



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112979630 A

(43) 申请公布日 2021.06.18

(21) 申请号 202110007104.5

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(22) 申请日 2015.10.30

代理人 李志强

(30) 优先权数据

62/072563 2014.10.30 US

(51) Int.Cl.

C07D 417/06 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

201580071983.0 2015.10.30

(71) 申请人 詹森药业有限公司

地址 比利时·比尔斯·特恩豪特斯路30号

(72) 发明人 H·文卡特桑 V·塔尼斯

O·金泽 C·格格 C·斯蒂内克

G·克勒伊曼恩 T·霍弗曼恩

S·戈德伯格 A·M.福里伊

X·薛

权利要求书2页 说明书131页

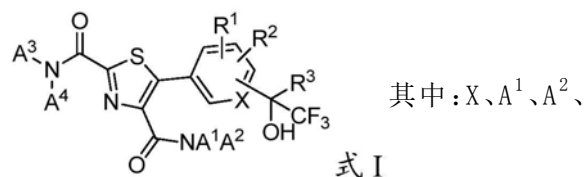
序列表4页

(54) 发明名称

作为ROR  $\gamma$  t调节剂的三氟甲基醇

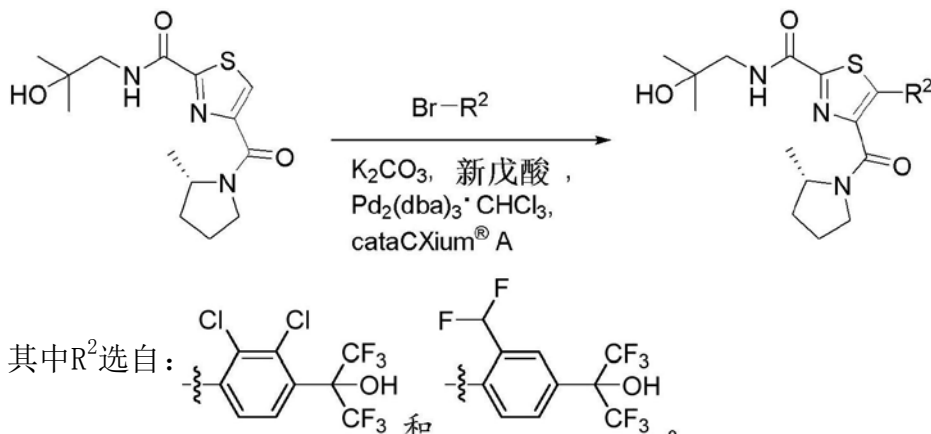
(57) 摘要

本发明涉及作为ROR  $\gamma$  t调节剂的三氟甲基醇。本发明包括式I化合物。

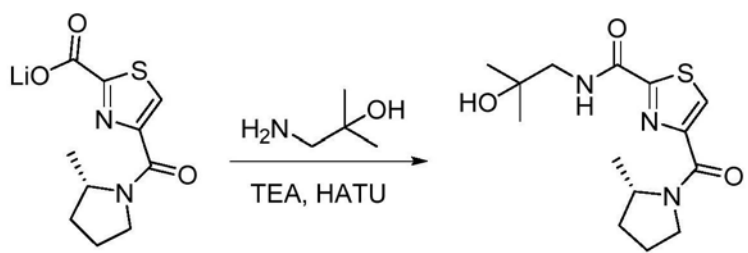


A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>定义于说明书中。本发明还包括一种治疗或改善综合征、障碍或疾病的方法,其中所述综合征、障碍或疾病是类风湿性关节炎或银屑病。本发明还包括一种通过施用治疗有效量的至少一种权利要求1所述的化合物来调节哺乳动物体内的ROR  $\gamma$  t活性的方法。

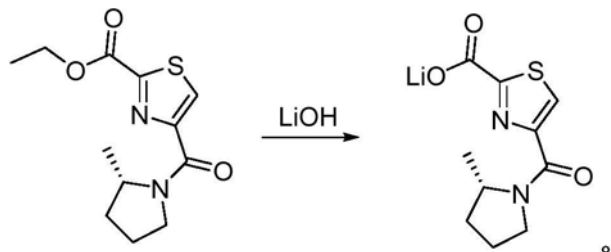
1. 一种制备 (S) -5-(R<sup>2</sup>)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基) 噻唑-2-甲酰胺的方法, 所述方法包括使 (S) -N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基) 噻唑-2-甲酰胺、R<sup>2</sup>-Br、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、新戊酸、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> 和 cataCXium® A 反应的步骤, 如以下反应所示:



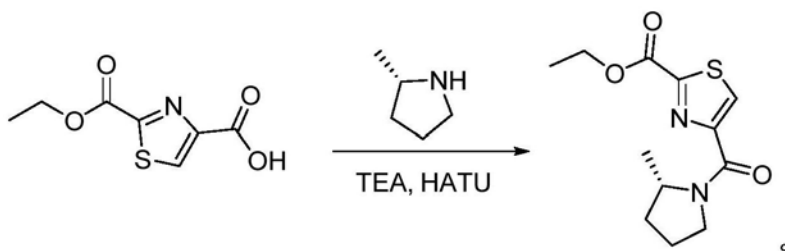
2. 权利要求1的方法, 其还包括通过使 (S) -4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基) 噻唑-2-甲酸锂与1-氨基-2-甲基丙-2-醇、TEA和HATU反应来合成 (S) -N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基) 噻唑-2-甲酰胺, 如以下反应所示:

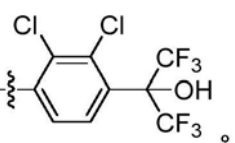


3. 权利要求2的方法, 其还包括通过使 (S) -4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基) 噻唑-2-甲酸乙酯与LiOH反应来合成 (S) -4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基) 噻唑-2-甲酸锂, 如以下反应所示:



4. 权利要求3的方法, 其还包括通过使2-(乙氧基羰基) 噻唑-4-甲酸、(S) -2-甲基吡咯烷、TEA和HATU反应来合成 (S) -4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基) 噻唑-2-甲酸乙酯, 如以下反应所示:



5. 权利要求4的方法, 其中R<sup>2</sup>是: 。

## 作为Ror $\gamma$ t调节剂的三氟甲基醇

[0001] 本申请是分案申请,原案申请日为2015年10月30日,申请号为201580071983.0(国际申请号为PCT/US2015/058193;针对的分案申请号:201711211144.1),发明名称为“作为Ror  $\gamma$  t调节剂的三氟甲基醇”。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及取代的噻唑化合物、其药物组合物和使用方法,所述取代的噻唑化合物为核受体ROR  $\gamma$  t的调节剂。更具体地,ROR  $\gamma$  t调节剂可用于预防、治疗或改善ROR  $\gamma$  t介导的炎性综合征、障碍或疾病。

### 背景技术

[0003] 与视黄酸相关的核受体  $\gamma$  t (ROR  $\gamma$  t) 是仅在免疫系统的细胞中表达的核受体,并且是驱动Th17细胞分化的关键转录因子。Th17细胞是CD4<sup>+</sup>T细胞的亚群,Th17细胞在它们的表面上表达CCR6,以介导它们迁移至炎症部位,并且依赖于IL-23刺激,通过IL-23受体来进行它们的保持和扩增。Th17细胞会产生多种促炎细胞因子,包括IL-17A、IL-17F、IL-21和IL-22 (Korn, T., E. Bettelli等人(2009), “IL-17 and Th17 Cells.” *Annu Rev Immunol* 27:485-517), 这些细胞因子刺激组织细胞产生一系列炎性趋化因子、细胞因子和金属蛋白酶,并且促进粒细胞的募集 (Kolls, J.K. 和 A. Linden (2004) “Interleukin-17 family members and inflammation.” *Immunity* 21(4):467-76; Stamp, L.K., M.J. James等人, (2004), “Interleukin-17: the missing link between T-cell accumulation and effector cell actions in rheumatoid arthritis” *Immunol Cell Biol* 82(1):1-9)。Th17细胞已被证明是包括胶原诱导性关节炎 (CIA) 和实验性自身免疫性脑脊髓炎 (EAE) 在内的多种自身免疫性炎症模型中的主要致病性群体 (Dong, C. (2006). “Diversification of T-helper-cell lineages: finding the family root of IL-17-producing cells.” *Nat Rev Immunol* 6(4):329-33; McKenzie, B.S., R.A. Kastelein等人, (2006), “Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway.” *Trends Immunol* 27(1):17-23)。ROR  $\gamma$  t缺陷的小鼠表观健康且繁殖正常,但显示出Th17细胞体外分化受损,体内Th17细胞群数量显著降低,并且对EAE敏感性的降低 (Ivanov, II, B.S. McKenzie等人, (2006), “The orphan nuclear receptor ROR $\gamma$  directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+T helper cells.” *Cell* 126(6):1121-33)。缺乏IL-23 (Th17细胞存活所必需的细胞因子) 的小鼠不能产生Th17细胞,并且对于EAE、CIA和炎性肠病 (IBD) 具有抗性 (Cua, D.J., J. Sherlock等人 (2003) “Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain.” *Nature* 421(6924):744-8; Langrish, C.L., Y. Chen等人 (2005) “IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation.” *J Exp Med* 201(2):233-40; Yen, D., J. Cheung等人 (2006). “IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6.” *J Clin Invest* 116(5):1310-6)。与

上述发现相符,抗IL23特异性单克隆抗体会阻断小鼠疾病模型中银屑病样炎症的发展(Tonel,G.,C.Conrad等人,“Cutting edge:A critical functional role for IL-23 in psoriasis.”J Immunol 185(10):5688-91)。

[0004] 在人体中的许多观察结果都支持IL-23/Th17途径在炎性疾病发病机制中的作用。由Th17细胞产生的关键细胞因子IL-17在多种过敏性疾病和自身免疫性疾病中的表达水平升高(Barczyk,A.,W.Pierzchala等人(2003)“Interleukin-17 in sputum correlates with airway hyperresponsiveness to methacholine.”Respir Med 97(6):726-33; Fujino,S.,A.Andoh等人(2003)“Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease.”Gut 52(1):65-70;Lock,C.,G.Hermans等人(2002)“Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis.”Nat Med 8(5):500-8;Krueger,J.G.,S.Fretzin等人,“IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis.”J Allergy Clin Immunol 130(1):145-154e9)。此外,人类基因研究显示,Th17细胞表面受体IL-23R和CCR6的基因多态性与对IBD、多发性硬化症(MS)、类风湿性关节炎(RA)和银屑病的易感性具有关联(Gazouli,M.,I.Pachoula等人“NOD2/CARD15,ATG16L1 and IL23R gene polymorphisms and childhood-onset of Crohn’s disease.”World J Gastroenterol 16(14):1753-8;Nunez,C.,B.Dema等人,(2008)“IL23R:a susceptibility locus for celiac disease and multiple sclerosis?”Genes Immun 9(4):289-93;Bowes,J.和A.Barton,“The genetics of psoriatic arthritis:lessons from genome-wide association studies.”Discov Med 10(52):177-83;Kochi,Y.,Y.Okada等人,“A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility.”Nat Genet 42(6):515-9)。

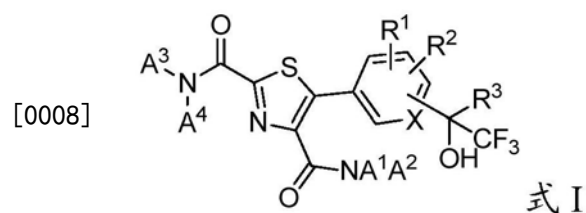
[0005] Ustekinumab(**Stelara**<sup>®</sup>)是一种阻断IL-12和IL-23两者的抗p40单克隆抗体,它被批准用于治疗患有中度至重度斑块型银屑病、需接受光疗或全身治疗的成年患者(18岁或以上)。目前对于银屑病,也正在临床开发仅特异地靶向IL-23的单克隆抗体,以便更加具有选择性地抑制Th17亚群(Garber K. (2011). “Psoriasis:from bed to bench and back” Nat Biotech 29,563-566),进一步揭示了IL-23和ROR $\gamma$  t驱动的Th17途径在该疾病中的重要作用。最近的II期临床研究结果为这一假设提供了有力支持,因为抗IL-17受体和抗IL-17治疗性抗体两者都在慢性银屑病患者中表现出高水平的疗效(Papp,K.A.,“Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis.”N Engl J Med 2012 366(13):1181-9;Leonardi,C.,R.Matheson等人,“Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis.”N Engl J Med 366(13):1190-9)。在RA和葡萄膜炎的早期试验中,抗IL-17抗体也已表现出相关临床反应(Hueber,W.,Patel,D.D.,Dryja,T.,Wright,A.M.,Koroleva,I.,Bruin,G.,Antoni,C.,Draeos,Z.,Gold,M.H.,Durez,P.,Tak,P.P.,Gomez-Reino,J.J.,Foster,C.S.,Kim,R.Y.,Samson,C.M.,Falk,N.S.,Chu,D.S.,Callanan,D.,Nguyen,Q.D.,Rose,K.,Haider,A.,Di Padova,F. (2010) “Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis.”Sci Transl Med 2,5272)。

[0006] 以上所有证据均支持将通过调节ROR $\gamma$  t活性来抑制Th17途径作为治疗免疫介导

的炎症性疾病的有效策略。

## 发明内容

[0007] 本发明包括式I化合物。



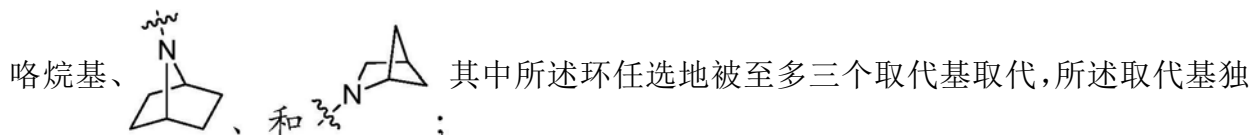
[0009] 其中

[0010] X为CH、CR<sup>1</sup>、或N:

[0011] A<sup>1</sup>为C<sub>(1-2)</sub>烷基;

[0012] A<sup>2</sup>为环丁基、或C<sub>(1-4)</sub>烷基,其中所述C<sub>(1-4)</sub>烷基任选地被OCH<sub>3</sub>或至多三个氟原子取代;

[0013] 或者A<sup>1</sup>和A<sup>2</sup>与它们所连接的氮一起形成环,所述环选自氮杂环丁烷基、哌啶基、吡



立地选自F、CF<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、-CN、和CH<sub>2</sub>OH;

[0014]  $R^1$ 为Cl、C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CHF<sub>2</sub>、OCHF<sub>2</sub>、OCH<sub>3</sub>、F、CH<sub>3</sub>、或-CN;

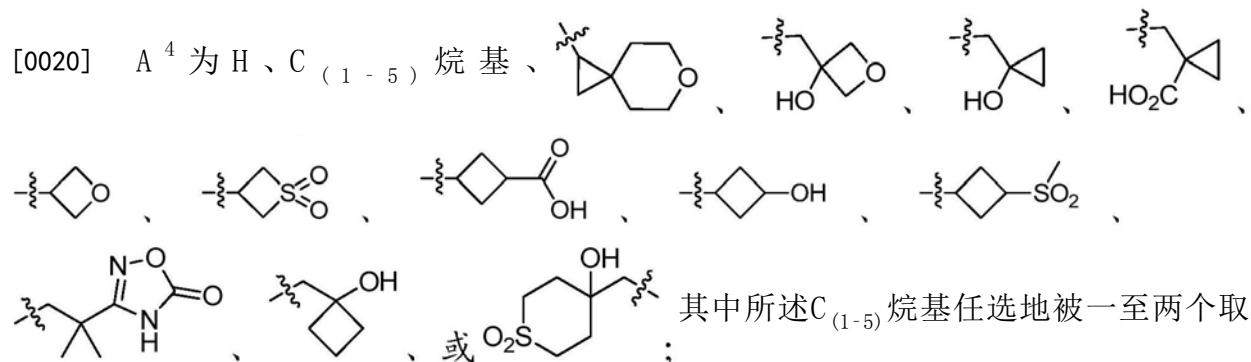
[0015]  $R^2$ 为H、F、或Cl:

[0016] 或者R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>可与它们所连接的苯基一起形成萘基、或喹啉基基团；

[0017]

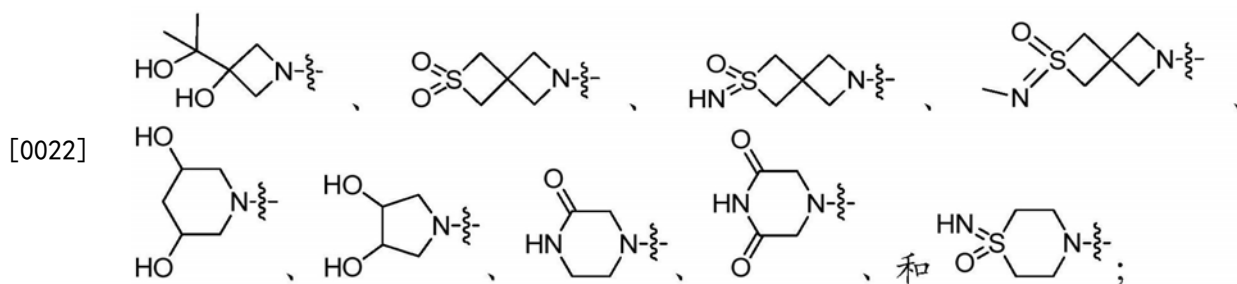
[0018]  $R^3$  为  $CF_3$ 、或  $CH_2CH_3$ ;

[0019]  $A^3$ 为H



代基取代,所述取代基独立地选自COOH、CONH<sub>2</sub>、-CN、和OH;

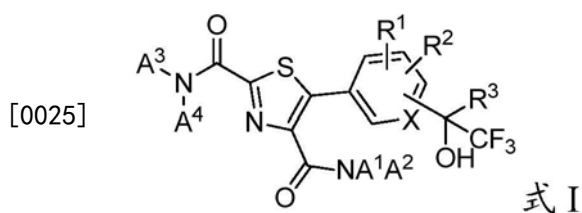
[0021] 或者A<sup>3</sup>和A<sup>4</sup>可与它们所连接的氮一起形成环,所述环选自



[0023] 以及其药学上可接受的盐。

### 具体实施方式

[0024] 本发明包括式I化合物。




[0026] 其中

[0027] X为CH、CR<sup>1</sup>、或N；

[0028] A<sup>1</sup>为C<sub>(1-2)</sub>烷基；

[0029] A<sup>2</sup>为环丁基、或C<sub>(1-4)</sub>烷基，其中所述C<sub>(1-4)</sub>烷基任选地被OCH<sub>3</sub>或至多三个氟原子取代；

[0030] 或者A<sup>1</sup>和A<sup>2</sup>与它们所连接的氮一起形成环，所述环选自氮杂环丁烷基、哌啶基、吡咯烷基、

 其中所述环任选地被至多三个取代基取代，所述取代基独立地选自F、CF<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、-CN、和CH<sub>2</sub>OH；

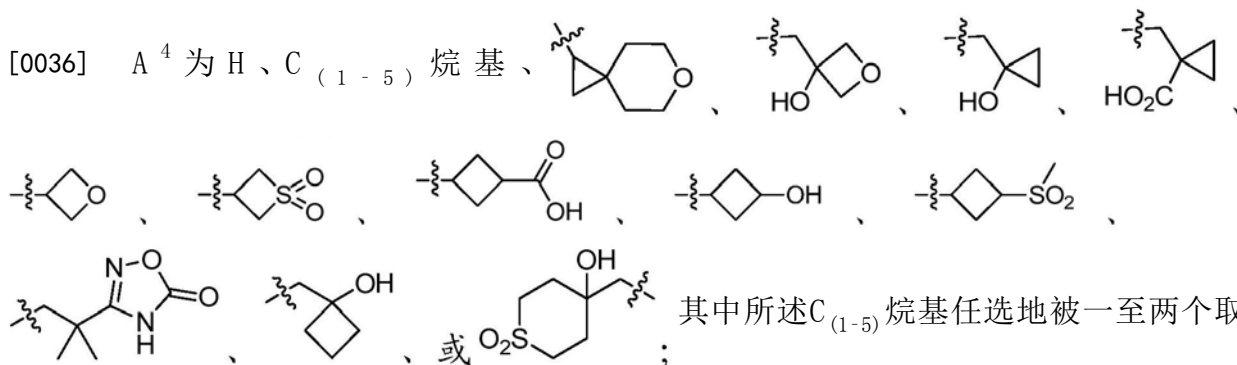
[0031] R<sup>1</sup>为Cl、C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CHF<sub>2</sub>、OCHF<sub>2</sub>、OCH<sub>3</sub>、F、CH<sub>3</sub>、或-CN；

[0032] R<sup>2</sup>为H、F、或Cl；

[0033] 或者R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>可与它们所连接的苯基一起形成萘基、或喹啉基基团；

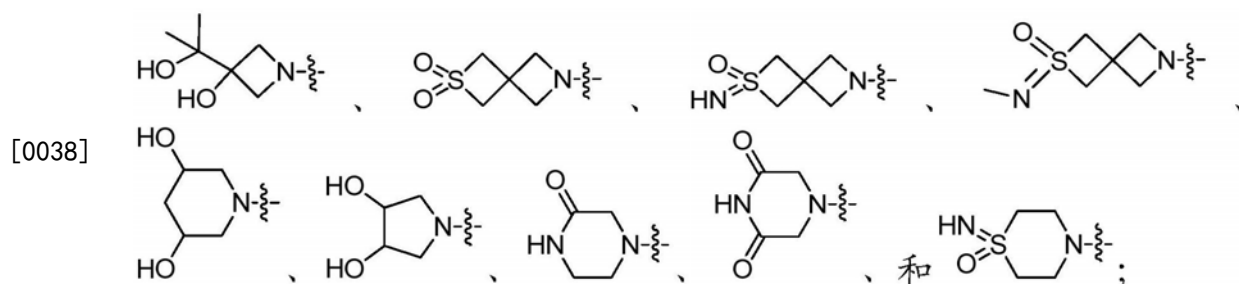
[0034] R<sup>3</sup>为CF<sub>3</sub>、或CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；

[0035] A<sup>3</sup>为H



代基取代,所述取代基独立地选自COOH、CONH<sub>2</sub>、-CN、和OH;

[0037] 或者A<sup>3</sup>和A<sup>4</sup>可与它们所连接的氮一起形成环,所述环选自



[0039] 以及其药学上可接受的盐。

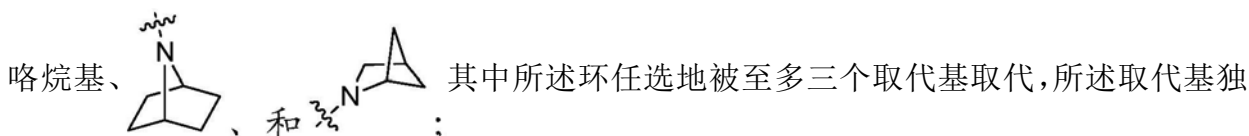
[0040] 在本发明的另一个实施方案中:

[0041] X为CH、CR<sup>1</sup>、或N;

[0042] A<sup>1</sup>为C<sub>(1-2)</sub>烷基;

[0043] A<sup>2</sup>为环丁基、或C<sub>(1-4)</sub>烷基,其中所述C<sub>(1-4)</sub>烷基任选地被OCH<sub>3</sub>或至多三个氟原子取代;

[0044] 或者A<sup>1</sup>和A<sup>2</sup>与它们所连接的氮一起形成环,所述环选自氮杂环丁烷基、哌啶基、吡



立地选自F、CF<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、-CN、和CH<sub>2</sub>OH;

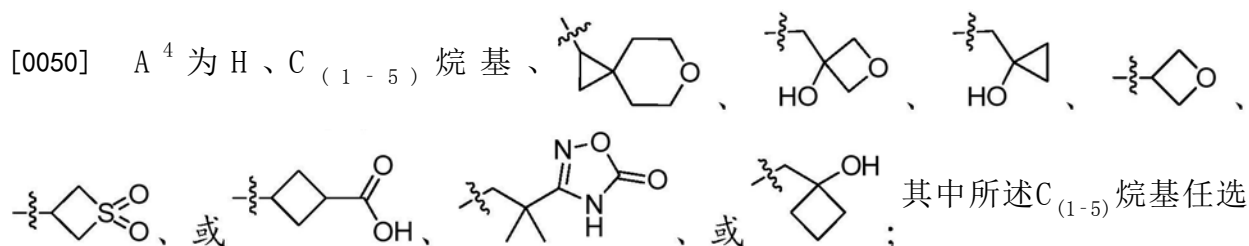
[0045] R<sup>1</sup>为Cl、C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CHF<sub>2</sub>、OCHF<sub>2</sub>、OCH<sub>3</sub>、F、或CH<sub>3</sub>;

[0046] R<sup>2</sup>为H、F、或Cl;

[0047] 或者R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>可与它们所连接的苯基一起形成萘基、或喹啉基基团;

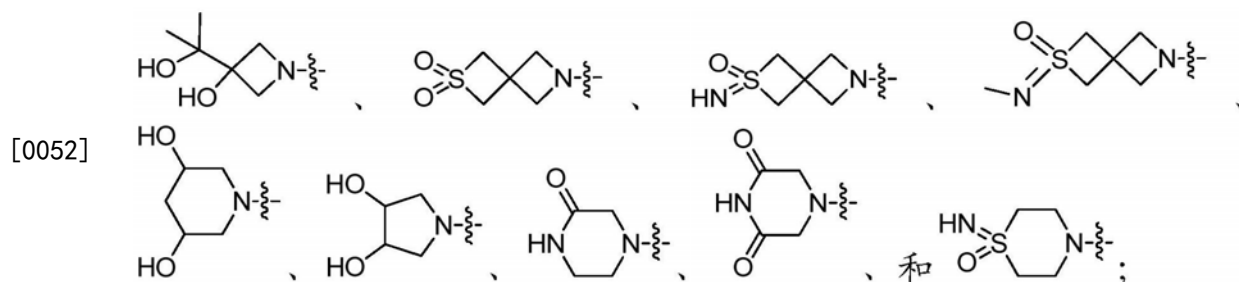
[0048] R<sup>3</sup>为CF<sub>3</sub>、或CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

[0049] A<sup>3</sup>为H



地被一至两个取代基取代,所述取代基独立地选自CONH<sub>2</sub>、-CN、和OH;

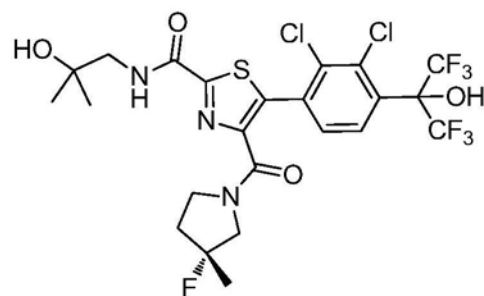
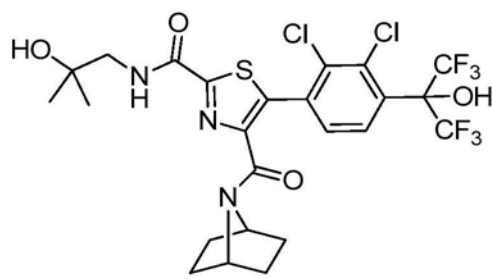
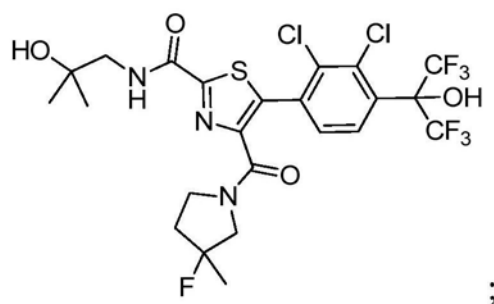
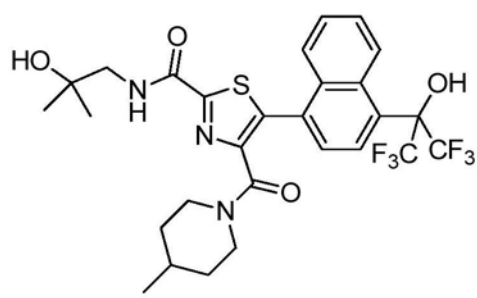
[0051] 或者A<sup>3</sup>和A<sup>4</sup>可与它们所连接的氮一起形成环,所述环选自



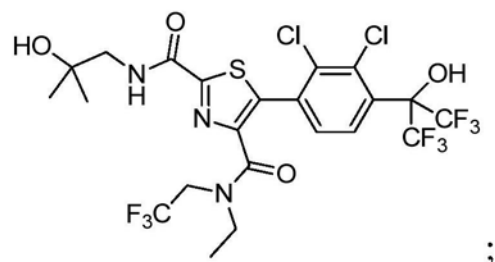
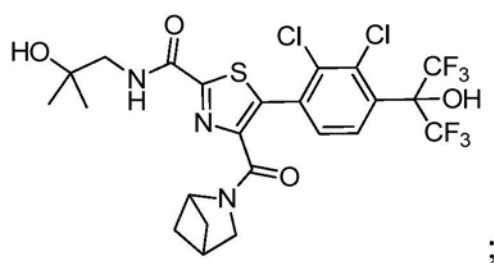
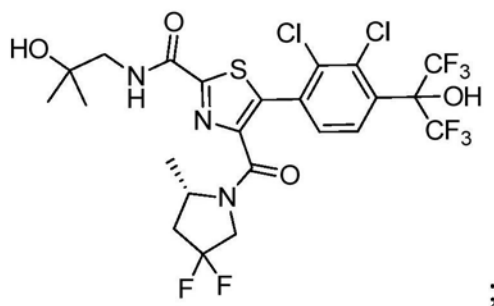
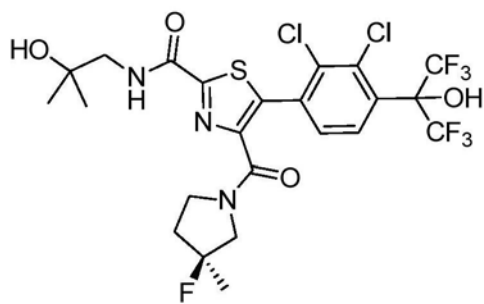
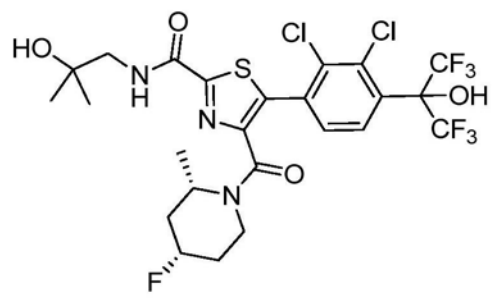
[0053] 以及其药学上可接受的盐。

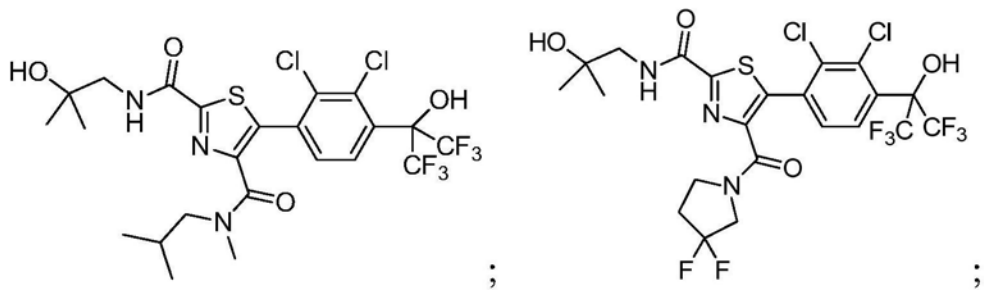
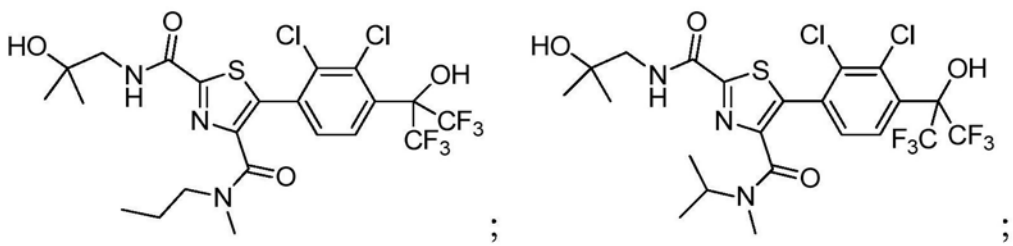




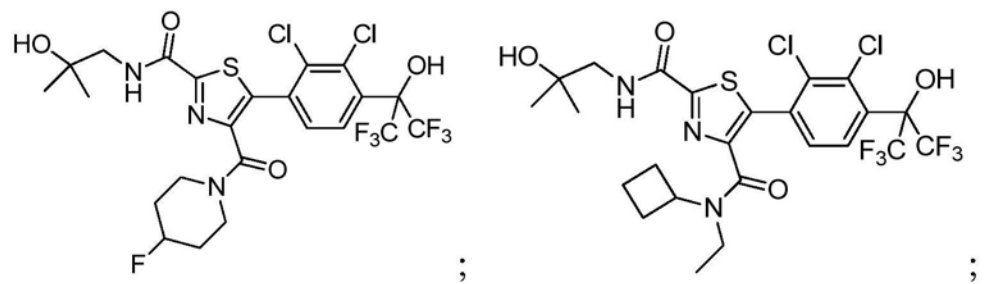
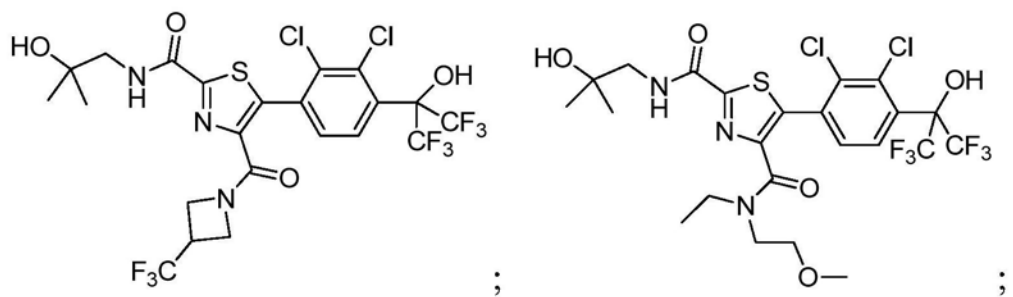
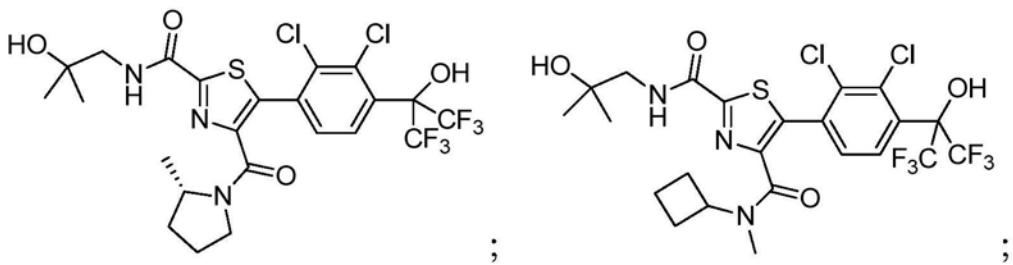


[0071]

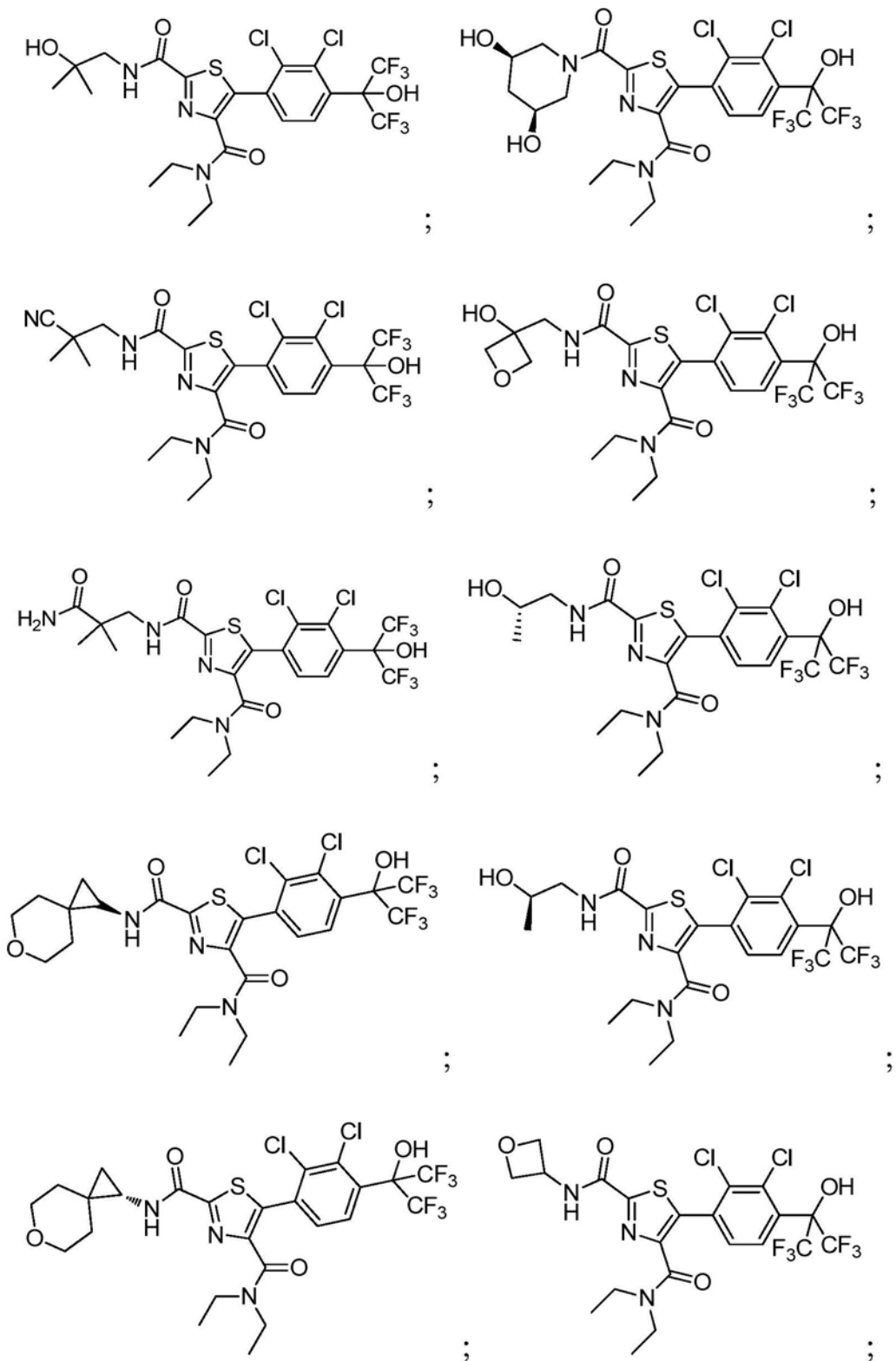




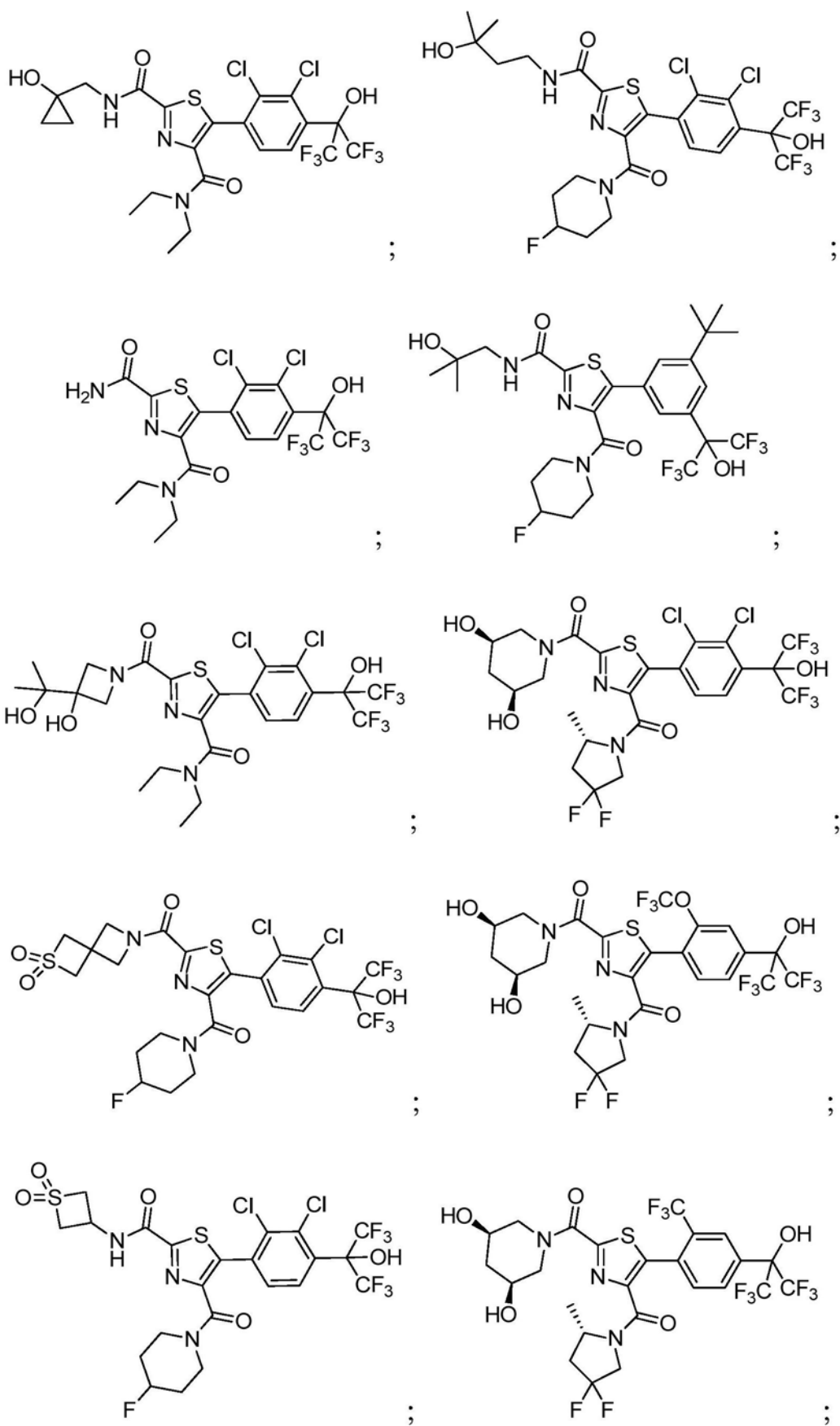
[0072]



[0073]

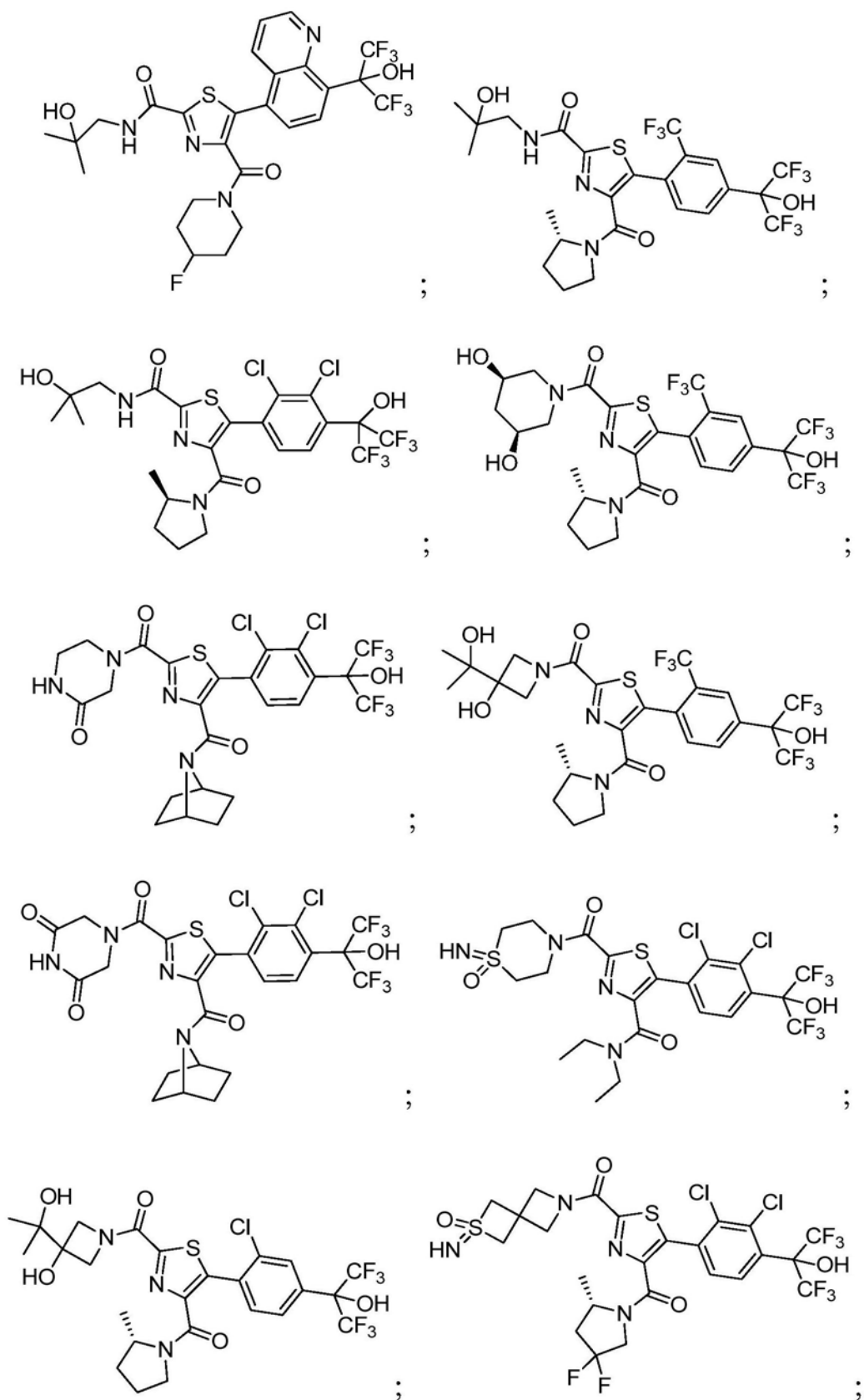


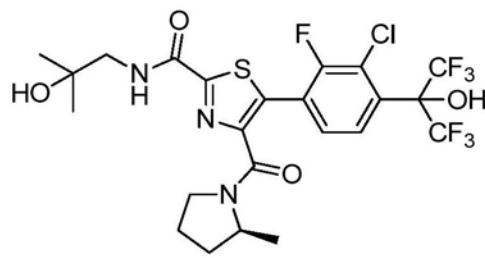
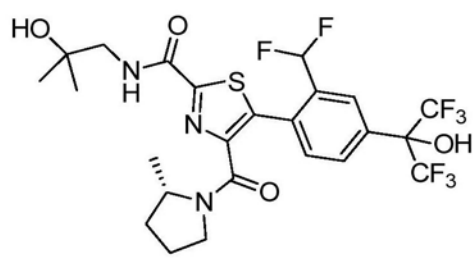
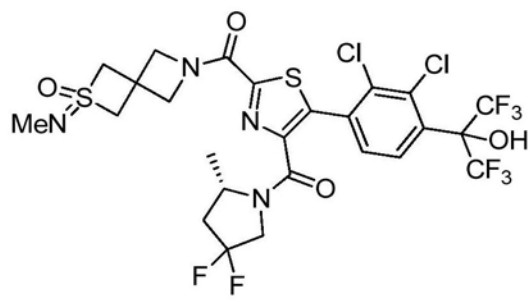
[0074]



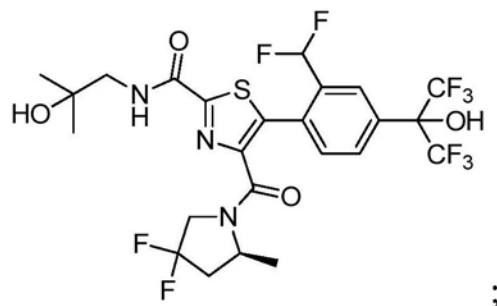
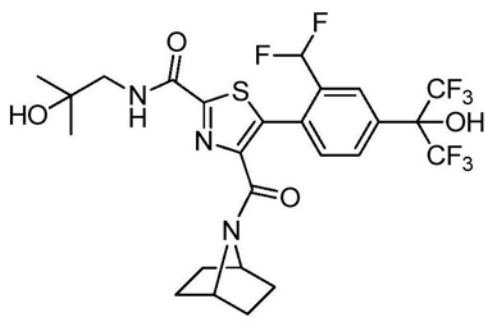
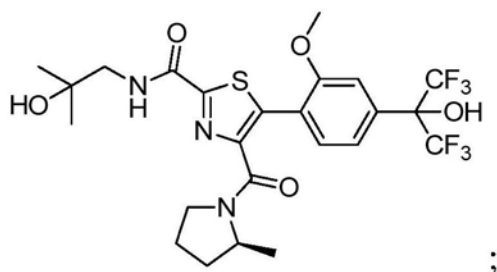
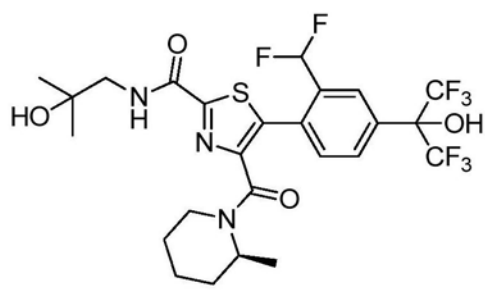
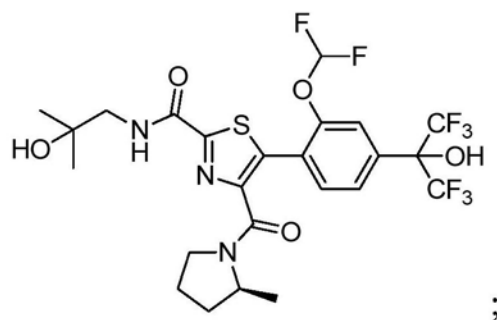
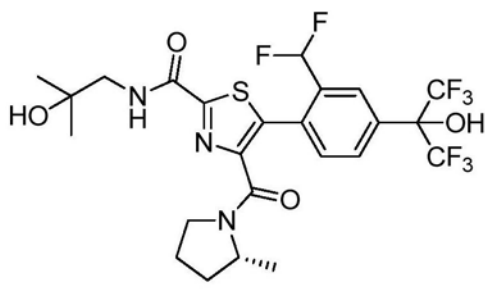


[0076]

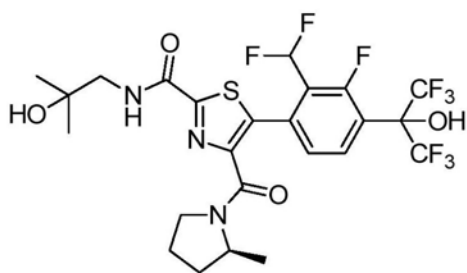




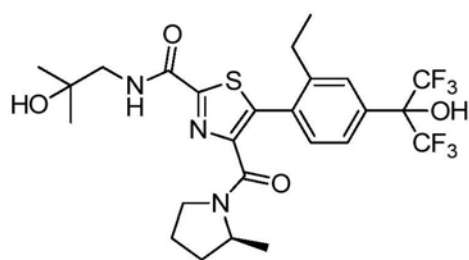
[0077]



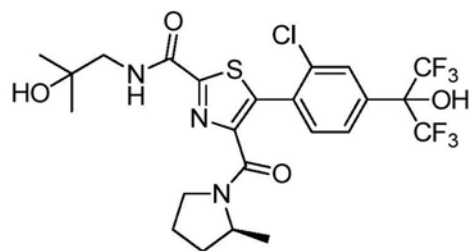




;

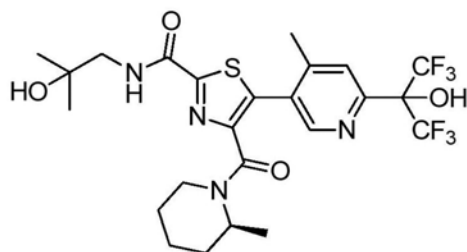


;

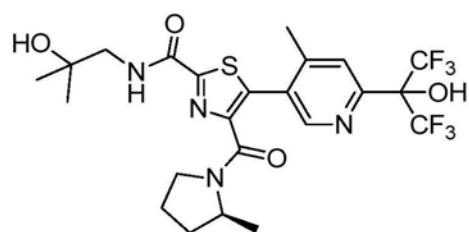


;

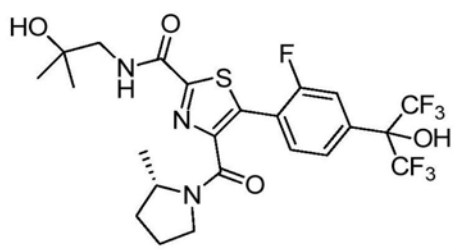
[0078]



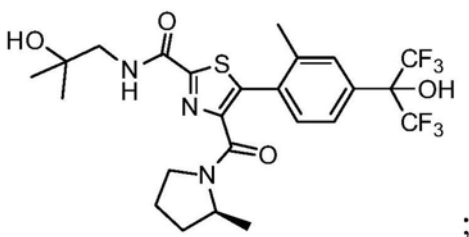
;



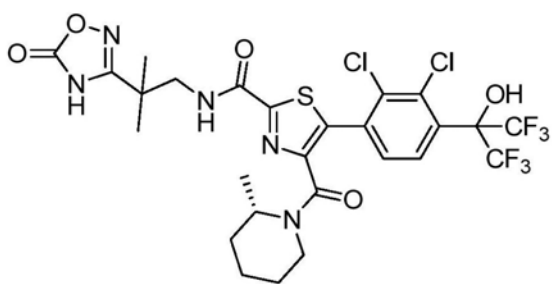
;



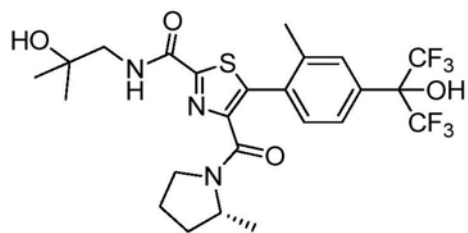
;



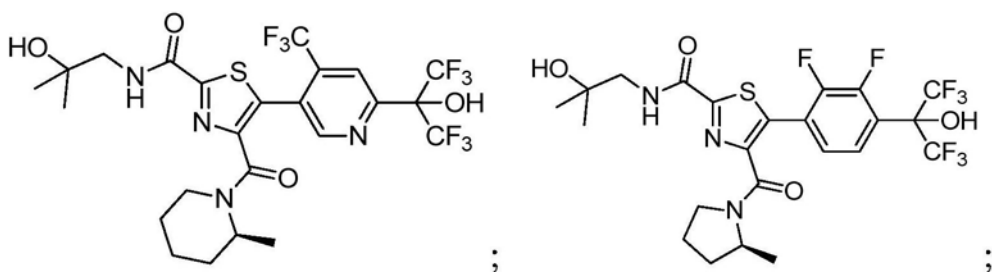
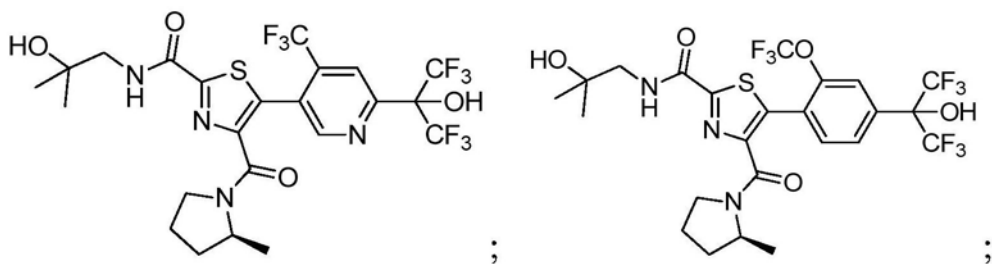
;



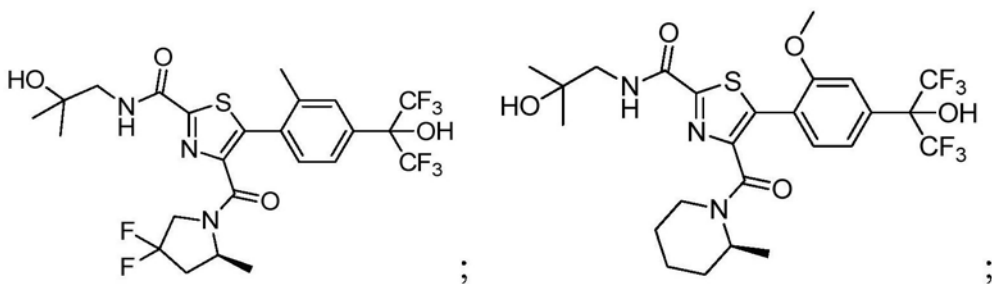
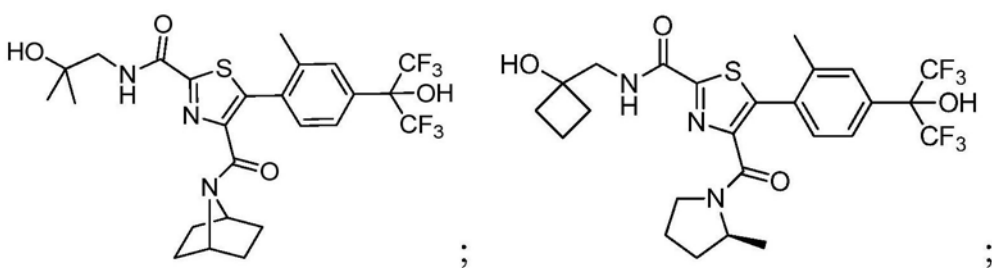
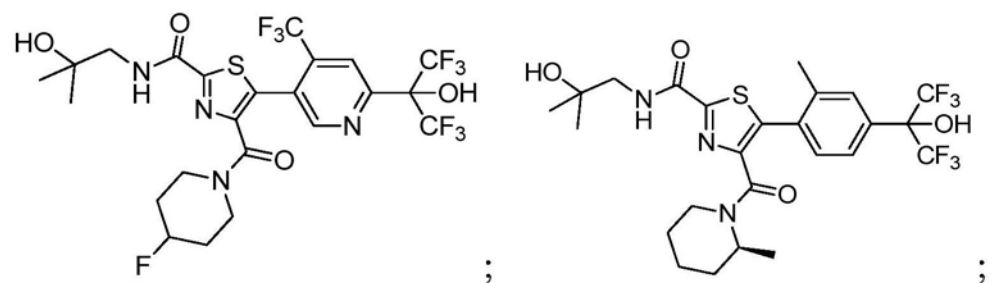
;

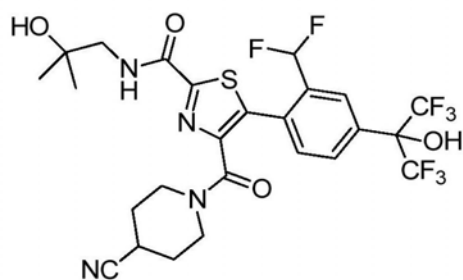


;

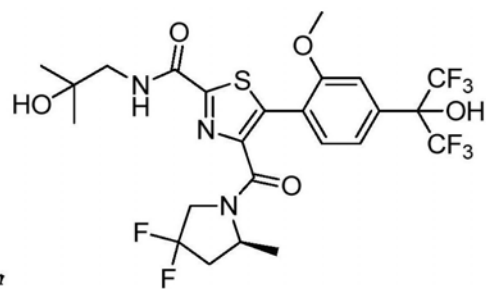


[0079]



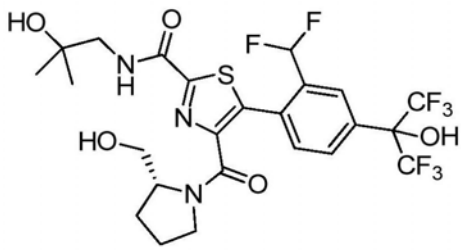


; 和

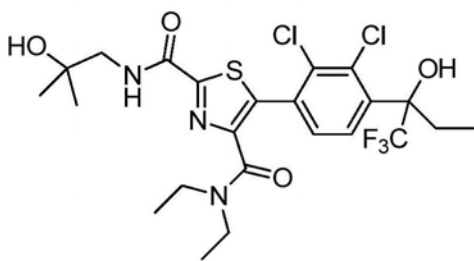


;

[0080]



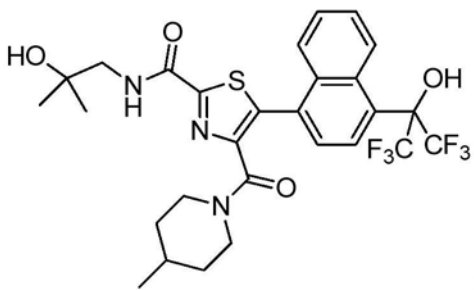
;



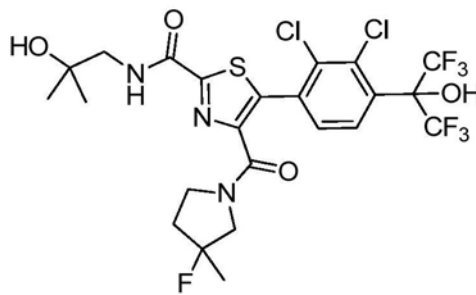
;

[0081] 以及其药学上可接受的盐。

[0082] 本发明的另一个实施方案为选自以下的化合物:

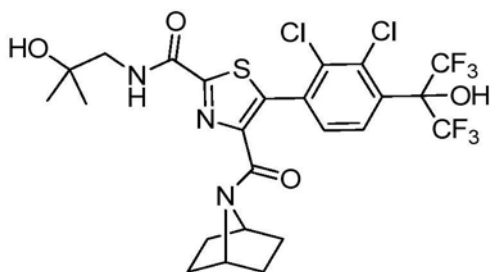


;

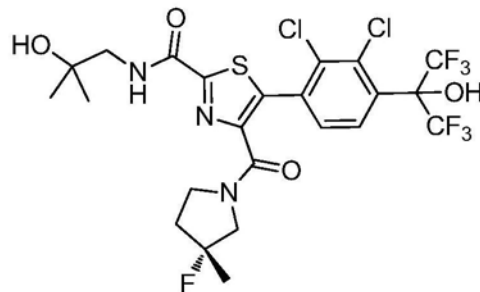


;

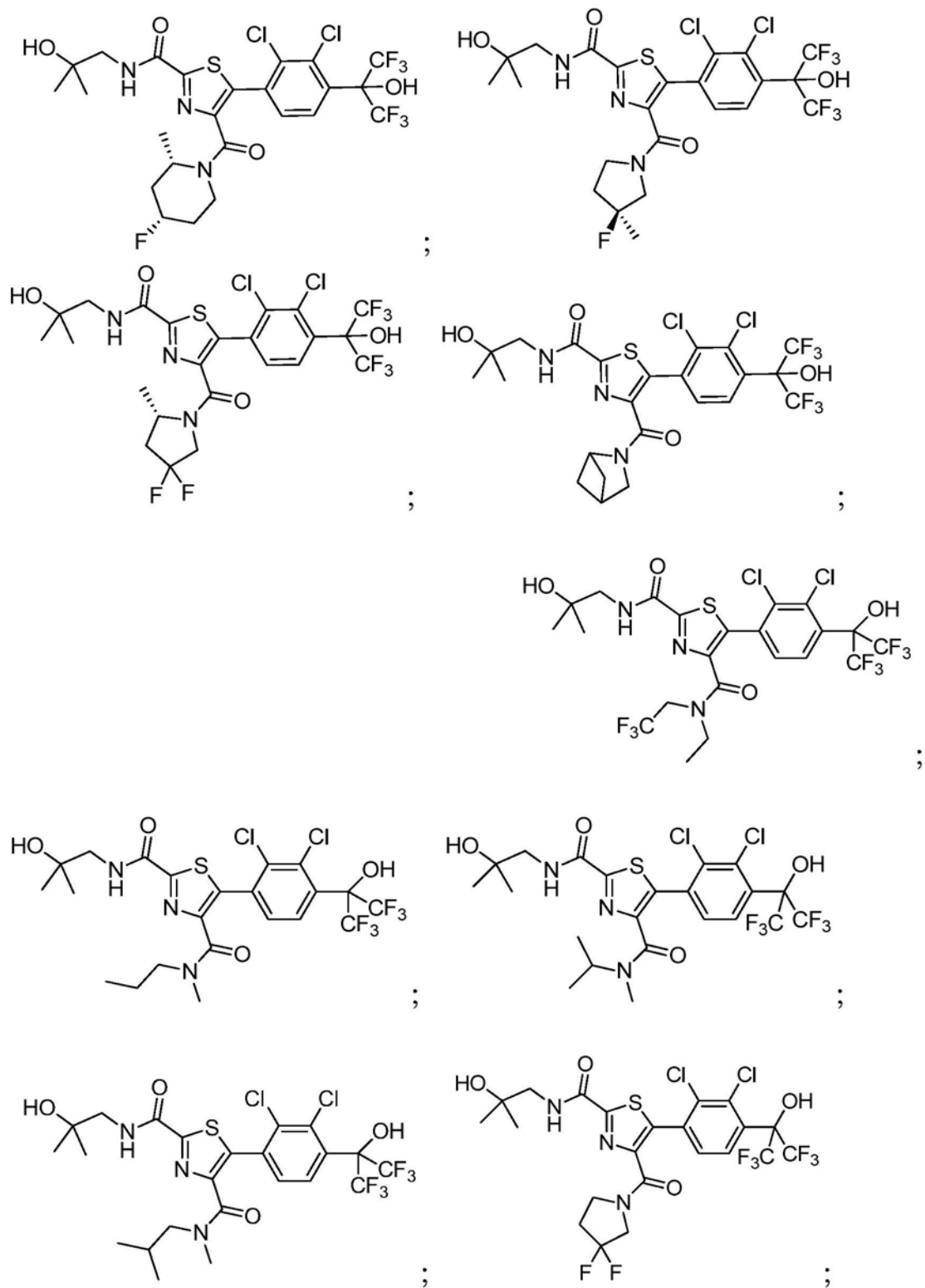
[0083]

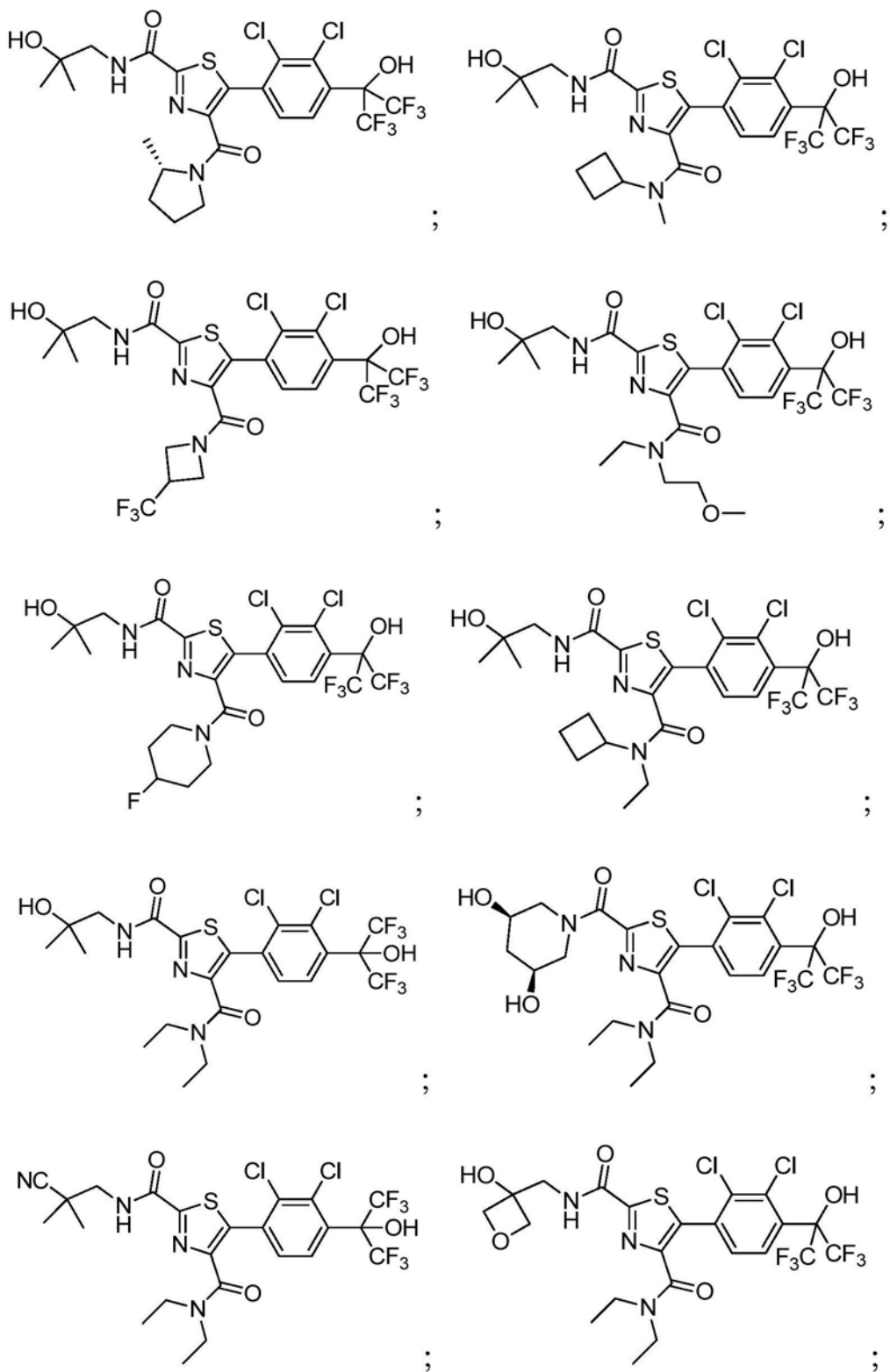


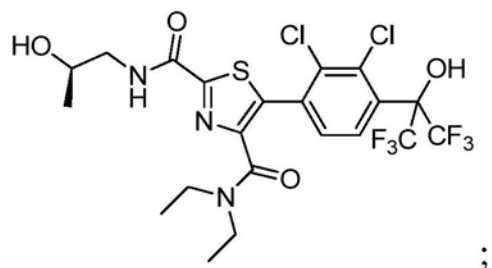
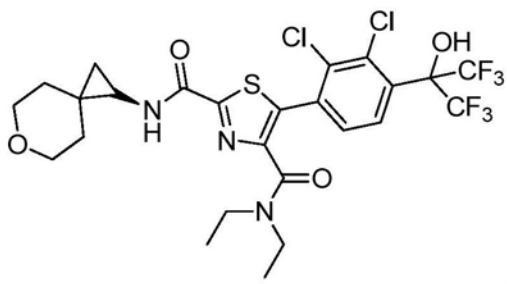
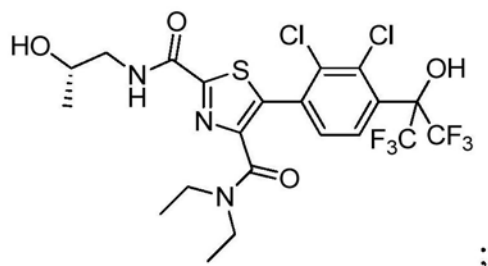
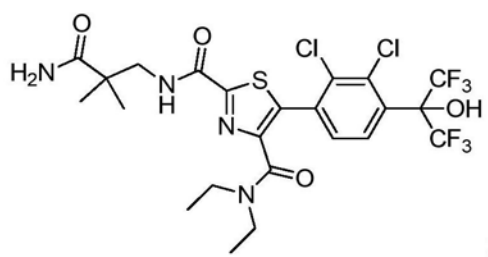
;



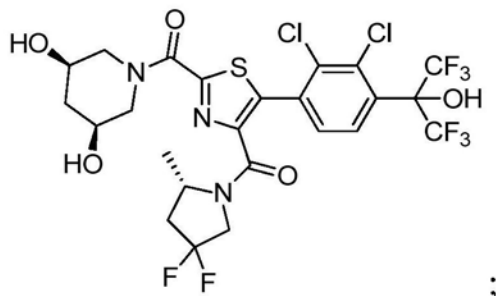
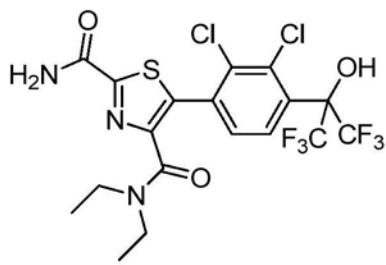
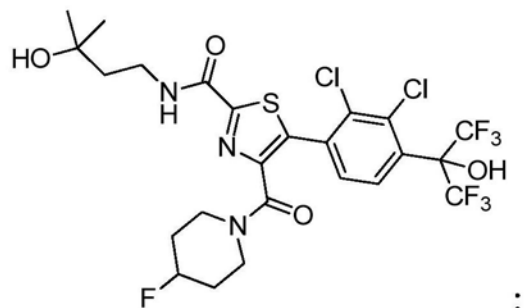
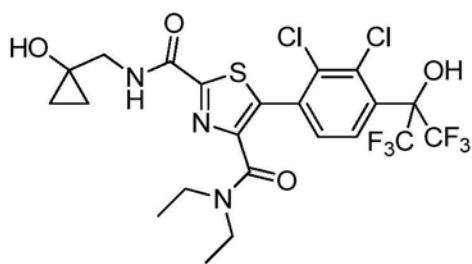
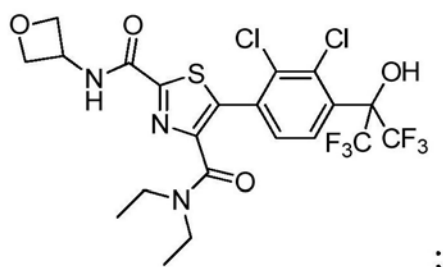
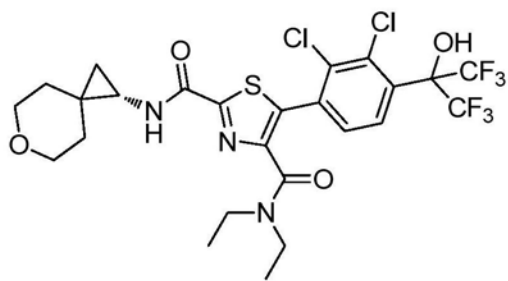
[0084]



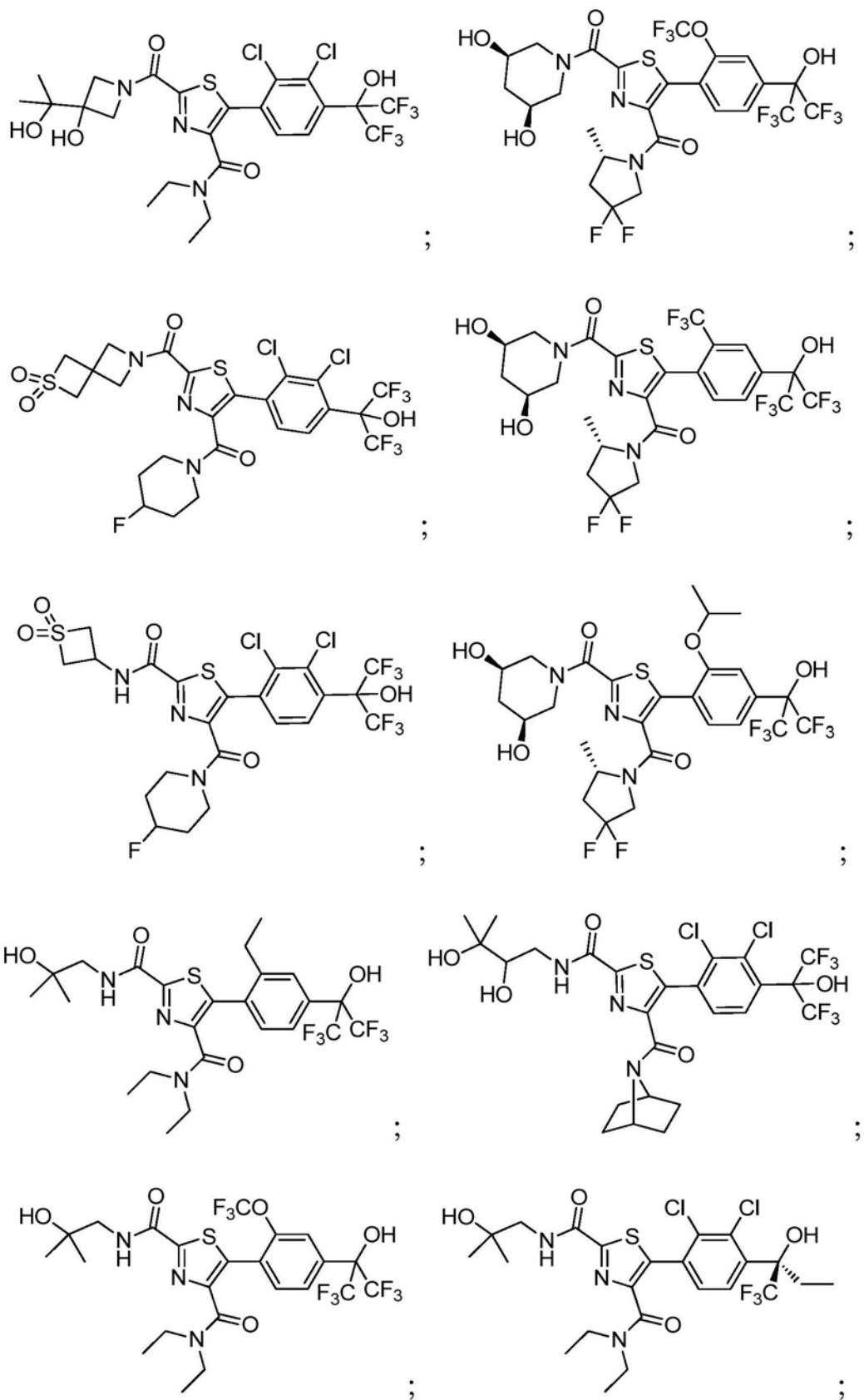




[0086]



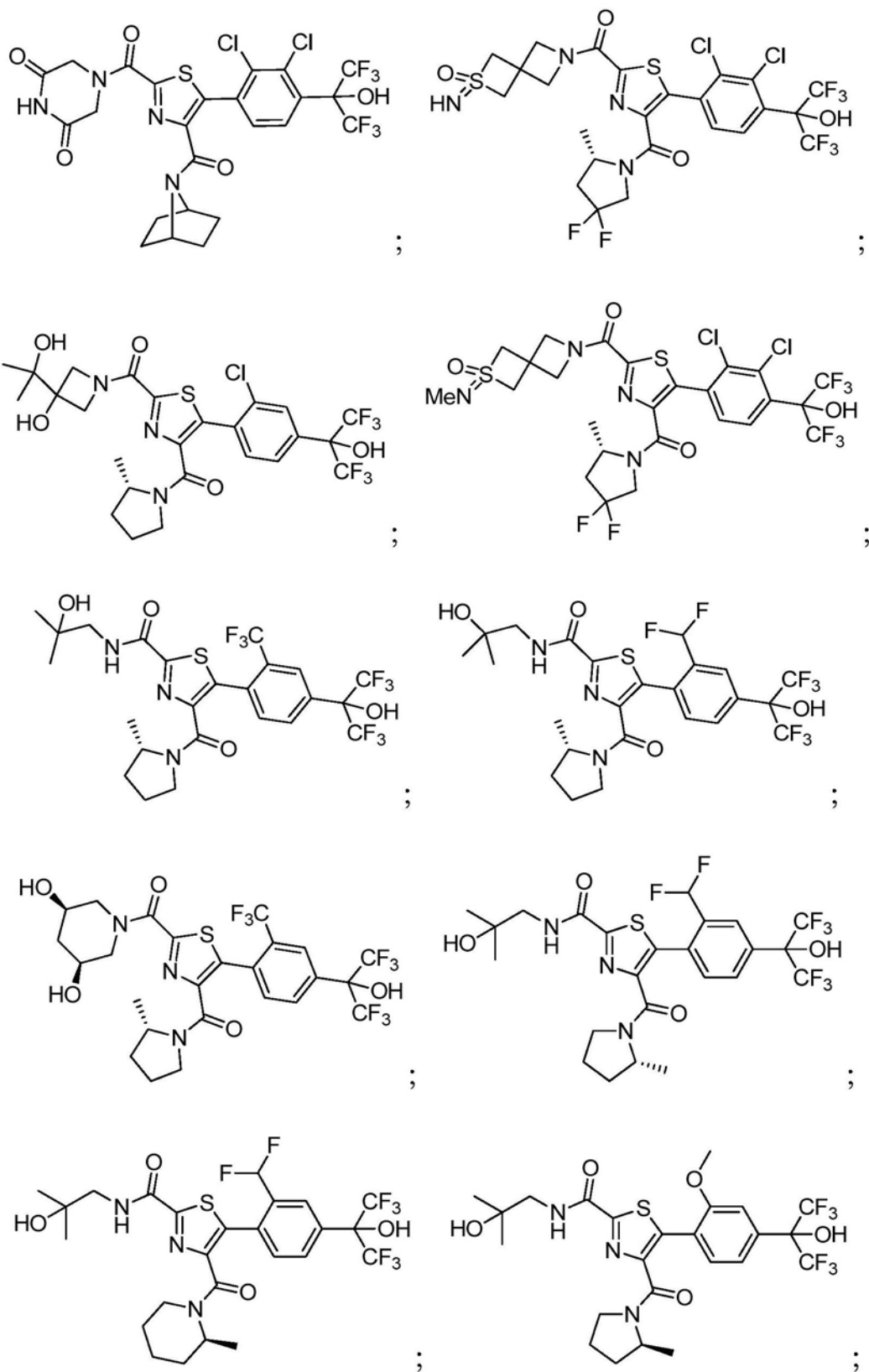
[0087]

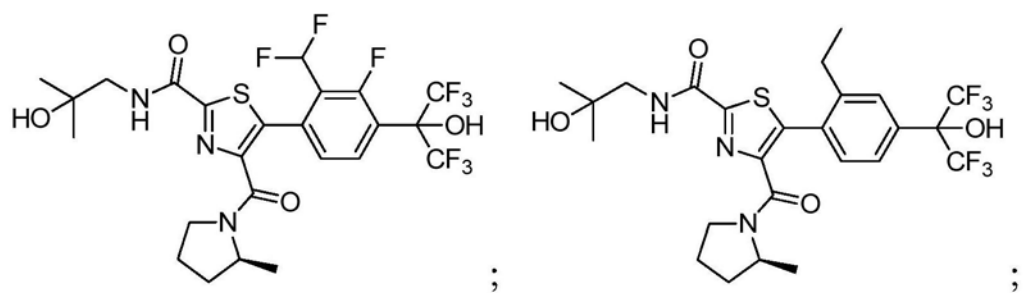
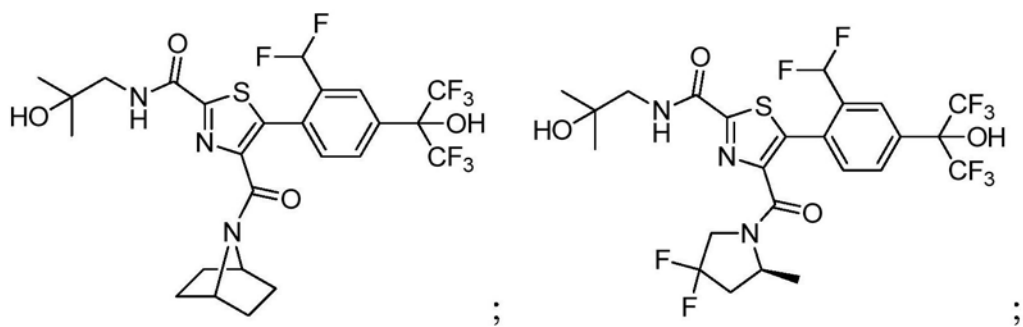




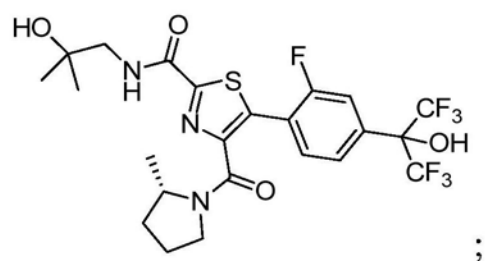
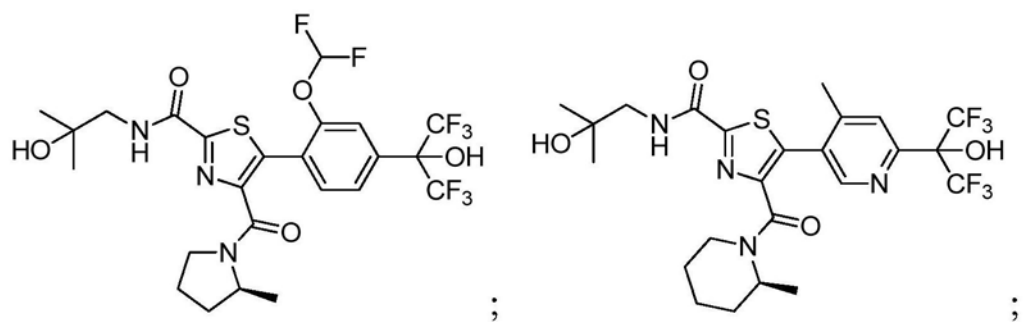
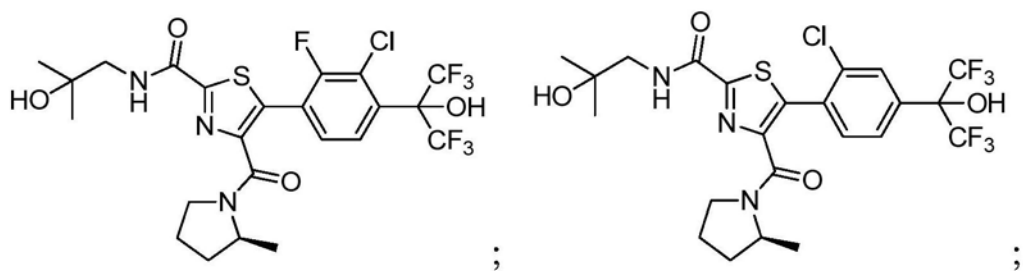


[0089]

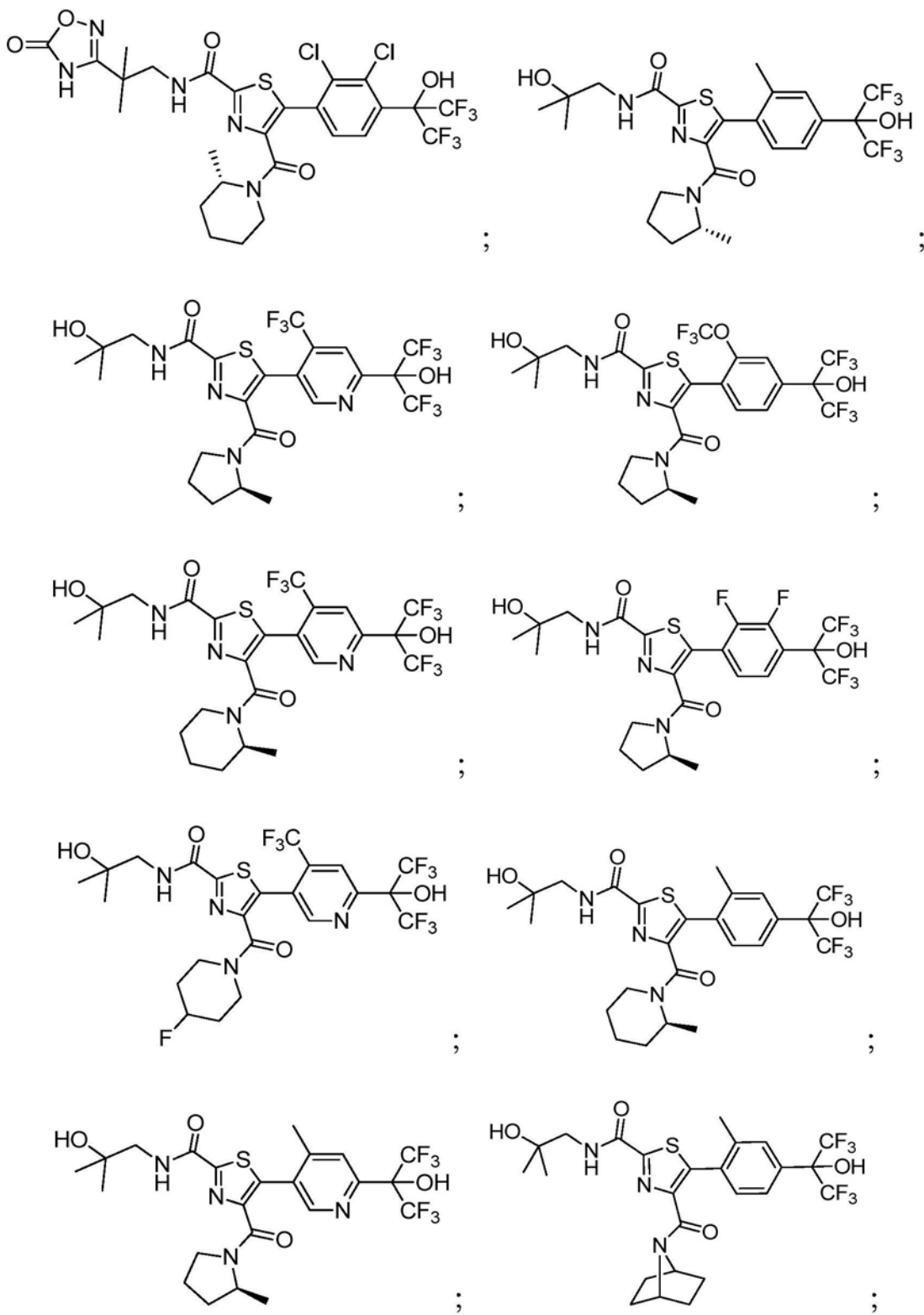


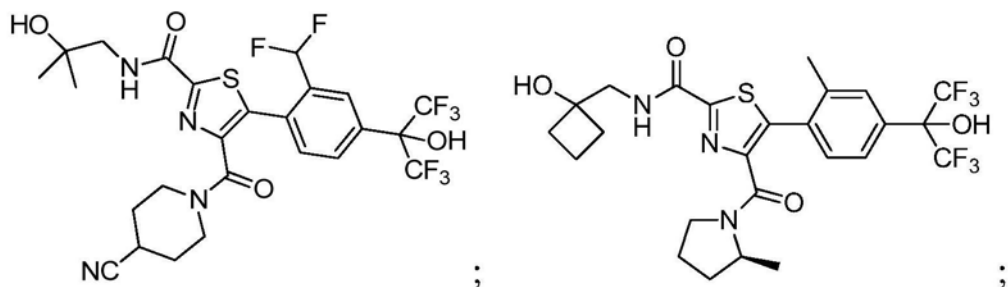
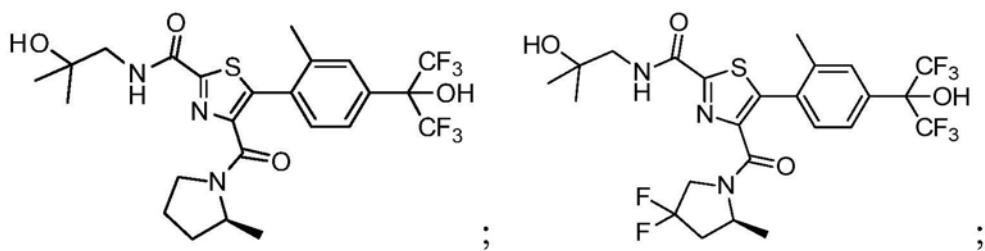


[0090]

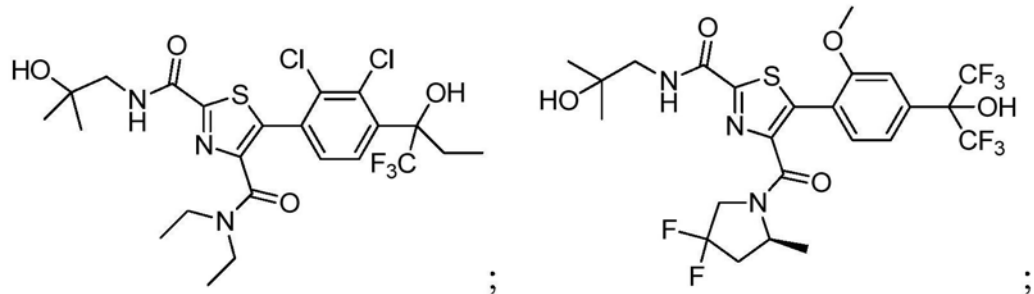
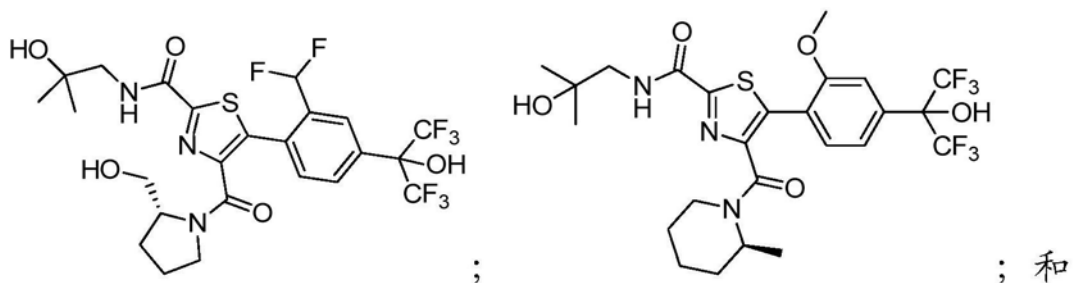


[0091]



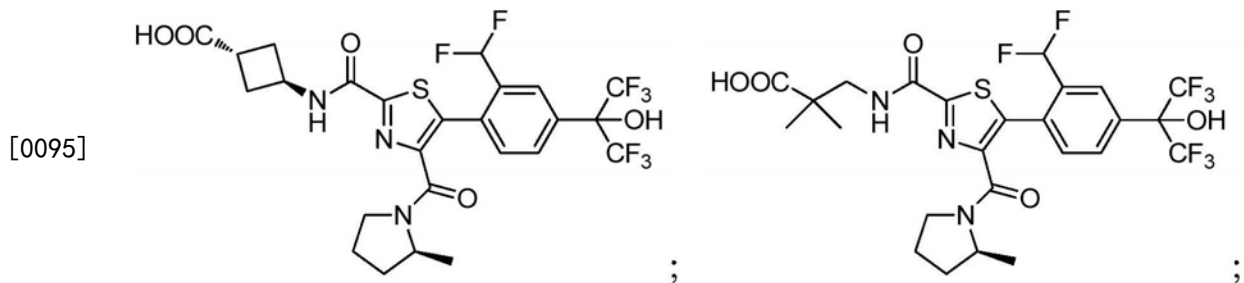


[0092]

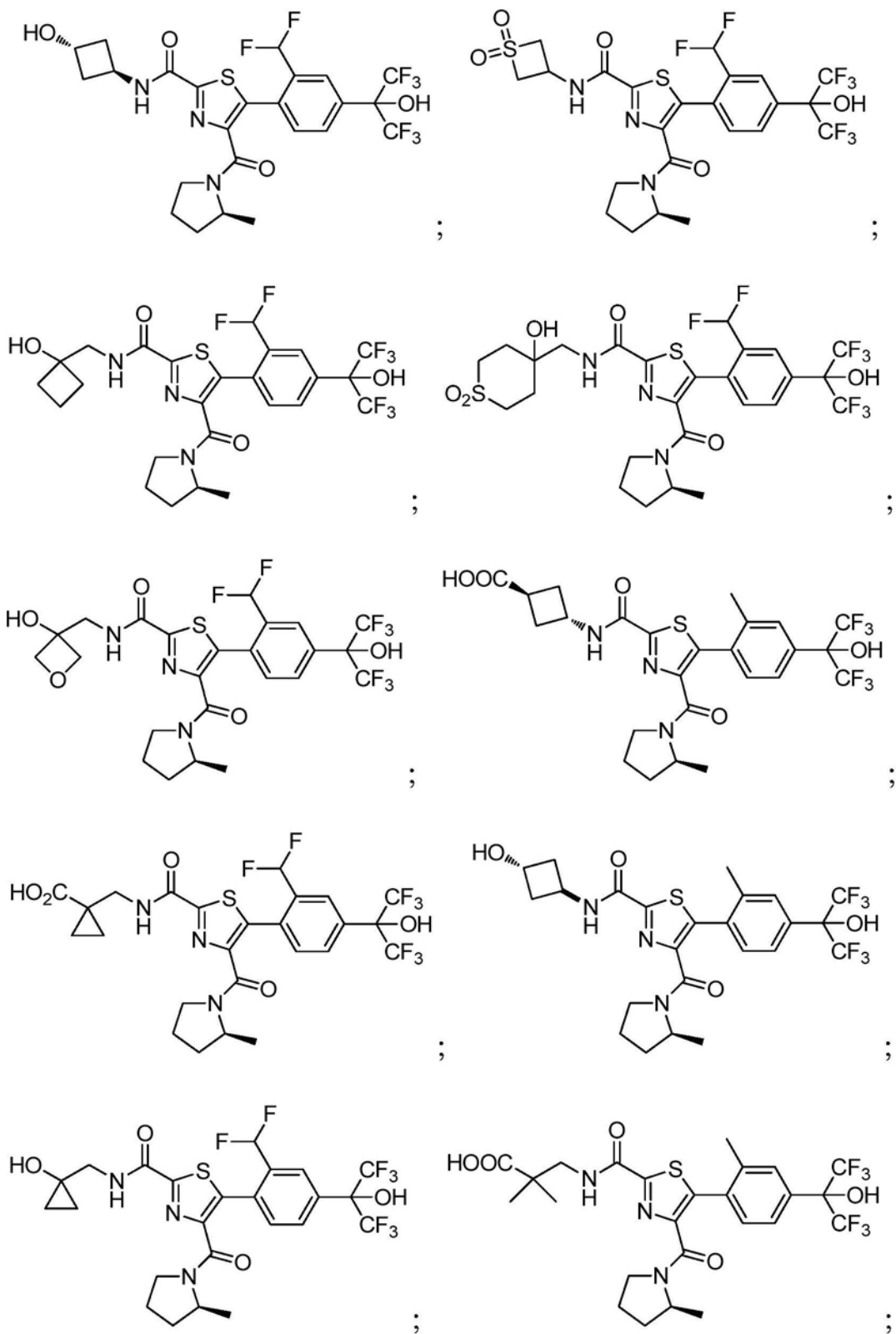


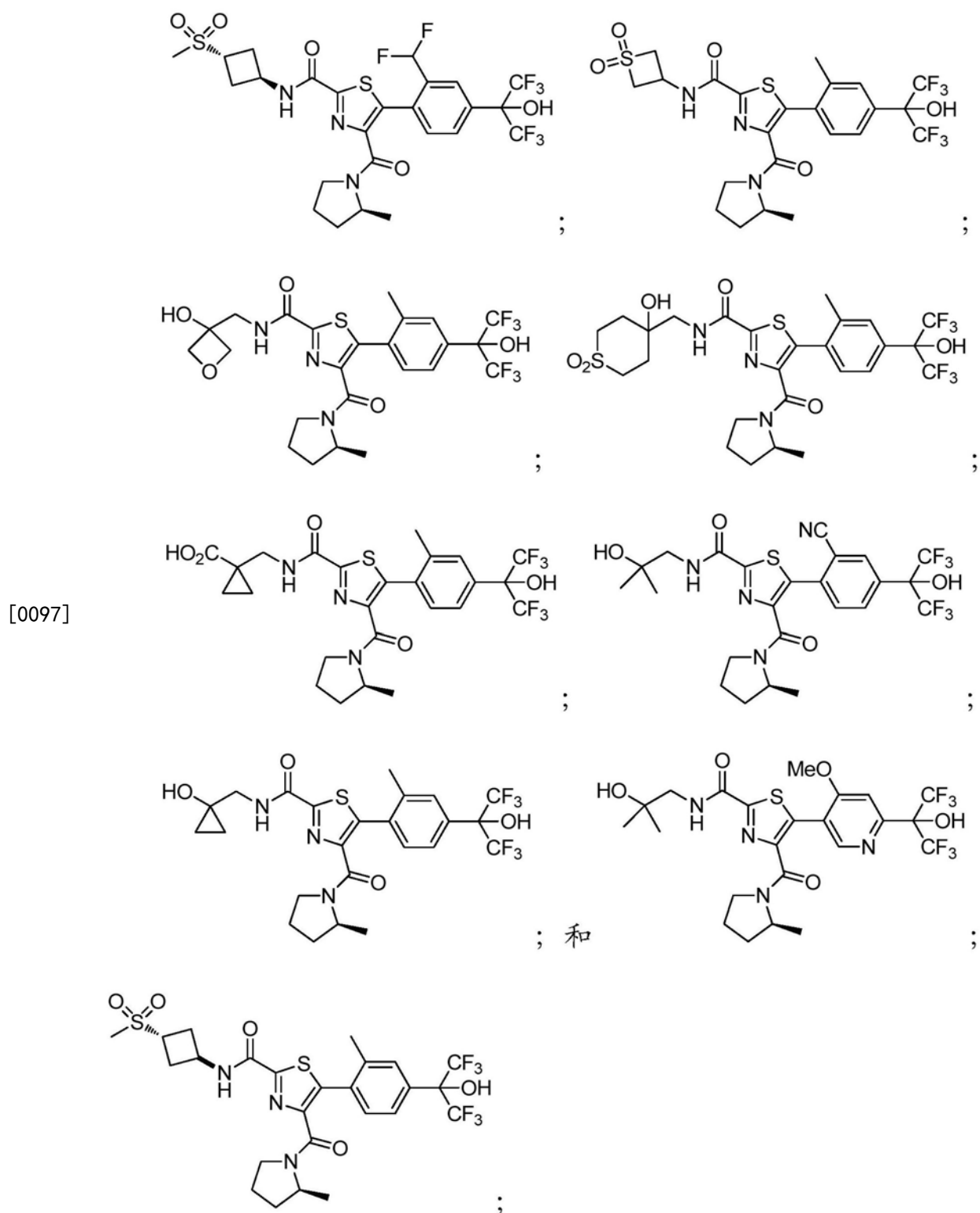
[0093] 以及其药学上可接受的盐。

[0094] 本发明的另一个实施方案为选自以下的化合物：



[0096]





[0098] 以及其药学上可接受的盐。

[0099] 本发明的另一个实施方案包括式I的化合物和药学上可接受的载体。

[0100] 本发明还提供了一种用于预防、治疗或改善ROR  $\gamma$  t介导的炎症综合征、障碍或疾病的方法,该方法包括向需要所述预防、治疗或改善的受治疗者施用有效量的式I的化合物或者其形式、组合物或药物。

[0101] 本发明提供了一种预防、治疗或改善综合征、障碍或疾病的方法,其中所述综合

征、障碍或疾病选自：眼科疾病、葡萄膜炎、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎、银屑病、银屑病性关节炎、特应性皮炎、多发性硬化症、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎、肾炎、器官同种异体移植排斥、纤维化肺、囊泡性纤维症、肾功能不全、糖尿病和糖尿病并发症、糖尿病性肾病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性视网膜炎、糖尿病性微血管病、肺结核、慢性阻塞性肺疾病、肉样瘤病、侵入性葡萄球菌性皮肤化脓、白内障手术后的炎症、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、慢性荨麻疹、系统性红斑狼疮、哮喘、过敏性哮喘、类固醇抵抗型哮喘、中性粒细胞性哮喘、牙周病、牙周炎、牙龈炎、牙龈疾病、舒张性心肌疾病、心脏梗塞、心肌炎、慢性心力衰竭、血管狭窄、再狭窄、再灌注障碍、肾小球肾炎、实体瘤和癌症、慢性淋巴细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病、多发性骨髓瘤、恶性骨髓瘤、何杰金氏病以及膀胱癌、乳腺癌、子宫颈癌、结肠癌、肺癌、前列腺癌或胃癌，该方法包括向对需要所述预防、治疗或改善的受治疗者施用有效量的式I的化合物或者其形式、组合物或药物。

[0102] 本发明提供了一种治疗或改善综合征、障碍或疾病的方法，其中所述综合征、障碍或疾病选自：类风湿性关节炎、银屑病、慢性阻塞性肺病、银屑病性关节炎、强直性脊柱炎、克罗恩氏病和溃疡性结肠炎。

[0103] 本发明提供了一种治疗或改善综合征、障碍或疾病的方法，其中所述综合征、障碍或疾病选自：类风湿性关节炎、银屑病、慢性阻塞性肺病、银屑病性关节炎、强直性脊柱炎、克罗恩氏病和溃疡性结肠炎，该方法包括向需要所述治疗或改善的受治疗者施用有效量的式I的化合物或者其形式、组合物或药物。

[0104] 本发明提供了一种治疗或改善综合征、障碍或疾病的方法，其中所述综合征、障碍或疾病选自：炎性肠病、类风湿性关节炎、银屑病、慢性阻塞性肺病、银屑病性关节炎、强直性脊柱炎、中性粒细胞性哮喘、类固醇抵抗型哮喘、多发性硬化症和系统性红斑狼疮，该方法包括向需要所述治疗或改善的受治疗者施用有效量的式I的化合物或者其形式、组合物或药物。

[0105] 本发明提供了一种治疗或改善综合征、障碍或疾病的方法，其中所述综合征、障碍或疾病选自：类风湿性关节炎和银屑病，该方法包括向需要所述治疗或改善的受治疗者施用有效量的式I的化合物或者其形式、组合物或药物。

[0106] 本发明提供了一种治疗或改善需要所述治疗或改善的受治疗者的综合征、障碍或疾病的方法，该方法包括以与一种或多种抗炎剂或免疫抑制剂形成联合治疗的方式向所述受治疗者施用有效量的式I的化合物或者其组合物或药物，其中所述综合征、障碍或疾病选自：类风湿性关节炎和银屑病。

[0107] 本发明提供了一种治疗或改善综合征、障碍或疾病的方法，其中所述综合征、障碍或疾病是类风湿性关节炎，该方法包括向需要所述治疗或改善的受治疗者施用有效量的式I的化合物或者其形式、组合物或药物。

[0108] 本发明提供了一种治疗或改善综合征、障碍或疾病的方法，其中所述综合征、障碍或疾病是银屑病，该方法包括向需要所述治疗或改善的受治疗者施用有效量的式I的化合物或者其形式、组合物或药物。

[0109] 本发明提供了一种治疗或改善综合征、障碍或疾病的方法，其中所述综合征、障碍或疾病是慢性阻塞性肺病，该方法包括向需要所述治疗或改善的受治疗者施用有效量的式I的化合物或者其形式、组合物或药物。

[0110] 本发明提供了一种治疗或改善综合征、障碍或疾病的方法,其中所述综合征、障碍或疾病是银屑病性关节炎,该方法包括向需要所述治疗或改善的受治疗者施用有效量的式I的化合物或者其形式、组合物或药物。

[0111] 本发明提供了一种治疗或改善综合征、障碍或疾病的方法,其中所述综合征、障碍或疾病是强直性脊柱炎,该方法包括向需要所述治疗或改善的受治疗者施用有效量的式I的化合物或者其形式、组合物或药物。

[0112] 本发明提供了一种治疗或改善炎性肠病的方法,其中所述炎性肠病是克罗恩氏病,该方法包括向需要所述治疗或改善的受治疗者施用有效量的式I的化合物或者其形式、组合物或药物。

[0113] 本发明提供了一种治疗或改善炎性肠病的方法,其中所述炎性肠病是溃疡性结肠炎,该方法包括向需要所述治疗或改善的受治疗者施用有效量的式I的化合物或者其形式、组合物或药物。

[0114] 本发明提供了一种治疗或改善综合征、障碍或疾病的方法,其中所述综合征、障碍或疾病是中性粒细胞性哮喘,该方法包括向需要所述治疗或改善的受治疗者施用有效量的式I的化合物或者其形式、组合物或药物。

[0115] 本发明提供了一种治疗或改善综合征、障碍或疾病的方法,其中所述综合征、障碍或疾病是类固醇抵抗型哮喘,该方法包括向需要所述治疗或改善的受治疗者施用有效量的式I的化合物或者其形式、组合物或药物。

[0116] 本发明提供了一种治疗或改善综合征、障碍或疾病的方法,其中所述综合征、障碍或疾病是多发性硬化症,该方法包括向需要所述治疗或改善的受治疗者施用有效量的式I的化合物或者其形式、组合物或药物。

[0117] 本发明提供了一种治疗或改善综合征、障碍或疾病的方法,其中所述综合征、障碍或疾病是系统性红斑狼疮,该方法包括向需要所述治疗或改善的受治疗者施用有效量的式I的化合物或者其形式、组合物或药物。

[0118] 本发明还涉及通过施用有效量的至少一种式I的化合物来调节哺乳动物中的ROR  $\gamma$  t活性的方法。

#### [0119] 定义

[0120] 就本发明方法而言,术语“施用”意指通过使用式I的化合物或者其形式、组合物或药物来治疗性地或预防性地预防、治疗或改善本文所述的综合征、障碍或疾病的方法。这种方法包括在治疗过程中的不同时间施用有效量的所述化合物、化合物形式、组合物或药物,或者以组合形式同时施用。本发明的方法应理解为涵盖所有已知的治疗性处理方案。

[0121] 术语“受治疗者”指患者,其可以是已成为治疗、观察或实验的对象并处于发展与异常ROR  $\gamma$  t表达或ROR  $\gamma$  t过度表达相关的综合征、障碍或疾病的风险(或易发展所述综合征、障碍或疾病)的动物,通常是哺乳动物,通常是人,或者指患有伴有与异常ROR  $\gamma$  t表达或ROR  $\gamma$  t过度表达相关的综合征、障碍或疾病的炎症病症的患者。

[0122] 术语“有效量”意指在组织系统、动物或人中引起生物学反应或药物反应的活性化合物或药剂的量,而所述生物学反应或药物反应正是研究人员、兽医、医生或其他临床医师所寻求的,包括预防、治疗或改善所治疗的综合征、障碍或疾病的症状。

[0123] 如本文所用,术语“组合物”旨在涵盖包含指定量的指定成分的产品,以及通过组



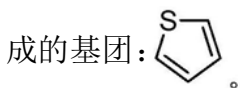
合指定量的指定成分而直接或间接得到的任何产品。

[0124] 除非另外指明,否则术语“烷基”是指具有至多12个碳原子、优选至多6个碳原子的直链和支链基团,包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、异己基、庚基、辛基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基、十一烷基和十二烷基。任何烷基可任选地被一个 $\text{OCH}_3$ 、一个 $\text{OH}$ 或至多两个氟原子取代。

[0125] 术语“ $\text{C}_{(a-b)}$ ”(其中a和b为整数,指碳原子的指定数目)指烷基、烯基、炔基、烷氧基或环烷基,或者指基团中的烷基部分,其中烷基作为包含a至b(包括a和b)个碳原子的前缀词根出现。例如, $\text{C}_{(1-4)}$ 表示包含1、2、3或4个碳原子的基团。

[0126] 术语“环烷基”指通过从单环碳原子移除一个氢原子而衍生的饱和或部分不饱和的单环或二环烃环基团。典型的环烷基基团包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基和环辛基。另外的示例包括 $\text{C}_{(3-6)}$ 环烷基、 $\text{C}_{(5-8)}$ 环烷基、十氢萘基和2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚基。任何环烷基基团可任选地被一个 $\text{OCH}_3$ 、一个 $\text{OH}$ 或至多两个氟原子取代。

[0127] 如本文所用,术语“噻吩基”旨在描述通过从具有以下结构的分子移除氢原子而形成的基团:



[0128] 药学上可接受的盐

[0129] 药学上可接受的酸式盐/阴离子盐包括且不限于乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、酒石酸氢盐、溴化物、依地酸钙、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、对羟乙酰氨基苯磺酸盐、己基间苯二酚盐、海巴明、氢溴酸盐、盐酸盐、羟萘酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘液酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、氯茶碱盐、甲苯磺酸盐和三乙碘化物。有机酸或无机酸还包括但不限于氢碘酸、过氯酸、硫酸、磷酸、丙酸、乙醇酸、甲磺酸、羟基乙磺酸、草酸、2-萘磺酸、对甲苯磺酸、环己烷氨基磺酸、糖精酸或三氟乙酸。

[0130] 药学上可接受的碱式盐/阳离子盐包括且不限于铝、2-氨基-2-羟甲基-丙烷-1,3-二醇(也称为三(羟甲基)氨基甲烷、三羟甲基氨基甲烷或“TRIS”)、氨、苄星、叔丁胺、钙、葡萄糖酸钙、氢氧化钙、氯普鲁卡因、胆碱、胆碱碳酸氢盐、氯化胆碱、环己胺、二乙醇胺、乙二胺、锂、 $\text{LiOMe}$ 、L-赖氨酸、镁、葡甲胺、 $\text{NH}_3$ 、 $\text{NH}_4\text{OH}$ 、N-甲基-D-葡萄糖胺、哌啶、钾、叔丁醇钾、氢氧化钾(水溶液)、普鲁卡因、奎宁、钠、碳酸钠、2-乙基己酸钠、氢氧化钠、三乙醇胺或锌。

[0131] 使用方法

[0132] 本发明涉及一种用于预防、治疗或改善 $\text{ROR } \gamma \text{ t}$ 介导的炎性综合征、障碍或疾病的方法,该方法包括向需要所述预防、治疗或改善的受治疗者施用有效量的式I的化合物或者其形式、组合物或药物。

[0133] 由于 $\text{ROR } \gamma \text{ t}$ 是 $\text{ROR } \gamma$ 的N-末端同种型,因此已经认识到本发明的化合物即 $\text{ROR } \gamma \text{ t}$ 的调节剂也有可能是 $\text{ROR } \gamma$ 的调节剂。因此,机理描述“ $\text{ROR } \gamma \text{ t}$ 调节剂”也旨在涵盖 $\text{ROR } \gamma$ 调节剂。

[0134] 当用作ROR  $\gamma$  t调节剂时,本发明的化合物可以在约0.5mg至约10g的剂量范围内,优选在约0.5mg至约5g之间的剂量范围内的有效量,以单次施用或分开的日剂量施用。所施用的剂量将受诸如给药途径,接受者的健康状况、体重和年龄,治疗频率以及同期治疗和不相关的治疗的存在等因素影响。

[0135] 对于本领域的技术人员还将显而易见的是,本发明的化合物或其药物组合物的治疗有效剂量将根据期望的效果而变化。因此,本领域技术人员可容易地确定待施用的最佳剂量,并且最佳剂量将随所使用的具体化合物、给药方式、制剂强度和疾病状况的进展而变化。另外,与接受治疗的具体受治疗者相关的因素,包括受治疗者年龄、体重、饮食和给药时间,将导致需要将剂量调整至适当的治疗水平。因此,上述剂量为一般情况的示例。当然,可能会存在其中应使用较高或较低剂量范围的个别情况,并且这类情况也在本发明的范围内。

[0136] 可以将式I的化合物配制成包含任何已知的药学上可接受的载体的药物组合物。示例性载体包括但不限于任何合适的溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂以及等渗剂。同样可作为制剂组分的示例性赋形剂包括填充剂、粘合剂、崩解剂和润滑剂。

[0137] 式I的化合物的药学上可接受的盐包括由无机或有机酸或碱形成的常规无毒盐或季铵盐。此类酸加成盐的示例包括乙酸盐、己二酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、十二烷基硫酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、草酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐和酒石酸盐。碱盐包括铵盐、碱金属盐诸如钠盐和钾盐、碱土金属盐诸如钙盐和镁盐、有机碱盐诸如二环己胺盐以及氨基酸诸如精氨酸的盐。也可以将碱性含氮基团用例如烷基卤进行季铵化。

[0138] 本发明的药物组合物可以通过能实现其预期目的的任何方式施用。示例包括通过肠胃外、皮下、静脉内、肌内、腹膜内、透皮、口腔或眼等途径给药。作为另外一种选择或同时地,可通过口服途径给药。适用于肠胃外给药的制剂包括水溶性形式的活性化合物(例如,水溶性盐)的水溶液、酸性溶液、碱性溶液、右旋糖水溶液、等渗碳水化合物溶液以及环糊精包含配合物。

[0139] 本发明还涵盖一种制备药物组合物的方法,该方法包括将药学上可接受的载体与本发明化合物中的任一种混合。另外,本发明包括通过将药学上可接受的载体与本发明化合物中的任一种混合而制备的药物组合物。

[0140] 多晶型物和溶剂化物

[0141] 此外,本发明的化合物可具有一种或多种多晶型物或无定形结晶形式,并因此旨在被包括在本发明的范围内。此外,这些化合物可以与例如水形成溶剂化物(即水合物)或与常用有机溶剂形成溶剂化物。本文所用的术语“溶剂化物”意指本发明的化合物与一个或多个溶剂分子的物理缔合。该物理缔合涉及不同程度的离子键合和共价键合,包括氢键合。在某些情况下,溶剂化物将能够在例如一个或多个溶剂分子掺入在结晶固体的晶格中时分离出来。术语“溶剂化物”旨在既涵盖溶液相溶剂化物又涵盖可分离的溶剂化物。适宜溶剂化物的非限制性示例包括乙醇化物、甲醇化物等。

[0142] 本发明旨在将本发明化合物的多晶型物和溶剂化物包括在其范围内。因此,在本发明的治疗方法中,术语“施用”应涵盖用于利用本发明的化合物或者其多晶型物或溶剂化物治疗、改善或预防本文所述的综合征、障碍或疾病的手段,其虽然没有被具体公开,但将

明显包括在本发明的范围之内。

[0143] 在另一个实施方案中,本发明涉及如式I中所描述的用作药物的化合物。

[0144] 在另一个实施方案中,本发明涉及使用式I中描述的化合物来制备用于治疗与升高的或异常的ROR  $\gamma$  t活性相关的疾病的药物。

[0145] 本发明将本发明化合物的前药包括在其范围内。一般来讲,这种前药将是所述化合物的功能衍生物,其可容易在体内转化成所需的化合物。因此,在本发明的治疗方法中,术语“施用”应涵盖使用具体描述的化合物或使用可能未具体描述的化合物来治疗所述多种障碍,而该未具体描述的化合物可在向患者施用后,在体内转化为指定的化合物。用于选择和制备适宜前药衍生物的常规方法描述于例如H.Bundgaard编辑的“Design of Prodrugs” (Elsevier,1985)中。

[0146] 此外,在本发明的范围内,任何元素(尤其是当针对式I的化合物而提及时)意在应当以其天然丰度或以其同位素富集形式而包含所述元素的全部同位素和同位素混合物(天然存在的或合成制备的)。例如,对氢的标引在其范围内包括 $^1\text{H}$ 、 $^2\text{H}$  (D) 和 $^3\text{H}$  (T)。相似地,对碳和氧的标引在其范围内分别包括 $^{12}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 和 $^{14}\text{C}$ 以及 $^{16}\text{O}$ 和 $^{18}\text{O}$ 。所述同位素可为放射性的或非放射性的。式I的放射性标记化合物可包括选自 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{122}\text{I}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 和 $^{82}\text{Br}$ 的放射性同位素。优选地,放射性同位素选自 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 和 $^{18}\text{F}$ 。

[0147] 本发明的一些化合物可以阻转异构体的形式存在。阻转异构体为由围绕单键受阻旋转而获得的立体异构体,其中旋转的空间应变阻隔足够高,以使得构象异构体分离。应当理解,所有此类构象异构体以及它们的混合物涵盖于本发明的范围内。

[0148] 当根据本发明的化合物具有至少一个立体中心时,它们可作为对映异构体或非对映异构体相应地存在。应当理解,所有的这类异构体以及它们的混合物被涵盖于本发明的范围内。

[0149] 在用于制备根据本发明的化合物的方法产生立体异构体的混合物的情况下,这些异构体可以通过常规技术诸如制备色谱来分离。所述化合物可以外消旋形式制备,或者可通过对映体特异性合成或通过拆分来制备单独的对映体。例如,可通过标准技术,如通过与光学活性酸(诸如(-)-二对甲苯酰-D-酒石酸和/或(+)-二对甲苯酰-L-酒石酸)形成盐来形成非对映体对,然后分级结晶并再生游离碱,来将化合物拆分成它们的组分对映体。也可通过形成非对映体酯或酰胺,然后进行色谱分离并除去手性助剂来拆分化合物。另选地,可使用手性HPLC柱拆分所述化合物。

[0150] 在任何用于制备本发明的化合物的方法中,可能必需和/或期望保护任何有关分子上的敏感基团或反应性基团。这可通过常规保护基团来实现,如Protective Groups in Organic Chemistry, J.F.W.McOmie, Plenum Press, 1973; 和 T.W.Greene&P.G.M.Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley&Sons, 1991中所述那些。可使用本领域已知的方法在方便的后续阶段除去保护基团。

[0151] 缩写

[0152] 在本文以及整个申请中,可使用如下缩写。

[0153] Ac 乙酰基

[0154] br 宽峰

[0155] bu 丁基

[0156]	cataCXium <sup>®</sup> A	正丁基二(1-金刚烷基)膦
[0157]	CDI	羰基二咪唑
[0158]	cy	环己基
[0159]	d	双峰
[0160]	dba	二亚苄基丙酮
[0161]	DABCO	1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷
[0162]	DAST	二乙氨基三氟化硫
[0163]	DCM	二氯甲烷
[0164]	DEA	二乙胺
[0165]	Dess-Martin过碘烷	1,1,1-三(乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3-(1H)-酮
[0166]	dppf	1,1'-双(二苯基膦)二茂铁
[0167]	DIPEA	N,N-二异丙基乙胺(Hünig碱)
[0168]	DME	1,2-二甲氧基乙烷
[0169]	DMA	N,N-二甲基乙酰胺
[0170]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0171]	DMSO	二甲基亚砷
[0172]	EDCI	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺
[0173]	EtOAc	乙酸乙酯
[0174]	ESI	电喷雾电离
[0175]	Et	乙基
[0176]	FCC	快速柱层析
[0177]	h	小时
[0178]	HATU	0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六
[0179]		氟磷酸盐
[0180]	HOBt	1-羟基苯并三唑
[0181]	HOAt	1-羟基-7-氮杂苯并三唑
[0182]	HPLC	高压液相色谱法
[0183]	Hz	赫兹
[0184]	IPA	异丙醇
[0185]	MS	质谱
[0186]	m	多重峰
[0187]	m-CPBA	间氯过氧苯甲酸
[0188]	M	摩尔(摩尔/升)
[0189]	Me	甲基
[0190]	MPa	兆帕
[0191]	NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
[0192]	NMR	核磁共振
[0193]	PE	石油醚
[0194]	Ph	苯基

[0195]	Piv	新戊酰 ( $\text{Me}_3\text{CCO}$ )
[0196]	PMB	4-甲氧基苄基
[0197]	ppm	百万分之一
[0198]	Psi	磅每平方英寸
[0199]	q	四重峰
[0200]	rt	室温
[0201]	s	单峰
[0202]	SEMC1	(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基硅烷
[0203]	t	三重峰
[0204]	t-bu	叔丁基
[0205]	TBAF	四丁基氟化铵
[0206]	TEA	三乙胺
[0207]	TEMPO	(2,2,6,6-四甲基哌啶-1-基)氧烷基
[0208]	TFA	三氟乙酸
[0209]	TFAA	三氟乙酸酐
[0210]	THF	四氢呋喃
[0211]	TLC	薄层色谱法
[0212]	TMS	三甲基甲硅烷基
[0213]	Ts	甲苯磺酰基

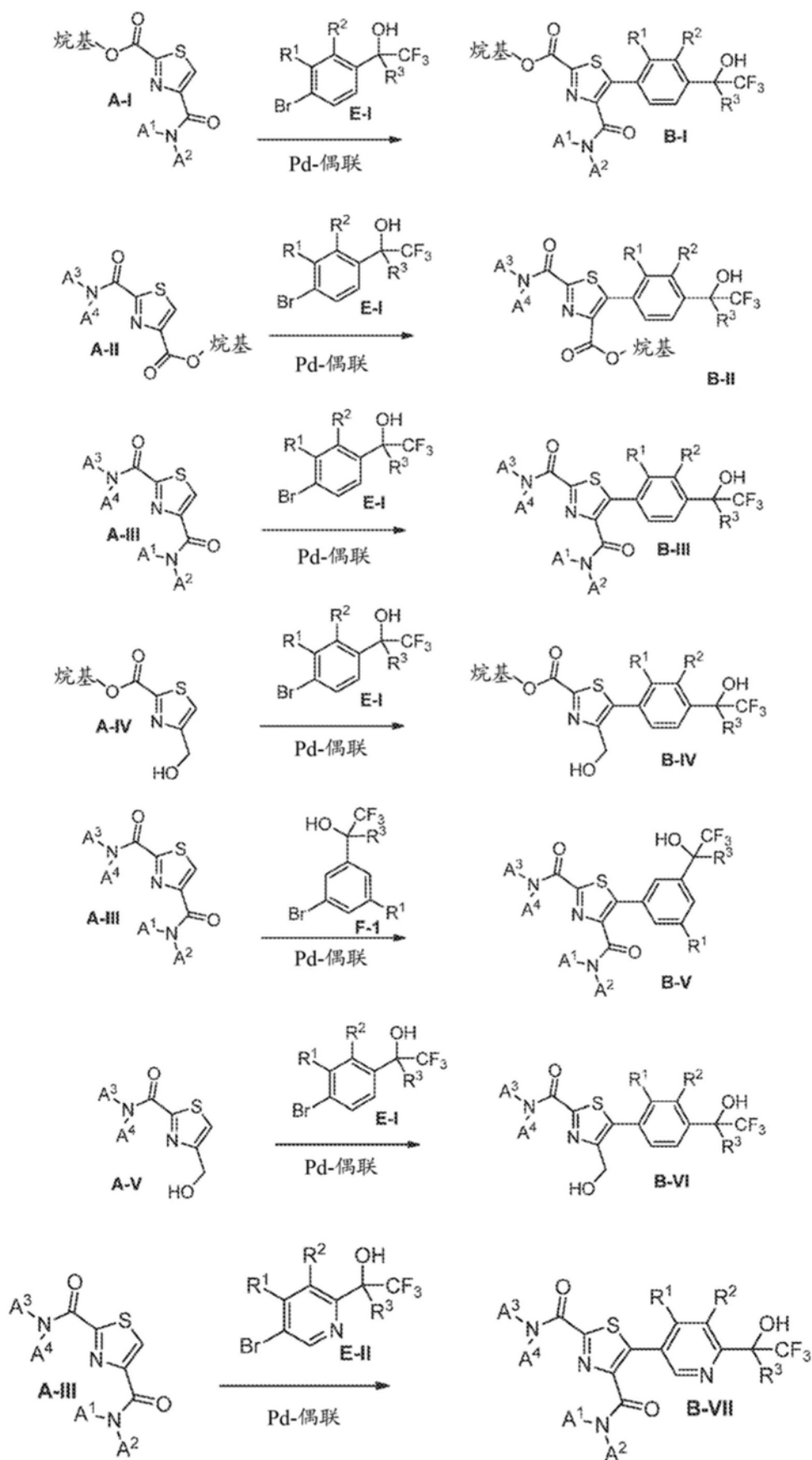
[0214] 一般方案:

[0215] 本发明中的式I的化合物可根据本领域技术人员已知的一般合成方法合成。下面的反应方案仅意在代表本发明的示例,而绝无意于限制本发明。

[0216] 本发明的化合物可根据方案1至5制得。式I的化合物的芳基与噻唑环的偶联可通过在钯催化剂的存在下,使用适当的配体、溶剂、添加剂和温度,使溴代-芳基/杂芳基结构单元E-I/II或F-I偶联至噻唑衍生物A-I-V,形成5-芳基/杂芳基取代的噻唑B-I至B-VII来实现(方案1)。噻唑反应物可被酯基团(A-I、A-II、A-IV)、酰胺基团(A-I-III、A-V)或烷基基团(A-IV-V)进行2-和4-取代。

[0217] 方案1

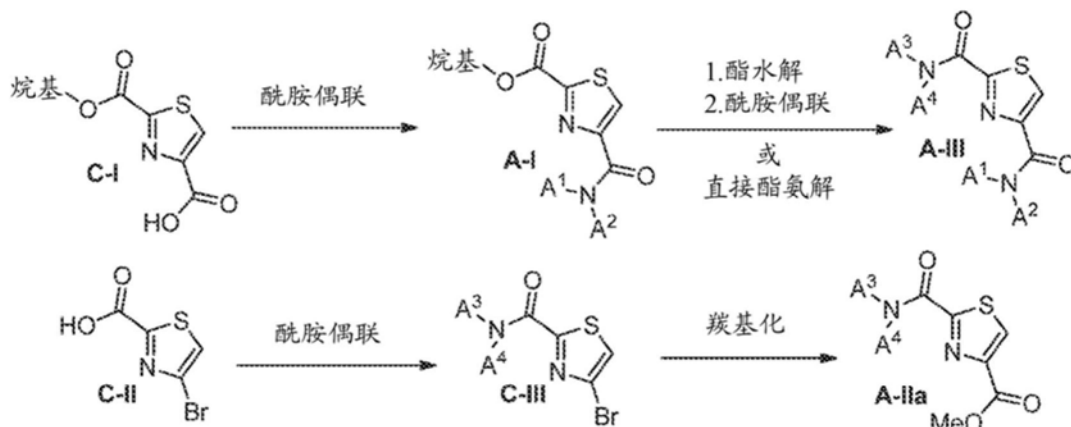
[0218]



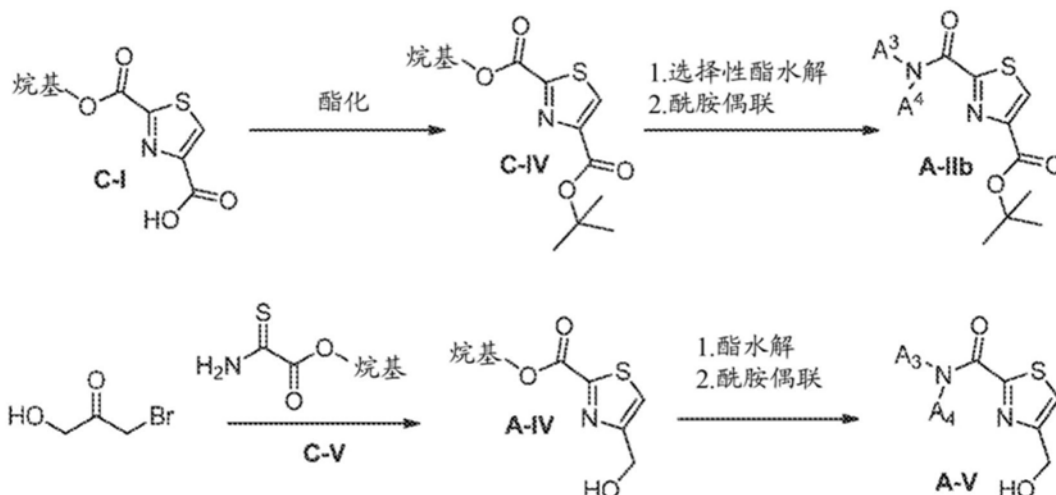
[0219] 噻唑衍生物A-I-V的制备示于方案2中。A-I和A-III可通过酰胺键形成和酯水解标准方法，自2-(烷氧基羰基)噻唑-4-甲酸起始制得。另选地，中间体A-I可在适当溶剂和温度

下,经历与胺的直接氨解获得A-III。可通过首先将2-羧基-溴-噻唑C-II酰胺偶联,然后羰基化以提供噻唑甲酯A-IIa,或通过由C-I形成叔丁酯C-IV,接着在噻唑环2-位选择性酯水解,并且最终进行酰胺偶联反应提供A-IIb,制得噻唑酯A-II。噻唑衍生物A-IV可在环状缩合步骤中,由1-溴-3-羟基丙-2-酮和2-氨基-2-硫代乙酸烷基酯C-V制备。A-IV酯水解,然后酰胺偶联,提供中间体A-V(方案2)。

[0220] 方案2



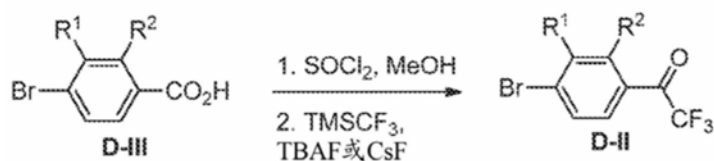
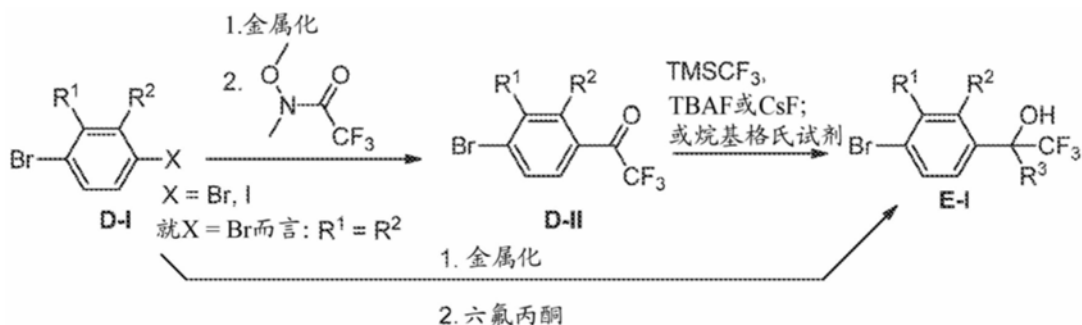
[0221]



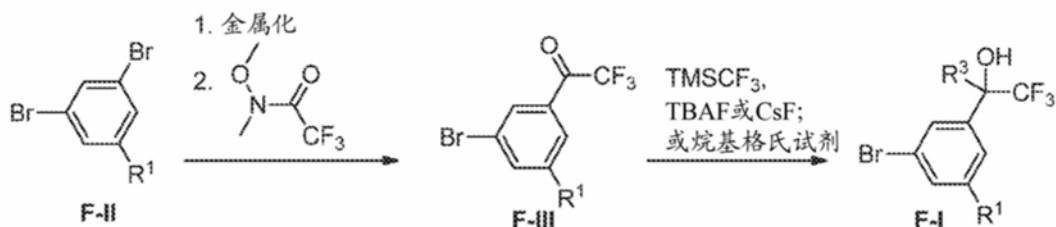
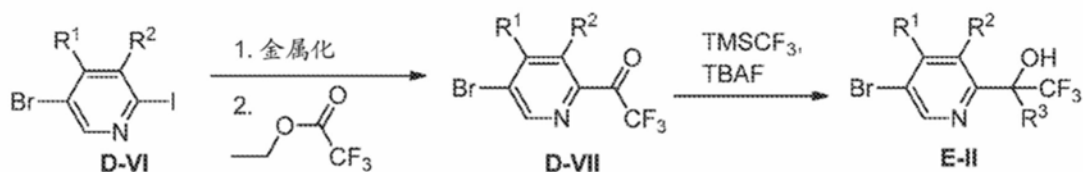
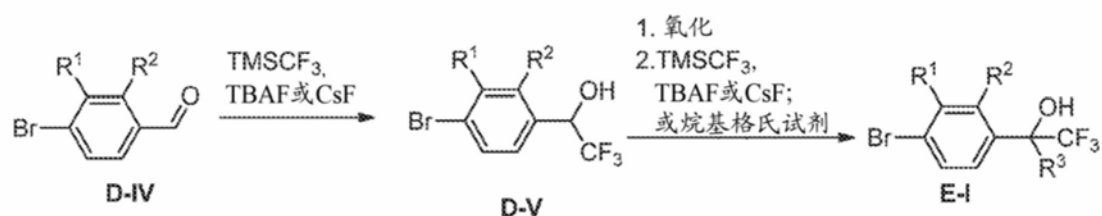
[0222] 溴代-芳基/杂芳基衍生物E-I/E-II/F-I的制备示于方案3中。1,4-二溴或1-溴-4-碘-芳族化合物可用作金属化反应的反应物,例如用正丁基锂锂化,或使用异丙基氯化镁进行格氏形成。1,4-二溴芳族化合物应具有相同的取代基 $R^1$ 和 $R^2$ 。金属化物质可与三氟乙酸的Weinreb酰胺反应,以形成1-溴-4-三氟乙酰基衍生物D-II。另选地,金属化物质可与六氟丙酮反应,以直接形成三氟丙酮醇E-I,其中 $R^3$ 为 $CF_3$ 基团。三氟甲基醇E-I可通过使D-II与 $TMSCF_3$ 在氟化物源存在下反应或通过烷基格氏试剂反应来形成。中间体D-II也可通过使1-溴-4-烷氧羰基芳族化合物(其可使用试剂如亚硫酰氯和甲醇,由对应的4-溴苯甲酸(D-III)经由酯化来制备)与 $TMSCF_3$ 在氟化物源存在下反应来形成。另选地,中间体D-II可通过由1-溴-4-甲酰基芳族化合物与 $TMSCF_3$ 在氟化物源存在下反应,然后进行氧化而形成(方案3)。5-溴-2-碘吡啶(D-VI)可用作金属化反应(例如用正丁基-锂锂化)的反应物,并且金属化物质可与三氟乙酸乙酯反应以形成5-溴-2-三氟乙酰基吡啶衍生物D-VII。三氟甲基醇E-II可通过使D-II与 $TMSCF_3$ 在氟化物源存在下反应来形成。1,3-二溴芳基衍生物F-II可经金属化(例如用正丁基锂锂化),随后与三氟乙酸的Weinreb酰胺反应将形成1-溴-3-三氟乙酰

基衍生物F-III。三氟甲基醇F-I可通过使F-III与 $\text{TMSCF}_3$ 在氟化物源存在下反应或通过与烷基格氏试剂反应来形成。

[0223] 方案3



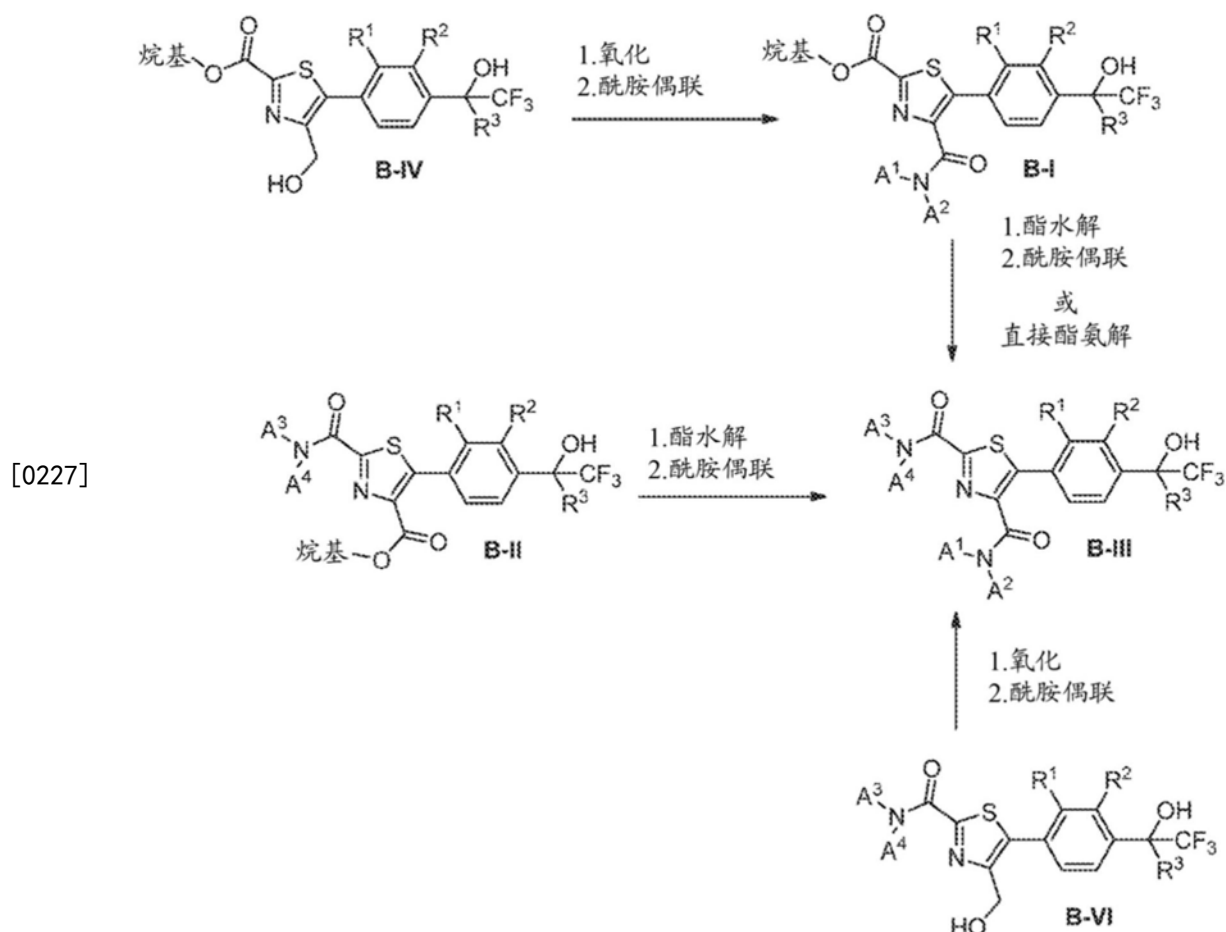
[0224]



[0225] 获得本发明式B-III化合物的替代合成途径示于方案4中。由钯催化偶联反应产物B-IV、B-I或B-II (如方案1中所示) 开始, 羟甲基中间体B-IV可氧化成对应的羧酸, 其可用于酰胺偶联反应中以获得中间体B-I。B-I和B-II均可通过首先进行酯水解, 然后进行酰胺偶联反应, 而转变成本发明的化合物B-III。另选地, 中间体B-I可在适当溶剂中及温度下与胺直接氨解, 以在一个步骤中获得本发明的化合物B-III。在另一个替代途径中, 式B-III的化合物可由中间体B-VI经由氧化, 接着酰胺偶联而获得 (方案4)。

[0226] 方案4



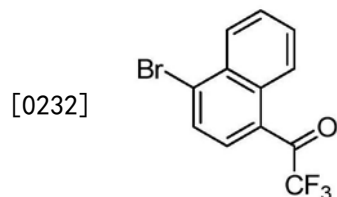


## [0228] 实施例

[0229] 本发明的化合物可通过本领域技术人员已知的方法制备。下面的实施例仅意在代表本发明的实施例，而绝无意于限制本发明。

## [0230] 中间体1：步骤a

## [0231] 1-(4-溴代萘-1-基)-2,2,2-三氟乙酮

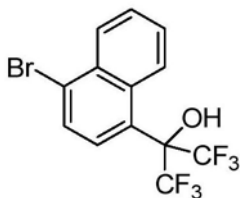


[0233] -78℃下在氮气中，向1,4-二溴代萘(28.6g, 100mmol)的无水THF(200mL)溶液中，加入n-BuLi(2.5M的己烷溶液, 44mL, 110mmol)，并且将所述溶液在该温度下搅拌30分钟。-78℃下将所得溶液缓慢加入到2,2,2-三氟-N-甲氧基-N-甲基-乙酰胺(23.5g, 148mmol)的无水THF(250mL)溶液中，并且将所述溶液再搅拌2h。将所述溶液用NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭，然后用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用水和盐水洗涤，在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥，过滤，并且浓缩至干。将残余物通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=100/1)，获得淡黄色油状标题化合物。

## [0234] 中间体1

## [0235] 2-(4-溴代萘-1-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇

[0236]

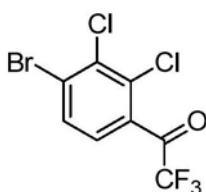


[0237] 0℃下向1-(4-溴代苯-1-基)-2,2,2-三氟乙醇(27.4g, 90.4mmol, 中间体1, 步骤a)和TMSCF<sub>3</sub>(64.1g, 452mmol)的无水THF(250mL)溶液中, 加入TBAF(35.9g, 136mmol)的无水THF(350mL)溶液, 并且将所述溶液在室温下搅拌过夜。将所得溶液用1N HCl水溶液淬灭, 用EtOAc稀释, 并且使两层分离。有机层用水和盐水洗涤, 在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤, 浓缩至干, 并且通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=5/1), 获得黄色油状标题化合物。

[0238] 中间体2: 步骤a

[0239] 1-(4-溴-2,3-二氯苯基)-2,2,2-三氟乙醇

[0240]



[0241] -78℃下氮气中, 向1-溴-2,3-二氯-4-碘苯(3.52g, 10.0mmol)的无水THF(20mL)溶液中, 加入n-BuLi(2.5M的己烷溶液, 4.4mL, 11.0mmol), 并且将所述溶液在该温度下搅拌30分钟。-78℃下将所得溶液缓慢加入到2,2,2-三氟-N-甲氧基-N-甲基-乙酰胺(2.35g, 14.8mmol)的无水THF(25.0mL)溶液中, 并且将所述溶液再搅拌2h。所述溶液用NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭, 并且用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤, 并且浓缩至干。将残余物通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=100/1), 获得淡黄色油状标题化合物。

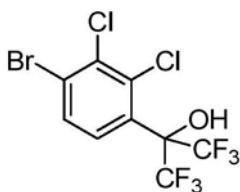
[0242] 中间体2的替代合成: 步骤a

[0243] 向烧瓶中, 加入1-溴-2,3-二氯-4-碘苯(30.0g, 85.3mmol)和THF(240mL)。将该混合物冷却至-85--78℃, 并且滴加i-PrMgCl·LiCl(78.7mL, 1.3M的THF溶液, 102mmol)。然后一次性加入2,2,2-三氟-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(20.1g, 128mmol)。使混合物升至20-25℃, 并且搅拌4h。将反应用饱和NH<sub>4</sub>Cl(120mL)水溶液淬灭, 并且用EtOAc(150mL)稀释。分离各层, 水相用EtOAc(90mL)进一步萃取。将合并的有机相相继用水(60mL)和盐水(60mL)洗涤, 并且真空浓缩, 获得褐色固体状标题化合物, 其无需进一步纯化即可用于下一个步骤中。

[0244] 中间体2

[0245] 2-(4-溴-2,3-二氯苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇

[0246]



[0247] 0℃下向1-(4-溴-2,3-二氯苯基)-2,2,2-三氟乙醇(1.99g, 6.18mmol, 中间体2, 步骤a)和TMSCF<sub>3</sub>(4.38g, 30.9mmol)的无水THF(30mL)溶液中, 加入TBAF(2.45g, 9.27mmol)的

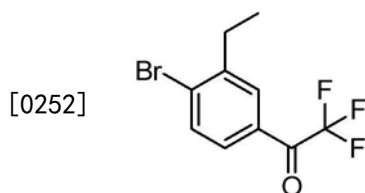
无水THF (25mL) 溶液, 并且将所述溶液在室温下搅拌过夜。将所得溶液用1N HCl水溶液淬灭, 用EtOAc稀释, 并且使两层分离。有机层用水和盐水洗涤, 在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤, 浓缩至干, 并且通过在硅胶上FCC进行纯化 (PE/EtOAc=5/1), 获得黄色油状标题化合物。

[0248] 中间体2的替代合成

[0249] 向烧瓶中, 加入1-(4-溴-2,3-二氯苯基)-2,2,2-三氟乙酮(10.0g, 31.1mmol, 中间体2, 步骤a)、THF (10mL) 和TMSCF<sub>3</sub> (22.1g, 155mmol)。将该混合物搅拌并且冷却至-15--10℃, 并且滴加TBAF (14.3g, 46.6mmol) 的THF (40mL) 溶液。然后将反应用2N HCl (78mL) 水溶液淬灭, 用EtOAc (50mL) 稀释, 并且分离。有机相相继用水 (40mL) 溶液和盐水 (40mL) 洗涤, 并且真空浓缩。残余物用庚烷 (50mL) 溶解, 并且一次性加入DABCO (1.7g, 15.2mmol)。将混合物搅拌过夜, 过滤, 并且将滤饼用庚烷 (10mL×2) 洗涤。将滤饼溶于EtOAc (100mL) 中, 用1N HCl (30mL×3) 水溶液洗涤, 并且真空浓缩, 获得褐色液体状标题化合物。

[0250] 中间体3: 步骤a

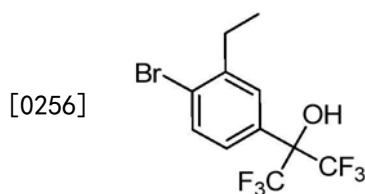
[0251] 1-(4-溴-3-乙基苯基)-2,2,2-三氟乙酮



[0253] 0℃下向4-溴-3-乙基苯甲酸甲酯 (1.0g, 4.11mmol) 和TMSCF<sub>3</sub> (901mg, 6.17mmol) 的无水甲苯 (15mL) 溶液中, 缓慢加入TBAF (65.3mg, 0.250mmol), 并且将所述溶液在室温下搅拌20h, 然后在50℃下加热1h。将所得溶液冷却至室温, 用1N HCl水溶液淬灭, 并且用EtOAc稀释。有机层用水和盐水洗涤, 在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤, 并且浓缩至干, 获得黄色油状粗标题化合物。

[0254] 中间体3

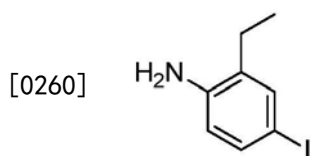
[0255] 2-(4-溴-3-乙基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇



[0257] 0℃下向1-(4-溴-3-乙基苯基)-2,2,2-三氟乙酮 (1.63g, 4.11mmol, 中间体3, 步骤a) 和TMSCF<sub>3</sub> (901mg, 6.17mmol) 的无水THF (10mL) 溶液中, 缓慢加入TBAF (65.3mg, 0.25mmol), 并且将所述溶液在室温下搅拌5h。将所得溶液用1N HCl水溶液淬灭, 并且用EtOAc稀释。有机层用水和盐水洗涤, 在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤, 浓缩至干, 并且通过在硅胶上FCC进行纯化 (PE), 获得黄色油状标题化合物。

[0258] 中间体3的替代合成: 步骤aa

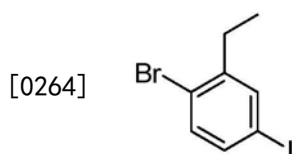
[0259] 2-乙基-4-碘苯胺



[0261] 0℃下将碘(46.0g,181mmol)分批加入到2-乙基苯胺(20.0g,165mmol)、NaHCO<sub>3</sub>(24.0g,286mmol)、MeOH(150mL)和H<sub>2</sub>O(150mL)的溶液中。将所得混合物搅拌16小时,并且使其逐渐回温至室温,然后将它倒入水(250mL)中,并且用EtOAc(300mL×2)萃取。将合并的有机萃取物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,并且浓缩至干,获得粗产物,将其通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=100/1至50/1),获得标题化合物。

[0262] 中间体3的替代合成:步骤bb

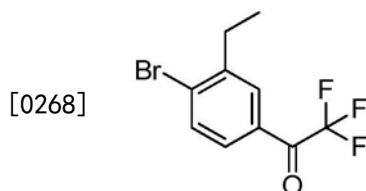
[0263] 1-溴-2-乙基-4-碘苯



[0265] 将亚硝酸叔丁酯(8.0g,78mmol)滴加到由2-乙基-4-碘苯胺(16g,65mmol,中间体3,步骤aa)、对甲苯磺酸一水合物(14.6g,77.6mmol)、四丁基溴化铵(41.7g,129mmol)、CuBr<sub>2</sub>(13mg,0.059mmol)和乙腈(150mL)组成的溶液中。在室温下将所得混合物搅拌16h,然后将其倒入水(250mL)中并且用EtOAc(300mL×3)萃取。将合并的萃取物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,并且浓缩至干,获得粗产物,其通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=50/1至10/1),获得标题化合物。

[0266] 中间体3的替代合成:步骤cc

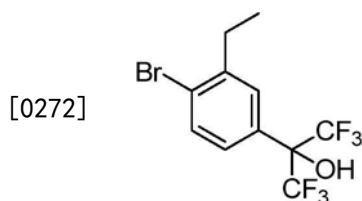
[0267] 1-(4-溴-3-乙基苯基)-2,2,2-三氟乙酮



[0269] -78℃下将i-PrMgCl·LiCl(5.9mL,1.3M的THF溶液,7.7mmol)滴加到1-溴-2-乙基-4-碘苯(2.0g,6.4mmol,中间体3,步骤bb)和无水THF(30mL)的溶液中。将所得混合物在-78℃下搅拌10分钟,然后用2,2,2-三氟-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(2.0g,13mmol)处理。在N<sub>2</sub>下将所得混合物搅拌16h,并且使其逐渐回温至室温,然后将其倒入水(50mL)中,并且用EtOAc(50mL×2)萃取。将合并的有机萃取物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,并且浓缩至干,获得粗产物,其通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=100/1至50/1),获得标题化合物。

[0270] 中间体3的替代合成

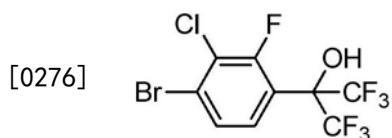
[0271] 2-(4-溴-3-乙基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇



[0273] -15℃下将四丁基氟化铵(32mL, 1M的THF溶液, 32mmol)滴加到1-(4-溴-3-乙基苯基)-2,2,2-三氟乙酮(6.0g, 21mmol, 中间体3, 步骤cc)、三甲基(三氟甲基)硅烷(15.2g, 107mmol)、和无水THF(100mL)的溶液中。将所得混合物搅拌16h并且使其逐渐回温至室温, 然后将其倒入水(100mL)中, 并且用EtOAc(200mL×2)萃取。将合并的有机萃取物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤, 并且浓缩至干, 获得粗产物, 其通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=100/1至50/1), 获得标题化合物。

[0274] 中间体3/1

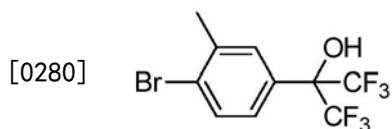
[0275] 2-(4-溴-3-氯-2-氟苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇



[0277] 如针对中间体3所述, 在步骤a中使用4-溴-3-氯-2-氟苯甲酸甲酯替代4-溴-3-乙基苯甲酸甲酯, 制备标题化合物。

[0278] 中间体3/2

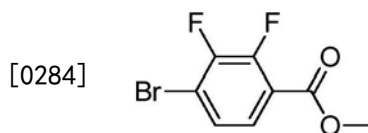
[0279] 2-(4-溴-3-甲基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇



[0281] 如针对中间体3所述, 在步骤a中使用4-溴-3-甲基苯甲酸甲酯替代4-溴-3-乙基苯甲酸甲酯, 制备标题化合物。

[0282] 中间体3/3: 步骤a

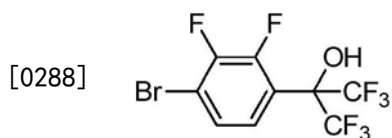
[0283] 4-溴-2,3-二氟苯甲酸甲酯



[0285] 向4-溴-2,3-二氟苯甲酸(10.6g, 44.7mmol)的MeOH(80mL)溶液中, 滴加SOCl<sub>2</sub>(10mL, 137mmol)。将混合物在80℃下搅拌2h, 然后真空除去溶剂。将残余物溶于EtOAc(200mL)中, 用水(2×200mL)洗涤, 在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤, 并且浓缩至干。残余物通过在硅胶上FCC进行纯化(EtOAc/PE, 1/1), 获得白色固体状标题化合物。

[0286] 中间体3/3

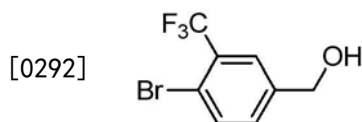
[0287] 2-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇



[0289] 如针对中间体3所述, 在步骤a中使用4-溴-2,3-二氟苯甲酸甲酯(中间体3/3, 步骤a)替代4-溴-3-乙基苯甲酸甲酯, 制备标题化合物。

[0290] 中间体4: 步骤a

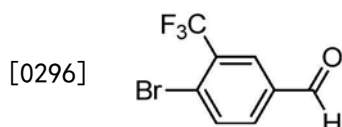
[0291] (4-溴-3-(三氟甲基)苯基)甲醇



[0293] 在0℃下N<sub>2</sub>中,向4-溴-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(2.0g,7.1mmol)的THF(20mL)溶液中,加入LiAlH<sub>4</sub>(403mg,10.6mmol)。加入后,在室温下将反应混合物搅拌2h。在0℃下将反应混合物用水(0.4mL)、15%NaOH(0.4mL)水溶液和水(1.2mL)淬灭。将混合物过滤,并且将滤液浓缩至干,获得粗标题化合物,其无需进一步纯化即用于下一步骤中。

[0294] 中间体4:步骤b

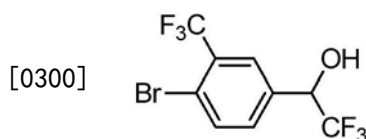
[0295] 4-溴-3-(三氟甲基)苯甲醛



[0297] 0℃下向(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)甲醇(1.5g,粗制,中间体4,步骤a)的DCM(10mL)溶液中,加入Dess-Martin-过碘烷(3.7g,8.82mmol)。将所述混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)稀释,并且用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机相在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥并且浓缩至干,获得粗标题化合物,其无需进一步纯化即用于下一步骤中。

[0298] 中间体4:步骤c

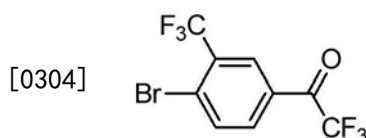
[0299] 1-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙醇



[0301] 0℃下向4-溴-3-(三氟甲基)苯甲醛(1.5g,粗制,中间体4,步骤b)的THF(15mL)溶液中,加入TMSCF<sub>3</sub>(1.30g,9.15mmol)和CsF(90mg,0.59mmol)。加入后,将反应在室温下搅拌过夜。向反应混合物中,加入1N HCl(10mL)水溶液,并且将所得混合物在室温下搅拌30分钟。将所述混合物倒入水(30mL)中,并且用EtOAc(10mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥并且浓缩至干。残余物通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=10/1),获得黄色油状标题化合物。

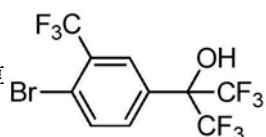
[0302] 中间体4:步骤d

[0303] 1-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙酮



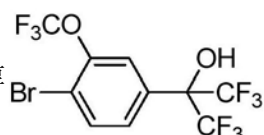
[0305] 0℃下向1-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙醇(900mg,2.78mmol,中间体4,步骤c)的DCM(20mL)溶液中,加入Dess-Martin过碘烷(1.8g,4.17mmol)。将所述混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)稀释,并且用DCM(15mL×3)萃取。将合并的有机相在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥并且浓缩至干。残余物通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=50/1),获得黄色油状标题化合物。

[0306] 中间体4

[0307] 2-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇 

[0308] 0℃下向1-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙酮(800mg, 2.49mmol, 中间体4, 步骤d)的THF(6mL)溶液中, 加入TMSCF<sub>3</sub>(723mg, 4.98mmol)和CsF(38mg, 0.25mmol)。加入后, 将反应在室温下搅拌过夜。向反应混合物中, 加入1N HCl水溶液(10mL), 并且将所得混合物搅拌30分钟。将所述混合物倒入水(30mL)中, 并且用EtOAc(10mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥并且浓缩至干, 获得黄色油状标题化合物。

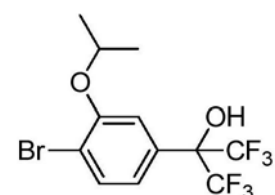
[0309] 中间体4/1

[0310] 2-(4-溴-3-(三氟甲氧基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇 

[0311] 如针对中间体4所述, 在步骤a中使用4-溴-3-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯替代4-溴-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯, 制备标题化合物。

[0312] 中间体4/2

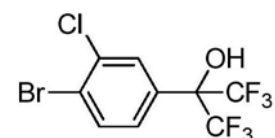
[0313] 2-(4-溴-3-异丙氧基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇

[0314] 

[0315] 如针对中间体4所述, 在步骤a中使用4-溴-3-(异丙氧基)苯甲酸甲酯替代4-溴-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯, 制备标题化合物。

[0316] 中间体4/3

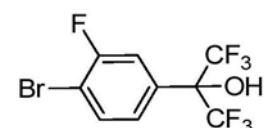
[0317] 2-(4-溴-3-氯苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇

[0318] 

[0319] 如针对中间体4所述, 在步骤c中以4-溴-3-氯苯甲醛替代4-溴-3-(三氟甲基)苯甲醛开始, 制备标题化合物。

[0320] 中间体4/4

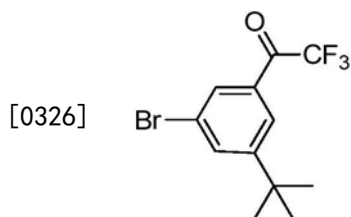
[0321] 2-(4-溴-3-氟苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇

[0322] 

[0323] 如针对中间体4所述, 在步骤c中以4-溴-3-氟苯甲醛替代4-溴-3-(三氟甲基)苯甲醛开始, 制备标题化合物。

[0324] 中间体5: 步骤a

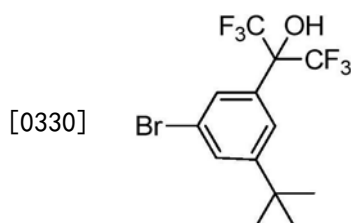
[0325] 1-(3-溴-5-(叔丁基)苯基)-2,2,2-三氟乙酮



[0327] -78℃下氮气中向1,3-二溴-5-(叔丁基)苯(5.84g,20.0mmol)的无水THF(60mL)溶液中,加入n-BuLi(2.5M的THF溶液,10.0mL,25.0mmol),并且将所述溶液搅拌40分钟。然后在该温度下缓慢加入2,2,2-三氟-N-甲氧基-N-甲基-乙酰胺(3.93g,25.0mmol),并且使溶液回温至室温,并且搅拌过夜。将所得混合物用NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭,并且用EtOAc(x 2)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,浓缩至干,并且将残余物通过FCC纯化(PE),然后通过制备-HPLC纯化,获得黄色油状标题化合物。

[0328] 中间体5

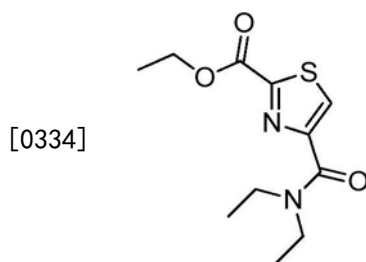
[0329] 2-(3-溴-5-(叔丁基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇



[0331] 室温下氮气中,向1-(3-溴-5-(叔丁基)苯基)-2,2,2-三氟乙酮(3.77g,12.2mmol; 中间体5,步骤a)和(三氟甲基)三甲基硅烷(2.33mL,15.0mmol)的无水DME(50mL)溶液中,加入无水CsF(60.8mg,0.40mmol),并且将所述混合物在室温下搅拌3h。然后加入另外一份TMSCF<sub>3</sub>(1.00mL,6.44mmol),并且将所述混合物再搅拌2h,用2N HCl水溶液稀释,在室温下搅拌18h,并且用EtOAc(x 2)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,浓缩至干,并且将残余物通过FCC(PE/EtOAc=10/1)纯化,接着通过制备-HPLC纯化,获得无色油状标题化合物。

[0332] 中间体6:步骤a

[0333] 4-(二乙基氨基甲酰基)噻唑-2-甲酸乙酯



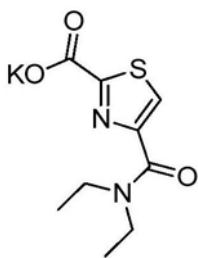
[0335] 在室温下将2-(乙氧基羰基)噻唑-4-甲酸(3.60g,1.79mmol)、二乙胺(5.6mL,54.0mmol)和HATU(8.17g,2.15mmol)的DMF(20.0mL)溶液搅拌过夜。将所得溶液浓缩至干,并且通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=10/1),获得褐色油状标题化合物。

[0336] 中间体6:步骤b

[0337] 4-(二乙基氨基甲酰基)噻唑-2-甲酸钾



[0338]

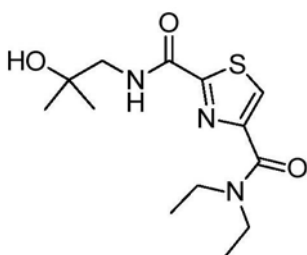


[0339] 向4-(二乙基氨基甲酰基)噻唑-2-甲酸乙酯(2.56g, 10.0mmol, 中间体6, 步骤a)的EtOH(25mL)和H<sub>2</sub>O(5mL)混合物的溶液中, 加入KOH(1.12g, 20.0mmol), 并且将所述混合物在室温下搅拌3h。将所述溶液浓缩至干, 并且用Et<sub>2</sub>O将残余物研磨, 过滤并且真空干燥, 获得黄色固体状粗标题化合物。

[0340] 中间体6

[0341] N<sup>4</sup>, N<sup>4</sup>-二乙基-N<sup>2</sup>-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2,4-二甲酰胺

[0342]

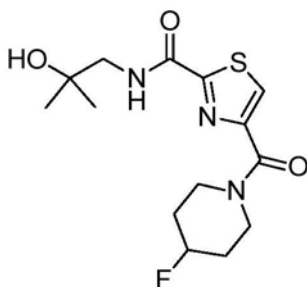


[0343] 将4-(二乙基氨基甲酰基)噻唑-2-甲酸钾(2.71g, 10.0mmol, 中间体6, 步骤b)、1-氨基-2-甲基-丙-2-醇(981mg, 11.0mmol)、HATU(4.20g, 11.0mmol)和DIPEA(2.58g, 20.0mmol)的混合物的DCM(50mL)溶液在室温下搅拌3h。将所述混合物倒入水中, 并且用DCM萃取。有机层用水和盐水洗涤, 在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤, 浓缩至干, 并且将残余物通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=3/1), 获得白色固体状标题化合物。

[0344] 中间体6/1

[0345] 4-(4-氟哌啶-1-羰基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2-甲酰胺

[0346]

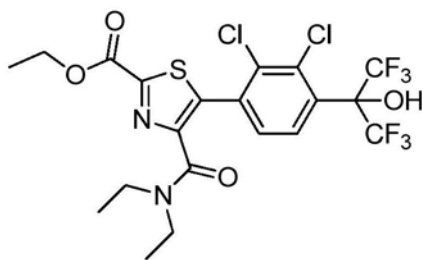


[0347] 如针对中间体6所述, 在步骤a中使用4-氟哌啶替代二乙胺, 制备标题化合物。

[0348] 中间体7: 步骤a

[0349] 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(二乙基氨基甲酰基)噻唑-2-甲酸乙酯

[0350]

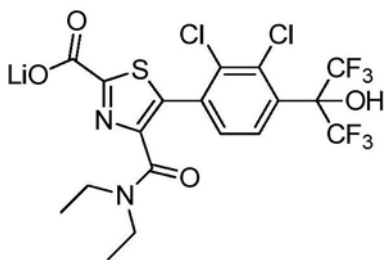


[0351] 氩气下将4-(二乙基氨基甲酰基)噻唑-2-甲酸乙酯(720mg, 2.80mmol, 中间体6, 步骤a)、2-(4-溴-2,3-二氯苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(1.0g, 2.6mmol, 中间体2)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(501mg, 5.10mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(115mg, 0.512mmol)和PPh<sub>3</sub>(267mg, 1.02mmol)的DMF(10.0mL)溶液在115℃(内部温度)下加热过夜, 然后冷却至室温。使所述溶液在EtOAc和H<sub>2</sub>O之间分配, 并且分层。有机相用H<sub>2</sub>O和盐水洗涤, 在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤, 浓缩至干, 并且通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=4/1), 获得淡黄色油状标题化合物。

[0352] 中间体7

[0353] 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(二乙基氨基甲酰基)噻唑-2-甲酸锂

[0354]

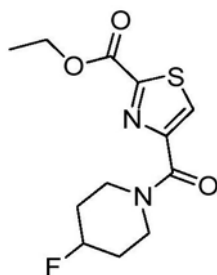


[0355] 向5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(二乙基氨基甲酰基)噻唑-2-甲酸乙酯(1.14g, 2.01mmol, 中间体7, 步骤a)的MeOH(2mL)、THF(10mL)溶液和H<sub>2</sub>O(2mL)混合物的溶液, 加入LiOH·H<sub>2</sub>O(186mg, 4.42mmol), 并且将所述混合物在室温下搅拌16h。将所得溶液浓缩至干, 用Et<sub>2</sub>O研磨, 并且真空干燥, 获得黄色固体状标题化合物。

[0356] 中间体8: 步骤a

[0357] 4-(4-氟哌啶-1-羰基)噻唑-2-甲酸乙酯

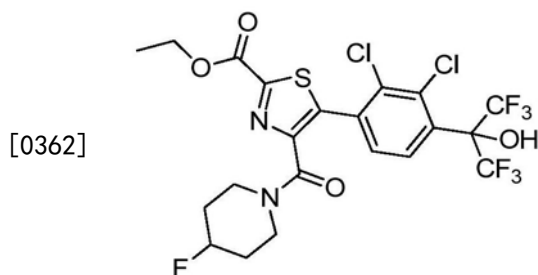
[0358]



[0359] 将2-(乙氧基羰基)噻唑-4-甲酸(2.01g, 10.0mmol)、4-氟哌啶盐酸盐(1.54g, 11.0mmol)、HATU(4.18g, 11.0mmol)和DIPEA(3.87g, 30.0mmol)的DMF(30mL)溶液在室温下搅拌过夜。将所得溶液用H<sub>2</sub>O稀释, 并且用EtOAc(x3)萃取。将合并的有机层用H<sub>2</sub>O(x3)和盐水连续洗涤, 在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤, 浓缩至干, 并且将残余物通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=8/1), 获得白色固体状标题化合物。

[0360] 中间体8: 步骤b

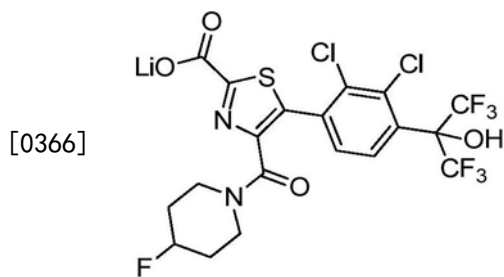
[0361] 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(4-氟哌啶-1-羰基)噻唑-2-甲酸乙酯



[0363] 将4-(4-氟哌啶-1-羰基)噻唑-2-甲酸乙酯(286mg,1.00mmol,中间体8,步骤a)、2-(4-溴-2,3-二氯苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(392mg,1.00mmol,中间体2)、PPh<sub>3</sub>(300mg,1.14mmol)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(30mg,0.041mmol)的DMF(5mL)溶液在90℃下加热过夜,然后冷却至室温。使所述溶液在EtOAc和H<sub>2</sub>O之间分配,并且分层。有机相用H<sub>2</sub>O和盐水洗涤,在无Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,浓缩至干,并且将残余物通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=5/1),获得白色固体状标题化合物。

[0364] 中间体8

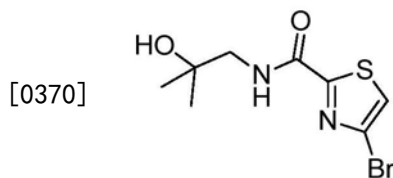
[0365] 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(4-氟哌啶-1-羰基)噻唑-2-甲酸锂



[0367] 在0℃下向5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(4-氟哌啶-1-羰基)噻唑-2-甲酸乙酯(1.2g,2.0mmol,中间体8,步骤b)的MeOH/H<sub>2</sub>O(10mL/1mL)溶液中,加入LiOH(169mg,4.02mmol)。将所得溶液在室温下搅拌3h,浓缩至干,并且悬浮在Et<sub>2</sub>O中。将所述混合物在室温下搅拌1h,过滤,用Et<sub>2</sub>O洗涤,并且真空干燥,获得褐色固体状标题化合物。

[0368] 中间体9:步骤a

[0369] 4-溴-N-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2-甲酰胺

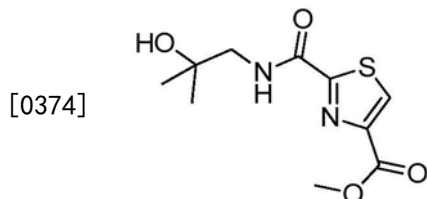


[0371] 室温下向4-溴噻唑-2-甲酸(50g,240mmol)的DMF(350mL)溶液中,加入HOBt(38.9g,288mmol),然后加入1-氨基-2-甲基-丙-2-醇(23.5g,270mmol)。将所述混合物冷却至0℃,并且加入EDCI(69.0g,360mmol)和TEA(72.8g,720mmol)。将所述混合物在室温下搅拌15h,然后浓缩至干。残余物用EtOAc稀释,并且用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗涤,然后用盐水洗涤。将有机层在无Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,浓缩至干,并且通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/

EtOAc=4/1), 获得淡黄色固体状标题化合物。

[0372] 中间体9:步骤b

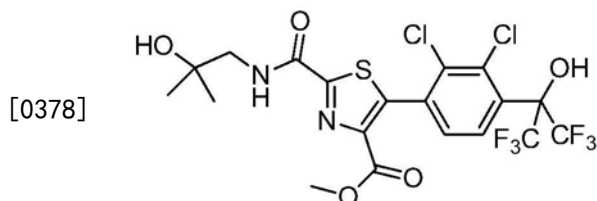
[0373] 2-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基甲酰基)噻唑-4-甲酸甲酯



[0375] 向4-溴-N-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2-甲酰胺(46.0g, 165mmol, 中间体9, 步骤a)和TEA(49.9g, 494mmol)的MeOH(1000mL)溶液中, 加入Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(5.0g, 6.8mmol)。在一氧化碳氛(5MPa)下, 将所述混合物回流加热过夜。冷却至室温后, 将所述混合物在DCM和饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液之间分配。将有机层在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤, 浓缩至干, 并且通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=4/1), 获得白色固体状标题化合物。

[0376] 中间体9:步骤c

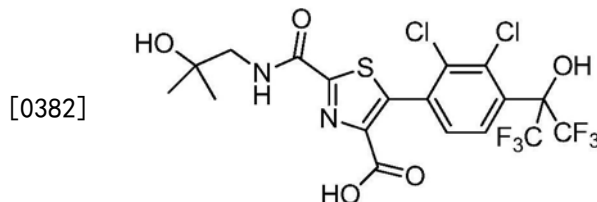
[0377] 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-2-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基甲酰基)噻唑-4-甲酸甲酯



[0379] 用氮气将2-(4-溴-2,3-二氯苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(2.71g, 6.96mmol, 中间体2)、2-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基甲酰基)噻唑-4-甲酸甲酯(1.0g, 3.9mmol, 中间体9, 步骤b)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(760mg, 7.74mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(87mg, 0.39mmol)和PPh<sub>3</sub>(1.11g, 4.26mmol)的DMF(15mL)溶液吹扫5分钟, 然后在115℃下搅拌过夜。将所得溶液冷却至室温, 浓缩至干, 并且通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=10/1至4/1), 获得黄色固体状标题化合物。

[0380] 中间体9

[0381] 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-2-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基甲酰基)噻唑-4-甲酸

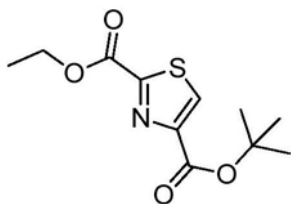


[0383] 0℃下向5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-2-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基甲酰基)噻唑-4-甲酸甲酯(31.0g, 54.7mmol, 中间体9, 步骤c)的MeOH/H<sub>2</sub>O(300mL/30mL)溶液中, 加入KOH(6.10g, 109mmol)。将所得溶液在室温下搅拌过夜, 并且浓缩至干。加入水(100mL), 0℃下用1N HCl水溶液将pH调节至1~2, 并且将混合物用EtOAc萃取。将有机层分离, 用盐水洗涤, 在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤, 并且浓缩至干。将残余物通过制备-HPLC纯化, 获得白色固体状标题化合物。

[0384] 中间体10:步骤a

[0385] 噻唑-2,4-二甲酸4-叔丁酯2-乙酯

[0386]

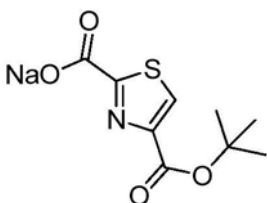


[0387] 在冰水浴中,将2-(乙氧基羰基)噻唑-4-甲酸(14.4g,70.0mmol)的叔丁醇(127mL,1.33mol)和吡啶(38.9mL,481mmol)的溶液冷却至0℃。一次性加入对甲苯磺酰氯(31.3g,164mmol),并且将反应在室温下搅拌约7天。将所得溶液用水和饱和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液稀释,并且搅拌30分钟,获得深褐色双相混合物。将水层用Et<sub>2</sub>O(x 3)萃取。将合并的有机层相继用饱和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(x 2)和盐水洗涤,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,浓缩至干,并且通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=10/1至4/1),获得浅褐色固体状标题化合物。

[0388] 中间体10:步骤b

[0389] 4-(叔丁氧基羰基)噻唑-2-甲酸钠

[0390]

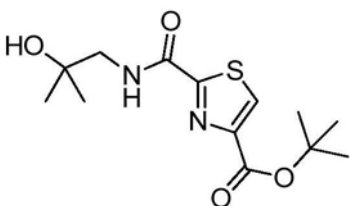


[0391] 将噻唑-2,4-二甲酸4-叔丁酯2-乙酯(13.7g,53.2mmol,中间体10,步骤a)的四氢呋喃(200mL)溶液用2M氢氧化钠水溶液(50mL)处理,并且将所得深红褐色溶液在50℃下加热2h。将所得混合物冷却至室温,并且浓缩至干,获得灰白色固体状粗标题化合物。

[0392] 中间体10

[0393] 2-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基甲酰基)噻唑-4-甲酸叔丁酯

[0394]

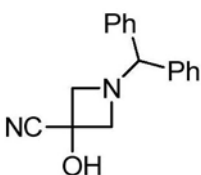


[0395] 将4-(叔丁氧基羰基)噻唑-2-甲酸钠(13.7g,53.2mmol,中间体10,步骤b)、1-氨基-2-甲基-丙-2-醇(6.24g,70.0mmol)、DIPEA(20.6g,160mmol)和HATU(28.0g,76.0mmol)的DMF(500mL)溶液在室温下搅拌过夜。将所得溶液浓缩至干,并且通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=6/1),获得黄色固体状标题化合物。

[0396] 中间体11:步骤a

[0397] 1-二苯甲基-3-羟基氮杂环丁烷-3-甲腈

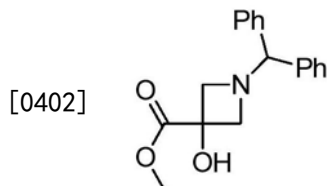
[0398]



[0399] 室温下向1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-酮(1.2g, 5.0mmol)的THF(10mL)和水(10mL)的混合物的溶液中,加入 $\text{NaHCO}_3$ (0.84g, 10.0mmol)和KCN(0.4g, 5mmol)。将所述混合物在室温下搅拌2h,然后倒入水(30mL)中,并且用EtOAc(30mL $\times$ 2)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,在无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上干燥并且浓缩至干。将残余物通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=20/1),获得无色油状标题化合物。

[0400] 中间体11:步骤b

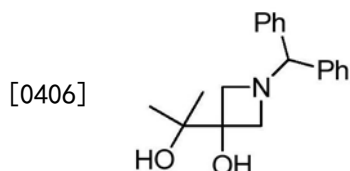
[0401] 1-二苯甲基-3-羟基氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯



[0403] 0℃下向1-二苯甲基-3-羟基氮杂环丁烷-3-甲腈(1.0g, 4.2mmol, 中间体11, 步骤a)的MeOH(25mL)溶液中,滴加浓HCl(10mL)。将混合物在80℃下搅拌3h,并且浓缩至干,获得白色固体状标题化合物。

[0404] 中间体11:步骤c

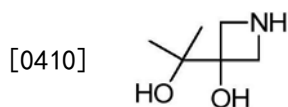
[0405] 1-二苯甲基-3-(2-羟基丙-2-基)氮杂环丁烷-3-醇



[0407] 0℃下向1-二苯甲基-3-羟基氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(0.80g, 2.7mmol, 中间体11, 步骤b)的THF(8mL)溶液中,滴加 $\text{CH}_3\text{MgCl}$ (3.6mL, 11mmol, 3M的醚溶液)。加入后,将反应混合物在室温下搅拌过夜。将所述混合物用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液(30mL)淬灭,并且用EtOAc(30mL $\times$ 2)萃取。将合并的有机层在无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上干燥并且浓缩至干。将残余物通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=1/1),获得黄色固体状标题化合物。

[0408] 中间体11

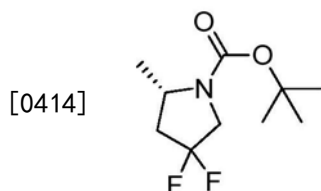
[0409] 3-(2-羟基丙-2-基)氮杂环丁烷-3-醇



[0411] 向1-二苯甲基-3-(2-羟基丙-2-基)氮杂环丁烷-3-醇(0.3g, 1mmol, 中间体11, 步骤c)的MeOH(30mL)溶液中,加入Pd/C(0.2g, 0.19mmol)。将所得混合物在50Psi氢气中室温搅拌过夜。使混合物过滤通过Celite®滤垫,并且用甲醇洗涤固体。将合并的滤液浓缩至干,获得黄色油状标题化合物。

[0412] 中间体12:步骤a

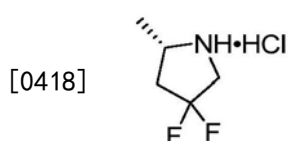
[0413] (S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



[0415] 在氮气氛围下,在冰冷却下将DAST (0.60mL, 4.4mmol) 加入到搅拌的(S)-2-甲基-4-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(420mg, 2.10mmol)的DCM(5.0mL)溶液中。将所得混合物在室温下搅拌16h,并且用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液淬灭。将分离的有机层在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,并且浓缩至干。将残余物通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=70/1),获得黄色油状标题化合物。

[0416] 中间体12

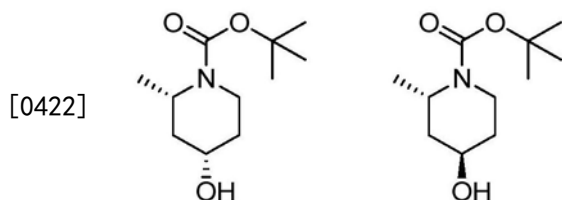
[0417] (S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯烷盐酸盐



[0419] 0℃下向(S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(250mg, 1.13mmol, 中间体12, 步骤a)的1,4-二氧六环(2mL)溶液中,加入HCl的1,4-二氧六环(4M, 5.0mL, 20.0mmol)溶液,并且将所述混合物在室温下搅拌1h,并且浓缩至干,获得红色固体状标题化合物。

[0420] 中间体13: 步骤a

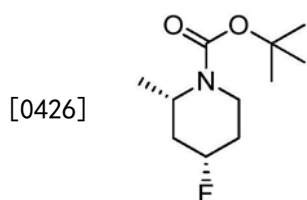
[0421] (2S, 4S)-4-羟基-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯和(2S, 4R)-4-羟基-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0423] 0℃下向(S)-2-甲基-4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.0g, 19mmol)的EtOH(40mL)溶液中,加入NaBH<sub>4</sub>(1.04g, 28.1mmol),并且将所述混合物在室温下搅拌1.5h,浓缩至干,并且通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=4/1),获得无色油状(2S, 4S)异构体和无色油状(2S, 4R)异构体。

[0424] 中间体13: 步骤b

[0425] (2S, 4S)-4-氟-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯

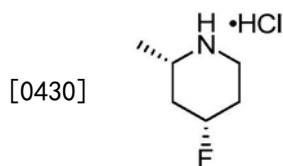


[0427] -78℃下向(2S, 4R)-4-羟基-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg, 0.930mmol, 中间体13, 步骤a)的DCM(5mL)溶液中,缓慢加入DAST(225mg, 1.40mmol),并且将所述溶液在-78℃下搅拌1h,然后缓慢回温至室温,并且在室温下搅拌过夜,0℃下用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液淬

灭,并且用DCM萃取。将有机层用盐水洗涤,在无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上干燥,过滤,浓缩至干,并且使残余物通过在硅胶上FCC进行纯化( $\text{PE}/\text{EtOAc}=20/1$ ),获得无色油状标题化合物。

[0428] 中间体13

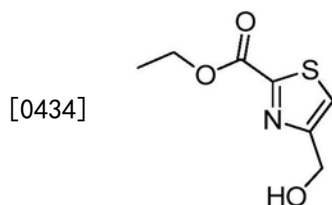
[0429] (2S,4S)-4-氟-2-甲基哌啶盐酸盐



[0431]  $0^\circ\text{C}$ 下向(2S,4S)-4-氟-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(70mg,0.32mmol,中间体13,步骤b)的 $\text{Et}_2\text{O}$ (5mL)溶液中,加入 $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ (15mL,2M)。将所述混合物在室温下搅拌3h,并且浓缩至干,获得灰白色固体状标题化合物。

[0432] 中间体14:步骤a

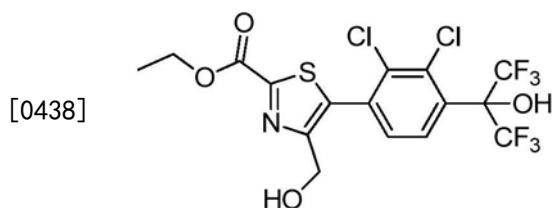
[0433] 4-(羟甲基)噻唑-2-甲酸乙酯



[0435]  $50^\circ\text{C}$ 下将1-溴-3-羟基丙-2-酮(3.0g,20mmol)在无水二氧六环(100mL)中的混合物用2-氨基-2-硫代乙酸乙酯(2.7g,20mmol)处理2h,然后在 $50^\circ\text{C}$ 下浓缩至干,获得无水黄色固体。将粗产物溶于饱和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 水溶液(150mL)和水(150mL)中。水层用 $\text{EtOAc}$ ( $6\times 50\text{mL}$ )萃取。然后将水层用浓 $\text{HCl}$ 水溶液酸化至 $\text{pH}=2$ ,致使形成沉淀。该悬浮液用 $\text{EtOAc}$ ( $3\times 50\text{mL}$ )萃取。将萃取物汇集,在无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上干燥,过滤,并且浓缩至干,获得红褐色固体状标题化合物。

[0436] 中间体14:步骤b

[0437] 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(羟甲基)噻唑-2-甲酸乙酯

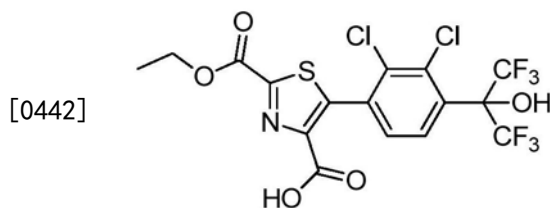


[0439] 向4-(羟甲基)噻唑-2-甲酸乙酯(200mg,0.78mmol,中间体14,步骤a)的DMF(10mL)溶液中,加入2-(4-溴-2,3-二氯苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(335mg,0.86mmol,中间体2)、 $\text{KOAc}$ (153mg,1.56mmol)、 $\text{PPh}_3$ (225mg,0.86mmol)和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (35mg,0.16mmol),并且将混合物在 $110^\circ\text{C}$ 下 $\text{N}_2$ 中搅拌过夜。冷却至室温后,将所述混合物倒入水(50mL)中,并且用 $\text{EtOAc}$ ( $20\text{mL}\times 3$ )萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,在无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上干燥,浓缩至干,并且将残余物通过在硅胶上FCC进行纯化( $\text{PE}/\text{EtOAc}=5/1$ ),获得白色固体状标题化合物。

[0440] 中间体14:步骤c

[0441] 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-2-(乙氧基羰基)噻

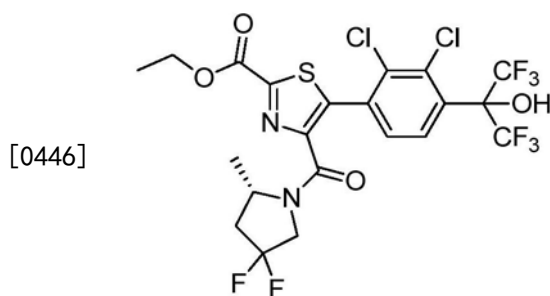


唑-4-甲酸

[0443] 向5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(羟甲基)噻唑-2-甲酸乙酯(150mg,0.30mmol;中间体14,步骤b)的CH<sub>3</sub>CN(3mL)和H<sub>2</sub>O(1.5mL)的溶液中,加入二乙酸碘苯(339mg,1.05mmol)和TEMPO(47mg,0.30mmol),并且将所述混合物在室温下搅拌5h,浓缩至干,并且用EtOAc(10mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,在无Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,浓缩至干,并且将残余物通过在硅胶上FCC进行纯化(DCM/MeOH=20/1),获得白色固体状标题化合物。

中间体14

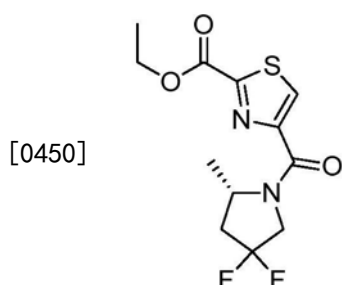
[0445] (S)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(4,4-二氟-2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酸乙酯



[0447] 向5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-2-(乙氧基羰基)噻唑-4-甲酸(100mg,0.19mmol;中间体14,步骤c)的DMF(5mL)溶液中,加入(S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯烷盐酸盐(31mg,0.19mmol;中间体12)、TEA(30mg,0.29mmol)和HATU(148mg,0.473mmol),并且将混合物在室温下搅拌过夜。将所述混合物倒入水(25mL)中,并且用EtOAc(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,在无Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,浓缩至干,并且将残余物通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=5/1),获得白色固体状标题化合物。

中间体15:步骤a

[0449] (S)-4-(4,4-二氟-2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酸乙酯

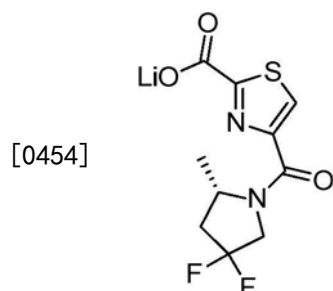


[0451] 向2-(乙氧基羰基)噻唑-4-甲酸(689mg,3.43mmol)和(S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯烷盐酸盐(540mg,3.43mmol,中间体12)的DMF(10mL)溶液中,加入TEA(693mg,6.86mmol)和HATU(2.6g,6.9mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入水(60mL)中,并且用

EtOAc (20mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 并且浓缩至干。残余物通过在硅胶上FCC进行纯化 (PE/EtOAc=5/1), 获得黄色油状标题化合物。

[0452] 中间体15: 步骤b

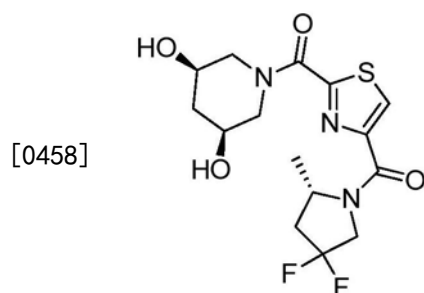
[0453] (S)-4-(4,4-二氟-2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酸锂



[0455] 向(S)-4-(4,4-二氟-2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酸乙酯(500mg, 1.6mmol, 中间体15, 步骤a)的MeOH(4mL)和水(2mL)的溶液中, 加入LiOH·H<sub>2</sub>O(36mg, 0.86mmol)。将所述混合物在室温下搅拌3h。将反应混合物浓缩至干, 获得标题化合物, 其无需进一步纯化即可直接用于下一步骤中。

[0456] 中间体15

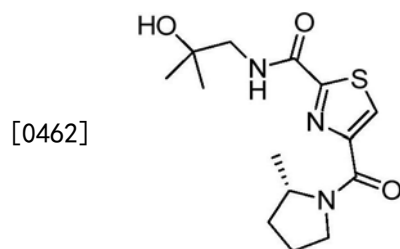
[0457] ((S)-4-(4,4-二氟-2-甲基吡咯烷-1-基)(2-((3R,5S)-3,5-二羟基哌啶-1-羰基)噻唑-4-基)甲酮



[0459] 向(S)-4-(4,4-二氟-2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酸锂(400mg, 粗中间体15, 步骤b)和(3R,5S)-哌啶-3,5-二醇盐酸盐(215mg, 1.4mmol)的DMF(6mL)溶液中, 加入TEA(212mg, 2.10mmol)和HATU(1.0g, 2.8mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入水(50mL)中, 并且用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥并且浓缩至干。残余物通过在硅胶上FCC进行纯化 (PE/EtOAc=50/1), 获得黄色油状标题化合物。

[0460] 中间体15/1

[0461] (S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺



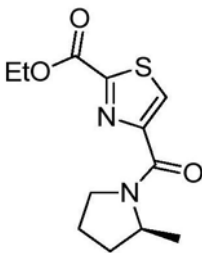
[0463] 如针对中间体15所述, 在步骤a中使用(S)-2-甲基吡咯烷替代(S)-4,4-二氟-2-甲

基吡咯烷盐酸盐,并且在最后步骤中使用1-氨基-2-甲基丙-2-醇替代(3R,5S)-哌啶-3,5-二醇盐酸盐,制备标题化合物。

[0464] 中间体15/1的替代合成:步骤a

[0465] (S)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酸乙酯

[0466]

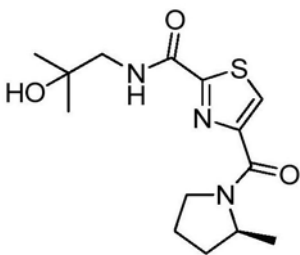


[0467] 0℃下,将(S)-2-甲基吡咯烷(14.0g,164mmol)的2-甲基四氢呋喃(10mL)溶液加入到2-(乙氧基羰基)噻唑-4-甲酸(38.7g,192mmol)在2-甲基四氢呋喃(320mL)中的混合物中。然后加入2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷2,4,6-三氧化物(140mL,220mmol),接着加入DIPEA(57.0mL,331mmol)。搅拌2h后,将所述混合物倒入300mL饱和碳酸氢钠水溶液中。分层,并且将水层用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,在无水MgSO<sub>4</sub>上干燥并且浓缩,以获得棕黄色固体状标题化合物。

[0468] 中间体15/1的替代合成:步骤b

[0469] (S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺

[0470]

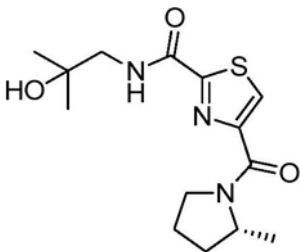


[0471] 将EtOH(440mL)加入到(S)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酸乙酯(40.0g,149mmol,中间体15/1,步骤a)和1-氨基-2-甲基-丙-2-醇(42.4g,475mmol)的混合物中。将所述混合物在室温下搅拌16h,然后浓缩至干。将残余物用EtOAc稀释,并且用水洗涤。将水层用EtOAc(5x)萃取,并且将合并的有机物用饱和NaCl水溶液洗涤,在无水MgSO<sub>4</sub>上干燥,过滤通过Celite<sup>®</sup>,浓缩至干,并且通过在硅胶上FCC进行纯化(0至10%MeOH的DCM溶液),获得淡黄色油状标题化合物。用乙醚研磨产物,获得白色固体状标题化合物。

[0472] 中间体15/2

[0473] (R)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺

[0474]

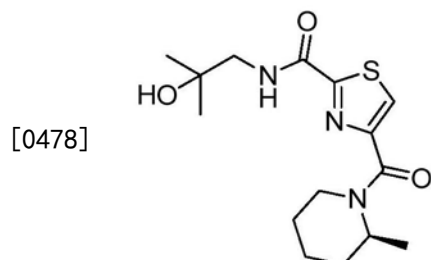


[0475] 如中间体15/1的替代合成中所述,在步骤a中使用(R)-2-甲基吡咯烷替代(S)-2-

甲基吡咯烷,制备标题化合物。

[0476] 中间体15/3

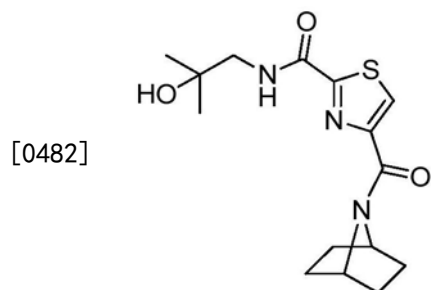
[0477] (S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺



[0479] 如中间体15/1的替代合成中所述,在步骤a中使用(S)-2-甲基哌啶替代(S)-2-甲基吡咯烷,制备标题化合物。用乙醚研磨产物,获得白色固体状标题化合物。

[0480] 中间体15/4

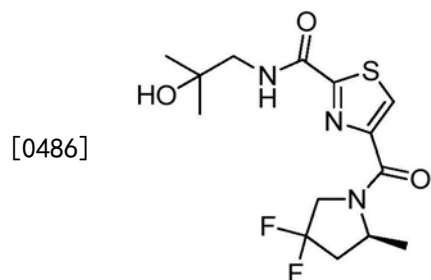
[0481] 4-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2-甲酰胺



[0483] 如中间体15/1的替代合成中所述,在步骤a中使用7-氮杂双环[2.2.1]庚烷替代(S)-2-甲基吡咯烷,制备标题化合物。

[0484] 中间体15/5

[0485] (S)-4-(4,4-二氟-2-甲基吡咯烷-1-羰基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2-甲酰胺

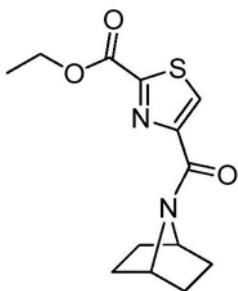


[0487] 如中间体15/1的替代合成中所述,在步骤a中使用(S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯烷盐酸盐(中间体12)替代(S)-2-甲基吡咯烷,制备标题化合物。

[0488] 中间体16:步骤a

[0489] 4-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)噻唑-2-甲酸乙酯

[0490]

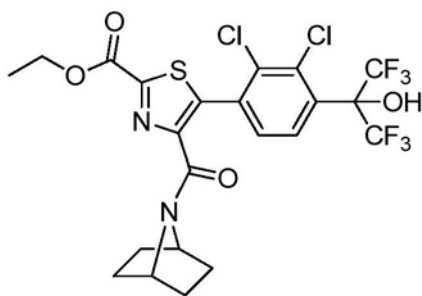


[0491] 向2-(乙氧基羰基)噻唑-4-甲酸(500mg, 2.48mmol)的DMF(5mL)溶液中,加入7-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐(365mg, 4.73mmol)、TEA(376mg, 3.73mmol)和HATU(1.9g, 4.97mmol),并且将混合物在室温下搅拌过夜,倒入水(25mL)中,并且用EtOAc(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,浓缩至干,并且将残余物通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=5/1),获得淡黄色固体状标题化合物。

[0492] 中间体16

[0493] 4-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)噻唑-2-甲酸乙酯

[0494]

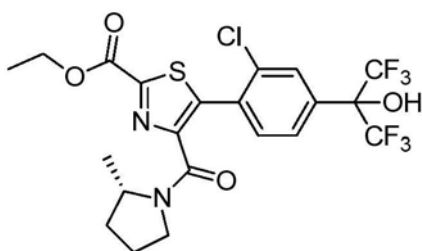


[0495] 向4-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)噻唑-2-甲酸乙酯(500mg, 1.78mmol; 中间体16, 步骤a)的DMF(10mL)溶液中,加入2-(4-溴-2,3-二氯苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(770mg, 1.96mmol; 中间体2)、KOAc(350mg, 3.57mmol)、PPh<sub>3</sub>(510mg, 1.96mmol)和Pd(OAc)<sub>2</sub>(80mg, 0.36mmol),并且将混合物在110℃下N<sub>2</sub>中搅拌过夜。冷却至室温后,将所述混合物倒入水(50mL)中,并且用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,浓缩至干,并且通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=5/1),然后通过制备-HPLC纯化,获得黄色油状标题化合物。

[0496] 中间体16/1

[0497] (S)-5-(2-氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酸乙酯

[0498]



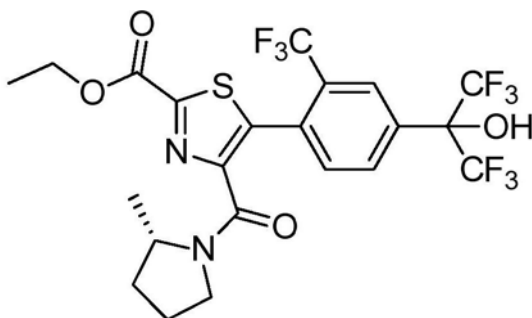
[0499] 如针对中间体16所述,在步骤a中使用(S)-2-甲基吡咯烷替代7-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐,并且在最后步骤中使用2-(4-溴-3-氯苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(中间

体4/3) 替代2-(4-溴-2,3-二氯苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇,制备标题化合物。

[0500] 中间体16/2

[0501] (S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酸乙酯

[0502]

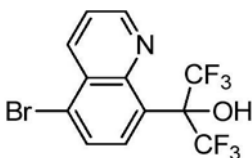


[0503] 如针对中间体16所述,在步骤a中使用(S)-2-甲基吡咯烷替代7-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐,并且在最后步骤中使用2-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(中间体4)替代2-(4-溴-2,3-二氯苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇,制备标题化合物。

[0504] 中间体17

[0505] 2-(5-溴喹啉-8-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇

[0506]

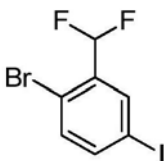


[0507] 4℃下向8-溴喹啉-5-甲酸甲酯(212mg,0.800mmol)和三甲基(三氟甲基)硅烷(0.35mL,2.4mmol)的混合物的THF(4mL)溶液中,加入CsF(28mg,0.18mmol)。将混合物在4℃下搅拌,并且使其回温至室温。搅拌2.5天后,加入1.0N HCl水溶液,并且将水层用二氯甲烷萃取。将合并的有机相在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,并且浓缩至干。将残余物经由快速柱层析纯化(硅胶,10-40%EtOAc的庚烷溶液),获得标题化合物。

[0508] 中间体18:步骤a

[0509] 1-溴-2-(二氟甲基)-4-碘苯

[0510]



[0511] 0℃下将DAST(77.8g,482mmol)加入到2-溴-5-碘苯甲醛(100g,322mmol)和DCM(1L)的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌2h,然后用冰/水(1L)淬灭,并且用DCM(800mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,并且浓缩至干,获得粗产物,其通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=50/1),获得标题化合物。

[0512] 中间体18:步骤b

[0513] 1-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙酮

[0514]

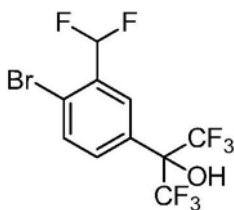


[0515] -78℃下将*i*-PrMgCl·LiCl (194mL, 1.3M的THF溶液, 252mmol) 滴加到1-溴-2-(二氟甲基)-4-碘苯(70.0g, 210mmol, 中间体18, 步骤a) 和无水THF (200mL) 的溶液中。将所得混合物在-78℃下搅拌30分钟, 然后用2,2,2-三氟-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺 (49.5g, 315mmol) 处理。将所得混合物在-78℃下N<sub>2</sub>中搅拌1h, 然后用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (600mL) 淬灭, 并且用EtOAc (800mL×3) 萃取。将合并的有机萃取物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤, 并且浓缩至干, 获得粗产物, 其通过在硅胶上FCC进行纯化 (PE/EtOAc=10/1至4/1), 获得标题化合物。

[0516] 中间体18

[0517] 2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇

[0518]

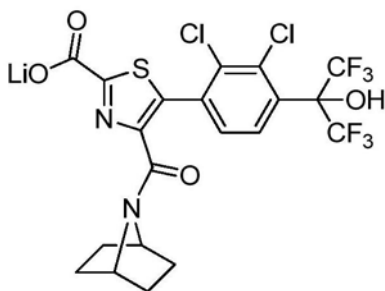


[0519] -15℃下将四丁基氟化铵 (470mL, 1M的THF溶液, 470mmol) 滴加到1-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙酮 (95.0g, 313mmol, 中间体18, 步骤b)、三甲基(三氟甲基)硅烷 (223g, 1.6mol) 和无水THF (100mL) 的溶液中。将所得混合物在-15℃至-10℃下搅拌30分钟, 并且搅拌2h, 使其逐渐回温至室温, 然后用2N HCl水溶液 (400mL) 淬灭, 并且用EtOAc (800mL×3) 萃取。将合并的有机萃取物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤, 并且浓缩至干, 获得粗产物, 其通过在硅胶上FCC进行纯化 (PE/EtOAc=100/1至20/1), 获得标题化合物。

[0520] 中间体19

[0521] 4-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)噻唑-2-甲酸锂

[0522]

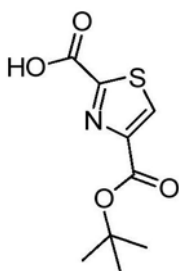


[0523] 向4-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)噻唑-2-甲酸乙酯 (100mg, 0.17mmol, 中间体16) 的MeOH (2mL) 溶液中, 加入LiOH·H<sub>2</sub>O (11mg, 0.26mmol) 和H<sub>2</sub>O (2mL)。加入后, 将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物浓缩以获得黄色固体状标题化合物, 其无需进一步纯化即用于下一步骤中。

[0524] 中间体20: 步骤a

[0525] 4-(叔丁氧基羰基)噻唑-2-甲酸

[0526]

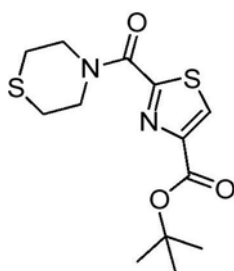


[0527] 向噻唑-2,4-二甲酸4-叔丁酯2-乙酯(165mg,0.64mmol,中间体10,步骤a)的EtOH(5mL)溶液中,加入LiOH水溶液(1mL,0.5N),并且将所述溶液在室温下搅拌过夜。然后将溶剂移除,用2N HCl水溶液将残余物调节至pH<2,并且用EtOAc(3x)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,并且浓缩至干,获得黄色固体状标题化合物。

[0528] 中间体20:步骤b

[0529] 2-(硫代吗啉-4-羰基)噻唑-4-甲酸叔丁酯

[0530]

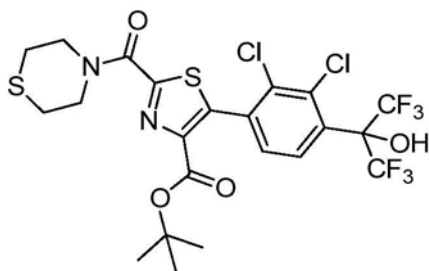


[0531] 将4-(叔丁氧基羰基)噻唑-2-甲酸(127mg,0.55mmol,中间体20,步骤a)、HATU(314mg,0.83mmol)和DIPEA(177mg,1.38mmol)的DMF(8mL)溶液在室温下搅拌1h,然后加入硫代吗啉(68mg,0.66mmol),并且将混合物搅拌过夜,用水稀释,并且用EtOAc(x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,并且浓缩至干。将残余物通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=7/1),获得黄色固体状标题化合物。

[0532] 中间体20:步骤c

[0533] 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-2-(硫代吗啉-4-羰基)噻唑-4-甲酸叔丁酯

[0534]

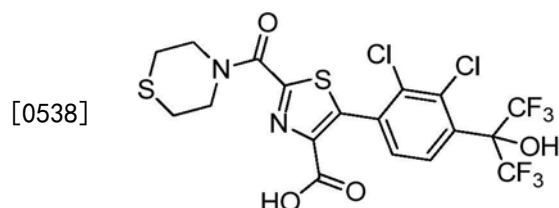


[0535] Ar下向2-(硫代吗啉-4-羰基)噻唑-4-甲酸叔丁酯(139mg,0.44mmol,中间体20,步骤b)、2-(4-溴-2,3-二氯苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(189mg,0.48mmol,中间体2)和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(117mg,1.10mmol)的DMF(5mL)溶液中,加入PPh<sub>3</sub>(115mg,0.438mmol)和Pd(OAc)<sub>2</sub>(14mg,0.06mmol),并且将所述溶液在120℃下搅拌过夜。冷却至室温后,将混合物用水稀释,并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,并且浓缩至干。将残余物通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=8/1),获得白色固体状标题化合物。



[0536] 中间体20

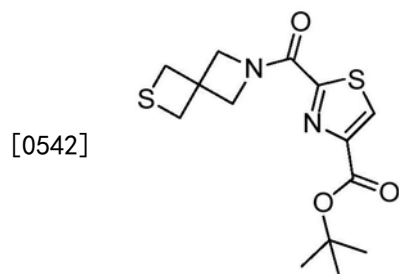
[0537] 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-2-(硫代吗啉-4-羰基)噻唑-4-甲酸



[0539] 将5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-2-(硫代吗啉-4-羰基)噻唑-4-甲酸叔丁酯(185mg, 0.296mmol, 中间体20, 步骤c)的HCl溶液(3mL, 4N的1,4-二氧六环溶液)在室温下搅拌1h, 并且浓缩至干, 获得褐色固体状标题化合物。

[0540] 中间体20/1: 步骤a

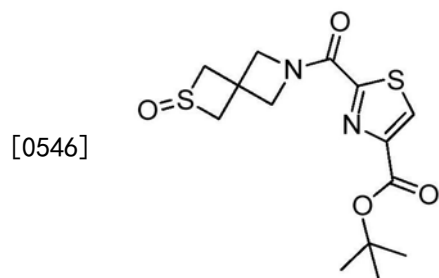
[0541] 2-(2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基)噻唑-4-甲酸叔丁酯



[0543] 如针对中间体20步骤a和b所述, 在步骤b中使用2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷替代硫代吗啉, 制备标题化合物。

[0544] 中间体20/1: 步骤b

[0545] 2-(2-氧代-2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基)噻唑-4-甲酸叔丁酯

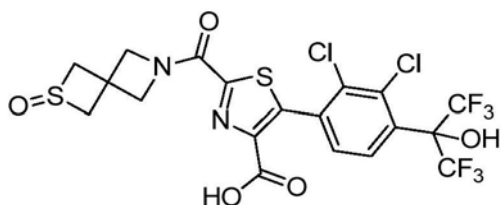


[0547] 0℃下向2-(2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基)噻唑-4-甲酸叔丁酯(471mg, 1.45mmol, 中间体20/1, 步骤a)的DCM(20mL)溶液中, 加入m-CPBA(249mg, 1.45mmol, 85%), 并且将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用NaHSO<sub>3</sub>淬灭, 用NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗涤, 并且用EtOAc萃取三次。将合并的有机层用盐水洗涤, 在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤, 并且浓缩至干, 获得黄色固体状标题化合物。

[0548] 中间体20/1

[0549] 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-2-(2-氧代-2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基)噻唑-4-甲酸

[0550]

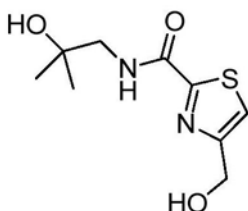


[0551] 如针对中间体20步骤c和最后步骤所述,在步骤c中使用2-(2-氧代-2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基)噻唑-4-甲酸叔丁酯(中间体20/1,步骤b)替代2-(硫代吗啉-4-羰基)噻唑-4-甲酸叔丁酯,制备标题化合物。

[0552] 中间体21:步骤a

[0553] N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(羟甲基)噻唑-2-甲酰胺

[0554]

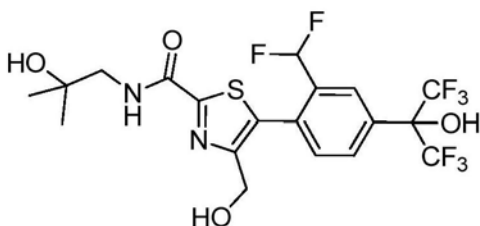


[0555] 如针对中间体10步骤b和最后步骤所述,使用4-(羟甲基)噻唑-2-甲酸乙酯替代噻唑-2,4-二甲酸4-叔丁酯2-乙酯,制备标题化合物。

[0556] 中间体21:步骤b

[0557] 5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(羟甲基)噻唑-2-甲酰胺

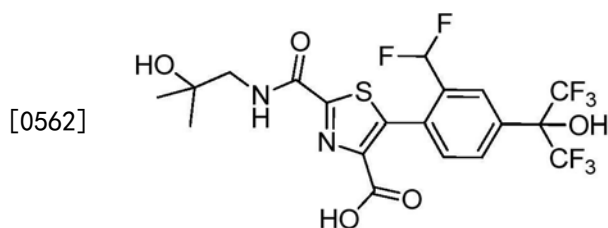
[0558]



[0559] 在氩气下将2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(373mg, 1.00mmol, 中间体18)、N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(羟甲基)噻唑-2-甲酰胺(401mg, 1.00mmol, 中间体21, 步骤a)、 $K_2CO_3$ (276mg, 2.00mmol)、 $Pd(OAc)_2$ (45mg, 0.20mmol)、 $PCy_3 \cdot HBF_4$ (73mg, 0.20mmol)和PivOH(13mg, 0.13mmol)的DMA(5.0mL)溶液在105℃下加热过夜。将混合物冷却至室温,在EtOAc和水之间分配,并且分层。有机层用水和盐水洗涤,在 $Na_2SO_4$ 上干燥,过滤,并且浓缩至干。将残余物通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=2/1),然后通过制备-HPLC纯化,获得白色固体状标题化合物。

[0560] 中间体21

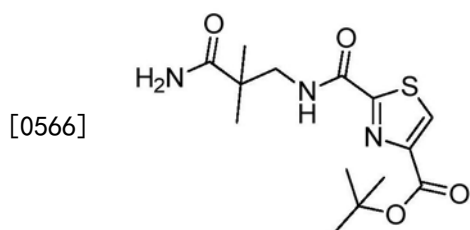
[0561] 5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-2-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基甲酰基)噻唑-4-甲酸



[0563] 如针对中间体14步骤c所述,使用5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(羟甲基)噻唑-2-甲酰胺(中间体21,步骤b)替代5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(羟甲基)噻唑-2-甲酸乙酯,制备标题化合物。

[0564] 中间体22:步骤a

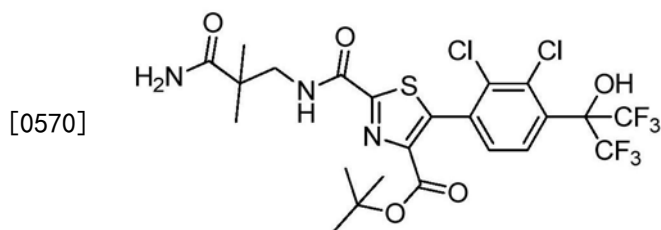
[0565] 2-((3-氨基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)氨基甲酰基)噻唑-4-甲酸叔丁酯



[0567] 如针对中间体20步骤b所述,使用3-氨基-2,2-二甲基丙酰胺替代硫代吗啉,制备标题化合物。

[0568] 中间体22:步骤b

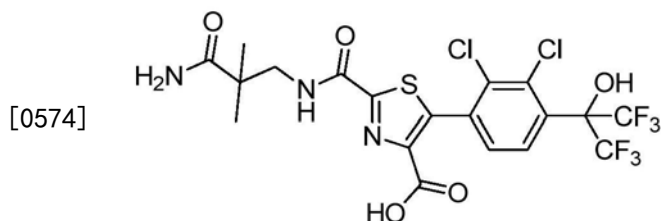
[0569] 2-((3-氨基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)氨基甲酰基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)噻唑-4-甲酸叔丁酯



[0571] 如针对中间体20步骤c所述,使用2-((3-氨基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)氨基甲酰基)噻唑-4-甲酸叔丁酯(中间体22,步骤a)替代2-(硫代吗啉-4-羰基)噻唑-4-甲酸叔丁酯,制备标题化合物。

[0572] 中间体22

[0573] 2-((3-氨基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)氨基甲酰基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)噻唑-4-甲酸

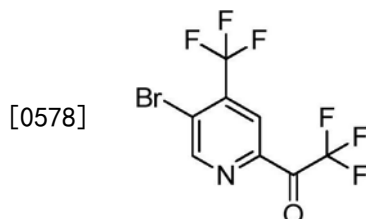


[0575] 如针对中间体20的合成所述,使用2-((3-氨基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)氨基甲

酰基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)噻唑-4-甲酸叔丁酯(中间体22,步骤b)替代5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-2-(硫代吗啉-4-羰基)噻唑-4-甲酸叔丁酯,制备标题化合物。

[0576] 中间体23:步骤a

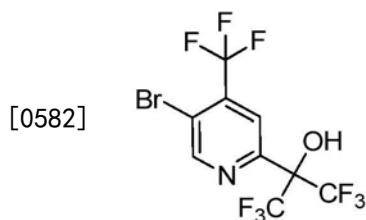
[0577] 1-(5-溴-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙酮



[0579] 将5-溴-2-碘-4-(三氟甲基)吡啶(3.5g,9.95mmol)的甲苯(30mL)溶液冷却至-78℃。然后加入n-BuLi(4.14mL,9.95mmol,2.5M的THF溶液),并且将所得混合物在-78℃下搅拌30分钟。然后加入2,2,2-三氟乙酸乙酯(1.7g,11.94mmol),并且将混合物在-78℃下搅拌1h。通过加入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(5mL)将混合物淬灭,用盐水稀释,并且用EtOAc(2×30mL)萃取。合并有机层,用盐水洗涤,在无水MgSO<sub>4</sub>上干燥,过滤,并且浓缩至干。将残余物通过在硅胶上FCC进行纯化(EtOAc/PE=1/50至1/20),获得黄色油状标题化合物。

[0580] 中间体23

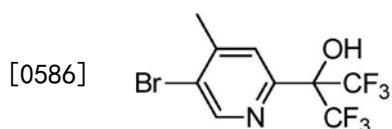
[0581] 2-(5-溴-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇



[0583] 将1-(5-溴-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙酮(1.2g,3.73mmol,中间体23,步骤a)和TMSCF<sub>3</sub>(2.65g,18.64mmol)的无水THF(20mL)溶液冷却至-10℃。然后加入TBAF(974mg,3.73mmol)的THF(10mL)溶液,随后立即加入1N HCl水溶液(6mL)。将所得混合物在室温下搅拌10分钟。然后将混合物在饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10mL)和EtOAc(20mL)之间分配。水层进一步用EtOAc(20mL)萃取,然后合并有机层,用盐水洗涤,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,并且浓缩至干。将残余物通过在硅胶上FCC进行纯化(PE),获得白色固体状标题化合物。

[0584] 中间体23/1

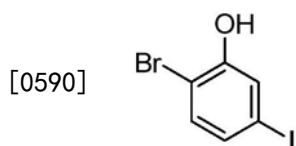
[0585] 2-(5-溴-4-甲基吡啶-2-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇



[0587] 如针对中间体23所述,在步骤a中使用5-溴-2-碘-4-甲基吡啶替代5-溴-2-碘-4-(三氟甲基)吡啶,制备标题化合物。

[0588] 中间体24:步骤a

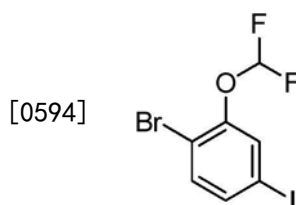
[0589] 2-溴-5-碘苯酚



[0591] 0℃下将由三溴硼烷(52.8g, 211mmol)和DCM(200mL)组成的溶液滴加到1-溴-4-碘-2-甲氧基苯(33.0g, 105mmol)和DCM(200mL)的溶液中。将所得混合物搅拌16小时,使其逐渐回温至室温,然后将其倒入水(500mL)中,并且用DCM(450mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,并且浓缩至干,获得粗标题产物,将其通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=10/1至2/1),获得标题化合物。

[0592] 中间体24:步骤b

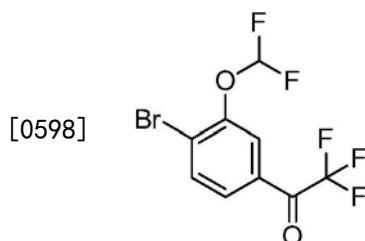
[0593] 1-溴-2-(二氟甲氧基)-4-碘苯



[0595] 将三氟甲磺酸二氟甲酯(40g, 200mmol)滴加到2-溴-5-碘苯酚(29.0g, 97.0mmol, 中间体24, 步骤a)、KOH水溶液(228mL, 8M, 1.82mol)和MeCN(250mL)的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌1h,然后将其倒入水(1L)中,并且用DCM(800mL×3)萃取。将合并的有机萃取物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,并且浓缩至干,获得标题化合物。

[0596] 中间体24:步骤c

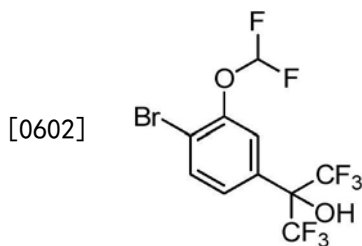
[0597] 1-(4-溴-3-(二氟甲氧基)苯基)-2,2,2-三氟乙酮



[0599] -78℃下将i-PrMgCl·LiCl(62mL, 1.3M的THF溶液, 81mmol)滴加到1-溴-2-(二氟甲氧基)-4-碘苯(24g, 67mmol, 中间体24, 步骤b)和无水THF(200mL)的溶液中。将所得混合物在-78℃下搅拌10分钟,然后用2,2,2-三氟-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(13g, 81mmol)处理。将所得混合物在-78℃下搅拌4h,然后在-10℃至5℃下用MeOH(5mL)淬灭。接着将所得混合物在20℃下搅拌5分钟,然后将其倒入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(200mL)中,并且用EtOAc(250mL×3)萃取。将合并的有机萃取物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,并且浓缩至干,获得粗产物,其无需进一步纯化即用于下一步骤中。

[0600] 中间体24

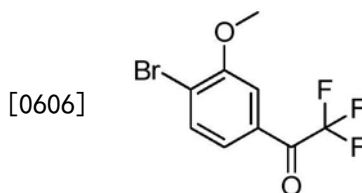
[0601] 2-(4-溴-3-(二氟甲氧基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇



[0603] -15℃下将四丁基氟化铵(94mL, 1M的THF溶液, 94mmol)滴加到1-(4-溴-3-(二氟甲氧基)苯基)-2,2,2-三氟乙酮(20g, 63mmol, 中间体24, 步骤c)、三甲基(三氟甲基)硅烷(44.6g, 314mmol)、和无水THF(100mL)的溶液中。将所得混合物在-15℃至-10℃下搅拌30分钟, 并且搅拌1h, 使其逐渐回温至室温, 然后用2N HCl水溶液(160mL)淬灭, 并且用EtOAc(250mL×3)萃取。将合并的有机萃取物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤, 并且浓缩至干, 获得粗产物, 通过配备Phenomenex Synergi Max-RP 250×50mm×10μm柱(洗脱剂: 具有0.05%NH<sub>3</sub>的40%至80%(v/v)的CH<sub>3</sub>CN和H<sub>2</sub>O)的制备HPLC将其纯化。收集纯馏分, 并且在真空下移除挥发物。将残余物悬浮于水(10mL)中, 将混合物冷冻, 然后冻干以获得标题化合物。

[0604] 中间体25: 步骤a

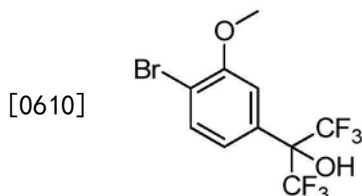
[0605] 1-(4-溴-3-甲氧基苯基)-2,2,2-三氟乙酮



[0607] -65℃下将i-PrMgCl·LiCl(74mL, 1.3M的THF溶液, 96mmol)滴加到1-溴-4-碘-2-甲氧基苯(25g, 80mmol)和无水THF(200mL)的溶液中。将所得混合物在-65℃下搅拌30分钟, 然后用2,2,2-三氟-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(25.1g, 160mmol)处理。N<sub>2</sub>下将所得混合物搅拌18h, 使其逐渐回温至室温, 然后倒入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(200mL)中, 并且用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机萃取物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤, 并且浓缩至干, 获得粗产物, 用PE(50mL)将其研磨。将悬浮液通过真空过滤分离, 并且用PE(10mL)洗涤滤饼。减压下进一步干燥固体, 获得标题化合物。

[0608] 中间体25

[0609] 2-(4-溴-3-甲氧基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇

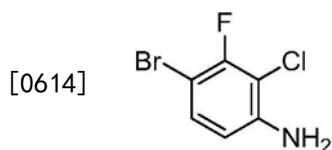


[0611] 在-15℃下将四丁基氟化铵(37mL, 1M的THF溶液, 37mmol)滴加到1-(4-溴-3-甲氧基苯基)-2,2,2-三氟乙酮(7.0g, 25mmol, 中间体25, 步骤a)、三甲基(三氟甲基)硅烷(17.6g, 124mmol)、和无水THF(100mL)的溶液中。将所得混合物搅拌1.5h, 使其逐渐回温至室温, 然后用2N HCl水溶液(150mL)淬灭, 并且用EtOAc(150mL×3)萃取。将合并的有机萃取物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤, 并且浓缩至干, 获得粗产物, 将其通过在硅胶上FCC进行纯化

(PE/EtOAc=10/1至2/1), 获得标题化合物。

[0612] 中间体26: 步骤a

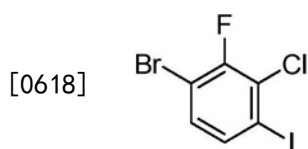
[0613] 4-溴-2-氯-3-氟苯胺



[0615] 将NBS (42.8g, 240mmol) 加入到2-氯-3-氟苯胺 (35.0g, 240mmol) 的DMF (200mL) 溶液中。将所得混合物在室温下搅拌16h, 然后将其倒入水 (300mL) 中, 并且用EtOAc (500mL × 3) 萃取。将合并的有机萃取物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤, 并且浓缩至干, 获得粗产物, 其通过在硅胶上FCC进行纯化 (PE/EtOAc=10/1至5/1), 获得标题化合物。

[0616] 中间体26: 步骤b

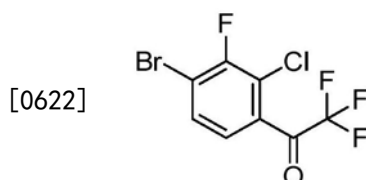
[0617] 1-溴-3-氯-2-氟-4-碘苯



[0619] 0℃下将由NaNO<sub>2</sub> (24.6g, 357mmol)、KI (71.0g, 428mmol)、和H<sub>2</sub>O (300mL) 组成的溶液滴加到4-溴-2-氯-3-氟苯胺 (32.0g, 143mmol, 中间体26, 步骤a)、对甲苯磺酸一水合物 (86.0g, 499mmol)、和乙腈 (400mL) 的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌16h, 然后将其倒入水 (500mL) 中, 并且用EtOAc (500mL × 3) 萃取。将合并的萃取物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤, 并且浓缩至干, 获得粗产物, 其通过在硅胶上FCC进行纯化 (PE/EtOAc=10/1至5/1), 获得标题化合物。

[0620] 中间体26: 步骤c

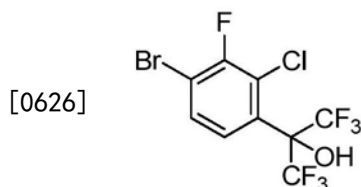
[0621] 1-(4-溴-2-氯-3-氟苯基)-2,2,2-三氟乙酮



[0623] -78℃下将i-PrMgCl · LiCl (41mL, 1.3M的THF溶液, 45mmol) 滴加到1-溴-3-氯-2-氟-4-碘苯 (15g, 45mmol, 中间体26, 步骤b) 和无水THF (150mL) 的溶液中。将所得混合物在-78℃下搅拌10分钟, 然后用2,2,2-三氟-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺 (14g, 89mmol) 处理。在N<sub>2</sub>下将所得混合物搅拌4h, 使其逐渐回温至室温, 然后将其倒入水 (250mL) 中, 并且用EtOAc (300mL × 2) 萃取。将合并的有机萃取物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤, 并且浓缩至干, 获得粗产物, 其通过在硅胶上FCC进行纯化 (PE/EtOAc=50/1至5/1), 获得标题化合物。

[0624] 中间体26

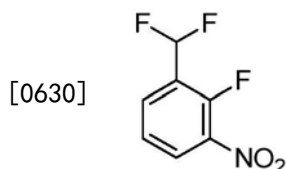
[0625] 2-(4-溴-2-氯-3-氟苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇



[0627] 在 $-15^{\circ}\text{C}$ 下将四丁基氟化铵(83.5mL, 1M的THF溶液, 83.5mmol)滴加到1-(4-溴-2-氯-3-氟苯基)-2,2,2-三氟乙酮(17g, 56mmol, 中间体26, 步骤c)、三甲基(三氟甲基)硅烷(39.6g, 278mmol)、和无水THF(100mL)的溶液中。将所得混合物在 $-15^{\circ}\text{C}$ 下搅拌0.5h, 并且搅拌16h, 使其逐渐回温至室温, 然后将其倒入水(150mL)中, 并且用EtOAc(200mL $\times$ 2)萃取。将合并的有机萃取物在无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上干燥, 过滤, 并且浓缩至干, 获得粗产物, 将其通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=100/1至50/1), 获得不纯的产物, 通过配备Phenomenex Synergi Max-RP 250 $\times$ 80mm $\times$ 10 $\mu\text{m}$ 柱(洗脱剂: 具有0.1% TFA的44%至74% (v/v)的 $\text{CH}_3\text{CN}$ 和 $\text{H}_2\text{O}$ )的制备HPLC, 将其进一步纯化。合并纯馏分, 并且在真空下移除挥发物。将残余物再溶于 $\text{H}_2\text{O}$ (100mL)中, 使用固体 $\text{NaHCO}_3$ 将所得溶液调节至 $\text{pH}=8$ , 并且用DCM(100mL $\times$ 3)萃取。将合并的有机萃取物在无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上干燥, 过滤, 并且浓缩至干, 获得标题化合物。

[0628] 中间体27: 步骤a

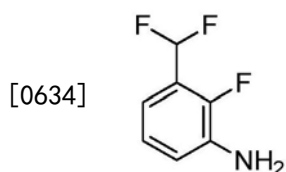
[0629] 1-(二氟甲基)-2-氟-3-硝基苯



[0631]  $0^{\circ}\text{C}$ 下将DAST(40.0g, 248mmol)加入到2-氟-3-硝基苯甲醛(30.0g, 177mmol)和DCM(300mL)的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌16h, 然后用冰/水(500mL)淬灭, 并且用DCM(500mL $\times$ 3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 在无水生 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上干燥, 过滤, 并且浓缩至干, 获得标题产物。

[0632] 中间体27: 步骤b

[0633] 3-(二氟甲基)-2-氟苯胺



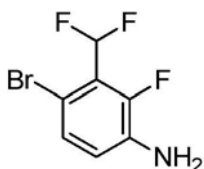
[0635] 将Fe(62g, 1.1mol)加入到1-(二氟甲基)-2-氟-3-硝基苯(33.0g, 105mmol, 中间体27, 步骤a)、 $\text{NH}_4\text{Cl}$ (5.90g, 110mmol)、EtOH(400mL)、和 $\text{H}_2\text{O}$ (100mL)的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌6h。将悬浮液过滤通过Celite<sup>®</sup>滤垫, 并且用EtOH(50mL)洗涤所述滤垫。将滤液浓缩至干, 获得标题化合物。

[0636] 中间体27: 步骤c

[0637] 4-溴-3-(二氟甲基)-2-氟苯胺



[0638]

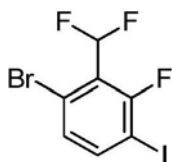


[0639] 0℃下将NBS (32.0g, 180mmol) 加入到3-(二氟甲基)-2-氟苯胺 (30.5g, 155mmol, 中间体27, 步骤b) 和DMF (150mL) 的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌16h, 然后将其倒入水 (300mL) 中, 并且用DCM (300mL×4) 萃取。将合并的有机萃取物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤, 并且浓缩至干, 获得粗产物, 将其通过在硅胶上FCC进行纯化 (PE/EtOAc=10/1至5/1), 获得标题化合物。

[0640] 中间体27: 步骤d

[0641] 1-溴-2-(二氟甲基)-3-氟-4-碘苯

[0642]

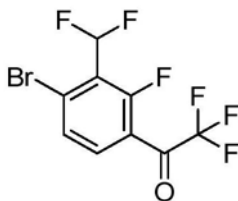


[0643] 0℃下将NaNO<sub>2</sub> (8.60g, 125mmol)、KI (20.8g, 125mmol)、和H<sub>2</sub>O (75mL) 的溶液滴加到4-溴-3-(二氟甲基)-2-氟苯胺 (10g, 42mmol, 中间体27, 步骤c)、对甲苯磺酸一水合物 (18.0g, 105mmol)、和乙腈 (200mL) 的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌4h, 然后将其倒入水 (100mL) 中, 并且用EtOAc (200mL×3) 萃取。将合并的萃取物用饱和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液 (200mL×3) 和盐水 (200mL) 洗涤, 在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤, 并且浓缩至干, 获得粗产物, 将其通过在硅胶上FCC进行纯化 (PE/EtOAc=10/1至5/1), 获得标题化合物。

[0644] 中间体27: 步骤e

[0645] 1-(4-溴-3-(二氟甲基)-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙酮

[0646]

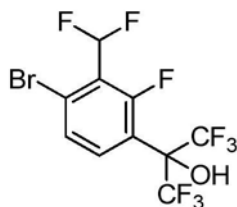


[0647] -78℃下将i-PrMgCl·LiCl (6.0mL, 1.3M的THF溶液, 7.8mmol) 滴加到1-溴-2-(二氟甲基)-3-氟-4-碘苯 (2.0g, 5.7mmol, 中间体27, 步骤d) 和无水THF (20mL) 的溶液中。将所得混合物在-78℃下搅拌10分钟, 然后用2,2,2-三氟-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺 (1.4g, 8.9mmol) 处理。N<sub>2</sub>下将所得混合物在-78℃下搅拌1h, 并且搅拌2h, 使其逐渐回温至室温, 然后用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (50mL) 淬灭, 并且用EtOAc (60mL×3) 萃取。将合并的有机萃取物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤, 并且浓缩至干, 获得粗产物, 其通过在硅胶上FCC进行纯化 (PE/EtOAc=10/1至4/1), 获得标题化合物。

[0648] 中间体27

[0649] 2-(4-溴-3-(二氟甲基)-2-氟苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇

[0650]

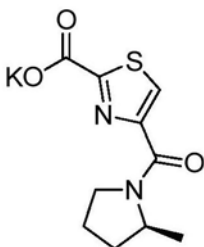


[0651] -15℃下将四丁基氟化铵(7mL, 1M的THF溶液, 7mmol)滴加到1-(4-溴-3-(二氟甲基)-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙醇(1.5g, 4.7mmol, 中间体27, 步骤e)、三甲基(三氟甲基)硅烷(3.4g, 24mmol)、和无水THF(20mL)的溶液中。将所得混合物在-15℃至-10℃下搅拌30分钟, 并且搅拌1h, 使其逐渐回温至室温, 然后用2N HCl水溶液(16mL)淬灭, 并且用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机萃取物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤, 并且浓缩至干, 获得粗产物, 其通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=10/1至6/1), 获得标题化合物。

[0652] 中间体28: 步骤a

[0653] (S)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酸钾

[0654]

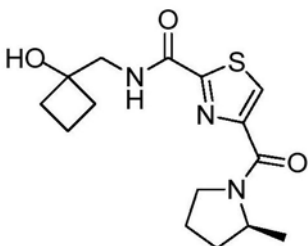


[0655] 将t-BuOK(13.8g, 123mmol)加入到由(S)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酸乙酯(30.0g, 112mmol, 中间体15/1, 步骤a)、THF(160mL)和H<sub>2</sub>O(40mL)组成的溶液中。将所得混合物在60℃下搅拌2h, 减压移除THF, 并且将残余物用H<sub>2</sub>O(100mL)稀释, 并且用二氯甲烷(50mL×2)萃取。使用干冰/丙酮将水层冷冻, 然后冻干, 以获得标题化合物。

[0656] 中间体28

[0657] (S)-N-((1-羟基环丁基)甲基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺

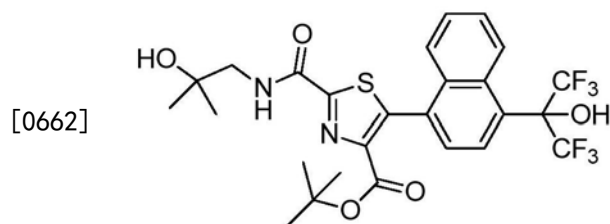
[0658]



[0659] 将EDCI(4.9g, 26mmol)加入到由1-(氨基甲基)环丁醇(1.3g, 13mmol)、(S)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酸钾(3.6g, 13mmol, 中间体28, 步骤a)、HOBt(3.5g, 26mmol)、DIPEA(6.9mL, 39mmol)、和THF(100mL)组成的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌16h, 然后用乙酸乙酯(200mL)稀释。将混合物用H<sub>2</sub>O(50mL)和盐水(30mL)洗涤, 在无Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤, 并且浓缩至干。将残余物通过配备Phenomenex Synergi Max-RP 250mm×50mm×10μm柱(洗脱剂: 具有0.225% HCOOH的5%至45%(v/v)的CH<sub>3</sub>CN和H<sub>2</sub>O)的制备HPLC纯化, 并且收集纯馏分, 并且浓缩至干。将残余物悬浮于水(10mL)中, 使用干冰/丙酮将混合物冷冻, 然后冻干, 获得白色固体状标题化合物。

[0660] 实施例1: 步骤a

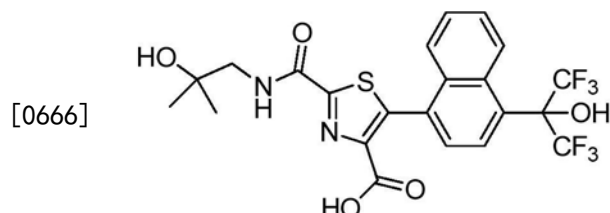
[0661] 5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)萘-1-基)-2-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基甲酰基)噻唑-4-甲酸叔丁酯



[0663] 将2-(4-溴代萘-1-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(600mg,2.00mmol,中间体1)、2-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基甲酰基)噻唑-4-甲酸叔丁酯(746g,2.00mmol,中间体10)、KOAc(392mg,4.00mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(100mg,0.445mmol)和PPh<sub>3</sub>(524mg,2.00mmol)的DMF(10mL)溶液用氮气吹扫5分钟,然后在120℃下搅拌过夜。将所得溶液冷却至室温,浓缩至干,并且将残余物通过制备-HPLC纯化,获得黄色固体状标题化合物。

[0664] 实施例1:步骤b

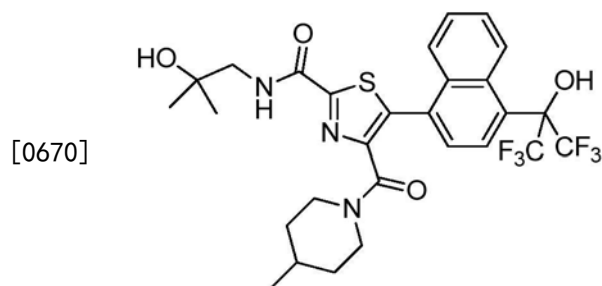
[0665] 5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)萘-1-基)-2-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基甲酰基)噻唑-4-甲酸



[0667] 向5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)萘-1-基)-2-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基甲酰基)噻唑-4-甲酸叔丁酯(200mg,0.338mmol,实施例1,步骤a)的MeOH(2mL)溶液中,加入HCl的MeOH溶液(3M,2mL,6.00mmol),并且将所述溶液在室温下搅拌1h。将所得溶液浓缩至干。用己烷将残余物研磨,并且真空干燥,获得白色固体状标题化合物。

[0668] 实施例1

[0669] 5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)萘-1-基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(4-甲基哌啶-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺

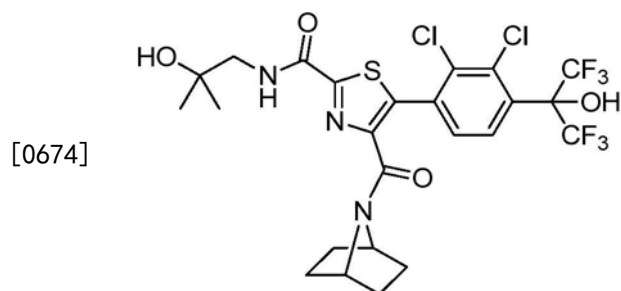


[0671] 将5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)萘-1-基)-2-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基甲酰基)噻唑-4-甲酸(179mg,0.337mmol,实施例1,步骤b)、4-甲基-哌啶(45mg,0.45mmol)、DIPEA(129mg,1.00mmol)和HATU(122mg,0.321mmol)的DMF(3.0mL)溶液在室温下搅拌过夜。将所得溶液用水稀释,并且用EtOAc(x3)萃取。将合并的有机层相继用水(x3)和盐水洗涤,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,并且浓缩至干。将残余物经由制备-HPLC纯化,获得白色固体状标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>):δppm 9.13-9.10(m,1H),7.92-7.85(m,

2H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.60-7.49 (m, 3H), 5.25 (s, 1H), 4.33 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.47 (d, J=6.3Hz, 2H), 3.39 (d, J=12.3Hz, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.13 (br s, 1H), 1.44-1.40 (m, 1H), 1.32 (s, 6H), 1.29-1.28 (m, 1H), 1.01-0.97 (m, 1H), 0.60 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.47-0.44 (m, 1H), -0.22-0.26 (m, 1H)。MS (ESI): m/z 618.1 [M+H]<sup>+</sup>。

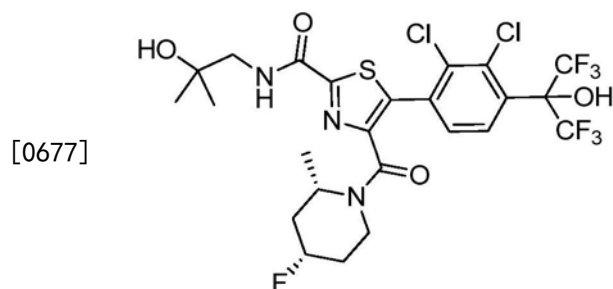
[0672] 实施例2

[0673] 4-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2-甲酰胺



[0675] 将5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-2-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基甲酰基)噻唑-4-甲酸(200mg, 0.36mmol, 中间体9)、7-氮杂-双环[2.2.1]庚烷盐酸盐(54mg, 0.40mmol)、DIPEA(139mg, 1.08mmol)和HATU(164mg, 0.43mmol)的DMF(5mL)溶液在室温下搅拌过夜,并且浓缩至干。将残余物通过制备-HPLC纯化,获得白色固体状标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δppm 7.80-7.64 (m, 1H), 7.50 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.67 (br s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.48 (d, J=6.3Hz, 2H), 1.97-1.40 (m, 8H), 1.32 (s, 6H)。MS (ESI): m/z 634.1 [M+H]<sup>+</sup>。

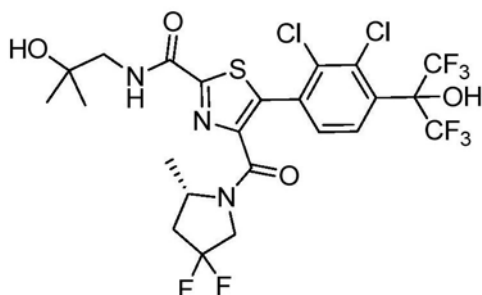
[0676] 实施例2/1:5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-((2S, 4S)-4-氟-2-甲基哌啶-1-羰基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2-甲酰胺



[0678] 如实施例2中所述,使用(2S, 4S)-4-氟-2-甲基哌啶盐酸盐(中间体13)替代7-氮杂-双环[2.2.1]庚烷盐酸盐,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz, 旋转异构体的混合物): δppm 7.73-7.52 (m, 2H), 5.34-3.94 (m, 2H), 3.48 (d, J=6.6Hz, 2H), 3.38-3.21 (m, 1H), 2.22-1.42 (m, 4H), 1.32 (s, 6H), 1.29-0.88 (m, 5H)。MS (ESI): m/z 654.1 [M+H]<sup>+</sup>。

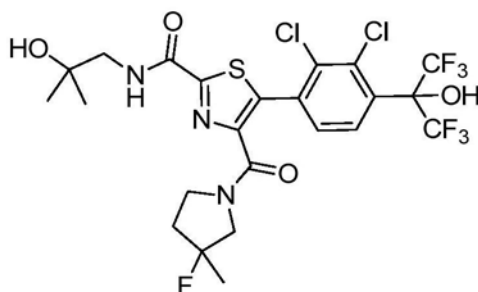
[0679] 实施例2/2: (S)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(4,4-二氟-2-甲基吡咯烷-1-羰基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2-甲酰胺

[0680]

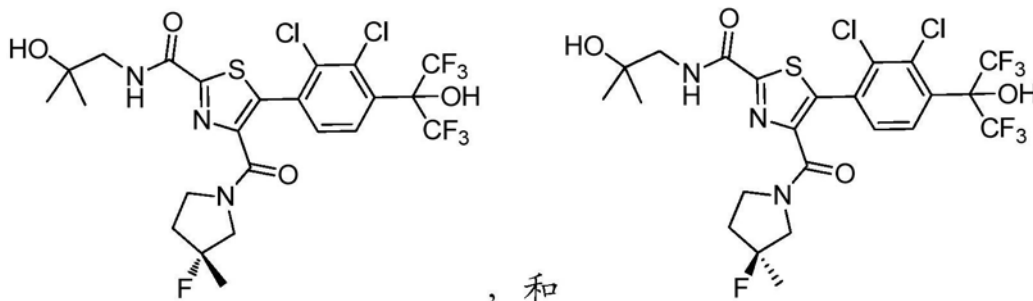


[0681] 如实施例2中所述,使用(S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯烷盐酸盐(中间体12)替代7-氮杂-双环[2.2.1]庚烷盐酸盐,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz, 旋转异构体的混合物):  $\delta$ ppm 7.73 (br s, 1H), 7.56-7.45 (m, 2H), 5.49-3.42 (m, 5H), 2.63-1.93 (m, 3H), 1.38-1.25 (m, 10H)。MS (ESI): m/z 658.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0682] 实施例2/3a、实施例2/3b和实施例2/3c: 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(3-氟-3-甲基吡咯烷-1-羰基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2-甲酰胺



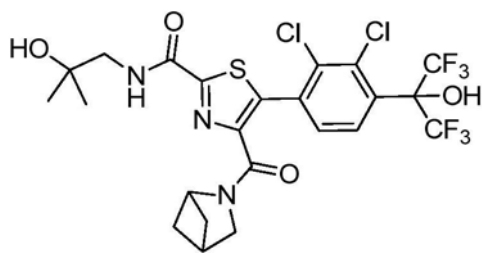
[0683]



[0684] 如实施例2中所述,使用3-氟-3-甲基吡咯烷替代7-氮杂-双环[2.2.1]庚烷盐酸盐,制备标题化合物实施例2/3a。外消旋体实施例2/3a通过手性HPLC (Chiralpak ID 4.6×150mm柱;相:己烷/IPA=9:1;流量:1.0mL/min;w=254nm;T=35℃) 分离,以获得两种对映体。第一洗脱异构体为实施例2/3b:<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz, 旋转异构体的混合物):  $\delta$ ppm 7.74-7.47 (m, 3H), 3.82-3.41 (m, 6H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.05-1.51 (m, 5H), 1.32 (s, 6H)。MS: m/z 640.1 [M+H]<sup>+</sup>。第二洗脱异构体为实施例2/3c:<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz, 旋转异构体的混合物):  $\delta$ ppm 7.74-7.47 (m, 3H), 3.82-3.41 (m, 6H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.05-1.51 (m, 5H), 1.32 (s, 6H)。MS (ESI): m/z 640.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0685] 实施例2/4: 4-(2-氮杂双环[2.1.1]己烷-2-羰基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2-甲酰胺

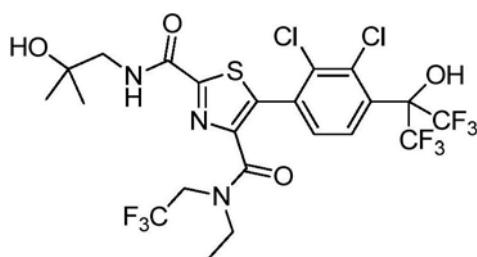
[0686]



[0687] 如实施例2中所述,使用2-氮杂双环[2.1.1]己烷替代7-氮杂-双环[2.2.1]庚烷盐酸盐,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz, 旋转异构体的混合物): δppm 7.76 (br s, 1H), 7.65-7.51 (m, 1H), 7.49 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.52-3.45 (m, 6H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.03-1.84 (m, 3H), 1.38-1.31 (m, 7H), 1.08-1.06 (m, 1H)。MS (ESI): m/z 620.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0688] 实施例2/5:5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N<sup>4</sup>-乙基-N<sup>2</sup>-(2-羟基-2-甲基丙基)-N<sup>4</sup>-(2,2,2-三氟乙基)噻唑-2,4-二甲酰胺

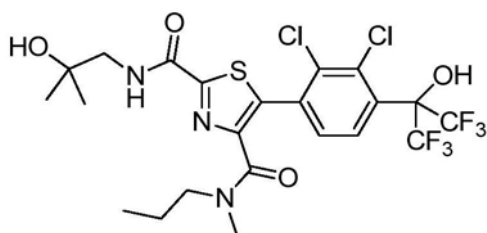
[0689]



[0690] 如实施例2中所述,使用N-乙基-2,2,2-三氟乙胺替代7-氮杂-双环[2.2.1]庚烷盐酸盐,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δppm 7.74-7.47 (m, 3H), 5.51 (br s, 1H), 4.24-3.38 (m, 6H), 1.89 (br s, 1H), 1.32 (s, 6H), 1.18-1.13 (m, 3H)。MS (ESI): m/z 664.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0691] 实施例2/6:5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N<sup>2</sup>-(2-羟基-2-甲基丙基)-N<sup>4</sup>-甲基-N<sup>4</sup>-丙基噻唑-2,4-二甲酰胺

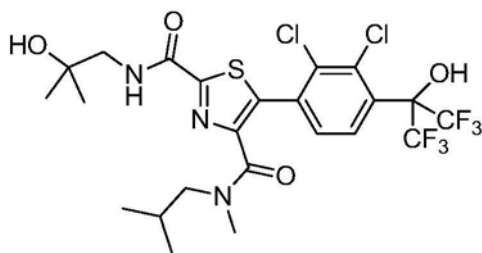
[0692]



[0693] 如实施例2中所述,使用N-甲基丙-1-胺替代7-氮杂-双环[2.2.1]庚烷盐酸盐,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δppm 7.62-7.51 (m, 3H), 5.53 (br s, 1H), 3.48 (d, J=6.6Hz, 2H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 3H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.52-1.46 (m, 2H), 1.32 (s, 6H), 0.83-0.74 (m, 3H)。MS (ESI): m/z 610.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0694] 实施例2/7:5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N<sup>2</sup>-(2-羟基-2-甲基丙基)-N<sup>4</sup>-异丁基-N<sup>4</sup>-甲基噻唑-2,4-二甲酰胺

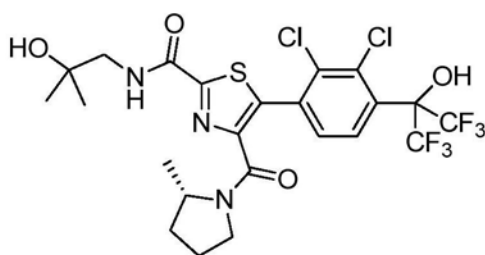
[0695]



[0696] 如实施例2中所述,使用N,2-二甲基丙-1-胺替代7-氮杂-双环[2.2.1]庚烷盐酸盐,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz):  $\delta$ ppm 7.78-7.53 (m, 3H), 5.70 (br s, 1H), 3.48 (d, J=6.6Hz, 2H), 3.25 (d, J=7.5Hz, 1.3H), 2.96 (d, J=6.9Hz, 0.7H), 2.93 (s, 1H), 2.84 (s, 2H), 1.93-1.65 (m, 1H), 1.31 (s, 6H), 0.77-0.71 (m, 6H)。MS (ESI): m/z 624.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0697] 实施例2/8: (S)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺

[0698]



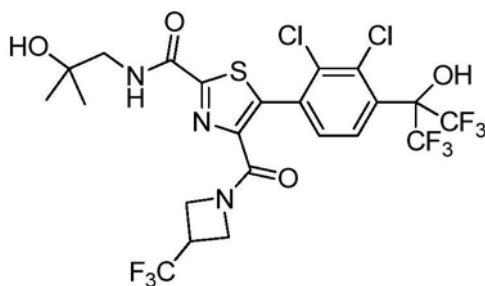
[0699] 如实施例2中所述,使用(S)-2-甲基吡咯烷替代7-氮杂-双环[2.2.1]庚烷盐酸盐,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz):  $\delta$ ppm 7.73-7.50 (m, 3H), 5.49 (br s, 1H), 4.29-4.20 (m, 1H), 3.60-3.39 (m, 5H), 2.10-1.50 (m, 4H), 1.32 (s, 6H), 1.20 (d, J=6.6Hz, 2H), 1.09 (d, J=6.0Hz, 1H)。MS (ESI): m/z 622.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0700] 实施例2/8的替代合成:

[0701] 如实施例15中所述,使用2-(4-溴-2,3-二氯苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(中间体2)替代2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇,制备标题化合物。

[0702] 实施例2/9: 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺

[0703]

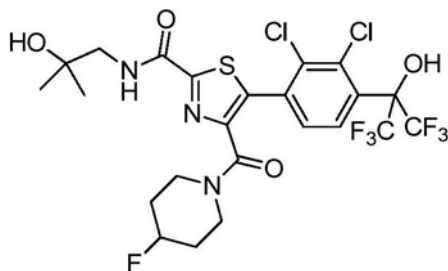


[0704] 如实施例2中所述,使用3-(三氟甲基)氮杂环丁烷替代7-氮杂-双环[2.2.1]庚烷盐酸盐,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz):  $\delta$ ppm 7.85-7.60 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.40 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.56 (br s, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.67-4.59 (m, 1H), 4.27-4.19 (m, 2H), 3.50-3.47 (m, 2H), 3.38-3.29 (m, 1H), 1.84 (s, 1H), 1.32 (s, 6H)。MS (ESI): m/z 662.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0705] 实施例2/10: 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(4-

氟哌啶-1-羰基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2-甲酰胺

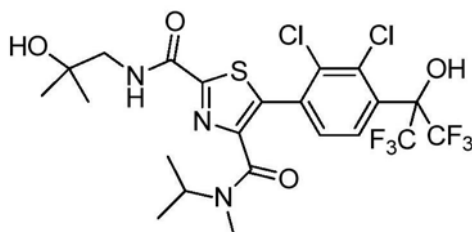
[0706]



[0707] 如实施例2中所述,使用4-氟哌啶替代7-氮杂-双环[2.2.1]庚烷盐酸盐,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz): δppm 9.17 (s, 1H), 8.46-8.42 (m, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.66 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.93-4.76 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.70-3.40 (m, 4H), 3.33-3.30 (m, 2H), 1.74-1.40 (m, 4H), 1.13 (s, 6H)。MS (ESI): m/z 640.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0708] 实施例2/11:5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N<sup>2</sup>-(2-羟基-2-甲基丙基)-N<sup>4</sup>-异丙基-N<sup>4</sup>-甲基噻唑-2,4-二甲酰胺

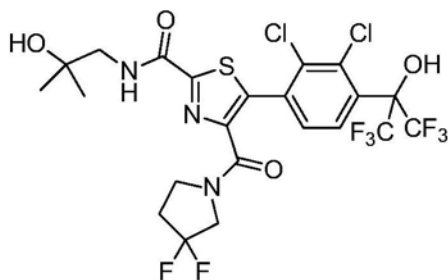
[0709]



[0710] 如实施例2中所述,使用N-甲基丙-2-胺替代7-氮杂-双环[2.2.1]庚烷盐酸盐,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δppm 7.80-7.50 (m, 3H), 5.49 (br s, 1H), 4.80-4.65 (m, 0.46H), 3.90-3.80 (m, 0.54H), 3.48-3.46 (m, 2H), 2.84 (s, 1.62H), 2.65 (s, 1.38H), 1.31 (s, 6H), 1.06-1.04 (d, J=6.6Hz, 6H)。MS (ESI): m/z 610.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0711] 实施例2/12:5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(3,3-二氟吡咯烷-1-羰基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2-甲酰胺

[0712]

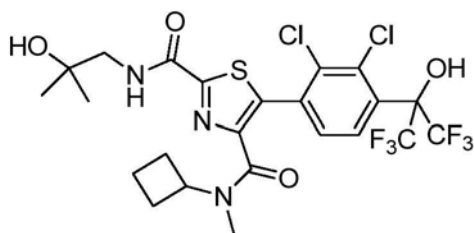


[0713] 如实施例2中所述,使用3,3-二氟吡咯烷替代7-氮杂-双环[2.2.1]庚烷盐酸盐,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δppm 7.79-7.61 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 5.92 (br s, 1H), 4.14-4.04 (m, 1H), 3.95-3.78 (m, 2H), 3.49 (d, J=6.0Hz, 2H), 2.47-2.40 (m, 2H), 1.32 (s, 6H)。MS (ESI): m/z 644.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0714] 实施例2/13:N<sup>4</sup>-环丁基-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N<sup>2</sup>-(2-羟基-2-甲基丙基)-N<sup>4</sup>-甲基噻唑-2,4-二甲酰胺



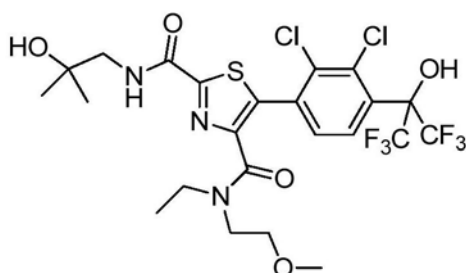
[0715]



[0716] 如实施例2中所述,使用N-甲基环丁胺替代7-氮杂-双环[2.2.1]庚烷盐酸盐,制备标题化合物。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta_{\text{ppm}}$  7.72-7.63 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 1H), 5.60 (br s, 1H), 4.84-4.75 (m, 0.25H), 4.21-4.15 (m, 0.75H), 3.48-3.46 (d,  $J=6.3\text{Hz}$ , 2H), 2.97 (s, 2.25H), 2.79 (s, 0.75H), 2.20-1.98 (m, 3H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.70-1.49 (m, 3H), 1.31 (s, 6H)。MS (ESI):  $m/z$  622.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0717] 实施例2/14: 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N<sup>4</sup>-乙基-N<sup>2</sup>-(2-羟基-2-甲基丙基)-N<sup>4</sup>-(2-甲氧基乙基)噻唑-2,4-二甲酰胺

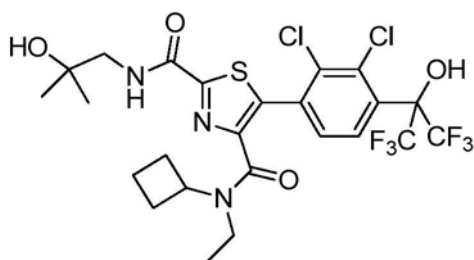
[0718]



[0719] 如实施例2中所述,使用N-乙基-2-甲氧基乙胺替代7-氮杂-双环[2.2.1]庚烷盐酸盐,制备标题化合物。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta_{\text{ppm}}$  7.74-7.54 (m, 3H), 5.40 (br s, 1H), 3.60-3.45 (m, 7H), 3.37-3.35 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 1.32 (s, 6H), 1.23-1.06 (m, 3H)。MS (ESI):  $m/z$  640.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

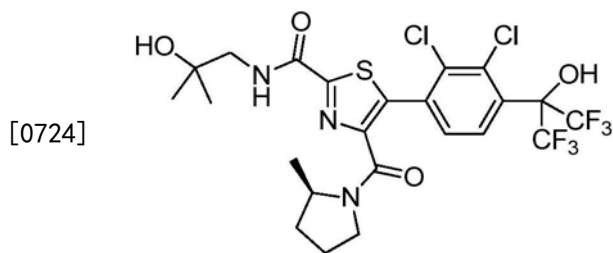
[0720] 实施例2/15: N<sup>4</sup>-环丁基-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N<sup>4</sup>-乙基-N<sup>2</sup>-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2,4-二甲酰胺

[0721]



[0722] 如实施例2中所述,使用N-乙基环丁胺替代7-氮杂-双环[2.2.1]庚烷盐酸盐,制备标题化合物。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta_{\text{ppm}}$  7.66-7.50 (m, 3H), 4.07-3.21 (m, 4H), 2.09-1.48 (m, 7H), 1.34 (s, 6H), 1.26-1.15 (m, 1H), 1.08-1.01 (m, 3H)。MS (ESI):  $m/z$  636.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

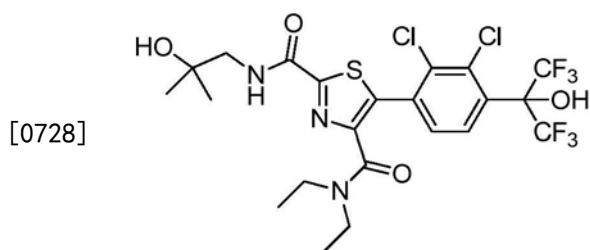
[0723] 实施例2/16: (R)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺



[0725] 如实施例2中所述,使用(R)-2-甲基吡咯烷替代7-氮杂-双环[2.2.1]庚烷盐酸盐,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δppm 7.74-7.50 (m, 3H), 5.51 (br s, 1H), 4.29-4.20 (m, 1H), 3.60-3.38 (m, 5H), 2.11-1.50 (m, 4H), 1.32 (s, 6H), 1.20 (d, J=6.4Hz, 2H), 1.09 (d, J=6.4Hz, 1H)。MS (ESI): m/z 622.1 [M+H]<sup>+</sup>。

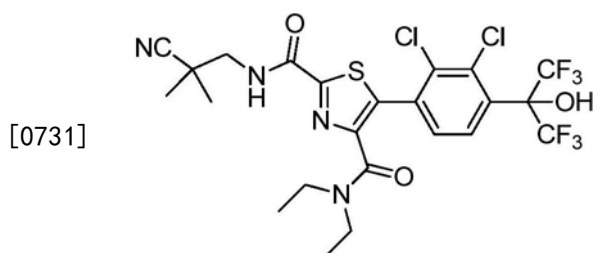
[0726] 实施例3

[0727] 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二乙基-N<sup>2</sup>-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2,4-二甲酰胺



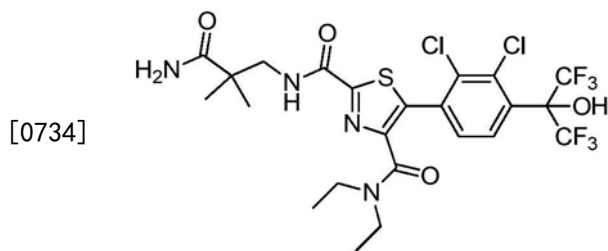
[0729] 将5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(二乙基氨基甲酰基)噻唑-2-甲酸锂(142mg, 0.26mmol, 中间体7)、1-氨基-2-甲基-丙-2-醇(27.6mg, 0.310mmol)、DIPEA(101mg, 0.783mmol)和HATU(118mg, 0.310mmol)的DMF(5.0mL)溶液在室温下搅拌过夜。将所得溶液浓缩至干,并且将残余物通过制备-HPLC纯化,获得白色固体状标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δppm 7.75 (br s, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 3.50-3.41 (m, 4H), 3.25-3.22 (m, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.12-1.05 (m, 6H)。MS (ESI): m/z 610.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0730] 实施例3/1:N<sup>2</sup>-(2-氰基-2-甲基丙基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二乙基噻唑-2,4-二甲酰胺



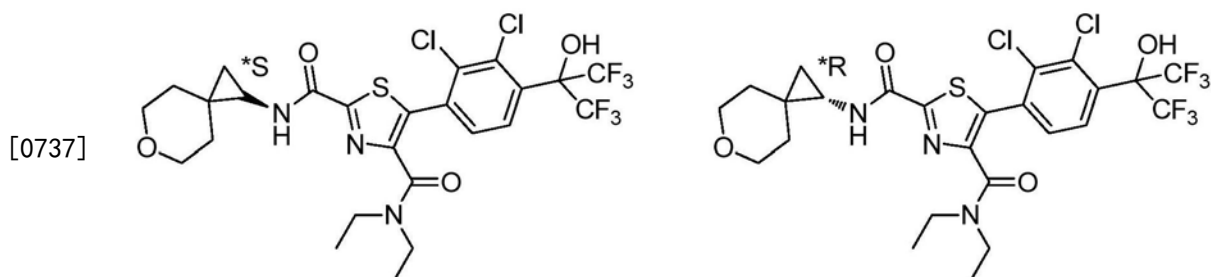
[0732] 如实施例3中所述,使用3-氨基-2,2-二甲基丙腈替代1-氨基-2-甲基-丙-2-醇,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz): δppm 9.23-9.15 (m, 2H), 7.84 (br s, 1H), 7.63 (d, J=8.1Hz, 1H), 3.48 (d, J=6.3Hz, 2H), 3.35-3.18 (m, 4H), 1.33 (s, 6H), 1.03 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.94 (t, J=7.2Hz, 3H)。MS (ESI): m/z 619.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0733] 实施例3/2:N<sup>2</sup>-(3-氨基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二乙基噻唑-2,4-二甲酰胺



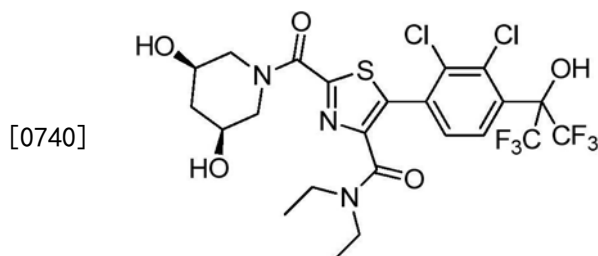
[0735] 如实施例3中所述,使用3-氨基-2,2-二甲基丙酰胺替代1-氨基-2-甲基-丙-2-醇,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δppm 7.91-7.90 (m, 1H), 7.76-7.65 (m, 1H), 7.56-7.26 (m, 1H), 5.80 (br s, 1H), 5.32 (br s, 1H), 3.63-3.56 (m, 2H), 3.49-3.38 (m, 2H), 3.32-3.24 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.18-1.07 (m, 6H)。MS (ESI): m/z 637.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0736] 实施例3/3a和实施例3/3b: 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二乙基-N<sup>2</sup>-(6-氧杂螺[2.5]辛-1-基)噻唑-2,4-二甲酰胺



[0738] 如实施例3中所述,使用6-氧杂螺[2.5]辛-1-胺替代1-氨基-2-甲基-丙-2-醇,制备外消旋标题化合物。所述外消旋体通过手性HPLC (Chiralpak AD-H柱, 己烷:EtOH:二乙胺=90/10/0.2) 分离,获得两种分离的对映体。第一洗脱对映体为实施例3/3a:<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δppm 7.75-7.65 (m, 1H), 7.56 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.19-7.18 (m, 1H), 3.88-3.69 (m, 4H), 3.46-3.39 (m, 2H), 3.22-3.15 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 1.62-1.42 (m, 3H), 1.08-0.95 (m, 6H), 0.88-0.82 (m, 2H), 0.64-0.60 (m, 1H)。MS (ESI): 648.0 [M+H]<sup>+</sup>。第二洗脱对映体为实施例3/3b:<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δppm 7.80-7.62 (m, 1H), 7.56 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.19-7.18 (m, 1H), 3.88-3.69 (m, 4H), 3.46-3.39 (m, 2H), 3.22-3.15 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 1.62-1.42 (m, 3H), 1.08-0.95 (m, 6H), 0.88-0.82 (m, 2H), 0.64-0.60 (m, 1H)。MS (ESI): 648.0 m/z [M+H]<sup>+</sup>。

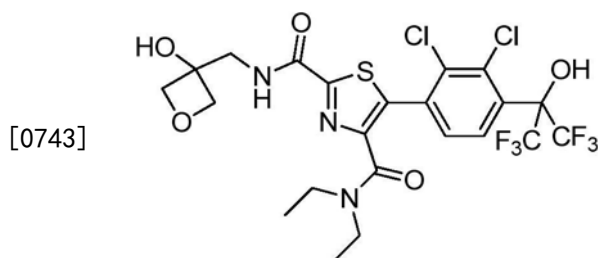
[0739] 实施例3/4: 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-2-((3R,5S)-3,5-二羟基哌啶-1-羰基)-N,N-二乙基噻唑-4-甲酰胺



[0741] 如实施例3中所述,使用(3R,5S)-哌啶-3,5-二醇替代1-氨基-2-甲基-丙-2-醇,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δppm 7.74 (m, 1H), 7.55 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.52 (br s, 1H), 5.26-5.22 (m, 1H), 4.80-4.76 (m, 1H), 4.18 (m, 3H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.50-3.39 (m,

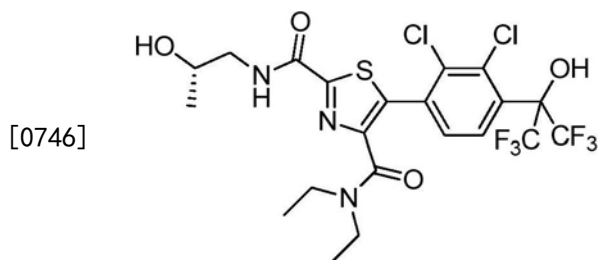
3H), 3.29-3.22 (m, 2H), 3.17-3.13 (m, 1H), 2.28-2.23 (m, 1H), 1.89-1.85 (m, 1H), 1.12-1.05 (m, 6H)。MS (ESI):  $m/z$  638.0  $[M+H]^+$ 。

[0742] 实施例3/5: 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)- $N^4, N^4$ -二乙基- $N^2$ -((3-羟基氧杂环丁烷-3-基)甲基)噻唑-2,4-二甲酰胺



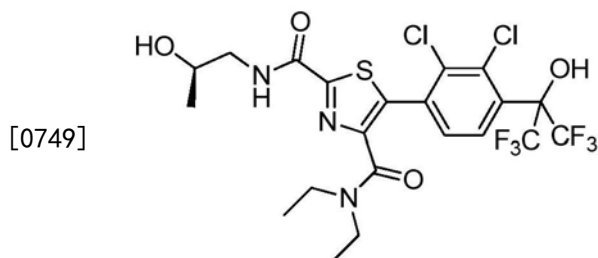
[0744] 如实施例3中所述,使用3-(氨基甲基)氧杂环丁烷-3-醇替代1-氨基-2-甲基-丙-2-醇,制备标题化合物。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300MHz):  $\delta$ ppm 7.80-7.74 (m, 2H), 7.53 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 5.52 (br s, 1H), 4.60-4.58 (m, 2H), 4.51-4.48 (m, 2H), 3.92-3.90 (m, 2H), 3.45-3.41 (m, 2H), 3.21-3.19 (m, 2H), 1.08-1.04 (m, 6H)。MS (ESI):  $m/z$  624.0  $[M+H]^+$ 。

[0745] 实施例3/6: (S)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)- $N^4, N^4$ -二乙基- $N^2$ -(2-羟基丙基)噻唑-2,4-二甲酰胺



[0747] 如实施例3中所述,使用(S)-1-氨基丙-2-醇替代1-氨基-2-甲基-丙-2-醇,制备标题化合物。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300MHz):  $\delta$ ppm 7.76-7.54 (m, 3H), 5.49 (br s, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.46-3.18 (m, 5H), 2.20 (br s, 1H), 1.28 (d,  $J=6.3$ Hz, 3H), 1.10-1.04 (m, 6H)。MS (ESI): 596.1  $m/z$   $[M+H]^+$ 。

[0748] 实施例3/7: (R)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)- $N^4, N^4$ -二乙基- $N^2$ -(2-羟基丙基)噻唑-2,4-二甲酰胺

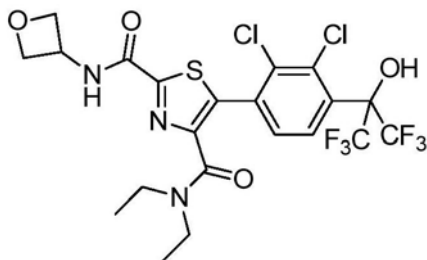


[0750] 如实施例3中所述,使用(R)-1-氨基丙-2-醇替代1-氨基-2-甲基-丙-2-醇,制备标题化合物。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300MHz):  $\delta$ ppm 7.76-7.54 (m, 3H), 5.49 (br s, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.46-3.18 (m, 5H), 2.20 (br s, 1H), 1.28 (d,  $J=6.3$ Hz, 3H), 1.10-1.04 (m, 6H)。MS (ESI): 596.0  $m/z$   $[M+H]^+$ 。

[0751] 实施例3/8: 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)- $N^4, N^4$ -二

乙基-N<sup>2</sup>-(氧杂环丁烷-3-基)噻唑-2,4-二甲酰胺

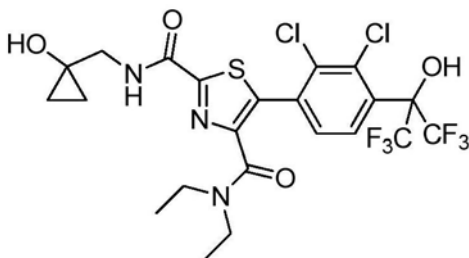
[0752]



[0753] 如实施例3中所述,使用氧杂环丁烷-3-胺替代1-氨基-2-甲基-丙-2-醇,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz): $\delta$ ppm 7.75-7.72(m,2H),7.57(d,J=8.4Hz,1H),5.32(t,J=6.9Hz,2H),5.30-5.22(m,1H),4.66(t,J=6.9Hz,2H),3.49-3.42(m,2H),3.24-3.17(m,2H),1.09-1.03(m,6H)。MS(ESI):m/z 594.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0754] 实施例3/9:5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二乙基-N<sup>2</sup>-((1-羟基环丙基)甲基)噻唑-2,4-二甲酰胺

[0755]

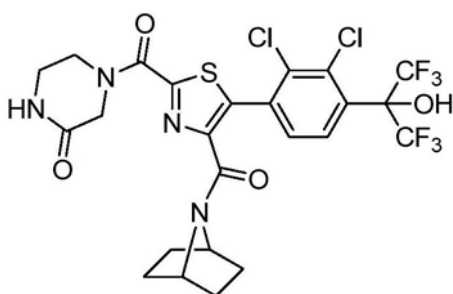


[0756] 如实施例3中所述,使用1-(氨基甲基)环丙醇替代1-氨基-2-甲基-丙-2-醇,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz): $\delta$ ppm 7.75-7.66(m,2H),7.56(d,J=8.7Hz,1H),3.60(d,J=6.0Hz,2H),3.43(q,J=7.2Hz,2H),3.20(q,J=7.2Hz,2H),1.60(br s,1H),1.06(m,6H),0.91-0.87(m,2H),0.72-0.68(m,2H)。MS(ESI):m/z 608.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0757] 实施例3/10

[0758] 4-(4-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)噻唑-2-羰基)哌嗪-2-酮

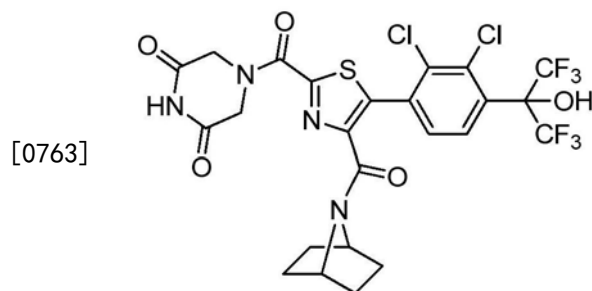
[0759]



[0760] 使用如针对实施例3所述的方法,使用哌嗪-2-酮替代1-氨基-2-甲基-丙-2-醇,由4-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)噻唑-2-甲酸锂(中间体19)制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz): $\delta$ ppm 9.18(br s,1H),8.25-8.19(m,1H),8.00-7.71(m,1H),7.65(d,J=8.4Hz,1H),4.89(s,1H),4.61-4.40(m,3H),4.17(s,1H),3.85(t,J=4.8Hz,1H),3.41-3.38(m,1H),3.29(s,1H),1.67-1.40(m,8H)。MS(ESI):m/z 645.5[M+H]<sup>+</sup>。

[0761] 实施例3/11

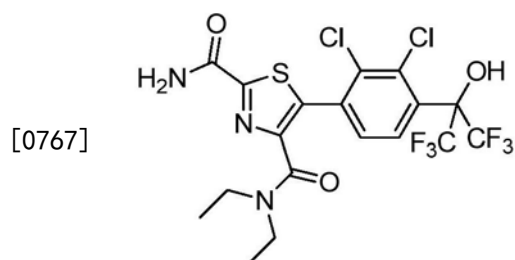
[0762] 4-(4-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)噻唑-2-羰基)哌嗪-2,6-二酮



[0764] 使用如针对实施例3所述的方法,使用哌嗪-2,6-二酮替代1-氨基-2-甲基-丙-2-醇,由4-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)噻唑-2-甲酸锂(中间体19)制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz): $\delta$ ppm 11.52(br s,1H),9.18(br s,1H),7.91-7.60(m,2H),5.27(s,2H),4.51(s,4H),1.69-1.55(m,4H),1.55-1.42(m,4H)。MS(ESI):m/z 658.9[M+H]<sup>+</sup>。

[0765] 实施例4

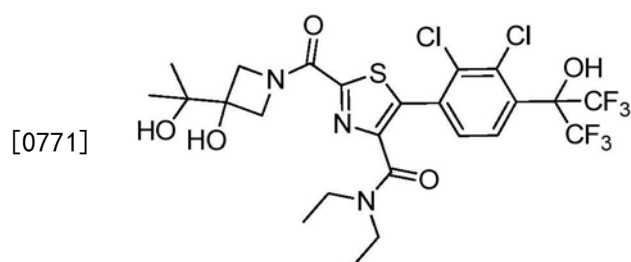
[0766] 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二乙基噻唑-2,4-二甲酰胺



[0768] 高压釜中,将5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(二乙基氨基甲酰基)噻唑-2-甲酸乙酯(200mg,0.35mmol,中间体7,步骤a)混合物的包含NH<sub>3</sub>的乙醇溶液(4M,5.0mL,20.0mmol)在80℃下搅拌过夜。将所得溶液冷却至室温,浓缩至干,并且将残余物通过制备-HPLC纯化,获得白色固体状标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD,300MHz): $\delta$ ppm 8.20-7.65(br s,1H),7.57(d,J=8.4Hz,1H),3.31-3.47(m,4H),1.04-1.17(m,6H)。MS(ESI):m/z 538.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0769] 实施例5

[0770] 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N,N-二乙基-2-(3-羟基-3-(2-羟基丙-2-基)氮杂环丁烷-1-羰基)噻唑-4-甲酰胺

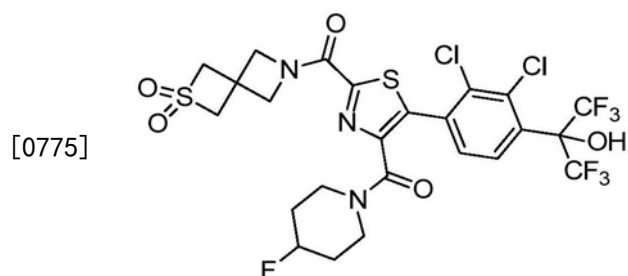


[0772] 向3-(2-羟基丙-2-基)氮杂环丁烷-3-醇(50mg,0.38mmol,中间体11)的MeOH(10mL)溶液中,加入5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(二乙

基氨基甲酰基) 噻唑-2-甲酸乙酯 (216mg, 0.381mmol, 中间体7, 步骤a) 和  $K_2CO_3$  (105mg, 0.761mmol)。加入后, 将所述混合物在室温下搅拌12h。将所述混合物倒入水 (30mL) 中, 并且用 EtOAc (20mL  $\times$  3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 在无水  $Na_2SO_4$  上干燥并且浓缩至干。将残余物通过在硅胶上 FCC 进行纯化 (PE/EtOAc = 5/1), 然后通过制备-HPLC 纯化 (0.05% TFA 作为添加剂), 以获得白色固体状标题化合物。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$ ppm 8.11-7.49 (m, 2H), 5.02-4.98 (m, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 4.44-4.40 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.56-3.38 (m, 4H), 1.30-1.18 (m, 9H), 1.09 (m, 3H)。MS (ESI):  $m/z$  651.7  $[M+H]^+$ 。

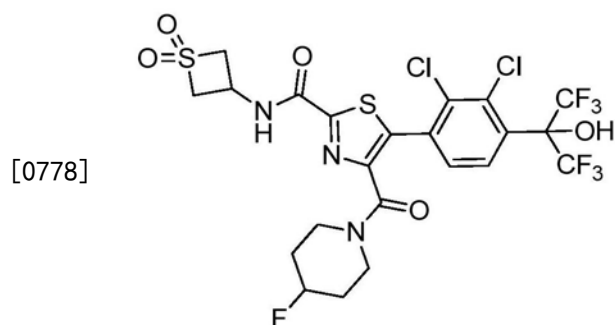
#### [0773] 实施例6

[0774] (5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-2-(2,2-二氧杂-2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基)噻唑-4-基)(4-氟哌啶-1-基)甲酮



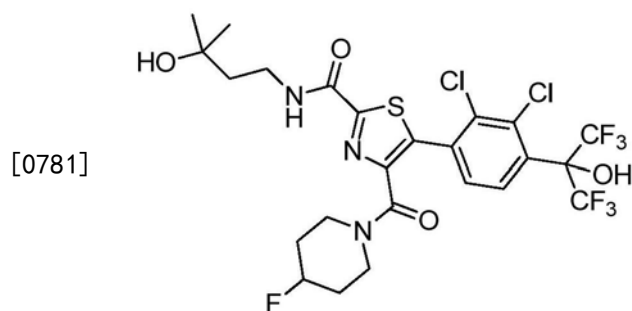
[0776] 向5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(4-氟哌啶-1-羰基)噻唑-2-甲酸锂 (339mg, 0.61mmol, 中间体8) 的 DCM (10mL) 溶液中, 加入 DIPEA (314mg, 2.44mmol) 和 HOAt (331mg, 2.44mmol)。将所述混合物在室温下搅拌30分钟, 然后加入2-硫杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物草酸盐 (117mg, 0.61mmol), 将所述混合物在室温下搅拌30分钟。然后加入 HATU (466mg, 1.22mmol), 将混合物在室温下搅拌过夜, 用  $H_2O$  稀释, 并且用 DCM 萃取。将有机层用盐水洗涤, 在无水  $Na_2SO_4$  上干燥, 过滤, 并且浓缩至干。将残余物通过在硅胶上 FCC 进行纯化 (PE/EtOAc = 5/1), 并且通过制备-HPLC 纯化, 获得白色固体状标题化合物。 $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 300MHz):  $\delta$ ppm 7.93 (br s, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 4.97-4.75 (m, 1H), 4.47-4.45 (m, 6H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 3H), 3.34 (s, 2H), 1.86-1.74 (m, 4H)。MS (ESI):  $m/z$  698.0  $[M+H]^+$ 。

[0777] 实施例6/1:5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N-(1,1-二氧杂硫杂环丁烷-3-基)-4-(4-氟哌啶-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺



[0779] 如实施例6中所述, 使用3-氨基硫杂环丁烷1,1-二氧化物替代2-硫杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物草酸盐, 制备标题化合物。 $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 300MHz):  $\delta$ ppm 7.91 (s, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 4.74-4.71 (m, 1H), 4.60-4.52 (m, 2H), 4.41-4.34 (m, 2H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.58-3.44 (m, 3H), 3.34 (s, 2H), 1.83-1.63 (m, 4H)。MS (ESI):  $m/z$  672.0  $[M+H]^+$ 。

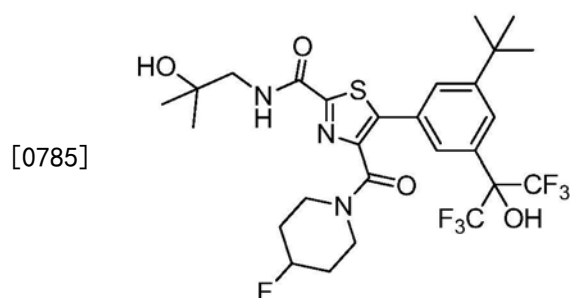
[0780] 实施例6/2:5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(4-氟哌啶-1-羰基)-N-(3-羟基-3-甲基丁基)噻唑-2-甲酰胺



[0782] 如实施例6中所述,使用4-氨基-2-甲基丁-2-醇替代2-硫杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物草酸盐,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz):  $\delta$ ppm 8.08-8.03 (m, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.50 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.99-5.70 (br s, 1H), 4.81 (d, J=47.4Hz, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.64 (q, J=6.3Hz, 2H), 3.51-3.43 (m, 4H), 1.83-1.64 (m, 6H), 1.33 (s, 6H)。MS (ESI): m/z 654.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0783] 实施例7

[0784] 5-(3-(叔丁基)-5-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(4-氟哌啶-1-羰基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2-甲酰胺

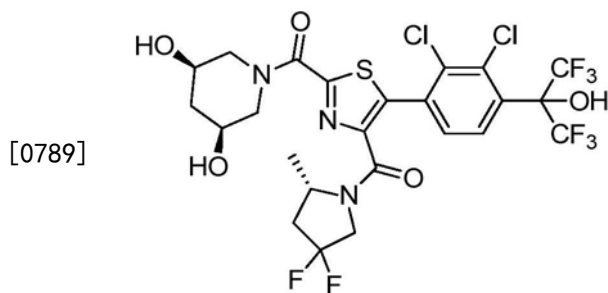


[0786] 室温下氮气中,向4-(4-氟哌啶-1-羰基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2-甲酰胺(263mg, 0.8mmol, 中间体6/1)、2-(3-溴-5-(叔丁基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(335mg, 0.87mmol; 中间体5)、PPh<sub>3</sub>(230mg, 0.87mmol)和KOAc(157mg, 1.6mmol)的DMF(15mL)溶液中,加入Pd(OAc)<sub>2</sub>(37mg, 0.16mmol)。然后将混合物在110℃下加热过夜,冷却至室温并且过滤。滤饼用EtOAc洗涤。将有机层用水、盐水洗涤,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,浓缩至干,并且将残余物通过制备-HPLC纯化,然后通过制备-TLC(DCM/MeOH=1/1)纯化,获得白色固体状标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz):  $\delta$ ppm 7.85-7.81 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.80 (br s, 1H), 4.84-4.67 (m, 1H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 3H), 3.27-3.12 (m, 2H), 2.94-2.90 (m, 1H), 1.92-1.54 (m, 4H), 1.34 (s, 9H), 1.29-1.25 (m, 6H)。MS (ESI): m/z 628.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[0787] 实施例8

[0788] (5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-2-((3R,5S)-3,5-二羟基哌啶-1-羰基)噻唑-4-基)((S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯烷-1-基)甲酮

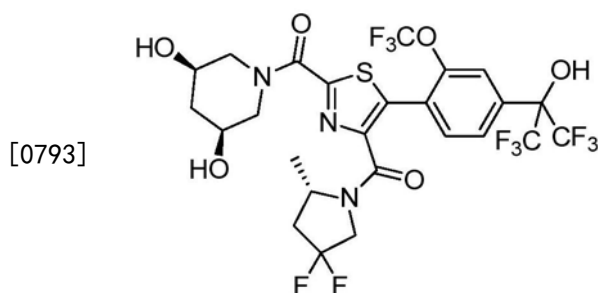




[0790] 将(S)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(4,4-二氟-2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酸乙酯(100mg,0.16mmol,中间体14)、(3R,5S)-哌啶-3,5-二醇盐酸盐(25mg,0.16mmol)和 $K_2CO_3$ (49mg,0.36mmol)的MeOH(5mL)溶液在室温下搅拌过夜,倒入水(50mL)中,并且用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,在无水 $Na_2SO_4$ 上干燥,浓缩至干,并且将残余物通过制备-HPLC纯化,获得白色固体状标题化合物。 $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ ,400MHz): $\delta$ ppm 9.17(br s,1H),7.87-7.65(m,2H),5.19-4.87(m,3H),4.40-3.54(m,6H),3.01-2.96(m,1H),2.73-2.45(m,2H),2.23-2.15(m,2H),1.35(q,J=10.8Hz,1H),1.29-1.21(m,3H)。MS(ESI):m/z 685.7[M+H] $^+$ 。

[0791] 实施例9

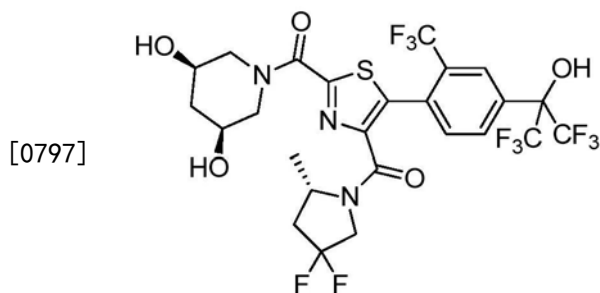
[0792] ((S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯烷-1-基)(2-((3R,5S)-3,5-二羟基哌啶-1-羰基)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-(三氟甲氧基)苯基)噻唑-4-基)甲酮



[0794] 向2-(4-溴-3-(三氟甲氧基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(200mg,0.49mmol,中间体4/1)和((S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯烷-1-基)(2-((3R,5S)-3,5-二羟基哌啶-1-羰基)噻唑-4-基)甲酮(148mg,0.38mmol,中间体15)的DMF(6mL)溶液中,加入KOAc(74mg,0.76mmol)、 $PPh_3$ (199mg,0.759mmol)和 $Pd(OAc)_2$ (85mg,0.38mmol)。加入后, $N_2$ 下将反应混合物在110℃下搅拌过夜。将反应混合物倒入水(20mL)中,并且用EtOAc(10mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,在无水 $Na_2SO_4$ 上干燥,过滤,并且浓缩至干。将残余物通过制备-HPLC纯化,获得白色固体状标题化合物。 $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ ,400MHz): $\delta$ ppm 9.29(s,1H),7.88-7.76(m,2H),7.71-7.69(m,1H),5.21-5.18(m,1H),5.13-4.89(m,2H),4.46-4.31(m,2H),4.12-3.84(m,2H),3.68-3.48(m,2H),3.04-2.92(m,1H),2.72-2.57(m,2H),2.30-2.11(m,2H),1.41-1.14(m,4H)。MS(ESI):m/z 701.7[M+H] $^+$ 。

[0795] 实施例9/1

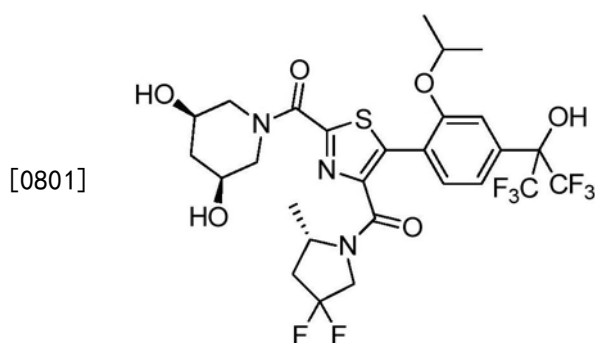
[0796] ((S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯烷-1-基)(2-((3R,5S)-3,5-二羟基哌啶-1-羰基)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)噻唑-4-基)甲酮



[0798] 如实施例9中所述,使用2-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(中间体4)替代2-(4-溴-3-(三氟甲氧基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δppm 9.33 (s, 1H), 8.10-7.98 (m, 2H), 7.80-7.77 (m, 1H), 5.23-5.16 (m, 1H), 5.15-4.91 (m, 2H), 4.44-4.34 (m, 1H), 4.30-4.02 (m, 2H), 3.68-3.48 (m, 2H), 3.06-2.94 (m, 1H), 2.70-2.57 (m, 2H), 2.35-2.05 (m, 3H), 1.41-1.30 (m, 1H), 1.26-1.15 (m, 3H)。MS (ESI): m/z 685.7 [M+H]<sup>+</sup>。

[0799] 实施例9/2

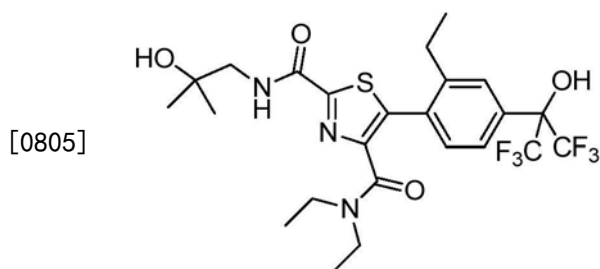
[0800] (S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯烷-1-基(2-((3R,5S)-3,5-二羟基哌啶-1-羰基)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-异丙氧基苯基)噻唑-4-基)甲酮



[0802] 如实施例9中所述,使用2-(4-溴-3-异丙氧基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(中间体4/2)替代2-(4-溴-3-(三氟甲氧基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δppm 8.92 (s, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 5.21-5.13 (m, 1H), 5.12-4.93 (m, 2H), 4.79-4.64 (m, 1H), 4.45-4.34 (m, 2H), 3.95-3.75 (m, 2H), 3.64-3.48 (m, 2H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.36-2.05 (m, 3H), 1.46-1.17 (m, 10H), 1.06-1.04 (m, 1H)。MS (ESI): m/z 675.8 [M+H]<sup>+</sup>。

[0803] 实施例9/3

[0804] N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二乙基-5-(2-乙基-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N<sup>2</sup>-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2,4-二甲酰胺

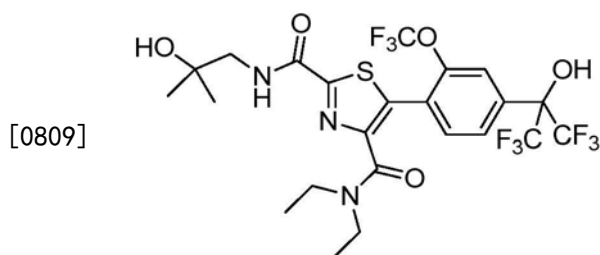


[0806] 如实施例9中所述,由N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二乙基-N<sup>2</sup>-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2,4-二甲酰胺

(中间体6)和2-(4-溴-3-乙基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(中间体3)开始,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz): $\delta$ ppm 7.69-7.64(m,2H),7.57-7.54(m,1H),7.41-7.38(m,1H),4.58(s,1H),3.48-3.46(m,2H),3.43-3.35(m,2H),3.12-3.05(m,2H),2.72-2.65(m,2H),2.20(s,1H),1.31(s,6H),1.21-1.16(m,3H),0.99-0.91(m,6H)。MS(ESI):m/z 570.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0807] 实施例9/4

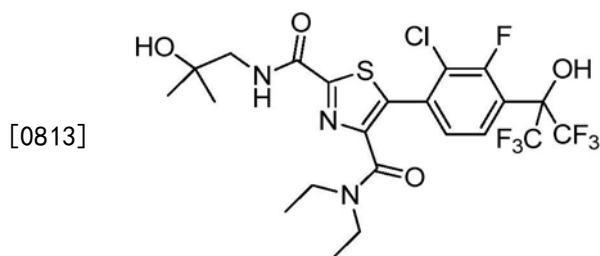
[0808] N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二乙基-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-(三氟甲氧基)苯基)-N<sup>2</sup>-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2,4-二甲酰胺



[0810] 如实施例9中所述,由N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二乙基-N<sup>2</sup>-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2,4-二甲酰胺(中间体6)和2-(4-溴-3-三氟甲氧基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(中间体4/1)开始,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz): $\delta$ ppm 7.76-7.58(m,4H),4.66(s,1H),3.55-3.44(m,4H),3.22-3.11(m,2H),1.97(s,1H),1.60(s,6H),1.18-1.03(m,6H)。MS(ESI):m/z 626.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0811] 实施例9/5

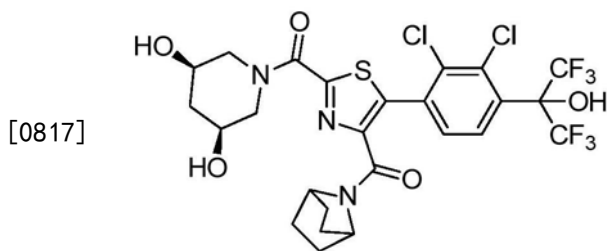
[0812] 5-(2-氯-3-氟-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二乙基-N<sup>2</sup>-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2,4-二甲酰胺



[0814] 如实施例9中所述,由N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二乙基-N<sup>2</sup>-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2,4-二甲酰胺(中间体6)和2-(4-溴-3-氯-2-氟苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(中间体3/1)开始,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz): $\delta$ ppm 7.76-7.72(m,1H),7.65-7.61(m,1H),7.46-7.40(m,1H),5.39(s,1H),3.50-3.38(m,4H),3.23-3.17(m,2H),2.10(s,1H),1.31(s,6H),1.11-1.00(m,6H)。MS(ESI):m/z 594.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0815] 实施例10

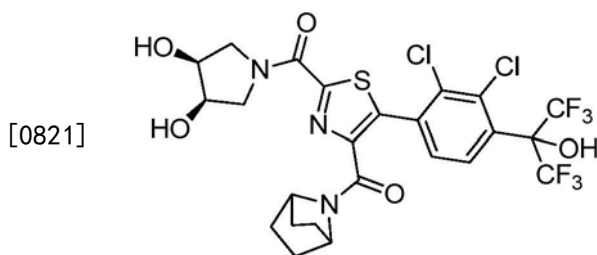
[0816] (4-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)噻唑-2-基)((3R,5S)-3,5-二羟基哌啶-1-基)甲酮



[0818] 将4-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)噻唑-2-甲酸乙酯(200mg, 338 $\mu$ mol; 中间体16)、(3R,5S)-哌啶-3,5-二醇盐酸盐(50mg, 0.33mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(102mg, 744 $\mu$ mol)的MeOH(10mL)溶液在室温下搅拌过夜, 倒入水(50mL)中, 并且用EtOAc(20mL $\times$ 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 浓缩至干, 并且通过制备-HPLC纯化, 获得黄色固体状标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz):  $\delta$ ppm 9.18(br s, 1H), 8.02-7.70(m, 1H), 7.65(d, J=8.4Hz, 1H), 5.25-5.14(m, 2H), 5.07(d, J=5.2Hz, 1H), 4.54-4.39(m, 3H), 3.62-3.53(m, 2H), 2.98(t, J=11.2Hz, 1H), 2.60(t, J=11.2Hz, 1H), 2.27-2.20(m, 1H), 1.61-1.45(m, 8H), 1.39-1.31(m, 1H)。MS(ESI): m/z 661.7[M+H]<sup>+</sup>。

[0819] 实施例10/1

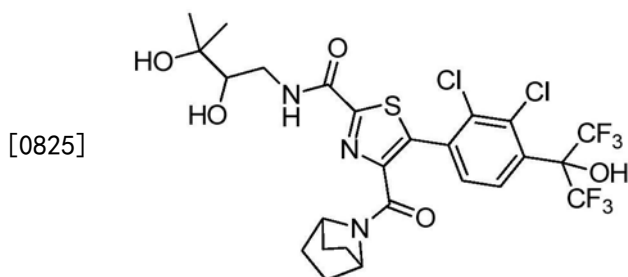
[0820] 4-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)噻唑-2-基)((3S,4R)-3,4-二羟基吡咯烷-1-基)甲酮



[0822] 使用如针对实施例10所述的方法, 使用(3S,4R)-吡咯烷-3,4-二醇盐酸盐替代(3R,5S)-哌啶-3,5-二醇盐酸盐, 制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz):  $\delta$ ppm 9.20(br s, 1H), 8.03-7.83(m, 1H), 7.65(d, J=8.0Hz, 1H), 5.12-5.04(m, 2H), 4.57-4.48(m, 2H), 4.25-4.10(m, 3H), 3.91-3.87(m, 1H), 3.68-3.64(m, 1H), 3.48-3.41(m, 1H), 1.67-1.43(m, 8H)。MS(ESI): m/z 647.7[M+H]<sup>+</sup>。

[0823] 实施例10/2

[0824] 4-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N-(2,3-二羟基-3-甲基丁基)噻唑-2-甲酰胺

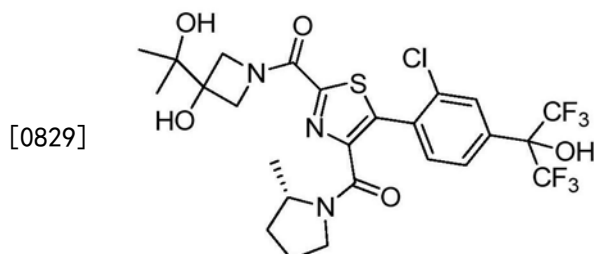


[0826] 使用如针对实施例10所述的方法, 使用1-氨基-3-甲基丁-2,3-二醇替代(3R,5S)-

哌啶-3,5-二醇盐酸盐,制备标题化合物。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz):  $\delta$ ppm 9.18 (br s, 1H), 8.59-8.56 (m, 1H), 7.98-7.62 (m, 2H), 4.95 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 4.47-4.34 (m, 3H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.30-3.19 (m, 1H), 1.52-1.36 (m, 8H), 1.13 (s, 3H), 1.09 (s, 3H)。MS (ESI):  $m/z$  663.7  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0827] 实施例10/3

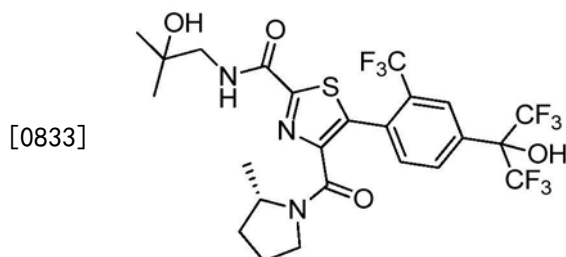
[0828] (S)-5-(2-氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-2-(3-羟基-3-(2-羟基丙-2-基)氮杂环丁烷-1-羰基)噻唑-4-基(2-甲基吡咯烷-1-基)甲酮



[0830] 使用针对实施例10所述的方法,由(S)-5-(2-氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酸乙酯(中间体16/1)开始,使用3-(2-羟基丙-2-基)氮杂环丁烷-3-醇(中间体11)替代(3R,5S)-哌啶-3,5-二醇盐酸盐,制备标题化合物。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz):  $\delta$ ppm 7.88 (s, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 4.99-4.86 (m, 1H), 4.51-4.38 (m, 2H), 4.18-4.16 (m, 1H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.59-3.51 (m, 2H), 2.14-1.57 (m, 4H), 1.23-1.09 (m, 9H)。MS (ESI):  $m/z$  630.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0831] 实施例10/4

[0832] (S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺

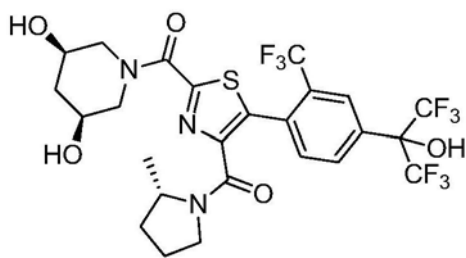


[0834] 使用针对实施例10所述的方法,由(S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酸乙酯(中间体16/2)开始,使用1-氨基-2-甲基丙-2-醇替代(3R,5S)-哌啶-3,5-二醇盐酸盐,制备标题化合物。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$ ppm 8.11 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 4.44-4.12 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 4H), 2.08-1.53 (m, 4H), 1.32 (s, 6H), 1.19-1.15 (m, 3H)。MS (ESI):  $m/z$  622.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0835] 实施例10/5

[0836] ((3R,5S)-3,5-二羟基哌啶-1-基)(5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)-4-((S)-2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-基)甲酮

[0837]

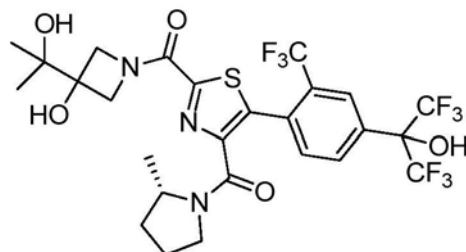


[0838] 使用如针对实施例10所述的方法,由(S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酸乙酯(中间体16/2)开始,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δppm 8.09-8.04 (m, 1H), 7.98-7.89 (m, 1H), 7.59-7.46 (m, 1H), 5.53-5.17 (m, 1H), 4.82-4.72 (m, 1H), 4.17-4.15 (m, 2H), 3.69-3.45 (m, 3H), 3.15-3.12 (m, 2H), 2.20-1.74 (m, 4H), 1.53-1.43 (m, 3H), 1.15-1.12 (m, 2H)。MS (ESI): m/z 650.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0839] 实施例10/6

[0840] (S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-(3-羟基-3-(2-羟基丙-2-基)氮杂环丁烷-1-羰基)噻唑-4-基(2-甲基吡咯烷-1-基)甲酮

[0841]

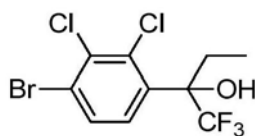


[0842] 使用如针对实施例10所述的方法,由(S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酸乙酯(中间体16/2)开始,使用3-(2-羟基丙-2-基)氮杂环丁烷-3-醇(中间体11)替代(3R,5S)-哌啶-3,5-二醇盐酸盐,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δppm 8.06-8.00 (m, 2H), 7.77-7.31 (m, 1H), 5.94-5.89 (m, 1H), 4.86-4.78 (m, 2H), 4.39-4.35 (m, 1H), 4.31-4.26 (m, 1H), 3.98-3.97 (m, 1H), 3.77-3.58 (m, 3H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.76-1.74 (m, 1H), 1.51-1.49 (m, 1H), 1.11-1.04 (m, 9H)。MS (ESI): m/z 664.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[0843] 实施例11:步骤a

[0844] 2-(4-溴-2,3-二氯苯基)-1,1,1-三氟丁-2-醇

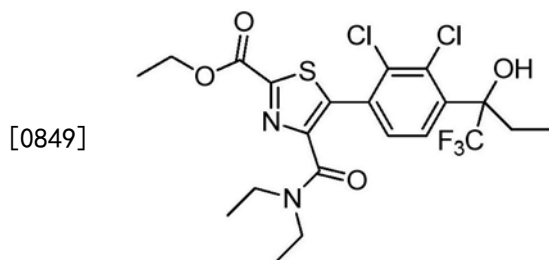
[0845]



[0846] -30℃下N<sub>2</sub>氛中,向1-(4-溴-2,3-二氯苯基)-2,2,2-三氟乙酮(2.0g, 6.2mmol, 中间体2, 步骤a)的THF (20mL) 溶液中,滴加乙基氯化镁(4.50mL, 2.8M的THF溶液, 12.6mmol), 并且将所述混合物在室温下搅拌5h。0℃下将所述溶液用NH<sub>4</sub>Cl水溶液稀释,并且用EtOAc (x 2) 萃取。将合并的有机层用H<sub>2</sub>O和盐水洗涤,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,浓缩至干,并且将残余物通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=30/1),获得黄色固体状标题化合物。

[0847] 实施例11:步骤b

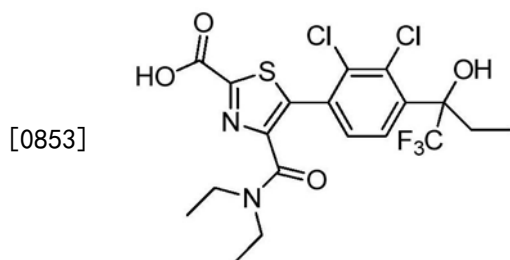
[0848] 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1-三氟-2-羟基丁-2-基)苯基)-4-(二乙基氨基甲酰基)噻唑-2-甲酸乙酯



[0850] 将2-(4-溴-2,3-二氯苯基)-1,1,1-三氟丁-2-醇(2.0g,5.7mmol,实施例11,步骤a)、4-(二乙基氨基甲酰基)噻唑-2-甲酸乙酯(1.4g,5.7mmol,中间体6,步骤a)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.1g,11.4mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(650mg,2.9mmol)、和PPh<sub>3</sub>(760mg,2.9mmol)的DMF(10mL)溶液用N<sub>2</sub>吹扫5分钟,然后在110℃下搅拌过夜。将所得溶液冷却至室温,用H<sub>2</sub>O稀释,并且用EtOAc(x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,浓缩至干,并且将残余物通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=5/1),获得白色固体状标题化合物。

[0851] 实施例11:步骤c

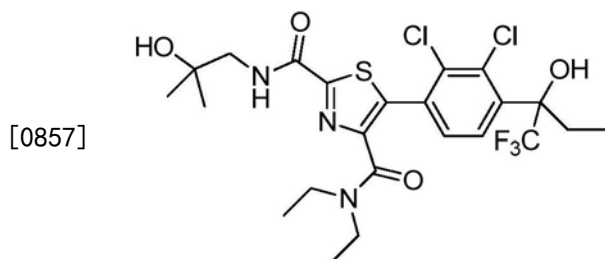
[0852] 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1-三氟-2-羟基丁-2-基)苯基)-4-(二乙基氨基甲酰基)噻唑-2-甲酸



[0854] 向5-(2,3-二氯-4-(1,1,1-三氟-2-羟基丁-2-基)苯基)-4-(二乙基氨基甲酰基)噻唑-2-甲酸乙酯(1.0g,2.0mmol,实施例11,步骤b)的EtOH(5mL)和H<sub>2</sub>O(1mL)的混合物的溶液中,加入KOH(213mg,3.80mmol),并且将混合物在室温下搅拌3h。将所述溶液浓缩至干,并且将残余物溶于H<sub>2</sub>O中。在用冰浴冷却下,用2N HCl水溶液将pH调节至~5。然后将混合物用EtOAc(2×20mL)萃取。将合并的有机层用H<sub>2</sub>O和盐水洗涤,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,并且浓缩至干,获得黄色固体状标题化合物。

[0855] 实施例11a

[0856] 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1-三氟-2-羟基丁-2-基)苯基)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二乙基-N<sup>2</sup>-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2,4-二甲酰胺(外消旋体)

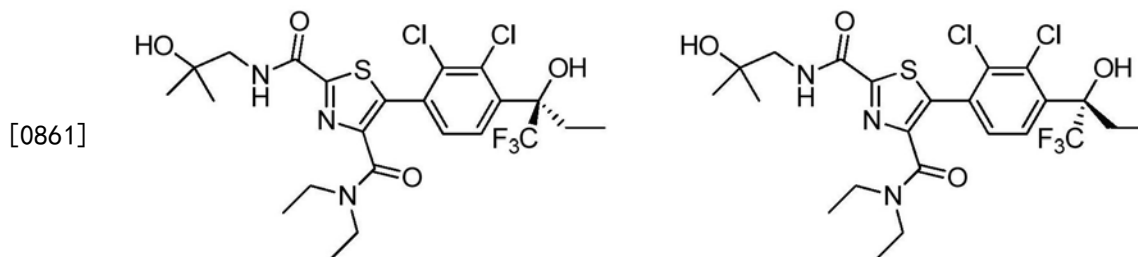


[0858] 将5-(2,3-二氯-4-(1,1,1-三氟-2-羟基丁-2-基)苯基)-4-(二乙基氨基甲酰基)

噻唑-2-甲酸(600mg, 1.2mmol, 实施例11, 步骤c)、1-氨基-2-甲基-丙-2-醇(118mg, 1.33mmol)、HATU(916mg, 2.41mmol)和DIPEA(311mg, 2.41mmol)的混合物的DCM(5mL)溶液在室温下搅拌3h。将混合物倒入H<sub>2</sub>O中, 并且用DCM(2×20mL)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤, 并且浓缩至干。将残余物通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=3/1), 获得白色固体状标题化合物。

[0859] 实施例11b和实施例11c:

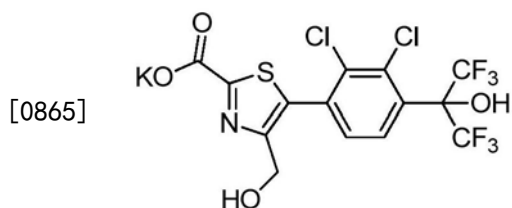
[0860] 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1-三氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二乙基-N<sup>2</sup>-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2,4-二甲酰胺(分离的单一对映体)



[0862] 将5-(2,3-二氯-4-(1,1,1-三氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二乙基-N<sup>2</sup>-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2,4-二甲酰胺(外消旋体, 实施例11a)通过手性SFC(柱: Chiralpak IE, 5μm 4.6×250mm, 洗脱剂: CO<sub>2</sub>/MeOH 80:20, (0.2%DEA), 柱温40.1℃)分离, 获得两种分离的对映体。第一洗脱对映体为实施例11b: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ ppm 7.78 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.51 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.50-3.39 (m, 4H), 3.22-3.13 (m, 2H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.31 (s, 6H), 1.07-1.00 (m, 6H), 0.92-0.87 (m, 3H)。MS (ESI): m/z 570.1 [M+H]<sup>+</sup>。第二洗脱对映体为实施例11c: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ ppm 7.78 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.51 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.50-3.39 (m, 4H), 3.22-3.13 (m, 2H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.31 (s, 6H), 1.07-1.00 (m, 6H), 0.92-0.87 (m, 3H)。MS (ESI): m/z 570.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0863] 实施例12: 步骤a

[0864] 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(羟甲基)噻唑-2-甲酸钾

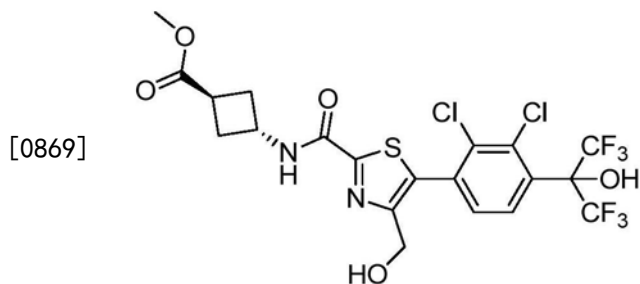


[0866] 将5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(羟甲基)噻唑-2-甲酸乙酯(2.08g, 4.17mmol, 中间体14, 步骤b)和KOH(468mg, 8.35mmol)在MeOH(25mL)和H<sub>2</sub>O(5.0mL)的混合物中的溶液在室温下搅拌过夜, 浓缩至干, 悬浮于Et<sub>2</sub>O中, 过滤, 并且真空干燥, 获得白色固体状标题化合物。

[0867] 实施例12: 步骤b

[0868] 反式-3-(5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(羟甲基)噻唑-2-甲酰胺)环丁基甲酸甲酯

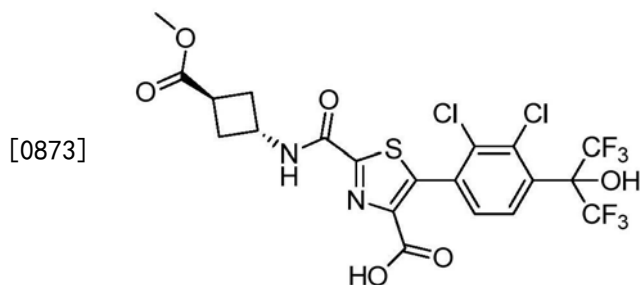




[0870] 将5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(羟甲基)噻唑-2-甲酸钾(1.16g,2.00mmol,实施例12,步骤a)、反式-3-氨基-环丁基甲酸甲酯盐酸盐(398mg,2.40mmol)、DIPEA(645mg,5.00mmol)和HATU(736mg,2.00mmol)的DMF(15mL)溶液在室温下搅拌过夜,浓缩至干,用水稀释,并且用EtOAc萃取三次。将合并的有机层用水洗涤三次,并且相继用盐水洗涤,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,浓缩至干,并且通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=2/1至1/2),获得白色固体状标题化合物。

[0871] 实施例12:步骤c

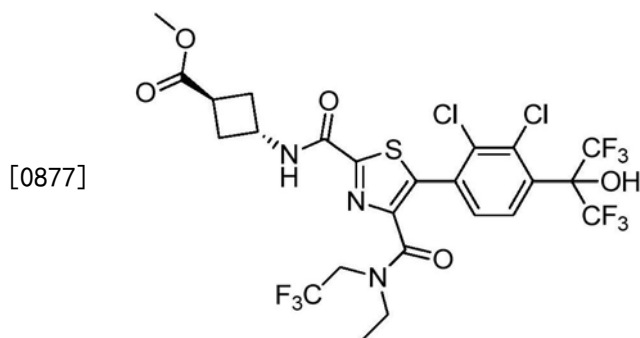
[0872] 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-2-((反式-3-(甲氧基羰基)环丁基)氨基甲酰基)噻唑-4-甲酸



[0874] 向反式-3-(5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(羟甲基)噻唑-2-甲酰胺)环丁基甲酸甲酯(558mg,0.960mmol,实施例12,步骤b)的MeCN(10mL)和H<sub>2</sub>O(5.0mL)的溶液中,加入二乙酸碘苯(1.28g,4.0mmol)和TEMPO(151mg,0.966mmol),并且将混合物在室温下搅拌5h,浓缩至干,并且用EtOAc(x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,浓缩至干,并且通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=1/2),获得白色固体状标题化合物。

[0875] 实施例12:步骤d

[0876] 反式-3-(5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(乙基(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰基)噻唑-2-甲酰胺)环丁基甲酸甲酯

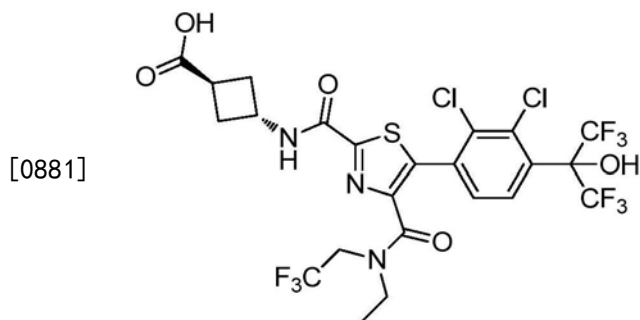


[0878] 将5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-2-((反式-3-(甲

氧基羰基) 环丁基) 氨基甲酰基) 噻唑-4-甲酸 (249mg, 0.418mmol, 实施例12, 步骤c)、乙基-(2,2,2-三氟-乙基)-胺盐酸盐 (81.8mg, 0.500mmol)、DIPEA (258mg, 2.00mmol) 和HATU (160mg, 0.42mmol) 的DMF (3.0mL) 溶液在室温下搅拌过夜, 浓缩至干, 并且通过制备-HPLC纯化, 获得白色固体状标题化合物。

[0879] 实施例12

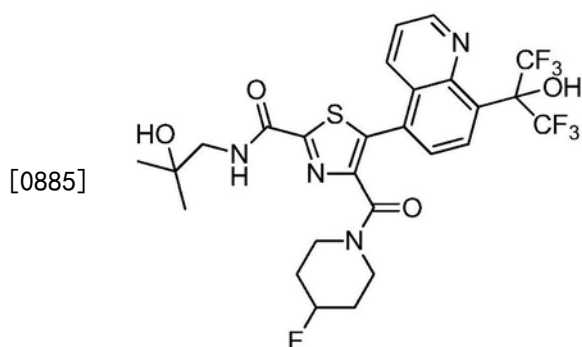
[0880] 反式-3-(5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基) 苯基)-4-(乙基(2,2,2-三氟乙基) 氨基甲酰基) 噻唑-2-甲酰胺) 环丁基甲酸



[0882] 向反式-3-(5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基) 苯基)-4-(乙基(2,2,2-三氟乙基) 氨基甲酰基) 噻唑-2-甲酰胺) 环丁基甲酸甲酯 (141mg, 0.200mmol, 实施例12, 步骤d) 在混合溶剂 (THF/MeOH/H<sub>2</sub>O, 1/1/1, 10mL) 内的溶液中, 加入LiOH·H<sub>2</sub>O (33.6mg, 0.802mmol), 并且将所述混合物在室温下搅拌过夜, 用1N HCl水溶液调节至pH=2, 然后用EtOAc稀释。将所得混合物用水和盐水洗涤, 在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤, 浓缩至干, 并且通过制备-HPLC纯化, 获得白色固体状标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δppm 7.70 (br s, 1H), 7.51-7.36 (m, 2H), 4.84-4.76 (m, 1H), 4.15-4.03 (m, 2H), 3.61-3.37 (m, 2H), 3.21-3.16 (m, 1H), 2.87-2.78 (m, 2H), 2.53-2.42 (m, 2H), 1.33-1.24 (m, 2H), 1.18-1.09 (m, 3H)。MS (ESI): m/z 690.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0883] 实施例13

[0884] 4-(4-氟吡啶-1-羰基)-5-(8-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基) 喹啉-5-基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基) 噻唑-2-甲酰胺

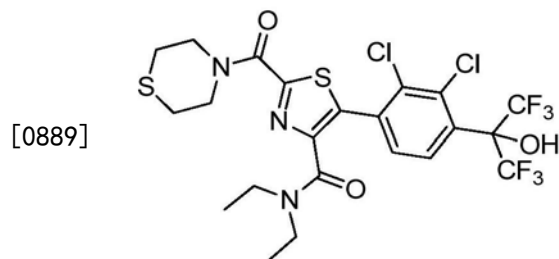


[0886] 通过将N<sub>2</sub>鼓泡通过2-(5-溴喹啉-8-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇 (30mg, 0.080mmol, 中间体17)、4-(4-氟吡啶-1-羰基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基) 噻唑-2-甲酰胺 (26mg, 0.079mmol, 中间体6/1)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (6.0mg, 0.027mmol)、RuPhos (14mg, 0.030mmol)、KOAc (16mg, 0.16mmol) 和新戊酸 (3.0mg, 0.029mmol) 的混合物的丁腈 (1mL) 溶液, 将所述溶液脱气5分钟。然后将容器密封, 并且在115℃下加热15h。将反应冷却至室温后, 将混合物浓

缩,并且通过在硅胶上FCC进行纯化(0-100%EtOAc的庚烷溶液),然后通过制备-HPLC(10-95%CH<sub>3</sub>CN的H<sub>2</sub>O溶液,0.1%TFA)纯化,获得标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,400MHz) δppm 8.90(d,J=3.0Hz,1H),8.43(d,J=7.6Hz,1H),8.16(d,J=7.6Hz,1H),7.75(d,J=8.1Hz,1H),7.73(br s,1H),7.63(dd,J=4.6,8.6Hz,1H),4.66(d,J=47.5Hz,1H),3.84-3.95(m,1H),3.53(d,J=5.1Hz,2H),3.19-3.33(m,3H),1.68-1.80(m,1H),1.37-1.57(m,2H),1.35(s,6H),0.84-1.08(m,1H)。MS(ESI):m/z 623.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0887] 实施例14:步骤a

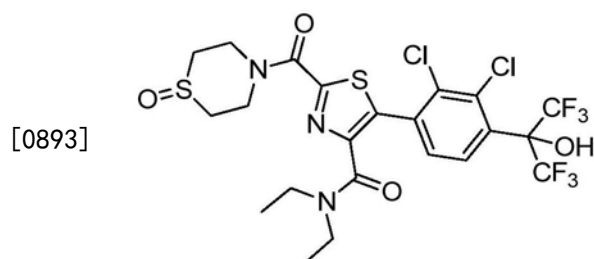
[0888] 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N,N-二乙基-2-(硫代吗啉-4-羰基)噻唑-4-甲酰胺



[0890] 将5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-2-(硫代吗啉-4-羰基)噻唑-4-甲酸(147mg,0.258mmol,中间体20)、HATU(148mg,0.389mmol)、和DIPEA(84mg,0.65mmol)的DMF(3mL)溶液在室温下搅拌1h,然后加入二乙胺(23mg,0.31mmol),并且将所述混合物搅拌过夜。将所述混合物用水稀释,并且用EtOAc(x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,浓缩至干,并且将残余物通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=3/1),获得白色固体状标题化合物。

[0891] 实施例14:步骤b

[0892] 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N,N-二乙基-2-(1-氧杂硫代吗啉-4-羰基)噻唑-4-甲酰胺

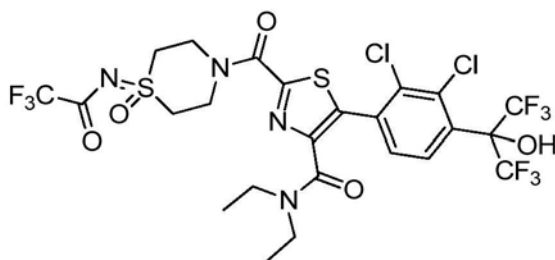


[0894] 0℃下向5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N,N-二乙基-2-(硫代吗啉-4-羰基)噻唑-4-甲酰胺(122mg,0.195mmol,实施例14,步骤a)的DCM(10mL)溶液中,加入m-CPBA(39mg,0.20mmol,85%),并且将所述混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用NaHSO<sub>3</sub>水溶液淬灭,用NaHCO<sub>3</sub>水溶液稀释,并且用EtOAc(x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,并且浓缩至干,获得黄色固体状标题化合物。

[0895] 实施例14:步骤c

[0896] 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N,N-二乙基-2-(1-氧杂-1-((2,2,2-三氟乙酰基)亚氨基)硫代吗啉-4-羰基)噻唑-4-甲酰胺

[0897]

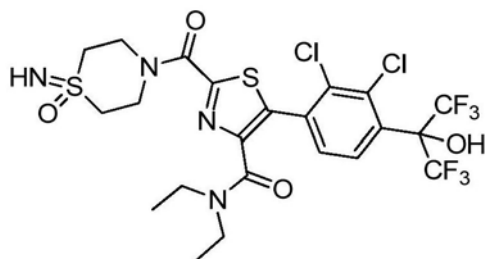


[0898] 向5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N,N-二乙基-2-(1-氧杂硫代吗啉-4-羰基)噻唑-4-甲酰胺(108mg,0.169mmol,实施例14,步骤b)、2,2,2-三氟乙酰胺(38mg,0.34mmol)、MgO(27mg,0.68mmol)和 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (8mg,20 $\mu\text{mol}$ )的DCM(8mL)溶液中,加入 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (82mg,0.26mmol),并且将混合物在40℃下搅拌6h。将所得混合物用水稀释,并且用EtOAc萃取三次。将合并的有机层用盐水洗涤,在无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上干燥,过滤,浓缩至干,并且将残余物通过在硅胶上FCC进行纯化(PE/EtOAc=5/1),获得白色固体状标题化合物。

[0899] 实施例14

[0900] 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N,N-二乙基-2-(1-亚氨基-1-氧杂硫代吗啉-4-羰基)噻唑-4-甲酰胺

[0901]

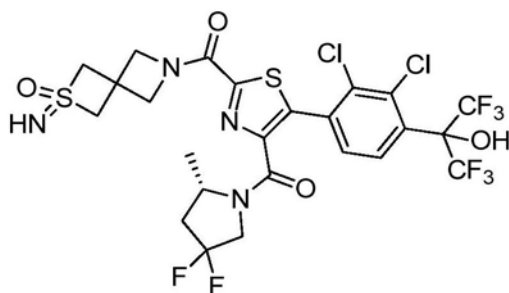


[0902] 向5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N,N-二乙基-2-(1-氧杂-1-((2,2,2-三氟乙酰基)亚氨基)硫代吗啉-4-羰基)噻唑-4-甲酰胺(82mg,0.11mmol,实施例14,步骤c)的MeOH(4mL)溶液中,加入 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (38mg,0.28mmol),并且将所述混合物在室温下搅拌2h,用水稀释,并且用EtOAc(x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,在无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上干燥,过滤,浓缩至干,并且将残余物通过制备-HPLC纯化,获得白色固体状标题化合物。 $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ,400MHz): $\delta$ ppm 7.71(br s,1H),7.55(d,J=8.8Hz,1H),5.02-4.99(m,1H),4.80-4.77(m,1H),4.40-4.36(m,1H),4.23-4.22(m,1H),3.47-3.42(m,2H),3.25-3.21(m,6H),3.70(s,1H),1.12-1.04(m,6H)。MS(ESI):m/z 655.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0903] 实施例14/1

[0904] (S)-(5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-2-(2-亚氨基-2-氧杂-2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基)噻唑-4-基)(4,4-二氟-2-甲基吡咯烷-1-基)甲酮

[0905]

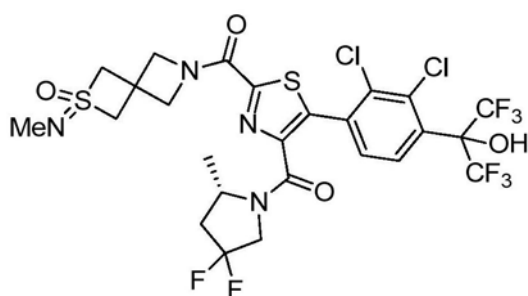


[0906] 如实施例14步骤a、c和最后步骤中所述,在步骤a中使用5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-2-(2-氧杂-2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基)噻唑-4-甲酸(中间体20/1)替代5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-2-(硫代吗啉-4-羰基)噻唑-4-甲酸,并且使用(S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯烷盐酸盐(中间体12)替代二乙胺,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500MHz):  $\delta$ ppm 7.95-7.87 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 5.06-5.00 (m, 2H), 4.51-4.31 (m, 8H), 4.22-4.12 (m, 1H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 3H)。MS (ESI): m/z 715.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0907] 实施例14/2

[0908] (S)-(5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-2-(2-(甲基亚氨基)-2-氧杂-2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基)噻唑-4-基)(4,4-二氟-2-甲基吡咯烷-1-基)甲酮

[0909]

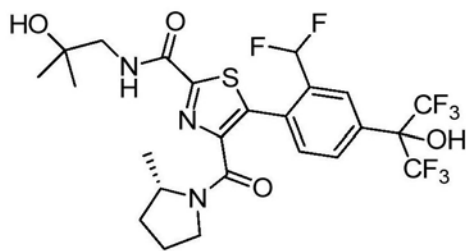


[0910] 向(S)-(5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-2-(2-亚氨基-2-氧杂-2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基)噻唑-4-基)(4,4-二氟-2-甲基吡咯烷-1-基)甲酮(81mg, 0.11mmol, 实施例14/1)的DMF(4mL)溶液中,加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(23mg, 0.17mmol)和MeI(26mg, 0.17mmol),并且将所述混合物在室温下搅拌过夜,然后用水洗涤,并且用EtOAc萃取三次。将合并的有机层用盐水洗涤,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,并且浓缩至干。将残余物通过制备-HPLC纯化,获得白色固体状标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz):  $\delta$ ppm 7.62 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.01-4.90 (m, 2H), 4.54-4.27 (m, 6H), 4.04-3.95 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.25-3.17 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.39-1.22 (m, 3H)。MS (ESI): m/z 729.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0911] 实施例15

[0912] (S)-5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺

[0913]

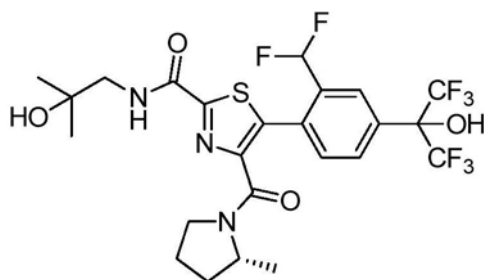


[0914] 氮气下向烧瓶中加入(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺(2.0g, 6.42mmol, 中间体15/1)、2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(2.63g, 7.06mmol, 中间体18)、 $K_2CO_3$ (1.78g, 12.84mmol)、新戊酸(0.26g, 2.57mmol)、 $Pd_2(dba)_3 \times CHCl_3$ (0.50g, 0.48mmol)、cataCXium<sup>®</sup>A(0.35g, 0.96mmol)和正-丁腈(30mL)。将所得溶液在100-105℃下搅拌16.5h。然后将反应混合物冷却至室温,用 $H_2O$ (30mL)稀释,并且将水相用EtOAc(30mL)萃取。将合并的有机层真空浓缩,并且将粗产物通过在硅胶上FCC进行纯化(EtOAc/庚烷=1/2至2/1),获得灰白色固体状标题化合物。<sup>1</sup>H NMR( $CD_3OD$ , 400MHz)  $\delta$  8.14(d, J=1.8Hz, 1H), 7.97(d, J=7.9Hz, 1H), 7.63(dd, J=14.4, 8.2Hz, 1H), 7.07-6.76(m, 1H), 4.55-4.11(m, 1H), 3.70-3.41(m, 4H), 2.16-1.89(m, 2H), 1.87-1.78(m, 1H), 1.63-1.55(m, 1H), 1.28(s, 6H), 1.18-1.12(dd, J=16.1, 6.4Hz, 3H)。MS(ESI): m/z 604.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0915] 实施例15/1

[0916] (R)-5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺

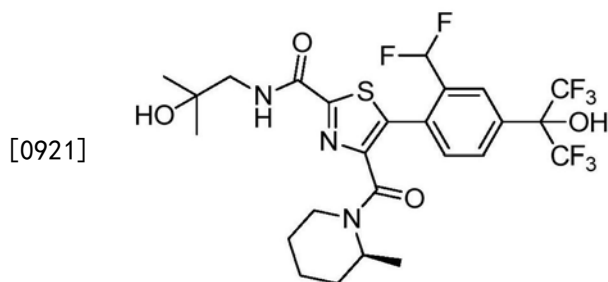
[0917]



[0918] 将已用氩气吹扫45分钟的正-丁腈(2mL)加入到(R)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺(150mg, 0.482mmol, 中间体15/2)、2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(0.17g, 0.46mmol, 中间体18)、 $K_2CO_3$ (0.27g, 1.95mmol)和新戊酸(0.025g, 0.241mmol)的混合物中。将所得混合物用氮气再吹扫25分钟。然后在室温下氮气中加入 $Pd((t-Bu)_3P)_2$ (0.025g, 0.048mmol),并且将混合物用氮气吹扫2分钟。然后将混合物在100℃下加热19h,冷却至室温,并且过滤通过Celite<sup>®</sup>。将滤饼用EtOAc洗涤,并且将有机层用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液、水和盐水洗涤。将有机层在无水 $MgSO_4$ 上干燥,过滤,浓缩至干,并且将残余物通过在硅胶上FCC进行纯化(0至60%EtOAc的DCM溶液),获得标题化合物。<sup>1</sup>H NMR( $CDCl_3$ , 400MHz):  $\delta$ ppm 8.08(s, 1H), 7.83(t, J=9.1Hz, 1H), 7.64-7.43(m, 2H), 6.97-6.64(m, 1H), 4.93(s, 0.3H), 4.89(s, 0.7H), 4.31-4.1(m, 1H), 3.58-3.33(m, 4H), 2.07-1.49(m, 5H), 1.32(s, 6H), 1.15(d, J=6.3Hz, 2H), 1.07(d, J=6.4Hz, 1H)。MS(ESI): m/z 604.1[M+H]<sup>+</sup>。

## [0919] 实施例15/2

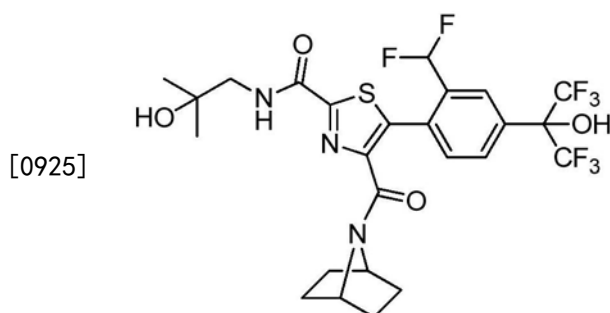
[0920] (S)-5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺



[0922] 将已用氩气吹扫1h的正-丁腈(2mL)加入到(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺(63mg, 0.19mmol, 中间体15/3)、2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(100mg, 0.268mmol, 中间体18)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.12g, 0.87mmol)和新戊酸(0.009g, 0.088mmol)的混合物中。将混合物用氮气吹扫20分钟。然后在室温下氮气中加入Pd(OAc)<sub>2</sub>(9.7mg, 0.04mmol)和二-(1-金刚烷基)-N-丁基膦(14.8mg, 0.041mmol), 并且将混合物用氮气吹扫1分钟。将混合物在100℃下加热3天, 冷却至室温并且过滤通过Celite<sup>®</sup>。滤饼用EtOAc洗涤, 并且将有机层用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和盐水洗涤, 在无水MgSO<sub>4</sub>上干燥, 过滤, 浓缩至干, 并且将残余物通过在硅胶上FCC进行纯化(0至60% EtOAc的DCM溶液), 获得标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 600MHz): δppm 8.13(s, 1H), 7.88(d, J=8.2Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.56(d, J=7.7Hz, 1H), 6.95-6.73(m, 1H), 4.82(s, 0.5H), 4.54(s, 1H), 4.39(d, J=13.5Hz, 0.5H), 3.83(s, 0.5H), 3.48(dd, J=6.4, 1.7Hz, 2H), 3.28(d, J=13.4Hz, 0.5H), 2.88(t, J=13.3Hz, 0.5H), 2.77(d, J=13.5Hz, 0.5H), 2.04-1.98(m, 1H), 1.49-1.41(m, 4H), 1.32(s, 6H), 1.28-1.18(m, 1H), 1.11(d, J=6.8Hz, 1.5H), 1.01(d, J=7.0Hz, 1.5H), 0.86-0.78(m, 1H)。MS(ESI): m/z 617.7[M+H]<sup>+</sup>。

## [0923] 实施例15/3

[0924] 4-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2-甲酰胺

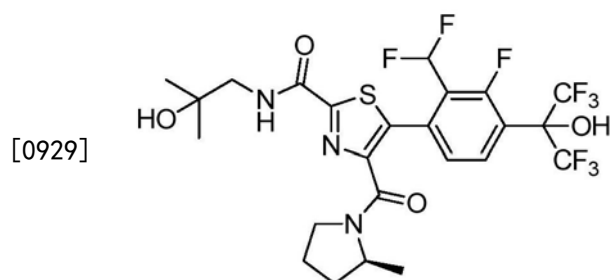


[0926] 如实施例15/1中所述, 使用4-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2-甲酰胺(中间体15/4)替代(R)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺, 制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 600MHz): δppm 8.13-8.07(m, 1H), 7.88-7.82(d, J=8.0Hz, 1H), 7.62(t, J=6.3Hz, 1H), 7.51(d, J=8.2Hz, 1H), 6.81(t, J=54.9Hz, 1H), 4.72(s, 1H), 4.66(s, 1H), 4.20(s, 1H), 3.49(d, J=6.3Hz, 2H), 1.97(s, 1H),

1.73-1.66 (m, 2H), 1.46-1.36 (m, 6H), 1.33 (s, 6H)。MS (ESI):  $m/z$  615.6  $[M+H]^+$ 。

[0927] 实施例15/4

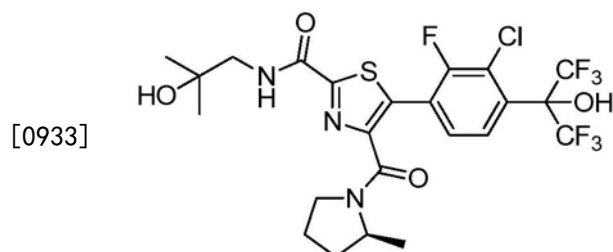
[0928] (S)-5-(2-(二氟甲基)-3-氟-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺



[0930] 如实施例15/1中所述,使用(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺(中间体15/1)替代(R)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺,并且使用2-(4-溴-3-(二氟甲基)-2-氟苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(中间体27)替代2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇,制备标题化合物。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz):  $\delta_{\text{ppm}}$  8.00-7.91 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.38 (dd,  $J=18.2, 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.97-6.74 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.41-4.32 (m, 0.3H), 4.24-4.15 (m, 0.7H), 3.62-3.41 (m, 4H), 2.12-1.84 (m, 4H), 1.78-1.75 (m, 1H), 1.33 (s, 6H), 1.20 (d,  $J=6.3\text{Hz}$ , 2H), 1.13 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H)。MS (ESI):  $m/z$  621.6  $[M+H]^+$ 。

[0931] 实施例15/5

[0932] (S)-5-(3-氯-2-氟-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺

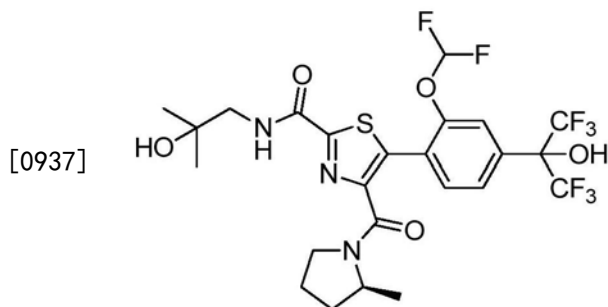


[0934] 如实施例15/1中所述,使用(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺(中间体15/1)替代(R)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺,并且使用2-(4-溴-2-氯-3-氟苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(中间体26)替代2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇,制备标题化合物。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz):  $\delta_{\text{ppm}}$  7.60-7.56 (m, 3H), 4.37-4.27 (m, 0.8H), 4.17-4.11 (m, 0.2H), 3.74-3.35 (m, 4H), 2.16-1.89 (m, 4H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.32 (s, 6H), 1.29 (d,  $J=6.3\text{Hz}$ , 2H), 1.03 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H)。MS (ESI):  $m/z$  605.5  $[M+H]^+$ 。

[0935] 实施例15/6

[0936] (S)-5-(2-(二氟甲氧基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺

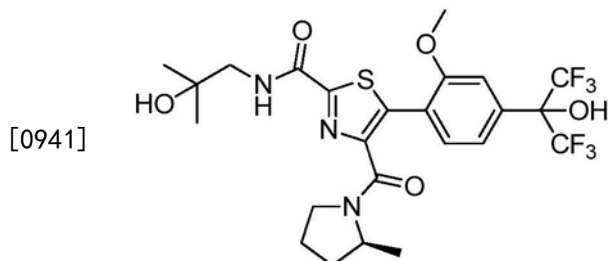




[0938] 如实施例15/2中所述,使用(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺(中间体15/1)替代(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺,并且使用2-(4-溴-3-(二氟甲氧基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(中间体24)替代2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,600MHz): $\delta$ ppm 7.64-7.53(m,4H),6.70-6.42(m,1H),4.76-4.74(m,1H),4.29-4.25(m,0.7H),4.12-4.09(m,0.3H),3.64-3.58(m,0.7H),3.55-3.35(m,3.3H),2.12-2.05(m,0.7H),2.04(s,0.7H),1.99-1.92(m,0.6H),1.94-1.81(m,2H),1.80-1.74(m,1H),1.31(s,6H),1.26(d,J=6.3Hz,2H),1.01(d,J=6.4Hz,1H)。MS(ESI):m/z 619.6[M+H]<sup>+</sup>。

[0939] 实施例15/7

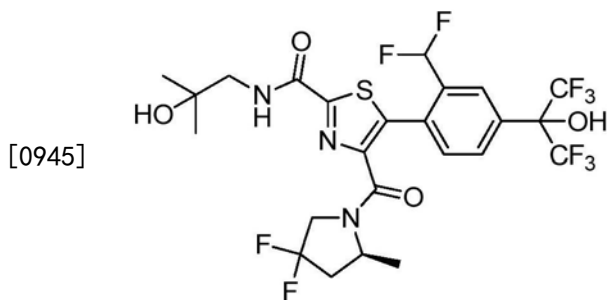
[0940] (S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-甲氧基苯基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺



[0942] 如实施例15/2中所述,使用(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺(中间体15/1)替代(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺,并且使用2-(4-溴-3-甲氧基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(中间体25)替代2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,500MHz): $\delta$ ppm 7.69-7.65(m,1H),7.54(d,J=8.2Hz,1H),7.36(s,1H),7.32-7.28(m,1H),4.49(br s,1H),4.35-4.26(m,1H),3.91(s,1H),3.90(s,2H),3.76-3.71(m,0.3H),3.65-3.45(m,0.7H),3.52-3.41(m,2H),3.17-3.12(m,0.5H),3.05-3.00(m,0.5H),2.26(s,0.7H),2.21(s,0.3H),2.03-1.97(m,1H),1.85-1.62(m,2H),1.52-1.49(m,1H),1.30(s,6H),1.24(d,J=6.4Hz,2H),0.87(d,J=6.5Hz,1H)。MS(ESI):m/z 583.6[M+H]<sup>+</sup>。

[0943] 实施例15/8

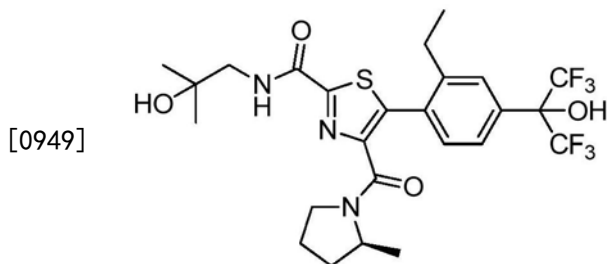
[0944] (S)-4-(4,4-二氟-2-甲基吡咯烷-1-羰基)-5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2-甲酰胺



[0946] 如实施例15/1中所述,使用(S)-4-(4,4-二氟-2-甲基吡咯烷-1-羰基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2-甲酰胺(中间体15/5)替代(R)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600MHz):  $\delta$ ppm 8.12-8.04 (m, 1H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 6.87-6.63 (m, 1H), 4.71-4.66 (m, 0.3H), 4.5-4.47 (m, 0.7H), 4.27 (s, 1H), 4.05 (q, J=12.7Hz, 1H), 3.93 (q, J=12.0Hz, 0.7H), 3.84-3.77 (m, 0.3H), 3.57-3.42 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.21-2.01 (m, 1H), 1.87 (s, 0.7H), 1.78 (s, 0.3H), 1.34 (s, 6H), 1.33-1.29 (m, 2H), 1.28-1.26 (m, 1H)。MS (ESI): m/z 639.6 [M+H]<sup>+</sup>。

[0947] 实施例15/9

[0948] (S)-5-(2-乙基-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺

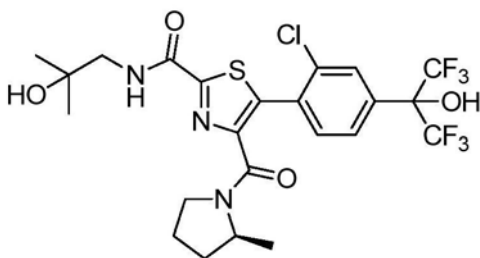


[0950] 如实施例15/2中所述,使用(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺(中间体15/1)替代(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺,并且使用2-(4-溴-3-乙基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(中间体3)替代2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600MHz):  $\delta$ ppm 7.69 (s, 1H), 7.65 (t, J=6.4Hz, 0.7H), 7.61 (t, J=6.4Hz, 0.3H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 4.22-4.19 (m, 0.7H), 4.06 (s, 0.3H), 4.02 (s, 0.7H), 3.94-3.92 (m, 0.3H), 3.56-3.42 (m, 3H), 3.24-3.21 (m, 0.5H), 3.11-3.06 (m, 0.5H), 2.76-2.62 (m, 2H), 2.09 (s, 0.7H), 2.02 (s, 0.3H), 2.01-1.95 (m, 0.7H), 1.92-1.86 (m, 0.3H), 1.80-1.61 (m, 2H), 1.46 1.40 (m, 1H), 1.32 (s, 6H), 1.21-1.17 (m, 3H), 1.11 (d, J=6.3Hz, 2H), 0.98 (d, J=6.4Hz, 1H)。MS (ESI): m/z 581.7 [M+H]<sup>+</sup>。

[0951] 实施例15/10

[0952] (S)-5-(2-氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺

[0953]

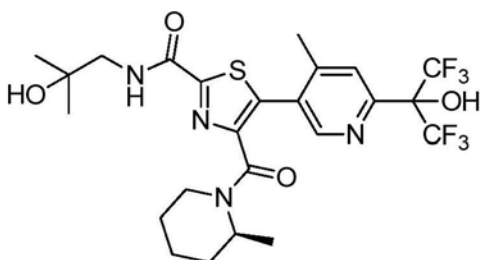


[0954] 如实施例15/2中所述,使用(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺(中间体15/1)替代(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺,并且使用2-(4-溴-3-氯苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(中间体4/3)替代2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600MHz):  $\delta$ ppm 7.88-7.85 (m, 1H), 7.70-7.58 (m, 2H), 7.56-7.53 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.30-4.17 (m, 0.7H), 4.10-4.07 (m, 0.3H), 3.60-3.39 (m, 2.7H), 3.40-3.24 (m, 1.3H), 2.34 (s, 0.7H), 2.27 (s, 0.3H), 2.09-1.65 (m, 3H), 1.62-1.57 (m, 0.3H), 1.53-1.46 (m, 0.7H), 1.31 (s, 6H), 1.17 (d, J=6.3Hz, 2H), 1.03 (d, J=6.4Hz, 1H)。MS (ESI): m/z 587.7 [M+H]<sup>+</sup>。

[0955] 实施例15/11

[0956] (S)-5-(6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-4-甲基吡啶-3-基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺

[0957]

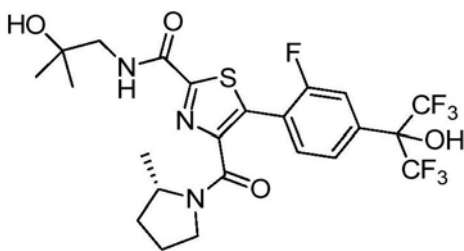


[0958] 如实施例15中所述,使用(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺(中间体15/3)替代(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺,并且使用2-(5-溴-4-甲基吡啶-2-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(中间体23/1)替代2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz)  $\delta$ ppm 8.67 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.42-7.34 (m, 1H), 5.47-5.33 (m, 1H), 5.12-4.65 (m, 1H), 3.69-3.12 (m, 3H), 3.04-2.88 (m, 1H), 2.57 (d, J=7.5Hz, 3H), 2.19-2.12 (m, 1H), 1.84-1.69 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 2H), 1.50-1.43 (m, 1H), 1.40-1.31 (m, 1H), 1.31-1.28 (m, 8H), 1.10 (d, J=6.9Hz, 1H)。MS (ESI): m/z 583.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0959] 实施例16

[0960] (S)-5-(2-氟-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺

[0961]

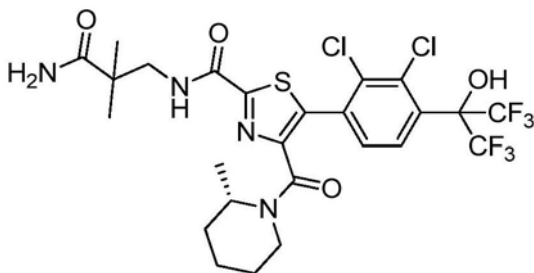


[0962] 如针对中间体21步骤b所述,使用(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺(中间体15/1)替代N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(羟甲基)噻唑-2-甲酰胺,并且使用2-(4-溴-3-氟苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(中间体4/4)替代2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, 旋转异构体的混合物): δppm 7.94-7.51 (m, 4H), 4.33-3.24 (m, 5H), 1.96-1.78 (m, 4H), 1.31 (m, 6H), 1.28-0.96 (m, 3H)。MS (ESI): m/z 572.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0963] 实施例17: 步骤a

[0964] (S)-N-(3-氨基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺

[0965]

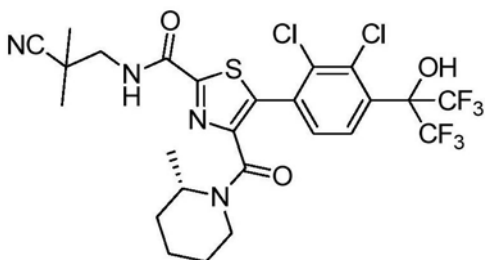


[0966] 如针对实施例1所述,使用2-((3-氨基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)氨基甲酰基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)噻唑-4-甲酸(中间体22)替代2-((3-氨基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)氨基甲酰基)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)萘-1-基)噻唑-4-甲酸,并且使用(S)-2-甲基哌啶替代4-甲基哌啶,制备标题化合物。

[0967] 实施例17: 步骤b

[0968] (S)-N-(2-氰基-2-甲基丙基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺

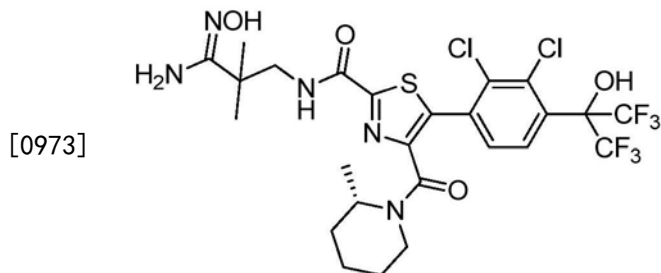
[0969]



[0970] 0℃下向(S)-N-(3-氨基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺(168mg, 0.253mmol, 实施例17, 步骤a)的无水DCM(10mL)溶液中,加入TFAA(106mg, 0.505mmol),并且将混合物在该温度下搅拌1h。将混合物用水淬灭,并且用DCM萃取三次。将合并的有机层用盐水洗涤,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,并且浓缩至干,获得黄色固体状标题化合物。

[0971] 实施例17:步骤c

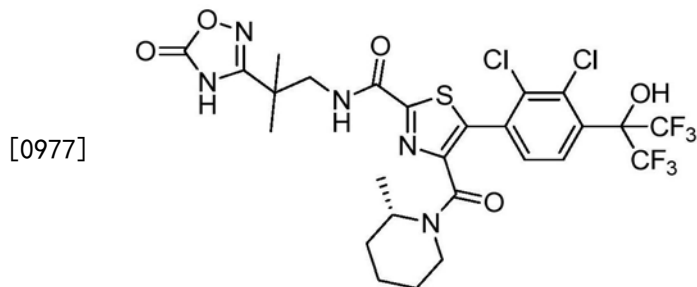
[0972] (S)-N-(3-氨基-3-(羟基亚氨基)-2,2-二甲基丙基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺



[0974] 将(S)-N-(2-氰基-2-甲基丙基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺(152mg,0.24mmol,实施例17,步骤b)、NaOEt(49mg,0.72mmol)和羟胺盐酸盐(25mg,0.36mmol)的EtOH(5mL)溶液在65℃下搅拌过夜。加入水并用EtOAc萃取混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥并且过滤。将滤液浓缩至干,获得白色固体状标题化合物。

[0975] 实施例17

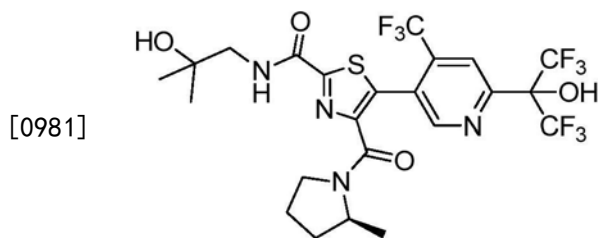
[0976] (S)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N-(2-甲基-2-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)丙基)-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺



[0978] 将(S)-N-(3-氨基-3-(羟基亚氨基)-2,2-二甲基丙基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺(122mg,0.18mmol,实施例17,步骤c)、NaOEt(61mg,0.90mmol)、CDI(156mg,0.90mmol)的EtOH(4mL)溶液在70℃下搅拌72h。加入水,并且将混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,并且浓缩。将残余物通过制备-HPLC纯化,获得白色固体状标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD,400MHz):δppm 8.04-7.84(m,1H),7.60-7.56(m,1H),4.79-3.48(m,4H),3.15-2.88(m,1H),1.70-1.51(m,4H),1.45-1.03(m,11H)。MS(ESI):m/z 704.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0979] 实施例18

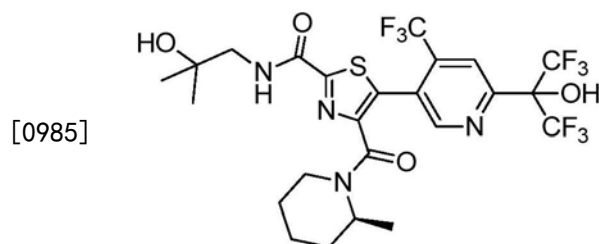
[0980] (S)-5-(6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺



[0982] 向烘箱干燥的小瓶中,加入(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺(87mg,0.28mmol,中间体15/1)、2-(5-溴-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(100mg,0.26mmol,中间体23)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(9mg,0.038mmol)、2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(RuPhos,18mg,0.038mmol)、新戊酸(10.5mg,0.1mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(60mg,0.43mmol)。将小瓶放置在N<sub>2</sub>下,然后加入丁腈(1.6mL,用N<sub>2</sub>鼓泡1小时),并且将所得混合物在120℃下搅拌17h。将混合物冷却至室温,过滤通过Celite<sup>®</sup>,用EtOAc洗涤,并且将有机物浓缩至干。向粗残余物中,加入2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(RuPhos,18mg,0.038mmol)、新戊酸(10.5mg,0.1mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(60mg,0.43mmol)和丁腈(1.6mL)。将混合物用N<sub>2</sub>吹扫30分钟,然后加入Pd(OAc)<sub>2</sub>(9mg,0.038mmol),并且将混合物用N<sub>2</sub>吹扫2分钟。将混合物在120℃下搅拌16h,然后冷却至室温,用水(15mL)淬灭,接着用EtOAc(2×20mL)萃取。将有机物合并,用盐水洗涤,在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,并且浓缩至干。将残余物通过制备-HPLC纯化,获得奶油色固体状标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,400MHz) δppm 8.90-8.84(m,1H),8.03(s,1H),7.61-7.51(m,1H),6.71(br s,1H),4.73-4.14(m,1H),3.76-3.46(m,4H),2.10-1.70(m,4H),1.64-1.50(m,1H),1.34(s,6H),1.20(d,J=6.3Hz,3H)。MS(ESI):m/z 623.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0983] 实施例18/1

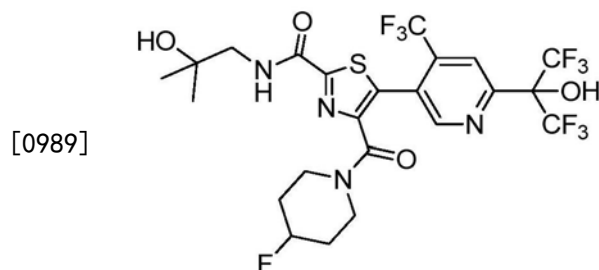
[0984] (S)-5-(6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺



[0986] 使用针对实施例18所述的方法,使用(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺(中间体15/3)替代(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,500MHz) δppm 8.98-8.91(m,1H),8.05(s,1H),7.63-7.55(m,1H),4.84-4.33(m,1H),4.12-4.04(m,0.5H),3.51-3.48(m,2H),3.09-2.76(m,1H),2.58-2.48(m,0.5H),1.87-1.43(m,7H),1.33(s,6H),1.31-1.24(m,2H),1.11-1.02(m,2H)。MS(ESI):m/z 636.9[M+H]<sup>+</sup>。

[0987] 实施例18/2

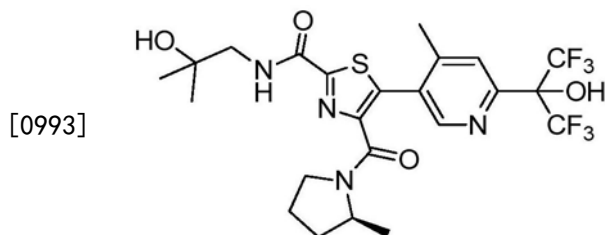
[0988] 4-(4-氟哌啶-1-羰基)-5-(6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2-甲酰胺



[0990] 使用针对实施例18所述的方法,使用4-(4-氟吡啶-1-羰基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2-甲酰胺(中间体6/1)替代(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) δppm 8.91 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 6.67 (br s, 1H), 3.9-3.89 (m, 1H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.51 (d, J=6.3Hz, 2H), 3.50-3.44 (m, 1H), 1.97-1.75 (m, 4H), 1.35 (s, 6H), 4.97-4.82 (m, 1H)。MS (ESI): m/z 641.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0991] 实施例18/3

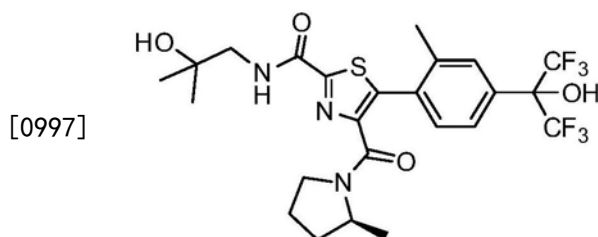
[0992] (S)-5-(6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-4-甲基吡啶-3-基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺



[0994] 使用针对实施例18所述的方法,使用2-(5-溴-4-甲基吡啶-2-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(中间体23/1)替代2-(5-溴-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) δ8.70 (s, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.55-7.47 (m, 1H), 4.47-4.40 (m, 1H), 3.83-3.72 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 2H), 3.30-3.12 (m, 2H), 2.61-2.59 (m, 3H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.68-1.62 (m, 1H), 1.41-1.39 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 0.90 (d, J=6.5Hz, 1H)。MS (ESI): m/z 569.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0995] 实施例19

[0996] (S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-甲基苯基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺

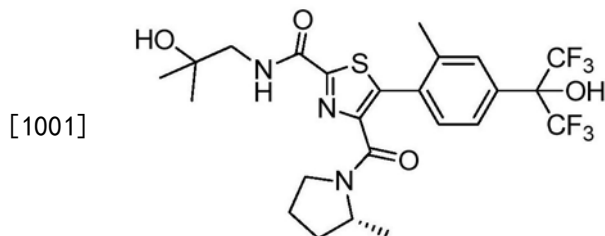


[0998] 向烘箱干燥的小瓶中,加入(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺(92mg, 0.3mmol, 中间体15/1)、2-(4-溴-3-甲基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(100mg, 0.3mmol, 中间体3/2)、新戊酸(12mg, 0.12mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(164mg, 1.19mmol)和丁腈(用N<sub>2</sub>吹扫1小时)。将混合物用N<sub>2</sub>吹扫30分钟,然后加入双(三叔丁基膦)钯(0)(15mg, 0.03mmol),并且将混合物用N<sub>2</sub>再吹扫2分钟。将所得混合物在100℃下搅拌16.5h,冷却至室温,并且通过加入水(15mL)淬灭。将混合物用EtOAc(2×20mL)萃取,并且将合并的有机层用盐水洗涤,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,并且浓缩至干。将残余物通过制备-HPLC纯化,并且将产物馏分浓缩至干。将残余物在饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(15mL)和DCM(15mL)之间分配,并且将水层用DCM(15mL)进一步萃取。将有机层合并,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,并且浓缩至干,获得黄色泡沫状标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) δ7.67-7.60 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 1H),

7.44-7.40 (m, 1H), 4.25-4.18 (m, 1H), 4.14-3.87 (m, 1H), 3.57-3.03 (m, 4H), 2.40-2.36 (m, 3H), 2.16-1.86 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.67-1.62 (m, 1H), 1.47-1.39 (m, 1H), 1.31 (s, 6H), 1.12 (d, J=6.3Hz, 2H), 0.97 (d, J=6.4Hz, 1H)。MS (ESI): m/z 568.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0999] 实施例19/1

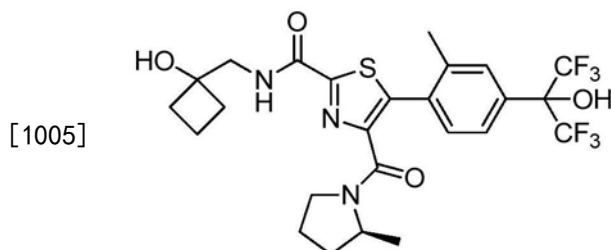
[1000] (R)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-甲基苯基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺



[1002] 使用针对实施例19所述的方法,使用(R)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺(中间体15/2)替代(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) δ 7.67-7.59 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 4.24-3.88 (m, 1H), 3.55-3.06 (m, 4H), 2.41-2.37 (m, 3H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.48-1.38 (m, 1H), 1.32 (s, 6H), 1.13 (d, J=6.3Hz, 2H), 0.98 (d, J=6.5Hz, 1H)。MS (ESI): m/z 568.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[1003] 实施例19/2

[1004] (S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-甲基苯基)-N-((1-羟基环丁基)甲基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺

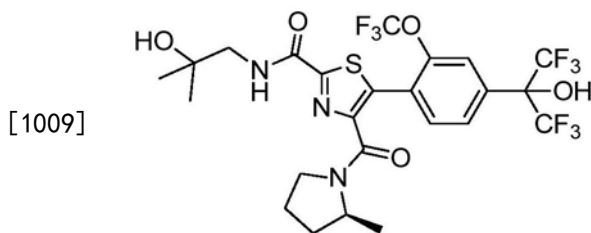


[1006] 使用针对实施例19所述的方法,使用(S)-N-((1-羟基环丁基)甲基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺(中间体28)替代(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) δ 7.74-7.63 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 5.04-4.90 (m, 1H), 4.24-4.16 (m, 1H), 3.92-3.47 (m, 3H), 3.23-3.01 (m, 2H), 2.38-2.35 (m, 3H), 2.18-2.06 (m, 4H), 2.00-1.86 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.66-1.51 (m, 2H), 1.46-1.38 (m, 1H), 1.11 (d, J=6.3Hz, 2H), 0.96 (d, J=6.4Hz, 1H)。MS (ESI): m/z 580.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[1007] 实施例20

[1008] (S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-(三氟甲氧基)苯基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺

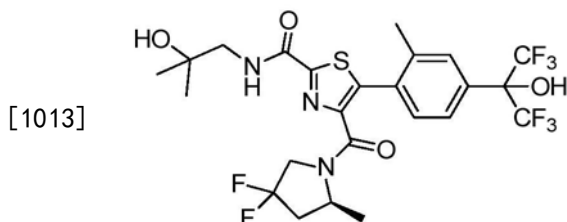




[1010] 向烘箱干燥的小瓶中,加入(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺(82mg,0.26mmol,中间体15/1)、2-(4-溴-3-(三氟甲氧基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(110mg,0.26mmol,中间体4/1)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(12mg,0.052mmol)、四氟硼酸三环己基磷(19mg,0.052mmol)、新戊酸(3.5mg,0.034mmol)、和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(72.5mg,0.52mmol)。将小瓶置于N<sub>2</sub>下,然后加入DMA(1.6mL),并且将所得混合物在100℃下搅拌14.5h。将混合物冷却至室温,过滤通过Celite<sup>®</sup>,并且用EtOAc洗涤,并且将有机物浓缩至干。使残余物再次经历反应条件。向所述残余物中,加入四氟硼酸三环己基磷(19mg,0.052mmol)、新戊酸(3.5mg,0.034mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(72.5mg,0.52mmol)。将小瓶置于N<sub>2</sub>下,然后加入DMA(1.6mL),并且将所得混合物在100℃下搅拌16h,接着冷却至室温,用水(15mL)淬灭,然后用EtOAc(2×20mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机物,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,并且浓缩至干。将残余物通过制备-HPLC纯化,随后在硅胶上FCC(0-5%MeOH/DCM),以获得淡黄色油状标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,500MHz) δppm 7.74(s,1H),7.68-7.58(m,3H),5.27-5.19(m,1H),4.32-4.01(m,1H),3.63-3.36(m,4H),2.09-2.01(m,2H),1.93-1.75(m,2H),1.59-1.53(m,1H),1.33-1.30(m,6H),1.26(d,J=6.2Hz,2H),1.02(d,J=6.4Hz,1H)。MS(ESI):m/z 638.0[M+H]<sup>+</sup>。

#### [1011] 实施例21

[1012] (S)-4-(4,4-二氟-2-甲基吡咯烷-1-羰基)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-甲基苯基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2-甲酰胺

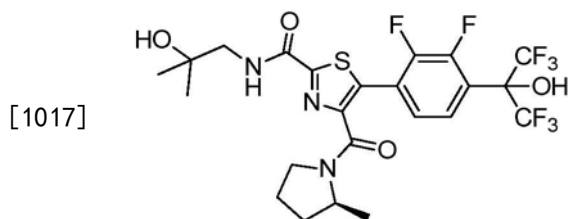


[1014] 向烘箱干燥的小瓶中,加入(S)-4-(4,4-二氟-2-甲基吡咯烷-1-羰基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2-甲酰胺(113mg,0.33mmol,中间体15/5)、2-(4-溴-3-甲基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(100mg,0.3mmol,中间体3/2)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(13mg,0.059mmol)、二-(1-金刚烷基)-N-丁基磷(22.4mg,0.059mmol)、新戊酸(12mg,0.12mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(164mg,1.19mmol)。将小瓶置于N<sub>2</sub>下,然后加入DMA(1.9mL),并且将所得混合物在100℃下搅拌16h。将混合物冷却至室温,过滤通过Celite<sup>®</sup>,并且用EtOAc洗涤,并且将有机物浓缩至干。使残余物再次经历反应条件。向残余物中,加入Pd(OAc)<sub>2</sub>(13mg,0.059mmol)、二-(1-金刚烷基)-N-丁基磷(22.4mg,0.059mmol)、新戊酸(12mg,0.12mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(164mg,1.19mmol)。将小瓶置于N<sub>2</sub>下,然后加入DMA(1.9mL),并且将所得混合物在100℃下搅拌17.5h。将反应混合物冷却至室温,用水淬灭,然后用EtOAc(15mL)萃取。水层用EtOAc(20mL)进一步萃取。然后将有机物合并,用盐水洗涤,在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,并且浓缩至干。将残余物通过制备-HPLC纯

化,随后在硅胶上FCC (EtOAc/DCM 0-70%),获得透明无色油状标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) δ7.68-7.64 (m, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.38 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.55-4.34 (m, 1H), 4.07-3.66 (m, 2H), 3.55-3.42 (m, 2H), 2.60-2.45 (m, 1H), 2.35-2.32 (m, 3H), 1.62-1.59 (m, 3H), 1.34-1.31 (m, 6H), 1.29 (d, J=6.5Hz, 2H), 1.17 (d, J=6.5Hz, 1H)。MS (ESI): m/z 604.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[1015] 实施例21/1

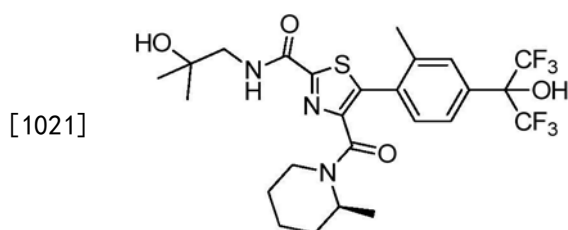
[1016] (S)-5-(2,3-二氟-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺<sup>1</sup>



[1018] 使用针对实施例21所述的方法,使用(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺(中间体15/1)替代(S)-4-(4,4-二氟-2-甲基吡咯烷-1-羰基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2-甲酰胺,并且使用2-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(中间体3/3)替代2-(4-溴-3-甲基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δppm 7.65-7.52 (m, 2H), 7.41-7.32 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.37-4.09 (m, 1H), 3.71-3.34 (m, 4H), 2.14-1.77 (m, 4H), 1.31 (s, 6H), 1.29 (d, J=6.3Hz, 2H), 1.02 (d, J=6.5Hz, 1H)。MS (ESI): m/z 590.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[1019] 实施例21/2

[1020] (S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-甲基苯基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺

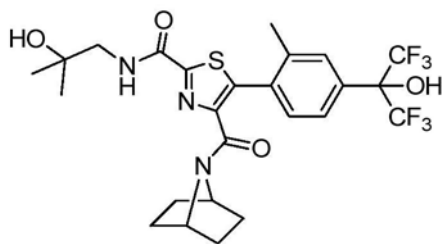


[1022] 使用针对实施例21所述的方法,使用(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺(中间体15/3)替代(S)-4-(4,4-二氟-2-甲基吡咯烷-1-羰基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2-甲酰胺,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) δ7.72-7.65 (m, 2H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 1H), 4.89-4.41 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.76-3.15 (m, 3H), 2.82-2.69 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.63-1.61 (m, 3H), 1.49-1.36 (m, 3H), 1.31 (s, 6H), 1.01 (d, J=6.9Hz, 3H)。MS (ESI): m/z 582.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[1023] 实施例21/3

[1024] 4-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-甲基苯基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2-甲酰胺

[1025]

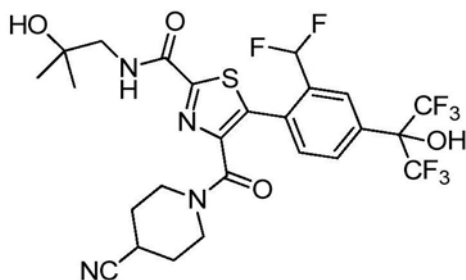


[1026] 使用针对实施例21所述的方法,使用4-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2-甲酰胺(中间体15/4)替代(S)-4-(4,4-二氟-2-甲基吡咯烷-1-羰基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2-甲酰胺,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) δ 7.74-7.69 (m, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.68-4.61 (m, 2H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.47 (d, J=6.4Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (s, 1H), 1.66-1.65 (m, 3H), 1.40-1.33 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.24-1.20 (m, 1H), 1.11-1.00 (m, 2H)。MS (ESI): m/z 580.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[1027] 实施例22

[1028] 4-(4-氰基哌啶-1-羰基)-5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2-甲酰胺

[1029]

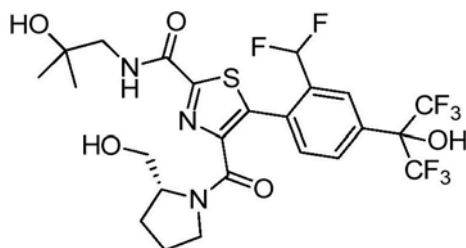


[1030] 如中间体14最后步骤中所述,使用5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-2-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基甲酰基)噻唑-4-甲酸(中间体21)替代5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-2-(乙氧基羰基)噻唑-4-甲酸,并且使用哌啶-4-甲腈替代(S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯烷盐酸盐,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δppm 8.10 (s, 1H), 7.90 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 6.79 (t, J=54.9Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.76-3.38 (m, 6H), 2.83 (t, J=5.6Hz, 1H), 1.82-1.60 (m, 4H), 1.33 (s, 6H)。MS (ESI): m/z 629.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[1031] 实施例22/1

[1032] (R)-5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-(羟甲基)吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺

[1033]

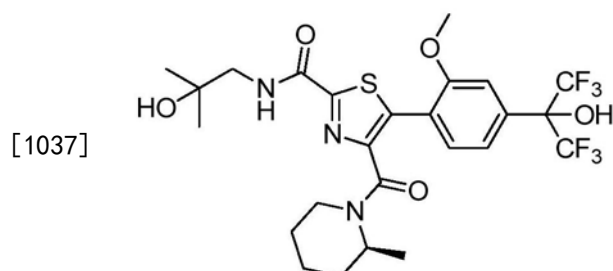


[1034] 如中间体14最后步骤中所述,使用5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-2-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基甲酰基)噻唑-4-甲酸(中间体21)替代5-

(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-2-(乙氧基羰基)噻唑-4-甲酸,并且使用(R)-吡咯烷-2-基甲醇替代(S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯烷盐酸盐,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz,旋转异构体的混合物): $\delta$ ppm 8.07(s,1H),7.92-7.85(m,1H),7.66-7.62(m,1H),7.51-7.42(m,1H),6.72(t,J=54.9Hz,1H),5.94(br s,1H),4.59-1.58(m,13H),1.31(s,6H)。MS(ESI):m/z 620.1[M+H]<sup>+</sup>。

[1035] 实施例23

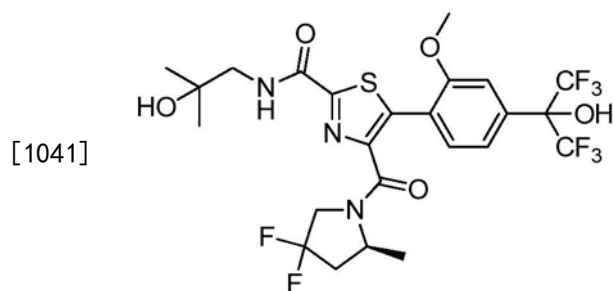
[1036] (S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-甲氧基苯基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺



[1038] 如实施例15/2中所述,使用2-(4-溴-3-甲氧基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇替代2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇,并且使用2-(4-溴-3-甲氧基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇替代2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 7.72-7.67(m,1H),7.58-7.53(m,1H),7.41-7.37(m,1H),7.34(d,J=8.3Hz,1H),4.95(s,0.5H),4.66(s,1H),4.54-4.51(m,0.5H),3.91(s,3H),3.71-3.64(m,0.5H),3.46(d,J=6.4Hz,2H),3.17(d,J=13.7Hz,0.5H),2.82-2.75(m,1H),2.35(s,0.5H),2.31(s,0.5H),1.68-1.41(m,4H),1.32-1.18(m,7H),1.13(d,J=7.0Hz,1.5H),1.04-0.90(m,1.5H),0.86-0.74(m,0.5H),0.65-0.53(m,0.5H)。MS(ESI):m/z 598.2[M+H]<sup>+</sup>。

[1039] 实施例24

[1040] (S)-4-(4,4-二氟-2-甲基吡咯烷-1-羰基)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-甲氧基苯基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2-甲酰胺



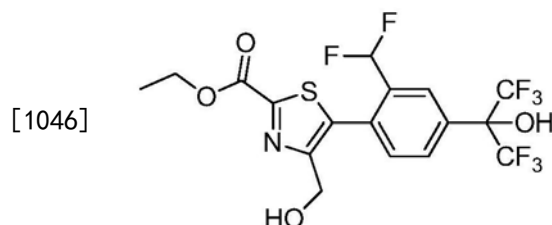
[1042] 如实施例15/2中所述,使用(S)-4-(4,4-二氟-2-甲基吡咯烷-1-羰基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2-甲酰胺替代(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺,并且使用2-(4-溴-3-甲氧基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇替代2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇,制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 7.60(t,J=6.3Hz,1H),7.52-7.47(m,1H),7.39-7.31(m,2H),4.59-4.51(m,1H),4.32(s,1H),3.90-3.88(m,3H),3.77-3.57(m,2H),3.54-3.39(m,2H),2.64-2.47(m,1H),

2.14-1.96 (m, 2H), 1.38 (d, J=6.4Hz, 2H), 1.31 (d, J=2.6Hz, 6H), 1.07 (d, J=6.6Hz, 1H)。  
MS (ESI) : m/z 620.05 [M+H]<sup>+</sup>。

[1043] 实施例25-45的化合物可根据下述方法制得。

[1044] 实施例25: 步骤a

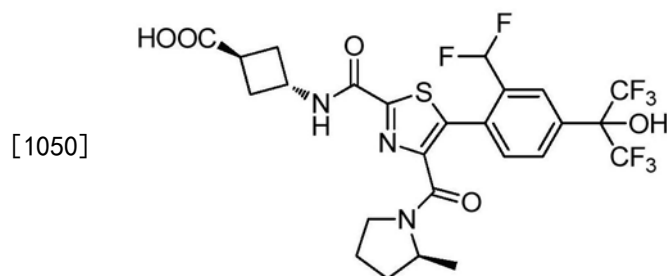
[1045] 5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(羟甲基)噻唑-2-甲酸乙酯



[1047] 可如中间体14步骤b中所述,使用2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(中间体18)替代2-(4-溴-2,3-二氯苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇,制备标题化合物。

[1048] 实施例25

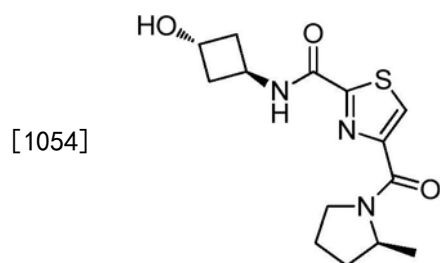
[1049] 反式-3-(5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-((S)-2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺)环丁基甲酸



[1051] 可如实施例12中所述,在步骤a中使用5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(羟甲基)噻唑-2-甲酸乙酯(实施例25,步骤a)替代5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(羟甲基)噻唑-2-甲酸乙酯,并且在步骤d中使用(S)-2-甲基吡咯烷替代乙基-(2,2,2-三氟-乙基)-胺盐酸盐,制备标题化合物。

[1052] 实施例26: 步骤a

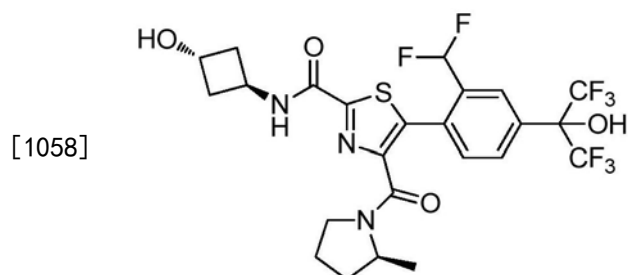
[1053] N-(反式-3-羟基环丁基)-4-((S)-2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺



[1055] 可如中间体15中所述,在步骤a中使用(S)-2-甲基吡咯烷替代(S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯烷盐酸盐,并且在最后步骤中使用反式-3-氨基环丁醇替代(3R,5S)-哌啶-3,5-二醇盐酸盐,制备标题化合物。

[1056] 实施例26

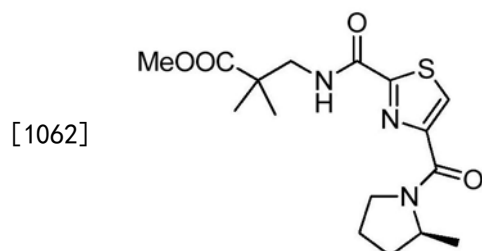
[1057] 5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N-(反式-3-羟基环丁基)-4-((S)-2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺



[1059] 可如实施例15中所述,使用N-(反式-3-羟基环丁基)-4-((S)-2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺(实施例26,步骤a)替代(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺,制备标题化合物。

[1060] 实施例27:步骤a

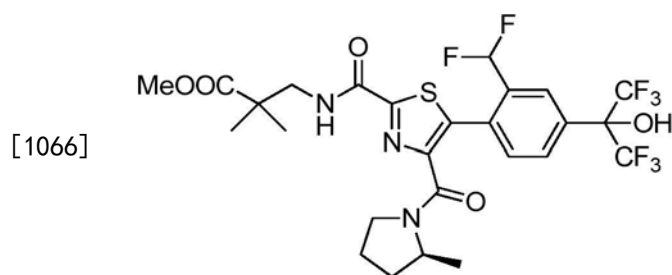
[1061] (S)-2,2-二甲基-3-(4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺)丙酸甲酯



[1063] 可如中间体15中所述,在步骤a中使用(S)-2-甲基吡咯烷替代(S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯烷盐酸盐,并且在最后步骤中使用3-氨基-2,2-二甲基丙酸甲酯替代(3R,5S)-哌啶-3,5-二醇盐酸盐,制备标题化合物。

[1064] 实施例27:步骤b

[1065] (S)-3-(5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺)-2,2-二甲基丙酸甲酯

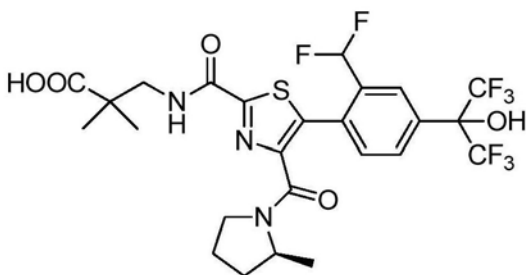


[1067] 可如实施例15中所述,使用(S)-2,2-二甲基-3-(4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺)丙酸甲酯(实施例27,步骤a)替代(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺,制备标题化合物。

[1068] 实施例27

[1069] (S)-3-(5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺)-2,2-二甲基丙酸

[1070]

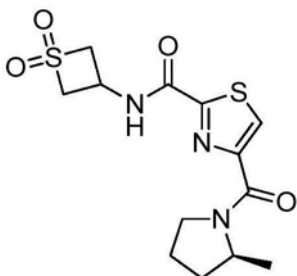


[1071] 可如实施例12中所述,在最后步骤中使用(S)-3-(5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺)-2,2-二甲基丙酸甲酯(实施例27,步骤b)替代反式-3-(5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(乙基(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰基)噻唑-2-甲酰胺)环丁基-甲酸甲酯,制备标题化合物。

[1072] 实施例28:步骤a

[1073] (S)-N-(1,1-二氧杂硫杂环丁烷-3-基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺

[1074]

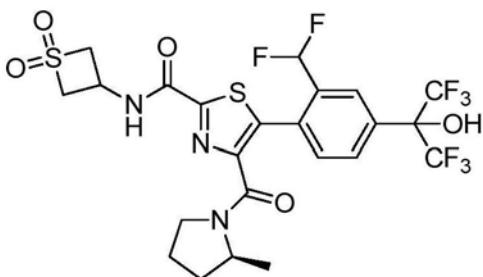


[1075] 可如中间体15中所述,在步骤a中使用(S)-2-甲基吡咯烷替代(S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯烷盐酸盐,并且在最后步骤中使用3-氨基硫杂环丁烷1,1-二氧化物替代(3R,5S)-哌啶-3,5-二醇盐酸盐,制备标题化合物。

[1076] 实施例28

[1077] (S)-5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N-(1,1-二氧杂硫杂环丁烷-3-基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺

[1078]

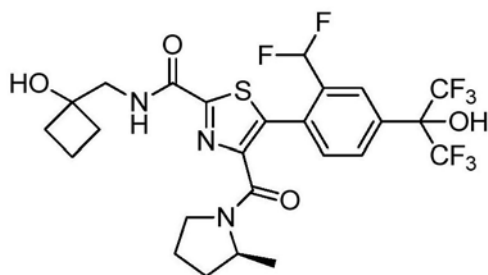


[1079] 可如实施例15中所述,使用(S)-N-(1,1-二氧杂硫杂环丁烷-3-基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺(实施例28,步骤a)替代(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺,制备标题化合物。

[1080] 实施例29

[1081] (S)-5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N-((1-羟基环丁基)甲基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺

[1082]

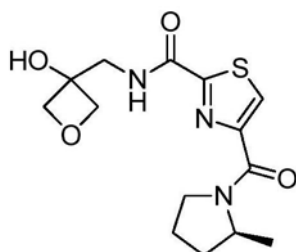


[1083] 可使用针对实施例19所述的方法,使用(S)-N-((1-羟基环丁基)甲基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺(中间体28)替代(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺,并且使用2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(中间体18)替代2-(4-溴-3-甲基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇,制备标题化合物。

[1084] 实施例30:步骤a

[1085] (S)-N-((3-羟基氧杂环丁烷-3-基)甲基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺

[1086]

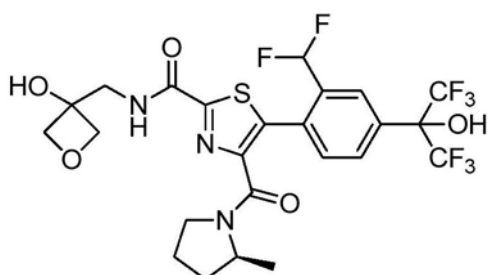


[1087] 可如中间体15中所述,在步骤a中使用(S)-2-甲基吡咯烷替代(S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯烷盐酸盐,并且在最后步骤中使用3-(氨基甲基)氧杂环丁烷-3-醇替代(3R,5S)-哌啶-3,5-二醇盐酸盐,制备标题化合物。

[1088] 实施例30

[1089] (S)-5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N-((3-羟基氧杂环丁烷-3-基)甲基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺

[1090]



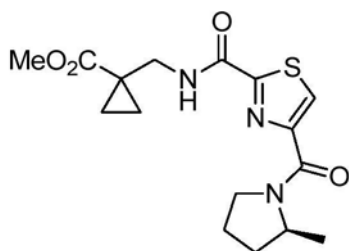
[1091] 可如实施例15中所述,使用(S)-N-((3-羟基氧杂环丁烷-3-基)甲基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺(实施例30,步骤a)替代(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺,制备标题化合物。

[1092] 实施例31:步骤a

[1093] (S)-1-((4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺)甲基)环丙基甲酸甲酯



[1094]

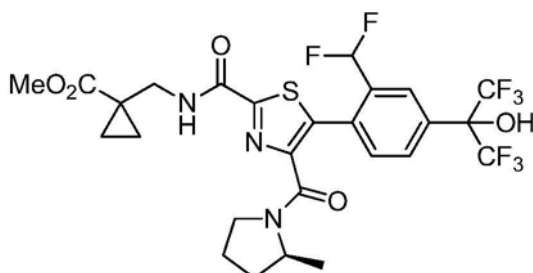


[1095] 可如中间体15中所述,在步骤a中使用(S)-2-甲基吡咯烷替代(S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯烷盐酸盐,并且在最后步骤中使用1-(氨基甲基)环丙基甲酸甲酯替代(3R,5S)-哌啶-3,5-二醇盐酸盐,制备标题化合物。

[1096] 实施例31:步骤b

[1097] (S)-1-((5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺)甲基)环丙基甲酸甲酯

[1098]

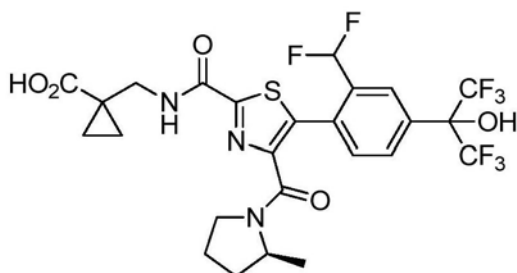


[1099] 可如实施例15中所述,使用(S)-1-((4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺)甲基)环丙基甲酸甲酯(实施例31,步骤a)替代(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺,制备标题化合物。

[1100] 实施例31

[1101] (S)-1-((5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺)甲基)环丙基甲酸

[1102]

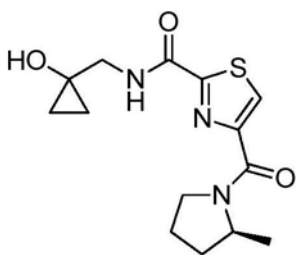


[1103] 可如实施例12中所述,在最后步骤中使用(S)-1-((5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺)甲基)环丙基甲酸甲酯(实施例31,步骤b)替代反式-3-(5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(乙基(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰基)噻唑-2-甲酰胺)环丁基-甲酸甲酯,制备标题化合物。

[1104] 实施例32:步骤a

[1105] (S)-N-((1-羟基环丙基)甲基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺

[1106]

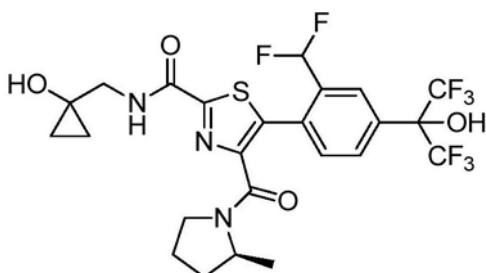


[1107] 可如中间体15中所述,在步骤a中使用(S)-2-甲基吡咯烷替代(S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯烷盐酸盐,并且在最后步骤中使用1-(氨基甲基)环丙醇替代(3R,5S)-哌啶-3,5-二醇盐酸盐,制备标题化合物。

[1108] 实施例32

[1109] (S)-5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N-((1-羟基环丙基)甲基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺

[1110]

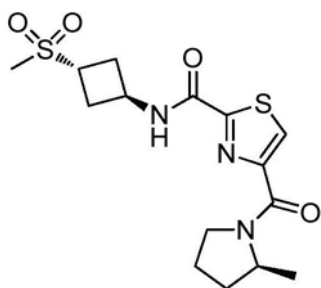


[1111] 可如实施例15中所述,使用(S)-N-((1-羟基环丙基)甲基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺(实施例32,步骤a)替代(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺,制备标题化合物。

[1112] 实施例33:步骤a

[1113] 4-((S)-2-甲基吡咯烷-1-羰基)-N-(反式-3-(甲基磺酰基)环丁基)噻唑-2-甲酰胺

[1114]

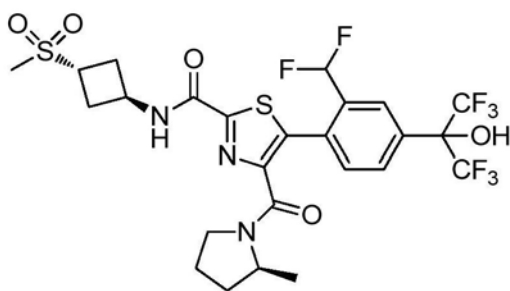


[1115] 可如中间体15中所述,在步骤a中使用(S)-2-甲基吡咯烷替代(S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯烷盐酸盐,并且在最后步骤中使用反式-3-(甲基磺酰基)环丁胺替代(3R,5S)-哌啶-3,5-二醇盐酸盐,制备标题化合物。

[1116] 实施例33

[1117] 5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-((S)-2-甲基吡咯烷-1-羰基)-N-(反式-3-(甲基磺酰基)环丁基)噻唑-2-甲酰胺

[1118]

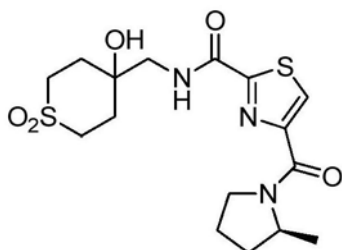


[1119] 可如实施例15中所述,使用4-((S)-2-甲基吡咯烷-1-羰基)-N-(反式-3-(甲基磺酰基)环丁基)噻唑-2-甲酰胺(实施例33,步骤a)替代(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺,制备标题化合物。

[1120] 实施例34:步骤a

[1121] (S)-N-((4-羟基-1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)甲基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺

[1122]

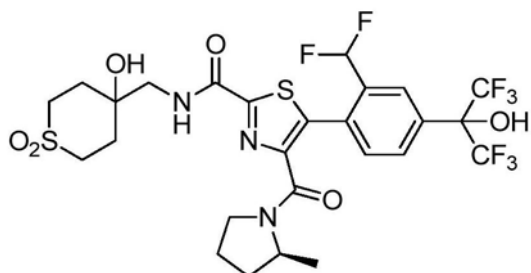


[1123] 可如中间体15中所述,在步骤a中使用(S)-2-甲基吡咯烷替代(S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯烷盐酸盐,并且在最后步骤中使用4-(氨基甲基)-4-羟基四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物替代(3R,5S)-哌啶-3,5-二醇盐酸盐,制备标题化合物。

[1124] 实施例34

[1125] (S)-5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N-((4-羟基-1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)甲基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺

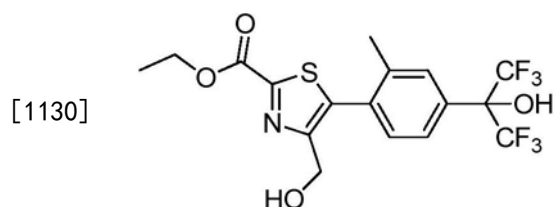
[1126]



[1127] 可如实施例15中所述,使用(S)-N-((4-羟基-1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)甲基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺(实施例34,步骤a)替代(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺,制备标题化合物。

[1128] 实施例35:步骤a

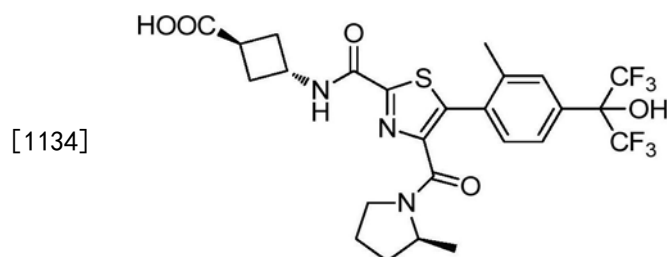
[1129] 5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-甲基苯基)-4-(羟甲基)噻唑-2-甲酸乙酯



[1131] 可如中间体14步骤b中所述,使用2-(4-溴-3-甲基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(中间体3/2)替代2-(4-溴-2,3-二氯苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇,制备标题化合物。

[1132] 实施例35

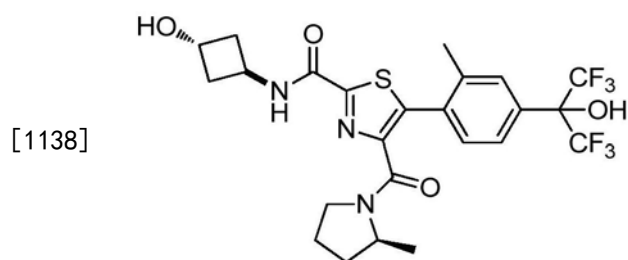
[1133] 反式-3-(5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-甲基苯基)-4-((S)-2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺)环丁基甲酸



[1135] 可如实施例12中所述,在步骤a中使用5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-甲基苯基)-4-(羟甲基)噻唑-2-甲酸乙酯(实施例35,步骤a)替代5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(羟甲基)噻唑-2-甲酸乙酯,并且在步骤d中使用(S)-2-甲基吡咯烷替代乙基-(2,2,2-三氟-乙基)-胺盐酸盐,制备标题化合物。

[1136] 实施例36

[1137] 5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-甲基苯基)-N-((1R,3S)-3-羟基环丁基)-4-((S)-2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺

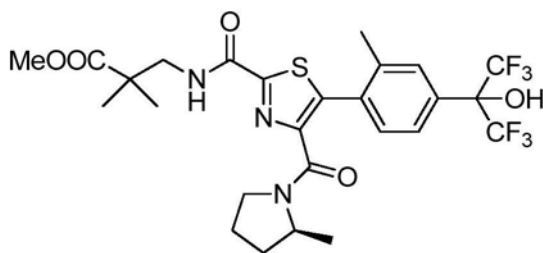


[1139] 可如实施例26中所述,使用2-(4-溴-3-甲基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(中间体3/2)替代2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇,制备标题化合物。

[1140] 实施例37:步骤a

[1141] (S)-3-(5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-甲基苯基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺)-2,2-二甲基丙酸甲酯

[1142]

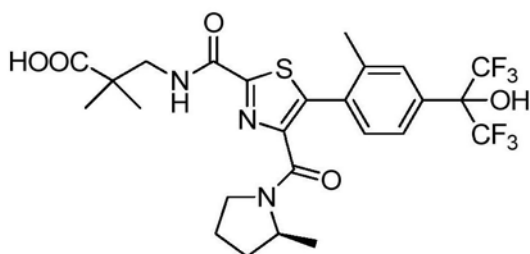


[1143] 可如实施例15中所述,使用(S)-2,2-二甲基-3-(4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺)丙酸甲酯(实施例27,步骤a)替代(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺,并且使用2-(4-溴-3-甲基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(中间体3/2)替代2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇,制备标题化合物。

#### [1144] 实施例37

[1145] (S)-3-(5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-甲基苯基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺)-2,2-二甲基丙酸

[1146]

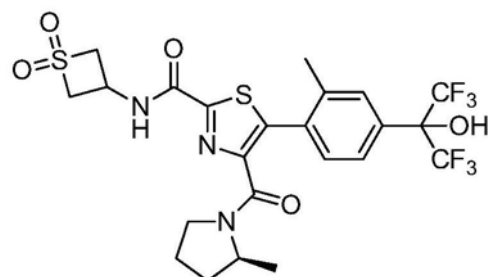


[1147] 可如实施例12中所述,在最后步骤中使用(S)-3-(5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺)-2,2-二甲基丙酸甲酯(实施例37,步骤a)替代反式-3-(5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(乙基(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰基)噻唑-2-甲酰胺)环丁基-甲酸甲酯,制备标题化合物。

#### [1148] 实施例38

[1149] (S)-N-(1,1-二氧杂硫杂环丁烷-3-基)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-甲基苯基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺

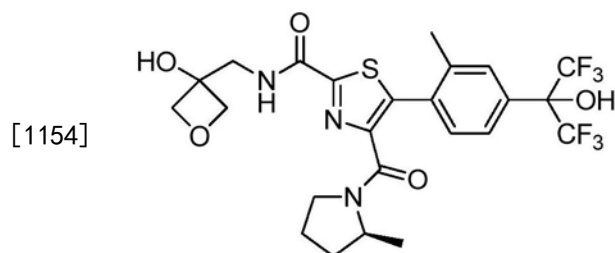
[1150]



[1151] 可如实施例15中所述,使用(S)-N-(1,1-二氧杂硫杂环丁烷-3-基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺(实施例28,步骤a)替代(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺,并且使用2-(4-溴-3-甲基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(中间体3/2)替代2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇,制备标题化合物。

[1152] 实施例39

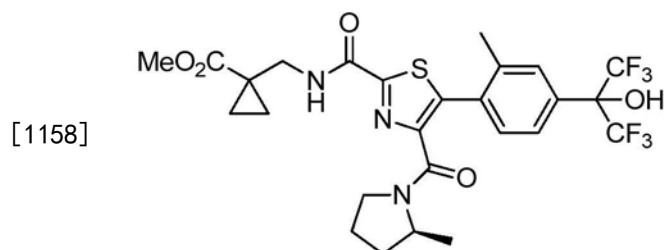
[1153] (S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-甲基苯基)-N-((3-羟基氧杂环丁烷-3-基)甲基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺



[1155] 可如实施例15中所述,使用(S)-N-((3-羟基氧杂环丁烷-3-基)甲基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺(实施例30,步骤a)替代(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺,并且使用2-(4-溴-3-甲基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(中间体3/2)替代2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇,制备标题化合物。

[1156] 实施例40:步骤a

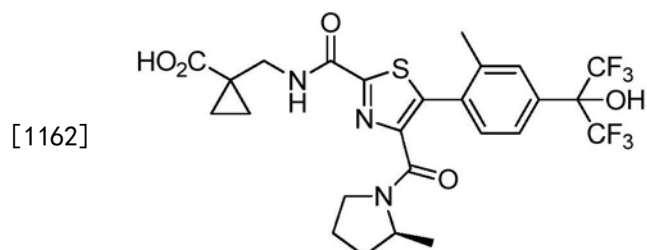
[1157] (S)-1-((5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-甲基苯基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺)甲基)环丙基甲酸甲酯



[1159] 可如实施例15中所述,使用(S)-1-((4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺)甲基)环丙基甲酸甲酯(实施例31,步骤a)替代(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺,并且使用2-(4-溴-3-甲基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(中间体3/2)替代2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇,制备标题化合物。

[1160] 实施例40

[1161] (S)-1-((5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-甲基苯基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺)甲基)环丙基甲酸

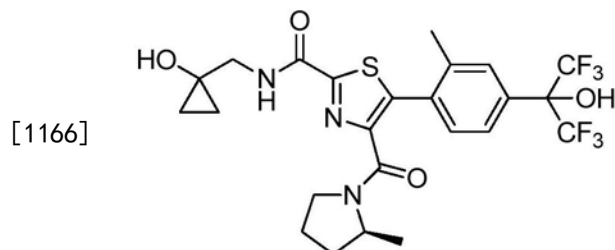


[1163] 可如实施例12中所述,在最后步骤中使用(S)-1-((5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-甲基苯基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺)甲基)环丙基甲酸甲酯(实施例40,步骤a)替代反式-3-(5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-

基) 苯基) -4- (乙基 (2,2,2-三氟乙基) 氨基甲酰基) 噻唑-2-甲酰胺) 环丁基-甲酸甲酯, 制备标题化合物。

[1164] 实施例41

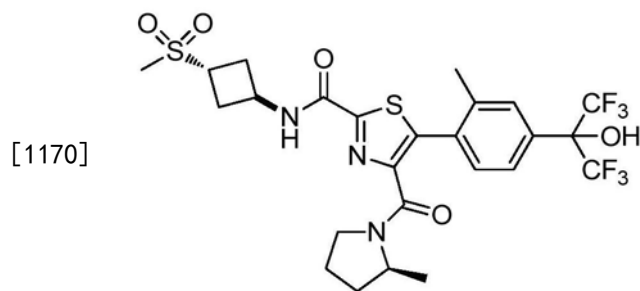
[1165] (S) -5- (4- (1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基) -2-甲基苯基) -N- ((1-羟基环丙基) 甲基) -4- (2-甲基吡咯烷-1-羰基) 噻唑-2-甲酰胺



[1167] 可如实施例15中所述, 使用(S) -N- ((1-羟基环丙基) 甲基) -4- (2-甲基吡咯烷-1-羰基) 噻唑-2-甲酰胺(实施例32, 步骤a) 替代(S) -N- (2-羟基-2-甲基丙基) -4- (2-甲基吡咯烷-1-羰基) 噻唑-2-甲酰胺, 并且使用2- (4-溴-3-甲基苯基) -1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(中间体3/2) 替代2- (4-溴-3- (二氟甲基) 苯基) -1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇, 制备标题化合物。

[1168] 实施例42

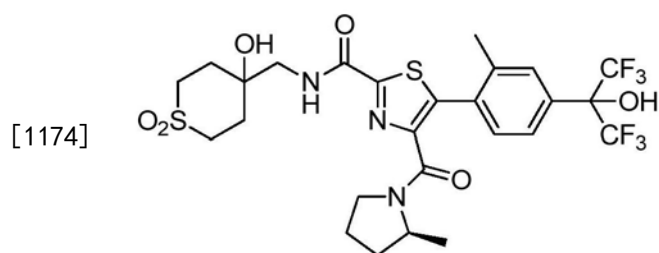
[1169] 5- (4- (1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基) -2-甲基苯基) -4- ((S) -2-甲基吡咯烷-1-羰基) -N- (反式-3- (甲基磺酰基) 环丁基) 噻唑-2-甲酰胺



[1171] 可如实施例15中所述, 使用4- ((S) -2-甲基吡咯烷-1-羰基) -N- (反式-3- (甲基磺酰基) 环丁基) 噻唑-2-甲酰胺(实施例33, 步骤a) 替代(S) -N- (2-羟基-2-甲基丙基) -4- (2-甲基吡咯烷-1-羰基) 噻唑-2-甲酰胺, 并且使用2- (4-溴-3-甲基苯基) -1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(中间体3/2) 替代2- (4-溴-3- (二氟甲基) 苯基) -1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇, 制备标题化合物。

[1172] 实施例43

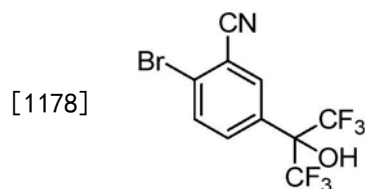
[1173] (S) -5- (4- (1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基) -2-甲基苯基) -N- ((4-羟基-1,1-二氧杂四氢-2H-噻喃-4-基) 甲基) -4- (2-甲基吡咯烷-1-羰基) 噻唑-2-甲酰胺



[1175] 可如实施例15中所述,使用(S)-N-((4-羟基-1,1-二氧杂四氢-2H-噻喃-4-基)甲基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺(实施例34,步骤a)替代(S)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺,并且使用2-(4-溴-3-甲基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(中间体3/2)替代2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇,制备标题化合物。

[1176] 实施例44:步骤a

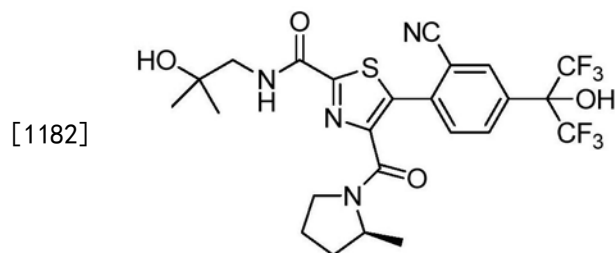
[1177] 2-溴-5-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯甲腈



[1179] 可如中间体18中所述,在步骤b中使用2-溴-5-碘苯甲腈替代1-溴-2-(二氟甲基)-4-碘苯,制备标题化合物。

[1180] 实施例44

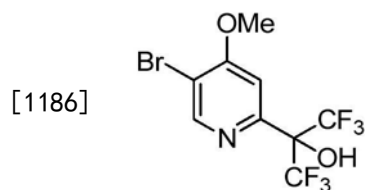
[1181] (S)-5-(2-氰基-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺



[1183] 可如实施例15中所述,使用2-溴-5-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯甲腈(实施例44,步骤a)替代2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇,制备标题化合物。

[1184] 实施例45:步骤a

[1185] 2-(5-溴-4-甲氧基吡啶-2-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇

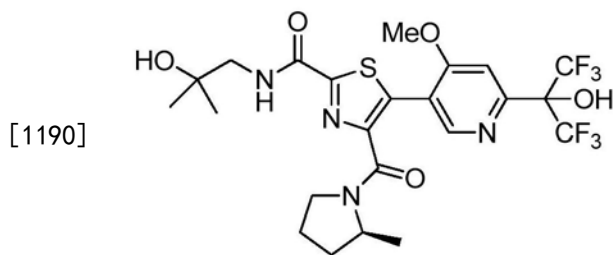


[1187] 可如中间体26中所述,在步骤b中使用5-溴-4-甲氧基吡啶-2-胺替代4-溴-2-氯-3-氟苯胺,制备标题化合物。

[1188] 实施例45

[1189] (S)-5-(6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-4-甲氧基吡啶-3-基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯烷-1-羰基)噻唑-2-甲酰胺





[1191] 可如实施例15中所述,使用2-(5-溴-4-甲氧基吡啶-2-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(实施例45,步骤a)替代2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇,制备标题化合物。

[1192] 体外生物学数据

[1193] ThermoFluor<sup>®</sup>测定法

[1194] **ThermoFluor<sup>®</sup>**是以荧光为基础的测定法,通过测量配体对蛋白质热稳定性的影响来估计配体结合亲和力(Pantoliano,M.W.,Petrella,E.C.,Kwasnoski,J.D.,Lobanov,V.S.,Myslik,J.,Graf,E.,Carver,T.,Asel,E.,Springer,B.A.,Lane,P.和Salemme,F.R.(2001)“High-density miniaturized thermal shift assays as a general strategy for drug discovery.”J Biomol Screen 6,429-40;以及Matulis,D.,Kranz,J.K.,Salemme,F.R.和Todd,M.J.(2005)“Thermodynamic stability of carbonic anhydrase: measurements of binding affinity and stoichiometry using ThermoFluor.”Biochemistry 44,5258-66)。此方法适用于多种系统,在通过量化平衡结合常数( $K_D$ )阐释理论方面非常严格。

[1195] **ThermoFluor<sup>®</sup>**实验用于监测蛋白质稳定性随温度稳定升高而发生的改变,其中,配体结合平衡使解折叠转化的中点( $T_m$ )在较高温度处出现。解链温度的偏移(被描述为 $\Delta T_m$ )与配体的浓度和亲和力成比例。可将化合物效力按照单一化合物浓度处的 $\Delta T_m$ 值的等级次序比较,或按照由浓度响应曲线估计的 $K_D$ 值的等级次序比较。

[1196] ROR  $\gamma$  t **ThermoFluor<sup>®</sup>**测定构建体

[1197] 就用于**ThermoFluor<sup>®</sup>**测定法的ROR  $\gamma$  t构建体来说,核苷酸序列的编号基于人ROR  $\gamma$  t的参考序列,即转录变体2,NCBI登录号:NM\_001001523.1(SEQ ID NO:1)。将编码野生型人ROR  $\gamma$  t配体结合域(ROR  $\gamma$  t LBD)的第850-1635位核苷酸(SEQ ID NO:2)克隆进pHIS1载体中,即经修饰的pET大肠杆菌(E.coli)表达载体(Accelagen, San Diego),该载体在克隆的插入序列上游含有框内N-末端组氨酸标签和TurboTEV蛋白酶切割位点(ENLYFQG, SEQ ID NO:3)。**ThermoFluor<sup>®</sup>**测定法中使用的ROR  $\gamma$  t构建体的氨基酸序列以SEQ ID NO:4示出。

[1198] **ThermoFluor<sup>®</sup>**实验是使用由Janssen Research and Discovery,L.L.C.收购3-Dimensional Pharmaceuticals,Inc.而拥有的仪器实施的。将1,8-ANS(Invitrogen)用作荧光染料。将蛋白质和化合物溶液分配进黑色的384孔聚丙烯PCR微孔板(Abgene)中,上覆一层硅油(1 $\mu$ L,Fluka,型号DC 200)以防止蒸发。

[1199] 就所有实验来说,用自动机将印有条形码的测定板装到恒温控制的PCR型热模块

上,然后以1℃/min的典型升温速率加热。用光纤提供并经由带通滤光片(380-400nm,截止值>60D)过滤的紫外光(Hamamatsu LC6)连续照明,测定荧光。使用滤光后检测500±25nm的CCD相机(Sensys,Roper Scientific)测量光强度,同时分别产生全部384个孔的读数,由此检测整块384孔板的荧光发射。收集各温度下的图像,比照温度记录测定板给定区域中像素强度的总和。对照孔盛有ROR $\gamma$ t,但无化合物,测定条件如下:

[1200] 0.065mg/mL ROR $\gamma$ t

[1201] 60 $\mu$ M 1,8-ANS

[1202] 100mM Hepes,pH 7.0

[1203] 10mM NaCl

[1204] 2.5mM GSH

[1205] 0.002% Tween-20

[1206] 将标题化合物以预定剂量布置在母板(Greiner Bio-one)中,其中化合物用100% DMSO,以1:2比率,从高浓度10mM逐级稀释到连续的12个列中(第12列是含DMSO但不含化合物的对照孔)。使用Hummingbird毛细管移液器(Digilab)将化合物自动地直接分配到测定板中(1x=46nL)。分配好化合物后,添加缓冲液中的蛋白质和染料,获得3 $\mu$ L的最终测定体积,再加入1 $\mu$ L硅油。

[1207] 使用下列蛋白质解折叠的热力学参数,按前文所述方法估计结合亲和力(Matulis,D.,Kranz,J.K.,Salemme,F.R.,和Todd,M.J.(2005)“Thermodynamic stability of carbonic anhydrase:measurements of binding affinity and stoichiometry using ThermoFluor<sup>®</sup>.”Biochemistry 44,5258-66),参数如下:

[1208] 参考ROR $\gamma$ t  $T_m$ :47.8℃

[1209]  $\Delta H_{(T_m)}=115\text{kcal/mol}$

[1210]  $\Delta C_{p(T_m)}=3\text{kcal/mol}$

[1211] 基于细胞的生物学数据

[1212] ROR $\gamma$ t(全长人)报告基因分析:

[1213] 已使用下文所示三种类似的报告基因分析方案,测试ROR $\gamma$ t调节性化合物对由全长人ROR $\gamma$ t驱动的转录激活的功能活性。所有三者均提供类似数据,并且可互换使用。

[1214] 条件A

[1215] 用三种不同质粒瞬时共转染该测定中所用的细胞,一种在CMV启动子(pCMV-BD中NH2-Gal4-DBD:RORC-COOH,Stratagene#211342)控制下表达GAL4-DNA结合域(DBD)-ROR $\gamma$ t融合蛋白,两种为报告基因质粒—GAL4启动子(pFR-Luc 2×GAL4)控制下的萤火虫荧光素酶报告基因和CMV启动子(pRL-CMV,Promega#E2261)控制下的海肾荧光素酶报告基因。全长编码序列用于人ROR $\gamma$ t(即人ROR $\gamma$ t的第142至1635位核苷酸)转录变体2,NCBI登录号:NM\_001001523.1(SEQ ID NO:1)。在包含8.6%FBS的MEM培养基中,以每孔35000个细胞的浓度将HEK293T细胞接种到96孔板中。温育18至22小时后,通过使用具有170.5ng总DNA/孔(每孔50ng pCMV-BD-ROR加20ng pFR-Luc报告基因和0.5ng pRL-CMV报告基因加100ng载体DNA(Clontech#630440))浓度的PEI溶液来进行转染。转染4至6小时后,在具有FBS 1.1%和DMSO 0.1%最终浓度的培养基中用化合物处理细胞过夜。温育过夜(16至20小时)后,移除培养基,并用20 $\mu$ L 1×被动裂解缓冲液(Promega)裂解细胞10至15分钟。加入75 $\mu$ L/孔萤火

虫荧光素酶缓冲液后,使用BMG LUMIstar OPTIMA酶标仪测量发光值,然后加入75 $\mu$ L/孔海肾荧光素酶缓冲液。针对仅DMSO的值和浓度饱和的对照化合物的值将萤火虫荧光素酶值归一化,然后针对海肾荧光素酶信号进一步归一化,以计算化合物对ROR  $\gamma$  t活性的影响。通过绘制针对化合物浓度的最终海肾荧光素酶归一化数据来生成IC<sub>50</sub>,并针对DMSO对照计算抑制百分数。

#### [1216] 条件B

[1217] 用三种不同质粒瞬时共转染该测定中所用的细胞,一种在CMV启动子(pCMV-BD中NH<sub>2</sub>-Gal4-DBD:RORC-COOH,Stratagene#211342)控制下表达GAL4-DNA结合域(DBD)-ROR  $\gamma$  t融合蛋白,两种为报告基因质粒—GAL4启动子(pFR-Luc 2 $\times$  GAL4)控制下的萤火虫荧光素酶报告基因和CMV启动子(pRL-CMV, Promega#E2261)控制下的海肾荧光素酶报告基因。全长编码序列用于人ROR  $\gamma$  t(即人ROR  $\gamma$  t的第142-1635位核苷酸)转录变体2,NCBI登录号:NM\_001001523.1 (SEQ ID NO:1)。在包含10%FBS的DMEM培养基中,以每孔35,000个细胞的浓度将HEK293T细胞接种到96孔板中。温育18至22小时后,通过使用具有170.5ng总DNA/孔(每孔50ng pCMV-BD-ROR加20ng pFR-Luc报告基因和0.5ng pRL-CMV报告基因加100ng载体DNA (Clontech#630440))浓度的PEI溶液来进行转染。转染4至6小时后,在具有FBS 1.3%和DMSO 0.1%最终浓度的培养基中用化合物处理细胞过夜。在过夜(16至20小时)温育后,将培养基移除,并且将细胞用50 $\mu$ L Glo裂解缓冲液(Promega)裂解10-15分钟,然后用50 $\mu$ L Dual Glo试剂(Promega)在室温下温育10分钟。使用BMG Pherastar酶标仪,测定萤火虫荧光素酶发光值。向每个孔中,加入50 $\mu$ L Stop and Glo试剂,并且在室温下温育10分钟。使用BMG Pherastar酶标仪,测定海肾荧光素酶发光值。针对仅DMSO的值和浓度饱和的对照化合物的值将萤火虫荧光素酶值归一化,然后针对海肾荧光素酶信号进一步归一化,以计算化合物对ROR  $\gamma$  t活性的影响。通过绘制针对化合物浓度的最终海肾荧光素酶归一化数据来生成IC<sub>50</sub>,并针对DMSO对照计算抑制百分数。

#### [1218] 条件C

[1219] 用三种不同质粒瞬时共转染该测定中所用的细胞,一种在CMV启动子(pCMV-BD中NH<sub>2</sub>-Gal4-DBD:RORC-COOH,Stratagene#211342)控制下表达GAL4-DNA结合域(DBD)-ROR  $\gamma$  t融合蛋白,两种为报告基因质粒—GAL4启动子(pFR-Luc 2 $\times$  GAL4)控制下的萤火虫荧光素酶报告基因和CMV启动子(pRL-CMV, Promega#E2261)控制下的海肾荧光素酶报告基因。全长编码序列用于人ROR  $\gamma$  t(即人ROR  $\gamma$  t的第142至1635位核苷酸)转录变体2,NCBI登录号:NM\_001001523.1 (SEQ ID NO:1)。在包含10%FBS的DMEM培养基中,以每孔8750个细胞的浓度将HEK293T细胞接种到384孔板中。温育18-22小时后,通过使用具有42.6ng总DNA/孔(每孔12.5ng pCMV-BD-ROR加5ng pFR-Luc报告基因和0.125ng pRL-CMV报告基因加25ng载体DNA (Clontech#630440))浓度的PEI溶液来进行转染。转染4至6小时后,在具有FBS 1.3%和DMSO 0.1%最终浓度的培养基中用化合物处理细胞过夜。在过夜(16至20小时)温育后,将培养基移除,并且将细胞用20 $\mu$ L Glo裂解缓冲液(Promega)裂解10-15分钟,然后用20 $\mu$ L Dual Glo试剂(Promega)在室温下温育10分钟。使用BMG Pherastar酶标仪,测定萤火虫荧光素酶发光值。向每个孔中,加入20 $\mu$ L Stop and Glo试剂,并且在室温下温育10分钟。使用BMG Pherastar酶标仪,测定海肾荧光素酶发光值。针对仅DMSO的值和浓度饱和的对照化合物的值将萤火虫荧光素酶值归一化,然后针对海肾荧光素酶信号进一步归一化,以计算化

合物对ROR  $\gamma$  t活性的影响。通过绘制针对化合物浓度的最终海肾荧光素酶归一化数据来生成IC<sub>50</sub>,并针对DMSO对照计算抑制百分数。

#### [1220] 人Th17测定法

[1221] 人Th17测定法测试了在有利Th17分化的条件下,ROR  $\gamma$  t调节性化合物对CD4<sup>+</sup>T细胞的IL-17产量的影响。按照制造商的说明书 (Miltenyi Biotec),使用CD4<sup>+</sup>T细胞分离试剂盒II从健康供体的外周血单核细胞(PBMC)中分离总CD4<sup>+</sup>T细胞。将细胞重悬于补充有10%胎牛血清、青霉素、链霉素、谷氨酸盐和 $\beta$ -巯基乙醇的RPMI-1640培养基中,然后以 $1.5 \times 10^5$ /100 $\mu$ L/孔的浓度加入到96孔板中。取50 $\mu$ L化合物(其浓度为DMSO中的滴定浓度)加入每孔中,最终的DMSO浓度为0.2%。温育细胞1小时后,取50 $\mu$ L Th17细胞分化培养基加入每孔。该分化培养基中抗体和细胞因子(R&D Systems)的最终浓度为: $3 \times 10^6$ /mL抗-CD3/CD28珠(利用人T细胞活化/扩增试剂盒来制备,Miltenyi Biotec),10 $\mu$ g/mL抗-IL4,10 $\mu$ g/mL抗-IFN  $\gamma$ ,10ng/mL IL1 $\beta$ ,10ng/mL IL23,50ng/mL IL6,3ng/mL TGF $\beta$ 以及20U/mL IL2。37 $^{\circ}$ C下,5%CO<sub>2</sub>中将细胞培养3天。收集上清液,并按照制造商的说明书(Meso Scale Discovery)通过使用MULTI-SPOT<sup>®</sup>细胞因子分析板来测量培养物中积累的IL-17。使用Sector Imager 6000读板,并由标准曲线外推出IL-17浓度。通过GraphPad来测定IC<sub>50</sub>。

#### [1222] 表1

[1223]

实施例#	ThermoFluor <sup>®</sup> 测定法, Kd ( $\mu$ M)	ROR $\gamma$ t (FL) 报告基因测定法 A, IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	ROR $\gamma$ t (FL) 报告基因测定法 A, 抑制% <sub>@6<math>\mu</math>M</sub>	ROR $\gamma$ t (FL) 报告基因测定法 B或C, IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	ROR $\gamma$ t (FL) 报告基因测定法 B或C, 抑制% <sub>@6<math>\mu</math>M</sub>	人Th17测定法, IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
1	0.0056	0.0070	105**	ND	ND	ND
2	0.0057	0.014	104**	ND	ND	ND
2/1	0.00016	0.014	103**	ND	ND	ND
2/2	0.00022	0.010	101***	ND	ND	ND
2/3a	0.0049	0.050	104**	ND	ND	ND
2/3b	0.0071	0.037	96**	ND	ND	ND
2/3c	0.0055	0.038	99**	ND	ND	ND
2/4	0.0037	0.024	103**	ND	ND	ND
2/5	0.00067	0.0049	107**	ND	ND	ND
2/6	0.0031	0.016	104**	ND	ND	ND
2/7	0.00056	0.0080	104**	ND	ND	ND
2/8	0.00030	0.012	103**	0.0026	108**	0.017
2/9	0.027	0.067	103**	ND	ND	ND
2/10	0.013	0.025	105**	ND	ND	ND
2/11	0.0061	0.020	100**	ND	ND	ND
2/12	0.018	0.026	100**	ND	ND	ND
2/13	0.00043	0.010	103***	ND	ND	ND
2/14	0.044	0.083	106	ND	ND	ND
2/15	0.00018	0.0050	106***	ND	ND	ND

[1224]

实施例#	ThermoFluor <sup>®</sup> 测定法, Kd (μM)	RORγt (FL) 报告 基因测定法 A, IC <sub>50</sub> (μM)	RORγt (FL) 报告 基因测定法 A, 抑 制% <sub>@6μM</sub>	RORγt (FL) 报告 基因测定法 B 或 C, IC <sub>50</sub> (μM)	RORγt (FL) 报告 基因测定法 B 或 C, 抑 制% <sub>@6μM</sub>	人 Th17 测 定法, IC <sub>50</sub> (μM)
2/16	ND	0.43	86**	ND	ND	ND
3	0.0046	0.012	104**	ND	ND	ND
3/1	0.011	0.016	103***	ND	ND	ND
3/2	0.0097	0.020	103**	ND	ND	ND
3/3a	0.017	0.018	100****	ND	ND	ND
3/3b	0.0036	0.0090	104****	ND	ND	ND
3/4	0.010	0.014	100**	ND	ND	ND
3/5	0.050	0.029	100**	ND	ND	ND
3/6	0.022	0.032	103**	ND	ND	ND
3/7	0.034	0.052	102**	ND	ND	ND
3/8	0.038	0.026	100**	ND	ND	ND
3/9	0.019	0.029	102**	ND	ND	ND
3/10	0.024	0.13	97**	ND	ND	ND
3/11	0.068	2.9	26	ND	ND	ND
4	0.41	0.35	87**	ND	ND	ND
5	0.0029	0.022	105**	ND	ND	ND
6	0.0038	0.032	102	ND	ND	ND
6/1	0.0021	0.010	101**	ND	ND	0.042
6/2	0.011	0.041	102**	ND	ND	ND
7	0.0027	0.017	106**	ND	ND	ND
8	0.00015	0.011	102***	ND	ND	ND
9	0.000070	0.010	102**	ND	ND	ND
9/1	0.00011	0.014	103**	ND	ND	0.013
9/2	0.00011	0.033	106**	ND	ND	ND
9/3	0.0080	0.019	104**	ND	ND	ND
9/4	0.0031	0.012	106**	ND	ND	ND
9/5	0.033	0.078	101**	ND	ND	ND
10	0.0021	0.013	103	ND	ND	ND
10/1	0.026	0.12	107	ND	ND	ND
10/2	0.0032	0.018	103**	ND	ND	ND
10/3	0.0025	0.032	105	ND	ND	ND
10/4	0.0014	0.020	103**	ND	ND	ND
10/5	0.00083	0.014	106**	ND	ND	ND
10/6	0.0028	0.029	102**	ND	ND	ND
11a	0.59	0.55	78**	ND	ND	ND
11b	0.40	0.33	89**	ND	ND	ND
12	ND	0.049	104	ND	ND	ND
13	0.42	1.1	88	ND	ND	ND
14	0.047	0.28	100	ND	ND	ND
14/1	0.00050	0.015	104**	ND	ND	ND
14/2	0.014	0.032	99**	ND	ND	ND
15	0.0011	0.027	105	0.010	107*	0.047

[1225]

实施例#	ThermoFluor <sup>®</sup> 测定法, Kd (μM)	RORγt (FL) 报告基因测定法 A, IC <sub>50</sub> (μM)	RORγt (FL) 报告基因测定法 A, 抑制% <sub>@6μM</sub>	RORγt (FL) 报告基因测定法 B 或 C, IC <sub>50</sub> (μM)	RORγt (FL) 报告基因测定法 B 或 C, 抑制% <sub>@6μM</sub>	人 Th17 测定法, IC <sub>50</sub> (μM)
15/1	0.55	ND	ND	0.35	96	ND
15/2	0.000060	ND	ND	0.0022	91*	ND
15/3	0.0014	ND	ND	0.011	99*	ND
15/4	0.0094	ND	ND	0.054	105	ND
15/5	0.0011	ND	ND	0.015	113	ND
15/6	0.00091	ND	ND	0.024	107*	ND
15/7	0.0017	ND	ND	0.0097	102	ND
15/8	0.00029	ND	ND	0.013	101*	ND
15/9	0.00046	ND	ND	0.0082	96*	ND
15/10	0.00026	ND	ND	0.0079	97*	ND
15/11	0.021	ND	ND	0.051	121*	ND
16	0.0088	0.046	101**	ND	ND	ND
17	0.0000090	0.048	105	ND	ND	ND
18	0.0023	ND	ND	0.012	99	ND
18/1	0.000080	ND	ND	0.014	105	ND
18/2	0.0044	ND	ND	0.076	104	ND
18/3	0.23	ND	ND	0.73	68*	ND
19	0.0021	ND	ND	0.014	107	0.055
19/1	0.49	ND	ND	0.56	79*	ND
20	0.00017	ND	ND	0.016	102**	ND
21	0.00035	ND	ND	0.0052	109*	ND
21/1	0.0087	ND	ND	0.053	107	ND
21/2	0.00021	ND	ND	0.0039	101*	ND
21/3	0.0021	ND	ND	0.015	96*	ND
22	0.11	0.42	99	ND	ND	ND
22/1	0.14	0.91	102	ND	ND	ND
23	0.00029	ND	ND	0.0022	99*	ND
24	0.00084	ND	ND	0.0033	103*	ND

[1226] 表1中所示的所有数据均为一个数据点的值或一个以上数据点的平均值。ND:数值未测定。\*抑制%为3μM化合物浓度下示出的,\*\*抑制%为2μM化合物浓度下示出的,\*\*\*抑制%为0.67μM化合物浓度下示出的,\*\*\*\*抑制%为0.22μM化合物浓度下示出的。

[1227] 尽管上述说明通过提供实施例进行说明来指出了本发明的原理,但应当理解,本发明的实践涵盖以下权利要求书及其等同形式范围内的所有一般变型形式、改变形式和/或修改形式。

[1228] 本文引用的所有文献均以引用方式并入本文。

## 序 列 表

&lt;110&gt; 詹森药业有限公司

<120> 作为RoR  $\gamma$  t调节剂的三氟甲基醇

&lt;130&gt; PRD3357

&lt;140&gt; 申请号

&lt;141&gt; 当前提交日期 (yyyy-mm-dd)

&lt;160&gt; 4

&lt;170&gt; PatentIn 版本3.5

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 3054

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;400&gt; 1

agagagctag	gtgcagagct	tcaggctgag	gcgctgctga	gagggcctcg	ccccgcctct	60
gccgccagct	gcaccccact	cctggaccac	cccctgctga	gaaggacagg	gagccaaggc	120
cggcagagcc	aaggctcagt	catgagaaca	caaattgaag	tgatcccttg	caaaatctgt	180
ggggacaagt	cgtctgggat	ccactacggg	gttatcacct	gtgaggggtg	caagggttc	240
ttccgccgga	gccagcgctg	taacgcggcc	tactcctgca	cccgtcagca	gaactgcccc	300
atcgaccgca	ccagccgaaa	ccgatgccag	cactgccgcc	tgcagaaatg	cctggcgctg	360
ggcatgtccc	gagatgctgt	caagttcggc	cgcatgtcca	agaagcagag	ggacagcctg	420
catgcagaag	tgcagaaaca	gctgcagcag	cggcaacagc	agcaacagga	accagtggtc	480
aagaccctc	cagcaggggc	ccaaggagca	gataccctca	cctacacctt	ggggctccca	540
gacgggcagc	tgccccctggg	ctcctcgcct	gacctgcctg	aggcttctgc	ctgtccccct	600
ggcctcctga	aagcctcagg	ctctgggccc	tcatattcca	acaacttggc	caaggcaggg	660
ctcaatgggg	cctcatgccca	ccttgaatac	agccctgagc	ggggcaaggc	tgagggcaga	720
gagagcttct	atagcacagg	cagccagctg	accctgacc	gatgtggact	tcgttttgag	780
gaacacaggc	atcctgggct	tggggaactg	ggacagggcc	cagacagcta	cggcagcccc	840
agtttccgca	gcacaccgga	ggcaccctat	gcctccctga	cagagataga	gcacctggtg	900
cagagcgtct	gcaagtccta	cagggagaca	tgccagctgc	ggctggagga	cctgctgcgg	960
cagcgctcca	acatcttctc	ccgggaggaa	gtgactggct	accagaggaa	gtccatgtgg	1020
gagatgtggg	aacggtgtgc	ccaccacctc	accgaggcca	ttcagtacgt	ggtggagttc	1080
gccaaagagg	tctcaggctt	tatggagctc	tgccagaatg	accagattgt	gcttctcaaa	1140
gcaggagcaa	tggaagtggg	gctggttagg	atgtgccggg	cctacaatgc	tgacaaccgc	1200
acggtctttt	ttgaaggcaa	atacggtggc	atggagctgt	tccgagcctt	gggctgcagc	1260
gagctcatca	gctccatctt	tgactttctc	cactccctaa	gtgccttgca	cttttccgag	1320
gatgagattg	ccctctacac	agcccttggt	ctcatcaatg	cccatcggcc	agggtccaa	1380
gagaaaagga	aagtagaaca	gctgcagtac	aatctggagc	tggcctttca	tcatcatctc	1440
tgcaagactc	atcgccaaag	catcctggca	aagctgccac	ccaaggggaa	gcttcggagc	1500

ctgtgtagcc agcatgtgga aaggctgcag atcttccagc acctccaccc catcgtggtc	1560
caagccgctt tccctccact ctacaaggag ctcttcagca ctgaaaccga gtcacctgtg	1620
gggctgtcca agtgacctgg aagagggact ccttgccctc ccctatggcc tgctggccca	1680
cctccctgga ccccggtcca cctcaccct tttcctttcc catgaaccct ggagggtggt	1740
ccccaccagc tctttggaag tgagcagatg ctgcggtgg ctttctgtca gcaggccggc	1800
ctggcagtg gacaatcgcc agagggtggg gctggcagaa caccatctcc agcctcagct	1860
ttgacctgtc tcatttccca tattccttca caccagctt ctggaaggca tggggtggct	1920
gggatttaag gacttctggg ggaccaagac atcctcaaga aaacaggggc atccagggt	1980
ccctggatga atagaatgca attcattcag aagctcagaa gctaagaata agcctttgaa	2040
atacctcatt gcatttccct ttgggcttcg gcttggggag atggatcaag ctgagagact	2100
ggcagtgaga gcccagaagg acctgtataa aatgaatctg gagctttaca ttttctgcct	2160
ctgccttcct cccagctcag caaggaagta tttgggcacc ctacccttta cctggggctc	2220
aacaaaaaat ggatgggatg aggatgagag gctggagata attgttttat gggatttggt	2280
tgtgggacta gggatcaatg aaggccaaga gcatctcaga catagagtta aaactcaaac	2340
ctcttatgtg cactttaag atagacttta ggggctggca caaatctgat cagagacaca	2400
tatccataca caggtgaaac acatacagac tcaacagcaa tcatgcagtt ccagagacac	2460
atgaacctga cacaatctct cttatccttg aggccacagc ttggaggagc ctagaggcct	2520
caggggaaag tccaatcct gagggaccct cccaaacatt tccatggtgc tccagtccac	2580
tgatcttggg tctggggtga tccaaatacc accccagctc cagctgtctt ctaccactag	2640
aagacccaag agaagcagaa gtcgctcgca ctggtcagtc ggaaggcaag atcagatcct	2700
ggaggacttt cctggcctgc ccgccagccc tgctcttggt gtggagaagg aagcagatgt	2760
gatcacatca ccccgtcatt gggcaccgct gactccagca tggaggacac caggagcag	2820
ggcctgggcc tgtttccca gctgtgatct tgcccagaac ctctcttggc ttcataaaca	2880
gctgtgaacc ctcccctgag ggattaacag caatgatggg cagtcgtgga gttggggggg	2940
ttgggggtgg gattgtgtcc tctaagggga cgggttcac tgagtaaaca taaacccaa	3000
cttgtgccat tctttataaa atgattttta aggcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa	3054

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 786

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;400&gt; 2

agcacaccgg aggcacccta tgctccctg acagagatag agcacctggt gcagagcgtc	60
tgcaagtcc acagggagac atgccagctg cggctggagg acctgctgcg gcagcgctcc	120
aacatcttct cccgggagga agtgactggc taccagagga agtccatgtg ggagatgtgg	180
gaacgggtgtg cccaccacct caccgaggcc attcagtacg tgggtggagt cgccaagagg	240
ctctcaggct ttatggagct ctgccagaat gaccagattg tgcttctcaa agcaggagca	300
atggaagtgg tgctggtag gatgtgccg gcctacaatg ctgacaaccg cacggtcttt	360
tttgaaggca aatacggtag catggagctg ttccgagcct tgggctgcag cgagctcatc	420
agctccatct ttgacttct ccactcccta agtgccttgc acttttccga ggatgagatt	480



gccctctaca cagcccttgt tctcatcaat gcccatcggc cagggctcca agagaaaagg 540  
 aaagtagaac agctgcagta caatctggag ctggcctttc atcatcatct ctgcaagact 600  
 catcgccaaa gcatcctggc aaagctgcca cccaagggga agcttcggag cctgtgtagc 660  
 cagcatgtgg aaaggctgca gatcttcag cacctccacc ccatcgtggt ccaagccgct 720  
 ttccctccac tctacaagga gctcttcagc actgaaaccg agtcacctgt ggggctgtcc 780  
 aagtga 786

<210> 3

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TurboTEV蛋白酶切割位点

<400> 3

Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly

1 5

<210> 4

<211> 283

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Thermofluor测定中使用的构建体

<400> 4

Met Ala His His His His His His Ala Gly Gly Ala Glu Asn Leu Tyr

1 5 10 15

Phe Gln Gly Ala Met Asp Ser Thr Pro Glu Ala Pro Tyr Ala Ser Leu

20 25 30

Thr Glu Ile Glu His Leu Val Gln Ser Val Cys Lys Ser Tyr Arg Glu

35 40 45

Thr Cys Gln Leu Arg Leu Glu Asp Leu Leu Arg Gln Arg Ser Asn Ile

50 55 60

Phe Ser Arg Glu Glu Val Thr Gly Tyr Gln Arg Lys Ser Met Trp Glu

65 70 75 80

Met Trp Glu Arg Cys Ala His His Leu Thr Glu Ala Ile Gln Tyr Val

85 90 95

Val Glu Phe Ala Lys Arg Leu Ser Gly Phe Met Glu Leu Cys Gln Asn

100 105 110

Asp Gln Ile Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Met Glu Val Val Leu Val

115 120 125

Arg Met Cys Arg Ala Tyr Asn Ala Asp Asn Arg Thr Val Phe Phe Glu

130	135	140
Gly Lys Tyr Gly Gly Met Glu Leu Phe Arg Ala Leu Gly Cys Ser Glu		
145	150	155
Leu Ile Ser Ser Ile Phe Asp Phe Ser His Ser Leu Ser Ala Leu His		
165	170	175
Phe Ser Glu Asp Glu Ile Ala Leu Tyr Thr Ala Leu Val Leu Ile Asn		
180	185	190
Ala His Arg Pro Gly Leu Gln Glu Lys Arg Lys Val Glu Gln Leu Gln		
195	200	205
Tyr Asn Leu Glu Leu Ala Phe His His His Leu Cys Lys Thr His Arg		
210	215	220
Gln Ser Ile Leu Ala Lys Leu Pro Pro Lys Gly Lys Leu Arg Ser Leu		
225	230	235
Cys Ser Gln His Val Glu Arg Leu Gln Ile Phe Gln His Leu His Pro		
245	250	255
Ile Val Val Gln Ala Ala Phe Pro Pro Leu Tyr Lys Glu Leu Phe Ser		
260	265	270
Thr Glu Thr Glu Ser Pro Val Gly Leu Ser Lys		
275	280	