(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 104822377 A
(43)申请公布日 2015.08.05

(21)申请号 201380053436.0
(22)申请日 2013.08.14
(66)本国优先权数据
PCT/CN2012/080134 2012.08.15 CN
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.04.13
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2013/054893 2013.08.14
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2014/028591 EN 2014.02.20
(71)申请人 默沙东公司
地址 美国新泽西州
(72)发明人 K·J·巴尔 C·比恩斯托克
J·麦克莱恩 H·张
R·T·贝尔西斯 N·安东尼
B·拉波因特 N·夏梅塔
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 封新琴
(51)Int.Cl.
A61K 31/416(2006.01)

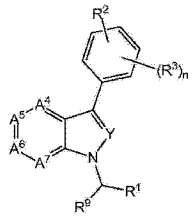
权利要求书7页 说明书57页
序列表1页

(54)发明名称

作为RORγT抑制剂的N-烷基化吲哚和吲唑化合物及其用途

(57)摘要

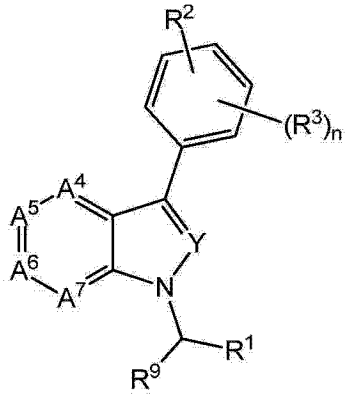
本发明涉及式I的化合物及其药用盐或溶剂化物。所述化合物可用于治疗RORγT介导的疾病或病症。



I。

CN 104822377 A

1. 式 I 的化合物或其药用盐或溶剂化物，



I

其中：

Y 为 CH、N 或 CR^a；

n ＝ 0、1、2、3 或 4；

A^4为 CR^4或 N，

A^5为 CR^5或 N，

A^6为 CR^6或 N，

A^7为 CR^7或 N，

条件是 A^4-A^7中的不多于两个可为 N；

R^a为 (C_{1-4}) 烷基；

R^1为

(i)(C_{3-12}) 碳环基；或

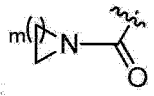
(ii)4- 至 12- 元杂环基，

(i) 和 (ii) 均任选取代有一个、两个、三个、四个或五个 R^8；

R^2为羟基羰基、羟基羰基 (C_{1-10}) 烷基、(C_{1-10}) 烷基磺酰氧基氨基羰基或氨基甲酰基；

R^3为氢、卤素、氰基、硝基、羟基、(C1-3) 烷基 C(O)O-、(C_{1-4}) 烷基或 (C_{1-4}) 烷氧基，其中 (C_{1-4}) 烷基和 (C_{1-4}) 烷氧基任选取代有一个或更多个卤素；

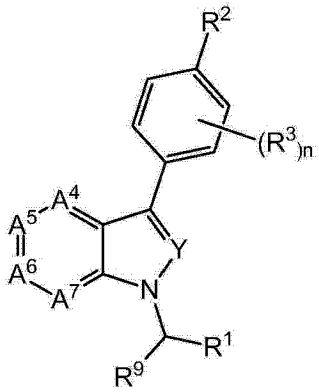
R^4、R^5、R^6和 R^7独立为 H、卤素、氨基、氰基、羟基、(C_{1-3}) 烷氧基、(C_{1-4}) 烷基、(C_{0-10}) 烷基）氨基羰基、（二）(C_{1-6}) 烷基氨基羰基或氨基 (C_{1-4}) 烷基，其中 (C_{1-3}) 烷氧基、(C_{1-4}) 烷基、(C_{0-10}) 烷基）氨基羰基、（二）(C_{1-6}) 烷基氨基羰基和氨基 (C_{1-4}) 烷基任选取代有一个或更多个卤素、羟基或 (C_{1-3}) 烷氧

基；或具有式  的基团，其任选取代有一个或更多个下述基团：(C_{1-10}) 烷基、卤素、氨基、氰基、羟基、(C_{1-3}) 烷氧基，且其中 m 为 1、2、3 或 4；

R^8为卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、$H_2NC(O)$-、(C_{1-3}) 烷氧基羰基、（二）(C_{1-6}) 烷基氨基羰基、(C_{1-4}) 烷基、(C_{3-7}) 环烷基、(C_{3-5}) 杂环烷基、(C3-5) 杂芳基或 (C_{1-3}) 烷氧基，其中 (C_{1-3}) 烷氧基羰基、（二）(C_{1-6}) 烷基氨基羰基、(C_{1-4}) 烷基、(C3-7) 环烷基和 (C_{1-3}) 烷氧基任选取代有羟基或一个、两个或三个卤素；且

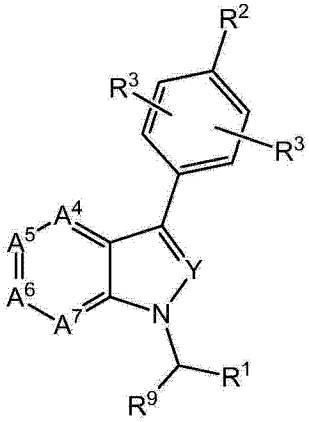
R^9为氢或 (C_{1-4}) 烷基。

2. 权利要求 1 的化合物或其药用盐或溶剂化物，其具有式 Ia



Ia。

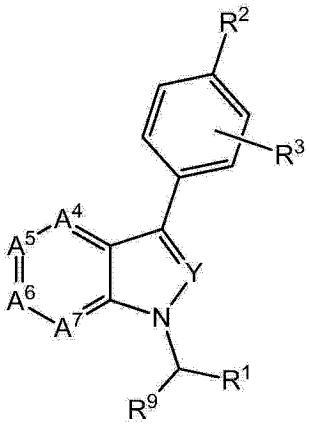
3. 权利要求 1 的化合物或其药用盐或溶剂化物，其具有式 Ib



Ib。

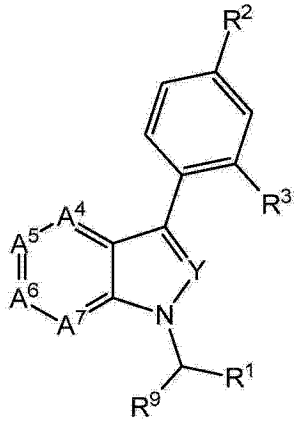
4. 权利要求 3 的化合物，其中 Y 为 N。

5. 权利要求 3 的化合物或其药用盐或溶剂化物，其具有式 Ic



Ic。

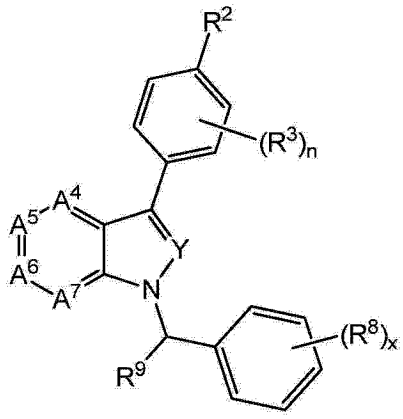
6. 权利要求 5 的化合物或其药用盐或溶剂化物，其具有式 Id



Id。

7. 权利要求 6 的化合物，其中 Y 为 N。

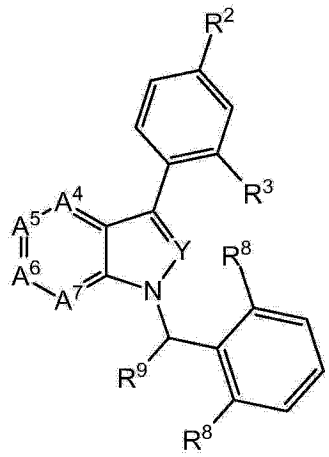
8. 权利要求 2 的化合物或其药用盐或溶剂化物，其具有式 Ie



Ie

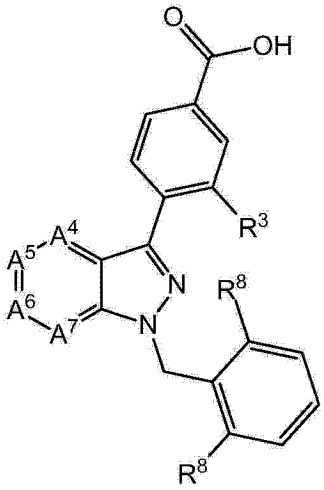
其中 x 为 0、1、2、3、4 或 5。

9. 权利要求 8 的化合物或其药用盐或溶剂化物，其具有式 If



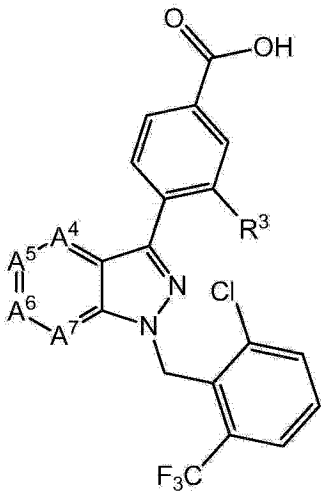
If。

10. 权利要求 9 的化合物或其药用盐或溶剂化物，其具有式 Ig



Ig。

11. 权利要求 10 的化合物或其药用盐或溶剂化物，其具有式 Ih



Ih。

12. 权利要求 1 的化合物，其中 A^4、A^5、A^6、A^7选自：(i)CR^4、CR^5、CR^6、CR^7；(ii)N、CR^5、CR^6、CR^7；和 (iii)CR^4、CR^5、N、CR^7。

13. 权利要求 12 的化合物，其中 A^4、A^5、A^6、A^7为 (i)CR^4、CR^5、CR^6、CR^7，或 (ii)N、CR^5、CR^6、CR^7；且 Y 为 N。

14. 权利要求 12 的化合物，其中 R^1为 (C_{2-9}) 杂芳基，或 (ii)(C_{6-14}) 芳基，其任选取代有一个、两个、三个、四个或五个 R^8。

15. 权利要求 14 的化合物，其中 R^1为 (C_{6-14}) 芳基，其任选取代有一个、两个、三个、四个或五个 R^8。

16. 权利要求 14 的化合物，其中 R^1为苯基、萘基、吡啶基、喹啉基、苯并噁二唑基、噻吩基、异噁唑基或苯并噻吩基，其各自任选取代有一个或更多个 R^8。

17. 权利要求 16 的化合物，其中 R^1为苯基，其任选取代有一个、两个或三个 R^8。

18. 权利要求 17 的化合物，其中 R^2为 C(O)OH。

19. 权利要求 1 的化合物，选自：

4-{1-[2- 氯 -6-(三氟甲基) 苄基]-1H- 吡唑并 [3,4-c] 吡啶 -3- 基 }-3- 氟苯甲酸；

4-[1-(2- 溴 -6- 氟苄基)-1H- 吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -3- 基]-3- 氟苯甲酸 ;

4-{1-[2- 氯 -6-(三氟甲基) 苄基]-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基 }-3- 氟苯甲酸 ;

4-{1-[2- 氯 -6-(三氟甲基) 苄基]-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基 } 苯甲酸 ;

4-{1-[2- 氯 -6-(三氟甲基) 苄基]-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基 }-2,5- 二氟苯甲酸 ;

4-(1-{1-[2- 氯 -6-(三氟甲基) 苯基] 乙基 }-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-3- 氟苯甲酸 ;

4-(1-{(1R 或 1S)-1-[2- 氯 -6-(三氟甲基) 苯基] 乙基 }-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-3- 氟苯甲酸 ;

4-(1-{(1S 或 1R)-1-[2- 氯 -6-(三氟甲基) 苯基] 乙基 }-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-3- 氟苯甲酸 ;

4-[1-(2- 溴 -3- 氟苄基)-1H- 吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -3- 基]-3- 氟苯甲酸 ;

4-[1-(5- 氯 -2- 氰基苄基)-1H- 吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -3- 基]-3- 氟苯甲酸 ;

3- 氟 -4-(1-{1-[2-(三氟甲基) 苯基] 乙基 }-1H- 吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -3- 基) 苯甲酸 ;

4-[1-(6- 氯 -2- 氟 -3- 甲基苄基)-1H- 吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -3- 基]-3- 氟苯甲酸 ;

4-[1-(2- 氯 -3,6- 二氟苄基)-1H- 吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -3- 基]-3- 氟苯甲酸 ;

3- 氟 -4-[1-(2,3,6- 三氟苄基)-1H- 吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -3- 基] 苯甲酸 ;

3- 氟 -4-{1-[2- 氟 -6-(三氟甲基) 苄基]-1H- 吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -3- 基 } 苯甲酸 ;

4-[1-(2,6- 二氟苄基)-1H- 吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -3- 基]-3- 氟苯甲酸 ;

4-[1-(2- 氯 -6- 氟苄基)-1H- 吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -3- 基]-3- 氟苯甲酸 ;

4-[1-(6- 氯 -2- 氟 -3- 甲氧基苄基)-1H- 吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -3- 基]-3- 氟苯甲酸 ;

4-[1-(2- 氯 -6- 氟 -3- 甲氧基苄基)-1H- 吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -3- 基]-3- 氟苯甲酸 ;

4-[1-(2,3- 二氯 -6- 氟苄基)-1H- 吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -3- 基]-3- 氟苯甲酸 ;

4-[1-(1- 苯并噻吩 -7- 基甲基)-1H- 吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -3- 基]-3- 氟苯甲酸 ;

4-{1-[2,6- 二氯 -3-(三氟甲基) 苄基]-1H- 吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -3- 基 }-3- 氟苯甲酸 ;

4-[1-(3,6- 二氯 -2- 氟苄基)-1H- 吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -3- 基]-3- 氟苯甲酸 ;

4-{1-[2- 氯 -6-(甲氧基羰基) 苄基]-1H- 吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -3- 基 }-3- 氟苯甲酸 ;

4-[1-(2- 溴 -6- 氯苄基)-1H- 吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -3- 基]-3- 氟苯甲酸 ;

4-{1-[2- 氯 -6-(三氟甲基) 苄基]-1H- 吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -3- 基 }-3- 氟苯甲酸 ;

4-{1-[2- 氯 -6-(三氟甲基) 苄基]-1H- 吡咯并 [3,2-b] 吡啶 -3- 基 }-3- 氟苯甲酸 ;

4-{1-[2- 氯 -6-(三氟甲基) 苄基]-1H- 吡咯并 [2,3-c] 吡啶 -3- 基 }-3- 氟苯甲酸 ;

4-(1-(2- 氯 -6-(三氟甲基) 苄基)-1H- 吲唑 -3- 基)-2- 羟基苯甲酸 ;

3- 氟 -4-[4- 氟 -1-(2- 氟 -6- 甲氧基苄基)-1H- 吲唑 -3- 基] 苯甲酸 ;

3- 氟 -4-(4- 氟 -1-(3-(三氟甲氧基) 苄基)-1H- 吲唑 -3- 基) 苯甲酸 ;

3- 氟 -4-[4- 氟 -1-(2- 甲氧基苄基)-1H- 吲唑 -3- 基] 苯甲酸 ;

3- 氟 -4-{4- 氟 -1-[2-(1H- 吡唑 -1- 基) 苄基]-1H- 吲唑 -3- 基 } 苯甲酸 ;

4-[1-(2- 氰基苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基]-3- 氟苯甲酸 ;

3- 氟 -4-{4- 氟 -1-[2- 氟 -5-(三氟甲氧基) 苄基]-1H- 吲唑 -3- 基 } 苯甲酸 ;

4-[1-(2,6- 二氯苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基]-3- 氟苯甲酸；

4-(1-(2,6- 二氯苄基)-1H- 吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -3- 基)-3- 氟苯甲酸；

4-(1-(2- 溴 -6-(三氟甲基) 苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 羟基苯甲酸；

4-(1-(2- 氯 -6- 氟苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 羟基苯甲酸；

4-(1- 苄基 -4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 羟基苯甲酸；

4-(1-(2- 氯 -5- 氟苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 羟基苯甲酸；

4-(1-(2- 氯 -4- 氟苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 羟基苯甲酸；

4-(1-(2- 溴 -5- 氟苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 羟基苯甲酸；

4-(1-(3- 氯 -5- 氟苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 羟基苯甲酸；

4-(1-(3,5- 二氯苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 羟基苯甲酸；

4-(1-(4- 溴 -2- 氟苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 羟基苯甲酸；

4-(1-(2,5- 二氯苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 羟基苯甲酸；

5- 氟 -4-(4- 氟 -1-(3- 氟 -5-(三氟甲基) 苄基)-1H- 吲唑 -3- 基)-2- 羟基苯甲酸；

5- 氟 -4-(4- 氟 -1-(2- 氟 -6-(三氟甲基) 苄基)-1H- 吲唑 -3- 基)-2- 羟基苯甲酸；

4-(1-(2- 氯 -6- 环丙基苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 羟基苯甲酸；

4-(1-(2- 氯 -6- 甲基苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 羟基苯甲酸；

4-(1-(2- 氯 -6-(1- 羟基环丁基) 苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-3- 氟苯甲酸；

5- 氟 -4-(4- 氟 -1-(2- 甲基 -6-(三氟甲基) 苄基)-1H- 吲唑 -3- 基)-2- 羟基苯甲酸；

5- 氟 -4-(4- 氟 -1-(2-(三氟甲基) 苄基)-1H- 吲唑 -3- 基)-2- 羟基苯甲酸；

4-(1-(2- 乙基 -6-(三氟甲基) 苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 羟基苯甲酸；

4-(1-(2- 氯 -6- 氟苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 羟基苯甲酸；

4-(1-(2- 氯 -6-(三氟甲基) 苄基)-4- 氟 -6-(3- 甲氧基氮杂环丁烷 -1- 羰基)-1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 羟基苯甲酸钠；

4-(6-(氮杂环丁烷 -1- 羰基)-1-(2- 氯 -6-(三氟甲基) 苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 羟基苯甲酸；和

4-(6-(氮杂环丁烷 -1- 羰基)-1-(2- 氯 -6-(三氟甲基) 苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-3- 氟苯甲酸。

20. 药物组合物，其包含权利要求 1 的化合物或其药用盐或溶剂化物，和一种或更多种药用赋形剂。

21. 权利要求 20 的药物组合物，其还包含至少一种其它的治疗活性剂。

22. 权利要求 1 的化合物或其药用盐或溶剂化物在制备用于治疗由视黄酸受体相关孤儿受体 γt(RORγT) 介导的疾病或病症的药物中的用途。

23. 治疗受试者中由 RORγT 介导的疾病或病症的方法，该方法包括：向所述受试者给予有效治疗所述受试者中由 RORγT 介导的疾病或病症的量的权利要求 1 的化合物或其药用盐或溶剂化物。

24. 权利要求 23 的方法，其中，所述疾病或病症为自身免疫疾病或炎性疾病。

25. 权利要求 24 的方法，其中，所述疾病或病症为多发性硬化、炎性肠病、克罗恩病、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、桥本甲状腺炎或粘膜利什曼病。

作为 RORγT 抑制剂的 N- 烷基化吲哚和吲唑化合物及其用途

背景技术

[0001] 在由抗原递呈细胞激活后，初始 T 辅助细胞经历克隆扩增并将最终分化为细胞因子分泌型效应器 T 细胞，诸如 Th1 和 Th2 亚型。已经鉴别了第三种且不同的效应器亚型，其在粘膜表面提供对细菌和真菌的免疫中发挥关键作用 (Kastelein et al.,Annu. Rev.Immunol.25:221-242,2007)。该效应器 T 辅助细胞亚型可基于其产生大量的 IL-17/F、IL-21 和 IL-22 的能力而被区分开来，且称为 Th17(Miossec et al.,New Eng. J.Med.2361:888-898,2009)。

[0002] 不同的 T 辅助细胞亚型的特征在于表达谱系特异性主要转录因子。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，即 RORγT，在 Th17 细胞中高度表达 (He et al.,Immunity 9:797-806,1998)。RORγT 属于细胞核激素受体超家族 (Hirose et al.,Biochem.Biophys.Res. Comm.205:1976-1983,1994)。RORγT 为 RORγ 的截短形式，其缺乏第一个 N- 端的 21 个氨基酸，且与在多个组织 (心、脑、肾、肺、肝和肌肉) 中表达的 RORγ 不同的是，RORγT 唯一地表达于淋巴谱系和胚胎淋巴组织诱导物细胞中 (Sun et al.,Science 288:2369-2372,2000 ; Eberl et al.,Nat Immunol.5:64-73,2004)。

[0003] 使用将 RORγT 开放读码框替换为 GFP(绿色荧光蛋白) 的杂合敲入小鼠的研究显示，在小肠固有层 (LP) 的约 10％的 CD4+T 细胞中 GFP 组成型表达，其共同表达 Th17 细胞因子 IL-17/F 和 IL-22(Ivanov et al.,Cell 126:1121-1133,2006)。在缺乏 RORγT 的小鼠中，Th17 细胞的数目在 LP 中显著降低 ；且在 Th17 极化条件下体外刺激 CD4+T 细胞导致 IL-17 表达的急剧降低。这些结果进一步经 RORγT 在初始 CD4+T 细胞中的被迫表达得到证实，其导致诱导 IL-17/F 和 IL-22(Ivanov et al.,Cell 126:1121-1133,2006)。上述研究证实了 RORγT 在 Th17 谱系的分化和稳定中的重要性。此外，已经证实了 ROR 家族成员 RORα 牵涉于 Th17 分化和稳定中 (Yang et al.,Immunity28:29-39,2008)。

[0004] 最近，显示出 RORγT 在非 -Th17 淋巴细胞中发挥关键作用。在这些研究中，RORγT 在表达 Thy1、SCA-1 和 IL-23R 蛋白的先天淋巴细胞中是至关重要的。在依赖于这些先天淋巴细胞的小鼠结肠炎模型中的 RORγ 基因中断防止结肠炎进展 (Buonocore et al.,Nature 464:1371-1375,2010)。此外，显示出 RORγT 在其他非 -Th17 细胞诸如肥大细胞中发挥关键作用 (Hueber et al.,J.Immunol.184:3336-3340,2010)。最后，对于淋巴组织诱导细胞、NK T- 细胞、NK 细胞 (Eberl et al.,Nat.Immunol.5:64-73,2004) 以及 γ-δ T- 细胞 (Sutton et al.,Nat.Immunol.31:331-341,2009 ;Louten et al.,J.Allergy Clin. Immunol.123:1004-1011,2009)，报道有 Th17- 型细胞因子的 RORγT 表达和分泌，这表明 RORγT 在这些细胞亚型中的重要功能。

[0005] 基于 IL-17 生成细胞 (Th17 或非 -Th17 细胞) 的作用，已经将 RORγT 鉴定为若干疾病的发病中的关键调节剂 (Louten et al.,J. Allergy Clin.Immunol.123:1004-1011,2009 ;Annuziato et al.,Nat.Rev.

Rheumatol.5:325-331,2009)。这通过使用代表自身免疫疾病的若干疾病模型而得到证实。小鼠中 RORγ 基因的基因切除可防止实验性自身免疫疾病的进展,诸如实验性自身免疫性脑脊髓炎 (EAE) 和结肠炎的进展 (Ivanov et al.,Cell 126:1121-33,2006 ;Buonocore et al.,Nature 464:1371-1375,2010)。

[0006] 由于 RORγT 是 Th17- 细胞和非 -Th17 细胞中关键的调节剂,对 RORγT 转录活性的拮抗作用被预期为对自身免疫疾病具有有益效果,所述疾病诸如但不限于类风湿性关节炎、银屑病、多发性硬化、炎性肠病、克罗恩病和哮喘 (Annunziato et al.,Nat.Rev.Immunol.5:325-331,2009 ;Louten et al.,J.Allergy Clin.Immunol.123:1004-1011,2009)。RORγT 的拮抗作用也可在其它疾病中是有益的,所述其它疾病的特征在于 Th17 细胞的水平增加和 / 或 Th17 标志细胞因子诸如 IL-17、IL-22 和 IL-23 的水平提高。所述疾病的实例为川崎病 (Jia et al.,Clin.Exp.Immunol.162:131-137,2010) 和桥本甲状腺炎 (Figueroa-Vega et al.,J.Clin.Endocrinol.Metab.95:953-62,2010)。另外的实例包括感染性疾病,诸如但不限于粘膜利什曼病 (Boaventura et al.,Eur.J.Immunol.40:2830-2836,2010)。在每个上述实例中,可通过 RORα 的同时抑制来增强所述抑制作用。

[0007] 已经报道了调节 RORγT 的化合物。激动剂的实例包括 T0901317 和 SR1078(Wang et al.,ACS Chem.Biol.5:1029-1034,2010)。此外,已经报道了拮抗剂,诸如 7- 氧化的固醇类 (Wang et al.,J.Biol.Chem.285:5013-5025,2009) 和描述于 EP2181710 A1 中的化合物。

[0008] 众多免疫和炎性病症持续侵害世界范围内的数百万的患者。尽管已经在治疗这些病症中取得了显著的进展,但是目前的疗法并未提供对于所有患者满意的结果,这是因为例如有害的副作用或不足的效力。需要更好疗法的一个示例性免疫病症为银屑病。已经开发了各种疗法以尝试治疗银屑病。然而,银屑病的传统疗法通常具有有毒的不良反应。需要更好治疗的一个示例性炎性病症为类风湿性关节炎。已经开发了各种疗法以尝试治疗该病症。然而,一些患者发展为对目前的疗法具有抵抗。

[0009] 因此,存在对免疫病症和炎性病症的改善治疗的需求。本发明解决了该需求并且提供了其它相关的优势。

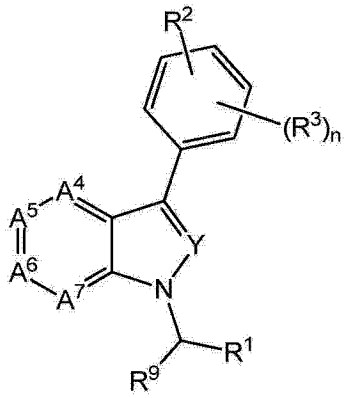
发明内容

[0010] 本发明提供了改变辅调节蛋白与 RORγT 的相互作用且由此拮抗 RORγT- 介导的转录活性的化合物,该化合物在治疗 RORγT- 介导的疾病或病症特别是自身免疫疾病和炎性疾病中的用途,以及包含所述化合物和药物载体的药物组合物。

具体实施方式

[0011] 本发明提供式 I 的化合物

[0012]



I

[0013] 或其药用盐或溶剂化物，其中：

[0014] Y 为 CH、N 或 CR^a；

[0015] n = 0、1、2、3 或 4；

[0016] A^4为 CR^4或 N，

[0017] A^5为 CR^5或 N，

[0018] A^6为 CR^6或 N，

[0019] A^7为 CR^7或 N，

[0020] 条件是 A^4-A^7中的不多于两个可为 N；

[0021] R^a为 (C_{1-4}) 烷基；

[0022] R^1为

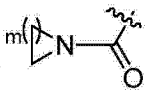
[0023] (i)(C_{3-12}) 碳环基；或

[0024] (ii)4- 至 12- 元杂环基，

[0025] (i) 和 (ii) 均任选取代有一个、两个、三个、四个或五个 R^8；

[0026] R^2为羟基羰基、羟基羰基 (C_{1-10}) 烷基、(C_{1-10}) 烷基磺酰氧基 (sulfoxy) 氨基羰基或氨基甲酰基；

[0027] R^3为氢、卤素、氰基、硝基、羟基、(C1-3) 烷基 C(O)O-、(C_{1-4}) 烷基或 (C_{1-4}) 烷氧基，其中 (C_{1-4}) 烷基和 (C_{1-4}) 烷氧基任选取代有一个或更多个卤素；

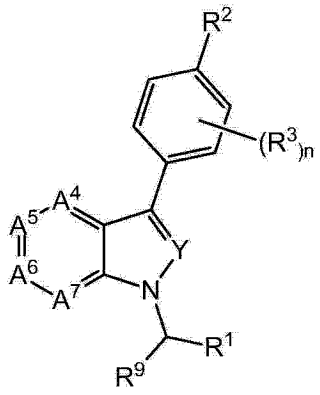
[0028] R^4、R^5、R^6和 R^7独立为 H、卤素、氨基、氰基、羟基、(C_{1-3}) 烷氧基、(C_{1-4}) 烷基、((C_{0-10}) 烷基) 氨基羰基、(二)(C_{1-6}) 烷基氨基羰基或氨基 (C_{1-4}) 烷基，其中 (C_{1-3}) 烷氧基、(C_{1-4}) 烷基、(C_{0-10}) 烷基) 氨基羰基、(二)(C_{1-6}) 烷基氨基羰基和氨基 (C_{1-4}) 烷基任选取代有一个或更多个卤素、羟基或 (C_{1-3}) 烷氧基；或具有式  的基团，其任选取代有一个或更多个下述基团：(C_{1-10}) 烷基、卤素、氨基、氰基、羟基、(C_{1-3}) 烷氧基，且其中 m 为 1、2、3 或 4；

[0029] R^8为卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、$H_2NC(O)$-、(C_{1-3}) 烷氧基羰基、(二)(C_{1-6}) 烷基氨基羰基、(C_{1-4}) 烷基、(C_{3-7}) 环烷基、(C_{3-5}) 杂环烷基、(C_{3-5}) 杂芳基或 (C_{1-3}) 烷氧基，其中 (C_{1-3}) 烷氧基羰基、(二)(C_{1-6}) 烷基氨基羰基、(C_{1-4}) 烷基、(C_{3-7}) 环烷基和 (C_{1-3}) 烷氧基任选取代有羟基或一个、两个或三个卤素；且

[0030] R^9为氢或 (C_{1-4}) 烷基。

[0031] 在第一个实施方案中，具有式 I 的化合物为具有式 Ia 的化合物

[0032]



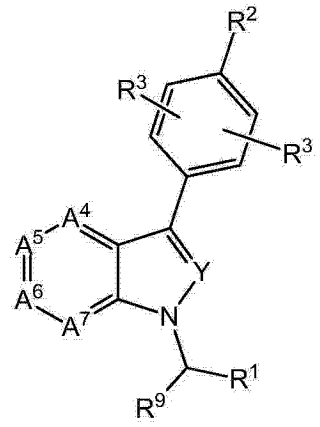
[0033]

Ia

[0034] 及其药用盐或溶剂化物。

[0035] 在第二个实施方案中，具有式 I 的化合物为具有式 Ib 的化合物

[0036]



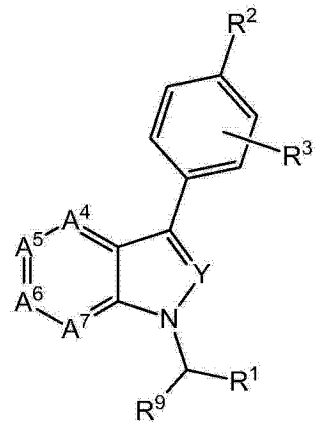
Ib

[0037] 及其药用盐或溶剂化物。

[0038] 第二个实施方案的第一个亚组为化合物，其中 Y 为 N。

[0039] 第二个实施方案的第二个亚组为具有式 Ic 的化合物

[0040]

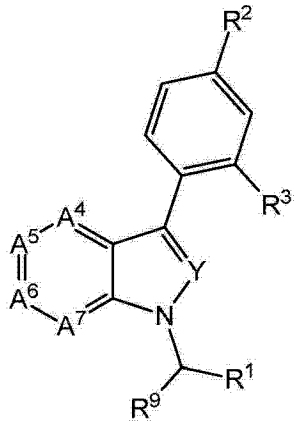


Ic

[0041] 及其药用盐或溶剂化物。

[0042] 具有式 Ic 的化合物的一个亚组为具有式 Id 的化合物

[0043]



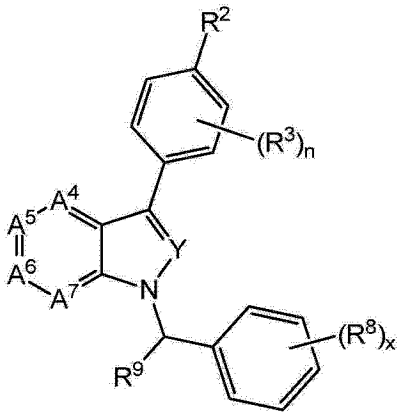
[0044]

Id

[0045] 及其药用盐或溶剂化物。在另一个亚组中，Y 为 N。

[0046] 第一个实施方案的第一个亚组为具有式 Ie 的化合物

[0047]



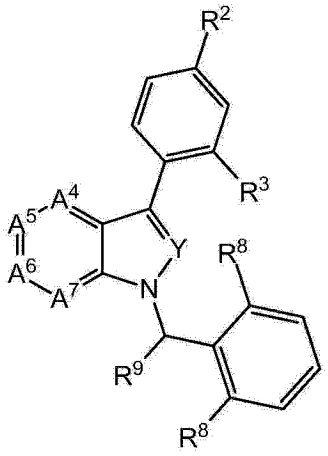
Ie

[0048] 其中 x 为 0、1、2、3、4 或 5；

[0049] 及其药用盐或溶剂化物。

[0050] 在一个亚组中，具有式 Ie 的化合物为具有式 If 的化合物

[0051]

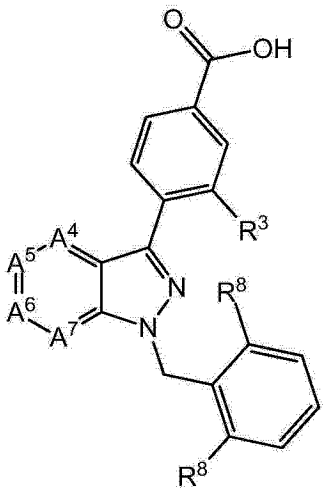


If

[0052] 及其药用盐或溶剂化物。

[0053] 在一个亚组中，具有式 If 的化合物为具有式 Ig 的化合物

[0054]

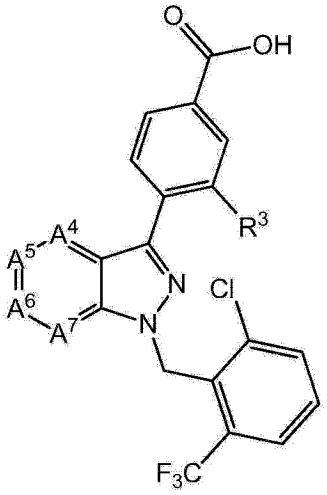


Ig

[0055] 及其药用盐或溶剂化物。

[0056] 在一个亚组中，具有式 Ig 的化合物为具有式 Ih 的化合物

[0057]



Ih

[0058] 及其药用盐或溶剂化物。

[0059] 第一个实施方案的第二个亚组为这样的化合物，其中 A^4、A^5、A^6、A^7选自：(i)CR^4、CR^5、CR^6、CR^7；(ii)N、CR^5、CR^6、CR^7；(iii)CR^4、N、CR^6、CR^7；(iv)CR^4、CR^5、N、CR^7；(v)CR^4、CR^5、CR^6、N；(vi)N、N、CR^6，CR^7；(vii)CR^4、N、N、CR^7；(viii)CR^4、CR^5、N、N；(ix)N、CR^5、N、CR^7；(x)CR^4、N、CR^6、N；和 (xi)N、CR^5、CR^6、N。

[0060] 第一个实施方案的第三个亚组为这样的化合物，其中 A^4、A^5、A^6、A^7选自：(i)CR^4、CR^5、CR^6、CR^7；(ii)N、CR^5、CR^6、CR^7；和 (iii)CR^4、CR^5、N、CR^7。

[0061] 第一个实施方案的第四个亚组为这样的化合物，其中 A^4、A^5、A^6、A^7为 (i)CR^4、CR^5、CR^6、CR^7，或 (ii)N、CR^5、CR^6、CR^7；且 Y 为 N。

[0062] 第一个实施方案的第五个亚组为这样的化合物，其中 R^1为 (i)(C_{3-7}) 环烷基或 (C_{3-5}) 杂环烷基，其均任选取代有一个或更多个 R^8，其中 R^8选自卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、$H_2NC(O)-$、(C_{1-3}) 烷氧基羰基、(二)(C_{1-6}) 烷基氨基羰基、(C_{1-4}) 烷基或 (C_{1-3}) 烷氧基，其中 (C_{1-3}) 烷氧基羰基、(二)(C_{1-6}) 烷基氨基羰基、(C_{1-4}) 烷基和 (C_{1-3}) 烷氧基任选取代有一个或更多个卤素；(ii)(C_{2-9}) 杂芳基，其任选取代有一个或更多个 R^8，其中 R^8选自卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、$H_2NC(O)-$、(C_{1-3}) 烷氧基羰基、(二)(C_{1-6}) 烷基氨基羰基、(C_{1-4}) 烷基或 (C_{1-3}) 烷氧基，其中 (C_{1-3}) 烷氧基羰基、(二)(C_{1-6}) 烷基氨基羰基、(C_{1-4}) 烷基和 (C_{1-3}) 烷氧基任选取代有一个或更多个卤素；或 (iii)(C_{6-14}) 芳基，其任选取代有一个或更多个 R^8，其中 R^8选自卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、$H_2NC(O)-$、(C_{1-3}) 烷氧基羰基、(二)(C_{1-6}) 烷基氨基羰基、(C_{1-4}) 烷基或 (C_{1-3}) 烷氧基，其中 (C_{1-3}) 烷氧基羰基、(二)(C_{1-6}) 烷基氨基羰基、(C_{1-4}) 烷基或 (C_{1-3}) 烷氧基任选取代有一个或更多个卤素。

[0063] 第一个实施方案的第六个亚组为这样的化合物，其中 R^1为 (C_{2-9}) 杂芳基，或 (ii)(C_{6-14}) 芳基，其任选取代有一个、两个、三个、四个或五个 R^8。在另一个亚组中，R^8选自卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、(C_{1-3}) 烷氧基羰基、(C_{1-4}) 烷基、(C_{1-3}) 烷氧基，其中 (C_{1-3}) 烷氧基羰基、(C_{1-4}) 烷基和 (C_{1-3}) 烷氧基任选取代有一个或更多个卤素。

[0064] 在第一个实施方案的第七个亚组中，R^1为 (C_{6-14}) 芳基，其任选取代有一个、两个、三个、四个或五个 R^8。在另一个亚组中，R^8选自卤素、氰基、(C_{1-3})-烷氧基羰基、(C_{1-4}) 烷基或 (C_{1-3}) 烷氧基，其中 (C_{1-3}) 烷氧基羰基、(C_{1-4}) 烷基和 (C_{1-3}) 烷氧基任选取代有一个、两个

或三个卤素。

[0065] 在第一个实施方案的第八个亚组中，R^1为苯基、萘基、吡啶基、喹啉基、苯并噁二唑基、噻吩基、异噁唑基或苯并噻吩基，其各自任选取代有一个或更多个R^8。在另一个亚组中，R^8选自卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、(C_{1-3})烷氧基羰基、(C_{1-4})烷基或(C_{1-3})烷氧基，其中(C_{1-3})烷氧基羰基、(C_{1-4})烷基和(C_{1-3})烷氧基任选取代有一个或更多个卤素。

[0066] 在第一个实施方案的第九个亚组中，R^1为苯基，其任选取代有一个、两个或三个R^8。在另一个亚组中，R^8选自卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、(C_{1-3})烷氧基羰基、(C_{1-4})烷基或(C_{1-3})烷氧基，其中(C_{1-3})烷氧基羰基、(C_{1-4})烷基和(C_{1-3})烷氧基任选取代有一个或更多个卤素。

[0067] 在第一个实施方案的第十个亚组中，R^2为C(O)OH。

[0068] 式I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig和Ih的化合物的另一个实施方案为这样的化合物，其中R^4、R^5、R^6和R^7中的一个不为氢。

[0069] 本发明还涉及这样的化合物，其中针对如上定义的本发明的各个方面中的A^1至A^4、R^1至R^9、R^a、Y、m、n和x以及所有取代基的所有具体定义，以式I的化合物的定义范围内的任何组合的形式出现。

[0070] 本发明化合物的非限制性实例包括：

[0071] 4-{1-[2-氯-6-(三氟甲基)苄基]-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基}-3-氟苯甲酸；

[0072] 4-[1-(2-溴-6-氟苄基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基]-3-氟苯甲酸；

[0073] 4-{1-[2-氯-6-(三氟甲基)苄基]-4-氟-1H-吲唑-3-基}-3-氟苯甲酸；

[0074] 4-{1-[2-氯-6-(三氟甲基)苄基]-4-氟-1H-吲唑-3-基}苯甲酸；

[0075] 4-{1-[2-氯-6-(三氟甲基)苄基]-4-氟-1H-吲唑-3-基}-2,5-二氟苯甲酸；

[0076] 4-(1-{1-[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]乙基}-4-氟-1H-吲唑-3-基)-3-氟苯甲酸；

[0077] 4-(1-{(1R或1S)-1-[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]乙基}-4-氟-1H-吲唑-3-基)-3-氟苯甲酸；

[0078] 4-(1-{(1S或1R)-1-[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]乙基}-4-氟-1H-吲唑-3-基)-3-氟苯甲酸；

[0079] 4-[1-(2-溴-3-氟苄基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基]-3-氟苯甲酸；

[0080] 4-[1-(5-氯-2-氰基苄基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基]-3-氟苯甲酸；

[0081] 3-氟-4-(1-{1-[2-(三氟甲基)苯基]乙基}-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)苯甲酸；

[0082] 4-[1-(6-氯-2-氟-3-甲基苄基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基]-3-氟苯甲酸；

[0083] 4-[1-(2-氯-3,6-二氟苄基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基]-3-氟苯甲酸；

[0084] 3-氟-4-[1-(2,3,6-三氟苄基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基]苯甲酸；

[0085] 3-氟-4-{1-[2-氟-6-(三氟甲基)苄基]-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基}苯甲酸；

[0086] 4-[1-(2,6-二氟苄基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基]-3-氟苯甲酸；

[0087] 4-[1-(2- 氯 -6- 氟苄基)-1H- 吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -3- 基]-3- 氟苯甲酸 ;

[0088] 4-[1-(6- 氯 -2- 氟 -3- 甲氧基苄基)-1H- 吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -3- 基]-3- 氟苯甲酸 ;

[0089] 4-[1-(2- 氯 -6- 氟 -3- 甲氧基苄基)-1H- 吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -3- 基]-3- 氟苯甲酸 ;

[0090] 4-[1-(2,3- 二氯 -6- 氟苄基)-1H- 吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -3- 基]-3- 氟苯甲酸 ;

[0091] 4-[1-(1- 苯并噻吩 -7- 基甲基)-1H- 吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -3- 基]-3- 氟苯甲酸 ;

[0092] 4-{1-[2,6- 二氯 -3-(三氟甲基) 苄基]-1H- 吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -3- 基 }-3- 氟苯甲酸 ;

[0093] 4-[1-(3,6- 二氯 -2- 氟苄基)-1H- 吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -3- 基]-3- 氟苯甲酸 ;

[0094] 4-{1-[2- 氯 -6-(甲氧基羰基) 苄基]-1H- 吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -3- 基 }-3- 氟苯甲酸 ;

[0095] 4-[1-(2- 溴 -6- 氯苄基)-1H- 吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -3- 基]-3- 氟苯甲酸 ;

[0096] 4-{1-[2- 氯 -6-(三氟甲基) 苄基]-1H- 吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -3- 基 }-3- 氟苯甲酸 ;

[0097] 4-{1-[2- 氯 -6-(三氟甲基) 苄基]-1H- 吡咯并 [3,2-b] 吡啶 -3- 基 }-3- 氟苯甲酸 ;

[0098] 4-{1-[2- 氯 -6-(三氟甲基) 苄基]-1H- 吡咯并 [2,3-c] 吡啶 -3- 基 }-3- 氟苯甲酸 ;

[0099] 4-(1-(2- 氯 -6-(三氟甲基) 苄基)-1H- 吲唑 -3- 基)-2- 羟基苯甲酸 ;

[0100] 3- 氟 -4-[4- 氟 -1-(2- 氟 -6- 甲氧基苄基)-1H- 吲唑 -3- 基] 苯甲酸 ;

[0101] 3- 氟 -4-(4- 氟 -1-(3-(三氟甲氧基) 苄基)-1H- 吲唑 -3- 基) 苯甲酸 ;

[0102] 3- 氟 -4-[4- 氟 -1-(2- 甲氧基苄基)-1H- 吲唑 -3- 基] 苯甲酸 ;

[0103] 3- 氟 -4-{4- 氟 -1-[2-(1H- 吡唑 -1- 基) 苄基]-1H- 吲唑 -3- 基 } 苯甲酸 ;

[0104] 4-[1-(2- 氰基苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基]-3- 氟苯甲酸 ;

[0105] 3- 氟 -4-{4- 氟 -1-[2- 氟 -5-(三氟甲氧基) 苄基]-1H- 吲唑 -3- 基 } 苯甲酸 ;

[0106] 4-[1-(2,6- 二氯苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基]-3- 氟苯甲酸 ;

[0107] 4-(1-(2,6- 二氯苄基)-1H- 吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -3- 基)-3- 氟苯甲酸 ;

[0108] 4-(1-(2- 溴 -6-(三氟甲基) 苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 羟基苯甲酸 ;

[0109] 4-(1-(2- 氯 -6- 氟苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 羟基苯甲酸 ;

[0110] 4-(1- 苄基 -4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 羟基苯甲酸 ;

[0111] 4-(1-(2- 氯 -5- 氟苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 羟基苯甲酸 ;

[0112] 4-(1-(2- 氯 -4- 氟苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 羟基苯甲酸 ;

[0113] 4-(1-(2- 溴 -5- 氟苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 羟基苯甲酸 ;

[0114] 4-(1-(3- 氯 -5- 氟苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 羟基苯甲酸 ;

[0115] 4-(1-(3,5- 二氯苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 羟基苯甲酸 ;

[0116] 4-(1-(4- 溴 -2- 氟苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 羟基苯甲酸 ;

[0117] 4-(1-(2,5- 二氯苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 羟基苯甲酸 ;

[0118] 5- 氟 -4-(4- 氟 -1-(3- 氟 -5-(三氟甲基) 苄基)-1H- 吲唑 -3- 基)-2- 羟基苯甲酸 ;

[0119] 5- 氟 -4-(4- 氟 -1-(2- 氟 -6-(三氟甲基) 苄基)-1H- 吲唑 -3- 基)-2- 羟基苯甲酸 ;

[0120] 4-(1-(2- 氯 -6- 环丙基苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 羟基苯甲酸 ;

[0121] 4-(1-(2- 氯 -6- 甲基苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 羟基苯甲酸 ;

[0122] 4-(1-(2- 氯 -6-(1- 羟基环丁基) 苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-3- 氟苯甲酸 ;

[0123] 5- 氟 -4-(4- 氟 -1-(2- 甲基 -6-(三氟甲基) 苄基)-1H- 吲唑 -3- 基)-2- 羟基苯甲酸 ;

[0124] 5- 氟 -4-(4- 氟 -1-(2-(三氟甲基) 苄基)-1H- 吲唑 -3- 基)-2- 羟基苯甲酸 ;

[0125] 4-(1-(2- 乙基 -6-(三氟甲基) 苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 羟基苯甲酸 ;

[0126] 4-(1-(2- 氯 -6- 氟苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 羟基苯甲酸 ;

[0127] 4-(1-(2- 氯 -6-(三氟甲基) 苄基)-4- 氟 -6-(3- 甲氧基氮杂环丁烷 -1- 羰基)-1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 羟基苯甲酸钠 ;

[0128] 4-(6-(氮杂环丁烷 -1- 羰基)-1-(2- 氯 -6-(三氟甲基) 苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 羟基苯甲酸 ;和

[0129] 4-(6-(氮杂环丁烷 -1- 羰基)-1-(2- 氯 -6-(三氟甲基) 苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-3- 氟苯甲酸。

[0130] 本文所用的术语具有其通常意义,且这些术语的意义在其每次出现时是独立的。尽管如此且除非其中另有说明,下述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同一结构。如果一种化合物同时使用化学结构与化学名称两者表示,且在该结构与名称之间存在不明确性,则以结构为准。不论术语单独使用或与其它术语组合使用,这些定义都是适用的,除非另有指出。因此,“烷基”的定义适用于“烷基”以及“羟基烷基”、“氟烷基”、“烷氧基”等的“烷基”部分。

[0131] 如在本申请使用且在本公开通篇,除非另有指出,否则下述术语应理解为具有下述含义 :

[0132] 本申请使用的术语 ″烷基”是指脂族烃基,其中一个氢原子被化学键替换且具有指定数目的碳原子。在不同的实施方案中,烷基含有例如 1 至 6 个碳原子 (C_1-C_6烷基) 或 1 至 3 个碳原子 (C_1-C_3烷基)。烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、新戊基、异戊基、正己基、异己基和新己基。在一个实施方案中,烷基为线性的。在另外的实施方案中,烷基为支化的。

[0133] 除非另作说明,″烷基″包括支链和直链饱和脂族烃基,包括所有异构体,其具有指定数目的碳原子 ;例如,“C_{1-6}烷基”(或“C_1-C_6烷基”) 包括所有己基烷基和戊基烷基异构体以及正 -、异 -、仲 - 和叔 - 丁基,正 - 和异丙基、乙基和甲基。“亚烷基”是指支链和直链饱和脂族烃基,包括所有异构体,其具有指定数目的碳原子且具有两个末端链连接点 ;例如,术语“A-C_4亚烷基 -B”表示例如,A-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-B、A-CH_2-CH_2-$CH(CH_3)$-CH_2-B、A-CH_2-$CH(CH_2CH_3)$-B、A-CH_2-$C(CH_3)(CH_3)$-B 等。″烷氧基″表示经氧桥连接的具有指定数目的碳原子的线性或支化烷基 ;例如,″C_1-C_6烷氧基″包括 -OCH_3、-OCH_2CH_3、-$OCH(CH_3)_2$、-O(CH_2

)$_5$CH$_3$等。

[0134] 除非另外指定描述为仅“未取代的”或仅“取代的”，烷基为未取代的或在各碳原子上取代有 1 至 3 个下述取代基：卤代、C_1-C_{20}烷基、CF_3、NH_2、N(C_1-C_6烷基)$_2$、NO_2、氧代、CN、N_3、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、C_3-C_{10}环烷基、(C_{3-7})环烷基、(C_{3-5})杂环烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、(C_0-C_6烷基)S(O)$_{0-2}$-、(C_0-C_6烷基)S(O)$_{0-2}$(C_0-C_6烷基)-、(C_0-C_6烷基)C(O)NH-、H_2N-C(NH)-、H_2N-C(O)(NH)-、-O(C_1-C_6烷基)CF_3、(C_0-C_6烷基)C(O)-、(C_0-C_6烷基)OC(O)-、(C_0-C_6烷基)O(C_1-C_6烷基)-、(C_0-C_6烷基)C(O)$_{1-2}$(C_0-C_6烷基)-、(C_0-C_6烷基)OC(O)NH-、-NH(C_1-C_6烷基)NHC(O)NH(C_1-C_6烷基)、NHC(O)OC_1-C_6烷基、-NH(C_1-C_6烷基)NHSO$_2$(C_1-C_6烷基)、-(C_0-C_6烷基)NHSO$_2$(C_1-C_6烷基)、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、卤代-芳基、卤代-芳烷基、卤代-杂环基、卤代-杂环基烷基、氰基-芳基、氰基-芳烷基、氰基-杂环基和氰基-杂环基烷基。

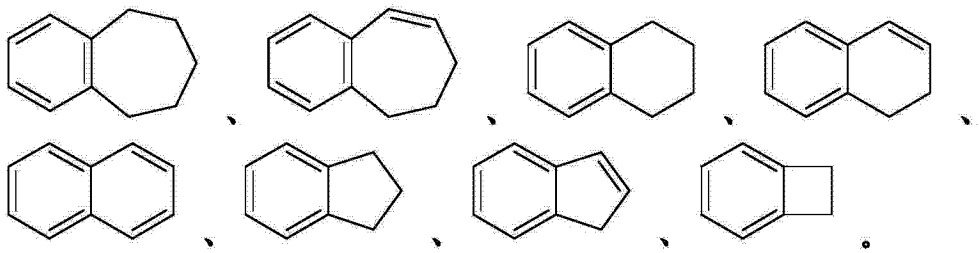
[0135] 术语″烯基″是指具有指定数目的碳原子且具有至少一个碳-碳双键的直链或支链碳链。烯基的实例包括但不限于乙烯基、烯丙基、异丙烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、1-丙烯基、2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、2,4-己二烯基等。

[0136] 术语″炔基″是指具有指定数目的碳原子且具有至少一个碳-碳三键的直链或支链碳链。炔基的实例包括但不限于乙炔基、炔丙基、1-丙炔基、2-丁炔基等。

[0137] 除非另有说明，本申请使用的术语“碳环”(及其变化形式诸如“碳环的”或“碳环基”)是指(i)C_3至C_8单环饱和或不饱和环或(ii)C_7至C_{12}二环饱和或不饱和环系。(ii)中的各环经化学键连接至另一个环，或与另一个环稠合(包括螺稠合)，且各环为饱和或不饱和的。所述碳环可在能够获得稳定化合物的任何碳原子处连接至分子的剩余部分。

[0138] 饱和碳环形成一系列碳环，其中整个环系(单环或多环)为饱和的。饱和的单环碳环也称为环烷基环，例如环丙基、环丁基等。稠合的二环碳环为另一系列的碳环，其中C_7至C_{10}二环环系，其中各环为饱和的或不饱和的且两个相邻碳原子(或在螺稠合的情况下，为一个碳原子)由该环系中的各环所共享。饱和二环碳环为其中两个环均为饱和的碳环。不饱和二环碳环为其中一个环为不饱和的且另一个环为不饱和或饱和的碳环。除非另外指出，碳环为未取代的或取代有C_{1-6}烷基、C_{1-6}烯基、C_{1-6}炔基、芳基、卤素、NH_2或OH。一系列稠合的二环不饱和碳环为这样的二环碳环，其中一个环为苯环且另一个环为饱和或不饱和的，且经可获得稳定化合物的任何碳原子连接。该系列碳环的代表性实例包括下列：

[0139]

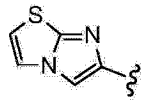
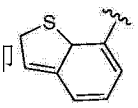


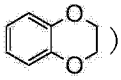
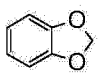
[0140] 芳族碳环形成另一系列的碳环。术语″芳基″是指芳族单-和多-碳环环系，其中多环环系中的每个碳环为稠合的或经单一化学键彼此连接。适当的芳基包括苯基、萘基和联苯基。

[0141] 术语“环烷基”是指具有指定总体环碳原子的烷烃的环；例如，环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

[0142] 术语“杂环基”（及其变化形式诸如“杂环”或“杂环基”）通常是指（i）稳定的4-至8-元饱和或不饱和的单环，或（ii）稳定的7-至12-元二环环系，其中（ii）中的各环经化学键连接至另一个环，或与另一个环稠合（包括螺稠合），且各环为饱和或不饱和的，且所述单环或二环环系含有选自N、O和S的一个或更多个杂原子（例如，1至6个杂原子，或1至4个杂原子）且其余为碳原子（所述单环通常含有至少一个碳原子且所述环系通常含有至少两个碳原子）；且其中任何一个或更多个氮和硫杂原子任选被氧化，且任何一个或更多个氮杂原子任选被季铵化。除非另外说明，杂环可在任何杂原子或碳原子连接，条件是该连接可导致产生稳定结构。除非另外说明，当杂环具有取代基时，应该理解的是所述取代基可连接至环中的任何原子（无论是杂原子还是碳原子），条件是获得稳定化学结构。

[0143] 饱和杂环形成一系列杂环；即，术语″饱和杂环″通常是指如上定义的杂环，其中整个环系（无论是单环还是多环）为饱和的。术语″饱和杂环″是指4-至8-元饱和单环或稳定的7-至12-元二环环系，其由碳原子和一个或更多个选自N、O和S的杂原子组成。代表性实例包括哌啶基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、硫吗啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、1,4-二氧杂环己烷基、1,4-硫氧杂环己烷基、四氢吡喃基、四氢呋喃基（或四氢呋喃基）、四氢噻吩基和四氢噻喃基。

[0144] 杂芳族基团形成另一系列的杂环；即，术语″杂芳族基团″（可替换地“杂芳基”）通常是指如上定义的杂环，其中整个环系（无论是单环还是多环）为芳族环系。术语″杂芳环″是指5-或6-元单环芳环或7-至12-元二环芳环，且其由碳原子和一个或更多个选自N、O和S的杂原子组成。在含有至少一个氮原子的取代的杂芳基环（例如，吡啶）的情况下，所述取代可导致形成N-氧化物。单环杂芳环的代表性实例包括吡啶基、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基（或噻吩基）、噻唑基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基和噻二唑基。二环杂芳环的实例包括苯并三唑基、吲哚基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、异吲哚基、吲唑基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、喹啉基、异喹啉基、萘啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、咪唑并[2,1-b](1,3)噻唑基（即，）、6-(1-吡咯基)-3-吡啶基、4-(1-吡咯基）苯基、4-（吡啶-3-基）苯基、4-（吡啶-4-基）苯基和苯并噻吩基（即）。

[0145] 另一系列的杂环为不饱和杂环，其中一个或两个环为不饱和的（条件是整个环系不为芳族的）。不饱和杂环的代表性实例包括二氢呋喃基、二氢噻吩基、二氢吡喃基、二氢咪唑基、吲哚啉基、异吲哚啉基、色满基、异色满基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、四氢萘啶基、2,3-二氢苯并呋喃基、1,4-苯并噁嗪基、1,3-苯并噁唑啉基、2,3-二氢苯并-1,4-二氧杂环己二烯基（即，）和苯并-1,3-二氧杂环戊烯基（即，）。在本申请的某些上下文中，可替换地是指具有连接至两个相邻碳原子的亚甲基二氧基作为取代基的苯基。还包括诸如色酮和香豆素的基团。

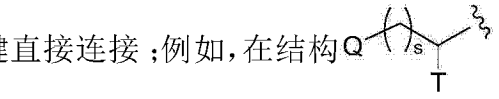
[0146] 除非另外指定描述为仅未取代的或仅取代的，环烷基、环烯基、杂环烷基、芳基

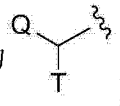
（包括苯基）和杂芳基为未取代的或取代的（也称为″任选取代的″）。除非指定提供取代基，对于取代或任选取代的环烷基、杂环烷基、环烯基、芳基（包括苯基，且其作为在诸如芳基氧基和芳烷基中的单独的取代基或取代基的一部分）、杂芳基（其作为在诸如杂芳基氧基和杂芳烷基中的单独的取代基或取代基的一部分）的取代基为独立选自下述的一至三个基团：卤素（或卤代）、任选取代有一至五个氟的 C_1-C_6烷基、NH_2、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、NO_2、氧代、CN、N_3、-OH、任选取代有一至五个氟的 -O(C_1-C_6烷基）、C_3-C_{10}环烷基、(C_{3-7}) 环烷基、(C_{3-5}) 杂环烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、(C_0-C_6烷基)-S(O)$_{0-2}$-、芳基 -S(O)$_{0-2}$-、(C_0-C_6烷基)S(O)$_{0-2}$(C_0-C_6亚烷基)-、(C_0-C_6烷基)C(O)NH-、H_2N-C(NH)-、(C_0-C_6烷基)C(O)-、(C_0-C_6烷基)OC(O)-、(C_0-C_6烷基)O(C_1-C_6亚烷基)-、(C_0-C_6烷基)C(O)$_{1-2}$(C_0-C_6亚烷基)-、(C_0-C_6烷基$)_2$-NC(O)-、(C_0-C_6烷基)OC(O)NH-、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、卤代 - 芳基、卤代 - 芳烷基、卤代 - 杂芳基、卤代 - 杂芳烷基、氰基 - 芳基、氰基 - 芳烷基、氰基 - 杂芳基和氰基 - 杂芳烷基。

[0147] 术语″卤素″（或“卤代”）是指氟、氯、溴和碘（可替换地是指氟 (F)、氯 (Cl)、溴 (Br) 和碘 (I)）。

[0148] 术语″卤代烷基″是指具有指定数目的碳原子的烷基，其中一个至所有的氢原子被卤素原子取代。

[0149] 术语″芳烷基″和″杂芳烷基″是指经 C_1至 C_4亚烷基连接至分子剩余部分的芳基 / 杂芳基。

[0150] 在表述诸如“C_{0-6}亚烷基”中采用的术语“C_0”是指直接共价键；或当在表述诸如″C_{0-6}烷基″中采用时，是指氢。类似地，当限定基团中存在一定数目的原子的整数等于零时，其是指与此相邻的原子经化学键直接连接；例如，在结构

中，其中 s 为等于 0、1 或 2 的整数，当 s 为零时，所述结构为

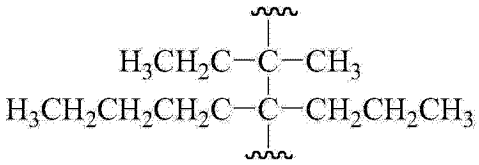
；或其是指指定的原子不存在；例如，-S(O)$_0$- 是指 -S-。

[0151] 除非有明确的相反指示，“不饱和的”环为部分或完全不饱和环。例如，“不饱和的单环 C_6碳环”是指环已烯、环已二烯和苯。

[0152] 除非有明确的相反指示，本申请所述的所有范围全部包含在内。例如，描述为含有″1 至 4 个杂原子″的杂环是指可含有 1、2、3 或 4 个杂原子的杂环。

[0153] 当任何变量在描绘和描述本发明化合物的任何组成或任何化学式中出现不止一次时，其定义在每次出现时独立于其在其它每次出现时的定义。同样，只有在取代基和 / 或变量的组合能获得稳定化合物时，该组合才被容许。对于含有重复术语的变量定义，例如，(CRiRj)$_r$，其中 r 是整数 2，Ri 是定义的变量，且 Rj 是定义的变量，Ri 的值在每次出现的情况下可为不同的，且 Rj 的值在每次出现的情况下可为不同的。例如，如果 Ri 和 Rj 独立选自甲基、乙基、丙基和丁基，则 (CRiRj)$_2$可为

[0154]



[0155] 如上使用的术语 (C_{1-6}) 烷基是指具有 1-6 个碳原子的支化或非支化的烷基，例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、正戊基和正己基。优选为 (C_{1-4}) 烷基。

[0156] 术语 (C_{1-5}) 烷基是指具有 1-5 个碳原子的支化或非支化的烷基，例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基和正戊基。

[0157] 本申请使用的术语 (C_{1-4}) 烷基是指具有 1-4 个碳原子的支化或非支化的烷基，其为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

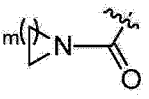
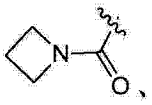
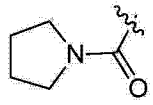
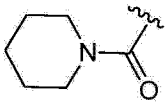
[0158] 术语 (C_{1-3}) 烷氧基是指具有 1-3 个碳原子的烷氧基，所述烷基部分为支化或非支化的。

[0159] 术语 (C_{1-3}) 烷氧基羰基是指在烷氧基部分中具有 1-3 个碳原子的烷氧基羰基，所述烷氧基部分具有如前定义的相同含义。

[0160] 术语（二）(C_{1-6}) 烷基氨基羰基是指这样的烷基氨基羰基，其中氨基为单取代或二取代的，其独立取代有含有 1-6 个碳原子且具有如前定义的相同含义的烷基。优选的烷基为 (C_{1-4}) 烷基。

[0161] 术语 (C_{3-7}) 环烷基是指具有 3-7 个碳原子的环烷基，诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。优选为 5-6 个碳原子。

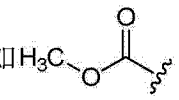
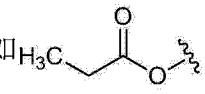
[0162] 术语 (C_{3-5}) 杂环烷基是指具有 3-5 个碳原子的杂环烷基，其包含 1-3 个选自 N、O 和 / 或 S 的杂原子，其可经氮（如果可行）或碳原子连接。杂原子的优选数目为一个或两个。最优选的数目为一个。优选的杂原子为 N 或 O。最优选的为哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉基和吡咯烷基。

[0163] 具有式  的基团是指杂环羰基，诸如 、 和 ，其各自任选取代有一个或更多个 (C_{1-10}) 烷基、卤素、氨基、氰基、羟基和 (C_{1-3}) 烷氧基。

[0164] 术语 (C_{2-9}) 杂芳基是指具有 2-9 个碳原子和 1-3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的芳族基团，如咪唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基或呋喃基、吡唑基、异噁唑基或喹啉基。杂原子的优选数目为一个或两个。优选的杂芳基为吡唑基、噻吩基、异噁唑基、吡啶基和喹啉基。(C_{2-5}) 杂芳基可经碳原子或氮（如果可行）连接。

[0165] 术语 (C_{6-14}) 芳基是指具有 6-14 个碳原子的芳族烃基，诸如苯基、萘基、四氢萘基、茚基、蒽基。更优选的为 (C_{6-10}) 芳基。最优选的芳族烃基为苯基。

[0166] 本申请使用的术语 "X_a-X_b" 应具有如术语 "X_{a-b}" 的相同含义，其中 X 为任何原子且 a 和 b 为任意整数。例如，"C_1-C_4" 应具有如 "C_{1-4}" 的相同含义。此外，当涉及属类上 (generically) 的官能团时，"A^x" 应具有相同含义，且可与 "AX" 互换使用，其中 "A" 为任何原子且 "x" 或 "X" 为任意整数。例如，"R^1" 应具有相同含义，且可与 "R1" 互换使用。

[0167] 在具有多个官能团的上述定义中，连接点位于最后的基团。例如，术语 (C_{1-3}) 烷氧基羰基是指例如，且术语 (C1-4) 烷基羰基氧基是指例如。

[0168] 术语“取代的”表示在所指定的一个或更多个原子上的一个或更多个氢被选自所示的基团代替，条件是不超过现有情况下指定原子的正常价态，且该取代产生稳定化合物。取代基和 / 或变量的组合仅在所述组合产生稳定化合物时才是允许的。“稳定化合物”或“稳定结构”定义为足够稳固 (robust) 以经受住自反应混合物以有用纯度分离且配制成有效治疗剂的化合物或结构。因此，当涉及取代基和 / 或变量时，术语 ″一个或更多个 ″表示在所指定的一个或更多个原子上的一个或更多个氢被选自所示的基团代替，条件是不超过现有情况下指定原子的正常价态，且该取代产生稳定化合物。

[0169] 术语“任选取代的”表示在特定基团上可具有或不具有用特定基团、残基或部分的取代。

[0170] 在定义取代基时，当表明所述取代基的“所有烷基”是任选取代的时，这也包括烷氧基的烷基部分。

[0171] 术语 ″盐 ″、″溶剂化物 ″、“酯”、″前药 ″等的使用意在等同地应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。

[0172] 本申请使用的术语 ″有效量 ″是指式 (I) 的化合物和 / 或其它的治疗剂或它们的组合物的量，其在对患有 RORγT- 介导的疾病或病症的受试者给药时能够有效产生预期的治疗、改善、抑制或预防效果。在本发明的组合疗法中，有效量可适用于每个单独的药物或作为整体的组合，其中给予的所有药物的量在一起时是有效的，但是其中所述组合的组成药物可不以有效量单独存在。

[0173] “受试者”为人类或非人类的哺乳动物。在一个实施方案中，受试者为人类。在另外的实施方案中，受试者为黑猩猩。

[0174] 应当注意，假定在本文的文本、方案、实施例和表格中的任何具有不满足化合价的碳以及杂原子具有足够数量的氢原子以满足化合价。

[0175] 本发明的化合物包括所述化合物的前药、水合物或溶剂化物。

[0176] 旋光异构体 - 非对映异构体 - 几何异构体 - 互变异构体

[0177] 式 I 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。式 (I) 的化合物的所有立体异构形式以及它们的混合物包括外消旋混合物意在构成本发明的一部分。此外，本发明涵盖所有几何和位置异构体。例如，如果式 (I) 的化合物具有双键或稠环，其顺 - 和反 - 形式以及混合物均涵盖在本发明的范围内。

[0178] 本申请所述的化合物可含有不对称中心且因此可作为对映异构体存在。当本发明的化合物具有两个或更多个手性中心时，它们还可另外地作为非对映异构体存在。本发明包括所有所述可能的立体异构体，如基本上纯的拆分的对映异构体、其外消旋混合物，以及非对映异构体的混合物。上式 I 显示为在某些位置不具有确定的立体化学。本发明包括所有式 I 的立体异构体及其药用盐。对映异构体的非对映异构体对可通过例如由适当溶剂分级结晶进行分离，且由此获得的对映异构体对可通过常规方法分离为单独的立体异构体，例如，通过使用具有旋光的酸或碱作为拆分剂或在手性 HPLC 柱上分离。此外，通式 I 的化

合物的任何对映异构体或非对映异构体可通过使用光学纯的起始物质或具有已知构型的试剂的立体特异性合成来获得。

[0179] 当本申请所述的化合物含有烯属的双键时，除非另作说明，所述双键意在包括 E 和 Z 几何异构体。

[0180] 本申请所述的某些化合物可具有不同的氢的连接点而存在。所述化合物称为互变异构体。例如，包含羰基 $-CH_2C(O)-$ 基团（酮形式）的化合物可进行互变异构以形成羟基 $-CH=C(OH)-$ 基团（烯醇形式）。独立地酮和烯醇形式及其混合物均包括在本发明的范围内。

[0181] 可通过本领域技术人员已知的方法，例如通过色谱法和 / 或分级结晶法，根据其物理化学性质的差异将非对映异构体混合物分成其单个非对映异构体。可通过与适当的光学活性化合物（例如，手性助剂如手性醇或 Mosher 氏酰氯）反应将对映异构体混合物转化为非对映异构体混合物，分离所述非对映异构体并将单个非对映异构体转化（例如，水解）为相应的纯对映异构体，来分离对映异构体。某些式 (I) 的化合物也可为阻转异构体（例如取代的联芳）且也构成本发明的一部分。对映异构体也可通过使用手性 HPLC 柱来分离。

[0182] 式 I 的化合物也可以不同的互变异构形式存在，且所有所述形式涵盖在本发明的范围内。例如，化合物的所有酮 - 烯醇和亚胺 - 烯胺形式也包括在本发明中。

[0183] 本发明化合物（包括所述化合物的盐、溶剂化物、酯和前药以及所述前药的盐、溶剂化物和酯）的所有立体异构体（例如，几何异构体、旋光异构体等），诸如由于在不同取代基上的不对称碳而可存在的那些立体异构体，包括对映异构形式（其甚至在不存在不对称碳的情况下也可存在）、旋转异构形式、阻转异构体和非对映异构形式，涵盖在本发明的范围内，就如同位置异构体一样。本发明化合物的单独的立体异构体可例如基本上不具有其它异构体，或可混合为例如外消旋混合物，或与所有其它立体异构体或所选的其它立体异构体混合。本发明的手性中心可具有 S 或 R 构型，如经 IUPAC 1974Recommendations 定义。

[0184] 盐

[0185] 术语 "药用盐" 是指由药用无毒性碱或酸制备的盐。当本发明的化合物为酸性时，其相应的盐可由药用无毒性碱包括无机碱和有机碱容易地制备。衍生自所述无机碱的盐包括铝盐、铵盐、钙盐、铜（铜和亚铜）盐、铁盐、亚铁盐、锂盐、镁盐、锰（锰和亚锰）盐、钾盐、钠盐、锌盐等。优选的盐为铵盐、钙盐、镁盐、钾盐和钠盐。由药用无毒性有机碱制备的盐包括衍生自天然存在和合成来源的伯胺、仲胺和叔胺的盐。可形成盐的药用无毒性有机碱包括例如，精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'- 二苄基亚乙基二胺、二乙胺、2- 二乙基氨基乙醇、2- 二甲基氨基乙醇、乙醇胺、亚乙基二胺、N- 乙基吗啉、N- 乙基哌啶、葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、哈胺、异丙基胺、二环己基胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、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。

[0186] 当本发明的化合物为碱性时，其相应的盐可由药用无毒性无机酸和有机酸容易地制备。所述酸包括例如，乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、扑酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等。优选的为柠檬酸、氢溴酸、盐酸、马来酸、磷酸、硫酸和酒石酸。

[0187] 式 I 的化合物可形成盐，其也在本发明的范围内。除非另作说明，提及本申请式 I

的化合物应该理解为包括提及其盐。

[0188] 术语药用盐表示在合理的医疗判断范围内适用于与人和动物组织接触而没有过度的毒性、刺激性、变态反应等并与合理益处 / 风险比相称的那些盐。药用盐是本领域已知的。它们可在本发明化合物的最后分离和纯化过程中获得，或通过使得游离碱官能团与适当的无机酸或有机酸反应而分离获得，所述无机酸诸如盐酸、磷酸或硫酸，所述有机酸例如抗坏血酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、马来酸、丙二酸、富马酸、羟乙酸、琥珀酸、丙酸、乙酸、甲磺酸等。酸官能团可与有机碱或无机碱反应，所述有机碱或无机碱如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、碳酸钙、铵（例如二乙胺）或氢氧化锂。

[0189] 溶剂化物

[0190] 本发明在其范围内包括式 I 化合物的溶剂化物。本申请使用的术语 " 溶剂化物 " 是指由溶质（即，式 I 的化合物）或其药用盐以及不干扰所述溶质的生物活性的溶剂形成的具有可变化学计量的络合物。溶剂的实例包括但不限于水、乙醇和乙酸。当所述溶剂为水时，溶剂化物已知为水合物；水合物包括但不限于半 -、一 -、倍半 -、二 - 和三 - 水合物。

[0191] 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的是当与水冻干时，荷电化合物形成水合物 (hydrated species)，或当在具有适当有机溶剂的溶液中浓缩时，荷电化合物形成溶剂化物。本发明的一个或更多个化合物可以以非溶剂化物以及与药用溶剂诸如水、乙醇等的溶剂化形式存在，且本发明意在涵盖溶剂化和非溶剂化形式。" 溶剂化物 " 也可表示本发明化合物与一个或更多个溶剂分子的物理缔合。该物理缔合涉及不同程度的离子键和共价键，包括氢键。在某些情况下，溶剂化物将能够分离，例如，在一个或更多个溶剂分子掺入至晶体固体的晶格中时。" 溶剂化物 " 涵盖溶液相和可分离的溶剂化物。适当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 " 为其中溶剂分子为 H_2O 的溶剂化物。

[0192] 前药

[0193] 本发明在其范围内包括使用本发明化合物的前药。一般地，所述前药是本发明化合物的功能衍生物，其在体内容易转化为所需化合物。因此，在本发明的治疗方法中，术语 " 给药 " 应涵盖治疗所述的各种病症，其使用式 I 的化合物或可不为式 I 的化合物但在对患者给药后可在体内转化为式 I 化合物的化合物。用于选择和制备适当的前药衍生物的常规方法描述于例如 "Design of Prodrugs," ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 中。

[0194] 术语 " 前药 " 表示这样的化合物（例如，药物前体），其在体内转化为式 I 的化合物或所述化合物的药用盐、水合物或溶剂化物。该转化可经各种机制（例如，经代谢或化学过程）例如经血中水解而发生。关于药物和前药的使用的讨论提供于 T. Higuchi and W. Stella, " Pro-drugs as Novel Delivery Systems, " Vol. 14of the A. C. S. Symposium Series, 1987 ; 和 Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 中。

[0195] 同位素

[0196] 在通式 I 的化合物中，原子可显示出它们的天然同位素丰度，或一个或更多个原子可被人工富集具有相同原子数但具有与自然界中主要存在的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的特定同位素。本发明意在包括通式 I 的化合物的所有合适的同位素变体。例如，氢 (H) 的不同同位素形式包括氕 (^1H) 和氘 (^2H)。氕是自然界中存在的主要氢同

位素。氘的富集可提供某些治疗优点，例如提高体内半衰期或降低剂量要求或可提供可用作生物样品的表征标准的化合物。根据本公开，无需过度实验，可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与本文的方案和实施例中描述的那些类似的方法，使用适当的同位素富集的试剂和/或中间体制备通式 I 的同位素富集的化合物。

[0197] 用途

[0198] 本发明的化合物改变辅调节蛋白与视黄酸受体相关孤儿受体 γt(RORγT) 的相互作用，且因此拮抗 RORγT- 介导的转录活性，且由此用于治疗其中需要抑制 RORγT 的疾病和病症，诸如自身免疫性和炎性疾病和病症。

[0199] 因此，本发明另外的实施方案提供用于治疗受试者中由 RORγT 介导的疾病或病症的方法，包括向所述受试者给予有效治疗受试者中由 RORγT 介导的疾病或病症的量的具有式 I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig 或 Ih 的化合物或其药用盐或溶剂化物。

[0200] 本发明化合物可用于疗法中。

[0201] 本发明的另一方面涉及本发明化合物或其药用盐在治疗 RORγT- 介导的疾病或 RORγT 介导的病症中的用途。

[0202] 本发明的另一方面涉及具有通式 I 的化合物或其药用盐在治疗自身免疫疾病特别是其中 Th17 细胞和非 -Th17 细胞（其表达 Th17 标志细胞因子）起主要作用的疾病中的用途。这些包括但不限于治疗类风湿性关节炎、银屑病、炎性肠病、克罗恩病和多发性硬化。

[0203] 在另一方面，具有通式 I 的化合物或其药用盐可用于治疗炎性疾病，其中 Th17 细胞和/或非 -Th17 细胞（其表达 Th17 标志细胞因子）起主要作用，所述疾病诸如但不限于呼吸系统疾病、骨关节炎和哮喘。具有通式 I 的化合物或其药用盐也可用于治疗感染性疾病，其中 Th17 细胞和/或非 -Th17 细胞（其表达 Th17 标志细胞因子）起主要作用，所述疾病诸如但不限于粘膜利什曼病。

[0204] 具有通式 I 的化合物或其药用盐也可用于治疗其它疾病，其中 Th17 细胞和/或非 -Th17 细胞（其表达 Th17 标志细胞因子）起主要作用，所述疾病诸如但不限于川崎病和桥本甲状腺炎。

[0205] 在一个方面，所述疾病或病症为自身免疫疾病或炎性疾病。所述疾病或病症包括但不限于多发性硬化 (multiple sclerosis)、炎性肠病 (inflammatory bowel disease)、克罗恩病 (Crohn's disease)、强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis)、银屑病 (psoriasis)、类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis)、哮喘 (asthma)、骨关节炎 (osteoarthritis)、川崎病 (Kawasaki disease)、桥本甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis) 或粘膜利什曼病 (mucosal leishmaniasis)。

[0206] 在另一方面，本发明化合物可用于治疗或预防多发性硬化、炎性肠病、克罗恩病、银屑病、类风湿性关节炎、哮喘、骨关节炎、川崎病、桥本甲状腺炎和粘膜利什曼病的疗法中。

[0207] 在另一方面，本发明化合物可用于治疗或预防银屑病。

[0208] 在另一方面，本发明化合物可用于治疗炎性肠病。

[0209] 本发明的该方面进一步包括式 I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig 或 Ih 的化合物或其药用盐或溶剂化物在制备用于治疗由 RORγT 介导的疾病或病症的药物中的用途。

[0210] 给药途径/剂量

[0211] 本发明化合物可给药以用于治疗或预防本发明的病痛、疾病和病患，其通过任何使得活性成分化合物与温血动物体内的作用位点有效接触的方法来实现。例如，给药可为口服、局部给药，包括经皮、经眼、口腔、鼻内、吸入、阴道内、直肠、池内和肠胃外给药。本申请使用的术语"肠胃外"是指包括皮下、静脉内、肌内、关节腔内注射或输注、胸骨内和腹膜内的给药模式。针对本公开的目的，温血动物为具有稳态机制的动物界的成员，且包括哺乳动物和鸟类。

[0212] 化合物可通过可用于与药物组合使用的任何常规方法来给药，所述药物作为单一的治疗剂或治疗剂的组合。它们可单独给药，但通常与基于所选的给药途径和标准药物实践而选择的药物载体一起给药。

[0213] 所给予的剂量将取决于接受者的年龄、健康状况和体重、疾病程度、并行治疗的类别（如果存在）、治疗频率和所需效果的性质。一般地，活性成分化合物的每日剂量将为每日约 1.0-2000 毫克。通常，在一次或多次施用中每日 10 至 500 毫克可有效地获得所需结果。这些剂量为用于治疗和预防如上所述的病痛、疾病和病患（例如自身免疫和炎性疾病和病症）的有效量。

[0214] 组合物包括例如适于口服、舌下、皮下、静脉内、肌内、鼻内、局部或直肠给药等的那些，其均为用于给药的单位剂型。

[0215] 对于口服给药，活性成分可作为离散的单位存在，诸如片剂、胶囊、粉末、颗粒、溶液、混悬液等。

[0216] 对于肠胃外给药，本发明的药物组合物可存在于单位剂量或多剂量容器中，例如以预定量存在于注射液中，例如存在于密封小瓶和安瓿中，且也可储存于冷冻干燥（冻干）的条件下，其仅需要在使用前添加无菌液体载体例如水。

[0217] 与如在例如标准文献 Gennaro, A. R. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy（第 20 版，Lippincott Williams&Wilkins, 2000, 特别参见 Part 5: Pharmaceutical Manufacturing）中所述的药用助剂混合，所述活性剂可被压制为固体剂量单位，诸如丸剂、片剂，或可被加工于胶囊或栓剂中。通过药用液体的方式，所述活性剂可作为流体组合物施用，例如作为注射制剂，其为溶液、混悬液、乳液的形式，或作为喷雾剂，例如鼻腔喷雾剂。

[0218] 对于制备固体剂量单位，可使用常规添加剂诸如填充剂、着色剂、多聚粘合剂等。通常，可使用不干扰活性化合物的功能的任何药用添加剂。可与本发明的活性剂作为固体组合物给药的适当的载体包括以适当量使用的乳糖、淀粉、纤维素衍生物等，或其混合物。对于肠胃外给药，可使用水性混悬液、等渗盐水溶液和无菌可注射溶液，其含有药用分散剂和 / 或润湿剂，诸如丙二醇或丁二醇。

[0219] 药物组合物

[0220] 本发明的另一方面提供药物组合物，其包含式 I 的化合物或其药用盐或溶剂化物和一种或更多种药用赋形剂。术语"赋形剂"和"载体"可互换使用。在药物组合物中使用的术语"组合物"意在涵盖这样的产物，其包含一种或更多种活性成分，和构成载体的一种或更多种惰性成分（药用赋形剂）；以及涵盖这样的产物，其通过将任何两种或更多种成分组合、络合或聚集而直接或间接地获得，或通过将一种或更多种成分缔合而直接或间接地获得，或通过一种或更多种成分的其它类型的反应或相互作用而直接或间接地获得。因

此，本发明的药物组合物涵盖通过使得式 I 的化合物、其它的一种或更多种活性成分和药用赋形剂混合而得到的任何组合物。

[0221] 本发明的药物组合物包含作为活性成分的式 I 表示的化合物（或其药用盐）、药用载体和任选其它治疗成分或辅料。该组合物包括适于口服、直肠、局部和肠胃外（包括皮下、肌内和静脉内）给药的组合物，尽管在任何给定的情况下，大多数适当的途径将取决于特定宿主、待给予活性成分的病症的性质和严重性。所述药物组合物可适宜地以单位剂型存在，且由药学领域熟知的任何方法制备。

[0222] 所述活性成分可以固体剂型口服给药，诸如胶囊、片剂、锭剂、糖锭、颗粒和粉末，或以液体剂型口服给药，诸如酏剂、糖浆剂、乳剂、分散液和混悬液。所述活性成分也可以无菌液体剂型肠胃外给药，诸如分散液、混悬液或溶液。也可用于给予活性成分的其它剂型可作为用于局部给药的软膏剂、乳膏剂、透皮贴剂或粉末，作为用于眼部给药的眼用溶液或混悬液形式即滴眼剂，作为用于吸入或经鼻给药的喷雾剂或粉末组合物，或作为用于直肠或阴道给药的乳膏剂、软膏剂、喷雾剂或栓剂。

[0223] 胶囊含有活性成分和粉末状载体，诸如乳糖、淀粉、纤维素衍生物、硬脂酸镁、硬脂酸等。相似的稀释剂可用于制备压制片剂。片剂和胶囊均可制成持续释放产品以提供药物在数小时内的连续释放。压制片剂可为糖衣或薄膜包衣的，以掩蔽任何不适宜的味道并防止所述片剂接触大气气氛，或可为肠溶包衣的，以用于在胃肠道中选择性崩解。

[0224] 用于口服给药的液体剂型可含有着色剂和矫味剂以增加患者接受性。

[0225] 一般地，水、适当油、盐水、含水葡萄糖（葡萄糖）和相关的糖溶液和二醇诸如丙二醇或聚乙二醇为用于肠胃外溶液的适当的载体。用于肠胃外给药的溶液优选含有活性成分的水溶性盐、适当的稳定剂和（如果需要）缓冲物质。单独或组合使用的抗氧化剂诸如亚硫酸氢钠、亚硫酸钠或抗坏血酸为适当的稳定剂。也可使用柠檬酸及其盐和 EDTA 钠。此外，肠胃外溶液可含有防腐剂诸如苯扎氯铵、对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯和氯丁醇。

[0226] 适当的药物载体描述于 Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol，其为该领域的标准文献文件。

[0227] 对于经吸入给药，本发明的化合物可适宜地以来自加压包装或喷雾器的喷雾剂形式递送。所述化合物也可作为可配制的粉末来递送，且所述粉末组合物可在吹入粉末吸入装置的辅助下吸入。用于吸入的优选的递送系统为计量吸入（MDI）气雾剂，其可配制为式 I 的化合物在适当推进剂诸如碳氟化合物或烃中的混悬液或溶液。

[0228] 对于眼部给药，眼用制剂可用式 I 的化合物在适当眼用媒介物中的适当百分比溶液或混悬液来配制，所述眼用媒介物使得化合物保持与眼表面接触充足的时间以允许该化合物透入到眼的角膜和内部区域。

[0229] 用于给予本发明化合物的有效药物剂型包括但不限于硬和软明胶胶囊、片剂、肠胃外注射剂和口服混悬液。

[0230] 大量的单位胶囊通过如下制备：向两片式硬明胶胶囊中的每个填充有 100 毫克的粉末状活性成分、150 毫克的乳糖、50 毫克的纤维素和 6 毫克的硬脂酸镁。

[0231] 可制备并注射活性成分在可消化油诸如大豆油、棉子油或橄榄油中的混合物，其通过正电压排出泵将其泵入至明胶内以形成含有 100 毫克的活性成分的软明胶胶囊。将该胶囊洗涤并干燥。

[0232] 通过常规方法制备大量的片剂，使得剂量单位为 100 毫克的活性成分、0.2 毫克的胶体二氧化硅、5 毫克的硬脂酸镁、275 毫克的微晶纤维素、11 毫克的淀粉和 98.8 毫克的乳糖。可应用适当的包衣以增加适口性或延迟吸收。

[0233] 适用于经注射给药的肠胃外组合物通过将 1.5wt％的活性成分在 10vol％的丙二醇中搅拌来制备。该溶液用注射用水控制体积并灭菌。

[0234] 制备含水混悬液以用于口服给药，使得每 5 毫升该混悬液含有 100 毫克的精细分散的活性成分、100 毫克的羧甲基纤维素钠、5 毫克的苯甲酸钠、1.0 克的山梨醇溶液、U.S.P. 和 0.025 毫升的香草醛。

[0235] 当本发明化合物逐步给药或与另外的治疗剂组合给药时，通常可使用相同的剂型。当药物以物理组合给药时，所述剂型和给药途径应当取决于组合药物的相容性而选择。因此术语组合应理解为包括共同或先后给予两种药物，或可替换地作为两种活性组分的固定剂量组合给药。

[0236] 本发明还涉及药物组合物，其包含具有通式 I 的化合物或其药用盐与药用助剂和任选其它治疗剂的混合物。该助剂必须为“可接受的”，其含义是与组合物的其它成分相容且对其接受者是无害的。

[0237] 本发明还包括如前所述的药物组合物与适于所述组合物的包装材料的组合，所述包装材料包括针对如前所述的用途使用所述组合物的说明书。

[0238] 给予活性成分或其药物组合物的精确剂量和给药方案可随着具体化合物、给药途径以及待给予药物的单独受试者的年龄和状况而变化。

[0239] 一般地，肠胃外给药需要低于其它更依赖于吸收的给药方法的剂量。然而，对于人类的剂量优选含有每千克体重 0.0001-100mg。所需的剂量可以单一剂量或在全天的适当间隔给予的多个亚剂量存在。给药的剂量以及方案可在女性和男性接受者之间变化。

[0240] 组合疗法

[0241] 本发明的化合物和它们的盐和溶剂化物及其生理学功能衍生物可单独使用或与其它用于治疗与不适当 IL-17 通路活性相关的疾病和病症的治疗剂组合使用。因此本发明的组合疗法包括给予至少一种式 (I) 的化合物或其药用盐或溶剂化物或它们的生理学功能衍生物，以及使用至少一种其它药物活性剂。一种或更多种式 (I) 的化合物和一种或更多种其它的药物活性剂可一起或分开给药，且当分开给药时，其可同时或以任何次序先后给药。可选择式 (I) 的化合物和其它药物活性剂的量以及给药的相对时机以实现所需的组合治疗效果。对于治疗炎性和自身免疫疾病、类风湿性关节炎、银屑病、炎性肠病、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) 的化合物可与一种或更多种其它活性剂组合，所述活性剂诸如：(1) TNF-a 抑制剂；(2) 非选择性 COX-I/COX-2 抑制剂；(3) COX-2 抑制剂；(4) 用于治疗炎性疾病和自身免疫疾病的其它药物，包括糖皮质激素、甲氨蝶呤、来氟米特、柳氮磺吡啶、硫唑嘌呤、环孢菌素、他克莫司、青霉胺、布西拉明、阿克他利、咪唑立宾、氯苯扎利、环索奈德、羟氯喹、d- 青霉胺、金硫苹果酸盐、金诺芬、胃肠外金制剂 (parenteral gold)、口服金制剂 (oral gold)、环磷酰胺、Lymphostat-B、BAFF/APRIL 抑制剂和 CTLA-4-Ig 或 CTLA-4-Ig 模拟物；(5) 白三烯生物合成抑制剂，5- 脂肪氧合酶 (5-LO) 抑制剂或 5- 脂肪氧合酶活化蛋白 (FLAP) 拮抗剂；(6) LTD4 受体拮抗剂；(7) PDE4 抑制剂；(8) 抗组胺 HI 受体拮抗剂；(9) a1- 和 a2- 肾上腺素受体激动剂；(10) 抗胆

碱药；(11) β-肾上腺素受体激动剂；(12)I 型类胰岛素样生长因子 (IGF-1) 模拟物；(13) 糖皮质激素；(14) 激酶抑制剂，诸如 Janus 激酶抑制剂 (JAK1 和 / 或 JAK2 和 / 或 JAK3 和 / 或 TYK2)、p38MAPK 和 IKK2；(15)B- 细胞靶向生物制剂诸如利妥昔单抗 (rituximab)；(16) 选择性共刺激调节物，例如阿巴西普 (abatacept)；(17) 白介素抑制剂，例如 IL-1 抑制剂阿那白滞素、IL-6 抑制剂托珠单抗 (tocilizumab) 和 IL12/IL-23 抑制剂优特克单抗 (ustekimumab)。其也可与抗 -IL17 抗体组合以获得对于治疗炎性和自身免疫疾病的累加 / 协同响应。

[0242] 对于本领域技术人员清楚的是当适当时，其它治疗剂可以如下形式使用：盐，例如，碱金属盐、胺盐或酸加成盐；或前药；或酯，例如，低级烷基酯；或溶剂化物，例如，水合物，以优化治疗成分的活性和 / 或稳定性和 / 或物理特性，诸如溶解度。同样清楚的是，当适当时，所述治疗成分可以光学纯的形式使用。

[0243] 如上所述的组合可适宜地以药物组合物的形式呈现来使用，且因此包含如上定义的组合以及药用稀释剂或载体的药物组合物代表了本发明的另一方面。这些组合特别用于呼吸系统疾病中并适宜地适用于吸入或鼻内递送。

[0244] 所述组合的单独的化合物可在分开的或组合的药物组合物中先后或同时给药。优选地，单独的化合物将在组合的药物组合物中同时给药。已知的治疗剂的适当剂量将由本领域技术人员容易得确定。

[0245] 因此，本发明的药物组合物包括这样的药物组合物，其除了包含式 I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig 或 Ih 的化合物之外，还包含至少一种其它的治疗活性剂。

[0246] 本发明还包括式 I 的化合物与一种或更多种其它药物的组合。

[0247] 合成方法

[0248] 用于制备本发明化合物的方法示于以下方案和实施例中。在本公开的基础上，其它合成方案将对于本领域技术人员而言是显而易见的。实施例示例说明了式 I 化合物的制备，且不应由此被认为限制本申请随附的权利要求中阐述的本发明。除非另有说明，所有变量如前定义。

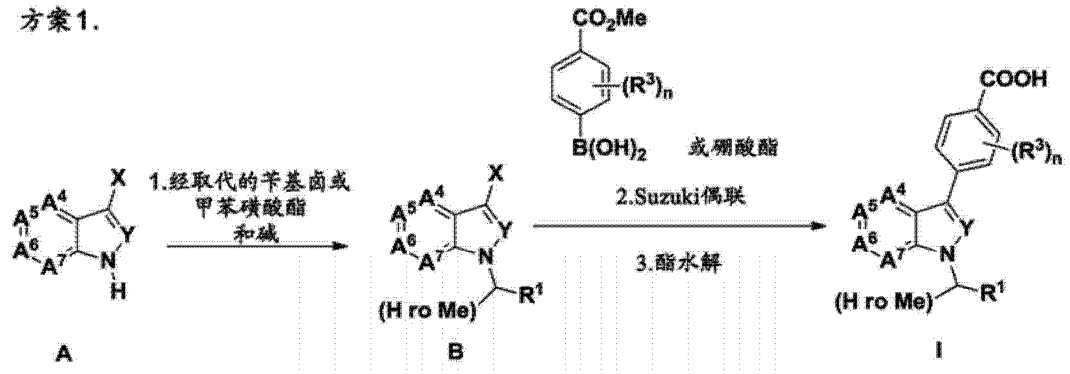
[0249] 所有式 I 的终产物通过 NMR 和 / 或 LCMS 分析。中间体通过 NMR 和 / 或 TLC 和 / 或 LCMS 分析。大部分化合物通过反相 HPLC、硅胶上的 MPLC、重结晶和 / 或 Swish(在溶剂中混悬，随后滤过固体) 纯化。反应进程经薄层色谱 (TLC) 和 / 或 LCMS 和 / 或 NMR 监测，且反应时间仅作示例性给出。

[0250] 本申请使用的缩写如下：EtOAc: 乙酸乙酯；PE: 石油醚；EA: 乙酸乙酯；DCM: 二氯甲烷；DMF:N,N- 二甲基甲酰胺；THF: 四氢呋喃；DMSO: 二甲基亚砜；TBAI: 四丁基碘化铵；MeOH: 甲醇

[0251] TsCl:4- 甲苯磺酰氯；DMAP:N,N- 二甲基吡啶 -4- 胺；Et_3N: 三乙胺；ACN: 乙腈；MsCl: 甲磺酰氯；$(COCl)_2$: 草酰氯；$LiBH_4$: 四氢硼酸锂；t-BuOK: 叔丁醇钾；BPO: 过氧化二苯甲酰

[0252] 方案 1 示例说明了制备式 I 的化合物的一般方法。起始于卤化物 A，用经取代的苄基卤或甲苯磺酸酯在适当的碱的存在下进行 N- 烷基化导致形成化合物 B。随后与频哪醇硼酸酯或酸进行 Suzuki 偶联，随后进行酯水解得到最终的化合物 I。在某些情况下，在 Suzuki 偶联条件下进行酯水解且导致形成最终的产物 I。

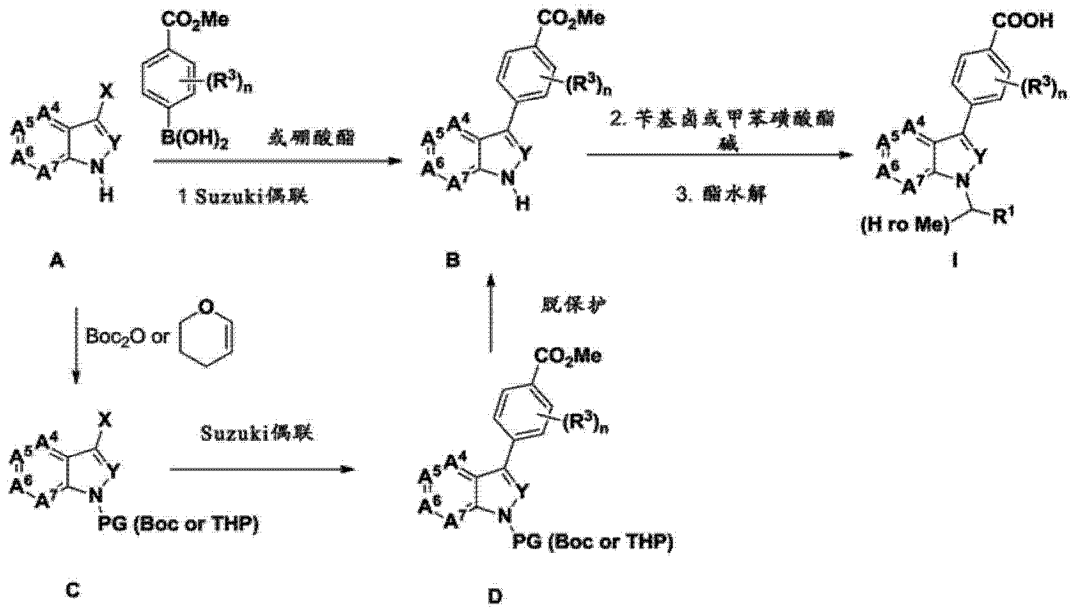
[0253]



[0254] 可选择地，最终的化合物 I 也可通过改变 N- 烷基化和 Suzuki 偶联之间的反应顺序来制备（参见方案 2）。Suzuki 偶联首先通过使卤化物 A 与硼酸酯或酸反应得到中间体 B 来进行。随后进行 N- 烷基化，随后进行水解得到最终的产物。然而，由 A 制备 B 的更有效的途径是经 3- 步保护 /Suzuki/ 脱保护的顺序。进行 A 的 Boc 或 THP 保护得到中间体 C。随后进行 Suzuki 偶联，随后在酸性条件下进行脱保护得到预期的中间体 B。

[0255] 方案 2.

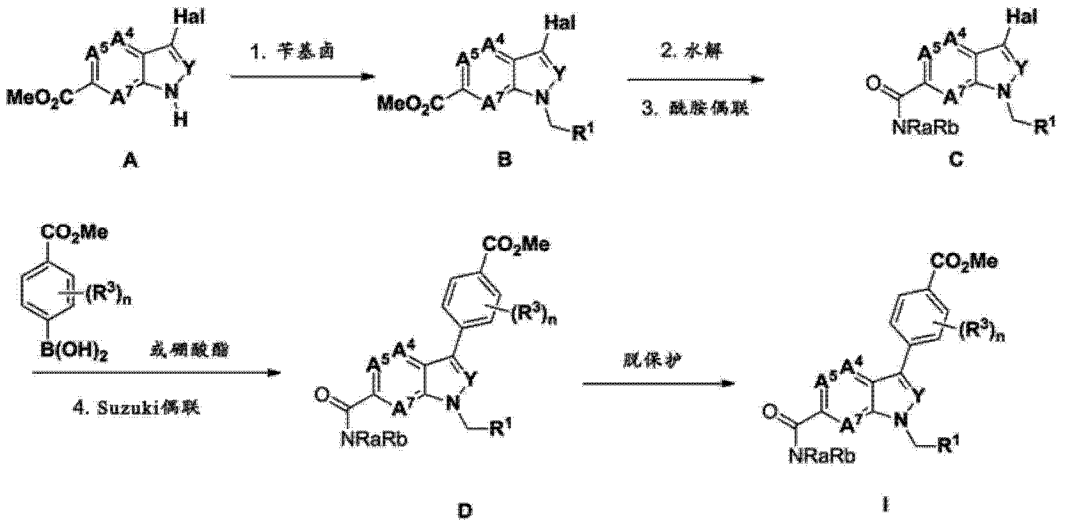
[0256]



[0257] 方案 3 示例说明了制备在吲唑 6 位含有酰胺部分的式 I 的化合物的一般方法。起始于卤化物 A，用经取代的苄基卤或甲苯磺酸酯在适当的碱的存在下进行 N- 烷基化导致形成化合物 B。随后进行酯水解以及酰胺偶联，得到中间体 C，其可容易地经 Suzuki 偶联转化为中间体 D。取决于 R^3 取代基的性质，进行水解或脱保护随后进行酯水解导致形成最终产物 I。

[0258] 方案 3

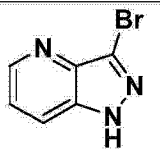
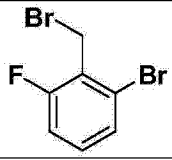
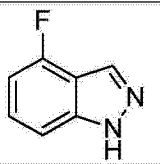
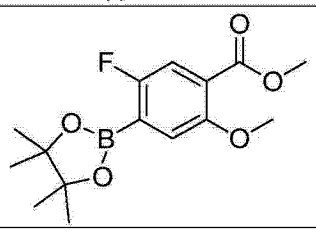
[0259]



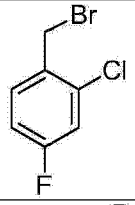
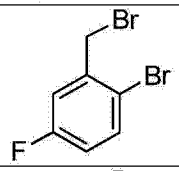
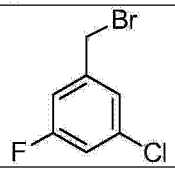
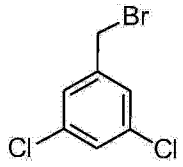
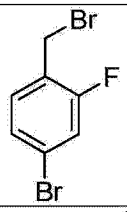
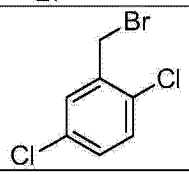
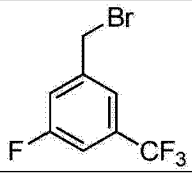
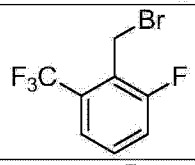
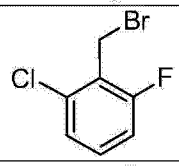
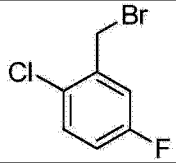
[0260] 可商购获得 / 先前描述的物质

[0261] 下表列出了商业来源以及先前披露的化学物质的合成途径，所述化学物质可用于合成中间体，且所述中间体可用于合成本发明的实施例。所述列表不意在为详尽的、排他的，或以任何方式进行限制。

[0262]

结构	来源
	Bellen
	APOLLO
	ACC
	Oakwood
	WO2008138889

[0263]

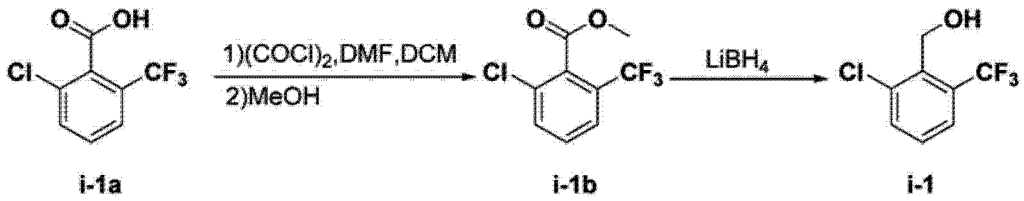
	Alfa
	Accela ChemBio
	TCI
	*European Journal of Medicinal Chemistry,* 2005, 563-581
	Accela ChemBio
	Alfa
	Matrix
	Matrix
	Matrix
	Oakwood

[0264] 中间体

[0265] 实施例 i-1：制备（2- 氯 -6-（三氟甲基）苯基）甲醇（i-1）

[0266] 方案 i-1

[0267]



i-1a i-1b i-1

[0268] i). 制备 2- 氯 -6-(三氟甲基) 苯甲酸甲酯 (i-1b).

[0269] 将 2- 氯 -6-(三 氟 甲 基) 苯 甲 酸 (i-1a)(1.5g,6.70mmol) 和 $(COCl)_2$(1.1ml,12.8mmol) 在 DCM(20ml) 和 DMF(5 滴) 中的混合物在室温搅拌 2 小时。逐滴加入 MeOH(0.41ml,13.4mmol) 并将反应混合物在室温搅拌另外的 30 分钟。将所得的溶液用 H_2O(50ml) 稀释并将水层用 DCM(50ml×2) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50ml×1) 洗涤,经无水 Na_2SO_4干燥并浓缩得到标题化合物 i-1b,其为淡黄色油状物。LCMS(ESI) $C_9H_6ClF_3O_2[M+H]^+$的计算值 :239,实测值 :239.

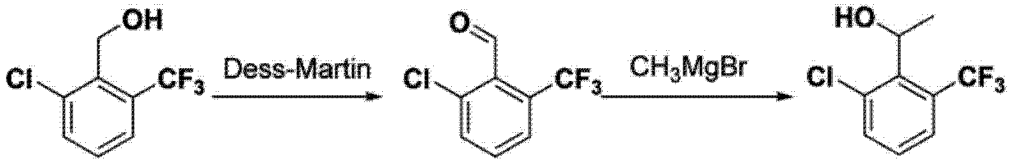
[0270] ii) 制备 (2- 氯 -6-(三氟甲基) 苯基) 甲醇 (i-1).

[0271] 将 2- 氯 -6-(三 氟 甲 基) 苯 甲 酸 甲 酯 (i-1b)(1.0g,4.20mmol) 和 $LiBH_4$(0.18g,8.40mmol) 在 THF(10ml) 中的混合物在室温搅拌 14 小时。加入 2M HCl(10ml) 以淬灭反应并将水层用 EtOAc(20ml×3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20ml) 洗涤,经无水 Na_2SO_4干燥并浓缩得到标题化合物 i-1。LCMS(ESI) $C_8H_6ClF_3O[M+H]^+$的计算值 :211,实测值 :211.

[0272] 实施例 i-2: 制备 1-(2- 氯 -6-(三氟甲基) 苯基) 乙醇 (i-2)

[0273] 方案 i-2

[0274]



i-1 i-2b i-2

[0275] i) 制备 2- 氯 -6-(三氟甲基) 苯甲醛 (i-2b).

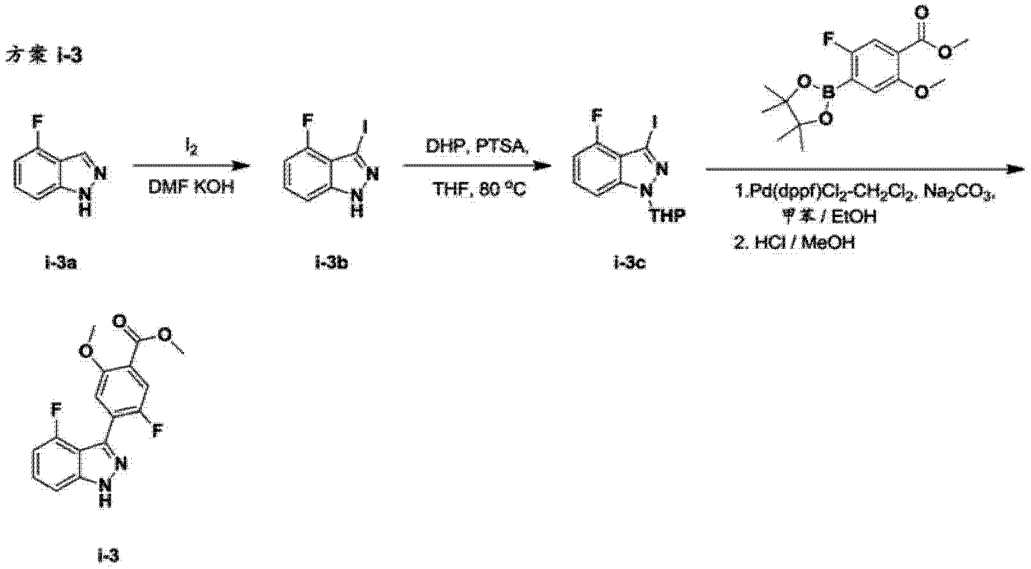
[0276] 将 (2- 氯 -6-(三氟甲基) 苯基) 甲醇 (i-1)(0.7g,3.33mmol) 和 Dess-Martin 高碘烷 (periodinane)(2.8g,6.66mmol) 在 DCM(15ml) 中的混合物在室温搅拌 14 小时。将所得的溶液用 H_2O(30mL) 稀释并将水层用 DCM(30ml×3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30ml) 洗涤,经无水 Na_2SO_4干燥并浓缩。将残留物经快速色谱纯化 (PE/EtOAc = 10:1) 得到标题化合物 i-2b,其为淡黄色固体。LCMS(ESI) $C_8H_4ClF_3O[M+H]^+$的计算值 :209,实测值 :209.

[0277] ii) 制备 1-(2- 氯 -6-(三氟甲基) 苯基) 乙醇 (i-2).

[0278] 将 2- 氯 -6-(三 氟 甲 基) 苯 甲 醛 (i-2b)(0.25g,1.20mmol) 在 无 水 THF(10ml) 中的混合物在冰水浴中冷却至 0℃并逐滴加入 CH_3MgBr(3.0M 在乙醚中的溶液,2.0ml,6.0mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌 2 小时。加入饱和 NH_4Cl 溶液 (20ml) 以淬灭反应并将水层用乙酸乙酯 (20ml×3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20ml) 洗涤,经无水 Na_2SO_4干燥并浓缩得到预期产物 i-2,其为淡黄色油状物。LCMS(ESI): $C_9H_8ClF_3O[M+H]^+$的计算值 :225,实测值 :225.

[0279] 实施例 i-3：制备 5- 氟 -4-(4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-2- 甲氧基苯甲酸甲酯 (i-3)

[0280]



[0281] i). 制备 4- 氟 -3- 碘 -1H- 吲唑 (i-3b).

[0282] 在 0℃向 4- 氟 -1H- 吲唑 (i-3a)(24g, 180mmol) 在 DMF(300ml) 中的溶液中加入碘 (56g, 216mmol) 和 KOH(40g, 720mmol)。将所得的混合物温热至室温并搅拌 5 小时。将反应混合物用饱和硫代硫酸钠 (200mL) 缓慢淬灭并用 EtOAc(500mL x 3) 萃取。将合并的有机层洗涤、干燥并浓缩，并将残留物通过重结晶纯化得到标题化合物 (30g, 收率 :65％)。LCMS(ESI) $C_7H_4FIN_2$ $[M+H]^+$ 的计算值 :263，实测值 :263.

[0283] ii). 制备 4- 氟 -3- 碘 -1-(四氢 -2H- 吡喃 -2- 基)-1H- 吲唑 (i-3c).

[0284] 向 4- 氟 -3- 碘 -1H- 吲唑 (i-3b)(10g, 38.1mmol) 在 150mL THF 中的溶液中加入 DHP(11.5g, 122.4mmol) 和 PTSA(776mg, 4mmol)。将反应混合物加热至回流且保持 6 小时。将反应混合物倒入水中。将混合物用 EtOAc(300mL x 3) 萃取并将合并的有机萃取物用盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将粗残留物经硅胶色谱纯化 (PE:EtOAc ＝ 50:1 至 5:1) 得到标题化合物 (7g, 收率 :54％)，其为黄色固体。LCMS(ESI) $C_{12}H_{12}FIN_2O$ $[M+H]^+$ 的计算值 :347，实测值 :347.

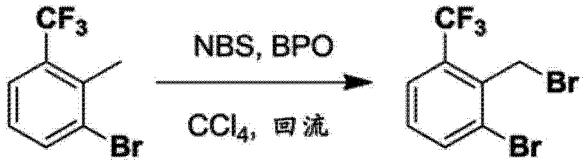
[0285] iii). 制备 5- 氟 -4-(4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-2- 甲氧基苯甲酸甲酯 (i-3).

[0286] 在氮气下向 4- 氟 -3- 碘 -1-(四氢 -2H- 吡喃 -2- 基)-1H- 吲唑 (i-3c) (1.0g, 2.89mmol) 和 5- 氟 -2- 甲氧基 -4-(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 (1.3g, 4.3mmol) 在甲苯 /EtOH 的 1:1 混合物 (30ml) 中的混合物中加入 2mL 饱和 Na_2CO_3 溶液和 $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (86mg, 0.03mmol)，并将反应混合物加热至 120℃且保持 6 小时。将混合物经硅藻土滤过并将有机层真空浓缩。向粗物质中加入 4N HCl 在 MeOH 中的溶液 (20mL) 并将反应混合物加热至回流且保持 14 小时，然后冷却，并用 2N NaOH 溶液中和为 pH ＝ 7，并沉淀析出白色固体，将其经滤过收集并用 PE(100mL) 洗涤。将固体真空干燥得到标题化合物 (600mg, 65％)，其为浅黄色固体。LCMS(ESI) $C_{16}H_{12}F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ 的计算值 :319，实测值 :319.

[0287] 实施例 i-4：制备 1- 溴 -2-(溴甲基)-3-(三氟甲基) 苯 (i-4)

[0288] 方案 i-4

[0289]



i-4a i-4

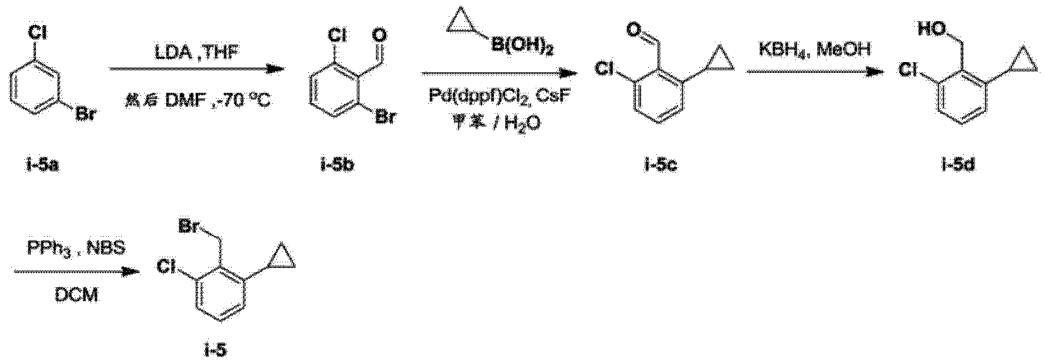
[0290] i). 制备 1- 溴 -2-(溴甲基)-3-(三氟甲基) 苯 (i-4).

[0291] 向 1- 溴 -2- 甲基 -3-(三氟甲基) 苯 (i-4a)(2g,8.36mmol) 在 CCl_4(20mL) 中的溶液中加入 NBS(1.49g,8.36mmol)、过氧化二苯甲酰 (20mg,0.08mmol)。将混合物在 100℃在氮气下搅拌 16 小时。将溶剂真空除去,并将残留物在水 (15mL) 和 DCM(15mL) 之间分配。将水层用 DCM(15mL x 3) 萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4干燥并减压蒸发。将残留物在硅胶上经柱色谱纯化 (PE/EtOAc = 50/1) 得到标题化合物 (1.16g, 纯度 80%, 收率 :43%)。LCMS(ESI)$C_8H_5Br_2F_3[M+H]^+$的计算值 :317,实测值 :317.

[0292] 实施例 i-5: 制备 2-(溴甲基)-1- 氯 -3- 环丙基苯 (i-5)

[0293] 方案 i-5

[0294]



[0295] i). 制备 2- 溴 -6- 氯苯甲醛 (i-5b).

[0296] 在 -70℃向 1- 溴 -3- 氯苯 (i-5a)(5g,26.mmol) 在 THF(50mL) 中的溶液中经滴加漏斗逐滴加入 LDA(1M,31.3mL,8.7mmol)。将混合物在 -70℃搅拌 1 小时。逐滴加入 DMF(2.87mL,39.1mmol,227mmol) 在 THF(20mL) 中的溶液,保持内部温度低于 -70℃。将反应混合物在 -70℃剧烈搅拌 1 小时。温热至 -30℃,将反应混合物倒入 1M HCl(100mL) 中,在水 (10mL) 和 DCM(30mL) 之间分配。将水层用 DCM(20mL x 3) 萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4干燥并真空浓缩得到标题化合物 (3.6g, 收率 :59%)。LCMS(ESI)$C_7H_4BrClO[M+H]^+$的计算值 :219,实测值 :219.

[0297] ii). 制备 2- 氯 -6- 环丙基苯甲醛 (i-5c).

[0298] 向 2- 溴 -6- 氯苯甲醛 (i-5b)(15g,68.3mol)、环丙基硼酸 (11.7g,136.6mmol)、Cs_2CO_3(20.8g,136.6mmol) 在甲苯 (200mL) 和 H_2O(40mL) 中的混合物中加入 Pd(dppf)Cl_2(0.75mg,0.9mmol)。将混合物在 100℃在氮气下搅拌 16 小时。将溶剂蒸发并将残留物用 DCM(50mL) 和 H2O(20ml) 稀释。分离有机层,用 H_2O 洗涤,经 Na_2SO_4干燥并真空蒸发。将残留物在硅胶上经柱色谱纯化 (PE/EtOAc = 5/1) 得到标题化合物 (6g, 收率 :48%),其为

白色固体。LCMS(ESI)$C_{10}H_9ClO[M+H]^+$的计算值:181,实测值:181.

[0299] iii). 制备 (2- 氯 -6- 环丙基苯基) 甲醇 (i-5d).

[0300] 在 0℃向 2- 氯 -6- 环丙基苯甲醛 (i-5c)(6g,33.3mol) 在 MeOH(50mL) 中的混合物中分批加入 KBH_4(902mg,16.7mmol)。将混合物在 0℃搅拌 2 小时。将溶剂蒸发并将残留物用 DCM(20mL) 稀释,随后用水 (2x 20mL) 洗涤。将有机相经 Na_2SO_4干燥并真空蒸发。将残留物在硅胶上经柱色谱纯化 (PE/EA = 2/1) 得到标题化合物 (2g, 收率 :33%),其为白色固体。LCMS(ESI)$C_{10}H_{11}ClO[M+H]^+$的计算值:183,实测值:183.

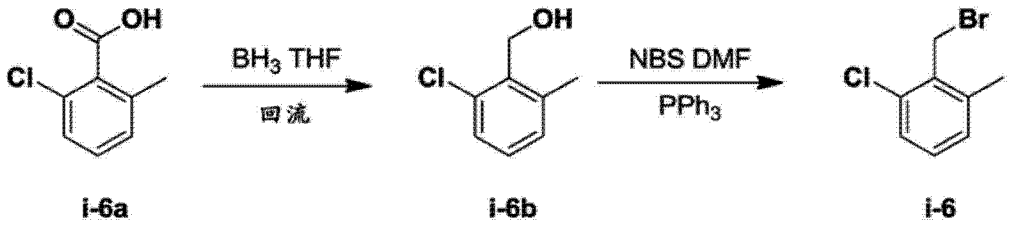
[0301] iv). 制备 2-(溴甲基)-1- 氯 -3- 环丙基苯 (i-5).

[0302] 在 10℃向 (2- 氯 -6- 环丙基苯基) 甲醇 (i-5d)(400mg,2.2mmol) 在 DCM(6mL) 中的溶液中加入 PPh_3(865mg,3.3mmol)、NBS(587mg,3.3mmol)。将混合物在 10℃搅拌 4 小时。将所得的混合物真空浓缩,并将残留物在硅胶上经柱色谱纯化 (PE/EtOAc = 50/1) 得到标题化合物 (350mg, 收率 :65%),其为无色油状物。LCMS(ESI)$C_{10}H_{10}BrCl[M+H]^+$的计算值:245,实测值:245.

[0303] 实施例 i-6: 制备 2-(溴甲基)-1- 氯 -3- 甲基苯 (i-6)

[0304] 方案 i-6

[0305]



i-6a i-6b i-6

[0306] i). 制备 (2- 氯 -6- 甲基苯基) 甲醇 (i-6b).

[0307] 在 0℃向 2- 氯 -6- 甲基苯甲酸 (i-6a)(1g,5.9mmol) 在 10mL 无水 THF 中的溶液中逐滴加入 1M BH_3(17.6mL,17.6mmol) 在 THF 中的溶液。加入后,将混合物加热至回流且保持 8 小时。将所得的混合物冷却至 0℃,并用 10mL MeOH 淬灭,随后加入 1M HCl(4ml)。将混合物用 DCM(30mL x 3) 萃取,并将合并的萃取物用盐水 (50mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,并真空浓缩。将残留物在硅胶上经柱色谱纯化 (PE/EtOAc = 20/1) 得到标题化合物 (800mg, 收率 :90%)。LCMS(ESI)$C_8H_9ClO[M+H]^+$的计算值:157,实测值:157.

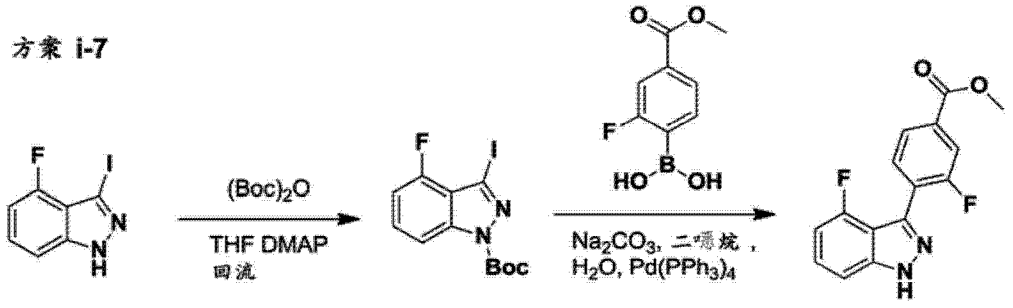
[0308] ii). 制备 2-(溴甲基)-1- 氯 -3- 甲基苯 (i-6).

[0309] 在 0℃向 (2- 氯 -6- 甲基苯基) 甲醇 (i-6b)(800mg,6mmol) 在 DCM(10ml) 中的溶液中加入 PPh_3(2.2g,8.4mmol) 和 NBS(1.3g,8.4mmol)。将混合物在室温搅拌 8 小时。将所得的混合物用水 (20mL) 稀释并用 EtOAc(20mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤,经无水 Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将粗残留物在硅胶上经柱色谱纯化 (PE/EtOAc = 100/1) 得到标题化合物 (800mg, 收率 :80%)。LCMS(ESI)$C_8H_8BrCl[M+H]^+$的计算值:219,实测值:219.

[0310] 实施例 i-7: 制备 3- 氟 -4-(4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基) 苯甲酸甲酯 (i-7)

[0311]

方案 i-7



i-7a i-7b i-7

[0312] i). 制备 4- 氟 -3- 碘 -1H- 吲唑 -1- 羧酸叔丁酯 (i-7b).

[0313] 将 4- 氟 -3- 碘 -1H- 吲唑 (i-7a)(2g,7.6mmol)、一缩二碳酸二叔丁酯 (1.9g,9.1mmol) 和 DMAP(45mg,0.37mmol) 在 THF(20ml) 中的溶液回流 4 小时,冷却至室温,并浓缩。将粗残留物经柱色谱纯化 (PE/EA = 10/1) 得到标题化合物 (2.4g, 收率 :89%)。LCMS(ESI) $C_{12}H_{12}FIN_2O_2$ $[M+H]^+$ 的计算值 :363,实测值 :363.

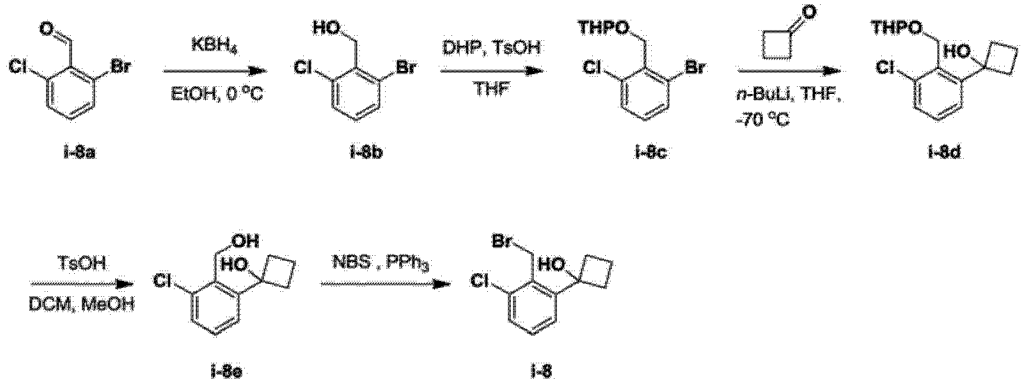
[0314] ii). 制备 3- 氟 -4-(4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基) 苯甲酸甲酯 (i-7).

[0315] 向 4- 氟 -3- 碘 -1H- 吲唑 -1- 羧酸叔丁酯 (i-7b)(400mg,1.1mmol) 在二噁烷 (5ml) 和 H_2O(4/ml) 的混合物中的溶液中加入 (2- 氟 -4-(甲氧基羰基) 苯基) 硼酸 (300mg,1.5mmol)、碳酸钠 (600mg,5.5mmol)。将混合物用氮气脱气,然后加入一份 $Pd(PPh_3)_4$(70mg,0.06mmol)。将反应混合物在 90℃加热 5 小时。将反应混合物用水 (10mL) 稀释,并用 EtOAc(25mL x 2) 萃取。将合并的有机层浓缩并将残留物经快速色谱纯化 (PE:EtOAc = 10:1) 得到标题化合物 (150mg, 收率 :35%)。LCMS(ESI) $C_{15}H_{10}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 的计算值 :289,实测值 :289.

[0316] 实施例 i-8: 制备 1-(2-(溴甲基)-3- 氯苯基) 环丁醇 (i-8)

[0317] 方案 i-8

[0318]



i-8a i-8b i-8c i-8d i-8e i-8

[0319] i). 制备 (2- 溴 -6- 氯苯基) 甲醇 (i-8b).

[0320] 在 0℃向 2- 溴 -6- 氯苯甲醛 (i-8a)(1.5g,6.8mmol) 在 EtOH(20mL) 中的溶液中分批加入 KBH_4(1.49g,3.4mmol)。将混合物在 0℃搅拌 2 小时。将溶剂真空除去,并将残留物在水 (10mL) 和 DCM(5mL) 之间分配。将水层用 DCM(5mL x 3) 萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发。将残留物在硅胶上经快速色谱纯化 (PE/EtOAc = 3/1) 得到标题化合物 (0.9g, 收率 :59.6%),其为无色油状物。LCMS(ESI) C_7H_6BrClO $[M+H]^+$ 的计算值 :

221，实测值：221.

[0321] ii). 制备 2-((2- 溴 -6- 氯苄基）氧基）四氢 -2H- 吡喃 (i-8c).

[0322] 向 (2- 溴 -6- 氯苯基）甲醇 (i-8b)(0.9g,4mmol) 在 THF(10mL) 中的溶液中加入 DHP(1g,12mmol) 和 TsOH(100mg,0.58mmol)。将混合物在 5℃搅拌 4 小时。将溶剂真空除去。将残留物在硅胶上经快速色谱纯化 (PE/EtOAc = 20/1) 得到标题化合物 (1.09g, 收率：88％)，其为无色油状物。LCMS(ESI)$C_{12}H_{14}BrClO_2[M+H]^+$的计算值：305，实测值：305.

[0323] iii). 制备 1-(3- 氯 -2-(((四氢 -2H- 吡喃 -2- 基）氧基）甲基）苯基）环丁醇 (i-8d).

[0324] 在 -70℃向 2-((2- 溴 -6- 氯苄基）氧基）四氢 -2H- 吡喃 (i-8c)(1.1g,3.5mmol) 在 THF(15mL) 中的溶液中逐滴加入 n-BuLi(2.2mL,5.3mmol)。将混合物在 -70℃搅拌 0.5 小时。在 -70℃经注射器加入环丁酮 (300mg,4.3mmol) 在 THF(5mL) 中的溶液。将混合物在 -70℃搅拌 1 小时。在 -30℃加入水 (10mL)。将混合物真空浓缩，并将残留物在水 (10mL) 和 DCM(10mL) 之间分配。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发。将残留物在硅胶上经快速色谱纯化 (PE/EtOAc = 20/1) 得到标题化合物 (750mg, 收率：71％)，其为无色油状物。LCMS(ESI)$C_{16}H_{21}ClO_3[M+H]^+$的计算值：297，实测值：297.

[0325] iv). 制备 1-(3- 氯 -2-(羟基甲基）苯基）环丁醇 (i-8e).

[0326] 向 1-(3- 氯 -2-(((四氢 -2H- 吡喃 -2- 基）氧基）甲基）苯基）环丁醇 (i-8d) (350mg,1.1mmol) 在 MeOH(2mL) 和 DCM(3mL) 中的溶液中加入 TsOH(219mg,1.1mmol)。将混合物在 5℃搅拌 2 小时。将所得的混合物在 Na_2CO_3 水溶液 (饱和水溶液 10mL) 和 DCM(10mL) 之间分配。将有机层真空浓缩得到标题化合物的粗产物 (200mg, 收率：80％)，其为无色油状物。LCMS(ESI)$C_{11}H_{13}ClO_2[M+H]^+$的计算值：213，实测值：213.

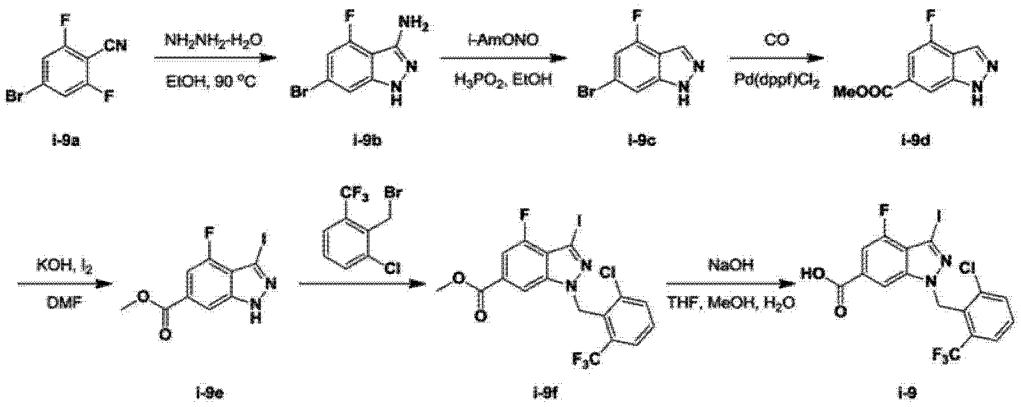
[0327] v). 制备 1-(2-(溴甲基)-3- 氯苯基）环丁醇 (i-8).

[0328] 向 1-(3- 氯 -2-(羟基甲基）苯基）环丁醇 (i-8e)(200mg,0.94mmol) 在 DCM(10mL) 中的溶液中加入 NBS(498mL,2.8mmol)、PPh_3(756mg,2.8mmol)。将混合物在 5℃搅拌 2 小时。将所得的混合物真空浓缩。将残留物在硅胶上经快速色谱纯化 (PE/EtOAc = 20/1) 得到标题化合物 (250mg, 收率：96％)，其为无色油状物。LCMS(ESI)$C_{11}H_{12}BrClO[M+H]^+$的计算值：275，实测值：275.

[0329] 实施例 i-9：制备 1-(2- 氯 -6-(三氟甲基）苄基)-4- 氟 -3- 碘 -1H- 吲唑 -6- 羧酸 (i-9)

[0330] 方案 i-9

[0331]



[0332] i). 制备 6- 溴 -4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 胺 (i-9b).

[0333] 在室温搅拌的同时向 4- 溴 -2,6- 二氟苄腈 (i-9a)(30g,138mmol) 在无水乙醇 (300mL) 中的溶液中逐滴加入 NH_2NH_2-H_2O(27.6g,552mmol)。将反应混合物在氮气下脱气并在 90℃搅拌 2 小时。将反应混合物冷却至室温,用丙酮 (180mL) 稀释并留置静置过夜。将固体滤过并用 DCM 洗涤得到标题化合物 (30g, 收率 :94%),其为白色固体。LCMS(ESI) $C_7H_5BrFN_3[M+H]^+$的计算值 :230,实测值 :230.

[0334] ii). 制备 6- 溴 -4- 氟 -1H- 吲唑 (i-9c).

[0335] 向 6- 溴 -4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 胺 (i-9b)(25g,108.7mmol) 在无水乙醇 (400mL) 中的混悬液中加入 H_3PO_2(74.4g,563.6mmol) 并冷却至 0℃。向反应混合物中加入亚硝酸异戊酯 (15.24g,130.3mmol),并将混合物温热至室温并搅拌 2 小时。向所得的棕色混悬液中加入另外量的亚硝酸异戊酯 (8g,68.3mmol) 并将混合物在室温搅拌 1 小时。将反应混合物用盐水 (500mL) 淬灭并滤过。将滤液用乙酸乙酯 (500mL x 3) 萃取。将合并的有机层经无水 $MgSO_4$干燥,滤过并真空浓缩。将粗产物在硅胶上经柱色谱纯化 (PE/EtOAc = 15/1 至 5/1) 得到标题化合物 (9.7g, 收率 :41%),其为黄色固体。LCMS(ESI)$C_7H_4BrFN_2[M+H]^+$的计算值 :215,实测值 :215.

[0336] iii). 制备 4- 氟 -1H- 吲唑 -6- 羧酸甲酯 (i-9d).

[0337] 向 6- 溴 -4- 氟 -1H- 吲唑 (i-9c)(6.5g,0.03mol) 在 130mL 甲醇中的溶液中加入 $Pd(dppf)Cl_2$(0.37g,0.005mol) 和三乙胺 (6.15g,0.06mol)。然后将混合物在 70℃在 50psi CO 下搅拌 16 小时。将混合物滤过并将滤液浓缩。将粗残留物在硅胶上经柱色谱纯化 (用 PE/EtOAc = 5:1 洗脱) 得到标题化合物 (2.8g, 收率 :48.3%),其为淡黄色固体。LCMS(ESI) $C_9H_7FN_2O_2[M+H]^+$的计算值 :195,实测值 :195.

[0338] iv). 制备 4- 氟 -3- 碘 -1H- 吲唑 -6- 羧酸甲酯 (i-9e).

[0339] 向 4- 氟 -1H- 吲唑 -6- 羧酸甲酯 (i-9d)(2.31g,11.9mmol) 和 KOH(1.33g,23.8mmol) 在 DMF(40ml) 中的混合物中分批加入 I_2(6g,23.8mmol)。将混合物在室温搅拌 4 小时。将反应混合物用饱和 Na_2SO_3淬灭并用水 (100mL) 稀释,用乙酸乙酯 (50mL x 3) 萃取。将合并的有机层用水 (50mL x 3)、盐水 (50mL) 洗涤,干燥并浓缩得到标题化合物 (3.8g,100%),其为黄色固体。LCMS(ESI)$C_9H_6FIN_2O_2[M+H]^+$的计算值 :321,实测值 :321.

[0340] v). 制备 1-(2- 氯 -6-(三氟甲基) 苄基)-4- 氟 -3- 碘 -1H- 吲唑 -6- 羧酸甲酯 (i-9f).

[0341] 在 0 ℃ 向 4- 氟 -3- 碘 -1H- 吲唑 -6- 羧酸甲酯 (i-9e)(1.5g,4.7mmol) 和

Cs_2CO_3(3.06g,9.38mmol)在20mL无水DMF中的溶液的混合物中逐滴加入2-氯-6-(三氟甲基)苄基溴(1.53g,5.63mmol)在DMF(5ml)中的溶液。将溶液在室温搅拌1小时。将溶液用H_2O稀释直到无更多固体沉淀析出。将固体经滤过收集并将滤饼用H_2O(5x)洗涤。将固体真空干燥得到标题化合物(2.8g,粗品),其为黄色固体。LCMS(ESI)$C_{17}H_{10}ClF_4IN_2O_2[M+H]^+$的计算值:513,实测值:513.

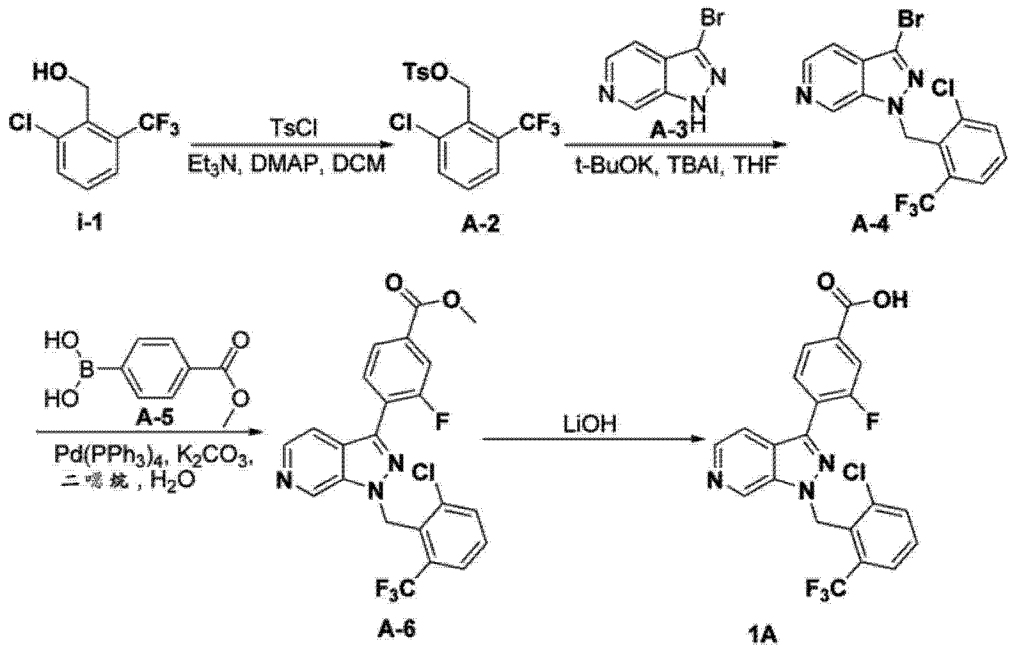
[0342] vi).制备1-(2-氯-6-(三氟甲基)苄基)-4-氟-3-碘-1H-吲唑-6-羧酸(i-9).

[0343] 向1-(2-氯-6-(三氟甲基)苄基)-4-氟-3-碘-1H-吲唑-6-羧酸甲酯(i-9f)(2.8g,5.47mmol)在THF(30mL)和甲醇(10mL)中的溶液中加入NaOH(656mg,16.4mmol)在H_2O(10ml)中的溶液。将混合物在室温搅拌16小时。将溶剂减压除去,用H_2O(30mL)稀释并用叔丁基甲基醚(50mL x 2)萃取,并将水层用1M HCl水溶液酸化至pH=4。固体沉淀析出,将其经滤过收集,用H_2O(5x)洗涤,并真空干燥得到标题化合物(2.7g,粗品),其为黄色固体。LCMS(ESI)的$C_{16}H_8ClF_4IN_2O_2[M+H]^+$计算值:499,实测值:499.

[0344] 实施例1A:制备4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸.

[0345] 方案A

[0346]



[0347] i)制备4-甲基苯磺酸2-氯-6-(三氟甲基)苄酯(A-2).

[0348] 将(2-氯-6-(三氟甲基)苯基)甲醇(i-1)(0.35g,1.67mmol)、TsCl(0.64g,3.34mmol)、DMAP(0.20g,1.67mmol)和Et_3N(0.48ml,3.34mmol)在DCM(10ml)中的混合物在室温搅拌24小时。将所得的混合物用H_2O(30ml)稀释并用DCM(20ml×3)萃取。将合并的有机层用1M HCl溶液(10ml×2)、盐水(20ml×1)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩得到预期产物A-2,其为黄色油状物。LCMS(ESI)$C_{15}H_{12}ClF_3O_3S[M+NH_4]^+$的计算值:382,实测值:382.

[0349] ii)制备3-溴-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(A-4).

[0350] 将4-甲基苯磺酸2-氯-6-(三氟甲基)苄酯(A-2)(0.19g,0.51mmol)、

3- 溴 -1H- 吡 唑 并 [3,4-c] 吡 啶 (A-3)(0.1g,0.51mmol)、t-BuOK(0.11g,1.02mmol) 和 TBAI(75mg,0.20mmol) 在 THF(5ml) 中的混合物在 60℃加热 14 小时。将反应混合物冷却下来,用饱和 NH_4Cl 溶液 (20ml) 稀释并用乙酸乙酯 (30ml×2) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20ml) 洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩得到标题化合物 A-4,其为棕色油状物。LCMS(ESI) $C_{14}H_8BrClF_3N_3[M+H]^+$ 的计算值 :390,实测值 :390.

[0351] iii) 制 备 4-(1-(2- 氯 -6-(三 氟 甲 基) 苄 基)-1H- 吡 唑 并 [4,3-b] 吡啶 -3- 基)-3- 氟苯甲酸甲酯 (A-6).

[0352] 将 3- 溴 -1-(2- 氯 -6-(三 氟 甲 基) 苄 基)-1H- 吡 唑 并 [4,3-b] 吡啶 (A-4)(120mg,0.31mmol)、4-(甲 氧 基 羰 基) 苯 基 硼 酸 (A-5)(73mg,0.37mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(36mg,0.031mmol) 和 K_2CO_3(128mg,0.93mmol) 在 1,4- 二噁烷 (5ml) 和 H_2O(1ml) 中的混合物在 110℃在微波反应器中加热 2 小时。将所得的混合物用 H_2O(30ml) 稀释并用乙酸乙酯 (30ml×2) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30ml) 洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩得到标题化合物 A-6,其为棕色油状物。LCMS(ESI) $C_{22}H_{14}ClF_4N_3O_2[M+H]^+$ 的计算值 :464,实测值 :464.

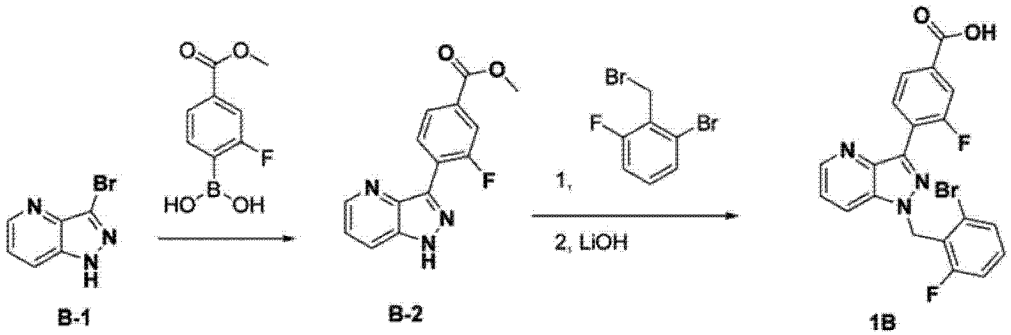
[0353] iv) 制 备 4-(1-(2- 氯 -6-(三 氟 甲 基) 苄 基)-1H- 吡 唑 并 [3,4-c] 吡啶 -3- 基)-3- 氟苯甲酸 (1A).

[0354] 将 4-(1-(2- 氯 -6-(三氟甲基) 苄基)-1H- 吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -3- 基)-3- 氟苯甲酸甲酯 (A-6)(100mg,0.22mmol) 和 LiOH(28mg,0.66mmol) 在 THF(4ml) 和 H_2O(2ml) 中的混合物在室温搅拌 14 小时。将反应混合物用 H_2O(30ml) 稀释并用 2M HCl 酸化为 pH ＝～ 3。将水层用乙酸乙酯 (20ml×3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20ml) 洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残留物经制备性 -HPLC 纯化 (ACN/H_2O) 得到预期产物 1A,其为白色固体。LCMS(ESI) $C_{21}H_{12}ClF_4N_3O_2[M+H]^+$ 的计算值 :450,实测值 :450 ;^{1}HNMR(400MHz,MeOD) δ 8.63(1H,d,J ＝ 4.4Hz),8.20(1H,d,J ＝ 8.8Hz),8.05-8.09(1H,m),7.94(1H,d,J ＝ 7.6Hz),7.79-7.87(3H,m),7.62-7.66(1H,m),7.52-7.55(1H,m),5.97(2H,s).

[0355] 实施例 1B: 制备 4-(1-(2- 溴 -6- 氟苄基)-1H- 吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -3- 基)-3- 氟苯甲酸 (1B)

[0356] 方案 B

[0357]



[0358] i) 制备 3- 氟 -4-(1H- 吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -3- 基) 苯甲酸甲酯 (B-2)

[0359] 将 3- 溴 -1H- 吡唑并 [4,3-b] 吡啶 (B-1)(197mg,1.0mmol)、4-(甲氧基羰基) 苯基硼酸 (198mg,1mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(115mg,0.1mmol) 和 K_2CO_3(420mg,3mmol) 的混合物混悬于 1,4- 二噁烷 (5ml) 和 H_2O(1ml) 中。将反应混合物在 110℃在微波反应器中加热 2 小时。

将所得的混合物用 H_2O(30ml) 稀释并用乙酸乙酯 (30ml×2) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30ml) 洗涤，经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩得到标题化合物 B-2，其为棕色油状物。LCMS(ESI) $C_{14}H_{10}FN_3O_2[M+H]^+$ 的计算值 :272.08，实测值 :272.

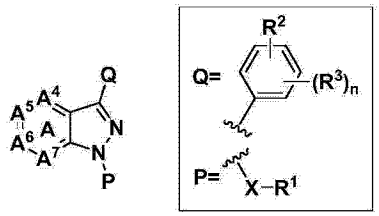
[0360] ii) 制备 4-(1-(2- 溴 -6- 氟苄基)-1H- 吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -3- 基)-3- 氟苯甲酸 (1B)

[0361] 向反应小瓶中加入 3- 氟 -4-(1H- 吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -3- 基) 苯甲酸甲酯 (B-2)(30mg,0.11mmol)、1- 溴 -2-(溴甲基)-3- 氟苯 (29.4mg,0.111mmol)、碳酸铯 (72mg,0.22mmol) 和 DMF(1ml)。将反应混合物在室温搅拌 14 小时。将混合物减压浓缩。加入 THF(0.5ml)、甲醇 (0.25ml) 和 LiOH(1M,0.332mmol) 并将反应混合物在室温搅拌 14 小时。将混合物减压蒸发。将残留物用 DMSO(2ml) 稀释，滤过，并经制备性 -HPLC 纯化 (ACN/H_2O) 得到标题化合物。LCMS(ESI) 的 $C_{21}H_{12}ClF_4N_3O_2[M+H]^+$ 计算值 :444，实测值 :444.

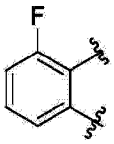
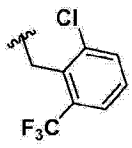
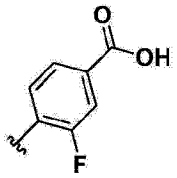
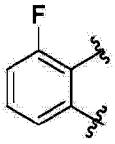
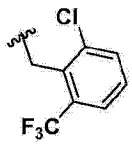
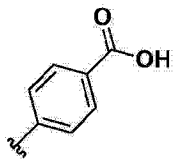
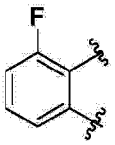
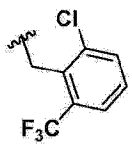
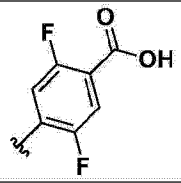
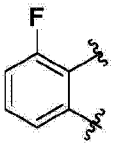
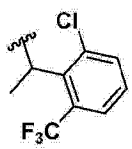
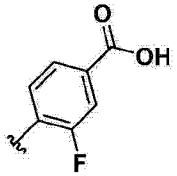
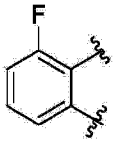
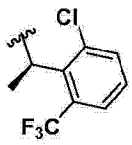
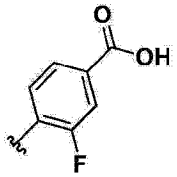
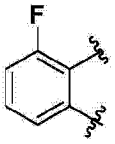
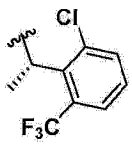
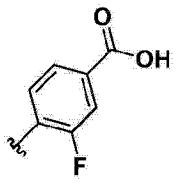
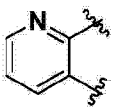
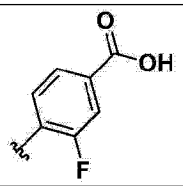
[0362] 显示于表 1 中的下述实施例按照与方案 A、B 中的实施例 #1A、1B 所述相似的操作制备，其可由有机合成领域的技术人员根据本公开来实现。

[0363] 表 1

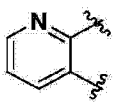
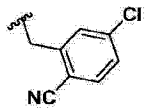
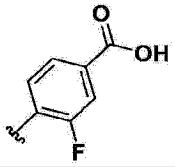
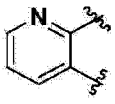
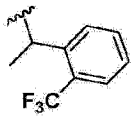
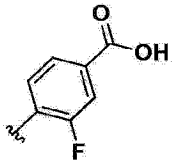
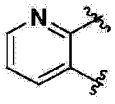
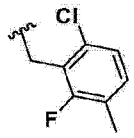
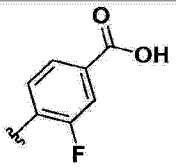
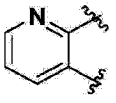
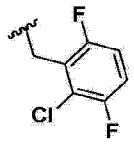
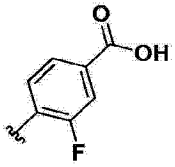
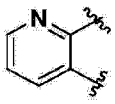
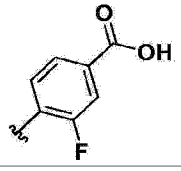
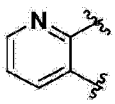
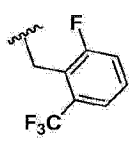
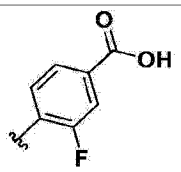
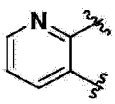
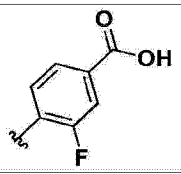
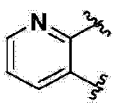
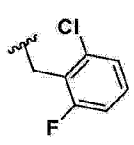
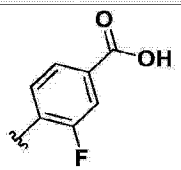
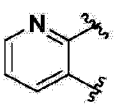
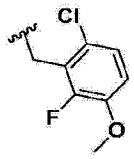
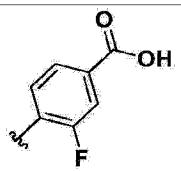
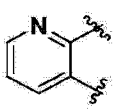
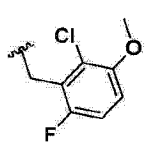
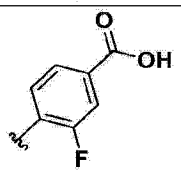
[0364]



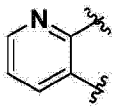
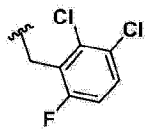
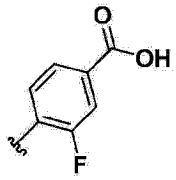
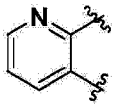
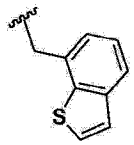
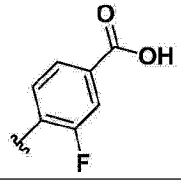
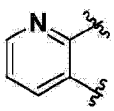
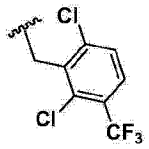
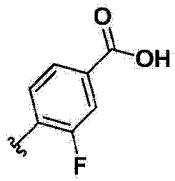
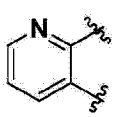
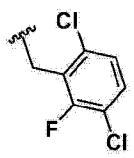
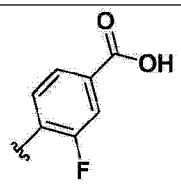
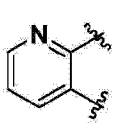
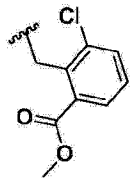
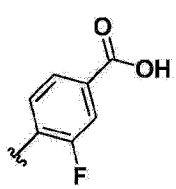
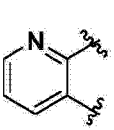
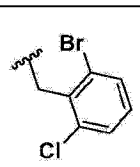
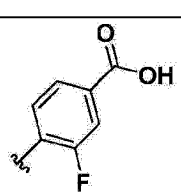
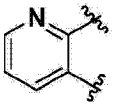
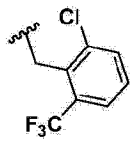
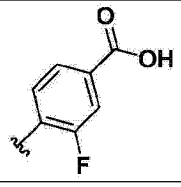
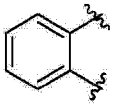
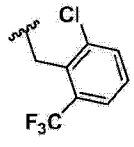
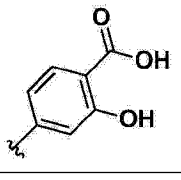
[0365]

	化学名称	A 环	P	Q	LCMS $[M+H]^+$ 实测值
1C	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苄基)-4-氟-1H-吲唑-3-基)-3-氟苯甲酸				467
1D	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苄基)-4-氟-1H-吲唑-3-基)苯甲酸				449
1E	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苄基)-4-氟-1H-吲唑-3-基)-2,5-二氟苯甲酸				485
1F	4-(1-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯基)乙基)-4-氟-1H-吲唑-3-基)-3-氟苯甲酸				481
1G	4-(1-((R或S)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯基)乙基)-4-氟-1H-吲唑-3-基)-2,5-二氟苯甲酸				481
1H	4-(1-((S或R)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯基)乙基)-4-氟-1H-吲唑-3-基)-2,5-二氟苯甲酸				481
1I	4-[1-(2-溴-3-氟苄基)-1-H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基]-3-氟苯甲酸				444

[0366]

1J	4-[1-(5-氯-2-氰基苄基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基]-3-氟苯甲酸				407
1K	3-氟-4-(1-{1-[2-(三氟甲基)苯基]乙基}-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)苯甲酸				430
1L	4-[1-(6-氯-2-氟-3-甲基苄基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基]-3-氟苯甲酸				414
1M	4-[1-(2-氯-3,6-二氟苄基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基]-3-氟苯甲酸				418
1N	3-氟-4-[1-(2,3,6-三氟苄基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基]苯甲酸				402
1O	3-氟-4-{1-[2-氟-6-(三氟甲基)苄基]-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基}苯甲酸				434
1P	4-[1-(2,6-二氟苄基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基]-3-氟苯甲酸				384
1Q	4-[1-(2-氯-6-氟苄基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基]-3-氟苯甲酸				400
1R	4-[1-(6-氯-2-氟-3-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基]-3-氟苯甲酸				430
1S	4-[1-(2-氯-6-氟-3-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基]-3-氟苯甲酸				430

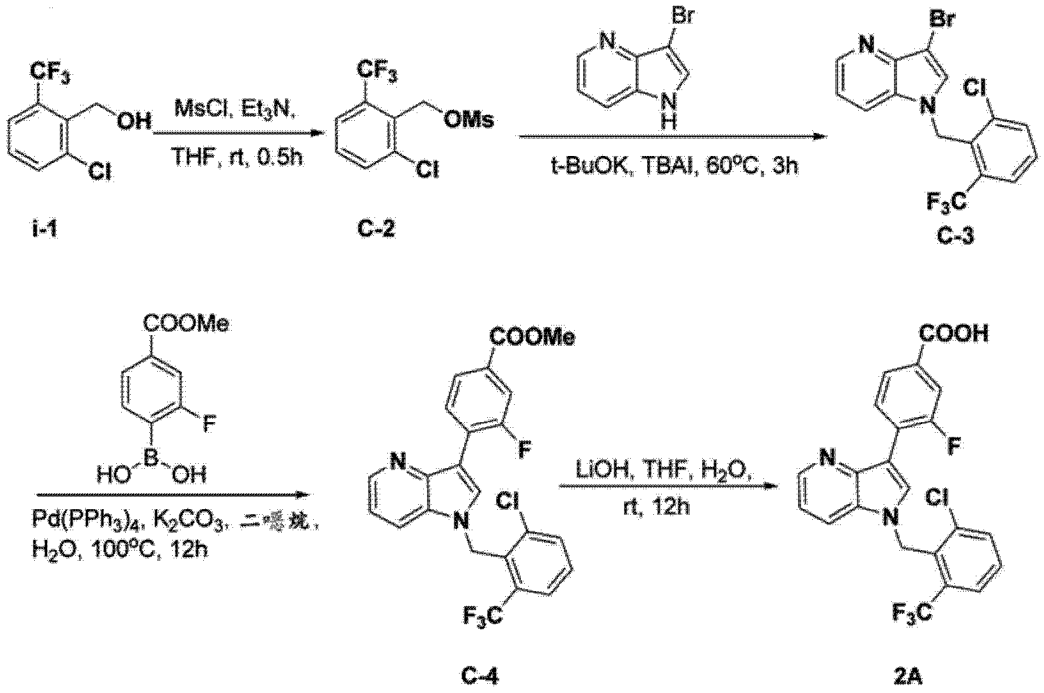
[0367]

1T	4-[1-(2,3-二氯-6-氟苄基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基]-3-氟苯甲酸				434
1U	4-[1-(1-苯并噻吩-7-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基]-3-氟苯甲酸				440
1V	4-{1-[2,6-二氯-3-(三氟甲基)苄基]-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基}-3-氟苯甲酸				484
1W	4-[1-(3,6-二氯-2-氟苄基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基]-3-氟苯甲酸				434
1X	4-{1-[2-氯-6-(甲氧基羰基)苄基]-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基}-3-氟苯甲酸				440
1Y	4-[1-(2-溴-6-氯苄基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基]-3-氟苯甲酸				460
1Z	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸				450
1AA	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苄基)-1H-吲唑-3-基)-2-羟基苯甲酸				447

[0368] 实施例 2A: 制备 4-(1-(2- 氯 -6-(三氟甲基) 苄基)-1H- 吡咯并 [3,2-b] 吡啶 -3- 基)-3- 氟苯甲酸 .

[0369] 方案 C

[0370]



[0371] i) 制备甲磺酸 2- 氯 -6-(三氟甲基) 苄酯 (C-2)

[0372] 向 (2- 氯 -6-(三氟甲基) 苯基) 甲醇 (i-1)(210mg, 1mmol) 和 Et_3N(3ml) 在无水 THF(10ml) 中的溶液中逐滴加入 MsCl(228mg, 2.0mmol)。将混合物在室温搅拌 0.5 小时。将反应混合物滤过并浓缩得到标题化合物 C-2(267mg, 收率 :93％)。LCMS(ESI) 计算的 [M+H]+:288.67, 实测值 :288.9.

[0373] ii) 制备 3- 溴 -1-(2- 氯 -6-(三氟甲基) 苄基)-1H- 吡咯并 [3,2-b] 吡啶 (C-3)

[0374] 将甲磺酸 2- 氯 -6-(三氟甲基) 苄酯 (C-2)(288mg, 1mmol)、3- 溴 -1H- 吡咯并 [3,2-b] 吡 啶 (196mg, 1.0mmol)、t-BuOK(336mg, 3.0mmol)、TBAI(106mg, 0.4mmol)、THF(15ml) 的混合物在 60℃搅拌 3 小时。将反应混合物滤过, 浓缩并经柱色谱纯化 (EtOAc/PE ＝ 1:4) 得到标题化合物 C-3(289mg, 收率 :74.5％)。LCMS(ESI) 计算的 $[M+H]^+$:389.60, 实测值 :389.8.

[0375] iii). 制备 4-(1-(2- 氯 -6-(三氟甲基) 苄基)-1H- 吡咯并 [3,2-b] 吡啶 -3- 基)-3- 氟苯甲酸甲酯 (C-4).

[0376] 将 3- 溴 -1-(2- 氯 -6-(三氟甲基) 苄基)-1H- 吡咯并 [3,2-b] 吡啶 (C-3)(216mg, 1mmol)、2- 氟 -4-(甲氧基羰基) 苯基硼酸 (298mg, 1.5mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(5mg)、K_2CO_3(414mg, 3.0mmol) 在二噁烷 (15ml) 和 H_2O(5ml) 中的混合物在 100℃搅拌 16 小时。将反应混合物经硅藻土滤过, 浓缩并经柱色谱纯化 (EtOAc/PE ＝ 1:4) 得到标题化合物 C-4(364mg, 收率 :78.8％)。LCMS(ESI) 计算的 $[M+H]^+$:462.86, 实测值 :463.0.

[0377] iv). 制备 4-(1-(2- 氯 -6-(三氟甲基) 苄基)-1H- 吡咯并 [3,2-b] 吡啶 -3- 基)-3- 氟苯甲酸 (2A)

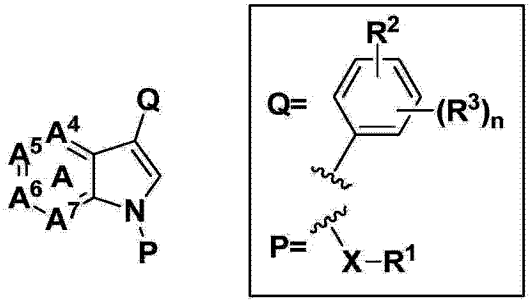
[0378] 向 4-(1-(2- 氯 -6-(三氟甲基) 苄基)-1H- 吡咯并 [3,2-b] 吡啶 -3- 基)-3- 氟苯甲酸甲酯 (C-4)(100mg, 0.21mmol) 在 THF(20ml) 和 H_2O(5ml) 中的溶液中加入 LiOH(48mg, 3.0mmol)。将混合物溶液在室温搅拌 16 小时, 用水 (30ml) 稀释, 并用 2M HCl 酸化。将混合物用 EA(20ml×3) 萃取, 干燥并浓缩。将残留物经制备性 -HPLC 纯化 (ACN/H_2O)

得到标题化合物 2A(79.4mg, 收率 :82.3%)。^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ :8.61(1H, d), 8.52(1H, d), 8.32(1H, t), 7.91(3H, t), 7.82(1H, 2), 7.70(2H, m), 7.53(1H, m), 5.81(2H, s).

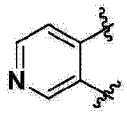
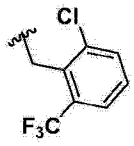
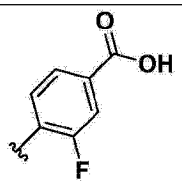
[0379] 显示于表 2 中的下述实施例按照与方案 C 中的实施例 #2A 所述类似的操作制备，其可由有机合成领域的技术人员根据本公开来实现。

[0380] 表 2

[0381]



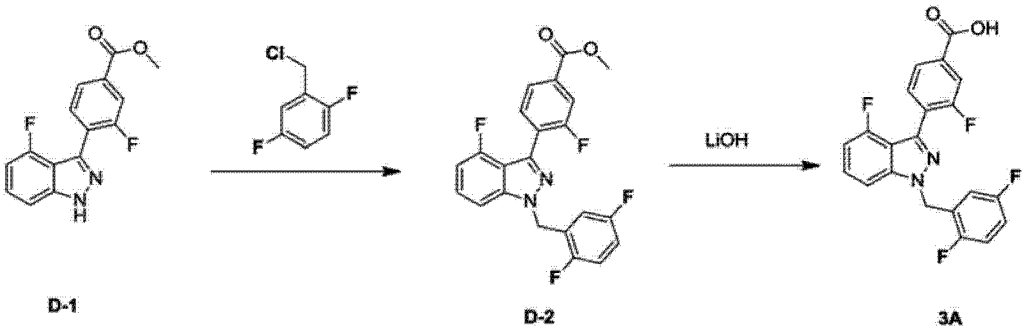
[0382]

	化学名称	A 环	P	Q	LCMS $[M+H]^+$ 实测值
2B	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸				449

[0383] 实施例 3A: 制备 3- 氟 -4-[4- 氟 -1-(2- 氟 -6- 甲氧基苄基)-1H- 吲唑 -3- 基] 苯甲酸 (3A)

[0384] 方案 D

[0385]



[0386] i). 制备 4-(1-(2,5- 二氟苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-3- 氟苯甲酸甲酯 (D-2)

[0387] 向含有 2,5- 二氟苄基氯 (Aldrich)(25.6mg, 0.15mmol) 的小瓶中加入碳酸铯的固体部分 (85mg, 0.262mmol), 随后加入 DMF(0.5mL)。向其中加入 3- 氟 -4-(4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基) 苯甲酸甲酯 (D-1)(28mg, 0.097mmol) 在 DMF(0.5mL) 中的溶液。将反应混合物在室温搅拌 14 小时。将溶剂减压蒸发并且产物直接进行下一步。LCMS(ESI) $C_{22}H_{15}F_4N_2O_2[M+H]+$ 的计算值 :415, 实测值 :415.

[0388] ii). 制备 3- 氟 -4-[4- 氟 -1-(2- 氟 -6- 甲氧基苄基)-1H- 吲唑 -3- 基] 苯甲酸 (3A)

[0389] 将 4-(1-(2,5- 二氟苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-3- 氟苯甲酸甲酯溶于甲醇 (D-2)(0.25mL) 和 THF(0.5mL) 中，之后加入 1N 氢氧化锂溶液 (0.253mL,0.253mmol)。将反应混合物在室温搅拌 14 小时。将溶剂减压蒸发。加入 DMSO(1.2mL) 以溶解粗样品并将该物质经质量引发 (by mass triggered) 的制备性 -HPLC 纯化 (CH_3CN/H_2O) 得到 15.6mg(26％) 的标题化合物。LCMS(ESI)$C_{21}H_{13}F_4N_2O_2$[M+H]+ 的计算值 :400，实测值 :401。1H NMR(600MHz,DMSO) δ 7.85(d,J = 7.9,1H),7.77(d,J = 10.3,1H),7.72(t,J = 7.5,1H),7.65(d,J = 8.5,1H),7.46(m,J = 8.1,13.0,1H),7.27(m,J = 4.5,9.2,1H),7.19(m,J = 6.4,10.6,1H),7.08(m,1H),6.98(dd,J = 7.8,10.8,1H),5.78(s,2H),2.47(s,1H).

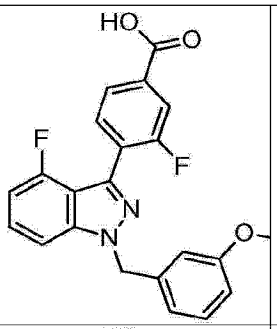
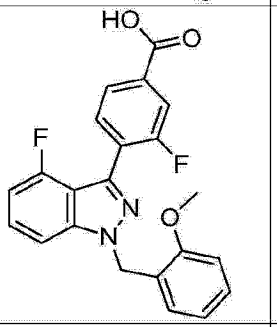
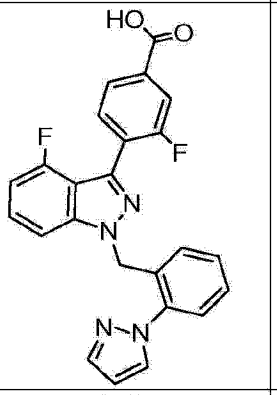
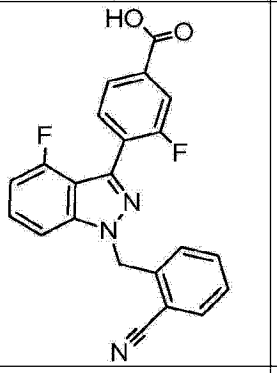
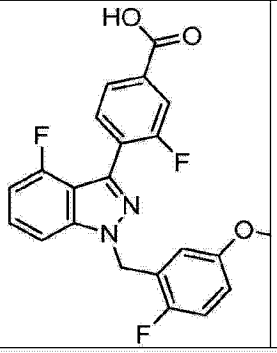
[0390] 显示于表 3 中的下述实施例按照与方案 D 中的实施例 3A 所述相似的操作制备，其可由有机合成领域的技术人员根据本公开来实现。

[0391] 表 3

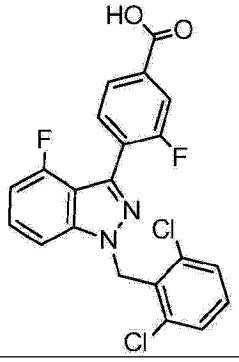
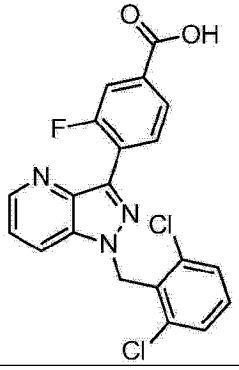
[0392]

	化学名称	结构	LCMS $[M+H]^+$ 实测值

[0393]

3B	3-氟-4-(4-氟-1-(3-(三氟甲氧基)苄基)-1H-吲唑-3-基)苯甲酸		449
3C	3-氟-4-[4-氟-1-(2-甲氧基苄基)-1H-吲唑-3-基]苯甲酸		395
3D	3-氟-4-{4-氟-1-[2-(1H-吡唑-1-基)苄基]-1H-吲唑-3-基}苯甲酸		431
3E	4-[1-(2-氰基苄基)-4-氟-1H-吲唑-3-基]-3-氟苯甲酸		390
3F	3-氟-4-{4-氟-1-[2-氟-5-(三氟甲氧基)苄基]-1H-吲唑-3-基}苯甲酸		467

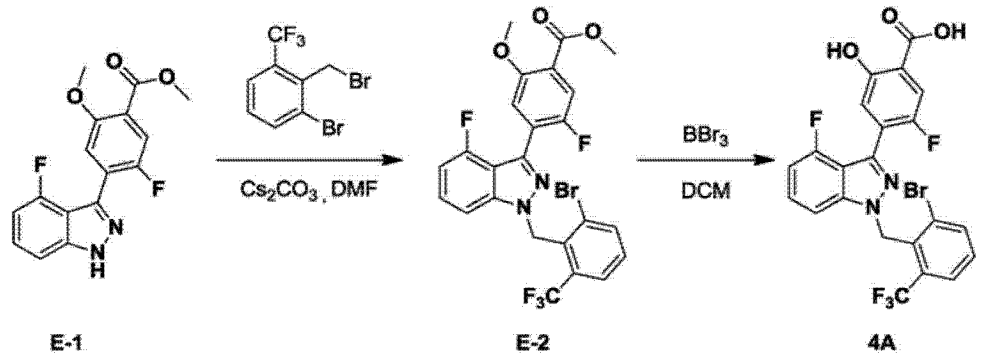
[0394]

3G	4-[1-(2,6-二氯苄基)-4-氟-1H-吲唑-3-基]-3-氟苯甲酸		433
3H	4-(1-(2,6-二氯苄基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸		416

[0395] 实施例4A:制备4-(1-(2-溴-6-(三氟甲基)苄基)-4-氟-1H-吲唑-3-基)-5-氟-2-羟基苯甲酸(4A)

[0396] 方案E

[0397]



[0398] i).制备4-(1-(2-溴-6-(三氟甲基)苄基)-4-氟-1H-吲唑-3-基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酸甲酯(E-2).

[0399] 向5-氟-4-(4-氟-1H-吲唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(E-1)(954mg,3mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入1-溴-2-(溴甲基)-3-(三氟甲基)苯(1g,3.14mmol)和Cs_2CO_3(1.96g,6mmol)。将混合物在10℃搅拌3小时。将溶剂真空除去,并将残留物在水(15mL)和DCM(15mL)之间分配。将水相用DCM(15mL x 3)萃取。将合并的有机相经无水Na_2SO_4干燥并减压蒸发。将残留物在硅胶上经柱色谱纯化(PE/EtOAc = 50/1)得到标题化合物(800mg,收率:48%)。LCMS(ESI)$C_{24}H_{16}BrF_5N_2O_3[M+H]^+$的计算值:555,实测值:555.

[0400] ii).制备4-(1-(2-溴-6-(三氟甲基)苄基)-4-氟-1H-吲唑-3-基)-5-氟-2-羟基苯甲酸(4A).

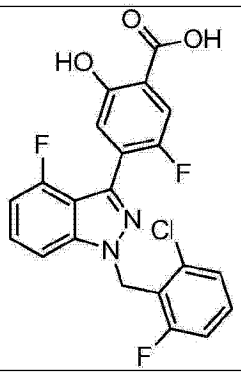
[0401] 在-30 ℃ 向4-(1-(2-溴-6-(三氟甲基)苄基)-4-氟-1H-吲

唑-3-基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酸甲酯(E-2)(80mg,0.14mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入BBr_3(0.14mL,1.4mmol)。将混合物在10℃搅拌16小时。将所得的混合物真空浓缩。将残留物经制备性-HPLC纯化(乙腈+0.75‰三氟乙酸在水中的溶液)得到标题化合物(30mg,收率:39.5%),其为白色固体。LCMS(ESI):$C_{22}H_{12}BrF_5N_2O_3$[M+H]$^+$的计算值:527,实测值:527;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.98(1H,d,J=8.0Hz),7.88(1H,d,J=8.0Hz),7.62(1H,d,J=10.0Hz),7.44-7.56(3H,m),6.99(1H,d,J=6.0Hz),6.92(1H,dd,J=10.6,7.6Hz),5.88(2H,s),3.37(1H,s).

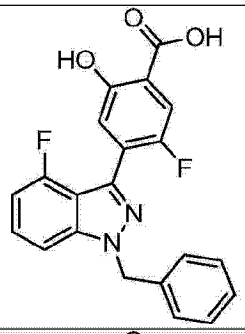
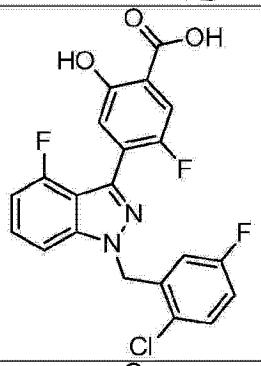
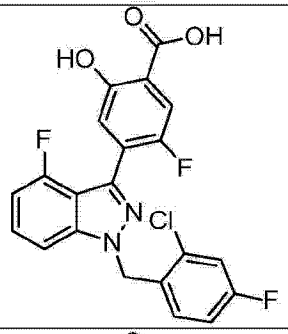
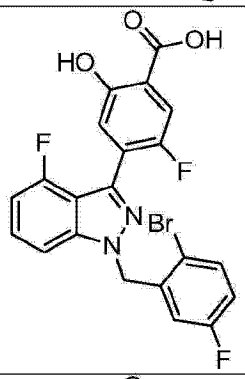
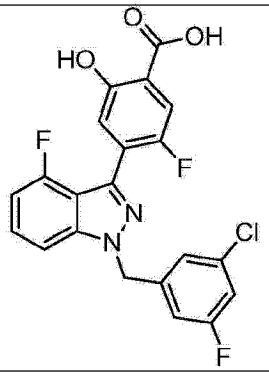
[0402] 显示于表4中的下述实施例按照与方案E中的实施例4A所述相似的操作制备,其可由有机合成领域的技术人员根据本公开来实现。

[0403] 表4

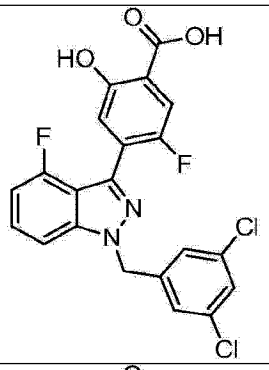
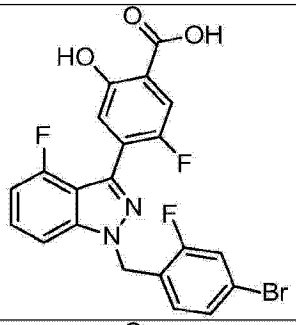
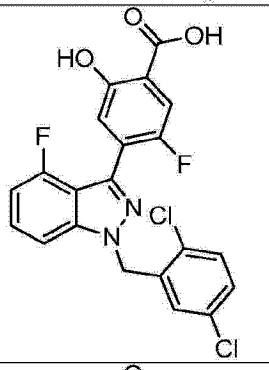
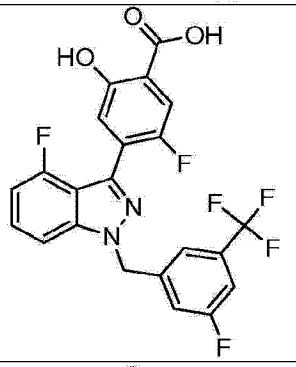
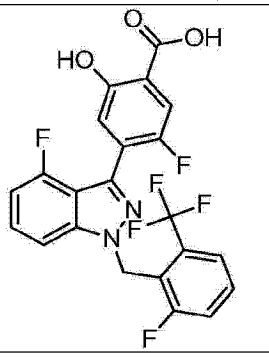
[0404]

	化学名称	结构	LCMS [M+H]$^+$ 实测值
4B	4-(1-(2-氯-6-氟苄基)-4-氟-1H-吲唑-3-基)-5-氟-2-羟基苯甲酸		433

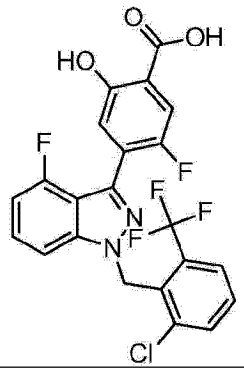
[0405]

4C	4-(1-苄基-4-氟-1H-吲唑-3-基)-5-氟-2-羟基苯甲酸		381
4D	4-(1-(2-氯-5-氟苄基)-4-氟-1H-吲唑-3-基)-5-氟-2-羟基苯甲酸		433
4E	4-(1-(2-氯-4-氟苄基)-4-氟-1H-吲唑-3-基)-5-氟-2-羟基苯甲酸		433
4F	4-(1-(2-溴-5-氟苄基)-4-氟-1H-吲唑-3-基)-5-氟-2-羟基苯甲酸		477
4G	4-(1-(3-氯-5-氟苄基)-4-氟-1H-吲唑-3-基)-5-氟-2-羟基苯甲酸		433

[0406]

4H	4-(1-(3, 5-二氯苄基)-4-氟-1H-吲唑-3-基)-5-氟-2-羟基苯甲酸		449
4I	4-(1-(4-溴-2-氟苄基)-4-氟-1H-吲唑-3-基)-5-氟-2-羟基苯甲酸		477
4J	4-(1-(2, 5-二氯苄基)-4-氟-1H-吲唑-3-基)-5-氟-2-羟基苯甲酸		449
4K	5-氟-4-(4-氟-1-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)-1H-吲唑-3-基)-2-羟基苯甲酸		467
4L	5-氟-4-(4-氟-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-1H-吲唑-3-基)-2-羟基苯甲酸		467

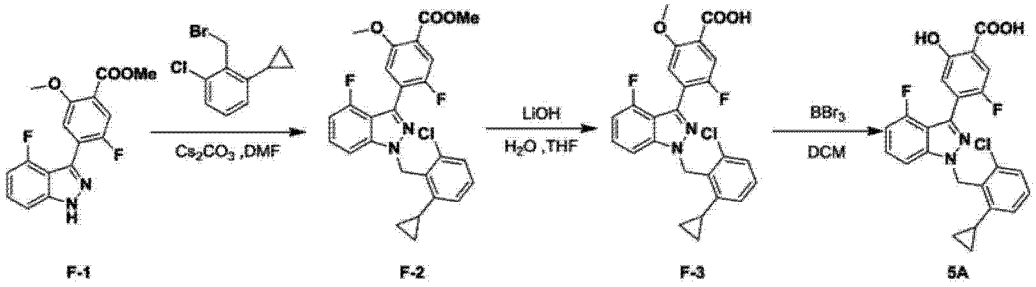
[0407]

4M	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苄基)-4-氟-1H-吲唑-3-基)-5-氟-2-羟基苯甲酸		483

[0408] 实施例5A:制备4-(1-(2-氯-6-环丙基苄基)-4-氟-1H-吲唑-3-基)-5-氟-2-羟基苯甲酸(5A)

[0409] 方案F

[0410]



[0411] i).制备4-(1-(2-氯-6-环丙基苄基)-4-氟-1H-吲唑-3-基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酸甲酯(F-2).

[0412] 向5-氟-4-(4-氟-1H-吲唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(F-1)(130mg,0.41mmol)在DMF(2mL)中的溶液中加入2-(溴甲基)-1-氯-3-环丙基苯(120mg,0.49mmol)和Cs_2CO_3(267mg,0.82mmol)。将混合物在10℃搅拌2小时。将溶剂真空除去,并将残留物在水(5mL)和DCM(5mL)之间分配。将水层用DCM(5mL x 3)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并真空蒸发。将残留物经制备性-TLC纯化(PE/EtOAc=5/1)得到标题化合物(80mg,收率:41%)。LCMS(ESI)$C_{10}H_{10}BrCl$[M+H]$^+$的计算值:483,实测值:483.

[0413] ii).制备4-(1-(2-氯-6-环丙基苄基)-4-氟-1H-吲唑-3-基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酸(F-3).

[0414] 向4-(1-(2-氯-6-环丙基苄基)-4-氟-1H-吲唑-3-基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酸(F-2)(80mg,0.17mmol)在THF(2mL)中的溶液中加入LiOH(38mg,1.6mmol)和水(1mL)。将混合物在10℃搅拌16小时。将溶剂真空除去,并将残留物在水(10mL)和DCM(10mL)之间分配。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残留物经制备性-TLC纯化(PE/EtOAc=5/1)得到标题化合物(60mg,收率:77%)。LCMS(ESI)$C_{25}H_{19}ClF_2N_2O_3$[M+H]$^+$的计算值:469,实测值:469.

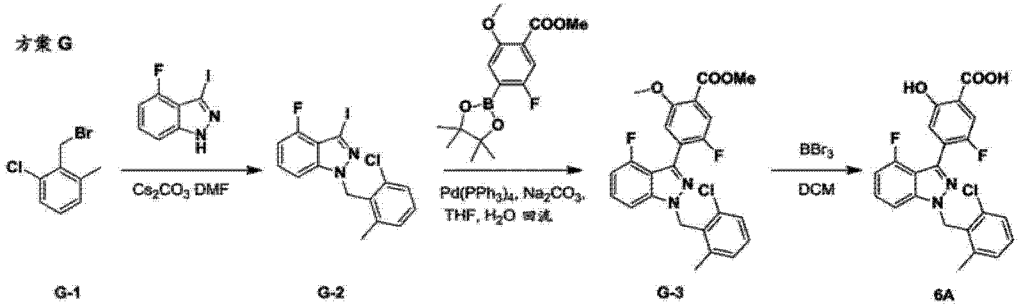
[0415] iii).制备4-(1-(2-氯-6-环丙基苄基)-4-氟-1H-吲唑-3-基)-5-氟-2-羟基苯甲酸(5A).

[0416] 在-70℃向4-(1-(2-氯-6-环丙基苄基)-4-氟-1H-吲唑-3-基)-5-氟-2-甲

氧基苯甲酸 (F-3)(60mg,0.13mmol) 在 DCM(2mL) 中的溶液中加入 BBr_3(0.12mL,1.2mmol)。将混合物在 -70℃搅拌 2 小时,温热至 -30℃并用饱和 $NaHCO_3$水溶液调节为 pH = 8。将所得的混合物在水 (10mL) 和 DCM(10mL) 之间分配。将有机层经无水 Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残留物经制备性 -HPLC 纯化 (乙腈 +0.75‰三氟乙酸在水中的溶液) 得到标题化合物 (10mg, 收率 :17.2%),其为棕色固体。LCMS(ESI)$C_{25}H_{19}ClF_2N_2O_3[M+H]^+$的计算值 :455,实测值 :455 ;$^1H$ NMR(400MHz,CD_3OD) δ 7.64(1H,d,J = 9.6Hz),7.33-7.41(3H,m),7.27-7.32(1H,m),7.10(1H,d,J = 7.53Hz),6.99(1H,d,J = 5.52Hz),6.83-6.88(1H,m),6.05(2H,s),2.09-2.14(1H,m),0.82-0.87(2H,m),0.60-0.67(2H,m).

[0417] 实施例 6A: 制备 4-(1-(2- 氯 -6- 甲基苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 羟基苯甲酸 (6A)

[0418]



[0419] i). 制备 1-(2- 氯 -6- 甲基苄基)-4- 氟 -3- 碘 -1H- 吲唑 (G-2).

[0420] 向 2-(溴甲基)-1- 氯 -3- 甲基苯 (G-1)(400mg,1.5mmol) 在 5mL DMF 中的溶液中加入 Cs_2CO_3(960mg,3mmol)。将混合物在 0℃搅拌 10 分钟,然后加入 4- 氟 -3- 碘 -1H- 吲唑 (436mg,2mmol)。将混合物在室温搅拌 1 小时。将所得的混合物用水 (25mL) 稀释并用 EtOAc(15mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤,经无水 Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将粗产物在硅胶上经柱色谱纯化 (PE/EtOAc = 20/1) 得到标题化合物 (300mg, 收率 :45%)。LCMS(ESI)$C_{15}H_{11}ClFIN_2[M+H]^+$的计算值 :400,实测值 :400.

[0421] ii). 制备 4-(1-(2- 氯 -6- 甲基苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 甲氧基苯甲酸甲酯 (G-3).

[0422] 向 1-(2- 氯 -6- 甲基苄基)-4- 氟 -3- 碘 -1H- 吲唑 (G-2)(300mg,0.75mmol) 在 10mL THF/H_2O(4/1) 中的溶液中加入 5- 氟 -2- 甲氧基 -4-(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 (310mg,1mmol)、碳酸钠 (530mg,5mmol)。将混合物用氮气脱气,并加入一份 $Pd(PPh_3)_4$(100mg,0.1mmol)。加入后,将混合物在氮气下回流搅拌 3 小时。将所得的混合物用水 (10mL) 稀释,并用 EtOAc(30mL x 3) 萃取。将合并的有机层真空浓缩并将残留物在硅胶上经柱色谱纯化 (PE/EtOAc = 10/1) 得到标题化合物 (80mg, 收率 :23%)。LCMS(ESI) 的 $C_{24}H_{19}ClF_2N_2O_3[M+H]^+$计算值 :457,实测值 :457.

[0423] iii). 制备 4-(1-(2- 氯 -6- 甲基苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 羟基苯甲酸 (6A).

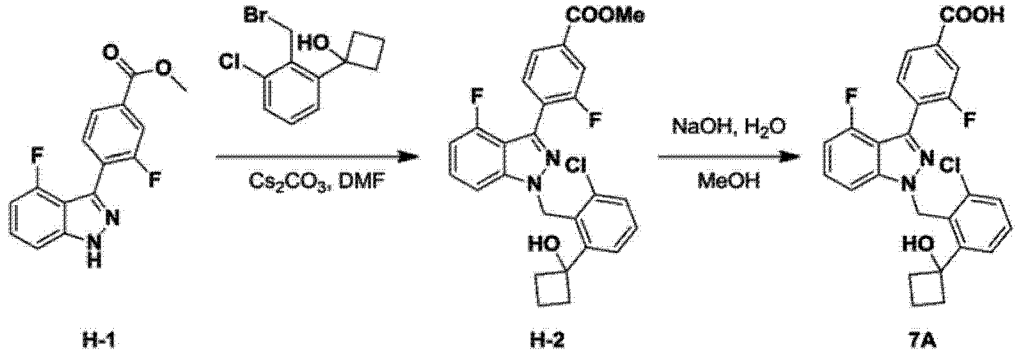
[0424] 在 -30℃向 4-(1-(2- 氯 -6- 甲基苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 甲氧基苯甲酸甲酯 (G-3)(80mg,0.02mmol) 在 5mL 无水 DCM 中的溶液中逐滴加入 BBr_3(150mg,0.6mmol),然后将混合物在室温搅拌 18 小时。将所得的混合物用 MeOH(10mL)

淬灭，并真空浓缩。将残留物经制备性 -HPLC 纯化（乙腈 +0.75‰三氟乙酸在水中的溶液）得到标题化合物 (25mg, 33％)。LCMS(ESI) $C_{25}H_{19}ClF_2N_2O_3$ [M+H]$^+$的计算值 :429，实测值 :429；^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.64(1H, d, J = 10.04Hz), 7.37-7.47(2H, m), 7.34(1H, d, J = 7.53Hz), 7.20-7.30(2H, m,), 7.09(1H, d, J = 5.52Hz,), 6.88(1H, dd, J = 10.29, 7.28Hz), 5.84(2H, s,), 2.43(3H, s).

[0425] 实施例 7A：制备 4-(1-(2- 氯 -6-(1- 羟基环丁基）苄基）-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基）-3- 氟苯甲酸 (7A)

[0426] 方案 H

[0427]



H-1 H-2 7A

[0428] i). 制备 4-(1-(2- 氯 -6-(1- 羟基环丁基）苄基）-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基）-3- 氟苯甲酸甲酯 (H-2).

[0429] 向 3- 氟 -4-(4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基）苯甲酸甲酯 (H-1)(30mg, 0.1mmol) 和 1-(2-(溴甲基）-3- 氯苯基）环丁醇 (33mg, 0.12mmol) 在 DMF(2mL) 中的溶液中加入 Cs_2CO_3(65mg, 0.2mmol)。将混合物在 5℃搅拌 2 小时。将溶剂真空除去，并将残留物经制备性 -TLC 纯化 (PE/EtOAc = 5/1) 得到标题化合物 (15mg, 收率 :30％)，其为棕色固体。LCMS(ESI) $C_{26}H_{21}ClF_2N_2O_3$ [M+H]$^+$的计算值 :483，实测值 :483.

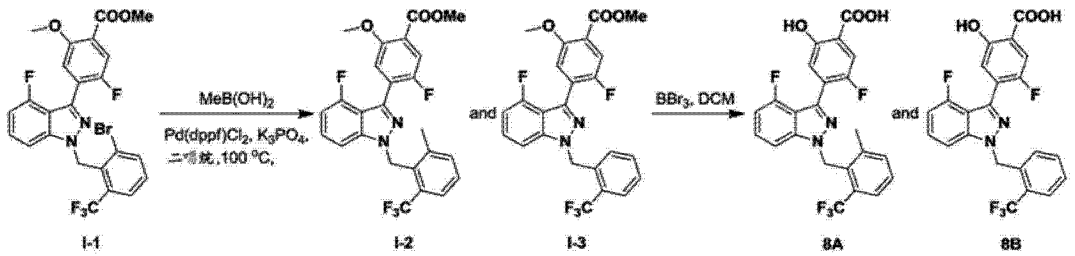
[0430] ii). 制备 4-(1-(2- 氯 -6-(1- 羟基环丁基）苄基）-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基）-3- 氟苯甲酸 (7A).

[0431] 在 5℃向 4-(1-(2- 氯 -6-(1- 羟基环丁基）苄基）-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基）-3- 氟苯甲酸甲酯 (H-2)(15mg, 0.03mmol) 在 MeOH(2mL) 中的溶液中加入 NaOH(24mg, 0.6mmol) 在水 (0.5mL) 中的溶液。将混合物在 40℃搅拌 16 小时。将所得的混合物真空浓缩，并将残留物经制备性 -HPLC 纯化（乙腈 +0.75‰三氟乙酸在水中的溶液）得到标题化合物 (2mg, 收率 :13.6％)，其为棕色固体。LCMS(ESI) $C_{25}H_{19}ClF_2N_2O_3$ [M+H]$^+$的计算值 :469，实测值 :469；^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.90(1H, d, J = 8.0Hz), 7.81(1H, d, J = 10.5Hz), 7.63(1H, t, J = 7.3Hz), 7.56-7.34(5H, m), 6.90(1H, dd, J = 7.8, 10.8Hz), 5.90(2H, s), 3.37(1H, br s), 2.87-2.77(2H, m), 2.48-2.37(2H, m), 2.22-2.12(1H, m), 1.80-1.69(1H, m).

[0432] 实施例 8A&8B：制备 5- 氟 -4-(4- 氟 -1-(2- 甲基 -6-(三氟甲基）苄基）-1H- 吲唑 -3- 基）-2- 羟基苯甲酸 (8A) 和 5- 氟 -4-(4- 氟 -1-(2-(三氟甲基）苄基）-1H- 吲唑 -3- 基）-2- 羟基苯甲酸 (8B).

[0433] 方案 I

[0434]



[0435] i). 制备 5- 氟 -4-(4- 氟 -1-(2- 甲基 -6-(三氟甲基) 苄基)-1H- 吲唑 -3- 基)-2- 甲氧基苯甲酸甲酯 (I-2) 和 5- 氟 -4-(4- 氟 -1-(2-(三氟甲基) 苄基)-1H- 吲唑 -3- 基)-2- 甲氧基苯甲酸甲酯 (I-3).

[0436] 向 4-(1-(2- 溴 -6-(三氟甲基) 苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 甲氧基苯甲酸甲酯 (I-1)(100mg, 0.18mmol) 在 1,4- 二噁烷 (3mL) 和 H_2O(0.5mL) 中的溶液中加入 $MeB(OH)_2$(41mg, 0.9mmol)、K_3PO_4(153mg, 0.72mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(5mg)。将混合物在 100℃搅拌 16 小时。将溶剂真空除去,并将残留物经制备性 -TLC 纯化 (PE/EtOAc = 5/1) 得到 5- 氟 -4-(4- 氟 -1-(2- 甲基 -6-(三氟甲基) 苄基)-1H- 吲唑 -3- 基)-2- 甲氧基苯甲酸甲酯 (I-2)(40mg, 收率 :45%) 和 5- 氟 -4-(4- 氟 -1-(2-(三氟甲基) 苄基)-1H- 吲唑 -3- 基)-2- 甲氧基苯甲酸甲酯 (I-3)(10mg, 收率 :12%),其为白色固体。

[0437] I-1:LCMS(ESI) $C_{25}H_{19}F_5N_2O_3$ $[M+H]^+$ 的计算值 :491,实测值 :491.

[0438] I-2:LCMS(ESI) $C_{24}H_{17}F_5N_2O_3$ $[M+H]^+$ 的计算值 :477,实测值 :477.

[0439] ii). 制备 5- 氟 -4-(4- 氟 -1-(2- 甲基 -6-(三氟甲基) 苄基)-1H- 吲唑 -3- 基)-2- 羟基苯甲酸 (8A).

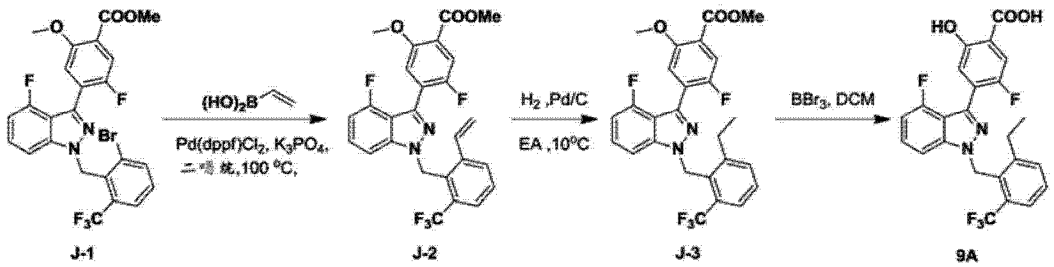
[0440] 在 -30 ℃ 向 5- 氟 -4-(4- 氟 -1-(2- 甲基 -6-(三氟甲基) 苄基)-1H- 吲唑 -3- 基)-2- 甲氧基苯甲酸甲酯 (I-2)(40mg, 0.08mmol) 在 DCM(2mL) 中的溶液中加入 BBr_3(0.12mL, 1.2mmol)。将混合物在 10℃搅拌 16 小时。将所得的混合物真空浓缩。将残留物经制备性 -HPLC 纯化 (乙腈 +0.75‰三氟乙酸在水中的溶液) 得到标题化合物 (7mg, 收率 :18.9%),其为白色固体。LCMS(ESI) $C_{23}H_{15}F_5N_2O_3$ $[M+H]^+$ 的计算值 :463,实测值 :463 ; ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.68(1H, d, J = 8.0Hz), 7.62(1H, d, J = 8.0Hz), 7.45-7.52(2H, m), 7.36-7.41(1H, m), 7.31(1H, d, J = 8.0Hz), 7.01(1H, d, J = 5.6Hz), 6.85-6.90(1H, m), 5.79(2H, s), 2.2(3H, s). MS(ESI) m/z:463 $(M+H^+)$.

[0441] 5- 氟 -4-(4- 氟 -1-(2-(三氟甲基) 苄基)-1H- 吲唑 -3- 基)-2- 羟基苯甲酸 (8B) 按照与如上所述类似的操作制备其可由有机合成领域的技术人员根据本公开来实现。

[0442] 实施例 9A: 制备 4-(1-(2- 乙基 -6-(三氟甲基) 苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 羟基苯甲酸 (9A).

[0443] 方案 J

[0444]



[0445] i). 制备 5- 氟 -4-(4- 氟 -1-(2-(三氟甲基)-6- 乙烯基苄基)-1H- 吲唑 -3- 基)-2- 甲氧基苯甲酸甲酯 (J-2).

[0446] 向 4-(1-(2- 溴 -6-(三氟甲基) 苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 甲氧基苯甲酸甲酯 (J-1)(100mg, 0.18mmol) 在 1,4- 二噁烷 (3mL) 和 H_2O(0.5mL) 中的溶液中加入乙烯基硼酸 (41mg, 0.9mmol)、K_3PO_4(153mg, 0.72mmol) 和 Pd(dppf)Cl_2(5mg, cat.)。将混合物在 100℃搅拌 16 小时。将溶剂真空除去,并将残留物经制备性 -TLC 纯化 (PE/EtOAc = 5/1) 得到标题化合物 (40mg, 收率 :44%),其为白色固体。LCMS(ESI)$C_{26}H_{19}F_5N_2O_3[M+H]^+$的计算值 :503,实测值 :503.

[0447] ii). 制备 4-(1-(2- 乙基 -6-(三氟甲基) 苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 甲氧基苯甲酸甲酯 (J-3).

[0448] 向 5- 氟 -4-(4- 氟 -1-(2-(三氟甲基)-6- 乙烯基苄基)-1H- 吲唑 -3- 基)-2- 甲氧基苯甲酸甲酯 (J-2)(40mg, 0.08mmol) 在 EtOAc(3mL) 中的溶液中加入 Pd/C(100mg, 湿的)。将混合物真空脱气并用氢气气囊净化。将混合物在 10℃搅拌 3 小时并在硅藻土上滤过。将滤液真空浓缩,并将残留物经制备性 -TLC 纯化 (PE/EtOAc = 5/1) 得到标题化合物 (30mg, 收率 :75%),其为黄色固体。LCMS(ESI)$C_{26}H_{21}F_5N_2O_3[M+H]^+$的计算值 :505,实测值 :505.

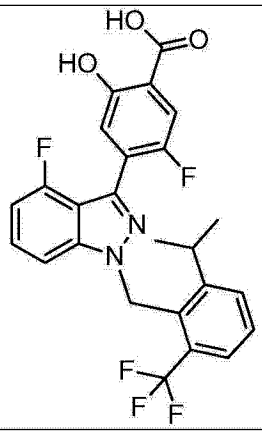
[0449] iii). 制备 4-(1-(2- 乙基 -6-(三氟甲基) 苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 羟基苯甲酸 (9A).

[0450] 在 -30 ℃ 向 4-(1-(2- 乙基 -6-(三氟甲基) 苄基)-4- 氟 -1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 甲氧基苯甲酸甲酯 (J-3)(30mg, 0.06mmol) 在 DCM(2mL) 中的溶液中加入 BBr_3(0.12mL, 1.2mmol)。将混合物在 10℃搅拌 16 小时。将所得的混合物真空浓缩。将残留物经制备性 HPLC 纯化 (乙腈 +0.75‰三氟乙酸在水中的溶液) 得到标题化合物 (5mg, 收率 :17.8%),其为白色固体。LCMS(ESI)$C_{24}H_{17}F_5N_2O_3[M+H]^+$的计算值 :477,实测值 :477 ;$^1H$ NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.70(2H, d, J = 7.6Hz), 7.54-7.62(2H, m), 7.39(1H, br s), 7.30(1H, d, J = 8.53Hz), 6.89(2H, d, J = 15.6Hz), 5.79-5.86(2H, m), 2.68(2H, s), 0.90-0.97(3H, m).

[0451] 显示于表 5 中的下述实施例使用丙 -1- 烯 -2- 基硼酸替代乙烯基硼酸并按照与方案 J 中的实施例 9A 所述类似的操作制备,其可由有机合成领域的技术人员根据本公开来实现。

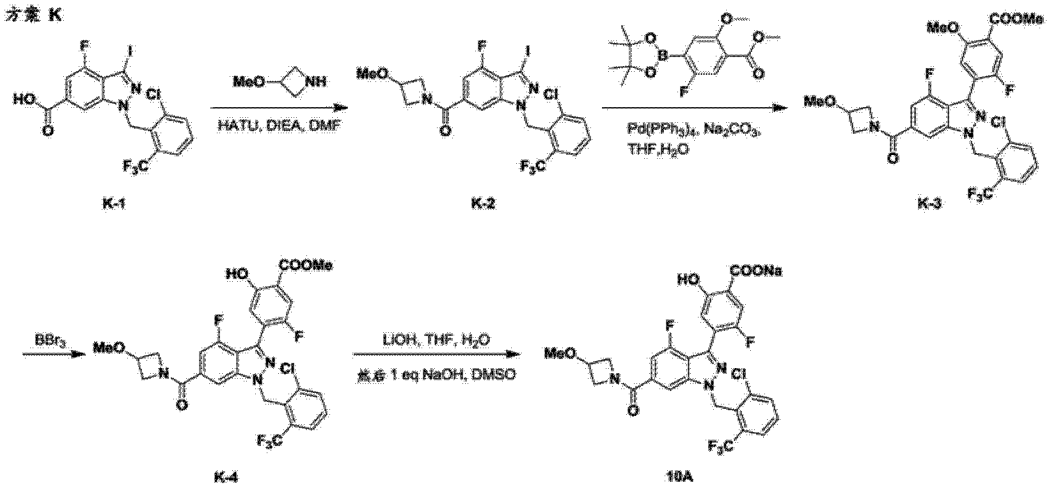
[0452] 表 5

[0453]

	化学名称	结构	LCMS $[M+H]^+$ 实测值
9B	4-(1-(2-氯-6-氟苄基)-4-氟-1H-吲唑-3-基)-5-氟-2-羟基苯甲酸		491

[0454] 实施例 10A：制备 4-(1-(2- 氯 -6-(三氟甲基) 苄基)-4- 氟 -6-(3- 甲氧基氮杂环丁烷 -1- 羰基)-1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 羟基苯甲酸钠 (10A)

[0455]



[0456] i). 制备 (1-(2- 氯 -6-(三氟甲基) 苄基)-4- 氟 -3- 碘 -1H- 吲唑 -6- 基)(3- 甲氧基氮杂环丁烷 -1- 基) 甲酮 (K-2).

[0457] 向 1-(2- 氯 -6-(三氟甲基) 苄基)-4- 氟 -3- 碘 -1H- 吲唑 -6- 羧酸 (K-1)(500mg, 1mmol)、HATU(456mg, 1.2mmol) 和 3- 甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐 (246mg, 2mmol) 在 DMF(10mL) 中的混合物中加入 DIEA(387mg, 3mmol)。将混合物在 40℃搅拌 3 小时，然后倒入 H_2O(50mL) 中。将析出的固体经滤过收集，用水 (20mL x 5) 洗涤并真空干燥得到标题化合物 (543mg, 95.4%)，其为黄色固体，其无需进一步纯化。LCMS(ESI) $C_{20}H_{15}ClF_4IN_3O_2$ $[M+H]^+$ 的计算值 :568，实测值 :568.

[0458] ii). 制备 4-(1-(2- 氯 -6-(三氟甲基) 苄基)-4- 氟 -6-(3- 甲氧基氮杂环丁烷 -1- 羰基)-1H- 吲唑 -3- 基)-5- 氟 -2- 甲氧基苯甲酸甲酯 (K-3).

[0459] 将 (1-(2- 氯 -6-(三氟甲基) 苄基)-4- 氟 -3- 碘 -1H- 吲唑 -6- 基)(3- 甲氧基氮杂环丁烷 -1- 基) 甲酮 (K-2)(540mg, 0.952mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(115mg, 0.1mmol)、

Na_2CO_3(254mg,2.4mmol)和5-氟-2-甲氧基-4-(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(443mg,1.43mmol)在THF(12mL)和H_2O(3mL)中的混合物在70℃在氮气下搅拌16小时。将所得的混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc(30mL x 2)萃取。将合并的萃取物先后用水(50mL x 2)和盐水(80mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残留物在硅胶上经柱色谱纯化(PE/EtOAc=1/1)得到标题化合物(360mg,收率:60.7%),其为黄色固体。LCMS(ESI)$C_{29}H_{23}ClF_5N_3O_5[M+H]^+$的计算值:624,实测值:624.

[0460] iii).制备4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苄基)-4-氟-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-吲唑-3-基)-5-氟-2-羟基苯甲酸甲酯(K-4).

[0461] 在0℃在氮气下向4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苄基)-4-氟-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-吲唑-3-基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酸甲酯(K-3)(180mg,0.29mmol)在DCM(3mL)中的溶液中加入BBr_3(145mg,0.578mmol)在DCM(2mL)中的溶液。将溶液在0℃搅拌30分钟,用MeOH(2mL)淬灭并真空浓缩。将残留物用水(20mL)稀释并用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的萃取物先后用水(30mL x 3)和盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩得到标题化合物的粗产物(180mg),而无进一步纯化。LCMS(ESI)$C_{28}H_{21}ClF_5N_3O_5[M+H]^+$的计算值:610,实测值:610.

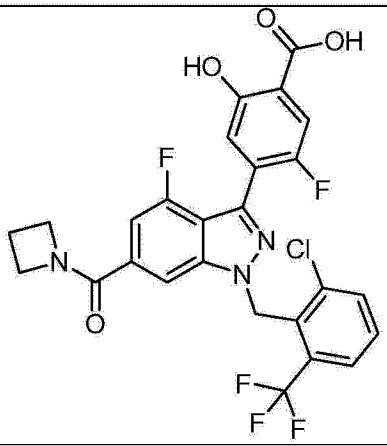
[0462] iv).制备4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苄基)-4-氟-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-吲唑-3-基)-5-氟-2-羟基苯甲酸钠(10A).

[0463] 向4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苄基)-4-氟-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-吲唑-3-基)-5-氟-2-羟基苯甲酸甲酯(K-4)(180mg,0.3mmol)在THF(4mL)中的溶液中加入LiOH(42mg,1.06mmol)在H_2O(1mL)中的溶液。将混合物在室温搅拌16小时,用H_2O(10mL)稀释并用EtOAc(30mL x 2)洗涤。然后将水层酸化至pH=4并用EtOAc(50mL x 2)萃取。将合并的萃取物先后用水(50mL x 2)和盐水(80mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残留物进一步经制备性-HPLC纯化(乙腈+0.75‰三氟乙酸在水中的溶液)得到游离酸(20mg,收率:11.2%),其为白色固体。然后向所述游离酸(20mg,0.034mmol)在DMSO(2mL)中的溶液中加入NaOH溶液(0.5M,0.067mL,0.034mmol)。然后将混合物在室温搅拌30分钟。在将固体完全溶解后,将溶液滤过并将滤液使用冻干浓缩干燥得到标题化合物(9.5mg,收率:45.2%),其为白色固体。对于游离酸:LCMS(ESI)$C_{27}H_{19}ClF_5N_3O_5[M+H]^+$的计算值:596,实测值:596;$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.26(3H,s),3.91(1H,d,J=8.03Hz),4.25-4.38(3H,m),4.56(1H,br s),5.93(2H,s),6.62(1H,d,J=6.02Hz),7.18(1H,d,J=11.04Hz),7.47(1H,d,J=10.04Hz),7.64-7.72(1H,m),7.89(2H,d,J=8.03Hz),8.05(s,1H).

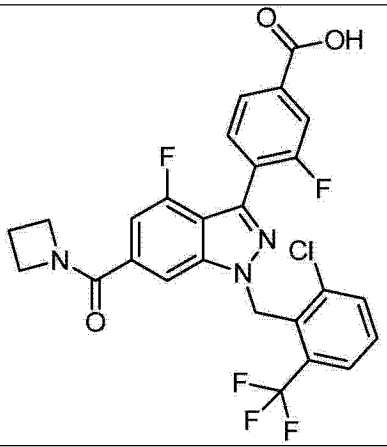
[0464] 显示于表6中的下述实施例按照与方案K中的实施例10A所述相似的操作制备,其可由有机合成领域的技术人员根据本公开来实现。

[0465] 表6

[0466]

	化学名称	结构	LCMS $[M+H]^+$ 实测值
10B	4-(6-(氮杂环丁烷-1-羰基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苄基)-4-氟-1H-吲唑-3-基)-5-氟-2-羟基苯甲酸		566

[0467]

10C	4-(6-(氮杂环丁烷-1-羰基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苄基)-4-氟-1H-吲唑-3-基)-3-氟苯甲酸		550

[0468] 生物测定

[0469] 本发明化合物抑制 RORγT 活性。可使用例如生物化学 TR-FRET 测定来测量激活 RORγT 的活性。在所述测定中，可测量辅助因子－衍生的肽与人 RORγT-配体结合域 (LBD) 的相互作用。TR-FRET 技术是一种灵敏的生物化学近似测定，其将给出关于配体与 LBD 在辅助因子－衍生的肽的存在下的相互作用的信息 (Zhou et al.,Methods 25:54-61,2001)。

[0470] 为了鉴别 RORγT 的新的拮抗剂，开发了采用 RORγT 与其辅助激活因子肽 SRC1_2 的相互作用的测定。该肽模拟了辅助激活因子经其与 LXXLL(SEQ ID NO:1)(例如，NR box) 基序 (motif) 的相互作用而募集至 RORγT(Xie et al.,J.Immunol.175:3800-09,2005；Kurebayashi et al.,Biochem.Biophys.Res.Commun.315:919-27,2004；Jin et al.,Mol.Endocrinology 24:923-29,2010)。RORγ－配体结合域 TR-FRET 测定根据如下程序运行。

[0471] 在 SF9 细胞中使用杆状病毒表达系统表达 HIS-标记的 RORγ-LBD。RORγ-LBD 蛋白通过谷胱甘肽琼脂糖色谱纯化。单独地，将未表达任何重组蛋白的 SF9 细胞裂解，并以 0.25μL 细胞裂解产物 (来自 10,000 个 SF9 细胞)/nM 纯化蛋白将细胞裂解产物加入到经纯化的 RORγ-LBD 中。然后在 384 孔测定板中将混合物在检测缓冲液 (50mM Tris pH 7.0，50mM KCl，1mM EDTA，0.1mM DTT) 中稀释以得到最终浓度为 3nM 的 RORγ-LBD 蛋白。

[0472] 使用声波移液技术(Acoustic Droplet Ejection technology)通过Echo 550液体处理器(Labcyte,CA),将待测化合物注射到测定板中。

[0473] 在测定缓冲液中制备来自辅助激活因子SRC1的生物素化的-LXXLL肽(生物素-CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS)(SEQ ID NO:2)的储备液并加入到各孔中(100nM最终浓度)。还将铕标记的抗-HIS抗体(1.25nM最终浓度)和APC结合的链亲和素(Streptavidin)(8nM最终浓度)加入到各孔中。

[0474] 最终的检测混合物在4℃孵育过夜,并在Envision读板器上测量荧光信号:(激发过滤器=340nm;APC发射=665nm;铕发射=615nm;分色镜=D400/D630;延迟时间=100μs,积分时间=200μs)。由665nm处的荧光信号除以615nm处的荧光信号的商计算测试化合物的IC_{50}值。

[0475] 生物学数据

[0476] 下表列出了本发明公开的生物学数据:

[0477]

实施例	Fret IC_{50}(nM)
1A	142
1B	2293
1C	39
1D	65
1E	219
1F	1553
1G	725
1H	358
1I	8228
1J	>10000
1K	>10000
1L	2122
1M	3102
1N	>10000
1O	1188

1P	>10000
1Q	3792
1R	4306
1S	3708
1T	1916
1U	9120
1V	2170
1W	4199

[0478]

1X	3264
1Y	599
1Z	380
1AA	4
2A	283
2B	33
3A	4855
3B	7174
3C	1375
3D	2735
3E	959
3F	3861
3G	89
3H	775
4A	4

4B	72
4C	4443
4D	497
4E	659
4F	211
4G	345
4H	323
4I	1338
4J	531
4M	13
4K	3350
4L	15
5A	30
6A	24
7A	380

[0479]

8A	15
8B	93
9A	175
9B	17
10A	4
10B	1
10C	3

[0001]

序列表

<110> 默沙东公司(MERCK SHARP & DOHME CORP.)

<120> 作为 RORγT 抑制剂的 N-烷基化吲哚和吲唑化合物及其用途

<130> 153323287W01

<150> PCT/CN2012/080134
<151> 2012-08-15

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SRC1_2 肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> Xaa 能够为任何天然存在的氨基酸

<400> 1

Leu Xaa Xaa Leu Leu
1 5

<210> 2
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SRC1_2 肽

<400> 2

Cys Pro Ser Ser His Ser Ser Leu Thr Glu Arg His Lys Ile Leu His
1 5 10 15

Arg Leu Leu Gln Glu Gly Ser Pro Ser
20 25