



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104853757 A

(43) 申请公布日 2015. 08. 19

(21) 申请号 201380053463. 8

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013. 08. 14

A61K 31/5377(2006. 01)

C07D 471/04(2006. 01)

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2012/080131 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/US2013/054887 2013. 08. 14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/028589 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 D·张 N·安东尼

B·拉波因特 Y·田

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

权利要求书14页 说明书146页

序列表1页

(54) 发明名称

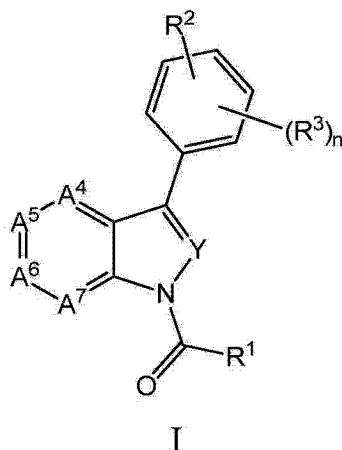
作为 ROR γ T 抑制剂的 4- 杂芳基取代的苯甲酸化合物及其用途

(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 ROR γ T- 介导的疾病或病症。



1. 式 I 的化合物



或其药用盐或溶剂化物,

其中:

Y 为 CH、CR^a或 N;

n = 0、1、2、3 或 4;

A⁴为 CR⁴或 N,

A⁵为 CR⁵或 N,

A⁶为 CR⁶或 N,

A⁷为 CR⁷或 N,

条件是 A⁴-A⁷中的不多于两个可为 N;

R^a为 (C₁₋₄) 烷基或 (C₃₋₇) 环烷基;

R¹为

(i) (C₃₋₁₂) 碳环基 (C₀₋₄) 烷基;

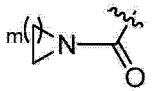
(ii) 4- 至 12- 元杂环基 (C₀₋₄) 烷基, 或

(iii) (C₁₋₄) 烷氧基,

其各自任选取代有一个、两个、三个、四个或五个 R⁸;

R²为羟基羰基、羟基羰基 (C₁₋₁₀) 烷基、(C₁₋₁₀) 烷基磺酰氧基氨基羰基或氨基甲酰基;

R³为氢、卤素、氰基、硝基、羟基、(C₁₋₄) 烷基羰基氧基、(C₁₋₄) 烷基磺酰基氨基、(C₁₋₄) 烷基羰基氨基、(C₀₋₄) 烷基氨基、(C₁₋₄) 烷基、羟基 (C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₄) 烷氧基, 其中 (C₁₋₄) 烷基和 (C₁₋₄) 烷氧基任选取代有一个或多个卤素;

R⁴-R⁷独立为氢、卤素、氨基、氰基、羟基、(C₁₋₃) 烷氧基、(C₁₋₄) 烷基、(C₀₋₁₀) 烷基氨基羰基、(C₀₋₆) 烷基氧基羰基氨基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₆) 烷基羰基氨基、(C₁₋₄) 烷基氨基、氨基 (C₁₋₄) 烷基或甲醛基, 其中 (C₁₋₃) 烷氧基、(C₁₋₄) 烷基、(C₀₋₁₀) 烷基) 氨基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基氨基和氨基 (C₁₋₄) 烷基任选取代有一个或多个卤素、羟基或 (C₁₋₃) 烷氧基; 或具有式  的基团, 其任选取代有一个或多个下述基团: (C₁₋₁₀) 烷

基、卤素、氨基、氰基、羟基、(C₁₋₃) 烷氧基, 且其中 m 为 1、2、3 或 4;

R⁶为:

(i) (C₃₋₇) 环烷基或 (C₃₋₅) 杂环烷基, 其均任选取代有选自下述的一个或多个基团: 卤

素、氨基、氨基 (C₁₋₄) 烷基、氰基、硝基、羟基、氧代 (= O)、H₂NC(O)、(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₃) 烷氧基, 其中 (C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基和 (C₁₋₃) 烷氧基任选取代有一个或多个卤素、氨基或羟基;

(ii) (C₂₋₉) 杂芳基, 其任选取代有选自下述的一个或多个基团: 卤素、氨基、氨基 (C₁₋₄) 烷基、氰基、硝基、羟基、氧代 (= O)、H₂NC(O)、(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₃) 烷氧基, 其中 (C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基和 (C₁₋₃) 烷氧基任选取代有一个或多个卤素、氨基或羟基;

(iii) (C₆₋₁₄) 芳基, 其任选取代有选自下述的一个或多个基团: 卤素、氨基、氨基 (C₁₋₄) 烷基、氰基、硝基、羟基、氧代 (= O)、H₂NC(O)、(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₃) 烷氧基, 其中 (C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基和 (C₁₋₃) 烷氧基任选取代有一个或多个卤素、氨基或羟基;

(iv) (C₃₋₅) 杂环烷基羰基或 (C₃₋₅) 杂环烷基羰基 (C₁₋₄) 烷基, 其任选取代有选自下述的一个或多个基团: 卤素、氨基、氨基 (C₁₋₄) 烷基、氰基、硝基、羟基、氧代 (= O)、H₂NC(O)、(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₃) 烷氧基, 其中 (C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基和 (C₁₋₃) 烷氧基任选取代有一个或多个卤素、氨基或羟基;

(v) (C₃₋₅) 杂环烷基氨基, 其任选取代有选自下述的一个或多个基团: 卤素、氨基、氨基(C₁₋₄) 烷基、氰基、硝基、羟基、氧代(=O)、H₂NC(O)、(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二)(C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或(C₁₋₃) 烷氧基, 其中(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二)(C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基和(C₁₋₃) 烷氧基任选取代有一个或多个卤素、氨基或羟基;

(vi) (C₃₋₅) 环烷基氨基羰基或二 (C₃₋₅) 环烷基氨基羰基, 其任选取代有选自下述的一个或多个基团: 卤素、氨基、氨基 (C₁₋₄) 烷基、氰基、硝基、羟基、氧代 (= O)、H₂NC(O)、(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₃) 烷氧基, 其中 (C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基和 (C₁₋₃) 烷氧基任选取代有一个或多个卤素、氨基或羟基;

(vii) (C₃₋₅) 环烷基羰基氨基, 其任选取代有选自下述的一个或多个基团: 卤素、氨基、氨基 (C₁₋₄) 烷基、氰基、硝基、羟基、氧代 (= O)、H₂NC(O)、(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₃) 烷氧基, 其中 (C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基和 (C₁₋₃) 烷氧基任选取代有一个或多个卤素、氨基或羟基;

(viii) (C₃₋₅) 环烷基 (C₁₋₄) 烷基, 其任选取代有选自下述的一个或多个基团: 卤素、氨基、氨基 (C₁₋₄) 烷基、氰基、硝基、羟基、氧代 (= O)、H₂NC(O)、(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₃) 烷氧基, 其中 (C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基和 (C₁₋₃) 烷氧基任选取代有一个或多个卤素、氨基或羟基;

(ix) (C₃₋₅) 环烷基氨基, 其任选取代有选自下述的一个或多个基团: 卤素、氨基、氨基 (C₁₋₄) 烷基、氰基、硝基、羟基、氧代 (= O)、H₂NC(O)、(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₃) 烷氧基, 其中 (C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基和 (C₁₋₃) 烷氧基任选取代有一个或多个卤素、氨基或羟基;

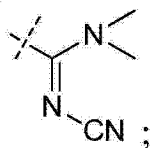
(x) (C₃₋₅) 环烷基羰基, 其任选取代有选自下述的一个或多个基团: 卤素、氨基、氨基 (C₁₋₄) 烷基、氰基、硝基、羟基、氧代 (= O)、H₂NC(O)、(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基

氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₃) 烷氧基, 其中 (C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基和 (C₁₋₃) 烷氧基任选取代有一个或多个卤素、氨基或羟基;

(xi) (C₂₋₉) 杂芳基 (C₁₋₄) 烷基, 其任选取代有选自下述的一个或多个基团: 卤素、氨基、氨基 (C₁₋₄) 烷基、氰基、硝基、羟基、氧代 (= O)、H₂NC(O)、(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₃) 烷氧基, 其中 (C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基和 (C₁₋₃) 烷氧基任选取代有一个或多个卤素、氨基或羟基;

(xii) (C₂₋₉) 杂芳基羰基, 其任选取代有选自下述的一个或多个基团: 卤素、氨基、氨基 (C₁₋₄) 烷基、氰基、硝基、羟基、氧代 (= O)、H₂NC(O)、(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₃) 烷氧基, 其中 (C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基和 (C₁₋₃) 烷氧基任选取代有一个或多个卤素、氨基或羟基;

(xiii)



(xiv) (C₂₋₄) 炔基, 其任选取代有一个或多个 (C₁₋₄) 烷基, 所述 (C₁₋₄) 烷基可取代有羟基或氨基; 或

(xv) (C₁₋₆) 烷氧基羰基氨基,

(C₁₋₆) 烷基羰基氨基,

(C₁₋₆) 烷基磺酰基氨基 (C₀₋₄) 烷基,

(C₁₋₆) 烷基氨基羰基氨基,

(C₁₋₆) 烷氧基羰基氨基 (C₀₋₄) 烷基,

羟基羰基 (C₁₋₄) 烷基氨基,

羟基羰基,

(C₁₋₆) 烷基氨基,

(C₁₋₆) 烷氧基氨基,

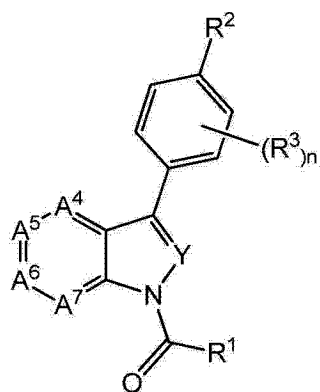
(C₀₋₆) 烷基氨基羰基 (C₁₋₆) 烷基, 或

二 (C₁₋₆) 烷基氨基羰基 (C₁₋₆) 烷基,

它们各自任选取代有一个或多个 (C₁₋₄) 烷基、羟基或氨基; 和

R⁸ 为卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、氧代 (= O)、H₂NC(O)-、二 (C₁₋₃) 烷基氨基、(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基、(C₃₋₇) 环烷基、(C₃₋₅) 杂环烷基、(C₁₋₄) 烯基、(C₃₋₆) 环烷氧基或 (C₁₋₃) 烷氧基, 其中 (C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基和 (C₁₋₃) 烷氧基任选取代有一个、两个或三个卤素。

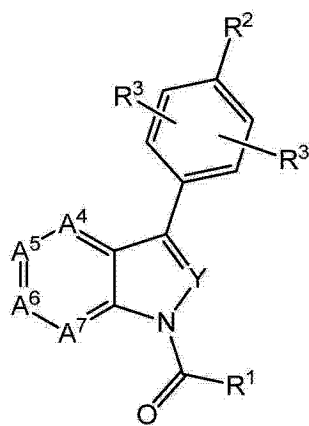
2. 权利要求 1 的化合物, 其具有式 Ia



Ia

或其药用盐或溶剂化物。

3. 权利要求 1 的化合物, 其具有式 Ib

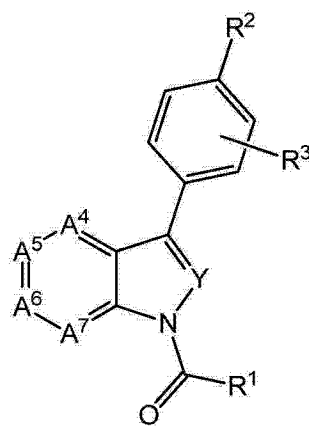


Ib

或其药用盐或溶剂化物。

4. 权利要求 3 的化合物, 其中 Y 为 N。

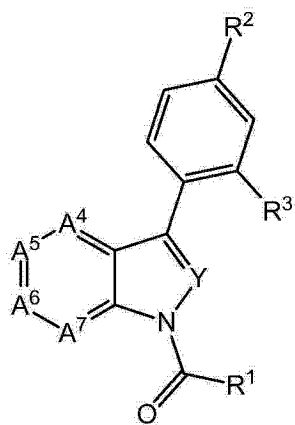
5. 权利要求 3 的化合物, 其具有式 Ic



Ic

或其药用盐或溶剂化物。

6. 权利要求 5 的化合物, 其具有式 Id

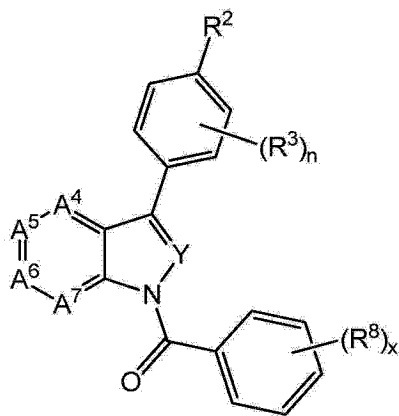


Id

或其药用盐或溶剂化物。

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, 其具有式 Ie

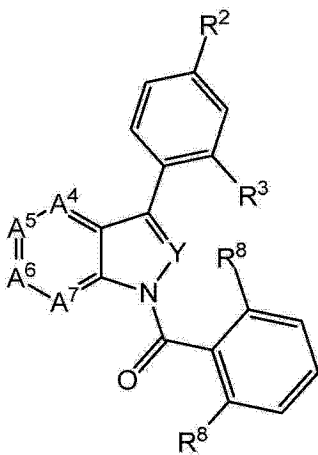


Ie

其中 x 为 0、1、2、3、4 或 5；

或其药用盐或溶剂化物。

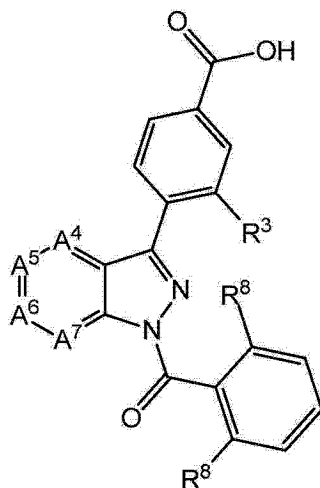
9. 权利要求 8 的化合物, 其具有式 If



If

或其药用盐或溶剂化物。

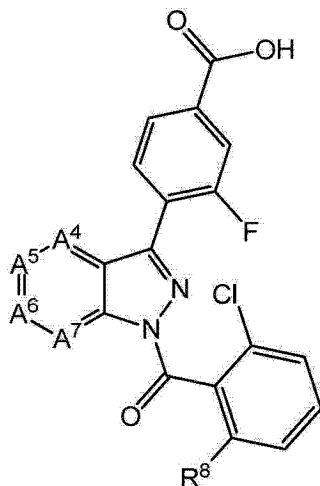
10. 权利要求 9 的化合物, 其具有式 Ig



Ig

或其药用盐或溶剂化物。

11. 权利要求 10 的化合物, 其具有式 Ih



Ih

或其药用盐或溶剂化物。

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 、 N 、 CR^6 、 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 1 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、两个、三个、四个或五个 R^8 ;
- (ii) (C_{2-9}) 杂芳基 (C_{0-4}) 烷基, 其任选取代有一个、两个、三个、四个或五个 R^8 ; 或
- (iii) (C_{6-14}) 芳基 (C_{0-4}) 烷基, 其任选取代有一个、两个、三个、四个或五个 R^8 。

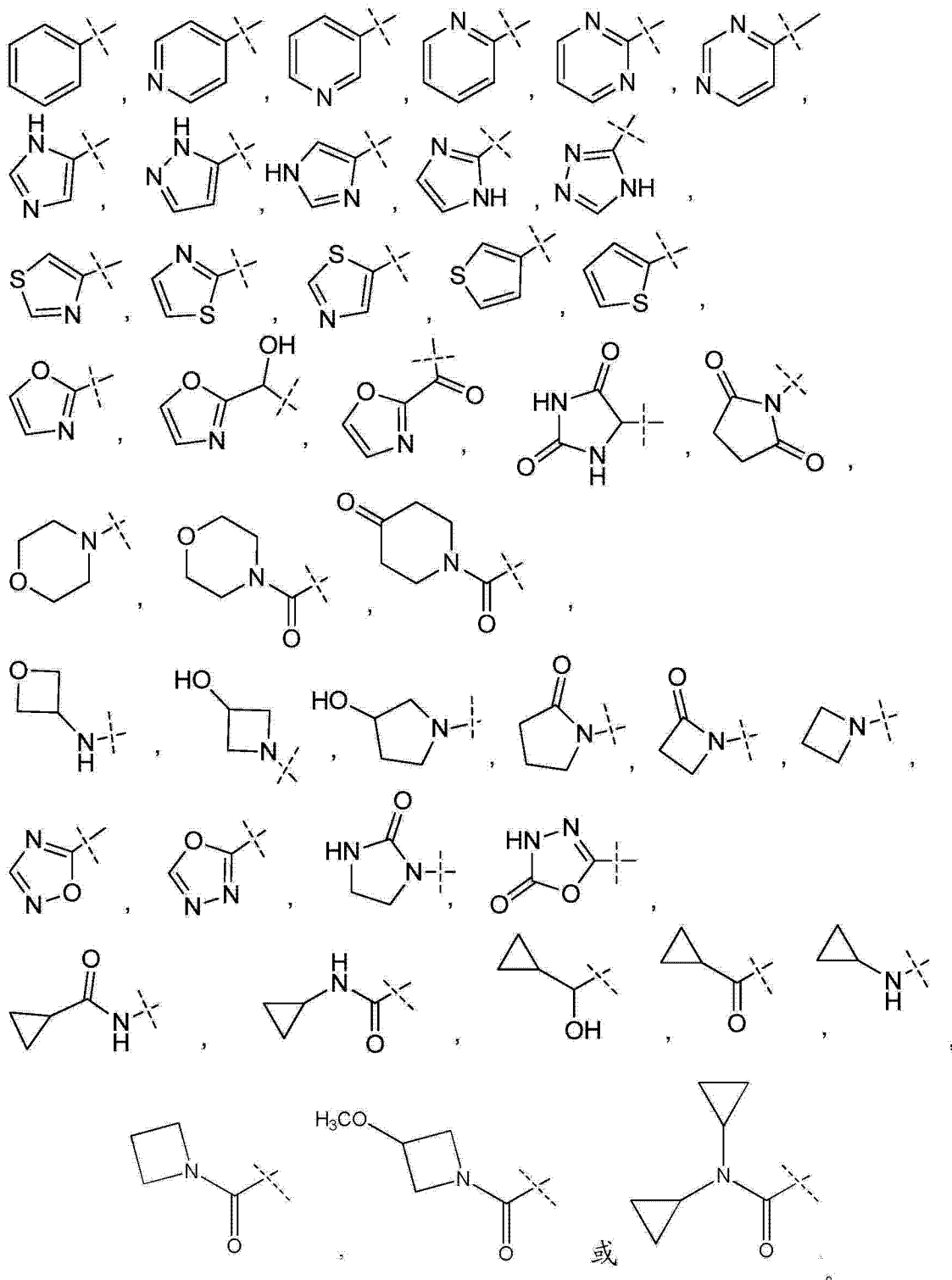
15. 权利要求 14 的化合物, 其中 R^1 为 (i) (C_{2-9}) 杂芳基, 或 (ii) (C_{6-14}) 芳基, 其任选取代有一个、两个、三个、四个或五个 R^8 。

16. 权利要求 15 的化合物, 其中 R^1 为 (C_{6-14}) 芳基, 其任选取代有一个或两个 R^8 。

17. 权利要求 16 的化合物, 其中 R^1 为苯基, 其任选取代有一个或两个 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, 其中 R^6 为



20. 权利要求 1 的化合物, 选自:

(E)-4-(1-(2-氯-6-(丙-1-烯基)苯甲酰基)-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)苯甲酰基)-4-甲酰基-1H-吡唑-3-基)苯甲酸;

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-1H-吡唑-7-羧酸；

4-(1-(2-氯-6-环丙氧基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)苯甲酸；

3-氟-4-(1-(2-苯基丙酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸；

3-氟-4-[1-(甲氧基乙酰基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸；

3-氟-4-[1-(吡啶-3-基羰基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸；

3-氟-4-{1-[(2-氧代吡咯烷-1-基) 乙酰基]-1H-吡唑-3-基}苯甲酸；

3-氟-4-[1-(萘-1-基羰基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸；

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

4-{1-[(2-溴-3-甲基苯基) 羰基]-1H-吡唑-3-基}-3-氟苯甲酸；

4-[1-(2,3-二氢-1H-茚-4-基羰基)-1H-吡唑-3-基]-3-氟苯甲酸；

4-(1-{[3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]羰基}-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸；

4-[1-(2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-基羰基)-1H-吡唑-3-基]-3-氟苯甲酸；

4-[1-(1-苯并呋喃-7-基羰基)-1H-吡唑-3-基]-3-氟苯甲酸；

4-{1-[(2-溴-3-氯苯基) 羰基]-1H-吡唑-3-基}-3-氟苯甲酸；

3-氟-4-(1-(四氢呋喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸；

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

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉-4-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸；

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(4-氧代哌啶-1-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸；

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

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-2-(甲基磺酰氨基)苯甲酸；

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

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

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(环丙基氨基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸；

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸；

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸；

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-吗啉代-1H-吡唑-3-基)苯甲酸；

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(甲氧基羰基氨基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸；

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(N-甲基乙酰氨基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸；

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(环丙烷甲酰氨基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸；

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(甲基磺酰氨基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸；

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-甲基脒基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸；

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

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(N-甲基甲基磺酰氨基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸；

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(1,3-二甲基脒基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸；

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-氧代-咪唑烷-1-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸；

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-氧代氮杂环丁烷-1-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸；

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

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸；

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-氧代吡咯烷-1-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸；

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

3-(4-羧基苯基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-6-羧酸；

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(环丙基氨基甲酰基)-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)苯甲酰基)-6-(环丙基(甲基)氨基甲酰基)-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)苯甲酰基)-6-(环丙基(羟基)甲基)-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)苯甲酰基)-6-(环丙烷-羰基)-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)苯甲酰基)-6-(羟基(噁唑-2-基)甲基)-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)苯甲酰基)-6-(噁唑-2-羰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡

啉-3-基)-3-氟苯甲酸;

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(5-甲基噁唑-2-基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸钠;

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(5-甲基噁唑-2-基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸;

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

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

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

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

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸;

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

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

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

4-(6-(5-溴噁唑-2-基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸;

(E)-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(N'-氰基-N,N-二甲基甲脒基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸;

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸;

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸;

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸;

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

4-(1-(2-氯-6-三氟苯甲酰基)-6-(噁唑-2-基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸;

4-[1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羰基}-6-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-1H-吡啶-3-基]苯甲酸;

4-[1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羰基}-6-(5-甲基噻吩-3-基)-1H-吡啶-3-基]

苯甲酸；

4-(1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羰基}-6-嘧啶-2-基-1H-吡唑-3-基)苯甲酸；

4-(1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羰基}-6-嘧啶-4-基-1H-吡唑-3-基)苯甲酸；

4-[1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羰基}-6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸；

4-[1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羰基}-6-(1,3-噻唑-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸；

4-(6-[4-(氨基甲基)吡啶-2-基]-1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羰基}-1H-吡唑-3-基)苯甲酸；

4-(1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羰基}-6-吡啶-2-基-1H-吡唑-3-基)苯甲酸；

4-[1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羰基}-6-(1,3-噻唑-5-基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸；

4-(1-(2-氯-6-三氟苯甲酰基)-6-(噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸；

4-(1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羰基}-6-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)苯甲酸；

4-[1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羰基}-6-(4-氰基苯基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸；

4-[1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羰基}-6-(3-氰基苯基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸；

4-[1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羰基}-6-(2-氰基苯基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸；

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

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

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

4-[1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羰基}-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸；

4-(1-(2-氯-6-三氟苯甲酰基)-6-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯；

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

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2,5-二氧代咪唑烷-4-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸；

4-(5-(叔丁氧基羰基氨基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

4-(6-(叔丁氧基羰基氨基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸;

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(甲基氨基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸;

4-(5-乙酰氨基-1-(2-氯-6-(三氟甲基)-苯甲酰基)-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)苯甲酰基)-5-(甲基氨基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸;

4-(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸;

4-(1-(2-氯-6-乙烯基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸;

4-(1-(2-氯-6-(丙-1-烯-2-基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸;

4-(1-(6-氯-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-羰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸;

4-(1-(2-(二甲基氨基)-6-甲基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸;

4-(4-氯-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸;

4-(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸;

4-(1-(2-氯-6-环丁基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸;

4-(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸;

4-(1-(2-氯-6-吗啉代苯甲酰基)-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)苯甲酰基)-6-(3-甲基吗啉-4-羰基)-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)苯甲酰基)-6-(3,5-二甲基吗啉-4-羰基)-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)苯甲酰基)-6-(2-甲氧基乙基氨基)-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)苯甲酰基)-2-甲基-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸;

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

4-(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3,5-二氟苯甲酸;

4-(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3,5-二氟苯甲酸;

4-(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-3,5-二氟苯甲酸;

4-(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-3,5-二氟苯甲酸;

4-(1-(2-氯-6-环丁基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3,5-二氟苯甲酸;

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(1,3-噁嗪烷-3-羰基)-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)苯甲酰基)-6-(咪唑烷-3-羰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

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

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

4-(6-(2-氨基-2-氧代乙基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

4-(6-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)-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)苯甲酰基)-6-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)-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)苯甲酰基)-6-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-咪唑-3-基)-3-氟苯甲酸；

4-(1-(2-氯-4-(2-甲氧基乙氧基)-6-甲基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

4-(1-(2-氯-6-甲基-4-吗啉代苯甲酰基)-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)苯甲酰基)-6-(二环丙基氨基甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

4-(1-(4-氨基-2-氯-6-甲基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

4-(1-(2-氯-6-环戊基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；
和

4-(1-(2-氯-6-环丁基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3,5-二氟苯甲酸。

21. 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，以及一种或多种药用赋形剂。

22. 权利要求 21 的药物组合物，还包含至少一种额外的治疗活性剂。

23. 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 γ t (ROR γ T) 介导的疾病或病症的药物中的用途。

24. 治疗受试者中由 ROR γ T 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所述受试者中由 ROR γ T 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。

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

26. 权利要求 25 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 ROR γ T 抑制剂的 4- 杂芳基取代的苯甲酸化合物及其用途

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 ROR γ T,在 Th17 细胞中高度表达 (He et al., Immunity 9:797-806, 1998)。ROR γ T 属于细胞核激素受体超家族 (Hirose et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 205:1976-1983, 1994)。ROR γ T 为 ROR γ 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 ROR γ 不同的是, ROR γ T 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 ROR γ T 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, GFP 在小肠固有层 (LP) 的约 10% 的 CD4+T 细胞中组成型表达,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 ROR γ T 的小鼠中, Th17 细胞的数量在 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 ROR γ T 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 ROR γ T 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 ROR α 牵涉于 Th17 分化和稳定中 (Yang et al., Immunity 28:29-39, 2008)。

[0004] 最近,显示出 ROR γ T 在非-Th17 淋巴细胞中发挥关键作用。在这些研究中, ROR γ T 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 ROR γ 基因中断防止结肠炎进展 (Buonocore et al., Nature 464:1371-1375, 2010)。此外,显示出 ROR γ T 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 ROR γ T 表达和分泌,这表明 ROR γ T 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 ROR γ T 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 ROR γ 基因的基因切除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 ROR γ T 是 Th17- 细胞和非 -Th17 细胞中关键的调节剂,对 ROR γ T 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)。ROR γ T 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 ROR α 的同时抑制增强所述抑制作用。

[0007] 已经报道了调节 ROR γ T 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- 氧合的固醇类 (Wang et al., J. Biol. Chem. 285:5013-5025, 2009) 和描述于 EP2181710A1 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。

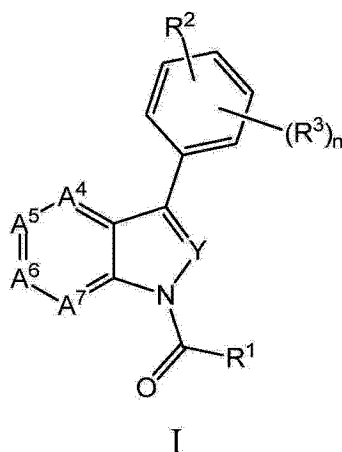
发明内容

[0010] 本发明提供了改变辅助调节蛋白与 ROR γ T 的相互作用且由此拮抗 ROR γ T- 介导的转录活性的化合物,该化合物在治疗 ROR γ T- 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]



[0013] 或其药用盐或溶剂化物,

[0014] 其中:

[0015] Y 为 CH、CR^a或 N;

[0016] n = 0、1、2、3 或 4;

[0017] A⁴为 CR⁴或 N,

[0018] A⁵为 CR⁵或 N,

[0019] A⁶为 CR⁶或 N,

[0020] A⁷为 CR⁷或 N,

[0021] 条件是 A⁴-A⁷中的不多于两个可为 N;

[0022] R^a为 (C₁₋₄) 烷基或 (C₃₋₇) 环烷基;

[0023] R¹为

[0024] (i) (C₃₋₁₂) 碳环基 (C₀₋₄) 烷基;

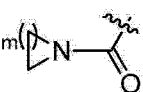
[0025] (ii) 4- 至 12- 元杂环基 (C₀₋₄) 烷基, 或

[0026] (iii) (C₁₋₄) 烷氧基,

[0027] 其各自任选取代有一个、两个、三个、四个或五个 R⁸;

[0028] R²为羟基羰基、羟基羰基 (C₁₋₁₀) 烷基、(C₁₋₁₀) 烷基磺酰氧基 (sulfoxy) 氨基羰基或氨基甲酰基;

[0029] R³为氢、卤素、氰基、硝基、羟基、(C₁₋₄) 烷基羰基氧基、(C₁₋₄) 烷基磺酰基氨基、(C₁₋₄) 烷基羰基氨基、(C₀₋₄) 烷基氨基、(C₁₋₄) 烷基、羟基 (C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₄) 烷氧基, 其中 (C₁₋₄) 烷基和 (C₁₋₄) 烷氧基任选取代有一个或多个卤素;

[0030] R⁴-R⁷独立为氢、卤素、氨基、氰基、羟基、(C₁₋₃) 烷氧基、(C₁₋₄) 烷基、(C₀₋₁₀) 烷基氨基羰基、(C₀₋₆) 烷基氧基羰基氨基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₆) 烷基羰基氨基、(C₁₋₄) 烷基氨基、氨基 (C₁₋₄) 烷基或甲醛, 其中 (C₁₋₃) 烷氧基、(C₁₋₄) 烷基、(C₀₋₁₀) 烷基) 氨基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基氨基和氨基 (C₁₋₄) 烷基任选取代有一个或多个卤素、羟基或 (C₁₋₃) 烷氧基; 或具有式  的基团, 其任选取代有一个或多个下述基团:

(C₁₋₁₀) 烷基、卤素、氨基、氰基、羟基、(C₁₋₃) 烷氧基, 且其中 m 为 1、2、3 或 4;

[0031] 此外, R⁶为

[0032] (i) (C₃₋₇) 环烷基或 (C₃₋₅) 杂环烷基, 其均任选取代有选自下述的一个或多个基团:

卤素、氨基、氨基 (C₁₋₄) 烷基、氰基、硝基、羟基、氧代 (= O)、H₂NC(O)、(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二)(C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₃) 烷氧基, 其中 (C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二)(C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基和 (C₁₋₃) 烷氧基任选取代有一个或多个卤素、氨基或羟基;

[0033] (ii) (C₂₋₉) 杂芳基, 其任选取代有选自下述的一个或多个基团: 卤素、氨基、氨基(C₁₋₄) 烷基、氰基、硝基、羟基、氧代(=O)、H₂NC(O)、(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二)(C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或(C₁₋₃) 烷氧基, 其中(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二)(C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基和(C₁₋₃) 烷氧基任选取代有一个或多个卤素、氨基或羟基;

[0034] (iii) (C₆₋₁₄) 芳基, 其任选取代有选自下述的一个或多个基团: 卤素、氨基、氨基(C₁₋₄) 烷基、氰基、硝基、羟基、氧代(=O)、H₂NC(O)、(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二)(C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或(C₁₋₃) 烷氧基, 其中(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二)(C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基和(C₁₋₃) 烷氧基任选取代有一个或多个卤素、氨基或羟基;

[0035] (iv) (C₃₋₅) 杂环烷基羰基或 (C₃₋₅) 杂环烷基羰基 (C₁₋₄) 烷基, 其任选取代有选自下述的一个或多个基团: 卤素、氨基、氨基 (C₁₋₄) 烷基、氰基、硝基、羟基、氧代 (= O)、H₂NC(O)、(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₃) 烷氧基, 其中 (C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基和 (C₁₋₃) 烷氧基任选取代有一个或多个卤素、氨基或羟基;

[0036] (v) (C₃₋₅) 杂环烷基氨基, 其任选取代有选自下述的一个或多个基团: 卤素、氨基、氨基 (C₁₋₄) 烷基、氰基、硝基、羟基、氧代 (= O)、H₂NC(O)、(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₃) 烷氧基, 其中 (C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基和 (C₁₋₃) 烷氧基任选取代有一个或多个卤素、氨基或羟基;

[0037] (vi) (C₃₋₅) 环烷基氨基羰基或二 (C₃₋₅) 环烷基氨基羰基, 其任选取代有选自下述的一个或多个基团: 卤素、氨基、氨基 (C₁₋₄) 烷基、氰基、硝基、羟基、氧代 (= O)、H₂NC(O)、(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₃) 烷氧基, 其中 (C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基和 (C₁₋₃) 烷氧基任选取代有一个或多个卤素、氨基或羟基;

[0038] (vii) (C₃₋₅) 环烷基羰基氨基, 其任选取代有选自下述的一个或多个基团: 卤素、氨基、氨基 (C₁₋₄) 烷基、氰基、硝基、羟基、氧代 (= O)、H₂NC(O)、(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₃) 烷氧基, 其中 (C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基和 (C₁₋₃) 烷氧基任选取代有一个或多个卤素、氨基或羟基;

[0039] (viii) (C₃₋₅) 环烷基 (C₁₋₄) 烷基, 其任选取代有选自下述的一个或多个基团: 卤素、氨基、氨基 (C₁₋₄) 烷基、氰基、硝基、羟基、氧代 (= O)、H₂NC(O)、(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₃) 烷氧基, 其中 (C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基和 (C₁₋₃) 烷氧基任选取代有一个或多个卤素、氨基或羟基;

[0040] (ix) (C₃₋₅) 环烷基氨基, 其任选取代有选自下述的一个或多个基团: 卤素、氨基、氨基 (C₁₋₄) 烷基、氰基、硝基、羟基、氧代 (= O)、H₂NC(O)、(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₃) 烷氧基, 其中 (C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基和 (C₁₋₃) 烷氧基任选取代有一个或多个卤素、氨基或羟基;

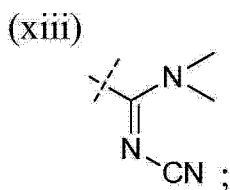
[0041] (x) (C₃₋₅) 环烷基羰基, 其任选取代有选自下述的一个或多个基团: 卤素、氨基、氨基 (C₁₋₄) 烷基、氰基、硝基、羟基、氧代 (= O)、H₂NC(O)、(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基

氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₃) 烷氧基, 其中 (C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基和 (C₁₋₃) 烷氧基任选取代有一个或多个卤素、氨基或羟基;

[0042] (xi) (C₂₋₉) 杂芳基 (C₁₋₄) 烷基, 其任选取代有选自下述的一个或多个基团: 卤素、氨基、氨基 (C₁₋₄) 烷基、氰基、硝基、羟基、氧代 (= O)、H₂NC(O)、(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₃) 烷氧基, 其中 (C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基和 (C₁₋₃) 烷氧基任选取代有一个或多个卤素、氨基或羟基;

[0043] (xii) (C₂₋₉) 杂芳基羰基, 其任选取代有选自下述的一个或多个基团: 卤素、氨基、氨基 (C₁₋₄) 烷基、氰基、硝基、羟基、氧代 (= O)、H₂NC(O)、(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基或 (C₁₋₃) 烷氧基, 其中 (C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基和 (C₁₋₃) 烷氧基任选取代有一个或多个卤素、氨基或羟基;

[0044]



[0045] (xiv) (C₂₋₄) 炔基, 其任选取代有一个或多个 (C₁₋₄) 烷基, 该 (C₁₋₄) 烷基可取代有羟基或氨基; 或

[0046] (xv) (C₁₋₆) 烷氧基羰基氨基,

[0047] (C₁₋₆) 烷基羰基氨基,

[0048] (C₁₋₆) 烷基磺酰基氨基 (C₀₋₄) 烷基,

[0049] (C₁₋₆) 烷基氨基羰基氨基,

[0050] (C₁₋₆) 烷氧基羰基氨基 (C₀₋₄) 烷基,

[0051] 羟基羰基 (C₁₋₄) 烷基氨基,

[0052] 羟基羰基,

[0053] (C₁₋₆) 烷基氨基,

[0054] (C₁₋₆) 烷氧基氨基,

[0055] (C₀₋₆) 烷基氨基羰基 (C₁₋₆) 烷基, 或

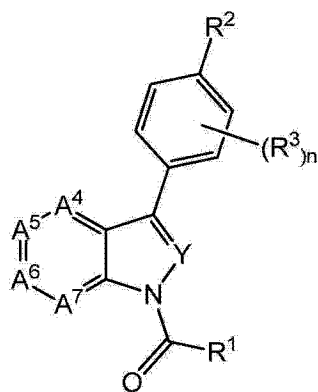
[0056] 二 (C₁₋₆) 烷基氨基羰基 (C₁₋₆) 烷基,

[0057] 它们各自任选取代有一个或多个 (C₁₋₄) 烷基、羟基或氨基; 和

[0058] R⁸为卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、氧代 (= O)、H₂NC(O)-、二 (C₁₋₃) 烷基氨基、(C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基、(C₃₋₇) 环烷基、(C₃₋₆) 杂环烷基、(C₁₋₄) 烯基、(C₃₋₆) 环烷氧基或 (C₁₋₃) 烷氧基, 其中 (C₁₋₃) 烷氧基羰基、(二) (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、(C₁₋₄) 烷基和 (C₁₋₃) 烷氧基任选取代有一个、两个或三个卤素。

[0059] 在具有式 I 的化合物的第一个实施方案中, 其为具有式 Ia 的化合物

[0060]

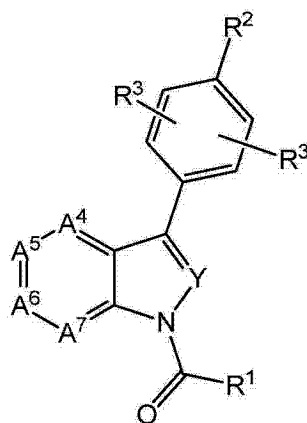


Ia

[0061] 及其药用盐或溶剂化物。

[0062] 在具有式 I 的化合物的第二个实施方案中,其为具有式 Ib 的化合物

[0063]



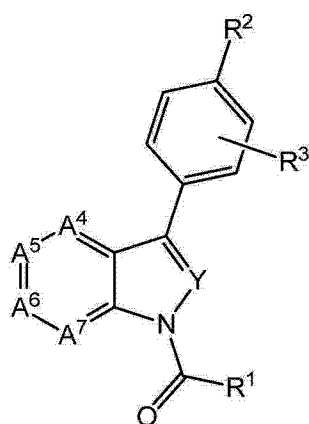
Ib

[0064] 及其药用盐或溶剂化物。

[0065] 在第二个实施方案的第一个亚组中,其为其中 Y 为 N 的化合物。

[0066] 在具有式 I 的化合物的第三个实施方案中,其为具有式 Ic 的化合物

[0067]

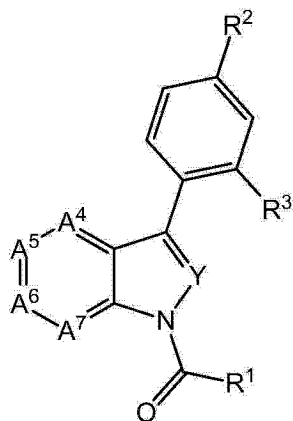


Ic

[0068] 及其药用盐或溶剂化物。

[0069] 在具有式 I 的化合物的第四个实施方案中,其为具有式 Id 的化合物

[0070]



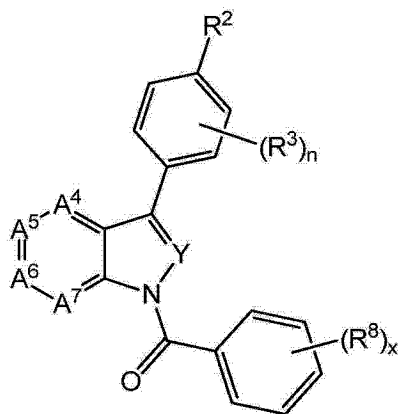
Id

[0071] 及其药用盐或溶剂化物。

[0072] 在第四个实施方案的第一个亚组中,其为其中 Y 为 N 的化合物。

[0073] 在第一个实施方案的第一个亚组中,其为具有式 Ie 的化合物

[0074]



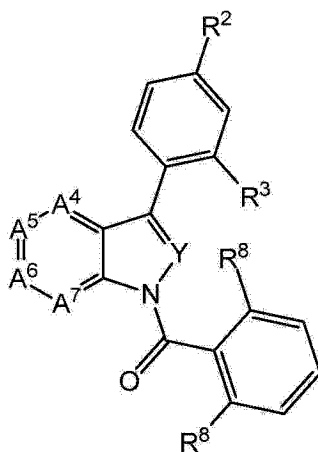
Ie

[0075] 其中 x 为 0、1、2、3、4 或 5；

[0076] 及其药用盐或溶剂化物。

[0077] 在第二个亚组中,其为具有式 If 的化合物

[0078]

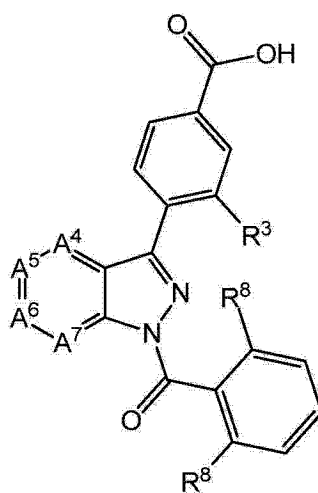


If

[0079] 及其药用盐或溶剂化物。

[0080] 在第三个亚组中,其为具有式 Ig 的化合物

[0081]

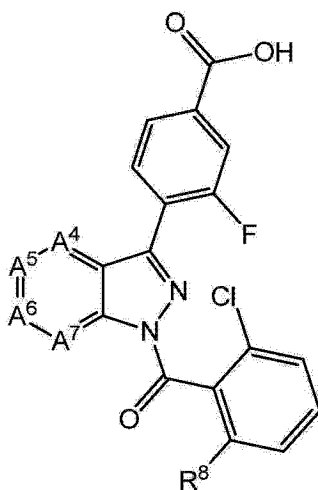


Ig

[0082] 及其药用盐或溶剂化物。

[0083] 在第四个亚组中,其为具有式 Ih 的化合物

[0084]

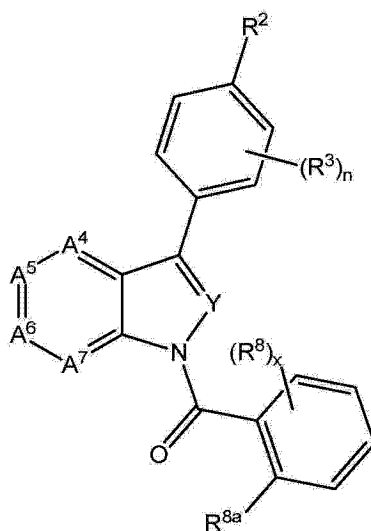


Ih

[0085] 及其药用盐或溶剂化物。

[0086] 在第五个亚组中,其为具有式 Ii 的化合物

[0087]



Ii

[0088] 其中

[0089] R^{8a} 为 (C_{3-7}) 环烷基或 (C_{3-5}) 杂环烷基, 且

[0090] x 为 1 或 2,

[0091] 及其药用盐或溶剂化物。

[0092] 在优选的实施方案中, R^{8a} 为 (C_{3-6}) 环烷基, 其包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基。在优选的实施方案中, R^{8a} 为环丙基或环丁基。

[0093] 在另外优选的实施方案中, R^{8a} 为具有一个诸如 O 或 N 的杂原子的 (C_{3-5}) 杂环烷基, 其包括但不限于吗啉基、氮杂环丁烷基或氧杂环丁烷基。

[0094] 在第一个实施方案的第五个亚组中, 其为化合物, 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。

[0095] 在第六个亚组中,其为化合物,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 、 N 、 CR^6 、 CR^7 。

[0096] 在第七个亚组中,其为化合物,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 。

[0097] 在第八个亚组中,其为化合物,其中 R^1 为

[0098] (i) (C_{3-7}) 环烷基或 (C_{3-5}) 杂环烷基,其均任选取代有一个、两个、三个、四个或五个 R^8 ;

[0099] (ii) (C_{2-9}) 杂芳基 (C_{0-4}) 烷基,其任选取代有一个、两个、三个、四个或五个 R^8 ;或

[0100] (iii) (C_{6-14}) 芳基 (C_{0-4}) 烷基,其任选取代有一个、两个、三个、四个或五个 R^8 。

[0101] 在第九个亚组中,其为化合物,其中 R^1 为 (i) (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 。

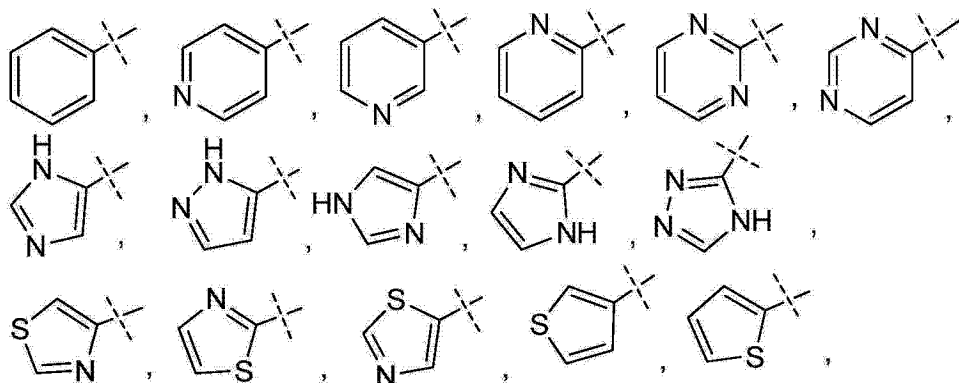
[0102] 在第十个亚组中,其为化合物,其中 R^1 为 (C_{6-14}) 芳基,其任选取代有一个或两个 R^8 。

[0103] 在第十一个亚组中,其为化合物,其中 R^1 为苯基,其任选取代有一个或两个 R^8 。

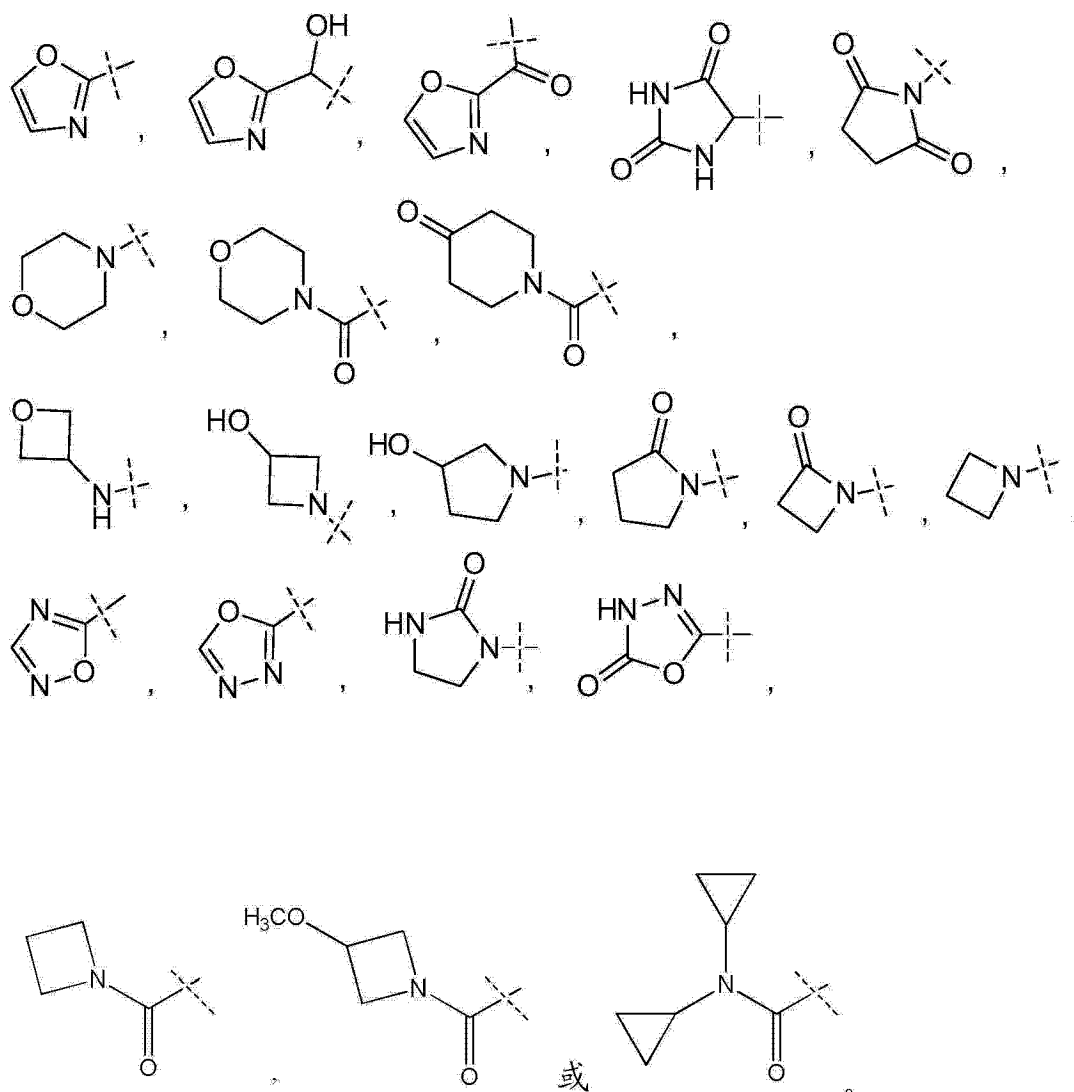
[0104] 在第十二个亚组中,其为化合物,其中 R^2 为 $C(O)OH$ 。

[0105] 在第十三个亚组中,其为化合物,其中 R^6 为

[0106]



[0107]



[0108] 式 I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig 和 Ih 的化合物的另一个实施方案为化合物，其中 R⁴、R⁵、R⁶ 和 R⁷ 中的一个不为氢。

[0109] 本发明还涉及这样的化合物，其中在本申请如上定义的本发明的各个方面中对于 A¹ 至 A⁴、R¹ 至 R⁸、R^a、Y、m、n 和 x 的所有具体定义以及所有取代基均可出现在式 I 化合物定义内的任何组合中。

[0110] 本发明化合物的非限制性实例包括：

[0111] (E)-4-(1-(2-氯-6-(丙-1-烯基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

[0112] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-甲酰基-1H-吡唑-3-基)苯甲酸；

[0113] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-1H-吡唑-7-羧酸；

[0114] 4-(1-(2-氯-6-环丙氧基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)苯甲酸；

[0115] 3-氟-4-(1-(2-苯基丙酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸；

[0116] 3-氟-4-[1-(甲氧基乙酰基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸；

[0117] 3-氟-4-[1-(吡啶-3-基羰基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸；

[0118] 3-氟-4-{1-[(2-氧代吡咯烷-1-基)乙酰基]-1H-吡唑-3-基}苯甲酸；

- [0119] 3-氟-4-[1-(萘-1-基羰基)-1H-吡啶-3-基]苯甲酸；
- [0120] 3-氟-4-{1-[1-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)羰基]-1H-吡啶-3-基}苯甲酸；
- [0121] 4-{1-[2-(2-溴-3-甲基苯基)羰基]-1H-吡啶-3-基}-3-氟苯甲酸；
- [0122] 4-[1-(2,3-二氢-1H-茚-4-基羰基)-1H-吡啶-3-基]-3-氟苯甲酸；
- [0123] 4-(1-{[3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]羰基}-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；
- [0124] 4-[1-(2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-基羰基)-1H-吡啶-3-基]-3-氟苯甲酸；
- [0125] 4-[1-(1-苯并呋喃-7-基羰基)-1H-吡啶-3-基]-3-氟苯甲酸；
- [0126] 4-{1-[2-(2-溴-3-氯苯基)羰基]-1H-吡啶-3-基}-3-氟苯甲酸；
- [0127] 3-氟-4-(1-(四氢呋喃-2-基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸；
- [0128] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(吗啉-4-基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸；
- [0129] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉-4-基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；
- [0130] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(4-氧代哌啶-1-基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；
- [0131] 2-乙酰氨基-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸；
- [0132] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)-2-(甲基磺酰氨基)苯甲酸；
- [0133] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸；
- [0134] 4-(6-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；
- [0135] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(环丙基氨基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；
- [0136] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；
- [0137] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；
- [0138] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-吗啉代-1H-吡啶-3-基)苯甲酸；
- [0139] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(甲氧基羰基氨基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；
- [0140] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(N-甲基乙酰氨基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；
- [0141] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(环丙烷甲酰氨基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；
- [0142] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(甲基磺酰氨基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；
- [0143] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-甲基脒基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟

苯甲酸；

[0144] 4-(6-乙酰氨基-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

[0145] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(N-甲基甲基磺酰氨基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

[0146] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(1,3-二甲基脲基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

[0147] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-氧代-咪唑烷-1-基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

[0148] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-氧代氮杂环丁烷-1-基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

[0149] 4-(6-(2-羧基乙基氨基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

[0150] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

[0151] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-氧代吡咯烷-1-基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

[0152] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(吗啉-4-羰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸；

[0153] 3-(4-羧基苯基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-6-羧酸；

[0154] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(环丙基氨基甲酰基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

[0155] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(环丙基(甲基)氨基甲酰基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

[0156] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(环丙基(羟基)甲基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

[0157] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(环丙烷-羰基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

[0158] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(羟基(噁唑-2-基)甲基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

[0159] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(噁唑-2-羰基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

[0160] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(5-甲基噁唑-2-基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸钠；

[0161] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(5-甲基噁唑-2-基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

[0162] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-羟基丙-1-炔基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸；

[0163] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-羟基丁-1-炔基)-1H-吡

唑-3-基)-3-氟苯甲酸;

[0164] 4-(6-(3-氨基丙-1-炔基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸;

[0165] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-乙炔基-1H-吡唑-3-基)苯甲酸;

[0166] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸;

[0167] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(5-(羟基甲基)噁唑-2-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸;

[0168] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸;

[0169] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(噁唑-2-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸;

[0170] 4-(6-(5-溴噁唑-2-基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸;

[0171] (E)-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(N'-氰基-N,N-二甲基甲脒基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸;

[0172] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸;

[0173] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸;

[0174] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸;

[0175] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸;

[0176] 4-(1-(2-氯-6-三氟苯甲酰基)-6-(噁唑-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸;

[0177] 4-[1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羰基}-6-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸;

[0178] 4-[1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羰基}-6-(5-甲基噁吩-3-基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸;

[0179] 4-(1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羰基}-6-噻啶-2-基-1H-吡唑-3-基)苯甲酸;

[0180] 4-(1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羰基}-6-噻啶-4-基-1H-吡唑-3-基)苯甲酸;

[0181] 4-[1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羰基}-6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸;

[0182] 4-[1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羰基}-6-(1,3-噁唑-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸;

[0183] 4-(6-[4-(氨基甲基)吡啶-2-基]-1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羰基})

基}-1H-吡啶-3-基)苯甲酸;

[0184] 4-(1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羰基}-6-吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸;

[0185] 4-[1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羰基}-6-(1,3-噻唑-5-基)-1H-吡啶-3-基]苯甲酸;

[0186] 4-(1-(2-氯-6-三氟苯甲酰基)-6-(噻唑-2-基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸;

[0187] 4-(1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羰基}-6-吡啶-4-基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸;

[0188] 4-[1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羰基}-6-(4-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基]苯甲酸;

[0189] 4-[1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羰基}-6-(3-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基]苯甲酸;

[0190] 4-[1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羰基}-6-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基]苯甲酸;

[0191] 4-[1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羰基}-6-(2-氟苯基)-1H-吡啶-3-基]苯甲酸;

[0192] 4-[1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羰基}-6-(3-氟苯基)-1H-吡啶-3-基]苯甲酸;

[0193] 4-[1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羰基}-6-(4-氟苯基)-1H-吡啶-3-基]苯甲酸;

[0194] 4-[1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羰基}-6-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-3-基]苯甲酸;

[0195] 4-(1-(2-氯-6-三氟苯甲酰基)-6-(4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸甲酯;

[0196] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(甲基磺酰氨基甲基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸;

[0197] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2,5-二氧代咪唑烷-4-基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸;

[0198] 4-(5-(叔丁氧基羰基氨基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸;

[0199] 4-(6-(叔丁氧基羰基氨基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸;

[0200] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(甲基氨基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸;

[0201] 4-(5-乙酰氨基-1-(2-氯-6-(三氟甲基)-苯甲酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸;

[0202] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-5-(甲基氨基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸;

[0203] 4-(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲

酸；

[0204] 4-(1-(2-氯-6-乙烯基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

[0205] 4-(1-(2-氯-6-(丙-1-烯-2-基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

[0206] 4-(1-(6-氯-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-羰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

[0207] 4-(1-(2-(二甲基氨基)-6-甲基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

[0208] 4-(4-氯-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸；

[0209] 4-(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸；

[0210] 4-(1-(2-氯-6-环丁基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

[0211] 4-(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸；

[0212] 4-(1-(2-氯-6-吗啉代苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

[0213] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-甲基吗啉-4-羰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

[0214] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3,5-二甲基吗啉-4-羰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

[0215] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-甲氧基乙基氨基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

[0216] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-2-甲基-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸；

[0217] 4-(2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸；

[0218] 4-(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3,5-二氟苯甲酸；

[0219] 4-(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3,5-二氟苯甲酸；

[0220] 4-(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-3,5-二氟苯甲酸；

[0221] 4-(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-3,5-二氟苯甲酸；

[0222] 4-(1-(2-氯-6-环丁基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3,5-二氟苯甲酸；

[0223] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(1,3-噁嗪烷-3-羰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

[0224] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(噁唑烷-3-羰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸；

[0225] 4-(6-(氮杂环丁烷-1-羰基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸；

[0226] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基-氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸;

[0227] 4-(6-(2-氨基-2-氧代乙基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸;

[0228] 4-(6-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸;

[0229] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸;

[0230] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸;

[0231] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸;

[0232] 4-(1-(2-氯-4-(2-甲氧基乙氧基)-6-甲基苯甲酰基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸;

[0233] 4-(1-(2-氯-6-甲基-4-吗啉代苯甲酰基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸;

[0234] 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(二环丙基氨基甲酰基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸;

[0235] 4-(1-(4-氨基-2-氯-6-甲基苯甲酰基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸;

[0236] 4-(1-(2-氯-6-环戊基苯甲酰基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸;和

[0237] 4-(1-(2-氯-6-环丁基苯甲酰基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)-3,5-二氟苯甲酸。

[0238] 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。

[0239] 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:

[0240] 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。

[0241] 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-C₄亚烷基-B”表示例如,A-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-B、A-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-B、A-CH₂-CH(CH₂CH₃)-B、A-CH₂-C(CH₃)(CH₃)-B等。“烷氧基”表示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,“C₁-C₆烷氧基”包括-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-O(CH₂)₅CH₃等。

[0242] 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每个碳原子上取代有1至3个下述取代基:卤代、C₁-C₂₀烷基、CF₃、NH₂、N(C₁-C₆烷基)₂、NO₂、氧代、CN、N₃、-OH、-O(C₁-C₆烷基)、C₃-C₁₀环烷基、(C₃₋₇)环烷基、(C₃₋₅)杂环烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、(C₀-C₆烷基)S(O)₀₋₂、(C₀-C₆烷基)S(O)₀₋₂(C₀-C₆烷基)-、(C₀-C₆烷基)C(O)NH-、H₂N-C(NH)-、H₂N-C(O)(NH)-、-O(C₁-C₆烷基)CF₃、(C₀-C₆烷基)C(O)-、(C₀-C₆烷基)OC(O)-、(C₀-C₆烷基)O(C₁-C₆烷基)-、(C₀-C₆烷基)C(O)₁₋₂(C₀-C₆烷基)-、(C₀-C₆烷基)OC(O)NH-、-NH(C₁-C₆烷基)NHC(O)NH(C₁-C₆烷基)、NHC(O)OC₁₋₆烷基、-NH(C₁-C₆烷基)NHSO₂(C₁-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)NHSO₂(C₁-C₆烷基)、芳基、芳烷基、杂环基、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。

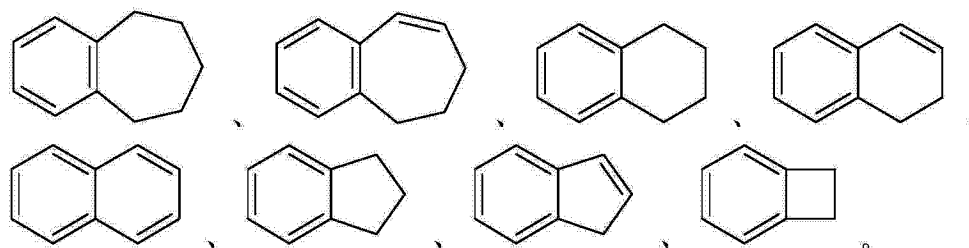
[0243] 术语“烯基”是指具有指定数目的碳原子且具有至少一个碳-碳双键的直链或支链碳链。烯基的实例包括但不限于乙烯基、烯丙基、异丙烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、1-丙烯基、2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、2,4-己二烯基等。

[0244] 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。

[0245] 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)C₃至C₈单环饱和或不饱和环或(ii)C₇至C₁₂二环饱和或不饱和环系。(ii)中的每个环经化学键连接至另一个环,或与另一个环耦合(包括螺耦合),且每个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。

[0246] 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。耦合的二环碳环为另一系列的碳环,其中C₇至C₁₀二环环系,其中每个环为饱和的或不饱和的且两个相邻碳原子(或在螺耦合的情况下,为一个碳原子)由该环系中的每个环所共享。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C₁₋₆烷基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、芳基、卤素、NH₂或OH。一系列耦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:

[0247]



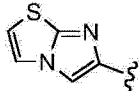
[0248] 芳族碳环形成另一系列的碳环。术语“芳基”是指芳族单-和多-碳环环系,其中多环环系中的每个碳环为稠合的或经单一化学键彼此连接。适当的芳基包括苯基、萘基和联苯基。

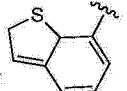
[0249] 术语“环烷基”是指具有指定总体环碳原子的烷烃的环;例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

[0250] 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)中的每个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),且每个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种碳原子且所述环系通常含有至少两个碳原子);且其中任何一个或多个氮和硫杂原子任选被氧化,且任何一个或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。

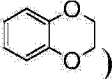
[0251] 饱和杂环形成一系列杂环;即,术语“饱和杂环”通常是指如上定义的杂环,其中整个环系(无论是单环还是多环)为饱和的。术语“饱和杂环”是指4-至8-元饱和单环或稳定的7-至12-元二环环系,其由碳原子和一个或多个选自N、O和S的杂原子组成。代表性实例包括哌啶基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、硫吗啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、1,4-二氧杂环己烷基、1,4-硫氧杂环己烷基、四氢吡喃基、四氢呋喃基(或四氢呋喃基)、四氢噻吩基和四氢噻喃基。

[0252] 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、喹啉基、喹唑基、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 )。

[0253] 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、吲哚基、异吲哚基、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-苯并噁唑基、1,3-苯并噁唑基、2,3-二氢苯并-1,4-二氧

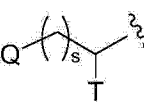
杂环己烯基 (即, ) 和苯并-1,3-二氧杂环戊烯基 (即, )。在本申请的某些上下文中,  可替换地是指具有连接至两个相邻碳原子的亚甲二氧基作为取代基的苯基。还包括诸如色酮和香豆素的基团。

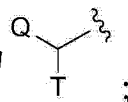
[0254] 除非另外指定描述为仅未取代的或仅取代的, 环烷基、环烯基、杂环烷基、芳基 (包括苯基) 和杂芳基为未取代的或取代的 (也称为 “任选取代的”)。除非指定提供取代基, 对于取代或任选取代的环烷基、杂环烷基、环烯基、芳基 (包括苯基, 且其作为在诸如芳基氧基和芳烷基中的单独的取代基或取代基的一部分)、杂芳基 (其作为在诸如杂芳基氧基和杂芳烷基中的单独的取代基或取代基的一部分) 的取代基为独立选自下述的一至三个基团: 卤素 (或卤代)、任选取代有一至五个氟的 C_1-C_6 烷基、 NH_2 、 $N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 NO_2 、氧代、 CN 、 N_3 、 $-OH$ 、任选取代有一至五个氟的 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 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、 $(C_0-C_6\text{烷基})-S(O)_{0-2}$ 、芳基 $-S(O)_{0-2}$ 、 $(C_0-C_6\text{烷基})S(O)_{0-2}(C_0-C_6\text{亚烷基})-$ 、 $(C_0-C_6\text{烷基})C(O)NH-$ 、 $H_2N-C(NH)-$ 、 $(C_0-C_6\text{烷基})C(O)-$ 、 $(C_0-C_6\text{烷基})OC(O)-$ 、 $(C_0-C_6\text{烷基})O(C_1-C_6\text{亚烷基})-$ 、 $(C_0-C_6\text{烷基})C(O)_{1-2}(C_0-C_6\text{亚烷基})-$ 、 $(C_0-C_6\text{烷基})_2-NC(O)-$ 、 $(C_0-C_6\text{烷基})OC(O)NH-$ 、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、卤代-芳基、卤代-芳烷基、卤代-杂芳基、卤代-杂芳烷基、氰基-芳基、氰基-芳烷基、氰基-杂芳基和氰基-杂芳烷基。

[0255] 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))。

[0256] 术语 “卤代烷基” 是指具有指定数目的碳原子的烷基, 其中一至所有的氢原子被卤素原子取代。

[0257] 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。

[0258] 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 $-S-$ 。

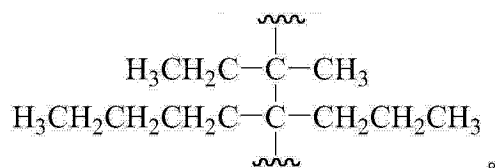
[0259] 除非有明确的相反指示, “不饱和的” 环为部分或完全不饱和环。例如, “不饱和的单环 C_6 碳环” 是指环己烯、环己二烯和苯。

[0260] 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。

[0261] 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,

$(\text{CRiRj})_r$, 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 $(\text{CRiRj})_2$ 可为

[0262]



[0263] 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。

[0264] 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。

[0265] 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。

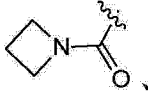
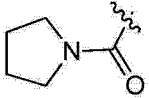
[0266] 术语 (C_{1-3}) 烷氧基是指具有 1-3 个碳原子的烷氧基, 所述烷基部分为支化或非支化的。

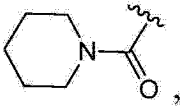
[0267] 术语 (C_{1-3}) 烷氧基羰基是指在烷氧基部分中具有 1-3 个碳原子的烷氧基羰基, 所述烷氧基部分具有如前定义的同含义。

[0268] 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同含义的烷基。优选的烷基为 (C_{1-4}) 烷基。

[0269] 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。

[0270] 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。

[0271] 具有式 $\text{m}(\text{N}-\text{C}(=\text{O})\text{R})$ 的基团是指杂环羰基, 诸如 、 和

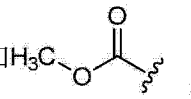
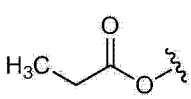
, 其各自任选取代有一个或多个 (C_{1-10}) 烷基、卤素、氨基、氰基、羟基和 (C_{1-3}) 烷氧基。

[0272] 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、异噻唑基或喹啉基。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、异噻唑基、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。

[0273] 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。

[0274] 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。

[0275] 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.

[0276] 术语“取代的”表示在所指定的一个或多个原子上的一個或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。因此,当涉及取代基和/或变量时,术语“一个或多个”表示在所指定的一个或多个原子上的一個或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。

[0277] 术语“任选取代的”表示在特定基团、自由基或部分上可具有或不具有用具体基团的取代。

[0278] 在定义取代基时,当表明所述取代基的“所有烷基”任选取代时,这也包括烷氧基的烷基部分。

[0279] 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、外消旋化合物或前药的盐、溶剂化物、酯和前药。

[0280] 本申请使用的术语“有效量”是指式(I)的化合物和/或额外的治疗剂或它们的组合物的量,其在对患有ROR γ T-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。

[0281] “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。

[0282] 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。

[0283] 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。

[0284] 旋光异构体 - 非对映异构体 - 几何异构体 - 互变异构体

[0285] 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-形式以及混合物涵盖在本发明的范围内。

[0286] 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步结晶进行分离,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。

[0287] 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。

[0288] 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 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 基团(酮形式)的化合物可进行互变异构以形成羟基 $-\text{CH}=\text{C}(\text{OH})-$ 基团(烯醇形式)。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。

[0289] 可通过本领域技术人员已知的方法,例如通过色谱法和/或分步结晶法,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)的化合物也可作为阻转异构体(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。

[0290] 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。

[0291] 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 1974 Recommendations 定义。

[0292] 盐

[0293] 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。由药用无毒性碱制备的盐包括衍生自天然和合成来源的伯胺、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。

[0294] 当本发明的化合物为碱性时,其相应的盐可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。

[0295] 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。

[0296] 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。

[0297] 溶剂化物

[0298] 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。

[0299] 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,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。本发明的一个或多个化合物可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,在一个或多个溶剂分子掺入至晶状固体的晶格中时。“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 H₂O 的溶剂化物。

[0300] 前药

[0301] 本发明在其范围内包括使用本发明化合物的前药。一般地,所述前药将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。

[0302] 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。关于前药和前药的使用的讨论提供于 T. Higuchi and W. Stella, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” Vol. 14 of 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。

[0303] 同位素

[0304] 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,或一个或多个原子

可人为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。氕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。

[0305] 用途

[0306] 本发明的化合物改变辅助调节蛋白与视黄酸受体相关孤儿受体 γ t (ROR γ T) 的相互作用,且因此拮抗 ROR γ T- 介导的转录活性,且由此用于治疗其中需要抑制 ROR γ T 的疾病和病症,诸如自身免疫性和炎性疾病和病症。

[0307] 因此,本发明另外的实施方案提供用于治疗受试者中由 ROR γ T 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 ROR γ T 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。

[0308] 本发明化合物可用于疗法中。

[0309] 本发明的另一方面涉及本发明化合物或其药用盐在治疗 ROR γ T- 介导的疾病或 ROR γ T 介导的病症中的用途。

[0310] 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、强直性脊柱炎和多发性硬化。

[0311] 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。

[0312] 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。

[0313] 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、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。

[0314] 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。

[0315] 在另一方面,本发明化合物可用于治疗或预防银屑病。

[0316] 在另一方面,本发明化合物可用于治疗炎性肠病。

[0317] 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 ROR γ T 介导的疾病或病症的药物中的用途。

[0318] 给药途径 / 剂量

[0319] 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。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。

[0320] 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。

[0321] 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 and 预防如上所述的病痛、疾病和病患（例如自身免疫和炎症疾病和病症）的有效量。

[0322] 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。

[0323] 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。

[0324] 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。

[0325] 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。

[0326] 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。

[0327] 药物组合物

[0328] 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，其包含一种或多种活性成分，和构成载体的一种或多种惰性成分（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，或通过将一种或多种成分缔合而直接或间接地获得，或

通过一种或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、额外的一种或多种活性成分和药用赋形剂混合而得到的任何组合物。

[0329] 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。

[0330] 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。

[0331] 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。

[0332] 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。

[0333] 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、适当的稳定剂和(如果需要)缓冲物质的水溶性盐。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。

[0334] 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。

[0335] 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未递送,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。

[0336] 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。

[0337] 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。

[0338] 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。

[0339] 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。

[0340] 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。

[0341] 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。

[0342] 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。

[0343] 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。

[0344] 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。

[0345] 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。

[0346] 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。

[0347] 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。

[0348] 组合疗法

[0349] 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。一种或多种式 (I) 的化合物和一种或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。将选择式 (I) 的化合物和其它药物活性剂的量以及给药的相对时限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多种其它活性剂组合,所述活性剂诸如:(1) TNF- α 抑制剂;(2) 非选择性 COX-1/COX-2 抑制剂;(3) COX-2 抑制剂;(4) 用于治疗炎性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,例如 5-脂氧化酶 (5-LO) 抑制剂或 5-脂氧化酶活化蛋白 (FLAP) 拮抗剂;(6) LTD4 受体拮抗剂;

(7)PDE4 抑制剂;(8)抗组胺 H1 受体拮抗剂;(9) $\alpha 1$ -和 $\alpha 2$ -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。

[0350] 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。

[0351] 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。

[0352] 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。

[0353] 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,还包含至少一种额外的治疗活性剂。

[0354] 本发明还包括式 I 的化合物与一种或多种其它药物的组合。

[0355] 合成方法

[0356] 用于制备本发明化合物的方法示于以下方案和实施例。在本公开的基础上,其它合成方案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,且由此不应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。

[0357] 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。

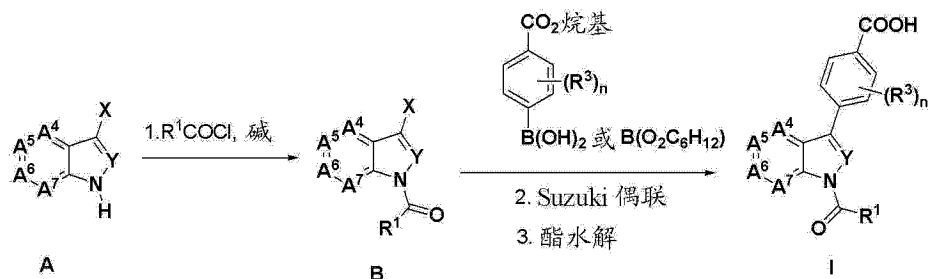
[0358] 本申请使用的缩写如下:EtOAc:乙酸乙酯;PE:石油醚;EA:乙酸乙酯;DCM:二氯甲烷;DMF:N,N-二甲基甲酰胺;Dppf:1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁;AcOH:乙酸;DMAC:N,N-二甲基乙酰胺;DMAP:N,N-二甲基吡啶-4-胺;TEA:三乙胺;PYAOP:(7-氮杂苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基磷鎓六氟磷酸盐; $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$:四(三苯基膦)钯(0); $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$: [1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II); $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$:三(二亚苄基丙酮)二钯(0);BnBr:苄基溴; Ac_2O :乙酸酐;LiHMDS:二(三甲基甲硅烷基)氨基锂; PhNTf_2 :N-苯基-二(三氟甲烷亚磺酰胺);S-Phos:2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯;X-Phos:2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯;CPME:环戊基甲基醚。

[0359] 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,其与羧酸或相

应的酰氯在碱的存在下的 N-酰化导致形成化合物 B。随后进行与频哪醇硼酸酯或硼酸的 Suzuki 偶联,随后进行酯水解得到最终化合物。在某些情况下,酯水解在 Suzuki 偶联条件下发生并导致一锅法形成终产物。

[0360] 方案 1

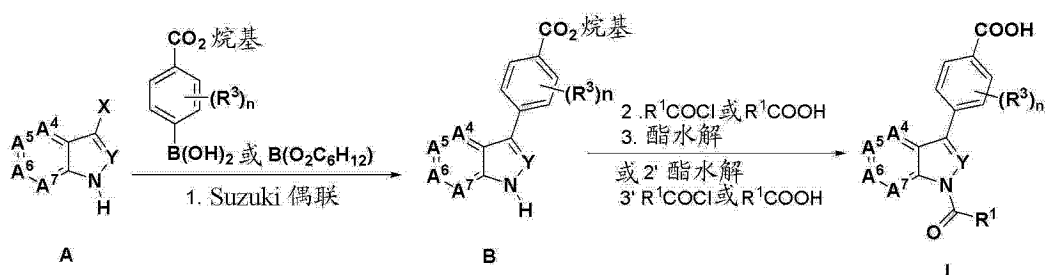
[0361]



[0362] 可替换地,最终化合物 I 也可通过改变酰化和 Suzuki 偶联的反应先后次序来制备(参见方案 2)。Suzuki 偶联首先通过使得卤化物 A 与频哪醇硼酸酯或硼酸反应得到中间体 B。随后在适当碱的存在下进行酰化,随后进行水解,得到终产物。在其中酰胺在水解条件下不稳定的某些情况下,酯部分可首先水解,随后与酸或酰氯反应得到终产物。

[0363] 方案 2

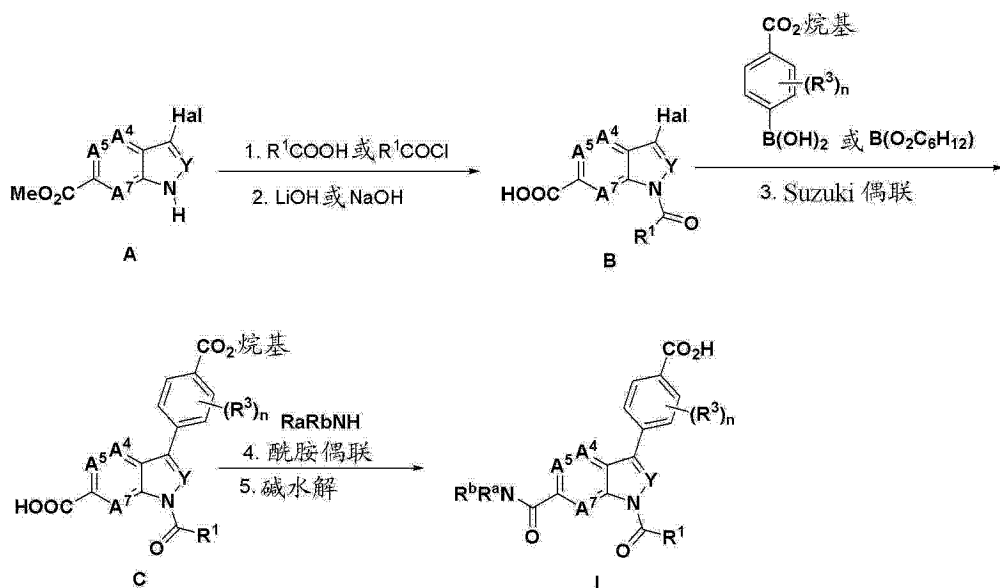
[0364]



[0365] 方案 3 示例说明了制备式 I 的化合物的一般方法,所述化合物在 A⁶位置含有酰胺部分。起始于卤化物 A,进行酰化,随后进行酯水解得到中间体 B。随后进行 Suzuki 偶联,得到酸 C。进行标准酰胺偶联,随后进行水解,导致形成终产物。

[0366] 方案 3

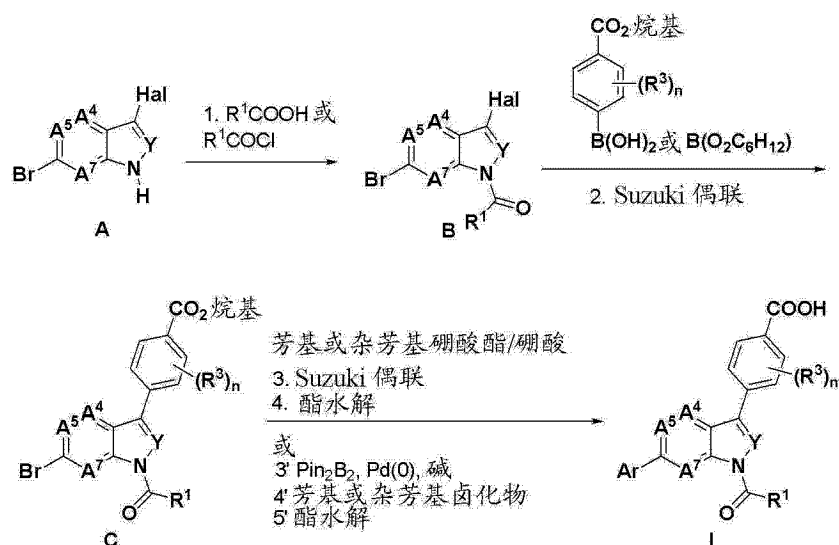
[0367]



[0368] 方案 4 示例说明了制备在 A^6 位置含有芳基或杂芳基取代基的化合物的一般方法。起始于卤化物 A, 进行酰化, 随后进行 Suzuki 偶联得到通用中间体 B。随后进行 Suzuki 偶联和酯水解得到终产物。可替换地, 化合物 B 可首先转化为频哪醇硼酸酯或硼酸, 随后进行与适当芳基或杂芳基卤化物的 Suzuki 偶联和水解, 得到终产物。

[0369] 方案 4

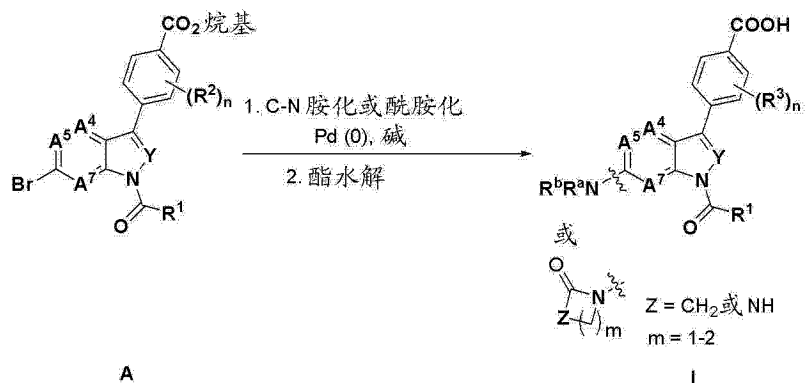
[0370]



[0371] 方案 5 示例说明了制备在 A^6 位置含有胺或内酰胺部分的化合物的一般方法。起始于通用中间体 A (其制备参见方案 4), 与伯胺或仲胺或内酰胺进行 Pd-催化反应, 随后进行酯水解, 得到终产物。

[0372] 方案 5

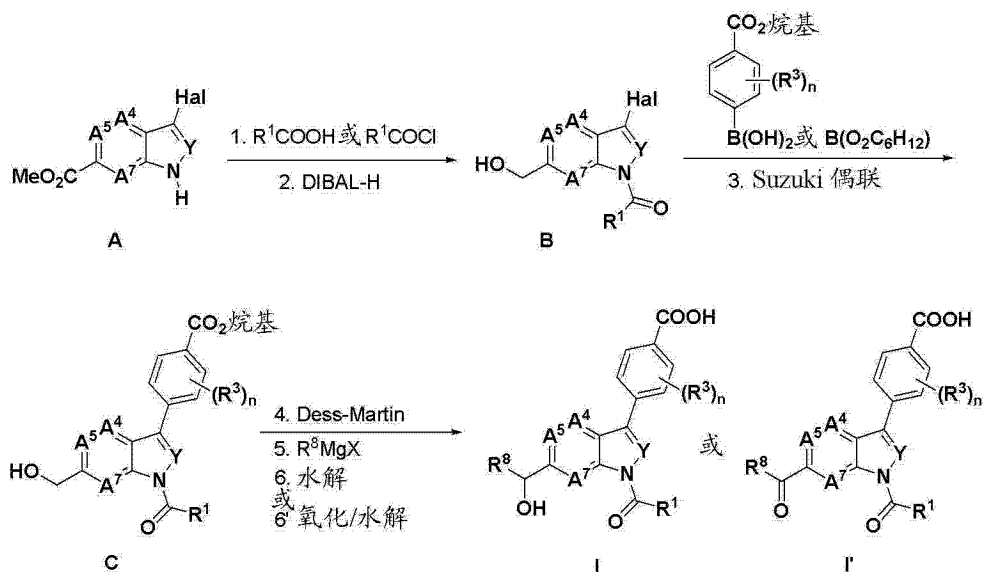
[0373]



[0374] 方案6 示例说明了制备在A⁶位置含有醇或酮部分的化合物的一般方法。起始于卤化物A, 进行酰化, 随后用还原剂(诸如DIBAL-H)还原酯部分得到化合物B。与硼酸酯或硼酸的 Suzuki 偶联得到化合物C。氧化伯醇, 随后与 Grignard 试剂反应, 且随后进行酯水解, 得到最终化合物I。可替换地, 将来自 Grignard 加成的产物氧化, 随后进行酯水解, 得到酮衍生物I'。

[0375] 方案6

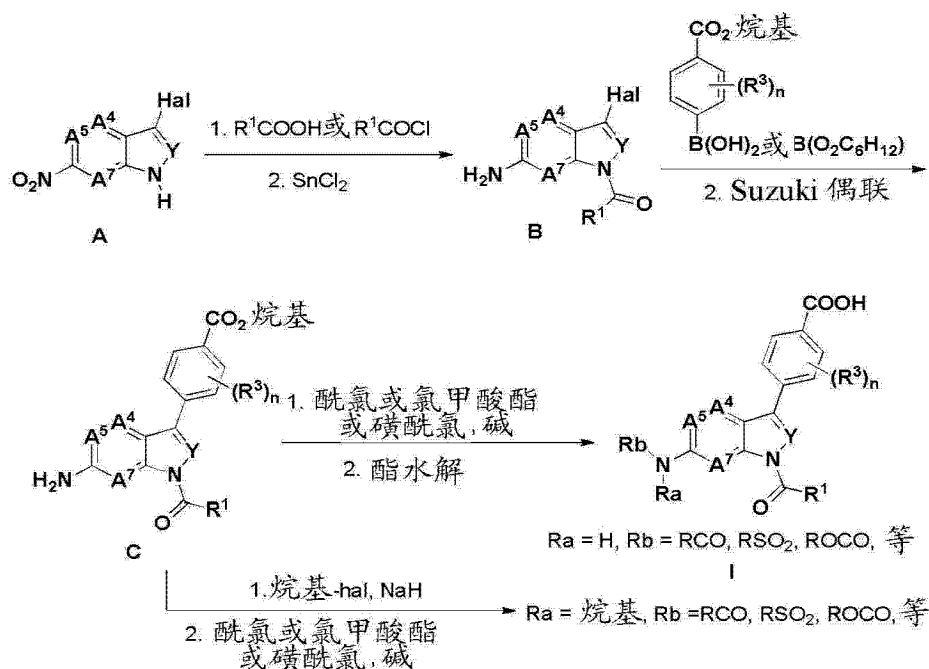
[0376]



[0377] 方案7 示例说明了制备在A⁶位置含有伯胺或仲胺的酰胺、磺酰胺或氨基甲酸酯的化合物的一般方法。起始于化合物A, 进行酰化, 随后用还原剂(诸如SnCl₂)还原NO₂, 得到化合物B。随后进行 Suzuki 偶联, 得到通用中间体C。进行标准的酰胺、磺酰胺或氨基甲酸酯形成反应, 随后进行酯水解得到最终化合物I。可替换地, 化合物C可首先用卤化物在碱的存在下进行烷基化, 得到新的中间体, 其含义仲胺。随后进行标准的酰胺、磺酰胺或氨基甲酸酯形成以及水解, 得到最终化合物。

[0378] 方案7

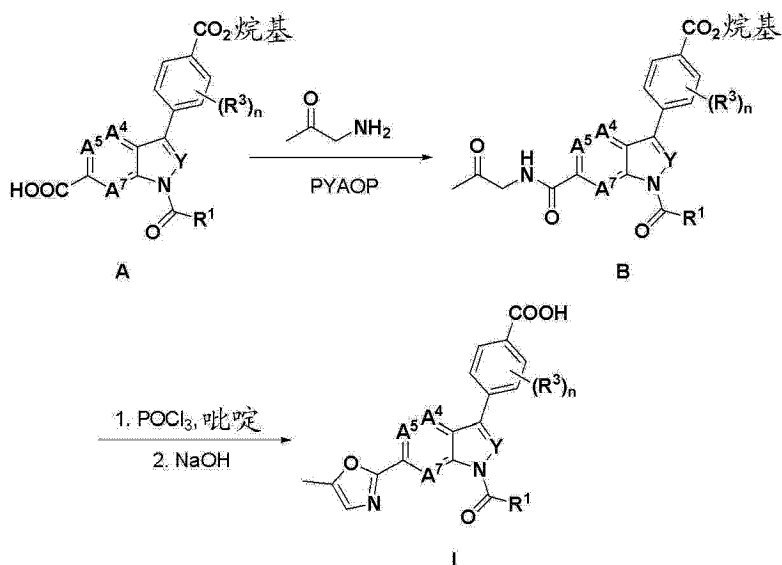
[0379]



[0380] 方案 8 示例说明了制备在 A^6 位置含有杂芳基取代基的化合物的一般方法, 但可不经方案 4 中显示的 Suzuki 偶联获得。起始于羧酸 A (其合成参见方案 4), 进行酰胺偶联, 得到中间体 B。随后通过在吡啶存在下与 POCl_3 反应进行环化, 随后进行酯水解, 导致形成终产物 I, 其在 A^6 位置含有咪唑取代基。相同的方案也可用于合成众多在该位置含有不同杂环的其它类似物。所述杂环的构成可按照文献中熟知的途径进行。

[0381] 方案 8

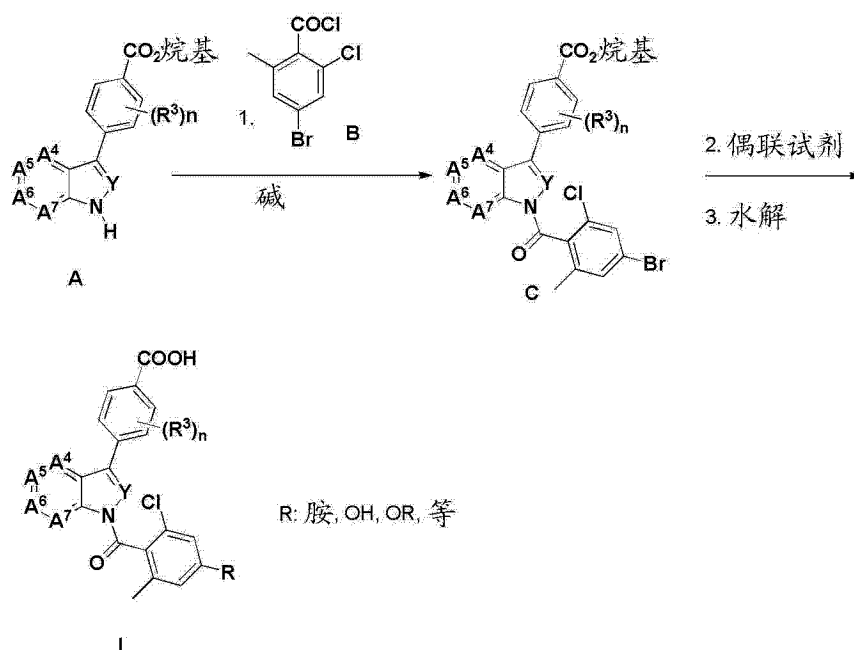
[0382]



[0383] 方案 9 示例说明了制备含有三-取代的苯甲酰胺基序的化合物的一般方案。起始于未经保护的吡唑或咪唑 A, 用溴-取代的苯甲酰氯 B 进行酰化得到中间体 C。随后与各种偶联试剂偶联可将溴转化为各种取代基, 诸如胺、羟基、烷氧基等。最终水解导致形成终产物 I。

[0384] 方案 9

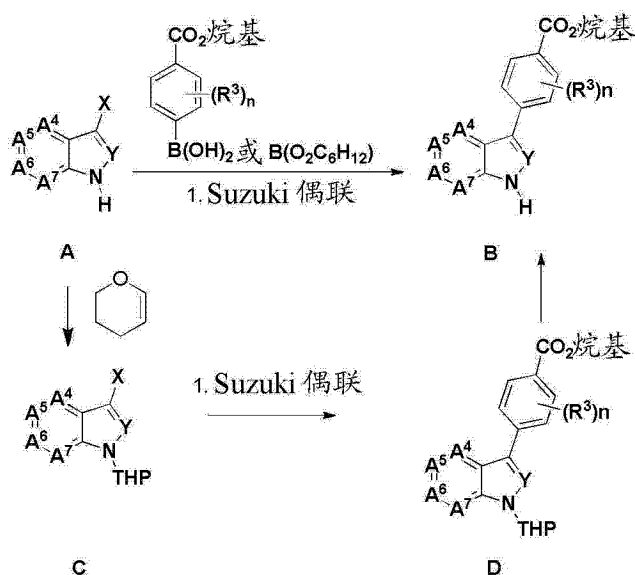
[0385]



[0386] 方案 10 示例说明了获得中间体 B 的替代方法。不同于直接进行 Suzuki 偶联以由 A 形成 B (这通常获得低的至中等收率), 而是首先用 THP 保护得到中间体 C, 随后进行 Suzuki 偶联和脱保护, 这可在某些情况下显著改善总收率。

[0387] 方案 10

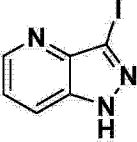
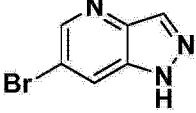
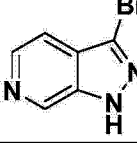
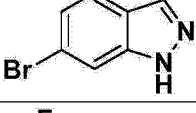
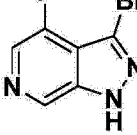
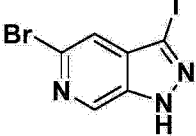
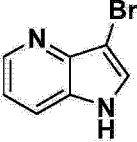
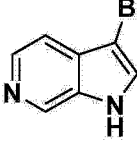
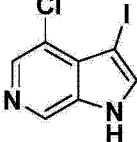
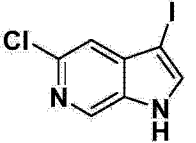
[0388]



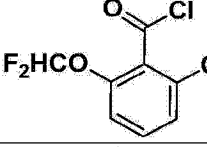
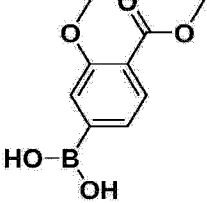
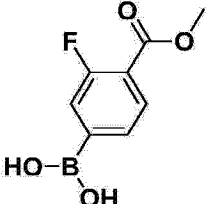
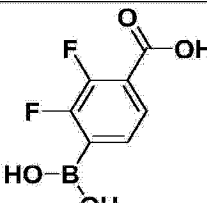
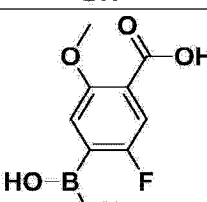
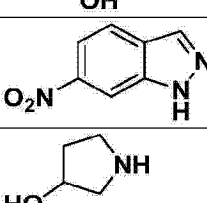
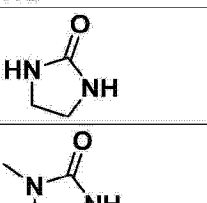
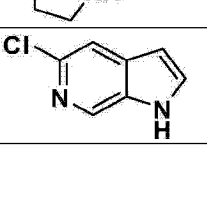
[0389] 可商购获得 / 先前描述的物质

[0390] 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。所述列表不意为为详尽的、排他的, 或以任何方式进行限制。

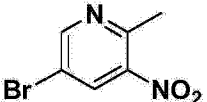
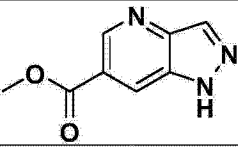
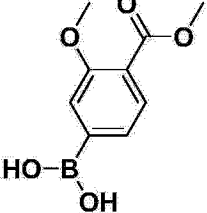
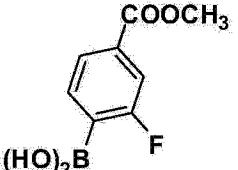
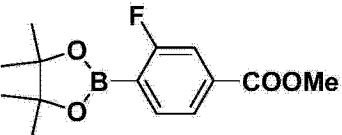
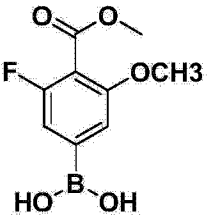
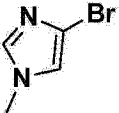
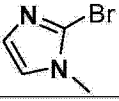
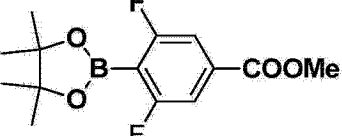
[0391]

结构	来源
	Frontier
	Frontier
	Alfa
	Bellen
	Aldrich
	Labpartner
	Labpartner
	Labpartner
	Labpartner
	Labpartner
	Labpartner

[0392]

	Alfa
	WO2007/144327 A2
	Combi-blocks
	Alfa
	Combi-blocks
	Anisyn
	Acros
	Alfa Aesar
	ADAMAS
	Acros
	Combi-blocks

[0393]

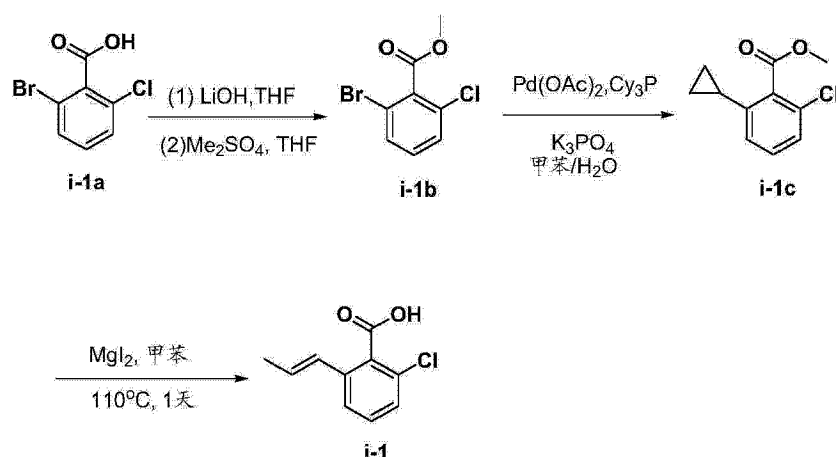
	Labpartner
	Labpartner
	Combi-blocks
	Combi-blocks
	Combi-blocks
	Combi-blocks
	Aldrich
	Aldrich
	Combi-phos

[0394] 中间体

[0395] 制备 (E)-2-氯-6-(丙-1-烯基)苯甲酸 (i-1)

[0396] 方案 i-1

[0397]



[0398] 步骤 1. 制备 2-溴-6-氯苯甲酸甲酯 (i-1b).

[0399] 将 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (180mg, 4.24mmol) 加入至 2-溴-6-氯苯甲酸 (i-1a) (1.0g, 4.24mmol) 在 THF (30ml) 中的溶液中。将混合物在 25℃ 搅拌 1 小时。然后将 Me_2SO_4 (1.1g, 8.48mmol) 加入至反应混合物中。将混合物温热至 85℃ 并在 85℃ 搅拌 21 小时。冷却后, 将 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 逐滴加入至混合物中直到 $\text{pH} = 7-8$ 。将溶液倒入水中并蒸发 THF。将水层用 EA (60ml) 萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩得到 800mg (75%) 的标题化合物。LCMS (ESI): $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrClO}_2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 251, 实测值: 251。

[0400] 步骤 2. 制备 2-氯-6-环丙基苯甲酸甲酯 (i-1c).

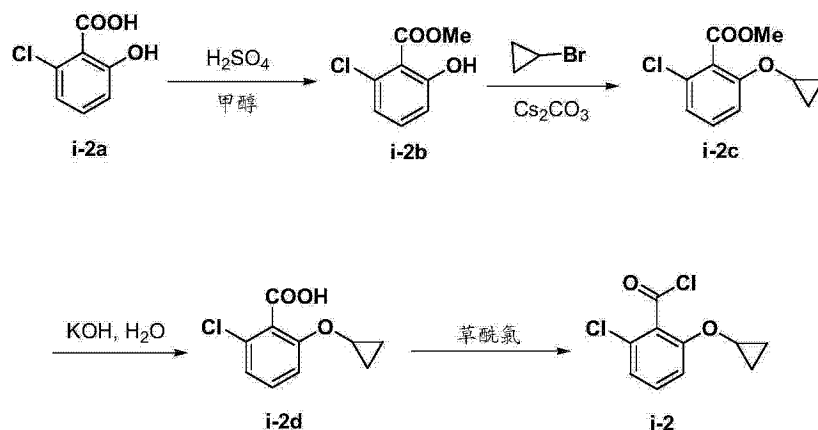
[0401] 将 2-溴-6-氯苯甲酸甲酯 (i-1b) (0.8g, 3.2mmol)、环丙基硼酸 (330mg, 3.84mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (72mg, 0.32mmol)、 Cy_3P (180mg, 0.64mmol) 和 K_3PO_4 (2.0g, 9.6mmol) 混合于甲苯 (12ml) 和 H_2O (1.2ml) 中。将反应混合物在 100℃ 在氮气气氛下搅拌过夜。冷却后, 将混合物倒入水 (30ml) 中并用 EA (50ml) 萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩得到残留物。将残留物经硅胶色谱纯化 (PE/EA = 10:1) 得到 350mg (52%) 的标题化合物。LCMS (ESI): $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClO}_2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 211, 实测值: 211。

[0402] 步骤 3. 制备 (E)-2-氯-6-(丙-1-烯基)苯甲酸 (i-1)。

[0403] 向无水 MgI_2 (880mg, 3.18mmol) 在甲苯 (15ml) 中的混悬液中加入 2-氯-6-环丙基苯甲酸甲酯 (i-1c) (400mg, 1.9mmol) 在甲苯 (5ml) 中的溶液。将混合物在排除水分下回流, 冷却并倒入 10% 含水 NaHCO_3 (20ml) 中。将酸通过将水相用 15% HCl 酸化、随后用 EA 萃取而分离。将合并的有机层用水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩得到粗产物。将粗产物经硅胶色谱纯化 (PE/EA = 3:1) 得到 200mg (54%) 的标题化合物。LCMS (ESI): $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClO}_2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 197, 实测值: 197。

[0404] 方案 i-2

[0405]



[0406] 制备 2-氯-6-羟基苯甲酸甲酯 (i-2b)。

[0407] 向 2-氯-6-羟基苯甲酸 (i-2a) (1.71g, 10mmol) 在 CH₃OH(100ml) 中的溶液中逐滴加入浓硫酸 (10ml)。将混合物溶液经氮气保护并在 85℃ 搅拌 30 小时。将溶液浓缩并经色谱柱纯化 (EA:PE = 1:4) 得到 1.5g 产物 (81%)。LCMS(ESI) 计算的 [M+H]⁺:186.59, 实测值:187.0。

[0408] 步骤 2. 制备 2-氯-6-环丙氧基苯甲酸甲酯 (i-2c)。

[0409] 向 i-2b(186mg, 1mmol)、溴环丙烷 (1.2g, 10.0mmol)、Cs₂CO₃(414mg, 3.0mmol)、DMAC(15ml) 的混合物经氮气保护并在 150℃ 搅拌 24 小时。然后将反应混合物滤过, 浓缩, 并经色谱柱纯化 (EA:PE = 1:4) 得到 198mg 产物 (87%)。LCMS(ESI) 计算的 [M+H]⁺:226.66, 实测值:227.1。

[0410] 步骤 3. 制备 2-氯-6-环丙氧基苯甲酸 (i-2d)。

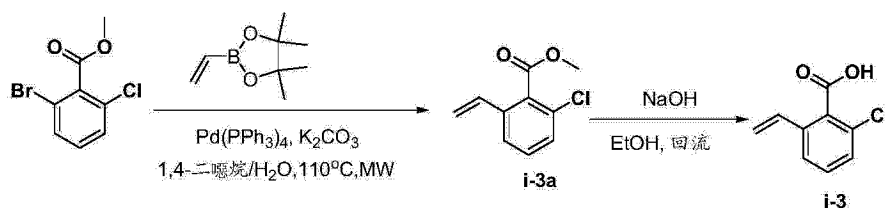
[0411] 向 2-氯-6-环丙氧基苯甲酸甲酯 (i-2c) (226mg, 1.0mmol) 在 CH₃OH(10ml) 和 H₂O(10ml) 中的溶液中加入 KOH(200mg)。将混合物溶液在 85℃ 搅拌 12 小时, 将溶液经含水 HCl(1M) 50ml 酸化, 用 EA(30ml×3) 萃取, 浓缩并经色谱柱纯化 (EA:PE = 1:1) 得到 186mg 产物 (87%)。LCMS(ESI) 计算的 [M+H]⁺:212.63, 实测值:212.9。

[0412] 步骤 4. 制备 2-氯-6-环丙氧基苯甲酰氯 (i-2)。

[0413] 向 2-氯-6-环丙氧基苯甲酸 (i-2d) (212mg, 1mmol) 和 DMF(0.1ml) 在无水 DCM(10ml) 中的溶液中逐滴加入草酰氯 (190mg, 1.5mmol)。将混合物溶液经氮气保护并在室温搅拌 0.5 小时。然后将溶液浓缩得到 300mg(粗的), 其无需进一步纯化即可用于下一步。

[0414] 方案 i-3

[0415]



[0416] 步骤 1. 制备 2-氯-6-乙烯基苯甲酸甲酯 (i-3a)

[0417] 向 2-溴-6-氯苯甲酸甲酯 (1.0g, 4.0mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (0.92g, 6mmol)、Pd(PPh₃)₄ (230mg, 0.2mmol) 和

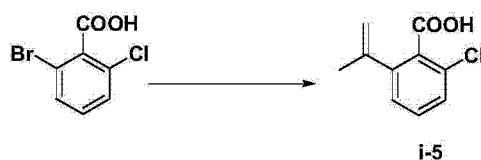
K_2CO_3 (1.66g, 12mmol) 的混合物中加入二噁烷 (10ml) 和 H_2O (2.5ml), 并将混合物在 $100^\circ C$ 在微波下加热 3 小时。将混合物冷却, 并用 EtOAc (50ml) 稀释。分离有机层, 用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残留物经快速色谱纯化 (石油 / EtOAc 10/1) 得到 0.4g (51%) 的标题化合物。LCMS (ESI) $C_{10}H_9ClO_2 [M+H]^+$ 的计算值: 197, 实测值: 197。

[0418] 步骤 2. 制备 2-氯-6-乙烯基苯甲酸 (i-3)

[0419] 向 2-氯-6-乙烯基苯甲酸甲酯 (i-3a) (0.2g, 1.02mmol) 在 EtOH (15ml) 和 H_2O (7ml) 中的溶液中加入 NaOH (0.4g, 10mmol)。将所得的混合物在 $80^\circ C$ 搅拌 2 小时。将混合物冷却并用 2N HCl 酸化至 pH = 2-3。然后将混合物用 EA (30ml) 萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩得到 160mg (86%) 的标题化合物。LCMS (ESI) $C_9H_7ClO_2 [M+H]^+$ 的计算值: 183, 实测值: 183。

[0420] 方案 i-5

[0421]

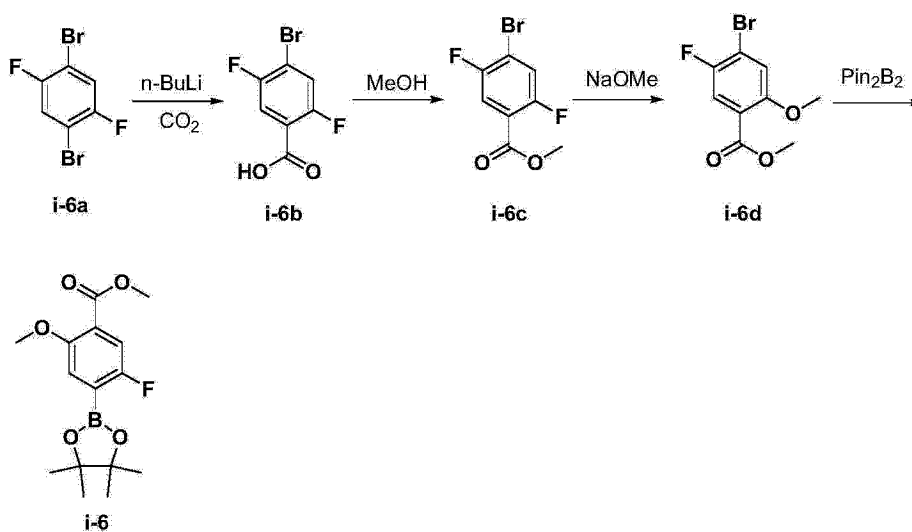


[0422] 步骤 1. 制备 2-氯-6-(丙-1-烯-2-基)苯甲酸 (i-5).

[0423] 将 2-溴-6-氯苯甲酸 (472mg, 2mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (400mg, 2.4mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (115mg, 0.1mmol)、 K_2CO_3 (1238mg, 9.0mmol)、二噁烷 (3mL) 和 H_2O (0.5mL) 的混合物经氮气保护并在 $100^\circ C$ 搅拌 1 小时。然后将反应混合物滤过, 浓缩并经色谱柱纯化 (EA:PE = 1:5) 得到 200mg 的标题化合物 (收率: 51%)。LCMS (ESI) $C_{10}H_9ClO_2, [M+H]^+$ 的计算值: 197, 实测值: 197。

[0424] 方案 i-6

[0425]



[0426] 步骤 1. 制备 4-溴-2,5-二氟苯甲酸 (i-6b).

[0427] 在 $-78^\circ C$ 向 1,4-二溴-2,5-二氟苯 (i-6a) (27.0g, 100mmol) 在 THF (500ml) 中的溶液中逐滴加入 n-BuLi (60ml, 2M) 并将反应混合物保持搅拌 3 小时。然后历史 0.5 小时将

过量的干冰分批加入至反应混合物中。将反应混合物用 300ml 水淬灭并用 EA (100ml × 3) 萃取。将水溶液用 HCl (2M) 酸化, 用 EA (150ml × 3) 萃取, 并将有机层干燥并浓缩。将粗物质经色谱柱纯化 (EA:PE = 1:10) 得到 18.24g 产物 (76%)。LCMS (ESI) 计算的 $[M+H]^+$: 237.00, 实测值: 237.1。

[0428] 步骤 2. 制备 4-溴-2,5-二氟苯甲酸甲酯 (i-6c)。

[0429] 向 4-溴-2,5-二氟苯甲酸 (i-6b) (18.24g, 77.3mmol) 在 CH₃OH (200ml) 中的溶液中逐滴加入浓硫酸 (5ml)。将混合物溶液经氮气保护并在 85℃ 搅拌 30 小时。将溶液浓缩并经色谱柱纯化 (EA:PE = 1:20) 得到 17.6g 产物 (91%)。LCMS (ESI) 计算的 $[M+H]^+$: 251.01, 实测值: 250.9。

[0430] 步骤 3. 制备 4-溴-5-氟-2-甲氧基苯甲酸甲酯 (i-6d)。

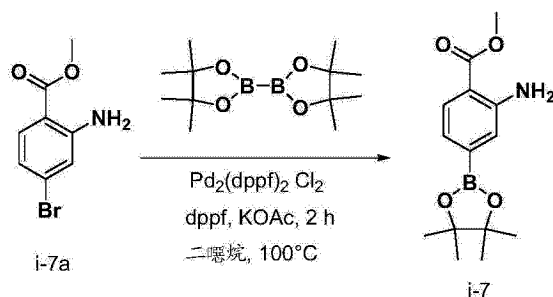
[0431] 向 4-溴-2,5-二氟苯甲酸甲酯 (i-6c) (17.6g, 70.4mmol) 在无水 DMF (200ml) 中的溶液中加入 CH₃ONa (4.56g, 84.48mmol)。将混合物溶液经氮气保护并在室温搅拌 16 小时。将反应混合物用 500ml EA 稀释并用水 (100ml × 3) 洗涤。将有机层干燥, 浓缩, 并经色谱柱纯化 (EA:PE = 1:20) 得到 14.2g 产物 (77%)。LCMS (ESI) 计算的 $[M+H]^+$: 263.06, 实测值: 263.01。

[0432] 步骤 4. 制备 5-氟-2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸甲酯 (i-6)。

[0433] 将 4-溴-5-氟-2-甲氧基苯甲酸甲酯 (i-6d) (14.2mg, 54.2mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷) (13.8g, 54.2mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂ (224mg, 0.2mmol)、二噁烷 (150ml) 的混合物脱气并经氮气保护并在 80℃ 搅拌 4 小时。然后将反应混合物滤过, 浓缩, 并经色谱柱纯化 (EA:PE = 1:4) 得到 10.6g 产物 (63%)。LCMS (ESI) 计算的 $[M+H]^+$: 310.13, 实测值: 310.2。

[0434] 方案 i-7

[0435]



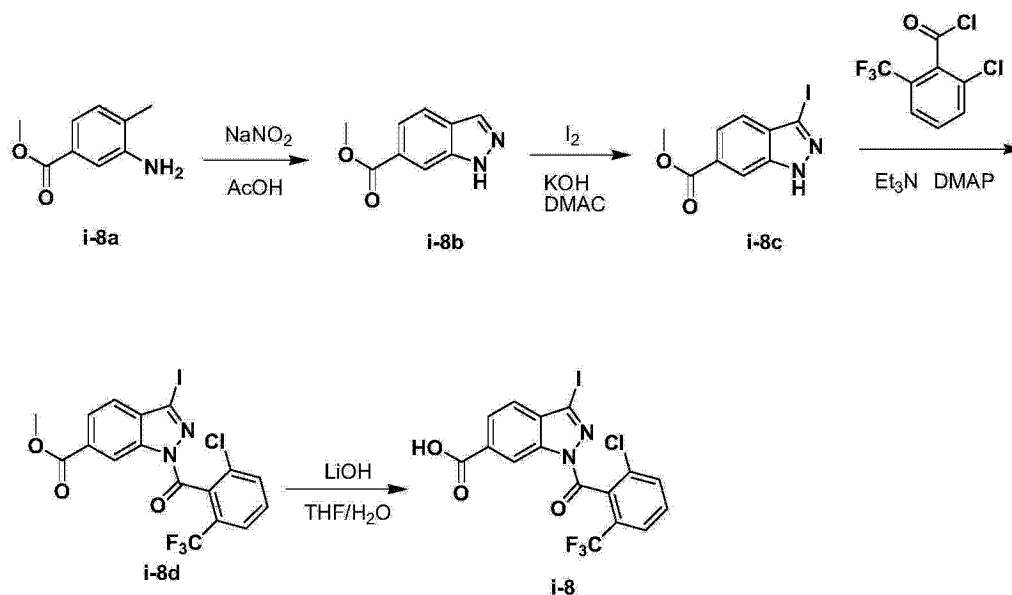
[0436] 步骤 1. 制备 2-氨基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸甲酯 (i-7)。

[0437] 向 2-氨基-4-溴苯甲酸甲酯 (i-7a) (1.15g, 5mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷) (1.27g, 5mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (204mg, 0.25mmol)、dppf (138mg, 0.25mmol) 和 KOAc (1.47g, 15mmol) 的混合物中加入二噁烷 (20ml), 并将混合物在 100℃ 在氩气下加热 2 小时。将混合物冷却, 并用 CH₂Cl₂ (50mL) 稀释。分离有机层, 用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩。将残留物经快速色谱纯化 (戊烷/EtOAc 5/1) 得到 1.5g (89%) 的标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.84 (1H, d), 7.12 (1H, s), 7.05 (1H, d)

, 5.68 (2H, bs), 3.86 (3H, s), 1.33 (12H, s).

[0438] 方案 i-8

[0439]



[0440] 步骤 1. 制备 1H-吡唑-6-羧酸甲酯 (i-8b).

[0441] 将 3-氨基-4-甲基苯甲酸甲酯 (i-8a) (5.0g, 30.2mmol) 溶于 AcOH (140mL) 中。在冰冷却下在室温将亚硝酸钠 (2.1g, 30.2mmol) 在水 (3.5mL) 中的溶液逐滴加入至起始物质的溶液中。移去冰浴并将混合物搅拌过夜。然后蒸发一半溶剂, 并将混合物用水 (80mL) 稀释并用 EtOAc (3x 30mL) 萃取。将收集的有机相用水和盐水 (2x 200mL) 洗涤, 干燥并蒸发得到 i-8b (4.4g, 83%)。LCMS (ESI): $C_9H_8N_2O_2$, $[M+H]^+$ 的计算值: 177, 实测值: 177。

[0442] 步骤 2. 制备 3-碘-1H-吡唑-6-羧酸甲酯 (i-8c).

[0443] 将 1H-吡唑-6-羧酸甲酯 (i-8b) (5.0g, 28.3mmol) 溶于无水 DMAC (50mL) 中。在冰冷却下在室温按份加入碘 (14.4g, 56.7mmol) 和氢氧化钾 (6.3g, 113.5mmol)。移去冰浴并将混合物在室温搅拌 1 小时。将反应混合物经 TLC 监测 (25% MeOH 在氯仿中), 然后将其缓慢地用饱和 $Na_2S_2O_3$ 水溶液 (100mL) 淬灭, 用水 (50mL) 稀释并用 EtOAc (3x 100mL) 萃取。蒸发有机相并用正己烷研磨。将析出的物质滤过并干燥得到棕色固体 i-8c (5.3g, 62%)。LCMS (ESI): $C_9H_7IN_2O_2$, $[M+H]^+$ 的计算值: 303, 实测值: 303。

[0444] 步骤 3. 制备 1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-碘-1H-吡唑-6-羧酸甲酯 (i-8d)。

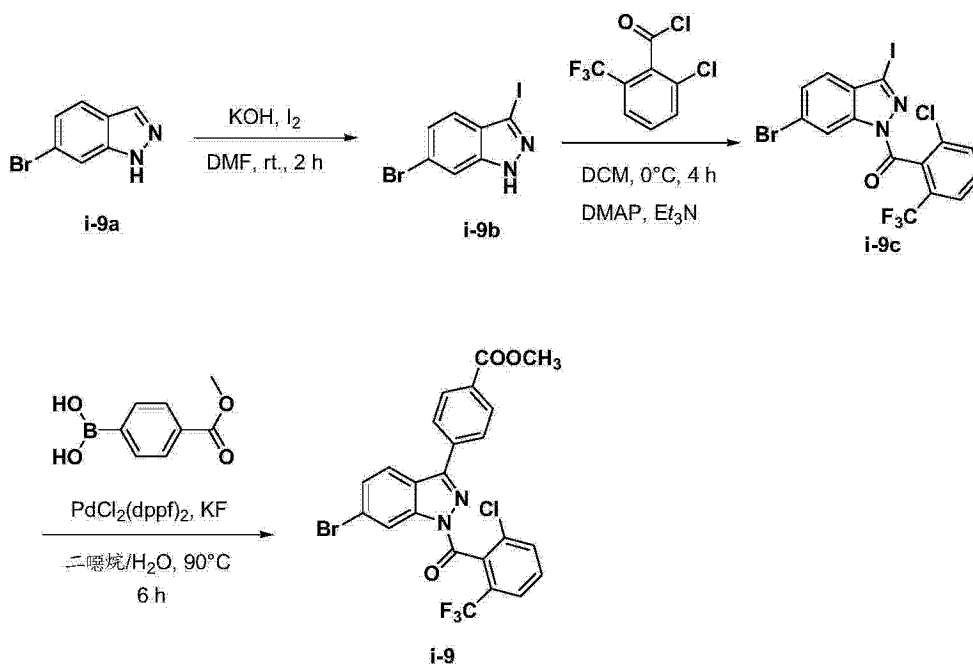
[0445] 向 250mL 圆底烧瓶中加入 3-碘-1H-吡唑-6-羧酸甲酯 (i-8c) (11.7g, 38.7mmol)、2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰氯 (9.1g, 38.7mmol)、DMAP (4.72g, 38.7mmol) 和 CH_2Cl_2 (30mL)。在室温搅拌 3 分钟后, 缓慢加入 TEA (11.2mL, 77mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。LCMS 显示无起始物质残留。然后将混合物倒入 30mL 水中, 并分离下层 (有机) 和上层 (水) 相。将水相用 20mL CH_2Cl_2 萃取两次。将合并的有机相先后用两份 20mL 水和 10mL 盐水洗涤。将所得的有机相经无水硫酸钠干燥, 滤过并减压浓缩得到黄色固体。将残留物在 60g 硅胶上经柱色谱纯化 (用 50/1 至 10/1 的石油醚/EtOAc 洗脱), 得到浅黄褐色固体 i-8d (16.5g, 84%)。LCMS (ESI): $C_{17}H_9ClF_3IN_2O_3$, $[M+H]^+$ 的计算值: 509, 实测值: 509。

[0446] 步骤4. 制备 1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-碘-1H-吲唑-6-羧酸 (i-8).

[0447] 将 1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-碘-1H-吲唑-6-羧酸甲酯 (i-8d) (16.5g, 32.5mmol) 和 LiOH (3.40g, 162.40mmol) 在 10ml THF 和 50ml H₂O 中的混合物在室温搅拌过夜。蒸发溶剂并将残留物溶于水中。加入 5% HCl 水溶液直到 pH 为~4-5。将析出的固体滤过,用水和正己烷洗涤,并干燥得到灰白色固体 i-8 (16.0g, 83%)。LCMS (ESI): C₁₆H₇ClF₃IN₂O₃, [M+H]⁺ 的计算值: 495, 实测值: 495。

[0448] 方案 i-9

[0449]



[0450] 步骤1. 制备 6-溴-3-碘-1H-吲唑 (i-9b).

[0451] 向烧瓶中加入 6-溴-1H-吲唑 (i-9a) (1.96g, 10mmol)、KOH (1.68g, 30mmol) 和 DMF (60mL), 随后按份加入 I₂ (5.08g, 20mmol)。将反应混合物在室温搅拌 1 小时。将混合物用 H₂O 稀释, 并分离有机层。将水层用 CH₂Cl₂ (3*50mL) 萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩。将残留物经柱色谱纯化 (PE/EA = 10/1) 得到 2.84g (88%) 的标题化合物。LCMS (ESI) C₇H₄BrIN₂ [M+H]⁺ 的计算值: 322.86, 实测值: 323。

[0452] 步骤2. 制备 (6-溴-3-碘-1H-吲唑-1-基) (2-氯-6-(三氟甲基)苯基) 甲酮 (i-9c)。

[0453] 向烧瓶中加入 6-溴-3-碘-1H-吲唑 (i-9b) (3.22g, 10mmol)、DMAP (1.22g, 10mmol)、TEA (2.77mL, 20mmol) 和 DCM (50mL), 随后缓慢加入 2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰氯 (2.61g, 10mmol)。将反应混合物在室温搅拌 5 小时。将混合物用 H₂O 稀释, 并分离有机层。将水层用 CH₂Cl₂ (3x 50mL) 萃取, 将合并的有机层用水、盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩。将残留物经柱色谱纯化 (PE/EA = 10/1) 得到 4.9g (82%) 的标题化合物。LCMS (ESI) C₁₅H₆BrClF₃IN₂O [M+H]⁺ 的计算值: 528.83, 实测值: 529。

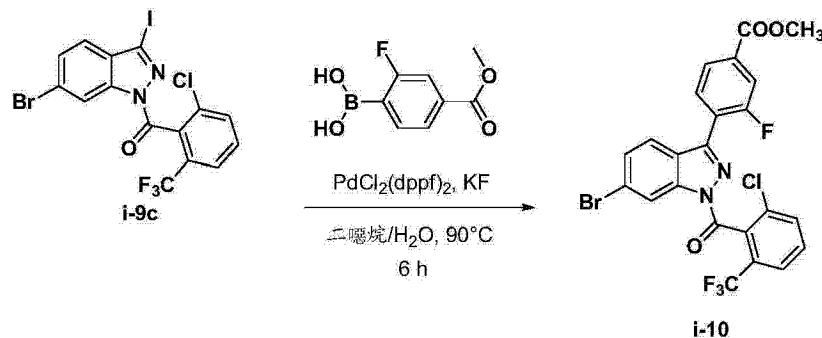
[0454] 步骤3. 制备 4-(6-溴-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吲唑-3-基) 苯甲酸甲酯 (i-9)。

[0455] 向 (6-溴-3-碘-1H-吲唑-1-基) (2-氯-6-(三氟甲基)苯基) 甲酮 (i-9c)

(1.058g, 2mmol)、4-(甲氧基羰基)苯基硼酸(360mg, 2mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (82mg, 0.1mmol)和KF(290mg, 5mmol)的混合物中加入二噁烷(25ml)和 H_2O (0.5ml),并将混合物在 90°C 在氩气下加热6小时。将混合物冷却,并用 CH_2Cl_2 (180ml)稀释。分离有机层,用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并浓缩。将残留物经 SiO_2 纯化(10/1至20/1的PE/EA)得到850mg(81%)的标题化合物。LCMS(ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{13}\text{BrClF}_3\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值:536.98,实测值:537。

[0456] SCHEME i-10

[0457]

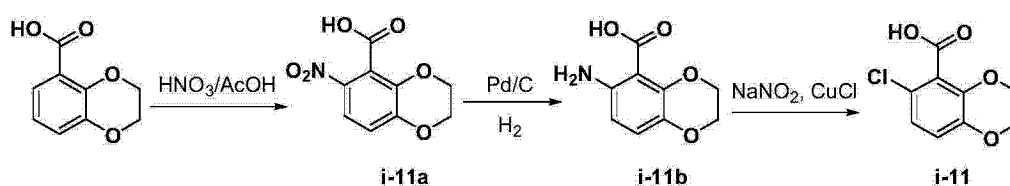


[0458] 制备 4-(6-溴-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(i-10)

[0459] 根据在方案 i-9 中显示的方法合成。

[0460] 方案 i-11

[0461]



[0462] 步骤 1. 制备 6-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-羧酸(i-11a).

[0463] 将 2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-羧酸(1g, 5.56mmol)在4ml乙酸和4ml乙酸酐中的溶液加热至 40°C ,并加入0.6ml柠檬酸在0.6ml乙酸中的溶液。将混合物在 $40-45^\circ\text{C}$ 搅拌2小时,然后冷却至 5°C 。将析出物用抽滤漏斗滤过,用10ml水洗涤,收集并干燥得到700mg的标题化合物,其为白色固体,其无需进一步纯化即可在下一步中使用。LCMS(ESI) $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_6$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值:226,实测值:226。

[0464] 步骤 2. 制备 6-氨基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-羧酸(i-11b).

[0465] 向 6-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-羧酸(i-11a)(700mg, 3.11mmol)在MeOH(30ml)中的溶液中加入Pd/C(33mg, 0.311mmol),并将混合物置于氢气气氛(g)下。然后将反应混合物在室温搅拌4小时。将混合物经硅藻土滤过并浓缩,得到标题化合物,其为棕色油状物(500mg),其无需进一步纯化即可在下一步中使用。LCMS(ESI) $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值:196,实测值:196。

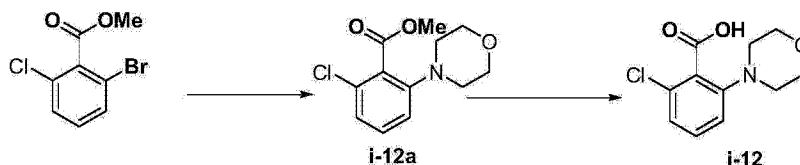
[0466] 步骤 3. 制备 6-氯-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-羧酸(i-11).

[0467] 将 6-氨基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-羧酸(i-11b)(500mg, 2.56mmol)在HCl(5ml, 6M)中的溶液冷却至 0°C 并用 NaNO_2 (177mg, 2.56mmol)在5ml

水中的溶液缓慢处理。将混合物搅拌 1 小时。同时,将 CuCl (506.9mg, 5.12mmol) 和 4ml HCl 的混合物加热至 80℃。然后,将第一步的溶液缓慢加入至加热的溶液中,随后回流 5 小时。滤过后,将滤液用 EA(4*10ml) 萃取,然后除去溶剂得到标题化合物的粗产物(400mg, 棕色固体),其无需进一步纯化即可在下一步中使用。LCMS (ESI) $C_9H_7ClO_4$, $[M+H]^+$ 的计算值:215, 实测值:215。

[0468] 方案 i-12

[0469]



[0470] 步骤 1:2-氯-6-吗啉代苯甲酸甲酯 (i-12a)

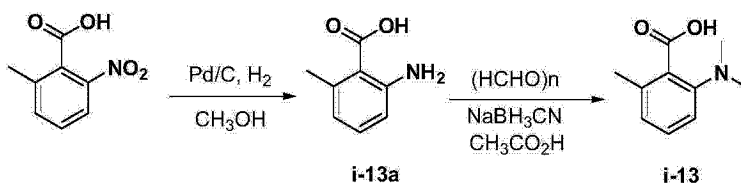
[0471] 向小瓶中加入 2-溴-6-氯苯甲酸甲酯(430mg, 1.724mmol)、吗啉(180 μ l, 2.068mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (158mg, 0.172mmol)、Xantphos(150mg, 0.259mmol)、碳酸铯(1123mg, 3.45mmol)和二噁烷(5.7mL),并将反应混合物加热至 80℃ 过夜。将混合物冷却,用乙酸乙酯稀释,用碳酸氢钠水溶液洗涤两次,并用盐水洗涤一次。将水层用乙酸乙酯反萃取一次,将合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥并滤过,并减压蒸发溶剂。将残留物经快速色谱纯化(EtOAc/己烷 10-75%)得到标题化合物,其为黄色油状物。(156mg, 35%) LCMS (ESI) $C_{12}H_{14}ClNO_3$ $[M+H]^+$ 的计算值:256, 实测值:256。

[0472] 步骤 2:2-氯-6-吗啉代苯甲酸 (i-12)

[0473] 向小瓶中加入 2-氯-6-吗啉代苯甲酸甲酯 (i-12a) (150mg, 0.587mmol)、氢氧化钾(2933 μ l, 5.87mmol)、THF(1.5ml) 和水(1.5ml),并将反应混合物加热至 100℃ 且保持一个周末。将反应混合物用 2N HCl 酸化,然后用 3:1CHCl₃:IPA 萃取两次。将合并的有机层用硫酸钠干燥,滤过并浓缩得到标题化合物。(140mg, 99%) LCMS (ESI) $C_{11}H_{12}ClNO_3$ $[M+H]^+$ 的计算值:242, 实测值:242。

[0474] 方案 i-13

[0475]



[0476] 步骤 1. 制备 2-氨基-6-甲基苯甲酸 (i-13a).

[0477] 将 Pd/C(150mg) 加入至 2-甲基-6-硝基苯甲酸(1.5g, 8.29mmol) 在 CH₃OH(35ml) 中的溶液中。将混合物在室温在氢气气氛下搅拌 2 小时。然后将混合物滤过并浓缩得到 1.2g 的标题化合物,其为黄色固体。LCMS (ESI): $C_8H_9NO_2$ $[M+H]^+$ 的计算值:152, 实测值:152。

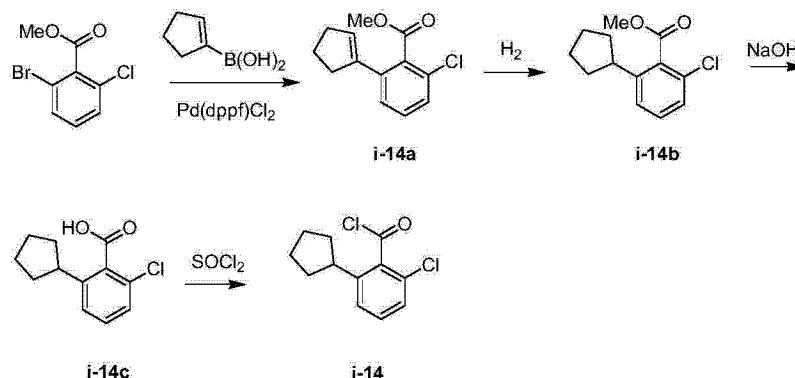
[0478] 步骤 2. 制备 2-(二甲基氨基)-6-甲基苯甲酸 (i-13)。

[0479] 将 2-氨基-6-甲基苯甲酸 (i-13a) (1.2g, 8.0mmol) 溶于 CH₃COOH(50ml) 中并加热至 40℃。向该搅拌溶液中加入 (HCHO)_n(0.72g, 24mmol), 随后加入 NaBH₃CN(1.51g, 24mmol)。

将反应混合物在 40 °C 搅拌 1 小时, 然后加入额外的 $(\text{HCHO})_n$ (0.72g, 24mmol) 和 NaBH_3CN (1.51g, 24mmol)。将混合物在 40 °C 搅拌 16 小时。减压除去溶剂。将残留物在 EA 和水之间分配。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 滤过并浓缩得到残留物。将残留物经硅胶色谱纯化 (PE/EA = 3/1) 得到 700mg (50%) 的标题化合物。LCMS (ESI) $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 180, 实测值: 180。

[0480] 方案 i-14

[0481]



[0482] 步骤 1. 制备 2-氯-6-环戊烯基苯甲酸甲酯 (i-14a)。

[0483] 在室温向 2-溴-6-氯苯甲酸甲酯 (500mg, 2.0mmol) 和 1-环戊烯基硼酸频哪醇酯 (429mg, 2.2mmol) 在二噁烷 (20mL) 中的搅拌的溶液中加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (50mg, 0.021mmol)、 Na_2CO_3 (430mg, 4.0mmol) 和二噁烷/ H_2O (10mL/2mL)。将混合物在 110 °C 在氮气下搅拌 8 小时。将混合物用 H_2O (30mL*3) 洗涤, 然后经无水硫酸钠干燥。滤过和浓缩后, 将残留物经制备性 TLC 纯化 (PE:EtOAc = 10:1) 得到标题化合物 (300mg, 收率: 56%), 其为白色固体。LCMS (ESI): $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 237, 实测值: 237。

[0484] 步骤 2. 制备 2-氯-6-环戊基苯甲酸甲酯 (i-14b)。

[0485] 将 2-氯-6-环戊烯基苯甲酸甲酯 (i-14a) (300mg, 1.02mmol) 和 Pd/C (30mg, 1.53mol) 在 EtOAc (10mL) 中的溶液在 15 °C 在 15psi H_2 (g) 下搅拌 2 小时。将反应混合物滤过, 并将滤液真空浓缩得到标题化合物 (200mg, 75%), 其为黄色油状物。LCMS (ESI): $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 239, 实测值: 239。

[0486] 步骤 3. 制备 2-氯-6-环戊基苯甲酸 (i-14c)。

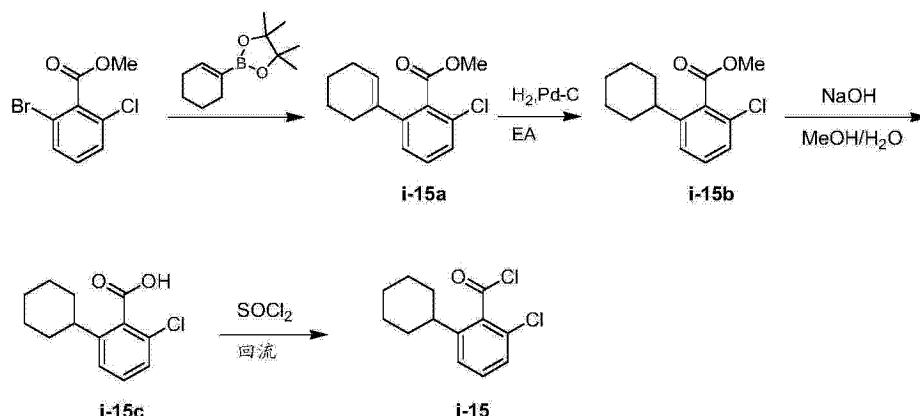
[0487] 将 2-氯-6-环戊基苯甲酸甲酯 (i-14b) (200mg, 0.61mmol) 在 EtOH (10mL) 和 NaOH 水溶液 (10mL, 30%) 中的溶液回流 3 天。然后将混合物经 HCl 水溶液 (1M) 酸化为 pH = 3~4 并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩得到标题化合物 (100mg, 收率: 39%), 其为白色固体。LCMS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 225, 实测值: 225。

[0488] 步骤 4. 制备 2-氯-6-环戊基苯甲酰氯 (i-14)。

[0489] 将 2-氯-6-环戊基苯甲酸 (i-14c) (80mg, 0.36mmol) 和 5mL SOCl_2 的混合物在氮气下加热至回流且保持 24 小时。反应完成后, 将混合物冷却至 15 °C 并蒸发得到标题化合物 (100mg, 100%), 其为黄色油状物。LCMS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 243, 实测值: 243。

[0490] 方案 i-15

[0491]



[0492] 步骤 1. 制备 3-氯-2',3',4',5'-四氢-[1,1'-联苯]-2-羧酸甲酯 (i-15a).

[0493] 在氮气下向 2-溴-6-氯苯甲酸甲酯 (520mg, 2.00mmol) 和硼酸频哪醇 1-环己烯基酯 (500mg, 2.40mmol) 在 10mL 二噁烷和 2mL 水中的溶液中加入碳酸钠 (500mg, 4.60mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (10mg), 并将所得的混合物在 90℃ 搅拌 3 小时。将混合物浓缩并将残留物在硅胶上经柱色谱纯化 (石油作为洗脱剂) 得到标题化合物 (520mg, 100%), 其为无色油状物。LCMS (ESI) C₁₄H₁₅ClO₂ [M+H]⁺ 的计算值: 251, 实测值: 251。

[0494] 步骤 2. 制备 2-氯-6-环己基苯甲酸甲酯 (i-15b)。

[0495] 将 3-氯-2',3',4',5'-四氢-[1,1'-联苯]-2-羧酸甲酯 (i-15a) (520mg, 2mmol) 和 Pd/C (100mg, 10% wet) 在 10mL 乙酸乙酯中的混合物在室温在氢气 (1atm) 下搅拌 4 小时。将反应混合物滤过。将滤液浓缩得到粗形式的标题化合物 (500mg, 70% 纯度, 以及 30% 的脱氯副产物), 其无需进一步纯化即可使用。LCMS (ESI) C₁₄H₁₇ClO₂ [M+H]⁺ 的计算值: 253, 实测值: 253。

[0496] 步骤 3. 制备 2-氯-6-环己基苯甲酸 (i-15c)。

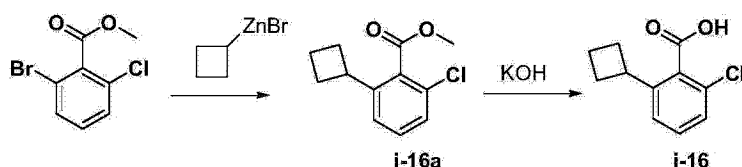
[0497] 向 2-氯-6-环己基苯甲酸甲酯 (i-15b) (500mg, 1.04mmol) 在 10mL MeOH/H₂O (1:1) 中的溶液中加入氢氧化钠 (175mg, 4.16mmol), 然后将反应混合物在 80℃ 搅拌 48 小时。将混合物用 10mL 水稀释并用 PE (200mL*2) 萃取。将水层经 2M HCl 酸化至 pH = 3, 然后用 EtOAc (300mL*3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (200mL*2) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩得到标题化合物 (300mg, 64%), 其为黄色固体。LCMS (ESI) C₁₃H₁₅ClO₂ [M+H]⁺ 的计算值: 239, 实测值: 239。

[0498] 步骤 4. 制备 2-氯-6-环己基苯甲酰氯 (i-15)。

[0499] 将 2-氯-6-环己基苯甲酸 (i-15c) (150mg, 0.63mmol) 和 5mL SOCl₂ 的混合物在氮气下加热至回流且保持 24 小时。将混合物冷却至 15℃ 并蒸发得到标题化合物 (150mg, 93%), 其为黄色油状物。LCMS (ESI) C₁₃H₁₄Cl₂O [M+H]⁺ 的计算值: 257, 实测值: 257。

[0500] 方案 i-16

[0501]



[0502] 步骤 1. 制备 2-氯-6-环丁基苯甲酸甲酯 (i-16a).

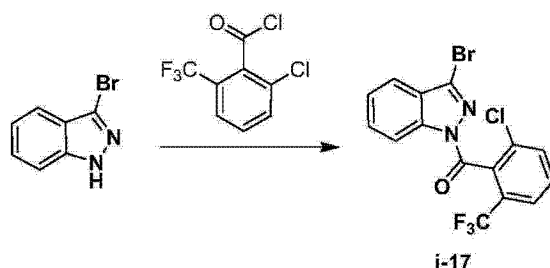
[0503] 将 2-溴-6-氯苯甲酸甲酯 (750mg, 3mmol)、 $(PPh_3)_4Pd$ (345mg, 0.3mmol) 和环丁基溴化锌 (12ml 在 THF 中, 6mmol) 的混合物在 70℃ 在氮气下搅拌 12 小时。将混合物用 EA 和水萃取。将有机相用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 滤过, 并浓缩。经快速色谱纯化 (PE:EtOAc = 50:1) 得到 350mg (LCMS 显示 61%, 含有一些 PPh_3) 的标题化合物。LCMS (ESI) $C_{12}H_{13}ClO_2[M+H]^+$ 的计算值: 225, 实测值: 225。

[0504] 步骤 2. 制备 2-氯-6-环丁基苯甲酸 (i-16)。

[0505] 向 2-氯-6-环丁基苯甲酸甲酯 (i-16a) (350mg, 1mmol) 在 EtOH (2ml) 中的溶液中加入 KOH (2M 在 H_2O 中, 1.5ml, 3mmol)。将混合物在 100℃ 搅拌 12 小时, 用 3N HCl 酸化并用 EA 萃取。将有机相用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 滤过并浓缩。经制备性 HPLC 纯化 (ACN: H_2O) 得到 125mg 标题化合物。LCMS (ESI) $C_{11}H_{11}ClO_2[M+H]^+$ 的计算值: 211, 实测值: 211。

[0506] 方案 i-17

[0507]

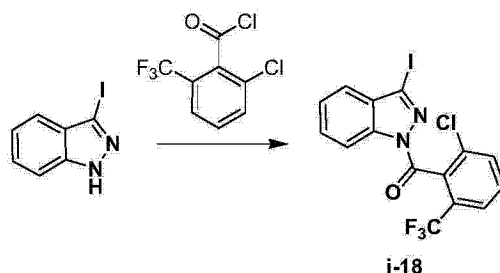


[0508] 步骤 1. 制备 (3-溴-1H-吡唑-1-基)(2-氯-6-(三氟甲基)苯基)甲酮 (i-17)。

[0509] 向 3-溴-1H-吡唑 (500mg, 2.55mmol) 在 DCM (15mL) 中的溶液中加入 2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰氯 (678mg, 2.8mmol)。然后加入 Et_3N (386mg, 3.825mmol) 和 DMAP (93mg, 0.765mmol)。将混合物在室温搅拌 4 小时。加入水, 并将水相用 DCM 萃取。收集有机相, 用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩得到标题化合物, 其为粗固体 (812mg)。LCMS (ESI): $C_{15}H_7BrClF_3N_2O[M+H]^+$ 的计算值: 403, 实测值: 403。

[0510] 方案 i-18

[0511]

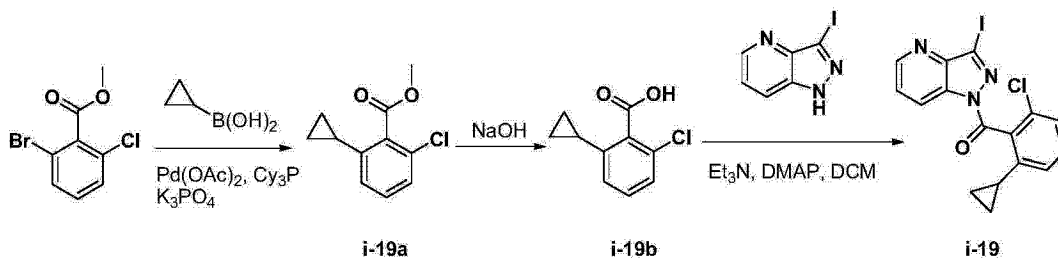


[0512] 步骤 1. 制备 (2-氯-6-(三氟甲基)苯基)(3-碘-1H-吡唑-1-基)甲酮 (i-18)。

[0513] 向 3-碘-1H-吡唑 (500mg, 2.05mmol) 在 DCM(20mL) 中的溶液中加入 2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰氯 (547mg, 2.25mmol)。然后加入 Et₃N(311mg, 3.1mmol) 和 DMAP(75mg, 0.615mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。加入水, 并将水相用 DCM 萃取。收集有机相, 用盐水洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥并浓缩得到标题化合物, 其为固体产物 (750mg)。LCMS (ESI): C₁₅H₇IClF₃N₃O [M+H]⁺ 的计算值: 451, 实测值: 451。

[0514] 方案 i-19

[0515]



[0516] 步骤 1. 制备 2-氯-6-环丙基苯甲酸甲酯 (i-19a)

[0517] 将 2-溴-6-氯苯甲酸甲酯 (1.0g, 4.0mmol)、环丙基硼酸 (516mg, 6.0mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (90mg, 0.4mmol)、 Cy_3P (224mg, 0.8mmol) 和 K_3PO_4 (2.5g, 12.0mmol) 在甲苯 (20ml) 和 H_2O (2.5ml) 中在氢气气氛 (g) 下搅拌过夜。将混合物冷却至室温并倒入水 (50ml) 中。将混合物然后用 EA (50ml) 萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残留物经快速色谱纯化 (石油 / EtOAc 15/1) 得到 0.6g (71%) 的标题化合物。LCMS (ESI) $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值 : 211, 实测值 : 211。

[0518] 步骤 2. 制备 2-氯-6-环丙基苯甲酸 (i-19b)

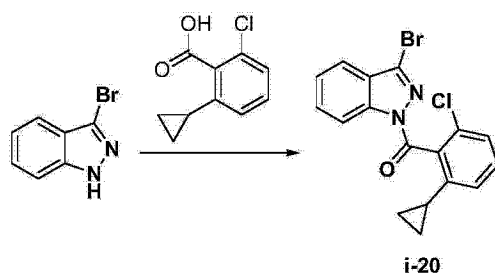
[0519] 将 NaOH(380mg, 9.5mmol) 加入至 2-氯-6-环丙基苯甲酸甲酯 (i-19a) (200mg, 0.95mmol) 在 EtOH(15ml) 和 H₂O(6ml) 中的溶液中。将所得的溶液在 80℃ 搅拌 14 小时。将混合物冷却并用 2N HCl 酸化至 pH = 2-3。然后将混合物用 EA(50ml) 萃取。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩得到 160mg (86%) 的标题化合物。LCMS (ESI) C₁₀H₉ClO₂ [M+H]⁺ 的计算值 :197, 实测值 :197。

[0520] 步骤3. 制备 4-(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (i-19)

[0521] 向 2-氯-6-环丙基苯甲酸 (i-19b) (160mg, 0.816mmol) 在 DCM(20mL) 中的溶液中加入两滴 DMF。加入草酰氯 (207mg, 1.63mmol), 并将溶液在室温搅拌 30 分钟。将反应混合物蒸发至干。将残留物溶于 DCM(15mL) 中并接下来加入至 3-碘-1H-吡唑并 [4, 3-b] 吡啶 (200mg, 0.816mmol)、DMAP (100mg, 0.816mmol) 和 TEA (123mg, 1.22mmol) 在 DCM(30mL) 中的混合物中。将反应混合物在 40℃ 搅拌 3 小时。将混合物用 H₂O 稀释, 并分离有机层。将水层用 CH₂Cl₂ 萃取。将合并的有机萃取物经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。将残留物经快速色谱纯化 (石油 /EtOAc, 6/1) 得到 208mg (60%) 的标题化合物。LCMS (ESI) C₁₆H₁₁ClIN₃O [M+H]⁺ 的计算值 :424, 实测值 :424。

[0522] 方案 i-20

[0523]

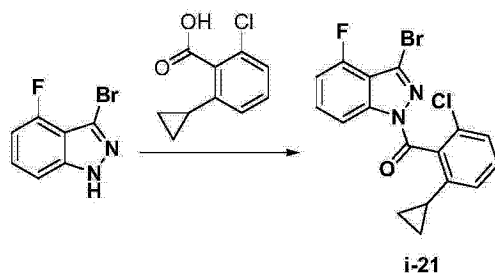


[0524] 步骤 1. 制备 (3-溴-1H-吲唑-1-基)(2-氯-6-环丙基苯基)甲酮 (i-20).

[0525] 将 2-氯-6-环丙基苯甲酸 (0.23g, 1.17mol) 和 $(\text{COCl})_2$ (0.2mL, 2.34mol) 在 DCM (10mL) 和 DMF (5 滴) 中的混合物在室温搅拌 1.5 小时。除去溶剂并将残留物溶于 DCM (10mL)。向 3-溴-1H-吲唑 (0.23g, 1.17mol)、DMAP (74mg, 0.59mol) 和 Et_3N (0.32mL, 2.34mol) 在 DCM (10mL) 中的混合物中逐滴加入上述 DCM 溶液, 并将反应混合物在室温搅拌过夜。将所得的溶液用 H_2O (50mL) 稀释, 并将水层用 DCM (30mL $\times$ 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。将残留物在硅胶上经色谱纯化 (PE:EA 10:1) 得到标题化合物, 其为白色固体。LCMS (ESI) $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrClN}_2\text{O} [\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 375, 实测值: 375。

[0526] 方案 i-21

[0527]

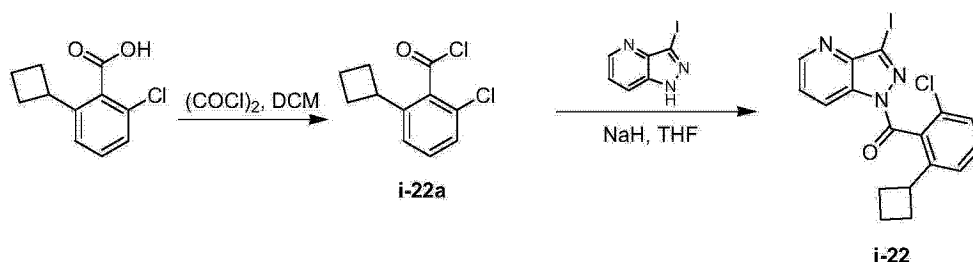


[0528] 步骤 1. 制备 (3-溴-4-氟-1H-吲唑-1-基)(2-氯-6-环丙基苯基)甲酮 (i-21).

[0529] 将 2-氯-6-环丙基苯甲酸 (0.23g, 1.17mol) 和 $(\text{COCl})_2$ (0.2mL, 2.34mol) 在 DCM (10mL) 和 DMF (5 滴) 中的混合物在室温搅拌 1.5 小时。除去溶剂并将残留物溶于 DCM (10mL)。向 3-溴-4-氟-1H-吲唑 (0.25g, 1.17mol)、DMAP (74mg, 0.59mol) 和 Et_3N (0.32mL, 2.34mol) 在 DCM (10mL) 中的混合物中逐滴加入上述 DCM 溶液, 并将反应混合物在室温搅拌过夜。将所得的溶液用 H_2O (50mL) 稀释, 并将水层用 DCM (30mL $\times$ 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。将残留物在硅胶上经色谱纯化 (PE:EA 10:1) 得到标题化合物, 其为白色固体。LCMS (ESI) $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{BrClFN}_2\text{O} [\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 393, 实测值: 393。

[0530] 方案 i-22

[0531]



[0532] 步骤 1. 制备 2-氯-6-环丁基苯甲酰氯 (i-22a).

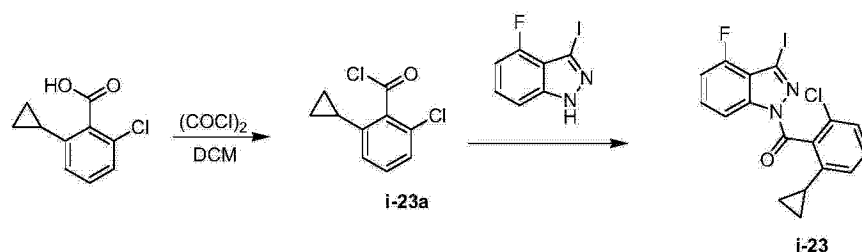
[0533] 向 2-氯-6-环丁基苯甲酸 (300mg, 1.43mmol) 和草酰氯 (301mg, 2.37mmol) 在 DCM (5mL) 中的溶液中加入一滴 DMF, 并将混合物在 10℃ 搅拌 3 小时。将反应混合物真空浓缩得到粗的标题化合物 (350mg 粗的), 其为黄色固体, 其无需进一步纯化即可在下一步中使用。

[0534] 步骤 2. 制备 (2-氯-6-环丁基苯基) (3-碘-1H-吡唑并 [4, 3-b] 吡啶-1-基) 甲酮 (i-22)。

[0535] 在 0℃ 向 3-碘-1H-吡唑并 [4, 3-b] 吡啶 (300mg, 1.224mmol) 在 THF (3mL) 中的搅拌溶液中加入 NaH (59mg, 2.45mmol, 60% 在矿物油中), 并将混合物在该温度搅拌 30 分钟。加入 2-氯-6-环丁基苯甲酰氯 (i-22a) (350mg 粗的) 在 THF (1mL) 中的溶液, 并将所得的混合物在 10℃ 搅拌额外的 2 小时, 之后 LCMS 显示反应完成。将反应混合物倒入水 (20mL) 中并用 DCM (20mL*2) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。将粗产物经制备性 TLC 纯化 (PE:EtOAc = 3:1) 得到标题化合物 (380mg, 70.9% 收率), 其为白色固体。LCMS (ESI) $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClIN}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 438, 实测值: 438。

[0536] 方案 i-23

[0537]



[0538] 步骤 1. 制备 2-氯-6-环丙基苯甲酰氯 (i-23a).

[0539] 在 0℃ 向 2-氯-6-环丙基苯甲酸 (1g, 7.19mmol) 在 50mL DCM 中溶液中逐滴加入草酰氯 (13mL), 然后将混合物在 25℃ 搅拌 12 小时。将混合物蒸发至干。随后将残留物减压浓缩得到 12g (86%) 的标题化合物其为黄色油状物。LCMS (ESI) $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 215, 实测值: 215。

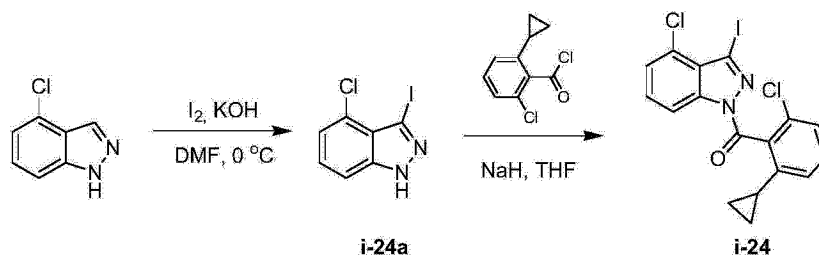
[0540] 步骤 2. 制备 (2-氯-6-环丙基苯基) (4-氟-3-碘-1H-吡唑并 [4, 3-b] 吡啶-1-基) 甲酮 (i-23)。

[0541] 在 0℃ 向 4-氟-3-碘-1H-吡唑并 [4, 3-b] 吡啶 (1.14g, 4.65mmol) 在 20mL THF 中的混悬液中逐滴加入 NaH (279mg, 6.9mmol)。将混合物在 0℃ 搅拌 30 分钟, 然后将 2-氯-6-环丙基苯甲酰氯 (i-23a) (1g, 4.65mmol) 在无水 THF (20mL) 中的溶液逐滴加入至混合物中。将混合物在 25℃ 搅拌另外的 30 分钟。然后将反应混合物经饱和 NH_4Cl 溶液淬灭, 用水 (100mL) 稀释并用 EtOAc (150mL*3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL*2) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并蒸发至干。将残留物在硅胶上经柱色谱纯化 (PE:EtOAc = 5:1) 得到 1.7g (86.3%) 的标题化合物。

物,其为黄色固体。LCMS (ESI) $C_{17}H_{11}ClFIN_2O$ $[M+H]^+$ 的计算值 :441, 实测值 :441。

[0542] 方案 i-24

[0543]



[0544] 步骤 1. 制备 4-氯-3-碘-1H-吡唑 (i-24a)。

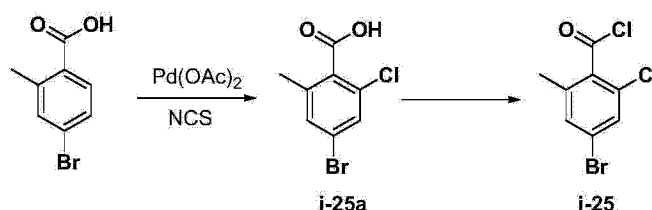
[0545] 向 4-氯-1H-吡唑 (3.0g, 20mmol) 在无水 DMF (20mL) 中的溶液中加入 KOH (4.5g, 80mmol)。在 25℃ 搅拌 30 分钟后, 在 0℃ 加入 I_2 (10.0g, 40mmol)。将混合物在 25℃ 搅拌额外的 12 小时。将所得的混合物倒入饱和 $Na_2S_2O_3$ 水溶液 (200mL) 中。将固体经滤过收集并干燥得到标题化合物 (6.0g, 粗的), 其为灰色固体。LCMS (ESI) $C_7H_4ClIN_2$ $[M+H]^+$ 的计算值 :279, 实测值 :279。

[0546] 步骤 2. 制备 (4-氯-3-碘-1H-吡唑-1-基) (2-氯-6-环丙基苯基) 甲酮 (i-24)。

[0547] 在 0℃ 向 NaH (48mg, 2mmol, 60% 在矿物油中) 在无水 THF (20mL) 中的混悬液中加入 4-氯-3-碘-1H-吡唑 (i-24a) (280mg, 1mmol)。在 0℃ 搅拌 1 小时后, 逐滴加入 2-氯-6-环丙基苯甲酰氯 (260mg, 1.2mmol)。将混合物在 25℃ 搅拌额外的 2 小时。反应完成后, 将混合物用水 (10mL) 淬灭并真空浓缩。将残留物在乙酸乙酯 (100mL) 和水 (100mL) 之间分配。将水层用乙酸乙酯 (50mL*3) 萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩得到粗的标题化合物 (500mg, 粗的), 其为棕色固体。LCMS (ESI) $C_{17}H_{11}Cl_2IN_2O$ $[M+H]^+$ 的计算值 :457, 实测值 :457。

[0548] 方案 i-25

[0549]



[0550] 步骤 1. 制备 4-溴-2-氯-6-甲基苯甲酸 (i-25a)。

[0551] 将 4-溴-2-甲基苯甲酸 (4.3g, 20mmol)、 $Pd(OAc)_2$ (223mg, 1mmol) 和 NCS (2.7g, 20mmol) 在无水 DMF (17mL) 中的混合物在 100℃ 在氩气下搅拌 12 小时。将混合物用 EtOAc 和水萃取。将有机相用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 滤过, 并浓缩。将残留物经快速色谱纯化 (PE:EA = 1:1) 得到 2.3g (收率 :46%) 的标题化合物。LCMS (ESI) $C_8H_6BrClO_2$ $[M+H]^+$ 的计算值 :249, 实测值 :249。

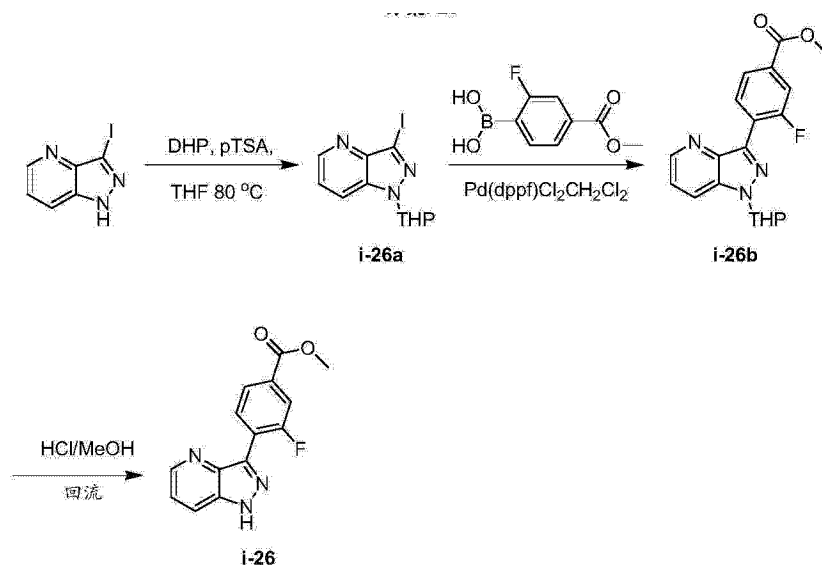
[0552] 步骤 2. 制备 4-溴-2-氯-6-甲基苯甲酰氯 (i-25)。

[0553] 向 4-溴-2-氯-6-甲基苯甲酸 (i-25a) (250mg, 1mmol) 在 DCM (10mL) 中的溶液中加入 $(COCl)_2$ (630mg, 5mmol) 以及一滴 DMF。将溶液在室温搅拌 1 小时并浓缩得到标题化合

物,其无需进一步纯化即可使用。

[0554] 方案 i-26

[0555]



[0556] 步骤1. 制备3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(i-26a)。

[0557] 向3-碘-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(10g, 40.1mmol)在150mL THF²的溶液中加入DHP(10.3g, 122.4mmol)和p-TSA(776mg, 4mmol)。将反应混合物加热至回流且保持6小时。将混合物倒入水中并用EtOAc(300mL*3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物经硅胶色谱纯化(用PE:EA = 50:1至PE:EA = 5:1洗脱)得到标题化合物(7g, 54%),其为黄色固体。LCMS(ESI):C₁₁H₁₂IN₃O[M+H]⁺的计算值:330,实测值:330。

[0558] 步骤2. 制备3-氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(i-26b)。

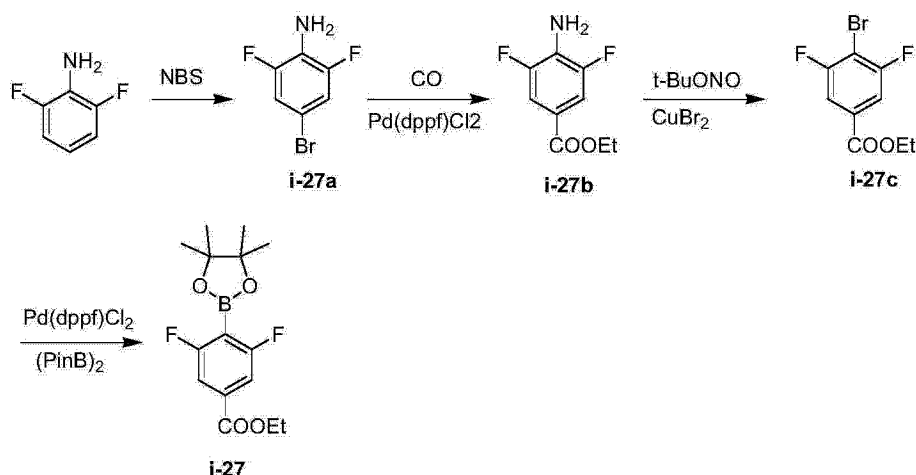
[0559] 向3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(i-26a)(3.5g, 10.6mmol)和(2-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(3.2g, 15.9mmol)在70mL 甲苯/EtOH(1:1)中的溶液中加入7.35mL饱和Na₂CO₃溶液和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(867mg, 1.06mmol)。将反应混合物在氢气气氛(g)下加热至120℃且保持6小时。将混合物滤过并真空浓缩。粗的标题化合物无需进一步纯化即可直接用于下一反应中。LCMS(ESI):C₁₉H₁₈FN₃O₃[M+H]⁺的计算值:356,实测值:356。

[0560] 步骤3. 制备3-氟-4-(1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(i-26)。

[0561] 将粗的3-氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(i-26b)(5g, 12.9mmol)加入至100mL 4N HCl/MeOH中,并将反应混合物加热至回流且保持14小时。将混合物用饱和NaOH溶液碱化至pH = 7。收集白色固体析出物,用PE(100mL)洗涤并真空干燥得到标题化合物(2g, 68%)其为浅黄色固体。LCMS(ESI):C₁₄H₁₀FN₃O₂[M+H]⁺的计算值:272,实测值:272。

[0562] 方案 i-27

[0563]



[0564] 步骤 1. 制备 4-溴-2,6-二氟苯胺 (i-27a).

[0565] 向 2,6-二氟苯胺 (1g, 7.75mmol) 在 20mL 无水 DCM 中的溶液中加入 NBS (1.96g, 9.29mmol)。将混合物在室温搅拌 3 小时。将混合物滤过并减压浓缩。将残留物在硅胶上经柱色谱纯化 (PE/EA = 50/1 至 20/1) 得到标题化合物 (1.61g, 80.7% 收率), 其为黄色固体。LCMS (ESI) C₆H₄BrF₂N [M+H]⁺ 的计算值 :208, 实测值 :208。

[0566] 步骤 2. 制备 4-氨基-3,5-二氟苯甲酸乙酯 (i-27b)。

[0567] 向 4-溴-2,6-二氟苯胺 (i-27a) (10g, 48.1mmol) 在 EtOH (100mL) 中的溶液中加入 Et₃N (14.6g, 144mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (1g)。将混合物在 80℃ 在 CO (2MPa) 气氛下搅拌 24 小时, 之后 LCMS 显示 15% 转化。将所得的混合物滤过并浓缩。将残留物在硅胶上经柱色谱纯化 (PE/EA = 50:1 至 40:1) 得到标题化合物 (1g, 10% 收率)。LCMS (ESI) C₉H₉F₂NO₂ [M+H]⁺ 的计算值 :202, 实测值 :202。

[0568] 步骤 3. 制备 4-溴-3,5-二氟苯甲酸乙酯 (i-27c)。

[0569] 向 4-氨基-3,5-二氟苯甲酸乙酯 (i-27b) (1g, 4.98mmol)、t-BuONO (3769mg, 7.46mmol) 在 20mL CH₃CN 中的溶液中加入 CuBr₂ (1.66g, 7.46mmol)。将混合物在室温搅拌 1 小时, 用水 (40mL) 稀释, 并用 EtOAc (40mL*2) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 滤过并浓缩。将残留物在硅胶上经柱色谱纯化 (PE/EA = 100/1 至 20/1) 得到标题化合物 (0.9g, 68% 收率)。LCMS (ESI) C₉H₇BrF₂O₂ [M+H]⁺ 的计算值 :265, 实测值 :265。

[0570] 步骤 4. 制备 3,5-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸乙酯 (i-27)。

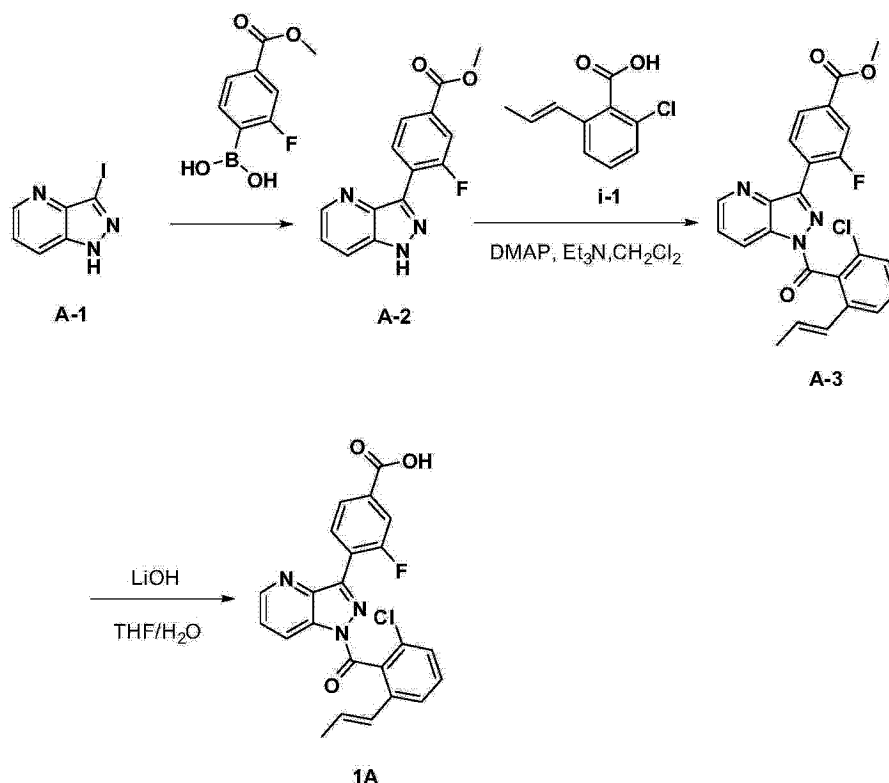
[0571] 向 4-溴-3,5-二氟苯甲酸乙酯 (i-27c) (600mg, 2.26mmol)、4,4,4',4'',5,5,5',5''-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷) (1.73g, 6.79mmol) 和 KOAc (666mg, 6.79mmol) 在甲苯 (20mL) 中的溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂ (60mg)。将混合物在 110℃ 在氮气气氛 (g) 下搅拌 4 小时。冷却至室温后, 将混合物用水 (60mL) 稀释并用 EtOAc (60mL*3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 滤过并减压浓缩。将残留物在硅胶上经柱色谱纯化 (PE/EA = 100:1 至 8:1) 得到标题化合物 (340mg, 48% 收率), 其为白色固体。LCMS (ESI) C₁₅H₁₉BF₂O₄ [M+H]⁺ 的计算值 :313, 实测值 :313。

[0572] 实施例

[0573] 实施例 1A: 制备 (E)-4-(1-(2-氯-6-(丙-1-烯基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (1A)

[0574] 方案 A.

[0575]



[0576] 步骤 1. 制备 3-氟-4-(1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯 (A-2).

[0577] 将 3-溴-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶 (A-1) (196.9mg, 1mmol)、4-(甲氧基羰基)苯基硼酸 (198mg, 1mmol)、Pd(PPh₃)₄ (115mg, 0.1mmol) 和 K₂CO₃ (420mg, 3mmol) 的混合物混悬于 1,4-二噁烷 (5ml) 和 H₂O (1ml) 中。将反应混合物在微波反应器中在 110℃ 加热 2 小时。将所得的混合物用 H₂O (30ml) 稀释并将水层用乙酸乙酯 (30ml × 2) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30ml × 1) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥并浓缩得到粗产物 A-2, 其为棕色油状物。LCMS (ESI) C₁₄H₁₀FN₃O₂ [M+H]⁺ 的计算值: 272.08, 实测值: 272。

[0578] 步骤 2. 制备 (E)-4-(1-(2-氯-6-(丙-1-烯基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (A-3)。

[0579] 将 (COCl)₂ (907mg, 7.14mmol) 逐滴加入至 (E)-2-氯-6-(丙-1-烯基)苯甲酸 (i-1) (700mg, 3.57mmol) 和 3 滴 DMF 在 DCM (20ml) 中的溶液中。将所得的溶液在室温搅拌 30 分钟。然后将溶液加入至 3-氟-4-(1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯 (A-2) (968mg, 3.57mmol)、Et₃N (720mg, 7.14mmol) 和 DMAP (436mg, 3.57mmol) 在 DCM (20ml) 中的溶液中。将溶液在室温搅拌 3 小时。然后将反应混合物倒入水中并分离。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩得到粗产物。将粗产物经硅胶色谱纯化 (PE/EA = 6:1) 得到 133mg 标题化合物。LCMS (ESI) C₂₄H₁₇ClFN₃O₃ [M+H]⁺ 的计算值: 450, 实测值: 450。

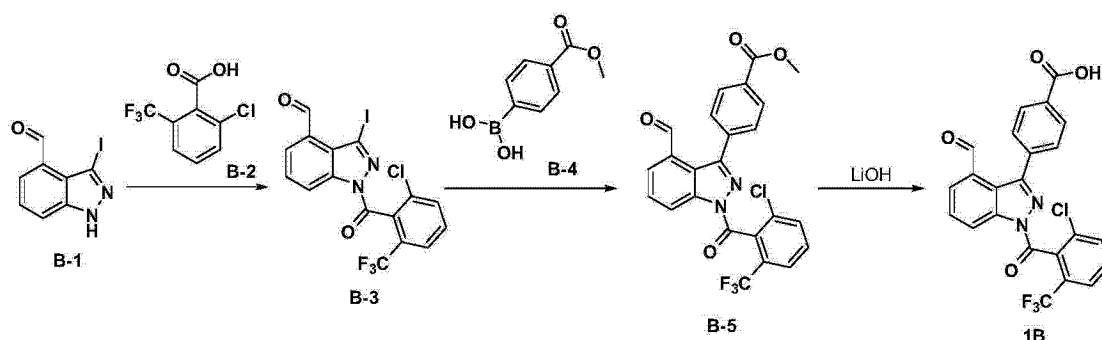
[0580] 步骤 3. 制备 (E)-4-(1-(2-氯-6-(丙-1-烯基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (1A)。

[0581] 向 (E)-4-(1-(2-氯-6-(丙-1-烯基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (A-3) (120mg, 2.67mmol) 在 THF (15mL) 和 H₂O (15mL) 中的溶液中加入 LiOH·H₂O (112mg, 2.67mmol), 并将混合物在 30℃ 搅拌 2 小时。将混合物用 2N HCl 中和至 pH = 3-4。将混合物用 EA (50ml) 萃取。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩得到粗产物。将粗产物经制备性 HPLC 纯化得到 17mg (15%) 的标题化合物, 其为白色固体。LCMS (ESI): C₂₃H₁₅ClFN₃O₃ [M+H]⁺ 的计算值: 436, 实测值: 436; ¹HNMR (400MHz, DMSO) δ 8.94 (2H, m), 8.26-8.23 (1H, t), 7.91-7.72 (4H, m), 7.57-7.48 (2H, m), 6.45-6.43 (1H, m), 6.34-6.30 (1H, d), 1.75-1.74 (3H, d)。

[0582] 实施例 1B: 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-甲酰基-1H-吡唑-3-基)苯甲酸 (1B)

[0583] 方案 B.

[0584]



[0585] 步骤 1. 制备 1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-碘-1H-吡唑-4-甲醛 (B-3)。

[0586] 将 2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酸 (B-2) (0.46g, 2.07mol) 和 (COCl)₂ (0.32mL, 3.76mol) 在 DCM (10mL) 和 DMF (5 滴) 中的混合物在室温搅拌 1 小时。除去溶剂并将残留物溶于 DCM (10mL)。向 3-碘-1H-吡唑-4-甲醛 (B-1) (0.51g, 1.88mol)、DMAP (23mg, 0.19mol) 和 Et₃N (0.52mL, 3.76mol) 在 DCM (10mL) 中的混合物中逐滴加入上述 DCM 溶液, 并将反应混合物在室温搅拌过夜。将所得的溶液用 H₂O (50mL) 稀释并将水层用 DCM (30mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL×1) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。将残留物在硅胶上经色谱纯化 (PE:EA 8:1 至 4:1) 得到预期产物 B-3, 其为白色固体。LCMS (ESI) C₁₆H₇ClF₃IN₂O₂ [M+H]⁺ 的计算值: 479, 实测值: 479。

[0587] 步骤 2. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-甲酰基-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯 (B-5)。

[0588] 将 1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-碘-1H-吡唑-4-甲醛 (B-3) (0.5g, 1.05mol)、4-(甲氧基羰基)苯基硼酸 (B-4) (0.28g, 1.57mol)、Pd(PPh₃)₄ (0.13g, 0.11mol) 和 K₂CO₃ (0.43g, 3.15mol) 的混合物混悬于 1,4-二噁烷 (10mL) 和 H₂O (2mL) 中。将反应混合物在微波反应器中在 100℃ 加热 1.5 小时。将所得的混合物用 H₂O (50mL) 稀释并将水层用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。将残留物在硅胶上经色谱纯化 (PE:EA = 4:1) 得到预期产物 B-5, 其为淡黄色固体。LCMS (ESI) C₂₄H₁₄ClF₃N₂O₄ [M+H]⁺ 的计算值: 487, 实测值: 487。

[0589] 步骤 3. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-甲酰基-1H-吡唑-3-基)

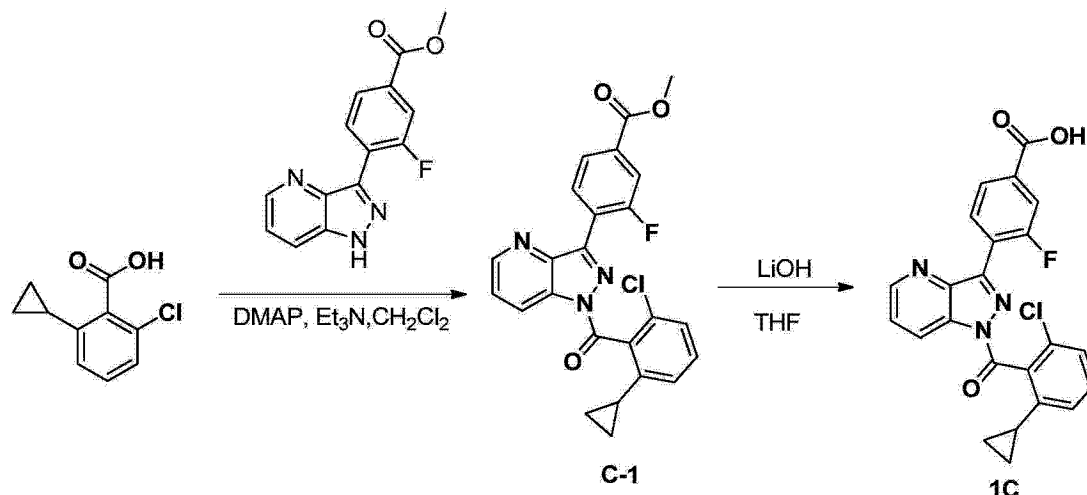
苯甲酸 (1B).

[0590] 将 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-甲酰基-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯 (B-5) (40mg, 0.08mol) 和 LiOH (17mg, 0.41mol) 在 THF (4mL) 和 H₂O (2mL) 中的混合物在室温搅拌 4 小时。将反应混合物用 H₂O (20mL) 稀释。加入 2M HCl 溶液以调节 pH 至 3, 并将水层用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL×1) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。将残留物用制备性 HPLC 纯化得到预期产物 1B, 其为白色固体。LCMS (ESI): C₂₃H₁₂ClF₃N₂O₄ [M+H]⁺ 的计算值: 473, 实测值: 473; ¹HNMR (400MHz, DMSO) δ 10.07 (1H, s), 8.89 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.13 (1H, d, J = 7.2Hz), 8.03-8.07 (4H, m), 7.99 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.83-7.87 (1H, m), 7.70 (2H, d, J = 8.4Hz)。

[0591] 制备 4-(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-1H-吡唑并 [4,3-b] 吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (1C)

[0592] 方案 C.

[0593]



[0594] 步骤 1. 制备 4-(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-1H-吡唑并 [4,3-b] 吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (C-1)

[0595] 向 2-氯-6-环丙基苯甲酸 (160mg, 0.82mmol) 在 DCM (2mL) 中的溶液中加入两滴 DMF。然后加入草酰氯 (207mg, 1.63mmol), 并将溶液在室温搅拌 30 分钟。将反应混合物浓缩并将残留物吸收于 DCM (2mL), 并加入至 3-氟-4-(1H-吡唑并 [4,3-b] 吡啶-3-基)苯甲酸甲酯 (221mg, 0.816mmol)、DMAP (100mg, 0.816mmol) 和 TEA (123mg, 1.22mmol) 在 DCM (5mL) 中的混合物中。将反应混合物在 40℃ 搅拌 3 小时。将混合物用 H₂O 稀释, 并分离有机层。将水层用 CH₂Cl₂ 萃取。将合并的有机层经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。将残留物经快速色谱纯化 (石油 / EtOAc, 6/1) 得到标题化合物。LCMS (ESI) C₂₄H₁₇ClF₃N₃O₃ [M+H]⁺ 的计算值: 450, 实测值: 450。

[0596] 步骤 2. 制备 4-(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-1H-吡唑并 [4,3-b] 吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (1C)

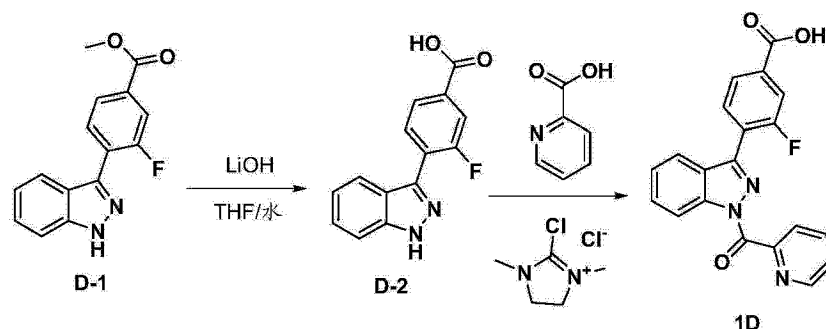
[0597] 向 C-1 (110mg, 0.245mmol) 在 THF (2mL) 和 H₂O (2mL) 中的溶液中加入 LiOH (103mg, 2.5mmol), 并将混合物在 30℃ 搅拌 2 小时。将混合物用 2N HCl 中和至 pH = 3 ~ 4。将混合物用 EtOAc 萃取。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。将残留物经制备性 HPLC

纯化 (CH₃CN/H₂O) 得到标题化合物, 其为白色固体。LCMS (ESI): C₂₃H₁₅ClFN₃O₃ [M+H]⁺ 的计算值: 436, 实测值: 436; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.51 (1H, s), 8.96–8.94 (2H, m), 8.36–8.32 (1H, t), 7.98–7.96 (1H, d), 7.88–7.82 (2H, m), 7.52–7.43 (2H, m), 7.14–7.13 (1H, d), 1.82–1.78 (1H, m), 0.87–0.83 (1H, m), 0.79–0.70 (2H, m), 0.67–0.62 (1H, m)。

[0598] 实施例 1D: 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-1H-吡唑-7-羧酸 (1D)

[0599] 方案 D.

[0600]



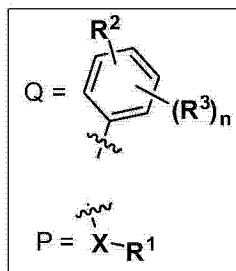
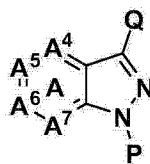
[0601] 步骤 1. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-1H-吡唑-7-羧酸 (1D)。

[0602] 向小瓶中加入 3-氟-4-(1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯 (D-1) (30mg, 0.11mmol)、LiOH (1M, 0.33ml)、甲醇 (0.25ml) 和 THF (0.5ml), 将反应混合物在室温搅拌 2 小时。然后将混合物减压蒸发。将剩余的残留物溶于 DCM (0.5ml) 中并加入至吡啶-2-甲酸 (27mg, 0.22mmol)、2-氯-1,3-二甲基咪唑鎓氯化物 (37.5mg, 0.22mmol) 和 DCM (1ml) 的混合物中。将所得的混合物在室温搅拌 4 小时。将合并的混合物在室温搅拌过夜, 然后减压蒸发。将残留物用 1.0mL DMSO 稀释, 滤过, 并经反相 HPLC 纯化 (用 1% 氢氧化铵缓冲的水/乙腈梯度洗脱, 经 Waters X-Bridge C-18 柱), 得到预期产物 D-1。LCMS (ESI) C₂₀H₁₂FN₃O₃ [M+H]⁺ 的计算值: 362.1, 实测值: 362.1。

[0603] 显示于表 1 中的下述实施例按照与方案 A-D 中的实施例 A、B、C、D 所述的相似操作制备, 这可由有机合成领域的技术人员在本公开的基础上实现。

[0604] 表 1

[0605]

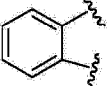
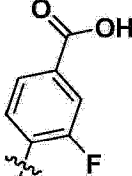
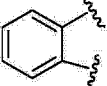
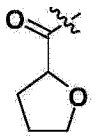
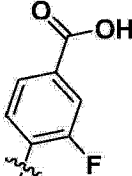
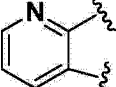
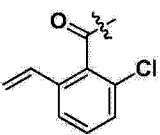
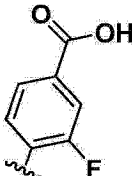
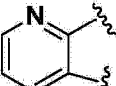
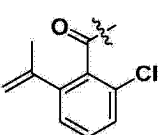
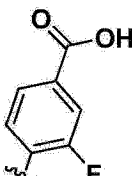
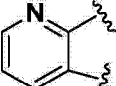
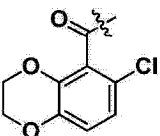
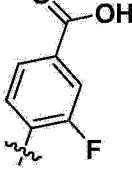
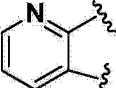
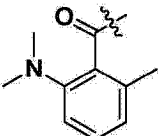
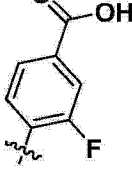
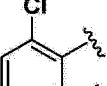
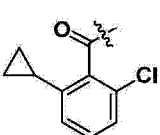
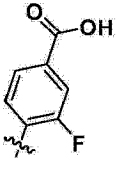


实施例	化学名称	A 环	P	Q	LCMS [M+H] ⁺ 实测值
1H	4-(1-(2-氯-6-环丙氧基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)苯甲酸				434
1I	3-氟-4-(1-(2-苯基丙酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸				389
1J	3-氟-4-[1-(甲氧基乙酰基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸				329

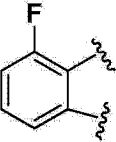
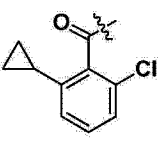
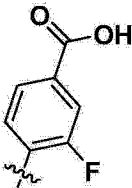
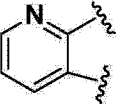
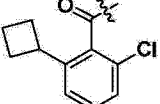
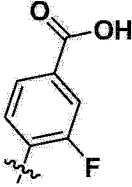
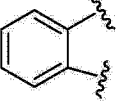
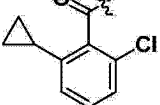
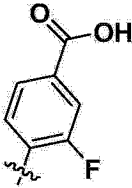
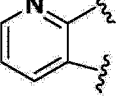
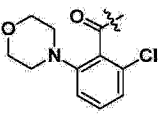
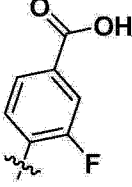
[0606]

1K	3-氟-4-[1-(吡啶-3-基羰基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸				362
1L	3-氟-4-{1-[(2-氧代吡咯烷-1-基)乙酰基]-1H-吡唑-3-基}苯甲酸				382
1M	3-氟-4-[1-(萘-1-基羰基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸				411
1N	3-氟-4-{1-[(1-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]-1H-吡唑-3-基}苯甲酸				414
1O	4-{1-[(2-溴-3-甲基苯基)羰基]-1H-吡唑-3-基}-3-氟苯甲酸				454
1P	4-[1-(2,3-二氢-1H-茚-4-基羰基)-1H-吡唑-3-基]-3-氟苯甲酸				401
1Q	4-(1-{[3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]羰基}-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸				465
1R	4-[1-(2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-基羰基)-1H-吡唑-3-基]-3-氟苯甲酸				403
1S	4-[1-(1-苯并呋喃-7-基羰基)-1H-吡唑-3-基]-3-氟苯甲酸				401

[0607]

1T	4-{1-[(2-溴-3-氯苯基)羰基]-1H-吡唑-3-基}-3-氟苯甲酸				474
1U	3-氟-4-(1-(四氢呋喃-2-羰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸				355
1V	4-(1-(2-氯-6-乙烯基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸				422
1W	4-(1-(2-氯-6-(丙-1-烯-2-基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸				436
1X	4-(1-(6-氯-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-羰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸				454
1Y	4-(1-(2-(二甲基氨基)-6-甲基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸				418
1Z	4-(4-氯-1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸				469

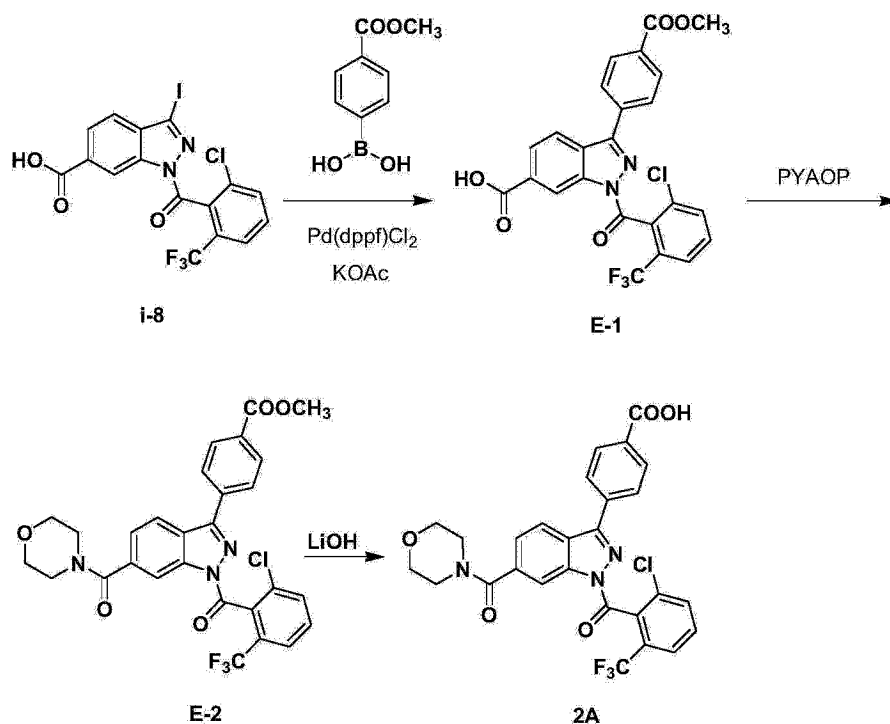
[0608]

1AA	4-(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸				453
1AB	4-(1-(2-氯-6-环丁基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸				450
1AC	4-(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸				435
1AD	4-(1-(2-氯-6-吗啉代苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸				481

[0609] 实施例 2A: 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(吗啉-4-羰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸 (2A)

[0610] 方案 E

[0611]



[0612] 步骤 1. 制备 1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-(4-(甲氧基-羰基)苯基)-1H-吡唑-6-羧酸 (E-1)。

[0613] 将 i-8 (300mg, 0.61mmol)、4-(甲氧基羰基)苯基硼酸 (165mg, 0.92mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (50mg, 0.061mmol) 和 KOAc (181mg, 1.83mmol) 在 10ml 二噁烷和 2ml 纯水中的混合物在微波下加热至 95℃ 且保持 2 小时。然后将反应混合物用 EtOAc (50ml) 稀释, 用盐水 (50ml × 2) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩, 并经硅胶柱纯化 (石油醚 / EtOAc = 20/1) 得到 E-1, 其为白色固体 (180mg, 59%)。LCMS (ESI): C₂₄H₁₄ClF₃N₂O₅, [M+H]⁺ 的计算值: 503.1, 实测值: 503.1。

[0614] 步骤 2. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(吗啉-4-羰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯 (E-2)。

[0615] 将化合物 E-1 (180mg, 0.36mmol) 溶于 CH₂Cl₂ (15mL) 中。加入吗啉 (37mg, 0.43mmol) 和 PYAOP (374mg, 0.72mmol) 并将混合物在室温搅拌 2 分钟。加入 TEA (0.16mL, 1.08mmol) 并将混合物在室温搅拌 2 小时。然后将混合物用 EtOAc (20ml) 稀释, 用盐水 (2 × 20ml) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩得到 E-2, 其为白色固体 (195mg, 95%)。LCMS (ESI): C₂₈H₂₁ClF₃N₃O₅, [M+H]⁺ 的计算值: 572, 实测值: 572。

[0616] 步骤 3. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(吗啉-4-羰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸 (2A)。

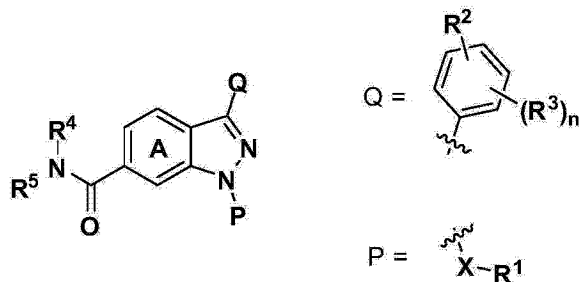
[0617] 将 E-2 (195mg, 0.34mmol) 和 LiOH · H₂O (72mg, 1.7mmol) 在 10ml THF 和 10ml 纯水中的混合物在室温搅拌 2 小时。蒸发溶剂并将残留物溶于水中。加入 HCl (5% 水中的溶液) 直到 pH = 4-5。将析出的固体滤过, 用水和正己烷洗涤, 并干燥得到灰白色固体 2A (184mg, 97%)。LCMS (ESI): C₂₇H₁₉ClF₃N₃O₅, [M+H]⁺ 的计算值: 558.1, 实测值: 558.1。

¹HNMR (400MHz, DMSO) δ 8.55 (1H, s), 8.32–8.34 (1H, d, J = 8Hz), 8.05–8.11 (3H, m), 8.01–8.03 (1H, d, J = 8Hz), 7.95–7.97 (2H, d, J = 8Hz), 7.87–7.91 (1H, m), 7.69–7.71 (1H, d, J = 8Hz), 3.52–3.72 (8H, m).

[0618] 显示于表 2 中的下述实施例按照与方案 E 中的实施例 E 所述的相似操作制备, 这可由有机合成领域的技术人员在本公开的基础上实现。

[0619] 表 2

[0620]

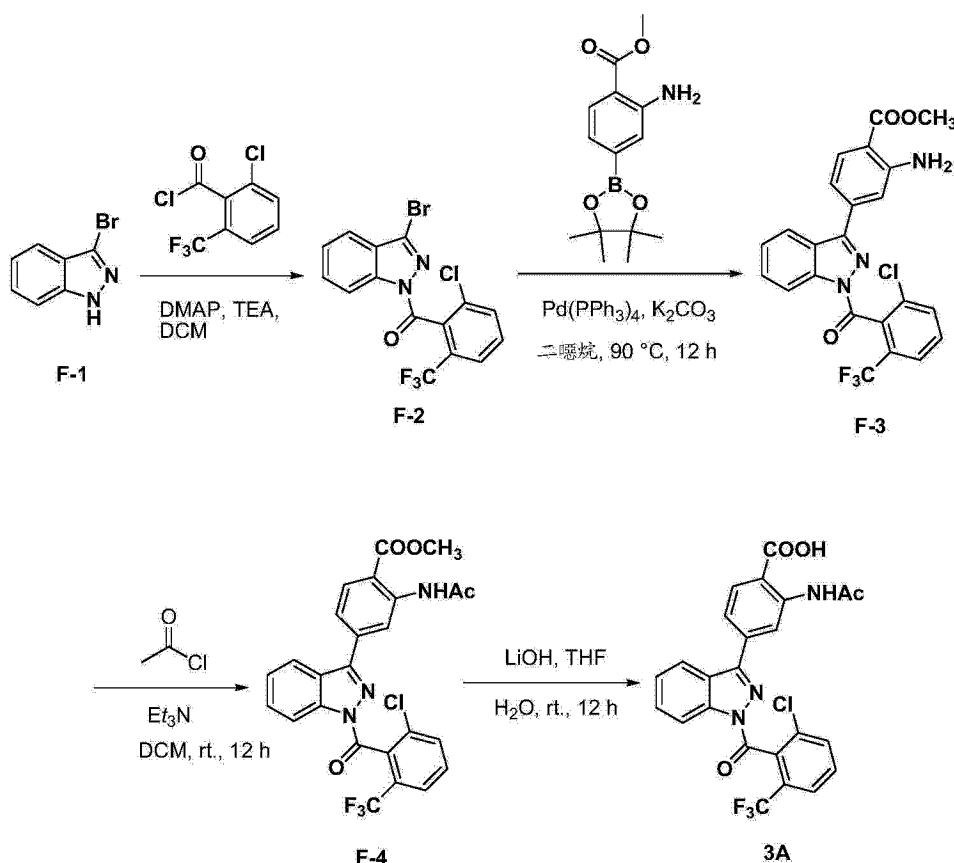


实施例	化学名称	R^4 R^5 -N- R^4	P	Q	LCMS [M+H] ⁺ 实测值
2B	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸				604
2C	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(4-氧代哌啶-1-羰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸				588

[0621] 实施例 3A: 制备 2-乙酰氨基-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸 (3A).

[0622] 方案 F

[0623]



[0624] 步骤 1. 制备 (3-溴-1H-吡唑-1-基)(2-氯-6-(三氟甲基)苯基)甲酮 (F-2).

[0625] 向 3-溴-1H-吡唑 (F-1) (200mg, 1.02mmol) 在 DCM (20mL) 中的溶液中加入 DMAP (12.5mg, 0.1mmol)、TEA (0.3mL, 2mmol), 随后缓慢加入 2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰氯 (370mg, 1.53mmol) 在 DCM (5mL) 中的溶液。将反应混合物在室温搅拌 3 小时, 然后用 EA (100mL) 稀释, 用饱和 NaHCO_3 水溶液、水和盐水洗涤, 浓缩, 并经快速色谱纯化 (PE:EA = 10:1) 得到 400mg (99%) 的标题化合物, 其为黄色固体。LCMS (ESI) $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{BrClF}_3\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 402.9, 实测值: 403, 405。

[0626] 步骤 2. 制备 2-氨基-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯 (F-3)。

[0627] 向 F-2 (110mg, 0.4mmol)、2-氨基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸甲酯 (168mg, 0.4mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (46mg, 0.04mmol) 和 K_2CO_3 (138mg, 1mmol) 的混合物中加入二噁烷 (15mL) 和 H_2O (1mL), 并将混合物在 90 °C 在氩气下加热 6 小时。将混合物冷却, 并用 CH_2Cl_2 (50mL) 稀释。分离有机层, 用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。将残留物经制备性-TLC 纯化 (戊烷/EtOAc 10/1) 得到 155mg (71%) 的标题化合物。LCMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 474, 实测值: 474。

[0628] 步骤 3. 制备 2-乙酰氨基-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯 (F-4)。

[0629] 向烧瓶中加入化合物 F-3 (180mg, 0.38mmol)、乙酰氯 (36mg, 0.46mmol) 和 DCM (30mL), 随后缓慢加入 TEA (1.3mL, 0.95mmol)。将反应混合物在室温搅拌 2 小时。将混

合物用 H_2O 稀释,并分离有机层。将水层用 CH_2Cl_2 萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并浓缩。将残留物经制备性 -TLC 纯化 (戊烷 /EtOAc, 10/1) 得到 210g (97%) 的标题化合物。LCMS (ESI) $C_{25}H_{17}ClF_3N_3O_4$ $[M+H]^+$ 的计算值 :516, 实测值 :516。

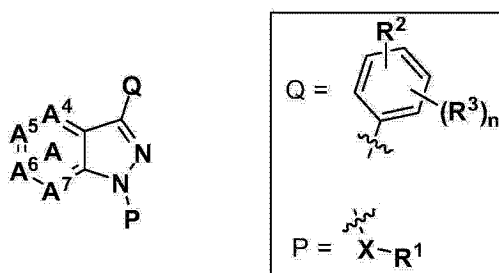
[0630] 步骤 4. 制备 2-乙酰氨基-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸 (3A)。

[0631] 向化合物 F-4 (210mg, 0.41mmol) 的搅拌溶液中加入 THF (8.0mL)、 H_2O (2.0mL) 和 $LiOH \cdot H_2O$ (172mg, 4.1mmol) 并将溶液在室温搅拌过夜。LCMS 显示起始物质消失。使用 1N HCl 将溶液调节至 pH 4.0 并倒入 THF (30mL) 中,并用盐水 (20mL) 洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,并蒸发有机层并进行制备性 -HPLC。收集得到 45mg 产物 (23%)。LCMS (ESI) $C_{24}H_{15}ClF_3N_3O_4$ $[M+H]^+$ 的计算值 :502, 实测值 :502。 1H NMR (500MHz, DMSO) δ 11.72 (1H, bs), 9.09 (1H, s), 8.59 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.06 (3H, m), 7.88 (2H, m), 7.07 (1H, s), 7.49 (1H, d), 2.15 (3H, s)。

[0632] 显示于表 3 中的下述实施例按照与例如方案 F 中的实施例 3A 所述相似的操作制备,这可由有机合成领域的技术人员在本公开的基础上实现。

[0633] 表 3

[0634]



实施例	化学名称	A 环	P	Q	LCMS $[M+H]^+$ 实测值
-----	------	-----	---	---	--------------------------

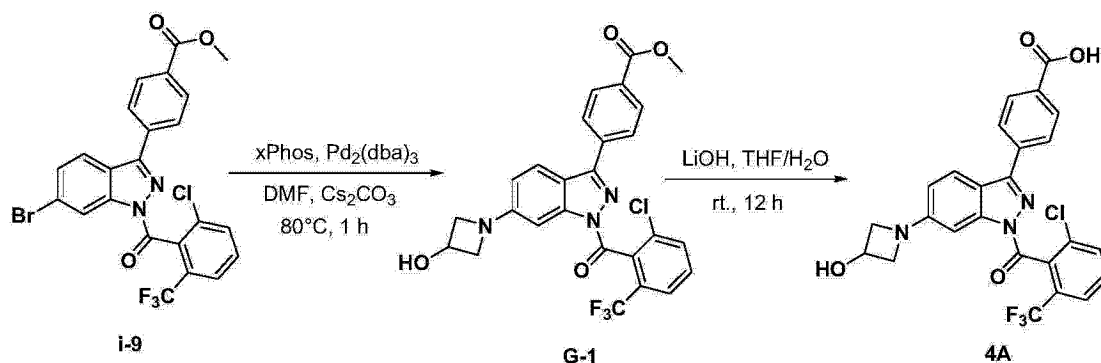
[0635]

3B	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-2-(甲基磺酰氨基)苯甲酸				539
-----------	--	--	--	--	-----

[0636] 实施例 4A. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸 (4A)

[0637] 方案 G

[0638]



[0639] 步骤 1. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯 (G-1)。

[0640] 向 4-(6-溴-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯 (i-9) (108mg, 0.2mmol)、氮杂环丁烷-3-醇 (26mg, 0.24mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16mg, 0.02mmol)、Xphos (20mg, 0.04mmol) 和 Cs_2CO_3 (196mg, 0.6mmol) 的混合物中加入二噁烷 (10ml), 并将混合物在 90°C 在氩气下加热 6 小时。将混合物冷却, 用 CH_2Cl_2 (100ml) 稀释。分离有机层, 用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。将残留物经制备性 TLC 纯化 (戊烷/EtOAc = 10/1) 得到 120mg 的标题化合物 (98%)。LCMS (ESI) $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 530.1, 实测值: 530。

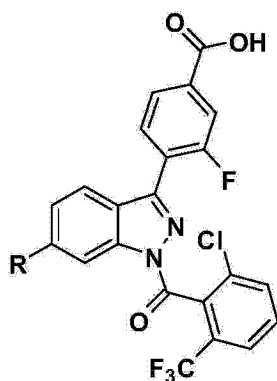
[0641] 步骤 2. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸 (4A)。

[0642] 向 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯 (G-1) (159mg, 0.3mmol) 的搅拌溶液中加入 THF (8.0ml)、 H_2O (2.0ml) 和 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (126mg, 3mmol) 并将溶液在室温搅拌过夜。LCMS 显示起始物质消失。使用 1N HCl 将溶液调节至 pH 4.0 并倒入 THF (30ml) 中, 并用盐水 (20mL) 洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 并蒸发有机层并进行制备性 HPLC (ACN/ H_2O)。收集得到 55mg 产物 (68%)。LCMS (ESI) $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 516.09, 实测值: 516; ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.24 (1H, s), 8.05 (3H, d), 8.03 (2H, d), 7.87 (3H, t), 7.36 (1H, s), 6.73 (1H, d), 5.72 (1H, bs), 4.67 (1H, m), 4.30 (2H, d), 3.76 (2H, d)。

[0643] 显示于表 4 中的下述实施例按照与方案 G 中的实施例 4A 所述的相似操作制备, 这可由有机合成领域的技术人员在本公开的基础上实现。

[0644] 表 4

[0645]



实施例	化学名称	R	LCMS [M+H] ⁺ 实测值
4B	4-(6-(氯杂环丁烷-1-基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸		518
4D	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(环丙基氨基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸		518
4F	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸		534
4G	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸		548

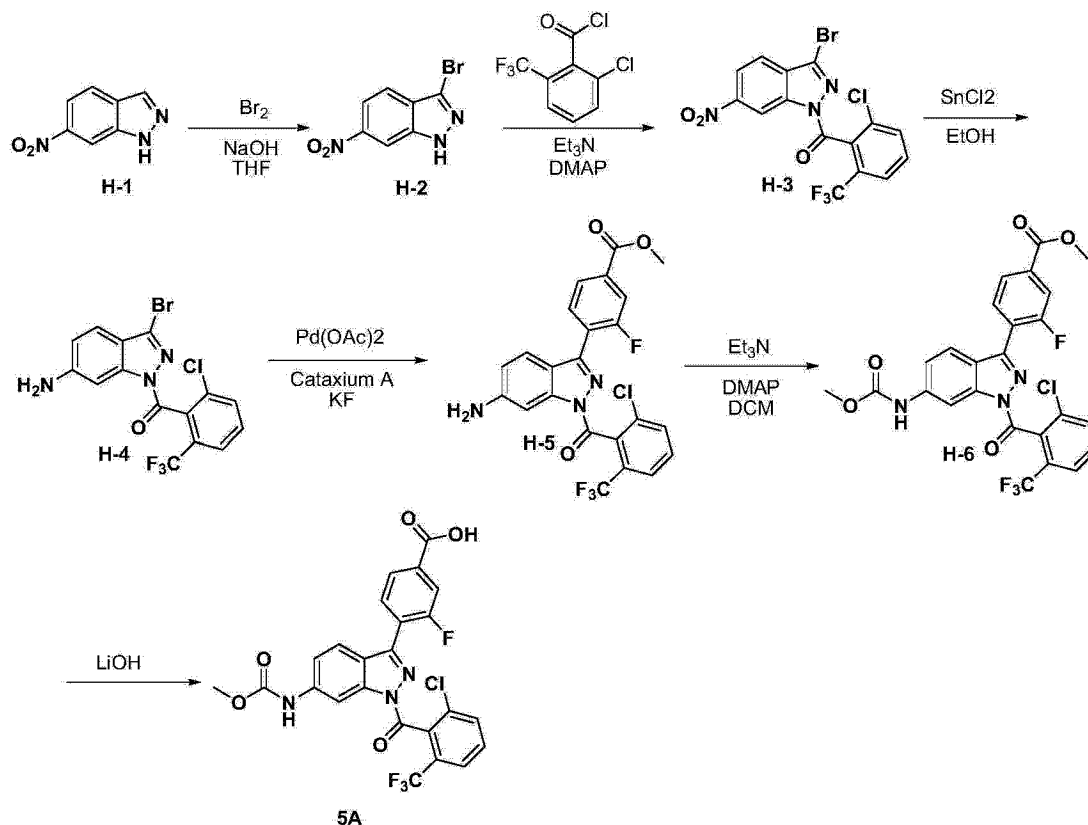
[0646]

4H	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-吗啉代-1H-吡唑-3-基)苯甲酸		530
----	---	--	-----

[0647] 实施例 5A. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(甲氧基羰基氨基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸 (5A)

[0648] 方案 H.

[0649]



[0650] 步骤 1. 制备 3-溴-6-硝基-1H-吡唑 (H-2).

[0651] 制备 6-硝基-1H-吡唑 (H-1) (5g, 30mmol) 和 NaOH (2M, 20ml) 在 20ml THF 中的混合物, 加入 Br₂ (9.5g, 60mmol) 在 NaOH (2M, 100ml) 中的溶液, 并将混合物在室温搅拌一晚。蒸发溶剂, 并将析出的固体滤过, 用水 (30ml) 和正己烷 (50ml) 洗涤, 并干燥得到灰白色固体 H-2。LCMS (ESI): C₇H₄BrN₃O₂ [M+H]⁺ 的计算值: 242, 实测值: 242。

[0652] 步骤 2. 制备 (3-溴-6-硝基-1H-吡唑-1-基)-(2-氯-6-(三氟甲基)苯基)甲酮 (H-3)。

[0653] 向 250mL 圆底烧瓶中加入 3-溴-6-硝基-1H-吡唑 (H-2) (9.4g, 38.7mmol)、(2-氯-6-(三氟甲基)苯基)甲酰氯 (10.3g, 42.6mmol)、DMAP (472mg, 3.87mmol) 和 CH₂Cl₂ (100mL); 在室温搅拌 3 分钟后, 缓慢加入 TEA (11.2mL, 77mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。LCMS 显示无起始物质残留。然后将混合物倒入 30mL 水中, 并分离下层 (有机) 和上层 (水) 相。将水相用 50mL CH₂Cl₂ 萃取两次。将合并的有机相先后用两份 20mL 水和 10mL 盐水洗涤。将所得的有机相经无水硫酸钠干燥, 滤过并减压浓缩得到黄色固体。将残留物经柱色谱纯化 (50/1 至 10/1 的 PE/EA), 得到固体 H-3。LCMS (ESI): C₁₅H₆BrClF₃N₃O₃ [M+H]⁺ 的计算值: 448, 实测值: 448。

[0654] 步骤 3. 制备 (6-氨基-3-溴-1H-吡唑-1-基)-(2-氯-6-(三氟甲基)苯基)甲酮 (H-4)。

[0655] 制备 (3-溴-6-硝基-1H-吡唑-1-基)-(2-氯-6-(三氟甲基)苯基)甲酮 (H-3) (10g, 20mmol) 和 SnCl₂ (21g, 10mmol) 在 100mL EtOH 中的混合物, 并在 80℃ 搅拌 4 小时。用 EtOAc (100mL × 3) 和水 (200mL) 蒸发溶剂。将有机相收集并蒸干得到灰白色固体 H-4。

LCMS(ESI): $C_{15}H_8BrClF_3N_3O$, $[M+H]^+$ 的计算值: 418, 实测值: 418。

[0656] 步骤 4. 制备 4-(6-氨基-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (H-5)。

[0657] 向 30ml 微波小瓶中加入 (6-氨基-3-溴-1H-吡啶-1-基)(2-氯-6-(三氟甲基)苯基)甲酮 (H-4) (2g, 4.8mmol)、2-氟-4-(甲氧基羰基)苯基硼酸 (1g, 5.2mmol)、 $Pd(OAc)_2$ (54mg, 0.24mmol)、Catagxium A (86mg, 0.24mmol) 和 KF (835mg, 14.4mmol) 在无水 THF (5ml) 中的溶液。加入搅拌棒, 密封小瓶, 并将反应混合物在 80℃ 的恒定温度加热 2 小时。将混合物滤过并收集滤液, 然后经柱色谱纯化 (DCM) 得到预期产物 H-5。LCMS(ESI): $C_{23}H_{14}ClF_4N_3O_3$ $[M+H]^+$ 的计算值: 492, 实测值: 492。

[0658] 步骤 5. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(甲氧基羰基氨基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (H-6)。

[0659] 将 4-(6-氨基-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (H-5) (186mg, 0.38mmol)、氯甲酸甲酯 (40mg, 0.43mmol)、DMAP (5mg, 0.04mmol) 和 CH_2Cl_2 (100mL) 混合, 并在室温搅拌 3 分钟后, 缓慢加入 TEA (0.1mL, 0.77mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩得到黄色固体 H-6。LCMS(ESI): $C_{25}H_{16}ClF_4N_3O_5$ $[M+H]^+$ 的计算值: 550, 实测值: 550。

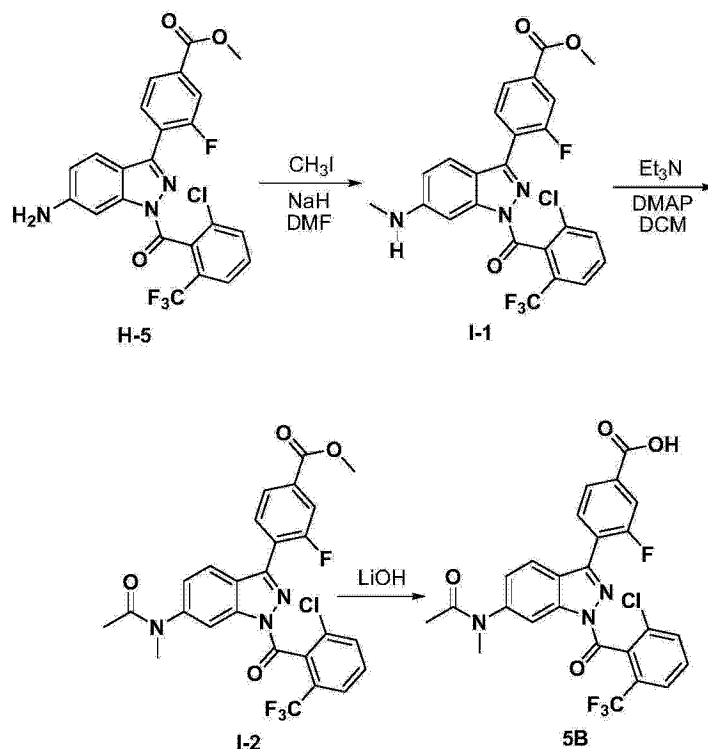
[0660] 步骤 6. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(甲氧基-羰基氨基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (5A)。

[0661] 将 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(甲氧基羰基氨基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (H-6) (38mg, 0.07mmol) 和 $LiOH \cdot H_2O$ (16mg, 0.37mmol) 在 10ml THF 和 10ml 纯水中的混合物在室温搅拌 2 小时。蒸发溶剂并将残留物溶于水中。加入 HCl (5% 水中的溶液) 直到 pH = 4-5。将析出的固体滤过, 用水 (10ml) 和正己烷 (10ml) 洗涤, 并干燥得到灰白色固体 5A。LCMS(ESI): $C_{24}H_{14}ClF_4N_3O_5$ $[M+H]^+$ 的计算值: 536, 实测值: 536; 1H NMR (400MHz, DMSO) δ 13.54 (1H, s), 10.32 (1H, s), 8.93 (1H, s), 7.97-8.03 (2H, m), 7.83-7.91 (4H, m), 7.70-7.75 (1H, m), 7.61-7.63 (1H, d, $J = 8$ Hz), 3.76 (3H, s)。

[0662] 实施例 5B. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(N-甲基乙酰氨基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (5B)

[0663] 方案 I

[0664]



[0665] 步骤 1. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(甲基氨基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (I-1).

[0666] 在冰浴下制备 4-(6-氨基-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (H-5) (344mg, 0.7mmol) 在 10ml DMF 中的混合物, 加入 CH_3I (0.07ml, 0.14mmol), 然后移去冰浴并在室温搅拌 5 小时。将溶剂用 EtOAc (30ml) 和水 ($3 \times 20\text{ml}$) 萃取, 收集有机相, 并将残留物在硅胶上经柱色谱纯化 (用 (PE/DCM = 2:1) 洗脱) 得到预期产物 I-1。LCMS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 506, 实测值: 506。

[0667] 步骤 2. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(N-甲基-乙酰氨基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (I-2)。

[0668] 将 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(甲基氨基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (I-1) (192mg, 0.38mmol)、乙酰氯 (33mg, 0.43mmol)、DMAP (5mg, 0.04mmol) 和 CH_2Cl_2 (100mL) 混合, 并在室温搅拌 3 分钟后, 缓慢加入 TEA (0.1ml, 0.77mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩得到黄色固体 I-3。LCMS (ESI): $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 548, 实测值: 548。

[0669] 步骤 3. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(N-甲基-乙酰氨基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸 (5B)。

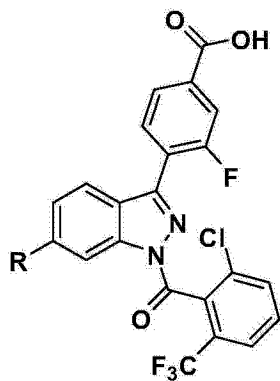
[0670] 将 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(N-甲基乙酰氨基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (I-2) (38mg, 0.07mmol) 和 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (16mg, 0.37mmol) 在 10ml THF 和 10ml 纯水混合物中的混合物在室温搅拌 2 小时。蒸发溶剂并将残留物溶于水。加入 HCl (5% 在水中) 直到 pH = 4-5。将析出的固体滤过, 用水 (10ml) 和正己烷 (10ml) 洗涤, 并干燥得到灰白色固体 5B。LCMS (ESI): $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 534, 实测值: 534; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) δ 8.46 (1H, s), 7.98-8.05 (3H, m), 7.87-7.93 (3H, s), 7.76 (1H, s), 7.6

1-7.63 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$), 3.36 (3H, s), 2.01 (3H, s).

[0671] 显示于表 5 中的下述实施例按照与方案 H、I 中的实施例 #5A、5B 所述的相似操作制备,这可由有机合成领域的技术人员在本公开的基础上实现。

[0672] 表 5

[0673]



实施例	化学名称	R	LCMS [M+H] ⁺
-----	------	---	----------------------------

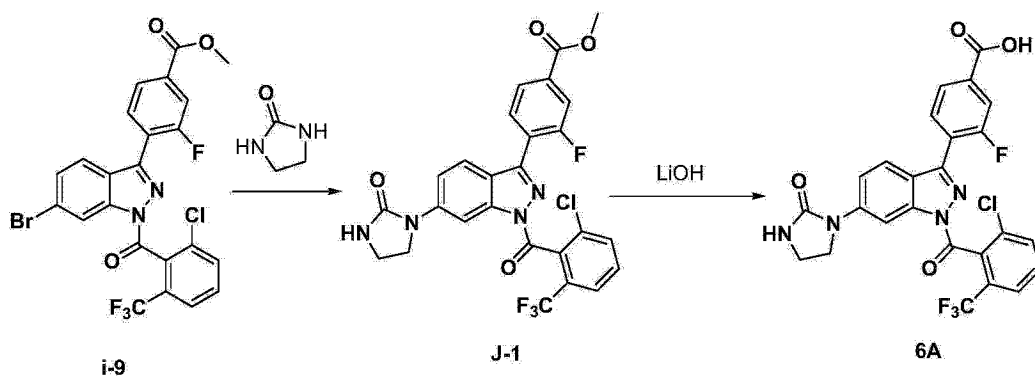
[0674]

			实测值
5C	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(环丙烷甲酰氨基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸		546
5D	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(甲基磺酰氨基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸		556
5E	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-甲基脲基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸		535
5F	4-(6-乙酰氨基-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸		520
5G	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(N-甲基甲基磺酰氨基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸		570
5H	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(1,3-二甲基脲基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸		549

[0675] 实施例 6A. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-氧代-咪唑烷-1-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸 (6A)

[0676] 方案 J

[0677]



[0678] 步骤 1. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-氧代咪唑烷-1-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (J-1)。

[0679] 向微波管中加入 4-(6-溴-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (i-9) (70mg, 0.14mmol)、二噁烷 (1.5ml)、咪唑烷-2-酮 (17mg, 0.21mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6.3mg, 0.007mmol)、xant-phos (11.7mg, 0.021mmol)、 Cs_2CO_3 (86mg, 0.28mmol)。将溶液在 100℃ 进行微波辐射 2 小时并蒸发有机层, 其无需纯化即可在下一步中使用。LCMS (ESI) $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{ClF}_4\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 561, 实测值: 561。

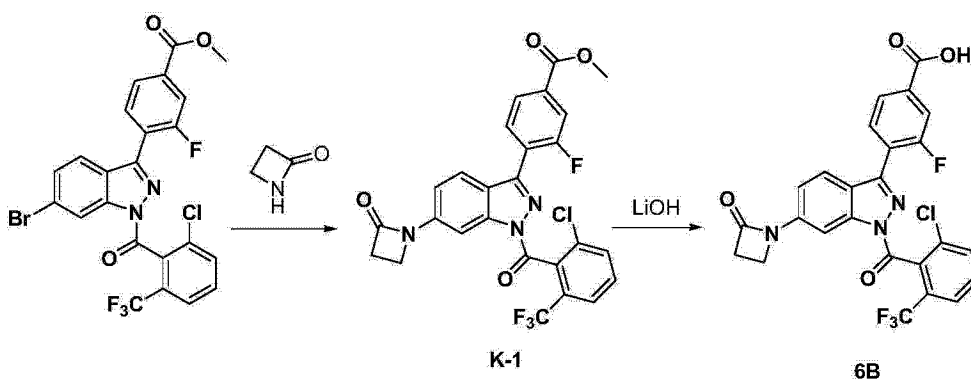
[0680] 步骤 2. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-氧代咪唑烷-1-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸 (6A)。

[0681] 向来自前一步的 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-氧代咪唑烷-1-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (J-1) 在二噁烷 (1.5ml) 中的搅拌溶液中加入 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (59mg, 1.4mmol) 和 H_2O (0.5ml)。将溶液搅拌过夜且 LCMS 显示主要产物峰。使用 1N HCl 将溶液调节至 $\text{pH} = 3$ 。将上层有机层收集并将水层用 THF (2x1mL) 萃取。向合并的有机层中加入 0.5mL MeOH, 并进行制备性 HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$) 得到 10mg 产物, 两步的收率为 26%。LCMS (ESI) $\text{C}_{25}\text{H}_{15}\text{ClF}_4\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 547, 实测值: 547; ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 13.44 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.01 (2H, m), 7.98-7.89 (5H, m), 7.71 (1H, d), 4.08-4.05 (2H, d), 3.52-3.33 (2H, d)。

[0682] 实施例 6B. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-氧代氮杂环丁-1-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸 (6B)

[0683] 方案 K

[0684]



[0685] 步骤 1. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-氧代氮杂环丁

烷-1-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯(K-1).

[0686] 将4-(6-溴-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯(554mg, 1.0mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂(79mg, 0.1mmol)、氮杂环丁烷-2-酮(114mg, 2.0mmol)、TEA(20ml)和DMF(20ml)的混合物用氮气净化并在90℃搅拌过夜。LCMS显示起始物质完全消耗,且出现预期产物。将所得的溶液滤过,浓缩,并经柱色谱纯化(PE/EA)得到248mg产物,其为白色固体(45%)。LCMS(ESI)C₂₆H₁₆ClF₄N₃O₄[M+H]⁺的计算值:545.87,实测值:546.2。

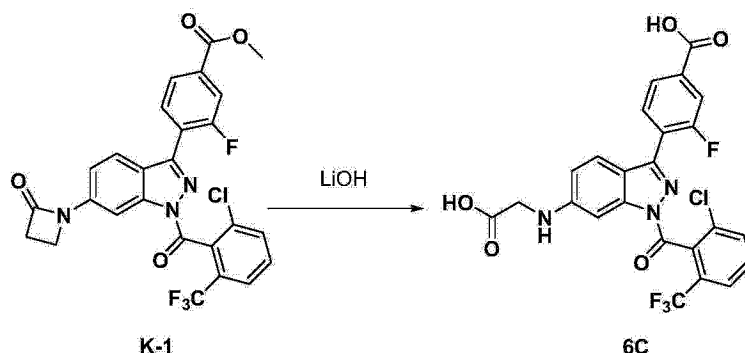
[0687] 步骤2. 制备4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-氧代氮杂环丁烷-1-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸(6B)。

[0688] 向4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-氧代氮杂环丁烷-1-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯(K-1)(53.1mg, 0.1mmol)在THF(30ml)和水(10ml)中的溶液中加入LiOH(240mg, 10mmol)。将混合物溶液在0℃搅拌2小时。加入100ml HCl水溶液,随后用EA(30ml×3)萃取,并将有机层浓缩并经色谱柱纯化(EA:PE = 1:1)得到27mg产物(51%)。LCMS(ESI)C₂₅H₁₄ClF₄N₃O₄[M+H]⁺的计算值:531.84,实测值:532.1; ¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ:13.5(1H, w), 8.46(1H, s), 7.98(6H, m), 7.72(1H, t), 7.61(1H, d), 3.85(2H, m), 3.21(2H, m)。

[0689] 实施例6C. 制备4-(6-(2-羧基乙基氨基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸(6C)

[0690] 方案L

[0691]



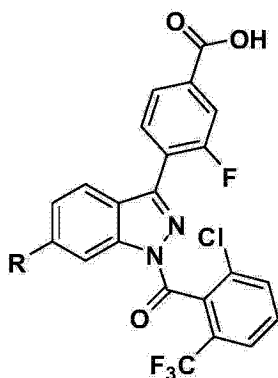
[0692] 步骤1. 制备4-(6-(2-羧基乙基氨基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸(6C)。

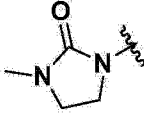
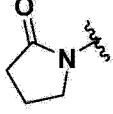
[0693] 向4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-氧代氮杂环丁烷-1-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯(K-1)(53.1mg, 0.1mmol)在THF(30ml)和水(10ml)中的溶液中加入LiOH(240mg, 10mmol)。将混合物溶液在室温搅拌12小时。加入100ml HCl水溶液,随后用EA(30ml×3)萃取,然后将有机层浓缩并经色谱柱纯化(EA:PE = 1:1)得到39mg产物(收率:72%)。LCMS(ESI)C₂₄H₁₄ClF₄N₃O₅[M+H]⁺的计算值:549.86,实测值:550.1。¹HNMR(400 MHz, CDCl₃) δ:13.1(2H, w), 7.9(5H, m), 7.66(1H, t), 7.541(2H, m), 6.91(1H, m), 3.41(2H, m), 2.62(2H, m)。

[0694] 显示于表6中的下述实施例按照与方案J、K、L中的实施例#6A、6B、6C所述的相似操作制备,这可由有机合成领域的技术人员在本公开的基础上实现。

[0695] 表 6

[0696]

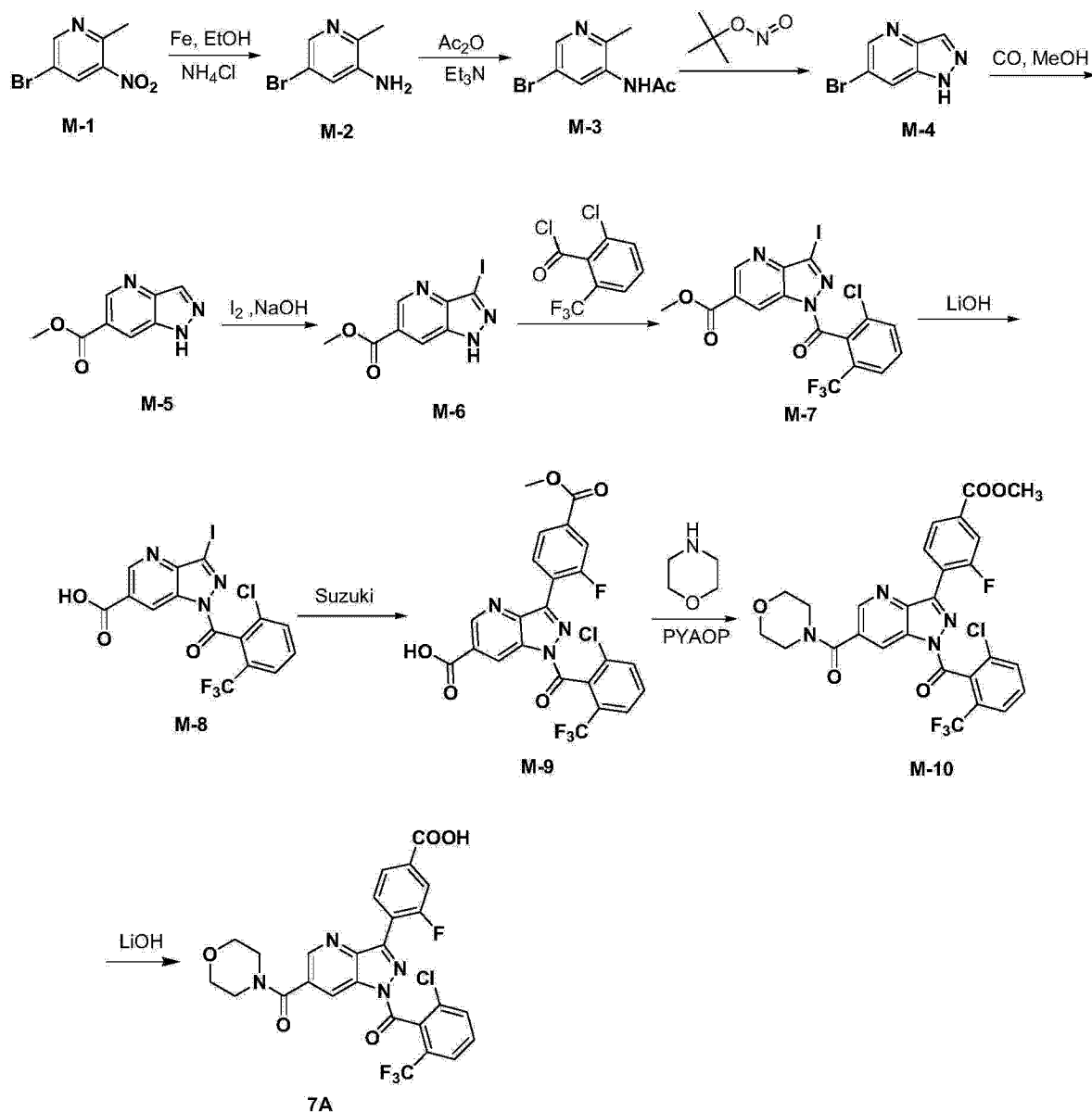


实施例	化学名称	R	LCMS [M+H] ⁺ 实测值
6D	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸		561
6E	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-氧代吡咯烷-1-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸		546

[0697] 实施例 7A. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(吗啉-4-羰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸 (7A)

[0698] 方案 M

[0699]



[0700] 步骤1. 制备 5-溴-2-甲基吡啶-3-胺 (M-2)。

[0701] 在室温向 5-溴-2-甲基-3-硝基吡啶 (1) (15g, 69.4mmol) 在 EtOH(300mL) 和水 (70mL) 中的溶液中先后加入铁粉 (46.7g, 833mmol) 和氯化铵 (4.5g, 83.4mmol)。将反应混合物加热至 90℃ 且保持 40 分钟。将反应混合物趁热滤过并用 EtOAc 淋洗。将滤液用碳酸氢钠饱和水溶液 (200mL) 洗涤, 用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并真空除去溶剂得到标题化合物, 其为橙色固体 (11.7g, 62.9mmol, 90%)。LCMS (ESI) C₆H₇BrN₂[M+H]⁺ 的计算值: 187, 实测值: 187, 188。

[0702] 步骤2. 制备 N-(5-溴-2-甲基吡啶-3-基) 乙酰胺 (M-3)。

[0703] 在 0℃ 向 5-溴-2-甲基吡啶-3-胺 (M-2) (10.7g, 57.5mmol) 在二氯甲烷 (575mL) 中的溶液中加入乙酸酐 (12mL, 126.5mmol), 随后加入三乙胺 (22mL, 158mmol)。将混合物温热至环境温度并搅拌 18 小时, 此时加入另外的等量乙酸酐 (6mL, 63mmol)。将混合物在环境温度搅拌另外 18 小时。将反应混合物用碳酸氢钠饱和水溶液 (500mL) 淬灭并将有机相用饱

和氯化钠水溶液 (500mL) 洗涤, 经硫酸镁干燥并真空浓缩得到棕色固体。将该固体用 30% 乙酸乙酯在己烷中的溶液研磨得到标题化合物, 其为灰白色固体 (8.28g, 36mmol, 63%)。¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ ppm 8.31 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。LCMS (ESI) C₈H₉BrN₂O [M+H]⁺ 的计算值: 228.99, 实测值: 229, 230。

[0704] 步骤 3. 制备 6-溴-1H-吡唑并 [4, 3-b] 吡啶 (M-4)。

[0705] 在环境温度向 N-(5-溴-2-甲基吡啶-3-基) 乙酰胺 (M-3) (8.3g, 36mmol) 在氯仿 (550mL) 中的溶液中加入乙酸钾 (4.3g, 43.6mmol)、乙酸 (2.5mL, 43.6mmol) 以及随后的乙酸酐 (6.9mL, 72.6mmol)。将混合物在环境温度搅拌 15 分钟, 之后加热至 40℃。然后逐滴加入亚硝酸叔丁酯 (6.5mL, 54mmol)。然后将反应混合物在 60℃ 搅拌 48 小时。在 0℃ 将反应混合物缓慢倒入碳酸氢钠饱和溶液 (500mL) 中。保留有机相并将水相用二氯甲烷 (500mL) 萃取。然后将合并的有机层浓缩为棕色油状物, 将其溶于甲醇 (500mL) 中。在 0℃ 加入氢氧化钠水溶液 (2M, 500mL) 并将混合物在环境温度搅拌 1 小时, 之后将甲醇真空除去。然后将含水混合物用乙酸乙酯 (3×500mL) 萃取。将合并的有机层干燥经硫酸镁干燥, 并将溶剂真空除去得到标题化合物, 其为浅棕色固体 (5.5g, 27.9mmol, 77%)。¹HNMR (400, CD₃OD): δ ppm 8.55 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21 (s, 1H)。LCMS (ESI) C₆H₄BrN₃ [M+H]⁺ 的计算值: 197.96, 实测值: 198, 199。

[0706] 步骤 4. 制备 1H-吡唑并 [4, 3-b] 吡啶-6-羧酸甲酯 (M-5)。

[0707] 向 6-溴-1H-吡唑并 [4, 3-b] 吡啶 (M-4) (0.5g, 2.5mmol) 在甲醇 (15mL) 和乙腈 (7mL) 中的溶液中加入 Et₃N (2.2mL, 5.6mmol)、Binap (0.17g, 0.63mmol) 和二氯化钯 (0.17g, 0.27mmol)。将混合物置于 20 巴一氧化碳下, 并在 100℃ 搅拌 18 小时。将混合物冷却, 滤过并经制备性 TLC 纯化得到 310mg 白色固体 (69%)。LCMS (ESI) 的计算值: [M+H]⁺: 178.1, 实测值: 178.1。

[0708] 步骤 5. 制备 3-碘-1H-吡唑并 [4, 3-b] 吡啶-6-羧酸甲酯 (M-6)。

[0709] 向 1H-吡唑并 [4, 3-b] 吡啶-6-羧酸甲酯 (M-5) (316mg, 1.8mmol) 在 DMAC (30mL) 中的溶液中加入 KOH (40mg, 7.18mmol)。将剧烈搅拌的混合物用碘 (550mg, 2.15mmol) 处理且历时 5 分钟分批加入, 然后搅拌 60 分钟。将反应混合物用 20mL 20% 柠檬酸溶液、随后 16mL 饱和 NaHSO₃ 溶液淬灭, 然后用固体 NaHCO₃ 调节至 pH = 8 并在乙酸乙酯和水之间分配。将有机萃取物干燥并浓缩得到含有 DMAC 的深红色油状物, 其直接用于下一步中。LCMS (ESI) [M+H]⁺ 的计算值: 304.1, 实测值: 304.1。

[0710] 步骤 6. 制备 1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-碘-1H-吡唑并 [4, 3-b] 吡啶-6-羧酸甲酯 (M-7)。

[0711] 向 3-碘-1H-吡唑并 [4, 3-b] 吡啶-6-羧酸甲酯 (M-6) (400mg, 1.32mmol)、Et₃N (290mg) 和 DMAP (32mg, 0.26mmol) 在无水 DCM (10mL) 中的溶液中逐滴加入 2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰氯 (630mg, 2.64mmol) 在无水 DCM (10mL) 中的溶液。将混合物溶液经氮气保护并在室温搅拌 20 小时。然后将溶液浓缩得到 500mg 产物 (78%)。LCMS (ESI) 计算的 [M+H]⁺: 510.1, 实测值: 510.1。

[0712] 步骤 7. 制备 1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-碘-1H-吡唑并 [4, 3-b] 吡啶-6-羧酸 (M-8)

[0713] 向 1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-碘-1H-吡唑并 [4, 3-b] 吡

啉-6-羧酸甲酯 (M-7) (700mg, 1.37mmol) 在 THF (15mL) 和 H₂O (5mL) 中的溶液中加入 LiOH (242mg, 10.9mmol)。将混合物溶液在室温搅拌 24 小时。加入水 (10ml), 然后将溶液经 HCl (2M) 酸化并用 EtOAc (20ml × 3) 萃取。将合并的有机层干燥, 滤过, 浓缩, 并经制备性 HPLC 纯化得到 670mg (99%)。LCMS (ESI) 计算的 [M+H]⁺: 496.1, 实测值: 496.1。

[0714] 步骤 8. 制备 1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-(2-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)-1H-吡唑并 [4,3-b] 吡啶-6-羧酸 (M-9)。

[0715] 将 1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-碘-1H-吡唑并 [4,3-b] 吡啶-6-羧酸 (M-8) (100mg, 0.20mmol)、2-氟-4-(甲氧基羰基)苯基硼酸 (100mg, 0.5mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (44mg, 0.06mmol)、Na₂CO₃ (50mg, 0.6mmol) 在二噁烷 (4ml) 和 H₂O (0.5mL) 中的混合物在 100℃ 在微波下搅拌 1 小时。然后将反应混合物滤过, 浓缩, 并经制备性 HPLC 纯化得到 60mg 产物 (58%)。LCMS (ESI) 计算的 [M+H]⁺: 522.0, 实测值: 522.0。

[0716] 步骤 9. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(吗啉-4-羰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯 (M-10)。

[0717] 将 1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-(2-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)-1H-吡唑并 [4,3-b] 吡啶-6-羧酸 (M-9) (180mg, 0.36mmol) 溶于 CH₂Cl₂ (15mL)。加入吗啉 (37mg, 0.43mmol) 和 PYAOP (374mg, 0.72mmol) 并将混合物在室温搅拌 2 分钟。加入 TEA (0.16mL, 1.08mmol) 并将混合物在室温搅拌 2 小时。然后将反应混合物用 EtOAc (20ml) 稀释, 用盐水 (20ml × 2) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩得到白色固体 195mg (95%)。LCMS (ESI): C₂₈H₂₁ClF₃N₃O₅, [M+H]⁺ 的计算值: 572, 实测值: 572。

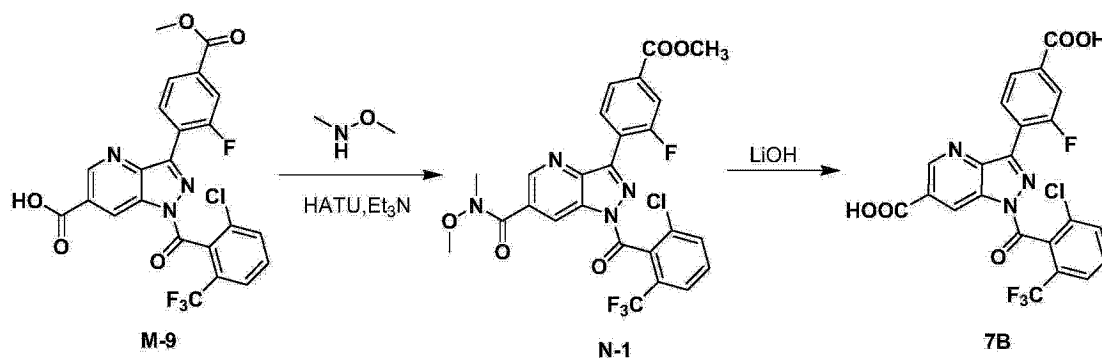
[0718] 步骤 10. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(吗啉-4-羰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸 (7A)。

[0719] 将 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(吗啉-4-羰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯 (M-10) (195mg, 0.34mmol) 和 LiOH (72mg, 1.7mmol) 在 10ml THF 和 10ml H₂O 中的混合物在室温搅拌 2 小时。蒸发溶剂并将残留物溶于水中。加入 HCl (5% 在水中的溶液) 直到 pH 为 4-5。将析出的固体滤过, 用水和正己烷洗涤, 并干燥得到灰白色固体 184mg (97%)。LCMS (ESI): C₂₇H₁₉ClF₃N₃O₅, [M+H]⁺ 的计算值: 558.1, 实测值: 558.1。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.55 (1H, s), 8.32-8.34 (1H, d, J = 8Hz), 8.05-8.11 (3H, m), 8.01-8.03 (1H, d, J = 8Hz), 7.95-7.97 (2H, d, J = 8Hz), 7.87-7.91 (1H, m), 7.69-7.71 (1H, d, J = 8Hz), 3.52-3.72 (8H, m)。

[0720] 实施例 7B: 制备 3-(4-羧基苯基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-6-羧酸 (7B)

[0721] 方案 N

[0722]



[0723] 步骤1. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (N-2)

[0724] 将 1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-(2-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-羧酸 (M-9) (100mg, 0.19mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (10mL) 中。加入 *N,N*-二甲基羟基胺 (22mg, 0.23mmol) 和 HATU (94mg, 0.25mmol) 并将所得的反应混合物在室温搅拌 2 分钟, 随后加入 TEA (23mg, 0.23mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。然后将反应混合物用 EtOAc (15ml) 稀释, 用盐水 (15ml $\times$ 2) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩得到粗固体 N-2 (80mg)。LCMS (ESI): $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{ClF}_4\text{N}_4\text{O}_5$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 564.7, 实测值: 564.7。

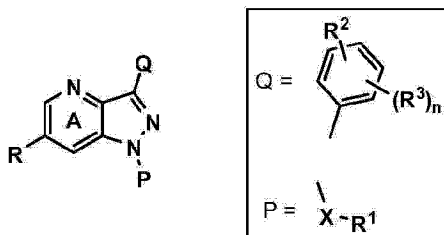
[0725] 步骤2. 制备 3-(4-羧基-2-氟苯基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-羧酸 (7B)。

[0726] 将 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (N-1) (80mg, 0.14mmol) 和 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (30mg, 0.7mmol) 在 5ml THF 和 5ml H_2O 中的混合物在室温搅拌 2 小时。蒸发溶剂并将残留物溶于水。加入 HCl (5% 在水中的溶液) 直到 pH 为 4-5。将产物经 EtOAc 萃取, 并浓缩得到粗固体。将产物经制备性-HPLC 纯化得到 7B (10mg), 收率 14.1%。7B 的物理特征数据如下: LCMS (ESI): $\text{C}_{22}\text{H}_{10}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}_5$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 508, 实测值: 508。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.43-9.47 (2H, d, $J = 13.6\text{Hz}$), 8.35-8.38 (1H, m), 7.99-8.02 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7.89-7.93 (2H, m), 7.80-7.88 (2H, m)。

[0727] 显示于表 7 中的下述实施例按照与方案 M、N 中的实施例 7A、7B 所述的相似操作制备, 这可由有机合成领域的技术人员在本公开的基础上实现。

[0728] 表 7

[0729]



实施例	化学名称	A 环	P	Q	LCMS [M+H] ⁺ 实测值
7C	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(环丙基氨基甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸				547

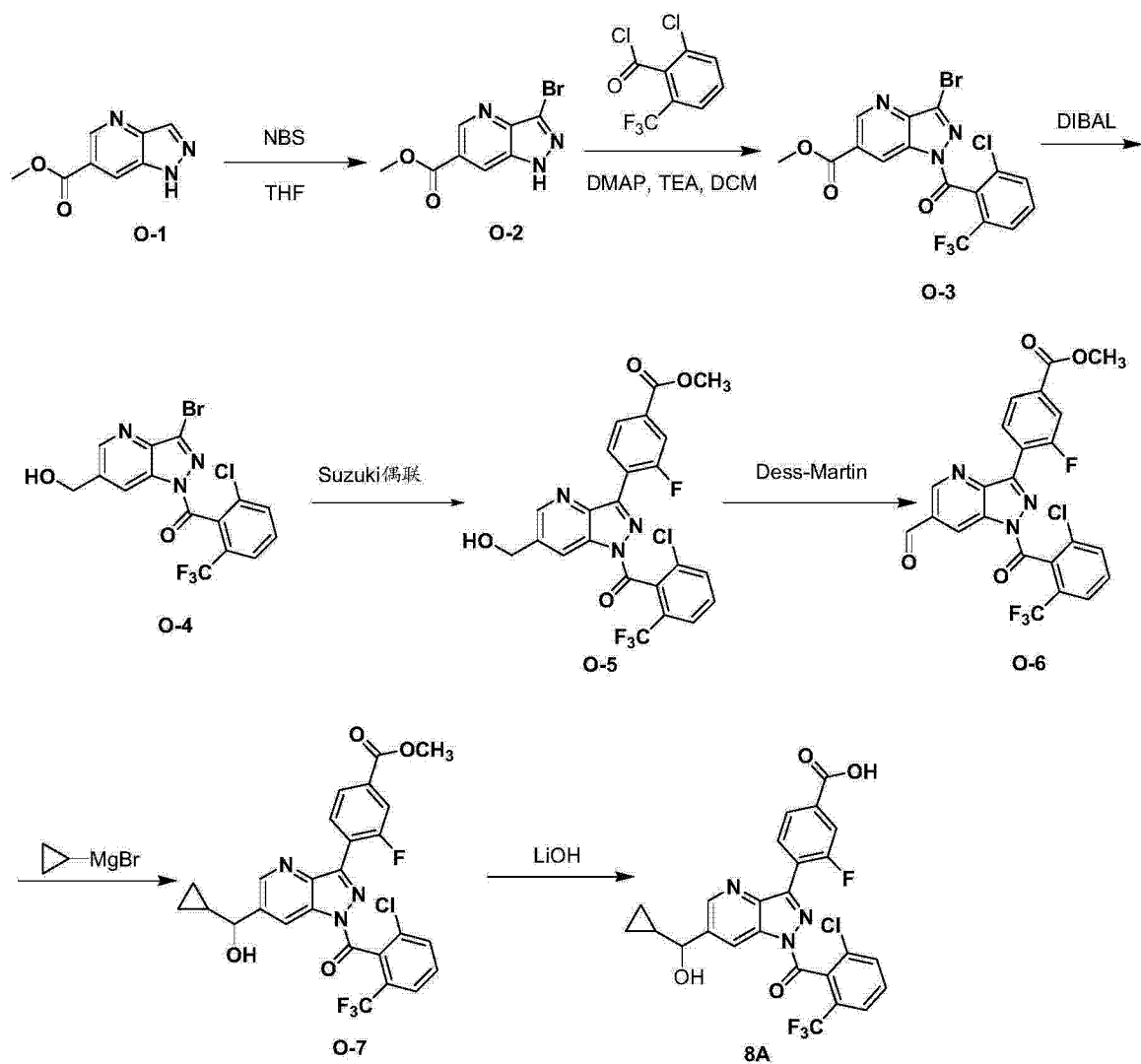
[0730]

7D	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(环丙基(甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸				561
7E	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-甲基吗啉-4-羰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸				591
7F	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3,5-二甲基吗啉-4-羰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸				605

[0731] 实施例 8A: 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(环丙基(羟基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (8A)

[0732] 方案 0

[0733]



[0734] 步骤 1. 制备 3-溴-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-羧酸甲酯 (0-2)

[0735] 向 1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-羧酸甲酯 (0-1) (2g, 11.3mmol) 在 THF (50mL) 中的溶液中加入 NBS (3g, 16.9mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜, 然后加入甲醇以淬灭反应混合物。将反应混合物浓缩得到粗产物, 用 EtOAc 研磨, 并滤过, 收集得到 2.5g (87%) 标题化合物, 其为白色固体。LCMS (ESI): $C_8H_6BrN_3O_2[M+H]^+$ 的计算值: 256, 实测值: 256。

[0736] 步骤 2. 制备 3-溴-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-羧酸甲酯 (0-3)。

[0737] 向 3-溴-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-羧酸甲酯 (0-2) (2.5g, 9.8mmol) 在 DCM (100mL) 中的溶液中加入 TEA (2mL, 14.7mmol)、DMAP (240mg, 2mmol), 然后逐滴加入 2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰氯 (3.1g, 12.7mmol) 在 DCM (10mL) 中的溶液。将反应混合物在室温搅拌 3 小时, 然后用 EtOAc (200mL) 稀释, 并将有机层用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤, 用水和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 并经快速色谱纯化 (PE:EA = 10:1) 得到 4.3g (95%) 的标题化合物, 其为浅黄色固体。LCMS (ESI): $C_{16}H_8BrClF_3N_3O_3[M+H]^+$ 的计算值: 462, 实测值: 462。

[0738] 步骤3. 制备 (3-溴-6-(羟基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)(2-氯-6-(三氟甲基)苯基)甲酮(0-4)。

[0739] 在-40℃向3-溴-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-羧酸甲酯(0-3)(2g, 4.3mmol)在无水THF(50mL)中的溶液中缓慢加入DIBAL(1M在THF中, 13mL),然后将反应混合物温热至室温并搅拌3小时。将反应混合物冷却至0℃,并先后且缓慢加入15%NaOH水溶液(5mL)和水(5mL),并将混合物搅拌另外的30分钟,滤过,浓缩,并经快速色谱纯化(PE:EA = 3:1)得到1.4g(75%)标题化合物,其为浅黄色固体。LCMS(ESI): $C_{16}H_8BrClF_3N_3O_3$ [M+H]⁺的计算值:434,实测值:434。

[0740] 步骤4. 制备4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(羟基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯(0-5)。

[0741] 将(3-溴-6-(羟基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)(2-氯-6-(三氟甲基)苯基)甲酮(0-4)(1.3g, 3.0mmol)、2-氟-4-(甲氧基羰基)苯基硼酸(1.2g, 6.0mmol)、Pd(dppf)Cl₂(367mg, 0.45mmol)和K₃PO₄(1.9g, 9.0mmol)在8mL二噁烷和水(7:1)中的混合物在10℃用油浴加热1小时。将反应混合物滤过并用EtOAc洗涤,将有机相浓缩,并将产物用柱色谱纯化(PE:EA = 3:1)得到黄色固体0-5(800mg),收率52.6%。0-5的物理特征数据如下:LCMS(ESI): $C_{23}H_{14}ClF_4N_3O_4$ 的计算值:507.7;实测值:M+H = 508.7。

[0742] 步骤5. 制备4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-甲酰基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯(0-6)。

[0743] 将4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(羟基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯(0-5)(670mg, 1.32mmol)溶于DCM(15mL)中,加入Dess-Martin试剂(840mg, 1.98mmol),然后将混合物在室温搅拌2小时。蒸发溶剂并将产物用柱色谱纯化(PE:EA = 3:1)得到固体0-6(580mg),收率87%。0-6的物理特征数据如下:LCMS(ESI): $C_{23}H_{12}ClF_4N_3O_4$ 的计算值:505.7;实测值:M+H = 506.7。

[0744] 步骤6. 制备4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(环丙基(羟基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯(0-7)。

[0745] 将50mL圆底烧瓶用氮气脱气并冷却至-78℃,加入环丙基溴化镁(4mL, 2.0mmol),然后缓慢加入4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-甲酰基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯(0-6)(80mg, 0.16mmol)在THF(3mL, 无水)中的溶液。将混合物由-78℃至室温搅拌4小时。加入水,并蒸发溶剂。将产物用制备性-HPLC纯化得到白色固体0-7(26mg),收率29.7%。0-7的物理特征数据如下:LCMS(ESI): $C_{26}H_{18}ClF_4N_3O_4$ 的计算值:547.7;实测值:M+H = 548.7。

[0746] 步骤7. 制备4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(环丙基(羟基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸(8A)。

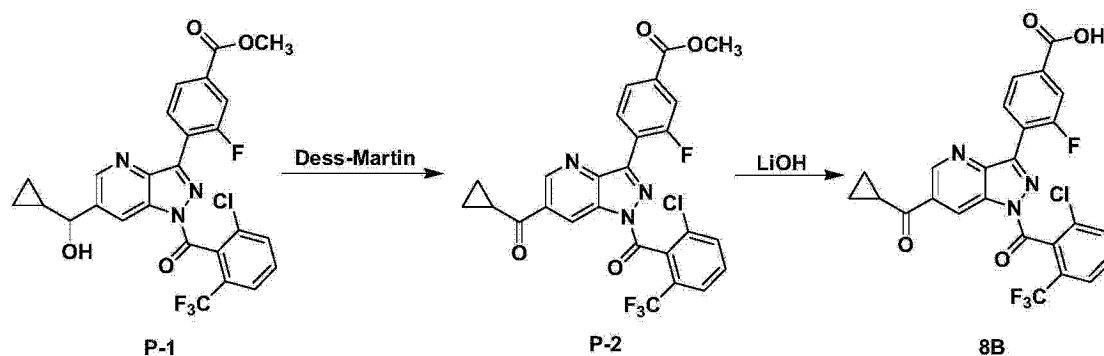
[0747] 将4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(环丙基(羟基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯(0-7)(26mg, 0.05mmol)和LiOH·H₂O(10mg, 0.24mmol)在2mL THF和2mL H₂O中的混合物在室温搅拌2小时。蒸发溶剂并将残留物溶于水中。加入HCl(5%水中的溶液)直到pH 4-5。将产物经EtOAc萃取,并浓缩得到粗固体。将产物经制备性-HPLC纯化得到0-8(4mg),收率15.79%。8A的物理特征数据如下:LCMS(ESI): $C_{25}H_{16}ClF_4N_3O_4$ 的计算值:533.7;实测值:M+H = 533.7。

^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.97-9.00 (2H, d, $J = 12\text{Hz}$), 8.26-8.30 (1H, m), 7.98-8.00 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7.84-7.90 (3H, m), 7.77-7.81 (1H, m), 4.37-4.39 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 1.29-1.33 (1H, m), 0.74-0.78 (1H, m), 0.67-0.72 (2H, m), 0.57-0.63 (1H, m)。

[0748] 实施例 8B: 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(环丙烷-羰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (8B)

[0749] 方案 P

[0750]



[0751] 步骤 1. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(环丙烷羰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (P-2)。

[0752] 将 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(环丙基(羟基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (P-1) (25mg, 0.05mmol) 溶于 DCM (5mL) 中, 加入 Dess-Martin 试剂 (29mg, 0.069mmol), 然后将混合物在室温搅拌 3 小时。蒸发溶剂并将产物用柱色谱纯化 (PE:EA = 4:1) 得到粗固体 P-2 (10mg)。P-2 的物理特征数据如下: LCMS (ESI): $\text{C}_{26}\text{H}_{16}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}_4$ 的计算值: 545.7; 实测值: $M+H = 546.7$ 。

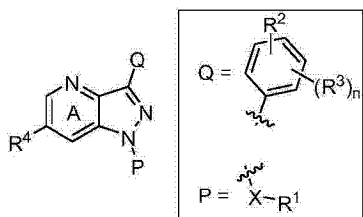
[0753] 步骤 2. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(环丙烷羰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (8B)。

[0754] 将 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(环丙烷羰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (P-2) (10mg, 0.02mmol) 和 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (8mg, 0.18mmol) 在 2mL THF 和 2mL H_2O 中的混合物在室温搅拌 2 小时。蒸发溶剂并将残留物溶于水。加入 HCl (5% 在水中的溶液) 直到 pH 4-5。将产物经 EtOAc 萃取, 并浓缩得到粗固体。将产物经制备性 HPLC 纯化得到 8B (2mg), 收率 2.35%。8B 的物理特征数据如下: LCMS (ESI): $\text{C}_{25}\text{H}_{14}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}_4$ 的计算值: 531.7; 实测值: $M+H = 531.7$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.553 (1H, s), 9.312 (1H, s), 8.377 (1H, s), 8.04-8.08 (1H, m), 7.96-8.01 (1H, m), 7.88-7.92 (1H, m), 7.01-7.84 (1H, d, $J = 10.4\text{Hz}$), 3.16-3.18 (1H, m), 1.15-1.22 (4H, m)。

[0755] 显示于表 8 中的下述实施例按照与方案 O、P 中的实施例 8A、8B 所述的相似操作制备, 这可由有机合成领域的技术人员在本公开的基础上实现。

[0756] 表 8:

[0757]



实施例	化学名称	A 环	P	Q	LCMS [M+H] ⁺ 实测值
8C	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(羟基(噁唑-2-基)甲基)-1H-吡				561

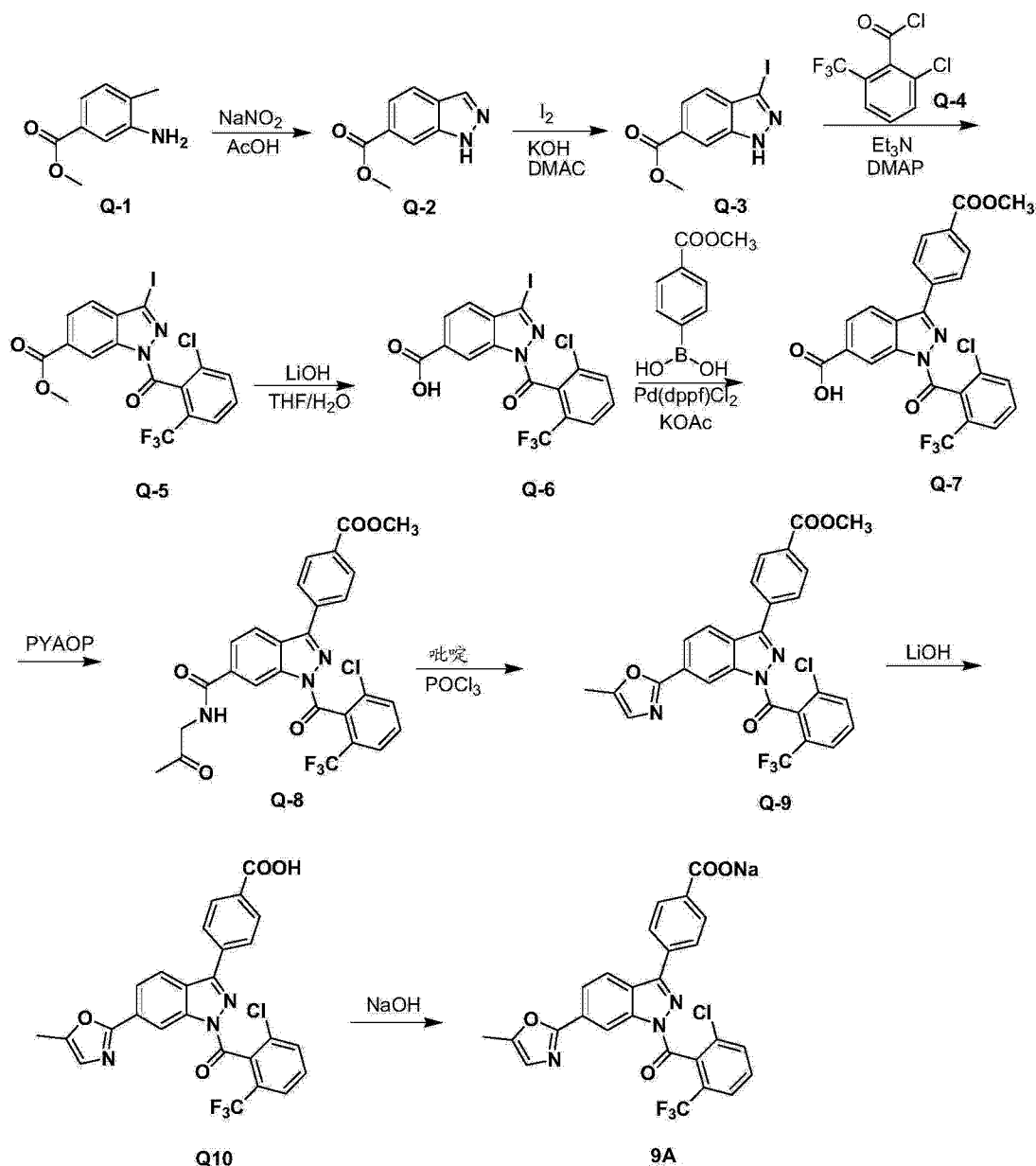
[0758]

	唑并 [4,3-b] 吡啶 -3-基)-3-氟苯甲酸				
8D	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(噁唑-2-羰基)-1H-吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -3-基)-3-氟苯甲酸				559

[0759] 实施例 9A: 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(5-甲基噁唑-2-基)-1H-吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -3-基) 苯甲酸钠 (9A)

[0760] 方案 Q

[0761]



[0762] 步骤 1: 制备 1H-吡唑-6-羧酸甲酯 (Q-2)。

[0763] 将 3-氨基-4-甲基苯甲酸甲酯 (Q-1) (5.0g, 30.2mmol) 溶于 AcOH (140mL) 中。在冰冷却下在室温将亚硝酸钠 (2.1g, 30.2mmol) 在水 (3.5mL) 中的溶液逐滴加入至起始物质的溶液。移去冰浴并将混合物搅拌过夜。蒸发一半溶剂, 并将混合物用水 (80mL) 稀释并用 EtOAc (30mL $\times$ 3) 萃取。将收集的有机相用水和盐水 (200mL $\times$ 2) 洗涤, 干燥, 并蒸发得到粗产物 Q-2 (4.4g)。LCMS (ESI): $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 177.1, 实测值: 177.1。

[0764] 步骤 2: 制备 3-碘-1H-吡唑-6-羧酸甲酯 (Q-3)。

[0765] 将 1H-吡唑-6-羧酸甲酯 (Q-2) (5.0g, 28.3mmol) 溶于无水 DMAC (50mL) 中。在冰冷却下在室温按份加入碘 (14.4g, 56.7mmol) 和氢氧化钾 (6.3g, 113.5mmol)。移去冰浴并将混合物在室温搅拌 1 小时。将反应混合物经 TLC 监测 (25% MeOH 在氯仿中), 然后缓慢用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (饱和水溶液, 100mL) 淬灭, 用水 (50mL) 稀释, 并用 EtOAc (100mL $\times$ 3) 萃取。蒸发有机相并用正己烷研磨。将析出的物质滤过并干燥得到棕色固体 Q-35.3g (62%)。LCMS (ESI): $\text{C}_9\text{H}_7\text{IN}_2\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 302.9, 实测值: 302.9。

[0766] 步骤3: 制备 1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-碘-1H-吡啶-6-羧酸甲酯(Q-5)。

[0767] 向 250mL 圆底烧瓶中加入化合物 3-碘-1H-吡啶-6-羧酸甲酯(Q-3)(11.7g, 38.7mmol)、2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰氯(Q-4)(10.3g, 42.6mmol)、DMAP(4.72g, 38.7mmol) 和 CH_2Cl_2 (100mL)。在室温搅拌 3 分钟后, 缓慢加入 TEA(11.2mL, 77mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。LCMS 显示无起始物质残留。然后将混合物倒入 30mL 水中, 并分离下层(有机)和上层(水)相。将水相用 20mL CH_2Cl_2 萃取两次。将合并的有机相先后用两份 20mL 水和 10mL 盐水洗涤。将所得的有机相经无水硫酸钠干燥, 滤过并减压浓缩得到黄色固体。将残留物在 60g 硅胶上经柱色谱纯化(用 50/1 至 10/1 的 PE/EA 洗脱), 得到浅黄褐色固体 Q-5 16.5g(84%)。LCMS(ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{IN}_2\text{O}_3$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 508.9, 实测值: 508.9。

[0768] 步骤4: 制备 1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-碘-1H-吡啶-6-羧酸(Q-6)。

[0769] 将 1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-碘-1H-吡啶-6-羧酸甲酯(Q-5)(16.5g, 32.48mmol) 和 LiOH(3.40g, 162.40mmol) 在 10mL THF 和 50mL 纯水中的混合物在室温搅拌过夜。蒸发溶剂并将残留物溶于水中。加入 HCl(5% 在水中的溶液)直到 pH 4-5。将析出的固体滤过, 用水和正己烷洗涤, 并干燥得到灰白色固体 Q-6 16.0g(83%)。LCMS(ESI): $\text{C}_{16}\text{H}_7\text{ClF}_3\text{IN}_2\text{O}_3$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 494.9, 实测值: 494.9。

[0770] 步骤5: 制备 1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1H-吡啶-6-羧酸(Q-7)。

[0771] 将 1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-碘-1H-吡啶-6-羧酸(Q-6)(300mg, 0.61mmol)、4-(甲氧基羰基)苯基硼酸(165mg, 0.92mmol)、Pd(dppf) Cl_2 (50mg, 0.061mmol) 和 KOAc(181mg, 1.83mmol) 在 10mL 二噁烷和 2mL 纯水中的混合物在微波下加热至 95℃ 且保持 2 小时。然后将反应混合物用 EA(50mL) 稀释, 用盐水(50mL×2)洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 并经硅胶柱纯化(石油醚/EtOAc = 20/1) 得到白色固体 Q-7 180mg(59%)。LCMS(ESI): 的 $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_5$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 503.1, 实测值: 503.1。

[0772] 步骤6: 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-氧代丙基氨基甲酰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(Q-8)。

[0773] 将 1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1H-吡啶-6-羧酸(Q-7)(180mg, 0.36mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (15mL) 中。加入 1-氨基丙-2-酮盐酸盐(47mg, 0.43mmol) 和 PYAOP(374mg, 0.72mmol) 并将混合物在室温搅拌 2 分钟。加入 TEA(0.16mL, 1.08mmol) 并将混合物在室温搅拌 2 小时。然后将混合物用 EtOAc(20mL) 稀释, 用盐水(20mL×2)洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩得到粗产物 Q-8(191mg), 其无需进一步纯化即可在下一步中使用。LCMS(ESI): $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_5$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 558.1, 实测值: 558.1。

[0774] 步骤7: 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(5-甲基吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(Q-9)。

[0775] 在 25℃ 将 POCl_3 (3.5mL) 加入至 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-氧代丙基氨基甲酰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(Q-8)(191mg, 0.34mmol) 在吡啶(7mL) 中的溶液中。然后将所得的溶液温热至 70℃ 并搅拌 6 小时。完成后, 将反应混合物冷却

至 25℃, 用 EtOAc (10mL) 稀释, 倒入饱和含水 NaHCO₃ (50mL) 的冰冷的 (0℃) 溶液, 并用 EtOAc (25mL×3) 萃取。然后将合并的有机层用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 并浓缩得到粗产物 Q-9 (40mg)。LCMS (ESI): C₂₇H₁₇ClF₃N₃O₄, [M+H]⁺ 的计算值: 540.1, 实测值: 540.1。

[0776] 步骤 8: 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(5-甲基-噁唑-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸 (Q-10)。

[0777] 将 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(5-甲基-噁唑-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯 (Q-9) (40mg, 0.07mmol) 和 LiOH (16mg, 0.37mmol) 在 10mL THF 和 10mL 纯水中的混合物在室温搅拌 2 小时。蒸发溶剂并将残留物溶于水中。加入 HCl (5% 水中的溶液) 直到 pH 为 4-5。将析出的固体滤过, 用水和正己烷洗涤, 并干燥得到灰白色固体 Q-10 36mg (98%)。LCMS (ESI): C₂₆H₁₅ClF₃N₃O₄, [M+H]⁺ 的计算值: 526, 实测值: 526。

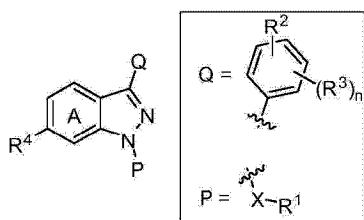
[0778] 步骤 9: 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(5-甲基-噁唑-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸钠 (9A)。

[0779] 将 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(5-甲基-噁唑-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸 (Q-10) (36mg, 0.069mmol) 加入至 H₂O (10mL) 中并将混合物超声 10 分钟。然后在 0℃ 将 0.1mol/L NaOH (0.7mL, 0.07mmol) 加入至溶液中并将反应混合物在 0℃ 搅拌 30 分钟。然后将混合物经冷冻干燥器干燥得到化合物 9A 38mg (100%)。LCMS (ESI): C₂₆H₁₄ClF₃N₃NaO₄, [M+H]⁺ 的计算值: 548, 实测值: 548。¹HNMR (400MHz, DMSO) δ 9.04 (1H, s), 8.37-8.39 (1H, d, J = 8Hz), 8.18-8.20 (1H, d, J = 8Hz), 8.06-8.08 (1H, d, J = 8Hz), 8.00-8.02 (3H, d, J = 8.8Hz), 7.87-7.91 (1H, m), 7.78-7.80 (2H, d, J = 8Hz), 7.16 (1H, s), 2.48 (3H, s)。

[0780] 显示于表 9 中的下述实施例按照与例如方案 Q 中的实施例 9A 所述相似的操作制备, 这可由有机合成领域的技术人员在本公开的基础上实现。

[0781] 表 9:

[0782]

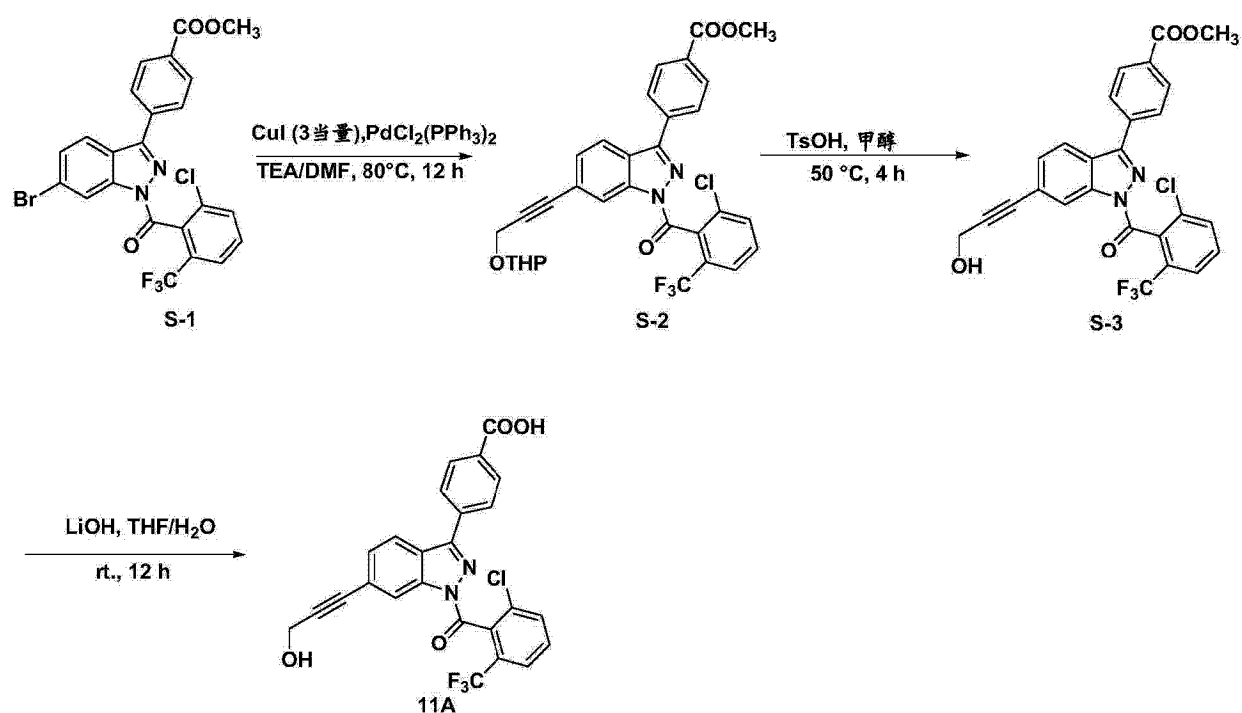


实施例	化学名称	A 环	P	Q	LCMS [M+H] ⁺ 实测值
9B	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(5-甲基噁唑-2-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸				544

[0783] 实施例 11A: 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-羟基丙-1-炔基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸 (11A)

[0784] 方案 S

[0785]



[0786] 步骤 1. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙-1-炔基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯 (S-2)。

[0787] 在氩气下向 4-(6-溴-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯

甲酸甲酯 (S-1) (53.5mg, 0.1mmol) 在 DMF (5mL) 和 TEA (10mL) 中的溶液中加入 2-(丙-2-炔基氧基)-四氢-2H-吡喃 (16.8mg, 0.12mmol)、碘化亚铜 (I) (10mg, 0.01mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10mg, 0.01mmol)。将混合物在氩气下在 80℃ 搅拌 2 小时。将混合物用 H_2O 稀释。将水层用 CH_2Cl_2 (3×50mL) 萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。将残留物经制备性-TLC 纯化 (戊烷/EtOAc, 5/1) 得到 48mg (58%) 的标题化合物。LCMS (ESI) $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 597.1, 实测值: 597.1。

[0788] 步骤 2. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-羟基丙-1-炔基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯 (S-3)。

[0789] 在 0℃ 向 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙-1-炔基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯 (S-2) (200mg, 0.34mmol) 在 MeOH (10mL) 中的溶液中加入 TsOH (12mg, 0.07mmol)。将混合物在室温搅拌 12 小时。将混合物用 H_2O 稀释。将水层用 CH_2Cl_2 (3×80mL) 萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。将残留物经制备性-TLC 纯化 (戊烷/EtOAc, 3/1) 得到 110mg (64%) 的标题化合物。LCMS (ESI) $\text{C}_{26}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 513.1, 实测值: 513.1。

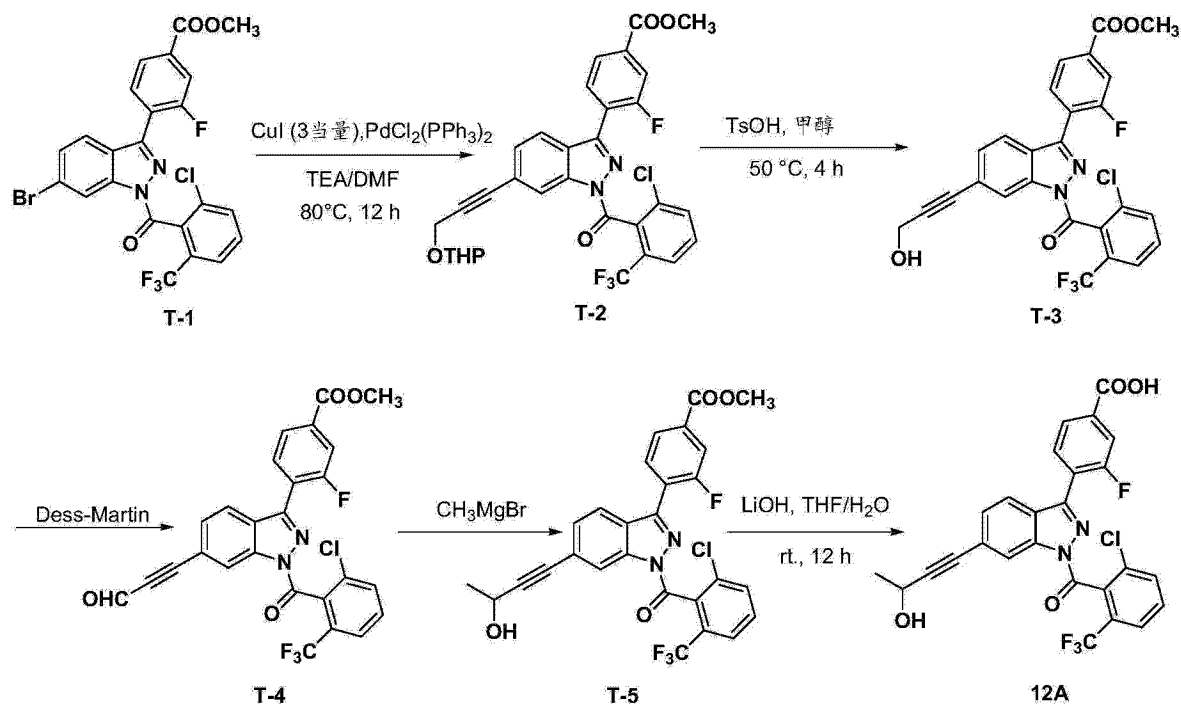
[0790] 步骤 3. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-羟基丙-1-炔基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸 (11A)。

[0791] 向 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-羟基丙-1-炔基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯 (S-3) (300mg, 0.5mmol) 的搅拌溶液中加入 THF (8.0mL)、 H_2O (2.0mL) 和 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (108mg, 2.5mmol) 并将溶液在室温搅拌过夜。LCMS 显示起始物质消失。使用 1N HCl 将溶液调节至 pH 4.0 并倒入 THF (30mL) 中, 并用盐水 (20mL) 洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 蒸发, 并进行制备性-HPLC。收集得到 100mg 产物。收率: 32%。LCMS (ESI) $\text{C}_{25}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 499.1, 实测值: 499.1。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.544 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.10 (8H, m), 7.70 (1H, d), 4.41 (1H, s)。

[0792] 实施例 12A: 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-羟基丁-1-炔基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸 (12A)

[0793] 方案 T

[0794]



[0795] 步骤 1. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙-1-炔基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (T-2)。

[0796] 在氩气下向 4-(6-溴-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (T-1) (200mg, 0.36mmol) 在 DMF (10mL) 和 TEA (20mL) 中的溶液中加入 2-(丙-2-炔基氧基)-四氢-2H-吡喃 (60mg, 0.43mmol)、碘化亚铜 (I) (6.8mg, 0.036mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (25mg, 0.036mmol)。将混合物在氩气下在 80°C 搅拌 2 小时。将混合物用 H_2O 稀释, 并将水层用 CH_2Cl_2 (3×50mL) 萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。将残留物经制备性-TLC 纯化 (戊烷/EtOAc, 5/1) 得到 111mg (51%) 的标题化合物。LCMS (ESI) $\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 615, 实测值: 615。

[0797] 步骤 2. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-羟基丙-1-炔基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (T-3)

[0798] 在 0°C 向 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙-1-炔基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (T-2) (111mg, 0.18mmol) 在 MeOH/ H_2O (20/2mL) 中的溶液中加入 TsOH (15mg, 0.09mmol)。将混合物在室温搅拌 12 小时。将混合物用 H_2O 稀释, 并将水层用 CH_2Cl_2 (3×80mL) 萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。将残留物经制备性-TLC 纯化 (戊烷/EtOAc, 3/1) 得到 45mg (47%) 的标题化合物。LCMS (ESI) $\text{C}_{26}\text{H}_{15}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 531, 实测值: 531。

[0799] 步骤 3. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-氧代丙-1-炔基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (T-4)

[0800] 在 0°C 向 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-羟基丙-1-炔基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (T-3) (45mg, 0.085mmol) 在 DCM (20mL) 中的溶液中加入 Dess-Martin 试剂 (108mg, 0.25mmol)。将混合物在室温搅拌 12 小时。将混合物用 H_2O 稀释并用 CH_2Cl_2 (3×80mL) 萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。将残

留物经制备性-TLC 纯化（戊烷/EtOAc, 3/1）得到 40mg (88%) 的标题化合物。LCMS (ESI) $C_{26}H_{13}ClF_4N_2O_4 [M+H]^+$ 的计算值: 529.1, 实测值: 529.1。

[0801] 步骤 4. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-羟基丁-1-炔基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (T-5)

[0802] 在 -60 °C 向 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-氧代丙-1-炔基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (T-4) (40mg, 0.076mmol) 在无水 THF (5mL) 中的溶液中加入 MeMgBr (0.18mL, 0.53mmol, 3M 在乙醚中)。将混合物在室温搅拌 2 小时, 将混合物用饱和 NH_4Cl 淬灭, 将水层用 EtOAc (3×80mL) 萃取, 并将合并的有机层用水、盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。将残留物经制备性-TLC 纯化（戊烷/EtOAc, 3/1）得到 41mg (85%) 的标题化合物。LCMS (ESI) $C_{27}H_{17}ClF_4N_2O_4 [M+H]^+$ 的计算值: 545.1, 实测值: 545.1。

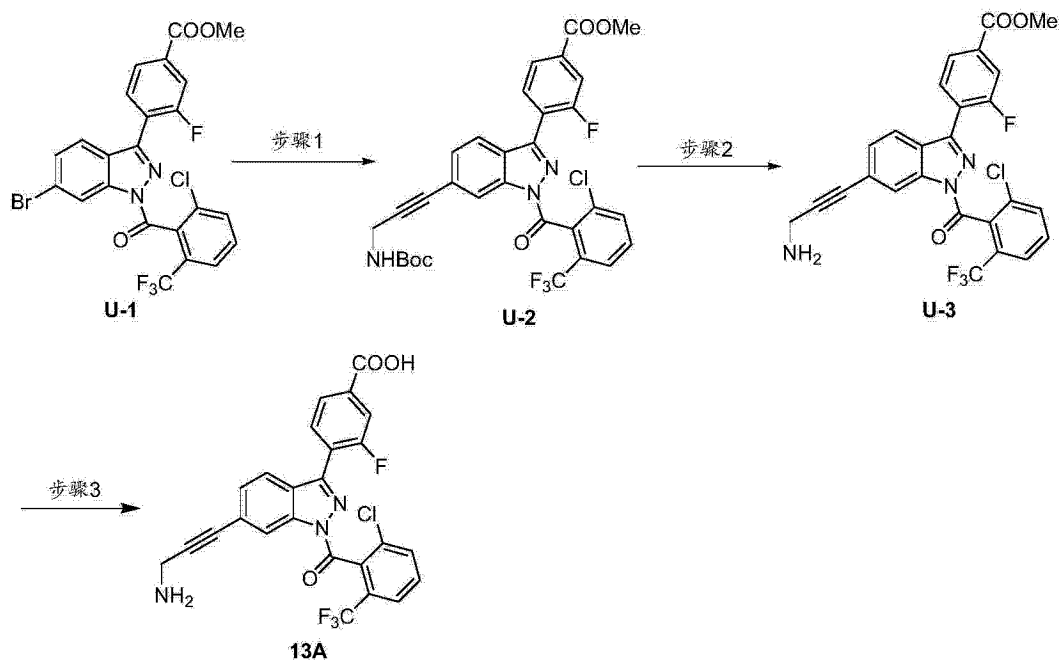
[0803] 步骤 5. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-羟基丁-1-炔基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (12A)。

[0804] 向 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-羟基丁-1-炔基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (T-5) (41mg, 0.075mmol) 的搅拌溶液中加入 THF (8.0mL)、 H_2O (2.0mL) 和 $LiOH \cdot H_2O$ (32mg, 0.75mmol), 并将溶液在室温搅拌过夜。LCMS 显示起始物质消失。使用 1N HCl 将溶液调节至 pH 4.0 并倒入 THF (30mL) 中, 并用盐水 (20mL) 洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 蒸发, 并进行制备性-HPLC 得到 5mg of 产物 (收率 12%)。LCMS (ESI) $C_{26}H_{15}ClF_4N_2O_4 [M+H]^+$ 的计算值: 531, 实测值: 531。 1H NMR (400MHz, DMSO) δ 13.5 (1H, bs), 8.526 (1H, s), 7.95 (6H, m), 7.76 (1H, t), 7.63 (1H, t), 5.61 (1H, d), 4.57 (1H, t), 1.449-1.464 (3H, d)。

[0805] 实施例 13A: 制备 4-(6-(3-氨基丙-1-炔基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸 (13A)

[0806] 方案 U

[0807]



[0808] 步骤 1. 制备 4-(6-(3-(叔丁氧基羰基氨基)丙-1-炔基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (U-2)。

[0809] 将 4-(6-溴-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (U-1) (554mg, 1.0mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (105mg, 0.1mmol)、CuI (60mg, 0.15mmol)、Et₃N (20mL) 和 DMF (20mL) 的混合物用氮气净化并在 80℃ 搅拌过夜。LCMS 显示起始物质完全消耗, 并显示形成预期产物。将所得的溶液滤过, 浓缩, 并经柱色谱纯化得到 432mg 产物, 其为白色固体 (68.7%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ 的计算值: 629.99, 实测值: 630.1。

[0810] 步骤 2. 制备 4-(6-(3-氨基丙-1-炔基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (U-3):

[0811] 向 4-(6-(3-(叔丁氧基羰基氨基)丙-1-炔基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (U-2) (629mg, 1.0mmol) 在 THF (30mL) 和水 (10mL) 中的溶液中加入 TFA (970mg, 10mmol)。将混合物溶液在室温搅拌 10 小时。将混合物用 H₂O 稀释并用 EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层浓缩并经色谱柱纯化 (EA:PE = 1:1) 得到 461mg 产物 (收率: 87.5%)。LCMS (ESI) 计算的 [M+H]⁺: 529.87, 实测值: 530.1。

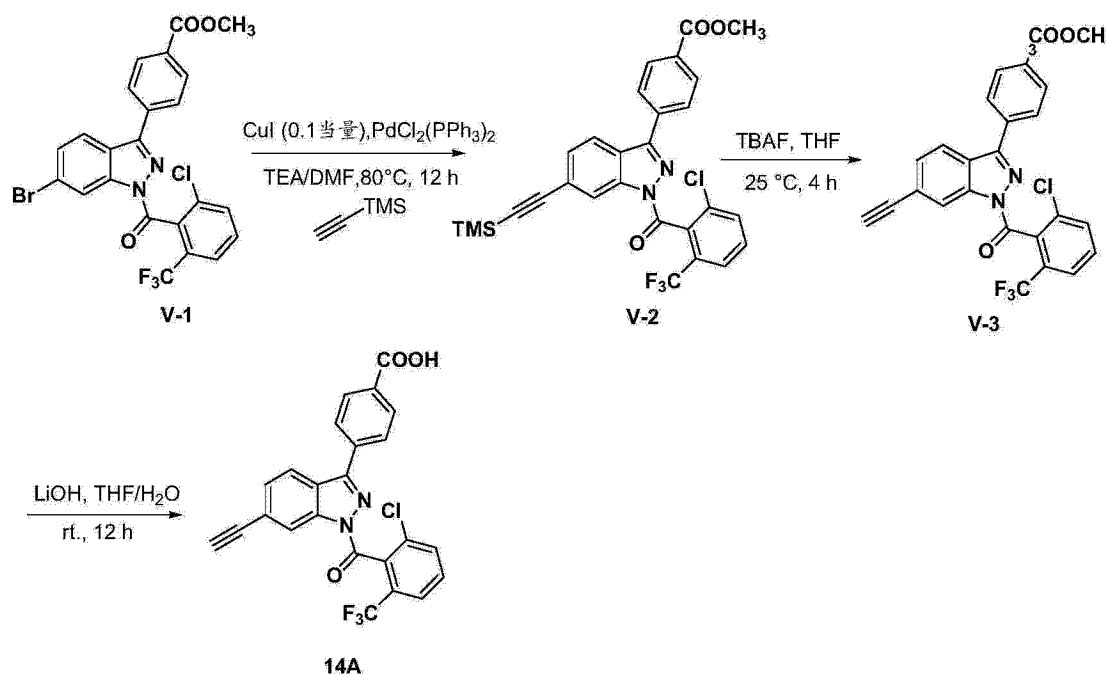
[0812] 步骤 3. 制备 4-(6-(3-氨基丙-1-炔基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (13A):

[0813] 向 4-(6-(3-氨基丙-1-炔基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (U-3) (529mg, 1.0mmol) 在 THF (30mL) 和水 (10mL) 中的溶液中加入 LiOH (240mg, 10mmol)。将混合物溶液在室温搅拌 10 小时。将混合物用酸 2N HCl 化并用 EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层经快速色谱纯化 (EA:PE = 1:1) 得到 431mg 终产物 (收率: 84%)。LCMS (ESI) 计算的 [M+H]⁺: 515.84, 实测值: 516.1。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.63 (1H, s), 8.41 (2H, w), 8.02 (3H, m), 7.89 (3H, m), 7.76 (1H, t), 7.68 (1H, s), 4.12 (1H, s)。

[0814] 实施例 14A: 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-乙炔基-1H-吡啶-3-基)苯甲酸 (14A)

[0815] 方案 V

[0816]



[0817] 步骤 1. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)-1H-吲唑-3-基)苯甲酸甲酯 (V-2)。

[0818] 在氩气下向 4-(6-溴-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吲唑-3-基)苯甲酸甲酯 (V-1) (108mg, 0.2mmol) 在 DMF (10mL) 和 TEA (20mL) 中的溶液中加入乙炔基三甲基甲硅烷 (24mg, 0.24mmol)、碘化亚铜 (I) (4mg, 0.02mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (14mg, 0.02mmol)。将混合物搅在氩气下在 80°C 拌 2 小时。将混合物用稀 H_2O 释。将水层用 CH_2Cl_2 (3×50mL) 萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。将残留物经制备性 -TLC 纯化 (戊烷/EtOAc, 5/1) 得到 90mg (87%) 的标题化合物。LCMS (ESI) $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{Si} [\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 555.1, 实测值: 555.1。

[0819] 步骤 2. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-乙炔基-1H-吲唑-3-基)苯甲酸甲酯 (V-3)。

[0820] 在 0°C 向 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)-1H-吲唑-3-基)苯甲酸甲酯 (V-2) (50mg, 0.09mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液中加入 TBAF (23mg, 0.09mmol)。将混合物搅在室温拌 12 小时。将混合物用稀 H_2O 释。将水层用萃取 CH_2Cl_2 (3×80mL)。将合并的有机层用水、盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。将残留物经制备性 -TLC 纯化 (戊烷/EtOAc, 5/1) 得到 35mg (92%) 的标题化合物。LCMS (ESI) $\text{C}_{25}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3 [\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 483, 实测值: 483。

[0821] 步骤 3. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-乙炔基-1H-吲唑-3-基)苯甲酸 (14A)。

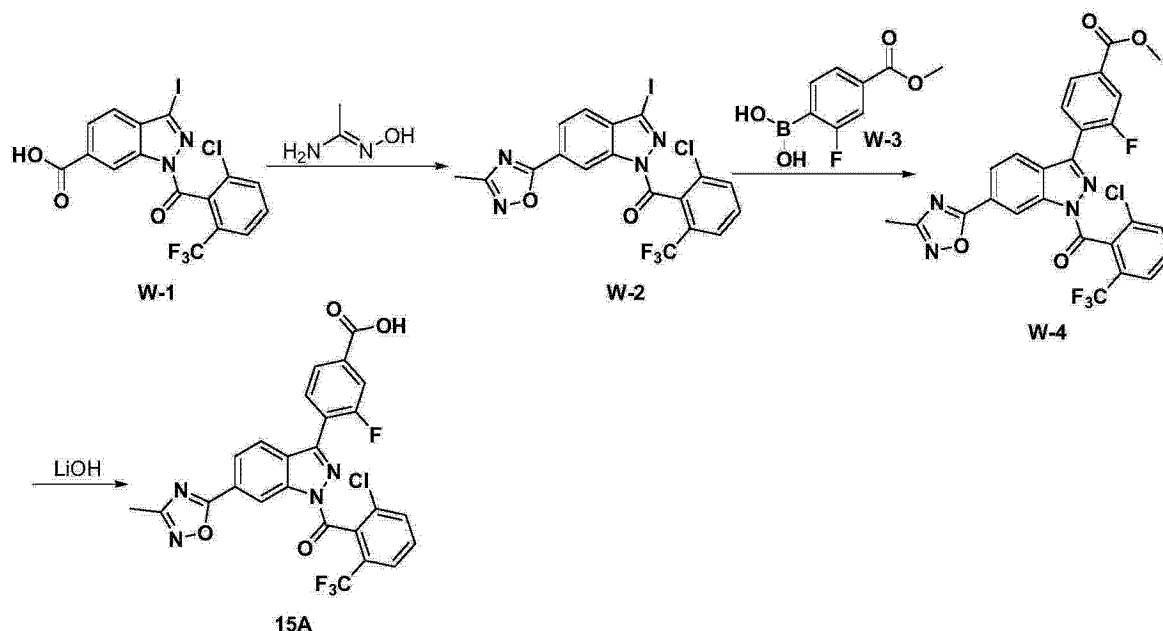
[0822] 向 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-乙炔基-1H-吲唑-3-基)苯甲酸甲酯 (V-3) (170mg, 0.35mmol) 的搅拌溶液中加入 THF (8.0mL)、 H_2O (2.0mL) 和 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (74mg, 1.76mmol), 并将溶液在室温搅拌过夜。将溶液用 1N HCl 酸化至 $\text{pH} \approx 4.0$, 并用 THF (30mL) 稀释。分离有机层并用盐水 (20mL) 洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 并经制备性 -HPLC 纯化得到 43mg 终产物 (收率: 26%)。LCMS (ESI) $\text{C}_{25}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3 [\text{M}+\text{H}]^+$

的计算值:483.1,实测值:483.1。¹HNMR(500 MHz, DMSO) δ 13.36 (1H, bs), 8.56 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.10 (4H, d), 8.05 (3H, m), 7.76 (1H, d), 4.59 (1H, s)。

[0823] 实施例 15A: 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸 (15A)

[0824] 方案 W

[0825]



[0826] 步骤 1. 制备 (2-氯-6-(三氟甲基)苯基)(3-碘-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)甲酮 (W-2)。

[0827] 将 1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-碘-1H-吡唑-6-羧酸 (W-1) (0.2g, 0.4mmol)、N'-羟基乙脒 (59mg, 0.8mmol) 和 HATU (0.3g, 0.8mmol) 和 DIPEA (0.13mL, 0.80mmol) 在 DCM (20mL) 中的混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物分别用 1M HCl 溶液、饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。将残留物溶于 1,4-二噁烷 (20mL) 中并在 100℃ 加热过夜。减压除去溶剂, 将残留物用 H₂O (50mL) 稀释, 并将水层用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL×1) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩。将残留物用制备性-TLC 纯化 (PE:EA = 5:2) 得到预期产物 W-2, 其为白色固体 (85mg, 40%)。LCMS (ESI) C₁₈H₉ClF₃IN₄O₂ [M+H]⁺ 的计算值:533, 实测值:533。

[0828] 步骤 2. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (W-4)。

[0829] 将 (2-氯-6-(三氟甲基)苯基)(3-碘-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)甲酮 (W-2) (100mg, 0.19mol)、W-3 (56mg, 0.29mol)、Pd(OAc)₂ (4mg, 0.019mol)、s-phos (8mg, 0.019mol) 和 K₃PO₄ (121mg, 0.57mol) 的混合物混悬于 1,4-二噁烷 (5mL) 和 H₂O (1mL) 中。将反应混合物在 100℃ 在微波反应器中加热 2 小时。将所得的混合物用 H₂O (50mL) 稀释并将水层用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL×1) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩得到预期产物 W-4, 其为黄色固体 (65mg, 45%)。LCMS (ESI) C₂₆H₁₅ClF₄N₄O₄ [M+H]⁺ 的计算值:559, 实测值:559。

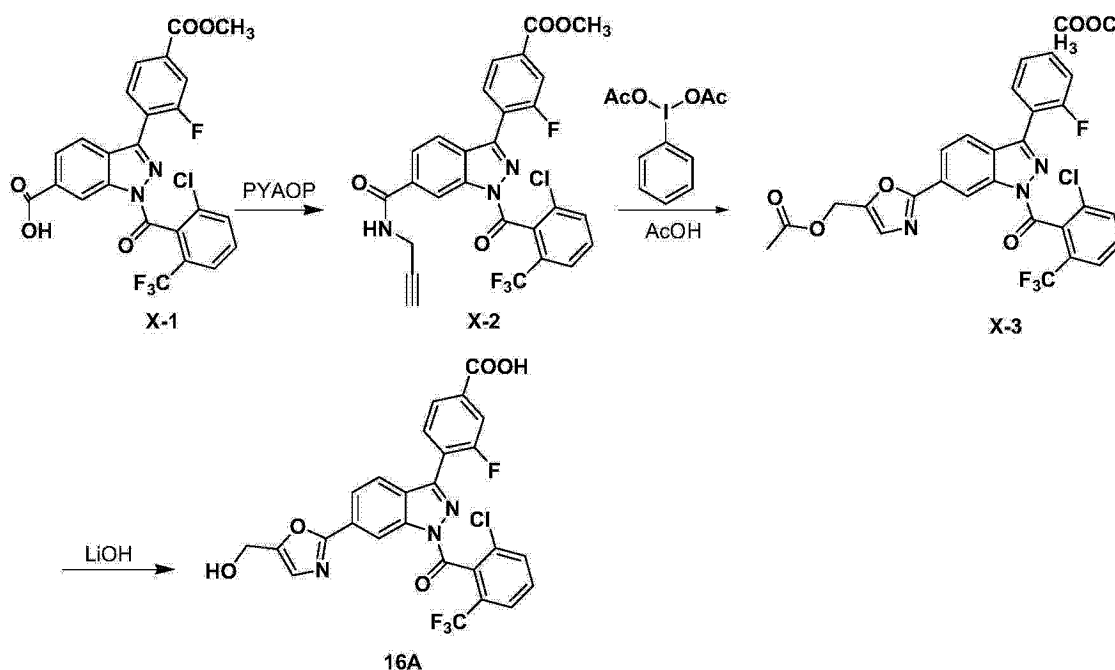
[0830] 步骤3. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸 (15A)。

[0831] 将 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (W-4) (150mg, 0.27mmol) 和 LiOH (57mg, 1.35mmol) 在 THF (4mL) 和 H₂O (2mL) 中的混合物在室温搅拌 4 小时。将反应混合物用 H₂O (20mL) 稀释, 并用 2N HCl 溶液酸化至 pH = ~ 3。将混合物用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL×1) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩。将残留物用制备性 HPLC 纯化得到预期产物 15A, 其为白色固体 (130mg, 90%)。LCMS (ESI): C₂₅H₁₃ClF₄N₄O₄ [M+H]⁺ 的计算值: 545, 实测值: 545; ¹HNMR (400MHz, MeOD) δ 8.36 (1H, s), 8.34 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.17 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.97-7.99 (2H, m), 7.89-7.94 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.73-7.78 (1H, m), 2.54 (3H, s)。

[0832] 实施例 16A: 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(5-(羟基甲基)噁唑-2-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸 (16A)

[0833] 方案 X

[0834]



[0835] 步骤1: 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(丙-2-炔基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (X-2)。

[0836] 将 1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-(2-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)-1H-吡唑-6-羧酸 (X-1) (100mg, 0.2mmol) 溶于 CH₂Cl₂ (15mL) 中, 随后加入 丙-2-炔-1-胺 (13mg, 0.24mmol) 和 PYAOP (208mg, 0.4mmol)。将混合物在室温搅拌 2 分钟, 随后加入 TEA (0.16mL, 1.08mmol)。将混合物在室温搅拌 2 小时, 用 EtOAc (20mL) 稀释, 用盐水 (20mL×2) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩得到 85mg 粗产物, 其无需进一步纯化即可在下一步中使用。LCMS (ESI): C₂₇H₁₆ClF₄N₃O₄, [M+H]⁺ 的计算值: 557.1, 实测值: 557.1。

[0837] 步骤2: 制备 4-(6-(5-(乙酰氧基甲基)咪唑-2-基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (X-3)。

[0838] 将 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(丙-2-炔基氨基甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (X-2) (85mg, 0.15mmol) 溶于 AcOH (15mL) 中, 随后加入 (二乙酰氧基碘) 苯 (73mg, 0.23mmol)。将混合物在 90℃ 搅拌 12 小时。然后将混合物用 EtOAc (20mL) 稀释, 用盐水 (20mL×2) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩得到粗产物 X-3 (60mg), 其无需进一步纯化即可在下一步中使用。LCMS (ESI): 的 C₃₀H₁₉ClF₄N₂O₆, [M+H]⁺ 计算值: 614.1, 实测值: 614.1。

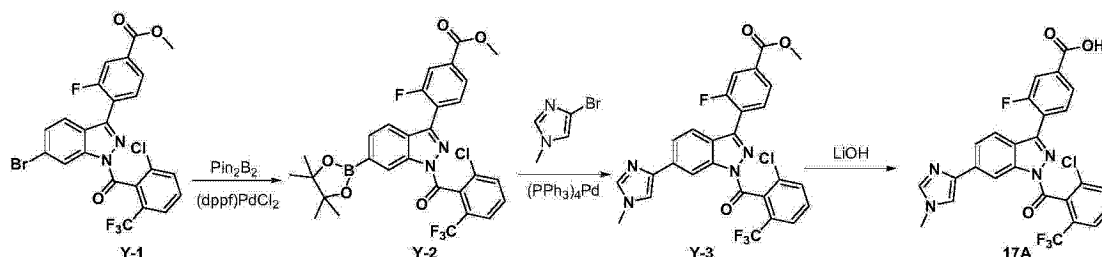
[0839] 步骤3: 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(5-(羟基甲基)咪唑-2-基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (16A)。

[0840] 将 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(丙-2-炔基氨基甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (X-3) (25mg, 0.04mmol) 和 LiOH·H₂O (10mg, 0.25mmol) 在 10mL THF 和 10mL 纯水中的混合物在室温搅拌 2 小时。蒸发溶剂并将残留物溶于水中。加入 HCl (5% 在水中的溶液) 直到 pH 4-5。将析出的固体滤过, 用水和正己烷洗涤, 并干燥得到灰白色固体 16A (15mg, 80%)。LCMS (ESI): C₂₇H₁₅ClF₄N₂O₅, [M+H]⁺ 的计算值: 558.1, 实测值: 558.1。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.09 (1H, s), 8.22-8.24 (1H, d, J = 8Hz), 8.11-8.13 (1H, d, J = 8Hz), 8.05-8.07 (1H, d, J = 8Hz), 8.00-8.02 (1H, d, J = 8Hz), 7.88-7.95 (3H, m), 7.77-7.81 (1H, m), 7.35 (1H, s), 4.63 (2H, s)。

[0841] 实施例 17A: 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (17A)

[0842] 方案 Y

[0843]



[0844] 步骤1. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (Y-2)。

[0845] 在氮气保护下向 4-(6-溴-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (Y-1) (161mg, 0.29mmol) 在二噁烷 (5mL) 中的溶液中加入 Pin₂B₂ (151mg, 0.58mmol)、K₂CO₃ (115mg, 1.16mmol) 和 (dppf)PdCl₂ (21mg, 0.029mmol)。将混合物在 90℃ 加热 6 小时。然后将混合物冷却并用 EtOAc (100mL) 稀释, 用 H₂O (20mL×3)、盐水 (20mL) 洗涤, 干燥并浓缩。将残留物用色谱纯化 (PE:EA = 6:1) 得到 125mg 终产物 (收率: 71%)。LCMS (ESI) 计算的 [M+H]⁺: 602.0, 实测值: 602.1。

[0846] 步骤2. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (Y-3)。

[0847] 在氮气保护下向 4-(6-溴-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡

唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯(Y-2)(50mg, 0.083mmol)在二噁烷(5mL)中的溶液中加入4-溴-1-甲基-1H-咪唑(20mg, 0.1mmol)、 K_2CO_3 (30mg, 0.2mmol)和 $(PPh_3)_4Pd$ (10mg, 0.0083mmol)。将混合物经氮气保护并在85℃搅拌16小时。将溶液冷却, 浓缩, 并经制备性-HPLC纯化(ACN:H₂O)得到5mg产物(收率:7.2%)。LCMS(ESI)计算的 $[M+H]^+$:557, 实测值:557。

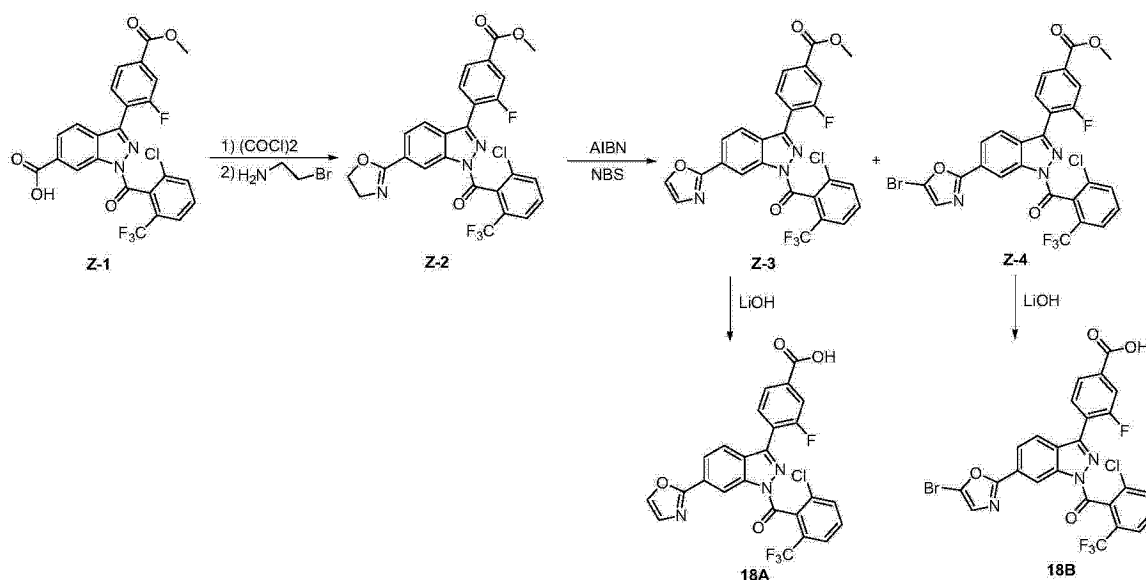
[0848] 步骤3. 制备4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸(17A)。

[0849] 向4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯(Y-3)(5mg, 0.009mmol)在THF(2mL)和H₂O(0.5mL)中的溶液中加入LiOH(1mg, 0.045mmol)。将混合物溶液在室温搅拌16小时, 经HCl(2N)酸化, 并用EtOAc(10mL×3)萃取。将有机层干燥, 浓缩, 并经制备性-HPLC纯化(ACN:H₂O)得到5mg终产物(收率:100%)。LCMS(ESI)计算的 $[M+H]^+$:543, 实测值:543。

[0850] 实施例18A: 制备4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(咪唑-2-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸(18A)

[0851] 方案Z

[0852]



[0853] 步骤1. 制备4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(4,5-二氢咪唑-2-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯(Z-2)。

[0854] 将1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-(2-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)-1H-吡唑-6-羧酸(Z-1)(286mg, 0.55mmol)和 $(COCl)_2$ (0.14mL, 1.65mmol)在DCM(5mL)和DMF(2滴)中的混合物在室温搅拌1小时。除去溶剂并将残留物溶于无水甲苯(5mL)。将所得的溶液加入至2-溴乙胺(86mg, 0.7mmol)和Et₃N(167mg, 1.65mmol)在无水甲苯(5mL)中的混合物中。将反应混合物在85℃搅拌3小时。蒸发溶剂并将残留物经快速色谱纯化(PE:DCM=1:10)得到预期产物Z-2。LCMS(ESI) $C_{26}H_{16}ClF_4N_3O_4$ $[M+H]^+$ 的计算值:546, 实测值:546。

[0855] 步骤2. 制备4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(咪唑-2-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯(Z-3)和步骤3. 制备4-(6-(5-溴咪

唑-2-基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯(Z-4)。
[0856] 在氩气下制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(4,5-二氢咪唑-2-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯(Z-2)(300mg, 0.55mmol)、AIBN(9mg, 0.055mmol) 和 NBS(587mg, 3.3mmol) 在 CCl_4 (15mL) 中的混合物, 并将反应混合物回流 12 小时。蒸发溶剂并将残留物在硅胶上经柱色谱纯化(用 PE:DCM = 1:4 洗脱)得到两个产物:

[0857] Z-3. (200mg, 66%)。LCMS(ESI) $\text{C}_{26}\text{H}_{14}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 544, 实测值: 544。

[0858] Z-4. LCMS(ESI) $\text{C}_{26}\text{H}_{13}\text{BrClF}_4\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 622, 实测值: 622。

[0859] 步骤 4. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(咪唑-2-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸(18A)。

[0860] 将 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(咪唑-2-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯(Z-3)(38mg, 0.07mmol) 和 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (16mg, 0.37mmol) 在 10mL THF 和 10mL 纯水混合物中的混合物在室温搅拌 2 小时。蒸发溶剂并将残留物溶于水中。加入 HCl(5% 在水中的溶液)直到 pH = 4-5。将析出的固体滤过, 用水(10mL) 和正己烷(10mL) 洗涤, 并干燥得到灰白色固体 18A(32mg, 93%)。LCMS(ESI): $\text{C}_{25}\text{H}_{12}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 530, 实测值: 530; ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 13.57(1H, s), 9.12(1H, s), 8.40(1H, s), 8.24-8.26(1H, d, J = 8Hz), 8.12-8.14(1H, d, J = 8Hz), 8.00-8.07(2H, m), 7.88-7.95(3H, m), 7.78-7.81(1H, m), 7.55(1H, s)。

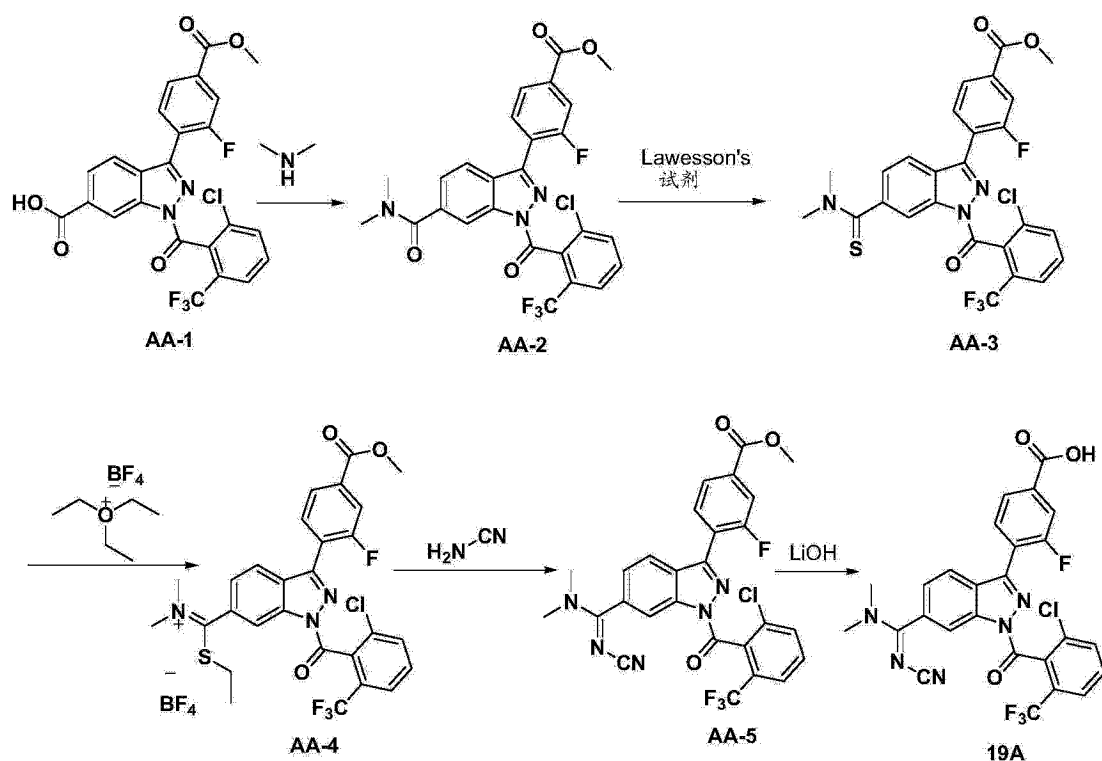
[0861] 步骤 5. 制备 4-(6-(5-溴咪唑-2-基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸(18B)。

[0862] 按照与合成化合物 18A 相同的方法, 但起始于 Z-4, 制备预期产物 18B。LCMS(ESI): $\text{C}_{25}\text{H}_{11}\text{BrClF}_4\text{N}_3\text{O}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 608, 实测值: 608; ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 13.57(1H, s), 9.05(1H, s), 8.19-8.21(1H, d, J = 8Hz), 8.12-8.14(1H, d, J = 8Hz), 8.05-8.06(1H, d, J = 4Hz), 8.00-8.02(1H, d, J = 8Hz), 7.93-7.95(1H, d, J = 8Hz), 7.86-7.88(2H, m), 7.77-7.80(1H, m), 7.61(1H, s)。

[0863] 实施例 19A: 制备 (E)-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(N'-氰基-N,N-二甲基胍基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸(19A)

[0864] 方案 AA

[0865]



[0866] 步骤1. 制备4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯(AA-2)。

[0867] 将1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-(2-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)-1H-吡唑-6-羧酸(AA-1)(250mg, 0.48mmol)、二甲基胺(2.0M在THF中的溶液, 0.36mL, 0.72mmol)、HATU(220mg, 0.58mmol)和Et₃N(0.13mL, 0.96mmol)在DCM(10mL)中的混合物在室温搅拌1小时。减压除去溶剂并将残留物在硅胶上经色谱纯化(PE:EA 1:1)得到预期产物, 其为白色固体(200mg, 86%)。LCMS(ESI)C₂₆H₁₈ClF₄N₃O₄[M+H]⁺的计算值: 548, 实测值: 548。

[0868] 步骤2. 制备4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(二甲基氨基硫代甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯(AA-3)。

[0869] 将4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯(AA-2)(240mg, 0.44mmol)和Lawesson试剂(360mg, 0.88mmol)在甲苯(10mL)中的混合物在100℃搅拌4小时。减压除去溶剂并将残留物在硅胶上经色谱纯化(PE:EA 5:1)得到预期产物, 其为黄色固体(180mg, 70%)。LCMS(ESI)C₂₆H₁₈ClF₄N₃O₃S[M+H]⁺的计算值: 564, 实测值: 564。

[0870] 步骤3. 制备4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-((二甲基氨基)(乙基硫基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯四氟硼酸盐(AA-4)。

[0871] 将4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(二甲基氨基硫代甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯(AA-3)(145mg, 0.26mmol)和三乙基氧鎓四氟硼酸盐(1.0M在DCM中的溶液, 0.31mL, 0.31mmol)在DCE(6mL)中的混合物在85℃搅拌过夜。减压除去溶剂得到粗产物, 其为黄色固体。粗产物无需进一步纯化即可在下一步中使用。LCMS(ESI)C₂₈H₂₃BClF₈N₃O₃S[M+H]⁺的计算值: 592, 实测值: 592。

[0872] 步骤4. 制备(E)-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(N'-氰基-N,N-二甲基甲脒基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯(AA-5)。

[0873] 将4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-((二甲基氨基)(乙基硫基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯(AA-4)(150mg, 0.26mmol)、氨基氰(37mg, 0.88mmol)和Et₃N(44mg, 0.44mmol)在MeOH(5mL)中的混合物在室温搅拌2小时。将所得的溶液用水(30mL)稀释并将水层用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用1N HCl溶液(20mL×1)、然后盐水(20mL×1)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩得到预期粗产物AA-5(160mg),其为黄色固体。LCMS(ESI)C₂₇H₁₈ClF₄N₅O₃[M+H]⁺的计算值:572,实测值:572。

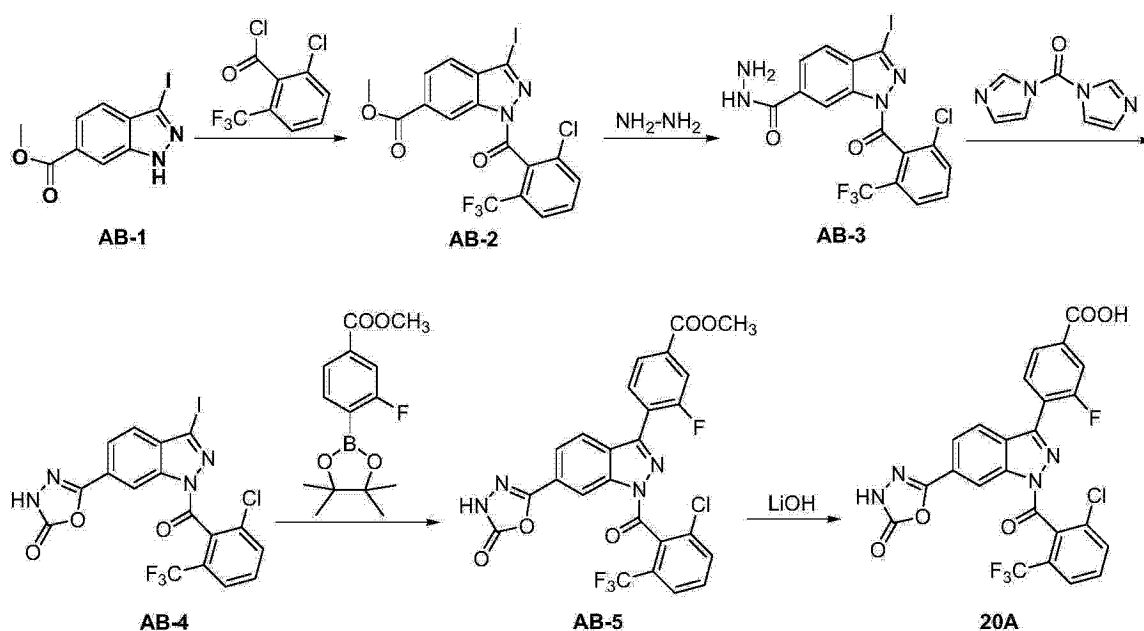
[0874] 步骤5. 制备(E)-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(N'-氰基-N,N-二甲基甲脒基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸(19A)。

[0875] 将(E)-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(N'-氰基-N,N-二甲基甲脒基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯(AA-5)(100mg, 0.18mmol)和LiOH(30mg, 0.72mmol)在THF(4mL)和H₂O(2mL)中的混合物在室温搅拌3小时。将反应混合物用H₂O(20mL)稀释。加入2M HCl溶液以调节pH为3并将水层用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL×1)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物用制备性HPLC纯化(乙腈-水系统)得到预期产物6,其为白色固体(50mg, 50%)。LCMS(ESI)C₂₆H₁₆ClF₄N₅O₃[M+H]⁺的计算值:558,实测值:558;¹HNMR(400MHz, MeOD) δ 8.68(1H, s), 8.15-8.18(1H, m), 7.93-7.98(2H, m), 7.87-7.91(2H, m), 7.77-7.81(1H, m), 7.72-7.76(1H, m), 7.61(1H, d, J = 8.4Hz), 3.37(3H, s), 3.09(3H, s)。

[0876] 实施例20A: 制备4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸(20A)

[0877] 方案AB

[0878]



[0879] 步骤1. 制备1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-碘-1H-吡啶-6-羧酸甲酯(AB-2)。

[0880] 向 3-碘-1H-吡啶-6-羧酸甲酯 (AB-1) (2g, 6.62mmol) 在无 水 DCM (60mL) 中的搅拌溶液中加入 2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰氯 (2.4g, 9.93mmol)、DMAP (161mg, 1.32mmol) 和 Et₃N (1.47mg, 14.57mmol)。将溶液在室温搅拌过夜。将溶液用 EtOAc (50mL) 稀释, 经硅藻土滤过并用 DCM (40mL) 洗涤。将合并的有机层用 H₂O (20mL)、盐水 (20mL) 洗涤, 并经无水 Na₂SO₄ 干燥。将溶液蒸发, 载入至硅胶柱上。进行 SGC (DCM), 得到 3.25g 产物。收率 98.5%。LCMS (ESI) C₁₇H₉ClF₃IN₂O₃ [M+H]⁺ 的计算值 :509, 实测值 :509。

[0881] 步骤 2. 制备 1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-碘-1H-吡啶-6-甲酰肼 (AB-3)。

[0882] 向 1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-碘-1H-吡啶-6-羧酸甲酯 (AB-2) (1000mg, 1.97mmol) 在乙醇 (40mL) 中的搅拌溶液中加入 NH₂NH₂·H₂O (0.31mL, 9.83mmol)。将溶液在回流温度搅拌过夜。LCMS 显示完全转化为产物。将溶液用 H₂O (100mL) 稀释, 并用 EtOAc (3×60mL) 萃取。将合并的有机层用洗 H₂O (2×20mL)、盐水 (30mL) 洗涤并经无水 Na₂SO₄ 干燥。将溶液蒸发, 载入至硅胶柱上。进行制备性-TLC (DCM), 得到 176mg 产物。收率 18%。LCMS (ESI) C₁₆H₉ClF₃IN₄O₂ [M+H]⁺ 的计算值 :509, 实测值 :509。

[0883] 步骤 3. 制备 5-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-碘-1H-吡啶-6-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮 (AB-4)。

[0884] 向 1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-碘-1H-吡啶-6-甲酰肼 (AB-3) (100mg, 0.196mmol) 在 THF (2mL) 中的搅拌溶液中加入 CDI (48mg, 0.294mmol) 和 Et₃N (30mg, 0.294mmol)。将溶液在室温搅拌过夜。将溶液用 H₂O (30mL) 稀释并用 EtOAc (2×30mL) 萃取, 并将有机层用 H₂O (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤并经无水 Na₂SO₄ 干燥。蒸发有机层, 载入至硅胶柱上。进行 SGC (PE/EA:2/1) 得到 60mg 产物, 收率 57%。LCMS (ESI) C₁₇H₇ClF₃IN₄O₃ [M+H]⁺ 的计算值 :535, 实测值 :535。

[0885] 步骤 4. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AB-5)。

[0886] 向微波管中加入 5-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-碘-1H-吡啶-6-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮 (AB-4) (60mg, 0.11mmol)、3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸甲酯 (44mg, 0.22mmol)、Pd(OAc)₂ (三聚体) (1.23mg, 0.01mmol)、s-Phos (4.4mg, 0.01mmol)、K₃PO₄ (80mg, 0.33mmol)、THF (1.5mL)、H₂O (0.3mL)。将溶液在氩气下在 110℃ 进行微波辐射 2 小时。LCMS 显示主要产物峰。将上层溶液滤过, 且无需进一步纯化即可在下一步中使用。LCMS (ESI) C₂₅H₁₃ClF₄N₄O₅ [M+H]⁺ 的计算值 :560, 实测值 :560。

[0887] 步骤 5. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (20A)。

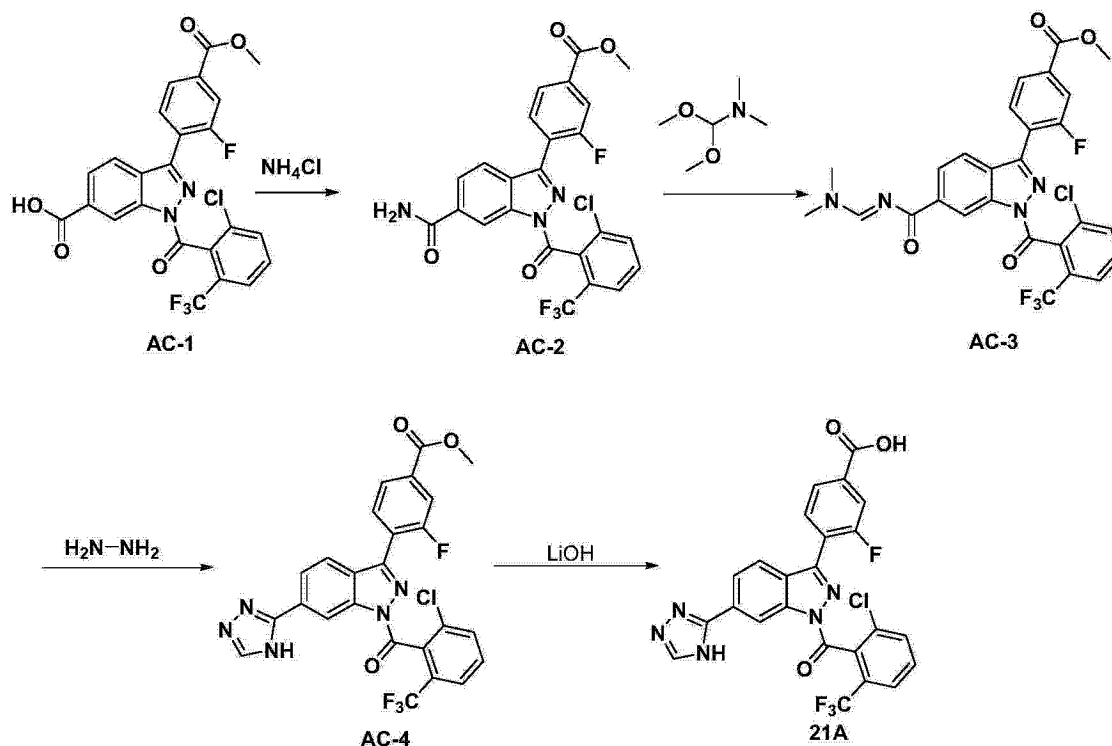
[0888] 向 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AB-5) (在步骤 4 中产生) 的搅拌溶液中加入 LiOH·H₂O (10mg, 0.4mmol) 和 H₂O (0.1mL)。将溶液搅拌过夜且 LCMS 显示主要产物峰。使用 1N HCl 将溶液调节至 pH = 3.0。收集上层有机层并将水层用 THF (3×1mL) 萃取。向合并的有机层中加入 0.5mL MeOH, 进行 Prep-HPLC (H₂O/ACN, 0.05% TFA) 得到 15mg 产物, 且两步的收率为 25%。LCMS (ESI) C₂₄H₁₁ClF₄N₄O₅ [M+H]⁺ 的计算值 :547, 实测值 :547。

^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 13.60 (1H, s), 13.00 (1H, s), 8.87 (1H, s), 8.15-8.07 (1H, m), 8.06-8.03 (3H, m), 8.02-8.00 (3H, m), 7.79-7.76 (1H, m).

[0889] 实施例 21A: 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸 (21A)

[0890] 方案 AC

[0891]



[0892] 步骤 1. 制备 4-(6-氨基甲酰基-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AC-2)。

[0893] 将 1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-(2-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)-1H-吡唑-6-羧酸 (AC-1) (95mg, 0.18mmol)、氯化铵 (14.3mg, 0.27mmol)、HATU (82mg, 0.22mmol) 和 Et_3N (76 μL , 0.54mmol) 在 DCM (5mL) 中的混合物在室温搅拌 1 小时。减压除去溶剂并将残留物在硅胶上经色谱纯化 (PE:EA 1:1) 得到预期产物, 其为白色固体 (60mg, 68%)。LCMS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 520, 实测值: 520。

[0894] 步骤 2. 制备 (E)-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-((二甲基氨基)亚甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AC-3)。

[0895] 将 4-(6-氨基甲酰基-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AC-2) (80mg, 0.15mmol) 和二甲氧基-N,N-二甲基甲胺 (92mg, 0.75mmol) 在 EtOAc (5mL) 中的混合物在 60 $^\circ\text{C}$ 搅拌过夜。减压除去溶剂得到粗产物, 其为白色固体。粗产物无需进一步纯化即可在下一步中使用。LCMS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{ClF}_4\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 575, 实测值: 575。

[0896] 步骤 3. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AC-4)。

[0897] 将 (E)-4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-((二甲基氨基)亚甲基氨基甲

酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AC-3) (100mg, 0.17mmol) 和胍 (27mg, 0.85mmol) 在 AcOH (5mL) 中的混合物在室温搅拌 2 小时。将所得的溶液用水 (30mL) 稀释。加入 NaHCO_3 固体以调节 pH 为 8 并将水层用 EtOAc (20mL $\times$ 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL $\times$ 1) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩得到预期产物, 其为白色固体 (50mg, 50%)。LCMS (ESI) $\text{C}_{25}\text{H}_{14}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值 :544, 实测值 :544。

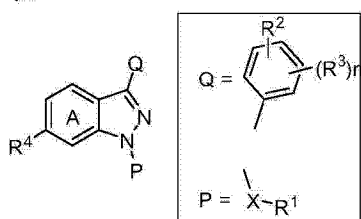
[0898] 步骤 4. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸 (21A)。

[0899] 将 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AC-4) (100mg, 0.18mmol) 和 LiOH (38mg, 0.90mmol) 在 THF (4mL) 和 H_2O (2mL) 中的混合物在 30 $^\circ\text{C}$ 搅拌 1 小时。将反应混合物用 H_2O (20mL) 稀释。加入 2M HCl 溶液以调节 pH 为 3 并将水层用乙酸乙酯 (20mL $\times$ 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL $\times$ 1) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残留物用制备性 HPLC 纯化 (乙腈-水系统) 得到预期产物 21A, 其为白色固体 (95mg, 96%)。LCMS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{12}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值 :530, 实测值 :530。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.32 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.02-8.05 (1H, m), 7.92-7.97 (2H, m), 7.86-7.90 (2H, m), 7.72-7.80 (2H, m)。

[0900] 显示于表 10 中的下述实施例按照与例如方案 AC 中的实施例 21A 所述的相似操作制备, 这可由有机合成领域的技术人员在本公开的基础上实现。

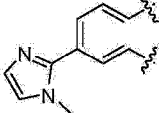
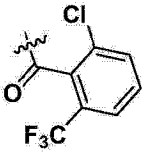
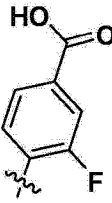
[0901] 表 10:

[0902]



实施例	化学名称	A 环	P	Q	LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 实测值
21B	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑				545

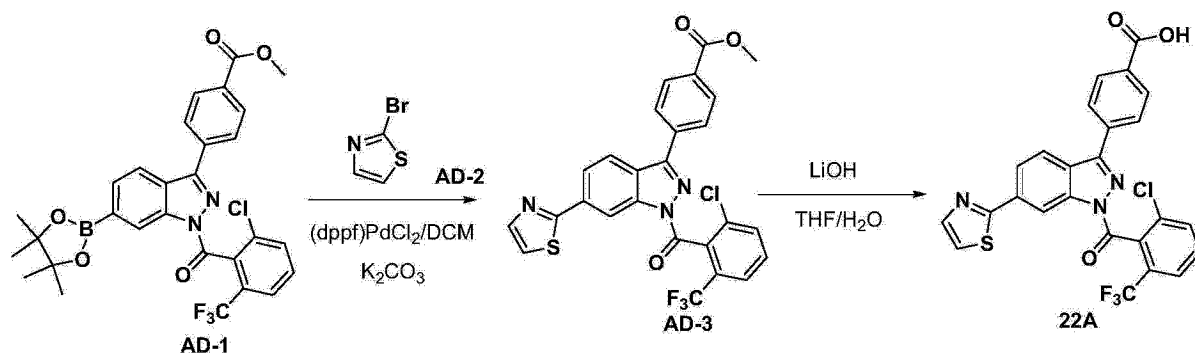
[0903]

	-2-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸				
21C	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸				543

[0904] 实施例 22A: 制备 4-(1-(2-氯-6-三氟苯甲酰基)-6-(咪唑-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸 (22A)

[0905] 方案 AD

[0906]



[0907] 步骤: 制备 4-(1-(2-氯-6-三氟苯甲酰基)-6-(咪唑-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸 (22A)。

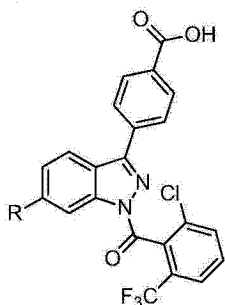
[0908] 向 1 打兰小瓶中加入 4-(1-(2-氯-6-三氟苯甲酰基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯 (AD-1) (20mg, 0.034mmol)、2-溴咪唑 (AD-2) (0.051mmol)、碳酸钾 (0.093mL, 2M)、1-1'-二(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)二氯甲烷加合物 (5.59mg, 6.84μmol) 和 1,4-二噁烷 (1mL)。将容器用氩气冲洗并在 90℃ 搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩。将剩余的残留物溶于 1:1DCM/ 甲醇溶液 (1mL) 中, 然后加入 SiliaBond DMT 树脂 (78mg, 0.045mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。然后将混合物滤过并减压浓缩。然后加入氢氧化锂 (1M, 0.186mL)、甲醇 (0.25mL) 和 THF (0.5mL) 并将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩。然后将反应混合物用 1.0mL DMSO 稀释, 滤过, 并在 Waters X-Bridge C-18 柱上经质量引发的反相 HPLC 纯化 (用 1% 三氟乙酸缓冲水 / 乙腈梯度洗脱), 得到预期产物 (5mg, 18% 经历两步)。LCMS (ESI) $C_{24}H_{13}ClFN_3O_3S[M+H]^+$ 的计算值: 478, 实测值: 478。

[0909] 显示于表 11 中的下述实施例按照与例如方案 AD 中的实施例 22A 所述的相似操作

制备,这可由有机合成领域的技术人员在本公开的基础上实现。

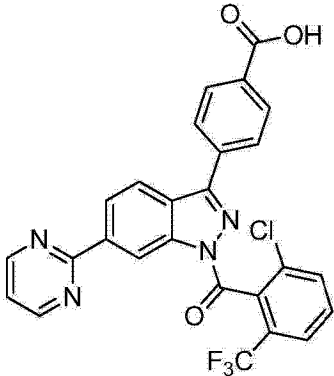
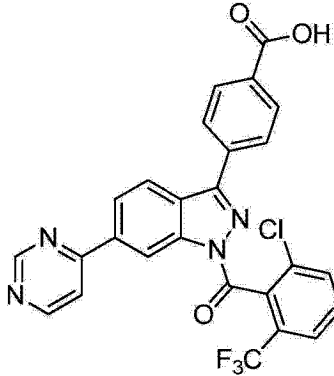
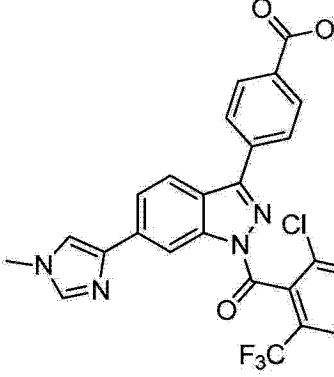
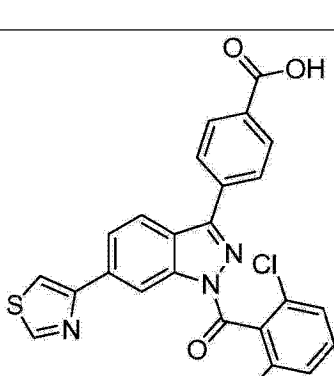
[0910] 表 11:

[0911]

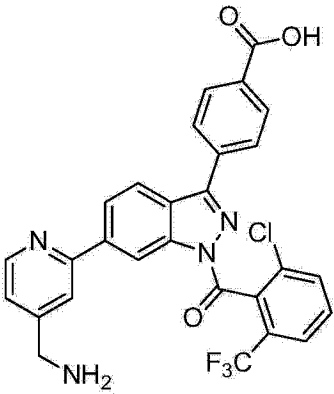
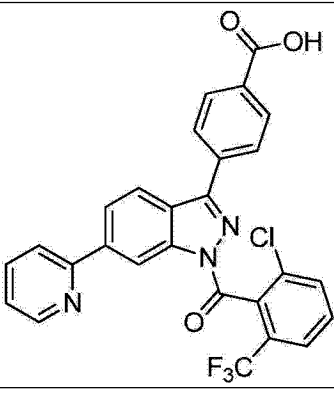
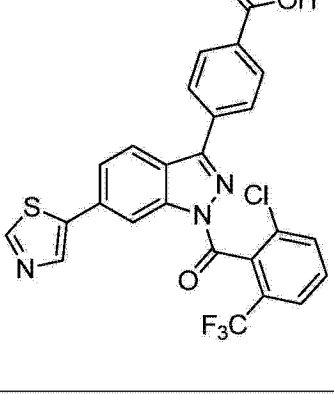


实施例	化学名称	结构	LCMS [M+H] ⁺ 计算值/实测值
22B	4-[1-{[2- 氯 -6-(三氟甲基) 苯基] 羧 基}-6-(1-甲基 -1H-咪唑-5- 基)-1H-吡唑 -3-基]苯甲酸		475/475
22C	4-[1-{[2- 氯 -6-(三氟甲基) 苯基] 羧 基}-6-(5-甲基 噻吩-3- 基)-1H-吡唑 -3-基]苯甲酸		491/491

[0912]

22D	4-(1-{[2- 氯 -6-(三氟甲基) 苯基]羰基}-6- 嘧啶-2-基 -1H-吡唑-3- 基)苯甲酸		473/473
22E	4-(1-{[2- 氯 -6-(三氟甲基) 苯基]羰基}-6- 嘧啶-4-基 -1H-吡唑-3- 基)苯甲酸		473/473
22F	4-[1-{[2- 氯 -6-(三氟甲基) 苯基]羰 基}-6-(1-甲基 -1H-咪唑-4- 基)-1H-吡唑 -3-基]苯甲酸		475/475
22G	4-[1-{[2- 氯 -6-(三氟甲基) 苯基]羰 基}-6-(1,3-噻 唑-4-基)-1H- 吡唑-3-基]苯 甲酸		478/478

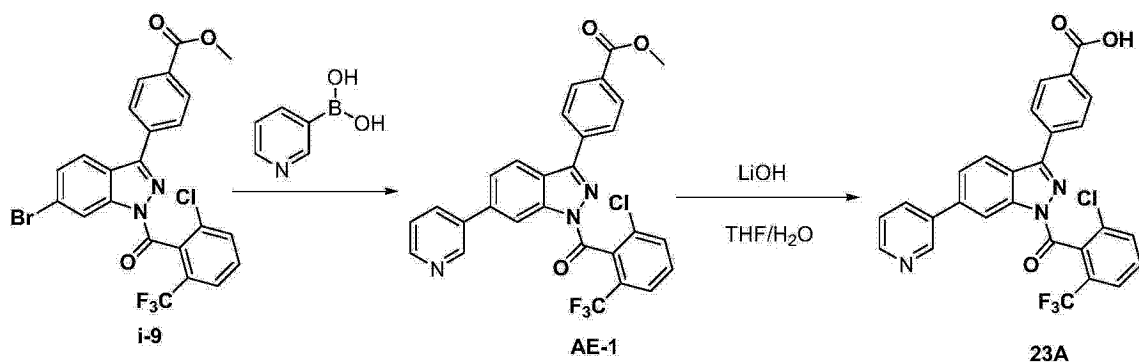
[0913]

22H	4-(6-[4-(氨基甲基)吡啶-2-基]-1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羰基}-1H-吡唑-3-基)苯甲酸		501/501
22I	4-(1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羰基}-6-吡啶-2-基-1H-吡唑-3-基)苯甲酸		472/472
22J	4-[1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羰基}-6-(1,3-噻唑-5-基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸		478/478

[0914] 实施例 23A: 制备 4-(1-(2-氯-6-三氟苯甲酰基)-6-(噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸 (23A)

[0915] 方案 AE

[0916]



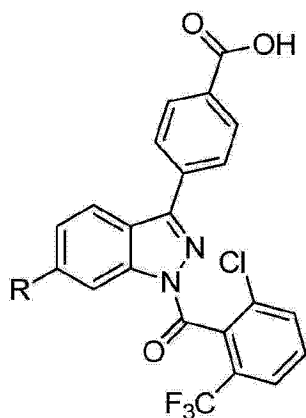
[0917] 步骤1: 制备 4-(1-(2-氯-6-三氟苯甲酰基)-6-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸 (23A)。

[0918] 向 1 打兰小瓶中加入 4-(6-溴-1-(2-氯-6-三氟苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯 (i-9) (20mg, 0.037mmol)、吡啶-3-基硼酸 (6.9mg, 0.056mmol)、碳酸钾 (2M, 0.093mL, 0.186mmol)、1-1'-二(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯 (II) 二氯甲烷加合物 (6.07mg, 7.44μmol) 和 1,4-二噁烷 (1mL)。将容器用氩气冲洗并在 90℃ 搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩。将剩余的残留物溶于 1:1 DCM/ 甲醇溶液 (1mL) 中, 然后加入 SiliaBond DMT 树脂 (78mg, 0.045mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。然后将混合物滤过并减压浓缩。然后加入氢氧化锂 (1M, 0.186mL)、甲醇 (0.25mL) 和 THF (0.5mL) 并将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩。然后将反应混合物用 1.0mL DMSO 稀释, 滤过, 并在 Waters X-Bridge C-18 柱上经质量引发的反相 HPLC 纯化 (用 1% 三氟乙酸缓冲水 / 乙腈梯度洗脱), 得到预期产物。LCMS (ESI) $C_{26}H_{15}ClFN_3O_3$ $[M+H]^+$ 的计算值: 472, 实测值: 472。 1H NMR δ (ppm) (DMSO- d_6): 7.66 (1H, t, $J = 6.33$ Hz), 7.85 (1H, t, $J = 8.15$ Hz), 7.99-7.98 (6H, m), 8.08 (2H, d, $J = 8.17$ Hz), 8.37 (2H, d, $J = 8.35$ Hz), 8.71 (1H, d, $J = 4.84$ Hz), 8.78 (1H, s), 9.09 (1H, s)。

[0919] 显示于表 12 中的下述实施例按照与例如方案 AE 中的实施例 23A 所述的相似操作制备, 这可由有机合成领域的技术人员在本公开的基础上实现。

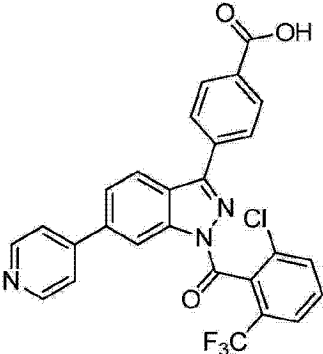
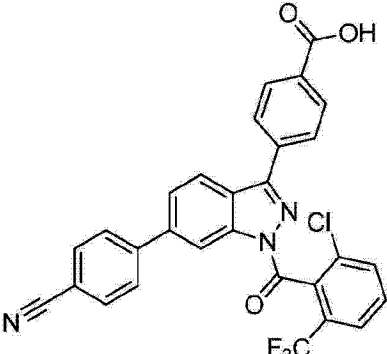
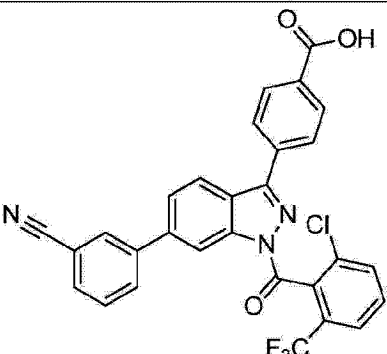
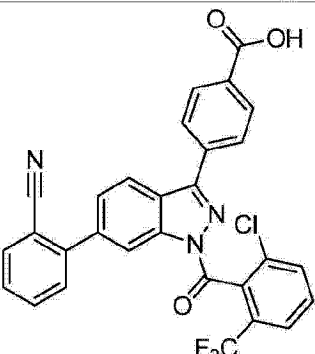
[0920] 表 12:

[0921]

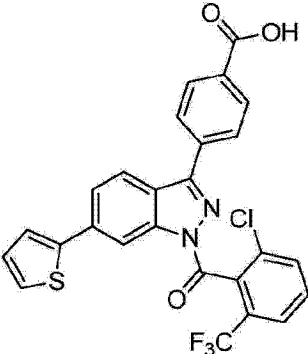
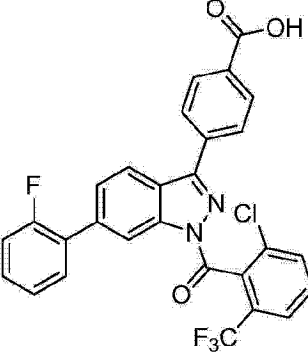
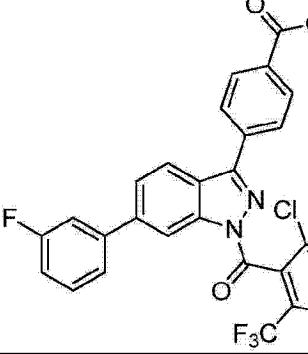
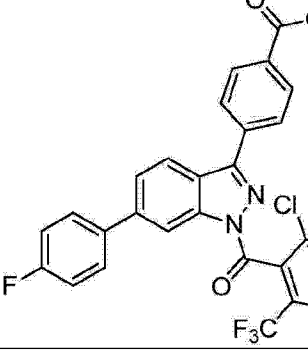


实施例	化学名称	结构	LCMS [M+H] ⁺ 实测值
-----	------	----	-----------------------------------

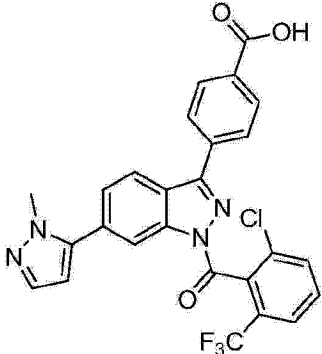
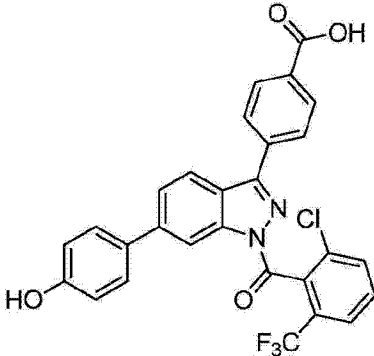
[0922]

23B	4-(1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羧基}-6-吡啶-4-基-1H-吲唑-3-基)苯甲酸		472
23C	4-[1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羧基}-6-(4-氰基苯基)-1H-吲唑-3-基]苯甲酸		496
23D	4-[1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羧基}-6-(3-氰基苯基)-1H-吲唑-3-基]苯甲酸		496
23E	4-[1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羧基}-6-(2-氰基苯基)-1H-吲唑-3-基]苯甲酸		496

[0923]

23F	4-(1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羧基}-6-噻吩-2-基-1H-吡唑-3-基)苯甲酸		477
23G	4-[1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羧基}-6-(2-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸		489
23H	4-[1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羧基}-6-(3-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸		489
23I	4-[1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羧基}-6-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸		489

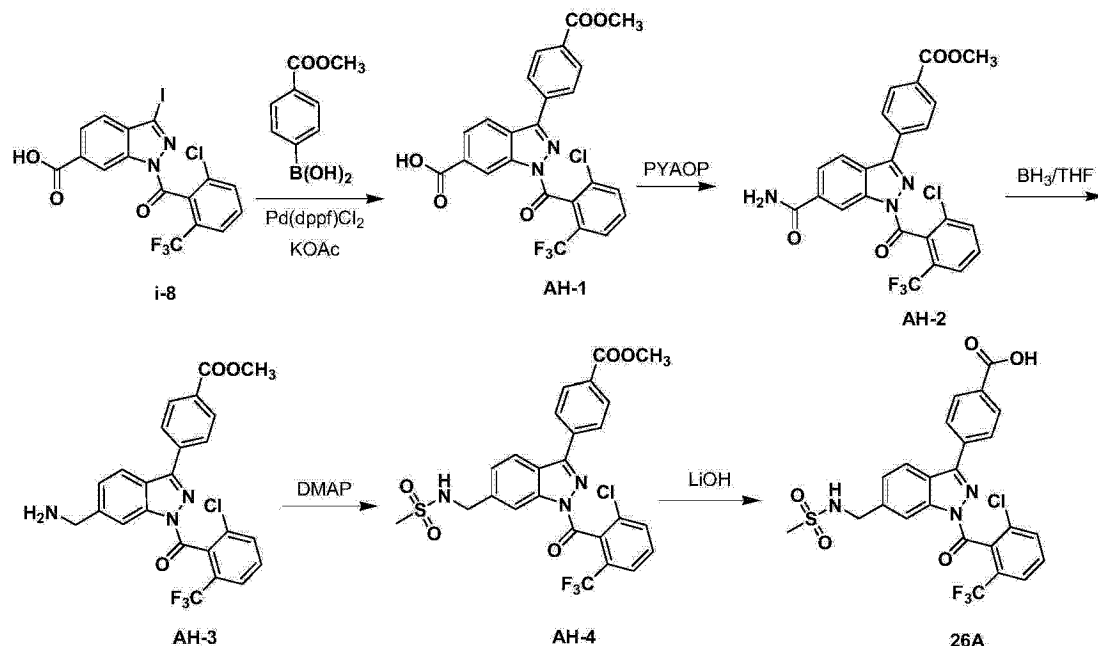
[0924]

23J	4-[1-{[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]羧基}-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸		475
23K	4-(1-(2-氯-6-三氟苯甲酰基)-6-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯		487

[0925] 实施例 26A: 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(甲基磺酰氨基甲基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酸 (26A)

[0926] 方案 AH

[0927]



[0928] 步骤 1. 制备 1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-(4-(甲氧基-羰基)苯基)-1H-吡唑-6-羧酸 (AH-1)。

[0929] 将 i-8 (300mg, 0.61mmol)、4-(甲氧基羰基)苯基硼酸 (165mg, 0.92mmol)、 Pd(dppf)Cl_2 (50mg, 0.061mmol) 和 KOAc (181mg, 1.83mmol) 在 10mL 二噁烷和 2mL 纯水中的混合物在微波下加热至 95°C 且保持 2 小时。然后将反应混合物用 EtOAc (50mL) 稀释, 用盐

水 (50mL x 2) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 并经硅胶柱纯化 ($\text{PE}/\text{EtOAc} = 20/1$) 得到白色固体 (180mg; 59%)。LCMS (ESI): $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_5$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 503. 1, 实测值: 503. 1。

[0930] 步骤 2. 制备 4-(6-(氨基甲酰基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)-苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基) 苯甲酸甲酯 (AH-2)。

[0931] 将化合物 AH-1 (100mg, 0. 2mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (15mL) 中。加入 NH_4Cl (13mg, 0. 24mmol)、PYAOP (208mg, 0. 4mmol) 并将混合物在室温搅拌 2 分钟。加入 TEA (0. 16mL, 1. 08mmol) 并将混合物在室温搅拌 2 小时。然后将反应混合物用 EtOAc (20mL) 稀释, 用盐水 (20mL x 2) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩得到白色固体 AH-2 (90mg; 90%)。LCMS (ESI): $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 502, 实测值: 502。

[0932] 步骤 3. 制备 4-(6-(氨基甲基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基) 苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基) 苯甲酸甲酯 (AH-3)。

[0933] 在氩气下将化合物 AH-2 (90mg, 0. 18mmol) 溶于无水 THF (20mL) 中, 加入 BH_3 THF (0. 9mL, 0. 9mmol), 并将混合物回流 12 小时。加入 MeOH 以淬灭过量的 BH_3 。将混合物蒸发并获得白色固体 (75mg)。LCMS (ESI): $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_3$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 488. 1, 实测值: 488. 1。

[0934] 步骤 4. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基) 苯甲酰基)-6-(甲基磺酰氨基甲基)-1H-吡啶-3-基) 苯甲酸甲酯 (AH-4)。

[0935] 向 50mL 圆底烧瓶中加入化合物 AH-3 (100mg, 0. 2mmol)、甲磺酰氯 (23mg, 0. 2mmol) 和 CH_2Cl_2 (10mL)。在室温搅拌 3 分钟后, 缓慢加入 TEA (0. 1mL, 0. 6mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。然后将混合物倒入 30mL 水中, 并分离下层 (有机) 和上层 (水) 相。将水相用 CH_2Cl_2 (20mL x 2) 萃取。将合并的有机相先后用水 (20mL x 2) 和 10mL 盐水洗涤。将有机相经无水硫酸钠干燥, 滤过并减压浓缩得到固体 (22mg)。LCMS (ESI): $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 566. 1, 实测值: 566. 1。

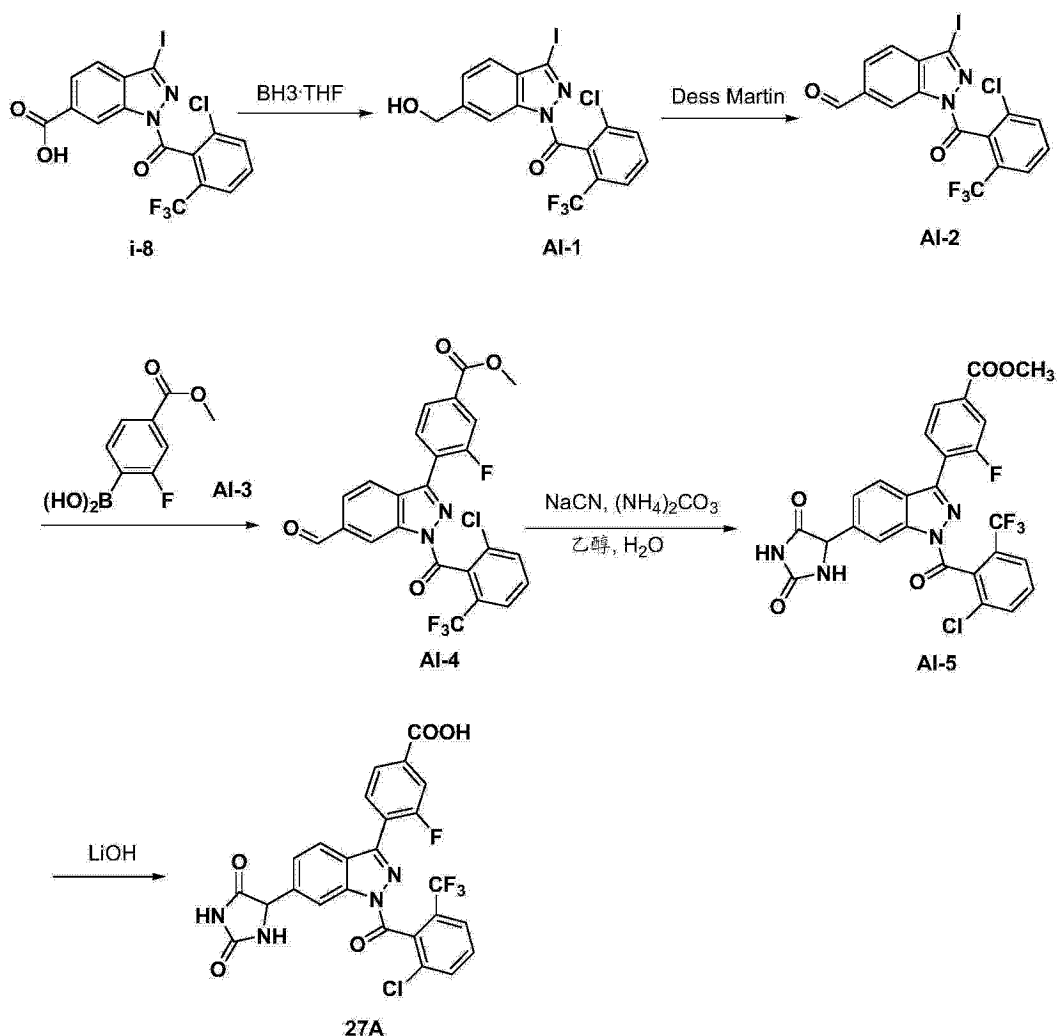
[0936] 步骤 5. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基) 苯甲酰基)-6-(甲基-磺酰氨基甲基)-1H-吡啶-3-基) 苯甲酸 (26A)。

[0937] 将 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基) 苯甲酰基)-6-(甲基磺酰氨基甲基)-1H-吡啶-3-基) 苯甲酸甲酯 (AH-4) (22mg, 0. 04mmol) 和 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (8mg, 0. 19mmol) 在 10mL THF 和 10mL 纯水中的混合物在室温搅拌 2 小时。蒸发溶剂并将残留物溶于水中。加入 HCl (5% 水中的溶液) 直到 pH 为 4-5。将析出的固体滤过, 用水和正己烷洗涤, 并干燥得到灰白色固体 15mg (80%)。LCMS (ESI): $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 552. 1, 实测值: 552. 1; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8. 59 (s, 1H), 8. 23-8. 25 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 8. 09-8. 11 (d, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 8. 04-8. 06 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 7. 99-8. 01 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 7. 94-7. 96 (d, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 7. 86-7. 90 (m, 2H), 7. 64-7. 66 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 4. 46-4. 48 (d, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 2. 99 (s, 3H)。

[0938] 实施例 27A: 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基) 苯甲酰基)-6-(2, 5-二氧代咪唑烷-4-基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (27A)

[0939] 方案 AI

[0940]



[0941] 步骤1. 制备(2-氯-6-(三氟甲基)苯基)(6-(羟基甲基)-3-碘-1H-吲唑-1-基)甲酮(AI-1)。

[0942] 向1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-碘-1H-吲唑-6-羧酸(i-8)(2.00g, 4.0mmol)在THF(60mL)中的搅拌溶液中加入 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (20mL, 20mmol)。将溶液回流过夜。将溶液蒸发并获得2.5g固体,其无需进一步纯化即可在下一步中使用。LCMS(ESI) $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{IN}_2\text{O}_2$ [M+H]⁺的计算值:480.7,实测值:480.9。

[0943] 步骤2. 制备1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-碘-1H-吲唑-6-甲醛(AI-2)。

[0944] 向(2-氯-6-(三氟甲基)苯基)(6-(羟基甲基)-3-碘-1H-吲唑-1-基)甲酮(AI-1)(2.5g, 0.52mmol)在DCM(160mL)中的搅拌溶液中加入Dess-Martin高碘烷(3.7g, 0.78mmol)。将溶液搅拌1小时。将混合物滤过,并将滤液用 H_2O (100mL)和盐水(100mL)洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。然后将溶剂蒸发并用柱色谱纯化(EtOAc/己烷=1/10)得到1.2g产物。两步收率60%。LCMS(ESI) $\text{C}_{16}\text{H}_7\text{ClF}_3\text{IN}_2\text{O}_2$ [M+H]⁺的计算值:478.7,实测值:479.0。

[0945] 步骤3. 制备4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-甲酰基-1H-吲唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯(AI-4)。

[0946] 向微波管中加入1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-碘-1H-吲唑-6-甲醛

(AI-2) (400mg, 0.83mmol)、2-氟-4-(甲氧基羰基)苯基硼酸 (AI-3) (320mg, 1.66mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 三聚体 (28mg, 0.125mmol)、 K_3PO_4 (600mg, 2.5mmol)、s-Phos (100mg, 0.25mmol)、THF (8mL)、 H_2O (2mL)。将混合物在 110℃微波辐射 2 小时并将化合物进行制备性-HPLC 纯化。得到 178mg 产物, 收率为 40%。LCMS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{13}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 505, 实测值: 505。

[0947] 步骤 4. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2,5-二氧代咪唑烷-4-基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AI-5)。

[0948] 向微波管中加入 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-甲酰基-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AI-4) (100mg, 0.20mmol)、NaCN (19.6mg, 0.40mmol)、 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (76.8mg, 0.8mmol)、乙醇 (0.8mL) 和 H_2O (0.8mL)。将混合物在氩气下在 110℃微波辐射 2 小时。将混合物滤过, 并且所得的产物无需进一步纯化即可在下一步中使用。LCMS (ESI) $\text{C}_{26}\text{H}_{15}\text{ClF}_4\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 575, 实测值: 575。

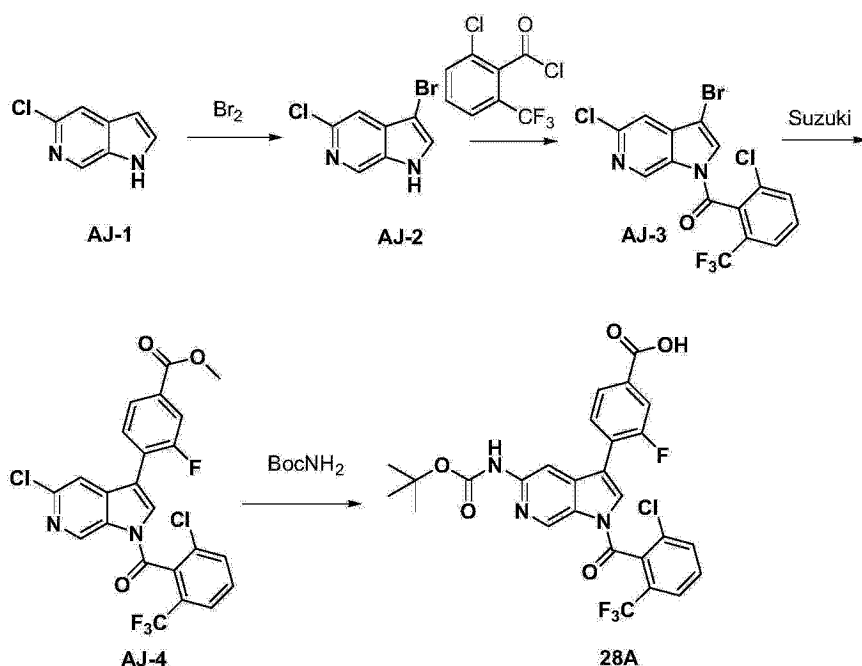
[0949] 步骤 5. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2,5-二氧代咪唑烷-4-基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (27A)。

[0950] 向如上制备的 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2,5-二氧代咪唑烷-4-基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AI-5) 的搅拌溶液中加入 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (60mg, 1.5mmol) 和 H_2O (0.1mL)。将溶液搅拌过夜。使用 1N HCl 将溶液调节至 $\text{pH} = 3.0$ 。将反应混合物用 THF (1mL x 3) 萃取。向合并的有机层中加入 0.5mL MeOH, 进行制备性-HPLC 纯化 ($\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$, 0.05% TFA) 得到 5mg 产物, 且两步收率为 4.5%。LCMS (ESI) $\text{C}_{25}\text{H}_{13}\text{ClF}_4\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 561, 实测值: 561; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.60 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56-7.98 (m, 3H), 7.93-7.88 (m, 3H), 7.84-7.75 (d, 1H), 7.73-7.60 (d, 1H)。

[0951] 实施例 28A: 制备 4-(5-(叔丁氧基羰基氨基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡咯并 [2,3-c] 吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (28A)。

[0952] 方案 AJ

[0953]



[0954] 步骤 1. 3-溴-5-氯-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶 (AJ-2)。

[0955] 在室温向 5-氯-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶 (AJ-1) (2.0g, 13.3mmol) 在无水 DMF (80mL) 中的搅拌溶液中逐滴加入 Br₂ (0.68mL, 13.3mmol)。将溶液在室温搅拌一小时。将溶液用 10% Na₂S₂O₃ 溶液 (100mL) 淬灭并用 H₂O (400mL) 稀释。将水层用 EtOAc (100mL x 4) 萃取并将合并的有机层用 H₂O (50mL x 3) 和盐水 (50mL x 3) 洗涤并经无水 Na₂SO₄ 干燥。将溶液蒸发并真空干燥, 且收集得到 2.9g 产物 (95%)。LCMS (ESI) C₇H₄BrClN₂[M+H]⁺ 的计算值: 231, 实测值: 231。

[0956] 步骤 2. (3-溴-5-氯-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)(2-氯-6-(三氟-甲基)苯基)甲酮 (AJ-3)。

[0957] 向 3-溴-5-氯-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶 (AJ-2) (2.9g, 12.6mmol) 在无水 DMF (100mL) 中的搅拌溶液中加入 2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰氯 (4.6g, 18.9mmol) 和 NaH (60%) (1g, 25.2mmol)。将溶液在室温搅拌 2 小时。将溶液用 H₂O (400mL) 淬灭。将混悬液用 EtOAc (150mL x 3) 萃取。将合并的有机层用 H₂O (100mL x 2) 和盐水 (100mL x 2) 洗涤并经无水 Na₂SO₄ 干燥。将溶液蒸发并真空干燥, 且得到 5.7g 产物。LCMS (ESI) C₁₅H₆BrCl₂F₃N₂O[M+H]⁺ 的计算值: 437, 实测值: 437。

[0958] 步骤 3. 4-(5-氯-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AJ-4)。

[0959] 向微波管中加入 (3-溴-5-氯-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)(2-氯-6-(三氟甲基)苯基)-甲酮 (AJ-3) (650mg, 1.5mmol)、2-氟-4-(甲氧基羰基)苯基硼酸 (450mg, 2.25mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (73mg, 0.10mmol)、KOAc (300mg, 3.0mmol) 和二噁烷 (12mL)。将混合物在 110℃ 微波辐射三小时并经硅藻土滤过。蒸发溶剂, 并将粗产物用柱色谱纯化 (DCM/己烷: 1/1) 得到 450mg 产物 (收率 60%)。LCMS (ESI) C₂₃H₁₂Cl₂F₄N₂O₃[M+H]⁺ 的计算值: 511, 实测值: 511。

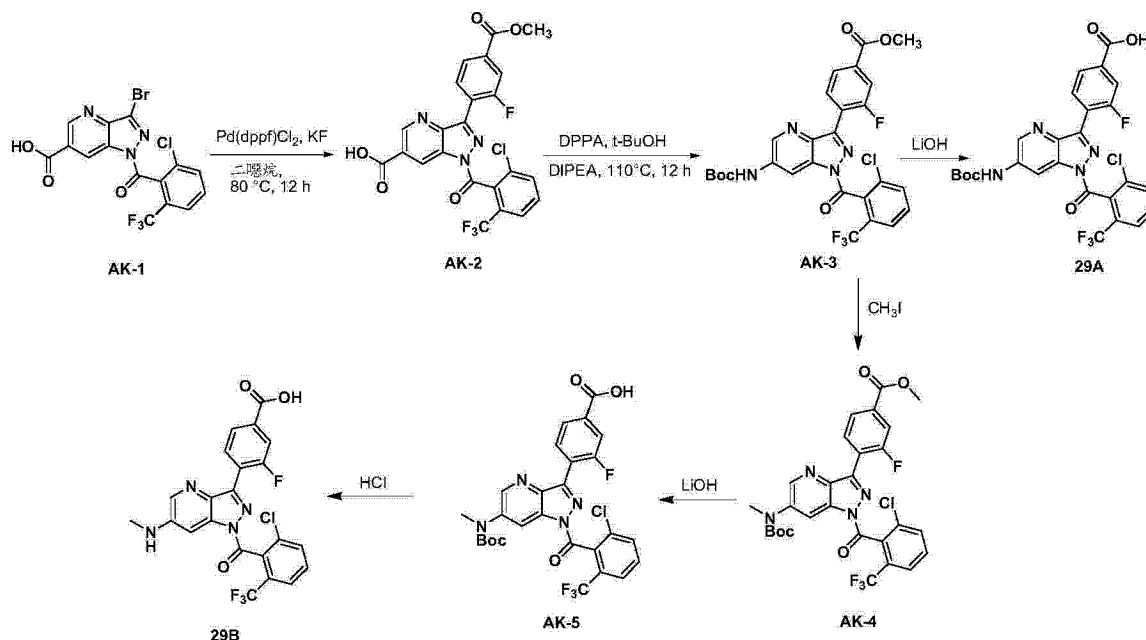
[0960] 步骤 4. 4-(5-(叔丁氧基羰基氨基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (28A)。

[0961] 向微波管中加入 4-(5-氯-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸(AJ-4)(50mg, 0.1mmol)、BocNH₂(35mg, 0.3mmol)、NaOH(20mg, 0.5mmol)、Pd(OAc)₂(4mg, 0.02mmol)、xant-Phos(20mg, 0.04mmol)、二噁烷(1mL)和 H₂O(0.05mL)。将混合物在 90℃微波辐射 1 小时。滤过和蒸发后,将粗产物进行制备性-HPLC 纯化,得到 5mg 标题产物(收率 17%)。LCMS(ESI)C₂₇H₂₀ClF₄N₃O₅[M+H]⁺的计算值:578, 实测值:578; ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.40(bs, 1H), 10.00(s, 1H), 9.37(s, 1H), 8.02 ~ 8.09(m, 3H), 7.88 ~ 7.93(m, 3H), 7.81 ~ 7.84(d, 1H), 7.70 ~ 7.74(m, 1H), 1.48(s, 9H)。

[0962] 实施例 29A: 制备 4-(6-(叔丁氧基羰基氨基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸(29A)和 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(甲基氨基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸(29B)

[0963] 方案 AK

[0964]



[0965] 步骤 1. 制备 1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-(2-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-羧酸(AK-2)。

[0966] 向 3-溴-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-羧酸(AK-1)(224mg, 0.5mmol)、硼酸(128mg, 0.60mmol)、PdCl₂(dppf)₂(48mg, 0.05mmol)和 KF(90mg, 1.5mmol)的混合物中加入二噁烷(25mL)和 H₂O(0.5mL),并将混合物在 90℃在氩气下加热 16 小时。将混合物冷却,并用 CH₂Cl₂(80mL)稀释。分离有机层,用盐水洗涤,经 Na₂SO₄干燥,并浓缩。将残留物经制备性-TLC 纯化(EtOAc)得到 220mg(85%)的标题化合物,其为白色固体。LCMS(ESI)C₂₃H₁₂ClF₄N₃O₅[M+H]⁺的计算值:522.1, 实测值:522.1。

[0967] 步骤 2. 制备 4-(6-(叔丁氧基羰基氨基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯(AK-3)。

[0968] 将 1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-(2-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-羧酸(AK-2)(50mg, 0.1mmol)、DPPA(41mg, 0.15mmol)、

DIPEA (38mg, 0.3mmol) 和 t-BuOH (10mL) 的混合物在 90℃ 在氩气下加热 16 小时。将混合物冷却, 并用 CH₂Cl₂ (80mL) 稀释。分离有机层, 用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩。将残留物经制备性 -TLC 纯化 (EtOAc) 得到 38mg (64%) 的标题化合物, 其为白色固体。LCMS (ESI) C₂₇H₂₁ClF₄N₄O₅ [M+H]⁺ 的计算值 :593.1, 实测值 :593.1。

[0969] 步骤 3. 制备 4-(6-(叔丁氧基羰基氨基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并 [4,3-b] 吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (29A)。

[0970] 向 4-(6-(叔丁氧基羰基氨基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并 [4,3-b] 吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AK-3) (80mg, 0.14mmol) 的搅拌溶液中加入 THF (5.0mL)、H₂O (1.0mL) 和 LiOH·H₂O (57mg, 1.4mmol) 并将溶液在室温搅拌过夜。使用 1N HCl 将溶液调节至 pH = 4.0, 倒入 THF (30mL), 并用盐水 (20mL) 洗涤。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥并蒸发溶剂。将残留物进行制备性 -HPLC 纯化, 得到 60mg 标题产物, 收率 :73%。LCMS (ESI) 的 C₂₆H₁₉ClF₄N₄O₅ [M+H]⁺ 计算值 :579.1, 实测值 :579.1; ¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 13.75 (bs, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.81-8.81 (d, 1H), 8.34 (t, 1H), 7.98 (m, 5H), 1.55 (s, 9H)。

[0971] 步骤 4. 制备 4-(6-(叔丁氧基羰基(甲基)氨基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并 [4,3-b] 吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AK-4)。

[0972] 历时 5 分钟向 4-(6-(叔丁氧基羰基氨基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并 [4,3-b] 吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AK-3) (300mg, 0.5mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液中按份加入 NaH (81mg, 2mmol, 60%), 并将混合物在 0℃ 搅拌 1 小时。经注射器逐滴加入 CH₃I (108mg, 0.76mmol) 在 THF (1mL) 中的溶液, 将反应混合物在 0℃ 搅拌 12 小时, 并用冰水淬灭, 并将水层用 CH₂Cl₂ (50mL x 3) 萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱纯化 (戊烷/EtOAc = 10/1) 得到 280mg (91%) 的标题化合物。LCMS (ESI) C₂₈H₂₃ClF₄N₄O₅ [M+H]⁺ 的计算值 :607, 实测值 :607。

[0973] 步骤 5. 制备 4-(6-(叔丁氧基羰基(甲基)氨基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并 [4,3-b] 吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (AK-5)。

[0974] 向 4-(6-(叔丁氧基羰基(甲基)氨基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并 [4,3-b] 吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AK-4) (85mg, 0.14mmol) 的搅拌溶液中加入 THF (5.0mL)、H₂O (1.0mL) 和 LiOH·H₂O (57mg, 1.4mmol), 并将溶液在室温搅拌过夜。使用 1N HCl 将溶液调节至 pH = 4.0, 倒入 THF (30mL), 并用盐水 (20mL) 洗涤。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥并将有机溶剂蒸发。将残留物进行制备性 HPLC 纯化, 得到 61mg 产物, 收率 :71%。LCMS (ESI) C₂₇H₂₁ClF₄N₄O₅ [M+H]⁺ 的计算值 :593.1, 实测值 :593.1。

[0975] 步骤 6. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(甲基-氨基)-1H-吡唑并 [4,3-b] 吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (28B)。

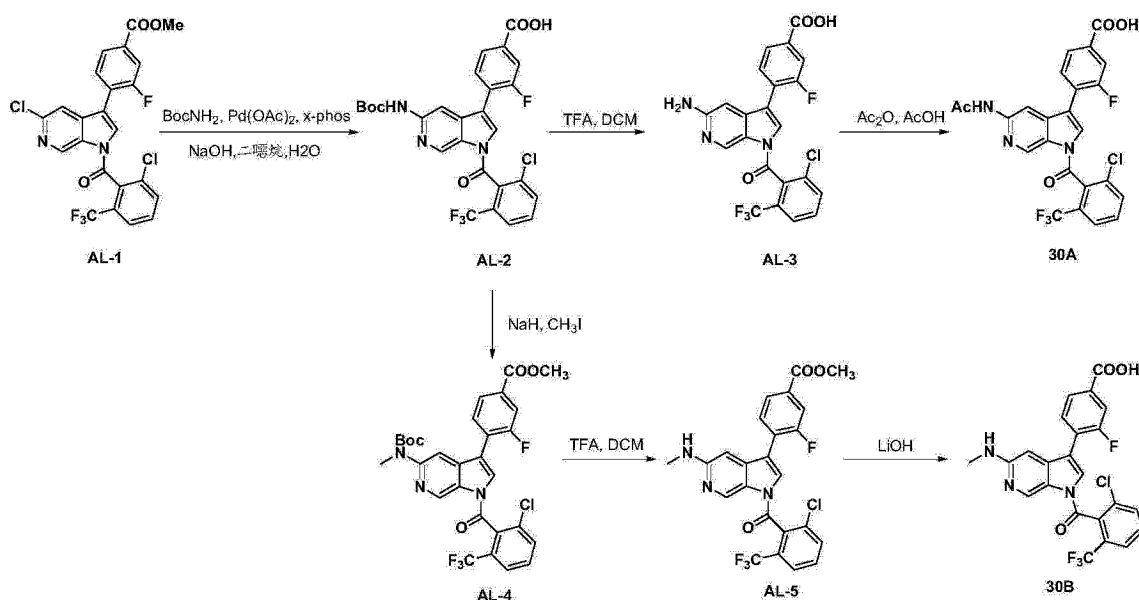
[0976] 向 4-(6-(叔丁氧基羰基(甲基)氨基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并 [4,3-b] 吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (AK-5) (100mg, 0.17mmol) 的搅拌溶液中加入 THF (5.0mL) 和 6N HCl (4mL) 并将溶液在室温搅拌 4 小时。使用 2N NaOH 将溶液调节至 pH = 4.0, 倒入 THF (30mL), 并用盐水 (20mL) 洗涤。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 将有机溶剂蒸发并将残留物经制备性 -HPLC 纯化得到 20mg 预期产物。收率 25%。LCMS (ESI) C₂₂H₁₃ClF₄N₄O₃ [M+H]⁺ 的计算值 :493.1, 实测值 :493.1; ¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 13.74 (bs, 1H), 8.328 (s, 1H), 8.268 (t, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.74 (

m, 1H), 7.19(d, 1H), 2.87(d, 1H).

[0977] 实施例 30A: 制备 4-(5-乙酰氨基-1-(2-氯-6-(三氟甲基)-苯甲酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (30A) 和 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)-苯甲酰基)-5-(甲基氨基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (30B)

[0978] 方案 AL

[0979]



[0980] 步骤 1. 4-(5-(叔丁氧基羰基氨基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)-苯甲酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (AL-2)。

[0981] 向 4-(5-氯-1-(2-氯-6-(三氟甲基)-苯甲酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AL-1) (550mg, 1.1mmol) 在二噁烷 (14mL) 和水 (0.5mL) 中的搅拌溶液中加入 BocNH₂ (389mg, 3.3mmol)、Pd(OAc)₂ (50mg, 0.22mmol)、xant-phos (256mg, 0.44mmol) 和 NaOH (222mg, 5.5mmol)。将混合物在氩气下在 90℃ 在微波反应器中搅拌 1 小时。将混合物滤过并蒸发, 并加入 MeOH (5mL)。将所得的溶液进行制备性 HPLC 纯化 (0.01% TFA), 得到 300mg 固体, 收率: 47%。LCMS (ESI) C₂₇H₂₀ClF₄N₃O₅ [M+H]⁺ 的计算值: 578, 实测值: 578。

[0982] 步骤 2. 4-(5-氨基-1-(2-氯-6-(三氟甲基)-苯甲酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (AL-3)。

[0983] 向 4-(5-(叔丁氧基羰基氨基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)-苯甲酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (AL-2) (40mg, 0.07mmol) 在 DCM (0.5mL) 中的搅拌溶液中加入 TFA (0.5mL), 并将溶液在氩气下在室温搅拌 5 小时。将混合物蒸发, 并且粗产物直接在下一步中使用。LCMS (ESI) C₂₂H₁₂ClF₄N₃O₃ [M+H]⁺ 的计算值: 478, 实测值: 478。

[0984] 步骤 3. 4-(5-乙酰氨基-1-(2-氯-6-(三氟甲基)-苯甲酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (30A)。

[0985] 向 4-(5-氨基-1-(2-氯-6-(三氟甲基)-苯甲酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (AL-3) (30mg, 0.06mmol) 在 Ac₂O (1mL) 中的搅拌溶液中加入 AcOH (0.2mL), 并将反应混合物在氩气下在 100℃ 搅拌 1 小时。蒸发溶剂, 然后加入

H₂O(1mL), 并将混合物在室温搅拌 2 小时。将混合物经制备性 -HPLC 纯化 (0.01% TFA 两次) 得到 10mg 产物 (收率: 24.5%)。LCMS (ESI) C₂₄H₁₄ClF₄N₃O₄ [M+H]⁺ 的计算值: 520, 实测值: 520; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.37 (bs, 1H), 10.78 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.04 (dd, 2H), 7.93 ~ 7.87 (m, 3H), 7.81 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 2.12 (s, 3H)。

[0986] 步骤 4. 4-(5-(叔丁氧基羰基(甲基)氨基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AL-4)。

[0987] 向 4-(5-乙酰氨基-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (AL-2) (100mg, 0.17mmol) 在无水 DMF (5mL) 中的搅拌溶液在室温加入 NaH (42mg, 60%, 1mmol), 然后加入 MeI (98mg, 0.69mmol)。将溶液在室温搅拌 3 小时。加入乙酸乙酯 (200mL) 并将溶液用盐水 (70mL x 2) 洗涤。将溶液蒸发并且得到 120mg 粗产物, 其无需进一步纯化即可在下一步中使用。LCMS (ESI) C₂₉H₂₄ClF₄N₃O₅ [M+H]⁺ 的计算值: 606, 实测值: 606。

[0988] 步骤 5. 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-5-(甲基氨基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AL-5)。

[0989] 在氮气下向 4-(5-(叔丁氧基羰基(甲基)氨基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AL-4) (120mg, 由步骤 4 产生) 在 DCM (4mL) 中的搅拌溶液中加入 TFA (2mL)。将溶液在室温搅拌 3 小时并蒸发。收集得到 70mg 粗产物。其无需进一步纯化即可在下一步中使用。LCMS (ESI) C₂₄H₁₆ClF₄N₃O₃ [M+H]⁺ 的计算值: 506, 实测值: 506。

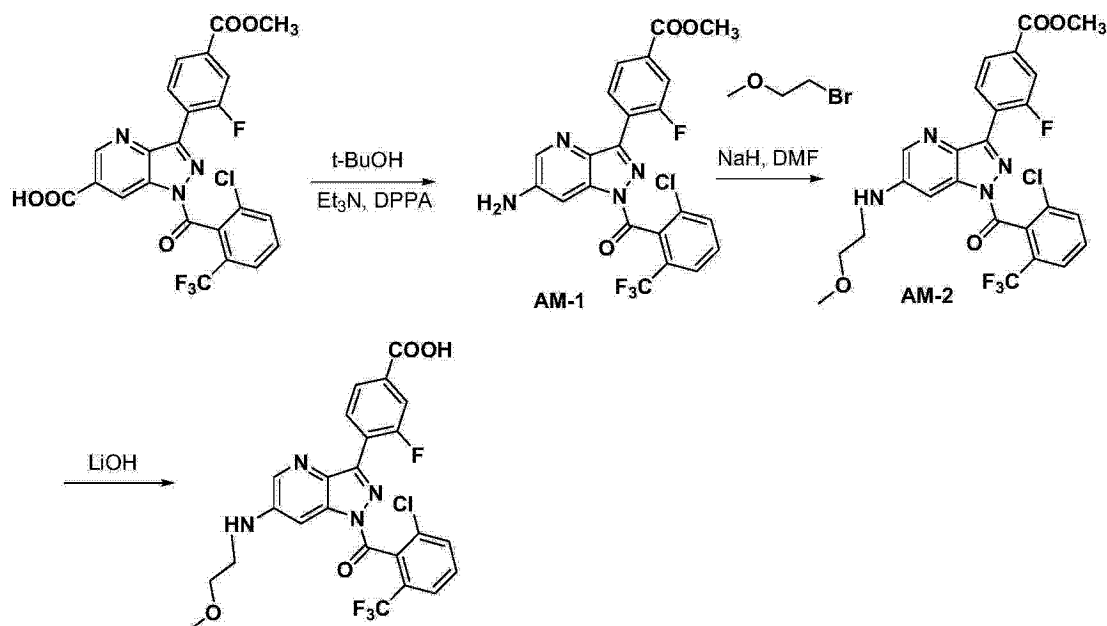
[0990] 步骤 6. 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-5-(甲基氨基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (30B)。

[0991] 向 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-5-(甲基氨基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AL-5) (71mg, 由步骤 5 产生) 在 THF (2mL) 中的搅拌溶液中加入 H₂O (2mL) 和 LiOH·H₂O (58mg, 1.4mmol)。将溶液在室温搅拌过夜并使用 1N HCl 调节至 pH ~ 2。将混合物浓缩并将残留物经制备性 -HPLC 纯化 (CH₃CN/H₂O) 得到标题化合物。得到 52mg 产物, 三步的收率为 60%。LCMS (ESI) C₂₃H₁₄ClF₄N₃O₃ [M+H]⁺ 的计算值: 492, 实测值: 492。

[0992] 实施例 31A: 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-甲氧基乙基氨基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸

[0993] 方案 AM

[0994]



[0995] 步骤1. 制备4-(6-氨基-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯(AM-1)

[0996] 将1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-(2-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-羧酸(313mg, 0.6mmol)、Et₃N(303mg, 3mmol)和DPPA(349mg, 1.2mmol)在15mL t-BuOH和2mL水中的混合物加热至90℃且保持12小时。然后将反应混合物用EtOAc(50mL)稀释,用盐水(50mL*2)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。将粗残留物经硅胶柱纯化(DCM/MeOH = 50/1)得到标题化合物。LCMS(ESI): C₂₂H₁₃ClF₄N₄O₃, [M+H]⁺的计算值:493,实测值:493。

[0997] 步骤2. 制备4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-甲氧基乙基氨基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯(AM-2)

[0998] 将4-(6-氨基-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯(AM-1)(148mg, 0.3mmol)和NaH(36mg, 1.5mmol)在10mL DMF中的混合物搅拌10分钟。随后,加入1-溴-2-甲氧基乙烷(83mg, 0.6mmol)并将所得的混合物搅拌12小时。然后加入NH₄Cl(1M)直到pH = 9-10,并将混合物用EtOAc(50mL)稀释,用盐水(50mL*2)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物经硅胶柱纯化(DCM/MeOH = 40/1)得到标题化合物。LCMS(ESI): C₂₅H₁₉ClF₄N₄O₄, [M+H]⁺的计算值:551,实测值:551。

[0999] 步骤3. 制备4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-甲氧基乙基氨基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸(31A)

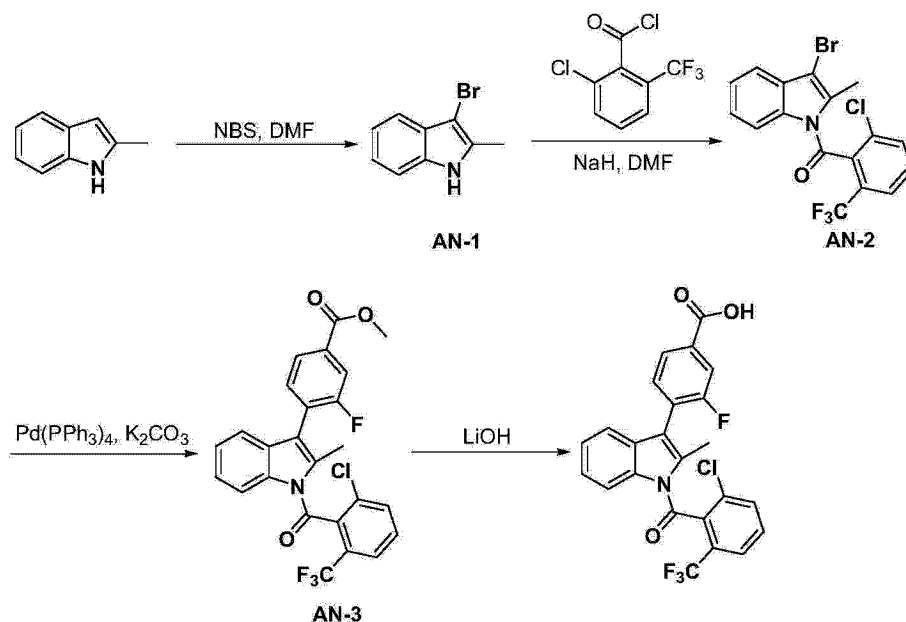
[1000] 将4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-甲氧基乙基氨基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯(AM-2)(39mg, 0.07mmol)和LiOH·H₂O(16mg, 0.37mmol)在10mL THF和10mL纯水中的混合物在室温搅拌2小时。蒸发溶剂并将残留物溶于水中。加入HCl(5%水中的溶液)直到pH = 4-5。将析出的固体滤过,用水(10mL)、随后正己烷(10mL)洗涤,然后干燥得到标题化合物,其为固体。LCMS(ESI): C₂₄H₁₇ClF₄N₄O₄, [M+H]⁺的计算值:537,实测值:537; ¹HNMR(400MHz, DMSO) δ 8.42(1H, s), 8.25-8.29(1H, m), 8.01(1H, d, J = 8Hz), 7.96(1H, d, J = 8Hz), 7.91(1H, d, J =

8Hz), 7.82-7.86 (1H, m), 7.76 (1H, d, $J = 12\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J = 4\text{Hz}$), 7.16-7.19 (1H, m), 3.60-3.62 (2H, m), 3.38-3.42 (2H, m), 3.33 (3H, s)。

[1001] 实施例 32A: 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-2-甲基-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸

[1002] 方案 AN

[1003]



[1004] 步骤 1. 3-溴-2-甲基-1H-吡啶 (AN-1)。

[1005] 将 2-甲基-1H-吡啶 (0.4g, 3.05mmol) 和 NBS (0.6g, 3.36mmol) 在 DMF (5mL) 中的混合物在室温搅拌 1.5 小时。将反应混合物用水 (50mL) 稀释并将水层用 EA (50mL×3) 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。将残留物在硅胶上经色谱纯化 (PE:EA 5:1) 得到标题化合物, 其为淡红色固体。LCMS (ESI) $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrN}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 210, 实测值: 210。

[1006] 步骤 2. 制备 (3-溴-2-甲基-1H-吡啶-1-基)(2-氯-6-(三氟甲基)苯基)甲酮 (AN-2)。

[1007] 将 3-溴-2-甲基-1H-吡啶 (AN-1) (0.56g, 2.67mmol) 在 DMF (4mL) 中的混合物在冰水浴中冷却至 0°C 并缓慢加入 NaH (0.27g, 6.68mmol)。然后逐滴加入 2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰氯 (0.71g, 2.94mmol) 在 DMF (2mL) 中的溶液。将反应混合物温热至室温并搅拌 14 小时。加入饱和 NH_4Cl 溶液以淬灭反应混合物。将水层用 EA (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, 其为棕色固体。LCMS (ESI) $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{BrClF}_3\text{NO}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 416, 实测值: 416。

[1008] 步骤 3. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-2-甲基-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AN-3)。

[1009] 将 (3-溴-2-甲基-1H-吡啶-1-基)(2-氯-6-(三氟甲基)苯基)甲酮 (AN-2) (0.15mg, 0.36mmol)、2-氟-4-(甲氧基羰基)苯基硼酸 (0.11g, 0.54mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (42mg, 0.036mmol) 和 K_2CO_3 (0.15g, 1.08mmol) 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 120°C 在微波反应器中加热 2 小时。将所得的混

合物用 H_2O (30mL) 稀释并将水层用乙酸乙酯 (30mL $\times$ 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL $\times$ 1) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩得到标题化合物, 其为棕色油状物。LCMS (ESI) $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{ClF}_4\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 490, 实测值: 490。

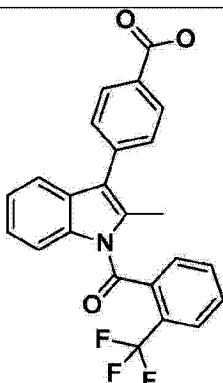
[1010] 步骤 4. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-2-甲基-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (32A)。

[1011] 将 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-2-甲基-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AN-3) (100mg, 0.20mmol) 和 LiOH (34mg, 0.80mmol) 在 THF (4mL) 和 H_2O (2mL) 中的混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用 H_2O (20mL) 稀释。加入 2M HCl 溶液以调节至 $\text{pH} = 3$ 并将水层用乙酸乙酯 (20mL $\times$ 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL $\times$ 1) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残留物用制备性 HPLC 纯化 (乙腈-水系统) 得到标题化合物, 其为白色固体。LCMS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{ClF}_4\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 476, 实测值: 476; ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.80-8.62 (6H, m), 7.54-7.64 (1H, m), 7.19-7.44 (2H, m), 6.00-7.42 (1H, m), 2.71 (1H, s), 1.73 (2H, s)。

[1012] 显示于表 13 中的下述实施例按照与例如方案 AN 中的实施例 32A 所述相似的操作制备, 这可由有机合成领域的技术人员在本公开的基础上实现。

[1013] 表 13:

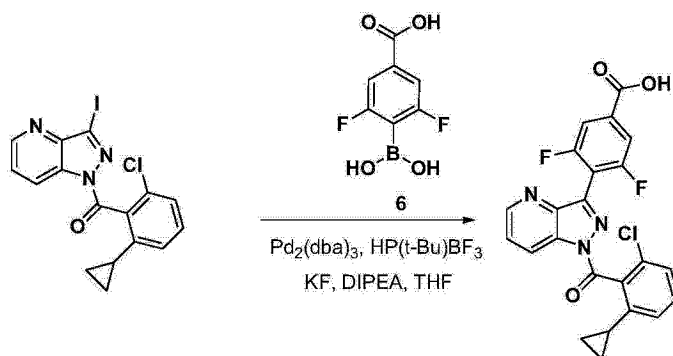
[1014]

实施例	化学名称	结构	LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 实测值
32B	4-(2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酸		424

[1015] 实施例 33A: 制备 4-(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶-3-基)-3,5-二氟苯甲酸

[1016] 方案 A0

[1017]



[1018] 步骤 1. 制备 4-(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3,5-二氟苯甲酸 (33A)

[1019] 将 (2-氯-6-环丙基苯基)(3-碘-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)甲酮 (200mg, 0.47mmol)、4-二羟基硼基-3,5-二氟苯甲酸 (191mg, 0.94mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (132mg, 0.19mmol)、 $\text{HP}(\text{t-Bu})\text{BF}_3$ (35mg, 0.12mmol)、KF (164mg, 2.8mmol) 和 DIPEA (182mg, 1.4mmol) 混合于 THF (10ml) 中。将混合物在 60℃ 搅拌 2 小时, 然后在 70℃ 在微波下搅拌 1 小时。随后将反应混合物冷却至室温, 用 THF (30ml) 稀释并滤过。将滤液浓缩得到残留物, 其经制备性 HPLC 纯化 (溶剂: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) 得到 20mg (8%) 的标题化合物, 其为白色固体。LCMS (ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 454, 实测值: 454; ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.04-9.02 (1H, d), 8.84-8.82 (1H, d), 7.83-7.80 (1H, m), 7.76-7.74 (2H, d), 7.46-7.42 (1H, t), 7.37-7.35 (1H, d), 7.15-7.13 (1H, d), 1.91-1.86 (1H, m), 0.90-0.81 (2H, m), 0.76-0.70 (1H, m), 0.60-0.55 (1H, m)。

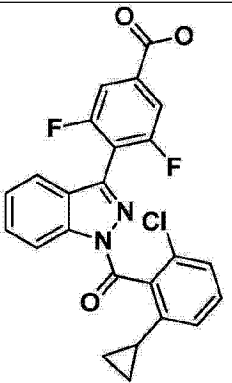
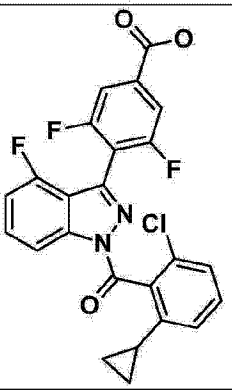
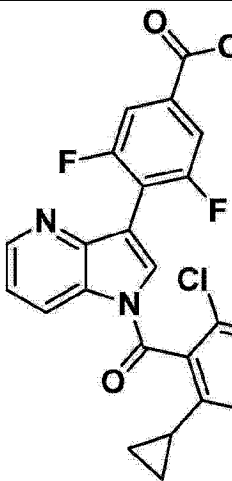
[1020] 显示于表 14 中的下述实施例按照与例如方案 A0 中的实施例 33A 所述的相似操作制备, 这可由有机合成领域的技术人员在本公开的基础上实现。

[1021] 表 14:

[1022]

实施例	化学名称	结构	LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 实测值
-----	------	----	--

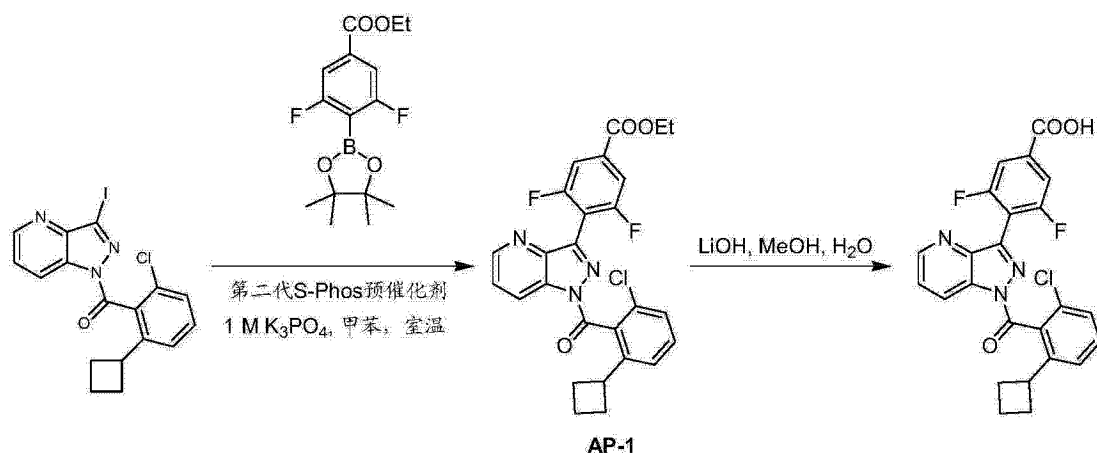
[1023]

33B	4-(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3,5-二氟苯甲酸		453
33C	4-(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-3,5-二氟苯甲酸		471
33D	4-(1-(2-氯-6-环丙基苯甲酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-3,5-二氟苯甲酸		453

[1024] 实施例 34A: 制备 4-(1-(2-氯-6-环丁基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3,5-二氟苯甲酸

[1025] 方案 AP

[1026]



[1027] 步骤 1. 制备 4-(1-(2-氯-6-环丁基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3,5-二氟苯甲酸乙酯 (AP-1)。

[1028] 在 10℃ 历时 2 小时向 (2-氯-6-环丁基苯基)(3-碘-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)甲酮 (50mg, 0.11mmol) 和 Buchwald 2nd Gen. S-Phos 预催化剂 (precatalyst) (10mg) 在 1mL 甲苯和 1.0M 磷酸钾水溶液 (73mg, 0.34mmol) 中的混合物中加入 3,5-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸乙酯 (54mg, 0.17mmol) 在 0.5mL 甲苯中的溶液。将混合物在 10℃ 搅拌额外的 16 小时。LCMS 显示主要产物为预期化合物。将反应混合物倒入水中 (20mL) 中,并用 DCM(20mL) 萃取两次。将合并的有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥,然后真空浓缩。将残留物经制备性 HPLC 纯化 (60-90% 乙腈 + 0.75% 三氟乙酸在水中的溶液) 得到标题化合物 (25mg, 45.4% 收率), 其为白色固体。LCMS (ESI): C₂₆H₂₀ClF₂N₃O₃ [M+H]⁺ 的计算值: 496, 实测值: 496。

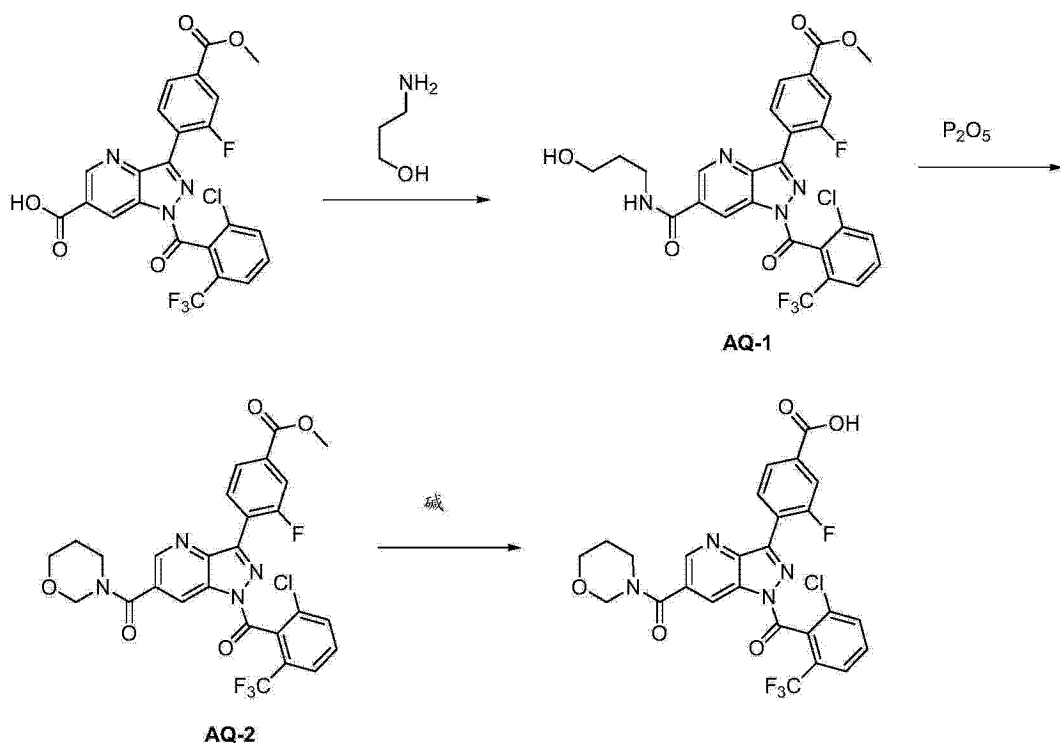
[1029] 步骤 2. 制备 4-(1-(2-氯-6-环丁基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3,5-二氟苯甲酸 (34A)。

[1030] 将 4-(1-(2-氯-6-环丁基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3,5-二氟苯甲酸乙酯 (AP-1) (25mg, 0.05mmol) 和 LiOH (12mg, 0.5mmol) 在 MeOH (2mL) 和水 (1mL) 中的混合物在 10℃ 搅拌 2 小时, 之后 LCMS 显示反应完成。然后减压除去大部分溶剂, 并将残留物溶于水 (10mL) 中。将水层用 2M HCl 调节至 pH = 5, 并用 DCM (10mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 并真空浓缩得到标题化合物 (15mg, 61.8% 收率), 其为白色固体。LCMS (ESI): C₂₄H₁₆ClF₂N₃O₃ [M+H]⁺ 的计算值: 468, 实测值: 468; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.93-8.86 (2H, m), 7.85 (1H, dd, J = 4.5, 8.5Hz), 7.74 (2H, d, J = 7.8Hz), 7.58-7.53 (1H, m), 7.48-7.44 (2H, m), 3.59-3.43 (1H, m), 2.27-2.07 (2H, m), 2.00-1.75 (3H, m), 1.69-1.55 (1H, m)。

[1031] 实施例 35A: 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(1,3-噁嗪烷-3-羰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸

[1032] 方案 AQ

[1033]



[1034] 步骤1: 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-((3-羟基丙基)氨基甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AQ-1)

[1035] 向小瓶中加入 1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-(2-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-羧酸 (75mg, 0.144mmol)、3-氨基丙-1-醇 (21.59mg, 0.287mmol)、BOP (95mg, 0.216mmol)、THF (1437 μ l) 和最后的 DIPEA (75 μ l, 0.431mmol)。然后将反应混合物在室温搅拌 14 小时。然后将反应混合物浓缩并将残留物经快速色谱纯化 (EtOAc/己烷 5-75%) 得到标题化合物, 其为无色固体。(57mg, 68%) LCMS (ESI) $C_{26}H_{19}ClF_4N_4O_5$ $[M+H]^+$ 的计算值: 579, 实测值: 579。

[1036] 步骤2: 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(1,3-噁嗪烷-3-羰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AQ-2)

[1037] 向小瓶中加入 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-((3-羟基丙基)氨基甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AQ-1) (55mg, 0.095mmol)、二甲氧基甲烷 (50.4 μ l, 0.570mmol)、 $CHCl_3$ (950 μ l) 和五氧化二磷 (53.9mg, 0.380mmol), 并将反应混合物加热至 70°C 且保持 4 小时。然后将混合物冷却, 用 2N HCl 中和, 用 EtOAc 稀释, 用含水 $NaHCO_3$ 洗涤 2x 并用盐水洗涤 1x。将水层用乙酸乙酯反萃取 1x, 将合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥, 滤过并减压蒸发溶剂。将残留物经快速色谱纯化 (EtOAc/己烷 10-100%) 得到标题化合物, 其为无色固体。(30mg, 53%) LCMS (ESI) $C_{27}H_{19}ClF_4N_4O_5$ $[M+H]^+$ 的计算值: 591, 实测值: 591。

[1038] 步骤3: 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(1,3-噁嗪烷-3-羰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (35A)。

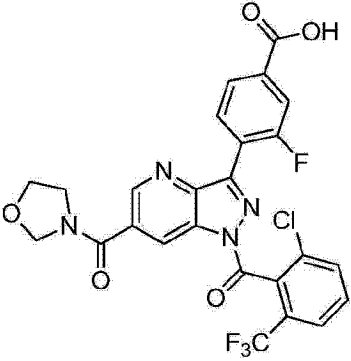
[1039] 向小瓶中加入 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(1,3-噁嗪烷-3-羰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AQ-2) (30mg, 0.051mmol)、

THF (254 μ l)、水 (254 μ l) 和氢氧化锂 (4.86mg, 0.203mmol)。将反应混合物在室温搅拌 1 小时, 用 2N HCl 酸化, 然后真空浓缩。将残留物经制备性 HPLC 纯化 (乙腈 / 水 +0.10% TFA 50-100%) 得到标题化合物, 其为无色固体。(20mg, 68%) LCMS (ESI) $C_{26}H_{17}ClF_4N_4O_5$ $[M+H]^+$ 的计算值 :577, 实测值 :577。

[1040] 显示于表 15 中的下述实施例按照与例如方案 AQ 中的实施例 35A 所述相似的操作制备, 这可由有机合成领域的技术人员在本公开的基础上实现。

[1041] 表 15:

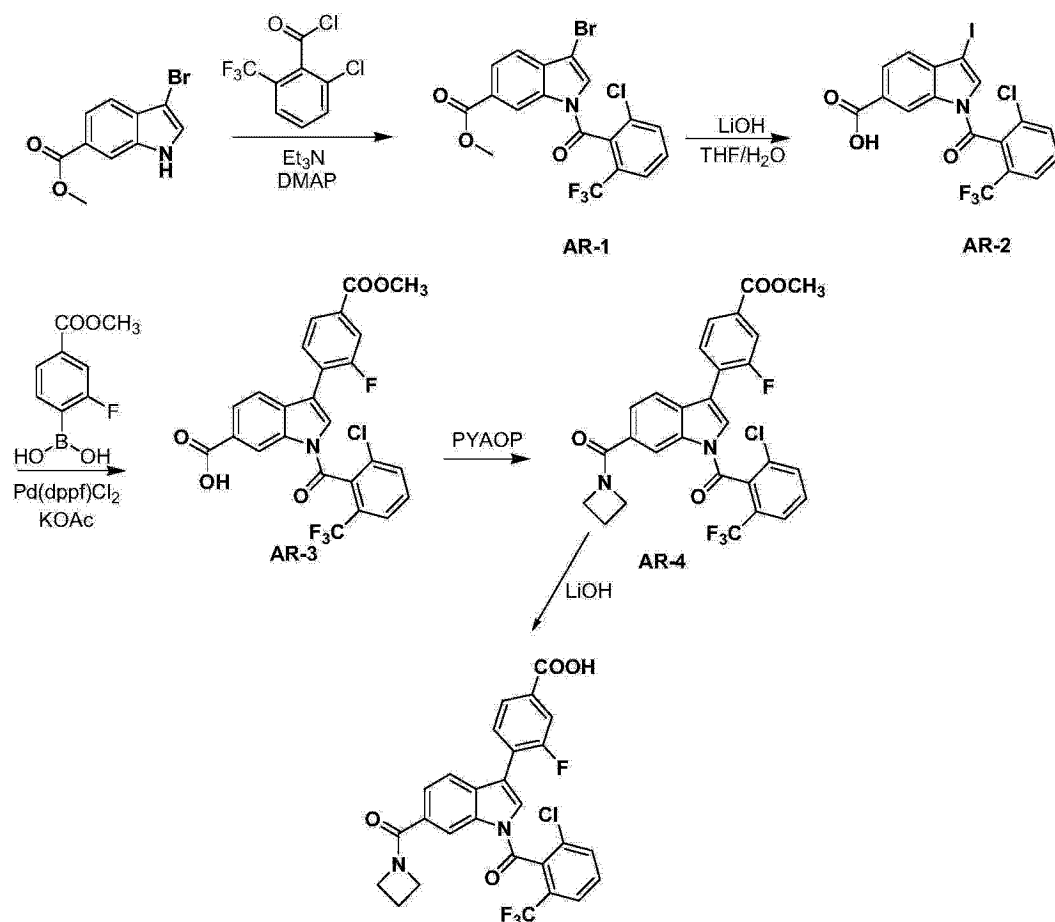
[1042]

实施例	化学名称	结构	LCMS $[M+H]^+$ 实测值
35B	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(噁唑烷-3-羰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸		563

[1043] 实施例 36A: 制备 4-(6-(氮杂环丁烷-1-羰基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸

[1044] 方案 AR

[1045]



[1046] 步骤 1. 制备 3-溴-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吲哚-6-羧酸甲酯 (AR-1)

[1047] 向 250mL 圆底烧瓶中加入 3-碘-1H-吲唑-6-羧酸甲酯 (9.8g, 38.7mmol)、2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰氯 (10.3g, 42.6mmol)、DMAP (4.72g, 38.7mmol) 和 CH_2Cl_2 (100mL)。在室温搅拌 3 分钟后, T 缓慢加入 EA (11.2mL, 77mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜, 之后 LC-MS 显示无起始物质残留。然后将混合物倒入 30mL 水中。分离有机相, 并将水相用 20mL CH_2Cl_2 萃取两次。将合并的有机萃取物先后用两份 20mL 水和 10mL 盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 滤过并减压浓缩得到黄色固体。将残留物在 60g 硅胶上经柱色谱纯化 (用 50/1 至 10/1 的石油醚/EtOAc 洗脱), 得到浅黄褐色固体的标题化合物。LCMS (ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{BrClF}_3\text{NO}_3$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 460, 实测值: 460。

[1048] 步骤 2. 制备 1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-碘-1H-吲唑-6-羧酸 (AR-2)

[1049] 将 3-溴-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吲唑-6-羧酸甲酯 (AR-1) (14.5g, 32.48mmol) 和 LiOH (3.40g, 162.40mmol) 在 10mL THF 和 50mL 纯水中的混合物在室温搅拌过夜。蒸发溶剂并将残留物溶于水中。加入 HCl (5% 水中的溶液) 直到 pH 4-5。将析出的固体滤过, 用水和正己烷洗涤, 并经 Na_2SO_4 干燥得到灰白色固体的标题化合物: $\text{C}_{17}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{INO}_3$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 494, 实测值: 494。

[1050] 步骤 3. 制备 1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-(2-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)-1H-吲唑-6-羧酸 (AR-3)

[1051] 将 1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-碘-1H-吡啶-6-羧酸 (AR-2) (301mg, 0.61mmol)、2-氟-4-(甲氧基羰基)苯基硼酸 (182mg, 0.92mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (50mg, 0.061mmol) 和 KOAc (181mg, 1.83mmol) 在 10mL 二噁烷和 2mL 纯水混合物中微波下加热至 95℃ 且保持 2 小时。然后将反应混合物用 EtOAc (50mL) 稀释, 用盐水 (50mL*2) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩。将残留物经硅胶柱纯化 (石油醚/EtOAc = 20/1) 得到标题化合物, 其为白色固体。LCMS (ESI): C₂₅H₁₄ClF₄NO₅, [M+H]⁺ 的计算值: 520, 实测值: 520。

[1052] 步骤 4. 制备 4-(6-(氮杂环丁烷-1-羰基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AR-4)。

[1053] 将 1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-(2-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)-1H-吡啶-6-羧酸 (AR-3) (187mg, 0.36mmol) 溶于 CH₂Cl₂ (15mL) 中。加入氮杂环丁烷盐酸盐 (40mg, 0.43mmol) 和 PYAOP (374mg, 0.72mmol), 并将混合物在室温搅拌 2 分钟。加入 TEA (0.16mL, 1.08mmol) 并将混合物在室温搅拌 2 小时。将反应混合物用 EtOAc (20mL) 稀释, 用盐水 (20mL*2) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩得到标题化合物, 其为白色固体。LCMS (ESI): C₂₈H₁₉ClF₄N₂O₄, [M+H]⁺ 的计算值: 559, 实测值: 559。

[1054] 步骤 5. 制备 4-(6-(氮杂环丁烷-1-羰基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (36A)

[1055] 将 4-(6-(氮杂环丁烷-1-羰基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AR-4) (39mg, 0.07mmol) 和 LiOH·H₂O (16mg, 0.37mmol) 在 10mL THF 和 10mL 纯水混合物中室温搅拌 2 小时。蒸发溶剂并将残留物溶于水中。加入 HCl (5% 水中的溶液) 直到 pH = 4-5。将析出的固体滤过, 先后用水 (10mL) 和正己烷 (10mL) 洗涤, 并干燥得到标题化合物, 其为固体。LCMS (ESI): C₂₇H₁₇ClF₄N₂O₄, [M+H]⁺ 的计算值: 545, 实测值: 545; ¹HNMR (400MHz, DMSO) δ 8.82 (1H, s), 7.96-8.03 (2H, m), 7.83-7.90 (2H, m), 7.72-7.77 (4H, m), 7.56 (1H, s), 4.24-4.27 (4H, m), 2.29-2.34 (2H, m)。

[1056] 显示于表 16 中的下述实施例按照与例如方案 AR 中的实施例 35A 所述相似的操作制备, 这可由有机合成领域的技术人员在本公开的基础上实现。

[1057] 表 16:

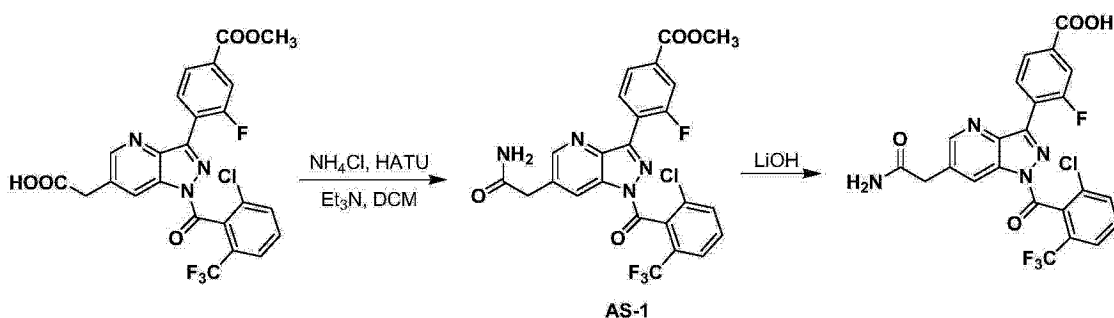
[1058]

实施例	化学名称	结构	LCMS [M+H] ⁺ 实测值
36B	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(3-甲氧基-氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸		575

[1059] 实施例 37A: 制备 4-(6-(2-氨基-2-氧代乙基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸。

[1060] 方案 AS

[1061]



[1062] 步骤 1. 制备 4-(6-(2-氨基-2-氧代乙基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AS-1)。

[1063] 将 2-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-(2-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基)乙酸 (50mg, 0.09mmol)、NH₄Cl (10mg, 0.19mmol)、HATU (72mg, 0.19mmol) 和 NEt₃ (28mg, 0.28mmol) 在 DCM (20mL) 中的混合物在室温搅拌 10 小时。将混合物用 EtOAc 和水萃取。将有机相用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 滤过, 并浓缩得到粗标题化合物。LCMS (ESI) C₂₄H₁₅ClF₄N₄O₄ [M+H]⁺ 的计算值: 535.0, 实测值: 535.0。

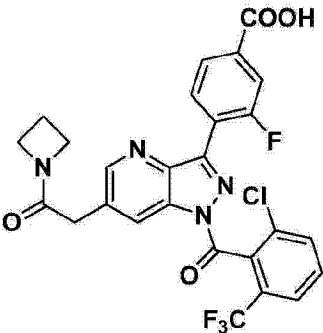
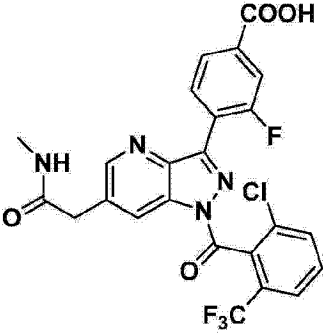
[1064] 步骤 2. 制备 4-(6-(2-氨基-2-氧代乙基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (37A)。

[1065] 在 0 °C 向 4-(6-(2-氨基-2-氧代乙基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AS-1) (40mg, 0.07mmol) 在 THF (20mL) 和水 (10mL) 中的溶液中加入 LiOH·H₂O (16mg, 0.35mmol)。将混合物在室温搅拌 12 小时。减压除去溶剂。将混合物用 1M HCl 酸化至 pH 1-2, 然后用 EtOAc 萃取, 用盐水洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 滤过并减压浓缩得到标题化合物。LCMS (ESI) C₂₃H₁₃ClF₄N₄O₄ [M+H]⁺ 的计算值: 521.0, 实测值: 521.0。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.80 (d, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.79-8.02 (m, 5H), 3.80 (s, 2H)。

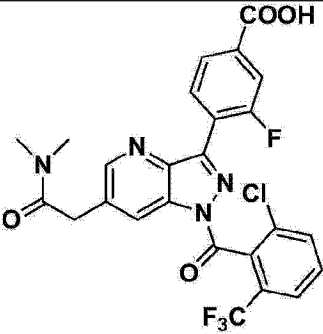
[1066] 显示于表 17 中的下述实施例按照与例如方案 AS 中的实施例 37A 所述的相似操作制备,这可由有机合成领域的技术人员在本公开的基础上实现。

[1067] 表 17:

[1068]

实施例	化学名称	结构	LCMS [M+H] ⁺ 实测值
37B	4-(6-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸		561
37C	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸		535

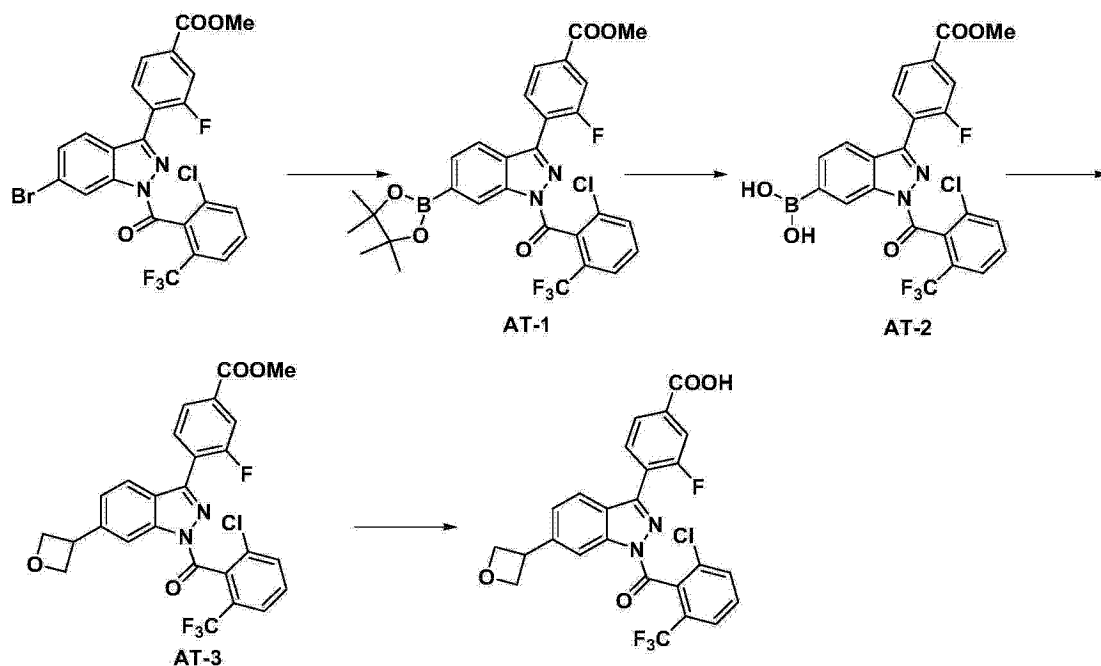
[1069]

37D	4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸		549
-----	--	--	-----

[1070] 实施例 38A: 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸

[1071] 方案 AT

[1072]



[1073] 步骤 1. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯(AT-1)。

[1074] 将 4-(6-溴-1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯(554mg, 1.0mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(763mg, 3.0mmol)、Pd(dppf)Cl₂(40.9mg, 0.05mmol)、KOAc(294mg, 3.0mmol)和二噁烷(30ml)的混合物脱气,置于氢气气氛(g)下并在 80℃ 搅拌 4 小时。然后将溶液滤过,浓缩,并经硅胶色谱纯化(EA:PE = 1:4)得到 425mg 的标题化合物(收率:70.8%)。LCMS(ESI) C₂₉H₂₄BrClF₄N₂O₅[M+H]⁺的计算值:603,实测值:603。

[1075] 步骤 2. 制备 1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-(2-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)-1H-吡唑-6-基硼酸(AT-2)。

[1076] 向 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯(AT-1)(602mg, 1.0mmol)在 THF(15ml)和 H₂O(10ml)中的溶液中加入 NH₄OAc(154mg, 2.0mmol)和 NaIO₄(428mg, 2.0mmol)。将混合物溶液在室温搅拌 16 小时。然后将溶液浓缩并经色谱柱纯化(EA:PE = 1:4)得到 411mg 的标题化合物(收率:79.2%)。LCMS(ESI) C₁₅H₆BrClF₃IN₂O[M+H]⁺的计算值:521,实测值:521。

[1077] 步骤 3. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯(AT-3)。

[1078] 将 1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-(2-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)-1H-吡唑-6-基硼酸(AT-2)(52mg, 0.1mmol)、NiI₂(3.1mg, 0.01mmol)、NaHMDS(18.3mg, 0.1mmol)、(1S,2S)-2-氨基环己醇(1.15mg, 0.01mmol)、3-碘氧杂环丙烷(18.4mg, 0.1mmol)和 iPrOH(2ml)的混合物置于氮气气氛(g)下并在 80℃ 在微波中搅拌 0.5 小时。然后将反应混合物滤过,浓缩,并经硅胶色谱纯化(EA:PE = 1:10)得到 9mg 的标题化合物(收率:16.9%)。LCMS(ESI) C₂₆H₁₇ClF₄N₂O₄[M+H]⁺的计算值:533,实测值:533。

[1079] 步骤 4. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(氧杂环丁

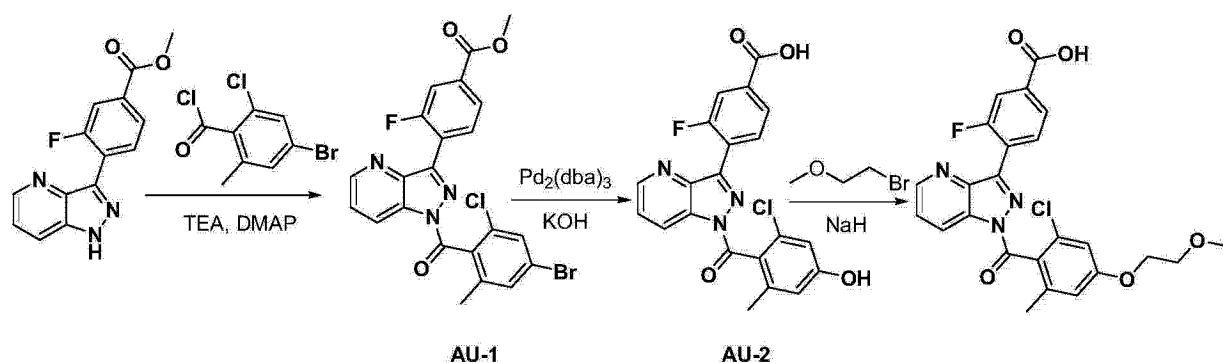
烷-3-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸(38A)。

[1080] 向4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯(AT-3)(9.0mg, 0.017mmol)在THF(10ml)和H₂O(5ml)中的溶液中加入LiOH(7.14mg, 1.7mmol)。将混合物溶液在室温搅拌16小时。随后将反应混合物用水(10ml)处理,经HCl(2M)酸化,并用EA(20ml×3)萃取。将合并的有机萃取物干燥,浓缩,并经制备性-HPLC纯化得到6.0mg的标题化合物(收率:68.9%)。LCMS(ESI)C₂₂H₁₂ClF₄N₃O₄[M+H]⁺的计算值:519,实测值:519。¹HNMR(400MHz, DMSO) δ 13.58(1H, s), 8.53(1H, s), 7.63(6H, m), 7.75(2H, m), 5.08(2H, m), 4.73(2H, m), 4.58(1H, m)。

[1081] 实施例39A:制备4-(1-(2-氯-4-(2-甲氧基乙氧基)-6-甲基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸

[1082] 方案AU

[1083]



[1084] 步骤1.制备4-(1-(4-溴-2-氯-6-甲基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯(AU-1)。

[1085] 向3-氟-4-(1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(271mg, 1mmol)和TEA(202mg, 2mmol)在DCM(10ml)中的溶液中加入DMAP(15mg)和4-溴-2-氯-6-甲基苯甲酰氯(267mg, 1mmol)。在室温搅拌2小时后,加入100ml EA。将所得的混合物先后用H₂O(10ml×2)和盐水(20ml)洗涤,干燥并真空浓缩。将残留物经硅胶色谱纯化(PE:EA = 6:1)得到标题化合物426mg(收率:85%)。LCMS(ESI)C₂₂H₁₄BrClFN₃O₃[M+H]⁺的计算值:502,实测值:502。

[1086] 步骤2.制备4-(1-(2-氯-4-羟基-6-甲基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸(AU-2)。

[1087] 在氮气下将4-(1-(4-溴-2-氯-6-甲基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯(AU-1)(100mg, 0.2mmol)、Pd₂(dba)₃(18mg, 0.02mmol)、tBu-XPhos(34mg, 0.08mmol)和KOH(44mg, 0.8mmol)混合于5ml 二噁烷和5ml H₂O中。在100℃搅拌2小时后,将反应混合物冷却至室温,用1N HCl酸化,并倒入100ml EA。将所得的混合物先后用H₂O(20ml×3)和盐水(20ml)洗涤,干燥并真空浓缩。经硅胶色谱纯化(PE:EA = 3:1)得到标题化合物(68mg, 收率:80%)。LCMS(ESI)C₂₁H₁₃ClFN₃O₄[M+H]⁺的计算值:426,实测值:426。¹HNMR(400MHz, DMSO) δ 13.5(1H, s), 10.35(1H, s), 8.85 ~ 8.95(2H, t), 8.32 ~ 8.38(1H, t), 7.94 ~ 7.99(1H, d), 7.80 ~ 7.88(2H, t), 6.73 ~

6.85 (2H, d), 2.19 (3H, s).

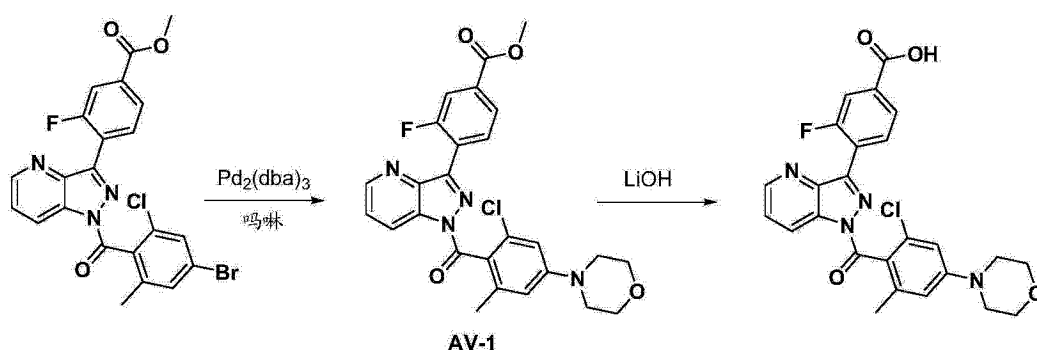
[1088] 步骤3. 制备 4-(1-(2-氯-4-(2-甲氧基乙氧基)-6-甲基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (39A)。

[1089] 向 4-(1-(2-氯-4-羟基-6-甲基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (AU-2) (43mg, 0.1mmol) 在 2ml 无水 DMF 中的溶液中加入 NaH (8mg, 0.2mmol)。将混合物搅拌 0.5 小时, 然后加入 1-溴-2-甲氧基乙烷 (29mg, 0.2mmol)。3 小时后, 加入 2ml H₂O 并将所得的混合物倒入 100ml EA 中, 先后用 H₂O (10ml*2) 和盐水 (10ml) 洗涤, 干燥并浓缩。将残留物用制备性-HPLC 纯化 (ACN:H₂O) 得到 11mg (收率: 23%) 的标题化合物。LCMS (ESI) C₂₄H₁₉ClFN₃O₅ [M+H]⁺ 的计算值: 484, 实测值: 484。¹HNMR (400MHz, DMSO) δ 13.5 (1H, s), 8.88 ~ 8.95 (2H, t), 8.32 ~ 8.38 (1H, t), 7.94 ~ 7.99 (1H, t), 7.80 ~ 7.88 (2H, t), 6.96 ~ 7.10 (2H, d), 4.18 ~ 4.23 (2H, t), 3.66 ~ 3.70 (2H, t), 3.32 (3H, s), 2.35 (3H, s)。

[1090] 实施例 40A: 制备 4-(1-(2-氯-6-甲基-4-吗啉代苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸

[1091] 方案 AV

[1092]



[1093] 步骤1. 制备 4-(1-(2-氯-6-甲基-4-吗啉代苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AV-1)。

[1094] 在氮气下将 4-(1-(4-溴-2-氯-6-甲基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (50mg, 0.1mmol)、Pd₂(dba)₃ (9mg, 0.01mmol)、Dave-Phos (8mg, 0.02mmol)、t-BuONa (19mg, 0.2mmol) 和吗啉 (17mg, 0.2mmol) 的混合物混合于 5ml 甲苯中, 然后在 100℃ 搅拌 2 小时。随后将反应混合物冷却至室温, 用 1N HCl 酸化, 然后倒入 100ml EA 中。将混合物先后用 H₂O (20ml*3) 和盐水 (20ml) 洗涤, 干燥并真空浓缩。将残留物经制备性-TLC 纯化 (PE:EA = 3:1) 得到标题化合物。(15mg, 收率: 30%)。LCMS (ESI) C₂₆H₂₂ClFN₄O₄ [M+H]⁺ 的计算值: 509, 实测值: 509。

[1095] 步骤2. 制备 4-(1-(2-氯-6-甲基-4-吗啉代苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (40A)。

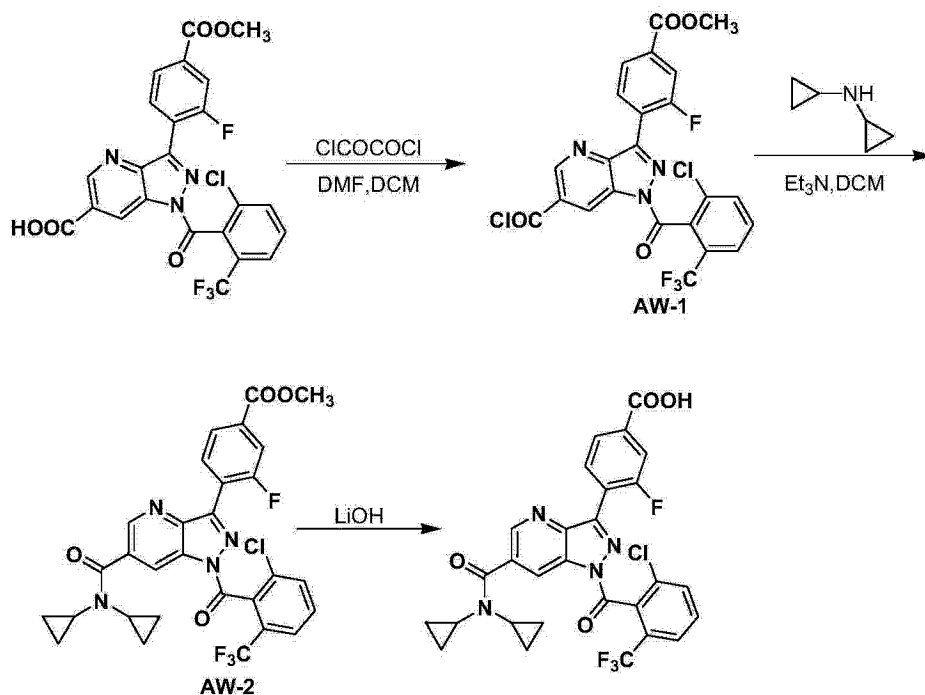
[1096] 将 4-(1-(2-氯-4-羟基-6-甲基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AV-1) (15mg, 0.03mmol) 和 LiOH (7mg, 0.3mmol) 在 5ml THF 和 1ml H₂O 中的混合物搅在室温拌 4 小时, 用 1N HCl 酸化并浓缩。将残留物经制备性-HPLC 纯化 (ACN:H₂O) 得到标题化合物 10mg (收率: 67%)。LCMS (ESI) C₂₅H₂₀ClFN₄O₄ [M+H]⁺ 的计

算值:495, 实测值:495。¹HNMR(400MHz, DMSO) δ 13.5(1H, s), 8.88 ~ 8.92(1H, d), 8.28 ~ 8.34(1H, t), 7.94 ~ 7.99(1H, d), 7.80 ~ 7.86(2H, m), 6.90 ~ 6.96(2H, d), 3.72 ~ 3.77(4H, t), 3.24 ~ 3.29(4H, t), 2.21(3H, s)。

[1097] 实施例 41A: 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(二环丙基氨基甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸

[1098] 方案 AW

[1099]



[1100] 步骤 1. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(氯羰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AW-1)。

[1101] 在冰冷却下向 1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-(2-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-羧酸 (50mg, 0.1mmol) 在 DCM(5mL) 中的溶液中加入草酰氯 (51mg, 0.2mmol)。然后加入 DMF(2 滴)。将混合物在室温搅拌 3 小时。蒸发溶剂得到标题化合物, 其为固体 (53mg), 其无需进一步纯化即可在下一步中使用。LCMS(ESI): $C_{23}H_{11}Cl_2F_4N_3O_4$, $[M+H]^+$ 的计算值: 540, 实测值: 540。

[1102] 步骤 2. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(二环丙基氨基甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AW-2)。

[1103] 向 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(二环丙基氨基甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AW-1) (53mg, 0.1mmol) 在 DCM(5mL) 中的溶液中加入二环丙基胺 (27mg, 0.2mmol)。然后加入 Et_3N (15mg, 0.15mmol)。将混合物在室温搅拌 14 小时。加入水 (15mL), 并将水相用 DCM 萃取。收集有机相, 用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩得到标题化合物 (50mg), 其无需进一步纯化即可随后使用。LCMS(ESI): $C_{29}H_{21}ClF_4N_4O_4$, $[M+H]^+$ 的计算值: 601, 实测值: 601。

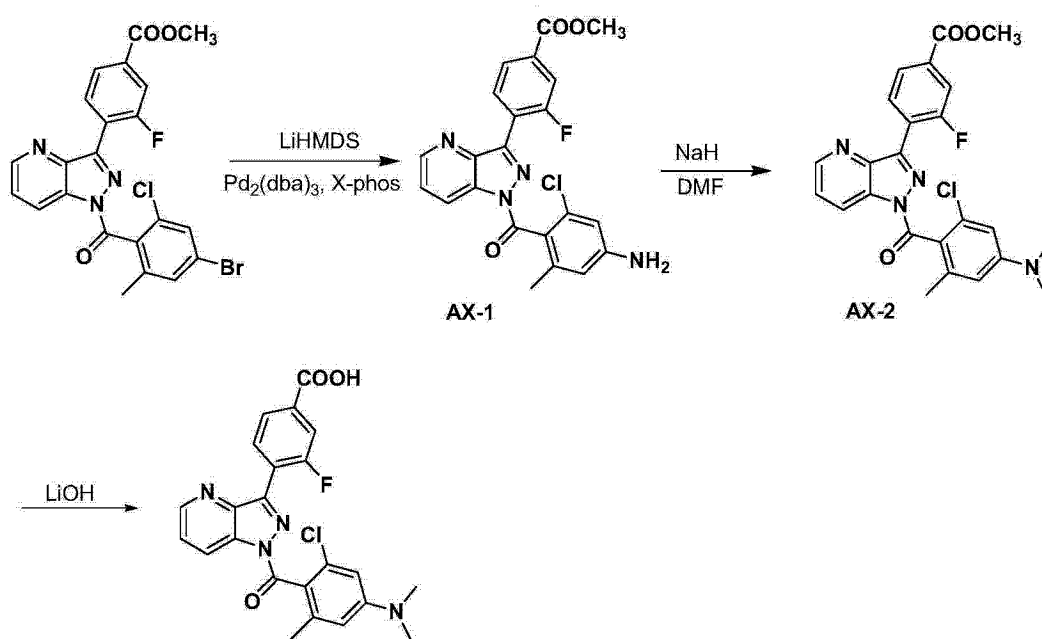
[1104] 步骤 3. 制备 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(二环丙基氨基甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (41A)。

[1105] 将 4-(1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-6-(二环丙基氨基甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AW-2) (40mg, 0.067mmol) 和 LiOH·H₂O (28mg, 0.67mmol) 在 4ml THF 和 4ml H₂O 中的混合物在室温搅拌 1 小时。蒸发溶剂并将残留物溶于水。加入 HCl (5% 水中的溶液) 直到 pH = 4-5。将产物经 EtOAc 萃取, 并将萃取物浓缩得到粗固体。将产物经制备性-HPLC 纯化得到标题化合物 (8mg), 收率 20.38%。LCMS (ESI): C₂₈H₁₉ClF₄N₄O₄, [M+H]⁺ 的计算值: 587, 实测值: 587。¹HNMR (400MHz, DMSO) δ 9.10 (1H, s), 8.99 (1H, s), 8.38-8.42 (1H, m), 7.96-8.07 (3H, m), 7.98-7.92 (1H, m), 7.83 (1H, d, J = 10.8Hz), 2.87 (2H, s), 0.73 (8H, s)。

[1106] 实施例 42A: 制备 4-(1-(4-氨基-2-氯-6-甲基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸

[1107] 方案 AX

[1108]



[1109] 步骤 1. 制备 4-(1-(4-氨基-2-氯-6-甲基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AX-1)

[1110] 将 4-(1-(4-溴-2-氯-6-甲基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (150mg, 0.3mmol)、LiHMDS (251mg, 1.5mmol)、Pd₂(dba)₃ (137mg, 0.15mmol) 和 X-phos (72mg, 0.15mmol) 在 4mL THF 中的混合物在氩气下在微波下加热至 80℃ 且保持 2 小时。加入 HCl (1M) 直到 PH = 7, 并将混合物用 EtOAc (50mL) 稀释, 用盐水 (50mL*2) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 并真空浓缩。将残留物经硅胶柱纯化 (DCM) 得到标题化合物, 其为白色固体。LCMS (ESI): C₂₂H₁₆ClFN₄O₃, [M+H]⁺ 的计算值: 439, 实测值: 439。

[1111] 步骤 2. 制备 4-(1-(2-氯-4-(二甲基氨基)-6-甲基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AX-2)

[1112] 将 4-(1-(4-氨基-2-氯-6-甲基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AX-1) (131mg, 0.3mmol) 和 NaH (36mg, 1.5mmol) 在 10mL DMF 中的混合物搅拌 10 分钟, 之后加入 CH₃I (86mg, 0.6mmol) 并将反应混合物搅拌 14 小

时。加入 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1M) 直到 $\text{pH} = 9-10$, 并将混合物用 EtOAc (50mL) 稀释, 用盐水 (50mL*2) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 并真空浓缩。将残留物经硅胶柱纯化 (DCM) 得到标题化合物。LCMS (ESI): $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClFN}_4\text{O}_3$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 467, 实测值: 467。

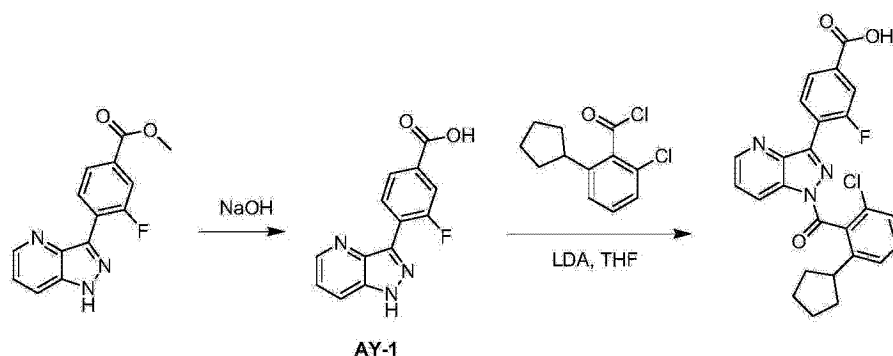
[1113] 步骤 3. 制备 4-(1-(2-氯-4-(二甲基氨基)-6-甲基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (42A)

[1114] 将 4-(1-(2-氯-4-(二甲基氨基)-6-甲基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AX-2) (32mg, 0.07mmol) 和 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (16mg, 0.37mmol) 在 10mL THF 和 10mL 纯水中的混合物在室温搅拌 2 小时。蒸发溶剂并将残留物溶于水。加入 HCl (5% 水中的溶液) 直到 $\text{pH} = 4-5$ 。将析出的固体滤过, 先后用水 (10mL) 和正己烷 (10mL) 洗涤, 并干燥得到标题化合物, 其为固体。LCMS (ESI): 的 $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClFN}_4\text{O}_3$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 453, 实测值: 453; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) δ 8.84-8.90 (2H, m), 8.29-8.33 (1H, m), 7.96-7.98 (1H, m), 7.80-7.86 (2H, m), 6.65-6.66 (2H, m), 3.00 (6H, s), 2.21 (3H, s)

[1115] 实施例 43A: 制备 4-(1-(2-氯-6-环戊基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸

[1116] 方案 AY

[1117]



[1118] 步骤 1. 制备 3-氟-4-(1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)苯甲酸 (AY-1)。

[1119] 向 3-氟-4-(1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯 (105mg, 0.387mmol) 在 MeOH (2.5mL) 中的溶液中加入水 (2.5mL) 和氢氧化钠 (155mg, 3.87mmol)。将混合物在 60°C 搅拌 1 小时。将混合物经含水 HCl 酸化至 $\text{pH} = 1$, 并将混合物蒸发至干。将残留物经硅胶快速柱纯化 ($\text{PE}:\text{EA} = 1:1$) 得到标题化合物 (100mg, 收率: 100%)。LCMS (ESI): $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{FN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 258, 实测值: 258。

[1120] 步骤 2. 制备 4-(1-(2-氯-6-环戊基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (43A)。

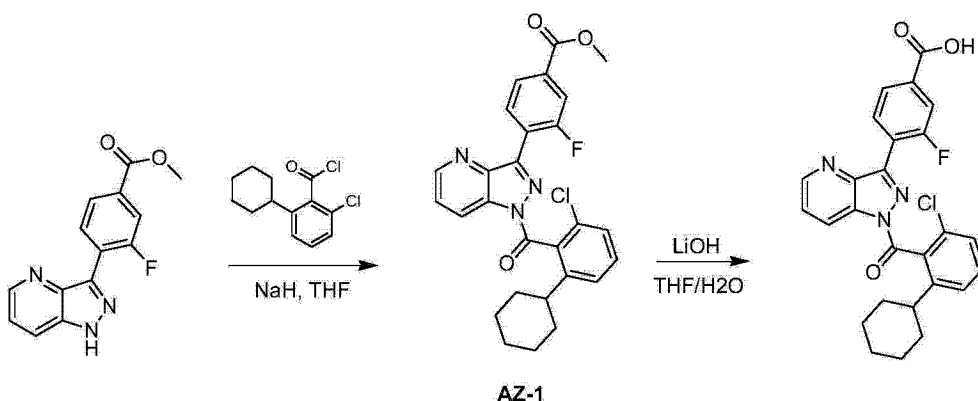
[1121] 在 -30°C 向 3-氟-4-(1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)苯甲酸 (AY-1) (80mg, 0.31mmol) 在 5mL THF 中的溶液中逐滴加入 LDA 溶液 (0.62mL, 1.24mmol), 并将反应混合物在 15°C 搅拌 2 小时。在 0°C 将 2-氯-6-环戊基苯甲酰氯 (82mg, 0.34mmol) 在 5mL THF 中的溶液逐滴加入至反应混合物中, 并将反应混合物在相同温度搅拌 0.5 小时并在 15°C 搅拌 4 小时。反应完成后, 将反应混合物经 5mL 水淬灭并用 2M HCl 酸化至 $\text{pH} = 3$ 。随后将混合物用 EtOAc (100mL*3) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水 (100mL*2) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将粗产物经制备性 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 : 14%), 其为白色固体。LCMS (ESI): 的 $C_{25}H_{19}ClFN_3O_3$ $[M+H]^+$ 计算值 : 464, 实测值 : 464; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (1H, d, $J = 8.22$ Hz), 8.81 (1H, d, $J = 3.52$ Hz), 8.00–8.06 (1H, m), 7.86 (1H, d, $J = 7.84$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 10.18$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 8.22, 4.70$ Hz), 7.32–7.37 (1H, m), 7.26–7.31 (1H, m), 7.23 (1H, d, $J = 7.84$ Hz), 2.86 (1H, t, $J = 8.02$ Hz), 2.02–2.12 (1H, m), 1.66–1.81 (3H, m), 1.44–1.60 (4H, m)

[1122] 实施例 44A: 制备 4-(1-(2-氯-6-环己基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3,5-二氟苯甲酸

[1123] 方案 AZ

[1124]



[1125] 步骤 1. 制备 4-(1-(2-氯-6-环己基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AZ-1)。

[1126] 在 0 °C 向 3-氟-4-(1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯 (147mg, 0.54mmol) 在 10mL THF 中的溶液中逐滴加入 NaH (32mg, 0.82mmol), 并将混合物在 15°C 搅拌 30 分钟。逐滴加入 2-氯-6-环己基苯甲酰氯 (150mg, 0.54mmol) 在 5mL THF 中的溶液, 然后将混合物在 0°C 搅拌 0.5 小时, 之后在 15°C 搅拌 2 小时。反应完成后, 将反应混合物用 5mL 水淬灭并用 EtOAc (100mL*3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 滤过并真空浓缩。将残留物经制备性 -TLC 纯化 (PE:EtOAc = 5:1) 得到标题化合物 (70mg, 收率 : 26%), 其为白色固体。LCMS (ESI): $C_{27}H_{23}ClFN_3O_3$ $[M+H]^+$ 的计算值 : 492, 实测值 : 492。

[1127] 步骤 2. 制备 4-(1-(2-氯-6-环己基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸 (44A)。

[1128] 向 4-(1-(2-氯-6-环己基苯甲酰基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (AZ-1) (50mg, 0.1mmol) 在 5mL THF/ H_2O (4:1) 中的溶液中加入氢氧化锂水合物 (17mg, 0.4mmol), 并将反应混合物在 15°C 搅拌 12 小时。反应完成后, 将混合物用 2M HCl 酸化至 pH = 3, 然后用 EtOAc (300mL*3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (200mL*2) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。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 (15mg, 收率 : 31%), 其为白色固体。LCMS (ESI): $C_{26}H_{21}ClFN_3O_3$ $[M+H]^+$ 的计算值 : 478, 实测值 : 478; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.88 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 8.07 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 8.4, 4.50$ Hz), 7.37–7.44 (1H, m), 7.27–7.35 (2H, m), 2.43 (1H, t

, J = 11.6Hz), 1.98 (1H, d, J = 12.4Hz), 1.78 (2H, d, J = 12.0Hz), 1.58-1.71 (2H, m), 1.37-1.50 (2H, m), 1.24 (2H, t, J = 13.6Hz), 0.99-1.13 (1H, m).

[1129] 生物测定

[1130] 本发明化合物抑制 ROR γ T 活性。可使用例如生物化学 TR-FRET 测定来测量激活 ROR γ T 的活性。在所述测定中,可测量辅助因子-衍生的肽与人 ROR γ T-配体结合域 (LBD) 的相互作用。TR-FRET 技术是一种灵敏的生物化学近似测定,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)。

[1131] 为了鉴别 ROR γ T 的新的拮抗剂,开发了采用 ROR γ T 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) 基序的相互作用而募集至 ROR γ T (Xie et al., J. Immunol. 175:3800-09, 2005; Kurebayashi et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 315:919-27, 2004; Jin et al., Mol. Endocrinology 24:923-29, 2010)。ROR γ -配体结合域 TR-FRET 测定根据如下程序运行。

[1132] 在 SF9 细胞中使用杆状病毒表达系统表达 HIS-标记的 ROR γ -LBD。ROR γ -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 0.25 μ L 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 ROR γ -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 ROR γ -LBD 蛋白。

[1133] 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。

[1134] 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-CPSSHSSLTERHKILHRLQLQEGSPS) (SEQ ID NO:2) 的储备液并加入到各孔中 (100nM 最终浓度)。还将钋标记的抗-HIS 抗体 (1.25nM 最终浓度) 和 APC 结合的链亲和素 (8nM 最终浓度) 加入到各孔中。

[1135] 最终的检测混合物在 4 $^{\circ}$ C 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; 钋发射 = 615nm; 分色镜 = D400/D630; 延迟时间 = 100 μ s, 积分时间 = 200 μ s)。由 665nm 处的荧光信号除以 615nm 处的荧光信号的商计算测试化合物的 IC₅₀ 值。

[1136] 生物学数据

[1137] 下表列出了本发明公开的生物学数据。

[1138]

实施例	Fret IC ₅₀ (nM)
1A	52
1B	49
1C	6
1D	>10000

1H	39
1I	4324
1J	5569
1K	>10000
1L	>10000
1M	335
1N	>10000
1O	54
1P	58
1Q	>10000
1R	969
1S	1477
1T	159
1U	>10000
1V	16
1W	33
1X	26
1Y	40
1Z	4
1AA	2
1AB	3
1AC	2

[1139]

1AD	7
-----	---

2A	16
2B	15
2C	4
3A	1466
3B	1653
4A	500
4B	1326
4D	130
4F	23
4G	1060
4H	4321
5A	255
5B	153
5C	314
5D	493
5E	64
5F	48
5G	1502
5H	491
6A	85
6B	25
6C	22
6D	1511
6E	224

[1140]

7A	69
7B	317
7C	87
7D	14

7E	245
7F	222
8A	143
8B	283
8C	218
8D	57
9A	63
9B	14
11A	48
12A	105
13A	20
14A	137
15A	241
16A	21
17A	12
18A	24
18B	26
19A	888
20A	120

21A	5
21B	17
21C	15
22A	754
22B	5606
22C	>10000
22D	155
22E	1441
22F	39
22G	356

[1141]

22H	37
22I	274
22J	6391
23A	>10000
23B	>10000
23C	>10000
23D	>10000
23E	>10000
23F	>10000
23G	>10000
23H	>10000
23I	>10000
23J	>10000

23K	>10000
26A	876
27A	53
28A	182
29A	191
29B	13
30A	6
30B	209
31A	80
32A	29
32B	384
33A	8
33B	5
33C	5
33D	8
34A	3

[1142]

35A	11
35B	3
36A	2
36B	1
37A	81
37B	225
37C	363

37D	458
38A	784
39A	821
40A	6866
41A	60
42A	2323
43A	11
44A	16

[0001]

序列表

<110> 默沙东公司

<120> 作为 ROR γ T 抑制剂的 4-杂芳基取代的苯甲酸化合物及其用途

<130> I53323285W01

<150> PCT/CN2012/080131

<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 可以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