



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105555768 B

(45)授权公告日 2018.10.16

(21)申请号 201480051836.2

C07D 417/06(2006.01)

(22)申请日 2014.09.18

C07D 401/12(2006.01)

C07D 413/14(2006.01)

(续)

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105555768 A

(43)申请公布日 2016.05.04

(30)优先权数据

61/880,391 2013.09.20 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.03.21

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/056197 2014.09.18

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/042212 EN 2015.03.26

(73)专利权人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72)发明人 T·G·M·达尔 段敬武 龚华

江斌 陆忠辉 D·S·温斯坦

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 陈桢 郭杰

(51)Int.Cl.

C07D 215/58(2006.01)

A61K 31/47(2006.01)

A61P 37/00(2006.01)

C07D 413/06(2006.01)

(56)对比文件

WO 2012/064744 A2,2012.05.18,

WO 2007/050425 A2,2007.05.03,

WO 2013/064231 A1,2013.05.10,

CN 1564820 A,2005.01.12,

EP 2368886 A1,2011.09.28,

Manas K. Ghorai et al. Ring Opening/C-N Cyclization of Activated Aziridines with Carbon Nucleophiles: Highly Diastereo- and Enantioselective Synthesis of Tetrahydroquinolines.《ORGANIC LETTER》.2011,第13卷(第16期),4256-4259.

Yao Wang et al. Solid-Phase Synthesis of Heterocycles via Palladium-Catalyzed Annulation.《Tetrahedron Letters》.1998,第39卷9605-9608.

Theodros Asberom et al. Tetrahydroquinoline sulfonamides as γ -secretase inhibitors.《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2006,第17卷205-207.

审查员 吴昊

权利要求书2页 说明书39页

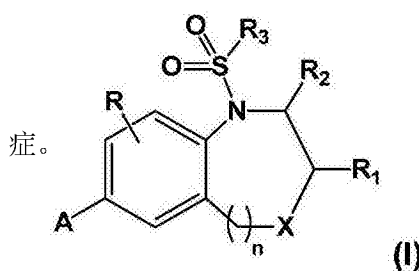
(54)发明名称

ROR γ 调节剂

(57)摘要

本申请描述了式(I)的ROR γ 调节剂或其药用盐,其中所有取代基如本申请所定义。本发明包括式I的化合物的立体异构形式,包括其立体异构体纯形式、非外消旋形式和外消旋形式及互变异构体。本申请还提供包含所述化合物的药物组合物。所述化合物和组合物可用于在细胞中调节ROR γ 活性的方法和对患有疾病或病症的受试者进行治疗的方法,在所述疾病或病症中,所述

受试者将在治疗上受益于对ROR γ 活性的调节,所述疾病或病症为例如自身免疫性和/或炎症性



[接上页]

(51) Int. Cl.

A61P 35/00(2006.01)

A61P 37/08(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

A61P 3/00(2006.01)

1. 化合物和/或其药用盐,所述化合物为

(S)-N'-(2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酰基)-2-羟基-2-甲基丙酰肼,

(S)-2-(5-((1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙腈,

(S,E)-1-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)丙-2-酮O-苯基肟,

(S,E)-1-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)丙-2-酮O-乙基肟,

(S,Z)-1-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)丙-2-酮O-乙基肟,

(S)-1,1,1,3,3,3-六氟-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-2-(5-(甲基硫基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)丙-2-醇,

(S)-1,1,1,3,3,3-六氟-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-2-(5-(甲基磺酰基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)丙-2-醇,

(S)-1,1,1,3,3,3-六氟-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-2-(5-(2-羟基丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)丙-2-醇,

(S)-2-(2-(5-(2-氨基-2-甲基丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇,

(S)-3-氨基-N'-(2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酰基)-3-甲基丁酰肼,

(S)-N'-(2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酰基)异烟肼,

(S)-2-(2-(5-(1-氨基环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇,

(S)-1,1,1,3,3,3-六氟-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-2-(5-(吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)丙-2-醇,

2-(5-(((S)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙-1,2-二醇,

1-(3-(((S)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)丁-2-醇,

(S)-1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-((1-(4-氟苄基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)丙-2-醇,

3-(5-(((S)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙-1,2-二醇,

3-(5-(((S)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇,

3-(3-(((S)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇,

(S)-2-(5-((1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙酸苄酯,

(S)-2-(5-((1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N,N-二甲基乙酰胺,

(S)-2-(5-((1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙酰胺,

(S)-4-氟-N-((1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)苯磺酰胺,

(S)-6-氯-N-((1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)吡啶-3-磺酰胺,

(S)-N-((1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)环丙烷磺酰胺,

(S)-2-(((1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)氨基)乙酸乙酯,

(S)-2-(2-((苄基氨基)甲基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇,

(±)1-环丙基-3-((1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)脲,

(±)1-((1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-3-苄基脲,和

(±)1-苄基-3-((1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)脲。

2. 一种药物组合物,其包含权利要求1的化合物或药用盐及药用载体、赋形剂或稀释剂。

3. 权利要求1的化合物或药用盐或权利要求2的药物组合物在制备用于在受试者中诊断、预防或治疗疾病或病症的药物中的用途,所述疾病或病症选自自身免疫疾病或病症、哮喘、变应性疾病或病症、代谢性疾病或病症和通过调节ROR γ 的癌症。

ROR γ 调节剂

[0001] 对相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2013年9月20日提交的美国临时申请61/880,391的益处,将其公开的全部内容通过引用的方式并入本申请。

[0003] 发明背景

[0004] 本发明涉及类维生素A相关孤儿受体ROR γ 的调节剂及使用所述调节剂的方法。本申请所述的化合物可具体地用于在人类和动物中诊断、预防或治疗多种疾病和病症。示例性病症包括银屑病、关节炎、哮喘、炎性肠病和多发性硬化。

[0005] 类维生素A相关孤儿受体ROR α 、ROR β 和ROR γ 在包括器官发育、免疫、代谢和生理节律在内的许多生物学过程中发挥重要作用。参见例如Dussault等人, *Mech. Dev.* (1998) vol. 70, 147-153; Andre等人, *EMBO J.* (1998) vol. 17, 3867-3877; Sun等人, *Science* (2000) vol. 288, 2369-2373; 和Jetten, *Nucl. Recept. Signal.* (2009) vol. 7, 1-32。

[0006] ROR γ 表达在包括胸腺、肾脏、肝脏和肌肉在内的几种组织中。已经鉴定了ROR γ 的两种亚型: ROR γ 1和ROR γ 2 (也分别已知为ROR γ 和ROR γ t)。参见例如Hirose等人, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1994) vol. 205, 1976-1983; Oritz等人, *Mol. Endocrinol.* (1995) vol. 9, 1679-1691; 和He等人, *Immunity* (1998) vol. 9, 797-806。ROR γ t的表达限于以下淋巴细胞类型, 所述淋巴细胞类型包括CD4⁺CD8⁺胸腺细胞、产生IL-17的T辅助细胞(Th17)、淋巴组织诱导细胞(LTi)和 γ δ 细胞。ROR γ t是淋巴结和淋巴集结的发育及Th17、 γ δ 和LTi细胞的正常分化所必需的。参见例如Sun等人, *Science* (2000) vol. 288, 2369-2373; Ivanov等人, *Cell* (2006) vol. 126, 1121-1133; Eberl等人, *Nat. Immunol.* (2004) vol. 5, 64-73; Ivanov等人, *Semin. Immunol.* (2007) vol. 19, 409-417; 及Cua和Tato, *Nat. Rev. Immunol.* (2010) vol. 10, 479-489。

[0007] Th17细胞和其它ROR γ +淋巴细胞所产生的促炎细胞因子诸如IL-17A (也称作IL-17)、IL-17F和IL-22激活且介导对细胞外病原体的免疫应答。参见例如Ivanov等人, *Semin. Immunol.* (2007) vol. 19: 409-417; 及Marks和Craft, *Semin. Immunol.* (2009) vol. 21, 164-171。ROR γ 直接调节IL-17转录, 且在小鼠中对ROR γ 的破坏使IL-17产生减少。参见例如Ivanov等人, *Cell* (2006) vol. 126, 1121-1133。

[0008] 异常调节的IL-17产生已经牵涉在包括多发性硬化、类风湿性关节炎、银屑病、炎性肠病(IBD)和哮喘在内的几种人类自身免疫和炎症性疾病中。参见例如Lock等人, *Nat. Med.* (2002) vol. 8, 500-508; Tzartos等人, *Am. J. Pathol.* (2008) vol. 172, 146-155; Kotake等人, *J. Clin. Invest.* (1999) vol. 103, 1345-1352; Kirkham等人, *Arthritis Rheum.* (2006) vol. 54, 1122-1131; Lowes等人, *J. Invest. Dermatol.* (2008) vol. 128, 1207-1211; Leonardi等人, *N. Engl. J. Med.* (2012) vol. 366, 1190-1199; Fujino等人, *Gut* (2003) vol. 52, 65-70; Seiderer等人, *Inflamm. Bowel Dis.* (2008) vol. 14, 437-445; Wong等人, *Clin. Exp. Immunol.* (2001) vol. 125, 177-183; 和Agache等人, *Respir. Med.* (2010) 104: 1131-1137。在这些疾病的鼠类模型中, 通过中和IL-17或IL-17受体的抗体或对IL-17或IL-17受体进行遗传破坏来抑制IL-17功能, 这改善了疾病过程或临床症状。参见例如Hu等人,

Ann.N.Y.Acad.Sci. (2011) vol.1217,60-76。

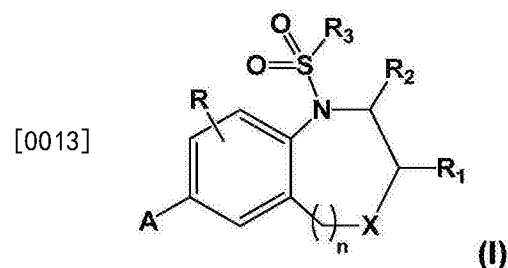
[0009] 在小鼠中对ROR γ 的破坏也在自身免疫疾病和炎症的动物模型中减轻了疾病进程或严重度,所述自身免疫疾病和炎症包括实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)、由咪喹莫特诱导的银屑病、结肠炎和变应性气道疾病。参见例如Ivanov等人,Cell (2006) vol.126,1121-1133;Yang等人,Immunity (2008) vol.28,29-39;Pantelyushin等人,J.Clin.Invest. (2012) vol.122,2252-2256;Leppkes等人,Gastroenterology (2009) vol.136,257-267;和Tilley等人,J.Immunol. (2007) vol.178,3208-3218。

[0010] 出于所有目的将该背景部分中的每篇参考文献的全部内容通过引用的方式并入本申请。

[0011] 存在治疗各种炎性疾病和自身免疫疾病的治疗剂,但是在这些治疗领域中仍然存在显著的尚未满足的医药需求。鉴于IL-17在人类疾病中的作用及IL-17和ROR γ 被确认为在鼠类疾病模型中的靶标,据信能够调节ROR γ 活性的化合物可在治疗多种免疫和炎症病症中提供治疗益处。

发明内容

[0012] 在一个方面,本发明包括式(I)化合物或其药用盐:



[0014] 其中所有取代基如本申请所定义。本发明式I化合物的立体异构形式,包括其立体异构体纯形式、非外消旋(scalemic)形式和外消旋形式及互变异构体。

[0015] 在另一个方面,本发明包括药物组合物,其包含本申请所述的式(I)化合物、立体异构形式或药用盐及药用载体、赋形剂或稀释剂。

[0016] 在另一个方面,本发明包括在细胞中拮抗ROR γ 的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的本申请所述的式(I)化合物、立体异构形式或药用盐接触。该方面可在体外或在体内进行。

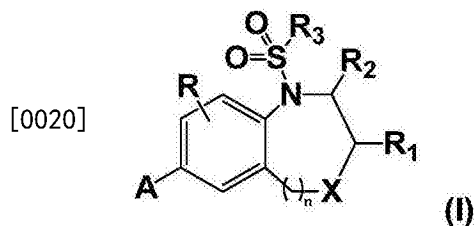
[0017] 在另一个方面,本发明包括对患有由ROR γ 介导的疾病或病症进行治疗的方法,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的本申请所述的式(I)化合物、立体异构形式、药用盐或药物组合物。

[0018] 在另一个方面,本发明包括在受试者中对选自以下的疾病或病症进行治疗的方法:炎性疾病或病症、自身免疫疾病或病症、变应性疾病或病症、代谢性疾病或病症和/或癌症,所述方法包括向所述受试者给予治疗有效量的本申请所述的式(I)化合物或立体异构形式、药用盐或药物组合物。

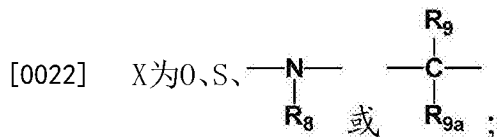
具体实施方式

[0019] 在一个方面,本发明包括式(I)化合物和/或其药用盐和/或其立体异构体和/或其

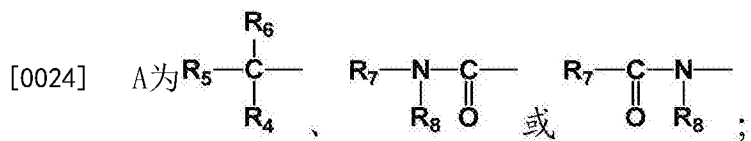
互变异构体:



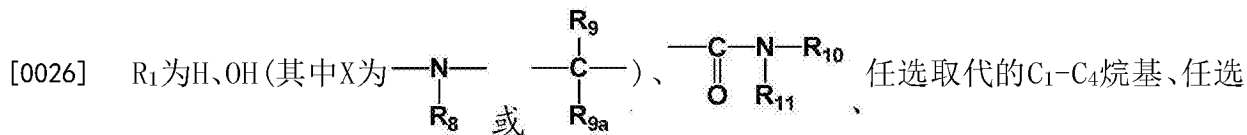
[0021] 其中:



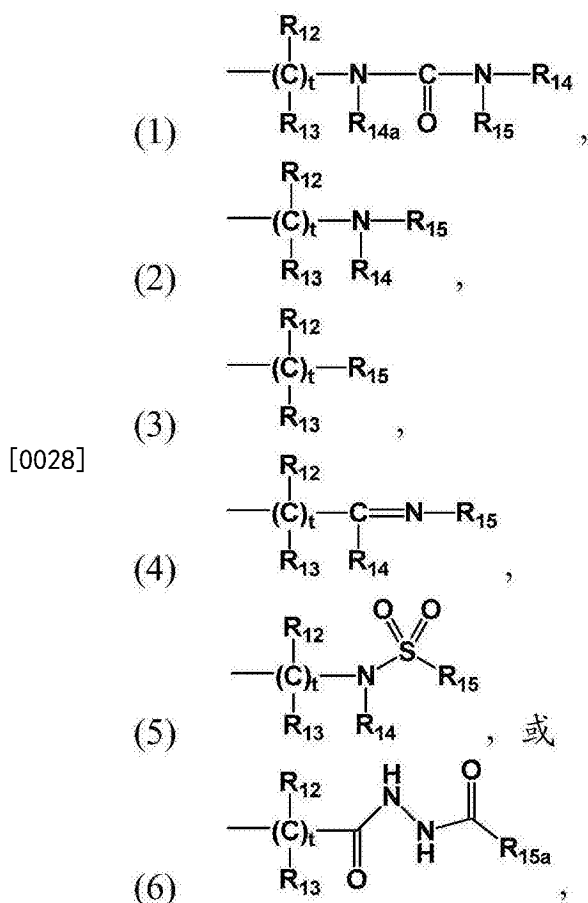
[0023] n为0或1,条件是当X不为S时,n为1;



[0025] R为H、卤素、任选取代的卤代-C₁-C₆-烷基、OH、任选取代的C₁-C₄烷氧基、任选取代的卤代-C₁-C₄-烷氧基、CN或任选取代的C₁-C₄烷基;



[0027] R₂为



[0029] 其中q为0、1、2或3,且t为1、2或3;

[0030] R₃为任选取代的芳基、任选取代的5至8元杂芳基、任选取代的C₁-C₄-烷基-C₆-C₁₀-芳基或任选取代的C₁-C₄烷基5至8元杂芳基;

[0031] R₄和R₅独立为H、任选取代的C₁-C₄烷基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基磺酰基、任选取代的二氘代-C₁-C₄-烷基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的5至7元单环杂环基、任选取代的7至10元二环杂环基、任选取代的5至7元单环杂芳基、任选取代的8至10元二环杂芳基、任选取代的C₂-C₆烯基或任选取代的C₅-C₈环烯基,

[0032] 条件是R₄和R₅中的至少一个不为H,且R₄和R₅中仅一个可为羟基,

[0033] R₄和R₅各自任选取代有1至3个基团,或

[0034] R₄和R₅可与它们所连接的氮一起形成

[0035] (1) 任选取代有1或2个卤素、任选取代的1或2个C₁-C₄烷基的任选取代的5至7元单环杂环、任选取代的C₆-C₁₀芳基、任选取代的5至7元单环杂芳基(任选取代有C₁-C₄烷基)、任选取代的C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₄-烷基、任选取代的卤代-C₆-C₁₀-芳基或任选取代的C₃-C₈-环烷基-C₁-C₄-烷基,或

[0036] (2) 任选取代有芳基-C₁-C₄-烷基的任选取代的7至10元二环杂环,或

[0037] (3) 任选取代有C₁-C₄烷基的任选取代的5至7元单环杂芳基;

[0038] R₆选自羟基、任选取代的C₁-C₄烷基或任选取代的卤代-C₁-C₄-烷基,

[0039] 条件是R₄、R₅和R₆中仅一个可为羟基;

[0040] R₇和R₈独立选自H、任选取代的C₁-C₄烷基、任选取代的C₃-C₈环烷基或氰基;

[0041] R₉和R_{9a}独立选自H、卤素、任选取代的C₁-C₄烷基、任选取代的C₃-C₈环烷基或氰基;

[0042] R_{10} 和 R_{11} 独立选自H、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_8 环烷基,或 R_{10} 和 R_{11} 可一起形成环;

[0043] R_{12} 和 R_{13} 独立选自H、任选取代的 C_1 - C_4 烷基或任选取代的 C_3 - C_8 环烷基;

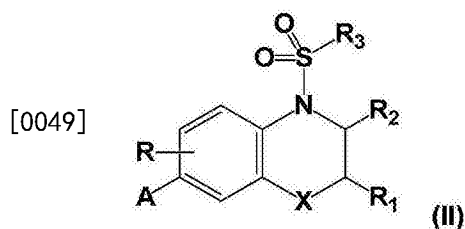
[0044] R_{14} 、 R_{14a} 和 R_{14b} 独立选自H或任选取代的 C_1 - C_4 烷基;且

[0045] R_{15} 和 R_{15a} 独立选自任选取代的 C_1 - C_4 烷基、任选取代的 C_1 - C_4 烷氧基、任选取代的5至8元杂环基、任选取代的氨基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的 C_2 - C_6 炔基、任选取代的5至8元杂芳基、任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基或任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基氧基,

[0046] 或 R_{14} 和 R_{15} 与它们所连接的N原子和/或C原子一起组合形成可任选取代的环;

[0047] 条件是 R_{14} 和 R_{15} 不能都为H、烷基或卤代烷基。

[0048] 在另一个方面,本申请提供式(II)化合物和/或其药用盐和/或其立体异构体和/或其互变异构体:



[0050] 其中:

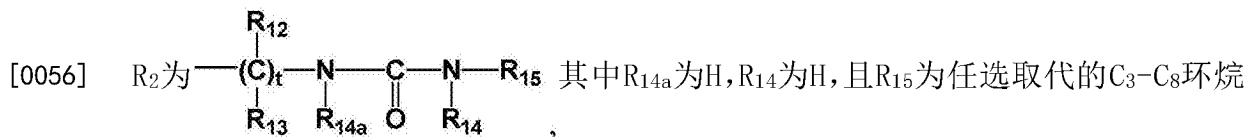
[0051] X为 CH_2 或S;

[0052] A为任选取代的 C_1 - C_4 烷基;

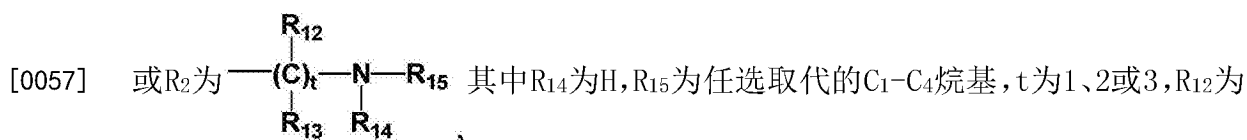
[0053] R为H;

[0054] R_1 为H;

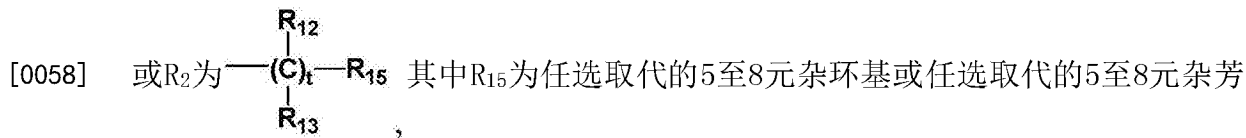
[0055] R_3 为任选取代的芳基或任选取代的5至8元杂芳基;



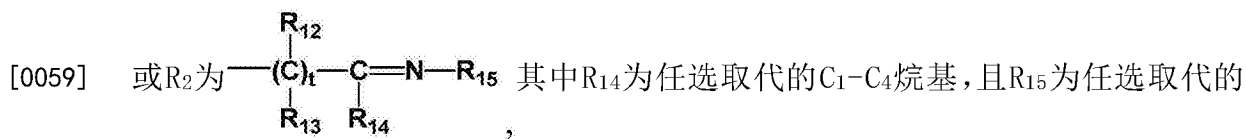
基、任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基或任选取代的 C_1 - C_3 烷基;



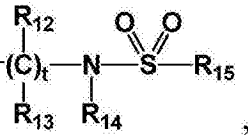
H,且 R_{13} 为H,

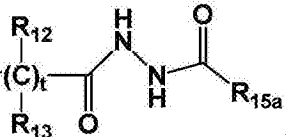


基,



C_6 - C_{10} 芳基氧基或任选取代的 C_1 - C_4 烷基,t为1、2或3, R_{12} 为H,且 R_{13} 为H,

[0060] 或R₂为  其中R₁₄为H, R₁₅为任选取代的C₃-C₆环烷基、任选取代的5至8元杂芳基或任选取代的C₆-C₁₀芳基, t为1、2或3, R₁₂为H, 且R₁₃为H,

[0061] 或R₂为  其中R₁₄为H, R₁₅为任选取代的C₃-C₆环烷基、任选取代的5至8元杂芳基或任选取代的C₆-C₁₀芳基, t为1、2或3, R₁₂为H, 且R₁₃为H;

[0062] t为1、2或3;

[0063] R₁₂为H; 且

[0064] R₁₃为H。

[0065] 在另一个方面, 本申请提供以下化合物:

[0066] (S)-N'-(2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酰基)-2-羟基-2-甲基丙酰肼,

[0067] (S)-2-(5-((1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙腈,

[0068] (S,E)-1-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)丙-2-酮O-苯基脒,

[0069] (S,E)-1-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)丙-2-酮O-乙基脒,

[0070] (S,Z)-1-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)丙-2-酮O-乙基脒,

[0071] (S)-1,1,1,3,3,3-六氟-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-2-((5-(甲基硫基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)丙-2-醇,

[0072] (S)-1,1,1,3,3,3-六氟-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-2-((5-(甲基磺酰基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)丙-2-醇,

[0073] (S)-1,1,1,3,3,3-六氟-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-2-((5-(2-羟基丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)丙-2-醇,

[0074] (S)-2-(2-((5-(2-氨基-2-甲基丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇,

[0075] (S)-3-氨基-N'-(2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酰基)-3-甲基丁酰肼,

[0076] (S)-N'-(2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酰基)异烟肼,

[0077] (S)-2-(2-((5-(1-氨基环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇,

[0078] (S)-1,1,1,3,3,3-六氟-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-2-((5-(吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)丙-2-醇,

- [0079] 2-(5-((S)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙-1,2-二醇,
- [0080] 1-(3-((S)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)丁-2-醇,
- [0081] (S)-1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-((1-(4-氟苄基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)丙-2-醇,
- [0082] 3-(5-((S)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙-1,2-二醇,
- [0083] 3-(5-((S)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇,
- [0084] 3-(3-((S)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇,
- [0085] (S)-2-(5-((1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙酸苄酯,
- [0086] (S)-2-(5-((1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N,N-二甲基乙酰胺,
- [0087] (S)-2-(5-((1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙酰胺,
- [0088] (S)-4-氟-N-((1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)苯磺酰胺,
- [0089] (S)-6-氯-N-((1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)吡啶-3-磺酰胺,
- [0090] (S)-N-((1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)环丙烷磺酰胺,
- [0091] (S)-2-(((1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)氨基)乙酸乙酯,
- [0092] (S)-2-(2-((苄基氨基)甲基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇,
- [0093] (±)1-环丙基-3-((1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)脲,
- [0094] (±)1-((1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-3-苄基脲,和
- [0095] (±)1-苄基-3-((1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)脲,
- [0096] 和/或其药用盐和/或其立体异构体和/或其互变异构体。
- [0097] 在另一个方面,本申请提供选自第一个方面范围内的示例性实例的化合物或其药用盐、互变异构体或立体异构体。
- [0098] 在另一个方面,本申请提供选自上述任意一个方面范围内的任何所列亚组的化合物的化合物。

[0099] 在另一个实施方案中,本发明提供药物组合物,其包含药用载体及治疗有效量的至少一种本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐或溶剂化物。

[0100] 在另一个实施方案中,本发明提供制备本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐或溶剂化物的方法。

[0101] 在另一个实施方案中,本发明提供用于疗法的本发明的化合物。

[0102] 在另一个实施方案中,本发明提供本发明化合物与额外的一种或多种治疗剂的组合制剂以在疗法中同时、分开或先后使用。

[0103] 如上所述,每个烷基部分(即定义为“烷基”)任选取代有一个或多个(例如在各个实施方案中为1-5个、1-3个、1-2个或1个)取代基,所述取代基选自-D、-卤素、-CN、-NO₂、-O-R²⁰、-N(R²¹)₂和-S(R²⁰),其中每个R²⁰独立选自-H、-CH₃、-CH₂CH₃和-CF₃,且每个R²¹独立选自-H、-CH₃和-CH₂CH₃。在本申请所述的本发明的某些实施方案中,每个烷基任选取代有一个或多个选自以下的取代基:-D、-卤素、-O-R²⁰、-N(R²¹)₂和-S(R²⁰),其中每个R²⁰独立选自-H和-CH₃,且每个R²¹独立选自-H和-CH₃。在其它实施方案中,每个烷基任选取代有一个或多个选自以下的取代基:-D、-卤素、-OH、-NH₂和-SH。在其它实施方案中,每个烷基是未取代的。

[0104] 本申请使用的“烷基”被定义为具有给定数目的碳原子。因此,“(C₁-C₄)烷基”为具有一个至四个碳的烷基。烷基可以是支化或非支化的。因此,“(C₁-C₄)烷基”涵盖甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基和叔丁基,其呈如上所述的未取代和取代形式。

[0105] 本申请使用的术语“氟烷基”是指取代有一个或多个氟且无其它取代基的烷基。在某些实施方案中,氟烷基的一个或多个碳全取代有氟。氟烷基的实例包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、五氟乙基、2,2,2-三氟乙基和1,1,1,3,3,3-六氟异丙基。“氟烷基”涵盖在上述任选取代的烷基的范围内。

[0106] 通常,本申请所述的化合物的任何氢原子(无论是否明确描述为“-H”或另一部分诸如烷基或苯基的一部分)可作为氘或氚提供。因此,尽管氘在本申请通常描述为“取代基”,本领域技术人员应当认识到氘可用作化合物的任一位置上的氢原子类。然而,在本申请所述的化合物的某些实施方案中,除非另作明确说明,否则每个氢原子为氘。

[0107] 本申请使用的术语“氘代烷基”是指取代有一个或多个氘且无其它取代基的烷基。“氘代烷基”的实例包括氘代甲基和二氘代甲基。

[0108] 提供本发明的某些实施方案的单个化合物。

[0109] 本领域技术人员可修改方案1-50的反应顺序以符合预期的靶标分子。例如,使用2-乙基嘧啶将得到其中R₁为乙基的化合物,而不是在许多实施例化合物中的其中R₁为甲基的化合物。类似地,尽管方案通常将-(“B”环系)-(R^b)_y部分描述为原位-二取代的苯基,本领域技术人员将认识到使用不同的起始物质将提供不同的环和/或不同的取代方式。当然,在某些情况下,本领域技术人员将使用不同的试剂以影响一个或多个单独的步骤或使用经保护的形式的某些取代基。此外,总体来说,本领域技术人员将认识到结构式(I)化合物可使用不同的途径合成。

[0110] 本发明化合物可以众多立体异构形式提供。因此,本发明的另一个方面为本申请所述的化合物的立体异构形式。例如,本发明的化合物可以外消旋形式提供。在其它实施方案中,本发明的化合物可以非外消旋形式或以立体异构体纯的形式(例如基本上为单一的对映异构体)提供。

[0111] 本发明的另一个方面为本申请所述的化合物的N-氧化物或立体异构形式。

[0112] 本发明的另一个方面为本申请所述的化合物的药用盐、立体异构形式或N-氧化物。本申请使用的短语“药用盐”是指药用酸和碱加成盐两者。所述药用盐包括以下酸的盐：诸如盐酸、磷酸、氢溴酸、硫酸、亚硫酸、甲酸、三氟乙酸、甲苯磺酸、甲磺酸、硝酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、马来酸、氢碘酸、链烷酸诸如乙酸、 $\text{HOO}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (其中n为0-4) 等。无毒药理学碱加成盐包括碱诸如钠、钾、钙、铵等的盐。本领域技术人员将认识到宽范围的无毒药用加成盐。

[0113] 本发明的另一个方面为本申请所述的化合物的溶剂化物或水合物、立体异构形式、N-氧化物或药用盐。本领域技术人员可确定具体化合物是否将形成溶剂化物或水合物。

[0114] 本发明的另一个方面为药物组合物，其包含本申请所述的化合物、立体异构形式、N-氧化物、药用盐、溶剂化物或水合物。本申请所述的药物组合物通常包含本申请所述的化合物与药用载体、稀释剂或赋形剂的组合。所述组合物基本上不含非药用成分，即所含的非药用成分的量低于本申请提交时美国监管要求所允许的量。在该方面的一些实施方案中，如果将化合物溶解在或悬浮于水中，则该组合物还任选包含额外的药用载体、稀释剂或赋形剂。在其它实施方案中，本申请所述的药物组合物为固体药物组合物 (例如片剂、胶囊剂等)。

[0115] 这些组合物可以药学领域中熟知的方式制备且可通过各种途径给药，这取决于是否期望局部或全身治疗及待治疗的区域。给药可为局部给药 (包括眼部和向粘膜给药，包括鼻内、阴道内和直肠递送)、肺部给药 (例如吸入或吹入粉末或气雾剂，包括喷雾器；气管内、鼻内、表皮和经皮给药)、眼部、口服或肠胃外给药。眼部递送方法可包括局部给药 (滴眼剂)、结膜下、眼周或玻璃体内注射，或通过经手术置于结膜囊中的气囊导管或眼科插入来引入。肠胃外给药包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内或肌内注射或输注；或颅内例如鞘内或新室内给药。肠胃外给药可为单一推注剂量形式，或可例如通过连续灌注泵给药。用于局部给药的药物组合物和制剂可包括透皮贴剂、软膏剂、洗剂、乳膏剂、凝胶剂、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体和粉末。常规的药用载体、水性基质、粉末或油性基质、增稠剂等可为必需的或期望的。

[0116] 同样地，药物组合物可含有作为活性成分的一种或多种本申请如上所述的化合物与一种或多种药用载体的组合。在制备本申请所述的组合物中，通常将活性成分与赋形剂混合、经赋形剂稀释或包封于所述载体内，其为例如胶囊剂、小囊剂、纸或其它容器的形式。当将赋形剂用作稀释剂时，其可为固体、半固体或液体材料，其作为对于所述活性成分的媒介物、载体或介质。因此，所述组合物可为以下形式：片剂、丸剂、粉末、锭剂、小囊剂、扁囊剂、酏剂、混悬剂、乳剂、溶液剂、糖浆剂、气雾剂 (作为固体或在液体介质中)、含有例如至多10wt%的活性化合物的软膏剂、软和硬明胶胶囊、栓剂、无菌可注射溶液剂和无菌包装的粉末。

[0117] 在制备制剂时，可研磨活性化合物以提供适当的粒度，之后与其它活性成分混合。如果活性化合物基本上是不溶的，则可将其研磨至具有小于200目的粒度。如果活性化合物基本上是水溶性的，则可通过研磨调节粒度以提供在制剂中基本上均匀的分布，例如约40目。

[0118] 适当的赋形剂的某些实例包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯

胶、磷酸钙、藻酸盐、西黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆和甲基纤维素。制剂可额外地包含：润滑剂诸如滑石、硬脂酸镁和矿物油；润湿剂；乳化剂和助悬剂；防腐剂诸如羟基苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯；甜味剂；和矫味剂。可配制本申请所述的组合物，由此在采用本领域已知的操作给予受试者后提供活性成分的快速、持续或延迟释放。

[0119] 活性化合物在宽范围的剂量上为有效的且通常以药学有效量给予。然而，应当理解的是实际给予的化合物的量通常将由医师根据相关情况确定，包括待治疗的病症、所选的给药途径、实际给予的化合物、个体受试者的年龄、体重和反应、受试者症状的严重性等。

[0120] 对于制备固体组合物诸如片剂，将主要活性成分与药物赋形剂混合以形成固体组合物，其含有本申请所述的化合物的均匀混合物。当将这些预制剂组合物称为均匀时，所述活性成分通常均匀地分散于整个组合物中，由此该组合物可容易地细分为等效的单位剂型，诸如片剂、丸剂和胶囊剂。然后将该固体预制剂细分为如上所述的类型的单位剂型，其含有例如0.1至约500mg的本申请所述的活性成分化合物。

[0121] 可将片剂或丸剂包衣或以其它方式复合以提供具有长效优势的剂型。例如，片剂或丸剂可包含内部剂量和外部剂量组分，后者相对于前者为包膜的形式。两种组分可经肠溶包衣分离，所述肠溶包衣用于阻止在胃中崩解且允许内部组分完整穿过十二指肠或延迟释放。针对所述肠溶层或包衣可使用各种材料，所述材料包括众多聚合酸及聚合酸与所述材料如虫胶、鲸蜡醇和乙酸纤维素的混合物。

[0122] 针对口服或经注射给药的其中可掺入化合物和组合物的液体形式包括水溶液、适当矫味的糖浆、水性或油性混悬剂，和含有食用油诸如棉籽油、麻油、椰子油或花生油的矫味的乳剂，及酏剂和相似的药物媒介物。

[0123] 用于吸入或吹入的组合物包括在药用水性溶剂或有机溶剂或其混合物中的溶液和混悬液，及粉末。液体或固体组合物可含有适当的如上所述的药用赋形剂。在一些实施方案中，针对局部或全身效应经口服或鼻部呼吸途径给予组合物。可通过使用惰性气体喷雾组合物。喷雾溶液可直接由喷雾装置吸入，或所述喷雾装置可连接于面罩或间歇正压呼吸机。溶液、混悬剂或粉末组合物可由以适当方式递送制剂的装置经口服或鼻部给药。

[0124] 给予受试者的化合物或组合物的量将会改变，这取决于待给予的物质、给药目的诸如预防或治疗、受试者的状态、给药方式等。在治疗应用中，组合物可以足以治愈或至少部分抑制所述疾病及其并发症的症状的量给予至已经患有疾病的受试者。有效剂量将取决于待治疗的疾病状况及主治医师的判断，这取决于诸如疾病的严重性、受试者的年龄、体重和一般状况等的因素。

[0125] 给予至受试者的组合物可为如上所述的药物组合物的形式。这些组合物可由常规灭菌技术灭菌，或可无菌过滤。水溶液可如原样包装或冻干，所述冻干的制剂与无菌水性载体混合，之后给药。化合物制剂的pH通常为3-11，更优选5-9且最优选7-8。应当理解的是使用某些前述的赋形剂、载体或稳定剂将导致药用盐的形成。

[0126] 化合物的治疗剂量可根据例如进行治疗所针对的具体用途、化合物的给药方式、受试者的健康和状况及处方医师的判断而改变。本申请所述的化合物在药物组合物中的比例或浓度可变化，这取决于众多因素，包括剂量、化学特征（例如疏水性）和给药途径。例如，本申请所述的化合物可在水性生理学缓冲溶液中提供以用于肠胃外给药，所述溶液含有约

0.1至约10%w/v的化合物。某些典型的剂量范围为约1 μ g/kg体重/天至约1g/kg体重/天。在一些实施方案中,剂量范围为约0.01mg/kg体重/天至约100mg/kg体重/天。剂量可取决于如下变量,诸如疾病或病症的类型和进展程度、具体受试者的总体健康状态、所选化合物的相关生物学效能、赋形剂的配制及给药途径。有效剂量可由衍生自体外或动物模型测试系统的剂量响应曲线外推。

[0127] 本发明化合物用于预防、诊断和治疗人类或动物的各种医学病症。所述化合物用于抑制或减弱与ROR γ 受体相关的、在不存在相同化合物的情况下涉及ROR γ 受体的一种或多种活动。因此,在本发明的一个方面,提供治疗受试者中选自以下的疾病或病症的方法:自身免疫疾病或病症、哮喘、变应性疾病或病症、代谢性疾病或病症和癌症,所述方法包括向所述受试者给予治疗有效量的本申请所述的式(I)化合物、立体异构形式、N-氧化物、药用盐、溶剂化物、水合物或药物组合物。参见例如L.A.Solt等人,“Action of RORs and their ligands in (patho) physiology,” Trends Endocrinol Metab., preprint available online July 11, 2012, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043276012000926>; M.S.Maddur等人,“Th17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies,” Am. J. Pathol. 2012 Jul; 181 (1): 8-18; 和A.M.Jetten, “Retinoid-related orphan receptors (RORs): critical roles in development, immunity, circadian rhythm, and cellular metabolism,” Nucl. Recept. Signal. 2009; 7: e003, 将其各自的全部内容通过引用的方式并入本申请,及在发明背景部分所讨论的参考文献。在某些实施方案中,所述自身免疫疾病或病症选自类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病和银屑病关节炎、多发性硬化、炎性肠病和狼疮。在某些实施方案中,所述变应性疾病或病症选自变应性鼻炎和皮炎。在某些实施方案中,所述代谢性疾病或病症选自肥胖、肥胖-诱导的胰岛素耐受和II型糖尿病。

[0128] 在某些实施方案中,所述疾病或病症为类风湿性关节炎。参见例如如上引用的L.A.Solt等人及在发明背景部分所讨论的参考文献。

[0129] 在其它实施方案中,所述疾病或病症为多发性硬化。参见例如L.Codarri等人,“ROR γ t drives production of the cytokine GM-CSF in helper T cells, which is essential for the effector phase of autoimmune neuroinflammation,” Nat. Immunol., 2011 Jun; 12 (6): 560-7, 将其全部内容通过引用的方式并入本申请,及在发明背景部分所讨论的参考文献。

[0130] 在其它实施方案中,所述疾病或病症为强直性脊柱炎。参见例如E.Toussiot, “The IL23/Th17 pathway as a therapeutic target in chronic inflammatory diseases,” Inflamm. Allergy Drug Targets, 2012 Apr; 11 (2): 159-68, 将其全部内容通过引用的方式并入本申请,及在发明背景部分所讨论的参考文献。

[0131] 在其它实施方案中,所述疾病或病症为炎性肠病。参见例如M.Lepkes等人,“ROR γ -expressing Th17 cells induce murine chronic intestinal inflammation via redundant effects of IL-17A and IL-17F,” Gastroenterology, 2009 Jan; 136 (1): 257-67, 将其全部内容通过引用的方式并入本申请,及在发明背景部分所讨论的参考文献。

[0132] 在其它实施方案中,所述疾病或病症为狼疮。参见例如K.Yoh等人,

“Overexpression of ROR γ t under control of the CD2promoter induces polyclonal plasmacytosis and autoantibody production in transgenic mice,”*Eur.J.Immunol.*, 2012Aug;42 (8):1999-2009,将其全部内容通过引用的方式并入本申请,及在发明背景部分所讨论的参考文献。

[0133] 在其它实施方案中,所述疾病或病症为银屑病。参见例如S.Pantelyushin等人,“ROR γ t+innate lymphocytes and $\gamma\delta$ T cells initiate psoriasiform plaque formation in mice,”*J.Clin.Invest.*,2012Jun 1;122 (6):2252-6;和S.P.Raychaudhuri,“Role of IL-17in Psoriatic and Psoriatic Arthritis,”*Clin.Rev.Allergy Immunol.*,preprint available online Feb.24,2012,<http://rd.springer.com/article/10.1007/s12016-012-8307-1> (PubMed PMID:22362575),将其各自的全部内容通过引用的方式并入本申请,及在发明背景部分所讨论的参考文献。

[0134] 在其它实施方案中,所述疾病或病症为银屑病关节炎。参见例如如上引用的S.P.Raychaudhuri及在发明背景部分所讨论的参考文献。

[0135] 在其它实施方案中,所述疾病或病症为移植物抗宿主疾病 (GVHD)。参见Y.Yu等人,“Prevention of GVHD while sparing GVL effect by targeting Th1 and Th17transcription factorT-bet and ROR γ t in mice,”*Blood*,2011Nov3;118 (18):5011-20,将其全部内容通过引用的方式并入本申请,及在发明背景部分所讨论的参考文献。

[0136] 在其它实施方案中,所述疾病或病症为自身免疫性葡萄膜炎。参见例如R.Horai等人,“Cytokines in autoimmune uveitis,”*J.Interferon Cytokine Res.*,2011Oct;31 (10):733-44,将其全部内容通过引用的方式并入本申请,及在发明背景部分所讨论的参考文献。

[0137] 在其它实施方案中,所述疾病或病症为肥胖和/或胰岛素耐受。参见例如B.Meissburger等人,“Adipogenesis and insulin sensitivity in obesity are regulated by retinoid-related orphan receptor gamma,”*EMBO Mol.Med.*,2011Nov;3 (11):637-51,将其全部内容通过引用的方式并入本申请,及在发明背景部分所讨论的参考文献。

[0138] 在其它实施方案中,所述疾病或病症为黑色素瘤。参见例如Purwar R,等人,Robust tumor immunity to melanoma mediated by interleukin-9-producing T cells.*Nat.Med.*,2012Jul;18:1248-53,将其全部内容通过引用的方式并入本申请,及在发明背景部分所讨论的参考文献。

[0139] 在某些方面,通过使用本申请公开的化合物诊断、治疗或预防的医学病症可为例如自身免疫病症。在其它实施方案中,通过使用本申请公开的化合物诊断、治疗或预防的病症可为炎性病症。例如,在某些实施方案中,所述病症选自关节炎、糖尿病、多发性硬化、葡萄膜炎、类风湿性关节炎、银屑病、哮喘、支气管炎、变应性鼻炎、慢性阻塞性肺病、动脉粥样硬化、幽门螺旋杆菌感染和炎性肠病。在其它实施方案中,所述病症选自克罗恩病、溃疡性结肠炎、啖性腹泻和食物过敏。在其它实施方案中,所述病症为实验性自身免疫性脑脊髓炎、咪喹莫特-诱导的银屑病、结肠炎或变应性气道疾病。

[0140] 本申请使用的短语“治疗有效量”是指活性化合物或药物的量,其引起可由研究

者、兽医、医生或其它临床医师在组织、系统、动物、个体或人类中发现的生物学或医学应答。

[0141] 在某些实施方案中,治疗有效量可为适于以下的量:(1)预防疾病;例如在易于患有疾病、病症或障碍但尚未经历或显示出该疾病的病理学或症状学的个体中预防所述疾病、病症或障碍;(2)抑制疾病;例如在正在经历或显示出疾病、病症或障碍的病理学或症状学的个体中抑制所述疾病、病症或障碍;或(3)改善疾病;例如在正在经历或显示出疾病、病症或障碍的病理学或症状学的个体中改善所述疾病、病症或障碍(即逆转所述病理学和/或症状学),诸如降低疾病的严重性。

[0142] 本申请使用的术语“治疗”是指(i)改善所述疾病状态,例如在正在经历或显示出疾病、病症或障碍的病理学或症状学的个体中改善所述疾病、病症或障碍(即逆转所述病理学和/或症状学),诸如降低疾病的严重性;(ii)引起可由研究者、兽医、医生或其它临床医师在组织、系统、动物、个体或人类中发现的生物学或医学应答;或(iii)抑制所述疾病状态;例如在正在经历或显示出疾病、病症或障碍的病理学或症状学的个体中抑制所述疾病、病症或障碍。

[0143] 实施例

[0144] 以下实施例示例说明了本发明的具体和优选的实施方案而不限本发明的范围。化学缩写和符号及科学缩写和符号具有它们通常且常规的含义,除非另作说明。在本申请的实施例和其它处采用的其它缩写如上定义。常见的中间体一般用于制备超过一个实施例且按顺序标识(例如中间体1、中间体2等且缩写为Int.1、Int.2等)。实施例的化合物通过制备其的实施例及步骤来标识(例如“1-A”是指实施例1步骤A)或仅通过其中化合物为实施例的标题化合物的实施例来标识(例如“1”是指实施例1的标题化合物)。在一些情况下描述了中间体或实施例的可替代的制备方法。合成领域的化学技术人员通常可基于一种或多种考虑诸如较短的反应时间、费用较低的起始物质、操作便利性、催化顺应性、避免有毒试剂、特定仪器的可得性及减少线性步骤的数目等而设计出所需要的可替代的制备方法。描述可替代的制备方法的目的是进一步使本发明的实施例的制备能够实现。在一些情况下,所描述的实施例和权利要求中的一些官能团可通过本领域已知的生物电子等排体替换来进行替换,例如将羧酸基团用四唑或磷酸酯部分替换。

[0145] 规定在微波烘箱中进行的那些实验在由Personal Chemistry制造的SmithSynthesizer™烘箱中或在由CEM公司制造的Discover™烘箱中进行。微波烘箱所产生的温度可选自60-250℃。微波烘箱所自动监测的压力为0-300PSI。报道了反应保持时间和温度设定点。

[0146] HPLC条件的缩写:

[0147] 条件A:Chromolith SpeedROD 4.6×50mm(4min.);溶剂A=10%MeOH,90%H₂O,0.2%H₃PO₄;溶剂B=90%MeOH,10%H₂O,0.2%H₃PO₄。

[0148] 条件B:柱:Waters Xbridge C18,19×150mm,5μm颗粒;保护柱;流动相A:含有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:含有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:历时15分钟15-100%B,然后在100%B保持5分钟;流速:20mL/min。

[0149] 条件C:柱:PursuitXRs C18 250×30mm;30至100%溶剂B/溶剂A,20min.;溶剂A=10%MeOH,90%H₂O,0.1%TFA;溶剂B=90%MeOH,10%H₂O,0.1%TFA。

[0150] 条件D:柱:Sunfire C18 3.5 μ m, 3.0 $\times$ 150mm (12min); 溶剂A=0.05% TFA/H₂O: MeCN (95:5); 溶剂B=0.05% TFA/H₂O: MeCN (5:95)。

[0151] 条件E:柱:YMC Combiscreen ODS-A4.6 $\times$ 50mm (4min.); 溶剂A=10% MeOH, 90% H₂O, 0.2% H₃PO₄; 溶剂B=90% MeOH, 10% H₂O, 0.2% H₃PO₄。

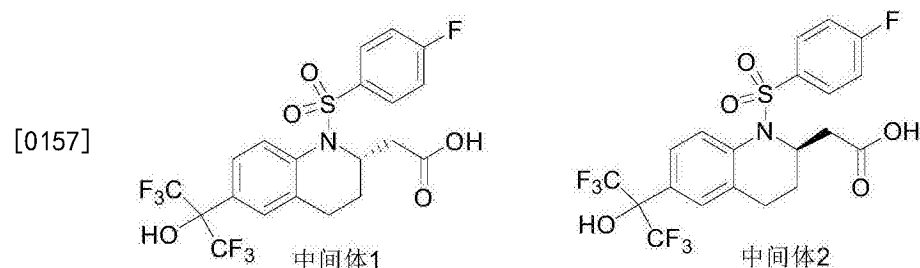
[0152] 条件F:柱:Sunfire C18 3.5 μ m, 4.6 $\times$ 50mm (4min.); 溶剂A=10% MeOH, 90% H₂O, 0.2% H₃PO₄; 溶剂B=90% MeOH, 10% H₂O, 0.2% H₃PO₄。

[0153] 条件G:柱:BEH C18 2.1 $\times$ 50mm (4min.); 溶剂A=5% 乙腈95% H₂O, 10mM NH₄OAc; 溶剂B=95% 乙腈5% H₂O, 10mM NH₄OAc。

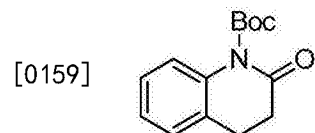
[0154] 条件H:柱:低pH柱-1:Sunfire C18 3.5 μ m, 4.6 $\times$ 150mm; 起始%B=10; 12Min.100%; 15Min.100%; 流速=1mL/min; 波长1=220; 波长2=254; 溶剂对=TFA-MeCN/H₂O; 溶剂A=0.05% TFA/H₂O: MeCN (95:5); 溶剂B=0.05% TFA/H₂O: MeCN (5:95); 柱1=低pH-并联HPLC; 在220nm。

[0155] 条件I:柱:Waters XBridge C18, 19 $\times$ 250mm, 5 μ m颗粒; 保护柱:Waters XBridge C18, 19 $\times$ 10mm, 5 μ m颗粒; 流动相A:含有0.05% TFA的5:95乙腈:水; 流动相B:含有0.05% TFA的95:5乙腈:水; 梯度:历时25分钟0-100%B, 然后在100%B保持5分钟; 流速:20mL/min。

[0156] 中间体1和2

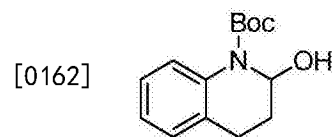


[0158] 步骤A:2-氧代-3,4-二氢喹啉-1(2H)-羧酸叔丁酯



[0160] 将3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(8.46g, 57.4mmol)、(BOC)₂O(一缩二碳酸二叔丁酯)(13.3mL, 57.4mmol)和DMAP(0.702g, 5.74mmol)在乙腈(60mL)中的混合物在室温搅拌40小时并真空浓缩。将残留物用乙酸乙酯(400mL)稀释并用1N HCl(2 $\times$ 20mL)、水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥并减压浓缩得到2-氧代-3,4-二氢喹啉-1(2H)-羧酸叔丁酯(13.5g, 54.6mmol, 95%收率)。LC/MS M-t-Bu+1=192.1; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.39-7.14(m, 2H), 7.14-7.04(m, 1H), 6.96(m, 1H), 3.11-2.87(m, 2H), 2.80-2.62(m, 2H), 1.62(s, 9H)。

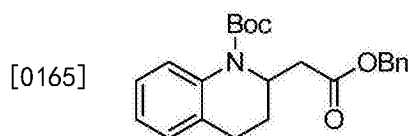
[0161] 步骤B:2-羟基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-羧酸叔丁酯



[0163] 在-78 $^{\circ}$ C将三乙基硼氢化锂的1.0M THF溶液(65.5mL, 65.5mmol)逐滴加到2-氧代-3,4-二氢喹啉-1(2H)-羧酸叔丁酯(13.5g, 54.6mmol)在THF(200mL)中的溶液中并搅拌

60min。加入饱和 Na_2CO_3 (50ml) 并将内容物温热至 -15°C 。然后逐滴加入30% H_2O_2 (50ml)。将所得的混合物历时1小时温热至室温并过滤。将滤液用乙酸乙酯 ($2 \times 200\text{ml}$) 萃取, 用水、盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥并减压浓缩得到2-羟基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-羧酸叔丁酯 (13.8g), 其无需进一步纯化即按原样在下一步中使用。LC/MS $\text{M}+\text{Na}=272.1$; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 7.49 (m, 1H), 7.17-7.07 (m, 1H), 7.05-6.88 (m, 1H), 5.96 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 2.83-2.68 (m, 1H), 2.62-2.49 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.89-1.65 (m, 2H), 1.57-1.48 (m, 9H)。

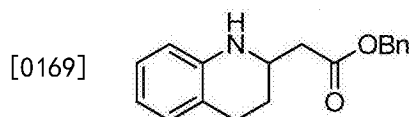
[0164] 步骤C: 2-(2-(苄基氧基)-2-氧代乙基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-羧酸叔丁酯



[0166] 在 0°C 将60%氢化钠/矿物油 (3.88g, 97mmol) 分批加到2-(二甲氧基磷酰基) 乙酸苄酯 (25.1g, 97mmol) 在THF (200mL) 中的溶液中。将所得的混合物在 0°C 搅拌1hr。在 0°C 向其加入2-羟基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-羧酸叔丁酯 (12.1g, 48.5mmol) 在THF (100ml) 中的溶液。将所得的混合物历时1h温热至室温, 用饱和 NH_4Cl 水溶液 (100ml) 淬灭并用乙酸乙酯 ($2 \times 200\text{ml}$) 萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。减压浓缩, 随后通过快速硅胶色谱法纯化 (使用10%乙酸乙酯在己烷中的混合物) 得到2-(2-(苄基氧基)-2-氧代乙基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-羧酸叔丁酯 (13.8g, 36.2mmol, 75%收率)。

[0167] LC/MS ($\text{M}+1$): 382.3; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 7.45 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.28 (m, 5H), 7.19-6.90 (m, 3H), 5.12-4.98 (m, 2H), 4.90 (m, 1H), 2.76-2.58 (m, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.48 (s, 9H)。

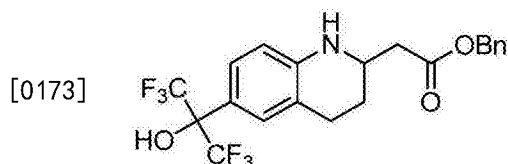
[0168] 步骤D: 2-(1,2,3,4-四氢喹啉-2-基) 乙酸苄酯



[0170] 在室温将TFA (27.3mL, 354mmol) 加到2-(2-(苄基氧基)-2-氧代乙基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-羧酸叔丁酯 (13.5g, 35.4mmol) 在DCM (50mL) 中的溶液中, 搅拌2hr并真空浓缩。将残留物用乙酸乙酯 (200ml) 萃取, 用饱和 NaHCO_3 水溶液、水、盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥并减压浓缩得到2-(1,2,3,4-四氢喹啉-2-基) 乙酸苄酯 (10.0g, 35.5mmol, 100%收率)。LC/MS ($\text{M}+1$): 282.1;

[0171] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 7.37-7.31 (m, 1H), 7.27-7.18 (m, 2H), 7.19-7.07 (m, 3H), 7.06-6.78 (m, 2H), 6.61 (td, $J=7.4, 0.9\text{Hz}$, 1H), 6.45 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.54-4.23 (m, 1H), 3.88-3.57 (m, 1H), 2.89-2.69 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.00-1.84 (m, 1H), 1.79-1.53 (m, 1H)。

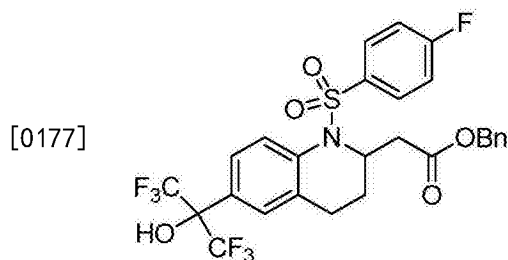
[0172] 步骤E: 2-(6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基) 乙酸苄酯



[0174] 将2-(1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酸苄酯(10.0g,35.5mmol)、1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-酮·1.5H₂O(4.47mL,39.1mmol)和4Å分子筛(4g)在甲苯(40mL)中的混合物在密封管中在120℃加热7hr。将混合物冷却至室温,用硅藻土填料过滤并用乙酸乙酯洗涤。将滤液真空浓缩。将残留物通过快速硅胶色谱法纯化(使用20%乙酸乙酯在己烷中的混合物)得到2-(6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酸苄酯(10.5g,23.5mmol,66%收率)。

[0175] LC/MS(M+1):448.3;¹H-NMR(400MHz,CDCl₃)δppm 7.55-7.31(m,5H),7.27-7.09(m,2H),6.69-6.02(m,2H),5.28-5.03(m,2H),4.71(br.s.,1H),3.93-3.56(m,1H),3.01-2.67(m,2H),2.66-2.41(m,2H),1.98(m,1H),1.80-1.67(m,1H)。

[0176] 步骤F:2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酸苄酯

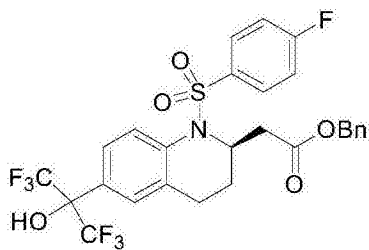


[0178] 将2-(6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酸苄酯(10.1g,22.6mmol)、4-氟苯-1-磺酰氯(4.83g,24.8mmol)和吡啶(7.30mL,90mmol)在DCM(100mL)中的混合物在室温搅拌60hr并真空浓缩。将残留物用乙酸乙酯(300mL)稀释,用1N HCl(2×30mL)、水(30mL)、盐水(30mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥,减压浓缩并通过快速硅胶色谱法纯化(使用10%乙酸乙酯在己烷中的混合物)得到2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酸苄酯(10.2g,16.8mmol,75%收率)。

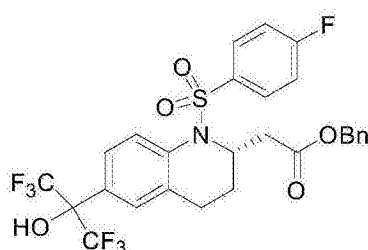
[0179] LC/MS(M+1):606.3;¹H-NMR(400MHz,CDCl₃)δppm 7.78(d,J=8.8Hz,1H),7.56(d,J=8.6Hz,1H),7.54-7.44(m,2H),7.44-7.33(m,5H),7.26(s,1H),7.11-6.93(m,2H),5.32-4.98(m,2H),4.76-4.59(m,1H),3.62(br.s.,1H),2.89(dd,J=15.4,5.5Hz,1H),2.67-2.36(m,2H),1.99-1.71(m,2H),1.53-1.40(m,1H)。

[0180] 步骤G:(R)-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酸苄酯和(S)-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酸苄酯

[0181]



和



[0182] 将如上得到的外消旋的2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酸苄酯(10.2g, 16.8mmol)拆分为其纯手性组分, 使用以下条件: 手性Whelk-01 (RR) 柱(46×25cm, 5μm), 25% MeOH/CO₂, 3ml/min, 35℃, 100巴, 得到:

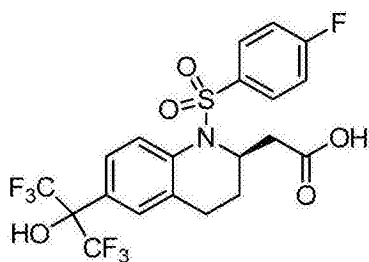
[0183] (R)-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酸苄酯(3.90g), 其第一个由柱洗脱出。该产物在手性柱上所具有的HPLC保留时间=3.53min; >98.5% ee。

[0184] (S)-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酸苄酯(3.90g), 其第二个由柱洗脱出。该产物在手性柱上所具有的HPLC保留时间=4.07min; 98.2% ee。

[0185] 基于相应酸(步骤H-2)的单晶X射线通过反常色散信号使用Flack方法将第二个洗脱出的对映异构体的绝对立体化学确定为(S)。

[0186] 步骤H-1: (R)-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酸

[0187]

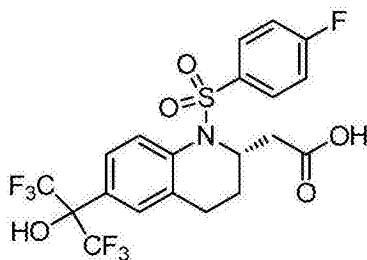


[0188] 将(R)-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酸苄酯(0.088g, 0.144mmol)和5% 钯/炭(0.020g, 0.009mmol)在MeOH(5mL)中的混合物在氢气气氛下在室温搅拌2小时并过滤。将滤液真空浓缩得到(R)-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酸(0.074g, 0.144mmol, 100%收率)。

[0189] LC/MS (M+1): 516.2; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 7.98-7.69 (m, 1H), 7.69-7.52 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.30-7.12 (m, 2H), 4.73-4.58 (m, 1H), 2.86-2.64 (m, 1H), 2.63-2.43 (m, 2H), 2.07-1.86 (m, 2H), 1.65-1.54 (m, 1H)。

[0190] 步骤H-2: (S)-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酸的制备

[0191]



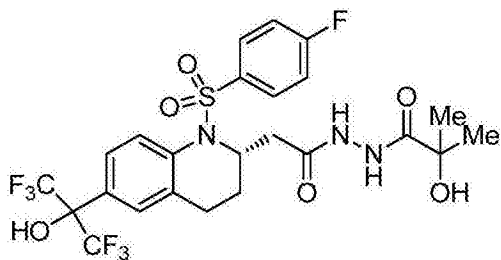
[0192] 将(S)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酸苄酯(2.20g,3.63mmol)和5%钯/炭(0.387g,0.182mmol)在MeOH(40mL)中的混合物在氢气气氛下在室温搅拌4小时并过滤。将滤液真空浓缩得到(S)-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酸(1.87g,3.63mmol,100%收率)。

[0193] LC/MS(M+1):516.2;¹H-NMR(400MHz,CDC1₃)δppm 7.98-7.69(m,1H),7.69-7.52(m,3H),7.43(s,1H),7.30-7.12(m,2H),4.73-4.58(m,1H),2.86-2.64(m,1H),2.63-2.43(m,2H),2.07-1.86(m,2H),1.65-1.54(m,1H)。

[0194] 实施例1

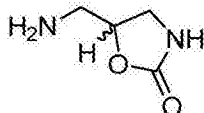
[0195] (S)-N'-(2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酰基)-2-羟基-2-甲基丙酰肼

[0196]



[0197] 步骤A:5-(氨基甲基)噁唑烷-2-酮

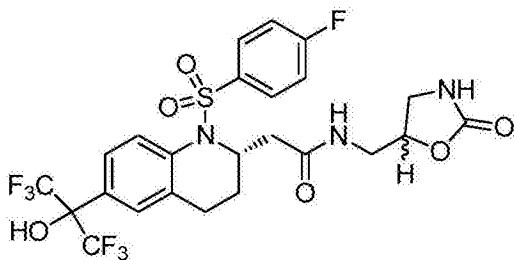
[0198]



[0199] 将5-(氯甲基)噁唑烷-2-酮(310mg,2.29mmol)和叠氮化钠(297mg,4.57mmol)在DMF(2mL)中的溶液在80℃加热15hr。将反应混合物冷却至室温并减压除去DMF。向残留物中加入MeOH(5mL)并将内容物在室温搅拌1hr并过滤。向滤液中加入5%钯/炭(97mg,0.046mmol)并在压力为30psi的氢气气氛下搅拌1hr并过滤。浓缩滤液得到5-(氨基甲基)噁唑烷-2-酮(0.270g),其无需纯化即按原样在下一步中使用。¹H-NMR(400MHz,CD₃OD)δppm4.72-4.62(m,1H),3.75-3.63(m,1H),3.44-3.34(m,1H),2.99-2.87(m,2H)。

[0200] 步骤B:(S)-N'-(2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)-乙酰基)-2-羟基-2-甲基丙酰肼

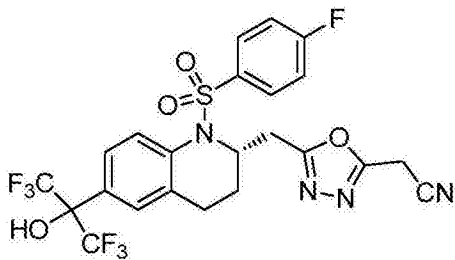
[0201]



[0202] 向(S)-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酸(中间体1,14mg,0.027mmol)在DMF中的溶液中加入DIEA、BOP和2-羟基-2-甲基丙酰肼(6.42mg,0.054mmol)。将反应混合物在室温搅拌1h并通过制备性HPLC纯化(条件C)得到标题化合物(11mg,0.016mmol,59%收率)。LC/MS(M+1):616.0;¹H-NMR(400MHz,CD₃OD)δ_{ppm} 7.79(d,J=8.8Hz,1H),7.70-7.55(m,2H),7.45(s,1H),7.31-7.10(m,2H),4.78-4.63(m,1H),2.77-2.68(m,1H),2.68-2.56(m,1H),2.45(m,1H),1.98-1.85(m,1H),1.73-1.63(m,1H),1.41(m,6H)。

[0203] 实施例2

[0204] (S)-2-(5-((1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙腈



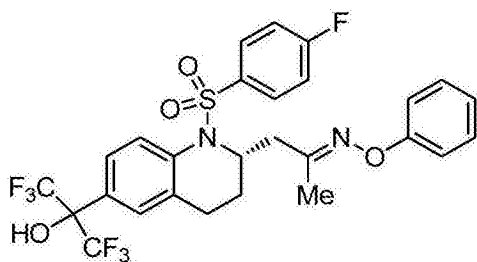
[0205]

[0206] 向(S)-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酸(15mg,0.029mmol)在DMF(0.8mL)中的溶液中加入2-氰基乙酰肼(2.88mg,0.029mmol)、((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)氧基)三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐(V)(19.31mg,0.044mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(7.52mg,0.058mmol)。将所得的混合物在室温搅拌1h。将其通过制备性HPLC纯化得到中间体酰肼(10mg),将其用POCl₃(0.3mL,3.22mmol)处理并加热至90℃且保持1.5hr。将反应混合物冷却至室温并小心地用饱和NaHCO₃(3mL)淬灭并用DCM(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并真空浓缩。将残留物通过制备性HPLC纯化(条件C)得到标题化合物(1.2mg,0.002mmol,7%收率)。LC/MS(M+1):579.0;¹H-NMR(500MHz,CDCl₃和CD₃OD的1:1混合物)δppm 7.78(d,J=8.9Hz,1H),7.65(d,J=7.9Hz,1H),7.50-7.34(m,3H),7.12(t,J=8.4Hz,2H),4.80-4.69(m,3H),3.22(d,J=6.4Hz,2H),2.53(m,1H),2.21-2.03(m,1H),1.85-1.73(m,1H),1.65-1.41(m,1H)。

[0207] 实施例3

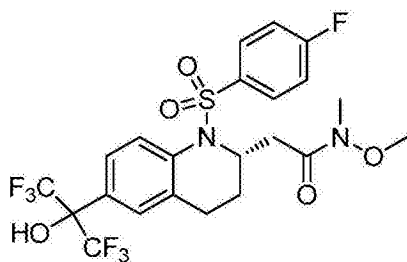
[0208] (S,E)-1-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)丙-2-酮0-苯基脲

[0209]



[0210] 步骤A: (S)-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺

[0211]

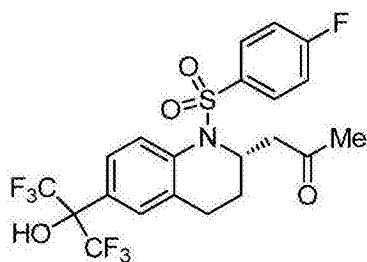


[0212] 按照与实施例1步骤B相似的操作,将(S)-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酸(40mg,0.078mmol)用N,O-二甲基羟胺HCl(15.1mg,0.155mmol)处理得到(S)-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(35mg,0.063mmol,81%收率)。LC/MS(M+1):559.0;

[0213] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 7.93-7.72 (m, 2H), 7.68-7.42 (m, 3H), 7.21 (t, J=8.7Hz, 2H), 4.81-4.59 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.72-2.46 (m, 2H), 2.08-1.73 (m, 2H), 1.64-1.51 (m, 1H)。

[0214] 步骤B: (S)-1-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)丙-2-酮

[0215]

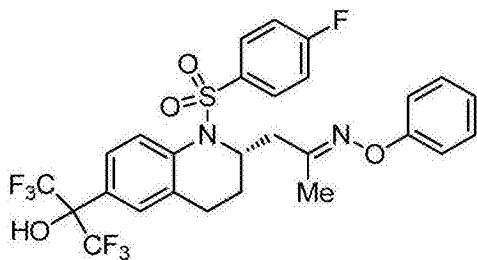


[0216] 在0℃将甲基溴化镁的3.0M乙醚溶液(0.104mL,0.313mmol)加到(S)-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(35mg,0.063mmol)在THF(1mL)中的混合物中并搅拌1hr。将其用饱和 NH_4Cl (2mL)淬灭,用乙酸乙酯(60mL)萃取,用水、盐水洗涤,干燥(MgSO_4)并减压浓缩。将残留物通过快速硅胶色谱法纯化(使用30%乙酸乙酯在己烷中的混合物)得到(S)-1-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)丙-2-酮(27mg,0.047mmol,76%收率)。LC/MS(M+1):514.0; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 7.77 (m, 1H), 7.66-7.52 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.29-7.10 (m, 2H), 4.77-4.67 (m, 1H), 2.94-2.68 (m, 2H), 2.61-2.47 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.01-1.80 (m, 2H), 1.56-1.40 (m, 1H)。

[0217] 步骤C: (S,E)-1-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-

基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)丙-2-酮O-苯基肟

[0218]



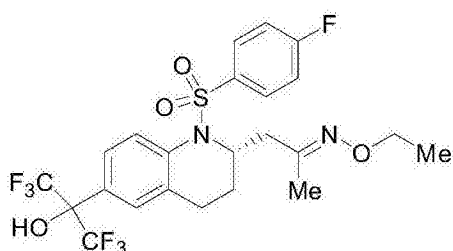
[0219] 将(S)-1-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)丙-2-酮(12mg,0.023mmol)和O-苯基羟胺HCl(10.2mg,0.070mmol)在EtOH(1mL)中的混合物在室温搅拌15小时并通过制备性HPLC纯化(条件C)得到标题化合物(10.3mg,0.017mmol,71%收率)。

[0220] LC/MS(M+1):605.0;¹H-NMR(500MHz,CDCl₃和CD₃OD的1:1混合物)δppm7.79(d,J=8.9Hz,1H),7.67-7.61(m,1H),7.58-7.49(m,2H),7.46(s,1H),7.33-7.23(m,2H),7.15-7.03(m,4H),6.99(t,J=7.2Hz,1H),4.69-4.58(m,1H),2.77-2.54(m,2H),2.50(m,1H),2.15(s,3H),2.10-1.99(m,1H),1.95-1.83(m,1H),1.72-1.52(m,1H)。

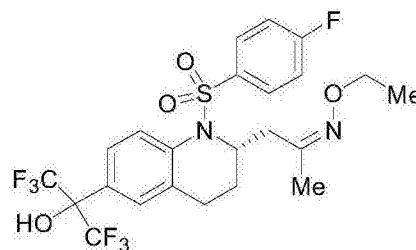
[0221] 实施例4和5

[0222] (S,E)-1-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)丙-2-酮O-乙基肟和(S,Z)-1-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)丙-2-酮O-乙基肟

[0223]



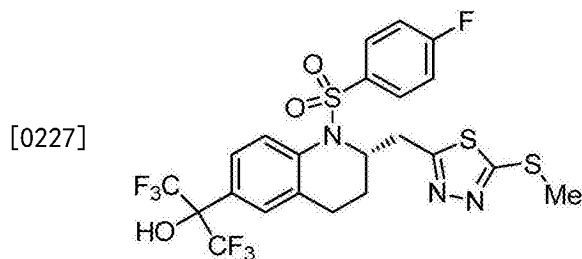
和



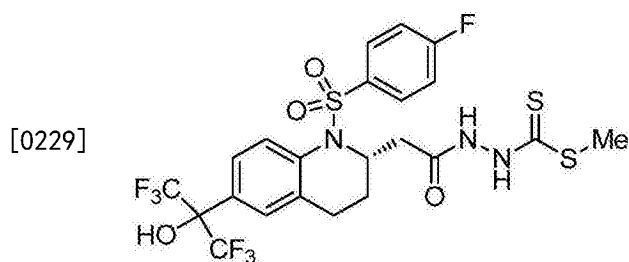
[0224] 按照与实施例3步骤B相似的操作,将(S)-1-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)丙-2-酮(实施例3步骤B,12mg,0.023mmol)用O-乙基羟胺HCl(6.84mg,0.070mmol)处理得到(S,E)-1-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)丙-2-酮O-乙基肟(7.8mg,0.014mmol,60%收率)。LC/MS(M+1):557.0;¹H-NMR(500MHz,CDCl₃和CD₃OD的1:1混合物)δppm 7.78(d,J=8.9Hz,1H),7.65-7.59(m,1H),7.54-7.45(m,2H),7.42-7.33(m,1H),7.20-7.03(m,2H),4.62-4.48(m,1H),4.03(q,J=6.9Hz,2H),2.68-2.45(m,2H),2.35(m,1H),2.09-1.97(m,1H),1.95(s,3H),1.80(m,1H),1.55(m,1H),1.29-1.16(m,3H)。(S,Z)-1-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)丙-2-酮O-乙基肟(2.7mg,0.0049mmol,21%收率)。LC/MS(M+1):557.0;¹H-NMR(500MHz,CDCl₃和CD₃OD的1:1混合物)δppm 7.79(d,J=8.9Hz,1H),7.64-7.58(m,1H),7.58-7.48(m,2H),7.45(s,1H),7.33-7.04(m,2H),4.85-4.73(m,1H),4.16-3.93(m,2H),2.71-2.60(m,2H),2.52(m,1H),2.13(m,1H),1.94(s,3H),1.84-1.69(m,1H),1.65-1.44(m,1H),1.17(t,J=7.2Hz,3H)。

[0225] 实施例6

[0226] (S)-1,1,1,3,3,3-六氟-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-2-((5-(甲基硫基)-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)丙-2-醇



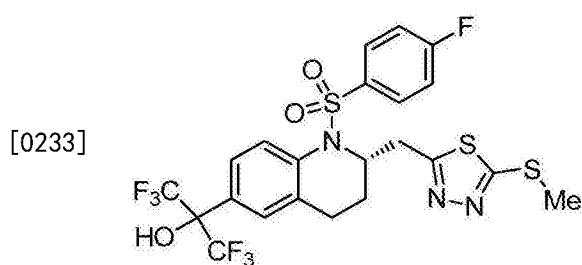
[0228] 步骤A: (S)-2-(2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酰基)肼二硫代羧酸甲酯



[0230] 按照与实施例1步骤B相似的操作,将(S)-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酸(63mg,0.122mmol)用肼二硫代羧酸甲酯(22.4mg,0.183mmol)处理得到(S)-2-(2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酰基)肼二硫代羧酸甲酯(66mg,0.107mmol,87%收率)。

[0231] LC/MS (M+1): 619.9; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 7.80 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 3H), 7.49-7.39 (m, 1H), 7.29-7.15 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.75-2.43 (m, 4H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.77-1.53 (m, 1H)。

[0232] 步骤B: (S)-1,1,1,3,3,3-六氟-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-2-((5-(甲基硫基)-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)丙-2-醇

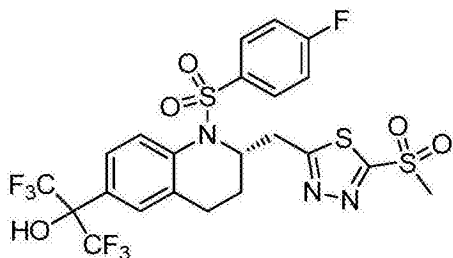


[0234] 在室温将对甲苯磺酸(8.44mg,0.044mmol)加到(S)-2-(2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酰基)肼二硫代羧酸甲酯(55mg,0.089mmol)在甲苯(1mL)中的溶液中并加热至110℃且保持1hr。将混合物冷却至室温,减压浓缩并通过快速硅胶色谱法纯化(使用40%乙酸乙酯在己烷中的混合物)得到标题化合物(38mg,0.057mmol,64%收率)。LC/MS (M+1): 601.9; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 7.85 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.51-7.40 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.04 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 4.61 (quin, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 3.41-3.18 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.60-2.42 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.69-1.59 (m, 1H)。

[0235] 实施例7

[0236] (S)-1,1,1,3,3,3-六氟-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-2-((5-(甲基磺酰基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)丙-2-醇

[0237]



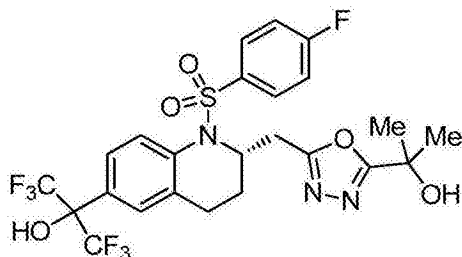
[0238] 在室温将mCPBA (间氯过氧苯甲酸) (30.1mg, 0.175mmol) 加到 (S)-1,1,1,3,3,3-六氟-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-2-((5-(甲基磺酰基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)丙-2-醇 (实施例6, 35mg, 0.058mmol) 在DCM (2mL) 中的溶液中并搅拌2hr。将反应混合物用饱和NaHCO₃ (2mL) 淬灭并用乙酸乙酯 (60mL) 萃取。将乙酸乙酯层用水、盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 减压浓缩并通过快速硅胶色谱法纯化 (使用40%乙酸乙酯在己烷中的混合物) 得到标题化合物 (30mg, 0.043mmol, 73% 收率)。LC/MS (M+1): 633.9;

[0239] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 7.87 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.52-7.32 (m, 3H), 7.15-6.91 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 3.67-3.45 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.53 (m, 1H), 2.04-1.82 (m, 2H), 1.65-1.52 (m, 1H)。

[0240] 实施例8

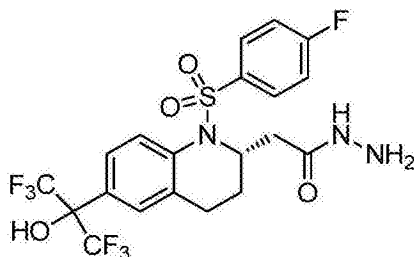
[0241] (S)-1,1,1,3,3,3-六氟-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-2-((5-(2-羟基丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)丙-2-醇

[0242]



[0243] 步骤A: (S)-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酰胺

[0244]

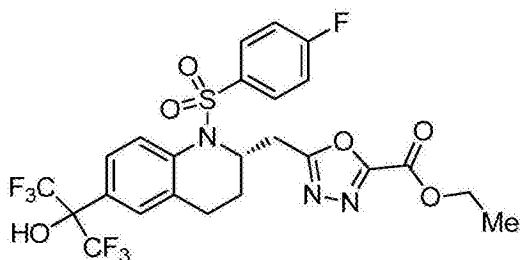


[0245] 按照与实施例1步骤B相似的操作, 将 (S)-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酸 (102mg, 0.198mmol) 用肼 (0.099mL, 3.17mmol) 处理得到 (S)-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酰胺 (99mg, 0.187mmol, 94% 收率)。LC/MS (M+1): 530.1; ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δppm 7.78 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.67-7.53 (m, 3H), 7.44 (s,

1H), 7.31-7.07 (m, 2H), 4.79-4.62 (m, 1H), 2.62-2.43 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.12-1.95 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 1H), 1.59-1.49 (m, 1H)。

[0246] 步骤B: (S)-5-((1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸乙酯

[0247]

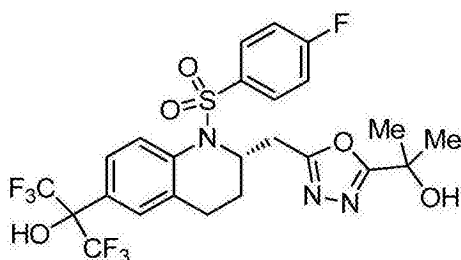


[0248] 在0℃将2-氯-2-氧代乙酸乙酯(4.26mg, 0.031mmol)加到(S)-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酰肼(15mg, 0.028mmol)和DIEA(0.015ml, 0.085mmol)在DCM(1ml)和THF(0.5mL)中的溶液中。将所得的混合物温热至室温并搅拌3hr。然后加入甲苯磺酰氯(5.94mg, 0.031mmol)并将内容物在室温搅拌15hr。将混合物用乙酸乙酯(60ml)稀释,用饱和NaHCO₃水溶液、水、盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并减压浓缩。将残留物通过快速硅胶色谱法纯化(使用30%乙酸乙酯在己烷中的混合物)得到(S)-5-((1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸乙酯(12mg, 0.018mmol, 62%收率)。

[0249] LC/MS (M+1): 612.2; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 7.83 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.59-7.43 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.14-6.93 (m, 2H), 4.73 (quin, J=6.9Hz, 1H), 4.52 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.77 (s, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.13-1.97 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.47 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0250] 步骤C: (S)-1,1,1,3,3,3-六氟-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-2-((5-(2-羟基丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)丙-2-醇

[0251]



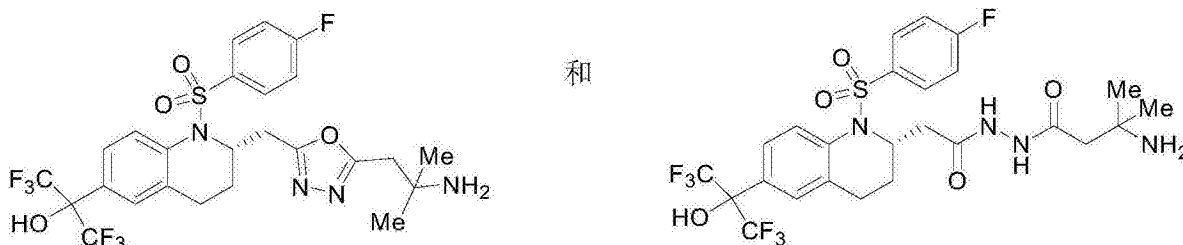
[0252] 在0℃将甲基溴化镁的3.0M乙醚溶液(0.022mL, 0.065mmol)加到(S)-5-((1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸乙酯(8mg, 0.013mmol)在THF(0.5mL)中的溶液中并搅拌30min。将其用饱和NH₄Cl淬灭,用乙酸乙酯(60ml)稀释,用水、盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并减压浓缩。将残留物通过快速硅胶色谱法纯化(使用60%乙酸乙酯在己烷中的混合物)得到标题化合物(2.8mg, 0.0004mmol, 32%收率)。LC/MS (M+1): 598.3; ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δppm 7.76 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.61 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.60-7.48 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.22-7.13 (m, 2H), 4.79-4.72 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.21-3.10 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.77-1.56 (m, 7H)。

[0253] 实施例9和10

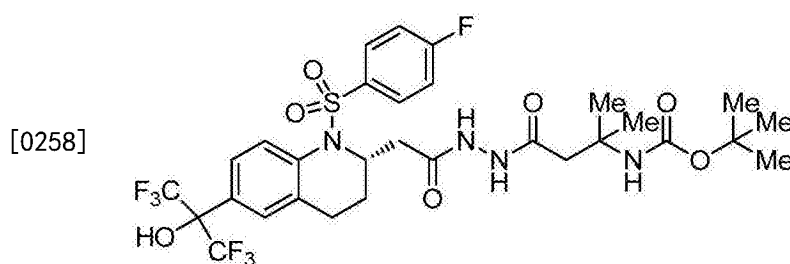
[0254] (S)-2-(2-((5-(2-氨基-2-甲基丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇

[0255] (S)-3-氨基-N'-(2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酰基)-3-甲基丁酰肼

[0256]



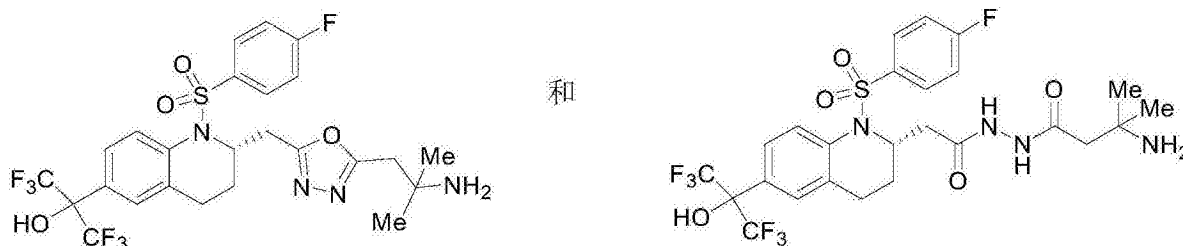
[0257] 步骤A: (S)-4-(2-(2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酰基)肼基)-2-甲基-4-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯



[0259] 按照与实施例1步骤B相似的操作,将(S)-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酰肼(20mg,0.038mmol)用3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酸(12.3mg,0.057mmol)处理得到(S)-4-(2-(2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酰基)肼基)-2-甲基-4-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(23mg,0.032mmol,84%收率)。LC/MS(M+1):729.4;¹H-NMR(400MHz,CD₃OD)δppm 7.86-7.73(m,1H),7.70-7.55(m,3H),7.49-7.38(m,1H),7.30-6.94(m,2H),4.80-4.63(m,1H),2.79-2.64(m,1H),2.63-2.51(m,2H),2.44(m,1H),1.96-1.77(m,2H),1.68-1.48(m,2H),1.47-1.32(m,15H)。

[0260] 步骤B: (S)-2-(2-((5-(2-氨基-2-甲基丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇和(S)-3-氨基-N'-(2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酰基)-3-甲基丁酰肼

[0261]



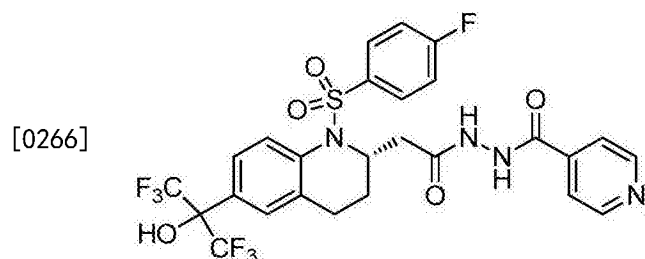
[0262] 向(S)-4-(2-(2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-

基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酰基)肼基)-2-甲基-4-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(13mg,0.018mmol)在DCM(1mL)中的溶液中加入DIEA(9.35 μ l,0.054mmol)和甲苯磺酰氯(10.2mg,0.054mmol)。将所得的混合物在室温搅拌15hr。将混合物用乙酸乙酯(60ml)稀释,用水、盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并真空浓缩。将残留物溶解在DCM(1mL)中并加入TFA(0.2mL,2.60mmol)。将所得的混合物在室温搅拌1hr并减压浓缩。将残留物通过制备性HPLC纯化得到(S)-2-(2-((5-(2-氨基-2-甲基丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(3.3mg,0.0004mmol,23%收率)。LC/MS(M+1):611.2;¹H-NMR(400MHz,CD₃OD) δ ppm 7.78(d,J=8.8Hz,1H),7.63(d,J=8.6Hz,1H),7.57-7.41(m,3H),7.28-7.08(m,2H),4.82-4.67(m,1H),3.26-3.20(m,1H),3.16-3.05(m,1H),2.65-2.52(m,1H),2.13-2.05(m,1H),1.95-1.84(m,1H),1.77-1.63(m,1H),1.55-1.43(m,6H)。及(S)-3-氨基-N'-(2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酰基)-3-甲基丁酰肼(5.0mg,0.0006mmol,34%收率)。

[0263] LC/MS(M+1):629.3;¹H-NMR(400MHz,CD₃OD) δ ppm 7.81(d,J=8.8Hz,1H),7.66-7.54(m,3H),7.44(s,1H),7.20(t,J=8.7Hz,2H),4.83-4.70(m,1H),2.77-2.58(m,2H),2.47(m,1H),2.01-1.81(m,2H),1.68-1.57(m,1H),1.49-1.36(m,6H)。

[0264] 实施例11

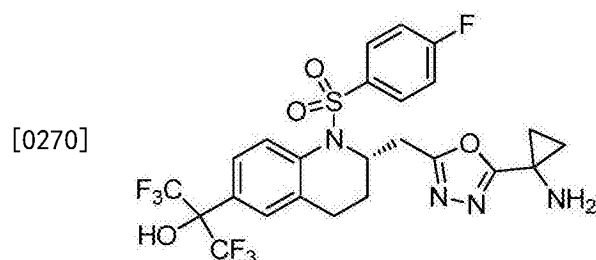
[0265] (S)-N'-(2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酰基)异烟肼



[0267] 按照与实施例1步骤B相似的操作,将(S)-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酸(15mg,0.029mmol)用异烟肼(5.99mg,0.044mmol)处理得到标题化合物(17mg,0.022mmol,74%收率)。LC/MS(M+1):635.3;¹H-NMR(400MHz,CD₃OD) δ ppm 8.89(d,J=4.6Hz,2H),8.13(d,J=6.4Hz,2H),7.83(d,J=8.8Hz,1H),7.60(dd,J=8.8,5.3Hz,3H),7.46(s,1H),7.20(t,J=8.7Hz,2H),4.84-4.67(m,1H),2.79(m,1H),2.70-2.45(m,2H),2.13-1.86(m,2H),1.69(m,1H)。

[0268] 实施例12

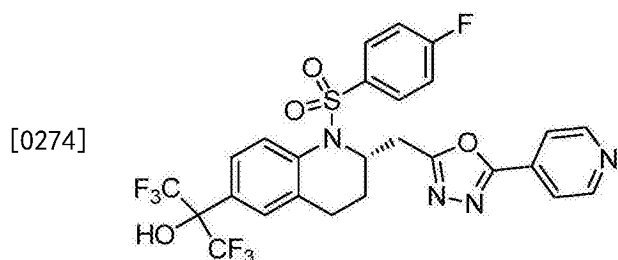
[0269] (S)-2-(2-((5-(1-氨基环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇



[0271] 按照与实施例1步骤B相似的操作,将(S)-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酰肼(实施例8步骤A,15mg,0.028mmol)用1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙烷羧酸(8.55mg,0.042mmol)处理得到期望的偶联产物(19mg),将其溶解在甲苯(1mL)中。加入对甲苯磺酸(5.39mg,0.028mmol)并将反应混合物在密封管中加热至110℃且保持2hr,冷却至室温并通过制备性HPLC纯化(条件C)得到标题化合物(1.9mg,0.0003mmol,11%收率)。LC/MS (M+1):595.2;¹H-NMR (500MHz,DMSO-d₆) δppm 7.83-7.64 (m,3H),7.54 (d,J=9.4Hz,1H),7.49-7.29 (m,3H),4.85 (m,1H),2.83-2.62 (m,3H),2.19 (m,1H),1.87 (m,1H),1.76-1.66 (m,1H),1.57-1.48 (m,2H),1.41-1.28 (m,2H)。

[0272] 实施例13

[0273] (S)-1,1,1,3,3,3-六氟-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-2-((5-(吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)丙-2-醇

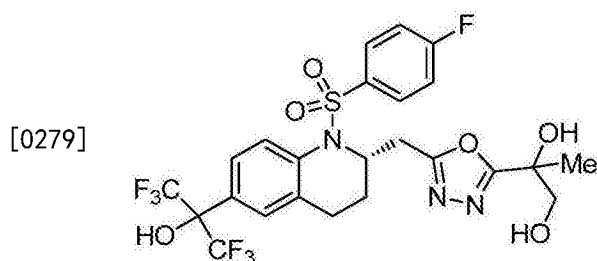


[0275] 向(S)-N'-(2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酰基)异烟肼TFA(实施例11,13mg,0.017mmol)在DCM(1mL)中的溶液中加入DIEA(0.012mL,0.069mmol)和甲苯磺酰氯(9.93mg,0.052mmol)。将所得的混合物在室温搅拌60hr。向反应混合物中加入MeOH(1mL),将内容物减压浓缩并通过制备性HPLC纯化(条件C)得到标题化合物,其为TFA盐(8.0mg,0.0011mmol,63%收率)。LC/MS (M+1):617.3;

[0276] ¹H-NMR (500MHz,DMSO-d₆) δppm 9.04-8.81 (m,2H),7.95-7.83 (m,2H),7.70 (d,J=8.4Hz,1H),7.65-7.49 (m,3H),7.43 (s,1H),7.38-7.17 (m,2H),4.94-4.60 (m,1H),3.29 (m,1H),3.14 (m,1H),2.82-2.64 (m,1H),2.20-1.89 (m,2H),1.85-1.31 (m,1H)。

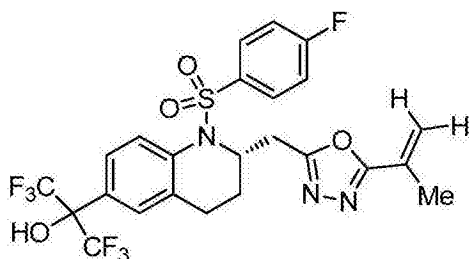
[0277] 实施例14

[0278] 2-(5-(((S)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙-1,2-二醇



[0280] 步骤A:(S)-1,1,1,3,3,3-六氟-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-2-((5-(丙-1-烯-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)丙-2-醇

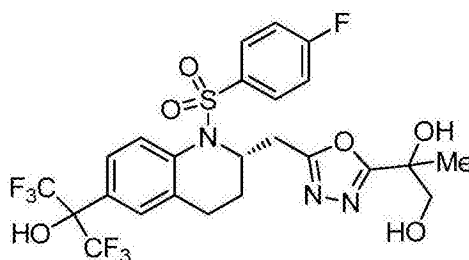
[0281]



[0282] 按照与实施例1步骤B相似的操作,将(S)-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酰肼(实施例8步骤A,20mg,0.038mmol)用丙烯酸(4.88mg,0.057mmol)处理得到偶联产物,其为粗物质(30mg)。将其溶解在DCM(1mL)中,加入DIEA(0.020mL,0.113mmol)和甲苯磺酰氯(21.61mg,0.113mmol)。将所得的混合物在室温搅拌15hr。将其用乙酸乙酯(60mL)稀释,用饱和NaHCO₃、水、盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并减压浓缩。将残留物通过快速硅胶色谱法纯化(使用30%乙酸乙酯在己烷中的混合物)得到(S)-1,1,1,3,3,3-六氟-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-2-((5-(丙-1-烯-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)丙-2-醇(16mg,0.028mmol,73%收率)。LC/MS (M+1):580.2。

[0283] 步骤B:2-(5-(((S)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙-1,2-二醇

[0284]

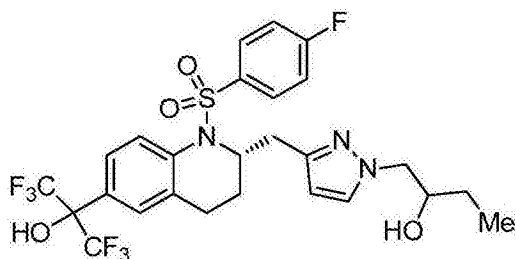


[0285] 在0℃将NMO(4.47mg,0.038mmol)和四氧化钨(9.21μL,1.467μmol)加到(S)-1,1,1,3,3,3-六氟-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-2-((5-(丙-1-烯-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)丙-2-醇(16mg,0.028mmol)在丙酮(0.4mL)、水(0.1mL)、THF(0.2mL)和叔丁醇(0.2mL)中的溶液中。将所得的混合物温热至室温且保持15hr并减压浓缩。将残留物通过制备性HPLC纯化得到标题化合物(15mg,0.024mmol,81%收率),其为非对映异构体的混合物,使用手性AD柱将其拆分为其纯手性组分得到第一个由柱洗脱出的非对映异构体A(2.8mg)。LC/MS (M+1):614.2。¹H-NMR(400MHz,CD₃OD)δppm 7.77(d,J=8.8Hz,1H),7.69-7.59(m,1H),7.59-7.49(m,2H),7.44(s,1H),7.27-7.07(m,2H),4.81-4.69(m,1H),3.98-3.86(m,1H),3.24-3.13(m,2H),2.60-2.46(m,1H),2.04(m,1H),1.92-1.81(m,1H),1.74-1.64(m,1H),1.62-1.51(m,3H),1.40-1.29(m,1H)。第二个由柱洗脱出的非对映异构体B(2.6mg)。LC/MS (M+1):614.2。¹H-NMR(400MHz,CD₃OD)δppm 7.78(d,J=8.6Hz,1H),7.89-7.67(m,1H),7.68-7.60(m,1H),7.60-7.49(m,2H),7.44(s,1H),7.29-7.00(m,2H),4.79-4.70(m,1H),4.33-4.19(m,1H),3.86-3.67(m,2H),3.27-3.07(m,2H),2.56(m,1H),2.05(m,1H),1.92-1.76(m,1H),1.67-1.55(m,3H)。

[0286] 实施例15

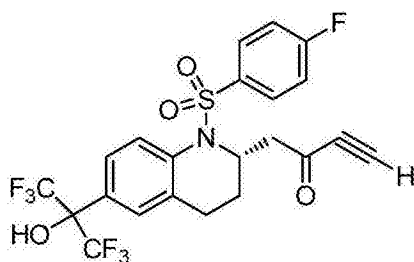
[0287] 1-(3-(((S)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)丁-2-醇

[0288]



[0289] 步骤A: (S)-1-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)丁-3-炔-2-酮

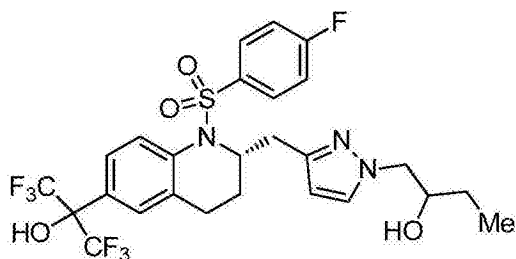
[0290]



[0291] 向(S)-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酸(130mg, 0.252mmol)在DMF(1mL)中的溶液中加入DIEA(0.132mL, 0.757mmol)、BOP(134mg, 0.303mmol)和N,O-二甲基羟胺HCl(29.5mg, 0.303mmol)。将所得的混合物在室温搅拌1h。将其用乙酸乙酯(60mL)稀释,用水、盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并减压浓缩。将残留物溶解在THF(2mL)中并冷却至0℃。向其中加入乙炔基溴化镁的0.5M乙醚溶液(2.52mL, 1.26mmol)。将所得的混合物温热1hr并用饱和NH₄Cl(2mL)淬灭。将反应混合物用乙酸乙酯(60mL)稀释,用水、盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并真空浓缩。将残留物通过快速硅胶色谱法纯化(使用25%乙酸乙酯在己烷中的混合物)得到(S)-1-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)丁-3-炔-2-酮(98mg, 0.187mmol, 74%收率)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 7.81(d, J=8.8Hz, 1H), 7.60(d, J=8.6Hz, 1H), 7.55-7.42(m, 2H), 7.37(s, 1H), 7.18-6.97(m, 2H), 4.79-4.64(m, 1H), 3.91(s, 1H), 3.21(m, 1H), 2.86(m, 1H), 2.56-2.39(m, 1H), 2.16-2.00(m, 1H), 1.87-1.78(m, 1H), 1.54-1.37(m, 1H)。

[0292] 步骤B: 1-(3-(((S)-1-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)丁-2-醇

[0293]

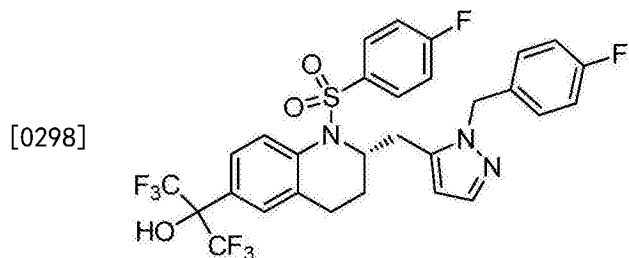


[0294] 向(S)-1-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)丁-3-炔-2-酮(25mg, 0.048mmol)在MeOH(1mL)中的溶液中加入1-胍基丁-2-醇(14.9mg, 0.143mmol)。将所得的混合物在室温搅拌1hr并减压浓缩。将残留物通过快速硅胶色谱法纯化(使用40%乙酸乙酯在己烷中的混合物)得到标题化合物(4.0mg, 0.0066mmol, 14%收率)。

[0295] LC/MS (M+1) : 610.2; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 7.81-7.64 (m, 2H), 7.64-7.49 (m, 3H), 7.49-7.35 (m, 1H), 7.24-6.97 (m, 2H), 6.22-6.12 (m, 1H), 4.69-4.55 (m, 1H), 4.11-4.05 (m, 1H), 4.03-3.91 (m, 1H), 3.91-3.72 (m, 1H), 3.02-2.94 (m, 1H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.73-2.55 (m, 1H), 1.94-1.73 (m, 2H), 1.66-1.34 (m, 3H), 1.07-0.94 (m, 3H)。

[0296] 实施例16

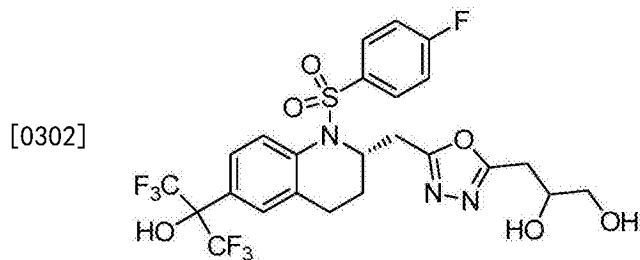
[0297] (S)-1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-((1-(4-氟苄基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-1-((4-氟苄基)磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)丙-2-醇



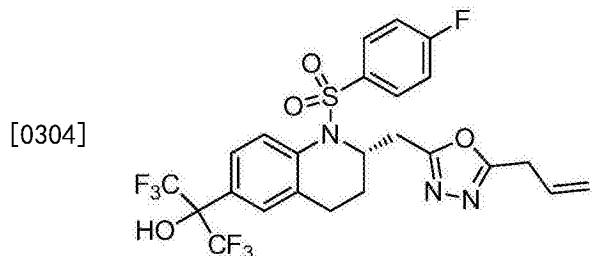
[0299] 按照与实施例15步骤B相似的操作,将(S)-1-(1-((4-氟苄基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)丁-3-炔-2-酮(20mg,0.038mmol)用(4-氟苄基)肼(24.4mg,0.115mmol)处理得到标题化合物(20mg,0.013mmol,35%收率)。LC/MS (M+1) : 646.3; $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ_{ppm} 8.75 (m, 1H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.62-7.49 (m, 2H), 7.49-7.27 (m, 5H), 7.27-7.12 (m, 3H), 7.03 (m, 1H), 6.27-6.03 (m, 1H), 5.32-5.20 (m, 2H), 4.62-4.35 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 2.83-2.53 (m, 2H), 1.93-1.80 (m, 1H), 1.74-1.60 (m, 1H), 1.60-1.41 (m, 1H)。

[0300] 实施例17

[0301] 3-(5-(((S)-1-((4-氟苄基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙-1,2-二醇



[0303] 步骤A: (S)-2-(2-((5-烯丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-1-((4-氟苄基)磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇

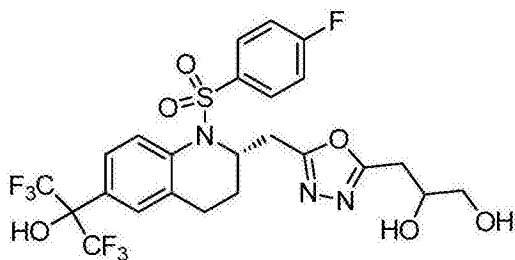


[0305] 按照与实施例1步骤B相似的操作,将(S)-2-(1-((4-氟苄基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酰肼(实施例8步骤A,90mg,0.170mmol)用丁-3-烯酸(21.95mg,0.255mmol)处理得到偶联产物(110mg)。将其溶解在DCM

(2mL) 中, 加入DIEA (0.089mL, 0.51mmol) 和甲苯磺酰氯 (97mg, 0.51mmol)。将所得的混合物在室温搅拌72小时, 用乙酸乙酯 (60mL) 稀释, 用饱和NaHCO₃、水、盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并真空浓缩。将残留物通过快速硅胶色谱法纯化 (使用30% 乙酸乙酯在己烷中的混合物) 得到 (S)-2-(2-((5-烯丙基-1,3,4-噁二唑-2-基) 甲基)-1-((4-氟苯基) 磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇 (40mg)。LCMS表明其具有~50%的纯度。其无需进一步纯化即直接用于下一步。LC/MS (M+1): 580.2

[0306] 步骤B: 3-(5-(((S)-1-((4-氟苯基) 磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基) 甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基) 丙-1,2-二醇

[0307]

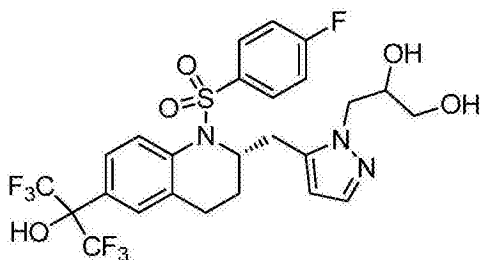


[0308] 按照与实施例16步骤B相似的操作, 将 (S)-2-(2-((5-烯丙基-1,3,4-噁二唑-2-基) 甲基)-1-((4-氟苯基) 磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇 (40mg, 0.069mmol) 转化为标题化合物 (18mg, 0.028mmol, 40% 收率), 其为非对映异构体的混合物。LC/MS (M+1): 614.2。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δppm 7.77 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.60-7.49 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.28-7.13 (m, 2H), 4.78-4.68 (m, 1H), 4.24-4.05 (m, 1H), 3.87-3.67 (m, 1H), 3.67-3.53 (m, 2H), 3.22-3.07 (m, 3H), 3.05-2.88 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.72-1.50 (m, 1H)。

[0309] 实施例18

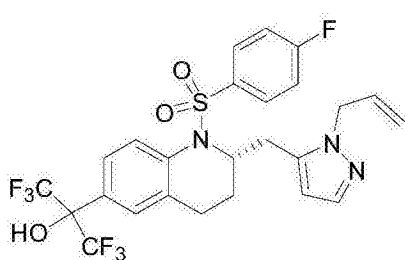
[0310] 3-(5-(((S)-1-((4-氟苯基) 磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基) 甲基)-1H-吡唑-1-基) 丙-1,2-二醇

[0311]

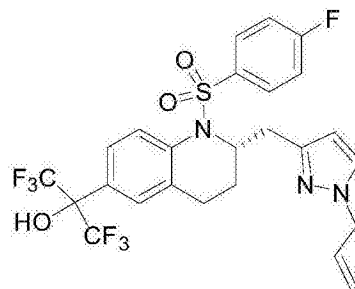


[0312] 步骤A: (S)-2-(2-((1-烯丙基-1H-吡唑-5-基) 甲基)-1-((4-氟苯基) 磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇和 (S)-2-(2-((1-烯丙基-1H-吡唑-3-基) 甲基)-1-((4-氟苯基) 磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇

[0313]



和

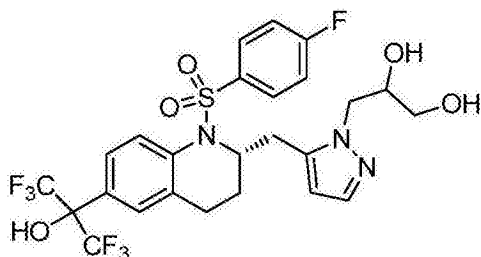


[0314] 向(S)-1-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)丁-3-炔-2-酮(实施例15步骤A,60mg,0.115mmol)在MeOH(1mL)中的溶液中加入烯丙基肼(41.3mg,0.573mmol)。将所得的混合物在室温搅拌1hr并通过快速硅胶色谱法纯化,随后通过手性AD柱纯化得到(S)-2-(2-((1-烯丙基-1H-吡唑-5-基)甲基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇,其第一个由柱洗脱出(14mg,0.024mmol,21%收率)。LC/MS (M+1):578.3;¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δppm 7.74 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.66-7.48 (m, 3H), 7.48-7.32 (m, 2H), 7.31-7.12 (m, 2H), 6.35-6.15 (m, 1H), 6.08-5.86 (m, 1H), 5.30-5.10 (m, 1H), 4.99-4.87 (m, 1H), 4.79-4.70 (m, 1H), 4.64-4.45 (m, 2H), 3.16-2.86 (m, 2H), 2.66-2.39 (m, 1H), 2.09-1.82 (m, 2H), 1.65-1.48 (m, 1H)。及(S)-2-(2-((1-烯丙基-1H-吡唑-3-基)甲基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇,其第二个由柱洗脱出(14mg,0.024mmol,21%收率)。LC/MS (M+1):578.3;

[0315] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δppm 7.74 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.67-7.46 (m, 4H), 7.46-7.34 (m, 1H), 7.26-7.06 (m, 2H), 6.30-6.13 (m, 1H), 6.10-5.82 (m, 1H), 5.30-4.96 (m, 2H), 4.92-4.87 (m, 1H), 4.73-4.63 (m, 2H), 3.10-2.76 (m, 2H), 2.59 (ddd, J=16.3, 8.0, 5.8Hz, 1H), 2.09-1.93 (m, 1H), 1.79 (ddt, J=13.7, 8.0, 5.7Hz, 1H), 1.67-1.50 (m, 1H)。

[0316] 步骤B:3-(5-(((S)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇

[0317]



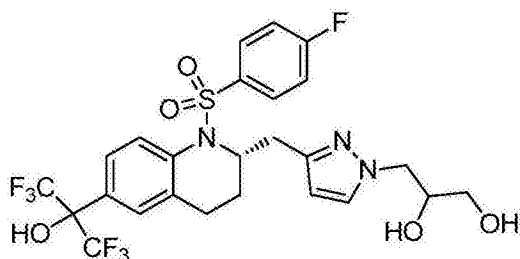
[0318] 按照与实施例16步骤B相似的操作,将(S)-2-(2-((1-烯丙基-1H-吡唑-5-基)甲基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(14mg,0.024mmol)转化为标题化合物(7.1mg,0.011mmol,47%收率)。

[0319] LC/MS (M+1):612.1。¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 8.94-8.60 (m, 1H), 7.81-7.65 (m, 1H), 7.70-7.49 (m, 3H), 7.40 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.38-7.28 (m, 3H), 6.25-5.82 (m, 1H), 5.13-4.82 (m, 1H), 4.69-4.53 (m, 1H), 4.19-3.95 (m, 1H), 3.98-3.61 (m, 1H), 3.31-3.22 (m, 1H), 3.10-2.89 (m, 2H), 2.69-2.53 (m, 2H), 2.09-1.91 (m, 1H), 1.87-1.65 (m, 2H), 1.57-1.40 (m, 1H)。

[0320] 实施例19

[0321] 3-(3-(((S)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇

[0322]

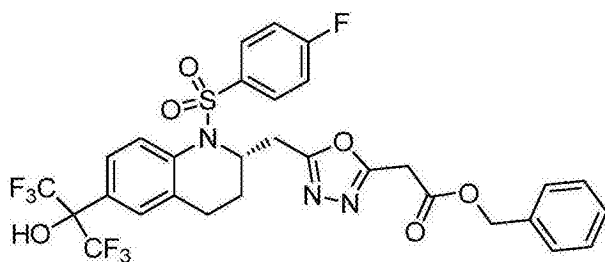


[0323] 按照与实施例14步骤B相似的操作,将(S)-2-(2-((1-烯丙基-1H-吡唑-3-基)甲基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(实施例68步骤A第二个洗脱物,14mg,0.024mmol)转化为标题化合物(2.0mg,0.003mmol,13%收率)。LC/MS (M+1):612.1。¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 8.89-8.59 (m, 1H), 7.78-7.66 (m, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.46-7.26 (m, 3H), 6.11-5.98 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.97-3.83 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.33-3.22 (m, 1H), 2.83-2.62 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.63-1.60 (m, 2H), 1.59-1.39 (m, 1H)。

[0324] 实施例20

[0325] (S)-2-(5-((1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙酸苄酯

[0326]

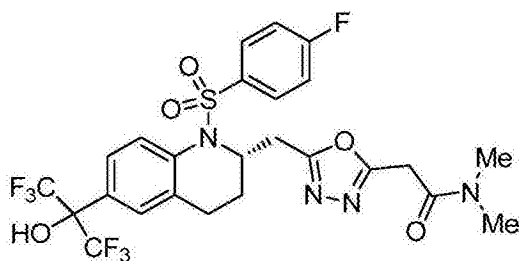


[0327] 在室温将BOP (37.6mg, 0.085mmol) 加到(S)-2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酰肼(实施例8步骤A, 30mg, 0.057mmol)、DIEA (0.030ml, 0.170mmol) 和3-(苄基氧基)-3-氧代丙酸(16.51mg, 0.085mmol)在DMF (1ml) 中的溶液中并搅拌1hr。将反应混合物用乙酸乙酯(60ml)萃取,用饱和NaHCO₃水溶液、水、盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并真空浓缩。将残留物溶解在DCM (1ml) 中,加入DIEA (0.030ml, 0.170mmol) 和甲苯磺酰氯(32.4mg, 0.170mmol)并将内容物在室温搅拌72hr。将反应混合物用乙酸乙酯(60ml)萃取,用饱和NaHCO₃水溶液、水、盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并真空浓缩。将残留物通过快速硅胶色谱法纯化(使用30%乙酸乙酯在己烷中的混合物)得到标题化合物(20mg, 0.026mmol, 46%收率)。LC/MS (M+1):688.3;¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δppm 7.79-7.70 (m, 1H), 7.63-7.48 (m, 3H), 7.47-7.25 (m, 6H), 7.24-7.11 (m, 2H), 5.32-5.15 (m, 2H), 4.80-4.66 (m, 1H), 3.25-3.10 (m, 2H), 2.60-2.47 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.91-1.77 (m, 1H), 1.67-1.52 (m, 1H)。

[0328] 实施例21

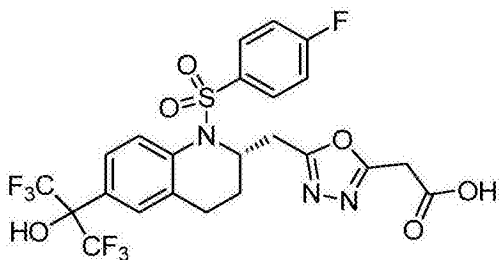
[0329] (S)-2-(5-((1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N,N-二甲基乙酰胺

[0330]



[0331] 步骤A: (S)-2-(5-((1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙酸

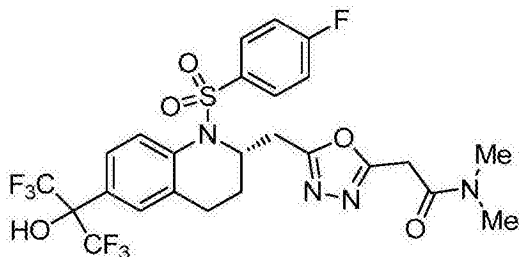
[0332]



[0333] 向(S)-2-(5-((1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙酸苄酯(实施例20, 18mg, 0.026mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中加入5%钯/炭(5.6mg, 2.62μmol)并将内容物在压力为20Psi的氢气气氛下在室温搅拌1hr并过滤。将滤液真空浓缩得到(S)-2-(5-((1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙酸(15mg, 0.023mmol, 86%收率)。LC/MS (M+1): 598.1; ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δppm 7.86-7.71 (m, 1H), 7.68-7.50 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.23-7.08 (m, 2H), 4.80-4.69 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.89-3.72 (m, 1H), 3.26-3.07 (m, 2H), 2.67-2.48 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.77-1.55 (m, 1H)。

[0334] 步骤B: (S)-2-(5-((1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N,N-二甲基乙酰胺

[0335]



[0336] 按照与实施例1步骤B相似的操作,将(S)-2-(5-((1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙酸(10mg, 0.017mmol)用二甲基胺(0.033ml, 0.067mmol)处理得到标题化合物(4.8mg, 0.007mmol, 45%收率)。LC/MS (M+1): 625.2;

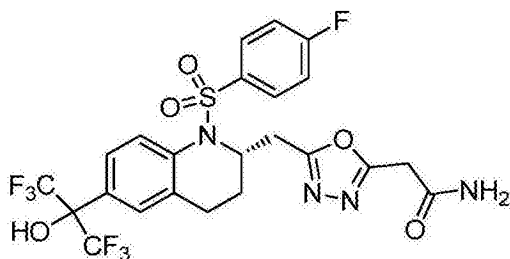
[0337] ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃和CD₃OD的1:1混合物) δppm 7.76 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.53-7.37 (m, 3H), 7.20-7.06 (m, 2H), 4.87-4.74 (m, 1H), 3.25-3.10 (m, 5H), 3.02 (s, 3H), 2.53 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.71-1.54 (m, 1H)。

[0338] 实施例22

[0339] (S)-2-(5-((1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,

2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙酰胺

[0340]



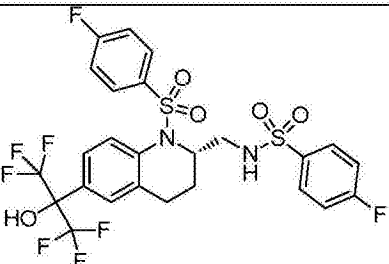
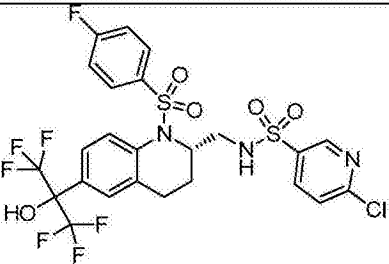
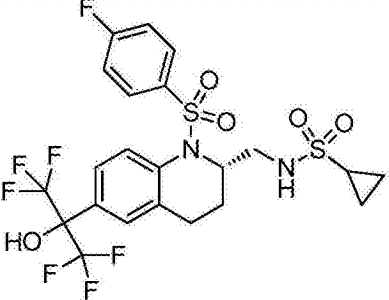
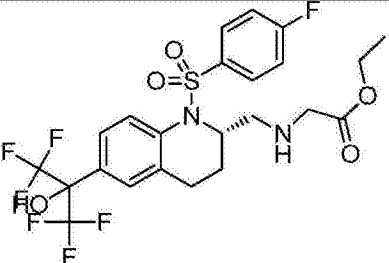
[0341] 按照与实施例1步骤B相似的操作,将(S)-2-(5-((1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙酸(实施例21步骤A,12mg,0.020mmol)用氨的7.0M MeOH溶液(0.017ml,0.121mmol)处理得到标题化合物(6.6mg,0.011mmol,55%收率)。

[0342] LC/MS (M+1): 597.1; $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.75 (br. s., 1H), 7.81-7.63 (m, 2H), 7.63-7.48 (m, 3H), 7.46-7.23 (m, 4H), 4.77-4.52 (m, 1H), 4.00-3.65 (m, 2H), 3.19-3.01 (m, 2H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.11-1.85 (m, 2H), 1.69-1.54 (m, 1H)。

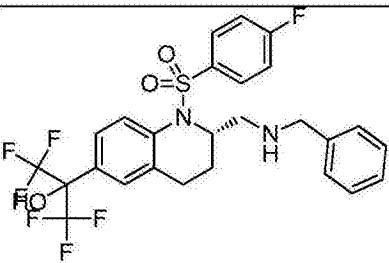
[0343] 下表1中的实施例以与在以上实施例中所述相同的方式制备,其中替换适当的胺。

[0344] 表1

[0345]

实施例 编号	结构	MW	HPLC 保留 时间(min.)	HPLC 方法	MS(M ⁺)
23		644.6	2.07	G	645.3
24		662	2.04	G	662.2
25		590.5	1.89	G	591.2
26		572.5	3.54	F	573.4

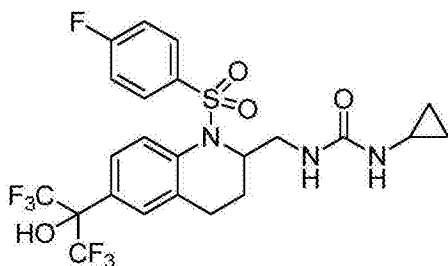
[0346]

实施例 编号	结构	MW	HPLC 保留 时间(min.)	HPLC 方法	MS(M ⁺)
27		576.5	1.98	G	577.2

[0347] 实施例28

[0348] (±) 1-环丙基-3-((1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)脲

[0349]

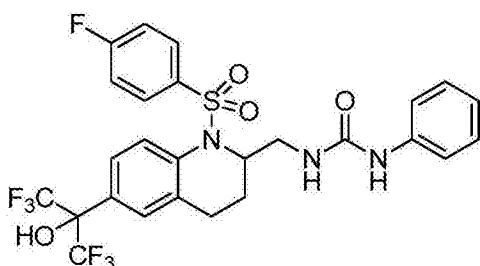


[0350] 向2-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙酸(20mg,0.039mmol)在甲苯(1mL)中的混合物中加入三乙胺(0.027mL,0.194mmol)和二苯基磷酰基叠氮(21.36mg,0.078mmol)。将所得的溶液在100℃回流30min。在室温加入环丙基胺(5.32mg,0.093mmol)后,将反应混合物在100℃再回流5h,冷却至室温并通过制备性HPLC纯化(条件B)。该产物所具有的HPLC保留时间=3.24min-柱:(条件A);LC/MSM+1=570.1。¹H NMR(500MHz,甲醇-d₄)δ7.79(d,J=8.9Hz,1H),7.61(d,J=8.9Hz,1H),7.52-7.47(m,2H),7.40(s,1H),7.15-7.07(m,2H),4.44(d,J=2.5Hz,1H),3.38(dd,J=13.9,5.0Hz,1H),3.16(dd,J=13.9,7.9Hz,1H),2.52-2.40(m,2H),1.95-1.85(m,1H),1.73(s,1H),1.56-1.45(m,1H),0.77-0.67(m,2H),0.58-0.44(m,2H)。

[0351] 实施例29

[0352] (±)1-((1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)-3-苯基脲

[0353]

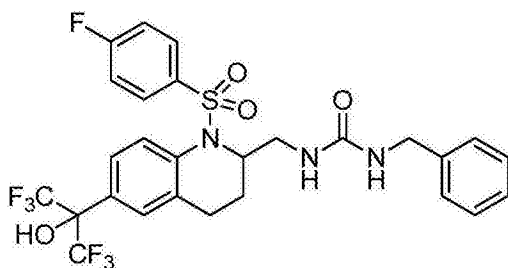


[0354] 该化合物以与在以上实施例28中所述相同的方式制备,其中将环丙基胺用苯胺替换。得到9.1mg产物(36.8%收率)且该产物所具有的HPLC保留时间=3.40min-柱:(条件A);LC/MS M+1=606.1。¹H NMR(500MHz,甲醇-d₄)δ7.79(d,J=8.4Hz,1H),7.62(d,J=8.9Hz,1H),7.52-7.46(m,2H),7.41(s,1H),7.34(d,J=7.4Hz,2H),7.25(t,J=7.9Hz,2H),7.09(t,J=8.7Hz,2H),6.99(t,J=7.4Hz,1H),4.45(d,J=2.0Hz,1H),3.44(dd,J=14.1,5.2Hz,1H),3.18(dd,J=14.1,7.7Hz,1H),2.59-2.43(m,1H),1.92(s,1H),1.84-1.74(m,1H),1.61-1.47(m,1H)。

[0355] 实施例30

[0356] (±)1-苄基-3-((1-((4-氟苯基)磺酰基)-6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲基)脲

[0357]



[0358] 该化合物以与在以上实施例28中所述相同的方式制备,其中将环丙基胺用苄基胺替换。得到19.9mg产物(83.0%收率)且该产物所具有的HPLC保留时间=3.42min-柱:(条件A);LC/MS $M+1=620.2$ 。 ^1H NMR(500MHz, 甲醇- d_4) δ 7.78-7.74(m, 1H), 7.61(s, 2H), 7.51-7.46(m, 2H), 7.40(s, 1H), 7.31-7.30(m, 2H), 7.25-7.20(m, 1H), 7.12-7.07(m, 2H), 4.43-4.36(m, 1H), 4.33(s, 2H), 3.40-3.35(m, 1H), 3.14(dd, $J=13.9, 7.4\text{Hz}$, 1H), 2.49(dt, $J=15.9, 6.2\text{Hz}$, 1H), 1.86(dt, $J=13.1, 6.3\text{Hz}$, 1H), 1.82-1.72(m, 1H), 1.56-1.46(m, 1H)。

[0359] 一般ROR γ SPA结合测定

[0360] 潜在的配体与ROR γ 的结合通过与 $[^3\text{H}]$ 25-羟基胆固醇竞争使用闪烁逼近测定(SPA)结合测定来测量。使带有N-末端His标签的人ROR γ (A262-S507)的配体结合域表达在大肠杆菌中且使用镍亲和色谱法纯化。将50nMROR γ (A262-S507)与不同浓度的测试化合物在室温在含有0.5%不含脂肪酸的BSA的PBS缓冲液中温育15min。然后加入10nM $[^3\text{H}]$ 25-羟基胆固醇并将反应混合物温育15min。加入4mg/mL Ysi Copper HIS-TAG SPA珠子(Perkin Elmer)并将混合物温育30min。将反应混合物在MicroBeta Trilux闪烁板读取器(Perkin Elmer)上读取。 IC_{50} 值通过对 $[^3\text{H}]$ 25-羟基胆固醇结合的抑制百分数来确定。

[0361] 以下提供了本发明的化合物在ROR γ 结合测定中的 IC_{50} 值。

[0362]

实施例编号	RORgt结合 IC_{50} (nM)
1	24
2	21
3	493
4	718
5	342
6	109
7	172
8	43
9	45
10	155
11	60
12	131
13	27
14A	23
14B	20
15	54

16	192
17	13
18	14
19	16
20	122
21	93
22	34
23	150
24	220
25	200
26	150
27	280
28	155
29	308
30	160