

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2017年9月21日 (21.09.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/157332 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 401/14 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
C07D 235/10 (2006.01) C07D 209/12 (2006.01)
C07D 235/12 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2017/077114
- (22) 国际申请日: 2017年3月17日 (17.03.2017)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201610158675.8 2016年3月18日 (18.03.2016) CN
- (71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。上海恒瑞医药有限公司 (SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。
- (72) 发明人: 陆标 (LU, Biao); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。苟俊 (GOU, Jun); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。张民生 (ZHANG, Minsheng); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。贺峰 (HE, Feng); 中国上海市闵行区文井路279号, Shang-

hai 200245 (CN)。陶维康 (TAO, Weikang); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。

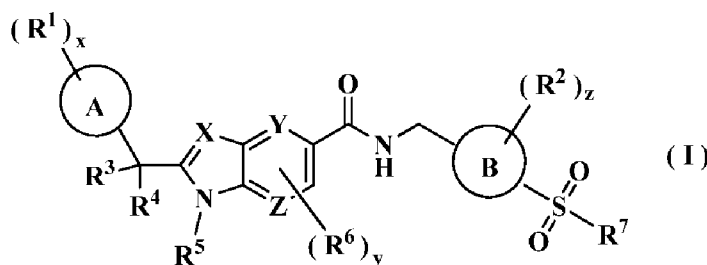
- (74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街1号东方广场东三办公楼19层程伟, Beijing 100738 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: AROMATIC AMIDE DERIVATIVE, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND PHARMACEUTICAL APPLICATIONS THEREOF

(54) 发明名称: 芳香酰胺类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用



(57) Abstract: An aromatic amide derivative represented by formula (I), a preparation method therefor, a pharmaceutical composition comprising the derivative, uses thereof as an ROR regulator, and uses thereof in preventing or treating inflammatory disease, autoimmune diseases, cancers and other diseases. The aromatic amide derivative has an agitation or anti-agitation activity on ROR. The combined medication of the aromatic amide derivative and a PD-1 antibody can be used in treatment of tumors or cancers.

(57) 摘要: 一种通式(I)所示的芳香酰胺类衍生物、其制备方法、含有该衍生物的药物组合物, 其作为 ROR 调节剂的用途以及其预防和/或治疗炎症、自身免疫性疾病和癌症等疾病的用途。所述芳香酰胺类衍生物对 ROR 具有激动或反激动活性。所述芳香酰胺类衍生物与 PD-1 抗体联合用药可以用于肿瘤或癌症的治疗。



WO 2017/157332 A1

芳香酰胺类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

技术领域

本发明属于医药领域，涉及芳香酰胺类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用。特别地，本发明涉及通式(I)所示的芳香酰胺类衍生物、其制备方法、含有该衍生物的药物组合物，其作为 ROR 调节剂以及其预防和/或治疗自身免疫性等疾病的用途。

背景技术

10 维甲酸相关孤儿核受体 (ROR) 是核受体家族的成员之一，它能够调控多种生理和生活过程。ROR 家族包含三种类型 ROR α 、ROR β 以及 ROR γ 。三种不同的 ROR 可以在不同的组织中表达并且控制不同的生理过程，ROR α 主要分布在肝脏、骨骼肌、皮肤、肺、脂肪组织、肾脏、胸腺和大脑，ROR β 作用范围很小，主要作用于中枢神经系统，ROR γ 可以在许多组织中表达，包括肝脏、动物脂肪和骨骼肌。

15 哺乳动物缺乏 ROR γ 表现出血糖降低的现象。

ROR γ 有两种亚型：ROR γ 1 和 ROR γ 2。ROR γ 1 在许多组织，如：胸腺、肌肉、肾脏和肝脏中表达，而 ROR γ 2 则只有在免疫细胞内表达，ROR γ 2 被认为能够控制 T 细胞辅助 T 细胞 17 (Th17) 的分化。Th17 是一类辅助 T 细胞的细胞，这种细胞可以产生白介素 17 (IL-17) 和其他细胞因子，已经发现 Th-17 已经被发现与人类炎症疾病和免疫紊乱，如，多发性硬化症、风湿性关节炎、银屑病、克隆疾病和哮喘等疾病有关系，现在又文献报道 ROR γ 可能与前列腺癌的发生与发展有关系。

20

ROR γ t 是 ROR γ 特异性表达在免疫细胞上的亚型，是人和鼠 Th17 细胞的主要转录因子，不仅能促进 Th17 细胞分化，还能调节 Th17 细胞的特异性效应因子 IL-17 的表达和分泌，ROR γ t 与多种免疫性疾病、感染性疾病和肿瘤等的发生、发展密切相关。

25

ROR γ ，特别是 ROR γ t 型，已确定是 Th17 细胞的分化的一个重要的转录调节因子。2006 年 Vanov 等人的研究发现，在小鼠实验中，ROR γ t 是 Th17 细胞分化的一个重要的转录因子。他们的研究显示小鼠在缺乏 ROR γ t 时很难诱导形成 EAE 模型。而在人类 Th17 细胞分化过程中，ROR γ t 也很快被证实有类似的重要作用，开创性的发现引起了人们对 ROR γ t 高度重视。

30

目前，ROR 作为抑制剂在医药界已得到高度的重视，成为研究的热点问题，现已公开的的专利申请包括 WO2015171610、WO22015171558、WO2015131035、WO2013169864、WO2014179564、WO2015116904 等。

发明人在研究 ROR 调节剂的过程中，发现了在本发明所述的通式(I)所示的化合物中，环 A 邻位基团的变化会改变其调节效果，当环 A 邻位基团为位阻较小的基团（例如 H 和 F）时通式(I)所示的化合物为反激动剂，当环 A 邻位基团为卤代

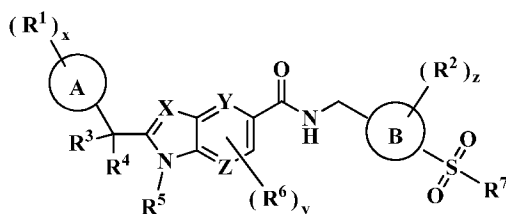
35

烷基（例如三氟甲基）、烷基（例如乙基）和卤代烷氧基（例如三氟甲氧基）类位阻较大的基团时通式(I)所示的化合物为 ROR 激动剂，由此本发明开发出了新一代的 ROR 调节剂，并且进一步的研究发现化合物结构上的变化可以调节不同的机制。

5

发明内容

本发明的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物：



(I)

或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中：

X、Y 和 Z 相同或不同，且各自独立地为 CR⁹ 或 N；

环 A 和环 B 相同或不同，且各自独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R¹ 和 R² 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NHR⁸、-C(O)OR⁸ 和 -S(O)_mR⁸，其中所述的烷基、环烷基、烷氧基、卤代烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R³ 和 R⁴ 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸ 和 -S(O)_mR⁸，其中所述的烷基、环烷基、卤代烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者 R³ 和 R⁴ 形成氧代基；

R⁵ 选自氢原子、烷基、环烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸ 和 -S(O)_mR⁸，其中所述的烷基、环烷基、卤代烷基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烯基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^6 选自氢原子、烷基、环烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 和 $-S(O)_mR^8$ ，其中所述的烷基、环烷基、卤代烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^7 选自氢原子、烷基、环烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^8 选自氢原子、烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、羟基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选选自烷基、卤素、羟基、氨基、羧酸酯基、硝基、氰基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^9 选自氢原子、烷基、环烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、烯基、炔基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、卤代烷基、芳基和杂芳基各自独立地任选选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烯基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

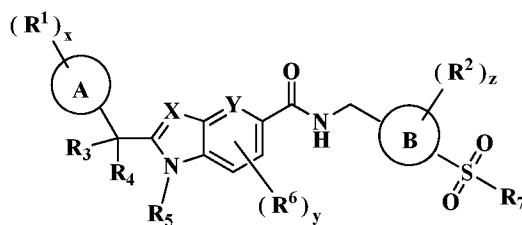
m 为 0、1 或 2；

x 为 0、1、2、3 或 4；

y 为 0、1、2 或 3；且

z 为 0、1、2、3 或 4。

在本发明一个优选的实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物为通式(II)所示的化合物：



(II)

其中：

X 为 CR^9 或 N；

Y 为 CH 或 N；

R^9 为氢原子或烷基；且

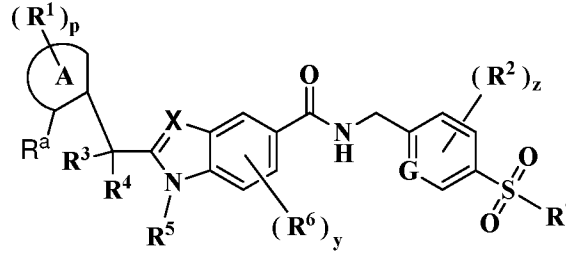
环 A、环 B、 R^1 ~ R^7 、 x 、 y 和 z 如通式(I)中所定义。

30

在本发明一个优选的实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其中 A 环和

B 环相同或不同，且各自独立地选自杂环基、芳基和杂芳基。

在本发明一个优选的实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其为通式(II-A)所示的化合物：



(II-A)

5

其中：

X 为 CR⁹ 或 N； R⁹ 为氢原子或烷基；

G 为 CH 或 N；

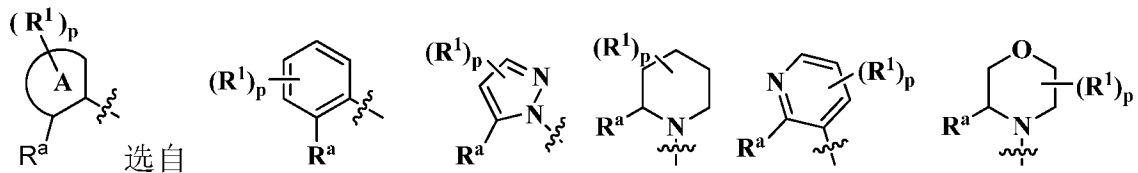
R^a 选自烷基、环烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、溴、氨基、硝基、羟基、氰基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NHR⁸、-C(O)OR⁸ 和 -S(O)_mR⁸，其中所述的烷基、环烷基、烷氧基、卤代烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

15

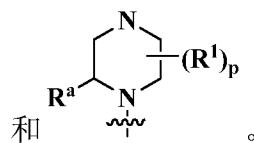
p 为 0、1、2 或 3；

环 A、R¹~R⁸、m、y 和 z 如通式(I)中所定义。

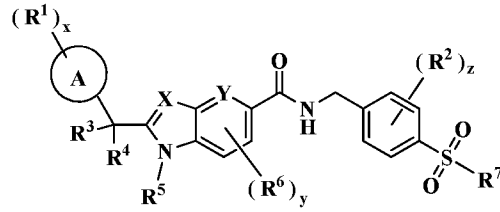
在本发明一个优选的实施方案中，所述的通式(II-A)所示的化合物，其中



20



在本发明一个优选的实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物为通式(III)所示的化合物：



(III)

其中:

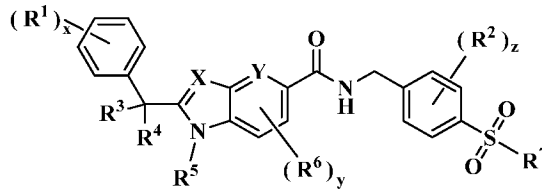
X 为 CR⁹ 或 N;

Y 为 CH 或 N;

5 R⁹ 为氢原子或烷基; 且

环 A、R¹~R⁷、x、y 和 z 如通式(I)中所定义。

在本发明一个优选的实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物为通式(IV)所示的化合物:



(IV)

其中:

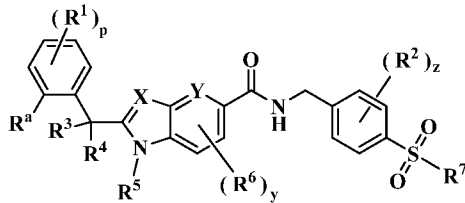
X 为 CR⁹ 或 N;

Y 为 CH 或 N;

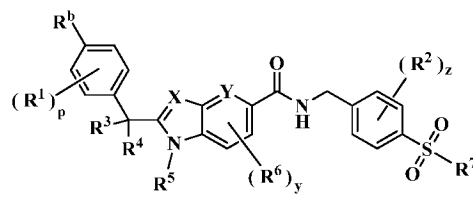
R⁹ 为氢原子或烷基;

15 R¹~R⁷、x、y 和 z 如通式(I)中所定义。

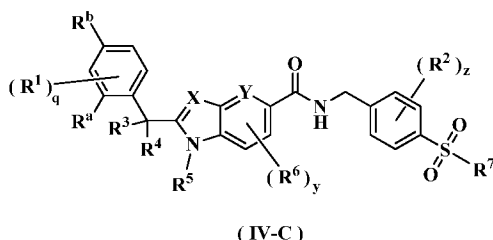
在本发明一个优选的实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物为通式(IV-A)、通式(IV-B)或通式(IV-C)所示的化合物:



(IV-A)



(IV-B)



其中：

X 为 CR⁹ 或 N；

Y 为 CH 或 N；

5 R⁹ 为氢原子或烷基；

R^a 选自烷基、环烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、硝基、羟基、氰基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NHR⁸、-C(O)OR⁸ 和 -S(O)_mR⁸，其中所述的烷基、环烷基、烷氧基、卤代烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

10

R^b 选自氢原子、烷基、环烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NHR⁸、-C(O)OR⁸ 和 -S(O)_mR⁸，其中所述的烷基、环烷基、烷氧基、卤代烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

15

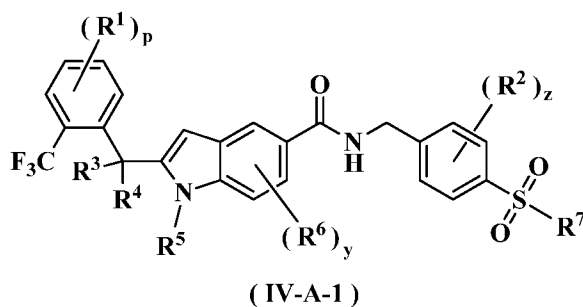
p 为 0、1、2 或 3；

q 为 0、1 或 2；且

R¹~R⁸、m、y 和 z 如通式(I)中所定义。

20

在本发明一个优选的实施方案中，所述的通式(IV-A)所示的化合物，其为通式(IV-A-1)所示的化合物：



其中：

25 R¹~R⁷、p、y 和 z 如通式(IV-A)中所定义。

在本发明一个优选的实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其中 R¹ 选自

氢原子、烷基、环烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、氰基、杂环基和-C(O)NHR⁸，其中所述的烷基、环烷基、烷氧基和杂环基各自独立地任选被选自烷基、卤素、羟基、氨基和氰基中的一个或多个取代基所取代；优选 R¹ 选自烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基；R⁸ 选自氢原子或烷基。

5

在本发明一个优选的实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其中 R² 为卤素；优选氟或氯。

在本发明一个优选的实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其中 R³ 或 R⁴ 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基和羟基，或者 R³ 和 R⁴ 一起形成氧代基。

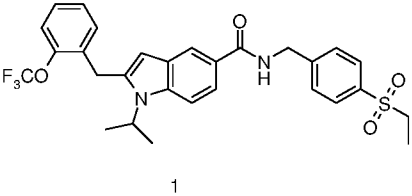
在本发明一个优选的实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其中 R⁵ 选自烷基、环烷基、卤代烷基、烯基和芳基，其中所述的烷基、环烷基和芳基各自独立地任选被选自烷基、卤素、烯基和羟基中的一个或多个取代基所取代；优选 R⁵ 为异丙基或环丙基。

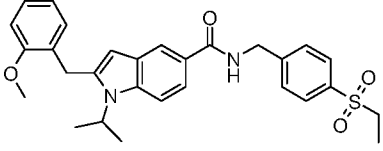
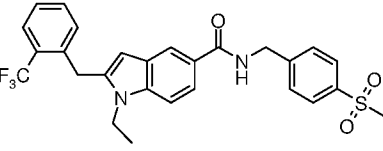
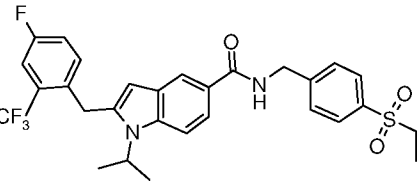
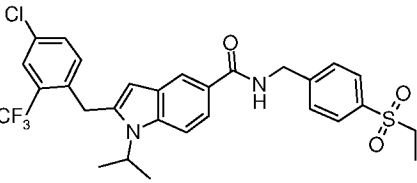
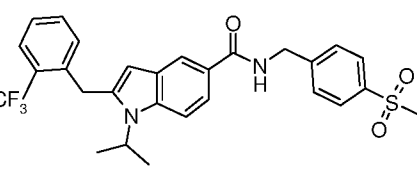
在本发明一个优选的实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其中 R⁶ 为卤素；优选氟。

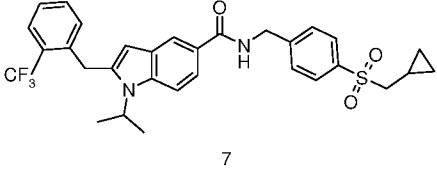
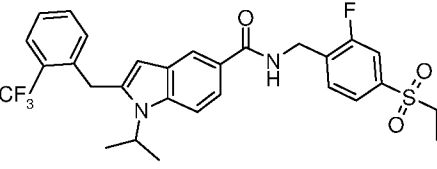
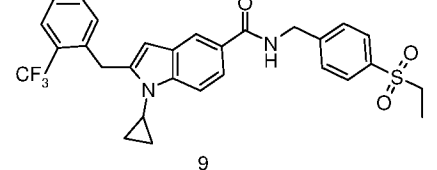
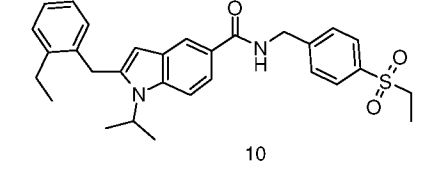
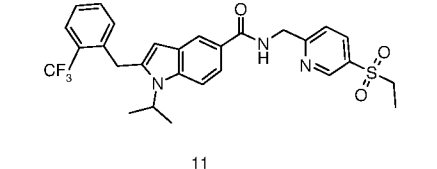
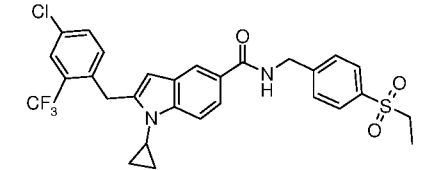
20

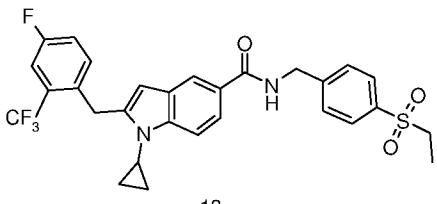
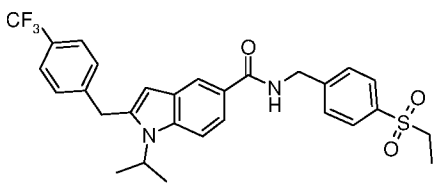
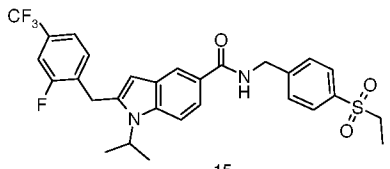
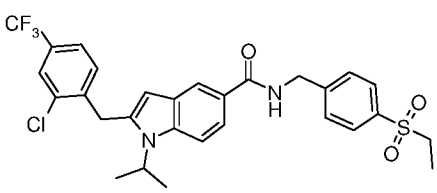
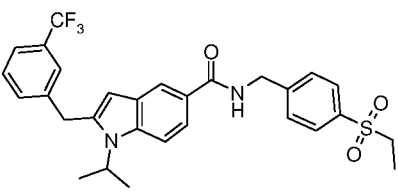
在本发明一个优选的实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其中 R⁷ 为任选被选自卤素、环烷基和羟基中的一个或多个取代基所取代的烷基；优选 R⁷ 为乙基。

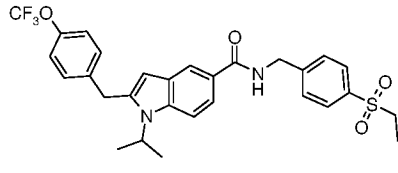
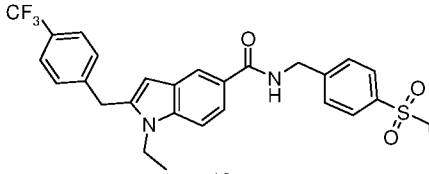
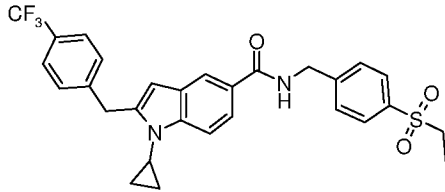
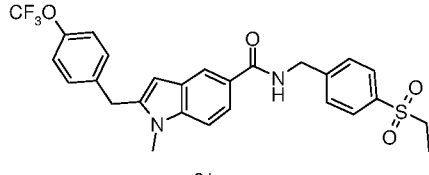
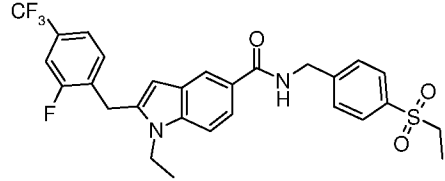
典型的通式(I)的化合物，包括但不限于：

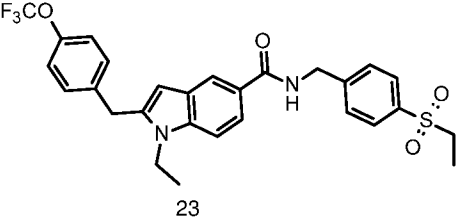
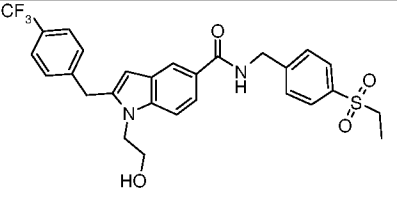
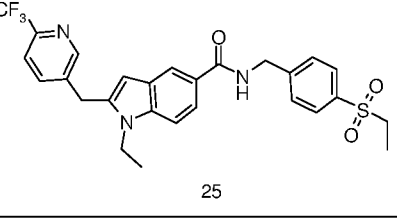
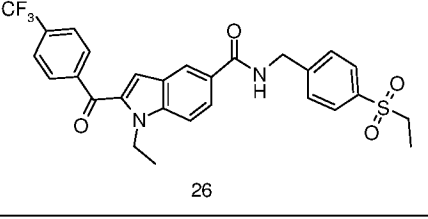
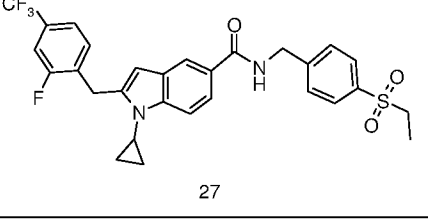
实 施 例 编 号	化合物结构与命名
1	 <p style="text-align: center;">1</p> <p style="text-align: center;">N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-2-(2-(三氟甲氧基)苄基)-1H-吡唑-5-甲酰胺</p>

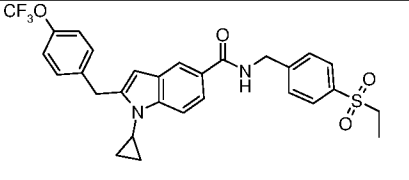
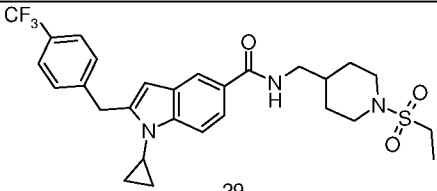
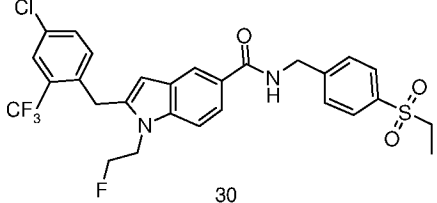
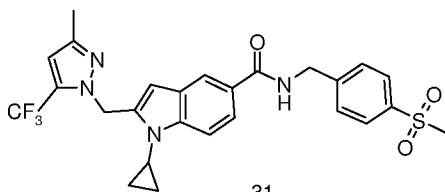
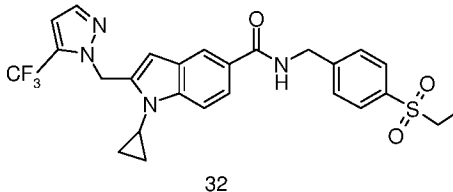
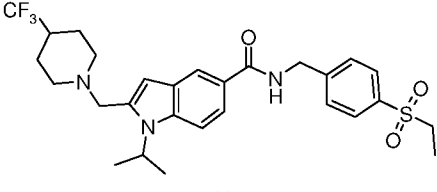
2	 <p style="text-align: center;">2</p>
	<p style="text-align: center;"><i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基苄基)-1<i>H</i>-吲哚-5-甲酰胺</p>
3	 <p style="text-align: center;">3</p>
	<p style="text-align: center;">1-乙基-<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1<i>H</i>-吲哚-5-甲酰胺</p>
4	 <p style="text-align: center;">4</p>
	<p style="text-align: center;"><i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-1-异丙基-1<i>H</i>-吲哚-5-甲酰胺</p>
5	 <p style="text-align: center;">5</p>
	<p style="text-align: center;">2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)-<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-1<i>H</i>-吲哚-5-甲酰胺</p>
6	 <p style="text-align: center;">6</p>
	<p style="text-align: center;"><i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1<i>H</i>-吲哚-5-甲酰胺</p>

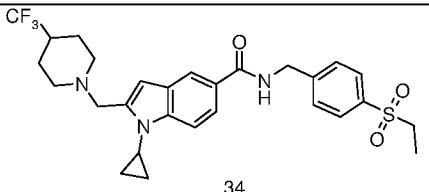
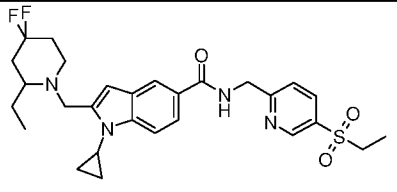
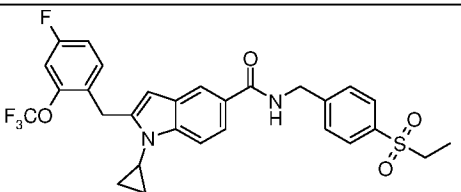
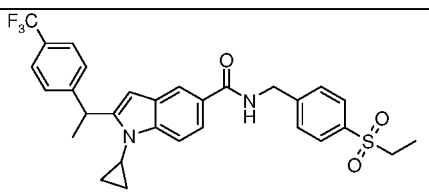
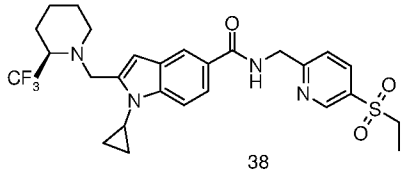
7	 <p style="text-align: center;">7</p> <p style="text-align: center;"><i>N</i>-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苄基)-1-异丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1<i>H</i>-吡啶-5-甲酰胺</p>
8	 <p style="text-align: center;">8</p> <p style="text-align: center;"><i>N</i>-(4-(乙磺酰基)-2-氟苄基)-1-异丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1<i>H</i>-吡啶-5-甲酰胺</p>
9	 <p style="text-align: center;">9</p> <p style="text-align: center;">1-环丙基-<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1<i>H</i>-吡啶-5-甲酰胺</p>
10	 <p style="text-align: center;">10</p> <p style="text-align: center;">2-(2-(乙基苄基)-<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-1<i>H</i>-吡啶-5-甲酰胺</p>
11	 <p style="text-align: center;">11</p> <p style="text-align: center;"><i>N</i>-((5-(乙磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-1-异丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1<i>H</i>-吡啶-5-甲酰胺</p>
12	 <p style="text-align: center;">12</p> <p style="text-align: center;">2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)-1-环丙基-<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-1<i>H</i>-吡啶-5-甲酰胺</p>

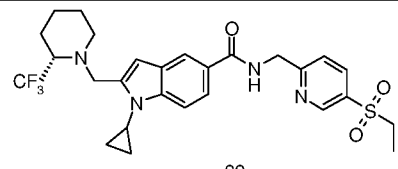
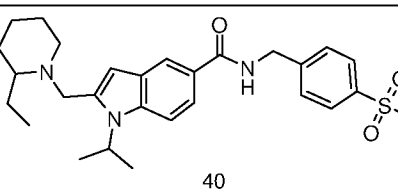
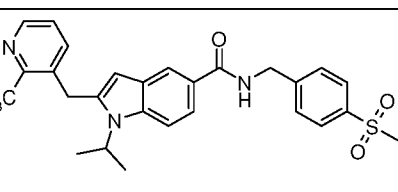
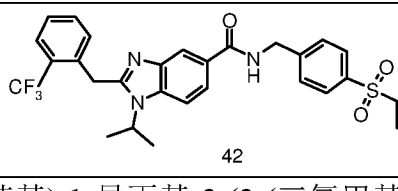
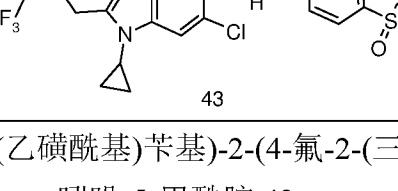
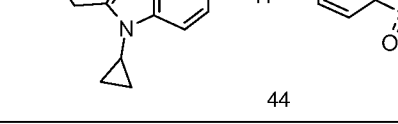
	<p>咪-5-甲酰胺</p>
13	 <p>13</p>
	<p>2-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-1-环丙基-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1H-咪唑-5-甲酰胺</p>
14	 <p>14</p>
	<p>N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-5-甲酰胺</p>
15	 <p>15</p>
	<p>N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1-异丙基-1H-咪唑-5-甲酰胺</p>
16	 <p>16</p>
	<p>2-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-1H-咪唑-5-甲酰胺</p>
17	 <p>17</p>
	<p>N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-2-(3-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-5-甲酰胺</p>

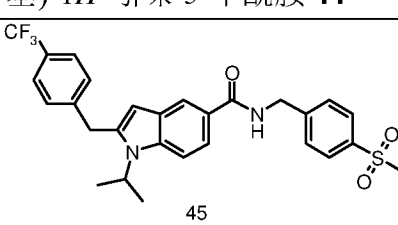
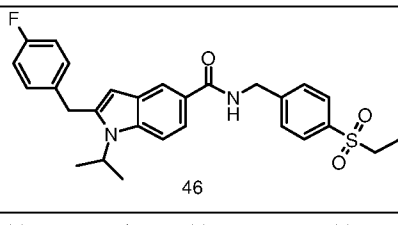
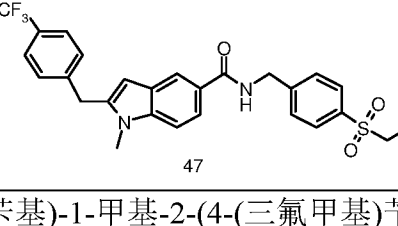
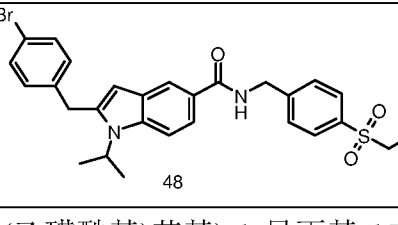
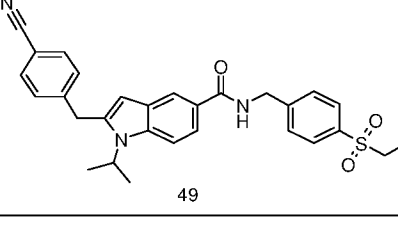
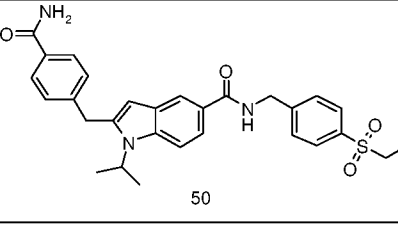
18	 <p style="text-align: center;">18</p>
	<p style="text-align: center;"><i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1<i>H</i>-吲哚-5-甲酰胺</p>
19	 <p style="text-align: center;">19</p>
	<p style="text-align: center;">1-乙基-<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1<i>H</i>-吲哚-5-甲酰胺</p>
20	 <p style="text-align: center;">20</p>
	<p style="text-align: center;">1-环丙基-<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1<i>H</i>-吲哚-5-甲酰胺</p>
21	 <p style="text-align: center;">21</p>
	<p style="text-align: center;"><i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1<i>H</i>-吲哚-5-甲酰胺</p>
22	 <p style="text-align: center;">22</p>
	<p style="text-align: center;">1-乙基-<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1<i>H</i>-吲哚-5-甲酰胺</p>

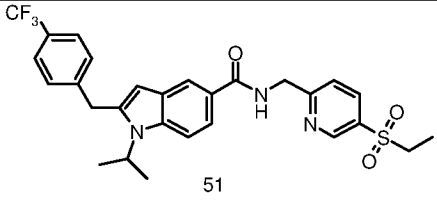
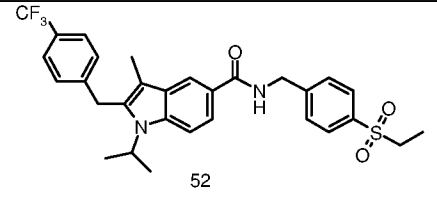
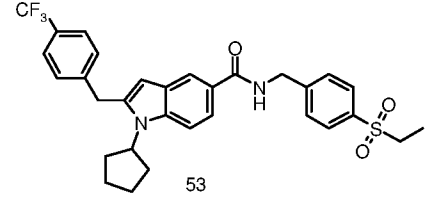
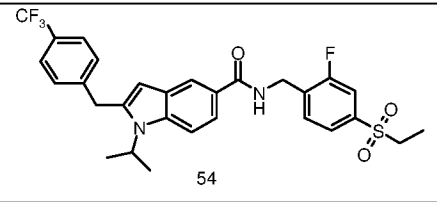
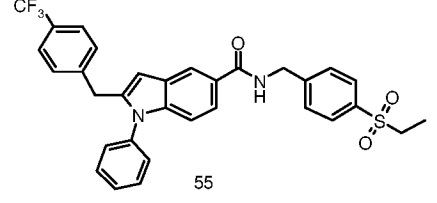
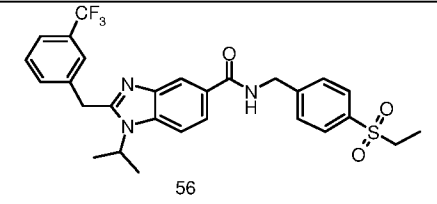
<p>23</p>	 <p style="text-align: center;">23</p>
	<p>1-乙基-<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1<i>H</i>-吲哚-5-甲酰胺</p>
<p>24</p>	 <p style="text-align: center;">24</p>
	<p><i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-(2-羟乙基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1<i>H</i>-吲哚-5-甲酰胺</p>
<p>25</p>	 <p style="text-align: center;">25</p>
	<p>1-乙基-<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1<i>H</i>-吲哚-5-甲酰胺</p>
<p>26</p>	 <p style="text-align: center;">26</p>
	<p>1-乙基-<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-(三氟甲基)苯甲酰基)-1<i>H</i>-吲哚-5-甲酰胺</p>
<p>27</p>	 <p style="text-align: center;">27</p>
	<p>1-环丙基-<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1<i>H</i>-吲哚-5-甲酰胺</p>

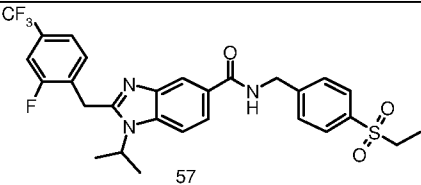
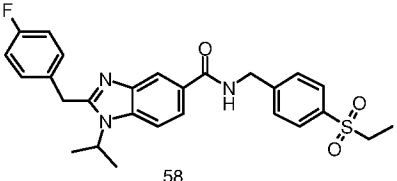
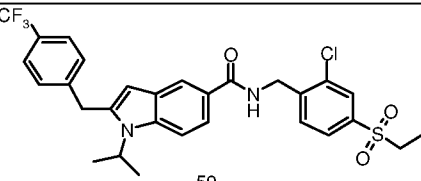
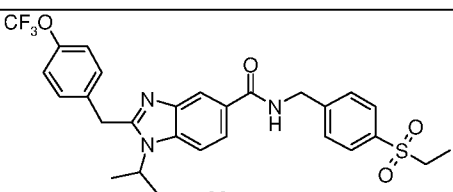
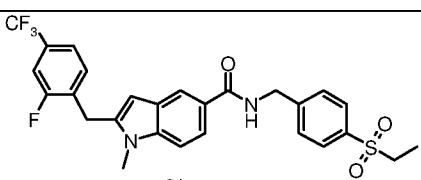
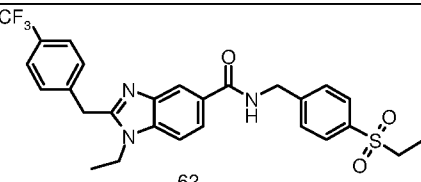
28	 <p style="text-align: center;">28</p> <p style="text-align: center;">1-环丙基-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1H-吲哚-5-甲酰胺</p>
29	 <p style="text-align: center;">29</p> <p style="text-align: center;">1-环丙基-N-((1-(乙磺酰基)哌啶-4-基)甲基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吲哚-5-甲酰胺 29</p>
30	 <p style="text-align: center;">30</p> <p style="text-align: center;">2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-(2-氟乙基)-1H-吲哚-5-甲酰胺 30</p>
31	 <p style="text-align: center;">31</p> <p style="text-align: center;">1-环丙基-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-((3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-1H-吲哚-5-甲酰胺 31</p>
32	 <p style="text-align: center;">32</p> <p style="text-align: center;">1-环丙基-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-((5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-1H-吲哚-5-甲酰胺 32</p>
33	 <p style="text-align: center;">33</p>

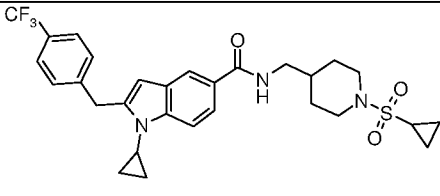
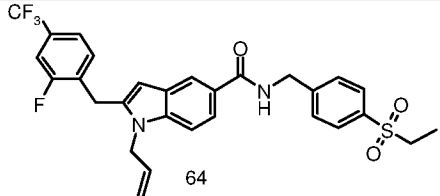
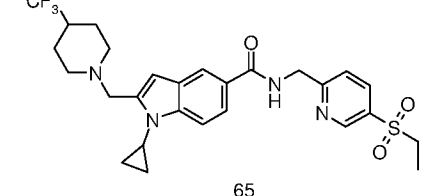
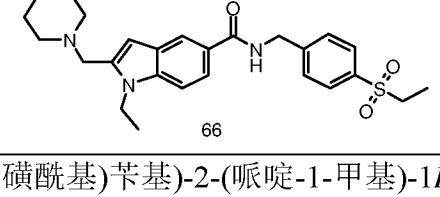
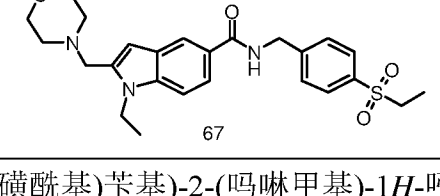
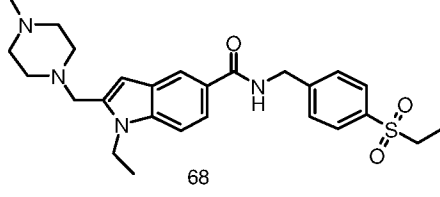
	<i>N</i> -(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-2-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺 33
34	 <p style="text-align: center;">34</p>
	1-环丙基- <i>N</i> -(4-(乙磺酰基)苄基)-2-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺 34
35	 <p style="text-align: center;">35</p>
	2-((2-乙基-4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)- <i>N</i> -(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺 35
36	 <p style="text-align: center;">36</p>
	1-环丙基- <i>N</i> -(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-氟-2-(三氟甲氧基)苄基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺
37	 <p style="text-align: center;">37</p>
	1-环丙基- <i>N</i> -(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺
38	 <p style="text-align: center;">38</p>
	(<i>R</i>)-1-环丙基- <i>N</i> -((5-(乙磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-2-((2-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺 38

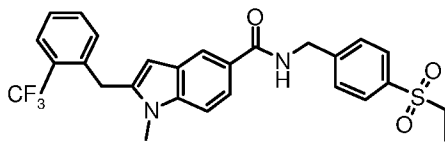
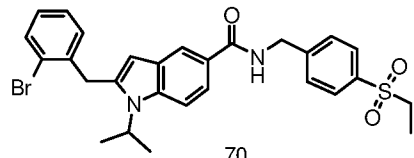
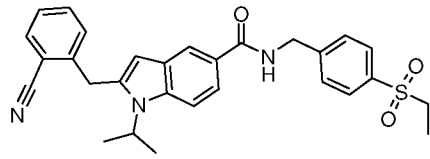
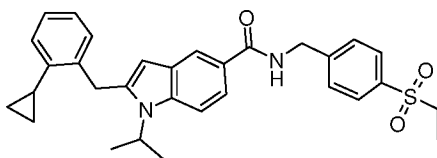
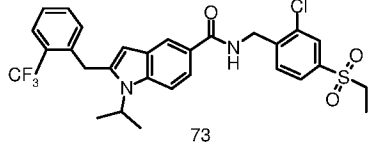
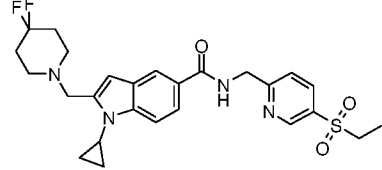
39	 <p style="text-align: center;">39</p>
<p>(S)-1-环丙基-N-((5-(乙磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-2-((2-(三氟甲基)吡啶-1-基)甲基)-1H-吲哚-5-甲酰胺 39</p>	
40	 <p style="text-align: center;">40</p>
<p>2-((2-二乙基哌啶-1-基)甲基)-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-1H-吲哚-5-甲酰胺 40</p>	
41	 <p style="text-align: center;">41</p>
<p>N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-2-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1H-吲哚-5-甲酰胺</p>	
42	 <p style="text-align: center;">42</p>
<p>N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 42</p>	
43	 <p style="text-align: center;">43</p>
<p>6-氯-1-环丙基-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-1H-吲哚-5-甲酰胺 43</p>	
44	 <p style="text-align: center;">44</p>
<p>N-(2-氯-4-(乙磺酰基)苄基)-1-环丙基-2-((4-(三氟甲基)吡啶-1-基)甲基)-1H-吲哚-5-甲酰胺</p>	

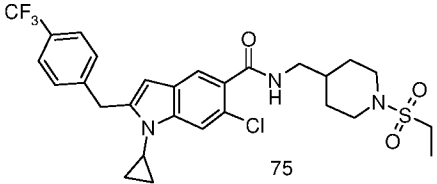
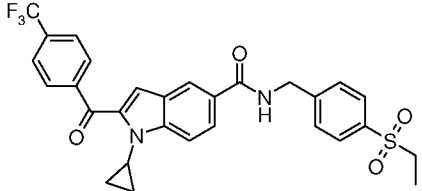
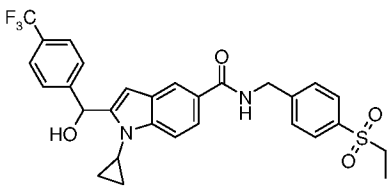
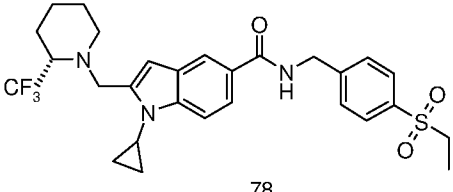
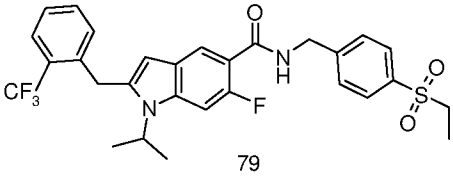
	基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺 44
45	 <p style="text-align: center;">45</p>
	1-异丙基-N-(4-(甲磺酰基)苄基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺
46	 <p style="text-align: center;">46</p>
	<i>N</i> -(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-氟苄基)-1-异丙基-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺
47	 <p style="text-align: center;">47</p>
	<i>N</i> -(4-(乙磺酰基)苄基)-1-甲基-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺
48	 <p style="text-align: center;">48</p>
	2-(4-溴苄基)- <i>N</i> -(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺
49	 <p style="text-align: center;">49</p>
	2-(4-氰苄基)- <i>N</i> -(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺
50	 <p style="text-align: center;">50</p>
	2-(4-氨基甲酰基苄基)- <i>N</i> -(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺

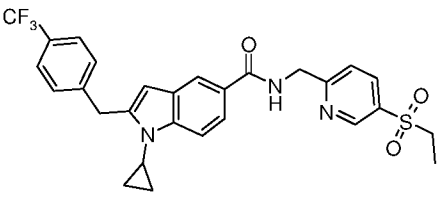
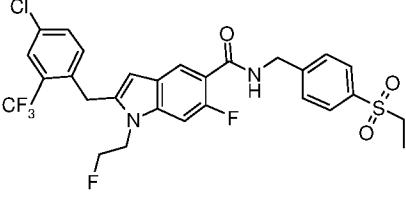
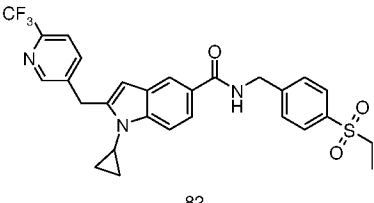
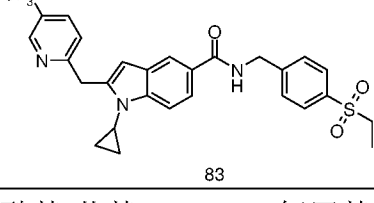
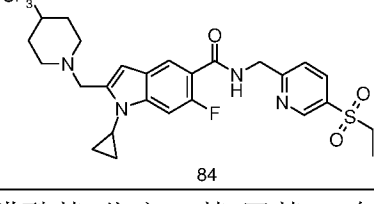
51	 <p style="text-align: center;">51</p> <p style="text-align: center;"><i>N</i>-((5-(4-(三氟甲基)苄基)-1<i>H</i>-咪唑-5-基)乙基)乙磺酰胺</p>
52	 <p style="text-align: center;">52</p> <p style="text-align: center;"><i>N</i>-(4-(4-(三氟甲基)苄基)-1<i>H</i>-咪唑-5-基)乙磺酰胺</p>
53	 <p style="text-align: center;">53</p> <p style="text-align: center;">1-环戊基-<i>N</i>-(4-(4-(三氟甲基)苄基)-1<i>H</i>-咪唑-5-基)乙磺酰胺</p>
54	 <p style="text-align: center;">54</p> <p style="text-align: center;"><i>N</i>-(4-(4-(三氟甲基)苄基)-2-氟-1<i>H</i>-咪唑-5-基)乙磺酰胺</p>
55	 <p style="text-align: center;">55</p> <p style="text-align: center;"><i>N</i>-(4-(4-(三氟甲基)苄基)-1<i>H</i>-咪唑-5-基)苯基乙磺酰胺</p>
56	 <p style="text-align: center;">56</p> <p style="text-align: center;"><i>N</i>-(4-(4-(三氟甲基)苄基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)乙磺酰胺</p>

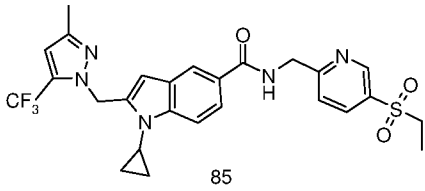
	唑-5-甲酰胺
57	 <p>57</p> <p><i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1-异丙基-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺</p>
58	 <p>58</p> <p><i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-氟苄基)-1-异丙基-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺</p>
59	 <p>59</p> <p><i>N</i>-(2-氯-4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1<i>H</i>-咪唑-5-甲酰胺</p>
60	 <p>60</p> <p><i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺</p>
61	 <p>61</p> <p><i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1-甲基-1<i>H</i>-咪唑-5-甲酰胺</p>
62	 <p>62</p> <p>1-乙基-<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑</p>

	-5-甲酰胺 62
63	 63
	1-环丙基-N-((1-(环丙基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-甲酰胺 63
64	 64
	1-烯丙基-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-甲酰胺
65	 65
	1-环丙基-N-((5-(乙磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-2-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-甲酰胺 65
66	 66
	1-乙基-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(哌啶-1-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-甲酰胺
67	 67
	1-乙基-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(吗啉甲基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-甲酰胺
68	 68
	1-乙基-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-甲酰胺

69	 <p style="text-align: center;">69</p> <p style="text-align: center;"><i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-甲基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1<i>H</i>-吡啶-5-甲酰胺 69</p>
70	 <p style="text-align: center;">70</p> <p style="text-align: center;">2-(2-溴苄基)-<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-1<i>H</i>-吡啶-5-甲酰胺 70</p>
71	 <p style="text-align: center;">71</p> <p style="text-align: center;">2-(2-氰苄基)-<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-1<i>H</i>-吡啶-5-甲酰胺 71</p>
72	 <p style="text-align: center;">72</p> <p style="text-align: center;">2-(2-环丙基苄基)-<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-1<i>H</i>-吡啶-5-甲酰胺 72</p>
73	 <p style="text-align: center;">73</p> <p style="text-align: center;"><i>N</i>-(4-(乙磺酰基)-2-氯苄基)-1-异丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1<i>H</i>-吡啶-5-甲酰胺 73</p>
74	 <p style="text-align: center;">74</p> <p style="text-align: center;">1-环丙基-2-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-<i>N</i>-((5-(乙磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-1<i>H</i>-吡啶-5-甲酰胺 74</p>

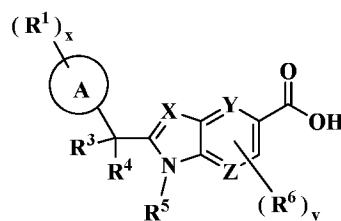
75	 <p style="text-align: center;">75</p> <p style="text-align: center;">6-氯-1-环丙基-N-((1-(乙磺酰基)哌啶-4-基)甲基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-5-甲酰胺 75</p>
76	 <p style="text-align: center;">76</p> <p style="text-align: center;">1-环丙基-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-5-甲酰胺 76</p>
77	 <p style="text-align: center;">77</p> <p style="text-align: center;">1-环丙基-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-5-甲酰胺 77</p>
78	 <p style="text-align: center;">78</p> <p style="text-align: center;">(S)-1-环丙基-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-((2-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺 78</p>
79	 <p style="text-align: center;">79</p> <p style="text-align: center;">N-(4-(乙磺酰基)苄基)-6-氟-1-异丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-5-甲酰胺 79</p>

80	 <p style="text-align: center;">80</p>
	<p style="text-align: center;">1-环丙基-N-((5-(乙磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1<i>H</i>-吲哚-5-甲酰胺 80</p>
81	 <p style="text-align: center;">81</p>
	<p style="text-align: center;">2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)-<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-6-氟-1-(2-氟乙基)-1<i>H</i>-吲哚-5-甲酰胺 81</p>
82	 <p style="text-align: center;">82</p>
	<p style="text-align: center;">1-环丙基-<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1<i>H</i>-吲哚-5-甲酰胺 82</p>
83	 <p style="text-align: center;">83</p>
	<p style="text-align: center;">1-环丙基-<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1<i>H</i>-吲哚-5-甲酰胺 83</p>
84	 <p style="text-align: center;">84</p>
	<p style="text-align: center;">1-环丙基-<i>N</i>-(5-(乙磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-2-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1<i>H</i>-吲哚-5-甲酰胺 84</p>

85	 85
	1-环丙基-N-((5-(乙磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-2-((3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酰胺 85

或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐。

5 本发明另外提供一种制备根据通式(I)化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐的中间体，即通式(V)所示化合物：



或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，

10 其中：

X、Y 和 Z 相同或不同，且各自独立地为 CR⁹ 或 N；

环 A 选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

15 R¹ 选自氢原子、烷基、环烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NHR⁸、-C(O)OR⁸ 和 -S(O)_mR⁸，其中所述的烷基、环烷基、烷氧基、卤代烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

20 R³ 和 R⁴ 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸ 和 -S(O)_mR⁸，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

25 或者 R³ 和 R⁴ 形成氧代基；

R^5 选自烷基、环烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 和 $-S(O)_mR^8$ ，其中所述的烷基、环烷基、卤代烷基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

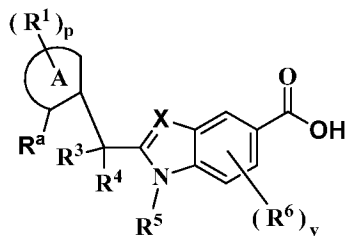
R^6 选自氢原子、烷基、环烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 和 $-S(O)_mR^8$ ，其中所述的烷基、环烷基、卤代烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^8 选自氢原子、烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、羟基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、卤素、羟基、氨基、羧酸酯基、硝基、氰基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^9 选自氢原子、烷基、环烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、烯基、炔基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、卤代烷基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烯基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

m 为 0、1 或 2；
 x 为 0、1、2、3 或 4；且
 y 为 0、1、2 或 3。

本发明另外提供一种制备根据通式(II-A)化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐的中间体，即通式(II-A-1)所示化合物：

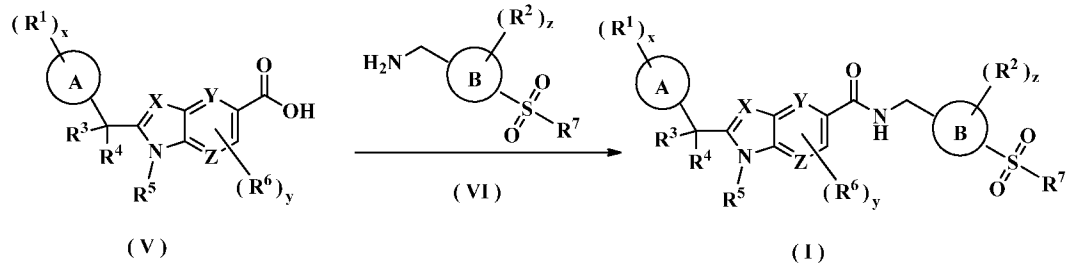


(II-A-1)

或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，

其中：环 A、X、 R^a 、 R^1 、 R^3 ~ R^6 、 p 和 y 如通式(II-A)中所定义。

本发明另外提供一种制备所述的通式(I)化合物的方法, 该方法包括:

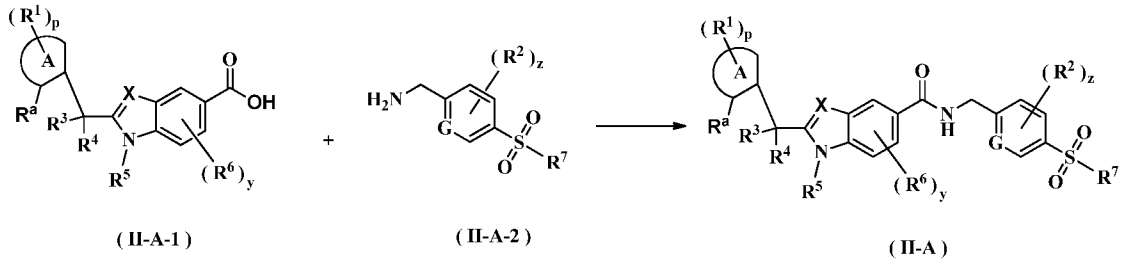


通式(V)化合物与通式(VI)化合物发生缩合反应, 得到通式(I)化合物;

其中:

- 5 环 A、环 B、X、Y、Z、R¹~R⁷、x、y 和 z 如通式(I)中所定义。

本发明另外提供一种制备所述的通式(II-A)化合物的方法, 该方法包括:



- 10 通式(II-A-1)化合物与通式(II-A-2)化合物发生缩合反应, 得到通式(II-A)化合物;

其中:

- 环 A、G、X、R^a、R¹~R⁷、p、y 和 z 如通式(II-A)中所定义。

- 15 本发明的另一方面涉及一种药物组合物, 其含有治疗有效剂量的通式(I)、(II)、(III)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)或(V)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或可药用的盐, 以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。本发明还涉及一种制备上述组合物的方法, 其包括将通式(I)、(II)、(III)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)或(V)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐与药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂相混合。
- 20

- 本发明进一步涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式, 或其可药用盐, 或包含其的药物组合物在作为 ROR 调节剂在制备用于预防和/或治疗炎症、自身免疫性疾病、肿瘤或癌症的药物中的用途。
- 25

本发明进一步涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外

消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，或包含其的药物组合物在作为 ROR 反激动剂在制备用于预防和/或治疗炎症和自身免疫性疾病的药物中的用途。

5 本发明进一步涉及通式（ I ）所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，或包含其的药物组合物在作为 ROR 激动剂在制备用于预防和/或治疗肿瘤或癌症的药物中的用途。

10 本发明进一步涉及通式(IV-A) 所示的化合物作为 ROR 激动剂在制备用于预防和/或治疗肿瘤或癌症的药物中的用途。

15 本发明进一步涉及通式（ I ）所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，或包含其的药物组合物在制备用于 ROR 激动剂与抗 PD-1 抗体组合治疗肿瘤或癌症的药物中的用途。

本发明进一步涉及通式(IV-A) 所示的化合物作为 ROR 激动剂在制备用于与抗 PD-1 抗体组合治疗肿瘤或癌症的药物中的用途。

20 本发明进一步涉及通式（ I ）所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，或包含其的药物组合物在制备调节 ROR 的药物中的用途。

25 本发明进一步涉及通式（ I ）所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，或包含其的药物组合物在制备 ROR 激动剂的药物中的用途。

30 本发明进一步涉及通式(IV-A) 所示的化合物在制备 ROR 激动剂的药物中的用途。

本发明进一步涉及通式（ I ）所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，或包含其的药物组合物在制备用于预防和/或治疗炎症和自身免疫性疾病的药物中的用途。

35 在本文中，所述的炎症和自身免疫性疾病选自银屑病、类风湿性关节炎、银屑病性关节炎、多发性硬化、炎性肠病、强直性脊柱炎、慢性阻塞性肺病、血管球形肾炎、心肌炎、甲状腺炎、干眼症、葡萄膜炎、白塞病、哮喘、过敏性皮肤

炎、粉刺、克隆氏病、溃疡性结肠炎、系统性红斑狼疮、硬皮病、支气管炎和皮炎过敏性鼻炎。

5 本发明进一步涉及通式（ I ）所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，或包含其的药物组合物在制备用于预防和/或治疗肿瘤或癌症的药物中的用途。

10 在本文中，所述的癌症和肿瘤选自非霍奇金淋巴瘤、弥漫大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、滑膜肉瘤、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、肺癌、胃癌、直肠癌、胰腺癌、脑癌、皮肤癌、口腔癌、前列腺癌、骨癌、肾癌、卵巢癌、膀胱癌、肝癌、输卵管肿瘤、卵巢瘤、腹膜肿瘤、IV 期黑色素瘤、实体瘤、神经胶质瘤、神经胶母细胞瘤、肝细胞癌、乳突肾性瘤、头颈部肿瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤和非小细胞肺癌，特别是非霍奇金淋巴瘤、弥漫大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、滑膜肉瘤。

15 本发明进一步涉及一种用作药物的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐。

本发明还涉及通式（ I ）所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，或包含其的药物组合物，其用于预防和/或治疗炎症或自身免疫性疾病，其中所述的炎症和自身免疫性疾病如上所定义。

20 本发明还涉及通式（ I ）所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，或包含其的药物组合物，其用于预防和/或治疗肿瘤或癌症，其中所述的肿瘤和癌症如上所定义。

25 本发明还涉及通式(IV-A) 所示的化合物，其用于预防和/或治疗肿瘤或癌症，其中所述的肿瘤和癌症如上所定义。

30 本发明进一步涉及通式（ I ）所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，或包含其的药物组合物用于 ROR 激动剂与抗 PD-1 抗体组合物，其用于预防和/或治疗肿瘤或癌症，其中所述的肿瘤和癌症如上所定义。

本发明还涉及通式(IV-A) 所示的化合物与抗 PD-1 抗体组合物，其用于预防和/或治疗肿瘤或癌症，其中所述的肿瘤和癌症如上所定义。

35 本发明还涉及一种治疗预防和/或治疗预防炎症或自身免疫性疾病的方法，其包括向需要其的患者施用治疗有效剂量的通式（ I ）所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可

药用盐，或包含其的药物组合物。其中所述的炎症和自身免疫性疾病如上所定义。

5 本发明还涉及一种治疗预防和/或治疗预防肿瘤或癌症的方法，其包括向需要其的患者施用治疗有效剂量的通式（ I ）所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，或包含其的药物组合物。其中所述的肿瘤和癌症如上所定义。

本发明还涉及一种治疗预防和/或治疗预防肿瘤或癌症的方法，其包括向需要其的患者施用治疗有效剂量的通式(IV-A) 所示的化合物。其中所述的肿瘤和癌症如上所定义。

10

本发明还涉及一种治疗预防和/或治疗预防肿瘤或癌症的方法，其包括向需要其的患者施用治疗有效剂量的通式(IV-A) 所示的化合物与抗 PD-1 抗体组合物。其中所述的肿瘤和癌症如上所定义。

15

本发明还涉及通式（ I ）所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，或包含其的药物组合物，其用于调节 ROR。

本发明还涉及通式(IV-A) 所示的化合物，其用于 ROR 激动剂。

20

本发明还涉及通式(IV-A) 所示的化合物与抗 PD-1 抗体组合物，其用于 ROR 激动剂。

25 本发明还涉及一种调节 ROR 的方法，其包括向需要其的患者施用治疗有效剂量的通式（ I ）所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，或包含其的药物组合物。

含活性成分的药物组合物可以是适用于口服的形式，例如片剂、糖锭剂、锭剂、水或油混悬液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬或软胶囊，或糖浆剂或酞剂。可按照本领域任何已知制备药用组合物的方法制备口服组合物，此类组合物可含
30 有一种或多种选自以下的成分：甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂，以提供悦目和可口的药用制剂。片剂含有活性成分和用于混合的适宜制备片剂的无毒的可药用的赋形剂。这些赋形剂可以是惰性赋形剂，如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；造粒剂和崩解剂，例如微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、玉米淀粉或藻酸；粘合剂，例如淀粉、明胶、聚乙烯吡咯烷酮或阿拉伯胶；和润滑剂，例
35 如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。这些片剂可以不包衣或可通过掩盖药物的味道或在胃肠道中延迟崩解和吸收，因而在较长时间内提供缓释作用的已知技术将其包

衣。例如，可使用水溶性味道掩蔽物质，例如羟丙基甲基纤维素或羟丙基纤维素，或延长物质例如乙基纤维素、醋酸丁酸纤维素。

也可用其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合的硬明胶胶囊，或其中活性成分与水溶性载体例如聚乙二醇或油溶媒例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合的软明胶胶囊提供口服制剂。

水悬浮液含有活性物质和用于混合的适宜制备水悬浮液的赋形剂。此类赋形剂是悬浮剂，例如羧基甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和阿拉伯胶；分散剂或湿润剂可以是天然产生的磷脂例如卵磷脂，或烯化氧与脂肪酸的缩合产物例如聚氧乙烯硬脂酸酯，或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物，例如十七碳亚乙基氧基鲸蜡醇(heptadecaethyleneoxy cetanol)，或环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇衍生的部分酯的缩合产物，例如聚环氧乙烷山梨醇单油酸酯，或环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇衍生的偏酯的缩合产物，例如聚环氧乙烷脱水山梨醇单油酸酯。水混悬液也可以含有一种或多种防腐剂例如尼泊金乙酯或尼泊金正丙酯、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂，例如蔗糖、糖精或阿司帕坦。

油混悬液可通过使活性成分悬浮于植物油如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油，或矿物油例如液体石蜡中配制而成。油悬浮液可含有增稠剂，例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可加入上述的甜味剂和矫味剂，以提供可口的制剂。可通过加入抗氧化剂例如丁羟茴醚或 α -生育酚保存这些组合物。

通过加入水可使适用于制备水混悬液的可分散粉末和颗粒提供活性成分和用于混合的分散剂或湿润剂、悬浮剂或一种或多种防腐剂。适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂可说明上述的例子。也可加入其他赋形剂例如甜味剂、矫味剂和着色剂。通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸保存这些组合物。

本发明的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油例如橄榄油或花生油，或矿物油例如液体石蜡或其混合物。适宜的乳化剂可以是天然产生的磷脂，例如大豆卵磷脂和由脂肪酸和己糖醇衍生的酯或偏酯例如山梨醇单油酸酯，和所述偏酯和环氧乙烷的缩合产物，例如聚环氧乙烷山梨醇单油酸酯。乳剂也可以含有甜味剂、矫味剂、防腐剂和抗氧化剂。可用甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖配制糖浆和酏剂。此类制剂也可含有缓和剂、防腐剂、着色剂和抗氧化剂。

药物组合物可以是无菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒或溶剂有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。无菌注射制剂可以是其中活性成分溶于油相的无菌注射水包油微乳。例如将活性成分溶于大豆油和卵磷脂的混合物中。然后将油溶液加入水和甘油的混合物中处理形成微乳。可通过局部大量注射，将注射液或微乳注入患者的血流中。或者，最好按可保持本发明化合物恒定循环浓度的方式给予溶液和微乳。为保持这种恒定浓度，可使用连续静脉内递药装置。这种装

置的实例是 Deltec CADD-PLUS. TM. 5400 型静脉注射泵。

药物组合物可以是用于肌肉和皮下给药的无菌注射水或油混悬液的形式。可按已知技术，用上述那些适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该混悬液。无菌注射制剂也可以是在肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中制备的无菌注射溶液或混悬液，例如 1,3-丁二醇中制备的溶液。此外，可方便地用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。为此目的，可使用包括合成甘油单或二酯在内的任何调和固定油。此外，脂肪酸例如油酸也可以制备注射剂。

可按用于直肠给药的栓剂形式给予本发明化合物。可通过将药物与在普通温度下为固体但在直肠中为液体，因而在直肠中会溶化而释放药物的适宜的无刺激性赋形剂混合来制备这些药物组合物。此类物质包括可可脂、甘油明胶、氢化植物油、各种分子量的聚乙二醇和聚乙二醇的脂肪酸酯的混合物。

如本领域技术人员所熟知的，药物的给药剂量依赖于多种因素，包括但并非限定于以下因素：所用具体化合物的活性、患者的年龄、患者的体重、患者的健康状况、患者的行被、患者的饮食、给药时间、给药方式、排泄的速率、药物的组合等；另外，最佳的治疗方式如治疗的模式、通式化合物(I)的日用量或可药用的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。

发明的详细说明

除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 1 至 12 个碳原子的烷基，更优选含有 1 至 6 个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。更优选的是含有 1 至 6 个碳原子的低级烷基，非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、

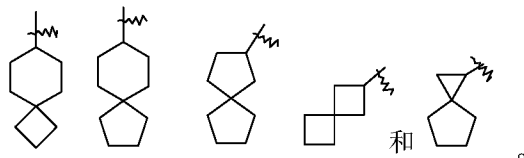
2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

术语“亚烷基”是指烷基的一个氢原子进一步被取代，例如：“亚甲基”指-CH₂-、“亚乙基”指-(CH₂)₂-、“亚丙基”指-(CH₂)₃-、“亚丁基”指-(CH₂)₄-等。

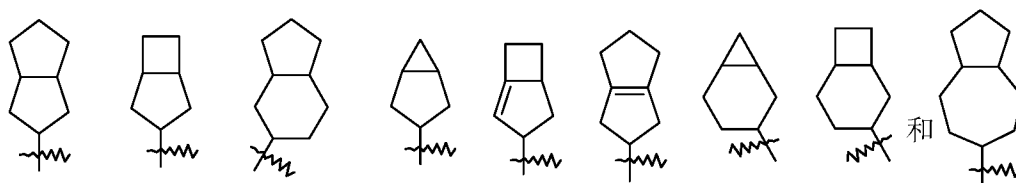
术语“烯基”指由至少由两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上定义的烷基，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或3-丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基。

术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含3至20个碳原子，优选包含3至12个碳原子，更优选包含3至6个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

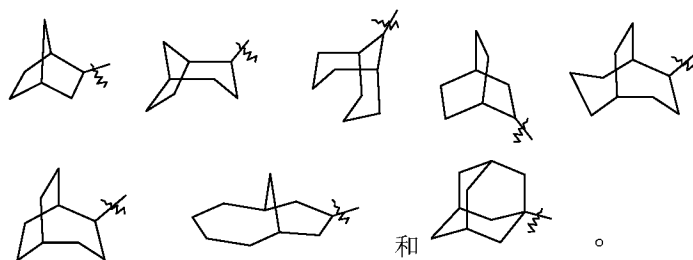
术语“螺环烷基”指5至20元的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的π电子系统。优选为6至14元，更优选为7至10元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括：



术语“稠环烷基”指5至20元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的π电子系统。优选为6至14元，更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，优选为双环或三环，更优选为5元/5元或5元/6元双环烷基。稠环烷基的非限制性实例包括：



术语“桥环烷基”指 5 至 20 元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括：

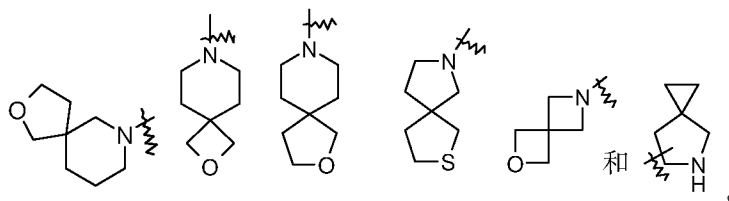


所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。环烷基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

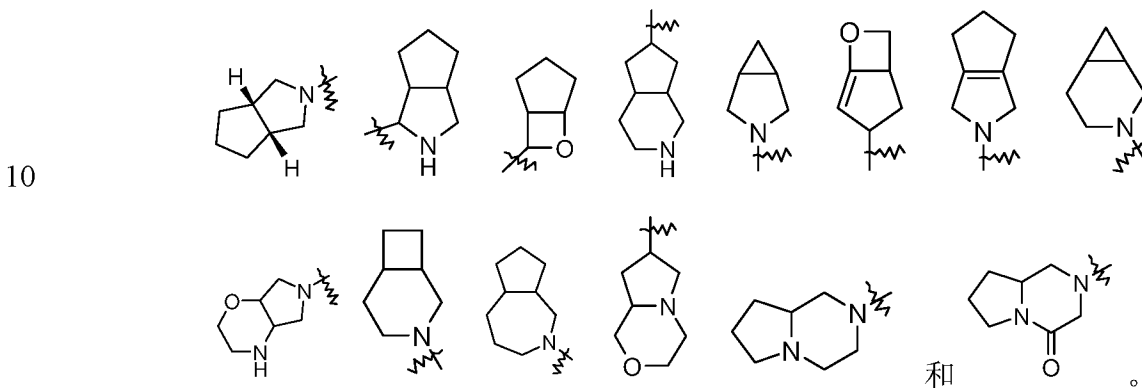
术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S- 的环部分，其余环原子为碳。优选包含 3 至 12 个环原子，其中 1~4 个是杂原子；最优选包含 3 至 8 个环原子，其中 1~3 是杂原子；最优选包含 3 至 6 个环原子，其中 1~2 是杂原子。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吡喃基等，优选哌啶基、哌嗪基或吗啉基。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。

术语“螺杂环基”指 5 至 20 元的单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基，优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5

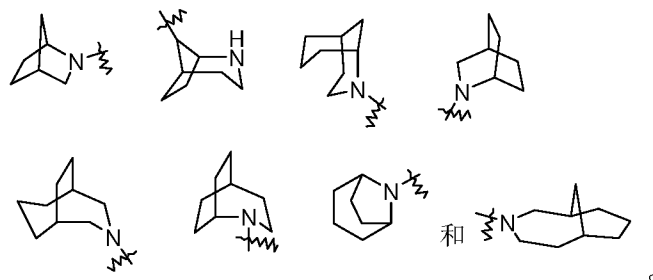
元/6 元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实例包括：



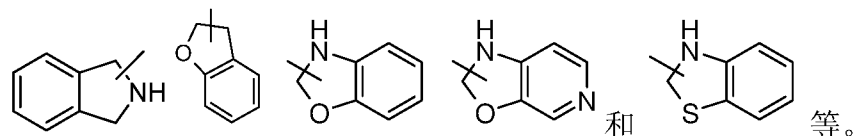
术语“稠杂环基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括：



术语“桥杂环基”指 5 至 14 元，任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实例包括：

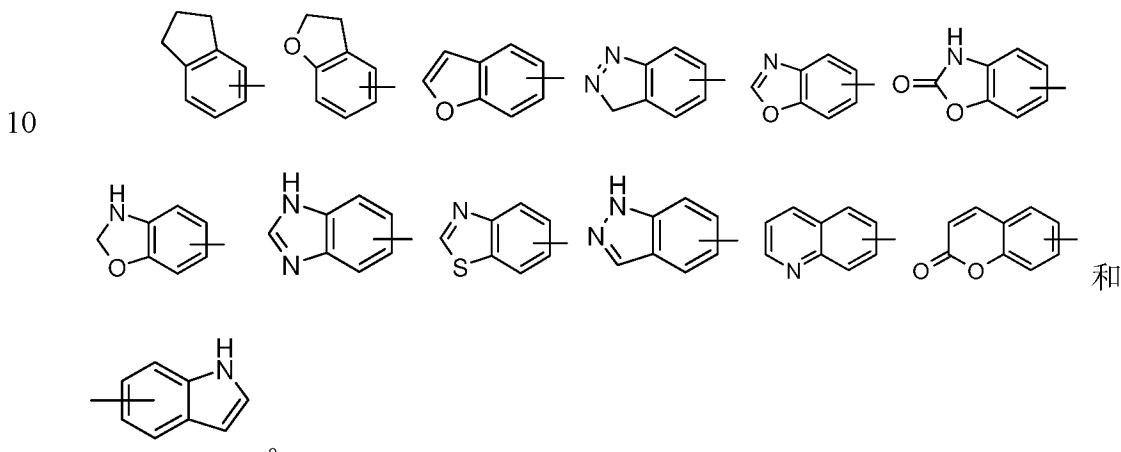


所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，其非限制性实例包括：



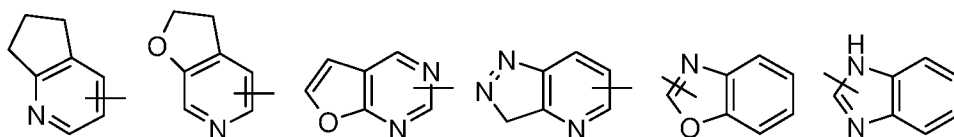
- 杂环基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

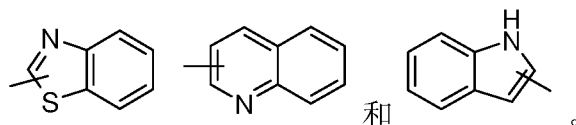
术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的6至14元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，优选为6至10元，例如苯基和萘基。更优选苯基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，其非限制性实例包括：



- 芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

- 术语“杂芳基”指包含1至4个杂原子、5至14个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为5至10元，含1至3个杂原子；更优选为5元或6元，含1至2个杂原子；优选例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基等，优选为咪唑基、四唑基、吡啶基、噻吩基、吡唑基或嘧啶基、噻唑基；更有选吡啶基。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，其非限制性实例包括：





杂芳基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基)，其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“卤代烷基”指被一个或多个卤素取代的烷基，其中烷基如上所定义。

术语“卤代烷氧基”指被一个或多个卤素取代的烷氧基，其中烷氧基如上所定义。

术语“羟烷基”指被羟基取代的烷基，其中烷基如上所定义。

术语“羟基”指-OH 基团。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

术语“氨基”指-NH₂。

术语“氰基”指-CN。

术语“硝基”指-NO₂。

术语“氧代基”指=O。

术语“羰基”指 C=O。

术语“羧基”指-C(O)OH。

术语“异氰酸基”指-NCO。

术语“肟基”指=N-OH。

术语“羧酸酯基”指-C(O)O(烷基)或-C(O)O(环烷基)，其中烷基、环烷基如上所定义。

术语“酰卤”指含有-C(O)-卤素的基团的化合物。

“X 选自 A、B、或 C”、“X 选自 A、B 和 C”、“X 为 A、B 或 C”、“X 为 A、B 和 C”等不同用语均表达了相同的意义，即表示 X 可以是 A、B、C 中任意一种或几种。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”

该条件的碱性试剂优选氢氧化钠；得到的通式(V)化合物与通式(VI)化合物、1-羟基苯并三唑和N,N-二异丙基乙胺反应，得到通式(I)化合物。

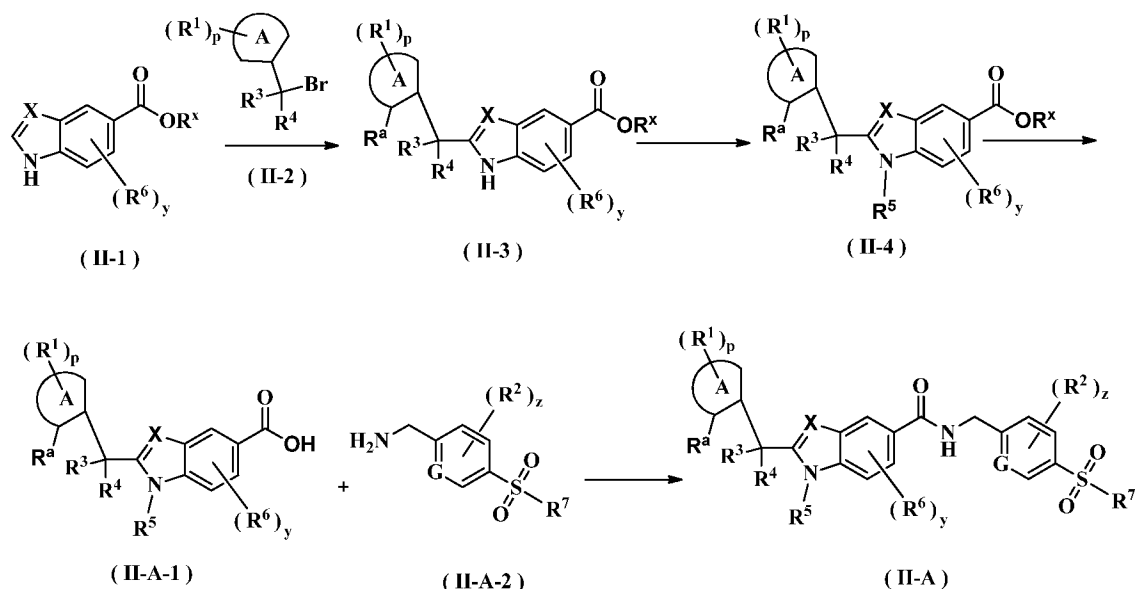
提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类，所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、醋酸钾、叔丁醇钠或叔丁醇钾，所述的无机碱类包括但不限于氯化钠、氢氧化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾或碳酸铯。

其中：

R^x 选自烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选选自烷基、卤素、羟基、氨基、羧酸酯基、硝基、氰基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

环A、环B、X、Y、Z、 $R^1 \sim R^7$ 、x、y和z如通式(I)中所定义。

本发明通式(II-A)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：



将通式(II-1)化合物、和通式(II-2)化合物、双乙氧二氯化钡和降冰片烯溶解到极性溶剂中，在碱性条件下加热反应，得到通式(II-3)化合物，该条件的碱性试剂优选碳酸氢钠，极性溶剂优选N,N-二甲基乙酰胺；得到的通式(II-3)化合物在加热、碱性条件下与碘甲烷和氯代物反应，得到通式(II-4)化合物，该条件的碱性试剂优选氯化钠；得到的通式(II-4)化合物在碱性条件下，水解得到通式(II-A-1)化合物，该条件的碱性试剂优选氢氧化钠；得到的通式(II-A-1)化合物与通式(II-A-2)化合物、1-羟基苯并三唑和N,N-二异丙基乙胺反应，得到通式(II-A)化合物。

提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类，所述的有机碱类包括但不限于

三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、醋酸钾、叔丁醇钠或叔丁醇钾，所述的无机碱类包括但不限于氯化钠、氢氧化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾或碳酸铯。

其中：

- 5 R^x 选自烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、卤素、羟基、氨基、羧酸酯基、硝基、氰基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

环 A、G、X、 R^a 、 R^1 ~ R^7 、p、y 和 z 如通式(II-A)中所定义。

10

附图说明

图 1 化合物实施例 30 在 C57BL / 6 小鼠中对 MC38 结肠直肠肿瘤生长的影响。

15 具体实施方式

以下结合实施例进一步描述本发明，但这些实施例并非限制着本发明的范围。

实施例

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO- d_6)，氘代氯仿($CDCl_3$)，氘代甲醇(CD_3OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)。

20 MS 的测定用 FINNIGAN LCQAd (ESI)质谱仪(生产商: Thermo, 型号: Finnigan LCQ advantage MAX)。

HPLC 的测定使用安捷伦 1200DAD 高压液相色谱仪(Sunfire C18 150×4.6mm 色谱柱)和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪(Gimini C18 150×4.6mm 色谱柱)。

25 手性 HPLC 分析测定使用 LC-10A vp (Shimadzu) 或者 SFC-analytical (Berger Instruments Inc.)。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm~0.2 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。

30 柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

手性制备柱层析使用 Prep Star SD-1 (Varian Instruments Inc.) 或 SFC-multigram (Berger Instruments Inc.)。

激酶平均抑制率及 IC_{50} 值的测定用 NovoStar 酶标仪(德国 BMG 公司)。

35 本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买自 ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远

化学科技(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

实施例中无特殊说明,反应能够均在氩气氛或氮气气氛下进行。

氩气氛或氮气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

- 5 加压氢化反应使用 Parr 3916EKX 型氢化仪和清蓝 QL-500 型氢气发生器或 HC2-SS 型氢化仪。

氢化反应通常抽真空,充入氢气,反复操作 3 次。

微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

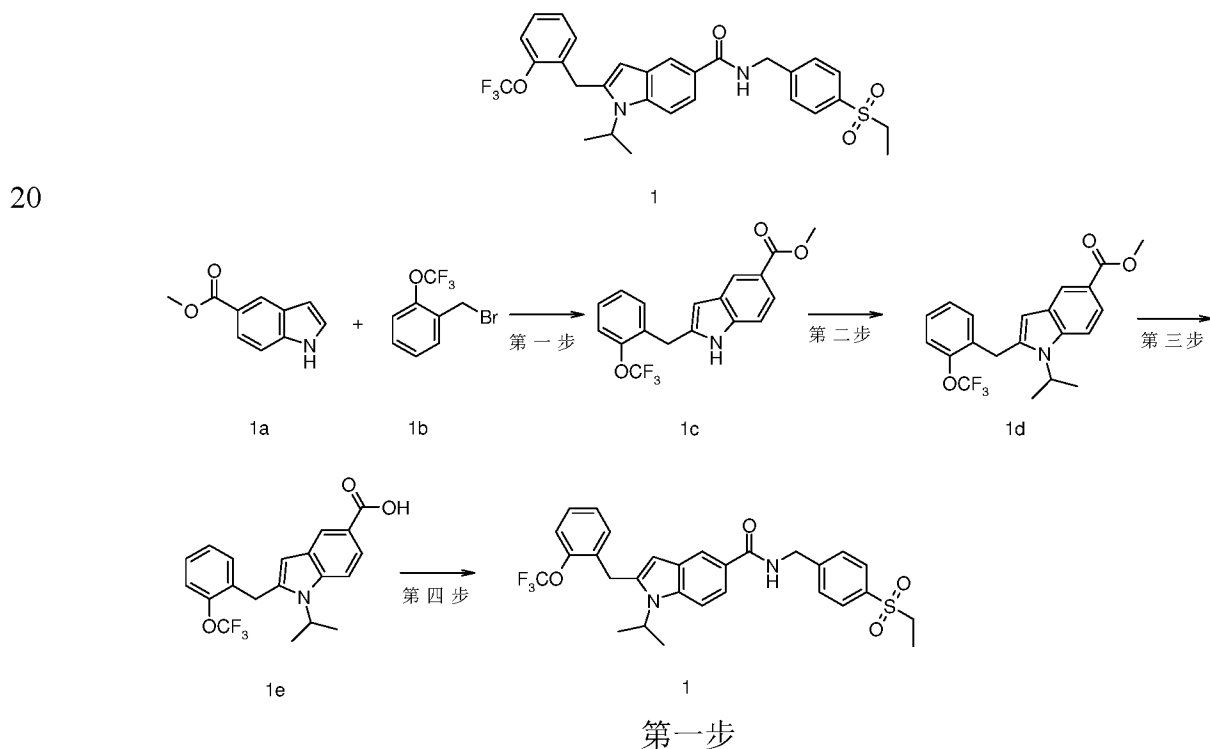
实施例中无特殊说明,溶液是指水溶液。

- 10 实施例中无特殊说明,反应的温度为室温,为 20℃~30℃。

实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC),反应所使用的展开剂的体系有: A: 二氯甲烷和甲醇体系, B: 正己烷和乙酸乙酯体系, C: 石油醚和乙酸乙酯体系, D: 丙酮,溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节。纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括: A: 二氯甲烷和甲醇体系, B: 正己烷和乙酸乙酯体系, C: 二氯甲烷和丙酮体系,溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节,也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

实施例 1

N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-2-(2-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **1**



2-(2-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 **1c**

将 1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 **1a** (50 mg, 0.28 mmol), 1-(溴甲基)-2-三氟甲氧基苯 **1b**

(71 mg, 0.28 mmol), 双乙腈二氯化钡(7 mg, 0.03 mmol), 降冰片烯(54 mg, 0.57 mmol), 碳酸氢钠(72 mg, 0.86 mmol)溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺中, 升至 70°C 搅拌反应 12 小时。反应液冷却至室温, 加入过量水, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 **1c** (70 mg, 黄色固体), 产率: 70%。

第二步

1-异丙基-2-(2-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 **1d**

将 **1c** (60 mg, 0.17 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺中, 加入催化量碘化钾, 再加入氢化钠(10 mg, 0.26 mmol, 60% in oil), 搅拌反应 30 分钟后加入 2-溴丙烷(103 mg, 0.86 mmol), 升至 60°C 封管反应 12 小时。反应液冷却至室温, 加入过量水, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 依次用水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 **1d** (24 mg, 黄色油状物), 产率: 36%。

15

第三步

1-异丙基-2-(2-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸 **1e**

将 **1d** (25 mg, 0.064 mmol)溶于 7 mL 甲醇和四氢呋喃(V:V=5:2)混合溶剂中, 加入 4 M 氢氧化钠溶液 2 mL, 60°C 搅拌反应 2 小时。反应液冷却至室温, 滴加浓盐酸至 pH 为 4, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×2), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 **1e** (20 mg, 黄色固体), 产率: 83%。

20

第四步

N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-2-(2-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **1**

将 **1e** (20 mg, 0.053 mmol), (4-(乙磺酰基)苄基)甲胺(16 mg, 0.08 mmol, 采用专利申请“WO2015/17335”公开的方法制备而得), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(15 mg, 0.08 mmol), 1-羟基苯并三唑(11 mg, 0.08 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺(21 mg, 0.16 mmol)溶于二氯甲烷中, 搅拌反应 12 小时。加入水, 用二氯甲烷和甲醇(V:V=8:1)混合溶剂萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 **1** (20 mg, 白色固体), 产率: 65%。

30

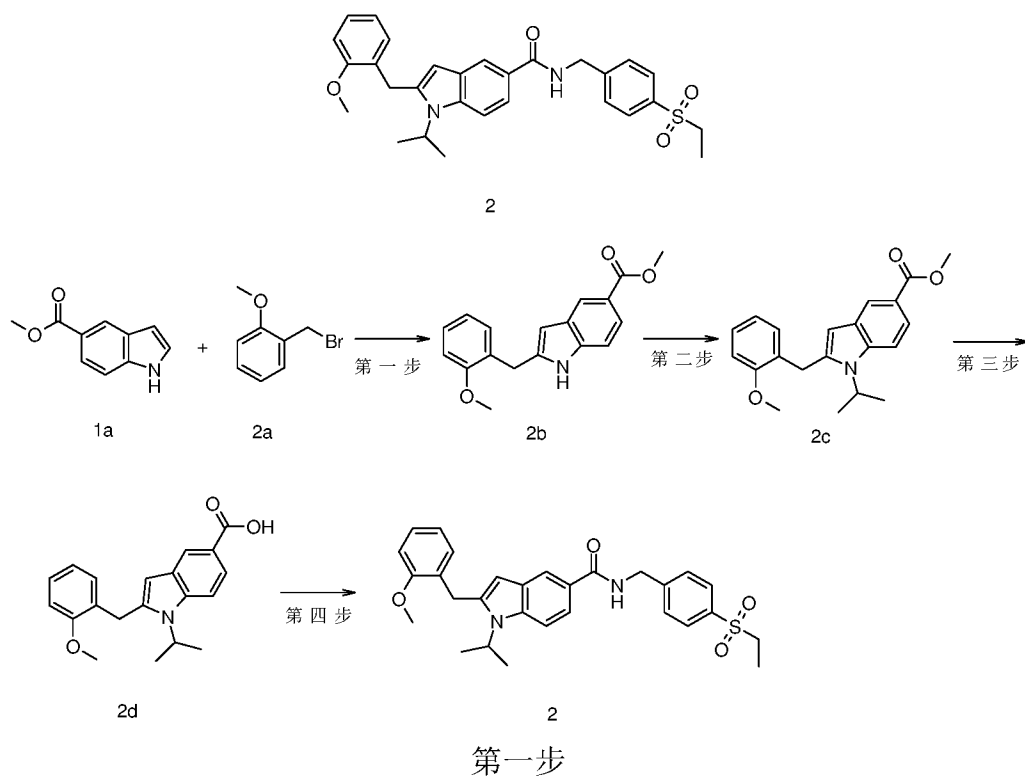
MS *m/z* (ESI): 559.4 [M+1];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.53-7.57 (m, 3H), 7.31 (d, 2H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.64 (t, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.79 (d, 2H), 4.41-4.48 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.11 (q, 2H), 1.49 (d, 6H), 1.28 (t, 3H)。

35

实施例 2

N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **2**



5

2-(2-甲氧基苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 **2b**

将 **1a** (250 mg, 1.43 mmol), 1-(溴甲基)-2-甲氧基苯 **2a** (301 mg, 1.5 mmol, 采用公知的方法“*Journal of the American Chemical Society* 2013, 135(30), 10934-10937”制备而得), 双乙腈二氯化钨(37 mg, 0.14 mmol), 降冰片烯(268 mg, 2.86 mmol)溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺中, 加入碳酸氢钠(240 mg, 2.86 mmol), 升至

10 70°C 搅拌反应 12 小时。反应液冷却至室温, 加入过量水, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得标题产物 **2b** (120 mg, 白色固体), 产率: 29%。

第二步

15

1-异丙基-2-(2-甲氧基苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 **2c**

将 **2b** (110 mg, 0.37 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺中, 加入催化量碘化钾, 再加入氢化钠(30 mg, 0.74 mmol, 60% in oil), 搅拌反应 30 分钟后加入 2-溴丙烷(183 mg, 1.49 mmol), 升至 55°C 搅拌反应 12 小时。反应液冷却至室温, 加入过量水, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸

20 钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 **2c** (25 mg, 黄色油状物), 产率: 20%。

第三步

1-异丙基-2-(2-甲氧基苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸 **2d**

将 **2c** (25 mg, 0.085 mmol)溶于 6 mL 甲醇和四氢呋喃(V:V=4:2)混合溶剂中,

加入 4 M 氢氧化钠溶液 2 mL, 60°C 搅拌反应 1 小时。反应液冷却至室温, 滴加浓盐酸至 pH 为 4, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 **2d** (23 mg, 黄色固体), 产率: 95%。

5

第四步

N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **2**

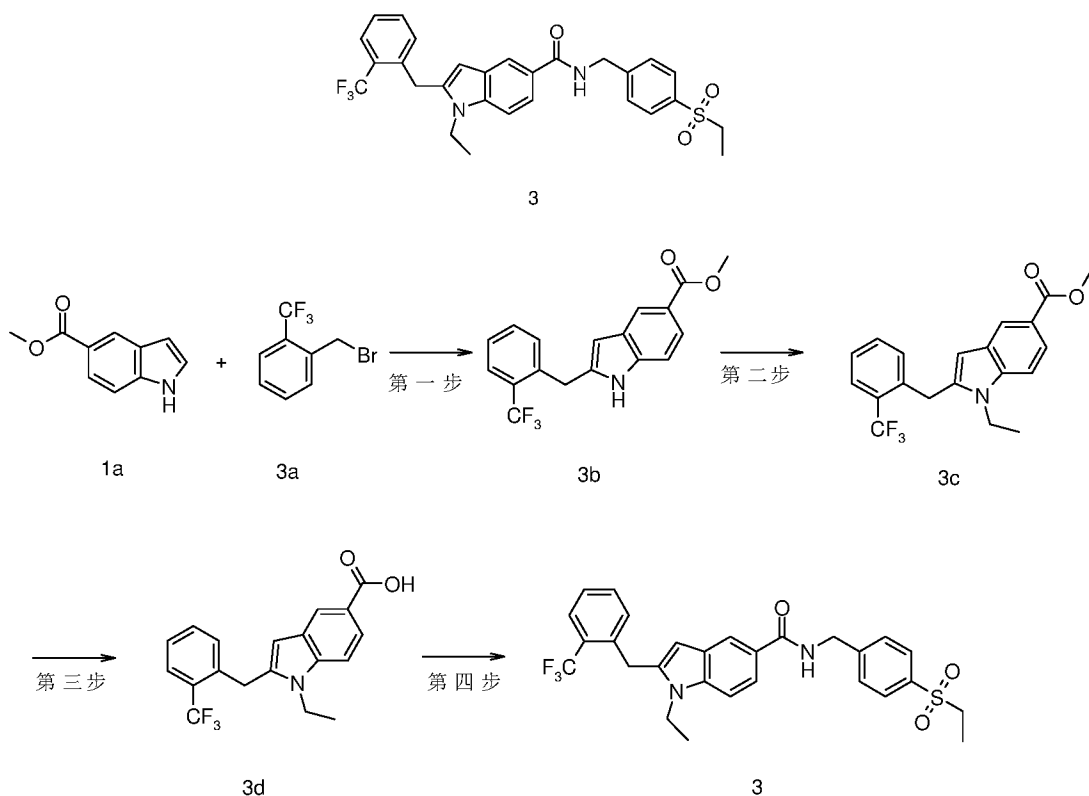
将 **2d** (23 mg, 0.08 mmol), (4-(乙磺酰基)苄基)甲胺(24 mg, 0.12 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(21 mg, 0.12 mmol), 1-羟基苯并三唑(17 mg, 0.12 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺(53 mg, 0.41 mmol)溶于二氯甲烷中, 搅拌反应 12 小时。加入水, 用二氯甲烷和甲醇(V:V=8:1)混合溶剂萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 **2** (21 mg, 白色固体), 产率: 50%。

MS *m/z* (ESI): 505.4 [M+1];

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.53-7.57 (m, 3H), 7.23 (t, 1H), 6.91 (t, 2H), 6.85 (t, 1H), 6.64 (t, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.79 (d, 2H), 4.50-4.56 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.11 (q, 2H), 1.51 (d, 6H), 1.27 (t, 3H)。

20

实施例 3

1-乙基-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **3**

第一步

2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 **3b**

将 **1a** (2.7 g, 15.41 mmol), 1-(溴甲基)-2-(三氟甲基)苯 **3a** (3.87 g, 16.18 mmol), 双乙腈二氯化钨(399 mg, 1.54 mmol), 降冰片烯(2.9 g, 30.82 mmol), 碳酸氢钠(2.59 g, 30.82 mmol)溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺中, 升至 70°C 搅拌反应 12 小时。反应液冷却至室温, 反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 **B** 纯化所得残余物, 得标题产物 **3b** (4.4 g, 浅黄色固体), 产率: 86%。

第二步

1-乙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 **3c**

将 **3b** (4.4 g, 13.2 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺中, 加入氢化钠(1.06 g, 26.4 mmol, 60% in oil)和碘乙烷(10.29 g, 66.01 mmol), 搅拌反应 12 小时。将反应液倒入水中, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 用水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 **B** 纯化所得残余物, 得到标题产物 **3c** (4.2 g, 浅黄色固体), 产率: 88%。

15

第三步

1-乙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸 **3d**

将 **3c** (1.4 g, 3.87 mmol)溶于 15 mL 甲醇中, 加入 2 *M* 氢氧化钾溶液 5 mL, 升温至回流反应 12 小时。反应液冷却至室温, 滴加浓盐酸至 pH 为 4, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 用水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **3d** (1.1 g, 浅黄色固体), 产品不经纯化直接进行下一步反应。

20

第四步

1-乙基-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **3**

将粗品 **3d** (1.1 g, 3.17 mmol), 4-(乙磺酰基)苄基甲胺(757.31 mg, 3.8 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(1.21 g, 6.33 mmol), 1-羟基苯并三唑(856 g, 6.33 mmol), 三乙胺(641 mg, 6.33 mmol)溶于二氯甲烷中, 搅拌反应 12 小时。反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 **A** 纯化所得残余物, 用高效液相色谱法纯化所得粗品, 得到标题产物 **3** (1 g, 浅灰白色固体), 产率: 60%。

25

MS *m/z* (ESI): 529.9 [M+1];

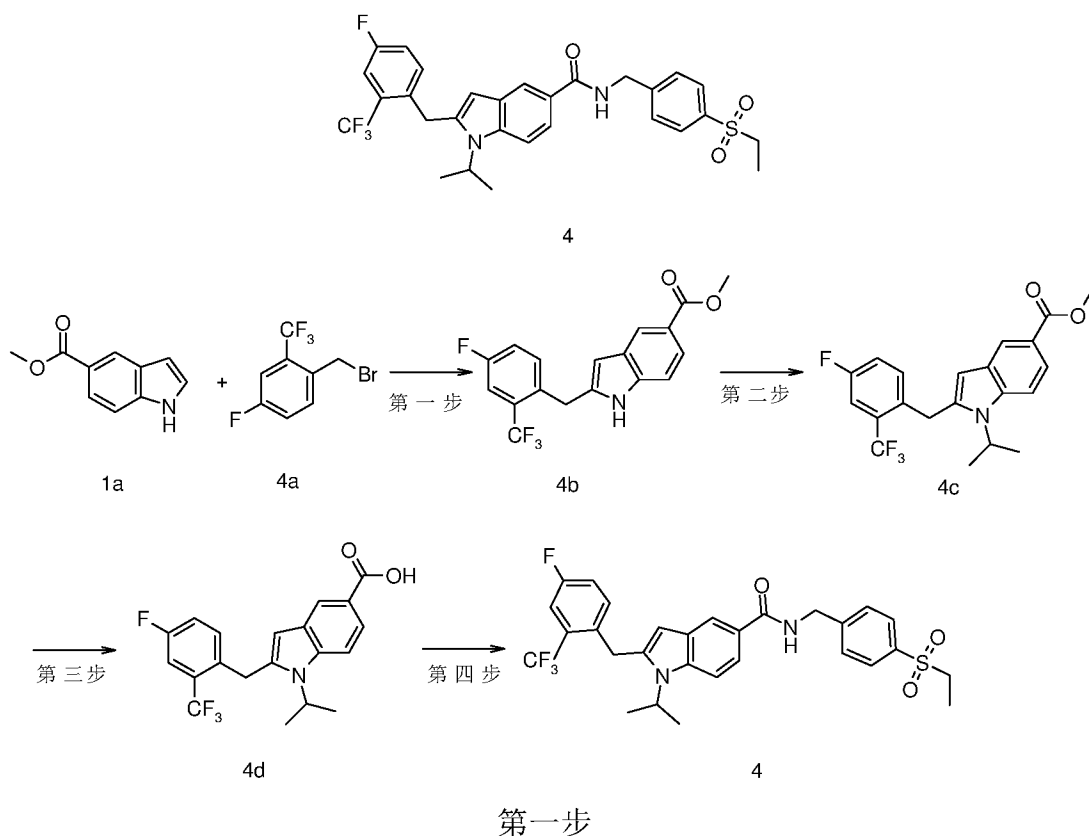
30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.72-7.77 (m, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.37-7.49 (m, 3H), 7.16 (d, 1H), 6.67 (t, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.83 (d, 2H), 4.37 (d, 2H), 4.05-4.10 (m, 2H), 3.14 (q, 2H), 1.25-1.33 (m, 6H)。

实施例 4

N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-1-异丙基-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **4**

35



2-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-1H-吡啶-5-甲酸甲酯 **4b**

5 将 **1a** (200 mg, 1.14 mmol), 1-(溴甲基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯 **4a** (308.1 mg, 1.2 mmol), 双乙腈二氯化钯(29.6 mg, 0.14 mmol), 降冰片烯(215 mg, 2.28 mmol), 碳酸氢钠(191.8 mg, 2.28 mmol)溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺中, 升至 70°C 搅拌反应 12 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 **B** 纯化所得残余物, 得标题产物 **4b** (141 mg, 浅黄色固体), 产率: 35%。

10 第二步

2-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-1-异丙基-1H-吡啶-5-甲酸甲酯 **4c**

将 **4b** (50 mg, 0.142 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺中, 加入氢化钠(12 mg, 0.285 mmol, 60% in oil), 2-溴丙烷(87.53 mg, 0.711 mmol), 50°C 搅拌反应 12 小时。反应液冷却至室温, 倒入水中, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 用水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 **B** 纯化所得残余物, 得到标题产物 **4c** (34 mg, 浅黄色固体), 产率: 61%。

第三步

2-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-1-异丙基-1H-吡啶-5-甲酸 **4d**

20 将 **4c** (34 mg, 0.09 mmol)溶于 3 mL 甲醇中, 加入 2 M 氢氧化钾溶液 1 mL, 升温至回流反应 12 小时。反应液冷却至室温, 滴加浓盐酸至 pH 为 4, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 用水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **4d** (26 mg, 浅黄色固体), 产品不经纯化直接进行下一步反应。

第四步

N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-1-异丙基-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **4**

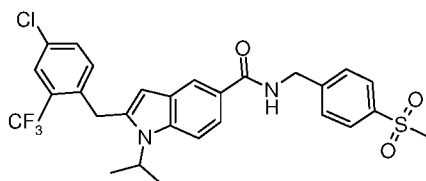
将粗品 **4d** (26 mg, 0.068 mmol), 4-(乙磺酰基)苄基甲胺(16.4 mg, 0.082 mmol),
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(26.28 mg, 0.137 mmol), 1-羟基苯并三
5 唑(18.52 mg, 0.137 mmol), 三乙胺(13.87 mg, 0.137 mmol)溶于二氯甲烷中, 搅拌
反应 12 小时。反应液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物,
得到标题产物 **4** (13 mg, 黄色固体), 产率: 34%。

MS *m/z* (ESI): 561.3 [M+1];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.69 (dd, 1H),
10 7.58-7.61(m, 3H), 7.48 (dd, 1H), 7.16 (dt, 1H), 7.08(d, 1H), 6.67(t, 1H), 6.34 (s, 1H),
4.83 (d, 2H), 4.40-4.47(m, 1H), 4.33(s, 2H), 3.14 (q, 2H), 1.53(d, 6H), 1.31(t, 3H)。

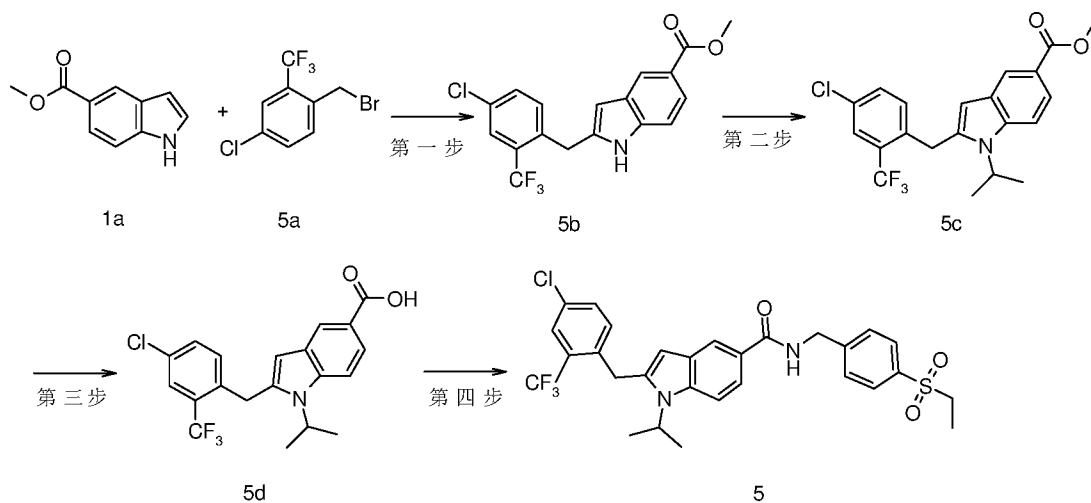
实施例 5

2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **5**



5

15



第一步

2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 **5b**

将 **1a** (200 mg, 1.14 mmol), 1-(溴甲基)-4-氯-2-(三氟甲基)苯 **5a** (327.83 mg,
20 1.2 mmol), 双乙腈二氯化钡(29.6 mg, 0.14 mmol), 降冰片烯(215 mg, 2.28 mmol),
碳酸氢钠(191.8 mg, 2.28 mmol)溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺中, 升至 70°C 搅拌反应 12
小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得
残余物, 得标题产物 **5b** (136 mg, 浅黄色固体), 产率: 33%。

第二步

2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)-1-异丙基-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 **5c**

将 **5b** (50 mg, 0.136 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺中, 加入氢氧化钠(11 mg, 0.272 mmol, 60% in oil), 2-溴丙烷(84 mg, 0.68 mmol), 50°C 搅拌反应 12 小时。反应液冷却至室温, 倒入水中, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 用水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 **B** 纯化所得残余物, 得到标题产物 **5c** (38 mg, 浅黄色固体), 产率: 68%。

第三步

2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)-1-异丙基-1*H*-吡啶-5-甲酸 **5d**

10 将 **5c** (28 mg, 0.071 mmol) 溶于 3 mL 甲醇中, 加入 2 *M* 氢氧化钾溶液 1 mL, 升温至回流反应 12 小时。反应液冷却至室温, 滴加浓盐酸至 pH 为 4, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 用水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **5d** (14 mg, 浅黄色固体), 产品不经纯化直接进行下一步反应。

15

第四步

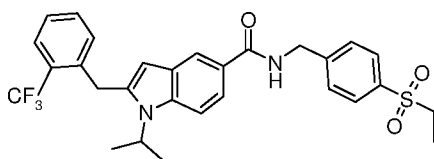
2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **5**

20 将粗品 **5d** (28 mg, 0.07 mmol), 4-(乙磺酰基)苄基甲胺(16.92 mg, 0.085 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(27.12 mg, 0.141 mmol), 1-羟基苯并三唑(19.12 mg, 0.101 mmol), 三乙胺(14.32 mg, 0.141 mmol) 溶于二氯甲烷中, 搅拌反应 12 小时。反应液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 **B** 纯化所得残余物, 得到标题产物 **5** (14 mg, 黄色固体), 产率: 34%。

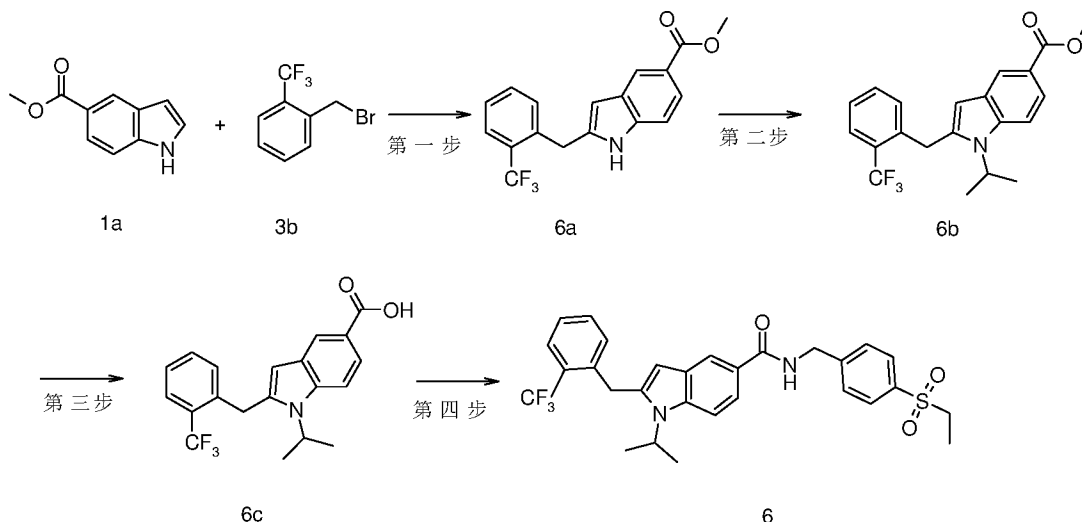
MS *m/z* (ESI): 577.4 [M+1];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.65-7.71 (m, 2H), 7.53-7.56 (m, 3H), 7.39 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.78 (t, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.78 (d, 2H), 4.35-4.42 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.10 (q, 2H), 1.50 (d, 6H), 1.28 (t, 3H)。

实施例 6

N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **6**

6



第一步

2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酸甲酯 **6a**

将 **1a** (3 g, 17.12 mmol), 1-(溴甲基)-2-(三氟甲基)苯 **3b** (4.3 g, 17.98 mmol),
 5 双乙腈二氯化钡(444 mg, 1.71 mmol), 降冰片烯(3.22 g, 34.25 mmol), 碳酸氢钠(2.88
 g, 34.25 mmol)溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺中, 升至 70°C 搅拌反应 12 小时。反应液冷
 却至室温, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得标题
 产物 **6a** (4.6 g, 浅黄色固体), 产率: 81%。

第二步

1-异丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酸甲酯 **6b**

将 **6a** (4.6 g, 13.8 mmol)溶于 20 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 加入氢化钠(1.1 g,
 27.6 mmol, 60% in oil), 2-溴丙烷(84 mg, 0.68 mmol), 50°C 搅拌反应 12 小时。反
 应液冷却至室温, 倒入水中, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 用水, 饱
 和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以
 15 洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 **6b** (2.9 g, 浅黄色固体), 产率: 75%。

第三步

1-异丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酸 **6c**

将 **6b** (1.5 g, 4 mmol)溶于 15 mL 甲醇中, 加入 2 *M* 氢氧化钾溶液 5 mL, 升温
 至回流搅拌反应 2 小时。反应液冷却至室温, 滴加浓盐酸至 pH 为 4, 用乙酸乙酯
 20 萃取(50 mL×3), 合并有机相, 用水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过
 滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **6c** (1.33 g, 浅黄色固体), 产品不经纯化直
 接进行下一步反应。

第四步

N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酰胺 **6**

25 将粗品 **6c** (1.33 g, 3.68 mmol), 4-(乙磺酰基)苄基甲胺(880.11 mg, 0.42 mmol),
 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(1.41 g, 7.36 mmol), 1-羟基苯并三唑
 (994.66 mg, 7.36 mmol), 三乙胺(744.87 mg, 7.36 mmol)溶于二氯甲烷中, 搅拌反

应 12 小时。反应液减压浓缩，用高效液相色谱法纯化所得残余物，得到标题产物 **6** (1.02 g, 白色固体)，产率：51%。

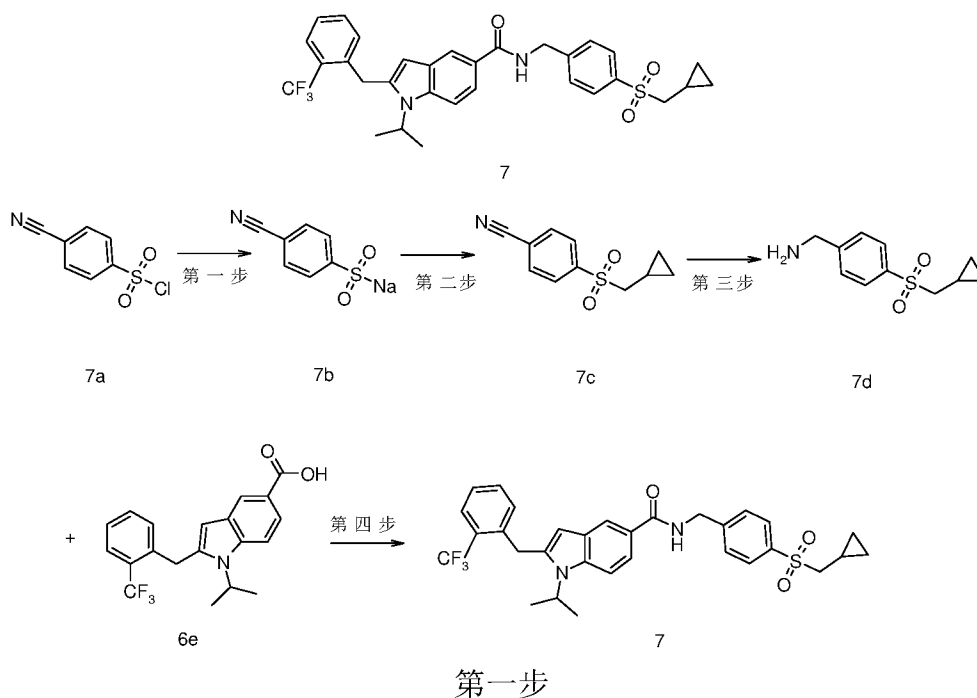
MS m/z (ESI): 544.4 [M+1];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.74 (t, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.83 (d, 2H), 4.42-4.49 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.14 (q, 2H), 1.52 (d, 6H), 1.31 (t, 3H)。

实施例 7

N-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苄基)-1-异丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡咯-5-甲酰胺 **7**

10



第一步

4-氰基苯亚磺酸钠 **7b**

15

将 4-氰基苯磺酰氯 **7a** (1.01 g, 5 mmol)，亚硫酸钠(1.26 g, 10 mmol)，碳酸氢钠(0.84 g, 10 mmol)加入到 20 mL 水中，75℃搅拌反应 5 小时。反应液冷却至室温，减压浓缩，得到粗品标题产物 **7b** (946 mg, 白色固体)，产品不经纯化直接进行下一步反应。

第二步

20

4-((环丙基甲基)磺酰基)苯甲腈 **7c**

将粗品 **7b** (946 mg, 5 mmol)，(溴甲基)环丙烷(2.03 g, 15 mmol)和催化量的碘甲烷加入到 30 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中，75℃搅拌反应 12 小时。反应液冷却至室温，加入 100 mL 水，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合并有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物 **7c** (670 mg, 白色固体)，产率：61%。

25

第三步

(4-((环丙基甲基)磺酰基)苄基)甲胺 **7d**

将 **7c** (670 mg, 3 mmol) 溶于 30 mL 甲醇中, 加入 5 mL 氨水, 再加入催化量的雷尼镍, 氢气置换三次, 搅拌反应 12 小时。将反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **7d** (0.6 g, 淡黄色油状物), 产品不经纯化直接进行下一步反应。

第四步

N-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苄基)-1-异丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **7**

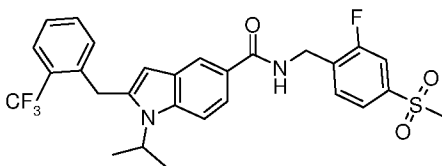
将粗品 **7d** (28.06 mg, 0.12 mmol), 粗品 **6e** (30 mg, 0.083 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (32 mg, 0.166 mmol), 1-羟基苯并三唑 (23 mg, 0.166 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (22 mg, 0.166 mmol) 溶于二氯甲烷中, 搅拌反应 12 小时。反应液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 **B** 纯化所得残余物, 得到标题产物 **7** (16 mg, 浅黄色固体), 产率: 34%。

MS *m/z* (ESI): 569.2 [M+1];

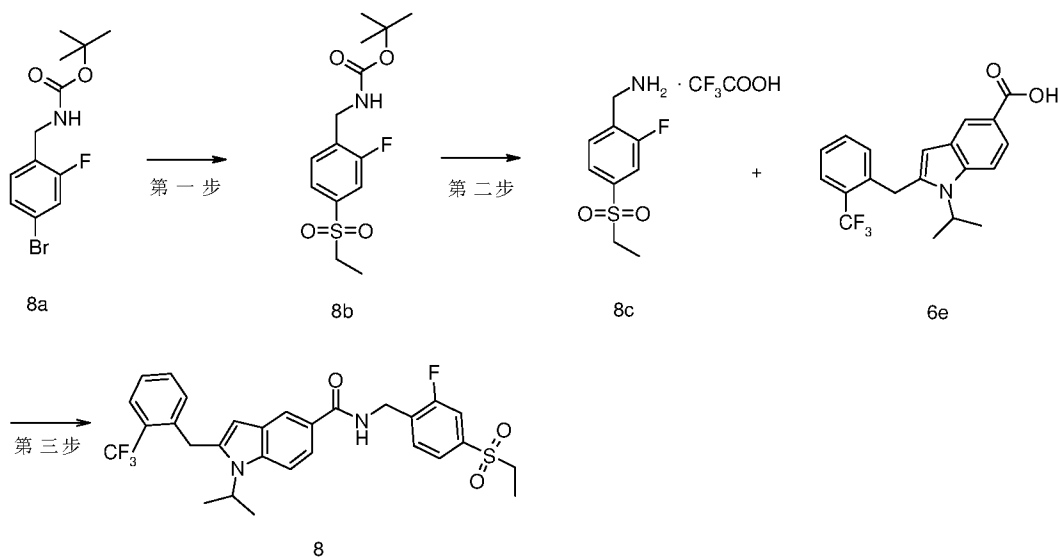
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.57 (t, 3H), 7.38-7.47 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.86 (t, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.82 (d, 2H), 4.42-4.49 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.03 (d, 2H), 1.52 (d, 6H), 0.99-1.02 (m, 1H), 0.57-0.62 (m, 2H), 0.17-0.21 (m, 2H)。

20

实施例 8

N-(4-(乙磺酰基)-2-氟苄基)-1-异丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **8**

8



第一步

4-(乙磺酰基)-2-氟苄基氨基甲酸叔丁酯 **8b**

将 4-溴-2-氟苄基氨基甲酸叔丁酯 **8a** (400 mg, 1.32 mmol, 采用专利申请
5 “EP991638”公开的方法制备而得), 乙基亚磺酸钠(229 mg, 1.97 mmol), 碳酸铯
(642.7 mg, 1.97 mmol)溶于二甲基亚砜中, 加入催化量的碘化亚铜和 *L*-脯氨酸, 升
温至 120°C 搅拌反应 1 小时。反应液冷却至室温, 加入适量乙酸乙酯, 过滤, 滤液
依次用水、饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅
胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 **8b** (340 mg, 浅黄色
10 油状物), 产率: 82%。

第二步

(4-(乙磺酰基)-2-氟苄基)甲胺三氟乙酸盐 **8c**

将 **8b** (340 mg, 1.12 mmol)溶于 10 mL 二氯甲烷中, 加入 2 mL 三氟乙酸, 搅
拌反应 3 小时。反应液减压浓缩, 得粗品标题产物 **8c** (340 mg, 浅棕色固体), 产
15 品不经纯化直接进行下一步反应。

第三步

N-(4-(乙磺酰基)-2-氟苄基)-1-异丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡咯-5-甲酰胺 **8**

将粗品 **8c** (21.64 mg, 0.1 mmol), **6e** (30 mg, 0.083 mmol), 1-(3-二甲氨基丙
基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(31.83 mg, 0.166 mmol), 1-羟基苯并三唑(22.44 mg,
20 0.166 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺(21.46 mg, 0.166 mmol)溶于二氯甲烷中, 搅拌反
应 12 小时。将反应液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物,
得到标题产物 **8** (10 mg, 黄色固体), 产率: 21%。

MS *m/z* (ESI): 561.1 [M+1];

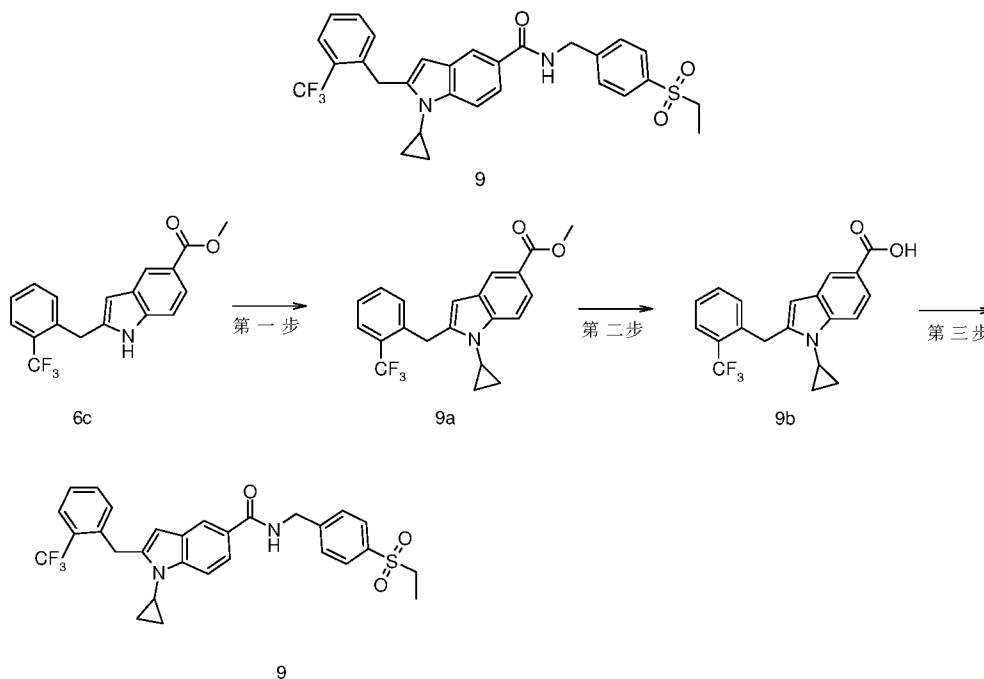
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75-7.78 (m, 2H),
25 7.67-7.71 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.38-7.48 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.35 (s,
1H), 4.85 (d, 2H), 4.42-4.49 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.15 (q, 2H), 1.52 (d, 6H), 1.31 (t,

3H)。

实施例 9

1-环丙基-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酰胺 **9**

5



第一步

1-环丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酸甲酯 **9a**

10 将 **6c** (100 mg, 0.3 mmol)溶于 1,2-二氯乙烷中, 分别加入环丙基硼酸(39 mg, 0.45 mmol), 一水合醋酸铜(90 mg, 0.45 mmol), 2,2'-联吡啶(70 mg, 0.45 mmol)和碳酸钠(64 mg, 0.6 mmol), 升温至 70°C 搅拌反应 24 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 向所得残余物中加入水, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 **9a** (65 mg, 黄色固体), 产率: 58%。

第二步

1-环丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酸 **9b**

20 将 **9a** (65 mg, 0.17 mmol)溶于 7 mL 甲醇和四氢呋喃(V:V=5:2)混合溶剂中, 加入 4 M 氢氧化钠溶液 2 mL, 升温至 60°C 搅拌反应 1 小时。反应液冷却至室温, 滴加浓盐酸至 pH 为 4, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得标题产物 **9b** (55 mg, 白色固体), 产品不经纯化直接进行下一步反应。

第三步

1-环丙基-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酰胺 **9**

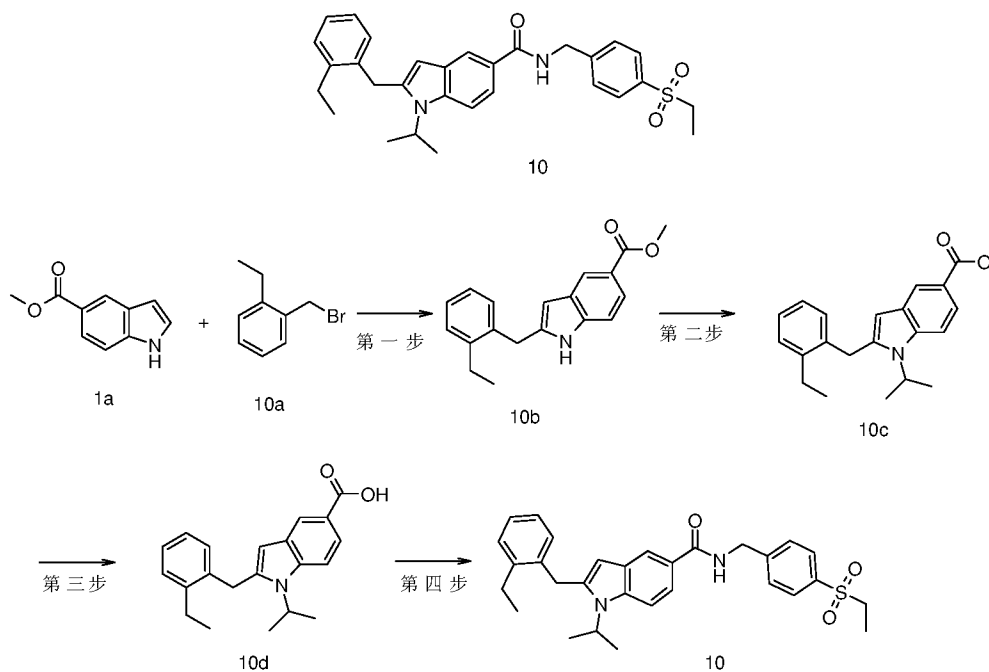
将粗品 **9b** (55 mg, 0.15 mmol), 4-(乙磺酰基)苄基甲胺(40 mg, 0.2 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(44 mg, 0.23 mmol), 1-羟基苯并三唑(31 mg, 0.23 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺(59 mg, 0.46 mmol)溶于二氯甲烷中, 搅拌反应 12 小时。加入水和少量甲醇, 用二氯甲烷和甲醇(V:V=8:1)混合溶剂萃取(20 mL×2), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 **9** (40 mg, 白色固体), 产率: 48%。

MS *m/z* (ESI): 541.4 [M+1];

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.03 (t, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.57 (d, 3H), 7.51 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.58 (d, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.25 (q, 2H), 3.08-3.13 (m, 1H), 1.10-1.15 (m, 2H), 1.08 (t, 3H), 0.94-0.98 (m, 2H)。

实施例 10

2-(2-(乙基苄基)-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **10**



第一步

2-(2-(乙基苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 **10b**

将 **1a** (150 mg, 0.856 mmol), 1-(溴甲基)-2-乙基苯 **10a** (179 mg, 0.899 mmol), 双乙腈二氯化钡(22.2 mg, 0.086 mmol), 降冰片烯(161.24 mg, 1.71 mmol), 碳酸氢钠(143.86 mg, 1.71mmol)溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺中, 升至 70℃搅拌反应 12 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得标题产物 **10b** (68 mg, 浅黄色固体), 产率: 27%。

第二步

2-(2-(乙基苄基)-1-异丙基-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 **10c**

将 **10b** (67 mg, 0.23 mmol) 溶于 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 加入氢氧化钠(18.27 mg, 0.46 mmol, 60% in oil), 2-溴丙烷(140.45 mg, 1.14 mmol), 50°C 搅拌反应 12 小时。反应液冷却至室温, 倒入水中, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 **10c** (46 mg, 浅黄色固体), 产率: 60%。

第三步

2-(2-(乙基苄基)-1-异丙基-1*H*-吡啶-5-甲酸 **10d**

将 **10c** (46 mg, 0.137 mmol) 溶于 5 mL 甲醇中, 加入 2 *M* 氢氧化钾溶液 2 mL, 升温至回流搅拌反应 3 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 向所得残余物中加入水, 滴加浓盐酸至 pH 为 4-5, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品标题产物 **10d** (42 mg, 浅黄色固体), 产品不经纯化直接进行下一步反应。

第四步

2-(2-(乙基苄基)-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **10**

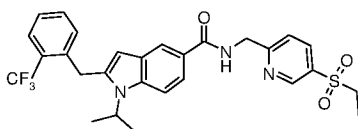
将粗品 **10d** (42 mg, 0.13 mmol), (4-(乙磺酰基)苄基)甲胺(31.25 mg, 0.16 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(50.01 mg, 0.26 mmol), 1-羟基苯并三唑(35.31 mg, 0.26 mmol), 三乙胺(26.45 mg, 0.26 mmol) 溶于二氯甲烷中, 搅拌反应 12 小时。将反应液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 **10** (16 mg, 浅黄色固体), 产率: 24%。

MS *m/z* (ESI): 503.5 [*M*+1];

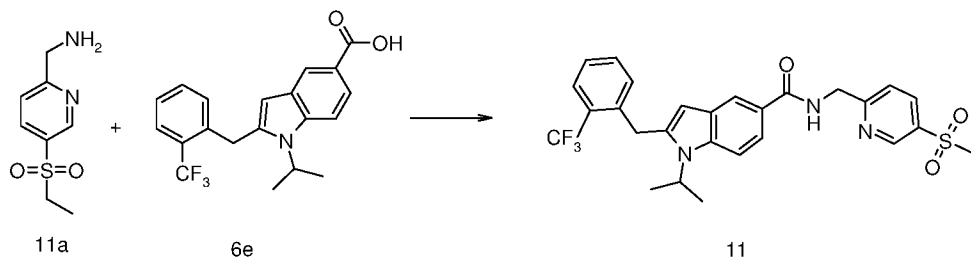
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.58-7.61 (m, 3H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.16 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.62 (t, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.83 (d, 2H), 4.54-4.61 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.14 (q, 2H), 2.74 (q, 2H), 1.60 (d, 6H), 1.25-1.31 (m, 6H)。

实施例 11

11 *N*-((5-(乙磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-1-异丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **11**



11



将粗品 **6e** (42 mg, 0.11 mmol), 5-(乙磺酰基)吡啶-2-基)甲胺 **11a** (26.47 mg, 0.13 mmol, 采用专利申请“WO201517335”公开的方法制备而得), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(42.45 mg, 0.22 mmol), 1-羟基苯并三唑(29.92 mg, 0.22 mmol), 三乙胺(22.41 mg, 0.22 mmol)溶于二氯甲烷中, 搅拌反应 12 小时。将反应液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 **11** (16 mg, 浅黄色固体), 产率: 25.8%。

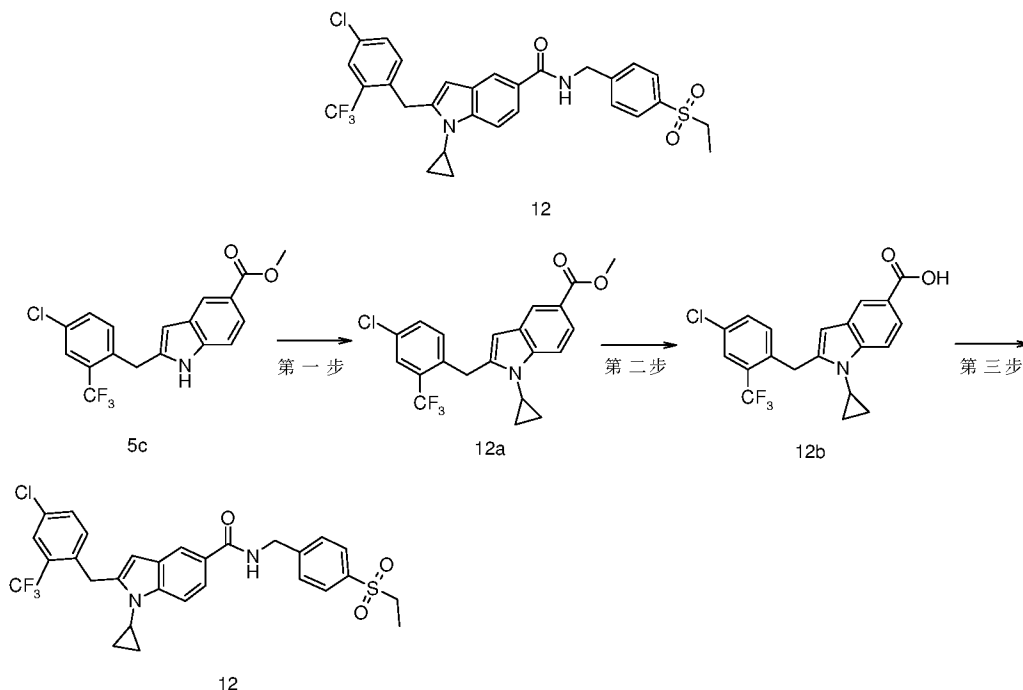
MS m/z (ESI): 544.4 [M+1]。

10

实施例 12

2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)-1-环丙基-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺

12



15

第一步

2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)-1-环丙基-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 **12a**

将 **5c** (150 mg, 0.408 mmol)溶于 1,2-二氯乙烷中, 分别加入环丙基硼酸(180 mg, 2.04 mmol), 醋酸铜(14.9 mg, 0.08 mmol), 2,2'-联吡啶(318.5 mg, 2.04 mmol)和碳酸钠(86.5 mg, 0.816 mmol), 升温至 70°C 搅拌反应 12 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 向所得残余物中加入乙酸乙酯, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱

法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 **12a** (21 mg, 浅黄色油状物), 产率: 13%。

第二步

2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)-1-环丙基-1*H*-吡啶-5-甲酸 **12b**

5 将 **12a** (21 mg, 0.05 mmol)溶于 2 mL 甲醇中, 加入 2 *M* 氢氧化钾溶液 2 mL, 升温至回流搅拌反应 3 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 向所得残余物中加入水, 滴加浓盐酸至 pH 为 5-6, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **12b** (16 mg, 浅黄色油状物), 产品不经纯化直接进行下一步反应。

10

第三步

2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)-1-环丙基-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺

12

将粗品 **12b** (16 mg, 0.04 mmol), (4-(乙磺酰基)苄基)甲胺(12.2 mg, 0.06 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(15.6 mg, 0.08 mmol), 1-羟基苯并三唑
15 (11 mg, 0.08 mmol), 三乙胺(9 mg, 0.08 mmol)溶于二氯甲烷中, 搅拌反应 12 小时。将反应液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 **12** (13 mg, 黄色固体), 产率: 56%。

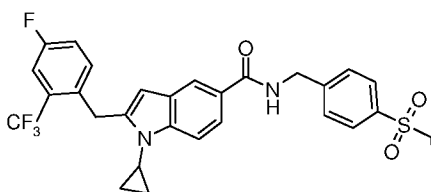
MS *m/z* (ESI): 575.4 [M+1];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.68-7.71(m, 2H),
20 7.56-7.61(m, 3H), 7.41 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.62(t, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.79 (d, 2H), 4.42(s, 2H), 3.10 (q, 2H), 2.96-3.00 (m,1H), 1.28 (t, 3H), 1.10-1.14 (m, 2H), 1.97-1.01 (m, 2H)。

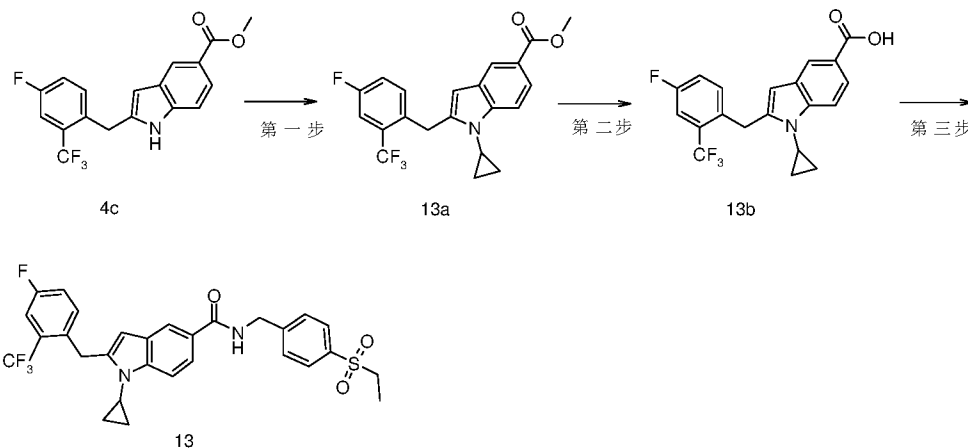
实施例 13

25 2-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-1-环丙基-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺

13



13



第一步

2-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-1-环丙基-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 **13a**

将 **4c** (100 mg, 0.285 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷中, 分别加入环丙基硼酸(125.4 mg, 1.42 mmol), 醋酸铜(103.4 mg, 0.569 mmol), 2,2'-联吡啶(222.3 mg, 1.42 mmol) 和碳酸钠(60.4 mg, 0.569 mmol), 升温至 80°C 搅拌反应 12 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 向所得残余物中加入乙酸乙酯, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 **13a** (71 mg, 浅黄色油状物), 产率: 64%。

10

第二步

2-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-1-环丙基-1*H*-吡啶-5-甲酸 **13b**

将 **13a** (71 mg, 0.174 mmol) 溶于 3 mL 甲醇中, 加入 2 M 氢氧化钾溶液 3 mL, 升温至回流搅拌反应 3 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 向所得残余物中加入水, 滴加浓盐酸至 pH 为 5-6, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **13b** (56 mg, 浅黄色油状物), 产品不经纯化直接进行下一步反应。

15

第三步

2-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-1-环丙基-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺

13

将粗品 **13b** (56 mg, 0.148 mmol), (4-(乙磺酰基)苄基)甲胺(44.36 mg, 0.222 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(56.9 mg, 0.297 mmol), 1-羟基苯并三唑(40.11 mg, 0.297 mmol), 三乙胺(30 mg, 0.297 mmol) 溶于二氯甲烷中, 搅拌反应 12 小时。将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 **13** (36 mg, 白色固体), 产率: 43%。

20

MS m/z (ESI): 557.1 [M-1];

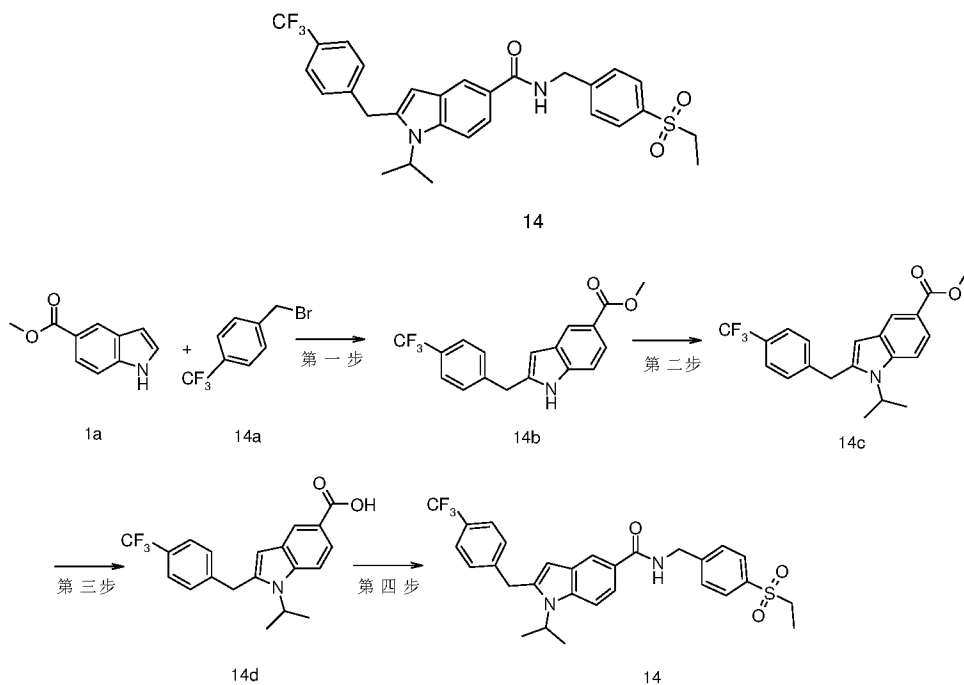
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.72 (dd, 1H), 7.59-7.65 (m, 3H), 7.48 (dd, 1H), 7.18 (dt, 1H), 6.64 (t, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.82 (d, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.14 (q, 2H), 3.00-3.06 (m, 1H), 1.32 (t, 3H), 1.14-1.19 (m, 2H), 1.02-1.05 (m,

2H)。

实施例 14

N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酰胺 **14**

5



第一步

2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酸甲酯 **14b**

10 将 **1a** (200 mg, 1.14 mmol), 1-(溴甲基)-4-三氟甲基)苯 **14a** (286 mg, 1.97 mmol), 双乙腈二氯化钯(16 mg, 0.057 mmol), 降冰片烯(214 mg, 2.28 mmol), 碳酸氢钠(144 mg, 1.71 mmol)溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺中, 升至 70°C 搅拌反应 12 小时。反应液冷却至室温, 倒入水中, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂

15 体系 B 纯化所得残余物, 得标题产物 **14b** (94 mg, 浅黄色油状物), 产率: 25%。

第二步

2-(4-(三氟甲基)苄基)-1-异丙基-1*H*-吲哚-5-甲酸甲酯 **14c**

将 **14b** (94 mg, 0.28 mmol)溶于 3 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 加入氢化钠(27 mg, 0.56 mmol, 60% in oil), 2-溴丙烷(70 mg, 0.56 mmol), 80°C 搅拌反应 12 小时。反应液冷却至室温, 倒入水中, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题产物

20 **14c** (67 mg, 浅黄色固体), 产品不经纯化直接进行下一步反应。

第三步

2-(4-(三氟甲基)苄基)-1-异丙基-1*H*-吲哚-5-甲酸 **14d**

将粗品 **14c** (67 mg, 0.18 mmol) 溶于 3 mL 甲醇中, 加入 2 M 氢氧化钾溶液 1 mL, 升温至回流搅拌反应 3 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 向残余物中加入水, 滴加浓盐酸至 pH 为 5-6, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **14d** (54 mg, 无色油状物), 产品不经纯化直接进行下一步反应。

第四步

N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **14**

将粗品 **14d** (54 mg, 0.15 mmol), (4-(乙磺酰基)苄基)甲胺(36 mg, 0.18 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(57 mg, 0.3 mmol), 1-羟基苯并三唑(39 mg, 0.3 mmol), 三乙胺(33 mg, 0.3 mmol)溶于二氯甲烷中, 搅拌反应 12 小时。将反应液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 **14** (23.7 mg, 白色固体), 产率: 29%。

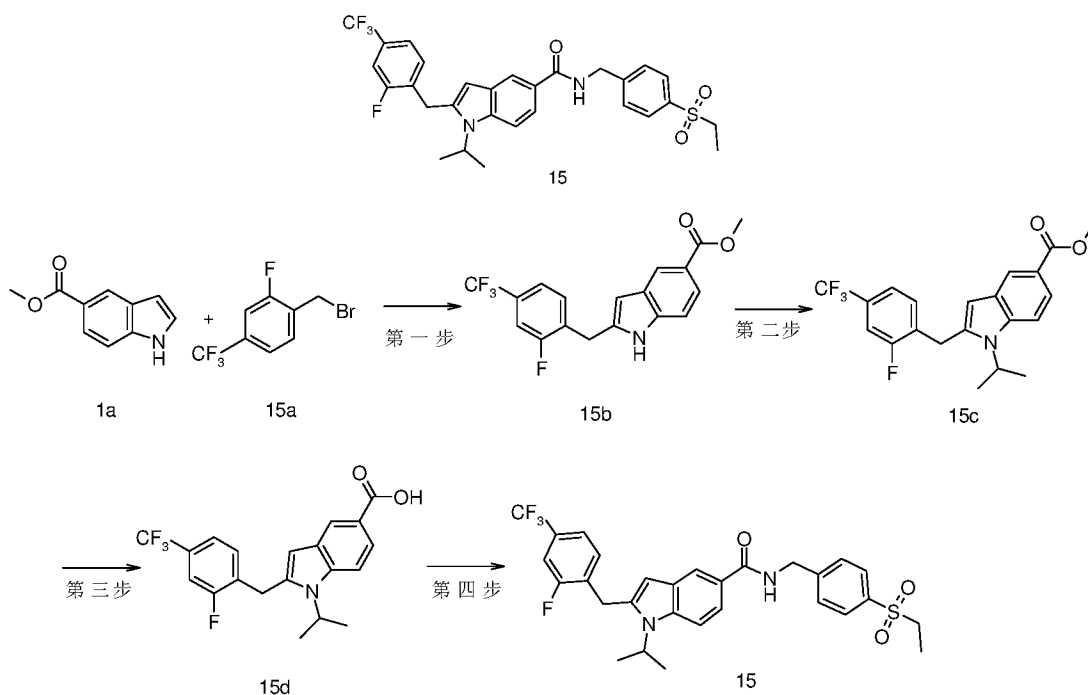
MS *m/z* (ESI): 543.9 [M+1];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.52-7.58 (m, 5H), 7.30 (d, 2H), 6.74 (t, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.78 (d, 2H), 4.47-4.50 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.10 (q, 2H), 1.47 (d, 6H), 1.27 (t, 3H)。

实施例 15

N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1-异丙基-1*H*-吡啶-5-甲酰胺

15



第一步

2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 **15b**

将 **1a** (200 mg, 1.14 mmol), 1-(溴甲基)-2-氟-4-三氟甲基苯 **15a** (322.8 mg, 1.26 mmol), 双乙腈二氯化钡(13 mg, 0.057 mmol), 降冰片烯(12 mg, 0.114 mmol), 碳酸氢钠(144 mg, 1.71 mmol)溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺中, 升至 70°C 搅拌反应 12 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 **B** 纯化所得残余物, 得标题产物 **15b** (104 mg, 浅黄色油状物), 产率: 25%。

第二步

2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1-异丙基-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 **15c**

10 将 **15b** (131 mg, 0.37 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺中, 加入氢化钠(30 mg, 0.75 mmol, 60% in oil), 2-溴丙烷(92 mg, 0.75 mmol), 50°C 搅拌反应 12 小时。反应液冷却至室温, 倒入水中, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 **B** 纯化所得残余物, 得到标题产物 **15c** (72 mg, 无色油状物), 产率:
15 49%。

第三步

2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1-异丙基-1*H*-吡啶-5-甲酸 **15d**

将 **15c** (72 mg, 0.183 mmol)溶于 3 mL 甲醇中, 加入 2 *M* 氢氧化钾溶液 1 mL, 升温至 70°C 搅拌反应 3 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 向残余物中加入水, 滴加浓盐酸至 pH 为 5-6, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **15d** (47 mg, 无色油状物), 产品不经纯化直接进行下一步反应。

第四步

N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1-异丙基-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **15**

25 将粗品 **15d** (47 mg, 0.12 mmol), (4-(乙磺酰基)苄基)甲胺(30 mg, 0.15 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(48 mg, 0.25 mmol), 1-羟基苯并三唑(34 mg, 0.25 mmol), 三乙胺(26 mg, 0.25 mmol)溶于二氯甲烷中, 搅拌反应 12 小时。将反应液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 **B** 纯化所得残余物, 得到标题产物 **15** (3.1 mg, 白色固体), 产率: 5%。

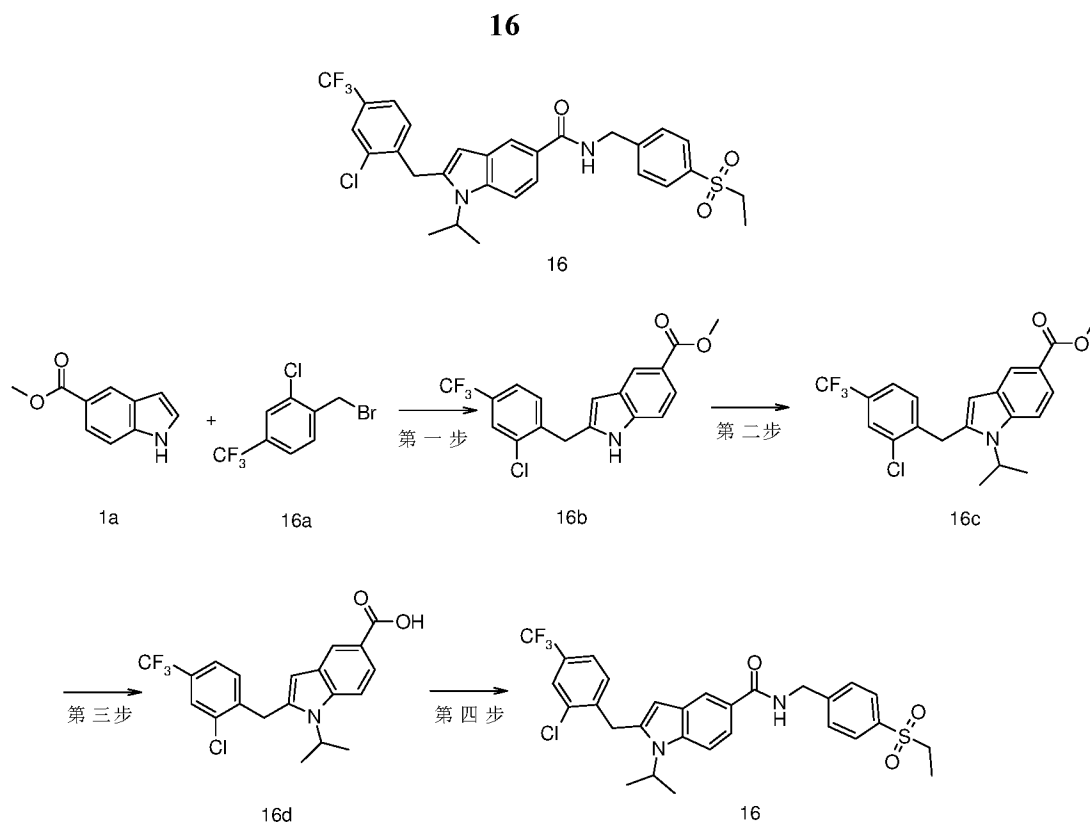
30 MS *m/z* (ESI): 561.5 [*M*+1];

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.57-7.61 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.69 (t, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.82 (d, 2H), 4.50-4.57 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.14 (q, 2H), 1.57 (d, 6H), 1.31 (t, 3H)。

35

实施例 16

2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-1*H*-吡啶-5-甲酰胺



5

第一步

2-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酸甲酯 **16b**

将 **1a** (200 mg, 1.14 mmol), 1-(溴甲基)-2-氯-4-三氟甲基苯 **16a** (328 mg, 1.2 mmol), 双乙腈二氯化钡(28 mg, 0.11 mmol), 降冰片烯(215 mg, 2.28 mmol), 碳酸氢钠(144 mg, 1.71 mmol)溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺中, 升至 70°C 搅拌反应 12 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得标题产物 **16b** (89 mg, 浅黄色油状物), 产率: 22%。

第二步

2-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-1-异丙基-1*H*-吲哚-5-甲酸甲酯 **16c**

将 **16b** (89 mg, 0.24 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺中, 加入氢化钠(20 mg, 0.48 mmol, 60% in oil), 2-溴丙烷(60 mg, 0.48 mmol), 50°C 搅拌反应 12 小时。反应液冷却至室温, 倒入水中, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品标题产物 **16c** (41 mg, 无色油状物), 产品不经纯化直接进行下一步反应。

第三步

20

2-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-1-异丙基-1*H*-吲哚-5-甲酸 **16d**

将粗品 **16c** (41 mg, 0.1 mmol)溶于 3 mL 甲醇中, 加入 2 *M* 氢氧化钾溶液 1 mL, 70°C 搅拌反应 12 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 向残余物中加入水, 滴加浓盐酸至 pH 为 5-6, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用水, 饱和氯化钠

溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗品标题产物 **16d** (34 mg, 无色油状物)，产品不经纯化直接进行下一步反应。

第四步

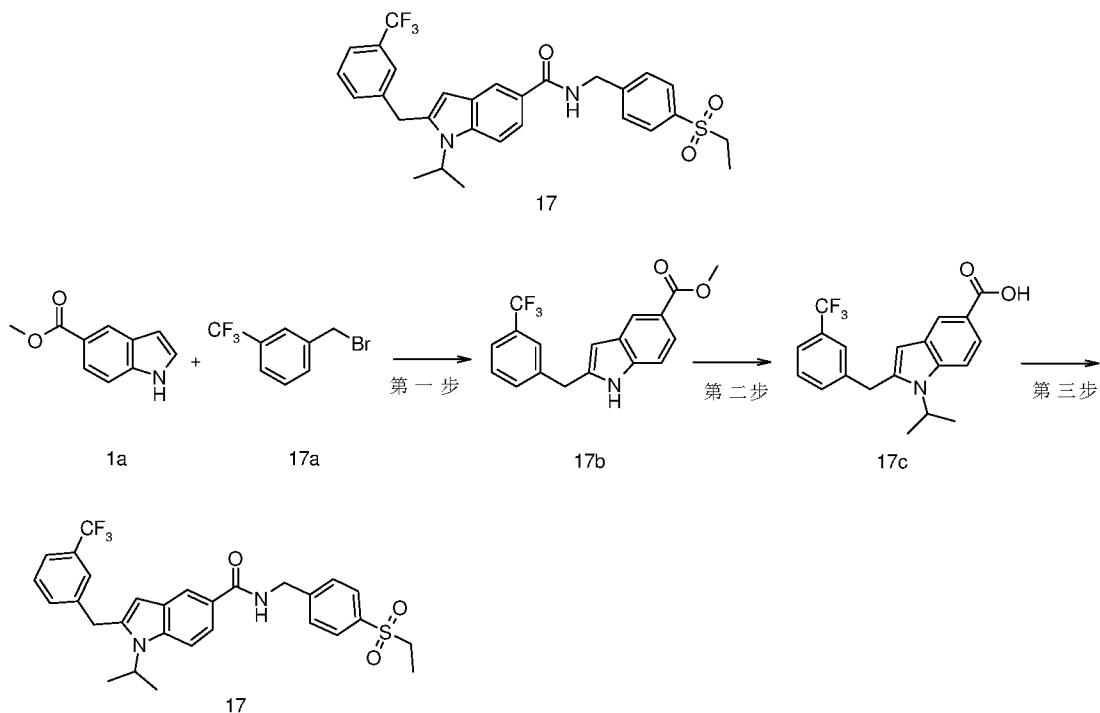
2-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **16**

5 将粗品 **16d** (34 mg, 0.086 mmol), (4-(乙磺酰基)苄基)甲胺(26 mg, 0.13 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(33 mg, 0.17 mmol), 1-羟基苯并三唑(23 mg, 0.17 mmol), 三乙胺(17.4 mg, 0.17 mmol)溶于二氯甲烷中, 搅拌反应 12 小时。减压浓缩用薄层色谱法以展开剂体系 **B** 纯化所得残余物, 得到标题产物 **16** (6.5 mg, 白色固体), 产率: 13%。

10 MS m/z (ESI): 576.9 [M-1]。

实施例 17

N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-2-(3-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **17**



第一步

2-(3-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 **17b**

20 将 **1a** (200 mg, 1.13 mmol), 1-(溴甲基)-3-三氟甲基苯 **17a** (286 mg, 1.2 mmol), 双乙腈二氯化钡(16 mg, 0.06 mmol), 降冰片烯(218 mg, 2.3 mmol), 碳酸氢钠(134 mg, 1.71 mmol)溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺中, 升至 70°C 搅拌反应 12 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 **B** 纯化所得残余物, 得标题产物 **17b** (134 mg, 浅黄色固体), 产率: 32%。

第二步

mg, 4.28 mmol)溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺中, 升至 70°C 搅拌反应 12 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 **18b** (520 mg, 浅黄色固体), 产率: 55%。

第二步

5 1-异丙基-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸 **18c**

将 **18b** (200 mg, 0.573 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺中, 加入氢化钠(46 mg, 0.15 mmol, 60% in oil), 2-溴丙烷(140.84 mg, 1.15 mmol), 于 70°C 搅拌反应 12 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 **18c** (92 mg, 浅黄色油状物), 产率: 41%。

第三步

10 *N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **18**

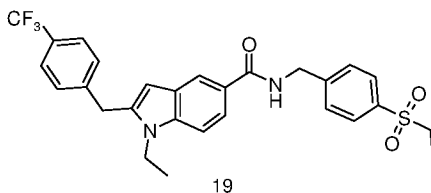
将 **18c** (30 mg, 0.08 mmol), 4-(乙磺酰基)苄胺(20 mg, 0.1 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(31 mg, 0.16 mmol), 1-羟基苯并三唑(21 mg, 0.16 mmol), 三乙胺(17 mg, 0.16 mmol)溶于二氯甲烷中, 搅拌反应 12 小时。减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 **18** (13 mg, 白色固体), 产率: 29%。

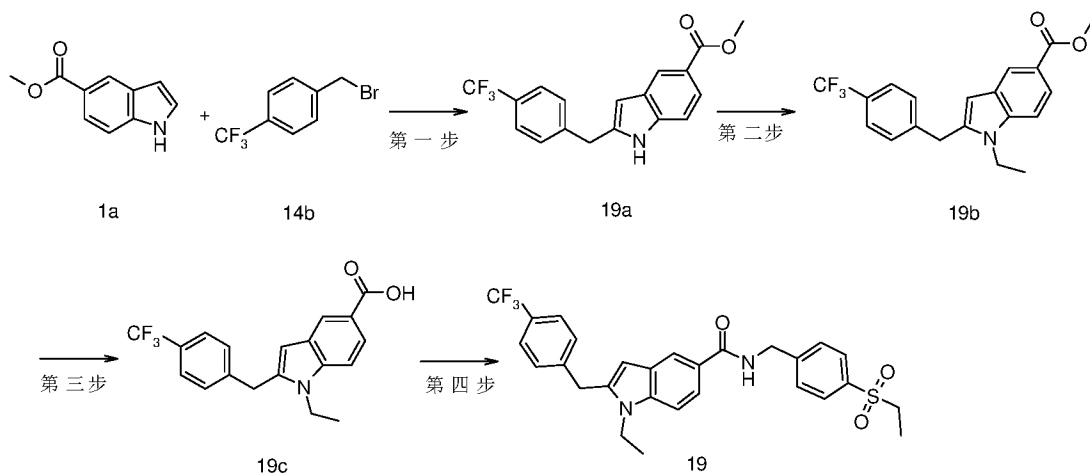
MS *m/z* (ESI): 559.5 [M+1];

¹HNMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.50-7.57 (m, 3H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.78 (d, 2H), 4.45-4.53 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.10-4.16 (m, 1H), 3.10 (q, 2H), 1.47 (d, 6H), 1.27 (t, 3H)。

实施例 19

1-乙基-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **19**





第一步

2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酸甲酯 **19a**

5 将 **1a** (1 g, 5.71 mmol), **14b** (1.43 g, 5.99 mmol), 双乙腈二氯化钨(150 mg, 0.571 mmol), 降冰片烯(1.1 g, 11.42 mmol), 碳酸氢钠(0.63 g, 7.42 mmol)溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺中, 升至 70°C 搅拌反应 16 小时。反应液冷却至室温, 加入 100 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(100 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(100 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得粗品标题产物 **19a** (1.5 g, 黄色固体),
10 产品不经纯化直接进行下一步反应。

第二步

1-乙基-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酸甲酯 **19b**

将粗品 **19a** (0.2 g, 0.6 mmol)溶于 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 加入氢化钠(48 mg, 1.2 mmol, 60% in oil), 于 0°C 搅拌反应 1 小时, 加入碘乙烷(0.19 g, 1.2 mmol),
15 升温至 50°C 搅拌反应 15 小时。反应液冷却至室温, 加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **19b** (63 mg, 黄色固体), 产品不经纯化直接进行下一步反应。

第三步

1-乙基-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酸 **19c**

20 将粗品 **19b** (63 mg, 0.74 mmol)溶于 11 mL 甲醇和水(V:V=10:1)的混合溶剂中, 加入氢氧化钠(35 mg, 0.872 mmol), 60°C 搅拌反应 16 小时。反应液冷却至室温, 滴加 2*M* 盐酸至 pH 为 3-4, 减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **19c** (40 g, 白色固体), 产率: 67%。

25

第四步

1-乙基-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酰胺 **19**

将 **19c** (10 mg, 0.029 mmol), (4-(乙磺酰基)苄基)甲胺(11.6 mg, 0.058 mmol),

2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(16 mg, 0.044 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺(18.7 mg, 0.044 mmol)溶于 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 搅拌反应 16 小时。向反应液加入 50 mL 水, 用二氯甲烷萃取(30 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(60 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 **19** (8 mg, 白色固体), 产率: 40%。

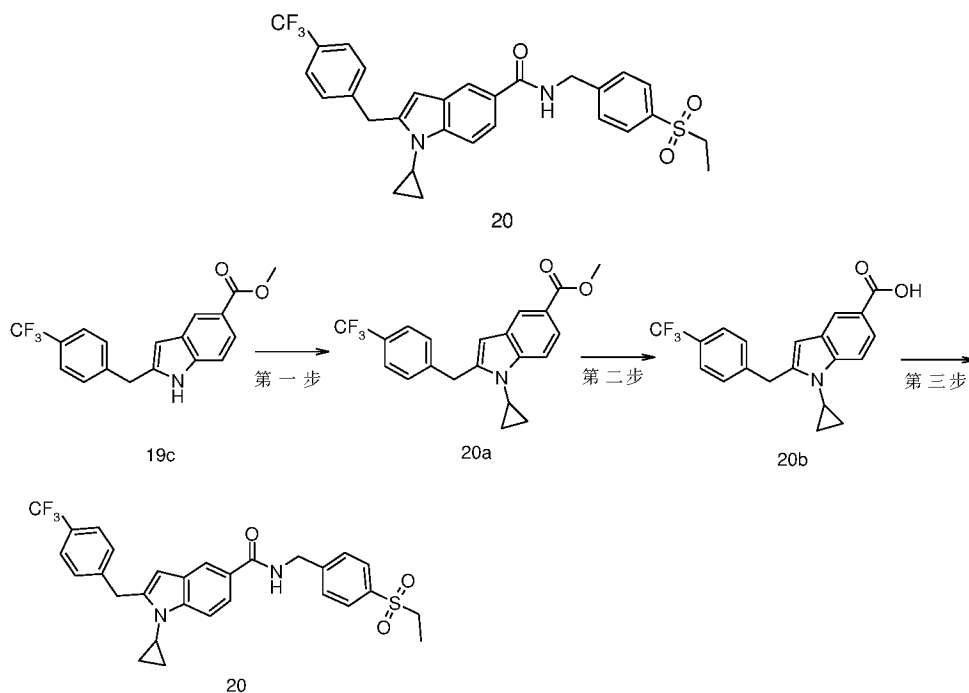
MS *m/z* (ESI): 529.5 [M+1];

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.56-7.60 (m, 4H), 7.32-7.35 (m, 3H), 6.64 (t, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.80 (d, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.08 (q, 2H), 3.11 (q, 2H), 1.29 (t, 3H), 1.21 (t, 3H)。

10

实施例 20

1-环丙基-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **20**



15

第一步

1-环丙基-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 **20a**

将 **19c** (75 mg, 0.22 mmol)溶于 1,2-二氯乙烷中, 分别加入环丙基硼酸(39 mg, 0.45 mmol), 一水合醋酸铜(45 mg, 0.22 mmol), 2,2'-联吡啶(35 mg, 0.22 mmol)和碳酸钠(36 mg, 0.34 mmol), 升温至 70℃搅拌反应 24 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 向所得残余物中加入水, 用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 **20a** (60 mg, 黄色固体), 产率: 71%。

第二步

1-环丙基-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸 **20b**

将 **20a** (80 mg, 0.21 mmol) 溶于 8 mL 甲醇和四氢呋喃(V:V=1:1) 混合溶剂中, 加入 4 M 氢氧化钠溶液 2 mL, 60°C 搅拌反应 2 小时。反应液冷却至室温, 滴加浓盐酸至 pH 为 5-6, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **20b** (60 mg, 淡黄色油固体), 产品不经纯化直接进行下一步反应。

第三步

1-环丙基-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酰胺 **20**

将粗品 **20b** (60 mg, 0.17 mmol), (4-(乙磺酰基)苄基)甲胺(50 mg, 0.25 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(48 mg, 0.25 mmol), 1-羟基苯并三唑(34 mg, 0.25 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺(65 mg, 0.50 mmol) 溶于二氯甲烷中, 搅拌反应 12 小时。加入水, 用二氯甲烷和甲醇(V:V=8:1) 混合溶剂萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **20** (20 mg, 白色固体), 产率: 21%。

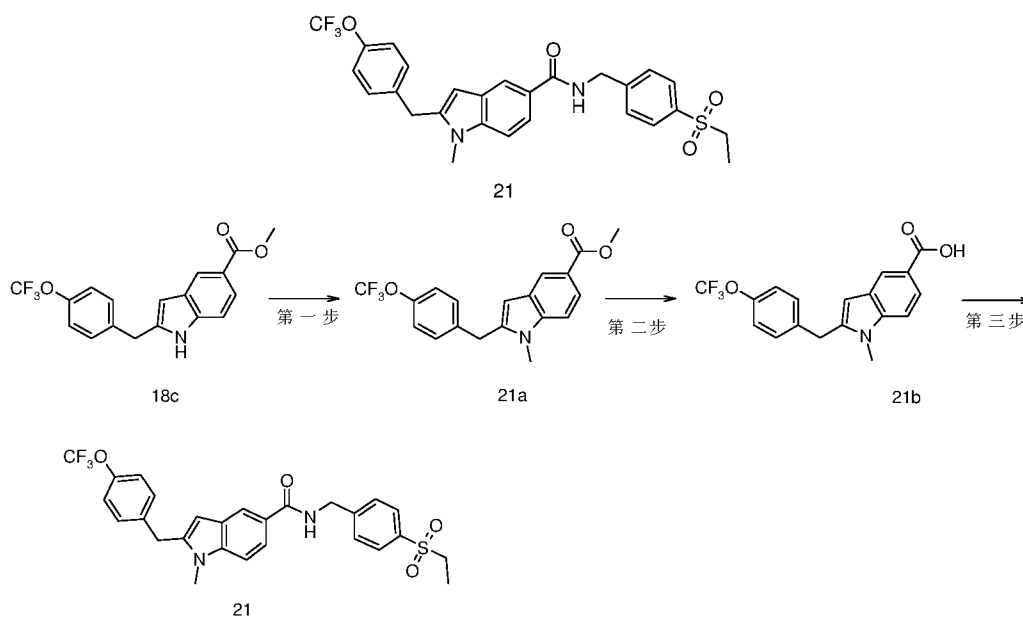
MS m/z (ESI): 541.4[M+1];

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.03 (t, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.70 (d, 3H), 7.58 (t, 2.5H), 7.52 (t, 2.5H), 6.24 (s, 1H), 4.58 (d, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.25 (q, 2H), 2.94-2.99 (m, 1H), 1.12-1.17 (m, 2H), 1.08 (t, 3H), 0.97-1.01 (m, 2H)。

20

实施例 21

N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酰胺 **21**



第一步

25

2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1-甲基-1*H*-吲哚-5-甲酸甲酯 **21a**

将 **18c** (50 mg, 0.14 mmol) 溶于 5 mL 四氢呋喃中, 加入氢化钠(12 mg, 0.28

mmol, 60% in oil), 搅拌反应 5 分钟, 加入碘甲烷(30.5 mg, 0.21 mmol), 搅拌反应 30 分钟。反应液加入水中, 用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并有机相, 用水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **21a** (28 mg, 浅黄色油状物), 产品不经纯化直接进行下一步反应。

5

第二步

1-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸 **21b**

将粗品 **21a** (28 mg, 0.07 mmol) 溶于 3 mL 甲醇中, 加入 2 *M* 氢氧化钾溶液 1 mL, 70°C 搅拌反应 2 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 向所得残余物中加入水, 用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并有机相, 用水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **21b** (22 mg, 浅黄色油状物), 产品不经纯化直接进行下一步反应。

10

第三步

N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **21**

将粗品 **21b** (22 mg, 0.063 mmol), (4-(乙磺酰基)苄基)甲胺(25.1 mg, 0.126 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(24 mg, 0.126 mmol), 1-羟基苯并三唑(17 mg, 0.126 mmol), 三乙胺(13 mg, 0.126 mmol) 溶于二氯甲烷中, 搅拌反应 12 小时。将反应液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 **21** (12 mg, 浅黄色固体), 产率: 36%。

15

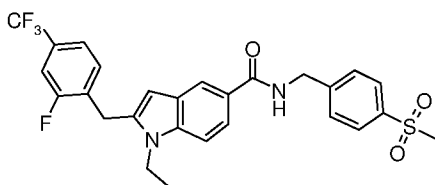
MS *m/z* (ESI): 530.9 [M+1];

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.16-7.23 (m, 4H), 6.72 (t, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.78 (d, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.10 (q, 2H), 1.27 (t, 3H)。

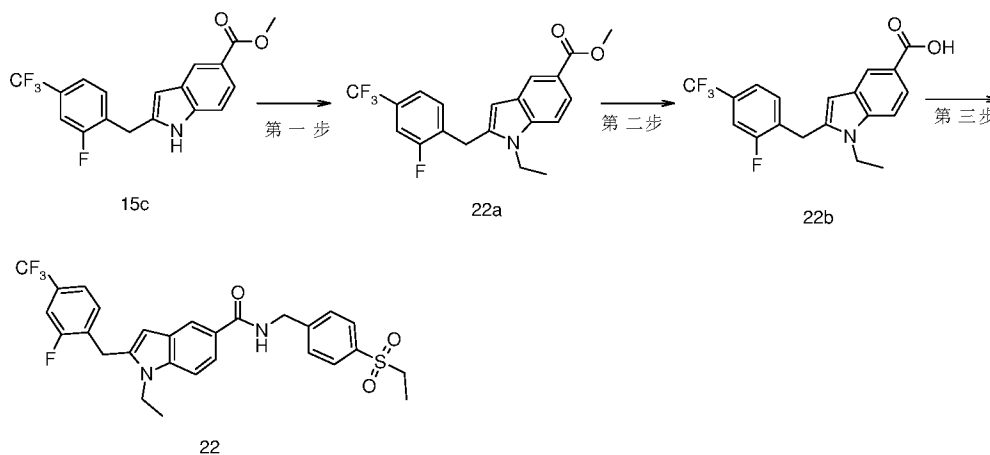
20

实施例 22

25 1-乙基-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **22**



22



第一步

1-乙基-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酸甲酯 **22a**

将 **15c** (50 mg, 0.14 mmol)溶于 5 mL 四氢呋喃中, 加入氢氧化钠(12 mg, 0.28 mmol, 60% in oil), 碘乙烷(33.3 mg, 0.21 mmol), 50°C 搅拌反应 2 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 得到粗品标题产物 **22a** (28 mg, 浅黄色油状物), 产品不经纯化直接进行下一步反应。

第二步

1-乙基-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酸 **22b**

10 将粗品 **22a** (28 mg, 0.07 mmol)溶于 3 mL 甲醇中, 加入 2 M 氢氧化钾溶液 1 mL, 升温至回流搅拌反应 2 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 向残余物中加入水, 滴加浓盐酸至 pH 为 5-6, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **22b** (24 mg, 浅黄色油状物), 产品不经纯化直接进行下一步反应。

15

第三步

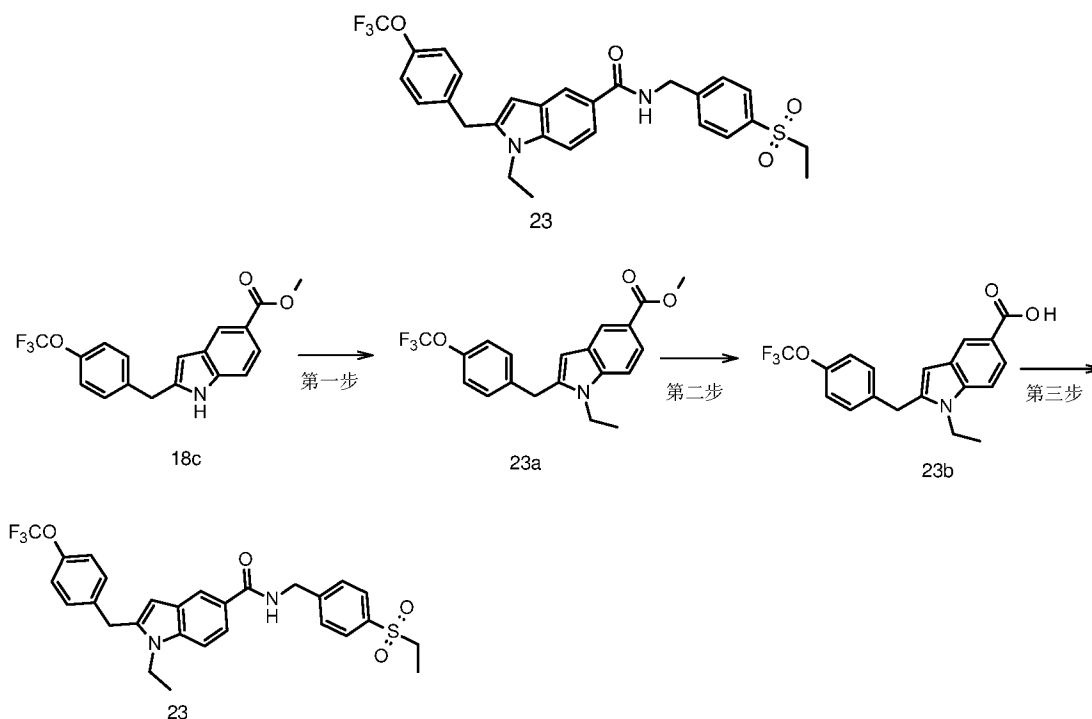
1-乙基-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酰胺 **22**

20 将粗品 **22b** (24 mg, 0.066 mmol), (4-(乙磺酰基)苄基)甲胺(26.2mg, 0.131 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(26 mg, 0.131 mmol), 1-羟基苯并三唑(18 mg, 0.131 mmol), 三乙胺(13.3 mg, 0.131 mmol)溶于二氯甲烷中, 搅拌反应 12 小时。反应液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 **22** (7 mg, 浅黄色固体), 产率: 21%。

MS m/z (ESI): 547.9 [M+1]。

实施例 23

1-乙基-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酰胺 **23**



第一步

1-乙基-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酸甲酯 **23a**

5 将 **18c** (50 mg, 0.14 mmol)溶于 5 mL 四氢呋喃中, 加入氢氧化钠(12 mg, 0.28 mmol, 60% in oil), 碘乙烷(33.5 mg, 0.21 mmol), 搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **23a** (29 mg, 浅黄色油状物), 产品不经纯化直接进行下一步反应。

第二步

10 1-乙基-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酸 **23b**

将粗品 **23a** (26 mg, 0.07 mmol)溶于 3 mL 甲醇中, 加入 2 M 氢氧化钾溶液 1 mL, 升温至回流搅拌反应 2 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 向所得残余物中加入水, 用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并有机相, 用水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **23b** (21 mg, 浅黄色油状物), 产品不经纯化直接进行下一步反应。

第三步

1-乙基-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酰胺 **23**

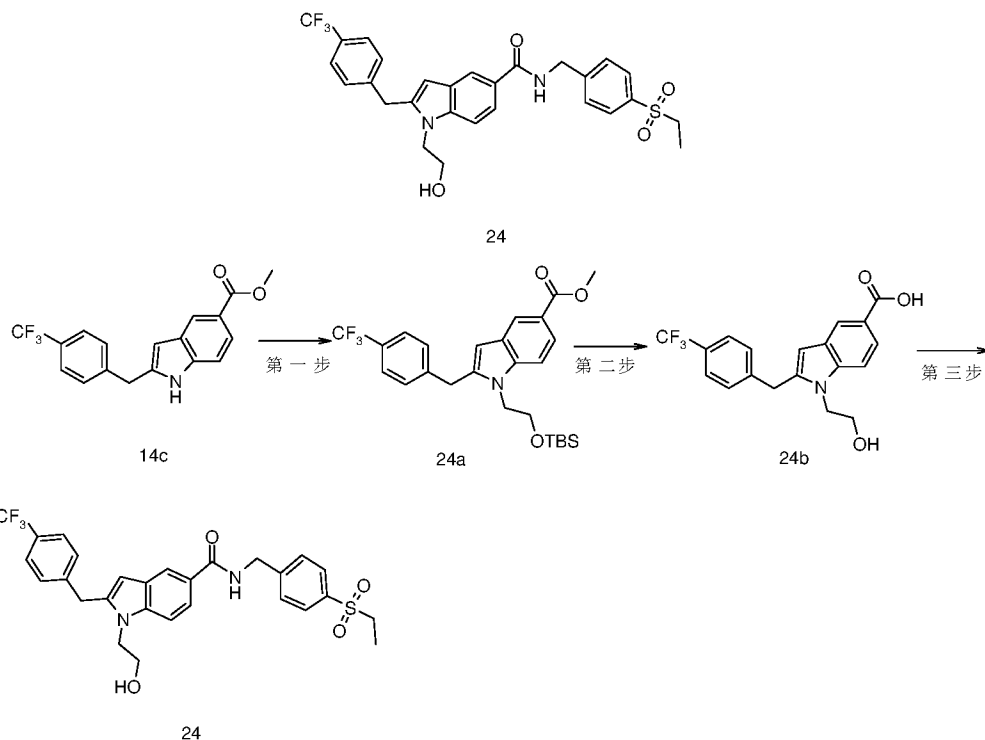
20 将粗品 **23b** (21 mg, 0.057 mmol), (4-(乙磺酰基)苄基)甲胺(23 mg, 0.115 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(22 mg, 0.115 mmol), 1-羟基苯并三唑(15 mg, 0.115 mmol), 三乙胺(12 mg, 0.115 mmol)溶于二氯甲烷中, 搅拌反应 12 小时。将反应液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 **23** (8 mg, 浅黄色固体), 产率: 25%。

MS *m/z* (ESI): 545.9 [M+1].

实施例 24

N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-(2-羟乙基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺

24



5

第一步

1-(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)乙基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 **24a**

将 **14c** (60 mg, 0.18 mmol), 碳酸铯(117 mg, 0.36 mmol), (2-溴乙氧基)-叔丁基二甲基硅烷(86 mg, 0.36 mmol)和催化量的碘化钾溶于 3 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 80°C微波反应 1 小时。反应液冷却至室温, 加入 60 mL 乙酸乙酯, 用水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 **24a** (38 mg, 粘稠状物), 产率: 43%。

第二步

1-(2-羟乙基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸 **24b**

将 **24a** (38 mg, 0.077 mmol)溶于 6 mL 甲醇中, 加入 2 M 氢氧化钠溶液 1.1 mL, 65°C搅拌反应 12 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩去除大部分溶剂, 加入 5 mL 四氢呋喃, 0°C下滴加 1M 盐酸至 pH 为 4, 减压浓缩得到粗品标题产物 **24b** (14 mg, 粉色固体), 产品不经纯化直接进行下一步反应。

20

第三步

N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-(2-羟乙基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **24**

将粗品 **24b** (14 mg, 0.038 mmol), (4-(乙磺酰基)苄基)甲胺(10 mg, 0.046 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(11 mg, 0.057 mmol), 1-羟基苯并三唑(8 mg, 0.057 mmol), 三乙胺(19 mg, 0.19 mmol)溶于二氯甲烷中, 搅拌反应 12 小

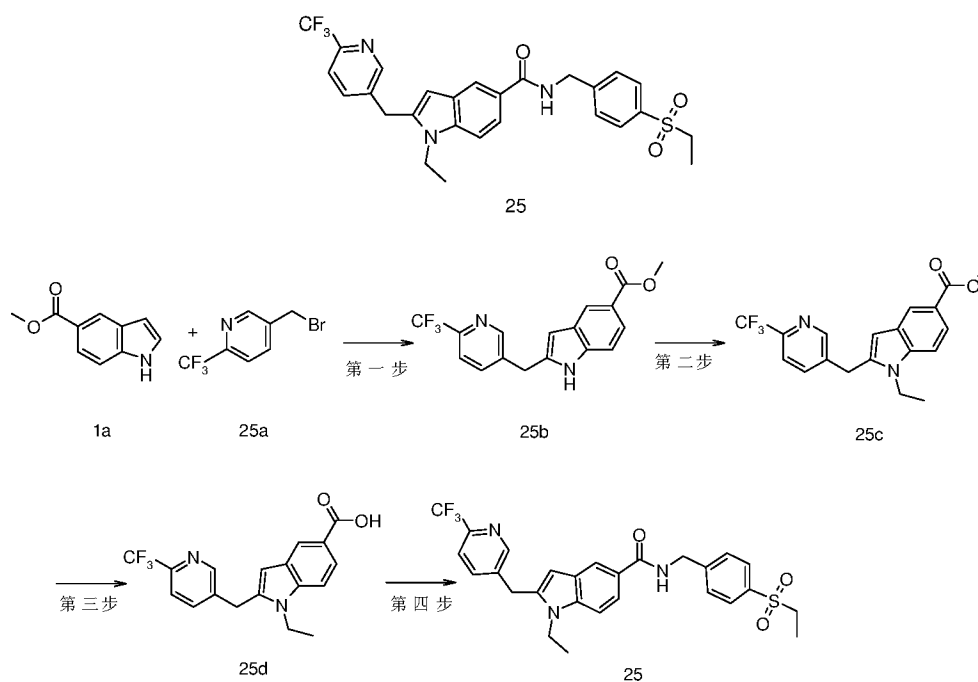
时。加入 40 mL 乙酸乙酯，用水(20 mL)，饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用薄层色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物 **24** (9 mg，白色固体)，产率：43%。

MS m/z (ESI): 545.5 [M+1];

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.50-7.53(m, 4H), 7.32-7.34 (m, 3H), 6.74 (brs, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.77 (d, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.10 (q, 2H), 1.27 (t, 3H)。

实施例 25

10 1-乙基-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1*H*-吡咯-5-甲酰胺
胺 **25**



第一步

15 2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1*H*-吡咯-5-甲酸甲酯 **25b**

将 **1a** (300 mg, 1.71 mmol)，5-(溴甲基)-2-(三氟甲基)吡啶 **25a** (431.58 mg, 1.8 mmol)，双乙腈二氯化钡(44.43 mg, 0.17 mmol)，降冰片烯(322.48 mg, 3.42 mmol)，碳酸氢钠(281.71 mg, 3.42 mmol)溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺中，升至 70°C 搅拌反应 12 小时。反应液冷却至室温，减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得标题产物 **25b** (480 mg，浅黄色固体)，产率：84%。

第二步

1-乙基 2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1*H*-吡咯-5-甲酸甲酯 **25c**

将 **25b** (50 mg, 2.149 mmol)溶于 5 mL 乙腈中，加入碘乙烷(116.64 mg, 0.748 mmol)和碳酸钾(41.34 mg, 0.3 mmol)，50°C 搅拌反应 12 小时。反应液冷却至室温，

过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得标题产物 **25c** (36 mg, 浅黄色固体)，产率：66%。

第三步

1-乙基 2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酸 **25d**

5 将 **25c** (36 mg, 0.1 mmol)溶于 3 mL 甲醇中，加入 2 M 氢氧化钠溶液 1 mL，70℃搅拌反应 2 小时。反应液冷却至室温，减压浓缩，向所得残余物中加入水，滴加浓盐酸至 pH 为 4-5，用乙酸乙酯萃取(30 mL×3)，合并有机相，用水，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗品标题产物 **25d** (27 mg, 浅黄色油状物)，产品不经纯化直接进行下一步反应。

10

第四步

1-乙基-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **25**

15 将粗品 **25d** (27 mg, 0.077 mmol)，(4-(乙磺酰基)苄基)甲胺(23.17 mg, 0.116 mmol)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(29.7 mg, 0.155 mmol)，1-羟基苯并三唑(21 mg, 0.155 mmol)，三乙胺(15.69 mg, 0.155 mmol)溶于二氯甲烷中，搅拌反应 12 小时。将反应液减压浓缩，用薄层色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物 **25** (22 mg, 浅黄色固体)，产率：54%。

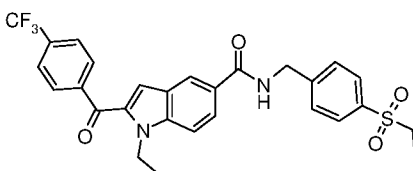
MS m/z (ESI): 530.3 [M+1];

20 ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.64-7.72 (m, 3H), 7.57 (d, 2H), 7.35 (d, 1H), 6.64 (t, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.79 (d, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.11 (q, 2H), 3.11 (q, 2H), 1.26-1.30 (m, 6H)。

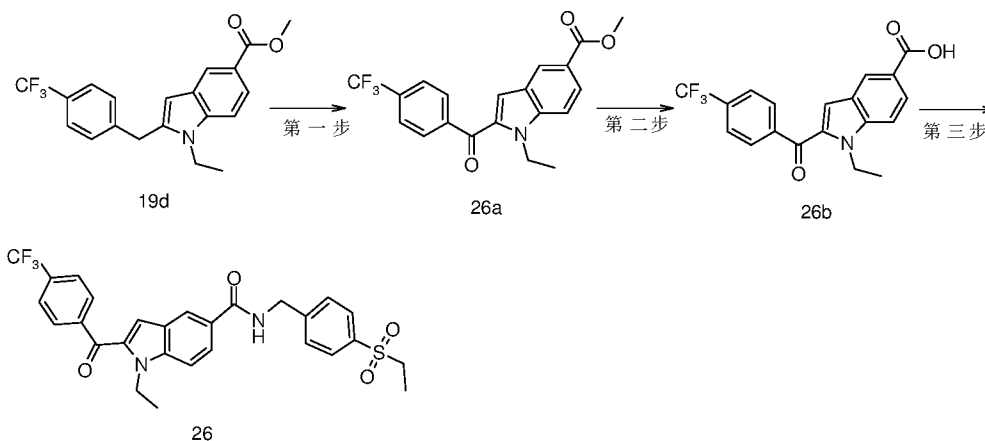
实施例 26

1-乙基-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-(三氟甲基)苯甲酰基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **26**

25



26



第一步

1-乙基-2-(4-(三氟甲基)苯甲酰基)-1*H*-吲哚-5-甲酸甲酯 **26a**

将 **19d** (180 mg, 0.5 mmol) 溶于 20 mL 1,4-二氧六环中, 加入二氧化锰 (2.18 g, 25 mmol), 100°C 搅拌反应 12 小时, 补加二氧化锰 (2.18 g, 25 mmol), 100°C 搅拌反应 36 小时。反应液冷却至室温, 硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 **26a** (50 mg, 白色固体), 产率: 27%。

第二步

1-乙基-2-(4-(三氟甲基)苯甲酰基)-1*H*-吲哚-5-甲酸 **26b**

将 **26a** (15 mg, 0.04 mmol) 溶于 5 mL 甲醇中, 加入 1 M 氢氧化钠溶液 0.6 mL, 60°C 搅拌反应 12 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩除去甲醇, 向所得残余物中加入 2 mL 四氢呋喃, 滴加 1 M 盐酸至 pH 为 4-5, 减压浓缩, 得到粗品标题产物 **26b** (14 mg, 白色固体), 产品不经纯化直接进行下一步反应。

第三步

1-乙基-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-(三氟甲基)苯甲酰基)-1*H*-吲哚-5-甲酰胺 **26**

将粗品 **26b** (14 mg, 0.04 mmol), (4-(乙磺酰基)苄基)甲胺 (10 mg, 0.048 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (14 mg, 0.072 mmol), 1-羟基苯并三唑 (10 mg, 0.072 mmol), 三乙胺 (16 mg, 0.16 mmol) 溶于二氯甲烷中, 搅拌反应 12 小时。加入 20 mL 乙酸乙酯, 用水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 **26** (16 mg, 浅黄色固体), 产率: 73%。

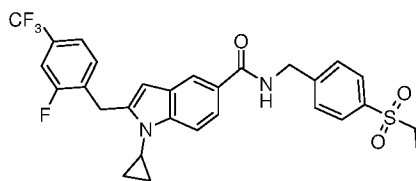
MS m/z (ESI): 543.3 [M+1];

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.86-7.91 (m, 3H), 7.79-7.81 (d, 2H), 7.58-7.53 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.67-6.69 (m, 1H), 4.80 (d, 2H), 4.67 (q, 2H), 3.11 (q, 2H), 1.51 (t, 3H), 1.29 (t, 3H)。

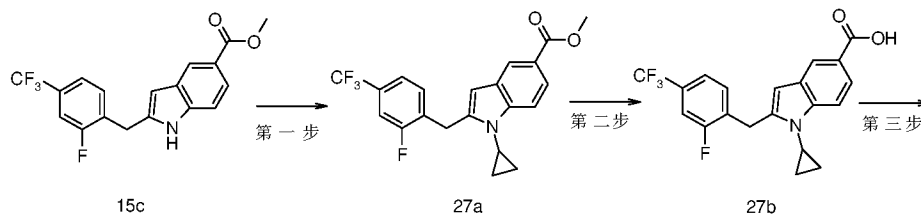
实施例 27

1-环丙基-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酰胺

27



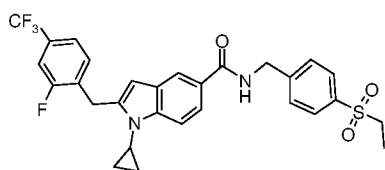
27



15c

27a

27b



27

5

第一步

1-环丙基-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酸甲酯 **27a**

将 **15c** (150 mg, 0.427 mmol)溶于 1,2-二氯乙烷中,分别加入环丙基硼酸(183.39 mg, 2.13 mmol), 一水合醋酸铜(15.51 mg, 0.085 mmol), 2,2'-联吡啶(133.38 mg, 0.854 mmol)和碳酸钠(90.51 mg, 0.853 mmol), 升温至 70℃搅拌反应 12 小时。反应液冷却至室温, 加入二氯甲烷, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 **27a** (96 mg, 无色油状物), 产率: 57%。

10

第二步

1-环丙基-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酸 **27b**

将 **27a** (96 mg, 0.254 mmol)溶于 4 mL 甲醇和水(V:V=1:1)的混合溶剂中, 加入氢氧化锂(13 mg, 0.508 mmol), 升温至 70℃搅拌反应 2 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 向所得残余物中加入水, 滴加浓盐酸至 pH 为 4-5, 用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并有机相, 用水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **27b** (31 mg, 浅黄色油状物), 产品不经纯化直接进行下一步反应。

15

20

第三步

1-环丙基-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酰胺

27

将粗品 **27b** (31 mg, 0.082 mmol), (4-(乙磺酰基)苄基)甲胺(19.6 mg, 0.099 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(31.5 mg, 0.164 mmol), 1-羟基

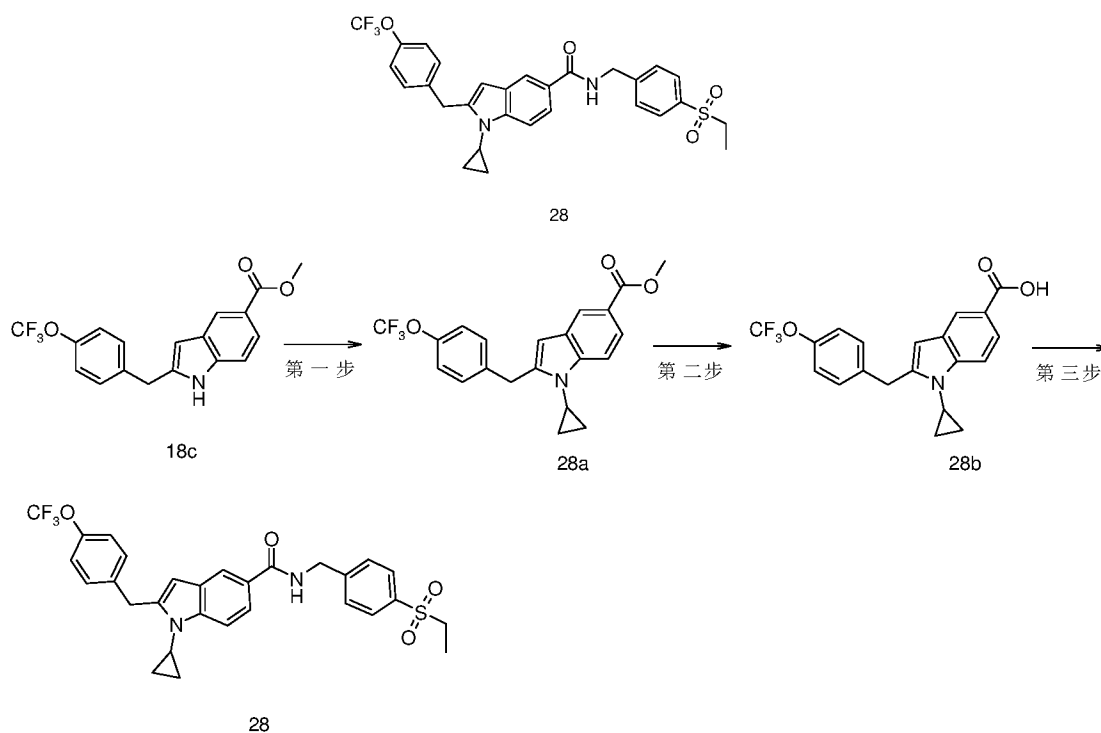
苯并三唑(22.2 mg, 0.164 mmol), 三乙胺(16.6 mg, 0.164 mmol)溶于二氯甲烷中, 搅拌反应 12 小时。将反应液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 **27** (13 mg, 白色固体), 产率: 28%。

MS m/z (ESI): 559.4 [M+1];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.56-7.62 (m, 3H), 7.40 (t, 2H), 7.28 (t, 1H), 6.79 (t, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.81 (d, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.13 (q, 2H), 3.02-3.07 (m, 1H), 1.30 (t, 3H), 1.20-1.25 (m, 2H), 1.07-1.11 (m, 2H)。

实施例 28

10 1-环丙基-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1H-吡啶-5-甲酰胺 **28**



第一步

15 1-环丙基-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1H-吡啶-5-甲酸甲酯 **28a**

将 **18c** (100 mg, 0.286 mmol)溶于二氯甲烷中, 分别加入环丙基硼酸(126.12 mg, 1.43 mmol), 醋酸铜(10.4 mg, 0.057 mmol), 2,2'-联吡啶(223.5 mg, 1.43 mmol)和碳酸钠(60.7 mg, 1.572 mmol), 升温至 70℃搅拌反应 12 小时。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 **28a** (71 mg, 浅黄色油状物), 产率: 64%。

第二步

1-环丙基-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1H-吡啶-5-甲酸 **28b**

将 **28a** (71 mg, 0.182 mmol)溶于 3 mL 甲醇中, 加入 3 mL 水, 加入氢氧化钾 (35.5 mg, 0.91 mmol), 室温搅拌反应 12 小时。将反应液减压浓缩, 向所得残余物

中加入水，滴加浓盐酸至 pH 为 5-6，用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合并有机相，用水，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到粗品标题产物 **28b** (56 mg，白色固体)，产品不经纯化直接进行下一步反应。

第三步

5 1-环丙基-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **28**

将粗品 **28b** (56 mg, 0.149 mmol)，(4-(乙磺酰基)苄基)甲胺(44.6 mg, 0.223 mmol)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(57.2 mg, 0.298 mmol)，1-羟基苯并三唑(40.3 mg, 0.298 mmol)，三乙胺(30.2 mg, 0.298 mmol)溶于二氯甲烷中，搅拌反应 12 小时。将反应液减压浓缩，用薄层色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物 **28** (36 mg，白色固体)，产率：43%。

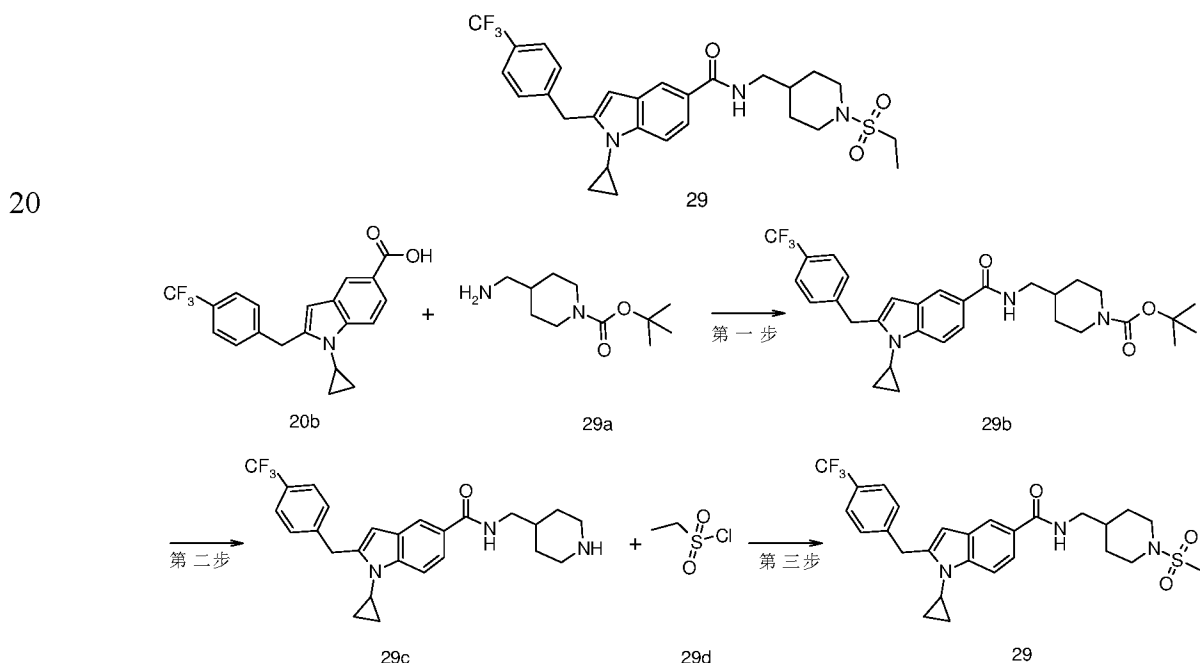
MS m/z (ESI): 557.3 [M+1];

¹HNMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.56 (d, 3H), 7.25 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 6.64 (t, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.79 (d, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.10 (q, 2H), 2.92-2.96 (m, 1H), 1.28 (t, 3H), 1.13-1.17 (m, 2H), 1.02-1.06 (m, 2H)。

15

实施例 29

1-环丙基-*N*-((1-(乙磺酰基)哌啶-4-基)甲基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **29**



第一步

4-((1-环丙基-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 **29b**

25 将 **20b** (23 mg, 0.064 mmol)，4-(氨基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 **29a** (21 mg, 0.096

mmol, 采用公知的方法“*Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2002, 10(5), 1347-1359”制备而得), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(18 mg, 0.096 mmol), 1-羟基苯并三唑(13 mg, 0.096 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(42 mg, 0.32 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺中, 搅拌反应 12 小时。向反应液中加入水, 再用二氯甲烷和甲醇混合溶剂(V:V=8:1)萃取(20 mL×3), 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **29b** (35.0 mg, 产率: 98%)。

MS m/z (ESI): 554.2[M-1];

第二步

10 1-环丙基-*N*-(哌啶-4-基甲基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **29c**

将 **29b** (350 mg, 0.063 mmol)溶于 5 mL 二氯甲烷中, 再向反应液中加入 1 mL 三氟乙酸, 搅拌反应 1 小时, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠至中性, 再用二氯甲烷和甲醇混合溶剂(V:V=8:1)萃取(20 mL×3), 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得粗品标题产物 **29c** (25 mg), 产品不经纯化直接用于

15 下一步反应。

MS m/z (ESI): 456.3 [M+1];

第三步

1-环丙基-*N*-((1-(乙磺酰基)哌啶-4-基)甲基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **29**

20 依次将粗品 **29c** (25 mg, 0.055 mmol), 三乙胺(8.5 mg, 0.082 mmol)和乙磺酰氯 **29d** (8 mg, 0.066 mmol, 采用公知的方法“*Journal of Organic Chemistry*, 2007, 72(15), 5847-5850”制备而得)溶于 5 mL 二氯甲烷中, 搅拌反应 3 小时。加入饱和碳酸氢钠溶液, 用二氯甲烷和甲醇(V:V=8:1)混合溶剂萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法

25 以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **29** (27 mg, 产率: 90%)。

MS m/z (ESI): 548.5 [M+1]

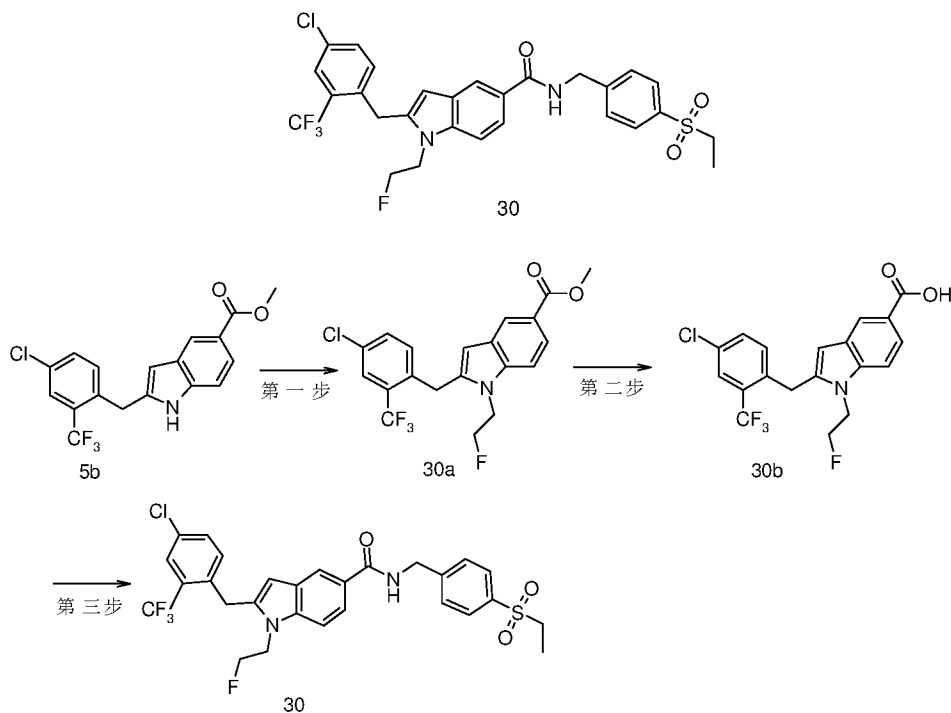
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.39 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.66-7.71 (m, 2H), 7.63-7.64 (d, 1H), 7.48-7.51 (m, 3H), 6.22 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.58 (d, 2H), 3.17 (t, 2H), 3.01 (q, 2H), 2.90-2.98 (m, 1H), 2.75 (t, 2H), 1.73 (m, 3H), 1.12-1.33 (m, 7H),

30 0.98 (t, 2H)。

实施例 30

2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-(2-氟乙基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺

30



第一步

2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)-1-(2-氟乙基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 **30a**

- 5 将 **5b** (1 g, 2.72 mmol)溶于 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 再加入 1-溴-2-氟乙烷 (345.23 mg, 2.72 mmol)和碳酸铯(1782.95 mg, 5.44 mmol), 100°C条件下, 微波反应 1 小时。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 C 纯化所得残余物, 得到标题产物 **30a** (300 mg, 产率: 23.97%)。
MS *m/z* (ESI): 412.1 [M-1]

10

第二步

2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)-1-(2-氟乙基)-1*H*-吡啶-5-甲酸 **30b**

- 将 **30a** (2 g, 4.83 mmol)溶于 110 mL 乙醇和水混合溶液中(V:V=3:8), 加入氢氧化钠(580 mg, 14.5 mmol), 80°C条件下, 反应 1 小时。反应液减压浓缩, 加入 30 mL 水, 滴加 1 M 盐酸至 pH 为 2, 用乙酸乙酯萃取(30 mL×2), 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得粗品标题产物 **30b** (1500 mg), 产物不经纯化直接用于下一步反应。

MS *m/z* (ESI): 400.4 [M-1]

第三步

2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-(2-氟乙基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **30**

20

- 将粗品 **30b** (1.5 g, 3.75 mmol), (4-(乙磺酰基)苄基)甲胺(44.6 mg, 0.223 mmol), 2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(2138.73 mg, 5.63 mmol), 三乙胺(1136.9 mg, 11.26 mmol)溶于 30 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 搅拌反应 12 小时。反应液中加入 50 mL 水, 乙酸乙酯萃取(50 mL×2), 合并有机相, 有机相用饱和氯

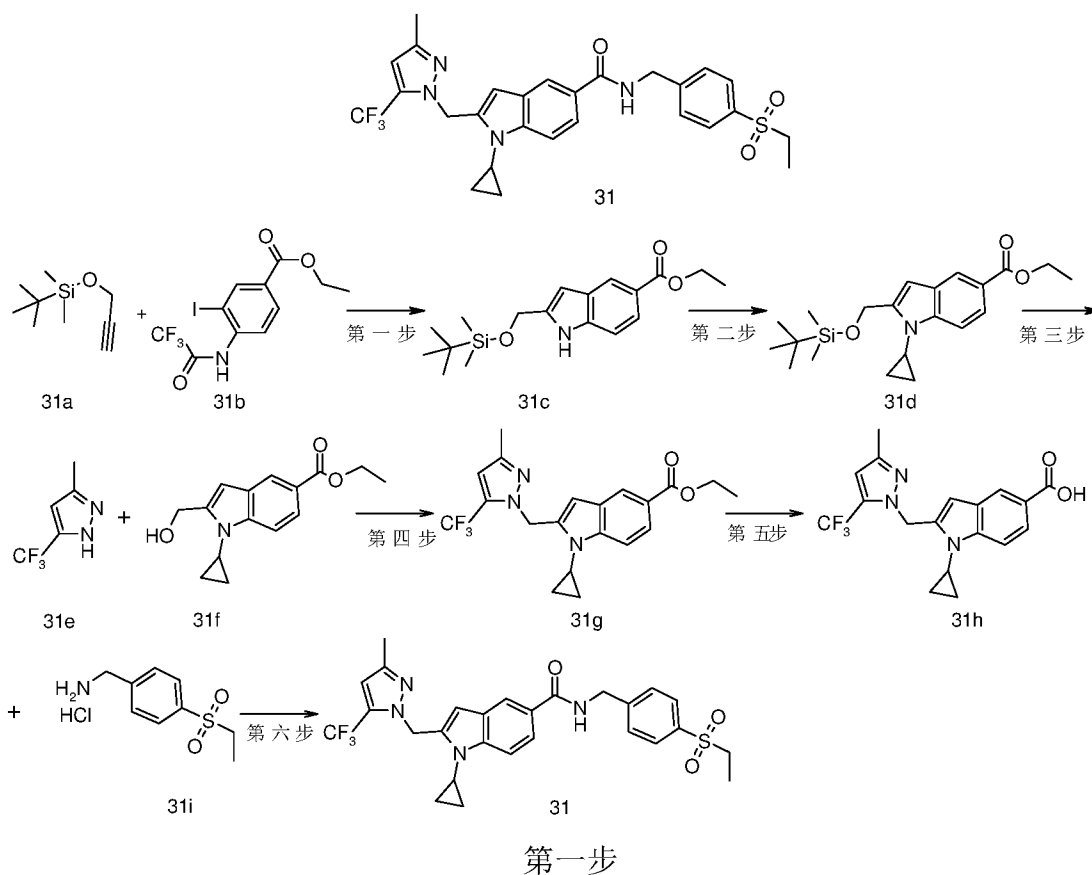
化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用高效液相色谱法纯化所得残余物，得到标题产物 **30** (1100 mg, 产率: 49.45%)。

MS m/z (ESI): 579.1 [M-1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.98-9.01 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.82-7.86 (m, 3H),
5 7.69-7.73 (m, 2H), 7.53-7.57 (m, 3H), 7.31-7.33 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.71-4.72 (m,
1H), 4.57-4.61 (m, 3H), 4.44-4.52 (m, 2H), 4.33(s, 2H), 3.22-3.27 (m, 2H), 1.05-1.09
(m, 3H)。

实施例 31

10 1-环丙基-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-((3-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基)甲
基)-1*H*-吲哚-5-甲酰胺 **31**



15 2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-1*H*-吲哚-5-甲酸乙酯 **31c**

氩气氛下，依次将 3-碘-4-(2,2,2-三氟乙酰胺基)苯甲酸乙酯 **31b** (1.0 g, 2.58 mmol, 采用公知的方法“*Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry*, 1997 (14), 2059-2063”制备而得)、叔丁基二甲基(丙-2-炔-1-基氧基)硅烷 **31a** (660 mg, 3.88 mmol, 采用公知的方法“*Journal of the American Chemical Society*, 2016, 138(24), 7532-7535”制备而得)、碘化亚铜(99 mg, 0.52 mmol)、双三苯基磷二氯化钯(362 mg, 0.52 mmol)和三乙胺(1.3 g, 12.9 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺中，加毕，升温至 60°C 搅拌反应 3 小时。反应液冷却至室

温，硅藻土过滤，滤液中加入水，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合并有机相，用水、饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得标题产物 **31c** (460 mg，产率：54%)。

MS m/z (ESI): 334.2 [M+1];

5

第二步

2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-1-环丙基-1*H*-吡啶-5-甲酸乙酯 **31d**

将 **31c** (460 mg, 1.4 mmol)溶于 1,2-二氯乙烷中，分别加入环丙基硼酸(178 mg, 2.1 mmol)，一水合醋酸铜(393 mg, 2.1 mmol)，2,2'-联吡啶(328 mg, 2.1 mmol)和碳酸钠(223 mg, 2.1 mmol)，升温至 70℃搅拌反应 12 小时。再补加环丙基硼酸(178 mg, 2.1 mmol)，一水合醋酸铜(393 mg, 2.1 mmol)，2,2'-联吡啶(328 mg, 2.1 mmol)和碳酸钠(223 mg, 2.1 mmol)，搅拌反应 6 小时，将反应液冷却至室温，硅藻土过滤，滤液减压浓缩，残余物中加入水，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得标题产物 **31d** (329 mg，产率：64%)。

15

第三步

1-环丙基-2-(羟甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酸乙酯 **31f**

将 **31d** (329 mg, 0.88 mmol)溶于四氢呋喃中，滴加 1 mL 1*M* 四丁基氟化铵，搅拌反应 1 小时。乙酸乙酯萃取(10 mL×3)，合并有机相，有机相减压浓缩，用薄层色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物，得标题产物 **31f** (120 mg，产率：52%)。

20

第四步

1-环丙基-2-((3-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酸乙酯**31g**

氩气氛下，将 **31f** (120 mg, 0.46 mmol)、3-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶 **31e** (104 mg, 0.69 mmol)，采用公知的方法“*Tetrahedron Letters*, 2016, 57(14), 1555-1559”制备而得)和三苯基膦(181 mg, 0.69 mmol)溶于 10 mL 四氢呋喃，再加入偶氮二甲酸二乙酯(120 mg, 0.69 mmol)，加毕，搅拌反应 12 小时。反应液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，再用薄层色谱法纯化以展开剂体系 B 纯化所得粗品，得标题产物 **31g** (60 mg，产率：33.1%)。

MS m/z (ESI): 390.1 [M-1];

30

第五步

1-环丙基-2-((3-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酸 **31h**

将 **31g** (60 mg, 0.15 mmol)溶于 6 mL 甲醇和四氢呋喃混合溶液中(V:V=5:1)，加入 2 mL 的 4 *M* 氢氧化钠溶液，60℃条件下，反应 3 小时。滴加浓盐酸至 pH 为 3，用乙酸乙酯萃取(30 mL×3)，合并有机相，有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得粗品标题产物 **31h** (55 mg)，产物不经纯化直接用于下一步反应。

35

MS m/z (ESI): 362.1 [M-1];

第六步

1-环丙基-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-((3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-1H-吲哚-5-甲酰胺 **31**

5 将粗品 **31h** (30 mg, 0.083 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (24 mg, 0.12 mmol), 1-羟基苯并三唑(17 mg, 0.12 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺(53 mg, 0.41 mmol)溶于二氯甲烷中,滴加 **31i** (4-(乙磺酰基)苄基)甲胺盐酸盐(44.6 mg, 0.223 mmol, 采用专利申请“US20150291607A1”公开的方法制备而得),加毕,搅拌反应 12 小时。反应液中加入水,用二氯甲烷和甲醇(V:V=8:1)混合溶剂萃取(20 mL×3),
10 合并有机相,用饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物,得到标题产物 **31** (30 mg, 产率: 66%)。

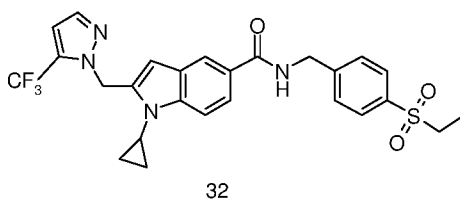
MS m/z (ESI): 545.5 [M+1]

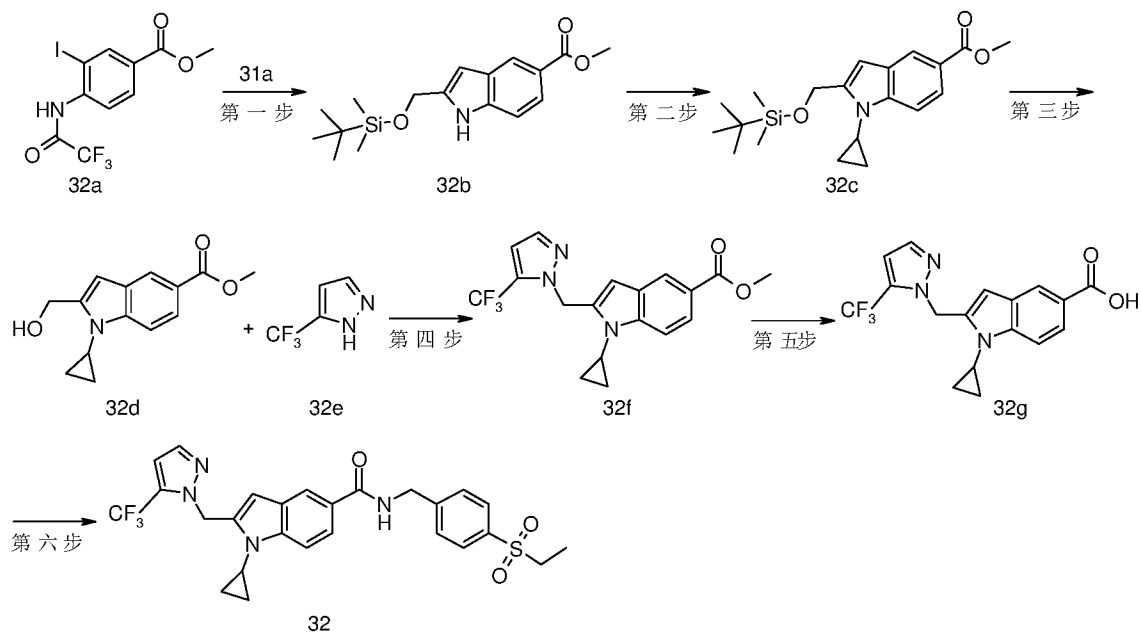
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.05 (t, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.75 (d, 1H),
15 7.57-7.61 (t, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.59 (d, 2H), 3.27 (q, 2H), 3.20-3.23 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.15-1.21 (m, 2H), 1.09 (t, 3H), 0.98-1.05 (m, 2H)。

实施例 32

1-环丙基-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-((5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-1H-吲哚-5-甲酰胺 **32**

20





第一步

2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 **32b**

氩气氛下，依次将 3-碘-4-(2,2,2-三氟乙酰氨基)苯甲酸甲酯 **32a** (13.0 g, 34.85 mmol，采用公知的方法“*Journal of Medicinal Chemistry*, 2005, 48(5), 1314-1317”制备而得)、**31a** (8.9 g, 52.27 mmol)、碘化亚铜(1.33 g, 6.97 mmol)、双三苯基磷二氯化钨(4.89 g, 6.97 mmol)和三乙胺(17.63 g, 174.23 mmol)溶于 150 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中，加毕，升温至 60℃ 搅拌反应 3 小时。反应液中加入水，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合并有机相，用水、饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 **B** 纯化所得残余物，得标题产物 **32b** (7.0 g, 产率：63%)。

第二步

2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-1-环丙基-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 **32c**

将 **32b** (956 mg, 2.99 mmol)、环丙基硼酸(1.3 g, 14.96 mmol)、醋酸铜(1.14 g, 6.28 mmol)、2,2'-联吡啶(1.03 g, 6.58 mmol)和碳酸钠(698 mg, 6.58 mmol)溶于 1,2-二氯乙烷中，升温至 70℃ 搅拌反应 12 小时。反应液冷却至室温，减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 **B** 纯化所得残余物，得标题产物 **32c** (500 mg, 产率：46%)。

第三步

1-环丙基-2-(羟甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 **32d**

将 **32c** (500 mg, 1.39 mmol)溶于 5 mL 四氢呋喃中，降温至 0℃，滴加 2.8 mL 1*M* 四丁基氟化铵四氢呋喃溶液，滴加完毕，搅拌 0.5 小时。向反应液中加入水，水相用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合并有机相，有机相用水，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得粗品标题产物 **32d** (300 mg)。产品不经纯化，直接投下一步反应。

第四步

1-环丙基-2-((5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 **32f**

5 氩气氛下，将粗品 **32d** (120 mg, 0.53 mmol)、3-甲基-1*H*-吡啶 **32e** (104 mg, 0.69 mmol)和三苯基膦(208 mg, 0.795 mmol)溶于 3 mL 四氢呋喃，再加入偶氮二甲酸二乙酯(138 mg, 0.795 mmol)，加毕，搅拌反应 12 小时。反应液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得标题产物 **32f** (51 mg, 产率：26%)。

第五步

1-环丙基-2-((5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酸 **32g**

10 将 **32f** (51 mg, 0.14 mmol)溶于 2 mL 甲醇溶液中，加入 1.4 mL 的 2 *M* 氢氧化钾溶液，70℃条件下，反应 3 小时。反应液冷却至室温，滴加 1 *M* 盐酸至 pH 为 1-2，用二氯甲烷萃取(30 mL×3)，合并有机相，有机相用水和饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得粗品标题产物 **32g** (45 mg)，产物不经纯化直接用于下一步反应。

15

第六步

1-环丙基-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-((5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **32**

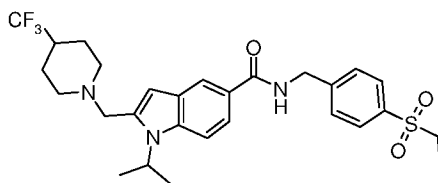
20 将粗品 **32g** (20 mg, 0.057 mmol)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (22 mg, 0.115 mmol)，1-羟基苯并三唑(16 mg, 0.118 mmol)，三乙胺(23 mg, 0.227 mmol)溶于二氯甲烷中，加入(4-(乙磺酰基)苄基)甲胺(23 mg, 0.115 mmol)，加毕，搅拌反应 12 小时。反应液减压浓缩，用高效液相色谱法纯化所得残余物，得到标题产物 **32** (15 mg, 产率：50%)。

MS *m/z* (ESI): 531.2 [*M*+1];

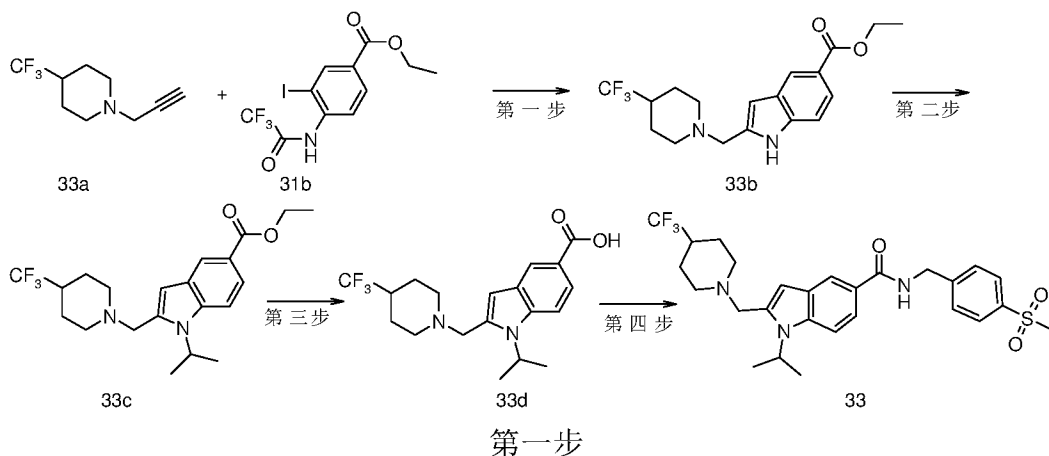
25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.88-7.86 (d, 2H), 7.75-7.72 (d, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.57-7.55 (d, 2H), 6.81-6.78 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.31(s, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.81-4.79 (d, 2H), 3.29-3.24 (m, 1H), 3.16-3.10 (q, 2H), 1.32-1.28 (t, 3H) 1.27-1.24 (m, 2H), 1.12.40-1.08 (m, 2H).

实施例 33

30 *N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-2-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **33**



33



2-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吲哚-5-甲酸乙酯 **33b**

氩气氛下，将 1-(丙-2-炔-1-基)-4-(三氟甲基)哌啶 **33a** (950 mg, 6.2 mmol，采用专利公开的方法“WO2003093253”制备而得)、**31b** (1.2 g, 3.1 mmol)、碘化亚铜(118 mg, 0.62 mmol)、双三苯基磷二氯化钼(217 mg, 0.31 mmol)和三乙胺(1.57 g, 15.5 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺中，加毕，升温至 60℃ 搅拌反应 5 小时。反应液冷却至室温，反应液中加入水，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得粗品标题产物 **33b** (920 mg)，产品不经纯化直接用于下一步反应。

第二步

1-异丙基-2-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吲哚-5-甲酸乙酯 **33c**

将粗品 **33b** (140 mg, 0.40 mmol)溶于 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中，加入氢化钠(24 mg, 0.60 mmol, 60% in oil)，搅拌反应 5 分钟，加入 2-碘丙烷(67 mg, 0.40 mmol)，60℃ 封管条件下，搅拌反应 12 小时。反应液冷却至室温，加入水，用乙酸乙酯萃取(30 mL×3)，合并有机相，用水，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用薄层色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物，得标题产物 **33c** (105 mg，产率：67%)。

20

第三步

1-异丙基-2-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吲哚-5-甲酸 **33d**

将 **33c** (105 mg, 0.26 mmol)溶于 10 mL 乙醇中，加入 3 mL 4 M 氢氧化钠溶液，60℃ 条件下，搅拌反应 12 小时。反应液冷却至室温，滴加浓盐酸至 pH 为 4，用二氯甲烷和甲醇混合溶液(V:V=1:1)萃取(20 mL×3)，合并有机相，减压浓缩，得到粗品标题产物 **33d** (95 mg)，产品不经纯化直接进行下一步反应。

25

MS *m/z* (ESI): 367.2 [M-1];

第四步

N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-2-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吲哚-5-甲酰胺 **33**

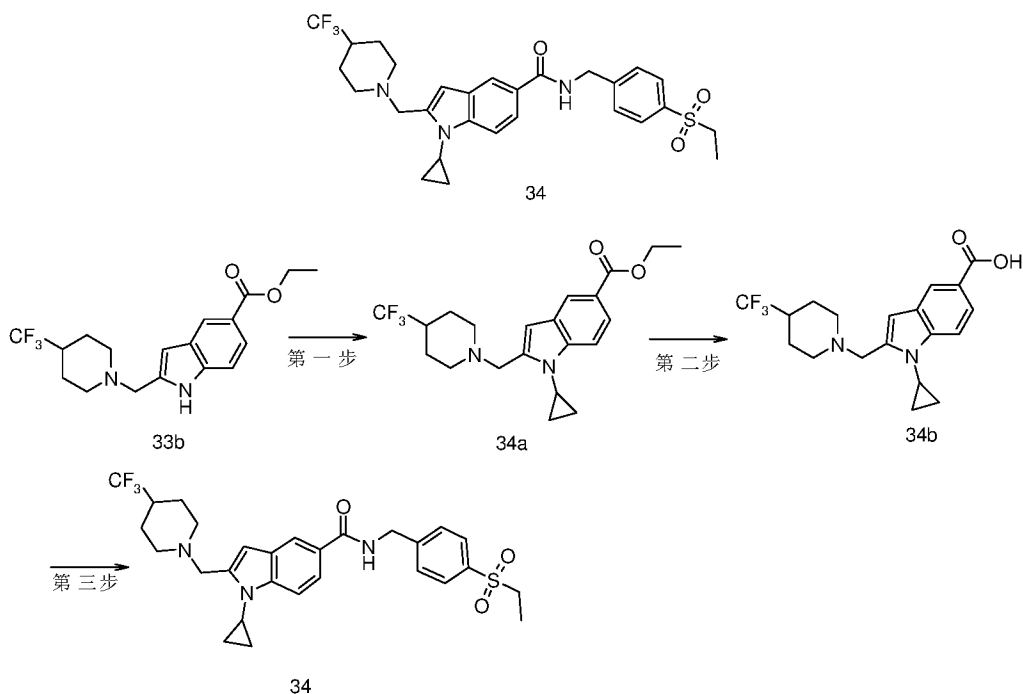
将粗品 **33d** (55 mg, 0.15 mmol), (4-(乙磺酰基)苄基)甲胺(45 mg, 0.22 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(43 mg, 0.22 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺(97 mg, 0.75 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺中, 搅拌反应 12 小时。加入水, 用二氯甲烷和甲醇(V:V=8:1)混合溶剂萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用水、饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用高效液相色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 **33** (40 mg, 产率: 50%)。

MS *m/z* (ESI): 550.4 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.02 (t, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.85-7.95 (m, 2H), 7.66 (s, 2H), 7.56-7.59 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.91-4.95 (m, 1H), 4.59 (d, 2H), 6.65 (s, 2H), 3.25 (q, 2H), 2.88 (d, 2H), 2.26 (brs, 1H), 1.97 (t, 2H), 1.79 (d, 2H), 1.56 (d, 6H), 1.36-1.39 (m, 2H), 1.08 (t, 3H)。

实施例 34

1-环丙基-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **34**



第一步

1-环丙基-2-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酸乙酯 **34a**

将粗品 **33b** (220 mg, 0.62 mmol)溶于 1,2-二氯乙烷中, 依次加入一水合醋酸铜(178 mg, 0.93 mmol), 2,2'-联吡啶(145 mg, 0.93 mmol), 碳酸钠(99 mg, 0.93 mmol)和环丙基硼酸(39 mg, 0.45 mmol), 升温至 70°C, 搅拌反应 12 小时。再加入环丙基硼酸(39 mg, 0.45 mmol), 一水合醋酸铜(178 mg, 0.93 mmol)和 2,2'-联吡啶(145 mg, 0.93 mmol), 反应 12 小时。反应液冷却至室温, 硅藻土过滤, 乙酸乙酯洗涤,

滤液减压浓缩，向所得残余物中加入水，用乙酸乙酯萃取(30 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物 **34a** (175 mg, 产率: 71%)。

MS m/z (ESI): 395.2 [M+1];

5

第二步

1-环丙基-2-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酸 **34b**

将 **34a** (175 mg, 0.44 mmol) 溶于 15 mL 甲醇和四氢呋喃(V:V=2:1)混合溶剂中，加入 4 mL 4 M 氢氧化钠溶液，60℃ 搅拌反应 12 小时。反应液冷却至室温，滴加浓盐酸至 pH 为 4，用二氯甲烷和甲醇混合溶液(V:V=1:1)洗涤，合并有机相，减压

10

浓缩，得到粗品标题产物 **34b** (170 mg)，产品不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 367.0 [M+1];

第三步

1-环丙基-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **34**

将粗品 **34b** (80 mg, 0.22 mmol)，(4-(乙磺酰基)苄基)甲胺(65 mg, 0.32 mmol)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(61 mg, 0.32 mmol)，*N,N*-二异丙基乙胺(142 mg, 1.1 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺中，搅拌反应 12 小时。加入水，用二氯甲烷和甲醇(V:V=8:1)混合溶剂萃取(20 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用薄层色谱法以展开剂体系 A

20

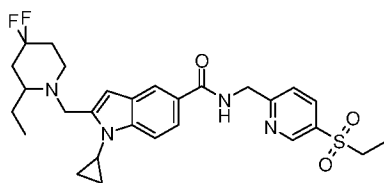
纯化所得残余物，得到标题产物 **34** (55 mg, 产率: 46%)。

MS m/z (ESI): 548.5 [M+1]
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.03 (t, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.83-7.85 (m, 2H), 7.54-7.59 (m, 4H), 6.45 (s, 1H), 4.59 (d, 2H), 3.71 (d, 2H), 3.25 (q, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.28(brs, 1H), 2.06(t, 2H), 1.78(d, 2H), 1.45(q, 2H), 1.15(t, 2H), 1.05-1.10 (m, 7H)。

25

实施例 35

2-((2-乙基-4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **35**



35

从 2-乙基-4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 **35a** 出发，采用实施例 33 类似合成路线，

30

制得标题产物 **35** (4mg)。

MS m/z (ESI): 545.5 [M+1];
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.07 (s, 1H), 8.16-8.18 (m, 1H), 8.09 (s, 1H),

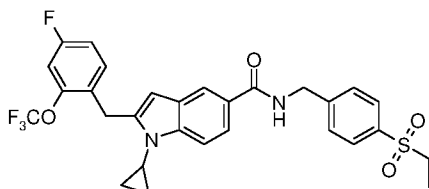
7.71-7.73(m, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.91-4.92 (m, 2H), 4.22-4.25 (m, 1H), 3.58-3.62 (m, 1H), 3.25-3.28 (m, 1H), 3.14-3.20 (m, 2H), 2.87-2.93 (m, 1H), 2.61-2.63 (m, 1H), 2.40-2.43 (m, 1H), 2.08-2.12 (m, 1H), 1.84-1.93 (m, 3H), 0.89-1.35(m, 12H)。

5

实施例 36

1-环丙基-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-氟-2-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺

36



36

从 1-(溴甲基)-4-氟-2-(三氟甲氧基)苄基出发，采用实施例 1 类似合成路线，制得

10

标题产物 **36** (35 mg)。

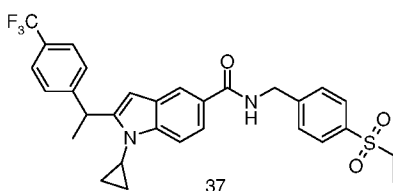
MS *m/z* (ESI): 575.3 [M+1]。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.00 (t, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.52-7.58 (m, 4H), 7.33-7.39 (m, 2H), 5.78 (s, 1H), 4.56 (d, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.22-3.30 (m, 3H), 1.26 (q, 2H), 1.05-1.09 (m, 5H)。

15

实施例 37

1-环丙基-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺

37



37

从 1-(1-溴乙基)-4-(三氟甲基)苄基出发，采用实施例 1 类似合成路线，制得标题

20

产物 **37** (12 mg)。MS *m/z* (ESI): 555.3 [M+1]

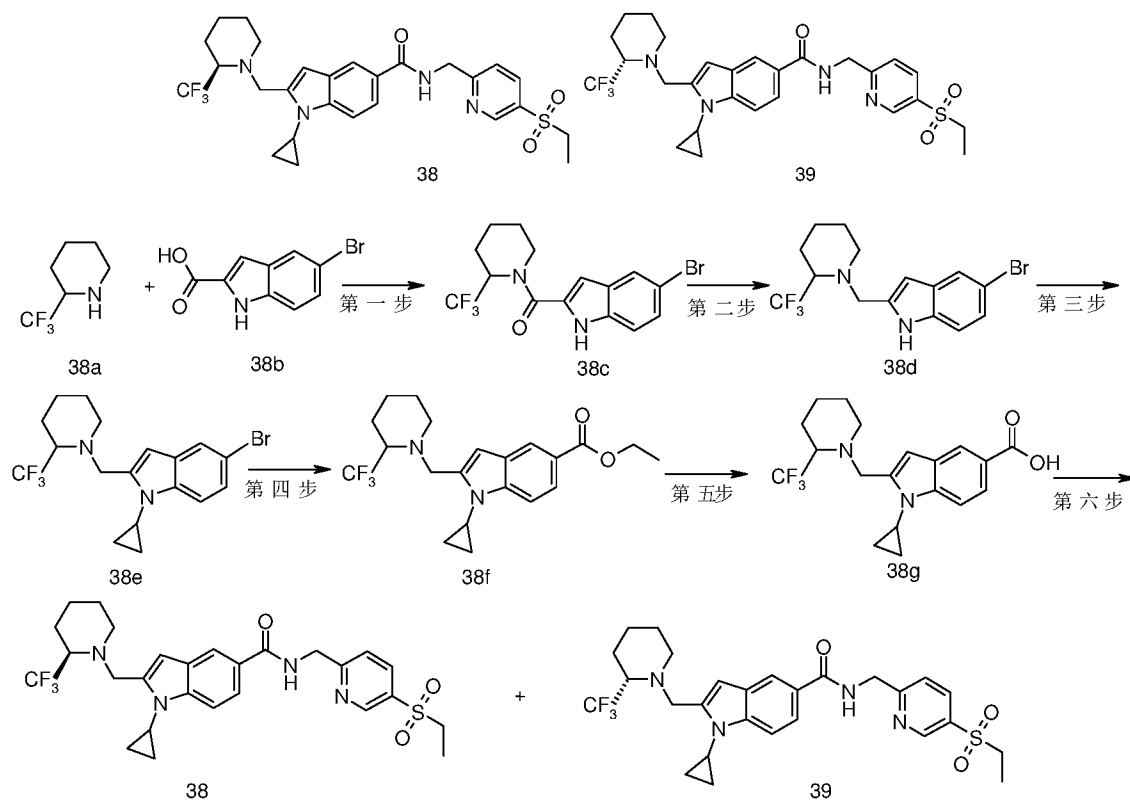
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85-7.81 (m, 3H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 5H), 7.37 (d, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.62 (t, 1H), 4.72 (d, 2H), 4.42 (q, 1H), 3.37-3.35 (m, 1H), 3.09 (q, 2H), 1.68 (d, 3H), 1.26 (t, 3H), 1.11-1.09 (m, 2H), 1.04-1.03 (m, 2H)。

25

实施例 38,39

(*R*)-1-环丙基-*N*-((5-(乙磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-2-((2-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **38**

(*S*)-1-环丙基-*N*-((5-(乙磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-2-((2-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **39**



5

(5-溴-1*H*-吡啶-2-基)(2-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲酮 **38c**

将 5-溴-1*H*-吡啶-2-甲酸 **38b** (600 mg, 2.5 mmol, 采用公知的方法“*Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, 52(23), 7512-7527” 制备而得)溶于 15 mL 四氢呋喃中, 加入 2-(三氟甲基)哌啶 **38a** (382.8 mg, 2.5 mmol, 采用公知的方法“*Tetrahedron*, 2011, 67(1), 69-74” 制备而得)、2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯 (1424.7 mg, 3.75 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(967.3 mg, 7.5 mmol), 加毕, 搅拌反应 18 小时。反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **38c** (400 mg, 产率: 42.66%)。

MS m/z (ESI): 375.3 [M+1];

第二步

15

5-溴-2-((2-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶 **38d**

将 **38c** (400 mg, 1.07 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺中, 加入氢化铝锂(121.38 mg, 3.2 mmol), 加毕, 搅拌反应 18 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **38d** (120 mg), 产品不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 361.4 [M+1];

20

第三步

5-溴-1-环丙基-2-((2-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶 **38e**

将粗品 **38d** (120 mg, 0.33 mmol)溶于 5mL 1,2-二氯乙烷中, 加入环丙基硼酸

(42.81 mg, 0.50 mmol)、2,2'-联吡啶(77.83 mg, 0.50 mmol)、醋酸铜(99.17 mg, 0.50 mmol)和碳酸钠(52.82 mg, 0.50 mmol), 加毕, 70°C条件下, 搅拌反应 16 小时。反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 C 纯化所得残余物, 得到标题产物 **38e** (300 mg, 产率: 22.5%)。

5

第四步

1-环丙基-2-((2-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酸乙酯 **38f**

将 **38e** (100 mg, 0.25 mmol)溶于 2 mL 乙醇和二甲基亚砜(V:V=1:1)混合溶剂中, 加入醋酸钡(11.23 mg, 0.05 mmol)、1,3-双(二苯基膦)丙烷(25.7 mg, 0.06 mmol)和三乙胺(25.17 mg, 0.25 mmol), 加毕, 一氧化碳气氛下, 80°C条件下, 搅拌反应 16 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 C 纯化所得残余物, 得到标题产物 **38f** (80 mg, 产率: 81.39%)。

10

第五步

1-环丙基-2-((2-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酸 **38g**

将 **38f** (30 mg, 0.08 mmol)溶于 2.1 mL 甲醇和四氢呋喃(V:V=20:1)混合溶剂中, 加入氢氧化钠(30.42 mg, 0.76 mmol), 加毕, 45°C条件下, 搅拌反应 3 小时。反应液减压浓缩, 滴加 1*M* 盐酸至反应液的 pH 为 3, 减压浓缩, 得粗品标题产物 **38g** (27 mg), 产品不经纯化直接进行下一步反应。

15

MS m/z (ESI): 365.4 [M-1];

第六步

20 (R)-1-环丙基-*N*-((5-(乙磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-2-((2-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **38**

(S)-1-环丙基-*N*-((5-(乙磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-2-((2-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **39**

将粗品 **38g** (30 mg, 0.08 mmol)溶于 1.5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 加入 **11a** (32.8 mg, 0.16 mmol)、2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(62.23 mg, 0.16 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(31.69 mg, 0.25 mmol), 加毕, 搅拌反应 16 小时。反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 C 纯化所得残余物, 得到标题产物 **38** (12 mg, 产率: 36.7%)和 **39** (12 mg, 产率: 36.7%)。

25

化合物 **38**:

30 MS m/z (ESI): 549.1 [M+1];

手性 HPLC 分析:保留时间 16.910 分钟, 手性纯度: 98%(色谱柱: Lux Amylose-3(AD), 4.6 * 150 cm Length, 5 um; 流动相: 乙醇/正己烷=60/40 (v/v))。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.06 (s, 1H), 8.15-8.17 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.71-7.73(m, 1H), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.91-4.92 (m, 2H), 4.07-4.15 (m, 2H), 3.28-3.30 (m, 2H), 3.14-3.19 (m, 2H), 2.86-2.92 (m,1H), 2.63-2.66 (m, 1H), 1.90-1.93 (m, 1H),1.75-1.79 (m, 1H), 1.56-1.64 (m, 3H), 1.31-1.35

35

(m, 4H), 1.15-1.17 (m, 2H), 1.08-1.10 (m, 2H)。

化合物 39:

MS m/z (ESI): 549.1 [M+1];

5 手性 HPLC 分析:保留时间 11.940 分钟, 手性纯度: 98%(色谱柱: Lux Amylose-3(AD), 4.6 * 150 cm Length, 5 um; 流动相: 乙醇/正己烷=60/40 (v/v))。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.06 (s, 1H), 8.15-8.18 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.71-7.74(m, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.91-4.92 (m, 2H), 4.08-4.15 (m, 2H), 3.27-3.33 (m, 2H), 3.14-3.19 (m, 2H), 2.86-2.92 (m, 1H),

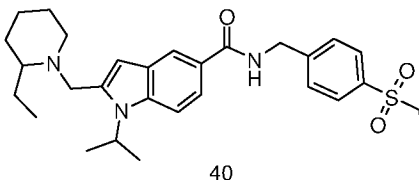
10 2.63-2.66 (m, 1H), 1.90-1.94 (m, 1H), 1.75-1.79 (m, 1H), 1.56-1.61 (m, 3H), 1.31-1.35 (m, 4H), 1.15-1.18 (m, 2H), 1.08-1.10 (m, 2H)。

实施例 40

2-((2-二乙基哌啶-1-基)甲基)-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-1*H*-吡啶-5-甲酰胺

15

40



从 2-乙基哌啶 **40a** 出发, 采用实施例 33 类似合成路线, 制得标题产物 **40** (70 mg)。

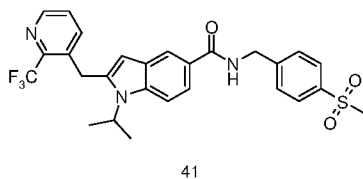
MS m/z (ESI): 510.5 [M+1];

20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.65-7.66 (m, 1H), 7.59 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.14-5.16 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.09 (d, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.14(q, 2H), 2.61-2.63 (m, 1H), 2.27-2.29 (m, 1H), 2.09-2.11 (m, 1H), 1.62-1.71 (m, 10H), 1.39-1.49 (m, 4H), 1.31 (t, 3H), 0.94-0.96 (m, 3H)。

实施例 41

25 N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-2-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺

41



采用实施例 2 合成路线, 将第一步原料 **2a** 替换为 3-(溴甲基)-2-(三氟甲基)吡啶, 得到标题产物 **41** (10 mg)。

30 MS m/z (ESI): 544.3 [M+1];

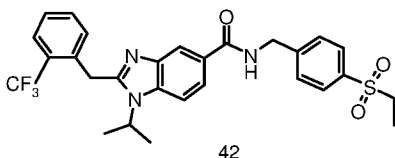
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62-8.61 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.57-7.55 (m, 3H), 7.46-7.42 (m, 2H), 6.65 (t, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.79 (d, 2H), 4.43-4.40 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.10(q, 2H), 1.51 (d, 6H), 1.28 (t, 3H)。

5

实施例 42

N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲酰胺

胺 42



从 2-(2-(三氟甲基)苄基)乙酸 **42a** (采用公开的方法 “*Tetrahedron*, 2002, 58(50), 9925-9932” 制备而得) 和 3-氨基-4-(异丙基氨基)出发, 采用实施例 1 类似合成路线, 制得标题产物 **42** (15 mg)。

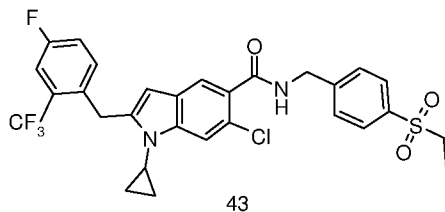
MS m/z (ESI): 544.4 [M+1]; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.13 (t, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.77-7.85 (m, 5H), 7.59-7.62 (m, 3H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 4.68-4.72 (m, 1H), 4.59 (d, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.25 (q, 2H), 1.51 (d, 6H), 1.09 (t, 3H)。

15

实施例 43

6-氯-1-环丙基-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺

43



从 6-氯-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯(采用专利申请公开的方法 “WO2004022712A2” 制备而得)出发, 采用实施例 4 类似合成路线, 制得产物 **43** (2.8 mg)。

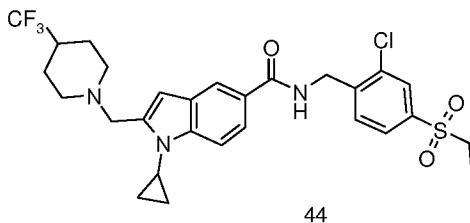
MS m/z (ESI): 593.2 [M+1]

实施例 44

N-(2-氯-4-(乙磺酰基)苄基)-1-环丙基-2-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-

25

吡啶-5-甲酰胺 **44**



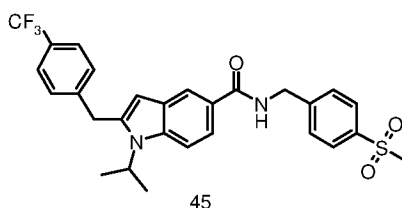
从 4-溴-2-氯苄基氨基甲酸叔丁酯(采用专利申请“WO2005082859A1”公开的方法制备而得)出发,采用实施例 8 类似合成路线,制得产物 **44** (10 mg)。

MS m/z (ESI): 582.2 [M+1];

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.11 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.67-7.63 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.29-3.21 (m, 3H), 3.12-3.09 (m, 2H), 2.19-2.09 (m, 3H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 2H), 1.24-1.20 (m, 5H), 1.12-1.08 (m, 2H)。

实施例 45

10 1-异丙基-*N*-(4-(甲磺酰基)苄基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **45**

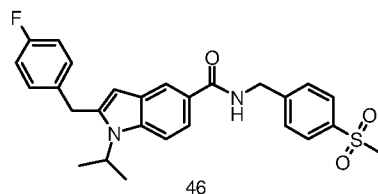


采用实施例 14 的合成路线,将第四步原料(4-(乙磺酰基)苄基)甲胺替换为(4-(甲磺酰基)苄基)甲胺(采用专利申请“US20160122318A1”公开的方法制备而得),得到标题产物 **45** (17.1 mg)。

15 MS m/z (ESI): 529.5 [M+1]

实施例 46

N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-氟苄基)-1-异丙基-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **46**



20 采用实施例 14 的合成路线,将第一步原料 **14a** 替换为 1-溴甲基-4-氟苯,得到产物 **46** (26 mg)。

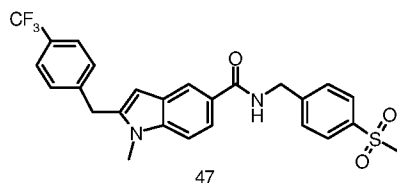
MS m/z (ESI): 493.5 [M+1];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.53-7.57 (m, 3H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.01-7.05 (m, 2H), 6.87 (t, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.80 (d, 2H), 4.51-4.58 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.11 (q, 2H), 1.49 (d, 6H), 1.30 (t, 3H)。

25

实施例 47

N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-甲基-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **47**



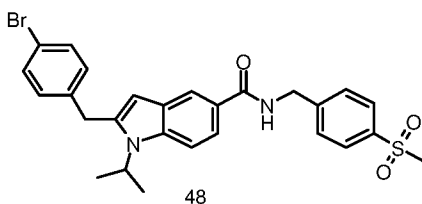
采用实施例 14 的合成路线，将第二步原料 2-溴丙烷替换为碘甲烷，得到标题产物 **47** (26 mg)。

MS m/z (ESI): 515.5 [M+1];

5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.10 (s, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.71-7.61 (m, 5H), 7.44-7.39 (m, 3H), 6.35 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.19 (q, 2H), 0.90 (t, 3H)。

实施例 48

2-(4-溴苄基)-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-1*H*-吲哚-5-甲酰胺 **48**



10

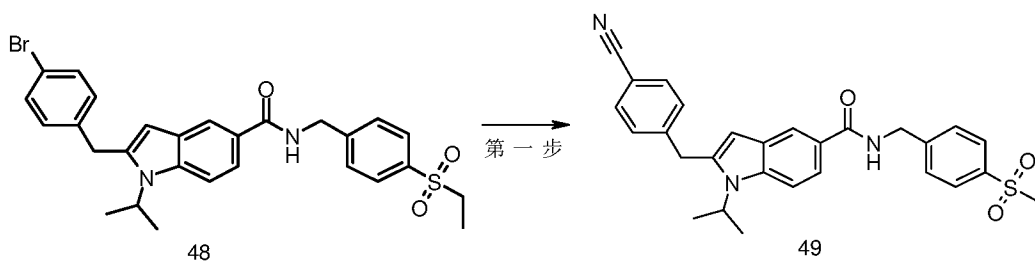
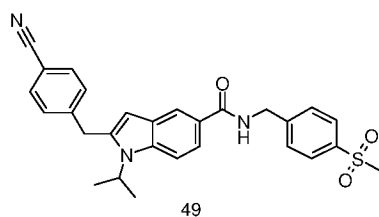
采用实施例 2 的合成路线，将第一步原料 **2a** 替换为 1-溴-4-(溴甲基)苯，得到标题产物 **48** (58 mg)。

MS m/z (ESI): 552.9 [M+1]

15

实施例 49

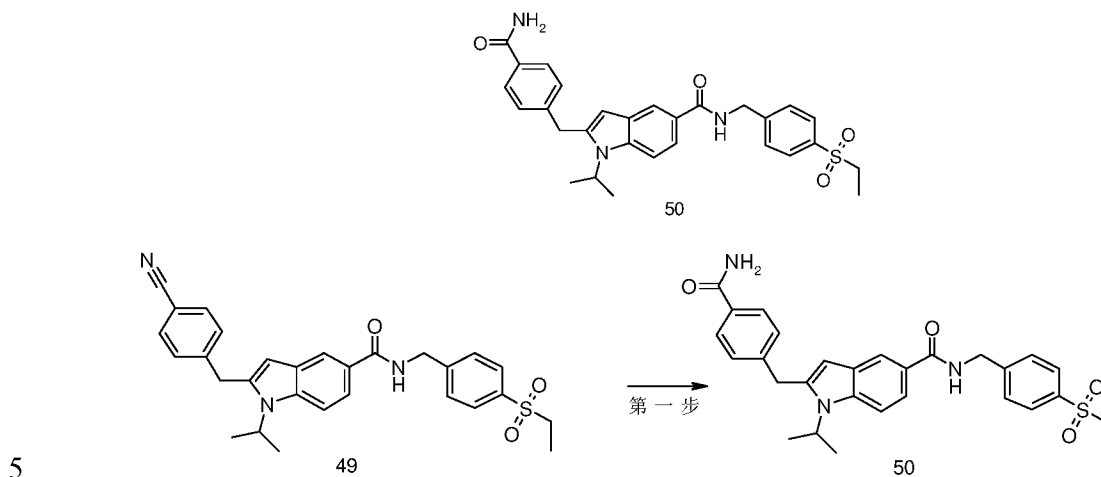
2-(4-氰苄基)-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-1*H*-吲哚-5-甲酰胺 **49**



20 将 **48** (50 mg, 0.09 mmol)、氰化亚铜(17 mg, 0.18 mmol)和碘化亚铜(17.1 mg, 0.09 mmol)溶于 1 mL *N,N*-二甲基乙酰胺，200°C 条件下，微波反应 30 分钟。反应液冷却至室温，减压浓缩，用薄层色谱法以展开剂体系 C 纯化所得残余物，得标题产物 **49** (39 mg，产率：86.7%)。

MS m/z (ESI): 500.5 [M+1]

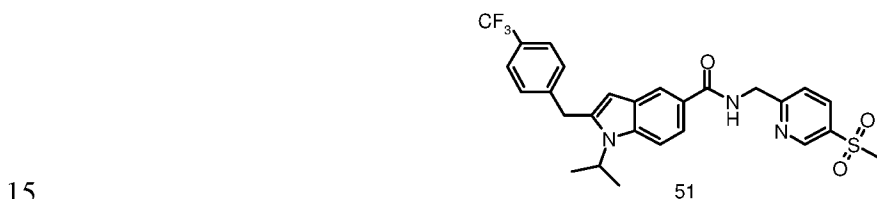
实施例 50

2-(4-氨基甲酰基苄基)-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-1H-吡啶-5-甲酰胺 **50**

将 **49** (20 mg, 0.04 mmol)溶于甲醇中,加入 0.1 mL 2 M 氢氧化钾溶液和 0.1 mL 双氧水,加毕,反应 15 分钟。将反应液倒入水中,乙酸乙酯萃取(20 mL×3),合并有机相,有机相用水、饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得粗品标题产物 **50** (16 mg)。

10 MS m/z (ESI): 518.2 [M+1]

实施例 51

N-((5-(乙磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-1-异丙基-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡啶-5-甲酰胺 **51**

采用实施例 14 合成路线,将第四步原料(4-(乙磺酰基)苄基)甲胺替换为 **11a**,得标题产物 **51** (11 mg)。

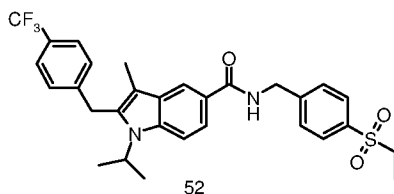
MS m/z (ESI): 544.5 [M+1]

20

实施例 52

N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-3-甲基-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡啶-5-甲酰胺

52

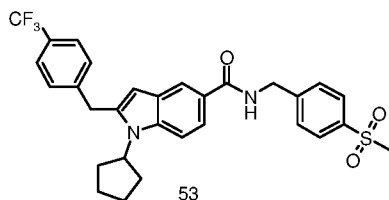


采用实施例 14 合成路线, 将第一步原料 **1a** 替换为 3-甲基-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯(采用公知的方法 “*RSC Advances*, 2015, 5(86), 70329-70332” 制备而得), 得标题产物 **52** (9 mg)。

5 MS m/z (ESI): 557.5 [M+1]

实施例 53

1-环戊基-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **53**

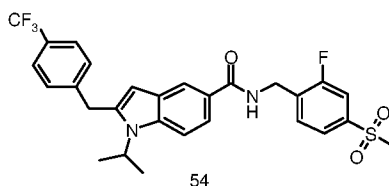


10 采用实施例 14 合成路线, 将第二步原料 2-溴丙烷替换为溴代环戊烷, 得标题产物 **53** (23 mg)。

MS m/z (ESI): 569.5 [M+1]

实施例 54

15 *N*-(4-(乙磺酰基)-2-氟苄基)-1-异丙基-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **54**



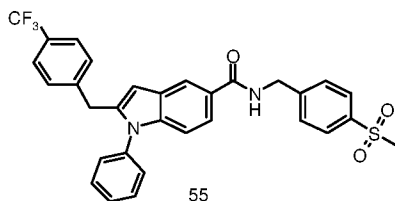
采用实施例 14 合成路线, 将第四步原料(4-(乙磺酰基)苄基)甲胺替换为 **8c**, 得标题产物 **54** (11 mg)。

MS m/z (ESI): 561.5 [M+1];

20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (d, 1H), 7.59-7.70 (m, 7H), 7.31-7.35 (m, 2H), 6.82 (t, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.83 (d, 2H), 4.50-4.53 (m, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.15 (q, 2H), 1.49 (d, 6H), 1.32 (t, 3H)。

实施例 55

25 *N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-苯基-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **55**



采用实施例 20 合成路线, 将实施例 20 第一步原料环丙基硼酸替换为苯基硼酸, 制得标题产物 **55** (2.7 mg)

MS m/z (ESI): 577.1 [M+1]

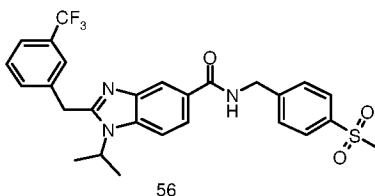
5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.76-8.74 (dd, 1H), 8.44-8.41 (dd, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89-7.87 (d, 2H), 7.61-7.53 (m, 3H), 7.49-7.43 (m, 4H), 7.19-7.17 (m, 2H), 7.11-7.06 (m, 2H), 6.64-6.61 (t, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.80-4.78 (d, 2H), 2.25-2.18 (m, 2H), 0.91-0.87 (t, 3H)。

10

实施例 56

N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-2-(3-(三氟甲基)苄基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲酰胺

56



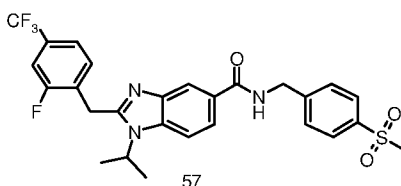
采用实施例 42 的合成路线, 将第一步原料 **42a** 替换为 2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酸(采用公知的方法 “*Angewandte Chemie, International Edition*, 2010, 49(27), 4665-4668, S4665/1-S4665/60” 制备而得), 得标题产物 **56** (4.6 mg)

MS m/z (ESI): 544.5 [M+1];

15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (s, 1H), 7.89-7.87 (dd, 1H), 7.83-7.81 (dd, 1H), 7.58-7.39 (m, 7H), 6.72 (s, 1H), 4.81-4.79 (d, 2H), 4.62-4.55 (m, 1H), 4.42 (s, 2H),
20 3.14-3.08 (m, 2H), 1.47-1.45 (d, 6H), 1.30-1.262 (t, 3H)。

实施例 57

N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1-异丙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲酰胺 **57**



25

采用实施例 42 合成路线, 将第一步原料 **42a** 替换为 2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙酸(Admas), 得标题产物 **57** (4.6 mg)。

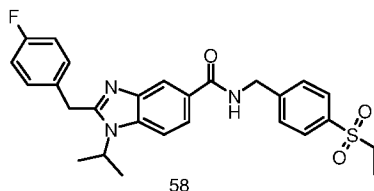
MS m/z (ESI): 562.5 [M+1];

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (s, 1H), 7.84-7.81 (m, 3H), 7.59-7.52 (m, 3H), 7.39-7.27 (m, 3H), 6.87-6.85 (t, 1H), 4.78-4.76 (d, 2H), 4.66-4.59 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.12-3.06 (m, 2H), 1.55-1.53 (d, 6H), 2.28-1.24 (t, 3H)。

5

实施例 58

N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-氟苄基)-1-异丙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲酰胺 **58**



采用实施例 42 合成路线, 将第一步原料 **42a** 替换为 4-氟苯乙酸(采用公知的方法 “*RSC Advances*, 2016, 6(8), 6719-6723” 制备而得), 得标题产物 **58** (4.6 mg)。

10

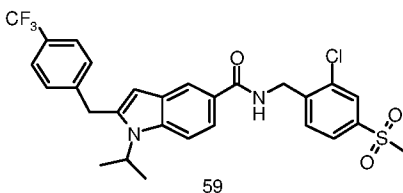
MS m/z (ESI): 494.5 [M+1];

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18-8.09 (d, 2H), 7.80-7.75 (dd, 3H), 7.54 (s, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.07-7.06 (d, 2H), 4.80-4.73 (d, 3H), 4.61 (s, 2H), 3.11-3.06 (m, 2H), 1.55-1.53 (d, 6H), 1.31-1.23 (t, 3H)。

15

实施例 59

N-(2-氯 4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-咪唑-5-甲酰胺 **59**



采用实施例 8 合成路线, 将第一步原料 **8a** 替换为 4-溴-2-氯苄基氨基甲酸叔丁酯, 第二步原料 **6e** 替换为 **14d**, 制得标题产物 **59** (16 mg)。

20

MS m/z (ESI): 577.5 [M+1];

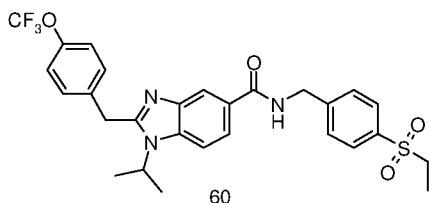
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (s, 1H), 7.52-7.74 (m, 7H), 7.29-7.31 (m, 2H), 6.93 (t, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.81 (d, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.11 (q, 2H), 1.47 (d, 6H), 1.26 (t, 3H)。

25

实施例 60

N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲酰胺

60



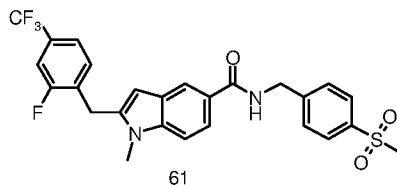
采用实施例 42 合成路线，将第一步原料 **42a** 替换为 4-三氟甲氧基苯乙酸，得标题产物 **60** (15 mg)。

MS m/z (ESI): 559.9 [M+1];

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (s, 2H), 8.20-8.18 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.83-7.76 (m, 3H), 7.57-7.55 (d, 2H), 7.35-7.33 (d, 2H), 7.26-7.24 (d, 2H), 4.84-4.81 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.16-3.09 (m, 2H), 1.58-1.57 (d, 6H), 1.30-1.26 (t, 3H)。

实施例 61

- 10 *N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-甲酰胺 **61**



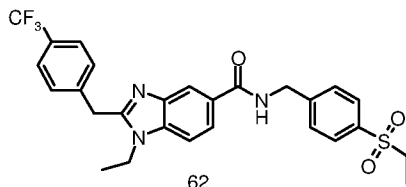
采用实施例 15 合成路线，将第二步原料 2-溴丙烷替换为碘甲烷，得标题产物 **61** (15 mg)。

MS m/z (ESI): 532.9 [M+1];

- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.30-7.37 (m, 3H), 7.21 (t, 1H), 6.83 (t, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.80 (d, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.12 (q, 2H), 1.32 (t, 3H)。

实施例 62

- 20 1-乙基-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲酰胺 **62**



采用实施例 42 合成路线，将第一步原料 **42a** 替换为 4-三氟甲基苯乙酸，**42b** 替换为 3-氨基-4-(乙基氨基)苯甲酸甲酯(采用公知的方法“*Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2005, 13(5), 1587-1597”制备而得)，得标题产物 **62** (15 mg)。

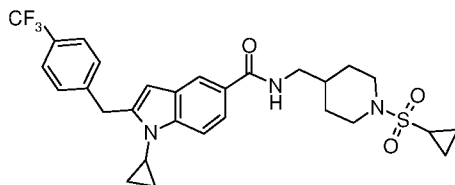
25 MS m/z (ESI): 530.4 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.16 (t, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.83-7.85 (m, 3H), 7.71 (d, 2H), 7.55-7.62 (m, 5H), 4.60 (d, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.27 (t, 2H), 3.26 (q, 2H), 1.23 (t,

3H), 1.09 (t, 3H)。

实施例 63

1-环丙基-*N*-((1-(环丙基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **63**



63

从(哌啶-4-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(采用专利申请“WO2001096303A1”公开的方法制备而得)出发,采用实施例 19 类似合成路线,制得标题产物 **63** (15 mg)。

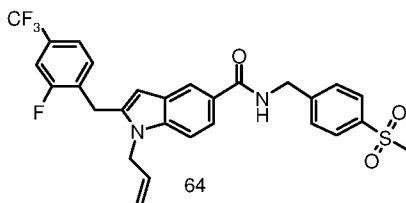
MS m/z (ESI): 560.5 [M+1];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (m, 1H), 7.63-7.53 (m, 4H), 7.35-7.33 (m, 2H), 6.32-6.27 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.85-3.82 (m, 3H), 3.42-3.39 (t, 2H), 3.10-3.07 (t, 1H), 2.93-2.90 (m, 1H), 2.85-2.78 (m, 3H), 2.29-2.23 (m, 1H), 1.28-1.25 (m, 2H), 1.18-1.16 (m, 4H), 1.06-1.00 (m, 2H), 0.98-0.96 (m, 2H)。

15

实施例 64

1-烯丙基-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **64**



64

采用实施例 15 合成路线,将第二步原料 2-溴丙烷替换为烯丙基溴,得第四步产物 **64** (13 mg)。

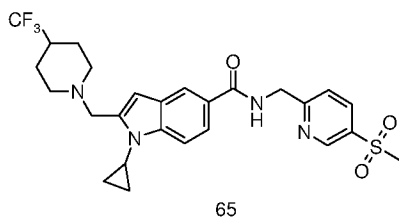
MS m/z (ESI): 559.4 [M+1];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11(s, 1H), 7.89-7.91 (m, 2H), 7.58-7.63 (m, 3H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.30-7.34 (m, 2H), 6.70 (t, 1H), 5.99 (m, 1H), 5.01 (dd, 2H), 4.81 (d, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.61 (d, 2H), 3.14 (q, 2H), 1.31 (t, 3H)。

25

实施例 65

1-环丙基-*N*-((5-(乙磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-2-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **65**



采用实施例 20 合成路线，将实施例 20 的第一步原料 **19c** 替换为 **33b**，将第三步原料(4-(乙磺酰基)苄基)甲胺替换为 **11a**，制得标题产物 **65** (38 mg)。

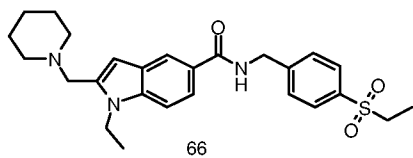
MS m/z (ESI): 549.5 [M+1];

5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (brs, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.69 (d, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.38 (q, 2H), 3.27 (brs, 1H), 3.01 (d, 2H), 2.28 (brs, 1H), 2.07 (t, 2H), 1.78 (d, 2H), 1.47 (q, 2H), 1.06-1.17 (m, 7H)。

10

实施例 66

1-乙基-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(哌啶-1-甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺 **66**



从(丙-2-炔-1-基氧基)四氢-2H-吡喃(采用公知的方法“*ChemCatChem*, 2016, 8(18), 2912-2915”制备而得)出发，采用实施例 33 类似合成路线，制得标题产物 **66** (21 mg)。

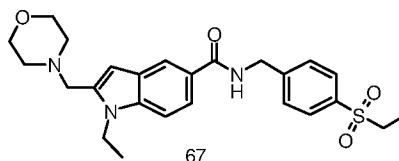
15 MS m/z (ESI): 468.4 [M+1];

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.06 (brs, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.73 (brs, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.49 (brs, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.58 (d, 2H), 4.27 (brs, 2H), 3.58 (brs, 2H), 3.25 (q, 2H), 2.36 (brs, 3H), 1.79 (brs, 2H), 1.48 (brs, 2H), 1.39 (brs, 2H), 1.31 (brs, 2H), 1.23 (brs, 2H), 1.08 (t, 3H)。

20

实施例 67

1-乙基-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(吗啉甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺 **67**



采用实施例 66 合成路线，将第三步原料哌啶替换为吗啉，制得标题产物 **67** (21 mg)。

25

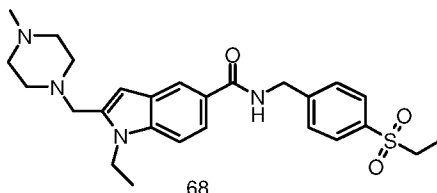
MS m/z (ESI): 470.4 [M+1];

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.06 (brs, 1H), 8.16 (brs, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.73 (brs,

1H), 7.58 (d, 2H), 7.50 (brs, 1H), 6.47 (brs, 1H), 4.59 (d, 2H), 4.32 (brs, 2H), 3.57-3.64 (m, 4H), 3.36 (brs, 4H), 3.27 (q, 2H), 2.41 (brs, 2H), 1.30 (brs, 3H), 1.08 (t, 3H)。

实施例 68

5 1-乙基-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡啶-5-甲酰胺 **68**



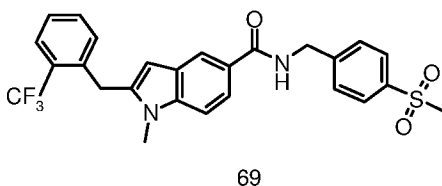
从哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **68a** (采用公知的方法 “*Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)*, 2013, 49(61), 6867-6869” 制备而得)出发, 采用实施例 33 类似合成路线, 制得标题产物 **68** (11 mg)。

10 MS m/z (ESI): 483.4 [M+1];

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.06 (brs, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83-7.85 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.589 (d, 2H), 4.28 (q, 2H), 3.7 (s, 2H), 3.42 (brs, 4H), 3.23 (q, 2H), 2.85 (brs, 4H), 2.60 (s, 3H), 1.31 (t, 3H), 1.09 (t, 3H)

实施例 69

15 N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-甲基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1H-吡啶-5-甲酰胺 **69**



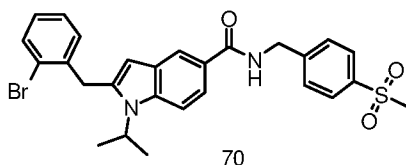
采用实施例 3 的合成路线, 将第二步原料碘乙烷替换为碘甲烷, 制得标题产物 **69** (8 mg)。

MS m/z (ESI): 515.4 [M+1];

20

实施例 70

2-(2-溴苄基)-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-1H-吡啶-5-甲酰胺 **70**



采用实施例 1 的合成路线, 将第一步原料 **1b** 替换为 1-溴-2-(溴甲基)苯, 制得标题产物 **70** (21 mg)。

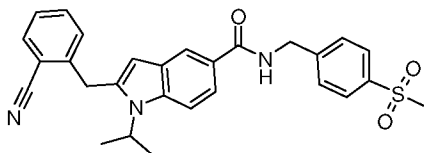
MS m/z (ESI): 553.3 [M+1];

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.60-7.64 (m, 2H), 7.53-7.56 (m, 3H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.12-7.14 (m, 1H), 6.97-6.99 (m, 1H), 6.65 (t, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.77 (d, 2H), 4.44-4.49 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.09 (q, 2H), 1.53 (d, 6H), 1.28 (t, 3H)。

5

实施例 71

2-(2-氰苄基)-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **71**



71

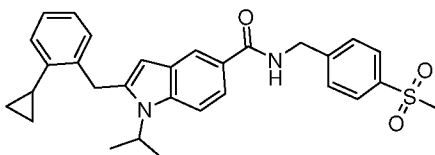
采用实施例 1 的合成路线，将第一步原料 **1b** 替换为 2-(溴甲基)苯甲腈，制得标题产物 **71** (15 mg)。

10

MS m/z (ESI): 500.2 [M+1]

实施例 72

2-(2-环丙基苄基)-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **72**



72

从 1-溴-2-(溴甲基)苯出发，采用实施例 1 的类似合成路线，制得标题产物 **72** (9 mg)。

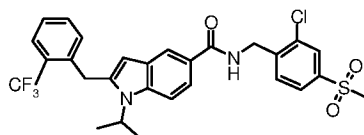
15

MS m/z (ESI): 515.3 [M+1];

实施例 73

N-(4-(乙磺酰基)-2-氯苄基)-1-异丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺

73



73

采用实施例 8 的合成路线，将第一步原料 **8a** 替换为 4-溴-2-氯苄基氨基甲酸叔丁酯，制得标题产物 **73** (11mg)。

25

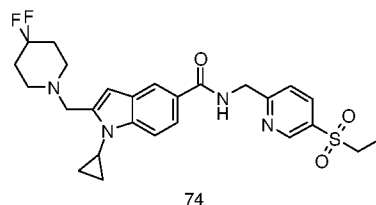
MS m/z (ESI): 577.1 [M+1];

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.53-7.73 (m, 6H), 7.35-7.44 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.79 (d, 2H), 4.38-4.45 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.11

(q, 2H), 1.48 (d, 6H), 1.27 (t, 3H)

实施例 74

1-环丙基-2-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-*N*-((5-(乙磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **74**



74

第一步

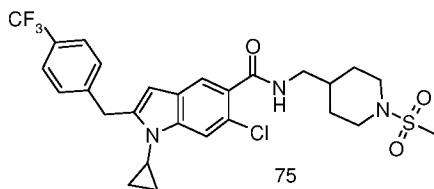
1-环丙基-2-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲腈 **74b**

从 4,4-二氟哌啶出发, 采用实施例 38 类似合成路线, 制得标题产物 **74** (10 mg)。

MS *m/z* (ESI): 517.5 [M+1];

实施例 75

6-氯-1-环丙基-*N*-((1-(乙磺酰基)哌啶-4-基)甲基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **75**



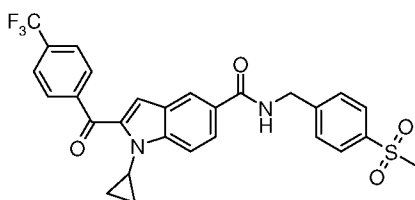
75

从 6-氯-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯出发, 采用实施例 19 类似合成路线, 制得标题产物 **75** (5 mg)。

MS *m/z* (ESI): 582.2 [M+1]

实施例 76

1-环丙基-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **76**



76

从 **20a** 出发, 采用实施例 1 类似合成路线, 得到标题产物 **76** (35 mg)。

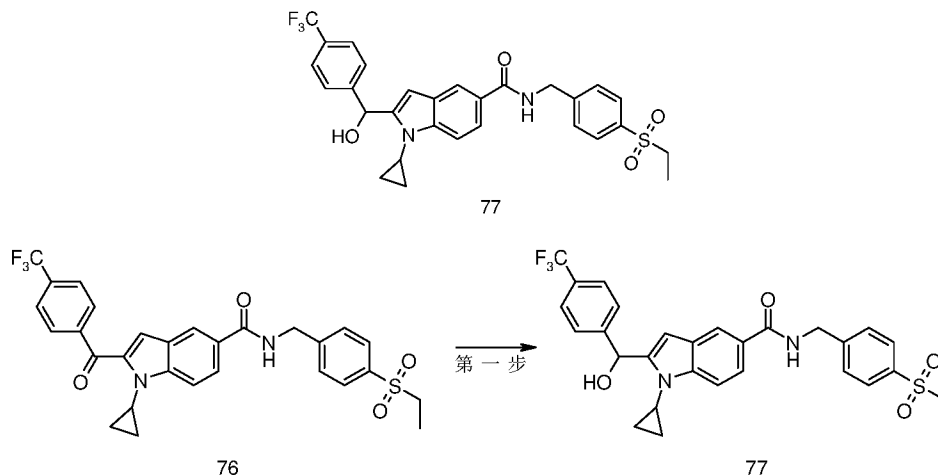
MS *m/z* (ESI): 555.3 [M+1];

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.21 (t, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (d, 2H), 7.96-7.98 (m, 3H), 7.84 (d, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.13 (s, 1H), 4.60 (d, 2H), 3.62-3.67 (m, 1H), 3.25 (q, 2H), 1.15 (brs, 2H), 1.08 (t, 3 H), 0.80-0.84 (m, 2H)

5

实施例 77

1-环丙基-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(羟基(4-(三氟甲基)苯基)甲基)-1*H*-吡咯-5-甲酰胺
77



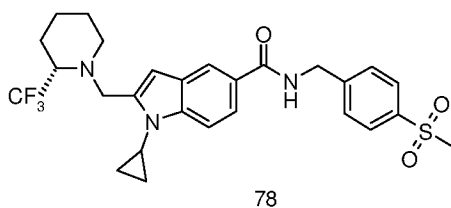
10 将 **76** (10 mg, 0.018 mmol) 溶于 4 mL 甲醇和四氢呋喃的混合溶剂(V:V=3:1), 加入硼氢化钠(1.5 mg, 0.036 mmol), 搅拌反应 2 小时。反应减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得标题产物 **77** (9.7 mg, 产率: 96%)。

MS m/z (ESI): 557.4 [M+1];

15 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.06 (brs, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.73-7.75 (m, 3H), 7.67 (d, 2H), 7.56-7.58 (m, 3H), 6.27 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.57 (d, 2H), 3.25 (q, 2H), 3.02-3.07 (m, 1H), 1.15 (brs, 2H), 1.07 (t, 3H), 0.84 (m, 2H)。

实施例 78

20 (*S*)-1-环丙基-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-((2-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吡咯-5-甲酰胺 **78**



采用实施例 39 的合成路线, 将第六步原料 **11a** 替换为 4-(乙磺酰基)苄基)甲胺, 得到标题产物 **78** (20 mg)。

MS m/z (ESI): 548.6 [M+1];

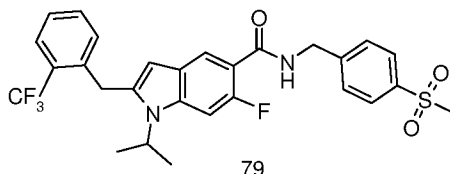
25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (s, 1H), 7.85-7.87 (m, 2H), 7.70-7.73 (m, 1H),

7.62-7.64(m, 1H), 7.4-7.56 (m, 2H), 6.82-6.85 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.79-4.80 (m, 2H), 4.40-4.54 (m, 2H), 3.83-3.86 (m, 1H), 3.33-3.40 (m, 3H), 3.08-3.14 (m, 2H), 2.85-2.89 (m, 1H), 2.01-2.04 (m, 2H), 1.63-1.80 (m, 5H), 1.42-1.43 (m, 1H), 1.03-1.08 (m, 2H), 0.87-0.90 (m, 2H)。

5

实施例 79

N-(4-(乙磺酰基)苄基)-6-氟-1-异丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 **79**



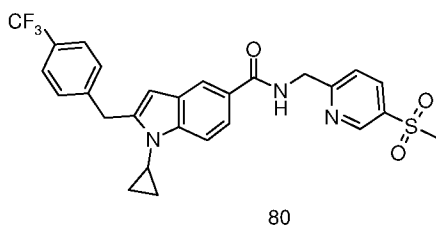
从 6-氟-1-(三异丙基硅基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 **79a** (采用公知的方法
10 “*European Journal of Organic Chemistry*, 2006, (13), 2956-2969” 制备而得)出发,
采用实施例 6 类似合成路线, 制得标题产物 **79** (6 mg)。

MS *m/z* (ESI): 561.4 [M+1];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.61 (d, 2H),
7.47 (t, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.35 (s, 1H),
15 4.85 (d, 2H), 4.39-4.42 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 1.34 (q, 2H), 1.49 (d, 6H), 1.32 (t, 3H)。

实施例 80

1-环丙基-*N*-((5-(乙磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-
甲酰胺 **80**



20

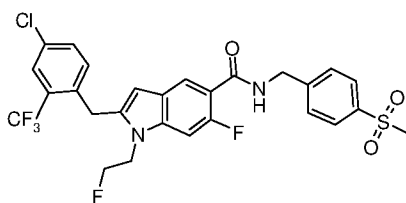
采用实施例 20 合成路线, 将第三步原料(4-(乙磺酰基)苄基)甲胺替换为 **11a**,
得标题产物 **80** (60 mg)。

MS *m/z* (ESI): 542.4 [M+1];

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.09 (t, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H),
25 7.70-7.73 (m, 3H), 7.57 (t, 2H), 7.51 (d, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.38 (s, 2H),
3.39 (q, 2H), 2.97-2.99 (m, 1H), 1.11-1.16 (m, 5H), 1.00-1.02 (m, 2H)。

实施例 81

2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-6-氟-1-(2-氟乙基)-1*H*-吡啶-5-甲

酰胺 **81**

81

采用实施例 5 合成路线，将第一步原料 **5a** 替换为 **79b**，将第二步原料 2-溴丙烷替换为 1-溴-2-氟乙烷，制得标题产物 **81** (55 mg)。

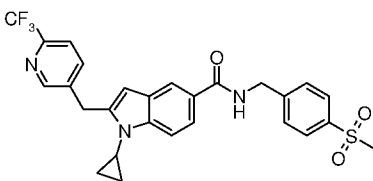
5 MS m/z (ESI): 599.4 [M+1];

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.76 (brs, 1H), 7.84-7.86 (m, 3H), 7.79 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.58-7.60 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.73 (brs, 1H), 4.57-4.61 (m, 3H), 4.51 (brs, 1H), 4.44 (brs, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.26 (q, 2H), 1.09 (t, 3H)。

10

实施例 82

1-环丙基-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1*H*-吡咯-5-甲酰胺 **82**



82

15 从 5-(溴甲基)-2-(三氟甲基)吡啶出发，采用实施例 1 类似合成路线，制得标题产物 **82** (55 mg)。

MS m/z (ESI): 542.2 [M+1];

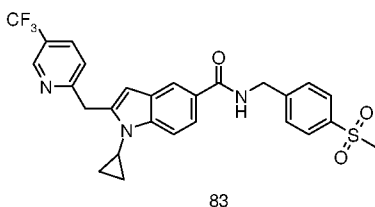
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.03 (t, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.83-7.89 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 7.54-7.59 (m, 3H), 6.18 (s, 1H), 4.58 (d, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.25 (q, 2H), 3.02-3.06 (m, 1H), 1.10-1.12 (m, 2H), 1.08 (t, 3H), 1.02-1.03 (m, 2H)。

20

实施例 83

1-环丙基-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1*H*-吡咯-5-甲酰胺 **83**

25



83

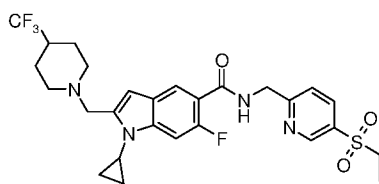
从 2-(溴甲基)-5-(三氟甲基)吡啶(采用专利申请“WO2009103478A1”公开的方法制备而得)出发,采用实施例 1 类似合成路线,制得标题产物 **83** (12 mg)。

MS m/z (ESI): 542.2 [M+1]

5

实施例 84

1-环丙基-N-((5-(乙磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-2-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-5-甲酰胺 **84**



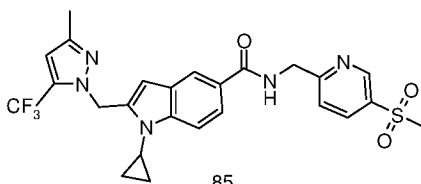
84

10 从 4-氨基-2-氟苯甲酸甲酯出发,采用实施例 33 类似合成路线,得到标题产物 **84** (27 mg)。

MS m/z (ESI): 566.5 [M+1]

实施例 85

15 1-环丙基-N-((5-(乙磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-2-((3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-5-甲酰胺 **85**



85

采用实施例 31 合成路线,将第六步原料 **31i** 替换为 **11a**,制得标题产物 **85** (30 mg)。

20 MS m/z (ESI): 546.5 [M+1];

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.12 (brs, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.23-8.25 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.57-7.62 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.39 (d, 2H), 3.21 (brs, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.11-1.16 (m, 5H), 1.01 (brs, 2H)。

25

生物学评价

以下结合测试例进一步描述解释本发明，但这些实施例并非意味着限制本发明的范围。

测试例 1、本发明实施例化合物对 ROR γ 体外活性的测定

5 一、实验材料及仪器

1. LanthaScreen® TR-FRET ROR γ 共激活体系 (Life Technologies)

2. ROR γ LBD (AB Vector)

3. DMSO (SigmaAldrich)

4. 384 孔细胞培养板 (Perkin Elmer)

10 5. 酶标仪 (Tecan)

二、实验步骤

采用 LanthaScreen TR-FRET (时间分辨荧光能量共振转移) ROR γ 共激活体系筛选本发明的化合物对 ROR γ 活性的调节。

首先配制完整缓冲液 D (complete TR-FRET Coregulator) (Life Technologies) 15 包含终浓度 5mM DTT。DMSO 终浓度为 2%。将待测化合物在含有 2%DMSO 的完整缓冲液 D 中连续稀释为 2x 终浓度，最高剂量为 60 μ m。10 μ l/孔加入 384 孔板的试验孔 (PerkinElmer)。每个检测化合物在相同浓度下设置 2 个平行对照孔。准备 4X ROR γ LBD (AB Vector)。使用完整缓冲液 D 稀释 ROR γ LBD 浓度为 1ng / μ L。5 μ l/孔加入 384 孔测定板的试验孔。阴性对照孔为 5 μ L 完整缓冲液 D, 无 ROR γ 20 LBD。使用完全缓冲液 D 配制含有 0.6 μ M 荧光素-D22 (4X) 和 8nM 铽 (Tb) 标记的抗 GST 抗体 (4X) (Life Technologies) 混合液，将 5 μ L 混合液加入到 384 孔板中。总反应体系为 20 μ L。在振荡器上轻轻混匀该 384 孔板并在室温下避光孵育 2-4 小时。

使用 Tecan Infinite M1000 检测荧光读数，通过 GraphPad Prism 6.0 软件绘制发 25 射波长 520nm/495nm 的比值与化合物浓度的对数曲线，计算待测化合物的 IC₅₀/EC₅₀ 值。

本发明化合物对 ROR γ 体外活性通过以上的试验进行测定，测得的 IC₅₀/EC₅₀ 值见表 1。

表 1 本发明化合物对 ROR γ 体外活性的 IC₅₀/EC₅₀ 值

实 施例编 号	IC ₅₀ /EC ₅₀ ^a (nM)	最大抑制率%	调节剂类型
1	16	-111%	激动剂
2	11	-106%	激动剂
3	0.6	-59%	激动剂
4	1.6	-56%	激动剂

5	28	-47%	激动剂
6	23	-76%	激动剂
8	12	-100%	激动剂
9	14	-32%	激动剂
10	25	-47%	激动剂
12	10.8	-63%	激动剂
13	32	-61%	激动剂
14	150	69%	反激动剂
15	60	52%	反激动剂
16	0.1	56%	反激动剂
17	9.7	70%	反激动剂
18	8.5	55%	反激动剂
19	3.6	39%	反激动剂
20	9.8	55%	反激动剂
21	18	66%	反激动剂
22	23	73%	反激动剂
23	6.4	48%	反激动剂
24	97	52%	反激动剂
26	17.5	67%	反激动剂
27	10.6	50%	反激动剂
28	17	46%	反激动剂
29	57	66%	反激动剂
30	2	-51%	激动剂
34	105	52%	反激动剂
35	8.4	-87%	激动剂
36	2.4	-60%	激动剂
37	154	51%	反激动剂
39	54	-79%	激动剂
41	7.9	-46%	激动剂
43	21	-87%	激动剂
44	46	86%	反激动剂
45	50	60%	反激动剂
46	9.7	59%	反激动剂
47	16	58%	反激动剂
48	38	59%	反激动剂

49	42	53%	反激动剂
50	104	70%	反激动剂
51	123	60%	反激动剂
53	47	52%	反激动剂
55	110	46%	反激动剂
56	93	52%	反激动剂
59	11	54%	反激动剂
60	2.8	64%	反激动剂
61	29	61%	反激动剂
62	38	83%	反激动剂
64	65	47%	反激动剂
66	29	71%	反激动剂
67	11	61%	反激动剂
69	17	-74%	激动剂
70	16	-79%	激动剂
71	0.6	-48%	激动剂
74	14	63%	反激动剂
75	44	77%	反激动剂
76	74	70%	反激动剂
77	69	-106%	激动剂
79	6.5	-102%	激动剂
80	30	62%	反激动剂
81	25	-63%	激动剂
82	11	66%	反激动剂
84	165	75%	反激动剂

a: 如果是反激动剂, 数值标示为 IC_{50} ; 如果是激动剂, 数值标示为 EC_{50} 。

结论: 本发明化合物对 $ROR\gamma$ 体外活性具有明显的调节作用, 在实验结果中显示在通式(I)所示的化合物中 A 环取代基的改变对 $ROR\gamma$ 体外活性的调节显示不同的机制, 在 A 环的邻位有较大的取代基(例如: 三氟甲基、甲氧基、乙基、三氟甲氧基)时, 表现出激动的效果(见实施例 1、2、4、6 和 10 等), 在 A 环的邻位有较小的取代基(例如: 氢原子、氟)时, 表现出抑制的效果(见实施例 14、15、17 和 18 等)。

10 测试例 2、本发明实施例化合物对 IL-17A 酶联免疫定量分析活性测定

一、实验材料及仪器

- 1.人外周血单核细胞 (PBMC) (Zenbio)
- 2.淋巴细胞培养基 (Zenbio)
- 3.TexMACS (Miltenyi Biotec)
- 4.人 Cytostim (Miltenyi Biotec)
- 5 5.人 IL- 17 酶联免疫试剂盒 (R&D 系统)
- 6.CO₂ 培养箱 (Fisher Scientific)
- 7.离心机 (Fisher Scientific)
- 8.96 孔细胞培养板 (Fisher Scientific)
- 9.酶标仪 (Tecan)

10 二、实验步骤

将冻存的人外周血单核细胞 (PBMC) 在预热的淋巴细胞培养基中快速复苏，离心 1000rpm，10min，除去细胞培养上清，将细胞轻轻悬浮于 TexMACS 培养基中，计数细胞。在细胞悬液中按比例加入 T 细胞激活试剂 cytostim (10 μ l/ml)，然后以 1 \times 10⁵ 外周血单核细胞/孔的密度将细胞种植于 96 孔细胞培养板中。使用 TexMACS 培养基梯度稀释待测化合物，分别加入各实验孔中，每组 2-3 个平行孔。准备只含细胞不含 cytostim 的阴性对照孔，以得到背景读数。将细胞培养板放置于 5%二氧化碳 37 $^{\circ}$ C 培养箱孵育 3 天。药物处理 3 天后收取细胞培养上清液，离心去除悬浮物。然后使用 IL-17A 酶联免疫试剂盒定量上清液中 IL-17A。使用 GraphPad Prism 6.0 计算待测化合物的 IC₅₀/EC₅₀ 值。

20 本发明化合物对 IL-17A 酶联免疫定量分析通过以上的试验进行测定，测得的 IC₅₀/EC₅₀ 值见表 2。

表 2 本发明化合物对 IL-17A 酶联免疫定量分析的 IC₅₀/EC₅₀ 值

实施例编号	IC ₅₀ /EC ₅₀ ^a (nM)
3	2
4	23
5	8
7	5
9	14
10	2
11	18
12	24
13	3
15	22
19	21
20	13
22	5

23	33
27	34
28	35
30	2
31	21
32	25
34	20
35	7
36	6
38	39
39	12
40	11
44	20
62	83
76	51
80	8
81	25

a: 如果是反激动剂, 数值标示为 IC₅₀; 如果是激动剂, 数值标示为 EC₅₀。
 结论: 本发明化合物对 IL-17A 酶联免疫定量分析活性具有明显的调节作用。

测试例 3、本发明实施例化合物体内药效研究

5

一、实验材料及仪器

- 1. 抗鼠-PD-1 抗体 (BioXcell)
- 2. 鼠 IgG2a (BioXcell)

二、实验步骤

10 通过检测 MC38 小鼠结肠肿瘤在同系 C57BL/6 小鼠上的生长情况, 评估单独使用实施例 30 或实施例 30 与抗鼠-PD-1 抗体联合用药的体内抗肿瘤活性。

将 MC38 细胞 (5×10^5) 植入每只小鼠的右侧腹部皮下, 待 5 天后, 当肿瘤生长至 40-80mm³ 后, 将小鼠随机分成 4 组, 分别给药。分组如下:

15 第①组: 空白组, 为 CMC-Na 溶剂配方与 IgG2a 同型对照抗体联合给药。其中 CMC-Na 溶剂配方的给药方案同第②组药物单用组, IgG2a 同型对照抗体的给药方案同第③组抗体单用组。

第②组: 药物单用组, 每天给药 (实施例 30, 12.5mg/kg) 2 次, 连续给药 21 天。

20 第③组: 抗体单用组, 即图 1 中“抗 PD-1 抗体”组, 在小鼠肿瘤后第 5, 8, 11, 14 天, 对携带 MC38 肿瘤的小鼠腹腔 (i. p.) 注射抗鼠 PD-1 (CD279) 抗体 (BioXcell) (5mg/只)。

第④组：抗体与实施例 30 化合物联合用药组，即图 1 中“抗 PD-1 抗体+实施例 30”。其中抗体用药同第③组抗体单用给药方案，实施例 30 化合物用药同第②组药物单用给药方案。

用卡尺在三个维度中测量肿瘤体积，然后根据下式计算：

- 5 肿瘤体积 (mm^3) = $1 \times w \times h \times 0.5236$ ，其中，1 表示肿瘤长度，w 表示肿瘤的宽度，h 表示肿瘤的高度，单位为毫米。

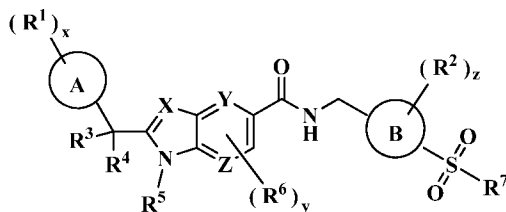
如图 1 所示，单独给药实施例 30 12.5mg/kg 时，TGI 为 34%。单独注射抗鼠 PD-1(CD279)抗体 (5 mg/只) 时，TGI 为 25%。当实施例 30 (12.5mg/kg) 与抗鼠 PD-1 单克隆抗体 (5 mg/只) 联合用药时，表现出较强的协同效应 (TGI 为 68%)。

- 10 $\text{TGI}\% = 100 \times (\text{TV}_{\text{对照}} - \text{TV}_{\text{肿瘤}} - \text{TV}_{\text{初始}}) / (\text{TV}_{\text{对照}} - \text{TV}_{\text{初始}})$ ，其中 TGI = 肿瘤生长抑制率； $\text{TV}_{\text{对照}}$ = 对照组的肿瘤体积； $\text{TV}_{\text{肿瘤}}$ = 治疗组的肿瘤体积； $\text{TV}_{\text{初始}}$ = 5 天时的肿瘤体积。

- 15 这些数据表明了，在 MC38 结肠肿瘤模型中，单独施用实施例 30 表现出抑瘤活性，同时实施例 30 与 PD-1 抗体联合用药表现出较强的协同作用，这也表明实施例 30 具有与 ROR γ 激活（而非抑制）一致的生物活性，为提高免疫治疗的疗效开辟了新途径。

权利要求书:

1. 一种通式(I)所示的化合物:



(I)

5 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式, 或其可药用的盐,

其中:

X、Y 和 Z 相同或不同, 且各自独立地为 CR⁹ 或 N;

环 A 和环 B 相同或不同, 且各自独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

10 R¹ 和 R² 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NHR⁸、-C(O)OR⁸ 和 -S(O)_mR⁸, 其中所述的烷基、环烷基、烷氧基、卤代烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

15 R³ 和 R⁴ 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸ 和 -S(O)_mR⁸, 其中所述的烷基、环烷基、卤代烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

或者 R³ 和 R⁴ 形成氧代基;

20 R⁵ 选自氢原子、烷基、环烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸ 和 -S(O)_mR⁸, 其中所述的烷基、环烷基、卤代烷基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烯基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

25 R⁶ 选自氢原子、烷基、环烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸ 和 -S(O)_mR⁸, 其中所述的烷基、环烷基、卤代烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

R^7 选自氢原子、烷基、环烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^8 选自氢原子、烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、羟基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、卤素、羟基、氨基、羧酸酯基、硝基、氰基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^9 选自氢原子、烷基、环烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、烯基、炔基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、卤代烷基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烯基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

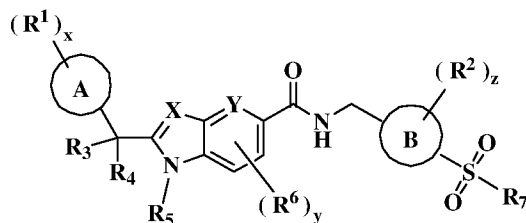
m 为 0、1 或 2；

x 为 0、1、2、3 或 4；

y 为 0、1、2 或 3；且

z 为 0、1、2、3 或 4。

2. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物，其为通式(II)所示的化合物：



(II)

其中：

X 为 CR^9 或 N；

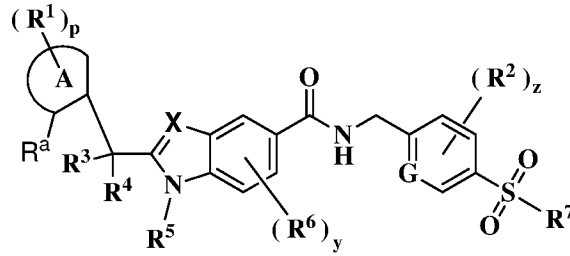
Y 为 CH 或 N；

R^9 为氢原子或烷基；且

环 A、环 B、 R^1 ~ R^7 、x、y 和 z 如权利要求 1 中所定义。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的通式(I)所示的化合物，其中 A 环和 B 环相同或不同，且各自独立地选自杂环基、芳基和杂芳基。

4. 根据权利要求 1~3 中任一项所述的通式(I)所示的化合物，其为通式(II-A)所示的化合物：



(II-A)

其中：

X 为 CR⁹ 或 N； R⁹ 为氢原子或烷基；

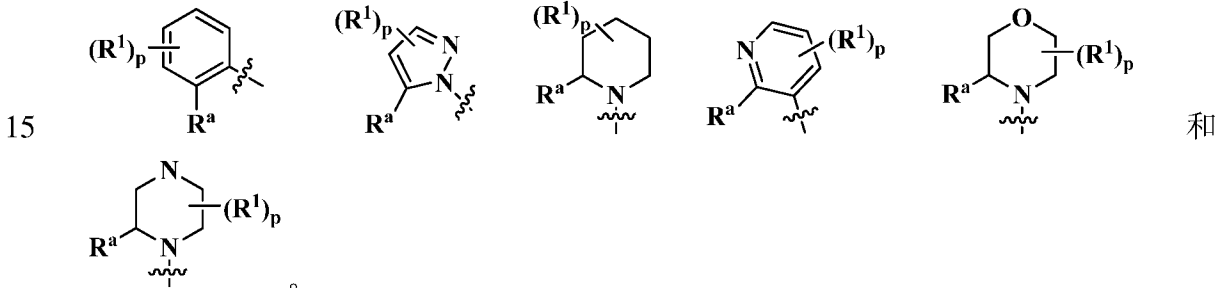
G 为 CH 或 N；

- 5 R^a 选自烷基、环烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、溴、氨基、硝基、羟基、氰基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NHR⁸、-C(O)OR⁸ 和 -S(O)_mR⁸，其中所述的烷基、环烷基、烷氧基、卤代烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

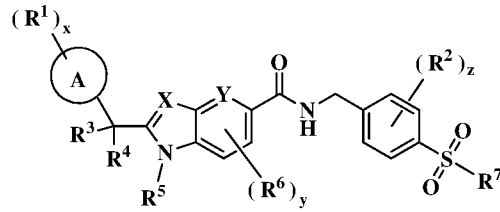
p 为 0、1、2 或 3；

环 A、R¹~R⁸、m、y 和 z 如权利要求 1 中所定义。

5. 根据权利要求 4 中所述的通式(II-A)所示的化合物，其中 R^a 选自



6. 根据权利要求 1~3 中任一项所述的通式(I)所示的化合物，其为通式(III)所示的化合物：



(III)

其中：

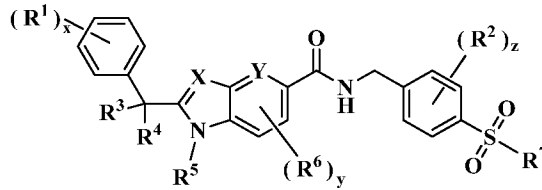
X 为 CR⁹ 或 N；

Y 为 CH 或 N；

5 R⁹ 为氢原子或烷基；且

环 A、R¹~R⁷、x、y 和 z 如权利要求 1 中所定义。

7. 根据权利要求 1~3 和 6 中任一项所述的通式(I)所示的化合物，其为通式 (IV)所示的化合物：



(IV)

其中：

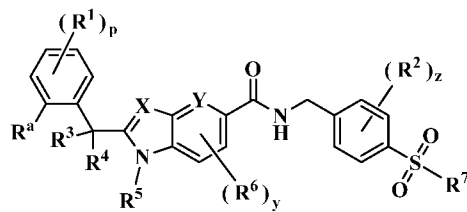
X 为 CR⁹ 或 N；

Y 为 CH 或 N；

R⁹ 为氢原子或烷基；且

15 R¹~R⁷、x、y 和 z 如权利要求 1 中所定义。

8. 根据权利要求 1~3 和 6~7 中任一项所述的通式(I)所示的化合物，其为通式 (IV-A)所示的化合物：



(IV-A)

20

其中：

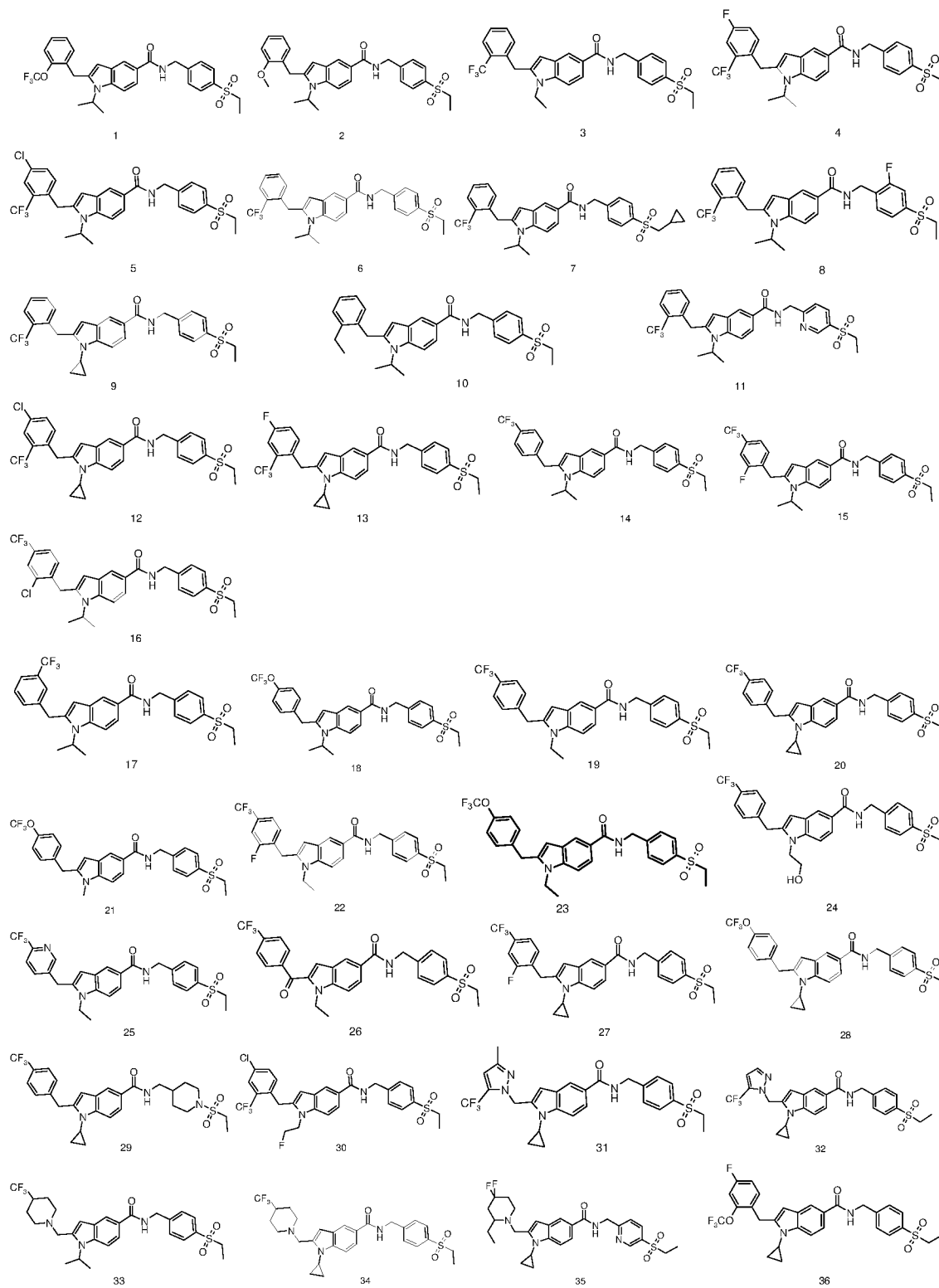
X 为 CR⁹ 或 N；

Y 为 CH 或 N；

R⁹ 为氢原子或烷基；

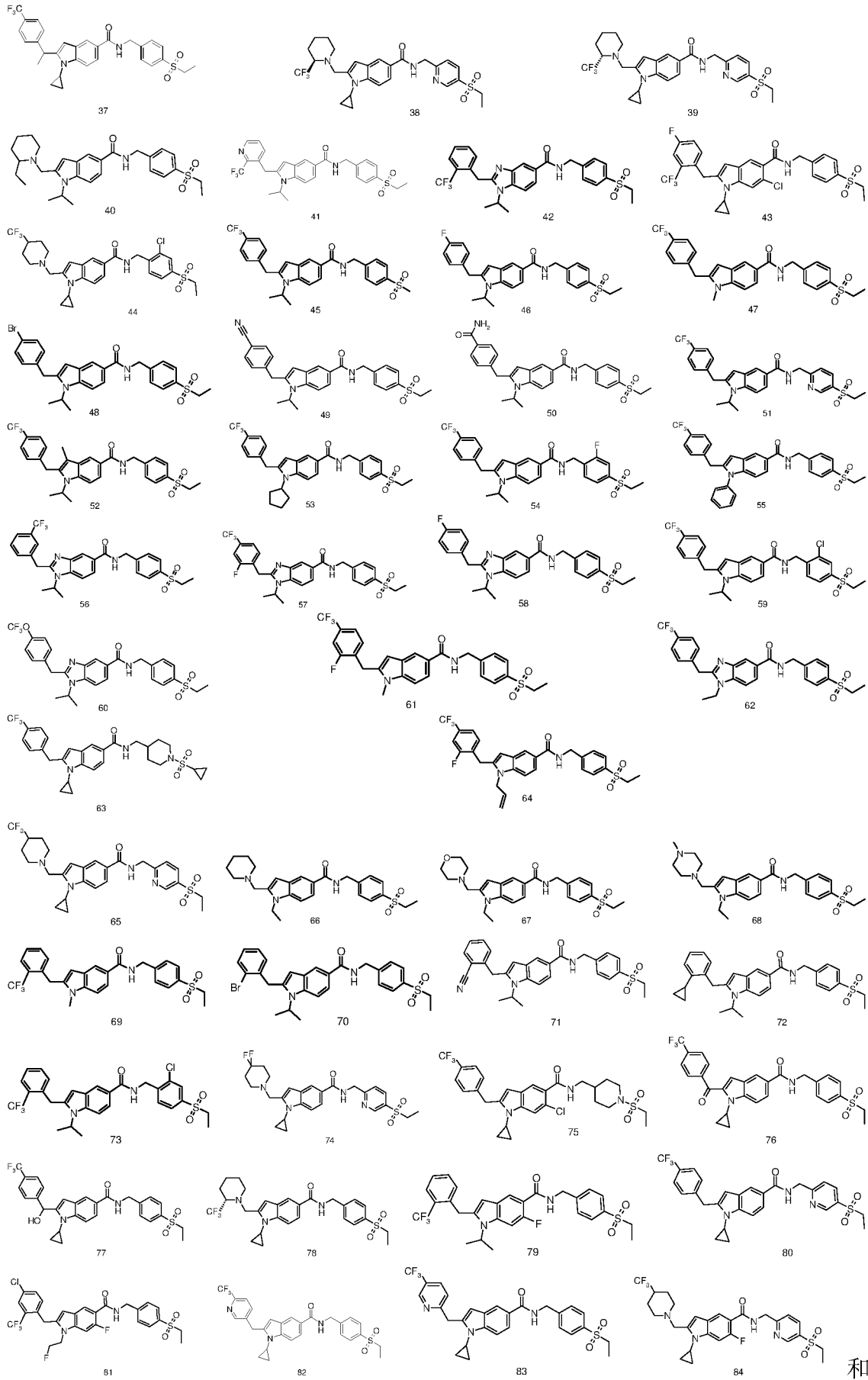
14. 根据权利要求 1~13 中任一项所述的通式(I)所示的化合物, 其中 R^7 为任选被选自卤素、环烷基和羟基中的一个或多个取代基所取代的烷基; 优选 R^7 为乙基。

5 15. 根据权利要求 1~14 中任一项所述的化合物, 其选自:



10

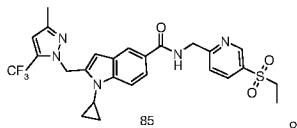
15



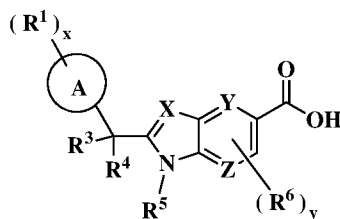
5

10

和



16. 一种通式(V)所示化合物:



(V)

5 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式, 或其可药用盐,

其中:

X、Y 和 Z 相同或不同, 且各自独立地为 CR⁹ 或 N;

环 A 选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

10 R¹ 选自氢原子、烷基、环烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NHR⁸、-C(O)OR⁸ 和 -S(O)_mR⁸, 其中所述的烷基、环烷基、烷氧基、卤代烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

15 R³ 和 R⁴ 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸ 和 -S(O)_mR⁸, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

或者 R³ 和 R⁴ 形成氧代基;

20 R⁵ 选自烷基、环烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸ 和 -S(O)_mR⁸, 其中所述的烷基、环烷基、卤代烷基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

30 R⁶ 选自氢原子、烷基、环烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸ 和 -S(O)_mR⁸, 其中所述的烷基、环烷基、卤代烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被

选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^8 选自氢原子、烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、羟基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、卤素、羟基、氨基、羧酸酯基、硝基、氰基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^9 选自氢原子、烷基、环烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、烯基、炔基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、卤代烷基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烯基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

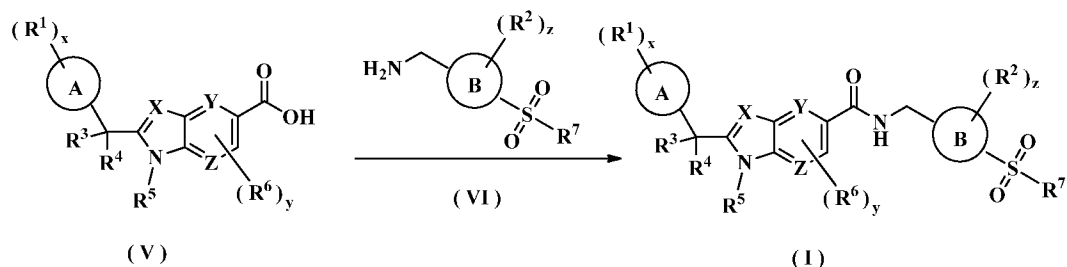
m 为 0、1 或 2；

x 为 0、1、2、3 或 4；且

y 为 0、1、2 或 3。

15

17. 一种制备根据权利要求 1 所述的通式(I)化合物的方法，该方法包括：



通式(V)化合物与通式(VI)化合物发生缩合反应，得到通式(I)化合物；

其中：

20 环 A、环 B、X、Y、Z、 R^1 ~ R^7 、 x 、 y 和 z 如权利要求 1 中所定义。

18. 一种药物组合物，其含有治疗有效量的根据权利要求 1~15 中任一项所述的通式(I)所示的化合物，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

25 19. 根据权利要求 1~15 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或根据权利要求 18 所述的药物组合物作为 ROR 调节剂在制备用于预防和/或治疗炎症、自身免疫性疾病、肿瘤或癌症的药物中的用途。

30 20. 根据权利要求 1~15 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或根据权利要求 18 所述的药物组合物作为 ROR 反激动剂在制备用于预防和/或治疗炎症或自身免疫性疾病的药物中的用途。

21. 根据权利要求 1~15 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或根据权利要求 18 所述的药物组合物作为 ROR 激动剂在制备用于预防和/或治疗肿瘤或癌症的药物中的用途。

5 22. 根据权利要求 8~9 中任一项所述的通式(IV-A) 所示的化合物作为 ROR 激动剂在制备用于预防和/或治疗肿瘤或癌症的药物中的用途。

23. 根据权利要求 1~15 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或根据权利要求 18 所述的药物组合物在制备用于 ROR 激动剂与抗 PD-1 抗体组合治疗肿瘤或癌症的药物中的用途。
10

24. 根据权利要求 8~9 所述的通式(IV-A) 所示的化合物作为 ROR 激动剂在制备用于与抗 PD-1 抗体组合治疗肿瘤或癌症的药物中的用途。

15 25. 根据权利要求 1~15 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或根据权利要求 18 所述的药物组合物在制备调节 ROR 的药物中的用途。

26. 根据权利要求 1~15 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或根据权利要求 18 所述的药物组合物在制备 ROR 激动剂的药物中的用途；

20

27. 根据权利要求 8~9 所述的通式(IV-A) 所示的化合物在制备 ROR 激动剂的药物中的用途。

28. 根据权利要求 20 所述的用途，其中所述的炎症或自身免疫性疾病选自银屑病、类风湿性关节炎、银屑病性关节炎、多发性硬化、炎性肠病、强直性脊柱炎、慢性阻塞性肺病、血管球性肾炎、心肌炎、甲状腺炎、干眼症、葡萄膜炎、白塞病、哮喘、过敏性皮炎、粉刺、克隆氏病、溃疡性结肠炎、系统性红斑狼疮、硬皮病、支气管炎和皮炎过敏性鼻炎。
25

29. 根据权利要求 21~24 中任一项所述的用途，其中所述的肿瘤或癌症选自非霍奇金淋巴瘤、弥漫大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、滑膜肉瘤、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、肺癌、胃癌、直肠癌、胰腺癌、脑癌、皮肤癌、口腔癌、前列腺癌、骨癌、肾癌、卵巢癌、膀胱癌、肝癌、输卵管肿瘤、卵巢瘤、腹膜肿瘤、IV 期黑色素瘤、实体瘤、神经胶质瘤、神经胶母细胞瘤、肝细胞癌、乳突肾性瘤、头颈部肿瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤和非小细胞肺癌。
30
35

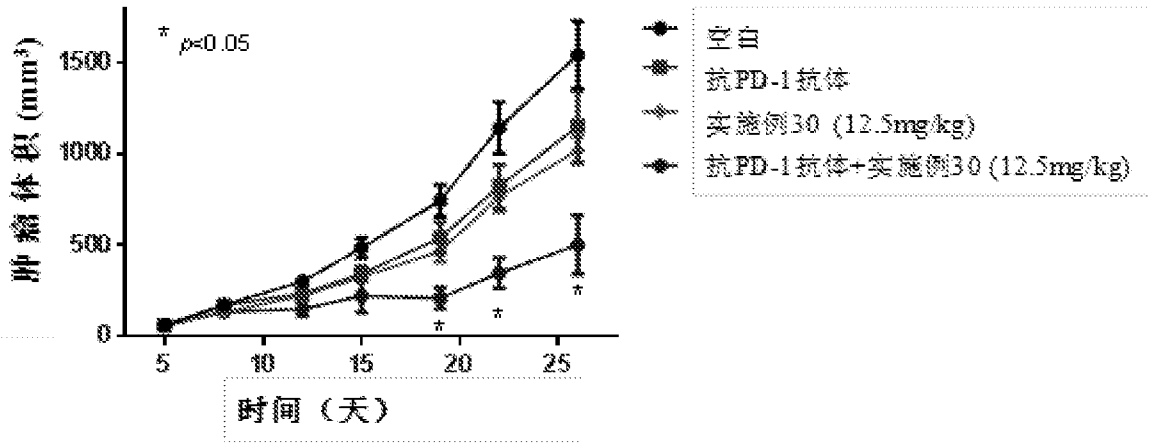


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/077114

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 401/14 (2006.01) i; C07D 401/06 (2006.01) i; C07D 401/12 (2006.01) i; C07D 235/10 (2006.01) i; C07D 235/12 (2006.01) i;
A61P 37/00 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i; A61P 29/00 (2006.01) i; C07D 209/12 (2006.01) i; A61K 31/4184 (2006.01) i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 401/-, C07D 235/-, C07D 209/-, A61K 31/-, A61P 37/-, A61P 35/-, A61P 29/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT, CNKI, EPODOC, WPI, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN): HENGRUI; anti-inflammatory, amide, benzimidazole, indole, cancer, tumor, inflammatory, autoimmune, structure search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2017024018 A1 (VITAE PHARMACEUTICALS, INC.), 09 February 2017 (09.02.2017), description, paragraphs [0015]-[0036], [0060], [0074]-[0079] and [0139]	1-29
X	WO 2015175845 A1 (PELTON THERAPEUTICS, INC.), 19 November 2015 (19.11.2015), description, page 51, table, lines 6-7	16
X	CN 104640846 A (SANOFI), 20 May 2015 (20.05.2015), description, paragraphs [2211]-[2378]	16
X	DRAGOVICH, S.P. et al., "Fragment-Based Design of 3-Aminopyridine-Derived Amides as Potent Inhibitors of Human Nicotinamide Phosphoribosyltransferase (NAMPT).", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, volume 24, 21 December 2013 (21.12.2013), ISSN: 0960-894X, 954-962	16

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search
25 May 2017 (25.05.2017)

Date of mailing of the international search report
21 June 2017 (21.06.2017)

Name and mailing address of the ISA/CN:
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer
YU, Yeping
Telephone No.: (86-10) 010-61648379

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/077114

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013087805 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH), 20 June 2013 (20.06.2013), description, page 83, lines 26-27	16
X	CN 102574836 A (CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al.), 11 July 2012 (11.07.2012), description, page 102, table, line 2	16
X	LUO, Yu et al., "Synthesis and Anti-Hepatitis B Virus Activity of a Novel Class of Thiazolybenzimidazole Derivatives.", ARCH. PHARM. CHEM. LIFE SCI., volume 2, 31 December 2001 (31.12.2001), 78-83	16
X	WO 2010051245 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP. et al.), 06 May 2010 (06.05.2010), description, pages 30-34, tables i-1A1 and i-1A2	16
X	PAGE, D. et al., "Novel Benzimidazole Derivatives as Selective CB2 Agonists.", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, volume 18, 22 May 2008 (22.05.2008), ISSN: 0960-894X, 3695-3700	16
X	CN 101421235 A (HOFFMANN-LA ROCHE INC.), 29 April 2009 (29.04.2009), description, page 69, line 27	16
X	US 20060148830 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 06 July 2006 (06.07.2006), description, paragraphs [1536]-[1538]	16
X	CN 1503787 A (ASTRAZENECA AB), 09 June 2004 (09.06.2004), description, page 49, lines 4-11, page 52, lines 15-18 and page 62, lines 22-29	16
X	CN 1553909 A (NEUROGEN CORPORATION et al.), 08 December 2004 (08.12.2004), description, page 151, table, lines 1, 5 and 7 and page 199, table, line 3	16
X	AKGUN, H. et al., "Synthesis of Some New Benzimidazole-5(6)-Carboxylic Acids.", J. HETEROCYCLIC CHEM., volume 32, 31 December 1995 (31.12.1995), 1767-1773	16
X	US 4496572 A (PFIZER INC.), 29 January 1985 (29.01.1985), description, columns 45-46, table, line 7	16
A	CN 102498114 A (ALLERGAN, INC.), 13 June 2012 (13.06.2012), description, paragraphs [0013]-[0066] and [0093]-[0098], and table 1	1-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/077114

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2017024018 A1	09 February 2017	None	
WO 2015175845 A1	19 November 2015	US 20170088523 A1	30 March 2017
CN 104640846 A	20 May 2015	US 2014094450 A1	03 April 2014
		EP 2897939 A1	29 July 2015
		WO 2014044738 A1	27 March 2014
		AU 2013320323 A1	16 April 2015
		SG 11201501051 A1	30 March 2015
		JP 2015532916 A	16 November 2015
		CA 2885272 A1	27 March 2014
		IN 201501195 P4	01 July 2016
		RU 2015114772 A	10 November 2016
		EP 2897939 B1	01 February 2017
		US 9156796 B2	13 October 2015
		MX 2015003653 A	25 September 2015
		KR 20150058284 A	28 May 2015
		IL 237212 A	31 October 2016
WO 2013087805 A1	20 June 2013	EP 2791130 A1	22 October 2014
		JP 2015500319 A	05 January 2015
		JP 5820539 B2	24 November 2015
		EP 2791130 B1	16 March 2016
		US 2013158042 A1	20 June 2013
		US 8883789 B2	11 November 2014
CN 102574836 A	11 July 2012	EP 2471786 A1	04 July 2012
		MX 2012001653 A	30 June 2012
		VN 30685 A	27 August 2012
		TW 1464160 B	11 December 2014
		IL 217912 A	28 February 2013
		PH 12012500252 B1	14 May 2015
		WO 2011016528 A1	10 February 2011
		US 9102692 B2	11 August 2015
		CA 2770195 A1	10 February 2011
		SG 178300 A1	29 March 2012
		KR 20120085736 A	01 August 2012
		JP 2013144679 A	25 July 2013
		CN 102574836 B	16 April 2014
		AU 2010279930 A1	08 March 2012
		RU 2012108164 A	20 September 2013
		SG 178300 B	29 October 2014
		ES 2561659 T3	29 February 2016
		KR 1529767 B1	17 June 2015
		JP WO2011016528S X	17 January 2013
		HK 1170236 A0	22 February 2013
		US 8829199 B2	09 September 2014
		JP 5732081 B2	10 June 2015
		CA 2770195 C	13 October 2015
		RU 2580543 C2	10 April 2016
		US 2012208811 A1	16 August 2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/077114

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2010051245 A1	06 May 2010	JP 5225470 B2	03 July 2013
		EP 2471786 B1	04 November 2015
		TW 201116521 A	16 May 2011
		ZA 201200895 A	28 November 2012
		PH 12012500252 A1	22 October 2012
		AU 2010279930 B2	04 September 2014
		MX 323093 B	27 August 2014
		HK 1170236 A1	19 September 2014
		IN 201201249 P1	15 May 2015
		RU 2580543 C9	20 July 2016
		ID 201203047 A	26 July 2012
		US 2014315856 A1	23 October 2014
		US 2011207750 A1	25 August 2011
CN 101421235 A	29 April 2009	EP 2358202 A1	24 August 2011
		US 8470819 B2	25 June 2013
		EP 2358202 B1	15 June 2016
		MX 279427 B	28 September 2010
		KR 20090024115 A	06 March 2009
		AU 2007236052 A1	23 October 2008
		IN 200809214 P1	27 March 2009
		BR PI0710588 A2	19 June 2012
		EP 2010487 A1	07 January 2009
		TW 200808719 A	16 February 2008
		IL 194391 A	24 September 2012
		CA 2647440 A1	18 October 2007
		WO 2007115938 A1	18 October 2007
US 20060148830 A1	06 July 2006	MX 2008013196 A	31 October 2008
		US 2007244125 A1	18 October 2007
		JP 2009533375 A	17 September 2009
		US 7601711 B2	13 October 2009
		US 2009264418 A1	22 October 2009
		US 7723325 B2	25 May 2010
		AU 2003241836 A1	23 April 2004
		EP 1553075 B1	14 August 2013
		US 2008293764 A1	27 November 2008
		US 2010249157 A2	30 September 2010
		EP 2565178 A1	06 March 2013
		JP WO2004031118S X	09 February 2006
		JP 4691988 B2	01 June 2011
CN 1503787 A	09 June 2004	EP 1553075 A1	13 July 2005
		US 2012088782 A1	12 April 2012
		US 8124645 B2	28 February 2012
		WO 2004031118 A1	15 April 2004
		US 7820682 B2	26 October 2010
		TW 200408393 A	01 June 2004
		MX 248990 B	13 September 2007
		MX 2003009558 A1	01 February 2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/077114

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1553909 A	08 December 2004	ZA 200307752 A	30 March 2005
		IN 261750 B	18 July 2014
		KR 20040022421 A	12 March 2004
		MY 134568 A	31 December 2007
		JP 2004528334 A	16 September 2004
		RU 2312864 C2	20 December 2007
		NO 20034665 A	10 December 2003
		CZ 20032833 A3	12 May 2004
		SG 100135 B	28 April 2006
		NZ 528403 A	27 May 2005
		CN 1250531 C	12 April 2006
		WO 02085866 A1	31 October 2002
		NZ 538692 A	29 September 2006
		EP 1390350 A1	05 February 2004
		HU 0303825 A2	01 March 2004
		US 2004116465 A1	17 June 2004
		US 7030139 B2	18 April 2006
		US 2006135554 A1	22 June 2006
		IN 200301633 P1	20 March 2009
		BR 0208907 A	20 April 2004
		AU 2002307586 A1	05 November 2002
		SK 13032003 A3	03 January 2005
		DE 60113302 T2	29 June 2006
		EP 1368342 B3	01 December 2010
		HU 0303849 A2	01 March 2004
		US 2010267698 A1	21 October 2010
		MX 2003005493 A1	01 May 2004
		US 7642267 B2	05 January 2010
		US 2003069257 A1	10 April 2003
		EP 1368342 A2	10 December 2003
		SK 7672003 A3	07 July 2004
		MY 141733 A	15 June 2010
		WO 0250062 A3	16 January 2003
		US 2006025425 A1	02 February 2006
		NO 326558 B1	12 January 2009
		KR 100854174 B1	26 August 2008
		IN 219366 B	02 May 2008
		MX 239044 B	28 July 2006
		US 7300945 B2	27 November 2007
		AU 3276802 A	01 July 2002
CZ 20031676 A3	17 March 2004		
IN 200300740 P2	04 December 2004		
US 6916819 B2	12 July 2005		
TW I304402 B	21 December 2008		
NO 20032834 A	08 August 2003		
ZA 200304544 A	25 May 2005		
JP 2004536782 A	09 December 2004		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/077114

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
US 4496572 A	29 January 1985	US 2008227793 A1	18 September 2008
		WO 0250062 A2	27 June 2002
		KR 20030071789 A	06 September 2003
		BR 0116385 A	13 December 2005
		ES 2256325 T3	16 July 2006
		NZ 526330 A	29 September 2006
		AU 2002232768 B2	06 September 2007
		EP 1368342 B1	07 September 2005
		DE 60113302 D1	13 October 2005
		DD 206378 A5	25 January 1984
		AU 8759982 A	24 March 1983
		JP S611067 B2	13 January 1986
		CS 8206196 A	13 August 1984
		EP0073663 B1	18 June 1986
		SU 1217256 A3	07 March 1986
		PT 75462 A	13 August 1984
		CS 8309978 A	13 August 1984
		ES 8505659 A1	01 October 1985
		DK 378682 A	13 June 1983
		IL 66620 A	30 September 1986
		FI 822943 A	29 April 1983
		EP0073663 A2	09 March 1983
		JP S5852272 A	28 March 1983
NO 822882 A	21 March 1983		
DD 215546 A5	14 November 1984		
SU 1194278 A3	23 November 1985		
ZA 8205413 A	06 May 1983		
HU 29722 T	28 February 1984		
CA 1178964 A1	04 December 1984		
KR 1019870000902 B1	04 May 1987		
ES 8307749 A1	01 November 1983		
US 4590200 A	20 May 1986		
DE 3271771 D1	24 July 1986		
CN 102498114 A	13 June 2012	SG 178965 A1	27 April 2012
		ZA 201201627 A	28 November 2012
		JP 2013503903 A	04 February 2013
		NZ 598781 A	30 May 2014
		AU 2010289353 A1	29 March 2012
		KR 20120047313 A	11 May 2012
		MX 2012002596 A	31 July 2012
		JP 2013503901 A	04 February 2013
		US 8614234 B2	24 December 2013
		SG 178963 A1	27 April 2012
		JP 5868855 B2	24 February 2016
		US 2011053905 A1	03 March 2011
		RU 2012112151 A	10 October 2013
IN 201201990 P1	31 August 2016		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/077114

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		CA 2772625 A1	10 March 2011
		KR 20120082890 A	24 July 2012
		NZ 598455 A	28 March 2014
		IL 218374 A	28 February 2013
		EP 2473501 A1	11 July 2012
		EP 2473513 A1	11 July 2012
		JP 6109974 B2	05 April 2017
		WO 2011028995 A1	10 March 2011
		IL 218332 A	28 February 2013
		WO 2015069287 A1	14 May 2015
		JP 2016104785 A	09 June 2016
		WO 2011029001 A1	10 March 2011
		IN 201202493 PI	28 August 2015
		AU 2010289359 A1	29 March 2012
		MX 2012002591 A	30 April 2012
		VN 30703 A	27 August 2012
		RU 2012109233 A	10 October 2013
		PH 12014500281 A1	07 September 2015
		CA 2772718 A1	10 March 2011
		CN 102686577 A	19 September 2012
		ZA 201201592 A	28 November 2012
		AU 2010289353 B2	08 December 2016
		ID 201203725 A	30 August 2012

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 401/14(2006.01)i; C07D 401/06(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; C07D 235/10(2006.01)i; C07D 235/12(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; C07D 209/12(2006.01)i; A61K 31/4184(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																	
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D 401/-, C07D 235/-, C07D 209/-, A61K 31/-, A61P 37/-, A61P 35/-, A61P 29/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNPAT, CNKI, EPODOC, WPI, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN): 恒瑞, 酰胺, 苯并咪唑, 吲哚, 癌, 瘤, 免疫, 抗炎, 炎症, amide, benzimidazole, indole, cancer, tumor, inflammatory, autoimmune, 结构式检索</p>																	
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2017024018 A1 (VITAE PHARMACEUTICALS, INC.) 2017年 2月 9日 (2017 - 02 - 09) 说明书第[0015]-[0036]、[0060]、[0074]-[0079]、[0139]段</td> <td>1-29</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2015175845 A1 (PELTON THERAPEUTICS, INC.) 2015年 11月 19日 (2015 - 11 - 19) 说明书第51页表格第6-7行</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 104640846 A (赛诺菲) 2015年 5月 20日 (2015 - 05 - 20) 说明书第[2211]-[2378]段</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>DRAGOVICH, S. Peter et al. "Fragment-based design of 3-aminopyridine-derived amides as potent inhibitors of human nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)." Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 第24卷, 2013年 12月 21日 (2013 - 12 - 21), ISSN: 0960-894X, 954-962</td> <td>16</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	WO 2017024018 A1 (VITAE PHARMACEUTICALS, INC.) 2017年 2月 9日 (2017 - 02 - 09) 说明书第[0015]-[0036]、[0060]、[0074]-[0079]、[0139]段	1-29	X	WO 2015175845 A1 (PELTON THERAPEUTICS, INC.) 2015年 11月 19日 (2015 - 11 - 19) 说明书第51页表格第6-7行	16	X	CN 104640846 A (赛诺菲) 2015年 5月 20日 (2015 - 05 - 20) 说明书第[2211]-[2378]段	16	X	DRAGOVICH, S. Peter et al. "Fragment-based design of 3-aminopyridine-derived amides as potent inhibitors of human nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)." Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 第24卷, 2013年 12月 21日 (2013 - 12 - 21), ISSN: 0960-894X, 954-962	16
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
PX	WO 2017024018 A1 (VITAE PHARMACEUTICALS, INC.) 2017年 2月 9日 (2017 - 02 - 09) 说明书第[0015]-[0036]、[0060]、[0074]-[0079]、[0139]段	1-29															
X	WO 2015175845 A1 (PELTON THERAPEUTICS, INC.) 2015年 11月 19日 (2015 - 11 - 19) 说明书第51页表格第6-7行	16															
X	CN 104640846 A (赛诺菲) 2015年 5月 20日 (2015 - 05 - 20) 说明书第[2211]-[2378]段	16															
X	DRAGOVICH, S. Peter et al. "Fragment-based design of 3-aminopyridine-derived amides as potent inhibitors of human nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)." Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 第24卷, 2013年 12月 21日 (2013 - 12 - 21), ISSN: 0960-894X, 954-962	16															
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																	
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>"&" 同族专利的文件</p>																	
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2017年 5月 25日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2017年 6月 21日</p>															
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>于治萍</p> <p>电话号码 (86-10)010-61648379</p>															

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2013087805 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 2013年 6月 20日 (2013 - 06 - 20) 说明书第83页第26-27行	16
X	CN 102574836 A (中外制药株式会社等) 2012年 7月 11日 (2012 - 07 - 11) 说明书第102页表格第2行	16
X	LUO, Yu et al. "Synthesis and Anti-Hepatitis B Virus Activity of a Novel Class of Thiazolylbenzimidazole Derivatives." Arch. Pharm. Chem. Life Sci., 第2卷, 2001年 12月 31日 (2001 - 12 - 31), 78-83	16
X	WO 2010051245 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP. 等) 2010年 5月 6日 (2010 - 05 - 06) 说明书第30-34页表格i-1A1和i-1A2	16
X	PAGE, Daniel et al. "Novel benzimidazole derivatives as selective CB2 agonists." Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 第18卷, 2008年 5月 22日 (2008 - 05 - 22), ISSN: 0960-894X, 3695-3700	16
X	CN 101421235 A (霍夫曼-拉罗奇有限公司) 2009年 4月 29日 (2009 - 04 - 29) 说明书第69页第27行	16
X	US 20060148830 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2006年 7月 6日 (2006 - 07 - 06) 说明书第[1536]-[1538]段	16
X	CN 1503787 A (阿斯特拉曾尼卡有限公司) 2004年 6月 9日 (2004 - 06 - 09) 说明书第49页第4-11行、第52页第15-18行、第62页第22-29行	16
X	CN 1553909 A (神经原公司等) 2004年 12月 8日 (2004 - 12 - 08) 说明书第151页表格第1、5、7行, 第199页表格第3行	16
X	AKGUN, Hulya et al. "Synthesis of Some New Benzimidazole-5(6)-carboxylic Acids." J.Heterocyclic Chem., 第32卷, 1995年 12月 31日 (1995 - 12 - 31), 1767-1773	16
X	US 4496572 A (PFIZER INC.) 1985年 1月 29日 (1985 - 01 - 29) 说明书第45-46栏表格第7行	16
A	CN 102498114 A (阿勒根公司) 2012年 6月 13日 (2012 - 06 - 13) 说明书第[0013]-[0066]、[0093]-[0098]段、表1	1-29

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/077114

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2017024018	A1	2017年 2月 9日	无			
WO	2015175845	A1	2015年 11月 19日	US	20170088523	A1	2017年 3月 30日
CN	104640846	A	2015年 5月 20日	US	2014094450	A1	2014年 4月 3日
				EP	2897939	A1	2015年 7月 29日
				WO	2014044738	A1	2014年 3月 27日
				AU	2013320323	A1	2015年 4月 16日
				SG	11201501051	A1	2015年 3月 30日
				JP	2015532916	A	2015年 11月 16日
				CA	2885272	A1	2014年 3月 27日
				IN	201501195	P4	2016年 7月 1日
				RU	2015114772	A	2016年 11月 10日
				EP	2897939	B1	2017年 2月 1日
				US	9156796	B2	2015年 10月 13日
				MX	2015003653	A	2015年 9月 25日
				KR	20150058284	A	2015年 5月 28日
				IL	237212	A	2016年 10月 31日
WO	2013087805	A1	2013年 6月 20日	EP	2791130	A1	2014年 10月 22日
				JP	2015500319	A	2015年 1月 5日
				JP	5820539	B2	2015年 11月 24日
				EP	2791130	B1	2016年 3月 16日
				US	2013158042	A1	2013年 6月 20日
				US	8883789	B2	2014年 11月 11日
CN	102574836	A	2012年 7月 11日	EP	2471786	A1	2012年 7月 4日
				MX	2012001653	A	2012年 6月 30日
				VN	30685	A	2012年 8月 27日
				TW	I464160	B	2014年 12月 11日
				IL	217912	A	2013年 2月 28日
				PH	12012500252	B1	2015年 5月 14日
				WO	2011016528	A1	2011年 2月 10日
				US	9102692	B2	2015年 8月 11日
				CA	2770195	A1	2011年 2月 10日
				SG	178300	A1	2012年 3月 29日
				KR	20120085736	A	2012年 8月 1日
				JP	2013144679	A	2013年 7月 25日
				CN	102574836	B	2014年 4月 16日
				AU	2010279930	A1	2012年 3月 8日
				RU	2012108164	A	2013年 9月 20日
				SG	178300	B	2014年 10月 29日
				ES	2561659	T3	2016年 2月 29日
				KR	1529767	B1	2015年 6月 17日
				JP	WO2011016528S	X	2013年 1月 17日
				HK	1170236	A0	2013年 2月 22日
				US	8829199	B2	2014年 9月 9日
				JP	5732081	B2	2015年 6月 10日
				CA	2770195	C	2015年 10月 13日
				RU	2580543	C2	2016年 4月 10日
				US	2012208811	A1	2012年 8月 16日
				JP	5225470	B2	2013年 7月 3日
				EP	2471786	B1	2015年 11月 4日
				TW	201116521	A	2011年 5月 16日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/077114

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				ZA	201200895	A	2012年 11月 28日
				PH	12012500252	A1	2012年 10月 22日
				AU	2010279930	B2	2014年 9月 4日
				MX	323093	B	2014年 8月 27日
				HK	1170236	A1	2014年 9月 19日
				IN	201201249	P1	2015年 5月 15日
				RU	2580543	C9	2016年 7月 20日
				ID	201203047	A	2012年 7月 26日
				US	2014315856	A1	2014年 10月 23日
WO	2010051245	A1	2010年 5月 6日	US	2011207750	A1	2011年 8月 25日
				EP	2358202	A1	2011年 8月 24日
				US	8470819	B2	2013年 6月 25日
				EP	2358202	B1	2016年 6月 15日
CN	101421235	A	2009年 4月 29日	MX	279427	B	2010年 9月 28日
				KR	20090024115	A	2009年 3月 6日
				AU	2007236052	A1	2008年 10月 23日
				IN	200809214	P1	2009年 3月 27日
				BR	PI0710588	A2	2012年 6月 19日
				EP	2010487	A1	2009年 1月 7日
				TW	200808719	A	2008年 2月 16日
				IL	194391	A	2012年 9月 24日
				CA	2647440	A1	2007年 10月 18日
				WO	2007115938	A1	2007年 10月 18日
				MX	2008013196	A	2008年 10月 31日
				US	2007244125	A1	2007年 10月 18日
				JP	2009533375	A	2009年 9月 17日
				US	7601711	B2	2009年 10月 13日
				US	2009264418	A1	2009年 10月 22日
				US	7723325	B2	2010年 5月 25日
US	20060148830	A1	2006年 7月 6日	AU	2003241836	A1	2004年 4月 23日
				EP	1553075	B1	2013年 8月 14日
				US	2008293764	A1	2008年 11月 27日
				US	2010249157	A2	2010年 9月 30日
				EP	2565178	A1	2013年 3月 6日
				JP	WO2004031118S	X	2006年 2月 9日
				JP	4691988	B2	2011年 6月 1日
				EP	1553075	A1	2005年 7月 13日
				US	2012088782	A1	2012年 4月 12日
				US	8124645	B2	2012年 2月 28日
				WO	2004031118	A1	2004年 4月 15日
				US	7820682	B2	2010年 10月 26日
				TW	200408393	A	2004年 6月 1日
CN	1503787	A	2004年 6月 9日	MX	248990	B	2007年 9月 13日
				MX	2003009558	A1	2004年 2月 1日
				ZA	200307752	A	2005年 3月 30日
				IN	261750	B	2014年 7月 18日
				KR	20040022421	A	2004年 3月 12日
				MY	134568	A	2007年 12月 31日
				JP	2004528334	A	2004年 9月 16日
				RU	2312864	C2	2007年 12月 20日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/077114

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		NO 20034665 A	2003年 12月 10日
		CZ 20032833 A3	2004年 5月 12日
		SG 100135 B	2006年 4月 28日
		NZ 528403 A	2005年 5月 27日
		CN 1250531 C	2006年 4月 12日
		WO 02085866 A1	2002年 10月 31日
		NZ 538692 A	2006年 9月 29日
		EP 1390350 A1	2004年 2月 5日
		HU 0303825 A2	2004年 3月 1日
		US 2004116465 A1	2004年 6月 17日
		US 7030139 B2	2006年 4月 18日
		US 2006135554 A1	2006年 6月 22日
		IN 200301633 P1	2009年 3月 20日
		BR 0208907 A	2004年 4月 20日
		AU 2002307586 A1	2002年 11月 5日
		SK 13032003 A3	2005年 1月 3日
CN 1553909 A	2004年 12月 8日	DE 60113302 T2	2006年 6月 29日
		EP 1368342 B3	2010年 12月 1日
		HU 0303849 A2	2004年 3月 1日
		US 2010267698 A1	2010年 10月 21日
		MX 2003005493 A1	2004年 5月 1日
		US 7642267 B2	2010年 1月 5日
		US 2003069257 A1	2003年 4月 10日
		EP 1368342 A2	2003年 12月 10日
		SK 7672003 A3	2004年 7月 7日
		MY 141733 A	2010年 6月 15日
		WO 0250062 A3	2003年 1月 16日
		US 2006025425 A1	2006年 2月 2日
		NO 326558 B1	2009年 1月 12日
		KR 100854174 B1	2008年 8月 26日
		IN 219366 B	2008年 5月 2日
		MX 239044 B	2006年 7月 28日
		US 7300945 B2	2007年 11月 27日
		AU 3276802 A	2002年 7月 1日
		CZ 20031676 A3	2004年 3月 17日
		IN 200300740 P2	2004年 12月 4日
		US 6916819 B2	2005年 7月 12日
		TW I304402 B	2008年 12月 21日
		NO 20032834 A	2003年 8月 8日
		ZA 200304544 A	2005年 5月 25日
		JP 2004536782 A	2004年 12月 9日
		US 2008227793 A1	2008年 9月 18日
		WO 0250062 A2	2002年 6月 27日
		KR 20030071789 A	2003年 9月 6日
		BR 0116385 A	2005年 12月 13日
		ES 2256325 T3	2006年 7月 16日
		NZ 526330 A	2006年 9月 29日
		AU 2002232768 B2	2007年 9月 6日
		EP 1368342 B1	2005年 9月 7日
		DE 60113302 D1	2005年 10月 13日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/077114

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
US	4496572	A	1985年 1月 29日	DD	206378	A5	1984年 1月 25日
				AU	8759982	A	1983年 3月 24日
				JP	S611067	B2	1986年 1月 13日
				CS	8206196	A	1984年 8月 13日
				EP	0073663	B1	1986年 6月 18日
				SU	1217256	A3	1986年 3月 7日
				PT	75462	A	1984年 8月 13日
				CS	8309978	A	1984年 8月 13日
				ES	8505659	A1	1985年 10月 1日
				DK	378682	A	1983年 6月 13日
				IL	66620	A	1986年 9月 30日
				FI	822943	A	1983年 4月 29日
				EP	0073663	A2	1983年 3月 9日
				JP	S5852272	A	1983年 3月 28日
				NO	822882	A	1983年 3月 21日
				DD	215546	A5	1984年 11月 14日
				SU	1194278	A3	1985年 11月 23日
				ZA	8205413	A	1983年 5月 6日
				HU	29722	T	1984年 2月 28日
				CA	1178964	A1	1984年 12月 4日
				KR	1019870000902	B1	1987年 5月 4日
				ES	8307749	A1	1983年 11月 1日
				US	4590200	A	1986年 5月 20日
				DE	3271771	D1	1986年 7月 24日
CN	102498114	A	2012年 6月 13日	SG	178965	A1	2012年 4月 27日
				ZA	201201627	A	2012年 11月 28日
				JP	2013503903	A	2013年 2月 4日
				NZ	598781	A	2014年 5月 30日
				AU	2010289353	A1	2012年 3月 29日
				KR	20120047313	A	2012年 5月 11日
				MX	2012002596	A	2012年 7月 31日
				JP	2013503901	A	2013年 2月 4日
				US	8614234	B2	2013年 12月 24日
				SG	178963	A1	2012年 4月 27日
				JP	5868855	B2	2016年 2月 24日
				US	2011053905	A1	2011年 3月 3日
				RU	2012112151	A	2013年 10月 10日
				IN	201201990	P1	2016年 8月 31日
				CA	2772625	A1	2011年 3月 10日
				KR	20120082890	A	2012年 7月 24日
				NZ	598455	A	2014年 3月 28日
				IL	218374	A	2013年 2月 28日
				EP	2473501	A1	2012年 7月 11日
				EP	2473513	A1	2012年 7月 11日
				JP	6109974	B2	2017年 4月 5日
				WO	2011028995	A1	2011年 3月 10日
				IL	218332	A	2013年 2月 28日
				WO	2015069287	A1	2015年 5月 14日
				JP	2016104785	A	2016年 6月 9日
				WO	2011029001	A1	2011年 3月 10日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/077114

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		IN 201202493 P1	2015年 8月 28日
		AU 2010289359 A1	2012年 3月 29日
		MX 2012002591 A	2012年 4月 30日
		VN 30703 A	2012年 8月 27日
		RU 2012109233 A	2013年 10月 10日
		PH 12014500281 A1	2015年 9月 7日
		CA 2772718 A1	2011年 3月 10日
		CN 102686577 A	2012年 9月 19日
		ZA 201201592 A	2012年 11月 28日
		AU 2010289353 B2	2016年 12月 8日
		ID 201203725 A	2012年 8月 30日