(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2020 年 6 月 4 日 (04.06.2020)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2020/108538 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 215/58 (2006.01) *C07D 213/44* (2006.01)
C07D 405/02 (2006.01) *C07D 213/71* (2006.01)
C07D 331/04 (2006.01) *C07D 213/38* (2006.01)
C07D 333/48 (2006.01) *C07D 213/56* (2006.01)
C07D 307/33 (2006.01) *C07D 213/26* (2006.01)
C07D 275/02 (2006.01) *A61K 31/4353* (2006.01)
C07D 261/04 (2006.01) *A61P 19/02* (2006.01)
C07D 211/74 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/121306

(22) 国际申请日: 2019 年 11 月 27 日 (27.11.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201811426060.4 2018年11月27日 (27.11.2018) CN
201910243555.1 2019年3月28日 (28.03.2019) CN
201910243579.7 2019年3月28日 (28.03.2019) CN

(71) 申请人: 正大天晴药业集团股份有限公司 (**CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。 南京格亚医药科技有限公司(**NANJING GEAR PHARMA & TECH CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国江苏省南京市栖霞区纬地路9号, Jiangsu 210046 (CN)。

(72) 发明人: 王小龙(**WANG, Xiaolong**); 中国江苏省南京市栖霞区纬地路9号, Jiangsu 210046 (CN)。 阳安乐(**YANG, Anle**); 中国江苏省南京市栖霞区纬地路9号, Jiangsu 210046 (CN)。 姜洪建(**JIANG, Hongjian**); 中国江苏省南京市栖霞区纬地路9号, Jiangsu 210046 (CN)。 蒋晓龙(**JIANG, Xiaolong**); 中国江苏省南京市栖霞区纬地路9号, Jiangsu 210046 (CN)。 陈磊(**CHEN, Lei**); 中国江苏省南京市栖霞区纬地路9号, Jiangsu 210046 (CN)。 周建(**ZHOU, Jian**); 中国江苏省南京市栖霞区纬地路9号, Jiangsu 210046 (CN)。 徐宏江(**XU, Hongjiang**); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。 宋伟(**SONG, Wei**); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。 王晓金(**WANG, Xiaojin**); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。 耿晓函(**GENG, Xiaohan**); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。

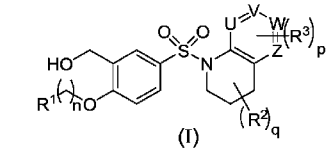
(74) 代理人: 北京林达刘知识产权代理事务所 (普通合伙) (**LINDA LIU & PARTNERS**); 中国北京市东城区北三环东路36号北京环球贸易中心C座16层, Beijing 100013 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

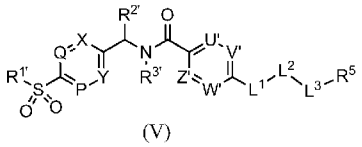
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,

(54) **Title:** RORγ INHIBITOR HAVING SULFONYL STRUCTURE

(54) 发明名称: 含有磺酰基结构的RORγ抑制剂



(I)



(V)

(57) **Abstract:** An RORγ inhibitor having sulfonyl structure, a preparation method thereof, and a pharmaceutical composition containing a plurality of compounds. The inhibitor has a structure represented by formula (I) or formula (V), wherein the compound of formula (I) and the compound of formula (V) have good RORγ inhibiting activity, and are expected to be used for treating RORγ receptor-mediated diseases in mammals.

(57) 摘要: 一类含有磺酰基结构的RORγ抑制剂, 其制备方法, 以及含有这些化合物的药物组合物。所述抑制剂具有式 (I) 或式 (V) 所示结构, 式 (I) 化合物和式 (V) 化合物具有良好的RORγ抑制活性, 有望用于治疗哺乳动物由RORγ受体介导的疾病。

WO 2020/108538 A1

[见续页]

RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

含有磺酰基结构的RORγ抑制剂

相关申请的交叉引用

本申请要求于2018年11月27日向中国国家知识产权局提交的第201811426060.4号中国专利申请、于2019年03月28日向中国国家知识产权局提交的第201910243555.1号中国专利申请、于2019年03月28日向中国国家知识产权局提交的第201910243579.9号中国专利申请的优先权和权益，所有申请公开的内容通过引用整体并入本文中。

技术领域

本申请涉及一类含有磺酰基结构的RORγ抑制剂、其制备方法、含有这些化合物的药物组合物、以及其在治疗RORγ受体介导的疾病中的用途。

背景技术

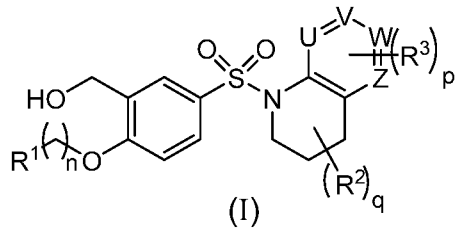
维甲酸相关孤儿核受体（ROR）是核受体家族的成员之一，它能够调控多种生理和生化过程。ROR家族包括三种类型，RORα、RORβ以及RORγ。三种不同的ROR可以在不同的组织中表达并且调控不同的生理过程。RORα主要分布在肝脏，骨骼肌，皮肤，肺，脂肪组织，肾脏，胸腺和大脑；RORβ主要作用于中枢神经系统；RORγ可以在许多组织中表达，包括肝脏，动物脂肪和骨骼肌。

RORγ有两种亚型：RORγ1和RORγt（RORγ2）。RORγ1在许多组织，如：胸腺，肌肉，肾脏和肝脏中表达，而RORγt则只在免疫细胞内表达。RORγt被认为能够调控T细胞辅助T细胞17(（Th17）的分化。Th17是一类辅助T细胞的细胞，这种细胞可以产生白介素17（IL-17）和其他细胞激素。Th17细胞与众多自身免疫性和炎性疾病的病理学有关系，所述疾病包括但不限于银屑病、多发性硬化症、类风湿性关节炎、克罗恩病、哮喘、慢性阻塞性肺病、Behcet's disease和肠易激综合征等。

现有技术中Vitae Pharmaceuticals Inc的专利申请，如WO2014179564、WO2015116904、WO2016061160等；以及葛兰素史克公司的专利申请，如WO2013045431、WO2013160418、WO2013160419等；以及如WO2015116904、WO2016061160、US20160122318、WO2017024018、WO2017087608、WO2017132432均公开了一系列可作为RORγ抑制剂的化合物。鉴于RORγ抑制剂具有很大的潜在价值，进一步寻找具有RORγ抑制功能的化合物是十分必要的。

发明内容

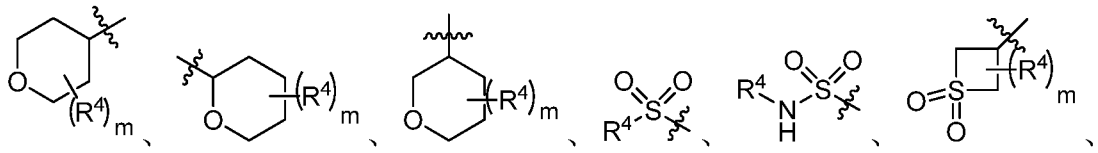
一方面，本申请提供式（I）化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，

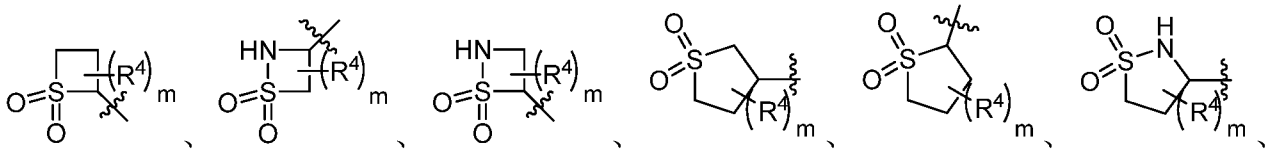


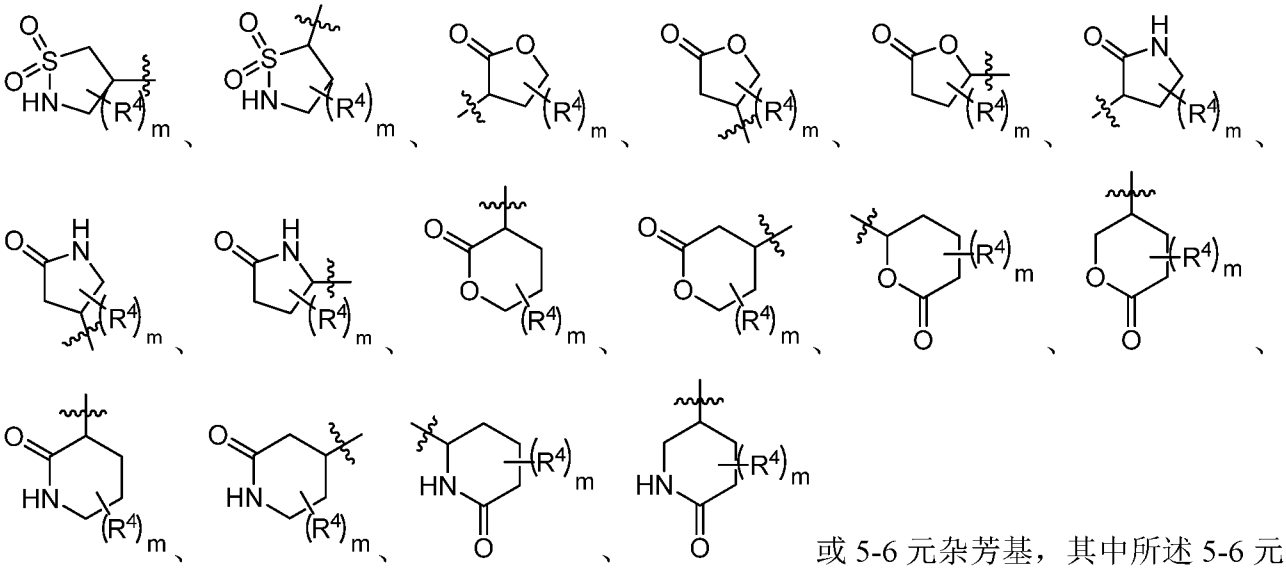
(I)

其中，

U、V、W、Z各自独立地选自CH或N；

R^1选自 





或 5-6 元杂芳基，其中所述 5-6 元杂芳基任选地被 m 个 R^4 取代；

R^2 独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基或 3-6 元环烷基，其中所述 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基或 3-6 元环烷基任选地被一个或两个或三个选自卤素、羟基、氨基、氰基的取代基取代；

R^3 独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、C_1-C_6 烷基、3-6 元环烷基、3-6 元杂环烷基、3-6 元环烯基、3-6 元杂环烯基或 5-6 元杂芳基，其中所述 C_1-C_6 烷基、3-6 元环烷基、3-6 元杂环烷基、3-6 元环烯基、3-6 元杂环烯基或 5-6 元杂芳基任选地被一个或两个或三个选自卤素、羟基、氨基、氰基、、卤代 C_1-C_3 烷基的取代基取代；

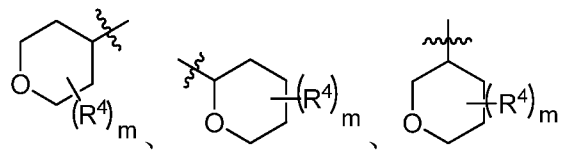
R^4 独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、硝基或 C_1-C_6 烷基，其中所述 C_1-C_6 烷基任选地被一个或两个或三个选自卤素、羟基、氨基、氰基的取代基取代；

p 选自 1、2 或 3；

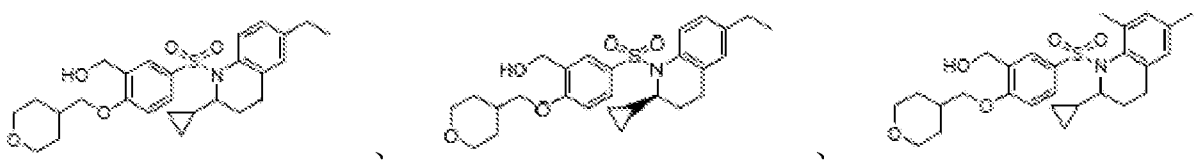
q 选自 1、2 或 3；

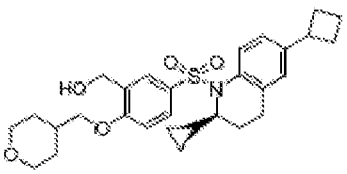
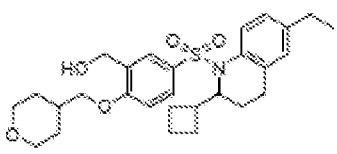
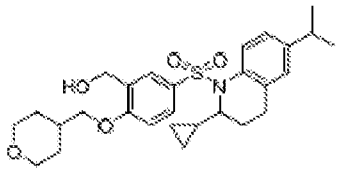
n 选自 0、1、2、3、4 或 5；

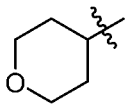
m 选自 0、1、2、3、4、5 或 6。

在一些实施方案中：当 R^1 选自，R^3 选自卤素、氰基、3-6 元环烷基、C_1-C_6 烷基，其中所述 C_1-C_6 烷基、3-6 元环烷基任选地被一个或两个或三个选自卤素、羟基、氨基、氰基、、卤代 C_1-C_3 烷基的取代基取代时，至少有一个 R^2 选自 3-6 元环烷基；

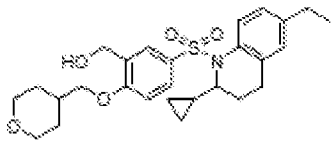
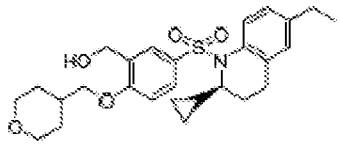
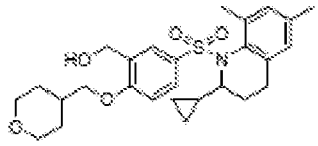
同时不包括以下化合物：

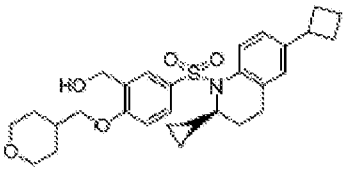
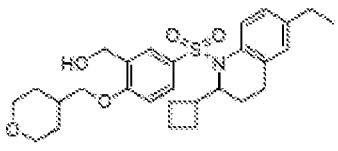
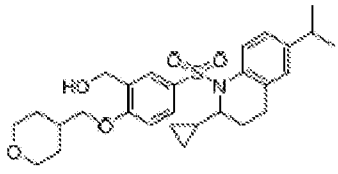


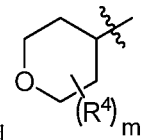
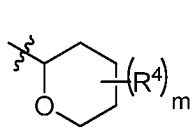
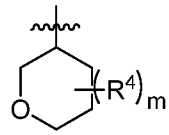
、、。

在一些实施方案中：当 R^1 选自，R^3 选自氯、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、环丙基、环丁基、$-CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-CF_2CH_3$、$-C(OH)(CH_3)_2$ 时，至少有一个 R^2 选自 3-6 元环烷基；

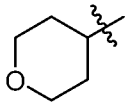
同时不包括以下化合物：

、、、

、、。

在一些实施方案中，当 R^1 选自、、，R^3 选自卤素、氰基、3-6 元环烷基、C_1-C_6 烷基，其中所述 C_1-C_6 烷基、3-6 元环烷基任选地被一个或两个或三个选自卤素、羟基、氨基、氰基、、卤代 C_1-C_3 烷基的取代基取代时，至少有一个 R^2 选自 3-6 元环烷基；

同时，当 q 为 1 时，R^3 不为甲基、乙基、异丙基和环丁基。

在一些实施方案中：当 R^1 选自，R^3 选自氯、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、环丙基、环丁基、$-CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-CF_2CH_3$、$-C(OH)(CH_3)_2$ 时，至少有一个 R^2 选自 3-6 元环烷基；同时，当 q 为 1 时，R^3 不为甲基、乙基、异丙基和环丁基。

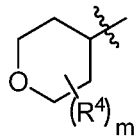
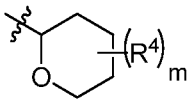
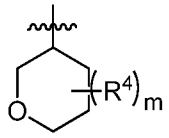
在一些实施方案中，U、V、W、Z 中至少有一个为 CH。

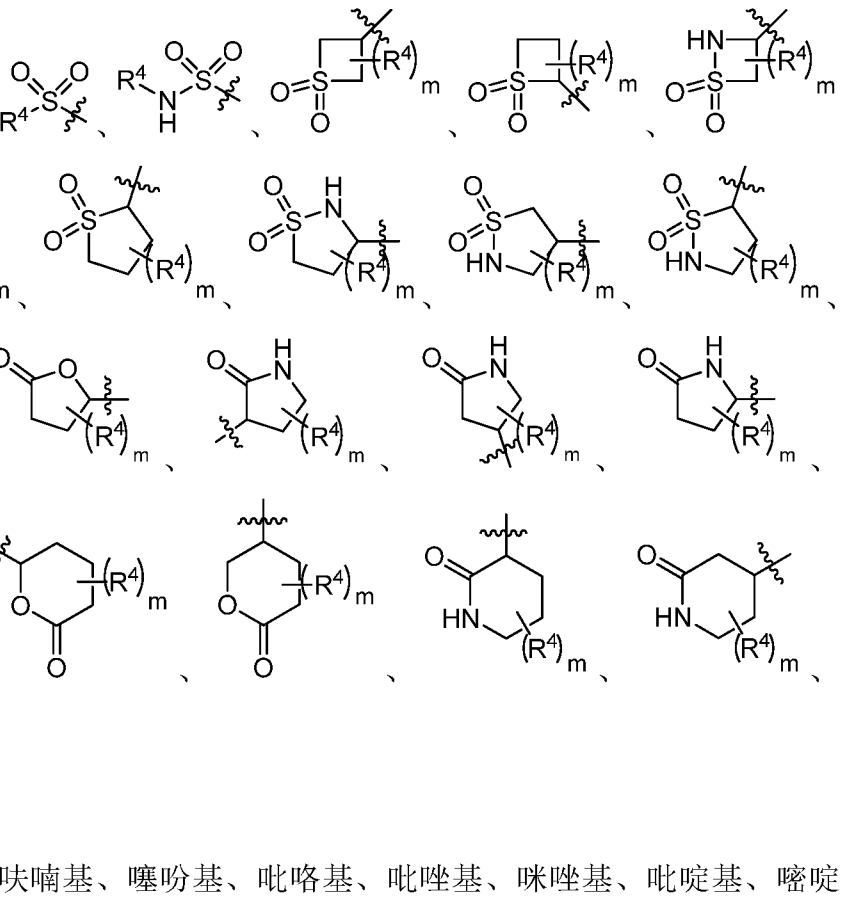
在一些实施方案中，U、V、W、Z 中至多有一个为 N。

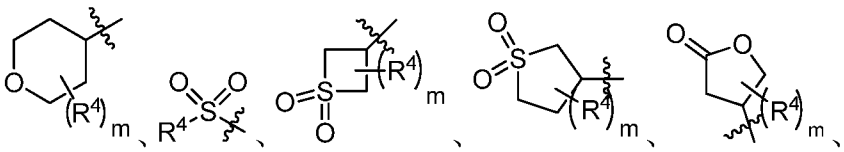
在一些典型的实施方案中， U、V、W、Z 均为 CH。

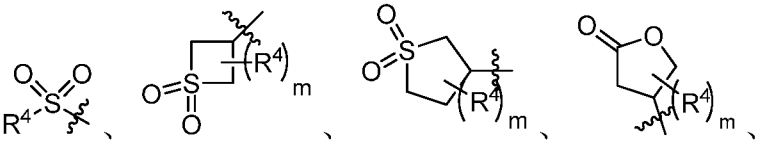
在一些典型的实施方案中，V、W、Z 为 CH，U 为 N。

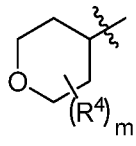
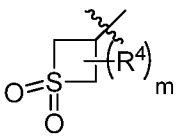
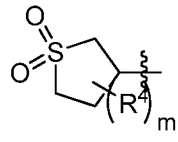
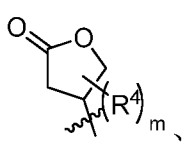
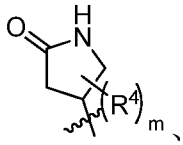
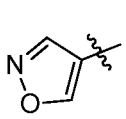
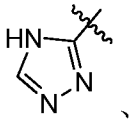
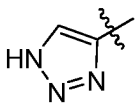
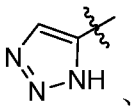
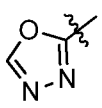
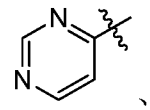
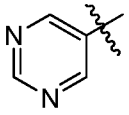
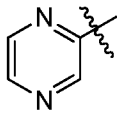
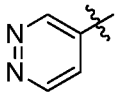
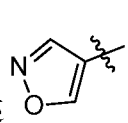
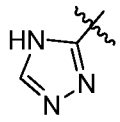
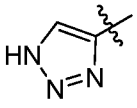
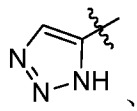
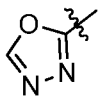
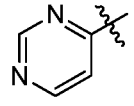
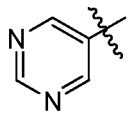
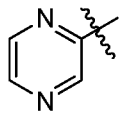
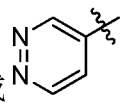
在一些典型的实施方案中，U、V、Z 为 CH，W 为 $C(R^3)$。

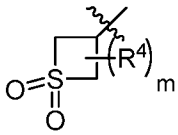
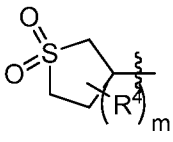
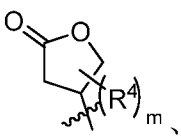
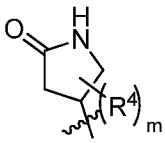
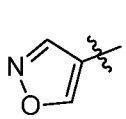
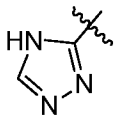
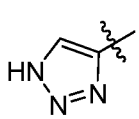
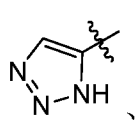
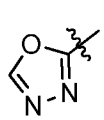
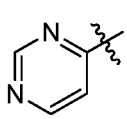
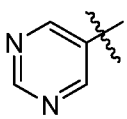
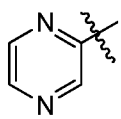
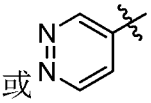
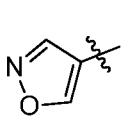
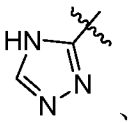
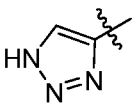
在一些实施方案中，R^1 选自、、。

在一些实施方案中，R^1 选自、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、1,2,4-三氮唑基、1,2,3-三氮唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、四唑基或三嗪基，其中呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、1,2,4-三氮唑基、1,2,3-三氮唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、四唑基或三嗪基任选地被 m 个 R^4 取代。

在一些实施方案中，R^1 选自、异噁唑基、1,2,4-三氮唑基、1,2,3-三氮唑基、1,3,4-噁二唑基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基，其中所述异噁唑基、1,2,4-三氮唑基、1,2,3-三氮唑基、1,3,4-噁二唑基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基任选地被 m 个 R^4 取代。

在一些实施方案中，R^1 选自、异噁唑基、1,2,4-三氮唑基、1,2,3-三氮唑基、1,3,4-噁二唑基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基，其中所述异噁唑基、1,2,4-三氮唑基、1,2,3-三氮唑基、1,3,4-噁二唑基、嘧啶基、

吡嗪基或哒嗪基任选地被 m 个 R^4 取代。在一些典型的实施方案中，R^1 选自 、、、、、、、、、、、、或，其中所述、、、、、、、或任选地被 m 个 R^4 取代。

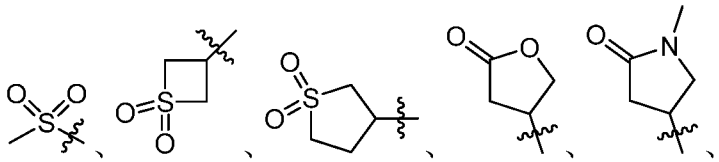
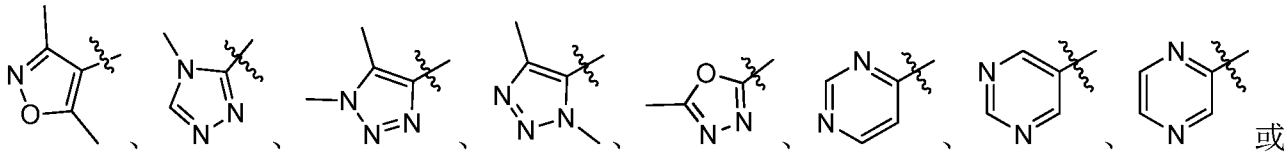
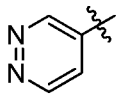
在一些典型的实施方案中，R^1 选自、、、、、、、、、、、、或，其中所述、、、、、、、或任选地被 m 个 R^4 取代。

在一些实施方案中，R^4 独立地选自 C_1-C_4 烷基。

在一些实施方案中，R^4 独立地选自甲基、乙基、异丙基或叔丁基。

在一些典型的实施方案中，R^4 独立地选自甲基。

在一些更典型的实施方案中，R^1 选自、、、、、、、、、、、、、、或。

在一些更典型的实施方案中，R^1 选自、或。

在一些实施方案中，R^2 独立地选自、C_1-C_4 烷基、或 3-6 元环烷基，其中所述 C_1-C_4 烷基或 3-6 元环烷基任选地被一个或两个或三个选自卤素、羟基、氨基、氰基的取代基取代；

在一些典型的实施方案中，R^2 独立地选自、C_1-C_4 烷基、或 3-6 元环烷基。

在一些典型的实施方案中，R^2 独立地选自乙基、或环丙基。

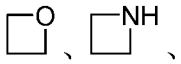
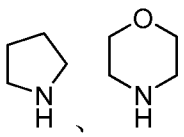
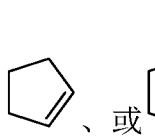
在一些典型的实施方案中，R^2 独立地选自乙基或环丙基。

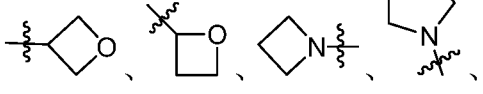
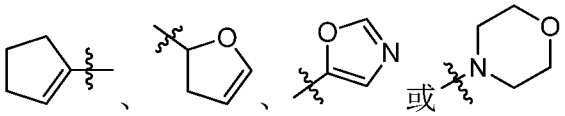
在一些实施方案中，至少有一个 R^2 选自 3-6 元环烷基。

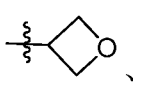
在一些实施方案中，至少有一个 R^2 选自环丙基。

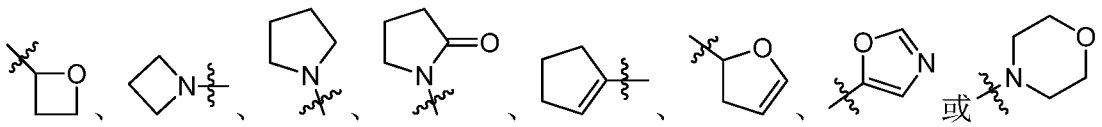
在一些实施方案中，R^3 独立地选自 C_1-C_4 烷基、3-6 元杂环烷基、3-6 元环烯基、3-6 元杂环烯基或 5-6 元杂芳基，其中所述 C_1-C_4 烷基、3-6 元杂环烷基、3-6 元环烯基、3-6 元杂环烯基或 5-6 元杂芳基任选地被一个或两个或三个选自卤素、羟基、氨基、氰基、、卤代 C_1-C_3 烷基的取代基取代；

在一些实施方案中，R^3 独立地选自 C_1-C_4 烷基。

在一些实施方案中，R^3 独立地选自甲基、乙基、任意位置失去一个氢原子的、、、、或所形成的基团、或噁唑基，其中所述 R^3 任选地被一个或两个或三个选自卤素、羟基、氨基、氰基、的取代基取代。

在一些典型的实施方案中，R^3 独立地选自甲基、乙基、、或，其中 R^3 任选地被一个或两个或三个选自卤素、羟基、氨基、氰基、的取代基取代。

在一些更典型的实施方案中，R^3 独立地选自-CHF_2、-CF_3、乙基、-$C(O)CH_3$、、

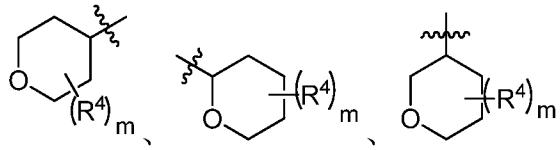


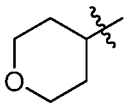
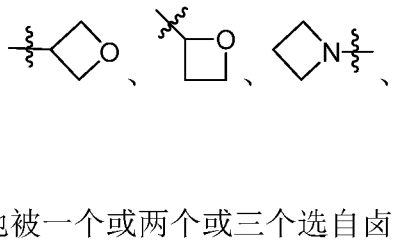
在一些实施方案中，p 为 1。

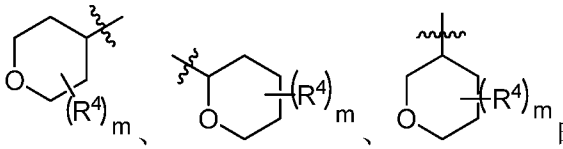
在一些实施方案中，q 为 1 或 2。

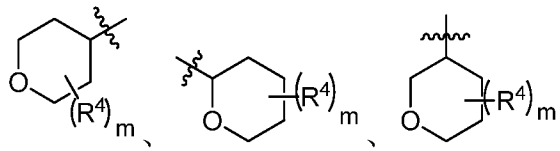
在一些实施方案中，n 为 0、1、2、或 3。

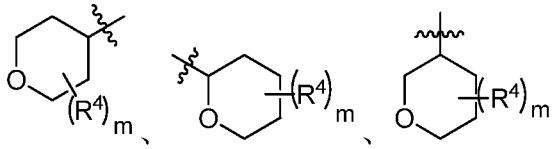
在一些实施方案中，m 为 0、1 或 2。

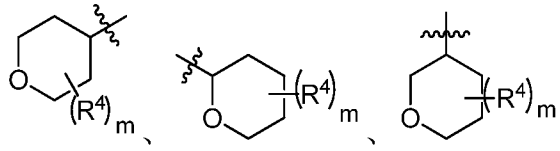
在一些实施方案中，当 R^1 选自  时，R^3 独立地选自 3-6 元杂环烷基、3-6 元环烯基、3-6 元杂环烯基或 5-6 元杂芳基，其中所述 3-6 元杂环烷基、3-6 元环烯基、3-6 元杂环烯基或 5-6 元杂芳基任选地被一个或两个或三个选自卤素、羟基、氨基、氰基、、卤代 C_1-C_3 烷基的取代基取代。

在一些典型的实施方案中，R^1 选自 ，R^3 独立地选自 ，其中 R^3 任选地被一个或两个或三个选自卤素、羟基、氨基、氰基、 的取代基取代。

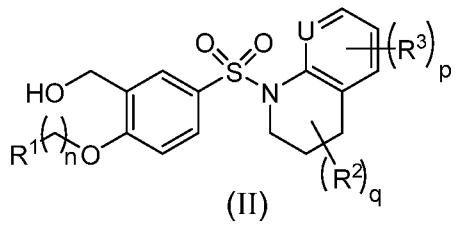
在一些实施方案中，当 R^1 选自  时，至少有一个 R^2 选自 3-6 元环烷基。

在一些实施方案中，当 R^1 选自  时，R^3 选自被一个或两个或三个选自卤素、羟基、氨基、氰基、 的取代基取代 C_1-C_4 烷基。

在一些实施方案中，R^1 选自 ，V、W、Z 均为 C，U 为 N，R^3 选自未取代 C_1-C_4 烷基。

在一些实施方案中，当 R^1 选自 ，R^3 选自未取代 C_1-C_4 烷基时，q 为 2。

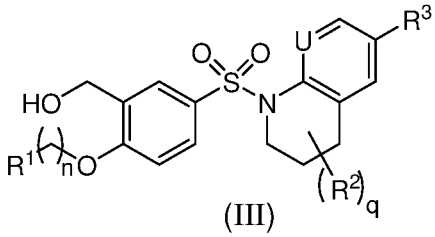
在一些实施方案中，上述式（I）化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐具有式（II）所示的结构，



(II)

其中，U、R^1、R^2、R^3、n、p、q 如前述式（I）化合物中所定义。

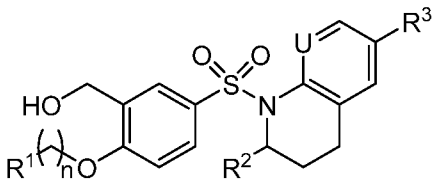
在一些实施方案中，上述式（I）化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐具有式（III）所示的结构，



(III)

其中，U、R^1、R^2、R^3、n、q 如前述式（I）化合物中所定义。

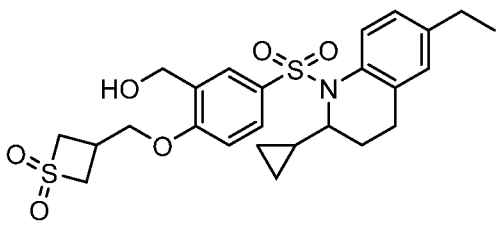
在一些实施方案中，上述式（I）化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐具有式（IV）所示的结构，



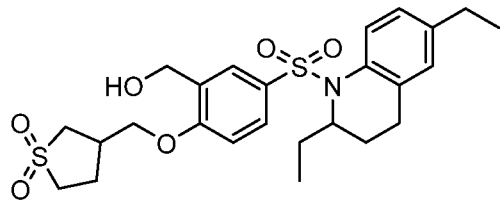
(Ⅳ)

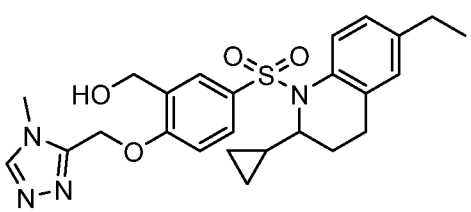
其中，U、R^1、R^2、R^3、n 如前述式（I）化合物中所定义。

在一些实施方案中，本申请涉及的化合物选自以下化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：

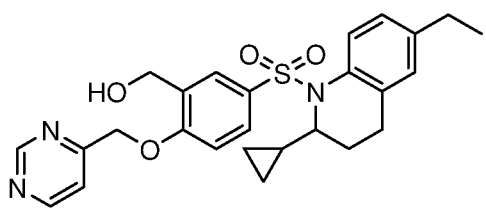


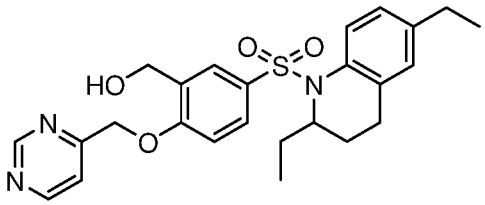
、

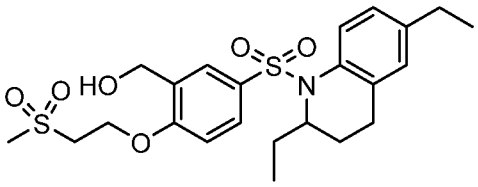


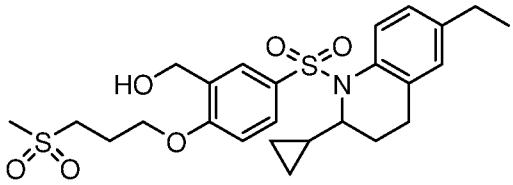


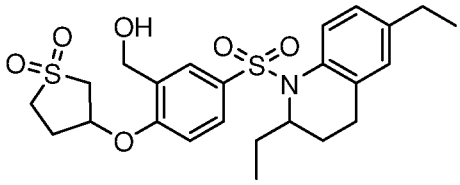
、

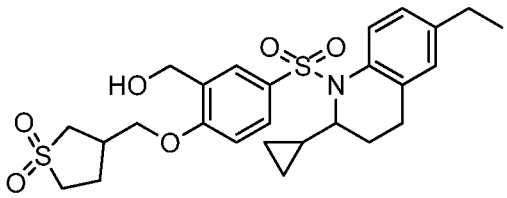


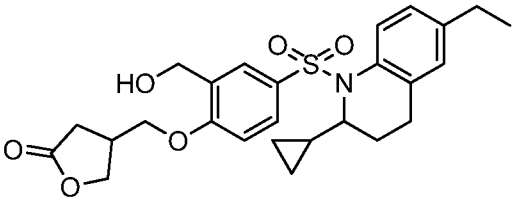


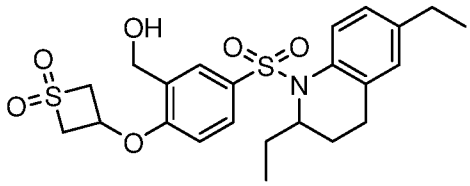


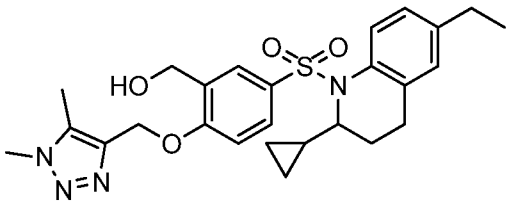


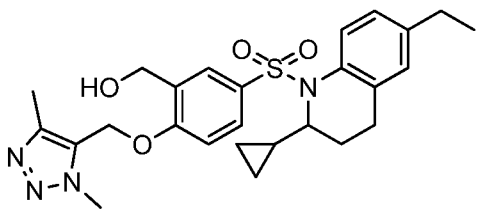


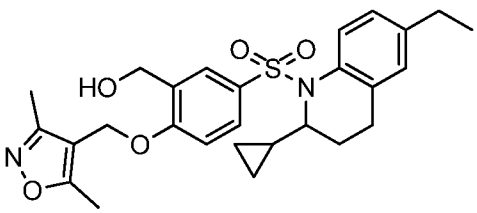


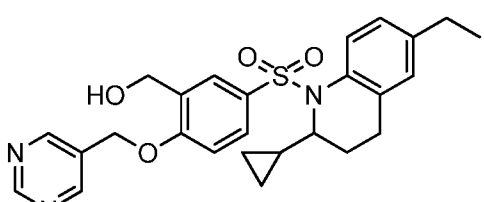


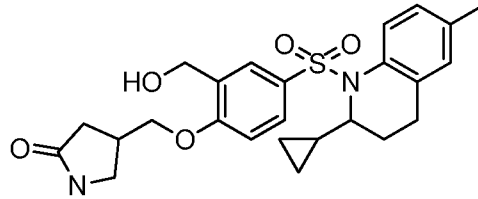


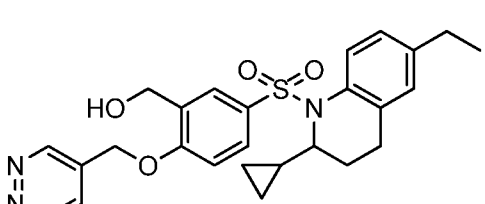


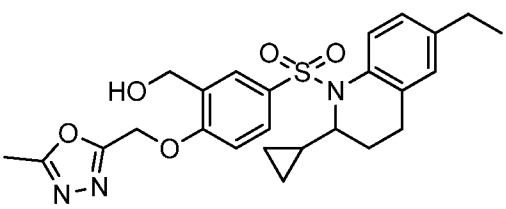


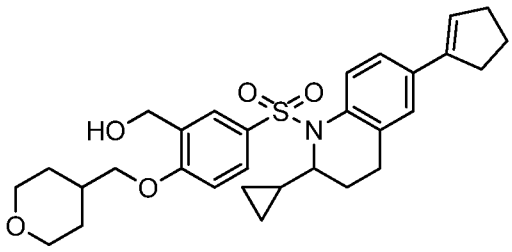
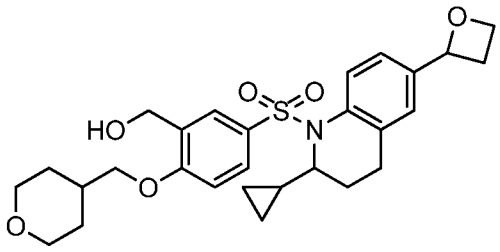
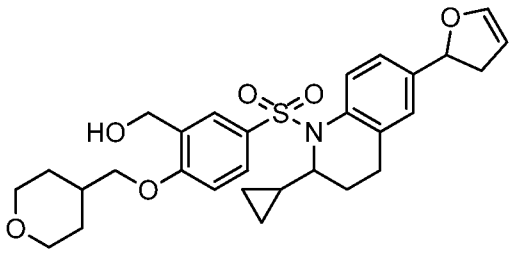
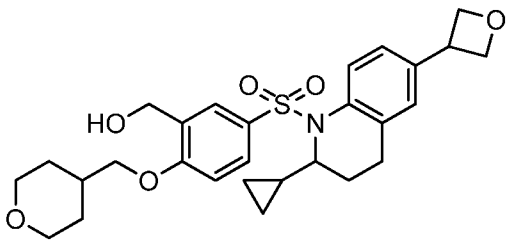
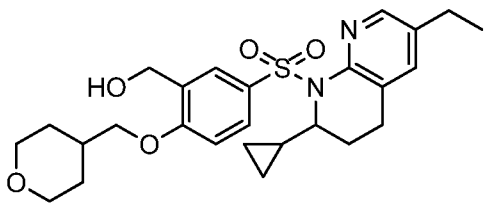
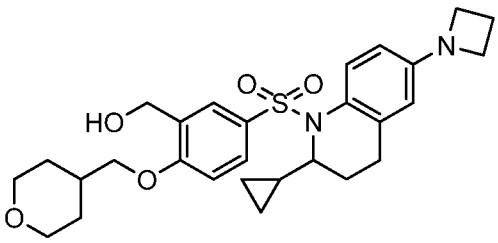
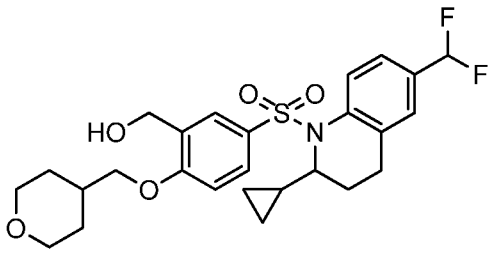
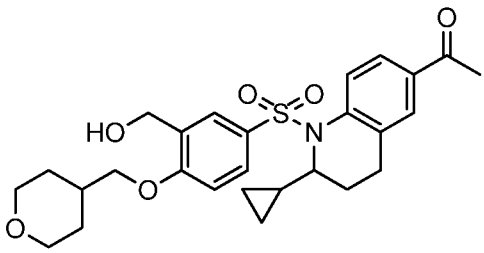
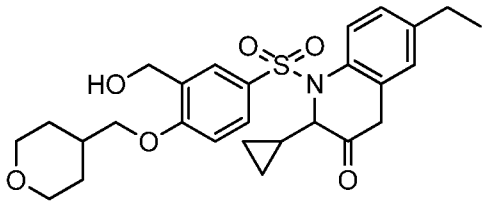
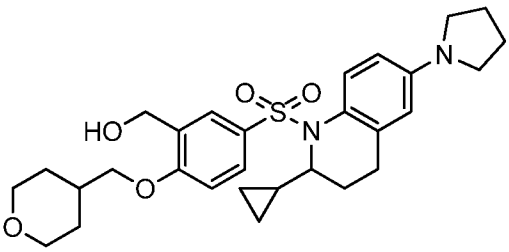
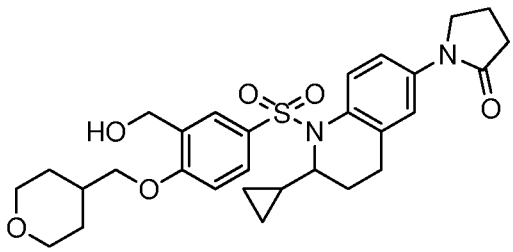
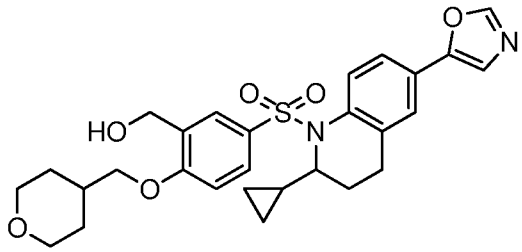


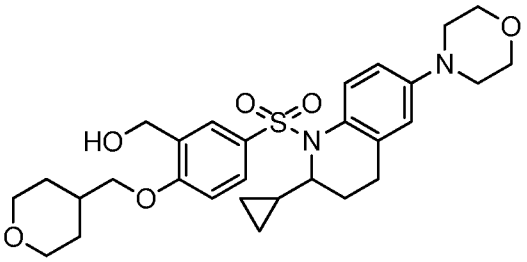
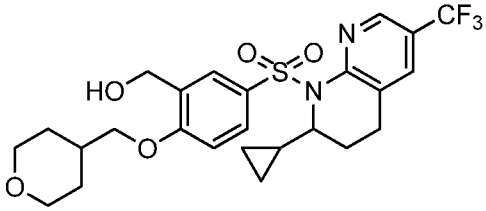
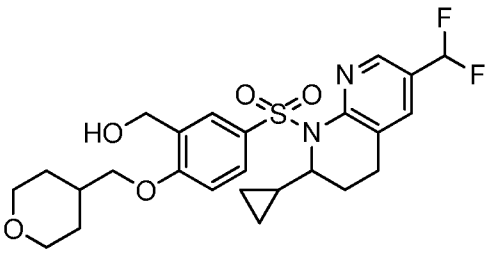
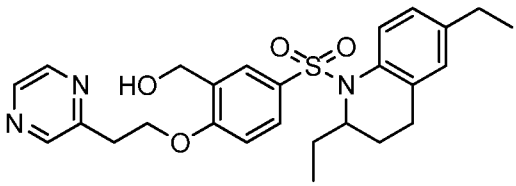






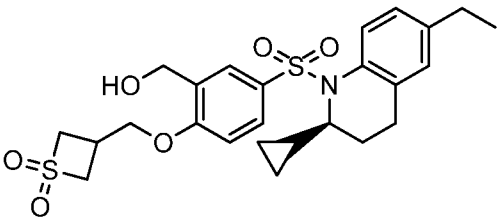
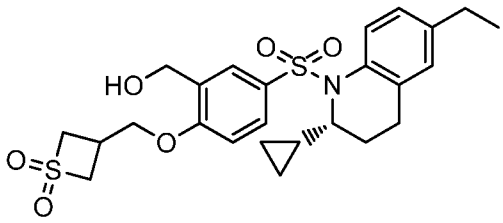
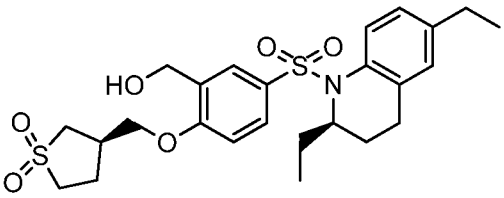
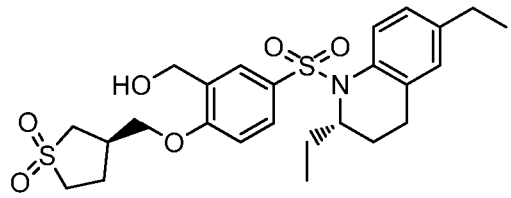
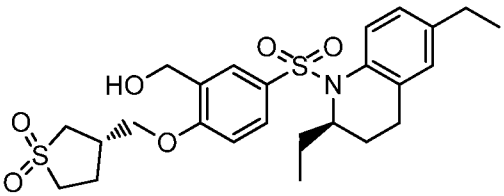
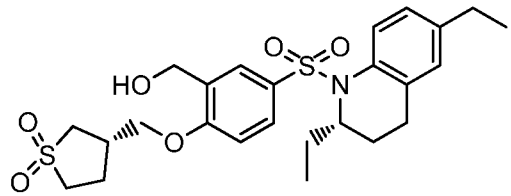
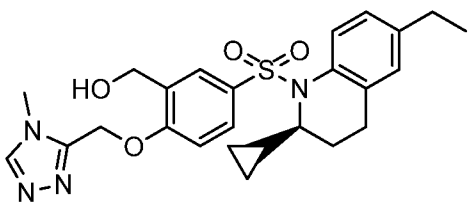
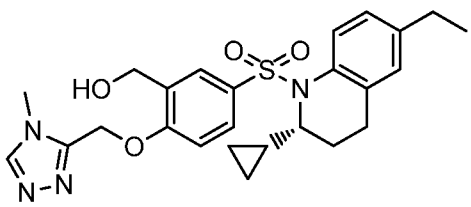
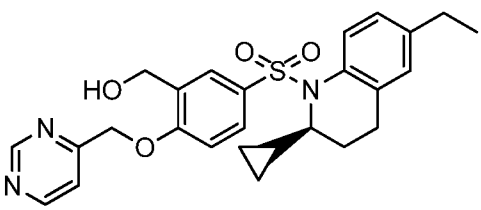
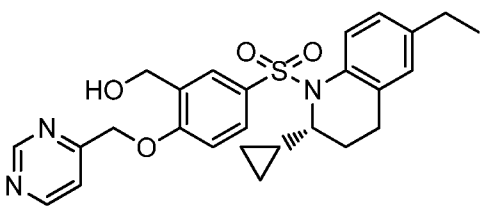


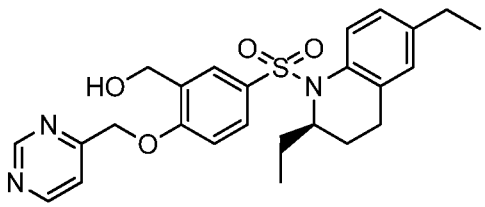
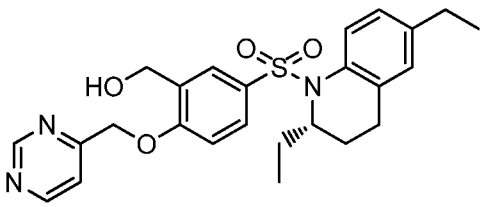
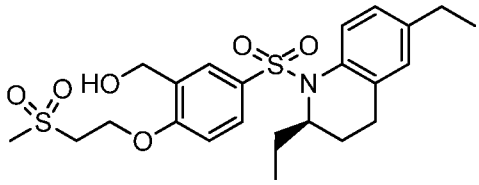
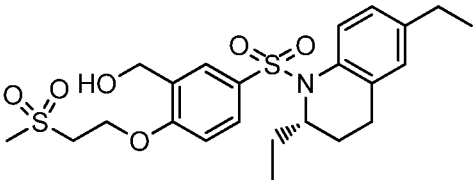
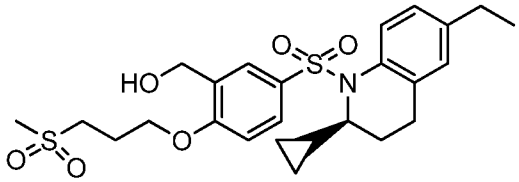
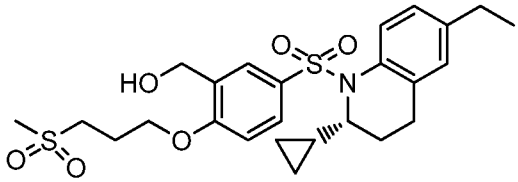
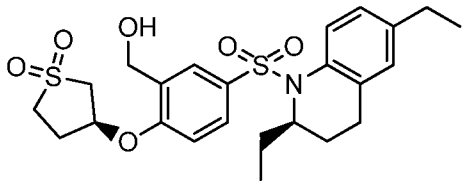
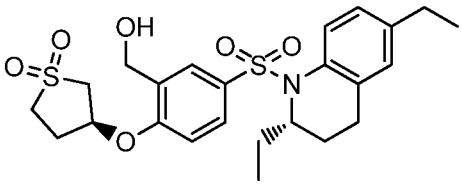
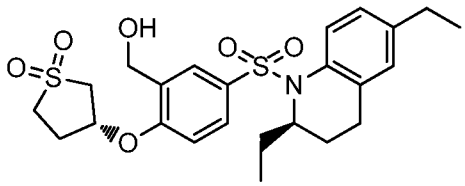
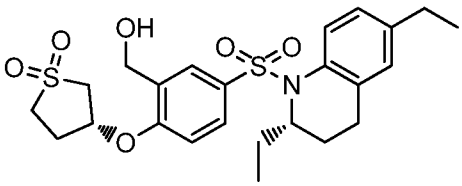
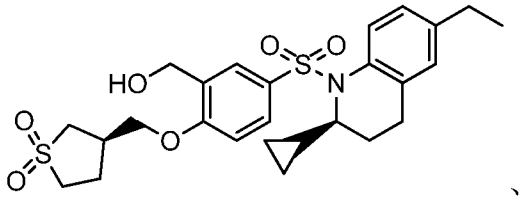
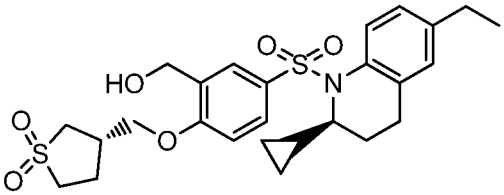
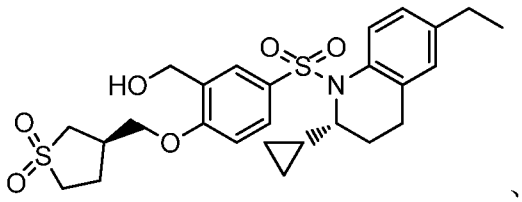
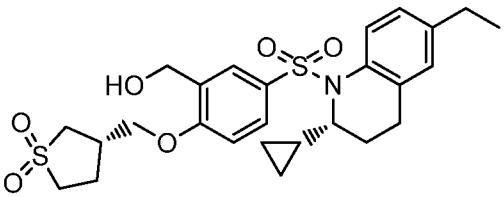
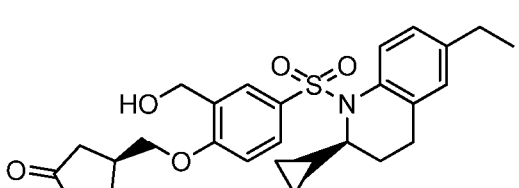
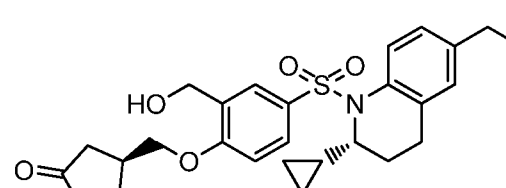

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


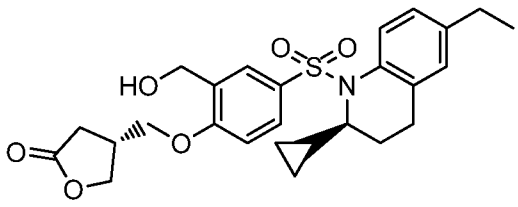
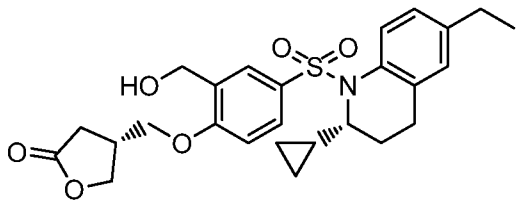
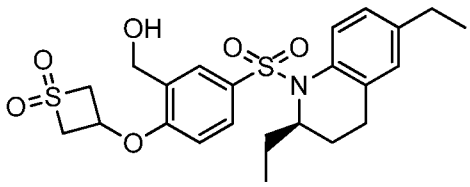
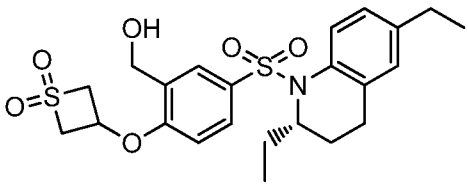
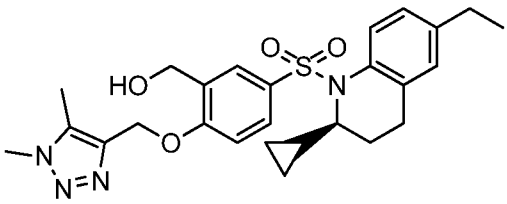
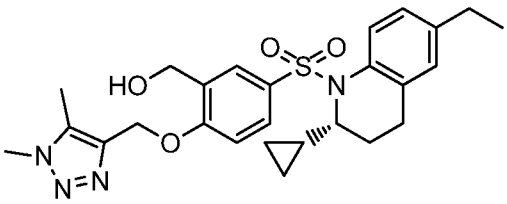
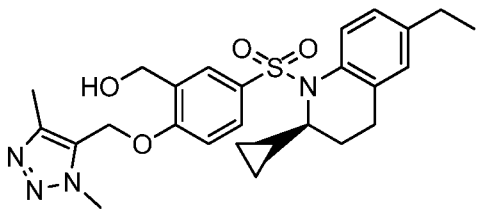
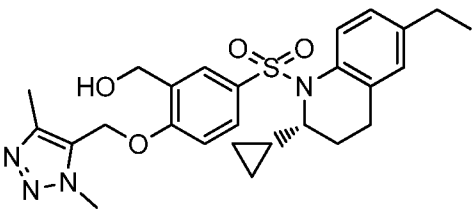
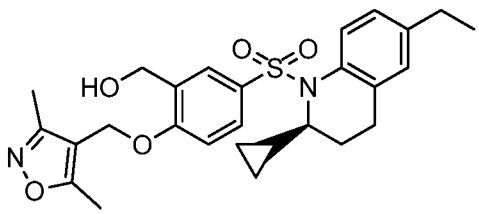
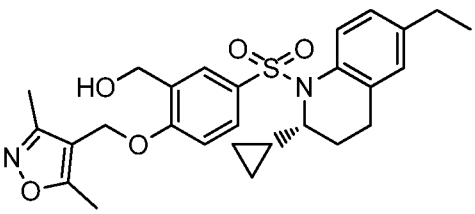
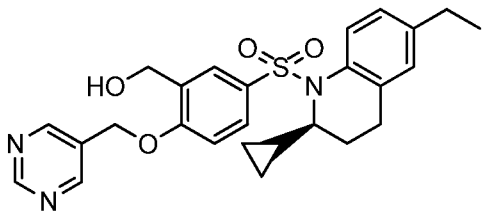
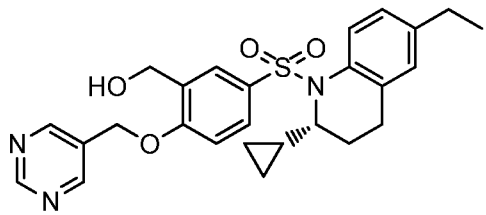
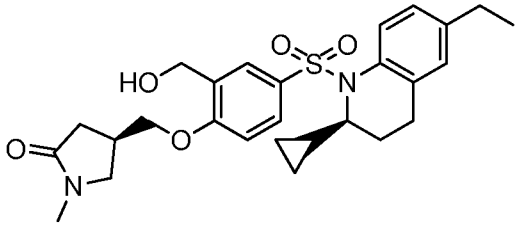
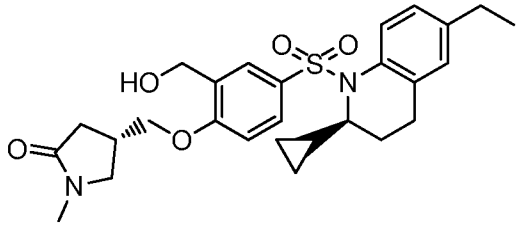

、


、

、

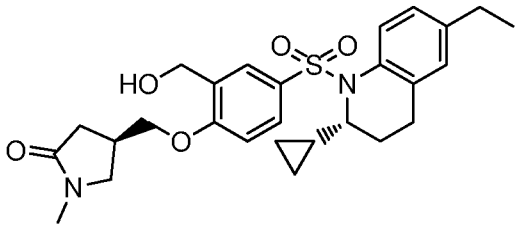
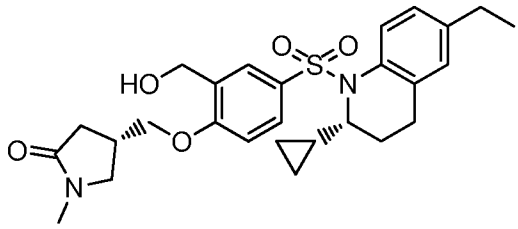
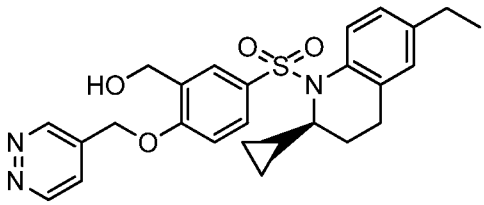
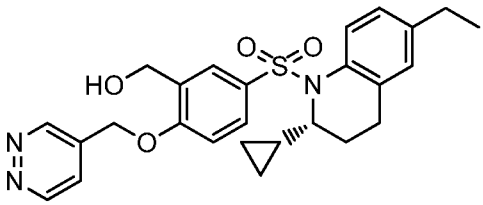
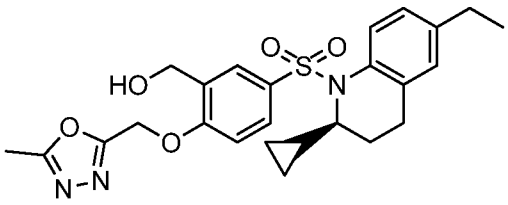
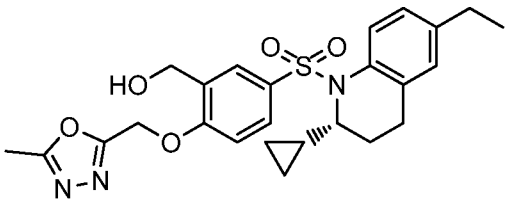
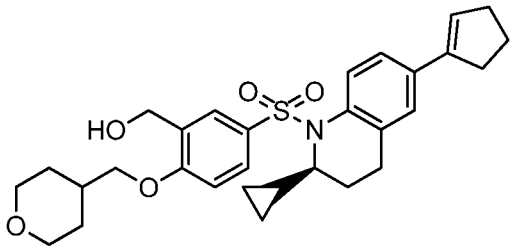
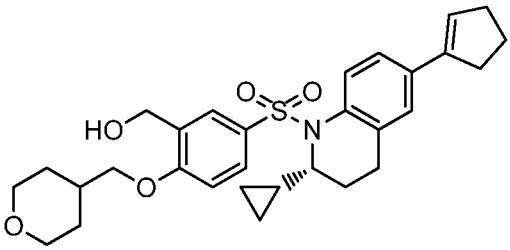
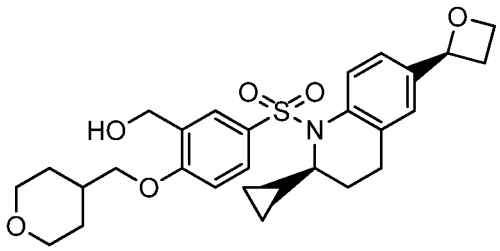
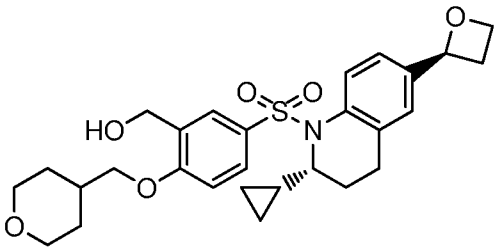
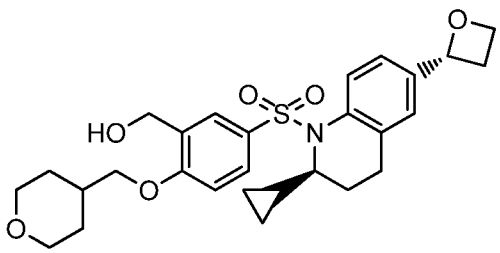
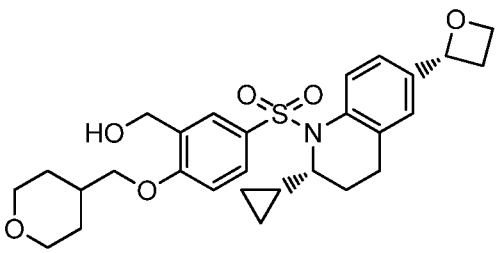
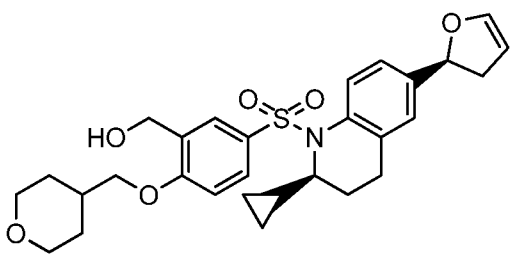
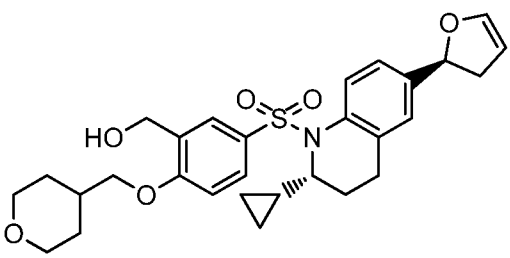
。

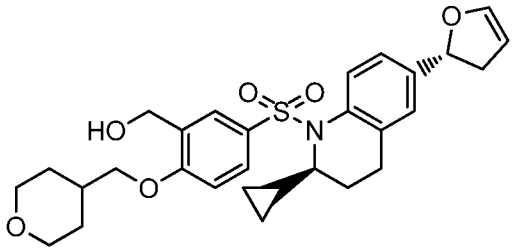
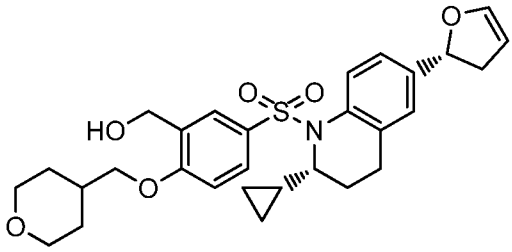
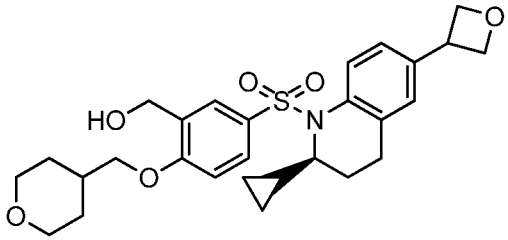
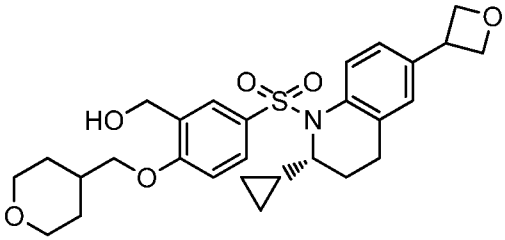
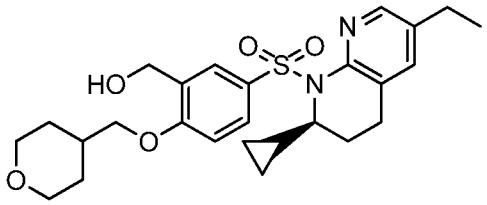
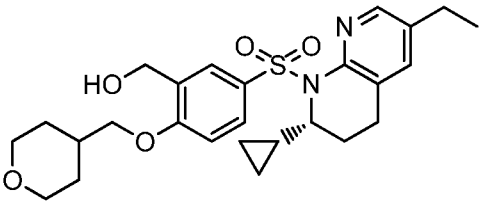
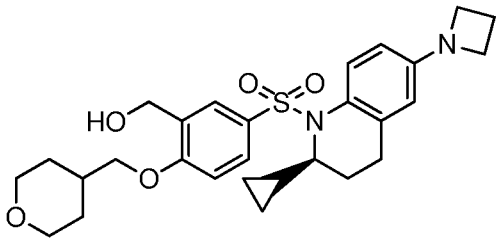
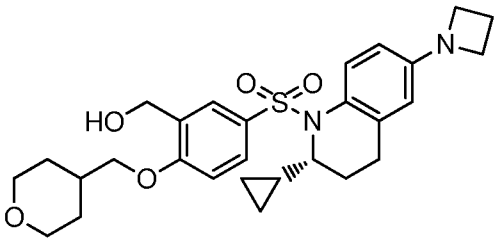
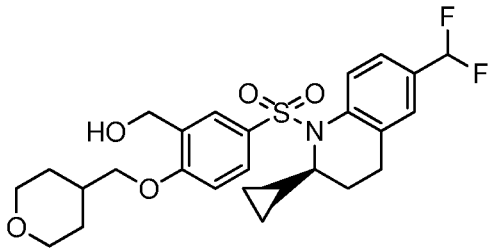
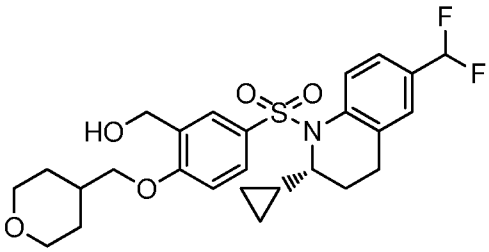
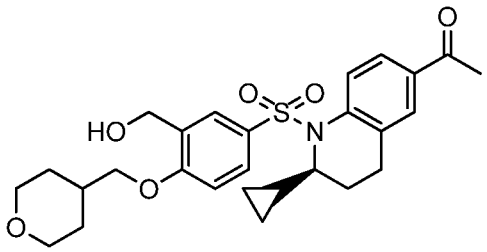
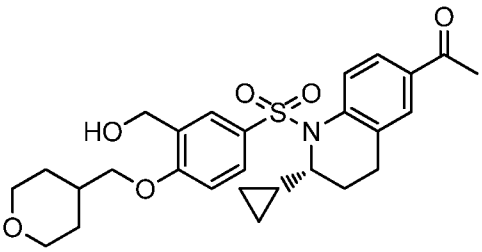
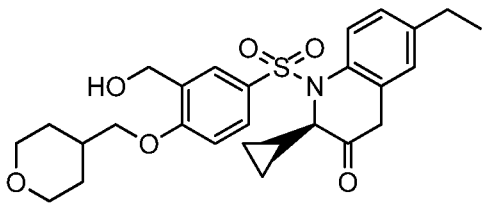
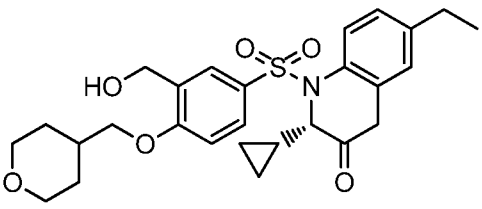
在一些典型的实施方案中，本申请涉及的化合物选自以下化合物或其药学上可接受的盐：

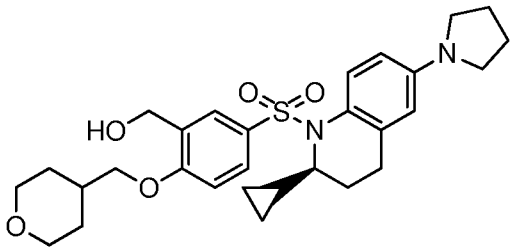
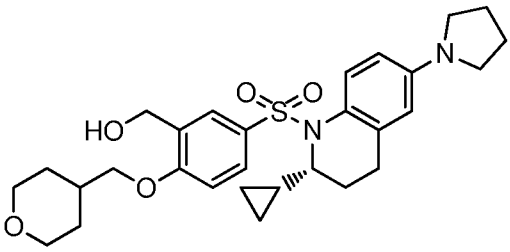
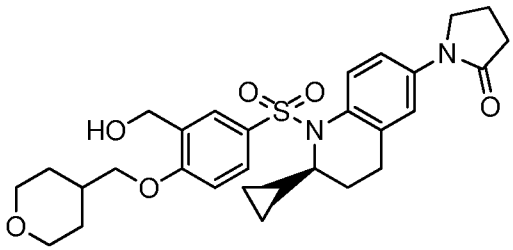
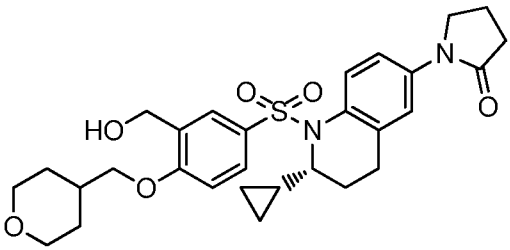
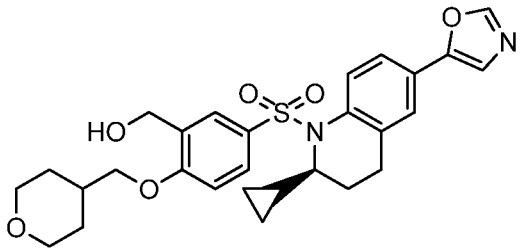
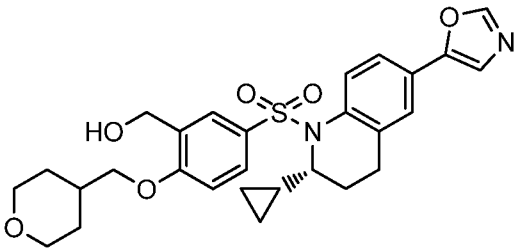
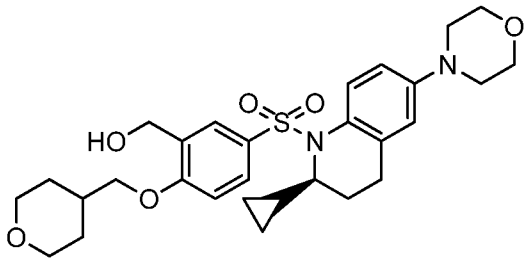
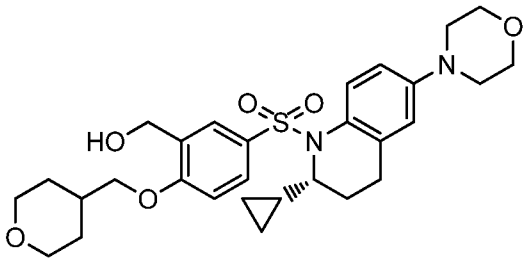
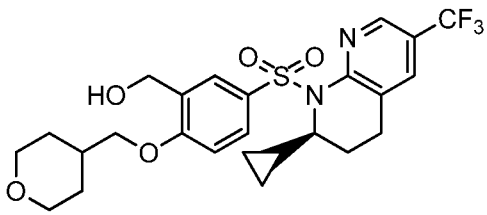
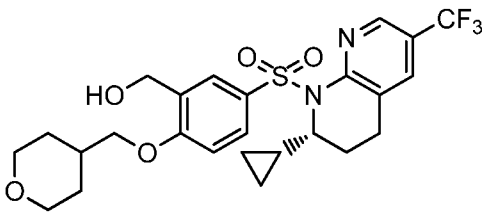
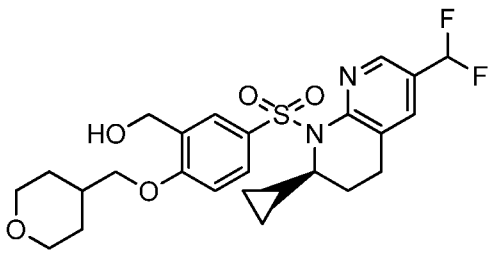
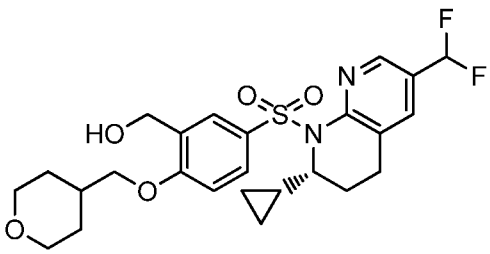
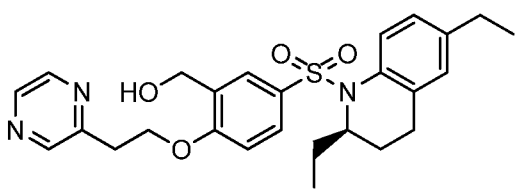
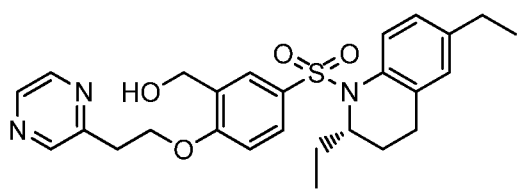

、


、


、


、


、


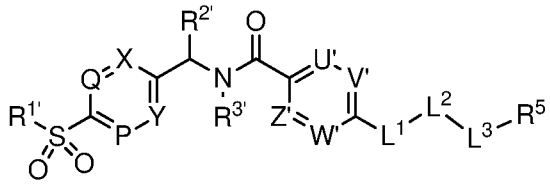
















、


、


、


、


、


、


、



、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

。

另一方面，本申请还提供式（V）化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



(V)

其中，

X、Y、Q、P各自独立地选自CH或N，其中所述X、Y、Q、P可任选地被R^6取代；

U′、V′、W′、Z′ 各自独立地选自CH或N，其中所述U′、V′、W′、Z′ 可任选地被R^7取代；

L^1、L^2、L^3各自独立地选自单键、CH_2、NH、C(O)或$S(O)_2$，其中所述L^1、L^2、L^3可任选地被一个或两个选自$R^{4'}$ 的基团取代，且L^1、L^2、L^3各不相同；

$R^{1'}$ 选自任选地被一个或两个或三个选自卤素、羟基或C_3-C_6环烷基的取代基取代的C_1-C_6烷基；

$R^{2'}$ 选自H、卤素、羟基、C_1-C_6烷基、卤代C_1-C_6烷基或羟基C_1-C_6烷基；

$R^{3'}$ 选自H、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷基C(O)-；

$R^{4'}$ 独立地选自卤素、羟基、氨基或C_1-C_6烷基，其中所述C_1-C_6烷基可任选地被一个或两个或三个选自卤素、羟基、氰基或氨基的取代基取代；

R^5选自3-6元环烷基、3-6元杂环烷基、苯基或5-6元杂芳基，其中所述3-6元环烷基、3-6元杂环烷基、苯基或5-6元杂芳基可任选地被一个或两个或三个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C_1-C_3烷基或卤代C_1-C_3烷基的取代基取代；

R^6选自卤素、羟基、氨基、硝基或C_1-C_6烷基，其中所述C_1-C_6烷基可任选地被一个或两个或三个选自卤素、羟基、氰基或氨基的取代基取代；

R^7选自卤素、羟基、氨基、硝基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基，其中所述C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基可任选地被一个或两个或三个选自卤素、羟基、氰基或氨基的取代基取代。

在一些实施方案中，X、Y、Q、P中至少有一个为CH，其中所述X、Y、Q、P可任选地被R^6取代。

在一些实施方案中，X、Y、Q、P中至多有一个为N，其中所述X、Y、Q、P可任选地被R^6取代。

在一些典型的实施方案中，X、Q、P选自CH，Y选自CH或N，其中所述X、Y、Q、P可任选地被R^6取代。

在一些实施方案中，U′、V′、W′、Z′ 中至少有一个为CH，其中所述U′、V′、W′、Z′ 可任选地被R^7取代。

在一些实施方案中，U′、V′、W′、Z′ 中至多有一个为N，其中所述U′、V′、W′、Z′ 可任选地被R^7取代。

在一些实施方案中，Z′、U′ 选自CH，V′、W′ 选自CH或N，其中所述U′、V′、W′、Z′ 可任选地被R^7取代。

在一些实施方案中，U′、V′、W′、Z′ 均为CH，其中所述U′、V′、W′、Z′ 可任选地被R^7取代。

在一些实施方案中，U′、W′、Z′ 为CH，V′ 为N，其中所述U′、W′、Z′ 可任选地被R^7取代。

在一些实施方案中，U′、V′、Z′ 为CH，W′ 为N，其中所述U′、V′、Z′ 可任选地被R^7取代。

在一些实施方案中，R^7选自-F、-Cl、-Br、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基或叔丁基氧基。

在一些典型的实施方案中，R^7选自-F或甲氧基。

在一些典型的实施方案中，U′、V′、W′、Z′ 均为CH，其中U′、V′、W′、Z′ 未被R^7取代。

在一些典型的实施方案中，U′、W′、Z′ 选自CH，V′ 选自C(F)或$C(OCH_3)$，其中U′、W′、Z′ 未被R^7取代。

在一些典型的实施方案中，U′、W′、Z′ 选自CH，V′ 选自N，其中U′、W′、Z′ 未被R^7取代。

在一些典型的实施方案中，U′、Z′ 选自CH，W′ 选自N，V′ 选自C(F)，其中U′、Z′ 未被R^7取代。

在一些实施方案中，$R^{1'}$ 选自甲基、乙基、异丙基或叔丁基。

在一些典型的实施方案中，$R^{1'}$ 选自乙基。

在一些实施方案中，$R^{2'}$ 选自H、甲基、乙基、异丙基或叔丁基，其中所述甲基、乙基、异丙基或叔丁基可任选地被一个羟基取代。

在一些典型的实施方案中，$R^{2'}$ 选自H或$-CH_2OH$。

在一些典型的实施方案中，与$R^{2'}$ 连接的C原子的手性构型为R型。

在一些更典型的实施方案中，$R^{2'}$ 选自$-CH_2OH$，且与$R^{2'}$ 连接的C原子的手性构型为R型。

在一些实施方案中，$R^{3'}$ 选自H、甲基、乙基、异丙基或叔丁基。

在一些典型的实施方案中，$R^{3'}$ 选自H或甲基。

在一些实施方案中，$R^{4'}$ 选自甲基、乙基、异丙基或叔丁基。

在一些典型的实施方案中，$R^{4'}$ 选自乙基或异丙基。

在一些实施方案中，L^1选自CH_2或NH，其中所述L^1可任选地被一个或两个选自$R^{4'}$ 的基团取代。

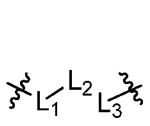
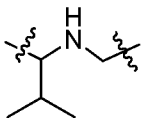
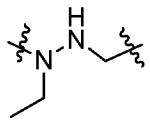
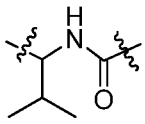
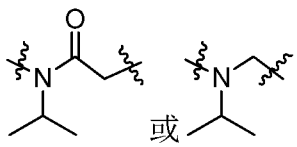
在一些实施方案中，L^1选自CH_2，其中L^1被异丙基取代。在一些实施方案中，L^1选自NH，其中L^1被异丙基或乙基取代。

在一些实施方案中，L^2选自单键、NH或C(O)，其中所述L^2可任选地被一个或两个选自R^4的基团取代。

在一些典型的实施方案中，L^2选自单键、NH或C(O)。

在一些实施方案中，L^3选自CH_2或C(O)，其中所述L^3可任选地被一个或两个选自R^4的基团取代。

在一些典型的实施方案中，L^3选自CH_2或C(O)。

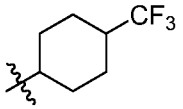
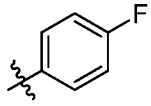
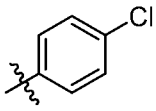
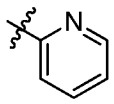
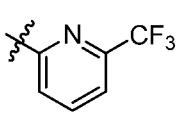
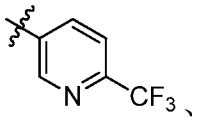
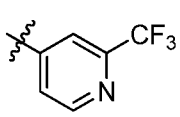
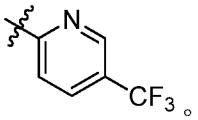
在一些更典型的实施方案中，选自、、、或。

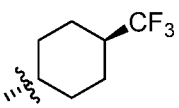
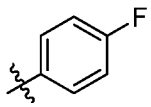
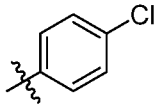
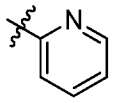
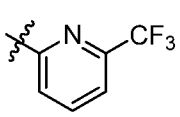
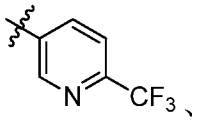
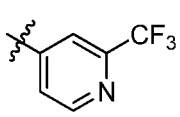
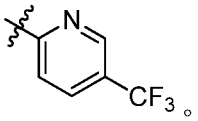
在一些实施方案中，R^5选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、1,2,4-三氮唑基、1,2,3-三氮唑基、四唑基或三嗪基，其中所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、1,2,4-三氮唑基、1,2,3-三氮唑基、四唑基或三嗪基可任选地被一个或两个或三个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C_1-C_3烷基或卤代C_1-C_3烷基的取代基取代。

在一些实施方案中，R^5选自环己基、苯基或吡啶基，其中所述环己基、苯基或吡啶基可任选地被一个或两个或三个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C_1-C_3烷基或卤代C_1-C_3烷

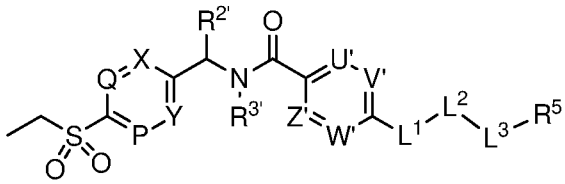
基的取代基取代。

在一些实施方案中，R^5选自环己基、苯基或吡啶基，所述环己基、苯基或吡啶基可任选地被一个或两个或三个选自F、Cl、三氟甲基的取代基取代。

在一些典型的实施方案中，R^5选自、、、、、、或。

在一些更典型的实施方案中，R^5选自、、、、、、或。

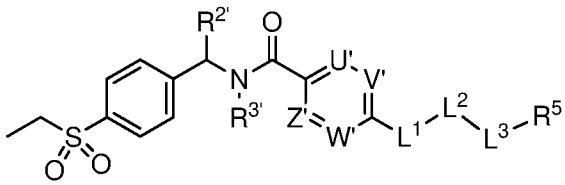
在一些实施方案中，式（V）化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐具有式（VI）所示的结构，



(VI)

其中，X、Y、Q、P、U′、V′、W′、Z′、L^1、L^2、L^3、$R^{2'}$、$R^{3'}$和R^5如前述式（V）化合物中所定义。

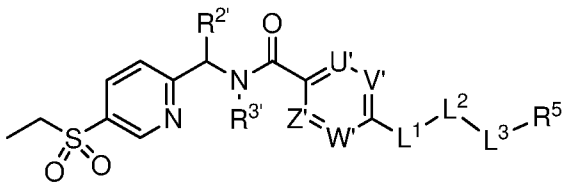
在一些实施方案中，式（V）化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐具有式（VII）所示的结构，



(VII)

其中，U′、V′、W′、Z′、L^1、L^2、L^3、$R^{2'}$、$R^{3'}$和R^5如前述式（V）化合物中所定义。

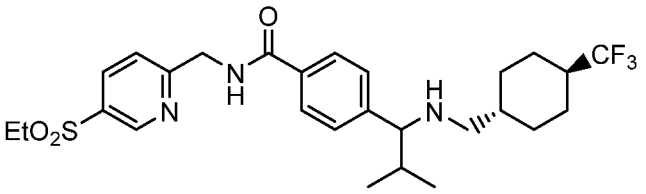
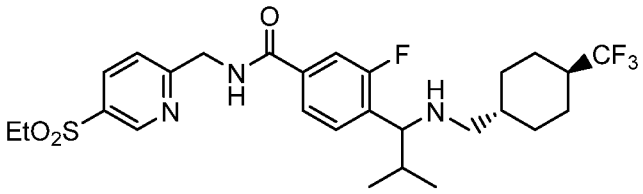
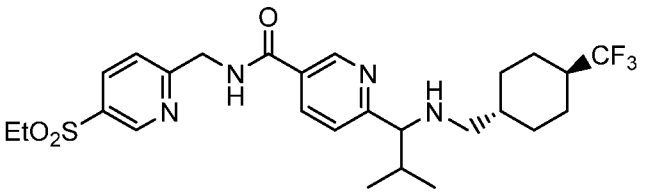
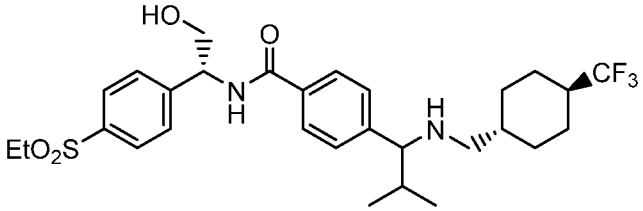
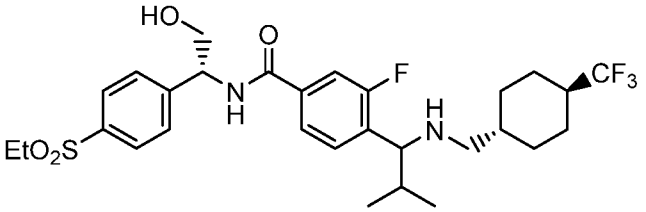
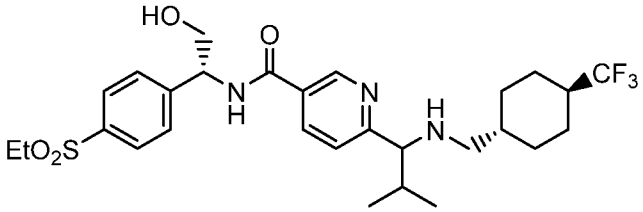
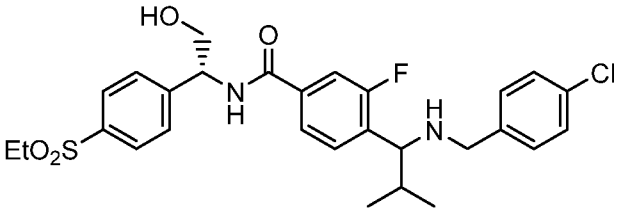
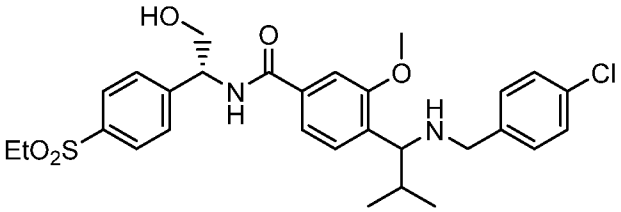
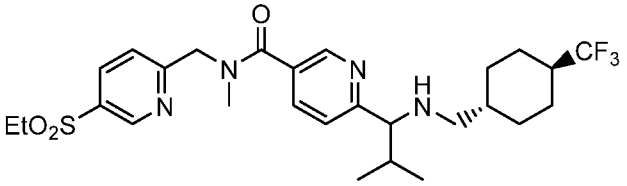
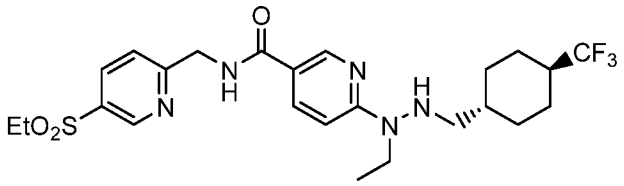
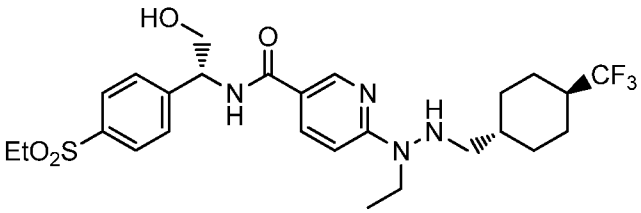
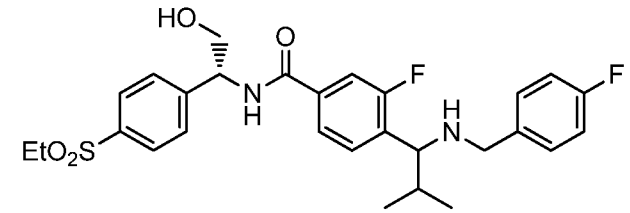
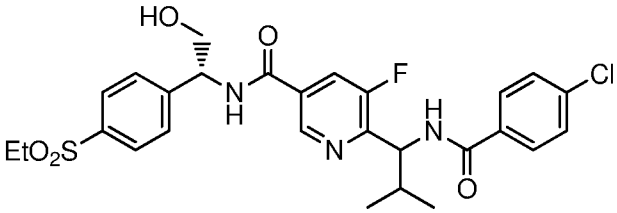
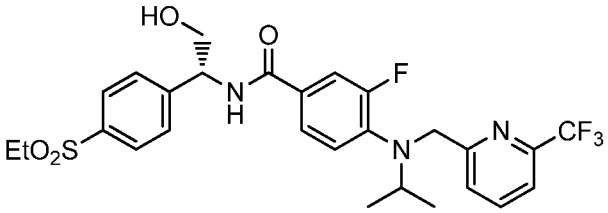
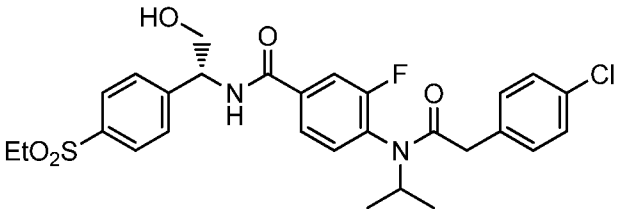
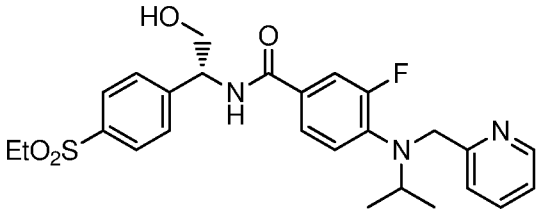
在一些实施方案中，式（V）化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐具有式（VIII）所示的结构，

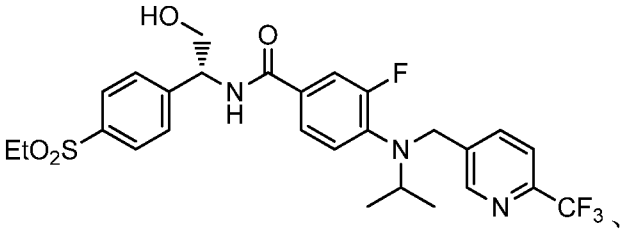
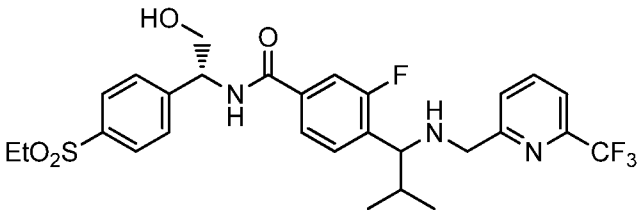
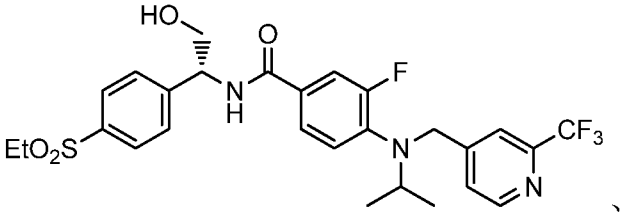
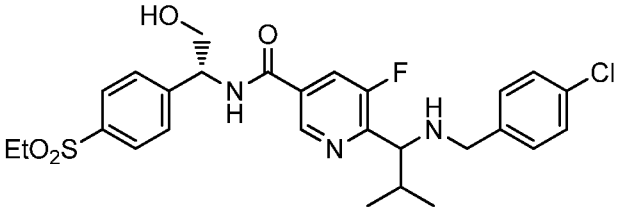
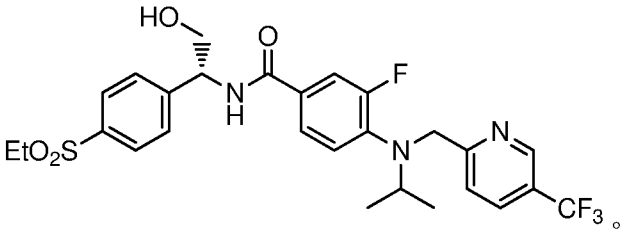


(VIII)

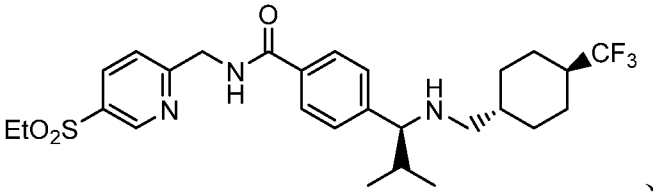
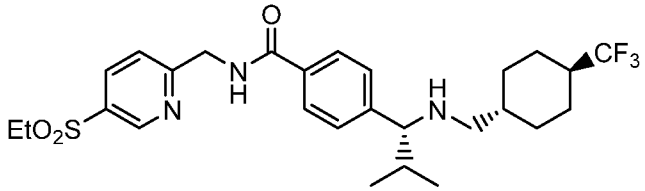
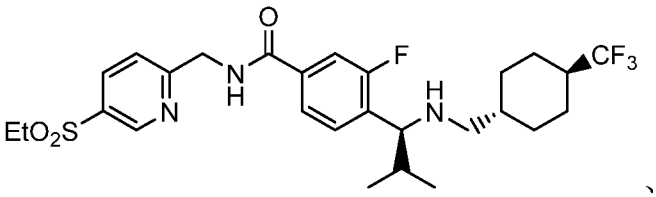
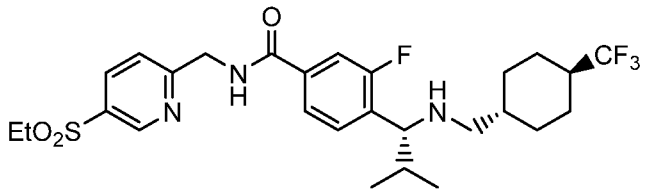
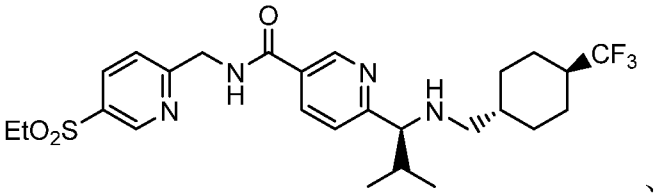
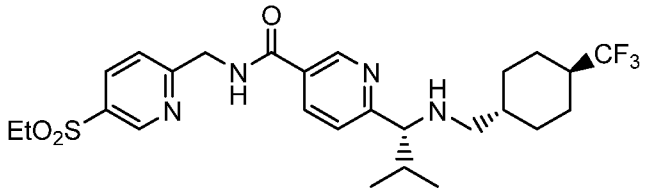
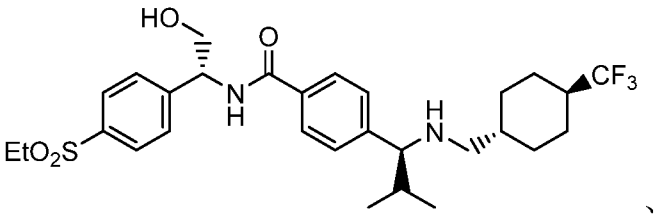
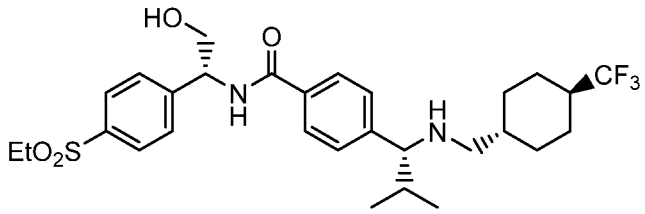
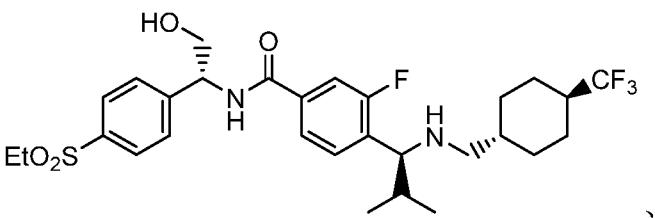
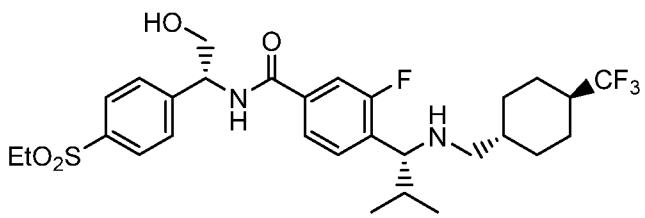
其中，U′、V′、W′、Z′、L^1、L^2、L^3、$R^{2'}$、$R^{3'}$和R^5如前述式（V）化合物中所定义。

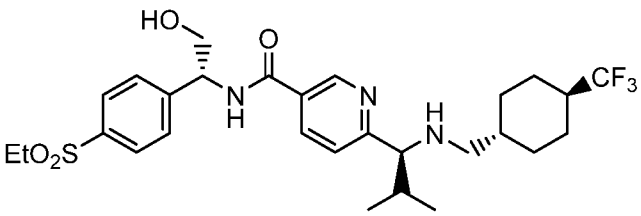
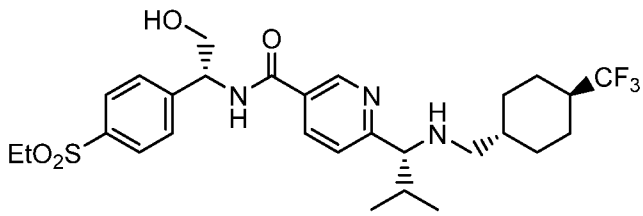
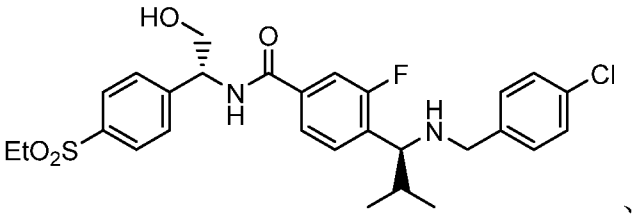
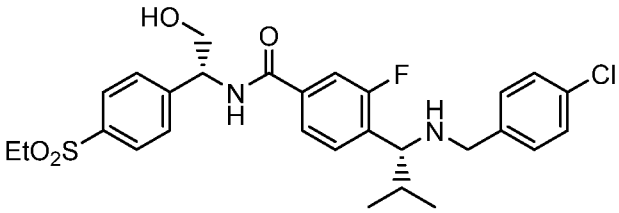
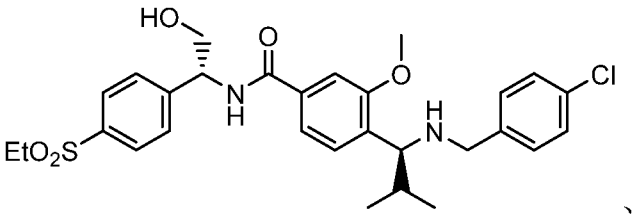
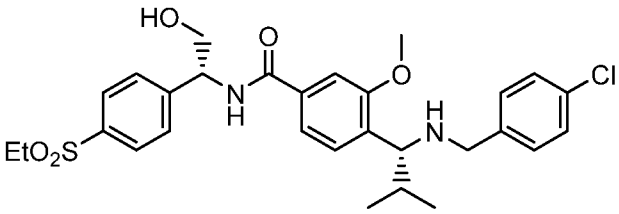
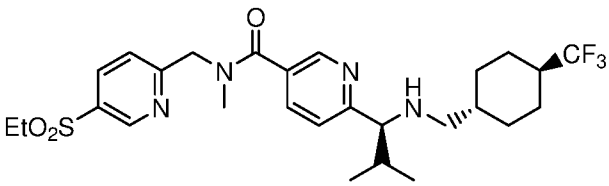
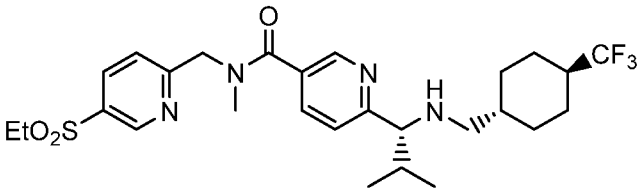
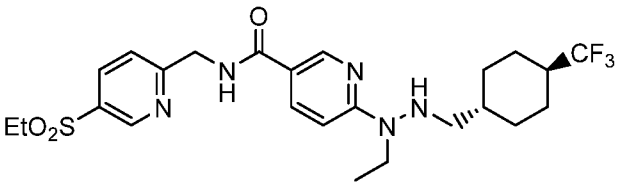
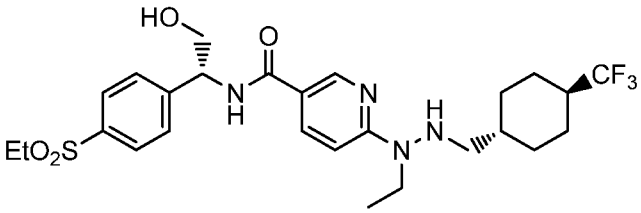
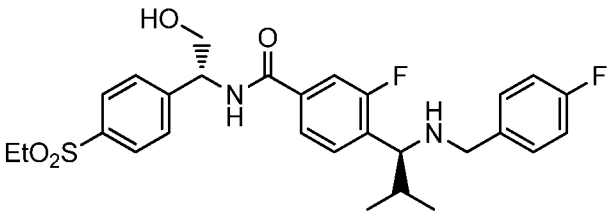
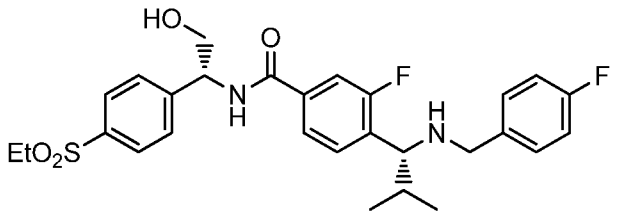
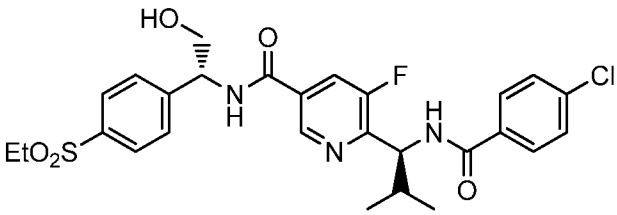
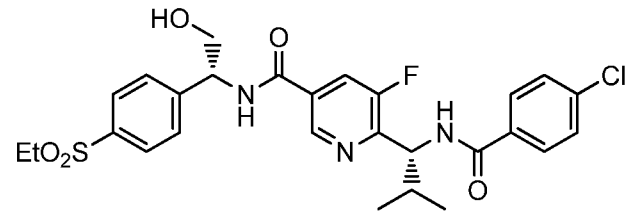
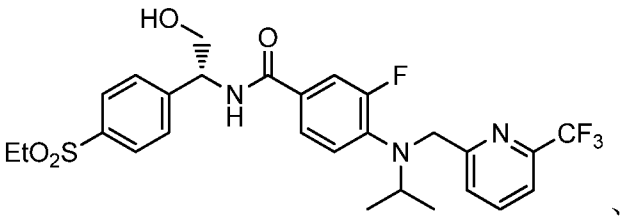
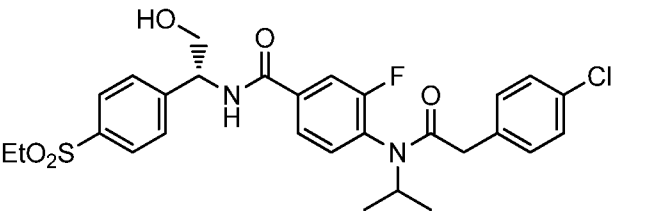
在一些实施方案中，本申请优选下述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：

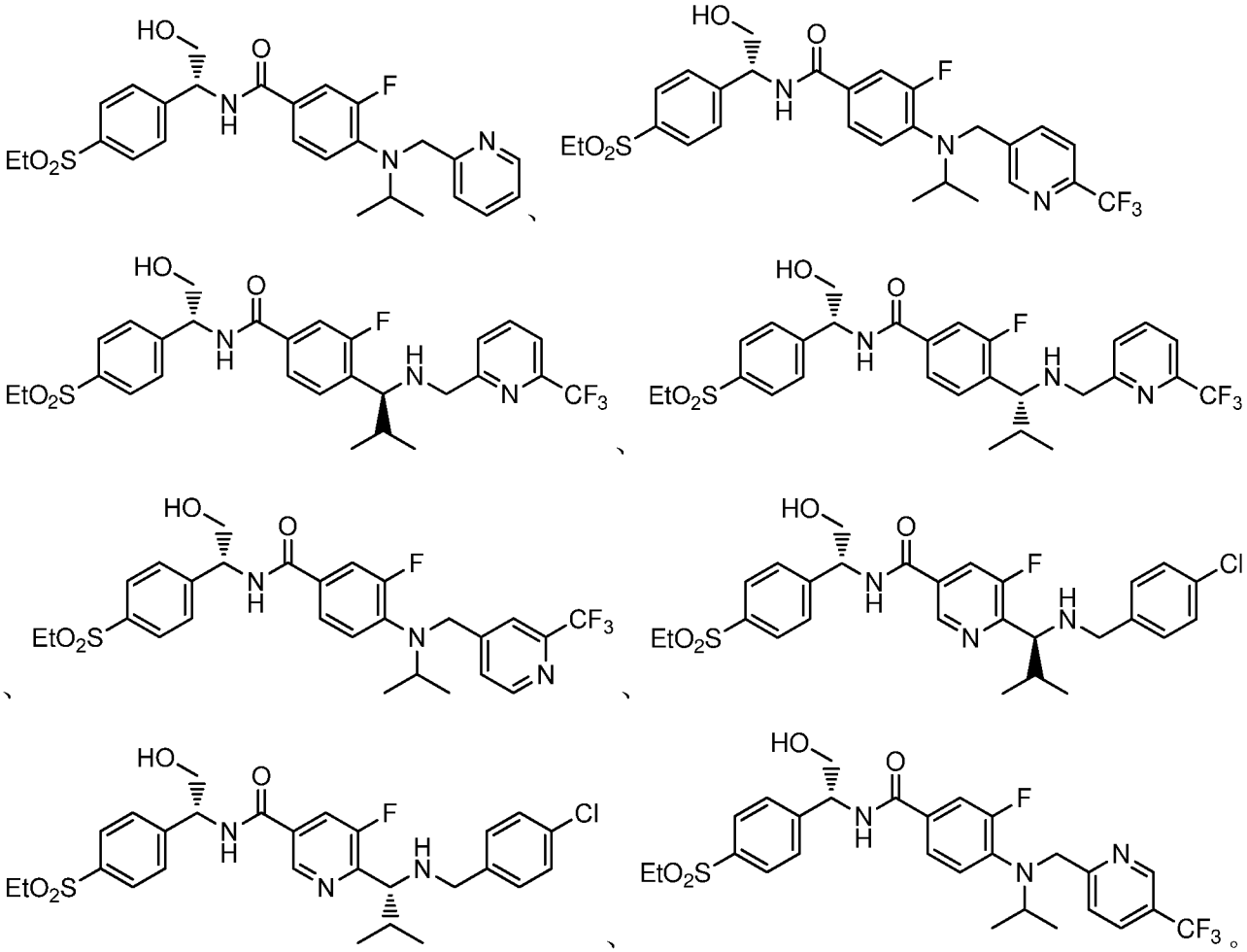

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

。

在一些实施方案中，本申请优选下述化合物或其药学上可接受的盐：


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、



在一些实施方案中，本申请所述C_1-C_6烷基选自C_1-C_4烷基或C_1-C_3烷基。在一些实施方案中，所述C_1-C_6烷基选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基。

在一些实施方案中，本申请所述C_1-C_6烷氧基选自C_1-C_4烷氧基或C_1-C_3烷氧基。在一些实施方案中，所述C_1-C_6烷氧基选自甲氧基、乙氧基、异丙氧基、叔丁氧基。

在一些实施方案中，本申请所述卤代C_1-C_6烷基选自卤代C_1-C_4烷基或卤代C_1-C_3烷基。在一些实施方案中，所述卤代C_1-C_6烷基选自氟代C_1-C_4烷基或氟代C_1-C_3烷基。在一些实施方案中，所述卤代C_1-C_6烷基选自氟代甲基或氟代乙基。在一些实施方案中，所述卤代C_1-C_6烷基选自-CF_3、-CF_2、-CH_2CF_3、-CF_2CH_3、-$CHFCH_3$、-CF_2CF_3。

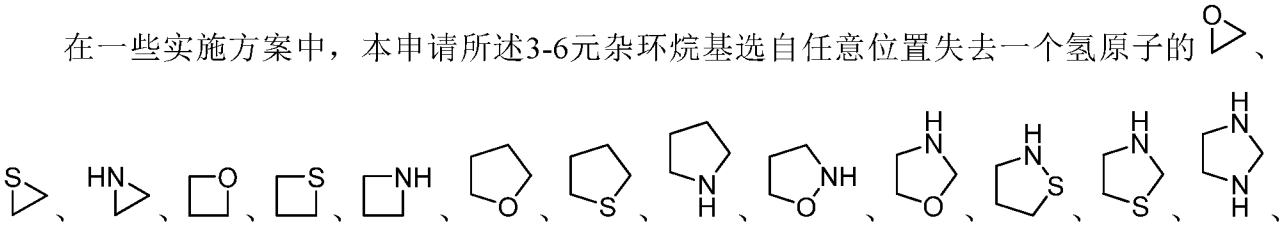
在一些实施方案中，本申请所述卤代C_1-C_3烷基选自氟代C_1-C_3烷基。在一些实施方案中，所述卤代C_1-C_3烷基选自氟代甲基或氟代乙基。

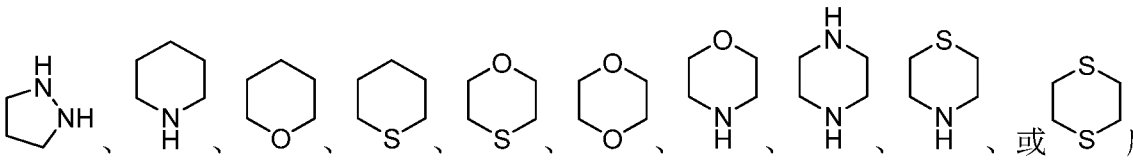
在一些实施方案中，本申请所述卤素选自氟或氯。

在一些实施方案中，本申请所述羟基C_1-C_6烷基选自羟基C_1-C_4烷基或羟基C_1-C_3烷基。在一些实施方案中，所述羟基C_1-C_6烷基选自羟甲基、羟乙基。

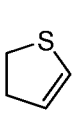
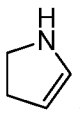
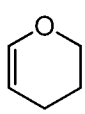
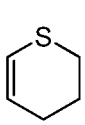
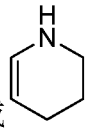
在一些实施方案中，本申请所述3-6元环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

在一些实施方案中，本申请所述3-6元杂环烷基选自任意位置失去一个氢原子的



、或所形成的基团。

在一些实施方案中，本申请所述3-6元环烯基选自任意位置失去一个氢原子的、、或所形成的基团。

在一些实施方案中，本申请所述3-6元杂环烯基选自任意位置失去一个氢原子的、、、、、或所形成的基团。

在一些实施方案中，本申请所述5-6元杂芳基中的杂原子选自O、S或N，杂原子数目为1、2或3。

在一些实施方案中，本申请所述 5-6 元杂芳基选自呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、1,2,4-三氮唑基、1,2,3-三氮唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、四唑基或三嗪基。

另一方面，本申请涉及药物组合物，其包含本申请的式（I）化合物或式（V）化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐。

在一些实施方案中，本申请涉及药物组合物，其包含治疗有效量的本申请的式（I）化合物或式（V）化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐。

在另一些实施方案中，本申请的药物组合物还包括药学上可接受的辅料。

本申请的药物组合物可通过将本申请的化合物与适宜的药学上可接受的辅料组合而制备，例如可配制成固态、半固态、液态或气态制剂，如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、膏剂、乳剂、悬浮剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球及气溶胶等。

给予本申请化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物的典型途径包括但不限于口服、直肠、局部、吸入、肠胃外、舌下、阴道内、鼻内、眼内、腹膜内、肌内、皮下、静脉内给药。

本申请的药物组合物可以采用本领域众所周知的方法制造，如常规的混合法、溶解法、制粒法、制糖衣药丸法、磨细法、乳化法、冷冻干燥法等。

在一些实施方案中，药物组合物是口服形式。对于口服给药，可以通过将活性化合物与本领域熟知的药学上可接受的辅料混合，来配制该药物组合物。这些辅料能使本申请的化合物被配制成片剂、丸剂、锭剂、糖衣剂、胶囊剂、液体、凝胶剂、浆剂、悬浮剂等，用于对患者的口服给药。

可以通过常规的混合、填充或压片方法来制备固体口服组合物。例如，可通过下述方法获得：将所述的活性化合物与固体辅料混合，任选地碾磨所得的混合物，如果需要则加入其它合适的辅料，然后将该混合物加工成颗粒，得到了片剂或糖衣剂的核心。适合的辅料包括但不限于：粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、甜味剂或矫味剂等。

药物组合物还可适用于肠胃外给药，如合适的单位剂型的无菌溶液剂、混悬剂或冻干产

品。

另一方面，本申请的式（I）化合物或式（V）化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐可用于医药用途。

另一方面，本申请涉及预防或者治疗哺乳动物由 RORγ 受体介导的疾病的方法，包括对需要该治疗的哺乳动物，优选人类，给予治疗有效量的本申请的式（I）化合物或式（V）化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。在一些实施方案中，所述 RORγ 受体为 RORγt 受体。

本申请的式（I）化合物或式（V）化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐的所有施用方法中，每天给药的剂量为 0.01 到 100mg/kg 体重，优选为 0.05 到 50mg/kg 体重，更优选 0.1 到 5mg/kg 体重，以单独或分开剂量的形式。

另一方面，本申请涉及式（I）化合物或式（V）化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在制备预防或者治疗 RORγ 受体介导的疾病的药物中的用途。在一些实施方案中，所述 RORγ 受体为 RORγt 受体。

另一方面，本申请涉及预防或者治疗 RORγ 受体介导的疾病的式（I）化合物或式（V）化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，所述 RORγ 受体为 RORγt 受体。

所述 RORγ 受体介导的疾病包括免疫相关性疾病，例如肿瘤和关节炎。

定义

除非另有说明，本申请中所用的下列术语具有下列含义。一个特定的术语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照本领域普通的含义去理解。当本文中出现商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

术语“被取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧代（即=O）时，意味着两个氢原子被取代，氧代不会发生在芳香基上。

术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可以发生或不发生，该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。例如，乙基“任选”被卤素取代，指乙基可以是未被取代的（CH_2CH_3）、单取代的（如 CH_2CH_2F）、多取代的（如 $CHFCH_2F$、CH_2CHF_2 等）或完全被取代的（CF_2CF_3）。本领域技术人员可理解，对于包含一个或多个取代基的任何基团，不会引入任何在空间上不可能存在和/或不能合成的取代或取代模式。

本文中的 C_m-C_n，是该部分具有给定范围中的整数个碳原子。例如“C_1-C_6”是指该基团可具有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子或 6 个碳原子。

术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

术语“羟基”指-OH 基团。

术语“氰基”指-CN 基团。

术语“氨基”指-NH_2 基团、-NH(烷基)和-N(烷基)$_2$，氨基的具体例子包括但不限于-NH_2、-$NHCH_3$、-$NHCH(CH_3)_2$、-$N(CH_3)_2$、-NHC_2H_5、-$N(CH_3)C_2H_5$ 等。

术语“硝基”指-NO_2 基团。

术语“烷基”是指通式为 C_nH_{2n+1} 的烃基。该烷基可以是直链或支链的。例如，术语“C_1-C_6 烷基”指含有 1 至 6 个碳原子的烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、新戊基、己基、2-甲基戊基等）。类似地，烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基磺酰基和烷硫基的烷基部分（即烷基）具有上述相同定义。

术语“卤代烷基”意在包括单卤代烷基和多卤代烷基；例如，术语“卤代 C_1-C_3 烷基”意在包括但不仅限于三氟甲基、2，2，2-三氟乙基和 3-溴丙基等等。卤代烷基的实例包括但不仅限于：三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基和五氯乙基。

术语“烷氧基”指-O-烷基。

术语“环烷基”是指由碳原子和氢原子组成的全碳单环的饱和烃基团，如 C_3-C_{20} 环烷基，优选为 C_3-C_6 环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。所述环烷基可以是非取代的或是被取代的，所述的取代基包括但不限于烷基、烷基氧基、氰基、羧基、芳基、杂芳基、氨基、卤素、磺酰基、亚磺酰基、磷酰基和羟基。

术语“环烯基”是指由碳原子和氢原子组成的全碳单环的部分饱和烃基团，例如环丁烯基、环戊烯基、环己烯基等。

术语“杂环烷基”是指完全饱和的并且可以以单环、桥环或螺环存在的环状基团。除非另有指示，该杂环通常为含有 1 至 3 个独立地选自硫、氧和/或氮的杂原子（优选 1 或 2 个杂原子）的 3 至 7 元环。3 元杂环烷基的实例包括但不限于环氧乙烷基、环硫乙烷基、环氮乙烷基，4 元杂环烷基的非限制性实例包括但不限于吖丁啶基、噁丁环基、噻丁环基，5 元杂环烷基的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、异噁唑烷基、噁唑烷基、异噻唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、四氢吡唑基，6 元杂环烷基的实例包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吗啉基、哌嗪基、1,4-噻噁烷基、1,4-二氧六环基、硫代吗啉基、1,3-二噻烷基、1,4-二噻烷基、，7 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基。优选为具有 5 或 6 个环原子的单环杂环烷基。

术语“杂环烯基”是指部分饱和的杂环烷基，例如杂环烷基含有至少一个双键。

术语“杂芳基”是指“杂芳环”分子去掉 1 个氢原子后余下的基团，杂芳基可以是非取代的或取代的，所述的取代基包括但不限于烷基、烷基氧基、芳基、芳烷基、氨基、卤素、羟基、氰基、硝基、羰基和杂脂环基。非取代的杂芳基的非限制性实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、三嗪基。

术语“治疗”意为将本申请所述化合物或制剂进行给药以预防、改善或消除疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状，且包括：

(i) 预防疾病或疾病状态在哺乳动物中出现，特别是当这类哺乳动物易患有该疾病状态，但尚未被诊断为已患有该疾病状态时；

(ii) 抑制疾病或疾病状态，即遏制其发展；

(iii) 缓解疾病或疾病状态，即使该疾病或疾病状态消退。

术语“治疗有效量”意指(i) 治疗或预防特定疾病、病况或障碍，(ii) 减轻、改善或消除特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状，或(iii) 预防或延迟本文中所述的特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状发作的本申请化合物的用量。构成“治疗有效量”的本申请化合物的量取决于该化合物、疾病状态及其严重性、给药方式以及待被治疗的哺乳动物的年龄而改变，但可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本申请内容而确定。

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

作为药学上可接受的盐，例如，可以提及金属盐、铵盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与碱性或者酸性氨基酸形成的盐等。

术语“药物组合物”是指一种或多种本申请的化合物或其盐与药学上可接受的辅料组成的混合物。药物组合物的目的是有利于对有机体给予本申请的化合物。

术语“药学上可接受的辅料”是指对有机体无明显刺激作用，而且不会损害该活性化合物的生物活性及性能的那些辅料。合适的辅料是本领域技术人员熟知的，例如碳水化合物、蜡、水溶性和/ 或水可膨胀的聚合物、亲水性或疏水性材料、明胶、油、溶剂、水等。

词语“包括（comprise）”或“包含（comprise）”及其英文变体例如 comprises 或 comprising 应理解为开放的、非排他性的意义，即“包括但不限于”。

在本申请中，除非特别定义，所采用的缩略语的含义如下所示：℃是指摄氏度；DCM 是指二氯甲烷；MeOH 是指甲醇；THF 是指四氢呋喃；TEA 是指三乙胺；DIAD 是指偶氮二甲

酸二异丙酯；PPh_3 是指三苯基膦；$PdCl_2(PPh_3)_2$ 是指双（三苯基膦）氯化钯；$NaBH_4$ 是指硼氢化钠；LC-MS 是指液相色谱与质谱联用；PE 是指石油醚；EA 是指乙酸乙酯；CsF 是指氟化铯；TLC 是指薄层色谱；M 是指摩尔浓度单位 mol/L，例如 2M 是指 2 mol/L；mM 是指摩尔浓度单位毫摩尔/升，例如 2 mM 是指 2 mmol/L；N 是指当量浓度，例如 1N HCl 是指浓度为 1 mol/L 的盐酸；2N NaOH 是指浓度为 2 mol/L 的氢氧化钠；LAH 或 $LiAlH_4$ 是指氢化铝锂；PCC 是指吡啶氯铬酸盐；mCPBA 是指间氯过氧苯甲酸；(S,S)-Noyori's 催化剂是指[(1S,2S)-N-(对甲苯磺酰基)-1,2-二苯基-1,2-乙二胺]（对异丙基甲苯）钌；DMF 是指 N,N-二甲基甲酰胺；TMS 是指四甲基硅烷基；TBAF 是指四丁基氟化铵；rt 是指室温；Py 是指吡啶；NIS 是指 N-碘代琥珀酰亚胺；TFA 或 TFAA 是指三氟乙酸酐；$Pd(PPh_3)_4$ 是指四三苯基膦钯；dioxane 是指二氧六环；$Pd(OAc)_2$ 是指醋酸钯；Bu_4NBr 是指四丁基溴化胺；BAST 是指二乙胺基三氟化硫。

本申请的中间体和化合物还可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含于本申请的范围内。术语"互变异构体"或"互变异构体形式"是指可经由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体（也称为质子转移互变异构体）包括经由质子迁移的互变，如酮- 烯醇及亚胺- 烯胺异构化。质子互变异构体的具体实例是咪唑部分，其中质子可在两个环氮间迁移。价互变异构体包括通过一些成键电子的重组的互变。互变异构体的非限制性实例包括但不限于。

本申请还包括与本文中记载的那些相同的，但一个或多个原子被原子量或质量数不同于自然中通常发现的原子量或质量数的原子置换的同位素标记的本申请化合物。可结合到本申请化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素，诸如分别为 ^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{123}I、^{125}I 和 ^{36}Cl 等。

某些同位素标记的本申请化合物（例如用 ^{3}H 及 ^{14}C 标记的那些)可用于化合物和/或底物组织分布分析中。氚化（即 ^{3}H）和碳-14（即 ^{14}C）同位素对于由于它们易于制备和可检测性是尤其优选的。正电子发射同位素，诸如 ^{15}O、^{13}N、^{11}C 和 ^{18}F 可用于正电子发射断层扫描(PET)研究以测定底物占有率。通常可以通过与公开于下文的方案和/或实施例中的那些类似的下列程序，通过同位素标记试剂取代未经同位素标记的试剂来制备同位素标记的本申请化合物。

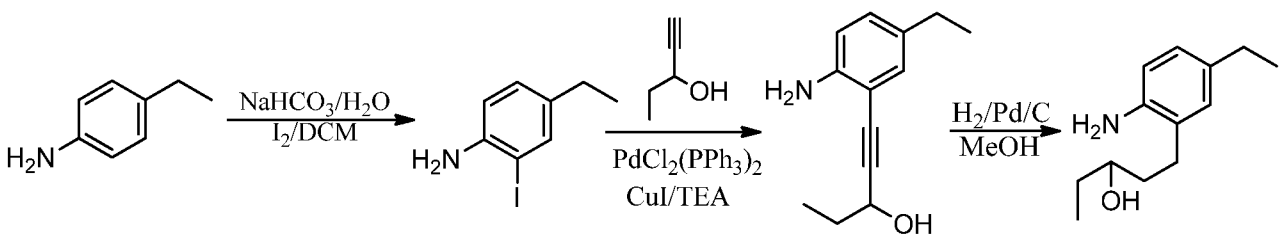
此外，用较重同位素（诸如氘（即 ^{2}H））取代可以提供某些由更高的代谢稳定性产生的治疗优点（例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求)，并且因此在某些情形下可能是优选的，其中氘取代可以是部分或完全的，部分氘取代是指至少一个氢被至少一个氘取代。

本申请化合物可以是不对称的，例如，具有一个或多个立体异构体。除非另有说明，所有立体异构体都包括，如对映异构体和非对映异构体。本申请的含有不对称碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分，或通过使用手性原料或手性试剂合成。

具体实施方式

下面通过实施例对本申请进行详细描述，但并不意味着对本申请任何不利限制。本文已经详细地描述了本申请，其中也公开了其具体实施例方式，对本领域的技术人员而言，在不脱离本申请精神和范围的情况下针对本申请具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见地。

中间体 1：1-(2-氨基-5-乙基苯基)-3-戊醇的合成



1.1 4-乙基-2-碘苯胺

向 250 mL 单口瓶中投入 4-乙基苯胺(10.0g），加二氯甲烷（50ml）溶解，加入 100ml 水溶解的碳酸氢钠（10.4g）溶液，分批次加入碘（22.0g），室温搅拌过夜，TLC 检测原料消失。后处理：加饱和亚硫酸钠水溶液，分液，水相用二氯甲烷萃取（50mL×2），合并有机相，用饱和食盐水（20mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压旋蒸除去溶剂得油状物，过柱纯化，收集产物点减压浓缩得 4-乙基-2-碘苯胺(12.7g)。

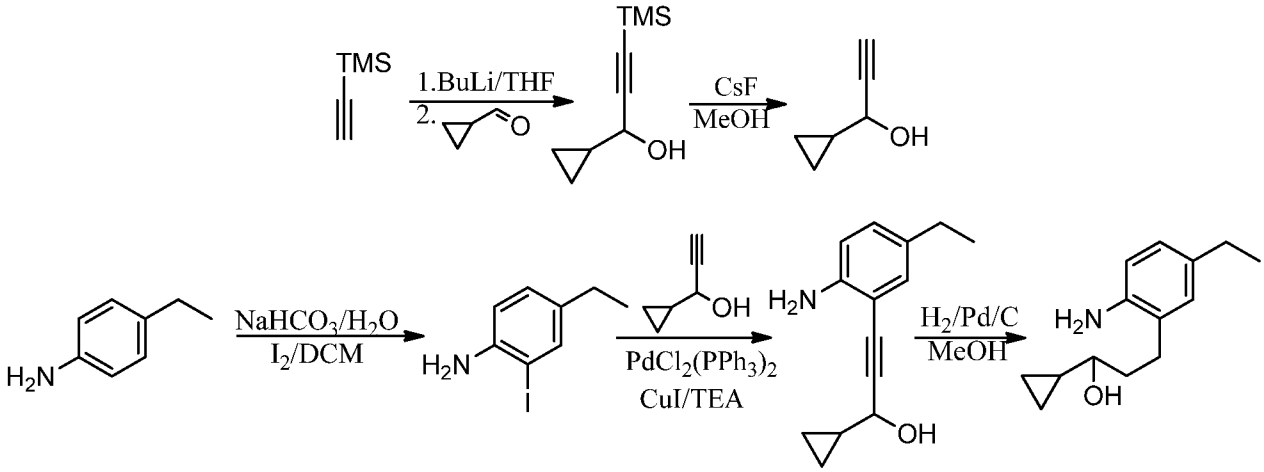
1.2 1-(2-氨基-5-乙基苯基)-戊-1-炔-3-醇

向单口瓶中投入 4-乙基-2-碘苯胺（5.0g），加 60ml 三乙胺溶解，加入戊-1-炔-3 醇（2.0g），加入碘化亚铜（183mg），双（三苯基膦）二氯化钯（673mg），氮气置换三次，室温搅拌过夜，取样，TLC 检测，原料反应完全。后处理：加水 100ml，用乙酸乙酯（30ml×3）萃取三次，合并有机相，用饱和氯化钠水溶液洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得油状物，过柱纯化，收集产物点减压浓缩，得 1-(2-氨基-5-乙基苯基)-戊-1-炔-3-醇（1.3g）。

1.3 1-(2-氨基-5-乙基苯基)-3-戊醇

于单口瓶中加入 1-(2-氨基-5-乙基苯基)-戊-1-炔-3-醇(1.3g)，甲醇溶解，加入钯碳（260mg），氢气置换三次，加氢气，室温搅拌过夜。TLC 检测反应完全。过滤减压浓缩得 1-(2-氨基-5-乙基苯基)-3-戊醇（1.0g）。

中间体 2 ： 3-(2-氨基-5-乙基苯基)-1-环丙基丙烷-1-醇



2.1 1-环丙基-3-(三甲基硅基)丙-2-炔-1-醇

向 50 mL 单口瓶中投入三甲基硅乙炔（1.0 g），反应溶剂四氢呋喃（10 mL），氮气保护，于-40℃条件下加入正丁基锂（2.5M，8 mL），加毕，保持该温度反应 0.5 小时。滴加环丙烷甲醛（0.7 g），加毕，该温度下反应 1 小时，取样，TLC 检测，原料点消失，反应完全。后处理：用饱和氯化铵溶液（30 mL）淬灭，向体系中加入甲基叔丁基醚（25 mL ×2），合并有机相，用饱和食盐水（20 mL ×1）洗涤一次，无水硫酸钠干燥，浓缩，得 1-环丙基-3-(三甲基硅基)丙-2-炔-1-醇(1.2 g, 粗品)，直接用于下一步反应。

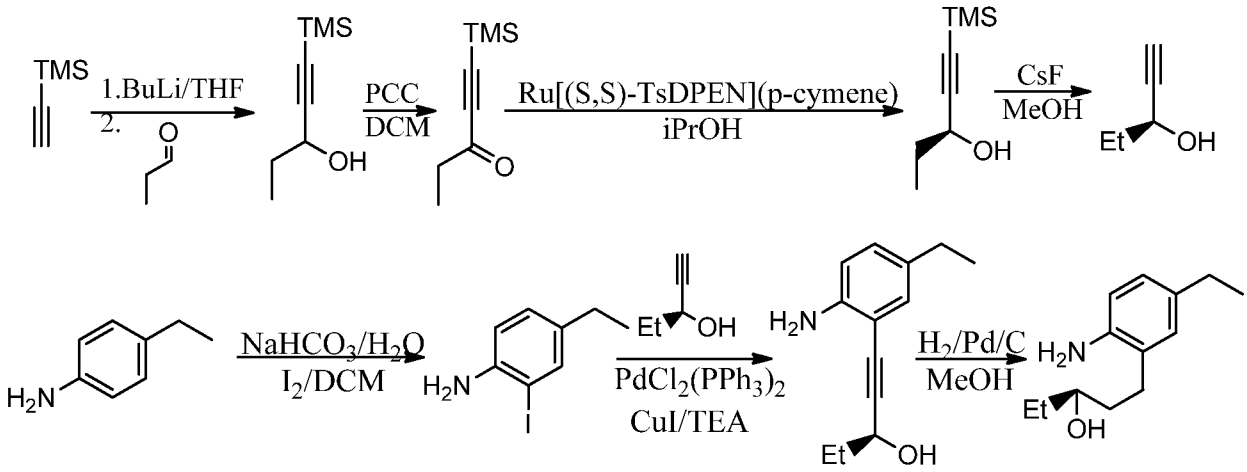
2.2 1-环丙基丙-2-炔-1-醇

向 50 mL 单口反应瓶中投入化合物 1-环丙基-3-(三甲基硅基)丙-2-炔-1-醇（1.2 g，粗品），加入甲醇（15 mL），加入氟化铯（1.63 g），室温反应 16 小时。取样，TLC 检测，原料点消失，反应完全。后处理：向反应体系中加入甲基叔丁基醚（80 mL）稀释，用饱和食盐水（30 mL ×2）洗涤两次，无水硫酸钠干燥，浓缩，得 1-环丙基丙基-2-炔-1-醇（1.0 g）。

2.3 3-(2-氨基-5-乙基苯基)-1-环丙基丙烷-1-醇

参照中间体 1 中步骤 1.1-1.3 的合成方式制得标题化合物。

中间体 3 ： (S)-1-(2-氨基-5-乙基苯基)-3-戊醇的合成



3.1 1-(三甲基硅基)-1-戊炔-3-醇

向 500mL 三口瓶中依次投入三甲基硅乙炔（7.00g），无水四氢呋喃（100mL），氮气置换三次，乙醇-干冰浴降温至低于-70℃，滴加正丁基锂正己烷溶液（31.4mL，2.5M），滴加完毕，低温搅拌约 30 分钟，滴加正丙醛（5.7mL），滴加完毕，自然升温至室温。后处理：加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应，乙酸乙酯萃取（50mL×3），饱和食盐水（20mL）润洗，无水硫酸钠干燥，浓缩，减压蒸馏得 1-(三甲基硅基)-1-戊炔-3-醇 (6.96g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.30 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 1.91 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 1.76 – 1.66 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.23 – 0.03 (m, 9H)。

3.2 1-(三甲基硅基)-1-戊炔-3-酮

向 250mL 单口瓶中投入 1-(三甲基硅基)-1-戊炔-3-醇（6.00g），100mL 二氯甲烷稀释，冰浴冷却，加入硅胶（20g），分批加入氯铬酸吡啶（9.10g），滴加完毕，室温反应 16 小时。TLC 检测，原料点消失，硅藻土过滤，减压蒸馏得 1-(三甲基硅基)-1-戊炔-3-酮(5.00g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.57 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.12 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.22 (s, 9H)。

3.3 (S)-1-(三甲基硅基)-1-戊炔-3-醇

向 250mL 单口瓶中投入 1-(三甲基硅基)-1-戊炔-3-酮（2.00g）和无水异丙醇(12mL)，加入溶于 6mL 无水异丙醇的(S,S)-Noyori's 催化剂(1.02g, 参照文献 Chem.Eur.J. 21(32), 11387-11392, 2015 制得) 溶液，室温反应 0.5 小时。TLC 检测，原料点消失，减压旋蒸除去溶剂，重复三批次，合并柱层析纯化得(S)-1-(三甲基硅基)-1-戊炔-3-醇（7.50g）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.29 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.16 (s, 1H), 1.75 – 1.62 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.15 (s, 9H)。

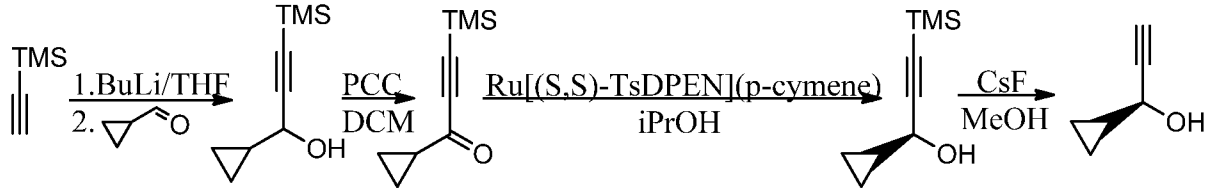
3.4 (S)-1-戊炔-3-醇

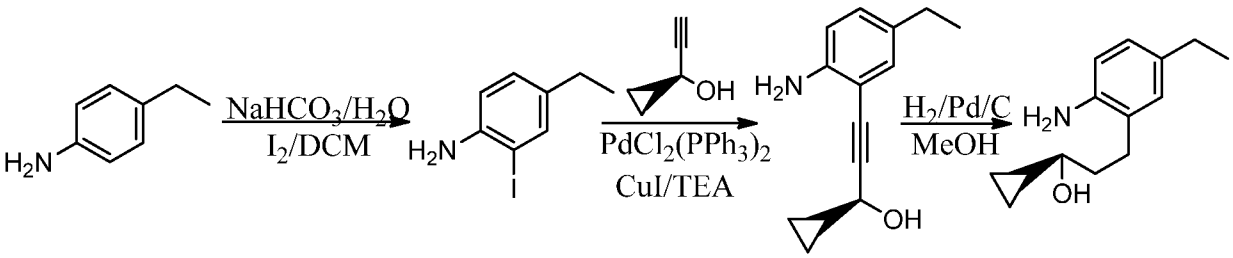
向 100mL 单口瓶中投入(S)-1-(三甲基硅基)-1-戊炔-3-醇（7.50g）和甲醇（50mL），分批加入氟化铯（8.00g），加毕，室温反应 16 小时。TLC 检测，原料点消失，减压旋蒸除去溶剂，柱层析得(S)-1-戊炔-3-醇(4.50g)。

3.5 (S)-1-(2-氨基-5-乙基苯基)-3-戊醇的合成

参照中间体 1 中步骤 1.1-1.3 的合成方式制得标题化合物。

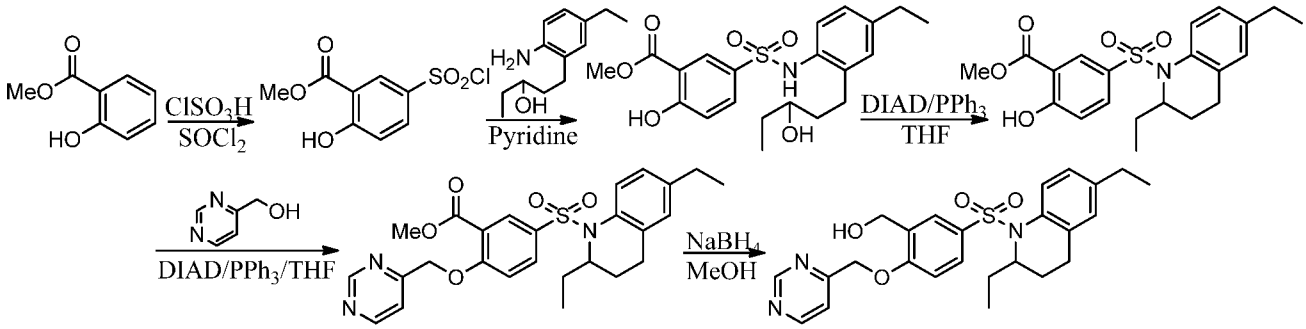
中间体 4： (R)- 3-(2-氨基-5-乙基苯基)-1-环丙基丙烷-1-醇





参照中间体 3 的合成方式制得标题化合物。

实施例 1：5-((2,6-二乙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((嘧啶-4-基)甲氧基)苯甲醇的合成



1.1 5-氯磺酰-2-羟基苯甲酸甲酯

将 2 mL 氯化亚砜，6 mL 氯磺酸投入反应瓶中，用冰水浴将其冻至 0-5℃。称取 2g 水杨酸甲酯并缓慢滴入反应瓶中，滴加完毕，继续于室温搅拌反应 16 小时。将反应液缓慢滴加至冰水中，析出白色固体，待冰完全融化后抽滤得产品，自然风干得到 5-氯磺酰-2-羟基苯甲酸甲酯 3.0 克。

1.2 5-(N-(4-乙基-2-(3-羟基戊基)苯基)氨基磺酰基)-2-羟基苯甲酸甲酯

向 25 mL 单口反应瓶中投入 1-(2-氨基-5-乙基苯基)-3-戊醇（0.3 g），加入反应溶剂吡啶（5 mL），冰浴搅拌下，分批加入 5-氯磺酰-2-羟基苯甲酸甲酯（0.47g），加毕，撤掉冰浴，室温反应 16 小时。取样，TLC 监测，原料点消失，送检 LC-MS，检测到产物峰 420[M-H]$^-$。反应液减压浓缩除去吡啶，残留物用乙酸乙酯（50 mL）稀释，用水（20 mL ×2）洗涤两次，饱和食盐水（20 mL ×2）洗涤两次，无水硫酸钠干燥，浓缩，残留物柱层析纯化，得标题化合物 360 mg（MS(ESI)m/z：[M-H]$^-$ 420.0）。

1.3 5-((2,6-二乙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-羟基苯甲酸甲酯

向 10 mL 三口瓶中投入三苯基磷（0.67 g），加入四氢呋喃（4 mL），氮气置换三次，冰浴条件下，滴加偶氮二甲酸二异丙酯（0.43 g），加毕，该温度下搅拌 0.5 小时；滴加 5-(N-(4-乙基-2-(3-羟基戊基)苯基)氨基磺酰基)-2-羟基苯甲酸甲酯（0.36 g）的四氢呋喃溶液（4 mL），加毕，自然升温反应 16 小时。取样，TLC 检测，原料点消失，送检 LC-MS，检测到产物峰 402 [M-H]$^-$。向反应体系加入乙酸乙酯（60 mL）稀释，用水（20 mL ×2）洗涤两次，饱和食盐水（20 mL ×3）洗涤三次，无水硫酸钠干燥，浓缩，残留物经柱层析纯化，得标题化合物 0.25 g（MS(ESI)m/z：402 [M-H]$^-$）。

1.4 5-((2,6-二乙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((嘧啶-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯

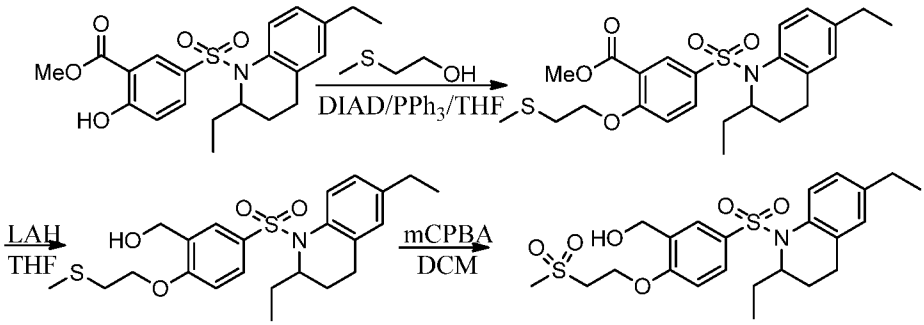
向 10 mL 三口瓶中投入 5-((2,6-二乙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-羟基苯甲酸甲酯（0.25 g），4-羟甲基嘧啶（0.1 g）和三苯基磷（0.49 g），加入四氢呋喃（6 mL），氮气置换三次，冰浴条件下，滴加偶氮二甲酸二异丙酯（0.31 g），加毕，自然升温反应 16 小时。取样，TLC 检测，原料点消失，送检 LC-MS，检测到产物峰 496 [M+H]$^+$。向反应体系加入乙酸乙酯（60 mL）稀释，用水（20 mL ×2）洗涤两次，饱和食盐水（20 mL ×3）洗涤三次，无水硫酸钠干燥，浓缩，残留物经柱层析纯化，得标题化合物 0.6 g（MS(ESI)m/z：496 [M+H]$^+$），包含部分三苯基氧磷，直接用于下一步还原。

1.5 5-((2,6-二乙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((嘧啶-4-基)甲氧基)苯甲醇

向 25 mL 单口瓶中投入 5-((2,6-二乙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((嘧啶-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯（0.60 g），无水甲醇（8 mL），冰浴冷却至 0 ℃；分批加入硼氢化钠（0.07 g），加毕，自然升温反应 16 小时。取样，TLC 监测，原料点消失。送检 LC-MS，检测到产物峰 468 $[M+H]^+$。冰浴条件下，用 1 N 盐酸淬灭，用乙酸乙酯（20 mL ×3）萃取三次，合并有机相，饱和食盐水（20 mL ×2）洗涤两次，无水硫酸钠干燥，浓缩，得残留物 300 mg，直接送 perp-HPLC 制备，最终制得标题化合物 24 mg（ MS(ESI)m/z：$[M+H]^+$ 468）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.21 (s, 1H), 8.78 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.20 – 4.12 (m, 1H), 2.60 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.42 – 2.34 (m, 1H), 1.86 – 1.69 (m, 2H), 1.65 – 1.61 (m, 1H), 1.42 (ddt, J = 32.3, 13.2, 6.5 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

实施例 2：5-((2,6-二乙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-(2-(甲磺酰基)乙氧基)苯甲醇的合成



2.1 5-((2,6-二乙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-(2-(甲硫基)乙氧基)苯甲酸甲酯

向 10 mL 三口瓶中投入 5-((2,6-二乙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-羟基苯甲酸甲酯（0.25 g），2-(甲硫基)-乙醇（0.068 g）和三苯基磷（0.39 g），加入四氢呋喃（5 mL），氮气置换三次，冰浴条件下，滴加偶氮二甲酸二异丙酯（0.25 g），加毕，自然升温反应 16 小时。取样，TLC 检测，原料点消失，送检 LC-MS，检测到产物峰 478 $[M+H]^+$。向反应体系加入乙酸乙酯（60 mL）稀释，用水（10 mL ×2）洗涤两次，饱和食盐水（15 mL ×2）洗涤三次，无水硫酸钠干燥，浓缩，残留物柱层析纯化，得标题化合物 0.5 g，（MS(ESI)m/z：478.0$[M+H]^+$ ）。

2.2 5-((2,6-二乙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-(2-(甲硫基)乙氧基)苯甲醇

向 25 mL 单口瓶中投入 5-((2,6-二乙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-(2-(甲硫基)乙氧基)苯甲酸甲酯（0.5 g），无水四氢呋喃（5 mL），冰浴冷却至 0 ℃；分批加入四氢铝锂（0.07 g），加毕，该温度下反应 1 小时。取样，TLC 监测，原料点消失。送检 LC-MS，检测到产物峰 449.8 $[M+H]^+$。冰浴条件下，用 1 N HCl 淬灭，用乙酸乙酯（10 mL ×3）萃取三次，合并有机相，饱和食盐水（15 mL ×2）洗涤两次，无水硫酸钠干燥，浓缩，得标题化合物（500 mg，粗品），直接用于下一步反应（MS(ESI)m/z：449.8 $[M+H]^+$）。

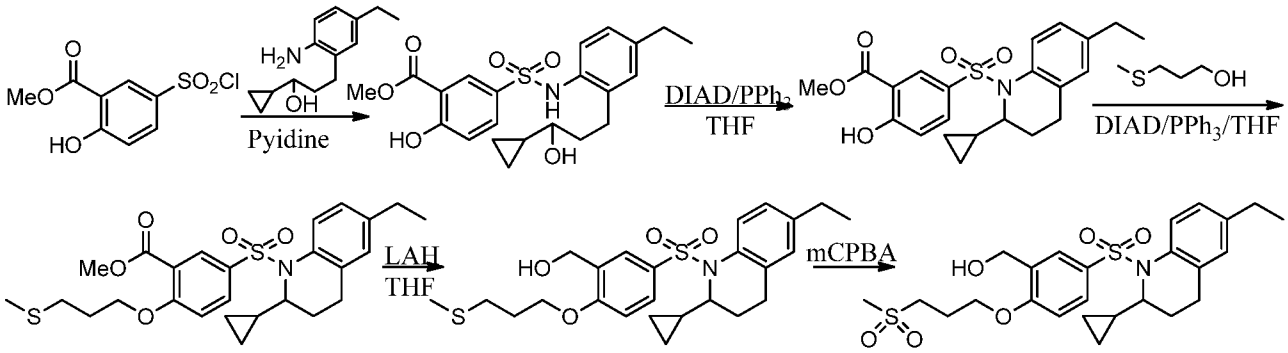
2.3 5-((2,6-二乙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-(2-(甲磺酰基)乙氧基)苯甲醇

向 25 mL 单口瓶中投入 5-((2,6-二乙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-(2-(甲硫基)乙氧基)苯甲醇（0.50 g，粗品），二氯甲烷（5 mL），冰浴冷却至 0 ℃；分批加入间氯过氧苯甲酸（0.34 g），加毕，自然升温反应 16 小时。取样，TLC 监测，原料点消失。送检 LC-MS，检测到产物峰 481.9 $[M+H]^+$。向反应体系中加入乙酸乙酯（60 mL），用水（20 mL ×2）洗涤两次，饱和碳酸氢钠溶液（20 mL ×2）洗涤两次，饱和食盐水（20 mL ×2）洗涤两次，无水硫酸钠干燥，浓缩，得粗品固体 600 mg，直接送 perp-HPLC 制备，最终制得标题化合物 96 mg（MS(ESI)m/z：482.0$[M+H]^+$ ）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)： δ 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 7.08 – 7.00 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.46 (t,

J = 5.2 Hz, 2H), 4.17 – 4.07 (m, 1H), 3.59 – 3.44 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 2.59 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.43 – 2.32 (m, 1H), 1.88 – 1.79 (m, 1H), 1.70 (td, J = 13.7, 6.0 Hz, 1H), 1.57 (td, J = 14.4, 7.4 Hz, 1H), 1.42 (dtt, J = 19.4, 13.0, 6.7 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

实施例 3：5-((2-环丙基-6-乙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-(3-(甲磺酰基) 丙氧基)苯甲醇的合成



3.1 5-((2-环丙基-6-乙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-羟基苯甲酸甲酯

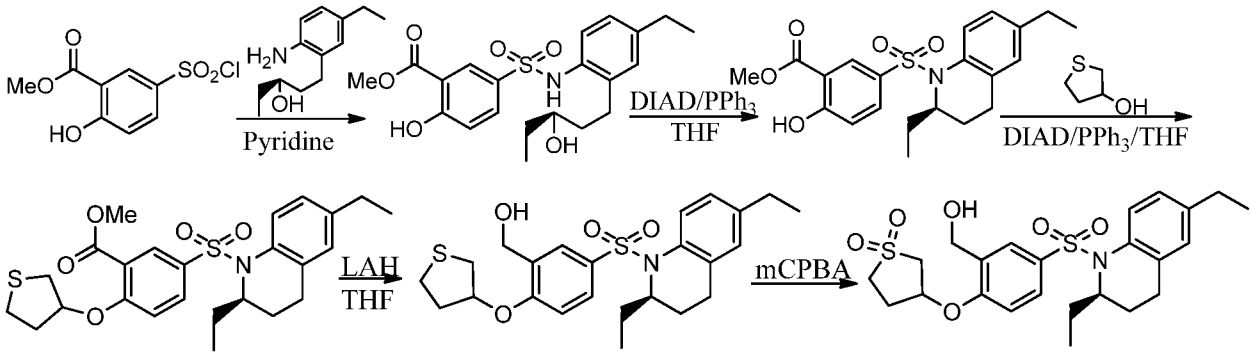
参照实施例 1 中步骤 1.2-1.3 的合成方式制得标题化合物 0.15 g。

3.2 5-((2-环丙基-6-乙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-(3-(甲磺酰基) 丙氧基)苯甲醇

参照实施例 2 的步骤 2.1-2.3 制得标题化合物 62 mg（MS(ESI)m/z：508 $[M+H]^+$）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.62 (dt, J = 8.3, 5.6 Hz, 1H), 3.25 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.59 (dd, J = 15.2, 7.6 Hz, 2H), 2.56 – 2.48 (m, 2H), 2.40 – 2.31 (m, 2H), 1.96 (dt, J = 16.2, 6.1 Hz, 1H), 1.71 (ddd, J = 19.8, 8.6, 6.0 Hz, 1H), 1.58 (td, J = 12.0, 6.1 Hz, 1H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.95 – 0.83 (m, 1H), 0.52 – 0.42 (m, 3H), 0.34 (dd, J = 10.6, 5.2 Hz, 1H)。

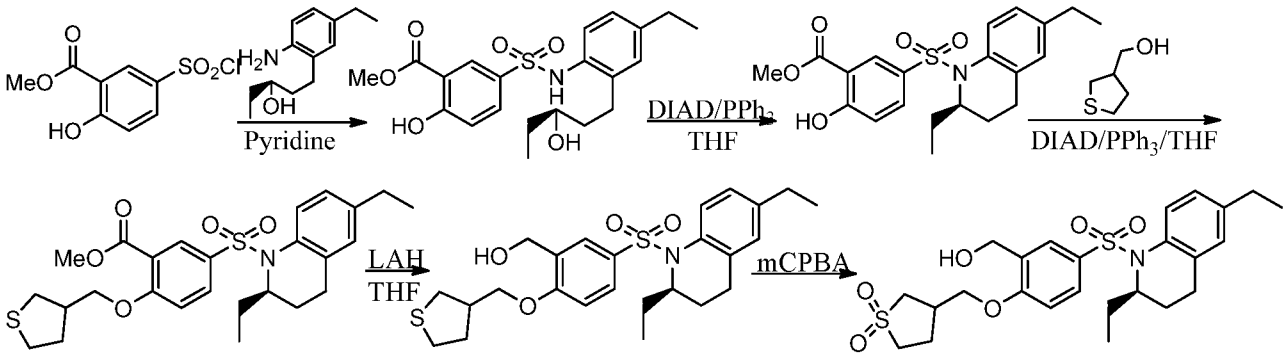
实施例 4：3-(4-(((R)-2,6-二乙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-(羟甲基)苯氧基)四氢噻吩 1,1-二氧化物的合成



参照实施例 3 的步骤制得标题化合物 60 mg （MS(ESI)m/z：494.0 $[M+H]^+$）。

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.59 – 7.31 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.72 (dd, J = 10.2, 8.7 Hz, 1H), 4.64 – 4.50 (m, 2H), 4.16 (dd, J = 6.5, 4.0 Hz, 1H), 3.43 – 3.30 (m, 3H), 3.30 – 3.17 (m, 1H), 2.71 – 2.36 (m, 6H), 1.89 – 1.70 (m, 2H), 1.58 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.50 – 1.37 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

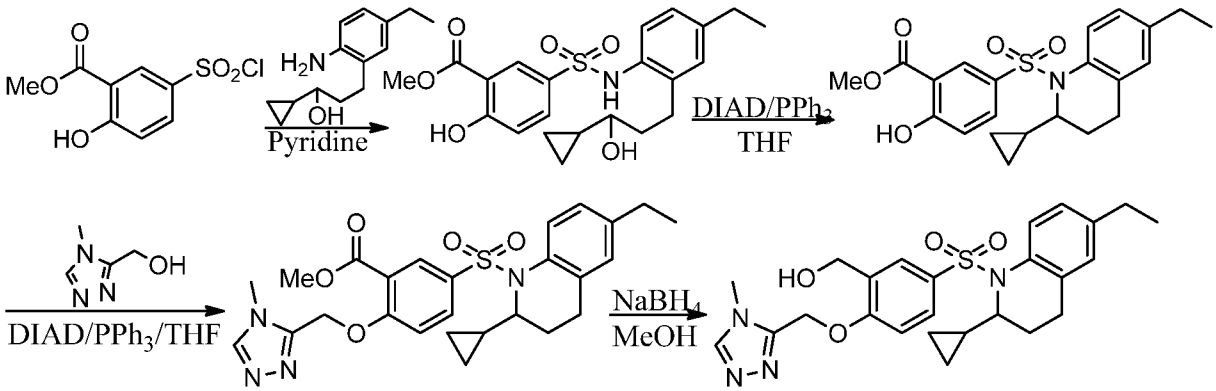
实施例 5：3-((4-(((R)-2,6-二乙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-(羟甲基)苯氧基)甲基)四氢噻吩 1,1-二氧化物的合成



参照实施例 3 的步骤制得标题化合物 40 mg（MS(ESI)m/z：508.0 $[M+H]^+$）。

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.82 – 6.71 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.17 (dd, J = 12.9, 6.4 Hz, 1H), 4.14 – 4.04 (m, 2H), 3.29 (ddd, J = 12.6, 10.6, 6.3 Hz, 2H), 3.10 (ddd, J = 21.4, 13.1, 9.1 Hz, 2H), 3.03 – 2.93 (m, 1H), 2.59 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.42 (ddd, J = 23.2, 14.9, 7.4 Hz, 2H), 2.27 – 2.14 (m, 1H), 1.94 – 1.68 (m, 2H), 1.67 – 1.58 (m, 2H), 1.43 (ddd, J = 24.4, 13.6, 7.0 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

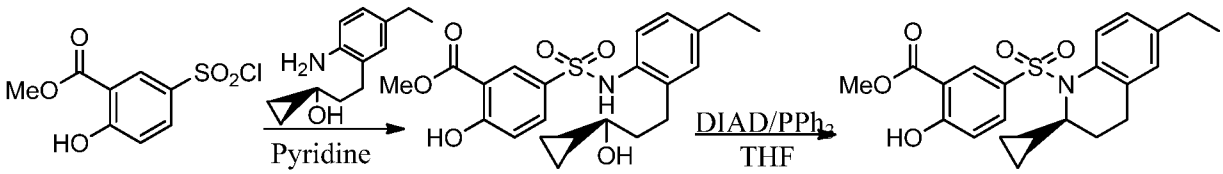
实施例 6：5-((2-环丙基-6-乙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)苯甲醇的合成

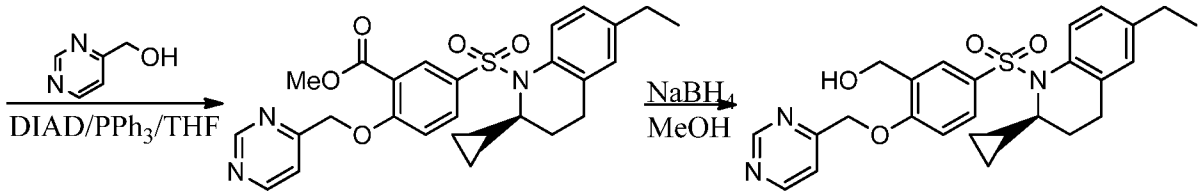


参照实施例 1 的步骤制得标题化合物 33 mg（MS(ESI)m/z：483 .0$[M+H]^+$）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.65 – 3.52 (m, 2H), 2.59 (dd, J = 15.1, 7.6 Hz, 2H), 2.52 (dd, J = 8.7, 7.0 Hz, 1H), 1.96 (dt, J = 16.3, 6.1 Hz, 1H), 1.71 (dq, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 1.58 (td, J = 12.0, 6.1 Hz, 1H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.94 – 0.83 (m, 1H), 0.53 – 0.40 (m, 3H), 0.37 – 0.29 (m, 1H)。

实施例 7：5-(((S)-2-环丙基-6-乙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((嘧啶-4-基)甲氧基)苯甲醇的合成

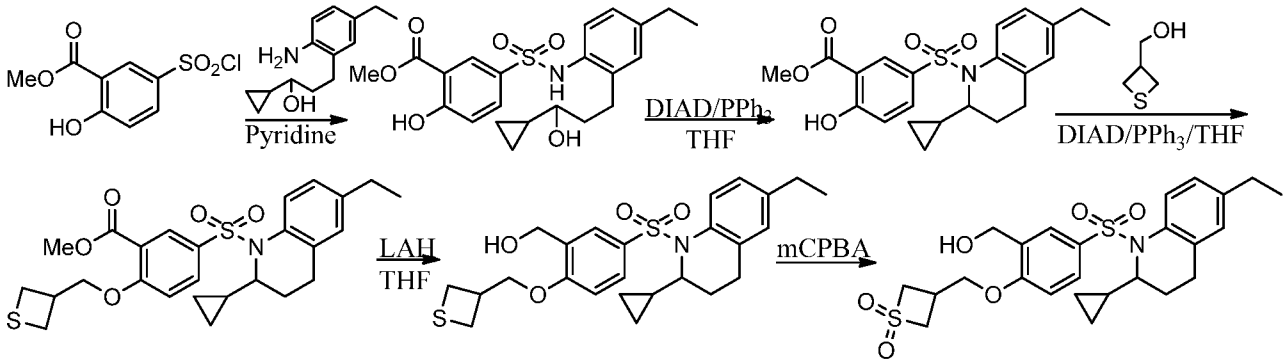




参照实施例 1 的步骤制得标题化合物 11 mg（ MS(ESI)m/z：480 $[M+H]^+$）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.20 (s, 1H), 8.77 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.07 – 7.02 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.65 (dt, J = 8.4, 5.7 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 15.1, 7.6 Hz, 2H), 2.56 – 2.50 (m, 1H), 1.96 (dt, J = 16.2, 6.1 Hz, 2H), 1.74 (ddd, J = 19.8, 8.5, 5.9 Hz, 1H), 1.65 – 1.57 (m, 1H), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.90 (ddd, J = 16.4, 10.8, 6.0 Hz, 1H), 0.49 (ddd, J = 19.2, 9.5, 3.8 Hz, 3H), 0.35 (dd, J = 10.3, 5.5 Hz, 1H)。

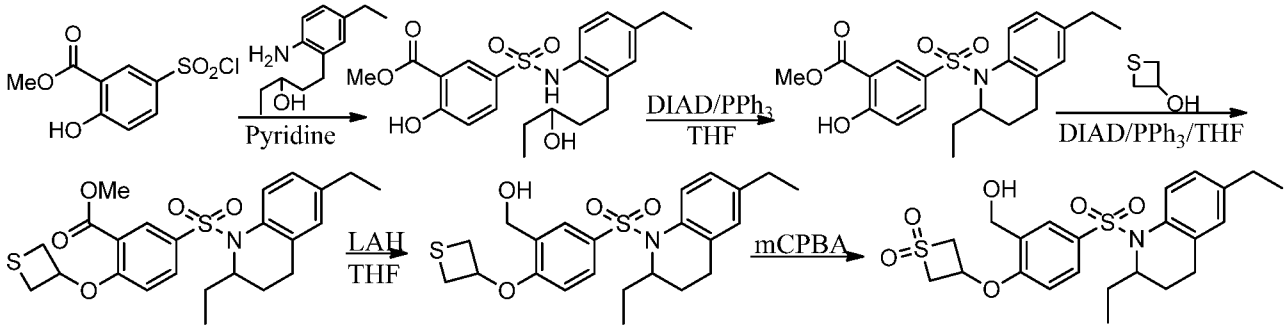
实施例 8：3-((4-((2-环丙基-6-乙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-(羟甲基)苯氧基)甲基)硫杂环丁烷 1,1-二氧化物的合成



参照实施例 3 的步骤制得标题化合物 32 mg（MS(ESI)m/z：506 $[M+H]^+$）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.63 – 4.52 (m, 2H), 4.34 (dd, J = 14.6, 10.1 Hz, 2H), 4.21 (dd, J = 5.6, 2.8 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.63 (dt, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 3.10 – 2.99 (m, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.59 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.53 (dd, J = 8.7, 6.9 Hz, 1H), 1.97 (dt, J = 16.3, 6.1 Hz, 1H), 1.71 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.59 (dt, J = 19.5, 6.1 Hz, 1H), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.89 (ddd, J = 13.2, 8.8, 6.7 Hz, 1H), 0.54 – 0.42 (m, 3H), 0.34 (dd, J = 10.8, 5.2 Hz, 1H)。

实施例 9：3-((4-((2,6-二乙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-(羟甲基)苯氧基)硫杂环丁烷 1,1-二氧化物的合成



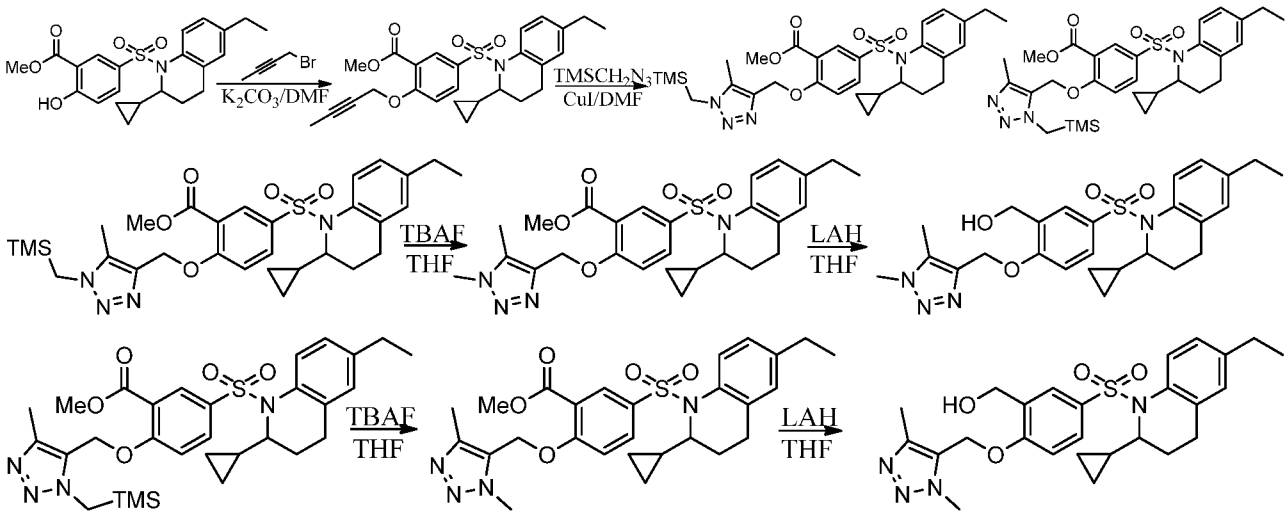
参照实施例 3 的步骤制得标题化合物 54 mg（ MS(ESI)m/z：480 $[M+H]^+$）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.16 – 5.09 (m, 1H), 4.60 (ddd, J = 11.2, 6.6, 3.4 Hz, 4H), 4.24 (dd, J = 15.4, 2.6 Hz, 2H), 4.20 – 4.10 (m, 1H), 2.59 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.45 – 2.34 (m, 1H), 2.19 (dt, J = 13.2, 6.9 Hz, 1H), 1.87 – 1.68 (m, 2H), 1.63

(d, J = 7.2 Hz, 1H), 1.51–1.36 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

实施例 10：5-((2-环丙基-6-乙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((1,5-二甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)甲氧基)苯甲醇的合成

实施例 11：5-((2-环丙基-6-乙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((1,4-二甲基-1H-1,2,3-三氮唑-5-基)甲氧基)苯甲醇的合成



10.1 2-(丁-2-炔-1-基氧基)-5-((2-环丙基-6-乙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)苯甲酸甲酯

向 50mL 原底烧瓶中加入 5-((2-环丙基-6-乙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-羟基苯甲酸甲酯（250mg），1-溴-2-丁炔（95.4mg），碘化钾（10mg）和 *N,N*-二甲基甲酰胺(12 mL)，混合液在室温搅拌 12 小时。取样，送检 LC-MS，检测到产物峰 468.2[M+1]$^+$。反应液冷却到室温，乙酸乙酯（100mL）稀释，有机相饱和食盐水（30mL×3）洗，无水硫酸钠干燥，过滤，减压旋蒸除去溶剂，硅胶柱层析得到标题化合物 280mg（MS(ESI)m/z 468.2[M+1]$^+$）。

10.2 5-((2-环丙基-6-乙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((5-甲基-1-((三甲硅基) 甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯和 5-((2-环丙基-6-乙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((4-甲基-1-((三甲硅基) 甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-5-基)甲氧基)苯甲酸甲酯

向 50mL 圆底烧瓶中投入 2-(丁-2-炔-1-基氧基)-5-((2-环丙基-6-乙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)苯甲酸甲酯（150mg），用 *N,N*-二甲基甲酰胺(4.5 mL)和甲醇(0.5 mL)溶解，向其中加入碘化亚铜(4.5 mL)和三甲基硅基叠氮甲烷（249mg），所得反应混合物在氮气氛围下加热搅拌三天。取样，送检 LC-MS，检测到产物峰 597.2[M+1]$^+$。反应液冷却到室温，乙酸乙酯（120mL）稀释，有机相用饱和食盐水（30mL×3）洗，无水硫酸钠干燥，过滤，减压旋蒸除去溶剂，经 Prep-HPLC 纯化得到的 120mg 粗品（MS(ESI)m/z 596.8[M+1]$^+$）后，再经过制备 TLC 板分离分别得到 5-((2-环丙基-6-乙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((5-甲基-1-((三甲硅基) 甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯（72mg）和 5-((2-环丙基-6-乙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((4-甲基-1-((三甲硅基) 甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-5-基)甲氧基)苯甲酸甲酯（49.6mg）。

10.3 5-((2-环丙基-6-乙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((1,5-二甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯

向 25mL 圆底烧瓶中投入 5-((2-环丙基-6-乙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((5-甲基-1-((三甲硅基) 甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯（89mg）和四氢呋喃（2mL），向其中加入四丁基氟化铵（58.4mg），所得混合液室温搅拌 3 小时。取样，送检 LC-MS，检测到产物峰 525.1[M+1]$^+$。将反应液用乙酸乙酯（60mL）稀释，有机相用水（20mL×2）洗，饱和食盐水（20mL）洗，无水硫酸钠干燥，过滤，减压旋蒸除去溶剂得到标题化合物(90mg)，粗品直接投入下一步。

10.4 5-((2-环丙基-6-乙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((1,5-二甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)甲氧基)苯甲醇

向 25mL 圆底烧瓶中投入 5-((2-环丙基-6-乙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((1,5-二甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯（80mg）和四氢呋喃（2mL），于 0°C 冷却，向其中加入四氢铝锂（17.4mg），所得混合液于 0°C 搅拌 30 分钟。取样，送检 LC-MS，检测到产物峰 497.1[M+1]$^+$。将反应液用水（20μL）淬灭，反应液用四氢呋喃（30mL）稀释，加入 10%的氢氧化钠溶液（20μL），搅拌 5 分钟，加入水（60μL），加入无水硫酸镁搅拌 10 分钟，硅藻土过滤，滤液减压旋干，经 Prep-HPLC 纯化得标题化合物 27mg (HPLC 纯度 99.28 %，MS (ESI)m/z 497.1[M+1]$^+$)。

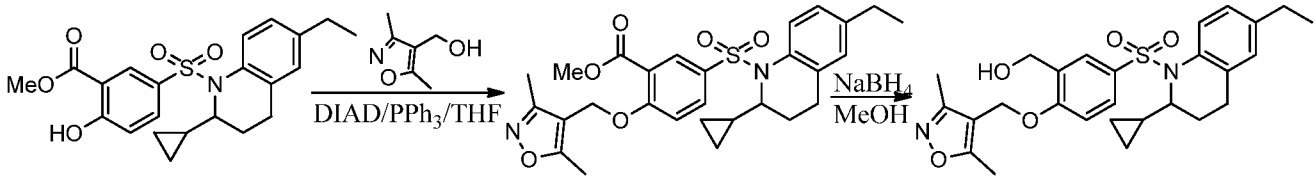
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.55 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.66 (dt, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 2.65 – 2.59 (m, 2H), 2.58 – 2.51 (m, 1H), 2.40 (br. s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.80 – 1.72 (m, 1H), 1.66 – 1.56 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.98 – 0.88 (m, 1H), 0.56 – 0.45 (m, 3H), 0.40 – 0.34 (m, 1H).

实施例 11：5-((2-环丙基-6-乙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((1,4-二甲基-1H-1,2,3-三氮唑-5-基)甲氧基)苯甲醇

参照实施例 10 的步骤 10.3 和 10.4 以同样的方式合成标题化合物 9mg (HPLC 纯度 99.02%，MS (ESI)m/z 497.1[M+1]$^+$).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.56 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.72 – 3.60 (m, 1H), 2.65 – 2.54 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.80 – 1.73(m, 1H), 1.67 – 1.59 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.97 – 0.88 (m, 1H), 0.57 – 0.43 (m, 3H), 0.40 – 0.33 (m, 1H).

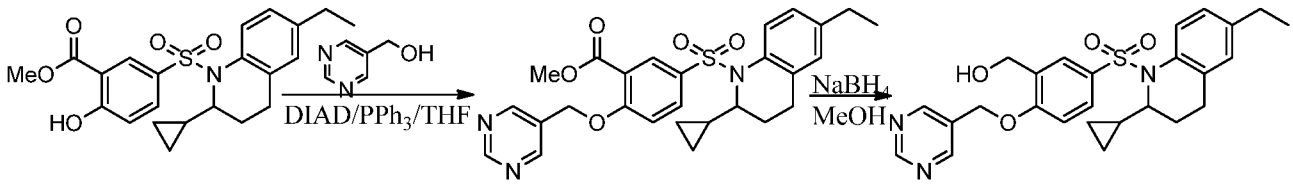
实施例 12：5-((2-环丙基-6-乙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((3,5-二甲基异恶唑-4-基)甲氧基)苯甲醇的合成



参照实施例 1 中步骤 1.4-1.5 的合成方式制得标题化合物 82.21mg（HPLC 纯度 98.46%，MS(ESI)m/z：497.1[M+1]$^+$）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.55 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.65 (dt, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 9.4, 5.7 Hz, 2H), 2.55 (dd, J = 8.0, 5.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 2.00 (dt, J = 16.3, 6.1 Hz, 1H), 1.76 – 1.69 (m, 1H), 1.67 – 1.56 (m, 1H), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.91 (dt, J = 8.2, 5.2 Hz, 1H), 0.55 – 0.41 (m, 3H), 0.39 – 0.29 (m, 1H).

实施例 13：5-((2-环丙基-6-乙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((嘧啶-5-基)甲氧基)苯甲醇的合成

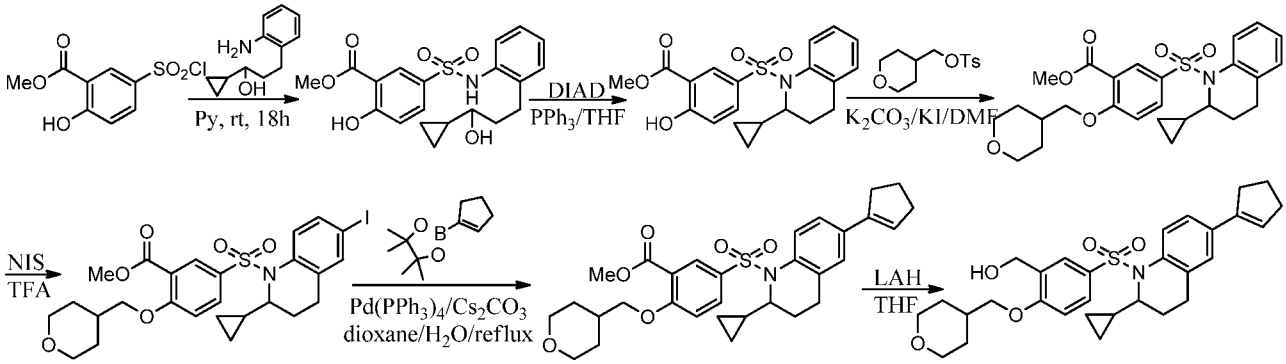


参照实施例 1 中步骤 1.4-1.5 的合成方式制得标题化合物 43 mg（ MS(ESI)m/z：480.0

$[M+H]^+$）。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.65 (dt, J = 8.3, 5.7 Hz, 1H), 2.63 – 2.50 (m, 3H), 2.21 (s, 1H), 1.97 (dt, J = 16.3, 6.1 Hz, 1H), 1.76 (dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 1H), 1.60 (td, J = 12.3, 6.1 Hz, 1H), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.96 – 0.85 (m, 1H), 0.55 – 0.42 (m, 3H), 0.35 (dd, J = 10.5, 5.6 Hz, 1H).

实施例 14：5-((6-(环戊-1-烯-1-基)-2-环丙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲醇的合成



14.1 5-((2-环丙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-羟基苯甲酸甲酯

参照实施例 1 中步骤 1.2-1.3 的合成方式制得标题化合物 720mg。

14.2 5-((2-环丙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯

向 50mL 单口瓶中投入 5-((2-环丙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-羟基苯甲酸甲酯（720mg），加 15ml N,N-二甲基甲酰胺溶解，加入对甲苯磺酸-4-吡喃甲酯（650mg），碳酸钾（514mg），加入碘化钾（15mg），油浴 70℃反应 16 小时，取样，TLC 检测，原料点消失。后处理：加水 100ml，用乙酸乙酯（30ml×3）萃取三次，合并有机相，用 50mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压旋蒸除去溶剂得标题化合物 1.1g(粗品)。

14.3 5-((2-环丙基-6-碘-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯

向 50mL 单口瓶中投入 5-((2-环丙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯（600mg），加 5ml 三氟乙酸溶解，冰浴降温，分批加入 N-碘代丁二酰亚胺（292mg），加料毕升至室温搅拌过夜，取样，TLC 检测，原料点消失，送检 LC-MS，无 MS 信号。后处理：加水 50ml，用乙酸乙酯（20ml×3）萃取三次，合并有机相，用亚硫酸钠水溶液洗，碳酸钠水溶液洗，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压旋蒸除去溶剂得标题化合物 660mg。

14.4 5-((6-(环戊-1-烯-1-基)-2-环丙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯

向单口瓶中投入 5-((2-环丙基-6-碘-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯(140mg)、1-环戊烯硼酸频哪醇酯（67mg），用 1,4-二氧六环(4ml)溶解，加入 150mg 碳酸铯，水(31 mL)，四三苯基磷钯(13mg)，氮气置换并保护，80℃搅拌过夜。TLC 检测反应完全，LC-MS 检测到产物峰 552.1$[M+1]^+$。加水(50ml)，用乙酸乙酯（20ml×3）萃取三次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压旋蒸除去溶剂得标题化合物 220mg（粗品，MS(ESI)m/z 552.1$[M+1]^+$）。

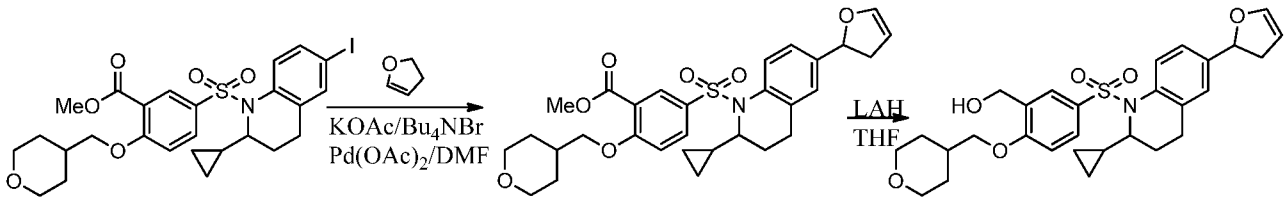
14.5 5-((6-(环戊-1-烯-1-基)-2-环丙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲醇

于 100ml 单口瓶中加入 5-((6-(环戊-1-烯-1-基)-2-环丙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯(220mg)，加无水 THF 5ml 溶解，冰浴降温，分

批加入四氢铝锂（44mg），加料完毕，冰浴下搅拌 30min，TLC 检测反应完全，LC-MS: 524.0[M+1]$^+$。加 1ml 水淬灭，补加 10ml 乙酸乙酯，无水硫酸钠干燥。过滤，减压浓缩得 220mg 粗品。分析制备得 12.63mg（HPLC 纯度：99.3%, MS(ESI)m/z：524.0[M+1]$^+$）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.61 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.01 (dd, J = 11.3, 3.7 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.68 (dt, J = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 3.44 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 2.63 (ddd, J = 15.9, 10.7, 6.8 Hz, 3H), 2.55 – 2.42 (m, 2H), 2.22 – 1.95 (m, 5H), 1.68 (dd, J = 12.2, 3.1 Hz, 2H), 1.62 (dd, J = 13.3, 5.7 Hz, 1H), 1.47 (qd, J = 12.4, 4.4 Hz, 2H), 0.96 – 0.84 (m, 1H), 0.49 (qd, J = 12.4, 5.6 Hz, 3H), 0.35 (dd, J = 9.1, 4.1 Hz, 1H).

实施例 15：5-((2-环丙基-6-(2,3-二氢呋喃-2-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲醇的合成



15.1 5-((2-环丙基-6-(2,3-二氢呋喃-2-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯

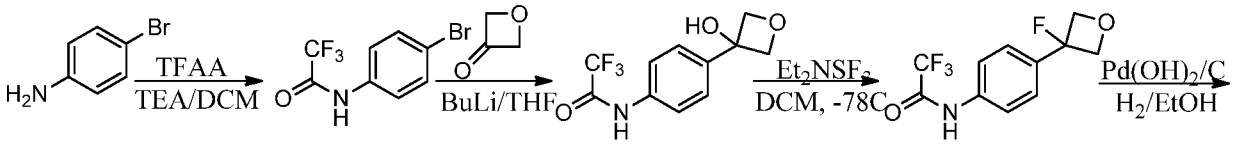
向单口瓶中投入 5-((2-环丙基-6-碘-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯(实施例 26.3, 270mg)、2,3-二氢呋喃（310mg），用 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)溶解，加入 110mg 醋酸钾，354mg 四丁基溴化胺，5mg 醋酸钯，氮气置换并保护，35 °C 搅拌过夜。TLC 检测反应完全，LC-MS 检测到产物峰,554.1[M+1]$^+$。体系加水和乙酸乙酯萃取，有机层干燥浓缩得标题化合物 450mg（粗品,MS(ESI)m/z 554.1[M+1]$^+$）。

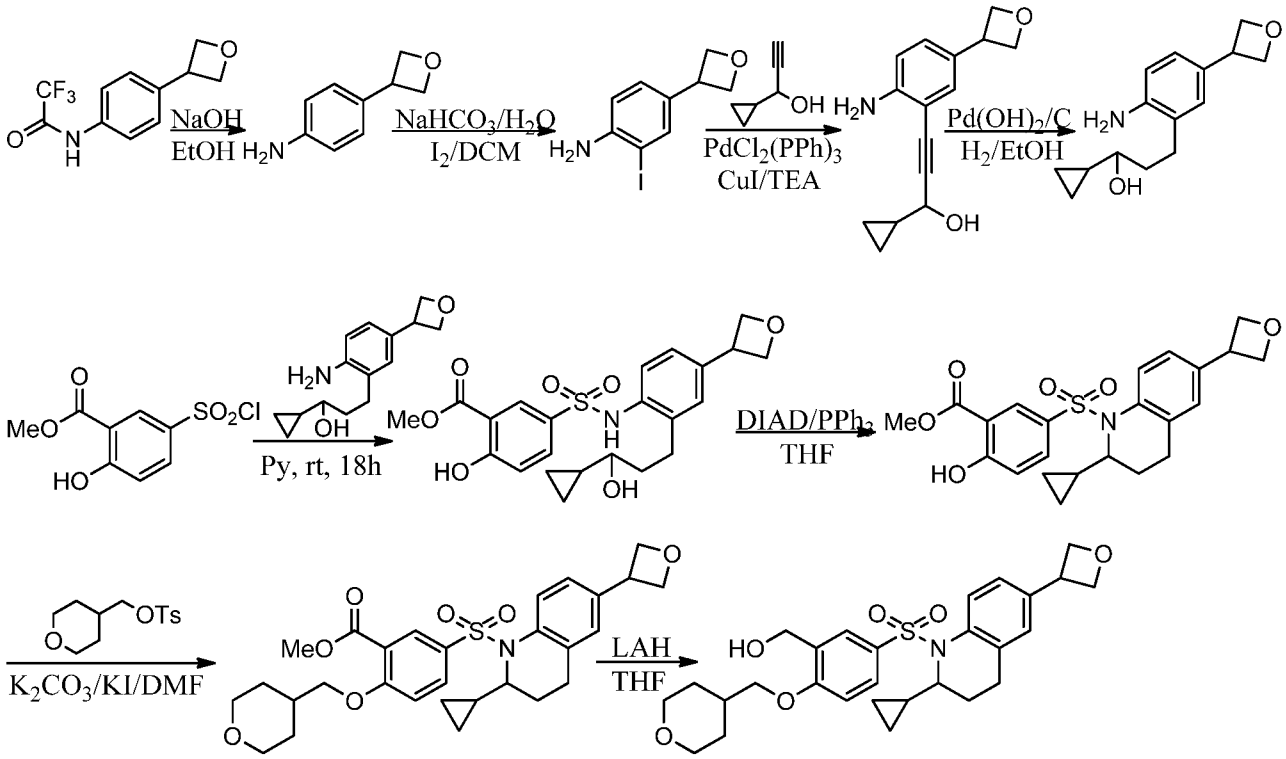
15.2 5-((2-环丙基-6-(2,3-二氢呋喃-2-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲醇

于 100ml 单口瓶中加入原料 12(450mg)，加重蒸 THF 10ml 溶解，冰浴降温，分批加入四氢铝锂（93mg），加料完毕，冰浴下搅拌 30min，TLC 检测反应完全，LC-MS，526.3[M+1]+。加 1ml 水淬灭，补加 10ml 乙酸乙酯，无水硫酸钠干燥。过滤，减压浓缩得 300mg 油状物。分析制备得标题化合物 92.12mg（HPLC 纯度：96.7 %, MS(ESI)m/z：526.3[M+1]$^+$）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 11.1, 4.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.45 (ddd, J = 10.5, 8.8, 4.9 Hz, 1H), 5.03 – 4.94 (m, 1H), 4.59 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.02 (dd, J = 11.3, 3.9 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.69 (dt, J = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 3.44 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 3.05 (ddd, J = 15.2, 10.7, 2.3 Hz, 1H), 2.69 – 2.51 (m, 2H), 2.18 – 1.98 (m, 3H), 1.74 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.68 – 1.57 (m, 2H), 1.47 (qd, J = 12.4, 4.5 Hz, 2H), 0.97 – 0.83 (m, 1H), 0.59 – 0.42 (m, 3H), 0.34 (dd, J = 7.4, 5.3 Hz, 1H)。

实施例 16：5-((2-环丙基-6-(氧杂环丁-3-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲醇的合成





16.1 N-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺

向 100mL 单口瓶中投入对溴苯胺（5.0g）和二氯甲烷 (25mL)，向其中加入三乙胺（2.96g），混合液于 0°C 冷却，滴入三氟乙酸酐（6.14g），所得反应液逐渐升至室温搅拌 5 小时。取样，TLC 检测，原料点消失。将反应液用二氯甲烷（100mL）稀释，饱和食盐水（30mLx2）洗，有机相减压旋干，硅胶柱层析分离得 N-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺 7.42g。

16.2 N-(4-(3-羟基氧杂环丁-3-基)苯基)三氟乙酰胺

将 N-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺（7.42g）投入 250mL 三口瓶中，加入无水四氢呋喃（80mL）溶解，氮气保护。将反应体系冷却到-78℃，向其中滴加入正丁基锂（24.5mL），并于该温度下搅拌 30 分钟。向其中滴加入 3-氧杂环丁酮（4.4g）。所得混合物液在-78℃搅拌 2 小时后，逐渐升至室温搅拌 1 小时。取样，TLC 检测，原料点消失。用饱和氯化铵溶液（50mL）淬灭反应，乙酸乙酯（80mLx3）萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压旋蒸除去溶剂，硅胶柱层析分离得 N-(4-(3-羟基氧杂环丁-3-基)苯基)三氟乙酰胺（6.56g）。

16.3 N-(4-(3-氟氧杂环丁-3-基)苯基)三氟乙酰胺

向 250mL 单口瓶中投入 N-(4-(3-羟基氧杂环丁-3-基)苯基)三氟乙酰胺（2.0g），四氢呋喃（7mL）和二氯甲烷（70mL）。将反应体系冷却到-78°C，向其中滴加入二乙胺基三氟化硫（1.85g），并于该温度下搅拌 30 分钟。取样，送检 LC-MS，检测到产物峰 261.9[M-1]$^-$。将反应液用饱和氯化铵溶液（15mL）淬灭，用二氯甲烷（300mL）稀释，饱和食盐水（100mL）洗，无水硫酸钠干燥，过滤，减压旋蒸除去溶剂，硅胶柱层析分离得 N-(4-(3-氟氧杂环丁-3-基)苯基)三氟乙酰胺 625mg（MS(ESI)m/z 261.9[M-1]$^-$）。

16.4 N-(4-(氧杂环丁-3-基)苯基)三氟乙酰胺

向 50 mL 单口瓶中投入 N-(4-(3-氟氧杂环丁-3-基)苯基)三氟乙酰胺（400mg），加入氢氧化钯碳（192mg）和乙醇（14mL），加上氢气球，氢气置换三次，室温反应 3 小时。取样，送检 LC-MS，检测到产物峰 243.9[M-1]$^-$。硅藻土过滤，浓缩得 N-(4-(氧杂环丁-3-基)苯基)三氟乙酰胺（400mg,粗品），直接投入下一步。

16.5 4-(氧杂环丁-3-基)苯胺

将 N-(4-(氧杂环丁-3-基)苯基)三氟乙酰胺（400mg）溶于乙醇（14mL）中，向其中加入氢氧化钠的水溶液（3.3mL, 1N），所得混合液于 80°C 加热搅拌 3 小时。取样，送检 LC-MS，

检测到产物峰 150.1[M+1]$^+$。减压旋除乙醇，用水（15mL）稀释，乙酸乙酯（40mLx3）萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压旋蒸除去溶剂，硅胶柱层析（PE:EA=10:0 至 1:1 洗脱），得黄色固体 4-(氧杂环丁-3-基)苯胺 140mg

16.6 5-((2-环丙基-6-(氧杂环丁-3-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-羟基苯甲酸甲酯

参照中间体 1 中步骤 1.1-1.3 以及实施例 1 中步骤 1.2-1.3 的合成方式制得标题化合物 239mg（MS(ESI)m/z 444.2[M+1]$^+$）。

16.7 5-((2-环丙基-6-(氧杂环丁-3-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯

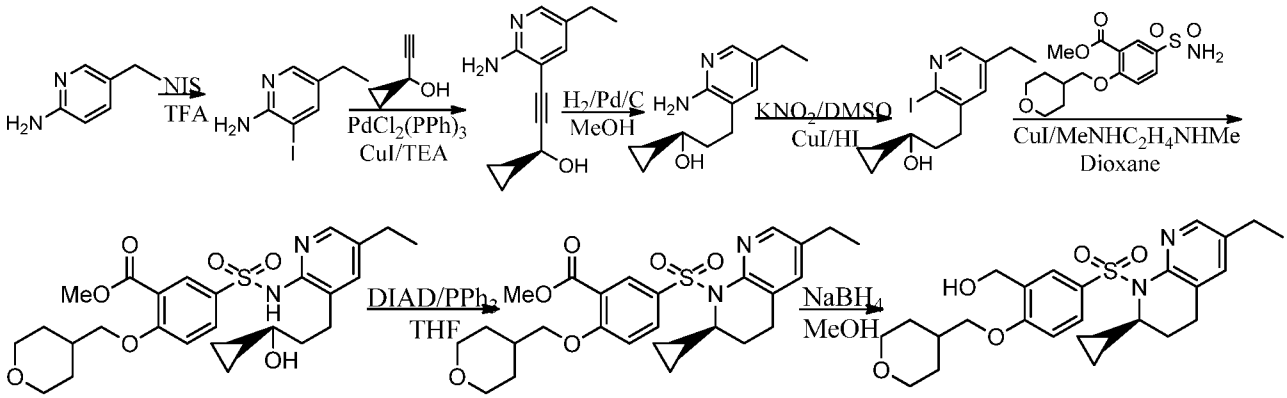
向 25mL 单口瓶中投入 5-((2-环丙基-6-(氧杂环丁-3-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-羟基苯甲酸甲酯（209mg），对甲苯磺酸-4-吡喃甲酯（255mg），碳酸钾（130mg），碘化钾（7.8mg）和 N,N-二甲基甲酰胺(14 mL)，70℃反应 24 小时。取样，送检 LC-MS，检测到产物峰 542.2[M+1]$^+$。反应液冷却到室温，乙酸乙酯（100mL）稀释，有机相饱和食盐水（30mL×3）洗，无水硫酸钠干燥，过滤，减压旋蒸除去溶剂，硅胶柱层析分离得到标题化合物 90mg（MS(ESI)m/z 542.3[M+1]$^+$）。

16.8 5-((2-环丙基-6-(氧杂环丁-3-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲醇

向 25mL 三口瓶中投入 5-((2-环丙基-6-(氧杂环丁-3-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯（60mg），无水四氢呋喃（4mL），氮气置换 3 次，冰浴冷却至 0℃。分批将氢化铝锂（8.4mg）加入到反应液中，保持 0℃反应 1 小时。取样，送检 LC-MS，检测到产物峰 514.2[M+1]$^+$。在冰浴下用水（0.02mL）淬灭反应，再滴入 10%的氢氧化钠水溶液（0.01mL），继续滴入水（0.06mL），室温搅拌 5 分钟。反应液用四氢呋喃（30 mL）稀释，加入适量无水硫酸镁，搅拌 15 分钟。硅藻土过滤，滤液减压浓缩，粗品经 PREP-HPLC 纯化得标题化合物 18.73mg(HPLC 纯度 99.95%，MS(ESI)m/z 514.2[M+1]$^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.11 - 5.02 (m, 2H), 4.75 (dd, J = 12.0, 6.0 Hz, 2H), 4.63 (d,J = 6.0 Hz, 2H), 4.23 - 4.11 (m, 1H), 4.09 - 3.98 (m, 2H), 3.88 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.74 - 3.63 (m, 1H), 3.45 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.73 - 2.60 (m, 1H), 2.26 - 2.04 (m, 3H), 1.79 - 1.71 m, 3H), 1.70 - 1.62 (m, 1H), 1.58 - 1.38 (m, 2H), 0.97 - 0.85 (m, 1H), 0.59 - 0.42 (m, 3H), 0.41 - 0.31 (m, 1H)。

实施例 17：(S)-5-((2-环丙基-6-乙基-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-基)磺酰基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲醇的合成



17.1 5-乙基-3-碘-2-吡啶胺

向 100 mL 单口瓶中投入 5-乙基-2-吡啶胺(1.1g），加 10ml 三氟乙酸溶解，冰浴降温，分批加入碘代丁二酰亚胺（2.1g）加料毕升至室温搅拌过夜，取样，TLC 检测，原料消失。LC-MS 检测到产物峰 248.8[M+1]$^+$. 后处理：加水 50ml，用乙酸乙酯萃取（30mL×3），合并有机相，用碳酸钠水溶液调 PH 至中性,用 50mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤减压旋蒸除

去溶剂得 5-乙基-3-碘-2-吡啶胺 1.4g。

17.2 (S)-3-(2-氨基-5-乙基吡啶-3-基)-1-环丙基-2-丙炔-1-醇

向单口瓶中投入 5-乙基-3-碘-2-吡啶胺（680mg），加 10ml 三乙胺溶解，加入(S)- 1-环丙基-2-丙炔-1-醇（394mg），加入碘化亚铜(26mg)，95mg 二-三苯基膦二氯化钯，氮气置换三次，室温搅拌过夜，取样，TLC 检测，原料反应完全。LC-MS 检测 217.1 $[M+1]^+$，后处理：加水 100ml，用乙酸乙酯（50mlx3）萃取三次，合并有机相，用饱和氯化钠水溶液洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得油状物，过柱纯化，收集产物点减压浓缩，得(S)-3-(2-氨基-5-乙基吡啶-3-基)- 1-环丙基-2-丙炔-1-醇(630mg)。

17.3 (R)-3-(2-氨基-5-乙基吡啶-3-基)-1-环丙基-1-丙醇

于单口瓶中加入(S)-3-(2-氨基-5-乙基吡啶-3-基)- 1-环丙基-2-丙炔-1-醇(630mg),15ml 甲醇,5ml 乙酸乙酯溶解，加入 120mg 氢氧化钯碳，氢气置换三次，加氢气，油浴 45℃搅拌过夜。LC-MS 检测 221.1$[M+1]^+$。原料反应完全,过滤减压浓缩得标题化合物(510mg)。

17.4 (R)-1-环丙基-3-(5-乙基-2-碘吡啶-3-基)-1-丙醇

向单口瓶中加入(R)-3-(2-氨基-5-乙基吡啶-3-基)-1-环丙基-1-丙醇（470mg），加亚硝酸钠(295mg),加二甲亚砜(3ml)溶解搅拌,滴加二甲亚砜(2ml)溶解的碘化钾(1.77g),氢碘酸(1.1g)溶液,滴加毕,氮气置换三次，油浴 55℃搅拌过夜。取样，TLC 检测，原料点消失,LC-MS 检测 331.6$[M+1]^+$。后处理:将反应液倒入 50ml 饱和碳酸钾冰水溶液中,用乙酸乙酯 30mlx3 萃取三次,合并有机相,食盐水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得油状物,柱层析分离，收集产物点，减压浓缩得标题化合物(140mg).

17.5 (R)-5-(N-(3-(3-环丙基-3-羟基丙基)- 5-乙基吡啶-2-基)氨基磺酰基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯

向 50mL 单口瓶中投入(R)-1-环丙基-3-(5-乙基-2-碘吡啶-3-基)-1-丙醇（140mg），加 5-胺磺酰基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯(210mg，其合成详见专利 CN201710913429.3)，加 1,4-二氧六环(2ml)溶解，加入碘化亚铜（16mg），N，N'-二甲基乙二胺(8mg),室温搅拌过夜，取样，TLC 检测，原料点少量剩余，送检 LC-MS，检测到产物峰，532.9$[M+1]^+$。后处理：加水 50ml，用乙酸乙酯（20ml×3）萃取三次，合并有机相，用 50mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压旋蒸除去溶剂得油状物，柱层析分离，收集产物点，减压浓缩得标题化合物(120mg).

17.6 (S)-5-((2-环丙基-6-乙基-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-基)磺酰基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯

向 250mL 三口瓶中加入三苯基膦（180mg），加 3ml 重蒸四氢呋喃溶解，氮气置换三次，冰浴降温至 0℃，滴加 116mg 偶氮二甲酸二异丙酯，滴加完毕，冰浴下搅拌 30 分钟，滴加(R)-5-(N-(3-(3-环丙基-3-羟基丙基)- 5-乙基吡啶-2-基)氨基磺酰基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯(120mg)的四氢呋喃(2ml)溶液，滴加完毕升至室温搅拌过夜。取样，TLC 检测，原料点少量剩余。硅胶拌样，柱层析分离，收集产物点，减压浓缩得标题化合物(粗品，140mg)。

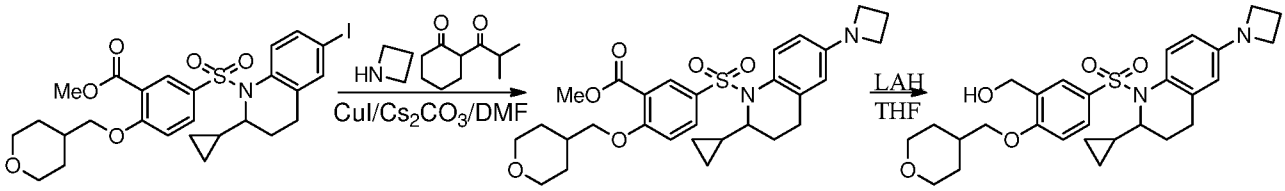
17.7 (S)-5-((2-环丙基-6-乙基-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-基)磺酰基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲醇

于 100ml 单口瓶中加入(S)-5-((2-环丙基-6-乙基-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-基)磺酰基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯(140mg)，加甲醇 5ml 溶解，加热回流，分批加入硼氢化钠（56mg），加料完毕，回流 30min，TLC 检测反应完全，LC-MS，487.3$[M+1]^+$。加水 50ml，用乙酸乙酯（20ml×3）萃取三次，合并有机相，用 50mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，减压浓缩得 200mg 油状物。Prep-HPLC 制备得标题化合物 2.1mg（HPLC 纯度：98.57%, MS(ESI)m/z：487.3$[M+1]^+$）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 – 8.07 (m, 2H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.16 (dt, J = 9.5, 3.5 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 11.1, 3.7

Hz, 2H), 3.90 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.44 (td, J = 11.9, 1.8 Hz, 2H), 3.02 (ddd, J = 30.4, 15.6, 9.1 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 17.0, 4.8 Hz, 1H), 2.50 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.12 (dd, J = 15.8, 3.9 Hz, 2H), 2.08 – 2.03 (m, 1H), 1.98 (dd, J = 13.3, 5.7 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.47 (ddd, J = 25.4, 12.3, 4.6 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.00 – 0.85 (m, 2H), 0.75 (dt, J = 9.2, 4.6 Hz, 1H), 0.55 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 0.35 – 0.25 (m, 1H).

实施例 18：5-((6-(氮杂环丁烷-1-基)-2-环丙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲醇的合成



18.1 5-((6-(氮杂环丁烷-1-基)-2-环丙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯

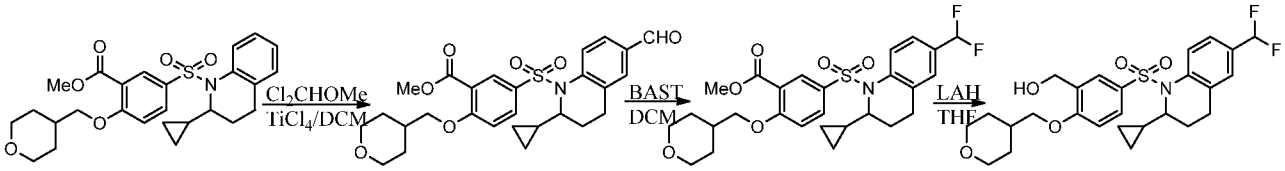
向闷罐中投入 5-((2-环丙基-6-碘-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯(实施例 26.3, 160mg)、氮杂环丁烷盐酸盐（254mg），N,N-二甲基甲酰胺(5ml)，碳酸铯(678mg),碘化亚铜(2.5mg),，2-异丁酰基环己酮(13mg),80 ℃ 搅拌过夜。TLC 检测少量原料剩余, LC-MS 检测到产物峰:541.1[M+1]$^+$。后处理:加水 50ml，用乙酸乙酯（20ml×3）萃取三次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤减压浓缩得标题化合物 (粗品, 390mg, MS(ESI)m/z 541.1）。

18.2 5-((6-(氮杂环丁烷-1-基)-2-环丙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲醇

于 100ml 单口瓶中加入 5-((6-(氮杂环丁烷-1-基)-2-环丙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯(390mg)，加无水四氢呋喃 10ml 溶解，冰浴降温，分批加入四氢铝锂（82mg），加料完毕，冰浴下搅拌 30min，TLC 检测反应完全，LC-MS，513.3[M+1]$^+$。加 1ml 水淬灭，补加 10ml 乙酸乙酯，无水硫酸钠干燥。过滤，减压浓缩得 370mg 油状物。 HPLC 分析制备得标题化合物(9.87mg, HPLC 纯度 99.2 %, MS(ESI)m/z：513.3[M+1]$^+$）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.00 (dd, J = 11.3, 3.6 Hz, 2H), 3.86 – 3.76 (m, 6H), 3.60 (dd, J = 14.4, 6.4 Hz, 1H), 3.41 (td, J = 11.9, 1.8 Hz, 2H), 2.39 – 2.28 (m, 3H), 2.06 (td, J = 11.5, 5.7 Hz, 1H), 1.80 – 1.60 (m, 5H), 1.44 (qd, J = 12.2, 4.4 Hz, 3H), 0.86 (ddt, J = 10.7, 8.1, 3.9 Hz, 1H), 0.45 (dddd, J = 12.8, 10.6, 8.2, 3.0 Hz, 3H), 0.37 – 0.28 (m, 1H).

实施例 19：5-((2-环丙基-6-二氟甲基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲醇的合成



19.1 5-((2-环丙基-6-甲酰基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯

向 50mL 单口瓶中投入 5-((2-环丙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯（实施例 26.2，370mg），加二氯甲烷(9ml)溶解，氮气保护，降温至-20℃，滴加四氯化钛（434mg），滴加毕，-20℃搅拌 1 小时，滴加二氯甲基甲醚（263mg），滴加

毕-20℃下搅拌 16 小时，取样，TLC 检测，原料点消失。后处理：加氯化铵水溶液 50ml 淬灭，用乙酸乙酯（20ml×3）萃取三次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压旋蒸除去溶剂得标题化合物 500mg。

19.2 5-((2-环丙基-6-二氟甲基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯

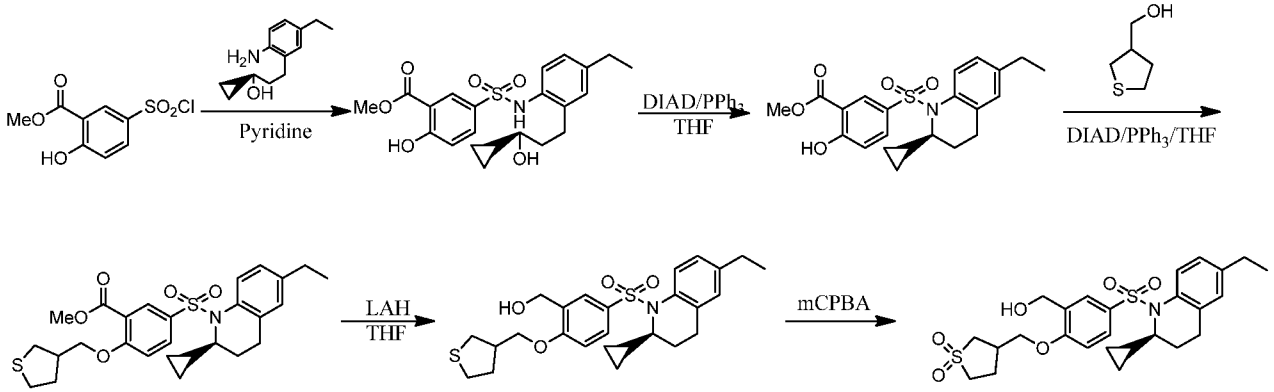
向单口瓶中投入 5-((2-环丙基-6-甲酰基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯(500mg)，用 6ml 二氯甲烷溶解，冰浴降温，滴加二乙胺基三氟化硫，滴加毕室温搅拌过夜。TLC 检测少量原料剩余，LC-MS 检测到产物峰,536.1[M+1]$^+$。后处理：加水溶液 50ml 淬灭，用二氯甲烷（20ml×3）萃取三次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤减压浓缩得标题化合物(粗品, 500mg，MS(ESI)m/z 536.1[M+1]$^+$）。

19.3 5-((2-环丙基-6-二氟甲基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲醇

于 100ml 单口瓶中加入 5-((2-环丙基-6-二氟甲基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)磺酰基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯 (500mg)，加无水四氢呋喃 10ml 溶解，冰浴降温，分批加入四氢铝锂（75mg），加料完毕，冰浴下搅拌 30 分钟，TLC 检测反应完全，LC-MS，508.2[M+1]$^+$。加 1ml 水淬灭，补加 10ml 乙酸乙酯，无水硫酸钠干燥。过滤，减压浓缩得 470mg 油状物，经 HPLC 分析制备得标题化合物(17.7mg，HPLC 纯度 97.8 %, MS(ESI)m/z：508.2[M+1]$^+$）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 56.6 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 4.03 (dd, J = 11.2, 3.5 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.80 – 3.66 (m, 1H), 3.44 (td, J = 11.9, 1.9 Hz, 2H), 2.74 (dt, J = 16.6, 8.2 Hz, 1H), 2.26 (dt, J = 16.6, 5.5 Hz, 1H), 2.16 – 2.03 (m, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.71 (dt, J = 7.6, 5.2 Hz, 4H), 1.48 (ddd, J = 25.0, 12.4, 4.5 Hz, 2H), 0.97 – 0.82 (m, 1H), 0.51 (tdd, J = 16.5, 7.5, 3.9 Hz, 3H), 0.40 – 0.30 (m, 1H).

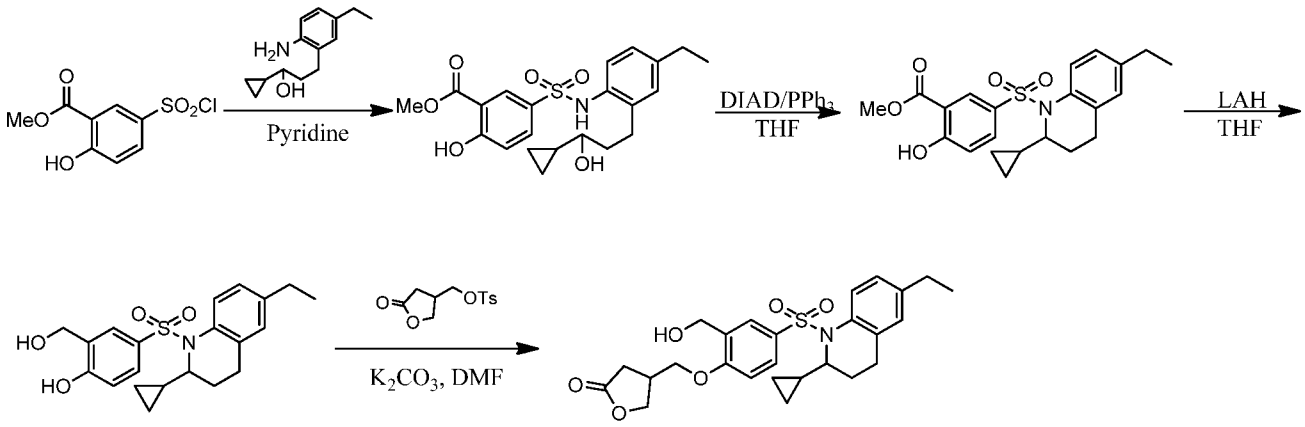
实施例 20：3-((4-(((S)-2-环丙基-6-乙基-3,4-二氢喹啉-1（2H）-基）磺酰基）-2-（羟甲基）苯氧基）甲基）四氢噻吩 1,1-二氧化物的合成



参照实施例 3 的步骤得到标题化合物 36mg (M S(ESI)m/z: 520.2[M+H]$^+$)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.65 – 4.52 (m, 2H), 4.13 – 4.03 (m, 2H), 3.69 – 3.60 (m, 1H), 3.28 (ddd, *J* = 12.8, 10.5, 6.2 Hz, 2H), 3.16 – 3.02 (m, 2H), 3.01 – 2.92 (m, 1H), 2.63 – 2.51 (m, 3H), 2.49 – 2.38 (m, 1H), 2.26 – 2.12 (m, 2H), 1.99 (dt, *J* = 16.3, 6.1 Hz, 1H), 1.73 (ddt, *J* = 8.8, 6.0, 4.4 Hz, 1H), 1.65 – 1.60 (m, 1H), 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.96 – 0.84 (m, 1H), 0.57 – 0.41 (m, 3H), 0.40 – 0.30 (m, 1H)。

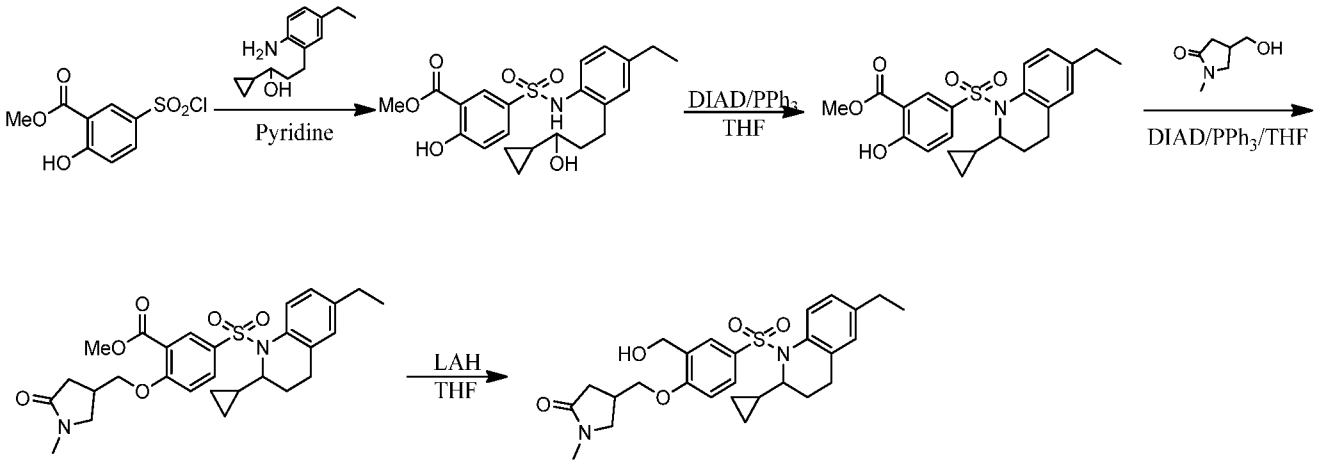
实施例 21：4-（（4-（（2-环丙基-6-乙基-3,4-二氢喹啉-1（2H）-基）磺酰基）-2-（羟甲基）苯氧基）甲基）二氢呋喃-2（3H）-酮的合成



参照实施例 3 的步骤得到标题化合物 14.3mg (M S(ESI)m/z: 486.2$[M+H]^+$)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 6.3, 2.3 Hz, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 4.53 – 4.48 (m, 1H), 4.32 (ddd, *J* = 9.5, 4.0, 2.1 Hz, 1H), 4.07 (qd, *J* = 9.3, 5.7 Hz, 2H), 3.64 (dt, *J* = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 3.05 (ddq, *J* = 13.8, 9.3, 4.7 Hz, 1H), 2.78 (dd, *J* = 17.6, 9.1 Hz, 1H), 2.59 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.50 (ddd, *J* = 17.6, 4.5, 1.7 Hz, 1H), 2.11 – 1.92 (m, 2H), 1.78 – 1.66 (m, 1H), 1.66 – 1.55 (m, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.95 – 0.82 (m, 1H), 0.56 – 0.42 (m, 3H), 0.38 – 0.30 (m, 1H)。

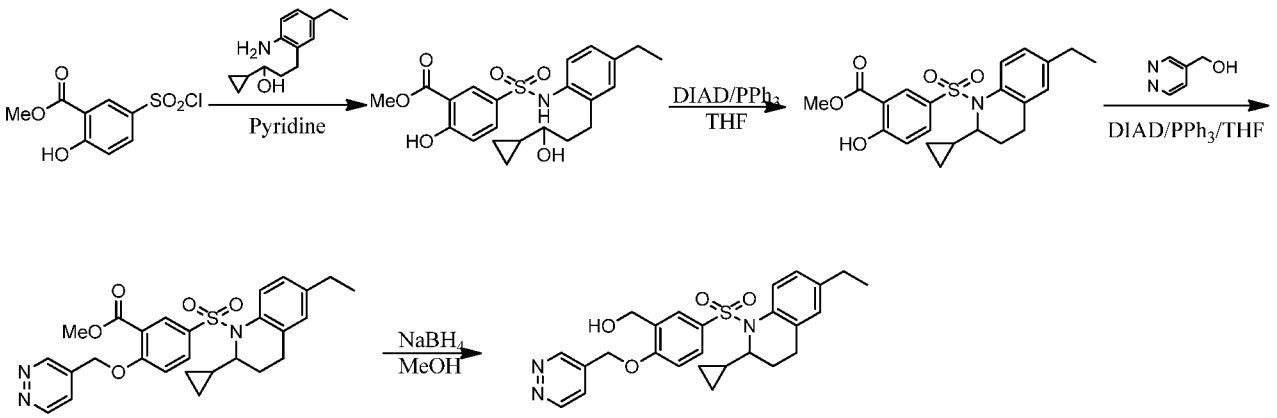
实施例 22：4-（(4-（(2-环丙基-6-乙基-3,4-二氢喹啉-1（2H）-基）磺酰基）-2-（羟甲基）苯氧基）甲基）-1-甲基吡咯烷-2-酮的合成



参照实施例 3 的步骤得到标题化合物 15.3mg (M S(ESI)m/z: 499.3$[M+H]^+$)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.64 – 4.46 (m, 2H), 4.09 – 3.91 (m, 2H), 3.64 (td, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 2H), 3.31 (ddd, *J* = 10.1, 4.3, 1.5 Hz, 1H), 2.87 (s, 4H), 2.69 – 2.45 (m, 5H), 2.30 (dd, *J* = 17.0, 5.2 Hz, 1H), 2.00 (dt, *J* = 16.4, 6.0 Hz, 1H), 1.72 (dt, *J* = 14.3, 7.0 Hz, 1H), 1.60 (td, *J* = 11.9, 6.1 Hz, 1H), 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.90 (ddd, *J* = 16.1, 8.2, 5.2 Hz, 1H), 0.56 – 0.40 (m, 3H), 0.40 – 0.26 (m, 1H)。

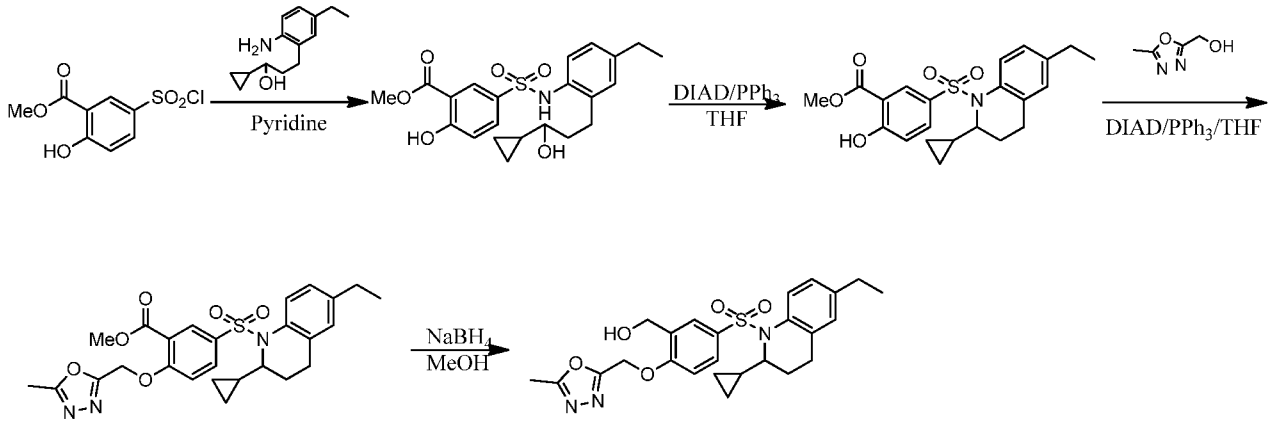
实施例 23：（5-（(2-环丙基-6-乙基-3,4-二氢喹啉-1（2H）-基）磺酰基）-2-（哒嗪-4-基甲氧基）苯基）甲醇的合成



参照实施例 3 的步骤得到标题化合物 15.9 mg (M S(ESI)m/z: 480.0$[M+H]^+$)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25 (s, 1H), 9.21 (dd, *J* = 5.3, 1.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 5.3, 2.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.65 (dt, *J* = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 2.59 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.55 – 2.51 (m, 1H), 1.96 (dt, *J* = 16.3, 6.2 Hz, 1H), 1.82 – 1.69 (m, 2H), 1.60 (td, *J* = 12.0, 6.2 Hz, 1H), 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.96 – 0.84 (m, 1H), 0.57 – 0.40 (m, 3H), 0.40 – 0.28 (m, 1H)。

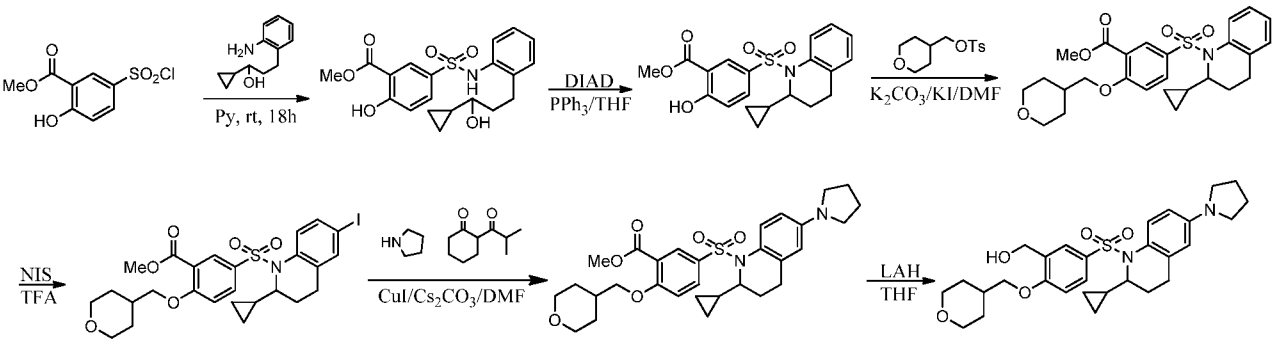
实施例 24：（5-（（2-环丙基-6-乙基-3,4-二氢喹啉-1（2H）-基）磺酰基）-2-（（5-甲基-1,3,4-恶二唑-2-基）甲氧基 ）苯基）甲醇的合成



参照实施例 3 的步骤得到标题化合物 6.5 mg (M S(ESI)m/z: 484.2$[M+H]^+$)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.05 (dd,*J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.64 (dt, *J* = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 2.63 – 2.58 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.56 – 2.50 (m, 1H), 2.35 (s, 1H), 1.97 (dt, *J* = 16.3, 6.1 Hz, 1H), 1.77 – 1.68 (m, 1H), 1.64 – 1.56 (m, 1H), 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.95 – 0.85 (m, 1H), 0.55 – 0.41 (m, 3H), 0.34 (dd, *J* = 10.3, 5.5 Hz, 1H).

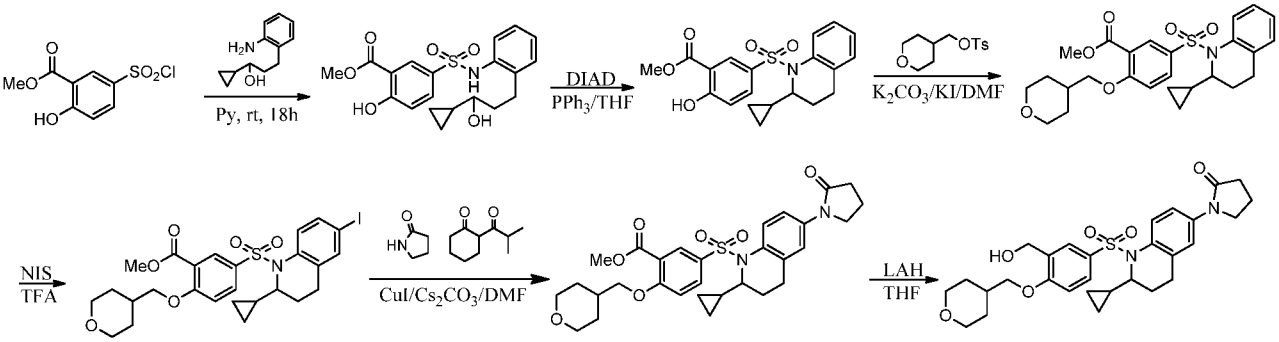
实施例 25：（5-（（2-环丙基-6-（吡咯烷-1-基）-3,4-二氢喹啉-1（2H）-基）磺酰基）-2-（（（四氢-2H-吡喃-4-基）甲氧基 ）苯基）甲醇的合成



参照实施例 18 的步骤得到标题化合物 7.0 mg (M S(ESI)m/z: 527.1[M+H]$^+$)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.68 – 4.57 (m, 2H), 4.04 (dd, *J* = 11.2, 3.6 Hz, 2H), 3.88 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.66 (dd, *J* = 14.3, 6.5 Hz, 1H), 3.51 – 3.42 (m, 2H), 3.28 (dd, *J* = 9.7, 6.5 Hz, 4H), 2.40 (dt, *J* = 15.4, 6.3 Hz, 1H), 2.11 (dd, *J* = 9.6, 5.8 Hz, 1H), 2.02 (dd, *J* = 7.9, 5.1 Hz, 4H), 1.85 (ddd, *J* = 25.7, 13.1, 6.5 Hz, 2H), 1.78 – 1.67 (m, 3H), 1.56 – 1.43 (m, 3H), 0.93 – 0.89 (m, 1H), 0.60 – 0.36 (m, 4H)。

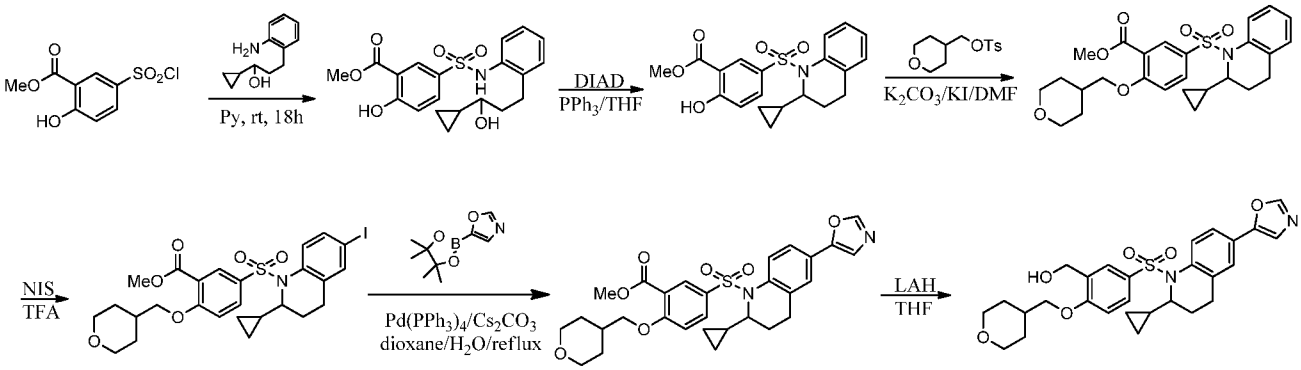
实施例 26：1-（2-环丙基-1-（（3-（羟甲基）-4-（（四氢-2H-吡喃-4-基）甲氧基）苯基）磺酰基）-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基）吡咯烷-2-酮的合成



参照实施例 18 的步骤得到标题化合物 7.0 mg (MS(ESI)m/z: 541.2[M+H]$^+$)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J* = 40.7, 14.4 Hz, 2H), 4.01 (dd, *J* = 11.3, 3.6 Hz, 2H), 3.95 – 3.76 (m, 4H), 3.69 (dd, *J* = 14.0, 5.9 Hz, 1H), 3.44 (t, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.74 (s, 1H), 2.60 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.56 – 2.44 (m, 1H), 2.16 (dt, *J* = 16.9, 5.6 Hz, 2H), 2.12 – 2.04 (m, 1H), 1.89 (dt, *J* = 12.8, 6.2 Hz, 2H), 1.78 – 1.68 (m, 3H), 1.61 – 1.53 (m, 1H), 1.47 (ddd, *J* = 25.0, 12.4, 4.5 Hz, 2H), 0.94 – 0.85 (m, 1H), 0.57 – 0.43 (m, 3H), 0.42 – 0.34 (m, 1H)。

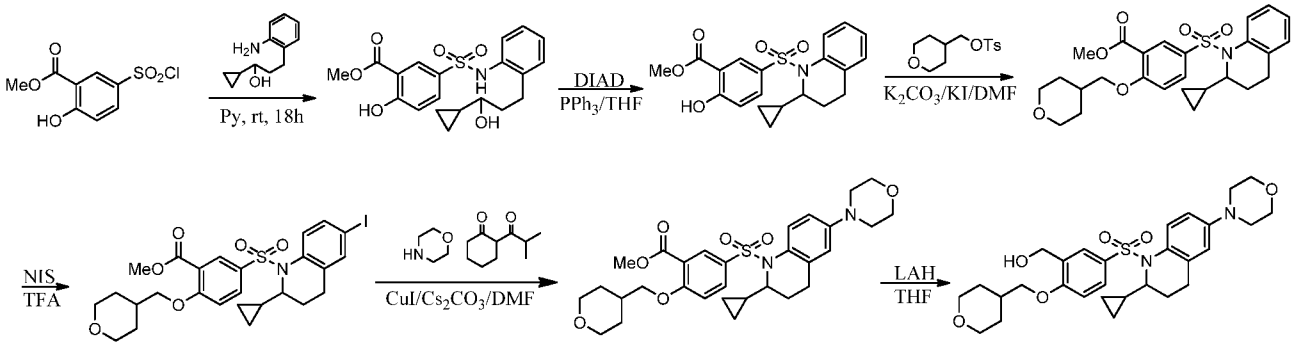
实施例 27：（5-（（2-环丙基-6-（恶唑-5-基）-3,4-二氢喹啉-1（2H）-基）磺酰基）-2-（（（四氢-2H-吡喃-4-基）甲氧基 ）苯基）甲醇的合成



参照实施例 14 的步骤得到标题化合物 20.5 mg (MS(ESI)m/z: 525.1[M+H]$^+$)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.01 (dd, *J* = 11.4, 3.4 Hz, 2H), 3.86 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.73 (dt, *J* = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 3.43 (td, *J* = 11.8, 1.8 Hz, 2H), 2.79 – 2.66 (m, 1H), 2.29 – 2.17 (m, 1H), 2.13 – 1.93 (m, 2H), 1.71 (dd, *J* = 13.2, 4.3 Hz, 4H), 1.47 (ddd, *J* = 16.7, 12.4, 4.8 Hz, 2H), 0.94 – 0.86 (m, 1H), 0.60 – 0.44 (m, 3H), 0.36 (td, *J* = 6.6, 2.3 Hz, 1H)。

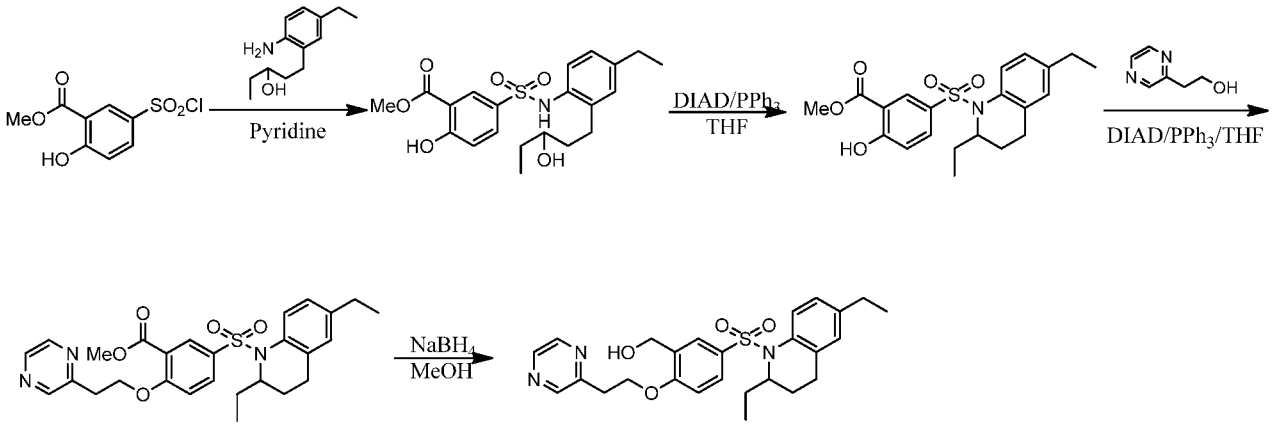
实施例 28：（5-（(2-环丙基-6-吗啉代-3,4-二氢喹啉-1（2H）-基）磺酰基）-2-((四氢-2H-吡喃-4-基）甲氧基）苯基）甲醇的合成



参照实施例 18 的步骤得到标题化合物 3.2 mg (M S(ESI)m/z: 543.1[M+H]$^+$)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.04 (dd, *J* = 11.4, 3.6 Hz, 2H), 3.95 - 3.80 (m, 6H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 3.52 - 3.40 (m, 2H), 3.20 – 3.09 (m, 4H), 2.56 – 2.46 (m, 1H), 2.16 – 2.05 (m, 1H), 2.00 – 1.88 (m, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 3H), 1.60 – 1.44 (m, 3H), 0.93 – 0.88 (m, 1H), 0.57 – 0.41 (m, 3H), 0.40 - 0.33 (m, 1H)。

实施例 29：（5-（(2,6-二乙基-3,4-二氢喹啉-1（2H）-基）磺酰基）-2-（2-（吡嗪-2-基）乙氧基）苯基）甲醇的合成

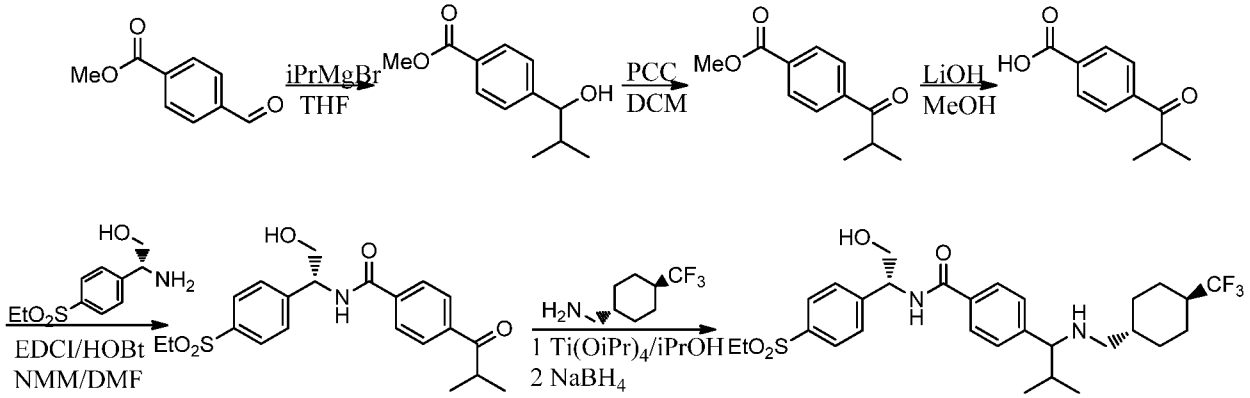


参照实施例 1 的步骤得到标题化合物 36mg (MS(ESI)m/z: 481.9 [M+H]$^+$)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.53 – 8.49 (m, 1H), 8.47 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.54 – 4.44 (m, 2H), 4.40 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.18 – 4.09 (m, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.31 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.58 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.42 – 2.32 (m, 1H), 1.86 (dt, *J* = 16.0, 6.4 Hz, 1H), 1.75 – 1.65 (m, 1H), 1.58 (td, *J* = 14.4, 7.4 Hz, 1H), 1.49 – 1.33 (m, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

实施例 30： N-((R)-1-(4-(乙基磺酰基)苯基)-2-羟乙基)-4-(2-甲基-1-(((反式-4-(三氟甲基)环已

基)甲基)氨基)丙基)苯甲酰胺的合成



30.1 4-(1-羟基-2-甲基丙基)苯甲酸甲酯

向 150mL 圆底烧瓶中投入 4-甲酰基苯甲酸甲酯（3.0g）和四氢呋喃（60mL），混合物在 0℃搅拌。向其中加入异丙基溴化镁（18.3mL），反应混合物在 0℃搅拌 1 小时。将反应液逐渐升至室温搅拌 3 小时。取样，送检 LC-MS，检测到产物分子量 209.0[M+1]$^+$。将反应用饱和氯化铵（20mL）淬灭，将反应液减压旋干，加入水（50mL），用乙酸乙酯（50mLx3）萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压旋干，硅胶柱层析(PE:EA=10:0 至 10:3 洗脱)得 4-(1-羟基-2-甲基丙基)苯甲酸甲酯 1.4g（MS(ESI)m/z 209.0[M+1]$^+$）。

30.2 4-异丁酰基苯甲酸甲酯

将 4-(1-羟基-2-甲基丙基)苯甲酸甲酯（445mg）溶于二氯甲烷（10mL）中，向其中加入氯铬酸吡啶盐（507mg），所得混合物液在室温搅拌 10 小时。取样，送检 LC-MS，检测到产物分子量 207.0[M+1]$^+$。将反应用硅藻土过滤，滤液减压旋干，粗品硅胶柱层析得 4-异丁酰基苯甲酸甲酯 356mg(MS(ESI)m/z 207.0 [M+1]$^+$)。

30.3 4-异丁酰基苯甲酸

将 4-异丁酰基苯甲酸甲酯（350mg）溶于甲醇（2mL）和水（1mL）中，向其中加入一水合氢氧化锂（214mg），所得混合物于室温搅拌 3 小时。取样，送检 LC-MS，检测到产物分子量 193.0[M+1]$^+$。将反应液减压旋干，加入水（10mL），用 1N 盐酸调节 PH 至 3，用乙酸乙酯（20mLx3）萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压旋干，得 4-异丁酰基苯甲酸 330mg。

30.4 (R)-N-(1-(4-(乙基磺酰基)苯基)-2-羟乙基)-4-异丁酰基苯甲酰胺

将 4-异丁酰基苯甲酸（52mg）溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(2mL)中，加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐（150mg）和 1-羟基苯并三唑（84.5mg），所得混合物室温搅拌 30 分钟，加入(R)-2-氨基-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇（119.3mg），搅拌 5 分钟，加入 *N*-甲基吗啡啉（158mg），所得混合物室温搅拌 20.5 小时。取样，送检 LC-MS，检测到产物分子量 403.9[M+1]$^+$。将反应液用乙酸乙酯（100mL）稀释，用饱和食盐水（30mLx3）洗，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压旋干，硅胶柱层析得标题化合物 75mg(MS(ESI)m/z 403.8 [M+1]$^+$)。

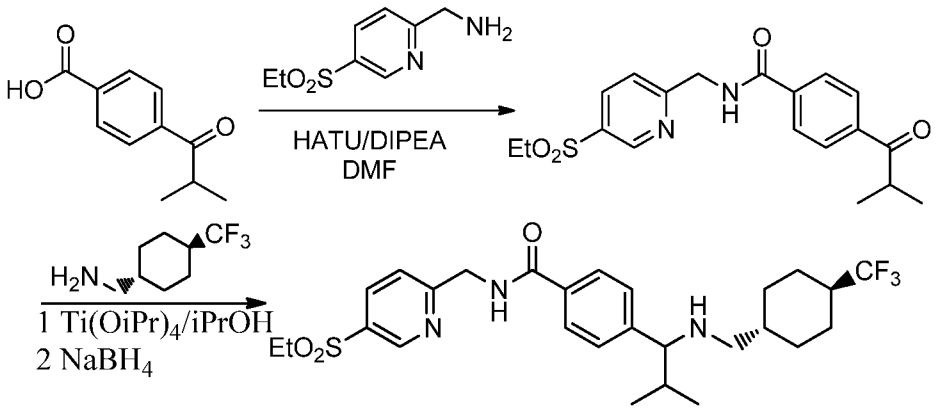
30.5 N-((R)-1-(4-(乙基磺酰基)苯基)-2-羟乙基)-4-(2-甲基-1-(((反式-4-(三氟甲基)环己基)甲基)氨基)丙基)苯甲酰胺

向 10mL 圆底烧瓶中投入(R)-N-(1-(4-(乙基磺酰基)苯基)-2-羟乙基)-4-异丁酰基苯甲酰胺（25mg），反式-4-(三氟甲基)环己基)甲氨（13.5mg）和异丙醇（2mL）,向其中加入钛酸异丙酯（52.9mg），所得混合物回流搅拌 4 小时，后冷却至室温。向其中加入硼氢化钠（2.4mg），室温搅拌 1 小时。取样，送检 LC-MS，检测到产物分子量 568.9[M+1]$^+$。将反应用水（0.1mL）淬灭，将反应液用硅藻土过滤，滤液减压旋干，粗品送 pre-HPLC 制备，得标题化合物 9mg（MS(ESI)m/z 568.9[M+1]$^+$)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J =

8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.36 - 5.27 (m, 1H), 4.12 - 3.97 (m, 2H), 3.37 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.11 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 4H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.43 - 1.24 (m, 7H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.93 - 0.83 (m, 2H), 0.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

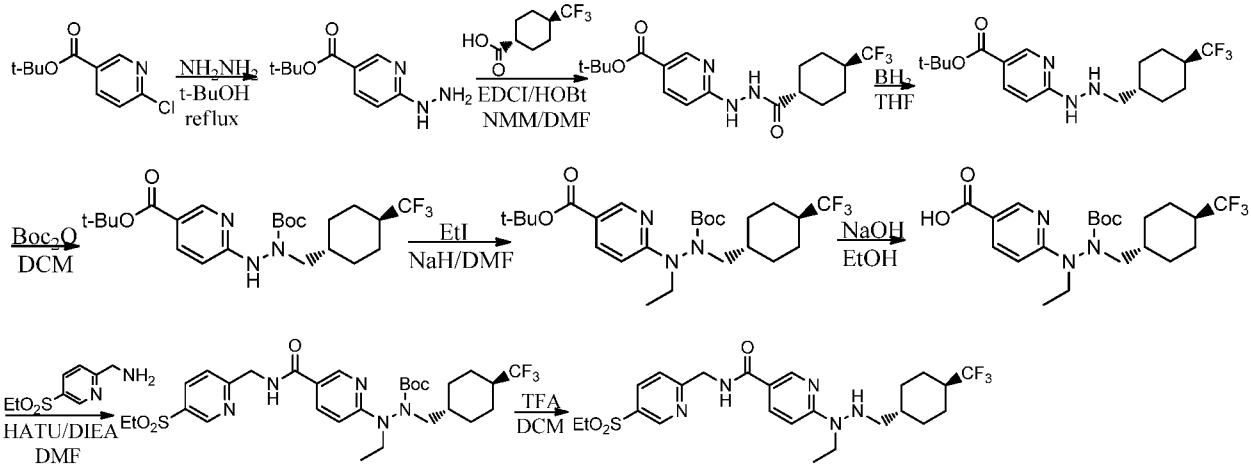
实施例 31：N-((5-(乙基磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-4-(2-甲基-1-(((反式-4-(三氟甲基)环己基)甲基)氨基)丙基)苯甲酰胺的合成



参照实施例 30 中步骤 30.4-30.5 的合成方式制得标题化合物 22mg（MS(ESI)m/z 539.8[M+1]$^+$）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.04 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.87 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.35 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.28 (dd, J = 11.6, 6.0 Hz, 1H), 2.15 (dd, J = 11.6, 7.2 Hz, 1H), 1.98 - 187 (m, 4H), 1.87 - 1.75 (m, 2H), 1.40 - 1.23 (m, 7H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.92 - 0.82 (m, 2H), 0.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H).。

实施例 32：6-(1-乙基-2-((反式-4-(三氟甲基)环己基)甲基)肼基)-N-((5-(乙基磺酰基)吡啶-2-基)甲基)烟酰胺的合成



32.1 6-肼基烟酸叔丁酯

向 250mL 圆底烧瓶中投入 6-氯烟酸叔丁酯（3.0g）和叔丁醇（60mL），混合物回流搅拌至物料完全溶解。向其中加入水合肼（7.05g），继续加热搅拌 5 小时。取样，送检 LC-MS，检测到产物峰 210.0[M+1]$^+$。将反应液减压旋干，用甲基叔丁基醚（200mL）稀释，水（60mLx3）洗，饱和食盐水（60mL）洗。有机相无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压旋干，得 6-肼基烟酸叔丁酯 2.6g。

32.2 6-(2-((反式-4-(三氟甲基)环己烷羰基)肼基)烟酸叔丁酯

将反式-4-(三氟甲基)环己烷甲酸（2.25g）溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(50mL)中，加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐（2.75g）和 1-羟基苯并三唑（1.55g）,所得混合物室温搅

拌 30 分钟，加入 6-肼基烟酸叔丁酯（2.0g），搅拌 5 分钟，加入 *N*-甲基吗啡啉（2.90g），所得混合物室温搅拌 22.5 小时。取样，送检 LC-MS，检测到产物分子量 387.9$[M+1]^+$。将反应液用乙酸乙酯（200mL）稀释，用饱和食盐水（50mLx3）洗，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压旋干，硅胶柱层析得标题化合物 2.6g(MS(ESI)m/z 388.0 $[M+1]^+$)。

32.3 6-(2-((反式-4-(三氟甲基)环己基)甲基)肼基)烟酸叔丁酯

向 50mL 圆底烧瓶中投入 6-(2-((反式-4-(三氟甲基)环己烷羰基)肼基)烟酸叔丁酯（200mg）和四氢呋喃（15mL）,混合物在 0°C 搅拌。向其中加入 1M 硼烷四氢呋喃溶液（2mL），所得反应液于室温搅拌 24 小时。取样，送检 LC-MS，检测到产物分子量 373.9$[M+1]^+$。将反应液用甲醇（15mL）淬灭，所得反应液减压旋干，硅胶柱层析得标题化合物 80mg（收率 41.5%，MS(ESI)m/z374.0 $[M+1]^+$）。

32.4 6-(2-(叔丁氧羰基)-2-((反式-4-(三氟甲基)环己基)甲基)肼基)烟酸叔丁酯

将 6-(2-((反式-4-(三氟甲基)环己基)甲基)肼基)烟酸叔丁酯（66mg）溶于二氯甲烷（1.5mL）中，向其中加入二碳酸二叔丁酯（38.6mg），所得反应混合液室温搅拌 4 小时。取样，送检 LC-MS，检测到产物分子量 474.0$[M+1]^+$。将反应液减压旋干，粗品经硅胶柱层析得标题化合物 80mg。

32.5 6-(1-乙基-2-(叔丁氧羰基)-2-((反式-4-(三氟甲基)环己基)甲基)肼基)烟酸叔丁酯

将 6-(2-(叔丁氧羰基)-2-((反式-4-(三氟甲基)环己基)甲基)肼基)烟酸叔丁酯（200mg）溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(2.5mL)中，置于冰浴中冷却，向其中加入钠氢（17mg）搅拌 30 分钟。滴入碘乙烷（66mg）,所得混合液逐渐升至室温搅拌 4 小时。取样，送检 LC-MS，检测到产物分子量 502.0$[M+1]^+$。将反应液用乙酸乙酯（100mL）稀释，用饱和食盐水（30mLx3）洗，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压旋干，硅胶柱层析得标题化合物 200mg(MS(ESI)m/z 502.1 $[M+1]^+$)。

32.6 6-(1-乙基-2-(叔丁氧羰基)-2-((反式-4-(三氟甲基)环己基)甲基)肼基)烟酸

将 6-(1-乙基-2-(叔丁氧羰基)-2-((反式-4-(三氟甲基)环己基)甲基)肼基)烟酸叔丁酯 200mg）溶于乙醇(10mL)和水（3mL）中，向其中加入氢氧化钠（48mg）,所得混合液加热搅拌 24 小时。取样，送检 LC-MS，检测到产物分子量 445.9$[M+1]^+$。将反应液用水（30mL）稀释，减压旋去乙醇，用 1N 盐酸调节 pH=3，水层用乙酸乙酯（50mLx3）萃取，合并有机相，饱和食盐水（50mL）洗。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压旋干，得标题化合物 174mg（MS(ESI)m/z 445.9 $[M+1]^+$）。

32.7 6-(1-乙基-2-(叔丁氧羰基)-2-((反式-4-(三氟甲基)环己基)甲基)肼基)-N-((5-(乙基磺酰基)吡啶-2-基)甲基)烟酰胺

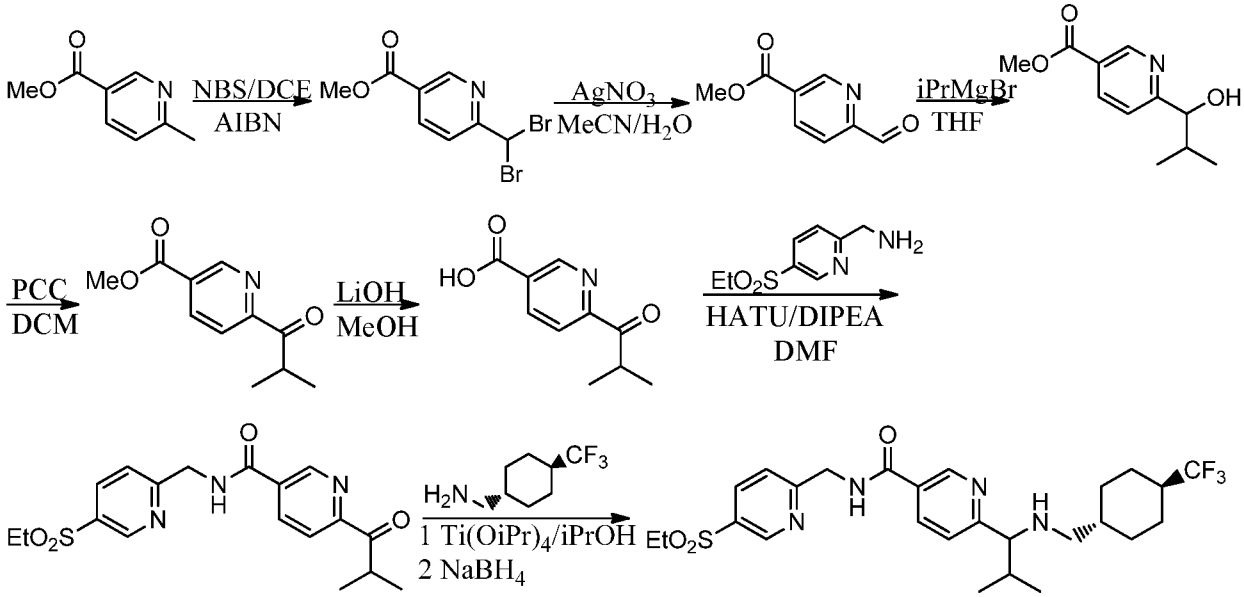
将 6-(1-乙基-2-(叔丁氧羰基)-2-((反式-4-(三氟甲基)环己基)甲基)肼基)烟酸（60mg）溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(2mL)中，加入 2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸酯（56.5mg）,搅拌 5 分钟，加入 5-(乙基磺酰基)吡啶-2-基)甲胺（27mg），搅拌 5 分钟，加入 N,N-二异丙基乙胺（34.9mg）,所得反应液室温搅拌 4 小时。取样，送检 LC-MS，检测到产物分子量 627.8$[M+1]^+$。将反应液用乙酸乙酯（80mL）稀释，用水（30mLx3）洗，饱和食盐水（30mL）洗，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压旋干，得标题化合物 100mg（MS(ESI)m/z 627.8 $[M+1]^+$）。

32.8 6-(1-乙基-2-((反式-4-(三氟甲基)环己基)甲基)肼基)-N-((5-(乙基磺酰基)吡啶-2-基)甲基)烟酰胺

向 25mL 圆底烧瓶中投入 6-(1-乙基-2-(叔丁氧羰基)-2-((反式-4-(三氟甲基)环己基)甲基)肼基)-N-((5-(乙基磺酰基)吡啶-2-基)甲基)烟酰胺（51mg）,二氯甲烷（5mL）溶解，向其中加入三氟乙酸（463.5mg）,所得反应液室温搅拌 5 小时。取样，送检 LC-MS，检测到产物分子量 527.9$[M+1]^+$。将反应液用二氯甲烷（60mL）稀释，用饱和碳酸氢钠（10mLx3）洗，饱和食盐水（20mL）洗，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压旋干，送 pre-HPLC 制备，得标题化合物 9.19mg（MS(ESI)m/z 527.8$[M+1]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 9.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.93 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.33 - 3.30 (m, 2H), 2.87 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 1.95 (m, 4H), 1.68 - 1.55 (m, 1H), 1.43 - 1.32 (m, 5H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.21 - 1.07 (m, 2H).。

实施例 33：N-((5-(乙基磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-6-(2-甲基-1-(((反式-4-(三氟甲基)环己基)甲基)氨基)丙基)烟酰胺的合成



33.1 6-二溴甲基烟酸甲酯

向 100 mL 单口瓶中加入 6-甲基烟酸甲酯（3.0g），*N*-溴代丁二酰亚胺（7.42g）和偶氮二异丁腈（391mg），混合物用二氯乙烷（45mL）溶解。所得反应液在氮气保护下回流搅拌反应 8 小时。取样，送检 LC-MS，检测到产物峰 309.7[M+1]$^+$。将反应液用硅藻土过滤，滤液减压旋干，硅胶柱层析得 6-二溴甲基烟酸甲酯 2.1g。

33.2 6-甲酰基烟酸甲酯

向 50mL 圆底烧瓶中投入 6-二溴甲基烟酸甲酯（1.88g）和乙腈（8mL）,于室温搅拌，向其中加入硝酸银（4.14g）的水（8mL）溶液，所得混合物液于 50°C 加热搅拌 24 小时。取样，送检 LC-MS，检测到产物峰 165.9[M+1]$^+$。将反应液冷却到室温，硅藻土过滤，滤液减压旋干，硅胶柱层析得 6-甲酰基烟酸甲酯 527mg。

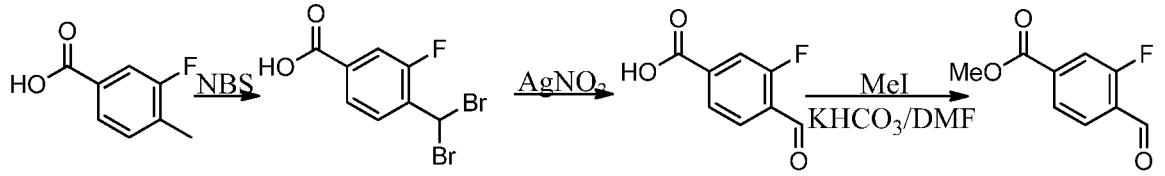
33.3 N-((5-(乙基磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-6-(2-甲基-1-(((反式-4-(三氟甲基)环己基)甲基)氨基)丙基)烟酰胺单甲酸盐

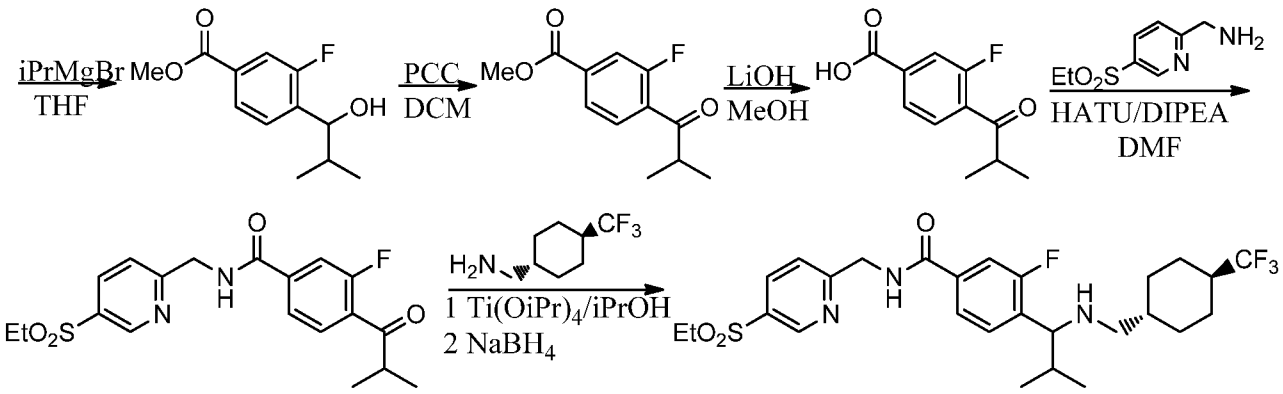
其余合成步骤参照实施例 30 所述的方式制得标题化合物 3.5mg。

（MS(ESI)m/z 541.0[M+1]$^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.18 (s, 1H), 9.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.72 (brs, 3H), 4.11 (s, 1H), 3.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.72 - 2.54 (m, 1H), 2.41 - 2.27 (m, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 2.00 - 1.75 (m, 5H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30 - 1.22 (m, 2H), 1.02 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 0.95 - 0.85 (m, 2H), 0.82 (d, J = 3.6 Hz, 3H).

实施例 34：N-((5-(乙基磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-3-氟-4-(2-甲基-1-(((反式-4-(三氟甲基)环己基)甲基)氨基)丙基)苯甲酰胺的合成





34.1 4-二溴甲基-3-氟苯甲酸

向 100 mL 单口瓶中加入 4-甲基-3-氟苯甲酸（3.0g），*N*-溴代丁二酰亚胺（8.32g）和过氧化苯甲酰（236mg）,混合物用二氯乙烷（40mL）溶解。所得反应液在氮气保护下回流搅拌反应 12 小时。取样，送检 LC-MS，检测到产物峰 310.8$[M+1]^+$。将反应液用硅藻土过滤，滤液减压旋干得 4-二溴甲基-3-氟苯甲酸 6.04g。

34.2 3-氟-4-甲酰苯甲酸

向 50mL 圆底烧瓶中投入 4-二溴甲基-3-氟苯甲酸（6.04g）和乙醇（50mL）,于 50°C 搅拌，向其中加入硝酸银（6.04g）的水（10mL）溶液，所得混合物液于 50°C 加热搅拌 5 小时。取样，送检 LC-MS，检测到产物峰 166.9$[M-1]^-$。将反应液冷却到室温，硅藻土过滤，滤液减压旋干，用水（50mL）稀释，混合液用 1 N 的盐酸调节 PH 至 3，用乙酸乙酯（60mLx3）萃取，合并有机相,无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压旋干得 3-氟-4-甲酰苯甲酸 5.0g（收率>100%, MS(ESI)m/z 166.9$[M-1]^-$）。

34.3 3-氟-4-甲酰苯甲酸甲酯

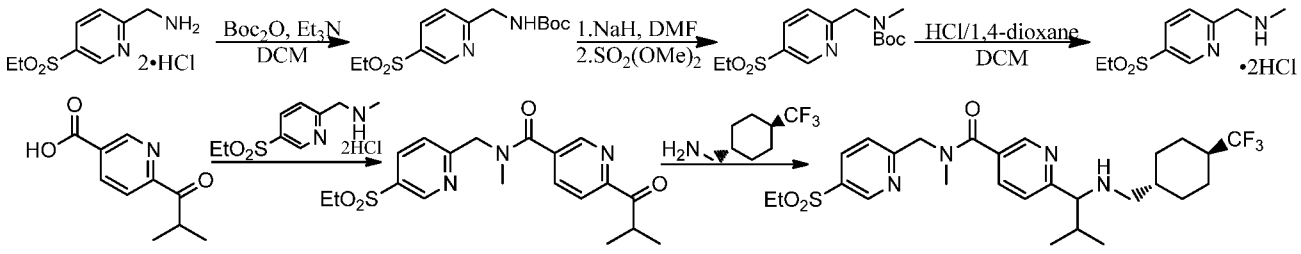
向 50mL 圆底烧瓶中投入 3-氟-4-甲酰苯甲酸（2.5g）,碳酸氢钾（1.79g）和 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(20mL),向其中加入碘甲烷(3.17g),所得反应混合物室温搅拌 24 小时。取样，送检 LC-MS，检测到产物分子量 183.0$[M+1]^+$。将反应液用乙酸乙酯（150mL）稀释，用饱和食盐水（40mLx4）洗，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压旋干，硅胶柱层析得 3-氟-4-甲酰苯甲酸甲酯 600mg。

34.4 N-((5-(乙基磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-3-氟-4-(2-甲基-1-(((反式-4-(三氟甲基)环己基)甲基)氨基)丙基)苯甲酰胺

其余合成步骤参照实施例 30 所述的方式制得标题化合物 15.63mg（MS(ESI)m/z 557.9$[M+1]^+$）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 4.87 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.32 - 2.24 (m, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 2.00 - 1.87 (m, 5H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.40 - 1.22 (m, 7H), 0.99 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.94 - 0.84 (m, 2H), 0.80 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

实施例 35：N-((5-(乙基磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-N-甲基-6-(2-甲基-1-(((反式-4-(三氟甲基)环己基)甲基)氨基)丙基)烟酰胺的合成



35.1 ((5-(乙基磺酰基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

向 100 mL 单口瓶中加入(5-(乙基磺酰基)吡啶-2-基)甲胺盐酸盐（1.57g），二氯甲烷（15mL）和三乙胺（1.726g）,向所得反应液中加入二碳酸二叔丁酯（1.24g）,混合液室温搅拌 5 小时。取样，送检 LC-MS，检测到产物峰 300.9[M+1]$^+$。将反应液旋干，硅胶柱层析得((5-(乙基磺酰基)吡啶-2-基)甲基) 氨基甲酸叔丁酯 1.24g(MS(ESI)m/z 300.9[M+1]$^+$)。

35.2 ((5-(乙基磺酰基)吡啶-2-基)甲基)（甲基）氨基甲酸叔丁酯

向 25mL 圆底烧瓶中投入((5-(乙基磺酰基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯（400mg）和 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(4mL)，于冰浴中冷却，向其中加入钠氢（59mg），所得混合物液于 0°C 搅拌 0.5 小时。向其中加入硫酸二甲酯（252.2mg）,反应液逐渐升至室温，搅拌 3 小时。取样，送检 LC-MS，检测到产物峰 314.9[M+1]$^+$。将反应液用饱和氯化铵溶液（0.1mL）萃取，将反应液用乙酸乙酯（150mL）稀释，饱和氯化钠（40mLx3）洗，有机相无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压旋干，粗品硅胶柱层析(PE:EA=10:0 至 5:1 洗脱)得无色油状液体((5-(乙基磺酰基)吡啶-2-基)甲基)（甲基）氨基甲酸叔丁酯 179mg(MS(ESI)m/z 314.9 [M+1]$^+$)。

35.3 1-(5-(乙基磺酰基)吡啶-2-基)N-甲基)甲氨盐酸盐

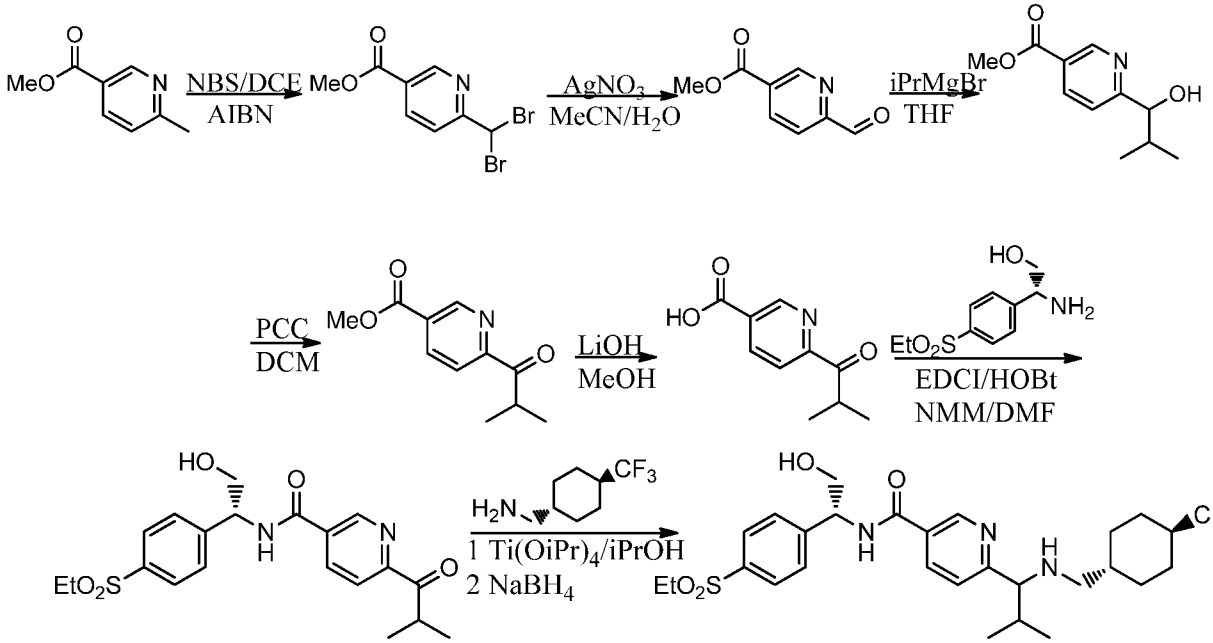
向 25mL 圆底烧瓶中投入((5-(乙基磺酰基)吡啶-2-基)甲基)（甲基）氨基甲酸叔丁酯（179mg）,溶于二氯甲烷（5mL）中，向其中加入盐酸二氧六环溶液（4M, 2.8mL），所得混合物室温搅拌 4 小时。取样，送检 LC-MS，检测到产物分子量 214.9[M+1]$^+$。将反应液减压旋干, 得 1-(5-(乙基磺酰基)吡啶-2-基)N-甲基)甲氨盐酸盐 164mg。

35.4 N-((5-(乙基磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-N-甲基-6-(2-甲基-1-(((反式-4-(三氟甲基)环己基)甲基)氨基)丙基)烟酰胺

其余合成步骤以实施例 33 中的中间体为原料参照实施例 30 中步骤 30.4-30.5 的合成方式制得标题化合物 42.1mg（MS(ESI)m/z 554.9[M+1]$^+$)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.06 (s, 1H), 8.78 - 8.62 (m, 1H), 8.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.40 (m, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 1H), 5.05 - 4.66 (m, 2H), 3.24 - 3.05 (m, 1H), 3.24 - 3.07 (m, 5H), 2.33 - 2.20 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 5H), 1.86 - 1.81 (m, 1H), 1.46 - 1.15 (m, 7H), 0.95 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 0.91 - 0.81 (m, 2H), 0.78 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

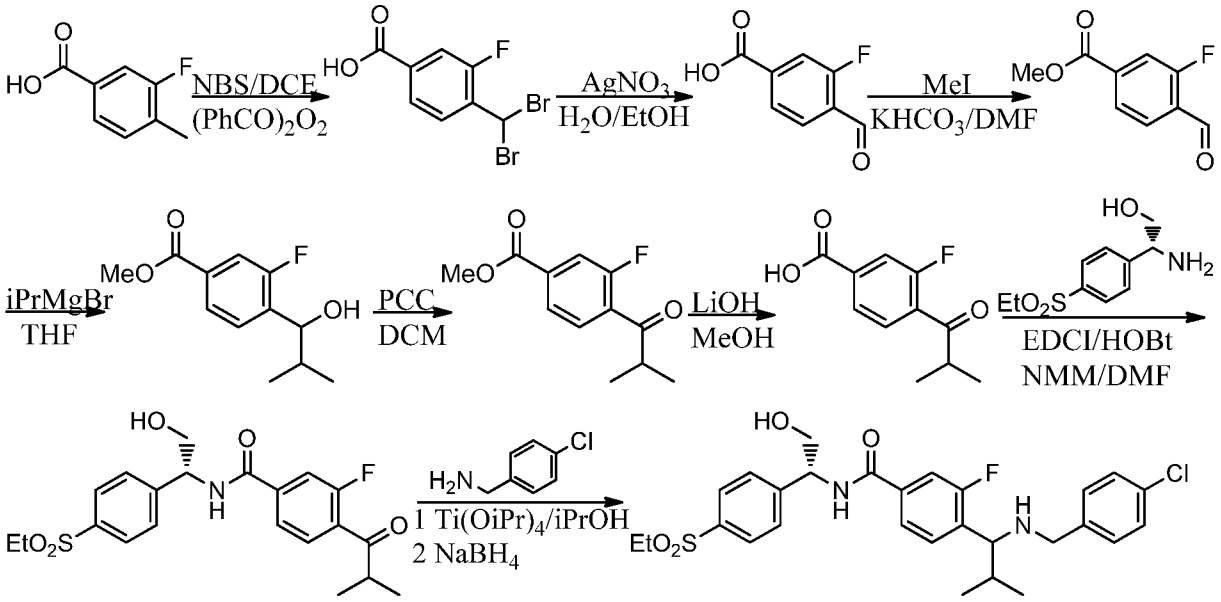
实施例 36: N-((R)-1-(4-(乙基磺酰基)苯基)-2-羟乙基)-6-(2-甲基-1-(((反式-4-(三氟甲基)环己基)甲基)氨基)丙基)烟酰胺的合成



参照实施例 33 的合成方式制得标题化合物 12.5mg（MS(ESI)m/z 570.3[M+1]$^+$）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.01 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.37 - 5.29 (m, 1H), 4.13 - 3.97 (m, 2H), 3.45 (dd, J = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 3.10 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 4H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.41 - 1.20 (m, 7H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.91 - 0.82 (m, 2H), 0.78 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

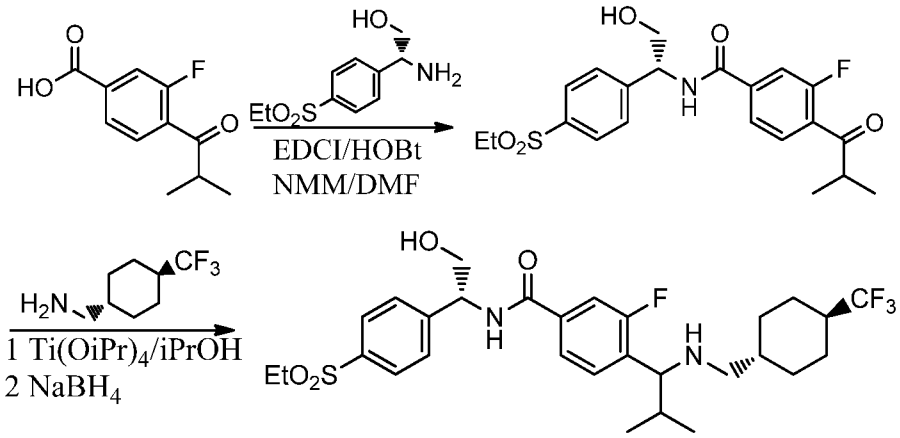
实施例 37：4-(1-((4-氯苯基)氨基)-2-甲基丙基)-N-((R)-1-(4-(乙基磺酰基)苯基)-2-羟乙基)-3-氟苯甲酰胺的合成



参照实施例 34 的合成方式制得标题化合物 5.66mg（MS(ESI)m/z 547.2[M+1]$^+$）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (dd, J = 10.8, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.34 - 5.26 (m, 1H), 4.14 - 3.95 (m, 2H), 3.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.11 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.99 - 1.90 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

实施例 38：N-((R)-1-(4-(乙基磺酰基)苯基)-2-羟乙基)-3-氟-4-(2-甲基-1-(((反式-4-(三氟甲基)环己基)甲基)氨基)丙基)苯甲酰胺的合成

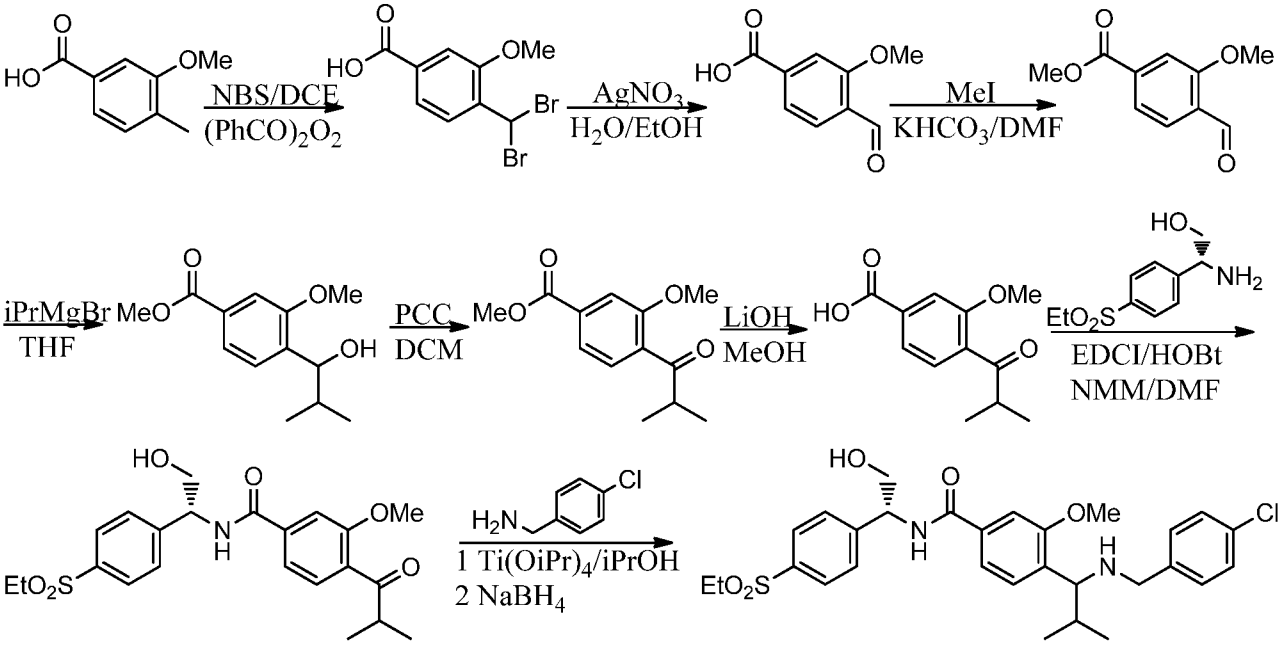


参照实施例 34 的合成方式制得标题化合物 9.77mg（MS(ESI)m/z 587.3[M+1]$^+$）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 – 7.56 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 7.52 (dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.30 – 5.25 (m, 1H), 4.09 – 3.96 (m, 2H), 3.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.09 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.30 – 2.22 (m, 1H), 2.17 – 2.11 (m,

1H), 1.96 – 1.88 (m, 5H), 1.84 – 1.80 (m, 1H), 1.39 – 1.22 (m, 7H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.94 – 0.83 (m, 2H), 0.79 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

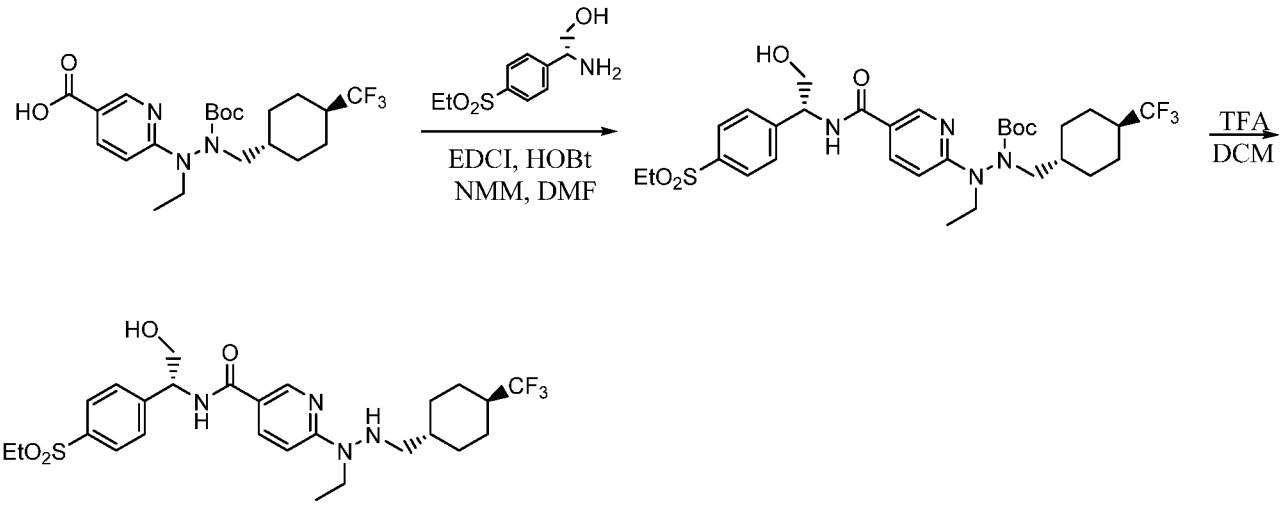
实施例 39：4-(1-((4-氯苯基)氨基)-2-甲基丙基)-N-((R)-1-(4-(乙基磺酰基)苯基)-2-羟乙基)-3-甲氧基苯甲酰胺的合成



以 4-甲基-3-甲氧基苯甲酸为原料参照实施例 34 的合成方式制得标题化合物 19.7mg（MS(ESI)m/z 559.0[M+1]$^+$）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 3H), 5.34 - 5.26 (m, 1H), 4.11 - 3.96 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.11 (q ,J = 7.2 Hz, 2H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

实施例 40：6-（1-乙基-2-（（（1R，4R）-4-（三氟甲基）环己基）甲基）肼基）-N-（（R）-1-（4-（乙基磺酰基）苯基）-2-羟乙基）烟酰胺的合成



40.1 叔丁基 2-乙基-2-（5-（（（（R）-1-（4-（乙基磺酰基）苯基）-2-羟乙基）氨基甲酰基）吡啶-2-基）-1-（（（1R，4R ）-4-（三氟甲基）环己基）甲基）肼甲酸

将 6-（2-（叔丁氧基羰基）-1-乙基-2-（（（（1R，4R）-4-（三氟甲基）环己基）甲基）肼基）烟酸（30mg）溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(1.5mL)中，加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二

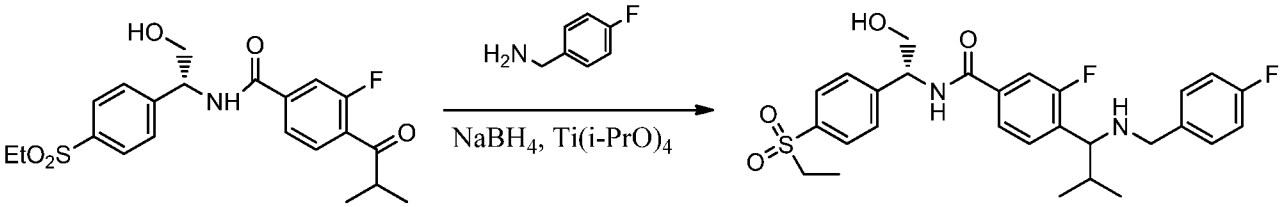
亚胺盐酸盐（19.4mg）和 1-羟基苯并三唑（11.0mg）,所得混合物室温搅拌 30 分钟，加入（R）-2-氨基-2-（4-（乙基磺酰基）苯基）乙醇（15.4g），搅拌 5 分钟，加入 *N*-甲基吗啡啉（20.4mg），所得混合物室温搅拌 23.5 小时。取样，送检 LC-MS，检测到产物分子量 656.9$[M+1]^+$。将反应液用乙酸乙酯（80mL）稀释，用水（30mLx2）洗，饱和食盐水（30mL）洗，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压旋干，得淡黄色油状液体 65mg(MS(ESI)m/z 656.9 $[M+1]^+$)。

40.2 6-（1-乙基-2-（（（1R，4R）-4-（三氟甲基）环己基）甲基）肼基）-N-（（R）-1-（4-（乙基磺酰基）苯基）-2-羟乙基）烟酰胺

向 10mL 圆底烧瓶中投入叔丁基 2-乙基-2-（5-（（（（R）-1-（4-（乙基磺酰基）苯基）-2-羟乙基）氨基甲酰基）吡啶-2-基）-1-（（（1R，4R ）-4-（三氟甲基）环己基）甲基）肼甲酸（65mg）,二氯甲烷（3mL）溶解，向其中加入三氟乙酸（565mg）,所得反应液室温搅拌 5 小时。取样，送检 LC-MS，检测到产物分子量 556.9$[M+1]^+$。将反应液用二氯甲烷（80mL）稀释，用饱和碳酸氢钠（30mLx2）洗，饱和食盐水（30mL）洗，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压旋干，送 pre.HPLC 制备，得白色固体 5mg（MS(ESI)m/z 556.9$[M+1]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8.63 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 9.2, 6.4 Hz, 1H), 4.08 - 3.95 (m, 2H), 3.73 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.09 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.73 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.08 - 1.89 (m, 6H), 1.50 - 1.41 (m, 1H), 1.38 - 1.30 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.09 - 0.98 (m, 2H)。

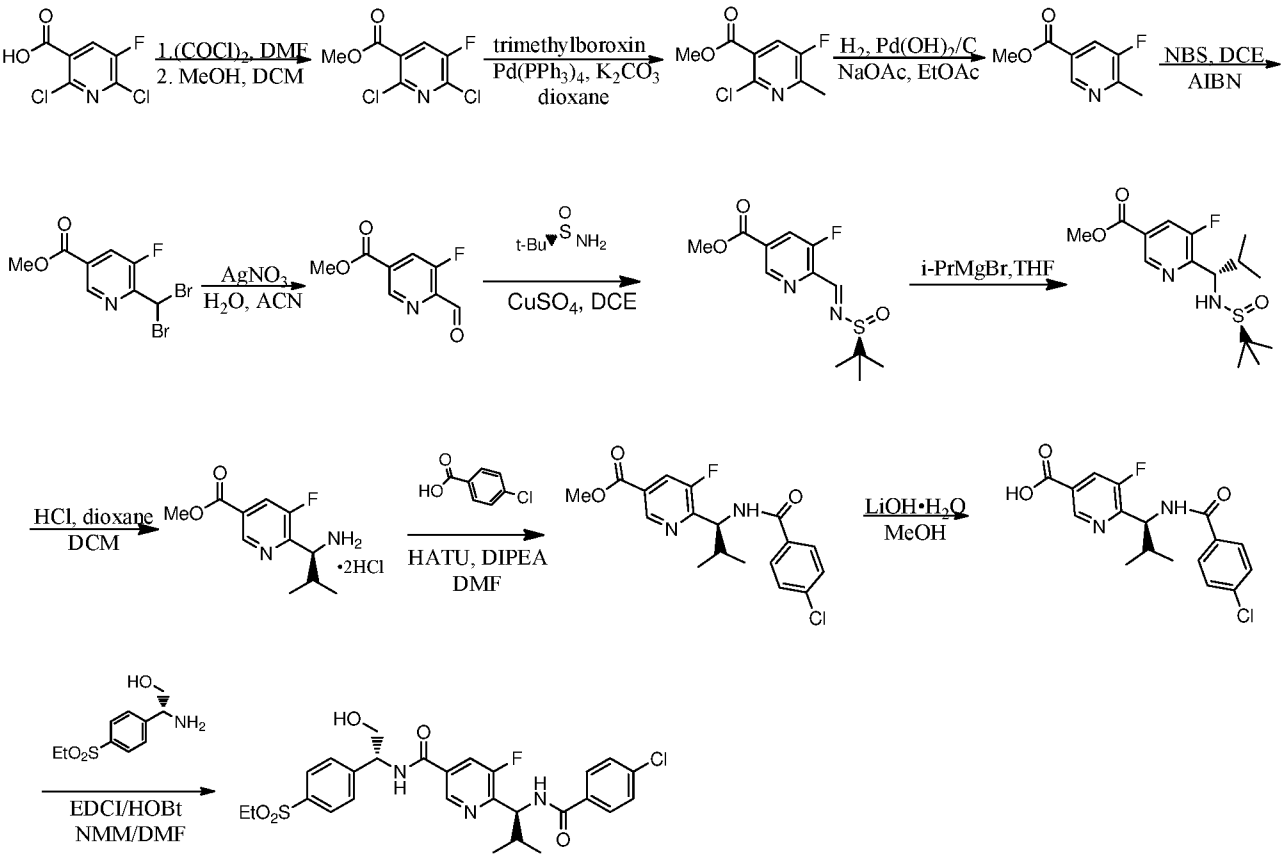
实施例 41：N-（（R）-1-（4-（乙基磺酰基）苯基）-2-羟乙基）-3-氟-4-（1-（（（4-氟苄基）氨基）-2-甲基丙基）苯甲酰胺的合成



向 10mL 圆底烧瓶中投入（R）-N-（1-（4-（乙基磺酰基）苯基）-2-羟乙基）-3-氟-4-异丁酰基苯甲酰胺（45mg），（4-氟苯基）甲胺（16.0mg）和异丙醇（2.5mL）,向其中加入钛酸异丙酯（91.1mg），所得混合物回流搅拌 4 小时，后冷却至室温。向其中加入硼氢化钠（4.0mg），室温搅拌 1 小时。取样，送检 LC-MS，检测到产物分子量 531.0$[M+1]^+$。将反应用水（0.2mL）淬灭，将反应液用硅藻土过滤，滤液减压旋干，粗品送 pre.HPLC 制备，得白色固体 20.55mg（MS(ESI)m/z 531.0$[M+1]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 3H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.32 - 5.26 (m, 1H), 4.11 - 3.95 (m, 2H), 3.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.11 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

实施例 42：6-（（S）-1-（4-氯苯甲酰胺基）-2-甲基丙基）-N-（（R）-1-（4-（乙基磺酰基）苯基）-2-羟乙基）-5-氟烟酰胺



42.1 2,6-二氯-5-氟烟酸甲酯

向 100 mL 单口瓶中加入 2,6-二氯-5-氟烟酸（5.0g）和二氯甲烷（20 mL），滴入 *N*,*N*-二甲基甲酰胺（1 滴），所得混合物室温搅拌 1 小时。减压旋干，再用二氯甲烷（10 mL）稀释。向上述溶液中滴入二氯甲烷（20 mL）与甲醇（20 mL）的混合物液，所得混合液于室温搅拌 1 小时。将反应液减压旋干，硅胶柱层析(PE:EA=10:0 至 10:1 洗脱)得黄色油状液体 5.516g（MS(ESI)m/z 223.9,225.9[M+1]$^+$）。

42.2 2-氯-5-氟-6-甲基烟酸甲酯

向 100mL 圆底烧瓶中投入 2,6-二氯-5-氟烟酸甲酯（2.8g）,四三苯基膦钯（1.45g），碳酸钾（4.68g）和二氧六环（32mL）,向其中加入三甲基环三硼氧烷（3.1mL）,所得混合物于 100°C 加热搅拌 12 小时。将反应液冷却到室温，硅藻土过滤，滤液减压旋干，硅胶柱层析(PE:EA=10:0 至 10:1 洗脱)得无色油状液体 1.875g（MS(ESI)m/z 204.0[M+1]$^+$）。

42.3 5-氟-6-甲基烟酸甲酯

向 50mL 圆底烧瓶中投入 2-氯-5-氟-6-甲基烟酸甲酯（1.63g）,氢氧化钯碳（0.33g），醋酸钠（2.63g）和乙酸乙酯(20mL)，所得混合物液于氢气氛围下室温搅拌 6 小时。将反应液用硅藻土过滤，滤液减压旋干，硅胶柱层析(PE:EA=10:0 至 10:1 洗脱)得白色固体 653mg（MS(ESI)m/z 170.1[M+1]$^+$）。

42.4 6-（二溴甲基）-5-氟烟酸甲酯

向 50mL 圆底烧瓶中投入 5-氟-6-甲基烟酸甲酯（650mg）,二氯乙烷（12mL）, *N*-溴代琥珀酰亚胺（1.45g）和偶氮二异丁腈（76mg），所得混合物在氮气保护下回流搅拌 2 天。将反应液用硅藻土过滤，滤液减压旋干，粗品硅胶柱层析(PE:EA=10:0 至 5:1 洗脱)得无色油状液体 958mg (MS(ESI)m/z 325.8,327.8，329.7[M+1]$^+$)。

42.5 5-氟-6-甲酰基烟酸甲酯

向 25mL 圆底烧瓶中投入 6-（二溴甲基）-5-氟烟酸甲酯（500mg）和乙腈（3mL），于室温搅拌，向其中加入硝酸银（1.04g）的水（3mL）溶液，所得混合物液于 50°C 加热搅拌 2

天。将反应液冷却到室温，硅藻土过滤，滤液减压旋干，硅胶柱层析(PE:EA=10:0 至 3:1 洗脱)得黄色固体 135mg(MS(ESI)m/z 184.0[M+1]$^+$)。

42.6 （S，E）-6-（（（（叔丁基亚磺酰基）亚氨基）亚氨基）甲基）-5-氟烟酸甲酯

将 5-氟-6-甲酰基烟酸甲酯（135mg）和（S）-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺（121.1mg）溶于二氯乙烷（3mL），向其中加入硫酸铜（352mg），所得混合物于 60°C 加热搅拌 24 消失。将反应液冷却到室温，硅藻土过滤，滤液减压旋干,得黄色油状液体 200mg，粗品直接投入下一步。

42.7 6-（（S）-1-（（S）-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基）-2-甲基丙基）-5-氟烟酸甲酯

向 25mL 圆底烧瓶中投入（S，E）-6-（（（（叔丁基亚磺酰基）亚氨基）亚氨基）甲基）-5-氟烟酸甲酯（133mg）,溶于四氢呋喃（5mL）中，混合物于-78°冷却，向其中滴加入底物异丙基溴化镁的四氢呋喃溶液（0.51mL, 1M）,反应液逐渐升至室温，共搅拌 24 小时。将反应液用饱和氯化铵（1mL）淬灭。反应液用水（20mL）稀释，乙酸乙酯（40mLx3）萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压旋干，粗品送 pre.HPLC 制备，得淡黄色油状液体 42mg。

42.8 （S）6-（1-氨基-2-甲基丙基）-5-氟烟酸甲酯二盐酸盐

向 25mL 圆底烧瓶中投入 6-（（S）-1-（（S）-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基）-2-甲基丙基）-5-氟烟酸甲酯（42mg）,溶于二氯甲烷（2.5mL）中，向其中加入盐酸二氧六环溶液（0.16mL），所得混合物室温搅拌 24 小时。将反应液减压旋干，得乳白色固体（42mg），粗品直接投入下一步。

42.9 （S）-6-（1-（4-氯苯甲酰胺基）-2-甲基丙基）-5-氟烟酸甲酯

将（S）6-（1-氨基-2-甲基丙基）-5-氟烟酸甲酯二盐酸盐（42mg）溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(2.5mL)中，加入 2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸酯（67mg）,搅拌 5 分钟，加入 4-氯苯甲酸（25mg），搅拌 5 分钟，加入 *N*,*N*-二异丙基乙胺（62mg）,所得反应液室温搅拌 4 小时。将反应液用乙酸乙酯（60mL）稀释，用水（20mLx3）洗，饱和食盐水（20mL）洗，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压旋干，硅胶柱层析(PE:EA=10:0 至 2:1 洗脱)得无色油状液体 20mg（收率:34.3%）。

42.10 （S）-6-（1-（4-氯苯甲酰胺基）-2-甲基丙基）-5-氟烟酸

将（S）-6-（1-（4-氯苯甲酰胺基）-2-甲基丙基）-5-氟烟酸甲酯（20mg）溶于甲醇（1mL）和水（0.5mL）中，向其中加入一水合氢氧化锂（7mg）,所得混合物于室温搅拌 5 小时。将反应液减压旋干，加入水（10mL），用 1N 盐酸调节 PH 至 3，用乙酸乙酯（30mLx3）萃取，合并有机相，饱和食盐水（10mL）洗,无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压旋干，得白色固体 40mg, 粗品直接投入下一步。

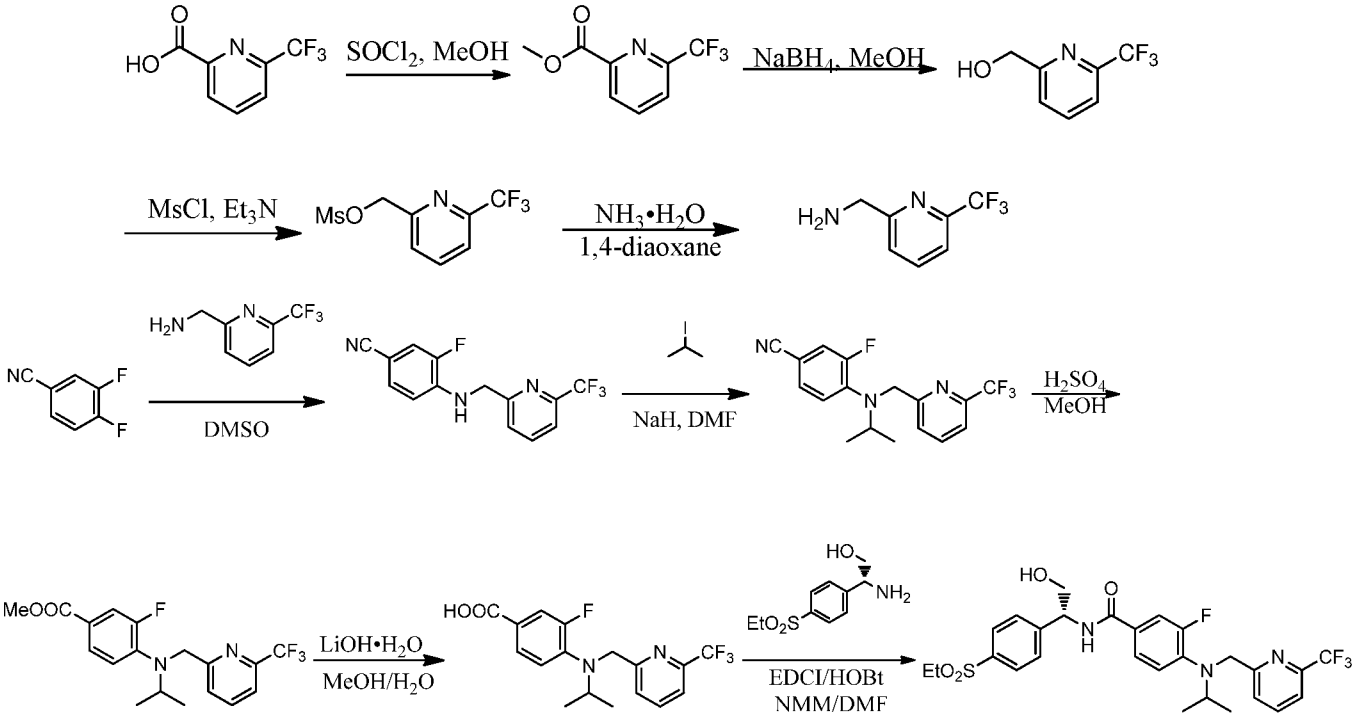
42.11 6-（（S）-1-（4-氯苯甲酰胺基）-2-甲基丙基）-N-（（R）-1-（4-（乙基磺酰基）苯基）-2-羟乙基）-5-氟烟酰胺

将（S）-6-（1-（4-氯苯甲酰胺基）-2-甲基丙基）-5-氟烟酸（40mg）溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(2.5mL)中，加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐（32.9mg）和 1-羟基苯并三唑（18.5mg）,所得混合物室温搅拌 30 分钟，加入（R）-2-氨基-2-（4-（乙基磺酰基）苯基）乙醇（26.2mg），搅拌 5 分钟，加入 *N*-甲基吗啡啉（34.6mg），所得混合物室温搅拌 5 小时。将反应液用乙酸乙酯（60mL）稀释，用饱和食盐水（20mLx3）洗，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压旋干，粗品送 pre.HPLC 制备，得白色固体 10 mg（收率 15.6%，MS(ESI)m/z 562.2[M+1]$^+$，

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.15 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.22 – 5.03 (m, 3H), 3.78 – 3.65 (m, 2H), 3.27 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.39 – 2.29 (m, 1H), 1.15 – 1.02 (m, 6H), 0.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

实施例 43：（R）-N-（1-（4-（乙基磺酰基）苯基）-2-羟乙基）-3-氟-4-（异丙基（（6-（三氟

甲基）吡啶-2-基）甲基）氨基）苯甲酰胺



43.1 6-（三氟甲基）吡啶甲酸甲酯

向 100 mL 单口瓶中加入 6-（三氟甲基）吡啶甲酸（2.0g）和甲醇（25mL），向其中滴入二氯亚砜（1.49g），所得混合物于 70°C 加热搅拌 4 小时。将反应液减压旋干，乙酸乙酯（100mL）稀释，饱和碳酸氢钠水溶液（30mL）洗，饱和食盐水（30mL）洗。有机相无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压旋干，得白色固体 1.9g（MS(ESI)m/z 206.1[M+1]$^+$）。

43.2（6-（三氟甲基）吡啶-2-基）甲醇

向 150mL 圆底烧瓶中加入 6-（三氟甲基）吡啶甲酸甲酯（1.5g），硼氢化钠（835mg）和四氢呋喃（30mL）,混合物于 50°C 加热搅拌。向反应液中滴加甲醇（6mL）,所得反应液于该温度搅拌 4 小时。将反应液冷却到室温，加入饱和氯化铵溶液（20mL）淬灭反应，减压旋蒸，除去有机溶剂，残留物用水（20mL）稀释，乙酸乙酯（50mLx3）萃取，饱和食盐水（30mLx2）洗，有机相无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压旋干，得无色油状液体 1.22g（MS(ESI)m/z 204.0[M+1]$^+$）。

43.3 （6-（三氟甲基）吡啶-2-基）甲磺酸甲酯

向 50mL 圆底烧瓶中投入（6-（三氟甲基）吡啶-2-基）甲醇（1.216g）,加入二氯甲烷（20mL）溶解。将反应液冷却至 0°C，向其中依次滴加入三乙胺（0.834g）和甲烷磺酰氯（865mg）。所得混合物逐渐升至室搅拌 24 小时。将反应液用二氯甲烷（100mL）稀释，饱和食盐水（30mLx2）洗，有机相无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压旋干，得棕黄色油状液体 2.82g（MS(ESI)m/z 256.1[M+1]$^+$）。

43.4 （6-（三氟甲基）吡啶-2-基）甲胺

向 50mL 圆底烧瓶中加入（6-（三氟甲基）吡啶-2-基）甲磺酸甲酯（1.0g）用 1.4-二氧六环（10mL）溶解，向混合液中滴加氨水（10mL, 28%wt）,所得反应混合物室温搅拌 24 小时。将反应液减压旋干，硅胶柱层析(PE:EA=10:0 至 5:1 洗脱)得白色固体 245mg (MS(ESI)m/z 177.1[M+1]$^+$)。

43.5 3-氟-4-（（（（6-（三氟甲基）吡啶-2-基）甲基）氨基）苄腈

向 25mL 圆底烧瓶中投入(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲胺(245mg)和 3,4-二氟苄腈(193mg)用二甲亚砜(5mL)溶解。所得混合物在 70°C 加热搅拌 9 小时。将反应液用乙酸乙酯(100mL)

稀释，饱和食盐水（30mLx3）洗，有机相无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压旋干，硅胶柱层析(PE:EA=10:0 至 3:1 洗脱)得白色固体 241mg (MS(ESI)m/z 296.1[M+1]$^+$)。

43.6 3-氟-4-（异丙基（（6-（三氟甲基）吡啶-2-基）甲基）氨基）苄腈

将 3-氟-4-（（（（6-（三氟甲基）吡啶-2-基）甲基）氨基）苄腈（140mg）溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(2.5mL)中，置于冰浴中冷却。向其中加入钠氢（19mg）,所得混合物在 0°C 搅拌 30 分钟，向反应液中加入 2-碘丙烷（242mg），所得反应液在室温搅拌 3 小时。将反应液用饱和氯化铵溶液（5mL）淬灭，用乙酸乙酯（120mL）稀释，饱和食盐水（30mLx3）洗，有机相无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压旋干，硅胶柱层析(PE:EA=10:0 至 2:1 洗脱)得无色油状液体 57mg(MS(ESI)m/z 338.1[M+1]$^+$)。

43.7 3-氟-4-（异丙基（（6-（三氟甲基）吡啶-2-基）甲基）氨基）苯甲酸甲酯

向 25mL 圆底烧瓶中投入 3-氟-4-（异丙基（（6-（三氟甲基）吡啶-2-基）甲基）氨基）苄腈（47mg）,溶于甲醇（4mL）中。向反应液中加入浓硫酸（0.8mL），所得混合物回流搅拌 3 天。将反应液冷却至室温，用饱和碳酸氢钠溶液调节 PH=7,减压旋除甲醇，残留液加入水（20mL）稀释，乙酸乙酯（40mLx3）萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压旋干,得无色油状液体 50mg,粗品直接投入下一步。

43.8 3-氟-4-（异丙基（（6-（三氟甲基）吡啶-2-基）甲基）氨基）苯甲酸

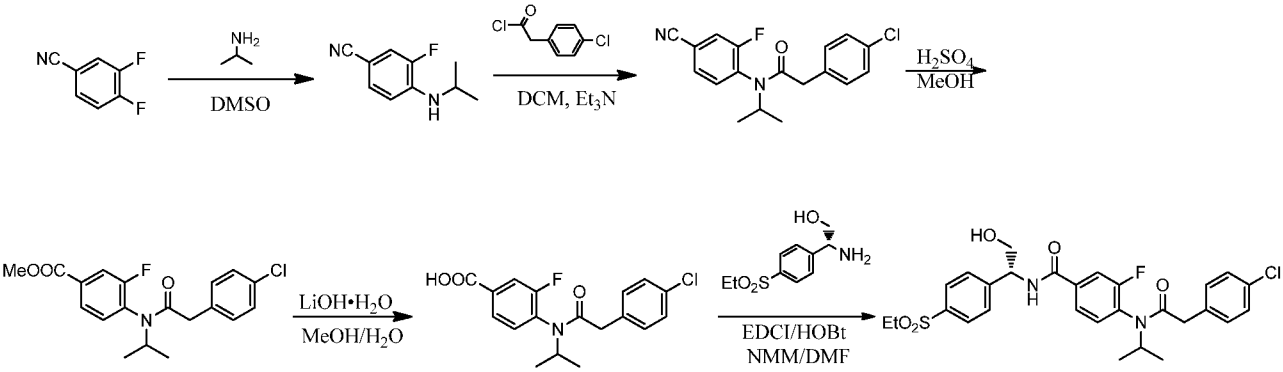
向 25mL 圆底烧瓶中投入 3-氟-4-（异丙基（（6-（三氟甲基）吡啶-2-基）甲基）氨基）苯甲酸甲酯（50mg）,溶于二氯甲烷（4mL）和水（2mL）中，向其中加入氢氧化锂（17mg），所得混合物室温搅拌 3 小时。将反应液减压旋除甲醇，残留液用水（15mL）稀释，用 1N 盐酸调节 PH=3，用乙酸乙酯（30mLx3）萃取，合并有机相，饱和食盐水（30mL）洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压旋干,得淡黄色油状液体 50mg,粗品直接投入下一步。

43.9 （R）-N-（1-（4-（乙基磺酰基）苯基）-2-羟乙基）-3-氟-4-（异丙基（（6-（三氟甲基）吡啶-2-基）甲基）氨基）苯甲酰胺

将 3-氟-4-（异丙基（（6-（三氟甲基）吡啶-2-基）甲基）氨基）苯甲酸（50mg）溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(2.5mL)中，加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐（40.3mg）和 1-羟基苯并三唑（23mg）,所得混合物室温搅拌 30 分钟，加入（R）-2-氨基-2-（4-（乙基磺酰基）苯基）乙醇（32mg），搅拌 5 分钟，加入 *N*-甲基吗啡啉（42.4mg），所得混合物室温搅拌 5 小时。取样，送检 LC-MS，检测到产物分子量 568.3[M+1]$^+$。将反应液用乙酸乙酯（100mL）稀释，用饱和食盐水（30mLx3）洗，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压旋干，粗品送 pre.HPLC 制备，得白色固体 12mg（MS(ESI)m/z 568.2[M+1]$^+$，

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.82 – 7.69 (m, 3H), 7.57 – 7.42 (m, 5H), 7.40 – 7.31 (m, 1H), 7.21 – 7.05 m, 1H), 6.90 – 6.39 (m, 1H), 5.19 – 5.08 (m, 1.7H), 4.54 (s, 0.7H), 4.45 (t, J = 6.4 Hz, 0.7H), 4.04 – 3.90 (m, 1H), 3.89 – 3.83 (m, 1H), 3.15 – 2.94 (m, 3H), 2.39 – 1.94 (m, 1H), 1.31 – 1.14 (m, 6H), 1.02 – 0.92 (m, 3H)）。

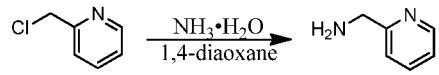
实施例 44：（R）-4-（2-（4-氯苯基）-N-异丙基乙酰胺基）-N-（1-（4-（乙基磺酰基）苯基）-2-羟乙基）-3-氟苯甲酰胺

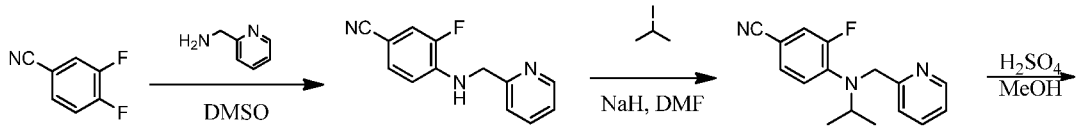


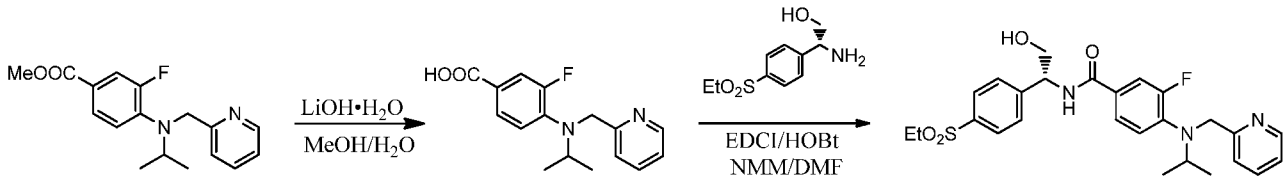
参照上述实施例 43 的步骤得到标题化合物 13.2mg (MS(ESI)m/z: 561.1 [M+H]$^+$)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 7.15 (td, J = 7.8, 2.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.40 – 5.32 (m, 1H), 5.01 (dt, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 4.17 – 3.97 (m, 2H), 3.30 (dd, J = 44.1, 16.1 Hz, 2H), 3.13 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.29 (s, 1H), 1.31 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

实施例 45：（R）-N-（1-（4-（乙基磺酰基）苯基）-2-羟乙基）-3-氟-4-（异丙基（吡啶-2-基甲基）氨基）苯甲酰胺



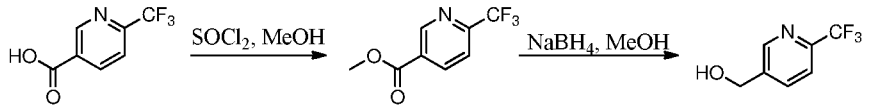


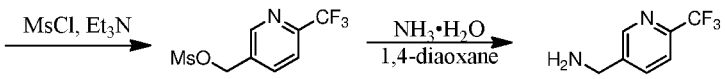


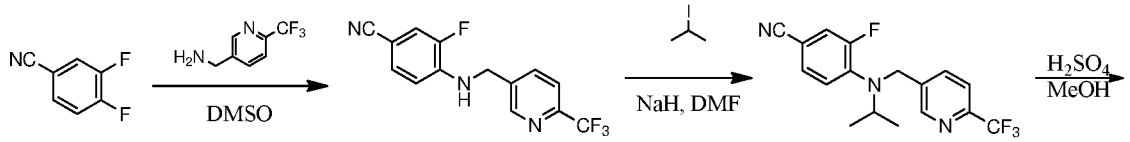
参照上述实施例 43 的步骤得到标题化合物 7.6mg (MS(ESI)m/z: 500.2 $[M+H]^+$)。

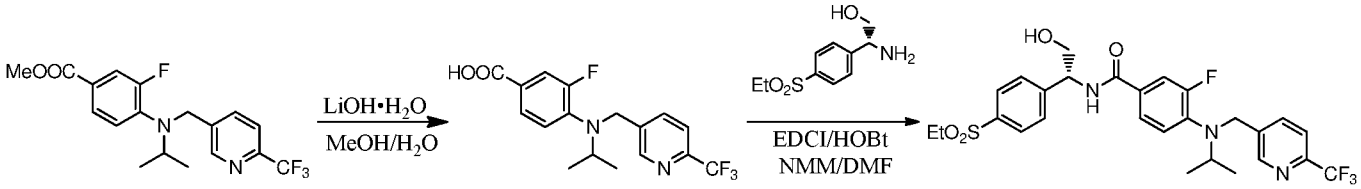
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 – 7.47 (m, 4H), 7.37 – 7.28 (m, 2H), 7.20 – 7.05 (m, 2H), 6.84 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.24 – 5.17 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.08 – 3.86 (m, 3H), 3.06 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.26 – 1.22 (m, 9H)。

实施例 46：（R）-N-（1-（4-（乙基磺酰基）苯基）-2-羟乙基）-3-氟-4-（异丙基（（6-（三氟甲基）吡啶-3-基）甲基）氨基）苯甲酰胺





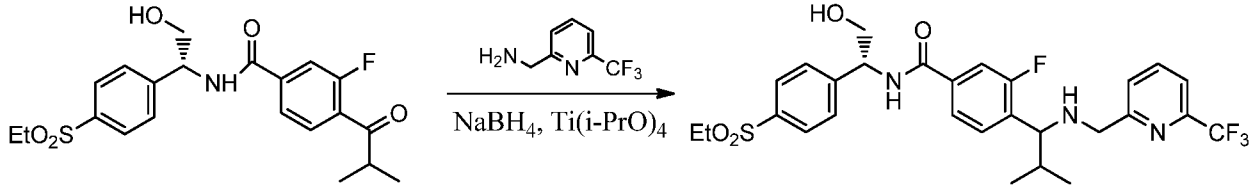




参照上述实施例 43 的步骤得到标题化合物 38.7mg (MS(ESI)m/z: 568.2 $[M+H]^+$)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1H), 7.86 - 7.76 (m, 3H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 13.4, 2.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.26 – 5.20 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.03 – 3.89 (m, 3H), 3.07 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 1H), 1.28 – 1.24 (m, 9H)。

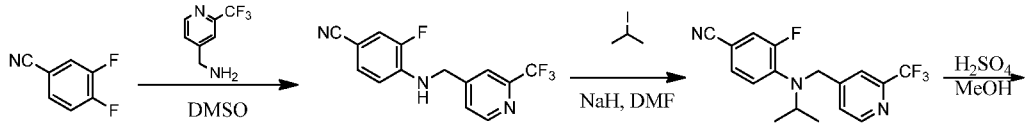
实施例 47：N-（（R）-1-（4-（乙基磺酰基）苯基）-2-羟乙基）-3-氟-4-（2-甲基-1-（（（6-（三氟甲基）吡啶-2-基） 甲基）氨基）丙基）苯甲酰胺

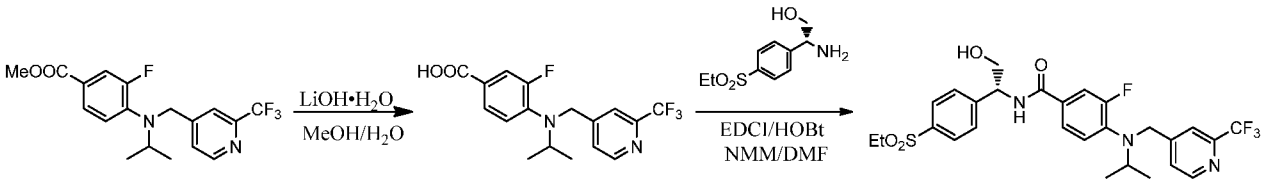


参照上述实施例 41 的步骤得到标题化合物 6.1mg (MS(ESI)m/z: 582.1 $[M+H]^+$)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.55 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.34 - 5.27 (m, 1H), 4.13 - 3.97 (m, 2H), 3.85 - 3.69 (m, 3H), 3.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.43 (br. s, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

实施例 48：（R）-N-（1-（4-（乙基磺酰基）苯基）-2-羟乙基）-3-氟-4-（异丙基（（2-（三氟甲基）吡啶-4-基）甲基）氨基）苯甲酰胺

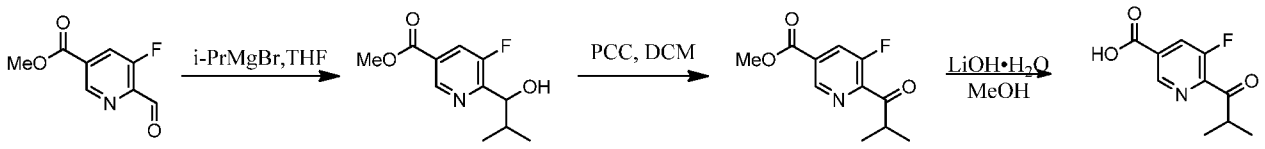


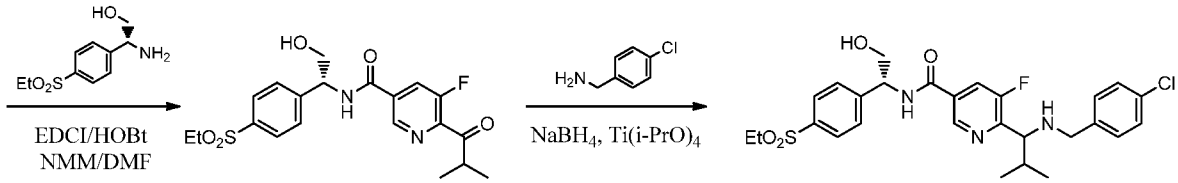


参照上述实施例 43 的步骤得到标题化合物 7.0mg (M S(ESI)m/z: 568.2 $[M+H]^+$)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.87 – 7.74 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.59 – 7.47 (m, 3H), 7.45 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.24 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.32 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 15.2, 10.4 Hz, 2H), 3.07 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.19 (dt, J = 13.1, 6.6 Hz, 1H), 1.29 – 1.22 (m, 4H), 1.04 (dd, J = 8.7, 7.1 Hz, 6H)。

实施例 49：6-（1-（（4-氯苄基）氨基）-2-甲基丙基）-N-（（R）-1-（4-（乙基磺酰基）苯基）-2-羟乙基）-5-氟烟酰胺

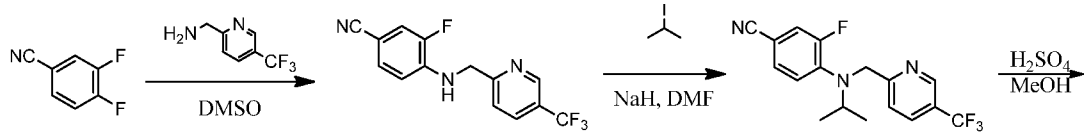


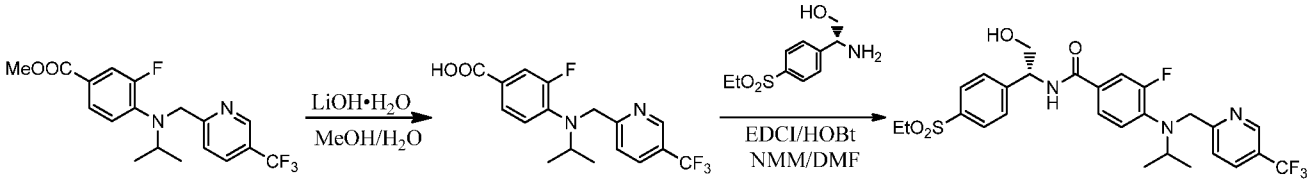


参照实施例 33 的步骤得到标题化合物 32.6 mg (MS(ESI)m/z: 548.3 $[M+H]^+$)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (dd, J = 9.6, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 4H), 5.35 - 5.30 (m, 1H), 4.12 - 3.96 (m, 2H), 3.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.09 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.23 (br. s, 1H), 1.98 (dd, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

实施例 50：（R）-N-（1-（4-（乙基磺酰基）苯基）-2-羟乙基）-3-氟-4-（异丙基（（5-（三氟甲基）吡啶-2-基）甲基）氨基）苯甲酰胺





参照上述步骤得到标题化合物 4.3mg (MS(ESI)m/z: 568.1 $[M+H]^+$)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 2H), 7.69 – 7.59 (m, 3H), 7.54 (dt, J = 12.8, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.19 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.17 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.34 - 2.19 (m, 1H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

生物活性试验

荧光素酶检测（Luciferase assay）

本检验方法使用荧光素酶作为报告基因来检测转染了基因重组质粒的细胞在基因转录水平上的表达，该重组质粒由目的基因的启动子和荧光素酶基因构建而成。实验主要是有关重组质粒 hRORγt (“RORgt”) 的转染。转染需要 27.75 微克的 DNA，18 毫升体积的细胞和培养液以及 125 毫升的摇瓶。

一. 试剂及材料：

1. 细胞: 中国仓鼠卵巢细胞(CHO-S ,Invitrogen, Cat# R80007), 悬浮培养在 CD-CHO 培养液中，包含 8mM L-glutamine（L-谷氨酰胺） 和 1×HT。
2. 培养液：

   a) CD-CHO (Invitrogen, Cat# 10743029)培养液[添加 1×的 HT (Invitrogen, Cat# 11067030) , L-谷氨酰胺(Invitrogen, Cat# 25030149)];

   青霉素-链霉素 100X (Invitrogen, Cat # 10378016) 仅在传代中使用，转染时不使用。

   b) Opti-MEM（Invitrogen，Cat# 51985034）是一种降低血清培养液即转染复合物的形成过程中使用。
3. DNA：

   a) 荧光素酶报告基因质粒 pG5-luc: reporter plasmid (Promega)。

   b) 目的基因质粒 pM-hRORγt: human RORgamma。
4. 转染试剂：TransIT-CHO 转染试剂盒（Mirus Bio 公司），含有 Trans-It 试剂以及 Mojo 试剂(Mirus, MIR2170)。
5. 培养板: 白色细胞培养平板(VWR，Catalog# 29444-041)。
6. 化合物板：聚丙烯 96 孔圆底板(VWR，Catalog# 29444-104)。

7. 荧光素酶试剂盒：(Promega 1Glo， 100 毫升, Catalog# E6120): 含有荧光素酶底物(辅酶 A、ATP 和荧光素) 和反应缓冲液。
8. 摇瓶。

二． 实验具体步骤：

A 细胞培养

1. 细胞铺板：转染之前 18-24 小时，向 125 毫升摇瓶中加入浓度为 0.5-0.6 × 10^6 个细胞/毫升 CHO-S 细胞，加入 CD-CHO 培养液（培养液只含有 L-谷氨酰胺和 HT 添加物）至最终体积为 18 毫升。摇瓶置于摇床上，在 120 转/分、37℃和 8% 二氧化碳条件下过夜传代。
2. 细胞转染：此时上述溶液的细胞浓度应在 1.2-1.5 ×10^6 细胞 / 毫升。使用 CD-CHO 培养液（含有 L-谷氨酰胺和 HT 添加物）将细胞浓度稀释到 1×10^6 细胞/毫升。

B 转染试剂准备（TransIT-CHO:Mojo:DNA 复合物），转染之前现配。

1. 预热 trans-IT 试剂到室温，使用前震荡混匀。
2. 准备 DNA 转染：在 1.5 毫升无菌离心管里，混合以下试剂：
   27 微克荧光素酶报告基因质粒 pG5-luc：27 微升、 1 毫克 / 毫升溶液，
   0.75 微克目的基因表达质粒（pM-hRORγt，7.5 微升、 0.1 毫克 / 毫升溶液）。
3. 将以下试剂加入 15 毫升无菌离心管:
   2.8 毫升 Opti-MEM
   83 微升 Tansit-CHO 试剂
   步骤 2 准备好的 DNA 复合物
4. 混合均匀，室温放置 5 分钟.
5. 加入 13.9 微升 Mojo 试剂到一个无菌离心管，微微混匀，室温放置 20 分钟形成转染复合物。

C 转染细胞：

1. 缓慢摇动 125 毫升摇瓶的同时逐滴加入步骤 B 准备的转染复合物。
2. 37℃摇床、8%二氧化碳下，培养 4 小时。
3. 四小时后转移细胞到 50 毫升无菌离心管，以 1200rpm 离心四分钟，吸走上清液体。
4. 重新悬浮细胞至 6 毫升冷冻培养液（CD-CHO、L-谷氨酰胺、HT 添加物和 10% DMSO）中， 此时细胞密度应在 3x10^6 细胞/毫升。
5. 分装于 12 管，每管 0.5 毫升，置于零下 80 度冰箱缓慢冷冻过夜，然后转移到液氮长期储存。

D 荧光素酶活性检测 (96 孔平板）

1. 37℃解冻细胞。
2. 2 毫升现配培养液（CD-CHO、L-谷氨酰胺和 HT 添加物 ）稀释细胞（1.5×10^6 细胞 / 0.5 毫升）到 2.5 毫升体积。转移到 15 毫升无菌离心管。
3. 细胞计数，如果细胞完全存活，应该得到 6×10^5 个细胞 / 毫升，一般情况下应该得到 65%～70%存活率，细胞密度应为 4×10^5 个细胞 / 毫升，如有必要，使用培养液进行稀释。
4. 细胞铺板， 每孔加入 100 微升细胞（4×10^4 个细胞）。
5. 每孔加入 1 微升待测化合物（溶解于 100%DMSO），使用预先准备好的 100 倍浓度待测化合物平板。
6. 37℃， 5%二氧化碳过夜培养。
7. 第二天，培养液稀释现配 1GLO 荧光素酶（4:1），转移 50 微升到细胞平板，排枪混匀。
8. 震荡混匀 5 分种。
9. 荧光测定仪测定荧光素酶活性。

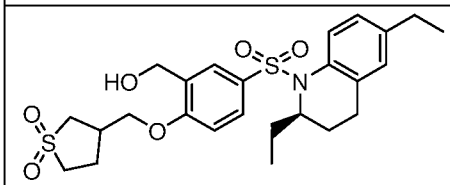
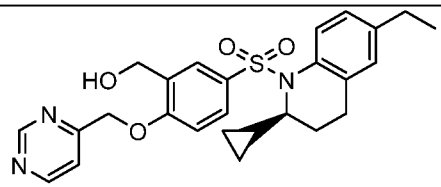
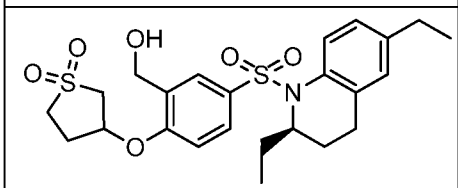
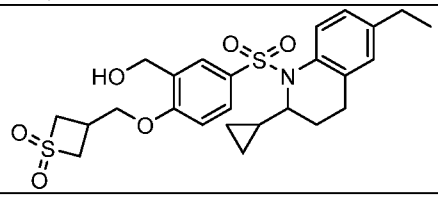
Wallac Trilux luminometer 荧光测定仪设置：

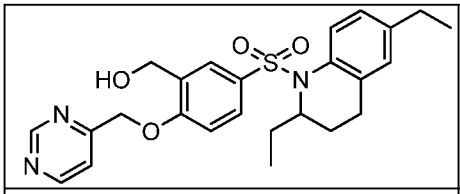
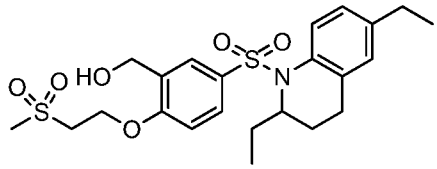
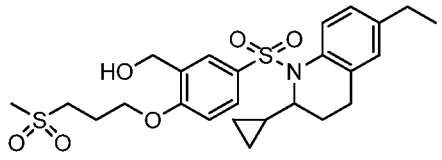
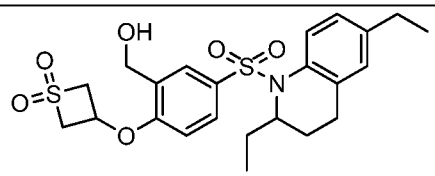
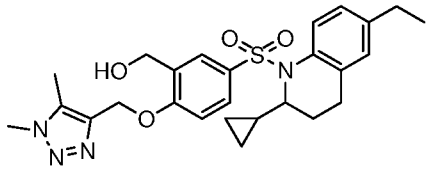
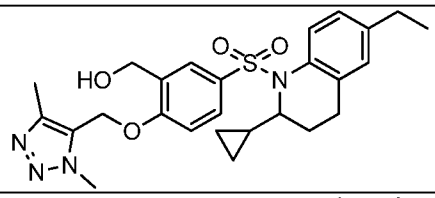
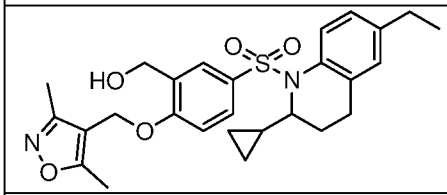
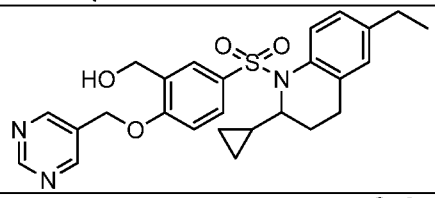
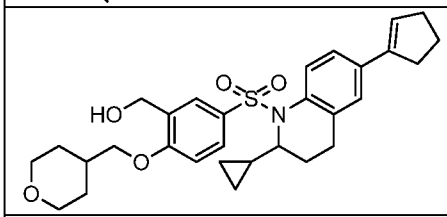
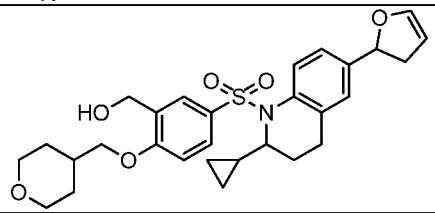
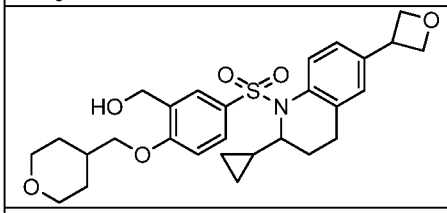
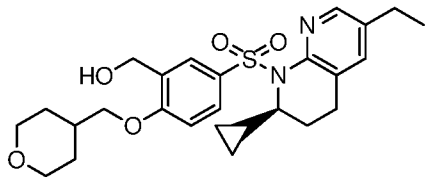
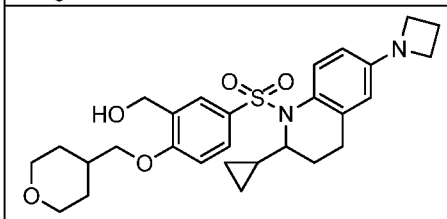
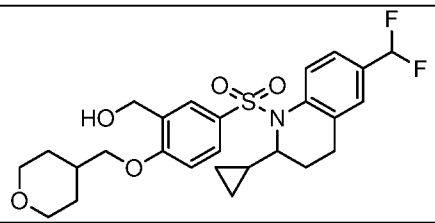
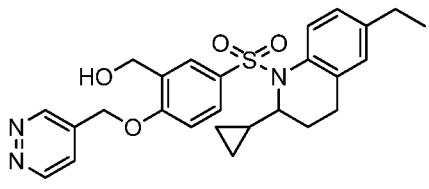
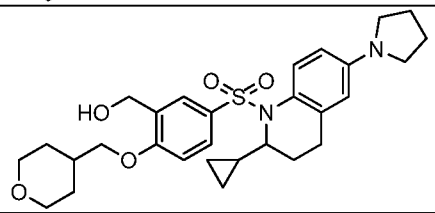
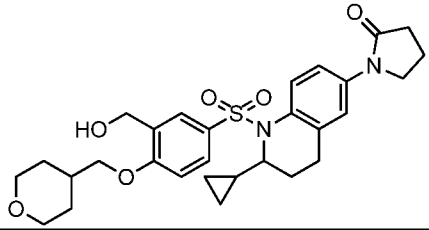
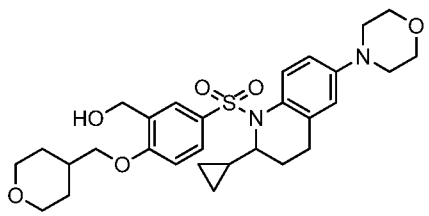
Protocol ： Luciferase luminescence
读取时间： 1 sec/well, 6 wells/read
96 孔平板荧光素酶实验设计安排：
本实验使用白色不透明 96 孔平板，
B1 是指空白对照组：无菌去离子水
S 是指阳性对照组（100%抑制）：2uM 乌索酸的 DMSO 溶液
D 是指 阴性对照组(100% 活性) ：DMSO
C1-C8 是指待测试化合物组：不同稀释浓度的待测试化合物或者重复实验组。

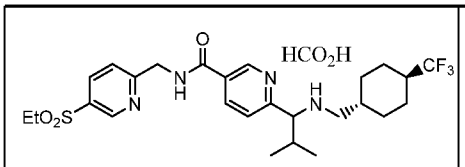
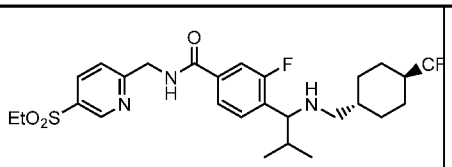
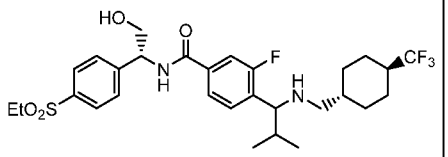
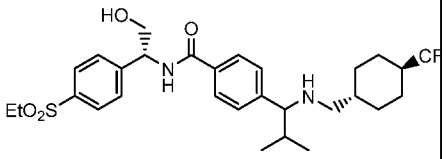
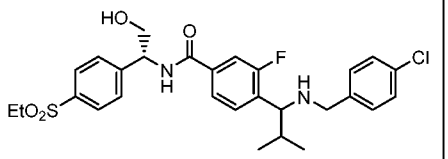
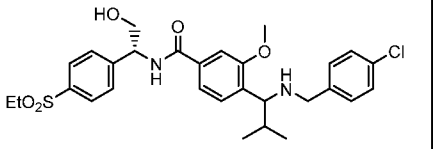
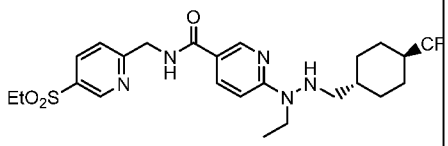
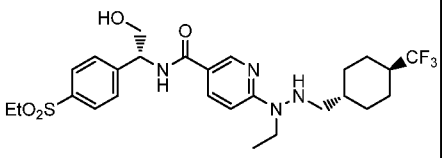
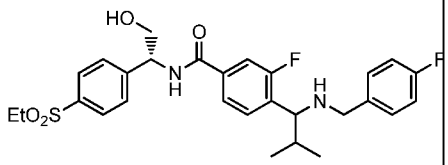
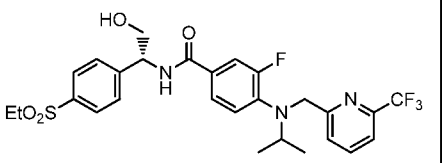
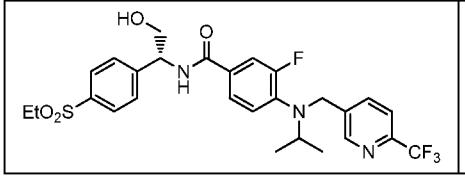
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Bl	Bl	Bl	Bl	Bl	Bl	Bl	Bl	Bl	Bl	Bl	Bl
B	Bl	S	D	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	Bl
C	Bl	S	D	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	Bl
D	Bl	S	D	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	Bl
E	Bl	S	D	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	Bl
F	Bl	S	D	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	Bl
G	Bl	S	D	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	Bl
H	Bl	Bl	Bl	Bl	Bl	Bl	Bl	Bl	Bl	Bl	Bl	Bl

本实验每个孔含有：1 微升待测化合物（溶于 DMSO），100 微升细胞，50 微升荧光素酶试剂。

荧光素酶检测结果如下表所示：

化合物	RORgt EC50 (μM)	化合物	RORgt EC50 (μM)
	0.050		0.017
	0.125		0.274

	0.030		1.433
	0.951		1.867
	2.463		0.087
	0.113		1.241
	0.017		0.015
	0.066		0.018
	0.058		0.017
	0.019		0.014
	0.236		0.125

	3.218		2.137
	0.502		0.832
	0.180		1.733
	2.828		1.087
	0.736		0.075
	0.215		

CytoStim 刺激人 PBMC 细胞的抑制作用

本实验通过检测体外 CytoStim 刺激人 PBMC 后 IL-17 的变化，进而验证化合物的抑制作用。在 100nM 化合物作用 4 小时后，以 10ul/ml CytoStim 作用 48 小时，ELISA 法检测上清中细胞因子 IL-17 的含量。

一、试剂及材料：

1.1 实验试剂

名称	生产厂家/来源
免疫刺激剂 CytoStim huamn	Miltenyi
1640 培养基	Hyclone
人 IL-17 Duoset	R&D System
TMB	Biopanda
1M H_2SO_4	自制
人血清	自制

1.2 实验仪器

名称	生产厂家
细胞培养箱	Thermo
冷冻高速离心机	eppendorf

倒置显微镜	江南
超净台	苏净安泰
移液器	Raining
移液器	Thermo
移液器	Thermo
移液器	Thermo
电动移液器	Thermo
电动移液器	Eppendorf
纳升加样仪	Tecan
多功能酶标仪	TECAN
洗板机	BioTek
微孔板恒温振荡器	杭州米欧仪器有限公司

二、实验方法

2.1 PBMC培养、分组及上清收取

取冻存的 PBMC（赛笠）共 2 支（$5*10^7$cells/支）复苏，混合后，加入适量 1640（5%人血清）培养液，水平转子 1500rpm 离心 5min，取细胞沉淀，再加入 10 ml 培养基稀释，得到细胞悬液。调整细胞密度约为 $1.12*10^7$ 个/ml，96 孔培养板中每孔加入 90μl 细胞悬液（$1*10^6$ cells/well），培养过夜。

设置对照组(不加化合物和 CytoStim)，CytoStim 刺激组，实施例化合物（100nM）。纳升加样仪加样后培养 4h，每孔再加入稀释后的 10μl CytoStim 刺激 48h。每孔总液量为 100μl，在 48h 取细胞上清液，2000g 离心 5min，收集上清。

2.2 ELISA法定量检测细胞上清中IL-17含量

使用 Human IL-17 Capture Antibody 4μg/mL 蛋白作为包被抗体，每孔 100μl，2~8℃包被过夜。弃去板中液体，PBST 洗 3 次，每孔加入 200μl 含 1%BSA 的 PBST，25±2℃封闭 1h。PBST 洗板 3 次。加入 50μl 标准曲线等样品，25±2℃振荡孵育 2h，用 Human IL-17 Detection Antibody 60 倍稀释作为检测二抗，每孔 100μl，25±2℃孵育 1h。Streptavidin-HRP 40 倍稀释作为检测三抗，每孔 100μl，25±2℃孵育 30min；加入 TMB 显色，1M H2SO4 终止反应。读板仪上在 450/630nm 波长处读吸光度值，曲线拟合采用 4 parameter logistic fit，最终 OD 值为 OD450nm-OD630nm。

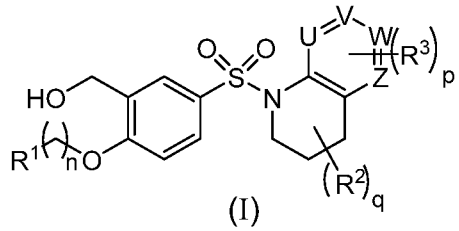
三、实验结果

PBMC 细胞 IL-17 分泌的抑制作用如下表：

化合物	剂量（nM）	抑制率（%）
实施例 5	100	50-90
实施例 19	100	50-90
实施例 37	100	50-90

。

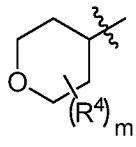
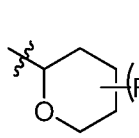
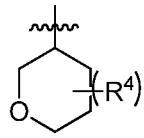
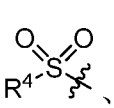
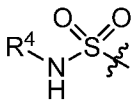
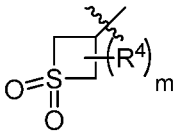
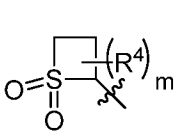
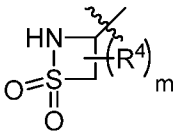
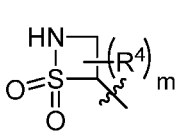
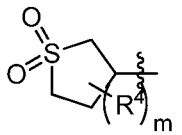
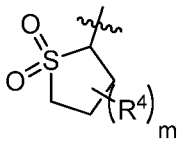
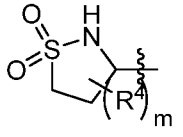
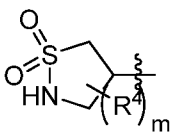
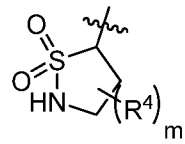
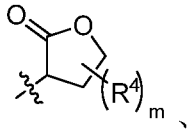
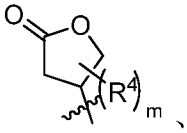
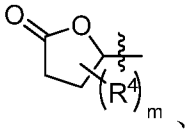
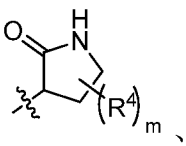
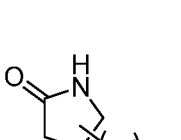
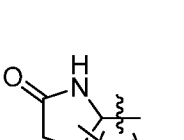
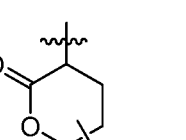
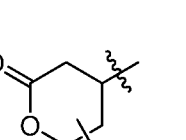
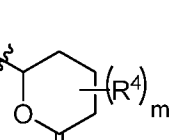
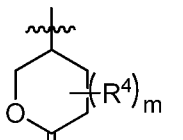
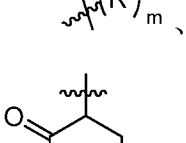
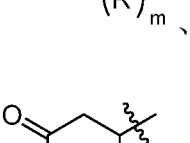
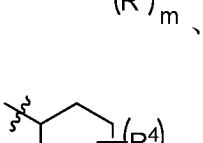
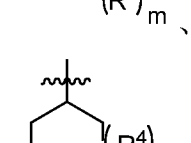
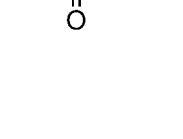
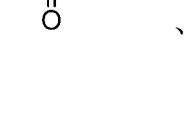
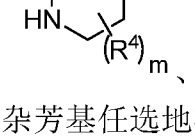
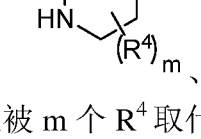
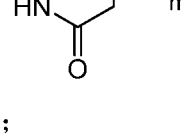
1. 式（I）化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



(I)

其中，

U、V、W、Z 各自独立地选自 CH 或 N；

R^1 选自 、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、或 5-6 元杂芳基，其中所述 5-6 元杂芳基任选地被 m 个 R^4 取代；

R^2 独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基或 3-6 元环烷基，其中所述 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基或 3-6 元环烷基任选地被一个或两个或三个选自卤素、羟基、氨基、氰基的取代基取代；

R^3 独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、C_1-C_6 烷基、3-6 元环烷基、3-6 元杂环烷基、3-6 元环烯基、3-6 元杂环烯基或 5-6 元杂芳基，其中所述 C_1-C_6 烷基、3-6 元环烷基、3-6 元杂环烷基、3-6 元环烯基、3-6 元杂环烯基或 5-6 元杂芳基任选地被一个或两个或三个选自卤素、羟基、氨基、氰基、、卤代 C_1-C_3 烷基的取代基取代；

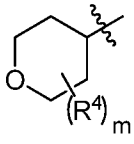
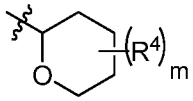
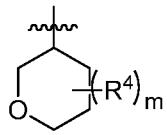
R^4 独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、硝基或 C_1-C_6 烷基，其中所述 C_1-C_6 烷基任选地被一个或两个或三个选自卤素、羟基、氨基、氰基的取代基取代；

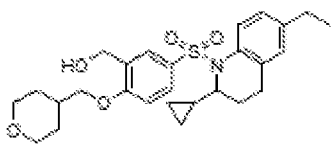
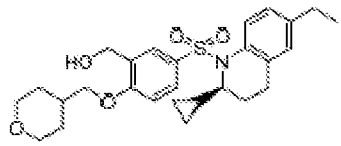
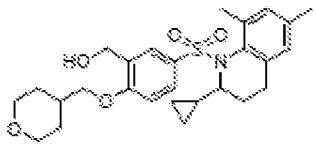
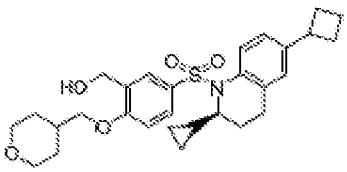
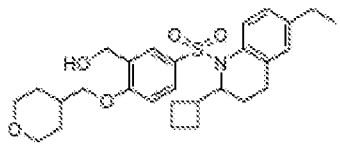
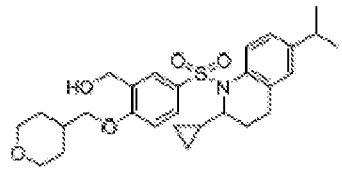
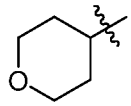
p 选自 1、2 或 3；

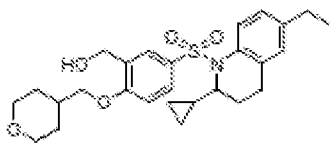
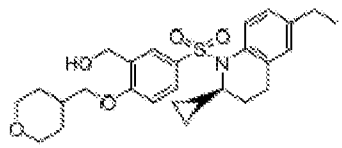
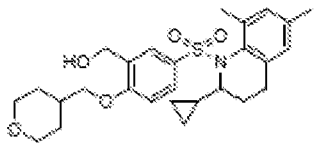
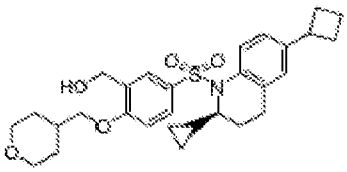
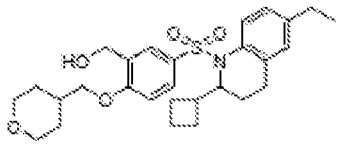
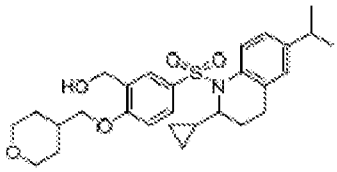
q 选自 1、2 或 3；

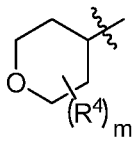
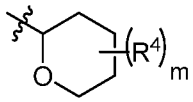
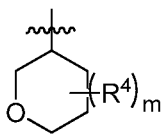
n 选自 0、1、2、3、4 或 5；

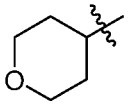
m 选自 0、1、2、3、4、5 或 6。

2. 权利要求 1 所述的式（I）化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，当 R^1 选自 、、，R^3 选自卤素、氰基、3-6 元环烷基、C_1-C_6 烷基，其中所述 C_1-C_6 烷基、3-6 元环烷基任选地被一个或两个或三个选自卤素、羟基、氨基、氰基、、卤代 C_1-C_3 烷基的取代基取代时，至少有一个 R^2 选自 3-6 元环烷基；同时不包括以下化合物：

、、、、、；优选的，当 R^1 选自 ，R^3 选自氯、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、环丙基、环丁基、-CF_3、-CH_2CF_3、-CF_2CH_3、-$C(OH)(CH_3)_2$ 时，至少有一个 R^2 选自 3-6 元环烷基；同时不包括以下化合物：

、、、、、。

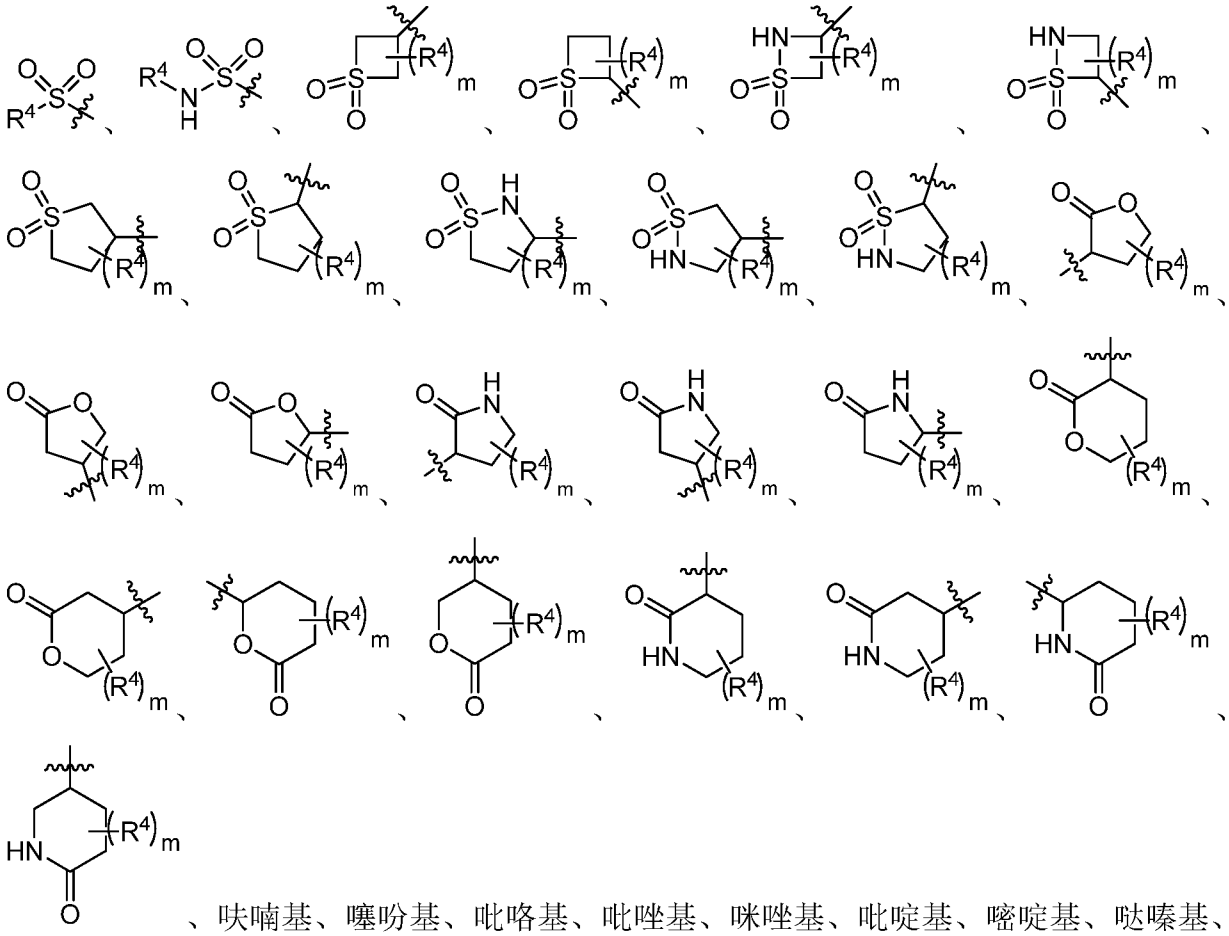
3. 权利要求 1 所述的式（I）化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，R^1 选自 、、，R^3 选自卤素、氰基、3-6 元环烷基、C_1-C_6 烷基，其中所述 C_1-C_6 烷基、3-6 元环烷基任选地被一个或两个或三个选自卤素、羟基、氨基、氰基、、卤代 C_1-C_3 烷基的取代基取代时，至少有一个 R^2 选自 3-6 元环烷基；同时，当 q 为 1 时，R^3 不为甲基、乙基、异丙基和环丁基；

优选的，当 R^1 选自 ，R^3 选自氯、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、环丙基、环丁基、-CF_3、-CH_2CF_3、-CF_2CH_3、-$C(OH)(CH_3)_2$ 时，至少有一个 R^2 选自 3-6

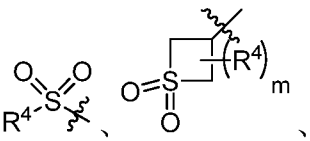
元环烷基；同时，当 q 为 1 时，R^3 不为甲基、乙基、异丙基和环丁基。

4. 权利要求 1-3 任一项所述的式（I）化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，U、V、W、Z 中至少有一个为 CH，或者，U、V、W、Z 中至多有一个为 N；优选的，U、V、W、Z 均为 CH，或者，V、W、Z 为 CH，U 为 N，或者 U、V、Z 为 CH，W 为 C(R^3)。

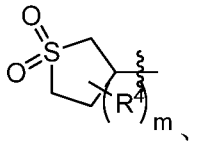
5. 权利要求 1 所述的式（I）化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，R^1 选自



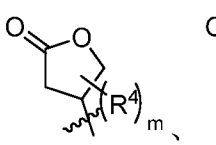
、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、1,2,4-三氮唑基、1,2,3-三氮唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、四唑基或三嗪基，其中呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、1,2,4-三氮唑基、1,2,3-三氮唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、四唑基或三嗪基任选地被 m 个 R^4 取代；优选的，R^1 选自



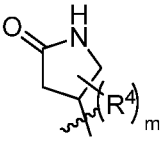
、



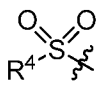
、



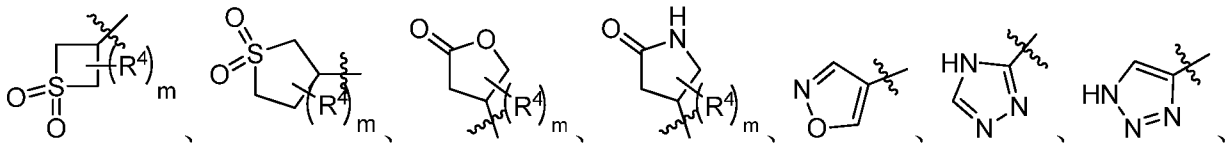
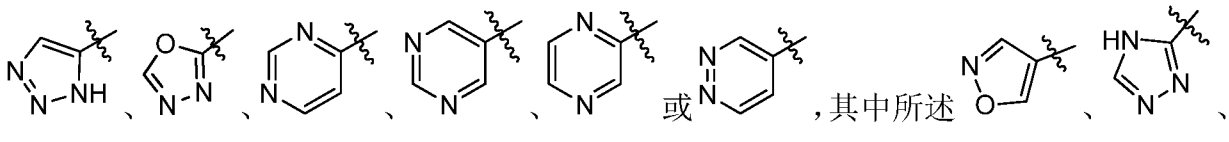
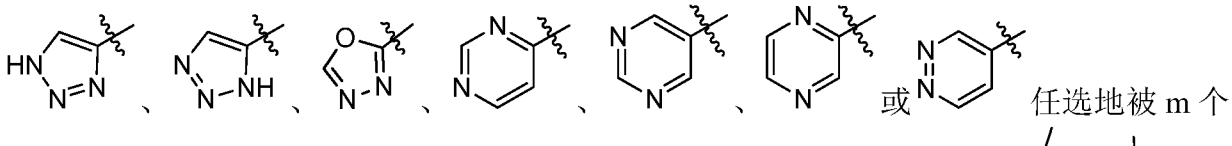
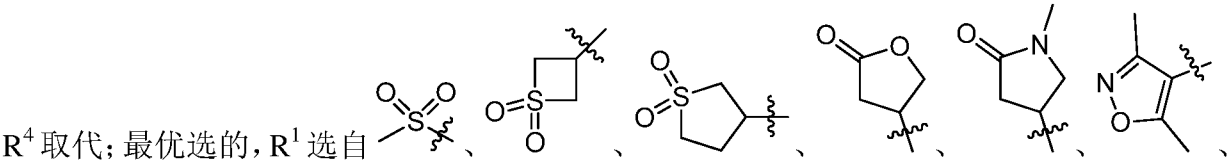
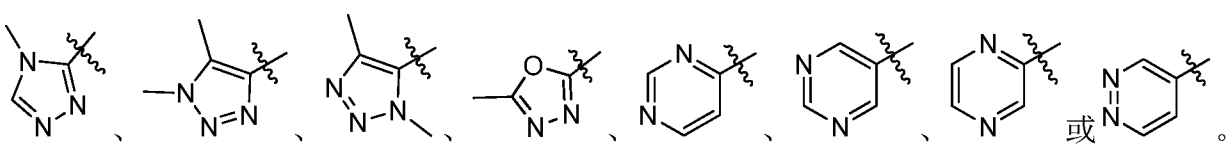
、



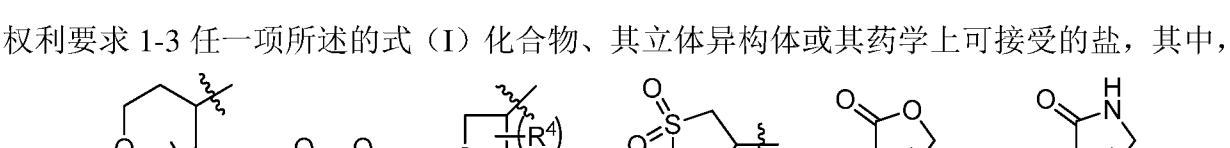
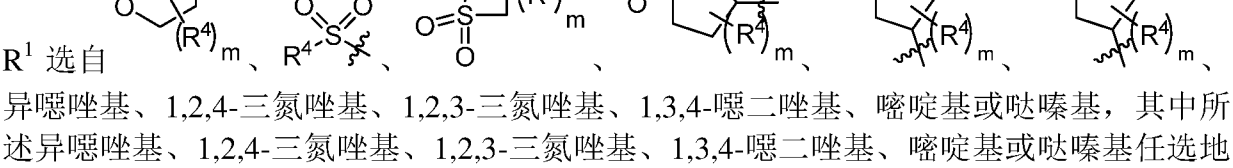
、异噁唑基、1,2,4-三氮唑基、1,2,3-三氮唑基、1,3,4-噁二唑基、嘧啶基或哒嗪基，其中所述异噁唑基、1,2,4-三氮唑基、1,2,3-三氮唑基、1,3,4-噁二唑基、嘧啶基或哒嗪基任选地被 m 个 R^4 取代；更优选的，R^1 选自



、

R^4 取代；最优选的，R^1 选自

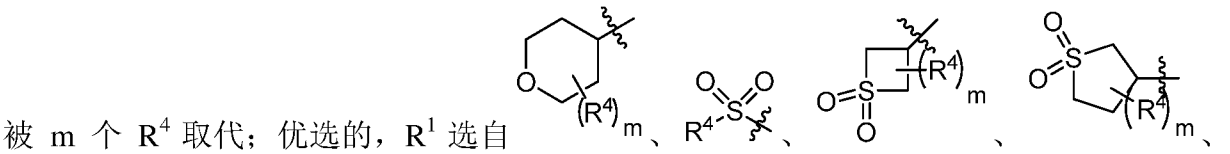
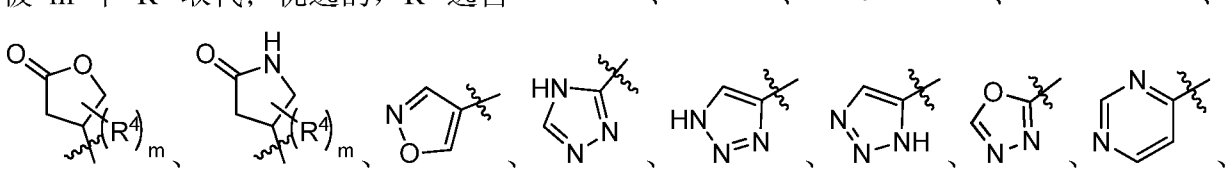
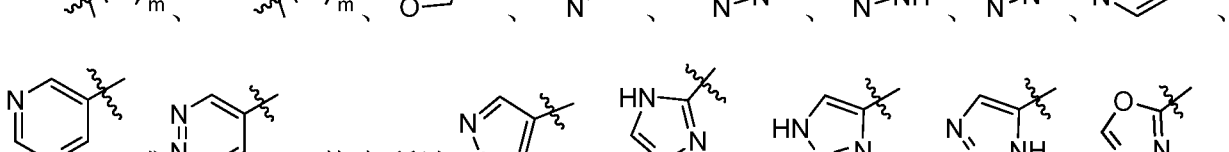
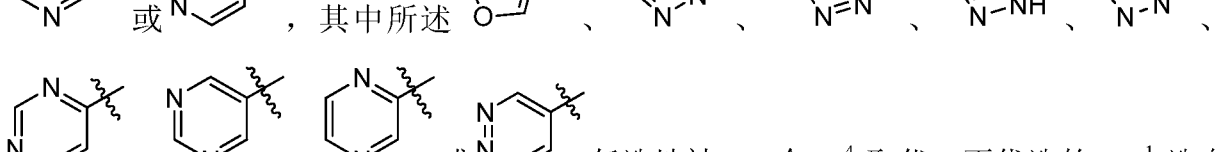
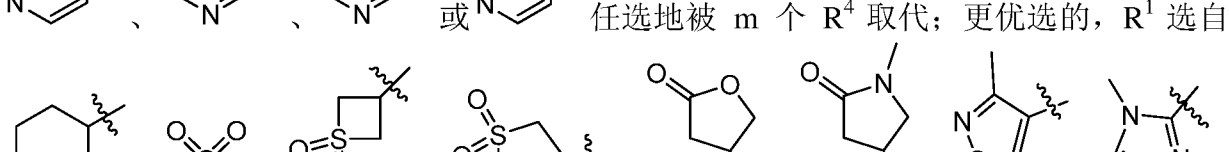



。

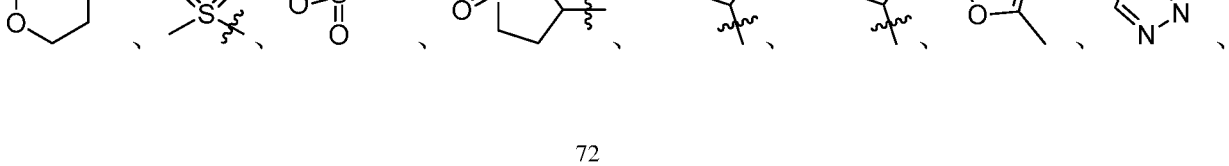
6. 权利要求 1-3 任一项所述的式（I）化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，

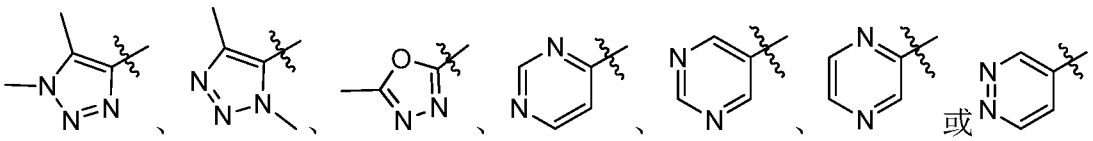
R^1 选自

异噁唑基、1,2,4-三氮唑基、1,2,3-三氮唑基、1,3,4-噁二唑基、嘧啶基或哒嗪基，其中所述异噁唑基、1,2,4-三氮唑基、1,2,3-三氮唑基、1,3,4-噁二唑基、嘧啶基或哒嗪基任选地被 m 个 R^4 取代；优选的，R^1 选自

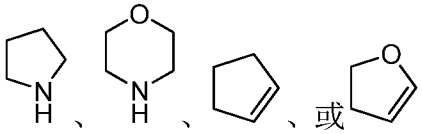
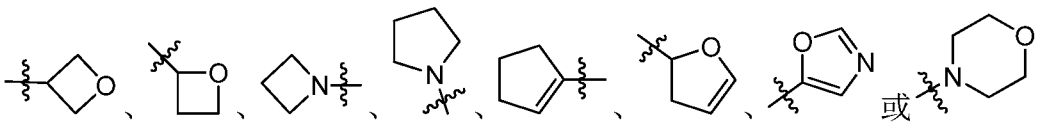
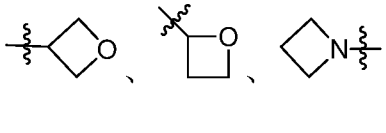
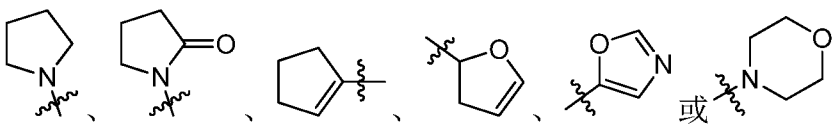






任选地被 m 个 R^4 取代；更优选的，R^1 选自

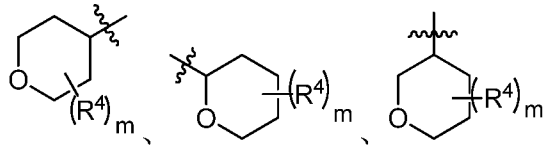


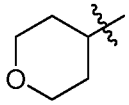
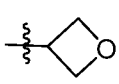
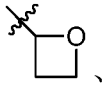
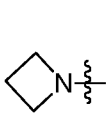
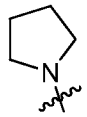
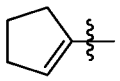
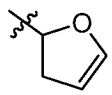
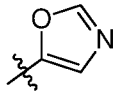
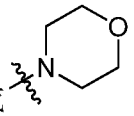


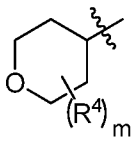
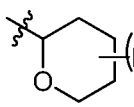
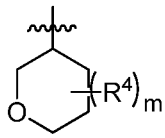
7. 权利要求 1-3 任一项所述的式（I）化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，R^2 独立地选自、C_1-C_4 烷基、或 3-6 元环烷基，其中所述 C_1-C_4 烷基或 3-6 元环烷基任选地被一个或两个或三个选自卤素、羟基、氨基、氰基的取代基取代；优选的，R^2 独立地选自、C_1-C_4 烷基、或 3-6 元环烷基；更优选的，R^2 独立地选自乙基、或环丙基；最优选的，R^2 独立地选自乙基或环丙基。

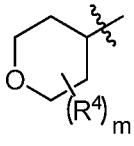
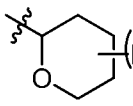
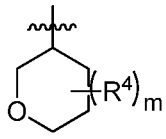
8. 权利要求 1-3 任一项所述的式（I）化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，R^3 独立地选自 C_1-C_4 烷基、3-6 元杂环烷基、3-6 元环烯基、3-6 元杂环烯基或 5-6 元杂芳基，其中所述 C_1-C_4 烷基、3-6 元杂环烷基、3-6 元环烯基、3-6 元杂环烯基或 5-6 元杂芳基任选地被一个或两个或三个选自卤素、羟基、氨基、氰基、、卤代 C_1-C_3 烷基的取代基取代；优选的，R^3 独立地选自甲基、乙基、任意位置失去一个氢原子的、、所形成的基团、或噁唑基，其中所述 R^3 任选地被一个或两个或三个选自卤素、羟基、氨基、氰基、的取代基取代；更优选的，R^3 独立地选自甲基、乙基、，其中 R^3 任选地被一个或两个或三个选自卤素、羟基、氨基、氰基、的取代基取代；最优选的，R^3 独立地选自-CHF_2、-CF_3、乙基、-C(O)CH_3、、。

9. 权利要求 1-8 任一项所述的式（I）化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，R^4 独立地选自 C_1-C_4 烷基；优选的，R^4 独立地选自甲基、乙基、异丙基或叔丁基；更优选的，R^4 独立地选自甲基。

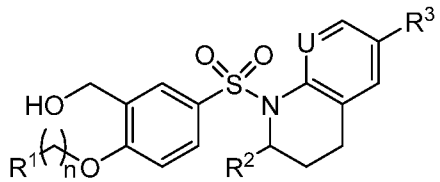
10. 权利要求 1-3 任一项所述的式（I）化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，当 R^1 选自时，R^3 独立地选自 3-6 元杂环烷基、3-6 元环烯基、3-6 元杂环烯基或 5-6 元杂芳基，其中所述 3-6 元杂环烷基、3-6 元环烯基、3-6

元杂环烯基或 5-6 元杂芳基任选地被一个或两个或三个选自卤素、羟基、氨基、氰基、、卤代 C_1-C_3 烷基的取代基取代；优选的，R^1 选自，R^3 独立地选自、、、、、、或，其中 R^3 任选地被一个或两个或三个选自卤素、羟基、氨基、氰基、的取代基取代。

11. 权利要求 1-3 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，当 R^1 选自、、时，R^3 选自被一个或两个或三个选自卤素、羟基、氨基、氰基、的取代基取代 C_1-C_4 烷基。

12. 权利要求 1-3 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，R^1 选自、、，V、W、Z 均为 C，U 为 N，R^3 选自未取代 C_1-C_4 烷基。

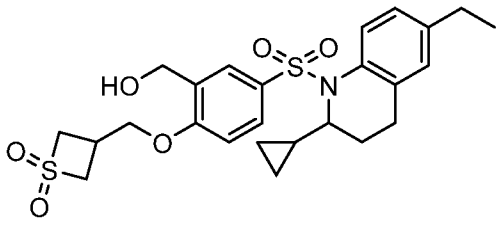
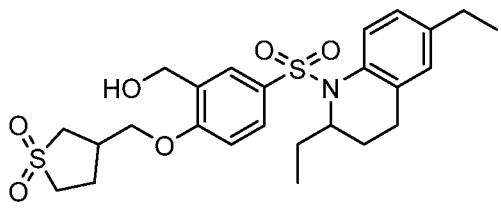
13. 权利要求 1-3 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，式（I）化合物具有式（IV）所示的结构，

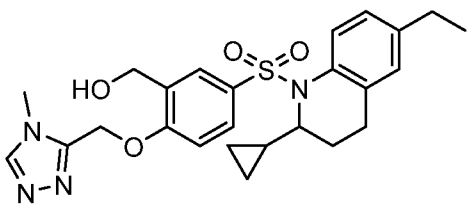
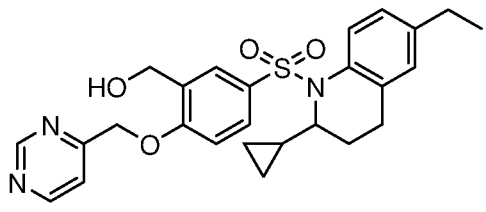


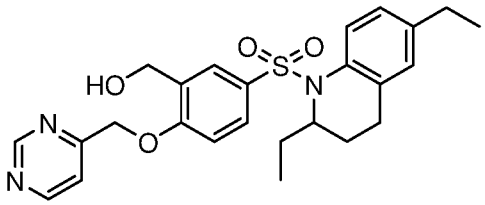
(Ⅳ)

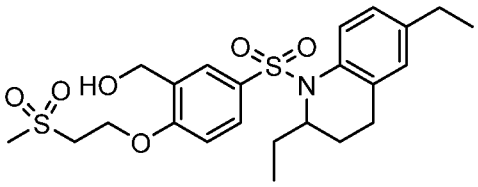
其中，U、R^1、R^2、R^3、n 如权利要求 1 中所定义。

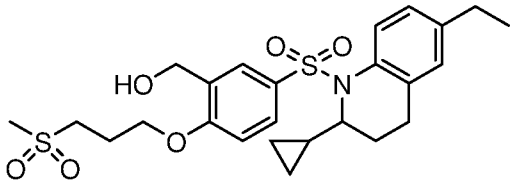
14. 以下化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：

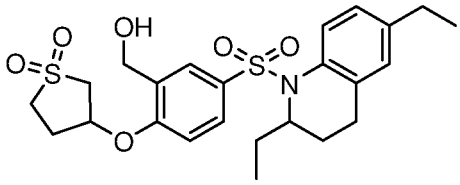
、

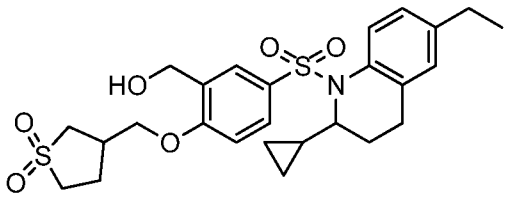
、

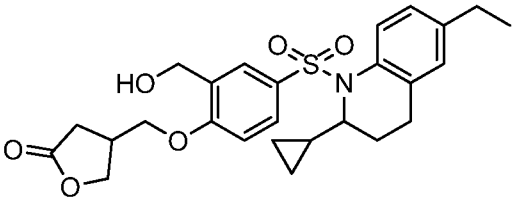


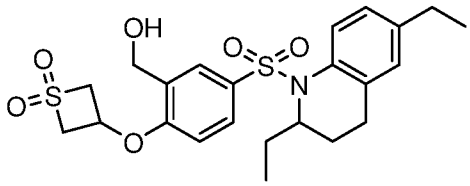


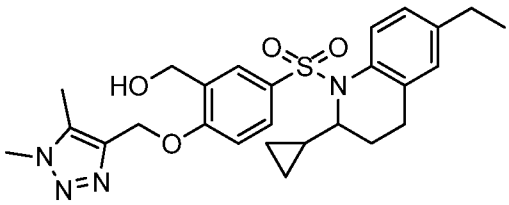


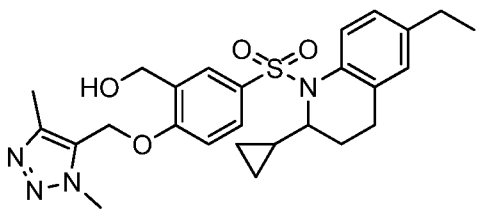


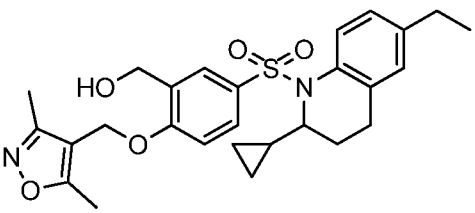


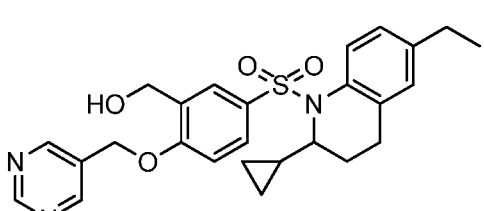


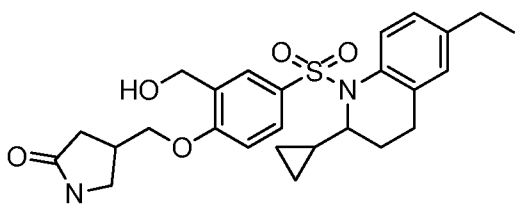


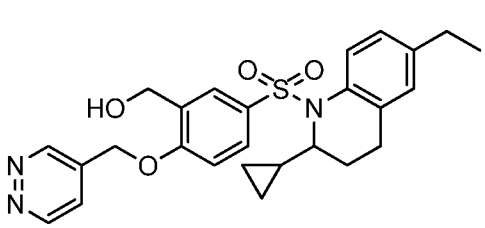


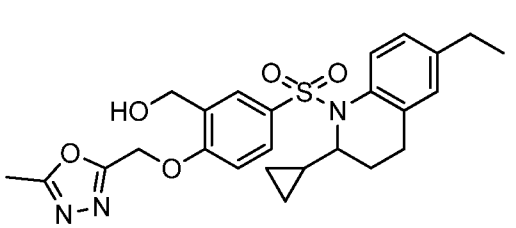


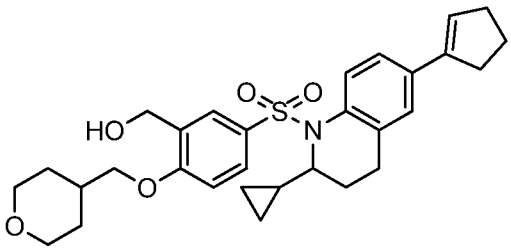
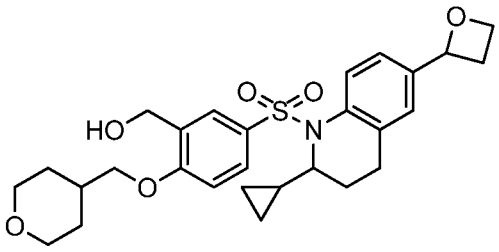
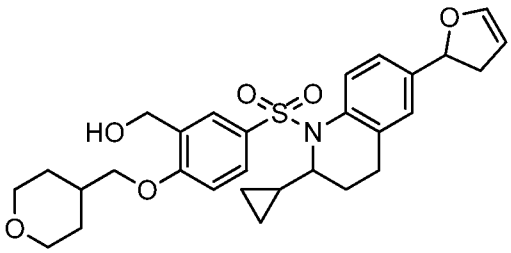
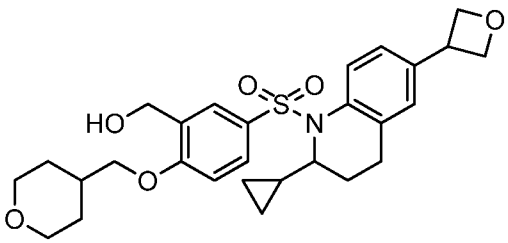
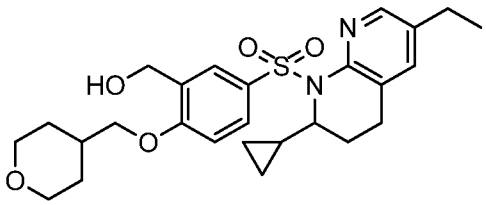
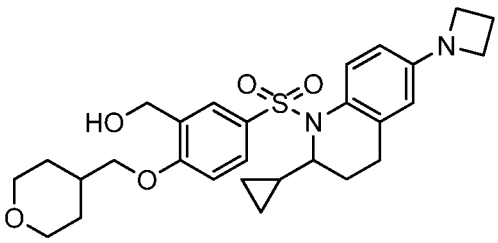
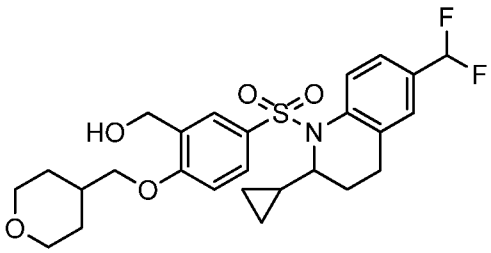
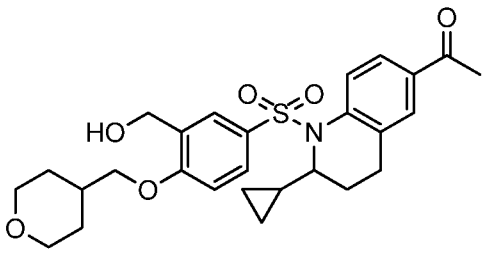
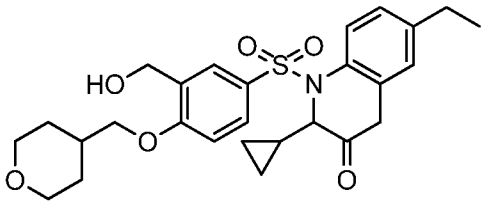
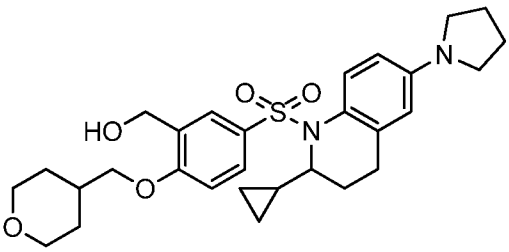
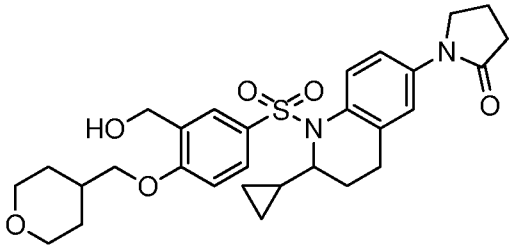
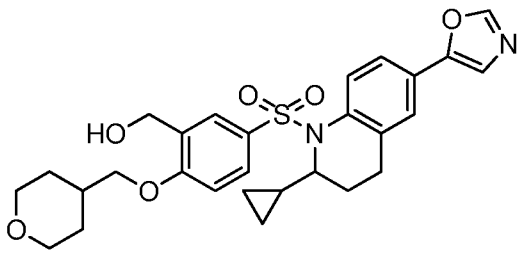


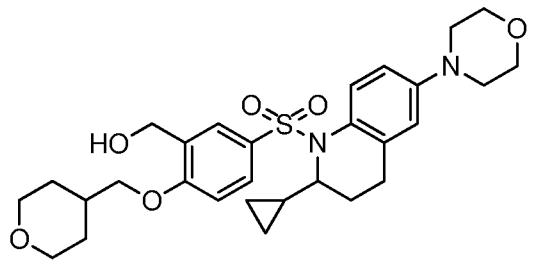
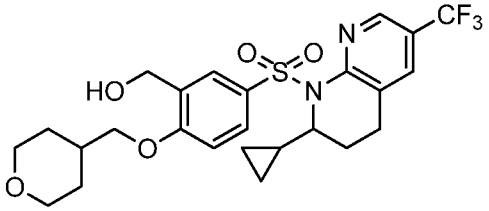
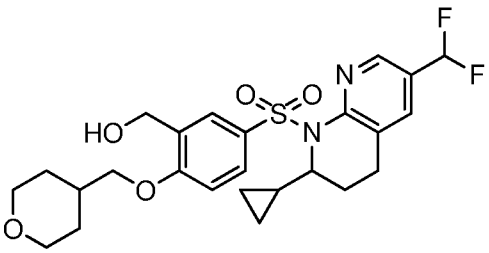
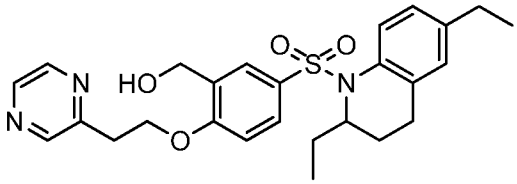




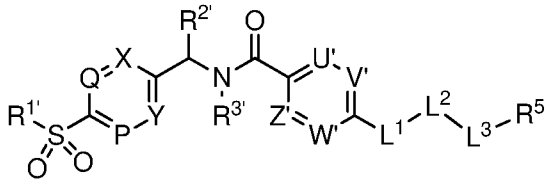





、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、



、

、

、

。

15. 式（V）化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



(V)

其中，

X、Y、Q、P各自独立地选自CH或N，其中所述X、Y、Q、P可任选地被R^6取代；

U′、V′、W′、Z′ 各自独立地选自CH或N，其中所述U′、V′、W′、Z′ 可任选地被R^7取代；

L^1、L^2、L^3各自独立地选自单键、CH_2、NH、C(O)或$S(O)_2$，其中所述L^1、L^2、L^3可任选地被一个或两个选自$R^{4'}$ 的基团取代，且L^1、L^2、L^3各不相同；

$R^{1'}$ 选自任选地被一个或两个或三个选自卤素、羟基或C_3-C_6环烷基的取代基取代的C_1-C_6烷基；

$R^{2'}$ 选自H、卤素、羟基、C_1-C_6烷基、卤代C_1-C_6烷基或羟基C_1-C_6烷基；

$R^{3'}$ 选自H、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷基C(O)-；

$R^{4'}$ 独立地选自卤素、羟基、氨基或C_1-C_6烷基，其中所述C_1-C_6烷基可任选地被一个或两个或三个选自卤素、羟基、氰基或氨基的取代基取代；

R^5选自3-6元环烷基、3-6元杂环烷基、苯基或5-6元杂芳基，其中所述3-6元环烷基、3-6元杂环烷基、苯基或5-6元杂芳基可任选地被一个或两个或三个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C_1-C_3烷基或卤代C_1-C_3烷基的取代基取代；

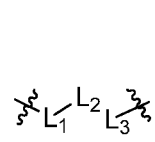
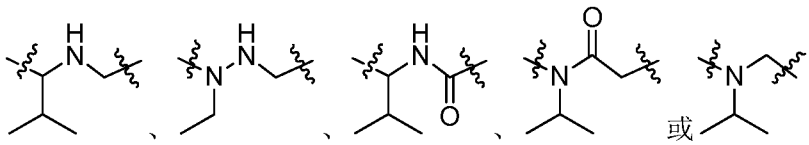
R^6选自卤素、羟基、氨基、硝基或C_1-C_6烷基，其中所述C_1-C_6烷基可任选地被一个或两个或三个选自卤素、羟基、氰基或氨基的取代基取代；

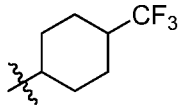
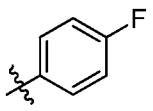
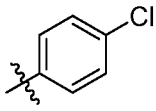
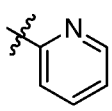
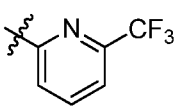
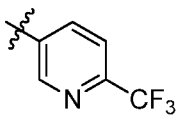
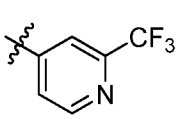
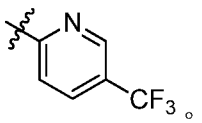
R^7选自卤素、羟基、氨基、硝基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基，其中所述C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基可任选地被一个或两个或三个选自卤素、羟基、氰基或氨基的取代基取代。

16. 权利要求15所述的式（V）化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，X、Y、Q、P中至少有一个为CH，其中所述X、Y、Q、P可任选地被R^6取代，或者，X、Y、Q、P中至多有一个为N，其中所述X、Y、Q、P可任选地被R^6取代；优选的，X、Q、P选自CH，Y选自CH或N，其中所述X、Y、Q、P可任选地被R^6取代。

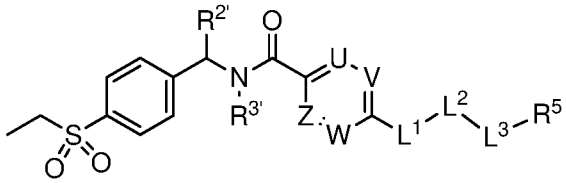
17. 权利要求15所述的式（V）化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，U′、V′、W′、Z′ 中至少有一个为CH，其中所述U′、V′、W′、Z′ 可任选地被R^7取代，或者，U′、

V′、W′、Z′ 中至多有一个为N，其中所述U′、V′、W′、Z′ 可任选地被R^7取代；优选的，U′、V′、W′、Z′ 中至多有一个为N，其中所述U′、V′、W′、Z′ 可任选地被R^7取代；更优选的，U′、V′、W′、Z′ 均为CH，其中所述U′、V′、W′、Z′ 可任选地被R^7取代，或者，U′、W′、Z′ 为CH，V′ 为N，其中所述U′、W′、Z′ 可任选地被R^7取代，或者U′、V′、Z′ 为CH，W′ 为N，其中所述U′、V′、Z′ 可任选地被R^7取代；最优选的，U′、V′、W′、Z′ 均为CH，其中U′、V′、W′、Z′ 未被R^7取代，或者，U′、W′、Z′ 选自CH，V选自C(F)或C(OCH_3)，其中U′、W′、Z′ 未被R^7取代，或者，U′、W′、Z′ 选自CH，V′ 选自N，其中U′、W′、Z′ 未被R^7取代，或者，U′、Z′ 选自CH，W′ 选自N，V′ 选自C(F)，其中U′、Z′ 未被R^7取代。

18. 权利要求15-17任一项所述的式（V）化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，R^7选自-F、-Cl、-Br、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基或叔丁基氧基；优选的，R^7选自-F或甲氧基。
19. 权利要求15所述的式（V）化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，$R^{1'}$ 选自甲基、乙基、异丙基或叔丁基；优选的，$R^{1'}$ 选自乙基。
20. 权利要求15所述的式（V）化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，$R^{2'}$ 选自H、甲基、乙基、异丙基或叔丁基，其中所述甲基、乙基、异丙基或叔丁基可任选地被一个羟基取代；优选的，$R^{2'}$ 选自H或-CH_2OH；更优选的，$R^{2'}$ 选自-CH_2OH，且与$R^{2'}$ 连接的C原子的手性构型为R型。
21. 权利要求15所述的式（V）化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，$R^{3'}$ 选自H、甲基、乙基、异丙基或叔丁基；优选的，$R^{3'}$ 选自H或甲基。
22. 权利要求15所述的式（V）化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，$R^{4'}$ 选自甲基、乙基、异丙基或叔丁基；优选的，$R^{4'}$ 选自乙基或异丙基。
23. 权利要求15所述的式（V）化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，L^1选自CH_2或NH，其中所述L^1可任选地被一个或两个选自$R^{4'}$ 的基团取代；优选的，L^1选自CH_2，其中L^1被异丙基取代；或者优选的，L^1选自NH，其中L^1被异丙基或乙基取代。
24. 权利要求15所述的式（V）化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，L^2选自单键、NH或C(O)，其中所述L^2可任选地被一个或两个选自R^4的基团取代；优选的，L^2选自单键、NH或C(O)。
25. 权利要求15所述的式（V）化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，L^3选自CH_2或C(O)，其中所述L^3可任选地被一个或两个选自R^4的基团取代；优选的，L^3选自CH_2或C(O)。
26. 权利要求15-25任一项所述的式（V）化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，选自或。
27. 权利要求15所述的式（V）化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，R^5选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、1,2,4-三氮唑基、1,2,3-三氮唑基、四唑基或三嗪基，其中所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、1,2,4-三氮唑基、1,2,3-三氮唑基、四唑基或三嗪基可任选地被一个或两个或三个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C_1-C_3烷基或卤代C_1-C_3烷基的取代基取代；优选的，R^5选自环己基、苯基或吡啶基，其中所述环己基、苯基或吡啶基可任选地被一个或两个或三个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C_1-C_3烷基或卤代C_1-C_3烷基的取代基取代；更优选的，R^5选自环己基、苯基或吡啶基，所述环己

基、苯基或吡啶基可任选地被一个或两个或三个选自F、Cl、三氟甲基的取代基取代；最优选的，R^5选自、、、、、、或。

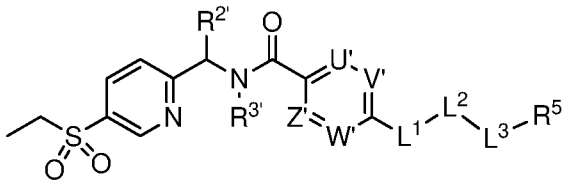
28. 权利要求15所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，式（V）化合物具有式（VII）所示的结构，



(VII)

其中，U′、V′、W′、Z′、L^1、L^2、L^3、$R^{2'}$、$R^{3'}$和R^5如权利要求15中所定义。

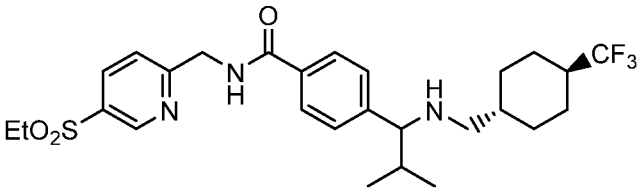
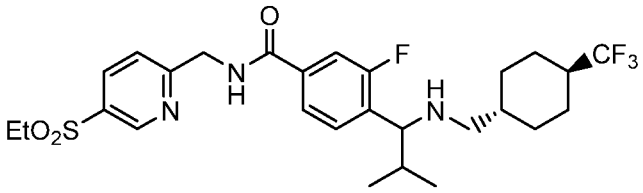
29. 权利要求15所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，式（V）化合物具有式（VIII）所示的结构，

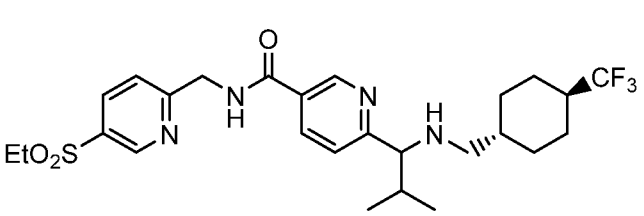
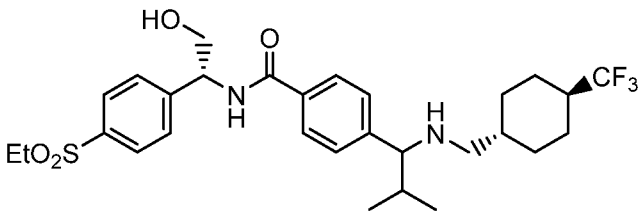


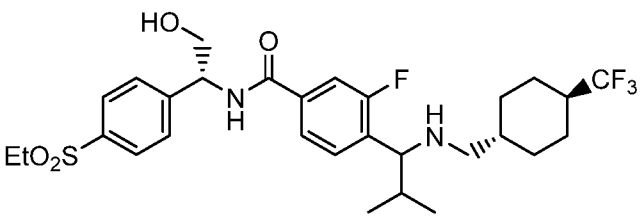
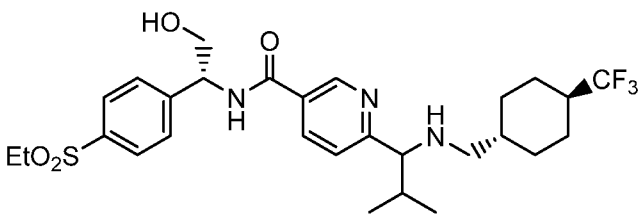
(VIII)

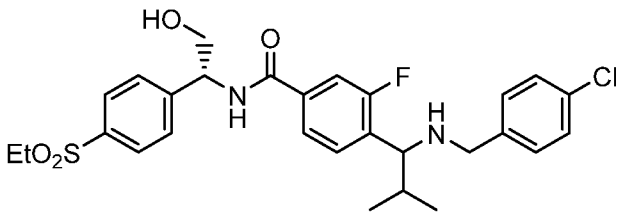
其中，U′、V′、W′、Z′、L^1、L^2、L^3、$R^{2'}$、$R^{3'}$和R^5如权利要求15中所定义。

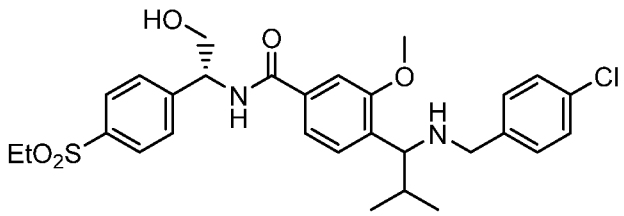
30. 下述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：

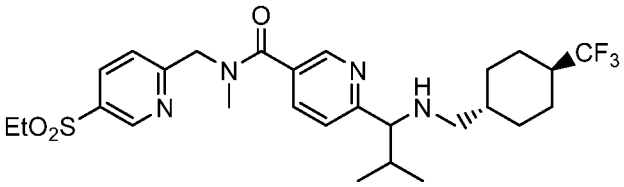
、

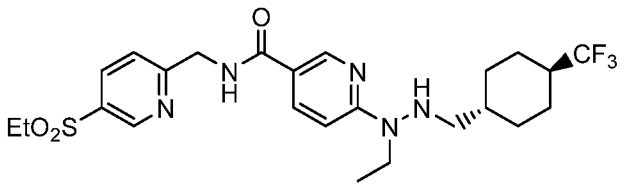
、

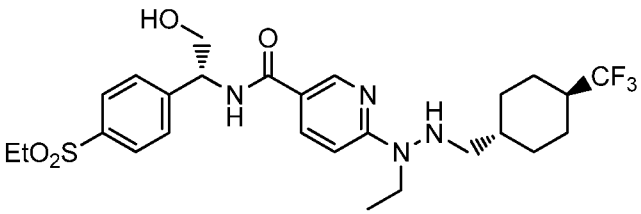
、

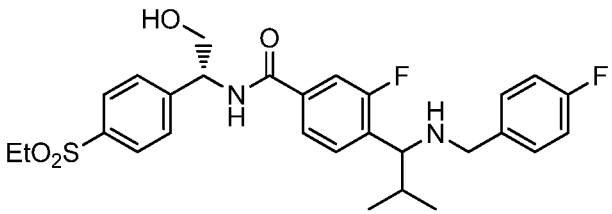


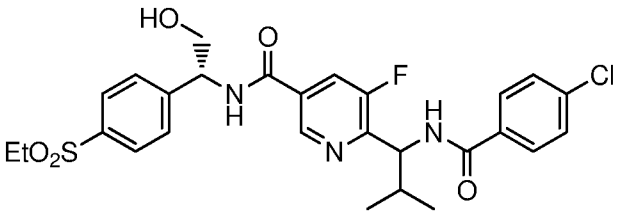


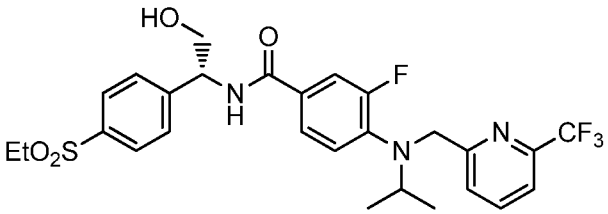


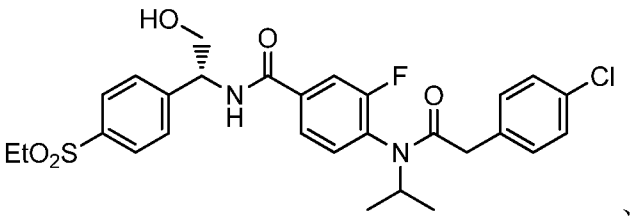


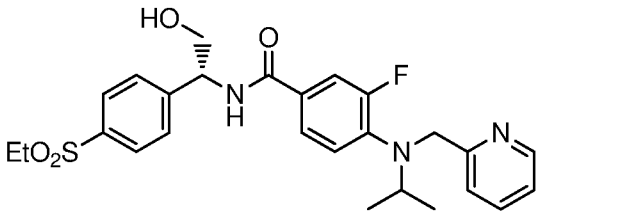


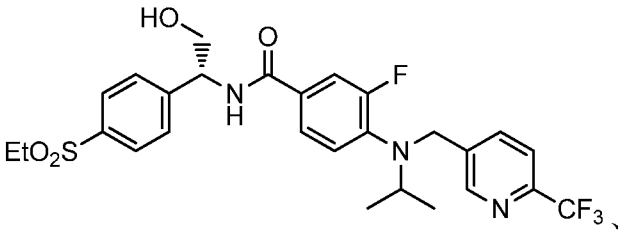


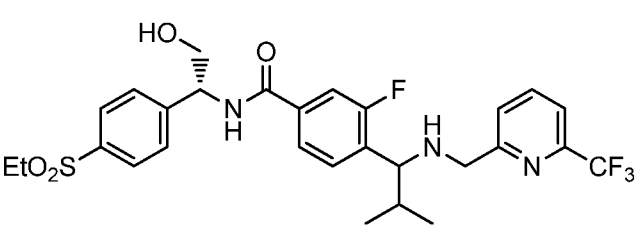


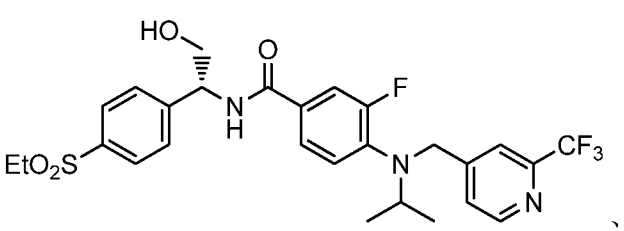


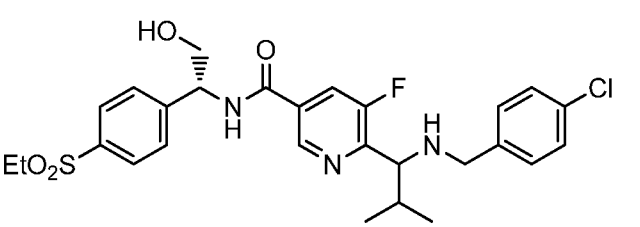


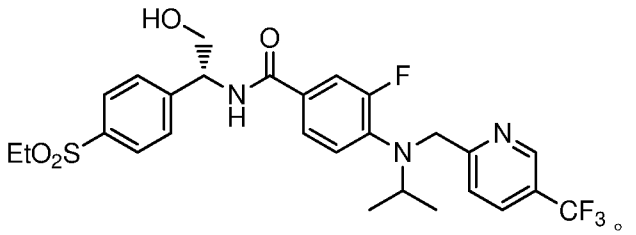












。

31. 一种药物组合物，其包含治疗有效量的权利要求 1-30 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐；优选的，所述药物组合物还包含药学上可接受的辅料。
32. 一种预防或者治疗 ROR γ 受体介导的疾病的权利要求 1-30 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐或权利要求 31 所述的药物组合物，其中，所述 ROR γ 受体为 ROR γ t 受体。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2019/121306

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 215/58(2006.01)i; C07D 405/02(2006.01)i; C07D 331/04(2006.01)i; C07D 333/48(2006.01)i; C07D 307/33(2006.01)i; C07D 275/02(2006.01)i; C07D 261/04(2006.01)i; C07D 211/74(2006.01)i; C07D 213/44(2006.01)i; C07D 213/71(2006.01)i; C07D 213/38(2006.01)i; C07D 213/56(2006.01)i; C07D 213/26(2006.01)i; A61K 31/4353(2006.01)i; A61P 19/02(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D, A61K, A61P

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

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

STN(REGISTRY, CAPLUS, MARPAT), EPODOC, WPI, CNABS, CNKI, 维甲酸相关孤儿核受体, 类视黄醇受体相关孤儿受体, 免疫, 炎症, retinoid receptor related orphan receptor, ROR, immune, inflame, STN中的结构式检索, structural formula search in STN

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	"RN 2217023-87-3" *STN(REGISTRY),* 22 April 2018 (2018-04-22), p. 1	15-17, 19-21, 23, 24, 3227
X	"RN 2214812-65-2" *STN(REGISTRY),* 18 April 2018 (2018-04-18), p. 1	15-17, 19-21, 23, 24, 27
X	"RN 1009425-77-7" *STN(REGISTRY),* 21 March 2008 (2008-03-21), p. 1	15-17, 19-21, 23, 24, 27
X	"RN 1008869-15-5" *STN(REGISTRY),* 19 March 2008 (2008-03-19), p. 1	15-17, 19-21, 23, 24, 27
Y	CN 106458991 A (HOFFMANN-LA ROCHE INC.) 22 February 2017 (2017-02-22) the abstract, claim 2, description, pages 1-3 and 58	1-14, 31, 32

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 January 2020	**14 February 2020**

Name and mailing address of the ISA/CN	Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088** **China**	
Facsimile No. **(86-10)62019451**	Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 104812393 A (MERCK SHARP & DOHME CORP. et al.) 29 July 2015 (2015-07-29) abstract, and claim 1	1-14, 31, 32
X	CN 108430974 A (LEAD PHARMA CEL MODELS IP B V et al.) 21 August 2018 (2018-08-21) the abstract, claims 1, 5, 9, and 10, description, page 12	15-32
PX	WO 2019063015 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. et al.) 04 April 2019 (2019-04-04) description, pages 16-21	1, 4-8, 12, 13
A	WO 2013029338 A1 (GLAXO GROUP LTD. et al.) 07 March 2013 (2013-03-07) entire document	1-32
A	WO 2013169864 A2 (LYCERA CORP.) 14 November 2013 (2013-11-14) entire document	1-32
A	WO 2018116285 A1 (GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A.) 28 June 2018 (2018-06-28) entire document	1-32
A	WO 2012027965 A1 (GLAXO GROUP LTD. et al.) 08 March 2012 (2012-03-08) entire document	1-32
A	CN 104379559 A (GLAXO GROUP LIMITED) 25 February 2015 (2015-02-25) entire document	1-32
A	CN 108463458 A (VITAE PHARMACEUTICALS, INC.) 28 August 2018 (2018-08-28) entire document	1-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2019/121306

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	106458991	A	22 February 2017	KR	20170007816	A	20 January 2017
				CA	2949229	A1	26 November 2015
				WO	2015177325	A1	26 November 2015
				EP	3145912	A1	29 March 2017
				JP	2017521480	A	03 August 2017
CN	104812393	A	29 July 2015	WO	2013169704	A2	14 November 2013
				US	2015111877	A1	23 April 2015
				JP	2015523329	A	13 August 2015
				AU	2013259737	A1	02 October 2014
				EP	2846804	B1	29 November 2017
				US	2017313722	A1	02 November 2017
				RU	2014149136	A	10 July 2016
				KR	20150007300	A	20 January 2015
CN	108430974	A	21 August 2018	KR	20180040559	A	20 April 2018
				AU	2016273353	A1	04 January 2018
				RU	2017145930	A	09 July 2019
				EP	3303293	A1	11 April 2018
				EP	3101009	A1	07 December 2016
				WO	2016193461	A1	08 December 2016
				JP	2018518480	A	12 July 2018
				US	2018162815	A1	14 June 2018
WO	2019063015	A1	04 April 2019		None		
WO	2013029338	A1	07 March 2013		None		
WO	2013169864	A2	14 November 2013	JP	2015516428	A	11 June 2015
				US	2018179224	A1	28 June 2018
				US	2015133437	A1	14 May 2015
				AU	2013259624	A1	20 November 2014
				US	2016318951	A1	03 November 2016
				CA	2872014	A1	14 November 2013
				EP	2847198	A2	18 March 2015
WO	2018116285	A1	28 June 2018		None		
WO	2012027965	A1	08 March 2012		None		
CN	104379559	A	25 February 2015	JP	2015519319	A	09 July 2015
				EP	2841416	A1	04 March 2015
				CA	2871534	A1	31 October 2013
				WO	2013160418	A1	31 October 2013
				US	2016304478	A1	20 October 2016
				US	2015080369	A1	19 March 2015
				KR	20150013463	A	05 February 2015
CN	108463458	A	28 August 2018	AU	2016355710	A1	31 May 2018
				US	2019322687	A1	24 October 2019
				EP	3377482	A1	26 September 2018
				JP	2018534326	A	22 November 2018
				WO	2017087608	A1	26 May 2017
				CA	3005658	A1	26 May 2017
				KR	20180086221	A	30 July 2018

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2019/121306

A. 主题的分类

C07D 215/58(2006.01)i; C07D 405/02(2006.01)i; C07D 331/04(2006.01)i; C07D 333/48(2006.01)i; C07D 307/33(2006.01)i; C07D 275/02(2006.01)i; C07D 261/04(2006.01)i; C07D 211/74(2006.01)i; C07D 213/44(2006.01)i; C07D 213/71(2006.01)i; C07D 213/38(2006.01)i; C07D 213/56(2006.01)i; C07D 213/26(2006.01)i; A61K 31/4353(2006.01)i; A61P 19/02(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D, A61K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

STN（REGISTRY，CAPLUS，MARPAT），EPODOC，WPI，CNABS，CNKI，维甲酸相关孤儿核受体，类视黄醇受体相关孤儿受体，免疫，炎症，retinoid receptor related orphan receptor，ROR，immune，inflame，STN中的结构式检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	″“RN 2217023-87-3”″ 《STN(REGISTRY)》，2018年 4月 22日 (2018-04-22)， 第1页	15-17，19-21，23-24，27
X	″“RN 2214812-65-2”″ 《STN(REGISTRY)》，2018年 4月 18日 (2018-04-18)， 第1页	15-17，19-21，23-24，27
X	″“RN 1009425-77-7”″ 《STN(REGISTRY)》，2008年 3月 21日 (2008-03-21)， 第1页	15-17，19-21，23-24，27
X	″“RN 1008869-15-5”″ 《STN(REGISTRY)》，2008年 3月 19日 (2008-03-19)， 第1页	15-17，19-21，23-24，27
Y	CN 106458991 A (豪夫迈 罗氏有限公司) 2017年 2月 22日 (2017-02-22) 摘要，权利要求2，说明书第1-3，58页	1-14，31-32

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2020年 1月 16日	2020年 2月 14日

ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员
中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	原悦
传真号 (86-10)62019451	电话号码 86-(010)-53962235

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
Y	CN 104812393 A (默沙东公司等) 2015年 7月 29日 (2015-07-29) 摘要，权利要求1	1-14，31-32
X	CN 108430974 A (领先制药控股公司等) 2018年 8月 21日 (2018-08-21) 摘要，权利要求1，5，9-10，说明书第12页	15-32
PX	WO 2019063015 A1 (正大天晴药业集团股份有限公司等) 2019年 4月 4日 (2019-04-04) 说明书第16-21页	1，4-8，12-13
A	WO 2013029338 A1 (GLAXO GROUP LTD.等) 2013年 3月 7日 (2013-03-07) 全文	1-32
A	WO 2013169864 A2 (LYCERA CORP.) 2013年 11月 14日 (2013-11-14) 全文	1-32
A	WO 2018116285 A1 (GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A.) 2018年 6月 28日 (2018-06-28) 全文	1-32
A	WO 2012027965 A1 (GLAXO GROUP LTD.等) 2012年 3月 8日 (2012-03-08) 全文	1-32
A	CN 104379559 A (葛兰素集团有限公司) 2015年 2月 25日 (2015-02-25) 全文	1-32
A	CN 108463458 A (生命医药公司) 2018年 8月 28日 (2018-08-28) 全文	1-32

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2019/121306

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	106458991	A	2017年 2月 22日	KR	20170007816	A	2017年 1月 20日
				CA	2949229	A1	2015年 11月 26日
				WO	2015177325	A1	2015年 11月 26日
				EP	3145912	A1	2017年 3月 29日
				JP	2017521480	A	2017年 8月 3日
CN	104812393	A	2015年 7月 29日	WO	2013169704	A2	2013年 11月 14日
				US	2015111877	A1	2015年 4月 23日
				JP	2015523329	A	2015年 8月 13日
				AU	2013259737	A1	2014年 10月 2日
				EP	2846804	B1	2017年 11月 29日
				US	2017313722	A1	2017年 11月 2日
				RU	2014149136	A	2016年 7月 10日
				KR	20150007300	A	2015年 1月 20日
CN	108430974	A	2018年 8月 21日	KR	20180040559	A	2018年 4月 20日
				AU	2016273353	A1	2018年 1月 4日
				RU	2017145930	A	2019年 7月 9日
				EP	3303293	A1	2018年 4月 11日
				EP	3101009	A1	2016年 12月 7日
				WO	2016193461	A1	2016年 12月 8日
				JP	2018518480	A	2018年 7月 12日
				US	2018162815	A1	2018年 6月 14日
WO	2019063015	A1	2019年 4月 4日		无		
WO	2013029338	A1	2013年 3月 7日		无		
WO	2013169864	A2	2013年 11月 14日	JP	2015516428	A	2015年 6月 11日
				US	2018179224	A1	2018年 6月 28日
				US	2015133437	A1	2015年 5月 14日
				AU	2013259624	A1	2014年 11月 20日
				US	2016318951	A1	2016年 11月 3日
				CA	2872014	A1	2013年 11月 14日
				EP	2847198	A2	2015年 3月 18日
WO	2018116285	A1	2018年 6月 28日		无		
WO	2012027965	A1	2012年 3月 8日		无		
CN	104379559	A	2015年 2月 25日	JP	2015519319	A	2015年 7月 9日
				EP	2841416	A1	2015年 3月 4日
				CA	2871534	A1	2013年 10月 31日
				WO	2013160418	A1	2013年 10月 31日
				US	2016304478	A1	2016年 10月 20日
				US	2015080369	A1	2015年 3月 19日
				KR	20150013463	A	2015年 2月 5日
CN	108463458	A	2018年 8月 28日	AU	2016355710	A1	2018年 5月 31日
				US	2019322687	A1	2019年 10月 24日
				EP	3377482	A1	2018年 9月 26日
				JP	2018534326	A	2018年 11月 22日
				WO	2017087608	A1	2017年 5月 26日
				CA	3005658	A1	2017年 5月 26日
				KR	20180086221	A	2018年 7月 30日