



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105899507 B

(45)授权公告日 2019.06.07

(21)申请号 201580004086.8

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所

(22)申请日 2015.01.09

11247

(65)同一申请的已公布的文献号

代理人 贾士聪 黄革生

申请公布号 CN 105899507 A

(51)Int.Cl.

C07D 417/12(2006.01)

(43)申请公布日 2016.08.24

C07D 417/14(2006.01)

(30)优先权数据

C07D 487/08(2006.01)

61/925,845 2014.01.10 US

C07D 279/02(2006.01)

62/091,861 2014.12.15 US

A61K 31/435(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

(56)对比文件

2016.07.08

WO 2013/092941 A1, 2013.06.27,

(86)PCT国际申请的申请数据

WO 2013/064231 A1, 2013.05.10,

PCT/EP2015/050292 2015.01.09

Theodore M., 等. Synthetic modulators  
of the retinoic acid receptor-related  
orphan receptors.《Med. Chem. Commun》  
.2013, 第4卷(第5期), 764-776.

(87)PCT国际申请的公布数据

T. G. MuraliDhar, 等. Targeting the  
Nuclear Hormone Receptor ROR $\gamma$ t for the  
Treatment of Autoimmune and Inflammatory  
Disorders.《Annual Reports in Medicinal  
Chemistry》.2013, 第48卷169-182.

W02015/104354 EN 2015.07.16

审查员 刘冬

(73)专利权人 豪夫迈·罗氏有限公司  
地址 瑞士巴塞尔

权利要求书27页 说明书126页

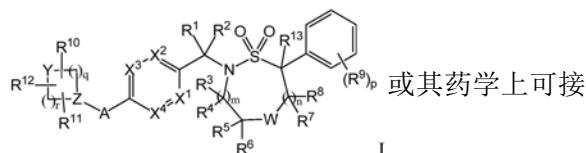
(72)发明人 M·博迪范奈尔 B·法贝尔  
E·甘西亚 S·盖恩斯 A·戈比  
C·赫尔利 T·拉迪瓦海蒂  
O·雷内 D·维赛 S·沃德  
P·温希普

(54)发明名称

作为ROR $\gamma$ c调节剂的芳基磺内酰胺衍生物

(57)摘要

式I的化合物：

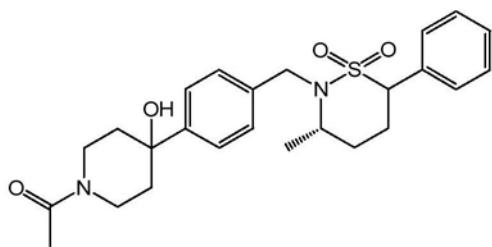


B 受的盐,其中m、n、p、q、r、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、Y、Z、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>如本文所定义。还公开了制备所述化合物的方法和使用所述化合物治疗炎性疾病例如关节炎、肌肉硬化和银屑病的方法。

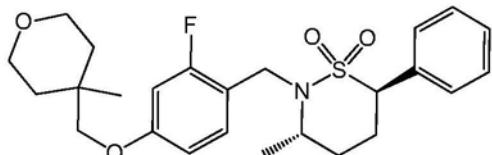
CN

1. 选自以下的化合物：

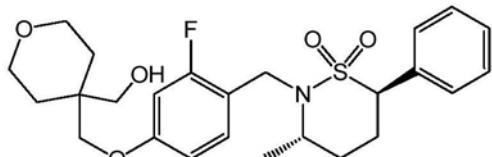
1



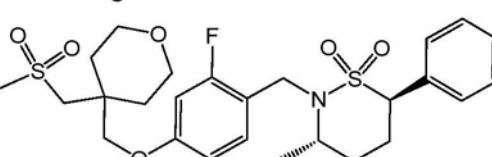
2



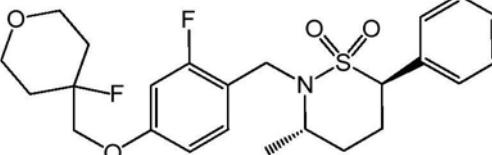
3



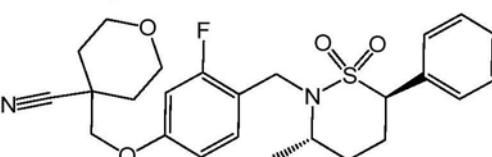
4



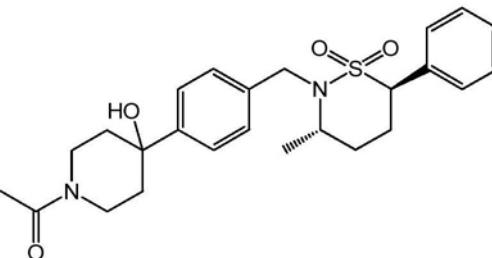
5



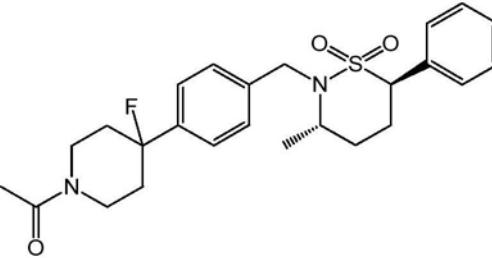
6

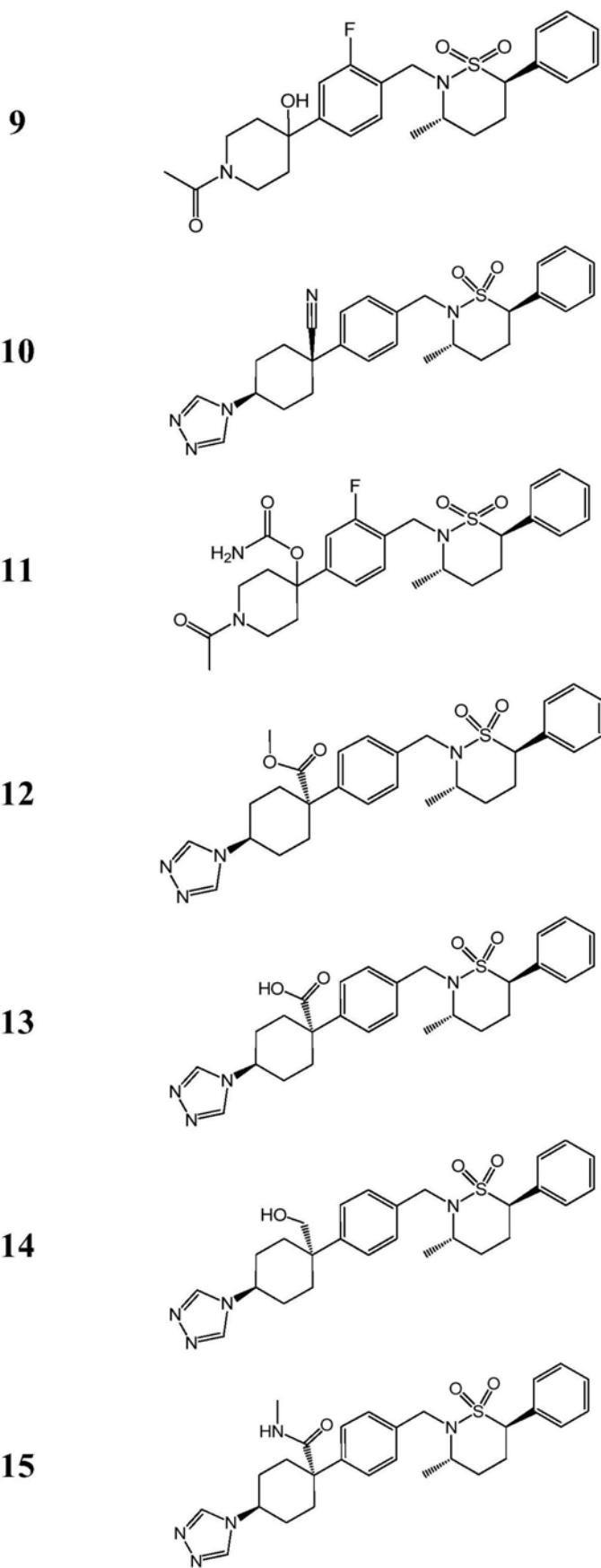


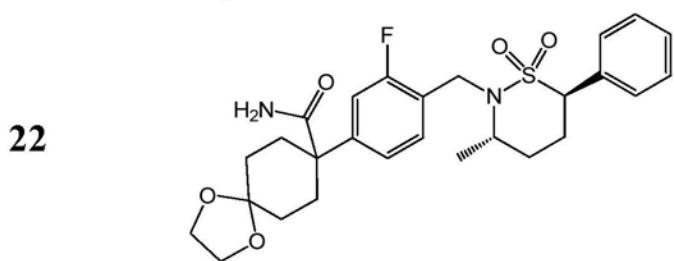
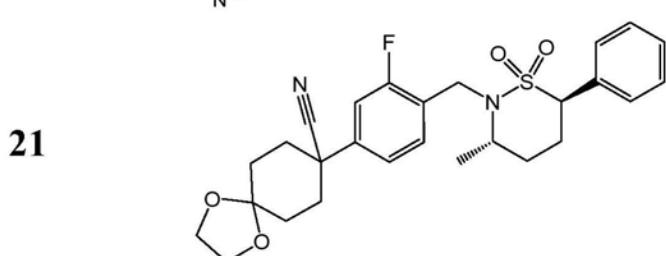
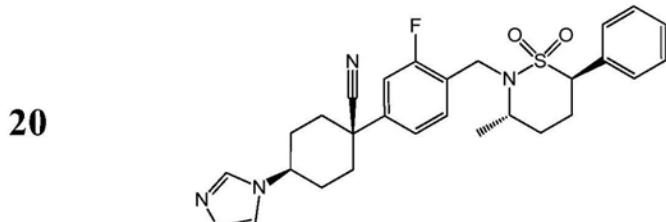
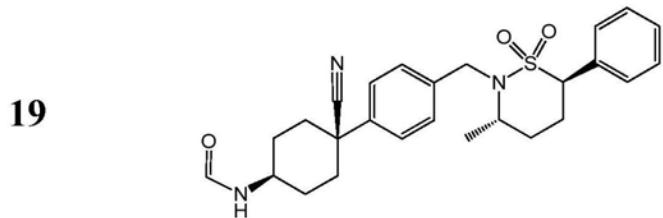
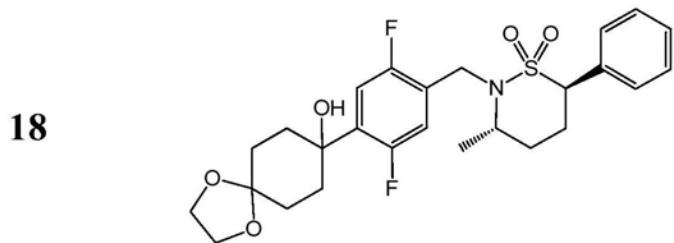
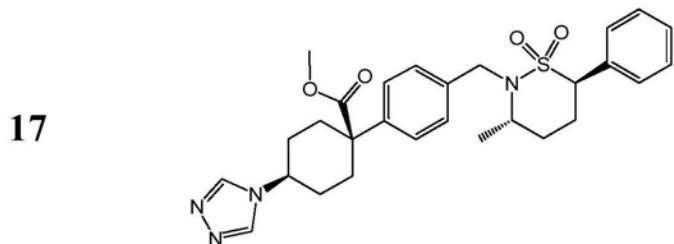
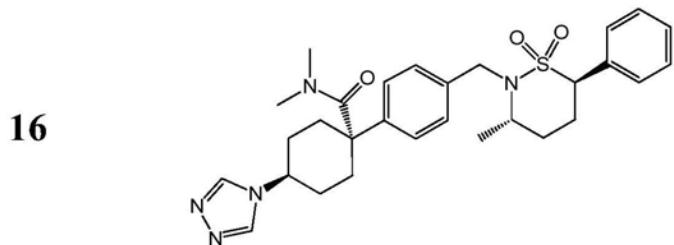
7

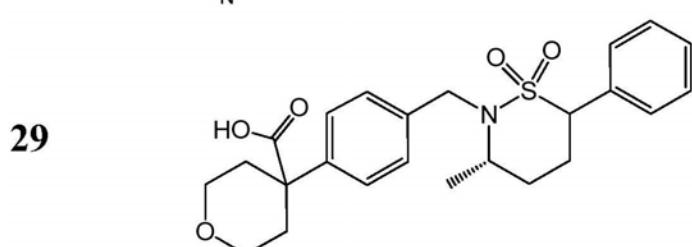
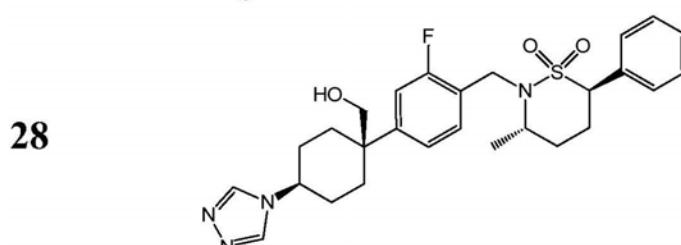
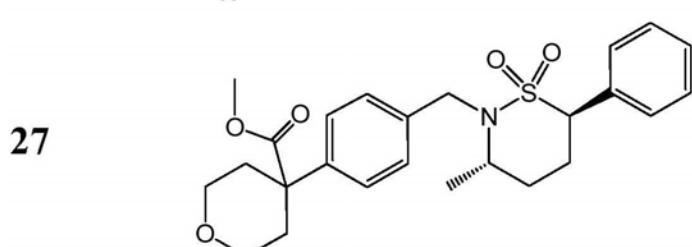
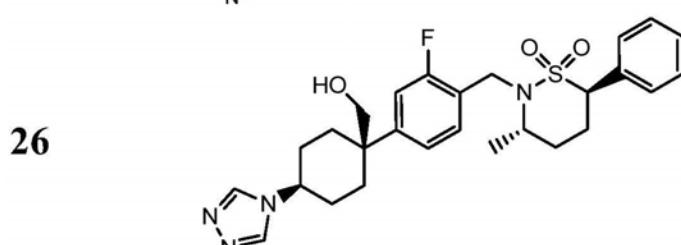
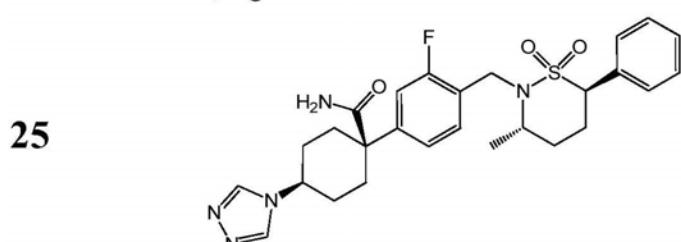
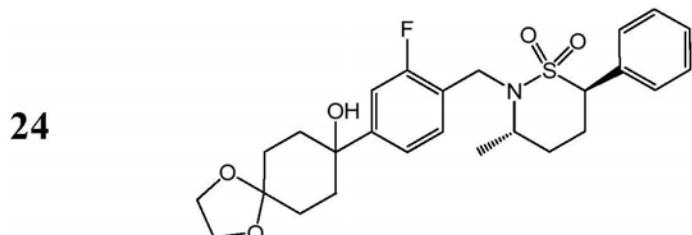
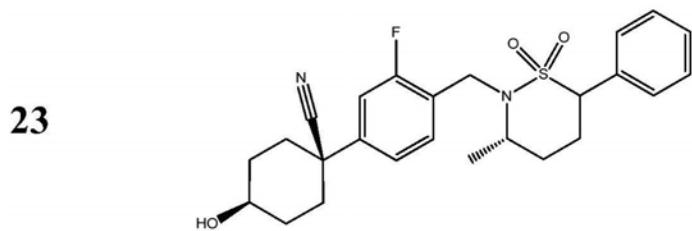


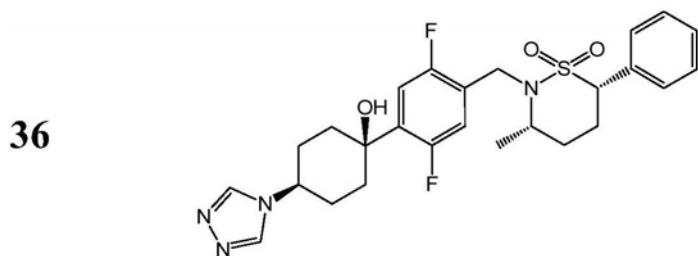
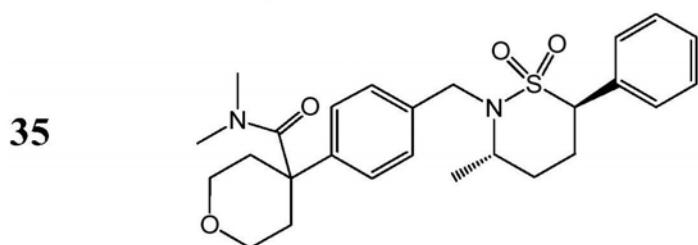
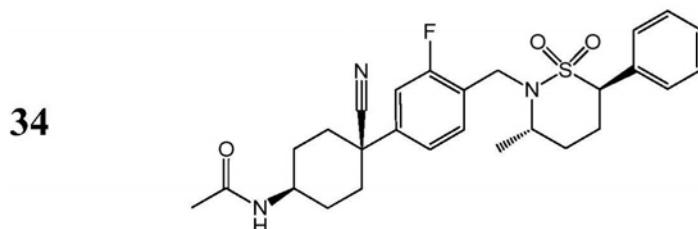
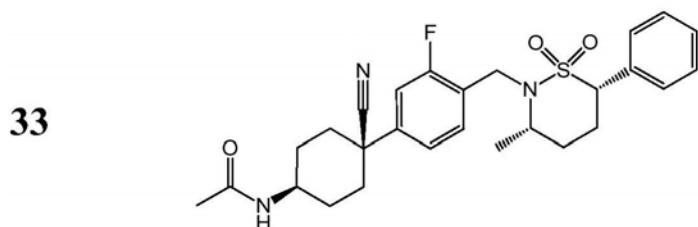
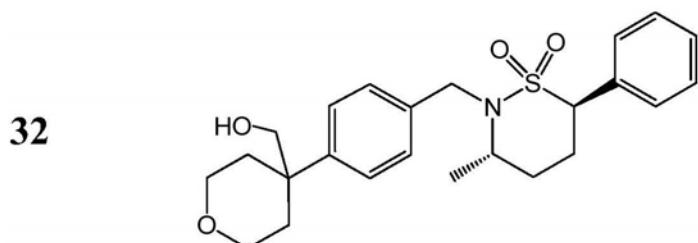
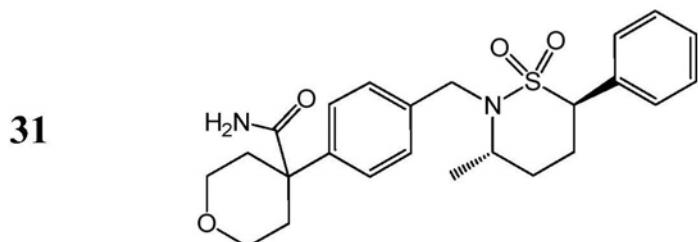
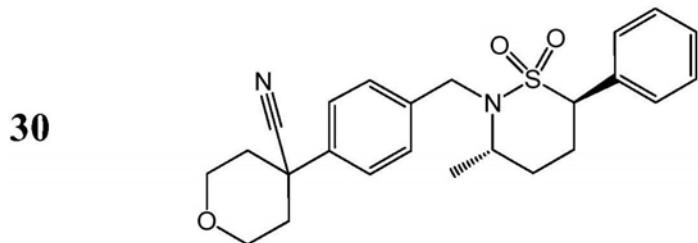
8

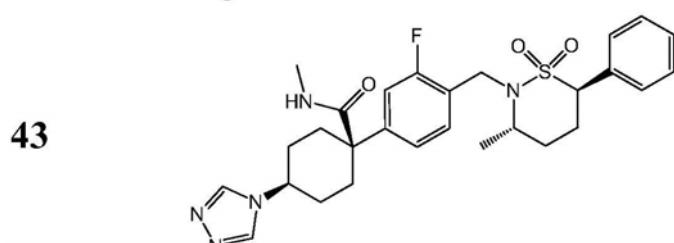
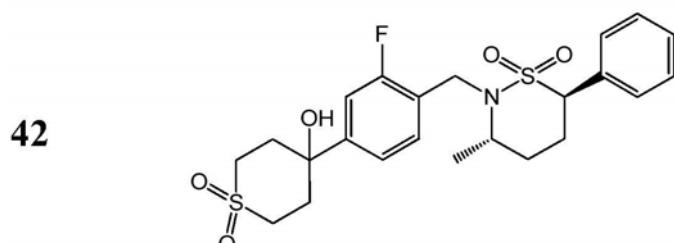
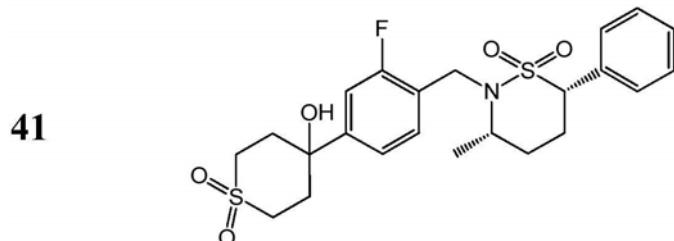
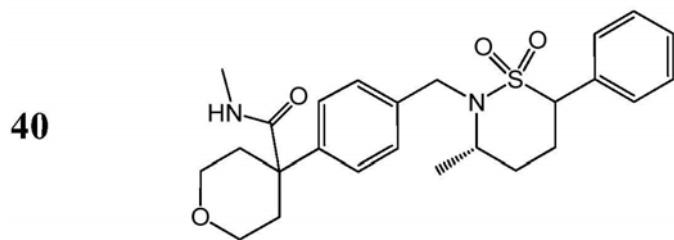
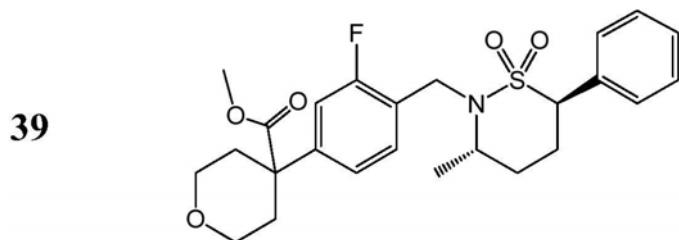
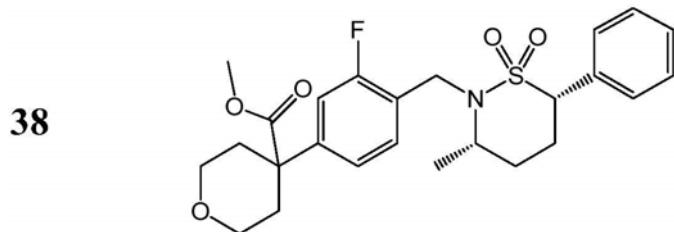
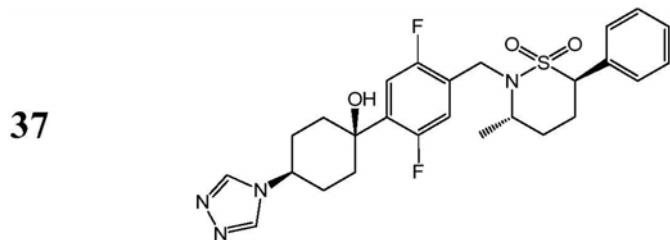


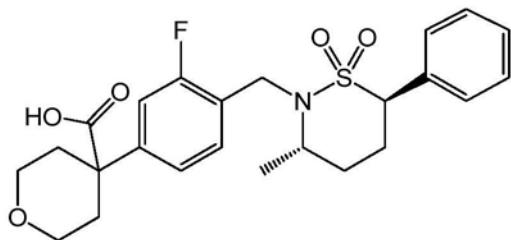
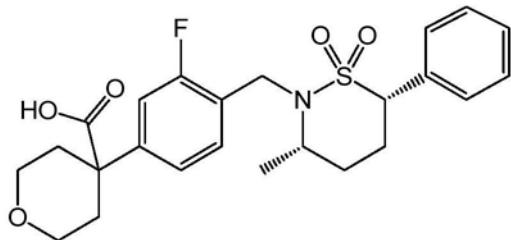
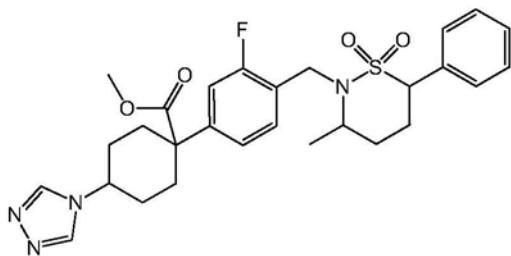
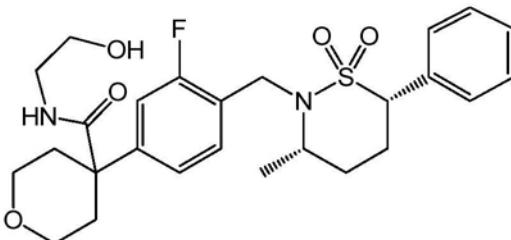
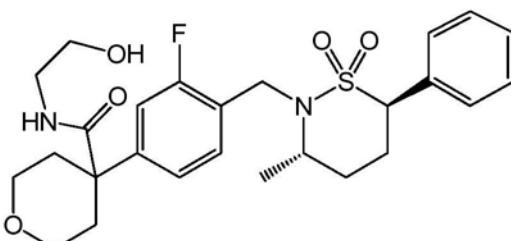
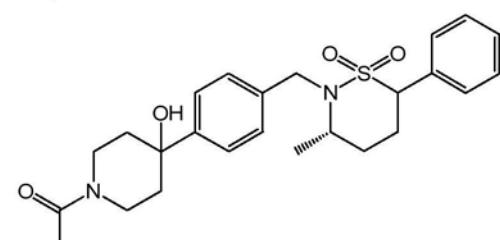
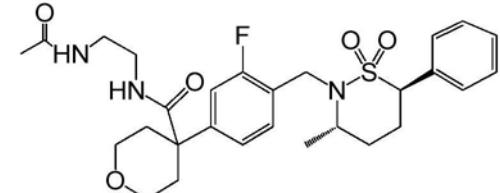


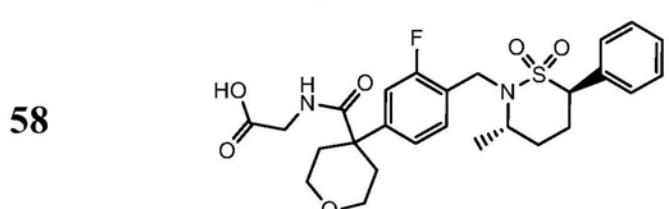
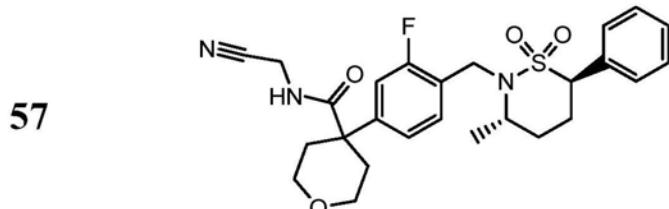
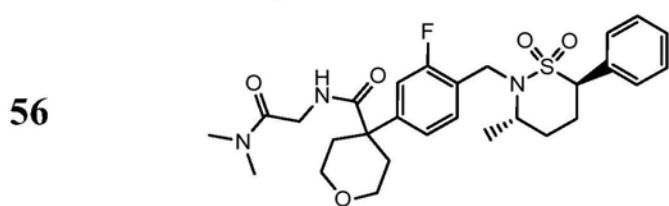
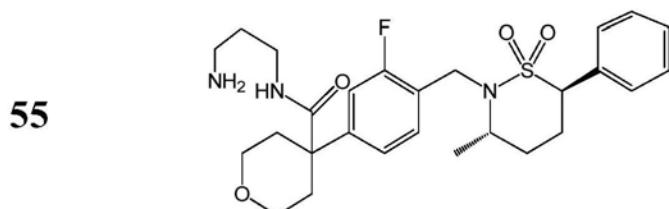
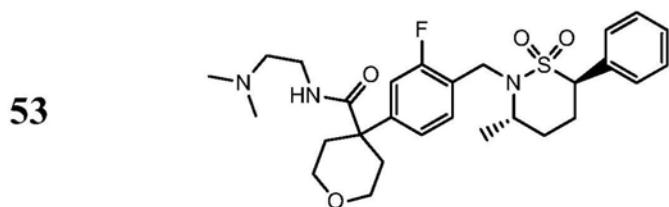
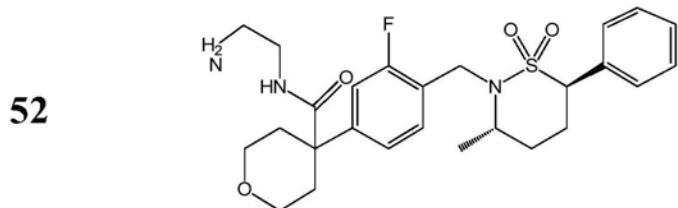
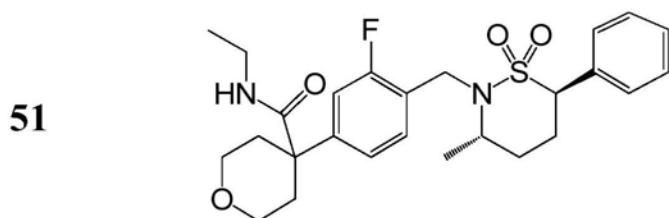


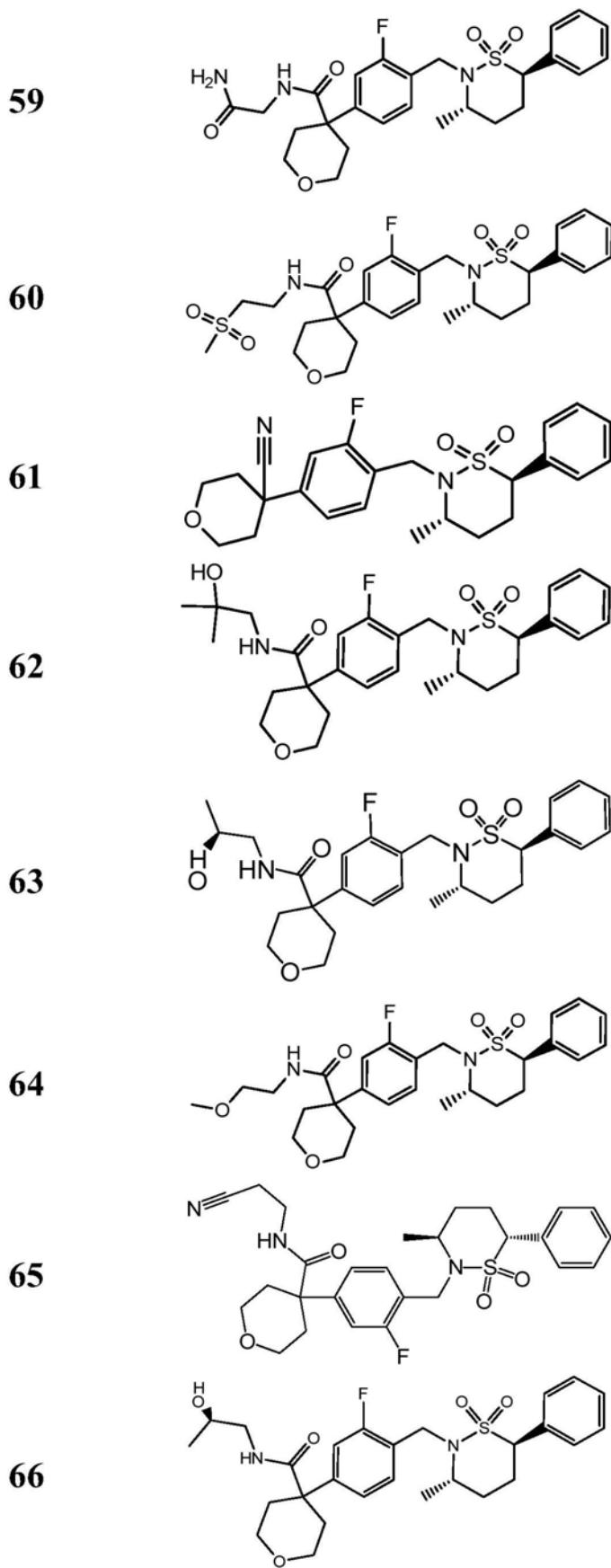


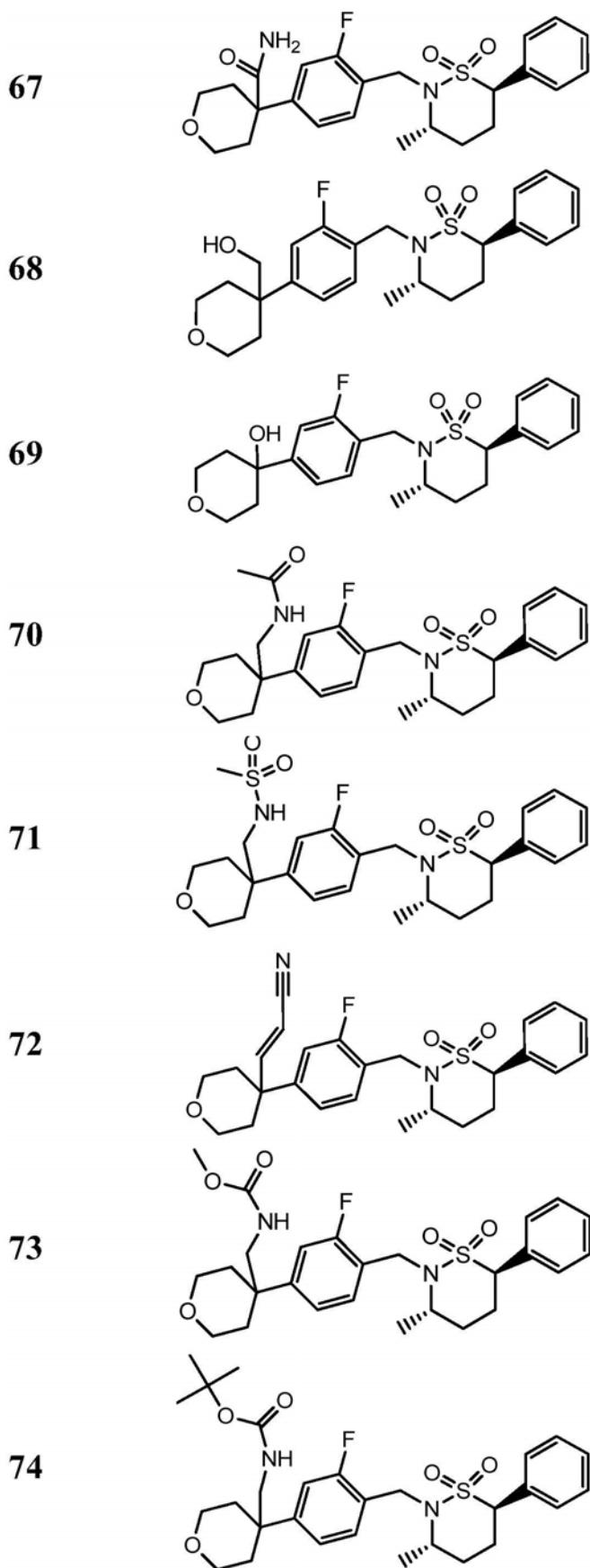


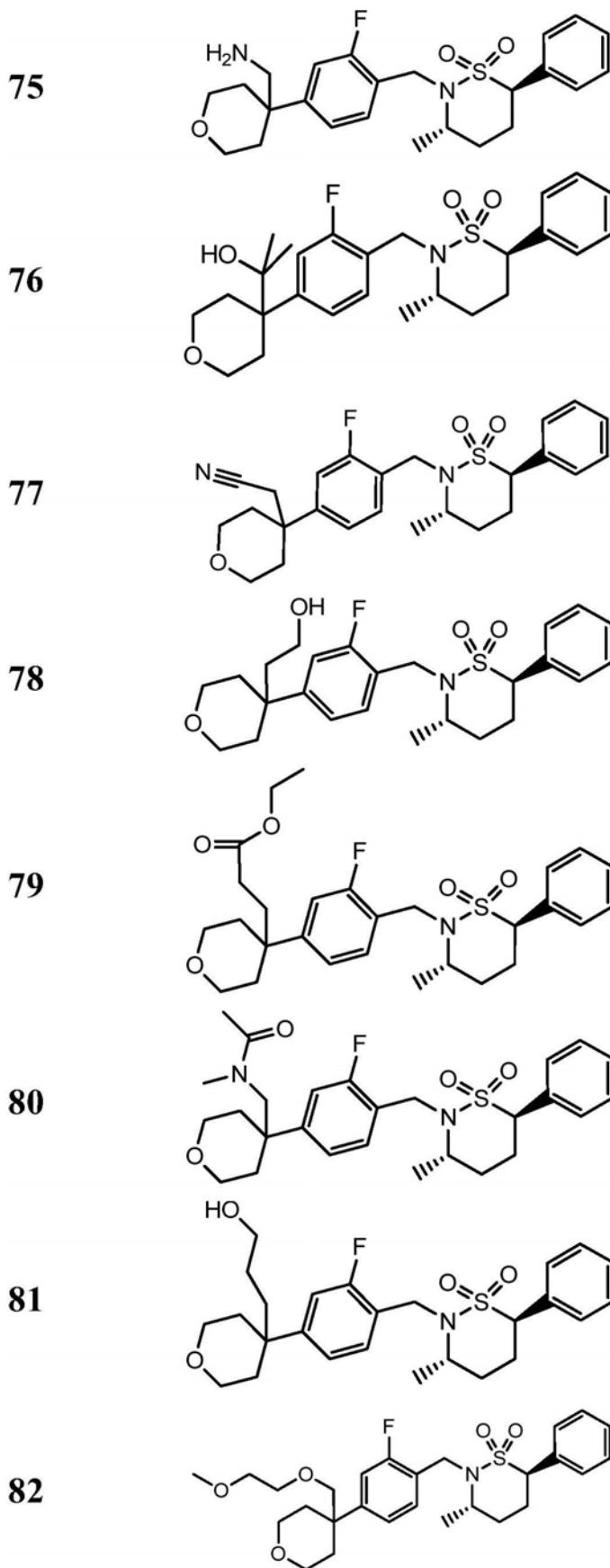


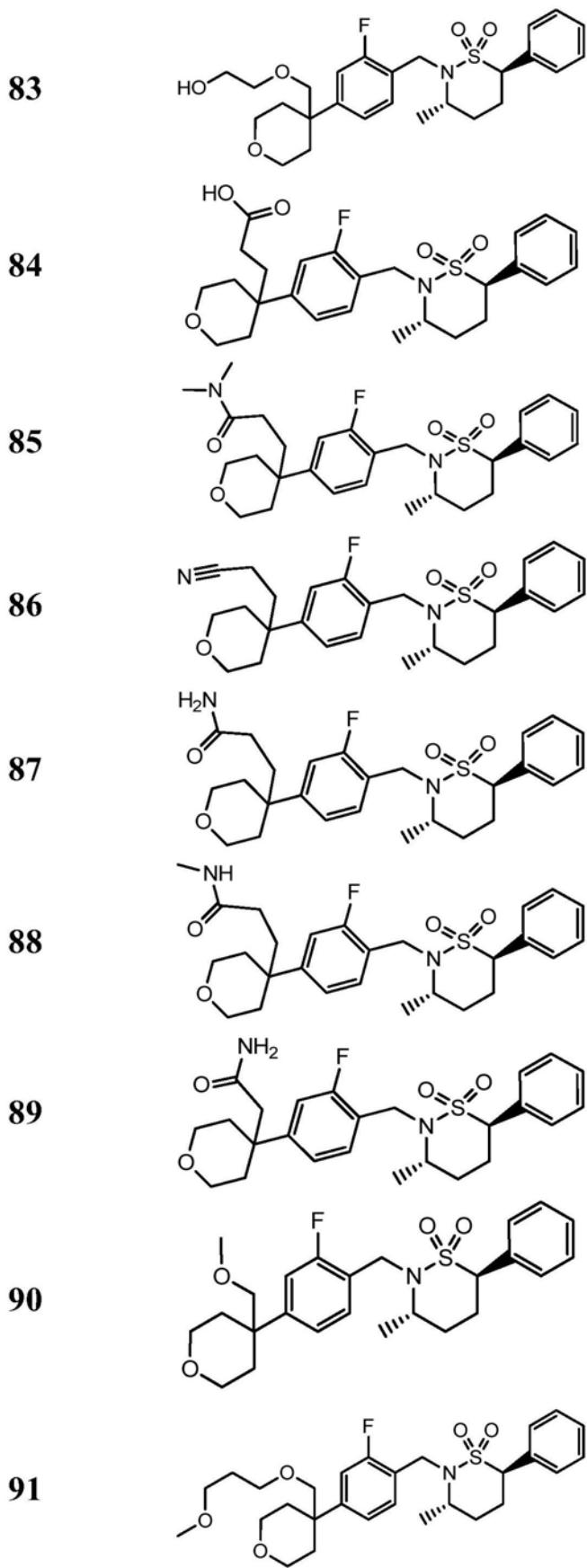
**44****45****46****47****48****49****50**

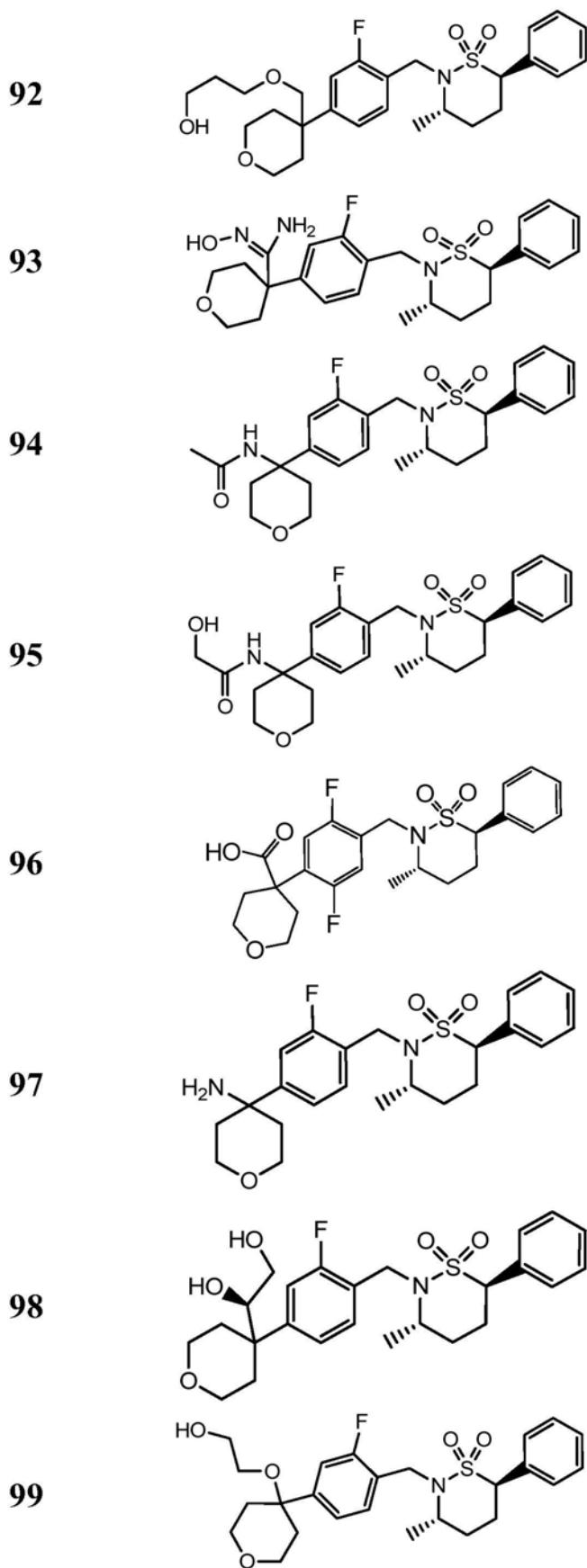


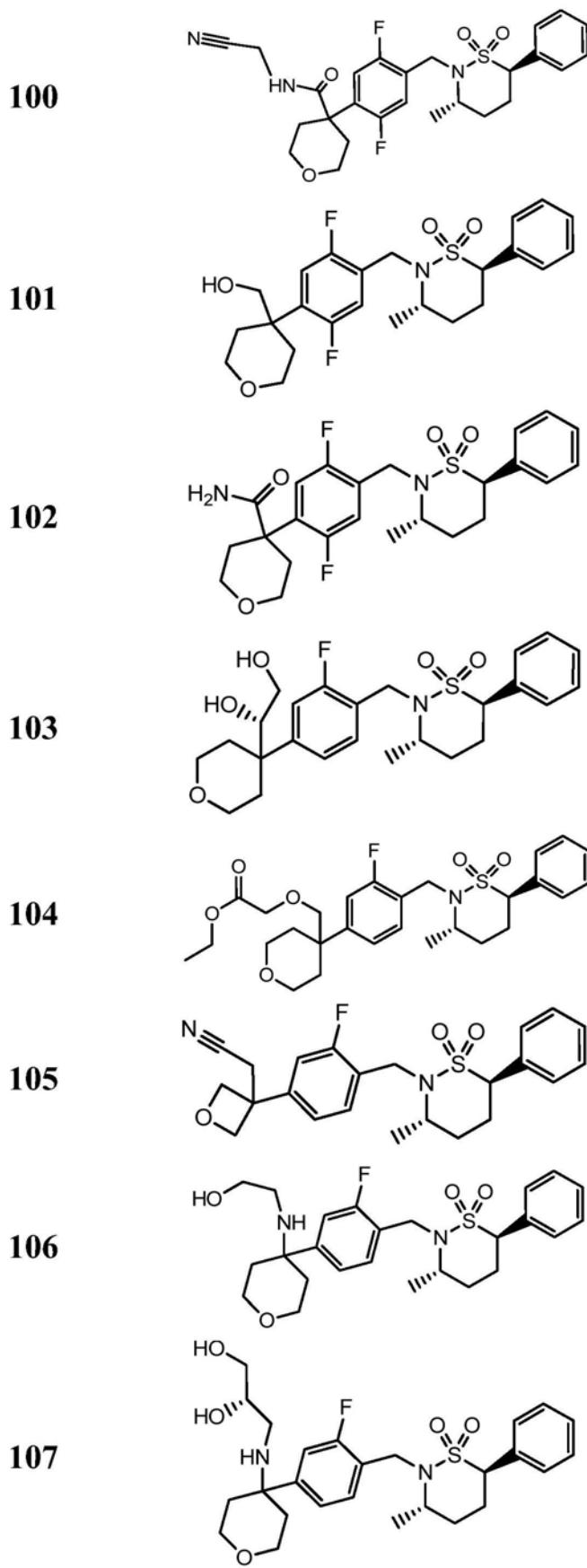


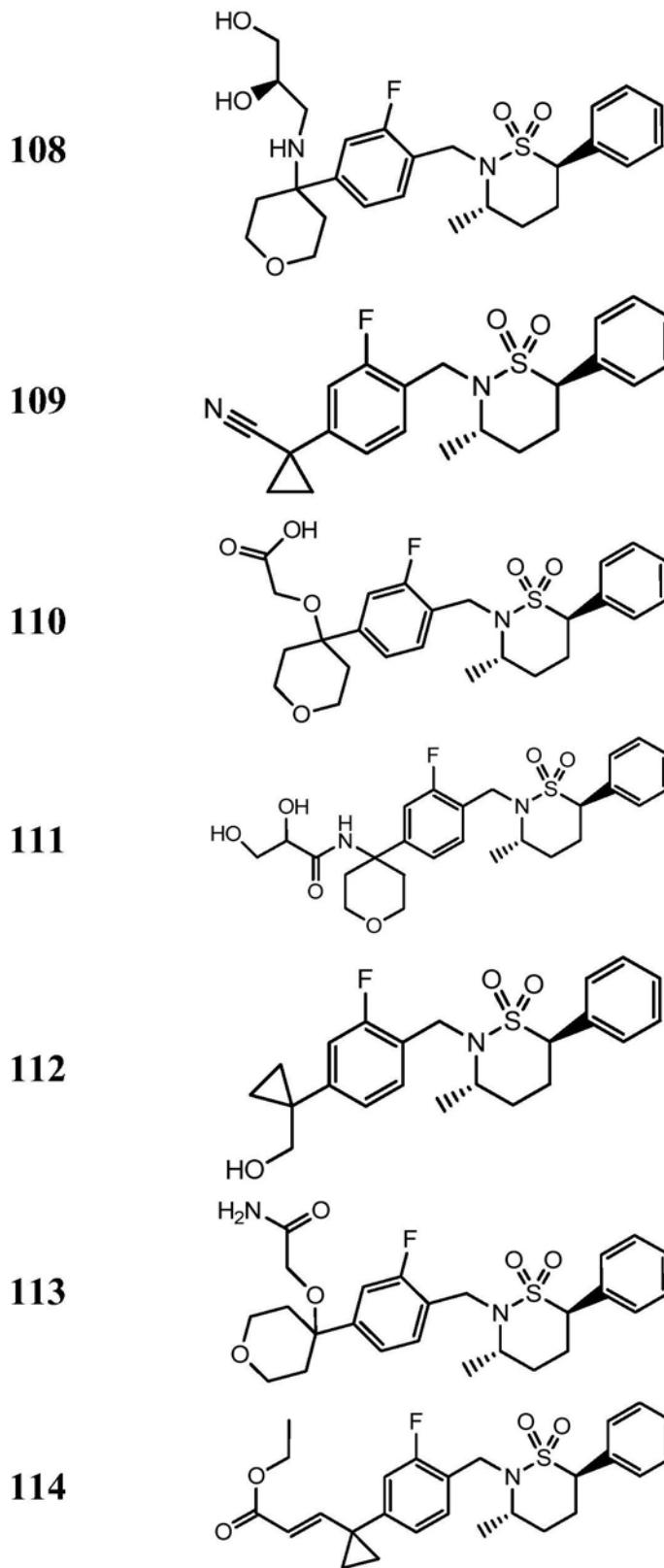


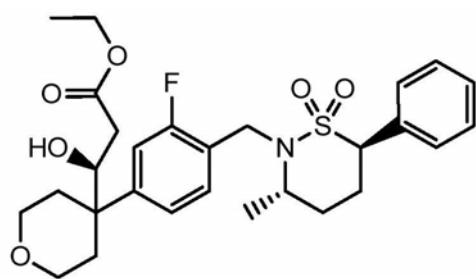
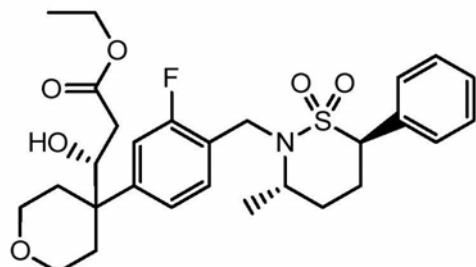
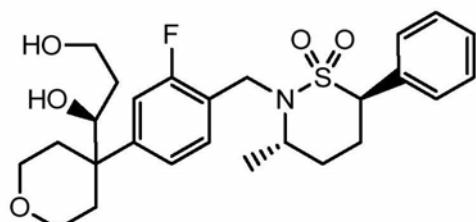
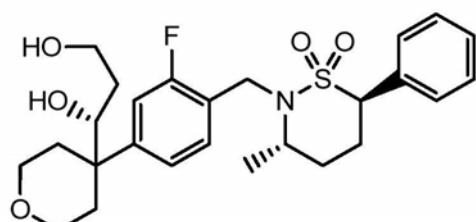
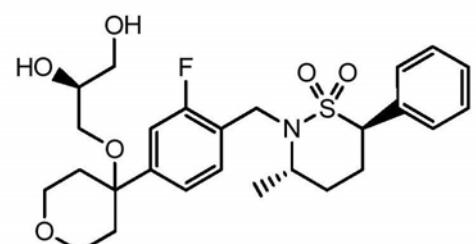
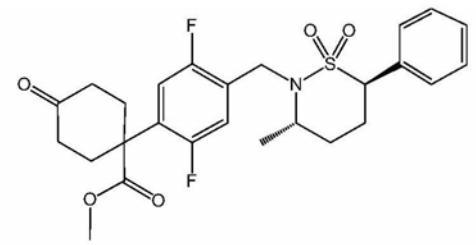
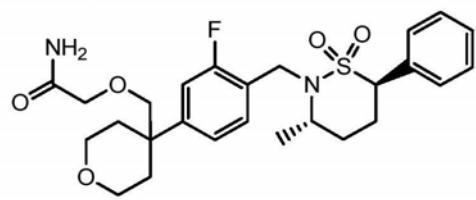


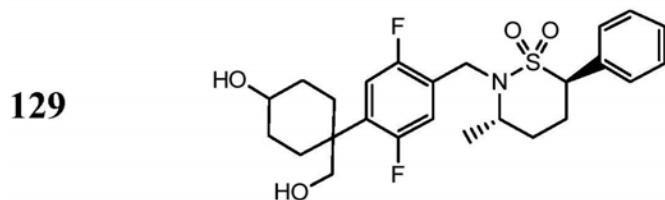
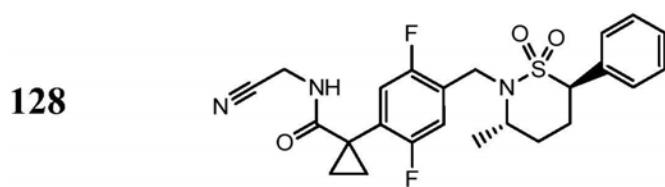
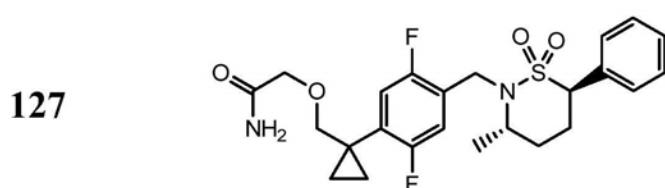
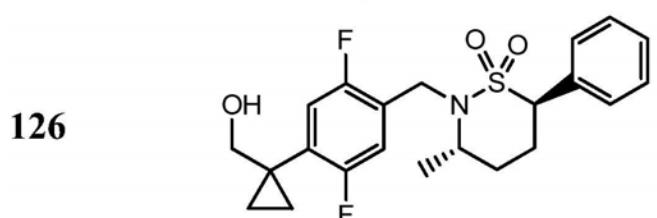
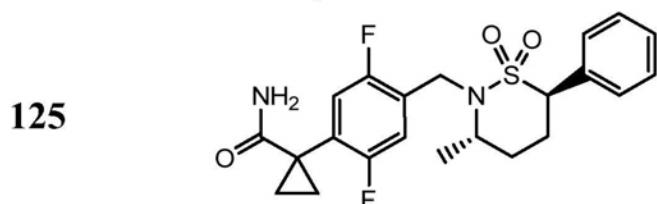
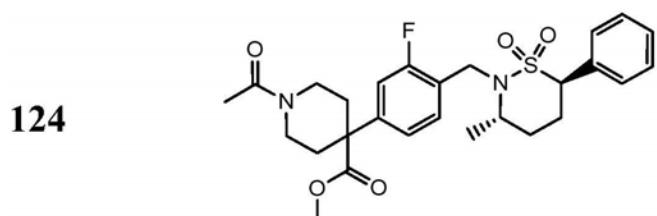
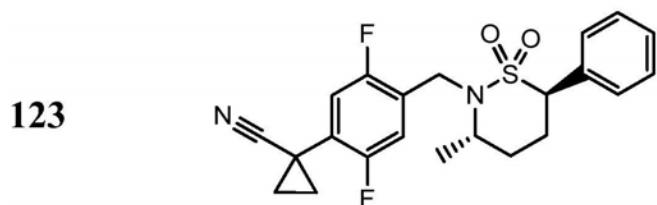
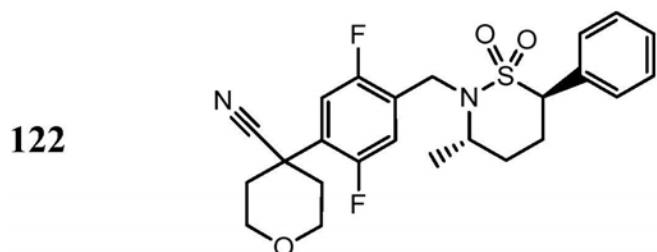


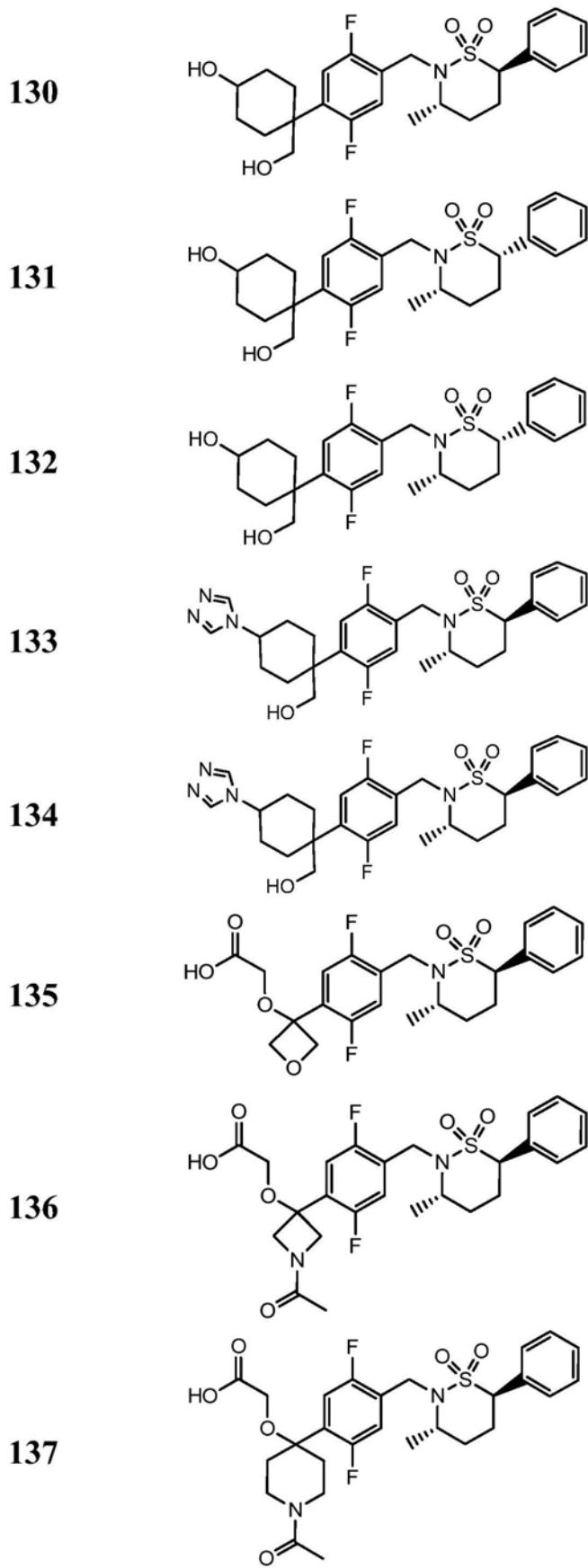


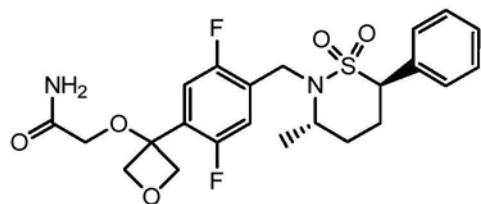
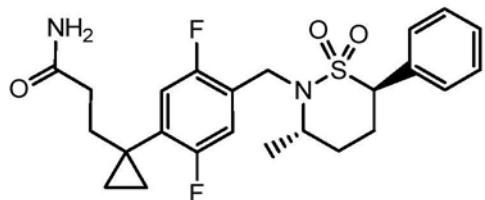
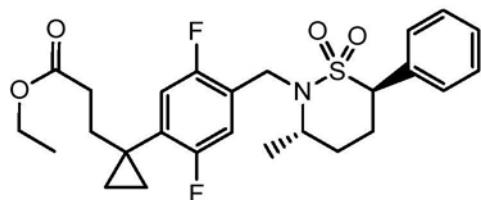
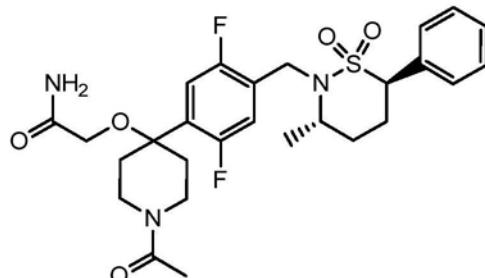
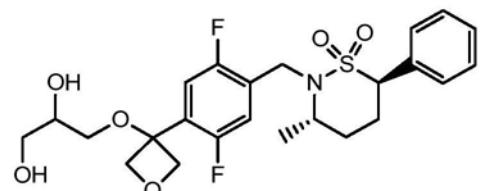
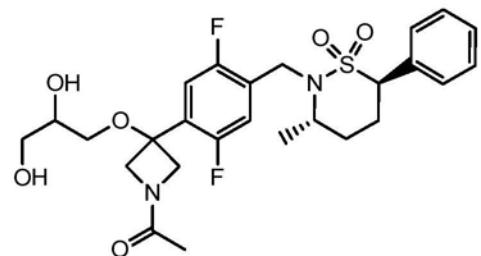
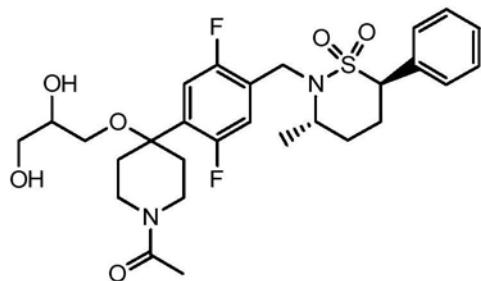


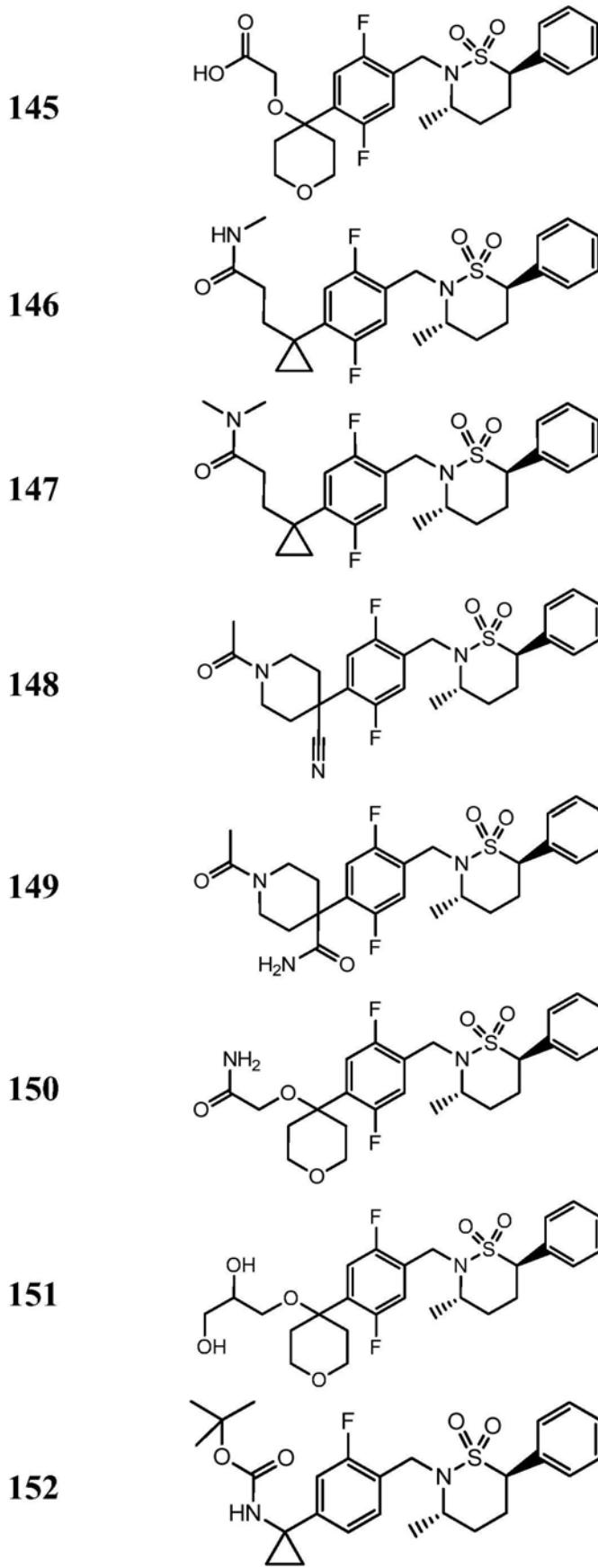


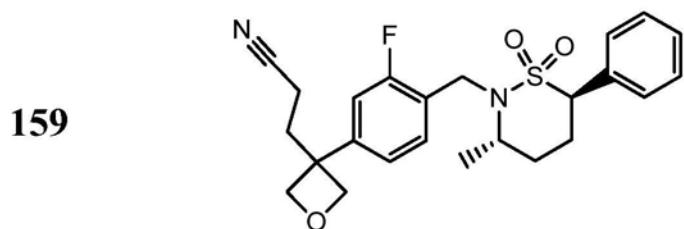
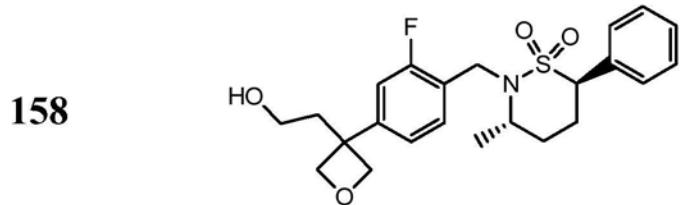
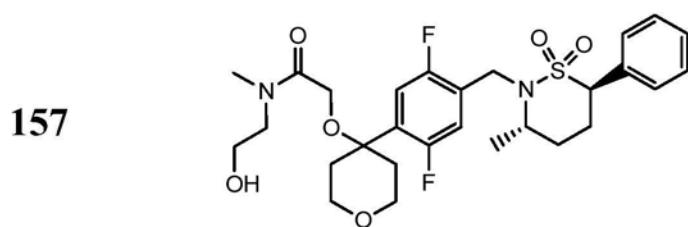
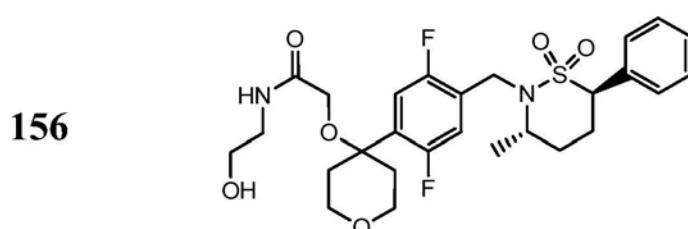
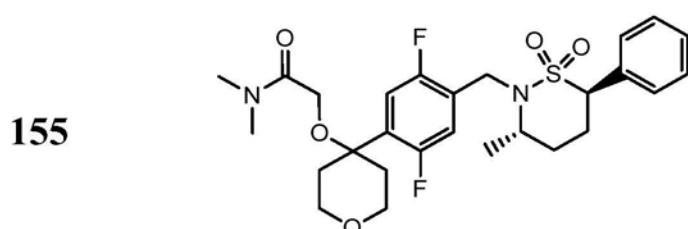
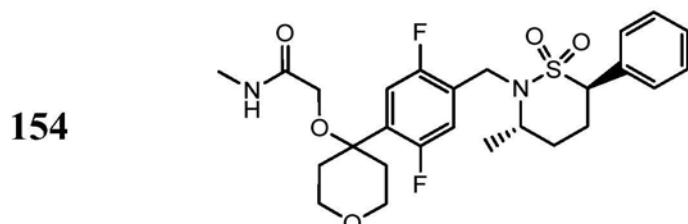
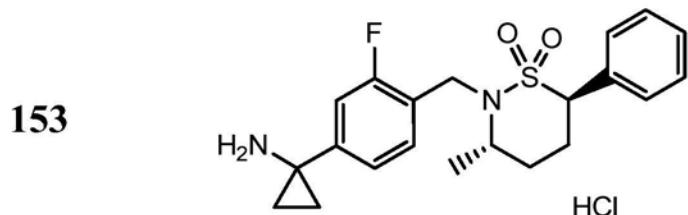
**115****116****117****118****119****120****121**

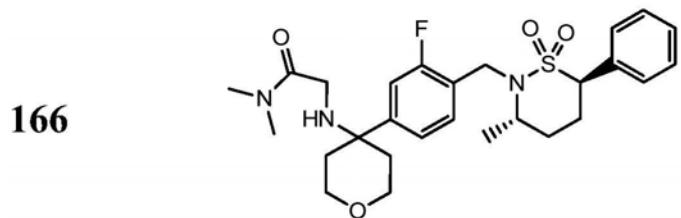
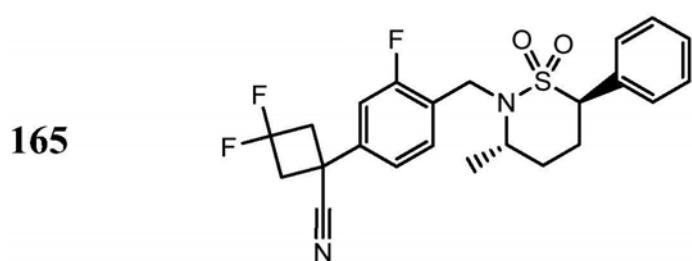
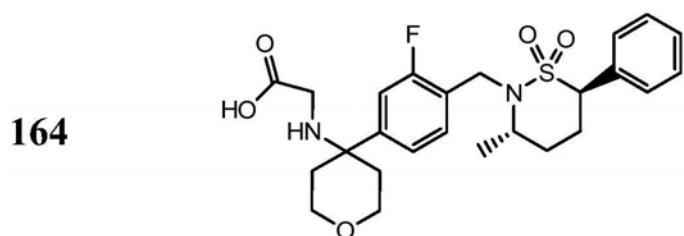
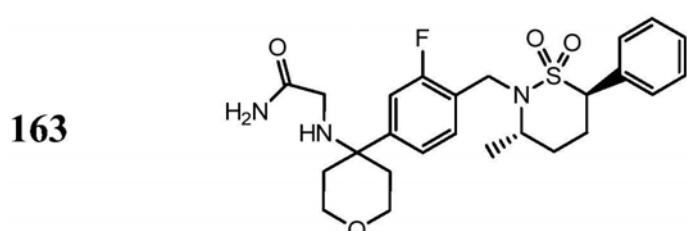
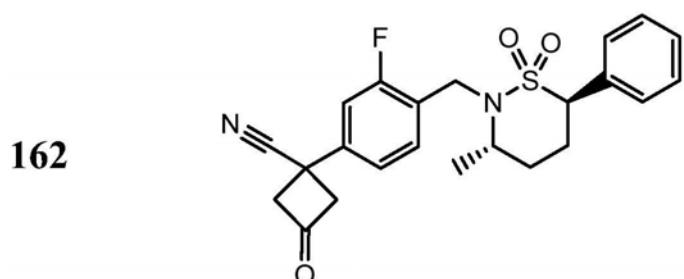
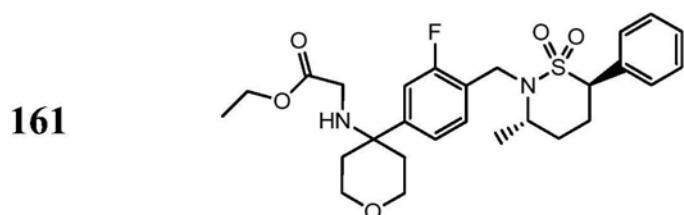
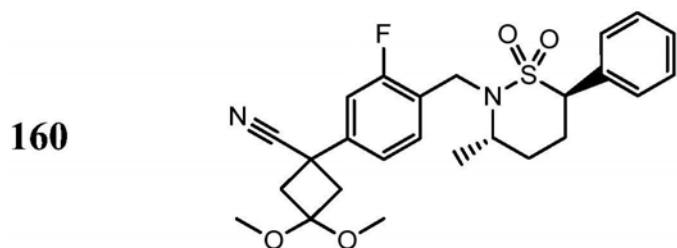


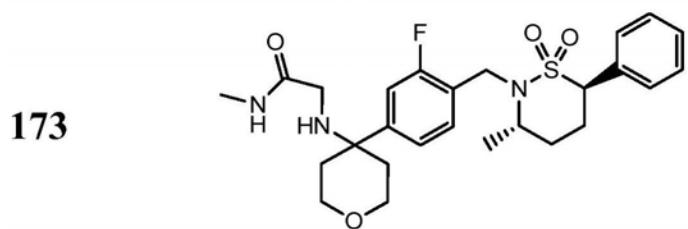
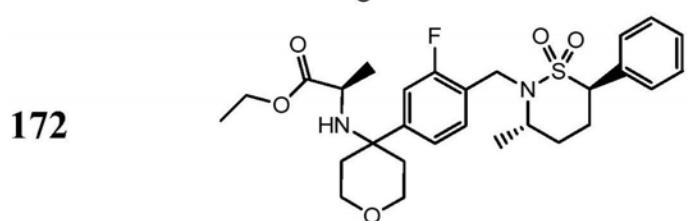
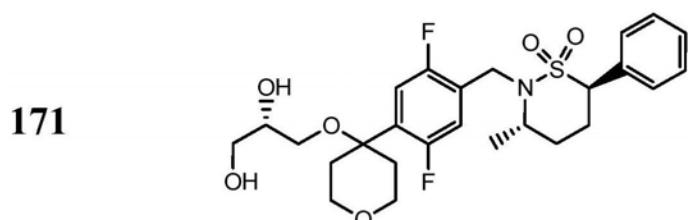
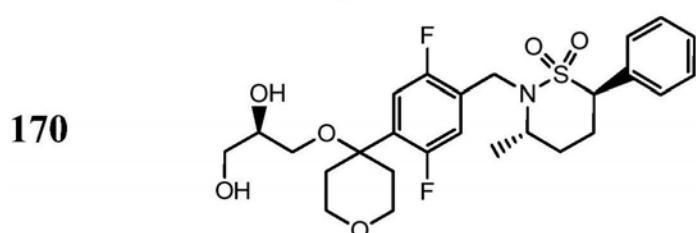
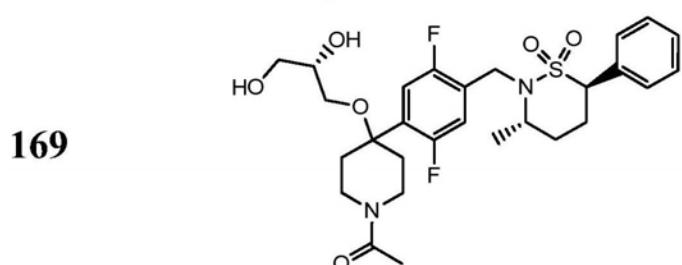
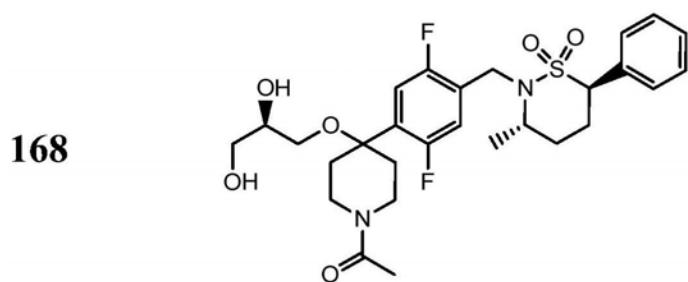
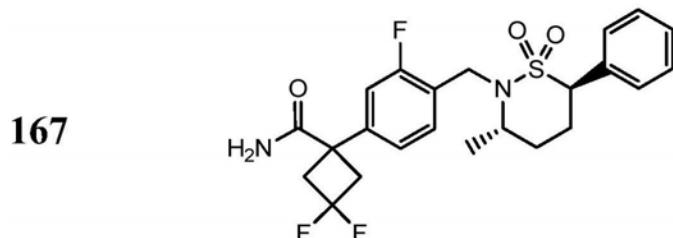


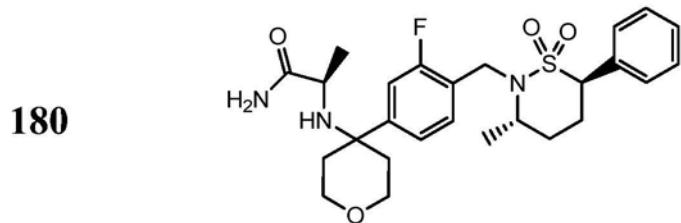
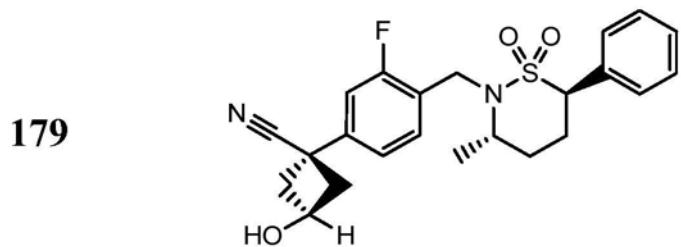
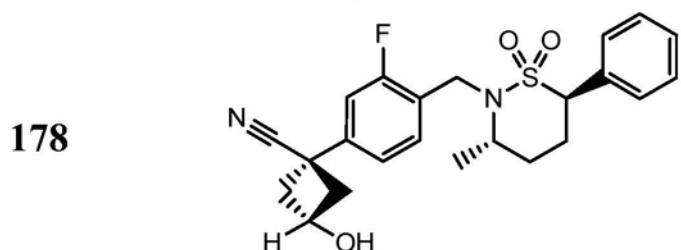
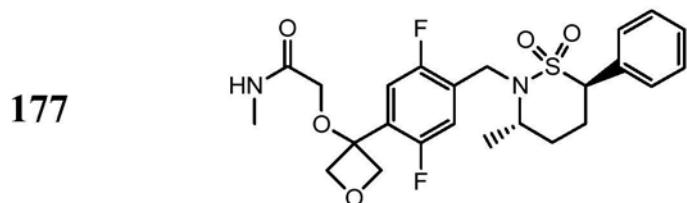
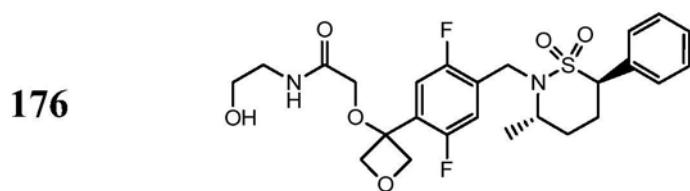
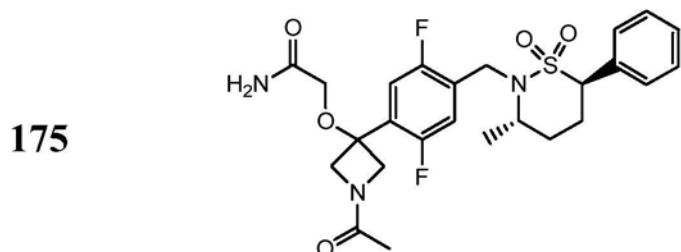
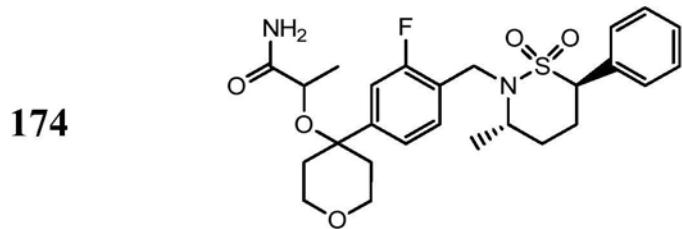
**138****139****140****141****142****143****144**

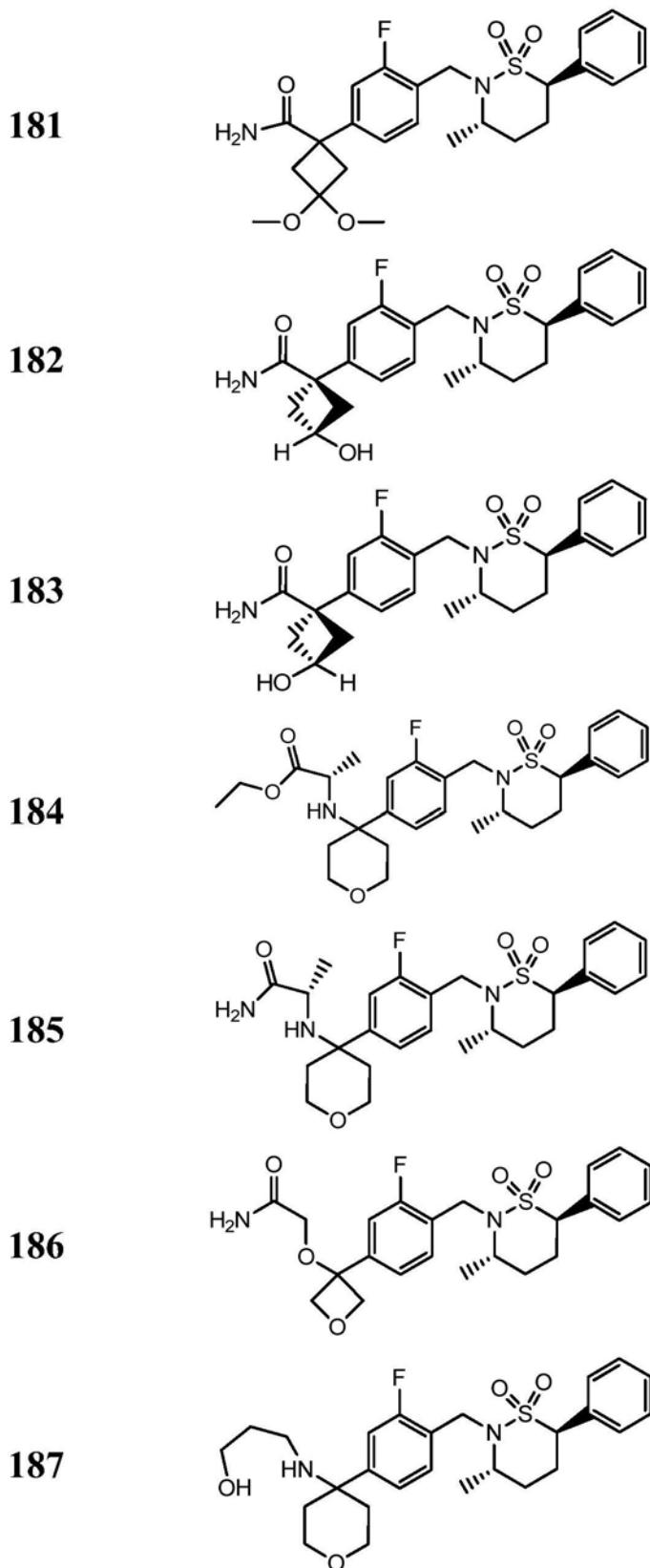


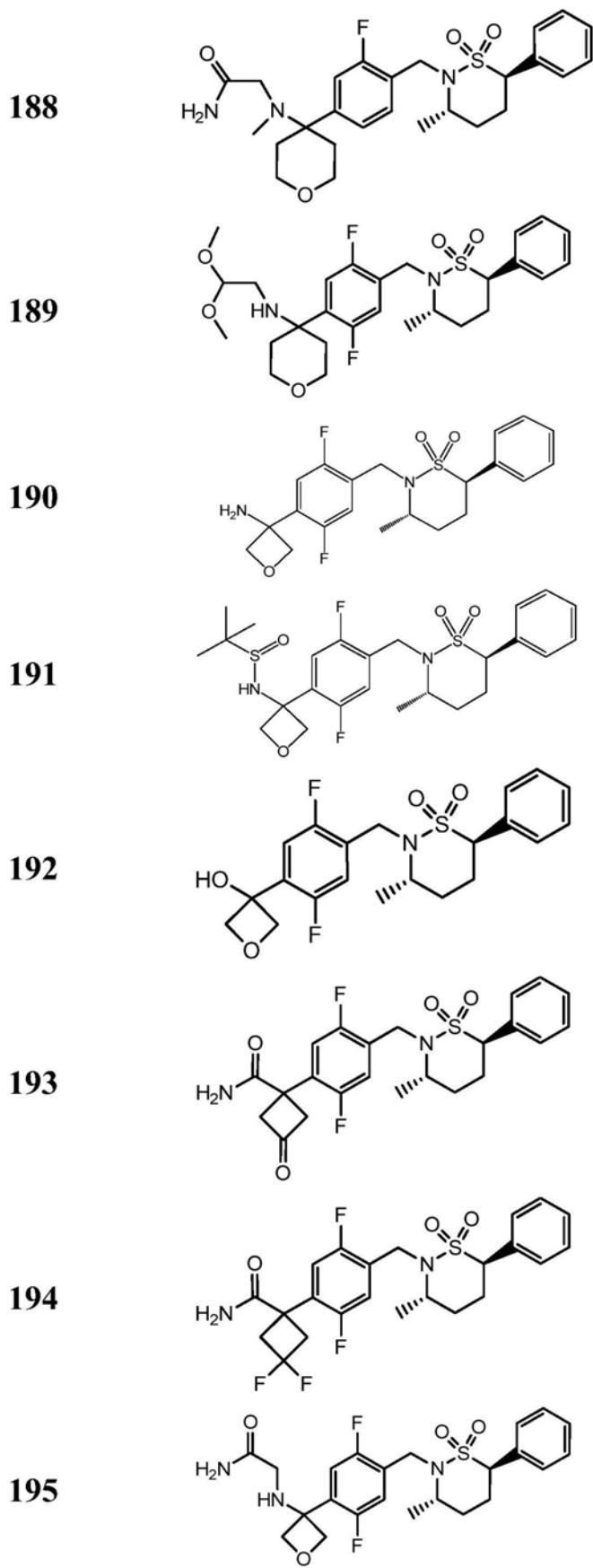


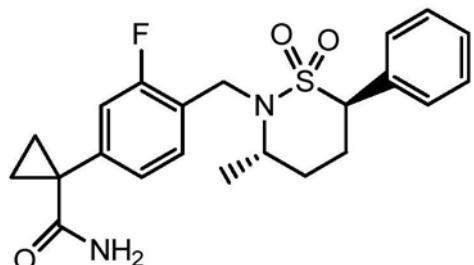










**196**

或其药学上可接受的盐。

2. 组合物, 其包含:

(a) 药学上可接受的载体; 和

(b) 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐。

3. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐, 其用于治疗关节炎、哮喘、慢性阻塞性肺疾病、银屑病、狼疮、舍格伦病、肠易激惹病、特发性肺纤维化或肌肉硬化。

4. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐, 其用于治疗红斑狼疮。

5. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐在制备药剂中的用途, 所述药剂用于治疗关节炎、哮喘、慢性阻塞性肺疾病、银屑病、狼疮、舍格伦病、肠易激惹病、特发性肺纤维化或肌肉硬化。

6. 权利要求5的用途, 其中所述的狼疮是红斑狼疮。

## 作为RORc调节剂的芳基磺内酰胺衍生物

### 发明领域

[0001] 本发明涉及调节类视黄醇受体相关的孤儿受体 (retinoid-receptor related orphan receptor) RORc (ROR $\gamma$ ) 的功能的化合物以及所述化合物用于治疗自身免疫性疾病的用途。

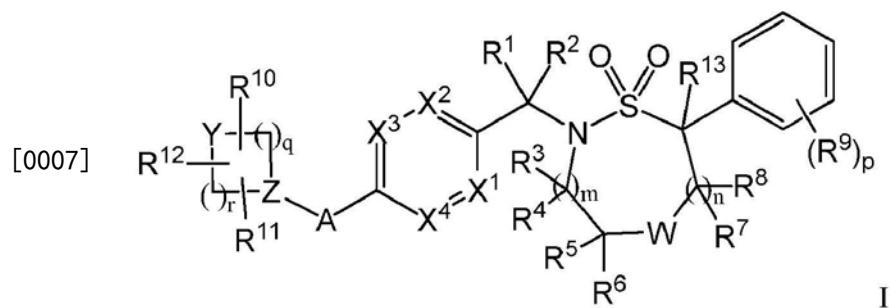
[0002] 发明背景

[0003] T辅助细胞17 (T helper cells 17) (Th17) 是自身免疫性疾病发病机制中涉及的分泌白介素 (IL)-17的CD4+T细胞, 所述自身免疫性疾病例如类风湿性关节炎、肠易激惹病 (irritable bowel disease)、银屑病、银屑病关节炎和脊椎关节炎 (spondyloarthritides)。视黄酸相关孤儿受体 $\gamma$  (ROR $\gamma$  或RORc) 被公认为是Th17细胞分化所必需的转录因子。RORc是核激素受体亚族的孤儿成员, 该亚族包括ROR $\alpha$  (ROR $\alpha$ ) 和ROR $\beta$  (ROR $\beta$ )。RORc通过单体形式的DNA结合来控制基因转录。RORc的选择性调节已经被认为是Th17细胞相关的自身免疫性疾病的发现和开发途径。

[0004] 因此, 需要抑制RORc的化合物, 其用于治疗自身免疫性疾病, 例如类风湿性关节炎、骨关节炎、银屑病关节炎、肠易激惹病、哮喘、COPD、银屑病、狼疮、舍格伦病、特发性肺纤维化、肌肉硬化 (muscular sclerosis) 和脊椎关节炎。

[0005] 发明概述

[0006] 本发明提供了式I化合物:



[0008] 或其药学上可接受的盐,

[0009] 其中:

[0010] m是0或1;

[0011] n是0或1;

[0012] p是0至3;

[0013] q是0、1或2;

[0014] r是1至3;

[0015] A是:

[0016] 价键;

[0017]  $-(CR_jR_k)_t-$ ;

[0018]  $-C(O)-(CR_jR_k)_t-$ ;

[0019]  $-(CR_jR_k)_t-C(O)-$ ;

- [0020]  $-NR^a-$  ( $CR_jR_k$ )  $t^-$ ;
- [0021]  $- (CR_jR_k) t^- NR^a -$ ;
- [0022]  $-C(O) NR^a-$  ( $CR_jR_k$ )  $t^-$ ;
- [0023]  $- (CR_jR_k) t^- NR^a C(O) -$ ;
- [0024]  $-O-$  ( $CR_jR_k$ )  $t^-$ ;
- [0025]  $- (CR_jR_k) t^- O -$ ;
- [0026]  $-S-$  ( $CR_jR_k$ )  $t^-$ ;
- [0027]  $- (CR_jR_k) t^- S -$ ;
- [0028]  $-SO_2-$  ( $CR_jR_k$ )  $t^-$ ;
- [0029]  $- (CR_jR_k) t^- SO_2 -$ ; 或
- [0030]  $t$  是 0 至 4;
- [0031]  $W$  是:
- [0032]  $-CR^bR^c -$ ;
- [0033]  $-O -$ ;
- [0034]  $-S -$ ;
- [0035]  $-SO_2 -$ ; 或
- [0036]  $-NR^d -$ ;
- [0037]  $X^1, X^2, X^3$  和  $X^4$  之一是 N, 并且其余的是  $CR^e$ ;
- [0038] 或者  $X^1, X^2, X^3$  和  $X^4$  中两个是 N, 并且其余的是  $CR^e$ ;
- [0039] 或者  $X^1, X^2, X^3$  和  $X^4$  中三个是 N, 并且其余一个是  $CR^e$ ;
- [0040] 或者  $X^1, X^2, X^3$  和  $X^4$  各自是  $CR^e$ ;
- [0041]  $Y$  是:
- [0042]  $-O -$ ;
- [0043]  $-S -$ ;
- [0044]  $-SO_2 -$ ;
- [0045]  $-CR^fR^g -$ ; 或
- [0046]  $-NR^h -$ ;
- [0047]  $Z$  是:  $CR^m$ ;
- [0048]  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  和  $R^8$  各自独立地是:
- [0049] 氢; 或  $C_{1-6}$  烷基, 其可以是未被取代的或者被卤素取代一次或多次;
- [0050] 或者  $R^3$  和  $R^4$  与它们所连接的原子一起可以形成亚乙基; 或者  $R^3$  和  $R^4$  与它们所连接的原子一起可以形成 3、4、5、6 或 7 元的饱和的或部分饱和的环, 其可以任选包含 1 或 2 个选自  $-O -$ 、 $-NR^a -$  或  $-S -$  的杂原子, 并且其可以任选被  $R^i$  取代一次或多次;
- [0051] 或者  $R^5$  和  $R^6$  与它们所连接的原子一起可以形成 3、4、5、6 或 7 元的饱和的或部分饱和的环, 其可以任选包含 1 或 2 个选自  $-O -$ 、 $-NR^a -$  或  $-S -$  的杂原子, 并且其可以任选被  $R^i$  取代一次或多次;
- [0052] 或者  $R^7$  和  $R^8$  与它们所连接的原子一起可以形成 3、4、5、6 或 7 元的饱和的或部分饱和的环, 其可以任选包含 1 或 2 个选自  $-O -$ 、 $-NR^a -$  或  $-S -$  的杂原子, 并且其可以任选被  $R^i$  取代一次或多次;

[0053] 或者R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>之一与R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>之一以及它们所连接的原子一起可以形成3、4、5、6或7元的饱和的或部分饱和的环,其可以任选包含1或2个选自-O-、-NR<sup>a</sup>-或-S-的杂原子,并且其可以任选被R<sup>i</sup>取代一次或多次;

[0054] 或者R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>之一与R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>之一以及它们所连接的原子一起可以形成3、4、5、6或7元的饱和的或部分饱和的环,其可以任选包含1或2个选自-O-、-NR<sup>a</sup>-或-S-的杂原子,并且其可以任选被R<sup>i</sup>取代一次或多次;

[0055] R<sup>9</sup>各自独立地是:

[0056] C<sub>1-6</sub>烷基;

[0057] 卤素;

[0058] C<sub>1-6</sub>烷氧基;或

[0059] 氰基;

[0060] 其中的C<sub>1-6</sub>烷基部分可以是未被取代的或者被卤素取代一次或多次;

[0061] R<sup>10</sup>是:

[0062] 氢;

[0063] 羧基;

[0064] C<sub>1-6</sub>烷基-羧基;

[0065] C<sub>1-6</sub>烷氧基-羧基;

[0066] 氧代;

[0067] 羟基;

[0068] 氨基羧基;

[0069] N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羧基;

[0070] N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羧基;

[0071] 氰基;

[0072] 羟基-C<sub>1-6</sub>烷基;

[0073] N-C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羧基;

[0074] N-羟基-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羧基;

[0075] N-C<sub>1-6</sub>烷氧基-氨基羧基;

[0076] 卤素;或

[0077] C<sub>1-6</sub>烷基,其可以是未被取代的或者被卤素或氧代取代一次或多次;

[0078] R<sup>11</sup>是:

[0079] 氢;

[0080] 卤素;

[0081] 羧基;

[0082] C<sub>1-6</sub>烷基-羧基;

[0083] C<sub>1-6</sub>烷氧基-羧基;

[0084] 氧代;

[0085] 羟基;

[0086] 氨基羧基;

[0087] N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羧基;

- [0088] N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基；
- [0089] C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基氨基；
- [0090] C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基氨基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0091] 氰基；
- [0092] 羟基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0093] N-C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基；
- [0094] N-羟基-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基；
- [0095] N-C<sub>1-6</sub>烷氧基-氨基羰基；或
- [0096] C<sub>1-6</sub>烷基，其可以是未被取代的或者被卤素或氧代取代一次或多次；
- [0097] 或者R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>与它们所连接的原子一起可以形成3、4、5、6或7元的饱和的或部分饱和的环，其可以任选包含1或2个选自-O-、-NR<sup>a</sup>-或-S-的杂原子，并且其可以任选被R<sup>i</sup>取代一次或多次；
- [0098] 或者R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>与它们所连接的原子一起可以形成双键；
- [0099] R<sup>12</sup>是：
- [0100] 氢；
- [0101] 卤素；
- [0102] 羧基；
- [0103] C<sub>1-6</sub>烷基-羰基；
- [0104] C<sub>1-6</sub>烷氧基-羰基；
- [0105] 氧代；
- [0106] 羟基；
- [0107] 氨基羰基；
- [0108] N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基；
- [0109] N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基；
- [0110] 氰基；
- [0111] 羟基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0112] N-C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基；
- [0113] N-羟基-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基；
- [0114] N-C<sub>1-6</sub>烷氧基-氨基羰基；或
- [0115] C<sub>1-6</sub>烷基，其可以是未被取代的或者被卤素或氧代取代一次或多次；
- [0116] R<sup>13</sup>是：
- [0117] 氢；或
- [0118] C<sub>1-6</sub>烷基，其可以是未被取代的或者被卤素取代一次或多次；
- [0119] R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>各自独立地是：
- [0120] 氢；或
- [0121] C<sub>1-6</sub>烷基，其可以是未被取代的或者被卤素取代一次或多次；
- [0122] 或者R<sup>b</sup>和R<sup>c</sup>与它们所连接的原子一起可以形成3、4、5、6或7元的饱和的或部分饱和的环，其可以任选包含1或2个选自-O-、-NR<sup>a</sup>-或-S-的杂原子，并且其可以任选被R<sup>i</sup>取代一次或多次；

[0123] 或者R<sup>b</sup>和R<sup>c</sup>之一与R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>之一以及它们所连接的原子一起可以形成3、4、5、6或7元的饱和的或部分饱和的环,其可以任选包含1或2个选自-O-、-NR<sup>a</sup>-或-S-的杂原子,并且其可以任选被R<sup>i</sup>取代一次或多次;

[0124] 或者R<sup>b</sup>和R<sup>c</sup>之一与R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>之一以及它们所连接的原子一起可以形成3、4、5、6或7元的饱和的或部分饱和的环,其可以任选包含1或2个选自-O-、-NR<sup>a</sup>-或-S-的杂原子,并且其可以任选被R<sup>i</sup>取代一次或多次;

[0125] R<sup>e</sup>各自独立地是:

[0126] 氢;

[0127] C<sub>1-6</sub>烷基;

[0128] 卤素;

[0129] C<sub>1-6</sub>烷氧基;或

[0130] 氰基;

[0131] 其中的C<sub>1-6</sub>烷基部分可以是未被取代的或者被卤素、羟基或C<sub>1-6</sub>烷氧基取代一次或多次;

[0132] R<sup>f</sup>是:

[0133] 氢;

[0134] 卤素;

[0135] C<sub>1-6</sub>烷氧基;或

[0136] C<sub>1-6</sub>烷基,其可以是未被取代的或者被卤素、羟基或C<sub>1-6</sub>烷氧基取代一次或多次;

[0137] R<sup>g</sup>是:

[0138] 氢;

[0139] C<sub>1-6</sub>烷基;

[0140] C<sub>3-6</sub>环烷基;

[0141] C<sub>3-6</sub>环烯基;

[0142] C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基;

[0143] 卤素;

[0144] C<sub>1-6</sub>烷基-羧基;

[0145] C<sub>3-6</sub>环烷基-羧基;

[0146] C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基-羧基;

[0147] 氰基-C<sub>1-6</sub>烷基-羧基;

[0148] 羟基-C<sub>1-6</sub>烷基-羧基;

[0149] C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基-羧基;

[0150] 羧基;

[0151] N-氰基-氨基羧基;

[0152] N-氰基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羧基;

[0153] N-C<sub>1-6</sub>烷基-乙亚胺酰胺基(acetimidamidyl);

[0154] N,N'-二-C<sub>1-6</sub>烷基-乙亚胺酰胺基;

[0155] N'-氰基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-乙亚胺酰胺基;

[0156] N'-羟基-乙亚胺酰胺基;

- [0157] N'-C<sub>1-6</sub>烷氧基-乙亚胺酰胺基；
- [0158] N'-羟基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-乙亚胺酰胺基；
- [0159] N'-C<sub>1-6</sub>烷氧基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-乙亚胺酰胺基；
- [0160] 2-硝基-1-N-C<sub>1-6</sub>烷基氨基-乙烯基；甲酰基；
- [0161] C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基；
- [0162] C<sub>3-6</sub>环烷基-磺酰基；
- [0163] C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基；
- [0164] C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0165] 氨基羰基；
- [0166] 羰基氨基；
- [0167] N-羟基-氨基羰基；
- [0168] N-C<sub>1-6</sub>烷氧基-氨基羰基；
- [0169] N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基；
- [0170] 氨基羰基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0171] N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0172] N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0173] C<sub>1-6</sub>烷氧基-羰基；
- [0174] N-羟基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基；
- [0175] N-C<sub>1-6</sub>烷氧基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基；
- [0176] N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基；
- [0177] 氨基磺酰基；
- [0178] N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基磺酰基；
- [0179] N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基磺酰基；
- [0180] 氰基；
- [0181] C<sub>1-6</sub>烷氧基；
- [0182] C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基氨基；
- [0183] N-C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基氨基羰基；
- [0184] N-(C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基)-N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基；
- [0185] N-(C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基)-氨基-C<sub>1-6</sub>烷基；氨基；
- [0186] N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基；
- [0187] N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基；
- [0188] 卤代-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0189] 苯基；
- [0190] 杂环基；
- [0191] 杂芳基；
- [0192] C<sub>1-6</sub>烷基-羰基氨基；
- [0193] 羰基氨基；或
- [0194] 羟基；
- [0195] 其中的C<sub>1-6</sub>烷基部分可以是未被取代的或者被卤素取代一次或多次；且

[0196] 其中的苯基、杂环基、杂芳基、C<sub>3</sub>-6环烷基、C<sub>3</sub>-6环烯基和C<sub>3</sub>-6环烷基-C<sub>1</sub>-6烷基部分可以是未被取代的或者被R<sup>i</sup>取代一次或多次；

[0197] 或者R<sup>f</sup>和R<sup>g</sup>一起可以形成氧化；

[0198] 或者R<sup>f</sup>和R<sup>g</sup>与它们所连接的原子一起可以形成4、5、6或7元的饱和的或部分饱和的环，其可以任选包含1或2个选自-O-、-NR<sup>a</sup>-或-S-的杂原子，并且其可以任选被R<sup>i</sup>取代一次或多次；

[0199] R<sup>h</sup>是：

[0200] 氢；

[0201] C<sub>1</sub>-6烷基；

[0202] C<sub>3</sub>-6环烷基；

[0203] C<sub>3</sub>-6环烯基；

[0204] C<sub>3</sub>-6环烷基-C<sub>1</sub>-6烷基；

[0205] C<sub>1</sub>-6烷基-羧基；

[0206] C<sub>3</sub>-6环烷基-羧基；

[0207] C<sub>3</sub>-6环烷基-C<sub>1</sub>-6烷基-羧基；

[0208] 氰基-C<sub>1</sub>-6烷基-羧基；

[0209] 羟基-C<sub>1</sub>-6烷基-羧基；

[0210] C<sub>1</sub>-6烷氧基-C<sub>1</sub>-6烷基-羧基；

[0211] N-氰基-氨基羧基；

[0212] N-氰基-N-C<sub>1</sub>-6烷基-氨基羧基；

[0213] N-C<sub>1</sub>-6烷基-乙亚胺酰胺基；

[0214] N,N'-二-C<sub>1</sub>-6烷基-乙亚胺酰胺基；

[0215] N'-氰基-N-C<sub>1</sub>-6烷基-乙亚胺酰胺基；

[0216] N'-羟基-乙亚胺酰胺基；

[0217] N'-C<sub>1</sub>-6烷氧基-乙亚胺酰胺基；

[0218] N'-羟基-N-C<sub>1</sub>-6烷基-乙亚胺酰胺基；

[0219] N'-C<sub>1</sub>-6烷氧基-N-C<sub>1</sub>-6烷基-乙亚胺酰胺基；

[0220] 2-硝基-1-N-C<sub>1</sub>-6烷基氨基-乙烯基；

[0221] 甲酰基；

[0222] C<sub>1</sub>-6烷基-磺酰基；

[0223] C<sub>3</sub>-6环烷基-磺酰基；

[0224] C<sub>3</sub>-6环烷基-C<sub>1</sub>-6烷基-磺酰基；

[0225] C<sub>1</sub>-6烷基-磺酰基-C<sub>1</sub>-6烷基；

[0226] 氨基羧基；

[0227] N-羟基-氨基羧基；

[0228] N-C<sub>1</sub>-6烷氧基-氨基羧基；

[0229] N-C<sub>1</sub>-6烷基-氨基羧基；

[0230] N-羟基-N-C<sub>1</sub>-6烷基-氨基羧基；

[0231] N-C<sub>1</sub>-6烷氧基-N-C<sub>1</sub>-6烷基-氨基羧基；

- [0232] N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基；  
[0233] 氨基磺酰基；  
[0234] N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基磺酰基；  
[0235] N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基磺酰基；  
[0236] 氰基；  
[0237] C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基氨基；  
[0238] C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基氨基-C<sub>1-6</sub>烷基；  
[0239] N-(C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基)氨基羰基；  
[0240] N-(C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基)-N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基；  
[0241] N-(C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基)-氨基-C<sub>1-6</sub>烷基；  
[0242] 氨基羰基-C<sub>1-6</sub>烷基；  
[0243] N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基-C<sub>1-6</sub>烷基；  
[0244] N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基-C<sub>1-6</sub>烷基；  
[0245] C<sub>1-6</sub>烷氧基-羰基；  
[0246] 苯基；  
[0247] 杂环基；或  
[0248] 杂芳基；  
[0249] 其中的C<sub>1-6</sub>烷基部分可以是未被取代的或者被卤素取代一次或多次；且  
[0250] 其中的苯基、杂环基、杂芳基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>3-6</sub>环烯基和C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基部分可以是未被取代的或者被R<sup>i</sup>取代一次或多次；  
[0251] 或者R<sup>h</sup>与R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>之一以及它们所连接的原子一起可以形成4、5、6或7元的芳族的、部分饱和的或不饱和的环，其可以任选包含1或2个另外的选自-O-、-NR<sup>a</sup>-或-S-的杂原子，并且其可以任选被R<sup>i</sup>取代一次或多次；  
[0252] 或者R<sup>f</sup>和R<sup>g</sup>之一与R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>之一以及它们所连接的原子一起可以形成3、4、5、6或7元的芳族的、部分饱和的或不饱和的环，其可以任选包含另外的选自-O-、-NR<sup>a</sup>-或-S-的杂原子，并且其可以任选被R<sup>i</sup>取代一次或多次；  
[0253] R<sup>i</sup>是：  
[0254] C<sub>1-6</sub>烷基；  
[0255] 卤代-C<sub>1-6</sub>烷基；  
[0256] C<sub>3-6</sub>环烷基；  
[0257] 卤素；  
[0258] 氧代；  
[0259] 羟基；  
[0260] 乙酰基；  
[0261] C<sub>1-6</sub>烷基-羰基；  
[0262] 氨基-羰基；  
[0263] 羟基-C<sub>1-6</sub>烷基；  
[0264] 氰基；  
[0265] 氰基-C<sub>1-6</sub>烷基；

- [0266] C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0267] 羧基；或
- [0268] C<sub>1-6</sub>烷氧基；
- [0269] R<sup>j</sup>和R<sup>k</sup>各自独立地是：
- [0270] 氢；或
- [0271] C<sub>1-6</sub>烷基，其可以是未被取代的或者被卤素取代一次或多次；且R<sup>m</sup>是：C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0272] 羟基；
- [0273] 卤素；
- [0274] 羟基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0275] C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0276] 氰基；
- [0277] C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基-氨基-
- [0278] C<sub>1-6</sub>烷基亚磺酰基-氨基-
- [0279] 氰基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0280] 氰基-C<sub>2-6</sub>烯基；
- [0281] 氨基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0282] C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0283] C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0284] 羟基-C<sub>1-6</sub>烷氧基；
- [0285] 羟基-C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0286] 羟基-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基；
- [0287] C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基；
- [0288] N-羟基-甲脒基；
- [0289] C<sub>1-6</sub>烷氧基-羰基-C<sub>2-6</sub>烯基；
- [0290] 氨基；
- [0291] N-C<sub>1-6</sub>烷基氨基；
- [0292] N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基氨基；
- [0293] -(CHR<sup>t</sup>)<sub>u</sub>-C(0)-NR<sup>p</sup>R<sup>q</sup>；
- [0294] -(CHR<sup>s</sup>)<sub>u</sub>-O-(CHR<sup>s</sup>)<sub>v</sub>-C(0)-NR<sup>p</sup>R<sup>q</sup>；
- [0295] -(CHR<sup>s</sup>)<sub>u</sub>-NR<sup>n</sup>-(CHR<sup>s</sup>)<sub>v</sub>-C(0)-NR<sup>p</sup>R<sup>q</sup>；
- [0296] -(CHR<sup>t</sup>)<sub>u</sub>-C(0)-R<sup>u</sup>；
- [0297] -(CHR<sup>s</sup>)<sub>u</sub>-O-(CHR<sup>s</sup>)<sub>v</sub>-C(0)-R<sup>u</sup>；或
- [0298] -(CHR<sup>s</sup>)<sub>u</sub>-NR<sup>n</sup>-(CHR<sup>s</sup>)<sub>v</sub>-C(0)-R<sup>u</sup>；
- [0299] u是0至2；
- [0300] v是0至2；
- [0301] R<sup>n</sup>各自独立地是：
- [0302] 氢；或
- [0303] C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0304] R<sup>p</sup>是：

- [0305] 氢;或
- [0306] C<sub>1-6</sub>烷基;
- [0307] R<sup>q</sup>是:
- [0308] 氢;
- [0309] C<sub>1-6</sub>烷基;
- [0310] 羟基-C<sub>1-6</sub>烷基;
- [0311] N-(C<sub>1-6</sub>烷基羰基)-氨基-C<sub>1-6</sub>烷基;
- [0312] C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基-C<sub>1-6</sub>烷基;
- [0313] 氨基-C<sub>1-6</sub>烷基;
- [0314] N-C<sub>1-6</sub>烷基氨基-C<sub>1-6</sub>烷基;
- [0315] N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基氨基-C<sub>1-6</sub>烷基;
- [0316] N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基氨基羰基-C<sub>1-6</sub>烷基;
- [0317] 氰基-C<sub>1-6</sub>烷基;
- [0318] 羧基-C<sub>1-6</sub>烷基;
- [0319] 氨基羰基-C<sub>1-6</sub>烷基;
- [0320] N-C<sub>1-6</sub>烷基氨基羰基-C<sub>1-6</sub>烷基;
- [0321] N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基氨基羰基-C<sub>1-6</sub>烷基;
- [0322] C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基-C<sub>1-6</sub>烷基;或
- [0323] C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基;
- [0324] R<sup>s</sup>各自独立地是:
- [0325] 氢;或
- [0326] C<sub>1-6</sub>烷基;
- [0327] R<sup>t</sup>各自独立地是:
- [0328] 氢;
- [0329] C<sub>1-6</sub>烷基;
- [0330] 卤素;或
- [0331] 羟基;且
- [0332] R<sup>u</sup>是:C<sub>1-6</sub>烷基;
- [0333] C<sub>1-6</sub>烷氧基;
- [0334] 羟基;或
- [0335] 羟基-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0336] 本发明还提供了包含所述化合物的药物组合物、使用所述化合物的方法和制备所述化合物的方法。
- [0337] 在本发明的化合物中,基团Z是带有取代基R<sup>m</sup>的季碳。令人惊奇地且预料不到地,在本发明的基团Z上引入基团R<sup>m</sup>所导致的化合物与在基团Z上不带有基团R<sup>m</sup>取代基的类似化合物相比具有改善的针对RORc (ROR  $\gamma$ ) 超过其它受体亚型ROR $\alpha$ 和ROR $\beta$  (ROR $\alpha$ 和ROR $\beta$ ) 的选择性。
- [0338] 发明详述
- [0339] 定义

[0340] 除非另有说明,否则本申请(包括说明书和权利要求书)中使用的下列术语具有下面给出的定义。必须注意的是,除非上下文清楚显示相反含义,否则在说明书和所附的权利要求书中使用的单数形式也包括其复数指代物。

[0341] “烷基”意指一价的直链或支链的饱和烃基,其仅由碳和氢原子组成,具有1—12个碳原子。“低级烷基”是指1—6个碳原子的烷基,即C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>烷基。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、仲-丁基、叔-丁基、戊基、正-己基、辛基、十二烷基等。

[0342] “烯基”意指含有至少一个双键的2—6个碳原子的直链的一价烃基或3—6个碳原子的支链的一价烃基,例如乙烯基、丙烯基等。

[0343] “炔基”意指含有至少一个三键的2—6个碳原子的直链的一价烃基或3—6个碳原子的支链的一价烃基,例如乙炔基、丙炔基等。

[0344] “亚烷基”意指1—6个碳原子的直链的饱和二价烃基或3—6个碳原子的支链的饱和二价烃基,例如亚甲基、亚乙基、2,2-二甲基亚乙基、亚丙基、2-甲基亚丙基、亚丁基、亚戊基等。

[0345] “烷氧基”和“烷基氧基”可以互换使用,其意指式-OR的基团,其中R是本文所定义的烷基。烷氧基的实例包括、但不限于甲氧基、乙氧基、异丙氧基等。

[0346] “烷氧基烷基”意指式R<sup>a</sup>-O-R<sup>b</sup>-的基团,其中R<sup>a</sup>是烷基,R<sup>b</sup>是本文所定义的亚烷基。举例性的烷氧基烷基包括例如2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、1-甲基-2-甲氧基乙基、1-(2-甲氧基乙基)-3-甲氧基丙基和1-(2-甲氧基乙基)-3-甲氧基丙基。

[0347] “烷氧基烷氧基”意指式-O-R-R'的基团,其中R是亚烷基,R'是本文所定义的烷氧基。

[0348] “烷基羰基”意指式-C(=O)-R的基团,其中R是本文所定义的烷基。

[0349] “烷氧基羰基”意指式-C(=O)-R的基团,其中R是本文所定义的烷氧基。

[0350] “烷基羰基烷基”意指式-R-C(=O)-R的基团,其中R是亚烷基,且R'是本文定义的烷基。

[0351] “烷氧基烷基羰基”意指式-C(=O)-R-R'的基团,其中R是亚烷基,R'是本文所定义的烷氧基。

[0352] “烷氧基羰基烷基”意指式-R-C(=O)-R的基团,其中R是本文所定义的亚烷基,R'是本文所定义的烷氧基。

[0353] “烷氧基羰基烷氧基”意指式-O-R-C(=O)-R'的基团,其中R是本文所定义的亚烷基,R'是本文所定义的烷氧基。

[0354] “羟基羰基烷氧基”意指式-O-R-C(=O)-OH的基团,其中R是本文所定义的亚烷基。

[0355] “烷基氨基羰基烷氧基”意指式-O-R-C(=O)-NHR'的基团,其中R是亚烷基,R'是本文所定义的烷基。

[0356] “二烷基氨基羰基烷氧基”意指式-O-R-C(=O)-NR'R"的基团,其中R是亚烷基,R'和R"是本文所定义的烷基。

[0357] “烷基氨基烷氧基”意指式-O-R-NHR'的基团,其中R是亚烷基,R'是本文所定义的烷基。

[0358] “二烷基氨基烷氧基”意指式-O-R-NR'R"的基团,其中R是亚烷基,R'和R"是本文所定义的烷基。

- [0359] “烷基磺酰基”意指式- $\text{SO}_2\text{-R}$ 的基团,其中R是本文所定义的烷基。
- [0360] “烷基磺酰基烷基”意指式- $\text{R}'\text{-SO}_2\text{-R''}$ 的基团,其中R'是亚烷基,R''是本文所定义的烷基。
- [0361] “烷基磺酰基烷氧基”意指式- $0\text{-R-SO}_2\text{-R}'$ 的基团,其中R是亚烷基,R'是本文所定义的烷基。
- [0362] “氨基”意指式- $\text{NRR}'$ 的基团,其中R和R'各自独立地是氢或本文所定义的烷基。因此,“氨基”包括“烷基氨基”(其中R和R'之一是烷基,另一个是氢)和“二烷基氨基”(其中R和R'均是烷基)。
- [0363] “氨基羰基”意指式- $\text{C(O)-R}$ 的基团,其中R是本文所定义的氨基。
- [0364] “N-羟基-氨基羰基”意指式- $\text{C(O)-NR-OH}$ 的基团,其中R是氢或本文所定义的烷基。
- [0365] “N-烷氧基-氨基羰基”意指式- $\text{C(O)-NR-R}'$ 的基团,其中R是氢或烷基,R'是本文所定义的烷氧基。
- [0366] “N-烷基-氨基羰基”意指式- $\text{C(O)-NH-R}$ 的基团,其中R是本文定义的烷基。
- [0367] “N-羟基-N-烷基氨基羰基”意指式- $\text{C(O)-NRR}'$ 的基团,其中R是本文定义的烷基,并且R'是羟基。
- [0368] “N-烷氧基-N-烷基氨基羰基”意指式- $\text{C(O)-NRR}'$ 的基团,其中R是烷基,并且R'是本文定义的烷氧基。
- [0369] “N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基”意指式- $\text{C(O)-NRR}'$ 的基团,其中R和R'是本文所定义的烷基。
- [0370] “氨基磺酰基”意指式- $\text{SO}_2\text{-NH}_2$ 的基团。
- [0371] “N-烷基氨基磺酰基”意指式- $\text{SO}_2\text{-NHR}$ 的基团,其中R是本文所定义的烷基。
- [0372] “N,N-二烷基氨基磺酰基”意指式- $\text{SO}_2\text{-NRR}'$ 的基团,其中R和R'是本文所定义的烷基。
- [0373] “烷基磺酰基氨基”意指式- $\text{NR}'\text{-SO}_2\text{-R}$ 的基团,其中R是烷基,且R'是氢或本文所定义的烷基。
- [0374] “N-(烷基磺酰基)-氨基烷基”意指式- $\text{R-NH-SO}_2\text{-R}'$ 的基团,其中R是亚烷基,R'是本文所定义的烷基。
- [0375] “N-(烷基磺酰基)氨基羰基”意指式- $\text{C(O)-NH-SO}_2\text{-R}$ 的基团,其中R是本文所定义的烷基。
- [0376] “N-(烷基磺酰基)-N-烷基氨基羰基”意指式- $\text{C(O)-NR-SO}_2\text{-R}'$ 的基团,其中R和R'是本文所定义的烷基。
- [0377] “N-烷氧基烷基-氨基羰基”意指式- $\text{C(O)-NR-R'-OR}$ 的基团,其中R是氢或烷基,R'是亚烷基,R''是本文所定义的烷基。
- [0378] “N-羟基烷基-氨基羰基”意指式- $\text{C(O)-NR-R'-OH}$ 的基团,其中R是氢或烷基,R'是本文所定义的亚烷基。
- [0379] “烷氧基氨基”意指式- $\text{NR-OR}'$ 的基团,其中R是氢或烷基,R'是本文所定义的烷基。
- [0380] “烷基硫基”意指式- $\text{SR}$ 的基团,其中R是本文所定义的烷基。
- [0381] “氨基烷基”意指基团- $\text{R-R}'$ ,其中R'是氨基,R是本文所定义的亚烷基。
- [0382] “氨基烷基”包括氨基甲基、氨基乙基、1-氨基丙基、2-氨基丙基等。“氨基烷基”的

氨基部分可以被烷基取代一次或两次,从而分别得到“烷基氨基烷基”和“二烷基氨基烷基”。“烷基氨基烷基”包括甲基氨基甲基、甲基氨基乙基、甲基氨基丙基、乙基氨基乙基等。“二烷基氨基烷基”包括二甲基氨基甲基、二甲基氨基乙基、二甲基氨基丙基、N-甲基-N-乙基氨基乙基等。

- [0383] “氨基烷氧基”意指基团-OR-R',其中R'是氨基,R是本文所定义的亚烷基。
- [0384] “烷基磺酰基酰氨基”意指式-NR'SO<sub>2</sub>-R的基团,其中R是烷基,R'是氢或烷基。
- [0385] “氨基羰基氧基烷基”或“氨基甲酰基烷基”意指式-R-O-C(0)-NR'R”的基团,其中R是亚烷基,R'、R”各自独立地是氢或本文所定义的烷基。
- [0386] “炔基烷氧基”意指式-O-R-R'的基团,其中R是亚烷基,R'是本文所定义的炔基。
- [0387] “芳基”意指由单环、二环或三环芳族环组成的一价的环状芳族烃基。所述芳基可以任选如本文所定义的那样被取代。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、菲基、芴基、茚基、并环戊二烯基(pentalenyl)、薁基、氧二苯基(oxydiphenyl)、联苯基、亚甲基二苯基、氨基二苯基、二苯基硫基、二苯基磺酰基、二苯基异亚丙基、苯并二噁烷基、苯并呋喃基、苯并二噁烯基(benzodioxylolyl)、苯并吡喃基、苯并噁嗪基、苯并噁嗪酮基、苯并哌啶基、苯并哌嗪基、苯并吡咯烷基、苯并吗啉基、亚甲基二氧基苯基、亚乙基二氧基苯基等,它们可以任选如本文所定义的那样被取代。
- [0388] “芳基烷基”和“芳烷基”可以互换使用,意指基团-R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,其中R<sup>a</sup>是亚烷基,R<sup>b</sup>是本文所定义的芳基;例如,苯基烷基,例如苄基、苯乙基、3-(3-氯苯基)-2-甲基戊基等是芳基烷基的实例。
- [0389] “芳基磺酰基”意指式-SO<sub>2</sub>-R的基团,其中R是本文所定义的芳基。
- [0390] “芳基氧基”意指式-O-R的基团,其中R是本文所定义的芳基。
- [0391] “芳烷基氧基”意指式-O-R-R'的基团,其中R是亚烷基,R'是本文所定义的芳基。
- [0392] “羧基”或“羟基羰基”可以互换使用,意指式-C(0)-OH的基团。
- [0393] “氰基烷基”意指式-R'-R”的基团,其中R'是本文所定义的亚烷基,R”是氰基或腈。
- [0394] “环烷基”意指由单环或二环组成的一价的饱和碳环基团。特定的环烷基是未被取代的或被烷基取代。环烷基可以任选地如本文所定义的那样被取代。除非另有说明,否则环烷基可以任选地被一个或多个取代基取代,其中每个取代基独立地是羟基、烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等,包括其部分不饱和的(环烯基)衍生物。
- [0395] “环烯基”意指包括至少一个双键或不饱和度的本文所定义的环烷基。环烯基的实例包括环己烯基、环戊烯基、环丁烯基等。
- [0396] “环烷基烷基”意指式-R'-R”的基团,其中R'是亚烷基,R”是本文所定义的环烷基。
- [0397] “环烷基烷氧基”意指式-O-R-R'的基团,其中R是亚烷基,R'是本文所定义的环烷基。
- [0398] “环烷基羰基”意指式-C(0)-R的基团,其中R是本文所定义的环烷基。
- [0399] “C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基-羰基”意指式-C(0)-R的基团,其中R是本文所定义的环烷基烷基。
- [0400] “氰基烷基羰基”意指式-C(0)-R-R'的部分,其中R是本文所定义的亚烷基,R'是氰基或腈。

- [0401] “N-氰基-氨基羰基”意指式-C(0)-NHR的基团，其中R是氰基或腈。
- [0402] “N-氰基-N-烷基-氨基羰基”意指式-C(0)-NRR'-R的基团，其中R'是本文所定义的烷基，R是氰基或腈。
- [0403] “环烷基磺酰基”意指式-SO<sub>2</sub>-R的基团，其中R是本文所定义的环烷基。
- [0404] “环烷基烷基磺酰基”意指式-SO<sub>2</sub>-R的基团，其中R是本文所定义的环烷基烷基。
- [0405] “甲酰基”意指式-C(0)-H的基团。
- [0406] “杂芳基”意指5—12个环原子的单环或二环基团，其具有至少一个含有1、2或3个选自N、O或S的环杂原子、其余环原子为C的芳族环，应当理解的是，杂芳基的连接点位于芳族环上。所述杂芳基环可以任选地如本文所定义的那样被取代。杂芳基的实例包括但不限于任选被取代的咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡嗪基、噻吩基、苯并噻吩基、噻吩基、呋喃基、吡喃基、吡啶基、吡咯基、吡唑基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并吡喃基、吲哚基、异吲哚基、三唑基、三嗪基、喹喔啉基、嘌呤基、喹唑啉基、喹嗪基、萘啶基(naphthyridinyl)、蝶啶基、咔唑基、氮杂革基、二氮杂革基、吖啶基等，它们各自可以任选地如本文所定义的那样被取代。
- [0407] “杂芳基烷基”或“杂芳烷基”意指式-R-R'的基团，其中R是亚烷基，R'是本文所定义的杂芳基。
- [0408] “杂芳基磺酰基”意指式-SO<sub>2</sub>-R的基团，其中R是本文所定义的杂芳基。
- [0409] “杂芳基氧基”意指式-O-R的基团，其中R是本文所定义的杂芳基。
- [0410] “杂芳烷基氧基”意指式-O-R-R'的基团，其中R是亚烷基，R'是本文所定义的杂芳基。
- [0411] 术语“卤代”、“卤素”和“卤化物”可以互换使用，是指取代基氟、氯、溴或碘。
- [0412] “卤代烷基”意指其中一个或多个氢已经被相同或不同的卤素替代的本文所定义的烷基。举例性的卤代烷基包括-CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>、全氟代烷基(例如-CF<sub>3</sub>)等。
- [0413] “卤代烷氧基”意指式-OR的基团，其中R是本文所定义的卤代烷基。举例性的卤代烷氧基是二氟甲氧基。
- [0414] “杂环氨基”意指其中至少一个环原子是N、NH或N-烷基、其余环原子形成亚烷基的饱和环。
- [0415] “杂环基”意指由1—3个环组成的、并入了1、2或3或4个杂原子(选自氮、氧或硫)的一价的饱和基团。杂环基环可以如本文所定义的那样任选地被取代。杂环基的实例包括、但不限于任选被取代的哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、氮杂革基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、氧杂环丁烷基等。这类杂环基可以任选地如本文所定义的那样被取代。
- [0416] “杂环基烷基”意指式-R-R'的基团，其中R是亚烷基，R'是本文所定义的是杂环基。
- [0417] “杂环基氧基”意指式-OR的基团，其中R是本文所定义的杂环基。
- [0418] “杂环基烷氧基”意指式-OR-R'的基团，其中R是亚烷基，R'是本文所定义的杂环基。
- [0419] “羟基烷氧基”意指式-OR的基团，其中R是本文所定义的羟基烷基。

- [0420] “羟基烷基氨基”意指式-NR-R'的基团,其中R是氢或烷基,R'是本文所定义的羟基烷基。
- [0421] “羟基烷基氨基烷基”意指式-R-NR'-R''的基团,其中R是亚烷基,R'是氢或烷基,R''是本文所定义的羟基烷基。
- [0422] “羟基羰基烷基”或“羧基烷基”意指式-R-(CO)-OH的基团,其中R是本文所定义的亚烷基。
- [0423] “羟基羰基烷氧基”意指式-O-R-C(0)-OH的基团,其中R是本文所定义的亚烷基。
- [0424] “羟基烷基羰基”意指式-C(0)-R-R'的基团,其中R是本文所定义的亚烷基,R'是羟基。
- [0425] “羟基烷基氧基羰基烷基”或“羟基烷氧基羰基烷基”意指式-R-C(0)-O-R-OH的基团,其中R各自是亚烷基,可以相同或不同。
- [0426] “羟基烷基”意指被一个或多个例如1、2或3个羟基取代的本文所定义的烷基,条件是同一碳原子上不携带超过一个羟基。代表性的实例包括、但不限于羟基甲基、2-羟基乙基、2-羟基丙基、3-羟基丙基、1-(羟基甲基)-2-甲基丙基、2-羟基丁基、3-羟基丁基、4-羟基丁基、2,3-二羟基丙基、2-羟基-1-羟基甲基乙基、2,3-二羟基丁基、3,4-二羟基丁基和2-(羟基甲基)-3-羟基丙基。
- [0427] “羟基环烷基”意指其中环烷基中的1、2或3个氢原子已经被羟基取代基替代的本文所定义的环烷基。代表性的实例包括、但不限于2-、3-或4-羟基环己基等。
- [0428] “氧化”意指式=O的基团(即,具有双键的氧)。因此,例如,1-氧化-乙基是乙酰基。
- [0429] “烷氧基羟基烷基”和“羟基烷氧基烷基”可互换使用,意指被羟基取代至少一次并且被烷氧基取代至少一次的本文所定义的烷基。
- [0430] 因此,“烷氧基羟基烷基”和“羟基烷氧基烷基”包括例如2-羟基-3-甲氧基-丙烷-1-基等。
- [0431] “脲”或“脲基”意指式-NR'-C(0)-NR''R'''的基团,其中R'、R''和R'''各自独立地是氢或烷基。
- [0432] “氨基甲酸酯基”意指式-O-C(0)-NR'R''的基团,其中R'和R''各自独立地是氢或烷基。
- [0433] “羧基”意指式-O-C(0)-OH的基团。
- [0434] “磺酰胺基”意指式-SO<sub>2</sub>-NR'R''的基团,其中R'、R''和R'''各自独立地是氢或烷基。
- [0435] “任选被取代的”或“任选地被……取代”当与“芳基”、“苯基”、“杂芳基”、“环烷基”或“杂环基”联合使用时意指所述基团可以是未被取代的(即所有开放的化合价均被氢原子占用)或被与本文相关的具体基团取代。
- [0436] “离去基团”意指具有合成有机化学中通常与之相关的含义的基团,即在取代反应条件下可置换的原子或基团。离去基团的实例包括、但不限于卤素、亚烷基-或亚芳基-磺酰基氧基例如甲磺酰基氧基、乙磺酰基氧基、甲硫基、苯磺酰基氧基、甲苯磺酰基氧基和噻吩基氧基、二卤代膦酰基氧基、任选被取代的苄基氧基、异丙氧基、酰基氧基等。
- [0437] “调节剂”意指与靶点相互作用的分子。所述相互作用包括但不限于本文所定义的激动剂、拮抗剂等。
- [0438] “任选的”、“任选”或“任选地”意指随后描述的事件或情况可以发生、但不必需发

生,该描述包括其中所述事件或情况发生的情形和其中所述事件或情况不发生的情形。

[0439] “疾病”和“疾病状况”意指任何疾病、病症、症状、障碍或迹象。

[0440] “惰性有机溶剂”或“惰性溶剂”意指与之相关的所述反应条件下为惰性的溶剂,包括例如苯、甲苯、乙腈、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、氯仿、亚甲基氯或二氯甲烷、二氯乙烷、乙醚、乙酸乙酯、丙酮、甲基乙基酮、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、叔-丁醇、二噁烷、吡啶等。除非有相反说明,否则本发明的反应中使用的溶剂是惰性溶剂。

[0441] “药学上可接受的”意指可以在制备药物组合物中使用的,其通常是安全、无毒的,在生物学方面或其它方面不是不符合需要的,包括对于兽用以及人药物使用而言是可接受的。

[0442] 化合物的“药学上可接受的盐”意指本文所定义的药学上可接受的盐,其具有母体化合物的所需的药理学活性。

[0443] 应当理解的是,所有对药学上可接受的盐的提及包括同一酸加成盐的本文所定义的溶剂加成形式(溶剂合物)或结晶形式(多晶型物)。

[0444] “保护基团”或“保护基”意指选择性地阻断多官能团化合物的一个反应位点从而使得化学反应能在另一个未保护的反应位点上进行的基团,其具有合成化学领域中与其相关的常规含义。本发明的某些方法依赖于保护基团阻断反应物中存在的反应性氮和/或氧原子。例如,术语“氨基-保护基团”和“氮保护基团”在本文中可以互换使用,是指那些用于在合成操作中保护氮原子避免不符合需要的反应的有机基团。氮保护基团的实例包括但不限于三氟乙酰基、乙酰氨基、苄基(Bn)、苄氧基羰基(羰基苄基氨基,CBZ)、对-甲氧基苄氧基羰基、对-硝基苄氧基羰基、叔-丁氧基羰基(BOC)等。本领域技术人员知道如何选择易于除去并且能耐受随后的反应的基团。

[0445] “溶剂合物”意指含有化学计量或非化学计量的量的溶剂的溶剂加成形式。一些化合物在结晶性固体状态中具有捕获固定摩尔比的溶剂分子的倾向,从而形成溶剂合物。如果溶剂是水,则所形成的溶剂合物是水合物,当溶剂是醇时,则所形成的溶剂合物是醇合物。水合物是由一个或多个分子的水与其中水保持其分子状态H<sub>2</sub>O的物质之一组合形成的,所述组合能形成一种或多种水合物。

[0446] “关节炎”意指导致机体关节损害以及与该关节损害相关的疼痛的疾病或病症。关节炎包括类风湿性关节炎、骨关节炎、银屑病关节炎、脓毒性关节炎、脊椎关节病、痛风性关节炎、系统性红斑狼疮和幼年关节炎、骨关节炎和其它关节炎病症。

[0447] “呼吸系统疾病”意指(但不限于)慢性阻塞性肺疾病(COPD)、哮喘、支气管痉挛等。

[0448] “个体”意指哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物意指哺乳动物类的任何成员,包括但不限于人;非人灵长类,例如黑猩猩和其它猿类以及猴种类;农场动物,例如牛、马、绵羊、山羊和猪;家养动物,例如兔、犬和猫;实验室动物,包括啮齿类,如大鼠、小鼠和豚鼠;等。非哺乳动物的实例包括但不限于鸟类等。术语“个体”不表示具体的年龄或性别。

[0449] “治疗有效量”意指当使用给个体治疗疾病状态时足以实现对所述疾病状态的治疗的化合物的量。“治疗有效量”将根据化合物、待治疗的疾病状态、待治疗的疾病的严重程度、个体的年龄和相关健康情况、施用的途径和形式、主治医师或兽医执业者的判断和其它因素而变化。

[0450] 当提及一个变量时,术语“上文所定义的那些”和“本文所定义的那些”通过提及囊

括了该变量的宽泛定义以及具体定义(如果有的话)。

[0451] “治疗”疾病状态或疾病状态的“治疗”尤其包括抑制疾病状态(即,阻止疾病状态或其临床症状的发展)和/或减轻疾病状态(即,使疾病状态或其临床症状暂时性或永久性消退)。

[0452] 当涉及化学反应时,术语“处理”、“接触”和“反应”意指在适宜的条件下加入或混合两种或更多种反应物以产生给出的和/或所需的产物。应当理解的是,产生给出的和/或所需的产物的反应并不必须直接获自最初加入的两种试剂的结合,即,可以存在在最终导致给定的和/或所需的产物的形成的混合物中产生的一个或多个中间体。

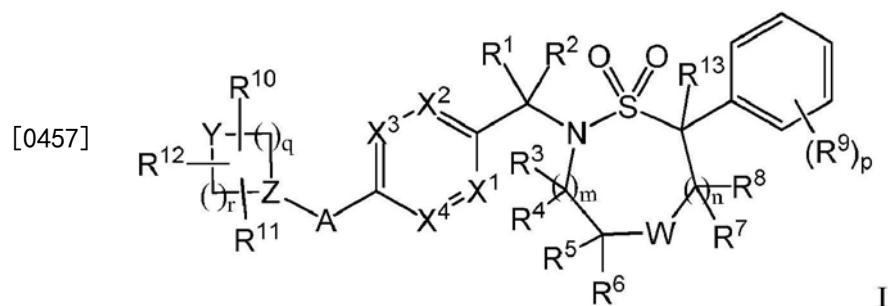
[0453] 命名和结构

[0454] 一般而言,本申请中使用的命名和化学名是根据ChembioOffice<sup>TM</sup>通过CambridgeSoft<sup>TM</sup>得到的。除非另有说明,否则在本文的结构中碳、氧、硫或氮原子上出现的任何开放的化合价表示存在氢原子。当含氮杂芳基环显示在氮原子上具有开放的化合价并且该杂芳基环上显示有变量例如R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>或R<sup>c</sup>时,这些变量可以与开放化合价的氮结合或连接。当结构中存在手性中心但针对该手性中心没有给出具体的立体化学时,与该手性中心相关的两种对映体均被该结构所涵盖。当本文中所示的结构可以以多种互变异构形式存在时,该结构涵盖所有此类互变异构体。本文的结构中所示的原子旨在涵盖该原子的所有天然存在的同位素。因此,例如,本文中所示氢原子包括氘和氚,碳原子包括C<sup>13</sup>和C<sup>14</sup>同位素。本发明的化合物的一或多个碳原子可以被硅原子替代,可以理解的是本发明的化合物的一或多个氧原子可以被硫或硒原子替代。

[0455] 本发明的化合物

[0456] 本发明提供了式I的化合物:

I



[0458] 或其药学上可接受的盐,

[0459] 其中:

[0460] m是0或1;

[0461] n是0或1;

[0462] p是0至3;

[0463] q是0、1或2;

[0464] r是1至3;

[0465] A是:

[0466] 价键;

[0467] -(CR<sub>j</sub>R<sub>k</sub>)<sub>t</sub>-;

- [0468]  $-C(0)-(CR_jR_k)_t-$ ;
- [0469]  $-(CR_jR_k)_t-C(0)-$ ;
- [0470]  $-NR^a-(CR_jR_k)_t-$ ;
- [0471]  $-(CR_jR_k)_t-NR^a-$ ;
- [0472]  $-C(0)NR^a-(CR_jR_k)_t-$ ;
- [0473]  $-(CR_jR_k)_t-NR^aC(0)-$ ;
- [0474]  $-O-(CR_jR_k)_t-$ ;
- [0475]  $-(CR_jR_k)_t-O-$ ;
- [0476]  $-S-(CR_jR_k)_t-$ ;
- [0477]  $-(CR_jR_k)_t-S-$ ;
- [0478]  $-SO_2-(CR_jR_k)_t-$ ;
- [0479]  $-(CR_jR_k)_t-SO_2-$ ; 或
- [0480]  $t$  是 0 至 4;
- [0481]  $W$  是:
- [0482]  $-CR^bR^c-$ ;
- [0483]  $-O-$ ;
- [0484]  $-S-$ ;
- [0485]  $-SO_2-$ ; 或
- [0486]  $-NR^d-$ ;
- [0487]  $X^1, X^2, X^3$  和  $X^4$  之一是 N, 并且其余的是  $CR^e$ ;
- [0488] 或者  $X^1, X^2, X^3$  和  $X^4$  中两个是 N, 并且其余的是  $CR^e$ ;
- [0489] 或者  $X^1, X^2, X^3$  和  $X^4$  中三个是 N, 并且其余一个是  $CR^e$ ;
- [0490] 或者  $X^1, X^2, X^3$  和  $X^4$  各自是  $CR^e$ ;
- [0491]  $Y$  是:
- [0492]  $-O-$ ;
- [0493]  $-S-$ ;
- [0494]  $-SO_2-$ ;
- [0495]  $-CR^fR^g-$ ; 或
- [0496]  $-NR^h-$ ;
- [0497]  $Z$  是:  $CR^m$ ;
- [0498]  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  和  $R^8$  各自独立地是:
- [0499] 氢; 或 C<sub>1-6</sub> 烷基, 其可以是未被取代的或者被卤素取代一次或多次;
- [0500] 或者  $R^3$  和  $R^4$  与它们所连接的原子一起可以形成亚乙基; 或者  $R^3$  和  $R^4$  与它们所连接的原子一起可以形成 3、4、5、6 或 7 元的饱和的或部分饱和的环, 其可以任选包含 1 或 2 个选自  $-O-$ 、 $-NR^a-$  或  $-S-$  的杂原子, 并且其可以任选被  $R^i$  取代一次或多次;
- [0501] 或者  $R^5$  和  $R^6$  与它们所连接的原子一起可以形成 3、4、5、6 或 7 元的饱和的或部分饱和的环, 其可以任选包含 1 或 2 个选自  $-O-$ 、 $-NR^a-$  或  $-S-$  的杂原子, 并且其可以任选被  $R^i$  取代一次或多次;
- [0502] 或者  $R^7$  和  $R^8$  与它们所连接的原子一起可以形成 3、4、5、6 或 7 元的饱和的或部分饱和

的环,其可以任选包含1或2个选自-0-、-NR<sup>a</sup>-或-S-的杂原子,并且其可以任选被R<sup>i</sup>取代一次或多次;

[0503] 或者R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>之一与R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>之一以及它们所连接的原子一起可以形成3、4、5、6或7元的饱和的或部分饱和的环,其可以任选包含1或2个选自-0-、-NR<sup>a</sup>-或-S-的杂原子,并且其可以任选被R<sup>i</sup>取代一次或多次;

[0504] 或者R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>之一与R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>之一以及它们所连接的原子一起可以形成3、4、5、6或7元的饱和的或部分饱和的环,其可以任选包含1或2个选自-0-、-NR<sup>a</sup>-或-S-的杂原子,并且其可以任选被R<sup>i</sup>取代一次或多次;

[0505] R<sup>9</sup>各自独立地是:

[0506] C<sub>1-6</sub>烷基;

[0507] 卤素;

[0508] C<sub>1-6</sub>烷氧基;或

[0509] 氰基;

[0510] 其中的C<sub>1-6</sub>烷基部分可以是未被取代的或者被卤素取代一次或多次;

[0511] R<sup>10</sup>是:

[0512] 氢;

[0513] 羧基;

[0514] C<sub>1-6</sub>烷基-羰基;

[0515] C<sub>1-6</sub>烷氧基-羰基;

[0516] 氧代;

[0517] 羟基;

[0518] 氨基羰基;

[0519] N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基;

[0520] N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基;

[0521] 氰基;

[0522] 羟基-C<sub>1-6</sub>烷基;

[0523] N-C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基;

[0524] N-羟基-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基;

[0525] N-C<sub>1-6</sub>烷氧基-氨基羰基;

[0526] 卤素;或

[0527] C<sub>1-6</sub>烷基,其可以是未被取代的或者被卤素或氧代取代一次或多次;

[0528] R<sup>11</sup>是:

[0529] 氢;

[0530] 卤素;

[0531] 羧基;

[0532] C<sub>1-6</sub>烷基-羰基;

[0533] C<sub>1-6</sub>烷氧基-羰基;

[0534] 氧代;

[0535] 羟基;

- [0536] 氨基羰基；
- [0537] N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基；
- [0538] N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基；
- [0539] C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基氨基；
- [0540] C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基氨基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0541] 氰基；
- [0542] 羟基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0543] N-C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基；
- [0544] N-羟基-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基；
- [0545] N-C<sub>1-6</sub>烷氧基-氨基羰基；或
- [0546] C<sub>1-6</sub>烷基，其可以是未被取代的或者被卤素或氧代取代一次或多次；
- [0547] 或者R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>与它们所连接的原子一起可以形成3、4、5、6或7元的饱和的或部分饱和的环，其可以任选包含1或2个选自-O-、-NR<sup>a</sup>-或-S-的杂原子，并且其可以任选被R<sup>i</sup>取代一次或多次；
- [0548] 或者R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>与它们所连接的原子一起可以形成双键；
- [0549] R<sup>12</sup>是：
- [0550] 氢；
- [0551] 卤素；
- [0552] 羧基；
- [0553] C<sub>1-6</sub>烷基-羰基；
- [0554] C<sub>1-6</sub>烷氧基-羰基；
- [0555] 氧代；
- [0556] 羟基；
- [0557] 氨基羰基；
- [0558] N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基；
- [0559] N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基；
- [0560] 氰基；
- [0561] 羟基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0562] N-C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基；
- [0563] N-羟基-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基；
- [0564] N-C<sub>1-6</sub>烷氧基-氨基羰基；或
- [0565] C<sub>1-6</sub>烷基，其可以是未被取代的或者被卤素或氧代取代一次或多次；
- [0566] R<sup>13</sup>是：
- [0567] 氢；或
- [0568] C<sub>1-6</sub>烷基，其可以是未被取代的或者被卤素取代一次或多次；
- [0569] R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>各自独立地是：
- [0570] 氢；或
- [0571] C<sub>1-6</sub>烷基，其可以是未被取代的或者被卤素取代一次或多次；
- [0572] 或者R<sup>b</sup>和R<sup>c</sup>与它们所连接的原子一起可以形成3、4、5、6或7元的饱和的或部分饱和

的环,其可以任选包含1或2个选自-0-、-NR<sup>a</sup>-或-S-的杂原子,并且其可以任选被R<sup>i</sup>取代一次或多次;

[0573] 或者R<sup>b</sup>和R<sup>c</sup>之一与R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>之一以及它们所连接的原子一起可以形成3、4、5、6或7元的饱和的或部分饱和的环,其可以任选包含1或2个选自-0-、-NR<sup>a</sup>-或-S-的杂原子,并且其可以任选被R<sup>i</sup>取代一次或多次;

[0574] 或者R<sup>b</sup>和R<sup>c</sup>之一与R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>之一以及它们所连接的原子一起可以形成3、4、5、6或7元的饱和的或部分饱和的环,其可以任选包含1或2个选自-0-、-NR<sup>a</sup>-或-S-的杂原子,并且其可以任选被R<sup>i</sup>取代一次或多次;

[0575] R<sup>e</sup>各自独立地是:

[0576] 氢;

[0577] C<sub>1-6</sub>烷基;

[0578] 卤素;

[0579] C<sub>1-6</sub>烷氧基;或

[0580] 氰基;

[0581] 其中的C<sub>1-6</sub>烷基部分可以是未被取代的或者被卤素、羟基或C<sub>1-6</sub>烷氧基取代一次或多次;

[0582] R<sup>f</sup>是:

[0583] 氢;

[0584] 卤素;

[0585] C<sub>1-6</sub>烷氧基;或

[0586] C<sub>1-6</sub>烷基,其可以是未被取代的或者被卤素、羟基或C<sub>1-6</sub>烷氧基取代一次或多次;

[0587] R<sup>g</sup>是:

[0588] 氢;

[0589] C<sub>1-6</sub>烷基;

[0590] C<sub>3-6</sub>环烷基;

[0591] C<sub>3-6</sub>环烯基;

[0592] C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基;

[0593] 卤素;

[0594] C<sub>1-6</sub>烷基-羧基;

[0595] C<sub>3-6</sub>环烷基-羧基;

[0596] C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基-羧基;

[0597] 氰基-C<sub>1-6</sub>烷基-羧基;

[0598] 羟基-C<sub>1-6</sub>烷基-羧基;

[0599] C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基-羧基;

[0600] 羧基;

[0601] N-氰基-氨基羧基;

[0602] N-氰基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羧基;

[0603] N-C<sub>1-6</sub>烷基-乙亚胺酰胺基;

[0604] N,N'-二-C<sub>1-6</sub>烷基-乙亚胺酰胺基;

- [0605] N'-氰基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-乙亚胺酰胺基；
- [0606] N'-羟基-乙亚胺酰胺基；
- [0607] N'-C<sub>1-6</sub>烷氧基-乙亚胺酰胺基；
- [0608] N'-羟基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-乙亚胺酰胺基；
- [0609] N'-C<sub>1-6</sub>烷氧基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-乙亚胺酰胺基；
- [0610] 2-硝基-1-N-C<sub>1-6</sub>烷基氨基-乙烯基；甲酰基；
- [0611] C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基；
- [0612] C<sub>3-6</sub>环烷基-磺酰基；
- [0613] C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基；
- [0614] C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0615] 氨基羰基；
- [0616] 羰基氨基；
- [0617] N-羟基-氨基羰基；
- [0618] N-C<sub>1-6</sub>烷氧基-氨基羰基；
- [0619] N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基；
- [0620] 氨基羰基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0621] N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0622] N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0623] C<sub>1-6</sub>烷氧基-羰基；
- [0624] N-羟基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基；
- [0625] N-C<sub>1-6</sub>烷氧基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基；
- [0626] N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基；
- [0627] 氨基磺酰基；
- [0628] N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基磺酰基；
- [0629] N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基磺酰基；
- [0630] 氰基；
- [0631] C<sub>1-6</sub>烷氧基；
- [0632] C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基氨基；
- [0633] N-C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基氨基羰基；
- [0634] N-(C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基)-N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基；
- [0635] N-(C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基)-氨基-C<sub>1-6</sub>烷基；氨基；
- [0636] N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基；
- [0637] N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基；
- [0638] 卤代-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0639] 苯基；
- [0640] 杂环基；
- [0641] 杂芳基；
- [0642] C<sub>1-6</sub>烷基-羰基氨基；
- [0643] 羰基氨基；或

- [0644] 羟基；
- [0645] 其中的C<sub>1-6</sub>烷基部分可以是未被取代的或者被卤素取代一次或多次；且
- [0646] 其中的苯基、杂环基、杂芳基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>3-6</sub>环烯基和C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基部分可以是未被取代的或者被R<sup>i</sup>取代一次或多次；
- [0647] 或者R<sup>f</sup>和R<sup>g</sup>一起可以形成氧化；
- [0648] 或者R<sup>f</sup>和R<sup>g</sup>与它们所连接的原子一起可以形成4、5、6或7元的饱和的或部分饱和的环，其可以任选包含1或2个选自-O-、-NR<sup>a</sup>-或-S-的杂原子，并且其可以任选被R<sup>i</sup>取代一次或多次；
- [0649] R<sup>h</sup>是：
- [0650] 氢；
- [0651] C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0652] C<sub>3-6</sub>环烷基；
- [0653] C<sub>3-6</sub>环烯基；
- [0654] C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0655] C<sub>1-6</sub>烷基-羧基；
- [0656] C<sub>3-6</sub>环烷基-羧基；
- [0657] C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基-羧基；
- [0658] 氰基-C<sub>1-6</sub>烷基-羧基；
- [0659] 羟基-C<sub>1-6</sub>烷基-羧基；
- [0660] C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基-羧基；
- [0661] N-氰基-氨基羧基；
- [0662] N-氰基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羧基；
- [0663] N-C<sub>1-6</sub>烷基-乙亚胺酰胺基；
- [0664] N,N'-二-C<sub>1-6</sub>烷基-乙亚胺酰胺基；
- [0665] N'-氰基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-乙亚胺酰胺基；
- [0666] N'-羟基-乙亚胺酰胺基；
- [0667] N'-C<sub>1-6</sub>烷氧基-乙亚胺酰胺基；
- [0668] N'-羟基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-乙亚胺酰胺基；
- [0669] N'-C<sub>1-6</sub>烷氧基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-乙亚胺酰胺基；
- [0670] 2-硝基-1-N-C<sub>1-6</sub>烷基氨基-乙烯基；
- [0671] 甲酰基；
- [0672] C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基；
- [0673] C<sub>3-6</sub>环烷基-磺酰基；
- [0674] C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基；
- [0675] C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0676] 氨基羧基；
- [0677] N-羟基-氨基羧基；
- [0678] N-C<sub>1-6</sub>烷氧基-氨基羧基；
- [0679] N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羧基；

- [0680] N-羟基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基；
- [0681] N-C<sub>1-6</sub>烷氧基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基；
- [0682] N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基；
- [0683] 氨基磺酰基；
- [0684] N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基磺酰基；
- [0685] N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基磺酰基；
- [0686] 氰基；
- [0687] C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基氨基；
- [0688] C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基氨基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0689] N-(C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基)氨基羰基；
- [0690] N-(C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基)-N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基；
- [0691] N-(C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基)-氨基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0692] 氨基羰基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0693] N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0694] N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0695] C<sub>1-6</sub>烷氧基-羰基；
- [0696] 苯基；
- [0697] 杂环基；或
- [0698] 杂芳基；
- [0699] 其中的C<sub>1-6</sub>烷基部分可以是未被取代的或者被卤素取代一次或多次；且
- [0700] 其中的苯基、杂环基、杂芳基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>3-6</sub>环烯基和C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基部分可以是未被取代的或者被R<sup>i</sup>取代一次或多次；
- [0701] 或者R<sup>h</sup>与R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>之一以及它们所连接的原子一起可以形成4、5、6或7元的芳族的、部分饱和的或不饱和的环，其可以任选包含1或2个另外的选自-O-、-NR<sup>a</sup>-或-S-的杂原子，并且其可以任选被R<sup>i</sup>取代一次或多次；
- [0702] 或者R<sup>f</sup>和R<sup>g</sup>之一与R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>之一以及它们所连接的原子一起可以形成3、4、5、6或7元的芳族的、部分饱和的或不饱和的环，其可以任选包含另外的选自-O-、-NR<sup>a</sup>-或-S-的杂原子，并且其可以任选被R<sup>i</sup>取代一次或多次；
- [0703] R<sup>i</sup>是：
- [0704] C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0705] 卤代-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0706] C<sub>3-6</sub>环烷基；
- [0707] 卤素；
- [0708] 氧代；
- [0709] 羟基；
- [0710] 乙酰基；
- [0711] C<sub>1-6</sub>烷基-羰基；
- [0712] 氨基-羰基；
- [0713] 羟基-C<sub>1-6</sub>烷基；

- [0714] 氰基；
- [0715] 氰基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0716] C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0717] 羧基；或
- [0718] C<sub>1-6</sub>烷氧基；
- [0719] R<sup>j</sup>和R<sup>k</sup>各自独立地是：
- [0720] 氢；或
- [0721] C<sub>1-6</sub>烷基，其可以是未被取代的或者被卤素取代一次或多次；且R<sup>m</sup>是：C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0722] 羟基；
- [0723] 卤素；
- [0724] 羟基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0725] C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0726] 氰基；
- [0727] C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基-氨基-
- [0728] C<sub>1-6</sub>烷基亚磺酰基-氨基-
- [0729] 氰基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0730] 氰基-C<sub>2-6</sub>烯基；
- [0731] 氨基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0732] C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0733] C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0734] 羟基-C<sub>1-6</sub>烷氧基；
- [0735] 羟基-C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0736] 羟基-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基；
- [0737] C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基；
- [0738] N-羟基-甲脒基；
- [0739] C<sub>1-6</sub>烷氧基-羰基-C<sub>2-6</sub>烯基；
- [0740] 氨基；
- [0741] N-C<sub>1-6</sub>烷基氨基；
- [0742] N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基氨基；
- [0743] -(CHR<sup>t</sup>)<sub>u</sub>-C(0)-NR<sup>p</sup>R<sup>q</sup>；
- [0744] -(CHR<sup>s</sup>)<sub>u</sub>-O-(CHR<sup>s</sup>)<sub>v</sub>-C(0)-NR<sup>p</sup>R<sup>q</sup>；
- [0745] -(CHR<sup>s</sup>)<sub>u</sub>-NR<sup>n</sup>-(CHR<sup>s</sup>)<sub>v</sub>-C(0)-NR<sup>p</sup>R<sup>q</sup>；
- [0746] -(CHR<sup>t</sup>)<sub>u</sub>-C(0)-R<sup>u</sup>；
- [0747] -(CHR<sup>s</sup>)<sub>u</sub>-O-(CHR<sup>s</sup>)<sub>v</sub>-C(0)-R<sup>u</sup>；或
- [0748] -(CHR<sup>s</sup>)<sub>u</sub>-NR<sup>n</sup>-(CHR<sup>s</sup>)<sub>v</sub>-C(0)-R<sup>u</sup>；
- [0749] u是0至2；
- [0750] v是0至2；
- [0751] R<sup>n</sup>各自独立地是：
- [0752] 氢；或

- [0753] C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0754] R<sup>p</sup>是：
- [0755] 氢；或
- [0756] C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0757] R<sup>q</sup>是：
- [0758] 氢；
- [0759] C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0760] 羟基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0761] N-(C<sub>1-6</sub>烷基羰基)-氨基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0762] C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0763] 氨基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0764] N-C<sub>1-6</sub>烷基氨基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0765] N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基氨基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0766] N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基氨基羰基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0767] 硝基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0768] 羧基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0769] 氨基羰基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0770] N-C<sub>1-6</sub>烷基氨基羰基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0771] N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基氨基羰基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0772] C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基-C<sub>1-6</sub>烷基；或
- [0773] C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0774] R<sup>s</sup>各自独立地是：
- [0775] 氢；或
- [0776] C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0777] R<sup>t</sup>各自独立地是：
- [0778] 氢；
- [0779] C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0780] 卤素；或
- [0781] 羟基；且
- [0782] R<sup>u</sup>是：C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0783] C<sub>1-6</sub>烷氧基；
- [0784] 羟基；或
- [0785] 羟基-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0786] 在式I的某些实施方案中，m是0。
- [0787] 在式I的某些实施方案中，m是1。
- [0788] 在式I的某些实施方案中，n是0。
- [0789] 在式I的某些实施方案中，n是1。
- [0790] 在式I的某些实施方案中，p是0至2。
- [0791] 在式I的某些实施方案中，p是0或1。

- [0792] 在式I的某些实施方案中,p是0。
- [0793] 在式I的某些实施方案中,p是1。
- [0794] 在式I的某些实施方案中,p是2。
- [0795] 在式I的某些实施方案中,p是3。
- [0796] 在式I的某些实施方案中,q是0。
- [0797] 在式I的某些实施方案中,q是1。
- [0798] 在式I的某些实施方案中,q是2。
- [0799] 在式I的某些实施方案中,r是1。
- [0800] 在式I的某些实施方案中,r是2。
- [0801] 在式I的某些实施方案中,r是3。
- [0802] 在式I的某些实施方案中,t是0至3。
- [0803] 在式I的某些实施方案中,t是0。
- [0804] 在式I的某些实施方案中,t是1。
- [0805] 在式I的某些实施方案中,t是2。
- [0806] 在式I的某些实施方案中,t是3。
- [0807] 在式I的某些实施方案中,A是:价键;-CH<sub>2</sub>-;-C(0)-;-NR<sup>a</sup>-;-O-;-S-;或-SO<sub>2</sub>-。
- [0808] 在式I的某些实施方案中,A是:价键;-(CR<sub>j</sub>R<sub>k</sub>)<sub>t</sub>-;-C(0)-(CR<sub>j</sub>R<sub>k</sub>)<sub>t</sub>-;-(CR<sub>j</sub>R<sub>k</sub>)<sub>t</sub>-C(0)-;-(CR<sub>j</sub>R<sub>k</sub>)<sub>t</sub>-NR<sup>a</sup>-;-C(0)NR<sup>a</sup>-(CR<sub>j</sub>R<sub>k</sub>)<sub>t</sub>-;-(CR<sub>j</sub>R<sub>k</sub>)<sub>t</sub>-NR<sup>a</sup>C(0)-;-(CR<sub>j</sub>R<sub>k</sub>)<sub>t</sub>-O-;-(CR<sub>j</sub>R<sub>k</sub>)<sub>t</sub>-S-;或-(CR<sub>j</sub>R<sub>k</sub>)<sub>t</sub>-SO<sub>2</sub>-。
- [0809] 在式I的某些实施方案中,A是:价键;-C(0)-(CR<sub>j</sub>R<sub>k</sub>)<sub>t</sub>-;-(CR<sub>j</sub>R<sub>k</sub>)<sub>t</sub>-C(0)-;-(CR<sub>j</sub>R<sub>k</sub>)<sub>t</sub>-NR<sup>a</sup>-;-C(0)NR<sup>a</sup>-(CR<sub>j</sub>R<sub>k</sub>)<sub>t</sub>-;(CR<sub>j</sub>R<sub>k</sub>)<sub>t</sub>-NR<sup>a</sup>C(0)-;或-(CR<sub>j</sub>R<sub>k</sub>)<sub>t</sub>-O-。
- [0810] 在式I的某些实施方案中,A是:价键;-NR<sup>a</sup>-;-O-;或-S-。
- [0811] 在式I的某些实施方案中,A是:价键;-NR<sup>a</sup>-;或-O-。
- [0812] 在式I的某些实施方案中,A是:价键;或-(CR<sub>j</sub>R<sub>k</sub>)<sub>t</sub>-O-。
- [0813] 在式I的某些实施方案中,A是价键。
- [0814] 在式I的某些实施方案中,A是-CH<sub>2</sub>-。
- [0815] 在式I的某些实施方案中,A是-C(0)-。
- [0816] 在式I的某些实施方案中,A是-NR<sup>a</sup>-。
- [0817] 在式I的某些实施方案中,A是-O-。
- [0818] 在式I的某些实施方案中,A是-S-。
- [0819] 在式I的某些实施方案中,A是-SO<sub>2</sub>-。
- [0820] 在式I的某些实施方案中,A是-C(0)NR<sup>a</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>。
- [0821] 在式I的某些实施方案中,A是-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-NR<sup>a</sup>C(0)-。
- [0822] 在式I的某些实施方案中,A是-(CR<sub>j</sub>R<sub>k</sub>)<sub>t</sub>-。
- [0823] 在式I的某些实施方案中,A是-CR<sub>j</sub>R<sub>k</sub>-。
- [0824] 在式I的某些实施方案中,A是-C(0)-(CR<sub>j</sub>R<sub>k</sub>)<sub>t</sub>-。
- [0825] 在式I的某些实施方案中,A是-(CR<sub>j</sub>R<sub>k</sub>)<sub>t</sub>-C(0)-。
- [0826] 在式I的某些实施方案中,A是-NR<sup>a</sup>-(CR<sub>j</sub>R<sub>k</sub>)<sub>t</sub>-。
- [0827] 在式I的某些实施方案中,A是-(CR<sub>j</sub>R<sub>k</sub>)<sub>t</sub>-NR<sup>a</sup>-。

- [0828] 在式I的某些实施方案中,A是- $C(0)NR^a-$ ( $CR_jR_k)_t-$ 。
- [0829] 在式I的某些实施方案中,A是( $CR_jR_k)_t-NR^aC(0)-$ 。
- [0830] 在式I的某些实施方案中,A是- $O-$ ( $CR_jR_k)_t-$ 。
- [0831] 在式I的某些实施方案中,A是- $(CR_jR_k)_t-O-$ 。
- [0832] 在式I的某些实施方案中,A是- $S-$ ( $CR_jR_k)_t-$ 。
- [0833] 在式I的某些实施方案中,A是- $(CR_jR_k)_t-S-$ 。
- [0834] 在式I的某些实施方案中,A是- $S_2-$ ( $CR_jR_k)_t-$ 。
- [0835] 在式I的某些实施方案中,A是- $(CR_jR_k)_t-S_2-$ 。
- [0836] 在式I的某些实施方案中,A是- $(CH_2)_2O-$ 。
- [0837] 在式I的某些实施方案中,A是- $(CH_2)_2-$ 。
- [0838] 在式I的某些实施方案中,A是- $O-$ ( $CH_2)_2-$ 。
- [0839] 在式I的某些实施方案中,A是- $O-$ ( $CH_2)-$ 。
- [0840] 在式I的某些实施方案中,A是- $(CH_2)_2-C(0)-$ 。
- [0841] 在式I的某些实施方案中,A是- $(CH_2)-C(0)-$ 。
- [0842] 在式I的某些实施方案中,A是- $C(0)-(CH_2)_2-$ 。
- [0843] 在式I的某些实施方案中,A是- $C(0)-(CH_2)-$ 。
- [0844] 在式I的某些实施方案中,A是- $C(0)-NH-$ 。
- [0845] 在式I的某些实施方案中,A是- $CH_2-C(0)-NH-$ 。
- [0846] 在式I的某些实施方案中,A是- $NH-$ 。
- [0847] 在式I的某些实施方案中,A是- $(CH_2)_2-NH-$ 。
- [0848] 在式I的某些实施方案中,A是- $CH_2-NH-$ 。
- [0849] 在式I的某些实施方案中,A是- $NH-(CH_2)_2-$ 。
- [0850] 在式I的某些实施方案中,A是- $NH-CH_2-$ 。
- [0851] 在式I的某些实施方案中,A是- $NH-C(0)-$ 。
- [0852] 在式I的某些实施方案中,t是0至3。
- [0853] 在式I的某些实施方案中,t是1至3。
- [0854] 在式I的某些实施方案中,t是0至2。
- [0855] 在式I的某些实施方案中,t是0
- [0856] 在式I的某些实施方案中,t是1。
- [0857] 在式I的某些实施方案中,t是2。
- [0858] 在式I的某些实施方案中,t是3。
- [0859] 在式I的某些实施方案中,t是4。
- [0860] 在式I的某些实施方案中,W是- $CR^bR^c-$ 或- $O-$ 。
- [0861] 在式I的某些实施方案中,W是- $CR^bR^c-$ 。
- [0862] 在式I的某些实施方案中,W是- $O-$ 。
- [0863] 在式I的某些实施方案中,W是- $NR^d-$ 。
- [0864] 在式I的某些实施方案中,W是- $S-$ 。
- [0865] 在式I的某些实施方案中,W是- $S_2-$ 。
- [0866] 在式I的某些实施方案中,W是- $CH_2-$ 。

- [0867] 在式I的某些实施方案中,  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 和 $X^4$ 中一个或两个是N, 且其余的是CR<sup>e</sup>。
- [0868] 在式I的某些实施方案中,  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 和 $X^4$ 中三个是CR<sup>e</sup>, 且其余一个是N。
- [0869] 在式I的某些实施方案中,  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 和 $X^4$ 是CR<sup>e</sup>。
- [0870] 在式I的某些实施方案中,  $X^1$ 是N, 且 $X^2$ 、 $X^3$ 和 $X^4$ 是CR<sup>e</sup>。
- [0871] 在式I的某些实施方案中,  $X^2$ 是N, 且 $X^1$ 、 $X^3$ 和 $X^4$ 是CR<sup>e</sup>。
- [0872] 在式I的某些实施方案中,  $X^1$ 和 $X^4$ 是N, 且 $X^2$ 和 $X^3$ 是CR<sup>a</sup>。
- [0873] 在式I的某些实施方案中,  $X^2$ 和 $X^3$ 是N, 且 $X^1$ 和 $X^4$ 是CR<sup>e</sup>。
- [0874] 在式I的某些实施方案中,  $X^1$ 和 $X^2$ 是N, 且 $X^3$ 和 $X^4$ 是CR<sup>e</sup>。
- [0875] 在式I的某些实施方案中, Y是-0-、-CR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>-或-NR<sup>h</sup>-。
- [0876] 在式I的某些实施方案中, Y是-CR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>-或-NR<sup>h</sup>-。
- [0877] 在式I的某些实施方案中, Y是-0-。
- [0878] 在式I的某些实施方案中, Y是-S-。
- [0879] 在式I的某些实施方案中, Y是-SO<sub>2</sub>-。
- [0880] 在式I的某些实施方案中, Y是-CR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>-。
- [0881] 在式I的某些实施方案中, Y是-NR<sup>h</sup>-。
- [0882] 在式I的某些实施方案中, R<sup>1</sup>是氢。
- [0883] 在式I的某些实施方案中, R<sup>1</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0884] 在式I的某些实施方案中, R<sup>2</sup>是氢。
- [0885] 在式I的某些实施方案中, R<sup>2</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0886] 在式I的某些实施方案中, R<sup>3</sup>是氢。
- [0887] 在式I的某些实施方案中, R<sup>3</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0888] 在式I的某些实施方案中, R<sup>3</sup>是卤代-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0889] 在式I的某些实施方案中, R<sup>3</sup>是二氟甲基。
- [0890] 在式I的某些实施方案中, R<sup>3</sup>是三氟甲基。
- [0891] 在式I的某些实施方案中, R<sup>4</sup>是氢。
- [0892] 在式I的某些实施方案中, R<sup>4</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0893] 在式I的某些实施方案中, R<sup>5</sup>是氢。
- [0894] 在式I的某些实施方案中, R<sup>5</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0895] 在式I的某些实施方案中, R<sup>6</sup>是氢。
- [0896] 在式I的某些实施方案中, R<sup>6</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0897] 在式I的某些实施方案中, R<sup>7</sup>是氢。
- [0898] 在式I的某些实施方案中, R<sup>7</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0899] 在式I的某些实施方案中, R<sup>8</sup>是氢。
- [0900] 在式I的某些实施方案中, R<sup>8</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0901] 在式I的某些实施方案中, R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>与它们所连接的原子一起形成3、4、5、6或7元的饱和的或部分饱和的环, 其可以任选包含1或2个选自-0-、-NR<sup>a</sup>-或-S-的杂原子, 并且其可以任选被R<sup>i</sup>取代一次或多次。
- [0902] 在式I的某些实施方案中, R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>与它们所连接的原子一起形成3、4或5元的饱和的环。

[0903] 在式I的某些实施方案中, R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>与它们所连接的原子一起形成3、4、5、6或7元的饱和的或部分饱和的环, 其可以任选包含1或2个选自-O-、-NR<sup>a</sup>-或-S-的杂原子, 并且其可以任选被R<sup>i</sup>取代一次或多次。

[0904] 在式I的某些实施方案中, R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>与它们所连接的原子一起形成3、4或5元的饱和的环。

[0905] 在式I的某些实施方案中, R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>与它们所连接的原子一起形成3、4、5、6或7元的饱和的或部分饱和的环, 其可以任选包含1或2个选自-O-、-NR<sup>a</sup>-或-S-的杂原子, 并且其可以任选被R<sup>i</sup>取代一次或多次。

[0906] 在式I的某些实施方案中, R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>与它们所连接的原子一起形成3、4或5元的饱和的环。

[0907] 在式I的某些实施方案中, R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>之一与R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>之一以及它们所连接的原子一起形成3、4、5、6或7元的环, 其可以任选包含1或2个选自-O-、-NR<sup>a</sup>-或-S-的杂原子, 并且其可以任选被R<sup>i</sup>取代一次或多次。

[0908] 在式I的某些实施方案中, R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>之一与R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>之一以及它们所连接的原子一起形成3、4、5、6或7元的饱和的或部分饱和的环, 其可以任选包含1或2个选自-O-、-NR<sup>a</sup>-或-S-的杂原子, 并且其可以任选被R<sup>i</sup>取代一次或多次。

[0909] 在式I的某些实施方案中, R<sup>9</sup>各自独立地是:C<sub>1-6</sub>烷基; 卤素; 或卤代-C<sub>1-6</sub>烷基。

[0910] 在式I的某些实施方案中, R<sup>9</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。

[0911] 在式I的某些实施方案中, R<sup>9</sup>是卤素。

[0912] 在式I的某些实施方案中, R<sup>9</sup>是C<sub>1-6</sub>烷氧基。

[0913] 在式I的某些实施方案中, R<sup>9</sup>是氰基。

[0914] 在式I的某些实施方案中, R<sup>9</sup>是卤代-C<sub>1-6</sub>烷基。

[0915] 在式I的某些实施方案中, R<sup>9</sup>各自独立地是:氟; 氯; 或三氟甲基。

[0916] 在式I的某些实施方案中, R<sup>10</sup>是:氢; 卤素; 或C<sub>1-6</sub>烷基, 其可以是未被取代的或者被卤素或氧代取代一次或多次。

[0917] 在式I的某些实施方案中, R<sup>10</sup>是:氢或C<sub>1-6</sub>烷基。

[0918] 在式I的某些实施方案中, R<sup>10</sup>是氢。

[0919] 在式I的某些实施方案中, R<sup>10</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。

[0920] 在式I的某些实施方案中, R<sup>10</sup>是甲基。

[0921] 在式I的某些实施方案中, R<sup>10</sup>是卤素。

[0922] 在式I的某些实施方案中, R<sup>10</sup>是羧基。

[0923] 在式I的某些实施方案中, R<sup>10</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基-羰基。

[0924] 在式I的某些实施方案中, R<sup>10</sup>是C<sub>1-6</sub>烷氧基-羰基。在式I的某些实施方案中, R<sup>10</sup>是氧代。

[0925] 在式I的某些实施方案中, R<sup>10</sup>是羟基。

[0926] 在式I的某些实施方案中, R<sup>10</sup>是氨基羰基。

[0927] 在式I的某些实施方案中, R<sup>10</sup>是N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基。

[0928] 在式I的某些实施方案中, R<sup>10</sup>是N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基。

[0929] 在式I的某些实施方案中, R<sup>10</sup>是氰基

- [0930] 在式I的某些实施方案中,R<sup>10</sup>是羟基-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0931] 在式I的某些实施方案中,R<sup>10</sup>是N-C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基。
- [0932] 在式I的某些实施方案中,R<sup>10</sup>是N-羟基-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基。
- [0933] 在式I的某些实施方案中,R<sup>10</sup>是N-C<sub>1-6</sub>烷氧基-氨基羰基。
- [0934] 在式I的某些实施方案中,R<sup>11</sup>是:氢;卤素;氧代;羟基;或C<sub>1-6</sub>烷基,其可以是未被取代的或者被卤素或氧代取代一次或多次。
- [0935] 在式I的某些实施方案中,R<sup>11</sup>是:氢;卤素;羧基;C<sub>1-6</sub>烷基-羰基;C<sub>1-6</sub>烷氧基-羰基;氧代;羟基;氨基羰基;N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基;N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基;或C<sub>1-6</sub>烷基,其可以是未被取代的或者被卤素或氧代取代一次或多次。
- [0936] 在式I的某些实施方案中,R<sup>11</sup>是:氢;卤素;或C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0937] 在式I的某些实施方案中,R<sup>11</sup>是:氢;C<sub>1-6</sub>烷基;或卤素。
- [0938] 在式I的某些实施方案中,R<sup>11</sup>是:氢;或C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0939] 在式I的某些实施方案中,R<sup>11</sup>是氢。
- [0940] 在式I的某些实施方案中,R<sup>11</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基
- [0941] 在式I的某些实施方案中,R<sup>11</sup>是甲基。
- [0942] 在式I的某些实施方案中,R<sup>11</sup>是卤素。
- [0943] 在式I的某些实施方案中,R<sup>11</sup>是氧代。
- [0944] 在式I的某些实施方案中,R<sup>11</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基氨基。
- [0945] 在式I的某些实施方案中,R<sup>11</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基氨基-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0946] 在式I的某些实施方案中,R<sup>11</sup>是氰基。
- [0947] 在式I的某些实施方案中,R<sup>11</sup>是羟基-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0948] 在式I的某些实施方案中,R<sup>11</sup>是N-C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基。
- [0949] 在式I的某些实施方案中,R<sup>11</sup>是N-羟基-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基。
- [0950] 在式I的某些实施方案中,R<sup>11</sup>是N-C<sub>1-6</sub>烷氧基-氨基羰基。
- [0951] 在式I的某些实施方案中,R<sup>12</sup>是:氢;或C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0952] 在式I的某些实施方案中,R<sup>12</sup>是氢。
- [0953] 在式I的某些实施方案中,R<sup>12</sup>是卤素。
- [0954] 在式I的某些实施方案中,R<sup>12</sup>是羧基。
- [0955] 在式I的某些实施方案中,R<sup>12</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基-羰基。
- [0956] 在式I的某些实施方案中,R<sup>12</sup>是C<sub>1-6</sub>烷氧基-羰基。
- [0957] 在式I的某些实施方案中,R<sup>12</sup>是氧代。
- [0958] 在式I的某些实施方案中,R<sup>12</sup>是羟基。
- [0959] 在式I的某些实施方案中,R<sup>12</sup>是氨基羰基。
- [0960] 在式I的某些实施方案中,R<sup>12</sup>是N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基。
- [0961] 在式I的某些实施方案中,R<sup>12</sup>是N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基。
- [0962] 在式I的某些实施方案中,R<sup>12</sup>是氰基。
- [0963] 在式I的某些实施方案中,R<sup>12</sup>是羟基-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0964] 在式I的某些实施方案中,R<sup>12</sup>是N-C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基。
- [0965] 在式I的某些实施方案中,R<sup>12</sup>是N-羟基-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基。

- [0966] 在式I的某些实施方案中, R<sup>12</sup>是N-C<sub>1-6</sub>烷氧基-氨基羰基。
- [0967] 在式I的某些实施方案中, R<sup>12</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0968] 在式I的某些实施方案中, R<sup>12</sup>是甲基。
- [0969] 在式I的某些实施方案中, R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>与它们所连接的原子一起形成3、4、5、6或7元的饱和的或部分饱和的环, 其可以任选包含1或2个选自-O-、-NR<sup>a</sup>-或-S-的杂原子, 并且其可以任选被R<sup>i</sup>取代一次或多次。
- [0970] 在式I的某些实施方案中, R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>与它们所连接的原子一起形成4、5、6或7元的环。
- [0971] 在式I的某些实施方案中, R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>与它们所连接的原子一起形成双键。
- [0972] 在式I的某些实施方案中, R<sup>13</sup>是氢。
- [0973] 在式I的某些实施方案中, R<sup>13</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0974] 在式I的某些实施方案中, R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>各自独立地是: 氢; 或C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0975] 在式I的某些实施方案中, R<sup>a</sup>是氢。
- [0976] 在式I的某些实施方案中, R<sup>a</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0977] 在式I的某些实施方案中, R<sup>b</sup>是氢。
- [0978] 在式I的某些实施方案中, R<sup>b</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0979] 在式I的某些实施方案中, R<sup>c</sup>是氢。
- [0980] 在式I的某些实施方案中, R<sup>c</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0981] 在式I的某些实施方案中, R<sup>b</sup>和R<sup>c</sup>与它们所连接的原子一起形成3、4、5、6或7元的饱和的或部分饱和的环, 其可以任选包含1或2个选自-O-、-NR<sup>a</sup>-或-S-的杂原子, 并且其可以任选被R<sup>i</sup>取代一次或多次。
- [0982] 在式I的某些实施方案中, R<sup>b</sup>和R<sup>c</sup>之一与R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>之一以及它们所连接的原子一起形成3、4、5、6或7元的饱和的或部分饱和的环, 其可以任选包含1或2个选自-O-、-NR<sup>a</sup>-或-S-的杂原子, 并且其可以任选被R<sup>i</sup>取代一次或多次。
- [0983] 在式I的某些实施方案中, R<sup>b</sup>和R<sup>c</sup>之一与R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>之一以及与它们连接的原子一起形成3、4、5、6或7元的饱和的或部分饱和的环, 其可以任选包含1或2个选自-O-、-NR<sup>a</sup>-或-S-的杂原子, 并且其可以任选被R<sup>i</sup>取代一次或多次。
- [0984] 在式I的某些实施方案中, R<sup>d</sup>是氢。
- [0985] 在式I的某些实施方案中, R<sup>d</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0986] 在式I的某些实施方案中, R<sup>e</sup>各自独立地是: 氢; C<sub>1-6</sub>烷基; 卤素; 或卤代-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0987] 在式I的某些实施方案中, R<sup>e</sup>各自独立地是: 氢; C<sub>1-6</sub>烷基; 或卤素。
- [0988] 在式I的某些实施方案中, R<sup>e</sup>各自独立地是: 氢; 或卤素。
- [0989] 在式I的某些实施方案中, R<sup>e</sup>各自独立地是: 氢; 或氟。
- [0990] 在式I的某些实施方案中, R<sup>e</sup>是氢。
- [0991] 在式I的某些实施方案中, R<sup>e</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0992] 在式I的某些实施方案中, R<sup>e</sup>是卤素。
- [0993] 在式I的某些实施方案中, R<sup>e</sup>是C<sub>1-6</sub>烷氧基。
- [0994] 在式I的某些实施方案中, R<sup>e</sup>是氰基。
- [0995] 在式I的某些实施方案中, R<sup>e</sup>是卤代-C<sub>1-6</sub>烷基。

- [0996] 在式I的某些实施方案中, R<sup>f</sup>各自独立地是: 氢; 或C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0997] 在式I的某些实施方案中, R<sup>f</sup>是氢。
- [0998] 在式I的某些实施方案中, R<sup>f</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0999] 在式I的某些实施方案中, R<sup>f</sup>是卤素。
- [1000] 在式I的某些实施方案中, R<sup>f</sup>是C<sub>1-6</sub>烷氧基。
- [1001] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是: C<sub>1-6</sub>烷基; C<sub>3-6</sub>环烷基; C<sub>3-6</sub>环烯基; C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基; 卤素; C<sub>1-6</sub>烷基-羧基; C<sub>3-6</sub>环烷基-羧基; C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基-羧基; 氰基-C<sub>1-6</sub>烷基-羧基; 羟基-C<sub>1-6</sub>烷基-羧基; C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基-羧基; 羧基; N-氰基-氨基羧基; N-氰基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羧基; N-C<sub>1-6</sub>烷基-乙亚胺酰胺基; N,N'-二-C<sub>1-6</sub>烷基-乙亚胺酰胺基; N'-氰基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-乙亚胺酰胺基; N'-羟基-乙亚胺酰胺基; N'-C<sub>1-6</sub>烷氧基-乙亚胺酰胺基; N'-羟基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-乙亚胺酰胺基; N'-C<sub>1-6</sub>烷氧基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-乙亚胺酰胺基; 2-硝基-1-N-C<sub>1-6</sub>烷基氨基-乙烯基; 甲酰基; C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基; C<sub>3-6</sub>环烷基-磺酰基; C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基; C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基-C<sub>1-6</sub>烷基; 氨基羧基; N-羟基-氨基羧基; N-C<sub>1-6</sub>烷氧基-氨基羧基; N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羧基; N-羟基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羧基; N-C<sub>1-6</sub>烷氧基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羧基; N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羧基; 氨基磺酰基; N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基磺酰基; N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基磺酰基; 氰基; C<sub>1-6</sub>烷氧基; C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基氨基; N-C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基氨基羧基; N-(C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基)-N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羧基; N-(C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基)-氨基-C<sub>1-6</sub>烷基; 氨基; N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基; N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基; 卤代-C<sub>1-6</sub>烷基; 杂环基; 杂芳基; 或羟基; 其中的C<sub>1-6</sub>烷基部分可以是未被取代的或者被卤素取代一次或多次; 并且其中的杂环基、杂芳基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>3-6</sub>环烯基和C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基部分可以是未被取代的或者被R<sup>i</sup>取代一次或多次。
- [1002] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是: 氢; C<sub>1-6</sub>烷基; C<sub>3-6</sub>环烷基; C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基; 卤素; C<sub>1-6</sub>烷基-羧基; C<sub>3-6</sub>环烷基-羧基; C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基-羧基; C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基; C<sub>3-6</sub>环烷基-磺酰基; C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基; 氨基羧基; N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羧基; N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羧基; 氨基磺酰基; N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基磺酰基; N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基磺酰基; 氰基; C<sub>1-6</sub>烷氧基; C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基氨基; 氨基; N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基; N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基; 卤代-C<sub>1-6</sub>烷基; 或羟基; 其中的C<sub>1-6</sub>烷基部分可以是未被取代的或者被卤素取代一次或多次; 并且其中的C<sub>3-6</sub>环烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基部分可以是未被取代的或者被R<sup>i</sup>取代一次或多次。
- [1003] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是: 氢; C<sub>1-6</sub>烷基; 卤素; 羧基氨基; C<sub>1-6</sub>烷氧基; 杂芳基; C<sub>1-6</sub>烷基-羧基氨基; 羧基氨基; 或羟基。
- [1004] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是氢。
- [1005] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1006] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是C<sub>3-6</sub>环烷基, 其可以是未被取代的或者被R<sup>i</sup>取代一次或多次。
- [1007] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基, 其可以是未被取代的或者被R<sup>i</sup>取代一次或多次。
- [1008] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是卤素。
- [1009] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基-羧基。
- [1010] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是C<sub>3-6</sub>环烷基-羧基, 其中的C<sub>3-6</sub>环烷基部分可以是未被取代的或者被R<sup>i</sup>取代一次或多次。

- [1011] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基-羧基, 其中的C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基部分可以是未被取代的或者被R<sup>i</sup>取代一次或多次。
- [1012] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基。
- [1013] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是C<sub>3-6</sub>环烷基-磺酰基。
- [1014] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基。
- [1015] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是氨基羧基。
- [1016] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羧基。
- [1017] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羧基。
- [1018] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是氨基磺酰基。
- [1019] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基磺酰基。
- [1020] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基磺酰基。
- [1021] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是氰基。
- [1022] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是C<sub>1-6</sub>烷氧基。
- [1023] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基氨基。
- [1024] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是氨基。
- [1025] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基。
- [1026] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基。
- [1027] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是卤代-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1028] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是羟基。
- [1029] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是C<sub>3-6</sub>环烯基, 其可以是未被取代的或者被R<sup>i</sup>取代一次或多次。
- [1030] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是氰基-C<sub>1-6</sub>烷基-羧基。
- [1031] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是羟基-C<sub>1-6</sub>烷基-羧基。
- [1032] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基-羧基。
- [1033] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是羧基。
- [1034] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是N-氰基-氨基羧基。
- [1035] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是N-氰基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羧基。
- [1036] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是N-C<sub>1-6</sub>烷基-乙亚胺酰胺基。
- [1037] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是N,N'-二-C<sub>1-6</sub>烷基-乙亚胺酰胺基。
- [1038] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是N'-氰基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-乙亚胺酰胺基。
- [1039] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是N'-羟基-乙亚胺酰胺基。
- [1040] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是N'-C<sub>1-6</sub>烷氧基-乙亚胺酰胺基。
- [1041] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是N'-羟基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-乙亚胺酰胺基; N'-C<sub>1-6</sub>烷氧基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-乙亚胺酰胺基。
- [1042] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是2-硝基-1-N-C<sub>1-6</sub>烷基氨基-乙烯基。
- [1043] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1044] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是N-羟基-氨基羧基。
- [1045] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是N-C<sub>1-6</sub>烷氧基-氨基羧基。
- [1046] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是N-羟基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羧基。

- [1047] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是N-C<sub>1-6</sub>烷氧基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基。
- [1048] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是N-C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基氨基羰基。
- [1049] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是N-(C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基)-N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基。
- [1050] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是氨基羰基-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1051] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基-C<sub>1-6</sub>烷基
- [1052] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1053] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是C<sub>1-6</sub>烷氧基-羰基。
- [1054] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是羰基氨基。
- [1055] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是杂环基, 其可以是未被取代的或者被R<sup>i</sup>取代一次或多次。
- [1056] 在式I的实施方案中, 其中R<sup>g</sup>是杂环基, 所述杂环基可以是氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂革基或哌嗪基, 其各自可以是未被取代的或者被R<sup>i</sup>取代一次或多次。
- [1057] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是杂芳基, 其可以是未被取代的或者被R<sup>i</sup>取代一次或多次。
- [1058] 在式I的实施方案中, 其中R<sup>g</sup>是杂芳基, 所述杂芳基可以是吡啶基、嘧啶基、三嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、恶唑基、噻唑基、异恶唑基、异噻唑基、恶二唑基、噻二唑基或四唑基, 其各自可以是未被取代的或者被R<sup>i</sup>取代一次或多次。
- [1059] 在式I的实施方案中, 其中R<sup>g</sup>是杂芳基, 所述杂芳基可以是咪唑基、吡唑基、三唑基、恶唑基、噻唑基、异恶唑基、异噻唑基、恶二唑基、噻二唑基或四唑基, 其各自可以是未被取代的或者被R<sup>i</sup>取代一次或多次。
- [1060] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是三唑基。
- [1061] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是[1,2,4]三唑-4-基。
- [1062] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是[1,2,4]三唑-3-基。
- [1063] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是4-甲基-[1,2,4]三唑-3-基。
- [1064] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是[1,2,4]三唑-1-基。
- [1065] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是[1,2,3]三唑-1-基。
- [1066] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是[1,2,3]三唑-4-基。
- [1067] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是4-甲基-[1,2,4]三唑-3-基。
- [1068] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是吡唑基。
- [1069] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是吡唑-3-基。
- [1070] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是吡唑-1-基。
- [1071] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是吡唑-4-基。
- [1072] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是咪唑基。
- [1073] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是咪唑-1-基。
- [1074] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是1-甲基-咪唑-2-基。
- [1075] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是异恶唑基。
- [1076] 在式I的某些实施方案中, R<sup>g</sup>是3-羟基异恶唑-5-基。

- [1077] 在式I的某些实施方案中,R<sup>g</sup>是噁二唑基。
- [1078] 在式I的某些实施方案中,R<sup>g</sup>是[1,2,4]噁二唑-5-基。
- [1079] 在式I的某些实施方案中,R<sup>g</sup>是[1,2,4]噁二唑-3-基。
- [1080] 在式I的某些实施方案中,R<sup>g</sup>是[1,2,3]噁二唑-2-基。
- [1081] 在式I的某些实施方案中,R<sup>g</sup>是[1,2,3]噁二唑-2-酮-5-基。
- [1082] 在式I的某些实施方案中,R<sup>g</sup>是四唑基。
- [1083] 在式I的某些实施方案中,R<sup>g</sup>是四唑-5-基。
- [1084] 在式I的某些实施方案中,R<sup>g</sup>是四唑-1-基。
- [1085] 在式I的某些实施方案中,R<sup>g</sup>是四唑-2-基。
- [1086] 在式I的某些实施方案中,R<sup>g</sup>是吡唑基。
- [1087] 在式I的某些实施方案中,R<sup>g</sup>是哒嗪基。
- [1088] 在式I的某些实施方案中,R<sup>g</sup>是三嗪基。
- [1089] 在式I的某些实施方案中,R<sup>f</sup>和R<sup>g</sup>与它们所连接的原子一起形成3、4、5、6或7元的饱和的或部分饱和的环。
- [1090] 在式I的某些实施方案中,R<sup>f</sup>和R<sup>g</sup>与它们所连接的原子一起形成3元环。
- [1091] 在式I的某些实施方案中,R<sup>f</sup>和R<sup>g</sup>与它们所连接的原子一起形成4元环。
- [1092] 在式I的某些实施方案中,R<sup>f</sup>和R<sup>g</sup>与它们所连接的原子一起形成5元环。
- [1093] 在式I的某些实施方案中,R<sup>f</sup>和R<sup>g</sup>与它们所连接的原子一起形成6元环。
- [1094] 在式I的某些实施方案中,R<sup>f</sup>和R<sup>g</sup>与它们所连接的原子一起形成7元环。
- [1095] 在式I的某些实施方案中,R<sup>f</sup>和R<sup>g</sup>与它们所连接的原子一起形成氧代。
- [1096] 在式I的某些实施方案中,R<sup>h</sup>是:氢;C<sub>1-6</sub>烷基;C<sub>3-6</sub>环烷基;C<sub>3-6</sub>环烯基;C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基;C<sub>1-6</sub>烷基-羧基;C<sub>3-6</sub>环烷基-羧基;C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基-羧基;氰基-C<sub>1-6</sub>烷基-羧基;羟基-C<sub>1-6</sub>烷基-羧基;C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基-羧基;N-氰基-氨基羧基;N-氰基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羧基;N-C<sub>1-6</sub>烷基-乙亚胺酰胺基;N,N'-二-C<sub>1-6</sub>烷基-乙亚胺酰胺基;N'-氰基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-乙亚胺酰胺基;N'-羟基-乙亚胺酰胺基;N'-C<sub>1-6</sub>烷氧基-乙亚胺酰胺基;N'-羟基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-乙亚胺酰胺基;N'-C<sub>1-6</sub>烷氧基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-乙亚胺酰胺基;2-硝基-1-N-C<sub>1-6</sub>烷基氨基-乙烯基;甲酰基;C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基;C<sub>3-6</sub>环烷基-磺酰基;C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基;C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基-C<sub>1-6</sub>烷基;氨基羧基;N-羟基-氨基羧基;N-C<sub>1-6</sub>烷氧基-氨基羧基;N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羧基;N-羟基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羧基;N-C<sub>1-6</sub>烷氧基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羧基;N,N'-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羧基;氨基磺酰基;N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基磺酰基;N,N'-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基磺酰基;氰基;C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基氨基;C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基氨基-C<sub>1-6</sub>烷基;N-(C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基)氨基羧基;N-(C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基)-N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羧基;卤代-C<sub>1-6</sub>烷基;杂环基;或杂芳基;其中的C<sub>1-6</sub>烷基部分可以是未被取代的或者被卤素取代一次或多次;并且其中的杂环基、杂芳基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>3-6</sub>环烯基和C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基部分可以是未被取代的或者被R<sup>i</sup>取代一次或多次。
- [1097] 在式I的某些实施方案中,R<sup>h</sup>是:氢;C<sub>1-6</sub>烷基;C<sub>3-6</sub>环烷基;C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基;C<sub>1-6</sub>烷基-羧基;C<sub>3-6</sub>环烷基-羧基;C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基-羧基;C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基;C<sub>3-6</sub>环烷基-磺酰基;C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基;氨基羧基;N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羧基;N,N'-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羧基;

基；氨基磺酰基；N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基磺酰基；或N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基磺酰基；其中的C<sub>1-6</sub>烷基部分可以是未被取代的或者被卤素取代一次或多次；并且其中的C<sub>3-6</sub>环烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基部分可以是未被取代的或者被R<sup>i</sup>取代一次或多次。

[1098] 在式I的某些实施方案中，R<sup>h</sup>是：C<sub>1-6</sub>烷基-羧基；C<sub>3-6</sub>环烷基-羧基；C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基-羧基；C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基；C<sub>3-6</sub>环烷基-磺酰基；C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基；氨基羧基；N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羧基；或N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羧基；氨基磺酰基；N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基磺酰基；或N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基磺酰基；其中的C<sub>3-6</sub>环烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基部分可以是未被取代的或者被R<sup>i</sup>取代一次或多次。

[1099] 在式I的某些实施方案中，R<sup>h</sup>是：C<sub>1-6</sub>烷基-羧基；C<sub>3-6</sub>环烷基-羧基；C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基-羧基；C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基；C<sub>3-6</sub>环烷基-磺酰基；或C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基；其中的C<sub>3-6</sub>环烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基部分可以是未被取代的或者被R<sup>i</sup>取代一次或多次。

[1100] 在式I的某些实施方案中，R<sup>h</sup>是：C<sub>1-6</sub>烷基-羧基；C<sub>3-6</sub>环烷基-羧基；或C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基-羧基；其中的C<sub>3-6</sub>环烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基部分可以是未被取代的或者被R<sup>i</sup>取代一次或多次。

[1101] 在式I的某些实施方案中，R<sup>h</sup>是氢。

[1102] 在式I的某些实施方案中，R<sup>h</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。

[1103] 在式I的某些实施方案中，R<sup>h</sup>是C<sub>3-6</sub>环烷基，其可以是未被取代的或者被R<sup>i</sup>取代一次或多次。

[1104] 在式I的某些实施方案中，R<sup>h</sup>是C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基。

[1105] 在式I的某些实施方案中，R<sup>h</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基-羧基。

[1106] 在式I的某些实施方案中，R<sup>h</sup>是C<sub>3-6</sub>环烷基-羧基。

[1107] 在式I的某些实施方案中，R<sup>h</sup>是C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基-羧基。

[1108] 在式I的某些实施方案中，R<sup>h</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基。

[1109] 在式I的某些实施方案中，R<sup>h</sup>是C<sub>3-6</sub>环烷基-磺酰基。

[1110] 在式I的某些实施方案中，R<sup>h</sup>是C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基。

[1111] 在式I的某些实施方案中，R<sup>h</sup>是氨基羧基。

[1112] 在式I的某些实施方案中，R<sup>h</sup>是N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羧基。

[1113] 在式I的某些实施方案中，R<sup>h</sup>是N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羧基。

[1114] 在式I的某些实施方案中，R<sup>h</sup>是氨基磺酰基。

[1115] 在式I的某些实施方案中，R<sup>h</sup>是N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基磺酰基。

[1116] 在式I的某些实施方案中，R<sup>h</sup>是N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基磺酰基。

[1117] 在式I的某些实施方案中，R<sup>h</sup>是C<sub>3-6</sub>环烯基。

[1118] 在式I的某些实施方案中，R<sup>h</sup>是氰基-C<sub>1-6</sub>烷基-羧基。

[1119] 在式I的某些实施方案中，R<sup>h</sup>是羟基-C<sub>1-6</sub>烷基-羧基。

[1120] 在式I的某些实施方案中，R<sup>h</sup>是C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基-羧基。

[1121] 在式I的某些实施方案中，R<sup>h</sup>是N-氰基-氨基羧基。

[1122] 在式I的某些实施方案中，R<sup>h</sup>是N-氰基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羧基。

[1123] 在式I的某些实施方案中，R<sup>h</sup>是N-C<sub>1-6</sub>烷基-乙亚胺酰胺基。

[1124] 在式I的某些实施方案中，R<sup>h</sup>是N,N'-二-C<sub>1-6</sub>烷基-乙亚胺酰胺基。

- [1125] 在式I的某些实施方案中, R<sup>h</sup>是N'-氰基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-乙亚胺酰胺基。
- [1126] 在式I的某些实施方案中, R<sup>h</sup>是N'-羟基-乙亚胺酰胺基。
- [1127] 在式I的某些实施方案中, R<sup>h</sup>是N'-C<sub>1-6</sub>烷氧基-乙亚胺酰胺基。
- [1128] 在式I的某些实施方案中, R<sup>h</sup>是N'-羟基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-乙亚胺酰胺基。
- [1129] 在式I的某些实施方案中, R<sup>h</sup>是N'-C<sub>1-6</sub>烷氧基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-乙亚胺酰胺基。
- [1130] 在式I的某些实施方案中, R<sup>h</sup>是2-硝基-1-N-C<sub>1-6</sub>烷基氨基-乙烯基。
- [1131] 在式I的某些实施方案中, R<sup>h</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1132] 在式I的某些实施方案中, R<sup>h</sup>是N-羟基-氨基羰基。
- [1133] 在式I的某些实施方案中, R<sup>h</sup>是N-C<sub>1-6</sub>烷氧基-氨基羰基。
- [1134] 在式I的某些实施方案中, R<sup>h</sup>是N-羟基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基。
- [1135] 在式I的某些实施方案中, R<sup>h</sup>是N-C<sub>1-6</sub>烷氧基-N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基。
- [1136] 在式I的某些实施方案中, R<sup>h</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基氨基-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1137] 在式I的某些实施方案中, R<sup>h</sup>是N-(C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基)氨基羰基。
- [1138] 在式I的某些实施方案中, R<sup>h</sup>是N-(C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基)-N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基。
- [1139] 在式I的某些实施方案中, R<sup>h</sup>是氨基羰基-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1140] 在式I的某些实施方案中, R<sup>h</sup>是N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1141] 在式I的某些实施方案中, R<sup>h</sup>是N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基羰基-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1142] 在式I的某些实施方案中, R<sup>h</sup>是C<sub>1-6</sub>烷氧基-羰基。
- [1143] 在式I的某些实施方案中, R<sup>h</sup>是杂环基, 其可以是未被取代的或者被R<sup>i</sup>取代一次或多次。
- [1144] 在式I的某些实施方案中, R<sup>h</sup>是杂芳基, 其可以是未被取代的或者被R<sup>i</sup>取代一次或多次。
- [1145] 在式I的实施方案中, 其中R<sup>h</sup>是杂芳基, 所述杂芳基可以是吡啶基、嘧啶基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基或四唑基, 其各自可以是未被取代的或者被R<sup>i</sup>取代一次或多次。
- [1146] 在式I的实施方案中, 其中R<sup>h</sup>是杂芳基, 所述杂芳基可以是咪唑基、吡唑基、三唑基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基或四唑基, 其各自可以是未被取代的或者被R<sup>i</sup>取代一次或多次。
- [1147] 在式I的某些实施方案中, R<sup>h</sup>是乙酰基。
- [1148] 在式I的某些实施方案中, R<sup>h</sup>是甲磺酰基。
- [1149] 在式I的某些实施方案中, R<sup>h</sup>是环丙基羰基。
- [1150] 在式I的某些实施方案中, R<sup>h</sup>与R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>之一以及它们所连接的原子一起形成4、5、6或7元的芳族的、部分饱和的或不饱和的环。
- [1151] 在式I的某些实施方案中, R<sup>h</sup>与R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>之一以及它们所连接的原子一起形成4元环。
- [1152] 在式I的某些实施方案中, R<sup>h</sup>与R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>之一以及它们所连接的原子一起形成5元环。
- [1153] 在式I的某些实施方案中, R<sup>h</sup>与R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>之一以及它们所连接的原子一起形成6元环。

[1154] 在式I的某些实施方案中,  $R^h$ 与 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 之一以及它们所连接的原子一起形成7元环。

[1155] 在式I的某些实施方案中,  $R^f$ 和 $R^g$ 之一与 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 之一以及它们所连接的原子一起形成4、5、6或7元的芳族的、部分饱和的或不饱和的环。

[1156] 在式I的某些实施方案中,  $R^f$ 和 $R^g$ 之一与 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 之一以及它们所连接的原子一起形成5或6元芳族环。

[1157] 在式I的某些实施方案中,  $R^f$ 和 $R^g$ 之一与 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 之一以及它们所连接的原子一起形成5元芳族环。

[1158] 在式I的某些实施方案中,  $R^f$ 和 $R^g$ 之一与 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 之一以及它们所连接的原子一起形成6元芳族环。

[1159] 在式I的某些实施方案中,  $R^f$ 和 $R^g$ 之一与 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 之一以及它们所连接的原子一起形成5或6元的饱和的环。

[1160] 在式I的某些实施方案中,  $R^f$ 和 $R^g$ 之一与 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 之一以及它们所连接的原子一起形成5元的饱和环。

[1161] 在式I的某些实施方案中,  $R^f$ 和 $R^g$ 之一与 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 之一以及它们所连接的原子一起形成6元饱和环。

[1162] 在式I的某些实施方案中,  $R^f$ 和 $R^g$ 之一与 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 之一以及它们所连接的原子一起形成4元环。

[1163] 在式I的某些实施方案中,  $R^f$ 和 $R^g$ 之一与 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 之一以及它们所连接的原子一起形成5元环。

[1164] 在式I的某些实施方案中,  $R^f$ 和 $R^g$ 之一与 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 之一以及它们所连接的原子一起形成6元环。

[1165] 在式I的某些实施方案中,  $R^f$ 和 $R^g$ 之一与 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 之一以及它们所连接的原子一起形成7元环。

[1166] 在式I的某些实施方案中,  $R^i$ 是:  $C_{1-6}$ 烷基; 卤素; 氧代; 羟基; 乙酰基; 或 $C_{1-6}$ 烷氧基。

[1167] 在式I的某些实施方案中,  $R^i$ 是 $C_{1-6}$ 烷基。

[1168] 在式I的某些实施方案中,  $R^i$ 是卤素。

[1169] 在式I的某些实施方案中,  $R^i$ 是 $C_{1-6}$ 烷氧基。

[1170] 在式I的某些实施方案中,  $R^i$ 是卤代- $C_{1-6}$ 烷基。

[1171] 在式I的某些实施方案中,  $R^i$ 是氧代。

[1172] 在式I的某些实施方案中,  $R^i$ 是羟基。

[1173] 在式I的某些实施方案中,  $R^i$ 是乙酰基。

[1174] 在式I的某些实施方案中,  $R^i$ 是 $C_{1-6}$ 烷基-羧基。

[1175] 在式I的某些实施方案中,  $R^i$ 是氨基-羧基。

[1176] 在式I的某些实施方案中,  $R^i$ 是羟基- $C_{1-6}$ 烷基。

[1177] 在式I的某些实施方案中,  $R^i$ 是氰基。

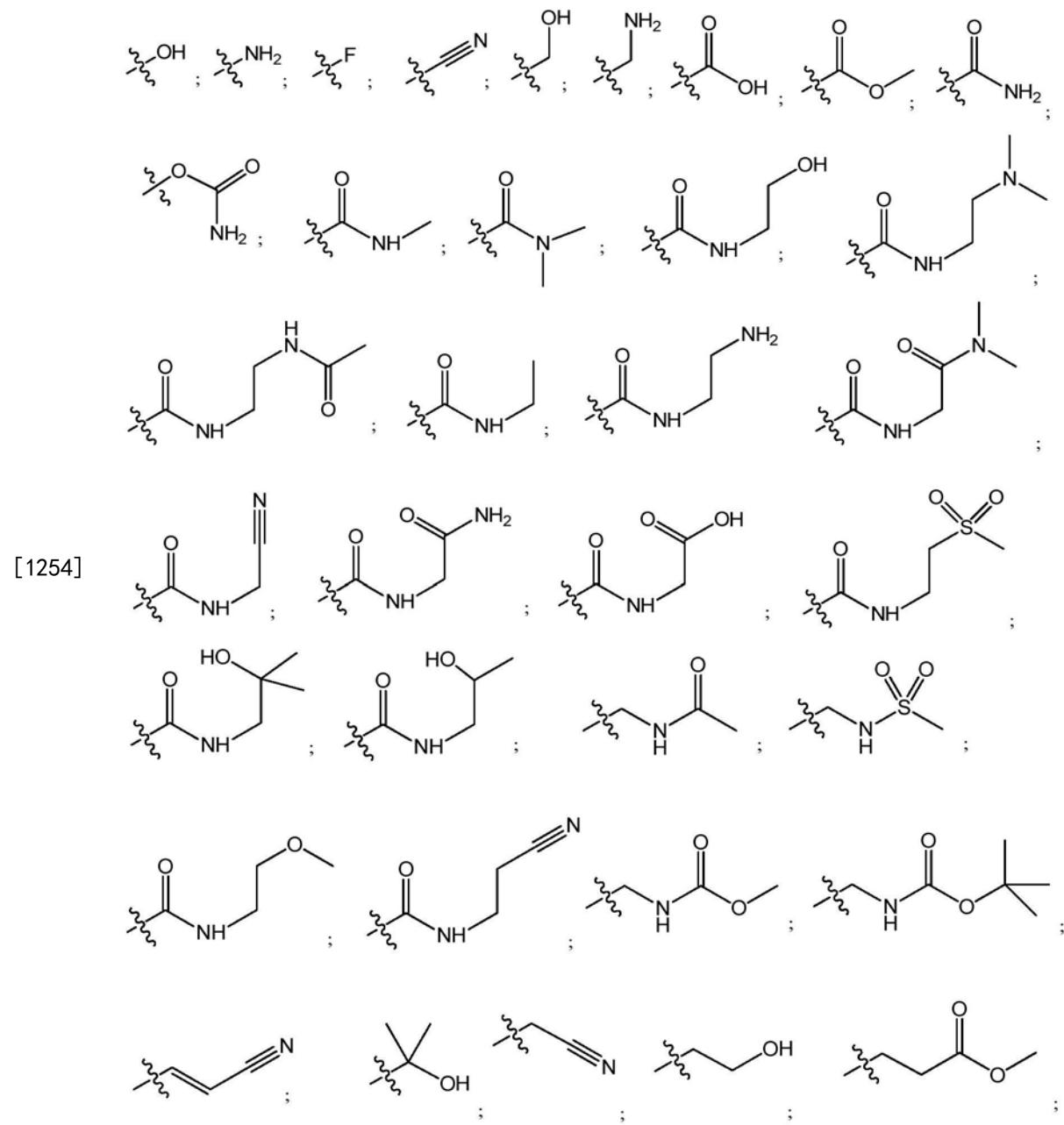
[1178] 在式I的某些实施方案中,  $R^i$ 是卤代- $C_{1-6}$ 烷基。

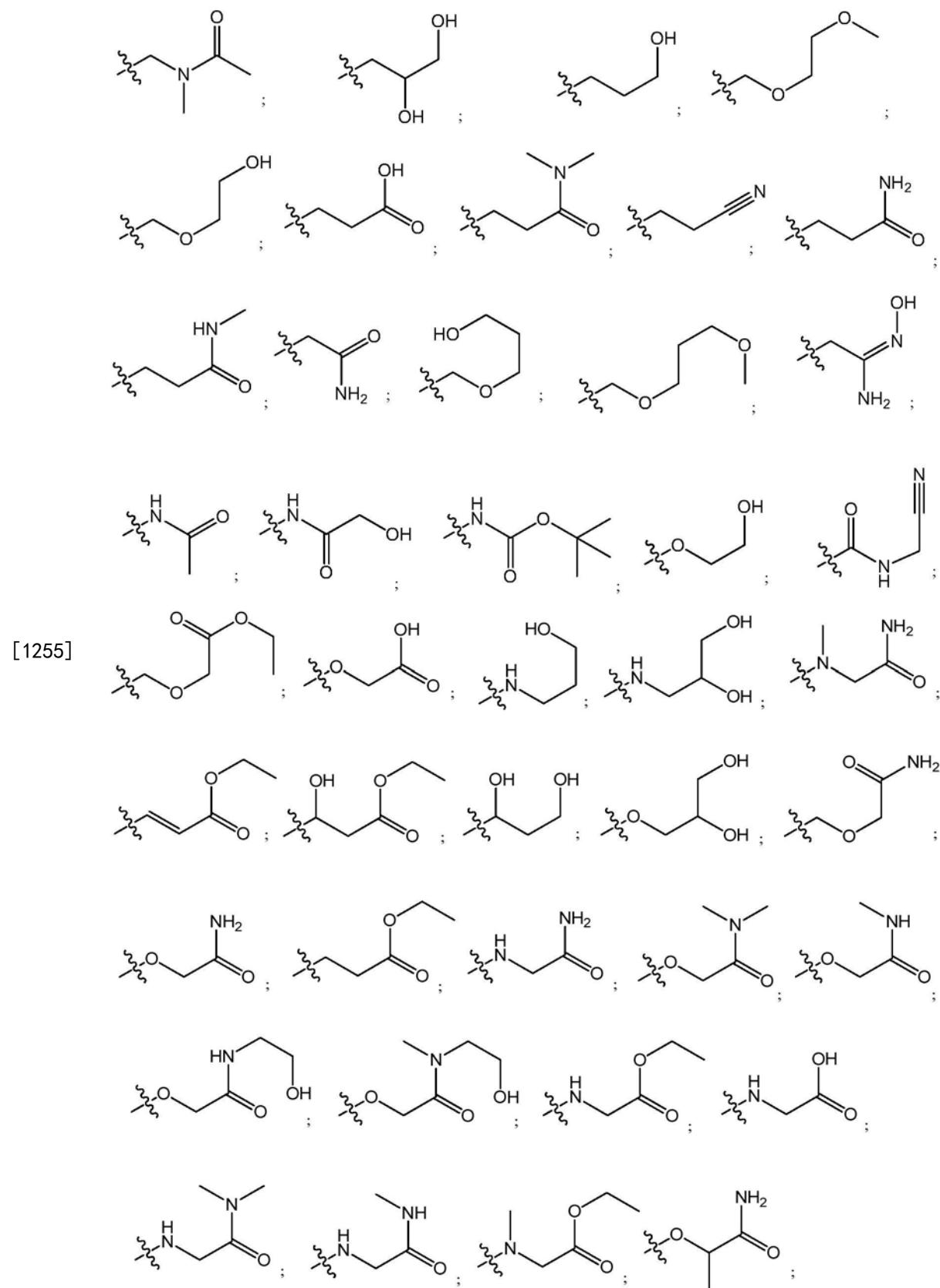
[1179] 在式I的某些实施方案中,  $R^i$ 是 $C_{3-6}$ 环烷基。

[1180] 在式I的某些实施方案中,  $R^j$ 和 $R^k$ 各自独立地是: 氢; 或甲基。

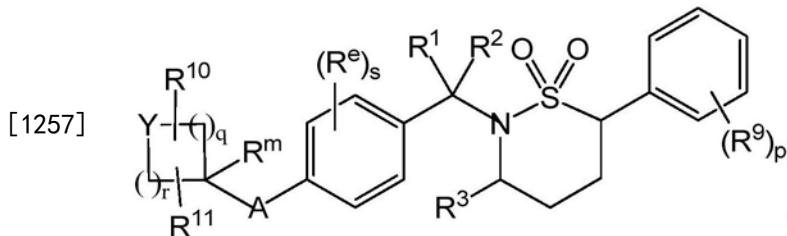
- [1181] 在式I的某些实施方案中, R<sup>j</sup>是氢。
- [1182] 在式I的某些实施方案中, R<sup>k</sup>是氢。
- [1183] 在式I的某些实施方案中, R<sup>m</sup>是:C<sub>1-6</sub>烷基; 羟基; 卤素; 羟基-C<sub>1-6</sub>烷基; C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基-C<sub>1-6</sub>烷基; 氰基; 氨基羰基氨基; C<sub>1-6</sub>烷氧基羰基; 羧基; 氨基羰基; N-C<sub>1-6</sub>烷基氨基羰基; 或N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基氨基羰基。
- [1184] 在式I的某些实施方案中, R<sup>m</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1185] 在式I的某些实施方案中, R<sup>m</sup>是羟基。
- [1186] 在式I的某些实施方案中, R<sup>m</sup>是卤素;
- [1187] 在式I的某些实施方案中, R<sup>m</sup>是氨基。
- [1188] 在式I的某些实施方案中, R<sup>m</sup>是N-C<sub>1-6</sub>烷基氨基。
- [1189] 在式I的某些实施方案中, R<sup>m</sup>是N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基氨基。
- [1190] 在式I的某些实施方案中, R<sup>m</sup>是羟基-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1191] 在式I的某些实施方案中, R<sup>m</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1192] 在式I的某些实施方案中, R<sup>m</sup>是氰基。
- [1193] 在式I的某些实施方案中, R<sup>m</sup>是N-(C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基)-氨基-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1194] 在式I的某些实施方案中, R<sup>m</sup>是氰基-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1195] 在式I的某些实施方案中, R<sup>m</sup>是氰基-C<sub>2-6</sub>烯基。
- [1196] 在式I的某些实施方案中, R<sup>m</sup>是C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1197] 在式I的某些实施方案中, R<sup>m</sup>是C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1198] 在式I的某些实施方案中, R<sup>m</sup>是羟基-C<sub>1-6</sub>烷氧基。
- [1199] 在式I的某些实施方案中, R<sup>m</sup>是羟基-C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1200] 在式I的某些实施方案中, R<sup>m</sup>是N-羟基-甲脒基。
- [1201] 在式I的某些实施方案中, R<sup>m</sup>是N-(羟基-C<sub>1-6</sub>烷基)-氨基。
- [1202] 在式I的某些实施方案中, R<sup>m</sup>是N-(羟基-C<sub>1-6</sub>烷基)-N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基。
- [1203] 在式I的某些实施方案中, R<sup>m</sup>是N-(C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基)-氨基。
- [1204] 在式I的某些实施方案中, R<sup>m</sup>是N-(C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基)-N-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基。
- [1205] 在式I的某些实施方案中, R<sup>m</sup>是羧基。
- [1206] 在式I的某些实施方案中, R<sup>m</sup>是羧基-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1207] 在式I的某些实施方案中, R<sup>m</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基-羰基。
- [1208] 在式I的某些实施方案中, R<sup>m</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基-羰基-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1209] 在式I的某些实施方案中, R<sup>m</sup>是羟基-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基。
- [1210] 在式I的某些实施方案中, R<sup>m</sup>是-(CH<sub>R<sup>t</sup></sub>)<sub>u</sub>-C(0)-NR<sup>p</sup>R<sup>q</sup>;
- [1211] 在式I的某些实施方案中, R<sup>m</sup>是-(CH<sub>R<sup>s</sup></sub>)<sub>u</sub>-O-(CH<sub>R<sup>s</sup></sub>)<sub>v</sub>-C(0)-NR<sup>p</sup>R<sup>q</sup>;
- [1212] 在式I的某些实施方案中, R<sup>m</sup>是-(CH<sub>R<sup>s</sup></sub>)<sub>u</sub>-NR<sup>n</sup>-(CH<sub>R<sup>s</sup></sub>)<sub>v</sub>-C(0)-NR<sup>p</sup>R<sup>q</sup>;
- [1213] 在式I的某些实施方案中, R<sup>m</sup>是-(CH<sub>R<sup>t</sup></sub>)<sub>u</sub>-C(0)-R<sup>u</sup>;
- [1214] 在式I的某些实施方案中, R<sup>m</sup>是-(CH<sub>R<sup>s</sup></sub>)<sub>u</sub>-O-(CH<sub>R<sup>s</sup></sub>)<sub>v</sub>-C(0)-R<sup>u</sup>; 或
- [1215] 在式I的某些实施方案中, R<sup>m</sup>是-(CH<sub>R<sup>s</sup></sub>)<sub>u</sub>-NR<sup>n</sup>-(CH<sub>R<sup>s</sup></sub>)<sub>v</sub>-C(0)-R<sup>u</sup>;
- [1216] 在式I的某些实施方案中, u是0。
- [1217] 在式I的某些实施方案中, u是1。

- [1218] 在式I的某些实施方案中,u是0或1。
- [1219] 在式I的某些实施方案中,u是2。
- [1220] 在式I的某些实施方案中,v是0。
- [1221] 在式I的某些实施方案中,v是1。
- [1222] 在式I的某些实施方案中,v是0或1。
- [1223] 在式I的某些实施方案中,v是2。
- [1224] 在式I的某些实施方案中,R<sup>n</sup>是氢。
- [1225] 在式I的某些实施方案中,R<sup>n</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1226] 在式I的某些实施方案中,R<sup>p</sup>是氢。
- [1227] 在式I的某些实施方案中,R<sup>p</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1228] 在式I的某些实施方案中,R<sup>q</sup>是氢。
- [1229] 在式I的某些实施方案中,R<sup>q</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1230] 在式I的某些实施方案中,R<sup>q</sup>是羟基-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1231] 在式I的某些实施方案中,R<sup>q</sup>是N-(C<sub>1-6</sub>烷基羰基氨基)-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1232] 在式I的某些实施方案中,R<sup>q</sup>是氨基-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1233] 在式I的某些实施方案中,R<sup>q</sup>是N-C<sub>1-6</sub>烷基氨基-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1234] 在式I的某些实施方案中,R<sup>q</sup>是N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基氨基-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1235] 在式I的某些实施方案中,R<sup>q</sup>是N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基氨基羰基-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1236] 在式I的某些实施方案中,R<sup>q</sup>是氰基-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1237] 在式I的某些实施方案中,R<sup>q</sup>是羧基-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1238] 在式I的某些实施方案中,R<sup>q</sup>是氨基羰基-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1239] 在式I的某些实施方案中,R<sup>q</sup>是N-C<sub>1-6</sub>烷基氨基羰基-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1240] 在式I的某些实施方案中,R<sup>q</sup>是N,N-二-C<sub>1-6</sub>烷基氨基羰基-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1241] 在式I的某些实施方案中,R<sup>q</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1242] 在式I的某些实施方案中,R<sup>q</sup>是C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1243] 在式I的某些实施方案中,R<sup>s</sup>是氢。
- [1244] 在式I的某些实施方案中,R<sup>s</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1245] 在式I的某些实施方案中,R<sup>t</sup>是氢;
- [1246] 在式I的某些实施方案中,R<sup>t</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1247] 在式I的某些实施方案中,R<sup>t</sup>是卤素。
- [1248] 在式I的某些实施方案中,R<sup>t</sup>是羟基。
- [1249] 在式I的某些实施方案中,R<sup>u</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1250] 在式I的某些实施方案中,R<sup>u</sup>是C<sub>1-6</sub>烷氧基。
- [1251] 在式I的某些实施方案中,R<sup>u</sup>是羟基。
- [1252] 在式I的某些实施方案中,R<sup>u</sup>是羟基-C<sub>1-6</sub>烷基。
- [1253] 在式I的某些实施方案中,R<sup>m</sup>选自:



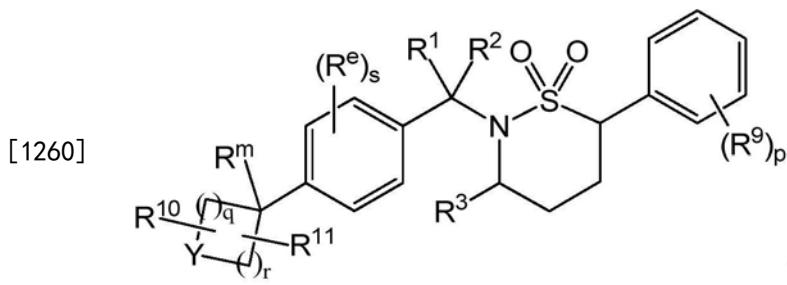


[1256] 在某些实施方案中，主题化合物可以是式II的化合物：



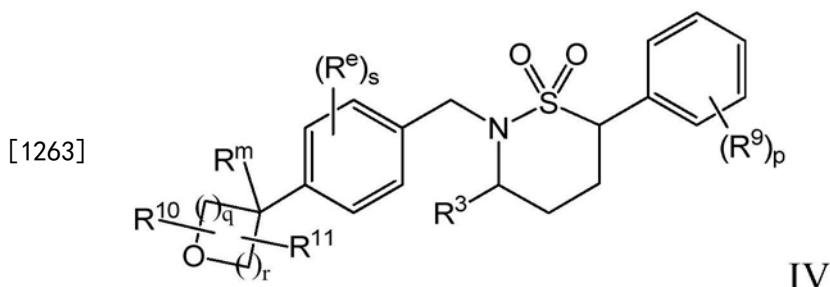
[1258] 其中s是0至3,且R<sup>e</sup>是:C<sub>1-6</sub>烷基;C<sub>1-6</sub>烷氧基;羟基;卤素;羟基-C<sub>1-6</sub>烷基;或氰基;并且p,q,r、A、Y、Z、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>和R<sup>m</sup>如本文所定义。

[1259] 在某些实施方案中,主题化合物可以是式III的化合物:



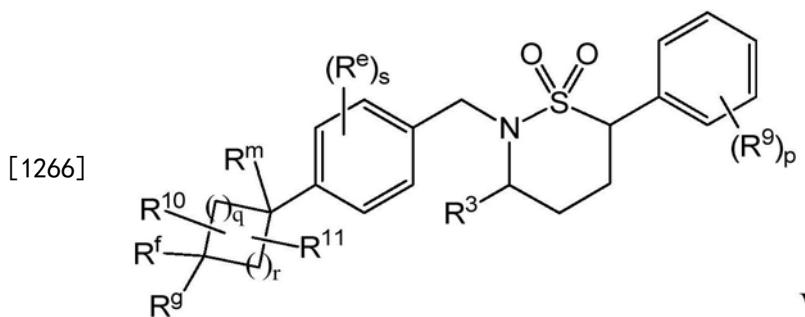
[1261] 其中p、q、r、s、Y、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>e</sup>和R<sup>m</sup>如本文所定义。

[1262] 在某些实施方案中,主题化合物可以是式IV的化合物:



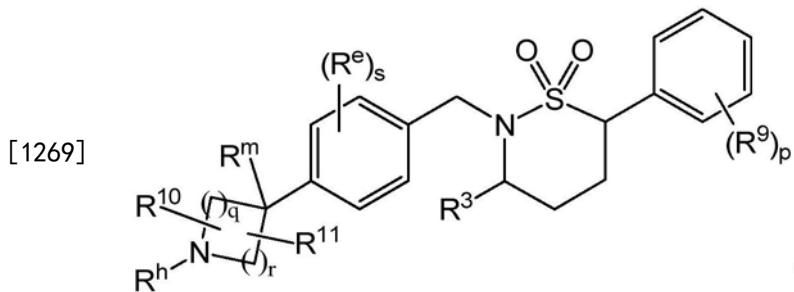
[1264] 其中p、q、r、s、R<sup>3</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>e</sup>和R<sup>m</sup>如本文所定义。

[1265] 在某些实施方案中,主题化合物可以是式V的化合物:



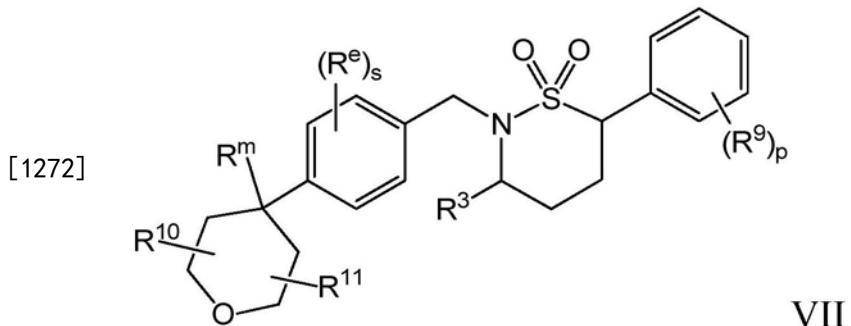
[1267] 其中p、q、r、s、R<sup>3</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>e</sup>、R<sup>f</sup>、R<sup>g</sup>和R<sup>m</sup>如本文所定义。

[1268] 在某些实施方案中,主题化合物可以是式VI的化合物:



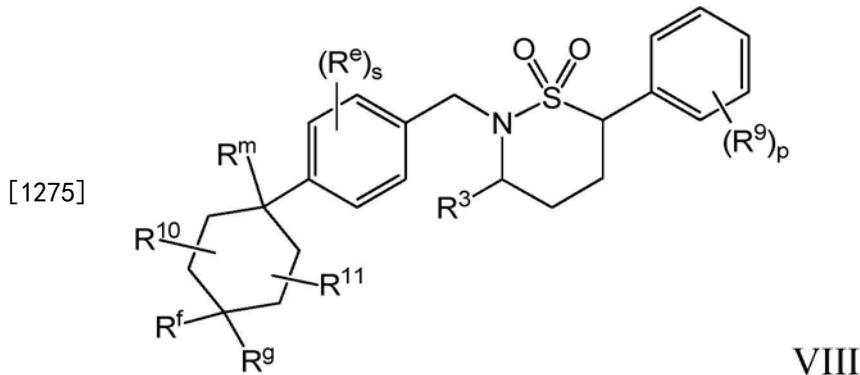
[1270] 其中p、q、r、s、R<sup>3</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>e</sup>、R<sup>h</sup>和R<sup>m</sup>如本文所定义。

[1271] 在某些实施方案中,主题化合物可以是式VII的化合物:



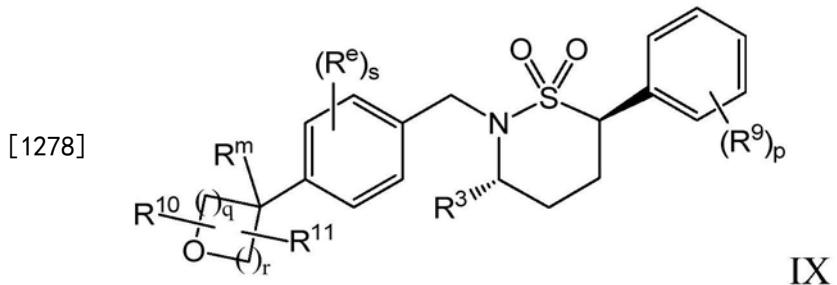
[1273] 其中p、q、r、s、R<sup>3</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>e</sup>和R<sup>m</sup>如本文所定义。

[1274] 在某些实施方案中,主题化合物可以是式VIII的化合物:



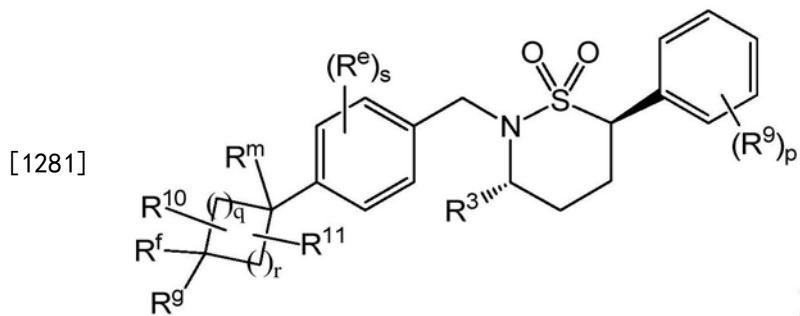
[1276] 其中p、q、r、s、R<sup>3</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>e</sup>、R<sup>f</sup>、R<sup>g</sup>和R<sup>m</sup>如本文所定义。

[1277] 在某些实施方案中,主题化合物可以是式IX的化合物:



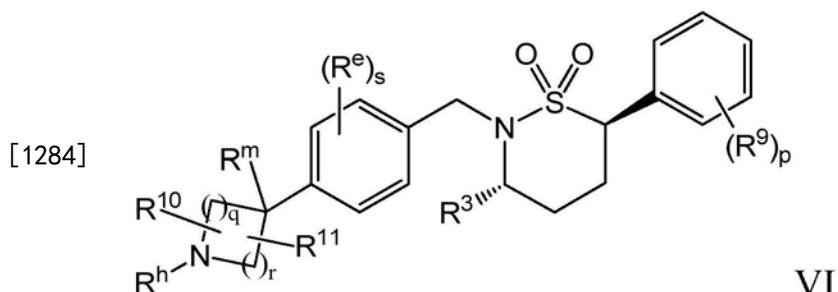
[1279] 其中p、q、r、s、R<sup>3</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>e</sup>和R<sup>m</sup>如本文所定义。

[1280] 在某些实施方案中,主题化合物可以是式X的化合物:



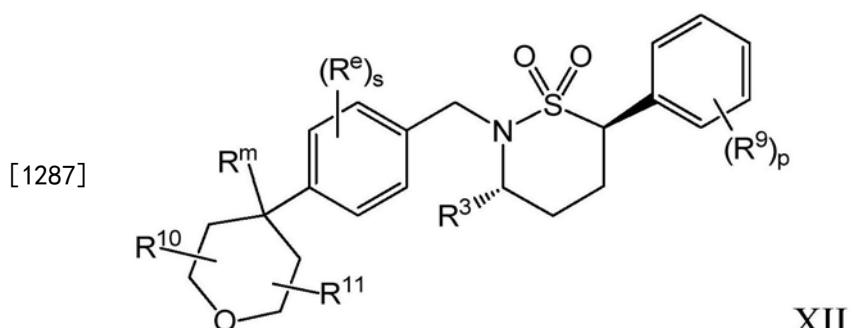
[1282] 其中p、q、r、s、R<sup>3</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>e</sup>、R<sup>f</sup>、R<sup>g</sup>和R<sup>m</sup>如本文所定义。

[1283] 在某些实施方案中,主题化合物可以是式XI的化合物:



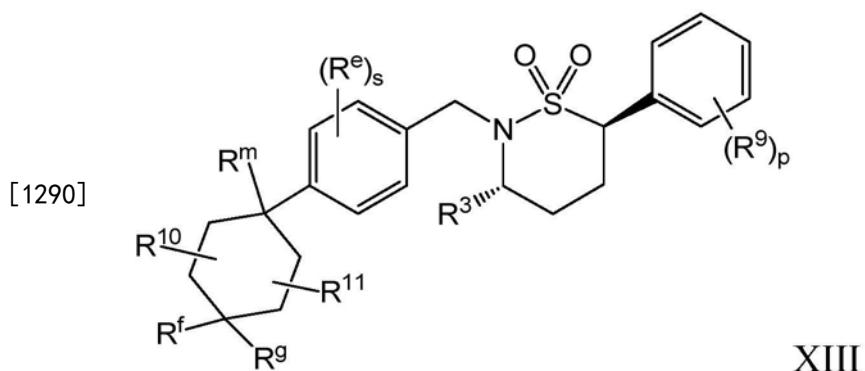
[1285] 其中p、q、r、s、R<sup>3</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>e</sup>、R<sup>h</sup>和R<sup>m</sup>如本文所定义。

[1286] 在某些实施方案中,主题化合物可以是式XII的化合物:



[1288] 其中p、q、r、s、R<sup>3</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>e</sup>和R<sup>m</sup>如本文所定义。

[1289] 在某些实施方案中,主题化合物可以是式XIII的化合物:



[1291] 其中p、q、r、s、R<sup>3</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>e</sup>、R<sup>f</sup>、R<sup>g</sup>和R<sup>m</sup>如本文所定义。

[1292] 方法

[1293] 本发明还提供了用于治疗由ROR<sub>c</sub>受体介导的或与ROR<sub>c</sub>受体相关的疾病或病症的方法,所述方法包括给需要其的个体施用有效量的本发明的化合物。

[1294] 所述疾病可以是关节炎,例如类风湿性关节炎或骨关节炎。

[1295] 所述疾病可以是哮喘或COPD。

[1296] 所述疾病可以是银屑病、狼疮、舍格伦病、肠易激惹病或特发性肺纤维化。

[1297] 所述疾病可以是肌肉硬化。

[1298] 用于本发明的方法的代表性化合物如下面的实验实施例中所示。

[1299] 合成

[1300] 本发明的化合物可以通过下文所示的和所述的举例说明性合成反应方案中所描绘的各种方法制备。

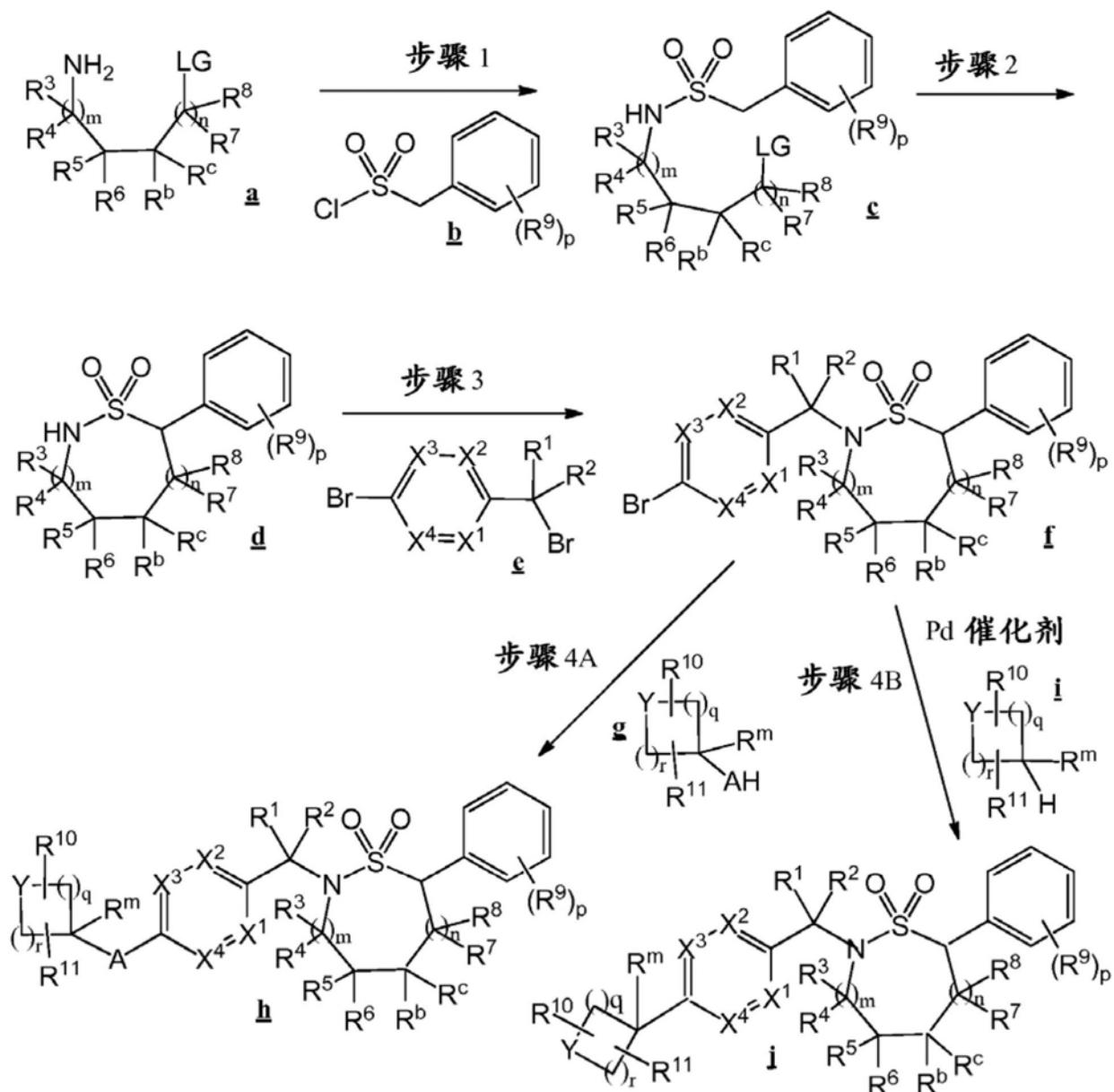
[1301] 在制备这些化合物中使用的原料和试剂通常是从商业供应商例如Aldrich Chemical Co.获得的,或者是根据参考文献中所给出的操作通过本领域技术人员已知的方法制备的,所述参考文献例如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley&Sons:New York,1991,第1—15卷;Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers,1989,第1—5卷及增刊;和Organic Reactions,Wiley& Sons:New York,1991,第1—40卷。下面的合成反应方案仅用于举例说明可合成本发明的化合物的一些方法,可以对这些合成反应方案进行各种修改,参考本申请中所包含的公开内容本领域技术人员将获知对这些修改的启示。

[1302] 如果需要,合成反应方案中的原料和中间体可以采用常规技术进行分离和纯化,所述技术包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱法等。所述材料可以采用包括物理常数和光谱数据在内的常规方法表征。

[1303] 除非有相反说明,否则本文所述的反应可以在惰性气氛下、在大气压下、在约-78℃至约150℃、例如约0℃至约125℃的反应温度范围内、或便利地在约室温(环境温度)、例如约20℃下进行。

[1304] 下面的方案A举例说明了可用于制备式I的具体化合物的一种合成操作,其中LG是离去基团,例如卤素、磺酸酯基(sulfonate)等,并且m、n、p、q、A、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、Y、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>b</sup>和R<sup>c</sup>如本文所定义。

[1305]



[1306] 在方案A的步骤1中,将烷基胺<sub>a</sub>与苄基磺酰氯<sub>b</sub>反应,形成磺酰胺化合物<sub>c</sub>。步骤1的反应可以在极性非质子溶剂例如THF或二氯甲烷中并且在叔胺碱或弱碱例如碳酸钾的存在下进行。在某些实施方案中化合物<sub>a</sub>的离去基团可以是溴。类似地,在某些实施方案中化合物<sub>b</sub>的氯基团可以被其它卤素或离去基团代替。

[1307] 在步骤2中进行环化反应,得到噻嗪烷(thiazinane)化合物<sub>d</sub>。环化可以在强碱例如烷基锂试剂的存在下使用极性非质子溶剂在无水条件下完成。

[1308] 在步骤3中,将噻嗪烷化合物<sub>c</sub>与芳烷基卤化物化合物<sub>e</sub>反应,得到芳烷基噻嗪烷<sub>f</sub>。步骤3的反应可以在强碱例如氯化钠的存在下在无水极性非质子溶剂条件下进行。化合物<sub>e</sub>的溴基团可以被本领域中使用的其它适合的离去基团代替。

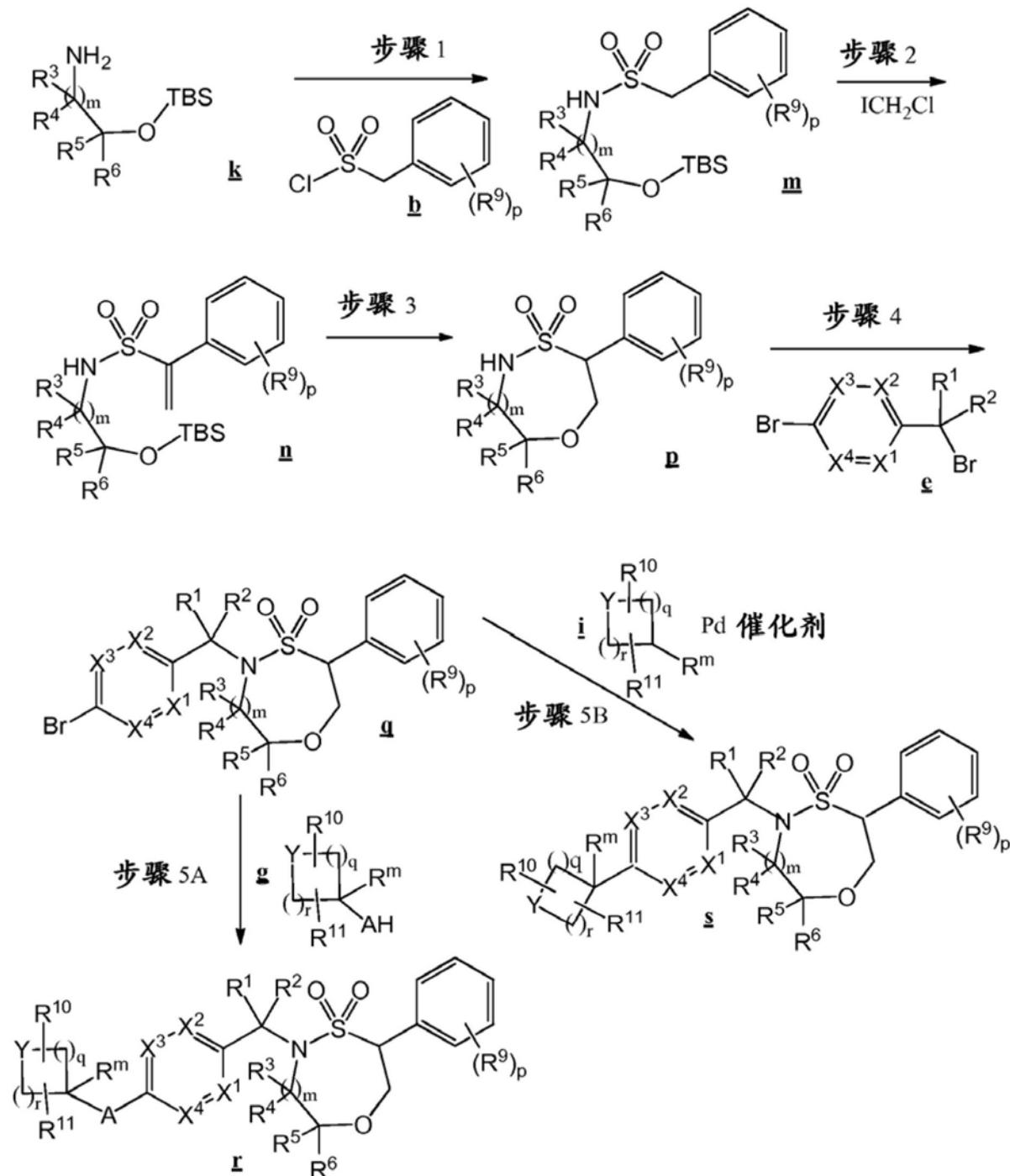
[1309] 在步骤4A中可以将噻嗪烷化合物<sub>f</sub>用试剂<sub>g</sub>处理,得到磺内酰胺化合物<sub>h</sub>,其是本发明的式I的化合物。在其中A是氧、从而试剂<sub>g</sub>是环状醇的实施方案中,步骤4A的反应可以在

碳酸铯等碱的存在下使用铜催化剂和疏水溶剂。

[1310] 或者,可以进行步骤4B,其中噻嗪烷化合物*f*与化合物*i*进行烷基化反应,得到碘内酰胺化合物*j*,其是本发明的式I的化合物。该步骤的反应可以在Buchwald反应条件下使用适合的钯催化剂。

[1311] 下面的方案B给出了可用于制备式I的具体化合物的另一种合成操作,其中TBS是三-(叔丁基)-硅烷基,且m、n、p、q、A、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、Y、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>如本文所定义。

[1312]



[1313] 在方案B的步骤1中,将三-(叔丁基)-硅烷基氨基<sub>k</sub>与苄基磺酰氯<sub>b</sub>反应,参照上面方案A所描述的,形成磺酰胺化合物<sub>m</sub>。在某些实施方案中,三-(叔丁基)-硅烷基氨基可以用其它离去基团代替。

[1314] 在步骤2中,将磺酰胺化合物<sub>m</sub>与碘氯甲烷反应,得到链烯基磺酰胺化合物<sub>n</sub>。该反应可以在强碱例如烷基锂试剂的存在下使用极性非质子溶剂例如THF在无水条件下完成。在某些实施方案中,碘氯甲烷可以用其它亚甲基试剂代替。

[1315] 在步骤3中,进行环化反应,得到氧杂硫杂氮杂环庚烷化合物<sub>p</sub>。环化可以在胺碱的存在下在极性非质子溶剂条件下进行。

[1316] 在步骤4中,参照方案A按照上文所述的方式将氧杂硫杂氮杂环庚烷化合物<sub>p</sub>与芳烷基卤化物化合物<sub>e</sub>反应,得到芳烷基氧杂硫杂氮杂环庚烷化合物<sub>q</sub>。

[1317] 然后可以参照方案A按照上文所述的方式通过氧杂硫杂氮杂环庚烷化合物<sub>q</sub>分别与试剂<sub>g</sub>和<sub>i</sub>反应进行步骤5A或5B,分别得到磺内酰胺化合物<sub>r</sub>和<sub>s</sub>,其是本发明的式I的化合物。

[1318] 对方案A和方案B的操作的许多变体是可能的,并且自身已经对本领域技术人员进行了提示。用于制备本发明的化合物的具体细节在下面的实施例中描述。

#### [1319] 施用和药物组合物

[1320] 本发明包括药物组合物,其包含至少一种本发明的化合物或其单个异构体、异构体的外消旋或非外消旋混合物或药学上可接受的盐或溶剂合物以及至少一种药学上可接受的载体,并且任选包含其它治疗性和/或预防性成分。

[1321] 一般而言,本发明的化合物通过用于类似功效的物质的任意一种常规施用模式以治疗有效量被施用。合适的剂量范围典型地是每天1-500mg,优选每天1-100mg,最优选每天1-30mg,其取决于多种因素如待治疗的疾病的严重程度、个体的年龄和相对健康状况、所用的化合物的效力、施用途径和形式、施用所针对的适应症以及所涉及的医学执业者的偏好和经验。治疗所述疾病领域的任意一个普通技术人员无需过多实验依靠个人知识和本申请的公开内容即能确定本发明的化合物对于所给定的疾病的治疗有效量。

[1322] 本发明的化合物可以以药物制剂的形式被施用,所述药物制剂包括适于口服(包括口含和舌下)、直肠、鼻、局部、肺、阴道或肠胃外(包括肌内、动脉内、鞘内、皮下和静脉内)施用的那些,或以适于吸入或吹入施用的形式被施用。具体的施用方式一般是口服,使用合适的日剂量方案,可根据病痛的程度对其进行调整。

[1323] 可将一种或多种本发明的化合物与一种或多种常规助剂、载体或稀释剂一起配制成药物组合物和单位剂型的形式。药物组合物和单位剂型可包含常规比例的常规成分,含有或不含有另外的活性化合物或成分,单位剂型可以含有与所应用的计划日剂量范围相称的任何适宜的有效量的活性成分。药物组合物的应用形式可以是固体如片剂或填充胶囊剂、半固体、粉末、缓释制剂或液体如溶液、混悬剂、乳剂、酏剂或口服使用的填充胶囊剂;或是用于直肠或阴道施用的栓剂形式;或是用于胃肠外使用的无菌注射用溶液形式。因此,每片中含有约一(1)毫克活性成分或更宽地约0.01至约一百(100)毫克活性成分的制剂是合适的代表性的单位剂型。

[1324] 本发明的化合物可以配制成各种口服施用的剂型。药物组合物和剂型可以包含一种或多种本发明的化合物或其药学上可接受的盐作为活性组分。药学上可接受的载体可以

是固体或液体。固体形式的制剂包括散剂、片剂、丸剂、胶囊剂、扁囊剂、栓剂和可分散的颗粒剂。固体载体可以是一种或多种物质，其也可以用作稀释剂、矫味剂、增溶剂、润滑剂、助悬剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或包囊材料。在散剂中，载体一般是研细的固体，其与研细的活性组分形成混合物。在片剂中，活性成分一般以合适的比例与具有必需粘合能力的载体相混合并被压制成所需的形状和大小。散剂和片剂优选含有约百分之一(1%)至约百分之七十(70%)的活性化合物。合适的载体包括但不限于碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。术语“制剂”包括含有包囊材料作为载体以提供胶囊的活性化合物的制剂，在所述胶囊中带有或不带有载体的活性组分被与之结合的该载体所包围。类似地，包括扁囊剂和锭剂。片剂、散剂、胶囊剂、丸剂、扁囊剂和锭剂均可以是适于口服施用的固体形式。

[1325] 适于口服施用的其它形式包括：液体形式的制剂，包括乳剂、糖浆、酏剂、水溶液、水性混悬剂，或在使用前即刻被转变为液体形式制剂的固体形式的制剂。乳剂可以在溶液例如丙二醇水溶液中制备或者可以含有乳化剂例如卵磷脂、脱水山梨单油酸酯或阿拉伯胶。水溶液可通过将活性组分溶解在水中并加入合适的着色剂、矫味剂、稳定剂和增稠剂来制备。水性混悬剂可通过用粘性材料如天然或合成的胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和其它公知的助悬剂将研细的活性组分分散在水中来制备。液体形式的制剂包括溶液、混悬剂和乳剂，除了活性组分外其还可以含有着色剂、矫味剂、稳定剂、缓冲剂、人造的和天然的甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

[1326] 本发明的化合物可被配制用于肠胃外施用(例如，通过注射如推注或连续输注施用)，并且可以以单位剂量形式存在于安瓿、预先灌装的注射器、小容量输液中或存在于添加了防腐剂的多剂量容器中。组合物可采用的形式如在油性或水性介质中的混悬剂、溶液或乳剂，例如在聚乙二醇水溶液中的溶液。油性或非水性载体、稀释剂、溶剂或介质的例子包括丙二醇、聚乙二醇、植物油(例如橄榄油)和注射用有机酯(例如油酸乙酯)，并且可以含有制剂物质如防腐剂、湿润剂、乳化剂或助悬剂、稳定剂和/或分散剂。或者，活性成分可以是粉末形式，其获得方法是将无菌固体进行无菌分装或通过将溶液冻干以便在使用前用合适的介质例如无菌、无热原的水进行构建。

[1327] 本发明的化合物可被配制用于以软膏剂、乳膏剂或洗剂形式或以透皮贴剂形式局部施用于表皮。软膏剂和乳膏剂可以例如用添加了合适的增稠剂和/或胶凝剂的水性或油性基质进行配制。洗剂可以用水性或油性基质配制并且一般还含有一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、助悬剂、增稠剂或着色剂。适于在口中局部施用的制剂包括包含处于矫味基质、通常为蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶中的活性剂的锭剂；包含处于惰性基质如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中的活性成分的软锭剂；以及包含处于合适的液体载体中的活性成分的漱口剂。

[1328] 本发明的化合物可被配制用于以栓剂形式施用。可首先将低熔点蜡如脂肪酸甘油酯混合物或可可脂熔化，并将活性组分例如通过搅拌均匀分散于其中。然后将熔融的均匀混合物倒入合适大小的模具中，使其冷却并固化。

[1329] 本发明的化合物可被配制用于阴道施用。除活性成分外还含有本领域公知的载体的阴道栓、卫生栓、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂(foam)或喷雾剂是适宜的。

[1330] 主题化合物可被配制用于鼻施用。可将溶液或混悬剂通过常规方法、例如用滴管、

吸管或喷雾器直接应用于鼻腔。制剂可以是单剂量或多剂量形式。对于滴管或吸管的多剂量形式，这可以通过由患者施用适宜的、预定体积的溶液或混悬剂来实现。对于喷雾器，这可以例如通过计量雾化喷雾泵来实现。

[1331] 本发明的化合物可被配制用于气雾剂施用，特别是施用于呼吸道，包括鼻内施用。化合物一般具有小的粒度，例如五(5)微米或更小数量级的粒度。所述的粒度可通过本领域已知的方法、例如通过微粉化获得。活性成分以具有合适抛射剂如含氯氟烃(CFC)例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷或者二氧化碳或其它合适气体的加压包装提供。气雾剂还可适当地含有表面活性剂如卵磷脂。药物剂量可通过计量阀控制。或者，活性成分可以以干粉末形式、例如在合适的粉末基质如乳糖、淀粉、淀粉衍生物如羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷(PVP)中的化合物的粉末混合物形式提供。粉末载体将在鼻腔中形成凝胶。粉末组合物可以以单位剂量形式例如以例如明胶胶囊剂或药筒或者泡罩包装形式存在，可通过吸入器由其中施用粉末。

[1332] 如果需要，制剂可以用适于缓释或控释施用活性成分的肠溶包衣进行制备。例如，本发明的化合物可被配制成透皮或皮下药物递送装置。当必须缓释化合物时和当患者对治疗方案的依从性至关重要时，这些递送系统是有利的。透皮递送系统中的化合物经常附着在皮肤粘着性固体支撑物上。所关注的化合物也可以与渗透促进剂例如月桂氮草酮(1-十二烷基氮杂环庚烷-2-酮)组合使用。可通过手术或注射将缓释递送系统皮下插入到皮下层。皮下植入物将化合物包囊在脂质可溶性膜例如硅橡胶或生物可降解的聚合物例如聚乳酸中。

[1333] 药物制剂优选为单位剂量型。在所述形式中，制剂被细分为含有适宜量活性组分的单位剂量。单位剂量型可以是包装的制剂，包装中含有离散量的制剂，例如成盒的片剂、胶囊剂和在小瓶或安瓿中的粉末。另外，单位剂量型可以是胶囊剂、片剂、扁囊剂或锭剂本身，或者其可以是包装形式中适宜数量的这些形式中的任意一种。

[1334] 其它合适的药用载体及它们的配制在以下文献中有描述：Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, E.W.Martin编辑, Mack Publishing Company, 第19版, Easton, Pennsylvania。含有本发明的化合物的代表性药物制剂在下文中描述。

#### [1335] 效用

[1336] 概括而言，本发明的化合物用于治疗免疫性障碍。所述化合物可用于治疗关节炎，包括类风湿性关节炎、骨关节炎、银屑病关节炎、脓毒性关节炎、脊椎关节病、痛风性关节炎、系统性红斑狼疮和幼年关节炎、骨关节炎和其它关节炎病症。

[1337] 所述化合物可用于治疗呼吸系统障碍，例如慢性阻塞性肺疾病(COPD)、哮喘、支气管痉挛等。

[1338] 所述化合物可用于治疗胃肠障碍(“GI障碍”)，例如肠易激惹综合征(IBS)、炎症性肠病(IBD)、胆石绞痛和其它胆障碍、肾绞痛、腹泻型肠易激惹综合征(diarrhea-dominant IBS)、与GI胀气(distension)相关的疼痛等。

[1339] 所述化合物可用于治疗疼痛病症，例如炎性疼痛；关节炎疼痛；手术疼痛；内脏疼痛；牙痛；月经前疼痛；中枢性疼痛；由于烧灼伤造成的疼痛；偏头痛或丛集性头痛；神经损伤；神经炎；神经痛；中毒；缺血性损伤；间质性膀胱炎；癌症疼痛；病毒、寄生虫或细菌感染；创伤后损伤；或与肠易激惹综合征相关的疼痛。

## 实施例

[1340] 给出下面的制备例和实施例以使本领域技术人员能更清楚地理解和实施本发明。它们不应被视为对本发明的范围的限制,而仅仅是其举例说明和代表。

[1341] 除非另有说明,否则包括熔点(即MP)在内的所有温度单位均是摄氏度(°C)。应当理解的是,生成所示的和/或所需的产物的反应不一定是直接由最初加入的两种试剂的组合所产生的,即,可能存在一种或多种在该混合物中产生的中间体,其最终导致所示的和/或所需的产物形成。下列缩略语可能用在制备例和实施例中。

### [1342] 缩略语列表

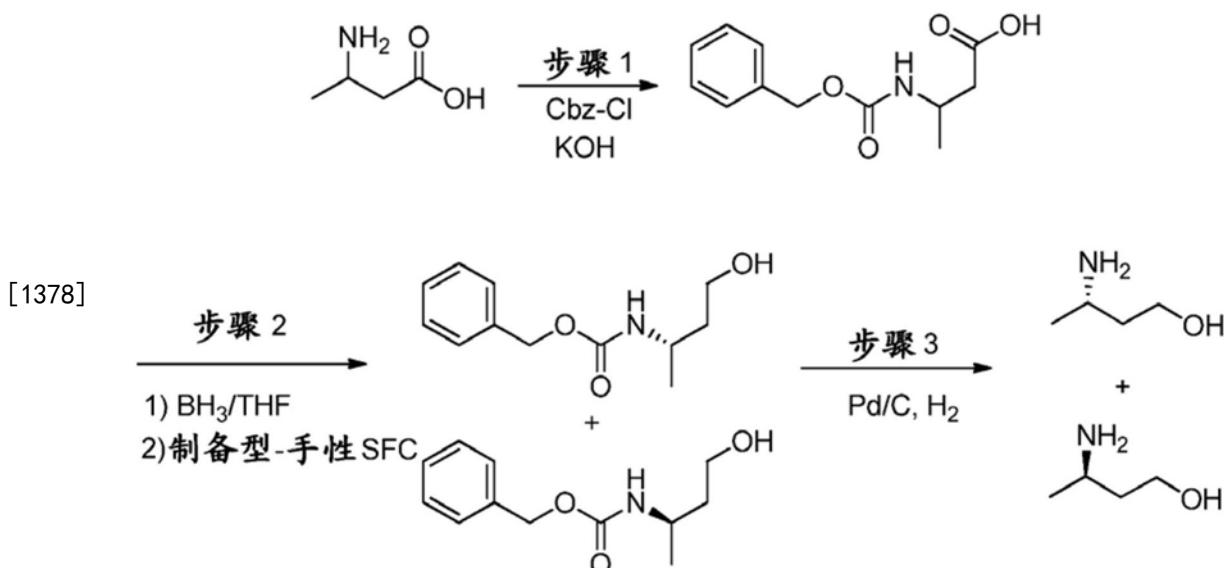
- [1343] AcOH 乙酸  
[1344] AIBN 2,2'-偶氮双(2-甲基丙腈)  
[1345] Atm. 大气压  
[1346] (BOC)<sub>20</sub> 焦碳酸二叔丁酯(Di-tert-butyl dicarbonate)  
[1347] DCM 二氯甲烷  
[1348] DIAD 偶氮二甲酸二异丙酯  
[1349] DIPEA 二异丙基乙基胺  
[1350] DMAP 4-二甲基氨基吡啶  
[1351] DME 1,2-二甲氧基乙烷  
[1352] DMF N,N-二甲基甲酰胺  
[1353] DMSO 二甲亚砜  
[1354] DPPF 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁  
[1355] Et<sub>2</sub>O 乙醚  
[1356] EtOH 乙醇/乙基醇  
[1357] EtOAc 乙酸乙酯  
[1358] HATU 2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)--1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐  
[1359] 甲铵(methanaminium)  
[1360] HBTU 0-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐  
[1361] HOBT 1-羟基苯并三唑  
[1362] HPLC 高压液相色谱法  
[1363] RP HPLC 反相高压液相色谱法  
[1364] i-PrOH 异丙醇  
[1365] LCMS 液相色谱法/质谱法  
[1366] MDAP 质量导向自动纯化(mass directed auto purification)  
[1367] MeOH 甲醇/甲基醇  
[1368] MW 微波  
[1369] NBS N-溴琥珀酰亚胺  
[1370] NMP 1-甲基-2-吡咯烷酮  
[1371] PSI 磅/平方英寸  
[1372] r.t. 室温  
[1373] TBDMS 叔丁基二甲基硅烷基

[1374] TFA 三氟乙酸

[1375] THF 四氢呋喃

[1376] TLC 薄层色谱法

[1377] 制备例1和2: (3R)-3-氨基丁烷-1-醇和(3S)-3-氨基丁烷-1-醇



[1379] 步骤1 3-[(苄基氧基)羰基]氨基]丁酸

[1380] 向2000-mL的4-颈圆底烧瓶中装入3-氨基丁酸(100g, 969.75mmol, 1.00当量)在水(1000mL)中的溶液, 随后分数批加入氢氧化钾(136g, 2.42mol, 2.50当量)。在0~5℃下, 在搅拌下, 向其中滴加氯甲酸苄基酯(247g, 1.45mol, 1.50当量)。将得到的溶液在25℃搅拌5小时。用LCMS监测反应进展。将得到的溶液用二氯甲烷萃取, 合并水层。用盐酸(2mol/L)将水相的pH值调至3。通过过滤收集沉淀物并且干燥, 得到102g(44%)3-[(苄基氧基)羰基]氨基]丁酸, 为白色固体。

[1381] 步骤2:N-[(2S)-4-羟基丁烷-2-基]氨基甲酸苄基酯和N-[(2R)-4-羟基丁烷-2-基]氨基甲酸苄基酯

[1382] 向用氮气惰性气氛净化并维持的2000-mL的3-颈圆底烧瓶中装入3-[(苄基氧基)羰基]氨基]丁酸(102g, 429.92mmol, 1.00当量)在THF(300mL)中的溶液, 随后在0~5℃搅拌下滴加BH3/THF(1N)(645mL, 1.50当量)。将得到的溶液在40℃搅拌2小时, 加入200mL甲醇猝灭并且真空浓缩。将残余物在硅胶柱上纯化, 用乙酸乙酯:石油醚(1:2)洗脱。将粗产物(70g)用制备型-SFC纯化, 使用下列条件(制备型SFC):柱, Phenomenex Lux 5u Cellulose-4, 2.12\*25, 5μm; 流动相, CO2(85%), 乙醇(15%); 检测器, UV 254nm。得到30g(31.5%)N-[(2R)-4-羟基丁烷-2-基]氨基甲酸苄基酯, 为类白色(off-white)固体, 和30g(31.5%)N-[(2S)-4-羟基丁烷-2-基]氨基甲酸苄基酯, 为类白色固体。

[1383] 步骤3:(3R)-3-氨基丁烷-1-醇和(3S)-3-氨基丁烷-1-醇

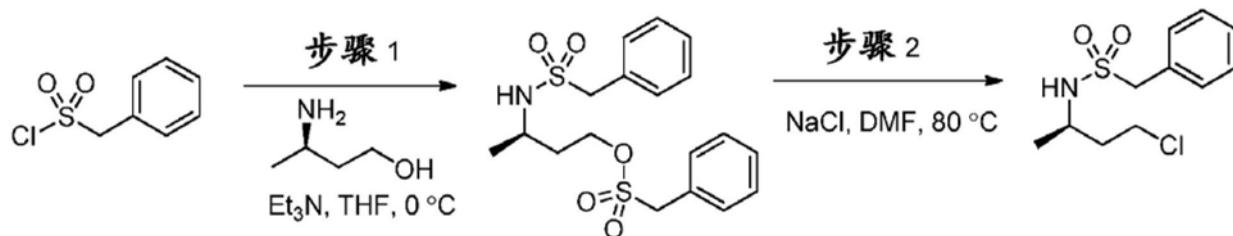
[1384] 向1000-mL圆底烧瓶中装入N-[(2S)-4-羟基丁烷-2-基]氨基甲酸苄基酯(30g, 134.4mmol, 1.00当量)在甲醇(500mL)中的溶液和披钯炭(palladium carbon)(3g, 0.10当量)。将得到的溶液在25℃和氢气气氛下搅拌12小时。过滤掉固体, 真空浓缩滤液, 得到11.7g(92%)(3S)-3-氨基丁烷-1-醇, 为油状物。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO, ppm): δ 4.48(3H, s), 3.47(2H, s), 2.96(1H, s), 1.47~1.41(2H, q), 1.02~0.99(3H, d); LCMS(ESI), m/z, 90[M+H]<sup>+</sup>;

测定值  $[\alpha]_D^{20.2} +11.65^\circ$  ( $C=1.22\text{g}/100\text{mL}$ , 在  $\text{EtOH}$  中), 文献值  $[\alpha]_D^{20} +16.3^\circ$  ( $c=4.5$ , 在  $\text{EtOH}$  中) (J.Org.Chem.1996, 61, 2293-2304.) .

[1385] 使用上述操作, 分离得到  $12.0\text{g}$   $12\text{g}$  (94%) (3R)-3-氨基丁烷-1-醇, 为油状物。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO, ppm) :  $\delta 4.48$  (3H, s),  $3.47$  (2H, s),  $2.96$  (1H, s),  $1.47-1.41$  (2H, q),  $1.02-0.99$  (3H, d); LCMS (ESI) , m/z,  $90 [\text{M}+\text{H}]^+$ ; 测定值  $[\alpha]_D^{20.2} -11.1^\circ$  ( $C=0.32\text{g}/100\text{mL}$ , 在  $\text{EtOH}$  中), 文献值  $[\alpha]_D^{25} -25^\circ$  ( $c=1.25$ , 在  $\text{EtOH}$  中) (Tetrahedron:Asymmetry 1999, 10, 2213-2224.) .

[1386] 制备例3: (R)-N-(4-氯丁烷-2-基)-1-苯基甲磺酰胺

[1387]



[1388] 步骤1: (R)-苯基甲磺酸3-(苯基甲基磺酰胺基)丁基酯

[1389] 向在  $0^\circ\text{C}$  下的 (3R)-3-氨基丁烷-1-醇 ( $1.0\text{g}$ ,  $11.2\text{mmol}$ ) 和三乙胺 ( $3.3\text{mL}$ ,  $23.6\text{mmol}$ ) 在四氢呋喃 ( $37\text{mL}$ ) 中的溶液中缓慢加入苯基甲磺酰氯 ( $4.49\text{g}$ ,  $23.6\text{mmol}$ ), 将反应在室温搅拌16小时。然后加入MTBE ( $100\text{mL}$ ), 通过过滤除去  $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$  盐。然后浓缩滤液, 得到粗品 (R)-苯基甲磺酸3-(苯基甲基磺酰胺基)丁基酯, 其无需纯化即使用。LCMS (ESI) , m/z,  $398 [\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1390] 步骤2: (R)-N-(4-氯丁烷-2-基)-1-苯基甲磺酰胺

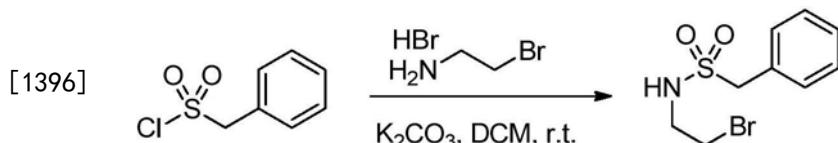
[1391] 向粗品 (R)-苯基甲磺酸3-(苯基甲基磺酰胺基)丁基酯 ( $23.6\text{mmol}$ ) 中加入氯化钠 ( $984\text{mg}$ ,  $16.8\text{mmol}$ ) 和二甲基甲酰胺 ( $37\text{mL}$ ), 将反应在  $80^\circ\text{C}$  搅拌16小时。然后用  $\text{EtOAc}$  稀释反应, 用水 ( $\times 2$ ) 和盐水洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 浓缩, 通过硅胶柱色谱法 (0-50%丙酮的庚烷溶液,  $216\text{mL}$ ) 纯化, 得到 (R)-N-(4-氯丁烷-2-基)-1-苯基甲磺酰胺 ( $1.71\text{g}$ ,  $6.53\text{mmol}$ , 历经两步的收率为58%)。LCMS (ESI) , m/z,  $261 [\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1392] 使用以上操作制备的另外的化合物如表1所示。

[1393] 表1

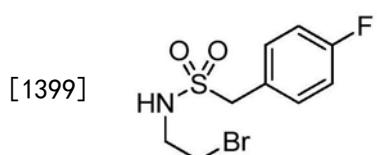
	结构	名称	LCMS (ESI), m/z, [M+H] <sup>+</sup>
4		(S)-N-(4-氯丁烷-2-基)-1-苯基甲磺酰胺	261
[1394]		N-(4-氯-2-甲基丁烷-2-基)-1-苯基甲磺酰胺	275
		N-(4-氯丁基)-1-苯基甲磺酰胺	261

[1395] 制备例7:N-(2-溴乙基)(苯基)甲磺酰胺



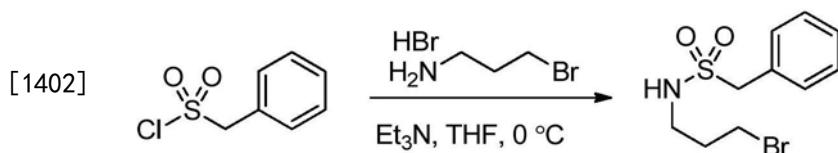
[1397] 在0℃下将K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(8.7g, 62mmol)加入到苯基甲磺酰氯(6g, 31mmol)和2-溴乙胺氢溴酸盐(6.4g, 31mmol)在DCM(100mL)中的混合物中。将得到的混合物在室温搅拌4小时, 放置过夜。反应完成后, 加入水(100mL), 分离DCM相。用DCM萃取水相。将合并的有机相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤真空浓缩, 得到粗品, 将其用柱色谱法(硅胶200-300目, 0-50%EtOAc的石油醚溶液)分离, 得到化合物N-(2-溴乙基)(苯基)甲磺酰胺(7.0g, 80%), 为浅黄色固体。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 (m, 5H), 4.58 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.34-3.29 (m, 4H). LCMS (ESI), 300, 302 [M+Na]<sup>+</sup>, 发现Br模式。

[1398] 制备例8 N-(2-溴乙基)(4-氟苯基)甲磺酰胺



[1400] 还使用上面的操作制备了N-(2-溴乙基)(4-氟苯基)甲磺酰胺, 用4-氟-苯基甲磺酰氯替换苯基甲磺酰氯。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43-7.38 (m, 2H), 7.13-7.07 (m, 2H), 4.62 (br s, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.41-3.32 (m, 4H).

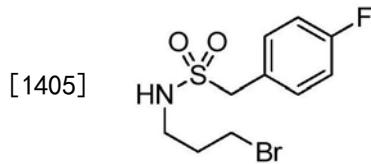
[1401] 制备例9:N-(3-溴丙基)(苯基)甲磺酰胺



[1403] 在0℃将苯基甲磺酰氯(2.19g, 10mmol)溶液加入到3-溴丙烷-1-胺氢溴酸盐(2.19g, 10mmol)和Et<sub>3</sub>N(2.02g, 20mmol)在THF(50mL)中的混悬液中。将混合物在0℃搅拌5

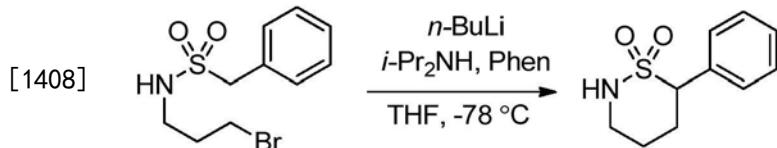
分钟。TLC确认反应完成。抽滤除掉固体，浓缩滤液，得到化合物N-(3-溴丙基)(苯基)甲磺酰胺(2.7g, 定量收率)，为浅黄色固体，其无需进一步纯化即用于下一步。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 (m, 5H), 4.48 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.41 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.16 (q, 2H), 2.01 (m, 2H). LCMS (ESI), m/z, 314和316[M+Na]<sup>+</sup>, 发现Br模式。

[1404] 制备例10:N-(3-溴丙基)(4-氟苯基)甲磺酰胺



[1406] 使用上面的操作制备了N-(3-溴丙基)(4-氟苯基)甲磺酰胺。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42–7.37 (m, 2H), 7.13–7.07 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.46–3.42 (m, 2H), 3.20–3.16 (m, 2H), 2.05–2.00 (m, 2H).

[1407] 制备例11:6-苯基-1,2-噻唑烷1,1-二氧化物



[1409] 向在-78℃下的N-(3-溴丙基)-1-苯基甲磺酰胺(2.3g, 7.9mmol)、二异丙基胺(0.28mL, 2.0mmol)和1,10-菲咯啉(3.6mg, 0.02mmol)在四氢呋喃(26mL)中的溶液中滴加n-BuLi(6.8Ml, 2.5M在己烷中)，将反应搅拌16小时。然后加入饱和NH<sub>4</sub>Cl，用EtOAc稀释反应，用水和盐水洗涤，用MgSO<sub>4</sub>干燥，浓缩，通过硅胶柱色谱法(0–50% EtOAc/庚烷)纯化，得到6-苯基-1,2-噻唑烷1,1-二氧化物(1.3g, 80%产率)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.40–7.35 (m, 5H), 6.98 (m, 1H), 4.12 (dd, 1H), 3.26–3.20 (m, 2H), 2.40–2.30 (m, 1H), 2.16–2.12 (m, 1H), 1.77–1.65 (m, 2H). LCMS (ESI), m/z, 234[M+Na]<sup>+</sup>. (参考文献:D.Askin等人Org.Lett.2003,4175.)

[1410] 使用上面的操作制备的另外的化合物如表2所示。

[1411] 表2

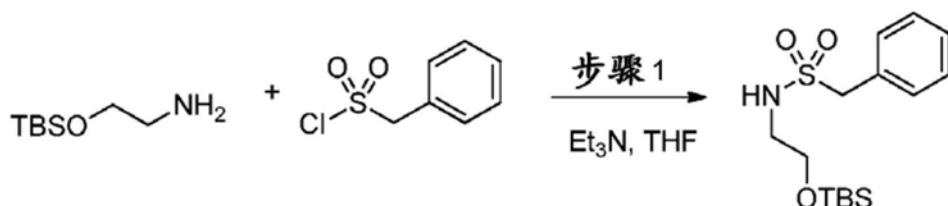
[1412]

	结构	名称	LCMS (ESI), m/z, [M+H] <sup>+</sup>
12		6-(4-氟苯基)-1,2-噻唑烷1,1-二氧化物	230
13		5-苯基异噻唑烷1,1-二氧化物	198
14		5-(4-氟苯基)异噻唑烷1,1-二氧化物	216

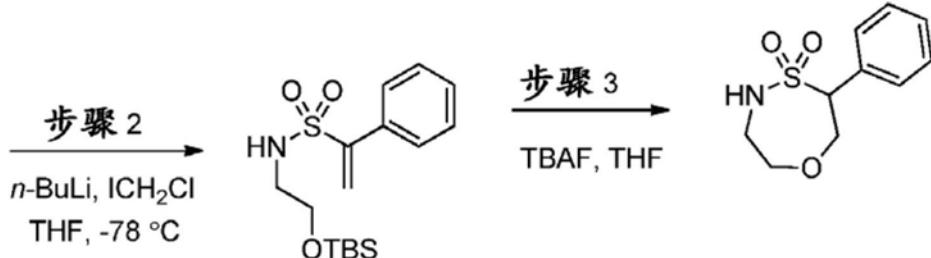
[1413]

15		(3R)-3-甲基-6-苯基-1,2-噻嗪烷 1,1-二氧化物	226
16		(3S)-3-甲基-6-苯基-1,2-噻嗪烷 1,1-二氧化物	226
17		3,3-二甲基-6-苯基-1,2-噻嗪烷 1,1-二氧化物	240
18		7-苯基-1,2-硫杂氮杂环庚烷 1,1- 二氧化物	226

[1414] 制备例19:3-苯基-1,4,5-氧杂硫杂氮杂环庚烷4,4-二氧化物



[1415]



[1416] 步骤1:N-((2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)乙基)-1-苯基甲磺酰胺

[1417] 向在0℃下的2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)乙胺(11.7g, 66.6mmol)和三乙胺(11.2mL, 79.9mmol)的四氢呋喃(222mL)的溶液中缓慢分批加入苯基甲磺酰氯(12.7g, 66.6mmol), 将反应在室温搅拌16小时。然后加入MTBE, 通过过滤除去 $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$ 盐。然后浓缩滤液, 通过硅胶柱色谱法(0-30%丙酮的庚烷溶液, 216nM)纯化, 得到N-((2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)乙基)-1-苯基甲磺酰胺(17.8g, 81%产率)。LCMS (ESI),  $m/z$ , 330. [M+H]<sup>+</sup>.

[1418] 步骤2:N-((2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)乙基)-1-苯基乙烯磺酰胺

[1419] 向在-78℃下的N-[2-[(叔丁基(二甲基)硅烷基)氧基乙基]-1-苯基-甲磺酰胺(33g, 100.2mmol)在四氢呋喃(334mL)中的溶液中通过套管缓慢加入n-BuLi(2.5M的己烷溶液)(100mL, 250mmol), 将反应在-78℃搅拌2小时。然后缓慢加入氯碘甲烷(8.3mL, 110mmol), 将反应在-78℃搅拌1小时, 然后将其温至室温, 老化16小时。然后用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 猝

灭反应,用二氯甲烷萃取,用MgSO<sub>4</sub>干燥,浓缩,通过硅胶柱色谱法(0~60%EtOAc的庚烷溶液)纯化,得到N-[2-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基乙基]-1-苯基-乙烯磺酰胺(24g,70%产率)。LCMS (ESI), m/z, 342. [M+H]<sup>+</sup>。

[1420] 步骤3:3-苯基-1,4,5-氧杂硫杂氮杂环庚烷4,4-二氧化物

[1421] 向在0℃下的N-(2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)乙基)-1-苯基乙磺酰胺(717mg,2.1mmol)在四氢呋喃(7mL)中的溶液中滴加氟化四丁基铵(1.0M的THF溶液)(2.2mL,2.2mmol),将反应在室温搅拌16小时。然后加入饱和NH<sub>4</sub>Cl,用二氯甲烷萃取(×2)产物,用MgSO<sub>4</sub>干燥,浓缩,通过硅胶柱色谱法(0~100%EtOAc的庚烷溶液)纯化,得到3-苯基-1,4,5-氧杂硫杂氮杂环庚烷4,4-二氧化物(401mg,84%收率)。(24g,70%收率)。LCMS (ESI), m/z, 228. [M+H]<sup>+</sup>。(参考文献:P.Hansen等人Org.Lett.2008,2951)。

[1422] 使用上面的操作制备的另外的化合物如表3所示。

[1423] 表3

[1424]

	结构	名称	LCMS (ESI), m/z, [M+H] <sup>+</sup>
20		(6R)-6-甲基-3-苯基-1,4,5-氧杂硫杂氮杂环庚烷4,4-二氧化物	242
21		(6S)-6-甲基-3-苯基-1,4,5-氧杂硫杂氮杂环庚烷4,4-二氧化物	242

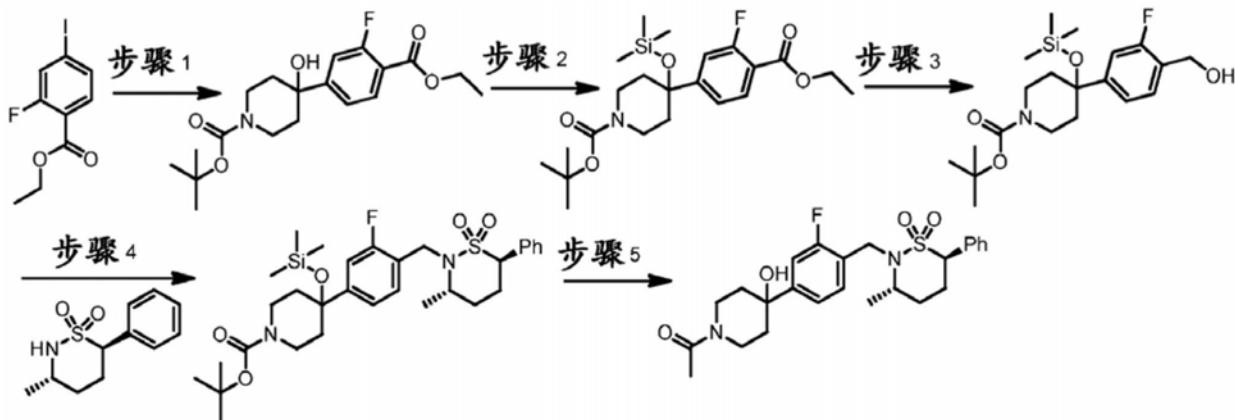
[1425]

22		(7S)-7-甲基-3-苯基-1,4,5-氧杂硫杂氮杂环庚烷4,4-二氧化物	242
23		(7R)-7-甲基-3-苯基-1,4,5-氧杂硫杂氮杂环庚烷4,4-二氧化物	242

[1426] 实施例1:1-[4-(3-氟-4-{[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基}苯基)-4-羟基哌啶-1-基]乙酮

[1427] 步骤1:4-(4-乙氧基羰基-3-氟-苯基)-4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1428]



[1429] 将2-氟-4-碘苯甲酸乙酯(2.0g, 6.8mmol)溶于无水THF(20mL), 置于N<sub>2</sub>气下, 冷却至-30℃(异丙醇/干冰)。加入氯化异丙基镁(2M的THF溶液, 4.1mL, 8.2mmol, 1.2eq), 将反应在-30℃搅拌3h。将4-氧代-哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.3g, 6.8mmol)溶于无水THF(5mL), 加入到反应混合物中, 将其在-30℃搅拌30分钟, 在室温搅拌15分钟。然后将内容物倾入1:1EtOAc和水的混合物中。用EtOAc萃取水层, 合并有机层, 用盐水洗涤, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 真空浓缩。通过硅胶色谱法(2-40% EtOAc的环己烷溶液)纯化, 得到标题化合物, 为油状物(0.782g, 32%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CHCl<sub>3</sub>-d): δ 7.92(1H, t, J=7.77Hz), 7.30(1H, m), 7.26(1H, m), 4.39(2H, q, J=7.13Hz), 4.08(2H, m), 3.21(2H, m), 1.98(2H, m), 1.66-1.70(2H, m), 1.43(9H, s), 1.42(3H, t, J=7.14Hz).

[1430] 步骤2: 4-(4-乙氧基羰基-3-氟-苯基)-4-三甲基硅烷基氧基-哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1431] 将来自步骤1的产物(0.782g, 2.14mmol)溶于DMA(4mL), 加入咪唑(0.37g, 5.4mmol, 2.5eq), 然后加入TMSCl(0.52mL, 4.3mmol, 2eq)。将反应在室温搅拌16h。将反应混合物倾入水中, 用EtOAc萃取水层。合并有机层, 用水、盐水洗涤, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 真空浓缩。通过硅胶色谱法(2-20% EtOAc的环己烷溶液)纯化, 得到标题化合物, 为无色油状物(0.66g, 70%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CHCl<sub>3</sub>-d): δ 7.92(1H, t, J=7.90Hz), 7.26(2H, m), 4.40(2H, q, J=7.13Hz), 3.99(2H, br m), 3.20(2H, br m), 1.78-1.91(4H, m), 1.47(9H, s), 1.40(3H, t, J=7.13Hz), -0.06(9H, s).

[1432] 步骤3: 4-(3-氟-4-羟基甲基-苯基)-4-三甲基硅烷基氧基-哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1433] 将来自步骤2的产物(1.05g, 2.4mmol)溶于DCM(10mL), 在氮气气氛下冷却至0℃。加入氢化二异丁基铝(1M的DCM溶液, 6mL), 将反应在0℃搅拌1h。用MeOH(1mL)猝灭反应, 倾入饱和酒石酸钾钠溶液(罗谢尔盐)中。将产物萃取入EtOAc, 用冰冷的0.5M HCl、盐水洗涤有机层, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 真空浓缩。通过硅胶色谱法(5-40% EtOAc的环己烷溶液)纯化, 得到标题化合物, 为无色油状物(0.529g, 58%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CHCl<sub>3</sub>-d): δ 7.40(1H, t, J=7.85Hz), 7.24(1H, m), 7.11(1H, m), 4.76(2H, br s), 3.97(2H, m), 3.21(2H, t, J=12.33Hz), 1.78-1.92(4H, m), 1.83(9H, s), -0.09(9H, s).

[1434] 步骤4: 4-[3-氟-4-((3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1λ\*6\*-[1,2]噻嗪烷-2-基甲基)-苯基]-4-三甲基硅烷基氧基-哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1435] 将来自步骤3的产物(0.529g, 1.4mmol)溶于无水THF(10mL), 加入(3S,6R)-3-甲基-6-苯基-[1,2]噻嗪-1,1-二氧化物(0.306g, 1.4mmol), 然后加入N,N,N',N'-四甲基偶氮

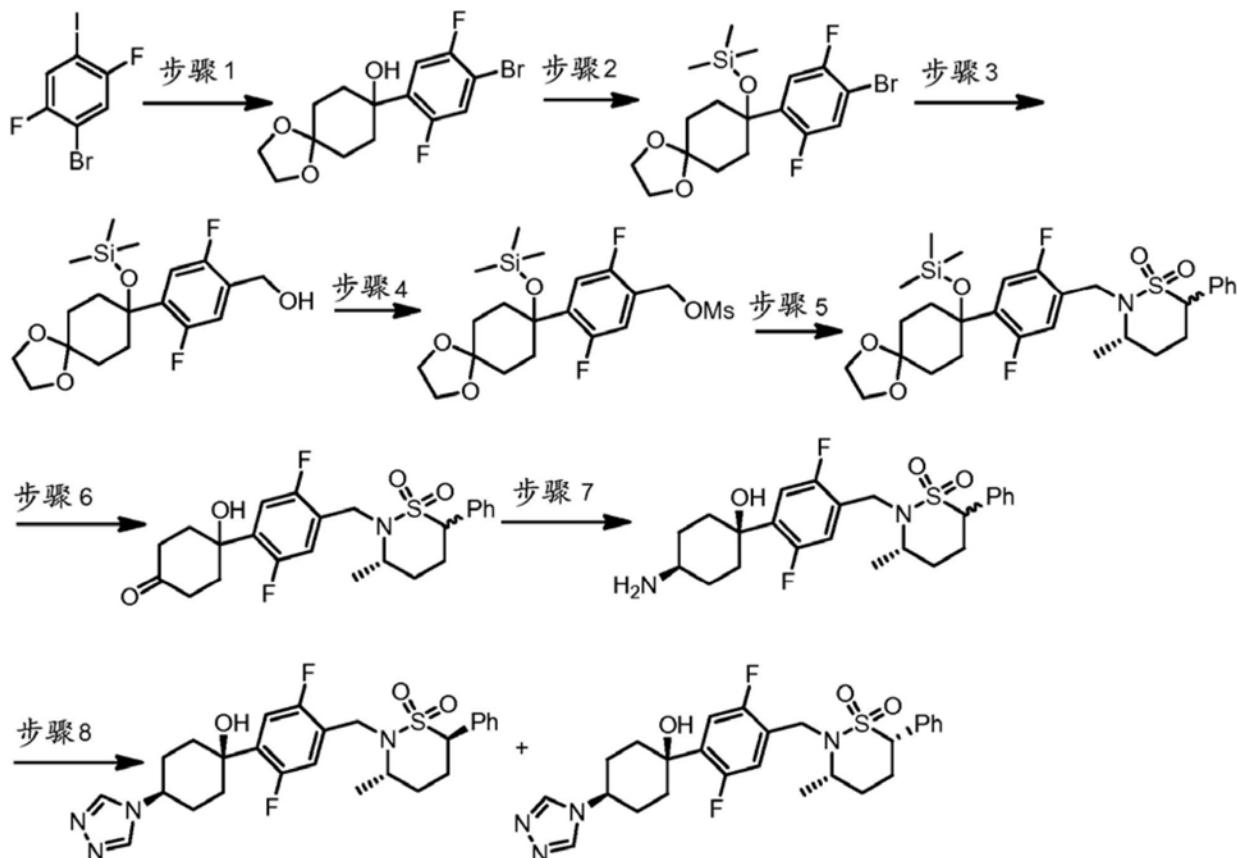
二甲酰胺(0.361g, 2.1mmol (1.5eq) 和正丁基膦(0.7mL, 2.8mmol, 2eq)。将反应在氮气下搅拌16h。然后将内容物倾入EtOAc和水的混合物中。用EtOAc萃取水层, 合并有机层, 用盐水洗涤, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 真空浓缩。通过硅胶色谱法(2-40% EtOAc的环己烷溶液)纯化, 得到标题化合物, 为油状物(0.352g, 42%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) : δ 7.65 (1H, t, J=8.09Hz), 7.31-7.50 (5H, m), 7.21 (1H, dd, J=7.89, 1.60Hz), 7.06 (1H, dd, J=11.98, 1.79Hz), 4.49 (2H, dd, J=39, 17Hz), 4.23 (1H, m), 3.98 (2H, dd, J=12.84, 3.79Hz), 3.20 (2H, br s), 2.57-2.66 (1H, m), 2.22 (1H, dd, J=14.12, 3.70Hz), 1.79-1.87 (7H, m), 1.46 (9H, s), 1.11 (3H, d, J=6.92Hz), -0.12 (9H, s). LCMS RT 5.30min, m/z 627 [M+23]<sup>+</sup>.

[1436] 步骤5:1-[4-(3-氟-4-{[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基}苯基)-4-羟基哌啶-1-基]乙酮

[1437] 将来自步骤4的产物(0.225g, 0.37mmol)混悬于MeOH(10mL)中, 加入HCl(4N的二噁烷溶液, 4mL), 将反应在室温搅拌2h。真空蒸发溶剂, 将残余物溶于DCM(5mL), 在氮气下冷却至0℃, 加入三乙胺(0.08mL, 0.55mmol), 然后加入乙酰氯(0.03mL, 0.48mmol)。将反应在0℃搅拌0.5h, 然后用DCM(30mL)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M, 10mL)稀释。将内容物搅拌10分钟, 倾入相分离柱中。用DCM洗涤有机层, 真空浓缩合并的有机层。通过硅胶色谱法(0-6% MeOH的DCM溶液)纯化, 得到标题化合物, 为白色固体(0.114g, 65%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.23-7.48 (8H, m), 5.22 (1H, s), 4.54 (2H, m), 4.34 (2H, m), 4.13 (1H, dd, J=11.96, 6.88Hz), 3.69 (1H, d, J=13.22Hz), 3.41 (1H, t, J=12.83Hz), 2.89 (1H, t, J=12.46Hz), 2.43 (2H, dd, J=14.64, 13.17Hz), 2.10 (2H, dd, J=13.93, 3.80Hz), 2.02 (3H, s), 1.52-1.95 (4H, m), 1.09 (3H, d, J=6.90Hz). LCMS 4.16min, m/z 475 [M+1]<sup>+</sup>.

[1438] 实施例2:顺式-1-(2,5-二氟-4-{[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基}苯基)-4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)环己醇(5a)

[1439]



[1440] 步骤1: 8-(4-溴-2,5-二氟-苯基)-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸烷-8-醇

[1441] 将4-溴-2,5-二氟碘苯(0.77g, 2.4mmol)溶于无水THF(6mL), 冷却至-40℃(异丙醇/干冰)。加入氯化异丙基镁(2M的THF溶液, 1.4mL, 2.87mmol), 将反应在-40℃搅拌1h。然后将反应混合物冷却至-60℃, 然后加入溶于THF(2mL)的环己烷二酮一缩酮(cyclohexananedione monoketal)(0.374g, 2.4mmol)。将反应在-60℃搅拌0.5h, 在室温再搅拌0.5h。将反应混合物倾入1:1NH<sub>4</sub>Cl(饱和)和EtOAc中。用EtOAc萃取水层, 合并有机层, 用盐水洗涤, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 真空浓缩。通过硅胶色谱法(7-60% EtOAc的环己烷溶液)纯化, 得到标题化合物, 为白色固体(0.84g, 44%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CHCl<sub>3</sub>-d): δ 7.36(1H, dd, J=9.68, 6.87Hz), 7.25(1H, s), 3.98(4H, s), 2.34(2H, td, J=13.60, 3.97Hz), 2.04-2.07(2H, m), 1.94(2H, d, J=3.22Hz), 1.80(2H, d, J=13.71Hz)。

[1442] 步骤2: [8-(4-溴-2,5-二氟-苯基)-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸烷-8-基氧基]-三甲基-硅烷

[1443] 将来自步骤1的产物(0.32g, 0.91mmol)溶于DCM(20mL), 在氮气下冷却至0℃。加入卢剔啶(0.25mL, 2.2eq), 然后加入三氟甲磺酸三甲基硅烷基酯(0.37mL, 2.2eq)。将反应在0℃搅拌1h, 温热至室温, 加入EtOAc:水(2:1)。用EtOAc萃取水层, 合并有机层, 用盐水洗涤, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 真空浓缩。通过硅胶色谱法(2-20% EtOAc的环己烷溶液)纯化, 得到标题化合物, 为无色油状物, 其经静置结晶(0.26g, 68%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CHCl<sub>3</sub>-d): δ 7.12-7.26(2H, m), 3.96(4H, m), 2.15(1H, m), 2.04-2.08(5H, m), 1.65(2H, d, J=8.94Hz), -0.03(9H, s)。

[1444] 步骤3: [2,5-二氟-4-(8-三甲基硅烷基氧基-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸烷-8-基)-苯

基]-甲醇

[1445] 将来自步骤2的产物(0.256g, 0.6mmol)溶于THF(10mL), 在氮气下冷却至-78℃。加入nBuLi(2.5M溶液, 1.7mL, 14.3mmol), 将反应在-78℃搅拌0.5h。加入DMF(0.14mL, 1.7mmol), 将反应再搅拌0.5h, 然后温热至室温。将内容物倾入饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液中, 用EtOAc萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 真空浓缩。将得到的油状物溶于MeOH(20mL), 冷却至0℃。加入硼氢化钠(0.040g, 1.1mmol), 将反应搅拌20分钟。用水(50mL)猝灭反应, 用EtOAc萃取水层。合并有机层, 用盐水洗涤, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 真空浓缩。通过硅胶色谱法(5-60% EtOAc的环己烷溶液)纯化, 得到标题化合物, 为无色油状物(0.165g, 55%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CHCl<sub>3</sub>-d): δ 7.04-7.15(2H, m), 4.73(2H, br s), 3.97(4H, dd, J=6.29, 3.82Hz), 2.10-2.14(6H, m), 1.65(2H, m), -0.04(9H, s).

[1446] 步骤4: 甲磺酸2,5-二氟-4-(8-三甲基硅烷基氧基-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸烷-8-基)-苄基酯

[1447] 将来自步骤3的产物(0.107g, 0.29mmol)溶于DCM, 冷却至0℃, 加入三乙胺(0.06mL, 0.43mmol), 然后加入甲磺酰氯(0.03mL, 0.377mmol)。将反应在0℃搅拌0.5h, 倾入EtOAc和水中。用EtOAc萃取水层, 然后合并有机层, 用盐水洗涤, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 真空浓缩。通过硅胶色谱法(5-60% EtOAc的环己烷溶液)纯化, 得到标题化合物, 为油状物(0.097g, 74%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CHCl<sub>3</sub>-d): δ 7.07-7.19(2H, m), 5.24(2H, br s), 3.97(4H, dd, J=6.69, 3.93Hz), 3.03(3H, s), 2.00-2.19(6H, m), 1.66(2H, d, J=8.03Hz), -0.04(9H, s).

[1448] 步骤5: (3S,6R)-2-[2,5-二氟-4-(8-三甲基硅烷基氧基-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸烷-8-基)-苄基]-3-甲基-6-苯基-[1,2]噻嗪烷1,1-二氧化物

[1449] 将来自步骤4的产物(0.9g, 2mmol)溶于DMA(15mL), 在氮气下冷却至0℃。加入(3S, 6R)-3-甲基-6-苯基-[1,2]噻嗪-1,1-二氧化物(0.585g, 2.6mmol, 1.3eq), 然后加入氢化钠(60%的油分散液, 0.122g, 3.0mmol, 1.5eq)。将反应在0℃搅拌15分钟, 然后除去冰浴, 再搅拌10分钟。将反应倾入250mL冰/水中, 用EtOAc萃取产物。用水、盐水洗涤合并的有机层, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 真空浓缩。使残余物从EtOAc和环己烷中重结晶, 得到白色固体, 其含有标题化合物(约70:30的碘内酰胺异构体混合物)和(3S,6R)-3-甲基-6-苯基-[1,2]噻嗪-1,1-二氧化物的混合物(0.600g)。LCMS标题化合物RT 5.03min, m/z 602[M+23]<sup>+</sup>; (3S)-2-[(4-溴-2-氟-苯基)甲基]-3-甲基-6-苯基-噻嗪烷1,1-二氧化物RT 3.24min, m/z 224[M-1]。浓缩滤液, 再重结晶1次, 又得到0.210g该混合物。

[1450] 步骤6: 4-[2,5-二氟-4-((3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-1λ\*6\*-1,2]噻嗪烷-2-基甲基)-苯基]-4-羟基-环己酮

[1451] 将来自步骤5的产物(0.6g)溶于丙酮(12mL)和1M HCl(12mL), 加热至50℃达3h。冷却反应混合物, 蒸发丙酮。用EtOAc萃取水层, 用饱和NaHCO<sub>3</sub>、盐水洗涤合并的有机层, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 真空蒸发。通过硅胶色谱法(12-100% EtOAc的环己烷溶液)纯化, 得到标题化合物(约70:30的碘内酰胺异构体混合物), 为固体(0.249g, 52%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CHCl<sub>3</sub>-d): δ 7.42-7.44(5H, m), 7.26(2H, s), 4.45-4.47(2H, m), 4.26-4.29(1H, m), 4.00(1H, dd, J=12.87, 3.55Hz), 2.86-2.89(2H, m), 2.62-2.67(1H, m), 2.28-2.34(8H, m), 1.76-1.79(2H, m), 1.16(2H, d, J=6.90Hz)。LCMS RT 3.92min, m/z 486[M+23]<sup>+</sup>, 400[M-17]<sup>+</sup>.

[1452] 步骤7:顺式-4-氨基-1-[2,5-二氟-4-((3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1λ\*  
6\*-[1,2]噻嗪烷-2-基甲基)-苯基]-环己醇

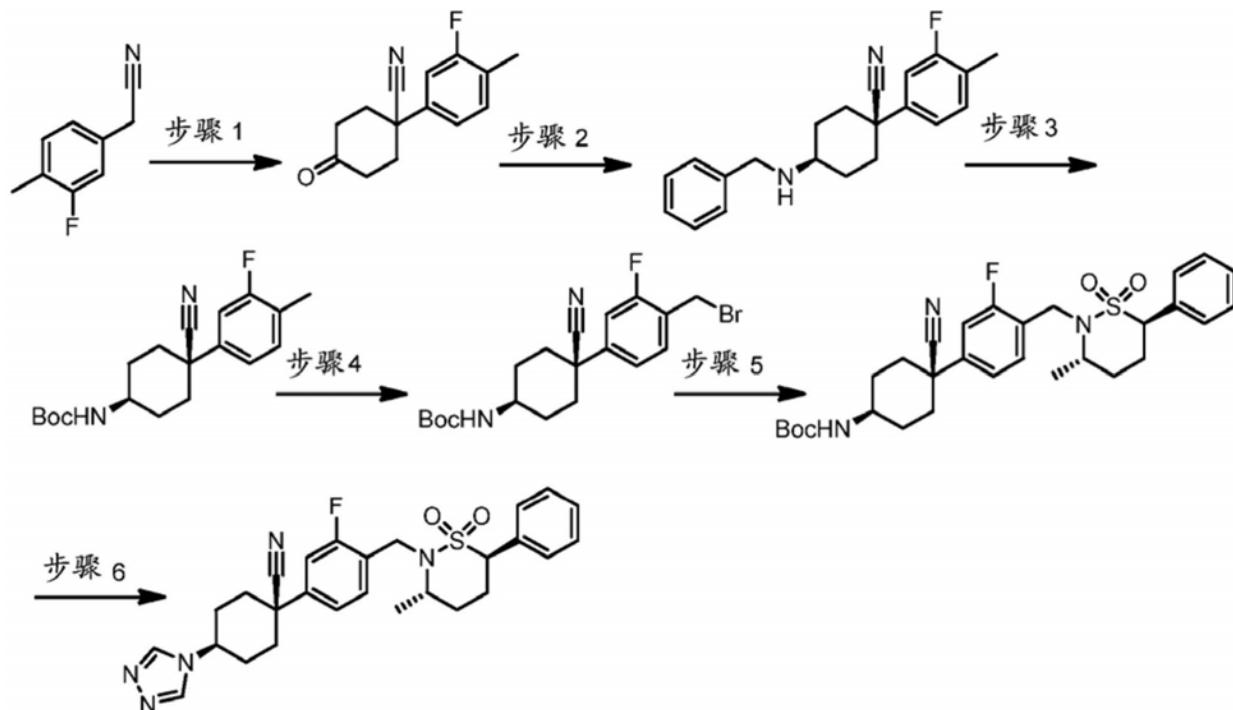
[1453] 将来自步骤6的产物(0.200g,0.43mmol)混悬于MeOH(4mL)和DCM(2mL),加入氨的MeOH溶液(2M,0.9mL,1.72mmol,4eq),然后加入异丙醇钛(0.24mL,0.86mmol,2eq)。将反应在室温搅拌16h。然后将反应冷却至-10℃,加入硼氢化钠(0.033g,0.86mmol,2eq),将反应搅拌0.5h。加入水(10mL)和氢氧化铵(10mL),将产物萃取入EtOAc中。用水、盐水洗涤合并的有机层,用MgSO<sub>4</sub>干燥,真空蒸发。用SCX(阳离子交换)纯化残余物,得到标题化合物(约70:30磺内酰胺异构体混合物),为油状物(0.154g,53%)。LCMS RT 2.86min,m/z 488[M+23]<sup>+</sup>,447[M-17]<sup>+</sup>。

[1454] 步骤8:顺式-1-(2,5-二氟-4-{[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪  
烷-2-基]甲基}苯基)-4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)环己醇和顺式-1-(2,5-二氟-4-{[(3S,  
6S)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基}苯基)-4-(4H-1,2,4-三唑-4-  
基)环己醇

[1455] 将来自步骤6的产物(0.154g,0.33mmol)溶于甲苯,加入N,N'-双(二甲基氨基亚甲基)肼(0.236g,1.66mmol,5eq)以及对甲苯磺酸一水合物(20mg)。然后将内容物在氮气下加热至100℃达16h。冷却反应混合物,真空蒸发溶剂。用10% MeOH/EtOAc稀释残余物,用5% AcOH溶液洗涤。然后用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液、盐水洗涤有机层,然后用MgSO<sub>4</sub>干燥,蒸发。通过硅胶色谱法(0-10% MeOH/DCM)纯化,得到标题化合物(约70:30异构体混合物),为白色固体(0.070g,42%)。通过使用手性SFC纯化获得了各异构体。顺式-1-(2,5-二氟-4-{[(3S,6R)-  
3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基}苯基)-4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)环  
己醇:<sup>1</sup>H NMR(400MHz, **DMSO-d<sub>6</sub>** □□):8.63(2H,s),7.33-7.49(6H,m),7.20(1H,dd,J=11.92,6.06Hz),5.43(1H,s),4.56(1H,m),4.43(2H,dd,J=15Hz),4.30(1H,br s),4.12(1H,m),3.65(1H,t,J=6.60Hz),2.44(1H,m),2.10-2.18(4H,m),1.92(2H,s),1.74-1.83(2H,m),1.66(1H,m),1.13(3H,d,J=7.11Hz).LCMS RT 4.14min,m/z 517[M+1]<sup>+</sup>。顺式-1-(2,5-二氟-4-{[(3S,6S)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基}苯基)-4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)环己醇:<sup>1</sup>H NMR(400MHz, **DMSO-d<sub>6</sub>** □□):8.63(2H,s),7.42-7.44(6H,m),7.22(1H,dd,J=11.92,6.06Hz),5.46(1H,s),4.50-4.52(3H,m),4.32(1H,br s),3.65(1H,t,J=6.60Hz),2.74(1H,d,J=13.34Hz),2.0-2.23(5H,t,J=9.11Hz),1.93(2H,s),1.77(2H,d,J=8.89Hz),1.65(1H,d,J=14.03Hz),1.41(3H,d,J=7.11Hz).LCMS RT 4.10min,m/z 517[M+1]<sup>+</sup>.

[1456] 实施例3:顺式-1-(3-氟-4-{[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪  
烷-2-基]甲基}苯基)-4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)环己烷甲腈

[1457]



[1458] 步骤1:1-(3-氟-4-甲基-苯基)-4-氧代-环己烷甲腈

[1459] 向搅拌着的(3-氟-4-甲基-苯基)-乙腈(1.28g, 8.58mmol)和丙烯酸甲酯(1.54mL, 17.10mmol)在无水THF(30mL)中的溶液中加入叔丁醇钾(1.68g, 14.97mmol)。20min后加入水(150mL), 将得到的混合物在回流下加热2h。将混合物冷却至室温, 用水稀释, 然后用EtOAc(3×150mL)萃取。合并萃取物, 用水、然后用盐水洗涤, 最后干燥, 真空蒸发, 得到浅棕色油状物。使该物质从环己烷中重结晶, 得到标题化合物(0.55g, 28%), 为浅黄色固体。蒸发母液, 又得到一批(1.58g), 为黄棕色结晶。LCMS: RT 3.75min, 无分子离子。

[1460] 步骤2:4-苄基氨基-1-(3-氟-4-甲基-苯基)-环己烷甲腈

[1461] 向搅拌着的来自步骤1的产物(1.58g, 6.83mmol)在无水DCM(80mL)中的溶液中加入苄基胺(0.85mL, 7.78mmol), 然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(2.25g, 10.60mmol)、乙酸(0.61mL, 10.60mmol)和4Å分子筛(2g)。将该混合物在室温静置2h, 然后用DCM稀释, 用饱和水溶液NaHCO<sub>3</sub>(×2)洗涤得到的混合物。分离出有机相, 蒸发至干, 得到粗产物, 为棕色油状物。通过硅胶色谱法(60–100% EtOAC/环己烷)纯化, 得到标题化合物, 为浅黄色油状物, 其经静置结晶(0.84g)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CHCl<sub>3</sub>-d): δ7.34(4H, d, J=4.19Hz), 7.11–7.35(4H, m), 3.87(2H, s), 2.60(1H, s), 2.21(8H, d, J=27.76Hz), 1.69–1.79(4H, m)。LCMS: RT 2.64min, m/z 323=[M+1]<sup>+</sup>。

[1462] 步骤3:[4-氰基-4-(3-氟-4-甲基-苯基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯

[1463] 将来自步骤2的产物(3.81g, 11.81mmol)、甲酸铵(2.17g, 34.43mmol)、氢氧化钯(20%在碳上, 0.82g)和IMS(165mL)在搅拌下在氮气下回流加热20min。将反应冷却至室温, 然后通过Celite垫过滤。通过蒸发浓缩滤液, 然后用SCX柱纯化, 得到浅黄色固体(2.79g, 99%)。将该固体溶于DCM(100mL), 加入三乙胺(3.86mL, 27.72mmol), 然后加入焦碳酸二叔丁酯(4.54g, 20.79mmol), 将得到的溶液在室温静置20h。用DCM稀释反应, 用饱和NaHCO<sub>3</sub>、然

后用水洗涤。分离有机相，蒸发至干，得到无色油状物，其经静置结晶。将该物质与环己烷一起研磨，然后通过过滤采集固体，用环己烷洗涤，在40℃真空干燥，得到标题化合物(2.57g, 56%)，为白色固体。蒸发母液，得到(3.0g)类白色结晶性固体。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) : δ 7.14–7.16 (1H, m), 2.12–2.23 (2H, m), 4.51 (1H, br s), 2.26 (3H, s), 1.84–1.87 (4H, m), 1.67–1.71 (4H, m), 1.46 (9H, s). LCMS: RT 4.42min, m/z 333 [M+1]<sup>+</sup>.

[1464] 步骤4: [4-(4-溴甲基-3-氟-苯基)-4-氰基-环己基]-氨基甲酸叔丁酯

[1465] 将来自步骤3的产物(4.48g, 13.48mmol)、N-溴琥珀酰亚胺(2.64g, 14.82mmol)和过氧苯甲酰(0.32g, 1.35mmol)在氯仿(250mL)中在回流下加热40min。加入另外的N-溴琥珀酰亚胺(1.20g, 6.75mmol)和过氧苯甲酰(0.090g, 0.37mmol)，将混合物再加热至回流达另外40min。将反应混合物冷却至室温，将得到的部分溶液蒸发至干。将残余物溶于EtOAc，用饱和NaHCO<sub>3</sub>洗涤得到的溶液，然后用MgSO<sub>4</sub>干燥，蒸发，得到浅黄色油状物(7.22g)。通过硅胶色谱法(5–30% EtOAC/环己烷)纯化，得到标题化合物，为白色结晶性固体(1.34g, 24%)。再纯化混合的级分，得到第二批标题化合物(0.90g, 16%)，为白色结晶性固体。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) : δ 7.43 (1H, t, J=7.93Hz), 7.19–7.21 (2H, m), 4.49 (2H, s), 3.53 (1H, br s), 2.19 (4H, d, J=12.15Hz), 1.83–1.88 (2H, m), 1.66–1.71 (2H, m), 1.44 (9H, s).

[1466] 步骤5: {4-氰基-4-[3-氟-4-((3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-1λ\*6\*-[1,2]噻嗪烷-2-基甲基)-苯基]-环己基}-氨基甲酸叔丁酯

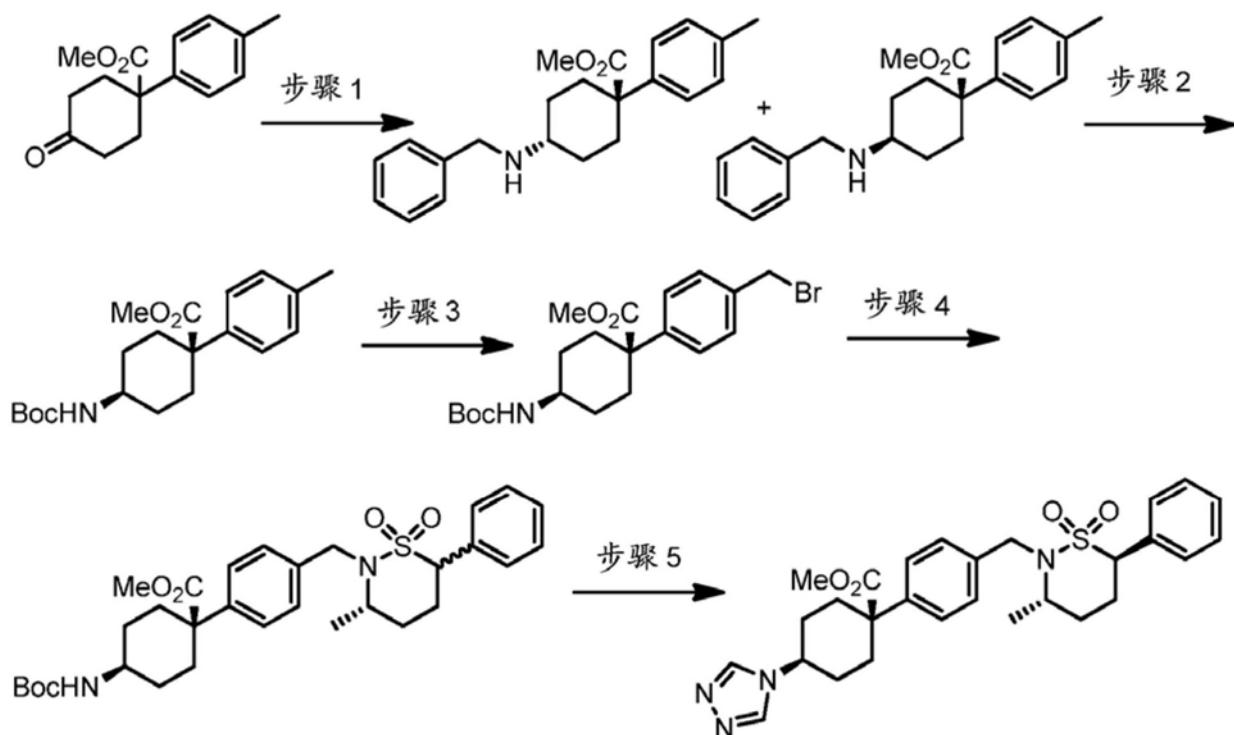
[1467] 向搅拌着的来自步骤4的产物(1.58g, 3.84mmol)和(3S,6R)-3-甲基-6-苯基-[1,2]噻嗪-1,1-二氧化物(0.86g, 3.84mmol)在DMA(12mL)中的溶液中加入碳酸铯(1.87g, 5.76mmol)。将得到的混合物在室温搅拌20h，然后使在EtOAc与水之间分配。分离水相，再用EtOAc萃取。合并有机相，用水和盐水洗涤，用MgSO<sub>4</sub>干燥，蒸发，得到棕色油状物(3.78g)。通过硅胶色谱法(5–40% EtOAC/环己烷)纯化，得到标题化合物，为白色结晶性固体(0.50g, 23%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) : δ 7.73 (1H, d, J=8.11Hz), 7.41–7.43 (5H, m), 7.26 (1H, s), 7.13 (1H, dd, J=11.43, 1.95Hz), 4.47–4.50 (2H, m), 4.25–4.29 (1H, m), 4.00 (1H, dd, J=12.86, 3.57Hz), 3.53 (1H, br s), 2.61–2.68 (4H, m), 2.05–2.29 (4H, m), 1.6–1.94 (5H, m), 1.44 (9H, d, J=8.65Hz), 1.14 (3H, d, J=6.90Hz). LCMS: RT 4.59min, m/z 578 [M+Na]<sup>+</sup>.

[1468] 步骤6:顺式-1-(3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基)-4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)环己烷甲腈

[1469] 将来自步骤5的产物(0.50g, 0.90mmol)在HCl(4N二恶烷, 10mL)中的溶液在室温搅拌2h。蒸发反应混合物至干，使残余物在DCM与饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液之间分配。分离水相，再用DCM萃取。合并有机相，使其通过疏水性釉料(相分离器)，然后蒸发，得到浅黄色固体(0.38g)。将该物质与N,N'-双(二甲基氨基亚甲基)肼(0.59g, 4.15mmol)、对甲苯磺酸一水合物(0.017g, 0.089mmol)和干燥甲苯(6mL)合并，将混合物在回流下加热20h。将反应混合物冷却至室温，然后在EtOAc与5%乙酸水溶液之间分配。分离有机相，用5%乙酸水溶液洗涤，用MgSO<sub>4</sub>干燥，蒸发至干，得到黄棕色结晶性固体。通过硅胶色谱法(5–20% EtOAC/环己烷)纯化，得到标题化合物，为白色固体(0.15g, 36%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) : δ 8.27 (2H, s), 7.76 (1H, t, J=8.07Hz), 7.15–7.48 (7H, s), 4.49–4.51 (2H, m), 4.28 (1H, m), 4.18 (1H, m), 4.00 (1H, m), 2.68 (3H, m), 2.30–2.36 (5H, m), 2.01 (2H, d, J=16.80Hz), 1.77–1.79 (2H, m), 1.15 (3H, d, J=6.91Hz). LCMS: RT 3.69min, m/z 508 = [M+H]<sup>+</sup>.

[1470] 实施例4:顺式-1-(4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基)苯基)-4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)环己烷甲酸甲酯

[1471]



[1472] 步骤1:顺式-4-苄基氨基-1-对甲苯基-环己烷甲酸甲酯和反式-4-苄基氨基-1-对甲苯基-环己烷甲酸甲酯

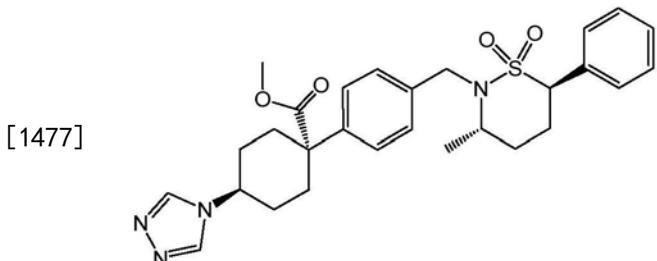
[1473] 向搅拌着的4-氧化-1-对甲苯基-环己烷甲酸甲酯(根据J.Org.Chem., 2007, 7455制备;1.42g, 5.8mmol)、苄基胺(0.720mL, 6.6mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(1.9g, 9.0mmol)和DCM(50mL)的混合物中加入冰醋酸(0.51mL, 9.0mmol)。将反应混合物在室温搅拌20分钟。加入DCM(100mL),用饱和NaHCO<sub>3</sub>(140mL)洗涤有机层,用MgSO<sub>4</sub>干燥,真空蒸发,使用闪式色谱法(EtOAc/环己烷2:1-EtOAc)纯化,得到极性较低的反式异构体,为白色固体(1.5g);和极性较高的顺式异构体,为白色固体(0.40g)。(反式异构体):<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□□□7.26-7.27(m, 6H); 7.16-7.18(m, 3H); 3.64(s, 2H); 3.51(s, 3H); 2.58(t, J=5.1Hz, 1H); 2.27(m, 5H); 1.93(t, J=10.7Hz, 3H); 1.59-1.64(m, 2H); 1.35(br s, 2H). LCMS RT 2.64min, m/z 338[M+1]. (顺式异构体):<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): □□7.29-7.30(m, 4H); 7.19-7.20(m, 3H); 7.12(d, J=8.1Hz, 2H); 3.71(s, 2H); 3.59(s, 3H); 2.49-2.50(m, 4H); 2.39-2.44(m, 3H); 1.91(d, J=13.5Hz, 2H); 1.52(td, J=13.2, 3.2Hz, 2H); 1.15(q, J=12.3Hz, 2H). LCMS RT 2.71min, m/z 338[M+1].

[1474] 步骤2-5:顺式-1-(4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基)苯基)-4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)环己烷甲酸甲酯

[1475] 根据对实施例3中顺式-1-(3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基)苯基)-4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)环己烷甲腈所述的方法,使用来自步骤1的产物制备了顺式-1-(4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基)苯基)-4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)环己烷甲酸甲酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.62

(s, 2H) ; 7.40–7.41 (m, 9H) ; 4.29–4.31 (m, 5H) ; 3.67 (s, 3H) ; 2.64 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 2H) ; 2.44 (dd,  $J=13.2, 3.5\text{Hz}$ , 1H) ; 2.10–2.17 (m, 3H) ; 1.71–1.75 (m, 6H) ; 1.09 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H). LCMS RT 4.30min, 523 [M+1]<sup>+</sup>.

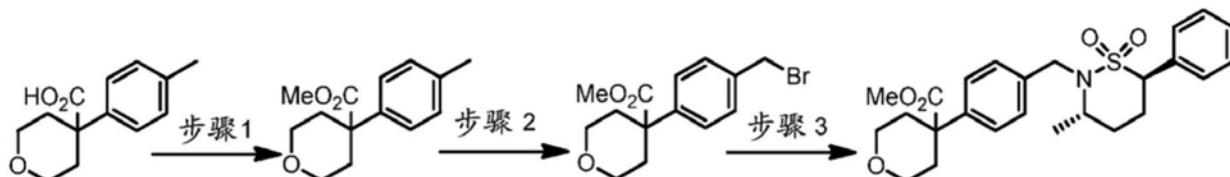
[1476] 实施例5: 反式-1-(4-{[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基}苯基)-4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)环己烷甲酸甲酯



[1478] 根据对实施例13中顺式-1-(3-氟-4-{[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基}苯基)-4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)环己烷甲腈所述的方法, 使用如上所述制备的反式-4-苄基氨基-1-对甲苯基-环己烷甲酸甲酯制备了反式-1-(4-{[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基}苯基)-4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)环己烷甲酸甲酯。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□□□ 8.50 (s, 2H) ; 7.41–7.43 (m, 9H) ; 4.36–4.38 (m, 5H) ; 3.54 (s, 3H) ; 2.43 (m, 3H) ; 2.09 (t,  $J=13.2\text{Hz}$ , 5H) ; 1.66–1.79 (m, 4H) ; 1.09 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H). LCMS RT 4.12min, 523 [M+1]<sup>+</sup>.

[1479] 实施例6:4-(4-{[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基}苯基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸甲酯

[1480]



[1481] 步骤1:4-对甲苯基-四氢-吡喃-4-甲酸甲酯

[1482] 向4-对甲苯基-四氢-吡喃-4-甲酸(0.250g, 1.14mmol)和MeOH(15mL)的混合物中滴加亚硫酰氯(0.5mL)。将得到的混合物回流2h, 蒸发至干, 再与氯仿一起蒸发, 得到标题化合物, 为白色蜡样固体(0.260g)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) : δ 7.25–7.26 (m, 2H) ; 7.15 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H) ; 3.92 (dt,  $J=12.0, 3.7\text{Hz}$ , 2H) ; 3.66 (s, 3H) ; 3.55 (td,  $J=11.5, 2.0\text{Hz}$ , 2H) ; 2.50 (d,  $J=13.6\text{Hz}$ , 2H) ; 2.33 (s, 3H) ; 1.97–1.99 (m, 2H). LCMS:RT 3.80min. 无分子离子。

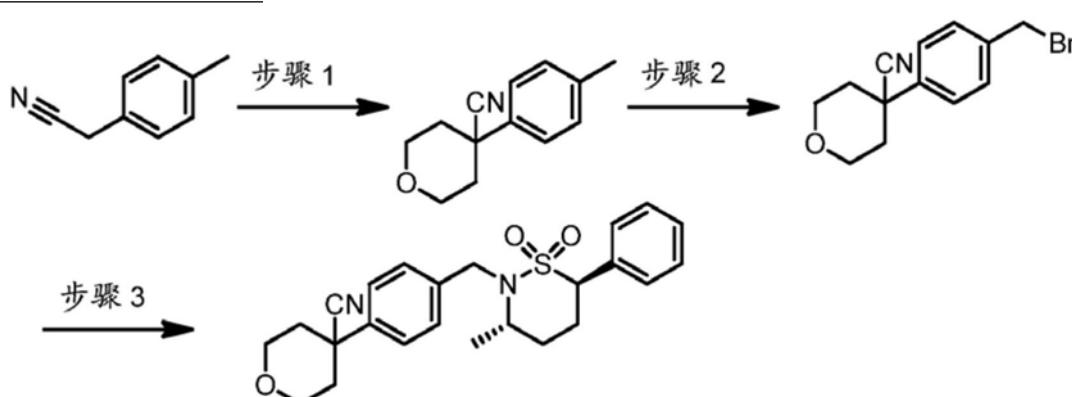
[1483] 步骤2:4-(4-溴甲基-苯基)-四氢-吡喃-4-甲酸甲酯

[1484] 如上文针对[4-(4-溴甲基-3-氟-苯基)-4-氰基-环己基]-氨基甲酸叔丁酯所述的那样制备了4-(4-溴甲基-苯基)-四氢-吡喃-4-甲酸甲酯。使用闪式色谱法(EtOAc/环己烷1:5-1:3)纯化后处理后得到的残余物, 得到标题化合物, 为白色蜡样固体(0.280g)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) : δ 7.36 (d,  $J=3.0\text{Hz}$ , 4H) ; 4.48 (s, 2H) ; 3.93 (dt,  $J=12.0, 3.6\text{Hz}$ , 2H) ; 3.68 (s, 3H) ; 3.55 (td,  $J=11.6, 2.0\text{Hz}$ , 2H) ; 2.48–2.52 (m, 2H) ; 1.97 (ddd,  $J=13.5, 11.2, 4.3\text{Hz}$ , 2H). LCMS:RT 3.87min. 无分子离子。

[1485] 步骤3:4-(4-{[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基}苯基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸甲酯

[1486] 如上文在实施例12步骤5中针对[4-(4-溴甲基-3-氟-苯基)-4-氰基-环己基]-氨基甲酸叔丁酯所述的那样制备了4-(4-{[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基}苯基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸甲酯。使用闪式色谱法(EtOAc/环己烷1:5-1:3)纯化后处理后得到的残余物,得到标题化合物,为白色固体(0.215g)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□□□ 7.43 (dd, J=7.5, 1.8Hz, 2H); 7.33-7.34 (m, 7H); 4.42-4.44 (m, 2H); 4.26-4.28 (m, 1H); 4.06 (dd, J=11.9, 6.8Hz, 1H); 3.78 (dt, J=11.9, 3.7Hz, 2H); 3.58 (s, 3H); 3.38 (t, J=11.3Hz, 2H); 2.33-2.37 (m, 3H); 2.06-2.08 (m, 1H); 1.80-1.84 (m, 3H); 1.62 (dd, J=14.2, 3.1Hz, 1H); 1.03-1.04 (m, 3H). LCMS: RT 4.90min, m/z 458 [M+1].

[1487] 实施例7:4-(4-{[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基}苯基)四氢-2H-吡喃-4-甲腈



[1488]

[1489] 步骤1:4-对甲苯基-四氢-吡喃-4-甲腈

[1490] 将对甲苯基-乙腈(0.66g, 5.0mmol)、氯-2-(2-氯乙氧基)乙烷(0.586mL, 5.0mmol)、溴化十六烷基三丁基𬭸(0.130g, 0.25mmol)和50% NaOH水溶液(8mL)的混合物在剧烈搅拌下在100℃加热。冷却反应混合物,加入水(20mL),将产物萃取入Et<sub>2</sub>O(40mL)中,用MgSO<sub>4</sub>干燥,蒸发至干。使用闪式色谱法(EtOAc/环己烷1:8-1:4)纯化残余物,得到标题化合物,为黄色油状物(0.400g)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) : δ 7.36-7.37 (m, 2H); 7.23 (d, J=7.8Hz, 2H); 4.07-4.10 (m, 2H); 3.90 (td, J=11.8, 2.5Hz, 2H); 2.36 (s, 3H); 2.07-2.09 (m, 4H).

[1491] 步骤2:4-(4-溴甲基-苯基)-四氢-吡喃-4-甲腈

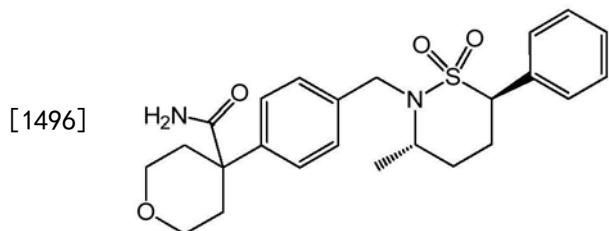
[1492] 如在实施例12步骤4中针对[4-(4-溴甲基-3-氟-苯基)-4-氰基-环己基]-氨基甲酸叔丁酯所述的那样制备了4-(4-溴甲基-苯基)-四氢-吡喃-4-甲腈。使用闪式色谱法(EtOAc/环己烷1:4)纯化后处理后得到的残余物,得到浅黄色油状物(0.270g)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) : δ 7.46 (d, J=1.2Hz, 4H); 4.49 (s, 2H); 4.09 (dd, J=12.3, 4.2Hz, 2H); 3.91 (td, J=11.9, 2.4Hz, 2H); 2.09-2.12 (m, 4H).

[1493] 步骤3:4-(4-{[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基}苯基)四氢-2H-吡喃-4-甲腈

[1494] 将(3S,6R)-3-甲基-6-苯基-[1,2]噻嗪-1,1-二氧化物(0.191 g, 0.85 mmol)、来自步骤2的产物(0.252 g, 0.90 mmol)、碳酸铯(0.417 g, 1.28 mmol)和DMA(3 mL)的混合物

在室温搅拌16 h。加入EtOAc (70 mL), 用水洗涤有机层, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 真空浓缩。使用闪式色谱法(EtOAc/环己烷1:3)纯化残余物, 得到白色固体, 将其过滤出来, 用环己烷洗涤, 得到标题化合物(0.120g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□□ 7.42–7.43 (m, 9 H); 4.52 (d, J=17.1 Hz, 1 H); 4.41 (dd, J=12.7, 3.5 Hz, 1 H); 4.32 (d, J=17.1 Hz, 1 H); 4.08 (dd, J=12.0, 6.9 Hz, 1 H); 3.98 (dd, J=11.9, 3.5 Hz, 2 H); 3.63 (td, J=11.6, 2.8 Hz, 2 H); 2.40 (td, J=13.2, 3.7 Hz, 1 H); 2.03–2.07 (m, 5 H); 1.77–1.81 (m, 1 H); 1.62–1.66 (m, 1 H); 1.06 (d, J=6.9 Hz, 3 H). LCMS: RT 4.79 min, m/z 425 [M+1].

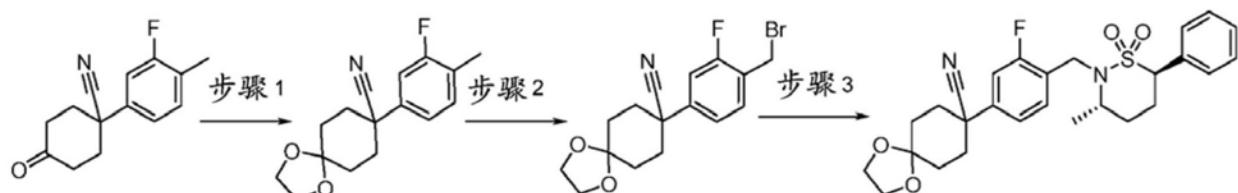
[1495] 实施例8:4-(4-{[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基}苯基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺



[1497] 将4-[4-((3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-1λ\*6\*- [1,2]噻嗪烷-2-基甲基)-苯基]-四氢-吡喃-4-甲腈(0.080 g, 0.19 mmol)、氢化(二甲基三价膦酸-kP) [氢双(二甲基羟亚膦基-kP) (hydrogen bis(dimethylphosphinito-kP)) ]钯(II)(4 mg)、乙醇(10 mL)和水(3滴)的混合物加热至回流达24 h。部分蒸发溶剂, 过滤出得到的沉淀, 干燥, 得到标题化合物, 为白色固体(0.063 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□□ 7.40–7.42 (m, 5 H); 7.32 (s, 4H); 7.14 (s, 1H); 6.94 (s, 1H); 4.48 (d, J=17.0 Hz, 1H); 4.39 (dd, J=12.7, 3.6 Hz, 1H); 4.26 (d, J=17.0 Hz, 1H); 4.06 (dd, J=11.9, 6.9 Hz, 1 H); 3.71 (d, J=11.4 Hz, 2H); 3.44 (t, J=11.0 Hz, 2H); 2.39–2.43 (m, 3H); 2.07 (dd, J=13.9, 3.8 Hz, 1 H); 1.76 (t, J=12.6 Hz, 3H); 1.62 (d, J=14.2 Hz, 1H); 1.06 (d, J=6.9 Hz, 3H). LCMS RT 4.02 min, m/z 443 [M+1].

[1498] 实施例18:8-(3-氟-4-{[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基}苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲腈

[1499]



[1500] 步骤1:8-(3-氟-4-甲基-苯基)-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸烷-8-甲腈

[1501] 使用迪安-斯达克分水器(Dean-Stark trap)将1-(3-氟-4-甲基-苯基)-4-氧化-环己甲腈(1.16g, 5.0mmol)、乙二醇(0.36mL)、p-TsOH(0.016g)和甲苯(10mL)的混合物加热至回流达1.5h。加入EtOAc(10mL), 用饱和NaHCO<sub>3</sub>(30mL)洗涤有机层, 然后用MgSO<sub>4</sub>干燥, 蒸发大部分溶剂。然后加入庚烷, 过滤出得到的固体, 得到标题化合物(1.0g)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) : □□ 7.16–7.18 (m, 3H); 3.98–3.99 (m, 4H); 2.27 (d, J=1.9Hz, 3H); 2.12

(m, 6H) ; 1.83–1.87 (m, 2H) . LCMS RT 4.11min, 276 [M+1] .

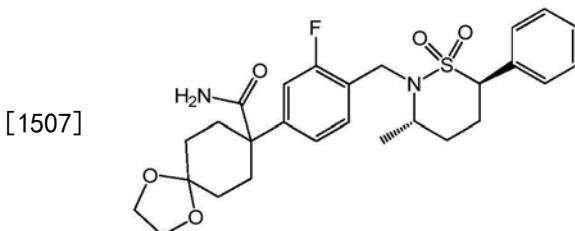
[1502] 步骤2: 8-(4-溴甲基-3-氟-苯基)-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸烷-8-甲腈

[1503] 如实施例12步骤4中所述, 使用来自上面步骤1的产物制备了8-(4-溴甲基-3-氟-苯基)-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸烷-8-甲腈。使用闪式色谱法(EtOAc/环己烷1:5-1:3)纯化后处理后得到的残余物, 得到标题化合物, 为白色固体(0.25g)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) : □ 7.31 (dd, J=8.1, 2.0Hz, 1H) ; 7.18–7.20 (m, 2H) ; 4.50 (s, 2H) ; 3.97–3.99 (m, 4H) ; 2.13 (s, 6H) ; 1.87 (d, J=9.7Hz, 2H) . LCMS RT 4.12min. 无分子离子。

[1504] 步骤3: 8-(3-氟-4-{[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基}苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲腈

[1505] 如实施例15步骤3中所述, 使用来自上面步骤2的产物制备了8-(3-氟-4-{[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基}苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲腈。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.58 (t, J=8.2Hz, 1H) ; 7.37–7.39 (m, 7H) ; 4.52–4.55 (m, 2H) ; 4.39 (d, J=17.7Hz, 1H) ; 4.14 (dd, J=12.0, 6.9Hz, 1H) ; 3.92 (t, J=2.5Hz, 4H) ; 2.43–2.45 (m, 1H) ; 2.19 (d, J=13.2Hz, 2H) ; 2.04–2.07 (m, 3H) ; 1.82–1.88 (m, 5H) ; 1.66 (d, J=14.2Hz, 1H) ; 1.10 (d, J=6.9Hz, 3H) . LCMS RT 5.23min, m/z 499 [M+1] .

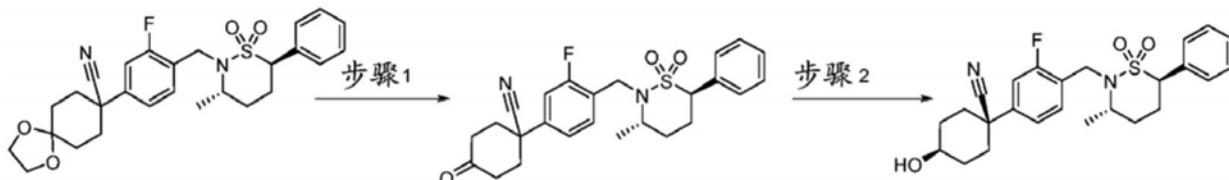
[1506] 实施例9: 8-(3-氟-4-{[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基}苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺



[1508] 如实施例17中所述, 使用8-(3-氟-4-{[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基}苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲腈制备了8-(3-氟-4-{[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基}苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : □□ 7.58 (t, J=8.2Hz, 1H) ; 7.37–7.39 (m, 7H) ; 4.52–4.55 (m, 2H) ; 4.39 (d, J=17.7Hz, 1H) ; 4.14 (dd, J=12.0, 6.9Hz, 1H) ; 3.92 (t, J=2.5Hz, 4H) ; 2.43–2.45 (m, 1H) ; 2.19 (d, J=13.2Hz, 2H) ; 2.04–2.07 (m, 3H) ; 1.82–1.88 (m, 5H) ; 1.66 (d, J=14.2Hz, 1H) ; 1.10 (d, J=6.9Hz, 3H) . LCMS RT 5.23min, m/z 499 [M+1] .

[1509] 实施例10: 1-{3-氟-4-[ (3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基) 甲基}苯基}-4-羟基环己烷甲腈

[1510]



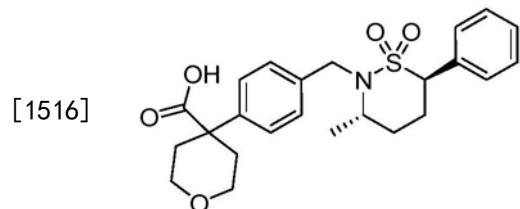
[1511] 步骤1: 1-[3-氟-4-((3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1λ\*6\*-1,2-噻嗪-2-基甲基)-4-氧代-环己烷甲腈

[1512] 将8-(3-氟-4-{[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基}苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲腈(实施例18,0.10g,0.20mmol)、丙酮(5ml)和1N HCl溶液的混合物在50℃加热5h。将反应蒸发至干,加入EtOAc(40mL),用水(20mL)洗涤有机层,用MgSO<sub>4</sub>干燥,真空蒸发。用硅胶纯化残余物,用(EtOAc/环己烷1:2-1:1)洗脱,然后与环己烷一起研磨,得到标题化合物,为白色固体(0.070g)。LCMS RT 4.15min,m/z477[M+Na]<sup>+</sup>.

[1513] 步骤2:1-{3-氟-4-[ (3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基) 甲基] 苯基}-4-羟基环己烷甲腈

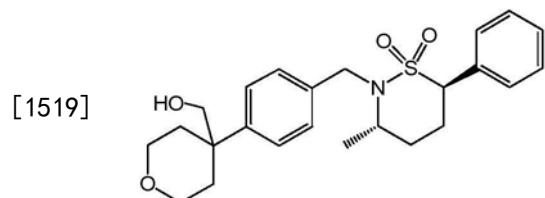
[1514] 向在-78℃下的来自步骤1的产物(0.70g,0.15mmol)在干燥THF(5mL)中的溶液中加入硼氢化钠(0.010g,0.26mmol),将该混合物在-78℃搅拌1.5h。将混合物温热至RT,加入1N HCl溶液(1mL),然后加入水(20mL)。将产物萃取入EtOAc(30mL)中,用MgSO<sub>4</sub>干燥。真空蒸发溶剂,使用制备型HPLC纯化,冷冻干燥,得到标题化合物,为白色固体,为顺式/反式磺内酰胺混合物(0.038g)。LCMS RT 4.60min,457[M+1].<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): □ 7.54-7.56(m,1H); 7.39-7.40(m,7H); 4.81(t,J=4.1Hz,1H); 4.51-4.53(m,2H); 4.38(d,J=17.7Hz,1H); 4.13(d,J=9.3Hz,1H); 3.49-3.58(m,2H); 2.38(d,J=42.0Hz,1H); 2.10(d,J=13.3Hz,3H); 1.94(t,J=12.0Hz,4H); 1.57-1.62(m,3H); 1.40(d,J=7.1Hz,1H); 1.10(d,J=6.9Hz,2H).

[1515] 实施例11:4-{4-[ (3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基) 甲基] 苯基} 四氢-2H-吡喃-4-甲酸



[1517] 将4-(4-{[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基}苯基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸甲酯(0.070g,0.15mmol)、1N NaOH(3mL)和MeOH(10mL)的混合物加热至回流达3h。加入水(5mL),将反应加热至回流达另外16h。部分蒸发溶剂,用冰醋酸酸化该混合物。过滤出得到的白色沉淀,用水洗涤,干燥,得到标题化合物,为白色固体,为顺式/反式磺内酰胺混合物(0.050g)。LCMS RT 4.35min,m/z 444[M+1].<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): □ 7.42-7.45(m,2H); 7.34-7.36(m,7H); 4.37-4.39(m,4H); 3.76(d,J=11.5Hz,2H); 3.43(t,J=11.9Hz,4H); 2.31-2.37(m,2H); 2.05-2.10(m,1H); 1.67-1.73(m,4H); 1.33(d,J=7.1Hz,1H); 1.06(d,J=6.9Hz,2H).

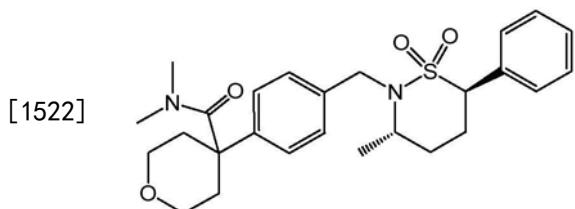
[1518] 实施例12:[4-(4-{[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基}苯基)四氢-2H-吡喃-4-基]甲醇



[1520] 向4-(4-{[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基}苯基)

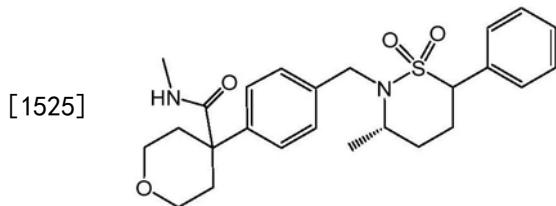
四氢-2H-吡喃-4-甲酸甲酯(0.100g, 0.22mmol)在干燥THF(10mL)中的溶液中滴加LiAlH<sub>4</sub>(2M的THF溶液)(0.15mL, 0.30mmol)。将反应在RT搅拌10分钟,然后滴加水,直到嘶嘶声停止。加入1N NaOH(0.5mL),将反应搅拌5分钟,然后通过Celite过滤,用5% MeOH/DCM洗涤Celite。蒸发滤液至干,使用闪式色谱法(EtOAc/环己烷2:1-EtOAc)纯化残余物,得到标题化合物,为白色固体(0.025g)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□□□ 7.37–7.39(m, 9H); 4.60(t, J=5.4Hz, 1H); 4.51(d, J=16.9Hz, 1H); 4.41(dd, J=12.6, 3.6Hz, 1H); 4.28(d, J=16.9Hz, 1H); 4.06–4.10(m, 1H); 3.65–3.69(m, 2H); 3.35(d, J=6.3Hz, 4H); 2.42–2.44(m, 1H); 2.10(dd, J=13.9, 3.9Hz, 1H); 1.84–1.89(m, 5H); 1.65(d, J=14.1Hz, 1H); 1.10(d, J=6.9Hz, 3H). LCMS RT 4.27min, m/z 430[M+1].

[1521] 实施例13:N,N-二甲基-4-{[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基}苯基四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺



[1523] 将4-{4-[ (3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基) 甲基] 苯基} 四氢-2H-吡喃-4-甲酸(0.81g, 0.18mmol)、二甲胺溶液(2M的THF溶液)(0.30mL, 0.60mmol)、HATU(0.081g, 0.21mmol)、DIPEA(0.051mL, 0.30mmol)在DCM(15mL)中的混合物在室温搅拌16h。加入DCM(30mL),用饱和NaHCO<sub>3</sub>洗涤有机层,用MgSO<sub>4</sub>干燥,真空蒸发。使用硅胶纯化得到的残余物,用(EtOAc/环己烷2:1-5:1)洗脱,得到标题化合物,为白色固体(0.030g)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□□□ 7.46(dd, J=7.5, 1.8Hz, 2H); 7.39(d, J=8.0Hz, 5H); 7.21(d, J=8.2Hz, 2H); 4.52(d, J=16.8Hz, 1H); 4.41(dd, J=12.6, 3.6Hz, 1H); 4.29(d, J=16.9Hz, 1H); 4.05–4.08(m, 1H); 3.74(d, J=11.3Hz, 2H); 3.59(t, J=11.2Hz, 2H); 2.63(br s, 6H); 2.40–2.43(m, 1H); 2.10–2.14(m, 3H); 1.82–1.89(m, 3H); 1.63–1.67(m, 1H); 1.06(d, J=6.9Hz, 3H). LCMS RT 4.5min, m/z 471[M+1].

[1524] 实施例14:N-甲基-4-{4-[ (3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基) 甲基] 苯基} 四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺

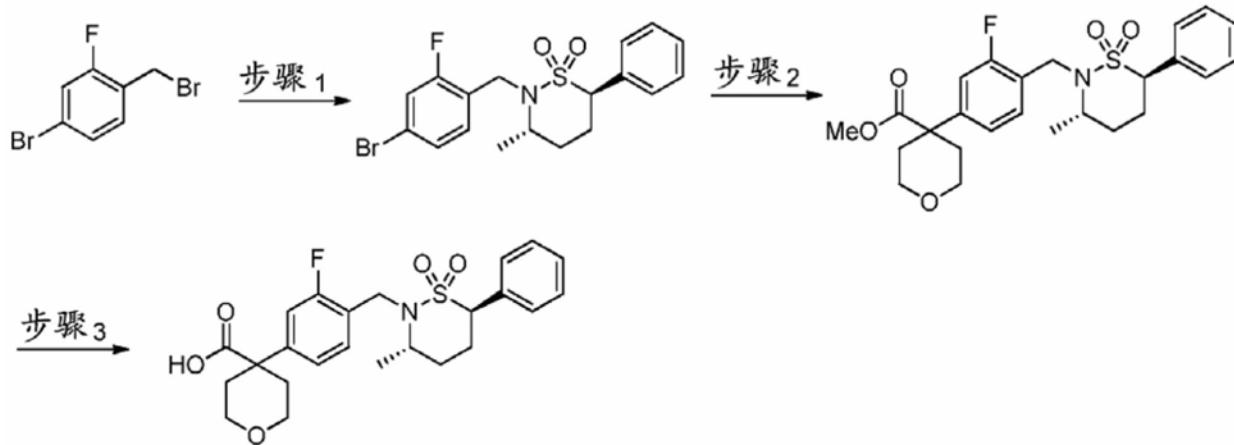


[1526] 将4-{4-[ (3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基) 甲基] 苯基} 四氢-2H-吡喃-4-甲酸(0.081g, 0.18mmol)、甲胺溶液(2M的THF溶液)(0.30mL, 0.60mmol)、HATU(0.081g, 0.21mmol)和DIPEA(0.051mL, 0.30mmol)的混合物在DCM(15mL)中在RT搅拌16h。加入另外的HATU(0.081g, 0.21mmol)和甲胺溶液(2M的THF溶液, 0.30mL, 0.60mmol),将反应再搅拌24h。加入DCM(30mL),用饱和NaHCO<sub>3</sub>(30mL)洗涤有机层,用MgSO<sub>4</sub>干燥,真空蒸发。用硅胶纯化残余物,用(EtOAc/环己烷4:1-EtOAc)洗脱,得到标题化合物,为白色固体(0.032g)。

LCMS RT 4.16min, m/z 457 [M+1]. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.36–7.37 (m, 9H) ; 4.43–4.45 (m, 3H) ; 4.28 (d, J=17.0Hz, 1H) ; 4.07–4.12 (m, 1H) ; 3.69–3.74 (m, 3H) ; 3.42–3.47 (m, 3H) ; 2.54–2.55 (m, 2H) ; 2.40–2.43 (m, 2H) ; 2.10 (dd, J=14.2, 3.8Hz, 1H) ; 1.77–1.85 (m, 3H) ; 1.36–1.40 (m, 1H) ; 1.10 (d, J=6.9Hz, 3H).

[1527] 实施例154-(3-氟-4-(((3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基)甲基)苯基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸

[1528]



[1529] 步骤1: (3S,6R)-2-(4-溴-2-氟苯基)-3-甲基-6-苯基-1,2-噻嗪烷1,1-二氧化物

[1530] 向在0℃下的(3S,6R)-3-甲基-6-苯基-噻嗪烷1,1-二氧化物(22.9g, 102mmol)和4-溴-1-(溴甲基)-2-氟-苯(28.6g, 107mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(300mL)中的溶液中分小份加入氢化钠(60%在矿物油中, 4.27g, 107mmol)。然后将反应在0℃搅拌1小时, 然后温热至室温, 在该温度下再搅拌4小时。然后加入水(500mL), 通过过滤收集沉淀, 真空干燥3小时, 得到粗物质。向该粗物质中加入750mL庚烷, 将混悬液加热至回流。在回流条件下, 缓慢地加入EtOAc, 直到出现的物质完全溶解(~250mL EtOAc)。然后对该溶液进行热过滤, 以除去固体杂质, 然后冷却至室温, 随后储存在4℃下达16小时。出现结晶, 通过过滤收集晶体, 得到(3S,6R)-2-[ (4-溴-2-氟-苯基) 甲基]-3-甲基-6-苯基-噻嗪烷1,1-二氧化物(34g, 82.5mmol, 81%收率)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO) δ 7.55–7.31 (m, 8H) , 4.61–4.43 (m, 2H) , 4.41–4.29 (m, 1H) , 4.23–4.00 (m, 1H) , 2.48–2.34 (m, 1H) , 2.18–2.03 (m, 1H) , 1.92–1.72 (m, 1H) , 1.72–1.58 (m, 1H) , 1.12–1.03 (d, J=6.8Hz, 3H) .

[1531] 步骤2:4-(3-氟-4-(((3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基)甲基)苯基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸甲酯

[1532] 向烧瓶中装入(3S,6R)-2-[ (4-溴-2-氟-苯基) 甲基]-3-甲基-6-苯基-噻嗪烷1,1-二氧化物(10.0g, 24.3mmol)、双(二亚苄基丙酮)钯(1.39g, 2.43mmol)和2-二环己基膦基-2',6'-二-异丙氧基-1,1'-联苯(1.15g, 2.43mmol), 用氮气净化2分钟。随后加入四氢呋喃(120mL)、四氢吡喃-4-甲酸甲酯(B, 2.5equiv., 60.6mmol, 100质量%)和氯化锌氯2,2,6,6-四甲基哌啶锂复合物(zinc chloro 2,2,6,6-tetramethylpiperidide lithium chloride complex) (0.65M的THF溶液, 93mL, 60.6mmol), 将反应在60℃搅拌2小时。然后将反应冷却至室温, 用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液(100mL)猝灭, 用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。用MgSO<sub>4</sub>干燥合并的萃取物, 浓缩, 通过硅胶柱质谱法(0%-100% EtOAc的庚烷溶液)纯化, 得到4-[3-氟-4-

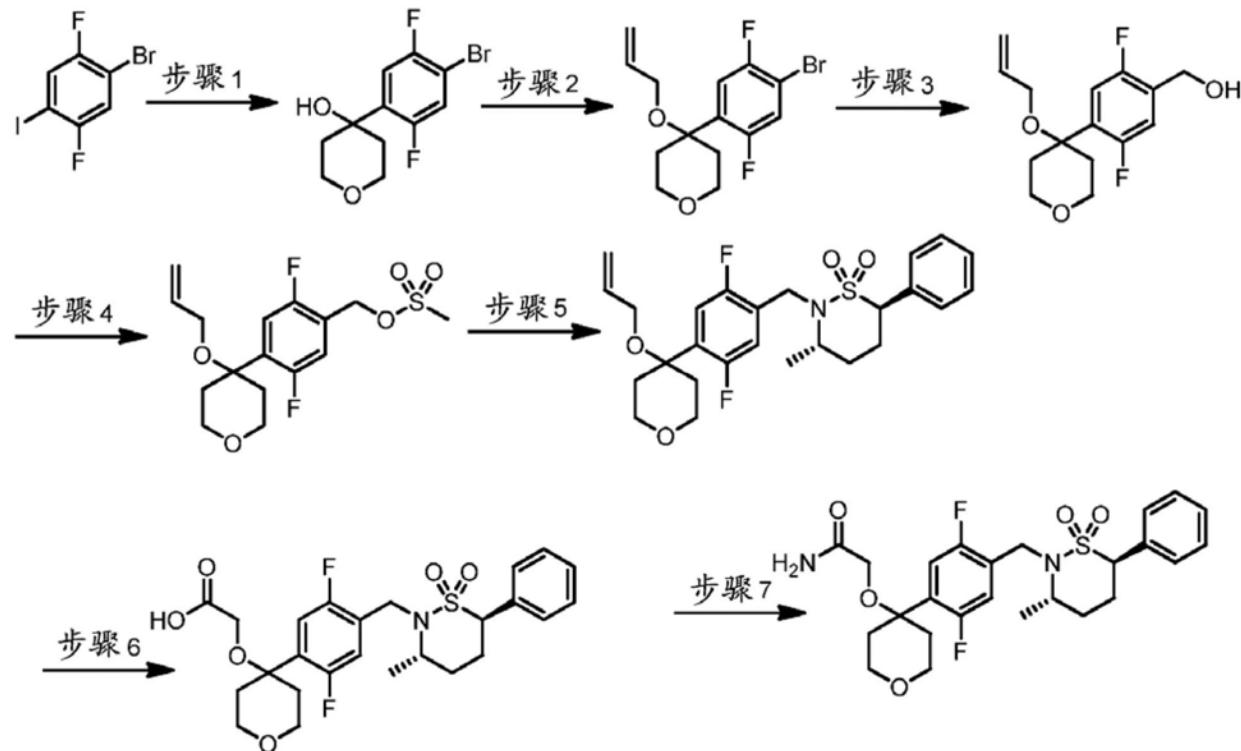
[[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-甲酸甲酯(6.5g,14mmol,56%收率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ 7.55-7.48(m,1H), 7.48-7.43(m,2H), 7.43-7.33(m,3H), 7.26-7.20(m,1H), 7.18-7.12(m,1H), 4.58-4.47(m,2H), 4.41-4.32(m,1H), 4.20-4.06(m,1H), 3.85-3.75(m,2H), 3.66-3.60(s,3H), 3.47-3.36(m,2H), 2.47-2.31(m,3H), 2.15-2.05(m,1H), 1.96-1.74(m,3H), 1.71-1.61(m,1H), 1.15-1.07(d,J=6.9Hz,3H).

[1533] 步骤3:4-(3-氟-4-(((3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基)甲基)苯基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸

[1534] 向4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-甲酸甲酯(5.67g,11.9mmol)在四氢呋喃(60mL)和水(20mL)中的溶液中加入氢氧化锂水合物(5.0g,119mmol),将反应在室温搅拌72小时。然后用水(50mL)稀释反应,使用1N HCl将pH调至~1。用EtOAc(3×75mL)萃取产物,用MgSO<sub>4</sub>干燥,浓缩,通过硅胶色谱法(0%-100%EtOAc的庚烷溶液)纯化,得到4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-甲酸(4.0g,8.7mmol,73%收率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ 7.54-7.43(m,3H), 7.43-7.33(m,3H), 7.28-7.23(m,1H), 7.18-7.12(m,1H), 4.58-4.46(m,2H), 4.42-4.32(m,1H), 4.19-4.05(m,1H), 3.84-3.74(m,2H), 3.51-3.38(m,2H), 2.47-2.41(m,1H), 2.38-2.30(m,2H), 2.16-2.06(m,1H), 1.88-1.74(m,3H), 1.72-1.61(m,1H), 1.15-1.05(d,J=6.8Hz,3H).

[1535] 实施例16 2-{[4-(2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基)苯基]四氢-2H-吡喃-4-基]氨基}乙酰胺

[1536]



[1537] 步骤1:4-(4-溴-2,5-二氟-苯基)-四氢-吡喃-4-醇

[1538] 向在-30℃下搅拌着的2,5-二氟-4-溴碘苯(5.0g,15.7mmol)在THF(50mL)中的溶

液中加入*i*PrMgCl (8.65mL, 17.3mmol, 2.0M的THF溶液)。1h后加入四氢吡喃-4-酮 (1.73mL, 18.8mmol) 在THF (20mL) 中的溶液, 将反应搅拌0.5h, 然后温热至RT。16h后, 用NH<sub>4</sub>Cl (30mL) 猥灭反应, 用EtOAc萃取, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 真空浓缩。通过闪式色谱法 (0–80% EtOAc/环己烷) 纯化, 得到标题化合物, 为橙色油状物 (740mg)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) □□ 7.31 (2H, dt, J=7.0, 12.9Hz), 3.90 (4H, ddd, J=5.0, 5.0, 3.4Hz), 3.49 (1H, d, J=8.3Hz), 2.36 (4H, qd, J=6.7, 11.5Hz)。

[1539] 步骤2:4-烯丙基氧基-4-(4-溴-2,5-二氟-苯基)-四氢-吡喃

[1540] 向在0℃下搅拌着的来自步骤1的产物 (1.16g, 3.96mmol) 在DME (12mL) 中的溶液中加入NaH (238mg, 5.94mmol 60% 在矿物油中的分散物)。将反应搅拌0.5h, 然后加入烯丙基溴 (0.51mL, 5.94mmol), 将反应在RT搅拌1h。用盐水 (30mL) 猥灭反应, 用EtOAc萃取, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 真空浓缩。通过闪式色谱法 (0–80% EtOAc/环己烷) 纯化, 得到标题化合物, 为油状物 (1.19g)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) □□ 7.26 (1H, s), 7.21 (1H, dq, J=6.0, 16.5Hz), 5.97–5.83 (1H, m), 5.31 (1H, ddd, J=1.6, 3.3, 17.1Hz), 5.17 (1H, dd, J=1.6, 10.3Hz), 3.95–3.77 (4H, m), 3.72–3.68 (2H, m), 2.23–2.00 (4H, m)。

[1541] 步骤3:[4-(4-烯丙基氧基-四氢-吡喃-4-基)-2,5-二氟-苯基]-甲醇

[1542] 向在-78℃下搅拌着的来自步骤2的产物 (1.19g, 3.57mmol) 在THF (32mL) 中的溶液中加入nBuLi (2.14mL, 5.36mmol的2.5M己烷溶液)。将反应搅拌0.5h, 然后加入DMF (1.16mL, 14.28mmol), 0.5h后将反应温热至RT。1h后在RT下用NH<sub>4</sub>Cl (30mL) 猥灭反应, 用EtOAc萃取, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 真空浓缩。将残余物溶于MeOH (20mL), 冷却至0℃。分份加入NaBH<sub>4</sub> (542mg, 14.28mmol)。1h后用H<sub>2</sub>O (20mL) 猥灭反应, 用EtOAc萃取, 用盐水洗涤合并的萃取物, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 真空浓缩。通过闪式色谱法 (0–80% EtOAc/环己烷) 纯化, 得到标题化合物, 为油状物 (968mg)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) □ 7.20–7.01 (2H, m), 5.98–5.84 (1H, m), 5.31 (1H, dd, J=1.7, 17.2Hz), 5.18–5.13 (1H, m), 4.74 (2H, d, J=5.3Hz), 3.97–3.76 (4H, m), 3.69 (2H, dd, J=1.5, 3.8Hz), 2.14 (4H, ddd, J=7.3, 18.5, 24.8Hz)。

[1543] 步骤4:甲磺酸4-(4-烯丙基氧基-四氢-吡喃-4-基)-2,5-二氟-苯基酯

[1544] 向在0℃下搅拌着的来自步骤3的产物 (968mg, 3.41mmol) 在DCM (34mL) 中的溶液中加入甲磺酰氯 (0.33mL, 4.43mmol), 然后加入三乙胺 (0.71mL, 5.12mmol)。1h后, 真空浓缩反应, 通过相分离器过滤残余物, 使用闪式色谱法 (0–70% EtOAc/环己烷) 纯化, 得到标题化合物, 为油状物 (1.05mg)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) □ 7.20–7.10 (2H, m), 5.98–5.84 (1H, m), 5.36–5.15 (4H, m), 3.94–3.69 (6H, m), 3.06 (3H, s), 2.21–2.00 (4H, m)；

[1545] 步骤5:(3S,6R)-2-[4-(4-烯丙基氧基-四氢-吡喃-4-基)-2,5-二氟-苯基]-3-甲基-6-苯基-[1,2]噻嗪-1,1-二氧化物

[1546] 向搅拌着的来自步骤4的产物 (1.05g, 2.90mmol) 在DMA (6mL) 中的溶液中加入 (3S, 6R)-3-甲基-6-苯基-[1,2]噻嗪-1,1-二氧化物 (587mg, 2.61mmol), 然后加入Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.42g, 4.35mmol), 将反应搅拌16h。用盐水 (20mL) 猥灭反应, 用EtOAc萃取, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 真空浓缩。通过闪式色谱法 (0–80% EtOAc/环己烷) 纯化, 得到标题化合物, 为泡沫 (1.26g)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) □□ 7.50–7.34 (6H, m), 7.01 (1H, dd, J=6.1, 11.2Hz), 5.98–5.84 (1H, m), 5.30 (1H, ddd, J=1.7, 3.4, 17.2 Hz), 5.15 (1H, dd, J=1.7, 10.3Hz), 4.45 (2H, dd, J=

18.0, 40.4Hz), 4.04–3.76 (5H, m), 3.72–3.66 (2H, m), 2.74–2.57 (1H, m), 2.27–2.01 (6H, m), 1.83–1.73 (2H, m), 1.43 (3H, s).

[1547] 步骤6: {4-[2,5-二氟-4-((3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-1λ\*6\*- [1,2] 噻嗪烷-2-基甲基)-苯基]-四氢-吡喃-4-基氧基}-乙酸

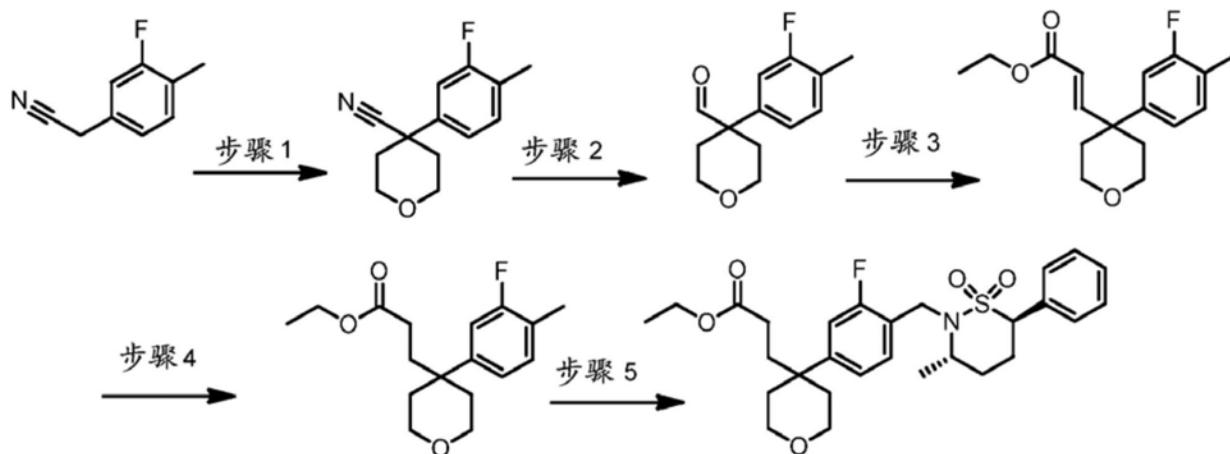
[1548] 向搅拌着的来自步骤5的产物 (0.3g, 0.611mmol) 在EtOAc (3mL)、CH<sub>3</sub>CN (3mL) 和H<sub>2</sub>O (4.5 mL) 中的溶液中加入偏高碘酸钠 (915 mg, 4.28mmol), 然后加入RuCl<sub>3</sub>.2H<sub>2</sub>O (2.7mg, 0.012mmol), 将反应搅拌1h。用1N HCl (10mL) 猥灭反应, 用EtOAc萃取, 用偏亚硫酸氢钠 (30mL)、盐水洗涤合并的萃取物, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 真空浓缩, 得到标题化合物, 为白色固体。LCMS RT 3.79min, m/z 532[M+Na].

[1549] 步骤7:2-{[4-(2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基)苯基]四氢-2H-吡喃-4-基]氧基}乙酰胺

[1550] 向搅拌着的来自步骤6的产物 (250mg, 0.491mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液中加入DMF (2滴), 然后加入草酰氯 (50uL, 0.589mmol)。将反应搅拌1h, 真空浓缩。将残余物溶于DCM (5mL), 加入2M NH<sub>3</sub>/MeOH (5mL)。1.5h后, 真空浓缩反应, 通过MDAP纯化, 得到标题化合物, 为白色固体 (155mg)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) □ 7.46–7.15 (7H, m), 4.58–4.48 (1H, m), 4.37 (1H, d, J=17.8 Hz), 4.17–4.06 (1H, m), 3.80–3.63 (6H, m), 3.47 (2H, s), 2.46–2.37 (1H, m), 2.14–1.98 (6H, m), 1.85–1.73 (1H, m), 1.65 (1H, dd, J=2.1, 14.1 Hz), 1.11 (3H, d, J=6.9 Hz). LCMS RT 3.66 min, m/z 531[M+Na].

[1551] 实施例18 3-[4-(3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基)苯基]四氢-2H-吡喃-4-基]丙酸乙酯

[1552]



[1553] 步骤1:4-(3-氟-4-甲基-苯基)-四氢-吡喃-4-甲腈

[1554] 将(3-氟-4-甲基苯基)乙腈 (745mg, 5mmol)、氯-2-(2-氯乙氧基)乙烷 (586uL, 5.0mmol) 和溴化十六烷基三丁基𬭸 (130mg, 0.25mmol) 在50% NaOH (w/w, 8mL) 中的混合物在1000C加热1.5h。用H<sub>2</sub>O (30mL) 猥灭冷却的反应, 用EtOAc萃取, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 真空浓缩。通过闪式色谱法 (10–20% EtOAc/环己烷) 纯化, 得到标题化合物, 为黄色固体 (600mg)。LCMS RT 3.78min, 无分子离子。

[1555] 步骤2:4-(3-氟-4-甲基-苯基)-四氢-吡喃-4-甲醛

[1556] 历时3分钟向在-78℃下搅拌着的来自步骤1的产物 (929mg, 4.2mmol) 在CH<sub>2</sub>C<sub>12</sub>

(10mL) 中的溶液中加入DIBAL-H (4.4mL, 4.4mmol的1M CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液)。2.5h后, 加入EtOH (5滴), 然后加入1N HCl (4mL), 搅拌反应, 同时温热至RT, 历时0.5h。用MgSO<sub>4</sub>干燥有机相和萃取物, 真空浓缩。通过闪式色谱法 (20–33% EtOAc/环己烷) 纯化, 得到标题化合物, 为无色油状物 (650mg)。LCMS RT 3.79min, m/z 223.2[M+1]。

[1557] 步骤3: (E)-3-[4-(3-氟-4-甲基-苯基)-四氢-吡喃-4-基]-丙烯酸乙酯

[1558] 向来自步骤2的产物 (650mg, 2.9mmol) 在无水THF (25mL) 中的溶液中加入二异丙基胺 (4.5mL, 26mmol) 和溴化锂 (750mg, 8.67mmol), 20分钟后加入膦酰乙酸三乙酯 (triethylphosphonoacetate) (1.72mL, 8.67mmol)。在RT静置过夜后, 再加入二异丙基胺 (2mL)、溴化锂 (300mg) 和膦酰乙酸三乙酯 (0.6mL, 8.67mmol), 将反应静置24h。使反应在1N HCl/EtOAc之间分配, 用1N HCl、H<sub>2</sub>O洗涤, 然后用MgSO<sub>4</sub>干燥, 真空浓缩。通过闪式色谱法 (0–25% EtOAc/环己烷) 纯化, 得到标题化合物, 为无色油状物 (750mg)。LCMS RT 4.19min, 无分子离子。

[1559] 步骤4: 3-[4-(3-氟-4-甲基-苯基)-四氢-吡喃-4-基]-丙酸乙酯

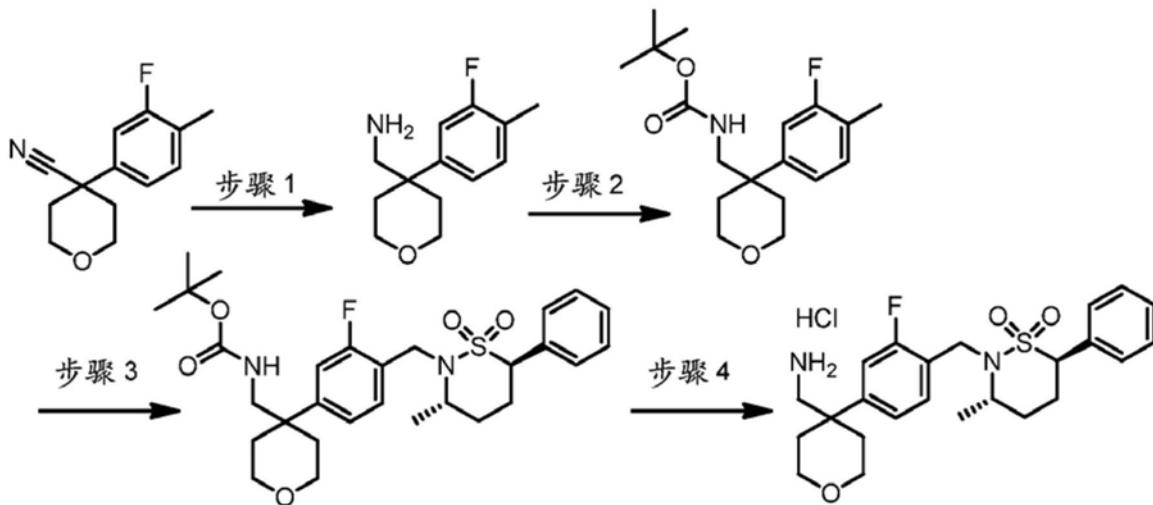
[1560] 将来自步骤3的产物 (750mg), 10% Pd-C (300mg) 和甲酸铵 (1.6g, 26mmol) 在EtOH (40mL) 中的混合物在回流下加热10分钟。通过HyFl<sub>0</sub>垫过滤冷却的反应, 用EtOH洗涤滤饼。真空浓缩滤液, 使其在EtOAc/H<sub>2</sub>O之间分配, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 真空浓缩。通过闪式色谱法 (0–10% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 纯化, 得到标题化合物, 为无色油状物 (550mg)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) □ 7.15 (1H, dd, J=8.2, 8.2Hz), 4.06–3.99 (2H, m), 3.78 (2H, ddd, J=3.9, 5.3, 11.7Hz), 3.58–3.48 (2H, m), 2.25 (3H, d, J=1.6Hz), 2.13–2.03 (2H, m), 2.04 (2H, s), 1.99–1.89 (4H, m), 1.87–1.75 (2H, m), 1.19 (3H, t, J=7.5Hz)。LCMS RT 4.18min, 无分子离子。

[1561] 步骤5: 3-[4-(3-氟-4-{[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基}苯基)四氢-2H-吡喃-4-基]丙酸乙酯

[1562] 如实施例9中所述的那样使来自步骤4的产物 (550mg, 1.87mmol) 反应, 得到标题化合物, 为白色固体 (220mg)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) □ 7.49–7.33 (6H, m), 7.18–7.09 (2H, m), 4.52–4.45 (2H, m), 4.35 (1H, d, J=17.5Hz), 4.14–4.04 (1H, m), 3.89 (2H, q, J=7.1Hz), 3.64–3.62 (2H, m), 3.37–3.30 (2H, m), 2.45–2.35 (1H, m), 2.11–1.98 (2H, m), 1.85–1.70 (9H, m), 1.09–1.04 (6H, m)。LCMS RT 5.27min, m/z 518.1[M+1]。

[1563] 实施例19 1-[4-(3-氟-4-{[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基}苯基)四氢-2H-吡喃-4-基]甲胺盐酸盐

[1564]



[1565] 步骤1: C-[4-(3-氟-4-甲基-苯基)-四氢-吡喃-4-基]-甲基胺

[1566] 向4-(3-氟-4-甲基-苯基)-四氢-吡喃-4-甲腈(700mg, 3.2mmol)在无水THF(30mL)中的溶液中滴加LiAlH<sub>4</sub>(2.5ml, 5mmol 2M的THF溶液), 将反应搅拌18h。小心地用H<sub>2</sub>O猝灭反应, 与1N NaOH(1mL)一起搅拌10分钟, 过滤, 真空浓缩滤液, 得到标题化合物, 为油状物(720mg)。

[1567] 步骤2: [4-(3-氟-4-甲基-苯基)-四氢-吡喃-4-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯

[1568] 将来自步骤1的产物(720mg, 3.2mmol)溶于DCM(50mL)和三乙胺(0.55mL, 4mmol), 然后加入焦碳酸二叔丁酯(0.76g, 3.5mmol), 将反应在室温静置1.5h。真空浓缩反应, 使用闪式色谱法(0-25% EtOAc/环己烷)纯化残余物, 得到标题化合物, 为无色油状物(600mg)。

[1569] 步骤3: {4-[3-氟-4-((3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1λ\*6\*-1,2]噻嗪烷-2-基甲基)-苯基}-四氢-吡喃-4-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯

[1570] 如实施例9中所述的那样使来自步骤2的产物(600mg, 1.85mmol)反应, 得到标题化合物, 为白色固体(270mg)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) □ 7.46-7.33(6H, m), 7.16-7.03(2H, m), 6.66(1H, dd, J=6.2, 6.2Hz), 4.51-4.43(2H, m), 4.33(1H, d, J=17.4Hz), 4.09(1H, dd, J=6.8, 10.7Hz), 3.69-3.65(2H, m), 3.06(2H, d, J=6.3Hz), 2.46-2.36(1H, m), 2.08(1H, dd, J=3.2, 13.8Hz), 1.94(2H, d, J=13.7Hz), 1.84-1.62(4H, m), 1.25(9H, s), 1.15(1H, s), 1.06(3H, d, J=6.8Hz). LCMS RT 5.21min, m/z 547.2[M+1].

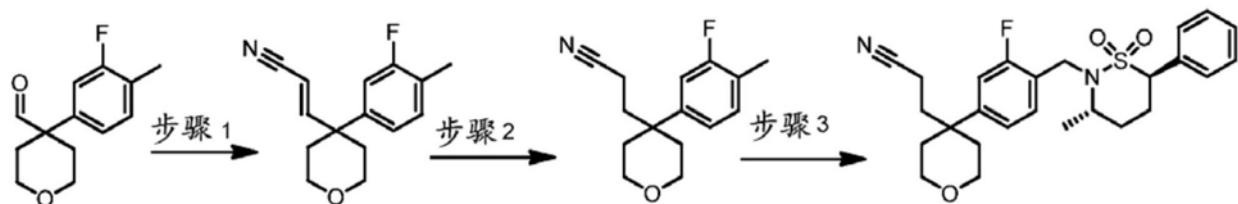
[1571] 步骤4: 1-[4-(3-氟-4-((3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基)甲基)-苯基]-四氢-2H-吡喃-4-基]甲胺盐酸盐

[1572] 将来自步骤3的产物(950mg, 1.7mmol)溶于4N HCl/二恶烷(10mL), 静置1h。通过过滤收集固体, 用Et<sub>2</sub>O洗涤, 得到标题化合物, 为白色固体(750mg)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) □ 7.49-7.34(6H, m), 7.18-7.06(2H, m), 4.52-4.45(2H, m), 4.35(1H, d, J=17.4Hz), 4.14-4.06(1H, m), 3.68-3.60(2H, m), 3.38-3.32(2H, m), 3.33(2H, d, J=9.1Hz), 2.61(2H, s), 2.46-2.36(1H, m), 2.11-1.90(3H, m), 1.82-1.71(3H, m), 1.64(1H, dd, J=2.2, 14.2Hz), 1.27-1.27(2H, m), 1.07(3H, d, J=6.9Hz). LCMS RT 3.23min, m/z 447.1[M+1].

[1573] 实施例20 3-[4-(3-氟-4-((3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-

## 2-[基]甲基}苯基)四氢-2H-吡喃-4-基]丙腈

[1574]



[1575] 步骤1: 4-(3-氟-4-甲基-苯基)-四氢-吡喃-4-甲醛

[1576] 将4-(3-氟-4-甲基-苯基)-四氢-吡喃-4-甲醛(700mg, 3.15mmol)、(三苯基亚膦基)乙腈((triphenylphosphoranylidene) acetonitrile)(1.05g, 3.5mmol)在PhCH<sub>3</sub>(15mL)中的溶液加热至90°C达1h。真空浓缩反应, 使用闪式色谱法(20-33% EtOAc/环己烷)纯化残余物, 得到标题化合物, 为无色油状物(580mg)。LCMS RT 3.85min, m/z 246.2[M+1]。

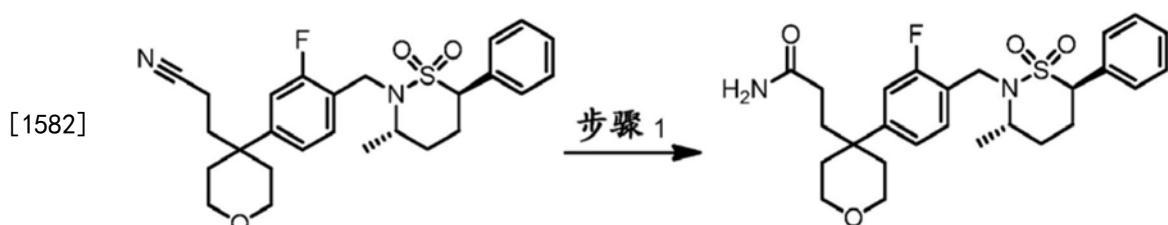
[1577] 步骤2: (E)-3-[4-(3-氟-4-甲基-苯基)-四氢-吡喃-4-基]-丙烯腈

[1578] 将来自步骤1的产物(580mg, 2.4mmol)、10% Pd-C(250mg)和甲酸铵(1.5g, 24mmol)在EtOH(30mL)中的混合物在回流下加热5分钟。通过HyF10垫过滤冷却的反应, 用EtOH洗涤滤饼。真空浓缩滤液, 使用闪式色谱法(10-20% EtOAc/环己烷)纯化残余物, 得到标题化合物, 为无色油状物(550mg)。LCMS RT 3.75min, m/z 248.2[M+1]。

[1579] 步骤3: 3-[4-(3-氟-4-{[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基}苯基)四氢-2H-吡喃-4-基]丙腈

[1580] 如实施例9中所述的那样使来自步骤2的产物(550mg, 2.23mmol)反应, 得到标题化合物, 为白色固体(350mg)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) □ 7.51-7.34(6H, m), 7.20-7.12(2H, m), 4.52-4.45(2H, m), 4.35(1H, d, J=17.4Hz), 4.14-3.99(1H, m), 3.69-3.63(2H, m), 3.38-3.30(2H, m), 2.45-2.30(1H, m), 2.12-1.63(12H, m)。LCMS RT 4.87min, m/z 471.1[M+1]。

[1581] 实施例21 3-[4-(3-氟-4-{[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基}苯基)四氢-2H-吡喃-4-基]丙酰胺



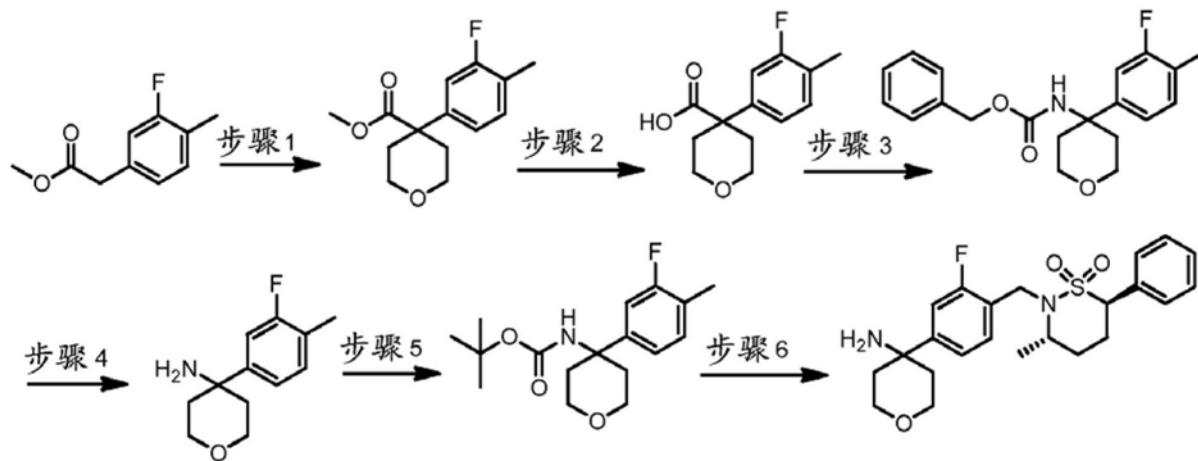
[1583] 步骤1: 3-[4-(3-氟-4-{[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基}苯基)四氢-2H-吡喃-4-基]丙酰胺

[1584] 将3-[4-(3-氟-4-{[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基}苯基)四氢-2H-吡喃-4-基]丙腈(80mg, 0.169mmol)和氢化(二甲基三价膦酸-kP)[氢双(二甲基羟亚膦基-kP)]钯(II)(4mg)在EtOH(10mL)中的混合物在回流下加热8h。将反应在RT静置过夜, 加热至回流, 加入4mL H<sub>2</sub>O, 使EtOH蒸发。收集经冷却形成的白色固体, 得到标题化合物(978mg)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) □ 7.49-7.33(6H, m), 7.18-7.07(3H, m), 6.58(1H, s), 4.52-4.45(2H, m), 4.35(1H, d, J=17.4Hz), 4.15-4.04(1H, m), 3.69-3.60(2H, m), 3.41-3.33(2H, m), 2.45-2.36(1H, m), 2.12-2.03(1H, m), 1.98(2H, dd, J=3.0、13.1Hz),

1.84–1.57 (8H, m) , 1.07 (3H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ) . LCMS RT 4.87min,  $m/z$  489.1 [M+1] .

[1585] 实施例224–(3–氟–4–{(3S,6R)–3–甲基–1,1–二氧化–6–苯基–1,2–噻嗪烷–2–基}–甲基}–苯基)–四氢–2H–吡喃–4–胺

[1586]



[1587] 步骤1: 4–(3–氟–4–甲基–苯基)–四氢–吡喃–4–甲酸甲酯

[1588] 将在00C下的溴–2–(2–溴乙氧基)乙烷 (21.4g, 92.2mmol) 和NaH (7.7g, 192mmol 60% 在矿物油中的分散物) 在NMP (100mL) 中的混合物用(3–氟–4–甲基–苯基)–乙酸甲酯 (14g, 76.8mmol) 在NMP (50mL) 中的溶液处理, 同时保持内部温度低于25°C。添加完成时, 除去冷却浴, 持续搅拌18h。使反应在EtOAc/H<sub>2</sub>O之间分配, 用EtOAc萃取, 用H<sub>2</sub>O、盐水洗涤合并的萃取物, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 真空浓缩。通过闪式色谱法 (0–20% EtOAc/环己烷) 纯化, 得到标题化合物, 为无色油状物, 其经静置固化 (11.35g)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) □ 7.18–7.11 (1H, m) , 7.05–7.00 (2H, m) , 3.96–3.87 (2H, m) , 3.67 (3H, s) , 3.66–3.49 (2H, m) , 2.48 (2H, dd,  $J=2.9, 13.6\text{Hz}$ ) , 2.25 (3H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ) , 1.99–1.90 (2H, m) .

[1589] 步骤2: 4–(3–氟–4–甲基–苯基)–四氢–吡喃–4–甲酸

[1590] 用在H<sub>2</sub>O (10mL) 中的NaOH (2.23g, 55.7mmol) 处理来自步骤1的产物 (4.69g, 18.5mmol) 在MeOH (40mL) 中的溶液, 将反应加热至50°C达2h。真空蒸发冷却的反应, 将残余物溶于H<sub>2</sub>O, 用Et<sub>2</sub>O洗涤。用2N HCl酸化水相, 萃取入CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 真空浓缩, 得到标题化合物, 为白色固体 (4.05g)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) □ 7.18–7.03 (3H, m) , 3.96–3.87 (2H, m) , 3.66–3.56 (2H, m) , 2.47 (2H, d,  $J=13.3\text{Hz}$ ) , 2.25 (3H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ) , 2.01–1.90 (2H, m) .

[1591] 步骤3: [4–(3–氟–4–甲基–苯基)–四氢–吡喃–4–基]–氨基甲酸苄基酯

[1592] 将来自步骤2的产物 (4.05g, 16.9mmol) 、叠氮基磷酸二苯酯 (5.15g, 18.6mmol) 、正丁醇 (2.2g, 20.3mmol) 和Et<sub>3</sub>N (2.06g, 20.3mmol) 在PhCH<sub>3</sub> (40mL) 中的溶液加热至90°C达18h。真空蒸发冷却的反应, 将残余物溶于EtOAc, 用0.5M柠檬酸洗涤。用H<sub>2</sub>O、NaHCO<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>O、盐水洗涤有机相, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 真空浓缩。使用闪式色谱法 (0–40% EtOAc/环己烷) 纯化残余物, 得到标题化合物, 为无色树胶状物 (5.8g)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) □ 7.40–7.28 (6H, m) , 7.19–6.98 (3H, m) , 5.11 (1H, s) , 5.01 (2H, s) , 3.89–3.68 (4H, m) , 2.24 (3H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ) , 2.21–2.05 (3H, m) .

[1593] 步骤4: 4–(3–氟–4–甲基–苯基)–四氢–吡喃–4–基胺

[1594] 向来自步骤2的产物(5.8g, 16.8mmol)在IMS(60mL)中的溶液中加入10% Pd-C(600mg), 排空烧瓶中的空气, 用来自气囊的氢气净化, 保持搅拌18h。通过PTFE滤器过滤反应, 真空蒸发滤液, 得到标题化合物, 为粘性固体(3.5g)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO) □□ 7.33–7.22(3H, m), 3.90–3.78(2H, m), 3.57–3.50(2H, m), 2.21(3H, d, J=1.8Hz), 2.07–1.95(2H, m), 1.61(2H, d, J=13.3Hz)。

[1595] 步骤5: [4-(3-氟-4-甲基-苯基)-四氢-吡喃-4-基]-氨基甲酸叔丁酯

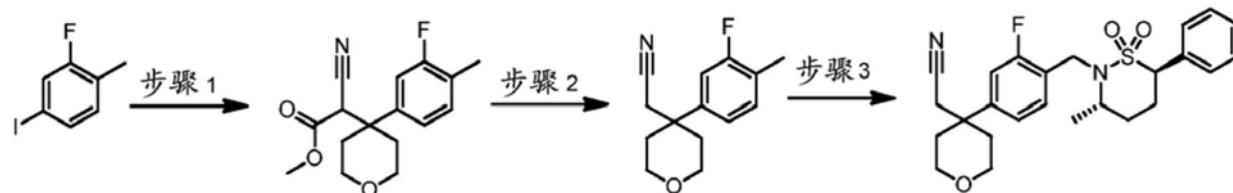
[1596] 将来自步骤4的产物(3.5g, 16.7mmol)、焦碳酸二叔丁酯(4.02g, 18.3mmol)和Et<sub>3</sub>N(2.54g, 25mmol)在DCE(35mL)中的混合物加热至70°C达18h。使冷却的反应在EtOAc/0.5M柠檬酸之间分配, 用NaHCO<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>O、盐水洗涤有机相, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 真空浓缩。使用闪式色谱法(0–40% EtOAc/环己烷)纯化残余物, 得到标题化合物, 为无色树胶状物, 其经静置固化(4.53g)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) □ 7.18–7.00(3H, m), 4.85(1H, s), 3.90–3.70(4H, m), 2.24(3H, d, J=1.6Hz), 2.17–2.06(4H, m), 1.44–1.27(9H, m)。

[1597] 步骤6: 4-(3-氟-4-{[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基}苯基)四氢-2H-吡喃-4-胺

[1598] 使来自步骤5的产物(5.5g, 14.5mmol)如实施例9中所述、然后如实施例4步骤4中所述的那样反应, 然后通过SCX柱纯化, 得到标题化合物, 为白色固体(2.68g)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) □□ 7.66(1H, dd, J=8.1, 8.1Hz), 7.46(2H, dd, J=1.7, 7.7Hz), 7.40–7.35(3H, m), 7.25(1H, s), 7.24(1H, dd, J=2.0, 6.1Hz), 7.11(1H, dd, J=1.8, 12.3Hz), 4.49(2H, dd, J=14.8, 51.3Hz), 4.30–4.22(1H, m), 4.02–3.86(3H, m), 3.81–3.74(2H, m), 2.70–2.58(1H, m), 2.26–2.08(3H, m), 1.82–1.73(2H, m), 1.61(2H, dd, J=1.2, 11.6Hz), 1.14(3H, d, J=6.9Hz)。LCMS RT 3.34min, m/z 416.1[M+1]。

[1599] 实施例23 [4-(3-氟-4-{[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基}苯基)四氢-2H-吡喃-4-基]乙腈

[1600]



[1601] 步骤1: 氰基-[4-(3-氟-4-甲基-苯基)-四氢-吡喃-4-基]-乙酸甲酯

[1602] 将2-氟-4-碘甲苯(1.6g, 6.65mmol)在THF(15mL)中的溶液在氩气气氛下冷却至-300C。加入iPrMgCl(2M的THF溶液, 3.6mL, 7.2mmol)。将反应在-300C搅拌1h, 加入溴化亚铜(I)二甲硫复合物(30mg), 然后加入溶于THF(5mL)的氰基-[四氢-吡喃-4-基]-乙酸乙酯(1.1g, 5.64mmol)。将反应搅拌0.25h, 在室温搅拌16h。使反应在EtOAc/NH<sub>4</sub>Cl之间分配, 用盐水洗涤有机相, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 真空浓缩。

[1603] 步骤2: [4-(3-氟-4-甲基-苯基)-四氢-吡喃-4-基]-乙腈

[1604] 将来自步骤1的产物和KOH(0.63g)在乙二醇(10mL)中的混合物在190°C加热0.5h。使冷却的反应在EtOAc/NH<sub>4</sub>Cl之间分配, 用盐水洗涤有机相, 用干燥MgSO<sub>4</sub>, 真空浓缩。通过闪式色谱法(10–60% EtOAc/环己烷)纯化, 得到标题化合物, 为浅黄色油状物(1.31g)。<sup>1</sup>H

NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) □□ 7.22 (1H, t, J=7.8Hz), 7.06–6.96 (2H, m), 3.83–3.74 (2H, m), 3.62–3.52 (2H, m), 2.57 (2H, s), 2.27 (4H, d, J=1.6Hz), 2.22–2.19 (1H, m), 2.05–1.91 (2H, m).

[1605] 步骤3: [4-(3-氟-4-{[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基]甲基}苯基)四氢-2H-吡喃-4-基]乙腈

[1606] 使来自步骤2的产物(162mg, 0.52mmol)如实施例9中所述的那样反应, 得到标题化合物, 为固体(125mg)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) □□ 7.54–7.22 (8H, m), 4.54–4.48 (2H, m), 4.37 (1H, d, J=17.5Hz), 4.15–4.07 (1H, m), 3.72–3.66 (2H, m), 3.66 (2H, d, J=3.6Hz), 2.91 (2H, s), 2.46–2.36 (1H, m), 2.13–2.05 (3H, m), 1.88–1.75 (3H, m), 1.64 (1H, dd, J=2.2, 14.2Hz), 1.08 (3H, d, J=6.9Hz). LCMS RT 4.74min, m/z 457.1 [M+1].

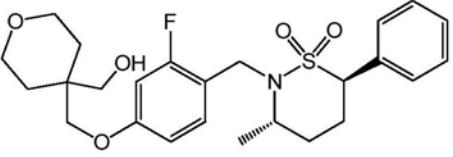
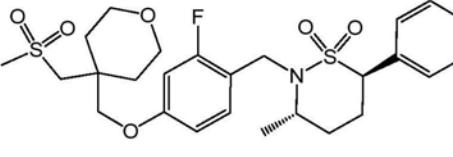
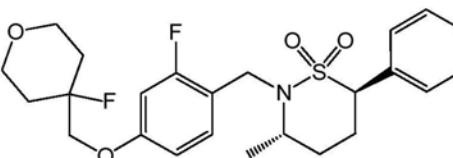
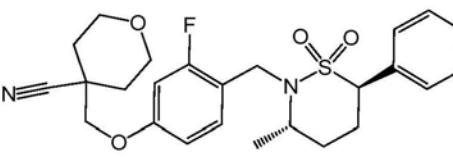
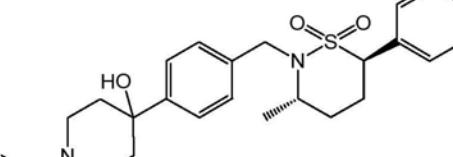
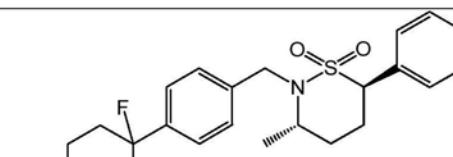
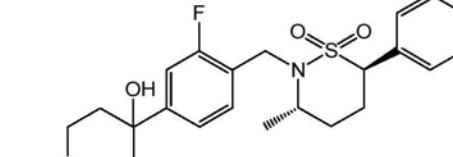
[1607] 以上化合物以及通过与上面相同的操作制备的另外的化合物连同对RORc的IC<sub>50</sub>值如下面表4中所示。

[1608] 表4

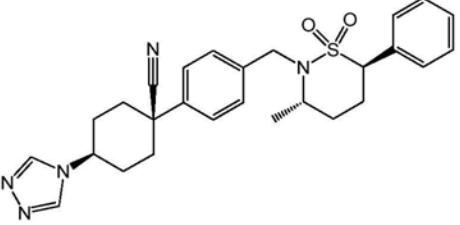
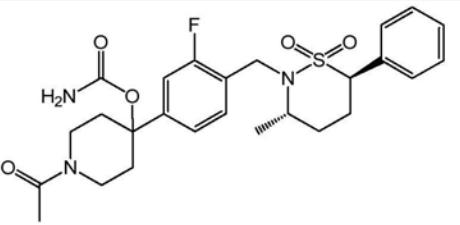
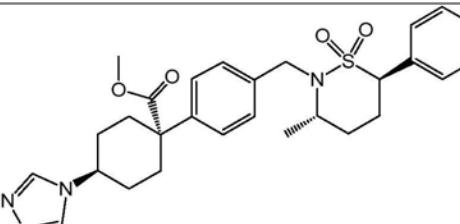
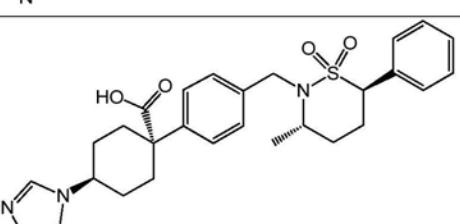
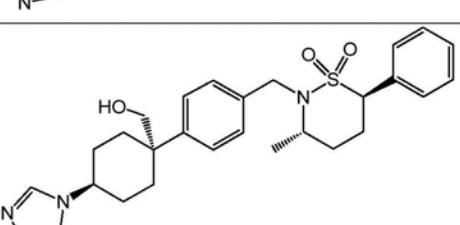
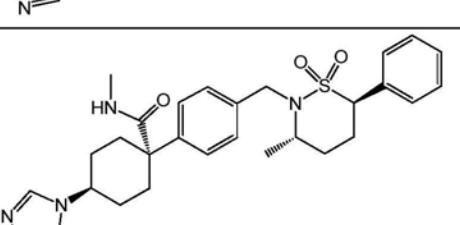
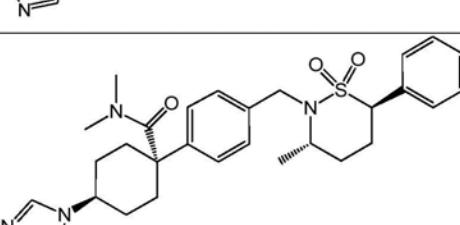
[1609]

	结构	名称	IC <sub>50</sub>
1		1-{4-羟基-4-[4-((S)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基甲基)-苯基]-哌啶-1-基}-乙酮	0.120
2		(3S,6R)-2-[2-氟-4-(4-甲基-四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)-苯基]-3-甲基-6-苯基-1,2-噻嗪烷-1,1-二氧化物	0.067

[1610]

3		{4-[3-氟-4-((3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-[1,2]噻嗪烷-2-基甲基)-苯氧基甲基]-四氢-吡喃-4-基}-甲醇	0.082
4		(3S,6R)-2-[2-氟-4-(4-甲磺酰基甲基-四氢-吡喃-4-基甲氧基)-苄基]-3-甲基-6-苯基-[1,2]噻嗪烷 1,1-二氧化物	0.046
5		(3S,6R)-2-[2-氟-4-(4-氟-四氢-吡喃-4-基甲氧基)-苄基]-3-甲基-6-苯基-[1,2]噻嗪烷 1,1-二氧化物	0.160
6		4-[3-氟-4-((3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-[1,2]噻嗪烷-2-基甲基)-苯氧基甲基]-四氢-吡喃-4-甲腈	0.220
7		1-{4-羟基-4-[4-((3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-[1,2]噻嗪烷-2-基甲基)-苯基]-哌啶-1-基}-乙酮	0.330
8		1-{4-氟-4-[4-((3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-[1,2]噻嗪烷-2-基甲基)-苯基]-哌啶-1-基}-乙酮	0.200
9		1-{4-[3-氟-4-((3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-[1,2]噻嗪烷-2-基甲基)-苯基]-4-羟基-哌啶-1-基}-乙酮	0.130

[1611]

10		1-[4-((3S,6R)-3-甲基-1,1-二 氧代-6-苯基-[1,2]噻嗪烷-2- 基甲基)-苯基]-4-[1,2,4]三唑 -4-基-环己烷甲腈	0.150
11		氨基甲酸 1-乙酰基-4-[3-氟- -4-((3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧 代-6-苯基-[1,2]噻嗪烷-2-基 甲基)-苯基]-哌啶-4-基酯	0.410
12		1-[4-((3S,6R)-3-甲基-1,1-二 氧代-6-苯基-[1,2]噻嗪烷-2- 基甲基)-苯基]-4-[1,2,4]三唑 -4-基-环己烷甲酸甲酯	0.630
13		1-[4-((3S,6R)-3-甲基-1,1-二 氧代-6-苯基-[1,2]噻嗪烷-2- 基甲基)-苯基]-4-[1,2,4]三唑 -4-基-环己烷甲酸	2.700
14		{1-[4-((3S,6R)-3-甲基-1,1-二 氧代-6-苯基-[1,2]噻嗪烷-2- 基甲基)-苯基]-4-[1,2,4]三唑 -4-基-环己基}-甲醇	1.800
15		1-[4-((3S,6R)-3-甲基-1,1-二 氧代-6-苯基-[1,2]噻嗪烷-2- 基甲基)-苯基]-4-[1,2,4]三唑 -4-基-环己烷甲酸甲酰胺	
16		1-[4-((3S,6R)-3-甲基-1,1-二 氧代-6-苯基-[1,2]噻嗪烷-2- 基甲基)-苯基]-4-[1,2,4]三唑 -4-基-环己烷甲酸二甲酰胺	2.400

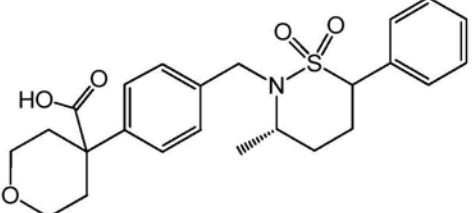
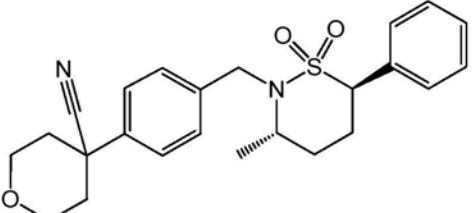
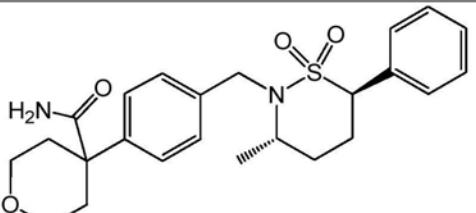
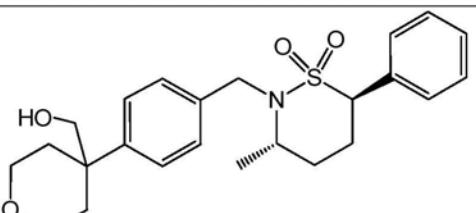
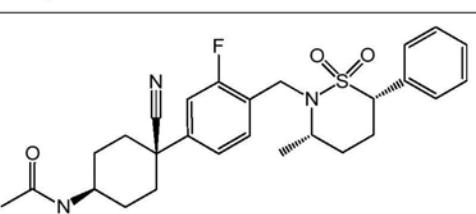
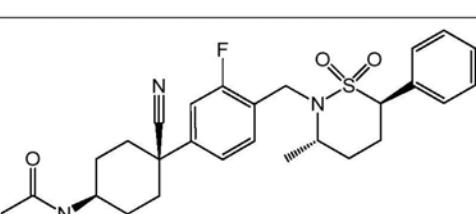
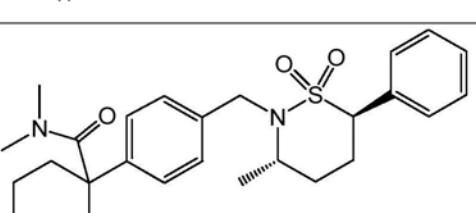
[1612]

17		1-[4-((3S,6R)-3-甲基-1,1-二 氧代-6-苯基-[1,2]噻嗪烷-2- 基甲基)-苯基]-4-[1,2,4]三唑 -4-基-环己烷甲酸甲酯	0.360
18		8-[2,5-二氟-4-((3S,6R)-3-甲 基-1,1-二氧代-6-苯基-[1,2] 噻嗪烷-2-基甲基)-苯基]-1,4- 二氧杂-螺[4.5]癸烷-8-醇	0.120
19		N-{4-氟基-4-[4-((3S,6R)-3- 甲基-1,1-二氧代-6-苯基 -[1,2]噻嗪烷-2-基甲基)-苯 基]-环己基}-甲酰胺	0.310
20		1-[3-氟-4-((3S,6R)-3-甲基 -1,1-二氧代-6-苯基-[1,2]噻 嗪烷-2-基甲基)-苯 基]-4-[1,2,4]三唑-4-基-环己 烷甲腈	0.110
21		8-[3-氟-4-((3S,6R)-3-甲基 -1,1-二氧代-6-苯基-[1,2]噻 嗪烷-2-基甲基)-苯基]-1,4-二 氧杂-螺[4.5]癸烷-8-甲腈	0.035
22		8-[3-氟-4-((3S,6R)-3-甲基 -1,1-二氧代-6-苯基-[1,2]噻 嗪烷-2-基甲基)-苯基]-1,4-二 氧杂-螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺	0.030

[1613]

23		1-[3-氟-4-((S)-3-甲基-1,1-二 氧化-6-苯基-[1,2]噻嗪烷-2- 基甲基)-苯基]-4-羟基-环己 烷甲腈	0.260
24		8-[3-氟-4-((3S,6R)-3-甲基 -1,1-二氧化-6-苯基-[1,2]噻 嗪烷-2-基甲基)-苯基]-1,4-二 氧杂-螺[4.5]癸烷-8-醇	0.180
25		1-[3-氟-4-((3S,6R)-3-甲基 -1,1-二氧化-6-苯基-[1,2]噻 嗪烷-2-基甲基)-苯 基]-4-[1,2,4]三唑-4-基-环己 烷甲酰胺	0.022
26		{1-[3-氟-4-((3S,6R)-3-甲基 -1,1-二氧化-6-苯基-[1,2]噻 嗪烷-2-基甲基)-苯 基]-4-[1,2,4]三唑-4-基-环己 基}-甲醇	0.032
27		4-[4-((3S,6R)-3-甲基-1,1-二 氧化-6-苯基-[1,2]噻嗪烷-2- 基甲基)-苯基]-四氢-吡喃-4- 甲酸甲酯	0.500
28		(3S,6R)-2-(2-氟 -4-((1s,4R)-1-(羟基甲 基)-4-(4H-1,2,4-三唑-4-基) 环己基)苄基)-3-甲基-6-苯基 -1,2-噻嗪烷 1,1-二氧化物	

[1614]

29		4-[4-((S)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-[1,2]噻嗪烷-2-基甲基)-苯基]-四氢-吡喃-4-甲酸	4.400
30		4-[4-((3S,6R)-3-甲基-1,1-二二氧化代-6-苯基-[1,2]噻嗪烷-2-基甲基)-苯基]-四氢-吡喃-4-甲腈	0.680
31		4-[4-((3S,6R)-3-甲基-1,1-二二氧化代-6-苯基-[1,2]噻嗪烷-2-基甲基)-苯基]-四氢-吡喃-4-甲酰胺	0.420
32		{4-[4-((3S,6R)-3-甲基-1,1-二二氧化代-6-苯基-[1,2]噻嗪烷-2-基甲基)-苯基]-四氢-吡喃-4-基}-甲醇	0.310
33		N-{4-氟基-4-[3-氟-4-((3S,6S)-3-甲基-1,1-二二氧化代-6-苯基-[1,2]噻嗪烷-2-基甲基)-苯基]-环己基}-乙酰胺	1.800
34		N-{4-氟基-4-[3-氟-4-((3S,6R)-3-甲基-1,1-二二氧化代-6-苯基-[1,2]噻嗪烷-2-基甲基)-苯基]-环己基}-乙酰胺	2.300
35		4-[4-((3S,6R)-3-甲基-1,1-二二氧化代-6-苯基-[1,2]噻嗪烷-2-基甲基)-苯基]-四氢-吡喃-4-甲酸二甲基酰胺	0.820

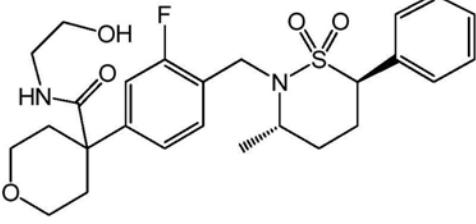
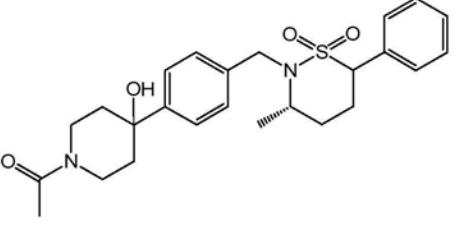
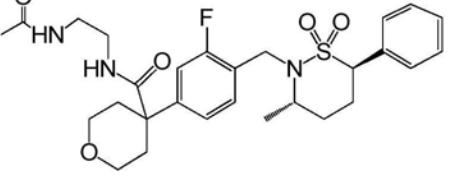
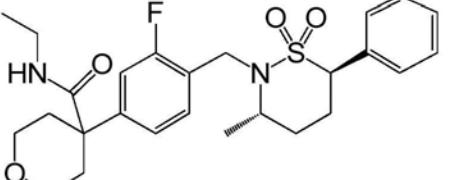
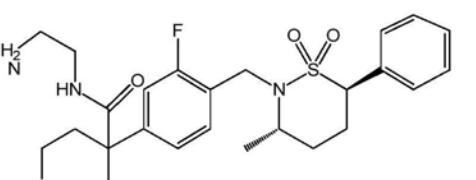
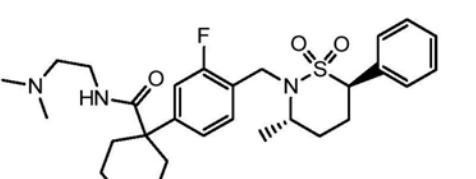
[1615]

36		1-[2,5-二氟-4-((3S,6S)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-[1,2]噻嗪烷-2-基甲基)-苯基]-4-[1,2,4]三唑-4-基-环己醇	0.013
37		1-[2,5-二氟-4-((3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-[1,2]噻嗪烷-2-基甲基)-苯基]-4-[1,2,4]三唑-4-基-环己醇	0.020
38		4-[3-氟-4-((3S,6S)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-[1,2]噻嗪烷-2-基甲基)-苯基]-四氢-吡喃-4-甲酸甲酯	0.480
39		4-[3-氟-4-((3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-[1,2]噻嗪烷-2-基甲基)-苯基]-四氢-吡喃-4-甲酸甲酯	0.190
40		4-[4-((S)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-[1,2]噻嗪烷-2-基甲基)-苯基]-四氢-吡喃-4-甲酸甲基酰胺	0.570
41		(3S,6S)-2-(2-氟-4-(4-羟基-1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)苄基)-3-甲基-6-苯基-1,2-噻嗪烷 1,1-二氧化物	1.200

[1616]

42		(3S,6R)-2-(2-氟-4-(4-羟基-1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)苄基)-3-甲基-6-苯基-1,2-噻嗪烷 1,1-二氧化物	0.190
43		1-[3-氟-4-((3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-[1,2]噻嗪烷-2-基甲基)-苯基]-4-[1,2,4]三唑-4-基-环己烷甲酸甲基酰胺	0.096
44		4-[3-氟-4-((3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-[1,2]噻嗪烷-2-基甲基)-苯基]-四氢-吡喃-4-甲酸	1.100
45		4-[3-氟-4-((3S,6S)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-[1,2]噻嗪烷-2-基甲基)-苯基]-四氢-吡喃-4-甲酸	6.100
46		1-(3-氟-4-((3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基)甲基)-苯基)-4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)环己烷甲酸甲酯	0.054
47		4-(3-氟-4-(((3S,6S)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基)甲基)-苯基)-N-(2-羟基乙基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺	0.991

[1617]

48		4-(3-氟-4-(((3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基)甲基)苯基)-N-(2-羟基乙基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺	0.337
49		1-{4-羟基-4-[4-((S)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-1,2-噻嗪烷-2-基甲基)-苯基]-哌啶-1-基}-乙酮	0.120
50		N-(2-乙酰氨基乙基)-4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-甲酰胺	0.25
51		N-乙基-4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-甲酰胺	0.147
52		N-(2-氨基乙基)-4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-甲酰胺	0.48
53		N-[2-(二甲基氨基)乙基]-4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-甲酰胺	0.845

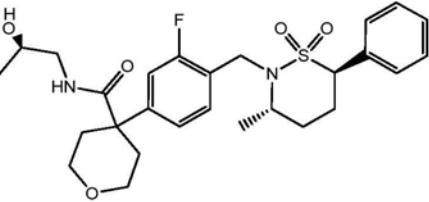
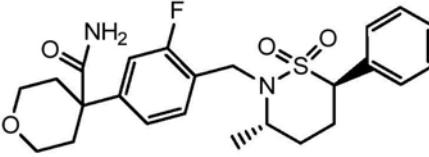
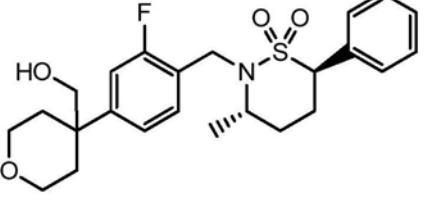
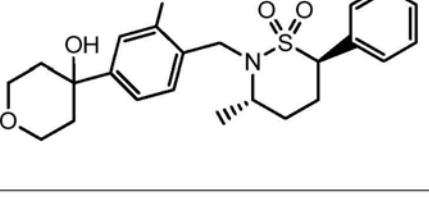
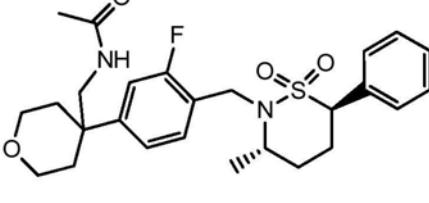
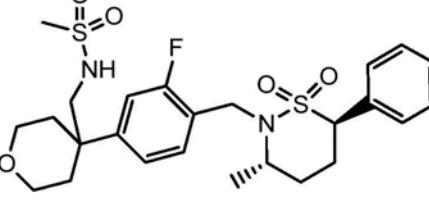
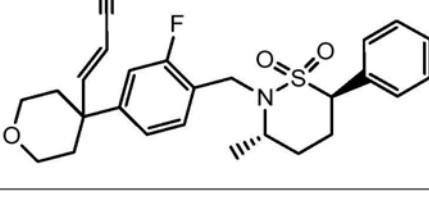
[1618]

54		4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]-N-(3-羟基丙基)四氢吡喃-4-甲酰胺	0.0798
55		N-(3-氨基丙基)-4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-甲酰胺	0.913
56		N-[2-(二甲基氨基)-2-氧化乙基]-4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-甲酰胺	0.403
57		N-(氰基甲基)-4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-甲酰胺	0.0802
58		2-[[4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-羧基]氨基]乙酸	0.228
59		N-(2-氨基-2-氧化乙基)-4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-甲酰胺	0.268

[1619]

60		4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]-N-(2-甲基磺酰基乙基)四氢吡喃-4-甲酰胺	0.111
61		4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-甲腈	0.186
62		4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]-N-(2-羟基-2-甲基-丙基)四氢吡喃-4-甲酰胺	0.149
63		4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]-N-[(2S)-2-羟基丙基]四氢吡喃-4-甲酰胺	0.036
64		4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]-N-(2-甲氧基乙基)四氢吡喃-4-甲酰胺	0.089
65		N-(2-氰基乙基)-4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-甲酰胺	0.0529

[1620]

66		4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]-N-[(2R)-2-羟基丙基]四氢吡喃-4-甲酰胺 0.0474	
67		4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]-N-[(2R)-2-氨基乙基]四氢吡喃-4-甲酰胺 0.018	
68		[4-3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]-N-[(2R)-2-羟基乙基]四氢吡喃-4-甲醇 0.0385	
69		4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]-N-[(2R)-2-羟基乙基]四氢吡喃-4-醇 0.093	
70		N-[[4-3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]-N-[(2R)-2-乙酰胺基]四氢吡喃-4-甲酰胺 0.148	
71		N-[[4-3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]-N-[(2R)-2-(甲磺酰胺基)乙基]四氢吡喃-4-甲酰胺 0.0767	
72		(E)-3-[4-3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]-N-[(2R)-2-(E)-3-硝基丙-1-烯基]四氢吡喃-4-甲酰胺 0.0087	

[1621]

73		N-[4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗓烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]甲基]氨基甲酸甲酯	0.0532
74		N-[4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗓烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯	0.141
75		[4-3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗓烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]甲胺	0.639
76		2-[4-3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗓烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]丙烷-2-醇	0.0321
77		2-[4-3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗓烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]乙腈	0.0312
78		2-[4-3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗓烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]乙醇	0.0137
79		3-[4-3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗓烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]丙酸乙酯	0.0049

[1622]

80		N-[4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗓烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]甲基]-N-甲基-乙酰胺	0.104
81		3-[4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗓烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]丙烷-1-醇	0.0062
82		(3S,6R)-2-[[2-氟-4-(2-甲氧基乙氧基甲基)四氢吡喃-4-基]苯基]甲基]-3-甲基-6-苯基-噻嗓烷 1,1-二氧化物	0.0705
83		2-[4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗓烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]甲氧基]乙醇	0.046
84		3-[4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗓烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]丙酸	0.0492
85		3-[4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗓烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]-N,N-二甲基-丙酰胺	0.0105
86		3-[4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗓烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]丙腈	0.0078

[1623]

87		3-[4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]丙酰胺 0.0088
88		3-[4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]-N-甲基-丙酰胺 0.0148
89		2-[4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]乙酰胺 0.376
90		(3S,6R)-2-[[2-氟-4-(甲氧基甲基)四氢吡喃-4-基]苯基]甲基]-3-甲基-6-苯基-噻嗪烷1,1-二氧化物 0.067
91		(3S,6R)-2-[[2-氟-4-(3-甲氧基丙氧基甲基)四氢吡喃-4-基]苯基]甲基]-3-甲基-6-苯基-噻嗪烷1,1-二氧化物 0.103
92		3-[[4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]甲氧基]丙烷-1-醇 0.0758
93		4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]-N'-羟基-四氢吡喃-4-甲脒 0.0378

[1624]

94		N-[4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗓烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]乙酰胺	0.0932
95		N-[4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗓烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]-2-羟基-乙酰胺	0.122
96		4-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗓烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-甲酸	0.214
97		4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗓烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-胺	0.892
98		(1R)-1-[4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗓烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]乙烷-1,2-二醇	0.063
99		2-[4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗓烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]氧基乙醇	0.0664

[1625]

100		N-(氨基甲基)-4-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-甲酰胺	0.031
101		[4-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]甲醇	0.0090
102		4-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-甲酰胺	0.0378
103		(1S)-1-[4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]乙烷-1,2-二醇	0.0689
104		2-[[4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]甲氧基]乙酸乙酯	0.0238
105		2-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]氧杂环丁烷-3-基]乙腈	0.0749
106		2-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]氨基]乙醇	0.137

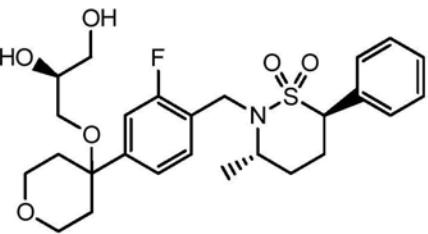
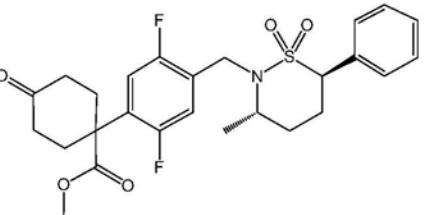
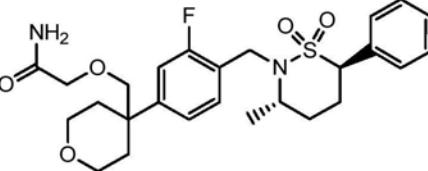
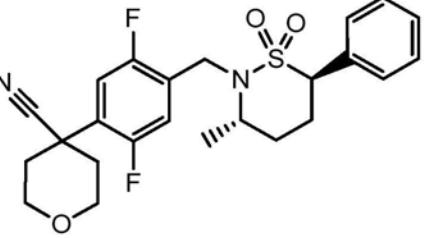
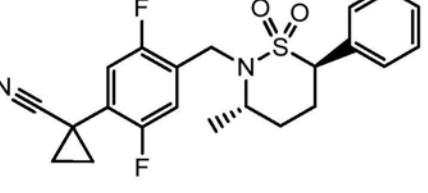
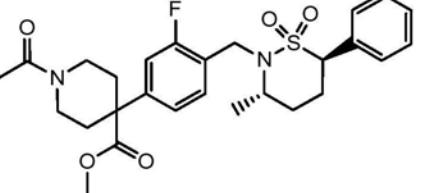
[1626]

107		(2S)-3-[4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]氨基]丙烷-1,2-二醇	0.0226
108		(2R)-3-[4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]氨基]丙烷-1,2-二醇	0.0504
109		1-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]环丙烷甲腈	0.116
110		2-[4-3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]氧基乙酸	0.0629
111		N-[4-3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]-2,3-二羟基-丙酰胺	0.138
112		[1-3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]环丙基]甲醇	0.206

[1627]

113		2-[4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]氨基乙酰胺	0.0050
114		(E)-3-[1-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]环丙基]丙-2-烯酸乙酯	0.0536
115		(3S)-3-[4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]-3-羟基-丙酸乙酯	0.0395
116		(3R)-3-[4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]-3-羟基-丙酸乙酯	0.0122
117		(1S)-1-[4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]丙烷-1,3-二醇	0.0352
118		(1R)-1-[4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]丙烷-1,3-二醇	0.0166

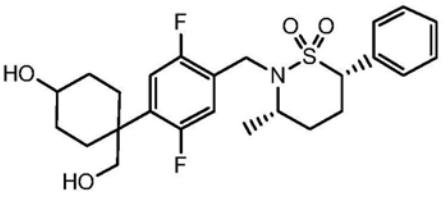
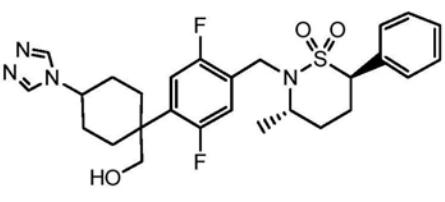
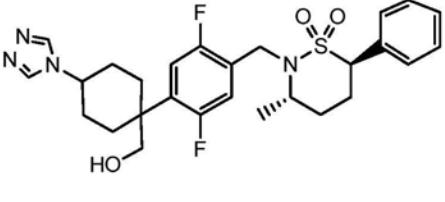
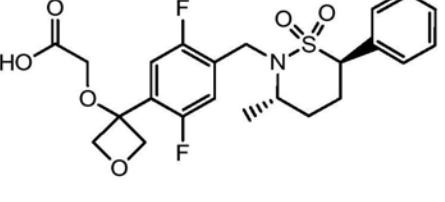
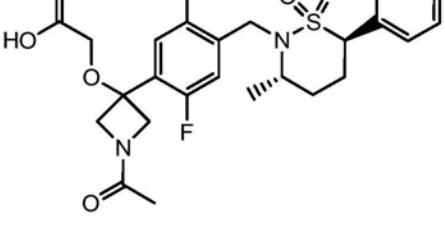
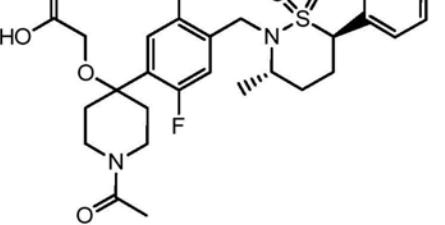
[1628]

119		(2S)-3-[4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]氨基丙烷-1,2-二醇	0.0274
120		1-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]-4-氧化环己烷甲酸甲酯	0.0061
121		2-[(4-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]乙酰胺	0.016
122		4-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-甲腈	0.0268
123		1-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]环丙烷甲腈	0.0227
124		1-乙酰基-4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]哌啶-4-甲酸甲酯	0.013

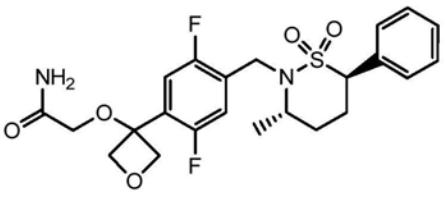
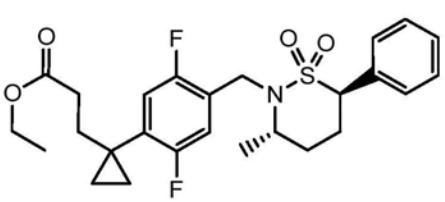
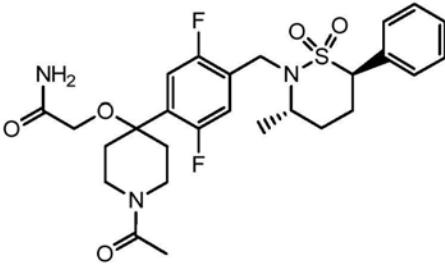
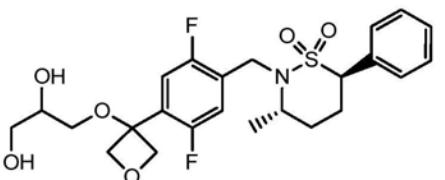
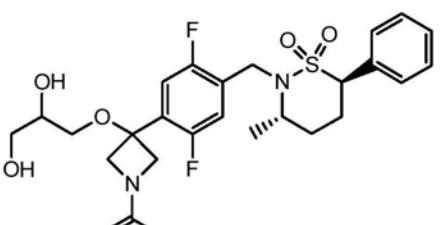
[1629]

125		1-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]环丙烷甲酰胺	0.346
126		[1-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]环丙基]甲醇	0.0499
127		2-[[1-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]环丙基]甲氧基]乙酰胺	0.020
128		N-(氨基甲基)-1-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]环丙烷甲酰胺	0.39
129		4-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]-4-(羟基甲基)环己醇	0.0081
130		4-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]-4-(羟基甲基)环己醇	0.0347
131		4-[2,5-二氟-4-[(3S,6S)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]-4-(羟基甲基)环己醇	0.0728

[1630]

132		4-[2,5-二氟-4-[(3S,6S)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]-4-(羟基甲基)环己醇	0.24
133		[1-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]-4-(1,2,4-三唑-4-基)环己基]甲醇	0.0052
134		[1-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]-4-(1,2,4-三唑-4-基)环己基]甲醇	0.0879
135		2-[3-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]氧杂环丁烷-3-基]氧基乙酸	0.0272
136		2-[1-乙酰基-3-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]氮杂环丁烷-3-基]氧基乙酸	0.0172
137		2-[[1-乙酰基-4-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]-4-哌啶基]氧基]乙酸	0.0179

[1631]

138		2-[3-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]氧杂环丁烷-3-基]氨基乙酰胺	0.0026
139		3-[1-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]环丙基]丙酰胺	0.0237
140		3-[1-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]环丙基]丙酸乙酯	0.0457
141		2-[[1-乙酰基-4-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]-4-哌啶基]氨基乙酰胺	0.026
142		3-[3-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]氧杂环丁烷-3-基]氨基丙烷-1,2-二醇	0.0206
143		1-[3-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]-3-(2,3-二羟基丙氧基)氮杂环丁烷-1-基]乙酮	0.0298

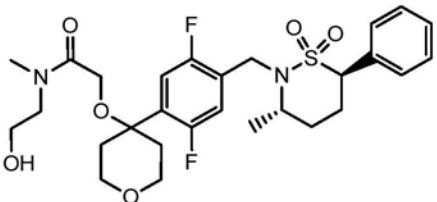
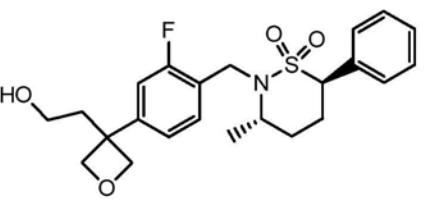
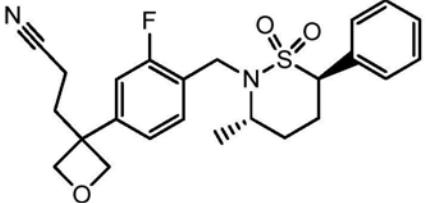
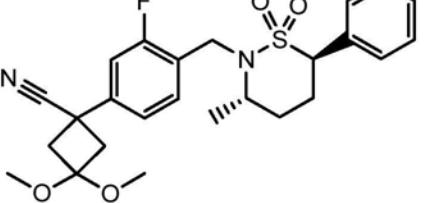
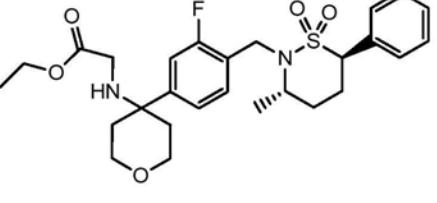
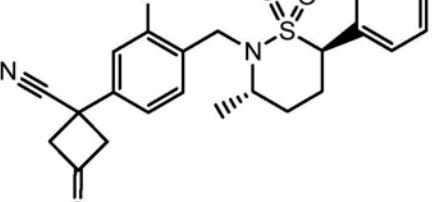
[1632]

144		1-[4-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]-4-(2,3-二羟基丙氧基)-1-哌啶基]乙酮	0.0216
145		2-[4-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]氨基乙酸	0.0143
146		3-[1-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]环丙基]-N-甲基-丙酰胺	0.0327
147		3-[1-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]环丙基]-N,N-二甲基-丙酰胺	0.0325
148		1-乙酰基-4-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]哌啶-4-甲腈	0.0145
149		1-乙酰基-4-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]哌啶-4-甲酰胺	0.0114
150		2-[4-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]氨基乙酰胺	0.0061

[1633]

151		3-[4-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]氨基丙烷-1,2-二醇	0.0078
152		N-[1-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]环丙基]氨基甲酸叔丁酯	0.227
153		1-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]环丙胺；盐酸盐	0.572
154		2-[4-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]氨基-N-甲基-乙酰胺	0.0057
155		2-[4-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]氨基-N,N-二甲基-乙酰胺	0.0386
156		2-[4-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]氨基-N-(2-羟基乙基)乙酰胺	0.0152

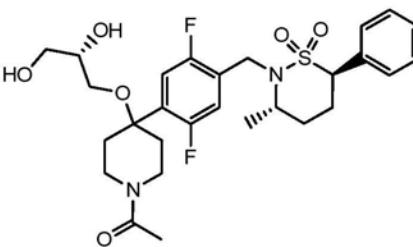
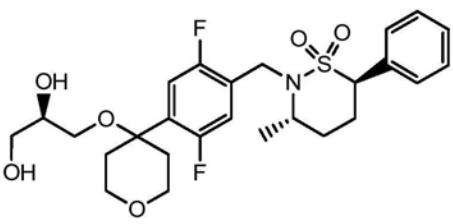
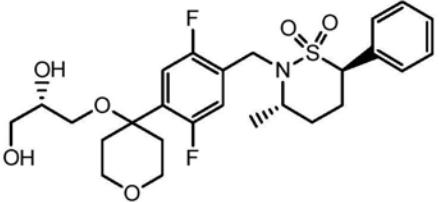
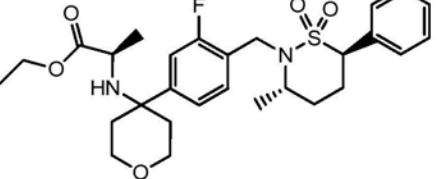
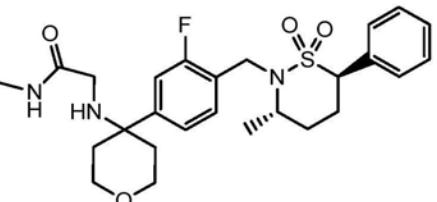
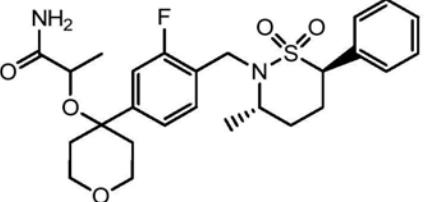
[1634]

157		2-[4-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基 氨基-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-乙酰胺	0.0472
158		2-[3-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]氧杂环丁烷-3-基]乙醇	0.0603
159		3-[3-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]氧杂环丁烷-3-基]丙腈	0.0771
160		1-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]-3,3-二甲氧基-环丁烷甲腈	0.0145
161		2-[4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]氨基]乙酸乙酯	0.0295
162		1-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]-3-氧化-环丁烷甲腈	0.0639

[1635]

163		2-[4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗓烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]氨基]乙酰胺	0.0032
164		2-[4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗓烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]氨基]乙酸	0.112
165		3,3-二氟-1-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗓烷-2-基]甲基]苯基]环丁烷甲腈	0.0522
166		2-[4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗓烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺	0.0276
167		3,3-二氟-1-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗓烷-2-基]甲基]苯基]环丁烷甲酰胺	0.0111
168		1-[4-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗓烷-2-基]甲基]苯基]-4-[(2S)-2,3-二羟基丙氧基]-1-哌啶基]乙酮	0.0355

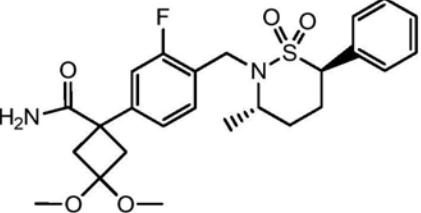
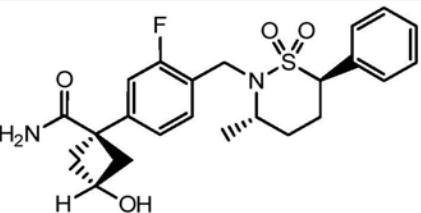
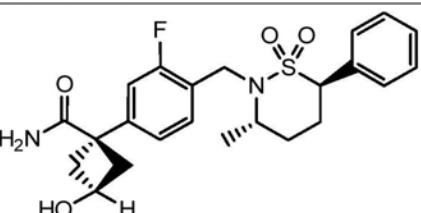
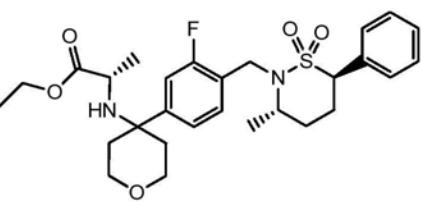
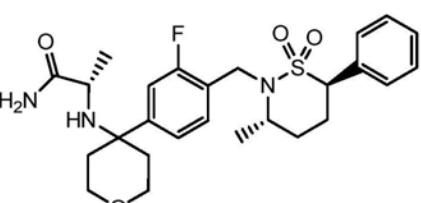
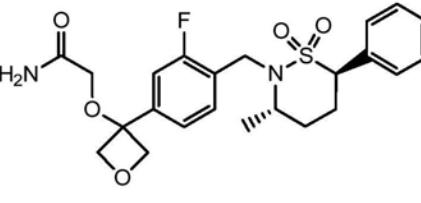
[1636]

169		1-[4-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]-4-[(2R)-2,3-二羟基丙氧基]-1-哌啶基]乙酮	0.0208
170		(2S)-3-[4-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]氨基丙烷-1,2-二醇	0.0117
171		(2R)-3-[4-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]氨基丙烷-1,2-二醇	0.0116
172		(2R)-2-[[4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]氨基]丙酸乙酯	0.12
173		2-[[4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]氨基]-N-甲基-乙酰胺	0.0331
174		2-[4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]氨基丙酰胺	0.0379

[1637]

175		2-[1-乙酰基-3-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]氮杂环丁烷-3-基]氨基乙酰胺	0.0049
176		2-[3-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]氧杂环丁烷-3-基]氨基-N-(2-羟乙基)乙酰胺	0.0025
177		2-[3-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]氧杂环丁烷-3-基]氨基-N-甲基-乙酰胺	0.0043 5
178		1-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]-3-羟基-环丁烷甲腈	0.0441
179		1-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]-3-羟基-环丁烷甲腈	0.159
180		(2R)-2-[[4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧代-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]氨基]丙酰胺	0.0067

[1638]

181		1-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]-3,3-二甲氧基-环丁烷甲酰胺	0.0237
182		1-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]-3-羟基-环丁烷甲酰胺	0.0373
183		1-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]-3-羟基-环丁烷甲酰胺	0.0552
184		(2S)-2-[(4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基)四氢吡喃-4-基]氨基]丙酸乙酯	0.0409
185		(2S)-2-[(4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基)四氢吡喃-4-基]氨基]丙酰胺	0.102
186		2-[3-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]氧杂环丁烷-3-基]氨基乙酰胺	0.008

[1639]

187		3-[[4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]氨基]丙烷-1-醇	0.074
188		2-[[4-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]四氢吡喃-4-基]-甲基-氨基]乙酰胺	0.024
189		4-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]-N-(2,2-二甲氧基乙基)四氢吡喃-4-胺	0.071
190		3-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]氧杂环丁烷-3-胺	0.0715
191		N-[3-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]氧杂环丁烷-3-基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺	0.0553
192		3-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]氧杂环丁烷-3-醇	0.0026 5

[1640]

193		1-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]-3-氧化环丁烷甲酰胺	0.0080	7
194		1-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]-3,3-二氟-环丁烷甲酰胺	0.0030	5
195		2-[(3-[2,5-二氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]氧杂环丁烷-3-基]氨基]乙酰胺	0.035	
196		1-[3-氟-4-[(3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧化-6-苯基-噻嗪烷-2-基]甲基]苯基]环丙烷甲酰胺	1.08	

[1641] 表4

[1642] 下面提供了表4的选择的化合物的质子NMR值,下面的编号与表4中的标号是对应的。

[1643] 化合物2 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.49–7.43 (m, 2H), 7.43–7.33 (m, 4H), 6.86–6.78 (m, 2H), 4.53–4.39 (m, 2H), 4.36–4.26 (m, 1H), 4.20–4.03 (m, 1H), 3.81–3.71 (s, 2H), 3.71–3.60 (m, 2H), 3.60–3.50 (m, 2H), 2.46–2.34 (m, 1H), 2.15–2.04 (m, 1H), 1.91–1.73 (m, 1H), 1.70–1.55 (m, 3H), 1.39–1.26 (m, 2H), 1.15–1.02 (m, 6H).

[1644] 化合物4 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.50–7.44 (m, 2H), 7.44–7.34 (m, 4H), 6.87–6.81 (m, 2H), 4.52–4.41 (m, 2H), 4.36–4.28 (m, 1H), 4.17–4.06 (m, 3H), 3.71–3.62 (m, 4H), 3.56–3.48 (s, 2H), 3.04–2.96 (s, 3H), 2.47–2.37 (m, 1H), 2.13–2.05 (m, 1H), 1.88–1.75 (m, 3H), 1.74–1.60 (m, 3H), 1.12–1.05 (d, J=6.9Hz, 3H).

[1645] 化合物9 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.23–7.48 (8H, m), 5.22 (1H, s), 4.54 (2H, m), 4.34 (2H, m), 4.13 (1H, dd, J=11.96, 6.88Hz), 3.69 (1H, d, J=13.22Hz), 3.41 (1H, t, J=12.83Hz), 2.89 (1H, t, J=12.46Hz), 2.43 (2H, dd, J=14.64, 13.17Hz), 2.10 (2H, dd, J=13.93, 3.80Hz), 2.02 (3H, s), 1.52–1.95 (4H, m), 1.09 (3H, d, J=6.90Hz)

[1646] 化合物12  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 88.50 (s, 2H) ; 7.41–7.43 (m, 9H) ; 4.36–4.38 (m, 5H) ; 3.54 (s, 3H) ; 2.43 (m, 3H) ; 2.09 (t, J=13.2Hz, 5H) ; 1.66–1.79 (m, 4H) ; 1.09 (d, J=6.9Hz, 3H) .

[1647] 化合物17  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 88.62 (s, 2H) ; 7.40–7.41 (m, 9H) ; 4.29–4.31 (m, 5H) ; 3.67 (s, 3H) ; 2.64 (d, J=9.2Hz, 2H) ; 2.44 (dd, J=13.2, 3.5Hz, 1H) ; 2.10–2.17 (m, 3H) ; 1.71–1.75 (m, 6H) ; 1.09 (d, J=6.9Hz, 3H)

[1648] 化合物18  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 87.35–7.36 (6H, m) , 7.10 (1H, dd, J=12.15, 6.11Hz) , 5.23 (1H, s) , 4.49–4.51 (1H, m) , 4.33–4.35 (2H, m) , 4.08 (1H, dd, J=11.95, 6.92Hz) , 3.83 (4H, dd, J=6.36, 3.80Hz) , 2.38–2.40 (1H, m) , 2.18 (2H, t, J=13.19Hz) , 2.05 (1H, dd, J=13.88, 3.86Hz) , 1.88 (2H, t, J=12.98Hz) , 1.72–1.77 (1H, m) , 1.51–1.58 (5H, m) , 1.07 (3H, d, J=6.88Hz) , -0.05 (1H, s) .

[1649] 化合物20  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) : 88.27 (2H, s) , 7.76 (1H, t, J=8.07Hz) , 7.15–7.48 (7H, s) , 4.49–4.51 (2H, m) , 4.28 (1H, m) , 4.18 (1H, m) , 4.00 (1H, m) , 2.68 (3H, m) , 2.30–2.36 (5H, m) , 2.01 (2H, d, J=16.80Hz) , 1.77–1.79 (2H, m) , 1.15 (3H, d, J=6.91Hz)

[1650] 化合物21  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.58 (t, J=8.2Hz, 1H) ; 7.37–7.39 (m, 7H) ; 4.52–4.55 (m, 2H) ; 4.39 (d, J=17.7Hz, 1H) ; 4.14 (dd, J=12.0, 6.9Hz, 1H) ; 3.92 (t, J=2.5Hz, 4H) ; 2.43–2.45 (m, 1H) ; 2.19 (d, J=13.2Hz, 2H) ; 2.04–2.07 (m, 3H) ; 1.82–1.88 (m, 5H) ; 1.66 (d, J=14.2Hz, 1H) ; 1.10 (d, J=6.9Hz, 3H)

[1651] 化合物22  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 87.58 (t, J=8.2Hz, 1H) ; 7.37–7.39 (m, 7H) ; 4.52–4.55 (m, 2H) ; 4.39 (d, J=17.7Hz, 1H) ; 4.14 (dd, J=12.0, 6.9Hz, 1H) ; 3.92 (t, J=2.5Hz, 4H) ; 2.43–2.45 (m, 1H) ; 2.19 (d, J=13.2Hz, 2H) ; 2.04–2.07 (m, 3H) ; 1.82–1.88 (m, 5H) ; 1.66 (d, J=14.2Hz, 1H) ; 1.10 (d, J=6.9Hz, 3H)

[1652] 化合物23  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 87.54–7.56 (m, 1H) ; 7.39–7.40 (m, 7H) ; 4.81 (t, J=4.1Hz, 1H) ; 4.51–4.53 (m, 2H) ; 4.38 (d, J=17.7Hz, 1H) ; 4.13 (d, J=9.3Hz, 1H) ; 3.49–3.58 (m, 2H) ; 2.38 (d, J=42.0Hz, 1H) ; 2.10 (d, J=13.3Hz, 3H) ; 1.94 (t, J=12.0Hz, 4H) ; 1.57–1.62 (m, 3H) ; 1.40 (d, J=7.1Hz, 1H) ; 1.10 (d, J=6.9Hz, 2H) .

[1653] 化合物25  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) : 88.20 (2H, s) , 7.68 (1H, t, J=8.15Hz) , 7.45–7.47 (2H, m) , 7.37–7.39 (3H, m) , 7.17 (1H, dd, J=8.20, 1.86Hz) , 7.06 (1H, dd, J=11.79, 1.86Hz) , 5.47 (1H, brs) , 5.30 (1H, brs) , 4.56 (1H, d, J=17.09Hz) , 4.41 (1H, d, J=17.06Hz) , 4.28–4.30 (1H, m) , 4.04–4.06 (2H, m) , 2.58–2.63 (3H, m) , 2.16–2.24 (5H, m) , 1.76–1.80 (4H, m) , 1.16 (3H, d, J=6.90Hz) .

[1654] 化合物26  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) : 88.24 (2H, s) , 7.69 (1H, t, J=8.24Hz) , 7.45–7.46 (2H, m) , 7.37 (3H, d, J=6.76Hz) , 7.17 (1H, dd, J=8.24, 1.84Hz) , 7.03 (1H, dd, J=12.32, 1.84Hz) , 4.53 (1H, d) , 4.44 (1H, d) , 4.40, 4.26 (1H, m) , 4.09 (1H, t, J=4.32Hz) , 4.00 (1H, dd, J=12.88, 3.57Hz) , 3.77 (2H, d, J=6.17Hz) , 2.64 (1H, m) , 2.31 (1H, s) , 2.27 (1H, s) , 2.22–2.24 (1H, m) , 2.15 (1H, d, J=6.38Hz) , 2.12 (1H, d, J=4.77Hz) , 2.00 (2H, d, J=12.23Hz) , 1.79–1.83 (2H, m) , 1.77 (3H, d, J=6.97Hz) , 1.27–1.29 (2H, m) , 1.16 (3H, d, J=6.91Hz) .

[1655] 化合物27  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 87.43 (dd, J=7.5, 1.8Hz, 2H) ; 7.33–7.34 (m,

7H) ; 4.42–4.44 (m, 2H) ; 4.26–4.28 (m, 1H) ; 4.06 (dd,  $J=11.9, 6.8\text{Hz}$ , 1H) ; 3.78 (dt,  $J=11.9, 3.7\text{Hz}$ , 2H) ; 3.58 (s, 3H) ; 3.38 (t,  $J=11.3\text{Hz}$ , 2H) ; 2.33–2.37 (m, 3H) ; 2.06–2.08 (m, 1H) ; 1.80–1.84 (m, 3H) ; 1.62 (dd,  $J=14.2, 3.1\text{Hz}$ , 1H) ; 1.03–1.04 (m, 3H) .

[1656] 化合物29  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 87.42–7.45 (m, 2H) ; 7.34–7.36 (m, 7H) ; 4.37–4.39 (m, 4H) ; 3.76 (d,  $J=11.5\text{Hz}$ , 2H) ; 3.43 (t,  $J=11.9\text{Hz}$ , 4H) ; 2.31–2.37 (m, 2H) ; 2.05–2.10 (m, 1H) ; 1.67–1.73 (m, 4H) ; 1.33 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H) ; 1.06 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H) .

[1657] 化合物30  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 87.42–7.43 (m, 9H) ; 4.52 (d,  $J=17.1\text{Hz}$ , 1H) ; 4.41 (dd,  $J=12.7, 3.5\text{Hz}$ , 1H) ; 4.32 (d,  $J=17.1\text{Hz}$ , 1H) ; 4.08 (dd,  $J=12.0, 6.9\text{Hz}$ , 1H) ; 3.98 (dd,  $J=11.9, 3.5\text{Hz}$ , 2H) ; 3.63 (td,  $J=11.6, 2.8\text{Hz}$ , 2H) ; 2.40 (td,  $J=13.2, 3.7\text{Hz}$ , 1H) ; 2.03–2.07 (m, 5H) ; 1.77–1.81 (m, 1H) ; 1.62–1.66 (m, 1H) ; 1.06 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H) .

[1658] 化合物31  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 87.40–7.42 (m, 5H) ; 7.32 (s, 4H) ; 7.14 (s, 1H) ; 6.94 (s, 1H) ; 4.48 (d,  $J=17.0\text{Hz}$ , 1H) ; 4.39 (dd,  $J=12.7, 3.6\text{Hz}$ , 1H) ; 4.26 (d,  $J=17.0\text{Hz}$ , 1H) ; 4.06 (dd,  $J=11.9, 6.9\text{Hz}$ , 1H) ; 3.71 (d,  $J=11.4\text{Hz}$ , 2H) ; 3.44 (t,  $J=11.0\text{Hz}$ , 2H) ; 2.39–2.43 (m, 3H) ; 2.07 (dd,  $J=13.9, 3.8\text{Hz}$ , 1H) ; 1.76 (t,  $J=12.6\text{Hz}$ , 3H) ; 1.62 (d,  $J=14.2\text{Hz}$ , 1H) ; 1.06 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H)

[1659] 化合物32  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 87.37–7.39 (m, 9H) ; 4.60 (t,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H) ; 4.51 (d,  $J=16.9\text{Hz}$ , 1H) ; 4.41 (dd,  $J=12.6, 3.6\text{Hz}$ , 1H) ; 4.28 (d,  $J=16.9\text{Hz}$ , 1H) ; 4.06–4.10 (m, 1H) ; 3.65–3.69 (m, 2H) ; 3.35 (d,  $J=6.3\text{Hz}$ , 4H) ; 2.42–2.44 (m, 1H) ; 2.10 (dd,  $J=13.9, 3.9\text{Hz}$ , 1H) ; 1.84–1.89 (m, 5H) ; 1.65 (d,  $J=14.1\text{Hz}$ , 1H) ; 1.10 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H)

[1660] 化合物35  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 87.46 (dd,  $J=7.5, 1.8\text{Hz}$ , 2H) ; 7.39 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 5H) ; 7.21 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H) ; 4.52 (d,  $J=16.8\text{Hz}$ , 1H) ; 4.41 (dd,  $J=12.6, 3.6\text{Hz}$ , 1H) ; 4.29 (d,  $J=16.9\text{Hz}$ , 1H) ; 4.05–4.08 (m, 1H) ; 3.74 (d,  $J=11.3\text{Hz}$ , 2H) ; 3.59 (t,  $J=11.2\text{Hz}$ , 2H) ; 2.63 (brs, 6H) ; 2.40–2.43 (m, 1H) ; 2.10–2.14 (m, 3H) ; 1.82–1.89 (m, 3H) ; 1.63–1.67 (m, 1H) ; 1.06 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H)

[1661] 化合物36  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 88.63 (2H, s) , 7.42–7.44 (6H, m) , 7.22 (1H, dd,  $J=11.92, 6.06\text{Hz}$ ) , 5.46 (1H, s) , 4.50–4.52 (3H, m) , 4.32 (1H, brs) , 3.65 (1H, t,  $J=6.60\text{Hz}$ ) , 2.74 (1H, d,  $J=13.34\text{Hz}$ ) , 2.0–2.23 (5H, t,  $J=9.11\text{Hz}$ ) , 1.93 (2H, s) , 1.77 (2H, d,  $J=8.89\text{Hz}$ ) , 1.65 (1H, d,  $J=14.03\text{Hz}$ ) , 1.41 (3H, d,  $J=7.11\text{Hz}$ ) .

[1662] 化合物37  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 88.63 (2H, s) , 7.33–7.49 (6H, m) , 7.20 (1H, dd,  $J=11.92, 6.06\text{Hz}$ ) , 5.43 (1H, s) , 4.56 (1H, m) , 4.43 (2H, dd,  $J=15\text{Hz}$ ) , 4.30 (1H, hrs) , 4.12 (1H, m) , 3.65 (1H, t,  $J=6.60\text{Hz}$ ) , 2.44 (1H, m) , 2.10–2.18 (4H, m) , 1.92 (2H, s) , 1.74–1.83 (2H, m) , 1.66 (1H, m) , 1.13 (3H, d,  $J=7.11\text{Hz}$ )

[1663] 化合物40  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 87.36–7.37 (m, 9H) ; 4.43–4.45 (m, 3H) ; 4.28 (d,  $J=17.0\text{Hz}$ , 1H) ; 4.07–4.12 (m, 1H) ; 3.69–3.74 (m, 3H) ; 3.42–3.47 (m, 3H) ; 2.54–2.55 (m, 2H) ; 2.40–2.43 (m, 2H) ; 2.10 (dd,  $J=14.2, 3.8\text{Hz}$ , 1H) ; 1.77–1.85 (m, 3H) ; 1.36–1.40 (m, 1H) ; 1.10 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H) .

[1664] 化合物41  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 87.30–7.49 (8H, m) , 5.76 (1H, s) , 4.47–4.49 (2H, m) , 3.61 (2H, m) , 3.58 (1H, d,  $J=6.88\text{Hz}$ ) , 3.35 (1H, m) , 3.04 (1H, d,  $J=13.47\text{Hz}$ ) , 2.75 (2H, m) , 2.40 (2H, m) , 2.37 (1H, s) , 2.17 (1H, m) , 2.08 (1H, d,  $J=3.38\text{Hz}$ ) , 2.01 (1H, d,  $J=1.0\text{Hz}$ ) , 1.77 (1H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ) .

14.53Hz) , 1.63 (1H, d, J=14.04Hz) , 1.39 (3H, d, J=7.13Hz) .

[1665] 化合物42  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 87.38-7.40 (8H, m) , 5.73 (1H, s) , 4.53 (1H, m) , 4.52 (1H, d, J=17.57Hz) , 4.37 (1H, d, J=17.57Hz) 4.15 (1H, s) , 4.11 (1H, s) , 3.33 (2H, m) , 3.03 (2H, m) , 2.39 (2H, m) , 2.10 (1H, m) , 1.99 (2H, m) , 1.81 (1H, m) , 1.66 (1H, m) , 1.10 (3H, d, J=6.90Hz) .

[1666] 化合物79  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□ 7.49-7.33 (6H, m) , 7.18-7.09 (2H, m) , 4.52-4.45 (2H, m) , 4.35 (1H, d, J=17.5Hz) , 4.14-4.04 (1H, m) , 3.89 (2H, q, J=7.1Hz) , 3.66-3.61 (2H, m) , 3.33 (2H, dd, J=9.6, 9.6Hz) , 2.45-2.35 (1H, m) , 2.11-1.98 (3H, m) , 1.85-1.70 (8H, m) , 1.09-1.04 (6H, m)

[1667] 化合物81  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □ 7.47-7.43 (3H, m) , 7.40-7.33 (3H, m) , 7.15 (1H, m) , 7.08 (1H, m) , 4.50 (3H, m) , 4.35 (1H, d, J=17.7Hz) , 4.24 (1H, t, J=5.3Hz) , 4.13-4.05 (1H, m) , 3.63 (2H, m) , 3.35 (1H, m) , 3.18 (2H, m) , 2.41 (1H, m) , 2.10-1.95 (4H, m) , 1.86-1.60 (4H, m) , 1.53 (3H, m) , 1.07 (3H, d, J=6.7Hz)

[1668] 化合物86  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□ 7.51-7.34 (6H, m) , 7.20-7.12 (2H, m) , 4.52-4.45 (2H, m) , 4.35 (1H, d, J=17.4Hz) , 4.13-4.05 (2H, m) , 3.67-3.63 (2H, m) , 3.38-3.30 (2H, m) , 2.44-2.37 (2H, m) , 2.12-1.63 (9H, m) , 1.06 (3H, d, J=6.8Hz)

[1669] 化合物87 (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□ 7.47 (3H, m) , 7.38 (3H, m) , 7.13 (3H, m) , 6.60 (1H, br s) , 4.50 (2H, m) , 4.37 (1H, d, J=17.0Hz) , 4.11 (1H, m) , 3.67 (2H, m) , 3.38 (2H, m) , 2.43 (1H, dt, J=6.9, 16.1Hz) , 2.10 (1H, m) , 2.02 (2H, m) , 1.84-1.58 (8H, m) , 1.08 (3H, d, J=6.7Hz) .

[1670] 化合物101  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 87.50-7.44 (m, 2H) , 7.44-7.33 (m, 3H) , 7.21-7.08 (m, 2H) , 4.72 (t, J=5.6Hz, 1H) , 4.60-4.46 (m, 2H) , 4.36 (d, J=17.8Hz, 1H) , 4.20-4.06 (m, 1H) , 3.75-3.65 (m, 2H) , 3.57 (d, J=5.6Hz, 2H) , 3.47-3.34 (m, 2H) , 2.48-2.37 (m, 1H) , 2.16-2.01 (m, 3H) , 1.88-1.75 (m, 3H) , 1.73-1.62 (m, 1H) , 1.13 (d, J=6.8Hz, 3H) .

[1671] 化合物113  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □ 7.51 (1H, dd, J=8.2, 8.2Hz) , 7.45 (2H, dd, J=1.5, 8.0Hz) , 7.42-7.34 (3H, m) , 7.35-7.27 (4H, m) , 4.55-4.49 (2H, m) , 4.38 (1H, d, J=17.6Hz) , 4.16-4.06 (1H, m) , 3.78-3.64 (4H, m) , 3.36 (2H, s) , 2.47-2.37 (1H, m) , 2.13-1.78 (6H, m) , 1.65 (1H, dd, J=2.1, 14.2Hz) , 1.09 (3H, d, J=6.9Hz) .

[1672] 化合物120  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 87.49-7.45 (m, 2H) , 7.42-7.35 (m, 4H) , 7.23 (dd, J=11.9, 6.3Hz, 1H) , 4.60-4.49 (m, 2H) , 4.38 (d, J=17.9Hz, 1H) , 4.17-4.06 (m, 1H) , 3.66 (s, 3H) , 2.58-2.54 (m, 2H) , 2.46-2.41 (m, 2H) , 2.32-2.22 (m, 5H) , 2.13-2.05 (m, 1H) , 1.83-1.73 (m, 1H) , 1.70-1.62 (m, 1H) , 1.13 (d, J=6.8Hz, 3H) .

[1673] 化合物129  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 87.49-7.43 (m, 2H) , 7.43-7.34 (m, 3H) , 7.10 (ddd, J=18.6, 12.7, 6.5Hz, 2H) , 4.61-4.40 (m, 4H) , 4.34 (d, J=17.7Hz, 1H) , 4.18-4.06 (m, 1H) , 3.63-3.50 (m, 3H) , 2.43-2.37 (m, 1H) , 2.16-2.04 (m, 1H) , 2.03-1.92 (m, 2H) , 1.85-1.64 (m, 4H) , 1.56-1.44 (m, 4H) , 1.11 (d, J=6.8Hz, 3H) .

[1674] 化合物133  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 88.65 (s, 2H) , 7.50-7.44 (m, 2H) , 7.44-7.33 (m, 3H) , 7.21-7.10 (m, 2H) , 4.64 (t, J=5.3Hz, 1H) , 4.59-4.46 (m, 2H) , 4.36 (d, J=17.7Hz, 1H) , 4.26-4.07 (m, 2H) , 3.87 (d, J=5.3Hz, 2H) , 2.47-2.39 (m, 1H) , 2.28-2.18 (m, 2H) , 2.16-2.05 (m, 1H) , 2.05-1.88 (m, 4H) , 1.85-1.65 (m, 4H) , 1.13 (d, J=6.9Hz, 3H) .

[1675] 化合物135  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □ 12.61 (1H, br.s) , 7.46–7.33 (6H, m) , 7.24 (1H, dd, J=6.1, 10.7Hz) , 4.88 (2H, d, J=7.7Hz) , 4.77 (2H, d, J=8.0Hz) , 4.56–4.48 (2H, m) , 4.36 (1H, d, J=18.0Hz) , 4.15–4.07 (1H, m) , 3.79 (2H, s) , 2.45–2.39 (1H, m) , 2.12–2.03 (1H, m) , 1.85–1.72 (1H, m) , 1.68–1.60 (1H, m) , 1.09 (3H, d, J=6.5Hz) .

[1676] 化合物136  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □ 12.68 (1H, s) , 7.45–7.34 (6H, m) , 7.25 (1H, dd, J=6.2, 10.9Hz) , 4.57–4.47 (3H, m) , 4.41–4.33 (2H, m) , 4.19 (1H, d, J=10.9Hz) , 4.12–4.04 (2H, m) , 3.79 (2H, d, J=5.7Hz) , 2.45–2.37 (1H, m) , 2.12–2.03 (1H, m) , 1.83–1.72 (4H, m) , 1.68–1.60 (1H, m) , 1.08 (3H, d, J=6.2Hz) .

[1677] 化合物138  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d 7.46–7.43 (2H, m) , 7.41–7.32 (4H, m) , 7.30–7.24 (2H, m) , 7.18 (1H, s) , 4.89 (2H, d, J=7.4Hz) , 4.80 (2H, d, J=8.1Hz) , 4.58–4.50 (2H, m) , 4.38 (1H, d, J=17.5Hz) , 4.15–4.10 (1H, m) , 3.58 (2H, s) , 2.45–2.36 (1H, m) , 2.12–2.04 (1H, m) , 1.85–1.73 (1H, m) , 1.69–1.61 (1H, m) , 1.10 (3H, d, J=7.1Hz) .

[1678] 化合物150  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □ 7.46–7.15 (7H, m) , 4.58–4.48 (1H, m) , 4.37 (1H, d, J=17.8Hz) , 4.17–4.06 (1H, m) , 3.80–3.63 (6H, m) , 3.47 (2H, s) , 2.46–2.37 (1H, m) , 2.14–1.98 (6H, m) , 1.85–1.73 (1H, m) , 1.65 (1H, dd, J=2.1, 14.1Hz) , 1.11 (3H, d, J=6.9Hz) .

[1679] 化合物151  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□ 7.45–7.25 (6H, m) , 7.18 (1H, dd, J=6.3, 12.4Hz) , 4.67 (1H, d, J=4.2Hz) , 4.57–4.41 (3H, m) , 4.34 (1H, d, J=17.7Hz) , 4.23 (1H, d, J=12.7Hz) , 4.12–4.05 (1H, m) , 3.64 (1H, dd, J=1.6, 11.6Hz) , 3.57 (1H, d, J=4.4Hz) , 3.14–2.96 (2H, m) , 2.87 (1H, dd, J=11.0, 20.3Hz) , 2.44–2.35 (1H, m) , 2.13–2.04 (3H, m) , 1.98 (3H, s) , 1.95–1.71 (3H, m) , 1.68–1.61 (1H, m) , 1.08 (3H, d, J=6.8Hz)

[1680] 化合物154  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □ 7.65 (1H, q, J=5.2Hz) , 7.45–7.41 (2H, m) , 7.40–7.32 (3H, m) , 7.26–7.17 (2H, m) , 4.56–4.46 (2H, m) , 4.35 (1H, d, J=17.9Hz) , 4.15–4.05 (1H, m) , 3.80–3.61 (4H, m) , 3.49 (2H, s) , 2.62 (3H, d, J=4.7Hz) , 2.45–2.37 (1H, m) , 2.14–1.95 (5H, m) , 1.84–1.71 (1H, m) , 1.69–1.59 (1H, m) , 1.09 (3H, d, J=7.0Hz) .

[1681] 化合物  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □ 7.46–7.43 (2H, m) , 7.41–7.24 (5H, m) , 7.23–7.16 (2H, m) , 4.56–4.47 (2H, m) , 4.34 (1H, d, J=18.0Hz) , 4.14–4.06 (1H, m) , 3.63 (2H, s) , 2.46–2.35 (1H, m) , 2.12–2.04 (1H, m) , 1.83–1.74 (1H, m) , 1.68–1.62 (1H, m) , 1.53 (6H, s) , 1.10 (3H, d, J=6.7Hz) .

[1682] 化合物163  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □ 7.44 (3H, m) , 7.40–7.33 (3H, m) , 7.26–7.19 (3H, m) , 7.01–6.96 (1H, m) , 4.52–4.45 (2H, m) , 4.34 (1H, d, J=17.5Hz) , 4.15–4.05 (1H, m) , 3.85–3.77 (2H, m) , 3.54 (2H, tt, J=3.9, 3.8Hz) , 2.62–2.56 (2H, m) , 2.45–2.35 (1H, m) , 2.11–2.04 (1H, m) , 1.90–1.71 (6H, m) . 1.63 (1H, dd, J=2.0, 14.1Hz) , 1.06 (3H, d, J=6.7Hz) .

[1683] 化合物175  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □ 7.47–7.16 (9H, m) , 4.58–4.48 (3H, m) , 4.45–4.35 (2H, m) , 4.23–4.05 (3H, m) , 3.56 (2H, d, J=5.1Hz) , 2.45–2.37 (1H, m) , 2.12–2.04 (1H, m) , 1.83–1.73 (4H, m) , 1.68–1.60 (1H, m) , 1.10 (3H, d, J=6.3Hz) .

[1684] 化合物176  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □ 7.60 (1H, t, J=5.9Hz) , 7.46–7.41 (2H, m) , 7.41–7.34 (4H, m) , 7.27 (1H, dd, J=6.0, 11.0Hz) , 4.90 (2H, d, J=7.5Hz) , 4.81 (2H, d, J=

7.5Hz) ,4.66 (1H, t, J=5.4Hz) ,4.58–4.49 (2H, m) ,4.38 (1H, d, J=17.8Hz) ,4.15–4.05 (1H, m) ,3.64 (2H, s) ,3.35 (2H, q, J=5.9Hz) ,3.09 (2H, q, J=5.9Hz) ,2.44–2.36 (1H, m) ,2.12–2.04 (1H, m) ,1.83–1.72 (1H, m) ,1.69–1.61 (1H, m) ,1.10 (3H, d, J=7.5Hz) .

[1685] 化合物177  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□ 7.71–7.63 (1H, m) ,7.46–7.32 (6H, m) ,7.26 (1H, dd, J=5.8, 10.9Hz) ,4.89 (2H, d, J=8.2Hz) ,4.80 (2H, d, J=8.5Hz) ,4.58–4.48 (2H, m) ,4.37 (1H, d, J=18.0Hz) ,4.13–4.05 (1H, m) ,3.61 (2H, s) ,2.54 (3H, d, J=4.4Hz) ,2.45–2.36 (1H, m) ,2.12–2.04 (1H, m) ,1.83–1.72 (1H, m) ,1.68–1.61 (1H, m) ,1.09 (3H, d, J=7.3Hz) .

[1686] 化合物180  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□ 7.47–7.43 (3H, m) ,7.41–7.35 (4H, m) ,7.28–7.20 (3H, m) ,6.81 (1H, brd, J=2.3Hz) ,4.50 (2H, m) ,4.36 (1H, d, J=16.6Hz) ,4.15–4.06 (1H, m) ,3.87–3.78 (2H, m) ,3.55–3.41 (3H, m) ,2.66–2.55 (1H, m) ,2.42 (1H, m) ,2.09 (1H, m) ,1.93 (1H, m) ,1.86–1.60 (4H, m) ,1.07 (3H, d, J=6.9Hz) ,0.87 (3H, d, J=6.4Hz)

[1687] 化合物186  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □ 7.56 (1H, t, J=8.0Hz) ,7.46–7.43 (2H, m) ,7.41–7.32 (7H, m) ,4.82 (2H, d, J=7.5Hz) ,4.72 (2H, dd, J=2.0, 7.5Hz) ,4.57–4.49 (2H, m) ,4.38 (1H, d, J=17.7Hz) ,4.17–4.06 (1H, m) ,3.56 (2H, s) ,2.45–2.36 (1H, m) .2.10–2.06 (1H, m) ,1.85–1.75 (1H, m) ,1.68–1.60 (1H, m) ,1.08 (3H, d, J=6.6Hz) .

[1688] 实施例24 体外RORc配体结合测定法

[1689] 通过测定Ki<sub>app</sub>、IC<sub>50</sub>或抑制百分比值,用该测定法测定了化合物抑制RORc活性的效能。本实施例中所用的消耗品如下面的表5中所示。

[1690] 表5

[1691]

消耗品	供应商和产品代码
GFB Unifilter 板	Perkin Elmer 6005177
3-[(3-胆酰氨基丙基)二甲基铵]-1-丙磺酰酸盐(3-[(3-Cholamido propyl)dimethylammonio]-1-propanesulfonate, CHAPS)	Sigma C5070
96-孔聚丙烯 U-底测定板	Nunc 267245
HEPES 缓冲液, 1 M	Sigma H3375
氯化镁(MgCl <sub>2</sub> )	Sigma M8266
D,L-二硫苏糖醇(DTT)	Sigma D0632
氯化钠(NaCl)	Sigma 71382
牛血清白蛋白(BSA)	Sigma A7030 [冻干粉, ≥98% (琼脂糖凝胶电泳), 基本上不含脂肪酸, 基本上不含球蛋白]
25-羟基胆固醇	Sigma H1015
25-[26,27- <sup>3</sup> H]羟基胆固醇	Perkin Elmer NET674250UC American Radiolabeled Chemicals ART0766
ROR $\gamma$ c 配体结合域	Genentech (例如 PUR 28048),

[1692]

	在大肠杆菌( <i>E. coli</i> )中表达
板密封物	Perkin Elmer 6005185
Microscint 0	Perkin Elmer 6013611

[1693] 表5

[1694] 滤板制备

[1695] 在测定的当天, 将100uL 0.05% CHAPS (在去离子H<sub>2</sub>O中) 加至GFB Unifilter板的所有孔中, 使其浸泡1h。制备50mM HEPES (pH7.4)、150mM NaCl和5mM MgCl<sub>2</sub>的洗涤缓冲液以洗涤滤板。为了制备试验缓冲液, 将BSA加至洗涤缓冲液中, 使其浓度达到0.01%, 加入DTT, 使其浓度达到1mM。

[1696] 化合物

[1697] 对于IC<sub>50</sub>模式,将10mM化合物储备液在DMSO中用DMSO进行系列稀释,产生在DMSO中的20×所需最终浓度(15uL化合物+30uL DMSO)。将20×化合物储备液在DMSO中用测定缓冲液稀释4倍,使其在25% DMSO中达到5×最终测试浓度(10uL化合物+30uL测定缓冲液)。采用设定为50uL体积的吸管通过数次抽吸将溶液混合。为了进行测定,将10uL在25% DMSO中的5×化合物储备液加至一式两份地加入测定板中。

[1698] 为了进行两个点的筛选,将10mM储备化合物溶液在DMSO中稀释,获得200uM(20×高测试浓度),然后进一步稀释10倍达到20uM(20×低测试浓度)。将20×储备液用测定缓冲液稀释4倍(10uL化合物+30uL测定缓冲液),达到5×测试浓度(50uM和5uM),将10uL加至两个测定板以一式两份的孔中。对于2个板上测试的每个浓度,80种化合物的每一个组采用4个测定板(1uM和10uM,n=2)。

[1699] 非特异性结合(NSB)样品、总结合(TB)样品和无受体(无R)样品

[1700] 如上面针对化合物所述那样在DMSO中制备用于测定NSB信号水平的25-羟基胆固醇(1uM),然后在测定缓冲液中稀释,得到5uM的终浓度。对于在25% DMSO/75% 测定缓冲液中的25-羟基胆固醇;每孔10uL用于NSB样品。用于总结合样品和无受体样品测定的孔每孔含有10uL 25% DMSO/75% 测定缓冲液。

[1701] 放射性配体(25-[<sup>3</sup>H]羟基胆固醇)制备

[1702] 将25-[<sup>3</sup>H]羟基胆固醇在测定缓冲液中稀释,获得15nM浓度,涡旋混合。向所有孔中加入20uL,使其在测定中达到6nM终浓度。

[1703] 受体制备

[1704] 发现RORc受体的最佳浓度为0.6ug/mL。将储备受体溶液在测定缓冲液中稀释,获得在测定缓冲液中1.5ug/mL的浓度。向所有孔中加入20uL。对于无受体样品而言,用20uL测定缓冲液替代受体溶液。

[1705] 向板中加入样品和孵育

[1706] 测定板为96-孔聚丙烯V-底板。向测试孔中加入10uL 5×化合物在25%DMSO/75% 测定缓冲液中的溶液。向总结合孔或无受体孔中加入10uL25% DMSO/75% 测定冲液。向NSB孔中加入10uL 5uM的25-羟基胆固醇在25% DMSO/75% 测定冲液中的溶液。向所有孔中加入20uL在测定缓冲液中制备的15nM的25-[<sup>3</sup>H]羟基胆固醇。向孔中加入20uL 1.5ug/mL的RORc受体(或者向无R孔中加入40uL测定缓冲液)。加入孔中后,将板于25℃孵育3h。

[1707] 过滤

[1708] 在转移孵育的样品后用Packard Filtermate Harvester将滤板洗涤4次。将板充分干过滤(在50℃下2h或在室温下过夜)。向所有孔中加入50uL Microscint 0,在Topcount protocol Inverted上读数。

[1709] 终浓度

[1710] 终浓度如下:50mM HEPES缓冲液(pH7.4);150mM NaCl;1mM DTT;5mM MgCl<sub>2</sub>;0.01%BSA;5% DMSO;0.6ug/mL RORc受体;6nM 25-[<sup>3</sup>H]羟基胆固醇。对于NSB孔,还存在1uM 25-羟基胆固醇。

[1711] 实施例25:RORc辅激活物肽结合测定法

[1712] 在黑色384Plus F Proxiplates (Perkin-Elmer 6008269) 中以16-μL的反应体积进行测定。在含有5mM DTT的辅调节物(coregulator)缓冲液D (Invitrogen PV4420) 中混合

除测试配体之外的所有测定组分,以2倍于其在8 $\mu$ L体积中的终浓度加入到板中。然后将2x终浓度的测试配体在8L含有5mM DTT和4% DMSO的辅调节物缓冲液D中加入到孔中。最终的孵育物含有1x辅调节物缓冲液D、5mM DTT、测试配体、2% DMSO、50nM生物素基-CPSSHSSLTERKHKILHRLQEGSPS (American Peptide Company; Vista, CA)、2nM铕抗-GST (Cisbio 61GSTKL)、12.5nM链霉抗生物素-D2 (Cisbio 610SADAB)、50mM KF和10nM含有N-末端6xHis-GST-标签和Accession NP\_005051的262-507残基的细菌表达的人RORc配体结合结构域蛋白。一式两份地测试了10种测试配体浓度。于室温(22-23°C)在黑暗中将反应板孵育3h后,用EnVision板读数器(PerkinElmer)按照铕/D2HTRF方案(激发波长320,发射波长615和665,100s延滞时间,100次闪,500 $\mu$ s窗)读板。用在665nm的时间分辨FRET信号除以在615nm的时间分辨信号,产生每个孔的信号比。求含有RORc和肽、但无测试配体的孔的信号比的平均值,并且设定至0%效应,同时求含有辅激活物肽、但无RORc的空白孔的信号比的平均值,并且设定至-100%效应。在本测定法中RORc显示基底(组成)信号,测试配体可以增加或减小相对于该基底信号水平的信号比。在本测定法中RORc激动剂增加信号比并且产生正%效应值。反向激动剂减小信号比并且产生负%效应值。EC<sub>50</sub>值是提供半数最大效应(增加或减小测定信号)的测试化合物浓度,用Genedata **Screener®**软件(Genedata; Basel, Switzerland)使用下面的方程计算:

$$[1713] \quad \% \text{ 效应} = S_0 + \{ (S_{\text{inf}} - S_0) / [1 + (10^{\log EC_{50}} / 10^c)^n] \}$$

[1714] 其中S<sub>0</sub>等于测试化合物在0浓度下的活性水平,S<sub>inf</sub>是测试化合物在无穷大浓度下的活性水平,EC<sub>50</sub>是活性达到50%最大效应时的浓度,c是相当于剂量响应曲线图的x-轴上的值的以对数单位计的浓度,n是Hill系数(EC<sub>50</sub>处的曲线斜率)。

#### [1715] 实施例26:关节炎小鼠模型

[1716] 将8-10周龄的雄性DBA/1 (DBA/10laHsd, Harlan Laboratories) 小鼠饲养在无特定病原体(SPF) 动物设施中。通过2次在尾基底部皮下注射胶原蛋白诱发关节炎。初次注射(在第0天) 使用在含有4mg/ml结核分枝杆菌(*M. tuberculosis*) (Chondrex) 的等体积的CFA中乳化的牛II型胶原蛋白(2mg/ml, 来自Chondrex, Redmond, Wash.)。在第29天在不完全弗氏佐剂(IFN) 中乳化CII加强注射。每只动物通过在距离小鼠身体2-3cm的尾部皮下/皮内注射接受0.1ml乳剂。加强注射部位在初次注射部位附近但与其不同并且更接近动物身体。如上所述在HRC-6中配制OR-1050。在除周末外的每天, 动物接受两剂(a.m. 和p.m.) HRC-6或50mg/kg OR-1050p.o. (2.5mls/kg)。在周末, 施用单剂的100mg/kg (5mls/kg)。

[1717] 基于如下定性等级每日观察小鼠的CIA临床症状。分别检查每个爪并且评分。0级, 正常; 1级, 轻度, 但踝或腕明确发红且肿胀, 或明显发红且肿胀局限于个别指头, 与受侵害的指头的数量无关; 2级, 踝或腕中度发红且肿胀; 3级, 包括指头在内的整个爪严重发红且肿胀; 4级, 最高程度发炎的四肢, 牵涉多个关节。为了评估每只动物的累积的疾病严重性, 通过在第24天至第48天之间合计每日后爪测量值的总和对每只动物计算曲线评分下面积。

#### [1718] 实施例27:肌肉硬化小鼠模型I

[1719] 用体重17-20g的属于C57BL/6品系的雌性4-6周龄小鼠进行实验。使用95%纯合成的髓磷脂少突胶质细胞糖蛋白肽35-55 (MOG<sub>35-55</sub>) (Invitrogen) 主动诱发实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)。麻醉每只小鼠, 使其接受200ug MOG<sub>35-55</sub>肽和在100 $\mu$ L磷酸盐缓冲盐水中乳化的15ug来自皂树皮(Quili ja bark)的皂角苷提取物。在4个腹侧区域皮下注射25 $\mu$ L体积。

还给小鼠腹膜内注射在200uL PBS中的200ng百日咳毒素。48h后给予第二次相同的百日咳毒素注射。

[1720] 以选择的剂量施用本发明的化合物。对照动物接受25uL DMSO。每日治疗从免疫接种后第26天延伸至第36天。从免疫接种后第0天至第60天每天获得临床评分。使用如下方案给临床征候评分:0,无可检测到的征候;0.5,远端尾软弱无力,弯成弓状的外观和安静的举止;1,完全软弱无力的尾;1.5,软弱无力的尾和后肢虚弱(不稳定步态和后肢抓握差);2,单侧部分后肢瘫痪;2.5,双侧后肢瘫痪;3,完全双侧后肢瘫痪;3.5,完全后肢瘫痪和单侧前肢瘫痪;4,后肢和前肢全部瘫痪(Eugster等人,Eur J Immunol 2001,31,2302-2312)。

[1721] 根据来自EAE小鼠CNS的切片的组织学情况评价炎症和脱髓鞘。在30或60天后处死小鼠,取出整个脊髓,在4℃下置于0.32M蔗糖溶液中过夜。制备组织并且切片。用勒克司坚牢蓝(Luxol fast blue)染色观察脱髓鞘区域。通过深度染色单核细胞的核用苏木精和曙红染色凸显炎症区域。在光学显微镜下以双盲方式计数用H&E染色的免疫细胞。将切片分成灰质和白质,对每个部分进行手动计数,然后合并,得到切片的总数。用抗-CD3+单克隆抗体免疫标记T细胞。洗涤后,将切片与山羊抗-大鼠HRP二次抗体一起孵育。然后洗涤切片并且用甲基绿复染色。用裂解缓冲液处理免疫接种后30和60天时从小鼠分离得到的脾细胞以除去红细胞。然后将细胞重新混悬于PBS并且计数。将细胞以约 $3 \times 10^6$ 个细胞/mL的密度与20ug/mL MOG肽一起孵育过夜。使用适合的小鼠IFN- $\gamma$ 免疫测定系统测定来自刺激的细胞的上清液的IFN $\gamma$ 蛋白质水平。

[1722] 实施例28:肌肉硬化小鼠模型II

[1723] 在该模型中,用异氟烷麻醉雌性啮齿动物并且在本研究的第0天在背部的2个部位注射含有1mg/mL神经元抗原(例如髓磷脂碱蛋白、髓磷脂少突胶质细胞糖蛋白、蛋白脂质蛋白)和4mg/mL结核分枝杆菌的弗氏不完全佐剂。然后从第0天至研究结束时以有效剂量每日以皮下、腹膜内或口服方式施用关注的化合物。将瘫痪程度的每日观察结果用作有效性的量度。

[1724] 实施例29:银屑病小鼠模型I

[1725] 严重性合并免疫缺陷(SCID)小鼠模型可用于评价化合物用于治疗人的银屑病的有效性(Boehncke,Ernst Schering Res Found Workshop 2005,50,213-34;和Bhagavathula等人,J Pharmacol Expt'l Therapeutics 2008,324(3),938-947)。简言之,将SCID小鼠用作组织接受者。将每个正常或银屑病志愿者(人)的一个活检组织移植在接受者小鼠的背面上。移植后1-2周开始治疗。将具有人皮肤移植物的动物分入治疗组。每日2次治疗动物,治疗14天。在治疗结束时,给动物拍照且然后实施安乐死。手术取出移植的人组织连同周围的小鼠皮肤,在10%福尔马林中固定,得到的样品用于显微镜检查。测定表皮厚度。用针对增殖相关抗原Ki-67的抗体和抗-人CD3.sup.+单克隆抗体染色组织切片以检测移植组织中的人T淋巴细胞。还用针对c-myc的抗体和β连环蛋白探测切片。对治疗的积极响应反映为银屑病皮肤移植物的平均表皮厚度的减小。积极响应还与角蛋白中Ki-67的表达减少相关。

[1726] 实施例30:银屑病小鼠模型II

[1727] 使用咪喹莫特(Imiquimod)皮肤炎症模型(Fits等人,Journal of Immunology,2009,182:5836-5845),给10-12周龄的BALB/c,I117c+/+或I117c-/-或I117re+/+或

I117re-/-小鼠在剃毛的背部和右耳每日施用50mg Aldara乳膏(Graceway的5%咪喹莫特,3M),施用5天。每日进行临床评分和耳厚度测量。评分基于银屑病症状的表现,例如红斑、脱屑和厚度:0,无疾病;1,非常轻微的红斑,伴有非常轻微的增厚和脱屑,涉及小面积;2,轻度红斑,伴有轻度增厚和脱屑,涉及小面积;3,中度红斑,伴有中度增厚和脱屑(不规则的和斑驳的),涉及小面积(<25%);4,严重红斑,伴有明显的增厚和脱屑(不规则的和斑驳的),涉及中等面积(25-50%);5,严重的红斑,伴有明显的增厚和脱屑(不规则的和斑驳的),涉及大面积(>50%)。在第5天收获耳和背部组织用于组织学评价。在咪喹莫特(IMQ)银屑病小鼠模型中比较化合物的有效性。如上所述,Balb/c小鼠(10只雄性/组)在剃毛的背部和右耳每日接受局部IMQ(5%乳膏),持续5天。动物从-5天至+5天接受口服剂量的代表性化合物或DMF(45或90mg-eq MMF/kg,每日2次)或溶媒。红斑评分是主要的结果测量。下面的表3中列出了在雄性Balb/C小鼠中90mg-eq MMF/kg BID的口服剂量达10天测试的化合物的红斑评分值。所述数据显示本申请的化合物与DMF具有同等效力。

[1728] 实施例31:肠易激惹病小鼠模型I

[1729] 可以如Jurjus等人,J Pharmaocol Toxicol Methods 2004,50,81-92;Villegas等人,Int'l Immunopharmacol 2003,3,1731-1741;和Murakami等人,Biochemical Pharmacol 2003,66,1253-1261中所述的那样评价在治疗炎性肠病中的有效性。简言之,将雌性ICR小鼠分入给予水的治疗组中(对照),在本实验开始时给予5%在自来水中的DSS以诱发结肠炎,或给予不同浓度的测试化合物。在施用测试化合物1周后,接受测试化合物的组还施用5%在自来水中的DSS达1周。在本实验结束时,处死所有小鼠,并且取出大肠。得到结肠粘膜样品并且匀化。对促炎介体(例如IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、TNF $\alpha$ 、PGE2和PGF2 $\alpha$ )和蛋白质浓度进行定量。对每个切下的大肠进行组织学检查并且对结肠损害进行评分。

[1730] 实施例32:慢性阻塞性肺疾病小鼠模型

[1731] Martorana等人,Am J Respir Crit Care Med 2005,172,848-835;和Cavarra等人.,Am J Respir Crit Care Med 2001,164,886-890的香烟烟雾模型(cigarette smoke model)可用于评价在治疗肺气肿中的有效性。简言之,使6周龄C57B1/6J雄性小鼠暴露于室内空气或5支香烟的烟雾达20分钟。为了进行急性研究,将小鼠分成三组,每组40只动物。然后将这些组分成如下各10只小鼠的亚组:(1)不治疗/暴露于空气;(2)不治疗/暴露于烟雾;(3)第一剂测试化合物+暴露于烟雾;和(4)第二剂测试化合物。在第一组中,在支气管肺泡灌洗液中暴露结束时评价trolox等效抗氧化能力。在第二组中,在4小时使用商购的细胞因子控制板(panel)测定支气管肺泡灌洗液中的细胞因子和趋化因子;在第三组中,在24小时时评价支气管肺泡灌洗液细胞计数。

[1732] 在长期研究中,使小鼠暴露于室内空气或3支香烟/天,暴露5天/周,持续7个月。使用4组动物:(1)不治疗/暴露于空气;(2)第一剂测试化合物+暴露于空气;(3)不治疗/暴露于烟雾;(4)第二剂测试化合物+暴露于烟雾;和(5)第一剂测试化合物+暴露于烟雾。长期暴露于室内空气或香烟烟雾后7个月,处死每个组中5-12只动物,用福尔马林气管内固定肺。通过水置换测量肺容量。将肺染色。肺气肿的评价包括平均线性截距和内表面积。根据点计数测定用抗-小鼠Mac-3单克隆抗体免疫组织化学标记的巨噬细胞体积密度。当至少一个或多个中等大小的支气管/肺对锁链素测定显示阳性过碘酸-希夫染色时,认为小鼠具有杯形细胞组织变形,匀化新鲜的肺,加工并且通过高压液相色谱法进行分析。

[1733] 实施例33:哮喘小鼠模型

[1734] 单次吸入变应原攻击可诱发一些个体和动物模型中的气道反应性急性增加。然而,反复变应原吸入已经显示更显著的、持续性的和延长的气道反应性增加。这种长期反复吸入变应原的小鼠模型已经用于研究肺的变应性疾病长期作用、以及用于描绘诱导人肺的气道高反应性中所涉及的细胞、机制、分子和介体。

[1735] 结晶OVA得自Pierce Chem. Co. (Rockford, Ill.) ;硫酸钾铝(明矾)得自Sigma Chem. Co. (St. Louis, Mo.) ;无热原蒸馏水得自Baxter, Healthcare Corporation (Deerfield, Ill.) ;0.9%氯化钠(生理盐水)得自Lymphomed (Deerfield, Ill.) ;Trappsol.TM.HPB-L100(羟丙基β环糊精水溶液;45wt/vol%水溶液)得自Cyclodextrin Technologies Development, Inc. (Gainesville, Fla.) 。将OVA(在生理盐水中500ug/ml)与等体积的10% (wt/vol) 明矾在蒸馏水中的溶液混合。将在室温下孵育60分钟后的混合物(使用10N NaOH使得pH为6.5)以750g离心5分钟;将沉淀物在蒸馏水中重新混悬至原体积并且在1小时内使用。将选择性5-脂氧化酶(5-lipoxygenase)抑制剂齐留通(N-[1-苯并[b]噻吩-2-基乙基]-N-羟基脲;J. Pharmacol Exp Ther. 1991; 256: 929-937)溶于Trappsol.TM.Histatek, Inc. (Seattle, Wash.) ,得到肥大细胞脱粒抑制剂f-Met-Leu-Phe-Phe("HK-X")。

[1736] 基于标准(图5A)和革新(Resolution)(图5B)的不同方案(J. Exp Med. 1996; 184: 1483-1494),雌性BALB/c(6-8周龄)接受i.p.注射0.2ml(100ug)含有明矾的OVA。用在生理盐水中的0.2ml i.p.氯胺酮(0.44mg/ml)/赛拉嗪(6.3mg/ml)麻醉小鼠,然后在不同的天分别接受鼻内(i.n.)剂量的在0.05ml生理盐水中的100ug OVA和i.n.剂量的在0.05ml生理盐水中的50ug OVA。使用2个对照组:第一组接受i.p.含明矾的生理盐水和i.n.不含明矾的生理盐水;第二组接受i.p.含明矾的OVA、i.n.不含明矾的OVA和单独的生理盐水。

[1737] 获得气管和左肺(右肺可以如下所述用于支气管肺泡灌洗("BAL")) ,在室温下在10%中性甲醛溶液中固定约15h。包埋在石蜡中后,将组织切成5-um切片,用不同的染色或免疫标记处理。用Discombe嗜酸性粒细胞染色对用亚甲蓝复染色的细胞数量进行计数。通过形态测定法测定每单位气道面积(2,200um<sup>2</sup>)中的嗜酸性粒细胞数(J. Pathol. 1992; 166: 395-404; Am Rev Respir Dis. 1993; 147: 448-456)。用马森三色染色(Masson's trichrome staining)鉴定纤维化。通过下列染色方法鉴定气道粘液:亚甲蓝、苏木精和曙红、粘蛋白胭脂红、爱茜蓝、和爱茜蓝/过碘酸-希夫(PAS)反应(Troyer, H., "Carbohydrates", Principles and Techniques of Histochimistry, Little, Brown and Company, Boston, Mass., 1980: 89-121; Sheehan, D.C. 等人, "Carbohydrates", Theory and Practice of Histotechnology, Battle Press, Columbus, Ohio, 1980: 159-179)。将粘蛋白用粘蛋白胭脂红溶液染色;使用间胺黄复染。用爱茜蓝pH 2.5染色酸性粘蛋白和硫酸化粘液物质;使用核固红复染色。通过爱茜蓝pH 2.5和PAS反应鉴定中性和酸性粘液物质。还通过形态测定法评价气道的粘液栓塞程度(0.5-0.8mm直径)。将被粘液阻塞的气道直径的百分比根据0至4+的半定量等级进行分类。由对方案设计盲性的个体进行组织学和形态测定分析。

[1738] 第28天,生理盐水或OVA最后一次i.n.施用后24小时,可以如之前所述的那样(10, 1958; 192: 364-368; J. Appl. Physiol. 1988; 64: 2318-2323; J. Exp. Med. 1996; 184: 1483-1494)通过体积描记方法体内测定小鼠对醋甲胆碱的静脉内输注的肺力学。

[1739] 在主干支气管处扎紧左肺后,可以用0.4ml生理盐水灌洗右肺3次。使用血细胞计数器对来自合并的样品的0.05-ml等分试样的支气管肺泡灌洗(BAL)流体细胞进行计数,将剩余的流体在4℃下以200g离心10分钟。可以将上清液储存在70℃,直至进行类二十烷酸分析。在含有10%牛血清白蛋白("BSA")的生理盐水中重新混悬细胞沉淀物后,将BAL细胞在载玻片上涂片。为了染色嗜酸性粒细胞,用Discombe稀释流体(0.05%曙红和5%丙酮(vol/vol)在蒸馏水中的水溶液;J.Exp.Med.1970;131:1271-1287)将干燥的载玻片染色5-8分钟,用水冲洗0.5分钟,用0.07%亚甲蓝复染色2分钟。

[1740] 尽管已经参照其具体实施方案描述了本发明,但是本领域技术人员应当理解,可以在不脱离本发明精神和范围的情况下进行各种改变和替代为等效方案。此外,可以进行许多变型以使特定的情形、材料、物质的组合物、方法、一个或多个方法步骤适合于本发明的目标精神和范围。所有这类变型均在所附的权利要求的范围内。