

MRGPRX2 拮抗剂及用途

本申请要求享有申请人：

于2023年12月8日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202311693381.1，名称为“MRGPRX2拮抗剂及用途”的在先申请的优先权权益；

于2024年2月5日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202410166370.6，名称为“MRGPRX2拮抗剂及用途”的在先申请的优先权权益；

于2024年9月30日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202411392820.X，名称为“MRGPRX2拮抗剂及用途”的在先申请的优先权权益；

于2024年10月25日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202411507978.7，名称为“MRGPRX2拮抗剂及用途”的在先申请的优先权权益；

于2024年11月29日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202411754629.5，名称为“MRGPRX2拮抗剂及用途”的在先申请的优先权权益；

所述在先申请的全文通过引用的方式结合于本申请中。

技术领域

本发明属于医药领域，具体地，本发明涉及到一种 MRGPRX2 拮抗剂及用途。

背景技术

肥大细胞（MCs）是组织驻留的免疫细胞，起源于造血谱系，MCs 驻留于多种结缔组织内和有血管的器官内，其在内环境和外环境交界处的数目最大、密度最高，对外来生物和抗原产生应答，发挥哨兵作用，这些部位包括真皮、骨骼肌、口腔黏膜、消化道黏膜和黏膜下层、结膜、肺泡和气道以及心耳等，真皮的 MCs 常常十分靠近血管、神经和淋巴管。MCs 通过人类高亲和力免疫球蛋白 E (IgE) 受体（FcεRI）和 Mas 相关 G 蛋白偶联受体 X2（MRGPRX2）激活后，导致脱颗粒，释放多种生物活性物质（如组胺和蛋白酶）或从头合成新的前列腺素、白三烯和一些细胞因子在宿主防御、炎症和过敏反应中起核心作用。

Mas 相关 G 蛋白偶联受体（MRGPRs）根据受体成员的不同，分为九个亚家族即：MRGPRA、B、C、D、E、F、G、H 和灵长类动物特有的 MRGPRX，每一个亚家族又包括不同的亚型，比如 MRGPRX1、MRGPRX2、MRGPRX3、MRGPRX4。转录组分析显示大多数 MRGPR 家族成员在外周神经元中表达，但 MRGPRX2 主要表达于皮肤 MCs 中，其表达率甚至高于 Fcε-RI。MRGPRX2 可以感知包括聚阳离子化合物和多肽等多种内源或外源性激动剂引发肥大细胞脱颗粒反应。

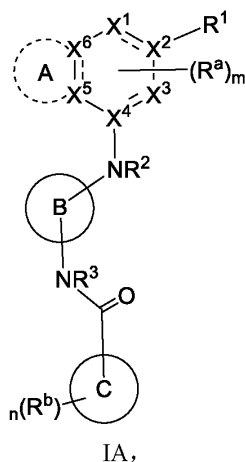
研究显示 MRGPRX2 的不适当激活可能导致药物假性过敏、酒渣鼻、特应性皮炎、过敏性接触性皮炎、荨麻疹、瘙痒、肥大细胞增多症、间质性膀胱炎、疼痛、类风湿性关节炎、哮喘和溃疡性结肠炎等肥大细胞相关疾病。目前 MRGPRX2 拮抗剂 EP262 的 IND 申请已获得 FDA 批准，用于治疗肥大细胞相关疾病（如：慢性荨麻疹），临床前研究表明：EP262 能有效抑制多种 MRGPRX2 激动剂诱导的肥大细胞激活和脱颗粒，阻断人肥大细胞中胰蛋白酶和炎症因子的释放。口服 EP262 能高效抑制激动剂诱导的 MRGPRX2-KI 小鼠体内肥大细胞脱颗粒和血管通透性增加，显示了显著的治疗肥大细胞相关疾病的潜在效力。这些都表明开发新的 MRGPRX2 拮抗剂用于治疗多种肥大细胞相关疾病是一个有潜力的方向。

目前尚无作为 MRGPRX2 拮抗剂的药物上市。因此，开发新的可拮抗 MRGPRX2 活性的化合物对于疾病的治疗具有积极意义。

发明内容

本发明的目的是提供一种新的化合物，用作 MRGPRX2 拮抗剂。

在本发明的第一方面，提供了式 IA 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药：



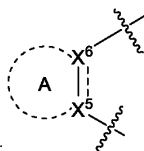
其中,

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 和 X^6 各自独立地表示环原子;

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^5 和 X^6 各自独立地为 N、 CH_2 、CH 或 C;

X^4 为 C;

X^1 与 X^2 之间、 X^5 与 X^6 之间所连接的键为单键或双键;



X^5 和 X^6 所连接形成的基团片段中, A 为不存在, X^5 和 X^6 各自独立地被 R^4 或 R^5 所取代; 或者 A 存在时, A 与 X^5 、 X^6 环原子一起形成 6~10 元芳基、3~11 元杂环烷基或 5~10 元杂芳基; 并且所述 A 进一步被 R^c 所取代; 所述的 R^c 取代为一个或多个取代, 当取代基 R^c 为多个时, 所述的取代基相同或不同; 所述杂环烷基和杂芳基中的杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种, 杂原子的个数为 1、2 或 3 个;

且当 A 与 X^5 、 X^6 环原子一起形成 6 元芳基时, R^a 为氧代;

或者, 当 A 与 X^5 、 X^6 环原子一起形成 5 元杂芳基并且 R^c 不为 H 时, R^1 为 C_{1-6} 卤代烷基; 所述杂芳基中的杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种, 杂原子的个数为 1、2 或 3 个;

环 B 为 C_{3-12} 环烷基;

环 C 为 6~10 元芳基或 5~10 元杂芳基; 所述杂芳基中的杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种, 杂原子的个数为 1、2 或 3 个;

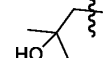
R^a 、 R^c 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地为 H、卤素、氰基、氨基、氧代、 C_{1-6} 烷基、被羟基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、卤代 C_{3-8} 环烷基、 $-OR^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)R^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-N(R^f)C(O)R^f$ 、 $-N(R^f)S(O)_2R^f$ 或 $-S(O)_2R^f$; 所述 R^f 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $-(CH_2)_rR^g$ 、6~10 元芳基、 C_{3-8} 环烷基、5~10 元杂芳基或 5~10 元杂环烷基, 或两个 R^f 基团与其连接的原子一起形成 5~11 元杂环烷基; 所述 R^g 为 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、6~10 元芳基、5~10 元杂芳基或 5~10 元杂环烷基; 所述杂环烷基和杂芳基中的杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种, 杂原子的个数为 1、2 或 3 个;

R^b 为 H、卤素、羟基、氨基、氰基、羰基、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 卤代环烷基、 C_{1-6} 烷基羟基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基或 3~10 元杂环烷基、 $-(CHR^j)_{0-3}-S(=O)(=NR^j)-R^k$ 、 $-(CHR^j)_{1-3}-S(O)_2-R^k$ 、 $-(CHR^j)_{1-3}-OC(O)-N(R^k)_2$ 、 $-(CHR^j)_{0-3}-(N=)S(=O)(R^k)_2$ 、 $-(CHR^j)_{0-3}-P(=O)(R^k)_2$; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 卤代环烷基、 C_{1-6} 烷基羟基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基任选地被一个或多个 R^d 取代; 所述 R^d 选自下列的取代基: 卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷基羟基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基; 当取代基 R^d 为多个时, 所述 R^d 相同或不同; 所述杂环烷基中的杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种, 杂原子的个数为 1、2 或 3 个;

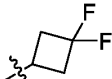
R^j 和 R^k 各自独立地为 H、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $-(CH_2)_{0-3}C_{3-8}$ 环烷基、 $-COC_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、被羟基取代的 C_{1-6} 烷基、单独的 5~10 元杂环烷基; 所述杂环烷基中的杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种, 杂原子的个数为 1、2 或 3 个;

m、n、r 分别为 0、1、2 或 3。

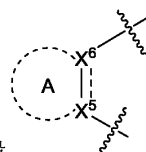
根据本发明的实施方案，所述 R^b 为 H、F、Cl、-CN、甲基、氨基、甲氧基、氧代、-CH₂CF₃、-CF₃、

-CHF₂、-CH₂CHF₂、-CH₂-SO₂-CH₃、-CH(CH₃)SO₂CH₃、-CH₂S(=O)(=NCH₃)-CH₃、、。

根据本发明的实施方案，所述 R^a、R^c、R¹、R²、R³ 各自独立地为 H、F、Cl、甲基、乙基、氨基、氧

代、-CHF₂、-CH₂CF₃、-CF₃、、、。

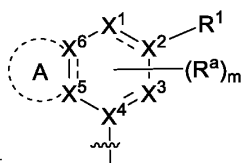
根据本发明的实施方案，所述 X⁵ 和 X⁶ 所连接形成的基团片段



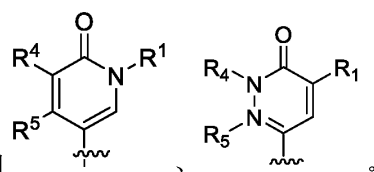
中，A 为不存在，X⁵ 和 X⁶

各自独立地被 R⁴ 或 R⁵ 所取代，则结构片段

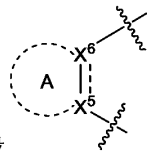
在一些实施方案中，所述 R⁴、R⁵ 各自独立地为 H、F、Cl、甲基、-CF₃、-CHF₂。



选自

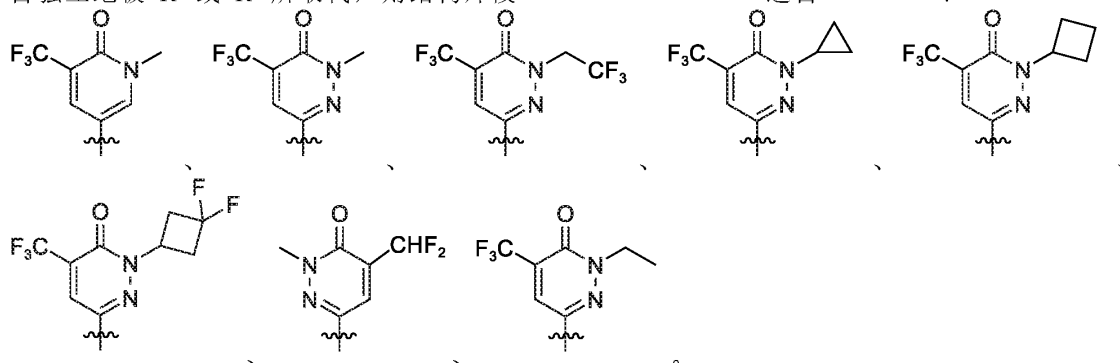


在一些实施方案中，所述 X⁵ 和 X⁶ 所连接形成的基团片段

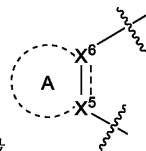


中，A 为不存在，X⁵ 和 X⁶ 各

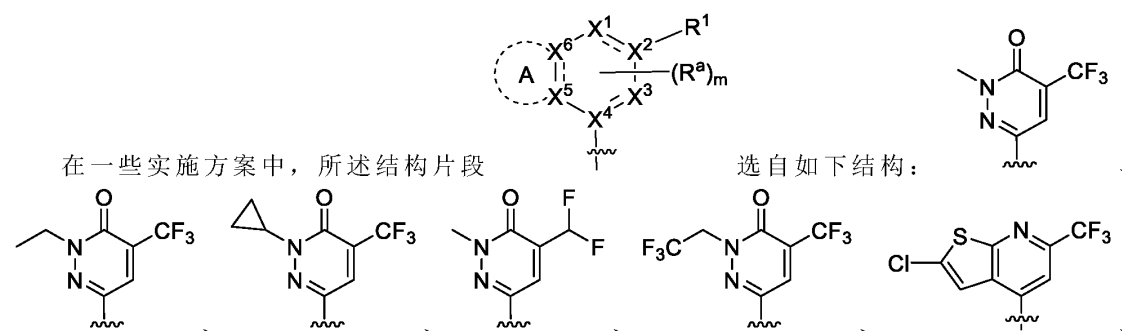
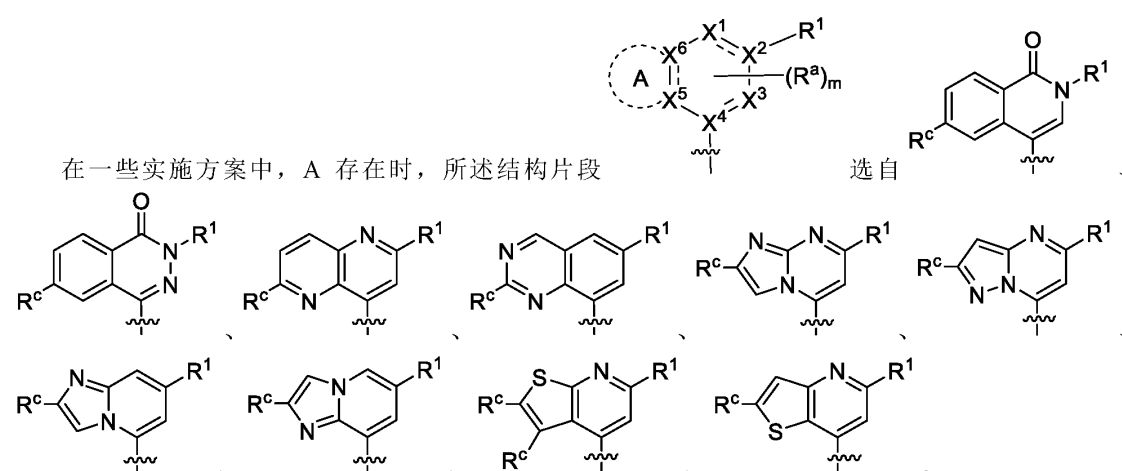
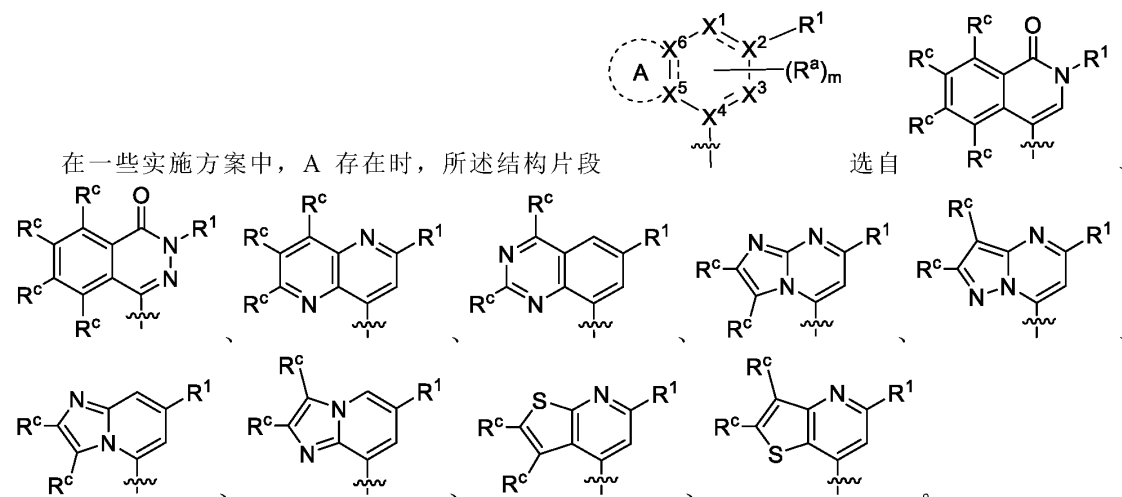
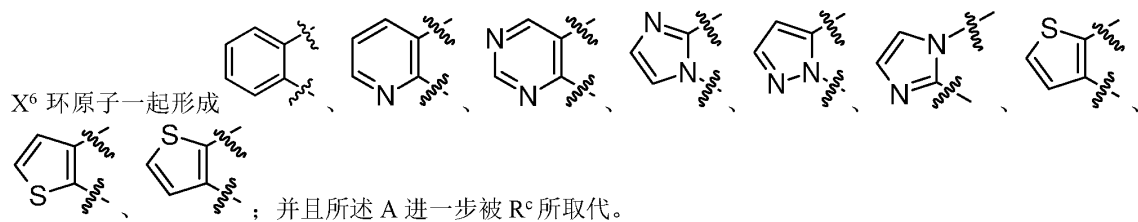
自独立地被 R⁴ 或 R⁵ 所取代，则结构片段

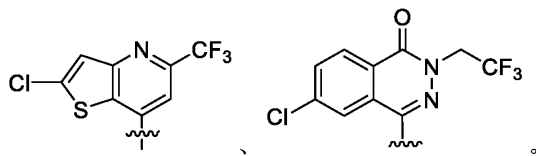


根据本发明的实施方案，所述 X⁵ 和 X⁶ 所连接形成的基团片段



中，A 存在时，A 与 X⁵、



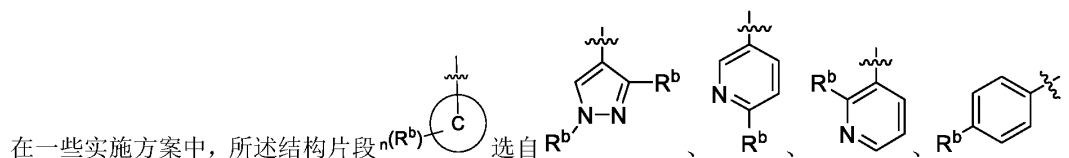
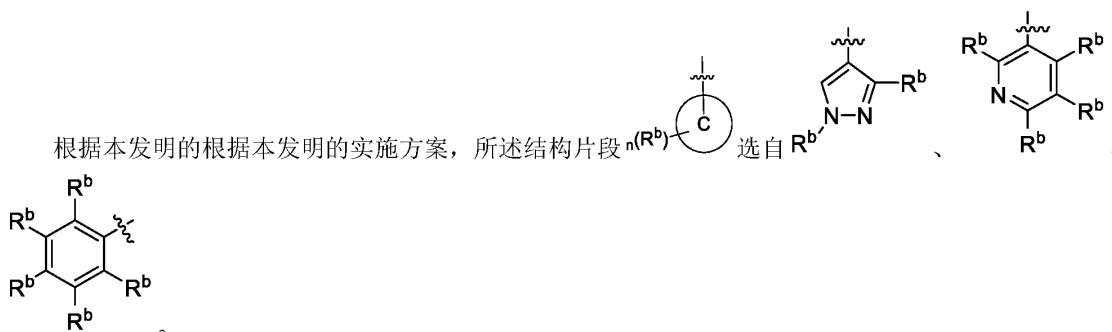


根据本发明的实施方案,所述环 C 为 6~8 元芳基或 5~10 元杂芳基;所述杂芳基中的杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种,杂原子的个数为 1、2 或 3 个。

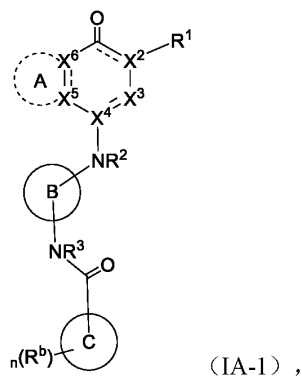
根据本发明的实施方案，所述环 C 为 5~6 元含氮杂芳基，所述氮原子的个数为 1、2 或 3 个。

根据本发明的实施方案，所述环 C 为苯基、吡啶基或吡啶基。

根据本发明的实施方案,所述环B为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基。

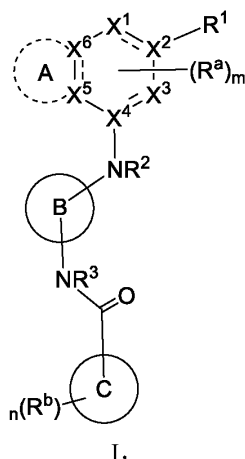


在一些实施方案中, 所述式 IA 可选自如下 IA-1:



其中, A、环B、环C、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^b 、m和n的定义如式IA所定义。

在本发明的第二方面, 提供了式 I 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药:



根据本发明的实施方案，第一方面所述式 IA 选自式 I，所述式 I 中的基团具有如式 IA 所述定义；

根据本发明的实施方案，

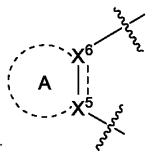
所述式 I 中，

X¹、X²、X³、X⁴、X⁵ 和 X⁶ 各自独立地表示环原子；

X¹、X²、X³、X⁵ 和 X⁶ 各自独立地为 N、CH₂、CH 或 C；

X⁴ 为 C；

X¹ 与 X² 之间、X⁵ 与 X⁶ 之间所连接的键为单键或双键；



X⁵ 和 X⁶ 所连接形成的基团片段 中，A 为不存在，X⁵ 和 X⁶ 各自独立地被 R⁴ 或 R⁵ 所取代；或者 A 存在时，A 与 X⁵、X⁶ 环原子一起形成 6~10 元芳基、3~11 元杂环烷基或 5~10 元杂芳基；所述杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种；并且所述 A 进一步被 R^c 所取代；所述的 R^c 取代为一个或多个取代，当取代基 R^c 为多个时，所述的取代基相同或不同；所述杂环烷基和杂芳基中的杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种，杂原子的个数为 1、2 或 3 个；

且当 A 与 X⁵、X⁶ 环原子一起形成 6 元芳基时，R^a 为氧代；

或者，当 A 与 X⁵、X⁶ 环原子一起形成 5 元杂芳基并且 R^c 不为 H 时，R¹ 为 C₁₋₆ 卤代烷基；所述杂芳基中的杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种，杂原子的个数为 1、2 或 3 个；

环 B 为 C₃₋₁₂ 环烷基；

环 C 为 6~10 元芳基或 5~10 元杂芳基；所述杂芳基中的杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种，杂原子的个数为 1、2 或 3 个；

R^a、R^c、R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 各自独立地为 H、卤素、氰基、氨基、氧代、C₁₋₆ 烷基、被羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₈ 环烷基、卤代 C₃₋₈ 环烷基、-OR^f、-C(O)OR^f、-OC(O)R^f、-N(R^f)₂、-N(R^f)C(O)R^f、-N(R^f)S(O)₂R^f 或 -S(O)₂R^f；所述 R^f 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基氨基、-(CH₂)_rR^g、6~10 元芳基、C₃₋₈ 环烷基、5~10 元杂芳基或 5~10 元杂环烷基，或两个 R^f 基团与其连接的原子一起形成 5~11 元杂环烷基；所述 R^g 为 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、6~10 元芳基、5~10 元杂芳基或 5~10 元杂环烷基；所述杂环烷基和杂芳基中的杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种，杂原子的个数为 1、2 或 3 个；

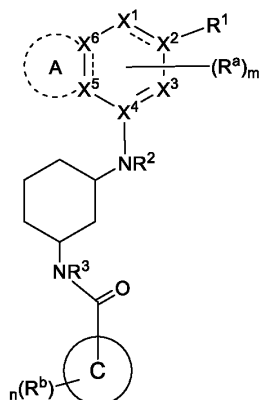
R^b 为 H、卤素、羟基、氨基、氰基、羰基、氧代、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₈ 卤代环烷基、C₁₋₆ 烷基羟基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基或 3~10 元杂环烷基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₈ 卤代环烷基、C₁₋₆ 烷基羟基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基任选地被一个或多个 R^d 取代；所述 R^d 选自下列的取代基：卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷基羟基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基；当取代基 R^d 为多个时，所述 R^d 相同或不同；所述杂环烷基中的杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种，杂原子的个数为 1、2 或 3 个；

m、n、r 分别为 0、1、2 或 3。

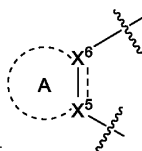
在本发明中，所述的如式 IA 或式 I 所示的化合物中某些取代基的定义可如下所述，未提及的取代基

的定义均如上任一方案所述。

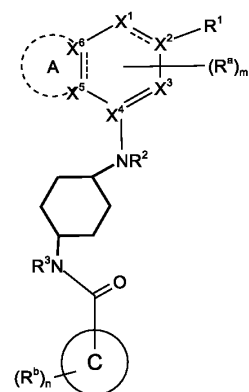
在本发明一优选实施方案中，所述的如式 IA 或式 I 所示的化合物选自如下结构：



I-1

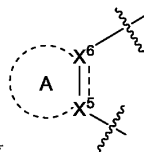


其中， X^5 和 X^6 所连接形成的基团片段 中，A 的定义如本发明第一方面中所述；环 C 为 6~10 元芳基或 5~10 元杂芳基；所述杂芳基中的杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种，杂原子的个数为 1、2 或 3 个； X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^a 、 R^b 、 m 和 n 的定义如本发明第一方面中所述。

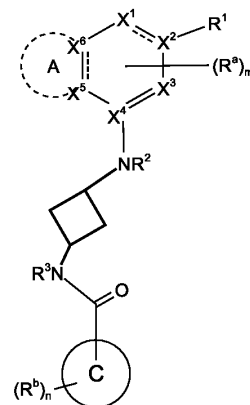


I-2

在本发明一优选实施方案中，所述的如式 IA 所示的化合物选自如下结构：



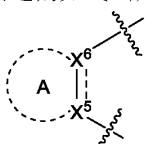
其中， X^5 和 X^6 所连接形成的基团片段 中，A 的定义如本发明第一方面中所述；环 C 为 6~10 元芳基或 5~10 元杂芳基；所述杂芳基中的杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种，杂原子的个数为 1、2 或 3 个； X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^a 、 R^b 、 m 和 n 的定义如本发明第一方面中所述。



在本发明一优选实施方案中，所述的如式 I 所示的化合物选自如下结构：

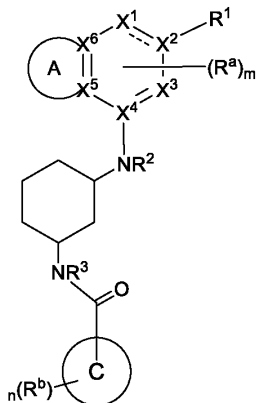
I-3

，其



中，X⁵和X⁶所连接形成的基团片段中，A的定义如本发明第一方面中所述；环C为6~10元芳基或5~10元杂芳基；所述杂芳基中的杂原子选自N、O、S中的一种或多种，杂原子的个数为1、2或3个；X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、R¹、R²、R³、R^a、R^b、m和n的定义如本发明第一方面中所述。

在本发明一优选实施方案中，所述的如式 IA 所示的化合物选自如下结构：



II-1

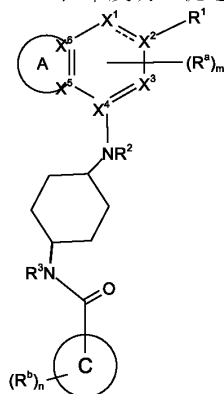
，其中，A与X⁵、X⁶环原子一起形成6~8元芳基、3~8元杂环烷基、5元杂芳基或6元杂芳基；所述杂原子独立地选自N、O和S中的一种或多种；所述A进一步被R^c所取代；所述的R^c取代为一个或多个取代，当取代基R^c为多个时，所述的取代基相同或不同；且当A与X⁵、X⁶环原子一起形成6元芳基时，R^a为氧代；或者，当A与X⁵、X⁶环原子一起形成5元杂芳基并且R^c不为H时，R¹为C₁₋₆卤代烷基；所述杂环烷基和杂芳基中的杂原子选自N、O、S中的一种或多种，杂原子的个数为1、2或3个；环C为6~10元芳基或5~8元杂芳基；所述杂芳基中的杂原子选自N、O、S中的一种或多种，杂原子的个数为1、2或3个；R^b为H、卤素、羟基、氨基、氰基、羰基、氧代、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₈卤代环烷基、C₁₋₆烷基羟基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基或3~8元杂环烷基、-(CHR^j)₀₋₃-S(=O)(=NR^j)-R^k、-(CHR^j)₁₋₃-S(O)₂-R^k、-(CHR^j)₁₋₃-OC(O)-N(R^k)₂、-(CHR^j)₀₋₃-(N=)S(=O)(R^k)₂、-(CHR^j)₀₋₃-P(=O)(R^k)₂；所述C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₈卤代环烷基、C₁₋₆烷基羟基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基任选地被一个或多个R^d取代；所述R^d选自下列的取代基：卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷基羟基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基；所述杂环烷基中的杂原子选自N、O、S中的一种或多种，杂原子的个数为1、2或3个；R^j和R^k各自独立地为H、氰基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氨基、-(CH₂)₀₋₃-C₃₋₈环烷基、-COC₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、被羟基取代的C₁₋₆烷基、单独的5~10元杂环烷基；R^a、R^c、R¹、R²、R³各自独立地为H、卤素、氰基、C₁₋₆

烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₈环烷基、卤代C₃₋₈环烷基；X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、m和n的定义如本发明第一方面中所述。在本发明一优选实施方案中，所述R^b为H、F、Cl、-CN、甲基、氨基、氧代、-CH₂CF₃、-CF₃、-CHF₂、-CH₂CHF₂、-CH₂-SO₂-CH₃、-CH(CH₃)SO₂CH₃、-CH₂S(=O)(=NCH₃)-

CH₃、、。在本发明一优选实施方案中，所述R^a、R^c、R¹、R²、R³各自独立地为H、F、Cl、

甲基、氨基、氧代、-CHF₂、-CH₂CF₃、-CF₃、、、。

在本发明一优选实施方案中，所述的如式IA所示的化合物选自如下结构：



II-3

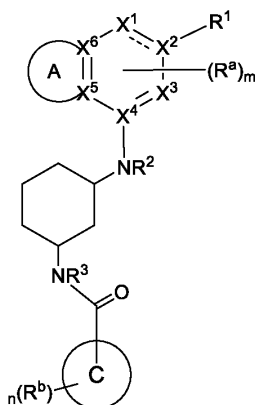
，其中，A与X⁵、X⁶环原子一起形成6~8元芳基、3~8元杂环烷基、5元杂芳基或6元杂芳基；所述杂原子独立地选自N、O和S中的一种或多种；所述A进一步被R^c所取代；所述的R^c取代为一个或多个取代，当取代基R^c为多个时，所述的取代基相同或不同；且当A与X⁵、X⁶环原子一起形成6元芳基时，R^a为氧代；或者，当A与X⁵、X⁶环原子一起形成5元杂芳基并且R^c不为H时，R¹为C₁₋₆卤代烷基；所述杂环烷基和杂芳基中的杂原子选自N、O、S中的一种或多种，杂原子的个数为1、2或3个；环C为6~10元芳基或5~8元杂芳基；所述杂芳基中的杂原子选自N、O、S中的一种或多种，杂原子的个数为1、2或3个；R^b为H、卤素、羟基、氨基、氰基、羰基、氧代、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₈卤代环烷基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基或3~8元杂环烷基、-(CHR^j)₀₋₃-S(=O)(=NR^j)-R^k、-(CHR^j)₁₋₃-S(O)₂-R^k、-(CHR^j)₁₋₃-OC(O)-N(R^k)₂、-(CHR^j)₀₋₃-(N=S(O)(R^k))₂、-(CHR^j)₀₋₃-P(=O)(R^k)₂；所述C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₈卤代环烷基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基任选地被一个或多个R^d取代；所述R^d选自下列的取代基：卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基；所述杂环烷基中的杂原子选自N、O、S中的一种或多种，杂原子的个数为1、2或3个；R^j和R^k各自独立地为H、氰基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氨基、-(CH₂)₀₋₃C₃₋₈环烷基、-COC₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、被羟基取代的C₁₋₆烷基、单独的5~10元杂环烷基；R^a、R^c、R¹、R²、R³各自独立地为H、卤素、氰基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₈环烷基、卤代C₃₋₈环烷基；X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、m和n的定义如本发明第一方面中所述。在本发明一优选实施方案中，所述R^b为H、F、Cl、-CN、甲基、甲氧基、氨基、氧

代、-CH₂CF₃、-CF₃、-CHF₂、-CH₂CHF₂、-CH₂-SO₂-CH₃、-CH(CH₃)SO₂CH₃、-CH₂S(=O)(=NCH₃)-CH₃、、

。在本发明一优选实施方案中，所述R^a、R^c、R¹、R²、R³各自独立地为H、F、Cl、甲基、乙基、

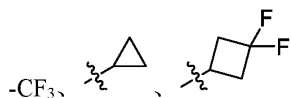
氨基、氧代、-CHF₂、-CH₂CF₃、-CF₃、、、。

在本发明一优选实施方案中，所述的如式I所示的化合物选自如下结构：

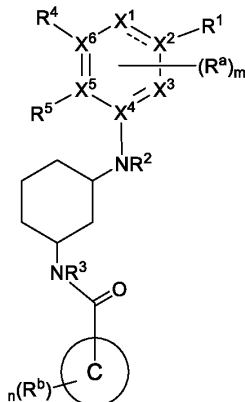


II-1

，其中，A 与 X⁵、X⁶ 环原子一起形成 6~8 元芳基、3~8 元杂环烷基、5 元杂芳基或 6 元杂芳基；所述杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种；所述 A 进一步被 R^c 所取代；所述的 R^c 取代为一个或多个取代，当取代基 R^c 为多个时，所述的取代基相同或不同；且当 A 与 X⁵、X⁶ 环原子一起形成 6 元芳基时，R^a 为氧代；或者，当 A 与 X⁵、X⁶ 环原子一起形成 5 元杂芳基并且 R^c 不为 H 时，R¹ 为 C₁₋₆ 卤代烷基；所述杂环烷基和杂芳基中的杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种，杂原子的个数为 1、2 或 3 个；环 C 为 6~10 元芳基或 5~8 元杂芳基；所述杂芳基中的杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种，杂原子的个数为 1、2 或 3 个；R^b 为 H、卤素、羟基、氨基、氰基、羰基、氧代、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₈ 卤代环烷基、C₁₋₆ 烷基羟基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基或 3~8 元杂环烷基；所述杂环烷基中的杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种，杂原子的个数为 1、2 或 3 个；R^a、R^c、R¹、R²、R³ 各自独立地为 H、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₈ 环烷基、卤代 C₃₋₈ 环烷基；X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、m 和 n 的定义如本发明第一方面中所述。在本发明一优选实施方案中，所述 R^b 为 H、F、Cl、甲基、氨基、氧代、-CH₂CF₃、-CF₃。在本发明一优选实施方案中，所述 R^a、R^c、R¹、R²、R³ 各自独立地为 H、F、Cl、甲基、氨基、氧代、-CH₂CF₃、



在本发明一优选实施方案中，所述的如式 IA 所示的化合物选自如下结构：

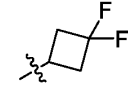


II-2

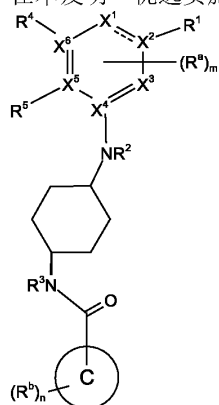
，其中，A 与 X⁵、X⁶ 环原子一起形成 6~8 元芳基、3~8 元杂环烷基、5 元杂芳基或 6 元杂芳基；所述杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种；所述 A 进一步被 R^c 所取代；所述的 R^c 取代为一个或多个取代，当取代基 R^c 为多个时，所述的取代基相同或不同；且当 A 与 X⁵、X⁶ 环原子一起形成 6 元芳基时，R^a 为氧代；或者，当 A 与 X⁵、X⁶ 环原子一起形成 5 元杂芳基并且 R^c 不为 H 时，R¹ 为 C₁₋₆ 卤代烷基；所述杂环烷基和杂芳基中的杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种，杂原子的个数为 1、2 或 3 个；环 C 为 6~10 元芳基或 5~8 元杂芳基；所述杂芳基中的杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种，杂原子的个数为 1、2 或 3 个；R^b 为 H、卤素、羟基、氨基、氰基、羰基、氧代、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₈ 卤代环烷基、C₁₋₆ 烷基羟基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋

6 卤代烷氧基或 $3\sim 8$ 元杂环烷基、 $-(\text{CHR}^j)_{0-3}-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^j)-\text{R}^k$ 、 $-(\text{CHR}^j)_{1-3}-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^k$ 、 $-(\text{CHR}^j)_{1-3}-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^k)_2$ 、 $-(\text{CHR}^j)_{0-3}-\text{N}(=\text{S})(=\text{O})(\text{R}^k)_2$ 、 $-(\text{CHR}^j)_{0-3}-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^k)_2$ ；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 卤代环烷基、 C_{1-6} 烷基羟基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基任选地被一个或多个 R^d 取代；所述 R^d 选自下列的取代基：卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷基羟基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基；所述杂环烷基中的杂原子选自 N 、 O 、 S 中的一种或多种，杂原子的个数为 1 、 2 或 3 个； R^j 和 R^k 各自独立地为 H 、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}_{3-8}$ 环烷基、 $-\text{COC}_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、被羟基取代的 C_{1-6} 烷基、单独的 $5\sim 10$ 元杂环烷基； R^a 、 R^c 、 R^1 、 R^2 、 R^3 各自独立地为 H 、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、卤代 C_{3-8} 环烷基； X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 m 和 n 的定义如本发明第一方面中所述。在本发明一优选实施方案中，所述 R^b 为 H 、 F 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、甲基、甲氧基、氨基、氧代、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})(=\text{NCH}_3)-$

CH_3 、、。在本发明一优选实施方案中，所述 R^a 、 R^c 、 R^1 、 R^2 、 R^3 各自独立地为 H 、 F 、 Cl 、

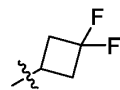
甲基、乙基、氨基、氧代、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、、、。

在本发明一优选实施方案中，所述的如式 IA 所示的化合物选自如下结构：

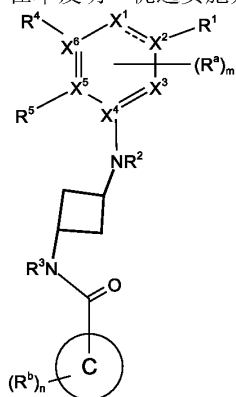


II-4，其中， A 与 X^5 、 X^6 环原子一起形成 $6\sim 8$ 元芳基、 $3\sim 8$ 元杂环烷基、 5 元杂芳基或 6 元杂芳基；所述杂原子独立地选自 N 、 O 和 S 中的一种或多种；所述 A 进一步被 R^c 所取代；所述的 R^c 取代为一个或多个取代，当取代基 R^c 为多个时，所述的取代基相同或不同；且当 A 与 X^5 、 X^6 环原子一起形成 6 元芳基时， R^a 为氧代；或者，当 A 与 X^5 、 X^6 环原子一起形成 5 元杂芳基并且 R^c 不为 H 时， R^1 为 C_{1-6} 卤代烷基；所述杂环烷基和杂芳基中的杂原子选自 N 、 O 、 S 中的一种或多种，杂原子的个数为 1 、 2 或 3 个；环 C 为 $6\sim 10$ 元芳基或 $5\sim 8$ 元杂芳基；所述杂芳基中的杂原子选自 N 、 O 、 S 中的一种或多种，杂原子的个数为 1 、 2 或 3 个； R^b 为 H 、卤素、羟基、氨基、氰基、羰基、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 卤代环烷基、 C_{1-6} 烷基羟基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基或 $3\sim 8$ 元杂环烷基、 $-(\text{CHR}^j)_{0-3}-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^j)-\text{R}^k$ 、 $-(\text{CHR}^j)_{1-3}-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^k$ 、 $-(\text{CHR}^j)_{1-3}-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^k)_2$ 、 $-(\text{CHR}^j)_{0-3}-\text{N}(=\text{S})(=\text{O})(\text{R}^k)_2$ 、 $-(\text{CHR}^j)_{0-3}-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^k)_2$ ；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 卤代环烷基、 C_{1-6} 烷基羟基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基任选地被一个或多个 R^d 取代；所述 R^d 选自下列的取代基：卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷基羟基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基；所述杂环烷基中的杂原子选自 N 、 O 、 S 中的一种或多种，杂原子的个数为 1 、 2 或 3 个； R^j 和 R^k 各自独立地为 H 、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}_{3-8}$ 环烷基、 $-\text{COC}_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、被羟基取代的 C_{1-6} 烷基、单独的 $5\sim 10$ 元杂环烷基； R^a 、 R^c 、 R^1 、 R^2 、 R^3 各自独立地为 H 、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、卤代 C_{3-8} 环烷基； X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 m 和 n 的定义如本发明第一方面中所述。在本发明一优选实施方案中，所述 R^b 为 H 、 F 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、甲基、甲氧基、氨基、氧代、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})(=\text{NCH}_3)-$

CH_3 、、。在本发明一优选实施方案中，所述 R^a 、 R^c 、 R^1 、 R^2 、 R^3 各自独立地为 H 、 F 、 Cl 、

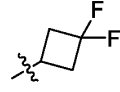
甲基、乙基、氨基、氧代、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、、、。

在本发明一优选实施方案中，所述的如式 IA 所示的化合物选自如下结构：

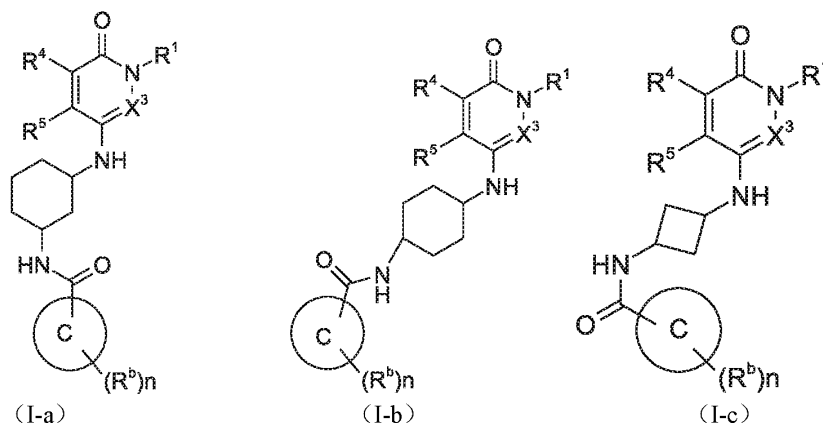


II-5，其中，A 与 X⁵、X⁶ 环原子一起形成 6~8 元芳基、3~8 元杂环烷基、5 元杂芳基或 6 元杂芳基；所述杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种；所述 A 进一步被 R^c 所取代；所述的 R^c 取代为一个或多个取代，当取代基 R^c 为多个时，所述的取代基相同或不同；且当 A 与 X⁵、X⁶ 环原子一起形成 6 元芳基时，R^a 为氧代；或者，当 A 与 X⁵、X⁶ 环原子一起形成 5 元杂芳基并且 R^c 不为 H 时，R¹ 为 C₁₋₆ 卤代烷基；所述杂环烷基和杂芳基中的杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种，杂原子的个数为 1、2 或 3 个；环 C 为 6~10 元芳基或 5~8 元杂芳基；所述杂芳基中的杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种，杂原子的个数为 1、2 或 3 个；R^b 为 H、卤素、羟基、氨基、氰基、羰基、氧代、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₈ 卤代环烷基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基或 3~8 元杂环烷基、 $-(\text{CHR}^j)_{0-3}-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^j)-\text{R}^k$ 、 $-(\text{CHR}^j)_{1-3}-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^k$ 、 $-(\text{CHR}^j)_{1-3}-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^k)_2$ 、 $-(\text{CHR}^j)_{0-3}-\text{N}(\text{S}(=\text{O})(\text{R}^k)_2)$ 、 $-(\text{CHR}^j)_{0-3}-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^k)_2$ ；所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₈ 卤代环烷基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基任选地被一个或多个 R^d 取代；所述 R^d 选自下列的取代基：卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基；所述杂环烷基中的杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种，杂原子的个数为 1、2 或 3 个；R^j 和 R^k 各自独立地为 H、氰基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氨基、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}_{3-8}$ 环烷基、 $-\text{COC}_{1-6}$ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、被羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、单独的 5~10 元杂环烷基；R^a、R^c、R¹、R²、R³ 各自独立地为 H、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₈ 环烷基、卤代 C₃₋₈ 环烷基；X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、m 和 n 的定义如本发明第一方面中所述。在本发明一优选实施方案中，所述 R^b 为 H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、甲基、甲氧基、氨基、氧代、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})(=\text{NCH}_3)-$

CH_3 、、。在本发明一优选实施方案中，所述 R^a、R^c、R¹、R²、R³ 各自独立地为 H、F、Cl、

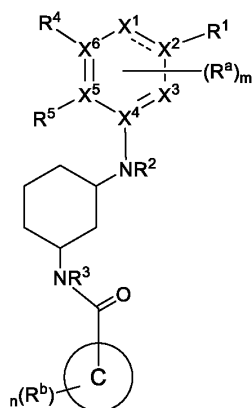
甲基、乙基、氨基、氧代、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、、、。

在本发明的一些实施方案中，所述式 I 所示化合物选自如下结构：



其中，环 C、X³、R¹、R⁴、R⁵、R^b 和 n 的定义如前文。

在本发明一优选实施方案中，所述的如式 I 所示的化合物选自如下结构：



，其中，环 C 为 6~10 元芳基或 5~8 元杂芳基；所述杂芳基中的杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种，杂原子的个数为 1、2 或 3 个；R^b 为 H、卤素、羟基、氨基、氰基、羰基、氧代、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₈ 卤代环烷基、C₁₋₆ 烷基羟基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基或 3~8 元杂环烷基；所述杂环烷基中的杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种，杂原子的个数为 1、2 或 3 个；R^a、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 各自独立地为 H、卤素、氰基、氨基、氧代、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₈ 环烷基、卤代 C₃₋₈ 环烷基；X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、m 和 n 的定义如本发明第一方面中所述。在本发明一优选实施方案中，所述 R^b 为 H、F、Cl、甲基、氨基、氧代、-CH₂CF₃、-CF₃。在本发明一优选实施方案中，所述 R^a、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 各自独立

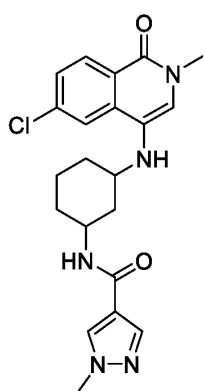
地为 H、F、Cl、甲基、氨基、氧代、-CH₂CF₃、-CF₃、、。

在本发明一优选实施方案中，环 C 为 6~8 元芳基或 5~10 元杂芳基。所述杂芳基中的杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种，杂原子的个数为 1、2 或 3 个。

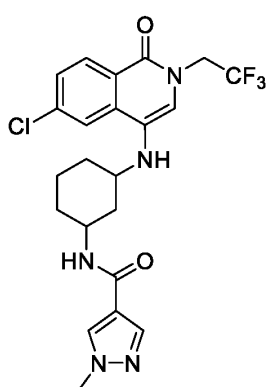
在本发明一优选实施方案中，环 C 为 5~6 元含氮杂芳基，所述氮原子的个数为 1、2 或 3 个。

在本发明一优选实施方案中，环 C 为苯基、吡啶基或吡啶基。

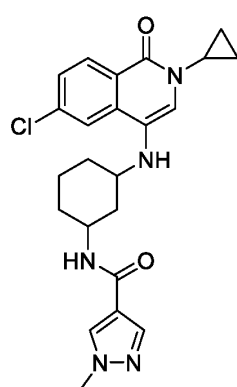
在本发明一优选实施方案中，所述的如式 IA 所示的化合物选自下列任一化合物：



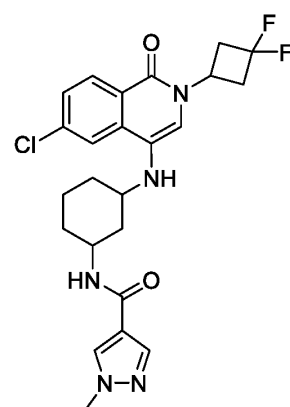
1



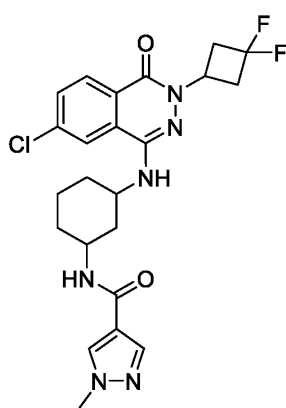
2



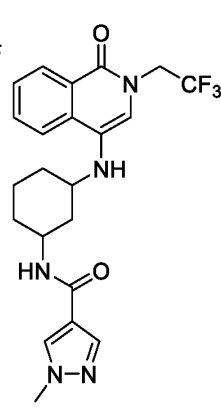
3



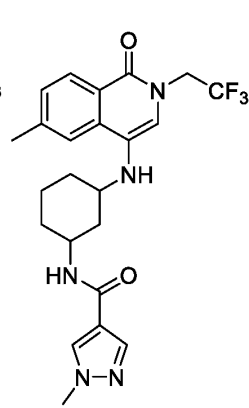
4



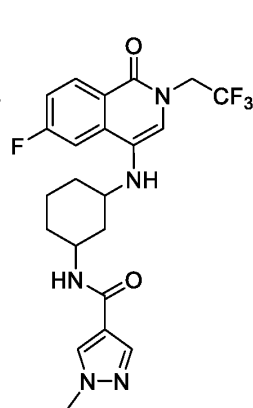
5



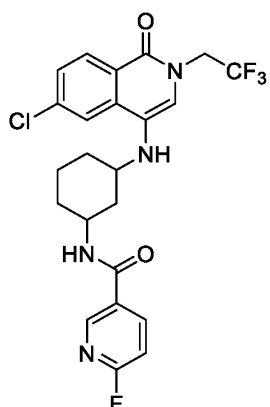
6



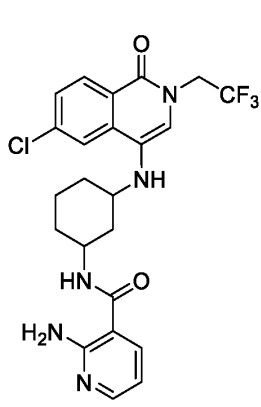
7



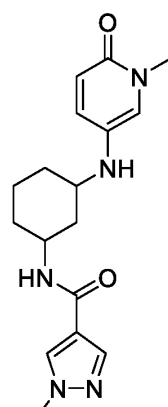
8



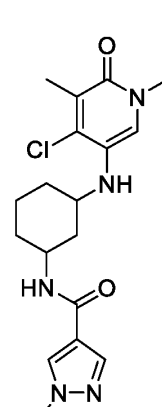
9



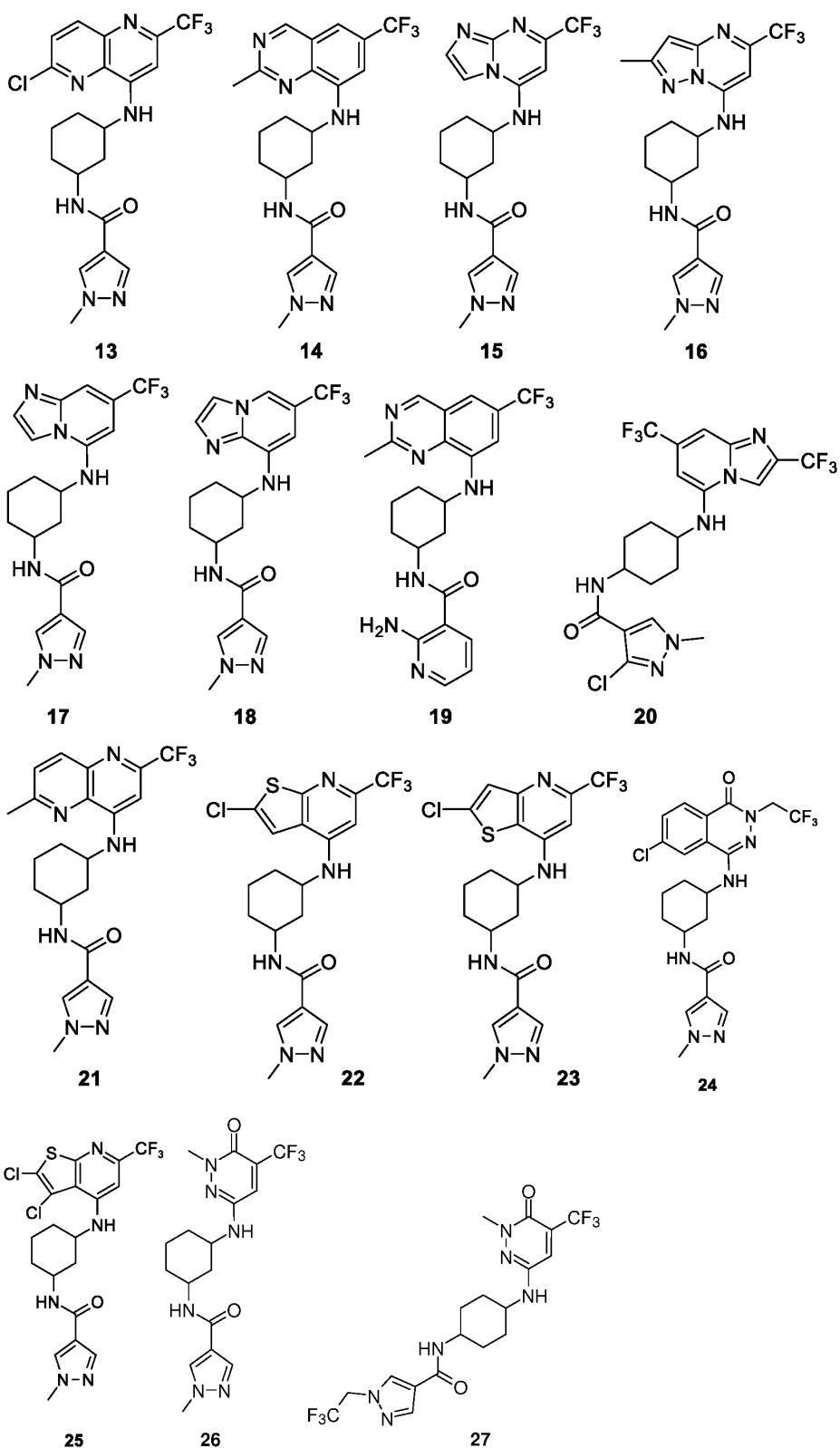
10

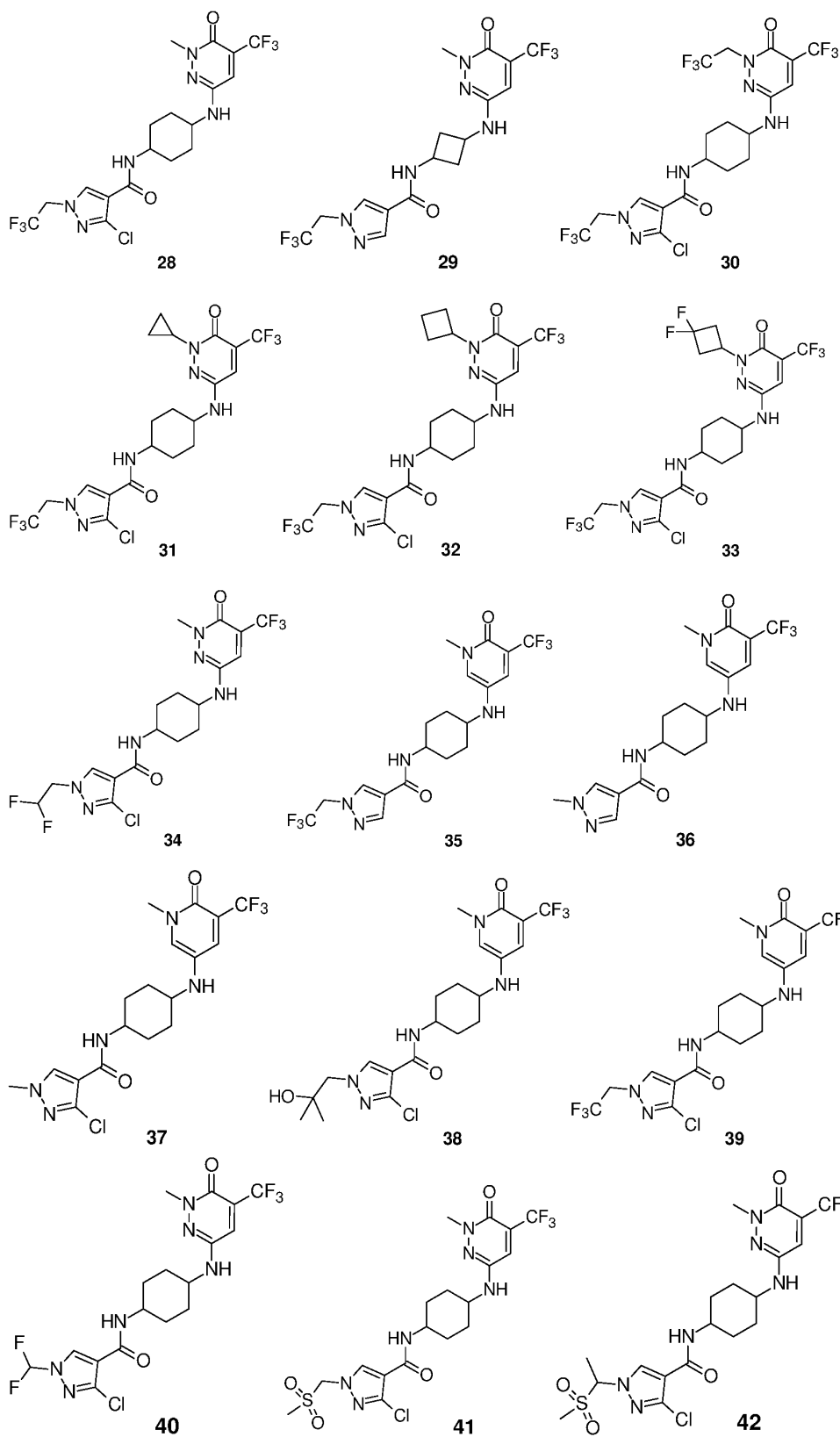


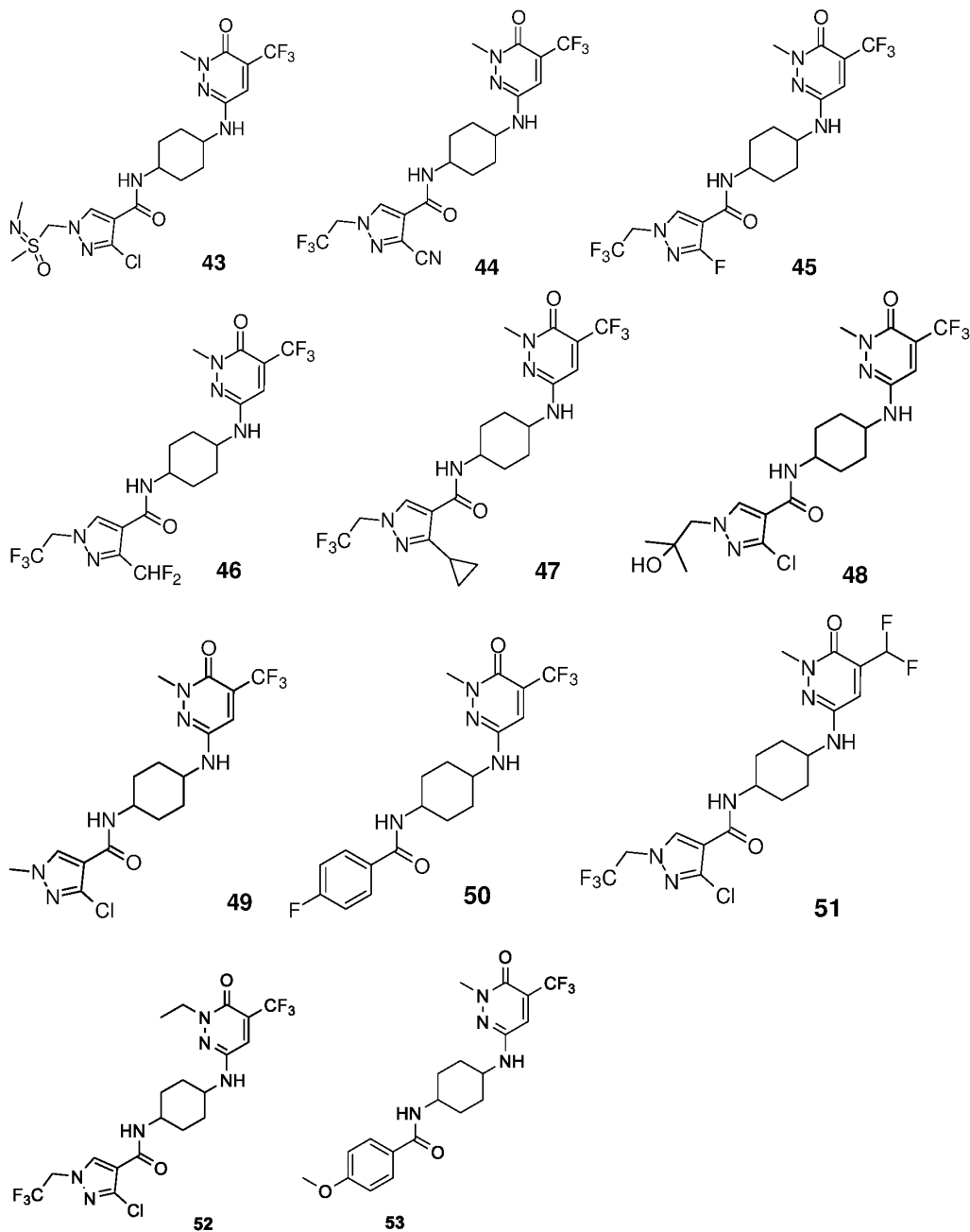
11



12

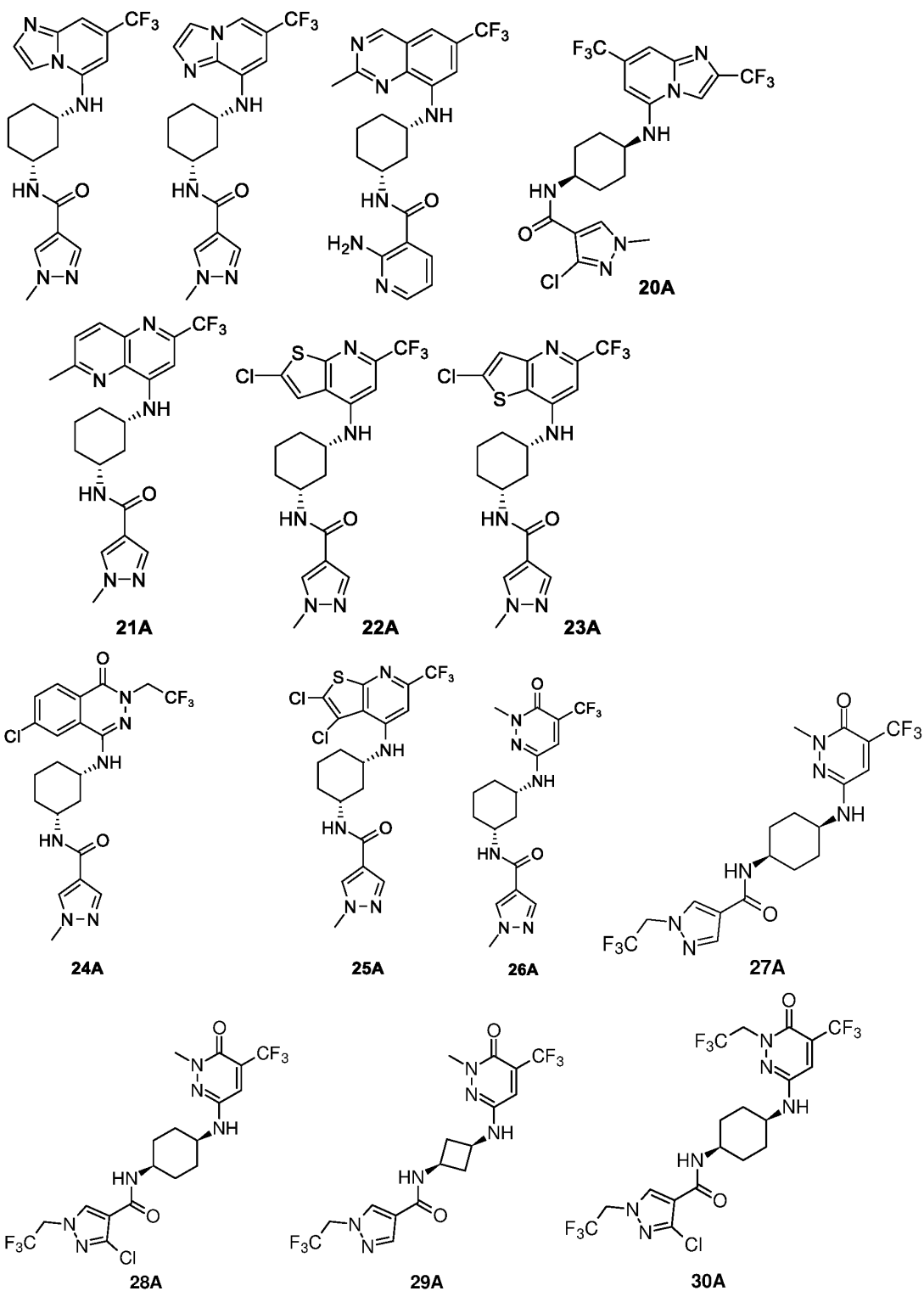


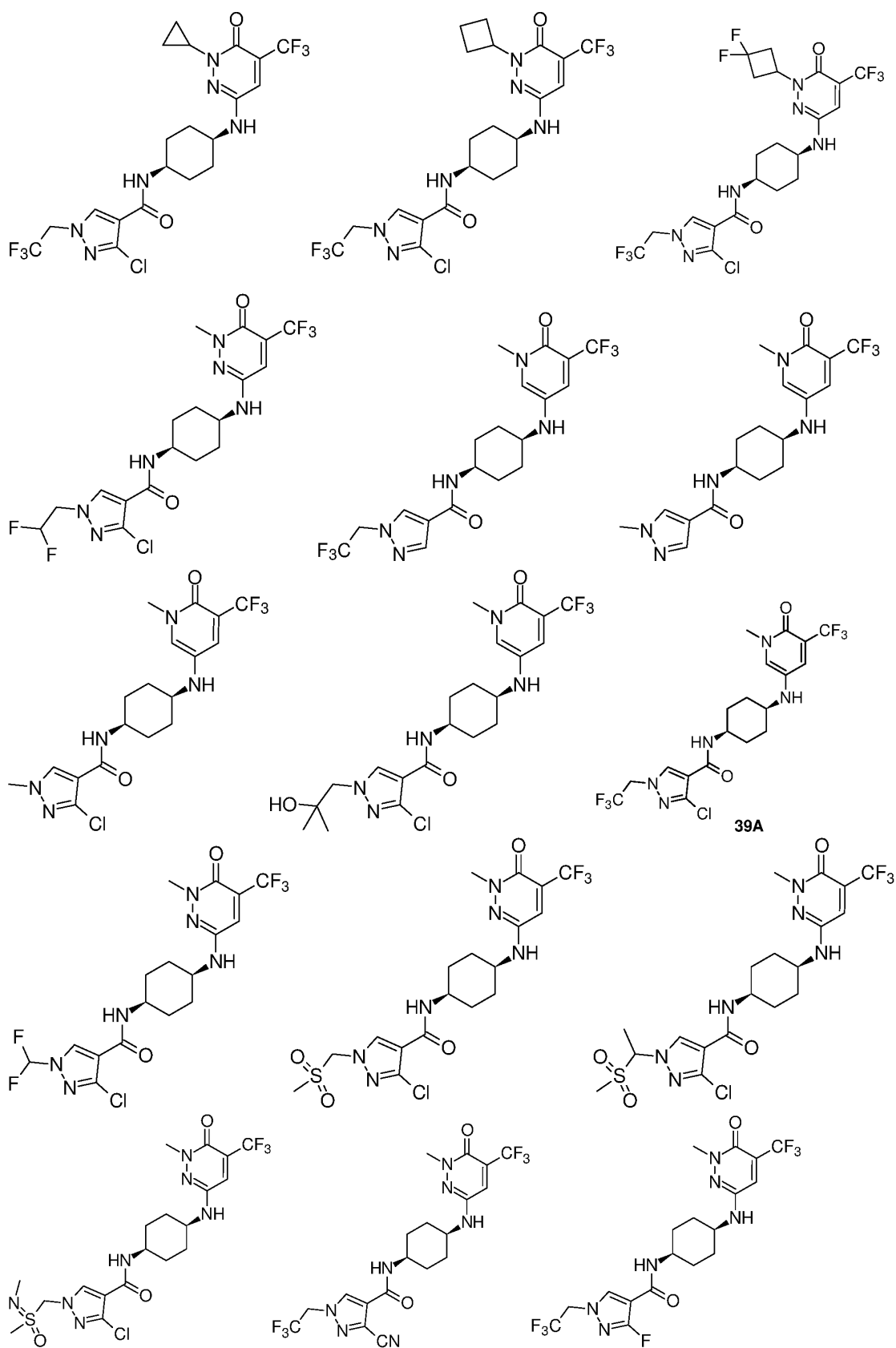


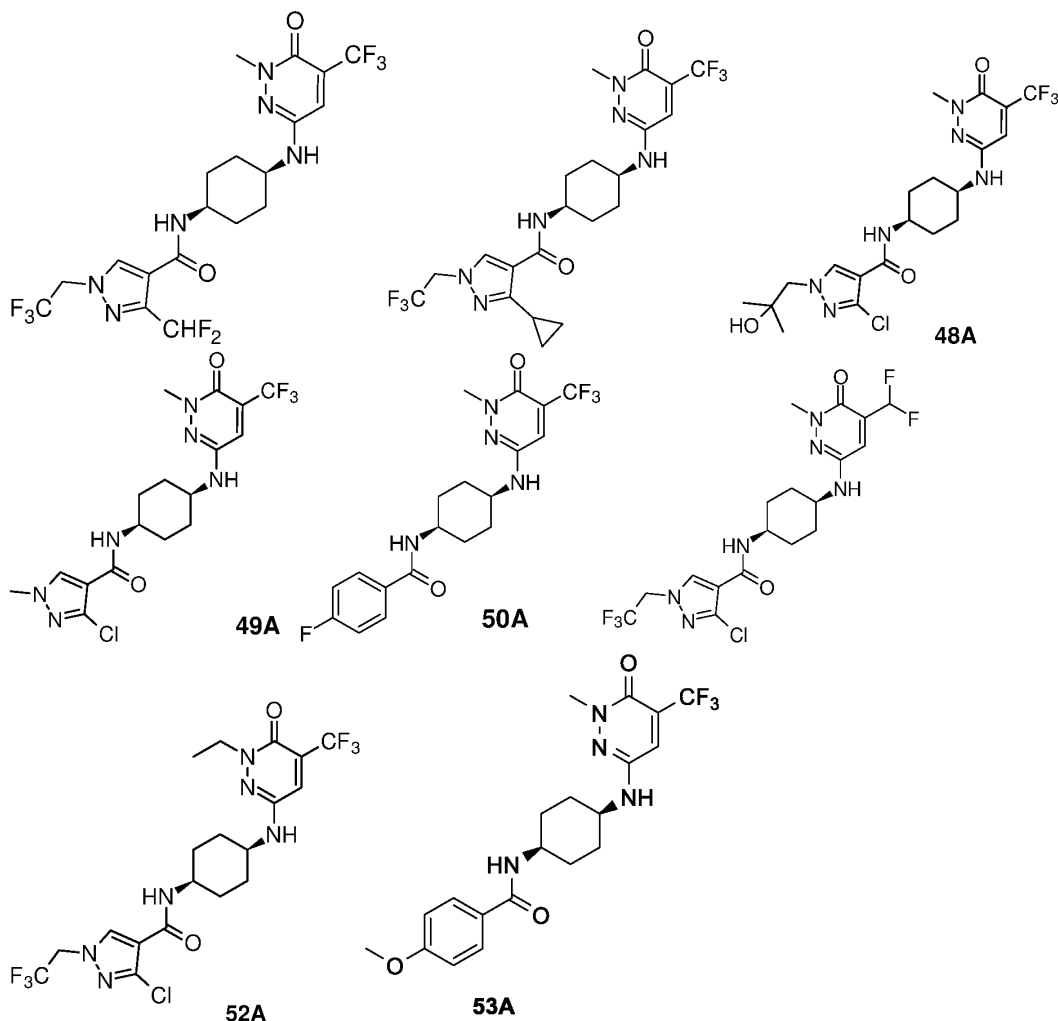


在本发明一优选实施方案中，所述的如式 IA 所示的化合物药学上可接受的盐为三氟乙酸盐。

在本发明一优选实施方案中，所述的如式 IA 所示的化合物选自下列任一化合物：







在本发明一优选实施方案中，所述的如式 IA 或式 I 所示的化合物药学上可接受的盐为三氟乙酸盐。

本发明第三方面，提供一种药物组合物，所述的药物组合物包括：如本发明第一或第二方面中所述的式 IA 或式 I 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药；和药学上可接受的载体。

本发明第四方面，提供了如本发明第一或第二方面中所述的式 IA 或式 I 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药的用途，或本发明第三方面所述的药物组合物的用途，所述用途包括：拮抗 MRGPRX2；和/或，预防和/或治疗 MRGPRX2 相关的疾病；和/或，制备用于拮抗 MRGPRX2，和/或预防和/或治疗 MRGPRX2 相关的疾病的药物、药物组合物或制剂。

较佳的，所述 MRGPRX2 相关的疾病包括：肥大细胞相关疾病。

较佳的，所述 MRGPRX2 相关的疾病包括：皮肤疾病、自身免疫性疾病、神经系统疾病。

较佳的，所述皮肤疾病选自特异性皮炎、接触性皮炎、荨麻疹、瘙痒。

较佳的，所述荨麻疹选自慢性自发性荨麻疹和诱发性荨麻疹。

较佳的，所述自身免疫性疾病选自过敏、肥大细胞增多症、类风湿性关节炎、哮喘、溃疡性结肠炎和间质性膀胱炎。

较佳的，所述神经系统疾病选自疼痛。

在本发明第五方面，提供一种拮抗 MRGPRX2，或预防和/或治疗 MRGPRX2 相关的疾病的方法，包括步骤：给需要的对象施用本发明第一或第二方面所述的式 IA 或式 I 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药。

本发明的附加方面和优点将在下面的描述中部分给出，部分将从下面的描述中变得明显，或通过本发明的实践了解到。

术语和定义

除非另有说明，用于本发明申请，包括本申请说明书和权利要求书中记载的术语和定义如下。本领域技术人员可以理解，根据本领域中使用的惯例，在本申请的结构式中，用于描绘化学键，所述化学键为部分或取代基与核心结构或骨架结构相连的点。

除非另有规定，术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

除非另有规定，术语“药学上可接受的盐”是指药学上可接受的无毒酸或碱的盐，包括无机酸和碱、有机酸和碱的盐。

除非另有规定，术语“药物组合物”表示一种或多种文本所述化合物或其生理学/药学上可接受的盐或前体药物与其它化学组分的混合物，其它组分例如生理学/药学上可接受的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进化合物对生物体的给药。

除非另有规定，术语“前药”是指可以在生理条件下或者通过溶剂解转化为具有生物活性的本发明化合物。本发明的前药通过修饰在该化合物中的功能基团来制备，该修饰可以按常规的操作或者在体内被除去，而得到母体化合物。前药包括本发明化合物中的一个羟基或者氨基连接到任何基团上所形成的化合物，当本发明化合物的前药被施予哺乳动物个体时，前药被割裂而分别形成游离的羟基、游离的氨基。

除非另有规定，术语“立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体，包括顺反异构体、对映异构体、非对应异构体和构象异构体。

依据原料和方法的选择，本发明化合物可以以可能的异构体中的一个或它们的混合物的形式存在，例如作为纯旋光异构体，或作为异构体混合物，如作为外消旋和非对映异构体混合物，这取决于不对称碳原子的数量。当描述具有光学活性的化合物时，使用前缀 D 和 L 或 R 和 S 来表示就分子中的手性中心(或多个手性中心)而言分子的绝对构型。前缀 D 和 L 或(+)和(-)是用于指定化合物所致平面偏振光旋转的符号，其中(-)或 L 表示化合物是左旋的。前缀为(+)或 D 的化合物是右旋的。就给定的化学结构而言，除了这些立体异构体互为镜像外，这些立体异构体是相同的。具体的立体异构体也可称为对映异构体，并且所述异构体的混合物通常称作对映异构体的混合物。对映异构体的 50:50 混合物称为外消旋混合物或外消旋体，当在化学反应或方法中没有立体选择性或立体特异性时，可出现所述外消旋混合物或外消旋体。烯烃、C=N 双键等的许多几何异构体也可以存在于本文所述的化合物中，且所有这种稳定的异构体在本发明中均被考虑。当本文所描述化合物含有烯双键时，除非另外说明，否则，这种双键包括 E 和 Z 几何异构体。如果化合物中含有二取代的环烷基，环烷基的取代基可能为顺式或反式(cis-或 trans-)构型。

当将本发明式中与手性碳的键描写直成线时，应当理解为，手性碳的(R)和(S)两种构型和由此产生的其对映体纯的化合物和混合物两者包括在该通式范围内。本文中消旋体或者对映体纯的化合物的图示法来自 Maehr, J.Chem.Ed.1985, 62:114-120。除非另有说明，用楔形键和虚线键表示一个立体中心的绝对构型。

旋光性的(R)-或(S)-异构体可使用手性合成子或手性制剂制备，或使用常规技术拆分。含有不对称取代的碳原子的本发明化合物能够以旋光活性形式或外消旋形式分离。化合物的外消旋混合物的拆分可以通过本领域已知的许多方法中的任一种来进行。示例性方法包括使用手性拆分酸的分级重结晶，该手性拆分酸是旋光活性的成盐有机酸。用于分级重结晶方法的适合的拆分剂例如是旋光活性酸，例如酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸或各种旋光活性樟脑磺酸如 β -樟脑磺酸的 D 和 L 形式。适合于分级结晶方法的其它的拆分剂包括立体异构纯形式的 α -甲基-苄胺(例如，S 和 R 形式或者非对映异构体形式)、2-苯基甘氨酸、降麻黄碱、麻黄碱、N-甲基麻黄碱、环己基乙胺、1, 2-二氨基环己烷等。外消旋混合物的拆分还可以在填充有旋光活性拆分剂(例如，二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸)的色谱柱上洗脱来进行。可以采用高效液相色谱(HPLC)法也可以采用超临界流体色谱法(SFC)进行。具体方法的选择以及洗脱条件、色谱柱的选择可以由本领域技术人员根据化合物的结构以及试验结果选择。进一步的，还可以使用已知构型的光学纯的起始原料或试剂，通过立体有机合成，获得本发明所描述化合物的任何对映体或非对映体。

除非另有规定,术语“互变异构体”是指因分子中某一原子在两个位置迅速移动而产生的官能团异构体。本发明化合物可表现出互变异构现象。互变异构的化合物可以存在两种或多种可相互转化的种类。质子移变互变异构体来自两个原子之间共价键合的氢原子的迁移。互变异构体一般以平衡形式存在,尝试分离单一互变异构体时通常产生一种混合物,其理化性质与化合物的混合物是一致的。平衡的位置取决于分子内的化学特性。例如,在很多脂族醛和酮如乙醛中,酮型占优势;而在酚中,烯醇型占优势。本发明包含化合物的所有互变异构形式。

除非另有说明,用楔形实线键(▲)和楔形虚线键(▲)表示一个立体中心的绝对构型,用直形实线键(—)和直形虚线键(---)表示立体中心的相对构型。

除非另有说明,术语“溶剂化物”指本发明化合物或其盐包括以分子间非共价力结合的化学计量或非化学计量的溶剂,当溶剂为水时,则为水合物。

针对药物或药理学活性剂而言,术语“有效量”或“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。对于本发明中的口服剂型,组合中一种活性物质的“有效量”是指与该组合中另一种活性物质联用时为了达到预期效果所需要的用量。有效量的确定因人而异,取决于受体的年龄和一般情况,也取决于具体的活性物质,个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

除非另有规定,术语“活性成分”、“治疗剂”,“活性物质”或“活性剂”是指一种化学实体,它可以有效地治疗目标紊乱、疾病或病症。

除非另有规定,术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代,包括重氢和氢的变体,只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为酮基(即=O)时,意味着两个氢原子被取代。酮取代不会发生在芳香基上。

在本申请中,“任选的”或“任选地”表示随后描述的事件或状况可能发生也可能不发生,且该描述同时包括该事件或状况发生和不发生的情况。例如,“任选地被取代的芳基”表示芳基被取代或未被取代,且该描述同时包括被取代的芳基与未被取代的芳基。

除非另有规定,术语“C₁₋₆烷基”用于表示直链或支链的由1至6个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述C₁₋₆烷基包括C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆和C₅烷基等;其可以是一价(如甲基)、二价(如亚甲基)或者多价(如次甲基)。C₁₋₆烷基的实例包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(包括n-丙基和异丙基)、丁基(包括n-丁基,异丁基,s-丁基和t-丁基)、戊基(包括n-戊基,异戊基和新戊基)、己基等。

除非另有规定,术语“C₁₋₃烷基”用于表示直链或支链的由1至3个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述C₁₋₃烷基包括C₁₋₂和C₂₋₃烷基等;其可以是一价(如甲基)、二价(如亚甲基)或者多价(如次甲基)。C₁₋₃烷基的实例包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(包括n-丙基和异丙基)等。

在单独或作为其他取代基一部分时,术语“卤代”可与术语“卤素取代”互换使用。

除非另有规定,“卤代烷基”或“卤素取代的烷基”指包括具有特定数目的碳原子、被一或多个卤素取代的支链和直链的饱和脂族烷基。

除非另有规定,“C₂₋₆烯基”用于表示直链或支链的包含至少一个碳-碳双键的由2至6个碳原子组成的碳氢基团,碳-碳双键可以位于该基团的任何位置上。所述C₂₋₆烯基包括C₂₋₄、C₂₋₃、C₄、C₃和C₂烯基等;其可以是一价、二价或者多价。C₂₋₆烯基的实施例包括但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁间二烯基、戊间二烯基、己间二烯基等。

除非另有规定,“C₂₋₆炔基”用于表示直链或支链的包含至少一个碳-碳三键的由2至6个碳原子组成的碳氢基团,碳-碳三键可以位于该基团的任何位置上。所述C₂₋₆炔基包括C₂₋₄、C₂₋₃、C₄、C₃和C₂炔基等。其可以是一价、二价或者多价。C₂₋₆炔基的实施例包括但不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基等。

除非另有规定,术语“C₁₋₆烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含1至6个碳原子的烷基基团。所述C₁₋₆烷氧基包括C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆、C₅、C₄和C₃烷氧基等。C₁₋₆烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(包括正丙氧基和异丙氧基)、丁氧基(包括n-丁氧基、异丁氧基、s-丁氧基和t-丁氧基)、戊氧基(包括n-戊氧基、异戊氧基和新戊氧基)、己氧基等。

除非另有规定,术语“C₁₋₃烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含1至3个碳原子的烷基基团。所述C₁₋₃烷氧基包括C₁₋₂、C₂₋₃、C₃和C₂烷氧基等。C₁₋₃烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(包括正丙氧基和异丙氧基)等。

除非另有规定，术语“C₁₋₆ 烷基”表示通过氨基连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 6 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₆ 烷基包括 C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆、C₅、C₄、C₃ 和 C₂ 烷基等。C₁₋₆ 烷基的实例包括但不限于 -NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)CH₂CH₃、-N(CH₂CH₃)(CH₂CH₃)、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH₂(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂CH₂CH₃ 等。

除非另有规定，术语“C₃₋₈ 环烷基”表示由 3 至 8 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团，其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。所述 C₃₋₈ 环烷基包括 C₃₋₆、C₃₋₅、C₄₋₈、C₄₋₆、C₄₋₅、C₅₋₈ 或 C₅₋₆ 环烷基等；其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₈ 环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、降冰片烷基、[2.2.2]二环辛烷等。

除非另有规定，术语“C₃₋₆ 环烷基”表示由 3 至 6 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团，其为单环和双环体系，所述 C₃₋₆ 环烷基包括 C₃₋₅、C₄₋₅ 和 C₅₋₆ 环烷基等；其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₆ 环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

除非另有规定，C_{n-n+m} 或 C_n-C_{n+m} 包括 n 至 n+m 个碳的任何一种具体情况，例如 C₁₋₁₂ 包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、和 C₁₂，也包括 n 至 n+m 中的任何一个范围，例如 C₁₋₁₂ 包括 C₁₋₃、C₁₋₆、C₁₋₉、C₃₋₆、C₃₋₉、C₃₋₁₂、C₆₋₉、C₆₋₁₂、和 C₉₋₁₂ 等；同理，n 元至 n+m 元表示环上原子数为 n 至 n+m 个，例如 3-12 元环包括 3 元环、4 元环、5 元环、6 元环、7 元环、8 元环、9 元环、10 元环、11 元环、和 12 元环，也包括 n 至 n+m 中的任何一个范围，例如 3-12 元环包括 3-6 元环、3-9 元环、5-6 元环、5-7 元环、6-7 元环、6-8 元环、和 6-10 元环等。

除非另有规定，术语“芳基”是指具有 6 到 20 个碳原子的单环或多环碳环，其中至少一个环是芳香环。当其中一个环是非芳香环时，该基团可通过芳香环连接，也可通过非芳香环连接。“芳基”可以是 6~8 元，6~10 元芳基。芳基的实例包括但不限于：苯基、萘基、四氢萘基、2,3-二氢化茚基、联苯基、菲基、蒽基和茚基。术语“6~10 元芳基”是指具有 6 到 10 个碳原子的单环或多环碳环，其中至少一个环是芳香环。

除非另有规定，术语“杂环烷基”是指其中一个或多个(例如 1、2、3 或 4 个，在一些实施方案中为 1 至 3 个)碳原子被杂原子取代的环烷基，所述杂原子例如但不限于 N、O、S 和 P。术语“m-n 元杂环烷基”应理解为表示具有 m 至 n 个原子的饱和、不饱和或部分饱和的环，其中杂环原子选自 N、O、S、P，优选地选自 N、O 或 S。术语“杂环烷基”可以为 3~8 元、3~11 元、6~8 元。术语“3-11 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 3 至 11 个环原子组成的饱和环状基团。术语“6-8 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 6 至 8 个环原子组成的饱和环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化(即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2)。其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外，就该“6-8 元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。例如 6-8 元杂环烷基包括但不限于 6 元、7 元、8 元。6-8 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基(包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等)、四氢呋喃基(包括四氢呋喃-2-基等)、四氢吡喃基、哌啶基(包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等)、哌嗪基(包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等)、吗啉基(包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噻嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基。

除非另有规定，术语“杂芳环”或“杂芳基”是指单环或多环碳环，其中至少一个环原子(例如 1、2、3 个)为独立地选自氧、硫和氮的杂原子，其余的环原子为 C，其中至少一个环是芳香环。该基团可为碳基团或杂原子基团(也即其可为 C-连接的或 N-连接的，只要其是可能的即可)。当其中一个环是非芳香环时，该基团可通过芳香环连接，也可通过非芳香环连接。“杂芳基”可以为 5~10 元(例如为 5、6、7、8、9、10 元)杂芳基，或 5~8 元杂芳基。杂芳基的实例包括但不限于：咪唑基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、苯并三唑基、呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基、异噻唑基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、N-甲基吡咯基和四氢喹啉。术语“杂芳环”可以和术语“杂芳香环”、“杂芳基”或“杂芳环基”交换使用。

除非另有规定，术语“氧代”是指亚甲基上的两个氢被氧取代，也即亚甲基被羰基替代，表示=O。

除非另有规定，术语“卤代基”或“卤素”为氟、氯、溴和碘。

另外，需要说明的是，除非以其他方式明确指出，在本发明中所采用的描述方式“……独立地”应作广

义理解,是指所描述的各个个体之间是相互独立的,可以独立地为相同或不同的具体基团。更详细地,描述方式“.....独立地”既可以是指在不同基团中,相同符合之间所表达的具体选项之间互相不影响,也可以表示在相同的基团中,相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响。

在本申请中,“药学上可接受的载体”包括但不限于任何被相关的政府管理部门许可为可接受供人类或家畜使用的佐剂、载体、赋形剂、助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、矫味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

术语“治疗”指治疗性疗法。涉及具体病症时,治疗指:(1)缓解疾病或者病症的一种或多种生物学表现,(2)干扰(a)导致或引起病症的生物级联中的一个或多个点或(b)病症的一种或多种生物学表现,(3)改善与病症相关的一种或多种症状、影响或副作用,或者与病症或其治疗相关的一种或多种症状、影响或副作用,或(4)减缓病症或者病症的一种或多种生物学表现发展。

术语“预防”是指获得或发生疾病或障碍的风险降低。

术语“患者”是指根据本发明的实施例,即将或已经接受了该化合物或组合物给药的任何动物,哺乳动物为优。术语“哺乳动物”包括任何哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于牛、马、羊、猪、猫、狗、小鼠、大鼠、家兔、豚鼠、猴、人等,以人类为优。

术语“治疗有效量”是指在给予患者时,足以有效治疗本文所述的疾病或病症的化合物的量。“治疗有效量”将根据化合物、病症及其严重度、以及欲治疗患者的年龄而变化,可由本领域技术人员根据需要进行调整。

在不违背本领域常识的基础上,上述各优选条件,可任意组合,即得本发明各较佳实例。

有益效果

本发明人经过广泛而深入地研究,意外地开发了一种化合物或其药学上可接受的盐及制备方法和用途。本发明提供了式 IA 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药,所述式 IA 化合物对 MRGPRX2 具有显著的抑制作用,可作为 MRGPRX2 的拮抗剂,表现出优良的药代动力学性质,成药性好,并且对 BSEP 胆汁外排转运体无明显抑制作用,无胆汁淤积毒性风险,从多个方面体现出本发明化合物具备较高的安全性和成药性质。

具体实施方式

以下结合具体实施例,进一步说明本发明。需理解,以下的描述仅为本发明的最优选实施方式,而不应当被认为是对于本发明保护范围的限制。在充分理解本发明的基础上,下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件,或按照制造厂商所建议的条件,本领域技术人员可以对本发明的技术方案作出非本质的改动,这样的改动应当被视为包括于本发明的保护范围之中的。

EDCI: 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐

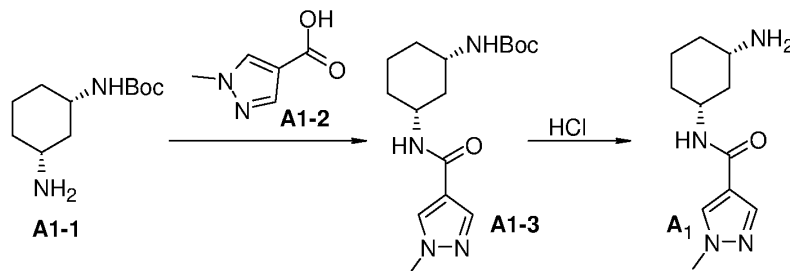
HOBt: 1-羟基苯并三唑

DIEA: N,N-二异丙基乙胺

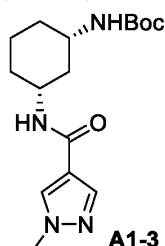
Ruphos Pd G4: 甲烷磺酸(2-二环己基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)

中间体 A1: *N*-((1*R*,3*S*)-3-氨基环己基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺的制备

目标中间体 A1 的合成路线如下所示:



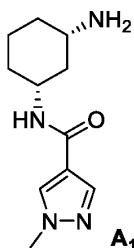
第一步: ((1*S*,3*R*))-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成



室温下, 1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸 (500 mg, 4 mmol) 溶解到 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 然后依次加入叔丁基((1*S*,3*R*))-3-氨基环己烷 (428 mg, 4 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (408 mg, 12 mmol) 和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (2.38 g, 6 mmol), 之后在室温反应 12 小时。反应完成后, 将反应液倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取 (3 × 50 mL), 得到的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 得到的粗品经硅胶柱 (石油醚 : 乙酸乙酯 (V/V) = 10 : 1) 纯化, 得到化合物((1*S*,3*R*))-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)环己基)氨基甲酸叔丁酯 (**A1-3**) (830 mg, 2.58 mmol, 产率为 64.5 %)。

LC-MS, *M/Z* (ESI): 323.20 [*M*+*H*]⁺

第二步: *N*-((1*R*,3*S*))-3-氨基环己基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺的合成

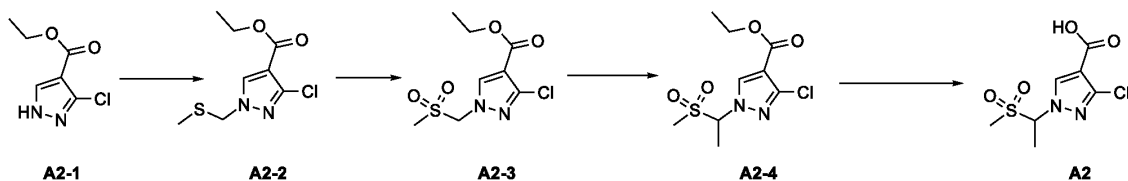


室温条件下, 将 ((1*S*,3*R*))-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)环己基)氨基甲酸叔丁酯 (830 mg, 2.58 mmol) 溶于无水 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 于室温条件下搅拌, 然后缓慢滴加氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (4 mol/L, 1.76 mL, 4 mmol), 反应液在室温条件下搅拌 30 min。经薄层层析监测显示原料反应完后, 停止搅拌, 在反应体系中加入碳酸氢钠饱和溶液将 pH 值调至 7~8, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL × 3), 收集有机相并采用无水硫酸钠进行干燥, 减压浓缩有机相, 残留物经硅胶柱 (二氯甲烷 : 甲醇 (V/V) = 10 : 1) 纯化, 得到化合物 *N*-((1*R*,3*S*))-3-氨基环己基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 (**中间体 A1**) (213 mg, 产率为 36.8 %)。

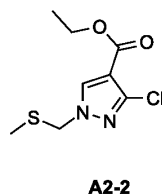
LC-MS, *M/Z* (ESI): 223.13 [*M*+*H*]⁺

中间体 A2: 化合物 3-氯-1-(1-(甲磺酰基)乙基)-1*H*-吡唑-4-羧酸的制备

目标中间体 **A2** 的合成路线如下所示:



第一步: 化合物 3-氯-1-(1-(甲磺基)甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯的合成



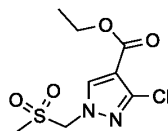
室温条件下, 将化合物 3-氯-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯 (2.00g, 11.46 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (20 mL)

中，于 0℃冰浴中搅拌 10 min，然后分批加入氢化钠（504 mg，12.60 mmol），再缓慢加入氯甲基甲硫醚（1.33 g，13.75 mmol），反应液缓慢升至室温后继续搅拌 30 min。反应完成后，停止搅拌，将反应液倒入水（30 mL）中，然后用乙酸乙酯（30 mL×3）萃取，收集有机相并用无水硫酸钠进行干燥，过滤浓缩，残留物用硅胶柱层析分离纯化（石油醚：乙酸乙酯（V/V）=10:1），得到化合物 3-氯-1-((甲硫基)甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯（930 mg，产率为 34.59%）。

LC-MS, M/Z (ESI): 235.3[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.50 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.23 (q, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.27 (t, 3H).

第二步：化合物 3-氯-1-((甲磺酰基)甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯的合成

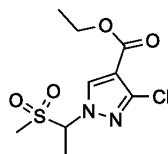


A2-3

室温条件下，将化合物 3-氯-1-((甲磺基)甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯（550 mg, 2.34 mmol）溶于无水二氯甲烷（11 mL）中，于 0℃下搅拌 10 min，然后加入间氯过氧苯甲酸（1.21 g, 7.03 mmol），反应液缓慢升温至室温，继续搅拌 2 h。经薄层层析显示原料反应完后，停止搅拌，将反应液倒入饱和硫代硫酸钠水溶液（30 mL），然后用乙酸乙酯（30 mL×3）萃取，收集有机相并用饱和碳酸钠水溶液洗涤（40 mL×3），然后用无水硫酸钠进行干燥，过滤浓缩，得到化合物 3-氯-1-((甲磺酰基)甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯（615 mg，产率为 98.4%），所得粗品可直接用于下一步反应。

LC-MS, M/Z (ESI): 267.0[M+H]⁺

第三步：3-氯-1-(1-(甲磺酰基)乙基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯的合成

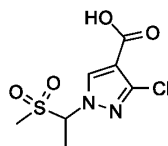


A2-4

室温条件下，将化合物 3-氯-1-((甲磺酰基)甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯（200 mg, 0.75 mmol）溶于无水 DMF（2 mL）中，然后加入碳酸铯（488.67 mg, 1.50 mmol），反应液搅拌 10 min 后，缓慢滴加碘甲烷（212.88 mg, 1.50 mmol），然后继续在室温条件下搅拌 12 h。经 TLC 监测显示原料反应完后，停止搅拌，加入水淬灭（5 mL）反应，然后用乙酸乙酯（15 mL×3）萃取，收集有机相并用无水硫酸钠进行干燥，过滤浓缩，残留物用硅胶柱层析分离纯化（DCM：MeOH（V/V）=100:2），得到化合物 3-氯-1-(1-(甲磺酰基)乙基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯（139 mg，产率为 66.03%）。

LC-MS, M/Z (ESI): 281.0[M+H]⁺

第四步：化合物 3-氯-1-(1-(甲磺酰基)乙基)-1*H*-吡唑-4-羧酸的合成



A2

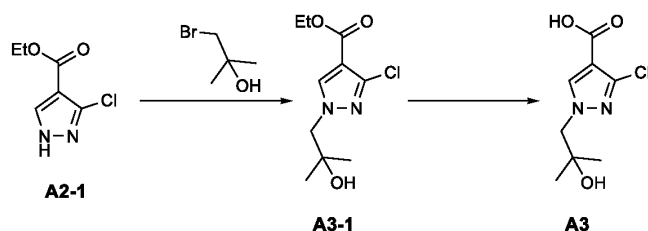
室温条件下，将化合物 3-氯-1-(1-(甲磺酰基)乙基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯（130 mg，0.46 mmol）溶于甲醇（2 mL）和水（0.8 mL）的混合溶液中，然后加入氢氧化钠（148 mg，3.70 mmol），反应液在室温条件下搅拌 2 h。经 TLC 监测显示原料反应完后，停止搅拌，减压蒸馏除去甲醇，残留物中加入水（5 mL）稀释，然后用稀盐酸（2 mol/L）调节 pH 至 2，再用乙酸乙酯（15 mL×3）萃取，收集有机相并采用无水硫酸钠进行干燥，减压蒸馏浓缩有机相，得到化合物 3-氯-1-(1-(甲磺酰基)乙基)-1*H*-吡唑-4-羧酸（110 mg，产率

为 94.01%)。

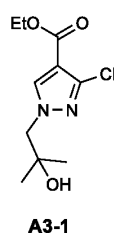
LC-MS, M/Z (ESI): 252.8[M+H]⁺

中间体 A3: 3-氯-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-羧酸的制备

目标中间体 **A3** 的合成路线如下所示:



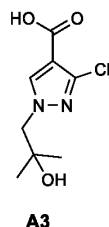
第一步: 3-氯-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的合成



向 3-氯-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(200 mg, 1.15 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(3 mL)溶液中加入 1-溴-2-甲基-2-丙醇(351 mg, 2.29 mmol), 碳酸铯(1.12 g, 3.44 mmol)和碘化钾(190 mg, 1.15 mmol), 该混合物在 70°C 搅拌 3 小时。LCMS 检测反应完成。该反应液用水(100 mL)稀释, 然后用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取, 合并有机相, 经浓缩得到粗品, 经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=100:0-0:100), 得到化合物 3-氯-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(181 mg, 产率 64.1%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 247.2 [M+H]⁺.

第二步: 3-氯-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-羧酸的合成

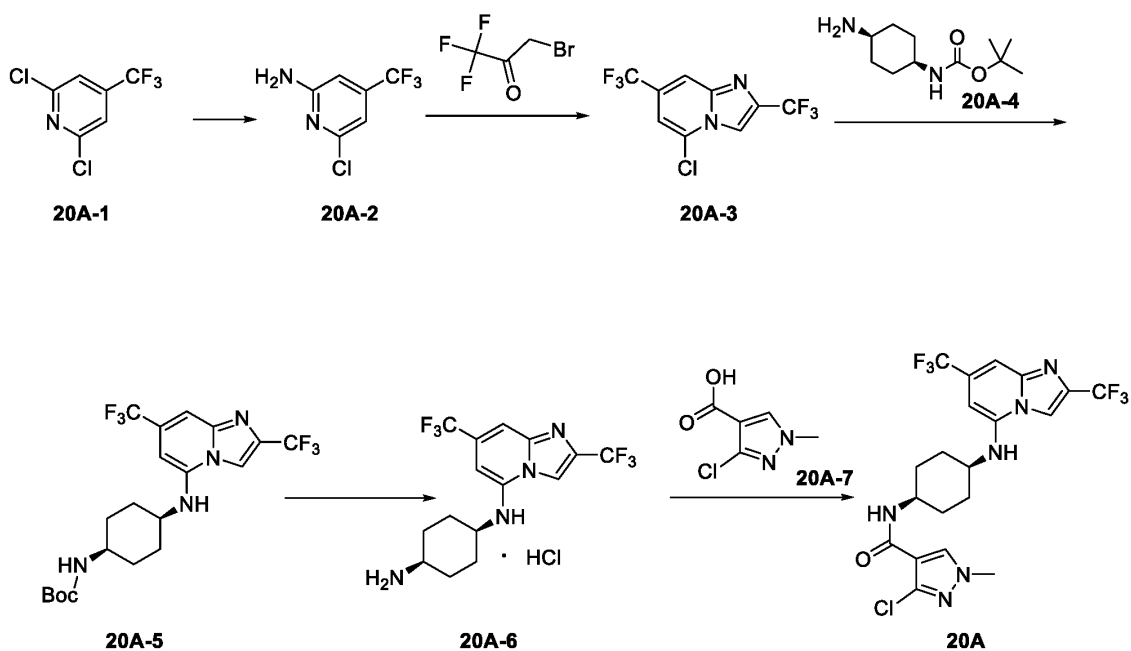


向 3-氯-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(181 mg, 0.73 mmol)的甲醇(3 mL)和水(3 mL)溶液中加入氢氧化锂(308 mg, 7.34 mmol), 所得混合物在 25°C 搅拌 2 小时。LCMS 检测反应完成。该反应液经减压浓缩得到粗品, 该粗品经柱层析纯化(水:乙腈(V/V)=100:0 至 80:20), 得化合物 3-氯-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-羧酸(150 mg, 产率 93.5%)。

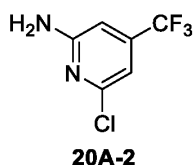
LC-MS, M/Z (ESI): 219.0 [M+H]⁺.

实施例 1: N-((1S,4S)-4-((2,7-二(三氟甲基)咪唑并[1,2-a](吡啶-5-基)氨基)环己基)-3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 **20A**) 的制备

目标化合物 **20A** 的合成路线如下所示:



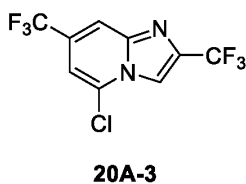
第一步：6-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺的合成



室温条件下，将化合物 2,6-二氯-4-三氟甲基吡啶 (**20A-1**) (2.00 g, 9.26 mmol) 溶于 10 mL 氨水 (25%) 中，于金属闷罐反应器中在 120°C 下搅拌 12 h。反应完全后，停止加热，冷却至室温，减压旋蒸除去溶剂，得残留物经硅胶柱分离纯化 (二氯甲烷：甲醇 (V/V) = 100:5)，得到化合物 6-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (**20A-2**) (1.30 g, 产率为 71.43%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 196.80 [M+H]⁺.

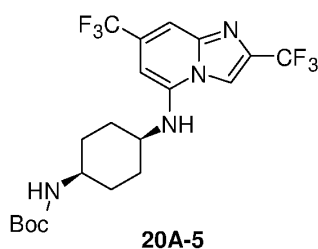
第二步：5-氯-2,7-双(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶的合成



室温条件下，将化合物 6-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (**20A-2**) (1.30 g, 6.61 mmol) 和化合物 3-溴-1,1,1-三氟丙酮 (1.89 g, 9.92 mmol) 溶于乙二醇 (15 mL) 中，反应液于 120°C 下搅拌 12 h。经 TLC 监测显示原料反应完后，停止搅拌，反应液冷却至室温，然后加入水 (80 mL) 稀释，用乙酸乙酯萃取 (40 mL × 5)，收集有机相并采用无水硫酸钠进行干燥，过滤浓缩，得到的残留物用硅胶柱分离纯化 (石油醚：乙酸乙酯 (V/V) = 100:5)，得到化合物 5-氯-2,7-双(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶 (**20A-3**) (1.29 g, 产率为 67.59%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 289.22 [M+H]⁺.

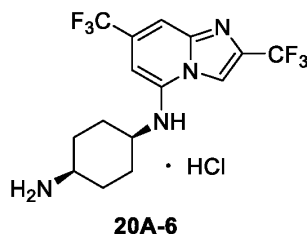
第三步：((1S,4S)-4-((2,7-二(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯 (**20A-5**) 的合成



室温条件下，将化合物 5-氯-2,7-双(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶 (**20A-3**) (1.00 g, 3.47 mmol) 和化合物 1-*N*-Boc-顺式-1,4-环己二胺(**20A-4**) (1.48 g, 6.93 mmol) 溶于无水 DMSO (10 mL) 中，然后滴加 *N,N*-二异丙基乙胺 (1.79 g, 13.96 mmol)，反应液于 100°C 下搅拌 4 h。经 TLC 监测显示原料反应完后，加入 50 mL 水稀释，用乙酸乙酯萃取 (30 mL×5)，收集有机相并用无水硫酸钠进行干燥，减压浓缩有机相，残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚：乙酸乙酯 (V/V) = 100 : 20)，得到化合物 ((1*S*,4*S*)-4-((2,7-二(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-5-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯 (**20A-5**) (1.60 g, 产率为 73.52%)。

LC-MS, *M/Z* (ESI):467.01 [*M*+*H*]⁺

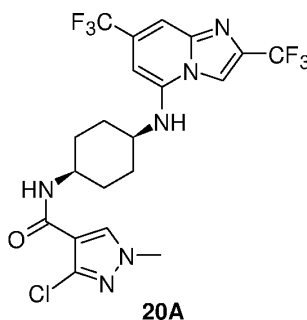
第四步：(1*S*,4*S*)-*N*¹-(2,7-二(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-5-基)环己烷-1,4-二胺盐酸盐的合成



室温条件下，将化合物((1*S*,4*S*)-4-((2,7-二(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-5-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯 (**20A-5**) (1.60 g, 3.43 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL)，然后缓慢滴加氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (4 mol/L, 4.0 mL, 16.0 mmol)，反应液在室温条件下继续搅拌 1 h。TLC 监测反应完全后，减压蒸馏除去溶剂，加入乙酸乙酯 (40 mL)，室温搅拌 2 h，将悬浊液过滤，真空干燥，得化合物(1*S*,4*S*)-*N*¹-(2,7-二(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-5-基)环己烷-1,4-二胺盐酸盐 (**20A-6**) (1.25 g, 产率为 90.47%)。

LC-MS, *M/Z* (ESI):367.30 [*M*+*H*]⁺

第五步：*N*-((1*S*,4*S*)-4-((2,7-二(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-5-基)氨基)环己基)-3-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺的合成



室温条件下，将化合物 3-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-4-羧酸 (200 mg, 1.25 mmol) 溶于无水 DMF (5 mL) 中，0°C 搅拌 10 min，然后加入 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脒 (HATU) (947.28 mg, 2.49 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (397.85 mg, 4.98 mmol)，反应液在 0°C 搅拌 30 min，然后加入化合物 (1*S*,4*S*)-*N*¹-(2,7-二(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-5-基)环己烷-1,4-二胺盐酸盐 (**20A-6**) (501.71 mg, 1.25 mmol)，反应液升至室温继续搅拌 12 h。经 TLC 监测显示原料反应完后，停止搅拌，向反应液中加入水 (50 mL) 稀释，用乙酸乙酯萃取 (30 mL×5)，收集有机相并采用无水硫酸钠进行干燥，减压蒸馏浓缩有机相，得到的残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷：甲醇 (V/V) = 100 : 5)，得到化合物 *N*-((1*S*,4*S*)-4-((2,7-

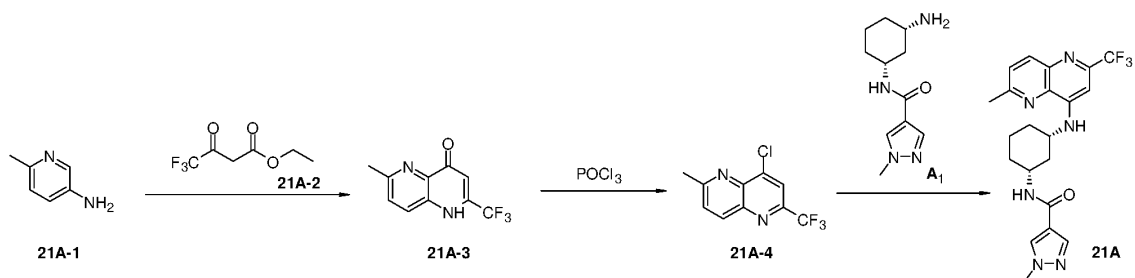
二(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*](吡啶-5-基)氨基)环己基)-3-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-4-甲酰胺(化合物 **20A**)(220mg, 34.72%)。

LC-MS, M/Z (ESI):509.20 [M+H]⁺

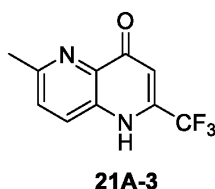
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (s, 1H), 7.86 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.21 (dd, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.78 – 3.72 (m, 1H), 2.13 – 1.79 (m, 8H).

实施例 2: 1-甲基-*N*-((1*R*,3*S*)-3-((6-甲基-2-(三氟甲基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)环己基)-1*H*-吡啶-4-甲酰胺(化合物 **21A**)的制备

目标化合物 **21A** 的合成路线如下所示:



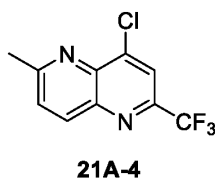
第一步: 6-甲基-2-(三氟甲基)-1,5-萘啶-4(1*H*)-酮的合成



向 100 mL 单口瓶中依次加入 5-氨基-2-甲基吡啶 (2 g, 18.49 mmol), 二苯醚-联苯共晶 (20 mL) 和 4,4,4-三氟乙酰乙酸乙酯 (4.43 g, 24.04 mmol), 升温至 250 °C 搅拌 7h。反应结束后, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (V/V) = 1:0 至 1:4), 得到化合物 6-甲基-2-(三氟甲基)-1,5-萘啶-4(1*H*)-酮 (**21A-3**) (0.3 g, 产率 7.11%)。

LC-MS, M/Z (ESI):229.10[M+H]⁺

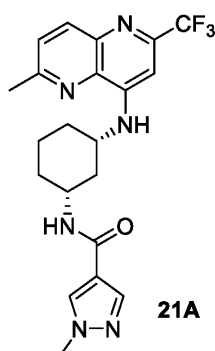
第二步: 4-氯-6-甲基-2-(三氟甲基)-1,5-萘啶的合成



向 100 mL 双口瓶中依次加入 6-甲基-2-(三氟甲基)-1,5-萘啶-4(1*H*)-酮 (0.2 g, 0.88 mmol) 和二氯乙烷 (5 mL), 氮气保护下, 反应液降温至 0 °C, 然后缓慢加入三氯氧磷 (1.34 g, 8.77 mmol), 10 min 后, 反应液加热至 80 °C 搅拌 5h。反应结束后, 加入冰水淬灭反应, 分离有机相, 浓缩得到粗产物, 经硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (V/V) = 1:0 至 20:1), 得到化合物 4-氯-6-甲基-2-(三氟甲基)-1,5-萘啶 (**21A-4**) (120 mg, 产率 55.51%)。

LC-MS, M/Z (ESI):247.15[M+H]⁺

第三步: 1-甲基-*N*-((1*R*,3*S*)-3-((6-甲基-2-(三氟甲基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)环己基)-1*H*-吡啶-4-甲酰胺的合成



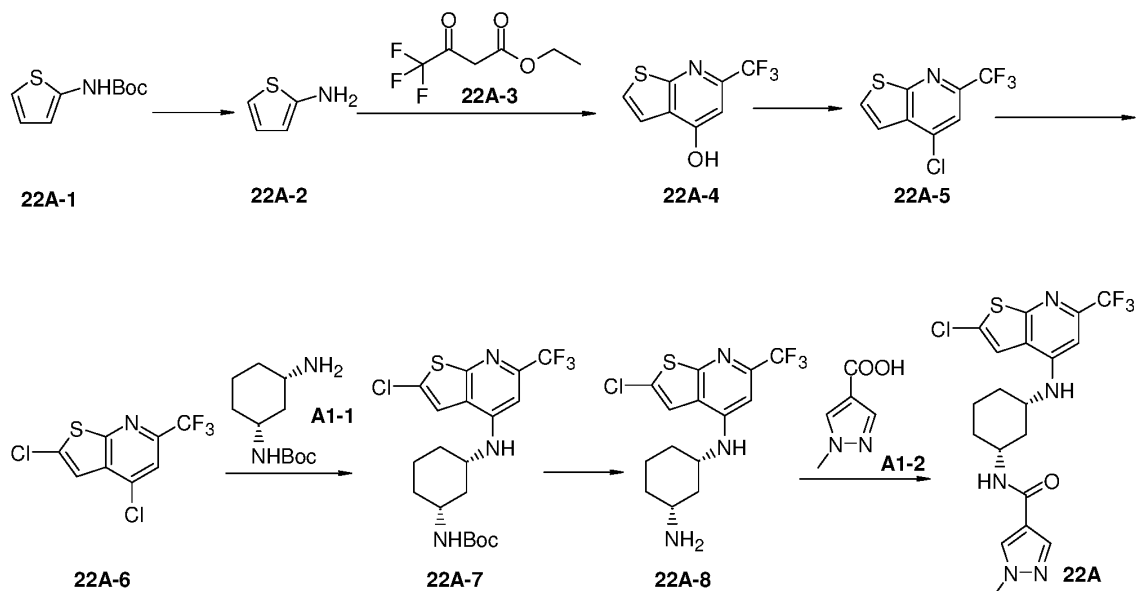
向 100 mL 单口瓶中依次加入 4-氯-6-甲基-2-(三氟甲基)-1,5-萘啶 (80 mg, 0.32 mmol), *N*-((1*R*,3*S*)-3-氨基环己基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 (中间体 A1) (108.16 mg, 0.49 mmol), BrettPhosPdG3 (14.70 mg, 0.16 mmol) 和叔丁醇钠 (77.94 mg, 0.81 mmol), 再加入 1, 4-二氧六环 (8 mL), 反应液加热至 100 °C 搅拌 16 h。反应结束后, 反应液冷至室温, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 经过反相制备液相色谱纯化(柱子: YMC-Triart Prep C18 (30mm×40cm, 7μm); 溶剂: A=水+0.1%氨水, B= 乙腈; 梯度: 20%-70%), 得到 1-甲基-*N*-((1*R*,3*S*)-3-((6-甲基-2-(三氟甲基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)环己基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 21A) (14 mg, 产率 9.98%)。

LC-MS, *M/Z*(ESI): 433.40 [*M*+H]⁺

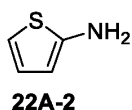
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.99 – 3.91 (m, 1H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.14 (d, 1H), 1.94 (d, 1H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.53-1.38 (m, 3H), 1.29-1.22 (m, 1H)。

实施例 3: *N*-((1*R*,3*S*)-3-((2-氯-6-(三氟甲基)噻吩并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)环己基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 22A) 的制备

化合物 22A 的合成路线如下所示:



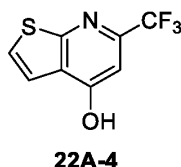
第一步: 噻吩-2-胺的合成



将噻吩-2-基氨基甲酸叔丁酯(2.00 g, 10.0 mmol)溶于氯化氢的 1, 4-二氧六环溶液(20 mL, 4 mol/L)中, 反应液在氮气保护下于 25°C 搅拌 1 小时。反应完成会, 将反应液减压浓缩, 然后用二氯甲烷(10 mL)溶解, 继续减压浓缩, 重复三次浓缩得到粗产品噻吩-2-胺 (22A-2) (1.35 g, 产率 98.4%), 粗品直接用于下一步反应。

LC-MS, M/Z (ESI): 100.2 [M+H]⁺.

第二步: 6-(三氟甲基)噻吩并 [3,2-*b*]吡啶-4-醇的合成

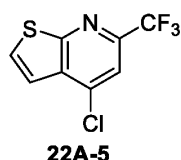


将噻吩-2-胺(4.80 g, 35.0 mmol)溶于多聚磷酸(50 mL)中, 氮气保护下加入 4,4,4-三氟乙酰乙酸乙酯(6.45 g, 35.0 mmol)。反应液在 N₂ 保护下于 140 °C 搅拌 18 小时。将反应混合物冷至室温, 加入饱和碳酸氢钠溶液(500 mL)稀释, 然后用乙酸乙酯(500 mL×3)萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水(500 mL)洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗品, 用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=100:0 至 80:20, 梯度洗脱), 得化合物 6-(三氟甲基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-4-醇 (22A-4) (750 mg, 产率 9.3%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H).

LC-MS, M/Z (ESI): 220.2 [M+H]⁺.

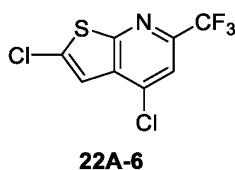
第三步: 4-氯-6-(三氟甲基)噻吩并[2,3-*b*]吡啶的合成



将 6-(三氟甲基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-4-醇(683 mg, 3.12 mmol)溶于甲苯(7 mL)中, 依次加入 N,N-二甲基甲酰胺(0.1 mL)、氯化亚砷(1.85 g, 15.6 mmol)。反应液在 25 °C 搅拌 4 小时。LC-MS 检测目标产物生成, 向反应体系中加入水(20 mL)稀释, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗品, 用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=100:0 至 80:20, 梯度洗脱), 得到化合物 4-氯-6-(三氟甲基)噻吩并[2,3-*b*]吡啶 (22A-5) (490 mg, 产率 62.91%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 238.0 [M+H]⁺.

第四步: 2,4-二氯-6-(三氟甲基)噻吩并[2,3-*b*]吡啶的合成

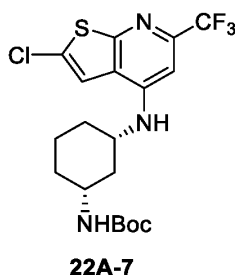


将 2,2,6,6-四甲基哌啶(0.46 mL, 2.73 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)中, 置换氮气。在-78°C 下逐滴加入正丁基锂 (2.18 mL, 5.45 mmol, 2.5 mol/L 的正己烷溶液)。反应液在-78 °C 下搅拌 1 小时, 将 4-氯-6-(三氟甲基)噻吩并[2,3-*b*]吡啶(648 mg, 2.73 mmol)的四氢呋喃(2 mL)溶液缓慢滴加进反应体系中, 反应液在-78°C 下搅拌 1 小时, 然后将六氯乙烷 (775 mg, 3.27 mmol)的四氢呋喃(1 mL)溶液缓慢滴加进反应体系中, 得到的反应液在-78°C 下搅拌 1 小时后, 逐渐升温至 25 °C 继续搅拌 14 小时。LC-MS 检测原料消失, 向反应混合物中加入水(50 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗品, 用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=100:0 至 80:20, 梯度洗脱), 得到化合物 2,4-二氯-6-(三氟甲基)噻吩并[2,3-*b*]吡啶 (22A-6) (377 mg, 产率 48.4%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (s, 1H), 7.35 (s, 1H).

LC-MS, M/Z (ESI): 272.0 [M+H]⁺.

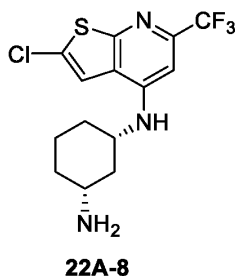
第五步: ((1*R*,3*S*))-3-((2-氯-6-(三氟甲基))噻吩并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成



将 2,4-二氯-6-(三氟甲基)噻吩并[2,3-*b*]吡啶(250 mg, 0.92 mmol)和(((1*R*,3*S*))-3-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯(207 mg, 0.97 mmol)溶于 *N*-甲基吡咯烷酮(5 mL)中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(166 mg, 1.29 mmol), 反应液在 130 °C 搅拌 2 小时。将反应液冷至室温, 向反应液中加入水(20 mL), 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品, 用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V) = 100 : 0 至 80 : 20, 梯度洗脱), 得到化合物((1*R*,3*S*))-3-((2-氯-6-(三氟甲基))噻吩并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯 (**22A-7**) (270 mg, 产率 64.00%)。

LC-MS, *M/Z* (ESI): 450.2 [*M*+*H*]⁺.

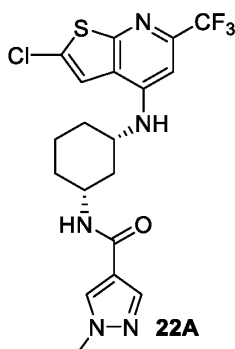
第六步: (1*R*,3*S*)-*N*¹-((2-氯-6-(三氟甲基)噻吩并[2,3-*b*]吡啶-4-基)环己烷-1,3-二胺的合成



将((1*R*,3*S*))-3-((2-氯-6-(三氟甲基))噻吩并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯(150 mg, 0.33 mmol)溶于无水二氯甲烷(5 mL)中, 加入三氟乙酸 (2 mL)。反应液在 25 °C 搅拌 1 小时。LC-MS 检测目标产物生成, 反应液减压浓缩, 得到残留物用二氯甲烷(10 mL)溶解, 继续减压浓缩, 得到粗产品化合物 (1*R*,3*S*)-*N*¹-((2-氯-6-(三氟甲基)噻吩并[2,3-*b*]吡啶-4-基)环己烷-1,3-二胺 (**22A-8**) (110 mg, 产率 92.4%), 粗品直接用于下一步反应。

LC-MS, *M/Z* (ESI): 350.2 [*M*+*H*]⁺.

第七步: *N*-((1*R*,3*S*))-3-((2-氯-6-(三氟甲基)噻吩并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)环己基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-甲酰胺的合成



将(1*R*,3*S*)-*N*¹-((2-氯-6-(三氟甲基)噻吩并[2,3-*b*]吡啶-4-基)环己烷-1,3-二胺(100 mg, 0.29 mmol)和 1-甲基吡啶-4-甲酸(43.3 mg, 0.34 mmol)溶于无水二甲亚砜(2 mL)中, 依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺(185 mg,

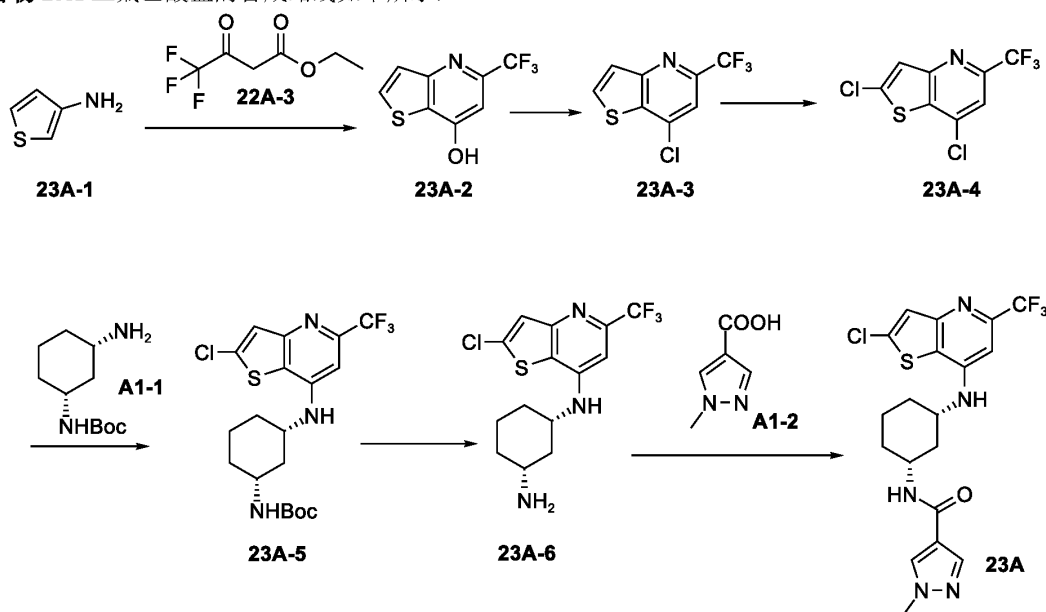
1.43 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(164 mg, 0.86 mmol), 1-羟基苯并三唑(116 mg, 0.86 mmol), 反应液在氮气保护下于 25 °C 搅拌 18 小时。LC-MS 检测目标产物生成, 反应液溶于饱和食盐水(20 mL), 然后用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品, 用反向硅胶柱 C18 分离纯化(水:乙腈(V/V)=100:0 至 70:30, 梯度洗脱), 得到 *N*-((1*R*,3*S*)-3-((2-氯-6-(三氟甲基)噻吩并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)环己基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 22A) (88.3 mg, 产率 66.6%)。

LC-MS, *M/Z* (ESI): 458.2 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.10 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.02 – 3.90 (m, 1H), 3.83 (s, 4H), 2.13 – 2.07 (m, 1H), 1.96 – 1.90 (m, 1H), 1.87 – 1.76 (m, 2H), 1.55 – 1.46 (m, 1H), 1.41 – 1.31 (m, 1H), 1.25 – 1.21 (m, 2H).

实施例 4: *N*-((1*R*,3*S*)-3-((2-氯-5-(三氟甲基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基)氨基)环己基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 23A) 三氟乙酸盐的制备

化合物 23A 三氟乙酸盐的合成路线如下所示:



第一步: 5-(三氟甲基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-醇的合成

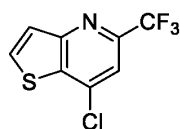


向 3-氨基噻吩(1.00 g, 5.43 mmol)的多聚磷酸(10 mL)溶液中加入三氟乙酰乙酸乙酯(0.54 g, 5.43 mmol), 反应液在氮气保护下于 140°C 搅拌 16 小时。将反应混合物冷至室温, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液(100 mL)稀释, 再用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水(50 mL)洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品, 用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=100:1 至 10:1, 梯度洗脱), 得化合物 5-(三氟甲基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-醇(720 mg, 产率 55.3%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.17 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.87 (s, 1H).

LC-MS, *M/Z* (ESI): 220.2 [*M*+*H*]⁺.

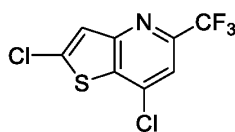
第二步: 7-氯-5-(三氟甲基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶的合成

**23A-3**

将 5-(三氟甲基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-醇(360 mg, 1.64 mmol)溶于三氯氧磷(3 mL)中, 反应液在 60 °C 搅拌 2 小时。减压浓缩除去三氯氧磷, 向残留物中加入水(10 mL), 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品, 用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V) = 100 : 1 至 5 : 1, 梯度洗脱), 得到 7-氯-5-(三氟甲基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶(292 mg, 产率 71.1%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 238.2 [M+H]⁺.

第三步: 2,7-二氯-5-(三氟甲基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶的合成

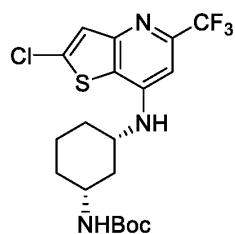
**23A-4**

将 2,2,6,6-四甲基哌啶(256 mg, 1.81 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)中, 置换氮气, 在 -78 °C 下逐滴加入正丁基锂(0.66 mL, 1.65 mmol, 2.5 M)。反应液在 -78 °C 下反应 1 小时, 然后滴加 7-氯-5-(三氟甲基)噻吩并(3,2-*b*)吡啶(200 mg, 0.82 mmol)的四氢呋喃(1 mL)溶液, -78 °C 搅拌 1 小时后, 再缓慢滴加六氯乙烷(234 mg, 0.99 mmol)的四氢呋喃(1 mL)溶液, 得到的反应液在 -78 °C 下搅拌 1 小时, 随后逐渐升温至 25 °C 搅拌 14 小时。向反应混合物中加入水(10 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品。用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V) = 100 : 1 至 10 : 1, 梯度洗脱), 得到 2,7-二氯-5-(三氟甲基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶(130 mg, 产率 52.1%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 272.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.21 (s, 1H), 8.04 (s, 1H).

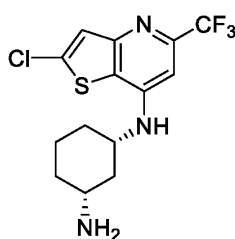
第四步 (1*R*,3*S*)-3-((2-氯-5-(三氟甲基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成

**23A-5**

将 2,7-二氯-5-(三氟甲基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶(100 mg, 0.37 mmol)和(((1*R*,3*S*)-3-氨基环己基)氨基)甲酸叔丁酯(82.7 mg, 0.39 mmol)溶于 *N*-甲基吡咯烷酮(2 mL)中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(0.06 mL, 0.37 mmol), 反应液在 130 °C 搅拌 3 小时。向反应液中加入水(30 mL), 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水(10 mL×3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品, 用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V) = 100 : 1 至 5 : 1, 梯度洗脱), 得到 (1*R*,3*S*)-3-((2-氯-5-(三氟甲基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(100 mg, 产率 54.4%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 450.2 [M+H]⁺.

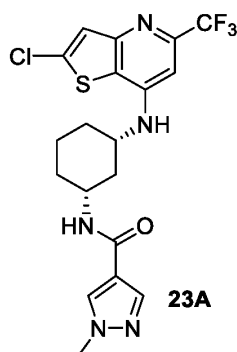
第五步: (1*S*,3*R*)-*N*¹-(2-氯-5-(三氟甲基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基)环己烷-1,3-二胺的合成

**23A-6**

将(1*R*,3*S*)-3-((2-氯-5-(三氟甲基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(200 mg, 0.45 mmol)溶于无水二氯甲烷(4 mL)中,加入三氟乙酸(2 mL),反应液在 25 °C 搅拌 2 小时。将反应液减压浓缩,得到粗品用硅胶柱分离纯化(二氯甲烷:甲醇(V/V)=10:1 至 1:1, 梯度洗脱),得到(1*S*,3*R*)-*N*¹-(2-氯-5-(三氟甲基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基)环己烷-1,3-二胺(20 mg, 产率 11.6%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 350.2 [M+H]⁺.

第六步: *N*-((1*R*,3*S*)-3-((2-氯-5-(三氟甲基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基)氨基)环己基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺的合成

**23A**

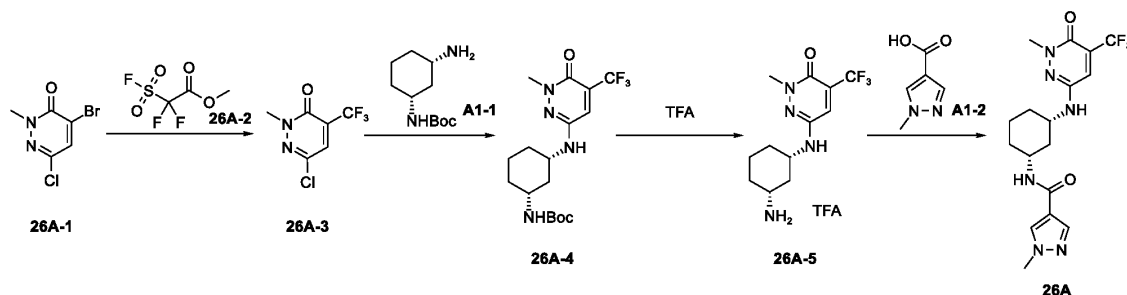
将(1*S*,3*R*)-*N*¹-(2-氯-5-(三氟甲基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基)环己烷-1,3-二胺(10.0 mg, 0.03 mmol)和 1-甲基吡唑-4-甲酸(4.33 mg, 0.03 mmol)溶于无水二甲基亚砜 (1 mL)中,依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺(2 滴), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(16.7 mg, 0.09 mmol), 1-羟基苯并三唑(11.76 mg, 0.09 mmol), 反应液在氮气保护下于 25 °C 搅拌 18 小时。反应液加入到饱和食盐水(10 mL)中,然后用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取,合并有机层,无水硫酸钠干燥,浓缩得到粗品,经高效制备液相色谱纯化(Xtimate C18, 21.2*250 mm, 5 μm; 0.1% TFA-ACN; 40-70; 20 mL/min),得到化合物 *N*-((1*R*,3*S*)-3-((2-氯-5-(三氟甲基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基)氨基)环己基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺三氟乙酸盐 (3.50 mg, 产率 21.4%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 458.0 [M+H]⁺.

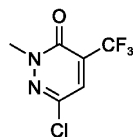
¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.03 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.10 – 3.98 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 – 3.77 (m, 1H), 2.40 – 2.29 (m, 1H), 2.12 – 2.05 (m, 1H), 2.01 – 1.91 (m, 2H), 1.66 – 1.57 (m, 1H), 1.51 – 1.35 (m, 3H).

实施例 5: 1-甲基-*N*-((1*R*,3*S*)-3-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 **26A**) 的制备

化合物 **26A** 的合成路线如下所示:



第一步：6-氯-2-甲基-4-(三氟甲基)吡嗪-3(2H)-酮的合成

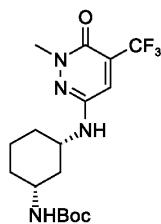


26A-3

将 4-溴-6-氯-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮(500 mg, 2.24 mmol)溶于 N-甲基吡咯烷酮(5 mL)的溶剂中, 加入氟磺酰基二氟乙酸甲酯(12.9 g, 6.71 mmol)和碘化亚铜(85.3 g, 0.448 mmol), 该反应液在 80 °C 搅拌 18 小时。LC-MS 检测反应完成。向反应液中加入水(30 mL), 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(二氯甲烷:乙酸乙酯(V/V)=100:0 至 95:5), 得到化合物 6-氯-2-甲基-4-(三氟甲基)吡嗪-3(2H)-酮(300 mg, 产率 63.1%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 213.0 [M+H]⁺.

第二步：((1R,3S)-3-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡嗪-3-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成

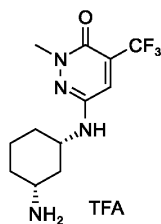


26A-4

将 6-氯-2-甲基-4-(三氟甲基)吡嗪-3(2H)-酮(500 mg, 2.35 mmol)溶于甲苯(10 mL)中, 加入((1R,3S)-3-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯(504 mg, 2.35 mmol), 甲烷磺酸(2-二环己基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钼(II)(200 mg, 0.235 mmol)和碳酸铯(1.53 g, 4.71 mmol)。反应液在 80 °C 下搅拌 14 小时。LC-MS 检测反应完成。向反应体系中加入水(50 mL), 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水(30 mL×3)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=100:0-90:10), 得到((1R,3S)-3-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡嗪-3-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(600 mg, 产率 65.3%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 391.4 [M+H]⁺.

第三步：6-(((1S,3R)-3-氨基环己基)氨基)-2-甲基-4-(三氟甲基)吡嗪-3(2H)-酮三氟乙酸盐的合成

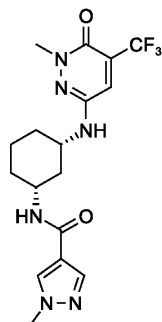


26A-5

将((1R, 3S)-3-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(600 mg, 1.54 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)溶剂中, 加入三氟乙酸(2 mL)。反应液在 25°C 反应 2 小时。LC-MS 检测反应完成。将反应液减压浓缩, 得到粗品化合物 6-(((1S,3R)-3-氨基环己基)氨基)-2-甲基-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮三氟乙酸盐(600 mg, 产率 80.7%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 291.4 [M+H]⁺。

第四步: 1-甲基-N-((1R,3S)-3-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)-1H-吡唑-4-甲酰胺



26A

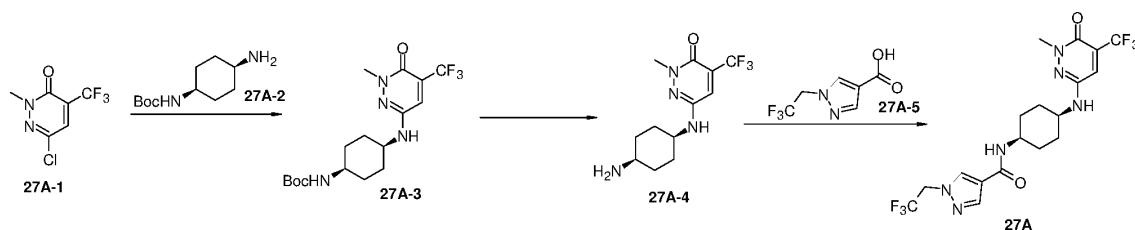
将 6-(((1S,3R)-3-氨基环己基)氨基)-2-甲基-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮三氟乙酸盐(300 mg, 0.620 mmol)和 1-甲基吡唑-4-羧酸(78.2 mg, 0.620 mmol)溶于二甲亚砜(5 mL)中, 加入 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐(178 mg, 0.930 mmol), 1-羟基苯并三唑(126 mg, 0.930 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(401 mg, 3.10 mmol)。反应液在 N₂ 保护下于 25°C 搅拌 2 小时。LC-MS 检测反应完成。反应液减压浓缩, 残留物经制备高效液相色谱纯化(Xtimate C18 21.2*250 mm 5μm; 0.1% NH₃.H₂O-ACN; 40-52; 20 mL/min), 得到 1-甲基-N-((1R, 3S)-3-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(160 mg, 产率 64.9%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 399.4 [M+H]⁺。

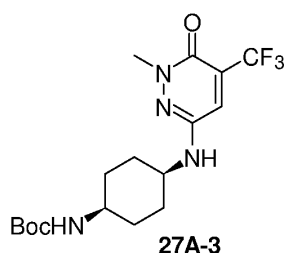
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.09 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.59 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 – 3.74 (m, 1H), 3.53 – 3.46 (m, 4H), 2.20 – 2.14 (m, 1H), 2.03 – 1.96 (m, 1H), 1.83 – 1.73 (m, 2H), 1.43 – 1.31 (m, 1H), 1.25 – 1.11 (m, 2H), 1.08 – 0.98 (m, 1H)。

实施例 6: N-((1S,4S)-4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 27A) 的制备

化合物 27A 的合成路线如下所示:



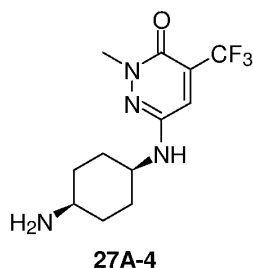
第一步: (1S,4S)-4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成



向 6-氯-2-甲基-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮(1.00 g, 4.70 mmol)的 1,4-二氧六环(15 mL)溶液中加入顺式-4-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯(1.00 g, 21.2 mmol), 碳酸铯(3.06 g, 9.41 mmol)和甲烷磺酸(2-二环己基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钾(II) (200 mg, 0.240 mmol)。反应液在氮气保护下于 80 °C 搅拌 18 小时。LCMS 检测反应完成。将反应液过滤, 滤液加水(100 mL)稀释, 用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水(100 mL×3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 得到残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚: 乙酸乙酯(V/V)=100:0 至 80:20), 得到化合物(1S,4S)-4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯 (27A-2) (700 mg, 产率 38.1%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 391.2 [M+H]⁺

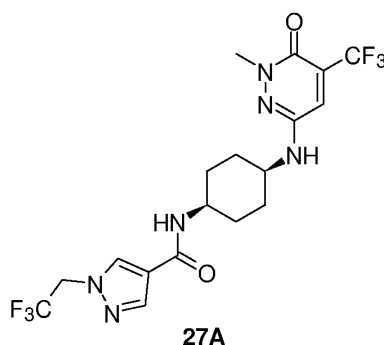
第二步: 6-(((1S,4S)-4-氨基环己基)氨基)-2-甲基-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮 (27A-3) 的合成



向顺式-4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯 (27A-2) (300 mg, 0.760 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中加入三氟乙酸 (3.00 mL), 反应液在 25°C 搅拌 1 小时。LCMS 检测反应完成。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 中, 用二氯甲烷萃取 (20 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 得到化合物 6-(((1S,4S)-4-氨基环己基)氨基)-2-甲基-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮 (27A-3) (300 mg, 产率 80.5%), 直接用于下一步反应。

LC-MS, M/Z (ESI): 291.2 [M+H]⁺

第三步: N-(((1S,4S)-4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 27A) 的合成



向 6-(((1S,4S)-4-氨基环己基)氨基)-2-甲基-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮 (27A-3) (250 mg, 0.860 mmol)的二甲亚砜(2.0 mL)溶液中加入 1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酸(193 mg, 0.990 mmol), EDCI(237 mg, 1.28 mmol), HOBT(174 mg, 224 mmol)和 DIEA(0.64 mL)。反应液在 25°C 反应 1 小时。LCMS 检测反应完成。反应液抽滤后加入水(50 mL), 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 饱和食盐水(50 mL×3)洗涤, 合并有机层,

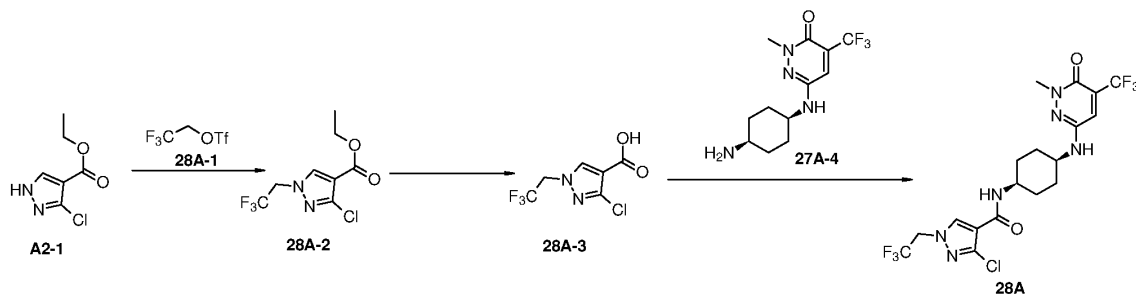
用无水硫酸钠干燥，浓缩得到粗品。粗品经制备(Xtimate C₁₈ 21.2*250 mm 5μm; 0.1% NH₃.H₂O-ACN; 30-62; 40 mL/min)纯化，得到 N-((1S,4S)-4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 27A) (151 mg, 产率 62.7%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 467.4 [M+H]⁺

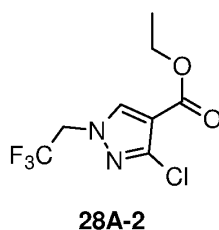
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.31 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.59 (d, 1H), 5.18 (q, 2H), 3.85 – 3.74 (m, 1H), 3.67 – 3.60 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 1.91 – 1.80 (m, 2H), 1.69 – 1.56 (m, 6H).

实施例 7: 3-氯-N-((1S,4S)-4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 28A) 的制备

化合物 28A 的合成路线如下所示:



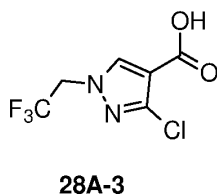
第一步: 3-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的合成



向 3-氯-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(1.00 g, 5.72 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)溶液中加入三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙基酯(3.90 g, 17.2 mmol)和碳酸铯(5.60 g, 17.2 mmol)，反应液在 25°C 下搅拌 18 小时。LCMS 检测反应完成。向该反应液加入水(100 mL)，用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取，合并有机层，用饱和食盐水(100 mL)洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，得到粗品用硅胶柱分离纯化(石油醚: 乙酸乙酯(V/V)=100:0 至 75:25)，得到化合物 3-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (1.20 g, 产率 81.6%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 257.4 [M+H]⁺

第二步: 3-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酸 (化合物 28A-4) 的合成

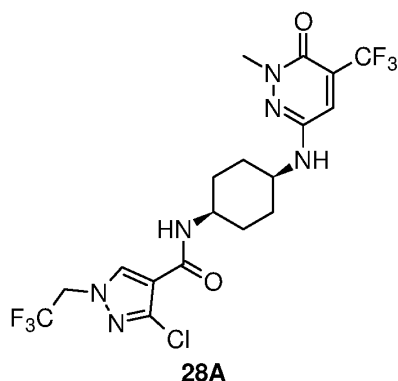


向 3-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(1.20 g, 4.67 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液中加入甲醇(3.0 mL)、水(2.0 mL)和氢氧化锂(0.590 g, 14.0 mmol)，反应液在 25°C 搅拌 2 小时。LCMS 检测反应完成，该反应液加入水(100 mL)，用 1M 稀盐酸调 pH=4，然后用二氯甲烷(100 mL×3)萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，得到化合物 3-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酸 (600 mg, 产率 56.1%)，直接用于下一步反应。

LC-MS, M/Z (ESI): 229.0 [M+H]⁺

第三步: 3-氯-N-((1S,4S)-4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 27A) 的合成

基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成



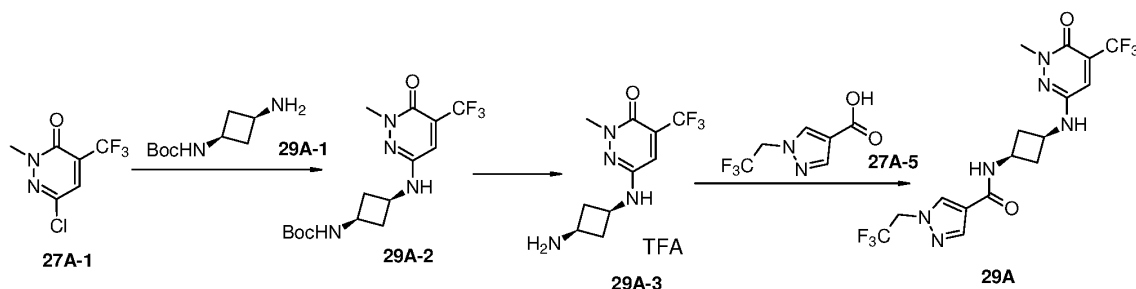
向 3-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酸(100 mg, 0.430 mmol)的二甲亚砜(2.0 mL)溶液中加入 6-(((1S,4S)-4-氨基环己基)氨基)-2-甲基-4-(三氟甲基)吡嗪-3(2H)-酮(152 mg, 0.520 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(126 mg, 0.650 mmol), 1-羟基苯并三唑(88.7 mg, 0.650 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(0.36 mL), 反应液在 25°C 搅拌 1 小时。LCMS 检测反应完成, 反应液过滤, 滤液加水(50 mL)稀释, 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 得到粗品经制备液相色谱纯化(Xtimate C18 21.2*250 mm 5μm; 0.1% FA.H₂O-ACN; 35-60; 20 mL/min), 得到化合物 3-氯-N-(((1S,4S)-4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡嗪-3-基)氨基)环己基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (16.4 mg, 产率 7.5%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 501.0 [M+H]⁺

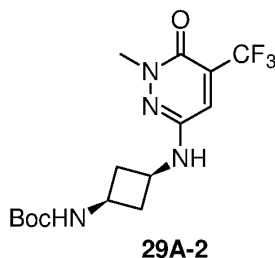
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.22 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.97 (q, 2H), 4.03 – 3.95 (m, 1H), 3.81 – 3.74 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.86 – 1.76 (m, 8H).

实施例 8: N-(((1S,3S)-3-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡嗪-3-基)氨基)环丁基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 29A) 的制备

化合物 29A 的合成路线如下所示:



第一步: (1S,3S)-3-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡嗪-3-基)氨基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯的合成

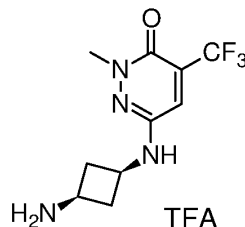


将 6-氯-2-甲基-4-(三氟甲基)吡嗪-3(2H)-酮(100 mg, 0.470 mmol)溶于甲苯(2 mL)中, 加入((1S,3S)-3-氨基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(105 mg, 0.565 mmol), 甲烷磺酸(2-二环己基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯

基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钪(II)(40.0 mg, 0.0470 mmol)和碳酸铯(306 mg, 0.941 mmol), 反应液在 80°C 下搅拌 14 小时。LC-MS 检测反应完成, 向反应体系中加入水(50 mL), 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 得到粗品用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=100:0 至 80:20), 得到化合物(1S,3S)-3-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(100 mg, 产率 58.6%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 363.4 [M+H]⁺.

第二步: 6-(((1S,3S)-3-氨基环丁基)氨基)-2-甲基-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮三氟乙酸盐的合成

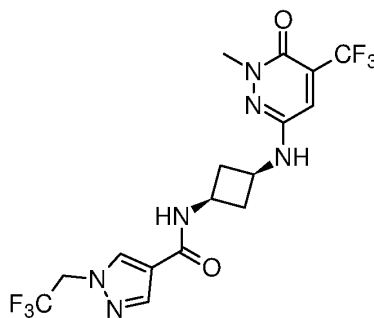


29A-3

将(1S,3S)-3-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(100 mg, 0.276 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)溶剂中, 加入三氟乙酸(2 mL), 反应液在 25°C 反应 1.5 小时。LC-MS 检测反应完成, 将反应液减压浓缩, 得到粗品化合物 6-(((1S,3S)-3-氨基环丁基)氨基)-2-甲基-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮三氟乙酸盐(100 mg, 产率 96.7%), 直接用于下一步反应。

LC-MS, M/Z (ESI): 263.4 [M+H]⁺.

第三步: N-((1S,3S)-3-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环丁基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成



29A

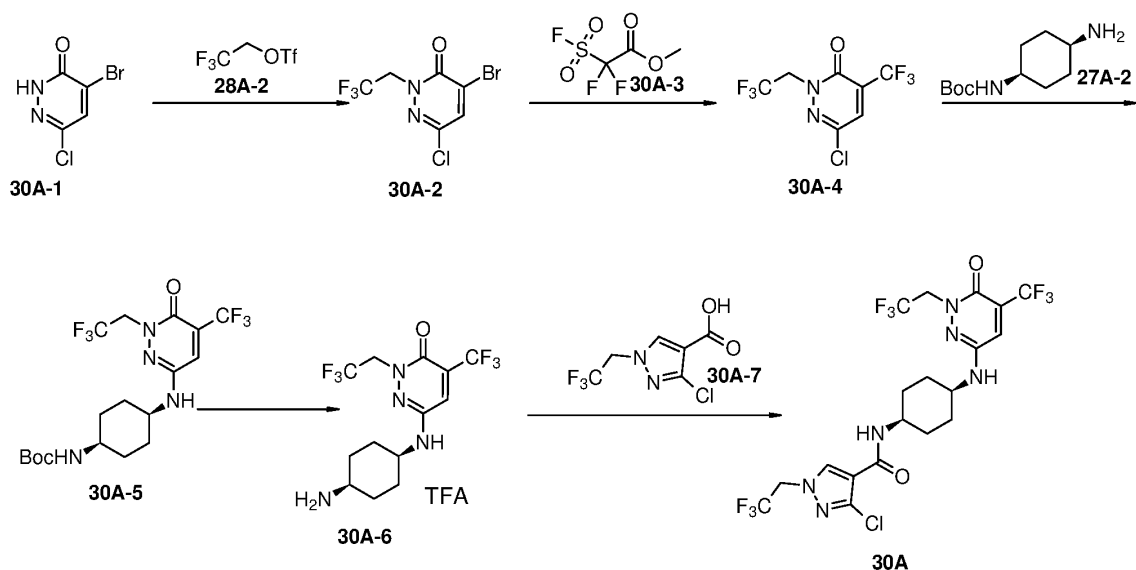
将 6-(((1S,3S)-3-氨基环丁基)氨基)-2-甲基-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮三氟乙酸盐(70.0 mg, 0.240 mmol)和 1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酸(46.6 mg, 0.240 mmol)溶于二甲亚砜(3 mL)中, 加入 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐(92.1 mg, 0.480 mmol), 1-羟基苯并三唑(64.9 mg, 0.480 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(155 mg, 1.20 mmol), 反应液在 N₂ 保护下于 25°C 搅拌 2 小时。LC-MS 检测反应完成, 反应液经制备液相色谱纯化(Xtimate C18 21.2*250 mm 5um; 0.05% NH₃.H₂O-ACN; 20-45; 20 mL/min), 得到化合物 N-((1S,3S)-3-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环丁基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 29A) (74.0 mg, 产率 70.3%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 439.2 [M+H]⁺.

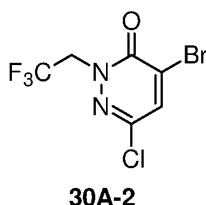
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.38 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 5.19 (q, 2H), 4.14 – 4.04 (m, 1H), 3.76 – 3.67 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.72 – 2.65 (m, 2H), 1.91 – 1.83 (m, 2H).

实施例 9: 3-氯-N-((1S,4S)-4-((6-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 30A) 的制备

化合物 30A 的合成路线如下所示:



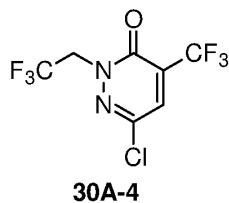
第一步：4-溴-6-氯-2-(2,2,2-三氟乙基)哒嗪-3(2H)-酮的合成



向 4-溴-6-氯哒嗪-3(2H)-酮(500 mg, 2.39 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)溶液中加入三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙基酯(831 mg, 3.58 mmol)和碳酸钾(989 mg, 7.16 mmol), 所得混合物在 25°C 搅拌 18 小时。LCMS 检测反应完全。反应液加水(100 mL)稀释, 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(40 mL)洗涤, 浓缩得到粗品。该粗品经硅胶柱(石油醚: 乙酸乙酯 (V/V) = 100:0 至 80:20)纯化, 得到化合物 4-溴-6-氯-2-(2,2,2-三氟乙基)哒嗪-3(2H)-酮(500 mg, 产率 71.9%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 293.2 [M+H]⁺.

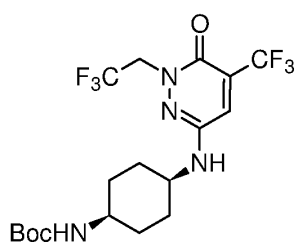
第二步：6-氯-2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮的合成



向 4-溴-6-氯-2-(2,2,2-三氟乙基)哒嗪-3(2H)-酮(2.00 g, 6.862 mmol)的 N-甲基吡咯烷酮(40 mL)溶液中加入 2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(3.95 g, 20.6 mmol), 碘化亚铜(261 mg, 1.37 mmol), 所得混合物在 25°C 反应 14 小时。LCMS 检测反应完全。反应液加水(50 mL)稀释, 然后用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 合并有机层用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 浓缩得到粗品。该粗品经硅胶柱(石油醚: 乙酸乙酯 (V/V) = 100:0 至 90:10)纯化, 得到化合物 6-氯-2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮(1.00 g, 产率 51.9%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 281.0 [M+H]⁺.

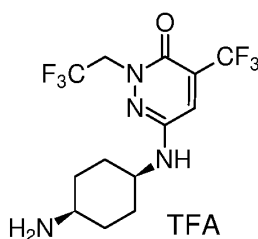
第三步：(1S,4S)-4-((6-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成

**30A-5**

向((1S,4S)-4-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯(382 mg, 1.78 mmol)的 1,4-二氧六环(10 mL)溶液中加入 6-氯-2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-3(2H)-酮(500 mg, 1.78 mmol), Ruphos Pd G4(1.55 g, 1.82 mmol)和碳酸铯(1.74 g, 5.35 mmol), 所得混合物在 80°C 搅拌 18 小时。LCMS 检测反应完全。反应液加水(100 mL)稀释, 乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 浓缩得到粗品。该粗品经硅胶柱(石油醚: 乙酸乙酯 (V/V) = 100:0 至 75:25)纯化, 得到化合物(1S,4S)-4-((6-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(200 mg, 产率 24.5%)。

LC-MS, M/Z (ESI):459.2 [M+H]⁺.

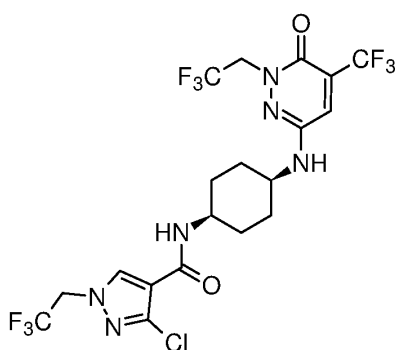
第四步: 6-(((1S,4S)-4-氨基环己基)氨基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-3(2H)-酮三氟乙酸盐的合成

**30A-6**

向(1S,4S)-4-((6-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(100 mg, 0.218 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液中加入三氟乙酸(2 mL, 0.218 mmol), 所得混合物在 25°C 搅拌 3 小时。LCMS 检测反应完全。反应液减压浓缩, 得到化合物 6-(((1S,4S)-4-氨基环己基)氨基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-3(2H)-酮三氟乙酸盐(100 mg, 粗品), 直接用于下一步反应。

LC-MS, M/Z (ESI):359.0 [M+H]⁺.

第五步: 3-氯-N-(((1S,4S)-4-((6-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)环己基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (化合物 30A) 的合成

**30A**

向 6-(((1S,4S)-4-氨基环己基)氨基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-3(2H)-酮三氟乙酸盐(80.0 mg, 0.167 mmol)和 3-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(38.3 mg, 0.167 mmol)的二甲基亚砜(2 mL)溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺(0.138 mL, 0.835 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(48.2 mg, 0.251 mmol)和 1-羟基苯并三唑(33.9 mg, 0.251 mmol), 所得混合物在 25°C 搅拌 14 小时。LCMS 检测反应完全。

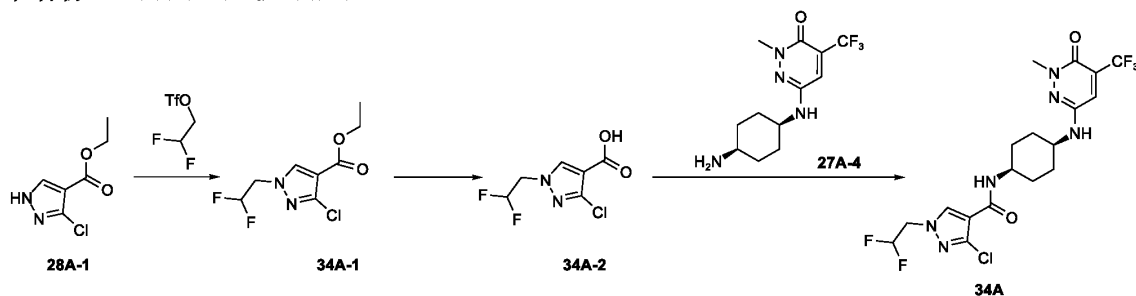
反应液经制备液相(Xtimate C18 21.2*250 mm 5um; 0.05% NH₃.H₂O-ACN; 20-45; 20 mL/min)纯化, 得到化合物 3-氯-N-((1S,4S)-4-((6-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)-1-(2,2,2-三氟乙酯)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物 30A)(37.0 mg, 产率 38.8%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 569.2 [M+H]⁺.

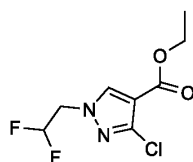
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.37 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.20 (q, 2H), 4.75 (q, 2H), 3.85 – 3.74 (m, 1H), 3.64 – 3.55 (m, 1H), 1.85 – 1.75 (m, 2H), 1.72 – 1.60 (m, 6H).

实施例 10: 3-氯-1-(2,2-二氟乙基)-N-((1S,4S)-4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物 34A)的制备

化合物 34A 的合成路线如下所示:



第一步: 3-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的合成

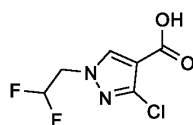


34A-1

向 3-氯-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(1.00 g, 5.30 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)溶液中加入 2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯(2.45 g, 11.5 mmol)和碳酸铯(3.73 g, 11.5 mmol), 所得混合物在 25°C 搅拌 18 小时。LCMS 检测反应完成, 反应液加水(100 mL)稀释, 然后用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 合并有机层, 减压浓缩得到粗品, 该粗品经硅胶柱(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=100:0 至 80:20)纯化, 得到化合物 3-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(500 mg, 产率 36.6%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 239.0 [M+H]⁺

第二步: 3-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-羧酸的合成

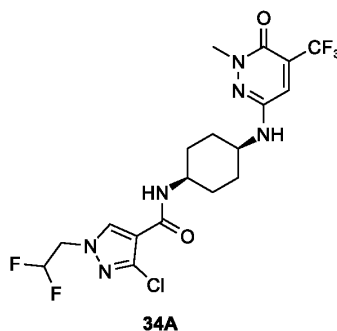


34A-2

向 3-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(500 mg, 2.09 mmol)的四氢呋喃(5 mL), 甲醇(2 mL)和水(1 mL)的混合溶液中加入氢氧化锂(264 mg, 6.29 mmol), 所得混合物在 25°C 搅拌 2 小时。LCMS 检测反应完全, 反应液用水(100 mL)稀释, 然后用 1 M 盐酸调至 pH=4, 用二氯甲烷(100 mL×3)萃取。合并有机层, 经无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 得到化合物 3-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-羧酸(420 mg, 产率 95.2%), 直接用于下一步反应。

LC-MS, M/Z (ESI): 211.0 [M+H]⁺

第三步: 3-氯-1-(2,2-二氟乙基)-N-((顺式-4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成



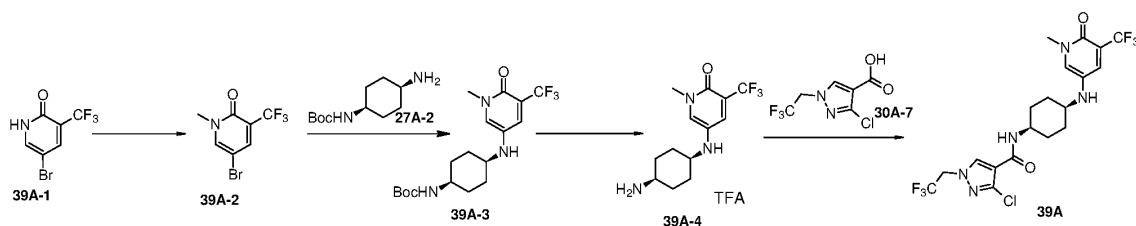
向 3-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-羧酸(150 mg, 0.712 mmol)的二甲基亚砜 (2 mL)溶液中加入 6-(((1S,4S)-4-氨基环己基)氨基)-2-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-3(2H)-酮(207 mg, 0.712 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(205 mg, 1.069 mmol), 1-羟基苯并三唑(144 mg, 1.07 mmol)和, N,N-二异丙基乙胺 (0.588 mL, 3.56 mmol), 反应液在 25°C 反应 1 小时。LCMS 检测反应完全, 反应液用饱和食盐水(50 mL)稀释, 然后用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 浓缩得到粗品, 该粗品经制备液相色谱纯化(Xtimate C18 21.2*550 mm 5μm; 0.1% FA.H₂O-ACN; 30-55; 20 mL/min), 得到化合物 3-氯-1-(2,2-二氟乙基)-N-((1S,4S)-4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)环己基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(59.8 mg, 产率 17.2%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 483.4 [M+H]⁺

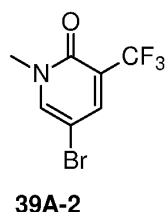
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.15 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.20 (tt, 1H), 4.60 – 4.58 (m, 2H), 4.01 – 3.94 (m, 1H), 3.80 – 3.74 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.87 – 1.74 (m, 8H).

实施例 11: 3-氯-N-((1S,4S)-4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)环己基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 39A) 的制备

化合物 39A 的合成路线如下所示:



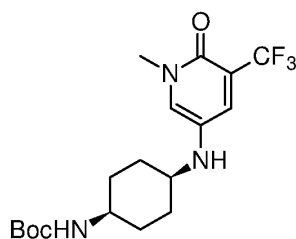
第一步: 5-溴-1-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮的合成



向 5-溴-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮(5.00 g, 20.7 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(50 mL)溶液中加入碳酸钾 (14.3 g, 103 mmol)和碘甲烷(3.52 g, 24.8 mmol), 所得混合物在 25°C 搅拌 2 小时。LCMS 检测反应完成, 反应液加水(50 mL)稀释, 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(40 mL)洗涤, 减压浓缩, 得到粗品经硅胶柱(石油醚: 乙酸乙酯 (V/V) =100:0 至 90:10)纯化, 得到化合物 5-溴-1-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮(4.00 g, 产率 75.6%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 256.0 [M+H]⁺.

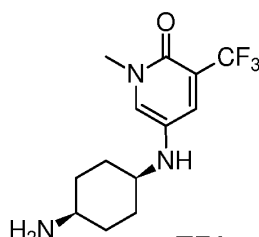
第二步: (1S,4S)-4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成

**39A-3**

向 5-溴-1-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮(200 mg, 0.781 mmol)和((1S,4S)-4-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯(251 mg, 1.17 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)溶液中加入叔丁醇钠(225 mg, 2.34 mmol)和甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(62.1 mg, 0.078 mmol), 所得混合物在 120°C 搅拌 18 小时。LCMS 检测反应完成, 反应中加水(10 mL)稀释, 然后用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 减压浓缩, 得到粗品经硅胶柱(二氯甲烷: 甲醇 (V/V) = 100:0 至 95:5)纯化, 得到化合物(1S,4S)-4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(50.0 mg, 产率 16.4%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 390.2 [M+H]⁺.

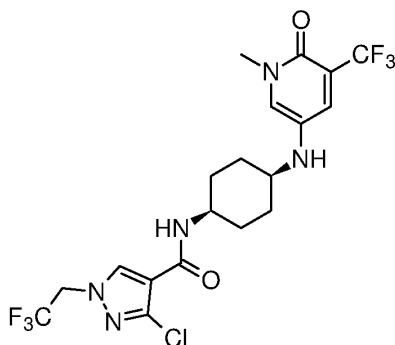
第三步: 5-(((1S,4S)-4-氨基环己基)氨基)-1-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮三氟乙酸盐的合成

**TFA****39A-4**

向(1S,4S)-4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(20.0 mg, 0.051 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液中加入三氟乙酸(0.5 mL, 0.051 mmol), 所得混合物在 25°C 搅拌 1 小时。LCMS 检测反应完全, 该反应液减压浓缩, 得到化合物 5-(((1S,4S)-4-氨基环己基)氨基)-1-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮三氟乙酸盐(20.0 mg, 粗品), 直接用于下一步。

LC-MS, M/Z (ESI): 290.2 [M+H]⁺.

第四步: 3-氯-N-(((1S,4S)-4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)环己基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)甲酰胺 (化合物 39A) 的合成

**39A**

向 5-(((1S,4S)-4-氨基环己基)氨基)-1-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮三氟乙酸盐(20.0 mg, 0.069 mmol)和 3-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酸(15.8 mg, 0.069 mmol)的二甲基亚砜(3 mL)溶液中加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(26.5 mg, 0.138 mmol), 1-羟基苯并三唑(18.7 mg, 0.138 mmol)和 N,N-二

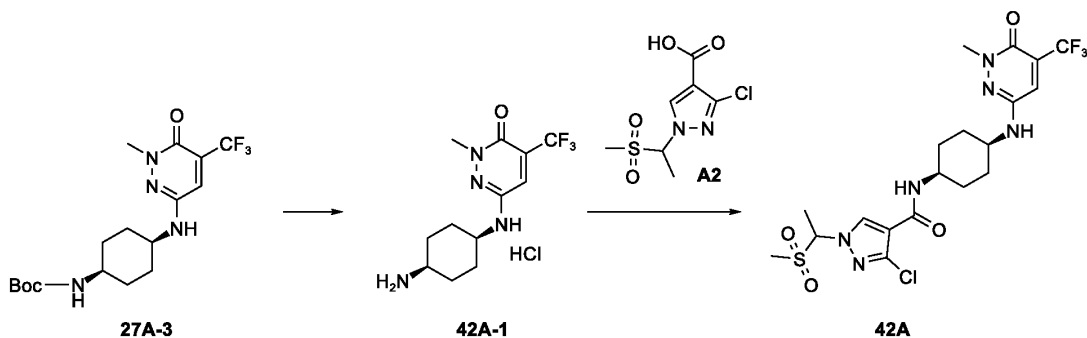
异丙基乙胺(0.057 mL, 0.346 mmol), 所得混合物在 25°C 反应 18 小时。LCMS 检测反应完全, 反应液减压浓缩, 残留物经制备液相色谱(Xtimate C18 21.2*250 mm 5 μ m; 0.05% NH₃.H₂O-ACN; 15-35; 25 mL/min)纯化, 得到化合物 3-氯-N-((1S,4S)-4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡嗪-3-基)氨基)环己基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物 39A)(7.60 mg, 产率 21.4%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 500.2 [M+H]⁺.

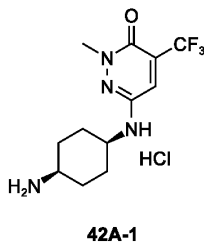
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.39 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.20 (q, 2H), 4.93 (d, 1H), 3.93 – 3.70 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.20 – 3.13 (m, 1H), 1.75 – 1.56 (m, 8H).

实施例 12: 3-氯-N-((1S,4S)-4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡嗪-3-基)氨基)环己基)-1-(1-(甲基磺酰基)乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物 42A)的制备

化合物 42A 的合成路线如下所示:



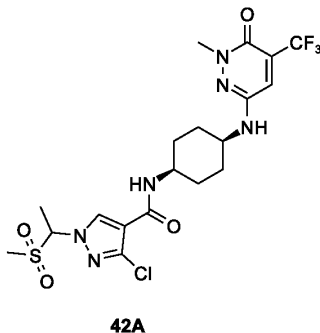
第一步: 6-(((1S,4S)-4-氨基环己基)氨基)-2-甲基-4-(三氟甲基)吡嗪-3(2H)-酮盐酸盐的合成



室温条件下, 将(1S,4S)-4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡嗪-3-基)氨基)环己基氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.26mmol)溶于二氯甲烷(2mL)中, 在 0°C 冰浴条件下搅拌 10 分钟, 然后缓慢滴加氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(0.13mL, 0.13mmol)。滴加完成后, 反应液自然升温至室温, 在室温条件下继续搅拌 1 小时。经 TLC 监测显示原料反应完全后, 停止搅拌, 将反应液减压浓缩, 得到化合物 6-(((1S,4S)-4-氨基环己基)氨基)-2-甲基-4-(三氟甲基)吡嗪-3(2H)-酮盐酸盐(100mg, 粗品), 直接用于下一步反应。

LC-MS, M/Z (ESI): 291.1 [M+H]⁺

第二步: 3-氯-N-((1S,4S)-4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡嗪-3-基)氨基)环己基)-1-(1-(甲基磺酰基)乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成



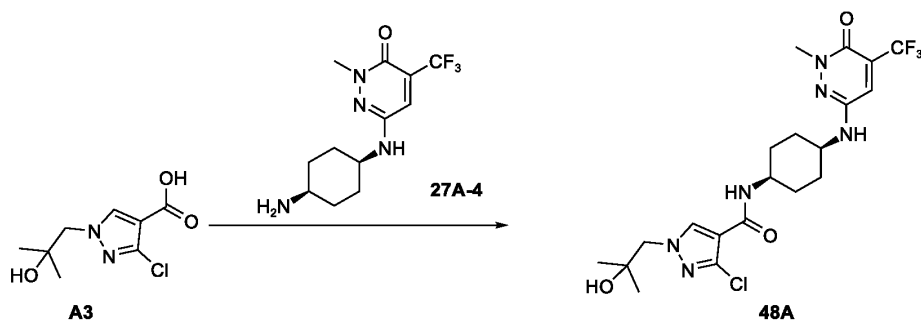
在室温条件下,将化合物 3-氯-1-(1-(甲基磺酰基)乙基)-1H-吡唑-4-羧酸(32.00mg, 0.13mmol)溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中,然后加入 N,N-二异丙基乙胺(65.47mg, 0.50mmol)和 N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(96.98mg, 0.25mmol),在室温条件下搅拌 30 分钟,然后加入 6-(((1S,4S)-4-氨基环己基)氨基)-2-甲基-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮盐酸盐(50.00mg, 0.15mmol),继续在室温条件下搅拌 4 小时。TLC 监测显示原料反应完成后,停止搅拌,反应液降温至室温,然后加入 10mL 水稀释,用乙酸乙酯萃取(5mL×3),收集有机相并采用无水硫酸钠进行干燥,减压浓缩有机相,残留物经硅胶柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=100:20),得到化合物 3-氯-N-(((1S,4S)-4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)-1-(1-(甲基磺酰基)乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。

LC-MS, M/Z (ESI): 525.0 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.52 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.62 (d, 1H), 5.92 (q, 1H), 3.85 – 3.76 (m, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.83 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.75 (s, 2H), 1.65 (d, 6H).

实施例 13: 3-氯-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-N-(((1S,4S)-4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物 48A)的制备

化合物 48A 的合成路线如下所示:



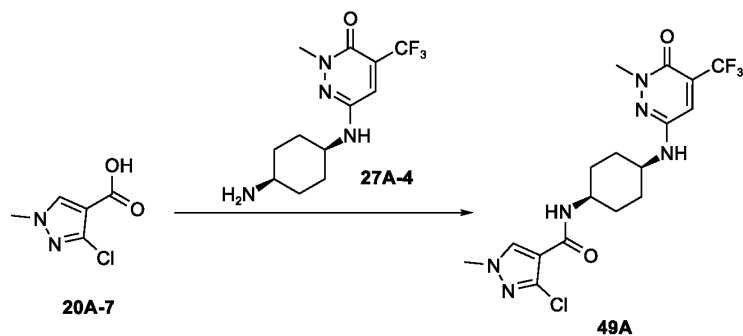
向 3-氯-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-羧酸(200 mg, 0.915 mmol)的二甲基亚砜(2 mL)溶液中加入 6-(((1S,4S)-4-氨基环己基)氨基)-2-甲基-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮(266 mg, 0.915 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(263 mg, 1.37 mmol), 1-羟基苯并三唑(185 mg, 1.37 mmol), N,N-二异丙基乙胺(0.756 mL, 4.58 mmol), 该反应液在 25°C 反应 1 小时。LCMS 检测反应完全,反应液用饱和食盐水(50 mL)稀释,然后用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取,合并有机相,浓缩得到粗品,该粗品经制备液相色谱纯化(Xtimate C18 21.2*250 mm 5μm; 0.1% FA.H₂O-ACN; 25-55; 20 mL/min),得到化合物 3-氯-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-N-(((1S,4S)-4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(115 mg, 产率 25.6%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 491.2 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.08 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 4.02 – 3.97 (m, 1H), 3.80 – 3.75 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.86 – 1.76 (m, 8H), 1.19 – 1.17 (m, 6H).

实施例 14: 3-氯-1-甲基-N-(((1S,4S)-4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物 49A)的制备

化合物 49A 的合成路线如下所示:



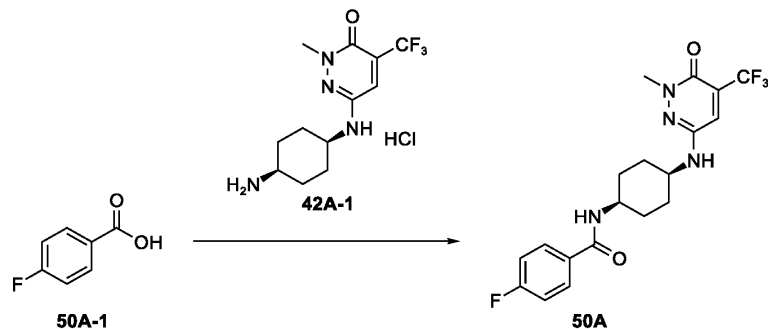
向 6-(((1S,4S)-4-氨基环己基)氨基)-2-甲基-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮(200 mg, 0.689 mmol)的二甲基亚砜(2 mL)溶液中加入 3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸(111 mg, 0.689 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(198 mg, 1.03 mmol), 1-羟基苯并三唑(140 mg, 1.03 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(0.569 mL, 3.45 mmol), 所得混合物在 25°C 搅拌 1 小时。LCMS 检测反应完全。该反应液用饱和食盐水(50 mL)稀释, 然后用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 浓缩得到粗品, 该粗品经制备液相色谱纯化(Ximate C18 30*150 mm 5μm; 0.1% FA.H₂O-ACN; 28-48; 25 mL/min), 得到化合物 3-氯-1-甲基-N-((1S,4S)-4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(16.7 mg, 产率 2.6%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 433.2 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.04 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.02 – 3.95 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.81 – 3.74 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.87 – 1.73 (m, 8H).

实施例 15: 4-氟-N-((1S,4S)-4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)苯甲酰胺 (化合物 50A) 的制备

化合物 50A 的合成路线如下所示:



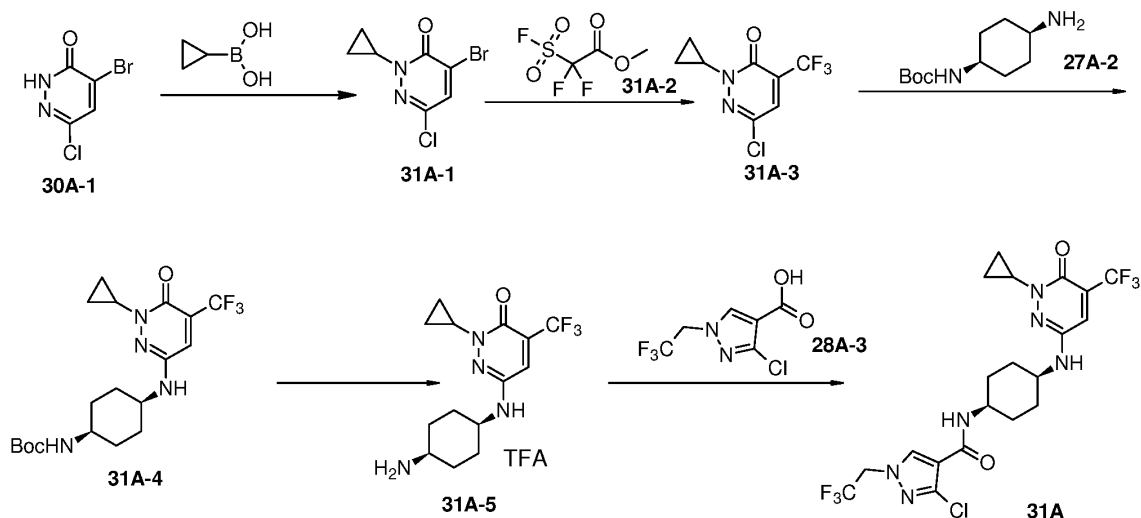
在室温条件下, 将化合物对氟苯甲酸(18.00mg, 0.13mmol)溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中, 然后加入 N,N-二异丙基乙胺(65.47mg, 0.50mmol)和 N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(96.98mg, 0.25mmol), 反应液在室温条件下搅拌 30 分钟, 然后加入 6-(((1S,4S)-4-氨基环己基)氨基)-2-甲基-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮盐酸盐(50.00mg, 0.15mmol), 反应液继续在室温条件下搅拌 4 小时。经 TLC 监测显示原料反应完成后, 停止搅拌, 反应液降温至室温, 然后加入 10mL 水稀释就, 用乙酸乙酯萃取(5mL×3), 收集有机相并采用无水硫酸钠进行干燥, 减压蒸馏浓缩有机相, 残留物经硅胶柱层析分离纯化(石油醚: 乙酸乙酯(V/V)=100:15), 得到化合物 4-氟-N-((1S,4S)-4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)苯甲酰胺。

LC-MS, M/Z (ESI): 413.0 [M+H]⁺

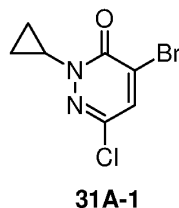
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.26 (d, 1H), 7.98 – 7.87 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.33-7.23 (m, 2H), 6.62 (d, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 1.87 (dd, 2H), 1.73-1.61 (m, 6H).

实施例 16: 3-氯-N-((1S,4S)-4-((1-环丙基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 31A) 的制备

化合物 31A 的合成路线如下所示:



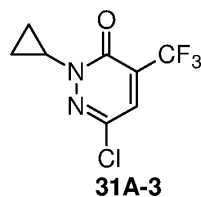
第一步: 4-溴-6-氯-2-环丙基哒嗪-3(2H)-酮的合成



向 4-溴-6-氯哒嗪-3(2H)-酮(7.50 g, 35.8 mmol)的二氧六环(60 mL)溶液中加入吡啶(23.1 mL, 286 mmol), 三乙胺(24.9 mL, 179 mmol), 环丙基硼酸(9.23 g, 107 mmol)和醋酸铜(6.50 g, 35.8 mmol), 所得反应液在氮气保护下于 80°C 搅拌 30 分钟。LCMS 检测反应完成。反应液冷至室温, 加水(50 mL)稀释, 然后用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 浓缩得到粗品, 该粗品经硅胶柱(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=100:0 至 80:20)纯化, 得到化合物 4-溴-6-氯-2-环丙基哒嗪-3(2H)-酮(1.40 g, 产率 15.7%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 249.0 [M+H]⁺

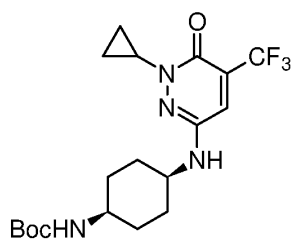
第二步: 6-氯-2-环丙基-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮的合成



向 4-溴-6-氯-2-环丙基哒嗪-3(2H)-酮(1.40 g, 5.61 mmol)的 N-甲基吡咯烷酮(15 mL)溶液中加入碘化亚铜(534 mg, 2.81 mmol)和氟磺酰基二氟乙酸甲酯(5.39 g, 28.1 mmol), 所得反应液在氮气氛围中于 100°C 搅拌 14 小时。LCMS 检测反应完成。反应液冷至室温, 加水(50 mL)稀释, 然后用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 减压浓缩得到粗品, 该粗品经硅胶柱(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=100:0 至 90:10)纯化, 得到化合物 6-氯-2-环丙基-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮(1.20 g, 产率 89.6%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 239.0 [M+H]⁺

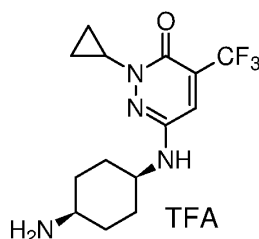
第三步: (1S,4S)-4-((1-环丙基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基氨基甲酸叔丁酯的合成

**31A-4**

向 6-氯-2-环丙基-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮(1.20 g, 5.03 mmol)的 1,4-二氧六环(15 mL)溶液中加入 ((1S,4S)-4-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯(2.16 g, 10.1 mmol), 甲烷磺酸(2-二环己基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钼(II)(428 mg, 0.503 mmol)和碳酸铯(4.92 g, 15.1 mmol), 所得反应液在氮气保护下于 80°C 搅拌 18 小时。LCMS 检测反应完成。反应液冷至室温, 加水(100 mL)稀释, 然后用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机层, 减压浓缩得到粗品, 该粗品经硅胶柱(石油醚: 乙酸乙酯 (V/V) = 100:0 至 80:20)纯化, 得到化合物(1S,4S)-4-((1-环丙基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(1.50 g, 产率 71.6%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 417.4 [M+H]⁺

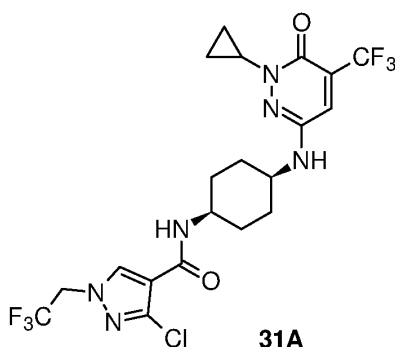
第四步: 6-(((1S,4S)-4-氨基环己基)氨基)-2-环丙基-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮三氟乙酸盐的合成

**31A-5**

向(1S,4S)-4-((1-环丙基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(500 mg, 1.20 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液中加入三氟乙酸(2 mL), 所得混合物在 25°C 搅拌 14 小时。LCMS 检测反应完成。反应液直接减压浓缩, 得到化合物 6-(((1S,4S)-4-氨基环己基)氨基)-2-环丙基-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮三氟乙酸盐(500 mg, 粗品), 直接用于下一步。

LC-MS, M/Z (ESI): 317.2 [M+H]⁺

第五步: 3-氯-N-((1S,4S)-4-((1-环丙基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成

**31A**

向 6-(((1S,4S)-4-氨基环己基)氨基)-2-环丙基-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮三氟乙酸盐(500 mg, 1.11 mmol)和 3-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(253 mg, 1.11 mmol)的二甲基亚砜(10 mL)溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺(0.914 mL, 5.53 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(318 mg, 1.66 mmol)和 1-羟基苯并三唑(224 mg, 1.66 mmol), 所得混合物在 25°C 搅拌 14 小时。LCMS 检测反应完成。该反应液经制备

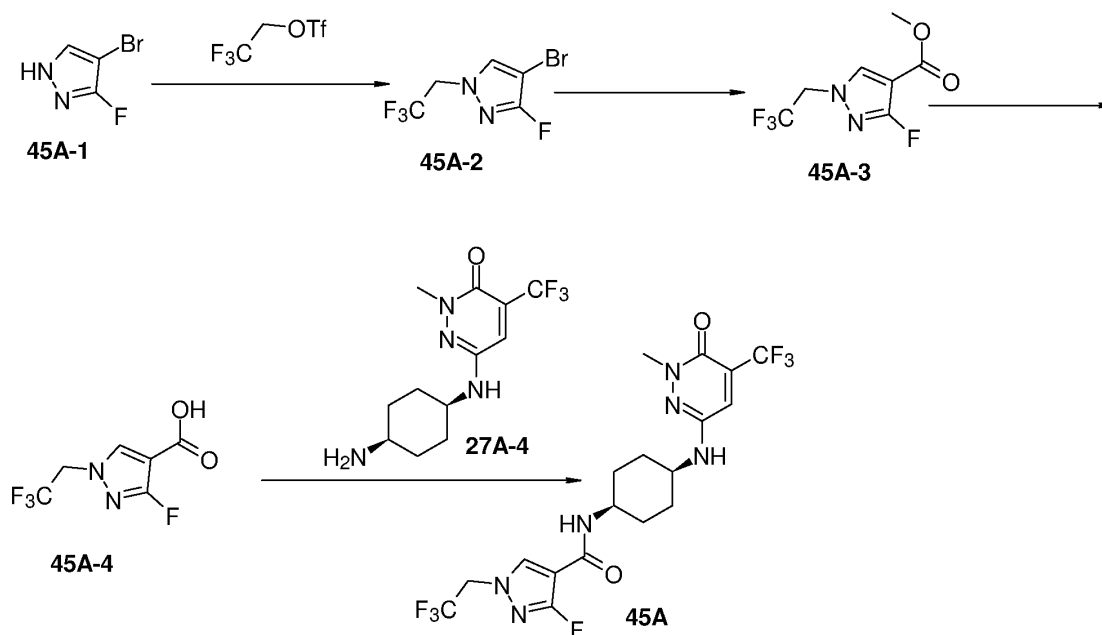
液相色谱纯化(Xtimate C18 21.2*550 mm 5um; 0.1% FA:H₂O-ACN; 30-60; 20 mL/min), 得到化合物 3-氯-N-((1S,4S)-4-((1-环丙基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(350 mg, 产率 60.0%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 527.2 [M+H]⁺

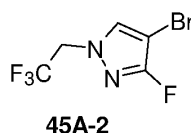
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.21 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.96 (q, 2H), 4.13 – 4.04 (m, 1H), 4.01 – 3.93 (m, 1H), 3.74 – 3.67 (m, 1H), 1.84 – 1.71 (m, 8H), 1.14 – 1.08 (m, 2H), 0.97 – 0.90 (m, 2H)。

实施例 17: 3-氟-N-((1S,4S)-4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 45A) 的制备

化合物 45A 的合成路线如下所示:



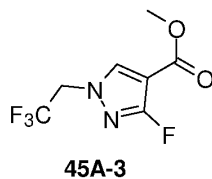
第一步: 4-溴-3-氟-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑的合成



向 4-溴-3-氟-1H-吡唑(0.80 g, 4.85 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)的溶液中加入 2,2,2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯(2.25 g, 9.70 mmol)和碳酸铯(3.16 g, 9.70 mmol), 所得混合物在 25°C 搅拌 14 小时。LCMS 检测反应完全。该反应液用水(50 mL)稀释, 然后用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 合并有机层, 减压浓缩得到粗品, 该粗品经硅胶柱(PE:EA (V/V)=100:0 至 90:10), 得到化合物 4-溴-3-氟-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑(0.70 g, 产率 58.4%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.11 (s, 1H), 5.06 (q, 2H).

第二步: 3-氟-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯的合成

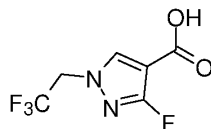


向 4-溴-3-氟-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑(300 mg, 1.22 mmol)的甲醇(10 mL)溶液中加入(1,1'-双(二苯

基磷基)二茂铁)氯化钨(88.9 mg, 0.121 mmol)和三乙胺(0.506 mL, 3.64 mmol), 所得混合物在 CO 氛围中于 80°C 搅拌 18 小时。LCMS 检测反应完成。反应液冷至室温, 加水(20 mL)稀释, 然后用二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 减压浓缩得到粗品, 该粗品经硅胶柱(PE:EA (V/V) =100:0 至 80:20), 得到化合物 3-氟-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(170 mg, 产率 61.9%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 227.0 [M+H]⁺

第三步: 3-氟-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酸的合成

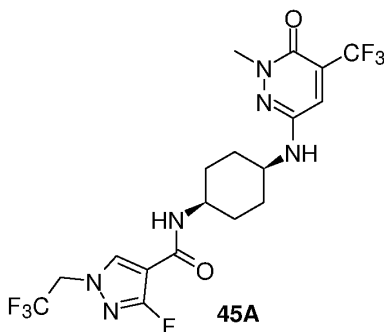


45A-4

向 3-氟-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(40.0 mg, 0.177 mmol)的四氢呋喃(2 mL)和水(2 mL)的混合溶剂中加入氢氧化锂(37.1 mg, 0.884 mmol), 所得混合物在 25°C 搅拌 14 小时。LCMS 检测反应完全。反应液用 1 M 盐酸调至 pH=3, 然后用二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 得到化合物 3-氟-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酸(30.0 mg, 产率 79.9%), 该粗品无需纯化直接用于下一步。

LC-MS, M/Z (ESI): 213.0 [M+H]⁺

第四步: 3-氟-N-((1S,4S)-4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成



45A

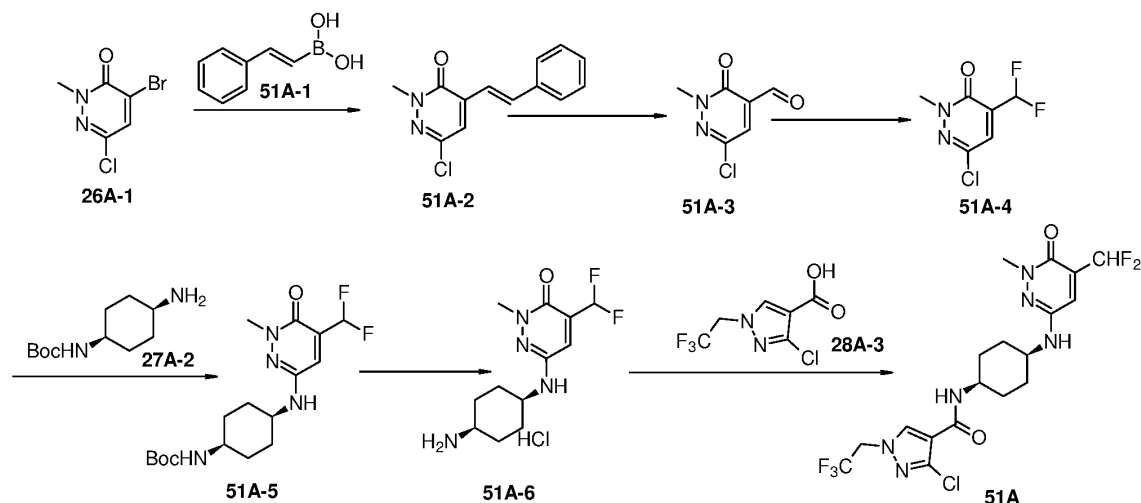
向 6-(((1S,4S)-4-氨基环己基)氨基)-2-甲基-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮(41.1 mg, 0.141 mmol)和 3-氟-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酸(30.0 mg, 0.141 mmol)的二甲基亚砜(0.117 mL, 0.707 mmol)溶液中加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(54.2 mg, 0.283 mmol), 1-羟基苯并三唑(38.2 mg, 0.283 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(91.4 mg, 0.707 mmol), 该反应液在 25°C 搅拌 14 小时。LCMS 检测反应完成。该反应液直接经制备液相色谱纯化(Xtimate C18 21.2*550 mm 5μm; 0.1% FA.H₂O-ACN; 30-60; 20 mL/min), 得到化合物 3-氟-1-(2,2-二氟乙基)-N-((1S,4S)-4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(30.1 mg, 产率 32.1%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 485.4 [M+H]⁺

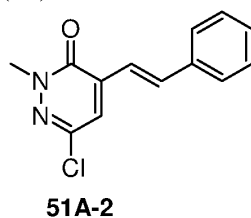
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.10 – 8.07 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.91 – 4.87 (m, 2H), 3.97 – 3.90 (m, 1H), 3.80 – 3.75 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.91 – 1.84 (m, 2H), 1.82 – 1.68 (m, 6H).

实施例 18: 3-氟-N-((1S,4S)-4-((5-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 51A) 的制备

化合物 51A 的合成路线如下所示:



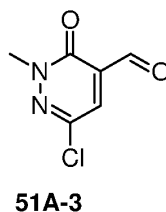
第一步：(E)-6-氯-2-甲基-4-苯乙烯基吡嗪-3(2H)-酮的合成



向 4-溴-6-氯-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮(1.21 g, 5.41 mmol)的 1,4-二氧六环(15 mL)溶液中加入(E)-苯乙烯基硼酸(1.00 g, 6.76 mmol), 磷酸钾(1.72 g, 8.11 mmol)和二(三苯基膦)二氯化钯(0.38 g, 0.541 mmol), 所得混合物在氮气保护下于 85°C 搅拌 18 小时。LCMS 检测反应完全。该反应液冷至室温, 用水(100 mL)稀释, 然后用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗品, 该粗品经硅胶柱 (PE:EA (V/V) =100:0-85:15), 得到化合物(E)-6-氯-2-甲基-4-苯乙烯基吡嗪-3(2H)-酮(1.20 g, 产率 90.2%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 247.0 [M+H]⁺

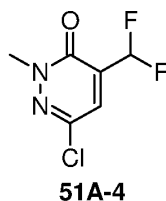
第二步：6-氯-2-甲基-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-4-甲醛的合成



0°C 下, 向(E)-6-氯-2-甲基-4-苯乙烯基吡嗪-3(2H)-酮(800 mg, 3.24 mmol)的乙腈(3 mL), 乙酸乙酯(2 mL)和水(3 mL)的混合溶剂中加入三氯化钨(84.8 mg, 0.324 mmol)和高碘酸钠(2.08 mg, 9.73 mmol), 所得混合物在 25°C 搅拌 18 小时。LCMS 检测反应完全。所得混合物用水(50 mL)稀释, 然后用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 得到化合物 6-氯-2-甲基-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-4-甲醛(500 mg, 粗品), 直接用于下一步反应。

LC-MS, M/Z (ESI): 173.4 [M+H]⁺

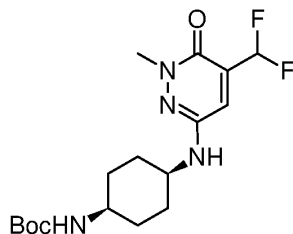
第三步：6-氯-4-(二氟甲基)-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮的合成



0°C 下, 向 6-氯-2-甲基-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-4-甲醛(500 mg, 1.74 mmol)的二氯甲烷(5 mL)中加入二乙胺基三氯化硫(841 mg, 5.22 mmol), 所得混合物在 20°C 搅拌 18 小时。LCMS 检测反应完成。该反应液用饱和碳酸钠水溶液(30 mL)淬灭, 然后用二氯甲烷(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗品, 该粗品经硅胶柱(石油醚: 乙酸乙酯 (V/V)=100:0-90:10), 得到化合物 6-氯-4-(二氟甲基)-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮(160 mg, 产率 33.1%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 195.0 [M+H]⁺

第四步: (1S,4S)-4-((5-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成

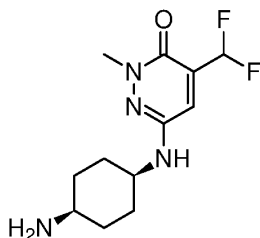


51A-5

向 6-氯-4-(二氟甲基)-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮(150 mg, 0.771 mmol)的 1,4-二氧六环(2 mL)溶液中加入 ((1S,4S)-4-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯(330 mg, 1.54 mmol), 甲烷磺酸(2-二环己基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钨(II)(65.6 mg, 0.077 mmol)和碳酸铯(754 mg, 2.31 mmol), 所得混合物氮气保护下于 25°C 搅拌 14 小时。LCMS 检测反应完成。该反应液用水(30 mL)稀释, 然后用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 得到粗品经硅胶柱(石油醚: 乙酸乙酯 (V/V)=100:0-75:35)纯化, 得到化合物(1S,4S)-4-((5-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(100 mg, 产率 34.8%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 373.2 [M+H]⁺

第五步: 6-(((1S,4S)-4-氨基环己基)氨基)-4-(二氟甲基)-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮的合成

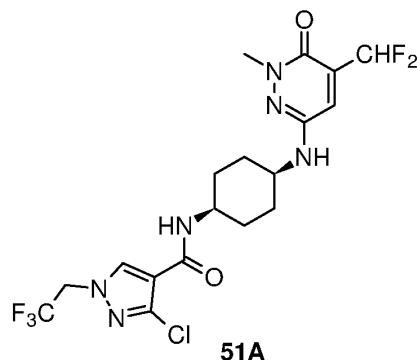


51A-6

向(1S,4S)-4-((5-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(30.0 mg, 0.073 mmol)中加入盐酸(2 mL, 4 M 二氧六换溶液), 所得混合在 25°C 搅拌 1 小时。LCMS 检测反应完成。该反应液直接浓缩得到 6-(((1S,4S)-4-氨基环己基)氨基)-4-(二氟甲基)-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮盐酸盐(30.0 mg, 粗品), 直接用于下一步反应。

LC-MS, M/Z (ESI): 273.4 [M+H]⁺

第六步: 3-氯-N-(((1S,4S)-4-((5-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氨基)环己基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成



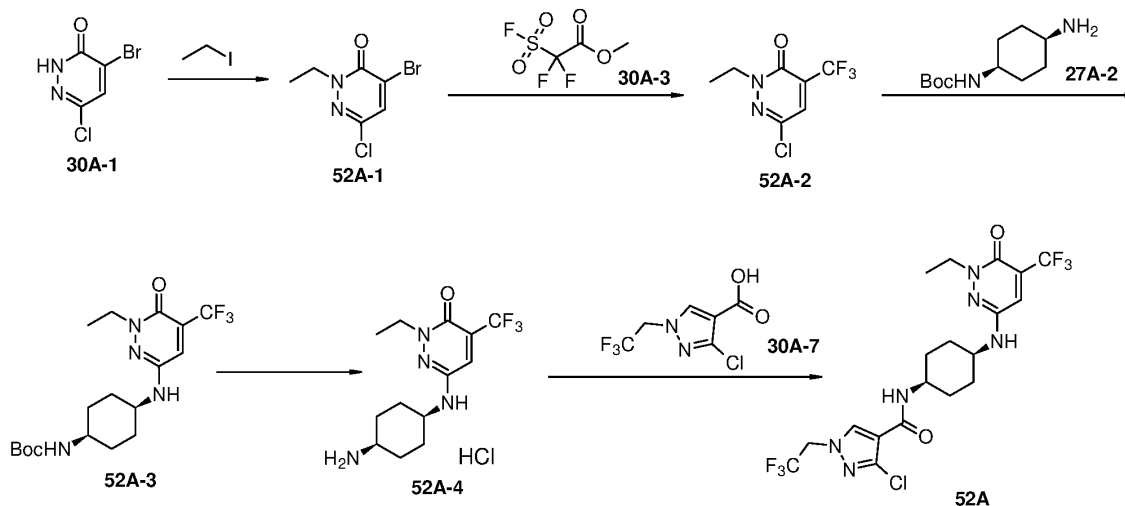
向 6-(((1S,4S)-4-氨基环己基)氨基)-4-(二氟甲基)-2-甲基咪唑-3(2H)-酮(60.0 mg, 0.220 mmol)和 3-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酸(50.4 mg, 0.220 mmol)的二甲亚砷(3 mL)中加入 N,N-二异丙基乙胺(142 mg, 1.10mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(84.6 mg, 0.440 mmol)和 1-羟基苯并三唑(59.5 mg, 0.440 mmol), 所得混合物在 25°C 搅拌 18 小时。LCMS 检测反应完成。该反应液加水(5 mL)稀释, 然后用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗品。该粗品经制备液相(Prime C18, 30*150 mm, 5 μm; 0.05% NH₃·H₂O-ACN; 35-56; 25 mL/min)纯化, 得到化合物 3-氯-N-((1S,4S)-4-((5-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢咪唑-3-基)氨基)环己基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(12.0 mg, 产率 11.3%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 483.2 [M+H]⁺

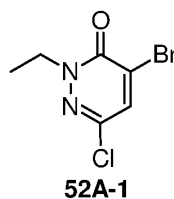
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.22 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.76 (t, 1H), 4.97 (q, 2H), 4.02 – 3.92 (m, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.86 – 1.73 (m, 8H)。

实施例 19: 3-氯-N-((1S,4S)-4-((1-乙基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢咪唑-3-基)氨基)环己基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 52A) 的制备

化合物 52A 的合成路线如下所示:



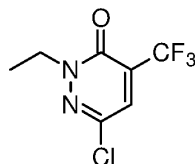
第一步: 4-溴-6-氯-2-乙基吡嗪-3(2H)-酮的合成



0°C 下, 向 4-溴-6-氯哒嗪-3(2H)-酮(2.00 g, 9.55 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)溶液中加入氢化钠(955 mg, 23.9 mmol, 60% Wt), 0°C 搅拌 30 分钟后加入碘乙烷(2.98 g, 19.1 mmol), 所得混合物在 25°C 搅拌 1 小时。LCMS 检测反应完全。反应液加水(50 mL)稀释, 然后用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 浓缩得到粗品, 该粗品经硅胶柱(石油醚: 乙酸乙酯 (V/V)=100:0 至 90:0)纯化, 得到化合物 4-溴-6-氯-2-乙基哒嗪-3(2H)-酮(1.00 g, 产率 44.1%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 237.0 [M+H]⁺

第二步: 6-氯-2-乙基-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮的合成

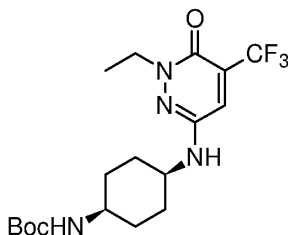


52A-2

向 4-溴-6-氯-2-乙基哒嗪-3(2H)-酮(1.00 g, 4.21 mmol)的 N-甲基吡咯烷酮(10 mL)溶液中加入碘化亚铜(541 mg, 1.26 mmol)和氟磺酰基二氟乙酸甲酯(2.63 g, 12.6 mmol), 所得混合物氮气保护下于 90°C 搅拌 18 小时。LCMS 检测反应完成。反应液冷至室温, 加水(50 mL)稀释, 然后用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 浓缩得到粗品。该粗品经硅胶柱(石油醚: 乙酸乙酯 (V/V)=100:0 至 90:0)纯化, 得到化合物 6-氯-2-乙基-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮(500 mg, 产率 52.4%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 227.0 [M+H]⁺

第三步: (1S,4S)-4-((1-乙基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成

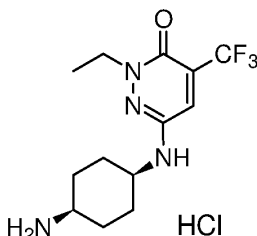


52A-3

向 6-氯-2-乙基-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮(200 mg, 0.883 mmol)和((1S,4S)-4-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯(378 mg, 1.77 mmol)的 1,4-二氧六环(4 mL)溶液中加入甲烷磺酸(2-二环己基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(375 mg, 0.441 mmol)和碳酸铯(719 mg, 2.21 mmol), 所得混合物在 80°C 搅拌 18 小时。LCMS 检测反应完成。反应液冷至室温, 加水(20 mL)稀释, 乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 浓缩得到粗品, 该粗品经硅胶柱(石油醚: 乙酸乙酯 (V/V)=100:0 至 80:20)纯化, 得到化合物(1S,4S)-4-((1-乙基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(180 mg, 产率 50.4%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 405.4 [M+H]⁺

第四步: 6-(((1S,4S)-4-氨基环己基)氨基)-2-乙基-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮盐酸盐的合成



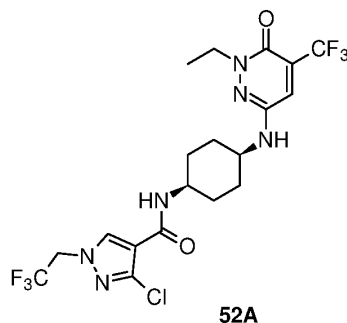
52A-4

向(1S,4S)-4-((1-乙基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(180 mg,

0.445 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液中加入氯化氢溶液(2 mL, 4 M 的 1,4-二氧六环溶液), 所得混合物在 25°C 搅拌 2 小时。LCMS 检测反应完成。反应液直接旋干得到化合物 6-(((1S,4S)-4-氨基环己基)氨基)-2-乙基-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮(120 mg, 产率 88.6%), 直接用于下一步反应。

LC-MS, M/Z (ESI): 305.4 [M+H]⁺

第五步: 3-氯-N-((1S,4S)-4-((1-乙基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成



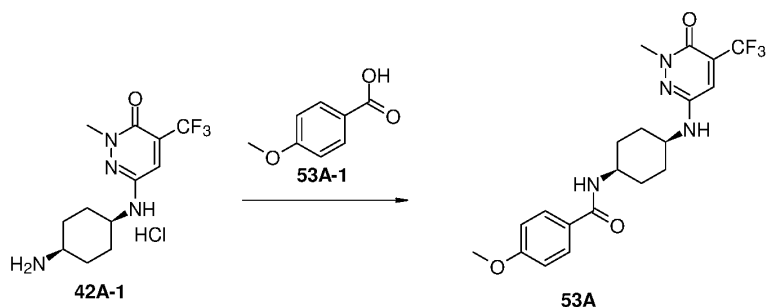
向 6-(((1S,4S)-4-氨基环己基)氨基)-2-乙基-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮(60.0 mg, 0.197 mmol)和 3-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酸(54.1 mg, 0.237 mmol)的二甲基亚砜(4 mL)溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺(76.5 mg, 0.591 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(56.7 mg, 0.296 mmol)和 1-羟基苯并三唑(39.9 mg, 0.296 mmol), 所得混合物在 25°C 搅拌 18 小时。LCMS 检测反应完成。该反应液经制备液相色谱纯化(Xtimate C18 21.2*550 mm 5um; 0.1% FA.H₂O-ACN; 20-60; 20 mL/min), 得到化合物 3-氯-N-((1S,4S)-4-((1-乙基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(45.9 mg, 产率 45.2%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 515.4 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.22 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.96 (q, 2H), 4.06 (q, 2H), 4.01 – 3.94 (m, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 1H), 1.90 – 1.69 (m, 8H), 1.31 (t, 3H).

实施例 20: 4-甲氧基-N-((1S,4S)-4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)苯甲酰胺 (化合物 53A) 的制备

化合物 53A 的合成路线如下所示:



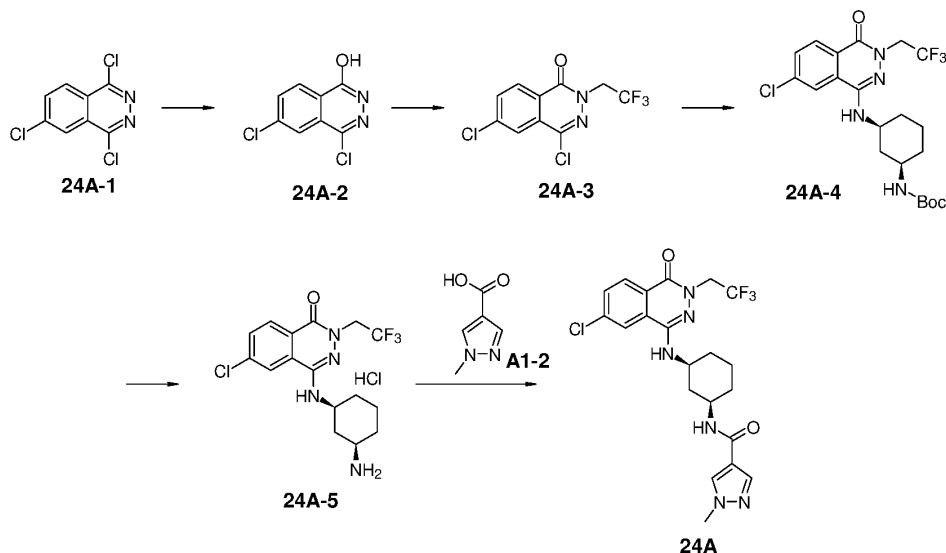
在室温条件下, 将化合物对甲氧基苯甲酸 (45.00mg, 0.30mmol) 溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (1mL) 中, 然后加入 N,N-二异丙基乙胺 (152.90mg, 1.18mmol) 和 N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (224.92mg, 0.59mmol), 在室温条件下搅拌 30 分钟, 然后加入 6-(((1S,4S)-4-氨基环己基)氨基)-2-甲基-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮盐酸盐 (103.03mg, 0.35mmol), 继续在室温条件下搅拌 4 小时。经 TLC 监测显示原料反应完成后, 停止搅拌, 反应液中加入水 (10mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (4mL×3), 收集有机相, 用无水硫酸钠进行干燥, 过滤浓缩, 残留物经硅胶柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (V/V) =50:50), 得到化合物 4-甲氧基-N-((1S,4S)-4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)苯甲酰胺 (46.6mg, 产率为 37.10%)。

LC-MS, M/Z(ESI): 425.1 [M+H]⁺

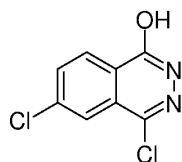
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 – 7.68 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.97 – 6.89 (m, 2H), 5.99 (d, 1H), 4.17 – 4.08 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.97 – 1.62 (m, 8H).

实施例 21: N-((1R,3S)-3-((7-氯-4-氧代-3-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氢酞嗪-1-基)氨基)环己基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 24A) 的制备

化合物 24A 的合成路线如下所示:



第一步: 化合物 4,6-二氯酞嗪-1-醇的合成

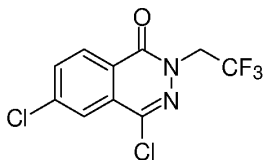


24A-2

在室温条件下, 将化合物 1,4,6-三氯酞嗪 (5.00g, 21.42mmol) 溶于醋酸 (50 mL) 中, 反应液于 120℃ 搅拌 5 小时。经 TLC 监测显示原料反应完全后, 停止搅拌, 冷却至室温, 然后加入水 (300 mL) 稀释反应液, 用乙酸乙酯萃取 (50mL×3), 收集有机相并采用无水硫酸钠进行干燥, 减压蒸馏浓缩有机相, 残留物经硅胶柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (V/V)=100:20), 得到化合物 4,6-二氯酞嗪-1-醇 (4.32g, 产率为 93.81%)。

LC-MS, M/Z(ESI): 216.2 [M+H]⁺

第二步: 化合物 4,6-二氯-2-(2,2,2-三氟乙基)酞嗪-1(2H)-酮的合成



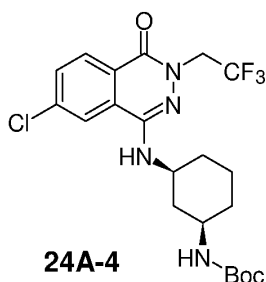
24A-3

在室温条件下, 将化合物 4,6-二氯酞嗪-1-醇 (3.00g, 13.95mmol) 和碳酸钾 (1.93g, 27.90mmol) 溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (30 mL) 中, 然后加入 2-碘-1,1,1-三氟乙烷 (4.39g, 20.93mmol), 加料完成后,

反应液在 80℃油浴锅中搅拌 12 小时。经 TLC 监测显示原料反应完全后，停止搅拌，反应液冷却至室温，然后加入水（200 mL）稀释，用乙酸乙酯萃取（40mL×3），收集有机相并采用无水硫酸钠进行干燥，减压蒸馏浓缩有机相，残留物经硅胶柱层析分离纯化（石油醚：乙酸乙酯（V/V）=100:10），化合物 4,6-二氯-2-（2,2,2-三氟乙基）酞嗪-1（2H）-酮（580 mg，产率为 14%）。

LC-MS,M/Z(ESI):298.3[M+H]⁺

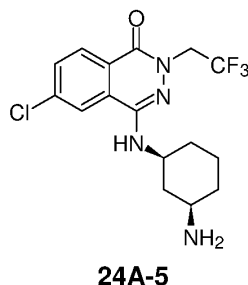
第三步：化合物((1R, 3S)-3-((7-氯-4-氧代-3-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氢酞嗪-1-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成



在室温条件下，将化合物 4,6-二氯-2-（2,2,2-三氟乙基）酞嗪-1（2H）-酮（400.00mg, 1.35mmol）和((1R,3S)-3-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯（346.27mg, 1.62mmol）溶于甲苯（5 mL）中，加入叔丁醇钠（258.80mg, 2.70mmol），2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯（125.07mg, 0.27mmol）和三(二亚苄-Base 丙酮)二钯（123.30mg, 0.13mmol），反应液在氮气保护下于 80℃搅拌 4 小时。经 TLC 监测显示原料反应完全后，停止搅拌，冷却至室温，然后加入水（20mL）稀释反应液，用乙酸乙酯萃取（8 mL×5），收集有机相并采用无水硫酸钠进行干燥，减压蒸馏浓缩有机相，残留物经硅胶柱层析分离纯化（石油醚：乙酸乙酯（V/V）=100:40），得到化合物((1R, 3S)-3-((7-氯-4-氧代-3-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氢酞嗪-1-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯（100.00mg，产率为 15.64%）。

LC-MS,M/Z(ESI):475.9[M+H]⁺

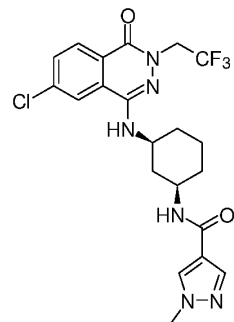
第四步：化合物 4-（（（1S, 3R）-3-氨基环己基）氨基）-6-氯-2-（2,2,2-三氟乙基）酞嗪-1（2H）-酮盐酸盐的合成



室温条件下，将化合物（（1R, 3S）-3-（（7-氯-4-氧代-3-（2,2,2-三氟乙基）-3,4-二氢酞嗪-1-基）氨基）环己基）氨基甲酸叔丁酯（100mg, 0.21mmol）溶于二氯甲烷（2 mL）中，在 0℃下搅拌 10 分钟，然后缓慢滴加氯化氢的 1,4-二氧六环溶液（0.11mL, 0.11mmol），反应液自然升温至室温并搅拌 2 小时。经 TLC 监测显示原料反应完成后，停止搅拌，将反应液经减压蒸发去除溶剂，得到化合物 4-（（（1S, 3R）-3-氨基环己基）氨基）-6-氯-2-（2,2,2-三氟乙基）酞嗪-1（2H）-酮盐酸盐（80mg，粗品），可直接用于下一步反应。

LC-MS,M/Z(ESI):375.3[M+H]⁺

第五步：化合物 N-（（1R, 3S）-3-（（7-氯-4-氧代-3-（2,2,2-三氟乙基）-3,4-二氢酞嗪-1-基）氨基）环己基）-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成



24A

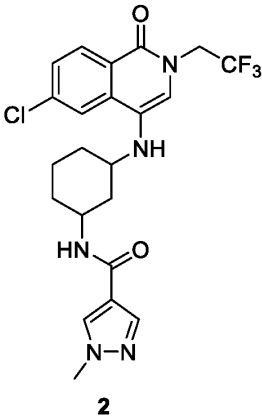
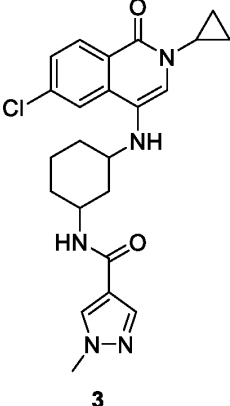
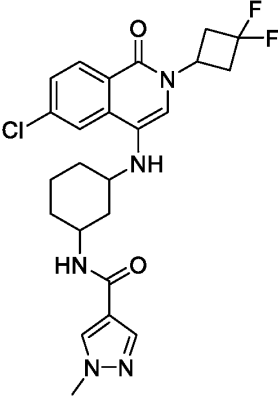
在室温条件下，将化合物 1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸（20 mg，0.16mmol）溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺（2 mL）中，然后加入 N,N-二异丙基乙胺（81.98mg，0.64mmol）和 N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲（120.60mg，0.32mmol），在室温条件下搅拌 30 分钟，然后加入 4-（（（1S，3R）-3-氨基环己基）氨基）-6-氯-2-（2,2,2-三氟乙基）酞嗪-1（2H）-酮盐酸盐（80mg，0.19mmol），继续在室温条件下搅拌 4 小时。经 TLC 监测显示原料反应完成后，停止搅拌，反应液降至室温，然后加入水（10 mL）稀释，用乙酸乙酯萃取（5mL×3），收集有机相并采用无水硫酸钠进行干燥，减压蒸馏浓缩有机相，残留物经硅胶柱层析分离纯化（石油醚：乙酸乙酯（V/V）=100:30），得到化合物 N-（（（1R，3S）-3-（（7-氯-4-氧代-3-（2,2,2-三氟乙基）-3,4-二氢酞嗪-1-基）氨基）环己基）-1-甲基-1H-吡啶-4-甲酰胺（23.4 mg，产率为 24.81%）。

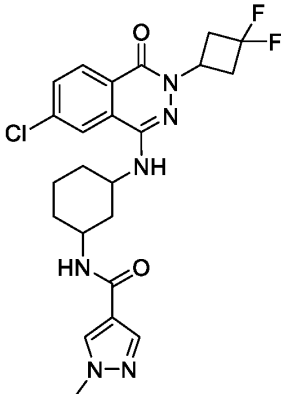
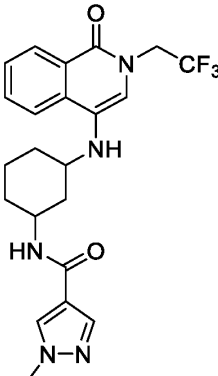
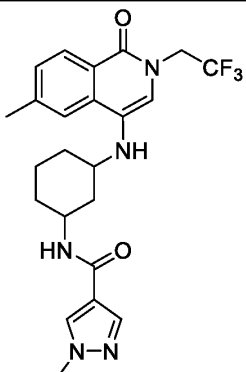
LC-MS,M/Z(ESI):483.1 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.41 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.87 – 4.70 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.77 – 3.67 (m, 2H), 2.23 (d, 1H), 2.08 (d, 1H), 1.87 – 1.76 (m, 2H), 1.42 – 1.25 (m, 4H).

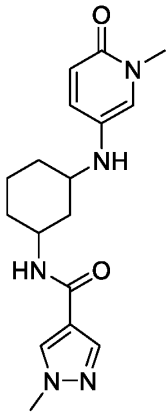
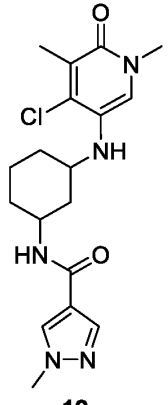
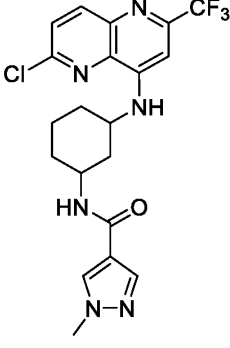
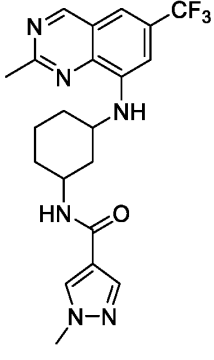
以下化合物的制备方法参考以上实施例，

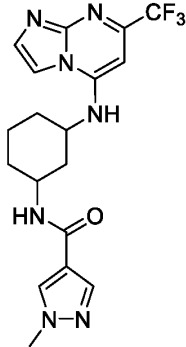
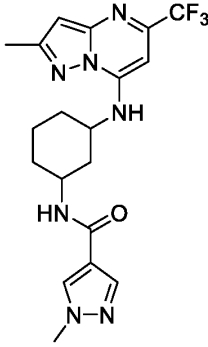
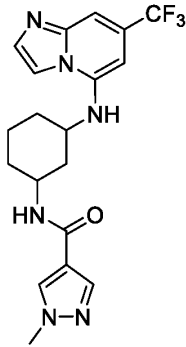
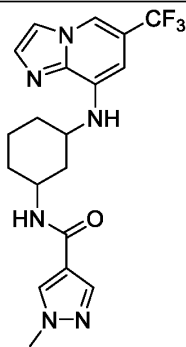
结构	命名	LC-MS [M+H] ⁺
	N-(3-((6-氯-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)氨基)环己基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲酰胺	414.1

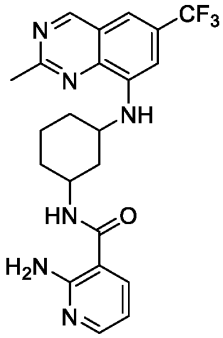
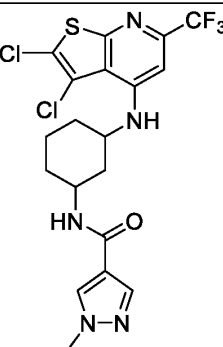
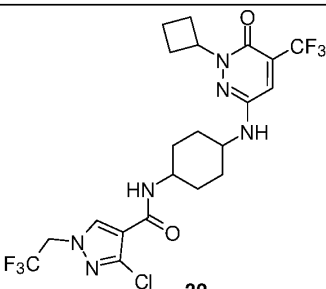
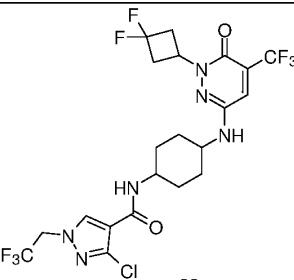
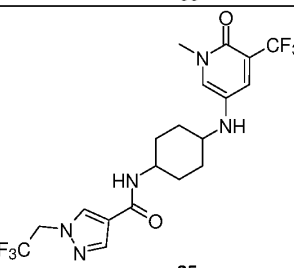
 2	<i>N</i> -(3-((6-氯-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢异喹啉-4-基)氨基)环己烷)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酰胺	482.2
 3	<i>N</i> -(3-((6-氯-2-环丙烷-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)氨基)环己烷)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酰胺	440.0
 4	<i>N</i> -(3-((6-氯-2-(3,3-二氟环丁基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)氨基)环己烷)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酰胺	490.2

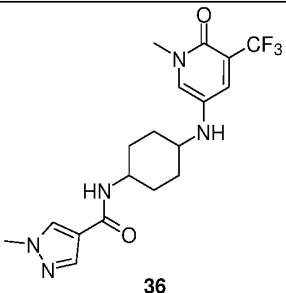
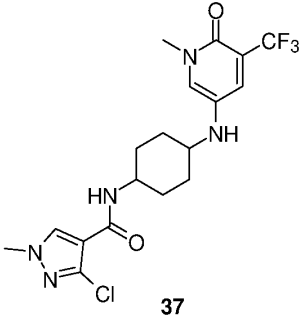
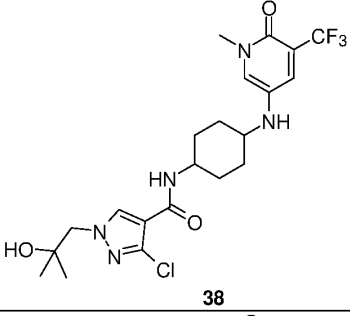
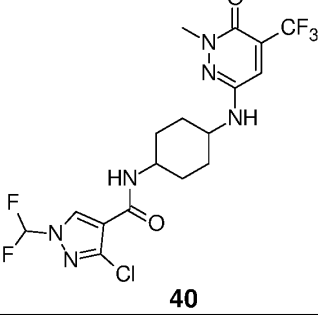
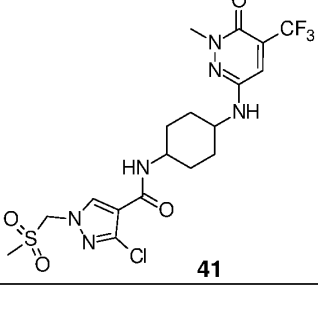
 5	<i>N</i> -(3-((7-氯-3-(3,3-二氟环丁烷)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)氨基)环己烷)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酰胺	491.3
 6	1-甲基- <i>N</i> -(3-((1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢异喹啉-4-基)氨基)环己烷)-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酰胺	448.2
 7	1-甲基- <i>N</i> -(3-((6-甲基-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢异喹啉-4-基)氨基)环己烷)-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酰胺	462.2

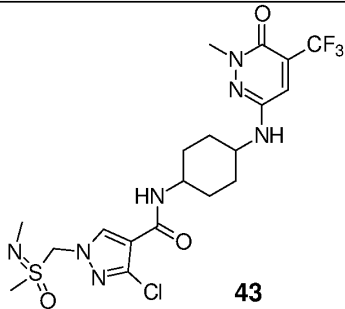
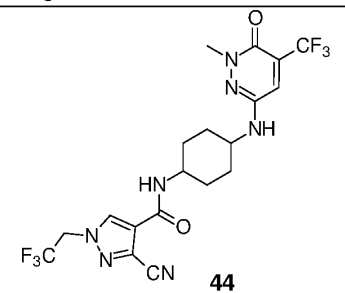
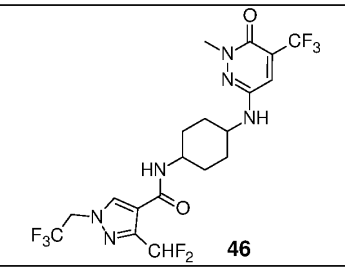
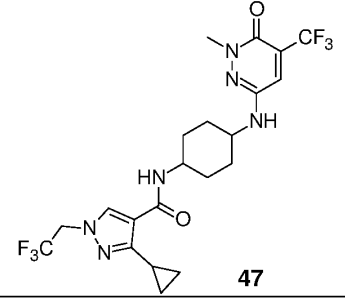
8	<i>N</i> -(3-((6-氟-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢异喹啉-4-基)氨基)环己烷)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酰胺	466.1
9	<i>N</i> -(3-((6-氯-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢异喹啉-4-基)氨基)环己烷)-6-氟-烟酰胺	497.3
10	2-氨基- <i>N</i> -(3-((6-氯代-1-氧-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢异喹啉-4-基)氨基)环己烷)烟酰胺	494.2

 11	1-甲基- <i>N</i> -(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)环己烷)-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酰胺	330.1
 12	<i>N</i> -(3-((4-氯-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)环己烷)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酰胺	378.1
 13	<i>N</i> -(3-((6-氯-2-(三氟甲基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)环己烷)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酰胺	453.2
 14	1-甲基- <i>N</i> -(3-((2-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-8-基)氨基)环己烷)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酰胺	433.2

 15	1-甲基-N-(3-((7-(三氟甲基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]嘧啶-5-基)氨基)环己烷)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酰胺	408.1
 16	1-甲基-N-(3-((2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑并[1,5- <i>a</i>]嘧啶-7-基)氨基)环己烷)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酰胺	422.2
 17	1-甲基-N-(3-((7-(三氟甲基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-5-基)氨基)环己烷)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酰胺	407.1
 18	1-甲基-N-(3-((6-(三氟甲基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-8-基)氨基)环己烷)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酰胺	407.2

 19	2-氨基-N-(3-((2-甲基-6-(三氟甲基)喹啉-8-基)氨基)环己烷)烟酰胺	445.3
 25	N-(3-((2,3-二氯-6-(三氟甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)环己基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺	492.1
 32	3-氯-N-(4-((1-环丁基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	541.2
 33	3-氯-N-(4-((1-(3,3-二氟环丁基)-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)环己基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	577.1
 35	N-(4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)环己基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	466.2

 36	1-甲基-N-(4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)环己基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	398.2
 37	3-氯-1-甲基-N-(4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)环己基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	433.1
 38	3-氯-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-N-(4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)环己基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	490.2
 40	3-氯-1-(二氟甲基)-N-(4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)环己基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	469.1
 41	3-氯-N-(4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)环己基)-1-((甲基磺酰基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	511.1

 43	3-氯-1-((N,S-二甲基磺酰亚胺基)甲基)-N-((4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡嗪-3-基)氨基)环己基)-1H-吡啶-4-基)甲酰胺	524.1
 44	3-氰基-N-((4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡嗪-3-基)氨基)环己基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-4-基)甲酰胺	492.2
 46	3-(二氟甲基)-N-((4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡嗪-3-基)氨基)环己基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-4-基)甲酰胺	517.2
 47	3-环丙基-N-((4-((1-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡嗪-3-基)氨基)环己基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-4-基)甲酰胺	507.2

测试例 1：MRGPRX2 体外钙流测定试验

化合物对 MRGPRX2 拮抗作用的测定在高表达人 MRGPRX2 的 CHO 稳转细胞株中进行。试验前 18 小时，将细胞以一定密度接种在含 DMEM/F12(1: 1)培养基的黑壁透明底板中，并保持在 37℃，5%CO₂ 中孵育 18 小时，然后每孔细胞内加入相应量的染料溶液，放回 37℃培养箱中继续避光孵育 30min，再在室温避光条件下孵育 10min，然后每孔内加入不同终浓度的化合物，平衡 20min，最后向细胞中加入一定量的 C48/80 溶液，用 FLIPR 检测荧光信号值。以化合物浓度为 X 轴，荧光信号值为 Y 轴，通过软件 GraphPad Prism 8.0 计算化合物的拮抗作用(IC₅₀ 值)。其中 A 表示 IC₅₀ 值≤100nM，B 表示 100 nM<IC₅₀ 值≤500 nM，C 表示 IC₅₀ 值大于 500 nM。

MRGPRX2 钙流试验结果表明，本发明化合物对 MRGPRX2 具有良好的拮抗作用。

表 1 MRGPRX2 钙流试验结果

化合物	IC ₅₀ (nM)
化合物 22A	B

化合物 23A	B
化合物 24A	B
化合物 28A	A
化合物 30A	A
化合物 31A	A
化合物 34A	B
化合物 42A	B
化合物 45A	A
化合物 48A	B
化合物 50A	A
化合物 51A	A
化合物 52A	B
化合物 53A	A

测试例 2：MRGPRX2 体外 IP-1 测定试验

化合物对 MRGPRX2 拮抗作用的测定在高表达人 MRGPRX2 的 CHO 稳转细胞株中进行。将 DMSO 梯度稀释好的药物加至微孔板，将稳转细胞用胰酶消化处理，收集细胞，经计数后接种至微孔板，放置于 37℃ 孵育 10 分钟。加入一定浓度的 Cortistatin-14 溶液，离心后放置于 37℃ 孵育 60 分钟。孵育完成后，加入稀释好的 d2-IP1 和 Anti-IP1-Cryptate 至每个试验孔，离心后于室温静置 1 小时。孵育完成后，检测 665 nm 和 620 nm 读值。以化合物浓度为 X 轴，荧光信号比值为 Y 轴通过软件 Graphpad 计算化合物的拮抗作用（IC₅₀ 值）。

表 2：MRGPRX2 IP-1 试验结果

实施例	IC ₅₀ (nM)
化合物 28A	99
化合物 30A	52
化合物 31A	10
化合物 34A	161
化合物 42A	224
化合物 45A	86
化合物 48A	364
化合物 50A	75
化合物 51A	85
化合物 52A	137
化合物 53A	70

MRGPRX2 的 IP-1 试验结果表明，本发明化合物对 MRGPRX2 具有良好的拮抗作用。

测试例 3：化合物对肝细胞毒性测试试验

化合物对肝细胞毒性测试试验在 HepG2(ATCC, HB-8065)细胞上进行，细胞活力使用 CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay kit (Promega, G7573)进行测定，以对 HepG2 细胞的活力抑制表征化合物的毒性。收集对数期 HepG2 细胞，调整细胞悬液浓度，以 5000 cells/well 在 96 孔细胞培养板中铺板，将

细胞置于 5% CO₂，37℃的细胞培养箱中孵育过夜，第二天换液加入不同浓度的化合物溶液，同时设置阴性对照组(细胞+DMSO)和空白对照组(培养基+DMSO)，在 5% CO₂，37℃的细胞培养箱中孵育 72 小时。处理结束后，按照试剂盒说明书操作，并在 EnVision plate reader(2104)上检测不同孔内发光信号值，按照以下公式计算不同浓度化合物对 HepG2 细胞的活力抑制，以化合物浓度为 X 轴，抑制率为 Y 轴，通过软件 GraphPad Prism 8.0 计算化合物对 HepG2 的毒性作用(IC₅₀ 值)。

抑制率(%) = (1 - $\frac{\text{不同化合物组信号值}-\text{空白对照组信号值}}{\text{阴性对照组信号值}-\text{空白对照组信号值}}$) × 100%

表 3: HepG2 毒性结果

实施例	IC ₅₀ (μ M)
化合物 27A	> 100
化合物 28A	> 100
化合物 34A	> 100
化合物 42A	> 100
化合物 48A	> 100
化合物 49A	> 100
化合物 50A	> 100
化合物 52A	> 100
化合物 53A	> 100

肝细胞毒性测试结果表明，本发明化合物表现出良好的安全性，肝细胞毒性小。

测试例 4：小鼠药代动力学试验

小鼠药代动力学试验，使用雄性 ICR 小鼠，20-25g，禁食过夜。取 3 只小鼠，口服灌胃给药 10mg/kg。在给药前和在给药后 15、30 分钟以及 1、2、4、8、24 小时采血。血液样品 6800g，2-8℃离心 6 分钟，收集血浆，于-80℃保存。取各时间点血浆，加入 3-5 倍量含内标的乙腈溶液混合，涡旋混合 1 分钟，13000 转/分钟 4℃离心 10 分钟，取上清液加入 3 倍量水混合，取适量混合液进行 LC-MS/MS 分析。主要药代动力学参数用 WinNonlin 7.0 软件非房室模型分析。

表 4 小鼠药代动力学试验结果

化合物	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (h*ng/mL)
化合物 28A	4140	31492
化合物 30A	6624	45500
化合物 31A	7407	33271
化合物 50A	4045	29680
化合物 53A	2642	21770

小鼠药代动力学试验结果表明，本发明化合物表现出优良的药代动力学性质，成药性好。

测试例 5：大鼠药代动力学试验

大鼠药代动力学试验，使用雄性 SD 大鼠，180-240g，禁食过夜。取 3 只大鼠，口服灌胃给药 10mg/kg。在给药前和在给药后 15、30 分钟以及 1、2、4、8、24 小时采血。血液样品 6800g，2-8℃离心 6 分钟，收集血浆，于-80℃保存。取各时间点血浆，加入 3-5 倍量含内标的乙腈溶液混合，涡旋混合 1 分钟，13000 转/分钟 4℃离心 10 分钟，取上清液加入 3 倍量水混合，取适量混合液进行 LC-MS/MS 分析。主要药代动力学参数用 WinNonlin 7.0 软件非房室模型分析。

表 5 大鼠药代动力学试验结果

化合物	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (h*ng/mL)
化合物 27A	3822	24330

化合物 28A	8730	76414
化合物 30A	7670	69406
化合物 45A	4545	37434
化合物 53A	3176	36630

大鼠药代动力学试验结果表明，本发明化合物表现出优良的大鼠药代动力学性质，成药性好。

测试例 6：化合物对 BSEP 胆汁外排转运体的抑制作用测定试验

化合物对 BSEP（Bile salt export pump）胆汁外排转运体的抑制作用测试试验使用表达人源性 BSEP 胆汁外排转运体的囊泡（GenoMembrane）来进行。不同浓度的化合物与囊泡预孵育 5 分钟，同时设置阴性对照（NC）组和阳性对照（PC）组：NC 组为囊泡与空白缓冲液 37℃ 预孵育 5 分钟，PC 组为阳性抑制剂与囊泡 37℃预孵育 5 分钟。随后在分别加入 ATP 或 AMP 的条件下，与探针底物在 37℃ 孵育 5 分钟。用预冷的 Buffer B1（10×Buffer B1 (Stopping and Washing Buffer): 100 mM Hepes-Tris, 1000 mM KNO₃, 500 mM Sucrose）终止试验。将试验样本转移到 96 孔滤板上，用真空泵抽滤，随后用 0.2 mL 预冷的 Buffer B1 反复洗 5 次，用 50 μL 80% 甲醇溶解滤板上的囊泡，收集后 2000 转/分钟离心 2 分钟收集滤液，重复一次，将两次的滤液合并在一起，混匀，得到大约 100 μL 的滤液，加入含内标的预冷甲醇，于 12,000 转/分钟离心 5 min。取上清液用于 LC-MS/MS 定量检测被转运的底物的含量。以化合物浓度为 X 轴，相对活性（% of NC）为 Y 轴，通过软件 Prism 计算化合物抑制胆汁外排转运体活性的 IC₅₀ 值以及抑制率。

按以下公式计算不同条件下的转运速率（活性）和相对活性：

底物主动转运速率(pmol/min/mg)=

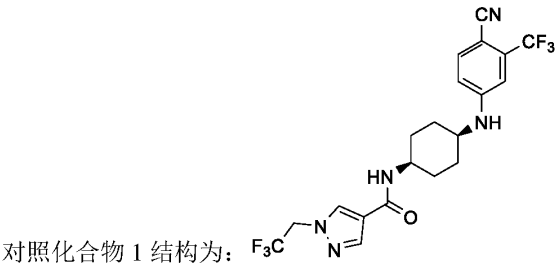
$$\frac{\text{底物在 ATP 驱动下的转运量} - \text{底物在 AMP 驱动下的转运量平均值 (pmol)}}{\text{孵育时间(min)} \times \text{囊泡蛋白的量 (mg)}}$$

$$\text{相对活性 (\% of NC)} = \frac{\text{PC 样本或测试物样本的转运活性}}{\text{NC 样本的转运活性}} \%$$

表 6 测试化合物对 BSEP 胆汁外排转运体的抑制作用

化合物	IC ₅₀ (μM)
对照化合物 1	3.8
化合物 24A	65
化合物 27A	77
化合物 28A	79
化合物 34A	> 100
化合物 42A	> 100
化合物 45A	88
化合物 48A	> 100
化合物 53A	95

BSEP 胆汁外排转运体的抑制试验结果表明，本发明化合物对 BSEP 胆汁外排转运体无明显抑制作用，无胆汁淤积毒性风险。



测试例 7：热力学溶解度试验

配制 pH 7.4 的磷酸盐缓冲液（PBS）。精确称取化合物，加入配制好的 pH 7.4 的磷酸盐缓冲液，配制浓度为 4 mg/mL 的溶液，以 1000 rpm 的转速振摇 1 小时，然后室温孵育过夜。孵育后的溶液以 12000 rpm 转速离心 10 分钟，去除未溶解的颗粒，上清液转移至新的离心管中。将上清液进行适当的稀释后，加入含内标的乙腈溶液，采用相同基质配制的标曲进行定量。

热力学溶解度试验结果表明，本发明化合物具有较好的热力学溶解度，成药性好。

测试例 8：人肝微粒体稳定性试验

人肝微粒体稳定性试验采用化合物与人肝微粒体体外共孵育进行检测。首先将待测化合物在 DMSO 溶剂中配制成 10 mM 的储备液，随后使用乙腈将化合物稀释至 0.5 mM。使用 PBS 稀释人肝微粒体（Corning）成微粒体/缓冲液溶液，并使用该溶液稀释 0.5 mM 的化合物成为工作溶液，工作溶液中化合物浓度为 1.5 μM，人肝微粒体浓度为 0.75 mg/mL。取深孔板，每孔加入 30 μL 工作溶液，然后加入 15 μL 预热好的 6 mM NADPH 溶液启动反应，37°C 孵育。在孵育的 0、5、15、30、45 分钟时，加入 135 μL 乙腈至相应的孔中终止反应。在最后 45 分钟时间点用乙腈终止反应后，深孔板涡旋振动 10 分钟（600 rpm/min），然后离心 15 分钟。离心后取上清，1:1 加入纯化水后进行 LC-MS/MS 检测，获得每个时间点化合物峰面积与内标峰面积比值，将 5、15、30、45 分钟时化合物的峰面积比值与 0 分钟时的峰面积比值进行比较，计算每个时间点化合物的剩余百分比，使用 Graphpad 5 软件计算 T1/2。

表 8 化合物人肝微粒体稳定性数据

化合物	半衰期 (T _{1/2} , min)
化合物 27A	220
化合物 28A	482
化合物 30A	560
化合物 45A	422
化合物 50A	355
化合物 53A	370

人肝微粒体稳定性试验结果表明，本发明化合物表现出优良的人肝微粒体稳定性，成药性好。

测试例 9：化合物对细胞色素 P450 的抑制试验

检测化合物对细胞色素 P450（CYP450）亚型 CYP3A4（2 种底物咪达唑仑和睾酮）的抑制潜力。首先将待测化合物在 DMSO 溶剂中配制成 10 mM 的储备液，CYP3A4 抑制剂酮康唑在 DMSO 溶剂中配制成 10 mM、2.5 mM、2.5 mM 的储备液。用乙腈将待测化合物和酮康唑稀释至 400 倍终浓度（化合物：10 μM，酮康唑：2.5 μM）。

用磷酸钾缓冲液（0.1 M，pH 7.4）配制 4 倍终浓度的 NADPH 辅因子（10 mL 磷酸钾缓冲液中加入 66.7 mg NADPH）和底物，CYP3A4 底物咪达唑仑终浓度为 320 μM，CYP3A4 底物睾酮终浓度为 20 μM。

在冰上用磷酸钾缓冲液配制人肝微粒体溶液，浓度为 0.2 mg/mL。在冰上用肝微粒体溶液配制 2 倍浓度的待测化合物和对照抑制剂溶液。向测试孔中分别加入 30 μ L 的待测化合物和对照抑制剂溶液，并加入 15 μ L 底物，进行复孔操作。在 37°C 下孵育 96 孔测定板和 NADPH 溶液 5 分钟，将 15 μ L 预热的 8 mM NADPH 溶液添加到测定板中以启动反应。CYP3A4 测定板 37°C 下预孵育 5 分钟。加入 120 μ L 乙腈终止反应，淬灭后，在振荡器（IKA，MTS 2/4）上摇动平板 10 分钟（600 rpm / min），然后离心 15 分钟。离心后取上清，1:1 加入纯化水后进行 LC-MS/MS 检测，获得化合物峰面积与内标峰面积比值，化合物的峰面积比值与对照抑制剂的峰面积比值进行比较，计算抑制率。

化合物对细胞色素 P450 的抑制试验结果表明，本发明化合物无明显 CYP3A4（2 种底物咪达唑仑和睾酮）抑制作用，成药性好。

测试例 10：埃文斯蓝血管渗透性试验

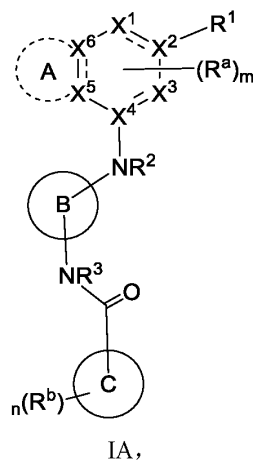
埃文斯蓝血管渗透性试验使用 C57 小鼠，以小鼠的左后足趾作为模型组，右后足趾作为阴性对照组。灌胃给予不同剂量药物，给药后 2h 尾静脉注射 0.4 % 埃文斯蓝（Sigma-Aldrich，Lot# SHBP1253）溶液，5-10min 后左后足趾皮下注射 C48/80（Sigma-Aldrich，Lot# C2313）溶液，右后足趾注射生理盐水。15min 后处死小鼠，游标卡尺检测小鼠左右后侧足趾厚度，剪下小鼠足部，烘干，称量重量。破碎足趾，用丙酮：生理盐水(7:3)溶解足趾中的埃文斯蓝，并在 620nm 处测量吸光度，计算单位体积吸光度。计算鼠耳肿胀率和埃文斯蓝单位质量渗出量。

埃文斯蓝血管渗透性试验结果表明，本发明化合物表现出较好的药效，能显著抑制 C48/80 诱导的血管渗漏，成药性好。

尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例，可以理解的是，上述实施例是示例性的，不能理解为对本发明的限制，本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。

权 利 要 求

1、式 IA 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药：



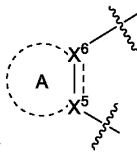
其中，

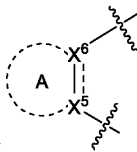
X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 和 X^6 各自独立地表示环原子；

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^5 和 X^6 各自独立地为 N、 CH_2 、CH 或 C；

X^4 为 C；

X^1 与 X^2 之间、 X^5 与 X^6 之间所连接的键为单键或双键；



X^5 和 X^6 所连接形成的基团片段  中，A 为不存在， X^5 和 X^6 各自独立地被 R^4 或 R^5 所取代；或者 A 存在时，A 与 X^5 、 X^6 环原子一起形成 6~10 元芳基、3~11 元杂环烷基或 5~10 元杂芳基；并且所述 A 进一步被 R^c 所取代；所述的 R^c 取代为一个或多个取代，当取代基 R^c 为多个时，所述的取代基相同或不同；所述杂环烷基和杂芳基中的杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种，杂原子的个数为 1、2 或 3 个；

且当 A 与 X^5 、 X^6 环原子一起形成 6 元芳基时， R^a 为氧代；

或者，当 A 与 X^5 、 X^6 环原子一起形成 5 元杂芳基并且 R^c 不为 H 时， R^1 为 C_{1-6} 卤代烷基；所述杂芳基中的杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种，杂原子的个数为 1、2 或 3 个；

环 B 为 C_{3-12} 环烷基；

环 C 为 6~10 元芳基或 5~10 元杂芳基；所述杂芳基中的杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种，杂原子的个数为 1、2 或 3 个；

R^a 、 R^c 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地为 H、卤素、氰基、氨基、氧代、 C_{1-6} 烷基、被羟基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、卤代 C_{3-8} 环烷基、 $-OR^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)R^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-N(R^f)C(O)R^f$ 、 $-N(R^f)S(O)_2R^f$ 或 $-S(O)_2R^f$ ；所述 R^f 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $-(CH_2)_rR^g$ 、6~10 元芳基、 C_{3-8} 环烷基、5~10 元杂芳基或 5~10 元杂环烷基，或两个 R^f 基团与其连接的原子一起形成 5~11 元杂环烷基；所述 R^g 为 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、6~10 元芳基、5~10 元杂芳基或 5~10 元杂环烷基；所述杂环烷基和杂芳基中的杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种，杂原子的个数为 1、2 或 3 个；

R^b 为 H、卤素、羟基、氨基、氰基、羰基、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 卤代环烷基、 C_{1-6} 烷基羟基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基或 3~10 元杂环烷基、 $-(CHR^j)_{0-3}-S(=O)(=NR^j)-R^k$ 、 $-(CHR^j)_{1-3}-S(O)_2-R^k$ 、 $-(CHR^j)_{1-3}-OC(O)-N(R^k)_2$ 、 $-(CHR^j)_{0-3}-(N=)S(=O)(R^k)_2$ 、 $-(CHR^j)_{0-3}-P(=O)(R^k)_2$ ；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 卤代环烷基、 C_{1-6} 烷基羟基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基任选地被一个或多个 R^d 取代；所述 R^d 选自下列的取代基：卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷基羟基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基；当取代基 R^d 为多个时，所述 R^d 相同或不同；所述杂环烷基中的杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种，杂原子的个数为 1、2 或 3 个；

Rⁱ和R^k各自独立地为H、氰基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氨基、-(CH₂)₀₋₃C₃₋₈环烷基、-COC₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、被羟基取代的C₁₋₆烷基、单独的5~10元杂环烷基；

m、n、r分别为0、1、2或3。

2. 如权利要求1所述的式IA所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，

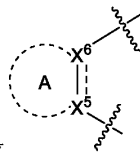
所述R^b为H、F、Cl、-CN、甲基、氨基、甲氧基、氧代、-CH₂CF₃、-CF₃、-CHF₂、-CH₂CHF₂、-CH₂-

SO₂-CH₃、-CH(CH₃)SO₂CH₃、-CH₂S(=O)(=NCH₃)-CH₃、、；

和/或，所述R^a、R^c、R¹、R²、R³各自独立地为H、F、Cl、甲基、乙基、氨基、氧代、-CHF₂、-CH₂CF₃、

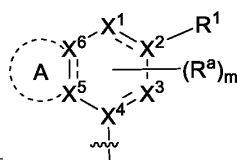
-CF₃、、、；

和/或，所述X⁵和X⁶所连接形成的基团片段

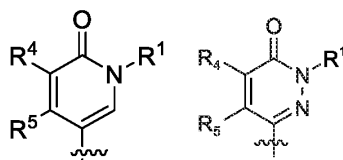


中，A为不存在，X⁵和X⁶各自独立地被R⁴

或R⁵所取代，则结构片段

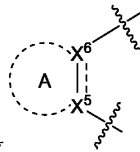


选自



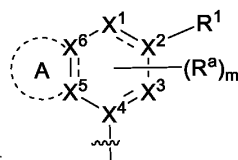
和/或，所述R⁴、R⁵各自独立地为H、F、Cl、甲基、-CF₃、-CHF₂；

和/或，所述X⁵和X⁶所连接形成的基团片段

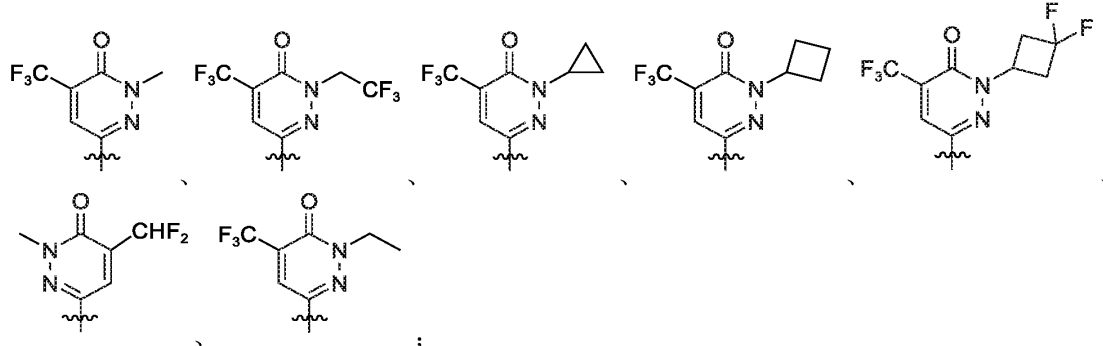
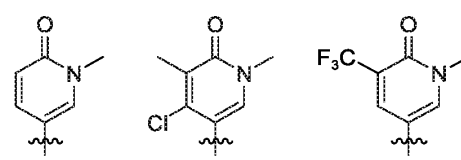


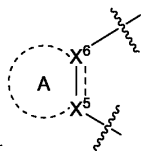
中，A为不存在，X⁵和X⁶各自独立地被R⁴

或R⁵所取代，则结构片段



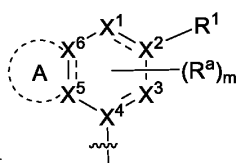
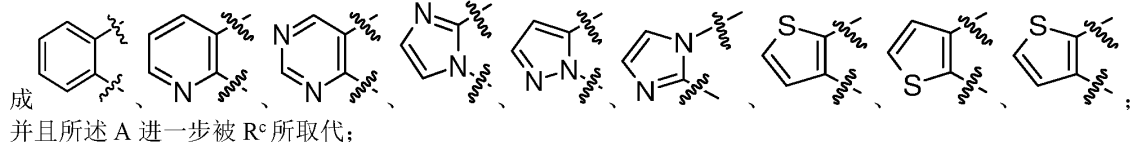
选自





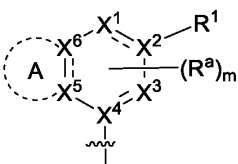
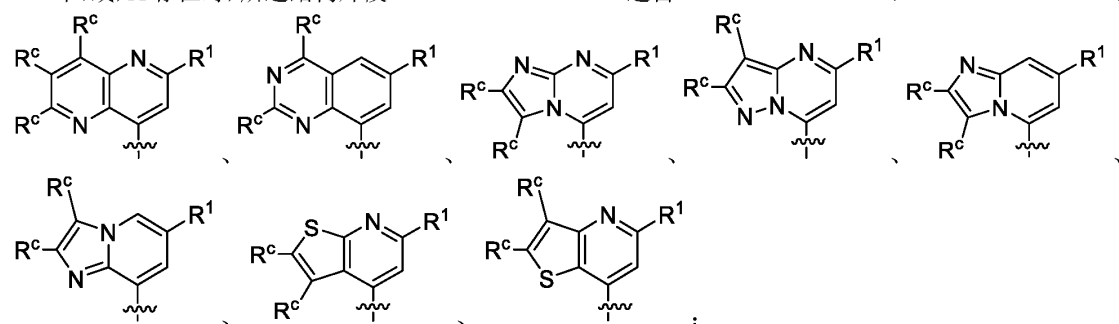
和/或, 所述 X⁵ 和 X⁶ 所连接形成的基团片段

中, A 存在时, A 与 X⁵、X⁶ 环原子一起形



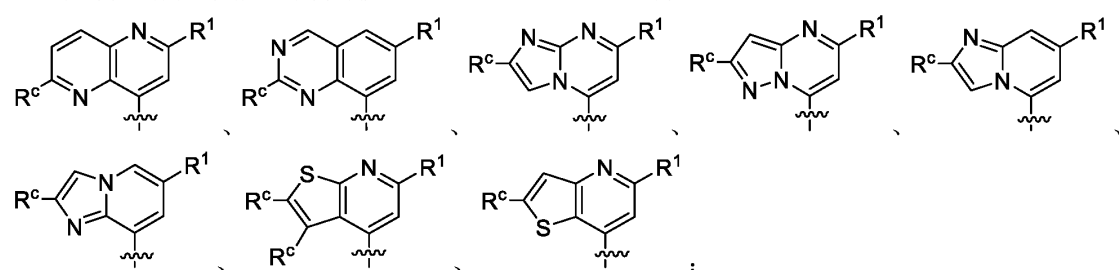
和/或, A 存在时, 所述结构片段

选自



和/或, A 存在时, 所述结构片段

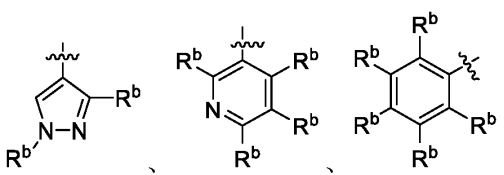
选自



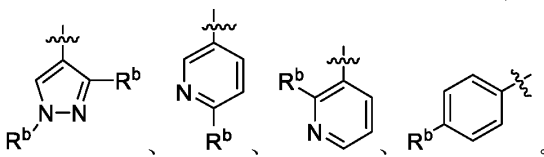
和/或, 所述环 B 为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基;



和/或, 所述结构片段 $n(R^b)$ 选自

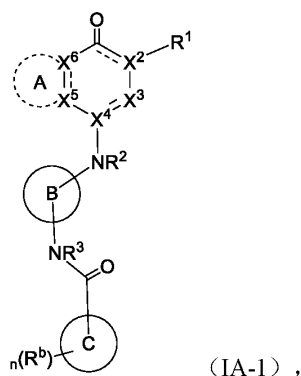


和/或, 所述结构片段 $n(R^b)$ 选自



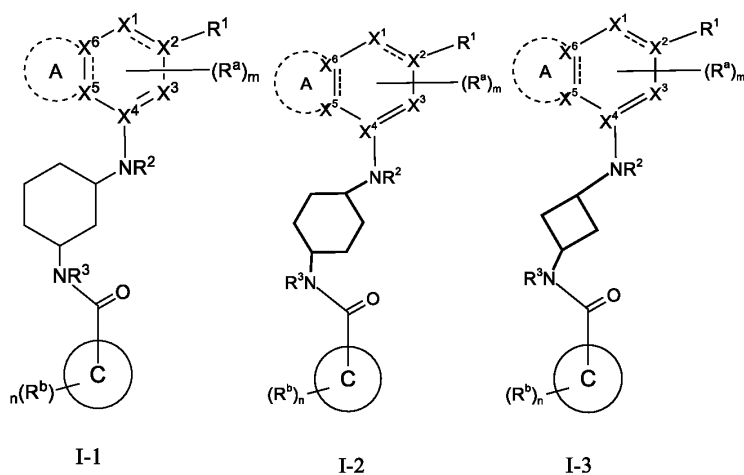
3、如权利要求 1 所述的式 IA 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，

所述式 IA 可选自如下 IA-1：

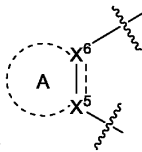


其中，A、环 B、环 C、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、R¹、R²、R³、R^b、m 和 n 的定义如权利要求 1 所定义；

或所述式 IA 选自如下式 I-1、I-2 或 I-3 所示结构，



其中，

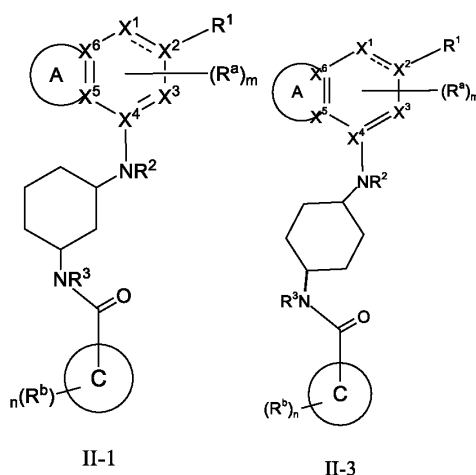


X⁵ 和 X⁶ 所连接形成的基团片段 中，A 的定义如权利要求 1 所述；

环 C 为 6~10 元芳基或 5~10 元杂芳基；所述杂芳基中的杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种，杂原子的个数为 1、2 或 3 个；

X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、R¹、R²、R³、R^a、R^b、m 和 n 的定义如权利要求 1 所述；

或所述式 IA 选自如下式 II-1 或 II-3 所示结构，



其中, A 与 X⁵、X⁶ 环原子一起形成 6~8 元芳基、3~8 元杂环烷基、5 元杂芳基或 6 元杂芳基; 所述杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种; 所述 A 进一步被 R^c 所取代; 所述的 R^c 取代为一个或多个取代, 当取代基 R^c 为多个时, 所述的取代基相同或不同; 且当 A 与 X⁵、X⁶ 环原子一起形成 6 元芳基时, R^a 为氧代; 或者, 当 A 与 X⁵、X⁶ 环原子一起形成 5 元杂芳基并且 R^c 不为 H 时, R¹ 为 C₁₋₆ 卤代烷基; 所述杂环烷基和杂芳基中的杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种, 杂原子的个数为 1、2 或 3 个;

环 C 为 6~10 元芳基或 5~8 元杂芳基; 所述杂芳基中的杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种, 杂原子的个数为 1、2 或 3 个;

R^b 为 H、卤素、羟基、氨基、氰基、羰基、氧代、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₈ 卤代环烷基、C₁₋₆ 烷基羟基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基或 3~8 元杂环烷基、-(CHR^j)₀₋₃-S(=O)(=NR^j)-R^k、-(CHR^j)₁₋₃-S(O)₂-R^k、-(CHR^j)₁₋₃-OC(O)-N(R^k)₂、-(CHR^j)₀₋₃-(N=)S(=O)(R^k)₂、-(CHR^j)₀₋₃-P(=O)(R^k)₂; 所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₈ 卤代环烷基、C₁₋₆ 烷基羟基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基任选地被一个或多个 R^d 取代; 所述 R^d 选自下列的取代基: 卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷基羟基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基; 所述杂环烷基中的杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种, 杂原子的个数为 1、2 或 3 个;

R^j 和 R^k 各自独立地为 H、氰基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氨基、-(CH₂)₀₋₃C₃₋₈ 环烷基、-COC₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、被羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、单独的 5~10 元杂环烷基;

R^a、R^c、R¹、R²、R³ 各自独立地为 H、卤素、氰基、氨基、氧代、C₁₋₆ 烷基、被羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₈ 环烷基、卤代 C₃₋₈ 环烷基;

X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、m 和 n 的定义如权利要求 1 所述;

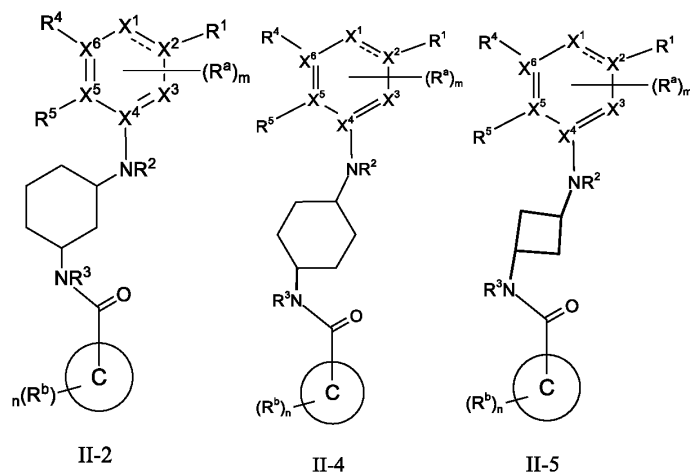
和/或, 所述 R^b 为 H、F、Cl、-CN、甲基、氨基、氧代、-CH₂CF₃、-CF₃、-CHF₂、-CH₂CHF₂、-CH₂-

SO₂-CH₃、-CH(CH₃)SO₂CH₃、-CH₂S(=O)(=NCH₃)-CH₃、、;

和/或, 所述 R^a、R^c、R¹、R²、R³ 各自独立地为 H、F、Cl、甲基、氨基、氧代、-CHF₂、-CH₂CF₃、-CF₃、



4、如权利要求 1 所述的式 IA 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药, 其特征在于, 其具有式 II-2、II-4 或 II-5 所示结构,



其中,

环 C 为 6~10 元芳基或 5~8 元杂芳基; 所述杂芳基中的杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种, 杂原子的个数为 1、2 或 3 个;

R^b 为 H、卤素、羟基、氨基、氰基、羰基、氧代、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₈ 卤代环烷基、C₁₋₆ 烷基羟基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基或 3~8 元杂环烷基、 $-(\text{CHR}^j)_{0-3}-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^j)-\text{R}^k$ 、 $-(\text{CHR}^j)_{1-3}-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^k$ 、 $-(\text{CHR}^j)_{1-3}-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^k)_2$ 、 $-(\text{CHR}^j)_{0-3}-\text{N}(\text{R}^k)_2$ 、 $-(\text{CHR}^j)_{0-3}-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^k)_2$; 所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₈ 卤代环烷基、C₁₋₆ 烷基羟基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基任选地被一个或多个 R^d 取代; 所述 R^d 选自下列的取代基: 卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷基羟基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基; 所述杂环烷基中的杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种, 杂原子的个数为 1、2 或 3 个;

R^j 和 R^k 各自独立地为 H、氰基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氨基、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}_{3-8}$ 环烷基、 $-\text{COC}_{1-6}$ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、被羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、单独的 5~10 元杂环烷基;

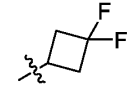
R^a、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 各自独立地为 H、卤素、氰基、氨基、氧代、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₈ 环烷基、卤代 C₃₋₈ 环烷基;

X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、m 和 n 的定义如权利要求 1 所述;

和/或, 所述 R^b 为 H、F、Cl、-CN、甲基、甲氧基、氨基、氧代、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、

$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})(=\text{NCH}_3)-\text{CH}_3$ 、、;

和/或, 所述 R^a、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 各自独立地为 H、F、Cl、甲基、乙基、氨基、氧代、 $-\text{CHF}_2$ 、

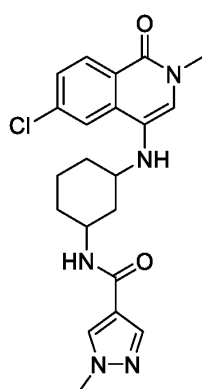
CH_2CF_3 、 $-\text{CF}_3$ 、、、.

5、如权利要求 1~4 中任一项所述的式 IA 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药, 其特征在于, 环 C 为 6~8 元芳基或 5~10 元杂芳基; 所述杂芳基中的杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种, 杂原子的个数为 1、2 或 3 个;

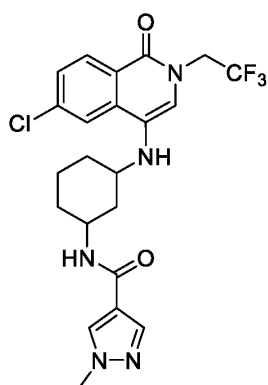
和/或, 环 C 为 5~6 元含氮杂芳基, 所述氮原子的个数为 1、2 或 3 个;

和/或, 环 C 为苯基、吡啶基或吡啶基。

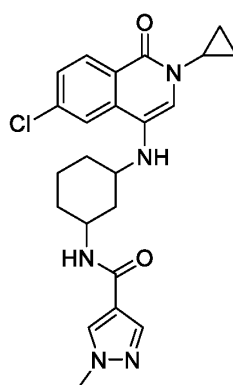
6、如权利要求 1 所述的式 IA 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药, 其特征在于, 所述化合物包括:



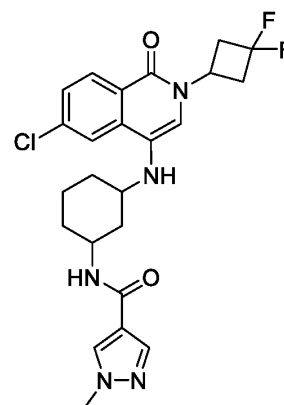
1



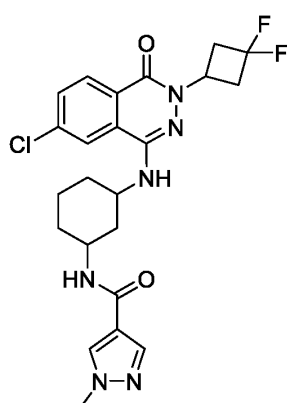
2



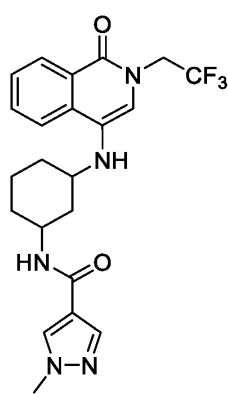
3



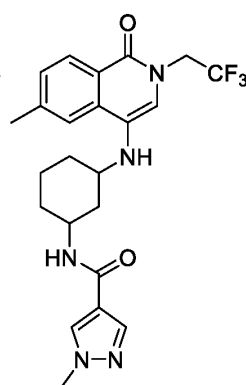
4



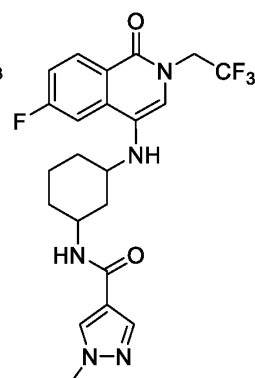
5



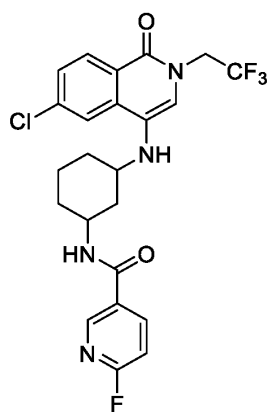
6



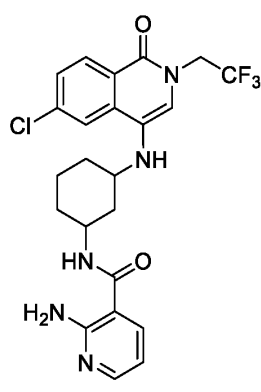
7



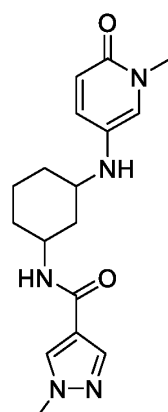
8



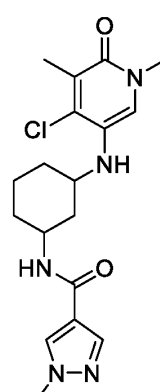
9



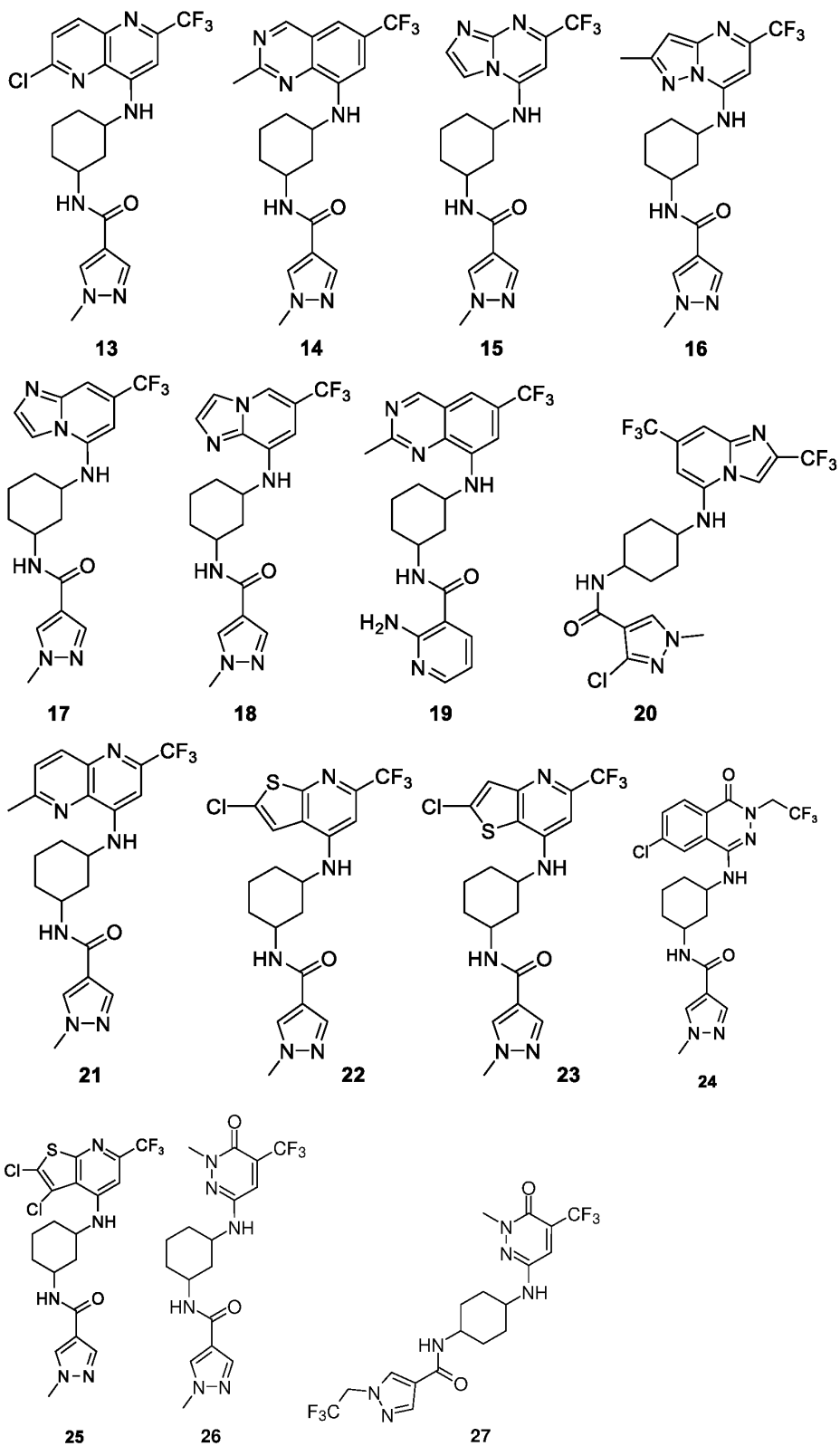
10

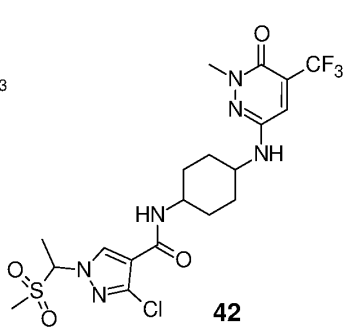
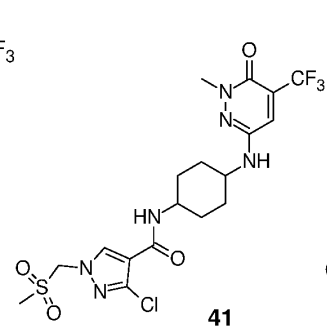
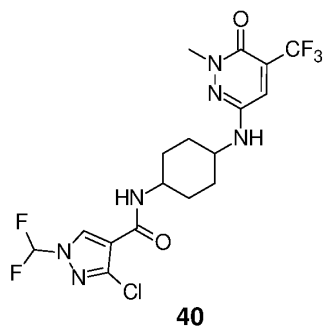
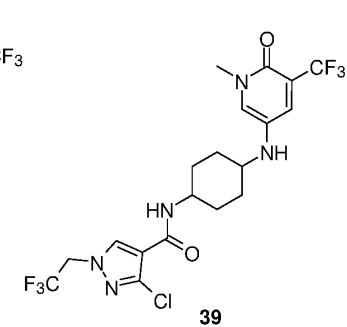
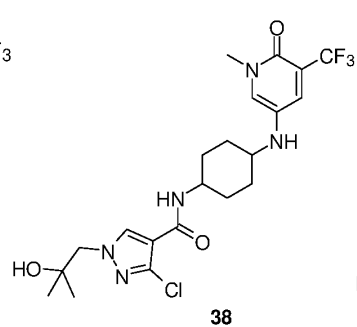
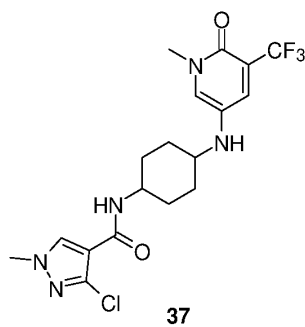
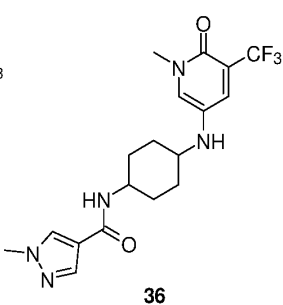
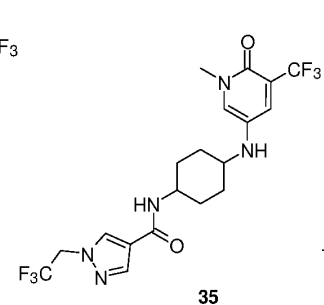
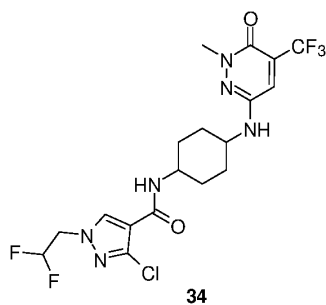
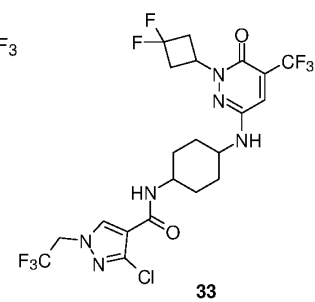
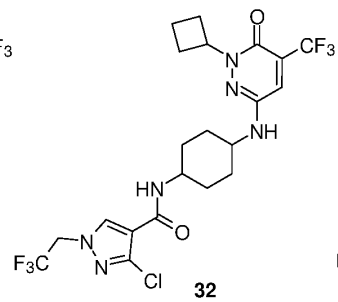
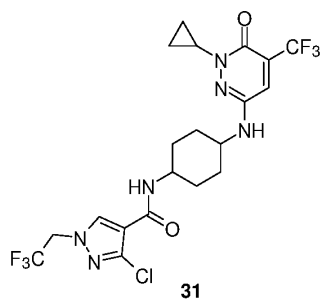
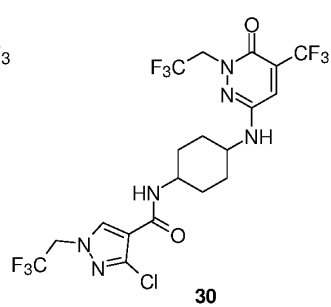
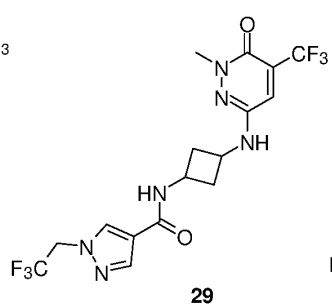
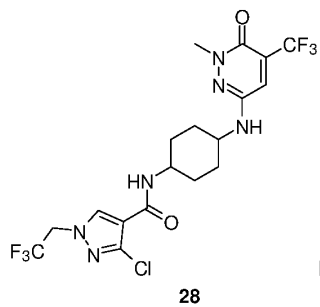


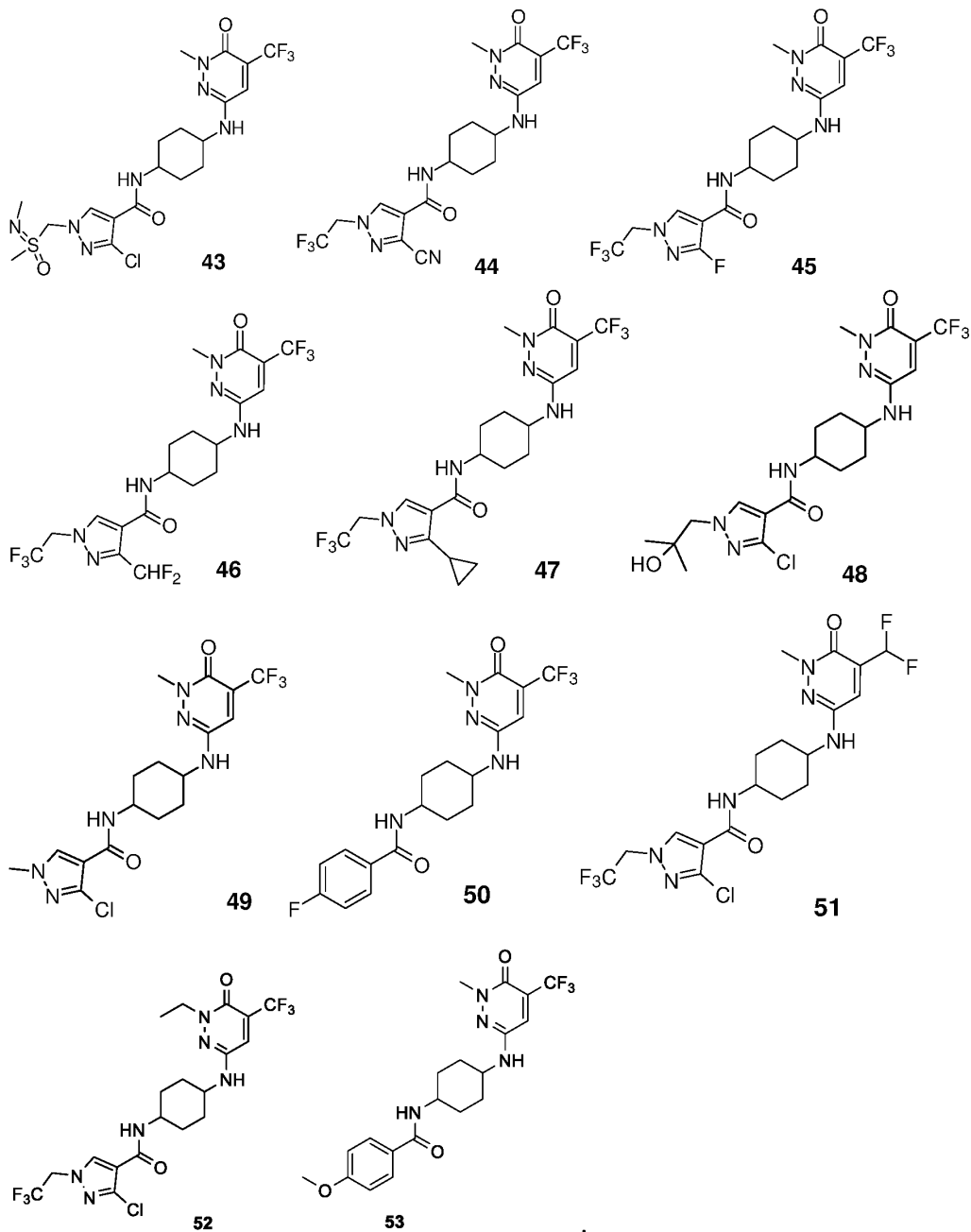
11



12

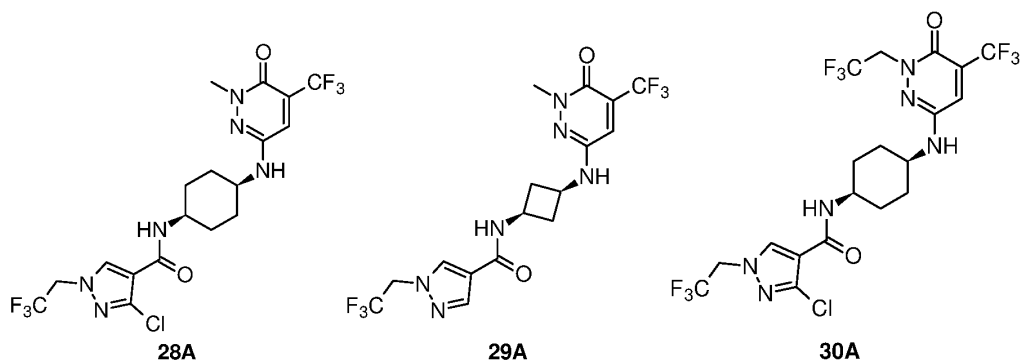
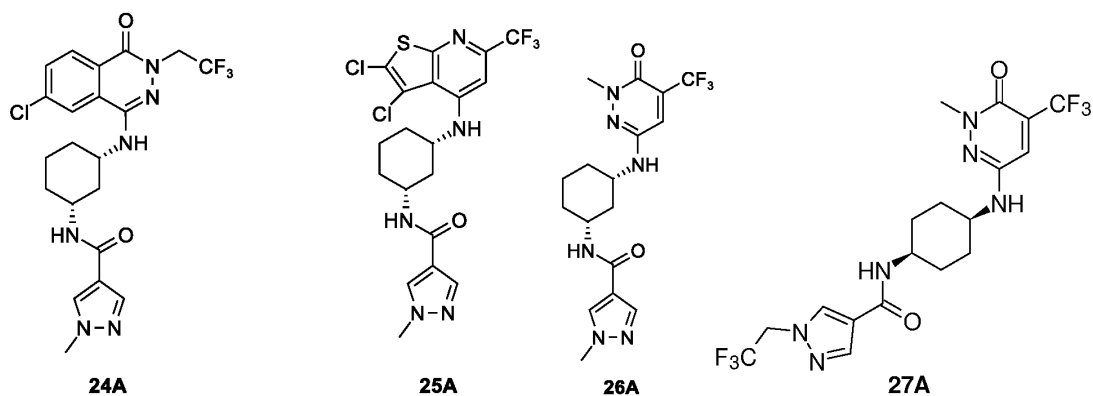
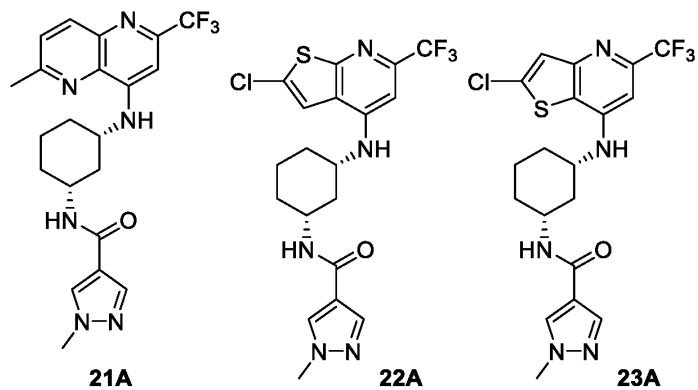
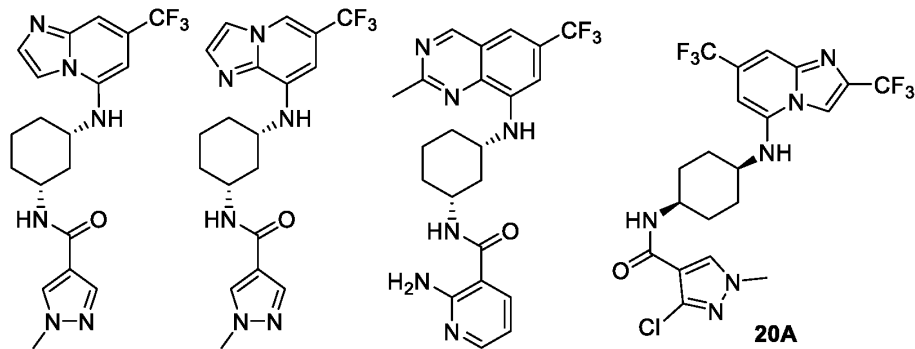


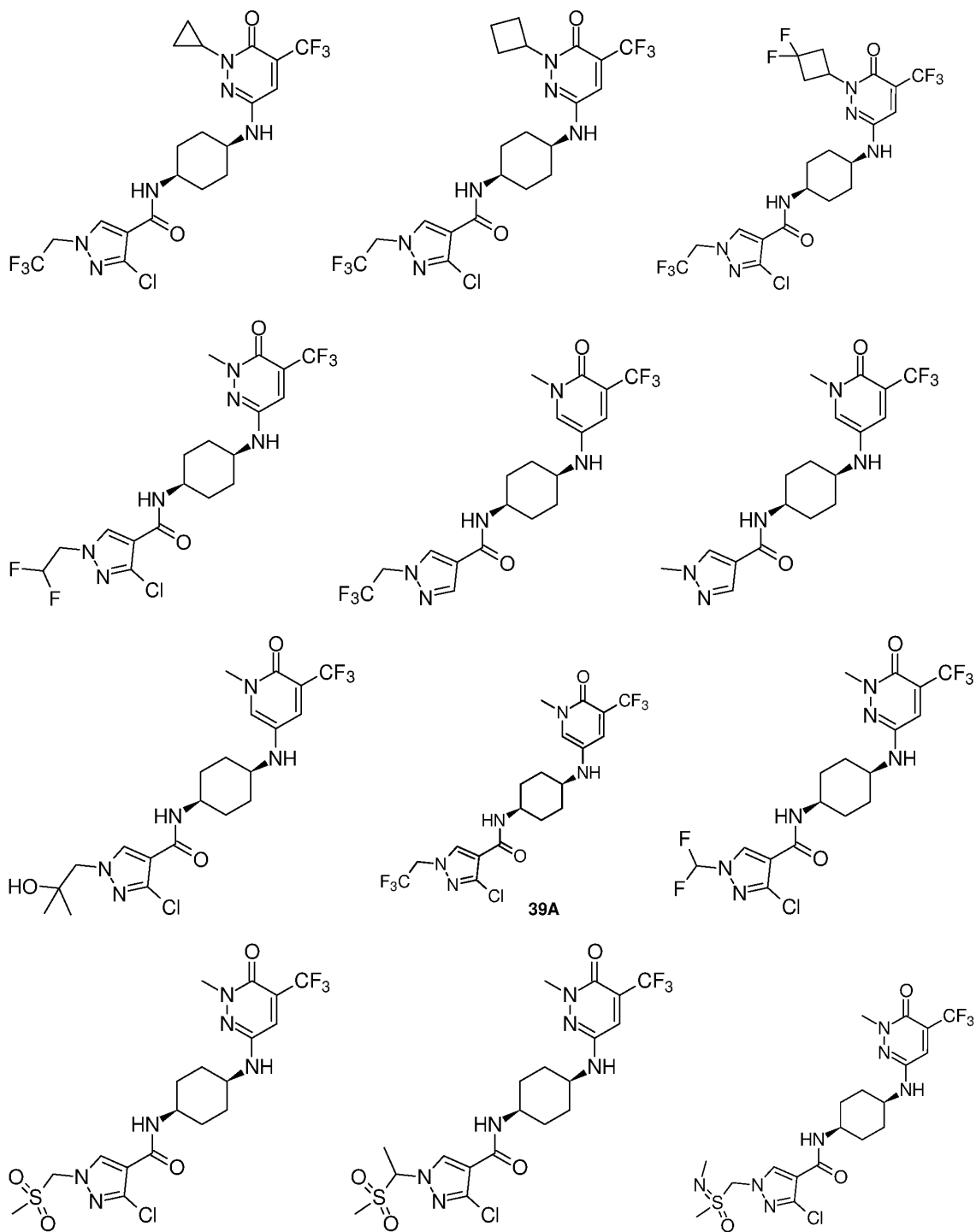


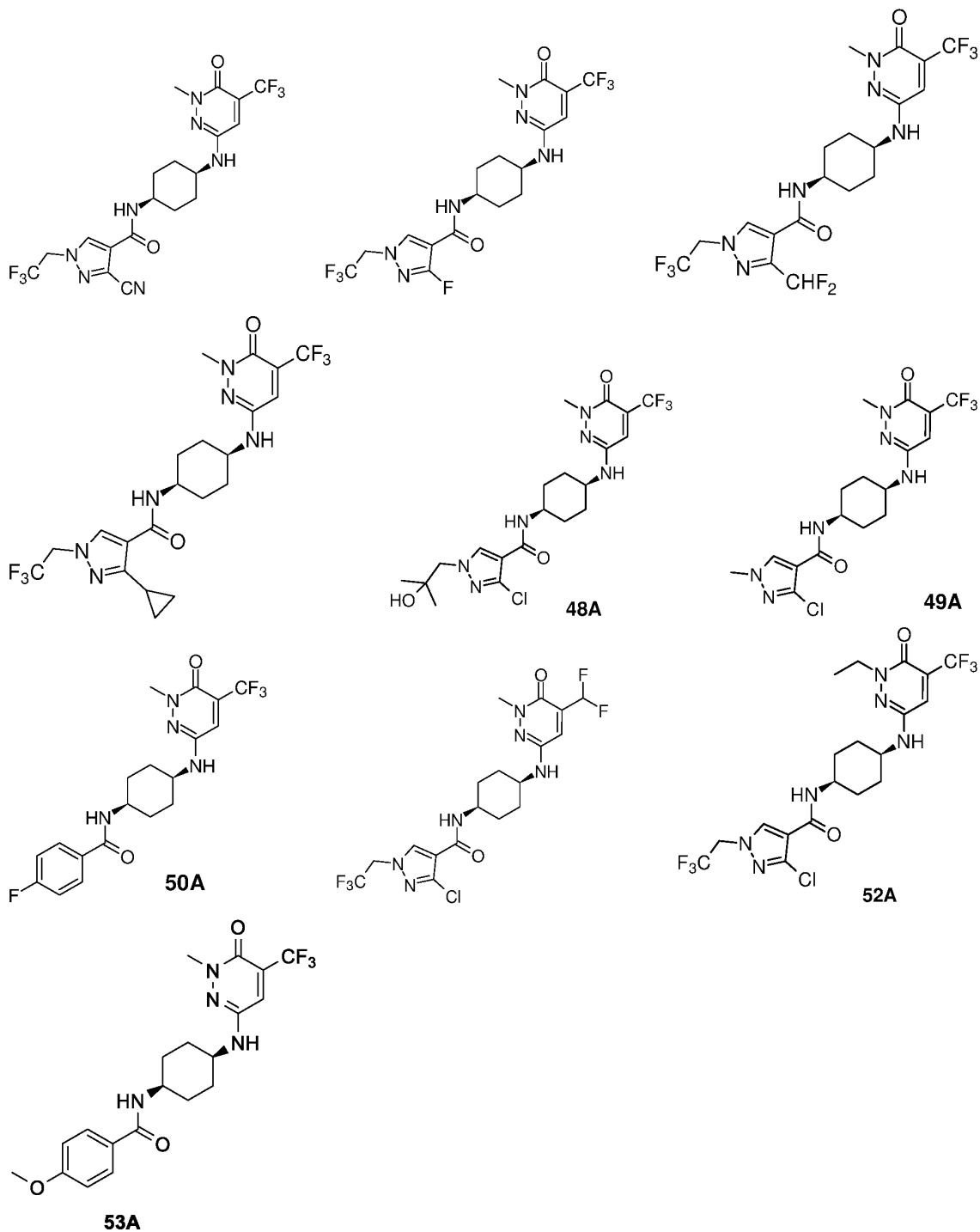


3

86







任选的，所述化合物药学上可接受的盐为三氟乙酸盐。

8、一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包括：如权利要求 1-7 中任一所述的式 IA 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药；和药学上可接受的载体。

9、一种如权利要求 1-7 中任一所述的式 IA 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药的用途，或权利要求 8 所述的药物组合物的用途，所述用途包括：

拮抗 MRGPRX2；

和/或，预防和/或治疗 MRGPRX2 相关的疾病；

和/或，制备用于拮抗 MRGPRX2，和/或预防和/或治疗 MRGPRX2 相关的疾病的药物、药物组合物或制剂。

10、如权利要求 9 所述的用途，其特征在于，所述 MRGPRX2 相关的疾病包括：肥大细胞相关疾病；或所述 MRGPRX2 相关的疾病包括：皮肤疾病（例如特异性皮炎、接触性皮炎、荨麻疹、慢性自发性荨麻疹、诱发性荨麻疹、瘙痒）、自身免疫性疾病（例如过敏、肥大细胞增多症、类风湿性关节炎、哮喘、溃疡性结肠炎和间质性膀胱炎）、神经系统疾病（例如疼痛）。