



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103748076 A

(43) 申请公布日 2014. 04. 23

(21) 申请号 201280018025. 3

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2012. 02. 10

C07D 231/56 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 403/10 (2006. 01)

11154188. 4 2011. 02. 11 EP

C07D 403/12 (2006. 01)

C07D 471/04 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/416 (2006. 01)

2013. 10. 11

A61K 31/41 (2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61K 31/422 (2006. 01)

PCT/CN2012/071017 2012. 02. 10

A61K 31/437 (2006. 01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61P 43/00 (2006. 01)

W02012/106995 EN 2012. 08. 16

A61P 37/00 (2006. 01)

A61P 29/00 (2006. 01)

(71) 申请人 默沙东公司

地址 美国新泽西州

申请人 默沙东有限公司

(72) 发明人 W. F. J. 卡斯滕斯 M. V. D. 斯特尔特

J. 卡尔斯 R. C. R. G. 阿泽维多

K. J. 巴尔 张宏军 R. T. 比雷西斯

张东山 段效邦

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 封新琴

权利要求书10页 说明书91页

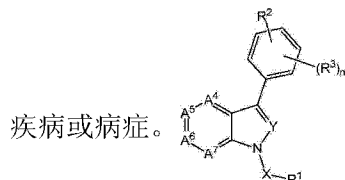
序列表1页

(54) 发明名称

ROR γ T 抑制剂

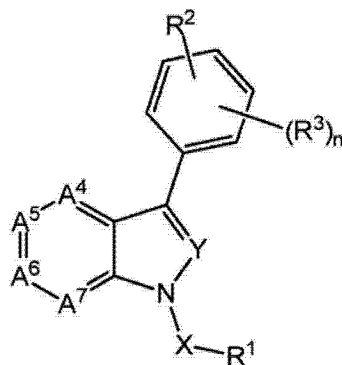
(57) 摘要

本发明涉及式 I 化合物或者其可药用盐或溶剂化物。所述化合物可用于治疗 ROR γ T- 介导的疾病或病症。



I

1. 式 I 化合物



I

或者其可药用盐或溶剂化物, 其中,

X 为 C(O)、SO 或 SO₂,

Y 为 CH 或 N;

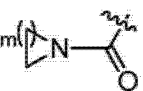
n=0、1、2、3 或 4;

A⁴-A⁷ 各自独立地为 N、CR⁴、CR⁵、CR⁶ 或 CR⁷, 条件是 4 个位置 A⁴-A⁷ 中不超过两个可以同时是 N;

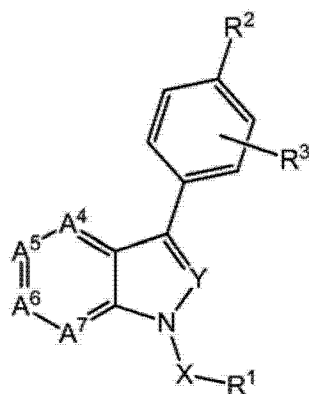
R¹ 为 (i) (C₃₋₇) 环烷基或 (C₃₋₅) 杂环烷基, 二者任选地取代有一个或多个选自下述的基团: 卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、H₂NC(O)-、(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₃) 烷氧基, 其中 (C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基和 (C₁₋₃) 烷氧基任选地取代有一个或多个卤素; (ii) (C₂₋₉) 杂芳基, 其任选地取代有一个或多个选自下述的基团: 卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、H₂NC(O)-、(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₃) 烷氧基, 其中 (C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基和 (C₁₋₃) 烷氧基任选地取代有一个或多个卤素; 或者 (iii) (C₆₋₁₄) 芳基, 其任选地取代有一个或多个选自下述的基团: 卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、H₂NC(O)-、(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₃) 烷氧基, 其中 (C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₃) 烷氧基任选地取代有一个或多个卤素;

R² 为 C(O)OH、四唑-5-基、HOC(CF₃)₂、C(O)OH(C₁₋₁₀) 烷基、(C₁₋₁₀) 烷基硫氧基氨基羰基; 或者氨基甲酰基;

R³ 为氢、卤素、氰基、硝基、羟基、(C₁₋₃) 烷基 C(O)O-、(C₁₋₄) 烷基, 或者 (C₁₋₄) 烷氧基, 其中 (C₁₋₄) 烷基和 (C₁₋₄) 烷氧基任选地取代有一个或多个卤素;

R⁴-R⁷ 独立地为 H、卤素、氨基、氰基、羟基、(C₁₋₃) 烷氧基、(C₁₋₄) 烷基、(C₀₋₁₀) 烷基) 氨基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基或者氨基 (C₁₋₄) 烷基, 其中 (C₁₋₃) 烷氧基、(C₁₋₄) 烷基、(C₀₋₁₀) 烷基) 氨基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基和氨基 (C₁₋₄) 烷基任选地取代有一个或多个卤素、羟基或 (C₁₋₃) 烷氧基; 或者具有式  的基团, 其任选地取代有下述中的一个或多个基团: (C₁₋₁₀) 烷基、卤素、氨基、氰基、羟基、(C₁₋₃) 烷氧基, 以及其中 m 为 1、2、3 或 4。

2. 式 Ia 化合物



Ia

或者其可药用盐或溶剂化物,其中

X 代表 C(O)、SO 或者 SO₂,

Y 为 CH 或 N;

A⁴-A⁷ 各自独立地为 N、CR⁴、CR⁵、CR⁶ 或 CR⁷, 条件是 4 个位置 A⁴-A⁷ 中不超过两个可以同时是 N;

R¹ 为 (C₃₋₇) 环烷基或 (C₃₋₅) 杂环烷基, 二者任选地取代有一个或多个选自下述的基团: 卤素、氨基、氰基、羟基、H₂NC(O)-、(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二)(C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₃) 烷氧基, 它们全部任选地取代有一个或多个卤素; 或者

R¹ 为 (C₂₋₉) 杂芳基, 其任选地取代有一个或多个选自下述的基团: 卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、H₂NC(O)-、(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二)(C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₃) 烷氧基, 它们全部任选地取代有一个或多个卤素; 或者

R¹ 为 (C₆₋₁₄) 芳基, 其任选地取代有一个或多个选自下述的基团: 卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、H₂NC(O)-、(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二)(C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₃) 烷氧基, 它们全部任选地取代有一个或多个卤素;

R² 为 C(O)OH、四唑-5-基、或者 HOC(CF₃)₂;

R³ 独立地选自: 氢、卤素、氰基、硝基或者 (C₁₋₄) 烷基, 其任选地取代有一个或多个卤素; 以及

R⁴-R⁷ 独立地为 H、卤素、氨基、氰基、羟基、(C₁₋₃) 烷氧基、(C₁₋₄) 烷基, 其任选地取代有一个或多个卤素。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中 A⁴、A⁵、A⁶、A⁷ 选自: (i) CR⁴、CR⁵、CR⁶、CR⁷; (ii) N、CR⁵、CR⁶、CR⁷; 以及 (iii) CR⁴、N、CR⁶、CR⁷。

4. 权利要求 3 的化合物, 其中 A⁴、A⁵、A⁶、A⁷ 是 (i) CR⁴、CR⁵、CR⁶、CR⁷, 或者 (ii) N、CR⁵、CR⁶、CR⁷; 并且 Y 是 N。

5. 权利要求 4 的化合物, 其中

X 是 C(O) 或 SO₂;

R¹ 为 (i) (C₃₋₇) 环烷基或 (C₃₋₅) 杂环烷基, 二者任选地取代有一个或多个选自下述的基团: (C₁₋₄) 烷基或者卤素; (ii) (C₂₋₉) 杂芳基, 其任选地取代有一个或多个选自下述的基团: 卤素、氨基或者 (C₁₋₄) 烷基; 或者 (iii) (C₆₋₁₄) 芳基, 其任选地取代有一个或多个选自下述的基团: 卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(C₁₋₄) 烷基、(C₁₋₃) 烷氧基, 其中 (C₁₋₃)

烷氧基羰基、 (C_{1-4}) 烷基和 (C_{1-3}) 烷氧基任选地取代有一个或多个卤素。

6. 权利要求 5 的化合物, 其中

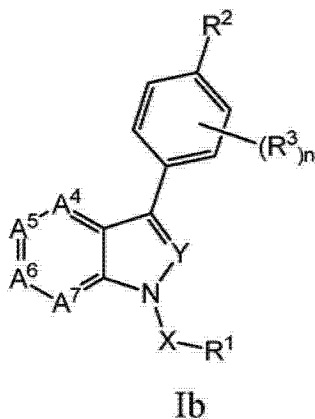
R^1 为 (C_{2-9}) 杂芳基或者 (C_{6-14}) 芳基, 二者任选地取代有一个或多个选自下述的基团: 卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、 (C_{1-3}) 烷氧基羰基、 (C_{1-4}) 烷基或 (C_{1-3}) 烷氧基, 其中 (C_{1-3}) 烷氧基羰基、 (C_{1-4}) 烷基和 (C_{1-3}) 烷氧基任选地取代有一个或多个卤素。

7. 权利要求 6 的化合物, 其中 R^1 为苯基、萘基、吡啶基、喹啉基、苯并噁二唑基、噻吩基、或者异噻唑基, 其各自任选地取代有一个或多个选自下述的基团: 卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、 (C_{1-3}) 烷氧基羰基、 (C_{1-4}) 烷基或 (C_{1-3}) 烷氧基, 其中 (C_{1-3}) 烷氧基羰基、 (C_{1-4}) 烷基和 (C_{1-3}) 烷氧基任选地取代有一个或多个卤素。

8. 权利要求 7 的化合物, 其中 R^1 为苯基, 其任选地取代有一个或多个选自下述的基团: 卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、 (C_{1-3}) 烷氧基羰基、 (C_{1-4}) 烷基或 (C_{1-3}) 烷氧基, 其中 (C_{1-3}) 烷氧基羰基、 (C_{1-4}) 烷基和 (C_{1-3}) 烷氧基任选地取代有一个或多个卤素。

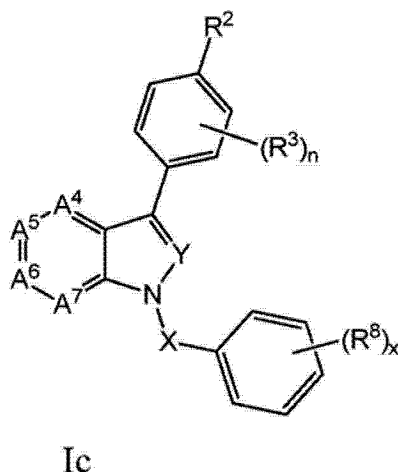
9. 权利要求 8 的化合物, 其中 R^2 为 $C(O)OH$ 。

10. 权利要求 3 的化合物, 其具有式 Ib



和其可药用盐或溶剂化物。

11. 权利要求 10 的化合物, 其具有式 Ic



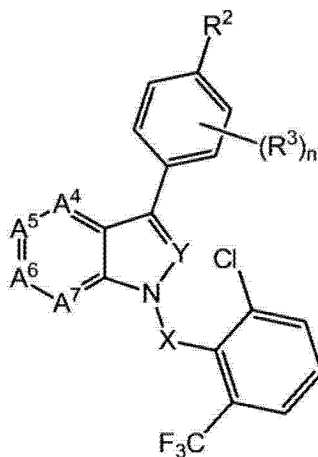
或者其可药用盐或溶剂化物, 其中,

X 是 $C(O)$ 或 SO_2 ;

R^8 选自卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、 $H_2NC(O)-$ 、 (C_{1-3}) 烷氧基羰基、(二) (C_{1-6}) 烷基氨基羰基、 (C_{1-4}) 烷基或 (C_{1-3}) 烷氧基, 其中 (C_{1-3}) 烷氧基羰基、(二) (C_{1-6}) 烷基氨基羰基、 (C_{1-4})

烷基或 (C_{1-3}) 烷氧基任选地取代有一个或多个卤素；以及
 x 是 0、1、2、3、4 或者 5。

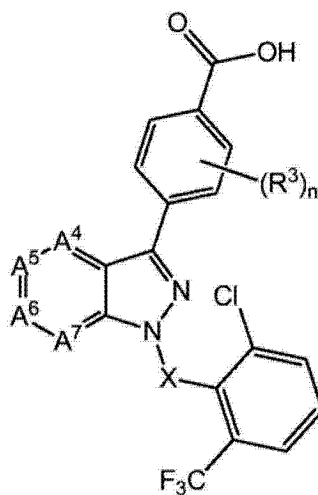
12. 权利要求 11 的化合物，其具有式 Id，



Id

和其可药用盐或溶剂化物。

13. 权利要求 12 的化合物，其具有式 Ie，



Ie

和其可药用盐或溶剂化物。

14. 权利要求 1 的化合物，其选自：

- 4-(1-(2,6-二氯苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸；
- 4-(1-(2,6-二氯苯甲酰基)-5-氟-1H-吡唑-3-基)苯甲酸；
- 4-(1-(2,6-二氯苯甲酰基)-7-氟-1H-吡唑-3-基)苯甲酸；
- 4-(1-(2,6-二氯苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)苯甲酸；
- 4-(1-(2,6-二氯苯甲酰基)-6-氟-1H-吡唑-3-基)苯甲酸；
- 4-(1-(2,6-二氯苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)苯甲酸；
- 4-(1-(2-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)苯甲酸；
- 4-(1-(2,6-二氯苯甲酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯甲酸；
- 4-(1-(2,6-二氯苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)苯甲酸；

1, 1, 1, 3, 3, 3- 六氟 -2-(4-(1-(2-(三氟甲基) 苯基磺酰基)-1H- 吡啶 -3- 基) 苯基) 丙 -2- 醇 ;

4-(1-(2-(三氟甲基) 苯甲酰基)-1H- 吡啶 -3- 基) 苯甲酸 ;
4-(1-(3, 5- 二氯吡啶 -4- 甲酰基)-1H- 吡啶 -3- 基) 苯甲酸 ;
4-(1-(2- 溴苯甲酰基)-1H- 吡啶 -3- 基) 苯甲酸 ;
4-(1-(2-(甲氧基羰基) 苯甲酰基)-1H- 吡啶 -3- 基) 苯甲酸 ;
4-(1-(环己烷羰基)-1H- 吡啶 -3- 基) 苯甲酸 ;
4-(1-(2- 溴 -6- 氯苯甲酰基)-1H- 吡啶 -3- 基) 苯甲酸 ;
4-(1-(2- 氟 -6-(三氟甲基) 苯甲酰基)-1H- 吡啶 -3- 基) 苯甲酸 ;
4-(1-(2- 氟 -6- 甲氧基苯甲酰基)-1H- 吡啶 -3- 基) 苯甲酸 ;
4-(1-(2, 4, 6- 三氯苯甲酰基)-1H- 吡啶 -3- 基) 苯甲酸 ;
4-(1-(2, 6- 二甲基苯甲酰基)-1H- 吡啶 -3- 基) 苯甲酸 ;
4-(1-(2- 乙氧基苯甲酰基)-1H- 吡啶 -3- 基) 苯甲酸 ;
4-(1-(2, 3- 二氯苯甲酰基)-1H- 吡啶 -3- 基) 苯甲酸 ;
4-(1-(2- 氯苯甲酰基)-1H- 吡啶 -3- 基) 苯甲酸 ;
4-(1-(2- 氯 -6-(三氟甲基) 苯甲酰基)-1H- 吡啶 -3- 基) 苯甲酸 ;
4-(1-(2- 甲基 -6- 硝基苯甲酰基)-1H- 吡啶 -3- 基) 苯甲酸 ;
4-(1-(2-(三氟甲基) 苯基磺酰基)-1H- 吡啶 -3- 基) 苯甲酸 ;
4-(1-(喹啉 -8- 基磺酰基)-1H- 吡啶 -3- 基) 苯甲酸 ;
4-(1-(2- 溴苯基磺酰基)-1H- 吡啶 -3- 基) 苯甲酸 ;
4-(1-(2, 5- 二氯苯基磺酰基)-1H- 吡啶 -3- 基) 苯甲酸 ;
4-(1-(3- 氯 -2- 甲基苯基磺酰基)-1H- 吡啶 -3- 基) 苯甲酸 ;
4-(1-(2, 3- 二氯苯基磺酰基)-1H- 吡啶 -3- 基) 苯甲酸 ;
4-(1-(2, 3, 4- 三氯苯基磺酰基)-1H- 吡啶 -3- 基) 苯甲酸 ;
4-(1-(2- 氰基苯基磺酰基)-1H- 吡啶 -3- 基) 苯甲酸 ;
4-(1-(2-(三氟甲氧基) 苯基磺酰基)-1H- 吡啶 -3- 基) 苯甲酸 ;
4-(1-(萘 -1- 基磺酰基)-1H- 吡啶 -3- 基) 苯甲酸 ;
4-(1-(2, 6- 二氯苯基磺酰基)-1H- 吡啶 -3- 基) 苯甲酸 ;
4-(1-(苯并 [c] [1, 2, 5] 噁二唑 -4- 基磺酰基)-1H- 吡啶 -3- 基) 苯甲酸 ;
4-(1-(2- 氰基 -5- 甲基苯基磺酰基)-1H- 吡啶 -3- 基) 苯甲酸 ;
4-(1-(3, 5- 二甲基苯基磺酰基)-1H- 吡啶 -3- 基)-3- 氟苯甲酸 ;
4-(1-(3, 5- 二甲基苯基磺酰基)-1H- 吡啶 -3- 基)-2-(三氟甲基) 苯甲酸 ;
4-(1-(2- 氯苯基磺酰基)-1H- 吡啶并 [4, 3-c] 吡啶 -3- 基) 苯甲酸 ;
3-(4-(1H- 四唑 -5- 基) 苯基)-1-(3- 氯苯基磺酰基)-1H- 吡啶 ;
3-(3-(4-(1H- 四唑 -5- 基) 苯基)-1H- 吡啶 -1- 基磺酰基) 噻吩 -2- 甲酸甲酯 ;
3-(4-(1H- 四唑 -5- 基) 苯基)-1-(2- 溴 -4- 氟苯基磺酰基)-1H- 吡啶 ;
3-(4-(1H- 四唑 -5- 基) 苯基)-1-(3- 溴 -5- 氯噻吩 -2- 基磺酰基)-1H- 吡啶 ;
4-(3-(4-(1H- 四唑 -5- 基) 苯基)-1H- 吡啶 -1- 基磺酰基)-3, 5- 二甲基异噻唑 ;
(3-(4-(1H- 四唑 -5- 基) 苯基)-1H- 吡啶 -1- 基) (2, 6- 二氯苯基) 甲酮 ;

(3-(4-(1H-四唑-5-基)苯基)-1H-吡唑-1-基)(2,3-二氯苯基)甲酮；
4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯；
4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸；
4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸钠；
4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯；
4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸；
4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸钠；
4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯；
4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸钠；
(2-氯-6-(三氟甲基)苯基)(4-氟-3-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-1H-吡唑-1-基)甲酮；
3-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)苯甲酸；
2-(3-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)苯基)乙酸；
2-(4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)苯基)乙酸；
2-氯-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)苯甲酸；
3-氯-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)苯甲酸钠；
4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺；
4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-2-氟-5-甲基苯甲酸；
4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-3-甲基苯甲酸；
4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸；
4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-2-氟苯甲酸；
4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-2-氟苯甲酸钠；
4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-2-甲基苯甲酸；
4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-3-甲氧基苯甲酸；
4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苯甲酸；
4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-2-异丙基苯甲酸；
4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-3,5-二甲氧基苯甲酸；
4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-2-氰基苯甲酸；
4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-2,3-二氟苯甲酸；
4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-2,5-二氟苯甲酸；
2-氯-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-5-氟苯甲酸；
4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酸；
5-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-2-羟基苯甲酸；

3-氟-4-(4-氟-1-(2-氟-6-甲氧基苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸；
4-(4-氟-1-(2-氟-6-甲氧基苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸；
3-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)苯甲酸；
2-(4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)苯基)乙酸；
(2-氯-6-(三氟甲基)苯基)(3-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)甲酮；
4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-甲基苯甲酸；
3-氯-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)苯甲酸；
4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-2-氟苯甲酸；
4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-2-甲氧基苯甲酸；
2-氯-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-5-氟苯甲酸；
4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-2,5-二氟苯甲酸；
5-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-2-羟基苯甲酸；
4-(1-(2-氟-6-甲氧基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)苯甲酸；
3-氟-4-(1-(2-氟-6-甲氧基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)苯甲酸；
4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸；
4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-2-异丙基苯甲酸；
4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-2-氟苯甲酸钠；
4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸钠；
3-氯-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸；
3-氟-4-(1-(2-氟-6-甲氧基苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸；
3-氟-4-(1-(2-氟-6-甲氧基苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸钠；
4-(7-氟-1-(2-氟-6-甲氧基苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸；
3-氟-4-(7-氟-1-(2-氟-6-甲氧基苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸；
4-(6-溴-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)苯甲酸；
4-(6-溴-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸；
4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-6-甲氧基-1H-吡唑-3-基)苯甲酸；
4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-羟基-1H-吡唑-3-基)苯甲酸；
4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-羟基-1H-吡唑-3-基)苯甲酸钠；
4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-羟基-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸；
4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-6-羟基-1H-吡唑-3-基)苯甲酸；

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-6-羟基-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(羟基甲基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸；

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(羟基甲基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(甲氧基甲基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸；

1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1H-吡啶-6-羧酸；

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-羟基乙基氨基甲酰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸甲酯；

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-羟基乙基氨基甲酰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸；

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-羟基乙基氨基甲酰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸钠；

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸；

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-羟基乙基氨基甲酰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸；

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-羟基乙基氨基甲酰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸钠；

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸钠；

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-羟基乙基氨基甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-2-氟苯甲酸；

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-羟基乙基氨基甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-2-氟苯甲酸；

3-氯-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸；

3-氯-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-羟基乙基氨基甲酰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸；

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-羟基丙基氨基甲酰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸；

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-羟基丙基氨基甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基丙基氨基甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-羟基丙基氨基甲酰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸;

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(4-羟基丁基氨基甲酰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸;

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-((2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸;

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-((2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸;

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸;

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸;

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸;

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(吡咯烷-1-羰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸;

4-(6-(氮杂环丁烷-1-羰基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸;

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)-2-羟基苯甲酸;

2-乙酰氧基-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)苯甲酸;

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)-2-羟基苯甲酸钠;

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)-2-氟-6-羟基苯甲酸;

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)-3-羟基苯甲酸;

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)-5-氟-2-羟基苯甲酸;

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)-3,6-二氟-2-羟基苯甲酸;

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)-2-羟基苯甲酸;

2-乙酰氧基-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)苯甲酸;

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-2-羟基苯甲酸;

4-(6-(氨基甲基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸;

4-(6-(氨基甲基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸;

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-2-(二氟甲基)苯甲酸;

以及

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-氰基-1H-吡唑-3-基)苯甲酸。

15. 药物组合物,其包含权利要求1的化合物或者其可药用盐或溶剂化物以及一种或多种可药用赋形剂。

16. 权利要求15的药物组合物,其还包含至少一种其它治疗活性剂。

17. 权利要求1的化合物或者其可药用盐或溶剂化物在制备用于治疗由维甲酸受体相关孤儿受体 γ t (ROR γ T) 介导的疾病或病症的药物中的用途。

18. 在受试者中治疗由 ROR γ T 介导的疾病或病症的方法,其包括向所述受试者给予在所述受试者中有效治疗由 ROR γ T 介导的所述疾病或病症的量的权利要求1的化合物或者其可药用盐或溶剂化物。

19. 权利要求18的方法,其中所述疾病或病症是自身免疫疾病或炎性疾病。

20. 权利要求19的方法,其中所述疾病或病症是多发性硬化症、炎性肠病、克罗恩病、银屑病、类风湿性关节炎、哮喘、骨关节炎、川崎病、桥本甲状腺炎或者粘膜利什曼病。

ROR γ T 抑制剂

背景技术

[0001] 在通过抗原呈递细胞活化时, 稚 T 辅助细胞进行克隆扩充, 将最终在细胞因子分泌效应 T 细胞诸如 Th1 和 Th2 亚类中分化。已经鉴定出第三种不同的效应细胞亚型, 其在向细菌和真菌于粘膜表面提供免疫力中发挥关键作用 (Kastelein et al., Annu. Rev. Immunol. 25:221-242, 2007)。该效应 T 辅助细胞亚型可以是特异的 (distinguished), 基于其产生大量 IL-17/F、IL-21 和 IL-22 的能力, 并称之为 Th17 (Miossec et al., New Eng. J. Med. 2361:888-898, 2009)。

[0002] 不同的 T 辅助细胞亚型的特征在于种系特异性主转录因子的表达。Th1 和 Th2 效应细胞分别表达 Tbet 和 GATA3。维甲酸受体相关孤儿受体 (ROR) 的胸腺细胞 /T 细胞特异性变异体即 ROR γ T 高度表达于 Th17 细胞中 (He et al., Immunity 9:797-806, 1998)。ROR γ T 属于细胞核激素受体超家族 (Hirose et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 205:1976-1983, 1994)。ROR γ T 是 ROR γ 的截短形式, 其缺少第一个 N- 末端 21 个氨基酸, 与在多重组织 (心、脑、肾、肺、肝和肌肉) 中表达的 ROR γ 成对比的是, 仅仅表达在淋巴谱系细胞和胚胎淋巴组织诱导细胞中 (Sun et al., Science 288:2369-2372, 2000; Eberl et al., Nat Immunol. 5:64-73, 2004)。

[0003] 使用由 GFP 代替 ROR γ T 开放读码框的杂合基因敲入小鼠的研究表明 GFP 在小肠固有层 (LP) 中的 CD4+T 细胞的约 10% 中组成性表达, 其共表达 Th17 细胞因子 IL-17/F 和 IL-22 (Ivanov et al., Cell 126:1121-1133, 2006)。在 ROR γ T 不足的小鼠中, Th17 细胞的数目在 LP 中显著地降低, 并且在 Th17 极化条件下体外刺激 CD4+T 细胞导致 IL-17 表达的急剧下降。这些结果经 ROR γ T 在稚 CD4+T 细胞中的强制表达进一步得到证实, 该强制表达导致 IL-17/F 和 IL-22 的诱导 (Ivanov et al., Cell 126:1121-1133, 2006)。这些一起证明了 ROR γ T 在 Th17 谱系的分化和稳定中的重要性。此外, ROR 家族成员—ROR α 已经证明涉及 Th17 分化和稳定 (Yang et al., Immunity 28:29-39, 2008)。

[0004] 最近, ROR γ T 显示在非-Th17 淋巴细胞中起着重要作用。在这些研究中, ROR γ T 在表达 Thy1、SCA-1 和 IL-23R 蛋白质的先天淋巴细胞中是至关重要的。ROR γ 在依赖于这些先天淋巴细胞的小鼠结肠炎模型中的基因破坏预防了结肠炎的发展 (Buonocore et al., Nature 464:1371-1375, 2010)。此外, ROR γ T 显示在其它非-Th17 细胞诸如肥大细胞中起着重要作用 (Hueber et al., J. Immunol. 184:3336-3340, 2010)。最后, 对于以下细胞已经报道了 Th17- 型细胞因子的 ROR γ T 表达和分泌: 淋巴组织诱导细胞、NK T- 细胞、NK 细胞 (Eberl et al., Nat. Immunol. 5:64-73, 2004) 和 γ - δ T- 细胞 (Sutton et al., Nat. Immunol. 31:331-341, 2009; Louten et al., J. Allergy Clin. Immunol. 123:1004-1011, 2009), 这暗示 ROR γ T 在这些细胞亚类中重要的功能。

[0005] 基于产生 IL-17 的细胞 (Th17 或者非-Th17 细胞) 的作用, ROR γ T 已经鉴定为几种疾病的发病机制中的关键介体 (Louten et al., J. Allergy Clin. Immunol. 123:1004-1011, 2009; Annuziato et al., Nat. Rev. Rheumatol. 5:325-331, 2009)。这使用几种代表自身免疫疾病的疾病模型得到证实。

ROR γ 基因在小鼠中的基因切除预防了实验性自身免疫疾病诸如实验性自身免疫性脑脊髓炎 (EAE) 和结肠炎的发展 (Ivanov et al., Cell 126:1121-33, 2006; Buonocore et al., Nature 464:1371-1375, 2010)。

[0006] 作为在 Th17- 细胞和其它非-Th17 细胞中的关键介体,抑制 ROR γ T 预期对自身免疫疾病 (诸如但不限于类风湿性关节炎、银屑病、多发性硬化症、炎性肠病、克罗恩病和哮喘) 具有有益效果 (Annunziato et al., Nat. Rev. Immunol. 5:325-331, 2009; Louten et al., J. Allergy Clin. Immunol. 123:1004-1011, 2009)。抑制 ROR γ T 也可能有益于其它疾病,这些疾病特征在于 Th17 细胞水平的提高和 / 或 Th17 标志细胞因子诸如 IL-17、IL-22 和 IL-23 的水平升高。这些疾病的实例有川崎病 (Jia et al., Clin. Exp. Immunol. 162:131-137, 2010) 和桥本甲状腺炎 (Figueroa-Vega et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 95:953-62, 2010)。另一实例包括传染性疾病,诸如但不限于粘膜利什曼病 (Boaventura et al., Eur. J. Immunol. 40:2830-2836, 2010)。在上述实例中的每一种中,该抑制通过 ROR α 的同时抑制可得到提高。

[0007] 调节 ROR γ T 的化合物已有报道。激动剂的实例包括 T0901317 和 SR1078 (Wang et al., ACS Chem. Biol. 5:1029-1034, 2010)。此外,拮抗剂已有报道,诸如 7- 氧合甾醇 (Wang et al., J. Biol. Chem. 285:5013-5025, 2009) 和 EP2181710A1 中描述的化合物。

[0008] 多种免疫和炎性障碍继续折磨着全世界范围内数以百万计的患者。尽管在治疗这些障碍中取得了显著的进展,但是由于例如有害的副作用或者不足的效能,目前的治疗没有向所有的患者提供令人满意的结果。需要更好的治疗的一种示例性免疫障碍是银屑病。在尝试治疗银屑病中已经发展了不同种治疗方法。然而,银屑病的常规治疗常常具有毒性副作用。需要更好的治疗的一种示例性炎性障碍是类风湿性关节炎。在尝试治疗该障碍中已经发展了不同种治疗方法。然而,一些患者发展了对目前治疗的抗药性。

[0009] 因此,存在免疫障碍和炎性障碍的改善治疗的需要。本发明解决该需求并提供其它相关益处。

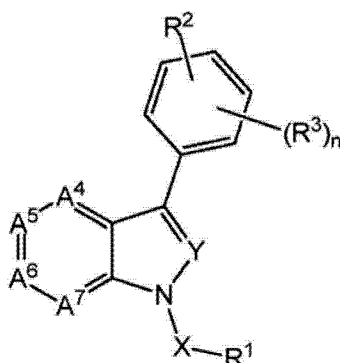
发明内容

[0010] 本发明提供抑制 ROR γ T 的化合物、其治疗 ROR γ T- 介导的疾病或病症 (具体而言自身免疫疾病和炎性疾病) 的用途,以及包含所述化合物和药物载体的药物组合物。

具体实施方式

[0011] 本发明提供式 I 化合物

[0012]



I

[0013] 或者其可药用盐或溶剂化物,其中,

[0014] X 为 C(O)、SO 或 SO₂,

[0015] Y 为 CH 或 N;

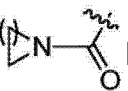
[0016] n=0、1、2、3 或 4;

[0017] A⁴-A⁷ 各自独立地为 N 或者 CR⁴、CR⁵、CR⁶ 或 CR⁷,条件是 4 个位置 A⁴-A⁷ 中不超过两个可以同时是 N;

[0018] R¹ 为 (i) (C₃₋₇) 环烷基或 (C₃₋₅) 杂环烷基,二者任选地取代有一个或多个选自下述的基团:卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、H₂NC(O)-、(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₃) 烷氧基,其中 (C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基和 (C₁₋₃) 烷氧基任选地取代有一个或多个卤素;(ii) (C₂₋₉) 杂芳基,其任选地取代有一个或多个选自下述的基团:卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、H₂NC(O)-、(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₃) 烷氧基,其中 (C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基和 (C₁₋₃) 烷氧基任选地取代有一个或多个卤素;或者 (iii) (C₆₋₁₄) 芳基,其任选地取代有一个或多个选自下述的基团:卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、H₂NC(O)-、(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₃) 烷氧基,其中 (C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₃) 烷氧基任选地取代有一个或多个卤素;

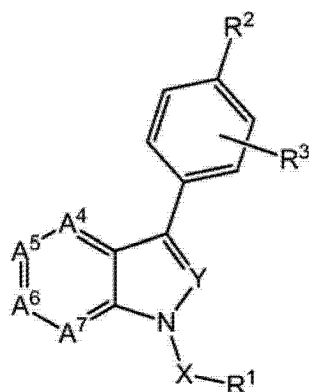
[0019] R² 为 C(O)OH、四唑-5-基、HOC(CF₃)₂、C(O)OH(C₁₋₁₀) 烷基、(C₁₋₁₀) 烷基硫氧基(sulfoxy) 氨基羰基;或者氨基甲酰基;

[0020] R³ 为氢、卤素、氰基、硝基、羟基、(C₁₋₃) 烷基 C(O)O-、(C₁₋₄) 烷基,或者 (C₁₋₄) 烷氧基,其中 (C₁₋₄) 烷基和 (C₁₋₄) 烷氧基任选地取代有一个或多个卤素;

[0021] R⁴-R⁷ 独立地为 H、卤素、氨基、氰基、羟基、(C₁₋₃) 烷氧基、(C₁₋₄) 烷基、(C₀₋₁₀) 烷基) 氨基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基或者氨基 (C₁₋₄) 烷基,其中 (C₁₋₃) 烷氧基、(C₁₋₄) 烷基、(C₀₋₁₀) 烷基) 氨基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基和氨基 (C₁₋₄) 烷基任选地取代有一个或多个卤素、羟基或 (C₁₋₃) 烷氧基;或者具有式  的基团,其任选地取代有下述中的一个或多个基团:(C₁₋₁₀) 烷基、卤素、氨基、氰基、羟基、(C₁₋₃) 烷氧基,以及其中 m 为 1、2、3 或 4。

[0022] 本发明还提供式 Ia 化合物

[0023]



Ia

[0024] 或者其可药用盐或溶剂化物, 其中

[0025] X 代表 C(O)、SO 或者 SO₂,

[0026] Y 为 CH 或 N;

[0027] A⁴-A⁷ 各自独立地为 N 或者 CR⁴、CR⁵、CR⁶ 或 CR⁷, 条件是 4 个位置 A⁴-A⁷ 中不超过两个可以同时是 N;

[0028] R¹ 为 (C₃₋₇) 环烷基或 (C₃₋₅) 杂环烷基, 二者任选地取代有一个或多个选自下述的基团: 卤素、氨基、氰基、羟基、H₂NC(O)-, 或者 (C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₃) 烷氧基, 它们各自任选地取代有一个或多个卤素; 或者

[0029] R¹ 为 (C₂₋₉) 杂芳基, 其任选地取代有一个或多个选自下述的基团: 卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、H₂NC(O)-, 或者 (C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₃) 烷氧基, 它们各自任选地取代有一个或多个卤素; 或者

[0030] R¹ 为 (C₆₋₁₄) 芳基, 其任选地取代有一个或多个选自下述的基团: 卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、H₂NC(O)-, 或者 (C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₃) 烷氧基, 它们各自任选地取代有一个或多个卤素;

[0031] R² 为 C(O)OH、四唑-5-基、或者 HOC(CF₃)₂;

[0032] R³ 独立地选自: 氢、卤素、氰基、硝基或者 (C₁₋₄) 烷基, 任选地取代有一个或多个卤素; 以及

[0033] R⁴-R⁷ 独立地为 H、卤素、氨基、氰基、羟基、(C₁₋₃) 烷氧基、(C₁₋₄) 烷基, 其任选地取代有一个或多个卤素。

[0034] 在式 I 和 Ia 的化合物的第一种实施方案中有如下化合物, 其中 A⁴、A⁵、A⁶、A⁷ 选自下组: (i) CR⁴、CR⁵、CR⁶、CR⁷; (ii) N、CR⁵、CR⁶、CR⁷; (iii) CR⁴、N、CR⁶、CR⁷; (iv) CR⁴、CR⁵、N、CR⁷; (v) CR⁴、CR⁵、CR⁶、N; (vi) N、N、CR⁶、CR⁷; (vii) CR⁴、N、N、CR⁷; (viii) CR⁴、CR⁵、N、N; (ix) N、CR⁵、N、CR⁷; (x) CR⁴、N、CR⁶、N; 以及 (xi) N、CR⁵、CR⁶、N。

[0035] 在第一种实施方案的一亚组中有如下化合物, 其中 A⁴、A⁵、A⁶、A⁷ 选自下组: (i) CR⁴、CR⁵、CR⁶、CR⁷; (ii) N、CR⁵、CR⁶、CR⁷; 以及 (iii) CR⁴、N、CR⁶、CR⁷。

[0036] 在第一种实施方案的第二亚组中有如下化合物, 其中 A⁴、A⁵、A⁶、A⁷ 是 (i) CR⁴、CR⁵、CR⁶、CR⁷, 或者 (ii) N、CR⁵、CR⁶、CR⁷; 以及 Y 是 N。

[0037] 在第一种实施方案的第三亚组中有如下化合物, 其中

[0038] X 是 C(O) 或 SO₂;

[0039] R^1 为 (i) (C_{3-7}) 环烷基或 (C_{3-5}) 杂环烷基,二者任选地取代有一个或多个选自下述的基团: (C_{1-4}) 烷基或者卤素;(ii) (C_{2-9}) 杂芳基,其任选地取代有一个或多个选自下述的基团:卤素、氨基或者 (C_{1-4}) 烷基;或者 (iii) (C_{6-14}) 芳基,其任选地取代有一个或多个选自下述的基团:卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、 (C_{1-3}) 烷氧基羰基、 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-3}) 烷氧基,其中 (C_{1-3}) 烷氧基羰基、 (C_{1-4}) 烷基和 (C_{1-3}) 烷氧基任选地取代有一个或多个卤素。

[0040] 在第一种实施方案的第四亚组中有如下化合物,其中 R^1 为 (C_{2-9}) 杂芳基或者 (C_{6-14}) 芳基,二者任选地取代有一个或多个选自下述的基团:卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、 (C_{1-3}) 烷氧基羰基、 (C_{1-4}) 烷基或 (C_{1-3}) 烷氧基,其中 (C_{1-3}) 烷氧基羰基、 (C_{1-4}) 烷基和 (C_{1-3}) 烷氧基任选地取代有一个或多个卤素。

[0041] 在第一种实施方案的第五亚组中有如下的式 I 化合物,其中 R^1 为 (C_{6-14}) 芳基,其任选地取代有一个或多个选自下述的基团:卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、或者 (C_{1-3}) 烷氧基羰基、 (C_{1-4}) 烷基或 (C_{1-3}) 烷氧基,其各自任选地取代有一个或多个卤素。

[0042] 在第一种实施方案的第六亚组中有如下化合物,其中 R^1 为苯基、萘基、吡啶基、喹啉基、苯并噁二唑基、噻吩基、或者异噁唑基,其各自任选地取代有一个或多个选自下述的基团:卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、 (C_{1-3}) 烷氧基羰基、 (C_{1-4}) 烷基或 (C_{1-3}) 烷氧基,其中 (C_{1-3}) 烷氧基羰基、 (C_{1-4}) 烷基和 (C_{1-3}) 烷氧基任选地取代有一个或多个卤素。

[0043] 在第一种实施方案的第七亚组中有如下的式 I 和 Ia 化合物,其中在 R^1 中的 (C_{6-14}) 芳基为苯基。

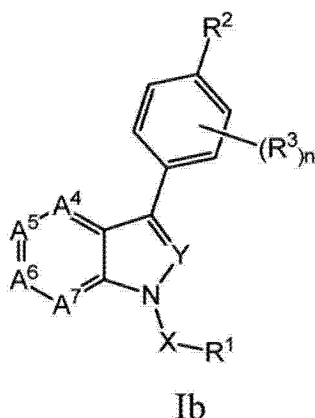
[0044] 在第一种实施方案的第八亚组中有如下化合物,其中 R^1 为苯基,其任选地取代有一个或多个选自下述的基团:卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、 (C_{1-3}) 烷氧基羰基、 (C_{1-4}) 烷基或 (C_{1-3}) 烷氧基,其中 (C_{1-3}) 烷氧基羰基、 (C_{1-4}) 烷基和 (C_{1-3}) 烷氧基任选地取代有一个或多个卤素。

[0045] 在第一种实施方案的第九亚组中有如下化合物,其中 R^2 为 $C(O)OH$ 。

[0046] 本发明的第十亚组涉及式 I 和 Ia 化合物,其中 Y 为 N。

[0047] 在式 I 的化合物的第二实施方案中有具有式 Ib 的化合物,

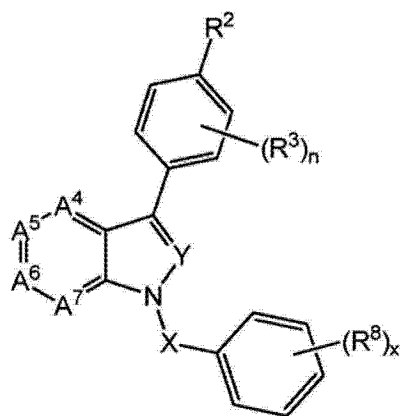
[0048]



[0049] 和其可药用盐或溶剂化物,其中 A^4 - A^7 、 R^1 - R^3 、X、Y 和 n 如上文针对式 I 所阐述那样定义。

[0050] 在式 I 的化合物的第三实施方案中有具有式 Ic 的化合物,

[0051]



Ic

[0052] 或者其可药用盐或溶剂化物其中,

[0053] X 是 C(O) 或 SO₂;

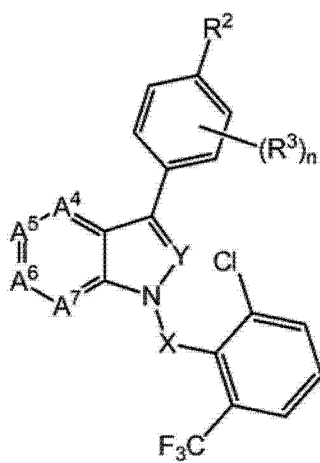
[0054] R⁸ 选自卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、H₂NC(O)-、(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二)(C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₃) 烷氧基, 其中 (C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二)(C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₃) 烷氧基任选地取代有一个或多个卤素;

[0055] x 是 0、1、2、3、4 或 5; 以及

[0056] A⁴-A⁷、R¹-R³、Y 和 n 如上文针对式 I 所阐述那样定义。

[0057] 在式 I 的化合物的第四实施方案中有具有式 Id 的化合物,

[0058]

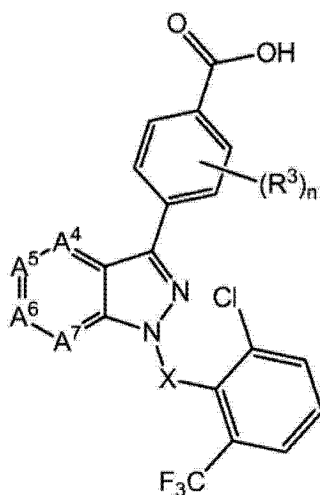


Id

[0059] 和其可药用盐或溶剂化物, 其中 A⁴-A⁷、R²、R³、X、Y 和 n 如上文针对式 I 所阐述那样定义。

[0060] 在式 I 的化合物的第五实施方案中有具有式 Ie 的化合物,

[0061]



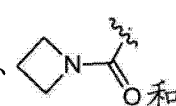
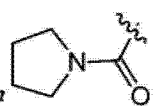
Ie

[0062] 和其可药用盐或溶剂化物,其中 A^4 - A^7 、 R^3 、 X 和 n 如上文针对式 I 所阐述那样定义。

[0063] 在式 I、Ia、Ib、Ic、Id 和 Ie 的化合物的进一步实施方案中有如下化合物,其中

[0064] R^4 选自 H、卤素、氨基和 (C_{1-4}) 烷基,其任选地取代有一个或多个卤素;

[0065] R^5 为 H;

[0066] R^6 选自 H、二甲基氨基羰基、 $-CH_2NH_2$ 、氰基、 和 , 其各自任选地

取代有一个或多个卤素、羟基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 或甲氧基;以及

[0067] R^7 选自 H 和卤素。

[0068] 式 I、Ia、Ib、Ic、Id 和 Ie 化合物的进一步实施方案有如下化合物,其中 R^4 、 R^5 和 R^7 中的一个不是氢。

[0069] 本发明还涉及那些化合物,其中在上文中定义的本发明的不同方面中的 A^1 至 A^4 、 R^1 至 R^8 、 X 、 Y 、 n 和 x 以及所有取代基的所有具体定义在式 I 化合物的定义内发生任意组合。

[0070] 本发明的化合物的非限制性实例包括:

[0071] 4-(1-(2,6-二氯苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸;

[0072] 4-(1-(2,6-二氯苯甲酰基)-5-氟-1H-吡唑-3-基)苯甲酸;

[0073] 4-(1-(2,6-二氯苯甲酰基)-7-氟-1H-吡唑-3-基)苯甲酸;

[0074] 4-(1-(2,6-二氯苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)苯甲酸;

[0075] 4-(1-(2,6-二氯苯甲酰基)-6-氟-1H-吡唑-3-基)苯甲酸;

[0076] 4-(1-(2,6-二氯苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)苯甲酸;

[0077] 4-(1-(2-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)苯甲酸;

[0078] 4-(1-(2,6-二氯苯甲酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯甲酸;

[0079] 4-(1-(2,6-二氯苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)苯甲酸;

[0080] 1,1,1,3,3,3-六氟-2-(4-(1-(2-(三氟甲基)苯基磺酰基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-醇;

[0081] 4-(1-(2-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸;

[0082] 4-(1-(3,5-二氯吡啶-4-甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸;

- [0083] 4-(1-(2- 溴苯甲酰基)-1H- 吡啶-3- 基) 苯甲酸；
- [0084] 4-(1-(2-(甲氧基羰基) 苯甲酰基)-1H- 吡啶-3- 基) 苯甲酸；
- [0085] 4-(1-(环己烷羰基)-1H- 吡啶-3- 基) 苯甲酸；
- [0086] 4-(1-(2- 溴-6- 氯苯甲酰基)-1H- 吡啶-3- 基) 苯甲酸；
- [0087] 4-(1-(2- 氟-6-(三氟甲基) 苯甲酰基)-1H- 吡啶-3- 基) 苯甲酸；
- [0088] 4-(1-(2- 氟-6- 甲氧基苯甲酰基)-1H- 吡啶-3- 基) 苯甲酸；
- [0089] 4-(1-(2, 4, 6- 三氯苯甲酰基)-1H- 吡啶-3- 基) 苯甲酸；
- [0090] 4-(1-(2, 6- 二甲基苯甲酰基)-1H- 吡啶-3- 基) 苯甲酸；
- [0091] 4-(1-(2- 乙氧基苯甲酰基)-1H- 吡啶-3- 基) 苯甲酸；
- [0092] 4-(1-(2, 3- 二氯苯甲酰基)-1H- 吡啶-3- 基) 苯甲酸；
- [0093] 4-(1-(2- 氯苯甲酰基)-1H- 吡啶-3- 基) 苯甲酸；
- [0094] 4-(1-(2- 氯-6-(三氟甲基) 苯甲酰基)-1H- 吡啶-3- 基) 苯甲酸；
- [0095] 4-(1-(2- 甲基-6- 硝基苯甲酰基)-1H- 吡啶-3- 基) 苯甲酸；
- [0096] 4-(1-(2-(三氟甲基) 苯基磺酰基)-1H- 吡啶-3- 基) 苯甲酸；
- [0097] 4-(1-(喹啉-8- 基磺酰基)-1H- 吡啶-3- 基) 苯甲酸；
- [0098] 4-(1-(2- 溴苯基磺酰基)-1H- 吡啶-3- 基) 苯甲酸；
- [0099] 4-(1-(2, 5- 二氯苯基磺酰基)-1H- 吡啶-3- 基) 苯甲酸；
- [0100] 4-(1-(3- 氯-2- 甲基苯基磺酰基)-1H- 吡啶-3- 基) 苯甲酸；
- [0101] 4-(1-(2, 3- 二氯苯基磺酰基)-1H- 吡啶-3- 基) 苯甲酸；
- [0102] 4-(1-(2, 3, 4- 三氯苯基磺酰基)-1H- 吡啶-3- 基) 苯甲酸；
- [0103] 4-(1-(2- 氰基苯基磺酰基)-1H- 吡啶-3- 基) 苯甲酸；
- [0104] 4-(1-(2-(三氟甲氧基) 苯基磺酰基)-1H- 吡啶-3- 基) 苯甲酸；
- [0105] 4-(1-(萘-1- 基磺酰基)-1H- 吡啶-3- 基) 苯甲酸；
- [0106] 4-(1-(2, 6- 二氯苯基磺酰基)-1H- 吡啶-3- 基) 苯甲酸；
- [0107] 4-(1-(苯并 [c] [1, 2, 5] 噁二唑-4- 基磺酰基)-1H- 吡啶-3- 基) 苯甲酸；
- [0108] 4-(1-(2- 氰基-5- 甲基苯基磺酰基)-1H- 吡啶-3- 基) 苯甲酸；
- [0109] 4-(1-(3, 5- 二甲基苯基磺酰基)-1H- 吡啶-3- 基)-3- 氟苯甲酸；
- [0110] 4-(1-(3, 5- 二甲基苯基磺酰基)-1H- 吡啶-3- 基)-2-(三氟甲基) 苯甲酸；
- [0111] 4-(1-(2- 氯苯基磺酰基)-1H- 吡啶并 [4, 3-c] 吡啶-3- 基) 苯甲酸；
- [0112] 3-(4-(1H- 四唑-5- 基) 苯基)-1-(3- 氯苯基磺酰基)-1H- 吡啶；
- [0113] 3-(3-(4-(1H- 四唑-5- 基) 苯基)-1H- 吡啶-1- 基磺酰基) 噻吩-2- 甲酸甲酯；
- [0114] 3-(4-(1H- 四唑-5- 基) 苯基)-1-(2- 溴-4- 氟苯基磺酰基)-1H- 吡啶；
- [0115] 3-(4-(1H- 四唑-5- 基) 苯基)-1-(3- 溴-5- 氯噻吩-2- 基磺酰基)-1H- 吡啶；
- [0116] 4-(3-(4-(1H- 四唑-5- 基) 苯基)-1H- 吡啶-1- 基磺酰基)-3, 5- 二甲基异噻唑；
- [0117] (3-(4-(1H- 四唑-5- 基) 苯基)-1H- 吡啶-1- 基)(2, 6- 二氯苯基) 甲酮；
- [0118] (3-(4-(1H- 四唑-5- 基) 苯基)-1H- 吡啶-1- 基)(2, 3- 二氯苯基) 甲酮；
- [0119] 4-(1-(2- 氯-6-(三氟甲基) 苯甲酰基)-4- 氟-1H- 吡啶-3- 基)-3- 氟苯甲酸甲酯；
- [0120] 4-(1-(2- 氯-6-(三氟甲基) 苯甲酰基)-4- 氟-1H- 吡啶-3- 基)-3- 氟苯甲酸；

- [0121] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸钠；
- [0122] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸甲酯；
- [0123] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸；
- [0124] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸钠；
- [0125] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯；
- [0126] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸钠；
- [0127] (2-氯-6-(三氟甲基)苯基)(4-氟-3-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-1H-吡啶-1-基)甲酮；
- [0128] 3-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)苯甲酸；
- [0129] 2-(3-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)苯基)乙酸；
- [0130] 2-(4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)苯基)乙酸；
- [0131] 2-氯-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)苯甲酸；
- [0132] 3-氯-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)苯甲酸钠；
- [0133] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)苯甲酰胺；
- [0134] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)-2-氟-5-甲基苯甲酸；
- [0135] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)-3-甲基苯甲酸；
- [0136] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)-2-甲氧基苯甲酸；
- [0137] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)-2-氟苯甲酸；
- [0138] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)-2-氟苯甲酸钠；
- [0139] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)-2-甲基苯甲酸；
- [0140] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)-3-甲氧基苯甲酸；
- [0141] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)-2,6-二氟苯甲酸；
- [0142] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)-2-异丙基苯甲酸；
- [0143] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)-3,5-二甲氧基苯甲酸；

- [0144] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)-2-氰基苯甲酸；
- [0145] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)-2,3-二氟苯甲酸；
- [0146] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)-2,5-二氟苯甲酸；
- [0147] 2-氯-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)-5-氟苯甲酸；
- [0148] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酸；
- [0149] 5-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)-2-羟基苯甲酸；
- [0150] 3-氟-4-(4-氟-1-(2-氟-6-甲氧基苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸；
- [0151] 4-(4-氟-1-(2-氟-6-甲氧基苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸；
- [0152] 3-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)苯甲酸；
- [0153] 2-(4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)苯基)乙酸；
- [0154] (2-氯-6-(三氟甲基)苯基)(3-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-1-基)甲酮；
- [0155] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-甲基苯甲酸；
- [0156] 3-氯-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)苯甲酸；
- [0157] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)-2-氟苯甲酸；
- [0158] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)-2-甲氧基苯甲酸；
- [0159] 2-氯-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)-5-氟苯甲酸；
- [0160] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)-2,5-二氟苯甲酸；
- [0161] 5-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)-2-羟基苯甲酸；
- [0162] 4-(1-(2-氟-6-甲氧基苯甲酰基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)苯甲酸；
- [0163] 3-氟-4-(1-(2-氟-6-甲氧基苯甲酰基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)苯甲酸；
- [0164] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸；

- [0165] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-2-异丙基苯甲酸；
- [0166] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-2-氟苯甲酸钠；
- [0167] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸钠；
- [0168] 3-氯-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸；
- [0169] 3-氟-4-(1-(2-氟-6-甲氧基苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸；
- [0170] 3-氟-4-(1-(2-氟-6-甲氧基苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸钠；
- [0171] 4-(7-氟-1-(2-氟-6-甲氧基苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸；
- [0172] 3-氟-4-(7-氟-1-(2-氟-6-甲氧基苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸；
- [0173] 4-(6-溴-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)苯甲酸；
- [0174] 4-(6-溴-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸；
- [0175] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-6-甲氧基-1H-吡啶-3-基)苯甲酸；
- [0176] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-羟基-1H-吡啶-3-基)苯甲酸；
- [0177] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-羟基-1H-吡啶-3-基)苯甲酸钠；
- [0178] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-羟基-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；
- [0179] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-6-羟基-1H-吡啶-3-基)苯甲酸；
- [0180] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-6-羟基-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；
- [0181] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(羟基甲基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸；
- [0182] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(羟基甲基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；
- [0183] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(甲氧基甲基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸；
- [0184] 1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1H-吡啶-6-羧酸；
- [0185] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-羟基乙基氨基甲酰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸甲酯；
- [0186] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-羟基乙基氨基甲酰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸；
- [0187] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-羟基乙基氨基甲酰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸钠；
- [0188] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸；
- [0189] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-羟基乙基氨基甲酰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸；
- [0190] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-羟基乙基氨基甲酰基)-1H-吡

唑-3-基)苯甲酸钠;

[0191] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸;

[0192] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸钠;

[0193] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-羟基乙基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-2-氟苯甲酸;

[0194] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-羟基乙基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸;

[0195] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-2-氟苯甲酸;

[0196] 3-氯-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸;

[0197] 3-氯-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-羟基乙基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸;

[0198] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-羟基丙基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸;

[0199] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-羟基丙基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸;

[0200] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基丙基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸;

[0201] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-羟基丙基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸;

[0202] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(4-羟基丁基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸;

[0203] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-((2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸;

[0204] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-((2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸;

[0205] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸;

[0206] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸;

[0207] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸;

[0208] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(吡咯烷-1-羰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸;

[0209] 4-(6-(氮杂环丁烷-1-羰基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸;

[0210] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)-2-羟基苯甲酸；

[0211] 2-乙酰氧基-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)苯甲酸；

[0212] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)-2-羟基苯甲酸钠；

[0213] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)-2-氟-6-羟基苯甲酸；

[0214] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)-3-羟基苯甲酸；

[0215] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)-5-氟-2-羟基苯甲酸；

[0216] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)-3,6-二氟-2-羟基苯甲酸；

[0217] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)-2-羟基苯甲酸；

[0218] 2-乙酰氧基-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)苯甲酸；

[0219] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-2-羟基苯甲酸；

[0220] 4-(6-(氨基甲基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸；

[0221] 4-(6-(氨基甲基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

[0222] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-2-(二氟甲基)苯甲酸；以及

[0223] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-氰基-1H-吡啶-3-基)苯甲酸。

[0224] 本申请所用术语具有它们平常的意思，所述术语的意思在其每次出现时是独立的。尽管如此，但是除非另有指出，以下定义适用于整个说明书和权利要求。可以互换地使用化学名、通用名和化学结构来描述相同的结构。若使用化学结构和化学名二者来提及化合物，并且结构和名称之间存在不清楚，则以结构为准。除非另有指出，这些定义无论术语单独使用或者与其它术语组合使用都适用。因此，“烷基”的定义适用于“烷基”以及“羟基烷基”、“氟代烷基”、“烷基氧基”等的“烷基”部分。

[0225] 除非另有指出，此处和整个本公开中使用的以下术语应理解为具有以下意思。

[0226] 本申请所用术语“烷基”是指其一个氢原子被键代替并且具有指定碳原子数的脂肪族烃基。在不同的实施方案中，烷基包含例如 1 至 6 个碳原子 (C₁-C₆ 烷基) 或者 1 至 3 个碳原子 (C₁-C₃ 烷基)。烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、新戊基、异戊基、正己基、异己基和新己基。在一种实施方案中，烷基是直链的。在另一实施方案中，烷基是支化的。

[0227] 除非另有具体指出,“烷基”包括具有指定碳原子数的支链和直链饱和脂肪族烃基,包括所有的异构体;例如,“C₁₋₆烷基”(或者“C₁-C₆烷基”)包括所有的己基烷基和戊基烷基异构体以及正-、异-、仲-和叔-丁基、正-和异-丙基、乙基和甲基。“亚烷基”是指具有指定碳原子数的并且具有两个末端链连接的支链和直链饱和脂肪族烃基,包括所有的异构体;例如,术语“A-C₄亚烷基-B”表示例如,A-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-B、A-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-B、A-CH₂-CH(CH₂CH₃)-B、A-CH₂-C(CH₃)(CH₃)-B等。“烷氧基”表示通过氧桥连接的具有指定碳原子数的直链或支链烷基;例如“C₁-C₆烷氧基”包括-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-O(CH₂)₅CH₃等。

[0228] 除非另有具体指出为仅仅“未取代的”或者仅仅“取代的”,烷基在各碳原子上是未取代的或者取代有1至3个取代基,取代有卤素、C₁-C₂₀烷基、CF₃、NH₂、N(C₁-C₆烷基)₂、NO₂、氧代、CN、N₃、-OH、-O(C₁-C₆烷基)、C₃-C₁₀环烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、(C₀-C₆烷基)S(O)₀₋₂、(C₀-C₆烷基)S(O)₀₋₂(C₀-C₆烷基)-、(C₀-C₆烷基)C(O)NH-、H₂N-C(NH)-、H₂N-C(O)(NH)-、-O(C₁-C₆烷基)CF₃、(C₀-C₆烷基)C(O)-、(C₀-C₆烷基)OC(O)-、(C₀-C₆烷基)O(C₁-C₆烷基)-、(C₀-C₆烷基)C(O)₁₋₂(C₀-C₆烷基)-、(C₀-C₆烷基)OC(O)NH-、-NH(C₁-C₆烷基)NHC(O)NH(C₁-C₆烷基)、NHC(O)OC₁₋₆烷基、-NH(C₁-C₆烷基)NHSO₂(C₁-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)NHSO₂(C₁-C₆烷基)、芳基、芳烷基、杂环、杂环基烷基、卤代芳基、卤代芳烷基、卤代杂环、卤代杂环基烷基、氰基-芳基、氰基-芳烷基、氰基-杂环和氰基-杂环基烷基。

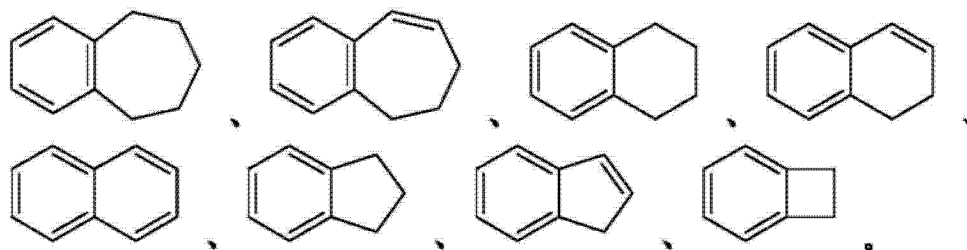
[0229] 术语“烯基”是指具有制定碳原子数的并且具有至少一个碳碳双键的直链或支化碳链。烯基的实例包括但不限于乙烯基、烯丙基、异丙烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、1-丙烯基、2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、2,4-己二烯基等。

[0230] 术语“炔基”是指具有制定碳原子数的并且具有至少一个碳碳三键的直链或支化碳链。炔基的实例包括但不限于乙炔基、丙炔基、1-丙炔基、2-丁炔基等。

[0231] 除非另有指出,本申请所用的术语“碳环”(及其变体诸如“碳环的”或“碳环基”)是指(i)C₃至C₈单环饱和或者不饱和环或者(ii)C₇至C₁₂二环饱和或者不饱和环系。在(ii)中的各环或者经键连接于其它环,或者稠合(包括螺稠合)于其它环,并且各环是饱和或不饱和的。所述碳环可在任一碳原子上连接于分子的剩余部分,得到稳定的化合物。

[0232] 饱和碳环形成碳环的亚组,其中整个环系(单环或多环)是饱和的。饱和单环碳环也称之为环烷基环,例如环丙基、环丁基等。稠合二环碳环是碳环的另一亚组,例如C₇至C₁₀二环环系,其中各环是饱和或者不饱和的并且两个相邻碳原子(或者在螺稠合情形中,一个碳原子)由环系中的各环共享。饱和二环碳环是这样的,其中两个环是饱和的。不饱和二环碳环是这样的,其中一个环不饱和并且另一个环是不饱和或饱和的。除非另有指出,碳环是未取代的或者取代有C₁₋₆烷基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、芳基、卤素、NH₂或OH。稠合二环不饱和碳环的亚组是那些二环碳环,其中一个环是苯环并且另一个环是饱和或不饱和的,其经任意碳原子进行连接,得到稳定的化合物。该亚组的代表性示例包括下述:

[0233]



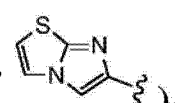
[0234] 芳族碳环形成碳环的另一亚组。术语“芳基”是指芳族单碳环-和多碳环-环系，其中在多环环系中的各碳环是稠合的或者经单键彼此连接。适宜的芳基包括苯基、萘基和联苯基。

[0235] 术语“环烷基”是指具有指定总环碳原子的烷烃的环状环；例如环丙基，环丁基，环戊基，环己基。

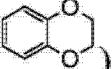
[0236] 术语“杂环”（及其变体，诸如“杂环的”或“杂环基”）广泛地指 (i) 稳定的 4- 至 8- 元饱和或者不饱和单环，或者 (ii) 稳定的 7- 至 12- 元二环环系，其中在 (ii) 中的各环或者经键连接或者稠合（包括螺稠合）于其它环，并且各环是饱和或不饱和的，所述单环或二环环系包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子（例如 1 至 6 个杂原子或者 1 至 4 个杂原子）并且其余为碳原子（所述单环通常包含至少一个碳原子，所述环系通常包含至少两个碳原子）；并且其中氮杂原子和硫杂原子中的任一个或者多个任选是氧化的，并且氮杂原子中的任一个或者多个任选是季铵化的。除非另有指出，杂环可连接于任意杂原子或碳原子，条件是连接导致产生稳定的结构。除非另有指出，当杂环含有取代基时，应理解该取代基可连接于环中的任意原子，不论杂原子还是碳原子，条件是得到稳定的化学结构。

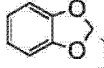
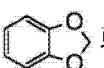
[0237] 饱和杂环形成杂环的亚组；即，术语“饱和杂环的”通常是指如上定义的杂环，其中整个环系（不论单环或多环）是饱和的。术语“饱和杂环”是指 4- 至 8- 元饱和单环或者稳定的 7- 至 12- 元二环环系，其由碳原子和一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子组成。代表性实例包括哌啶基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑啉基、异噻唑啉基、1, 4- 二氧杂环己烷基、1, 4- 噻噁烷基、四氢吡喃基、四氢呋喃基（或者四氢呋喃基）、四氢噻吩基和四氢噻喃基。

[0238] 杂芳形成杂环的另一亚组，即，术语“杂芳的”（或者“杂芳基”）通常是指如上定义的杂环，其中整个环系（不论单环或多环）是芳族环系。术语“杂芳环”是指 5- 或 6- 元单环芳环或者 7- 至 12- 元二环芳环，并且其由碳原子和一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子组成。在含有至少一个氮原子的取代的杂芳环（例如吡啶）的情形中，所述取代可以是导致形成 N- 氧化物的那些。单环杂芳环的代表性实例包括吡啶基、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基（或噻吩基）、噻唑基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基和噻二唑基。二环杂芳环的实例包括苯并三唑基、吲哚基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、异吲哚基、吲唑基、喹噁啉基、喹唑啉基、噌啉基、喹啉基、异喹啉基、萘啶基、吡唑并 [3, 4-b] 吡啶、咪唑

并 [2, 1-b] (1, 3) 噻唑、(即, )、6-(1- 吡咯基)-3- 吡啶基、4-(1- 吡咯基) 苯基、4-(吡啶 -3- 基) 苯基和 4-(吡啶 -4- 基) 苯基。

[0239] 杂环的另一亚组是不饱和杂环, 其中一个或者两个环是不饱和的 (条件是整个环系不是芳香性的)。不饱和杂环的代表性实例包括二氢呋喃基、二氢噻吩基、二氢吡喃基、二氢咪唑基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、色满基、异色满基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、四氢萘啶基、2, 3-二氢苯并呋喃基、1, 4-苯并噁嗪基、1, 3-苯并噁唑基、2, 3-二氢苯并-1, 4-二

氧杂环己烯基 (dioxinyl) (即, ) 和苯并-1, 3-间二氧杂环戊烯基 (dioxolyl) (即,

)。在本申请的某些上下文中,  或者是指具有与两个相邻碳原子连接的亚甲

基二氧基作为取代基的苯基。基团色酮和香豆素也包括在内。

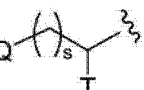
[0240] 除非另有具体指出为仅仅“未取代的”或者仅仅“取代的”, 环烷基、环烯基、环烷基、芳基 (包括苯基) 和杂芳基是未取代或者取代的 (也称之为“任选取代的”)。除非具体给出取代基, 用于取代或者任选取代的环烷基、环烯基、芳基 (包括苯基, 作为单独的取代基; 或者作为取代基的一部分, 诸如在芳基氧基和芳烷基中)、杂芳基 (作为单独的取代基或者作为取代基的一部分, 诸如在杂芳基氧基和杂芳烷基中) 的取代基是 1 至 3 个独立选自以下的基团: 卤素 (或卤代)、任选取代有 1 至 5 个氟的 C_1-C_6 烷基、 NH_2 、 $N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 NO_2 、氧代、 CN 、 N_3 、 $-OH$ 、任选取代有 1 至 5 个氟的 $-O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 $(C_0-C_6 \text{ 烷基})S(O)_{0-2}$ 、芳基 $-S(O)_{0-2}$ 、 $(C_0-C_6 \text{ 烷基})S(O)_{0-2}$ 、 $(C_0-C_6 \text{ 亚烷基})$ 、 $(C_0-C_6 \text{ 烷基})C(O)NH$ 、 $H_2N-C(NH)-$ 、 $(C_0-C_6 \text{ 烷基})C(O)-$ 、 $(C_0-C_6 \text{ 烷基})OC(O)-$ 、 $(C_0-C_6 \text{ 烷基})O(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})$ 、 $(C_0-C_6 \text{ 烷基})C(O)_{1-2}$ 、 $(C_0-C_6 \text{ 亚烷基})$ 、 $(C_0-C_6 \text{ 烷基})_2NC(O)-$ 、 $(C_0-C_6 \text{ 烷基})OC(O)NH$ 、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、卤代芳基、卤代芳烷基、卤代杂芳基、卤代杂芳烷基、氰基-芳基、氰基-芳烷基、氰基-杂芳基和氰基-杂芳烷基。

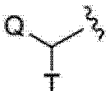
[0241] 术语“卤素”(或“卤代”)是指氟、氯、溴和碘 (或者称之为氟代 (F)、氯代 (Cl)、溴代 (Br) 和碘代 (I))。

[0242] 术语“卤代烷基”是指具有指定碳原子数的烷基, 其中 1 个至所有的氢原子被卤素原子代替。

[0243] 术语“芳烷基”和“杂芳烷基”是指经 C_1 至 C_4 亚烷基与分子的剩余部分相连的芳基/杂芳基。

[0244] 术语“ C_0 ”在表述“ C_{0-6} 亚烷基”诸如中使用时是指直接的共价键; 或者在表述“ C_{0-6} 烷基”诸如中使用时是指氢。类似地, 当在基团中定义某种原子数的存在的整数等于 0 时,

它是指与其相邻的原子直接通过键相连; 例如, 在结构  中, 其中 s 是等于 0、1 或

2 的整数, 当 s 为 0 时该结构是  或者它是指指定的原子不存在; 例如 $-S(O)_0-$ 是

指 $-S-$ 。

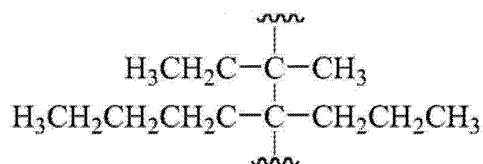
[0245] 除非另外相反地明确指出, “不饱和”环是部分或者完全不饱和的环。例如, “不饱和单环 C_6 碳环”是指环己烯、环己二烯和苯。

[0246] 除非另外相反地明确指出, 本申请所引用的范围是包括端点的。例如, 描述为包含

“1 至 4 个杂原子”的杂环是指该杂环可包含 1、2、3 或 4 个杂原子。

[0247] 当任何变量在任何取代基或者任何描述本发明化合物的式中出现不止一次时,其每次出现时的定义独立于其其它每次出现时的定义。而且,允许取代基和 / 或变量的组合,只要这样的组合得到稳定的化合物。对于包含具有重复术语的术语的变量定义而言,例如 $(\text{CRiRj})_r$, 其中 r 是整数 2, Ri 是定义的变量, Rj 是定义的变量, Ri 的值可在其出现的每次情形中不同,并且 Rj 的值可在其出现的每次情形中不同。例如,若 Ri 和 Rj 独立地选自甲基、乙基、丙基和丁基,则 $(\text{CRiRj})_2$ 可以是

[0248]



[0249] 上文所用术语 (C_{1-6}) 烷基是指具有 1-6 个碳原子的支化或未支化的烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、正戊基和正己基。优选的是 (C_{1-4}) 烷基。

[0250] 术语 (C_{1-5}) 烷基是指具有 1-5 个碳原子的支化或未支化的烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基和正戊基。

[0251] 本申请所用术语 (C_{1-4}) 烷基是具有 1-4 个碳原子的支化或未支化的烷基,为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0252] 术语 (C_{1-3}) 烷氧基是指具有 1-3 个碳原子的烷氧基,该烷基部分是支化或未支化的。

[0253] 术语 (C_{1-3}) 烷氧基羰基是指在烷氧基部分中具有 1-3 个碳原子的烷氧基羰基,所述烷氧基部分具有与前述定义相同的意思。

[0254] 术语 (二) (C_{1-6}) 烷基氨基羰基是指烷基氨基羰基,其氨基是单取代有或者独立地双取代有含有 1-6 个碳原子并且具有如前所定义的意思的烷基基团。优选的烷基基团是 (C_{1-4}) 烷基。

[0255] 术语 (C_{3-7}) 环烷基是指具有 3-7 个碳原子的环烷基,诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。5-6 个碳原子是优选的。

[0256] 术语 (C_{3-5}) 杂环烷基是指具有 3-5 个碳原子并包含 1-3 个选自 N、O 和 / 或 S 的杂原子的杂环烷基,其可经氮 (若可行) 或者碳原子进行连接。优选的杂原子数是 1 或 2。最优选的杂原子数是 1。优选的杂原子是 N 或 O。最优选的是哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉基和吡咯烷基。

[0257] 术语 (C_{2-9}) 杂芳基是指具有 2-9 个碳原子和 1-3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的芳基,如咪唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基或呋喃基、吡唑基、异噻唑基或喹啉基。优选的杂原子数是 1 或 2。优选的杂芳基基团是吡唑基、噻吩基、异噻唑基、吡啶基和喹啉基。 (C_{2-5}) 杂芳基可经氮 (若可行) 或者碳原子进行连接。

[0258] 术语 (C_{6-14}) 芳基是指具有 6-14 个碳原子的芳族烃基,诸如苯基、萘基、四氢萘基、茚基、蒽基,更优选的是 (C_{6-10}) 芳基。最优选的芳烃基是苯基。

[0259] 本申请所用术语 “ X_a-X_b ” 应具有与术语 “ X_{a-b} ” 相同的意思,其中 X 是任意原子, a 和 b 是任意整数。例如,“ C_1-C_4 ” 应具有与 “ C_{1-4} ” 相同的意思。此外,当一般地提及官能团,

"A^x" 应具有与 "AX" 相同的意思并且可互换使用,其中 "A" 是任意原子,"x" 或 "X" 是任何整数。例如,"R¹" 应具有与 "R1" 相同的意思并且可互换使用。

[0260] 在上述多官能团的定义中,连接点处于最后的基团上。

[0261] 术语“取代的”是指在指定的一个或多个原子上的一個或多个氢被选自所指出的基团取代,条件是在现存的环境下未超出指定原子的正常价键,并且该取代得到稳定的化合物。取代基和 / 或变量的组合是允许的,只要所述组合得到稳定的化合物。“稳定的化合物”或“稳定的结构”定义为足够坚固能经受从反应混合物中分离至有用纯度的并且能经受形成有效治疗剂的化合物或结构。

[0262] 当在取代基的定义中指出所述取代基的“所有烷基基团”是任选取代的时,这也包括烷氧基的烷基部分。

[0263] 术语“任选取代的”是指任选取代有具体的基团、原子团或者部分。

[0264] 术语“盐”、“溶剂化物”、“酯”、“前药”等意在同样适用于本发明化合物的对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体、位置异构体、外消旋化合物或前药的盐、溶剂化物、酯和前药。

[0265] 本申请所用的术语“有效量”是指当给药于患有 ROR γ T- 介导的疾病或障碍的受试者时式 (I) 化合物和 / 或另一治疗剂或者它们的组合物的量有效于产生期望的治疗、改善、抑制或预防作用。在本发明的组合疗法中,有效量可以指各单独的药剂或者作为整体的组合,其中给药的所有药剂的量一起是有效的,但是其中该组合的组分药剂的单独存在的量可以不是有效量。

[0266] “受试者”是人类或者非人类哺乳动物。在一种实施方案中,受试者是人类。在另一实施方案中,受试者是猩猩。

[0267] 应注意的是,在本申请的文本、方案、实施例和表中的具有未满足的价键的任意碳原子以及杂原子假定具有充足的氢原子数以满足该价键。

[0268] 本发明的化合物包括化合物的前药、水合物或溶剂化物。

[0269] 光学异构体 - 非对映异构体 - 几何异构体 - 互变异构体

[0270] 式 I 化合物可包含不对称或手性中性,因此存在不同的立体异构体形式。预期式 (I) 化合物的所有的立体异构体形式及其混合物 (包括消旋混合物) 形成本发明的一部分。此外,本发明涵盖所有的几何和位置异构体。例如,若式 (I) 的化合物引入双键或稠环,则顺式和反式以及混合物涵盖在本发明范围内。

[0271] 本申请所述的化合物可包含不对称中心,因此可存在对映异构体。当根据本发明的化合物具有两个或更多个不对称中心时,它们可能另外存在非对映异构体。本发明包括所有的所述可能的立体异构体,作为基本上纯的拆分的对映异构体、其外消旋混合物、以及非对映异构体的混合物。上式 I 显示在某些位置上没有限定的立体化学。本发明包括式 I 化合物及其可药用盐的所有立体异构体。对映异构体的非对映异构体对可通过例如从适宜的溶剂中分步结晶分离,并且由此得到的对映异构体对可通过常规手段分离成单独的立体异构体,所述常规手段例如通过使用光学活性的酸或碱作为拆分试剂或者在手性 HPLC 柱上。此外,通式 I 化合物的任意对映异构体或非对映异构体可通过使用具有已知构型的光学纯的原料或者试剂进行立体特异性合成获得。

[0272] 当本申请所述的化合物包含烯属双键时,除非另有指出,所述双键是指包括 E 和 Z

几何异构体。

[0273] 本申请所述的化合物中的一些可存在不同的氢连接点,称之为互变异构体。例如,包含羰基 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 基团(酮形式)的化合物可进行互变异构以形成羟基 $-\text{CH}=\text{C}(\text{OH})-$ 基团(烯醇形式)。酮形式和烯醇形式二者,单独地以及它们的混合物,包括在本发明范围内。

[0274] 非对映异构体混合物可通过本领域技术人员熟知的方法(例如色谱和/或分步结晶)基于非对映异构体的物化差异分成它们单独的非对映异构体。对映异构体可通过以下方法分离:通过与适当的光学活性化合物(例如手性助剂诸如手性醇或 Mosher 氏酰氯)反应将对映异构体混合物转化为非对映异构体混合物,分离出非对映异构体并将单独的非对映异构体转化(例如水解)为相应的纯的对映异构体。此外,式(I)化合物中的一些可以是阻转异构体(例如取代的联芳基)并且被认为是本发明的一部分。对映异构体也可通过使用手性 HPLC 柱进行分离。

[0275] 还可能的是,式 I 化合物可存在不同的互变异构体形式,并且所有的所述形式都涵盖在本发明范围内。此外,例如,本发明化合物的所有的酮-烯醇和亚胺-烯胺形式也包括在本发明中。

[0276] 本发明化合物(包括本发明化合物的盐、溶剂化物、酯和前药的那些以及前药的盐、溶剂化物和酯)的所有的立体异构体(例如,几何异构体、光学异构体等),诸如由于在各种取代基上的不对称碳可存在的那些异构体,包括对映异构体形式(其甚至在没有不对称碳的情况下存在)、旋转异构体形式、阻转异构体和非对映异构体形式,都如位置异构体那样包括在本发明的范围内。本发明化合物的单独的立体异构体可以例如基本上不含其它异构体,或者可例如作为外消旋化合物进行混合,或者与所有其它或者其它所选的立体异构体进行混合。本发明的手性中心可具有 IUPAC1974 推荐定义的 S 或 R 构型。

[0277] 盐

[0278] 术语“可药用盐”是指由可药用无毒性碱或酸制备的盐。当本发明化合物是酸性时,其相应盐可方便地由可药用无毒碱(包括无机碱和有机碱)制备。衍生自所述无机碱的盐包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐和亚铜盐、铁盐、亚铁盐、锂盐、镁盐、锰盐和亚锰盐、钾盐、钠盐、锌盐等。优选的是铵盐、钙盐、镁盐、钾盐和钠盐。由可药用无毒有机碱制备的盐包括衍生自天然产物和合成来源的伯胺、仲胺和叔胺的盐。由其可形成盐的可药用无毒有机碱包括例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙基胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、葡糖胺、组氨酸、哈胺、异丙基胺、二环己基胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲基胺、三丙基胺、氨基丁三醇等。

[0279] 当本发明化合物是碱性时,其相应盐可方便地由可药用无毒无机酸和有机酸制备。所述酸包括例如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙基磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、扑酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等。优选柠檬酸、氢溴酸、盐酸、马来酸、磷酸、硫酸和酒石酸。

[0280] 式 I 化合物可形成盐,其也在本发明的范围内。在本申请中提及式 I 化合物应理解为包括提及其盐,除非另有指出。

[0281] 术语可药用盐表示那些盐,其在医学判断的范围内适用于与人和低等动物的组织

接触而没有不适当的毒性、刺激性、过敏反应等,并且与合理的收益/风险比相称。可药用盐在本领域中是众所周知的。它们可在最终分离和纯化本发明化合物期间获得,或者通过游离碱官能团与适宜的无机酸诸如盐酸、磷酸或硫酸或者与有机酸例如抗坏血酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、马来酸、丙二酸、富马酸、羟基乙酸、琥珀酸、丙酸、乙酸、甲磺酸等反应单独地获得。酸官能团可与有机碱或无机碱如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、碳酸钙、铵(例如二乙基胺)或者氢氧化锂反应。

[0282] 溶剂化物

[0283] 本发明在其范围内包括式 I 化合物的溶剂化物。本申请所用的术语“溶剂化物”是指由溶质(即,式 I 化合物)或者其可药用盐以及不干涉溶质的生物活性的溶剂形成的可变化学计量学的复合物。溶剂的实例包括但不限于水、乙醇和乙酸。当溶剂是水时,溶剂化物称之为水合物;水合物包括但不限于半、一、倍半、二和三水合物。

[0284] 本发明化合物可形成水合物或溶剂化物。本领域技术人员已知,带电化合物当用水冻干时形成水合的物质,当在含有适当有机溶剂的溶液中浓缩时形成溶剂化的物质。一种或多种本发明化合物可存在未溶剂化的形式以及含有可药用溶剂诸如水、乙醇等的溶剂化的形式,本发明意在涵盖溶剂化形式和未溶剂化形式二者。“溶剂化物”也可指本发明化合物与一个或多个溶剂分子的物理联合。该物理联合涉及改变离子键和共价键(包括氢键)的程度。在某些情形中,溶剂化物将能够进行分离,例如当一个或多个溶剂分子引入结晶固体的晶格中时。“溶剂化物”涵盖溶液相和可分离的溶剂化物二者。适宜的溶剂化物的非限制性实例包括乙醇化物、甲醇化物等。“水合物”是溶剂化物,其中溶剂分子是 H₂O。

[0285] 前药

[0286] 本发明在其范围内包括使用本发明的化合物的前药。一般而言,所述前药是本发明的化合物的官能化衍生物,其易于体内转化为所需的化合物。因此,在本发明的治疗方法中,术语“给药”应涵盖用式 I 化合物或者用可能不是式 I 化合物但是在给药于患者之后体内转化为式 I 化合物的化合物治疗所述的各种病症。选择和制备适宜的前药衍生物的常规方法描述于例如“Design of Prodrugs,”ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985。

[0287] 前药的讨论参见 T.Higuchi and V.Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems(1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series 和 Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press。术语“前药”是指体内转化给出式 I 化合物或者其可药用盐、水合物或溶剂化物的化合物(例如药物前体)。转化可通过各种机制(例如通过代谢或化学过程),诸如通过在血中水解发生。前药用途的讨论参见 T.Higuchi and W.Stella, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series 和 Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987。

[0288] 同位素

[0289] 在通式 I 的化合物中,原子可呈现其天然同位素丰度,或者所述原子中的一个或多个可人工富集具有相同原子序数但是原子量或者质量数与自然界主要发现的原子量或者质量数不同的特定同位素。本发明意在包括通式 I 的化合物的所有的适宜的同位素变体。例如,氢(H)的不同同位素形式包括氕(¹H)和氘(²H)。氕是自然界中发现的主要的氢

同位素。富集氘可提供某些治疗优点诸如提高体内半衰期或者降低剂量要求,或者可提供可用作表征生物样品的标准物。同位素富集的在通式 I 内的化合物可无需过度实验仅仅通过本领域技术人员熟知的常规技术或者通过与本文的方案和实施例中描述的那些类似的方法使用适当的同位素富集的试剂和 / 或中间体制备。

[0290] 效用

[0291] 本发明化合物是维甲酸受体相关孤儿受体 γ t (ROR γ T) 的抑制剂,因此可用于治疗其中期望抑制 ROR γ T 的疾病和病症,诸如自身免疫性和炎症疾病和障碍。

[0292] 因此,本发明的另一实施方案提供在受试者中治疗由 ROR γ T 介导的疾病或病症的方法,包括向该受试者给予一定量的具有式 I、Ia、Ib、Ic、Id 或者 Ie 的化合物或者其可药用盐或溶剂化物,其在受试者中有效治疗由 ROR γ T 介导的疾病或病症。

[0293] 本发明的化合物可用于治疗中。

[0294] 本发明的另一方面在于本发明化合物或者其可药用盐用于治疗 ROR γ T- 介导的疾病或者 ROR γ T 介导的病症的用途。

[0295] 本发明的另一方面在于具有通式 I 的化合物或者其可药用盐用于治疗自身免疫疾病的用途,所述自身免疫疾病具体是其中表达 Th17 标志细胞因子的 Th17 细胞和非-Th17 细胞发挥显著作用的那些疾病。这些包括但不限于治疗类风湿性关节炎、银屑病、炎症肠病、克罗恩病和多发性硬化症。

[0296] 在另一方面,具有通式 I 的化合物或者其可药用盐可用于治疗其中表达 Th17 标志细胞因子的 Th17 细胞和非-Th17 细胞发挥显著作用的炎症疾病,诸如但不限于呼吸系统疾病、骨关节炎和哮喘。此外,具有通式 I 的化合物或者其可药用盐可用于治疗其中表达 Th17 标志细胞因子的 Th17 细胞和非-Th17 细胞发挥显著作用的传染性疾病,诸如但不限于粘膜利什曼病。

[0297] 具有通式 I 的化合物或者其可药用盐也可用于治疗其中表达 Th17 标志细胞因子的 Th17 细胞和非-Th17 细胞发挥显著作用的其它疾病,诸如但不限于川崎病和桥本甲状腺炎。

[0298] 一方面,所述疾病或病症是自身免疫疾病或炎症疾病。所述疾病或病症包括但不限于多发性硬化症、炎症肠病、克罗恩病、银屑病、类风湿性关节炎、哮喘、骨关节炎、川崎病、桥本甲状腺炎或者粘膜利什曼病。

[0299] 另一方面,本发明化合物可在疗法中用于治疗或预防多发性硬化症、炎症肠病、克罗恩病、银屑病、类风湿性关节炎、哮喘、骨关节炎、川崎病、桥本甲状腺炎和粘膜利什曼病。

[0300] 另一方面,本发明化合物可用于治疗或预防银屑病。

[0301] 在又一方面,本发明化合物可用于治疗炎症肠病。

[0302] 本发明的这一方面还包括式 I、Ia、Ib、Ic、Id 或 Ie 化合物或者其可药用盐或溶剂化物在制备治疗由 ROR γ T 介导的疾病或病症的药物中的用途。

[0303] 给药途径 / 剂量

[0304] 可通过有效地使活性成分化合物与温血动物体内的作用位点接触的任何手段给予本发明的化合物,用于根据本发明治疗或预防痛苦、疾病和病。例如,给药可以是口服,局部,包括透皮,眼,口腔,鼻内,吸入,阴道内,直肠,脑池内和肠胃外。本申请所用术语“肠胃外”是指包括皮下,静脉内,肌内,关节内注射或输注,胸骨内和腹膜内给药方式。就本公开

而言,温血动物是拥有内环境稳定机制的动物王国成员,包括哺乳动物和鸟类。

[0305] 本发明化合物可以通过可用于与药品联合使用的任何常规手段给药,或者作为单独的治疗剂或者作为治疗剂的组合。它们可以单独给药,但一般与药物载体一起给药,所述药物载体基于所选择的给药方式和标准的药物实践进行选择。

[0306] 给药的剂量将取决于接受者的年龄、健康和重量,疾病的程度,共存的治疗种类(若存在任何的共存的治疗),治疗频率,以及期望的效果性质。通常,活性成分化合物的日剂量将是约 1.0-2000 毫克/天。平常,在一个或多个施用中 10 至 500 毫克/天可有效地获得期望的结果。这些剂量是治疗和预防上述痛苦、疾病和病例如自身免疫和炎症疾病和障碍的有效量。

[0307] 组合物包括例如适合于口服,舌下,皮下,静脉内,肌内,鼻,局部或直肠给药等的那些,所有都为用于给药的单位剂量形式。

[0308] 对于口服给药,活性成分可作为分立的单位如片剂、胶囊、粉剂、颗粒剂、溶液剂、混悬剂等存在。

[0309] 对于肠胃外给药,本发明的药物组合物可存在于单位剂量或多剂量的容器中,例如在例如密封的小瓶和安瓿中的预定量的注射液,也可以存储在冷冻干燥(冻干)的条件下,只需要在使用之前加入无菌液体载体(例如水)。

[0310] 例如如标准参考文献 Gennaro, A. R. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th Edition., Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 尤其参见 Part 5: Pharmaceutical Manufacturing) 中所述那样与所述可药用助剂进行混合,活性试剂可压制成固体剂型诸如丸剂、片剂,或者制成胶囊或栓剂。借助于可药用液体,活性试剂可作为流体组合物施用,例如以溶液剂、混悬剂、乳剂的形式作为注射制剂,或者作为喷雾剂例如鼻喷雾剂。

[0311] 对于制备固体剂型,预期使用常规的添加剂诸如填料、着色剂、聚合物粘合剂等。一般而言,可使用任何不干涉活性化合物的功能的可药用添加剂。借助其本发明的活性试剂可以作为固体组合物给药的适宜载体包括以适宜量使用的乳糖、淀粉、纤维素衍生物等,或者它们的混合物。对于肠胃外给药,可使用水制混悬剂、等渗盐水溶液剂和注射用无菌溶液剂,其包含可药用分散剂和/或润湿剂诸如丙二醇或丁二醇。

[0312] 药物组合物

[0313] 本发明的另一方面提供包含式 I 化合物或者其可药用盐或溶剂化物以及一种或多种可药用赋形剂的药物组合物。术语“赋形剂”和“载体”可互换使用。在药物组合物中的术语“组合物”意在涵盖包含活性成分、构成载体的惰性成分(可药用赋形剂)的产品,以及由所述成分中任意两种或更多种的组合或复合或聚集、或者由所述成分中的一种或多种的解离、或者由所述成分中的一种或多种的其它类型反应或相互作用直接或间接得到的任意产品。因此,本发明的药物组合物涵盖任何通过混合式 I 化合物、其它活性成分和可药用赋形剂制得的组合物

[0314] 本发明的药物组合物包含作为活性成分的式 I 表示的化合物(或者其可药用盐),可药用载体以及任选的其它治疗成分或者佐剂。本发明组合物包括适用于口服、直肠、局部和肠胃外(包括皮下、肌内和静脉内)给药的组合物,尽管在任何给定的病例中最适宜的途径将取决于具体的宿主以及给予活性成分所针对的病症的本性和严重性。药物组合物可以

以单位剂型方便地给出,并且可通过制药领域中熟知的任意方法制备。

[0315] 活性成分可以以固体剂型(如胶囊剂、片剂、锭剂、糖锭剂、颗粒剂和粉剂)口服,或者以液体剂型(如酞剂、糖浆剂、乳剂、分散剂和混悬剂)口服。活性成分也可以以无菌的液体剂型(如分散剂,混悬剂或溶液剂)肠胃外给药。其他剂型也可用于活性成分的给药,作为软膏剂、霜剂、滴剂、透皮贴剂或粉末剂用于局部给药,作为眼用溶液剂或混悬剂(即,眼药水)用于眼部给药,作为气溶胶喷雾剂或粉末组合物用于吸入或鼻内给药,或者作为乳剂、软膏剂、喷雾剂或栓剂用于直肠或阴道给药。

[0316] 胶囊含有活性成分和粉末载体(如乳糖、淀粉、纤维素衍生物、硬脂酸镁、硬脂酸等)。相似的稀释剂可以用于制造压制片剂。片剂和胶囊都可以制造成缓释产品以提供在数小时内药物的连续释放。压制片剂可以糖包衣或者膜包衣,以掩盖任何不愉快的味道和在大气中保护片剂,或者肠溶包衣用于在胃肠道中的选择性崩解。

[0317] 用于口服给药的液体剂型可包含着色剂和矫味剂以提高患者的接受程度。

[0318] 一般而言,水、适宜的油、盐水、右旋糖(葡萄糖)水溶液、以及相关的糖溶液和二醇诸如丙二醇或聚乙二醇是适用于肠胃外溶液剂的载体。用于肠胃外给药的溶液剂优选包含活性成分的水溶性盐、适宜的稳定剂,以及缓冲物质(必要时)。单独的或者组合的抗氧化剂诸如亚硫酸氢钠、亚硫酸钠或抗坏血酸是适宜的稳定剂。还使用的是柠檬酸及其盐和EDTA钠。此外,肠胃外溶液剂可包含防腐剂诸如苯扎氯铵、对羟苯甲酸甲酯或对羟苯甲酸丙酯、和氯丁醇。

[0319] 适宜的药物载体描述于该领域中的标准参考教材 Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol 中。

[0320] 对于吸入给药,本发明化合物可以以来自加压包或喷雾器的气溶胶喷雾形式方便地给药。本发明化合物也可以以可配制的粉末剂给药,粉末组合物可借助喷射粉末吸入装置吸入。优选的用于吸入的给药系统是计量吸入(MDI)气溶胶,其可配制在适宜的推进剂诸如碳氟化合物或烃中的式I化合物的混悬剂或者溶液剂。

[0321] 对于眼部给药,可配制眼用制剂,其具有适当重量百分数的式I化合物在适当眼用媒介物中的溶液剂或混悬剂,从而本发明化合物保持与眼睛表面接触充分的时间以允许化合物渗入眼睛的角膜和内部区域。

[0322] 本发明化合物的给药的有用药物剂型包括但不限于硬胶囊和软胶囊、片剂、肠胃外注射剂和口服混悬剂。

[0323] 大量单位胶囊可通过如下方法制备:将标准的两件式硬胶囊每一个填充100毫克粉末状活性成分、150毫克乳糖、50毫克纤维素和6毫克硬脂酸镁。

[0324] 制备活性成分在可消化油诸如大豆油、棉籽油或橄榄油中的混合物,借助于正置换泵注入明胶中以形成包含100毫克活性成分的软胶囊。洗涤和干燥胶囊。

[0325] 大量片剂通过常规方法制备,从而单位剂量是100毫克活性成分、0.2毫克二氧化硅胶体、5毫克硬脂酸镁、275毫克微结晶纤维素、11毫克淀粉和98.8毫克乳糖。可应用适当的包衣以提高适口性或延迟吸收。

[0326] 适于注射给药的肠胃外组合物通过在10体积%丙二醇中搅拌1.5重量%的活性成分制备。溶液剂用水调节体积,然后灭菌处理。

[0327] 制备水性混悬剂用于口服给药,从而每5毫升包含100毫克细分活性成分、100毫

克羧基甲基纤维素钠、5 毫克苯甲酸钠、1.0 克山梨醇溶液、U. S. P. 和 0.025 毫升香草醛。

[0328] 当本发明的化合物分步给药或者与其它治疗剂联合给药时,通常可使用相同的剂型。当多种药物以物理组合进行给药时,应根据组合的多种药物的相容性来选择剂型和给药途径。因此,术语“共给药”应理解为包括相伴地或者先后地给予两种药剂,或者作为两种活性组分的固定剂量组合给予两种药剂。

[0329] 本发明还涉及药物组合物,其包含具有通式 I 的化合物或其可药用盐与可药用助剂和任选的其它治疗剂的混合物。助剂在与组合物的其它成分相容的意义上应是“可接受的”,并且无害于其接受者。

[0330] 本发明还包括如上所述的药物组合物,其与适用于所述组合物的包装材料组合,所述包装材料包括所述组合物如上所述的用途的使用指导。

[0331] 活性成分或其药物组合物的真正的剂量和给药方案将随着以下因素而变化:具体化合物,给药途径,以及给予该药物的受试者个体的年龄和病症。

[0332] 一般而言,肠胃外给药需要比更依赖于吸收的其它给药方法低的剂量。然而,用于人的剂量优选包含 0.0001-100mg/ 千克体重。期望的剂量可以作为一次剂量给药或者作为在整个当天的适当间隔的多次亚剂量给药来提供。剂量以及给药方案可在女性接受者和男性接受者之间不同。

[0333] 组合治疗

[0334] 本发明化合物及其盐和溶剂化物以及其生理功能衍生物可单独使用或者与其它治疗剂组合使用,用于治疗与不当 IL-17 途径活性相关的疾病和病症。根据本发明的组合治疗因此包括给予至少一种式 (I) 化合物或者其可药用盐或溶剂化物或者其生理功能衍生物,以及使用至少一种其它药物活性试剂。式 (I) 化合物和所述其它药物活性试剂可一起或者分开给药,当分开给药时,这可同时或者以任何次序先后进行。将选择式 (I) 化合物和所述其它药物的量和给药的相对时机从而获得期望的组合疗效。对于治疗炎性和自身免疫疾病、类风湿性关节炎、银屑病、炎性肠病、SLE、葡萄膜炎、特应性皮炎、COPD、哮喘和过敏性鼻炎,式 (I) 的化合物可与一种或多种其它活性药剂组合使用,所述其它活性药剂诸如:
(1) TNF- α 抑制剂;(2) 非选择性 COX-1/COX-2 抑制剂;(3) COX-2 抑制剂;(4) 用于治疗炎性和自身免疫疾病的其它药剂,包括糖皮质激素类、甲氨蝶呤、来氟米特、柳氮磺吡啶、硫唑嘌呤、环孢菌素、他克莫司、青霉胺、布西拉明、阿克他利、咪唑立宾、氯苯扎利、环索奈德、羟氯喹、d- 青霉胺、金硫苹果酸根、金诺芬或者肠胃外服用或口服金、环磷酰胺、Lymphostat-B、BAFF/APRIL 抑制剂和 CTLA-4-Ig 或其模拟物;(5) 白细胞三烯生物合成抑制剂、5- 脂肪氧合酶 (5-L0) 抑制剂或者 5- 脂肪氧合酶激活蛋白 (FLAP) 拮抗剂;(6) LTD4 受体拮抗剂;(7) PDE4 抑制剂;(8) 抗组胺 H1 受体拮抗剂;(9) α_1 - 和 α_2 - 肾上腺素受体激动剂;(10) 抗胆碱能药;(11) β - 肾上腺素受体激动剂;(12) 胰岛素样生长因子 I 型 (IGF-1) 模拟物;(13) 糖皮质激素;(14) 激酶抑制剂诸如蛋白酪氨酸激酶的抑制剂 (JAK1 和 / 或 JAK2 和 / 或 JAK3 和 / 或 TYK2)、p38MAPK 和 IKK2;(15) B- 细胞靶向生物学,诸如美罗华 (rituximab);(16) 选择性共同刺激调节剂,诸如阿巴西普;(17) 白介素抑制剂,诸如 IL-1 抑制剂阿那白滞素、IL-6 抑制剂托珠单抗 (Tocilizumab) 和 IL12/IL-23 抑制剂优特克单抗 (Ustekinumab)。它也可与抗 -IL17 抗体组合,以获得治疗炎性和自身免疫疾病的叠加 / 协同响应。

[0335] 本领域技术人员会明白,适当时,其它治疗成分可以以盐例如碱金属或胺盐的形

式使用,或者作为酸加成盐或前药,或者作为酯例如低级烷基酯,或者作为溶剂化物例如水合物使用,从而优化该治疗成分的活性和 / 或稳定性和 / 或物理特性诸如溶解度。还会明白,适当时,治疗成分可以以光学纯形式使用。

[0336] 上述组合可以以药物组合物的形式方便地交付使用,因此,包含上述组合的药物组合物以及可药用稀释剂或载体代表了本发明的另一方面。这些组合在呼吸系统疾病中是尤其令人感兴趣的,可便利地适用于吸入或鼻内给药。

[0337] 所述组合的单独的化合物可在单独或合并的药物组合物中先后或者同时给药。优选地,单独的化合物将在合并的组合物中同时给药。本领域技术人员会容易理解已知治疗剂的适当剂量。

[0338] 因此,本发明的药物组合物包括在式 I、Ia、Ib、Ic、Id 或 Ie 化合物之外还包含至少一种其它治疗活性剂的那些药物组合物。

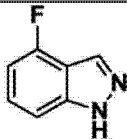
[0339] 本发明还包括式 I 化合物与一种或多种其它药物的组合。

[0340] 合成

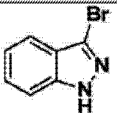
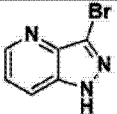
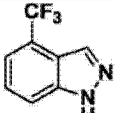
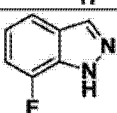
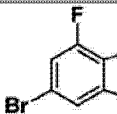
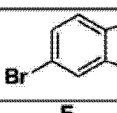
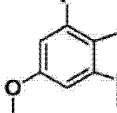
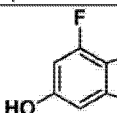
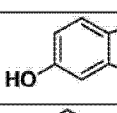
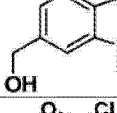
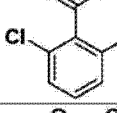
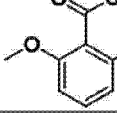
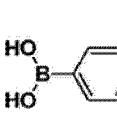
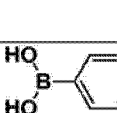
[0341] 下表 1 中列出了用于在本发明的中间体合成和实施例中采用的化学材料的商业来源,以及之前公开的合成路线。该清单并非是详尽的,排他性的,或以任何方式限制性的。

[0342] 表 1

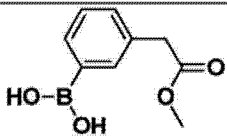
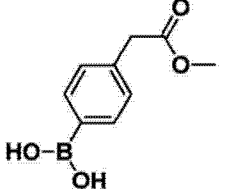
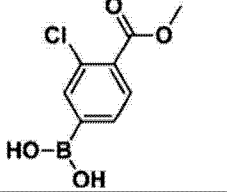
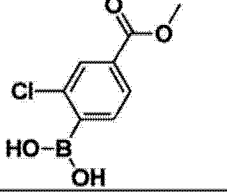
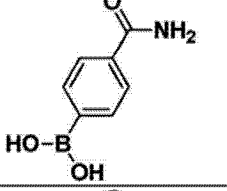
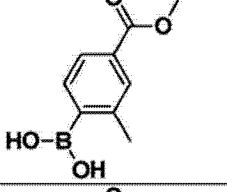
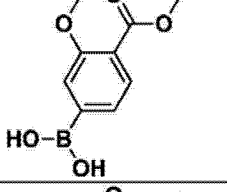
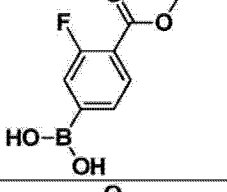
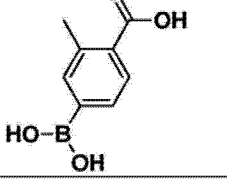
[0343]

结构	来源
	Oakwood

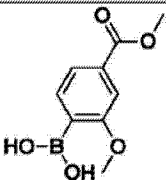
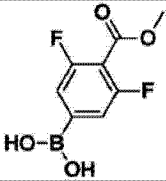
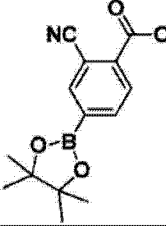
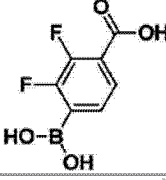
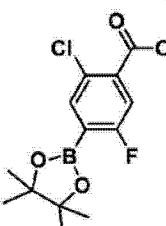
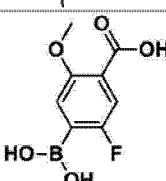
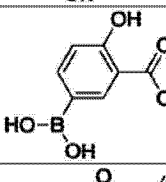
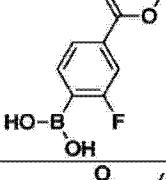
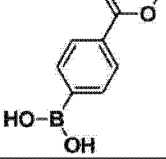
[0344]

	Aldrich
	Frontier
	Oakwood
	Sinova
	Sinova
	Aldrich
	Sinova
	Sinova
	Aldrich
	Sinova
	Alfa
	Alfa
	<i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> , 2006, 695-700
	Acros

[0345]

	Combi-blocks
	Combi-blocks
	Alfa
	Combi-blocks
	Alfa
	Combi-blocks
	Combi-blocks
	Alfa
	Combi-blocks

[0346]

	Anichem
	Aobchem
	Chemmaker
	Combi-blocks
	Combi-blocks
	Anisyn
	Anisyn
	Alfa
	Aldrich

[0347] 本文使用的缩写如下：Boc：叔丁氧基羰基；CDCl₃：氯仿-d；DiPEA：N,N-二异丙基乙胺；DMAP：4-二甲基氨基吡啶；DMF：N,N-二甲基甲酰胺；Et₃N或TEA：三乙胺；HPLC：高效

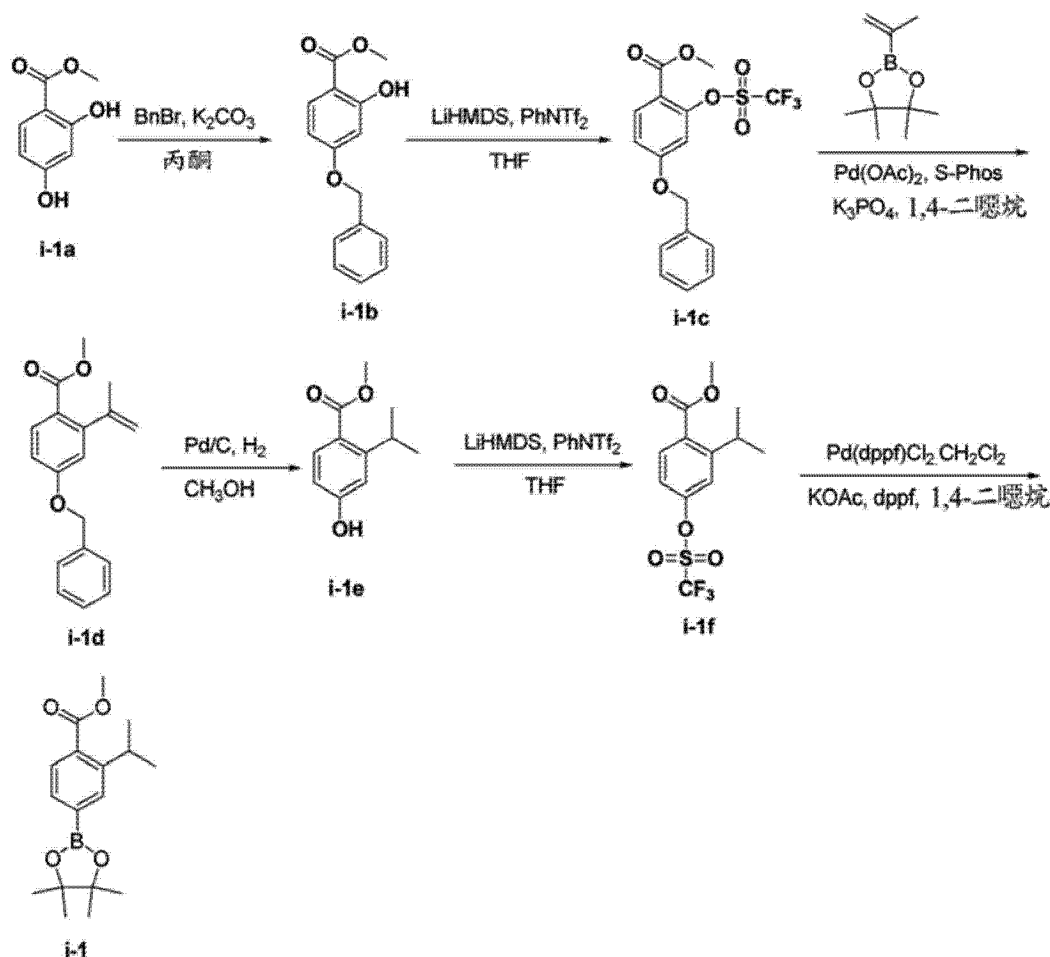
液相色谱;TFA:三氟乙酸;MS:质谱;(PPh₃)₄Pd:四(三苯基膦)钯(0);THF:四氢呋喃;TLC:薄层色谱;SiO₂:硅胶;DME:二甲氧基乙烷;m:摩尔浓度;t-BuOK:叔丁醇钾;APCI-MS:大气压化学电离质谱;ESI-MS:电喷雾离子化-质谱;EtOAc:乙酸乙酯;PE:石油醚;EA:乙酸乙酯;DCM:二氯甲烷;Dppf:1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁;AcOH:乙酸;DMAC:N,N-二甲基乙酰胺;PYAOP:(7-氮杂苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷磷六氟磷酸盐;Pd(dppf)Cl₂: [1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II);BnBr:苄基溴;DAST:(二乙基氨基)三氟化硫;Ac₂O:乙酸酐;LiHMDS:二(三甲基硅基)氨基锂;PhNTf₂:N-苯基-双(三氟甲烷磺酰基)胺;S-Phos:2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯;X-Phos:2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯;CPME:环戊基甲基醚。

[0348] 中间体

[0349] 实施例 i-1: 制备 2-异丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸甲酯(i-1)

[0350] 方案 i-1

[0351]



[0352] i) 制备 4-(苄基氧)-2-羟基苯甲酸甲酯(i-1b). 向 2,4-二羟基苯甲酸甲酯(i-1a)(1.68g, 10mmol) 在丙酮(30mL) 中的溶液中加入 K₂CO₃(2.76g, 20mmol)。混合物在室温搅拌 5h, 然后加入 BnBr(1.88g, 11mmol)。混合物在 60℃ 加热 24h。反应混合物冷却, 过滤。滤液浓缩得到标题化合物。LCMS(ESI), C₁₅H₁₄O₄[M+H]⁺ 计算值: 259.1, 实测: 259.1。

[0353] ii) 制备 4-(苄基氧)-2-(三氟甲基磺酰基氧基)苯甲酸甲酯(i-1c). 向 4-(苄基氧)-2-(三氟甲基磺酰基氧基)苯甲酸甲酯(i-1c). 向 4-(苄基氧)-2-(三氟甲基磺酰基氧基)苯甲酸甲酯(i-1c).

基氧)-2-羟基苯甲酸甲酯(i-1b)(1.1g, 4.26mmol)在THF(20ml)中的溶液在-78℃滴加LiHMDS(1M的在THF中的溶液, 5.1ml, 5.1mmol)。然后混合物温热至-40℃并在此温度搅拌3h。加入PhNTf₂(1.52g, 4.26mmol), 混合物在室温搅拌24h。混合物然后用水稀释, 用EtOAc萃取。干燥有机层, 浓缩, 通过快速色谱纯化(PE/EA=10:1), 得到标题化合物。LCMS(ESI), C₁₆H₁₃F₃O₆S[M+H]⁺ 计算值:391, 实测:391。

[0354] iii) 制备4-(苄基氧)-2-(丙-1-烯-2-基)苯甲酸甲酯(i-1d)。4-(苄基氧)-2-(三氟甲基磺酰基氧基)苯甲酸甲酯(i-1c)(6.8g, 17.4mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(2.9g, 17.4mmol)、Pd(OAc)₂(195mg, 0.87mmol)、S-Phos(71mg, 0.174mmol)和K₃PO₄(11g, 52mmol)在THF(70ml)中混合。混合物在75℃搅拌24h。混合物用水稀释, 然后用EtOAc萃取。合并的有机层干燥, 浓缩。残留物通过快速色谱纯化(PE/EA=10:1)以得到标题化合物。LCMS(ESI), C₁₈H₁₈O₃[M+H]⁺ 计算值:391, 实测:391。

[0355] iv) 制备4-羟基-2-异丙基苯甲酸甲酯(i-1e)。向4-(苄基氧)-2-(丙-1-烯-2-基)苯甲酸甲酯(i-1d)(4.6g, 16.3mmol)在甲醇(100ml)中的溶液中加入Pd/C(0.46g)。混合物在H₂氛围下室温搅拌24h。然后混合物过滤, 滤液浓缩得到标题化合物。LCMS(ESI), C₁₁H₁₄O₃[M+H]⁺ 计算值:195.1, 实测:195.1。

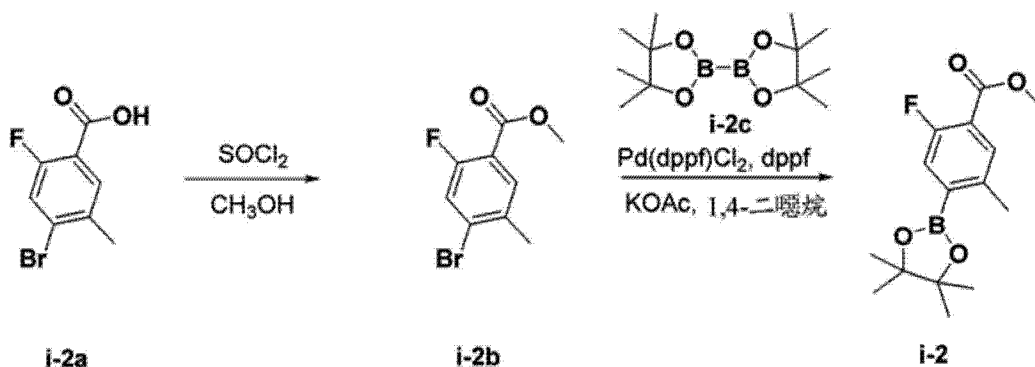
[0356] v) 制备2-异丙基-4-(三氟甲基磺酰基氧基)苯甲酸甲酯(i-1f)。向4-羟基-2-异丙基苯甲酸甲酯(i-1e)(2.45g, 12.6mmol)在THF(100ml)中的溶液在-78℃滴加LiHMDS(1M的在THF中的溶液, 15ml, 15mmol)。混合物然后温热至-40℃并搅拌3h。加入PhNTf₂(4.5g, 12.6mmol), 混合物在室温搅拌24h。反应混合物用水稀释, 然后用EtOAc萃取。有机层干燥, 浓缩。残留物通过快速色谱纯化(PE/EA=8:1)以得到标题化合物。LCMS(ESI), C₁₂H₁₃F₃O₅S[M+H]⁺ 计算值:327, 实测:327。

[0357] vi) 制备2-异丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸甲酯(i-1)。将2-异丙基-4-(三氟甲基磺酰基氧基)苯甲酸甲酯(i-1f)(1.5g, 4.6mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(1.75g, 6.9mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(188mg, 0.23mmol)、dppf(102mg, 0.184mmol)和KOAc(1.13g, 11.5mmol)在1,4-二氧杂环己烷(35ml)中混合。混合物在80℃搅拌24h。混合物然后冷却, 减压浓缩。残留物用水稀释, 用EtOAc萃取。合并的有机层干燥, 浓缩。残留物通过快速色谱纯化(PE/EA=10:1)以得到标题化合物。LCMS(ESI), C₁₇H₂₅BO₄[M+H]⁺ 计算值:305.2, 实测:305.2。

[0358] 实施例 i-2: 制备2-氟-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸甲酯(i-2)

[0359] 方案 i-2

[0360]



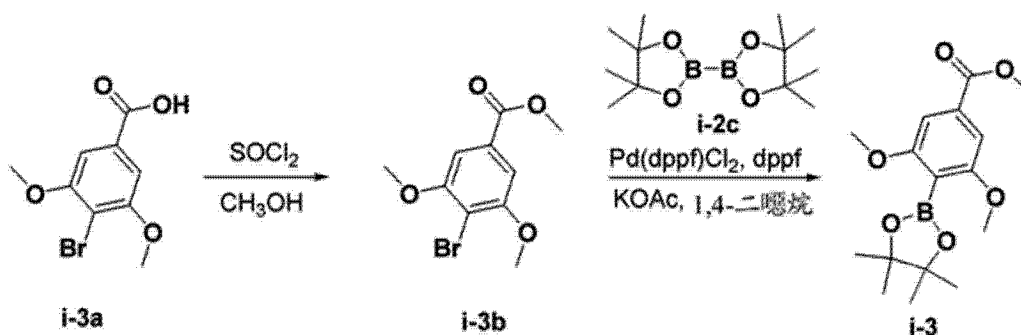
[0361] i) 制备 4-溴-2-氟-5-甲基苯甲酸甲酯 (i-2b). 向 4-溴-2-氟-5-甲基苯甲酸 (i-2a) (1.87g, 8mmol) 在 CH_3OH (50mL) 中的溶液在 0°C 滴加 SOCl_2 (6mL, 80mmol). 然后混合物加热至 80°C 并保持 2h. 真空除去溶剂, 残留物用 EtOAc 稀释, 先后用水和盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 进行干燥, 浓缩. 所得的粗制固体用 PE 洗涤, 以得到标题化合物, 其为黄色固体. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.80 (1H, d), 7.37 (1H, d), 3.92 (3H, s), 2.39 (3H, s).

[0362] ii) 制备 2-氟-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸甲酯 (i-2). 向烧瓶中加入化合物 (i-2b) (830mg, 3.3mmol)、化合物 (i-2c) (915mg, 3.6mmol)、dppf (25mg, 0.132mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (134mg, 0.165mmol) 和 1,4-二氧杂环己烷 (20mL). 反应混合物在 80°C 加热 2h. 混合物用水稀释, 然后分出有机层. 含水层用 CH_2Cl_2 萃取. 合并的有机层先后用水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 进行干燥, 浓缩. 残留物通过快速色谱纯化 (戊烷/EtOAc) 以得到标题化合物. LCMS (ESI), $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BF}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 295.1, 实测: 295.1.

[0363] 实施例 i-3: 制备 3,5-二甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸甲酯 (i-3)

[0364] 方案 i-3

[0365]



[0366] i) 制备 4-溴-3,5-二甲氧基苯甲酸甲酯 (i-3b).

[0367] 遵循与化合物 i-2b 相似的方法制备

[0368] LCMS (ESI), $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 275.1, 实测: 275.1.

[0369] ii) 制备 3,5-二甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸甲酯 (i-3)

[0370] 遵循与化合物 i-2 相似的方法制备

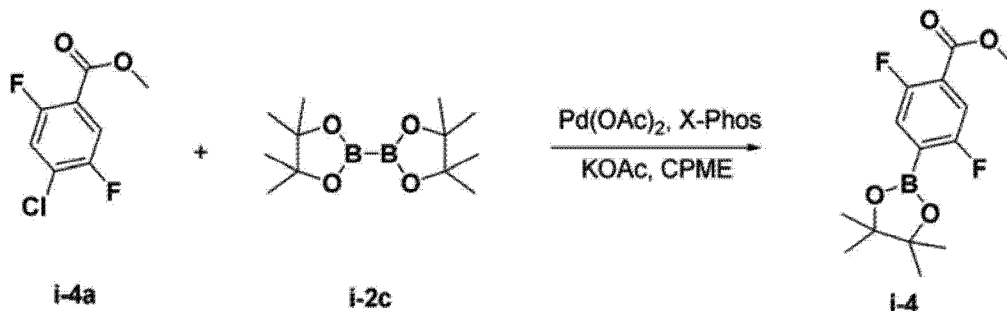
[0371] LCMS (ESI), $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{BO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 323.2, 实测: 323.2.

[0372] 实施例 i-4: 制备 2,5-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环

戊-2-基) 苯甲酸甲酯 (i-4)

[0373] 方案 i-4

[0374]

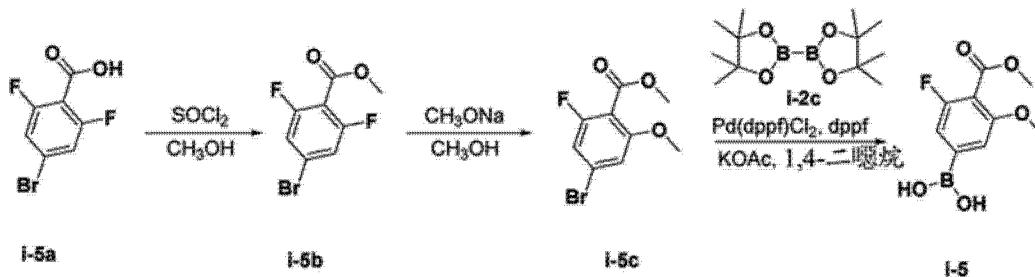


[0375] i) 制备 2- 氟 -5- 甲基 -4-(4, 4, 5, 5- 四甲基 -1, 3, 2- 二氧杂硼杂环戊 -2- 基) 苯甲酸甲酯 (i-4). 向烧瓶中加入化合物 (i-4a) (412mg, 2.0mmol)、化合物 (i-2c) (1.52g, 6mmol)、X-Phos (95mg, 0.2mmol)、Pd(OAc)₂ (44mg, 0.2mmol) 和 CPME (20mL)。反应混合物在 85°C 加热 2h。混合物然后冷却, 用水稀释, 分出有机层。含水层用乙醚萃取。合并的有机层先后用 H₂O 和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 进行干燥, 浓缩。残留物通过快速色谱纯化 (DCM) 以得到标题化合物。LCMS (ESI), C₁₄H₁₇BF₃O₄ [M+H]⁺ 计算值 :299.1, 实测 :299.1。

[0376] 实施例 i-5: 制备 3- 氟 -5- 甲氧基 -4-(甲氧基羰基) 苯基硼酸 (i-5)

[0377] 方案 i-5

[0378]



[0379] i) 制备 4-溴-2,6-二氟苯甲酸甲酯 (i-5b)

[0380] 遵循与化合物 i-2b 相似的方法制备

[0381] LCMS (ESI), $\text{C}_8\text{H}_5\text{BrF}_2\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 250.9, 实测: 250.9。

[0382] ii) 制备 4-溴-2-氟-6-甲氧基苯甲酸甲酯 (i-5c).

[0383] 在 0℃, 向化合物 (i-5b) (827mg, 3.3mmol) 在 DMF (20mL) 中的溶液中加入甲醇钠的溶液 (25% 在 MeOH 中的溶液, 0.75mL, 3.3mmol)。反应混合物在 0℃ 搅拌 10min, 然后在室温搅拌 30min。然后使混合物回到 0℃, 用 EtOAc 和 1M HCl 淬灭, 分出有机层, 水相用 EtOAc 萃取。合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩。残留油状物通过快速色谱纯化 (戊烷 / EtOAc) 以得到标题化合物。LCMS (ESI), C₉H₈BrFO₃[M+H]⁺ 计算值: 263.0, 实测: 263.0; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.98 (1H, t), 6.91 (1H, q), 3.76 (3H, s), 3.74 (3H, s)。

[0384] ii) 制备 3-氟-5-甲氧基-4-(甲氧基羰基)苯基硼酸 (i-5)

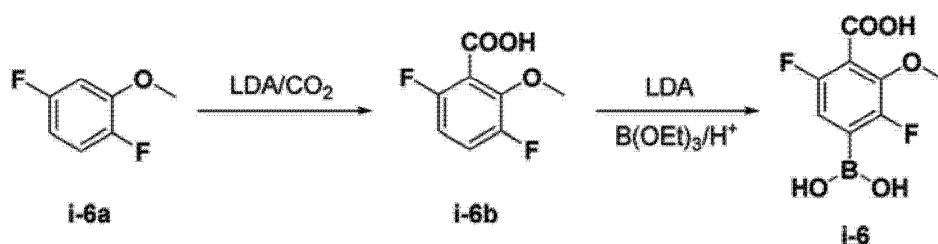
[0385] 遵循与化合物 i-2 相似的方法制备

[0386] LCMS (ESI), $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BF}_5[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 229.1, 实测: 229.1。

[0387] 实施例 i-6: 制备 4-二羟硼基-3,6-二氟-2-甲氧基苯甲酸 (i-6)

[0388] 方案 i-6

[0389]



[0390] i) 制备 3,6-二氟-2-甲氧基苯甲酸 (i-6b).

[0391] 将 1,4-二氟-2-甲氧基苯 (i-6a) (2.88g, 20mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液加入由 n-BuLi (10M 的在己烷中的溶液, 2.2mL, 22mmol) 和二异丙基胺 (2.28g, 22.8mmol) 在 THF (20mL) 中在 -60℃ 新鲜制备的 LDA 溶液中。30min 之后, 迅速加入新鲜制备的 CO₂ 在乙醚 (20mL) 中的溶液。然后加入 H₂SO₄ 水溶液, 收集所得的沉淀物, 用水洗涤, 干燥以得到标题化合物 (i-6b), 其为白色晶体。LCMS (ESI), C₈H₆F₂O₃[M+H]⁺ 计算值: 189, 实测: 189。

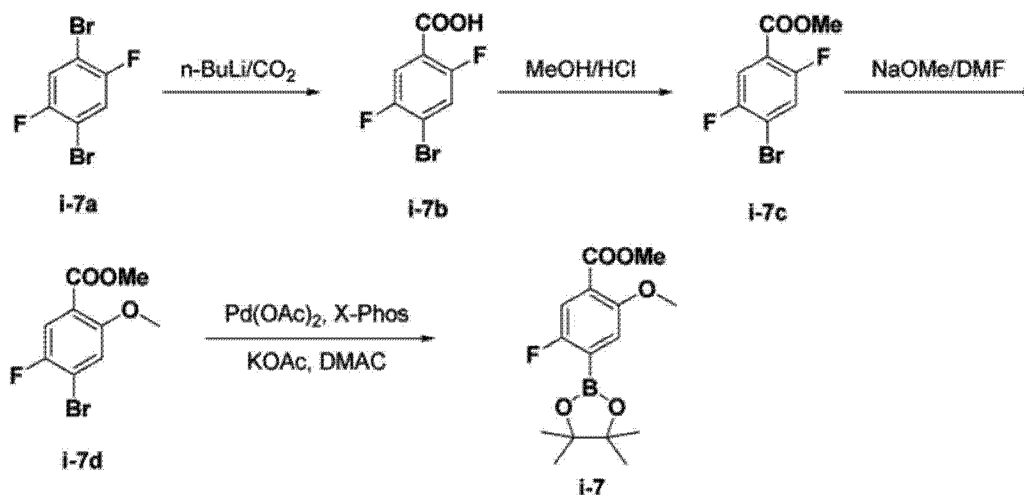
[0392] ii) 制备 4-二羟硼基-3,6-二氟-2-甲氧基苯甲酸 (i-6)。

[0393] 在 -70℃ 向 3,6-二氟-2-甲氧基苯甲酸 (i-6b) (0.94g, 5mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液中加入 LDA 溶液 [由二异丙基胺 (1.51g, 15mmol) 和 n-BuLi (10M 的在己烷中的溶液, 1.5mL, 15mmol) 在 THF (15mL) 中新鲜制备]。将所得的溶液搅拌 15 分钟, 然后加入 B(OEt)₃ (1.46g, 10mmol)。混合物搅拌 15 分钟, 然后用稀硫酸溶液水解。分出有机相, 含水层用乙醚萃取。合并的有机层浓缩, 残留物固体先后用水和己烷洗涤, 干燥以得到标题化合物, 其为白色晶体。LCMS (ESI), C₈H₇BF₂O₅[M+H]⁺ 计算值: 233, 实测: 233。

[0394] 实施例 i-7: 5-氟-2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸甲酯 (i-7)

[0395] 方案 i-7

[0396]



[0397] i) 制备 4-溴-2,5-二氟苯甲酸 (i-7b)

[0398] 在 -78℃ 向 1,4-二溴-2,5-二氟苯 (i-7a) (1.1g, 4mmol) 在 Et₂O (10mL) 中的溶液中滴加 n-BuLi (2.5M 的在己烷中的溶液, 1.6mL, 4mmol)。混合物在 -78℃ 搅拌 30min, 然后用过量的新鲜压碎的干冰淬灭。15min 之后, 使混合物达到室温, 用水稀释。分出含水层,

有机层用 10%Na₂CO₃ 水溶液萃取。合并的有机层用 1M HCl 酸化,然后用 EtOAc 萃取。合并的有机层用 Na₂SO₄ 进行干燥,浓缩得到标题化合物。LCMS (ESI), C₇H₃BrF₂O₂[M+H]⁺ 计算值: 237,实测:237。

[0399] ii) 制备 4-溴-2,5-二氟苯甲酸甲酯 (i-7c)

[0400] 将 4-溴-2,5-二氟苯甲酸 (i-7b) (0.48g, 2mmol) 和甲醇 (10mL, 用气体 HCl 饱和) 的混合物在 65℃ 加热 2h。混合物浓缩。然后加入 MeOH, 混合物再次浓缩。残留物通过快速色谱纯化 (戊烷/EtOAc=4:1) 以给出标题化合物。LCMS (ESI), C₈H₅BrF₂O₂[M+H]⁺ 计算值: 251,实测:251。

[0401] iii) 制备 4-溴-5-氟-2-甲氧基苯甲酸甲酯 (i-7d)

[0402] 在 0℃ 向 4-溴-2,5-二氟苯甲酸甲酯 (i-7c) (0.5g, 2mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液中加入 NaOMe (25% 的在 MeOH 中的溶液, 0.45mL, 2mmol)。反应混合物在 0℃ 搅拌 10min, 然后在室温搅拌 30min。然后使混合物回到 0℃, 用 EtOAc 和 1M HCl 淬灭。分出有机层, 水相用 EtOAc 萃取, 用 Na₂SO₄ 进行干燥, 浓缩, 通过快速色谱纯化 (戊烷/EtOAc=9:1) 以给出标题化合物。LCMS (ESI), C₉H₈BrFO₃[M+H]⁺ 计算值: 263, 实测: 263。

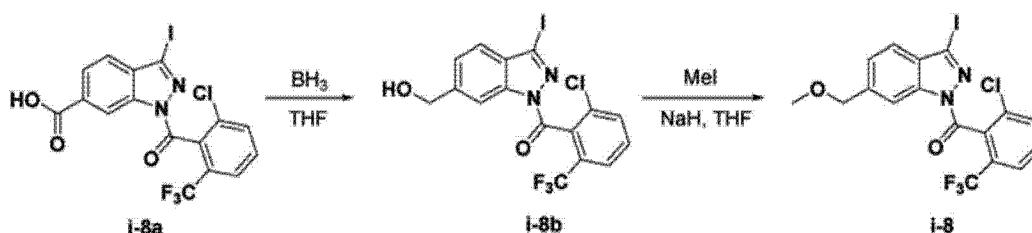
[0403] iv) 制备 5-氟-2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸甲酯 (i-7)

[0404] 将双联频哪醇基二硼 (0.72g, 2.86mmol)、Pd(OAc)₂ (50mg)、X-Phos (100mg)、4-溴-5-氟-2-甲氧基苯甲酸甲酯 (i-7d) (0.5g, 1.9mmol) 和 KOAc (100mg) 在 DMAC (20mL) 中的混合物在 80℃ 加热 24h。混合物然后冷却用 EtOAc 和水稀释。分出有机层, 含水层用 EtOAc 萃取。合并有机物, 干燥, 浓缩, 通过快速色谱纯化 (戊烷/EtOAc=10:1) 以给出标题化合物。LCMS (ESI), C₁₅H₂₀BF₂O₅[M+H]⁺ 计算值: 311, 实测: 311。

[0405] 实施例 i-8: 制备 (2-氯-6-(三氟甲基)苯基)(3-碘-6-(甲氧基甲基)-1H-吡啶-1-基)甲酮 (i-8)

[0406] 方案 i-8

[0407]



[0408] i) 制备 (2-氯-6-(三氟甲基)苯基)(6-(羟基甲基)-3-碘-1H-吡啶-1-基)甲酮 (i-8b). 向化合物 (i-8a) (遵循方案 D 的方法制备) (175mg, 0.35mmol) 在 THF (20mL) 中的溶液中加入 BH₃·THF (1.75mL, 1.75mmol), 混合物回流 12h。混合物冷却, 用过量的 MeOH 淬灭。混合物浓缩以给出标题化合物。LCMS (ESI), C₁₆H₉ClF₃IN₂O₂[M+H]⁺ 计算值: 480.9, 实测: 480.9。

[0409] ii) 制备 (2-氯-6-(三氟甲基)苯基)(3-碘-6-(甲氧基甲基)-1H-吡啶-1-基)甲酮 (i-8). 向 (i-8b) (0.2g, 0.416mmol) 在 THF (5mL) 中的混合物中加入 NaH (25mg, 0.62mmol), 混合物室温搅拌 30min, 然后滴加碘甲烷 (0.1mL, 0.83mmol)。反应混合物在室温搅拌 24h。加入氢氧化铵 (5mL) 以淬灭反应。溶剂减压除去, 残留物用 NH₄Cl 水

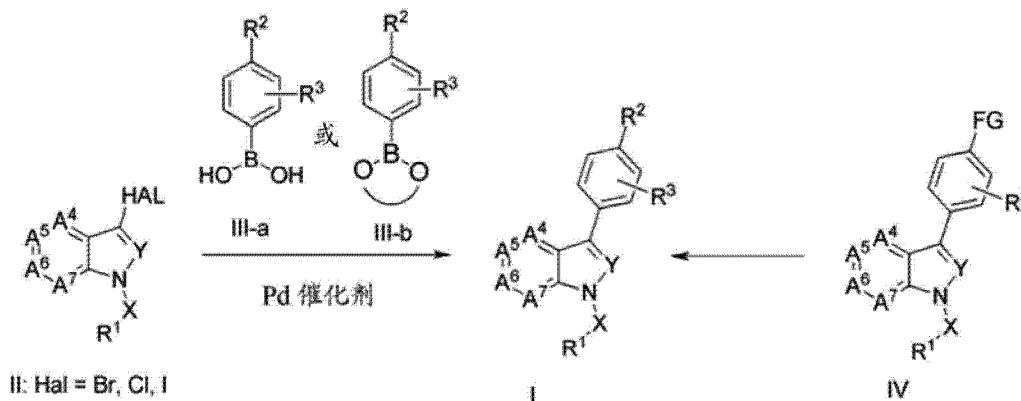
溶液稀释。混合物用 EtOAc 萃取, 合并的有机层用盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 进行干燥, 浓缩。残留物通过制备型 TLC 纯化 (PE:EA4:1) 以提供标题化合物, 其为浅黄色固体。LCMS (ESI), $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{IN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 495, 实测: 495。

[0410] 制备本发明化合物的方法

[0411] 制备本发明的化合物的方法示例说明在以下方案中。其它合成规程对于本领域技术人员将是显然的。实施例示例说明了式 I 化合物的制备, 因此不应认为限制所附权利要求阐述的本发明。除非另有指出, 所有的变量如前所定义。

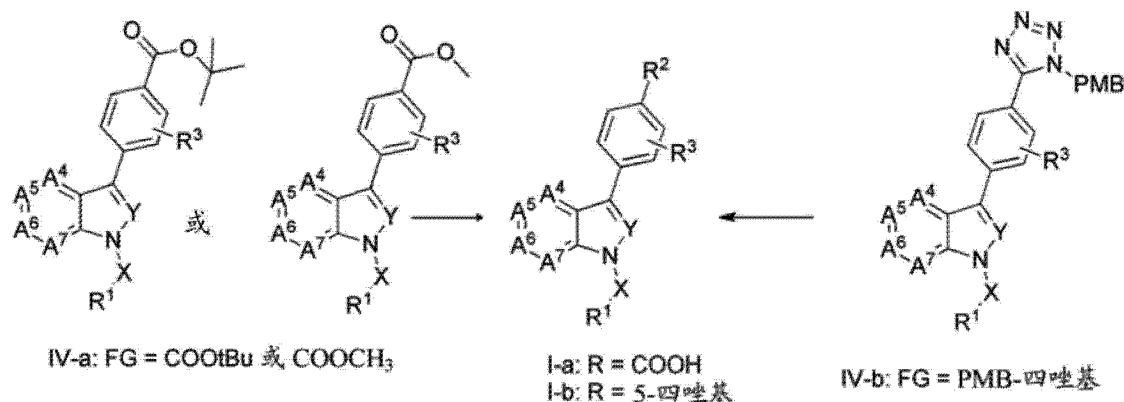
[0412] 方案 1

[0413]



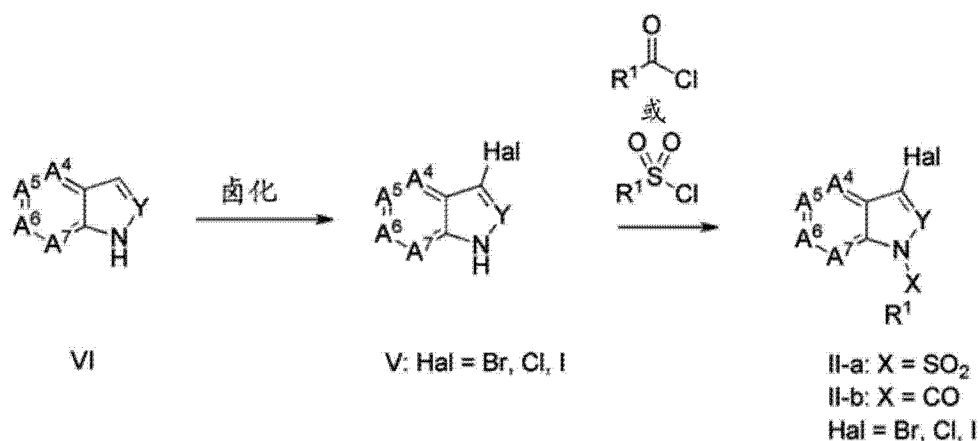
[0414] 其中 A^4 至 A^7 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 和 Y 如前所定义的式 I 的杂环衍生物可由化合物 II 制备。使用适当取代的苯基硼酸 III-a (也可使用相应的硼酸酯 III-b) 进行钯催化的 Suzuki-Miyaura 芳基化化合物 II 直接得到期望化合物 I。在典型的方法中, 化合物 II、钯催化剂 (例如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)、碱 (例如 NaOH 水溶液、 K_2CO_3 等) 和通式 III-a 的芳基硼酸或通式 III-b 的芳基硼酸酯在适宜的溶剂诸如二氧杂环己烷或甲苯/EtOH 中的混合物在氮气氛围下微波辐射或者使用常规加热法进行加热。

[0415]



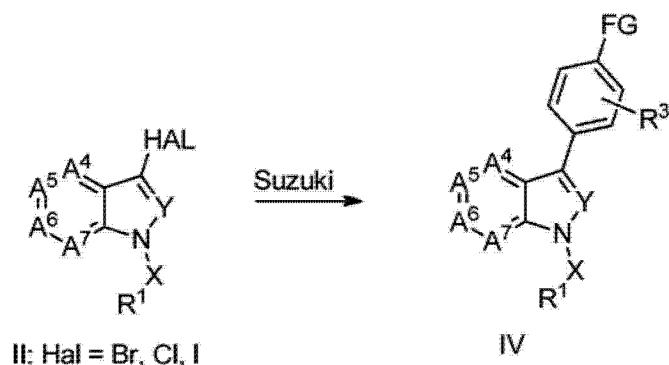
[0416] 或者, 化合物 I 可由式 IV 化合物获得, 在式 IV 中 FG 是能够容易地转化为针对 R^2 定义的基团的官能团 (例如酯、氰基、经保护的 4-唑)。在化合物 IV 中的适宜官能团的非限制性实例有叔丁酯或甲酯或 4-唑, 其含有酸活性基团诸如对-甲氧基苄基保护基, 它可用酸或碱处理以得到式 I-a 或 I-b 化合物, 其中 R^2 分别是羧基或者 4-唑-5-基。

[0417]



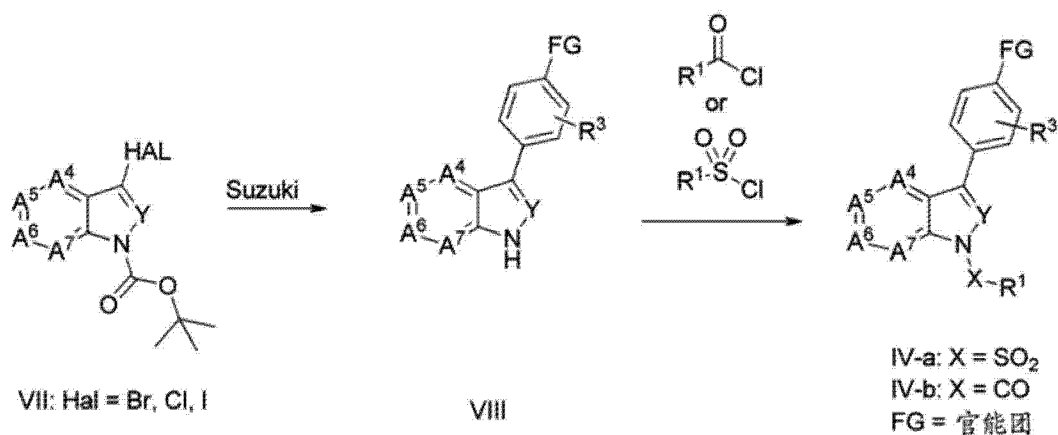
[0418] 化合物 II 通过化合物 V 的直接了当的酰化或磺酰化制备。例如,用强碱(诸如叔丁醇钾或 NaH) 和适当取代的磺酰氯在适宜的溶剂诸如 DMF 或 THF 中处理化合物 V 将给出化合物 II-a, 其中 X=SO₂。或者,用磺酰氯和叔胺碱(例如 DiPEA 或三乙胺)在溶剂诸如二氯甲烷中处理 V 也可给出化合物 II-a。用酰氯在吡啶或 Et₃N 中处理 V 将给出化合物 II-b, 其中 X=CO。在不能使用酰氯的情况下,它们可以由相应的羧酸使用已知的方法(例如用 SOCl₂ 或相似试剂处理)容易地制得。化合物 V 是可商购的,或者通过本领域中已知的方法诸如卤化化合物 VI 制备。化合物 VI 也是可商购的,或者通过标准有机合成技术可容易地制得。

[0419]



[0420] 化合物 IV 可与化合物 I 相同的方式制备,即通过在通式 II 化合物与适当取代的芳基硼酸或酯之间的 Suzuki-Miyaura 反应。

[0421]



[0422] 或者,在化合物 VII(通过化合物 V 的 Boc- 保护获得)上的 Suzuki 反应将给出化

合物 VIII (在大多数情形中 Boc- 基团在反应条件下切除, 尽管可能必需单独的脱保护步骤)。现在, 如针对 V 转化为 II 所述的酰化或磺酰化得到化合物 IV。官能团 (在式 IV 中的 FG) 可以是叔丁酯, 或者用对-甲氧基苄基保护的四唑, 其在用三氟乙酸处理后将分别给出化合物 I 所需的甲酸酯或四唑-5-基。最后, 在未经保护的化合物 V 上的 Suzuki 反应也可直接导致化合物 VIII。

[0423] 本发明通过以下实施例示例说明。

[0424] 概述

[0425] 以下方法用于实施例 1-23。¹H NMR 谱在 Bruker 光谱仪 (400MHz) 上记录, 其中使用氘代氯仿作为溶剂, 除非另有说明。化学位移报道为相对于四甲基硅烷作为内标的 δ 值 (百万分率)。

[0426] MS: 电喷雾谱在 Applied Biosystems API-165 单四极杆质谱上记录, 其使用流动注射以交替正离子和负离子模式工作。质量范围为 120-2000Da, 用 0.2Da 的步长速率扫描, 毛细电压设置为 5000V。氮气用于喷雾。

[0427] LC-MS 谱仪 (Waters) 检测器 :PDA (200-320nm), 质量检测器 :ZQ。

[0428] 洗脱剂 :A: 含有 0.05% 三氟乙酸的乙腈, B: 含有 0.05% 三氟乙酸的乙腈 / 水 =1/9 (v/v)。

[0429] 柱子 1:Chromolith Performance, RP-18e, 4.6x100mm,

[0430] 梯度方法 :流速 :4mL/min

[0431]

时间(min)	A (%)	B (%)
0,0	100	0
3.60	0	100

[0432]

4.00	0	100
4.05	100	0
6.00	100	0

[0433] 柱子 2:XBridge C18, 3.5 μ m, 4.6x20mm

[0434] 梯度方法 :流速 :4ml/min

[0435]

时间(min.)	A (%)	B (%)
0.0	100	0
1.60	0	100
3.10	0	100
3.20	100	0
5.00	100	0

[0436] UPLC:Water acquity UPLC 系统; 柱子 :BEH C181.7 μ m, 2.1x100mm, 检测

器:PDA(200–320nm), 质量检测器:SQD

[0437] 洗脱剂:A: 含有 0.035% 三氟乙酸的乙腈,B: 含有 0.035% 三氟乙酸的乙腈/水=1/9(v/v)

[0438]

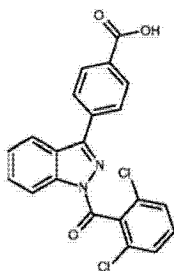
方法	60_100		方法	40_80		方法	0_60	
	流速:0.75 mL/min			流速:0.65 mL/min			流速:0.60 mL/min	
时间(min)	A (%)	B (%)		A (%)	B (%)		A (%)	B (%)
0.0	40	60		60	40		100	0
3.00	0	100		20	80		40	60
3.20	0	100		0	100		0	100
3.69	0	100		0	100		0	100
3.70	40	60		60	40		100	0

[0439] 所有的目标化合物进行表征,通过 ^1H NMR、MS 和分析 HPLC 确定为至少 >95% 纯。

[0440] 实施例

[0441] 实施例 1

[0442]



[0443] 4-(1-(2,6-二氯苯甲酰基)-1H-咪唑-3-基)苯甲酸

[0444] i) 3-溴-4-氮杂咪唑 (100mg, 0.508mmol) 和 2,6-二氯苯甲酰氯 (159mg, 0.761mmol) 在 4ml 吡啶中的溶液在微波反应器中在 150°C 搅拌 1h。冷却至室温之后,反应混合物用水稀释,产物萃取至 CH_2Cl_2 中。有机层用水洗涤,在相分离过滤器上干燥,减压浓缩。残留物在 SiO_2 上纯化,使用 10% 的乙酸乙酯在庚烷中的溶液作为洗脱剂,得到 (3-溴-1H-咪唑-1-基)(2,6-二氯苯基)甲酮 (140mg),其为黄色固体。

[0445] ii) 向微波反应器中加入在前面步骤中获得的产物 (53mg, 0.143mmol) 在 2ml 二氧杂环己烷中的溶液、4-(叔丁氧基羰基)苯基硼酸 (47.7mg, 0.215mmol) 和 2M 的碳酸钠水溶液 (0.286ml, 0.573mmol)。在用氮气净化该反应器约 5 分钟之后,加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (8.28mg, 7.16 μmol),反应混合物在微波反应器中在 100°C 搅拌 30 分钟,在冷却至室温之后,反应混合物用乙酸乙酯稀释,先后用水和盐水洗涤,然后用硫酸镁干燥。

[0446] 过滤之后,溶剂减压蒸发,得到期望产品 4-(1-(2,6-二氯苯甲酰基)-1H-咪唑-3-基)苯甲酸叔丁酯,其为黄色固体 (90mg)。该产品未进一步纯化直接用于后续步骤中。

[0447] iii) 在前面步骤中获得的产物 (90mg, 0.22mmol) 和三氟乙酸 (5ml, 67.3mmol) 在

20ml CH_2Cl_2 中的溶液在室温搅拌 1h。完成之后,反应混合物减压浓缩,残留物在 SiO_2 上纯化,使用 10% 的乙酸乙酯在庚烷中的溶液作为洗脱剂以得到标题化合物 4-(1-(2,6-二氯苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸,其为白色固体 (50mg)。

[0448] ESI MS=m/z411 $[\text{M}+\text{H}]^+$

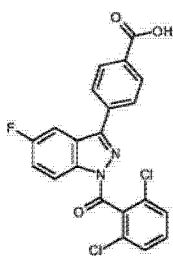
[0449] 实施例 2

[0450] 遵循与实施例 1 中所述方法类似的方法,始于 3-溴-5-氟-1H-吡唑,制备以下化合物。

[0451] 4-(1-(2,6-二氯苯甲酰基)-5-氟-1H-吡唑-3-基)苯甲酸

[0452] ESI MS=m/z429 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0453]

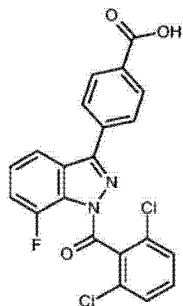


[0454] 实施例 3

[0455] 遵循与实施例 1 中所述方法类似的方法,始于 3-溴-7-氟-1H-吡唑,制备以下化合物。

[0456] 4-(1-(2,6-二氯苯甲酰基)-7-氟-1H-吡唑-3-基)苯甲酸

[0457]



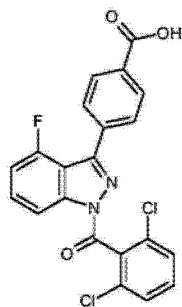
[0458] ESI MS=m/z429 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0459] 实施例 4

[0460] 遵循与实施例 1 中所述方法类似的方法,始于 3-溴-4-氟-1H-吡唑,制备以下化合物。

[0461] 4-(1-(2,6-二氯苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)苯甲酸

[0462]



[0463] ESI MS=m/z429 [M+H]⁺

[0464] 实施例 5

[0465] 遵循与实施例 1 中所述方法类似的方法,始于 3-溴-6-氟-1H-吡唑,制备以下化合物。

[0466] 4-(1-(2,6-二氯苯甲酰基)-6-氟-1H-吡唑-3-基)苯甲酸

[0467] ESI MS=m/z429 [M+H]⁺

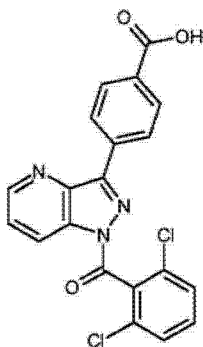
[0468] 实施例 6

[0469] 遵循与实施例 1 中所述方法类似的方法,始于 3-溴-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶,制备了以下化合物。

[0470] 6A:4-(1-(2,6-二氯苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)苯甲酸

[0471] ESI MS=m/z412 [M+H]⁺

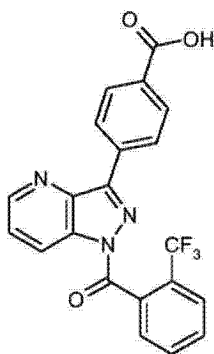
[0472]



[0473] 6B:4-(1-(2-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)苯甲酸

[0474] ESI MS=m/z412 [M+H]⁺

[0475]



[0476] 实施例 7

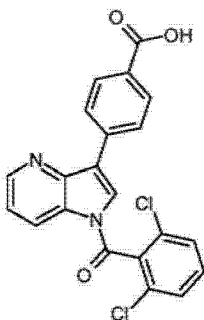
[0477] 遵循与实施例 1 中所述方法类似的方法,始于 3-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶,制

备以下化合物。

[0478] 4-(1-(2,6-二氯苯甲酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯甲酸

[0479] ESI MS=m/z412 [M+H]⁺

[0480]



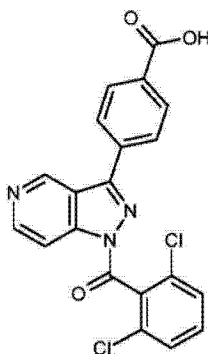
[0481] 实施例 8

[0482] 遵循与实施例 1 中所述方法类似的方法,始于 3-溴-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶,制备以下化合物。

[0483] 4-(1-(2,6-二氯苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)苯甲酸

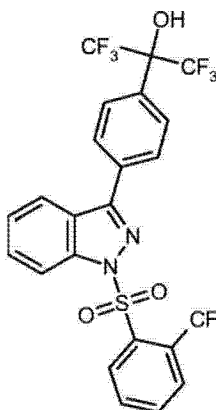
[0484] ESI MS=m/z412 [M+H]⁺

[0485]



[0486] 实施例 9

[0487]



[0488] 1,1,1,3,3,3-六氟-2-(4-(1-(2-(三氟甲基)苯基磺酰基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)丙-2-醇

[0489] i) 在室温向 3-溴吡唑 (500mg, 2.54mmol) 在 8ml CH₂Cl₂ 中的混悬液中加入三乙胺 (1.06ml, 7.61mmol)。向该黄色液体中加入 2-(三氟甲基)苯磺酰氯 (0.392ml, 2.54mmol),

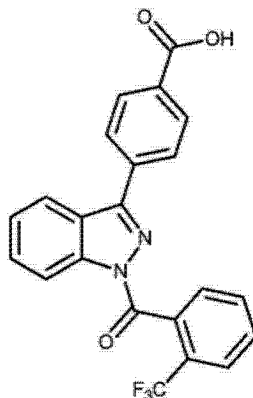
反应混合物室温搅拌 3h。反应混合物减压浓缩,残留物使用 5% 至 20% 的乙酸乙酯在庚烷中的溶液在 SiO_2 上纯化以得到 3-溴-1-(2-(三氟甲基)苯基磺酰基)-1H-吡唑 (894mg)。

[0490] ii) 遵循与实施例 1, 步骤 ii 中描述的方法类似的方法, 使用 1, 1, 1, 3, 3, 3-六氟-2-(4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)丙-2-醇作为硼酸酯, 制备标题化合物 1, 1, 1, 3, 3, 3-六氟-2-(4-(1-(2-(三氟甲基)苯基磺酰基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙-2-醇 (9mg)。

[0491] ESI MS=m/z569 [M+H]⁺

[0492] 实施例 10

[0493]



[0494] 4-(1-(2-(三氟甲基)苯基磺酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸

[0495] i) 向 3-溴-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (5g, 16.83mmol,) 和 4-(叔丁氧基羰基)苯基硼酸 (4.52g, 20.36mmol) 在 30ml 二氧杂环己烷和 30ml 水中的混合物中加入碳酸钠 (50.5mmol, 5.35g)。混合物用氮气净化, 随后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.486g, 0.421mmol)。反应混合物在氮气氛围下加热至 100°C, 过夜。

[0496] 冷却至室温之后, 反应混合物用水稀释, 产物萃取至乙酸乙酯中。合并的有机层先后用水和盐水洗涤, 然后用硫酸镁干燥。过滤之后, 溶剂减压除去, 残留物使用 0% 至 25% 的乙酸乙酯在庚烷中的溶液作为洗脱剂在 SiO_2 上纯化, 以得到 4-(1H-吡唑-3-基)苯甲酸叔丁酯, 其为黄色固体。

[0497] ii) 向 4-(1H-吡唑-3-基)苯甲酸叔丁酯 (40mg, 0.136mmol) 在 1ml 吡啶中的溶液中加入 2-(三氟甲基)苯甲酰氯 (356mg, 1.699mmol)。反应混合物在 150°C 在微波反应器中搅拌 1h。冷却之后, 加入水, 产物萃取至乙酸乙酯中。有机层先后用水和盐水洗涤, 然后用硫酸镁干燥。过滤之后, 溶剂减压除去, 残留物使用 3% 至 20% 的乙酸乙酯在庚烷中的溶液作为洗脱剂在 SiO_2 上纯化, 以得到 4-(1-(2-(三氟甲基)苯基磺酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸叔丁酯, 其为白色固体。

[0498] iii) 将在前面步骤中获得的化合物 (19.4mg, 0.042mmol) 和三氟乙酸 (0.5ml, 6.73mmol) 在 2ml CH_2Cl_2 中的溶液室温搅拌 1h。反应完成之后, 反应混合物减压浓缩以得到标题化合物 4-(1-(2-(三氟甲基)苯基磺酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸, 其为淡黄色固体。

[0499] ESI MS=m/z411 [M+H]⁺

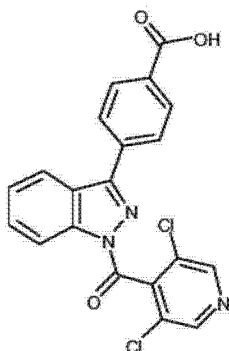
[0500] 实施例 11

[0501] 遵循实施例 10 与中所描述的方法类似的方法,制备了以下化合物。

[0502] 11A: 4-(1-(3,5-二氯吡啶-4-甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸

[0503] ESI MS=m/z412 [M+H]⁺

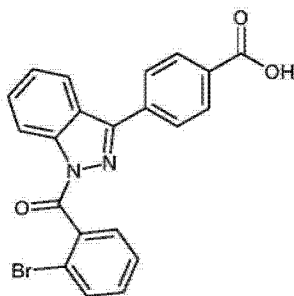
[0504]



[0505] 11B: 4-(1-(2-溴苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸

[0506] ESI MS=m/z421/423 [M+H]⁺

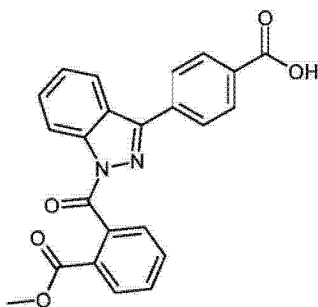
[0507]



[0508] 11C: 4-(1-(2-(甲氧基羰基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸

[0509] ESI MS=m/z401 [M+H]⁺

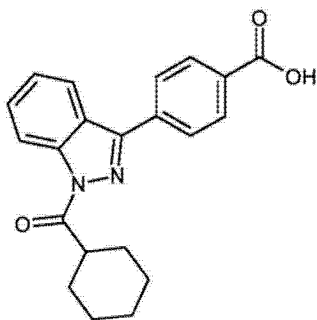
[0510]



[0511] 11D: 4-(1-(环己烷羰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸

[0512] ESI MS=m/z349 [M+H]⁺

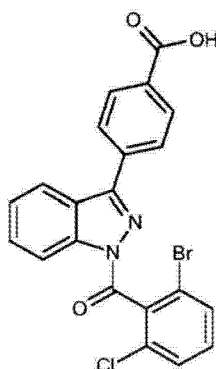
[0513]



[0514] 11E: 4-(1-(2-溴-6-氯苯甲酰基)-1H-吲唑-3-基)苯甲酸

[0515] ESI MS=m/z457 [M+H]⁺

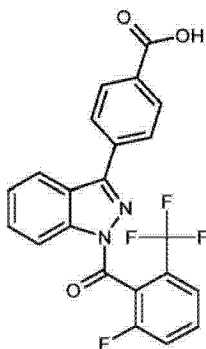
[0516]



[0517] 11F: 4-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吲唑-3-基)苯甲酸

[0518] ESI MS=m/z429 [M+H]⁺

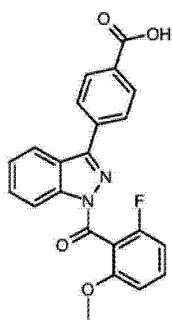
[0519]



[0520] 11G: 4-(1-(2-氟-6-甲氧基苯甲酰基)-1H-吲唑-3-基)苯甲酸

[0521] ESI MS=m/z391 [M+H]⁺

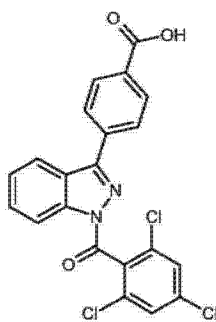
[0522]



[0523] 11H: 4-(1-(2,4,6-三氯苯甲酰基)-1H-吲唑-3-基)苯甲酸

[0524] ESI MS=m/z445/447 [M+H]⁺

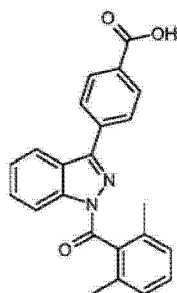
[0525]



[0526] 11I: 4-(1-(2,6-二甲基苯甲酰基)-1H-吲唑-3-基)苯甲酸

[0527] ESI MS=m/z371 [M+H]⁺

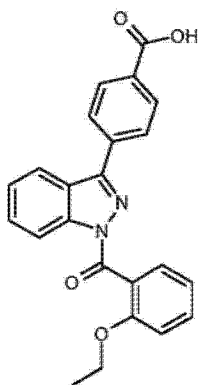
[0528]



[0529] 11J: 4-(1-(2-乙氧基苯甲酰基)-1H-吲唑-3-基)苯甲酸

[0530] ESI MS=m/z387 [M+H]⁺

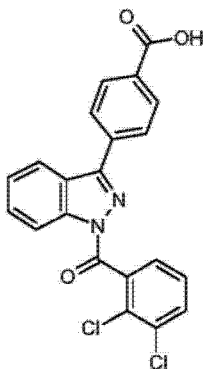
[0531]



[0532] 11K: 4-(1-(2,3-二氯苯甲酰基)-1H-吲唑-3-基)苯甲酸

[0533] ESI MS=m/z411 [M+H]⁺

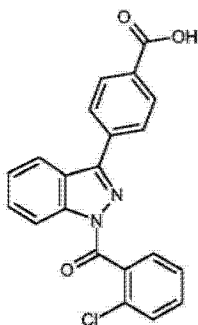
[0534]



[0535] 11L: 4-(1-(2-氯苯甲酰基)-1H-吲唑-3-基)苯甲酸

[0536] ESI MS=m/z377 [M+H]⁺

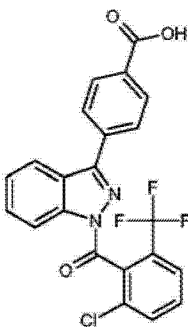
[0537]



[0538] 11M: 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吲唑-3-基)苯甲酸

[0539] ESI MS=m/z445 [M+H]⁺

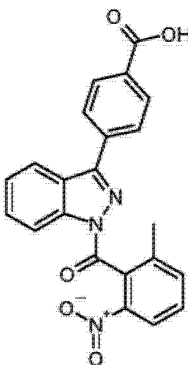
[0540]



[0541] 11N: 4-(1-(2-甲基-6-硝基苯甲酰基)-1H-吲唑-3-基)苯甲酸

[0542] ESI MS=m/z402 [M+H]⁺

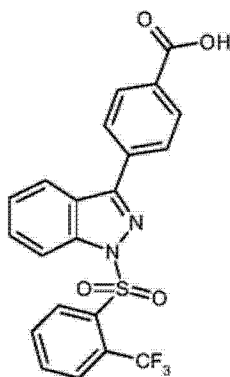
[0543]



[0544] 实施例 12

[0545] 4-(1-(2-(三氟甲基)苯基磺酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸

[0546]



[0547] i) 向 4-(1H-吡唑-3-基)苯甲酸叔丁酯, 实施例 10, 步骤 i, (58mg, 0.197mmol) 在 2ml CH_2Cl_2 中的溶液中加入三乙胺 (60mg, 0.592mmol) 和 2-(三氟甲基)苯磺酰氯 (48mg, 0.197mmol)。反应混合物在室温搅拌过夜。反应混合物使用 0% 至 50% 的乙酸乙酯在庚烷中的溶液作为洗脱剂直接在 SiO_2 上纯化, 以得到 4-(1-(2-(三氟甲基)苯基磺酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸叔丁酯 (102mg), 其为澄清的油状物。

[0548] ii) 遵循与实施例 10, 步骤 iii 中所描述的方法类似的方法, 制备了标题化合物 4-(1-(2-(三氟甲基)苯基磺酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸 (28mg)。

[0549] ESI MS=m/z447 $[\text{M}+\text{H}]^+$

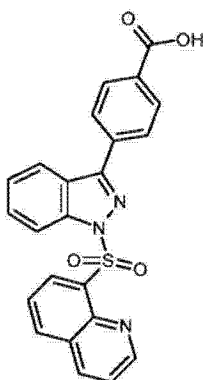
[0550] 实施例 13

[0551] 遵循与实施例 11 中所描述的方法类似的方法, 制备了以下化合物。

[0552] 13A:4-(1-(2-(喹啉-8-基磺酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸

[0553] ESI MS=m/z429 $[\text{M}+\text{H}]^+$

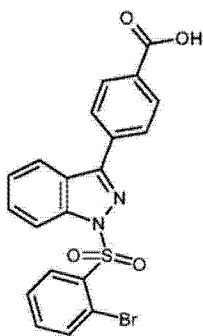
[0554]



[0555] 13B:4-(1-(2-(溴苯基磺酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸

[0556] ESI MS=m/z457/459 $[\text{M}+\text{H}]^+$

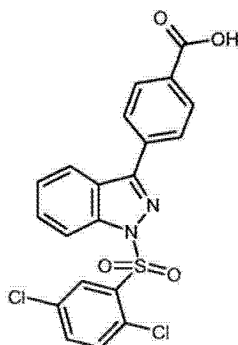
[0557]



[0558] 13C: 4-(1-(2,5-二氯苯基磺酰基)-1H-咪唑-3-基)苯甲酸

[0559] ESI MS=m/z447 [M+H]⁺

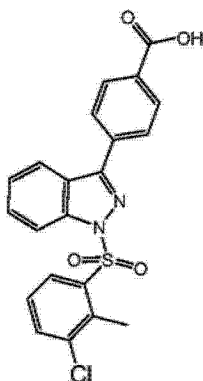
[0560]



[0561] 13D: 4-(1-(3-氯-2-甲基苯基磺酰基)-1H-咪唑-3-基)苯甲酸

[0562] ESI MS=m/z427 [M+H]⁺

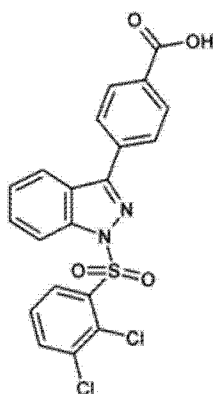
[0563]



[0564] 13E: 4-(1-(2,3-二氯苯基磺酰基)-1H-咪唑-3-基)苯甲酸

[0565] ESI MS=m/z447 [M+H]⁺

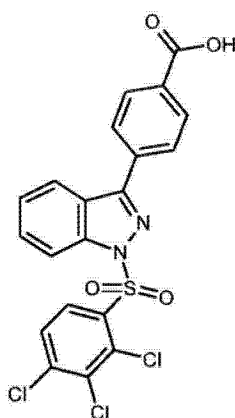
[0566]



[0567] 13F: 4-(1-(2,3,4-三氯苯基磺酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸

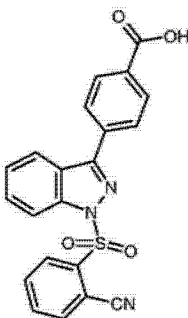
[0568] ESI MS=m/z481/483 [M+H]⁺

[0569]



[0570] 实施例 14

[0571]



[0572] 4-(1-(2-氰基苯基磺酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸

[0573] i) 向 3-溴-1H-吡唑 (200mg, 1.02mmol) 在 2ml CH₂Cl₂ 中的溶液中加入三乙胺 (308mg, 3.05mmol) 和 2-氰基苯-1-磺酰氯 (205mg, 1.02mmol)。反应混合物在室温搅拌过夜。完成之后,反应混合物减压浓缩,产物使用 0% 至 50% 的乙酸乙酯在庚烷中的溶液作为洗脱剂在 SiO₂ 上纯化,以得到 3-溴-1-(2-氰基苯基磺酰基)-1H-吡唑 (360mg),其为黄色固体。

[0574] ii) 向微波反应器中加入前面步骤获得的产品 (50mg, 0.138mmol) 在 2ml 甲苯和 0.5ml 乙醇中的溶液、4-(叔丁氧基羰基)苯基硼酸 (50mg, 0.166mmol) 和 2M 碳酸钾水溶液 (0.345ml, 0.690mmol)。在用氮气净化反应器约 5 分钟之后,加入 Pd(PPh₃)₄ (3.99mg),反应混合物在微波反应器中在 100℃ 搅拌 30 分钟。冷却至室温之后,反应混合物用水稀释,产物

萃取至乙酸乙酯中。有机层先后用水和盐水洗涤,然后用硫酸镁干燥。

[0575] 过滤之后,溶剂减压蒸发,产物使用 0% 至 50% 的乙酸乙酯在庚烷中的溶液作为洗脱剂在 SiO_2 上纯化,以得到期望产物 4-(1-(2-氰基苯基磺酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸叔丁酯 (12mg)。

[0576] iii) 遵循与实施例 10, 步骤 iii 中所描述的方法类似的方法,制备了标题化合物 4-(1-(2-氰基苯基磺酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸 (13mg)。

[0577] ESI MS=m/z 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$

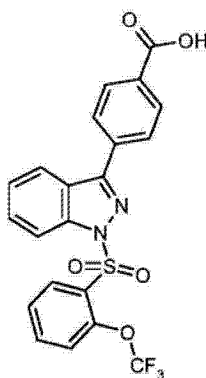
[0578] 实施例 15

[0579] 遵循与实施例 14 中所描述的方法类似的方法,制备了以下化合物。

[0580] 15A: 4-(1-(2-(三氟甲氧基)苯基磺酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸

[0581] ESI MS=m/z 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$

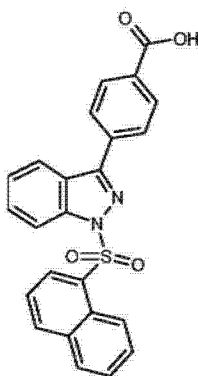
[0582]



[0583] 15B: 4-(1-(萘-1-基磺酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸

[0584] ESI MS=m/z 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$

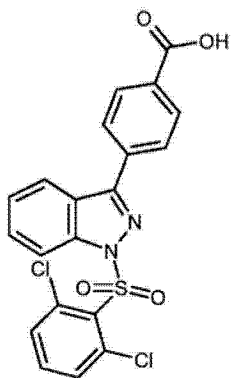
[0585]



[0586] 15C: 4-(1-(2,6-二氯苯基磺酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸

[0587] ESI MS=m/z 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$

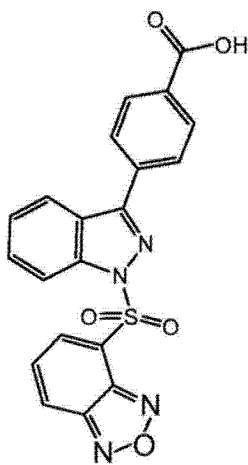
[0588]



[0589] 15D: 4-(1-(2,5-二氯苯基)-1H-苯并三唑-4-基)苯甲酸

[0590] ESI MS=m/z421 [M+H]⁺

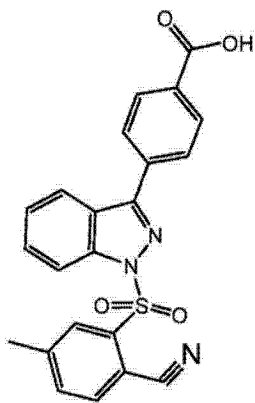
[0591]



[0592] 15E: 4-(1-(2-氰基-5-甲基苯基)-1H-苯并三唑-3-基)苯甲酸

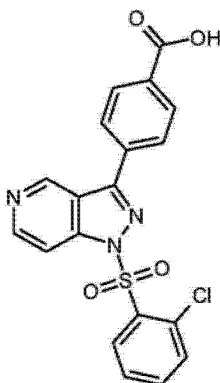
[0593] ESI MS=m/z418 [M+H]⁺

[0594]



[0595] 实施例 16

[0596]



[0597] 4-(1-(2-氯苯基磺酰基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)苯甲酸

[0598] i) 在 0 °C 向 3-溴-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶 (198mg, 1.0mmol) 在 10ml THF 中的溶液中分批加入氢化钠 (101mg, 4mmol, 95%)。在添加完成之后, 加入 2-氯苯磺酰氯 (495mg, 2.347mmol), 反应混合物在室温搅拌过夜。反应混合物通过加入水来淬灭。产物萃取至乙酸乙酯中, 有机层用盐水洗涤。有机溶剂减压蒸发以得到 3-溴-1-(2-氯苯基磺酰基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶, 其为黄色油状物。该产品未进一步纯化直接用于后续步骤中。

[0599] ii) 向微波反应器中加入前面步骤中获得的产品 (67mg, 0.135mmol) 在 3ml DME 中的混合物、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸叔丁酯 (49.2mg, 0.162mmol) 和 0.472ml 的 2M 碳酸钠水溶液 (0.944mmol)。在用氮气净化反应器约 5 分钟之后, 加入 Pd(PPh₃)₄ (31.2mg, 0.027mmol), 反应混合物在 100 °C 在微波反应器中搅拌 40 分钟。冷却至室温之后, 反应混合物用水稀释, 用乙酸乙酯洗涤。有机层先后用水和盐水洗涤, 然后用硫酸镁干燥。

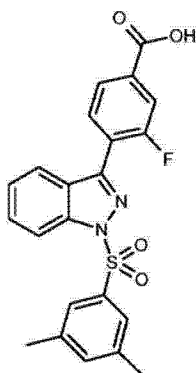
[0600] 过滤之后, 溶剂减压蒸发, 产物使用 20% 至 100% 的 CH₃CN 在水中的溶液作为洗脱剂通过制备型 HPLC 纯化, 以得到 4-(1-(2-氯苯基磺酰基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)苯甲酸叔丁酯, 其为黄色固体 (16mg)。

[0601] iii) 遵循与实施例 10, 步骤 iii 中所描述的方法类似的方法, 制备标题化合物 4-(1-(2-氯苯基磺酰基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)苯甲酸 (7mg)。

[0602] ESI MS=m/z 未测量 [M+H]⁺

[0603] 实施例 17

[0604]



[0605] 4-(1-(3,5-二甲基苯基磺酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸

[0606] i) 将 3-溴-1H-吡唑 (3 克; 15mmol) 溶解于 30ml DMF 中, 然后加入氢化钠 (850mg, 21mmol)。在室温搅拌 20min 之后, 加入 3,5-二甲基苯-1-磺酰氯 (4.4 克, 21mmol), 反应混合物室温搅拌另外的 2h。反应通过加入水来淬灭, 过滤出形成的固体, 用少量甲醇洗涤。固体干燥得到 3-溴-1-(3,5-二甲基苯基磺酰基)-1H-吡唑 (2.1 克), 其为白色固体。

[0607] ii) 将前面步骤中获得的产品 (100mg, 0.27mmol)、Pd(PPh₃)₄ (63mg, 0.05mmol) 和 4-二羟硼基-3-氟苯甲酸 (101mg, 0.55mmol) 在 6.5ml DME 中搅拌, 加入 3.5ml 的 NaHCO₃ (69mg, 0.82mmol) 水溶液。反应混合物在微波反应器中在 100℃ 加热 30min, 冷却之后, 反应混合物在棉花上过滤, 挥发性物质减压蒸发除去。粗制物通过制备型 HPLC (Gemini NX 柱子 (100*30mm, 5 μm) 纯化; 40ml/min; 洗脱剂 A: 20mmol/L NH₄HCO₃ 水溶液和洗脱剂 B: 乙腈; 梯度: 0-7min 70%A 和 30%B; 7-7.1min 50%A 和 50%B; 7.1-8.5min 100%B) 以得到标题化合物 4-(1-(3,5-二甲基苯基磺酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸 (25mg), 其为灰白色固体。

[0608] ESI MS m/z 425 [M+H]⁺

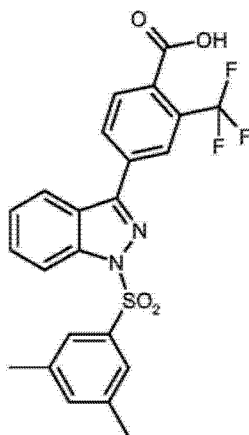
[0609] 实施例 18

[0610] 遵循与实施例 17 中所描述的方法类似的方法, 制备了以下化合物。

[0611] 4-(1-(3,5-二甲基苯基磺酰基)-1H-吡唑-3-基)-2-(三氟甲基)苯甲酸

[0612] ESI MS m/z 475 [M+H]⁺

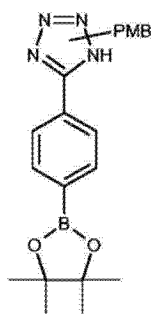
[0613]



[0614] 实施例 19

[0615] 5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)-1H-四唑

[0616]



[0617] i) 将 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯腈

(8.0g, 34.8mmol)、三甲基甲硅烷基叠氮化物 (8.04g, 69.8mmol) 和二丁基-锡烷酮 (868mg, 3.5mmol, 0.1 当量) 溶于 1,2-二甲氧基乙烷 (110ml) 中。混合物分出两份, 转移至两个微波管中, 然后在微波反应器中在 150℃ 同时辐照 10min。冷却至室温之后, 将三甲基甲硅烷基叠氮化物 (4.02g, 35mmol) 和二丁基-锡烷酮 (434mg, 1.75mmol) 加入各微波管中, 两混合物在 150℃ 再次辐照 10min。冷却至室温之后, 合并两混合物, 通过柱子色谱在弗罗里硅土 (200g) 上纯化。它首先用 20% 的二氯甲烷在己烷中的溶液洗脱除去杂质, 然后用 10% 的甲醇在二氯甲烷中的溶液洗脱出产物。分离出 1-(4-甲氧基苄基)-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)-1H-四唑 2, 其为白色粉末 (8.01g)。

[0618] APCI MS m/z 273 $[M+H]^+$ 。

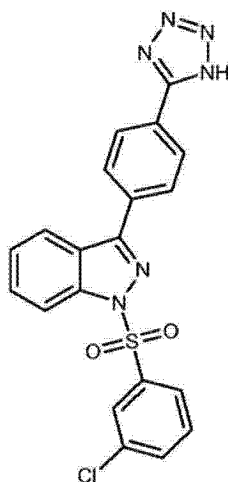
[0619] ii) 将前面步骤中获得的产品 (8.40g, 30.9mmol) 溶于乙腈 (150ml) 中。先后加入碳酸钾粉末 (5.12g, 37.0mmol, 1.2 当量) 和 4-甲氧基苄基氯 (6.3mL, 46.3mmol)。在 40℃ 搅拌 12 小时之后, 反应混合物用乙酸乙酯 (100ml) 稀释, 用水 (2×100ml) 洗涤, 用硫酸镁进行干燥。过滤之后, 溶剂减压蒸发。残留物在己烷中混悬, 滤出形成的晶体。得到标题化合物 1-(4-甲氧基苄基)-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)-1H-四唑, 其为白色粉末, 为区域异构体的混合物 (9.67g)。

[0620] APCI MS m/z 393 $[M+H]^+$ 。

[0621] 实施例 20

[0622] 3-(4-(1H-四唑-5-基)苯基)-1-(3-氯苯基磺酰基)-1H-吡唑

[0623]



[0624] i) 在氮气氛围下将 3-溴-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (5.0g, 16.8mmol) 以及 1-(4-甲氧基苄基)-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)-1H-四唑的区域异构体混合物 (实施例 19, 步骤 ii) (7.92g, 20.2mmol) 溶于 100ml 的 1,4-二氧杂环己烷与水的 1 比 1 混合物中。加入碳酸钠 (5.35g, 50.5mmol)。系统用氮气净化。然后加入 $Pd(PPh_3)_4$ (486mg, 0.42mmol), 在氮气氛围下反应混合物在回流温度加热过夜。在冷却至室温之后, 混合物用水稀释, 然后用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 用硫酸镁进行干燥。过滤之后, 溶剂减压除去。残留物使用 20 至 30% 的乙酸乙酯在己烷中的溶液作为洗脱剂在 SiO_2 上纯化, 以得到作为两种区域异构体的 2 比 1 混合物的 3-(4-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-四唑-5-基)苯基)-1H-吡唑 (2.8g), 其为白色固体。

[0625] 主要的区域异构体 (1.91g, 30%) 为白色粉末。

[0626] APCI MS m/z 383 $[M+H]^+$,

[0627] ii) 向前面步骤中获得的产品 (100mg, 0.26mmol) 在 2ml 无水 THF 中的溶液中加入 *t*-BuOK (32mg, 0.29mmol)。在反应混合物室温搅拌 20min 之后, 加入 3-氯苯-1-磺酰氯 (41mg, 0.29mmol), 混合物室温搅拌另外的 2h。完成之后, 溶剂减压蒸发, 残留物溶于二氯甲烷中, 用水洗涤。蒸发有机相, 残留物减压干燥, 以得到 1-(3-氯苯基磺酰基)-3-(4-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-四唑-5-基)苯基)-1H-吡唑 (146mg, 粗制物), 其为棕色油状物, 未进一步纯化就直接用于下一步骤中。

[0628] ESI MS m/z 557 $[M+H]^+$

[0629] iii) 将前面步骤中获得的产品 (81mg) 溶于 1ml 三氟乙酸中, 室温搅拌 2 天。溶剂减压蒸发, 残留物通过制备型 HPLC 纯化, 其中使用洗脱系统 1 然后使用洗脱系统 2, 得到 3-(4-(1H-四唑-5-基)苯基)-1-(3-氯苯基磺酰基)-1H-吡唑 (26mg), 其为白色粉末:

[0630] ESI MS m/z 437 $[M+H]^+$

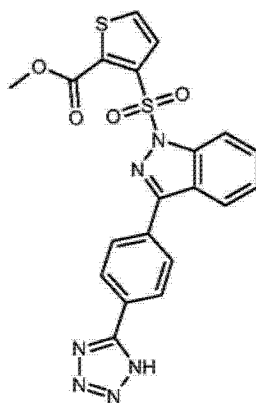
[0631] 实施例 21

[0632] 遵循与实施例 20 中所描述的方法类似的方法, 制备了以下化合物。

[0633] 21A: 3-(3-(4-(1H-四唑-5-基)苯基)-1H-吡唑-1-基磺酰基)噻吩-2-甲酸甲酯

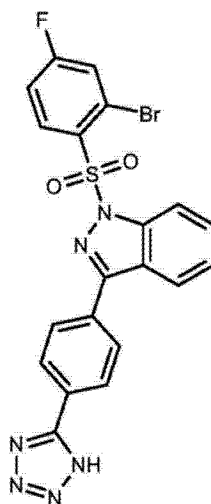
[0634] ESI MS m/z 467 $[M+H]^+$

[0635]



[0636] 21B: 3-(4-(1H-四唑-5-基)苯基)-1-(2-溴-4-氟苯基磺酰基)-1H-吡唑

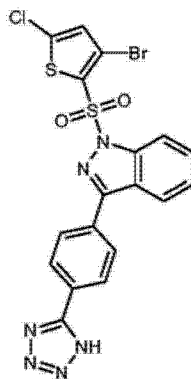
[0637]



[0638] ESI MS=m/z499/501 [M+H]⁺

[0639] 21C: 3-(4-(1H-四唑-5-基)苯基)-1-(3-溴-5-氯噻吩-2-基磺酰基)-1H-咪唑

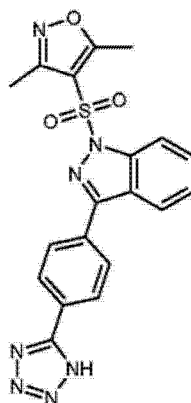
[0640]



[0641] ESI MS=m/z523 [M+H]⁺

[0642] 21D: 4-(3-(4-(1H-四唑-5-基)苯基)-1H-咪唑-1-基磺酰基)-3,5-二甲基异噁唑

[0643]

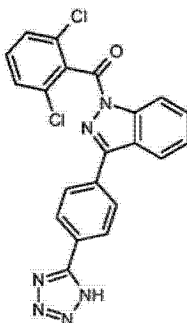


[0644] ESI MS=m/z422 [M+H]⁺

[0645] 实施例 22

[0646] (3-(4-(1H-四唑-5-基)苯基)-1H-咪唑-1-基)(2,6-二氯苯基)甲酮

[0647]



[0648] i) 将 3-(4-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-四唑-5-基)苯基)-1H-咪唑 的区域异构体混合物 (实施例 20, 步骤 i) (50mg, 0.13mmol) 溶于无水 THF (1ml) 中。在加入 t-BuOK (16mg, 0.14mmol) 之后, 反应混合物室温搅拌 15min。随后, 加入 2,6-二氯苯甲酰氯 (21 μ l, 0.14mmol), 反应混合物室温搅拌另外 2h。溶剂减压蒸发, 残留物溶于二氯甲烷中, 先后用水、5%K₂CO₃ 水溶液和水洗涤。有机溶剂减压蒸发, 残留物真空干燥。产物通过制备型 HPLC 纯化得到 (2,6-二氯苯基)(3-(4-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-四唑-5-基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲酮, 其为 2 种区域异构体的 98 比 2 混合物 (59mg, 74%)。

[0649] ESI MS m/z 555 [M+H]⁺。

[0650] ii) 遵循与实施例 20, 步骤 iii 中所描述的方法类似的方法, 将前面步骤中获得的产品转化为标题化合物 (3-(4-(1H-四唑-5-基)苯基)-1H-咪唑-1-基)(2,6-二氯苯基)甲酮 (16mg)。

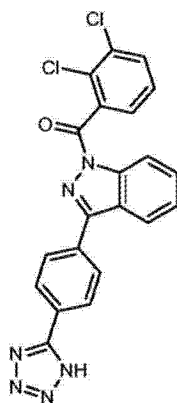
[0651] ESI MS m/z 435 [M+H]⁺。

[0652] 实施例 23

[0653] 遵循与实施例 22 中所描述的方法类似的方法, 制备以下化合物。

[0654] Org356723-0

[0655]



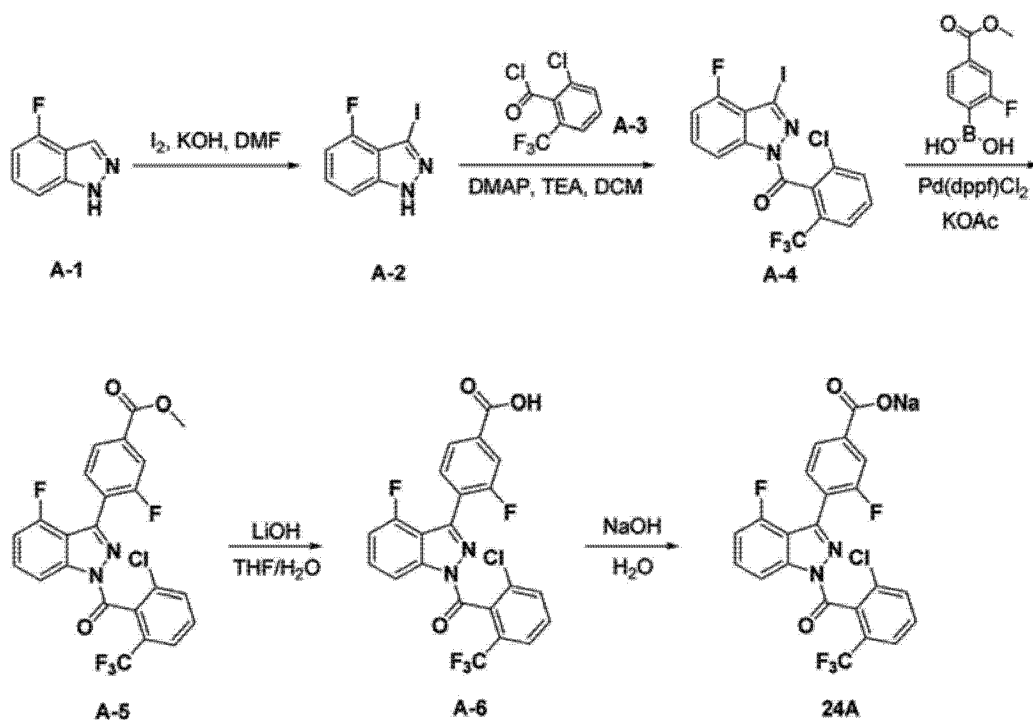
[0656] (3-(4-(1H-四唑-5-基)苯基)-1H-咪唑-1-基)(2,3-二氯苯基)甲酮

[0657] ESI MS=m/z [M+H]⁺

[0658] 实施例 24A: 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-咪唑-3-基)-3-氟苯甲酸钠 (24A)

[0659] 方案 A

[0660]



[0661] i) 制备 4-氟-3-碘-1H-吡唑 (A-2). 在室温先后向 4-氟吡唑 A-1 (5.00g, 36.7mmol) 在 DMF (80mL) 中的溶液中加入 I_2 (18.6g, 73.5mmol) 和 KOH (7.73g, 134mmol)。2h 之后, 将反应混合物倒入 10%NaHSO₃ 水溶液 (200mL) 中, 用 200mL 的 EtOAc 萃取 3 次。合并的有机层先后用 H₂O 和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 进行干燥, 浓缩。粗制固体用 PE 洗涤, 以得到标题化合物, 其为黄色固体。LCMS (ESI), C₇H₅FIN₂ [M+H]⁺ 计算值: 262.9, 实测: 262.9。

[0662] ii) 制备 (2-氯-6-(三氟甲基)苯基)(4-氟-3-碘-1H-吡唑-1-基)甲酮 (A-4)。向烧瓶中加入化合物 A-2 (5.24g, 20mmol)、化合物 A-3 (4.86g, 20mmol)、DMAP (2.44g, 20mmol) 和 DCM (30mL), 然后缓慢加入 TEA (5.8mL, 40mmol)。反应混合物在室温搅拌 24h。混合物用水稀释, 分出有机层。含水层用 CH₂Cl₂ 萃取。合并的有机层先后用水和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 进行干燥, 浓缩。残留物通过快速色谱纯化 (戊烷/EtOAc) 以得到标题化合物。LCMS (ESI), C₁₅H₇ClF₄IN₂O [M+H]⁺ 计算值: 468.9, 实测: 468.9。

[0663] iii) 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (A-5)。向 A-4 (300mg, 0.64mmol)、2-氟-4-(甲氧基羰基)苯基硼酸 (190mg, 0.96mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (52mg, 0.064mmol) 和 KOAc (190mg, 1.92mmol) 的混合物中加入二氧杂环己烷 (10mL) 和 H₂O (2mL), 然后将混合物在 90°C 微波加热 2h。混合物冷却, 用 CH₂Cl₂ (50mL) 稀释。分出有机层, 用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 进行干燥, 浓缩。残留物通过快速色谱纯化 (戊烷/EtOAc) 以给出标题化合物。LCMS (ESI), C₂₃H₁₃ClF₅N₂O₃ [M+H]⁺ 计算值: 495, 实测: 495。

[0664] iv) 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸 (A-6)。向 A-5 (180mg, 0.36mmol) 在 THF (5mL) 和 H₂O (5mL) 中的溶液中加入 LiOH (350mg, 1.44mmol), 混合物在室温搅拌 24h。混合物用 2N HCl 中和至 pH=3~4。混合物然后减压浓缩。残留物进行过滤, 用水洗涤, 得到标题化合物, 其为白色固体。LCMS (ESI): C₂₂H₁₁ClF₅N₂O₃ [M+H]⁺ 计算值: 481, 实测: 481; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.45-8.4

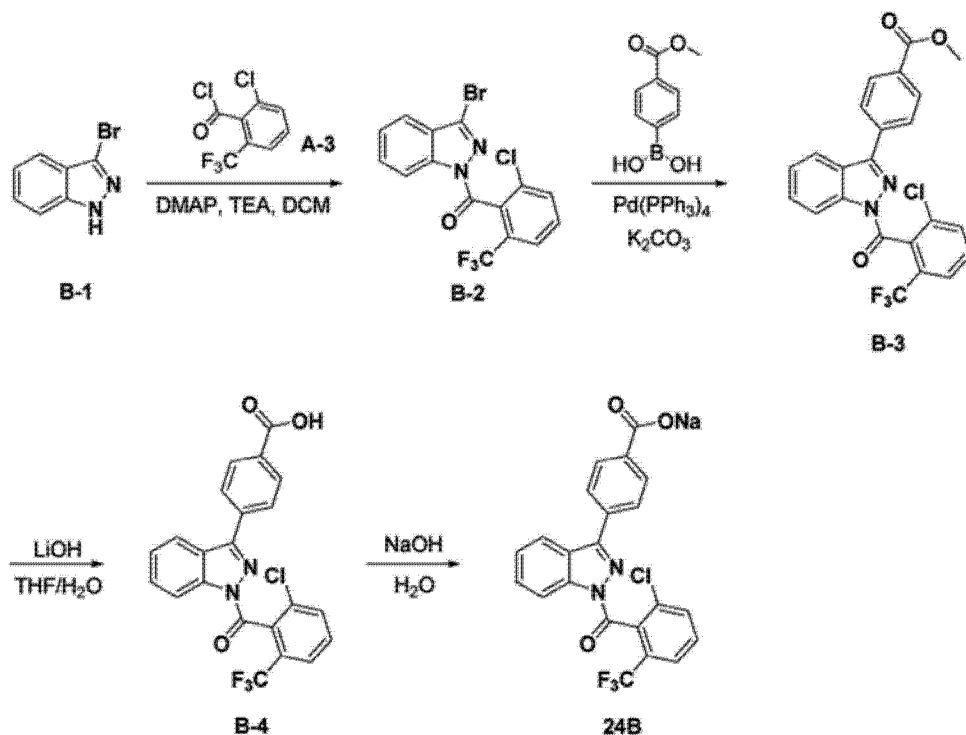
7 (1H, d), 7.88-7.95 (2H, m), 7.66-7.71 (3H, m), 7.58-7.64 (2H, m), 7.13-7.17 (1H, m)。

[0665] v) 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸钠 (24A)。向化合物 A-6 (160mg, 0.33mmol) 在 H₂O (10mL) 中的混悬液中加入 0.1M NaOH (3.3ml, 0.33mmol), 使混合物在 0℃ 保持搅拌 30 分钟。反应混合物冻干法进行干燥以得到标题化合物。LCMS (ESI), C₂₂H₁₁ClF₅N₂O₃ [M-Na+2H]⁺ 计算值: 481, 实测: 481; ¹HNMR (400MHz, DMSO) δ 8.36-8.38 (1H, d), 7.96-8.03 (2H, m), 7.66-7.71 (1H, m), 7.85-7.89 (1H, m), 7.72-7.74 (1H, m), 7.65 (1H, s), 7.40-7.45 (2H, m)。

[0666] 实施例 24B: 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸钠 (24B)

[0667] 方案 B

[0668]



[0669] i) 制备 (3-溴-1H-吡唑-1-基)(2-氯-6-(三氟甲基)苯基)甲酮 (B-2)。向 3-溴-1H-吡唑 (2g, 0.75mmol)、DMAP (1g, 8.5mmol) 和 Et₃N (1.85ml, 12.7mmol) 在 CH₂Cl₂ (20mL) 中的溶液在 0℃ 加入化合物 A-3 (4g, 20.4mmol) 在 CH₂Cl₂ (5mL) 中的溶液。混合物在室温搅拌 24h, 用 CH₂Cl₂ 稀释, 用 1M HCl 洗涤。有机层先后用饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 进行干燥, 浓缩。残留物通过快速色谱纯化 (PE/EA=10/1) 以给出标题化合物。LCMS (ESI), C₁₅H₈BrClF₃N₂O [M+H]⁺: 404.9, 实测: 404.9。

[0670] ii) 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯 (B-3)。将化合物 B-2 (3.0g, 7.4mmol)、4-(甲氧基羰基)苯基硼酸 (1.6g, 8.9mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.43g, 0.37mmol) 和 K₂CO₃ (2.04g, 10.8mmol) 在二氧杂环己烷 (10mL) 和 H₂O (2mL) 中的混合物在 140℃ 微波加热 2h。混合物冷却, 用 CH₂Cl₂ 和 H₂O 稀释。有机层用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩。残留物通过快速色谱纯化 (PE/EA=10/1) 以得到标题化合物, 其为黄色固体。LCMS (ESI), C₂₃H₁₅ClF₃N₂O₃ [M+H]⁺ 计算值: 459, 实测: 459。

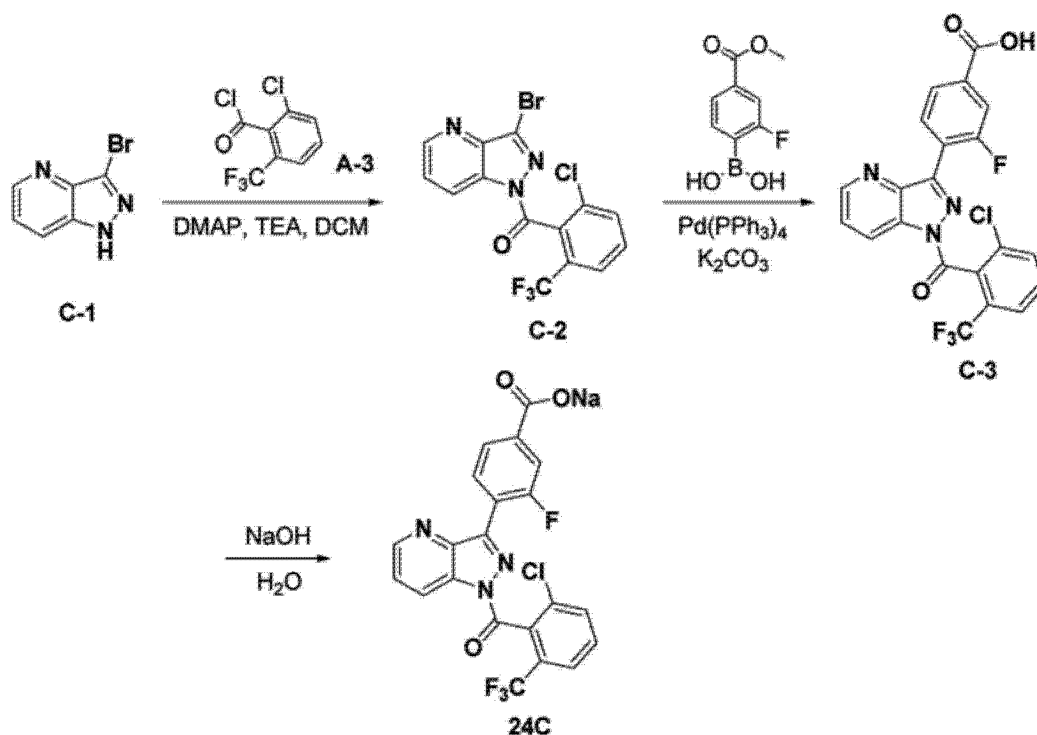
[0671] iii) 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸 (B-4). 将化合物 B-3 (1.3g, 2.8mmol) 和 LiOH (0.35g, 8.4mmol) 在 THF (5mL) 和 H₂O (5mL) 中的混合物在室温搅拌 24h。然后用 AcOH 中和混合物至 PH<7, 用 CH₂Cl₂ 和 H₂O 稀释。分离出有机层, 用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩。残留物通过制备型 HPLC 纯化以得到标题化合物, 其为白色固体。LCMS (ESI), C₂₂H₁₃ClF₃N₂O₃ [M+H]⁺ 计算值: 445, 实测: 445; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.68-8.71 (1H, d), 8.19-8.21 (2H, m), 8.03-8.05 (1H, d), 7.94-7.96 (2H, m), 7.70-7.75 (3H, m), 7.26-7.63 (2H, m)。

[0672] iv) 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸钠 (24B). 向化合物 B-4 (0.87g, 2.0mmol) 在 H₂O (10mL) 中的混悬物中在 0℃ 加入 0.1M NaOH (2.0ml, 2.0mmol), 使混合物在 0℃ 保持搅拌 30 分钟。混合物冻干法进行干燥以给出标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.54-8.56 (1H, d), 8.22-8.24 (1H, d), 8.03-8.05 (1H, d), 7.98-8.00 (3H, m), 7.82-7.88 (2H, m), 7.71-7.73 (2H, m), 7.63-7.67 (1H, t)。

[0673] 实施例 24C: 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并 [4, 3-b] 吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸钠 (24C)

[0674] 方案 C

[0675]



[0676] i) 制备 (3-溴-1H-吡唑并 [4, 3-b] 吡啶-1-基) (2-氯-6-(三氟甲基)苯基) 甲酮 (C-2). 向化合物 A-3 (1.2g, 5.0mmol)、化合物 C-1 (1.0g, 5.0mmol) 和 DMAP (0.61g, 5.0mmol) 在 CH₂Cl₂ (20mL) 中的混合物中滴加 TEA (0.55g, 5.5mmol)。混合物在室温搅拌 24h, 用水稀释, 分出有机层。含水层用 CH₂Cl₂ 萃取。合并的有机层先后用水和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 进行干燥, 浓缩。残留物通过柱色谱纯化 (PE/EA, 从 50/1 至 10/1) 以得到标题化合物固体。LCMS (ESI), C₁₄H₇BrClF₃N₃O [M+H]⁺ 计算值: 405.9, 实测: 405.9。

[0677] ii) 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并 [4, 3-b] 吡

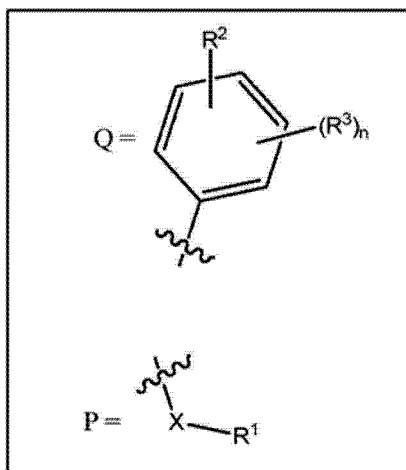
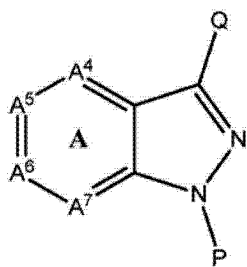
啉-3-基)-3-氟苯甲酸 (C-3). 将 C-2 (120mg, 0.3mmol)、2-氟-4-(甲氧基羰基)苯基硼酸 (89mg, 0.45mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (18mg, 0.015mmol) 和 K_2CO_3 (128mg, 0.75mmol) 在二氧杂环己烷 (3mL) 和 H_2O (0.6mL) 中的混合物在 140°C 微波加热 3h。混合物冷却, 用 CH_2Cl_2 和 H_2O 稀释。有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 浓缩。残留物通过快速色谱纯化 (PE/EA=1/1) 以得到标题化合物, 其为黄色固体。LCMS (ESI), $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 464, 实测: 464; ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 13.51 (1H, s), 8.98-8.91 (2H, m), 8.42-8.38 (2H, t), 8.06-7.95 (3H, m), 7.90-7.87 (2H, m), 7.87-7.80 (1H, m)。

[0678] iii) 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啉-3-基)-3-氟苯甲酸钠 (24C)。在 0°C 向化合物 C-3 (135mg, 0.29mmol) 在 H_2O (20mL) 中的混悬物中加入 0.1M NaOH (2.9mL, 0.29mmol), 混合物在 0°C 保持搅拌 30 分钟。混合物然后冻干法进行干燥以给出标题化合物。LCMS (ESI), $\text{C}_{21}\text{H}_{11}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{Na}+2\text{H}]^+$ 计算值: 464, 实测: 464。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.95-8.93 (1H, m), 8.89-8.87 (1H, m), 8.13-8.09 (1H, t), 7.90-7.87 (3H, m), 7.81-7.75 (3H, m)。

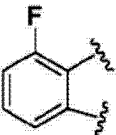
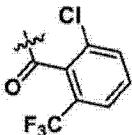
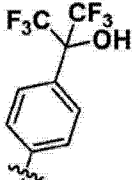
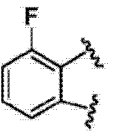
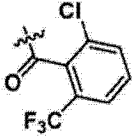
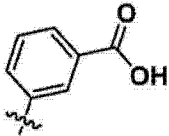
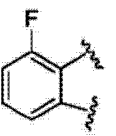
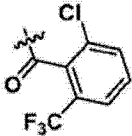
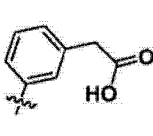
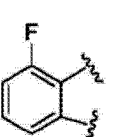
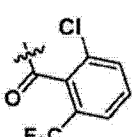
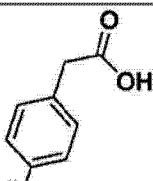
[0679] 表 2 中所示的实施例遵循与在方案 A-C 中针对实施例 #24A、B、C 所描述的方法相似的方法制备, 其可由本领域普通技术人员实现。

[0680] 表 2

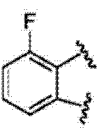
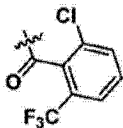
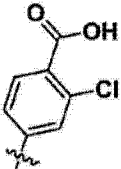
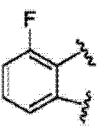
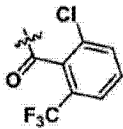
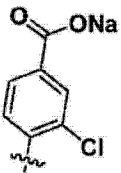
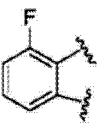
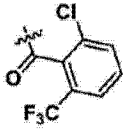
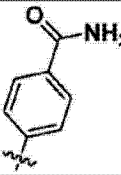
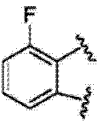
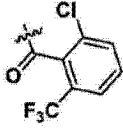
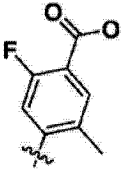
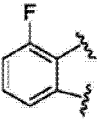
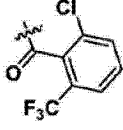
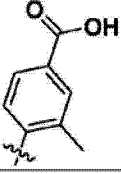
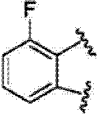
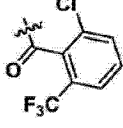
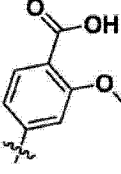
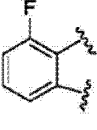
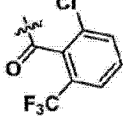
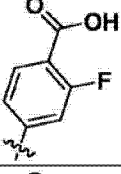
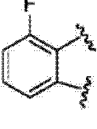
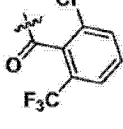
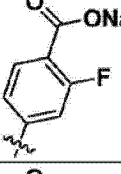
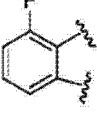
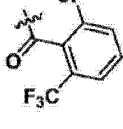
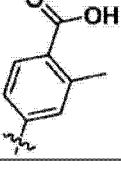
[0681]



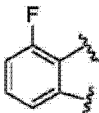
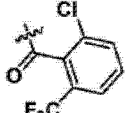
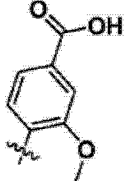
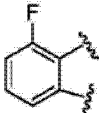
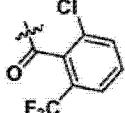
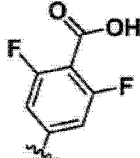
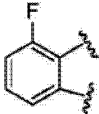
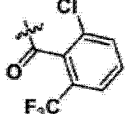
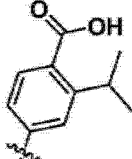
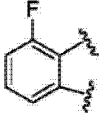
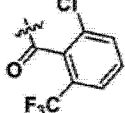
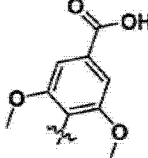
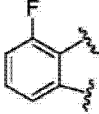
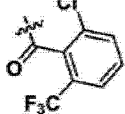
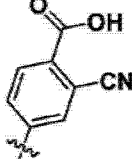
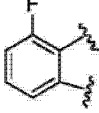
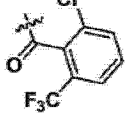
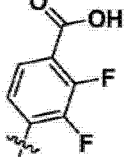
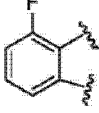
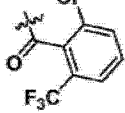
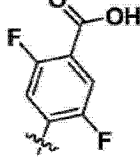
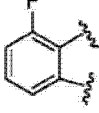
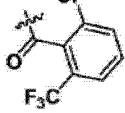
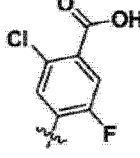
[0682]

实施 例	IUPAC 名	A 环	P	Q	NMR 或 LCMS [M+H] ⁺ (测得)
24D	(2-氯-6-(三氟甲基)苯基)(4-氟-3-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-1H-吡唑-1-基)甲酮				585
24E	3-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)苯甲酸				463
24F	2-(3-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)苯基)乙酸				477
24G	2-(4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)苯基)乙酸				477

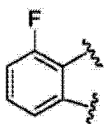
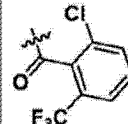
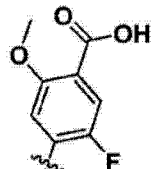
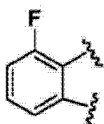
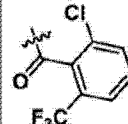
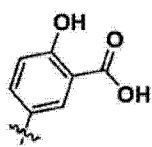
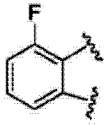
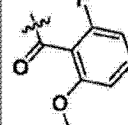
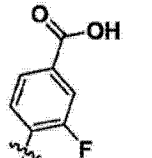
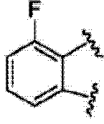
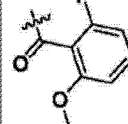
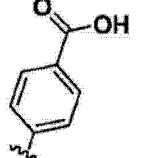
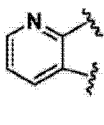
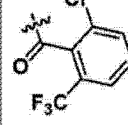
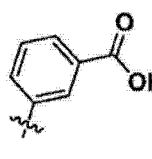
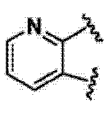
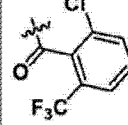
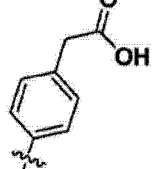
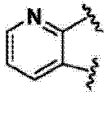
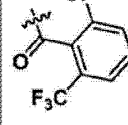
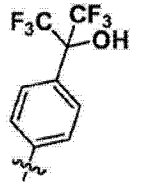
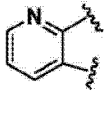
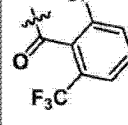
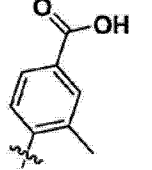
[0683]

24H	2-氯-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)苯甲酸				497
24I	3-氯-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)苯甲酸钠				497
24J	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺				462
24K	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-2-氟-5-甲基苯甲酸				495
24L	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-3-甲基苯甲酸				477
24M	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸				494
24N	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-2-氟苯甲酸				481
24O	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-2-氟苯甲酸钠				481 [M-Na+2H] ⁺
24P	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-2-甲基苯甲酸				483

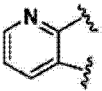
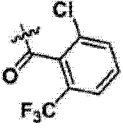
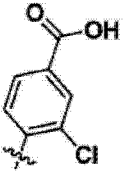
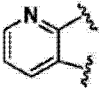
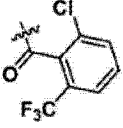
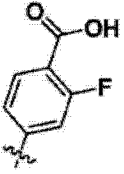
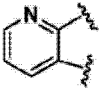
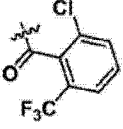
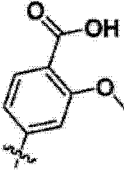
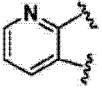
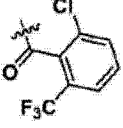
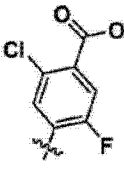
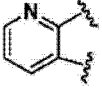
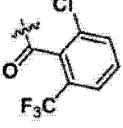
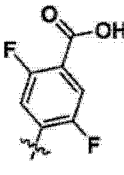
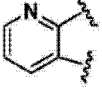
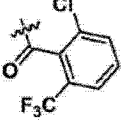
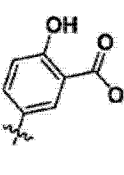
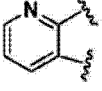
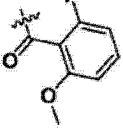
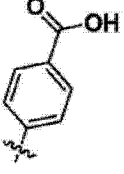
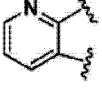
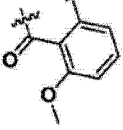
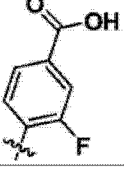
[0684]

24Q	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-3-甲氧基苯甲酸				493
24R	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苯甲酸				499
24S	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-2-异丙基苯甲酸				505
24T	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-3,5-二甲氧基苯甲酸				523
24U	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-2-氰基苯甲酸				488
24V	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-2,3-二氟苯甲酸				499
24W	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-2,5-二氟苯甲酸				499
24X	2-氯-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-5-氟苯甲酸				515

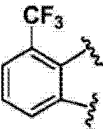
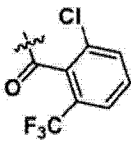
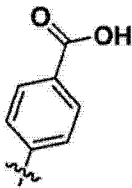
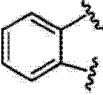
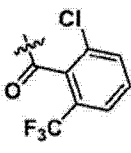
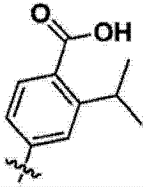
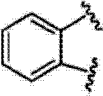
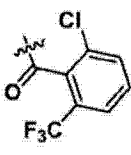
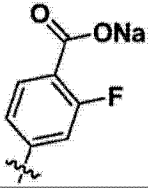
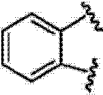
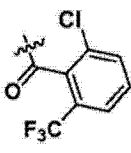
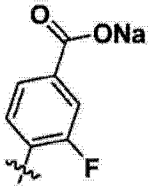
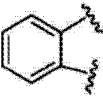
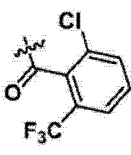
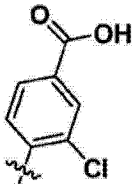
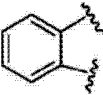
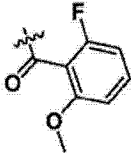
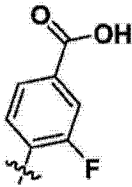
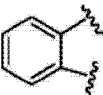
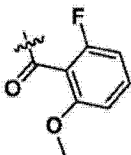
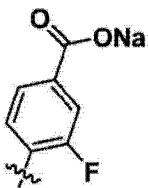
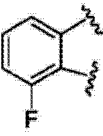
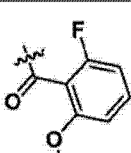
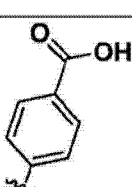
[0685]

24Y	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酸				511
24Z	5-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-2-羟基苯甲酸				479
24AA	3-氟-4-(4-氟-1-(2-氟-6-甲氧基苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸				427
24AB	4-(4-氟-1-(2-氟-6-甲氧基苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸				409
24AC	3-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)苯甲酸				446
24AD	2-(4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)苯基)乙酸				460
24AE	(2-氯-6-(三氟甲基)苯基)(3-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)甲酮				568
24AF	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-甲基苯甲酸				460

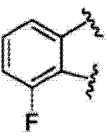
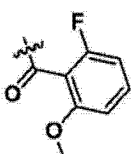
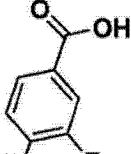
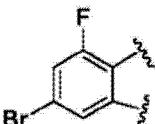
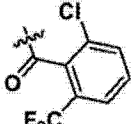
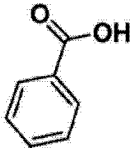
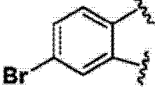
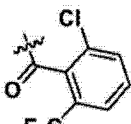
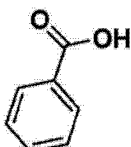
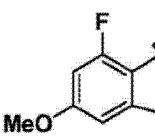
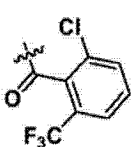
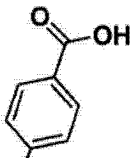
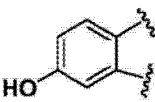
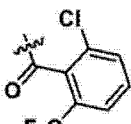
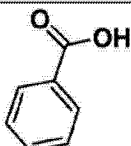
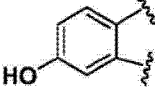
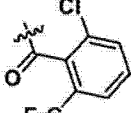
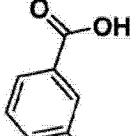
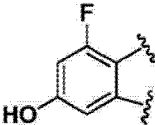
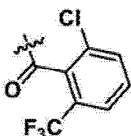
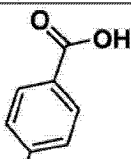
[0686]

24AG	3-氯-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)苯甲酸				480
24AH	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-2-氟苯甲酸				464
24AI	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-2-甲氧基苯甲酸				476
24AJ	2-氯-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-5-氟苯甲酸				498
24AK	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-2,5-二氟苯甲酸				482
24AL	5-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-2-羟基苯甲酸				462
24AM	4-(1-(2-氟-6-甲氧基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)苯甲酸				392
24AN	3-氟-4-(1-(2-氟-6-甲氧基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)苯甲酸				410

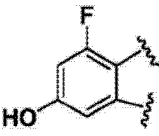
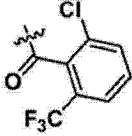
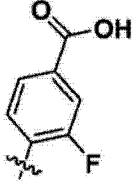
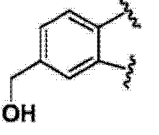
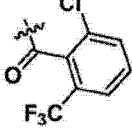
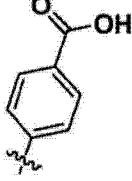
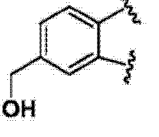
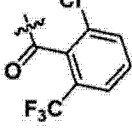
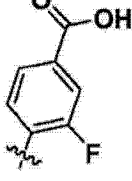
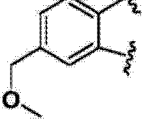
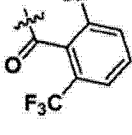
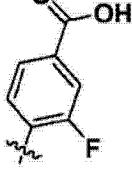
[0687]

	甲酸				
24AO	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸				513
24AP	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-2-异丙基苯甲酸				487
24AQ	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-2-氟苯甲酸钠				463 [M-Na+2H] ⁺
24AR	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸钠				463 [M-Na+2H] ⁺
24AS	3-氯-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸				480
24AT	3-氟-4-(1-(2-氟-6-甲氧基苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸				409
24AU	3-氟-4-(1-(2-氟-6-甲氧基苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸钠				409 [M-Na+2H] ⁺
24AV	4-(7-氟-1-(2-氟-6-甲氧基苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸				409

[0688]

24AW	3-氟-4-(7-氟-1-(2-氟-6-甲氧基苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸				427
24AX	4-(6-溴-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)苯甲酸				543
24AY	4-(6-溴-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸				¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.25 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.23 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.01-8.11 (4H, m), 7.86-7.96 (4H, m)
24AZ	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-6-甲氧基-1H-吡唑-3-基)苯甲酸				493
24BA	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-羟基-1H-吡唑-3-基)苯甲酸				461
24BB	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-羟基-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸				479
24BC	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-6-羟基-1H-吡唑-3-基)苯甲酸				479

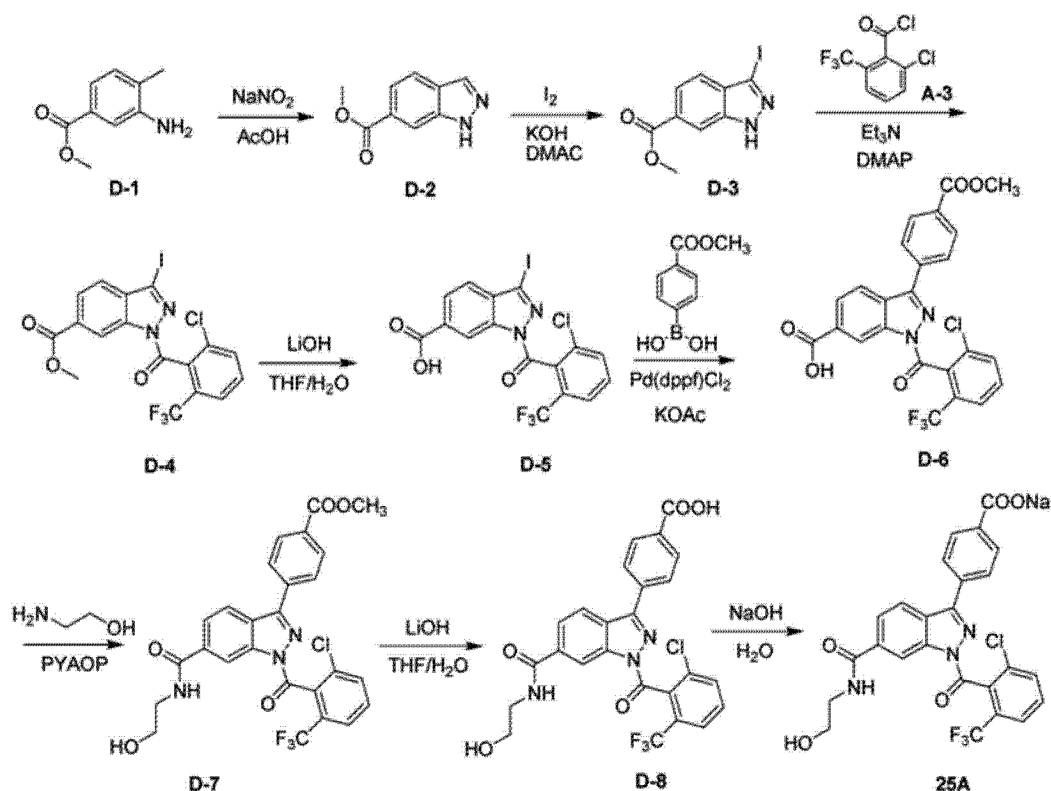
[0689]

24BD	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-6-羟基-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸				497
24BE	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(羟基甲基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸				475
24BF	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(羟基甲基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸				493
24BG	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸				489

[0690] 实施例 25A: 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-羟基乙基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸钠 (25A)

[0691] 方案 D

[0692]



[0693] i) 制备 1H- 吲唑 -6- 甲酸甲酯 (D-2).

[0694] 在 0℃ 向 3- 氨基 -4- 甲基苯甲酸甲酯 D-1 (5.0g, 30mmol) 在 AcOH (140mL) 中的溶液中加入亚硝酸钠 (2.1g, 30mmol) 在 H₂O (3.5mL) 中的溶液。加入之后, 混合物在室温搅拌 24h。然后一半溶剂减压除去, 所得的混合物用水稀释, 然后用 EtOAc 萃取。合并的有机相先后用水和盐水洗涤, 浓缩得到标题化合物。LCMS (ESI), C₉H₉N₂O₂ [M+H]⁺ 计算值 :177, 实测 177。

[0695] ii) 制备 3- 碘 -1H- 吲唑 -6- 甲酸甲酯 (D-3).

[0696] 向 1H- 吲唑 -6- 甲酸甲酯 D-2 (5.0g, 28mmol) 在 DMAC (50mL) 中的溶液在 0℃ 分批加入碘 (14.4g, 56.7mmol) 和氢氧化钾 (6.3g, 114mmol)。加入之后, 混合物保持搅拌 1h, 然后用 Na₂S₂O₃ 水溶液淬灭, 接着用 EtOAc 萃取。合并的有机层浓缩, 用己烷研磨。通过过滤收集沉淀物以得到标题化合物, 其为棕色固体。LCMS (ESI), C₉H₈IN₂O₂ [M+H]⁺ 计算值 :302.9, 实测 :302.9。

[0697] iii): 制备 1-(2- 氯 -6-(三氟甲基) 苯甲酰基)-3- 碘 -1H- 吲唑 -6- 甲酸甲酯 (D-4)。

[0698] 向 3- 碘 -1H- 吲唑 -6- 甲酸甲酯 D-3 (11.7g, 38.7mmol)、DMAP (4.72g, 38.7mmol) 在 CH₂Cl₂ (30mL) 中的溶液中滴加 Et₃N (11.2mL, 77mmol)。反应混合物在室温搅拌 24h, 用水稀释, 分出有机层。含水层用 CH₂Cl₂ 萃取两次。合并的有机层先后用水和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 进行干燥, 浓缩。残留物通过柱色谱纯化 (PE/EtOAc, 从 50/1 至 10/1) 以给出标题化合物。LCMS (ESI), C₁₇H₁₀ClF₃IN₂O₃ [M+H]⁺ 计算值 :508.9, 实测 :508.9。

[0699] iv): 制备 1-(2- 氯 -6-(三氟甲基) 苯甲酰基)-3- 碘 -1H 吲唑 -6- 羧酸 (D-5)。

[0700] 向 D-4 (16.5g, 32.5mmol) 在 THF (10mL) 和 H₂O (50mL) 中的溶液中加入 LiOH (3.40g, 162mmol), 混合物在室温搅拌 24h。溶剂减压除去, 残留物吸收在水中, 用 5% 盐

酸中和至 PH=4 ~ 5。通过过滤收集白色沉淀物,用水和己烷洗涤以得到标题化合物,其为灰白色固体。LCMS (ESI) $C_{16}H_8ClF_3IN_2O_3[M+H]^+$ 计算值 :494. 9, 实测 :494. 9。

[0701] v) 制备 1-(2- 氯 -6-(三氟甲基) 苯甲酰基)-3-(4-(甲氧基羰基) 苯基)-1H- 吡啶 -6- 羧酸 (D-6)。

[0702] 将 D-5(300mg, 0. 61mmol)、4-(甲氧基羰基) 苯基硼酸 (165mg, 0. 92mmol)、Pd(dppf)Cl₂(50mg, 0. 061mmol) 和 KOAc(181mg, 1. 83mmol) 在二氧杂环己烷 (10mL) 和 H₂O(2mL) 中的混合物在 95℃微波加热 2h。混合物然后冷却至室温,用 EtOAc 和水稀释。有机层用盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,浓缩。残留物通过快速色谱纯化 (PE/EtOAc=20/1) 以得到标题化合物,其为白色固体。LCMS (ESI), $C_{24}H_{15}ClF_3N_2O_5[M+H]^+$ 计算值 :503. 1, 实测 :503. 1。

[0703] vi) 制备 4-(1-(2- 氯 -6-(三氟甲基) 苯甲酰基)-6-(2- 羟基乙基氨基甲酰基)-1H- 吡啶 -3- 基) 苯甲酸甲酯 (D-7)。

[0704] 向化合物 D-6(180mg, 0. 36mmol) 在 CH₂Cl₂(15mL) 中的溶液中加入 PYAOP(374mg, 0. 72mmol), 然后加入 Et₃N(0. 16mL, 1. 1mmol)。混合物在室温搅拌 2h, 用 EtOAc 稀释。分出有机层,用盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 进行干燥,浓缩以得到标题化合物,其为白色固体。LCMS (ESI), $C_{26}H_{20}ClF_3N_3O_5[M+H]^+$ 计算值 :546. 1, 实测 :546. 1。

[0705] vii) 制备 4-(1-(2- 氯 -6-(三氟甲基) 苯甲酰基)-6-(2- 羟基乙基氨基甲酰基)-1H- 吡啶 -3- 基) 苯甲酸 (D-8)。

[0706] 将 D-7(191mg, 0. 35mmol) 和 LiOH(42mg, 1. 75mmol) 在 THF(10mL) 和 H₂O(5mL) 中的混合物在室温搅拌 2h。溶剂减压除去,残留物溶于 H₂O, 用 5% 盐酸中和至 PH=4 ~ 5。通过过滤收集沉淀物,先后用水和己烷洗涤以得到标题化合物,其为灰白色固体。LCMS (ESI), $C_{25}H_{18}ClF_3N_3O_5[M+H]^+$ 计算值 :532. 1, 实测 :532. 1; ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 9. 109(1H, s), 8. 29-8. 31(1H, d, J=8. 4Hz), 8. 17-8. 19(2H, d, J=8. 4Hz), 8. 07-8. 10(1H, m), 7. 97-8. 00(2H, d, J=8. 8Hz), 7. 88-7. 99(2H, m), 7. 78-7. 82(1H, m), 3. 79-3. 82(2H, m), 3. 60-3. 63(2H, m)。

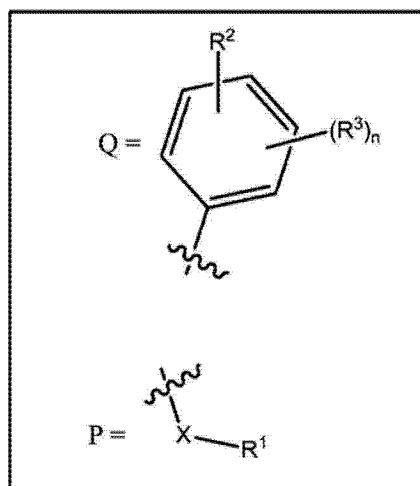
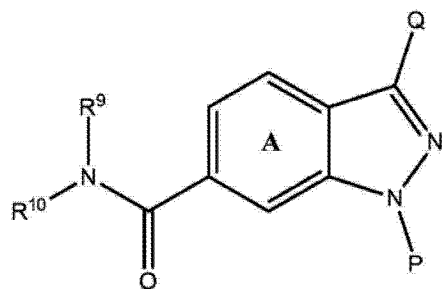
[0707] viii) 制备 4-(1-(2- 氯 -6-(三氟甲基) 苯甲酰基)-6-(2- 羟基乙基氨基甲酰基)-1H- 吡啶 -3- 基) 苯甲酸钠 (25A)

[0708] 在 0℃向化合物 D-8(185mg, 0. 35mmol) 在 H₂O(10mL) 中的混悬物中加入 0. 1M NaOH(3. 5ml, 0. 35mmol), 混合物保持搅拌 30 分钟。混合物然后冷冻法进行干燥以给出标题化合物。LCMS (ESI) $C_{25}H_{18}ClF_3N_3O_5[M-Na+2H]^+$ 计算值 :532, 实测 :532; ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 9. 09(1H, s), 8. 28-8. 30(1H, d, J=8. 8Hz), 8. 05-8. 09(3H, m), 7. 86-7. 91(4H, m), 7. 77-7. 86(1H, m), 3. 79-3. 82(2H, m), 3. 60-3. 63(2H, m)。

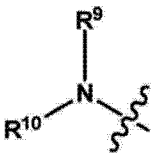
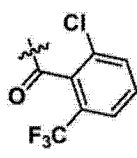
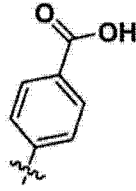
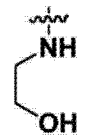
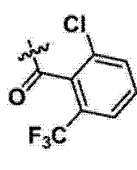
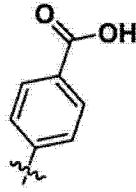
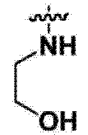
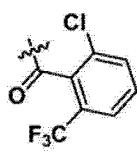
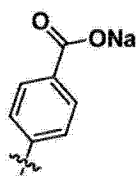
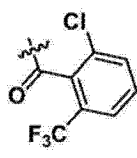
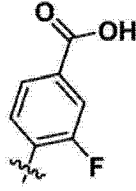
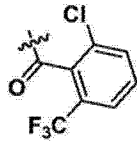
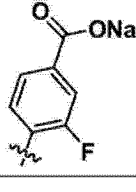
[0709] 表 3 中所示的实施例遵循与在方案 D 中针对实施例 #25A 所描述的方法相似的方法制备,其可由本领域普通技术人员实现。

[0710] 表 3

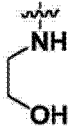
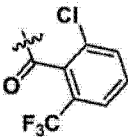
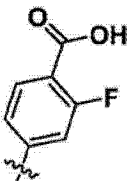
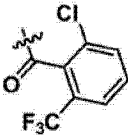
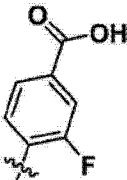
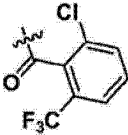
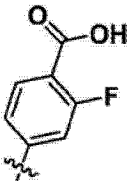
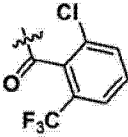
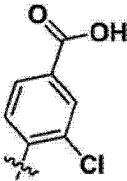
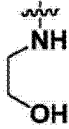
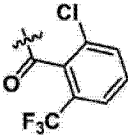
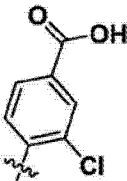
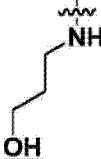
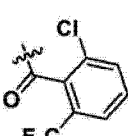
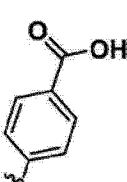
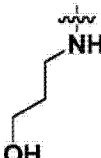
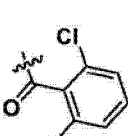
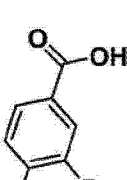
[0711]



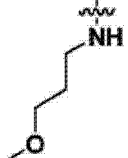
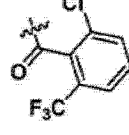
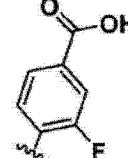
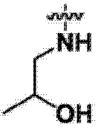
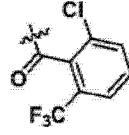
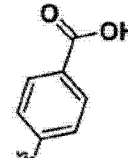
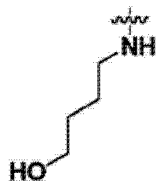
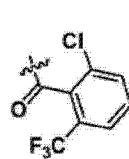
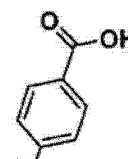
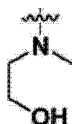
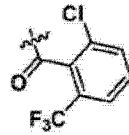
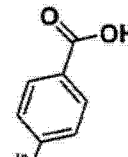
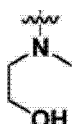
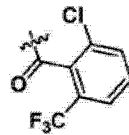
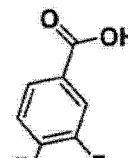
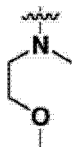
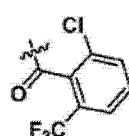
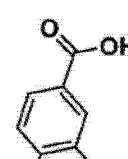
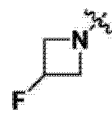
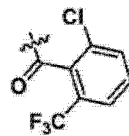
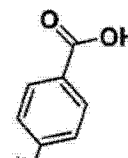
[0712]

Ex.	IUPAC 名		P	Q	LCMS [M+H] ⁺ (测得)
25B	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸				516
25C	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-羟基乙基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸				532
25D	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-羟基乙基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸钠				554
25E	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸				534
25F	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸钠				556

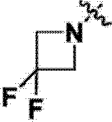
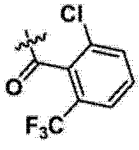
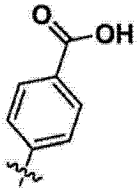
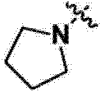
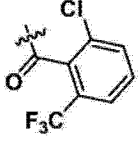
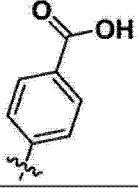
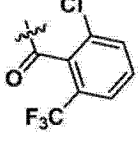
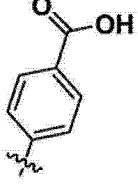
[0713]

	苯甲酸钠				
25G	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-羟基乙基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-2-氟苯甲酸				550
25H	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-羟基乙基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸				550
25I	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-2-氟苯甲酸				534
25J	3-氯-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸				550
25K	3-氯-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-羟基乙基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸				566
25L	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-羟基丙基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸				546
25M	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-羟基丙基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸				564

[0714]

25N	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基丙基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸				580
25O	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-羟基丙基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸				546
25P	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(4-羟基丁基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸				560
25Q	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-((2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸				546
25R	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-((2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸				564
25S	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸				578
25T	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸				546

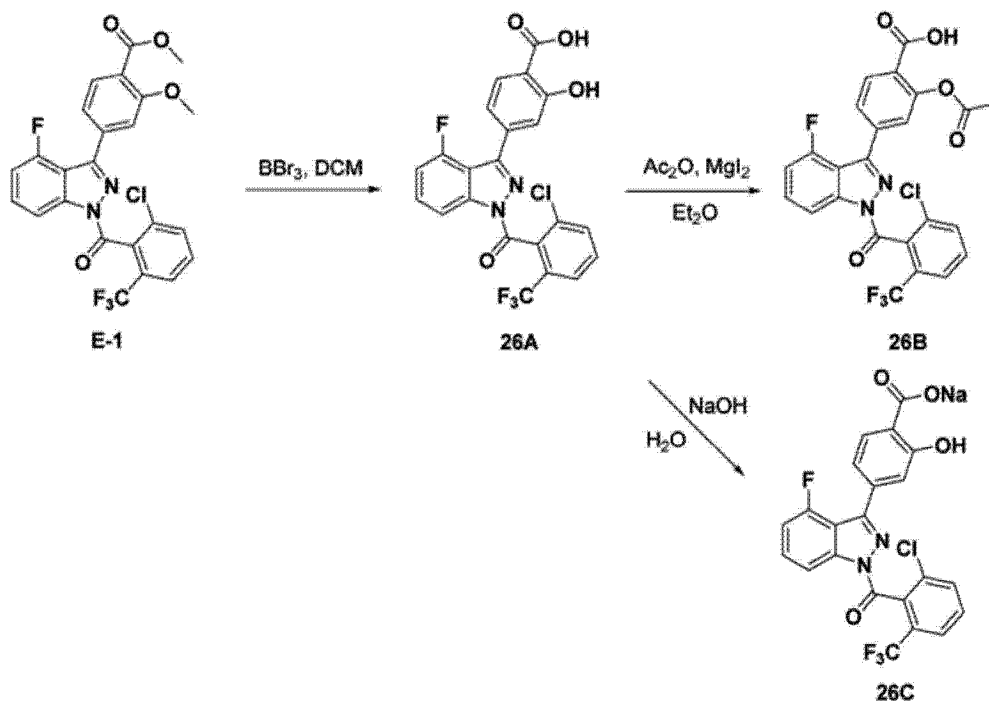
[0715]

25U	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸				564
25V	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(吡咯烷-1-羰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸				542
25W	4-(6-(氮杂环丁烷-1-羰基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸				528

[0716] 实施例 26: 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-2-羟基苯甲酸 (26A)、2-乙酰氧基-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)苯甲酸 (26B) 和 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-2-羟基苯甲酸钠 (26C)

[0717] 方案 E

[0718]



[0719] i) 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-2-羟基苯甲酸 (26A)

[0720] 在室温向化合物 E-1 (遵循与方案 A 中相似的方法制备) (100mg, 0.19mmol) 在

DCM(10mL) 中的溶液中加入 BBr_3 (1M, 0.37mL, 0.37mmol), 混合物保持搅拌 48h。然后加入 MeOH (~10mL) 以淬灭过量的 BBr_3 , 混合物减压浓缩。残留物通过制备型 HPLC 纯化以得到标题化合物, 其为黄色固体。LCMS (ESI), $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 479, 实测: 479; ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.46 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.95–7.76 (5H, m), 7.35–7.29 (3H, m)。

[0721] ii) 制备 2-乙酰氧基-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)苯甲酸 (26B)

[0722] 将化合物 26A (48mg, 0.1mmol)、 Ac_2O (0.8mL) 和 MgI_2 (28mg, 0.1mmol) 在无水乙醚 (3mL) 中的混悬液在 40℃ 回流 0.5h。反应物冷却至室温, 用 H_2O 淬灭, 用乙醚萃取, 浓缩。将粗制产品溶于 THF (10mL)/ H_2O (10mL) 中, 在 80℃ 回流 1h。混合物冷却至室温, 用水稀释, 然后用 EtOAc 萃取。合并的有机萃取物浓缩, 通过快速色谱纯化 (PE/EA, 5/1) 以得到标题化合物, 其为白色固体。LCMS (ESI): $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 521, 实测: 521, ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.47 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.90–7.76 (5H, m), 7.53 (1H, t, $J=1.6\text{Hz}$), 3.34 (1H, q, $J=8.0\text{Hz}$), 2.31 (3H, s)。

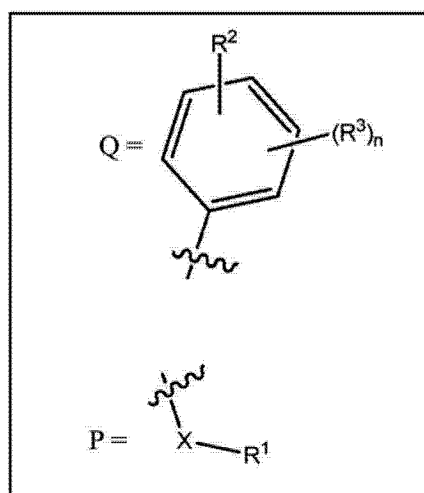
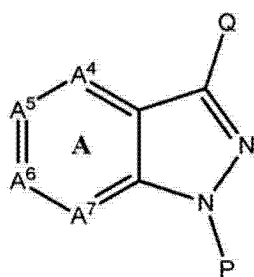
[0723] iii) 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-2-羟基苯甲酸钠 (26C)

[0724] 向化合物 26A (48mg, 0.1mmol) 在 H_2O (20mL) 中的混悬液中加入 0.1M NaOH (1mL), 混合物超声约 10 分钟。混合物然后冷冻法进行干燥以给出标题化合物。LCMS (ESI), $\text{C}_{22}\text{H}_{11}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 501, 实测: 501; ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.45 (1H, d, $J=8.0$), 7.91–7.76 (5H, m), 7.31 (1H, q, $J=8.0\text{Hz}$), 7.20–7.17 (2H, m)。

[0725] 表 4 中所示的实施例遵循与在方案 E 中针对实施例 #26A、B、C 所描述的方法相似的方法制备, 其可由本领域普通技术人员实现。

[0726] 表 4

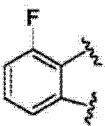
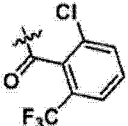
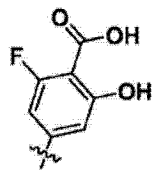
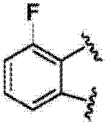
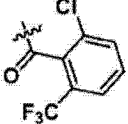
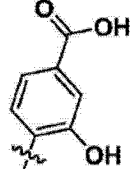
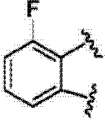
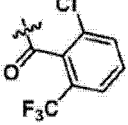
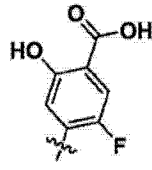
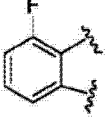
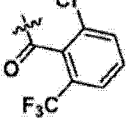
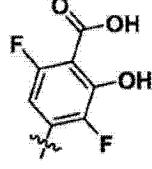
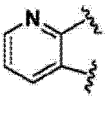
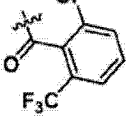
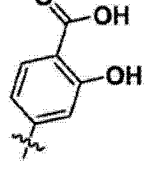
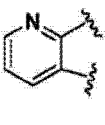
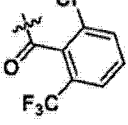
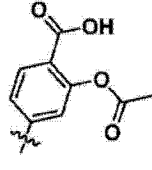
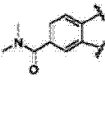
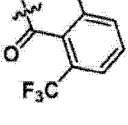
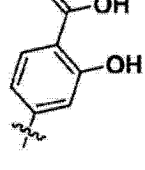
[0727]



[0728]

	IUPAC 名	A 环	P	Q	LCMS [M+H] ⁺ (测得)

[0729]

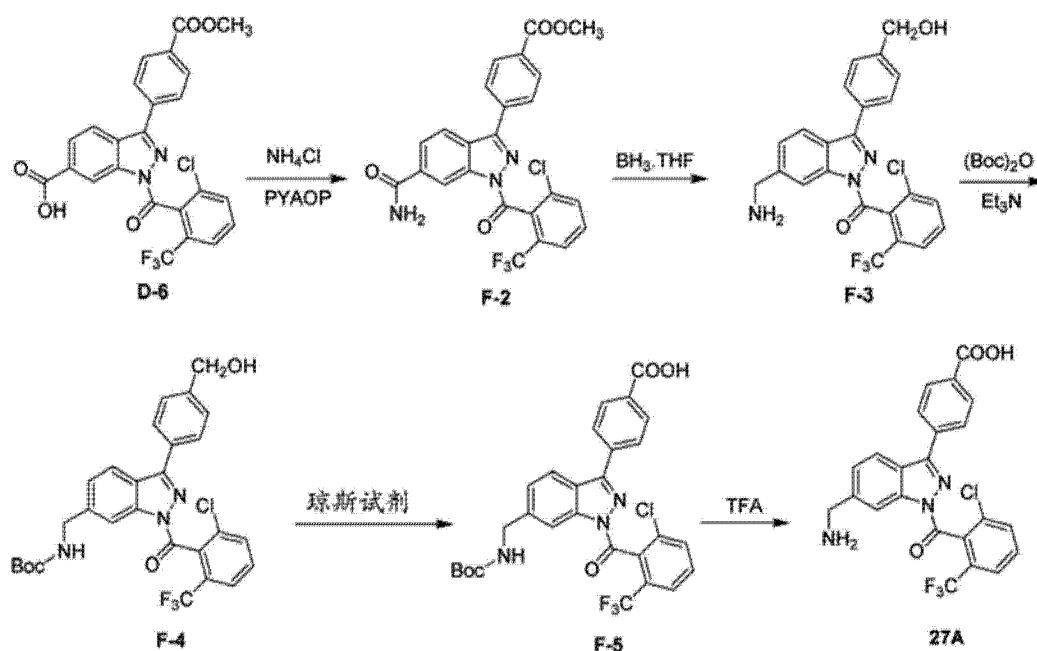
26D	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-2-氟-6-羟基苯甲酸				497
26E	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-3-羟基苯甲酸				479
26F	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-5-氟-2-羟基苯甲酸				497
26G	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-3,6-二氟-2-羟基苯甲酸				515
26H	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-2-羟基苯甲酸				462
26I	2-乙酰氧基-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)苯甲酸				504
26J	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(二甲基氨基)甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-2-羟基苯甲酸				532

[0730] 实施例 27A: 制备 4-(6-(氨基甲基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡

唑-3-基)苯甲酸(27A)

[0731] 方案F

[0732]



[0733] i) 制备 4-(6-(氨基甲酰基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯(F-2)

[0734] 向化合物 D-6(180mg, 0.36mmol) 在 DCM(15mL) 中的溶液中加入 PYAOP(374mg, 0.72mmol), 然后加入 TEA(0.16mL, 1.1mmol)。混合物在室温搅拌 2h, 用 EtOAc 稀释, 用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 进行干燥, 浓缩得到标题化合物。LCMS(ESI), C₂₄H₁₆ClF₃N₃O₄[M+H]⁺ 计算值: 502, 实测: 502.1。

[0735] ii) 制备 (6-(氨基甲基)-3-(4-(羟基甲基)苯基)-1H-吡唑-1-基)(2-氯-6-(三氟甲基)苯基)甲酮(F-3)

[0736] 向化合物 F-2(175mg, 0.35mmol) 在 THF(20mL) 中的溶液中加入 BH₃·THF(1.75mL, 1.75mmol), 混合物回流 12h。然后加入 MeOH 以淬灭过量的 BH₃, 混合物减压浓缩以得到标题化合物, 其为白色固体。LCMS(ESI): C₂₃H₁₈ClF₃N₃O₂[M+H]⁺ 计算值: 460.1, 实测: 460.1。

[0737] iii) 制备 (1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-(4-(羟基甲基)苯基)-1H-吡唑-6-基)氨基甲酸叔丁酯(F-4)

[0738] 向化合物 F-3(138mg, 0.30mmol) 在 CH₂Cl₂(20mL) 中的溶液中加入 (Boc)₂O(138mg, 0.30mmol), 然后加入过量的三乙胺。混合物在室温搅拌 2h。混合物用水稀释, 用 EtOAc 萃取。合并的有机层先后用水和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 进行干燥, 浓缩以给出标题化合物。LCMS(ESI) C₂₈H₂₆ClF₃N₃O₄[M+H]⁺ 计算值: 560.1, 实测: 560.1。

[0739] iv) 制备 4-(6-((叔丁氧基羰基氨基)甲基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸(F-5)

[0740] 向化合物 F-4(162mg, 0.29mmol) 在丙酮(10mL) 中的溶液中加入琼斯试剂(2mL), 混合物在室温保持搅拌 12h。加入 MeOH(20mL) 以淬灭过量的琼斯试剂, 过滤混合物, 用

EtOAc 进行淋洗。分出有机层, 浓缩得到标题化合物。LCMS (ESI): $C_{28}H_{24}ClF_3N_3O_5$ $[M+H]^+$ 计算值: 574. 1, 实测: 574. 1。

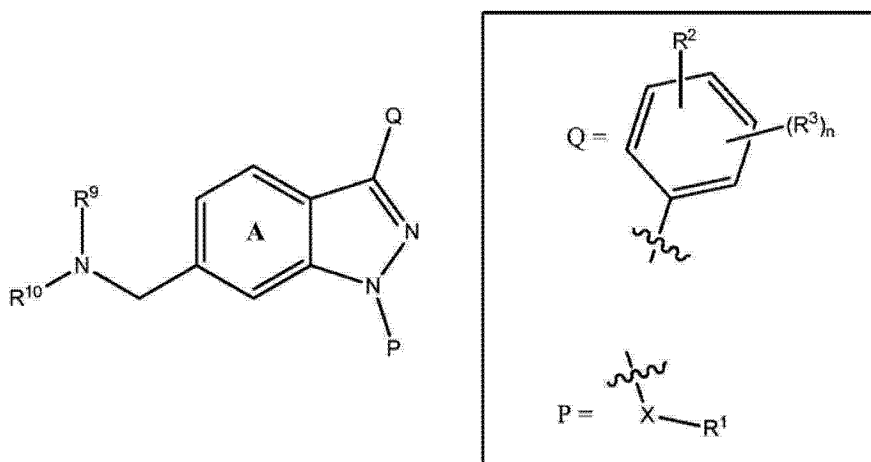
[0741] v) 制备 4-(6-(氨基甲基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸 (27A)

[0742] 向化合物 F-5 (100mg, 0. 17mmol) 在 CH_2Cl_2 (10mL) 中的溶液中加入过量的 TFA。混合物在室温搅拌 2h。混合物浓缩, 用水稀释, 然后用 EtOAc 萃取。合并的有机层先后用水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 进行干燥, 浓缩得到标题化合物。LCMS (ESI): $C_{23}H_{16}ClF_3N_3O_3$ $[M+H]^+$ 计算值: 474. 1, 实测: 474. 1; 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8. 76 (1H, s), 8. 23-8. 25 (1H, m), 8. 04-8. 06 (2H, d, $J=6. 8$ Hz), 7. 88-7. 91 (2H, m), 7. 77-7. 85 (3H, m), 7. 66-7. 68 (1H, d, $J=8. 8$ Hz), 4. 35 (2H, s)。

[0743] 表 5 中所示的实施例遵循与在方案 F 中针对实施例 #27A 所描述的方法相似的方法制备, 其可由本领域普通技术人员实现。

[0744] 表 5

[0745]



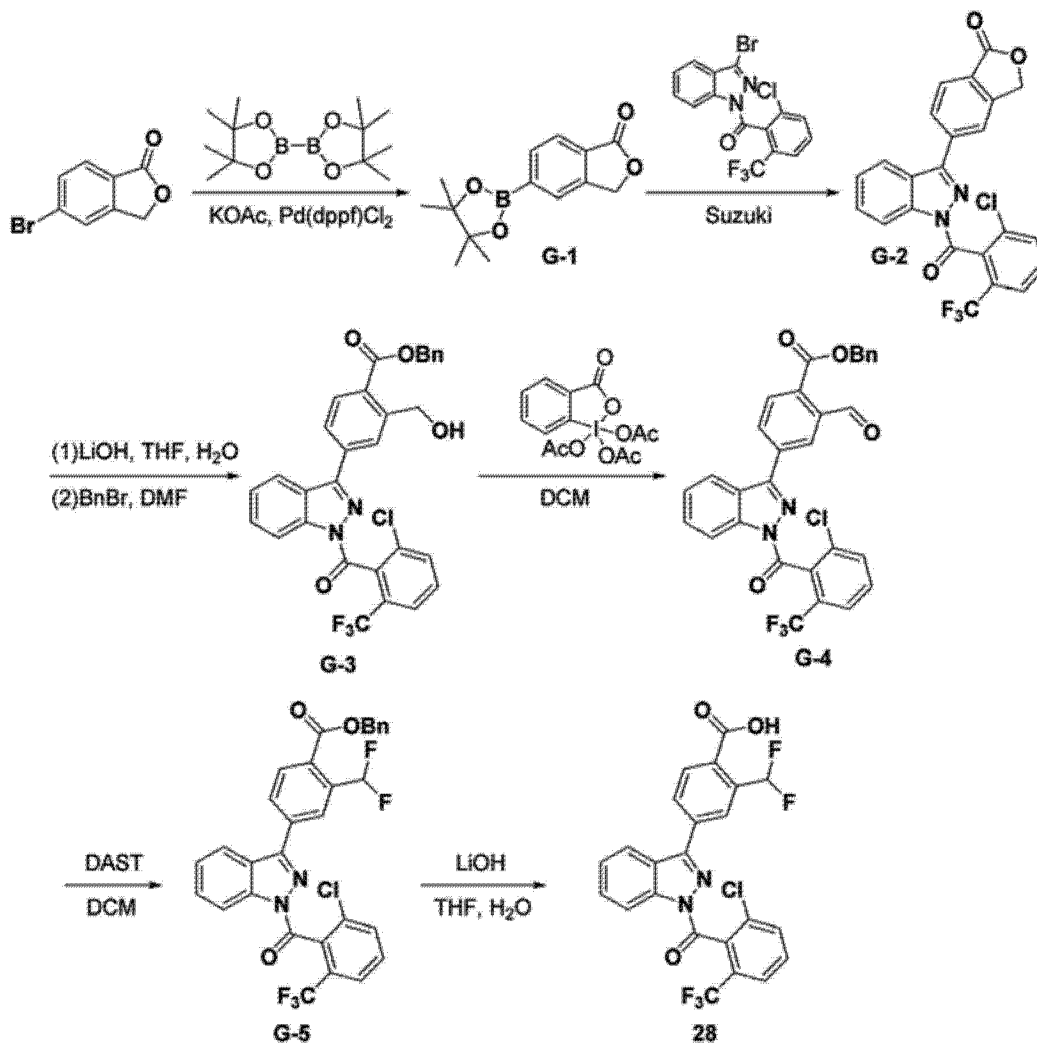
[0746]

Ex.	IUPAC 名	$R^{10}N(R^9)$	P	Q	LCMS $[M+H]^+$ (测得)
27B	4-(6-(氨基甲基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸	H_2N			492

[0747] 实施例 28: 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-2-(二氟甲基)苯甲酸

[0748] 方案 G

[0749]



[0750] i) 制备 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮 (G-1)

[0751] 将 5-溴异苯并呋喃-1(3H)-酮 (1.5g, 7.0mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷) (2.1g, 8.5mmol)、 KOAc (2.1g, 21mmol)、 dppf (0.16g, 0.28mmol) 和 Pd(dppf)Cl_2 (0.26g, 0.35mmol) 在二氧杂环己烷 (30ml) 中的混合物在 100°C 加热 4h。混合物冷却, 减压浓缩。残留物用水稀释, 然后用 EtOAc 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 进行干燥, 浓缩。残留物通过快速色谱纯化 ($\text{PE}:\text{EA}=5:1$) 以得到标题化合物, 其为白色固体。LCMS (ESI): $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 261, 实测: 261。

[0752] ii) 5-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-3-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮 (G-2)

[0753] 将 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮 (G-1) (0.97g, 2.48mmol)、(3-溴-1H-吡啶-1-基)-(2-氯-6-(三氟甲基)苯基)甲酮 (1.0g, 2.48mmol)、 K_2CO_3 (1.03g, 7.44mmol) 和 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.143g, 0.12mmol) 混悬于 1,4-二氧杂环己烷 (15mL) 和 H_2O (3mL) 中。反应混合物在微波反应器中在 100°C 加热 2h。反应混合物冷却至室温, 用水稀释。含水层用 EtOAc 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 浓缩。残留物通过快速色谱纯化 ($\text{PE}:\text{EA}=4:1$) 以得到标题化合物, 其为浅黄色油状物。

LCMS (ESI), $C_{23}H_{13}ClF_3N_2O_3$ $[M+H]^+$ 计算值 :457, 实测 :457。

[0754] iii) 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-2-(羟基甲基)苯甲酸苯甲酯 (G-3)

[0755] 将 5-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮 (G-2) (0.6g, 1.32mmol) 和 LiOH (0.16g, 6.58mmol) 在 THF (6mL) 和 H_2O (3mL) 中的混合物在室温搅拌 3h。溶剂减压除去, 残留物溶于 DMF (10mL) 中, 然后加入 BnBr (0.78mL, 6.6mmol)。所得的混合物在室温搅拌 3h。混合物用水和 EtOAc 稀释。合并的有机层用盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 进行干燥, 浓缩。残留物通过快速色谱纯化 (PE:EA=4:1) 以得到标题化合物, 其为无色油状物。LCMS (ESI), $C_{30}H_{19}ClF_5N_2O_3$ $[M+H]^+$ 计算值 :585, 实测 :585。

[0756] iv) 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-2-甲酰基苯甲酸苯甲酯 (G-4)

[0757] 向 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-2-(羟基甲基)苯甲酸苯甲酯 (G-3) (0.4g, 0.71mmol) 在 DCM (10mL) 中的混合物中加入戴斯-马丁高碘烷 (Dess-Martin periodinane, 0.45g, 1.07mmol), 混合物在室温搅拌 24h。混合物用水稀释, 用 DCM 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 浓缩。所得粗制油状物未进一步纯化直接用于下一步骤。LCMS (ESI), $C_{30}H_{19}ClF_5N_2O_4$ $[M+H]^+$ 计算值 :563, 实测 :563。

[0758] v) 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-2-(二氟甲基)苯甲酸苯甲酯 (G-5)

[0759] 在 0 °C 向化合物 (G-4) (0.35g, 0.62mmol) 在 DCM (6mL) 中的溶液中滴加 DAST (0.42mL, 3.1mmol) 在 DCM (4mL) 中的溶液。混合物温热至室温, 搅拌 2h。反应混合物然后用水稀释, 用 DCM 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 进行干燥, 浓缩。残留物通过快速色谱纯化 (PE:EA=10:1) 以得到标题化合物, 其为白色固体。LCMS (ESI), $C_{30}H_{19}ClF_5N_2O_3$ $[M+H]^+$ 计算值 :585, 实测 :585。

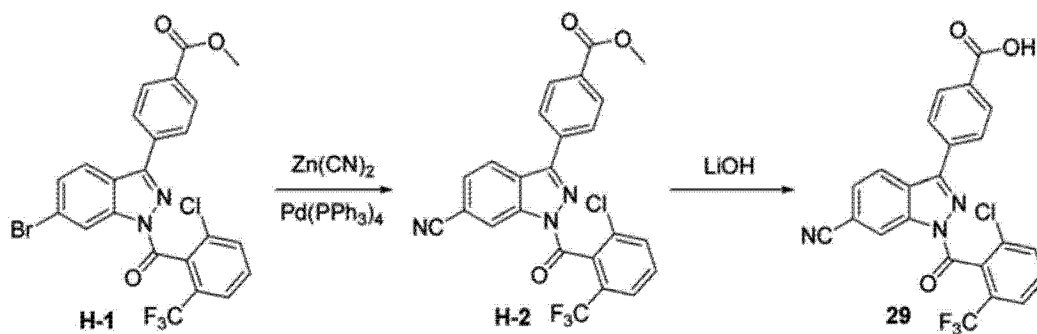
[0760] vi) 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-2-(二氟甲基)苯甲酸 (28)

[0761] 将化合物 (G-5) (0.17mg, 0.30mmol) 和 LiOH (63mg, 1.5mmol) 在 THF (6mL) 和 H_2O (3mL) 中的混合物在室温搅拌 24h。混合物用 2M HCl 酸化至 $PH \sim 3$, 然后用 EtOAc 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 浓缩。残留物用制备型 HPLC 纯化以得到标题化合物, 其为白色固体。LCMS (ESI), $C_{23}H_{13}ClF_5N_2O_3$ $[M+H]^+$ 计算值 :495, 实测 :495; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (1H, d, $J=8Hz$), 8.35 (1H, s), 8.25 (1H, d, $J=8Hz$), 8.02-8.05 (2H, m), 7.71-7.77 (3H, m), 7.49-7.64 (3H, m)。

[0762] 实施例 29: 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-氰基-1H-吡啶-3-基)苯甲酸

[0763] 方案 H

[0764]



[0765] i) 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-氰基-1H-吲唑-3-基)苯甲酸甲酯 (H-2)

[0766] 向化合物 H-1 (100mg, 0.186mmol) (根据与方案 A 中相似的方法制备) 在 DMF (2mL) 中的溶液中加入 Zn(CN)_2 (44mg, 0.37mmol) 和 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (22mg, 0.019mmol)。混合物用氮气净化, 然后在微波下在 100℃ 搅拌 1h。反应混合物冷却至室温, 用水稀释, 然后用 EtOAc 萃取。合并的有机层用无水 Na_2SO_4 进行干燥, 过滤, 浓缩。粗制固体通过制备型 TLC 纯化 (20*20cm) (PE/EA=3/1), 得到标题化合物, 其为棕色固体。LCMS (ESI), $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 484, 实测: 484。

[0767] ii) 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-氰基-1H-吲唑-3-基)苯甲酸 (29)

[0768] 将化合物 H-2 (49mg, 0.10mmol) 和 LiOH (37mg, 0.88mmol) 在二氧杂环己烷 (10mL) 和 H_2O (2mL) 中的混合物在室温搅拌 24h。混合物用 AcOH 酸化至 $\text{pH} \sim 4$, 用 DCM 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 进行干燥, 浓缩。残留物通过制备型 HPLC 纯化以得到标题化合物, 其为白色固体。LCMS (ESI), $\text{C}_{23}\text{H}_{12}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 470, 实测: 470; ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 13.23 (1H, s), 8.99 (1H, s), 8.49 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.03–8.12 (5H, m), 7.89–7.98 (3H, m)。

[0769] 生物测定

[0770] 本发明化合物抑制 ROR γ T 活性。ROR γ T 活性的活化可使用例如 TR-FRET 生化测定测量。在所述测定中, 可测量衍生于辅因子的肽与人 ROR γ T-配体结合域 (LBD) 的相互作用。TR-FRET 技术是一种灵敏的生化邻近测定, 其在衍生于辅因子的肽的存在下将给出关于配体与 LBD 之间的相互作用的信息 (Zhou et al., Methods 25:54–61, 2001)。

[0771] 为了鉴定新型的 ROR γ T 拮抗剂, 发展出使用 ROR γ T 与其辅激活因子肽 SRC1_2 之间的相互作用的测定。该肽模拟辅激活因子通过其与 LXXLL (eg NR 盒) 基序的相互作用召集至 ROR γ T (Xie et al., J. Immunol. 175:3800–09, 2005; Kurebayashi et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 315:919–27, 2004; Jin et al., Mol. Endocrinology 24:923–29, 2010)。测定遵循 3 种略不同的规程进行, 即, 下述的规程 A、规程 B 和规程 C。遵循规程 A 的 TR-FRET 测定描述如下, 其结果示于下表 1。

[0772] TR-FRET 测定 (规程 A)

[0773] 在目前的设置中, 来自类固醇受体辅因子 1 盒 2 (SRC1_2) 的肽是氨基末端生物素基化的 (生物素基-CPSSHSLTERHKILHRLQEGSPS, NEOMPS, France), 并且应用的 ROR γ -LBD 包含 6-His 和 GST 标记。表达 6His (GST) ROR γ -LBD, 其从杆状病毒传染的 Sf-21 昆虫细胞 (Bac-to-BAC, Invitrogen) 中纯化, 使用谷胱甘肽琼脂糖色谱 (GE healthcare) 进行

纯化。生物素和 His 起着分别用于抗生蛋白链菌素 - 别藻蓝蛋白 (Strep-APC, Perkin Elmer, C130-100) 和抗 -His- 销穴合物 (Perkin Elmer, AD0111) 的锚定点的作用。由于在抗生蛋白链菌素和 His- 偶联标记 APC 和销穴合物之间的能量转移仅在这些标记靠近时才发生, 在生物素基化的肽、His-GR-LBD、抗生蛋白链菌素 -APC 和抗 -His- 销穴合物的混合物中的能量转移的测量将指示 ROR γ -LBD/ 肽结合。最终的在 50 μ l 中的测定条件是: TR-FRET 缓冲液 [50mM KCl, 50mM TRIS, 1mM Na-EDTA, 0. 1mM DTT, (pH7. 0)] ;6His (GST) ROR γ -LBD10nM、抗 -6His-Eu1. 25nM、SRC1_2 肽 0. 1 μ M、Strep-APC8nM。同样, 可监控向反应混合物 (DMSO 浓度 0. 1%) 中加入的化合物的剂量 - 曲线引起的肽结合的变化。在 4℃温育过夜之后, 使用 Envision 荧光读数器以时间分辨模式 (Perkin Elmer) 在 384 孔板 (Perkin Elmer, 60007299) 的各孔中读取在 665nm 的荧光发射 (激发波长 340nm)。剂量响应数据进行曲线拟合 (IBDS Software, ActivityBase), 计算 pEC50 值。使用规程 A 的实施例 1-23 的 pEC50 值在下表 6 中给出。所有的本发明化合物都具有 4 以上的 pEC50。优选的是具有大于 5 的 pEC50 的化合物。

[0774] 表 6

[0775]

实施例	pEC50
1	7. 97
2	6. 61
3	7. 73
4	8. 08
5	6. 76
6A	7. 87

[0776]

6B	6. 65
7	7. 85
8	5. 31
9	5. 03
10	7. 64
11A	6. 47
11B	7. 35

11C	6. 29
11D	6. 28
11E	7. 57
11F	7. 4
11G	7. 22
11H	7. 15
11I	7. 14
11J	5. 72
11K	7. 67
11L	7. 58
11M	7. 98
11N	7. 59
12	7. 17
13A	6. 81
13B	7. 1
13C	7. 12
13D	7. 28
13E	7. 58
13F	6. 78
14	5. 71
15A	6. 56
15B	6. 74
15C	7. 85

[0777]

15D	5.35
15E	6.29
17	5.91
18	5.48
16	6.02
20	5.45
21A	6.41
21B	6.24
21C	6.21
21D	6.13
22	5.3
23	5.99

[0778] TR-FRET 测定 (规程 B)

[0779] HIS- 标记的 ROR γ -LBD 使用杆状病毒表达系统以重组体表达在 SF9 细胞中。该蛋白质未进行纯化。细胞溶解, 溶胞产物用作测定用的 ROR γ -LBD 来源。制备 ROR γ -LBD 溶胞产物在测定缓冲液 (25mM HEPES pH7.0, 100mM NaCl, 0.01%Tween, 0.1%BSA) 中的 1:80 稀释液, 将 5 μ L 加入各孔 (ROR γ -LBD 最终浓度 $\sim$ 10nM) 中。对照孔接收来自未表达 ROR γ -LBD 的 SF9 细胞的溶胞产物。

[0780] 使用测定缓冲液, 将待测化合物稀释至在 DMSO 中的 100x 最终测试浓度, 进一步稀释至 4x 最终测试浓度以提供测试化合物混合物。将测试化合物混合物的等分液 (5 μ L) 加入各孔中。

[0781] 来自 SRC1-2 的生物素基化的 -LXXLL 肽 (生物素 -CPSSHSSLTERHKILHRLQLQEGSPS) 的 4x 储备液在测定缓冲液中制备, 向各孔中加入 5 μ L 等分液 (450nM 最终浓度)。制备钨标记的抗 -HIS 抗体 (2nM 最终浓度) 和 APC 偶联抗生蛋白链菌素 (60nM 最终浓度) 的 4x 溶液, 向各孔中加入 5 μ L 等分液。

[0782] 最终测定混合物温育 4 小时过夜, 荧光信号在 Envision 读板器上测量: (激发过滤器 =340nm; APC 发射 =665nm; 钨发射 =615nm; 分色镜 =D400/D630; 延迟时间 =100 μ s, 积分时间 =200 μ s)。

[0783] 使用 GraphPad Prism 软件, 由 665nm 处的荧光信号除以 615nm 处的荧光信号的商计算测试化合物的 IC50 值。

[0784] TR-FRET 测定 (规程 C)

[0785] 使用杆状病毒表达系统,将 HIS- 标记的 ROR γ -LBD 蛋白表达在 SF9 细胞中。ROR γ -LBD 蛋白通过谷胱甘肽琼脂糖色谱纯化。分开地,溶解未表达任何重组蛋白的 SF9 细胞,然后以 0.25 μ l 溶胞产物(来自 10,000 个 SF9 细胞)/nM 经纯化的蛋白质,将溶胞产物加入纯化后的 ROR γ -LBD 中。而后,将混合物稀释于测定缓冲液(50mM Tris pH7.0, 50mM KCl, 1mM EDTA, 0.1mM DTT)中,以在 384 孔测定板中得到 3nM 的 ROR γ -LBD 最终浓度。

[0786] 通过 Echo550 液体处理器(Labcyte, CA)使用声频微滴注射技术,将测试化合物注入测定板中。

[0787] 在测定缓冲液中制备来自辅激活因子 SRC1 的生物素基化的 -LXXLL 肽(生物素 -CPSSHSSLTERHKILHRLQLQEGSPS)的储备液,将其加入各孔中(100nM 最终浓度)。向各孔中还加入钨标记的抗 -HIS 抗体(1.25nM 最终浓度)和 APC 结合型抗生蛋白链菌素(8nM 最终浓度)。

[0788] 最终的测定混合物在 4°C 温育过夜,在 Envision 读板器上测量荧光信号:(激发过滤器 =340nm;APC 发射 =665nm;钨发射 =615nm;分色镜 =D400/D630;延迟时间 =100 μ s,积分时间 =200 μ s)。由 665nm 处的荧光信号除以 615nm 处的荧光信号的商计算测试化合物的 IC₅₀ 值。

[0789] 下表 7 列出针对实施例 24A-29 披露的作为 Fret IC₅₀ 值范围的生物数据,其报道为根据下列注解的范围:

[0790] *IC₅₀<50nM

[0791] **IC₅₀>50 且 <500nM

[0792] ***IC₅₀>500 且 <10000nM

[0793] ****IC₅₀>10000nM

[0794] 表 7

[0795]

实施例	Fret IC ₅₀	测定规程
24A	*	B
24B	*	B
24C	*	B
24D	***	B
24E	***	B
24F	***	B
24G	***	B
24H	*	B
24I	*	B

24J	**	B
24K	*	B
24L	*	B
24M	*	B
24N	*	B
24O	*	B
24P	*	B
24Q	**	B
24R	*	B
24S	***	B
24T	****	B
24U	*	B
24V	*	B
24W	*	B
24X	**	B
24Y	*	B
24Z	****	B
24AA	*	B
24AB	*	B

[0796]

24AC	***	B
24AD	***	B
24AE	***	B
24AF	*	B

24AG	*	B
24AH	*	B
24AI	**	B
24AJ	**	B
24AK	*	B
24AL	****	C
24AM	*	B
24AN	*	B
24AO	*	B
24AP	***	B
24AQ	*	B
24AR	*	B
24AS	*	C
24AT	*	B
24AU	*	C
24AV	**	C
24AW	**	C
24AX	*	B
24AY	**	B
24AZ	**	B
24BA	*	B
24BB	*	B
24BC	***	B
24BD	***	B

24BE	*	B
24BF	*	B

[0797]

24BG	**	C
25A	*	B
25B	*	B
25C	*	B
25D	*	B
25E	*	B
25F	*	B
25G	**	B
25H	*	B
25I	**	B
25J	*	B
25K	*	B
25L	*	B
25M	*	B
25N	*	C
25O	*	B
25P	*	B
25Q	*	B
25R	*	B
25S	*	C
25T	*	C

25U	*	C
25V	*	C
25W	*	C
26A	*	B
26B	*	B
26C	*	B
26D	*	B
26E	*	B
26F	*	C

[0798]

26G	*	C
26H	*	B
26I	*	B
26J	*	B
27A	*	B
27B	*	B
28	*	B
29	**	B

[0001]

序列表

<110> Barr, Kenneth Jay
Beresis, Richard Thomas
Cals, Jos M.G.B.
Duan, Xiaobang
Karstens, Willem Frederik Johan
van der Stelt, Mario
Azevedo, Rita Corte Real Goncalves
Zhang, Dongshan

<120> ROR γ T 抑制剂

<130> 2011.180

<150> EP11154188.4
<151> 2011-02-11

<160> 2

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SRC1_2 肽

<400> 1
Cys Pro Ser Ser His Ser Ser Leu Thr Glu Arg His Lys Ile Leu His
1 5 10 15
Arg Leu Leu Gln Glu Gly Ser Pro Ser
20 25

<210> 2
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SCR1_2 肽

<223> Xaa 可为任意氨基酸

<400> 2
Leu Xaa Xaa Leu Leu
1 5