESI	电喷射离子化
[0302]	Et	乙基
[0303]	EtOAc	乙酸乙酯
[0304]	FCC	快速柱色谱
[0305]	Fmoc	芴甲氧羰基
[0306]	g	克
[0307]	h	小时
[0308]	HATU	N-[(二甲基氨基)-1H-1,2,3-三唑并-[4,5-b]吡啶-1-基亚甲基]-N-甲基甲铵六氟磷酸盐N-氧化物
[0309]	HOBt	1-羟基苯并三唑
[0310]	HPLC	高压液相色谱法
[0311]	Hz	赫兹
[0312]	i	异
[0313]	IPA	异丙醇
[0314]	J	偶联常数(NMR光谱)
[0315]	L	升
[0316]	LC	液相色谱法

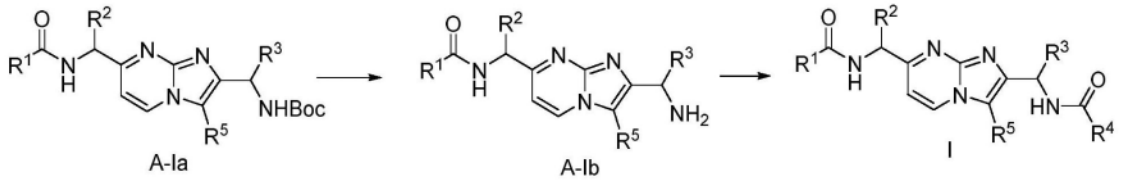
[0317]	m	毫或多重峰
[0318]	m/z	质荷比
[0319]	M^+	母体分子离子
[0320]	M	摩尔每升(摩尔/升)
[0321]	Me	甲基
[0322]	mCPBA	3-氯过苯甲酸
[0323]	MeCN	乙腈
[0324]	min	分钟
[0325]	μ	微
[0326]	MS	质谱或分子筛
[0327]	MTBE	叔丁基甲醚
[0328]	NCS	N-氯代丁二酰亚胺
[0329]	n	正常
[0330]	n	纳
[0331]	N	标准(当量浓度)
[0332]	NMR	核磁共振
[0333]	Pd/C	碳载钯
[0334]	PPTS	对甲苯磺酸吡啶鎓
[0335]	Pr	丙基
[0336]	q	四重峰
[0337]	rt	室温
[0338]	s	单峰
[0339]	Selectfluor™	1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐)
[0340]	SFC	超临界流体色谱法
[0341]	t	叔
[0342]	t	三重峰
[0343]	TCFH	氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒六氟磷酸盐
[0344]	Tf	三氟甲磺酸盐(三氟甲磺酸酯)
[0345]	TFA	三氟乙酸
[0346]	THF	四氢呋喃
[0347]	TMS	三甲基甲硅烷基
[0348]	wt%	重量百分比

[0349] 在一些实施方案中,本文提供了本文所公开的可用于制备式I的化合物或其药学上可接受的盐的方法和中间体。

[0350] 一般方案:

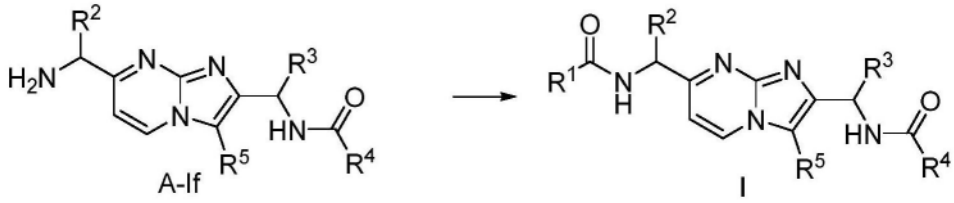
[0351] 式I的化合物根据本文所述的合成方法合成,这些合成方法仅意在表示合成示例,而决非意在限制。除非另外指明,否则方案1至11中的取代基团如上文参考式I所定义。如果没有指出温度或温度范围,则应当理解反应在室温下进行。

[0352] 方案1

[0353] 

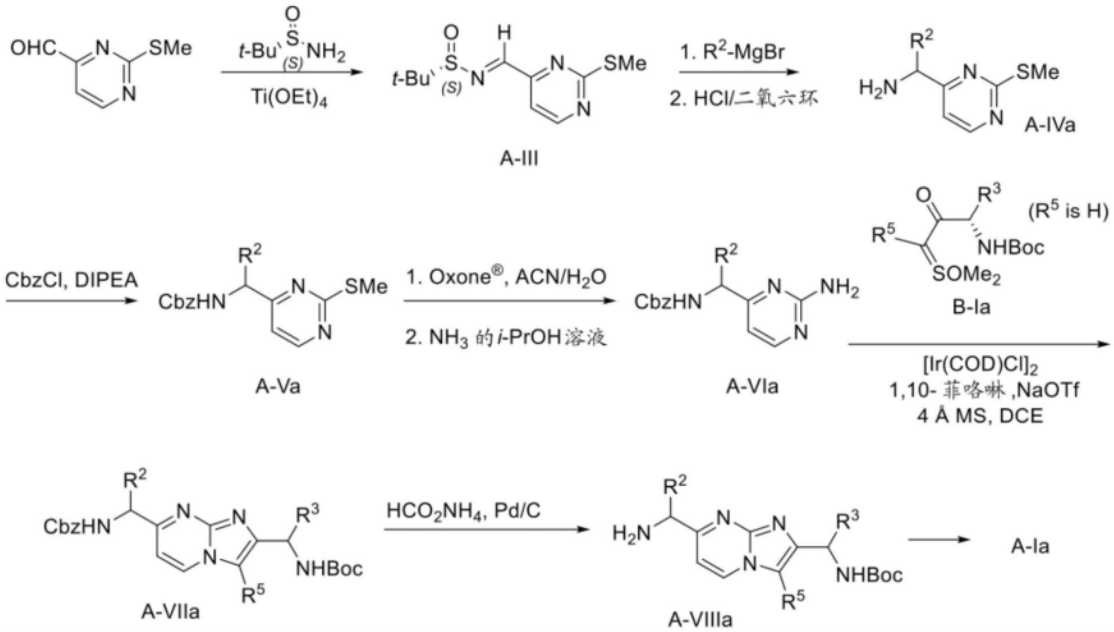
[0354] 式I的化合物可根据方案1制备。在酸性条件(诸如盐酸水溶液或TFA(纯的)或TFA的DCM溶液)下去除A-Ia的Boc基团,产生相应的胺A-Ib。上述去除Boc基团的条件被称为“Boc脱保护条件”。胺A-Ib随后通过酰胺键形成技术与羧酸(R^4-CO_2H(A-Ic))偶联以产生式I的化合物。酰胺键形成技术的示例包括:(i)胺A-Ib与羧酸A-Ic反应,其中任选地在以下物质的存在下用适当的活化剂例如碳二亚胺(诸如DCC或EDCI)活化羧酸:HOBt和/或催化剂诸如DMAP;卤代三氨基鏻盐诸如BOP、PyBOP或PyBroP;合适的吡啶鎓盐(诸如2-氯-1-甲基吡啶鎓氯化物);或者另一合适的偶联剂诸如HBTU、HATU或2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三膦烷-2,4,6-三氧化物(T3P®)。这些偶联反应任选地在叔胺诸如N-甲基吗啉、二异丙基乙胺或三乙胺的存在下,在合适的溶剂诸如DCM、THF、DMF以及它们的混合物中进行,产生式I的化合物;(ii)另选地,在碱诸如TEA、DIPEA、吡啶或NMO的存在下,在溶剂诸如THF或DCM中,胺A-Ib与羧酸氯(R^4-COCl(A-Id))或酸酐((R^4-C(O))$_2$O(A-Ie))反应,产生式I的化合物。

[0355] 方案2

[0356] 

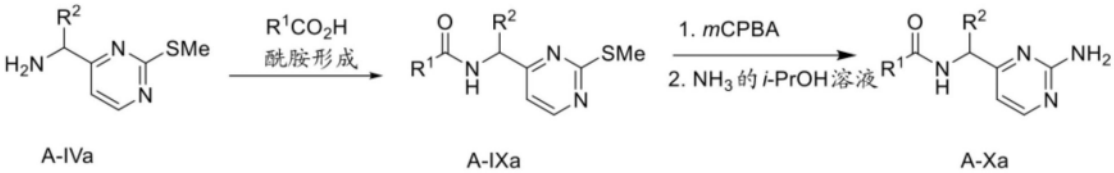
[0357] 另选地,式I的化合物可根据方案2制备。胺A-If随后通过酰胺键形成技术与羧酸(R^1-CO_2H(A-Ig))偶联以产生式I的化合物。酰胺键形成技术的示例包括:(i)胺A-If与羧酸A-Ig反应,其中任选地在以下物质的存在下用适当的活化剂例如碳二亚胺(诸如DCC或EDCI)活化羧酸:HOBt和/或催化剂诸如DMAP;卤代三氨基鏻盐诸如BOP、PyBOP或PyBroP;合适的吡啶鎓盐(诸如2-氯-1-甲基吡啶鎓氯化物);或者另一合适的偶联剂诸如HBTU、HATU或2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三膦烷-2,4,6-三氧化物(T3P®)。这些偶联反应任选地在叔胺诸如N-甲基吗啉、二异丙基乙胺或三乙胺的存在下,在合适的溶剂诸如DCM、THF、DMF以及它们的混合物中进行,产生式I的化合物;(ii)另选地,在碱诸如TEA、DIPEA、吡啶或NMO的存在下,在溶剂诸如THF或DCM中,胺A-If与羧酸氯(R^1-COCl(A-Ih))或酸酐((R^1-C(O))$_2$O(A-Ii))反应,产生式I的化合物。

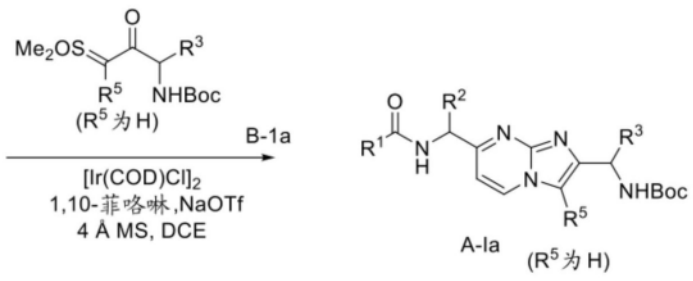
[0358] 方案3

[0359] 

[0360] 式A-Ia的化合物可根据方案3中示出的顺序制备。2-(甲硫基)嘧啶-4-甲醛与(S)-(-)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺缩合,产生相应的亚磺酰亚胺化合物A-III。将亲核含碳试剂诸如烷基卤化镁(R^2MgBr)添加到亚磺酰亚胺化合物A-III中,产生相应的亚磺酰胺(结构未示出),并在酸性条件(诸如盐酸的二氧六环水溶液)下水解该亚磺酰胺,产生化合物A-IVa。在碱诸如DIPEA的存在下,在溶剂诸如DCM中,使用试剂诸如CbzCl对A-IVa内的胺进行后续保护,产生氨基甲酸酯化合物A-Va。上述保护作为CBz基团的胺的条件被称为“Cbz保护条件”。在溶剂诸如乙腈水溶液或mCPBA中,使用氧化剂诸如Oxone®对化合物A-Va内的甲硫醚进行氧化,产生相应的砜(结构未示出),在溶剂诸如异丙醇中用氨处理该砜时,产生化合物A-VIa。在催化剂诸如二-μ-氯双[(1,2,5,6-η)-1,5-环辛二烯]二铱的存在下,化合物A-VIa与内翁盐化合物B-Ia进行环化缩合,其中R^5为H,产生化合物A-VIIa。在钯催化剂的存在下,在溶剂诸如甲醇水溶液中,使用试剂诸如甲酸铵对Cbz基团进行脱保护,产生相应的胺,使用SFC将该胺分离成非对映异构体,得到化合物A-VIIIa。上述去除Cbz基团的条件被称为“Cbz脱保护条件”。使用方案2所述的条件进行后续酰胺键形成,产生通式结构A-Ia的化合物。

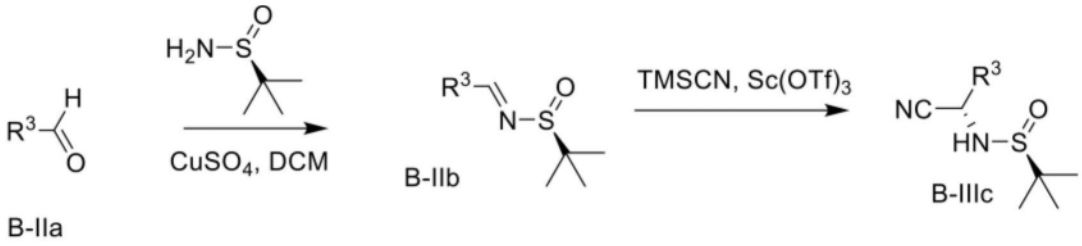
[0361] 方案4



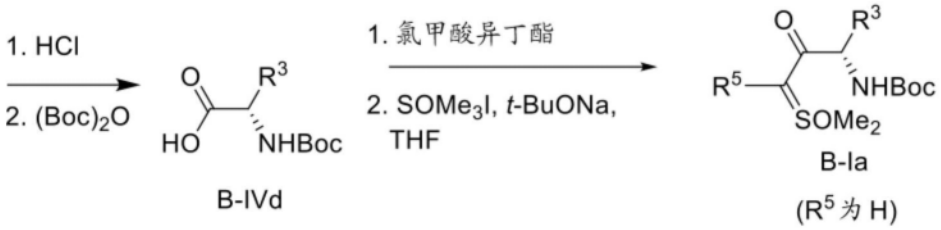
[0362] 

[0363] 另选地,化合物A-Ia可如方案4所示进行制备。使用如方案2所述的酰胺键偶联条件,将胺化合物A-IVa与羧酸R^1CO_2H(化合物A-Ig)偶联,产生化合物A-IXa。使用氧化剂诸如mCPBA对甲硫醚化合物A-IXa进行氧化,产生相应的砜(结构未示出),在溶剂诸如异丙醇中用氨处理该砜时,产生化合物A-Xa。在催化剂诸如二-μ-氯双[(1,2,5,6-η)-1,5-环辛二烯]二铱的存在下,化合物A-Xa与内翁盐化合物B-1a进行环化缩合,其中R^5为H,产生化合物A-Ia。

[0364] 方案5

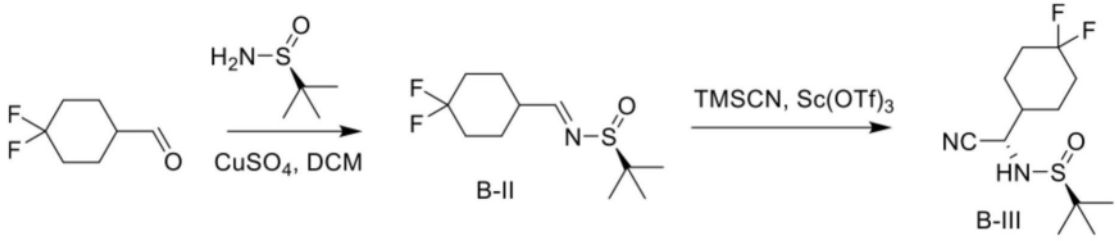


[0365]

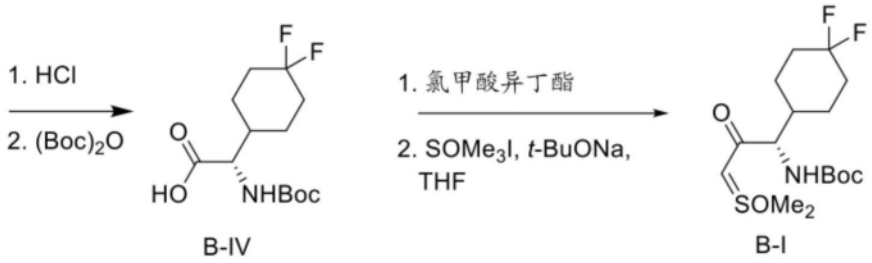


[0366] 化合物B-Ia可如方案5所示进行制备。在脱水剂诸如硫酸铜II的存在下,在溶剂诸如DCM中,用(S)-(-)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺处理醛B-IIa,产生亚磺酰亚胺B-IIb。在催化剂诸如$Sc(OTf)_3$的存在下,在溶剂诸如DCM中,使用TMSCN对化合物B-IIb进行氰化,产生腈化合物B-IIIc。在酸性条件(诸如盐酸水溶液)下同时水解化合物B-IIIc的腈和亚磺酰胺基团,产生相应的氨基酸(结构未示出)。在溶剂诸如DCM、THF或它们的混合物中,通过使相应的氨基酸的游离NH_2与二碳酸二叔丁酯($(Boc)_2O$)反应产生化合物B-IVd,从而将该相应的氨基酸作为氨基甲酸叔丁酯(Boc基团)受到保护。在碱诸如Et_3N的存在下,在溶剂诸如THF中,用氯甲酸异丁酯处理化合物B-IVd,得到相应的混合酸酐(结构未示出)。用(二甲基(氧代)-λ^6-亚硫基)甲烷处理该混合酸酐产生内翁盐化合物B-Ia,该(二甲基(氧代)-λ^6-亚硫基)甲烷通过混合三甲基碘化亚砜与碱诸如叔丁醇钠来原位制备。

[0367] 方案6



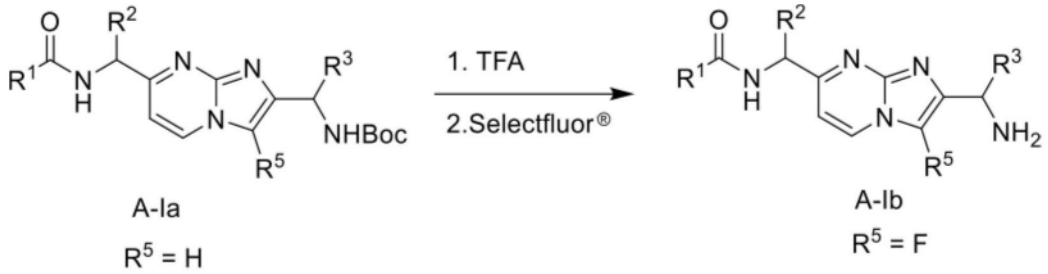
[0368]



[0369] 内翁盐化合物B-Ia可如方案6所示进行制备。在脱水剂诸如硫酸铜II的存在下,在溶剂诸如DCM中,用(S)-(-)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺处理4,4-二氟环已烷甲醛,产生亚磺酰亚胺B-II。在催化剂诸如$Sc(OTf)_3$的存在下,在溶剂诸如DCM中,使用TMSCN对化合物B-II进行氰化,产生腈化合物B-III。在酸性条件(诸如盐酸水溶液)下同时水解化合物B-III内的腈和亚磺酰胺基团,产生相应的氨基酸(结构未示出)。在溶剂诸如DCM、THF或它们的混合物中,通过使相应的氨基酸的游离NH_2与二碳酸二叔丁酯($(Boc)_2O$)反应产生化合物B-IV,从而将该相应的氨基酸作为氨基甲酸叔丁酯(Boc基团)受到保护。在碱诸如Et_3N的存在下,在溶剂诸如THF中,用氯甲酸异丁酯处理化合物B-IV,得到相应的混合酸酐(结构未示出)。用(二甲基(氧代)-λ^6-亚硫基)甲烷处理该混合酸酐产生内翁盐化合物B-I,该(二甲基(氧代)-λ^6-亚硫基)甲烷通过混合三甲基碘化亚砜与碱诸如叔丁醇钠来原位制备。

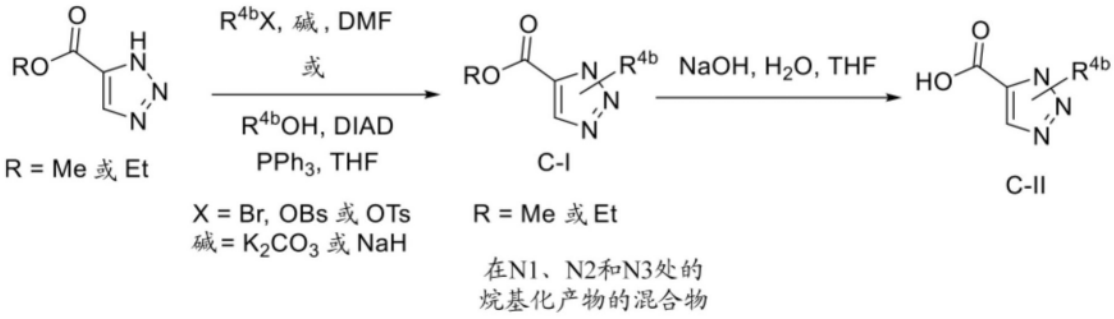
[0370] 方案7

[0371]



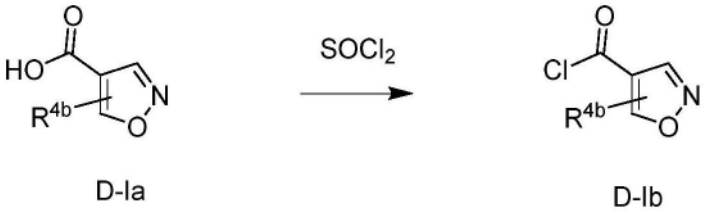
[0372] 其中R^5为F的式A-Ib的化合物可由其中R^5为H的式A-Ia的化合物制备。使用Boc脱保护条件去除化合物A-Ia内的Boc保护基团,随后在溶剂诸如乙腈中用氟化剂诸如Selectfluor®处理,产生化合物A-Ib。

[0373] 方案8

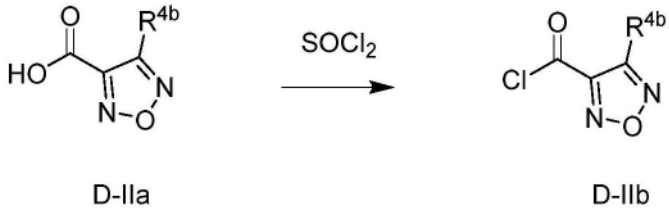
[0374] 

[0375] 被取代的1,2,3-三唑-5-羧酸化合物C-II可如方案8所示进行制备。在溶剂诸如DMF中,通过用碱诸如碳酸钾和烷化剂诸如烷基溴化物($R^{4b}Br$)处理,将1H-1,2,3-三唑-5-羧酸酯烷基化,产生N1、N2或N3-1,2,3-三唑-5-羧酸酯化合物C-I的混合物。通过FCC分离这些N1、N2或N3-1,2,3-三唑-5-羧酸酯化合物C-I。在溶剂诸如THF中,用碱水溶液诸如氢氧化钠水解该酯,产生羧酸C-II。

[0376] 方案9

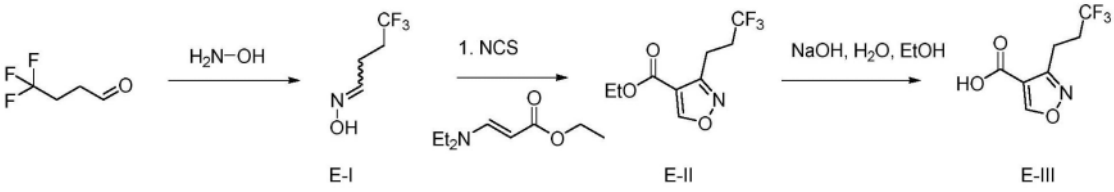


[0377]



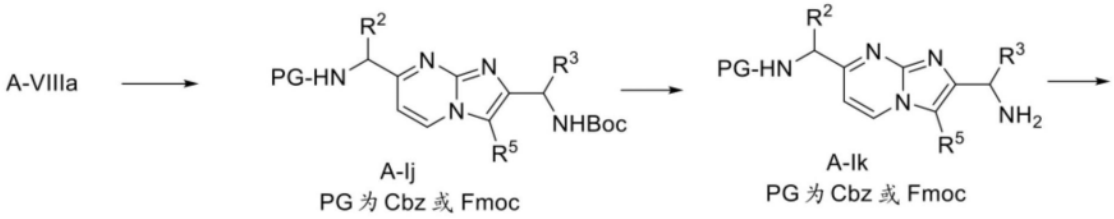
[0378] 杂芳族羧酸氯D-Ib和D-IIb可如方案9所示进行制备。用过量亚硫酰氯处理异噁唑-4-羧酸D-Ia,产生酰氯D-Ib。用过量亚硫酰氯处理4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸D-IIa,产生酰氯D-IIb。

[0379] 方案10

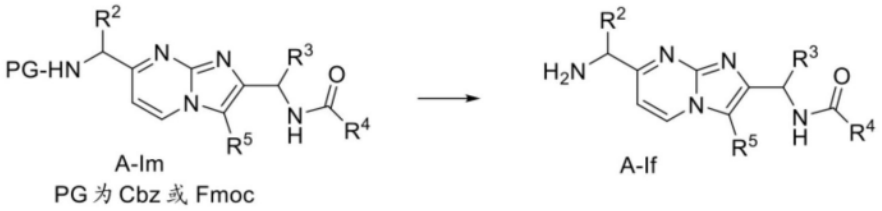
[0380] 

[0381] 3-位取代的异噁唑-4-羧酸E-III可如方案10所示进行制备。在溶剂诸如乙醇中,4,4,4-三氟丁醛与羟胺盐酸盐缩合,产生相应的肟E-I。用NCS进行后续处理并在溶剂诸如氯仿中与3-(二乙基氨基)丙烯酸乙酯进行环加成,产生酯E-II。在乙醇水溶液中,用氢氧化钠皂化该酯,产生异噁唑4-羧酸E-III。

[0382] 方案11



[0383]



[0384] 化合物A-If可如方案11所示进行制备。将化合物A-VIIIa作为氨基甲酸酯(诸如苄氧基羰基(Cbz)或芴甲氧羰基(Fmoc))受到保护,产生化合物A-Ij。通过使A-VIIIa经受Cbz保护条件来制备其中PG为Cbz的化合物A-Ij。在碱诸如N-甲基吗啉、二异丙基乙胺或三乙胺的存在下,在溶剂诸如DCM或THF中,通过用Fmoc-Cl处理A-VIIIa来制备其中PG为Fmoc的化合物A-Ij。使化合物A-Ij经受Boc脱保护条件,产生化合物A-Ik。使化合物A-Ik经受酰胺键形成条件(诸如方案1所述的由化合物A-Ib制备式I的化合物的那些条件),产生化合物A-Im。当氨基甲酸酯化合物A-Im为Cbz基团时,使用Cbz保护基团去除条件将其去除,产生A-If。当氨基甲酸酯化合物A-Im为Fmoc基团时,在溶剂诸如DMF中通过用碱诸如哌啶处理将其去除,产生A-If。

[0385] 在获得下文实施例中描述的化合物和相应的分析数据时,除非另外指明,否则遵循以下实验和分析方案。

[0386] 除非另外指明,否则将反应溶液在室温和$N_{2(g)}$或$Ar_{(g)}$气氛下搅拌。当溶液被"浓缩至干"时,它们使用旋转蒸发器减压浓缩,当溶液被干燥时,它们通常经干燥剂诸如$MgSO_4$或Na_2SO_4干燥。

[0387] 除非另外指明,否则正相快速柱色谱(FCC)使用乙酸乙酯(EtOAc)/己烷、CH_2Cl_2/MeOH或CH_2Cl_2/10%2N NH_3的MeOH溶液作为洗脱剂,用预包装的硅胶柱诸如RediSep®在硅胶上进行。

[0388] 薄层色谱使用Merck硅胶60F_{254} 2.5cm×7.5cm 250μm或5.0cm×10.0cm250μm预涂布硅胶板进行。制备型薄层色谱使用EM Science硅胶60F_{254} 20cm×20cm 0.5mm预涂布板进行,该预涂布板具有20cm×4cm的浓缩区。除非另外指明,否则质谱是在Agilent系列1100MSD上使用电喷雾电离(ESI),以正离子模式获得。计算的质量对应于精确质量。NMR谱在Bruker型号DPX400(400MHz)、DPX500(500MHz)、DRX600(600MHz)光谱仪中的任一者上获得。以下^{1}H NMR数据的格式如下:在四甲基硅烷参照物的低场的化学位移(单位为ppm)(多重度,耦合常数J(单位为Hz),积分)。

[0389] 当收率以百分数的形式给出时,这种收率是指被给出该收率的实体的质量与同一实体在特定化学计量条件下可获得的最大量之比。除非另外指明,否则以百分比形式给出的试剂浓度是指质量比。

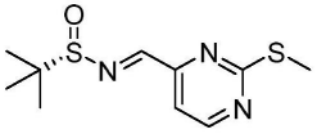
[0390] 一般来讲,使用ChemDraw Ultra 17.1(CambridgeSoft Corp.,Cambridge,MA)或

OEMetaChemV1.4.0.4(Open Eye)生成化学名。

[0391] 中间体

[0392] 中间体1

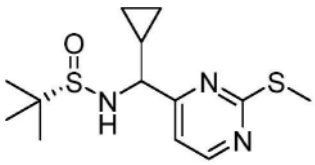
[0393] (S,E)-2-甲基-N-((2-(甲硫基)嘧啶-4-基)亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺

[0394] 

[0395] 在氮气下于20℃-30℃向配备有顶置式搅拌器的500mL三颈烧瓶中装入2-(甲硫基)嘧啶-4-甲醛(30g,194.7mmol)、(S)-t-BuSONH$_2$(26.4g,214mmol)、Ti(OEt)$_4$(8.9g,38.9mmol)和THF(300mL)。将混合物真空浓缩。向残余物中装入饱和NaHCO$_3$水溶液(60mL)、H$_2$O(400mL)和EtOAc(300mL)并搅拌15min。将所得混合物过滤,并将滤饼用EtOAc(60mL)洗涤。相分离后,将水相用EtOAc(300mL)萃取。将合并的有机相真空浓缩。通过FCC(10:1石油醚/乙酸乙酯)纯化残余物,得到呈黄色固体的标题化合物。

[0396] 中间体2

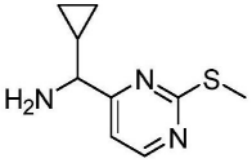
[0397] (S)-N-(环丙基(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[0398] 

[0399] 在氮气下,向配备有顶置式搅拌器的2L三颈烧瓶中分别装入(S)-2-甲基-N-((2-(甲硫基)嘧啶-4-基)亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺(47.3g,183.8mmol,中间体1)和THF(710mL)。将所得溶液冷却至-78℃,在-78℃下于30min内逐滴添加环丙基溴化镁(341mL,183.8mmol,0.6M的THF溶液)。将所得反应混合物在-78℃下搅拌1h。反应完成后,将混合物用20wt%柠檬酸水溶液(100mL)淬灭。然后,添加H$_2$O(2L),并将混合物用EtOAc(2×1L)萃取。将合并的有机相真空浓缩,得到呈棕色油状物的标题化合物。

[0400] 中间体3

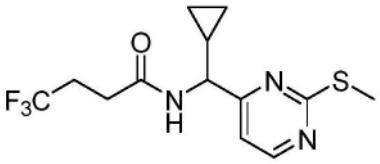
[0401] 环丙基(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)甲胺

[0402] 

[0403] 在氮气下向配备有顶置式搅拌器的2L三颈烧瓶中装入(S)-N-(环丙基(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(115g,295.7mmol,中间体2)和1,4-二氧六环(1150mL)。在冷却至15℃-20℃后,于30min内逐滴添加HCl溶液(380mL,1520mmol,4M的1,4-二氧六环溶液)。将所得混合物在15℃-20℃下搅拌1h。反应完成后,将反应混合物真空浓缩。将残余物溶解于H$_2$O(1150mL),然后用MTBE(3×600mL)萃取。相分离后,通过添加0.1N K$_2$CO$_3$水溶液,将水相的pH调节至pH为8-9。将所得溶液用EtOAc(6×600mL)萃取。将合并的EtOAc层真空浓缩,得到呈黄色固体的标题化合物。

[0404] 中间体4

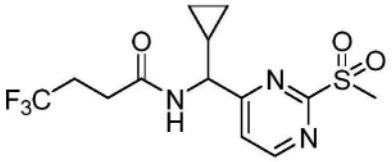
[0405] N-(环丙基(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)甲基)-4,4,4-三氟丁酰胺

[0406] 

[0407] 向环丙基(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)甲胺(7.1g,36.4mmol,中间体3)、4,4,4-三氟丁酸(5.86g,40mmol)、HOBt(5.16g,38.2mmol)和ACN(150mL)的混合物中添加DIPEA(7.52mL,43.6mmol),并将混合物搅拌10min。然后,添加EDCI(7.32g,38.2mmol),并将所得混合物在室温下搅拌1h,随后在60℃下搅拌1min,然后使其冷却至室温。通过添加水(800mL)淬灭反应物。形成沉淀物并将悬浮液在室温下搅拌30min。通过过滤收集固体,用水洗涤并冻干,得到呈白色固体的标题化合物。

[0408] 中间体5

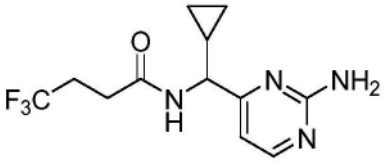
[0409] N-(环丙基(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)甲基)-4,4,4-三氟丁酰胺

[0410] 

[0411] 将N-(环丙基(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)甲基)-4,4,4-三氟丁酰胺(150mg,0.47mmol,中间体4)于DCM(5mL)中的混合物冷却至0℃。然后,添加mCPBA(243mg,1.41mmol),并将所得混合物在0℃下搅拌1h,随后在另外一小时内升温至室温。使混合物在饱和碳酸氢盐水溶液与DCM之间分配。将各层分离,并将有机层用水洗涤,随后用盐水洗涤,经无水$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。通过FCC(0-100%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到呈白色固体的标题化合物。

[0412] 中间体6

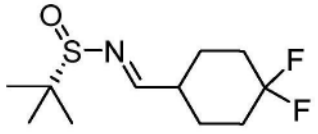
[0413] N-((2-氨基嘧啶-4-基)(环丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁酰胺

[0414] 

[0415] 向密封管中添加N-(环丙基(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)甲基)-4,4,4-三氟丁酰胺(600mg,1.71mmol,中间体5)和氨溶液(10mL,20mmol,2M的2-丙醇溶液)。将管密封,并将混合物在75℃下搅拌18h。将混合物冷却至室温,然后浓缩至干。通过FCC(0-100%(10%MeOH的EtOAc溶液)/己烷)纯化残余物,得到呈白色固体的标题化合物。

[0416] 中间体7

[0417] (S,E)-N-((4,4-二氟环己基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

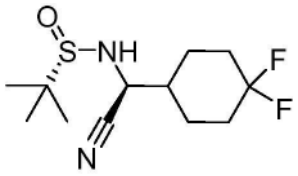
[0418] 

[0419] 向4,4-二氟环己烷甲醛(3mL,21.6mmol)、(S)-(-)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺(2.62g,21.6mmol)、硫酸铜(II)(10.75g,67.4mmol)和DCM(65mL)的混合物中添加PPTS

(574mg,2.29mmol),并将所得混合物在室温下搅拌48h。之后,添加Celite®并将混合物过滤。将滤饼用EtOAc冲洗,并将合并的滤液浓缩。通过FCC(0-40%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到呈透明无色油状物的标题化合物。

[0420] 中间体8

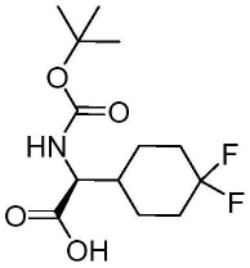
[0421] (S)-N-((S)-氰基(4,4-二氟环己基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[0422] 

[0423] 向(S,E)-N-((4,4-二氟环己基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(3.22g,12.8mmol,中间体7)和TMSCN(3.21mL,25.6mmol)的DCM(85mL)溶液中添加三氟甲磺酸钪(727mg,1.48mmol),并将所得悬浮液在室温下搅拌72h。之后,将混合物通过硅胶垫过滤,用EtOAc冲洗,并将滤液浓缩至干。通过FCC(30%-80%EtOAc/己烷,随后45%-70%EtOAc/己烷)将残余物纯化两次,得到呈无色结晶固体的标题化合物。

[0424] 中间体9

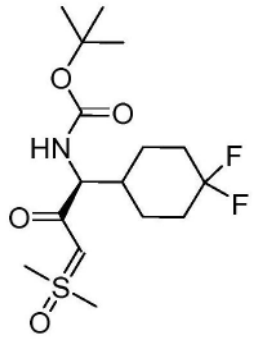
[0425] (S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(4,4-二氟环己基)乙酸

[0426] 

[0427] 将(S)-N-((S)-氰基(4,4-二氟环己基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1g,3.6mmol,中间体8)于HCl(9mL,107.5mmol,37%水溶液)中的混合物在80℃下搅拌24h,然后冷却至室温。然后,添加水以溶解冷却后形成的固体,并将混合物用EtOAc洗涤两次,并浓缩至干。将残余物用1N NaOH水溶液(10mL)稀释,并用EtOAc洗涤两次。然后,添加THF(10mL),随后添加二碳酸二叔丁酯(0.8mL,3.7mmol),将混合物在室温下搅拌45h。之后,将混合物用Et_2O洗涤,并通过添加1N HCl水溶液使水层呈酸性。然后将水层用EtOAc萃取,并将有机物合并,经无水$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩至干,得到呈无色泡沫的标题化合物。

[0428] 中间体10

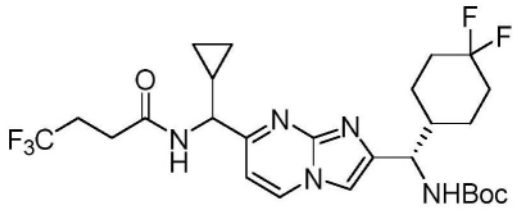
[0429] (S)-(1-(4,4-二氟环己基)-3-(二甲基(氧代)-λ^6-磺胺亚基)-2-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0430] 

[0431] 将三甲基碘化亚砜(2.64g,12mmol)添加到叔丁醇钾(1.31g,11.7mmol)的THF(42mL)溶液中,并将所得混合物在回流下搅拌2h。之后,将溶液冷却至0℃。向单独烧瓶中添加(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(4,4-二氟环己基)乙酸(2.4g,6.96mmol,中间体9)、Et_3N(0.96mL,6.96mmol)和THF(9mL),然后将该溶液逐滴添加到0℃的氯甲酸异丁酯(0.9mL,6.96mmol)的THF(21mL)溶液中。将所得混合物在0℃下搅拌30min。然后将悬浮液过滤,并将固体用0℃的THF(2mL)洗涤。将洗涤液和滤液合并,并冷却至0℃,然后逐滴添加到内翁盐溶液中。将所得混合物在0℃下搅拌2h。之后,使混合物在水与EtOAc之间分配。将水溶液用EtOAc(2×)进一步萃取,然后将有机层合并,用盐水洗涤,经无水$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩至干。通过FCC(50%-100%(10%MeOH的EtOAc溶液)/己烷)纯化残余物,得到呈无色固体的标题化合物。

[0432] 中间体11

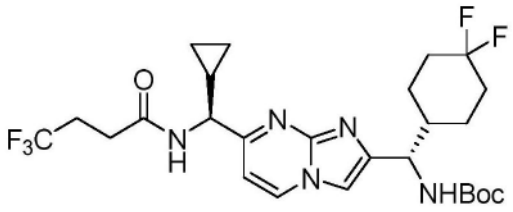
[0433] ((1S)-(7-(环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0434] 

[0435] 向配备有磁力搅拌器的50mL三颈烧瓶中装入N-((2-氨基嘧啶-4-基)(环丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁酰胺(1.0g,3.47mmol,中间体6)、(S)-(1-(4,4-二氟环己基)-3-(二甲基(氧代)-λ^6-磺胺亚基)-2-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯(1.66g,4.51mmol,中间体10)、$[Ir(COD)Cl]_2$(47mg,0.07mmol)、1,10-菲咯啉(40mg,0.14mmol)、NaOTf(40mg,0.14mmol)、4Å MS(3.0g,300%w/w)和DCE(15mL)。将所得混合物升温至80℃-85℃,并保持该温度达20h。之后,将混合物过滤,并将滤液真空浓缩。通过FCC(50%石油醚/EtOAc)纯化残余物,得到呈黄色固体的标题化合物。

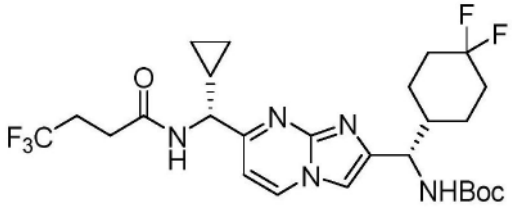
[0436] 中间体12

[0437] ((S)-(7-((S)-环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0438] 

[0439] 中间体13

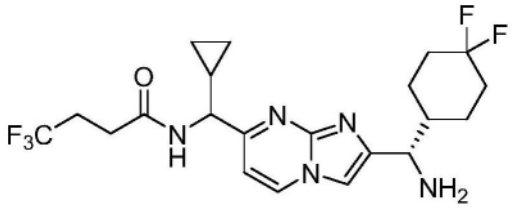
[0440] ((S)-(7-((R)-环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0441] 

[0442] ((1S)-(7-(环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(中间体11)通过SFC使用手性固定相(CHIRALPAK IH,50mm×250mm;20%i-PrOH(2mM NH_3的MeOH溶液)/CO_2)纯化,得到一对非对映异构体。第一洗脱异构体为中间体12,并且第二洗脱异构体为中间体13。

[0443] 中间体14

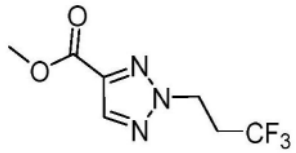
[0444] N-((2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁酰胺

[0445] 

[0446] 向((1S)-(7-(环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(215mg,0.38mmol,中间体11)的DCM(0.92mL)溶液中添加HCl(0.38mL,1.54mmol,4M的1,4-二氧六环溶液),并将所得悬浮液在室温下搅拌4h。将混合物浓缩至干,并使残余物在水与EtOAc之间分配。将水层用EtOAc进一步洗涤,然后将有机层弃去。通过添加15%NaOH水溶液使水层呈碱性,然后用EtOAc(3×)萃取。将有机层合并,经无水$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩至干,得到呈黄色膜的标题化合物。

[0447] 中间体15

[0448] 2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯

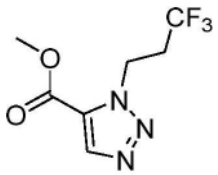
[0449] 

[0450] 向1H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯(5g,38.2mmol)、K_2CO_3(5.27g,38.2mmol)和DMF(49mL)的混合物中添加3-溴-1,1,1-三氟丙烷(4.07mL,38.2mmol),并将所得混合物在室温下搅拌17h。之后,将混合物通过Celite®垫过滤,用EtOAc冲洗并将滤液真空浓缩。使残余物

在EtOAc(50mL)与水(50mL)之间分配。将各层分离,并将水溶液用EtOAc(2×50mL)进一步萃取。将有机层合并,用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。通过FCC(0至75%EtOAc/已烷;第二洗脱异构体)纯化残余物,得到呈白色固体的标题化合物。

[0451] 中间体16

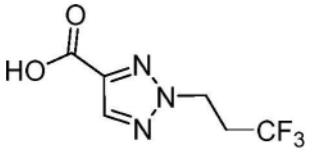
[0452] 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸甲酯

[0453] 

[0454] 如针对中间体15的合成所述制备标题化合物,并且该标题化合物是分离出的呈透明无色油状物的第一洗脱异构体。

[0455] 中间体17

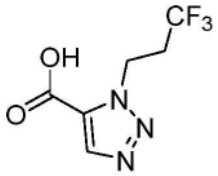
[0456] 2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸

[0457] 

[0458] 向2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯(4.28g,19.2mmol,中间体15)于THF(58mL)中的混合物中添加2M NaOH水溶液(58mL,115mmol),并将混合物在室温下搅拌15h。之后,将混合物浓缩以去除THF,然后用EtOAc(2×50mL)洗涤。然后通过添加1N HCl水溶液将水层酸化至pH为3,并用2-MeTHF(3×50mL)萃取。将有机层合并,用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干,得到呈白色固体的标题化合物。

[0459] 中间体18

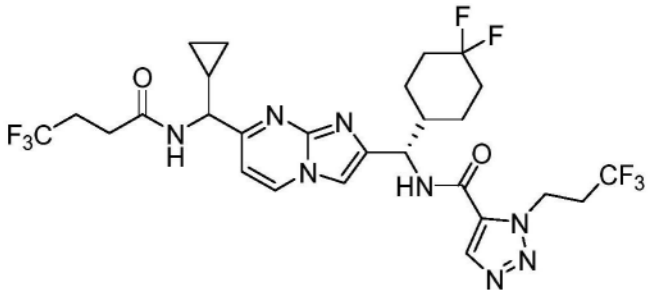
[0460] 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸

[0461] 

[0462] 如针对中间体17的合成所述,使用1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸甲酯(中间体16)代替2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯来制备标题化合物,得到呈白色固体的标题化合物。

[0463] 中间体19

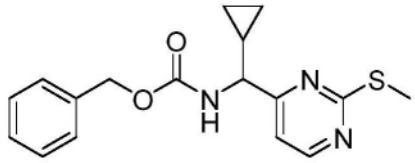
[0464] N-((1S)-(7-(环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酰胺

[0465] 

[0466] 将N-((2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁酰胺(80mg,0.16mmol,中间体14)、1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸(35mg,0.17mmol,中间体18)和HOBt(23mg,0.17mmol)的混合物用MeCN(0.75mL)稀释。添加DIPEA(0.069mL,0.4mmol),然后添加EDCI(32.5mg,0.17mmol),并将所得溶液加热至45℃达18h。之后,将溶液冷却至室温,并添加水和EtOAc。将各层分离,并将水层用EtOAc萃取两次。将有机层合并,用盐水洗涤,经无水$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。通过FCC(30%-100%丙酮/己烷)纯化残余物,得到呈淡黄色膜的标题化合物,即非对映异构混合物。

[0467] 中间体20

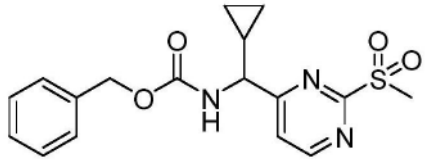
[0468] (环丙基(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)甲基)氨基甲酸苄酯

[0469] 

[0470] 向配备有顶置式搅拌器的1L三颈烧瓶中装入环丙基(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)甲胺(50g,256mmol,中间体3)、DIPEA(49.6g,385mmol)和DCM(500mL)。将所得混合物冷却至-5℃至5℃,并于30min内逐滴添加CbzCl(48g,282mmol)。将所得混合物在-5℃至5℃下搅拌1h。之后,用H_2O(100mL)淬灭反应物,并将各相分离。将有机相真空浓缩,得到呈黄色固体的标题化合物。

[0471] 中间体21

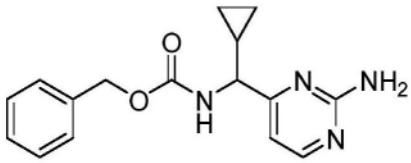
[0472] (环丙基(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)甲基)氨基甲酸苄酯

[0473] 

[0474] 在氮气下,向配备有顶置式搅拌器的3L三颈烧瓶中装入(环丙基(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)甲基)氨基甲酸苄酯(95g,231mmol,中间体20)、ACN(950mL)和H_2O(950mL)。冷却至0℃-10℃后,在0℃-10℃下分批添加Oxone®(638g,1038mmol),并将所得混合物在相同温度下搅拌3h。之后,将混合物过滤,并将滤饼用EtOAc(470mL)洗涤。收集滤液,并通过添加0.1N Na_2CO_3水溶液将pH调节至为约5至6。将各相分离,并将有机层浓缩至干。通过FCC(15%-50%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈棕色油状物的标题化合物。

[0475] 中间体22

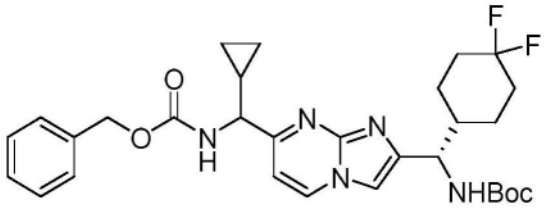
[0476] ((2-氨基嘧啶-4-基)(环丙基)甲基)氨基甲酸苄酯

[0477] 

[0478] 如针对中间体6的合成所述,使用(环丙基(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)甲基)氨基甲酸苄酯(中间体21)代替N-(环丙基(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)甲基)-4,4,4-三氟丁酰胺来制备标题化合物。通过FCC(35%EtOAc/石油醚)纯化粗物质,得到呈灰白色固体的标题化合物。

[0479] 中间体23

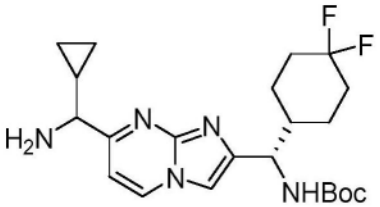
[0480] ((1S)-(7-((((苄氧基)羰基)氨基)(环丙基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0481] 

[0482] 在氮气下,向配备有顶置式搅拌器的500mL三颈烧瓶中分别装入((2-氨基嘧啶-4-基)(环丙基)甲基)氨基甲酸苄酯(11.0g,36.9mmol,中间体22)、(S)-(1-(4,4-二氟环己基)-3-(二甲基(氧代)-λ^6-磺胺亚基)-2-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯(20.0g,55.3mmol,中间体10)、$[Ir(COD)Cl]_2$(1.37g,1.84mmol)、1,10-菲咯啉(0.73g,3.69mmol)、NaOTf(0.73g,3.69mmol)、4Å MS(22.0g,200%w/w)和甲苯(165mL)。将所得混合物在80℃-85℃下搅拌40h。之后,将反应混合物冷却至室温,并浓缩至干。通过FCC(25%-50%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色固体的标题化合物。

[0483] 中间体24

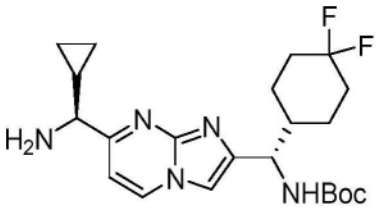
[0484] ((1S)-(7-(氨基(环丙基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0485] 

[0486] 在氮气下,向配备有顶置式搅拌器的500mL三颈烧瓶中分别装入((1S)-(7-((((苄氧基)羰基)氨基)(环丙基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(11.0g,19.3mmol,中间体23)、Pd/C(2.2g,20%w/w)、HCO_2NH_4(9.7g,154mmol)、MeOH(196mL)和H_2O(26.5mL)。在25℃-35℃下搅拌3h后,将混合物过滤,并将滤液真空浓缩以去除MeOH。将所得水溶液用2-MeTHF(2×300mL)萃取。将合并的有机相浓缩至干,得到呈灰白色固体的标题化合物。

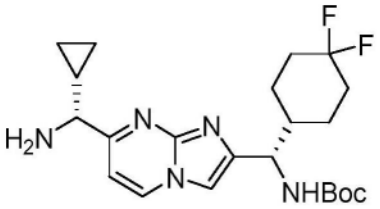
[0487] 中间体25

[0488] ((S)-(7-((S)-氨基(环丙基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0489] 

[0490] 中间体26

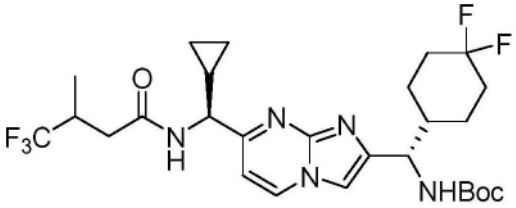
[0491] ((S)-(7-((R)-氨基(环丙基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0492] 

[0493] ((1S)-(7-(氨基(环丙基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(中间体24)通过SFC使用手性固定相(CHIRALPAK IH,50mm×250mm;30%MeOH(0.1%i-$PrNH_2$)/CO_2)纯化,得到一对非对映异构体。第一洗脱异构体为中间体25,并且第二洗脱异构体为中间体26。

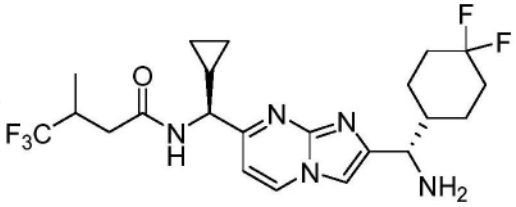
[0494] 中间体27

[0495] ((1S)-(7-((1S)-环丙基(4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0496] 

[0497] 将((S)-(7-((S)-氨基(环丙基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g,2.3mmol,中间体25)、3-三氟甲基丁酸(376mg,2.41mmol)、DIPEA(0.59mL,3.44mmol)和HOBt(0.33g,2.41mmol)的混合物用MeCN(50mL)稀释。将混合物在40℃下搅拌10min,然后添加EDCI(0.46g,2.41mmol)。将所得混合物在40℃下搅拌1h。之后,将混合物倒入水中,并用EtOAc萃取。将有机层合并,用盐水洗涤,经无水$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩至干,得到呈灰白色泡沫的标题化合物。

[0498] 中间体28

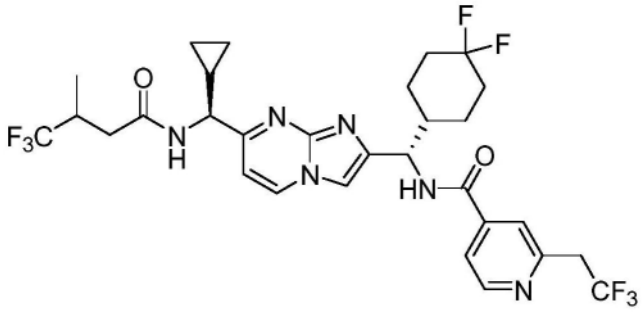
[0499] N-((S)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺 

[0500] 将((1S)-(7-((1S)-环丙基(4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.3g,2.27mmol,中间体27)于TFA

(10mL,131mmol)中的混合物在室温下搅拌5min,然后浓缩至干。将残余物用水稀释,并通过添加饱和$NaHCO_3$水溶液使其呈碱性。然后将混合物用EtOAc萃取三次。将有机层合并,用盐水洗涤,经无水$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩至干,得到呈棕褐色泡沫的标题化合物。

[0501] 中间体29

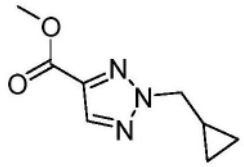
[0502] N-((1S)-(7-((1S)-环丙基(4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-2-(2,2,2-三氟乙基)异烟酰胺

[0503] 

[0504] 将N-((S)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺(100mg,0.21mmol,中间体28)、2-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-羧酸(45.5mg,0.22mmol)、DIPEA(0.055mL,0.32mmol)和HOBt(30mg,0.22mmol)的混合物用MeCN(5mL)稀释。将混合物在40℃下搅拌10min,然后添加EDCI(43mg,0.22mmol)。将所得混合物在40℃下搅拌30min。之后,将混合物倒入水中,并用EtOAc萃取。将有机层合并,用盐水洗涤,经无水$MgSO_4$干燥,并浓缩至干。通过FCC(0-100%(10%MeOH的EtOAc溶液)/己烷)纯化残余物,得到呈泡沫的标题化合物。

[0505] 中间体30

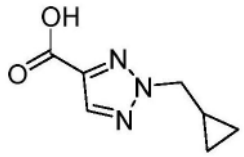
[0506] 2-(环丙基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯

[0507] 

[0508] 如针对中间体15的合成所述,使用(溴甲基)环丙烷代替3-溴-1,1,1-三氟丙烷来制备标题化合物,得到呈透明无色油状物的标题化合物。

[0509] 中间体31

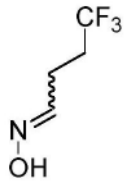
[0510] 2-(环丙基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸

[0511] 

[0512] 如针对中间体17的合成所述,使用2-(环丙基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯(中间体30)代替2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯来制备标题化合物,得到呈白色固体的标题化合物。

[0513] 中间体32

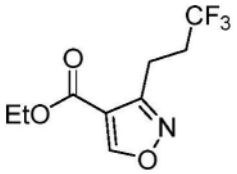
[0514] (EZ)-4,4,4-三氟丁醛肟

[0515] 

[0516] 将碳酸钾(3.29g,23.8mmol)添加到4,4,4-三氟丁醛(2g,15.9mmol)、羟胺盐酸盐(1.21g,17.5mmol)和EtOH(20mL)的混合物中,并将所得混合物在室温下搅拌16h。之后,将混合物浓缩至干,用水(10mL)稀释并用DCM(3×10mL)萃取。将有机层合并,用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干,得到呈无色油状物的标题化合物。

[0517] 中间体33

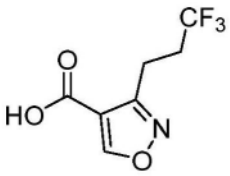
[0518] 3-(3,3,3-三氟丙基)异噁唑-4-羧酸乙酯

[0519] 

[0520] 将NCS(392mg,2.93mmol)添加到(EZ)-4,4,4-三氟丁醛肟(394mg,2.79mmol,中间体32)和氯仿(2mL)的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌3h。添加3-(二乙基氨基)丙烯酸乙酯(400mg,2.79mmol),并将反应混合物在室温下搅拌16h。同时,将混合物减压浓缩。然后,将残余物溶解于EtOAc(10mL),并用水(10mL)洗涤,随后用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。通过制备型HPLC(Boston Green柱,ODS 150mm×30mm×5μm)纯化(洗脱液:50%至80%(v/v)水/(0.2%甲酸)-ACN),并将所得产物悬浮于水(10mL)中,使用干冰/丙酮冷冻,然后冻干至干,得到标题化合物。

[0521] 中间体34

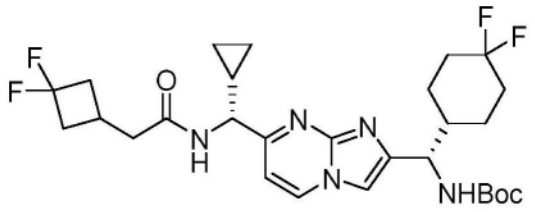
[0522] 3-(3,3,3-三氟丙基)异噁唑-4-羧酸

[0523] 

[0524] 将氢氧化钠(84mg,2.1mmol)添加到由3-(3,3,3-三氟丙基)异噁唑-4-羧酸乙酯(100mg,0.42mmol,中间体33)、H_2O(0.5mL)和EtOH(2.5mL)组成的混合物中。将所得混合物在室温下搅拌3h,然后减压浓缩,并将残余物用水(10mL)稀释。将所得混合物用1N HCl水溶液酸化至pH为3,使用干冰/丙酮冷冻,然后冻干至干,得到呈白色固体的标题化合物。

[0525] 中间体35

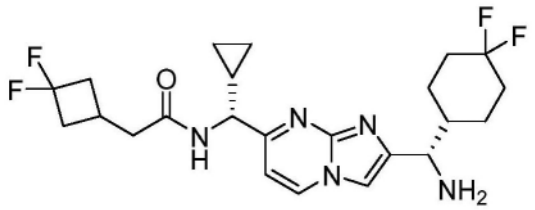
[0526] ((S)-(7-((R)-环丙基(2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0527] 

[0528] 将((S)-(7-((R)-氨基(环丙基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(750mg,1.72mmol,中间体26)、2-(3,3-二氟环丁基)乙酸(280mg,1.81mmol)和HOBt(244mg,1.81mmol)的混合物用MeCN(19mL)稀释。添加Hünig碱(0.45mL,2.58mmol),然后添加EDCI(347mg,1.81mmol),并将所得溶液加热至40℃达2h。之后,将溶液冷却至室温,并添加水和EtOAc。将各层分离,并将水层用EtOAc萃取两次。将有机层合并,用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到呈黄色泡沫的标题化合物。

[0529] 中间体36

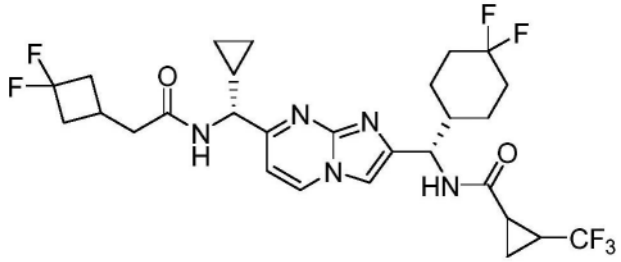
[0530] N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺

[0531] 

[0532] 如中间体28的合成所述,使用((S)-(7-((R)-环丙基(2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(中间体35)代替((1S)-(7-((1S)-环丙基(4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。

[0533] 中间体37

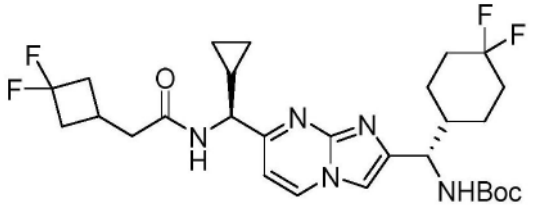
[0534] 反式-(1,2)-N-((S)-(7-((R)-环丙基(2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-2-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺

[0535] 

[0536] 将N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺(125mg,0.26mmol,中间体36)、反式-2-(三氟甲基)环丙烷-1-羧酸(46mg,0.3mmol)和HOBt(37mg,0.28mmol)的混合物用MeCN(2.9mL)稀释。添加Hünig碱(0.054mL,0.31mmol),然后添加EDCI(53mg,0.28mmol),并将所得溶液加热至40℃达2h。之后,将溶液冷却至室温,并添加水和EtOAc。将各层分离,并将水层用EtOAc再萃取一次。将有机层合并,用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过制备型HPLC(XBridge C18,40%至100%MeCN/NH_4OH水溶液(20mM))进一步纯化粗残余物,得到呈白色固体的标题化合物。

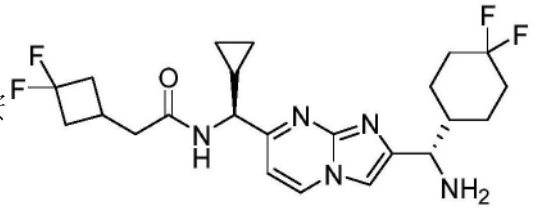
[0537] 中间体38

[0538] ((S)-(7-((S)-环丙基(2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0539] 

[0540] 如针对中间体35的合成所述,使用((S)-(7-((S)-氨基(环丙基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(中间体25)代替((S)-(7-((R)-氨基(环丙基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物,得到呈浅橙棕色泡沫的标题化合物。

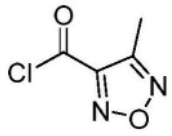
[0541] 中间体39

[0542] N-((S)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺 

[0543] 如中间体28的合成所述,使用((S)-(7-((S)-环丙基(2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(中间体38)代替((1S)-(7-((1S)-环丙基(4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。

[0544] 中间体40

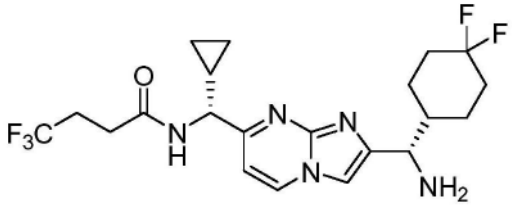
[0545] 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羰基氯

[0546] 

[0547] 将4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸(135mg,1.05mmol)和亚硫酰氯(6.4mL,88mmol)的混合物在80℃下搅拌2h,然后浓缩至干。

[0548] 中间体41

[0549] N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁酰胺

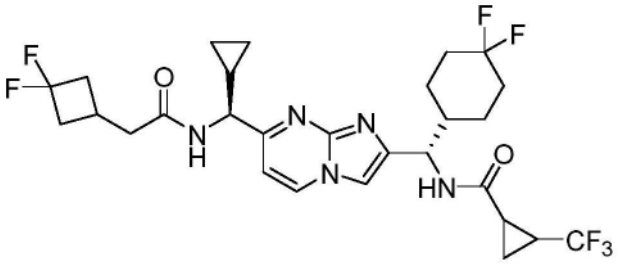
[0550] 

[0551] 如中间体28的合成所述,使用((S)-(7-((R)-环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)

咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(中间体13)代替((1S)-(7-((1S)-环丙基(4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。将粗残余物冻干,得到呈灰白色固体的标题化合物。

[0552] 中间体42

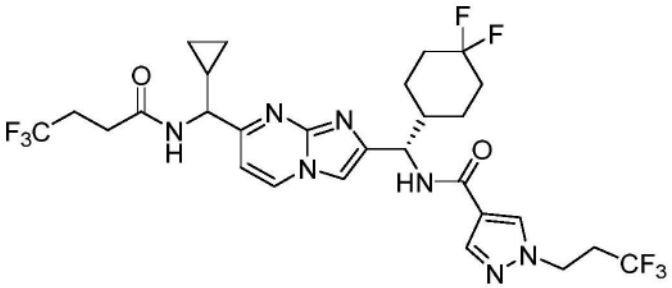
[0553] 反式-(1,2)-N-((S)-(7-((S)-环丙基(2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-2-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺

[0554] 

[0555] 如中间体37的合成所述,使用N-((S)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺(中间体39)代替N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺来制备标题化合物。

[0556] 中间体43

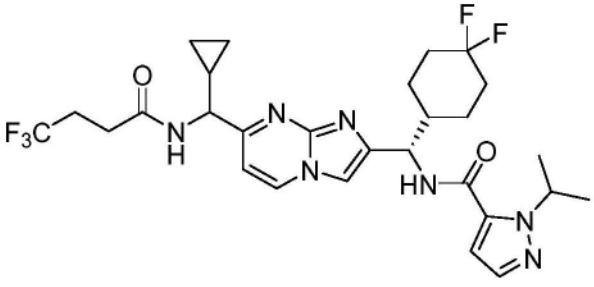
[0557] N-((1S)-(7-(环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0558] 

[0559] 如中间体19的合成所述,使用1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-羧酸代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸来制备标题化合物。

[0560] 中间体44

[0561] N-((1S)-(7-(环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1-异丙基-1H-吡唑-5-甲酰胺

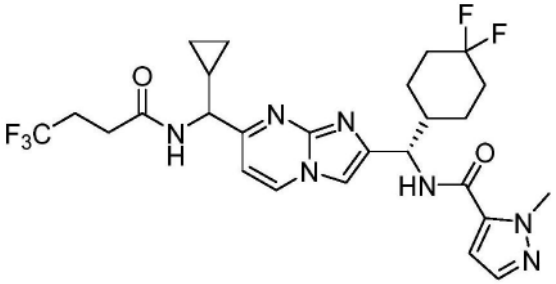
[0562] 

[0563] 如中间体19的合成所述,使用1-异丙基-1H-吡唑-5-羧酸代替1-(3,3,3-三氟丙

基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸来制备标题化合物。

[0564] 中间体45

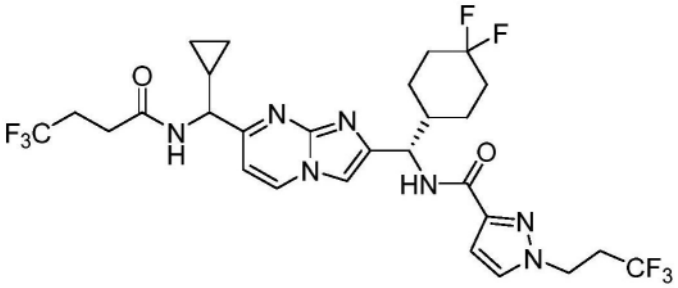
[0565] N-((1S)-(7-(环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0566] 

[0567] 如中间体19的合成所述,使用1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸来制备标题化合物。

[0568] 中间体46

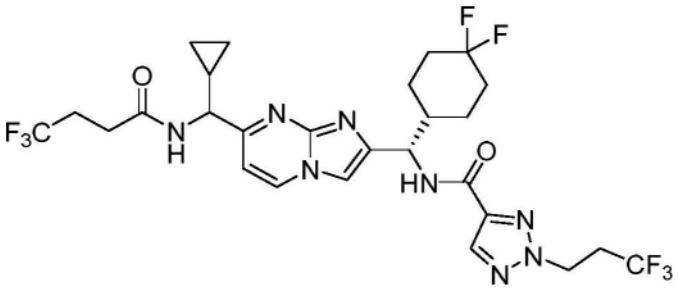
[0569] N-((1S)-(7-(环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[0570] 

[0571] 如中间体19的合成所述,使用1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-3-羧酸代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸来制备标题化合物。

[0572] 中间体47

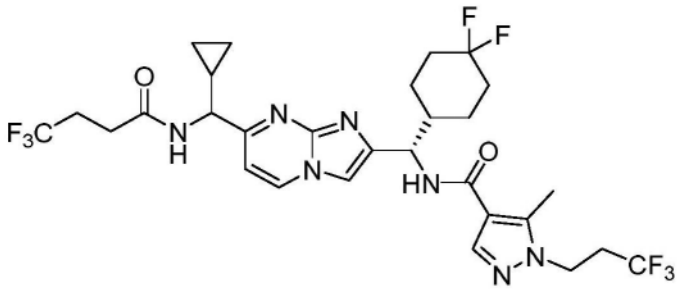
[0573] N-((1S)-(7-(环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

[0574] 

[0575] 如中间体19的合成所述,使用2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸来制备标题化合物。

[0576] 中间体48

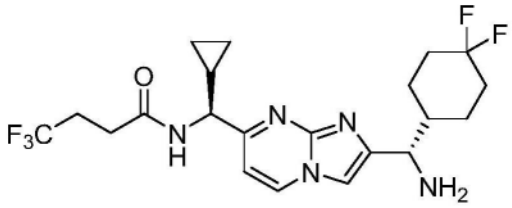
[0577] N-((1S)-(7-(环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-5-甲基-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0578] 

[0579] 如中间体19的合成所述,使用5-甲基-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-羧酸代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸来制备标题化合物。

[0580] 中间体49

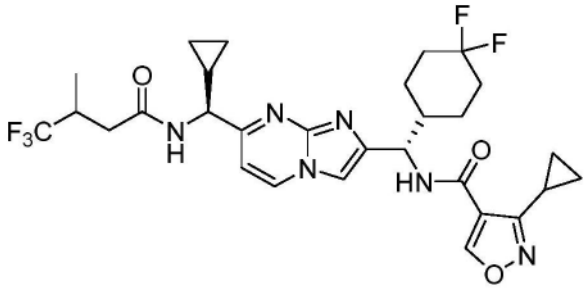
[0581] N-((S)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁酰胺

[0582] 

[0583] 如中间体28的合成所述,使用((S)-(7-((S)-环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(中间体12)代替((1S)-(7-((1S)-环丙基(4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。将粗残余物冻干,得到呈灰白色固体的标题化合物。

[0584] 中间体50

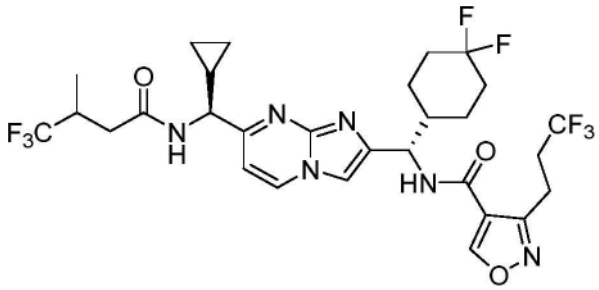
[0585] 3-环丙基-N-((1S)-(7-((1S)-环丙基(4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)异噁唑-4-甲酰胺

[0586] 

[0587] 如针对中间体29的合成所述,使用3-环丙基异噁唑-4-羧酸代替2-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-羧酸来制备标题化合物。

[0588] 中间体51

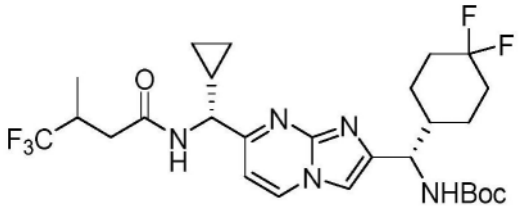
[0589] N-((1S)-(7-((1S)-环丙基(4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-3-(3,3,3-三氟丙基)异噁唑-4-甲酰胺

[0590] 

[0591] 如针对中间体29的合成所述,使用3-(3,3,3-三氟丙基)异噁唑-4-羧酸(中间体34)代替2-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-羧酸来制备标题化合物。

[0592] 中间体52

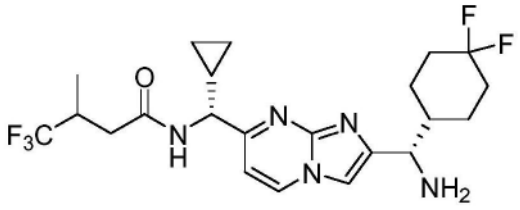
[0593] ((1S)-(7-((1R)-环丙基(4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0594] 

[0595] 如针对中间体27所述,使用((S)-(7-((R)-氨基(环丙基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(中间体26)代替((S)-(7-((S)-氨基(环丙基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。

[0596] 中间体53

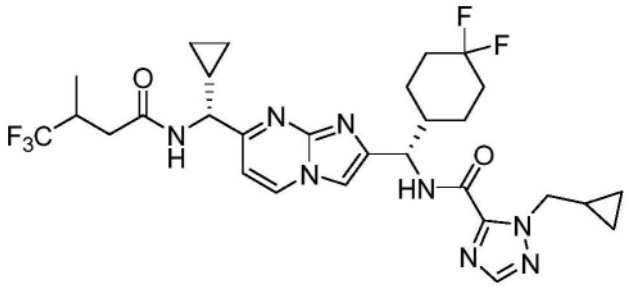
[0597] N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺

[0598] 

[0599] 如针对中间体28所述,使用((1S)-(7-((1R)-环丙基(4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(中间体52)代替((1S)-(7-((1S)-环丙基(4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。

[0600] 中间体54

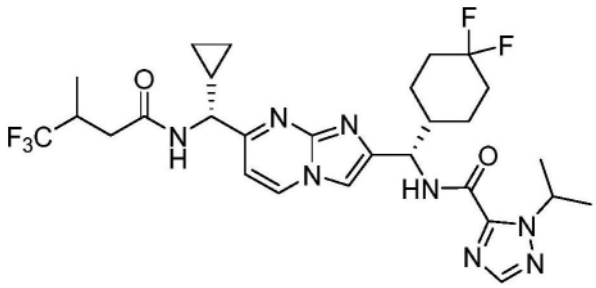
[0601] N-((1S)-(7-((1R)-环丙基(4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1-(环丙基甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺

[0602] 

[0603] 如针对中间体29的合成所述,使用N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺(中间体53)代替N-((S)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺,并且使用1-(环丙基甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-羧酸代替2-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-羧酸来制备标题化合物。

[0604] 中间体55

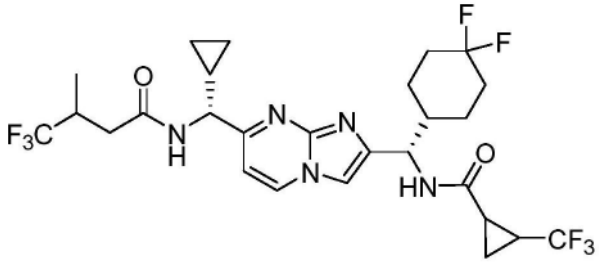
[0605] N-((1S)-(7-((1R)-环丙基(4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1-异丙基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺

[0606] 

[0607] 如针对中间体29的合成所述,使用N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺(中间体53)代替N-((S)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺,并且使用1-异丙基-1H-1,2,4-三唑-5-羧酸代替2-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-羧酸来制备标题化合物。

[0608] 中间体56

[0609] 反式-(1,2)-N-((1S)-(7-((1R)-环丙基(4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-2-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺

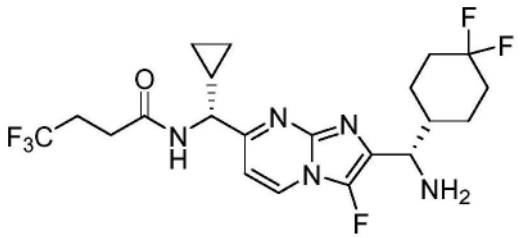
[0610] 

[0611] 如针对中间体29的合成所述,使用N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺(中间体53)代替N-((S)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺,并且使用反式-2-(三氟甲基)环丙烷-1-羧酸代替2-(2,2,2-三氟

乙基)吡啶-4-羧酸来制备标题化合物。上述方法产生四种非对映异构体,将它们分离成实施例5和6。

[0612] 中间体57

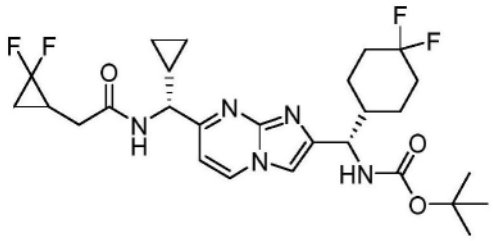
[0613] N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环已基)甲基)-3-氟咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁酰胺

[0614] 

[0615] 在小瓶中装入搅拌子、N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环已基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁酰胺(200mg,0.44mmol,中间体41)、Selectfluor™(386mg,1.09mmol)和MeCN(8mL)。将反应物搅拌一小时并进展到60%的转化率。通过添加水淬灭反应物,并用EtOAc(3×5mL)萃取该反应物。将合并的有机物用盐水洗涤,经无水$MgSO_4$干燥,过滤并冷凝。通过制备型HPLC(XBridge® Prep,5μM,C18OBD™,50mm×100mm,0-100%乙腈/水(含20mM NH_4OH))纯化粗物质。将含有产物的级分冻干,得到呈白色固体的标题化合物。

[0616] 中间体58

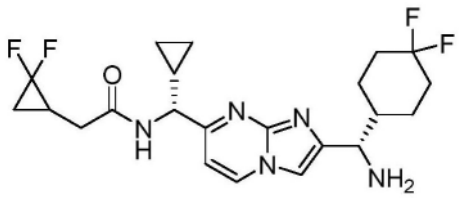
[0617] ((1S)-(7-((1R)-环丙基(2-(2,2-二氟环丙基)乙酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环已基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0618] 

[0619] 如中间体27的合成所述,使用((S)-(7-((R)-氨基(环丙基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-(4,4-二氟环已基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(中间体26)代替((S)-(7-((S)-氨基(环丙基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环已基)甲基)氨基甲酸叔丁酯,并且使用(2,2-二氟环丙基)乙酸代替3-三氟甲基丁酸来制备标题化合物。通过FCC(0-100%EtOAc/已烷)纯化粗物质,得到呈黄色泡沫的标题化合物。

[0620] 中间体59

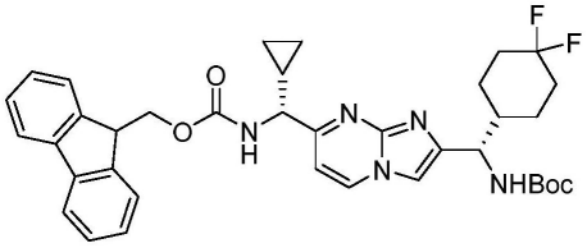
[0621] N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环已基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-2-(2,2-二氟环丙基)乙酰胺

[0622] 

[0623] 如中间体28的合成所述,使用((1S)-(7-((1R)-环丙基(2-(2,2-二氟环丙基)乙酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(中间体58)代替((1S)-(7-((1S)-环丙基(4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物,得到呈黄色无定形固体的标题化合物。

[0624] 中间体60

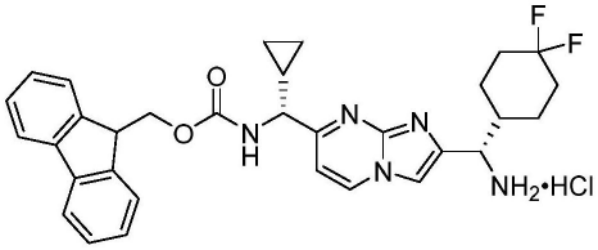
[0625] ((S)-(7-((R)-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)(环丙基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0626] 

[0627] 向((S)-(7-((R)-氨基(环丙基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(2g,4.6mmol,中间体26)于DCM(20mL)中的混合物中添加DIPEA(1.37mL,8.27mmol)和Fmoc-Cl(1.31g,5.05mmol),并将所得混合物在室温下搅拌2h。将反应物浓缩至干,然后使其在水(20mL)与EtOAc(20mL)之间分配。将水层用EtOAc(2×20mL)进一步萃取,并将有机层合并,用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。通过FCC(0-50%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到标题化合物。

[0628] 中间体61

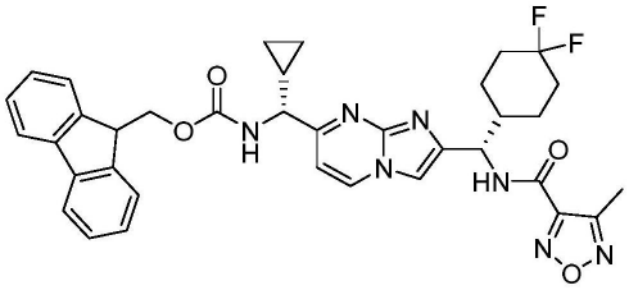
[0629] (9H-芴-9-基)甲基((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)氨基甲酸酯盐酸盐

[0630] 

[0631] 向((S)-(7-((R)-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)(环丙基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(3.0g,4.5mmol,中间体60)的DCM(4mL)溶液中添加HCl(11mL,11mmol,1M的EtOAc溶液),并将所得混合物在室温下搅拌2h。将混合物浓缩至干,得到呈白色固体的标题化合物。

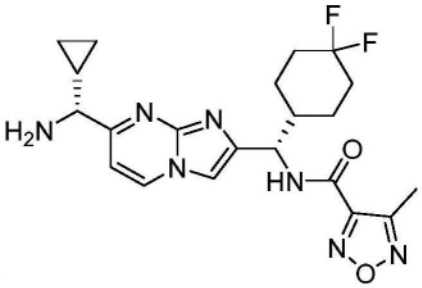
[0632] 中间体62

[0633] (9H-芴-9-基)甲基((R)-环丙基(2-((S)-(4,4-二氟环己基)(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)甲基)氨基甲酸酯

[0634] 

[0635] 向(9H-芴-9-基)甲基((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)氨基甲酸酯盐酸盐(2.0g,3.6mmol,中间体61)和DIPEA(2.6mL,18mmol)于DMF(5mL)中的混合物中添加4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸(550mg,4.3mmol),随后添加HATU(1.6g,4.3mmol),并将所得混合物在室温下搅拌16h。之后,通过添加饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭反应物,并用EtOAc(3×25mL)萃取该反应物。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。通过FCC(0-50%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈白色固体的标题化合物。

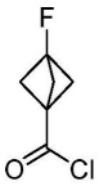
[0636] 中间体63

[0637] N-((S)-(7-((R)-氨基(环丙基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酰胺 

[0638] 将哌啶(0.58g,6.8mmol)添加到(9H-芴-9-基)甲基((R)-环丙基(2-((S)-(4,4-二氟环己基)(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)甲基)氨基甲酸酯(1.6g,2.3mmol,中间体62)于DCM(15mL)中的混合物中,并将所得混合物在室温下搅拌2h。将混合物浓缩至干,并通过FCC(0-100%EtOAc/Et_2O,随后0-15%MeOH/EtOAc)纯化两次,随后通过SFC(DAICEL CHIRALPAK AD,30mm×250mm,10μm,60%EtOH(0.1%NH_4OH)/CO_2)纯化,得到呈白色固体的标题化合物。

[0639] 中间体64

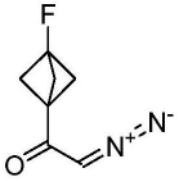
[0640] 3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-羰基氯

[0641] 

[0642] 向3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸(0.3g,2.30mmol)的DCM(5mL)和DMF(0.02mL)溶液中添加草酰氯(438mg,3.45mmol)的DCM(1mL)溶液,并将所得溶液在室温下搅拌2h。之后,将溶剂减压去除,得到呈黄色油状物的标题化合物。

[0643] 中间体65

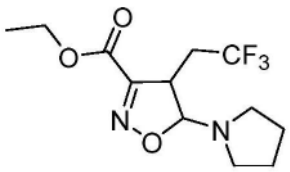
[0644] 2-重氮-1-(3-氟双环[1.1.1]戊-1-基)乙-1-酮

[0645] 

[0646] 在0℃下,向3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-羰基氯(330mg,2.22mmol,中间体64)的ACN(2mL)和THF(2mL)溶液中添加(重氮甲基)三甲基硅烷(2.22mL,4.44mmol),并将所得混合物在室温下搅拌3h。将反应物浓缩至干,然后溶解于Et_2O,并用0.5M柠檬酸水溶液洗涤,随后用饱和$NaHCO_3$水溶液(5mL)洗涤。将有机层浓缩至干,得到呈黄色油状物的标题化合物。

[0647] 中间体66

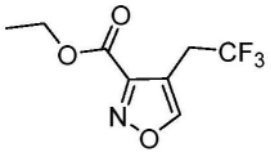
[0648] 5-(吡咯烷-1-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢异噁唑-3-羧酸乙酯

[0649] 

[0650] 在0℃下,将4,4,4-三氟丁醛(0.28mL,2.6mmol)添加到吡咯烷(0.12mL,1.5mmol)和三乙胺(0.092mL,0.66mmol)的DCM(1.3mL)溶液中。将2-氯-2-(羟基氨基)乙酸乙酯(100mg,0.66mmol)的DCM(6.6mL)溶液在5min的间隔内分5份添加。10min后,去除冰浴,并将反应物在室温下搅拌1.5h。然后减压浓缩溶液,并且无需进一步纯化即可得到粗产物。

[0651] 中间体67

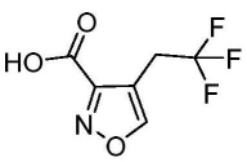
[0652] 4-(2,2,2-三氟乙基)异噁唑-3-羧酸乙酯

[0653] 

[0654] 在室温下将mCPBA(180mg,1.1mmol)添加到5-(吡咯烷-1-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢异噁唑-3-羧酸乙酯(190mg,0.66mmol,中间体66)的DCM(2.5mL)溶液中。将反应物在室温下搅拌2h,随后用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭。将双相混合物转移到分液漏斗中,并用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤,经无水$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩。通过FCC(0-45%EtOAc/己烷)纯化,产生标题化合物。

[0655] 中间体68

[0656] 4-(2,2,2-三氟乙基)异噁唑-3-羧酸

[0657] 

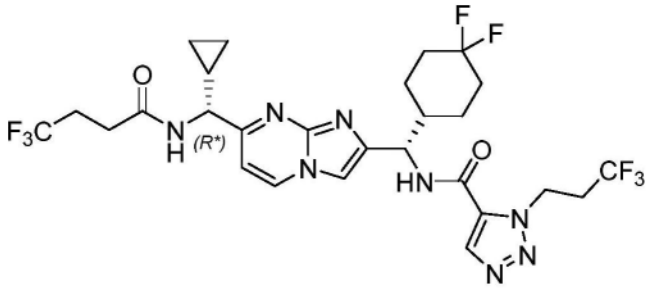
[0658] 将4-(2,2,2-三氟乙基)异噁唑-3-羧酸乙酯(110mg,0.49mmol,中间体67)溶解于THF(0.29mL),并逐滴添加LiOH(24mg,0.99mmol)的水(0.49mL)溶液。搅拌混合物直到原料

完全消耗(约1h),此时用1N HCl水溶液酸化反应物并用水(10mL)稀释。将混合物用20％IPA的$CHCl_3$溶液萃取(15mL×3)。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,得到呈灰白色固体的标题化合物,该标题化合物无需进一步纯化即可使用。

[0659] 实施例

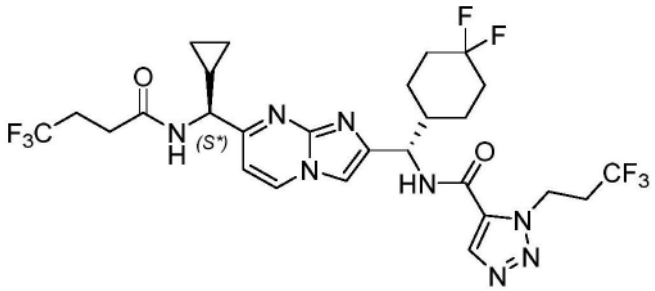
[0660] 实施例1

[0661] N-((S)-(7-((R*)-环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酰胺

[0662] 

[0663] 实施例2

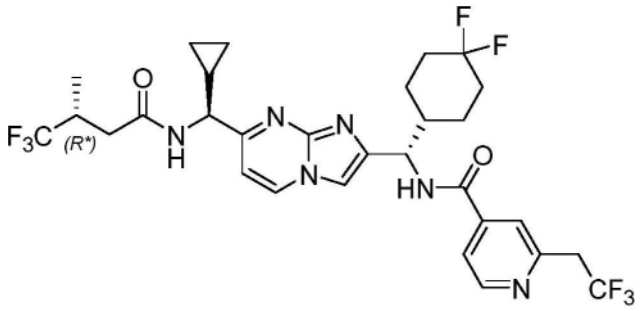
[0664] N-((S)-(7-((S*)-环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酰胺

[0665] 

[0666] N-((1S)-(7-(环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酰胺(中间体19)通过SFC使用手性固定相(Whelk-01(S,S),25:75MeOH/CO_2)纯化,得到一对非对映异构体。通过制备型HPLC(XBridge C18,10％-100％MeCN/NH_4OH水溶液(20mM))再纯化第一洗脱异构体,得到呈无色固体的实施例1。通过制备型HPLC(XBridge C18,10％至100％MeCN/NH_4OH水溶液(20mM))再纯化第二洗脱异构体,得到呈无色固体的实施例2。实施例1:^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.20(d,J＝9.0Hz,1H),8.87(d,J＝6.9Hz,1H),8.72(d,J＝7.5Hz,1H),8.45(s,1H),7.83(s,1H),7.04(d,J＝7.0Hz,1H),5.14(t,J＝8.7Hz,1H),4.99-4.84(m,2H),4.25(t,J＝8.3Hz,1H),2.99-2.85(m,2H),2.52-2.38(m,4H),2.28-2.17(m,1H),2.11-1.87(m,3H),1.87-1.68(m,2H),1.68-1.57(m,1H),1.45-1.14(m,3H),0.60-0.35(m,4H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值651.3。实施例2:^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.19(d,J＝8.9Hz,1H),8.88(d,J＝6.9Hz,1H),8.72(d,J＝7.6Hz,1H),8.46(s,1H),7.84(s,1H),7.05(d,J＝7.0Hz,1H),5.15(t,J＝8.6Hz,1H),4.98-4.86(m,2H),4.31-4.25(m,1H),3.00-2.86(m,2H),2.55-2.39(m,4H),2.29-2.16(m,1H),2.13-1.60(m,6H),1.47-1.17(m,3H),0.59-0.37(m,4H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值651.3。

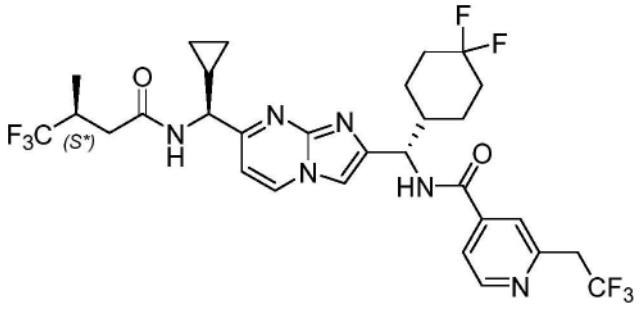
[0667] 实施例3

[0668] N-((S)-(7-((S)-环丙基((R*)-4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-2-(2,2,2-三氟乙基)异烟酰胺

[0669] 

[0670] 实施例4

[0671] N-((S)-(7-((S)-环丙基((S*)-4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-2-(2,2,2-三氟乙基)异烟酰胺

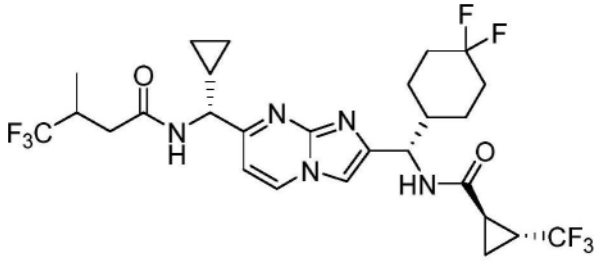
[0672] 

[0673] N-((1S)-(7-((1S)-环丙基(4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-2-(2,2,2-三氟乙基)异烟酰胺(中间体29)通过SFC使用手性固定相(Whelk-O1(S,S),21.2mm×250mm,30:70i-PrOH/CO_2;随后CHIRALCEL OD-H,30mm×250mm,9:91i-PrOH(0.3%i-$PrNH_2$)/CO_2)纯化两次,得到一对非对映异构体。第一洗脱异构体为实施例3,并且第二洗脱异构体为实施例4。实施例3:^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ9.09(d,J=9.0Hz,1H),8.87(d,J=6.9Hz,1H),8.76(d,J=7.6Hz,1H),8.74-8.70(m,1H),7.85(s,1H),7.83(s,1H),7.81(dd,J=1.5,5.1Hz,1H),7.04(d,J=6.9Hz,1H),5.17(t,J=8.6Hz,1H),4.36-4.18(m,1H),3.89(q,J=11.4Hz,2H),2.85-2.68(m,1H),2.49-2.45(m,1H),2.35-2.27(m,1H),2.27-2.18(m,1H),2.10-1.96(m,2H),1.95-1.88(m,1H),1.86-1.72(m,2H),1.71-1.64(m,1H),1.46-1.36(m,1H),1.34-1.27(m,1H),1.26-1.21(m,1H),1.07(d,J=6.9Hz,3H),0.58-0.45(m,3H),0.44-0.37(m,1H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值661.3。实施例4:^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ9.09(d,J=8.8Hz,1H),8.87(d,J=7.1Hz,1H),8.77(d,J=7.6Hz,1H),8.72(d,J=5.1Hz,1H),7.85(s,1H),7.83(s,1H),7.81(dd,J=1.7,5.1Hz,1H),7.05(d,J=6.9Hz,1H),5.17(t,J=8.6Hz,1H),4.33-4.16(m,1H),3.89(q,J=11.4Hz,2H),2.82-2.68(m,1H),2.56-2.52(m,1H),2.32-2.25(m,1H),2.25-2.18(m,1H),2.10-1.96(m,2H),1.94-1.87(m,1H),1.86-1.72(m,2H),1.71-1.64(m,1H),1.47-1.37(m,1H),1.34-1.26(m,1H),1.25-1.19(m,1H),1.02(d,J=6.9Hz,3H),0.58-0.52(m,1H),0.52-0.44(m,2H),0.43-0.35(m,1H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值661.2。

[0674] 实施例5

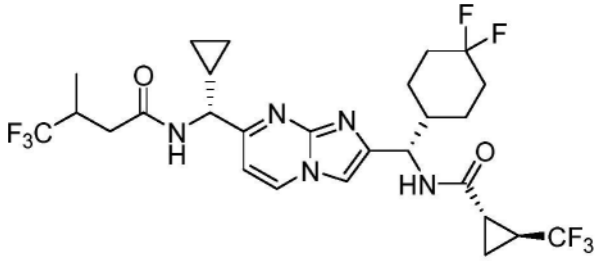
[0675] 反式-(1,2)-N-((S)-(7-((R)-环丙基-4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺基)甲基)咪唑

并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-2-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺

[0676] 

[0677] 实施例6

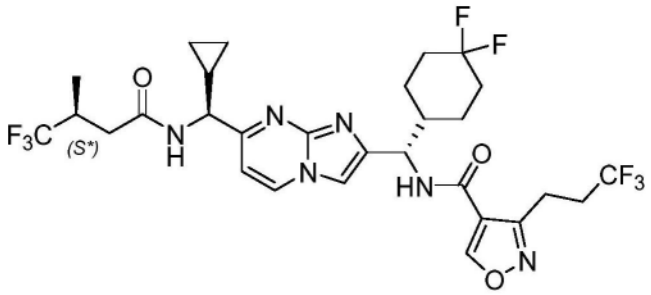
[0678] 反式-(1,2)-N-((1S)-(7-((1R)-环丙基-(4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-2-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺

[0679] 

[0680] 反式-(1,2)-N-((1S)-(7-((1R)-环丙基(4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-2-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺(中间体56,四种非对映异构体)通过SFC使用手性固定相(OD-H2cm×25cm/15%(2:1)庚烷:IPA/CO_2,100bar 70mL/min)纯化,得到两种产物(实施例5和6),这种产物各自为两种非对映异构体的1:1混合物。第一洗脱物质为实施例5,并且第二洗脱物质为实施例6。实施例5:^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ8.89(dd,J=1.0,7.1Hz,1H),8.81(d,J=9.3Hz,1H),8.77(dd,J=5.2,7.7Hz,1H),7.72(d,J=1.1Hz,1H),7.05(dd,J=1.2,7.0Hz,1H),5.07-4.82(m,1H),4.35-4.16(m,1H),2.80-2.71(m,1H),2.57-2.52(m,1H),2.38-2.23(m,2H),2.11-1.91(m,4H),1.84-1.68(m,3H),1.62-1.53(m,1H),1.39-1.28(m,1H),1.27-1.14(m,4H),1.11-0.98(m,3H),0.58-0.45(m,3H),0.44-0.35(m,1H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值610.3。实施例6:^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ8.87(d,J=6.9Hz,1H),8.81-8.73(m,2H),7.71(d,J=0.8Hz,1H),7.05(dd,J=1.3,7.1Hz,1H),5.05-4.93(m,1H),4.33-4.22(m,1H),4.14-4.01(m,1H),2.82-2.69(m,1H),2.56-2.52(m,1H),2.37-2.23(m,2H),2.17-2.10(m,1H),2.10-1.92(m,3H),1.86-1.69(m,3H),1.64-1.57(m,1H),1.43-1.31(m,1H),1.27-1.17(m,2H),1.14-1.10(m,1H),1.09-0.98(m,3H),0.59-0.44(m,3H),0.44-0.36(m,1H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值610.3。

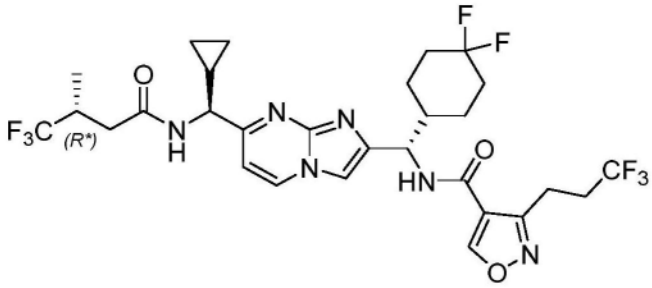
[0681] 实施例7

[0682] N-((S)-(7-((S)-环丙基((S*)-4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-3-(3,3,3-三氟丙基)异噁唑-4-甲酰胺

[0683] 

[0684] 实施例8

[0685] N-((S)-(7-((S)-环丙基((R*)-4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-3-(3,3,3-三氟丙基)异噁唑-4-甲酰胺

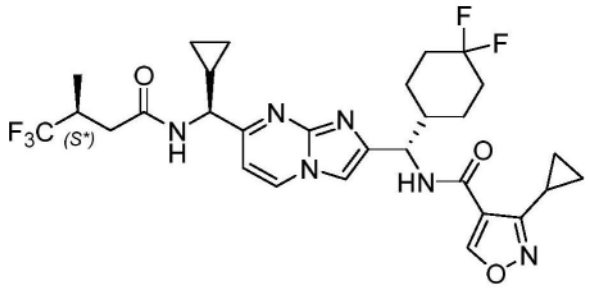
[0686] 

[0687] N-((1S)-(7-((1S)-环丙基(4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-3-(333-三氟丙基)异噁唑-4-甲酰胺(中间体51)通过SFC使用手性固定相(CHIRALCEL OD-H,5μm,250mm×30mm,91%CO_2,9%IPA(含有0.3%$iPrNH_2$))纯化,得到一对非对映异构体。第一洗脱异构体为实施例8,并且第二洗脱异构体为实施例7。通过制备型HPLC(XBridge®Prep,5μM,C18OBD™,50mm×100mm,0-100%乙腈/水(含20mM NH_4OH))进一步纯化这两种异构体。将含有产物的级分冻干成白色粉末。实施例7:^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.51(s,1H),8.86(d,J=7.0Hz,1H),8.82-8.73(m,2H),7.80(s,1H),7.04(d,J=7.0Hz,1H),5.14(t,J=8.5Hz,1H),4.33-4.16(m,1H),3.15-3.01(m,2H),2.80-2.61(m,3H),2.57-2.52(m,1H),2.33-2.22(m,1H),2.21-2.10(m,1H),2.10-1.94(m,2H),1.92

[0688] -1.70(m,3H),1.69-1.59(m,1H),1.45-1.17(m,3H),1.02(d,J=6.9Hz,3H),0.60-0.53(m,1H),0.51-0.44(m,2H),0.43-0.35(m,1H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值665.3。实施例8:^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.51(s,1H),8.87(d,J=6.9Hz,1H),8.82-8.72(m,2H),7.81(s,1H),7.04(d,J=6.9Hz,1H),5.21-5.07(m,1H),4.32-4.20(m,1H),3.13-2.97(m,2H),2.81-2.62(m,3H),2.49-2.45(m,1H),2.35-2.27(m,1H),2.22-2.13(m,1H),2.10-1.94(m,2H),1.93-1.70(m,3H),1.68-1.60(m,1H),1.47-1.18(m,3H),1.07(d,J=6.9Hz,3H),0.60-0.44(m,3H),0.44-0.34(m,1H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值665.3。

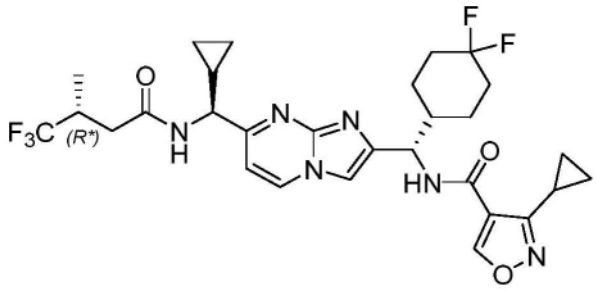
[0689] 实施例9

[0690] 3-环丙基-N-((S)-(7-((S)-环丙基((S*)-4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)异噁唑-4-甲酰胺

[0691] 

[0692] 实施例10

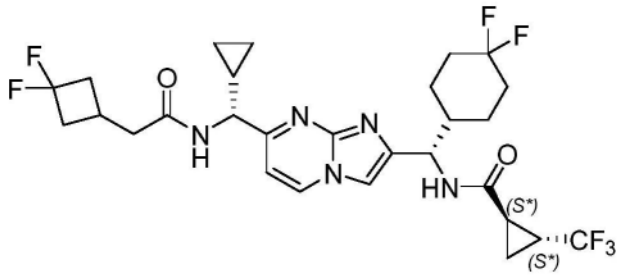
[0693] 3-环丙基-N-((S)-(7-((R)-环丙基((R*)-4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)异噁唑-4-甲酰胺

[0694] 

[0695] 3-环丙基-N-((1S)-(7-((1S)-环丙基(4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)异噁唑-4-甲酰胺(中间体50)通过SFC使用手性固定相(CHIRALCEL OD-H,5μm,250mm×30mm,流动相:91%CO_2,9%IPA(0.3%$iPrNH_2$))纯化,得到一对非对映异构体。第一洗脱异构体为实施例10,并且第二洗脱异构体为实施例9。实施例9:^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.36(s,1H),8.87(d,J=7.0Hz,1H),8.77(d,J=7.5Hz,1H),8.66(d,J=8.9Hz,1H),7.80(s,1H),7.05(d,J=7.0Hz,1H),5.23-5.06(m,1H),4.37-4.15(m,1H),2.84-2.67(m,1H),2.56-2.54(m,1H),2.48-2.41(m,1H),2.32-2.24(m,1H),2.21-2.13(m,1H),2.10-1.95(m,2H),1.93-1.71(m,3H),1.70-1.62(m,1H),1.47-1.35(m,1H),1.35-1.18(m,2H),1.10-0.96(m,5H),0.94-0.81(m,2H),0.60-0.52(m,1H),0.52-0.43(m,2H),0.43-0.37(m,1H)。MS(ESI)m/z:[M+H]$^+$实测值609.3。实施例10:^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.36(s,1H),8.87(d,J=6.9Hz,1H),8.76(d,J=7.8Hz,1H),8.66(d,J=9.0Hz,1H),7.81(s,1H),7.04(d,J=7.0Hz,1H),5.15(t,J=8.4Hz,1H),4.35-4.22(m,1H),2.83-2.70(m,1H),2.49-2.42(m,2H),2.34-2.27(m,1H),2.22-2.13(m,1H),2.10-1.94(m,2H),1.94-1.71(m,3H),1.69-1.62(m,1H),1.45-1.35(m,1H),1.34-1.19(m,2H),1.08(d,J=6.9Hz,3H),1.04-0.95(m,2H),0.94-0.82(m,2H),0.59-0.44(m,3H),0.44-0.36(m,1H)。MS(ESI)m/z:[M+H]$^+$实测值609.3。

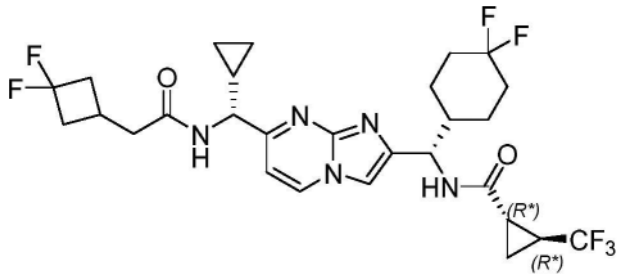
[0696] 实施例11

[0697] 反式-(1S*,2S*)-N-((S)-(7-((R)-环丙基(2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-2-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺

[0698] 

[0699] 实施例12

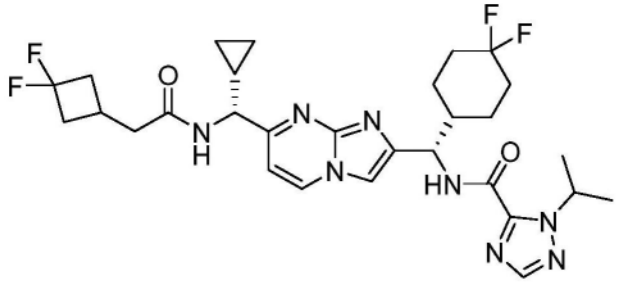
[0700] 反式-(1R*,2R*)-N-((S)-(7-((R)-环丙基(2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-2-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺

[0701] 

[0702] 反式-(1,2)-N-((S)-(7-((R)-环丙基(2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-2-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺(中间体37)通过SFC使用手性固定相(Whelk-O1(S,S),21.2mm×250mm,5μm,20:80i-PrOH/CO_2)纯化,得到一对非对映异构体。第一洗脱异构体为实施例11,并且第二洗脱异构体为实施例12。实施例11:^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.35(d,J=6.9Hz,1H),7.41(s,1H),6.90(d,J=6.9Hz,1H),6.85-6.78(m,2H),5.09(dd,J=8.7,7.3Hz,1H),4.62(t,J=8.3Hz,1H),2.82-2.69(m,2H),2.61-2.50(m,1H),2.47(d,J=7.5Hz,2H),2.34-2.22(m,2H),2.16-2.07(m,2H),2.04-2.01(m,1H),1.97-1.90(m,1H),1.83-1.79(m,1H),1.77-1.62(m,3H),1.49-1.17(m,6H),0.63-0.57(m,3H),0.53-0.47(m,1H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值604.2。实施例12:^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.35(d,J=6.9Hz,1H),7.43(s,1H),7.30(d,J=8.8Hz,1H),7.04(d,J=7.9Hz,1H),6.91(d,J=6.9Hz,1H),5.01(t,J=8.4Hz,1H),4.56(t,J=8.4Hz,1H),2.81-2.69(m,2H),2.60-2.45(m,3H),2.36-2.25(m,2H),2.19-2.11(m,2H),2.07-1.97(m,3H),1.92-1.84(m,1H),1.78-1.56(m,3H),1.30-1.24(m,3H),1.21-1.17(m,1H),1.15-1.10(m,1H),0.63-0.56(m,3H),0.53-0.49(m,1H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值604.2。

[0703] 实施例13

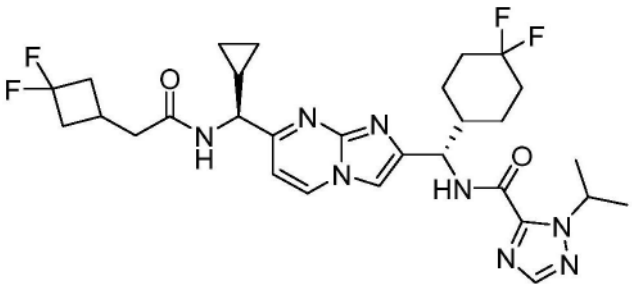
[0704] N-((S)-(7-((R)-环丙基(2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1-异丙基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺

[0705] 

[0706] 如中间体37的合成所述,使用1-异丙基-1H-1,2,4-三唑-5-羧酸代替反式-2-(三氟甲基)环丙烷-1-羧酸来制备标题化合物。将混合物在40℃下搅拌23h而不是2h,并通过制备型HPLC(XBridge C18,40%至100%MeCN/NH_4OH水溶液(20mM)),随后通过SFC使用手性固定相(CHIRALCEL OD-H,21.2mm×250mm,5μm,20:80MeOH/CO_2)纯化粗残余物,得到呈白色固体的标题化合物。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.33(d,J=6.9Hz,1H),8.14(d,J=9.3Hz,1H),7.85(s,1H),7.48(s,1H),6.91-6.84(m,2H),5.78-5.68(m,1H),5.21-5.14(m,1H),4.62(t,J=8.3Hz,1H),2.79-2.70(m,2H),2.62-2.50(m,1H),2.50-2.46(m,2H),2.34-2.24(m,3H),2.17-1.99(m,3H),1.74-1.70(m,2H),1.52(d,J=6.6Hz,3H),1.46(d,J=6.7Hz,3H),1.43-1.39(m,1H),1.26-1.16(m,3H),0.63-0.56(m,3H),0.52-0.46(m,1H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值605.2。

[0707] 实施例14

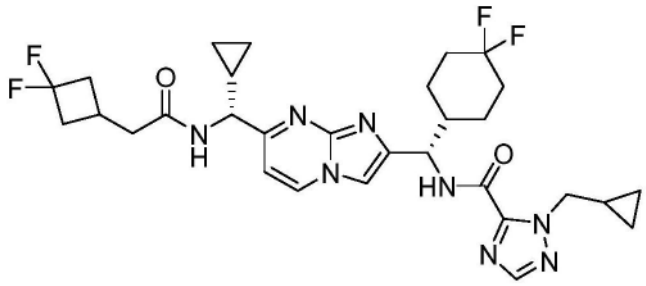
[0708] N-((S)-(7-((S)-环丙基(2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1-异丙基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺

[0709] 

[0710] 如中间体37的合成所述,使用N-((S)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺(中间体39)代替N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺,并且使用1-异丙基-1H-1,2,4-三唑-5-羧酸代替反式-2-(三氟甲基)环丙烷-1-羧酸来制备标题化合物。将混合物在40℃下搅拌21h而不是2h,并通过制备型HPLC(XBridge C18,40%至100%MeCN/NH_4OH水溶液(20mM)),随后通过SFC使用手性固定相(CHIRALCEL OD-H,21.2mm×250mm,5μm,15:85MeOH/CO_2)纯化粗残余物,得到呈奶油色固体的标题化合物。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)8.33(d,J=6.9Hz,1H),8.12(d,J=9.3Hz,1H),7.86-7.82(m,1H),7.48(s,1H),6.88(dd,J=7.3,2.1Hz,2H),5.73(hept,J=6.7Hz,1H),5.21-5.14(m,1H),4.62(t,J=8.3Hz,1H),2.81-2.68(m,2H),2.62-2.51(m,1H),2.50-2.46(m,2H),2.35-2.25(m,3H),2.04-1.99(m,1H),1.81-1.67(m,4H),1.55-1.49(m,4H),1.46(d,J=6.7Hz,3H),1.44-1.38(m,1H),1.27-1.24(m,1H),1.18-1.12(m,1H),0.60-0.53(m,3H),0.49-0.43(m,1H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值605.3。

[0711] 实施例15

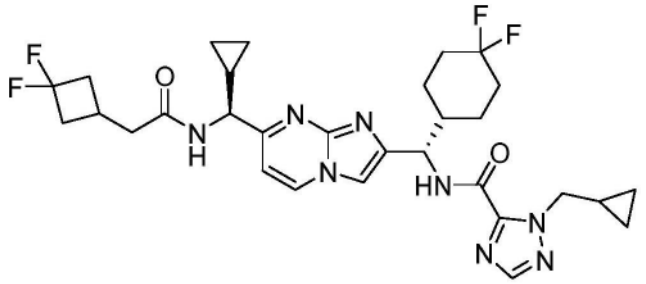
[0712] N-((S)-(7-((R)-环丙基(2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1-(环丙基甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺

[0713] 

[0714] 如中间体37的合成所述,使用1-(环丙基甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-羧酸代替反式-2-(三氟甲基)环丙烷-1-羧酸来制备标题化合物。将混合物在40℃下搅拌21h而不是2h,并在3h后添加另外等分的与EDCI(13mg,0.07mmol)预搅拌的1-(环丙基甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-羧酸(12mg,0.07mmol)、HOBt(9mg,0.07mmol)、DIPEA(13μL,0.08mmol)和ACN(0.2mL)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.33(d,J=6.9Hz,1H),8.14(d,J=9.3Hz,1H),7.86(s,1H),7.48(s,1H),6.95-6.84(m,2H),5.17(dd,J=9.3,7.8Hz,1H),4.62(t,J=8.3Hz,1H),4.53(d,J=2.5Hz,1H),2.82-2.69(m,2H),2.62-2.51(m,1H),2.51-2.45(m,2H),2.35-2.23(m,3H),2.20-2.10(m,1H),2.08-1.98(m,2H),1.85-1.79(m,1H),1.60-1.13(m,7H),0.60-0.42(m,8H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值617.3。

[0715] 实施例16

[0716] N-((S)-(7-((S)-环丙基(2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1-(环丙基甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺

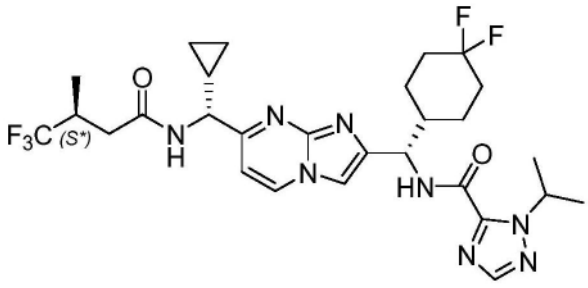
[0717] 

[0718] 如中间体37的合成所述,使用N-((S)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺(中间体39)代替N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺,并且使用1-(环丙基甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-羧酸代替反式-2-(三氟甲基)环丙烷-1-羧酸来制备标题化合物。将混合物在40℃下搅拌21h而不是2h,并在3h后添加另外等分的与EDCI(13mg,0.07mmol)预搅拌的1-(环丙基甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-羧酸(12mg,0.07mmol)、HOBt(9mg,0.07mmol)、DIPEA(13μL,0.08mmol)和ACN(0.2mL)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.33(d,J=6.9Hz,1H),8.12(d,J=9.4Hz,1H),7.85(s,1H),7.48(s,1H),6.92-6.83(m,2H),5.22-5.12(m,1H),4.62(t,J=8.3Hz,1H),4.56-4.49(m,2H),2.84-2.67(m,2H),2.62-2.51(m,1H),2.51-2.47(m,2H),2.38-2.22(m,3H),2.17-1.98(m,3H),1.82-1.70(m,2H),1.56-1.48(m,1H),1.43-1.34(m,2H),1.27-1.24(m,1H),1.18-1.12(m,1H),0.62-0.41(m,8H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值617.2。

[0719] 实施例17

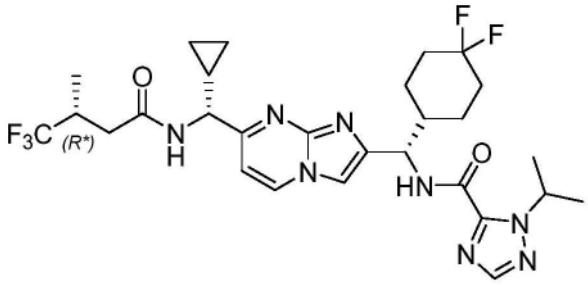
[0720] N-((S)-(7-((R)-环丙基((S*)-4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-

a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1-异丙基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺

[0721] 

[0722] 实施例18

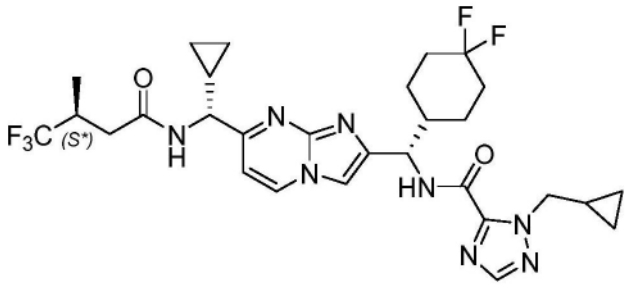
[0723] N-((S)-(7-((R)-环丙基((R*)-4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1-异丙基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺

[0724] 

[0725] N-((1S)-(7-((1R)-环丙基(4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1-异丙基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺(中间体55)经由SFC使用手性固定相(IC 2cm×15cm,12%IPA(含0.3%NPA)于CO_2中,100bar,65mL/min)分离,得到一对非对映异构体。第一洗脱异构体为实施例18,并且第二洗脱异构体为实施例17。实施例17:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.90(d,J=7.0Hz,1H),8.86-8.67(m,2H),8.10(s,1H),7.85(s,1H),7.06(d,J=6.9Hz,1H),5.68-5.42(m,1H),5.12(t,J=8.5Hz,1H),4.37-4.26(m,1H),2.84-2.68(m,1H),2.36-2.28(m,1H),2.21-2.10(m,1H),2.09-1.96(m,2H),1.96-1.87(m,1H),1.85-1.69(m,2H),1.68-1.60(m,1H),1.47-1.34(m,7H),1.31-1.19(m,3H),1.08(d,J=6.9Hz,3H),0.59-0.45(m,3H),0.45-0.37(m,1H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值611.3。实施例18:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.89(d,J=6.9Hz,1H),8.80(dd,J=8.4,16.0Hz,2H),8.09(d,J=0.6Hz,1H),7.85(s,1H),7.06(d,J=7.0Hz,1H),5.63-5.44(m,1H),5.11(t,J=8.4Hz,1H),4.35-4.19(m,1H),2.81-2.69(m,1H),2.32-2.24(m,1H),2.20-2.10(m,1H),2.09-1.96(m,2H),1.95-1.87(m,1H),1.85-1.69(m,2H),1.68-1.60(m,1H),1.45-1.35(m,7H),1.33-1.17(m,3H),1.02(d,J=6.9Hz,3H),0.58-0.45(m,3H),0.44-0.37(m,1H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值611.3。

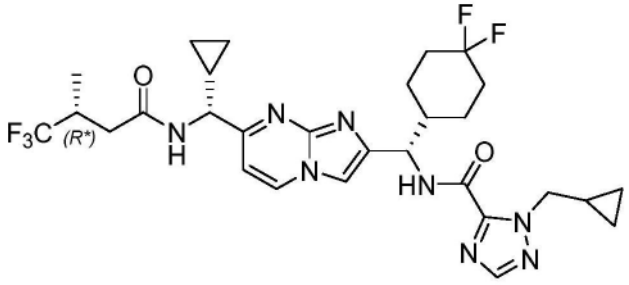
[0726] 实施例19

[0727] N-((S)-(7-((R)-环丙基((S*)-4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1-(环丙基甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺

[0728] 

[0729] 实施例20

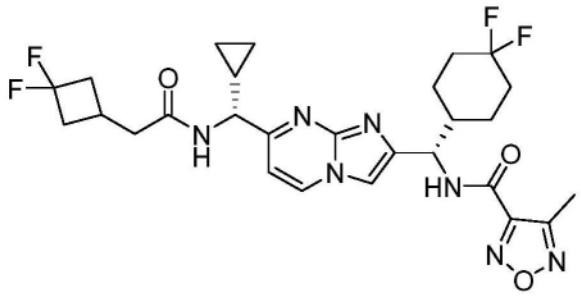
[0730] N-((S)-(7-((R)-环丙基((R*)-4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1-(环丙基甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺

[0731] 

[0732] N-((1S)-(7-((1R)-环丙基(4,4,4-三氟-3-甲基丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1-(环丙基甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺(中间体54)通过SFC使用手性固定相(IC 2cm×15cm,13%IPA于CO_2中,100bar,65mL/min)纯化,得到一对非对映异构体。第一洗脱异构体为实施例20,并且第二洗脱异构体为实施例19。实施例20:^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.90(d,J=7.0Hz,1H),8.87(d,J=9.1Hz,1H),8.78(d,J=7.6Hz,1H),8.10(s,1H),7.85(s,1H),7.06(d,J=7.0Hz,1H),5.11(t,J=8.5Hz,1H),4.51-4.36(m,2H),4.33-4.21(m,1H),2.79-2.69(m,1H),2.33-2.25(m,1H),2.22-2.12(m,1H),2.09-1.94(m,2H),1.93-1.87(m,1H),1.86-1.70(m,2H),1.69-1.61(m,1H),1.43-1.31(m,1H),1.31-1.17(m,4H),1.02(d,J=6.9Hz,3H),0.59-0.52(m,1H),0.52-0.44(m,4H),0.44-0.33(m,3H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值623.3。实施例19:^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.90(d,J=7.0Hz,1H),8.87(d,J=9.1Hz,1H),8.78(d,J=7.8Hz,1H),8.11(s,1H),7.85(s,1H),7.06(d,J=7.0Hz,1H),5.11(t,J=8.5Hz,1H),4.50-4.39(m,2H),4.37-4.28(m,1H),2.82-2.71(m,1H),2.36-2.28(m,1H),2.21-2.10(m,1H),2.09-1.94(m,2H),1.93-1.87(m,1H),1.86-1.69(m,2H),1.69-1.59(m,1H),1.42-1.31(m,1H),1.31-1.18(m,4H),1.08(d,J=6.9Hz,3H),0.58-0.44(m,5H),0.44-0.33(m,3H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值623.3。

[0733] 实施例21

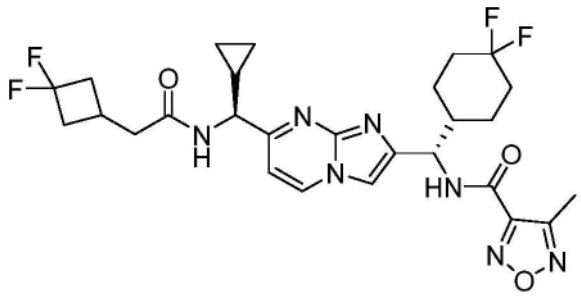
[0734] N-((S)-(7-((R)-环丙基(2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酰胺

[0735] 

[0736] 在冰浴中将N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺(65mg,0.14mmol,中间体36)的DCM(2.6mL)溶液冷却至0℃,然后添加DIPEA(84μL,0.49mmol),随后添加4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羰基氯(51mg,0.35mmol,中间体40)。将所得混合物在0℃下搅拌45min,然后从冰浴中取出,并于19h内升温至室温。之后,将混合物冷却至0℃,并用水淬灭。然后,添加EtOAc(20mL),并将各层分离。将水层用EtOAc(25mL)进一步萃取,并将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。通过制备型HPLC(XBridge C18,40%至100%MeCN/NH_4OH水溶液(20mM))纯化残余物,得到呈奶油色固体的标题化合物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.35(d,J=6.9Hz,1H),7.70(d,J=8.9Hz,1H),7.47(s,1H),6.90(d,J=6.9Hz,1H),6.84(d,J=8.0Hz,1H),5.22(dd,J=9.0,7.7Hz,1H),4.61(t,J=8.3Hz,1H),2.80-2.69(m,2H),2.60(s,3H),2.58-2.51(m,1H),2.51-2.45(m,2H),2.35-2.12(m,4H),2.08-1.98(m,2H),1.84-1.63(m,3H),1.54-1.35(m,2H),1.24-1.13(m,1H),0.65-0.56(m,3H),0.54-0.44(m,1H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值578.2。

[0737] 实施例22

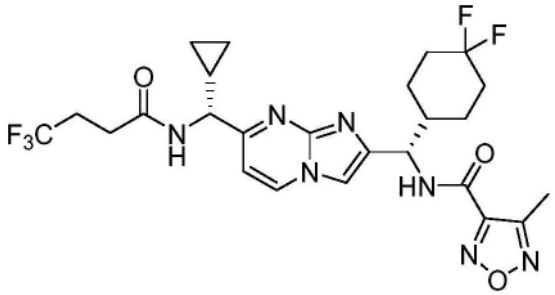
[0738] N-((S)-(7-((S)-环丙基(2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酰胺

[0739] 

[0740] 如实施例21的合成所述,使用N-((S)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺(中间体39)代替N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺来制备标题化合物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.35(d,J=6.9Hz,1H),7.68(d,J=9.0Hz,1H),7.48(s,1H),6.90(d,J=6.9Hz,1H),6.82(d,J=8.0Hz,1H),5.26-5.18(m,1H),4.62(t,J=8.3Hz,1H),2.82-2.67(m,2H),2.60(s,3H),2.59-2.52(m,1H),2.52-2.47(m,2H),2.38-2.11(m,4H),2.10-1.99(m,2H),1.82-1.62(m,3H),1.55-1.33(m,2H),1.21-1.11(m,1H),0.61-0.53(m,3H),0.53-0.44(m,1H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值578.2。

[0741] 实施例23

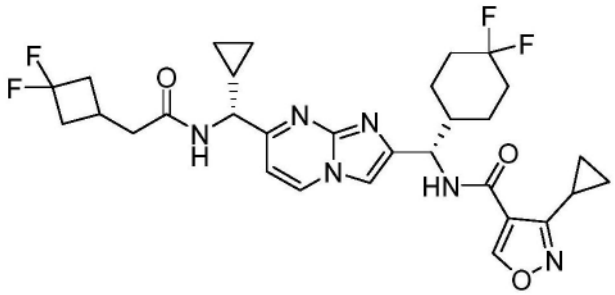
[0742] N-((S)-(7-((R)-环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酰胺

[0743] 

[0744] 如实施例21的合成所述,使用N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁酰胺(中间体41)代替N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺来制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.35(d,J=6.9Hz,1H),7.69(d,J=9.0Hz,1H),7.48(s,1H),6.94-6.87(m,2H),5.22(dd,J=9.0,7.7Hz,1H),4.62(t,J=8.3Hz,1H),2.60(s,3H),2.57-2.43(m,4H),2.27-2.12(m,2H),2.09-1.99(m,2H),1.82-1.63(m,3H),1.55-1.32(m,2H),1.25-1.16(m,1H),0.66-0.57(m,3H),0.55-0.47(m,1H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值570.1。

[0745] 实施例24

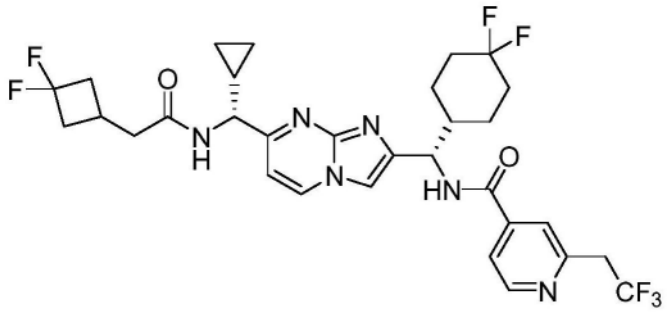
[0746] 3-环丙基-N-((S)-(7-((R)-环丙基(2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)异噁唑-4-甲酰胺

[0747] 

[0748] 如中间体37的合成所述,使用3-环丙基-1,2-噁唑-4-羧酸代替反式-2-(三氟甲基)环丙烷-1-羧酸来制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.76(s,1H),8.35(d,J=6.9Hz,1H),7.46(s,1H),7.18(d,J=8.5Hz,1H),6.91(d,J=6.9Hz,1H),6.79(d,J=7.9Hz,1H),5.28-5.23(m,1H),4.59(t,J=8.3Hz,1H),2.81-2.67(m,2H),2.60-2.50(m,1H),2.49-2.46(m,2H),2.34-2.24(m,2H),2.23-2.12(m,3H),2.09-1.98(m,2H),1.81-1.64(m,3H),1.57-1.48(m,1H),1.42-1.34(m,1H),1.20-1.05(m,5H),0.63-0.58(m,3H),0.54-0.48(m,1H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值603.2。

[0749] 实施例25

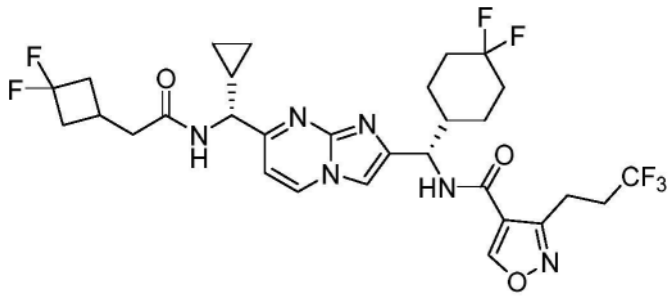
[0750] N-((S)-(7-((R)-环丙基(2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-2-(2,2,2-三氟乙基)异烟酰胺

[0751] 

[0752] 如中间体37的合成所述,使用2-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-羧酸代替反式-2-(三氟甲基)环丙烷-1-羧酸,并将混合物在40℃下搅拌23h而不是2h,来制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.73(dd,J=5.1,0.8Hz,1H),8.36(d,J=6.9Hz,1H),7.72-7.68(m,1H),7.60(dd,J=5.1,1.7Hz,1H),7.48(s,1H),7.33(d,J=8.6Hz,1H),6.92(d,J=6.9Hz,1H),6.77(d,J=7.9Hz,1H),5.32-5.24(m,1H),4.59(t,J=8.3Hz,1H),3.67(q,J=10.6Hz,2H),2.81-2.67(m,2H),2.61-2.49(m,1H),2.49-2.44(m,2H),2.34-2.24(m,2H),2.20-2.12(m,2H),2.08-1.98(m,2H),1.79-1.60(m,3H),1.55-1.31(m,2H),1.22-1.16(m,1H),0.64-0.58(m,3H),0.54-0.48(m,1H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值655.2。

[0753] 实施例26

[0754] N-((S)-(7-((R)-环丙基(2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-3-(3,3,3-三氟丙基)异噁唑-4-甲酰胺

[0755] 

[0756] 如中间体37的合成所述,使用3-(3,3,3-三氟丙基)异噁唑-4-羧酸(中间体34)代替反式-2-(三氟甲基)环丙烷-1-羧酸来制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.76(s,1H),8.36(d,J=6.9Hz,1H),7.45(s,1H),6.99(d,J=8.4Hz,1H),6.92(d,J=6.9Hz,1H),6.75(d,J=7.8Hz,1H),5.21(dd,J=8.5,7.3Hz,1H),4.58(dd,J=8.7,7.9Hz,1H),3.24-3.17(m,2H),2.81

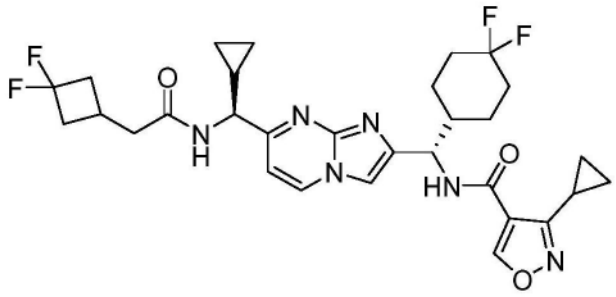
[0757] -2.69(m,2H),2.67-2.53(m,3H),2.49-2.45(m,2H),2.33-2.24(m,2H),2.19

[0758] -1.97(m,4H),1.84-1.63(m,3H),1.55-1.47(m,1H),1.37-1.29(m,1H),1.22

[0759] -1.15(m,1H),0.64-0.58(m,3H),0.54-0.48(m,1H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值659.2。

[0760] 实施例27

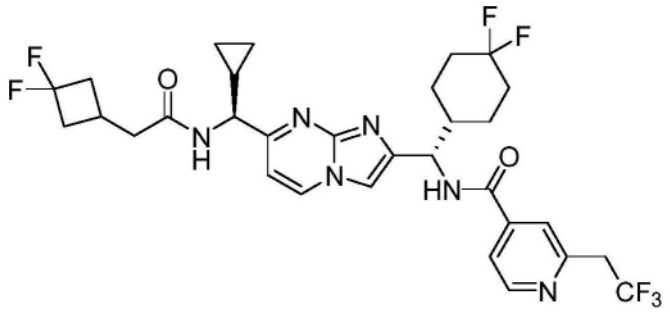
[0761] 3-环丙基-N-((S)-(7-((S)-环丙基(2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)异噁唑-4-甲酰胺

[0762] 

[0763] 如中间体37的合成所述,使用N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺(中间体39)代替N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺,并且使用3-环丙基-1,2-噁唑-4-羧酸代替反式-2-(三氟甲基)环丙烷-1-羧酸来制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.75(s,1H),8.35(d,J=6.9Hz,1H),7.47(s,1H),7.13(d,J=8.6Hz,1H),6.90(d,J=6.9Hz,1H),6.77(d,J=7.9Hz,1H),5.29-5.23(m,1H),4.60(t,J=8.3Hz,1H),2.83-2.70(m,2H),2.61-2.51(m,1H),2.50-2.46(m,2H),2.36-2.25(m,2H),2.25-2.19(m,1H),2.18-1.99(m,4H),1.80-1.64(m,3H),1.56-1.34(m,2H),1.20-1.06(m,5H),0.61-0.54(m,3H),0.52-0.45(m,1H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值603.2。

[0764] 实施例28

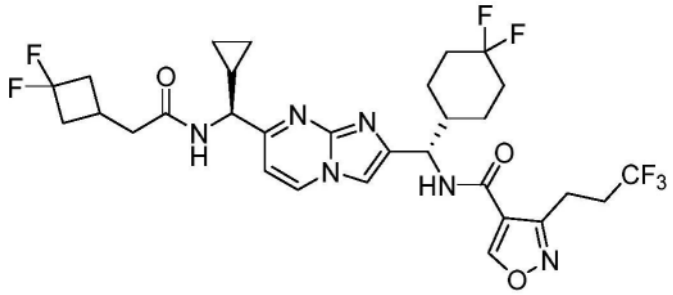
[0765] N-((S)-(7-((S)-环丙基(2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-2-(2,2,2-三氟乙基)异烟酰胺

[0766] 

[0767] 如中间体37的合成所述,使用N-((S)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺(中间体39)代替N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺,并且使用2-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-羧酸代替反式-2-(三氟甲基)环丙烷-1-羧酸来制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.73(dd,J=5.1,0.9Hz,1H),8.36(d,J=6.9Hz,1H),7.72-7.67(m,1H),7.60(dd,J=5.1,1.6Hz,1H),7.48(s,1H),7.28(d,J=8.5Hz,1H),6.91(d,J=6.9Hz,1H),6.76(d,J=8.0Hz,1H),5.30-5.27(m,1H),4.61(t,J=8.3Hz,1H),3.67(q,J=10.6Hz,2H),2.80-2.71(m,2H),2.61-2.51(m,1H),2.50-2.47(m,2H),2.36-2.24(m,2H),2.20-2.00(m,4H),1.80-1.62(m,3H),1.56-1.49(m,1H),1.42-1.34(m,1H),1.21-1.13(m,1H),0.61-0.55(m,3H),0.51-0.44(m,1H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值655.2。

[0768] 实施例29

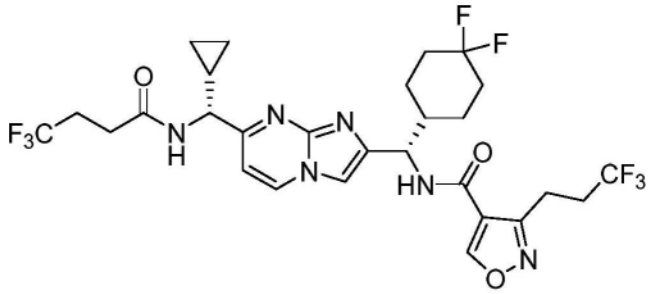
[0769] N-((S)-(7-((S)-环丙基(2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-3-(3,3,3-三氟丙基)异噁唑-4-甲酰胺

[0770] 

[0771] 如中间体37的合成所述,使用N-((S)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺(中间体39)代替N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丁基)甲基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺,并且使用3-(3,3,3-三氟丙基)异噁唑-4-羧酸(中间体34)代替反式-2-(三氟甲基)环丙烷-1-羧酸来制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.76(s,1H),8.36(d,J=6.9Hz,1H),7.46(s,1H),6.96(d,J=8.6Hz,1H),6.92(d,J=6.9Hz,1H),6.74(d,J=7.9Hz,1H),5.21(dd,J=8.6,7.5Hz,1H),4.60(t,J=8.3Hz,1H),3.24-3.16(m,2H),2.81-2.71(m,2H),2.65-2.55(m,3H),2.50-2.46(m,2H),2.36-2.25(m,2H),2.20-2.11(m,1H),2.10-1.97(m,3H),1.81-1.64(m,3H),1.55-1.45(m,1H),1.39-1.29(m,1H),1.21-1.12(m,1H),0.61-0.54(m,3H),0.50-0.45(m,1H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值659.2。

[0772] 实施例30

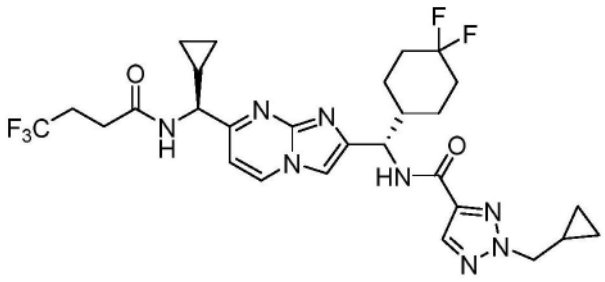
[0773] N-((S)-(7-((R)-环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-3-(3,3,3-三氟丙基)异噁唑-4-甲酰胺

[0774] 

[0775] 如中间体37的合成所述,使用N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁酰胺(中间体41)代替N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺,并且使用3-(3,3,3-三氟丙基)异噁唑-4-羧酸(中间体34)代替反式-2-(三氟甲基)环丙烷-1-羧酸,并将混合物在40℃下搅拌4.5h而不是2h,来制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.77(s,1H),8.37(d,J=6.9Hz,1H),7.46(s,1H),7.05(d,J=8.4Hz,1H),6.93(d,J=7.0Hz,1H),6.82(d,J=7.8Hz,1H),5.21(dd,J=8.5,7.4Hz,1H),4.58(dd,J=8.8,7.8Hz,1H),3.23-3.17(m,2H),2.65-2.42(m,6H),2.12-1.98(m,3H),1.79-1.62(m,4H),1.54-1.45(m,1H),1.37-1.28(m,1H),1.24-1.15(m,1H),0.65-0.59(m,3H),0.56-0.50(m,1H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值651.2。

[0776] 实施例31

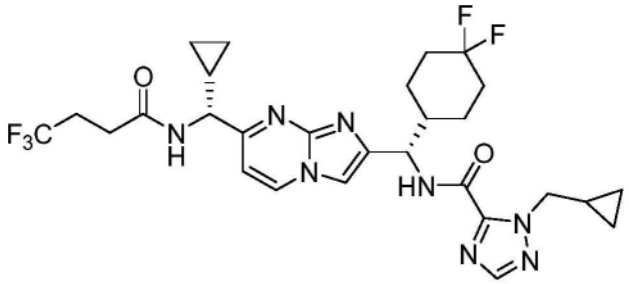
[0777] N-((S)-(7-((S)-环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-2-(环丙基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

[0778] 

[0779] 在小瓶中装入搅拌子、N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁酰胺(75mg,0.16mmol,中间体49)、MeCN(2mL)、HOBt(23mg,0.17mmol)和2-(环丙基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸(29mg,0.17mmol,中间体31)。将反应物搅拌5min,然后添加EDCI(33mg,0.17mmol)和Hünig碱(0.042mL,0.25mmol),并将反应物在40℃下搅拌30min。将反应物冷却至室温,将其倒入水中并用EtOAc稀释。将各层分离,并将水相用EtOAc(2×5mL)进一步萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经无水$MgSO_4$干燥,过滤并冷凝成玻璃状固体。通过FCC(0-100%(10%MeOH的EtOAc溶液)/己烷)纯化粗物质。将含有产物的级分冷凝,吸收在最少的MeCN:水中并冻干,得到呈白色粉末的标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.88(d,J=7.0Hz,1H),8.71(d,J=7.6Hz,1H),8.41(d,J=9.0Hz,1H),8.19(s,1H),7.83(s,1H),7.05(d,J=7.0Hz,1H),5.15(t,J=8.6Hz,1H),4.36(d,J=7.4Hz,2H),4.28(dd,J=7.9,8.8Hz,1H),2.49-2.41(m,4H),2.20-2.10(m,1H),2.09-1.93(m,2H),1.93-1.86(m,1H),1.85-1.67(m,2H),1.67-1.56(m,1H),1.44-1.32(m,2H),1.31-1.18(m,2H),0.60-0.51(m,3H),0.51-0.37(m,5H)。MS(ESI)m/z:[M+H]$^+$实测值609.3。

[0780] 实施例32

[0781] N-((S)-(7-((R)-环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1-(环丙基甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺

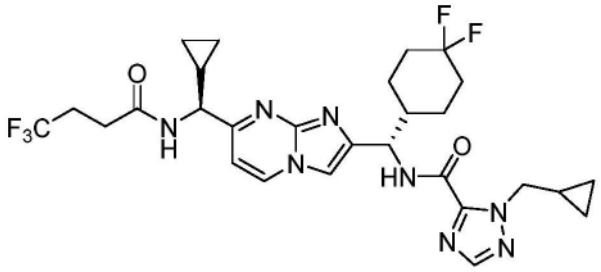
[0782] 

[0783] 如实施例31的合成所述,使用N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁酰胺(中间体41)代替N-((S)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁酰胺,并且使用1-(环丙基甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-羧酸代替2-(环丙基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸来制备标题化合物。通过制备型HPLC(XBridge® Prep,5μM,C18OBD™,50mm×100mm,0-100%乙腈/水(含20mM NH_4OH))进一步纯化该物质,得到标题化合物。^{1}H NMR

(400MHz,DMSO-d_6)δ8.97-8.81(m,2H),8.72(d,J=7.8Hz,1H),8.10(s,1H),7.84(s,1H),7.06(d,J=7.0Hz,1H),5.10(t,J=8.6Hz,1H),4.52-4.37(m,2H),4.28(dd,J=7.8,8.8Hz,1H),2.48-2.39(m,4H),2.22-2.09(m,1H),2.09-1.94(m,2H),1.94-1.85(m,1H),1.85-1.68(m,2H),1.68-1.59(m,1H),1.41-1.30(m,1H),1.29-1.15(m,3H),0.59-0.34(m,8H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值609.2。

[0784] 实施例33

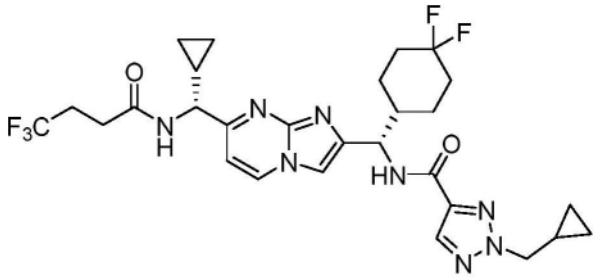
[0785] N-((S)-(7-((S)-环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1-(环丙基甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺

[0786] 

[0787] 如实施例31的合成所述,使用1-(环丙基甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-羧酸代替2-(环丙基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸来制备标题化合物。通过制备型HPLC(XBridge® Prep,5μM,C18OBD™,50mm×100mm,0-100%乙腈/水(含20mM NH_4OH))进一步纯化该物质,得到标题化合物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.94-8.83(m,2H),8.72(d,J=7.8Hz,1H),8.10(s,1H),7.84(s,1H),7.06(d,J=7.0Hz,1H),5.10(t,J=8.5Hz,1H),4.51-4.36(m,2H),4.30(dd,J=8.0,8.6Hz,1H),2.56-2.52(m,1H),2.48-2.40(m,3H),2.22-2.10(m,1H),2.09-1.93(m,2H),1.93-1.68(m,3H),1.67-1.60(m,1H),1.44-1.30(m,1H),1.30-1.16(m,3H),0.57-0.32(m,8H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值609.3。

[0788] 实施例34

[0789] N-((S)-(7-((R)-环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-2-(环丙基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

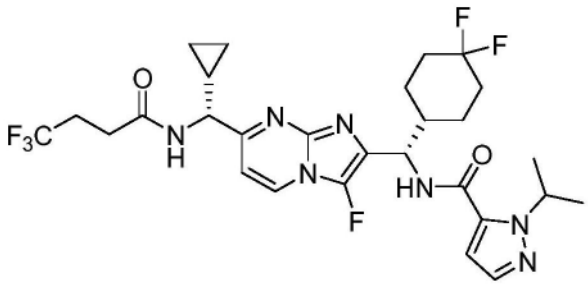
[0790] 

[0791] 如实施例31的合成所述,使用N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁酰胺(中间体41)代替N-((S)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁酰胺来制备标题化合物。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.88(d,J=7.0Hz,1H),8.72(d,J=7.6Hz,1H),8.41(d,J=9.1Hz,1H),8.19(s,1H),7.83(s,1H),7.05(d,J=6.9Hz,1H),5.15(t,J=8.6Hz,1H),4.35(d,J=7.3Hz,2H),4.27(dd,J=7.8,8.8Hz,1H),2.49-2.40(m,4H),2.21-2.10(m,1H),2.08-1.94(m,2H),1.93-1.86(m,1H),1.86-1.66(m,2H),1.66-1.58(m,

1H),1.41-1.31(m,2H),1.31-1.17(m,2H),0.60-0.50(m,3H),0.50-0.36(m,5H)。MS(ESI)m/z:[M+H]$^+$实测值609.3。

[0792] 实施例35

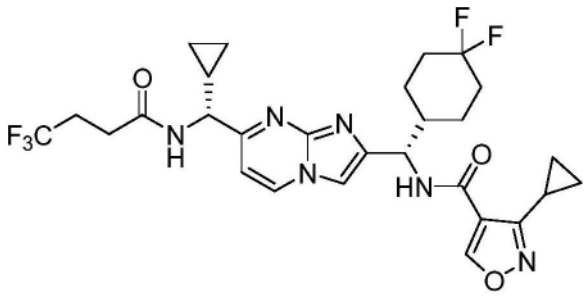
[0793] N-((S)-(7-((R)-环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)-3-氟咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1-异丙基-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0794] 

[0795] 如实施例31的合成所述,使用N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)-3-氟咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁酰胺(中间体57)代替N-((S)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁酰胺,并且使用1-异丙基-1H-吡唑-5-羧酸代替2-(环丙基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸来制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.81(d,J=8.5Hz,1H),8.75-8.67(m,2H),7.47(d,J=1.9Hz,1H),7.13(d,J=7.1Hz,1H),6.92(d,J=2.0Hz,1H),5.38(spt,J=6.6Hz,1H),5.10(t,J=8.9Hz,1H),4.25(dd,J=7.6,8.9Hz,1H),2.48-2.39(m,3H),2.30-2.18(m,1H),2.13-2.04(m,1H),2.04-1.92(m,2H),1.87-1.67(m,2H),1.65-1.57(m,1H),1.42-1.27(m,8H),1.27-1.13(m,2H),0.58-0.51(m,1H),0.50-0.43(m,2H),0.43-0.36(m,1H)。MS(ESI)m/z:[M+H]$^+$实测值614.3。

[0796] 实施例36

[0797] 3-环丙基-N-((S)-(7-((R)-环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)异噁唑-4-甲酰胺

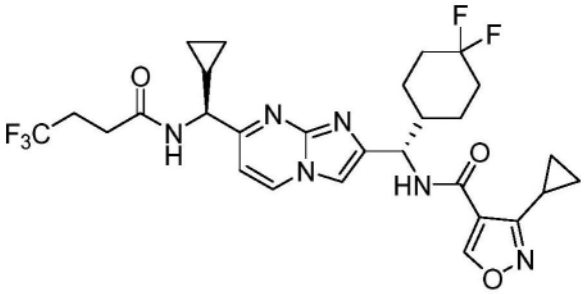
[0798] 

[0799] 如实施例31的合成所述,使用N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁酰胺(中间体41)代替N-((S)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁酰胺,并且使用3-环丙基异噁唑-4-羧酸代替2-(环丙基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸来制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.36(s,1H),8.86(d,J=7.0Hz,1H),8.72(d,J=7.6Hz,1H),8.67(d,J=9.0Hz,1H),7.80(s,1H),7.04(d,J=7.0Hz,1H),5.13(t,J=8.5Hz,1H),4.26(dd,J=7.7,8.8Hz,1H),2.49-2.40(m,5H),2.23-2.11(m,1H),2.10-1.94(m,2H),1.94-1.86(m,1H),1.85-1.69(m,2H),1.86-1.56(m,1H),1.46-1.34(m,1H),1.34-

1.24(m,1H),1.24-1.14(m,1H),1.04-0.94(m,2H),0.93-0.81(m,2H),0.59-0.43(m,3H),0.43-0.36(m,1H)。MS(ESI)m/z:[M+H]$^+$实测值595.2。

[0800] 实施例37

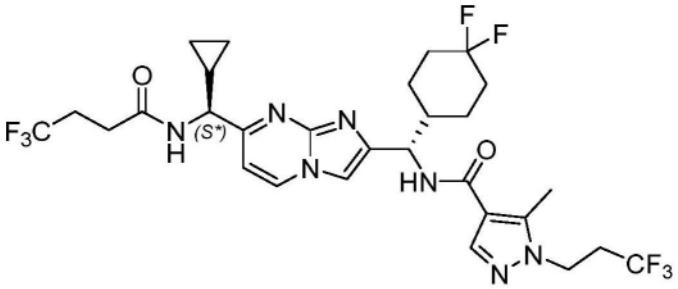
[0801] 3-环丙基-N-((S)-(7-((S)-环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)异噁唑-4-甲酰胺

[0802] 

[0803] 如实施例31的合成所述,使用3-环丙基异噁唑-4-羧酸代替2-(环丙基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸来制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.35(s,1H),8.86(d,J=6.9Hz,1H),8.71(d,J=7.6Hz,1H),8.65(d,J=9.0Hz,1H),7.80(s,1H),7.04(d,J=7.0Hz,1H),5.14(t,J=8.4Hz,1H),4.27(dd,J=7.8,8.7Hz,1H),2.48-2.39(m,5H),2.22-2.11(m,1H),2.10-1.94(m,2H),1.92-1.85(m,1H),1.85-1.70(m,2H),1.70-1.58(m,1H),1.47-1.35(m,1H),1.34-1.26(m,1H),1.26-1.19(m,1H),1.04-0.94(m,2H),0.93-0.82(m,2H),0.57-0.50(m,1H),0.50-0.42(m,2H),0.42-0.37(m,1H)。MS(ESI)m/z:[M+H]$^+$实测值595.3。

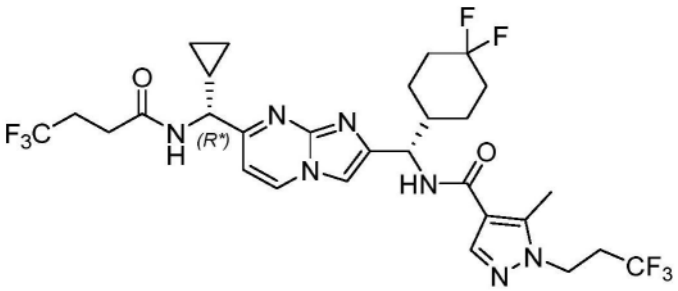
[0804] 实施例38

[0805] N-((S)-(7-((S*)-环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-5-甲基-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0806] 

[0807] 实施例39

[0808] N-((S)-(7-((R*)-环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-5-甲基-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

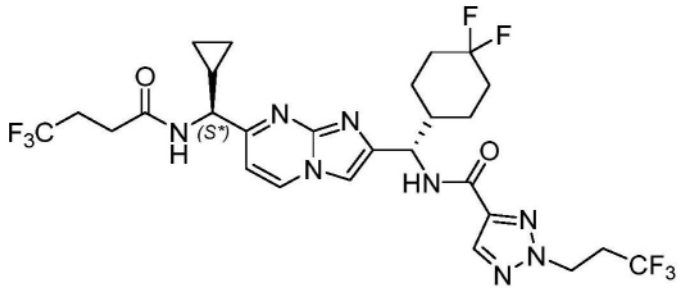
[0809] 

[0810] N-((1S)-(7-(环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,

4-二氟环己基)甲基)-5-甲基-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(中间体48)通过SFC使用手性固定相(Whelk-O1(R,R),25cm×2cm;25:75EtOH(0.1%DEA)/CO_2)纯化,得到一对非对映异构体。第一洗脱异构体为实施例39,并且第二洗脱异构体为实施例38。实施例38:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.87(d,J=7.0Hz,1H),8.72(d,J=7.7Hz,1H),8.18(d,J=9.1Hz,1H),8.12(s,1H),7.77(s,1H),7.04(d,J=7.0Hz,1H),5.14(t,J=8.6Hz,1H),4.37-4.21(m,3H),2.91-2.75(m,2H),2.53-2.39(m,7H),2.24-2.13(m,1H),2.11-1.93(m,2H),1.92-1.60(m,4H),1.47-1.14(m,3H),0.61-0.35(m,4H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值664.0。实施例39:^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.86(d,J=6.9Hz,1H),8.70(d,J=7.7Hz,1H),8.15(d,J=9.1Hz,1H),8.11(s,1H),7.76(s,1H),7.02(d,J=7.0Hz,1H),5.14(t,J=8.5Hz,1H),4.32-4.25(m,3H),2.88-2.76(m,2H),2.49(s,3H),2.49-2.39(m,4H),2.21-2.11(m,1H),2.09-1.93(m,2H),1.89-1.62(m,4H),1.44-1.34(m,1H),1.32-1.17(m,2H),0.57-0.36(m,4H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值664.2。

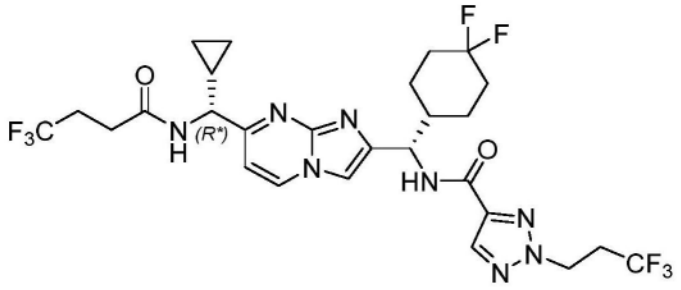
[0811] 实施例40

[0812] N-((S)-(7-((S*)-环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

[0813] 

[0814] 实施例41

[0815] N-((S)-(7-((R*)-环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

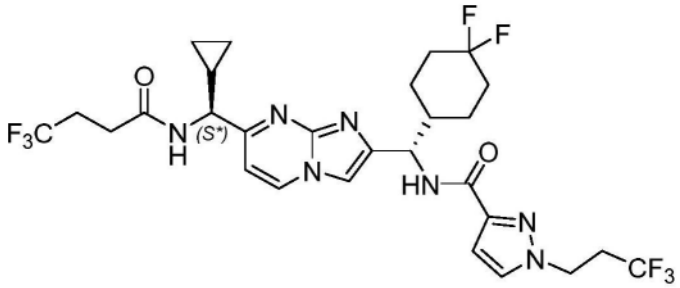
[0816] 

[0817] N-((1S)-(7-(环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(中间体47)通过SFC使用手性固定相(CHIRALPAK IA,25cm×2cm;40:60EtOH(0.1%DEA)/CO_2)纯化,得到一对非对映异构体。第一洗脱异构体为实施例41,并且第二洗脱异构体为实施例40。实施例40:^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.88(d,J=6.9Hz,1H),8.72(d,J=7.6Hz,1H),8.47(d,J=9.0Hz,1H),8.24(s,1H),7.83(s,1H),7.05(d,J=7.0Hz,1H),5.15(t,J=8.6Hz,1H),4.77(t,J=6.7Hz,2H),4.27(t,J=8.2Hz,1H),3.12-2.98(m,2H),2.53-2.38(m,4H),2.22-2.10(m,1H),2.10-1.86(m,3H),1.86-1.66(m,2H),1.66-1.56(m,1H),1.43-1.16(m,3H),0.60-0.35

(m,4H)。MS(ESI)m/z:[M+H]$^+$实测值651.1。实施例41:^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.87(d,J=6.9Hz,1H),8.71(d,J=7.5Hz,1H),8.46(d,J=9.0Hz,1H),8.24(s,1H),7.82(s,1H),7.05(d,J=6.9Hz,1H),5.15(t,J=8.6Hz,1H),4.76(t,J=6.7Hz,2H),4.31-4.25(m,1H),3.10-2.99(m,2H),2.51-2.40(m,4H),2.20-2.10(m,1H),2.09-1.93(m,2H),1.93-1.85(m,1H),1.85-1.67(m,2H),1.66-1.58(m,1H),1.42-1.31(m,1H),1.31-1.17(m,2H),0.57-0.37(m,4H)。MS(ESI)m/z:[M+H]$^+$实测值651.1。

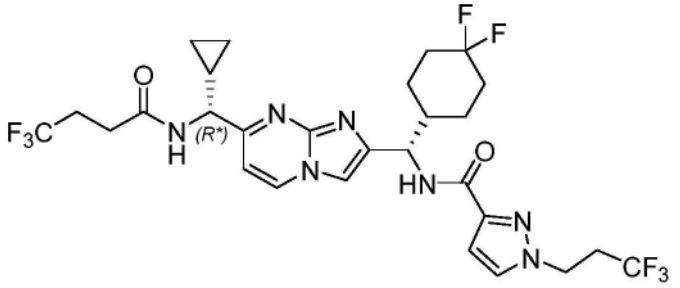
[0818] 实施例42

[0819] N-((S)-(7-((S*)-环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[0820] 

[0821] 实施例43

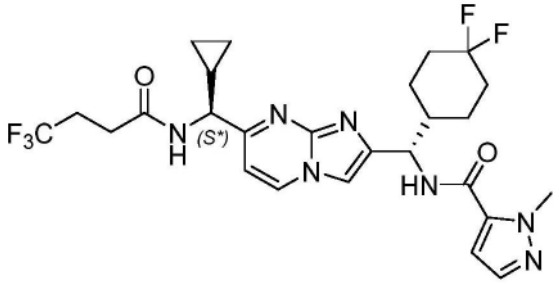
[0822] N-((S)-(7-((R*)-环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[0823] 

[0824] N-((1S)-(7-(环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(中间体46)通过SFC使用手性固定相(CHIRALPAK AD-H,25cm×2cm;15:85MeOH(0.1%DEA)/CO_2)纯化,得到一对非对映异构体。第一洗脱异构体为实施例43,并且第二洗脱异构体为实施例42。实施例42:^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.88(d,J=6.9Hz,1H),8.73(d,J=7.6Hz,1H),7.99(d,J=9.2Hz,1H),7.91(d,J=2.4Hz,1H),7.82(s,1H),7.06(d,J=7.0Hz,1H),6.67(d,J=2.3Hz,1H),5.16-5.11(m,1H),4.47(t,J=7.0Hz,2H),4.28(dd,J=8.9,7.6Hz,1H),2.99-2.88(m,2H),2.52-2.41(m,4H),2.15-1.66(m,6H),1.65-1.57(m,1H),1.39-1.18(m,3H),0.57-0.38(m,4H)。MS(ESI)m/z:[M+H]$^+$实测值650.3。实施例43:^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.88(d,J=6.9Hz,1H),8.71(d,J=7.7Hz,1H),7.99(d,J=9.2Hz,1H),7.90(d,J=2.3Hz,1H),7.82(s,1H),7.05(d,J=7.0Hz,1H),6.67(d,J=2.4Hz,1H),5.13(t,J=8.5Hz,1H),4.46(t,J=7.0Hz,2H),4.32-4.27(m,1H),2.99-2.88(m,2H),2.55-2.40(m,4H),2.15-1.92(m,3H),1.92-1.65(m,3H),1.65-1.57(m,1H),1.39-1.30(m,1H),1.30-1.17(m,2H),0.57-0.37(m,4H)。MS(ESI)m/z:[M+H]$^+$实测值650.3。

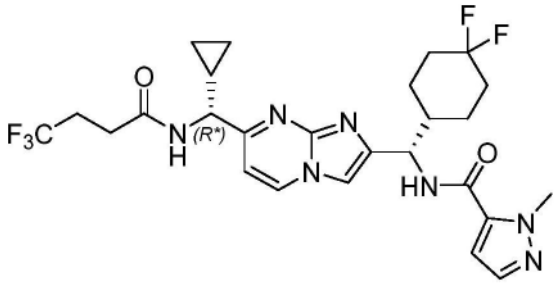
[0825] 实施例44

[0826] N-((S)-(7-((S*)-环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0827] 

[0828] 实施例45

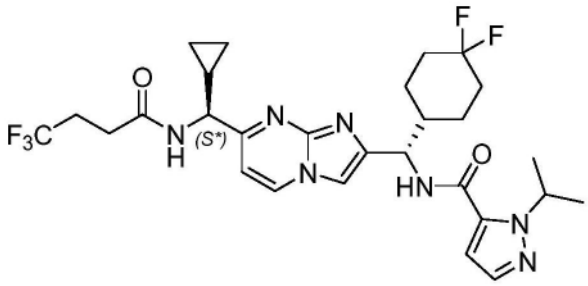
[0829] N-((S)-(7-((R*)-环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0830] 

[0831] N-((1S)-(7-(环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺(中间体45)通过SFC使用手性固定相(CHIRALPAK AD-H,25cm×2cm;20:80MeOH(0.1%DEA)/CO_2)纯化,得到一对非对映异构体。第一洗脱异构体为实施例45,并且第二洗脱异构体为实施例44。实施例44:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.86(d,J=6.9Hz,1H),8.77-8.66(m,2H),7.80(s,1H),7.45(d,J=2.1Hz,1H),7.08-6.99(m,2H),5.11(t,J=8.6Hz,1H),4.30-4.22(m,1H),4.02(s,3H),2.57-2.37(m,4H),2.27-2.14(m,1H),2.12-1.59(m,6H),1.46-1.14(m,3H),0.59-0.35(m,4H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值568.3。实施例45:^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.86(d,J=6.9Hz,1H),8.71(d,J=8.4Hz,2H),7.79(s,1H),7.45(d,J=2.0Hz,1H),7.05-7.01(m,2H),5.11(t,J=8.6Hz,1H),4.29-4.24(m,1H),4.01(s,3H),2.53-2.40(m,4H),2.24-2.15(m,1H),2.10-1.94(m,2H),1.92-1.85(m,1H),1.85-1.63(m,3H),1.44-1.34(m,1H),1.32-1.17(m,2H),0.57-0.37(m,4H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值568.3。

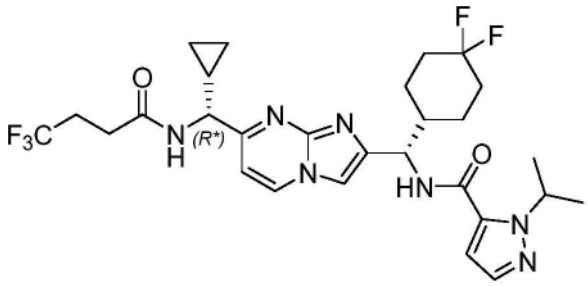
[0832] 实施例46

[0833] N-((S)-(7-((S*)-环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1-异丙基-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0834] 

[0835] 实施例47

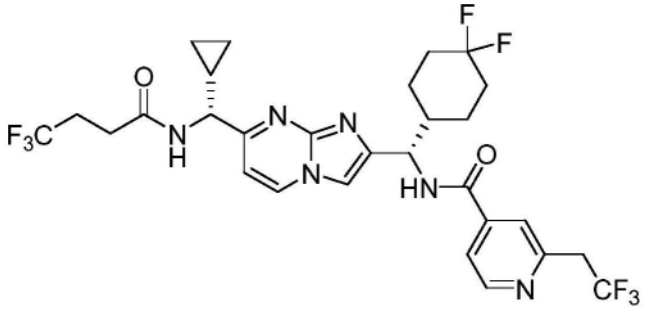
[0836] N-((S)-(7-((R*)-环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1-异丙基-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0837] 

[0838] N-((1S)-(7-(环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1-异丙基-1H-吡唑-5-甲酰胺(中间体44)通过SFC使用手性固定相(Whelk-01(S,S),25cm×2cm;25:75MeOH/CO_2)纯化,得到一对非对映异构体。第一洗脱异构体为实施例47,并且第二洗脱异构体为实施例46。实施例46:^{1}HNMR(600MHz,DMSO-d_6)δ8.88(d,J=6.9Hz,1H),8.74-8.70(m,2H),7.81(s,1H),7.50(d,J=2.0Hz,1H),7.05(d,J=7.0Hz,1H),6.93(d,J=2.0Hz,1H),5.43-5.36(m,1H),5.14(t,J=8.5Hz,1H),4.31-4.26(m,1H),2.54-2.41(m,4H),2.24-2.16(m,1H),2.10-1.95(m,2H),1.92-1.85(m,1H),1.84-1.64(m,3H),1.46-1.19(m,9H),0.57-0.51(m,1H),0.51-0.44(m,2H),0.43-0.38(m,1H)。MS(ESI)m/z:[M+H]$^+$实测值596.3。实施例47:^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.87(d,J=6.9Hz,1H),8.78-8.67(m,2H),7.80(s,1H),7.48(s,1H),7.04(d,J=6.9Hz,1H),6.93(d,J=2.0Hz,1H),5.44-5.34(m,1H),5.12(t,J=8.7Hz,1H),4.27(t,J=8.3Hz,1H),2.56-2.40(m,4H),2.25-2.16(m,1H),2.11-1.93(m,2H),1.93-1.61(m,4H),1.46-1.16(m,9H),0.57-0.36(m,4H)。MS(ESI)m/z:[M+H]$^+$实测值596.3。

[0839] 实施例48

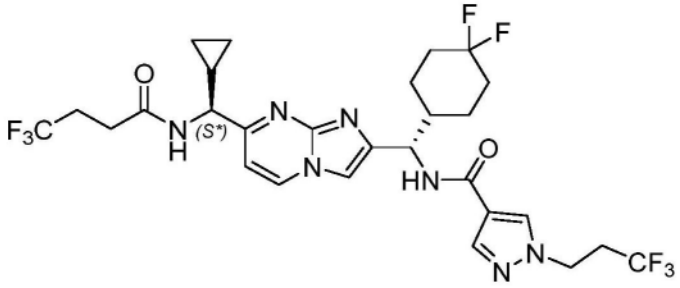
[0840] N-((S)-(7-((R)-环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-2-(2,2,2-三氟乙基)异烟酰胺

[0841] 

[0842] 如中间体37的合成所述,使用N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁酰胺(中间体41)代替N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺,并且使用2-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-羧酸代替反式-2-(三氟甲基)环丙烷-1-羧酸,并将混合物在40℃下搅拌21h而不是2h,来制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.76-8.70(m,1H),8.37(d,J=6.9Hz,1H),7.71(s,1H),7.61(d,J=5.1Hz,1H),7.48(s,1H),7.34(br s,1H),6.93(d,J=6.9Hz,1H),6.84(d,J=7.8Hz,1H),5.29(t,J=8.0Hz,1H),4.62-4.56(m,1H),3.67(q,J=10.6Hz,2H),2.57-2.42(m,4H),2.22-2.11(m,2H),2.09-1.98(m,2H),1.82-1.63(m,3H),1.55-1.49(m,1H),1.41-1.32(m,1H),1.24-1.18(m,1H),0.65-0.59(m,3H),0.56-0.50(m,1H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值647.2。

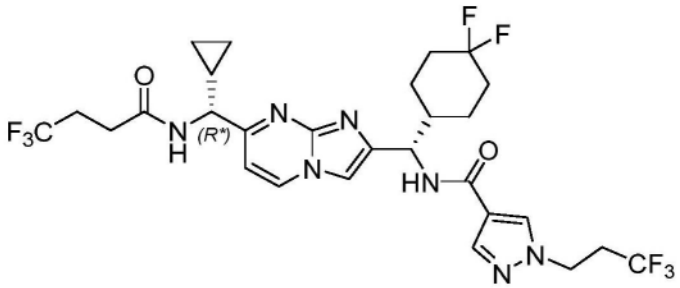
[0843] 实施例49

[0844] N-((S)-(7-((S*)-环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0845] 

[0846] 实施例50

[0847] N-((S)-(7-((R*)-环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

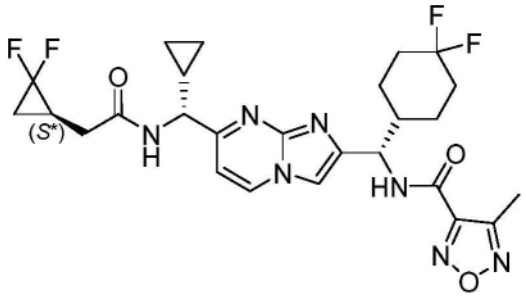
[0848] 

[0849] N-((1S)-(7-(环丙基(4,4,4-三氟丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(中间体43)通过SFC使用手性固定相(CHIRALPAK AD-H,25cm×3cm;45:55EtOH/CO_2)纯化,得到一对非对映异构体。第一洗脱异构体为实施例50,并且第二洗脱异构体为实施例49。实施例49:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.86(d,J=6.8Hz,1H),8.73(d,J=7.7Hz,1H),8.40-8.28(m,2H),8.01(s,1H),7.76(s,1H),7.03(d,J=6.8Hz,1H),5.12(t,J=8.5Hz,1H),4.39(t,J=6.7Hz,2H),4.25(t,J=8.3Hz,1H),2.97-2.80(m,2H),2.54-2.37(m,4H),2.24-2.11(m,1H),2.11-1.92(m,2H),1.92-1.58(m,4H),1.45-1.13(m,3H),0.58-0.34(m,4H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值650.3。实施例50:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.86(d,J=6.7Hz,1H),8.72(d,J=7.7Hz,1H),8.40-8.27(m,2H),8.02(s,1H),7.76(s,1H),7.03(d,J=6.9Hz,1H),5.13(t,J=8.5Hz,

1H),4.39(t,J=6.8Hz,2H),4.27(t,J=8.3Hz,1H),2.96-2.81(m,2H),2.53-2.40(m,4H),2.23-2.11(m,1H),2.11-1.93(m,2H),1.93-1.61(m,4H),1.49-1.15(m,3H),0.60-0.35(m,4H)。MS(ESI)m/z:[M+H]$^+$实测值650.3。

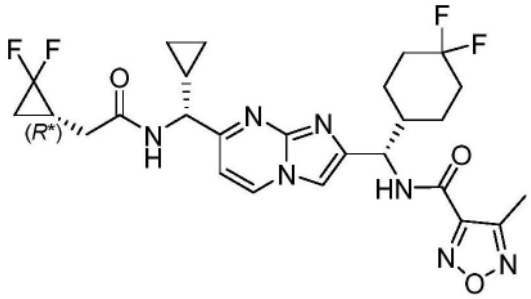
[0850] 实施例51

[0851] N-((S)-(7-((R)-环丙基(2-((S*)-2,2-二氟环丙基)乙酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酰胺

[0852] 

[0853] 实施例52

[0854] N-((S)-(7-((R)-环丙基(2-((R*)-2,2-二氟环丙基)乙酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酰胺

[0855] 

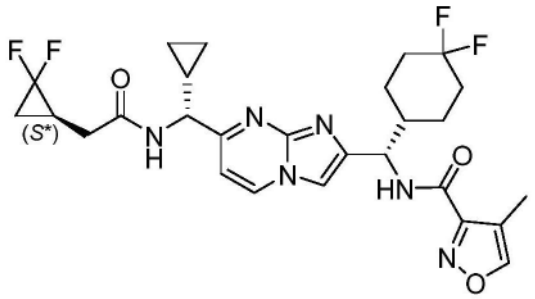
[0856] 向N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-2-(2,2-二氟环丙基)乙酰胺(125mg,0.28mmol,中间体59)的ACN(5.8mL)溶液中添加TCFH(80mg,0.28mmol)、4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸(30mg,0.24mmol)和1-甲基咪唑(0.1mL,1.25mmol),并将所得混合物在室温下搅拌30min。之后,将混合物倒入(20mL)中,用EtOAc(3×15mL)萃取。将有机层合并,用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。通过制备型碱性HPLC,随后通过制备型HPLC(不规则裸二氧化硅,0.2%/98%/2%NH_4OH/DCM/MeOH)纯化残余物。通过非手性SFC(AMINO 6μm,250mm×21.2mm,12:88MeOH(0.3%i-$PrNH_2$)/CO_2),随后通过SFC使用手性固定相(Whelk-O1(S,S),21.2mm×250mm,5μm,25:75i-PrOH(0.3%i-$PrNH_2$)/CO_2)进一步纯化该物质,得到一对非对映异构体。第一洗脱异构体为实施例52,并且第二洗脱异构体为实施例51。实施例51:^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.35(d,J=6.9Hz,1H),7.70(d,J=9.0Hz,1H),7.47(s,1H),6.91(d,J=6.9Hz,1H),6.87WO 2021/220183A1

[0857] (d,J=7.8Hz,1H),5.21(dd,J=9.0,7.8Hz,1H),4.62(t,J=8.2Hz,1H),2.60(s,3H),2.54-2.35(m,2H),2.26-2.12(m,2H),2.08-1.99(m,2H),1.94-1.87(m,1H),1.82-1.65(m,3H),1.55-1.50(m,2H),1.46-1.35(m,1H),1.27-1.22(m,1H),1.13-1.06(m,1H),0.65-0.58(m,3H),0.54-0.47(m,1H)。MS(ESI)m/z:[M+H]$^+$实测值564.2。实施例52:^{1}H NMR

(500MHz,$CDCl_3$)δ8.34(d,J=6.9Hz,1H),7.70(d,J=9.0Hz,1H),7.47(s,1H),6.91(d,J=6.9Hz,1H),6.84(d,J=7.9Hz,1H),5.21(dd,J=8.9,7.8Hz,1H),4.63(t,J=8.3Hz,1H),2.60(s,3H),2.52-2.36(m,2H),2.26-2.13(m,2H),2.08-2.00(m,2H),1.95-1.86(m,1H),1.80-1.67(m,3H),1.55-1.48(m,3H),1.41-1.35(m,1H),1.10-1.04(m,1H),0.64-0.58(m,3H),0.54-0.48(m,1H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值564.2。

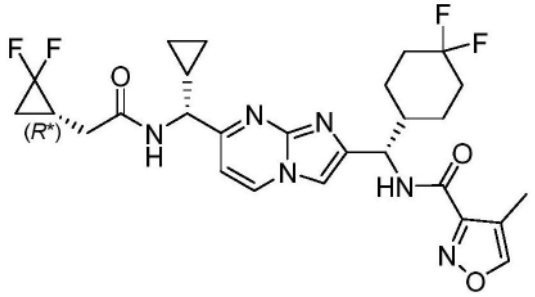
[0858] 实施例53

[0859] N-((S)-(7-((R)-环丙基(2-((S*)-2,2-二氟环丙基)乙酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-4-甲基异噁唑-3-甲酰胺

[0860] 

[0861] 实施例54

[0862] N-((S)-(7-((R)-环丙基(2-((R*)-2,2-二氟环丙基)乙酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-4-甲基异噁唑-3-甲酰胺

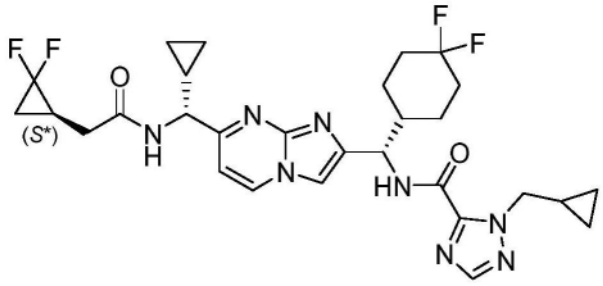
[0863] 

[0864] 如中间体37的合成所述,使用N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-2-(2,2-二氟环丙基)乙酰胺(中间体59)代替N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺,并且使用4-甲基异噁唑-3-羧酸代替反式-2-(三氟甲基)环丙烷-1-羧酸来制备实施例53和54。通过SFC使用手性固定相(Whelk-O1(S,S),21.2mm×250mm,5μm,25:75i-PrOH(0.3%i-$PrNH_2$)/CO_2)分离非对映异构体(实施例53和54)的纯混合物。第一洗脱异构体为实施例54,并且第二洗脱异构体为实施例53。实施例53:^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.33(d,J=6.9Hz,1H),8.24-8.20(m,1H),7.59(d,J=9.1Hz,1H),7.47(s,1H),6.90(dd,J=16.5,7.4Hz,2H),5.23(dd,J=9.2,7.8Hz,1H),4.64(t,J=8.2Hz,1H),3.76-3.45(m,2H),2.53(dd,J=15.8,6.8Hz,1H),2.41-2.32(m,1H),2.25-2.23(m,3H),2.18-2.11(m,1H),2.08-1.99(m,2H),1.96-1.85(m,1H),1.78-1.65(m,3H),1.44-1.34(m,1H),1.26-1.07(m,3H),0.65-0.46(m,4H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值563.2。实施例54:^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.33(d,J=6.9Hz,1H),8.25-8.19(m,1H),7.60(d,J=9.1Hz,1H),7.47(s,1H),6.89(d,J=6.9Hz,2H),5.23(dd,J=9.2,7.7Hz,1H),4.65(t,J=8.2Hz,1H),

3.76-3.47(m,2H),2.54-2.46(m,1H),2.42-2.35(m,1H),2.25-2.24(m,3H),2.07-1.98(m,2H),1.95-1.85(m,1H),1.75-1.67(m,2H),1.55-1.47(m,2H),1.43-1.35(m,1H),1.26-1.19(m,2H),1.11-1.03(m,1H),0.65-0.45(m,4H)。MS(ESI)m/z:[M+H]$^+$实测值563.2。

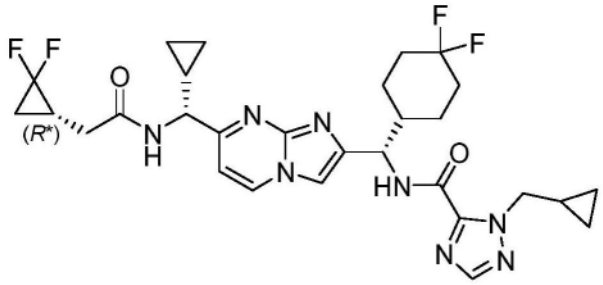
[0865] 实施例55

[0866] N-((S)-(7-((R)-环丙基(2-((S*)-2,2-二氟环丙基)乙酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1-(环丙基甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺

[0867] 

[0868] 实施例56

[0869] N-((S)-(7-((R)-环丙基(2-((R*)-2,2-二氟环丙基)乙酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1-(环丙基甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺

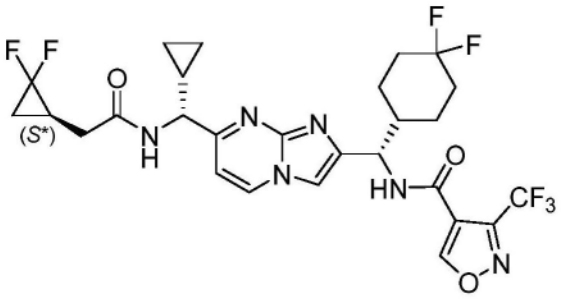
[0870] 

[0871] 如中间体37的合成所述,使用N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-2-(2,2-二氟环丙基)乙酰胺(中间体59)代替N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺,并且使用1-(环丙基甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-羧酸代替反式-2-(三氟甲基)环丙烷-1-羧酸来制备实施例55和56。将混合物在40℃下搅拌24h而不是2h,并在2h后添加另外等分的EDCI(43mg,0.26mmol)。通过SFC使用手性固定相(Whelk-O1(S,S),21.2mm×250mm,5μm,25:75i-PrOH(0.3%i-PrNH$_2$)/CO$_2$)分离实施例55和56。第一洗脱异构体为实施例56,并且第二洗脱异构体为实施例55。实施例55:^{1}H NMR(400MHz,CDCl$_3$)δ8.33(d,J=6.9Hz,1H),8.13(d,J=9.3Hz,1H),7.85(s,1H),7.47(s,1H),6.90(dd,J=15.5,7.4Hz,2H),5.17(dd,J=9.3,7.8Hz,1H),4.63(t,J=8.2Hz,1H),4.58-4.47(m,2H),2.57-2.48(m,1H),2.41-2.33(m,1H),2.31-2.23(m,1H),2.20-2.10(m,1H),1.96-1.86(m,1H),1.81-1.62(m,4H),1.59-1.50(m,2H),1.43-1.34(m,2H),1.26-1.19(m,2H),1.14-1.07(m,1H),0.66-0.41(m,8H)。MS(ESI)m/z:[M+H]$^+$实测值603.3。实施例56:^{1}H NMR(400MHz,CDCl$_3$)δ8.33(d,J=6.9Hz,1H),8.12(d,J=9.3Hz,1H),7.85(s,1H),7.47(s,1H),6.89(d,J=6.9Hz,2H),5.17(dd,J=9.3,7.8Hz,1H),4.64(t,J=8.2Hz,1H),4.57-4.45(m,2H),2.55-2.46(m,1H),2.42-2.34(m,1H),2.32-2.22(m,1H),2.19-2.10(m,1H),1.96-1.87(m,1H),1.79-1.63(m,4H),1.57-1.48(m,2H),1.43-1.33(m,2H),1.27-1.18(m,2H),1.11-1.04(m,

1H),0.64-0.41(m,8H)。MS(ESI)m/z:[M+H]$^+$实测值603.2。

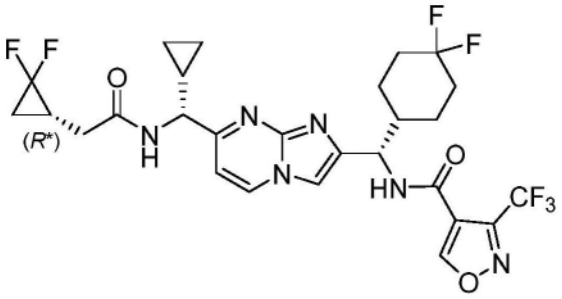
[0872] 实施例57

[0873] N-((S)-(7-((R)-环丙基(2-((S*)-2,2-二氟环丙基)乙酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-3-(三氟甲基)异噁唑-4-甲酰胺

[0874] 

[0875] 实施例58

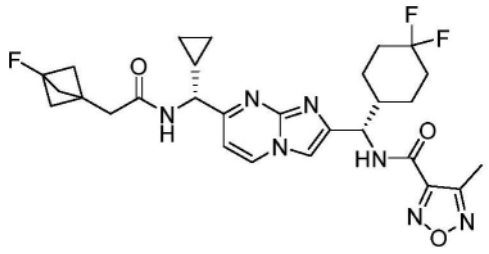
[0876] N-((S)-(7-((R)-环丙基(2-((R*)-2,2-二氟环丙基)乙酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-3-(三氟甲基)异噁唑-4-甲酰胺

[0877] 

[0878] 如中间体37的合成所述,使用N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-2-(2,2-二氟环丙基)乙酰胺(中间体59)代替N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺,并且使用3-(三氟甲基)异噁唑-4-羧酸代替反式-2-(三氟甲基)环丙烷-1-羧酸来制备实施例57和58。通过SFC使用手性固定相(Whelk-O1(S,S),21.2mm×250mm,5μm,15:85EtOH/CO_2)分离实施例57和58。通过SFC使用手性固定相(Whelk-O1(S,S),21.2mm×250mm,5μm,15:85EtOH/CO_2)再纯化第二洗脱非对映异构体(实施例57)。第一洗脱异构体为实施例58,并且第二洗脱异构体为实施例57。实施例57:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.03-8.96(m,1H),8.36(d,J=6.9Hz,1H),7.46(s,1H),7.19(d,J=8.4Hz,1H),6.92(d,J=6.9Hz,1H),6.85(d,J=7.7Hz,1H),5.22(t,J=8.0Hz,1H),4.58(t,J=8.2Hz,1H),2.52-2.37(m,2H),2.18-2.11(m,2H),2.05-1.86(m,3H),1.70-1.64(m,2H),1.61-1.50(m,2H),1.36-1.25(m,2H),1.23-1.17(m,1H),1.14-1.06(m,1H),0.64-0.48(m,4H)。MS(ESI)m/z:[M+H]$^+$实测值617.2。实施例58:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.01-8.95(m,1H),8.36(d,J=6.9Hz,1H),7.46(s,1H),7.17(d,J=8.5Hz,1H),6.93(d,J=6.9Hz,1H),6.80(d,J=7.8Hz,1H),5.22(t,J=7.9Hz,1H),4.60(t,J=8.2Hz,1H),2.53-2.36(m,2H),2.20-2.09(m,2H),2.06-1.86(m,3H),1.81-1.74(m,1H),1.67-1.64(m,1H),1.58-1.47(m,2H),1.38-1.18(m,3H),1.12-1.04(m,1H),0.66-0.48(m,4H)。MS(ESI)m/z:[M+H]$^+$实测值617.2。

[0879] 实施例59

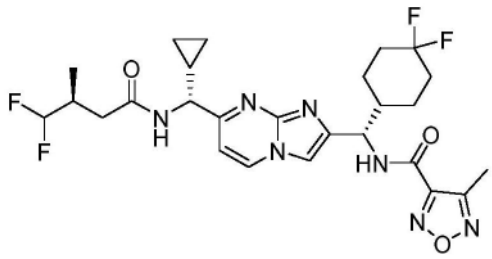
[0880] N-((S)-(7-((R)-环丙基(2-(3-氟双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酰胺

[0881] 

[0882] 向2-重氮-1-(3-氟双环[1.1.1]戊-1-基)乙-1-酮(50mg,0.32mmol,中间体65)、N-((S)-(7-((R)-氨基(环丙基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酰胺(75mg,0.16mmol,中间体63)和DIPEA(0.17mL,0.98mmol)的ACN(3mL)溶液中添加苯甲酸银(I)(7mg,0.03mmol)。将所得混合物在45℃下搅拌2h,然后浓缩至干。通过制备型HPLC(Phenomenex Gemini-NX C18,30mm×75mm,3μm,40%-70%ACN/水(0.05%NH_4OH+10mM NH_4HCO_3))纯化残余物,得到的标题化合物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.34(d,J=6.8Hz,1H),7.73(d,J=9.0Hz,1H),7.46(s,1H),6.89(d,J=6.8Hz,1H),6.83(d,J=8.1Hz,1H),5.20(t,J=8.4Hz,1H),4.60(t,J=8.4Hz,1H),2.65-2.53(m,5H),2.04(d,J=2.4Hz,10H),1.83-1.66(m,3H),1.57-1.29(m,2H),1.23-1.10(m,1H),0.67-0.45(m,4H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值572.2。

[0883] 实施例60

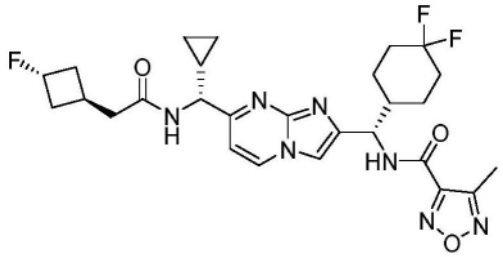
[0884] N-((S)-(7-((R)-环丙基((S)-4,4-二氟-3-甲基丁酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酰胺

[0885] 

[0886] 如中间体37的合成所述,使用N-((S)-(7-((R)-氨基(环丙基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酰胺(中间体63)代替N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺,并且使用(S)-4,4-二氟-3-甲基丁酰胺代替反式-2-(三氟甲基)环丙烷-1-羧酸来制备标题化合物。反应在室温下进行30min,而不是在40℃下进行2h,之后将混合物浓缩至干,并通过制备型HPLC(Phenomenex Gemini-NX C18,30mm×75mm,3μm,40%-70%ACN/水(0.05%NH_4OH+10mM NH_4HCO_3))纯化,得到标题化合物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.37(d,J=6.8Hz,1H),7.75(d,J=9.2Hz,1H),7.50(s,1H),6.93(d,J=6.8Hz,2H),5.98-5.59(m,1H),5.23(t,J=8.4Hz,1H),4.64(t,J=8.4Hz,1H),2.62(s,3H),2.58-2.46(m,2H),2.32-1.98(m,5H),1.87-1.67(m,3H),1.60-1.33(m,2H),1.30-1.17(m,1H),1.07(dd,J=19.6,6.8Hz,3H),0.74-0.45(m,4H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值566.4。

[0887] 实施例61

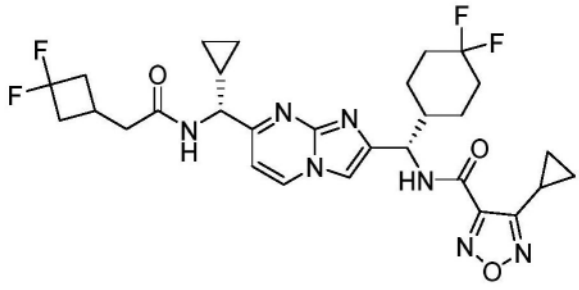
[0888] N-((S)-(7-((R)-环丙基(2-((1r,3S)-3-四氟环丁基)乙酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酰胺

[0889] 

[0890] 如中间体37的合成所述,使用N-((S)-(7-((R)-氨基(环丙基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酰胺(中间体63)代替N-((R)-(2-((S)-氨基(4,4-二氟环己基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)(环丙基)甲基)-2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺,并且使用2-((1r,3s)-3-四氟环丁基)乙酸代替反式-2-(三氟甲基)环丙烷-1-羧酸来制备标题化合物。反应在室温下进行30min,而不是在40℃下进行2h,之后将混合物浓缩至干,并通过制备型HPLC(Phenomenex Gemini-NX C18,30mm×75mm,3μm,35%-65%ACN/水(0.05%NH_4OH+10mM NH_4HCO_3))纯化,得到标题化合物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.37(d,J=7.0Hz,1H),7.80(d,J=8.8Hz,1H),7.50(s,1H),6.96-6.82(m,2H),5.30-5.01(m,2H),4.64(t,J=8.3Hz,1H),2.88-2.71(m,1H),2.67-2.56(m,3H),2.54-2.36(m,4H),2.32-2.00(m,6H),1.88-1.69(m,3H),1.60-1.15(m,3H),0.68-0.45(m,4H)。MS(ESI)m/z:$[M+H]^+$实测值560.4。

[0891] 实施例62

[0892] 4-环丙基-N-((S)-(7-((R)-环丙基(2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲酰胺

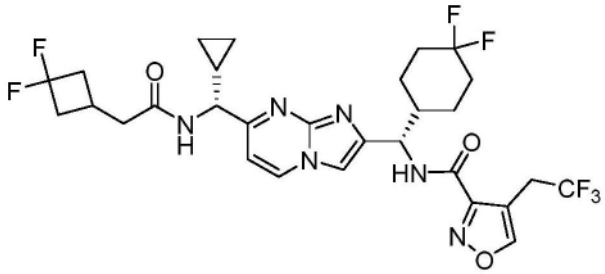
[0893] 

[0894] 如针对中间体37的合成所述,使用4-环丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸(CAS 1083246-26-7)代替反式-2-(三氟甲基)环丙烷-1-羧酸,并将溶液在室温下搅拌30min而不是在40℃下搅拌2h,来制备标题化合物。通过制备型HPLC(Boston Green ODS,150mm×30mm,5μm,10%-40%ACN/水(0.05%NH_4OH))纯化粗物质,得到标题化合物。^1H NMR(400MHz,$DMSO-d_6$)δ9.50(d,J=8.8Hz,1H),8.90(d,J=7.0Hz,1H),8.63(d,J=7.5Hz,1H),7.82(s,1H),7.05(d,J=7.0Hz,1H),5.16(t,J=8.4Hz,1H),4.25-4.17(m,1H),2.70-2.56(m,2H),2.40(br s,2H),2.35(d,J=13.6Hz,2H),2.31-2.23(m,2H),2.19(d,J=8.5Hz,1H),2.02(d,J=10.3Hz,2H),1.94-1.60(m,4H),1.47-1.34(m,1H),1.34-1.24(m,1H),1.23-1.16(m,1H),1.16-1.08(m,2H),0.99

[0895] -0.93(m,2H),0.57-0.43(m,3H),0.43-0.35(m,1H)。MS(ESI)m/z:[M+H]$^+$实测值604.2。

[0896] 实施例63

[0897] N-((S)-(7-((R)-环丙基(2-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)(4,4-二氟环己基)甲基)-4-(2,2,2-三氟乙基)异噁唑-3-甲酰胺

[0898] 

[0899] 如针对中间体37的合成所述,使用4-(2,2,2-三氟乙基)异噁唑-3-羧酸(中间体68)代替反式-2-(三氟甲基)环丙烷-1-羧酸和DCM代替ACN,并将溶液在室温下搅拌30min而不是在40℃下搅拌2h,来制备标题化合物。通过制备型HPLC(Boston Green ODS,150mm×30mm,5μm,10%-40%ACN/水(0.05%NH_4OH))纯化粗物质,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.20-9.11(m,2H),8.90(d,J=7.0Hz,1H),8.63(d,J=7.8Hz,1H),7.80(s,1H),7.04(d,J=7.0Hz,1H),5.13(t,J=8.7Hz,1H),4.23(t,J=8.3Hz,1H),3.77(q,J=11.2Hz,2H),2.66-2.58(m,1H),2.40(br s,2H),2.34(d,J=11.8Hz,2H),2.31-2.23(m,1H),2.17(d,J=8.0Hz,1H),2.00(d,J=7.8Hz,2H),1.91-1.58(m,4H),1.44-1.28(m,2H),1.28-1.16(m,2H),0.57-0.43(m,3H),0.42-0.34(m,1H)。MS(ESI)m/z:[M+H]$^+$实测值645.4。

[0900] 体外生物学数据

[0901] IL-17A(FLAG-标记):IL-17RA(His-标记)结合中断Eu-HTRF测定

[0902] 针对IL-17A的FLAG标签(SEQ ID NO:1)的抗体用HTRF供体发色团(铕-穴状化合物)标记。IL-17A作为二聚体存在,该二聚体由于形成跨越环的分子内二硫桥而被“锁入”该四级结构中。测定中使用的IL-17RA的构建体排除受体的外膜部分并且融合至C末端10xHis标签(SEQ ID NO:2)。针对IL-17RA嵌合体的His标签的抗体用HTRF受体发色团(“D2”)标记。荧光共振能量转移(FRET)取决于供体发色团与受体的邻近程度,并且IL-17A与IL-17RA之间的结合的中断引起FRET的减少/丧失。因此,该测定允许通过监测供体与受体的荧光强度来评价化合物对结合IL-17A和IL-17RA的影响。该测定如下所述进行。

[0903] 将总共22个稀释点的40nL的2倍系列稀释的化合物溶液添加到1536孔白色小体积非结合板(Greiner#782904)的每个孔中,然后将2μL的FLAG标记的IL-17A以在PBS+0.01%Triton-X100溶液中的2×终浓度(2.5nM)添加到每个孔中。将该测定板短暂离心,然后在室温下孵育1h。制备含有于PBS+0.01%Triton-X100+200mM氟化钾(Sigma 60238)中的2×5nM 10HISxIL-17RA、2×2.5nM Eu-抗-FLAG(CISBIO)、2×5nM D2-抗-HIS(CISBIO)的混合溶液并将2μL混合物添加到测定板的每个孔中。将该板短暂离心,然后在室温下孵育2h。使用BMG Pherastar测量供体(620nm)和受体(665nm)波长处的HTRF强度。计算两个波长下的强度之间的比率并针对化合物浓度作图,并且将数据拟合到单位点竞争模型以产生化合物的IC_{50}。

[0904] IL-17A通过结合到二聚体受体IL-17RA/RC而直接对角化细胞起作用,并驱动已知

在银屑病病变组织中升高的许多炎性介质的产生。阻断IL-17A与IL-17R相互作用的IL-17A小分子抑制剂将抑制其靶向细胞诸如角化细胞中的IL-17A信号传导。评价化合物功能活性对人正常角化细胞(NHK)中IL-17A诱导的G-CSF产生的影响。

[0905] NHK测定

[0906] 将成人正常人角化细胞在烧瓶中的角化细胞生长培养基(Lonza)中培养,直到达到约90％的汇合度,然后将细胞以3000-4000个细胞/孔的密度转移到384孔板中。将重组人IL-17A(Gibco PHC9174)与滴定的化合物或DMSO一起在室温下预孵育1h,然后添加到细胞培养板中。在含有5％FBS的培养物中,IL-17A的最终浓度为5ng/mL,并且DMSO的最终浓度为0.2％。将细胞在37℃下培养/处理24h。收集上清液并且使用人G-CSF试剂盒(CisBio)通过HTRF技术测量G-CSF产生。G-CSF浓度从标准曲线外推,并且IC_{50}使用GraphPad Prism确定。还使用CellTiter-Glo试剂盒(Promega)评价细胞活力,并将化合物对细胞活力的影响与DMSO对照进行比较。

[0907] 在测试化合物超过一次的情况下,显示的IC_{50}值为测量值的简单平均值。

[0908]

示例	HTRF IC_{50}（μM）	NHK IC_{50}（μM）
1	0.29	0.39
2	3.7	6.2
3	3.1	0.64
4	1.8	1.2
5	0.70	0.96
6	2.7	2.1
7	0.52	0.88
8	1.1	6.0
9	1.8	0.61
10	4.1	5.8

[0909]

11	0.66	0.54
12	6.0	>20
13	0.34	0.50
14	17	>20
15	0.29	1.4
16	12	>20
17	0.22	1.1
18	0.58	2.0
19	0.26	1.2
20	0.47	2.8
21	0.099	0.59
22	6.2	>20
23	0.13	0.52
24	0.18	0.18
25	0.31	0.21
26	0.13	0.11
27	3.8	2.6
28	5.4	1.2
29	2.3	2.6
30	0.11	0.074
31	3.0	>20
32	0.17	0.52
33	8.7	>20
34	0.24	0.58
35	0.81	0.95
36	0.22	0.19
37	1.4	>20
38	0.89	0.93
39	13	约 20
40	0.31	0.36

[0910]

41	2.4	2.5
42	0.48	0.52
43	5.7	约 20
44	0.22	0.17
45	2.9	2.1
46	2.6	2.6
47	0.41	0.12
48	0.16	0.17
49	0.50	0.74
50	6.8	>20
51	0.36	2.0
52	0.68	2.8
53	0.49	2.3
54	0.46	4.5
55	0.57	1.1
56	0.73	1.8
57	0.22	0.93
58	0.34	2.2
59	0.39	0.99
60	0.38	0.76
61	0.46	2.3
62	0.091	0.12
63	0.22	0.64

[0911] 尽管上述说明通过提供的实施例进行说明来指出了本发明的原理,但应当理解,本发明的实践涵盖以下权利要求书及其等同形式的范围内的所有一般变型形式、改变形式和/或修改形式。

[0912] 本文引用的所有文献均以引用方式并入本文。

[0913] SEQ ID NO:1

[0914] 名称:IL-17A-Flag

[0915] MATGSRTSLLLAFGLLCLPWLQEGSAGSDYKDDDDKGSGSGSLEVLFQGPGITIPRNPGCPNSEDKNFPRTVMVNLNIHNRNTNTNPKRSSDYYNRSTSPWNLHRNEDPERYPSVIWEAQCRHLGCINADGNVDYHMNSVPIQQEILVLRREPPHCPNSFRLEKILVSVGCTCVTPIVHHVQ

[0916] SEQ ID NO:2

[0917] 名称:IL-17RA

[0918] MKFLVNVALVFMVVYISYIYALRLLDHRALVCSQPGLNCTVKNSTCLDDSWIHPRNLTPSSPKDLQIQ
LHFAHTQQGDLFPVAHIEWTLQTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLCVRFEFLSKLRHHHRRWRFTFSHFVVDPDQ
EYEVTVHHLPKPIPDGDPNHQSKNFLVPDCEHARMKVTTPCMSSGSLWDPNITVETLEAHQLRVSFTLWNESTHYQ
ILLTSFPHMENHSCFEHMHHIPAPRPEEFHQRSNVTLTLRNLKGCCRHQVQIQPFFSSCLNDCLRHSATVSCPEMP
DTPEPIPDYMPLWGSGGHHHHHHHHHH*

[0001] 序列表

[0002] <110> Janssen Biotech, Inc.

[0003] Goldberg, Steven

[0004] Martin, Connor

[0005] Rhorer,Timothy

[0006] Tanis, Virginia

[0007] Xue, Xiaohua

[0008] <120> 作为IL-17调节剂的咪唑并嘧啶

[0009] <130> JBI6283WOPCT1

[0010] <140> 待转让

[0011] <141> 同此

[0012] <150> 63/017679

[0013] <151> 2020年4月30日

[0014] <160> 2

[0015] <170> PatentIn版本3.5

[0016] <210> 1

[0017] <211> 182

[0018] <212> PRT

[0019] <213> 人工合成

[0020] <220>

[0021] <223> 具有FLAg标签的人IL17A

[0022] <400> 1

[0023] Met Ala Thr Gly Ser Arg Thr Ser Leu Leu Leu Ala Phe Gly Leu Leu

[0024] 1 5 10 15

[0025] Cys Leu Pro Trp Leu Gln Glu Gly Ser Ala Gly Ser Asp Tyr Lys Asp

[0026] 20 25 30

[0027] Asp Asp Asp Lys Gly Ser Gly Ser Gly Ser Leu Glu Val Leu Phe Gln

[0028] 35 40 45

[0029] Gly Pro Gly Ile Thr Ile Pro Arg Asn Pro Gly Cys Pro Asn Ser Glu

[0030] 50 55 60

[0031] Asp Lys Asn Phe Pro Arg Thr Val Met Val Asn Leu Asn Ile His Asn

[0032] 65 70 75 80

[0033] Arg Asn Thr Asn Thr Asn Pro Lys Arg Ser Ser Asp Tyr Tyr Asn Arg

[0034] 85 90 95

[0035] Ser Thr Ser Pro Trp Asn Leu His Arg Asn Glu Asp Pro Glu Arg Tyr

[0036] 100 105 110

[0037] Pro Ser Val Ile Trp Glu Ala Gln Cys Arg His Leu Gly Cys Ile Asn

[0038] 115 120 125

[0039] Ala Asp Gly Asn Val Asp Tyr His Met Asn Ser Val Pro Ile Gln Gln
[0040] 130 135 140
[0041] Glu Ile Leu Val Leu Arg Arg Glu Pro Pro His Cys Pro Asn Ser Phe
[0042] 145 150 155 160
[0043] Arg Leu Glu Lys Ile Leu Val Ser Val Gly Cys Thr Cys Val Thr Pro
[0044] 165 170 175
[0045] Ile Val His His Val Gln
[0046] 180
[0047] <210> 2
[0048] <211> 323
[0049] <212> PRT
[0050] <213> 人工合成
[0051] <220>
[0052] <223> 具有His标签的IL17A
[0053] <400> 2
[0054] Met Lys Phe Leu Val Asn Val Ala Leu Val Phe Met Val Val Tyr Ile
[0055] 1 5 10 15
[0056] Ser Tyr Ile Tyr Ala Leu Arg Leu Leu Asp His Arg Ala Leu Val Cys
[0057] 20 25 30
[0058] Ser Gln Pro Gly Leu Asn Cys Thr Val Lys Asn Ser Thr Cys Leu Asp
[0059] 35 40 45
[0060] Asp Ser Trp Ile His Pro Arg Asn Leu Thr Pro Ser Ser Pro Lys Asp
[0061] 50 55 60
[0062] Leu Gln Ile Gln Leu His Phe Ala His Thr Gln Gln Gly Asp Leu Phe
[0063] 65 70 75 80
[0064] Pro Val Ala His Ile Glu Trp Thr Leu Gln Thr Asp Ala Ser Ile Leu
[0065] 85 90 95
[0066] Tyr Leu Glu Gly Ala Glu Leu Ser Val Leu Gln Leu Asn Thr Asn Glu
[0067] 100 105 110
[0068] Arg Leu Cys Val Arg Phe Glu Phe Leu Ser Lys Leu Arg His His His
[0069] 115 120 125
[0070] Arg Arg Trp Arg Phe Thr Phe Ser His Phe Val Val Asp Pro Asp Gln
[0071] 130 135 140
[0072] Glu Tyr Glu Val Thr Val His His Leu Pro Lys Pro Ile Pro Asp Gly
[0073] 145 150 155 160
[0074] Asp Pro Asn His Gln Ser Lys Asn Phe Leu Val Pro Asp Cys Glu His
[0075] 165 170 175
[0076] Ala Arg Met Lys Val Thr Thr Pro Cys Met Ser Ser Gly Ser Leu Trp
[0077] 180 185 190

[0078] Asp Pro Asn Ile Thr Val Glu Thr Leu Glu Ala His Gln Leu Arg Val
[0079] 195 200 205
[0080] Ser Phe Thr Leu Trp Asn Glu Ser Thr His Tyr Gln Ile Leu Leu Thr
[0081] 210 215 220
[0082] Ser Phe Pro His Met Glu Asn His Ser Cys Phe Glu His Met His His
[0083] 225 230 235 240
[0084] Ile Pro Ala Pro Arg Pro Glu Glu Phe His Gln Arg Ser Asn Val Thr
[0085] 245 250 255
[0086] Leu Thr Leu Arg Asn Leu Lys Gly Cys Cys Arg His Gln Val Gln Ile
[0087] 260 265 270
[0088] Gln Pro Phe Phe Ser Ser Cys Leu Asn Asp Cys Leu Arg His Ser Ala
[0089] 275 280 285
[0090] Thr Val Ser Cys Pro Glu Met Pro Asp Thr Pro Glu Pro Ile Pro Asp
[0091] 290 295 300
[0092] Tyr Met Pro Leu Trp Gly Ser Gly Gly His His His His His His His
[0093] 305 310 315 320
[0094] His His His