



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108431009 A

(43)申请公布日 2018.08.21

(21)申请号 201680076306.2

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2016.10.27

C07D 487/10(2006.01)

(30)优先权数据

C07D 403/06(2006.01)

62/246,921 2015.10.27 US

C07D 403/14(2006.01)

62/372,544 2016.08.09 US

C07D 403/12(2006.01)

C07D 491/107(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 487/04(2006.01)

2018.06.26

C07D 491/048(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

C07D 231/56(2006.01)

PCT/US2016/059063 2016.10.27

C07D 405/12(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

A61K 31/416(2006.01)

W02017/075182 EN 2017.05.04

A61K 31/495(2006.01)

A61K 31/506(2006.01)

(71)申请人 默沙东公司

A61K 31/454(2006.01)

地址 美国新泽西

A61K 31/4439(2006.01)

A61K 31/4162(2006.01)

(72)发明人 B·T·拉波恩特 P·H·富勒

A61K 31/445(2006.01)

H·贡纳丁 K·刘 M·E·斯科特

A61P 29/00(2006.01)

B·W·特罗特 H·张

A61P 37/00(2006.01)

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

A61P 19/02(2006.01)

利商标事务所 11038

A61P 11/06(2006.01)

代理人 于巧玲

权利要求书14页 说明书135页 附图5页

(54)发明名称

作为ROR $\gamma$ T抑制剂的取代的吡啶化合物及其用途

(57)摘要

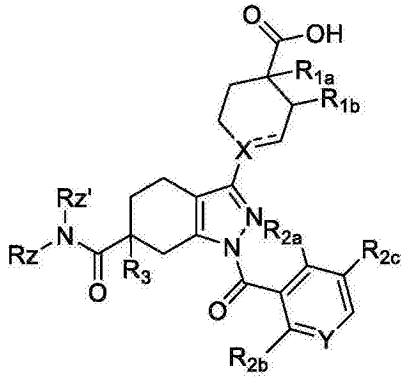
本发明涉及根据式(I)的化合物



(I)

的盐。此类化合物可用于治疗ROR $\gamma$ T介导的疾病或病状。

1. 一种根据式I的化合物：



(I)

其中：

R<sub>Z</sub>和R<sub>Z'</sub>独立地选自H、(C<sub>1-4</sub>)烷基、O(C<sub>1-4</sub>)烷基、(C=O)O(C<sub>1-4</sub>)烷基、卤素、OH、氧代、环烷基、-(C<sub>1-4</sub>)亚烷基)-环烷基、杂环基、苯基、NH<sub>2</sub>、N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、S(O)<sub>2</sub>-Z、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>以及CN，所述N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、烷基、环烷基和杂环基任选地被OH、氧代、CN、卤素、NH<sub>2</sub>、(C<sub>1-4</sub>)烷基、O(C<sub>1-4</sub>)烷基、杂环基和N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>取代，并且所述烷基和苯基任选地被卤素、O(C<sub>1-4</sub>)烷基和N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>取代；或

R<sub>Z</sub>和R<sub>Z'</sub>可与它们所连接的氮在一起且形成含有3-9个选自C、O、N和S的原子的环状、双环或螺环部分，所述环状、双环或螺环部分任选地被一至三个独立地选自以下的取代基取代：H、(C<sub>1-4</sub>)烷基、O(C<sub>1-4</sub>)烷基、(C=O)O(C<sub>1-4</sub>)烷基、卤素、OH、氧代、环烷基、杂环基、NH<sub>2</sub>、N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、S(O)<sub>2</sub>-Z、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>和CN，其中所述N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、烷基、环烷基和杂环基任选地被OH、氧代、卤素、NH<sub>2</sub>、(C<sub>1-4</sub>)烷基、O(C<sub>1-4</sub>)烷基和N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>取代，并且所述烷基任选地被卤素、O(C<sub>1-4</sub>)烷基和N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>取代；

Z是(C<sub>1-4</sub>)烷基；

X是N或C，其中当X是N时，则虚线不存在，并且当X是C时，虚线表示双键；

Y是N或CH；

R<sub>1a</sub>是H或(C<sub>1-4</sub>)烷基；

R<sub>1b</sub>是H、OH或(C<sub>1-4</sub>)烷基；

R<sub>2a</sub>是Cl或(C<sub>1-4</sub>)烷基；

R<sub>2b</sub>是环丙基、环丁基、氧杂环丁烷基或氮杂环丁烷基，其各自任选地被(C<sub>1-4</sub>)烷基、F、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>或CN取代；

R<sub>2c</sub>是H或F；

R<sub>b</sub>选自H和(C<sub>1-4</sub>)烷基；并且

R<sub>3</sub>是H或(C<sub>1-4</sub>)烷基；

或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其中R<sub>Z</sub>和R<sub>Z'</sub>与它们所连接的氮在一起且形成含有3-9个选自C、O、N和S的原子的环状、双环或螺环部分，所述环状、双环或螺环部分任选地被一至三个独立地选自以下的取代基取代：H、(C<sub>1-4</sub>)烷基、O(C<sub>1-4</sub>)烷基、(C=O)O(C<sub>1-4</sub>)烷基、卤素、OH、氧代、环烷基、杂环基、NH<sub>2</sub>、N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、S(O)<sub>2</sub>-Z、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>和CN，其中所述N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、烷基、环

烷基和杂环基任选地被OH、氧代、卤素、NH<sub>2</sub>、(C<sub>1-4</sub>) 烷基、O (C<sub>1-4</sub>) 烷基和N (R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>取代,并且所述烷基任选地被卤素、O (C<sub>1-4</sub>) 烷基和N (R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>取代。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其中R<sub>z</sub>和R<sub>z'</sub>与它们所连接的氮在一起且形成含有3-9个选自C、O和N的原子的环状、双环或螺环部分,其中所述环状、双环或螺环部分任选地被一至二个独立地选自H、(C<sub>1-4</sub>) 烷基、O (C<sub>1-4</sub>) 烷基、卤素和OH的取代基取代。

4. 根据权利要求1所述的化合物,其中R<sub>z</sub>和R<sub>z'</sub>与它们所连接的氮在一起且形成含有7-9个选自C、O和N的原子的螺环部分,其中所述螺环部分任选地被一至二个独立地选自H、(C<sub>1-4</sub>) 烷基、O (C<sub>1-4</sub>) 烷基、卤素和OH的取代基取代。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中X是C。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中Y是CH。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的化合物,其中R<sub>1a</sub>是H。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物,其中R<sub>1b</sub>是H。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物,其中R<sub>2a</sub>是Cl。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的化合物,其中R<sub>2b</sub>是任选地被CF<sub>3</sub>取代的环丙基。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的化合物,其中R<sub>2c</sub>是H。

12. 根据权利要求1至11中任一项所述的化合物,其中R<sub>3</sub>是H。

13. 根据权利要求1所述的化合物,其中:

R<sub>z</sub>和R<sub>z'</sub>独立地选自H、(C<sub>1-4</sub>) 烷基、O (C<sub>1-4</sub>) 烷基、(C=O) O (C<sub>1-4</sub>) 烷基、卤素、OH、氧代、环烷基、杂环基、NH<sub>2</sub>、N (R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、S (O)<sub>2</sub>-Z、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>以及CN,所述N (R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、烷基、环烷基和杂环基任选地被OH、氧代、CN、卤素、NH<sub>2</sub>、(C<sub>1-4</sub>) 烷基、O (C<sub>1-4</sub>) 烷基、杂环基和N (R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>取代,并且所述烷基任选地被卤素、O (C<sub>1-4</sub>) 烷基和N (R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>取代;或

R<sub>z</sub>和R<sub>z'</sub>可与它们所连接的氮在一起且形成含有3-9个选自C、O、N和S的原子的环状、双环或螺环部分,所述环状、双环或螺环部分任选地被一至三个独立地选自以下的取代基取代:H、(C<sub>1-4</sub>) 烷基、O (C<sub>1-4</sub>) 烷基、(C=O) O (C<sub>1-4</sub>) 烷基、卤素、OH、氧代、环烷基、杂环基、NH<sub>2</sub>、N (R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、S (O)<sub>2</sub>-Z、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>和CN,其中所述N (R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、烷基、环烷基和杂环基任选地被OH、氧代、卤素、NH<sub>2</sub>、(C<sub>1-4</sub>) 烷基、O (C<sub>1-4</sub>) 烷基和N (R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>取代,并且所述烷基任选地被卤素、O (C<sub>1-4</sub>) 烷基和N (R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>取代;

Z是(C<sub>1-4</sub>) 烷基;

X是N或C,其中当X是N时,则虚线不存在,并且当X是C时,虚线表示双键;

Y是N或CH;

R<sub>1a</sub>是H或甲基;

R<sub>1b</sub>是H、OH或甲基;

R<sub>2a</sub>是Cl或甲基;

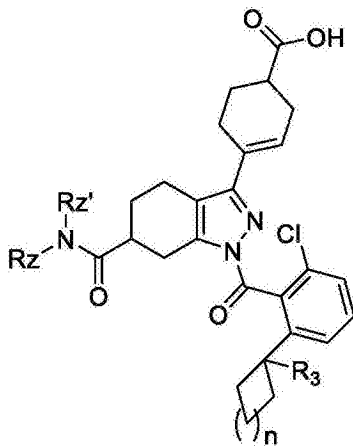
R<sub>2b</sub>是环丙基、环丁基、氧杂环丁烷基或氮杂环丁烷基,其各自任选地被甲基、F、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>和CN取代;

R<sub>2c</sub>是H或F;并且

R<sub>3</sub>是H;

或其药学上可接受的盐。

14. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物由式II表示:



(II)

其中：

R<sub>2</sub>和R<sub>2</sub>' 独立地选自H、(C<sub>1-4</sub>) 烷基、O (C<sub>1-4</sub>) 烷基、(C=O) O (C<sub>1-4</sub>) 烷基、卤素、OH、氧代、环烷基、杂环基、NH<sub>2</sub>、N (R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、S (O)<sub>2</sub>-Z、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>以及CN, 所述N (R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、烷基、环烷基和杂环基任选地被OH、氧代、CN、卤素、NH<sub>2</sub>、(C<sub>1-4</sub>) 烷基、O (C<sub>1-4</sub>) 烷基、杂环基和N (R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>取代, 其中所述烷基任选地被卤素、O (C<sub>1-4</sub>) 烷基和N (R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>取代; 或

R<sub>2</sub>和R<sub>2</sub>' 可与它们所连接的氮在一起且形成含有3-9个选自C、O、N和S的原子的环状、双环或螺环部分, 所述环状、双环或螺环部分任选地被一至三个独立地选自以下的取代基取代: H、(C<sub>1-4</sub>) 烷基、O (C<sub>1-4</sub>) 烷基、(C=O) O (C<sub>1-4</sub>) 烷基、卤素、OH、氧代、环烷基、杂环基、NH<sub>2</sub>、N (R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、S (O)<sub>2</sub>-Z、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>和CN, 其中所述N (R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、烷基、环烷基和杂环基任选地被OH、氧代、卤素、NH<sub>2</sub>、(C<sub>1-4</sub>) 烷基、O (C<sub>1-4</sub>) 烷基和N (R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>取代, 并且所述烷基任选地被卤素、O (C<sub>1-4</sub>) 烷基和N (R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>取代;

Z是 (C<sub>1-4</sub>) 烷基;

n是0或1;

R<sub>b</sub>选自H和 (C<sub>1-4</sub>) 烷基; 并且

R<sub>3</sub>是甲基、F、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>或CN;

或其药学上可接受的盐。

15. 根据权利要求1至14中任一项所述的化合物, 其中所述化合物呈游离酸的形式。

16. 一种化合物, 其选自:

4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-6-(氮杂环丁烷-1-羰基)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-环丙基-3-羟基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-羟基-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-6-(3-(1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-6-(3-(1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-6-(3-(4H-1,2,4-三唑-4-基)氮杂环丁烷-1-羰基)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-6-(3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)氮杂环丁烷-1-羰基)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-6-(3-氨基氮杂环丁烷-1-羰基)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-6-(3-(氨基甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-羰基)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-(2-羟基丙-2-基)氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(5-甲基-2,5-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-6-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基甲酰基)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-(二氟甲基)氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-氰基-3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-((S)-2-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基)-

- 4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(5-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- 4-((6R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(1-甲基八氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-((R)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- 4-((6R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- 4-((6R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(2-(甲基氨基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-((S)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-((S)-2-(氟甲基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-((R)-2-(氟甲基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-((S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-((R)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-((R)-3-甲氧基吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-((S)-3-甲氧基吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- 4-((6R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(5-甲基-2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-8-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- 4-((6R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-7-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((6R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(六氢-1H-咪喃并[3,4-c]吡咯-5-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((6R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(1-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-7-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-氟-[1,3'-二氮杂环丁烷]-1'-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((6R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(1-甲基-1,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-((3aR,6aS)-六氢-1H-咪喃并[3,4-c]吡咯-5-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-[(6R或S)-1-[(2-氯-6-环丙基苯基)羰基]-6-{{6-(1-甲基乙基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}羰基}-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-{{(6R或S)-1-[(2-氯-6-环丙基苯基)羰基]-6-[(6-噻啶-2-基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)羰基]-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基}环己-3-烯-1-甲酸;

4-{{(6R或S)-6-{{6-(叔-丁氧基羰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}羰基}-1-[(2-氯-6-环丙基苯基)羰基]-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基}环己-3-烯-1-甲酸;

4-((6R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(((1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基-3-氟苯甲酰基)-6-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基-3-氟苯甲酰基)-6-(3-氟-[1,3'-二氮杂环丁烷]-1'-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基-3-氟苯甲酰基)-6-(6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((6R或S)-1-(2-氯-6-环丙基-3-氟苯甲酰基)-6-(1,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基)

基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基-3-氟苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基-3-氟苯甲酰基)-6-(5-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(((1R,2S)-2-羟基环戊基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(((1S,2R)-2-氟环戊基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(((1R,2R)-2-羟基环戊基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(((1S,2R)-2-羟基环戊基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(((3R,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(((3R,4R)-4-氟四氢呋喃-3-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(((3S,4R)-4-氟四氢呋喃-3-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(((3-氟氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(((4-氟哌啶-4-基)甲基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(1R或S)-4-(((6R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(((3,3-二氟吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(((S)-3-氟哌啶-3-基)甲基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((3-(二甲基氨基)-2,2-二氟丙基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(1R或S)-4-(((6R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((2,2-二氟环丙基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((2-氟苯基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((3-氟吡啶-2-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(甲基(吡啶-2-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(吡啶-2-基氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((3S,4S)-3-羟基-4-甲氧基吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((3S,4S)-3-(二甲基氨基)-4-羟基吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((3S,4R)-3-氟-4-羟基吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(1R或S)-4-((6R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(4-(二甲基氨基)-3,3-二氟吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(1R或S)-4-((6R或S)-6-(3-(氮杂环丁烷-1-基)吡咯烷-1-羰基)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((3S,4R)-3-(二甲基氨基)-4-氟吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((3S,4S)-3-(二甲基氨基)-4-氟吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(5-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(二氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(甲基((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(1-甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((R)-3-氰基吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(5-氧杂-2-氮杂

螺[3.4]辛烷-2-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(二氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(甲基((1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(1-甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-5-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((3S,4S)-3-(二甲基氨基)-4-氟吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((3S,4R)-3-(二甲基氨基)-4-氟吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(1R或S)-4-((6R或S)-6-(3-(氮杂环丁烷-1-基)吡咯烷-1-羰基)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(1R或S)-4-((6R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(4-(二甲基氨基)-3,3-二氟吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(甲基(吡嗪-2-基甲基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((3S,4R)-3-氟-4-羟基吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(二氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-氟-[1,3'-二氮杂环丁烷]-1'-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(5-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(二氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(5-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(二氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-6-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-4-甲基烟酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-氟环丁基)苯甲酰基)-6-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-氟环丁基)苯甲酰基)-6-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((6R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-羟基吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((6R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基-3-甲基吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((6R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-氟环丁基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-氟环丁基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

(1R,2S或1S,2R)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-羟基-3-甲基氮杂环辛烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-2-甲基环己-3-烯-1-甲酸;

(1R,2S或1S,2R)-4-((S或R)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-2-甲基环己-3-烯-1-甲酸;

(1R,2S或1S,2R)-4-((S或R)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-2-甲基环己-3-烯-1-甲酸;

(1R,6S或1S,6R)-4-((S或R)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-6-甲基环己-3-烯-1-甲酸;

(1R,6S或1S,6R)-4-((S或R)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-6-甲基环己-3-烯-1-甲酸;

(1R,2S或1S,2R)-4-((S或R)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-2-甲基环己-3-烯-1-甲酸;

(1R,6S或1S,6R)-4-((S或R)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-6-甲基环己-3-烯-1-甲酸;

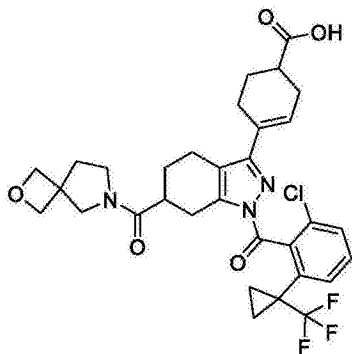
(1R,6S或1S,6R)-4-((S或R)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(4-羟哌啶-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-6-甲基环己-3-烯-1-甲酸;

(R或S)-1-(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸;以及

(R或S)-1-(1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸;

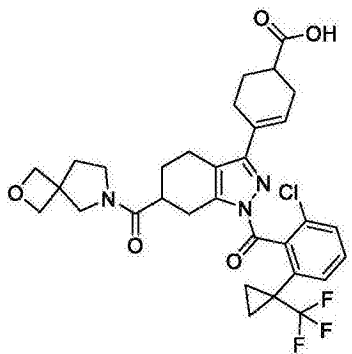
或其药学上可接受的盐。

17. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是



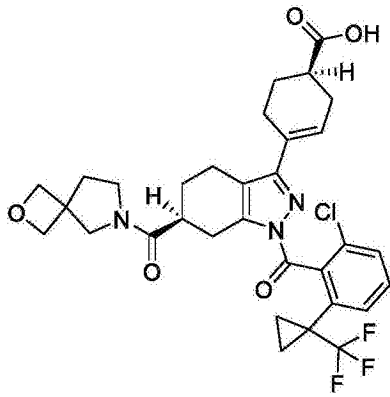
或其药学上可接受的盐。

18. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是



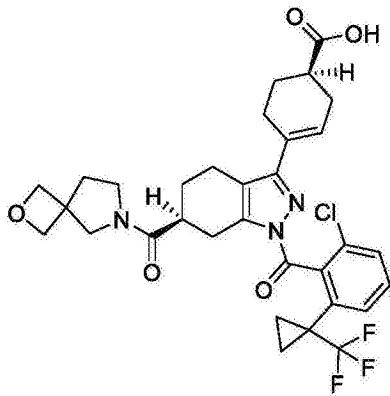
19. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是



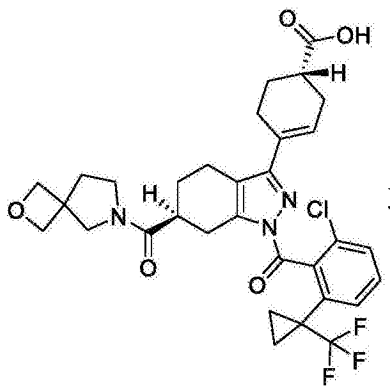


或其药学上可接受的盐。

24. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是

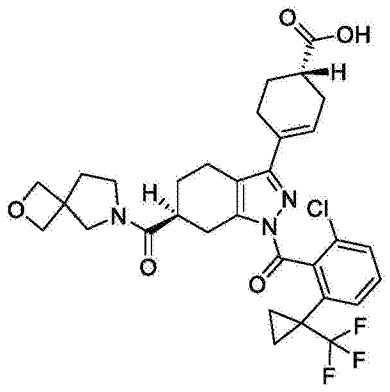


25. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是



或其药学上可接受的盐。

26. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是



27. 一种药物组合物,其包含如权利要求1至26中任一项所述的化合物和一种或多种药学上可接受的载体。

28. 一种药物组合物,其包含如权利要求16所述的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的载体。

29. 一种药物组合物,其包含如权利要求17所述的化合物和一种或多种药学上可接受的载体。

30. 一种药物组合物,其包含如权利要求19所述的化合物和一种或多种药学上可接受的载体。

31. 如权利要求1至26中任一项所述的化合物,其用于疗法中。

32. 如权利要求16所述的化合物,其用于疗法中。

33. 一种治疗选自自身免疫性病症和炎性病症组成的组的病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如权利要求1至26中任一项所述的化合物以治疗所述病症。

34. 如权利要求33所述的方法,其中所述病症是自身免疫性病症。

35. 如权利要求33或34所述的方法,其中所述自身免疫性病症是类风湿性关节炎、银屑病、克罗恩氏病、炎性肠病、多发性硬化症、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮、慢性移植物抗宿主病、急性移植物抗宿主病、口炎性腹泻、特发性血小板减少性血栓性紫癜、重症肌无力、舍格伦综合征、硬皮病、溃疡性结肠炎或表皮增生。

36. 如权利要求33或34所述的方法,其中所述自身免疫性病症是类风湿性关节炎、银屑病、克罗恩氏病、炎性肠病或多发性硬化症。

37. 如权利要求33或34所述的方法,其中所述自身免疫性病症是银屑病。

38. 如权利要求33或34所述的方法,其中所述自身免疫性病症是强直性脊柱炎。

39. 如权利要求33所述的方法,其中所述病症是炎性病症。

40. 如权利要求33或39所述的方法,其中所述炎性病症是呼吸道疾病或骨关节炎。

41. 如权利要求33或39所述的方法,其中所述炎性病症是骨关节炎或哮喘。

42. 一种抑制ROR  $\gamma$  的活性的方法,所述方法包括使ROR  $\gamma$  暴露于有效量的如权利要求1至26中任一项所述的化合物以抑制所述ROR  $\gamma$  的活性。

## 作为ROR $\gamma$ T抑制剂的取代的吡唑化合物及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2015年10月27日提交的美国临时专利申请序列号62/246,921和2016年8月9日提交的美国临时专利申请序列号62/372,544的权益和优先权;所述专利申请各自的内容据此以引用的方式并入。

[0003] 背景

[0004] 在被抗原呈递细胞活化时,初始T辅助细胞经历克隆扩增并最终分化成细胞因子分泌效应T细胞,如Th1和Th2亚型。已经鉴定了第三种且不同的效应子亚群,其在为粘膜表面处的细菌和真菌提供免疫性中起关键作用(Kastelein等人,Annu.Rev.Immunol.25:221-242,2007)。此效应T辅助细胞亚群可基于其产生大量IL-17/F、IL-21和IL-22的能力进行区分,并被命名为Th17(Miossec等人,New Eng.J.Med.2361:888-898,2009)。

[0005] 不同的T辅助细胞亚群的特征在于谱系特异性主转录因子的表达。Th1和Th2效应细胞分别表达Tbet和GATA3。视黄酸受体相关孤儿受体(ROR)的胸腺细胞/T细胞特异性变体ROR  $\gamma$  T在Th17细胞中高度表达(He等人,Immunity 9:797-806,1998)。ROR  $\gamma$  T属于核激素受体超家族(Hirose等人,Biochem.Biophys.Res.Comm.205:1976-1983,1994)。ROR  $\gamma$  T是ROR  $\gamma$  的截短形式,从而缺乏第一N末端21个氨基酸,并且与在多种组织(心脏、脑、肾、肺、肝和肌肉)中表达的ROR  $\gamma$  形成对比,其仅在淋巴谱系和胚胎淋巴样组织诱导物的细胞中表达(Sun等人,Science 288:2369-2372,2000;Eberl等人,Nat.Immunol.5:64-73,2004)。

[0006] 使用用GFP(绿色荧光蛋白)置换ROR  $\gamma$  T开放阅读框的杂合敲入小鼠的研究揭示了小肠固有层(LP)中大约10%的CD4<sup>+</sup> T细胞中GFP的组成型表达,从而共表达Th17细胞因子IL-17/F和IL-22(Ivanov等人,Cell 126:1121-1133,2006)。在缺乏ROR  $\gamma$  T的小鼠中,Th17细胞的数目在LP中显著减少;并且在Th17极化条件下体外刺激CD4<sup>+</sup> T细胞导致IL-17表达的急剧下降。这些结果经由在初始CD4<sup>+</sup> T细胞中强制表达ROR  $\gamma$  T进一步证实,其导致IL-17/F和IL-22的诱导(Ivanov等人,Cell 126:1121-1133,2006)。前述研究证明ROR  $\gamma$  T在Th17谱系的分化和稳定化中的重要性。此外,ROR家族成员ROR $\alpha$ 已被证明参与Th17分化和稳定化(Yang等人,Immunity 28:29-39,2008)。

[0007] 最近,ROR  $\gamma$  T显示在非Th17淋巴样细胞中起关键作用。在这些研究中,ROR  $\gamma$  T在表达Thy1、SCA-1和IL-23R蛋白的先天性淋巴样细胞中至关重要。依赖于这些先天性淋巴样细胞的小鼠结肠炎模型中ROR  $\gamma$  的遗传破坏预防结肠炎发展(Buonocore等人,Nature 464:1371-1375,2010)。此外,ROR  $\gamma$  T在其他非Th17细胞(如肥大细胞)中发挥重要作用(Hueber等人,J.Immunol.184:3336-3340,2010)。最后,对于淋巴样组织诱导物细胞、NK T细胞、NK细胞(Eberl等人,Nat.Immunol.5:64-73,2004)和 $\gamma$ - $\delta$  T细胞(Sutton等人,Nat.Immunol.31:331-341,2009;Louten等人,J.Allergy Clin.Immunol.123:1004-1011,2009)报道了ROR  $\gamma$  T表达和Th17型细胞因子的分泌,从而表明ROR  $\gamma$  T在这些细胞亚型中的重要功能。

[0008] 基于产生IL-17的细胞(Th17或非Th17细胞)的作用,ROR  $\gamma$  T已被鉴定为几种疾病的发病机制中的关键介质(Louten等人,J.Allergy Clin.Immunol.123:1004-1011,2009;

Annuziatio等人, *Nat. Rev. Rheumatol.* 5:325-331, 2009)。使用代表自身免疫性疾病的几种疾病模型证实了这一点。ROR  $\gamma$  基因在小鼠中的遗传切除预防实验性自身免疫性疾病(如实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)和结肠炎)的发展(Ivanov等人, *Cell* 126:1121-33, 2006; Buonocore等人, *Nature* 464:1371-1375, 2010)。

[0009] 在ROR  $\gamma$  T是Th17细胞和非Th17细胞中的关键介质的情况下,预期ROR  $\gamma$  T的转录活性的拮抗作用对自身免疫性疾病,如但不限于类风湿性关节炎、银屑病、多发性硬化症、炎症性肠病、克罗恩氏病和哮喘具有有益作用(Annuziatio等人, *Nat. Rev. Immunol.* 5:325-331, 2009; Louten等人, *J. Allergy Clin. Immunol.* 123:1004-1011, 2009)。ROR  $\gamma$  T的拮抗作用还可在以Th17细胞的水平增加和/或Th17标志性细胞因子如IL-17、IL-22和IL-23的水平升高为特征的其他疾病中有益。此类疾病的实例是川崎病(Jia等人, *Clin. Exp. Immunol.* 162:131-137, 2010)和桥本氏甲状腺炎(Figueroa-Vega等人, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95:953-962, 2010)。其他实例包括各种感染性疾病,如但不限于粘膜利什曼病(Boaventura等人, *Eur. J. Immunol.* 40:2830-2836, 2010)。在以上实例中的每一个中,抑制可通过同时抑制ROR $\alpha$ 而增强。

[0010] 已经报道了调节ROR  $\gamma$  T的化合物。激动剂的实例包括SR1078(Wang等人, *ACS Chem. Biol.* 5:1029-1034, 2010)。此外,已经报道了拮抗剂,如T0901317和7-氧合固醇类(Wang等人, *J. Biol. Chem.* 285:5013-5025, 2009)和在EP2181710 A1中描述的化合物。

[0011] 许多免疫和炎性疾病继续折磨全球数百万患者。尽管在治疗这些病症方面已经取得了显著进展,但是由于例如有害的副作用或功效不足,所以目前的疗法不能为所有患者提供令人满意的结果。一种需要更好治疗的示例性免疫疾病是银屑病。为了治疗银屑病已经开发了各种治疗剂。然而,用于银屑病的传统疗法往往具有有毒不良作用。需要更好治疗的示例性炎性病症是类风湿性关节炎。为了治疗这种病症,已经开发了许多治疗剂。然而,一些患者对当前疗法产生耐药性。另一种需要更好治疗的示例性疾病是癌症。

[0012] 因此,需要用于免疫病症和炎性病症的改善的治疗。本发明解决了这一需要并提供了其他相关优点。

[0013] 发明概述

[0014] 本发明提供改变共调控蛋白与ROR  $\gamma$  T的相互作用(并且因此如针对核激素受体通常观察到的,拮抗ROR  $\gamma$  T介导的转录活性;参见例如“Differential Biochemical and Cellular Actions of Premarin Estrogens: Distinct Pharmacology of Bazedoxifene-Conjugate Estrogens Combination”. Berrodin, T. J., Chang, K. C. N., Komm, B. S., Freedman, L. P., Nagpal, S. *Molecular Endocrinology*, January 2009, 23(1):74-85),并且适用于治疗ROR  $\gamma$  T介导的疾病或病状(特别是自身免疫性疾病和炎性疾病)的化合物,以及包含此类化合物和药物载体的药物组合物。

[0015] 附图简述

[0016] 图1是示出如实施例22中所描述的测定结果的线图。

[0017] 图2是示出如实施例23中所描述的测定结果的线图。

[0018] 图3是示出如实施例25中所描述的测定结果的条形图。

[0019] 图4是示出如实施例26中所描述的测定结果的线图,其中缩写“TC”是指测试化合物,并且缩写JAKi是指使用JAK抑制剂托法替尼观察到的结果。

[0020] 图5是示出如实施例27中所描述的测定结果的线图。

[0021] 发明详述

[0022] 定义

[0023] 在本文使用的术语具有它们的普通含义,并且此类术语的含义在其每次出现时是独立的。尽管如此并且除非另外说明,否则以下定义适用于整个说明书和权利要求书。化学名称、通用名称和化学结构可互换使用以描述相同的结构。

[0024] 如本文和贯穿本公开所使用,除非另外指明,否则以下术语应理解为具有以下含义:

[0025] 如本文所用,术语“烷基”是指其氢原子中的一个被具有指定碳原子数的键置换的脂肪族烃基。在一个实施方案中,烷基含有例如1至4个碳原子的烷基(C<sub>1-4</sub>)烷基。烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。在一个实施方案中,烷基是直链的。在另一个实施方案中,烷基是支链的。

[0026] 如本文所用,术语“环烷基”是指具有指定数目的碳原子,如1-6个碳原子或1-4个碳原子的分别被称为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>环烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>环烷基的单环饱和脂肪族烃基。例如,“环烷基”包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。在一个实施方案中,环烷基是环丙基或环丁基。

[0027] 如本文所用,术语“杂环基”是指含有1至4个选自O、N和S组成的组的杂原子的3至10元芳香族或非芳香族杂环,并且包括单环或双环基团(稠合、桥联或螺环)。“杂环”因此包括杂芳基以及其二氢和四氢类似物。“杂环”的其他实例包括但不限于以下:苯并咪唑基、苯并咪唑酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并苯硫基、苯并噁唑基、呋唑基、呋啉基、噻啉基、呋喃基、咪唑基、二氢吡啶基、吡啶基、吡嗪基(indolaziny)、吡唑基、异苯并呋喃基、异吡啶基、异噻啉基、异噁唑基、异噁唑基、萘吡啶基、噁二唑基、噁唑基、噁唑啉、异噁唑啉、氧杂环丁烷基、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并吡啶基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、四氢吡喃基、四唑基、四唑并吡啶基、噁二唑基、噁唑基、噁吩基、三唑基、氮杂环丁烷基、1,4-二噁烷基、六氢氮杂萘基、哌嗪基、哌啶基、吡啶-2-酮基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、二氢苯并咪唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并苯硫基、二氢苯并噁唑基、二氢呋喃基、二氢咪唑基、二氢吡啶基、二氢异噁唑基、二氢异噁唑基、二氢噁二唑基、二氢噁唑基、二氢吡嗪基、二氢吡唑基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氢喹啉基、二氢四唑基、二氢噁二唑基、二氢噁唑基、二氢噁吩基、二氢三唑基、二氢氮杂环丁烷基、亚甲基二氧基苯甲酰基、四氢呋喃基和四氢噁吩基以及其N-氧化物。

[0028] 在一个实施方案中,杂环选自苯并咪唑基、苯并咪唑酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并苯硫基、苯并噁唑基、呋唑基、呋啉基、噻啉基、咪唑基、二氢吡啶基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、异苯并呋喃基、异吡啶基、异噻啉基、异噁唑基、异噁唑基、萘吡啶基、噁二唑基、噁唑基、噁唑啉、异噁唑啉、氧杂环丁烷基、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并吡啶基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、四氢吡喃基、四唑基、四唑并吡啶基、噁二唑基、噁唑基、噁吩基、三唑基、氮杂环丁烷基、1,4-二噁烷基、六氢氮杂萘基、哌嗪基、哌啶基、吡啶-2-酮基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、二氢苯并咪唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并苯硫基、二氢苯并噁唑基、二氢呋喃基、二氢咪唑基、二氢吡啶基、二氢异噁唑基、二氢异噁唑基、二氢噁二唑基、二氢噁唑基、二氢吡

嗪基、二氢吡唑基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氢喹啉基、二氢四唑基、二氢噻二唑基、二氢噻唑基、二氢噻吩基、二氢三唑基、二氢氮杂环丁烷基、亚甲基二氧基苯甲酰基、四氢呋喃基和四氢噻吩基以及其N-氧化物。

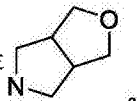
[0029] 在另一个实施方案中,杂环选自苯并咪唑基、苯并咪唑酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并苯硫基、苯并噁唑基、呋唑基、呋啉基、噌啉基、呋喃基、咪唑基、二氢吡啶基、吡啶基、吡嗪基、吡啶基、异苯并呋喃基、异吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、萘吡啶基、噁二唑基、噁唑基、噁唑啉、异噁唑啉、氧杂环丁烷基、吡喃基、吡嗪基、吡啶基、哒嗪基、吡啶并吡啶基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、四氢吡喃基、四唑基、四唑并吡啶基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基、氮杂环丁烷基、1,4-二噁烷基、六氢氮杂萘基、哌嗪基、哌啶基、吡啶-2-酮基、吡咯烷基、吗啉基以及硫代吗啉基。

[0030] 在另一个实施方案中,杂环选自:噁唑啉、氧杂环丁烷基、吡喃基、吡嗪基、吡啶基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基、氮杂环丁烷基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基以及吗啉基。

[0031] 在另一个实施方案中,杂环选自:氮杂环丁烷基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、硫代吗啉基和吗啉基。

[0032] 如本文所用,术语“双环”是指其中两个环稠合在两个相邻的环碳原子上的稠环系

统。双环部分的实例是



[0033] 如本文所用,术语“螺环”是指为双环的螺环系统,其中两个环通过共同的环碳原子连接。螺环部分的非限制性实例包括氮杂螺[4.4]壬烷、氮杂螺[3.4]辛烷等。

[0034] 术语“卤素”(或“卤代”)是指氟、氯、溴和碘(或者被称为氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I))。在一个实施方案中,卤素是F或Cl。在另一个实施方案中,卤素是F。

[0035] 当任何变量在描绘和描述本发明化合物的任何成分或任何式中出现多于一次时,其每次出现时的定义与在其在每次另外出现的定义无关。此外,只有当此类组合产生稳定化合物时,取代基和/或变量的组合才是允许的。

[0036] 术语“取代的”是指用来自所示组的选择置换一个或多个指定原子的一个或多个氢,前提条件是在现有情形下不超过指定原子的正常价,并且所述取代产生稳定的化合物。只有当此类组合产生稳定化合物时,取代基和/或变量的组合才是允许的。“稳定化合物”或“稳定结构”被定义为足够稳健以在从反应混合物中分离成有用纯度中存在并且配制到有效治疗剂中的化合物或结构。

[0037] 术语“任选取代的”是指用指定基团、自由基或部分进行取代可以或不可以在指定的基团上进行。

[0038] 当任何取代基或变量在任何组分或式(I-II)化合物中出现多于一次时,除非另外指明,否则其在每次出现时的定义与其每次另外出现时的定义无关。

[0039] 如本文所用,术语“纯化的”是指在化合物已经通过合成方法(例如,从反应混合物)从天然来源或其组合分离后所述化合物的物理状态。术语“纯化的”还指在化合物已经从本文所述或本领域技术人员熟知的一种或多种纯化方法(例如,色谱法、重结晶等)以可

以本文所述或本领域技术人员熟知的标准分析技术为特征的足够纯度获得后所述化合物的物理状态。

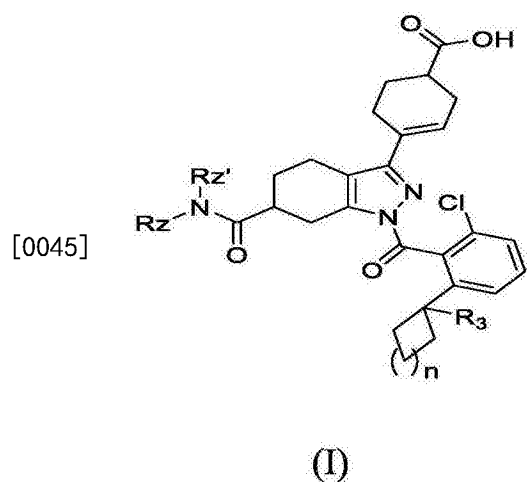
[0040] 如本文所用的术语“量”或“有效量”是指当施用至患有ROR $\gamma$ T介导的疾病或病症的受试者时有效产生所需的治疗、改善、抑制或预防作用的式(I-II)化合物和/或另外的治疗剂或其组合物的量。在本发明的组合疗法中,有效量可指每种单独的药剂或作为整体的组合,其中所施用的所有药剂的量一起有效,但是其中所述组合的组分药剂可能不单独以有效量存在。

[0041] “受试者”是人或非人哺乳动物。在一个实施方案中,受试者是人。

[0042] 应注意,在本文的正文、方案、实施例以及表中,具有不饱和价的任何碳以及杂原子都被假定为具有足够数目的氢原子以满足化合价。

[0043] 本发明化合物

[0044] 本发明提供一种根据式I的化合物:



[0046] 其中:

[0047] R<sub>Z</sub>和R<sub>Z'</sub>独立地选自H、(C<sub>1-4</sub>)烷基、O(C<sub>1-4</sub>)烷基、(C=O)O(C<sub>1-4</sub>)烷基、卤素、OH、氧代、环烷基、-(C<sub>1-4</sub>)亚烷基)-环烷基、杂环基、苯基、NH<sub>2</sub>、N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、S(O)<sub>2</sub>-Z、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>以及CN, 所述N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、烷基、环烷基和杂环基任选地被OH、氧代、CN、卤素、NH<sub>2</sub>、(C<sub>1-4</sub>)烷基、O(C<sub>1-4</sub>)烷基、杂环基和N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>取代,并且所述烷基和苯基任选地被卤素、O(C<sub>1-4</sub>)烷基和N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>取代;或

[0048] R<sub>Z</sub>和R<sub>Z'</sub>可与它们所连接的氮在一起且形成含有3-9个选自C、O、N和S的原子的环状、双环或螺环部分,所述环状、双环或螺环部分任选地被一至三个独立地选自以下的取代基取代:H、(C<sub>1-4</sub>)烷基、O(C<sub>1-4</sub>)烷基、(C=O)O(C<sub>1-4</sub>)烷基、卤素、OH、氧代、环烷基、杂环基、NH<sub>2</sub>、N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、S(O)<sub>2</sub>-Z、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>和CN,其中所述N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、烷基、环烷基和杂环基任选地被OH、氧代、卤素、NH<sub>2</sub>、(C<sub>1-4</sub>)烷基、O(C<sub>1-4</sub>)烷基和N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>取代,并且所述烷基任选地被卤素、O(C<sub>1-4</sub>)烷基和N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>取代;

[0049] Z是(C<sub>1-4</sub>)烷基;

[0050] X是N或C,其中当X是N时,则虚线不存在,并且当X是C时,虚线表示双键;

[0051] Y是N或CH;

[0052] R<sub>1a</sub>是H或(C<sub>1-4</sub>)烷基;

[0053] R<sub>1b</sub>是H、OH或(C<sub>1-4</sub>)烷基;

[0054] R<sub>2a</sub>是Cl或(C<sub>1-4</sub>)烷基;

[0055]  $R_{2b}$ 是环丙基、环丁基、氧杂环丁烷基或氮杂环丁烷基,其各自任选地被(C<sub>1-4</sub>)烷基、F、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>或CN取代;

[0056]  $R_{2c}$ 是H或F;

[0057]  $R_b$ 选自H和(C<sub>1-4</sub>)烷基;并且

[0058]  $R_3$ 是H或(C<sub>1-4</sub>)烷基;

[0059] 或其药学上可接受的盐。

[0060] 更具体的化合物集合可根据关于式I的某些变量的以下定义进行描述。在某些实施方案中, $R_z$ 和 $R_z'$ 与它们所连接的氮在一起且形成含有3-9个选自C、O、N和S的原子的环状、双环或螺环部分,所述环状、双环或螺环部分任选地被一至三个独立地选自以下的取代基取代:H、(C<sub>1-4</sub>)烷基、O(C<sub>1-4</sub>)烷基、(C=O)O(C<sub>1-4</sub>)烷基、卤素、OH、氧代、环烷基、杂环基、NH<sub>2</sub>、N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、S(O)<sub>2</sub>-Z、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>和CN,其中所述N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、烷基、环烷基和杂环基任选地被OH、氧代、卤素、NH<sub>2</sub>、(C<sub>1-4</sub>)烷基、O(C<sub>1-4</sub>)烷基和N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>取代,并且所述烷基任选地被卤素、O(C<sub>1-4</sub>)烷基和N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>取代。在某些实施方案中, $R_z$ 和 $R_z'$ 与它们所连接的氮在一起且形成含有3-9个选自C、O和N的原子的环状、双环或螺环部分,所述环状、双环或螺环部分任选地被一至二个独立地选自H、(C<sub>1-4</sub>)烷基、O(C<sub>1-4</sub>)烷基、卤素和OH的取代基取代。在某些实施方案中, $R_z$ 和 $R_z'$ 与它们所连接的氮在一起且形成含有7-9个选自C、O和N的原子的螺环部分,其中所述螺环部分任选地被一至二个独立地选自H、(C<sub>1-4</sub>)烷基、O(C<sub>1-4</sub>)烷基、卤素和OH的取代基取代。在某些实施方案中,X是C。在某些实施方案中,Y是CH。在某些实施方案中, $R_{1a}$ 是H。在某些实施方案中, $R_{1b}$ 是H。在某些实施方案中, $R_{2a}$ 是Cl。在某些实施方案中, $R_{2b}$ 是任选地被CF<sub>3</sub>取代的环丙基。在某些实施方案中, $R_{2c}$ 是H。在某些实施方案中, $R_3$ 是H。在某些实施方案中, $R_3$ 是(C<sub>1-4</sub>)烷基。在某些实施方案中,所述化合物呈游离酸的形式。本发明包括此类实施方案的所有组合。

[0061] 在另一个实施方案中,本发明提供一种根据式I的化合物,其中:

[0062]  $R_z$ 和 $R_z'$ 独立地选自H、(C<sub>1-4</sub>)烷基、O(C<sub>1-4</sub>)烷基、(C=O)O(C<sub>1-4</sub>)烷基、卤素、OH、氧代、环烷基、杂环基、NH<sub>2</sub>、N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、S(O)<sub>2</sub>-Z、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>以及CN,所述N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、烷基、环烷基和杂环基任选地被OH、氧代、CN、卤素、NH<sub>2</sub>、(C<sub>1-4</sub>)烷基、O(C<sub>1-4</sub>)烷基、杂环基和N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>取代,并且所述烷基任选地被卤素、O(C<sub>1-4</sub>)烷基和N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>取代;或

[0063]  $R_z$ 和 $R_z'$ 可与它们所连接的氮在一起且形成含有3-9个选自C、O、N和S的原子的环状、双环或螺环部分,所述环状、双环或螺环部分任选地被一至三个独立地选自以下的取代基取代:H、(C<sub>1-4</sub>)烷基、O(C<sub>1-4</sub>)烷基、(C=O)O(C<sub>1-4</sub>)烷基、卤素、OH、氧代、环烷基、杂环基、NH<sub>2</sub>、N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、S(O)<sub>2</sub>-Z、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>和CN,其中所述N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、烷基、环烷基和杂环基任选地被OH、氧代、卤素、NH<sub>2</sub>、(C<sub>1-4</sub>)烷基、O(C<sub>1-4</sub>)烷基和N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>取代,并且所述烷基任选地被卤素、O(C<sub>1-4</sub>)烷基和N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>取代;

[0064] Z是(C<sub>1-4</sub>)烷基;

[0065] X是N或C,其中当X是N时,则虚线不存在,并且当X是C时,虚线表示双键;

[0066] Y是N或CH;

[0067]  $R_{1a}$ 是H或甲基;

[0068]  $R_{1b}$ 是H、OH或甲基;

[0069]  $R_{2a}$ 是Cl或甲基;

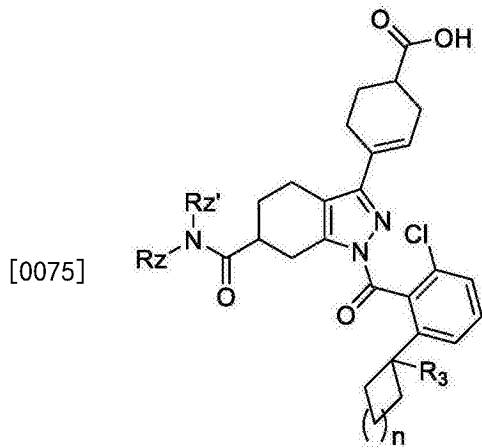
[0070]  $R_{2b}$ 是环丙基、环丁基、氧杂环丁烷基或氮杂环丁烷基,其各自任选地被甲基、F、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 和CN取代;

[0071]  $R_{2c}$ 是H或F;并且

[0072]  $R_3$ 是H;

[0073] 或其药学上可接受的盐。

[0074] 在另一个实施方案中,本发明提供一种根据式II的化合物:



(II)

[0076] 其中:

[0077]  $R_z$ 和 $R_z'$ 独立地选自H、 $(C_{1-4})$ 烷基、 $O(C_{1-4})$ 烷基、 $(C=O)O(C_{1-4})$ 烷基、卤素、OH、氧代、环烷基、杂环基、 $NH_2$ 、 $N(R_b)_2$ 、 $S(O)_2-Z$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 以及CN,所述 $N(R_b)_2$ 、烷基、环烷基和杂环基任选地被OH、氧代、CN、卤素、 $NH_2$ 、 $(C_{1-4})$ 烷基、 $O(C_{1-4})$ 烷基、杂环基和 $N(R_b)_2$ 取代,其中所述烷基任选地被卤素、 $O(C_{1-4})$ 烷基和 $N(R_b)_2$ 取代;或

[0078]  $R_z$ 和 $R_z'$ 可与它们所连接的氮在一起且形成含有3-9个选自C、O、N和S的原子的环状、双环或螺环部分,所述环状、双环或螺环部分任选地被一至三个独立地选自以下的取代基取代:H、 $(C_{1-4})$ 烷基、 $O(C_{1-4})$ 烷基、 $(C=O)O(C_{1-4})$ 烷基、卤素、OH、氧代、环烷基、杂环基、 $NH_2$ 、 $N(R_b)_2$ 、 $S(O)_2-Z$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 和CN,其中所述 $N(R_b)_2$ 、烷基、环烷基和杂环基任选地被OH、氧代、卤素、 $NH_2$ 、 $(C_{1-4})$ 烷基、 $O(C_{1-4})$ 烷基和 $N(R_b)_2$ 取代,并且所述烷基任选地被卤素、 $O(C_{1-4})$ 烷基和 $N(R_b)_2$ 取代;

[0079] Z是 $(C_{1-4})$ 烷基;

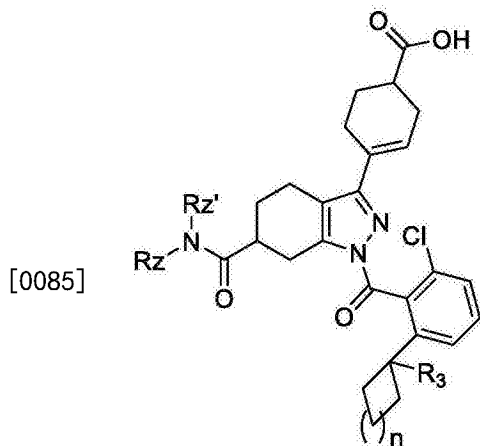
[0080] n是0或1;

[0081]  $R_b$ 选自H和 $(C_{1-4})$ 烷基;以及

[0082]  $R_3$ 是甲基、F、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 或CN;

[0083] 或其药学上可接受的盐。

[0084] 在另一个实施方案中,本发明提供一种根据式II-A的化合物:



## (II-A)

[0086] 其中：

[0087]  $R_z$ 和 $R_{z'}$ 与它们所连接的氮在一起且形成含有7-9个选自C、O和N的原子的螺环部分，其中所述螺环部分任选地被一至三个独立地选自(C<sub>1-4</sub>)烷基、O(C<sub>1-4</sub>)烷基、(C=O)O(C<sub>1-4</sub>)烷基、卤素和OH的取代基取代；

[0088] n是0或1；并且

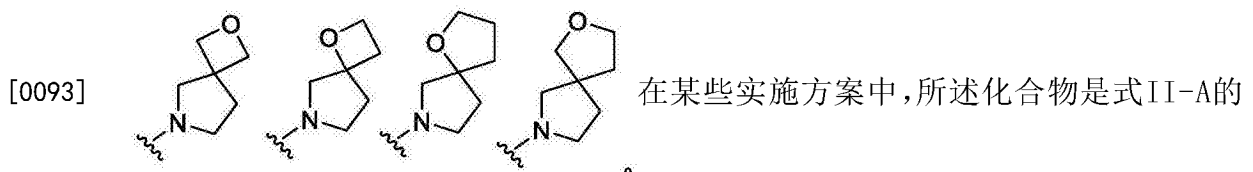
[0089]  $R_3$ 是甲基、F、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>；

[0090] 或其药学上可接受的盐。

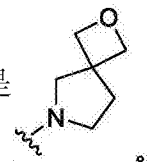
[0091] 在某些实施方案中，所述化合物是式II-A的化合物，其中 $R_z$ 和 $R_{z'}$ 与它们所连接的氮在一起且形成螺环部分，所述螺环部分是以下中的一种：



在某些实施方案中，所述化合物是式II-A的化合物，其中 $R_z$ 和 $R_{z'}$ 与它们所连接的氮在一起且形成螺环部分，所述螺环部分是以下中的一种：



化合物，其中 $R_z$ 和 $R_{z'}$ 与它们所连接的氮在一起且形成螺环部分，所述螺环部分是



[0094] 根据本发明的示例性具体化合物包括，例如：

[0095] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸；

[0096] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸；

- [0097] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0098] 4-((R或S)-6-(氮杂环丁烷-1-羰基)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0099] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0100] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0101] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0102] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-环丙基-3-羟基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0103] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-羟基-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0104] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0105] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0106] 4-((R或S)-6-(3-(1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0107] 4-((R或S)-6-(3-(1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0108] 4-((R或S)-6-(3-(4H-1,2,4-三唑-4-基)氮杂环丁烷-1-羰基)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0109] 4-((R或S)-6-(3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)氮杂环丁烷-1-羰基)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0110] 4-((R或S)-6-(3-氨基氮杂环丁烷-1-羰基)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0111] 4-((R或S)-6-(3-(氨基甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-羰基)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0112] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-(2-羟基丙-2-基)氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0113] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0114] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(5-甲基-2,5-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0115] 4-((R或S)-6-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基甲酰基)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0116] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-(二氟甲基)氮杂环丁烷-1-羰基)

- 基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0117] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-氰基-3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0118] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-((S)-2-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0119] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0120] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(5-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0121] 4-((6R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(1-甲基八氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0122] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-((R)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0123] 4-((6R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0124] 4-((6R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(2-((甲基氨基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0125] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-((S)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0126] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-((S)-2-(氟甲基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0127] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-((R)-2-(氟甲基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0128] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-((S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0129] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-((R)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0130] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-((R)-3-甲氧基吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0131] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-((S)-3-甲氧基吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0132] 4-((6R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0133] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(5-甲基-2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-8-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0134] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0135] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

- [0136] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0137] 4-((6R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0138] 4-((6R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-7-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0139] 4-((6R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(六氢-1H-咪唑并[3,4-c]吡咯-5-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0140] 4-((6R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(1-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-7-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0141] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-氟-[1,3'-二氮杂环丁烷]-1'-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0142] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0143] 4-((6R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(1-甲基-1,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0144] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-((3aR,6aS)-六氢-1H-咪唑并[3,4-c]吡咯-5-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0145] 4-[(6R或S)-1-[(2-氯-6-环丙基苯基)羰基]-6-{{[6-(1-甲基乙基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基]羰基}-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基}环己-3-烯-1-甲酸;
- [0146] 4-[(6R或S)-1-[(2-氯-6-环丙基苯基)羰基]-6-[(6-嘧啶-2-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基]羰基]-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基}环己-3-烯-1-甲酸;
- [0147] 4-[(6R或S)-6-{{[6-(叔-丁氧基羰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基]羰基}-1-[(2-氯-6-环丙基苯基)羰基]-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基}环己-3-烯-1-甲酸;
- [0148] 4-((6R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-((1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0149] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0150] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0151] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0152] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0153] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0154] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0155] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基-3-氟苯甲酰基)-6-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-

- 1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0156] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基-3-氟苯甲酰基)-6-(3-氟-[1,3'-二氮杂环丁烷]-1'-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0157] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基-3-氟苯甲酰基)-6-(6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0158] 4-((6R或S)-1-(2-氯-6-环丙基-3-氟苯甲酰基)-6-(1,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0159] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基-3-氟苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0160] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基-3-氟苯甲酰基)-6-(5-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0161] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0162] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(((1R,2S)-2-羟基环戊基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0163] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(((1S,2R)-2-氟环戊基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0164] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(((1R,2R)-2-羟基环戊基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0165] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(((1S,2R)-2-羟基环戊基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0166] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(((3R,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0167] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0168] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(((3R,4R)-4-氟四氢呋喃-3-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0169] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(((3S,4R)-4-氟四氢呋喃-3-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0170] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(((3-氟氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0171] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(((4-氟哌啶-4-基)甲基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0172] (1R或S)-4-((6R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((3,3-二氟哌啶-4-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0173] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(((S)-3-氟哌啶-3-基)甲基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0174] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((3-(二甲基氨基)-2,2-二氟丙基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

- [0175] (1R或S)-4-((6R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((2,2-二氟环丙基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0176] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0177] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((2-氟苯基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0178] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((3-氟吡啶-2-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0179] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(甲基(吡啶-2-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0180] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(吡啶-2-基氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0181] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((3S,4S)-3-羟基-4-甲氧基吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0182] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((3S,4S)-3-(二甲基氨基)-4-羟基吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0183] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((3S,4R)-3-氟-4-羟基吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0184] (1R或S)-4-((6R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(4-(二甲基氨基)-3,3-二氟吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0185] (1R或S)-4-((6R或S)-6-(3-(氮杂环丁烷-1-基)吡咯烷-1-羰基)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0186] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((3S,4R)-3-(二甲基氨基)-4-氟吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0187] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0188] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((3S,4S)-3-(二甲基氨基)-4-氟吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0189] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(5-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0190] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0191] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(二氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0192] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(甲基((1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

- [0193] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(1-甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0194] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0195] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((R)-3-氰基吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0196] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0197] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(5-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0198] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0199] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(二氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0200] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(甲基((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0201] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(1-甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0202] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((3S,4S)-3-(二甲基氨基)-4-氟吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0203] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0204] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((3S,4R)-3-(二甲基氨基)-4-氟吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0205] (1R或S)-4-((6R或S)-6-(3-(氮杂环丁烷-1-基)吡咯烷-1-羰基)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0206] (1R或S)-4-((6R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(4-(二甲基氨基)-3,3-二氟吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0207] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(甲基(吡嗪-2-基甲基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0208] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0209] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0210] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

- [0211] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((3S,4R)-3-氟-4-羟基吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0212] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(二氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0213] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-氟-[1,3'-二氮杂环丁烷]-1'-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0214] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(5-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基环己-3-烯-1-甲酸;
- [0215] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基环己-3-烯-1-甲酸;
- [0216] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基环己-3-烯-1-甲酸;
- [0217] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(二氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基环己-3-烯-1-甲酸;
- [0218] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基环己-3-烯-1-甲酸;
- [0219] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(5-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基环己-3-烯-1-甲酸;
- [0220] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基环己-3-烯-1-甲酸;
- [0221] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(二氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基环己-3-烯-1-甲酸;
- [0222] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-6-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0223] 4-((R或S)-1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-4-甲基烟酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0224] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-氟环丁基)苯甲酰基)-6-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0225] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-氟环丁基)苯甲酰基)-6-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0226] 4-((6R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-羟基吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0227] 4-((6R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基-3-甲基吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0228] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0229] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;
- [0230] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((2-(二甲基氨基)

乙基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

[0231] 4-((6R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

[0232] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-氟环丁基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

[0233] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-氟环丁基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸;

[0234] (1R,2S或1S,2R)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-2-甲基环己-3-烯-1-甲酸;

[0235] (1R,2S或1S,2R)-4-((S或R)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-2-甲基环己-3-烯-1-甲酸;

[0236] (1R,2S或1S,2R)-4-((S或R)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-2-甲基环己-3-烯-1-甲酸;

[0237] (1R,6S或1S,6R)-4-((S或R)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-6-甲基环己-3-烯-1-甲酸;

[0238] (1R,6S或1S,6R)-4-((S或R)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-6-甲基环己-3-烯-1-甲酸;

[0239] (1R,2S或1S,2R)-4-((S或R)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-2-甲基环己-3-烯-1-甲酸;

[0240] (1R,6S或1S,6R)-4-((S或R)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-6-甲基环己-3-烯-1-甲酸;

[0241] (1R,6S或1S,6R)-4-((S或R)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-6-甲基环己-3-烯-1-甲酸;

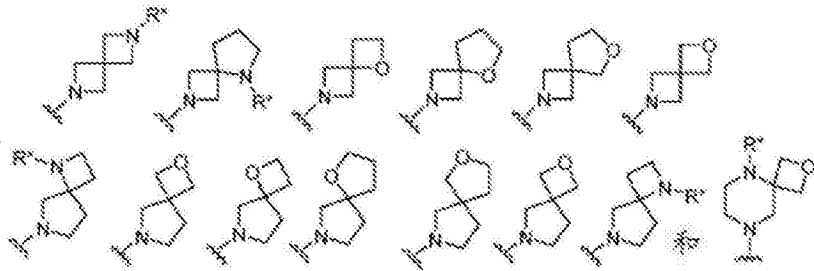
[0242] (R或S)-1-(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸;以及

[0243] (R或S)-1-(1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸;

[0244] 或其药学上可接受的盐。

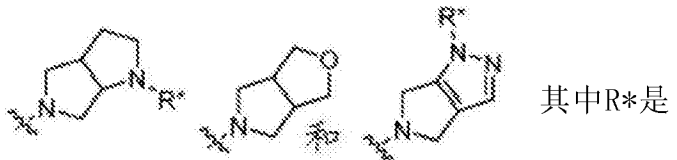
[0245] 根据说明变量R<sub>z</sub>和R<sub>z</sub>'的某些定义的以下实施方案,可更具体地描述由式I和II定义的化合物的集合。在一个实施方案中,当R<sub>z</sub>和R<sub>z</sub>'与它们所连接的氮原子在一起且形成螺

环部分时,所述螺环部分选自



其中R\*是氢或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。在一个实施方案中,当R<sub>z</sub>和R<sub>z</sub>'与它们所连接的氮原子在一

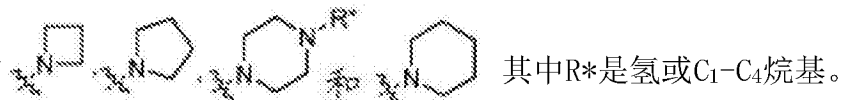
起且形成双环部分时,所述双环部分选自



氢或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

[0246] 在一个实施方案中,当R<sub>z</sub>和R<sub>z</sub>'与它们所连接的氮原子在一起且形成环状部分时,

所述环状部分选自



其中R\*是氢或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

[0247] 在一个实施方案中,杂环基选自吡唑、咪唑、三唑、氮杂环丁烷、嘧啶、吡咯烷、呋喃、哌啶、吡啶和吡嗪。

[0248] 在一个实施方案中,杂环基选自吡唑基、咪唑基、三唑基、氮杂环丁烷基、嘧啶基、吡咯烷基、呋喃基、哌啶基、吡啶基和吡嗪基。

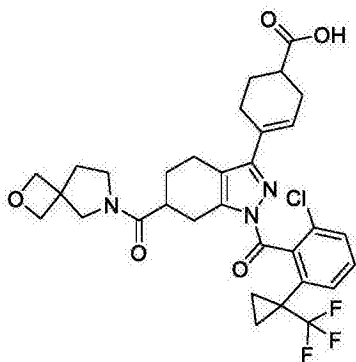
[0249] 在一个实施方案中,螺环部分、双环部分、杂环基和环烷基各自任选地被一个或两个独立地选自(C<sub>1-4</sub>)烷基、O(C<sub>1-4</sub>)烷基、(C=O)O(C<sub>1-4</sub>)烷基、F、OH、氧代、环烷基、杂环基、NH<sub>2</sub>、N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>、S(O)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>以及CN的取代基取代。

[0250] 本发明还提供一种呈纯化形式的式I-II的化合物或其药学上可接受的盐。

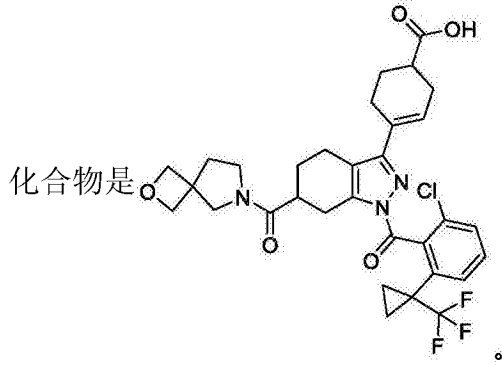
[0251] 在某些实施方案中,式I或II的化合物以游离碱或游离酸的形式(即不是盐形式)提供。

[0252] 在某些实施方案中,所述化合物是:

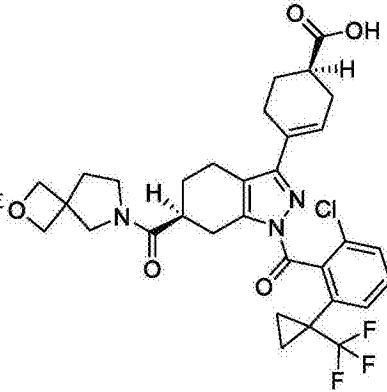
[0253]



或其药学上可接受的盐。在某些其他实施方案中,所述

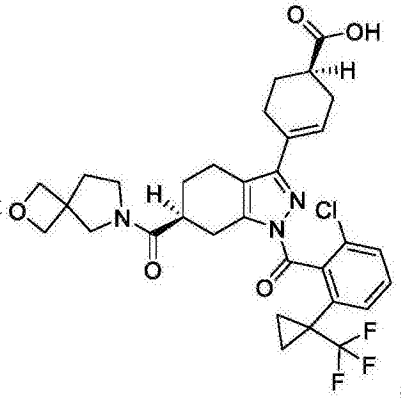


[0254] 在其他实施方案中,所述化合物是



或其药学上可接受

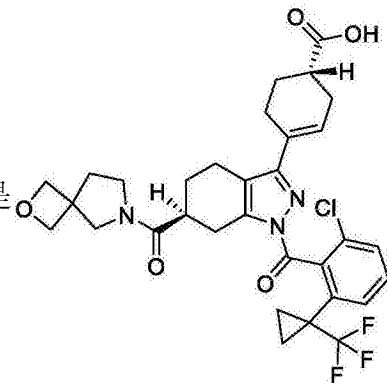
的盐。在其他实施方案中,所述化合物是



在某些实施方案中,

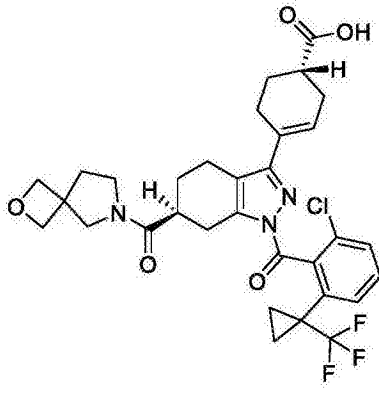
前述化合物进一步特征在于立体化学纯度,如至少90%的非对映体过量。在某些实施方案中,前述化合物进一步特征在于立体化学纯度,如至少95%、97%或99%的非对映体过量。

[0255] 在其他实施方案中,所述化合物是



或其药学上可接受

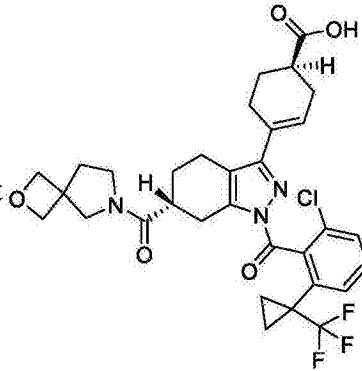
的盐。在其他实施方案中,所述化合物是



在某些实施方案中,

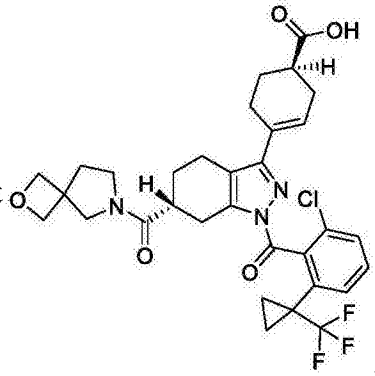
前述化合物进一步特征在于立体化学纯度,如至少90%的非对映体过量。在某些实施方案中,前述化合物进一步特征在于立体化学纯度,如至少95%、97%或99%的非对映体过量。

[0256] 在其他实施方案中,所述化合物是



或其药学上可接受

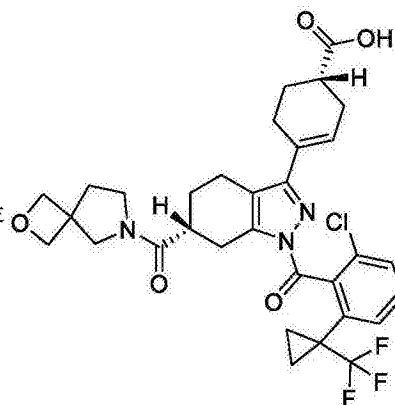
的盐。在其他实施方案中,所述化合物是



在某些实施方案中,前

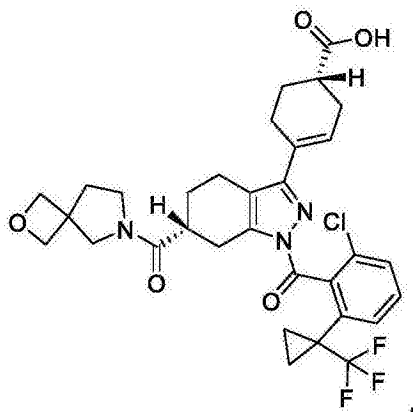
述化合物进一步特征在于立体化学纯度,如至少90%的非对映体过量。在某些实施方案中,前述化合物进一步特征在于立体化学纯度,如至少95%、97%或99%的非对映体过量。

[0257] 在其他实施方案中,所述化合物是



或其药学上可接

受的盐。在其他实施方案中,所述化合物是



在某些实施方案

中,前述化合物进一步特征在于立体化学纯度,如至少90%的非对映体过量。在某些实施方案中,前述化合物进一步特征在于立体化学纯度,如至少95%、97%或99%的非对映体过量。

[0258] 在某些实施方案中,所述化合物是表7至16中的任一个中的化合物或其药学上可接受的盐。

[0259] 本发明包括本文所述的化合物的前药、水合物或溶剂化物。术语“前药”、“水合物”、“盐”、“溶剂化物”、“酯”等的使用意图同样适用于本发明化合物的对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体、位置异构体、外消旋体或前药的盐、溶剂化物、酯和前药。

[0260] 光学异构体-非对映异构体-几何异构体-互变异构体

[0261] 式(I-II)的化合物可含有不对称或手性中心,且因此以不同的立体异构体形式存在。意图式(I-II)的化合物的所有立体异构体形式及其混合物(包括外消旋混合物)构成本发明的部分。此外,本发明涵盖所有几何和位置异构体。例如,如果式(I-II)的化合物并入双键或稠环,则顺式和反式形式以及混合物均包含在本发明的范围内。

[0262] 本文所述的化合物可含有不对称中心并因此可作为对映异构体存在。当根据本发明的化合物具有两个或更多个不对称中心时,它们可另外作为非对映异构体存在。本发明包括所有此类可能的立体异构体,如基本上纯的拆分对映异构体、其外消旋混合物以及非对映异构体的混合物。以上式(I-II)在某些位置在没有明确立体化学的情况下示出。本发明包括式(I-II)的所有立体异构体及其药学上可接受的盐。

[0263] 对映异构体的非对映异构体对可通过例如从合适的溶剂中分步结晶来分离,并且由此获得的对映异构体对可通过常规手段分离成单独的立体异构体,例如通过使用光学活性酸或碱作为拆分剂或在手性HPLC柱上。此外,通式(I-II)的化合物的任何对映异构体或非对映异构体可使用光学纯的起始材料或已知构型的试剂通过立体特异性合成获得。

[0264] 当本文所述的化合物含有烯属双键时,除非另有说明,否则此类双键意在包括E和Z几何异构体。

[0265] 本文所述的一些化合物可与氢的不同连接点一起存在。此类化合物被称为互变异构体。例如,包括羰基-CH<sub>2</sub>C(O)-基团(酮式)的化合物可经历互变异构以形成羟基-CH=C(OH)-基团(烯醇式)。酮式和烯醇式两者(单独以及其混合物)均包括在本发明的范围内。式I-II的化合物可以不同互变异构形式存在,并且所有此类形式都涵盖在本发明范围内。此外,例如,本发明包括所述化合物的亚胺-烯胺形式。

[0266] 通过本领域技术人员熟知的方法,例如像通过色谱法和/或分步结晶,可基于非对

映异构体混合物的物理化学差异将它们分离成其单独的非对映异构体。对映异构体可如下分离：通过与适当的光学活性化合物（例如手性助剂，诸如手性醇或Mosher氏酰基氯）反应，将对映异构体混合物转化成非对映异构体混合物，分离所述非对映异构体并将单独的非对映异构体转化（例如水解）成相应的纯对映异构体。此外，式(I-II)的化合物中的一些可以是阻转异构体（例如取代的联芳基）并且被认为是本发明的一部分。也可通过使用手性HPLC柱来分离对映异构体。

[0267] 本发明化合物的所有立体异构体（例如几何异构体、旋光异构体等）（包括所述化合物的盐、溶剂化物、酯和前药的那些，以及所述前药的盐、溶剂化物和酯），如由于各种取代基上的不对称碳而可能存在的那些，包括对映异构体形式（其可甚至在不存在不对称碳的情况下存在）、旋转异构体形式、阻转异构体和非对映异构体形式，都包括在本发明的范围内，位置异构体也是如此。本发明的化合物的单独立体异构体可例如基本上不含其他异构体，或者可被掺混例如作为外消旋体，或者与所有其他的或其他选择的立体异构体掺混。本发明的手性中心可具有由IUPAC 1974Recommendations定义的S或R构型。

#### [0268] 盐

[0269] 术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒碱或酸制备的盐。当本发明的化合物是酸性时，可方便地从药学上可接受的无毒碱（包括无机碱和有机碱）制备其相应的盐。源自此类无机碱的盐包括铝、铵、钙、铜（二价和一价）、铁、亚铁、锂、镁、锰（三价和二价）、钾、钠、锌等的盐。优选铵盐、钙盐、镁盐、钾盐和钠盐。由药学上可接受的有机无毒碱制备的盐包括源自天然存在的和合成来源的伯胺、仲胺和叔胺的盐。可形成盐的药学上可接受的有机无毒碱包括例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡糖胺、葡萄糖胺、组氨酸、海巴明、异丙胺、二环己胺、赖氨酸、甲基葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等。

[0270] 当本发明的化合物是碱性时，可方便地从药学上可接受的无毒无机酸和有机酸制备其相应的盐。此种酸包括例如：乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、延胡索酸、葡糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙基磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、黏酸（mucic acid）、硝酸、双羟萘酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等。优选柠檬酸、氢溴酸、盐酸、马来酸、磷酸、硫酸和酒石酸。

[0271] 式I-II的化合物可形成也处于本发明范围之内内的盐。除非另外指明，否则提及本文式I-II的化合物应理解为包括提及其盐。

[0272] 术语药学上可接受的盐表示在医学判断的范围内，适合用于与人和低等动物的组织接触而无不适当的毒性、刺激、过敏反应等并且与合理的益处/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐是本领域中熟知的。它们可在本发明化合物的最终分离和纯化过程中获得，或者分别通过使游离碱官能团与合适的无机酸如盐酸、磷酸或硫酸或与有机酸例如像抗坏血酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、马来酸、丙二酸、富马酸、乙醇酸、琥珀酸、丙酸、乙酸、甲磺酸等反应而获得。酸官能团可与有机或无机碱如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、碳酸钙、铵（例如二乙胺）或氢氧化锂反应。

#### [0273] 溶剂化物

[0274] 本发明在其范围内包括式(I-II)的化合物的溶剂化物。如本文所用，术语“溶剂化

物”是指由溶质(即,式(I-II)的化合物)或其药学上可接受的盐和不干扰溶质的生物活性的溶剂形成的可变化学计量的复合物。溶剂的实例包括但不限于水、乙醇和乙酸。当溶剂是水时,溶剂化物被称为水合物;水合物包括但不限于半水合物、一水合物、倍半水合物、二水合物和三水合物。

[0275] 本发明的化合物可形成水合物或溶剂化物。本领域技术人员已知,当用水冻干时带电化合物形成水合物,或当用适当的有机溶剂在溶液中浓缩时形成溶剂化物。本发明的一种或多种化合物可以非溶剂化形式以及与药学上可接受的溶剂(如水、乙醇等)以溶剂化形式形式存在,并且意图本发明涵盖溶剂化形式和非溶剂化形式两者。“溶剂化物”还可指本发明化合物与一种或多种溶剂分子的物理缔合。这种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,溶剂化物将能够分离,例如当一个或多个溶剂分子合并于在结晶固体的晶格中时。“溶剂化物”包括溶液相和可分离的溶剂化物。合适的溶剂化物的非限制性实例包括乙醇化物、甲醇化物等。“水合物”是其中溶剂分子是H<sub>2</sub>O的溶剂化物。

#### [0276] 前药

[0277] 本发明在其范围内包括使用本发明化合物的前药。通常,此类前药将是本发明化合物的功能性衍生物,其可在体内容易地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”应包括用式I-II的化合物或用可能不是式I-II化合物、但在施用至患者后在体内转化为式I-II化合物的化合物治疗所描述的各种病状。用于选择和制备合适的前药衍生物的常规程序描述于例如“Design of Prodrugs,”编H.Bundgaard,Elsevier,1985中。

[0278] 术语“前药”是指在体内转化以产生式I-II的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物的化合物(例如,药物前体)。所述转化可通过各种机制(例如,通过代谢或化学过程),例如像通过血液中的水解发生。前药和使用前药的论述由T.Higuchi和W.Stella,“Pro-drugs as Novel Delivery Systems,”A.C.S.Symposium Series第14卷,1987;和Edward B.Roche编著的Bioreversible Carriers in Drug Design,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987来提供。

#### [0279] 同位素

[0280] 在通式(I-II)的化合物中,原子可表现出它们的天然同位素丰度,或者所述原子中的一个或多个可被人工地富集在具有相同原子序数、但原子质量或质量数不同于主要在自然界中发现的原子质量或质量数的特定同位素中。本发明意在包括通式I-II化合物的所有合适的同位素变型。例如,氢(H)的不同同位素形式包括氕(<sup>1</sup>H)和氘(<sup>2</sup>H)。氕是自然界中发现的主要氢同位素。富集氘可提供某些治疗优点,如增加体内半衰期或减少剂量需求,或可提供适用作表征生物样品的标准的化合物。根据本公开,通式(I-II)内的同位素富集的化合物可使用适当的同位素富集的试剂和/或中间体通过本领域技术人员熟知的常规技术或通过本文方案和实施例中描述的那些方法类似的方法而无需过度的实验来制备。

#### [0281] 效用

[0282] 本发明的化合物改变共调控蛋白与视黄酸受体相关孤儿受体 $\gamma$ t (ROR $\gamma$ T)的相互作用并由此拮抗ROR $\gamma$ T介导的转录活性,并且因此适用于治疗其中希望抑制ROR $\gamma$ T的疾病和病状,如自身免疫性和炎性疾病和病症。

[0283] 因此,本发明的另一个实施方案提供一种用于治疗受试者中由ROR $\gamma$ T介导的疾病

或病状的方法,所述方法包括向所述受试者施用一定量的具有式I-II的化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物或其药学上可接受的盐对于治疗所述受试者中由ROR  $\gamma$  T介导的疾病或病状是有效的。

[0284] 根据本发明的化合物可用于治疗。

[0285] 本发明的另一方面在于根据本发明的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗ROR  $\gamma$  T介导的疾病或ROR  $\gamma$  T介导的病状的用途。

[0286] 本发明的另一方面在于具有通式(I-II)的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗自身免疫性疾病,特别是其中表达Th17标志性细胞因子的Th17细胞和非Th17细胞起突出作用的那些疾病的用途。这些包括但不限于类风湿性关节炎、银屑病、炎性肠病、克罗恩氏病、强直性脊柱炎和多发性硬化症的治疗。

[0287] 在另一方面,具有通式(I-II)的化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗其中表达Th17标志性细胞因子的Th17细胞和/或非Th17细胞起突出作用的炎性疾病,如但不限于呼吸道疾病、骨关节炎和哮喘。此外,具有通式(I-II)的化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗其中表达Th17标志性细胞因子的Th17细胞和/或非Th17细胞起突出作用的感染性疾病,如但不限于粘膜利什曼病。

[0288] 因此,在某些实施方案中,本发明提供一种治疗选自由自身免疫性病征和炎性病征组成的组的病症的方法,其中所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物(例如,式I或II的化合物)以治疗所述病症。在某些实施方案中,所述病症是自身免疫性病征。在某些实施方案中,所述自身免疫性病征是类风湿性关节炎、银屑病、克罗恩氏病、炎性肠病、多发性硬化症、银屑病、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮、慢性移植物抗宿主病、急性移植物抗宿主病、口炎性腹泻、特发性血小板减少性血栓性紫癜、重症肌无力、舍格伦综合征、硬皮病、溃疡性结肠炎或表皮增生。在某些其他实施方案中,所述自身免疫性病征是类风湿性关节炎、银屑病、克罗恩氏病、炎性肠病、多发性硬化症或银屑病。在某些实施方案中,所述病症是炎性病征。在某些实施方案中,所述炎性病征是呼吸道疾病或骨关节炎。在某些其他实施方案中,所述炎性病征是骨关节炎或哮喘。在某些实施方案中,待治疗的病症是银屑病。在某些实施方案中,待治疗的病症是强直性脊柱炎。

[0289] 具有通式(I-II)的化合物或其药学上可接受的盐也可用于治疗其中表达Th17标志性细胞因子的Th17细胞和/或非Th17细胞起突出作用的其他疾病,如但不限于川崎病和桥本氏甲状腺炎。

[0290] 在一方面,所述疾病或病状是自身免疫性疾病或炎性疾病。所述疾病或病状包括但不限于多发性硬化症、炎性肠病、克罗恩氏病、强直性脊柱炎、银屑病、类风湿性关节炎、哮喘、骨关节炎、川崎病、桥本氏甲状腺炎或粘膜利什曼病。

[0291] 在另一方面,根据本发明的化合物可用于治疗或预防多发性硬化症、炎性肠病、克罗恩氏病、银屑病、类风湿性关节炎、哮喘、骨关节炎、川崎病、桥本氏甲状腺炎和粘膜利什曼病的疗法。

[0292] 在另一方面,根据本发明的化合物可用于治疗或预防银屑病。

[0293] 在另一方面,根据本发明的化合物可用于治疗或预防强直性脊柱炎。

[0294] 在另一方面,根据本发明的化合物可用于治疗炎性肠病。

[0295] 在其他实施方案中,本发明提供一种治疗选自由以下各项组成的组的病症的方

法：强直性脊柱炎、银屑病、哮喘、糖尿病性肾病、特应性皮炎、囊性纤维化、1型糖尿病、局部缺血再灌注损伤、狼疮肾炎、克罗恩氏病、舍格伦综合征、银屑病关节炎、白癜风、系统性红斑狼疮、巨细胞关节炎、溃疡性结肠炎、原发性胆汁性肝硬化、白塞氏病、风湿性多肌痛、非酒精性脂肪性肝炎、移植物抗宿主病（例如，急性移植物抗宿主病和慢性移植物抗宿主病）、类风湿性关节炎、格雷夫斯病、慢性阻塞性肺病、乳糜泻、葡萄膜炎、多发性硬化症、动脉粥样硬化、斑秃、重症肌无力、桥本氏病和常染色体显性多囊性肾病（ADPKD），其中所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物（例如，式I或II的化合物）以治疗所述病症。

[0296] 在另一方面，根据本发明的化合物可用于治疗癌症。术语癌症包括但不限于结直肠癌、肺癌和胰腺癌。预期治疗的另外示例性癌症包括例如卵巢癌、黑色素瘤、乳腺癌、前列腺癌、肾细胞癌、睾丸癌、子宫癌、脑癌、膀胱癌、白血病、B细胞淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤。

[0297] 在其他实施方案中，待治疗的癌症是实体瘤或白血病。在某些其他实施方案中，所述癌症是结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、肺癌、白血病、膀胱癌、胃癌、宫颈癌、睾丸癌、皮肤癌、直肠癌、甲状腺癌、肾癌、子宫癌、食道癌、肝癌、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、成神经细胞瘤或成视网膜细胞瘤。在某些其他实施方案中，所述癌症是小细胞肺癌、非小细胞肺癌、黑色素瘤、中枢神经系统组织癌症、脑癌、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、皮肤B细胞淋巴瘤或弥漫性大B细胞淋巴瘤。在某些其他实施方案中，所述癌症是乳腺癌、结肠癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌、肾癌、卵巢癌、白血病、黑色素瘤或中枢神经系统组织癌症。在某些其他实施方案中，所述癌症是结肠癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肾癌、卵巢癌、肾癌或黑色素瘤。

[0298] 另外示例性癌症包括纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、成骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、尤因氏瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝细胞瘤、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎瘤、威尔姆斯肿瘤、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤和成血管细胞瘤。

[0299] 在某些实施方案中，所述癌症是成神经细胞瘤、脑膜瘤、血管外皮细胞瘤、多发性脑转移、多形性成胶质细胞瘤、成胶质细胞瘤、脑干神经胶质瘤、预后不良恶性脑肿瘤、恶性神经胶质瘤、间变性星形细胞瘤、间变性少突胶质细胞瘤、神经内分泌肿瘤、直肠腺癌、杜克氏C和D结肠直肠癌、不可切除的结肠直肠癌、转移性肝细胞癌、卡波济氏肉瘤、核型急性髓细胞性白血病、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、皮肤B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、低级滤泡淋巴瘤、转移性黑色素瘤、局部黑色素瘤、恶性间皮瘤、恶性胸腔积液间皮瘤综合征、腹膜癌、乳头状浆液性癌、妇科肉瘤、软组织肉瘤、硬皮病、皮肤血管炎、朗格汉斯细胞组织细胞增多症、平滑肌肉瘤、进行性骨化性纤维发育不良性、激素难治性前列腺癌、切除高危软组织肉瘤、不可切除的肝细胞癌、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、郁积型骨髓瘤、无痛性骨髓瘤、输卵管癌、雄激素依赖性前列腺癌、雄激素依赖性IV期非转移性前列腺癌、激素不敏感性前列腺癌、化学疗法不敏感性前列腺癌、乳头状甲状腺癌、滤泡性甲状腺癌、甲状腺髓样癌或平滑肌瘤。

[0300] 在另一方面，根据本发明的化合物可用于治疗结肠直肠癌。

[0301] 在另一方面,根据本发明的化合物可用于治疗肺癌。

[0302] 在另一方面,根据本发明的化合物可用于治疗胰腺癌。

[0303] 本发明的另一方面提供一种抑制ROR $\gamma$ 活性的方法。所述方法包括将ROR $\gamma$ 暴露于有效量的本文所述的化合物(例如,式I或II的化合物)以抑制所述ROR $\gamma$ 的活性。

[0304] 本发明的另一方面还包括式I-II的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗由ROR $\gamma$ T介导的疾病或病状的药物中的用途。

[0305] 施用途径/剂量

[0306] 本发明的化合物可通过使活性成分化合物与温血动物体内的作用部位接触的任何方式施用以治疗或预防根据本发明的病患、疾病和疾患。例如,施用可以是口服、局部,包括经皮、眼部、经颊、鼻内、吸入、阴道内、经直肠、脑池内和胃肠外。如本文所用的术语“胃肠外”是指包括皮下、静脉内、肌内、关节内注射或输注、胸骨内和腹膜内的施用模式。为了本公开的目的,温血动物是具有稳态机制的动物界的成员,并且包括哺乳动物和鸟类。

[0307] 所述化合物可通过可连同药物一起使用的任何常规手段以个别治疗剂形式或以治疗剂的组合形式加以施用。它们可单独施用,但通常与基于所选施用途径和标准药物规范选择的药物载体一起施用。

[0308] 所施用的剂量将取决于受体的年龄、健康和体重、疾病程度、同时治疗的种类(如果有的话)、治疗频率和所需作用的性质。通常,活性成分化合物的每日剂量将是约1.0至2000毫克/天。通常,在一种或多种应用中每天10至500毫克对于获得所需的结果是有效的。这些剂量是用于治疗 and 预防上述病患、疾病和疾患(例如自身免疫性和炎症疾病和病症)的有效量。

[0309] 组合物包括例如适用于口服、舌下、皮下、静脉内、肌内、鼻内、局部或直肠施用等的那些,均以单位剂型施用。

[0310] 对于口服施用,活性成分可作为离散单元存在,如片剂、胶囊、粉剂、颗粒、溶液、悬浮液等。对于胃肠外施用,本发明的药物组合物可以单位剂量或多剂量容器的形式存在,例如在密封小瓶和安瓿中的(例如)预定量的注射液体,并且也可在使用前在仅需要添加无菌液体载体例如水的冷冻干燥(冻干)条件下储存。

[0311] 与此类药学上可接受的助剂混合,例如,如在标准参考文献Gennaro, A.R. 等人, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (第20版, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 尤其参见第5部分: Pharmaceutical Manufacturing) 中所描述,活性剂可被压缩成固体剂量单位,如丸剂、片剂或加工成胶囊或栓剂。借助于药学上可接受的液体,活性剂可作为流体组合物,例如作为呈溶液、悬浮液、乳剂形式的注射制剂或作为喷雾剂(例如鼻喷雾剂)形式施用。

[0312] 为了制备固体剂量单位,考虑使用常规添加剂如填充剂、着色剂、聚合物粘合剂等。通常可使用不干扰活性化合物的功能的任何药学上可接受的添加剂。本发明的活性剂可与其一起作为固体组合物施用的合适的载体包括以合适的量使用的乳糖、淀粉、纤维素衍生物等或其混合物。对于胃肠外施用,可使用含有药学上可接受的分散剂和/或润湿剂如丙二醇或丁二醇的水性悬浮液、等渗盐水溶液和无菌可注射溶液。

[0313] 药物组合物

[0314] 本发明的另一方面提供药物组合物,所述药物组合物包含式I-II的化合物或其药

学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体。在更具体的实施方案中,本发明提供药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的化合物(例如,在实施例中的一个中制备的化合物,如实施例5HH)或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体。术语“赋形剂”和“载体”可互换使用。如在药物组合物中,术语“组合物”意图涵盖包含活性成分和构成载体的惰性成分(药学上可接受的赋形剂)的产物,以及由任何两种或更多种成分的组合、复合或聚集或由一种或多种成分的解离或一种或多种成分的其他类型的反应或相互作用直接或间接产生的任何产物。因此,本发明的药物组合物涵盖通过混合式I-II的化合物、另外的活性成分和药学上可接受的赋形剂制备的任何组合物。

[0315] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含作为活性成分的由式I-II表示的化合物(或其药学上可接受的盐)、药学上可接受的载体和任选的其他治疗成分或佐剂。所述组合物包括适于口服、直肠、局部和胃肠外(包括皮下、肌内和静脉内)施用的组合物,尽管在任何给定的情况下最合适的途径将取决于特定的宿主、正施用活性成分的病状的性质和严重程度。所述药物组合物可以单位剂型方便地存在且通过制药领域中熟知的方法中的任一种制备。

[0316] 所述活性成分可以固体剂型(如胶囊、片剂、锭剂、糖锭剂、颗粒剂和粉剂)或液体剂型(如酞剂、糖浆剂、乳剂、分散剂和悬浮液)口服施用。活性成分还可以无菌液体剂型如分散剂、悬浮液或溶液胃肠外施用。还可用于施用活性成分的其他剂型包括作为用于局部施用的软膏剂、乳膏、滴剂、透皮贴剂或粉剂,作为用于眼部施用的眼用溶液或悬浮液形式即滴眼剂,作为用于吸入或鼻内施用的气雾剂喷雾剂或粉剂组合物,或者作为用于直肠或阴道施用的乳膏、软膏剂、喷雾剂或栓剂。

[0317] 明胶胶囊含有活性成分和粉末状载体,如乳糖、淀粉、纤维素衍生物、硬脂酸镁、硬脂酸等。类似的稀释剂可用于制造压缩片剂。片剂和胶囊都可制成持续释放产品,以在数小时内提供药物的连续释放。压缩片剂可以是糖衣或薄膜包衣以掩蔽任何令人不愉快的味道并保护片剂不受大气的影晌,或肠溶包衣以在胃肠道中选择性崩解。

[0318] 用于口服施用的液体剂型可含有着色剂和调味剂以增加患者的接受性。

[0319] 一般来说,水、合适的油、盐水、含水右旋糖(葡萄糖)和相关的糖溶液和二醇类(如丙二醇或聚乙二醇)是用于胃肠外溶液的合适载体。用于胃肠外施用的溶液优选含有活性成分的水溶性盐、合适的稳定剂,并且必要时还含有缓冲物质。单独或组合的抗氧化剂,如亚硫酸氢钠、亚硫酸钠或抗坏血酸,是合适的稳定剂。也使用柠檬酸和其盐以及EDTA钠。此外,胃肠外溶液可含有防腐剂,如苯扎氯铵、对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯和氯丁醇。

[0320] 合适的药物载体在本领域的标准参考文献Remington's Pharmaceutical Sciences, A.0sol中进行了描述。

[0321] 对于吸入施用,本发明的化合物可以来自加压包装或喷雾器的气雾剂喷雾剂的形式方便地递送。所述化合物也可作为可配制的粉末形式递送,并且粉末组合物可借助于吹入粉末吸入器装置吸入。用于吸入的优选递送系统是定量吸入(MDI)气雾剂,其可配制成式I-II的化合物在合适推进剂如碳氟化合物或烃类中的悬浮液或溶液。

[0322] 对于眼部施用,眼用制剂可用适当重量百分比的式I-II化合物的溶液或悬浮液配制在适当的眼用媒介物中,以使得所述化合物与眼表面保持接触足够的时间段以允许化合

物渗透眼睛的角膜和内部区域。

[0323] 用于施用本发明化合物的有用药物剂型包括但不限于硬明胶胶囊和软明胶胶囊、片剂、胃肠外注射剂和口服悬浮液。

[0324] 可通过填充标准的两片式硬明胶胶囊来制备大量的单位胶囊，每个胶囊具有100毫克粉末状活性成分、150毫克乳糖、50毫克纤维素和6毫克硬脂酸镁。

[0325] 可制备活性成分在可消化的油如大豆油、棉籽油或橄榄油中的混合物，并通过容积式泵将其注入明胶中以形成含有100毫克活性成分的软明胶胶囊。所述胶囊可被洗涤并干燥。

[0326] 可通过常规程序制备大量片剂，以使得剂量单位是100毫克活性成分、0.2毫克胶态二氧化硅、5毫克硬脂酸镁、275毫克微晶纤维素、11毫克淀粉和98.8毫克乳糖。可施加适当的包衣来增加适口性或延迟吸收。

[0327] 可通过在10体积%丙二醇中搅拌1.5重量%活性成分来制备适于注射施用的胃肠外组合物。所述溶液可用注射用水定容并灭菌。

[0328] 可制备用于口服施用的水性悬浮液，以使得每5毫升含有100毫克细碎的活性成分、100毫克羧甲基纤维素钠、5毫克苯甲酸钠、1.0克山梨糖醇溶液(U.S.P.)和0.025毫升香草醛。

[0329] 当本发明化合物逐步施用或与另一种治疗剂联合施用时，通常可使用相同的剂型。当以物理组合施用药物时，应根据组合药物的相容性选择剂型和施用途径。因此，术语共同施用应理解为包括同时或顺序施用两种药剂，或者可替代地作为两种活性组分的固定剂量组合施用。

[0330] 本发明还涉及一种药物组合物，所述药物组合物包含与药学上可接受的助剂和任选的其他治疗剂混合的具有通式I-II的化合物或其药学上可接受的盐。助剂在可与组合物的其它成分相容以及不对其接受者有害的意义上必须是“可接受的”。

[0331] 本发明还包括与适用于所述组合物的包装材料组合的如上所述的药物组合物，所述包装材料包括所述组合物用于如上所述的用途的使用说明书。

[0332] 活性成分或其药物组合物的确切剂量和施用方案可随特定化合物、施用途径以及有待向其施用药物的个体受试者的年龄和病状而变化。

[0333] 一般来说，胃肠外施用需要比其它更依赖于吸收的施用方法更低的剂量。然而，用于人的剂量优选含有每千克体重0.0001至100mg。所需的剂量可呈现为一个剂量或者在一天中以适当间隔施用的多个子剂量。剂量以及施用方案可在女性与男性接受者之间不同。

[0334] 组合疗法

[0335] 本发明的化合物及其盐和溶剂化物以及其生理学功能衍生物可单独或与其他治疗剂组合用于治疗与不适当的IL-17途径活性相关的疾病和病状。因此，根据本发明的组合疗法包括施用至少一种式(I-II)化合物或其药学上可接受的盐或其生理学功能衍生物，以及使用至少一种其他药物活性剂。式(I-II)的化合物和其他药物活性剂可一起或分开施用，并且当分开施用时，这可同时或以任何顺序依次进行。将选择式(I-II)化合物和其它药物活性剂的量和施用的相对时间以便实现所需的组合治疗作用。为了治疗炎性和自身免疫性疾病、类风湿性关节炎、银屑病、炎性肠病、强直性脊柱炎、SLE、葡萄膜炎、特应性皮炎、COPD、哮喘和变应性鼻炎，式(I-II)的化合物可与诸如以下的一种或多种其他活性剂组合：

(1) TNF- $\alpha$ 抑制剂; (2) 非选择性COX-1/COX-2抑制剂; (3) COX-2抑制剂; (4) 用于治疗炎性和自身免疫性疾病的其他药剂,包括糖皮质激素、甲氨蝶呤、来氟米特、柳氮磺胺吡啶、硫唑嘌呤、环孢菌素、他克莫司、青霉胺、布西拉明、阿克他利、咪唑立宾、氯苯扎利、环索奈德、羟氯喹、d-青霉胺、硫代苹果酸金、金诺芬或胃肠外或口服金、环磷酰胺、Lymphostat-B、BAFF/APRIL抑制剂和CTLA-4-Ig或其模拟物; (5) 白三烯生物合成抑制剂、5-脂氧合酶(5-LO)抑制剂或5-脂氧合酶活化蛋白(FLAP)拮抗剂; (6) LTD<sub>4</sub>受体拮抗剂; (7) PDE4抑制剂; (8) 抗组胺H<sub>1</sub>受体拮抗剂; (9)  $\alpha$ 1和 $\alpha$ 2肾上腺素能受体激动剂; (10) 抗胆碱能剂; (11)  $\beta$ -肾上腺素能受体激动剂; (12) 胰岛素样生长因子I型(IGF-1)模拟物; (13) 糖皮质激素; (14) 激酶抑制剂,如Janus激酶抑制剂(JAK 1和/或JAK2和/或JAK 3和/或TYK2)、p38MAPK和IKK2; (15) B细胞靶向生物制剂,如利妥昔单抗; (16) 选择性共刺激调节剂,如阿巴西普; (17) 白细胞介素抑制剂,如IL-1抑制剂阿那白滞素、IL-6抑制剂托珠单抗和IL 12/IL-23抑制剂优特克单抗。它也可与抗-IL17抗体组合以获得用于治疗炎性和自身免疫性疾病的相加/协同应答。

[0336] 本发明的化合物及其盐和溶剂化物以及其生理学功能衍生物可单独或与其他抗癌剂组合用于治疗癌症。

[0337] 本领域技术人员将清楚,在适当的情况下,其他治疗成分可以盐的形式(例如作为碱金属或胺盐或作为酸加成盐,或前药或作为酯,例如低级烷基酯,或作为溶剂化物,例如水合物)使用以优化治疗成分的活性和/或稳定性和/或物理特性,如溶解度。还将清楚的是,在适当的情况下,治疗成分可以光学纯形式使用。

[0338] 以上提及的组合可方便地存在以用于以药物组合物的形式使用,并且因此包含如上定义的组合连同药学上可接受的稀释剂或载体的药物组合物代表本发明的另一方面。这些组合对呼吸道疾病特别有价值,并且方便地适用于吸入或鼻内递送。

[0339] 此类组合的单独化合物可在分开的或组合的药物组合物中顺序或同时施用。优选地,单独化合物将在组合的药物组合物中同时施用。已知治疗剂的适当剂量将容易被本领域技术人员理解。

[0340] 因此,除了式I-II的化合物之外,本发明的药物组合物还包括还包含至少一种另外的治疗活性剂的那些。

[0341] 本发明还包括与一种或多种其他药物组合的式I-II化合物。

[0342] 制备式(I-II)化合物的方法

[0343] 用于制备本发明化合物的方法在以下方案和实施例中说明。鉴于本公开,其他合成方案对于本领域技术人员而言将是显而易见的。所述实施例说明式(I-II)化合物的制备,并且因此不应被认为限制所附权利要求书中提出的本发明。除非另外指明,否则所有变量是如先前所定义。

[0344] 通过NMR和/或LCMS分析式(I-II)的所有最终产物。通过NMR和/或TLC和/或LCMS分析中间体。大多数化合物通过反相HPLC、硅胶上MPLC、重结晶和/或搅拌(在溶剂中悬浮,然后过滤固体)纯化。反应过程之后是薄层色谱法(TLC)和/或LCMS和/或NMR,并且反应时间仅出于说明给出。

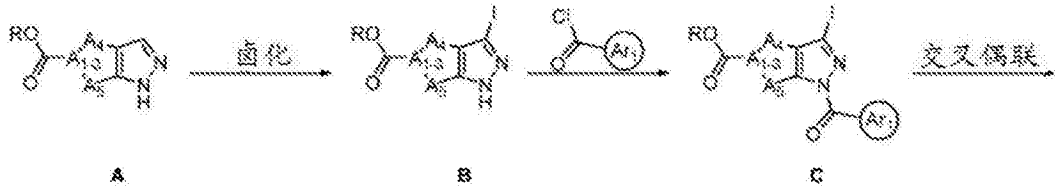
[0345] 本文所用的缩写如下:EtOAc:乙酸乙酯;PE:石油醚;EA:乙酸乙酯;DCM:二氯甲烷;Dppf:1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁;AcOH:乙酸;DMAC:N,N-二甲基乙酰胺;Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>:四(三苯基膦)钯(0);Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>: [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II);Ac<sub>2</sub>O:乙酸酐;

LiHMDS: 双(三甲基甲硅烷基)氨基锂; PhNTf<sub>2</sub>: N-苯基-双(三氟甲烷磺酰亚胺); S-Phos: 2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯基; X-Phos: 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基; CPME: 环戊基甲醚; DMAP: 4-二甲氨基吡啶; TEA: 三乙胺; THF: 四氢呋喃; PYAOP: 六氟磷酸(7-氮杂苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基磷。

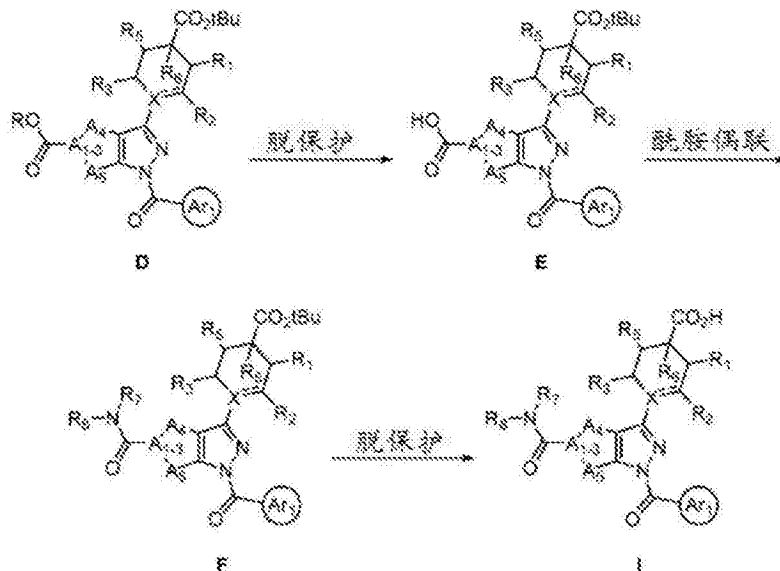
[0346] 方案

[0347] 方案1说明制备本发明化合物的一般方法。从化合物A的卤化开始,然后在碱存在下用羧酸或酰基氯进行N-酰化导致形成化合物C。随后进行交叉偶联,接着进行酯水解得到化合物E。标准酰胺偶联得到中间体F。酯脱保护导致最终产物I的形成。

[0348] 方案1

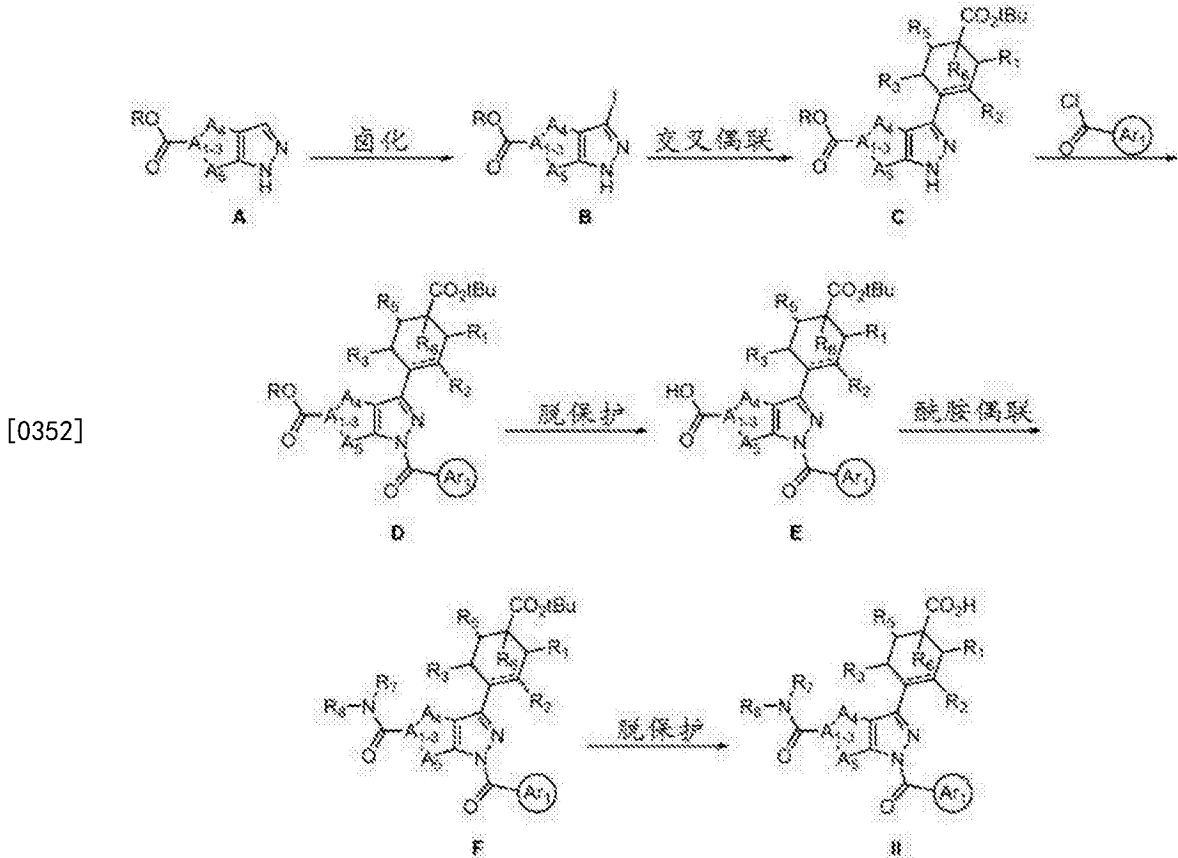


[0349]



[0350] 方案2说明制备本发明化合物的一般方法。从化合物A的卤化开始,然后进行铃木交叉偶联得到化合物C。在碱存在下用羧酸或酰基氯进行N-酰化导致形成化合物D,酯水解产生化合物E,其经历标准酰胺偶联得到化合物F。酯脱保护导致最终产物II的形成。

[0351] 方案2

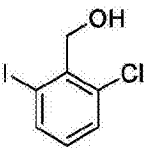
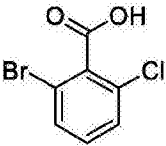
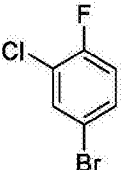
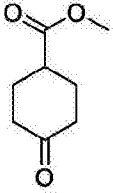
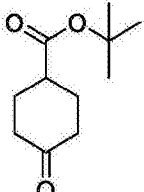
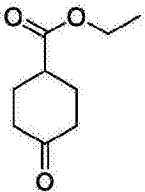
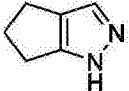
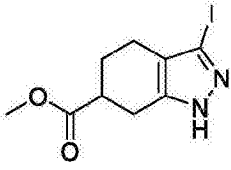


[0353] 可商购的/先前描述的材料

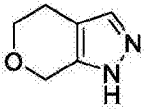
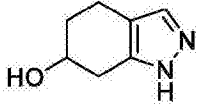
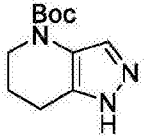
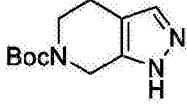
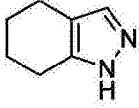
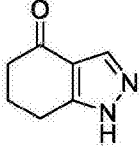
[0354] 下表列出商业来源,以及先前公开的用于合成中间体中使用的化学材料的合成途径以及本发明的实施例。所述列表不意图以任何方式是穷尽的、排他性的或限制性的。

[0355]

结构	来源
	Matrix Scientific
	Sigma Aldrich

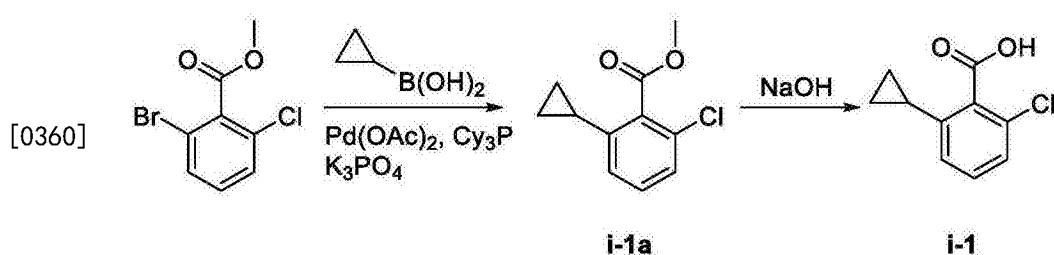
结构	来源
	Spectra Group Limited Inc
	Sigma Aldrich
	Sigma Aldrich
	Matrix Scientific
	Astatech Inc
	Sigma Aldrich
	Matrix Scientific
	Enamine

[0356]

结构	来源
	Anichem Inc
	Enamine
[0357] 	Combi-Blocks Inc
	Enovation Chemicals Llc
	Sigma Aldrich
	Chembridge Corporation

[0358] 中间体:

[0359] 中间体 i-1



[0361] 2-氯-6-环丙基苯甲酸

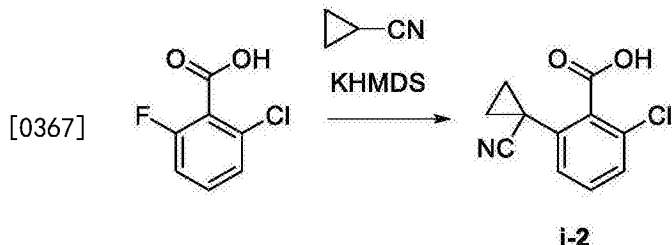
[0362] 步骤1. 2-氯-6-环丙基苯甲酸甲酯 (i-1a) 的制备

[0363] 将2-溴-6-氯苯甲酸甲酯 (1.0g, 4.0mmol)、环丙基硼酸 (516mg, 6.0mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (90mg, 0.4mmol)、Cy<sub>3</sub>P (224mg, 0.8mmol) 和K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2.5g, 12.0mmol) 在甲苯 (20mL) 和H<sub>2</sub>O (2.5mL) 中混合。将所述混合物在N<sub>2</sub>气氛下在100℃搅拌14小时。将所述混合物冷却并倒入水中。将所述混合物用EtOAc萃取, 并且将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。将残余物通过快速色谱法(石油/EtOAc 15/1)纯化以得到标题化合物。MS: 211 (M+1)。

[0364] 步骤2. 2-氯-6-环丙基苯甲酸 (i-1) 的制备

[0365] 将NaOH(380mg, 9.5mmol)添加到2-氯-6-环丙基苯甲酸甲酯(200mg, 0.95mmol)在EtOH(15mL)和H<sub>2</sub>O(6mL)中的溶液。将所得溶液在80℃搅拌过夜。将混合物冷却并用2N HCl酸化至pH=2至3。然后用EtOAc萃取混合物。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩以得到标题化合物。MS:197(M+1)。

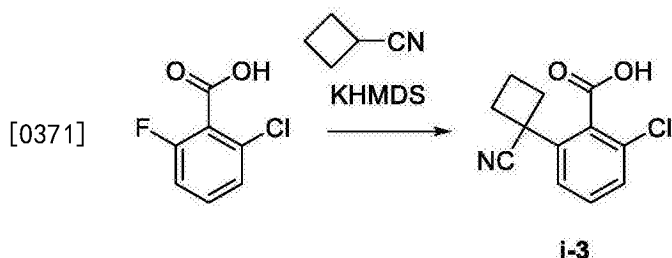
[0366] 中间体i-2



[0368] 2-氯-6-(1-氰基环丙基)苯甲酸

[0369] 在-40℃向2-氯-6-氟苯甲酸(5.00g, 28.6mmol)和环丙烷甲腈(20.0g, 298mmol)在THF(5mL)中的溶液逐滴添加KHMDS(75mL, 1.0M于THF 75mmol中)。将反应混合物缓慢升温并在70℃加热16小时,然后冷却至室温。将反应物用1N HCl酸化,并用EtOAc萃取。将合并的有机层浓缩并将残余物通过色谱法(0%-80%乙酸乙酯/戊烷)纯化并通过制备型HPLC(CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O+0.1%TFA)重新纯化以得到2-氯-6-(1-氰基环丙基)苯甲酸。MS:222(M+1)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ12.9-13.1(brs, 1H), 7.53(dd, 1H, J=8.4, 1.2Hz), 7.48(dd, 1H, J=8.4, 1.2Hz), 7.45(t, 1H, J=8.4Hz), 1.60-1.63(m, 2H), 1.35-1.38(m, 2H)。

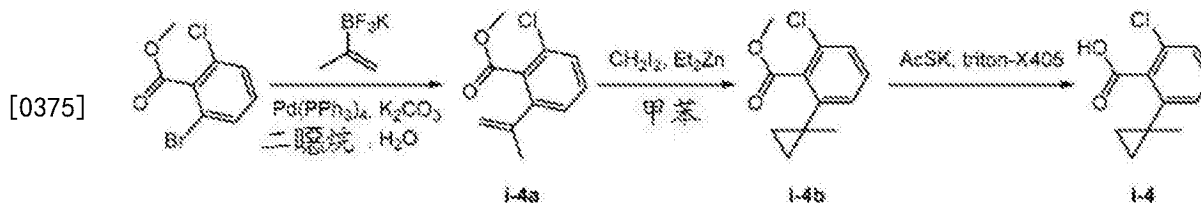
[0370] 中间体i-3



[0372] 2-氯-6-(1-氰基环丁基)苯甲酸

[0373] 在0℃向环丁烷甲腈(0.70g, 8.6mmol)和2-氯-6-氟苯甲酸(0.5g, 2.9mmol)在THF(9.6mL)中的混合物添加KHMDS(0.5M于甲苯中, 12.6mL, 6.3mmol)。将所得混合物在70℃加热3小时,然后冷却、真空浓缩。将残余物溶于20mL H<sub>2</sub>O中,并用Et<sub>2</sub>O萃取三次。将水层用2N HCl酸化,并用CHCl<sub>3</sub>/i-PrOH(3:1)萃取。将合并的有机物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩。粗残余物直接使用。MS:236(M+1)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ12.9-13.1(brs, 1H), 7.51(dd, 1H, J=8.4, 1.2Hz), 7.46(t, 1H, J=8.4Hz), 7.30(dd, 1H, J=8.4, 1.2Hz), 2.56-2.68(m, 4H), 2.22-2.32(m, 1H), 1.84-1.90(m, 1H)。

[0374] 中间体i-4



[0376] 2-氯-6-(1-甲基环丙基)苯甲酸

[0377] 步骤1. 2-氯-6-(丙-1-烯-2-基)苯甲酸酯(i-4a)的制备

[0378] 在N<sub>2</sub>气氛下向2-溴-6-氯苯甲酸甲酯(5.00g, 20.0mmol)和三氟(丙-1-烯-2-基)硼酸钾(4.00g, 27.0mmol)于二噁烷(30mL)和水(5mL)中的溶液添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(460mg, 0.40mmol)。将所得混合物在100℃搅拌16小时,然后冷却至室温,过滤并用DCM和水洗涤。将有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速色谱法(0%-5%在石油醚中的EtOAc)纯化以得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.25-7.31(m, 2H), 7.11-7.17(m, 1H), 5.13(s, 1H), 4.95(s, 1H), 3.85(s, 3H), 2.04(s, 3H)。

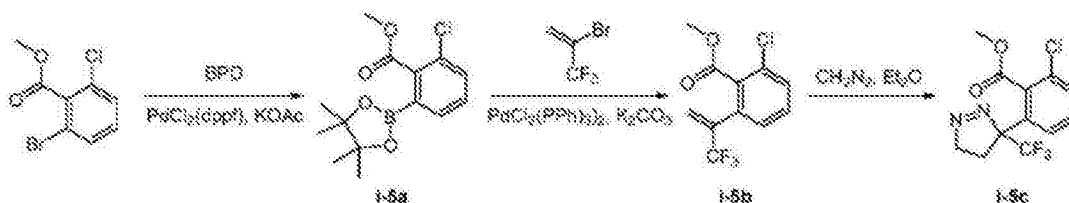
[0379] 步骤2. 2-氯-6-(1-甲基环丙基)苯甲酸甲酯(i-4b)的制备

[0380] 在0℃向2-氯-6-(丙-1-烯-2-基)苯甲酸甲酯(2.00g, 9.50mmol)于甲苯(6mL)中的溶液添加二碘甲烷(4.0mL, 47.5mmol),随后在N<sub>2</sub>气氛下添加1.0M Et<sub>2</sub>Zn(47.4mL, 47.4mmol)。将反应混合物升温至室温,搅拌1小时,然后在60℃加热2天。然后将反应混合物冷却至0℃,添加另外的二碘甲烷(4.0mL, 47.5mmol),随后在N<sub>2</sub>气氛下添加Et<sub>2</sub>Zn(47.4mL, 47.4mmol)。然后将反应物在60℃加热过夜。将反应混合物冷却,用NH<sub>4</sub>Cl溶液淬灭,并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩,将残余物通过快速色谱法(0%至10%于石油醚中的EtOAc)纯化以得到含有一些起始材料的粗产物。将产物溶解于CH<sub>3</sub>CN(10mL)和水(1mL)中,随后在0℃添加NMO(500mg, 4.27mmol)和钨酸钾(vi)二水合物(20mg, 0.05mmol)。将所得混合物升温至室温,搅拌24小时,用Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>溶液淬灭,用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速色谱法(0%-10%在石油醚中的EtOAc)、然后制备型TLC(石油醚:EtOAc=20:1)纯化以得到标题化合物。MS: 225(M+1)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.23-7.28(m, 2H), 7.08-7.15(m, 1H), 3.90(m, 3H), 1.28(s, 3H), 0.71-0.74(m, 2H), 0.55-0.60(m, 2H)。

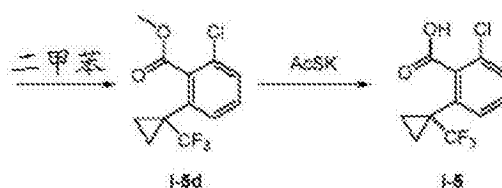
[0381] 步骤3. 2-氯-6-(1-甲基环丙基)苯甲酸(i-4)的制备

[0382] 向2-氯-6-(1-甲基环丙基)苯甲酸甲酯(320mg, 1.42mmol)于DMF(5mL)中的溶液添加硫代乙酸钾(651mg, 5.70mmol),随后添加聚乙二醇叔-辛基苯基醚(73mg, 0.14mmol)。将所得混合物在130℃搅拌5小时,冷却至室温,用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。将残余物通过制备型TLC(EtOAc:DCM=2:1)、然后制备型HPLC纯化以得到标题化合物。MS: 211(M+1)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.31-7.36(m, 1H), 7.25-7.29(m, 2H), 1.39(s, 3H), 0.85-0.90(m, 2H), 0.67-0.74(m, 2H)。

[0383] 中间体i-5



[0384]



[0385] 2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酸

[0386] 步骤1. 2-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酸甲酯(i-5a)的制备

[0387] 在N<sub>2</sub>气氛下向2-溴-6-氯苯甲酸甲酯(7.50g, 30.1mmol)于二噁烷(65mL)中的溶液添加双(频哪醇基)二硼(15.3g, 60.3mmol)、AcOK(3.54g, 36.1mmol)和PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.66g, 0.90mmol),然后将所得混合物在100℃搅拌18小时,冷却至室温,过滤并浓缩,将残余物通过色谱法(0%-3%在石油醚中的EtOAc)纯化以得到标题化合物。MS: 297 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.67 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.29-7.39 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.32 (s, 12H)。

[0388] 步骤2. 2-氯-6-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)苯甲酸甲酯(i-5b)的制备

[0389] 将双(三苯基膦)氯化钯(ii)(120mg, 0.171mmol)添加到2-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酸甲酯(2.00g, 6.74mmol)、2-溴-3,3,3-三氟丙-1-烯(3.54g, 20.23mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.86g, 13.49mmol)于THF(25mL)和水(2mL)中的溶液。将所得混合物在70℃搅拌5小时。将混合物真空浓缩并通过色谱法(0%-5%在石油醚中的EtOAc)纯化以得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.43-7.49 (m, 1H), 7.37 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.86 (s, 3H)。

[0390] 步骤3. 2-氯-6-(3-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯(i-5c)的制备

[0391] 将重氮甲烷(300mL, 75.0mmol于Et<sub>2</sub>O中)添加到2-氯-6-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)苯甲酸甲酯(1.03g, 3.89mmol)于DCM(10mL)中的溶液。将所得混合物在0℃搅拌24小时,并用AcOH(1mL)淬灭。然后将反应混合物真空浓缩并通过硅胶柱色谱法(0%-10%在石油醚中的EtOAc)纯化以得到标题化合物。MS: 307 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.60 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.46-7.52 (m, 1H), 7.43 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.83-4.96 (m, 1H), 4.63 (td, J=17.8Hz, 8.7Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 1.94-2.06 (m, 1H)。

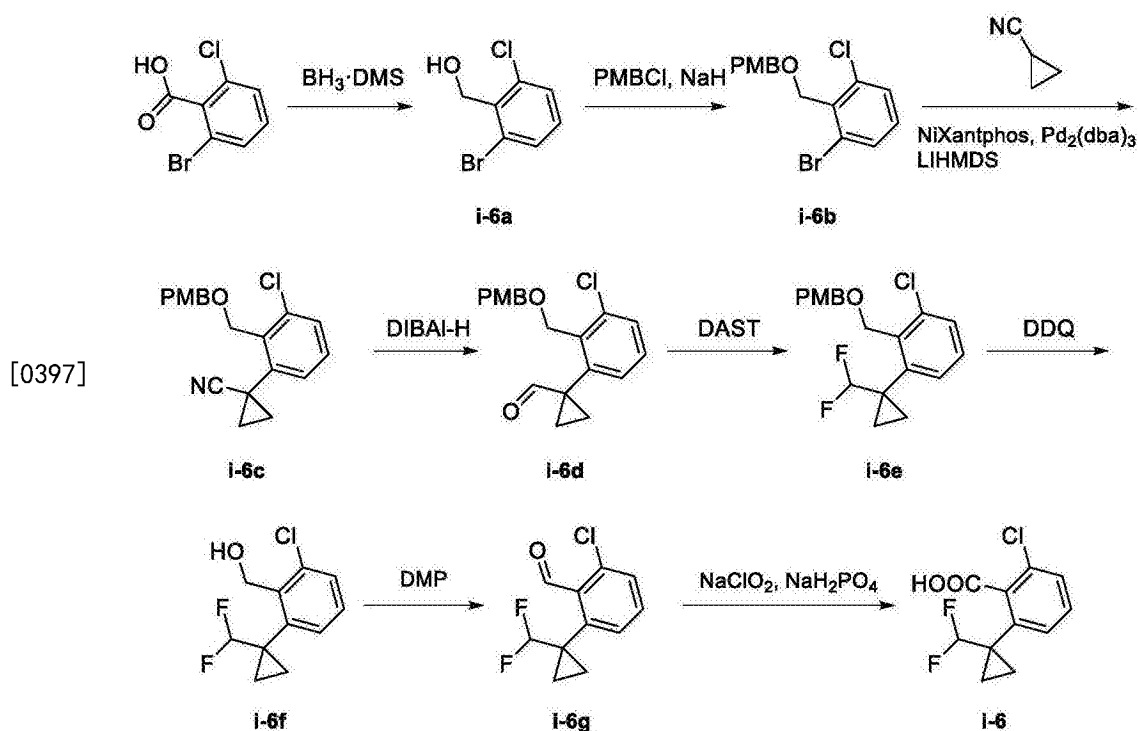
[0392] 步骤4. 2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酸甲酯(i-5d)的制备

[0393] 将2-氯-6-(3-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯(900mg, 2.93mmol)于二甲苯(5.0mL)中的溶液在130℃加热6小时,然后冷却至室温,通过硅胶色谱法(石油醚:EtOAc=10:1)纯化以得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.45 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.35 (d, J=7.8Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.33-1.40 (m, 2H), 1.11-1.19 (m, 2H)。

[0394] 步骤5. 2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酸(i-5)的制备

[0395] 向2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酸甲酯(600mg, 2.15mmol)于DMF(1mL)中的溶液添加硫代乙酸钾(984mg, 8.61mmol),随后添加聚乙二醇叔-辛基苯基醚(111mg, 0.22mmol)。将所得混合物在130℃加热2小时,且然后冷却至室温。将混合物通过制备型HPLC纯化以得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.36-7.48 (m, 2H), 7.28-7.36 (m, 1H), 1.32-1.41 (m, 2H), 1.15-1.19 (m, 2H)。

[0396] 中间体i-6



[0398] 2-氯-6-(1-(二氟甲基)环丙基)苯甲酸

[0399] 步骤1. (2-溴-6-氯苯基)甲醇 (i-6a) 的制备

[0400] 在0℃向2-溴-6-氯苯甲酸 (20g, 85mmol) 于THF (200mL) 中的溶液缓慢添加 $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$  (42.5mL, 425mmol)。将所得溶液在80℃加热17小时。将反应冷却并小心地用MeOH (100mL) 和NaClO (水溶液, 100mL) 淬灭, 然后在减压下除去大部分THF和MeOH, 并过滤剩余的水相。将滤液用EtOAc (4×30mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (石油醚:EtOAc = 50:1-20:1) 纯化以得到标题化合物。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.12 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 4.99 (d,  $J=3.5\text{Hz}$ , 2H), 2.08-2.29 (m, 1H)。

[0401] 步骤2. 1-溴-3-氯-2-(((4-甲氧基苄基)氧基)甲基)苯 (i-6b) 的制备

[0402] 在0℃向(2-溴-6-氯苯基)甲醇 (18.41g, 83mmol) 于THF (200mL) 中的溶液添加NaH (60%, 4.99g, 125mmol)。在将混合物搅拌0.5小时后, 添加1-(氯甲基)-4-甲氧基苯 (15.62g, 100mmol)。将混合物在0℃搅拌3小时, 且然后在室温下搅拌17小时。将混合物用 $\text{H}_2\text{O}$  (80mL) 淬灭, 用EtOAc (3×100mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (80mL) 洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (石油醚:EtOAc = 100:1-50:1) 纯化以得到标题化合物。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.30-7.43 (m, 3H), 7.07-7.15 (m, 1H), 6.89 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 4.80 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.81 (s, 3H)。

[0403] 步骤3. 1-(3-氯-2-(((4-甲氧基苄基)氧基)甲基)苯基)-环丙烷甲腈 (i-6c) 的制备

[0404] 将4,6-双(二苯基膦基)-10H-吩噻嗪 (1.94g, 3.51mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (1.61g, 1.76mmol) 溶解于THF (100mL) 中。将所述混合物在 $\text{N}_2$ 下在室温下搅拌30分钟。添加1-溴-3-氯-2-(((4-甲氧基苄基)氧基)甲基)苯 (12g, 35.13mmol) 和环丙烷甲腈 (2.88g, 42.85mmol)。然后立即添加LHMDS (52.8mL, 52.8mmol) (1.0M于THF中)。将所述混合物在 $\text{N}_2$ 下

在80℃搅拌18小时。将混合物冷却并用饱和NH<sub>4</sub>Cl (100mL) 淬灭,并用乙酸乙酯(4x 60mL) 萃取混合物。将合并的有机级分用盐水(50mL) 洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱快速色谱法纯化,用EtOAc/石油醚=0%-20%洗脱以得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35-7.42 (m, 3H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 6.92 (d, J=8.6Hz, 2H), 4.80-4.91 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.77-3.91 (m, 3H), 1.57-1.60 (m, 2H), 1.38-1.45 (m, 2H)。

步骤4. 1-(3-氯-2-(((4-甲氧基苄基)氧基)甲基)苯基)-环丙烷甲醛(i-6d)的制备

[0406] 在室温下将二异丁基氢化铝(55mL, 55.0mmol) (1.0M于甲苯中) 添加到1-(3-氯-2-(((4-甲氧基苄基)氧基)甲基)苯基)-环丙烷甲醛(9g, 27.5mmol) 于甲苯(60mL) 中的搅拌混合物,并将混合物在室温下搅拌2小时。将所述混合物冷却至0℃,添加i-PrOH(12mL)。在0℃搅拌30分钟后,添加盐酸(1M, 60mL) 并用乙酸乙酯(4x 50mL) 萃取混合物。将合并的有机级分用盐水(饱和, 50mL) 洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并在减压下蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱快速色谱法(EtOAc/石油醚=0%-10%) 纯化以得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.16 (s, 1H), 7.39 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.23 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.16-7.22 (m, 1H), 6.89 (d, J=8.6Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.58 (d, J=2.9Hz, 2H), 1.38-1.47 (m, 2H)。

步骤5. 甲基1-氯-3-(1-(二氟甲基)环丙基)-2-(((4-甲氧基苄基)氧基)甲基)苯基(i-6e)的制备

[0408] 在室温下将DAST(2.80mL, 21.16mmol) 添加到1-(3-氯-2-(((4-甲氧基苄基)氧基)甲基)苯基)环丙烷甲醛(3.5g, 10.58mmol) 于DCM(40mL) 中的搅拌混合物,并将混合物在30℃搅拌18小时。将混合物浓缩至干燥。将残余物通过硅胶柱快速色谱法(EtOAc/石油醚=0%-5%) 纯化以得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29-7.40 (m, 4H), 7.19-7.25 (m, 1H), 6.89-6.93 (m, 2H), 5.57-5.91 (m, 1H), 4.71-4.82 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.17 (s, 2H), 1.04 (d, J=2.3Hz, 2H)。

步骤6. (2-氯-6-(1-(二氟甲基)环丙基)苯基)甲醇(i-6f)的制备

[0410] 在室温下将DDQ(1.930g, 8.50mmol) 添加到1-氯-3-(1-(二氟甲基)环丙基)-2-(((4-甲氧基苄基)氧基)甲基)苯(2g, 5.67mmol) 于DCM(12mL) 和水(2mL) 中的搅拌混合物,并将混合物在室温下搅拌18小时。将混合物过滤,并将滤饼用二氯甲烷(30mL) 洗涤,将合并的有机级分用Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>(饱和的, 2x 20mL) 洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩。将残余物溶解于MeOH(10mL) 中,在0℃下添加NaBH<sub>4</sub>(0.643g, 17.01mmol)。在0℃将混合物搅拌2小时后,添加水(5mL)。将混合物真空浓缩以除去大部分MeOH,且然后用乙酸乙酯(3x 15mL) 萃取。将合并的有机级分用盐水(20mL) 洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱快速色谱法(EtOAc/石油醚=0%-15%) 纯化以得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 (dd, J=14.0Hz, 7.8Hz, 2H), 7.22-7.27 (m, 1H), 5.52-5.87 (m, 1H), 4.93-5.13 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 1H), 1.30 (s, 2H), 1.09 (brs, 2H)。

步骤7. 2-氯-6-(1-(二氟甲基)环丙基)苯甲醛(i-6g)的制备

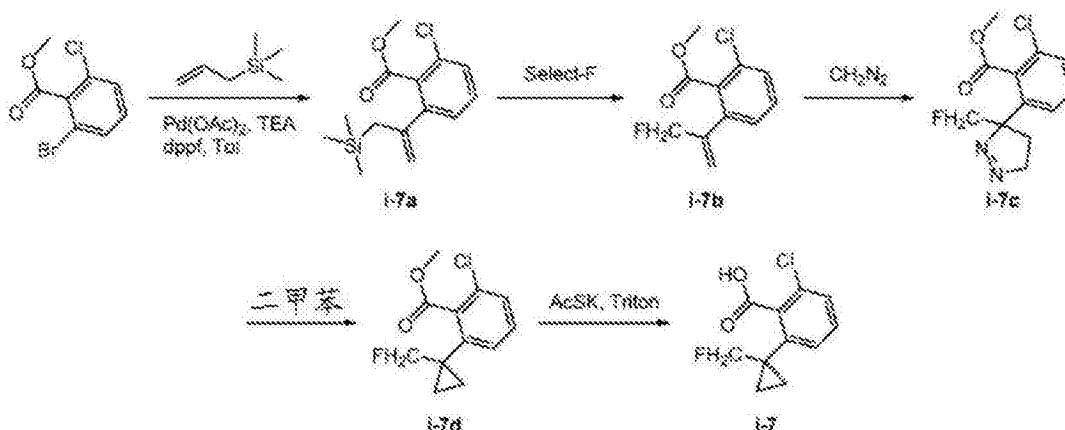
[0412] 在室温下将DMP(3.10g, 7.31mmol) 添加到(2-氯-6-(1-(二氟甲基)环丙基)苯基)甲醇(0.85g, 3.65mmol) 于DCM(10mL) 中的搅拌混合物,并将混合物在室温下搅拌5小时。将

混合物用DCM (20mL) 稀释, 过滤并将滤饼用二氯甲烷 (20mL) 洗涤。将滤液浓缩并通过硅胶柱快速色谱法 (EtOAc/石油醚=0%-10%) 纯化以得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.61 (s, 1H), 7.41-7.55 (m, 3H), 5.97-6.28 (m, 1H), 1.33-1.39 (m, 2H), 0.80 (brs, 2H)。

[0413] 步骤8. 2-氯-6-(1-(二氟甲基)环丙基)苯甲酸 (i-6) 的制备

[0414] 在室温下将2-甲基丁-2-烯 (1.672g, 23.85mmol) 添加到2-氯-6-(1-(二氟甲基)环丙基)苯甲醛 (0.55g, 2.385mmol) 于t-BuOH (10mL) 中的搅拌混合物。然后添加H<sub>2</sub>O (3mL) 中的磷酸二氢钠 (0.515g, 4.29mmol) 和H<sub>2</sub>O (2mL) 中的亚氯酸钠 (0.324g, 3.58mmol)。将混合物在室温下搅拌18小时, 用乙酸乙酯 (20mL) 和盐酸 (1M, 3mL) 稀释。将混合物用乙酸乙酯 (4x 15mL) 萃取, 用盐水 (20mL) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下蒸发溶剂。将残余物通过制备型HPLC (反相C-18柱) 纯化, 用乙腈/水+0.1% HCOOH洗脱以得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29-7.72 (m, 3H), 5.96-6.32 (m, 1H), 1.30 (brs, 2H), 1.02 (brs, 2H)。

[0415] 中间体 i-7



[0416]

[0417] 2-氯-6-(1-(氟甲基)环丙基)苯甲酸

[0418] 步骤1. 2-氯-6-(3-(三甲基甲硅烷基)丙-1-烯-2-基)苯甲酸甲酯 (i-7a) 的制备

[0419] 向2-溴-6-氯苯甲酸甲酯 (4.6g, 18.44mmol)、TEA (7.71mL, 55.3mmol) 和烯丙基三甲基硅烷 (2.74g, 23.97mmol) 于甲苯 (150mL) 中的混合物添加Pd (OAc)<sub>2</sub> (0.207g, 0.922mmol) 和DPPF (1.022g, 1.844mmol)。将所述混合物在N<sub>2</sub>下在130℃搅拌18小时。TLC显示大部分起始材料被保留。添加烯丙基三甲基硅烷 (2.74g, 23.97mmol)、TEA (7.71mL, 55.3mmol)、Pd (OAc)<sub>2</sub> (0.207g, 0.922mmol) 和DPPF (1.022g, 1.844mmol), 并将所述混合物再搅拌18小时。然后在另外18小时后重复上述操作。将混合物冷却, 用水 (100mL) 稀释并用EtOAc (3\*150mL) 萃取。将有机层真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用石油醚洗脱以得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 (brs, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.13 (d, J=3.5Hz, 1H), 4.97 (d, J=7.8Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.90 (s, 2H), -0.07 (s, 9H)。

[0420] 步骤2. 2-氯-6-(3-氟丙-1-烯-2-基)苯甲酸甲酯 (i-7b) 的制备

[0421] 向2-氯-6-(3-(三甲基甲硅烷基)丙-1-烯-2-基)苯甲酸甲酯 (4.5g, 15.91mmol) 于MeCN (100mL) 中的溶液添加Selectfluor (14.09g, 39.8mmol)。将混合物在室温下搅拌24小时。将混合物真空浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法 (100%石油醚) 纯化以得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31-7.43 (m, 2H), 7.20 (d, J=7.4Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.81-3.92 (m, 3H)。

[0422] 步骤3. 2-氯-6-(3-(氟甲基)-4,5-二氢-3H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯 (i-7c) 的制

备

[0423] 在0℃-5℃向2-氯-6-(3-氟丙-1-烯-2-基)苯甲酸甲酯(1g, 4.37mmol)于Et<sub>2</sub>O(10mL)中的溶液添加重氮甲烷(43.7mL, 21.87mmol)(在Et<sub>2</sub>O中约0.5M)。将混合物在室温下静置18小时,然后将混合物真空浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法(石油醚:EtOAc=4:1)纯化以得到标题化合物。MS:271(M+1)。

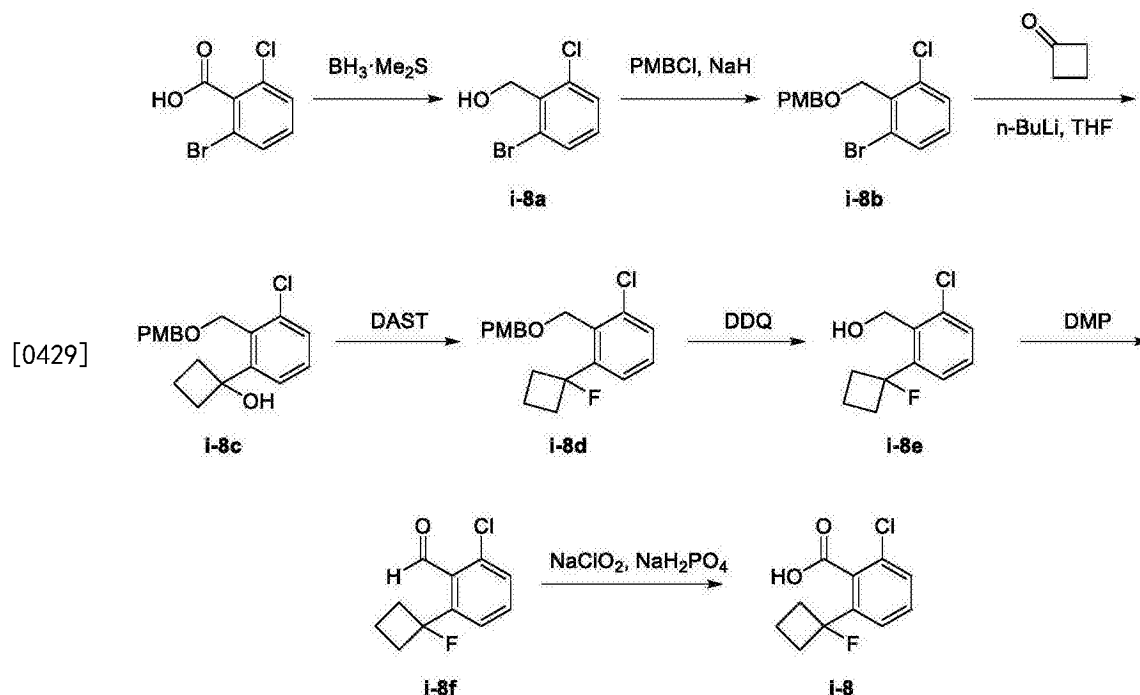
[0424] 步骤4. 2-氯-6-(1-(氟甲基)环丙基)苯甲酸甲酯(i-7d)的制备

[0425] 将2-氯-6-(3-(氟甲基)-4,5-二氢-3H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯(700mg, 2.59mmol)于二甲苯(50mL)中的溶液在150℃搅拌18小时。将混合物冷却至室温且真空浓缩。将残余物通过硅胶上制备型-TLC(石油醚:EtOAc=1:20)纯化以得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.39(d, J=6.6Hz, 1H), 7.29-7.36(m, 2H), 4.45(s, 1H), 4.33(s, 1H), 3.95(s, 3H), 0.95(s, 4H)。

[0426] 步骤5. 2-氯-6-(1-(氟甲基)环丙基)苯甲酸(i-7)的制备

[0427] 将硫代乙酸钾(424mg, 3.71mmol)添加到2-氯-6-(1-(氟甲基)环丙基)苯甲酸甲酯(300mg, 1.236mmol)和TRITON®X-114(63mg, 0.122mmol)于DMF(20mL)中的搅拌混合物,并将所述混合物在130℃搅拌2小时。将混合物冷却,添加盐酸(1M, 8mL),并将所述混合物用乙酸乙酯(3x 50mL)萃取。将合并的有机物在减压下蒸发并通过制备型HPLC(反相C-18柱)纯化,用乙腈/水+0.1%TFA洗脱以得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.44(d, J=6.8Hz, 1H), 7.31-7.41(m, 2H), 4.50(s, 1H), 4.38(s, 1H), 1.04(d, J=7.3Hz, 4H)。

[0428] 中间体i-8



[0430] 2-氯-6-(1-氟环丁基)苯甲酸

[0431] 步骤1. (2-溴-6-氯苯基)甲醇(i-8a)的制备

[0432] 在5℃将BH<sub>3</sub>·Me<sub>2</sub>S(31.9mL, 10mol/L)逐滴添加到2-溴-6-氯苯甲酸(15.00g, 63.7mmol)于无水THF(60mL)中的搅拌溶液。将所得混合物在5℃搅拌2小时,缓慢升温并在70℃搅拌16小时。将混合物在冰水浴中冷却,通过缓慢滴加饱和NH<sub>4</sub>Cl(50mL)淬灭。将所得

悬浮液过滤,并将滤饼用EtOAc (100mL) 洗涤。将滤液真空浓缩以得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.56 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 5.19 (brs, 1H), 4.67 (s, 2H)。

[0433] 步骤2. 1-溴-3-氯-2-(((4-甲氧基苄基)氧基)甲基)苯 (i-8b) 的制备

[0434] 在5℃将氢化钠 (60%, 3.29g, 82mmol) 分批添加到 (2-溴-6-氯苄基) 甲醇 (14.00g, 63.2mmol) 于无水DMF (140mL) 中的搅拌溶液。在搅拌30分钟后,逐滴添加1-(氯甲基)-4-甲氧基苯 (10.3mL, 76mmol)。将所得混合物在5℃搅拌30分钟,然后升温并在室温下搅拌2小时。将混合物冷却至5℃,通过缓慢添加饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (150mL) 淬灭。将混合物用EtOAc (200mL\*3) 萃取,将合并的有机相用盐水 (100mL\*4) 洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。将残余物经由柱色谱法 (石油醚中的EtOAc:0%至10%) 纯化以得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.50 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.29-7.38 (m, 3H), 7.05-7.13 (m, 1H), 6.88 (d, J=8.6Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.80 (s, 3H)。

[0435] 步骤3. 1-(3-氯-2-(((4-甲氧基苄基)氧基)甲基)苯基)环丁醇 (i-8c) 的制备

[0436] 在氮气氛下在-65℃将正丁基锂 (9.2mL, 23.00mmol) (2.5M于己烷中) 逐滴添加1-溴-3-氯-2-(((4-甲氧基苄基)氧基)甲基)苯 (6.00g, 17.56mmol) 于无水THF (40mL) 中的搅拌溶液。在-65℃搅拌1小时后,逐滴添加环丁酮 (2.0mL, 26.8mmol)。将所得混合物在-65℃再搅拌2小时,然后缓慢升温并在室温下搅拌15小时。将混合物用EtOAc (50mL) 稀释,通过缓慢添加饱和NH<sub>4</sub>Cl (30mL) 和盐水 (30mL) 淬灭。将有机相分离并将水相用EtOAc (50mL\*2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。将残余物经由柱色谱法 (石油醚中的EtOAc:0%至15%) 纯化以得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.31-7.33 (m, 1H), 7.22-7.29 (m, 4H), 6.86 (d, J=8.2Hz, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.49-4.56 (m, 2H), 4.43 (brs, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.50-2.61 (m, 2H), 2.33-2.43 (m, 2H), 2.15-2.27 (m, 1H), 1.67-1.75 (m, 1H)。

[0437] 步骤4. 1-氯-3-(1-氟环丁基)-2-(((4-甲氧基苄基)氧基)甲基)-苯 (i-8d) 的制备

[0438] 在N<sub>2</sub>下在5℃将DAST (0.50mL, 3.78mmol) 以小滴添加到1-(3-氯-2-(((4-甲氧基苄基)氧基)甲基)苯基)环丁醇 (1.00g, 3.00mmol) 于无水DCM (20mL) 中的搅拌溶液。将所得混合物在5℃搅拌1小时。将反应物在剧烈搅拌下通过滴加饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (10mL) 淬灭。将有机相分离并浓缩,将残余物经由柱色谱法 (石油醚中的EtOAc:0%至6%) 纯化以得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.34 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.20-7.28 (m, 3H), 7.14-7.19 (m, 1H), 6.80 (d, J=8.5Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.65-2.79 (m, 2H), 2.47-2.62 (m, 2H), 1.95-2.08 (m, 1H), 1.53-1.63 (m, 1H)。

[0439] 步骤5. (2-氯-6-(1-氟环丁基)苯基)甲醇 (i-8e) 的制备

[0440] 将1-氯-3-(1-氟环丁基)-2-(((4-甲氧基苄基)氧基)甲基)苯 (1.25g, 3.73mmol) 和4,5-二氯-3,6-二氧代环己-1,4-二烯-1,2-二甲腈 (1.70g, 7.49mmol) 于DCM (10mL) 和水 (1mL) 中的混合物在室温下搅拌3小时。将悬浮液过滤并用DCM (10mL) 洗涤。将滤液用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (5mL) 洗涤,且然后浓缩。将残余物经由柱色谱法 (石油醚中的EtOAc:0%至20%) 纯化以得到 (2-氯-6-(1-氟环丁基)苯基) 甲醇和4-甲氧基苯甲醛的混合物。将此混合物溶解于MeOH (5mL) 中,添加NaBH<sub>4</sub> (130mg, 3.44mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。

将混合物浓缩并经由柱色谱法(石油醚中的EtOAc:0%至35%)纯化残余物以得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.43 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.22-7.30 (m, 1H), 4.83 (d, J=5.9Hz, 2H), 2.63-2.81 (m, 4H), 2.28 (d, J=4.3Hz, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 1.62-1.72 (m, 1H)。

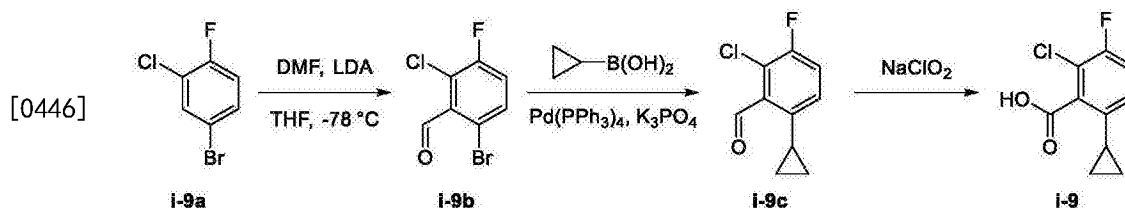
[0441] 步骤6. 2-氯-6-(1-氟环丁基)苯甲醛(i-8f)的制备

[0442] 将(2-氯-6-(1-氟环丁基)苯基)甲醇(200mg, 0.932mmol)和戴斯-马丁高碘烷(593mg, 1.40mmol)于DCM(5mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将反应悬浮液过滤,并将滤饼用DCM(5mL)洗涤,浓缩滤液。将残余物经由柱色谱法(石油醚中的EtOAc:0%至15%)纯化以得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ10.47 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.36-7.48 (m, 3H), 2.60-2.74 (m, 4H), 2.05-2.15 (m, 1H), 1.67-1.78 (m, 1H)。

[0443] 步骤7. 2-氯-6-(1-氟环丁基)苯甲酸(i-8)的制备

[0444] 将2-氯-6-(1-氟环丁基)苯甲醛(200mg, 0.941mmol)、磷酸二氢钠(226mg, 1.881mmol)、2-甲基丁-2-烯(1.0mL, 9.44mmol)于t-BuOH(5mL)中的混合物在室温下搅拌30分钟。在5°C逐滴添加亚氯酸钠(128mg, 1.411mmol)于水(1mL)中的溶液,且然后将反应混合物在室温下搅拌16小时。将混合物浓缩并用水(5mL)稀释,用EtOAc(10mL\*5)萃取。将合并的有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩以得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.32-7.46 (m, 3H), 4.87 (brs, 1H), 2.60-2.78 (m, 4H), 2.08-2.19 (m, 1H), 1.73-1.84 (m, 1H)。

[0445] 中间体i-9



[0447] 2-氯-6-环丙基-3-氟苯甲酸

[0448] 步骤1. 6-溴-2-氯-3-氟苯甲醛(i-9b)的制备

[0449] 在-78°C向4-溴-2-氯-1-氟苯(5.00g, 23.9mmol)于THF(40mL)中的溶液逐滴添加二异丙基氨基锂(14.3mL, 28.6mmol)。将所得混合物在-78°C搅拌2小时,且然后添加DMF(2.70mL, 35.8mmol)。将反应混合物升温至室温,用NH<sub>4</sub>Cl水溶液洗涤,并用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机层浓缩并通过色谱法(0%-10%在石油醚中的EtOAc)纯化以得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ10.27-10.33 (m, 1H), 7.56 (dd, J=8.6Hz, 4.3Hz, 1H), 7.18-7.26 (m, 1H)。

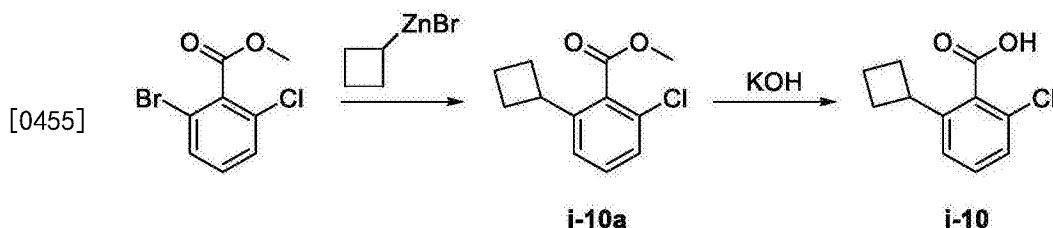
[0450] 步骤2. 2-氯-6-环丙基-3-氟苯甲醛(i-9c)的制备

[0451] 向6-溴-2-氯-3-氟苯甲醛(2.00g, 8.42mmol)和环丙基硼酸(1.09g, 12.7mmol)于甲苯(20mL)和水(2mL)中的混合物添加K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(3.58g, 16.8mmol)和四(三苯基膦)钯(0.97g, 0.84mmol)。将所得混合物在N<sub>2</sub>下在100°C搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物通过色谱法(0%-10%在石油醚中的EtOAc)纯化以得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ10.63-10.74 (m, 1H), 7.23 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.00 (dd, J=8.6Hz, 4.7Hz, 1H), 2.53-2.65 (m, 1H), 1.02-1.09 (m, 3H), 0.66 (q, J=5.5Hz, 3H)。

[0452] 步骤3. 2-氯-6-环丙基-3-氟苯甲酸(i-9)的制备

[0453] 将2-甲基丁-2-烯(2.54g, 36.2mmol)添加到2-氯-6-环丙基-3-氟苯甲醛(800mg, 4.03mmol)于t-BuOH(3mL)中的溶液。然后将亚氯酸钠(474mg, 5.24mmol)和磷酸二氢钠(628mg, 5.24mmol)的水溶液缓慢添加到反应混合物中。将所得混合物在室温下搅拌16小时。将溶液真空浓缩并用1M HCl水溶液酸化至pH 2, 并用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机层浓缩以得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOD)  $\delta$  7.16 (t, J=8.8Hz, 1H), 6.98 (dd, J=8.6Hz, 4.7Hz, 1H), 1.89-1.96 (m, 1H), 0.91-0.97 (m, 2H), 0.68 (q, J=5.2Hz, 2H)。

[0454] 中间体 i-10



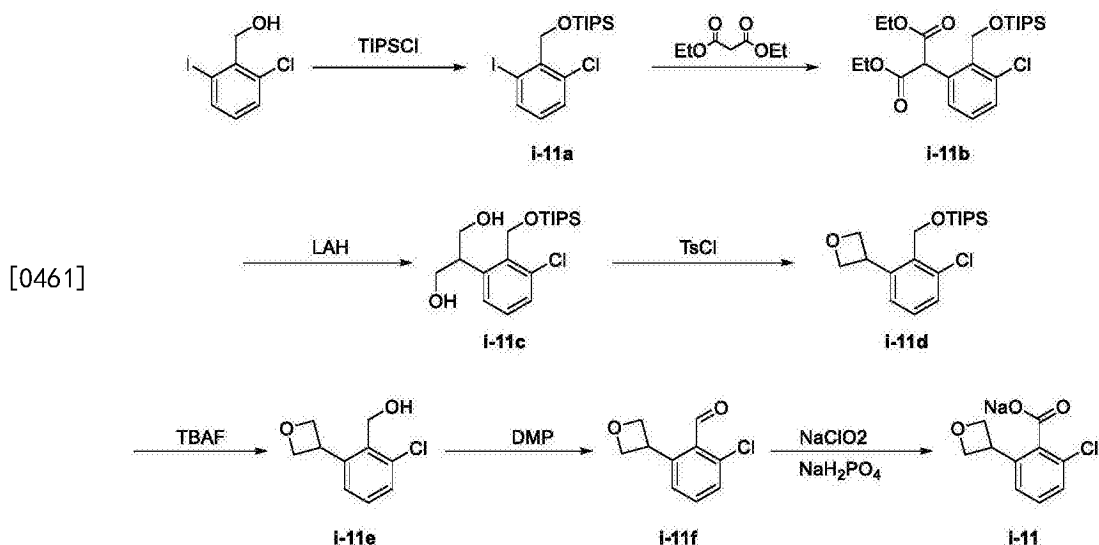
[0456] 步骤1. 2-氯-6-环丁基苯甲酸甲酯(i-10a)的制备

[0457] 将2-溴-6-氯苯甲酸甲酯(750mg, 3mmol)、(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Pd(345mg, 0.3mmol)和环丁基溴化锌(0.5M于THF中, 12mL)在N<sub>2</sub>保护下混合。将所述混合物在N<sub>2</sub>下在70℃搅拌12小时。将混合物用EtOAc和水萃取。将有机相用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩。将残余物用快速色谱法(PE:EtOAc=50:1)纯化以得到标题化合物。MS: 225 (M+1)。

[0458] 步骤2. 2-氯-6-环丁基苯甲酸(i-10)的制备

[0459] 向2-氯-6-环丁基苯甲酸甲酯(350mg, 1mmol)于EtOH(2mL)中的溶液添加0.2M KOH(1.5mL, 3mmol)。将混合物在100℃搅拌12小时, 用3N HCl酸化并用EtOAc萃取。将有机相用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩。将残余物用制备型HPLC(ACN:H<sub>2</sub>O)纯化以得到标题化合物。MS: 211 (M+1)。

[0460] 中间体 i-11



[0462] 2-氯-6-(氧杂环丁烷-3-基)苯甲酸钠

[0463] 步骤1. ((2-氯-6-碘代苯基)氧基)三异丙基硅烷(i-11a)的制备

[0464] 向10L烧瓶中装入(2-氯-6-碘代苯基)甲醇(610g, 2272mmol)、1H-咪唑(351g, 5156mmol)和DMF(3050mL)。在室温下经1小时逐滴添加氯三异丙基硅烷(498g, 2583mmol)。

在室温下搅拌混合物过夜。TLC显示反应完成。添加水(7000mL)。用EA(5L×3)萃取溶液。将合并的有机层用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩以获得标题化合物。

[0465] 步骤2. 2-(3-氯-2-(((三异丙基甲硅烷基)氧基)甲基)苯基)丙二酸二乙酯(i-11b)的制备

[0466] 向20L烧瓶中装入((2-氯-6-碘代苄基)氧基)三异丙基硅烷(1000g, 2354mmol)、丙二酸二乙酯(754g, 4708mmol)、碳酸铯(1153g, 3539mmol)和THF(5L)。将混合物脱气15分钟。添加碘化亚铜(I)(68g, 357mmol)和[1,1'-联苯基]-2-醇(80g, 471mmol)。将所得混合物加热至回流过夜。LCMS显示反应完成。将悬浮液冷却至室温。添加H<sub>2</sub>O(10L)。用EA(3000mL×2)萃取混合物。将合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩以获得粗产物,将其在硅胶上纯化,用100:0至30:1的PE/EA梯度洗脱以得到标题化合物。

[0467] 步骤3. 2-(3-氯-2-(((三异丙基甲硅烷基)氧基)甲基)苯基)丙烷-1,3-二醇(i-11c)的制备

[0468] 在-10℃向LAH(56.1g, 1477mmol)于THF(1500mL)中的溶液逐滴添加于THF(1500mL)中的2-(3-氯-2-(((三异丙基甲硅烷基)氧基)甲基)苯基)丙二酸二乙酯(300g, 492mmol)。将所述混合物在室温下搅拌3小时,然后在-10℃逐滴添加水(500mL)并用EtOAc萃取。将有机层分离,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并且浓缩。将残余物施加到具有乙酸乙酯/石油醚(1:1)的硅胶柱上以得到标题化合物。

[0469] 步骤4. ((2-氯-6-(氧杂环丁烷-3-基)苄基)氧基)三异丙基硅烷(i-11d)的制备

[0470] 向10L烧瓶中装入2-(3-氯-2-(((三异丙基甲硅烷基)氧基)甲基)苯基)丙烷-1,3-二醇(190g, 509mmol)、THF(1900mL)。将溶液冷却至-78℃,在-78℃经15分钟逐滴添加丁基锂(224mL, 560mmol)。将溶液缓慢升温至10℃并搅拌30分钟。将混合物冷却至-20℃,在0℃经5分钟分批添加4-甲基苯-1-磺酰氯(97g, 509mmol)于THF(200mL)中的溶液。将所述溶液在0℃再搅拌30分钟。LCMS显示反应完成转化。将溶液冷却至-60℃,添加其他丁基锂(224mL, 560mmol)。将反应混合物升温至35℃持续30分钟。在0℃缓慢添加NH<sub>4</sub>Cl(1000mL)。用EA(1000mL×3)萃取混合物。将合并的有机层用盐水洗涤并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩以获得粗产物,将所述粗产物在硅胶上纯化,用PE/EA(50:1至20:1)洗脱以得到标题化合物。

[0471] 步骤5. (2-氯-6-(氧杂环丁烷-3-基)苄基)甲醇(i-11e)的制备

[0472] 在25℃向含有THF(360mL)中的((2-氯-6-(氧杂环丁烷-3-基)苄基)氧基)三异丙基硅烷(36g, 101mmol)的烧瓶添加氟化四丁基铵(29.2g, 112mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。TLC显示反应完成。将混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>稀释并用EtOAc萃取。将有机层分离,用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。残余物不经纯化即用于下一步骤。

[0473] 步骤6. 2-氯-6-(氧杂环丁烷-3-基)苯甲醛(i-11f)的制备

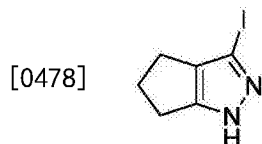
[0474] 在15℃向(2-氯-6-(氧杂环丁烷-3-基)苄基)甲醇(35g, 88mmol, 粗品)于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(350mL)中的溶液添加碳酸氢钠(22.20g, 264mmol)和戴斯-马丁高碘烷(74.7g, 176mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。TLC显示没有SM剩下。将混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>稀释并用EtOAc萃取。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩。将残余物通过快速色谱法(0%-30%EtOAc/己烷)纯化以得到标题化合物。

[0475] 步骤7. 2-氯-6-(氧杂环丁烷-3-基)苯甲酸钠(i-11)的制备

[0476] 在室温下向2-氯-6-(氧杂环丁烷-3-基)苯甲醛(20g, 102mmol)于叔丁醇(200mL)

中的溶液中添加2-甲基丁-2-烯 (35.7g, 509mmol)。向此随后添加亚氯酸钠 (18.40g, 203mmol) 和磷酸二氢钠 (24.41g, 203mmol) 于水 (100mL) 中的预混合溶液。将混合物在室温下搅拌1小时。LCMS显示主要产物形成且没有SM剩下。将混合物用4N HCl酸化至PH=1-2, 用MTBE萃取。然后将合并的有机层用10%Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100mL) 的溶液再萃取。将水层冻干以得到2-氯-6-(氧杂环丁烷-3-基) 苯甲酸钠。MS: 213 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, D<sub>2</sub>O) δ7.54 (1H, d), 7.36 (2H, m), 5.10 (2H, m), 4.77 (2H, m), 4.28 (1H, m)。

[0477] 中间体 i-12a

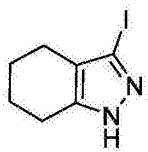


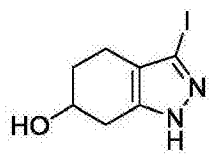
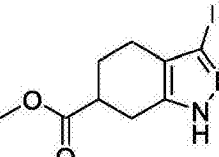
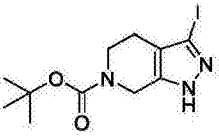
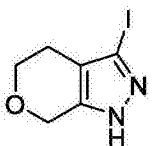
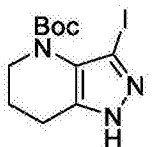
[0479] 3-碘代-1,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡唑

[0480] 将1,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡唑 (200mg, 1.85mmol) 和NIS (416mg, 1.85mmol) 于DMF (2.3mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水和EtOAc稀释。将有机层分离并用NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗涤两次且用盐水洗涤一次。将水层用EtOAc反萃取一次, 将合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下蒸发溶剂。将残余物通过硅胶色谱法 (EtOAc/己烷25%-90%) 纯化以得到标题化合物。MS: 235 (M+1)。

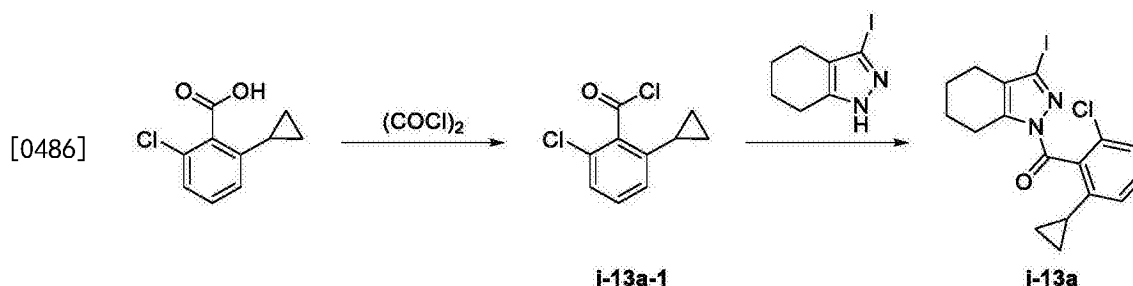
[0481] 表1中所示的以下实施例是按照所描述的类似程序制备并可由有机合成领域的普通技术人员实现。

[0482] 表1

中间体	结构	IUPAC 名称	MS (M+1)
[0483] <b>i-12b</b>		3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑	249

		3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-6-醇	264
		3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-6-甲酸甲酯	307
[0484]		3-碘代-1,4,5,7-四氢-6H-吡啶并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯	350
		3-碘代-1,4,5,7-四氢吡喃并[3,4-c]吡啶	251
		3-碘代-1,5,6,7-四氢-4H-吡啶并[4,3-b]吡啶-4-甲酸叔丁酯	350

[0485] 中间体i-13a



[0487] (2-氯-6-环丙基苯基)(3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)甲酮

[0488] 步骤1: 2-氯-6-环丙基苯甲酰氯 (i-13a-1)

[0489] 将2-氯-6-环丙基苯甲酸(1.0g, 5.1mmol)、草酰氯(1.1mL, 12.7mmol)和DMF(0.039mL, 0.51mmol)于DCM(10.2mL)中的混合物在室温下搅拌30分钟。将混合物真空浓缩以得到粗标题化合物,其不经进一步纯化即直接用于下一步骤。

[0490] 步骤2: (2-氯-6-环丙基苯基)(3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)甲酮 (i-

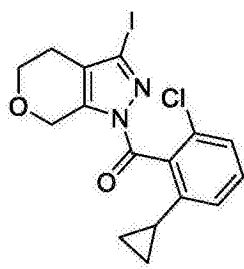
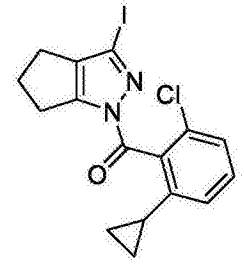
13a)

[0491] 向3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑 (950mg, 3.83mmol)、DMAP (468mg, 3.83mmol) 和 TEA (5.3mL, 38.3mmol) 于DMF (5mL) 中的搅拌溶液逐滴添加2-氯-6-环丙基苯甲酰氯 (1318mg, 6.13mmol)。将溶液在室温下搅拌过夜。将反应混合物用乙酸乙酯稀释。将有机层分离并用碳酸氢钠水溶液洗涤两次并用盐水洗涤一次。将合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下蒸发溶剂。将残余物通过硅胶色谱法 (EtOAc/己烷5%-50%) 纯化以得到标题化合物。MS: 427 (M+1)。

[0492] 表2中所示的以下实施例是按照所描述的类似程序制备并可由有机合成领域的普通技术人员实现。

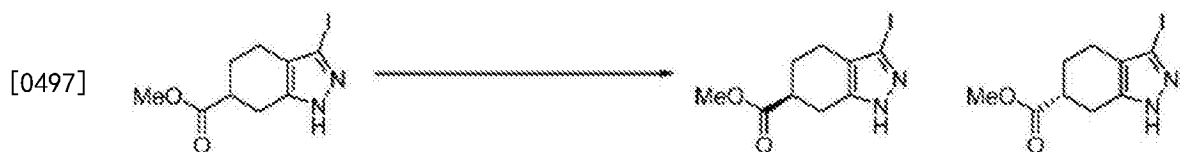
[0493] 表2

[0494]

中间体	结构	IUPAC 名称	MS (M+1)
<b>i-13b</b>		(2-氯-6-环丙基苯基)(3-碘代-4,7-二氢吡喃并[3,4-c]吡唑-1(5H)-基)甲酮	429
<b>i-13c</b>		(2-氯-6-环丙基苯基)(3-碘代-5,6-二氢环戊二烯并[c]吡唑-1(4H)-基)甲酮	412.9

中间体	结构	IUPAC 名称	MS (M+1)
<b>i-13g</b>		1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-6-甲酸甲酯	485
<b>i-13h</b>		1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-3-碘代-1,5,6,7-四氢-4H-吡啶并[4,3-b]吡啶-4-甲酸叔丁酯	528
[0495] <b>i-13j</b>		(2-氯-6-环丙基苯基)(6-羟基-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)甲酮	443
<b>i-13k</b>		1-(2-氯-6-环丙基-3-氟苯甲酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-6-甲酸甲酯	503
<b>i-13l</b>		(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯基)(3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)甲酮	447

[0496] 中间体 i-14A 和 i-14B



[0498] (6R)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-6-甲酸甲酯和(6S)-3-碘代-4,5,6,7-四

## 氢-1H-吡唑-6-甲酸甲酯

[0499] 通过手性SFC (AD-H柱, 30%/70%甲醇/CO<sub>2</sub>) 纯化两种立体异构体的混合物以得到 i-14A (较快洗脱): MS: 307 (M+1)。i-14B (较慢洗脱): MS: 307 (M+1)。

[0500] 表3中所示的以下实施例是使用 i-14A 并按照 i-13a 中描述的类似程序制备的并可由有机合成领域的普通技术人员实现。

[0501] 表3

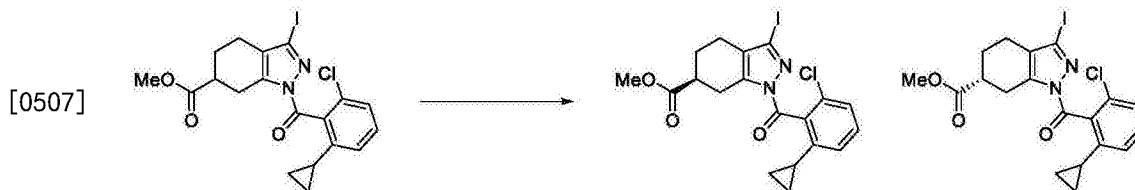
中间体	结构	IUPAC 名称	MS (M+1)
i-15A		(R 或 S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-6-甲酸甲酯	485
i-16A		(R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-6-甲酸甲酯	553

[0503] 表4中所示的以下实施例是使用 i-14B 并按照 i-13a 中描述的类似程序制备的且可由有机合成领域的普通技术人员实现。

[0504] 表4

中间体	结构	IUPAC 名称	光谱数据
i-15 B		(R 或 S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-6-甲酸甲酯	MS: 485 (M+1)
i-19 B		(R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-氟环丁基)苯甲酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-6-甲酸甲酯	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.35-7.48 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.50-3.61 (m, 1H), 3.24-3.36 (m, 1H), 2.79-2.89 (m, 1H), 2.52-2.70 (m, 4H), 2.35-2.49 (m, 3H), 2.20-2.29 (m, 1H), 1.88-1.99 (m, 1H), 1.75-1.84 (m, 1H).

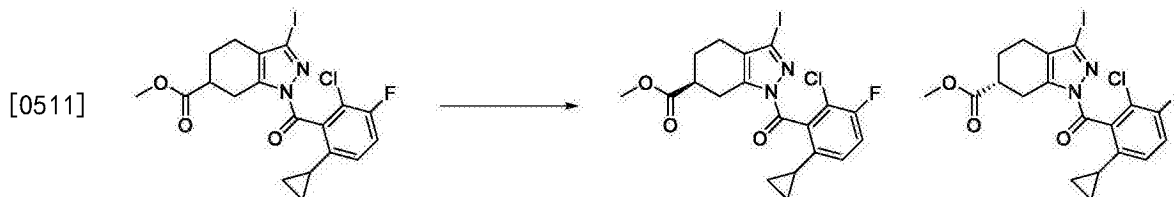
[0506] 中间体i-20A和i-20B



[0508] (S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-6-甲酸甲酯  
和(R)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-6-甲酸甲酯

[0509] 通过手性SFC (OJ-H柱, 含0.25% DME/CO<sub>2</sub>的20%/80%甲醇) 纯化两种立体异构体的混合物以得到i-20A (较快洗脱): MS: 485 (M+1)。i-20B (较慢洗脱): MS: 485 (M+1)。

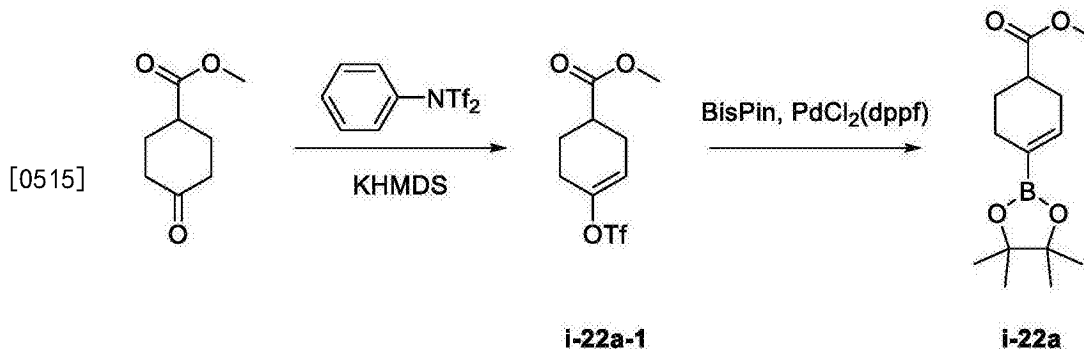
[0510] 中间体i-21A和i-21B



[0512] (R)-1-(2-氯-6-环丙基-3-氟苯甲酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-6-甲酸甲酯  
和(S)-1-(2-氯-6-环丙基-3-氟苯甲酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-6-甲酸甲酯

[0513] 通过手性SFC (OJ-H柱, 含0.25% DMEA/CO<sub>2</sub>的15%/85%甲醇) 纯化两种立体异构体的混合物以得到i-21A (较快洗脱): MS: 503 (M+1)。i-21B (较慢洗脱): MS: 503 (M+1)。

[0514] 中间体i-22a



[0516] 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环己-3-烯-1-甲酸甲酯

[0517] 步骤1. 4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯-1-甲酸甲酯 (i-22a-1) 的制备

[0518] 向100mL用氮气惰性气氛吹扫并维持的3颈圆底烧瓶中装入于KHMDS (9.1g, 21%), 随后在搅拌下逐滴添加4-氧代环己烷甲酸甲酯 (1g, 6.40mmol, 1.00当量) 于THF (10mL) 中的溶液, 同时冷却至-70℃至-80℃的温度。将所得溶液在-70℃至-78℃搅拌2小时, 然后在-70℃至-80℃搅拌下逐滴添加PhN(Tf)<sub>2</sub> (2.75g, 7.70mmol, 1.20当量) 于THF (10mL) 中的溶液。将所得溶液在-70℃至-78℃搅拌2小时。通过TLC (EtOAc/PE = 1:2) 监测反应进展。然后通过添加10mL H<sub>2</sub>O淬灭反应混合物, 随后用50mL EtOAc萃取三次。将有机层合并, 用50mL的10% NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤3次, 经MgSO<sub>4</sub>干燥并真空浓缩。将残余物通过经由具有1:100 EtOAc/PE溶剂系统的硅胶柱洗脱来纯化以得到4-(三氟甲基磺酰基氧基)环己-3-烯甲酸甲酯。

[0519] 步骤1. 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环己-3-烯-1-甲酸甲酯(i-22a)的制备

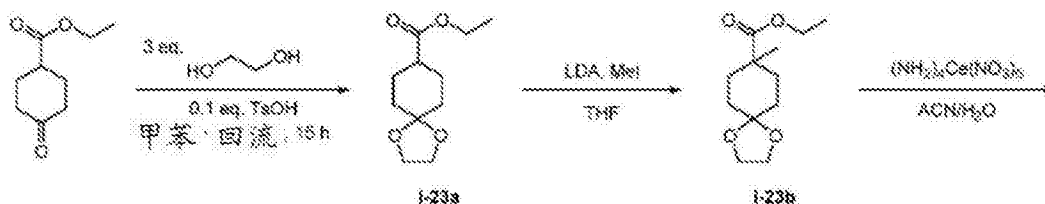
[0520] 向1000mL用氮气惰性气氛吹扫并维持的3颈圆底烧瓶中添加4-(三氟甲基磺酰基氧基)环己-3-烯甲酸甲酯(76.3g, 264.93mmol, 1.00当量)于1,4-二噁烷(800mL)中的溶液、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(74g, 308.46mmol, 1.10当量)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(8.5g, 10.41mmol, 0.04当量)和AcOK(76.3g, 777.46mmol, 3.00当量)。将所得溶液在80℃-90℃在油浴中搅拌过夜。通过TLC(EtOAc/PE=1:5)监测反应进展。在冷却至室温后,过滤反应混合物。将滤液用800mL水稀释,然后用800mL的EtOAc萃取三次。将有机层合并,用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥并真空浓缩。这产生36g(51%)的4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环己-3-烯甲酸甲酯。MS: 267 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (12H, m), 1.58 (1H, m), 2.04 (1H, m), 2.14 (1H, m), 2.30 (3H, m), 2.53 (1H, m), 3.68 (3H, s), 6.5 (1H, s)

[0521] 表5中所示的以下实施例是按照所描述的类似程序制备并可由有机合成领域的普通技术人员实现。

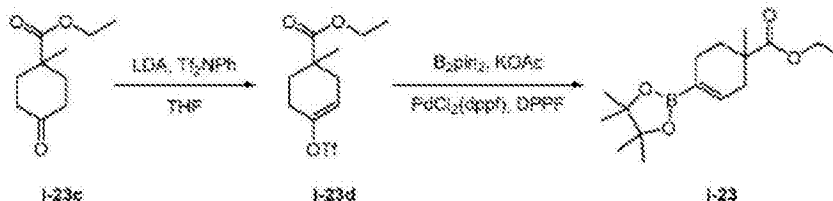
[0522] 表5

中间体	结构	IUPAC 名称	NMR
i-22b		4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm): δ 6.55-6.56 (1H, s), 4.18-4.16 (2H, m), 2.49-2.54 (1H, s), 2.26-2.37 (3H, m), 2.01-2.17 (2H, m), 1.59-1.67 (1H, m), 1.25-1.29 (15H, m).
i-22c		4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环己-3-烯-1-甲酸叔丁酯	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm): δ 6.56 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.28 (m, 3H), 2.12 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.45(s, 9H), 1.25 (s, 12H).

[0525] 中间体 i-23



[0526]



[0527] 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环己-3-烯甲酸乙酯

[0528] 步骤1. b,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯 (i-23a) 的制备

[0529] 向4-氧代环己烷甲酸乙酯(25g, 147mmol)于甲苯(300mL)中的溶液添加对甲苯磺酸(2.53g, 14.69mmol)和乙二醇(27.3g, 441mmol)。将混合物在120℃搅拌并用分水器回流16小时。将反应混合物在减压下浓缩并将残余物在EtOAc(100mL)中稀释,用NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)(200mL)和盐水(200mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=100:1至50:1)纯化以得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) δ4.10(q, J=7.2Hz, 2H), 3.92(s, 4H), 2.23-2.35(m, 1H), 1.89-1.93(m, 2H), 1.70-1.84(m, 4H), 1.47-1.58(m, 2H), 1.22(t, J=7.2Hz, 3H)。

[0530] 步骤2. 8-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸甲酯 (i-23b) 的制备

[0531] 向在-78℃冷却的1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯(11g, 51.3mmol)于THF(200mL)中的溶液逐滴添加LDA(38.5mL, 2.0M于THF中, 77mmol)。将所得黄色混合物在-78℃搅拌20分钟。在此温度下添加MeI(9.6mL, 154mmol)。将混合物在-78℃搅拌2小时。将混合物用NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)(50mL)淬灭,用EtOAc(50mL\*3)萃取,用盐水(100mL\*2)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=100:1至50:1)纯化以得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) δ4.14(q, J=7.2Hz, 2H), 3.93(s, 4H), 2.13(d, J=12.8Hz, 2H), 1.58-1.64(m, 4H), 1.45-1.54(m, 2H), 1.25(t, J=7.2Hz, 3H), 1.18(s, 3H)。

[0532] 步骤3. 1-甲基-4-氧代环己烷甲酸乙酯 (i-23c) 的制备

[0533] 向8-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯(7.3g, 32.0mmol)于MeCN(50mL)和水(50mL)中的溶液添加硝酸铈铵(2.11g, 3.85mmol)。将混合物加热至70℃且搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温且分配于水(50mL)与EtOAc(50mL)之间。将水层用EtOAc(50mL\*2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL\*2)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物(5g, 85%),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0534] 步骤4. 1-甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯甲酸乙酯 (i-23d) 的制备

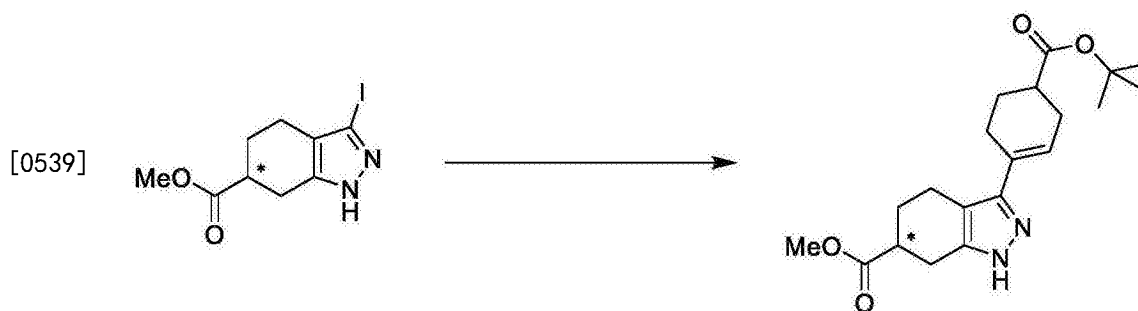
[0535] 向在-78℃冷却的LDA(20.4mL, 2.0M于THF中, 40.8mmol)于THF(30mL)中的溶液逐滴添加THF(10mL)中的1-甲基-4-氧代环己烷甲酸乙酯(5.00g, 27.1mmol)。在此温度下搅拌30分钟后,添加THF(20mL)中的N,N-双(三氟甲基磺酰基)苯胺(10.67g, 29.9mmol)。将混合

物升温至室温并搅拌16小时。将混合物用NH<sub>4</sub>Cl (水溶液) (30mL) 淬灭,用EtOAc (30mL\*3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (40mL\*2) 洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=100:1至50:1) 纯化以得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) δ 5.71 (s, 1H), 4.04-4.21 (m, 2H), 2.62-2.75 (m, 1H), 2.27-2.48 (m, 2H), 2.01-2.19 (m, 2H), 1.68-1.75 (m, 1H), 1.14-1.25 (m, 6H)。

[0536] 步骤5. 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 环己-3-烯甲酸乙酯 (i-23) 的制备

[0537] 向1-甲基-4-(((三氟甲基) 磺酰基) 氧基) 环己-3-烯甲酸乙酯 (3.6g, 11.38mmol)、双(频哪醇基) 二硼 (3.47g, 13.66mmol)、乙酸钾 (3.35g, 34.1mmol) 于二噁烷 (40mL) 中的溶液添加DPPF (0.631g, 1.138mmol) 和PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.833g, 1.138mmol)。将混合物在N<sub>2</sub>下在80℃搅拌18小时,冷却至室温,用水 (20mL) 稀释并用EtOAc (20mL\*3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL\*2) 洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=100:1至30:1) 纯化以得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 6.47-6.55 (m, 1H), 4.08-4.15 (m, 2H), 2.59-2.65 (m, 1H), 2.14-2.19 (m, 2H), 1.95-2.00 (m, 1H), 1.86-1.92 (m, 1H), 1.53-1.58 (m, 1H), 1.21-1.26 (m, 15H), 1.18 (s, 3H)。MS: 295 (M+1)。

[0538] 中间体 i-24A

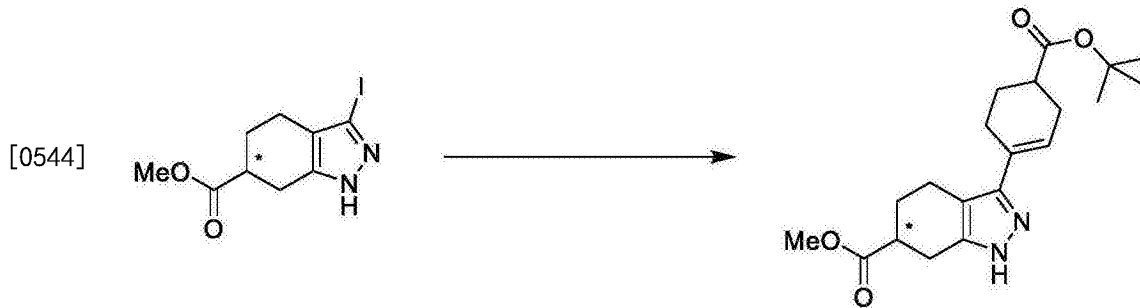


[0540] (6R或S)-3-(4-(叔-丁氧基羰基) 环己-1-烯-1-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸甲酯

[0541] 步骤1. (6R或S)-3-(4-(叔-丁氧基羰基) 环己-1-烯-1-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸甲酯 (i-24A) 的制备

[0542] 将4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 环己-3-烯甲酸叔丁酯 (6.04g, 19.60mmol)、(R或S)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸甲酯 i-14A (3g, 9.80mmol)、1,1'-双(二苯基膦基) 二茂铁-二氯化钯 (ii) 二氯甲烷络合物 (1.601g, 1.960mmol) 和乙酸钾 (2.89g, 29.4mmol) 于二噁烷 (16.33mL) 中的混合物用氩气充分脱气。然后添加水 (3.27mL) 并将反应混合物在90℃搅拌过夜。将反应物冷却并用EtOAc稀释。将有机层用NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗涤两次并用盐水洗涤一次,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(0%-100%EtOAc/己烷) 纯化以得到标题化合物。MS: 361 (M+1)。

[0543] 中间体 i-24B



[0545] (6R或S)-3-(4-(叔-丁氧基羰基)环己-1-烯-1-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-6-甲酸甲酯

[0546] 步骤1. (6R或S)-3-(4-(叔-丁氧基羰基)环己-1-烯-1-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-6-甲酸甲酯 (i-24B) 的制备

[0547] 将4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环己-3-烯甲酸叔丁酯 (201mg, 0.653mmol)、(R或S)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-6-甲酸甲酯 i-14B (100mg, 0.333mmol)、碳酸钾 (135mg, 0.980mmol) 以及1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钡 (ii) 二氯甲烷络合物 (40.0mg, 0.049mmol) 于二噁烷 (907 $\mu$ L) 和水 (181 $\mu$ L) 中的混合物在氩气下充分脱气。将反应混合物在90 $^{\circ}$ C搅拌过夜。将反应物冷却并用EtOAc稀释。将有机层用NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗涤两次并用盐水洗涤一次,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (0%-100%EtOAc/己烷) 纯化以得到标题化合物。MS: 361 (M+1)。

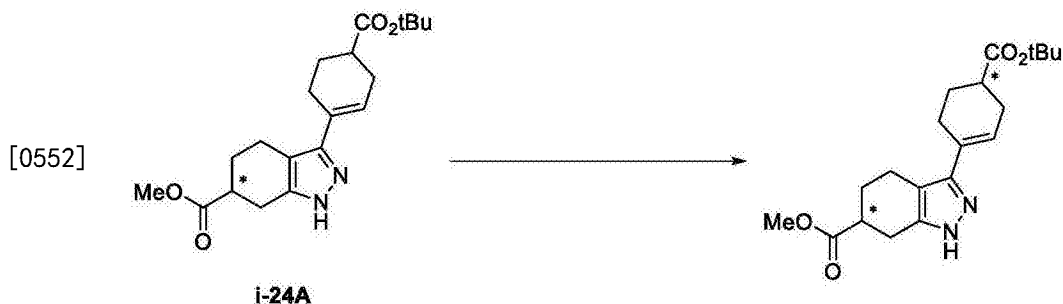
[0548] 表6中所示的以下实施例是按照所描述的类似程序制备的且可由有机合成领域的普通技术人员实现。

[0549] 表6

中间体	结构	IUPAC 名称	MS (M+1)
i-25A		(6R 或 S)-3-(4-(叔-丁氧基羰基)-4-甲基环己-1-烯-1-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-6-甲酸甲酯	375
i-25B		(6R 或 S)-3-(4-(叔-丁氧基羰基)-4-甲基环己-1-烯-1-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-6-甲酸甲酯	375

[0550]

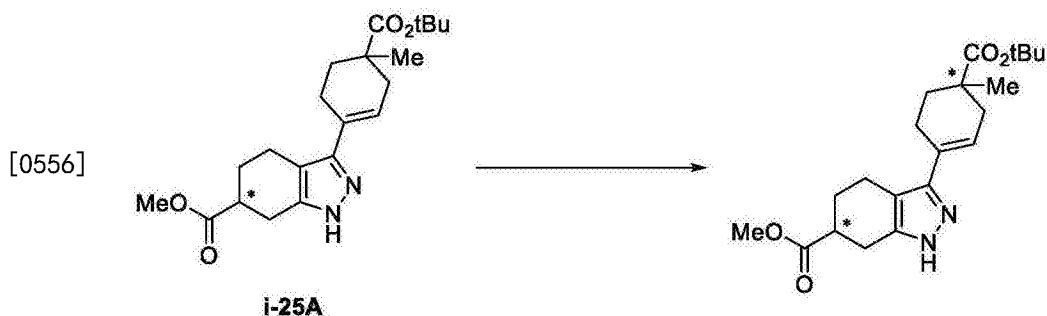
[0551] 中间体i-26A和i-26B



[0553] (R或S)-3-((R或S)-4-(叔-丁氧基羰基)环己-1-烯-1-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-6-甲酸甲酯和(R或S)-3-((R或S)-4-(叔-丁氧基羰基)环己-1-烯-1-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-6-甲酸甲酯

[0554] 通过手性SFC(AD-H柱,40%/60%EtOH+DEA/CO<sub>2</sub>)纯化i-24A的两种立体异构体的混合物以得到i-26A(较快洗脱):MS:361(M+1)。i-26B(较慢洗脱):MS:361(M+1)。

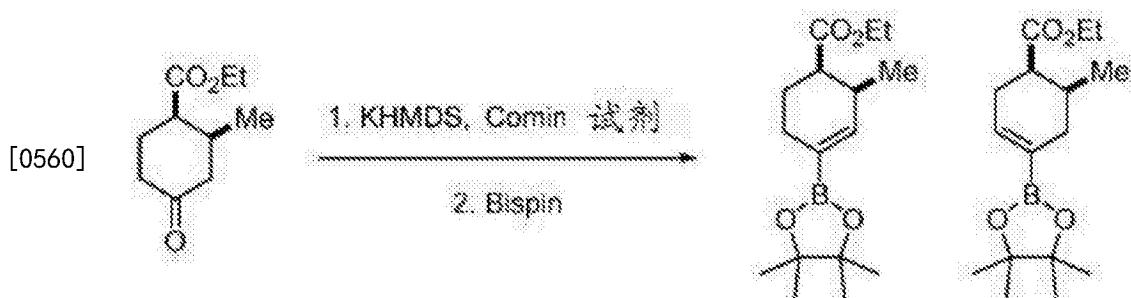
[0555] 中间体i-27A和i-27B



[0557] (R或S)-3-((R或S)-4-(叔-丁氧基羰基)-4-甲基环己-1-烯-1-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-6-甲酸甲酯和(R或S)-3-((R或S)-4-(叔-丁氧基羰基)-4-甲基环己-1-烯-1-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-6-甲酸甲酯

[0558] 通过手性SFC(OJ-H柱,7.5%/92.5%MeOH+0.25%DMEA/CO<sub>2</sub>)纯化i-25A的两种立体异构体的混合物以得到i-27A(较快洗脱):MS:375(M+1)。i-27B(较慢洗脱):MS:375(M+1)。

[0559] 中间体i-28



[0561] 外消旋(顺式)-2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯和外消旋(顺式)-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯

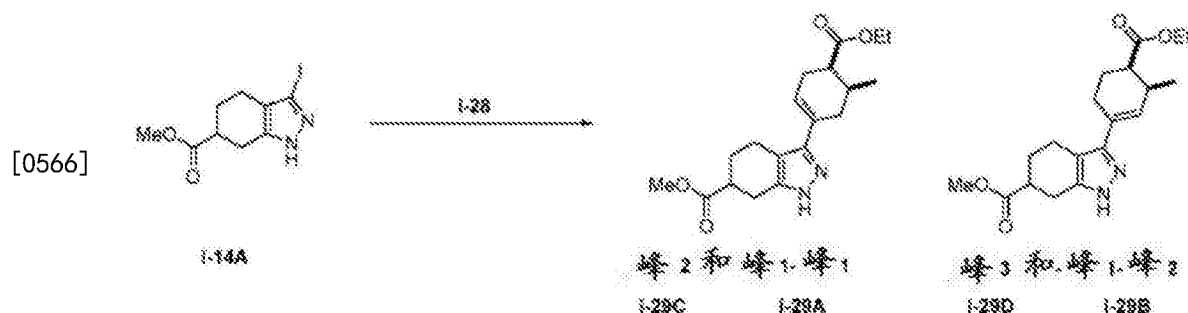
[0562] 步骤1.外消旋(顺式)-2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯和外消旋(顺式)-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂

硼杂环戊烷-2-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

[0563] 在-78℃向外消旋(顺式)-2-甲基-4-氧代环己烷-1-甲酸乙酯(1g, 5.43mmol)于THF(11mL)中的溶液添加KHMDs(6.5mL, 1.0M于THF中, 6.5mmol)。将混合物搅拌15分钟, 随后添加2-[N,N-双(三氟甲磺酰基)氨基]-5-氯吡啶(2.35g, 5.97mmol)(溶解于3mL THF中)。将混合物在-78℃保持搅拌30分钟, 且然后升温并在室温下搅拌2小时, 将混合物用H<sub>2</sub>O淬灭, 并用EtOAc萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过快速色谱法(0%-40%EtOAc/己烷)纯化以得到作为两种双键区域异构体(比例约1:1)的混合物的所需三氟甲磺酸乙酯。

[0564] 向来自上述步骤的三氟甲磺酸酯(两种区域异构体的混合物)于二噁烷(16mL)中的溶液中添加双(频哪醇基)二硼(1.51g, 5.9mmol)、乙酸钾(1.16g, 11.9mmol)。将混合物脱气5分钟, 随后添加氯(2-二环己基磷基-2', 4', 6'-三异丙基-1, 1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1, 1'-联苯基)]钯(II)(0.16g, 0.20mmol)。将混合物在90℃加热14小时, 冷却, 通过硅藻土过滤, 浓缩。将残余物通过快速色谱法(0%-40%EtOAc/己烷)纯化以得到作为两种不可分离的区域异构体(1R, 2S或1S, 2R)-2-甲基-4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯和(1R, 6S或1S, 6R)-6-甲基-4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的混合物的最终产物。MS: 295 (M+1)

[0565] 中间体i-29A、i-29B、i-29C和i-29D



[0567] 步骤1. (R或S)-3-((3S, 4R或3R, 4S)-4-(乙氧基羰基)-3-甲基环己-1-烯-1-基)-4, 5, 6, 7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸甲酯i-29D(峰3)/i-29B(峰1-峰2)和(R或S)-3-((4R, 5S或4S, 5R)-4-(乙氧基羰基)-5-甲基环己-1-烯-1-基)-4, 5, 6, 7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸甲酯i-29C(峰2)/i-29A(峰1-峰1)的制备

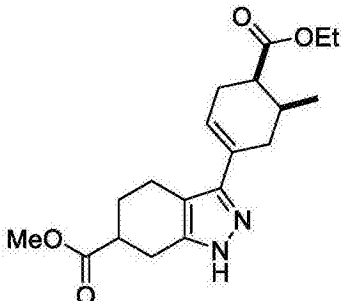
[0568] 向含有(顺式)-2-甲基-4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环己-3-烯-1-甲酸甲酯和(顺式)-6-甲基-4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯(i-28)(1.48g, 5.03mmol)的约1:1混合物的微波反应小瓶中添加(R或S)-3-碘代-4, 5, 6, 7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸甲酯i-14A(1.4g, 4.57mmol)、二噁烷(15mL)和碳酸钠(3.43mL, 6.86mmol)。将混合物脱气5分钟, 随后添加1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(ii)二氯甲烷络合物(0.37g, 0.46mmol)。将小瓶密封并在90℃加热14小时。将反应混合物冷却, 用H<sub>2</sub>O稀释, 并用EtOAc萃取。将有机层分离, 用盐水洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥并浓缩。将残余物通过快速色谱法(50%-100%EtOAc/己烷)纯化以得到1.1g的作为四种非对映异构体混合物的最终化合物。

[0569] 通过手性SFC(OJ-H柱, 10%/90%甲醇+0.25%二甲基乙胺/CO<sub>2</sub>)纯化异构体的混合物以得到三个独立的峰。峰2和峰3各自含有单一非对映异构体, 峰2产生i-29C且峰3产生

i-29D。第一个峰含有两种非对映异构体并通过手性SFC (Phenomenex, Lux-2柱, 25%/75% 甲醇+0.25%二甲基乙胺/CO<sub>2</sub>) 重新提供以得到i-29A (较快洗脱峰) 和i-29B (较慢洗脱峰)

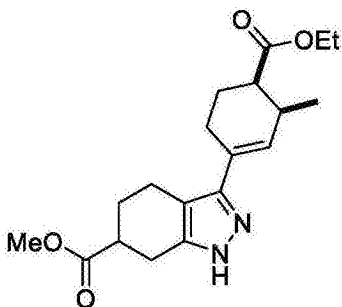
[0570] NMR证实i-29D (峰3) 和i-29B (峰1-峰2) 对环己烯基部分 (在烯丙位的甲基) 具有相同的区域化学, 而i-29C (峰2) 和i-29A (峰1-峰1) 对于环己烯基部分 (在高烯丙位的甲基) 也具有相同的区域化学

[0571]



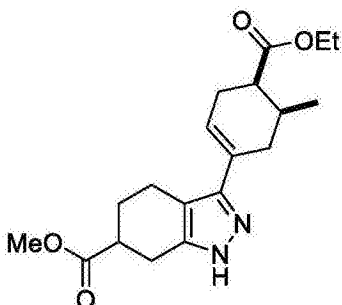
[0572] i-29A (峰1-峰1): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600MHz) δ5.99 (brs, 1H), 4.08-4.28 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.80-2.98 (m, 2H), 2.62-2.76 (m, 4H), 2.42-2.60 (m, 3H), 2.32-2.39 (m, 1H), 2.26-2.32 (m, 1H), 2.14-2.22 (m, 1H), 1.76-1.84 (m, 1H), 1.24 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.94 (d, J=7.2Hz, 3H)。MS: 347 (M+1)。

[0573]



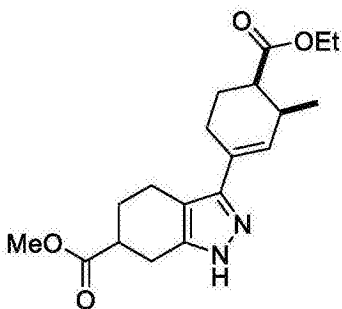
[0574] i-29B (峰1-峰2): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600MHz) δ5.94-5.98 (m, 1H), 4.08-4.22 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.90-2.96 (m, 1H), 2.77-2.87 (m, 2H), 2.66-2.76 (m, 3H), 2.54-2.64 (m, 2H), 2.26-2.33 (m, 1H), 2.16-2.22 (m, 1H), 1.94-1.99 (m, 1H), 1.76-1.88 (m, 2H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.95 (d, J=7.2Hz, 3H)。MS: 347 (M+1)。

[0575]



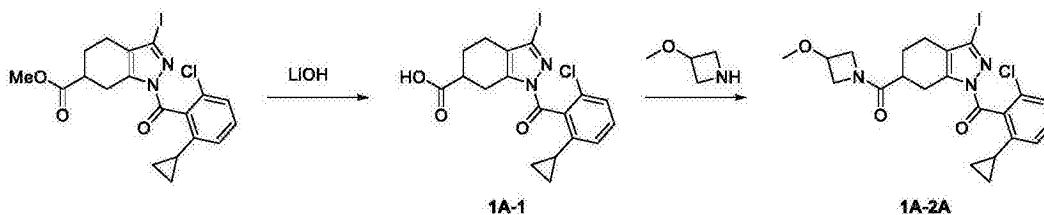
[0576] i-29C (峰2): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600MHz) δ5.98 (brs, 1H), 4.04-4.28 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.86-2.94 (m, 1H), 2.62-2.84 (m, 5H), 2.42-2.60 (m, 2H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.14-2.20 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 1H), 1.74-1.86 (m, 2H), 1.24 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.94 (d, J=7.2Hz, 3H)。MS: 347 (M+1)。

[0577]

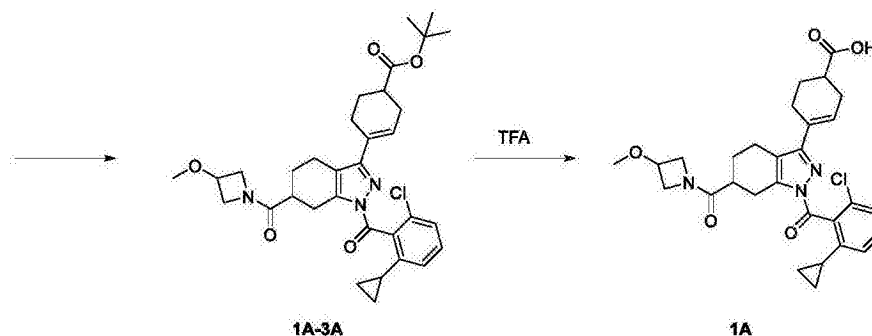


[0578] i-29D (峰3):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600MHz)  $\delta$  5.97 (brs, 1H), 4.04-4.20 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.86-2.94 (m, 2H), 2.62-2.84 (m, 3H), 2.30-2.60 (m, 6H), 2.10-2.20 (m, 1H), 1.70-1.84 (m, 1H), 1.24 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 0.94 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H)。MS: 347 (M+1)。

[0579] 实施例1A



[0580]



[0581] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸

[0582] 步骤1. 1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-6-甲酸(1A-1)的制备

[0583] 在 $\text{N}_2$ 气氛下向配备有磁力搅拌棒的烘箱干燥的圆底烧瓶中添加外消旋1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-6-甲酸甲酯(600mg, 1.24mmol, 1当量)、THF(7.2mL, 0.1M)和 $\text{H}_2\text{O}$ (7.2mL)。将反应混合物在室温下搅拌5分钟,然后添加氢氧化锂(89mg, 3.7mmol, 3当量)。将反应在室温下搅拌6小时,且然后用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 淬灭并用EtOAc(25mL)稀释。将各层分离并用EtOAc(3x 25mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,并真空浓缩以得到标题化合物。MS: 471 (M+1)。

[0584] 步骤2. (R或S)-(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-6-基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮(1A-2A)的制备

[0585] 在 $\text{N}_2$ 气氛下向配备有磁力搅拌棒的烘箱干燥的圆底烧瓶中添加1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-6-甲酸(200mg, 0.425mmol, 1当量)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化六氟磷酸酯(HATU; 242mg, 0.64mmol, 1.5当量)、乙基二异丙基胺(297 $\mu\text{L}$ , 1.7mmol, 4当量)和DMF(1.4mL, 0.3M)。将反应

在室温下搅拌15分钟,随后添加3-甲氧基氮杂环丁烷-1-鎓氯化物(79mg,0.64mmol,1.5当量)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,且然后使用SiO<sub>2</sub>凝胶色谱法纯化以得到外消旋-(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮(1A-2)。MS:540(M+1)。

[0586] 通过手性SFC(OJ-H柱,20%/80%MeOH+0.25%DEA/CO<sub>2</sub>)纯化对映异构体的混合物以得到1A-2A(较快洗脱):MS:540(M+1)。1A-2B(较慢洗脱):MS:540(M+1)。

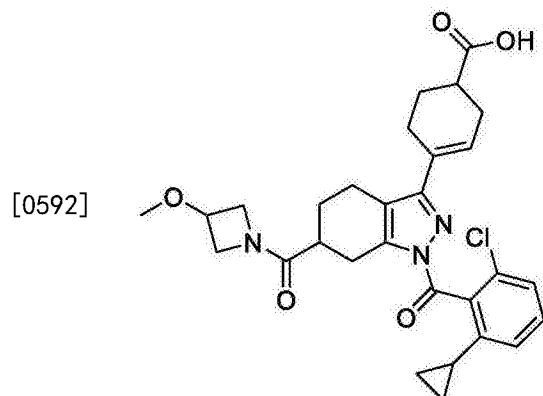
[0587] 步骤3. 4-((S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸叔丁酯(1A-3A)的制备

[0588] 在N<sub>2</sub>气氛下向配备有磁力搅拌棒的烘箱干燥的微波瓶中添加(R或S)-(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮1A-2A(30mg,0.06mmol,1当量)、2n<sup>d</sup> Gen Sphos预催化剂(4mg,5.56μmol,0.1当量)、外消旋4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环己-3-烯甲酸叔丁酯(25mg,0.08mmol,1.5当量)和二噁烷(278μL,0.2M),随后添加磷酸三钾(167μL,1M,3当量)。将反应混合物在80℃加热24小时,且然后冷却至室温。将粗反应混合物使用SiO<sub>2</sub>凝胶色谱法纯化以得到标题化合物。MS:594(M+1)。

[0589] 步骤4. 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸(1A)的制备

[0590] 在N<sub>2</sub>气氛下向配备有磁力搅拌棒的烘箱干燥的微波瓶中添加4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸叔丁酯(22mg,0.04mmol,1当量)和DCM(550μL,0.1M),随后添加三氟乙酸(125μL,0.1M)。将反应混合物在室温下搅拌1小时并然后真空浓缩。使用质量定向反相色谱法纯化所得油状物以得到标题化合物。MS:538(M+1)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm):7.36-7.31(m,2H),6.99(m,1H),6.15(m,1H),4.40(m,1H),4.33(m,1H),4.19(m,1H),4.05(m,1H),4.00(m,1H),3.66(m,1H),3.19(s,3H),3.00(m,1H),2.72(m,1H),2.59-2.53(m,2H),2.45-2.41(m,3H),2.34(m,1H),2.26(m,1H),2.12(m,1H),1.89(m,1H),1.59-1.55(m,2H),1.49(m,1H),0.81(m,1H),0.70(m,1H),0.62(m,1H),0.54(m,1H)。

[0591] 实施例1B



[0593] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸

[0594] 步骤1. 制备4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-

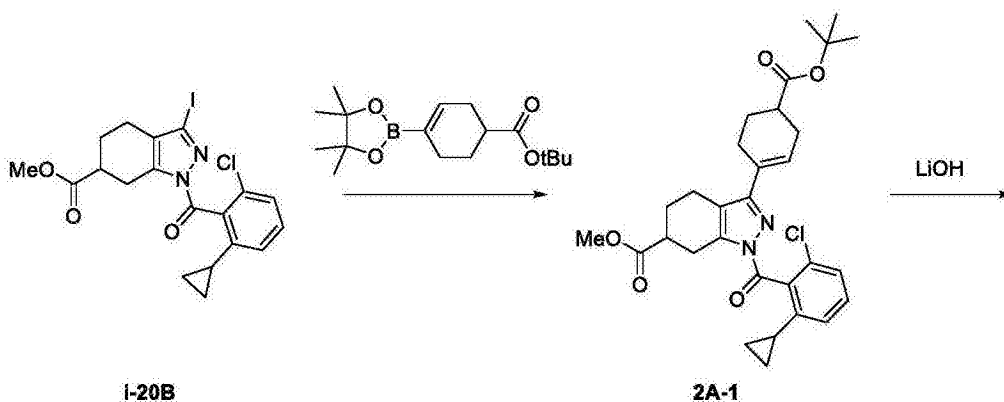
1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基) 环己-3-烯-1-甲酸叔丁酯 (1B-3B)

[0595] 在N<sub>2</sub>气氛下向配备有磁力搅拌棒的烘箱干燥的微波瓶中添加(R或S)-(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮1A-2B(30mg,0.06mmol,1当量)、2<sup>nd</sup> Gen Sphos预催化剂(4mg,5.56μmol,0.1当量)、外消旋4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环己-3-烯甲酸叔丁酯(25mg,0.08mmol,1.5当量)和二噁烷(278μL,0.2M),随后添加磷酸三钾(167μL,1M,3当量)。将反应混合物在80℃加热24小时,且然后冷却至室温。将粗反应混合物使用SiO<sub>2</sub>凝胶色谱法纯化以得到标题化合物。MS:594(M+1)。

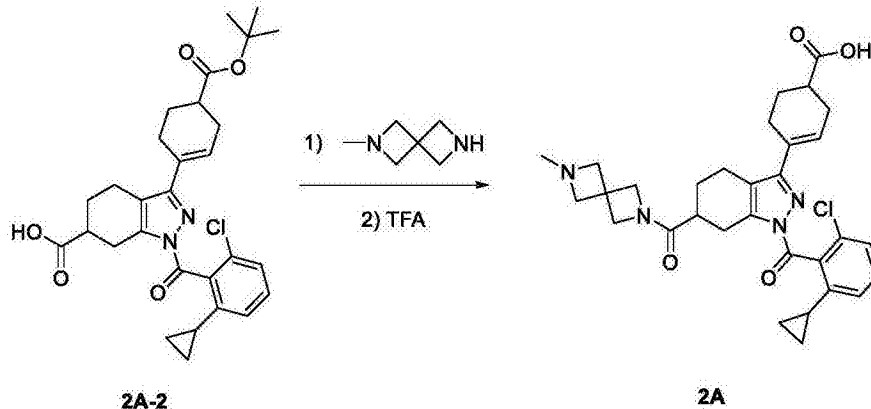
步骤2. 制备4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基) 环己-3-烯-1-甲酸 (1B)

[0597] 在N<sub>2</sub>气氛下向配备有磁力搅拌棒的烘箱干燥的微波瓶中添加4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基) 环己-3-烯-1-甲酸叔丁酯(22mg,0.04mmol,1当量)和DCM(550μL,0.1M),随后添加三氟乙酸(125μL,0.1M)。将反应混合物在室温下搅拌1小时并然后真空浓缩。使用质量定向反相色谱法纯化所得油状物以得到所需产物。MS:538(M+1)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm):7.36-7.31(m,2H),6.99(m,1H),6.15(m,1H),4.40(m,1H),4.33(m,1H),4.19(m,1H),4.05(m,1H),4.00(m,1H),3.66(m,1H),3.19(s,3H),3.00(m,1H),2.72(m,1H),2.59-2.53(m,2H),2.45-2.41(m,3H),2.34(m,1H),2.26(m,1H),2.12(m,1H),1.89(m,1H),1.59-1.55(m,2H),1.49(m,1H),0.81(m,1H),0.70(m,1H),0.62(m,1H),0.54(m,1H)。

[0598] 实施例2A



[0599]



4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基) 环己-3-烯-1-甲酸

[0601] 步骤1. (6R或S)-3-(4-(叔-丁氧基羰基)环己-1-烯-1-基)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(2A-1)的制备

[0602] 将(R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸甲酯i-20B(1.04g, 2.146mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环己-3-烯甲酸叔丁酯(1.058g, 3.43mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.350g, 0.429mmol)、乙酸钾(0.632g, 6.44mmol)以及THF(8.58mL)的混合物用氩气充分脱气5分钟。然后添加水(2.146mL)并将反应在80℃加热过夜。将反应物冷却并用EtOAc稀释。将有机层分离并用NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗涤两次且用盐水洗涤一次。将合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(0%-100%EtOAc/己烷)纯化以得到标题化合物。MS:539(M+1)。

[0603] 步骤2. (6R或S)-3-(4-(叔-丁氧基羰基)环己-1-烯-1-基)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸(2A-2)的制备

[0604] 将3-(4-(叔-丁氧基羰基)环己-1-烯-1-基)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(747mg, 1.386mmol)和LiOH(498mg, 20.79mmol)于THF(4619μL)和水(2310μL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应物用EtOAc稀释,并将有机层用饱和氯化铵洗涤两次。将有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。将由此获得的粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。MS:525(M+1)。

[0605] 步骤3. 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸(2A)的制备

[0606] 向3-(4-(叔-丁氧基羰基)环己-1-烯-1-基)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸(70mg, 0.133mmol)、HATU(71.0mg, 0.187mmol)、许尼希氏碱(116μL, 0.667mmol)和DCM(1333μL)的混合物中添加2-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷二盐酸盐(34.5mg, 0.187mmol)。将所得溶液在室温下搅拌3小时。

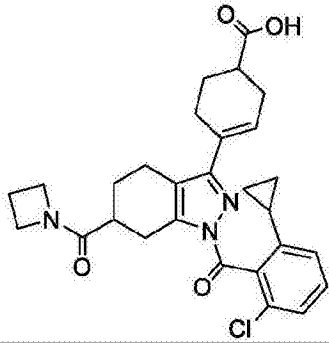
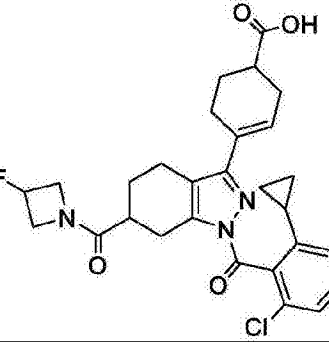
[0607] 将反应物浓缩并将残余物用DCM(1333μL)和TFA(205μL, 2.67mmol)稀释。将所得溶液在室温下搅拌过夜。

[0608] 将反应物浓缩并将残余物置于二甲基亚砷中。将混合物过滤并通过质量触发的反相HPLC(含0.1%TFA改性剂的ACN/水)纯化以得到标题化合物。MS:563(M+1)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.18(s, 1H), 9.72(s, 1H), 7.38-7.33(m, 1H), 7.33-7.28(m, 1H), 7.11-6.92(m, 1H), 6.15(s, 1H), 4.47-4.26(m, 4H), 4.13-3.95(m, 4H), 3.24-3.15(m, 1H), 3.03-2.92(m, 1H), 2.76(s, 3H), 2.70-2.51(m, 3H), 2.44-2.19(m, 3H), 2.18-2.05(m, 1H), 1.94-1.81(m, 2H), 1.63-1.43(m, 3H), 0.80(s, 1H), 0.74-0.48(m, 3H)。

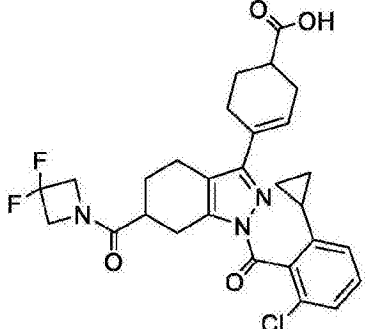
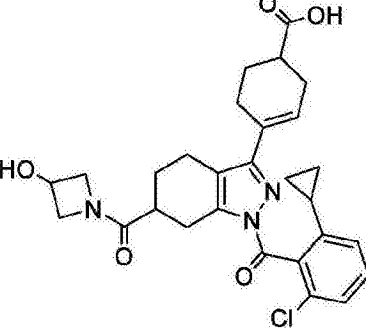
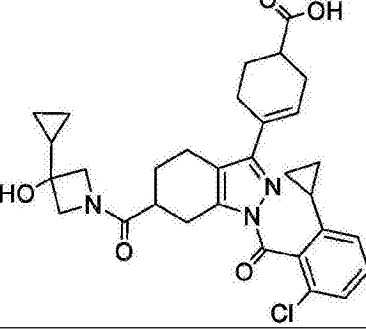
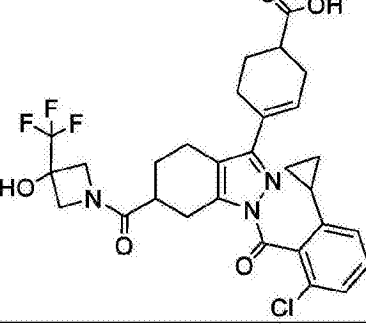
[0609] 表7中所示的以下实施例是按照上述类似程序制备的。

[0610] 表7

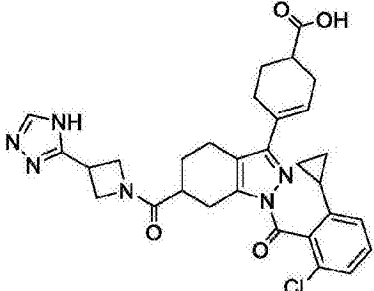
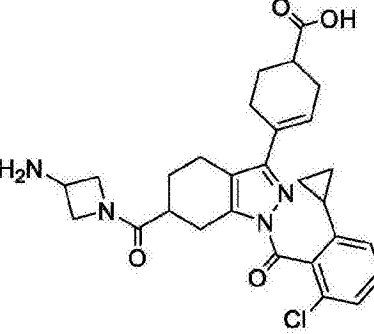
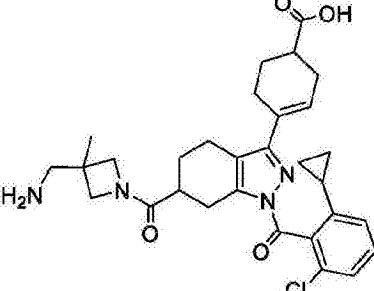
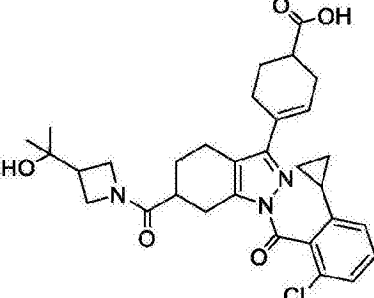
[0611]

实施例 编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H] <sup>+</sup>
2B		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-6-(氮杂环丁烷-1-羰基)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	508
2C		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	526

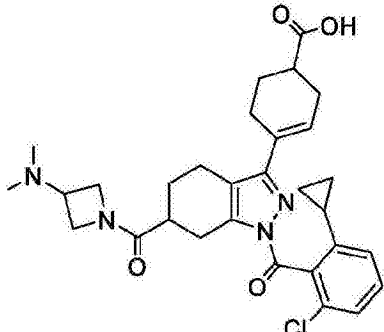
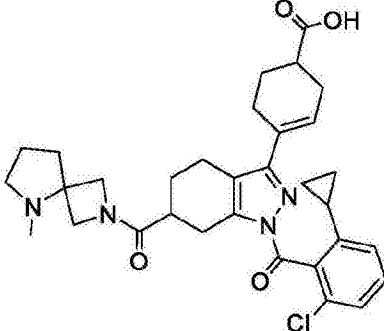
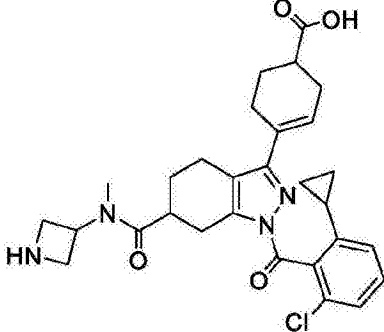
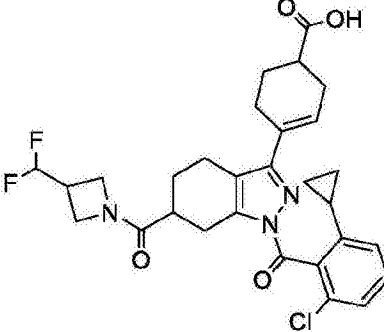
[0612]

实施例 编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H] <sup>+</sup>
2D		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	544
2E		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	524
2F		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-环丙基-3-羟基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	564
2G		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-羟基-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	592

实施例编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H] <sup>+</sup>
2H		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -咪唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	538
2I		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -咪唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	552
[0613] 2J		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-6-(3-(1 <i>H</i> -咪唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -咪唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	574
2K		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-6-(3-(1 <i>H</i> -咪唑-2-基)氮杂环丁烷-1-羰基)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -咪唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	574
2L		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-6-(3-(4 <i>H</i> -1,2,4-三唑-4-基)氮杂环丁烷-1-羰基)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -咪唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	575

实施例 编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H] <sup>+</sup>
2M		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-6-(3-(4 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)氮杂环丁烷-1-羰基)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	575
2N		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-6-(3-氨基氮杂环丁烷-1-羰基)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	523
2O		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-6-(3-(氨基甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-羰基)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	551
2P		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-(2-羟基丙-2-基)氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	566

[0614]

实施例 编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H] <sup>+</sup>
2Q		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	551
2R		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(5-甲基-2,5-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	577
2S		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-6-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基甲酰基)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	537
2T		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-(二氟甲基)氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	558

[0615]

[0616]

实施例 编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H] <sup>+</sup>
2U		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-氟基-3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	551
2V		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(( <i>S</i> )-2-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	538
2W		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	550
2X		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(5-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	564

实施例 编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H] <sup>±</sup>
2Y		4-((6R 或 S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(1-甲基八氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5-羧基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	577
2Z		4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-((R)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-羧基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	566
2AA		4-((6R 或 S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-1-羧基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	603
2BB		4-((6R 或 S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(2-((甲基氨基)甲基)吡咯烷-1-羧基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	565

[0617]

[0618]

实施例编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H] <sup>+</sup>
2CC		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(( <i>S</i> )-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-羧基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吲唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	566
2DD		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(( <i>S</i> )-2-(氟甲基)吡咯烷-1-羧基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吲唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	554
2EE		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(( <i>R</i> )-2-(氟甲基)吡咯烷-1-羧基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吲唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	554
2FF		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(( <i>S</i> )-2-(羟甲基)吡咯烷-1-羧基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吲唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	552

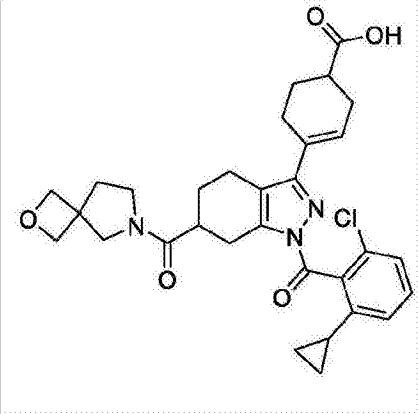
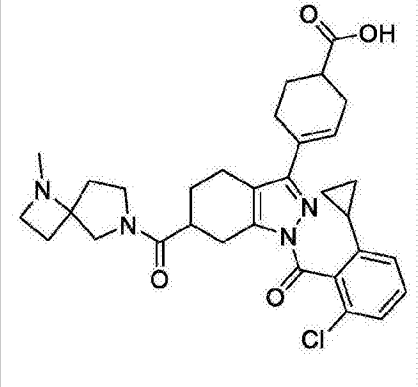
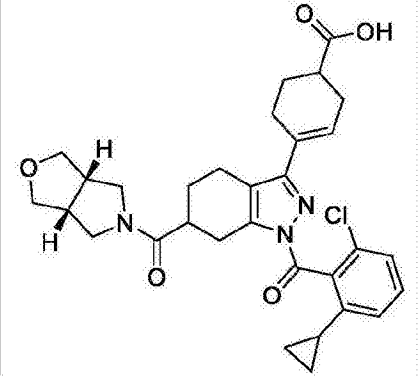
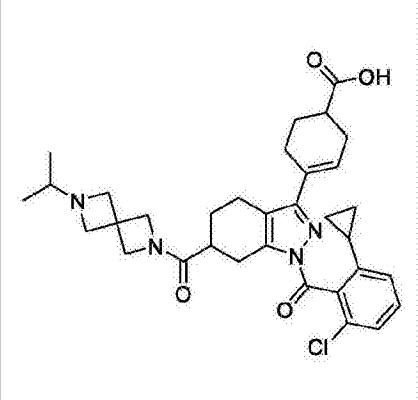
实施例 编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H] <sup>+</sup>
2GG		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(( <i>R</i> )-2-(羟甲基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	552
2HH		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(( <i>R</i> )-3-甲氧基吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	552
[0619] 2II		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(( <i>S</i> )-3-甲氧基吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	552
2JJ		4-(( <i>6R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	552
2KK		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(5-甲基-2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-8-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	593

实施例 编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H] <sup>+</sup>
2LL		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(( <i>S</i> )-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	565
2MM		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(( <i>R</i> )-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	565
2NN		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	564
200		4-((6 <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	564

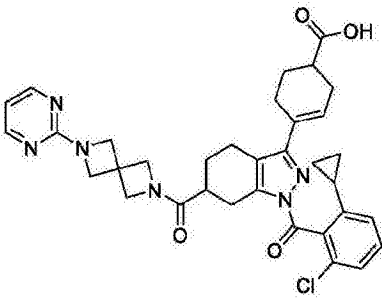
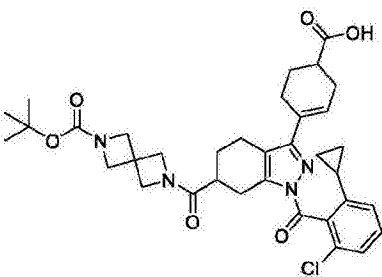
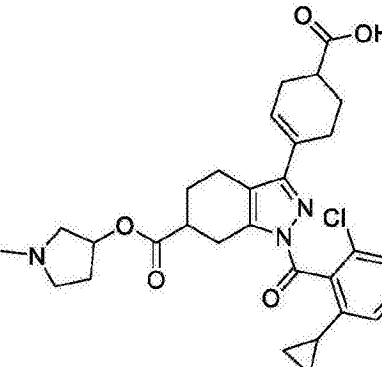
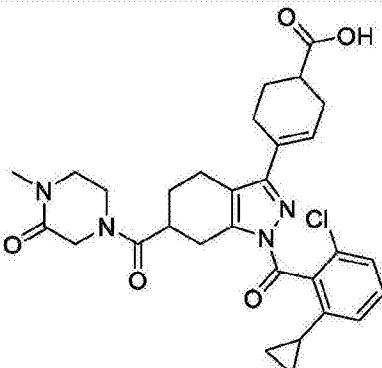
[0620]

实施例 编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H] <sup>+</sup>
2PP		4-((6 <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(2-氯杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-7-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -咪唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	578
2QQ		4-((6 <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(六氢-1 <i>H</i> -咪唑并[3,4- <i>c</i> ]吡咯-5-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -咪唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	564
2RR		4-((6 <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(1-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-7-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -咪唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	578
2SS		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-氟-[1,3'-二氮杂环丁烷]-1'-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -咪唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	581

[0621]

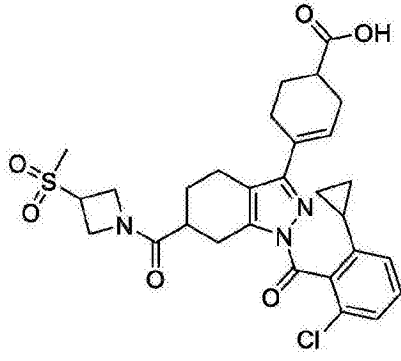
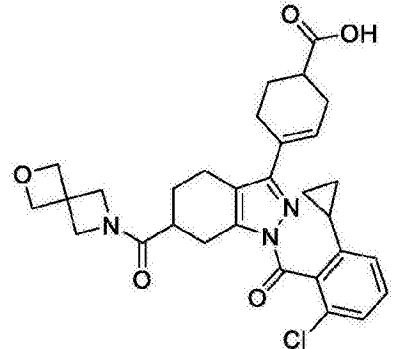
实施例 编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H] <sup>+</sup>
2TT		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	564
2UU		4-(( <i>6R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(1-甲基-1,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	577
2VV		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-((3 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i> )-六氢-1 <i>H</i> -咪喃并[3,4- <i>c</i> ]吡咯-5-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	564
2WW		4-[( <i>6R</i> 或 <i>S</i> )-1-[(2-氯-6-环丙基苯基)羰基]-6-[[6-(1-甲基乙基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基]羰基]-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基]环己-3-烯-1-甲酸	591

[0622]

实施例 编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H] <sup>+</sup>
2XX		4-((6R 或 S)-1-[(2-氯-6-环丙基苯基)羰基]-6-[(6-嘧啶-2-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基]羰基]-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑-3-基}环己-3-烯-1-甲酸	627
2YY		4-((6R 或 S)-6-[[6-(叔丁氧基羰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基]羰基]-1-[(2-氯-6-环丙基苯基)羰基]-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑-3-基}环己-3-烯-1-甲酸	649
2ZZ		4-((6R 或 S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(((1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑-3-基}环己-3-烯-1-甲酸	552
2AAA		4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑-3-基}环己-3-烯-1-甲酸	565

[0623]

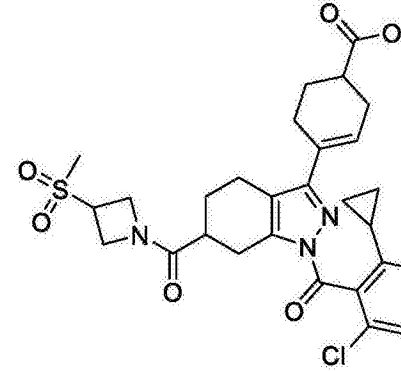
[0624]

实施例编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H] <sup>+</sup>
2BBB		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	586
2CCC		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	550

[0625] 表8中所示的以下实施例是使用i-20A并按照在以上实施例2中描述的类似程序制备的。

[0626] 表8

[0627]

实施例编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H] <sup>+</sup>
3A		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	586

实施例编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H] <sup>+</sup>
[0628] 3B		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	565
3C		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(2-氧杂-6-氯杂螺[3.3]庚烷-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	550

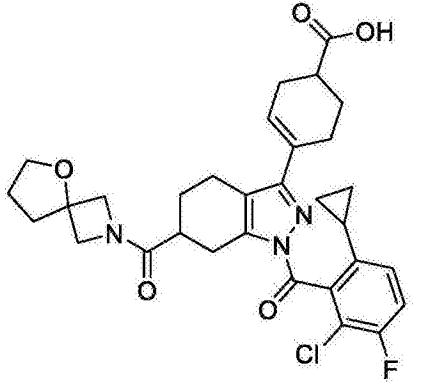
[0629] 表9中所示的以下实施例是使用i-21B并按照在以上实施例2中描述的类似程序制备的。

[0630] 表9

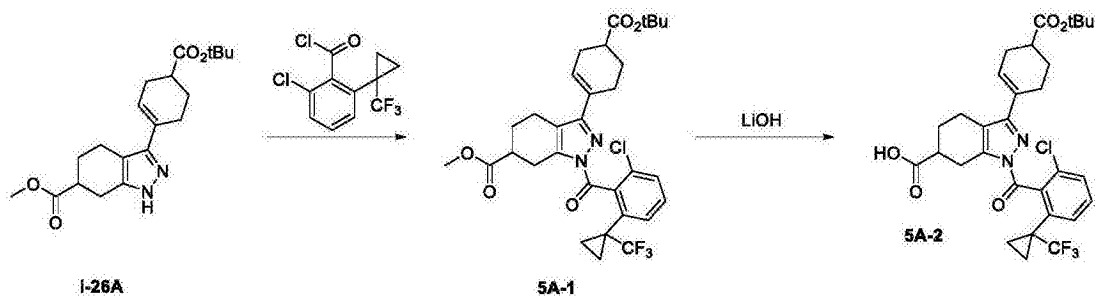
实施例编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H] <sup>+</sup>
[0631] 4A		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基-3-氟苯甲酰基)-6-(( <i>R</i> )-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	583

实施例 编号	结构	IUPAC 名称	精确质 量 [M+H] <sup>+</sup>
4B		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基-3-氟苯甲酰基)-6-(3-氟-[1,3'-二氮杂环丁烷]-1'-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	599
4C		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基-3-氟苯甲酰基)-6-(6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	582
4D		4-(((6 <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基-3-氟苯甲酰基)-6-(1,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	581
4E		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-环丙基-3-氟苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	556

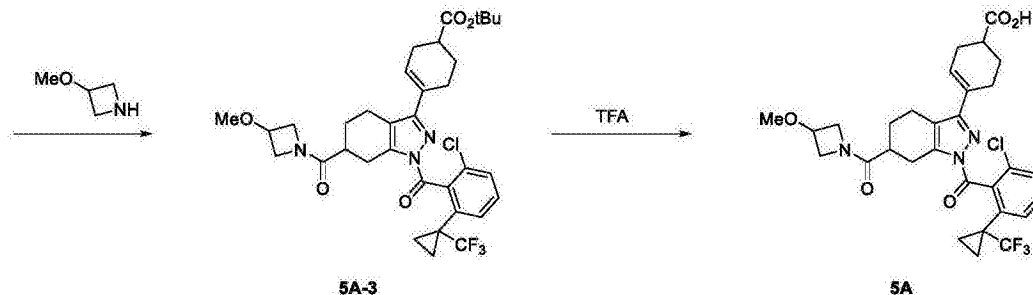
[0632]

实施例编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H] <sup>+</sup>
[0633] 4F		4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-环丙基-3-氟苯甲酰基)-6-(5-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	582

[0634] 实施例5A



[0635]



[0636] (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸

[0637] 步骤1. (R或S)-3-((R或S)-4-(叔-丁氧基羰基)环己-1-烯-1-基)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸甲酯 (5A-1) 的制备

[0638] 在N<sub>2</sub>气氛下向配备有磁力搅拌棒的烘箱干燥的微波瓶中添加(R或S)-3-((R或S)-4-(叔-丁氧基羰基)环己-1-烯-1-基)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸甲酯 i-26A (500mg, 1.39mmol, 1当量) 和吡啶 (3.47mL, 0.4M), 随后添加2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰氯 (750mg, 2.65mmol, 1.9当量)。将反应混合物在70℃搅拌24小时。将所得粗材料冷却至室温, 用DCM (3mL) 稀释, 且然后使用SiO<sub>2</sub>凝胶色谱法纯化以得到标题化合物。MS: 607 (M+1)。

[0639] 步骤2. (R或S)-3-((R或S)-4-(叔-丁氧基羰基)环己-1-烯-1-基)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸 (5A-2) 的制备

[0640] 在N<sub>2</sub>气氛下向配备有磁力搅拌棒的烘箱干燥的微波瓶中添加(R或S)-3-((R或S)-4-(叔-丁氧基羰基)环己-1-烯-1-基)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸甲酯 (145mg, 0.24mmol, 1当量)、THF (1.9mL, 0.1M) 和水 (478μL,

0.1M), 然后添加氢氧化锂 (17mg, 0.72mmol, 3.0当量)。将反应混合物在室温下搅拌6小时。将反应物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (10mL) 淬灭并用EtOAc (20mL) 稀释。将各层分离并用EtOAc (3x20mL) 萃取水层。将合并的有机层用盐水 (25mL) 洗涤, 经固体Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并真空浓缩以得到所需产物, 其不经进一步纯化即使用。MS: 593 (M+1)。

[0641] 步骤3. (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸叔丁酯 (5A-3) 的制备

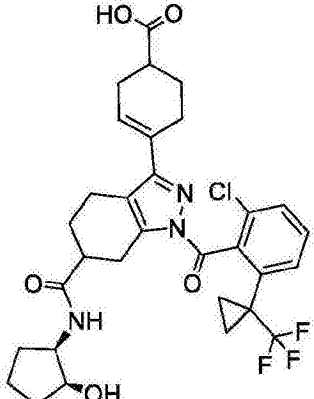
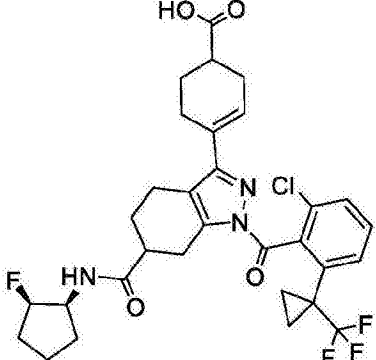
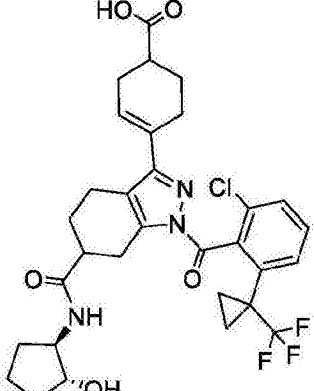
[0642] 在N<sub>2</sub>气氛下向配备有磁力搅拌棒的烘箱干燥的微波瓶中添加 (R或S)-3-((R或S)-4-(叔-丁氧基羰基)环己-1-烯-1-基)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸5A-2 (142mg, 0.24mmol, 1当量)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化六氟磷酸酯 (HATU; 137mg, 0.36mmol, 1.5当量)、乙基二异丙基胺 (167μL, 0.96mmol, 6当量) 和DMF (1.2mL, 0.2M)。将反应在室温下搅拌15分钟, 随后添加3-甲氧基氮杂环丁烷-1-鎓氯化物 (44.4mg, 0.36mmol, 1.5当量)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟, 且然后使用SiO<sub>2</sub>凝胶色谱法纯化以得到所需产物。MS: 662 (M+1)。

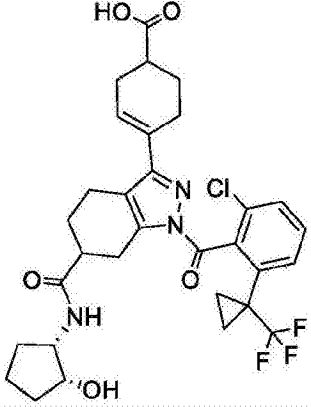
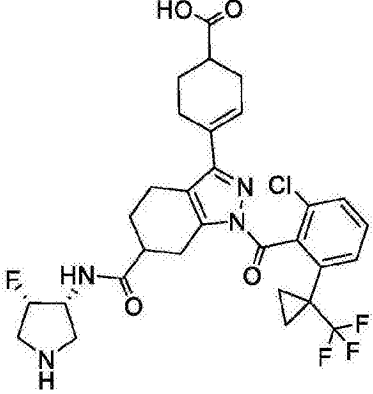
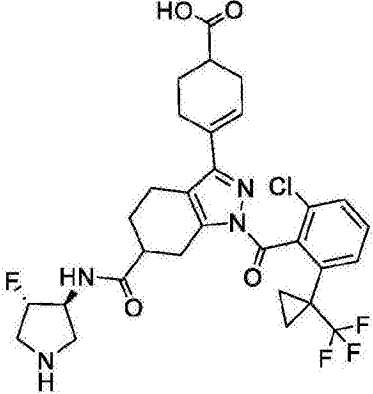
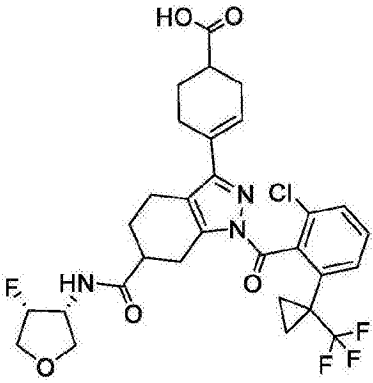
[0643] 步骤4. (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸 (5A) 的制备

[0644] 在N<sub>2</sub>气氛下向配备有磁力搅拌棒的烘箱干燥的微波瓶中添加 (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸叔丁酯 (90mg, 0.14mmol, 1当量) 和DCM (1.1mL, 0.1M), 随后添加三氟乙酸 (272μL, 0.1M)。将反应混合物在室温下搅拌1小时并然后真空浓缩。将所得油状物使用质量定向反向色谱法纯化以得到 (R或S)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸。MS: 606 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 12.14 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 3H), 6.16 (d, J=12.43Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 2H), 3.66 (t, J=12.35Hz, 1H), 3.15 (m, 4H), 3.02 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.30 (m, 1H), 1.14 (m, 1H), 0.66 (m, 1H)。

[0645] 表10中所示的以下实施例是按照上述类似程序制备的。

[0646] 表10

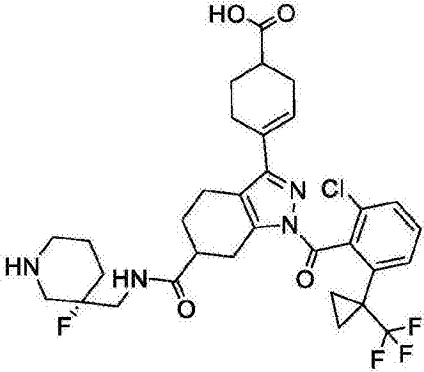
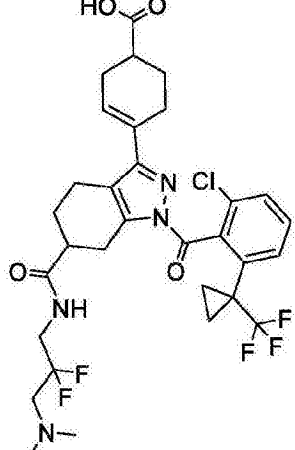
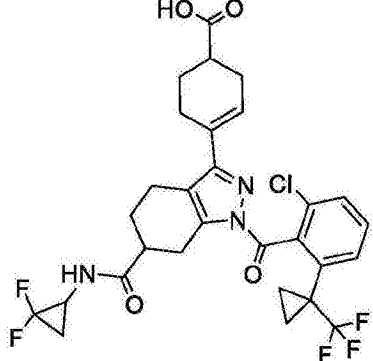
实施例 编号	结构	IUPAC 名称	精确质 量 $[M+H]^+$
5B		<p>(<i>R</i> 或 <i>S</i>)-4-((<i>R</i> 或 <i>S</i>)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(((1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-羟基环戊基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1<i>H</i>-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸</p>	620
[0647] 5C		<p>(<i>R</i> 或 <i>S</i>)-4-((<i>R</i> 或 <i>S</i>)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(((1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-氟环戊基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1<i>H</i>-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸</p>	622
5D		<p>(<i>R</i> 或 <i>S</i>)-4-((<i>R</i> 或 <i>S</i>)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(((1<i>R</i>,2<i>R</i>)-2-羟基环戊基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1<i>H</i>-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸</p>	620

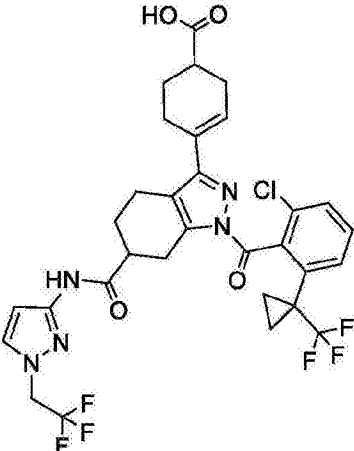
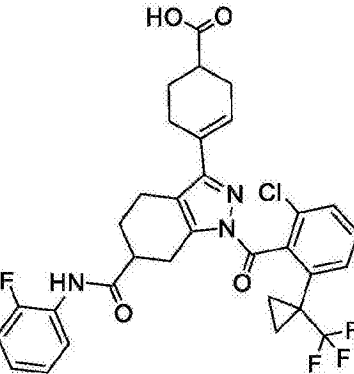
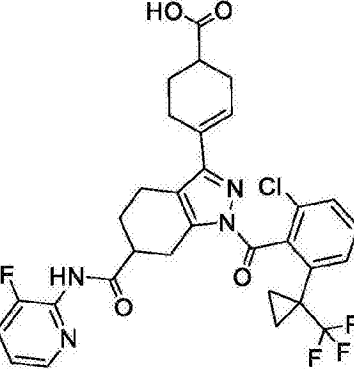
实施例 编号	结构	IUPAC 名称	精确质 量 [M+H] <sup>+</sup>
5E		<p>(R 或 S)-4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(((1S,2R)-2-羟基环戊基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸</p>	620
5F		<p>(R 或 S)-4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(((3R,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸</p>	623
5G		<p>(R 或 S)-4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸</p>	623
5H		<p>(R 或 S)-4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(((3R,4R)-4-氟四氢呋喃-3-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸</p>	624

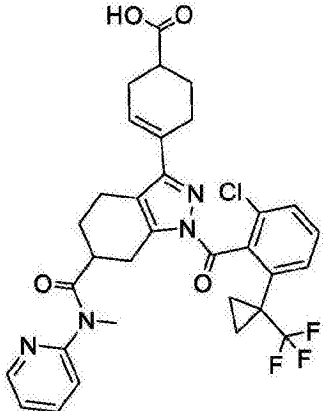
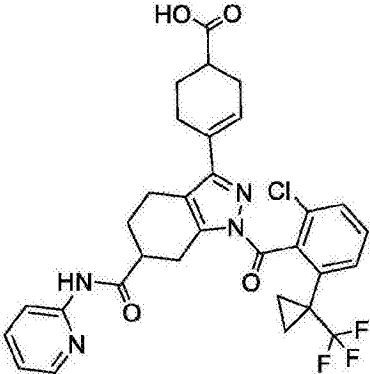
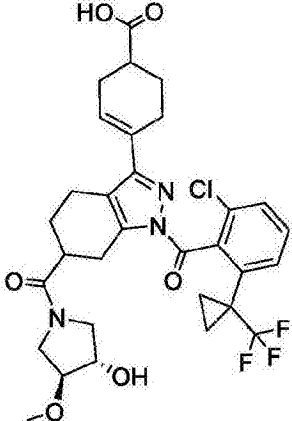
[0648]

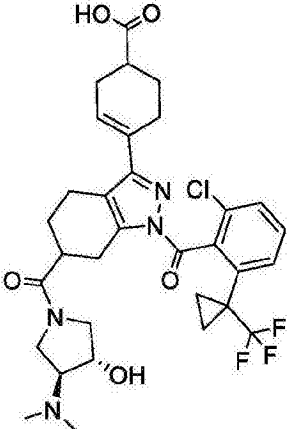
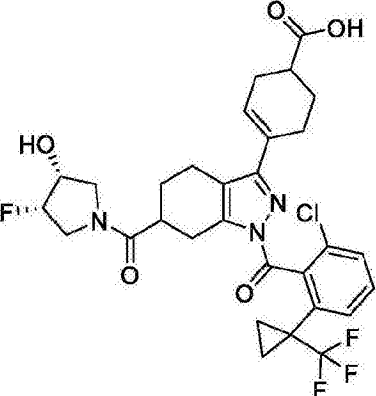
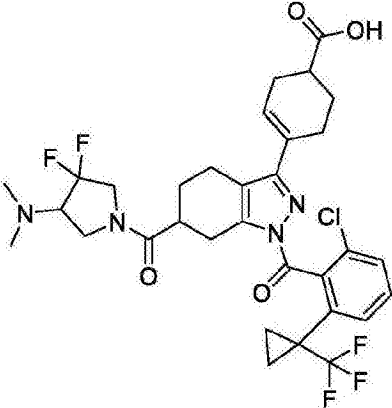
实施例 编号	结构	IUPAC 名称	精确质 量 [M+H] <sup>+</sup>
5I		<p>(<i>R</i> 或 <i>S</i>)-4-((<i>R</i> 或 <i>S</i>)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(((3<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-氟四氢咪喃-3-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1<i>H</i>-咪唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸</p>	624
5J		<p>(<i>R</i> 或 <i>S</i>)-4-((<i>R</i> 或 <i>S</i>)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(((3-氟氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1<i>H</i>-咪唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸</p>	623
5K		<p>(<i>R</i> 或 <i>S</i>)-4-((<i>R</i> 或 <i>S</i>)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(((4-氟吡啶-4-基)甲基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1<i>H</i>-咪唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸</p>	651
5L		<p>(1<i>R</i> 或 <i>S</i>)-4-((6<i>R</i> 或 <i>S</i>)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((3,3-二氟吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1<i>H</i>-咪唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸</p>	655

[0649]

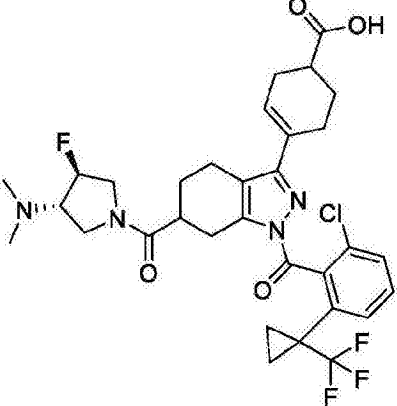
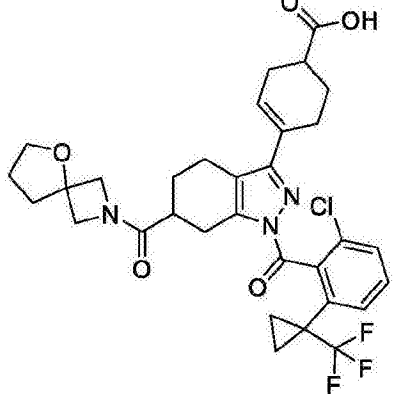
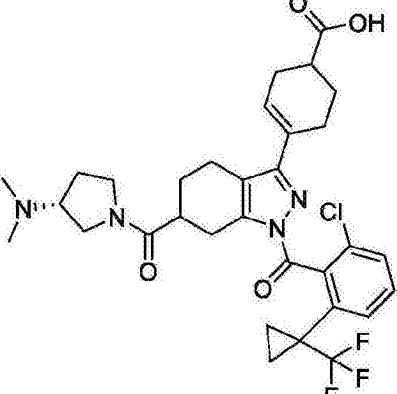
实施例 编号	结构	IUPAC 名称	精确质 量 [M+H] <sup>+</sup>
5M		<p>(R 或 S)-4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(((S)-3-氟哌啶-3-基)甲基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸</p>	651
[0650] 5N		<p>(R 或 S)-4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((3-(二甲基氨基)-2,2-二氟丙基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸</p>	657
5O		<p>(1R 或 S)-4-((6R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((2,2-二氟环丙基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸</p>	612

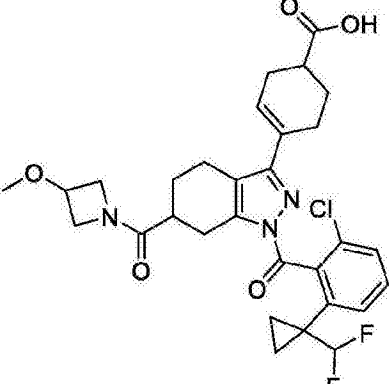
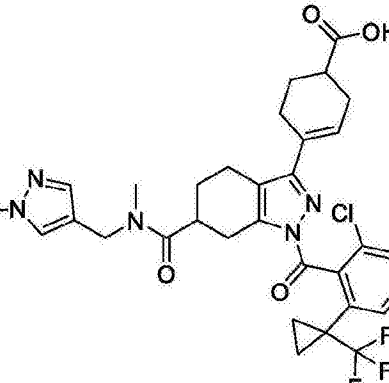
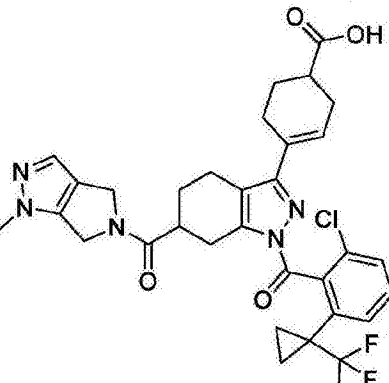
实施例 编号	结构	IUPAC 名称	精确质 量 [M+H] <sup>+</sup>
5P		<p>(R 或 S)-4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸</p>	684
[0651] 5Q		<p>(R 或 S)-4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((2-氟苯基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸</p>	630
5R		<p>(R 或 S)-4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((3-氟吡啶-2-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸</p>	631

实施例 编号	结构	IUPAC 名称	精确质 量 [M+H] <sup>+</sup>
5S		(R 或 S)-4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(甲基(吡啶-2-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	627
[0652] 5T		(R 或 S)-4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(吡啶-2-基氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	613
5U		(R 或 S)-4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((3S,4S)-3-羟基-4-甲氧基吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	636

实施例 编号	结构	IUPAC 名称	精确质 量 [M+H] <sup>+</sup>
5V		<p>(R 或 S)-4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((3S,4S)-3-(二甲基氨基)-4-羟基吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸</p>	649
[0653] 5W		<p>(R 或 S)-4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((3S,4R)-3-氟-4-羟基吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸</p>	624
5X		<p>(1R 或 S)-4-((6R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(4-(二甲基氨基)-3,3-二氟吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸</p>	669



实施例 编号	结构	IUPAC 名称	精确质 量 <u>[M+H]<sup>+</sup></u>
5BB		<p>(R 或 S)-4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((3S,4S)-3-(二甲基氨基)-4-氟吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸</p>	651
[0655] 5CC		<p>(R 或 S)-4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(5-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸</p>	632
5DD		<p>(R 或 S)-4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸</p>	633

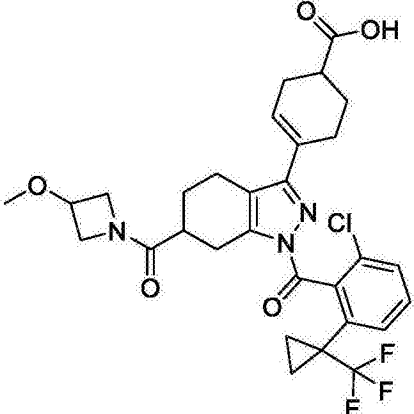
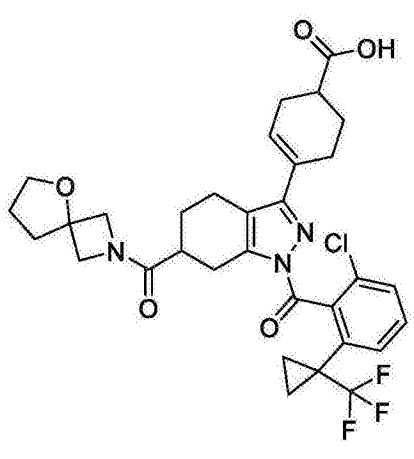
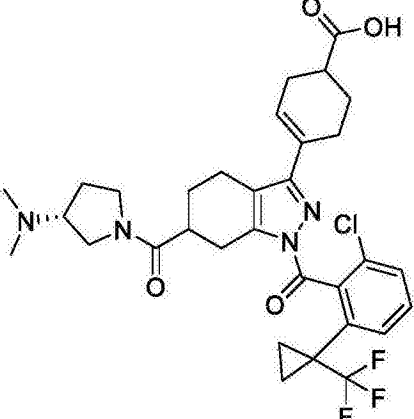
实施例 编号	结构	IUPAC 名称	精确质 量 [M+H] <sup>+</sup>
5EE		(R 或 S)-4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(二氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	588
[0656] 5FF		(R 或 S)-4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(甲基((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	644
5GG		(R 或 S)-4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(1-甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	642

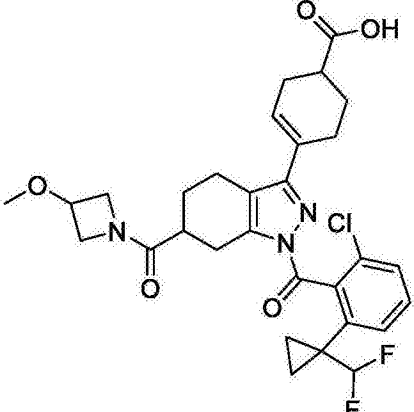
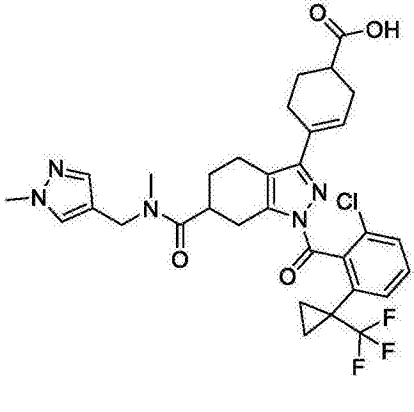
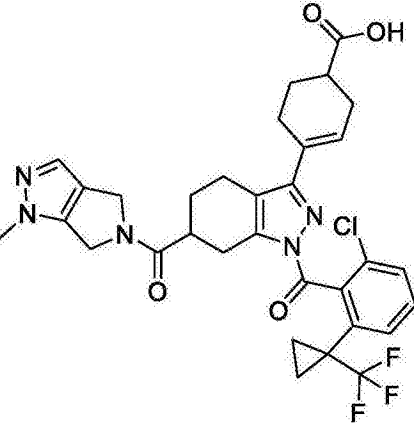
实施例编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H] <sup>+</sup>
[0657] 5HH		(R 或 S)-4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	632
5II		4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((R)-3-氰基吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	615

[0658] 表11中所示的以下实施例是使用i-26B并按照在以上实施例5A中描述的类似程序制备的。

[0659] 表11

实施例编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H] <sup>+</sup>
[0660]			

实施 例编 号	结构	IUPAC 名称	精确质 量 [M+H] <sup>+</sup>
6A		(R 或 S)-4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	606
[0661] 6B		(R 或 S)-4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(5-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	632
6C		(R 或 S)-4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	633

实施 例编 号	结构	IUPAC 名称	精确质 量 [M+H] <sup>+</sup>
6D		(R 或 S)-4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(二氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	588
[0662] 6E		(R 或 S)-4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(甲基((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	644
6F		(R 或 S)-4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(1-甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	642





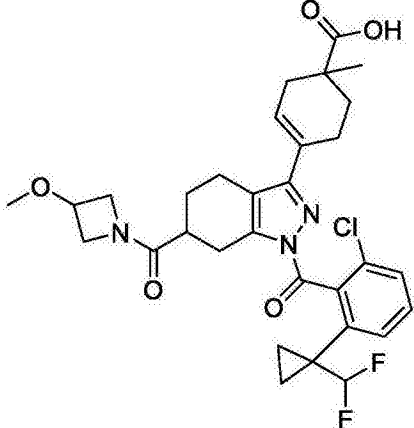


实施 例编 号	结构	IUPAC 名称	精确质 量 [M+H] <sup>+</sup>
6P		(R 或 S)-4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((3S,4R)-3-氟-4-羟基吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	624
[0666] 6Q		4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(二氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	614
6R		4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-氟-[1,3'-二氮杂环丁烷]-1'-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	649

[0667] 表12中所示的以下实施例是使用i-27A并按照在以上实施例5A中描述的类似程序制备的。

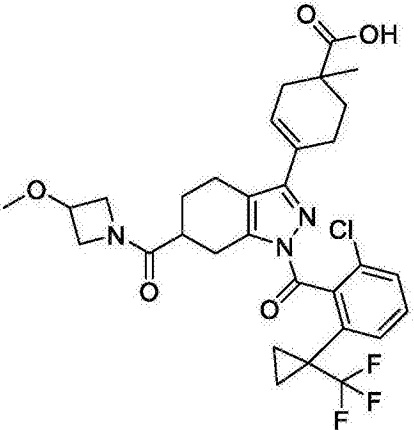
[0668] 表12

实施例 编号	结构	IUPAC 名称	精确质 量 [M+H] <sup>+</sup>
7A		<p>(R 或 S)-4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(5-氧杂甲酰基)-6-(5-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基环己-3-烯-1-甲酸</p>	646
[0669] 7B		<p>(R 或 S)-4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((R)-3-(2-(二甲氨基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基环己-3-烯-1-甲酸</p>	647
7C		<p>(R 或 S)-4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基环己-3-烯-1-甲酸</p>	620

实施例 编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H] <sup>+</sup>
[0670]  7D		(R 或 S)-4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(二氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑-3-基)-1-甲基环己-3-烯-1-甲酸	602

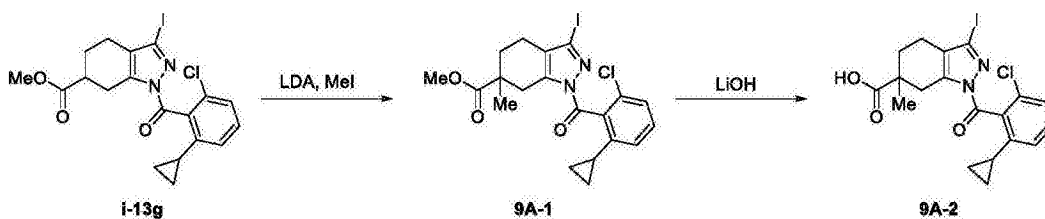
[0671] 表13中所示的以下实施例是使用i-27B并按照在以上实施例5A中描述的类似程序制备的。

[0672] 表13

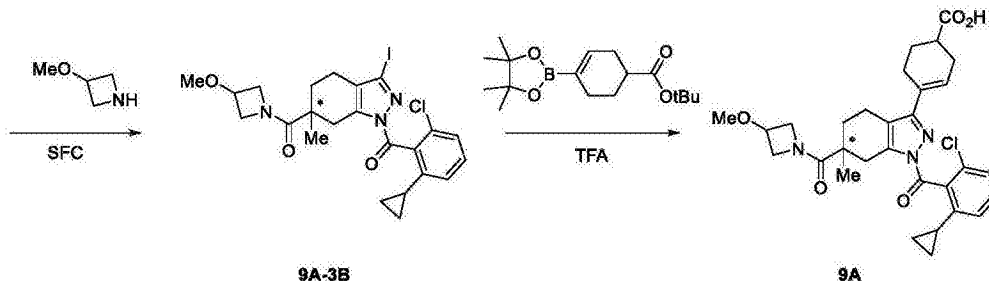
实施 例编 号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H] <sup>+</sup>
[0673]  8A		(R 或 S)-4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑-3-基)-1-甲基环己-3-烯-1-甲酸	620

实施例编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 $[M+H]^+$
8B		(R 或 S)-4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(5-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基环己-3-烯-1-甲酸	646
8C		(R 或 S)-4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基环己-3-烯-1-甲酸	647
8D		(R 或 S)-4-((R 或 S)-1-(2-氯-6-(1-(二氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基环己-3-烯-1-甲酸	602

[0675] 实施例9A



[0676]



[0677] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-6-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸

[0678] 步骤1. 甲基-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-3-碘代-6-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸酯(9A-1)的制备

[0679] 在 $\text{N}_2$ 气氛下向配备有磁力搅拌棒的烘箱干燥的圆底烧瓶中添加1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(240mg, 0.495mmol, 1当量)和THF(2.48mL, 0.2M)。将反应烧瓶冷却至 $-78^\circ\text{C}$ , 随后添加二异丙基氨基锂(0.5mL, 2M于THF中, 0.99mmol, 2.00当量)。将反应混合物搅拌30分钟, 随后添加甲基碘(281mg, 1.98mmol, 4当量)。将反应混合物经16小时缓慢升温至室温, 且然后用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ (25mL)淬灭并用EtOAc(25mL)稀释。将各层分离并用EtOAc(3x 25mL)萃取所得水层。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并真空浓缩。将粗油状物使用 $\text{SiO}_2$ 凝胶色谱法纯化以得到外消旋甲基-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-3-碘代-6-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸酯。MS: 499 (M+1)。

[0680] 步骤2. 1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-3-碘代-6-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸(9A-2)的制备

[0681] 在 $\text{N}_2$ 气氛下向配备有磁力搅拌棒的烘箱干燥的圆底烧瓶中添加外消旋甲基-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-3-碘代-6-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸酯(240mg, 0.495mmol, 1当量)、THF(2.5mL)和 $\text{H}_2\text{O}$ (2.5mL, 0.1M合并的)。将反应混合物在室温下搅拌5分钟, 且然后添加氢氧化锂(36mg, 1.5mmol, 3当量)。将反应在室温下搅拌12小时, 且然后用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 淬灭并用EtOAc(25mL)稀释。将各层分离, 并将水层用EtOAc(3x 25mL)萃取, 用盐水洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 并真空浓缩以得到标题化合物。MS: 485 (M+1)。

[0682] 步骤3. (R或S)-(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-3-碘代-6-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮(9A-3B)的制备

[0683] 在 $\text{N}_2$ 气氛下向配备有磁力搅拌棒的烘箱干燥的圆底烧瓶中添加外消旋1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-3-碘代-6-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸(240mg, 0.499mmol, 1当量)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化六氟磷酸酯(HATU; 380mg, 0.99mmol, 2当量)、乙基二异丙基胺(0.43mL, 2.47mmol, 5当量)和DMF(1.6mL, 0.3M)。将反应在室温下搅拌15分钟, 随后添加3-甲氧基氮杂环丁烷-1-鎓氯化物(123mg, 1.0mmol, 2当量)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟, 且然后使用 $\text{SiO}_2$ 凝胶色谱法纯化以

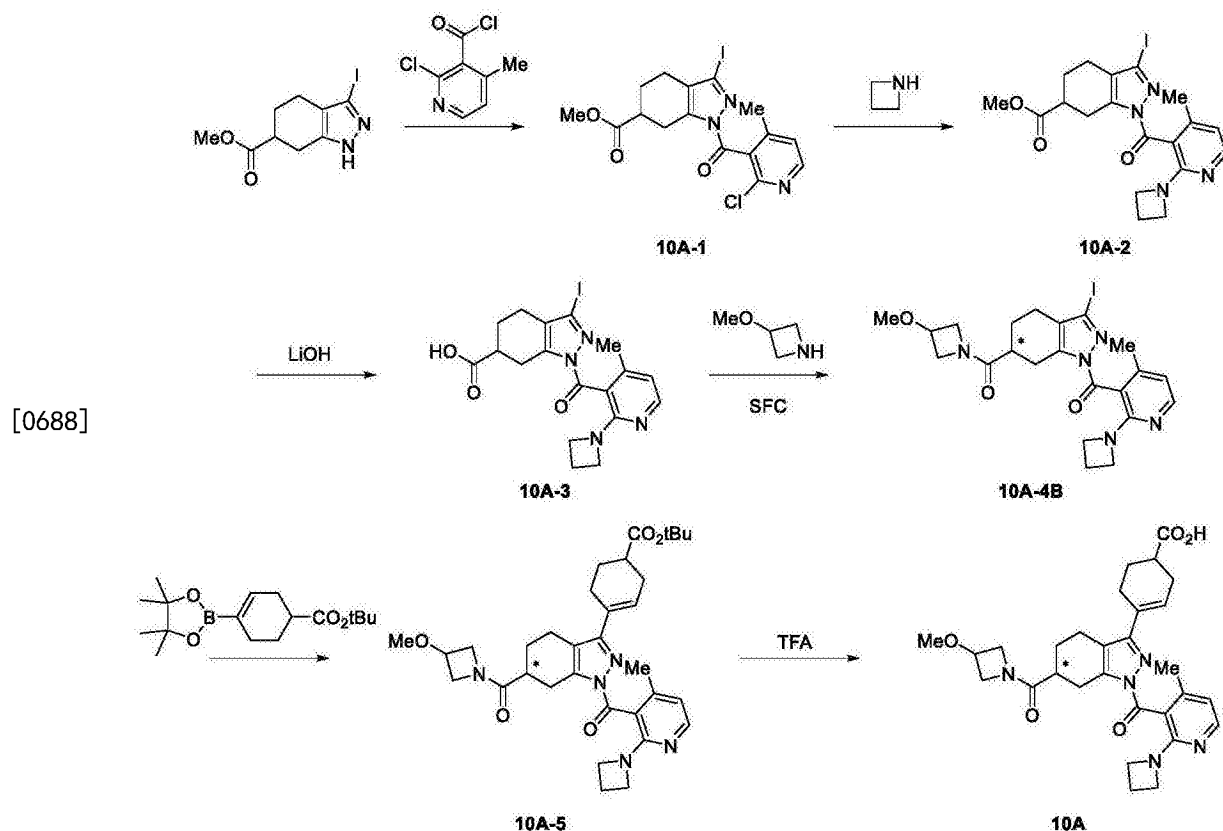
得到外消旋(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-3-碘代-6-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮。MS:554 (M+1)。

[0684] 通过手性SFC(OJ-H柱,20%/80%MeOH+0.25%DEA/CO<sub>2</sub>)纯化立体异构体的混合物以得到异构体9A-3A(较快洗脱):MS:554 (M+1)。异构体9A-3B(较慢洗脱):MS:554 (M+1)。

[0685] 步骤4. 4-((R或S)-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-6-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸(9A)的制备

[0686] 在N<sub>2</sub>气氛下向配备有磁力搅拌棒的烘箱干燥的微波瓶中添加(R或S)-(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-3-碘代-6-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮异构体9A-3B(40mg,0.07mmol,1当量)、2<sup>nd</sup> Gen Sphos预催化剂(5.2mg,7.22μmol,0.1当量)、外消旋4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环己-3-烯甲酸叔丁酯(44mg,0.144mmol,2当量)和二噁烷(361μL,0.2M),随后添加磷酸三钾(217μL,1M,3当量)。将反应混合物加热至80℃持续24小时,且然后冷却至室温。将粗反应混合物用EtOAc(50mL)稀释,通过硅藻土过滤并真空浓缩。将所得油状物溶于DCM(1mL)和三氟乙酸(1mL)中。在室温下搅拌3小时后,将溶液真空浓缩,并使用质量定向反相色谱法纯化以得到标题化合物。MS:553 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm):12.15(s,1H),7.36-7.32(m,1H),7.03-6.98(m,2H),6.20(s,1H),4.57(m,1H),4.13(m,1H),3.97(m,1H),3.71(m,1H),3.59(m,1H),3.17(s,3H),2.70(m,1H),2.62-2.46(m,3H),2.40-2.32(m,2H),2.30-2.23(m,3H),2.04(m,1H),1.85(m,1H),1.69(m,1H),1.56(m,1H),1.49(m,1H),1.24(s,3H),0.82(m,1H),0.69(m,1H),0.62(m,1H),0.53(m,1H)。

[0687] 实施例10A



[0689] 4-((R或S)-1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-4-甲基烟酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-

1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸[0690] 步骤1. 1-(2-氯-4-甲基烟酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(10A-1)的制备

[0691] 在N<sub>2</sub>气氛下向配备有磁力搅拌棒的烘箱干燥的圆底烧瓶中添加外消旋3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(650mg, 2.12mmol, 1当量)、DCM(5.4mL, 0.4M)、三乙胺(1.77mL, 12.74mmol, 6当量)和DMAP(259mg, 2.12mmol, 1.0当量)。将反应在室温下搅拌5分钟,随后添加2-氯-4-甲基烟酰氯(600mg, 3.16mmol, 1.5当量)。在12小时之后,将反应物真空浓缩并使用SiO<sub>2</sub>凝胶色谱法纯化以得到标题化合物。MS:460 (M+1)。

[0692] 步骤2. 1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-4-甲基烟酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(10A-2)的制备

[0693] 在N<sub>2</sub>气氛下向配备有磁力搅拌棒的烘箱干燥的圆底烧瓶中添加外消旋1-(2-氯-4-甲基烟酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(300mg, 0.653mmol, 1当量)、二噁烷(2.18mL, 0.3M)、乙基二异丙基胺(800μL, 4.57mmol, 7当量)和氮杂环丁烷(264μL, 3.92mmol, 6当量)。将反应混合物加热至110℃持续4小时,且然后冷却至室温。将粗材料使用SiO<sub>2</sub>凝胶色谱法纯化以得到标题化合物。MS:481 (M+1)。

[0694] 步骤3. 1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-4-甲基烟酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸(10A-3)的制备

[0695] 在N<sub>2</sub>气氛下向配备有磁力搅拌棒的烘箱干燥的圆底烧瓶中添加外消旋1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-4-甲基烟酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(286mg, 0.595mmol, 1当量)、THF(2.38mL, 0.1M)和水(0.6mL),随后添加氢氧化锂(42.8mg, 1.78mmol, 3当量)。将反应混合物在室温下搅拌6小时,且然后用饱和NH<sub>4</sub>Cl(25mL)淬灭并用EtOAc(25mL)稀释。将各层分离,并将水层用EtOAc(3x 25mL)萃取,用盐水(25mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并真空浓缩以得到标题化合物。MS:467 (M+1)。

[0696] 步骤4. (R或S)-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-4-甲基烟酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮(10A-4B)的制备

[0697] 在N<sub>2</sub>气氛下向配备有磁力搅拌棒的烘箱干燥的圆底烧瓶中添加外消旋1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-4-甲基烟酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸(278mg, 0.596mmol, 1当量)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化六氟磷酸酯(HATU;453mg, 1.192mmol, 2当量)、乙基二异丙基胺(0.625mL, 3.58mmol, 6当量)和DMF(2.98mL, 0.3M)。将反应在室温下搅拌15分钟,随后添加3-甲氧基氮杂环丁烷-1-鎓氯化物(147mg, 1.192mmol, 2当量)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,且然后使用SiO<sub>2</sub>凝胶色谱法纯化以得到异构体的混合物。MS:536 (M+1)。

[0698] 通过手性SFC(OJ-H柱, 20%/80%MeOH+0.25%二甲基乙胺/CO<sub>2</sub>)纯化立体异构体的混合物以得到异构体10A-4A(较快洗脱):MS:536 (M+1)。异构体10A-4B(较慢洗脱):MS:536 (M+1)。

[0699] 步骤5. 4-((R或S)-1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-4-甲基烟酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸叔丁酯(10A-5)的制备

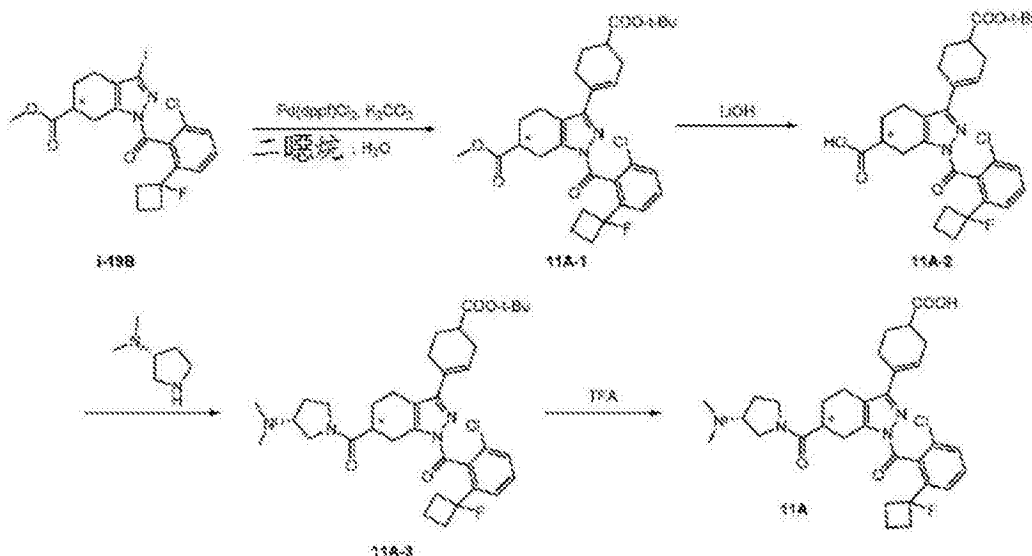
[0700] 在N<sub>2</sub>气氛下向配备有磁力搅拌棒的烘箱干燥的微波瓶中添加(R或S)-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-4-甲基烟酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-基)(3-甲氧基氮杂环

丁烷-1-基) 甲酮异构体10A-4B (45mg, 0.08mmol, 1当量)、2<sup>nd</sup> Gen Sphos预催化剂 (6mg, 8.41 μmol, 0.1当量)、外消旋4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 环己-3-烯甲酸叔丁酯 (52mg, 0.17mmol, 2当量) 和二噁烷 (420μL, 0.2M), 随后添加磷酸三钾 (252μL, 1M, 3当量)。将反应混合物加热至80℃持续24小时, 且然后冷却至室温。将粗反应混合物用EtOAc (50mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并真空浓缩。将所得油状物使用SiO<sub>2</sub>凝胶色谱法纯化以得到标题化合物。MS: 590 (M+1)。

[0701] 步骤6. 4-((R或S)-1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-4-甲基烟酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基) 环己-3-烯-1-甲酸 (10A) 的制备

[0702] 在N<sub>2</sub>气氛下向配备有磁力搅拌棒的烘箱干燥的微波瓶中添加4-((R或S)-1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-4-甲基烟酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基) 环己-3-烯-1-甲酸叔丁酯 (50mg, 0.085mmol, 1当量, 非对映异构体的1:1混合物) 和DCM (636μL, 0.1M), 随后添加三氟乙酸 (212μL, 0.1M)。将反应混合物在室温下搅拌3小时, 真空浓缩, 并使用质量定向反相色谱法纯化以得到标题化合物。MS: 534 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.99 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.06-3.93 (m, 3H), 3.74-3.60 (m, 3H), 3.21-3.10 (m, 5H), 3.01 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.63-2.52 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 4H), 2.23-2.18 (m, 2H), 2.04 (m, 4H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.57-1.51 (m, 2H)。

[0703] 实施例11A



[0704]

[0705] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-氟环丁基) 苯甲酰基)-6-((R)-3-(二甲基氨基) 吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基) 环己-3-烯-1-甲酸

[0706] 步骤1. (6R或S)-3-(4-(叔-丁氧基羰基) 环己-1-烯-1-基)-1-(2-氯-6-(1-氟环丁基) 苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-6-甲酸甲酯 (11A-1) 的制备

[0707] 在室温下向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 环己-3-烯甲酸叔丁酯 (73mg, 0.237mmol)、(R或S)-1-(2-氯-6-(1-氟环丁基) 苯甲酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-6-甲酸甲酯将i-19B (110mg, 0.213mmol) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (75mg, 0.543mmol) 于二噁烷 (10mL) 和水 (1mL) 中的溶液中添加PdCl<sub>2</sub> (dppf) (10mg, 0.014mmol)。将反应混合物在N<sub>2</sub>下在80℃搅拌15小时。将混合物冷却, 用水 (10mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (3x 8mL) 萃取, 用盐水 (饱

和,15mL)洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),过滤并在减压下蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱快速色谱法纯化,用EtOAc/石油醚=0%-20%洗脱以得到标题化合物。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.33-7.44 (m, 3H), 6.14 (brs, 1H), 3.71-3.80 (m, 3H), 3.59 (dt,  $J=11.5\text{Hz}, 5.1\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 3.29 (d,  $J=7.1\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 2.84 (brs, 1H), 2.56-2.67 (m, 4H), 2.40-2.46 (m, 2H), 1.92-1.99 (m, 1H), 1.78 (d,  $J=7.1\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 1.43 (s, 9H)。

[0708] 步骤2. (6R或S)-3-(4-(叔-丁氧基羰基)环己-1-烯-1-基)-1-(2-氯-6-(1-氟环丁基)苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸(11A-2)的制备

[0709] 在室温下向(6R或S)-3-(4-(叔-丁氧基羰基)环己-1-烯-1-基)-1-(2-氯-6-(1-氟环丁基)苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(90mg, 0.158mmol)于THF(5mL)中的溶液添加水(1mL)中的 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (14mg, 0.333mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时,且然后在45°C搅拌12小时。然后添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (14mg, 0.333mmol),并将所述混合物在55°C搅拌12小时。将混合物冷却至室温,添加盐酸(1M, 1mL),并将所述混合物用乙酸乙酯(3x 8mL)萃取。将合并的有机级分用盐水(饱和, 15mL)洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),过滤并在减压下蒸发溶剂。将残余物浓缩以得到粗标题化合物。MS: 557 (M+1)。

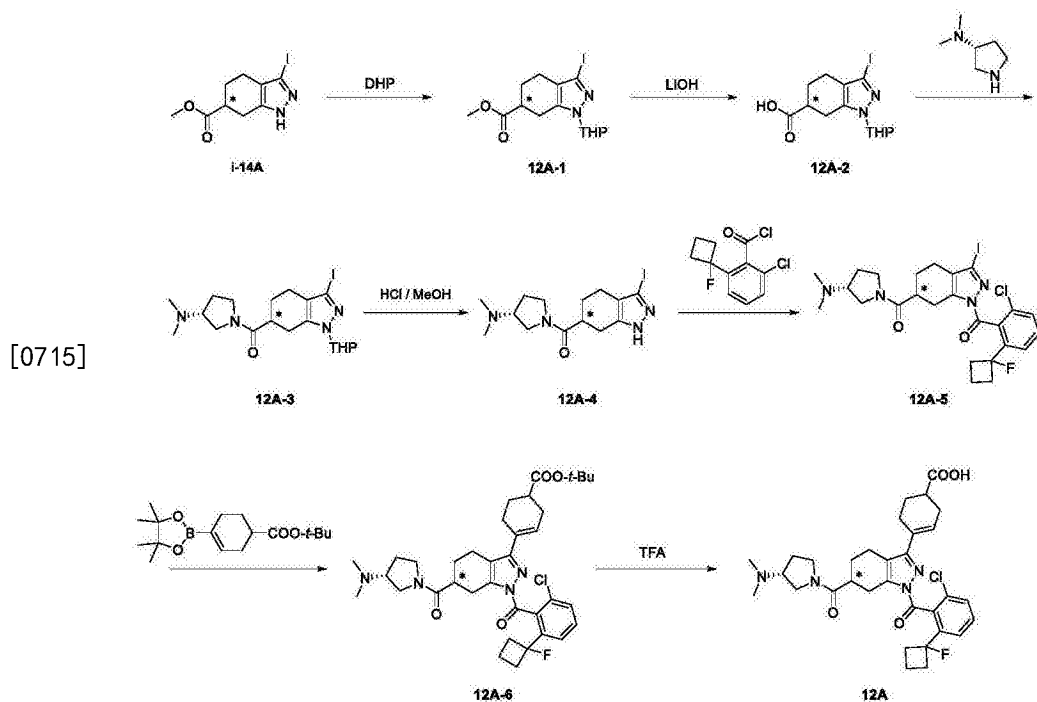
[0710] 步骤3. 4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-氟环丁基)苯甲酰基)-6-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸叔丁酯(11A-3)的制备

[0711] 在室温下向(R)-N,M-二甲基吡咯烷-3-胺盐酸盐(10mg, 0.066mmol)、(6R或S)-3-(4-(叔-丁氧基羰基)环己-1-烯-1-基)-1-(2-氯-6-(1-氟环丁基)苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸(30mg, 0.054mmol)于DMF(2mL)中的溶液添加Et<sub>3</sub>N(30 $\mu$ L, 0.215mmol)、HATU(41mg, 0.108mmol)。将反应混合物搅拌30分钟。将混合物用水(15mL)稀释,用乙酸乙酯(3x 10mL)萃取,用盐水(饱和, 20mL)洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),过滤并在减压下蒸发溶剂。将残余物浓缩以得到粗标题化合物。MS: 675 (M+Na)<sup>+</sup>。

[0712] 步骤4. 4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-氟环丁基)苯甲酰基)-6-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸(11A)的制备

[0713] 在室温下向4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-氟环丁基)苯甲酰基)-6-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸叔丁酯(80mg, 0.122mmol)于DCM(5mL)中的溶液添加TFA(1mL, 12.98mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。添加 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(饱和的, 5mL),并分离各层且浓缩有机层。将残余物溶解于MeCN(3mL)中。将残余物通过制备型HPLC纯化,用乙腈/水(0.1% TFA缓冲液)洗脱以得到标题化合物。MS: 597 (M+1)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.39 (brs, 3H), 6.14 (brs, 1H), 3.71-3.98 (m, 3H), 3.21-3.66 (m, 9H), 3.04 (brs, 1H), 2.70-2.88 (m, 3H), 2.46-2.66 (m, 6H), 2.35-2.44 (m, 6H), 2.33 (s, 2H), 1.59-1.96 (m, 3H)。

[0714] 实施例12A



[0716] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-氟环丁基)苯甲酰基)-6-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸

[0717] 步骤1: (6R或S)-3-碘代-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(12A-1)的制备

[0718] 在室温下将DHP (0.72mL, 7.87mmol) 添加到3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸甲酯 i-14A (0.8g, 2.61mmol) 和4-甲基苯磺酸 (0.14g, 0.813mmol) 于THF (20mL) 中的搅拌混合物, 并将混合物在65℃搅拌18小时。将混合物冷却至室温, 添加碳酸氢钠水溶液 (饱和的, 10mL), 并将所述混合物用乙酸乙酯 (3x 20mL) 萃取。将合并的有机级分用盐水 (饱和的, 20mL) 洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并在减压下蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱快速色谱法纯化, 用EtOAc/石油醚=0%-25%洗脱以得到标题化合物。MS: 391 (M+1)。

[0719] 步骤2: (6R或S)-3-碘代-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸(12A-2)的制备

[0720] 在室温下将水 (5mL) 中的LiOH·H<sub>2</sub>O (0.205g, 4.87mmol) 添加到 (6R或S)-3-碘代-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸甲酯 (0.95g, 2.435mmol) 于THF (10mL) 中的搅拌混合物, 并将混合物在室温下搅拌18小时。将混合物浓缩以除去THF, 然后添加盐酸 (2M) 至pH=4-6, 并将所述混合物用乙酸乙酯 (3x 15mL) 萃取。将合并的有机级分用盐水 (饱和的, 10mL) 洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并在减压下蒸发溶剂以得到标题化合物。MS: 377 (M+1)。

[0721] 步骤3: ((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)((6R或S)-3-碘代-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-基)甲酮(12A-3)的制备

[0722] 在室温下将HATU (0.910g, 2.392mmol) 和Et<sub>3</sub>N (0.7mL, 5.02mmol) 添加到 (6R或S)-3-碘代-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸 (0.6g, 1.595mmol) 和 (R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺盐酸盐 (0.360g, 2.392mmol) 于DMF (6mL) 中的搅拌混合物, 并将混合物搅拌18小时。将混合物浓缩至干燥, 用乙酸乙酯 (30mL) 稀释, 用盐水 (饱和的,

2x15mL) 洗涤,干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并在减压下蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱快速色谱法纯化, 用 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=0%-10% 洗脱以得到标题化合物。MS: 495 (M+Na)<sup>+</sup>。

[0723] 步骤4: ((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)((R或S)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-基)甲酮(12A-4)的制备

[0724] 在室温下将 4.0M HCl/MeOH (0.5mL, 2.00mmol) 添加到 ((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)((6R或S)-3-碘代-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-基)甲酮 (200mg, 0.423mmol) 于 MeOH (2mL) 中的搅拌混合物并将混合物在 40℃ 搅拌 18 小时。将混合物冷却至室温, 添加碳酸氢钠水溶液 (饱和的, 10mL), 并将所述混合物用 DCM (3x15mL) 萃取。将合并的有机级分用盐水 (饱和, 10mL) 洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并在减压下蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱快速色谱法纯化, 用 MeOH/Et<sub>3</sub>N/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=1:1:10 洗脱以得到标题化合物。MS: 389 (M+1)。

[0725] 步骤5: ((R或S)-1-(2-氯-6-(1-氟环丁基)苯甲酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-基)((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮(12A-5)的制备

[0726] 在室温下将 Et<sub>3</sub>N (0.3mL, 2.152mmol) 和 DMAP (50mg, 0.409mmol) 添加到 ((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)((R或S)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-基)甲酮 (78mg, 0.201mmol) 于 THF (6mL) 中的搅拌混合物, 并添加 DCM (1mL) 中的 2-氯-6-(1-氟环丁基)苯甲酰氯 (67mg, 0.271mmol)。将混合物在 70℃ 搅拌 48 小时。将混合物浓缩至干燥。将残余物通过硅胶柱快速色谱法纯化, 用 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=0%-10% 洗脱以得到标题化合物。MS: 599 (M+1)。

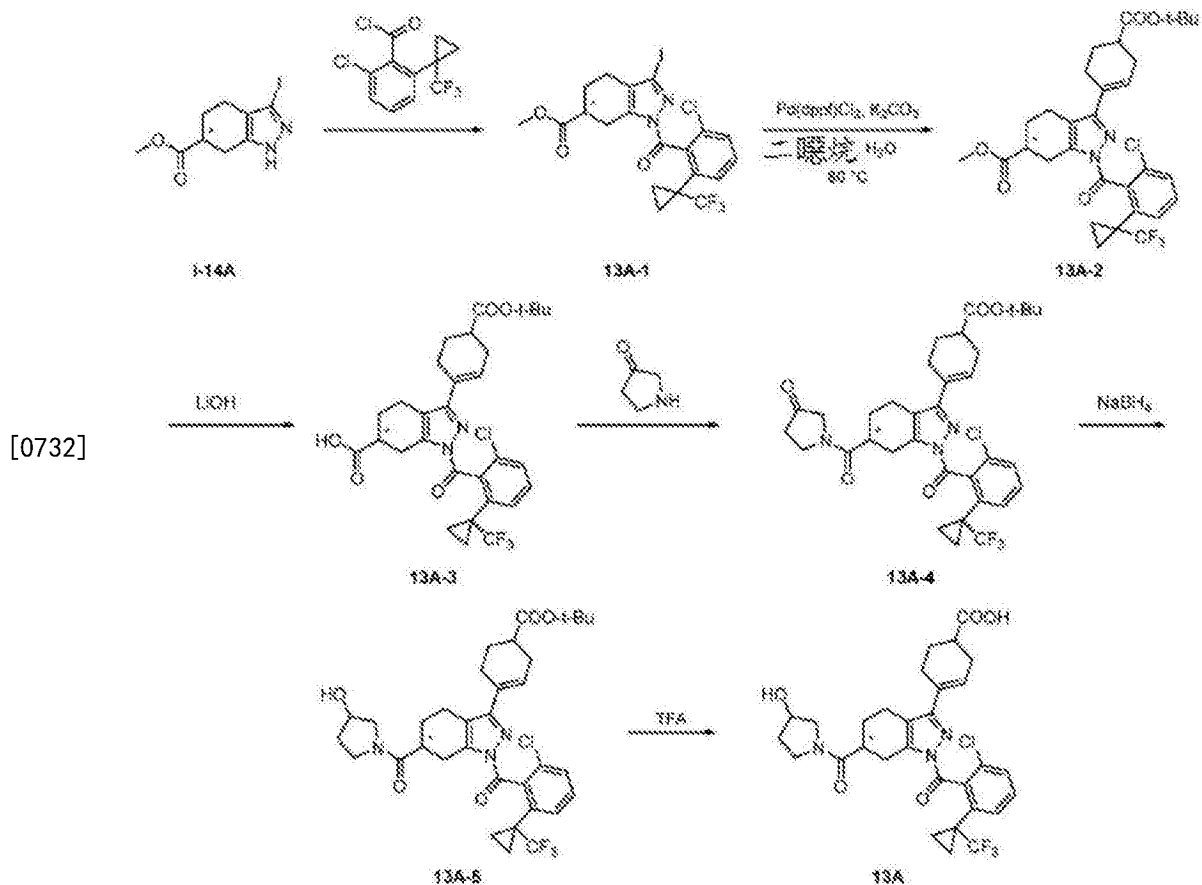
[0727] 步骤6: 4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-氟环丁基)苯甲酰基)-6-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸叔丁酯(12A-6)的制备

[0728] 在室温下将 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50mg, 0.362mmol) 添加到 4-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环己-3-烯)甲酸叔丁酯 (50mg, 0.162mmol) 和 ((R或S)-1-(2-氯-6-(1-氟环丁基)苯甲酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-基)((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮 (70mg, 0.117mmol) 于二噁烷 (12mL) 和水 (3mL) 中的搅拌混合物。然后添加 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (10mg, 0.014mmol)。将所述混合物在 N<sub>2</sub> 下在 80℃ 搅拌 12 小时。将混合物浓缩至干燥。将残余物通过硅胶柱快速色谱法纯化, 用 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=0%-20% 洗脱以得到标题化合物。MS: 653 (M+1)。

[0729] 步骤7: 4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-氟环丁基)苯甲酰基)-6-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸(12A)的制备

[0730] 在室温下将 TFA (0.5mL, 6.49mmol) 添加到 4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-氟环丁基)苯甲酰基)-6-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸叔丁酯 (40mg, 0.061mmol) 于 DCM (3mL) 中的搅拌混合物中并将所述混合物搅拌 12 小时。将混合物用碳酸氢钠水溶液 (饱和) 淬灭至 pH=7-8。然后将混合物浓缩。将残余物通过制备型 HPLC 纯化, 用 乙腈/水 (0.1% TFA 缓冲液) 洗脱以得到标题化合物。MS: 597 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31-7.44 (m, 3H), 6.13 (brs, 1H), 3.71-3.94 (m, 3H), 3.38-3.65 (m, 4H), 3.19-3.33 (m, 1H), 3.04 (brs, 1H), 2.71-2.88 (m, 3H), 2.49-2.68 (m, 6H), 2.26-2.45 (m, 10H), 2.07 (brs, 2H), 1.85-1.98 (m, 1H), 1.79 (brs, 1H), 1.65 (brs, 1H)。

[0731] 实施例 13A



[0733] 4-((6R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-羟基吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸

[0734] 步骤1: (R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸甲酯 (13A-1) 的制备

[0735] 在 $0^\circ\text{C}$ 将2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰氯 (800mg, 2.83mmol) 添加3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸甲酯 i-14A (800mg, 2.61mmol) 于THF (40mL) 中的搅拌混合物, 并将混合物在 $70^\circ\text{C}$ 搅拌72小时。将混合物浓缩并将残余物通过硅胶柱快速色谱法纯化, 用EtOAc/石油醚=1:5洗脱以得到标题化合物。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52 (d,  $J=3.5\text{Hz}$ , 1H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 4.12 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 3.75 (s, 3H), 3.44-3.62 (m, 1H), 3.22-3.40 (m, 1H), 2.77-2.91 (m, 1H), 2.42 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 2H), 2.16-2.30 (m, 1H), 1.88-2.01 (m, 1H), 1.13-1.21 (m, 2H), 0.75-0.86, (m, 2H)。

[0736] 步骤2: (6R或S)-3-(4-(叔-丁氧基羰基)环己-1-烯-1-基)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸甲酯 (13A-2) 的制备

[0737] 在 $\text{N}_2$ 下在室温下将 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0.119g, 0.163mmol) 添加到 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.900g, 6.51mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环己-3-烯甲酸叔丁酯 (0.552g, 1.791mmol) 和 (R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸甲酯 (0.9g, 1.628mmol) 于二噁烷 (40mL) 和水 (4mL) 中的搅拌混合物, 并将所述混合物在 $80^\circ\text{C}$ 搅拌18小时。将混合物冷却, 用EtOAc (50mL) 稀释, 用盐水 (饱和的, 2x20mL) 洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤并在减压下蒸发溶剂。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化, 用EtOAc/石油醚=1:10洗脱以得到标题化合物。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50 (d,

$J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.15 (brs, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.61-2.78 (m, 2H), 2.37 (brs, 2H), 2.15-2.27 (m, 2H), 1.88-2.00 (m, 3H), 1.55 (s, 1H), 1.47 (s, 2H), 1.42 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 9H), 1.26 (brs, 2H), 0.71-0.85 (m, 2H)。

[0738] 步骤3: (6R或S)-3-(4-(叔-丁氧基羰基)环己-1-烯-1-基)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸 (13A-3) 的制备

[0739] 在40℃将氢氧化锂水合物 (111mg, 2.64mmol) 添加到 (6R或S)-3-(4-(叔-丁氧基羰基)环己-1-烯-1-基)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸甲酯 (400mg, 0.659mmol) 于THF (20mL) 和水 (4mL) 中的搅拌混合物, 并将混合物在40℃搅拌6、时。将混合物用DCM (50mL) 稀释, 用盐水 (饱和的, 3x 20mL) 洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤并在减压下蒸发溶剂。将残余物通过硅胶上制备型TLC纯化, 用EtOAc/石油醚=1:1洗脱以得到标题化合物。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.33-7.77 (m, 3H), 6.16 (brs, 1H), 2.26-2.37 (m, 2H), 2.23 (brs, 1H), 1.94-2.12 (m, 3H), 1.70-1.89 (m, 2H), 1.48 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 1.40 (s, 2H), 1.35 (d,  $J=3.3\text{Hz}$ , 9H), 1.03-1.16 (m, 3H), 0.68 (brs, 1H)。

[0740] 步骤4: 4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-氧代吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸叔丁酯 (13A-4) 的制备

[0741] 在室温下将吡咯烷-3-酮盐酸盐 (20mg, 0.169mmol) 添加到 (6R或S)-3-(4-(叔-丁氧基羰基)环己-1-烯-1-基)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸 (100mg, 0.169mmol)、TEA (0.235mL, 1.686mmol) 和HATU (96mg, 0.253mmol) 于DMF (3mL) 中的搅拌混合物, 并将混合物在40℃搅拌30分钟。在减压下蒸发溶剂。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化, 用EtOAc/石油醚=1:1洗脱以得到标题化合物。MS: 660 (M+1)。

[0742] 步骤5: 4-((6R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-羟基吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸叔丁酯 (13A-5) 的制备

[0743] 在-10℃将 $\text{NaBH}_4$  (2mg, 0.053mmol) 添加到4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-氧代吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸叔丁酯 (20mg, 0.030mmol) 于MeOH (5mL) 中的搅拌混合物并将所述混合物在-10℃搅拌1小时。在添加1mL水后浓缩混合物以得到粗标题化合物。MS: 662 (M+1)。

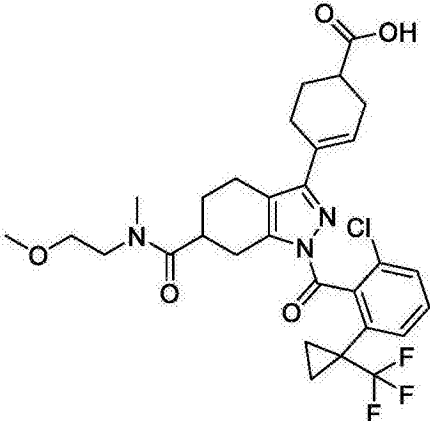
[0744] 步骤6: 4-((6R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-羟基吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸 (13A) 的制备

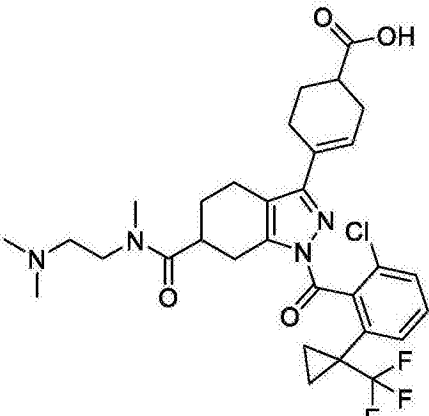
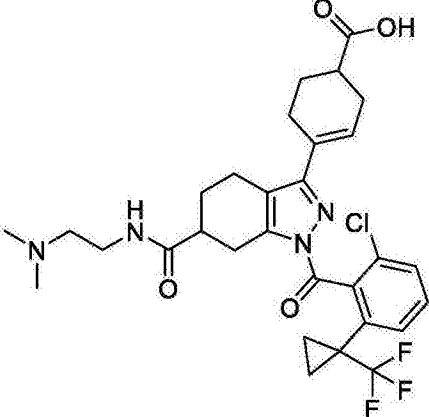
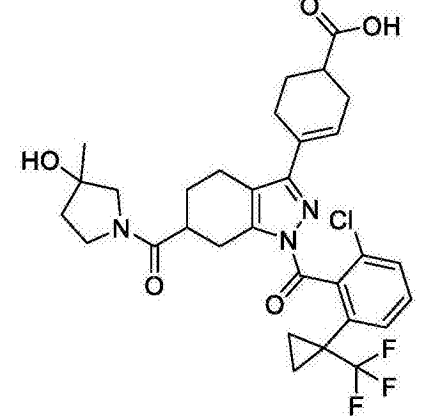
[0745] 在40℃将TFA (2mL, 26.0mmol) 添加到4-((6R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-羟基吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸叔丁酯 (20mg, 0.030mmol) 于DCM (2mL) 中的搅拌混合物并将所述混合物在40℃搅拌2小时。将混合物浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化, 用乙腈/水+0.1% TFA洗脱以得到标题化合物。MS: 606 (M+1)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48 (brs, 1H), 7.30-7.41 (m, 2H), 6.13 (brs, 1H), 3.53-3.81 (m, 4H), 3.17-3.36 (1H, m), 2.68-2.92 (m, 2H), 2.57 (brs, 2H), 2.42 (brs, 1H), 2.25 (brs, 6H), 1.92-2.09 (m, 2H), 1.55-1.80 (m, 1H), 1.04-1.31 (m, 3H), 0.72-0.93 (m, 1H)。

[0746] 实施例14A

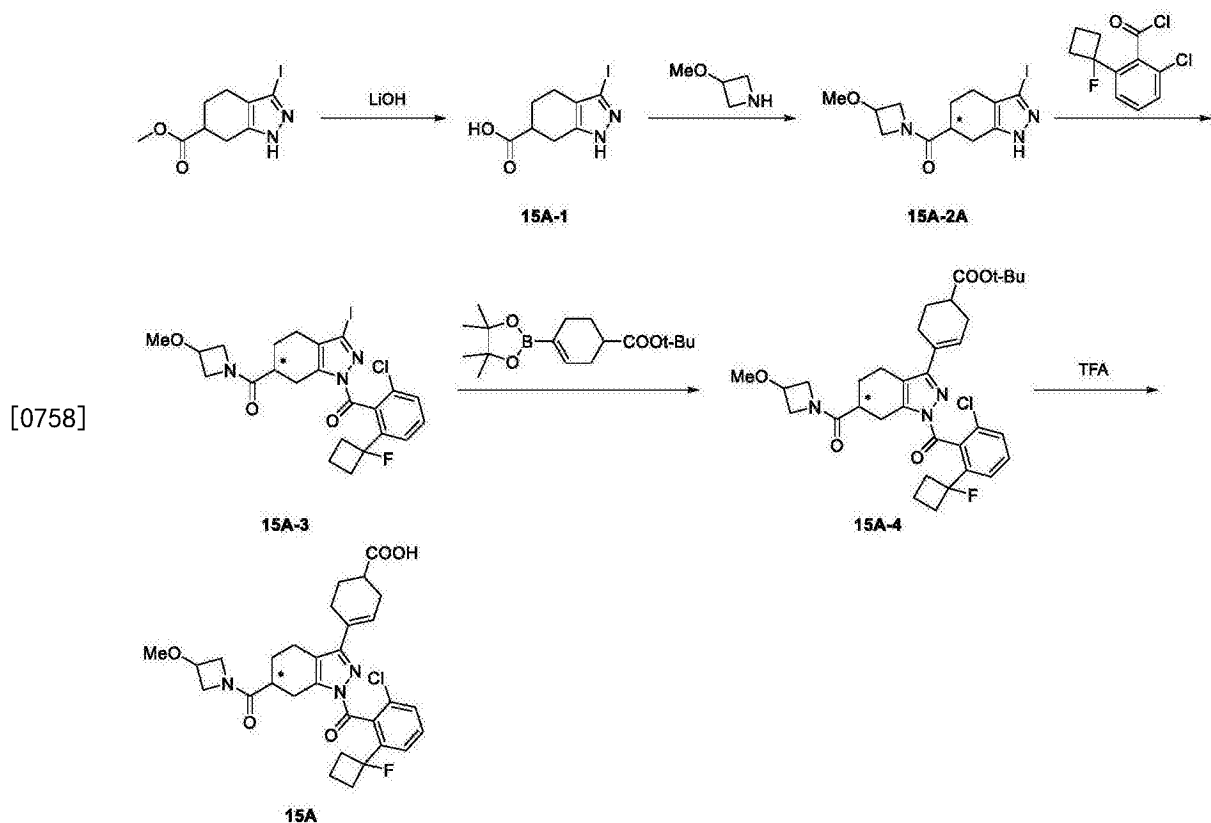


[0755]

实施例 编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H] <sup>+</sup>
14B		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	608

14C		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	621
[0756] 14D		4-(( <i>R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	607
14E		4-(( <i>6R</i> 或 <i>S</i> )-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸	620

[0757] 实施例15A



[0759] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-氟环丁基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环己-3-烯-1-甲酸

[0760] 步骤1: 3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-6-甲酸 (15A-1) 的制备

[0761] 在40℃将氢氧化锂水合物(2.74g, 65.3mmol)添加到3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-6-甲酸甲酯(5g, 16.33mmol)于MeOH(50mL)和水(5mL)中的搅拌混合物,并将混合物在40℃搅拌12小时。将混合物过滤,并将滤饼用乙酸乙酯(100mL)洗涤。将滤液浓缩以得到呈黄色油状物粗标题化合物。

[0762] 步骤2: (R或S)-(3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-6-基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮 (15A-2A) 的制备

[0763] 在室温下向3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-6-甲酸(500mg, 1.712mmol)于DMF(10mL)中的溶液添加Et<sub>3</sub>N(800μL, 5.74mmol)、HATU(976mg, 2.57mmol)和3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐(233mg, 1.883mmol)。将反应混合物搅拌12小时。将混合物冷却,用水(10mL)稀释,用EtOAc(3x10mL)萃取,用盐水(饱和的, 20mL)洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并在减压下蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱快速色谱法纯化,用MeOH/DCM=0%-10%洗脱以得到标题化合物。MS: 362 (M+1)。

[0764] 通过手性SFC(OJ-3柱, 40%/60%MeOH/0.05%DEA/CO<sub>2</sub>)纯化立体异构体的混合物以得到异构体15A-2A(较快洗脱):MS: 362 (M+1)。异构体15A-2B(较慢洗脱):MS: 362 (M+1)。

[0765] 步骤3: (R或S)-(1-(2-氯-6-(1-氟环丁基)苯甲酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-6-基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮 (15A-3) 的制备

[0766] 在室温下向(R或S)-(3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-6-基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮15A-2A(100mg, 0.277mmol)于THF(5mL)中的溶液添加DCM(1mL)中的2-氯-6-

(1-氟环丁基) 苯甲酰氯 (76mg, 0.308mmol)。将反应混合物在70℃搅拌24小时。将混合物冷却, 用水 (10mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (3x 10mL) 萃取, 用盐水 (饱和, 10mL) 洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并在减压下蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱快速色谱法纯化, 用EtOAc/石油醚=0%-100%洗脱以得到标题化合物。MS: 572 (M+1)。

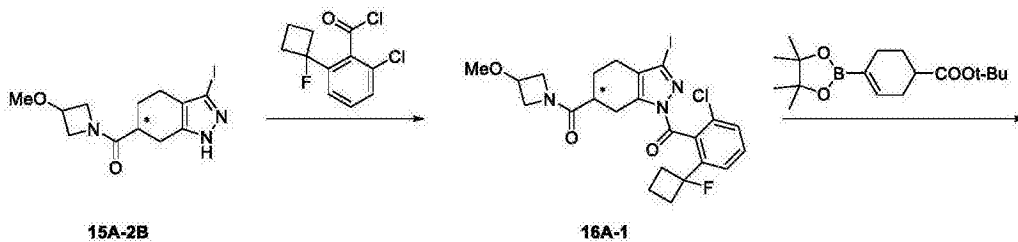
[0767] 步骤4: 4-((S)-1-(2-氯-6-(1-氟环丁基) 苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基) 环己-3-烯-1-甲酸叔丁酯 (15A-4) 的制备

[0768] 在室温下向 (R或S)-1-(2-氯-6-(1-氟环丁基) 苯甲酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-基 (3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基) 甲酮 (80mg, 0.140mmol) 于THF (2mL) /H<sub>2</sub>O (0.5mL) 中的溶液添加PdCl<sub>2</sub> (dppf) (7mg, 9.57μmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40mg, 0.289mmol)。将反应混合物在微波照射下在80℃搅拌30分钟。将混合物冷却, 用水 (10mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (3x 10mL) 萃取, 用盐水 (饱和, 15mL) 洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并在减压下蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱快速色谱法纯化, 用EtOAc/石油醚=0%-100%洗脱以得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34-7.42 (m, 3H), 6.12 (brs, 1H), 4.32-4.44 (m, 1H), 4.17-4.28 (m, 2H), 4.04-4.15 (m, 2H), 3.88-3.97 (m, 1H), 3.34 (brs, 3H), 2.22-2.81 (m, 13H), 1.94 (brs, 1H), 1.77 (brs, 2H), 1.34-1.53 (m, 9H)。

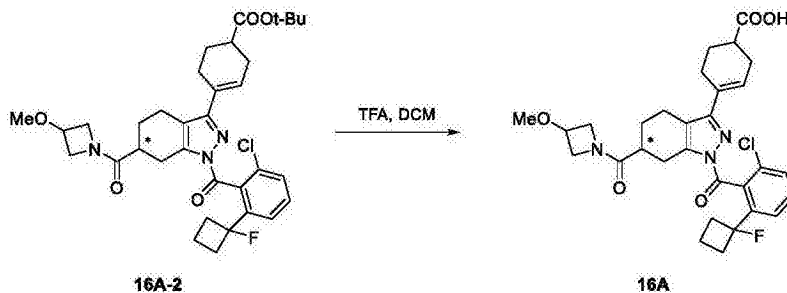
[0769] 步骤5: 4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-氟环丁基) 苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基) 环己-3-烯-1-甲酸 (15A) 的制备

[0770] 在室温下向4-((S)-1-(2-氯-6-(1-氟环丁基) 苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基) 环己-3-烯-1-甲酸叔丁酯 (80mg, 0.128mmol) 于DCM (2.5mL) 中的溶液添加TFA (0.5mL, 6.49mmol)。将反应混合物搅拌2小时。然后将反应混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (3mL) 中和, 并将pH调节至8。除去大部分DCM, 并用MeCN (2mL) 稀释。将残余物通过制备型HPLC纯化, 用乙腈/水+0.05% NH<sub>4</sub>OH洗脱以得到标题化合物。MS: 570 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32-7.44 (m, 3H), 6.12 (brs, 1H), 4.33-4.43 (m, 1H), 4.19-4.28 (m, 2H), 4.11 (dd, J=18.7Hz, 7.9Hz, 1H), 3.94 (d, J=9.7Hz, 1H), 3.39-3.49 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.22 (dd, J=18.2Hz, 8.7Hz, 1H), 2.51-2.80 (m, 8H), 2.26-2.45 (m, 4H), 2.05 (brs, 1H), 1.63-1.94 (m, 3H)。

[0771] 实施例16A



[0772]



[0773] 4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-氟环丁基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸

[0774] 步骤1: (R或S)-1-(2-氯-6-(1-氟环丁基)苯甲酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-基(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮(16A-1)的制备

[0775] 在室温下向(3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮(手性峰2, 100mg, 0.277mmol)于THF(5mL)中的溶液添加DCM(1mL)中的2-氯-6-(1-氟环丁基)苯甲酰氯(76mg, 0.307mmol)。将反应混合物在70℃搅拌24小时。将混合物冷却,用乙酸乙酯(10mL)稀释,用盐水(饱和的, 2x 8mL)洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并在减压下蒸发溶剂。将残余物通过硅胶上制备型TLC纯化,用EtOAc洗脱以得到标题化合物。MS: 572 (M+1)。

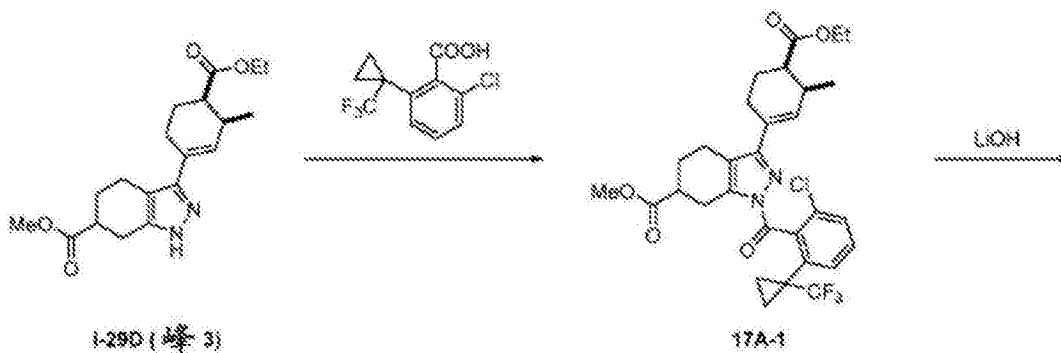
[0776] 步骤2: 4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-氟环丁基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸叔丁酯(16A-2)的制备

[0777] 在室温下向(R或S)-1-(2-氯-6-(1-氟环丁基)苯甲酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-基(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮(50mg, 0.087mmol)于THF(2mL)/H<sub>2</sub>O(0.5mL)中的溶液添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)(4mg, 5.47μmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(30mg, 0.217mmol)。将反应混合物在微波照射下在80℃搅拌30分钟。将混合物冷却,用乙酸乙酯(5mL)稀释,用盐水(饱和的, 10mL)洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并在减压下蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱快速色谱法纯化,用EtOAc洗脱以得到标题化合物。MS: 626 (M+1)。

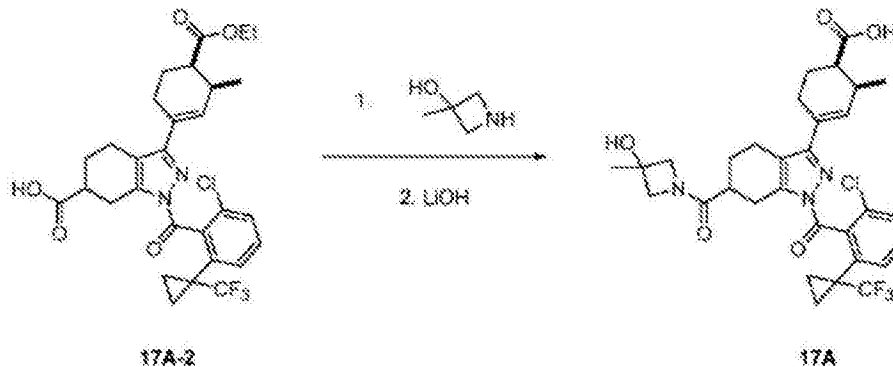
[0778] 步骤3: 4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-氟环丁基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸(16A)的制备

[0779] 在室温下向4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-氟环丁基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸叔丁酯(25mg, 0.040mmol)于DCM(2.5mL)中的溶液添加TFA(0.5mL, 6.49mmol)。将反应混合物搅拌2小时。然后将反应混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(3mL)中和,并将pH调节至8。除去大部分DCM,并用MeCN(2mL)稀释。将残余物通过制备型HPLC纯化,用乙腈/水+0.05%NH<sub>4</sub>OH洗脱以得到标题化合物。MS: 570 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33-7.48 (m, 3H), 6.14 (brs, 1H), 4.32-4.46 (m, 1H), 4.17-4.31 (m, 2H), 4.05-4.16 (m, 1H), 3.95 (brs, 1H), 3.43 (d, J=16.1Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.23 (brs, 1H), 2.70-2.83 (m, 2H), 2.61 (d, J=9.0Hz, 5H), 2.45 (brs, 3H), 2.04 (brs, 3H), 1.92 (brs, 1H), 1.77 (brs, 1H)。

[0780] 实施例17A



[0781]



[0782] (1R,2S或1S,2R)-4-((R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-2-甲基环己-3-烯-1-甲酸

[0783] 步骤1. (R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-3-((3S,4R或3R,4S)-4-(乙氧基羰基)-3-甲基环己-1-烯-1-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(17A-1)的制备

[0784] 在室温下向含有DCM(1.7mL)中的2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酸(367mg, 1.39mmol)的烧瓶添加催化量的DMF和草酰氯(352 $\mu$ L, 2.77mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时,且然后浓缩。将含有2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰氯的所得粗品溶于吡啶(1.7mL),随后添加i-29D(峰3)(240mg, 0.79mmol)。将混合物在70 $^{\circ}$ C加热14小时,冷却,用EtOAc稀释,并用2N HCl、饱和NaHCO<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>O和盐水洗涤。将有机层分离,用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥并浓缩。将残余物通过快速色谱法(0%-60%EtOAc/己烷)纯化以得到最终化合物。MS: 593 (M+1)

[0785] 步骤2. (R,S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-3-((3S,4R或3R,4S)-4-(乙氧基羰基)-3-甲基环己-1-烯-1-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸(17A-2)的制备

[0786] 向来自前一步骤的双酯(213mg, 0.359mmol)于THF(1.8mL)中的溶液添加LiOH(1.0mL, 2.2mmol)。将所得混合物在25 $^{\circ}$ C搅拌4小时。LCMS显示所需主要产物形成,以及一些次要的双酸副产物。将混合物用2N HCl酸化,并用EtOAc萃取。将有机层分离,用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥并浓缩。粗产物直接用于下一步骤。

[0787] 步骤3. (1R,2S或1S,2R)-4-((S或R)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-羟基-3-甲基环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-2-甲基环己-3-烯-1-甲酸乙酯(17A-3)的制备

[0788] 向含有来自前一步骤的粗酸的等分部分 (70mg, 0.12mmol) 的烧瓶中添加3-甲基氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐 (27mg, 0.22mmol)、许尼希氏碱 (63 $\mu$ L, 0.36mmol), 并向DCM (300 $\mu$ L) 中的HOBt (33mg, 0.22mmol) 添加1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (42mg, 0.22mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2小时且然后浓缩。将残余物经受快速色谱法 (50%-100%EtOAc/己烷) 以得到所需产物。MS: 648 (M+1)

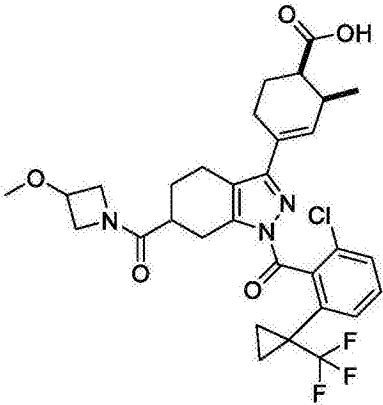
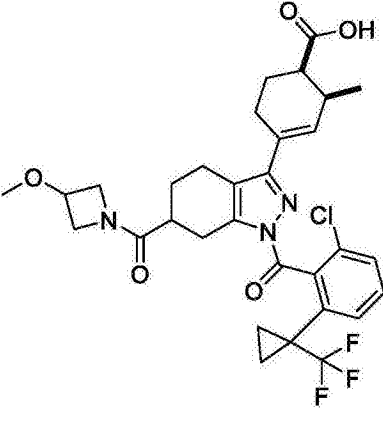
[0789] 步骤4. (1R,2S)-4-((S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-羟基-3-甲基环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-2-甲基环己-3-烯-1-甲酸 (17A) 的制备

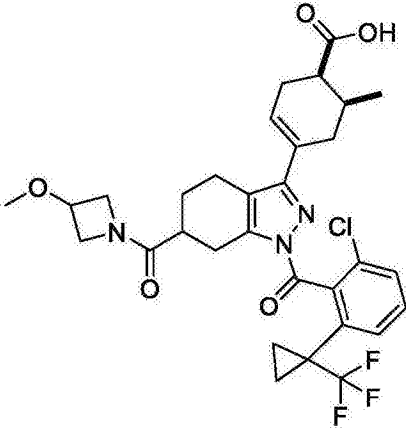
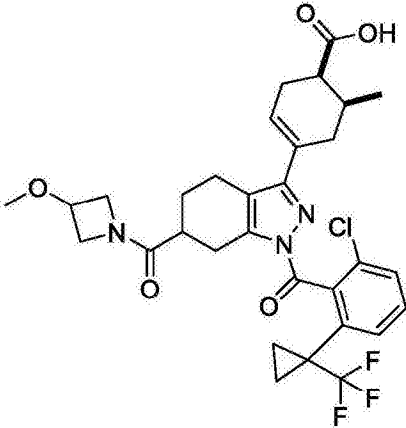
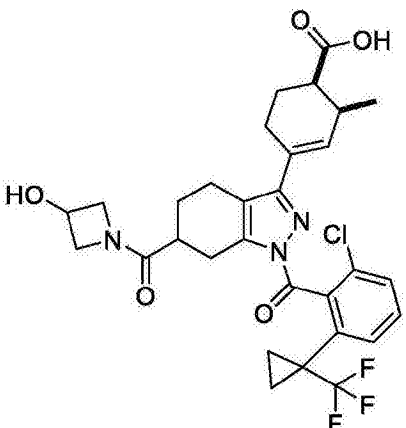
[0790] 向来自前一步骤的乙酯 (50mg, 0.077mmol) 于THF (0.5mL) /MeOH (0.5mL) 中的溶液添加LiOH (386 $\mu$ L, 0.77mmol)。将混合物在50 $^{\circ}$ C加热2小时。将混合物冷却, 用2N HCl酸化, 并用EtOAc萃取。将有机层分离, 用盐水洗涤, 并浓缩。将残余物通过反相HPLC (含有0.1%TFA的H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN) 纯化以得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600MHz)  $\delta$  12.16 (brs, 1H), 7.54-7.60 (m, 3H), 6.11 (brs, 1H), 5.60 (brs, 1H), 3.94-4.10 (m, 2H), 3.64-3.74 (m, 2H), 3.12-3.22 (m, 1H), 2.94-3.60 (m, 1H), 2.66-2.76 (m, 1H), 2.48-2.64 (m, 3H), 2.10-2.30 (m, 3H), 1.88-2.04 (m, 2H), 1.52-1.62 (m, 1H), 1.36 (brs, 3H), 1.26-1.32 (m, 1H), 0.62-1.16 (m, 7H)。MS: 620 (M+1)。

[0791] 表15中所示的以下实施例是按照实施例17A中所述的类似程序制备并且可由有机合成领域的普通技术人员实现。

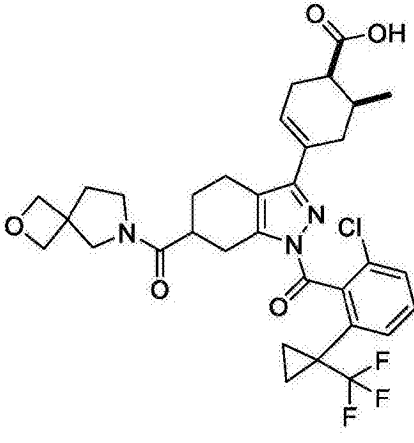
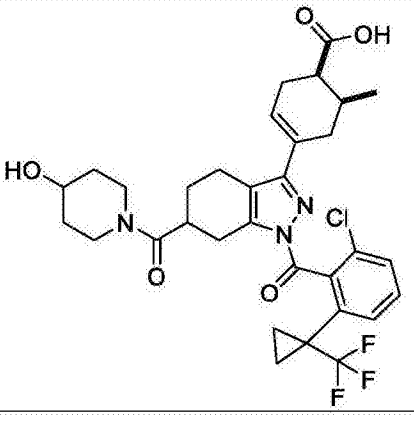
[0792] 表15

[0793]

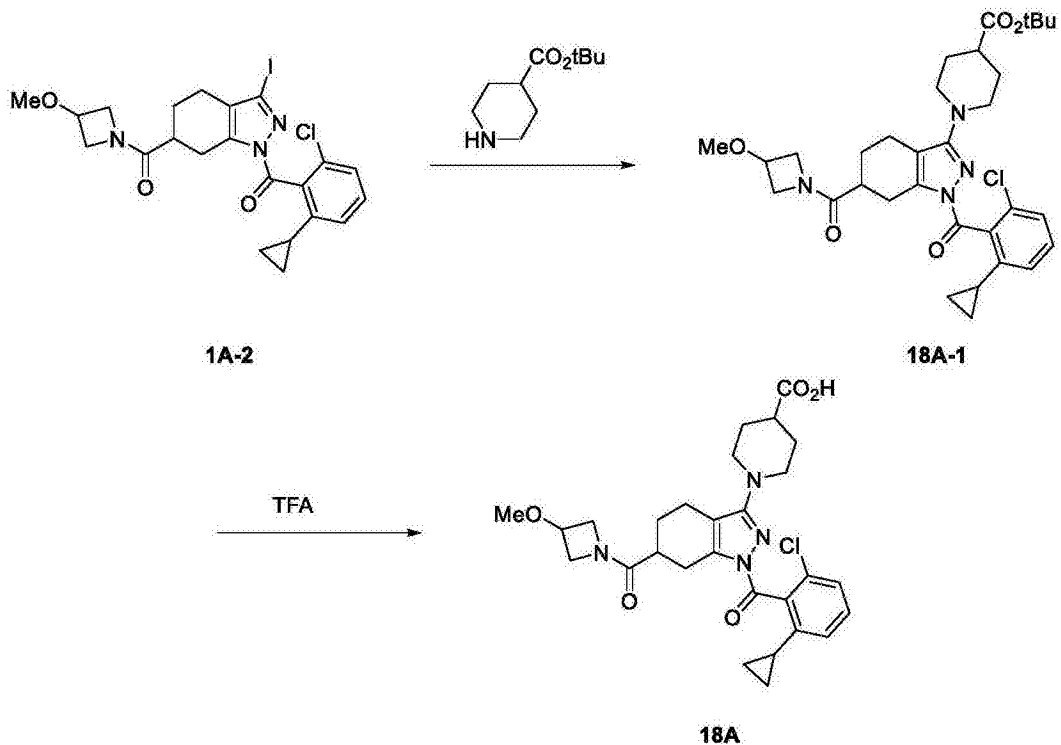
实施 例编 号	所使 用的 中间 体	结构	IUPAC 名称	精确质 量 [M+H] <sup>+</sup>
17B	i-29D (峰 3)		(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> 或 1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> )-4-(( <i>S</i> 或 <i>R</i> )-1-(2-氯 -6-(1-(三氟甲基) 环丙基)苯甲酰 基)-6-(3-甲氧基氮 杂环丁烷-1-羰 基)-4,5,6,7-四氢 -1 <i>H</i> -吡唑-3-基)-2- 甲基环己-3-烯-1- 甲酸	620
17C	i-29B (峰 1- 峰 2)		(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> 或 1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> )-4-(( <i>S</i> 或 <i>R</i> )-1-(2-氯 -6-(1-(三氟甲基) 环丙基)苯甲酰 基)-6-(3-甲氧基氮 杂环丁烷-1-羰 基)-4,5,6,7-四氢 -1 <i>H</i> -吡唑-3-基)-2- 甲基环己-3-烯-1- 甲酸	620

17D	i-29C (峰 2)		(1 <i>R</i> ,6 <i>S</i> 或 1 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-4-(( <i>S</i> 或 <i>R</i> )-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)-6-甲基环己-3-烯-1-甲酸	620
[0794] 17E	i-29A (峰 1-峰 1)		(1 <i>R</i> ,6 <i>S</i> 或 1 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-4-(( <i>S</i> 或 <i>R</i> )-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)-6-甲基环己-3-烯-1-甲酸	620
17F	i-29D (峰 3)		(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> 或 1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-4-(( <i>S</i> 或 <i>R</i> )-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)-2-甲基环己-3-烯-1-甲酸	606

[0795]

17G	i-29C (峰 2)		(1 <i>R</i> ,6 <i>S</i> 或 1 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-4-(( <i>S</i> 或 <i>R</i> )-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -咪唑-3-基)-6-甲基环己-3-烯-1-甲酸	646
17H	i-29C (峰 2)		(1 <i>R</i> ,6 <i>S</i> 或 1 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-4-(( <i>S</i> 或 <i>R</i> )-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1 <i>H</i> -咪唑-3-基)-6-甲基环己-3-烯-1-甲酸	634

[0796] 实施例18A



[0798] (*R*或*S*)-1-(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-咪唑-3-基)哌啶-4-甲酸

[0799] 步骤1. (*R*或*S*)-1-(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)

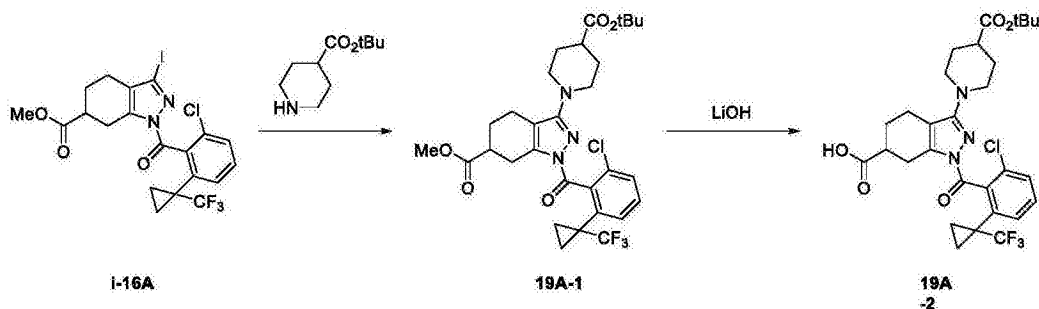
基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸叔丁酯(18A-1)的制备

[0800] 在N<sub>2</sub>气氛下向配备有磁力搅拌棒的烘箱干燥的微波瓶中添加(R或S)-(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮1A-2(100mg,0.19mmol,1当量)、哌啶-4-甲酸叔丁酯(45mg,0.24mmol,1.3当量)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(241mg,0.74mmol,4当量)、氯(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(II)(RuPhos-Pd G2;13mg,0.02mmol,0.1当量)和二噁烷(0.93mL,0.2M)。将反应混合物在80℃搅拌24小时且随后真空浓缩。将所得油状物使用SiO<sub>2</sub>凝胶色谱法纯化以得到标题化合物。MS:597(M+1)。

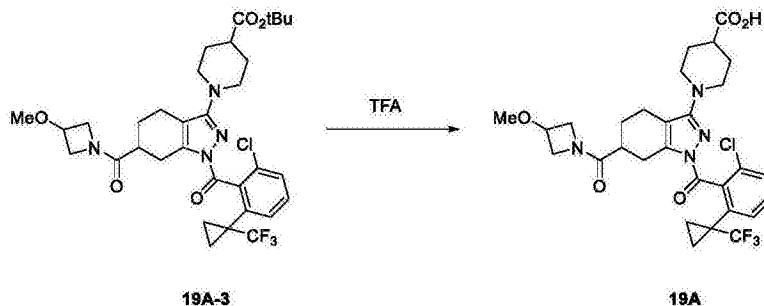
步骤2.(R或S)-1-(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸(18A)的制备

[0802] 在N<sub>2</sub>气氛下向配备有磁力搅拌棒的烘箱干燥的微波瓶中添加(R或S)-1-(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸叔丁酯(90mg,0.15mmol,1当量)和DCM(1.1mL,0.1M),随后添加三氟乙酸(377μL,0.1M)。将反应混合物在室温下搅拌1小时并然后真空浓缩。使用质量定向反相色谱法纯化所得油状物以得到标题化合物。MS:541(M+1)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm):7.30(m,1H),7.27(d,J=8.29Hz,1H),6.94(m,1H),4.39(m,1H),4.33(m,1H),4.19(m,1H),4.04-3.96(m,2H),3.65(m,1H),3.42(m,1H),3.33(m,1H),3.19-3.14(m,4H),2.94(m,1H),2.70(m,1H),2.62-2.56(m,2H),2.48-2.43(m,2H),2.30(m,1H),1.87(m,1H),1.73-1.68(m,2H),1.55-1.50(m,2H),1.42(m,1H),0.81(m,1H),0.72(m,1H),0.63-0.58(m,2H)。

[0803] 实施例19A



[0804]



(R或S)-1-(1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸

步骤1.(R或S)-3-(4-(叔-丁氧基羰基)哌啶-1-基)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(19A-1)的制备

[0807] 在N<sub>2</sub>气氛下向配备有磁力搅拌棒的烘箱干燥的微波瓶中添加(R或S)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸甲酯i-16A

(200mg, 0.36mmol, 1.0当量)、哌啶-4-甲酸叔丁酯(100mg, 0.54mmol, 1.5当量)、碘化亚铜(I) (27mg, 0.15mmol, 0.4当量)、2-((2,6-二甲氧基苯基)氨基)-2-氧代乙酸(65mg, 0.29mmol, 0.8当量)和磷酸三钾(230mg, 1.1mmol, 3当量), 随后添加DMSO(3.6mL, 0.1M)。将反应混合物在80℃搅拌24小时。将所得溶液使用SiO<sub>2</sub>凝胶色谱法纯化以得到标题化合物。MS: 610 (M+1)。

[0808] 步骤2. (R或S)-3-(4-(叔-丁氧基羰基)哌啶-1-基)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸(19A-2)的制备

[0809] 在N<sub>2</sub>气氛下向配备有磁力搅拌棒的烘箱干燥的微波瓶中添加(R或S)-3-(4-(叔-丁氧基羰基)哌啶-1-基)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(80mg, 0.13mmol, 1.0当量)、THF(1mL, 0.1M)和水(262μL, 0.1M), 然后添加氢氧化锂(9.4mg, 0.4mmol, 3当量)。将反应混合物在室温下搅拌6小时。将反应物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭并用EtOAc(20mL)稀释。将水层用EtOAc(3x 20mL)萃取, 用盐水(20mL)洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 通过硅藻土过滤并真空浓缩以得到粗标题化合物。MS: 596 (M+1), 其不经进一步纯化即使用。

[0810] 步骤3. (R或S)-1-(1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸叔丁酯(19A-3)的制备

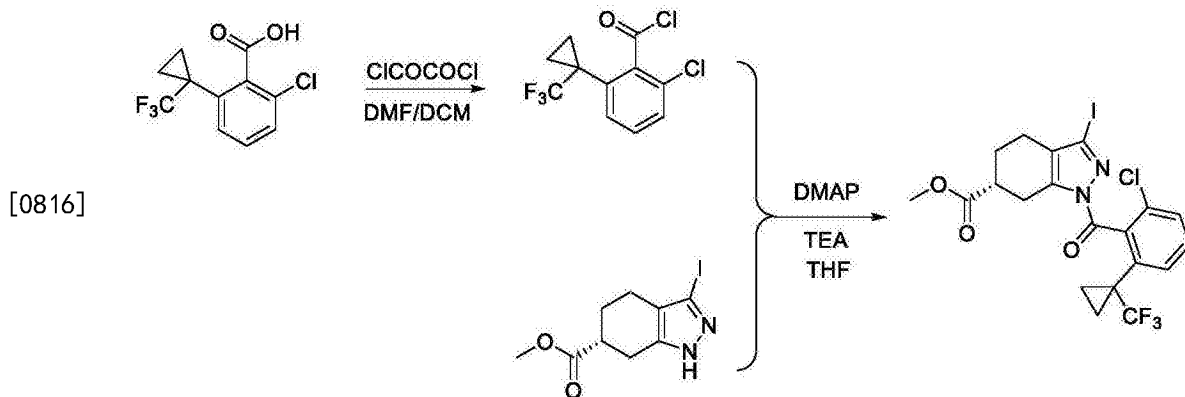
[0811] 在N<sub>2</sub>气氛下向配备有磁力搅拌棒的烘箱干燥的微波瓶中添加粗(R或S)-3-(4-(叔-丁氧基羰基)哌啶-1-基)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(78mg, 0.13mmol, 1.0当量)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化六氟磷酸酯(HATU; 75mg, 0.2mmol, 1.5当量)、乙基二异丙基胺(69μL, 0.96mmol, 3当量)和DMF(654μL, 0.2M)。将反应在室温下搅拌15分钟, 随后添加3-甲氧基氮杂环丁烷-1-鎓氯化物(24mg, 0.2mmol, 1.5当量)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟, 且然后使用SiO<sub>2</sub>凝胶色谱法纯化以得到标题化合物。MS: 665 (M+1)。

[0812] 步骤4. (R或S)-1-(1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸(19A)的制备

[0813] 在N<sub>2</sub>气氛下向配备有磁力搅拌棒的烘箱干燥的微波瓶中添加(R或S)-1-(1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸叔丁酯(55mg, 0.08mmol, 1当量)和DCM(620μL, 0.1M), 随后添加三氟乙酸(207μL, 0.1M)。将反应混合物在室温下搅拌1小时, 然后真空浓缩。使用质量定向反相色谱法纯化所得油状物以得到标题化合物。MS: 609 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.53-7.46 (m, 3H), 4.37 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.62-2.57 (m, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.69-1.63 (m, 2H), 1.49 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.28 (m, 1H), 1.11 (m, 1H), 1.03 (m, 1H), 0.80 (m, 1H), 0.70 (m, 1H)。

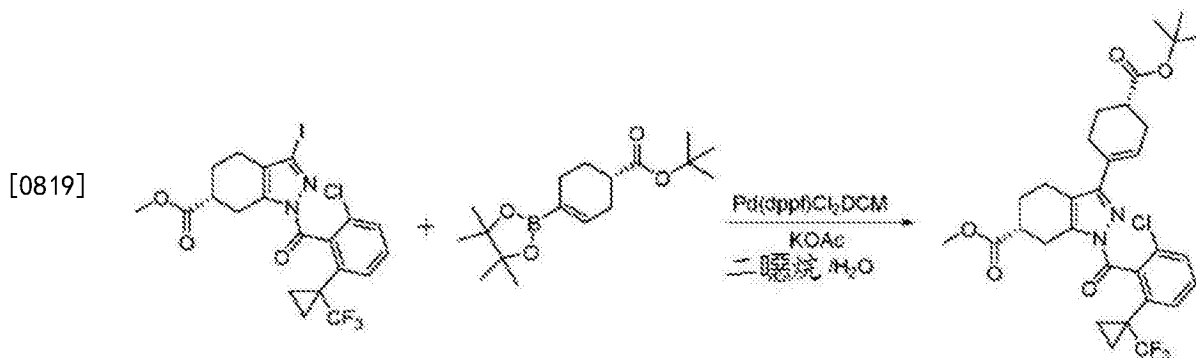
[0814] 实施例20A

[0815] (S)-4-((R)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸



[0817] 步骤1. (R)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-6-甲酸甲酯的制备

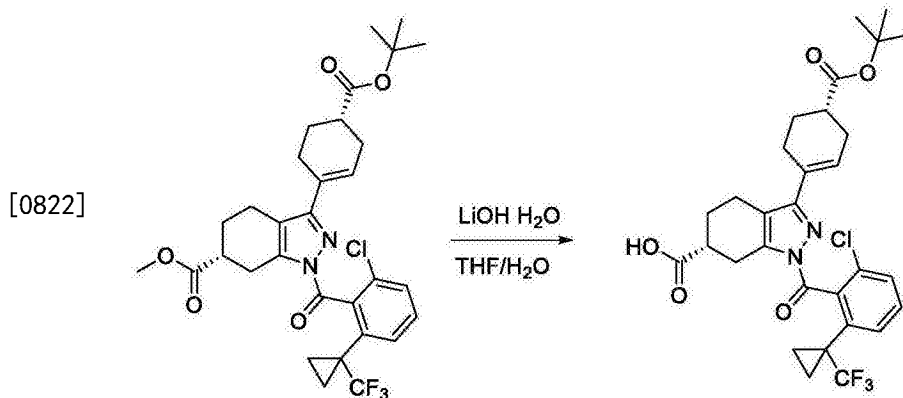
[0818] 在搅拌下向2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酸(449g, 1.70mol)、DMF(2.6mL)和DCM(4.6L)的混合物添加草酰氯(175mL, 258.7g, 2.04mol)。将混合物在室温下搅拌2.5小时, 且然后蒸发溶剂。将所得残余物从DCM(2×4.5L)中再干燥两次以得到呈浅褐色油状物的2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰氯。将油状物与(R)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-6-甲酸甲酯(370g, 1.21mol)、THF(4L)、DMAP(15.67g, 128mmol)和三乙胺(275mL, 199.65g, 1.97mol)合并。将混合物用氮保护并在40℃搅拌32小时。然后, 将反应混合物用MTBE(10L)、10%柠檬酸(6.5L)和盐水(6.5L)稀释。将有机层分离, 用盐水(6.5L)洗涤并蒸发。将所得残余物溶解于DCM(3L)中, 并将溶液用庚烷(3L)稀释。将溶液负载到用7.5kg硅胶和10:1(v/v)庚烷/EtOAc的浆液预填充的6"玻璃柱上。将柱用10:1(v/v)庚烷/EtOAc(200L)洗脱至10L级分中, 如通过TLC(8:1庚烷/EtOAc)所监测。将含有产物(55L)的级分合并并蒸发以得到呈白色固体的(R)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-6-甲酸甲酯(500g, 0.905mol, 75%产率)。



[0820] 步骤2. (R)-3-((S)-4-(叔-丁氧基羰基)环己-1-烯-1-基)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-6-甲酸甲酯的制备

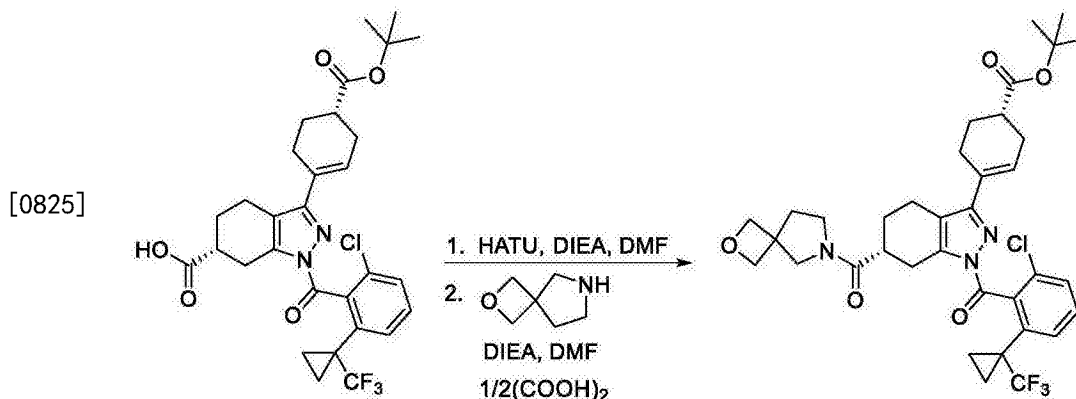
[0821] 将(R)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-3-碘代-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-6-甲酸甲酯(490g, 0.887mol)、(S)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环己-3-烯-1-甲酸叔丁酯(328g, 1.06mol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(97g, 132mmol)、KOAc(259.7g, 2.65mol)、1,4-二噁烷(4.9L)和水(0.98L)的混合物在搅拌下用氮气鼓泡20分钟。然后将悬浮液在氮气层下在90℃搅拌24小时。将混合物冷却至45℃且然后用4:1(v/v)庚烷/EtOAc(20L)和水(20L)稀释。一些棕色油脂残渣(4催化剂)在烧瓶壁上形成。将有机层分

离并汽提。在45℃将所得残余物溶解于甲苯(4L)中,并用庚烷(4L)进一步稀释。将溶液通过用7.5kg硅胶和10:1(v/v)庚烷/EtOAc的浆液预填充的6"玻璃柱。将柱用10:1(v/v)庚烷/EtOAc(200L)洗脱至10L级分中,如通过TLC(8:1庚烷/EtOAc)所监测。将含有产物(80L)的级分合并并蒸发以得到呈浅褐色玻璃的(R)-3-((S)-4-(叔-丁氧基羰基)环己-1-烯-1-基)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(457g, 0.753mol, 85%产率)。



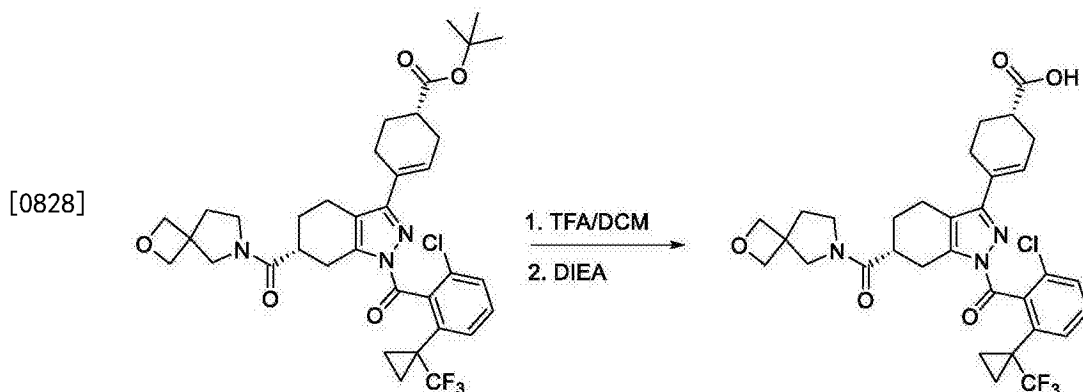
[0823] 步骤3. (R)-3-((S)-4-(叔-丁氧基羰基)环己-1-烯-1-基)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸的制备

[0824] 将(R)-3-((S)-4-(叔-丁氧基羰基)环己-1-烯-1-基)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(457g, 753mmol)于THF(2.74L)中的溶液在氮气保护下在15℃搅拌。在搅拌下向其添加LiOH·H<sub>2</sub>O(94.7g, 2.26mol)于水(913mL)中的溶液以维持内部温度低于25℃。在添加后,将混合物在室温下在氮层下搅拌18小时。将混合物用MTBE(9.15L)和盐水(4.6L)稀释并在10℃搅拌。在氮气保护下向其添加1N HCl水溶液并搅拌以维持内部温度低于25℃。添加约2.5L的1N HCl,此时水层中的pH值达到1.5,且有机层中的pH值达到4.5至5。将有机层分离,用盐水(2×4.5L)洗涤,用MgSO<sub>4</sub>(400g)干燥过夜,过滤并蒸发以得到呈白色泡沫状固体的(R)-3-((S)-4-(叔-丁氧基羰基)环己-1-烯-1-基)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸(437g, 737mmol, 98%粗产率, 41%de)。



[0826] 步骤4. (S)-4-((R)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸叔丁酯的制备

[0827] 将(R)-3-((S)-4-(叔-丁氧基羰基)环己-1-烯-1-基)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-6-甲酸(437g, 737mmol)、HATU(420.6g, 1.11mol)和DMF(1.48L)的混合物在冷却下用水浴搅拌。将混合物用良好氮气流鼓泡10分钟。向其添加DIEA(514mL, 2.95mol)以维持内部温度低于30℃(必要时通过将冰添加水浴中)。在完成添加后,将混合物用氮气鼓泡2分钟,并在室温下在氮气层下搅拌18分钟。在氮气保护和搅拌下向其分批添加2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷半草酸酯(152g, 959mmol)以维持内部温度低于30℃,以及控制气体逸出速率。在添加完成后,将混合物在室温下在氮层下搅拌30分钟。将反应混合物分配在MTBE(11L)与水(11L)之间。将有机层分离并用2%盐水(7L)洗涤。向混合物中添加固体NaCl以达到20%盐水浓度以帮助相分离。将有机层分离,用20%盐水(2×7L)洗涤,用MgSO<sub>4</sub>(500g)干燥过夜并过滤。蒸发滤液以得到呈浅褐色的泡沫状固体的(S)-4-((R)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸叔丁酯(514g)。



[0829] 步骤5. (S)-4-((R)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

[0830] 将(S)-4-((R)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸叔丁酯(514g, 737mmol)于无水DCM(770mL)中的溶液在冷却下用水浴搅拌并用氮气鼓泡2分钟。在搅拌和冷却下向其添加TFA(770mL)以维持内部温度低于25℃。在完成添加后,在室温下搅拌混合物3小时。然后,将混合物用庚烷(1.5L)稀释并在25℃蒸发。将所得残余物在高真空下进一步蒸发以除去残余TFA。将残余物溶解于无水DCM(2L)中,并在冷却下用DIEA滴定溶液至pH3。共消耗618gDIEA。将所得浆液在28℃汽提,并将残余物溶于EtOAc(5L)中。将浆液通过聚丙烯滤布过滤,并将滤饼用EtOAc(2×1 L)冲洗。将合并的滤液用水(2×5L)洗涤,用无水MgSO<sub>4</sub>(500g)干燥并过滤。将滤液蒸发以得到粗产物(342.6g)。将粗产物溶解于无水DCM(4L)中,用HOAc(10mL)处理,且然后负载到用1:2庚烷-EtOAc中的硅胶(3.4kg)的浆液预填充的4"玻璃柱上。将所述柱用1:2庚烷-EtOAc(100L)洗脱至10L级分中,随后用EtOAc(100μL)洗脱至20L级分中,如通过TLC(EtOAc)所监测。将含有产物的级分合并(100L)并蒸发。将残余物在高真空下进一步干燥并研磨以得到呈灰白色固体的(S)-4-((R)-1-(2-氯-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酰基)-6-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酸(通过HPLC 154g, 244mmol, 33%产率, 91.3%化学纯度和69%de)。MS:630.5(负模式)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO, 400MHz) δ7.42-7.69(m), 6.18(br s), 4.51-

4.74 (m), 4.47 (dt,  $J=5.7, 2.8\text{Hz}$ ), 3.70-3.90 (m), 3.44-3.69 (m), 3.34-3.44 (m), 3.14-3.27 (m), 3.06 (br d,  $J=17.2\text{Hz}$ ), 2.80-2.98 (m), 2.52-2.78 (m), 2.14-2.26 (m), 2.10 (br t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.84-2.03 (m), 1.76 (br d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 1.46-1.69 (m), 1.22-1.43 (m), 1.00-1.22 (m), 0.72ppm (brs)。 $^{19}\text{F}$  NMR (DMSO, 376MHz)  $\delta$ 67.6。

[0831] 实施例21--ROR  $\gamma$  T活性的生物测定

[0832] 本发明的化合物抑制ROR  $\gamma$  T活性。可使用例如生物化学TR-FRET测定来测量ROR  $\gamma$  T活性的活化。在这种测定中,可测量辅因子衍生肽与人ROR  $\gamma$  T-配体结合结构域(LBD)的相互作用。TR-FRET技术是灵敏的生物化学亲近测定法,其将得到关于在辅因子衍生肽存在下配体与LBD的相互作用的信息(Zhou等人,Methods 25:54-61,2001)。

[0833] 为了鉴定ROR  $\gamma$  T的新拮抗剂,开发一种使用ROR  $\gamma$  T与其活化剂肽SRC1\_2的相互作用的测定。所述肽通过其与LXXLL(例如,NR盒)基序的相互作用而模拟向ROR  $\gamma$  T募集共活化剂(Xie等人,J.Immunol.175:3800-09,2005;Kurebayashi等人,Biochem.Biophys.Res.Commun.315:919-27,2004;Jin等人,Mol.Endocrinology 24:923-29,2010)。根据以下方案运行ROR  $\gamma$  -配体结合结构域TR-FRET测定。

[0834] HIS-标记的ROR  $\gamma$  -LBD蛋白在大肠杆菌中重组表达。通过 $\text{Ni}^{2+}$ -亲和树脂纯化ROR  $\gamma$  -LBD蛋白。然后将纯化的蛋白质在测定缓冲液(50mM Tris pH 7.0,50mM KCl,1mM EDTA,0.1mM DTT,100mg/ml牛血清白蛋白,脱脂)中稀释以获得3nM的ROR  $\gamma$  -LBD最终浓度。还将钨标记的抗-HIS抗体添加到此溶液(1.25nM)中。单独地,将不表达任何重组蛋白的SF9细胞溶解(在25mM Tris、50mM NaCl中32,000个细胞/ml),并将预先冷冻的溶解产物以每15ml稀释的ROR  $\gamma$  -LBD 0.75ml SF9溶解产物的比例添加到稀释的ROR  $\gamma$  -LBD溶液中。

[0835] 通过Echo 550液体处理器(Labcyte,CA)使用Acoustic Droplet Ejection技术将待测试的化合物注射到384孔测定板中。

[0836] 还将来自共活化因子SRC1的生物素化-LXXLL肽(生物素-SPSSHSLTERHKILHRLLQE GSP)(SEQ ID NO:1)和APC缀合的链霉抗生物素蛋白(最终浓度分别为100nM和8nM)的储备液添加到每个孔中。

[0837] 将最终测定混合物在4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜,升温至室温,并在Envision板读数器上测量荧光信号:(激发滤光片=340nm;APC发射=665nm;钨发射=615nm;二向色镜=D400/D630;延迟时间=100 $\mu\text{s}$ ,积分时间=200 $\mu\text{s}$ )。根据665nm处的荧光信号除以615nm处的荧光信号的商来计算测试化合物的IC<sub>50</sub>值。

[0838] 以下表16中列出了本发明代表性化合物的IC<sub>50</sub>值。

[0839] 表16.

[0840]

实施例编号	Fret IC <sub>50</sub> (nM)
1A	769
1B	2
2A	2
2B	2
2C	3
2D	3
2E	3
2F	5
2G	8
2H	4
2I	2
2J	2

[0841]

实施例编号	Fret IC <sub>50</sub> (nM)
2K	4
2L	2
2M	2
2N	8
2O	14
2P	7
2Q	19
2R	35
2S	18
2T	3
2U	3
2V	88
2W	3
2X	2
2Y	61
2Z	9
2AA	137
2BB	452
2CC	20
2DD	12
2EE	111
2FF	320
2GG	21
2HH	4
2II	2
2JJ	6
2KK	79
2LL	6
2MM	3
2NN	3
2OO	2
2PP	2
2QQ	1
2RR	1
2SS	6
2TT	3
2UU	27
2VV	5
2WW	6
2XX	2

[0842]

实施例编号	Fret IC <sub>50</sub> (nM)
2YY	3
2ZZ	525
2AAA	4
2BBB	5
2CCC	10
3A	61
3B	1036
3C	586
4A	4
4B	4
4C	2
4D	6
4E	2
4F	3
5A	1
5B	44
5C	20
5D	7
5E	13
5F	6
5G	4
5H	9
5I	6
5J	36
5K	65
5L	36
5M	56
5N	49
5O	5
5P	3
5Q	8
5R	4
5S	1
5T	2
5U	1
5V	1
5W	1
5X	1
5Y	4
5Z	2

[0843]

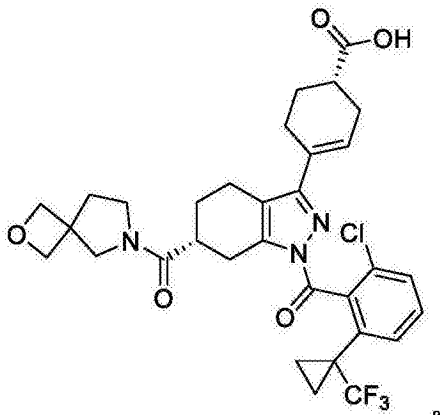
实施例编号	Fret IC <sub>50</sub> (nM)
5AA	1
5BB	1
5CC	1
5DD	2
5EE	1
5FF	4
5GG	1
5HH	2
5II	1
6A	1
6B	1
6C	1
6D	1
6E	4
6F	1
6G	1
6H	1
6I	1
6J	5
6K	1
6L	4
6M	2
6N	1
6O	2
6P	1
6Q	2
6R	2
7A	2
7B	6
7C	2
7D	1
8A	2
8B	2
8C	2
8D	1
9A	446
10A	508
11A	62
12A	3
13A	92

实施例编号	FRET IC <sub>50</sub> (nM)
14A	50
14B	55
14C	357
14D	802
14E	45
15A	281
16A	2
17A	2
17B	1
17C	2
17D	1
17E	2
17F	2
17G	1
17H	2
18A	44
19A	20

[0844]

[0845] 实施例22-TR-FRET ROR  $\gamma$  T共活化因子募集测定[0846] 在TR-FRET ROR  $\gamma$  T共活化因子募集测定中评估具有下式的化合物(以下称为“测试化合物”)针对ROR  $\gamma$  的抑制活性:

[0847]



[0848] 实验程序和结果在下文提供。

[0849] 部分I-程序

[0850] 使用杆状病毒表达系统在SF9细胞中表达重组HIS标记的ROR  $\gamma$  -LBD蛋白。将细胞溶解,并将溶解产物用作用于测定的ROR  $\gamma$  -LBD的来源。制备ROR  $\gamma$  -LBD溶解产物在测定缓冲液(25mMHEPES pH 7.0,100mM NaCl,0.01%Tween 20,0.1%BSA)中的1:80稀释液,并将5  $\mu$ L等分部分添加到每个孔(ROR  $\gamma$  -LBD最终浓度3nM)。[0851] 将待测试的化合物在DMSO中稀释至100x最终测试浓度,并使用测定缓冲液进一步稀释至4x最终测试浓度以提供测试化合物混合物。将测试化合物混合物的等分部分(5 $\mu$ L)添加到每个孔中。

[0852] 在测定缓冲液中制备来自SRC1-2的生物素化-LXXLL肽(生物素-CPSSHSLTERHKIL

HRLLEQEGSPS)的4x储备液,并将5 $\mu$ L等分部分添加到每个孔(450nM最终浓度)。

[0853] 制备铕标记的抗HIS抗体(2nM最终浓度)和APC缀合的链霉抗生物素蛋白(60nM最终浓度)的4x溶液,并将所述溶液的5 $\mu$ L等分部分添加到每个孔。

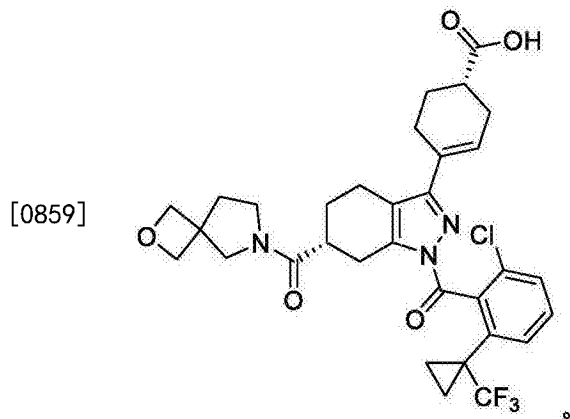
[0854] 将最终测定混合物在4 $^{\circ}$ C孵育过夜,并在Envision板读数器上测量荧光信号:(激发滤光片=340nm;APC发射=665nm;铕发射=615nm;二向色镜=D400/D630;延迟时间=100 $\mu$ s,积分时间=200 $\mu$ s)。使用GraphPad Prism软件根据665nm处的荧光信号除以615nm处的荧光信号的商来计算测试化合物的IC<sub>50</sub>值。

[0855] 部分II-结果

[0856] 测试化合物的测定结果在图1中以图形形式提供,从而表明测试化合物的IC<sub>50</sub>为1nM。

[0857] 实施例23-HEK293细胞中的Gal4-ROR  $\gamma$  荧光素酶报道基因测定

[0858] 在HEK293细胞中在Gal4-ROR  $\gamma$  荧光素酶报道基因测定中评估了具有下式的化合物(以下称为“测试化合物”)针对ROR  $\gamma$  的抑制活性:



[0860] 实验程序和结果在下文提供。

[0861] 部分I-程序

[0862] 使用标准重组DNA方法将ROR  $\gamma$  t DNA结合结构域(DBD)用异源酵母GAL4DBD置换。将所得GAL4-ROR  $\gamma$  t-LBD融合构建体通过将其克隆到CMV驱动的哺乳动物表达载体pCDNA3.1+-(Promega Corporation, Madison, WI)中而置于组成型巨细胞病毒(CMV)启动子的控制之下。

[0863] 将HEK293细胞用GAL4-ROR  $\gamma$  t-LBD构建体(pCDNA3.1neo)和pGL4.31GAL4-荧光素酶报道基因构建体(Promega)转染。转染方案使用Mirus Trans-It 293试剂。在室温下将Trans-IT试剂的60 $\mu$ L等分部分逐滴添加1.5mL的Optimem(Invitrogen)中。将所得溶液通过倒置混合并在室温下孵育5-20分钟。将此试剂混合物添加10 $\mu$ g的DNA(5 $\mu$ g的每种表达载体)中。将所得转染混合物通过倒置混合并在室温下孵育20分钟。

[0864] 收获HEK293细胞并制备用于转染,同时孵育转染混合物。经由抽吸将培养基从含有细胞的瓶中取出,且然后添加足以覆盖T75烧瓶底部的量的TrypLE Express(稳定的胰蛋白酶样试剂,Invitrogen)。将混合物在室温下孵育直到细胞在烧瓶中明显疏松(大约2-5分钟)。添加等体积的完全生长培养基(DMEM高葡萄糖/10%透析FBS/pen/strep; Invitrogen),且然后将混合物移液以获得单细胞悬浮液。

[0865] 将所得悬浮液的一部分(1x10<sup>7</sup>个细胞)离心,且然后重新悬浮于10mL完全生长培

培养基中。将这些细胞和转染混合物添加到单个T75烧瓶中。将T75烧瓶的内容物混合并在37℃和5%CO<sub>2</sub>下孵育过夜。

[0866] 在孵育16-24小时后,收获转染的细胞并铺板以筛选测试化合物。如上所述收获细胞(准备用于转染)。对细胞进行计数并将适当数量的细胞离心。抽吸细胞,且然后以0.5x10<sup>6</sup>个细胞/mL的浓度重新悬浮于完全生长培养基中。将所述悬浮液的等分部分(20μL)添加在白色组织培养物处理的384孔板的每个孔中(10,000个细胞/孔)。

[0867] 将待测试的化合物在DMSO中稀释至500x最终测试浓度,并用完全生长培养基进一步稀释至5x最终测试浓度以提供测试化合物溶液。将测试化合物的等分部分(5μL)添加到先前用细胞悬浮液铺板的384孔板中的每个测试孔。将板短暂旋转,且然后在37℃和5%CO<sub>2</sub>下孵育过夜。

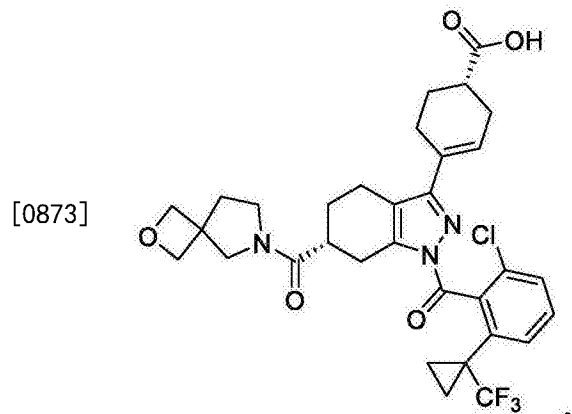
[0868] 在孵育16-24小时后,进行荧光素酶测定。将板和荧光素酶试剂(例如,One-Glo®或Dual Glo®;Promega, Madison, WI)置于室温。将荧光素酶试剂的等分部分(25μL)添加到每个孔中。将板短暂离心,且然后在室温下孵育10分钟。在设置为超灵敏发光设置的Envision板读数器(Perkin Elmer)上测量荧光素酶信号。使用GraphPad Prism软件从荧光素酶信号数据计算测试化合物的IC<sub>50</sub>值。

[0869] 部分II-结果

[0870] 测试化合物的测定结果在图2中以图形形式提供,从而表明测试化合物的IC<sub>50</sub>为16nM。

[0871] 实施例24-核激素受体选择性测定

[0872] 评估具有下式的化合物(以下称为“测试化合物”)针对各种核激素受体的活性:



[0874] 在所使用的测定系统中,活化的GAL4-核激素受体(NHR)融合构建体结合至上游活化序列(UAS)并驱动荧光素酶报道基因。在选择性组中,Gal4DNA结合结构域(DBD)表达为具有18种不同NHR的配体结合结构域(LBD)的融合蛋白,从而允许分析测试化合物充当这些蛋白质的配体并调节荧光素酶表达的能力。实验程序和结果在下文提供。

[0875] 部分I-程序

[0876] 用GAL4-NHR-LBD构建体(pcDNA3.1neo)和pGL4.31 GAL4-荧光素酶报道基因构建体(Promega)转染HEK293细胞并在37℃和5%CO<sub>2</sub>下孵育过夜。在16-24小时后,收获细胞并以20μL(10,000个细胞)/孔铺板于组织培养物处理的384孔板中。用完全生长培养基将10mM二甲亚砜(DMSO)中的测试化合物的储备溶液连续稀释至5x最终测试浓度。将测试化合物溶液的5μL等分部分添加到先前用细胞悬浮液铺板的384孔板中的每个测试孔中。接下来,将

板短暂离心并在37℃和5%CO<sub>2</sub>下孵育过夜。以激动剂模式和拮抗剂模式在这些受体上对测试化合物进行测试,以评估其是否分别活化或抑制所述受体的转录活性。在激动剂模式中,将测试化合物直接与细胞一起孵育。对于不具有组成型活性的受体,已知的激动剂也作为阳性对照进行测试。在拮抗剂模式中,将已知的参考激动剂以其EC<sub>80</sub>浓度与测试化合物一起添加。

[0877] 在16-24小时后,测量荧光素酶活性。将板和荧光素酶试剂(例如, **One-Glo®**或 **Dual Glo®**; Promega, Madison, WI)置于室温。接下来,将荧光素酶试剂的25μL等分部分添加到每个孔中。将板短暂离心并在室温下孵育10分钟。在设置为超灵敏发光设置的Envision板读数器(Perkin Elmer)上测量荧光素酶信号。

[0878] 使用GraphPad Prism软件从荧光素酶信号数据计算测试化合物的IC<sub>50</sub>值。

[0879] 部分II-结果

[0880] 测试化合物的测定结果在以下表1中提供,其中缩写N/A表示无可获得的数据。

[0881] 表1.

核激素受体	激动剂模式 EC <sub>50</sub> (μM)	拮抗剂模式 IC <sub>50</sub> (μM)
RORγ	N/A	0.016
RORα	N/A	>10
RORβ	N/A	>10
TRα	>10	16
TRβ	>10	>10
RARα	>10	>10
RARβ	>10	>10
RARγ	>10	>10
PPARα	>10	>10
PPARβ	>10	>10
PPARγ	5.1 (部分激动剂)	>10
LXRα	>10	>10
LXRβ	>10	>10
FXR	>10	>10
VDR	>10	>10
PXR	8.2	N/A
RXRα	>10	>10

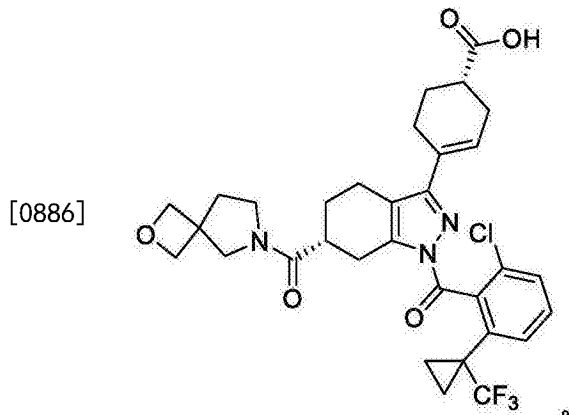
[0882]

核激素受体	激动剂模式 EC <sub>50</sub> (μM)	拮抗剂模式 IC <sub>50</sub> (μM)
CAR	>10	>10

[0883]

[0884] 实施例25-鼠胸腺BclxL基因表达测定

[0885] 评估具有下式的化合物(下文称为“测试化合物”)降低BclxL基因(ROR $\gamma$ 的靶基因)的鼠胸腺中的表达的能力:



[0887] 实验程序和结果在下文提供。

[0888] 部分I-程序

[0889] 对雌性C57BL/6小鼠(18-20g)称重且然后口服给予媒介物(1% Tween 80)或递增剂量的测试化合物(0.1-30mg/kg)。在给药后2小时将动物用二氧化碳(CO<sub>2</sub>)安乐死,并且收集胸腺并立即置于冰上,然后进行处理。Tween 80是聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单油酸酯,也称为聚山梨醇酯80。

[0890] 将胸腺组织样品用注射器柱塞在48孔平底组织培养板中捣碎。将细胞悬浮在1mL磷酸盐缓冲盐水(PBS)中,并通过Falcon 70 $\mu$ M细胞过滤器进入50mL离心管中。将来自每种样品的细胞的200 $\mu$ L等分部分转移到96孔圆底平板中。将板在1200rpm和4 $^{\circ}$ C下离心,轻弹以除去上清液,并将细胞团块在-80 $^{\circ}$ C下冷冻直到进一步处理。

[0891] 初始进一步处理由核糖核酸(RNA)分离和互补脱氧核糖核酸(cDNA)合成组成。使用Qiagen RNeasy微型试剂盒分离RNA。使用20 $\mu$ L反应用逆转录合成cDNA,如高容量RNA至cDNA试剂盒(Applied Biosystems)中规定的。将每种cDNA样品用30 $\mu$ L的无RNA酶的水稀释。

[0892] 使用StepOnePlus实时PCR系统(Applied Biosystems),经由实时定量聚合酶链式反应(qPCR)分析样品中BclxL的基因表达。根据制造商的方案,使用4 $\mu$ L的每种cDNA样品和Power SYBR Green PCR主混合物在20 $\mu$ L反应中进行qPCR,条件如下:95 $^{\circ}$ C下变性和活化10分钟,扩增40个循环(95 $^{\circ}$ C持续15秒,60 $^{\circ}$ C持续1分钟),在25 $^{\circ}$ C冷却。显著扩增的阈值是在StepOne v2.1软件中手动设置的。基于管家基因亲环蛋白A的表达在所述软件中自动地计算BclxL基因的阈值循环(C<sub>t</sub>)。使用 $\Delta\Delta C_t$ 方法计算目标选择基因的相对定量。

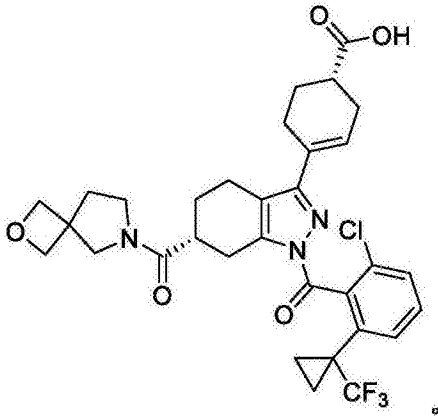
[0893] 部分II-结果

[0894] 结果在图3中以图形形式提供,从而表明测试化合物在鼠胸腺中实现BclxL表达的剂量依赖性降低。

[0895] 实施例26-鼠胶原诱导性关节炎模型

[0896] 在鼠胶原诱导的关节炎模型中评估具有下式的化合物(以下称为“测试化合物”)降低全关节肿胀周长的能力:

[0897]



[0898] 实验程序和结果在下文提供。

[0899] 部分I-程序

[0900] 接收雌性DBA/1J小鼠 (Jackson Laboratories, 7-8周龄), 并使其适应约一周。在免疫当天, 通过在冰上使用组织匀浆器均质化等体积的完全弗氏佐剂 (CFA, Chondrex # 7001) 和胶原2型溶液 (牛源, Chondrex # 20022) 来新制备乳剂。将0.1mL体积的此乳剂皮下注射到每只小鼠的尾部基部中, 将小鼠用异氟烷轻度麻醉。从麻醉中恢复的小鼠可随意饮用食物和水。

[0901] 在免疫后18天, 将小鼠腹膜内注射在0.2mL盐水中的40 $\mu$ g脂多糖 (LPS, Sigma # L4005), 以便帮助同步所有动物的疾病进展。在LPS注射7天后, 通过使用数字卡尺测量每个膝关节并计算总关节周长来评估小鼠的膝关节肿胀。然后使用4个膝关节的全膝关节周长来将小鼠随机分成相等平均周长的处理组。

[0902] 在分配至处理组后, 以1% Tween 80作为媒介物或3、10或30mg/kg测试化合物口服给予小鼠 (10ml/kg)。在研究持续时间期间, 以8和16小时时间间隔每天两次继续给予。作为阳性对照, 一组小鼠每天一次接受25mg/kg Jak抑制剂 (JAKi) 托法替尼。每周测量关节2-3次。

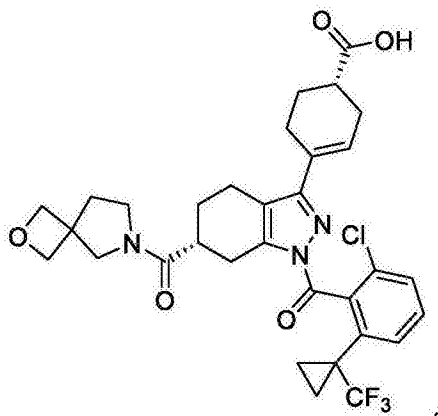
[0903] 部分II-结果

[0904] 结果在图4中以图形形式提供, 从而表明测试化合物提供总关节周长的剂量依赖性降低。

[0905] 实施例27-人离体IL-17表达测定

[0906] 使用qPCR评估具有下式的化合物 (下文称为“测试化合物”) 在人全血样品中离体抑制白细胞介素-17 (IL-17) 表达的能力:

[0907]



[0908] 实验程序和结果在下文提供。

[0909] 部分I-程序

[0910] 将人全血收集到肝素钠管中,并添加T细胞活化剂(0.5 $\mu$ g/mL可溶性抗CD3/28, 10ng/mL IL-1 $\beta$ 和10ng/mL IL-23 [R&D Systems])。将测试化合物添加到1.5mL血液等分试样中,并将样品在37 $^{\circ}$ C和5%CO<sub>2</sub>下孵育18-22小时。

[0911] 在孵育后,将全血样品转移至2mL埃彭道夫管并以6000rpm离心3分钟。在丢弃上清液后,向每个管中添加1.0mL TRIsure (Bioline),通过涡旋混合内容物,并将样品在4 $^{\circ}$ C以14000rpm离心10分钟。将所得上清液转移至2mL埃彭道夫管中,添加0.27mL氯仿,并将样品在室温下维持15分钟。在4 $^{\circ}$ C以12000xg离心10分钟后,将0.6mL含有RNA的上层相转移到新管中。添加异丙醇(100%, 1mL),并将管在冰上冷却15分钟以沉淀RNA。在4 $^{\circ}$ C以12000xg离心10分钟后,将所得RNA团块储存在-20 $^{\circ}$ C直至进一步处理。

[0912] 进一步处理由RNA分离和cDNA合成组成。使用Qiagen RNeasy微型试剂盒分离并纯化RNA。使用20 $\mu$ L反应用逆转录合成cDNA,如大容量RNA至cDNA试剂盒(Applied Biosystems)中规定的。将每种cDNA样品用30 $\mu$ L水稀释。

[0913] 使用StepOnePlus实时PCR系统(Applied Biosystems),经由实时qPCR分析样品中IL-17的基因表达。根据制造商的方案,使用4 $\mu$ L的每种cDNA样品和Power SYBR Green PCR主混合物在20 $\mu$ L反应中进行qPCR,条件如下:95 $^{\circ}$ C下变性和活化10分钟,扩增40个循环(95 $^{\circ}$ C持续15秒,60 $^{\circ}$ C持续1分钟),在25 $^{\circ}$ C冷却。显著扩增的阈值是在StepOne v2.1软件中手动设置的。基于管家基因亲环蛋白A的表达在所述软件中自动地计算每种基因的阈值循环(C<sub>t</sub>)。使用 $\Delta\Delta C_t$ 方法计算目标选择基因的相对定量。

[0914] 部分II-结果

[0915] 结果在图5中以图形形式提供,从而表明在此测定中测试化合物抑制IL-17表达的IC<sub>50</sub>为15nM。

[0916] 以引用的方式并入

[0917] 出于所有的目的,在此所提到的每个专利文件和科学论文的全部内容均以引用方式并入本文。

[0918] 等效物

[0919] 本发明可在不偏离其精神或实质特征的情况下以其他具体形式来实施。因此前述实施方案应当在所有方面视为是说明性的而不是限制本文所述的发明。本发明的范围因此由所附权利要求书而不是由前述描述来指示,以及在范围内的所有变化。

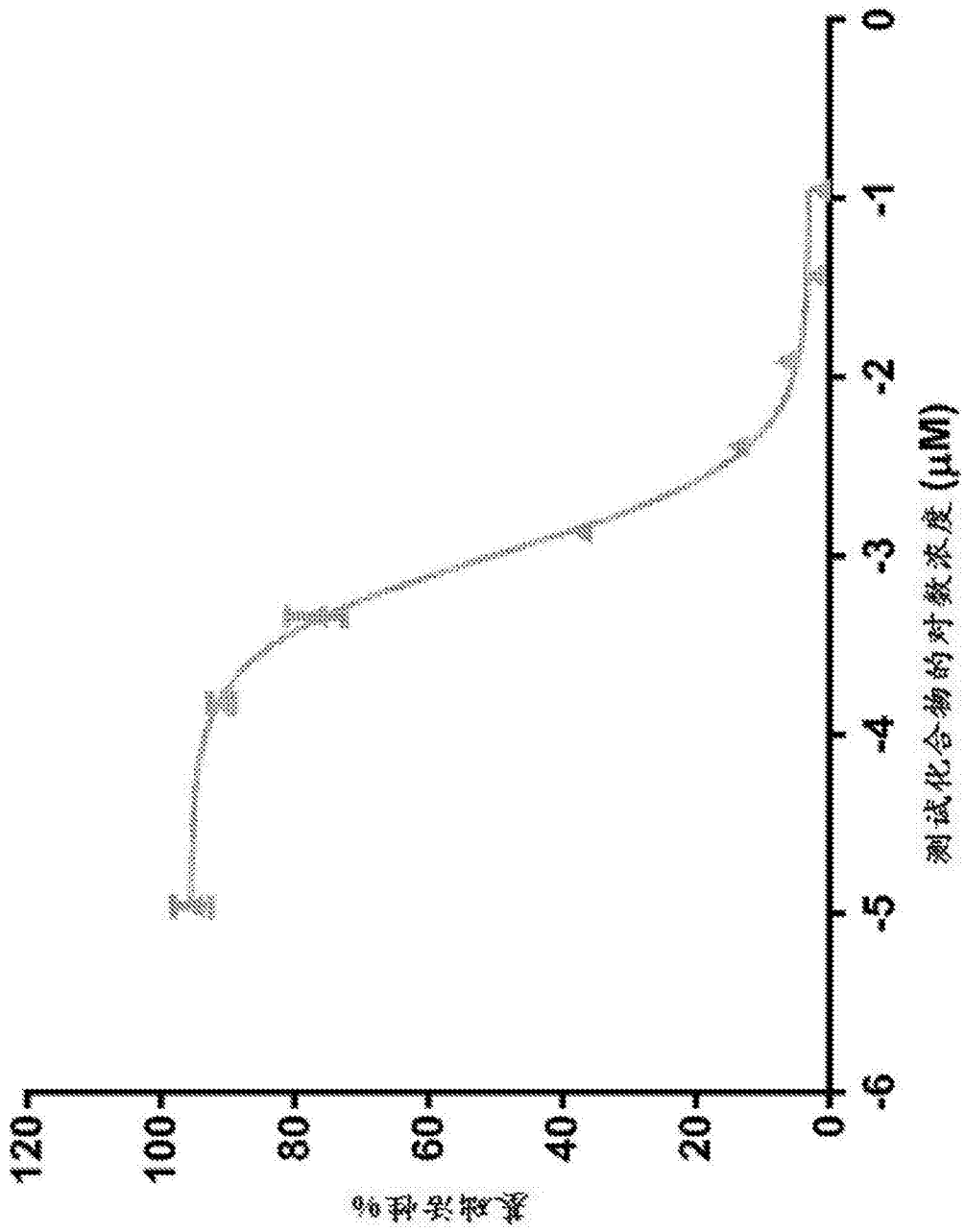


图1

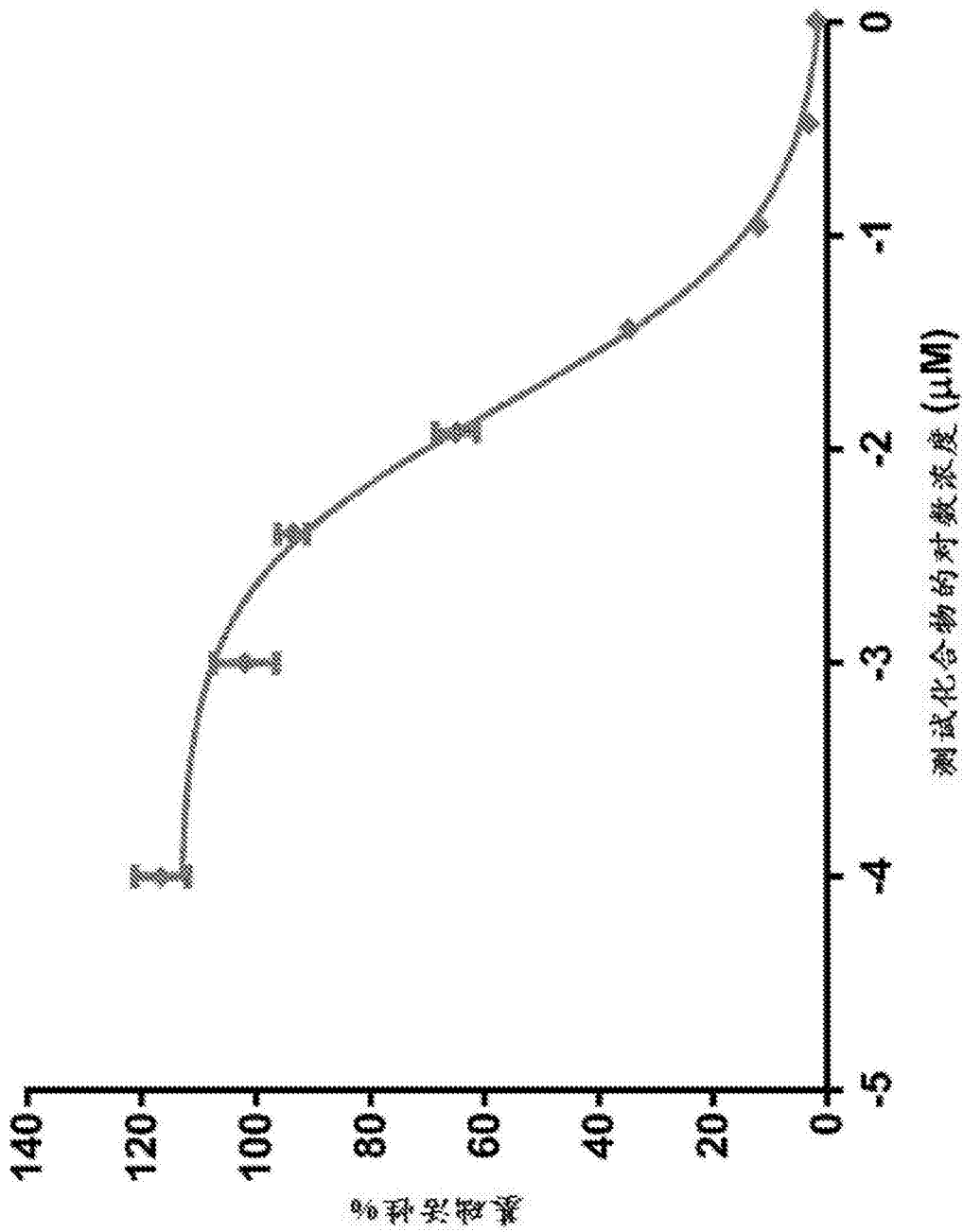


图2

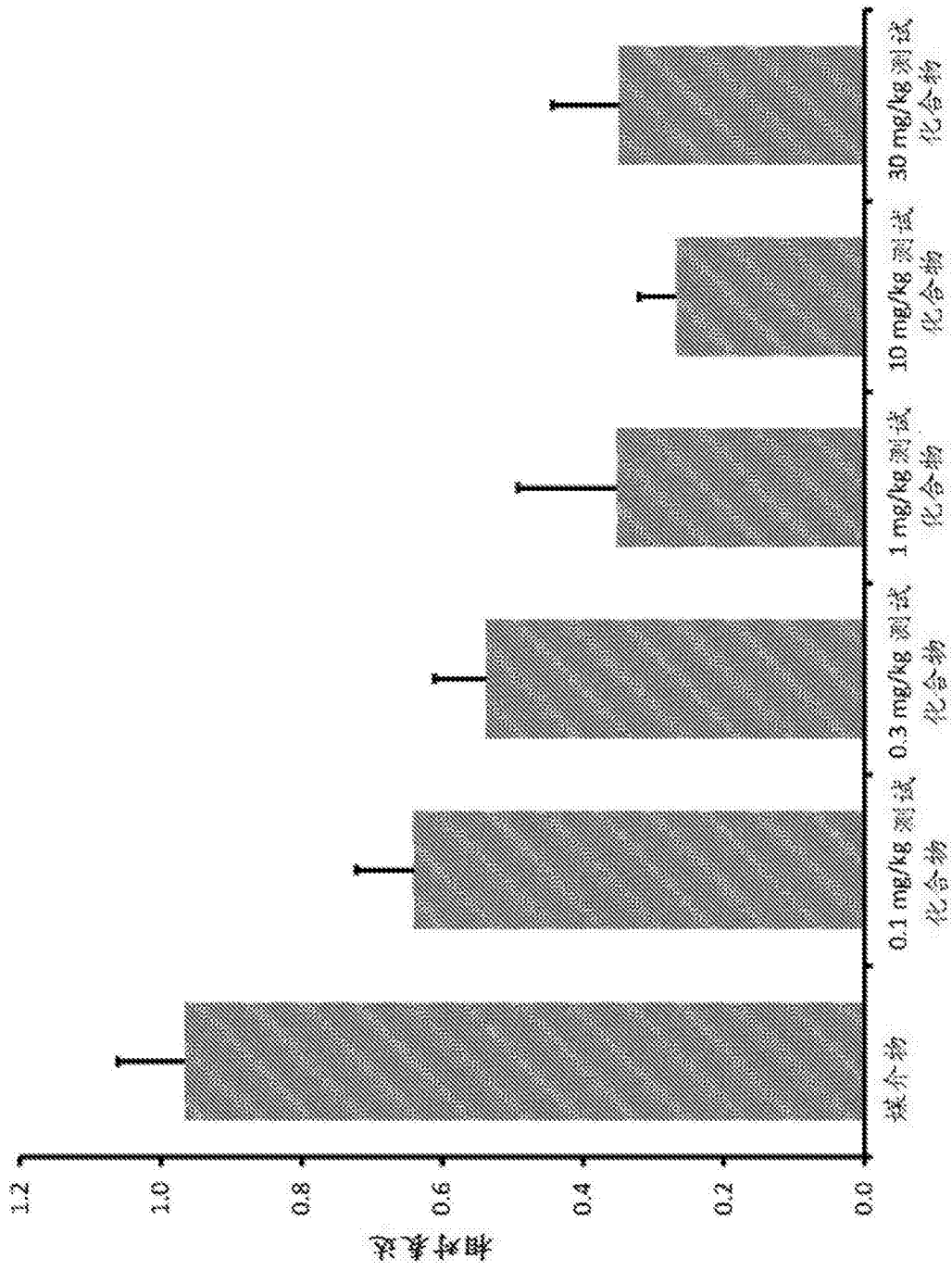


图3

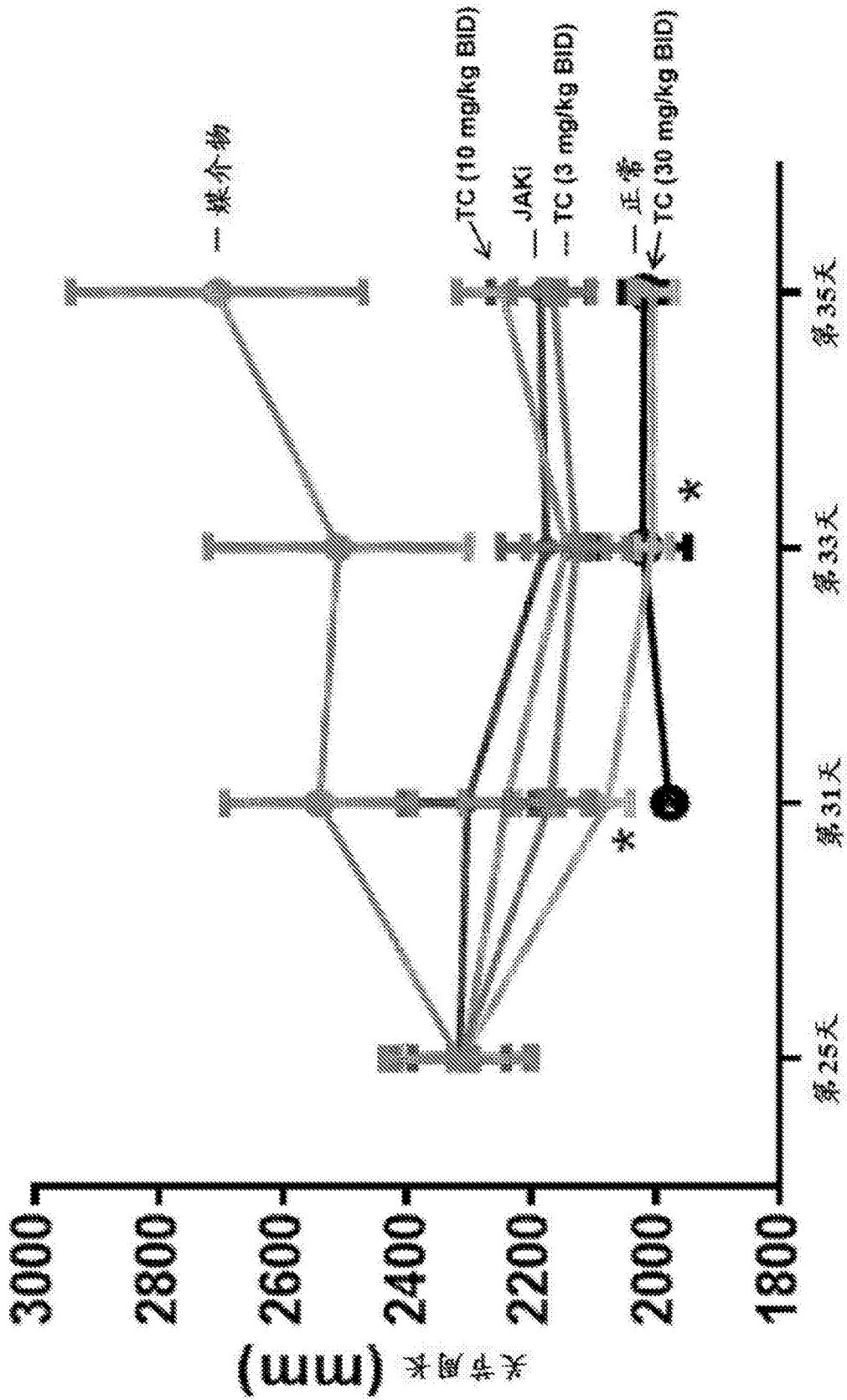


图4

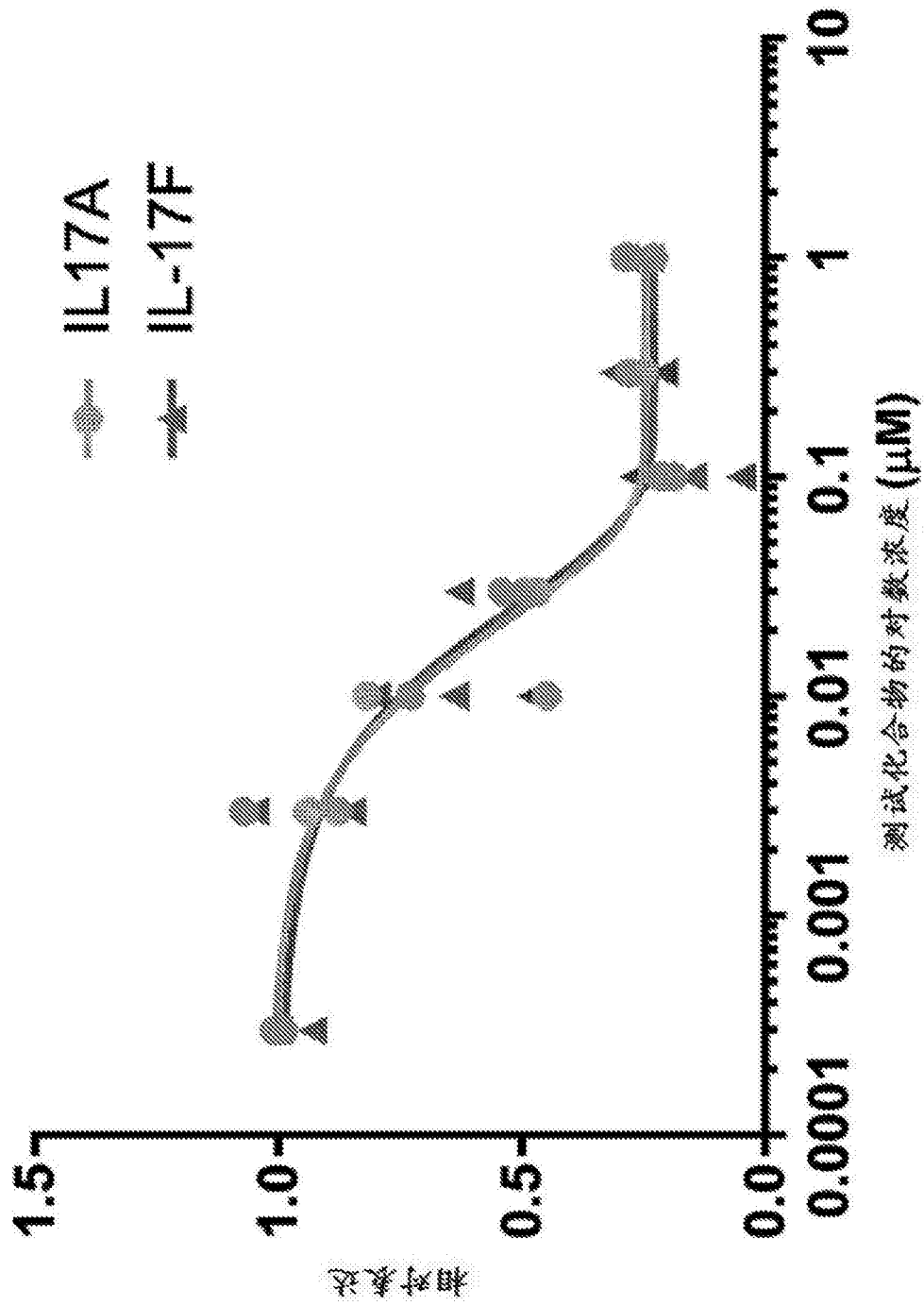


图5