



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102395567 A

(43) 申请公布日 2012. 03. 28

(21) 申请号 201080016325. 9

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

(22) 申请日 2010. 02. 12

11105

代理人 陈桢

(30) 优先权数据

61/152, 163 2009. 02. 12 US

61/284, 139 2009. 12. 11 US

(51) Int. Cl.

C07D 233/64 (2006. 01)

C07D 233/84 (2006. 01)

C07D 233/90 (2006. 01)

C07D 249/12 (2006. 01)

C07D 401/04 (2006. 01)

C07D 401/12 (2006. 01)

C07D 403/06 (2006. 01)

C07D 403/14 (2006. 01)

A61K 31/4178 (2006. 01)

A61K 31/4196 (2006. 01)

A61P 3/04 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 10. 12

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/023981 2010. 02. 12

(87) PCT申请的公布数据

W02010/093845 EN 2010. 08. 19

(71) 申请人 埃克塞利希斯股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 V. 博鲁 B. C. 博伦 J. E. 达尔加德

B. T. 弗拉特 N. 哈克 S. 哈德森

R. 莫汉 M. 莫里西 B. 普拉特

王铁林 R. 马丁 顾晓惠

权利要求书 46 页 说明书 191 页 附图 2 页

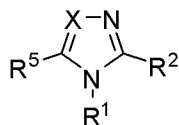
(54) 发明名称

在治疗糖尿病和肥胖症中用作的 TGR5 激动剂的三唑和咪唑衍生物

(57) 摘要

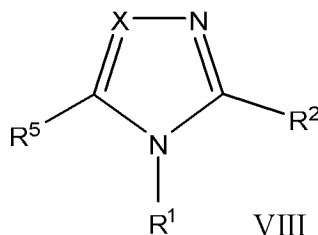
本发明包括结构式 I 的 TGR5 激动剂、它们的 N-氧化物和其可药用盐,其中 X、R¹、R²和 R⁵如本申请所定义。本发明还包括包含所述化合物、其 N-氧化物和/或可药用盐的组合物。本发明也包括所述化合物和组合物用于治疗其中 TGR5 作为介质或与 TGR5 有关的疾病的用途。本发明也包括所述化合物在用于制备药物,特别是用于制备治疗其中 TGR5 作为介质或与 TGR5 有关的疾病的药

物中的用途。



(I)

1. 式 VIII 的化合物或其可药用盐,



其中:

X 为 = N- 或 = C(R⁴)-;

R¹ 为 Rᶜ;

或仅当 R¹ 为任选取代有 1、2 或 3 个 Rᶜ¹⁰ 基团的苯基时, X 可以为 = C(Rᶜ)-;

Rᶜ 选自苯基、-(C₅-C₆)-环烷基、-CH₂-苯基、杂芳基和任选取代有 -ORᶜ¹³、-N(Rᶜ¹³)₂ 或 -S(Rᶜ¹³)的 -(C₁-C₄) 烷基, 其中 Rᶜ 中的环状基团可以任选取代有 1、2、3、4 或 5 个 Rᶜ¹⁰ 基团, 其中所述 1、2、3、4 或 5 个 Rᶜ¹⁰ 基团独立选自 Rᶜ¹⁰ᴬ 和 Rᶜ¹⁰ᴮ, 条件是 Rᶜ 不能被多于 2 个 Rᶜ¹⁰ᴮ 基团所取代, 且条件是 Rᶜ¹⁰ 对 Rᶜ 的取代仅可通过代替共价结合于 Rᶜ 中的碳或氮的氢而发生, 其中

每个 Rᶜ¹⁰ᴬ 独立选自卤素、氰基和任选取代有 1-3 个选自 -OH 和卤素的基团的 -(C₁-C₄) 烷基;

每个 Rᶜ¹⁰ᴮ 独立选自 -C(O)NH₂、(5-6 元)杂环烷基、-O-(C₁-C₄) 烷基 -Rᶜ¹¹、-C(O)ORᶜ¹²、-OC(O)ORᶜ¹² 和任选取代有 -OH 或 -C(O)OH 的 -O-(C₁-C₄) 烷基;

Rᶜ¹¹ 为氰基、硝基、-N(Rᶜ¹²)₂、-ORᶜ¹²、-SRᶜ¹²、-C(O)Rᶜ¹²、-C(O)ORᶜ¹²、-C(O)N(Rᶜ¹²)₂、-S(O)N(Rᶜ¹²)₂、-S(O)₂N(Rᶜ¹²)₂、-S(O)₂Rᶜ¹²、-OC(O)Rᶜ¹²、-OC(O)ORᶜ¹²、-OC(O)N(Rᶜ¹²)₂、-N(Rᶜ¹²)C(O)Rᶜ¹²、-N(Rᶜ¹²)C(O)ORᶜ¹²、-N(Rᶜ¹²)C(O)N(Rᶜ¹²)₂ 或 -N(Rᶜ¹²)C(=NRᶜ¹²)N(Rᶜ¹²)₂;

每个 Rᶜ¹² 独立选自氢、-(C₁-C₄) 烷基和 -(C₁-C₄) 卤代烷基;

每个 Rᶜ¹³ 独立选自氢、-(C₁-C₄) 烷基和 -(C₁-C₄) 卤代烷基;

R² 为 -Lᵀ-Rᵀ¹;

Lᵀ 为 -[C(R)₂]ₚ-Y-[C(R)₂]ₑ-;

p 为 0 或 1;

q 为 0 或 1;

每个 R 独立选自 H、-(C₁-C₃) 烷基、卤素、-OH 和 -CH₂OH;

Y 为键、-S-、-S(O)₂-、-CH(OH)-、-O-、-C(H)=C(H)-、-C(O)-(C₁-C₄) 烷基 -、-(C₁-C₄) 烷基 -S-(C₁-C₄) 烷基 -、-(C₁-C₄) 烷基 -N(Rʸ)-(C₁-C₄) 烷基 -、-C(H)(卤素)-、-(C₁-C₄) 烷基 -S(O)₂-、-S(O)₂-N(Rʸ)-、-(C₁-C₄) 烷基 -O- 或 -C(O)-N(Rʸ)-, 其中 Rʸ 为 H、-(C₁-C₄) 烷基、羟基 (C₁-C₄) 烷基或 -c≡c-(C₁-C₃) 烷基 -;

Rᵀ¹ 选自 -(C₆-C₁₀) 芳基、-N(H)-苯基、环烷基、杂环烷基和杂芳基, 其中 Rᵀ¹ 可以任选取代有 1、2、3、4 或 5 个 Rᵀ¹⁰, 条件是 Rᵀ¹⁰ 对 Rᵀ¹ 的取代仅可通过代替共价结合于 Rᵀ¹ 中的碳或氮的氢而发生, 其中所述 1-5 个 Rᵀ¹⁰ 基团独立选自 A 基团和 B 基团, 条件是 Rᵀ¹ 不能被多于 2 个 B 基团所取代;

每个 A 基团, 当其出现时, 独立选自卤素、-CF₃、-CN、-NO₂、-OH、任选在烷基上取代有 1-3 个独立选自 -OH 和卤素的取代基的 -O-(C₁-C₄) 烷基和任选取代有 1-3 个独立选自 -OH 和卤

素的取代基的 $-(C_1-C_4)$ 烷基；

每个 B 基团, 当其出现时, 独立选自 $-(C_1-C_4)$ 烷基 $N(R^{D11})_2$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-N(H)-O$ 、 $-C(O)-N(H)-R^{D11C}$ 、任选取代有 R^{D11B} 的 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_4)$ 烷基 $-N(R^{D11})_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^{D11})R^{D11C}$ 、 $-S(O)_2-N(H)C(O)-N(R^{D11})R^{D11B}$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、任选取代有 R^{D11B} 的 $-C(O)O-(C_1-C_4)$ 烷基、任选在烷基上取代有 1 或 2 个 R^{D11B} 的 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、其中可以任选取代有 R^{D11B} 的 $-C(O)-$ 杂环烷基, 条件是 R^{D11B} 对 $-C(O)-$ 杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于 $-C(O)-$ 杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、任选在烷基上取代有 1 或 2 个 R^{D11B} 的 $-C(O)-N(H)-(C_1-C_6)$ 烷基、任选取代有氧化或 R^{D11} 的杂环烷基, 条件是 R^{D11} 对杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、任选取代有氧化或 R^{D11} 的杂环烯基, 条件是 R^{D11} 对杂环烯基的取代仅可通过代替共价结合于杂环烯基中的碳或氮的氢而发生、任选取代有 R^{D11} 的杂芳基, 条件是 R^{D11} 对杂芳基的取代仅可通过代替共价结合于杂芳基中的碳或氮的氢而发生、任选取代有 R^{D11C} 的 $-S(O)_2-(4-6)$ 元杂环烷基, 条件是 R^{D11C} 对 $-S(O)_2-(4-6)$ 元杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于 $-S(O)_2-(4-6)$ 元杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、任选取代有 R^{D11B} 的 $-S(O)_2-N(H)C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、任选取代有 R^{D11B} 的 $-S(O)_2-N(H)C(O)O-(C_1-C_4)$ 烷基、任选取代有 R^{D11B} 的 $-S(O)_2-(C_1-C_4)$ 烷基、任选在烷基上取代有 1 或 2 个 R^{D11B} 的 $-N(H)-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、任选在烷基上取代有 R^{D11B} 的 $-N(H)-C(O)-N(H)-(C_1-C_3)$ 烷基、任选取代有 1 或 2 个 R^{D11B} 的 $-(C_1-C_6)$ 烷基和任选取代有 R^{D11B} 的 $-c \equiv c-(C_1-C_3)$ 烷基；

每个 R^{D11} 独立选自 H 、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基、 $-OH$ 、 $-(C_1-C_4)$ 卤代烷基、任选取代有卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 或 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的 $-(C_1-C_4)$ 烷基和任选在苯基上取代有 1-3 个选自甲氧基、羟基和卤素的取代基的 $-(C_1-C_3)$ 烷基-苯基；

R^{D11B} 选自 H 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、PEG 聚合物、 $-N(R^{D11})_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 、 $-C(H)=NC(=NH)NH_2$ 、 $-C(H)=NN(H)C(=NH)NH_2$ 、 $-N(H)C(=NH)-N(H)C(=NH)NH_2$ 、 $-C(O)-(C_1-C_3)$ 烷基、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $-C(O)OH$ 、(5-6 元)杂芳基、任选取代有 1-3 个独立选自卤素、 $-OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-(C_1-C_4)$ 烷基、任选取代有 1, 2 或 3 个 R^{D11} 的 $-(C_0-C_3)$ 烷基-(5-8 元)杂环烷基, 条件是 R^{D11} 对 $-(C_0-C_3)$ 烷基-(5-8 元)杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于 $-(C_0-C_3)$ 烷基-(5-8 元)杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、任选取代有 R^{D11} 的 $-(C_0-C_3)$ 烷基- $-(C_3-C_6)$ 环烷基和任选取代有 1-5 个卤素的芳基；

或 R^{D11} 和 R^{D11B} , 当它们两者均存在并且各自与氮相连时, 可以与它们所连接的氮一起形成 (5-6 元) 杂环烷基, 其任选取代有选自下组的基团: $-(C_3-C_6)$ 环烷基、 $-(C_1-C_4)$ 卤代烷基、 $-OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 、任选取代有卤素、 $-OH$ 或 $-C(O)OH$ 的 $-(C_1-C_4)$ 烷基和任选在苯基上取代有 1-3 个选自甲氧基、羟基和卤素的取代基的 $-(C_1-C_3)$ 烷基-苯基, 条件是对 (5-6 元) 杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于 (5-6 元) 杂环烷基中的碳或氮的氢而发生；

R^{D11C} 选自 H 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-(C_1-C_4)$ 烷基 $-N(H)C(=NH)-NH_2$ 、 $-(C_0-C_3)$ 烷基-(5-6 元)杂芳基、任选取代有 1-3 个独立选自卤素、 $-OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-(C_1-C_4)$ 烷基、任选取代有一个 (5-6 元) 杂芳基的 $-(C_0-C_3)$ 烷基-(5-6 元)杂环烷基, 条件是 (5-6 元) 杂芳基对 $-(C_0-C_3)$ 烷基-(5-6 元)杂环烷基

的取代仅可通过代替共价结合于 $-(C_0-C_3)$ 烷基 $-(5-6)$ 元杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、取代有 1、2 或 3 个选自 $-OH$ 和 $-(C_1-C_3)$ 烷基的基团的 $-(C_0-C_3)$ 烷基 $-(5-6)$ 元杂环烷基, 条件是对 $-(C_0-C_3)$ 烷基 $-(5-6)$ 元杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于 $-(C_0-C_3)$ 烷基 $-(5-6)$ 元杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、和任选在芳基上取代有 1-3 个卤素的 $-(C_0-C_3)$ 烷基-芳基;

R^4 为 H 、 $-(C_1-C_3)$ 烷基或卤素;

R^5 为 $-[C(R^8)_2]$ -苯基、 $-[C(R^8)_2]$ -萘基或 $-[C(R^8)_2]$ $-(5-10)$ 元杂芳基, 其中所述杂芳基选自苯并 $[d][1,3]$ 二氧杂环戊烯基、苯并 $[d]$ 异噻唑基、喹啉基、喹啉基和 2,3,4a,8a-四氢苯并 $[b][1,4]$ 二氧杂环己烯基, 其中 R^5 中的环状基团任选取代有 1、2、3、4 或 5 个 R^{A10} , 条件是 R^{A10} 对 R^5 的取代仅可通过代替共价结合于 R^5 中的碳或氮的氢而发生, 其中所述 1-5 个 R^{A10} 基团独立选自 R^{A10A} 基团和 R^{A10B} 基团, 条件是 R^5 不能被多于 2 个 R^{A10B} 基团所取代;

每个 R^{A10A} , 当其出现时, 独立选自卤素、烷氧基、羟基、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-(C_1-C_4)$ 烷基和 $-NH_2$,

每个 R^{A10B} , 当其出现时, 选自 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $-R^{A11}$ 、 $-S(O)_2-NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-N(H)-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2N(H)-CH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-(C_1-C_4)$ 烷基 $-OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 和取代有 1-3 个选自 $-OH$ 和卤素的基团的 $-(C_1-C_4)$ 烷基;

R^{A11} 选自 $-C(O)OH$ 、 $-(5-6)$ 元杂环烷基、卤素、氰基、硝基、 $-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-N(R^{A12})_2$ 、 $-OR^{A12}$ 、 $-SR^{A12}$ 、 $-N(OR^{A12})R^{A12}$ 、 $-C(O)R^{A12}$ 、 $-C(O)OR^{A12}$ 、 $-C(O)N(R^{A12})_2$ 、 $-N(R^{A12})S(O)R^{A12}$ 、 $-N(R^{A12})S(O)_2R^{A12}$ 、 $-S(O)N(R^{A12})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{A12})_2$ 、 $-S(O)_2R^{A12}$ 、 $-OC(O)R^{A12}$ 、 $-OC(O)OR^{A12}$ 、 $-OC(O)N(R^{A12})_2$ 、 $-N(R^{A12})C(O)R^{A12}$ 、 $-N(R^{A12})S(O)_2R^{A12}$ 、 $-N(R^{A12})C(O)OR^{A12}$ 、 $-N(R^{A12})C(O)N(R^{A12})_2$ 、 $-N(R^{A12})C(=NR^{A12})N(R^{A12})_2$ 和杂芳基, 其中每个 R^{A12} 独立为氢、 $-(C_1-C_4)$ 烷基或 $-(C_1-C_4)$ 卤代烷基; 和

每个 R^8 独立为氢、卤素或甲基, 或两个 R^8 与它们两者所连接的碳一起形成 (C_3-C_6) 环烷基或 $(3-6)$ 元杂环烷基。

2. 根据权利要求 1 所述的具有结构式 (VI) 或 (VII) 的化合物或其可药用盐,



其中:

R^A 为 $-[C(CH_3)_2]$ -苯基、 $-[C(CH_3)_2]$ -萘基或 $-[C(CH_3)_2]$ $-(5-10)$ 元杂芳基, 其中所述杂芳基选自苯并 $[d][1,3]$ 二氧杂环戊烯基、苯并 $[d]$ 异噻唑基、喹啉基、喹啉基和 2,3,4a,8a-四氢苯并 $[b][1,4]$ 二氧杂环己烯基, 其中 R^A 中的环状基团任选取代有 1、2 或 3 个 R^{A10} , 条件是 R^{A10} 对 R^A 中的环状基团的取代仅可通过代替共价结合于 R^A 中的环状基团中的碳或氮的氢而发生;

每个 R^{A10} 独立选自卤素、烷氧基、羟基、任选取代有 1-3 个选自 $-OH$ 和卤素的基团的 $-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_2-NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-N(H)-S(O)_2CH_3$ 、 $-SO_2N(H)-CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-(C_1-C_4)$ 烷基 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 和 $-C(O)NH_2$;

R^C 为苯基、 $-CH_2$ -苯基、 $-(C_5-C_6)$ -环烷基、 $-CH_2$ -苯基或吡啶基, 其中 R^C 中的环状基团可

以任选取代有 1、2 或 3 个 R^{C10} , 条件是 R^{C10} 对 R^C 中的环状基团的取代仅可通过代替共价结合于 R^C 中的环状基团中的碳或氮的氢而发生, 且其中所述 1、2 或 3 个 R^{C10} 基团独立选自 R^{C10A} 和 R^{C10B} , 条件是 R^C 不能被多于 1 个 R^{C10B} 基团所取代;

每个 R^{C10A} 独立选自卤素和任选取代有 1-3 个选自 -OH、甲氧基、-CF₃ 和卤素的基团的 -(C₁-C₃) 烷基;

R^{C10B} 选自 -C(O)NH₂、(5-6 元) 杂环烷基、任选取代有 -OH、-C(O)OH 或 -N[-(C₁-C₄) 烷基]₂ 的 -O-(C₁-C₄) 烷基和取代有 -N[-(C₁-C₄) 烷基]₂ 的 -(C₁-C₄) 烷基;

R^D 为 -L^D-R^{D1};

L^D 为 -Y-[C(R)₂]_q-;

q 为 0 或 1;

每个 R 独立选自 H、-(C₁-C₃) 烷基 (-CH₃)、卤素、-OH 和 -CH₂OH;

Y 为 键、-S-、-S(O)₂-、-O-、-C(H) = C(H)-、-C(O)-(C₁-C₄) 烷基-、-(C₁-C₄) 烷基-S-(C₁-C₄) 烷基-、-(C₁-C₄) 烷基-N(R^Y)-(C₁-C₄) 烷基-、-C(H)(卤素)-、-(C₁-C₄) 烷基-S(O)₂-、-S(O)₂-N(R^Y)-、-(C₁-C₄) 烷基-O-、-C(H)(OH)-或 -C(O)-N(R^Y)-, 其中 R^Y 为 H、-(C₁-C₄) 烷基、羟基 (C₁-C₄) 烷基或 -c ≡ c-(C₁-C₃) 烷基-;

R^D 为 -L^D-R^{D1};

L^D 为 -[C(R)₂]_p-Y-[C(R)₂]_q-;

p 为 0 或 1;

q 为 0 或 1;

每个 R 独立选自 H、-(C₁-C₃) 烷基、卤素、-OH 和 -CH₂OH;

Y 为键、-S-、-S(O)₂-、-CH(OH)-、-O-、-C(H) = C(H)-、-C(O)-(C₁-C₄) 烷基-、-(C₁-C₄) 烷基-S-(C₁-C₄) 烷基-、-(C₁-C₄) 烷基-N(R^Y)-(C₁-C₄) 烷基-、-C(H)(卤素)-、-(C₁-C₄) 烷基-S(O)₂-、-S(O)₂-N(R^Y)-、-(C₁-C₄) 烷基-O-或 -C(O)-N(R^Y)-, 其中 R^Y 为 H、-(C₁-C₄) 烷基、羟基 (C₁-C₄) 烷基或 -c ≡ c-(C₁-C₃) 烷基-;

R^{D1} 选自 -(C₆-C₁₀) 芳基、-N(H)-苯基、环烷基、杂环烷基和杂芳基, 其中 R^{D1} 可以任选取代有 1、2、3 或 4 个 R^{D10} , 条件是 R^{D10} 对 R^{D1} 的取代仅可通过代替共价结合于 R^{D1} 中的碳或氮的氢而发生, 其中所述 1-4 个 R^{D10} 基团独立选自 A 基团和 B 基团, 条件是 R^{D1} 不能被多于 2 个 B 基团所取代;

每个 A 基团, 当其出现时, 独立选自卤素、-CF₃、-CN、-NO₂、-OH、任选在烷基上取代有 1-3 个独立选自 -OH 和卤素的取代基的 -O-(C₁-C₄) 烷基和任选取代有 1-3 个独立选自 -OH 和卤素的取代基的 -(C₁-C₄) 烷基;

每个 B 基团, 当其出现时, 独立选自 -(C₁-C₄) 烷基 N(R^{D11})₂、-C(O)-NH₂、-C(O)-N(H)-OH、-C(O)-N(H)-R^{D11C}、-C(O)-(C₁-C₄) 烷基、-C(O)OH、-C(O)O-(C₁-C₄) 烷基、-S(O)₂-(C₁-C₄) 烷基-N(R^{D11})₂、-S(O)₂-N(R^{D11})R^{D11C}、-S(O)₂-N(H)C(O)-(C₁-C₄) 烷基、-S(O)₂-N(H)C(O)O-(C₁-C₄) 烷基、-S(O)₂-N(H)C(O)-N(R^{D11})R^{D11B}、-S(O)₂-(C₁-C₄) 烷基、任选取代有 R^{D11B} 的 -C(O)-杂环烷基, 条件是 R^{D11B} 对 -C(O)-杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于 -C(O)-杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、任选在烷基上取代有 1 或 2 个 R^{D11B} 的 -C(O)-N(H)-(C₁-C₆) 烷基、任选取代有 R^{D11} 的杂环烷基, 条件是 R^{D11} 对杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、任选取代有 R^{D11} 的杂环烯基, 条件是 R^{D11} 对杂环

烯基的取代仅可通过代替共价结合于杂环烯基中的碳或氮的氢而发生、任选取代有 R^{D11} 的杂芳基,条件是 R^{D11} 对杂芳基的取代仅可通过代替共价结合于杂芳基中的碳或氮的氢而发生、任选在烷基上取代有 1 或 2 个 R^{D11B} 的 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、任选取代有 R^{D11C} 的 $-S(O)_2-(4-6)$ 元杂环烷基,条件是 R^{D11C} 对 $-S(O)_2-(4-6)$ 元杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于 $-S(O)_2-(4-6)$ 元杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、任选在烷基上取代有 1 或 2 个 R^{D11B} 的 $-N(H)-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、任选在烷基上取代有 R^{D11B} 的 $-N(H)-C(O)-N(H)-(C_1-C_3)$ 烷基、任选取代有 1 或 2 个 R^{D11B} 的 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(=NH)-NH_2$ 和任选取代有 R^{D11B} 的 $-c \equiv c-(C_1-C_3)$ 烷基;

每个 R^{D11} 独立选自 H、 $-(C_1-C_4)$ 卤代烷基、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基、 $-OH$ 、任选在苯基上取代有 1-3 个选自甲氧基、羟基和卤素的取代基的 $-(C_1-C_3)$ 烷基-苯基和任选取代有卤素、 $-C(O)OH$ 、 $-OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 或 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的 $-(C_1-C_4)$ 烷基;

R^{D11B} 选自 H、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{1-4}-C(O)OH$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 、 $-C(H)=NN(H)C(=NH)NH_2$ 、 $-N(H)C(=NH)-N(H)C(=NH)NH_2$ 、 $-C(O)-(C_1-C_3)$ 烷基、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基- $-C(O)OH$ 、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基、(5-6 元)杂芳基、任选取代有 1-3 个独立选自卤素、 $-OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-(C_1-C_4)$ 烷基、任选取代有 1、2 或 3 个 R^{D11} 的 (5-6 元)杂环烷基,条件是 R^{D11} 对 (5-6 元)杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于 (5-6 元)杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、和任选取代有 1-3 个卤素的芳基;

或 R^{D11} 和 R^{D11B} ,当它们两者均存在并且各自与氮相连时,可以与它们所连接的氮一起形成 (5-6 元)杂环烷基,其任选取代有选自下组的基团: $-(C_3-C_6)$ 环烷基、 $-(C_1-C_4)$ 卤代烷基、 $-OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 、任选取代有卤素、 $-OH$ 或 $-C(O)OH$ 的 $-(C_1-C_4)$ 烷基和任选在苯基上取代有 1-3 个选自甲氧基、羟基和卤素的取代基的 $-(C_1-C_3)$ 烷基-苯基,条件是对 (5-6 元)杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于 (5-6 元)杂环烷基中的碳或氮的氢而发生;和

R^{D11C} 选自 H、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-(C_1-C_4)$ 烷基- $-N(H)C(=NH)-NH_2$ 、 $-(C_0-C_3)$ 烷基-(5-6 元)杂芳基、任选取代有 1-3 个独立选自卤素、 $-OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-(C_1-C_4)$ 烷基、任选取代有 (5-6 元)杂芳基的 $-(C_0-C_3)$ 烷基-(5-6 元)杂环烷基,条件是对 $-(C_0-C_3)$ 烷基-(5-6 元)杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于 $-(C_0-C_3)$ 烷基-(5-6 元)杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、取代有 1、2 或 3 个选自 $-OH$ 和 $-(C_1-C_3)$ 烷基的基团的 $-(C_0-C_3)$ 烷基-(5-6 元)杂环烷基,条件是对 $-(C_0-C_3)$ 烷基-(5-6 元)杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于 $-(C_0-C_3)$ 烷基-(5-6 元)杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、和任选在芳基上取代有 1-3 个卤素的 $-(C_0-C_3)$ 烷基-芳基。

3. 根据权利要求 1 的化合物或其可药用盐,其中:

X 为 $C(R^4)-$;

每个 R 独立选自 H、 $-(C_1-C_3)$ 烷基、 $-OH$ 和 $-CH_2OH$;

Y 为 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-C(H)=C(H)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-(C_1-C_4)$ 烷基- $-S-$ 、 $-(C_1-C_4)$ 烷基- $-N(R^Y)-$ 、 $-C(H)(\text{卤素})-$ 、 $-(C_1-C_4)$ 烷基- $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-N(R^Y)-$ 、 $-(C_1-C_4)$ 烷基- $-O-$ 或 $-C(O)-N(R^Y)-$,其中 R^Y 为 H、 $-(C_1-C_4)$ 烷基或羟基 $-(C_1-C_4)$ 烷基;

R^{D1} 选自苯基、 $-(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-N(H)-$ 苯基、 $-(C_5-C_6)$ 环烷基、杂环烷基或杂芳基,其中

R^{D1} 可以任选取代有 1、2、3 或 4 个 R^{D10} , 条件是 R^{D10} 对 R^{D1} 的取代仅可通过代替共价结合于 R^{D1} 中的碳或氮的氢而发生, 其中所述 1-4 个 R^{D10} 基团独立选自 A 基团和 B 基团, 条件是 R^{D1} 不能被多于 2 个 B 基团所取代;

每个 A 基团, 当其出现时, 独立选自卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、任选在烷基上取代有 1-3 个独立选自 $-\text{OH}$ 和卤素的取代基的 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基和任选取代有 1-3 个独立选自 $-\text{OH}$ 和卤素的取代基的 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基;

每个 B 基团, 当其出现时, 独立选自 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基 $\text{N}(\text{R}^{D11})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{D11C}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基 $-\text{N}(\text{R}^{D11})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{D11})\text{R}^{D11C}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{D11})\text{R}^{D11B}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、任选取代有 R^{D11B} 的 $-\text{C}(\text{O})$ -杂环烷基, 条件是 R^{D11B} 对 $-\text{C}(\text{O})$ -杂环烷基的取代仅可通过用 R^{D11B} 代替共价结合于 $-\text{C}(\text{O})$ -杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、任选在烷基上取代有 1 或 2 个 R^{D11B} 的 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、任选取代有氧化或 R^{D11} 的杂环烷基, 条件是 R^{D11} 对杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、任选取代有氧化或 R^{D11} 的杂环烯基, 条件是 R^{D11} 对杂环烯基的取代仅可通过代替共价结合于杂环烯基中的碳或氮的氢而发生、任选取代有 R^{D11} 的杂芳基, 条件是 R^{D11} 对杂芳基的取代仅可通过代替共价结合于杂芳基中的碳或氮的氢而发生、任选在烷基上取代有 1 或 2 个 R^{D11B} 的 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、任选取代有 R^{D11C} 的 $-\text{S}(\text{O})_2-(4-6)$ 元杂环烷基, 条件是 R^{D11C} 对 $-\text{S}(\text{O})_2-(4-6)$ 元杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于 $-\text{S}(\text{O})_2-(4-6)$ 元杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、任选在烷基上取代有 1 或 2 个 R^{D11B} 的 $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、任选取代有 R^{D11B} 的 $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基、任选取代有 1 或 2 个 R^{D11B} 的 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ 和任选取代有 R^{D11B} 的 $-\text{c}\equiv\text{c}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基;

每个 R^{D11} 独立选自 H 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 环烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 卤代烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、任选取代有卤素、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 的 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、任选在苯基上取代有 1-3 个选自甲氧基、羟基和卤素的取代基的 $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基-苯基;

R^{D11B} 选自 H 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{D11})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{H})=\text{NN}(\text{H})\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、(5-6 元)杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基、任选取代有 1-3 个独立选自卤素和 $-\text{OH}$ 的基团的 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、任选取代有 1-3 个独立选自卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 和 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 的基团的 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、任选取代有 1、2 或 3 个 R^{D11} 的 $-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ 烷基-(5-8 元)杂环烷基, 条件是 R^{D11} 对 $-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ 烷基-(5-8 元)杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于 $-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ 烷基-(5-8 元)杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、任选取代有 R^{D11} 的 $-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ 烷基- (C_3-C_6) 环烷基和任选取代有 1-3 个卤素的 $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基;

或 R^{D11} 和 R^{D11B} , 当它们两者均存在并且各自与氮相连时, 可以与它们所连接的氮一起形成 (5-6 元) 杂环烷基, 其任选取代有选自下组的基团: $-\text{OH}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 卤代烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 环烷基、任选取代有卤素、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 的 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基和任选在苯基上取代有 1-3 个选自甲氧基、羟基和卤素的取代基的 $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基-苯基, 条件是对 (5-6 元) 杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于

(5-6 元) 杂环烷基中的碳或氮的氢而发生; 和

R^{D11C} 选自 H、-OH、-CF₃、-O-(C₁-C₄) 烷基、-(C₁-C₄) 烷基 -N(H)C(=NH)-NH₂、-(C₀-C₃) 烷基 -(5-6 元) 杂芳基, 任选取代有 1-3 个独立选自卤素、-OH、-S(O)₂OH、-C(O)OH、-NH₂ 和 -N(H)C(=NH)NH₂ 的基团的 -(C₁-C₄) 烷基、任选取代有 -(5-6 元) 杂芳基的 -(C₀-C₃) 烷基 -(5-6 元) 杂环烷基, 条件是对 -(C₀-C₃) 烷基 -(5-6 元) 杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于 -(C₀-C₃) 烷基 -(5-6 元) 杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、取代有 1、2 或 3 个选自 -OH 和 -(C₁-C₃) 烷基的基团的 -(C₀-C₃) 烷基 -(5-6 元) 杂环烷基, 条件是对 -(C₀-C₃) 烷基 -(5-6 元) 杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于 -(C₀-C₃) 烷基 -(5-6 元) 杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、和任选在芳基上取代有 1-3 个卤素的 -(C₀-C₃) 烷基 - 芳基。

4. 根据权利要求 1 或 3 所述的化合物或其可药用盐, 其中:

X 为 = C(R⁴)-;

Y 为键、-S-、-S(O)₂-、-CH(CH₃)-S(O)₂-、-CH(CH₃)-S-、-CH(CH₃)-S(O)₂-、-CH(OH)-、-CH(CH₃)-O-、-C(O)-、-(CH₂)-S-、-CH₂-N(R^Y)-、-CH(卤素)-、-CH₂-S(O)₂-、-S(O)₂-N(R^Y)-、-(CH₂)-O- 或 -C(O)-N(R^Y)-, 其中 R^Y 为 H、-(C₁-C₃) 烷基或羟基 (C₁-C₃) 烷基,

每个 R 独立选自 H、-CH₃、-OH、F 和 -CH₂OH;

R^{D1} 选自苯基、-N(H)- 苯基、-(C₃-C₆) 环烷基、-(5-6 元) 杂环烷基、-(5-6 元) 杂芳基 -(5-6 元) 杂环烷基和 -(5-6 元) 杂芳基, 其中 R^{D1} 任选取代有 1、2 或 3 个 R^{D10}, 条件是 R^{D10} 对 R^{D1} 的取代仅可通过代替共价结合于 R^{D1} 中的碳或氮的氢而发生, 其中所述 1-3 个 R^{D10} 基团独立选自 A 基团和 B 基团, 条件是 R^{D1} 不能被多于 1 个 B 基团所取代;

每个 A 基团, 当其出现时, 独立选自卤素、-CF₃、-CN、-NO₂、-OH、任选取代有 1-3 个独立选自 -OH 和卤素的取代基的 -O-(C₁-C₄) 烷基和任选取代有 1-3 个独立选自 -OH 和卤素的取代基的 -(C₁-C₄) 烷基;

B 基团选自 -O-(C₁-C₄) 烷基 -C(O)OH、-O-(C₁-C₄) 烷基、-O-(C₁-C₄) 烷基 -C(O)-(C₁-C₃) 烷基、-O-(C₁-C₄) 烷基 N(R^{D11})₂、-(C₁-C₄) 烷基 -C(O)OH、-(5-6 元) 杂芳基、-C(=NH)-NH₂、-S(O)₂-N(H)C(O)-(C₁-C₄) 烷基、-S(O)₂-N(H)C(O)O-(C₁-C₄) 烷基、-S(O)₂-N(H)C(O)-N(H)-(C₁-C₄) 烷基、-S(O)₂-N(H)C(O)-N(H)-(5-6 元) 杂环烷基、-S(O)₂-(C₁-C₃) 烷基、-O-(C₁-C₄) 烷基 -N(H)-C(=NH)-NH₂、-O-(C₁-C₄) 烷基 -(5-6 元) 杂芳基、-(C₁-C₄) 烷基 N(R^{D11})₂、-C(O)-NH₂、-C(O)-N(H)-OH、-C(O)-N(H)-R^{D11C}、-C(O)-(C₁-C₃) 烷基、-C(O)OH、-C(O)O-(C₁-C₄) 烷基、-S(O)₂-NH₂、任选取代有氧化或甲基的 -O-(C₁-C₄) 烷基 -(5-6 元) 杂环烷基, 条件是对 -O-(C₁-C₄) 烷基 -(5-6 元) 杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于 -O-(C₁-C₄) 烷基 -(5-6 元) 杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、任选取代有 -S(O)₂OH、-C(O)OH、-NH₂ 或任选在烷基上取代有 1 或 2 个选自 -S(O)₂OH、-C(O)OH、-NH₂ 和 -N(H)C(=NH)NH₂ 的基团的 -C(O)-N(H)-(C₁-C₄) 烷基的 -C(O)-(5-6 元) 杂环烷基, 条件是对 -C(O)-(5-6 元) 杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于 -C(O)-(5-6 元) 杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、任选取代有氧化或 R^{D11} 的 -(5-6 元) 杂环烷基, 条件是对 -(5-6 元) 杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于 -(5-6 元) 杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、任选在烷基上取代有 1 或 2 个选自 -S(O)₂OH、-C(O)OH、-NH₂ 和 -N(H)C(=NH)NH₂ 的基团的 -S(O)₂-N(H)-(C₁-C₄) 烷基、任选在 (C₁-C₄) 烷基上取代有 1 或 2 个选自 -S(O)₂OH、-C(O)OH、-NH₂ 和 -N(H)C(=NH)NH₂ 的基团的 -S(O)₂-N(C₁-C₃) 烷基 -(C₁-C₄) 烷基、任选取代有 -S(O)₂OH、-C(O)OH、-NH₂

或 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的 $-S(O)_2-(4-6 \text{ 元})$ 杂环烷基, 条件是对 $-S(O)_2-(4-6 \text{ 元})$ 杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于 $-S(O)_2-(4-6 \text{ 元})$ 杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、任选在烷基上取代有 1 或 2 个选自 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-N(H)-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、任选在烷基上取代有 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 或 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的 $-N(H)-C(O)-N(H)-(C_1-C_3)$ 烷基、任选取代有 1 或 2 个选自 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-(C_1-C_6)$ 烷基和任选取代有 1 或 2 个选自 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-c \equiv c-(C_1-C_3)$ 烷基;

每个 R^{D11} 独立选自 H 、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基、 $-OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 、 $-(C_1-C_4)$ 卤代烷基、任选在苯基上取代有 1-3 个选自甲氧基、羟基和卤素的取代基的 $-(C_1-C_3)$ 烷基-苯基和任选取代有卤素、 $-OH$ 或 $-C(O)OH$ 的 $-(C_1-C_4)$ 烷基;

R^{D11B} 选自 H 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-N(R^{D11})_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 、 $-C(H)=NN(H)C(=NH)NH_2$ 、 $(5-6 \text{ 元})$ 杂芳基、 $-N(H)C(=NH)-N(H)C(=NH)NH_2$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基- $-C(O)OH$ 、 $-(C_0-C_3)$ 烷基- $(5-8 \text{ 元})$ 杂环烷基、 $-C(O)-(C_1-C_3)$ 烷基、任选取代有 1 或 2 个独立选自卤素、 $-OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-(C_1-C_4)$ 烷基、任选取代有 R^{D11} 的 $-(C_0-C_3)$ 烷基- (C_3-C_6) 环烷基和任选取代有 1-3 个卤素的苯基;和

R^{D11C} 选自 H 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、任选取代有 1-2 个独立选自卤素、 $-OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-(C_0-C_3)$ 烷基- $(5-6 \text{ 元})$ 杂环烷基、任选取代有 $(5-6 \text{ 元})$ 杂芳基的 $-C(O)-(5-6 \text{ 元})$ 杂环烷基, 条件是对 $-C(O)-(5-6 \text{ 元})$ 杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于 $-C(O)-(5-6 \text{ 元})$ 杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、取代有 1-3 个选自 $-OH$ 和 $-(C_1-C_3)$ 烷基的基团的 $-(C_0-C_3)$ 烷基- $(5-6 \text{ 元})$ 杂环烷基、 $-(C_1-C_4)$ 烷基- $-N(H)C(=NH)-NH_2$ 、 $-(C_0-C_3)$ 烷基- $(5-6 \text{ 元})$ 杂芳基和任选在苯基上取代有 1-3 个卤素的 $-(C_0-C_3)$ 烷基-苯基。

5. 根据权利要求 1、3 或 4 中任一项所述的化合物或其可药用盐, 其中:

p 为 0;

Y 为键、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-CH(CH_3)-S(O)_2-$ 、 $-CH(CH_3)-S-$ 、 $-CH(CH_3)-S(O)_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(CH_3)-O-$ 、 $-C(H)=C(H)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-(CH_2)-S-$ 、 $-CH_2-N(R^Y)-$ 、 $-CH(\text{卤素})-$ 、 $-CH_2-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-N(H)-$ 、 $-S(O)_2-N(R^Y)-$ 、 $-(CH_2)-O-$ 或 $-C(O)-N(R^Y)-$, 其中 R^Y 为 H 、 $-(C_1-C_4)$ 烷基或羟基 (C_1-C_4) 烷基;

每个 R 独立选自 H 、 $-(C_1-C_2)$ 烷基、氟、 $-OH$ 和 $-CH_2OH$;

R^{D1} 选自苯基、 $-N(H)-$ 苯基、环己基、环戊基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基、1,2,3,6-四氢吡啶基、杂芳基杂环烷基、吡啶基、噁唑基、吡嗪基、喹啉基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3,4-四氢喹啉基和吡唑基, 其中 R^{D1} 可以任选取代有 1、2 或 3 个 R^{D10} , 条件是 R^{D10} 对 R^{D1} 的取代仅可通过代替共价结合于 R^{D1} 中的碳或氮的氢而发生, 其中所述 1-3 个 R^{D10} 基团独立选自 A 基团和 B 基团, 条件是 R^{D1} 不能被多于 1 个 B 基团所取代;

每个 A 基团, 当其出现时, 独立选自卤素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、任选取代有 1-3 个独立选自 $-OH$ 和卤素的取代基的 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基和任选取代有 1-3 个独立选自 $-OH$ 和卤素的取代基的 $-(C_1-C_4)$ 烷基;

B 基团选自 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基- $-C(O)OH$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基- $-C(O)-(C_1-C_3)$

烷基、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $N(R^{D11})_2$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $-N(H)-C(=NH)-NH_2$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $-(5-6)$ 元杂芳基、 $-(C_1-C_4)$ 烷基 $N(R^{D11})_2$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-N(H)-OH$ 、 $-C(O)-N(H)-R^{D11C}$ 、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-(C_1-C_4)$ 烷基 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S(O)_2-(C_1-C_4)$ 烷基 $-N(R^{D11})_2$ 、 $-S(O)_2-NH_2$ 、 $-S(O)_2-N(H)C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S(O)_2-N(H)C(O)O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S(O)_2-N(H)C(O)-N(H)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S(O)_2-N(H)C(O)-N(H)-$ 吗啉基、 $-S(O)_2-N(H)C(O)-N(H)-$ 吡咯烷基、 $-S(O)_2-N(H)C(O)-N(H)-$ 哌啶基、 $-S(O)_2-CH_3$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、2,3-二氢-1H-四唑基、任选在烷基上取代有1或2个 R^{D11B} 的 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、任选取代有氧代或甲基的 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $-(5-6)$ 元杂环烷基,条件是对 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $-(5-6)$ 元杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $-(5-6)$ 元杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、任选取代有 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 或 $-NH_2$ 的 $-C(O)-$ 杂环烷基,条件是对 $-C(O)-$ 杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于 $-C(O)-$ 杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、任选在烷基上取代有1或2个选自 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-C(O)-N(H)-(C_1-C_4)$ 烷基、选自1H-四唑基、哌嗪基、2,3-二氢-1,3,4-噁二唑基和4,5-二氢-1,2,4-噁二唑基的杂环烷基,所述杂环烷基任选取代有氧代或 $-(C_1-C_4)$ 烷基,条件是对杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、任选在烷基上取代有1或2个选自 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-S(O)_2-N(H)-(C_1-C_4)$ 烷基、任选在 (C_1-C_4) 烷基上取代有1或2个选自 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-S(O)_2-N(C_1-C_3)$ 烷基 $-(C_1-C_4)$ 烷基、任选取代有 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 或 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的 $-S(O)_2-(4-6)$ 元杂环烷基,条件是对 $-S(O)_2-(4-6)$ 元杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于 $-S(O)_2-(4-6)$ 元杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、任选在烷基上取代有1或2个选自 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-N(H)-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、任选在烷基上取代有选自 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-N(H)-C(O)-N(H)-(C_1-C_3)$ 烷基、任选取代有1个选自 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 (C_1-C_6) 烷基和任选在烷基上取代有1个选自 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-c \equiv c-(C_1-C_3)$ 烷基;

每个 R^{D11} 独立选自 H 、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基、任选取代有卤素、 $-OH$ 或 $-C(O)OH$ 的 $-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 或 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 、任选在苯基上取代有1-3个选自甲氧基、羟基和卤素的取代基的 $-(C_1-C_3)$ 烷基-苯基和 $-(C_1-C_4)$ 卤代烷基;

R^{D11B} 选自 H 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 、 $-C(H)=NN(H)C(=NH)NH_2$ 、 $-N(H)C(=NH)-N(H)C(=NH)NH_2$ 、 $-C(O)-(C_1-C_3)$ 烷基、任选取代有1-3个独立选自卤素和 $-OH$ 的基团的 $-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-(CH_2)_{1-4}-C(O)OH$ 、任选取代有1-2个独立选自卤素、 $-OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $-C(O)OH$ 、选自吗啉基、吡咯烷基、哌嗪基和哌啶基的杂环烷基,其中所述杂环烷基可以任选取代有1、2或3个 R^{D11} ,条件是对杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、环丙基、环戊基、咪唑基、吡啶基、噻唑基、1(H)-四唑基和任选取代有1-3个卤素的苯基,

或 R^{D11} 和 R^{D11B} ,当它们两者均存在并且各自与氮相连时,可以一起形成任选取代有 R^{D11} 的 $(5-6)$ 元杂环烷基;和

R^{D11C} 选自 H、-OH、-CF₃、-O-(C₁-C₄) 烷基、任选取代有 1-2 个独立选自卤素、-OH、-S(O)₂OH、-C(O)OH、-NH₂ 和 -N(H)C(=NH)NH₂ 的基团的 -(C₁-C₄) 烷基、选自吗啉基、吡咯烷基、哌啶基和哌嗪基的杂环烷基,其中所述杂环烷基任选取代有 (5-6 元) 杂芳基、-C₀-C₃ 烷基-(5-6 元) 杂环烷基,其中所述 -C₀-C₃ 烷基-(5-6 元) 杂环烷基中的 (5-6 元) 杂环烷基选自吗啉基、吡咯烷基、哌啶基和哌嗪基并且其中所述 -C₀-C₃ 烷基-(5-6 元) 杂环烷基取代有 1、2 或 3 个选自 -OH 和 -(C₁-C₃) 烷基的取代基,条件是对 -C₀-C₃ 烷基-(5-6 元) 杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于 -C₀-C₃ 烷基-(5-6 元) 杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、-(C₁-C₄) 烷基 -N(H)C(=NH)-NH₂、-C₀-C₃ 烷基 - 咪唑基、-C₀-C₃ 烷基 - 吡啶基和任选在苯基上取代有 1-3 个卤素的 -C₀-C₃ 烷基 - 苯基。

6. 根据权利要求 1、3、4 或 5 中任一项所述的化合物或其可药用盐,其中:

X 为 =C(H)-;

p 为 0;

Y 为键、-S-、-S(O)₂-、-CH(CH₃)-S(O)₂-、-CH(CH₃)-S-、-CH(CH₃)-S(O)₂-、-CH(OH)-、-CH(CH₃)-O-、-C(H)=C(H)-、-C(O)-、-(CH₂)-S-、-CH₂-N(R^Y)-、-CH(卤素)-、-CH₂-S(O)₂-、-S(O)₂-N(H)-、-S(O)₂-N(R^Y)-、-(CH₂)-O- 或 -C(O)-N(R^Y)-,其中 R^Y 为 H、-(C₁-C₄) 烷基或羟基 (C₁-C₄) 烷基;

每个 R 独立选自 H、-(C₁-C₂) 烷基、氟、-OH 和 -CH₂OH;

R^{D1} 选自苯基、-N(H)-苯基、环己基、环戊基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基、1,2,3,6-四氢吡啶基、杂芳基杂环烷基、吡啶基、噁唑基、吡嗪基、喹啉基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3,4-四氢喹啉基和吡唑基,其中 R^{D1} 取代有 1、2 或 3 个 R^{D10} ,条件是对 R^{D1} 的取代仅可通过代替共价结合于 R^{D1} 中的碳或氮的氢而发生,其中所述 1-3 个 R^{D10} 基团为 0-2 个 A 基团和 0-1 个 B 基团;

每个 A 基团,当其出现时,独立选自卤素、-CF₃、-CN、-NO₂、-OH、任选取代有 1-3 个独立选自 -OH 和卤素的取代基的 -O-(C₁-C₄) 烷基和任选取代有 1-3 个独立选自 -OH 和卤素的取代基的 -(C₁-C₄) 烷基;

B 基团,当其出现时,选自任选在烷基上取代有 1 或 2 个 R^{D11B} 的 -O-(C₁-C₄) 烷基、-O-(C₁-C₄) 烷基 -C(O)OH、-O-(C₁-C₄) 烷基、-O-(C₁-C₄) 烷基 -C(O)-(C₁-C₃) 烷基、-O-(C₁-C₄) 烷基 N(R^{D11})₂、-O-(C₁-C₄) 烷基 -N(H)-C(=NH)-NH₂、-O-(C₁-C₄) 烷基-(5-6 元) 杂芳基、任选取代有氧代或甲基的 -O-(C₁-C₄) 烷基-(5-6 元) 杂环烷基,条件是对 -O-(C₁-C₄) 烷基-(5-6 元) 杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于 -O-(C₁-C₄) 烷基-(5-6 元) 杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、-(C₁-C₄) 烷基 N(R^{D11})₂、-C(O)-NH₂、-C(O)-N(H)-OH、-C(O)-N(H)- R^{D11C} 、-C(O)-(C₁-C₄) 烷基、-C(O)OH、-C(O)O-(C₁-C₄) 烷基、任选取代有 -S(O)₂OH 的 -C(O)-杂环烷基,条件是对 -C(O)-杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于 -C(O)-杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、-C(O)OH、-NH₂、任选在烷基上取代有 1 或 2 个选自 -S(O)₂OH、-C(O)OH、-NH₂ 和 -N(H)C(=NH)NH₂ 的基团的 -C(O)-N(H)-(C₁-C₄) 烷基、-(C₁-C₄) 烷基 -C(O)OH、2,3-二氢-1H-四唑基、选自 1H-四唑基、哌嗪基、2,3-二氢-1,3,4-噁二唑基和 4,5-二氢-1,2,4-噁二唑基的杂环烷基,其中所述杂环烷基任选取代有氧代或 -(C₁-C₄) 烷基,条件是对杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、-S(O)₂-(C₁-C₄) 烷基 -N(R^{D11})₂、-S(O)₂-NH₂、任选在烷基上取代有 1 或 2 个选

自 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-S(O)_2-N(H)-(C_1-C_4)$ 烷基、任选在 (C_1-C_4) 烷基上取代有 1 或 2 个选自 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-S(O)_2-N(C_1-C_3)$ 烷基 $-(C_1-C_4)$ 烷基、任选取代有 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 或 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的 $-S(O)_2-(4-6)$ 元杂环烷基, 条件是对 $-S(O)_2-(4-6)$ 元杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于 $-S(O)_2-(4-6)$ 元杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、 $-S(O)_2-N(H)C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S(O)_2-N(H)C(O)O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S(O)_2-N(H)C(O)-N(H)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S(O)_2-N(H)C(O)-N(H)-$ 吗啉基、 $-S(O)_2-N(H)C(O)-N(H)-$ 吡咯烷基、 $-S(O)_2-N(H)C(O)-N(H)-$ 哌啶基、 $-S(O)_2-CH_3$ 、任选在烷基上取代有 1 或 2 个选自 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-N(H)-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、任选在烷基上取代有选自 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-N(H)-C(O)-N(H)-(C_1-C_3)$ 烷基、任选取代有 1 个选自 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(=NH)-NH_2$ 和任选在烷基上取代有 1 个选自 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-c \equiv c-(C_1-C_3)$ 烷基;

每个 R^{D11} 独立选自 H 、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基、 $-OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 、任选取代有卤素、 $-OH$ 或 $-C(O)OH$ 的 $-(C_1-C_4)$ 烷基、任选在苯基上取代有 1-3 个选自甲氧基、羟基和卤素的取代基的 $-(C_1-C_3)$ 烷基-苯基和 $-(C_1-C_4)$ 卤代烷基;

R^{D11B} 选自 H 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 、 $-C(H)=NN(H)C(=NH)NH_2$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $-C(O)OH$ 、 $-N(H)C(=NH)-N(H)C(=NH)NH_2$ 、 $-C(O)-(C_1-C_3)$ 烷基、 $-(CH_2)_{1-4}-C(O)OH$ 、环丙基、环戊基、咪唑基、吡啶基、噻唑基、1(H)-四唑基、任选取代有 1-3 个独立选自卤素和 $-OH$ 的基团的 $-(C_1-C_4)$ 烷基、任选取代有 1-2 个独立选自卤素、 $-OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-(C_1-C_4)$ 烷基、选自吗啉基、吡咯烷基、哌啶基和哌嗪基的杂环烷基, 其中所述杂环烷基任选取代有 1、2 或 3 个 R^{D11} , 条件是对杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、和任选取代有 1-3 个卤素的苯基,

或 R^{D11} 和 R^{D11B} , 当它们两者均存在并且各自与氮相连时, 可以一起形成任选取代有 R^{D11} 的 (5-6 元) 杂环烷基; 和

R^{D11C} 选自 H 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、任选取代有 1-2 个独立选自卤素、 $-OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-(C_1-C_4)$ 烷基 $-N(H)C(=NH)-NH_2$ 、 $-C_0-C_3$ 烷基-咪唑基、 $-C_0-C_3$ 烷基-吡啶基、选自吗啉基、吡咯烷基、哌啶基和哌嗪基的杂环烷基, 其中所述杂环烷基任选取代有 (5-6 元) 杂芳基, 条件是对杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、 $-C_0-C_3$ 烷基 $-(5-6)$ 元杂环烷基, 其中所述 $-C_0-C_3$ 烷基 $-(5-6)$ 元杂环烷基中的 (5-6 元) 杂环烷基选自吗啉基、吡咯烷基、哌啶基和哌嗪基并且其中所述 $-(5-6)$ 元杂环烷基取代有 1、2 或 3 个选自 $-OH$ 和 $-(C_1-C_3)$ 烷基的基团, 条件是对 $-(5-6)$ 元杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于 $-(5-6)$ 元杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、和任选在苯基上取代有 1-3 个卤素的 $-C_0-C_3$ 烷基-苯基。

7. 根据权利要求 1、3、4、5 或 6 中任一项所述的化合物或其可药用盐, 其中:

X 为 $=C(R^4)-$;

p 为 0;

Y 为键、-S-、-S(O)₂-、-CH(CH₃)-S(O)₂-、-CH(CH₃)-S-、-CH(CH₃)-S(O)₂-、-CH(OH)-、-CH(CH₃)-O-、-C(H)=C(H)-、-C(O)-、-(CH₂)-S-、-CH₂-N(R^Y)-、-CH(卤素)-、-CH₂-S(O)₂-、-S(O)₂-N(R^Y)-、-(CH₂)-O- 或 -C(O)-N(R^Y)-, 其中 R^Y 为 H、-(C₁-C₄) 烷基或羟基 (C₁-C₄) 烷基;

每个 R 独立选自 H、-(C₁-C₂) 烷基、氟、-OH 和 -CH₂OH;

R^{D1} 选自苯基、-N(H)-苯基、环己基、环戊基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基、1,2,3,6-四氢吡啶基、杂芳基杂环烷基、吡啶基、噁唑基、吡嗪基、喹啉基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3,4-四氢喹啉基和吡唑基, 其中 R^{D1} 取代有 1、2 或 3 个 R^{D10}, 条件是对 R^{D10} 的取代仅可通过代替共价结合于 R^{D10} 中的碳或氮的氢而发生, 其中所述 1-3 个 R^{D10} 基团为 0-2 个 A 基团和 1 个 B 基团;

每个 A 基团, 当其出现时, 独立选自卤素、-CF₃、-CN、-NO₂、-OH、任选取代有 1-3 个独立选自 -OH 和卤素的取代基的 -O-(C₁-C₄) 烷基和任选取代有 1-3 个独立选自 -OH 和卤素的取代基的 -(C₁-C₄) 烷基;

B 基团选自 -O-(C₁-C₄) 烷基 -C(O)OH、-O-(C₁-C₄) 烷基、-O-(C₁-C₄) 烷基 -C(O)-(C₁-C₃) 烷基、-C(O)OH、-NH₂、-(C₁-C₄) 烷基 -C(O)OH、2,3-二氢-1H-四唑基、-O-(C₁-C₄) 烷基 N(R^{D11})₂、-O-(C₁-C₄) 烷基 -N(H)-C(=NH)-NH₂、-O-(C₁-C₄) 烷基 -(5-6 元) 杂芳基、-(C₁-C₄) 烷基 N(R^{D11})₂、-C(O)-NH₂、-C(O)-N(H)-OH、-C(O)-N(H)-R^{D11C}、-C(O)-(C₁-C₄) 烷基、-C(O)OH、-C(O)O-(C₁-C₄) 烷基、-S(O)₂-(C₁-C₄) 烷基 -N(R^{D11})₂、-S(O)₂-NH₂、-S(O)₂-N(H)C(O)-(C₁-C₄) 烷基、-S(O)₂-N(H)C(O)O-(C₁-C₄) 烷基、-S(O)₂-N(H)C(O)-N(H)-(C₁-C₄) 烷基、-S(O)₂-N(H)C(O)-N(H)-吗啉基、-S(O)₂-N(H)C(O)-N(H)-吡咯烷基、-S(O)₂-N(H)C(O)-N(H)-哌啶基、-S(O)₂-CH₃、-C(=NH)-NH₂、任选在烷基上取代有 1 或 2 个 R^{D11B} 的 -O-(C₁-C₄) 烷基、任选取代有氧化或甲基的 -O-(C₁-C₄) 烷基 -(5-6 元) 杂环烷基, 条件是对 -O-(C₁-C₄) 烷基 -(5-6 元) 杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于 -O-(C₁-C₄) 烷基 -(5-6 元) 杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、任选取代有 -S(O)₂OH 的 -C(O)-杂环烷基、任选在烷基上取代有 1 或 2 个选自 -S(O)₂OH、-C(O)OH、-NH₂ 和 -N(H)C(=NH)NH₂ 的基团的 -C(O)-N(H)-(C₁-C₄) 烷基、选自 1H-四唑基、哌嗪基、2,3-二氢-1,3,4-噁二唑基和 4,5-二氢-1,2,4-噁二唑基的杂环烷基, 其中所述杂环烷基可以任选取代有氧化或 -(C₁-C₄) 烷基, 条件是对杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、任选在烷基上取代有 1 或 2 个选自 -S(O)₂OH、-C(O)OH、-NH₂ 和 -N(H)C(=NH)NH₂ 的基团的 -S(O)₂-N(H)-(C₁-C₄) 烷基、任选在 (C₁-C₄) 烷基上取代有 1 或 2 个选自 -S(O)₂OH、-C(O)OH、-NH₂ 和 -N(H)C(=NH)NH₂ 的基团 -S(O)₂-N(C₁-C₃) 烷基 -(C₁-C₄) 烷基、任选取代有 -S(O)₂OH、-C(O)OH、-NH₂ 或 -N(H)C(=NH)NH₂ 的 -S(O)₂-(4-6 元) 杂环烷基, 条件是对 -S(O)₂-(4-6 元) 杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于 -S(O)₂-(4-6 元) 杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、任选在烷基上取代有 1 或 2 个选自 -S(O)₂OH、-C(O)OH、-NH₂ 和 -N(H)C(=NH)NH₂ 的基团的 -N(H)-C(O)-(C₁-C₄) 烷基、任选在烷基上取代有选自 -S(O)₂OH、-C(O)OH、-NH₂ 和 -N(H)C(=NH)NH₂ 的基团的 -N(H)-C(O)-N(H)-(C₁-C₃) 烷基、任选取代有 1 个选自 -S(O)₂OH、-C(O)OH、-NH₂ 和 -N(H)C(=NH)NH₂ 的基团的 -c≡c-(C₁-C₃) 烷基;

每个 R^{D11} 独立选自 H、-(C₃-C₆) 环烷基、-OH、-(C₁-C₄) 卤代烷基、-S(O)₂OH、-C(O)

OH、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、任选取代有卤素、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 的 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基和任选在苯基上取代有 1-3 个选自甲氧基、羟基和卤素的取代基的 $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基 - 苯基；

R^{D11B} 选自 H 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{H})=\text{NN}(\text{H})\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、环丙基、环戊基、咪唑基、吡啶基、噻唑基、1(H)-四唑基、任选取代有 1-3 个独立选自卤素和 $-\text{OH}$ 的基团的 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、任选取代有 1-2 个独立选自卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 和 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 的基团的 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、选自吗啉基、吡咯烷基、哌嗪基和哌啶基的杂环烷基，其中所述杂环烷基任选取代有 1、2 或 3 个 R^{D11} ，条件是对杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、和任选取代有 1-3 个卤素的苯基；

或 R^{D11} 和 R^{D11B} ，当它们两者均存在并且各自与氮相连时，可以一起形成任选取代有 R^{D11} 的 (5-6 元) 杂环烷基；和

R^{D11C} 选自 H 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ ， $-\text{C}_0-\text{C}_3$ 烷基 - 咪唑基、 $-\text{C}_0-\text{C}_3$ 烷基 - 吡啶基、任选取代有 1-2 个独立选自卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 和 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 的基团的 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、选自吗啉基、吡咯烷基、哌啶基和哌嗪基的杂环烷基，其中所述杂环烷基任选取代有 (5-6 元) 杂芳基，条件是对杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、 $-\text{C}_0-\text{C}_3$ 烷基 - (5-6 元) 杂环烷基，其中所述 $-\text{C}_0-\text{C}_3$ 烷基 - (5-6 元) 杂环烷基中的 (5-6 元) 杂环烷基选自吗啉基、吡咯烷基、哌啶基和哌嗪基并且其中所述 $-\text{C}_0-\text{C}_3$ 烷基 - (5-6 元) 杂环烷基取代有 1、2 或 3 个选自 $-\text{OH}$ 和 $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基的基团，条件是对 $-\text{C}_0-\text{C}_3$ 烷基 - (5-6 元) 杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于 $-\text{C}_0-\text{C}_3$ 烷基 - (5-6 元) 杂环烷基中的碳或氮的氢而发生、和任选在苯基上取代有 1-3 个卤素的 $-\text{C}_0-\text{C}_3$ 烷基 - 苯基。

8. 根据权利要求 1 或 2 中任一化合物或其可药用盐，其中：

L^{D} 选自 $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基 $-\text{O}-$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ 烷基 $-\text{NR}^{\text{Y}}-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ 烷基 $-$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ 烷基 $-\text{S}-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ 烷基 $-$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ 烷基 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ 烷基 $-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{Y}})-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ 烷基 $-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{\text{Y}})-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ 烷基 $-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ 烷基 $-$ 、任选取代有卤素或 $-\text{OH}$ 的 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基 $-$ 、 $-\text{c} \equiv \text{c}-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ 烷基 $-$ 和 $-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ 烷基 $-$ 。

9. 根据权利要求 1 或 2 中任一项所述的化合物或其可药用盐，其中 L^{D} 选自： $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{NR}^{\text{Y}}-$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ 烷基 $-\text{S}-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ 烷基 $-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_{1-3}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_{1-3}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-(\text{CH}_2)_{1-3}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-(\text{CH}_2)_{1-3}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{1-2}-$ 、任选取代有卤素或 $-\text{OH}$ 的 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基 $-$ 、 $-\text{c} \equiv \text{c}-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ 烷基 $-$ 和键。

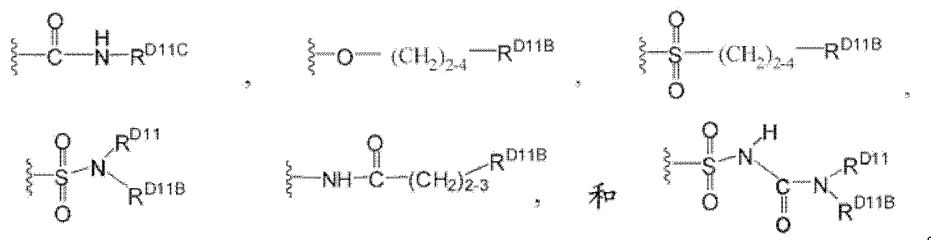
10. 根据权利要求 1 或 2 中任一项所述的化合物或其可药用盐，其中：

L^{D} 选自 $-(\text{CH}_2)-\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)-\text{NR}^{\text{Y}}-$ 、 $-(\text{CH}_2)-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-(\text{CH}_2)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{Y}})-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ 烷基 $-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-(\text{CH}_2)_{1-3}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{1-2}-$ 、任选取代有卤素或 $-\text{OH}$ 的 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基 $-$ 和 $-\text{c} \equiv \text{c}-(\text{C}_2-\text{C}_3)$ 烷基 $-$ 。

11. 根据权利要求 1 或 2 中任一项所述的化合物或其可药用盐，其中： L^{D} 选自 $-(\text{CH}_2)-\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)-\text{NR}^{\text{Y}}-$ 、 $-(\text{CH}_2)-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-(\text{CH}_2)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{Y}})-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ 烷基 $-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-(\text{CH}_2)_{1-3}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{1-2}-$ 、任选取代有卤素或 $-\text{OH}$ 的 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基 $-$ 和 $-\text{c} \equiv \text{c}-(\text{C}_2-\text{C}_3)$ 烷基 $-$ 。

12. 根据权利要求1或2中任一项所述的化合物或其可药用盐,其中: L^D 选自 $-(CH_2)-O-$ 、 $-(CH_2)-NH-$ 、 $-(CH_2)-S-$ 、 $-S-(CH_2)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-(CH_2)-$ 、 $-C(O)N(H)-(CH_2)_{1-3}-$ 、 $-S(O)_2-N(H)-(CH_2)_{1-3}-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_{1-2}-$ 、任选取代有卤素或 $-OH$ 的 $-(C_1-C_4)$ 烷基和 $-c \equiv c-(C_2-C_3)$ 烷基。

13. 根据权利要求1或2中任一项所述的化合物或其可药用盐,其中 R^{D1} 中的B基团选自:



14. 根据前述任一项权利要求所述的化合物或其可药用盐,其中 R^C 为苯基、 $-CH_2-$ 苯基、 $-(C_5-C_6)-$ 环烷基或吡啶基,其中 R^C 可以任选取代有1、2或3个 R^{C10} ,条件是对 R^C 的取代仅可通过代替共价结合于 R^C 中的碳或氮的氢而发生、并且其中所述1、2或3个 R^{C10} 基团独立选自 R^{C10A} 和 R^{C10B} ,条件是 R^C 不能被多于1个 R^{C10B} 基团所取代;

每个 R^{C10A} ,当其出现时,独立选自卤素、任选取代有1-3个选自卤素和 $-OH$ 的基团的 $-(C_1-C_3)$ 烷基、甲氧基、 $-CF_3$ 和卤代;和

R^{C10B} 选自 $-C(O)NH_2$ 、(5-6元)杂环烷基、任选取代有 $-OH$ 、 $-C(O)OH$ 或 $-N[-(C_1-C_4)$ 烷基]₂的 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基和取代有 $-N[-(C_1-C_4)$ 烷基]₂的 $-(C_1-C_4)$ 烷基。

15. 根据前述任一项权利要求所述的化合物或其可药用盐,其中:

R^C 为苯基、 $-CH_2-$ 苯基、 $-(C_5-C_6)-$ 环烷基或吡啶基,其中 R^C 中的环状基团可以任选取代有1、2或3个 R^{C10} 基团且其中所述1、2或3个 R^{C10} 基团独立选自 R^{C10A} 和 R^{C10B} ,条件是 R^C 不能被多于1个 R^{C10B} 基团所取代;

每个 R^{C10A} ,当其出现时,独立选自甲氧基、 $-CF_3$ 、卤代和任选取代有1-3个选自卤素和 $-OH$ 的基团的 $-(C_1-C_3)$ 烷基;和

R^{C10B} 选自(5-6元)杂环烷基、取代有 $-N[-(C_1-C_4)$ 烷基]₂的 $-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 和任选取代有 $-OH$ 、 $-C(O)OH$ 或 $-N[-(C_1-C_4)$ 烷基]₂的 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基。

16. 根据前述任一项权利要求所述的化合物或其可药用盐,其中 R^C 为苯基、 $-CH_2-$ 苯基或吡啶基,其中 R^C 中的环状基团可以任选取代有1、2或3个 R^{C10} ,条件是对 R^C 的取代仅可通过代替共价结合于 R^C 中的碳或氮的氢而发生且其中所述1、2或3个 R^{C10} 基团独立选自 R^{C10A} 和 R^{C10B} ,条件是 R^C 不能被多于1个 R^{C10B} 基团所取代;

每个 R^{C10A} ,当其出现时,独立选自任选取代有1-3个选自 $-OH$ 、甲氧基、 $-CF_3$ 和卤素的基团的 $-(C_1-C_3)$ 烷基;

R^{C10B} 选自 $-C(O)NH_2$ 、(5-6元)杂环烷基、取代有 $-N[-(C_1-C_4)$ 烷基]₂的 $-(C_1-C_4)$ 烷基和任选取代有 $-OH$ 、 $-C(O)OH$ 或 $-N[-(C_1-C_4)$ 烷基]₂的 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基。

17. 根据前述任一项权利要求所述的化合物或其可药用盐,其中 R^C 为苯基或吡啶基,其中 R^C 中的环状基团可以任选取代有1、2或3个 R^{C10} ,条件是对 R^C 的取代仅可通过代替共价结合于 R^C 中的碳或氮的氢而发生且其中所述1、2或3个 R^{C10} 基团独立选自 R^{C10A} 和 R^{C10B} ,条件是 R^C 不能被多于1个 R^{C10B} 基团所取代;

每个 R^{C10A} , 当其出现时, 独立选自甲氧基和卤代; 和

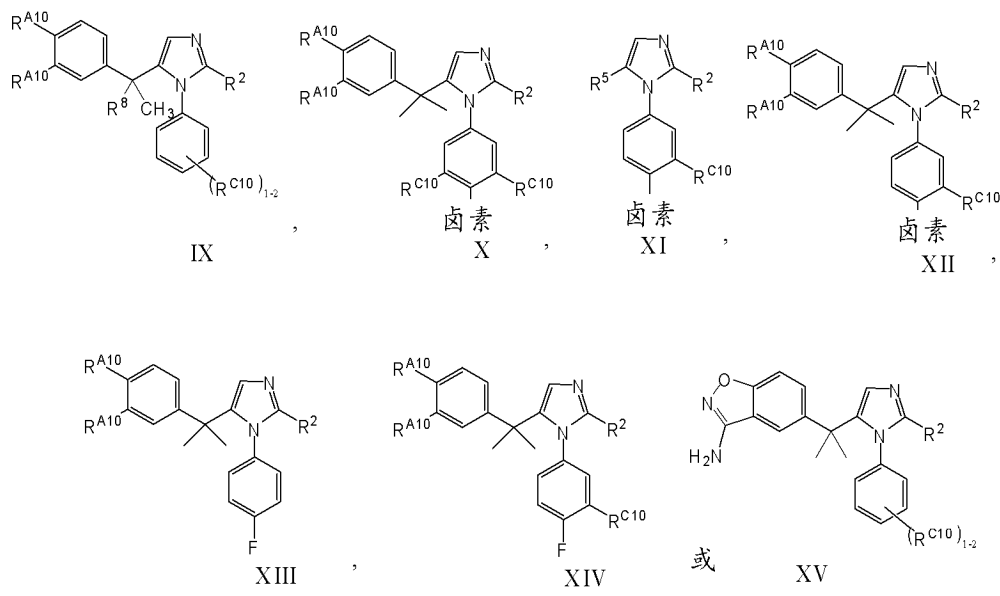
R^{C10B} 选自 $-C(O)NH_2$ 、(5-6 元) 杂环烷基、取代有 $-N[-(C_1-C_4) \text{ 烷基}]_2$ 的 $-(C_1-C_4) \text{ 烷基}$ 和任选取代有 $-OH$ 、 $-C(O)OH$ 或 $-N[-(C_1-C_4) \text{ 烷基}]_2$ 的 $-O-(C_1-C_4) \text{ 烷基}$ 。

18. 根据前述任一项权利要求所述的化合物或其可药用盐, 其中 R^C 为苯基或吡啶基, 其中 R^C 中的环状基团可以任选取代有 1 或 2 个选自甲氧基、甲基和卤素的基团, 条件是对 R^C 的取代仅可通过代替共价结合于 R^C 中的碳或氮的氢而发生。

19. 根据权利要求 1 或 2 中任一项所述的化合物或其可药用盐, 其中 R^C 为苯基或吡啶基, 其中 R^C 中的环状基团可以任选取代有 1 或 2 个选自甲氧基、甲基、氟和氯的基团, 条件是对 R^C 的取代仅可通过代替共价结合于 R^C 中的碳或氮的氢而发生。

20. 根据权利要求 1 或 2 中任一项所述的化合物或其可药用盐, 其中 R^C 为取代有 1 或 2 个选自甲氧基、氟或氯的基团的苯基。

21. 根据权利要求 1 或 3-17 中任一项所述的化合物或其可药用盐, 所述化合物具有式 IX、X、XI、XII、XIII、XIV 或 XV:



22. 根据权利要求 21 所述的化合物或其可药用盐, 其中

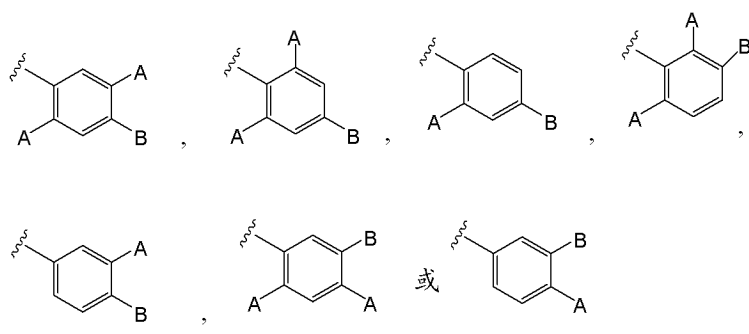
每个 R^{A10} 选自氟、氯和甲氧基;

每个 R^{C10} 选自氟、氯和甲氧基;

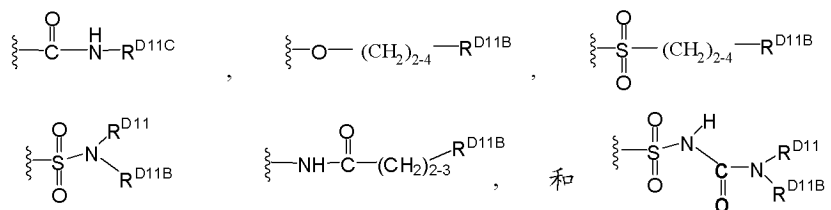
R^2 为 $-L^D-R^{D1}$, 其中:

L^D 选自 $-(CH_2)-O-$ 、 $-(CH_2)-NH-$ 、 $-(CH_2)-S-$ 、 $-S-(CH_2)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-(CH_2)-$ 、 $-C(O)N(H)-(CH_2)_{1-3}-$ 、 $-S(O)_2-N(H)-(CH_2)_{1-3}-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_{1-2}-$ 、任选取代有卤素或 $-OH$ 的 $-(C_1-C_3) \text{ 烷基}$ 和 $-c \equiv c-(C_2-C_3) \text{ 烷基}$; 和

R^{D1} 为以下基团中的一个:



其中每个 A 为氯或氟,且 B 选自:



23. 根据前述任一项权利要求所述的化合物或其可药用盐,其中 L^D 选自 $-(CH_2)-O-$ 、 $-(CH_2)-NH-$ 、 $-(CH_2)-S-$ 、 $-S-(CH_2)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-(CH_2)-$ 、 $-C(O)N(H)-(C_0-C_3)$ 烷基、 $-C(O)N(H)-(CH_2)_{1-3}-$ 和 $-S(O)_2-N(H)-(CH_2)_{1-3}-$ 。

24. 根据前述权利要求任一项所述的化合物或其可药用盐,其中 L^D 选自 $-S-(C_1-C_3)$ 烷基、 $-(CH_2)_2-$ 和 $-(C_1-C_3)$ 烷基 $-O-$ 。

25. 根据前述任一项权利要求所述的化合物或其可药用盐,其中 R^5 为 $-[C(CH_3)_2]-$ 苯基、 $-[C(CH_3)_2]-$ 萘基或 $-[C(CH_3)_2]-(5-10)$ 元杂芳基,其中所述杂芳基选自苯并 [d] [1,3] 二氧杂环戊烯基、苯并 [d] 异噻唑基、喹啉基、喹啉基和 2,3,4a,8a- 四氢苯并 [b] [1,4] 二氧杂环己烯基,其中 R^5 中的环状基团任选取代有 1,2 或 3 个 R^{A10} 基团,其中所述 1,2 或 3 个 R^{A10} 基团独立选自 R^{A10A} 和 R^{A10B} ,条件是 R^5 不能被多于 1 个 R^{A10B} 基团所取代;和

每个 R^{A10A} ,当其出现时,独立选自卤素、 $-(C_1-C_3)$ 烷氧基和羟基;

R^{A10B} 为任选取代有 1-3 个选自 $-OH$ 和卤素的基团的 $-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $-C(O)OH$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $-N[(C_1-C_3)$ 烷基] $_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_2-NH_2$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-N(H)-SO_2CH_3$ 、 $-S(O)_2N(H)-CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-(C_1-C_4)$ 烷基 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 或 $-C(O)NH_2$ 。

26. 根据前述任一项权利要求所述的化合物或其可药用盐,其中 R^5 为 $-[C(CH_3)_2]-$ 苯基,并且 R^5 中的苯基任选取代有 1,2 或 3 个 R^{A10} 基团,其中所述 1,2 或 3 个 R^{A10} 基团独立选自 R^{A10A} 和 R^{A10B} ,条件是 R^5 不能被多于 1 个 R^{A10B} 基团所取代;和

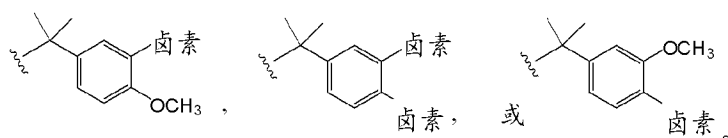
每个 R^{A10A} ,当其出现时,独立选自卤素、甲氧基和羟基;

R^{A10B} 为任选取代有 1-3 个选自 $-OH$ 和卤素的基团的 $-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $-C(O)OH$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $-N[(C_1-C_3)$ 烷基] $_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_2-NH_2$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-N(H)-SO_2CH_3$ 、 $-S(O)_2N(H)-CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-(C_1-C_4)$ 烷基 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 或 $-C(O)NH_2$ 。

27. 根据前述任一项权利要求所述的化合物或其可药用盐,其中 R^5 为 $-[C(CH_3)_2]-$ 苯基,其中所述苯基任选取代有一个或两个选自卤素、甲氧基和羟基的基团。

28. 根据前述任一项权利要求所述的化合物或其可药用盐,其中 R^5 为 $-[C(CH_3)_2]-$ 苯基,其中所述苯基任选取代有一个或两个选自卤素和甲氧基的基团。

29. 根据前述任一项权利要求所述的化合物或其可药用盐,其中 R^5 为:



30. 根据前述任一项权利要求所述的化合物或其可药用盐,其中 R^{D11B} 选自 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 、 $-C(H)=NN(H)C(=NH)NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)-N(H)C(=NH)NH_2$ 。

31. 根据前述任一项权利要求所述的化合物或其可药用盐,其中 R^{D11B} 选自 $-C(O)-(C_1-C_3)$ 烷基、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $-C(O)OH$ 和 $-(CH_2)_{1-4}-C(O)OH$ 。

32. 根据前述任一项权利要求所述的化合物或其可药用盐,其中 R^{D11B} 为选自吗啉基、吡咯烷基、哌嗪基和哌啶基的杂环烷基,其中所述杂环烷基任选取代有 1、2 或 3 个 R^{D11} , 条件是对杂环烷基的取代仅可通过代替共价结合于杂环烷基中的碳或氮的氢而发生。

33. 根据权利要求 1 的化合物,其选自表 1 和 2 中的那些化合物。

34. 根据权利要求 1 的化合物,其选自下述化合物之一:

5-{[3,4-二(甲氧基)苯基]甲基}-2-{[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-2-{[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

5-[1-(1,3-苯并二氧杂环戊-5-基)-1-甲基乙基]-2-{[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

2-{[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基}-5-[1-(3,4-二氟苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

2-{[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

5-[1-(1,3-苯并二氧杂环戊-5-基)-1-甲基乙基]-2-{[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

2-{[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

5-[3,4-二(甲氧基)苯基]-2-{[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

5-[3,4-二(甲氧基)苯基]-2-{[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

2-{[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基}-5-[(3,4-二氟苯基)甲基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-2-{[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-2-{[(2,6-二氯苯基)甲基]硫基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-2-{[(2,4-二氯苯基)甲基]硫基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-2-[(3,4-二氯苯基)甲基]硫基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-2-([2-氟-6-(三氟甲基)苯基]甲基)硫基)-1H-咪唑;

2-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基}-5-[1-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己-6-基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-5-[1-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己-6-基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-2-[(3-氯-4-氟苯基)甲基]硫基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]磺酰基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-2-[(2-氯-5-氟苯基)甲基]硫基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-2-[(3-氯-5-氟苯基)甲基]硫基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-5-[1-(3,4-二氟苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

4-{1-[2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯-1,2-二醇;

4-{1-[2-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯-1,2-二醇;

2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-1-(4-氟苯基)-5-{1-甲基-1-[4-(甲氧基)苯基]乙基}-1H-咪唑;

2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]磺酰基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

2-{[1-(2-氯-6-氟苯基)-1-甲基乙基]磺酰基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

2-[(E)-2-(2-氯-6-氟苯基)乙烯基]-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

2-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]磺酰基}-5-[1-(3,4-二氟苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-1-(4-氟苯基)-5-[1-(4-氟苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑;

2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-5-[1-(4-氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

4-氯-2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-4-氯-2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]

硫基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑；

2-[(4-{1-[2-{[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯基)氧基]-N,N-二甲基乙胺；

N-{[5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲基}-2-氯-6-氟苯胺；

N-{[5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲基}-2-氯-4-氟苯胺；

3-(2,4-二氯苯基)-1-{5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}丙-1-醇；

2-{[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-1-(4-氟苯基)-5-{1-甲基-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基}-1H-咪唑；

2-[(4-{1-[2-{[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯基)氧基]乙醇；

[(4-{1-[2-{[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯基)氧基]乙酸；

2-{[(2-氯-4-氟苯基)甲基]磺酰基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑；

2-{[(3-氯-4-氟苯基)甲基]磺酰基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑；

5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-2-{[(3,4-二氯苯基)甲基]磺酰基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑；

3-(2,4-二氯苯基)-1-{5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}丙-1-酮；

N-{[5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲基}-3-氯-4-氟苯胺；

N-{[5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲基}-3,4-二氯苯胺；

5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-2-{[2-(2-氯-4-氟苯基)乙基]磺酰基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑；

5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-2-{[2-(3,4-二氯苯基)乙基]磺酰基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑；

5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-2-{[(3,4-二氟苯基)甲基]磺酰基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑；

5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-2-([4-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)磺酰基)-1H-咪唑；

5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-2-{[(2,4-二氯苯基)甲基]磺酰基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑；

5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-2-{[(2,6-二氯苯基)甲基]磺酰基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑；

5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-2-[(2,5-二氯苯基)甲基]磺酰基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

4-{1-[2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯磺酰胺;

5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-2-[[2-(3-氯-4-氟苯基)乙基]磺酰基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]磺酰基]-1-(4-氯苯基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑;

2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]磺酰基]-1-(3,4-二氯苯基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑;

2-[(2-氯-4-氟苯基)硫基]甲基]-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-2-[(3,4-二氯苯基)硫基]甲基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基]-1-(4-氟苯基)-5-{1-甲基-1-[4-(甲基磺酰基)苯基]乙基}-1H-咪唑;

2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]磺酰基]-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑;

1-(2-氯-4-氟苯基)-2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]磺酰基]-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑;

2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基]-1-(3,4-二氯苯基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑;

2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基]-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑;

1-(2-氯-4-氟苯基)-2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基]-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑;

2-[(2-氯-4-氟苯基)氧基]甲基]-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

2-([(2-氯-4-氟苯基)甲基]氧基)甲基]-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

N-(4-{1-[2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯基)甲烷磺酰胺;

5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-2-[(2-氯-6-氟苯基)氧基]甲基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

1-(3-氯-4-氟苯基)-2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基]-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑;

2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基]-1-(2,4-二氯苯基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑;

2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基]-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-[4-氟

苯基)甲基]-1H-咪唑;

5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-N-环己基-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-羧酰胺;

1-[5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]-N-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]甲胺;

1-(4-氯-3-氟苯基)-2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑;

2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(3,4-二氟苯基)-1H-咪唑;

1-(4-氯-2-氟苯基)-2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑;

5-[1-(4-氯-3-氟苯基)-1-甲基乙基]-2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

2-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(3,4-二氟苯基)-1H-咪唑;

3-(2-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑-1-基)吡啶;

5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑;

N-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-磺酰胺;

N-(2-氯-4-氟苯基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-磺酰胺;

4-[4-(2-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑-1-基)苯基]吗啉;

5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-2-[(2-氯-6-氟苯基)硫基]甲基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-1-(4-氟苯基)-5-{1-甲基-1-[3-(甲基磺酰基)苯基]乙基}-1H-咪唑;

2-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-5-氟苯甲酰胺;

2-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-5-氟苄腈;

5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-2-氟苯甲酰胺;

5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-2-氟苄腈;

2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(1-甲基乙基)-1H-咪唑;

2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-1-环戊基-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑;

4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3-氟苯甲酸;

4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3-氟苯甲酰胺;

2-氯-5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯甲酸;

5-(2-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑-1-基)-2-氟苯甲酰胺;

5-(2-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑-1-基)-2-氟苄腈;

2-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑;

2-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-[4-氟-2-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑;

2-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(3,5-二氟苯基)-1H-咪唑;

2-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-5-氟苯甲酸;

2-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-5-氟苯磺酰胺;

5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-2-氟苯甲酸;

5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-2-氟苯基}甲醇;

5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-2-氟苯磺酰胺;

2-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3-氟苯基}甲醇;

2-2-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3-氟苯基}丙-2-醇;

2-[(2-氯-4-氟苯基)磺酰基]甲基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

4-{1-[2-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}-N-甲基苯磺酰胺;

4-{5-[1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}羰基}吗啉;

5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-2-(吡咯烷-1-基)羰

基)-1H-咪唑；

5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-N-(3-氯-4-氟苯基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-羧酰胺；

5-[1-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基乙基]-2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑；

2-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟-3-(甲氧基)苯基)-1H-咪唑；

{2-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-5-氟苯基}甲醇；

5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-2-([4-氟-2-(甲基磺酰基)苯基]甲基)硫基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑；

5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-2-([4-氟-3-(甲基磺酰基)苯基]甲基)硫基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑；

3-氯-2-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯甲酸；

1-[5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]-N-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]甲胺；

5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-N-[(1S)-2-羟基-1-苯基乙基]-1H-咪唑-2-磺酰胺；

5-[1-({5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}磺酰基)哌啶-2-基]-2-(甲氧基)吡啶；

N-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-磺酰胺；

2-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基)-5-{1-[3-氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑；

2-[(2-氯-5-氟苯基)甲基]硫基)-5-{1-[3-氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑；

2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基)-5-{1-[3-氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑；

2-氯-5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯甲酰胺；

5-{2-氯-5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯基}-1H-四唑；

2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基)-5-[(3,4-二氯苯基)(二氟)甲基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑；

4-氯-3-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苄腈；

3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苄腈；

4-氯-3-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基] 苯甲酰胺;

5-[1-(4-氯-2-氟苯基)-1-甲基乙基]-2-[(2-氯-6-氟苯基) 甲基] 硫基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

2-[(2-氯-6-氟苯基) 甲基] 硫基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-[4-氟-2-(三氟甲基) 苯基]-1H-咪唑;

2-氯-4-{1-[2-[(2-氯-4-氟苯基) 甲基] 硫基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基} 苯磺酰胺;

[5-(2-[(2-氯-4-氟苯基) 甲基] 硫基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑-1-基)-2-氟苯基] 甲醇;

2-{[5-(2-[(2-氯-4-氟苯基) 甲基] 硫基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑-1-基)-2-氟苯基] 氧基}-2-甲基丙酸;

{[5-(2-[(2-氯-4-氟苯基) 甲基] 硫基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑-1-基)-2-氟苯基] 氧基} 乙酸;

(5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基]-2-氟苯基) 氧基) 乙酸;

2-({5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基]-2-氟苯基) 氧基)-2-甲基丙酸;

2-[(2-氯-6-氟苯基) 甲基] 硫基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-4-苯基-1H-咪唑;

5-氯-2-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基] 苯甲酸;

4-氯-3-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基] 苯甲酸;

4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基]-3-氟-N-(2-吗啉-4-基乙基) 苯甲酰胺;

4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基]-3-氟-N-[2-(甲氧基) 乙基] 苯甲酰胺;

2-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基]-3-氟苯甲酸;

3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基] 苯甲酰胺;

5-{4-氯-3-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基] 苯基}-1H-四唑;

5-{3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基] 苯基}-1H-四唑;

5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-2-[(2,6-二氯苯基) 甲基] 硫基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-2-[(2,6-二氟苯基) 甲基] 硫基]-1-(4-氟

苯基)-1H-咪唑；

5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-2-[(2,4,6-三氟苯基)甲基]硫基)-1H-咪唑；

3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]苯甲酸；

4-[(5-[1-[3-氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-3-氟苯甲酸；

5-[(5-[1-[3-氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-2-氟苯甲酸；

5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-N-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1H-咪唑-2-磺酰胺；

2-氯-4-{1-[2-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苄腈；

2-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基)-5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑；

2-(2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑-1-基)-N,N-二甲基乙胺；

2-(2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑-1-基)乙醇；

N-({4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-3-氟苯基}羰基)甘氨酸；

4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-3-氟-N-(2-羟基-2-甲基丙基)苯甲酰胺；

4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-3-氟-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酰胺；

N-({5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-2-氟苯基}羰基)甘氨酸；

5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-2-氟-N-(2-吗啉-4-基乙基)苯甲酰胺；

5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-2-氟-N-(2-羟基-2-甲基丙基)苯甲酰胺；

4-[(5-[1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-3-氟苯甲酰胺；

5-[(5-[1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-2-氟苯甲酰胺；

5-[(5-[1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-2-氟苯磺酰胺；

2-[(5-[1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-3-氟苯甲酸；

3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基] 苯甲脒;

2-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基] 苄腈;

2-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基] 苯甲酰胺;

2-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基] 苯甲酸;

2-氯-5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基] 苯甲脒;

4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基]-3,5-二氟苄腈;

1-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 磺酰基)-6-氟-2-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉;

4-[(5-[1-(3,4-二氟苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基]-3-氟苯甲酸;

4-氯-3-[(5-[1-(3,4-二氟苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基] 苯甲酸;

5-[(5-[1-(3,4-二氟苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基]-2-氟苯甲酸;

4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基]-3,5-二氟苯甲酸;

5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-N-(2-氯-6-氟苯基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-羧酰胺;

(2-氯-4-{1-[2-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯基) 甲醇;

2-(2-氯-4-{1-[2-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯基) 丙-2-醇;

(2-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基]-5-氟苯基) 氧基) 乙酸;

5-{5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基]-2-氟苯基}-1H-四唑;

2-{4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基]-3-氟苯基}-2-甲基丙酸;

5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基]-2-氟-N-[2-(甲氧基)乙基] 苯甲酰胺;

5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基]-2-氟-N-(2,2,2-三氟乙基) 苯甲酰胺;

2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙

基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑；

5-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]巯基)甲基)-2-氟苯磺酰胺；

4-([5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]巯基)甲基]-3,5-二氟苯甲酰胺；

4-([5-{1-[3-氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]巯基)甲基)-3,5-二氟苄腈；

2-氯-4-([5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]巯基)甲基]苯甲脒；

5-{2-氯-4-([5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]巯基)甲基]苯基}-1H-四唑；

2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]巯基}-5-{1-[3,5-二氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑；

2-氯-5-([5-{1-[3-氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]巯基)甲基)苯甲酸；

4-([5-{1-[3-氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]巯基)甲基)-3,5-二氟苯甲酸；

5-([5-{1-[3-氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]巯基)甲基)-2-氟苯磺酰胺；

3-氯-4-([5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]巯基)甲基)-5-氟苯甲酸；

5-{4-([5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]巯基)甲基]-3,5-二氟苯基}-1H-四唑；

3-氯-4-([5-{1-[3-氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]巯基)甲基)-5-氟苯甲酸；

2-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]巯基}-5-{1-[3,5-二氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑；

3-氯-4-([5-{1-[3,5-二氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]巯基)甲基)苯磺酰胺；

3-氯-4-([5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]巯基)甲基]苯磺酰胺；

4-([5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]巯基)甲基]-3-氟苯磺酰胺；

5-[2-氯-5-([5-{1-[3-氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]巯基)甲基)苯基]-1H-四唑；

2-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]巯基}-5-(1-{3-氯-4-[(三氟甲基)氧基]苯基}-1-甲基乙基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑；

1-[(2-氯-4-{1-[2-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]巯基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯基)氧基]-2-甲基丙-2-醇；

[(2-氯-4-{1-[2-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯基)氧基]乙酸;

2-[(2-氯-4-{1-[2-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯基)氧基]-2-甲基丙酸;

4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-2-氟苯甲酸;

2-{5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-2-氟苯基}-2-甲基丙酸;

4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3-氟-N-[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]苯甲酰胺;

2-[2-(2-氯-6-氟苯基)乙基]-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-2-[2-(2-氯-6-氟苯基)乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

4-氯-3-[(5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯甲酸;

4-[(5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3-氟苯甲酸;

2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基]-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑;

2-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}甲基)氧基]苯甲酰胺;

4-[(5-{1-[3,5-二氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3-氟苯磺酰胺;

5-[(5-{1-[3,5-二氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-2-氟苯磺酰胺;

2-氯-5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯磺酰胺;

4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-2-氟苯磺酰胺;

2,4-二氯-5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯磺酰胺;

5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-N-(2-氯-4-氟苯基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-羧酰胺;

1-({2-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-5-氟苯基}氧基)-2-甲基丙-2-醇;

2-({2-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-5-氟苯基}氧基)-2-甲基丙酸;

4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)

甲基]-2-氟苯甲酰胺；

5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-2-氟-N-[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]苯甲酰胺；

2-{2-氯-5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]苯基}丙-2-醇；

4-[(5-[1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-2-氟苯甲酸；

2-氯-4-{1-[2-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯甲酰胺；

5-{4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-3-氟苯基}-1H-四唑；

5-{4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-2-氟苯基}-1H-四唑；

5-[2,4-二氯-5-[(5-[1-[3-氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]苯基]-1H-四唑；

4-氯-3-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]苯磺酰胺；

3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲基)氧基]苯甲酸；

5-{3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲基)氧基]苯基}-2H-四唑；

5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-N-(3,4-二氯苯基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-羧酰胺；

5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-N-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-羧酰胺；

1-[(5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-2-氟苯基]氧基)-2-甲基丙-2-醇；

2-{3-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-4-氟苯基}-2-甲基丙酸；

2-{4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-3-氟苯基}丙-2-醇；

2-{3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]苯基}丙-2-醇；

2-{5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-2-氟苯基}丙-2-醇；

3-氯-4-[(5-[1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-5-氟苯甲酸；

5-[4-[(5-[1-[3-氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-3,5-二氟苯基]-1H-四唑；

1-[(2-氯-5-{1-[2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯基)氧基]-2-甲基丙-2-醇;

4-{3-[(2-氯-5-{1-[2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯基)氧基]丙基}吗啉;

1-{5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-2-氟苯基}-4-甲基哌嗪;

4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]哌啶;

5-[2-氯-5-({5-[1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)苯基]-1H-四唑;

4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-1-(甲基磺酰基)哌啶;

2-氯-5-{1-[2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯酚;

2-[3-氯-4-({5-[1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-5-氟苯基]丙-2-醇;

4-({5-[1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-3,5-二氟苯甲酸;

4-[(5-[1-(4-氯-3-羟基苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-3,5-二氟苯甲酸;

5-[4-({5-[1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-3,5-二氟苯基]-1H-四唑;

3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氟苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-5-氟苯甲酸;

2-[(2-氯-5-{1-[2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯基)氧基]-N,N-二乙基乙胺;

4-[(5-[1-(3,4-二氟苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-3,5-二氟苯甲酸;

4-[(2-氯-4-氟苯基)硫基]甲基]-2-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

4-[(5-[1-(3,4-二氟苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]哌啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯;

4-{2-[(2-氯-5-{1-[2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯基)氧基]乙基}吗啉;

5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-N-(2-氯-6-氟苯基)-1-(4-氟苯基)-N-甲基-1H-咪唑-2-羧酰胺;

N-{5-[1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲基}-2-氯-6-氟-N-甲基苯胺;

5-(2-氯-5-[(5-[1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(甲氧

基) 苯基]-1H-咪唑-2-基) 硫基] 甲基} 苯基)-1H-四唑;

4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基) 甲基)-1-(甲基磺酰基) 哌啶;

3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 甲基) 氧基)-5-氟苯甲酸;

2-氯-5-{1-[2-[(2-氯-4-氟苯基) 甲基] 硫基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基} 苯磺酰胺;

1-{2-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基) 甲基} 苯基}-4-甲基哌嗪;

1-{4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基) 甲基]-2-氟苯基}-4-甲基哌嗪;

4-[(5-[1-(3,4-二氟苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基) 甲基]-1-(甲基磺酰基) 哌啶;

3-[(2-氯-5-{1-[2-[(2-氯-6-氟苯基) 甲基] 硫基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基} 苯基) 氧基] 丙-1-醇;

5-[5-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基) 甲基)-2-氟苯基]-1H-四唑;

3-氯-4-([5-(1-{4-氯-3-[(3-吗啉-4-基丙基) 氧基] 苯基}-1-甲基乙基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基) 甲基)-5-氟苯甲酸;

3-{4-[(5-[1-(3,4-二氟苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基) 甲基] 哌啶-1-基} 丙烷-1,2-二醇;

2-[4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基) 甲基) 哌啶-1-基] 乙醇;

[4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基) 甲基) 哌啶-1-基] 乙酸;

3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(甲氧基) 苯基]-1H-咪唑-2-基] 硫基) 甲基]-5-氟苯甲酸;

3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 甲基) 氧基]-5-氟苯甲酸甲酯;

3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(3-{2-(二乙基氨基) 乙基} 氧基)-4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基) 甲基]-5-氟苯甲酸;

4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 磺酰基) 甲基)-1-(甲基磺酰基) 哌啶;

2-氯-4-{1-[2-([4-氯-3-(1H-四唑-5-基) 苯基] 甲基) 硫基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基} 苯磺酰胺;

4-([5-{1-[4-(氨基磺酰基)-3-氯苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基) 甲基)-3-氯-5-氟苯甲酸;

4-([5-{1-[3-(氨基磺酰基)-4-氯苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基) 甲基)-3-氯-5-氟苯甲酸;

2-氯-5-{1-[2-({[4-氯-3-(1H-四唑-5-基)苯基]甲基}硫基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯磺酰胺;

2-({[4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-3-氟苯基]羰基}氨基)乙磺酸;

3-氯-4-{{[5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-{4-氟-3-[(3-羟基丙基)氧基]苯基}-1H-咪唑-2-基}硫基}甲基}-5-氟苯甲酸;

5-[2-氯-5-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲基}氧基)苯基]-1H-四唑;

3-氯-4-[(5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}甲基)氧基]-5-氟苯甲酸;

2-({4-[(5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-2-(1H-四唑-5-基)苯基}氧基)-N,N-二乙基乙胺;

4-[(5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3,5-二氟苯甲酸;

4-[(5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-1-(4-氟苯基)哌啶;

2-({4-[(5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]哌啶-1-基}磺酰基)-N,N-二乙基乙胺;

4-[(5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-1-(1H-四唑-5-基)哌啶;

1-乙酰基-4-[(5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]哌啶;

5-[(5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-2-[(3-羟基丙基)氧基]苄腈;

2-氯-5-[(5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}甲基)氧基]苯磺酰胺;

4-({[5-{1-[4-(氨基磺酰基)-3-氯苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-3,5-二氟苯甲酸;

4-({[5-{1-[3-(氨基磺酰基)-4-氯苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-3,5-二氟苯甲酸;

3,5-二氟-4-({[1-(4-氟苯基)-5-(1-甲基-1-萘-2-基乙基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)苯甲酸;

6-[(5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}甲基)氧基]吡啶-3-腈;

6-[(5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}甲基)氧基]吡啶-3-羧酰胺;

1-5-[(5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-2-氟苯基}胍;

N-({5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}甲

基)-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺;

4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}甲基)氧基]-1-(甲基磺酰基)哌啶;

3-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-1-(1H-四唑-5-基)哌啶;

4-[(5-[1-(4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基}甲基)-1-(1H-四唑-5-基)哌啶;

4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}甲基)氧基]哌啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯;

2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-咪唑;

3-氯-4-[(5-[1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-咪唑-2-基}硫基}甲基)-5-氟苯甲酸乙酯;

3-氯-4-[(5-[1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-咪唑-2-基}硫基}甲基)-5-氟苯甲酸;

3-氯-4-[(5-[1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基}硫基}甲基)-5-氟苯甲酸;

3-(2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1H-咪唑-1-基)吡啶;

3-氯-4-[(5-[1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基}硫基}甲基)-5-氟苯甲酸;

(2-(氨基磺酰基)-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯基)氧基)乙酸;

2-氯-N-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}甲基)-6-氟-N-甲基苯胺;

4-[(4-氯-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3,5-二氟苯甲酸;

3-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-1-(甲基磺酰基)哌啶;

3-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]吡咯烷-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯;

5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-2-[2-(二乙基氨基)乙基]氧基}苯磺酰胺;

4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3,5-二氟-N-羟基苯甲酰胺;

4-[(5-[1-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3,5-二氟苯甲酸;

5-氯-2-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}甲基)氧基]吡啶;

6-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}甲基)氧基]吡啶-3-羧酸;

2-[(4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3-氟苯基}羰基)氨基]乙磺酸-钠(1:1);

3,5-二氟-4-[(1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-5-{1-甲基-1-[3-(甲基磺酰基)苯基]乙基}-1H-咪唑-2-基}硫基]甲基}苯甲酸;

3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-N-[(1-甲基乙基)氨基]羰基}苯磺酰胺;

5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-2-氟-N-[(1-甲基乙基)氨基]羰基}苯磺酰胺;

N-[(3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯基}磺酰基)乙酰胺];

5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1,2-二(4-氟苯基)-1H-咪唑;

2-[(2-氯-6-氟苯基)氧基]甲基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-2-([1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基]甲基)硫基)-1H-咪唑;

5-{3-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]吡咯烷-1-基}-1H-四唑;

4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-N-(1-甲基乙基)哌啶-1-羧酰胺;

N-[(4-氯-2-氟苯基)甲基]-5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-胺;

3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺;

4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)环丙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3,5-二氟苯甲酸;

3-氯-2-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}甲基)氧基]-5-(三氟甲基)吡啶;

3,5-二氟-4-[(1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-5-{1-甲基-1-[4-(甲基磺酰基)苯基]乙基}-1H-咪唑-2-基}硫基]甲基}苯甲酸;

4-[(5-{1-[4-(氨基磺酰基)苯基]-1-甲基乙基}-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基}硫基]甲基}-3,5-二氟苯甲酸;

2-{1-[(2-氯-4-氟苯基)硫基]乙基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

2-{1-[(2-氯-4-氟苯基)磺酰基]乙基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

4-{5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}-1-(甲基磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶;

4-([4-氯-5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-1-(甲基磺酰基)哌啶;

4-([5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-1-(1H-四唑-5-基)哌啶;

3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-N-[(1-甲基乙基)氨基]羰基}苯磺酰胺;

4-(2-{5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}-2-氟乙基)-1-(甲基磺酰基)哌啶;

5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-2-{1-[(3,4-二氯苯基)氧基]乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑;

2-氯-5-([5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-N-[(1-甲基乙基)氨基]羰基}苯磺酰胺;

4-{5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}-1-(甲基磺酰基)哌啶;

4-([4-氯-5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-1-(1H-四唑-5-基)哌啶;

3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺;

4-([5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}氧基)甲基)-1-(1H-四唑-5-基)哌啶;

4-([5-{1-(3,4-二氟苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基)-N-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-羧酰胺;

5-([5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基)-2-[(2-羟基-2-甲基丙基)氧基]苯磺酰胺;

5-([5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基)-2-[(2-氧代丙基)氧基]苯磺酰胺;

6-([5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}甲基)氧基]喹啉;

4-([5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}甲基)氧基]喹啉;

1-{3-氯-4-([5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}甲基)氧基}苯基}乙酮;

4-([5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-4-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-4H-1,2,4-三唑-3-基}硫基)甲基]-3,5-二氟苯甲酸;

4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-3,5-二氟-N-羟基苯甲酰胺;

{[3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基}苯基]磺酰基}氨基甲酸乙酯;

3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪

唑-2-基} 巯基} 甲基)-N-[(丙基氨基) 羰基] 苯磺酰胺;

4-[(5-[1-(3,4-二氟苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 巯基) 甲基]-N-(1-甲基乙基) 哌啶-1-羧酰胺;

3-氯-4-[(5-[1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 巯基} 甲基)-N-(吗啉-4-基氨基) 羰基] 苯磺酰胺;

3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氟苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 巯基) 甲基] 苯磺酰胺;

3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氟苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 巯基) 甲基]-N-[(吡咯烷-1-基氨基) 羰基] 苯磺酰胺;

{3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(甲氧基) 苯基]-1H-咪唑-2-基} 巯基) 甲基] 苯基} 磺酰基} 氨基甲酸乙酯;

3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氟苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 巯基) 甲基]-N-[(1-甲基乙基) 氨基] 羰基} 苯磺酰胺;

5-{2-氯-5-[(1-(3-氯苯基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑-2-基} 巯基) 甲基] 苯基}-1H-四唑;

5-{2-氯-4-[(4-氯-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 巯基) 甲基] 苯基}-1H-四唑;

4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基} 巯基) 甲基]-3,5-二氟苯甲酸;

4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-[3-(二氟甲基)-4-氟苯基]-1H-咪唑-2-基} 巯基) 甲基]-3,5-二氟苯甲酸;

4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(甲氧基) 苯基]-1H-咪唑-2-基} 巯基) 甲基]-3,5-二氟-N-羟基苯甲酰胺;

4-[(5-[1-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(甲氧基) 苯基]-1H-咪唑-2-基} 巯基) 甲基]-3,5-二氟苯甲酸;

4-[(5-[1-(3-氨基-1,2-苯并异噻唑-5-基)-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(甲氧基) 苯基]-1H-咪唑-2-基} 巯基) 甲基]-3,5-二氟苯甲酸;

4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(3,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 巯基) 甲基]-1-(1H-四唑-5-基) 哌啶;

4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(3,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 巯基) 甲基]-1-(甲基磺酰基) 哌啶;

5-{2-氯-5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(3-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 巯基) 甲基] 苯基}-1H-四唑;

4-[(1-(3-氯-4-氟苯基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑-2-基} 巯基) 甲基]-1-(甲基磺酰基) 哌啶;

{4-[(5-[1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 巯基) 甲基]-3-氟苯基} 磺酰基} 氨基甲酸乙酯;

{4-[(5-[1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 巯基) 甲基]-2-氟苯基} 磺酰基} 氨基甲酸乙酯;

3-氯-4-([5-{1-[3-氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)苯磺酰胺;

3-氯-4-([5-{1-[3-氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺;

{[3-氯-4-([5-{1-[3-氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)苯基]磺酰基}氨基甲酸乙酯;

3-氯-4-(2-{5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}乙基)苯磺酰胺;

4-[(1-(3-氯-4-氟苯基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-1-(1H-四唑-5-基)哌啶;

3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺;

4-([5-{1-[4-(氨基磺酰基)-3-氯苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-3-氯-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺;

3-氯-4-([5-{1-[3-氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-N-[(1-甲基乙基)氨基]羰基]苯磺酰胺;

3-氯-4-(2-{5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}乙基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺;

[4-[(5-{1-[4-(氨基磺酰基)-3-氯苯基]-1-甲基乙基}-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-3-氯苯基]磺酰基}氨基甲酸乙酯;

([4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-3-氟苯基]羰基}氨基)甲磺酸;

N-{4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-3-氟苯基]羰基}-β-丙氨酸;

4-{5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}-N-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-羧酰胺;

5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-2-[(2-羟基乙基)氧基]苯磺酰胺;

4-[(5-[1-(3-氨基-1,2-苯并异噁唑-5-基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-3,5-二氟苯甲酸;

4-[(5-{1-[4-(氨基磺酰基)-3-氯苯基]-1-甲基乙基}-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-3,5-二氟苯甲酸;

3,5-二氟-4-([1-(4-氟苯基)-5-{1-甲基-1-[4-(氨基磺酰基)苯基]乙基}-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)苯甲酸;

2-氯-4-(1-{2-([4-氯-3-(1H-四唑-5-基)苯基]甲基)硫基)-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-5-基}-1-甲基乙基)苯磺酰胺;;

[4-([5-{1-[4-(氨基磺酰基)-3-氯苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-3-氯苯基]磺酰基}氨基甲酸乙酯;

3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪

唑-2-基] 硫基} 甲基)-N-[(乙基氨基) 羰基] 苯磺酰胺;

3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-N-[(2-羟基-2-甲基丙基) 氨基] 羰基] 苯磺酰胺;

[({4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(甲氧基) 苯基]-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-3,5-二氟苯基} 羰基) 氨基] 甲磺酸;

4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-3-氟-N-[(吡咯烷-1-基氨基) 羰基] 苯磺酰胺;

3-氯-4-(2-{5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 乙基)-5-氟苯甲酸;

3-氯-4-[(5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-[4-氟-3-(甲氧基) 苯基]-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基] 苯磺酰胺;

N-{3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基) 苯基] 磺酰基} 吡咯烷-1-羧酰胺;

3-氯-4-[(5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-[4-氟-3-(甲氧基) 苯基]-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基) 羰基] 苯磺酰胺;

4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(羟基甲基) 苯基]-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-3,5-二氟苯甲酸;

4-([1-(3,4-二氟苯基)-5-{1-甲基-1-[4-(甲基磺酰基) 苯基] 乙基}-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-3,5-二氟苯甲酸;

3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-N-[(环丙基氨基) 羰基] 苯磺酰胺;

3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-N-[(环戊基氨基) 羰基] 苯磺酰胺;

3-氯-4-[(1-(3,4-二氟苯基)-5-[1-(3,4-二氟苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基) 羰基] 苯磺酰胺;

3-氯-4-[(1-(3-氯-4-氟苯基)-5-[1-(3,4-二氟苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基) 羰基] 苯磺酰胺;

3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(甲氧基) 苯基]-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-N-[(吗啉-4-基氨基) 羰基] 苯磺酰胺;

2-[(4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(甲氧基) 苯基]-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-3,5-二氟苯基} 羰基) 氨基] 乙磺酸;

4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-3,5-二氟-N-[(吡咯烷-1-基氨基) 羰基] 苯磺酰胺;

3-氯-4-[(1-(3-氯-4-氟苯基)-5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基) 羰基] 苯磺酰胺;

3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(3,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基) 羰基] 苯磺酰胺;

N-({4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(甲氧基) 苯基]-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-3,5-二氟苯基} 羰基)- β -丙氨酸;

N-[(3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)苯基]磺酰基)氨基)羰基]-β-丙氨酸;

3-氯-4-([1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-5-[1-(4-氟苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺;

4-(1-{2-([4-(氨基磺酰基)-2-氯苯基]甲基)硫基}-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-5-基}-1-甲基乙基)-2-氯苯磺酰胺;

4-[(5-{1-[4-(氨基磺酰基)-3-氯苯基]-1-甲基乙基}-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基)硫基]甲基)-3-氯-N-[(吗啉-4-基氨基)羰基]苯磺酰胺;

4-([5-{1-[4-(氨基磺酰基)-3-氯苯基]-1-甲基乙基}-1-(3,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-3-氯-N-[(吗啉-4-基氨基)羰基]苯磺酰胺;

3-氯-4-([5-{1-(3,4-二氟苯基)-1-甲基乙基}-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺;

3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺;

4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-3,5-二氟-N-[(吗啉-4-基氨基)羰基]苯磺酰胺;

3-氯-4-([5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺;

3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺;

3-氯-4-([1-(4-氟-3-甲基苯基)-5-{1-甲基-1-[4-(甲基磺酰基)苯基]乙基}-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺;

3-氯-4-[(1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-5-{1-甲基-1-[4-(甲基磺酰基)苯基]乙基}-1H-咪唑-2-基)硫基]甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺;

3-氯-4-([1-(5-氟吡啶-2-基)-5-{1-甲基-1-[4-(甲基磺酰基)苯基]乙基}-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺;

3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺;

3-氯-4-([1-(3,4-二氟苯基)-5-[1-(4-氟苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺;

3-氯-4-([1-(4-氟苯基)-5-{1-甲基-1-[4-(甲基磺酰基)苯基]乙基}-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺;

3-氯-4-([1-(3-氯-4-氟苯基)-5-[1-(4-氟苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺;

4-([5-{1-[4-(氨基磺酰基)-3-氯苯基]-1-甲基乙基}-1-(3,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-3,5-二氟苯甲酸;

2-氯-4-{1-[2-([4-氯-3-(1H-四唑-5-基)苯基]甲基)硫基]-1-(3,4-二氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯磺酰胺;

5-[2-氯-5-([1-(4-氟苯基)-5-{1-甲基-1-[4-(甲基磺酰基)苯基]乙基}-1H-咪

唑-2-基] 硫基} 甲基) 苯基]-1H-四唑;

2-([3-氯-4-(2-{5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 乙基)-5-氟苯基] 羰基} 氨基) 乙磺酸;

3-氯-4-([1-(3,4-二氟苯基)-5-{1-甲基-1-[4-(甲基磺酰基) 苯基] 乙基}-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基) 羰基] 苯磺酰胺;

3-氯-4-([5-[1-(4-氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基) 甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基) 羰基] 苯磺酰胺;

3-氯-4-([5-[1-(3,4-二氟苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基) 甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基) 羰基] 苯磺酰胺;

4-([5-{1-[4-(氨基磺酰基)-3-氯苯基]-1-甲基乙基}-1-(3-氯-4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-3-氯-N-[(吗啉-4-基氨基) 羰基] 苯磺酰胺;

4-([5-{1-[4-(氨基磺酰基)-3-氯苯基]-1-甲基乙基}-1-[4-氟-3-(甲氧基) 苯基]-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-3,5-二氟-N-[(吗啉-4-基氨基) 羰基] 苯磺酰胺;

4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-3,5-二氟-N-[(吗啉-4-基氨基) 羰基] 苯磺酰胺;

3-氯-4-([5-{1-[3-氯-4-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基) 羰基] 苯磺酰胺;

3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基) 羰基] 苯磺酰胺;

3-氯-4-([5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基] 硫基) 甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基) 羰基] 苯磺酰胺;

3-氯-4-([5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基) 甲基] 苯磺酸;

4-([5-{1-[4-(氨基磺酰基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(3,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-3-氯-N-[(吗啉-4-基氨基) 羰基] 苯磺酰胺;

3-氯-4-([1-(2,4-二氟苯基)-5-[1-(3,4-二氟苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑-2-基] 硫基) 甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基) 羰基] 苯磺酰胺;

4-([5-{1-[4-(氨基磺酰基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(3-氯-4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-3-氯-N-[(吗啉-4-基氨基) 羰基] 苯磺酰胺;

3-氯-4-([5-{1-[3-(二氟甲基)-4-氟苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-N-[(1-甲基乙基) 氨基] 羰基} 苯磺酰胺;

3-氯-4-([5-{1-[4-(二氟甲基)-3-氟苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-N-[(1-甲基乙基) 氨基] 羰基} 苯磺酰胺;

4-([5-{1-[4-(氨基磺酰基)-3-氯苯基]-1-甲基乙基}-1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-3,5-二氟苯甲酸;

3,5-二氟-4-([1-(5-氟吡啶-2-基)-5-{1-甲基-1-[4-(甲基磺酰基) 苯基] 乙基]-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基) 苯甲酸;

5-(2-氯-5-[(1-[4-氟-3-(甲氧基) 苯基]-5-{1-甲基-1-[4-(甲基磺酰基) 苯基] 乙基]-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基) 苯基)-1H-四唑;

5-[2-氯-5-([1-(3,4-二氟苯基)-5-{1-甲基-1-[4-(甲基磺酰基)苯基]乙基}-1H-咪唑-2-基)硫基)甲基)苯基]-1H-四唑;

3-氯-4-([5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)硫基)甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺;

3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)硫基)甲基)-N-[(1H-吡咯-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺;

3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)硫基)甲基)-N-[(2R)-2-[(甲氧基)甲基]吡咯烷-1-基)氨基)羰基]苯磺酰胺;

N~2~-{[3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)硫基)甲基)-5-氟苯基]羰基}-L-精氨酸;

3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(5-氯-4-甲基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基)硫基)甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺;

3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-[4-氟-3-(羟基甲基)苯基]-1H-咪唑-2-基)硫基)甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺;

([3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)硫基)甲基)-5-氟苯基]羰基)氨基)甲磺酸;

3-氯-4-([1-(4-氟-3-甲基苯基)-5-[1-(4-氟苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑-2-基)硫基)甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺;

N-[3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)硫基)甲基)-5-氟苯基]-L-α-天冬酰胺;

3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)硫基)甲基)-N-[(4-甲基哌嗪-1-基)氨基]羰基]苯磺酰胺;

2-([3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)硫基)甲基)-5-氟苯基]羰基)氨基)乙磺酸;

4-([5-{1-[4-(氨基磺酰基)-3-氯苯基]-1-甲基乙基}-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基)硫基)甲基)-3-氯-N-[(哌啶-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺;

3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)硫基)甲基)-N-[(2S)-2-[(甲氧基)甲基]吡咯烷-1-基)氨基)羰基]苯磺酰胺;

N-[4-([5-{1-[4-(氨基磺酰基)-3-氯苯基]-1-甲基乙基}-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基)硫基)甲基)-3,5-二氟苯基]羰基]-β-丙氨酸;

N-[4-([5-{1-[4-(氨基磺酰基)-3-氯苯基]-1-甲基乙基}-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基)硫基)甲基)-3-氟苯基]羰基]-β-丙氨酸;

2-([4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)硫基)甲基)-3,5-二氟苯基]羰基)氨基)乙磺酸;

[(4-([1-(3-氯-4-氟苯基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑-2-基)硫基)甲基)-3,5-二氟苯基]羰基)氨基]甲磺酸;

2-([4-([1-(3-氯-4-氟苯基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪

唑-2-基} 硫基) 甲基]-3,5-二氟苯基} 羰基) 氨基] 乙磺酸;

({[4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基]-3,5-二氟苯基} 羰基) 氨基) 甲磺酸;

N~5~-{[3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基]-5-氟苯基} 羰基}-L-鸟氨酸;

2-{[(4-[(5-{1-[4-(氨基磺酰基)-3-氯苯基]-1-甲基乙基}-1-[4-氟-3-(甲氧基) 苯基]-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基]-3,5-二氟苯基) 羰基] 氨基} 乙磺酸;

2-{[(4-[(5-{1-[4-(氨基磺酰基)-3-氯苯基]-1-甲基乙基}-1-[4-氟-3-(甲氧基) 苯基]-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基]-3-氟苯基) 羰基] 氨基} 乙磺酸;

N~2~-{[3-氯-4-(2-{5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 乙基)-5-氟苯基} 羰基}-L-精氨酸;

3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基)-N-[(1,3-噻唑-2-基氨基) 羰基] 苯磺酰胺;

N-{[3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基) 苯基] 磺酰基}-3-羟基吡咯烷-1-羧酰胺;

3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基)-5-氟苯胺;

N-([3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基) 苯基] 磺酰基) 氨基) 羰基] 甘氨酸;

3-氯-4-([5-{1-[3-(二氟甲基)-4-氟苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基) 羰基] 苯磺酰胺;

3-氯-4-([5-{1-[4-(二氟甲基)-3-氟苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基) 羰基] 苯磺酰胺;

2-氯-4-{1-[2-([2-氯-4-([[(吡咯烷-1-基氨基) 羰基] 氨基) 磺酰基) 苯基] 甲基) 硫基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}-N-甲基苯磺酰胺;

N~2~-{[3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基)-5-氟苯基} 羰基}-L-鸟氨酸;

3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(5-氟-4-甲基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基) 羰基] 苯磺酰胺;

N~2~-{[3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基)-5-氟苯基} 羰基}-D-精氨酸;

3-氯-4-([5-[1-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基) 羰基] 苯磺酰胺;

3-氯-4-([5-[1-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(甲氧基) 苯基]-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基) 羰基] 苯磺酰胺;

3-氯-4-[(5-{1-[3-氯-4-(氨基磺酰基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-[4-氟-3-(甲氧基) 苯基]-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基) 羰基] 苯磺酰胺;

2-(3-{[氨基(亚胺基) 甲基] 氨基} 丙-1-炔-1-基)-5-([5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(甲氧基) 苯基]-1H-咪唑-2-基} 硫基) 甲基] 苯甲酸

甲酯；

N ~ 2 ~ -([3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-5-氟苯基]氨基}羰基)-L-精氨酸；

2-(3-{[氨基(亚胺基)甲基]氨基}丙-1-炔-1-基)-5-([5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]苯甲酸；

2-(3-{[氨基(亚胺基)甲基]氨基}丙基)-5-([5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]苯甲酸；

N ~ 6 ~ -[氨基(亚胺基)甲基]-N ~ 2 ~ -{[3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-5-氟苯基]羰基}-L-赖氨酸；

3-氯-4-([5-{1-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-N-{[(1-甲基乙基)氨基]羰基}苯磺酰胺；

3-氯-4-([5-{1-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基乙基}-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-N-{[(1-甲基乙基)氨基]羰基}苯磺酰胺；

3-氯-4-([5-{1-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺；

3-氯-4-([5-{1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺；

N ~ 2 ~ -[氨基(亚胺基)甲基]-N ~ 5 ~ -{[3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-5-氟苯基]羰基}-L-鸟氨酸；

1-{3-[4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-3,5-二氟苯基]丙-2-炔-1-基}胍；

2-(3-{[氨基(亚胺基)甲基]氨基}丙基)-5-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)苯甲酸；

1-{3-[4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-3,5-二氟苯基]丙基}胍；

2-(3-{[氨基(亚胺基)甲基]氨基}丙-1-炔-1-基)-5-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)苯甲酸；

3-氯-4-([1-(4-氟苯基)-5-{1-甲基-1-[3-(甲氧基)-4-(甲基磺酰基)苯基]乙基]-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺；

4-([5-{1-[4-(氨基磺酰基)-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-3-氯-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺；

4-{1-[2-([2-氯-4-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]氨基]磺酰基)苯基]甲基]硫基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}-N-甲基-2-(甲氧基)苯磺酰胺；

1-{4-[4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-3,5-二氟苯基]丁基}胍；

1-{5-[4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪

唑-2-基] 硫基} 甲基)-3,5-二氟苯基] 戊基} 胍;

4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺;

N-(3-{[氨基(亚胺基)甲基]氨基}丙基)-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺;

3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-5-氟-N-[1-(1H-四唑-5-基)哌啶-4-基] 苯甲酰胺;

N-(3-{[氨基(亚胺基)甲基]氨基}丙基)-3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-5-氟苯甲酰胺;

3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-5-氟-N-1H-四唑-5-基苯甲酰胺;

N~2~-([3-氯-5-氟-4-([5-{1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基) 苯基] 羰基)-D-精氨酸;

4-([3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-5-氟苯基] 羰基) 氨基) 丁酸;

3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-N-[(1H-四唑-5-基氨基) 羰基] 苯磺酰胺;

1-(2-{4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-3,5-二氟苯基] 氧基} 乙基) 胍;

4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基) 吡啶-2-胺;

5-[3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-5-氟苯基]-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮;

N~2~-([4-([5-{1-(3-氨基-1,2-苯并异噁唑-5-基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基) 甲基]-3-氯-5-氟苯基] 羰基)-D-精氨酸;

3-[4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-3,5-二氟苯基]-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮;

5-([4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-3,5-二氟苯基] 氧基} 甲基)-1H-四唑;

N~2~-([4-([5-{1-[4-(氨基磺酰基)-3-氯苯基]-1-甲基乙基}-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-3-氯-5-氟苯基] 羰基)-D-精氨酸

N~2~-([4-([5-{1-(3-氨基-1,2-苯并异噁唑-5-基)-1-甲基乙基}-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基] 硫基) 甲基]-3-氯-5-氟苯基] 羰基)-D-精氨酸;

3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-5-氟苯磺酸;

3-[4-([5-{1-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基乙基}-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基] 硫基) 甲基]-3,5-二氟苯基]-N,N-二甲基丙-1-胺;

2-氯-5-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪

唑-2-基] 硫基} 甲基) 苯磺酰胺;

2-([3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-5-氟苯基] 磺酰基} 氨基) 乙磺酸;

2-([4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-3,5-二氟苯基] 磺酰基} 氨基) 乙磺酸;

1-(3-{[4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-3,5-二氟苯基] 氧基} 丙基) 胍;

1-(2-{[3,5-二氟-4-([5-{1-[4-氟-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基) 苯基] 氧基} 乙基) 胍;

4-氯-5-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-2-氟苯磺酰胺;

1-(3-{[3,5-二氟-4-([5-{1-[4-氟-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基) 苯基] 氧基} 丙基) 胍;

2-氯-5-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-4-氟苯磺酰胺;

1-(2-{[3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-5-氟苯基] 氧基} 乙基) 胍;

1-(2-{[2-氯-5-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-4-氟苯基] 氧基} 乙基) 胍;

3-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-2,4-二氟苯磺酰胺;

1-[2-([4-([5-{1-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(甲氧基) 苯基]-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-3,5-二氟苯基] 氧基) 乙基] 胍;

(2E)-2-(3-{[3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-5-氟苯基] 氧基} 亚丙基) 胍;

1-(2-{[3-氯-5-氟-4-([5-{1-[4-氟-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基) 苯基] 氧基} 乙基) 胍;

1-(3-{[3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-5-氟苯基] 氧基} 丙基) 胍;

1-(3-{[3-氯-5-氟-4-([5-{1-[4-氟-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基) 苯基] 氧基} 丙基) 胍;

3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-5-氟-N-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39,42-十四氧杂四十三烷-1-基苯磺酰胺;

N-(2-{[4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基)-3,5-二氟苯基] 氧基} 乙基) 亚胺基缩二脲;和

1-(3-{[2-氯-4-氟-3-([5-{1-[4-氟-3-(甲氧基) 苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基] 硫基} 甲基) 苯基] 氧基} 丙基) 胍;

或上述任一化合物的可药用盐。

35. 一种组合物,其包括根据权利要求 1-34 中任一项所述的化合物和可药用稀释剂、赋形剂或载体。

36. 用于在需要所述治疗的受试者中治疗肥胖症或 II 型糖尿病的方法,所述方法包括给予所述受试者有效量的权利要求 1-34 中任一项所述的化合物。

37. 用于在需要所述治疗的受试者中治疗肥胖症或 II 型糖尿病的方法,所述方法包括同时或先后联合给予所述受试者有效量的根据权利要求 1-34 中任一项所述的化合物和第二种抗糖尿病药物。

38. 根据权利要求 37 所述的方法,其中所述抗糖尿病药物为磺酰脲、氯茴苯酸、双胍、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、胰高血糖素样肽 (GLP) 类似物或激动剂、支链淀粉类似物、二肽基肽酶 -4 (DPP-4) 抑制剂或噻唑烷二酮。

39. 根据权利要求 36 所述的方法,其中所述抗糖尿病药物为 (2S)-1-{2-[(3-羟基基金刚烷-1-基)氨基]乙酰基}吡咯烷-2-甲腈或 5-((4-(2-(甲基吡啶-2-基氨基)乙氧基)苯基)甲基)-噻唑烷-2,4-二酮。

40. 用于在体外诱导细胞 GLP-1 分泌增加的方法,所述方法包括使所述细胞与诱导有效量的权利要求 1-34 中任一项所述的化合物接触。

41. 用于在需要所述治疗的受试者中治疗高脂血症的方法,所述方法包括给予所述受试者有效量的权利要求 1-34 中任一项所述的化合物。

42. 用于在需要所述治疗的受试者中治疗动脉粥样硬化的方法,所述方法包括给予所述受试者有效量的权利要求 1-34 中任一项所述的化合物。

43. 用于在需要所述治疗的受试者中降低血糖的方法,所述方法包括给予所述受试者有效量的权利要求 1-34 中任一项所述的化合物。

44. 用于在需要所述治疗的受试者中增加胰岛素分泌的方法,所述方法包括给予所述受试者有效量的权利要求 1-34 中任一项所述的化合物。

45. 用于在需要所述治疗的受试者中治疗与胆汁酸代谢紊乱有关的疾病的方法,所述方法包括给予所述受试者有效量的权利要求 1-34 中任一项所述的化合物。

在治疗糖尿病和肥胖症中用作的 TGR5 激动剂的三唑和咪唑衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及 G 蛋白偶联受体 TGR5 的激动剂、包含它们的组合物、制备所述化合物和组合物的方法以及将它们用于治疗由 TGR5 调节或与 TGR5 有关的疾病的方法。

背景技术

[0002] 胆汁酸在膳食脂质的吸收和胆汁酸生物合成的调节中发挥关键作用。尽管长久以来已知道胆汁酸在膳食脂质的吸收和胆固醇的异化中是关键性的,但近些年来已发现胆汁酸作为信号传导分子的重要作用。胆汁酸激活促分裂原活化蛋白激酶通路,是 G 蛋白偶联受体 (GPCR) TGR5 的配体,并激活细胞核激素受体诸如法尼醇 X 受体 (FXR- α)。通过激活这些不同的信号传导通路,胆汁酸可以调节它们本身的肝肠循环以及甘油三酯、胆固醇、能量和葡萄糖稳态。因此,由胆汁酸 (BA) 控制的信号传导通路是用于治疗常见代谢病的有希望的新颖药物靶点,所述常见代谢病为诸如肥胖症、II 型糖尿病、高脂血症和动脉粥样硬化。Houten et al., The EMBO Journal (2006) 25, 1419-1425。

[0003] Watanabe et al., Nature 2006, 439 (7075) 484-489 显示将胆汁酸给予小鼠增加棕色脂肪组织的能量消耗、预防肥胖症和胰岛素抵抗。胆汁酸对代谢的这一新发现的作用在很大程度上取决于对由环状 AMP 依赖性甲状腺激素激活的 2 型碘化甲状腺氨酸脱碘酶 (D2) 的诱导,这是因为其在 D2-/- 小鼠中是缺失的。用胆汁酸处理棕色脂肪细胞和人骨骼肌细胞增加 D2 活性和耗氧量。这些作用不依赖于 FXR- α ,而是通过 cAMP 产生的增加来调节,所述 cAMP 产生的增加是由于胆汁酸和 TGR5 的结合。在啮齿类和人类中,上述机制都特异性地靶向于就产热而言最重要的组织,这是因为它们共表达 D2 和 TGR5。因此,BA-TGR5-cAMP-D2 信号传导通路是用于精细调节能量稳态的可以被靶向以改善代谢控制的关键机制。

[0004] 胰高血糖素样肽 -1 (GLP-1) 由消化道末端中的 L- 细胞产生并影响多种代谢参数,包括增加胰岛素分泌、抑制胰高血糖素和降低血糖。TGR5 在 L- 细胞中的表达与增加的 GLP-1 分泌有关。Katsuma, et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 2005, 329 (1), 386-390 显示胆汁酸在鼠类肠内分泌细胞系 STC-1 中通过 TGR5 促进胰高血糖素样肽 -1 (GLP-1) 的分泌。RNA 干扰实验显示 TGR5 表达的降低导致 GLP-1 分泌的减少。此外,用包含 TGR5 的表达质粒暂时转染的 STC-1 细胞显著地增加了 GLP-1 的分泌。

[0005] TGR5 和其调节剂已经作为一些专利申请的主题:

[0006] WO/2008/097976-Heterocyclic Modulators of TGR5 for Treatment of Disease

[0007] WO/2008/091540-Substituted Bile Acids as TGR5 Modulators and Methods of Use

[0008] WO/2008/067219-Quinazolinone Modulators of TGR5

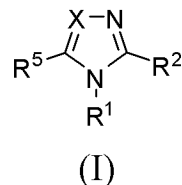
[0009] WO/2008/067222-Heterocyclic Modulators of TGR5

[0010] WO/2004/067008-Receptor Agonists

- [0011] WO/2004/043468-Screening Method
 [0012] US 2006/0199795-Receptor Agonists
 [0013] US 2008/0031968-Methods for Increasing Cellular Energy Expenditure

发明内容

- [0014] 本发明包括结构式 I 的 TGR5 激动剂、它们的 N-氧化物和其可药用盐，
 [0015]



[0016] 其中 X、R¹、R² 和 R⁵ 如下面所定义。本发明还包括包含所述化合物、其 N-氧化物和/或可药用盐的组合物。本发明也包括所述化合物和组合物用于治疗其中 TGR5 作为调节剂或与 TGR5 有关的疾病的用途。本发明也包括所述化合物在用于制备药物，特别是用于制备治疗其中 TGR5 作为调节剂或与 TGR5 有关的疾病的药物中的用途。

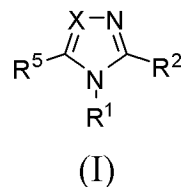
[0017] 所有式 I 或式 VIII 的化合物及其所有实施方案都不被认为包括季铵部分。式 I 或式 VIII 的化合物及其所有实施方案都包括这样的可药用盐，所述可药用盐不是季铵部分。

附图说明

- [0018] 图 1 为说明在经处理的小鼠肠内分泌 STC-1 细胞中的 GLP-1 水平的图。
 [0019] 图 2 为说明在经处理的鼠类肠内分泌 GLUTag 细胞中的 GLP-1 水平的图。
 [0020] 图 3 为说明化合物在禁食和饲喂的正常 C57BL6 小鼠中对口服葡萄糖耐量的作用的图。
 [0021] 图 4 为说明化合物 11 和 259 在 C57BL6 小鼠中对血浆总 GLP-1 分泌的作用的图。

具体实施方式

- [0022] 在第一个方面，本发明包括 TGR5 激动剂。作为实施方案 (1)，本发明包括结构式 (I) 的 TGR5 激动剂、其 N-氧化物或其可药用盐，
 [0023]



- [0024] 其中
 [0025] X 为 =C(R⁴)- 或 =N-，其中 R⁴ 为 R^A、R^C、R^D 或 R¹⁰；
 [0026] R¹ 为 R^C、R^D 或 R¹⁰；
 [0027] R² 为 R^A、R^D 或 R¹⁰；和
 [0028] R⁵ 为 R^A、R^C、R^D 或 R¹⁰；
 [0029] 条件是 R^A、R^C 和 R^D 中的每个出现一次且只出现一次，其中

[0030] R^A 为 $-[C(R^8)_2]-$ 芳基或 $-[C(R^8)_2]-$ 杂芳基, 其中所述芳基和杂芳基取代有 1、2 或 3 个 R^{A10} 基团, 其中

[0031] 每个 R^{A10} 独立为 $-R^{A11}$ 、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_3-C_8 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或 $-OC_1-C_4$ 烷基 $-R^{A11}$, 其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的每个任选取代有 1、2 或 3 个 R^{A11} 基团, 其中

[0032] 每个 R^{A11} 独立为卤素、氰基、硝基、 C_1-C_4 烷基、 $-N(R^{A12})_2$ 、 $-OR^{A12}$ 、 $-SR^{A12}$ 、 $-N(OR^{A12})(R^{A12})$ 、 $-C(O)R^{A12}$ 、 $-C(O)OR^{A12}$ 、 $-C(O)N(R^{A12})_2$ 、 $-N(R^{A12})C(O)R^{A12}$ 、 $-N(R^{A12})S(O)R^{A12}$ 、 $-N(R^{A12})S(O)_2R^{A12}$ 、 $-S(O)N(R^{A12})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{A12})_2$ 、 $-S(O)_2R^{A12}$ 、 $-OC(O)R^{A12}$ 、 $-OC(O)OR^{A12}$ 、 $-OC(O)N(R^{A12})_2$ 、 $-N(R^{A12})C(O)R^{A12}$ 、 $-N(R^{A12})S(O)_2R^{A12}$ 、 $-N(R^{A12})C(O)OR^{A12}$ 、 $-N(R^{A12})C(O)N(R^{A12})_2$ 、 $-N(R^{A12})C(=NR^{A12})N(R^{A12})_2$ 、杂环基或杂芳基, 其中每个 R^{A12} 独立为氢、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 卤代烷基;

[0033] 或两个 R^{A10} 连接至相邻的碳原子且

[0034] (i) 一起形成 $-O(CH_2)_x-O-$, 其中 x 为 1、2 或 3; 或

[0035] (ii) 与它们所连接的碳原子一起形成稠合的苯基或者 5 或 6 元杂芳基环, 其中所述稠合的苯基或者杂芳基环中的每个任选取代有 1、2 或 3 个 R^{A20} 基团, 其中

[0036] 每个 R^{A20} 独立为 $-R^{A21}$ 、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_3-C_8 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或 $-OC_1-C_4$ 烷基 $-R^{A21}$, 其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的每个任选取代有 1、2 或 3 个 R^{A21} 基团, 其中

[0037] 每个 R^{A21} 独立为卤素、氰基、硝基、 $-N(R^{A22})_2$ 、 $-OR^{A22}$ 、 $-SR^{A22}$ 、 $-C(O)R^{A22}$ 、 $-C(O)OR^{A22}$ 、 $-C(O)N(R^{A22})_2$ 、 $-S(O)N(R^{A22})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{A22})_2$ 、 $-S(O)_2R^{A22}$ 、 $-OC(O)R^{A22}$ 、 $-OC(O)OR^{A22}$ 、 $-OC(O)N(R^{A22})_2$ 、 $-N(R^{A22})C(O)R^{A22}$ 、 $-N(R^{A22})S(O)_2R^{A22}$ 、 $-N(R^{A22})C(O)OR^{A22}$ 、 $-N(R^{A22})C(O)N(R^{A22})_2$ 、 $-N(R^{A22})C(=NR^{A22})N(R^{A22})_2$ 、杂环基或杂芳基, 其中每个 R^{A22} 独立为氢、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 卤代烷基;

[0038] 且每个 R^8 独立为氢、卤素或甲基, 或两个 R^8 与它们两者所连接的碳原子一起形成 C_3-C_8 环烷基;

[0039] R^C 为

[0040] (i) 芳基、杂芳基或芳基 (C_1-C_2) 烷基, 所述基团各自任选取代有 1、2 或 3 个 R^{C10} 基团, 其中

[0041] 每个 R^{C10} 独立为卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_3-C_8 环烷基、杂环基、 $-R^{C11}$ 、 $-C_1-C_4$ 烷基 $-R^{C11}$ 或 $-OC_1-C_4$ 烷基 $-R^{C11}$, 其中

[0042] R^{C11} 为 氰基、硝基、 $-N(R^{C12})_2$ 、 $-OR^{C12}$ 、 $-SR^{C12}$ 、 $-C(O)R^{C12}$ 、 $-C(O)OR^{C12}$ 、 $-C(O)N(R^{C12})_2$ 、 $-S(O)N(R^{C12})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{C12})_2$ 、 $-S(O)_2R^{C12}$ 、 $-OC(O)R^{C12}$ 、 $-OC(O)OR^{C12}$ 、 $-OC(O)N(R^{C12})_2$ 、 $-N(R^{C12})C(O)R^{C12}$ 、 $-N(R^{C12})C(O)OR^{C12}$ 、 $-N(R^{C12})C(O)N(R^{C12})_2$ 或 $-N(R^{C12})C(=NR^{C12})N(R^{C12})_2$, 其中每个 R^{C12} 独立为氢、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 卤代烷基; 或

[0043] (ii) C_1-C_4 烷基、 $-C_1-C_4$ 烷基 $-N(R^{C13})_2$ 、 $-C_1-C_4$ 烷基 $-OR^{C13}$ 、 $-C_1-C_4$ 烷基 $-SR^{C13}$ 、 C_3-C_8 环烷基或杂环基, 其中

[0044] 所述环烷基和杂环基中的每个任选取代有 1 至 6 个各自独立为 $-R^{C15}$ 或 $-C_1-C_4$ 烷基 $-R^{C15}$ 的基团, 其中

[0045] 每个 R^{C15} 独立为氰基、硝基、 $-N(R^{C14})_2$ 、 $-OR^{C14}$ 、 $-SR^{C14}$ 、 $-C(O)R^{C14}$ 、 $-C(O)OR^{C14}$ 、 $-C(O)N(R^{C14})_2$ 、 $-S(O)N(R^{C14})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{C14})_2$ 、 $-S(O)_2R^{C14}$ 、 $-OC(O)R^{C14}$ 、 $-OC(O)OR^{C14}$ 、 $-OC(O)$

$N(R^{C14})_2$ 、 $-N(R^{C14})C(O)R^{C14}$ 、 $-N(R^{C14})C(O)OR^{C14}$ 、 $-N(R^{C14})C(O)N(R^{C14})_2$ 或 $-N(R^{C14})C(=NR^{C14})N(R^{C14})_2$, 其中每个 R^{C14} 独立为氢、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 卤代烷基;

[0046] 且每个 R^{C13} 独立为氢、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 卤代烷基;

[0047] R^D 为

[0048] (a) $-L^D-R^{D1}$, 其中

[0049] L^D 为键、 $-[C(R)_2]_p-Y-[C(R)_2]_q-$ 、 $-Y^1-$ 、 $-C(H)=C(H)-$ 或 $-CH_2CH_2-$, 其中每个 R 独立为氢、氟、氯、甲基、乙基或羟基甲基;

[0050] p 为 0、1 或 2;

[0051] q 为选自 0 至 $(2-p)$ 的整数;

[0052] Y 为 $-(CQ_2)-$ 、 $-C(H)(OH)-$ 、 $-N(R^Y)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 或 Y^1 , 其中每个 Q 独立为卤素; 和

[0053] Y^1 为 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)N(R^Y)-$ 、 $-N(R^Y)C(O)-$ 、 $-S(O)N(R^Y)-$ 、 $-S(O)_2N(R^Y)-$ 、 $-N(R^Y)S(O)-$ 、 $-N(R^Y)S(O)_2-$ 、 $-N(R^Y)C(O)N(R^Y)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^Y)-$ 或 $-N(R^Y)C(O)O-$, 其中

[0054] 每个 R^Y 独立为氢、 C_1 - C_4 烷基或羟基 (C_1 - C_4) 烷基; 和

[0055] R^{D1} 为 (i) 芳基或杂芳基, 所述基团各自任选取代有 1、2 或 3 个 R^{D10} 基团, 其中

[0056] 每个 R^{D10} 独立为 $-R^{D12}$ 、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或 $-OC_1$ - C_4 烷基 $-R^{D12}$, 其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的每个任选取代有 1、2 或 3 个 R^{D12} 基团, 其中

[0057] 每个 R^{D12} 独立为卤素、氰基、硝基、 C_1 - C_4 烷基、 $-OR^{D11}$ 、 $-SR^{D11}$ 、 $-N(R^{D11})_2$ 、 $-C(O)R^{D11}$ 、 $-C(O)OR^{D11}$ 、 $-C(O)N(H)C_1$ - C_4 烷基 $-R^{D13}$ 、 $-C(O)N(R^{D11})_2$ 、 $-C(O)N(R^{D11})OR^{D11}$ 、 $-C(=NR^{D11})N(R^{D11})_2$ 、 $-S(O)N(R^{D11})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{D11})_2$ 、 $-S(O)_2R^{D11}$ 、 $-OC(O)R^{D11}$ 、 $-OC(O)OR^{D11}$ 、 $-OC(O)N(R^{D11})_2$ 、 $-N(R^{D11})C(O)R^{D11}$ 、 $-N(R^{D11})C(O)OR^{D11}$ 、 $-N(R^{D11})C(O)N(R^{D11})_2$ 、 $-N(R^{D11})C(NR^{D11})N(R^{D11})_2$ 、 $-C(O)N(R^{D11})S(O)_2R^{D11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{D11})C(O)R^{D11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{D11})C(O)N(R^{D11})_2$ 或 $-S(O)_2N(R^{D11})C(O)N(R^{D11})(NR^{D11})_2$, 其中

[0058] 每个 R^{D11} 独立为氢、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选取代有 1、2 或 3 个各自独立为卤素、氰基、硝基、 $-OR^{D15}$ 、 $-N(R^{D15})_2$ 、 $-SR^{D15}$ 、 $-C(O)R^{D15}$ 、 $-C(O)OR^{D15}$ 、 $-C(O)N(R^{D15})_2$ 、 $-S(O)R^{D15}$ 、 $-S(O)_2R^{D15}$ 、 $-S(O)OR^{D15}$ 、 $-S(O)_2OR^{D15}$ 、 $-S(O)N(R^{D15})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{D15})_2$ 、 $-OC(O)R^{D15}$ 、 $-OC(O)O(R^{D15})$ 、 $-OC(O)N(R^{D15})_2$ 、 $-N(R^{D15})C(O)R^{D15}$ 、 $-N(R^{D15})S(O)_2R^{D15}$ 、 $-N(R^{D15})C(O)OR^{D15}$ 或 $-N(R^{D15})C(O)N(R^{D15})_2$ 的基团, 其中每个 R^{D15} 为氢或 C_1 - C_4 烷基; 和

[0059] R^{D13} 为 $-OR^{D14}$ 、 $-N(R^{D14})_2$ 、 $-C(O)OR^{D14}$ 、 $-C(O)N(R^{D14})_2$ 、 $-S(O)_2OR^{D14}$ 、杂环基或杂芳基, 其中每个 R^{D14} 为氢或 C_1 - C_4 烷基;

[0060] 或 (ii) 5 或 6 元环烷基或杂环基, 所述基团各自任选稠合至苯基环且各自任选取代有 1、2 或 3 个 R^{D20} , 其中

[0061] 每个 R^{D20} 独立为 $-R^{D21}$ 、 $-C_1$ - C_4 烷基、芳基、杂芳基、 C_3 - C_8 环烷基或杂环基, 其中所述烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环基中的每个任选取代有 1、2 或 3 个 R^{D21} 基团, 其中

[0062] 每个 R^{D21} 独立为卤素、氰基、硝基、 $-C_1$ - C_4 烷基、芳基、杂芳基、 C_3 - C_8 环烷基、杂环基、 $-OR^{D22}$ 、 $-N(R^{D22})_2$ 、 $-SR^{D22}$ 、 $-C(O)R^{D22}$ 、 $-C(O)OR^{D22}$ 、 $-C(O)N(R^{D22})_2$ 、 $-S(O)R^{D22}$ 、 $-S(O)_2R^{D22}$ 、 $-S(O)$

OR^{D22} 、 $-S(O)_2OR^{D22}$ 、 $-S(O)N(R^{D22})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{D22})_2$ 、 $-OC(O)R^{D22}$ 、 $-OC(O)O(R^{D22})$ 、 $-OC(O)N(R^{D22})_2$ 、 $-N(R^{D22})C(O)R^{D22}$ 、 $-N(R^{D22})S(O)_2R^{D22}$ 、 $-N(R^{D22})C(O)OR^{D22}$ 、 $-N(R^{D22})C(O)N(R^{D22})_2$ 或 $-C(O)N(R^{D22})S(O)_2R^{D22}$, 其中

[0063] 每个 R^{D22} 独立为氢、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、芳基、杂芳基、 C_3-C_8 环烷基或杂环基, 其中所述烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环基中的每个任选取代有 1、2 或 3 个 R^{D23} 基团, 其中

[0064] 每个 R^{D23} 独立为卤素、氰基、硝基、 $-C_1-C_4$ 烷基、芳基、杂芳基、 C_3-C_8 环烷基、杂环基、 $-OR^{D24}$ 、 $-N(R^{D24})_2$ 、 $-SR^{D24}$ 、 $-C(O)R^{D24}$ 、 $-C(O)OR^{D24}$ 、 $-C(O)N(R^{D24})_2$ 、 $-S(O)R^{D24}$ 、 $-S(O)_2R^{D24}$ 、 $-S(O)OR^{D24}$ 、 $-S(O)_2OR^{D24}$ 、 $-S(O)N(R^{D24})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{D24})_2$ 、 $-OC(O)R^{D24}$ 、 $-OC(O)O(R^{D24})$ 、 $-OC(O)N(R^{D24})_2$ 、 $-N(R^{D24})C(O)R^{D24}$ 、 $-N(R^{D24})S(O)_2R^{D24}$ 、 $-N(R^{D24})C(O)OR^{D24}$ 或 $-N(R^{D24})C(O)N(R^{D24})_2$, 其中每个 R^{D24} 为氢、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 卤代烷基; 或

[0065] (b) $-CH_2N(R^{D2})_2$ 、 $-C(O)N(R^{D2})_2$ 、 $-S(O)N(R^{D2})_2$ 或 $-S(O)_2N(R^{D2})_2$, 其中

[0066] 一个 R^{D2} 为氢或甲基且另一个 R^{D2} 为 C_1-C_4 烷基或 C_3-C_8 环烷基, 其中

[0067] 所述环烷基任选稠合至苯基环, 和

[0068] 所述烷基和环烷基中的每个任选取代有 1 或 2 个独立为卤素、 $-OR^{D30}$ 、 $-N(R^{D30})_2$ 或杂环基的基团, 其中

[0069] 每个 R^{D30} 独立为氢、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 卤代烷基; 和

[0070] 每个杂环基独立任选取代有 1 或 2 个 C_1-C_4 烷基,

[0071] 或两个 R^{D2} 与它们两者所连接的氮一起形成 5-8 元杂环基, 其任选取代有

[0072] (i) 一个芳基或杂芳基, 所述基团各自任选取代有 1、2 或 3 个 R^{D31} 基团, 其中

[0073] 每个 R^{D31} 独立为卤素、氰基、硝基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 $-OR^{D32}$ 、 $-SR^{D32}$ 、 $-N(R^{D32})_2$ 、 $-C(O)R^{D32}$ 、 $-C(O)OR^{D32}$ 、 $-C(O)N(R^{D32})_2$ 、 $-C(N^{D32})N(R^{D32})_2$ 、 $-S(O)N(R^{D32})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{D32})_2$ 、 $-S(O)_2R^{D32}$ 、 $-S(O)_2N(R^{D32})C(O)R^{D32}$ 、 $-S(O)_2N(R^{D32})C(O)N(R^{D32})_2$ 或 $-S(O)_2N(R^{D32})C(O)N(R^{D32})(NR^{D32})_2$, 其中每个 R^{D32} 独立为氢、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 卤代烷基; 或

[0074] (ii) 一个或两个独立选自下组的基团: 卤素、羟基、 $-C(O)OH$ 、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、羟基 (C_1-C_4) 烷基和杂环基 (C_1-C_4) 烷基,

[0075] 其中 R^{D2} 中的每个杂环基独立任选取代有 1、2 或 3 个基团, 每个所述基团独立为卤素、氰基、硝基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 $-C(O)OH$ 、 C_1-C_4 烷氧基羰基、 $-C(O)NH_2$ 、 C_1-C_4 烷基氨基羰基, 二 (C_1-C_4 烷基) 氨基羰基、氨基、 C_1-C_4 烷基氨基或二 (C_1-C_4 烷基) 氨基; 和

[0076] R^{10} 为氢、卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、苯基或 $-C(O)OH$, 其中所述烷基任选取代有 R^{100} , 其中

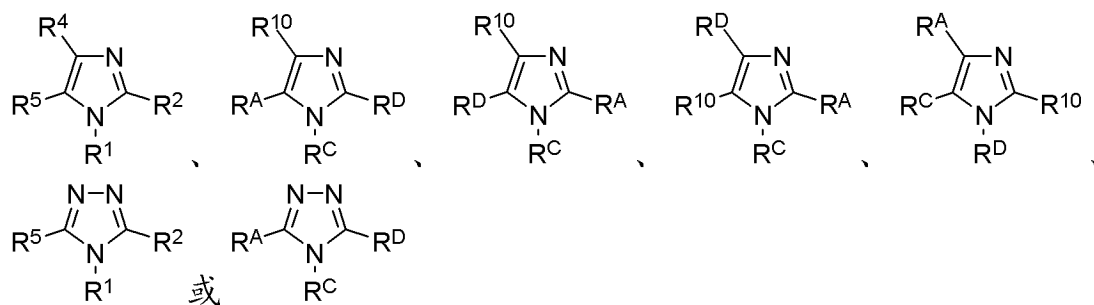
[0077] R^{100} 为 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、氰基、硝基、杂环基、 $-OR^{101}$ 、 $-N(R^{101})_2$ 、 $-SR^{101}$ 、 $-C(O)OR^{101}$ 、 $-C(O)N(R^{101})_2$ 、 $-S(O)OR^{101}$ 、 $-S(O)_2OR^{101}$ 、 $-S(O)N(R^{101})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{101})_2$ 、 $-OC(O)R^{101}$ 、 $-OC(O)O(R^{101})$ 、 $-OC(O)N(R^{101})_2$ 、 $-N(R^{101})C(O)R^{101}$ 、 $-N(R^{101})S(O)_2R^{101}$ 、 $-N(R^{101})C(O)OR^{101}$ 或 $-N(R^{101})C(O)N(R^{101})_2$, 其中每个 R^{101} 独立为氢、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 卤代烷基;

[0078] 条件是

- [0079] (i) 当同时出现 R^1 为 R^C 、 R^2 为 R^D 、 X 为 CH 或 N 和 R^5 为 R^A , 和
- [0080] R^1 为甲基、环己基、4-氯苯基、4-甲基苯基、4-氟苄基或 6-甲基-吡啶-3-基,
- [0081] R^D 为 $-S-(CR_2)_q-R^{D1}$, 和
- [0082] R^{D1} 为 3-苯基-1,2,4-三唑-5-基、吗啉-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、苯并咪唑-2-基、1-甲基苯并咪唑-2-基、苯并噻唑-2-基、4-甲氧基苯基、咪唑-2-基、2-甲基噻唑-5-基、噻唑-2-基或吡啶基时,
- [0083] 然后至少一个 R^8 不为氢; 和
- [0084] (ii) 所述化合物不为
- [0085] 1-(4-氯苯基)-2-(4-氟苄基)-1H-咪唑-4-基甲基]-(4-氟苯基) 甲胺;
- [0086] 3-[1-甲基-1-(4-甲基苯基) 乙基]-5-苯基-4-(2-苯基乙基)-4H-1,2,4-三唑;
- [0087] 3-(3-氯苯基)-4-[2-(4-氟苄基) 乙基]-5-[1-甲基-1-(4-甲基苯基) 乙基]-4H-1,2,4-三唑;
- [0088] 3-[1-(2-氯苯基)-1-甲基乙基]-5-苯基-4-(2-苯基乙基)-4H-1,2,4-三唑;
- [0089] 3-[1-(3-氯苯基)-1-甲基乙基]-5-苯基-4-(2-苯基乙基)-4H-1,2,4-三唑; 和
- [0090] 3-[1-(4-氯苯基)-1-甲基乙基]-5-苯基-4-(2-苯基乙基)-4H-1,2,4-三唑。
- [0091] 本发明还包括实施方案 (1) 的亚类, 其中取代基选自结构式 I、 R^C 、 R^{C10} 、 R^D 、 R^{D1} 、 R^{D10} 、 L^D 、 Y 、 Y^1 、 R^A 、 R^{A10} 和 R^{I0} 的以下定义的任何和全部组合:

[0092] • 结构式 (I)

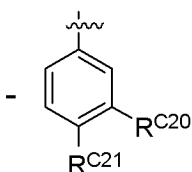
[0093]



[0094] • R^C

- [0095] - 芳基、杂芳基或芳基 (C_1 - C_2) 烷基, 所述基团各自任选取代有 1、2 或 3 个 R^{C10} 基团,
- [0096] - 芳基或杂芳基, 所述基团各自任选取代有 1、2 或 3 个 R^{C10} 基团,
- [0097] - 苯基, 其取代有 1、2 或 3 个 R^{C10} 基团,
- [0098] - 苯基, 其取代有 1 或 2 个卤素基团,
- [0099] - 4-氟苯基,

[0100]



[0101] 其中 R^{C21} 为卤素 (例如氟) 且 R^{C20} 为 $-OR^{C12}$ 或 $-OC_1-C_4$ 烷基 $-R^{C11}$,

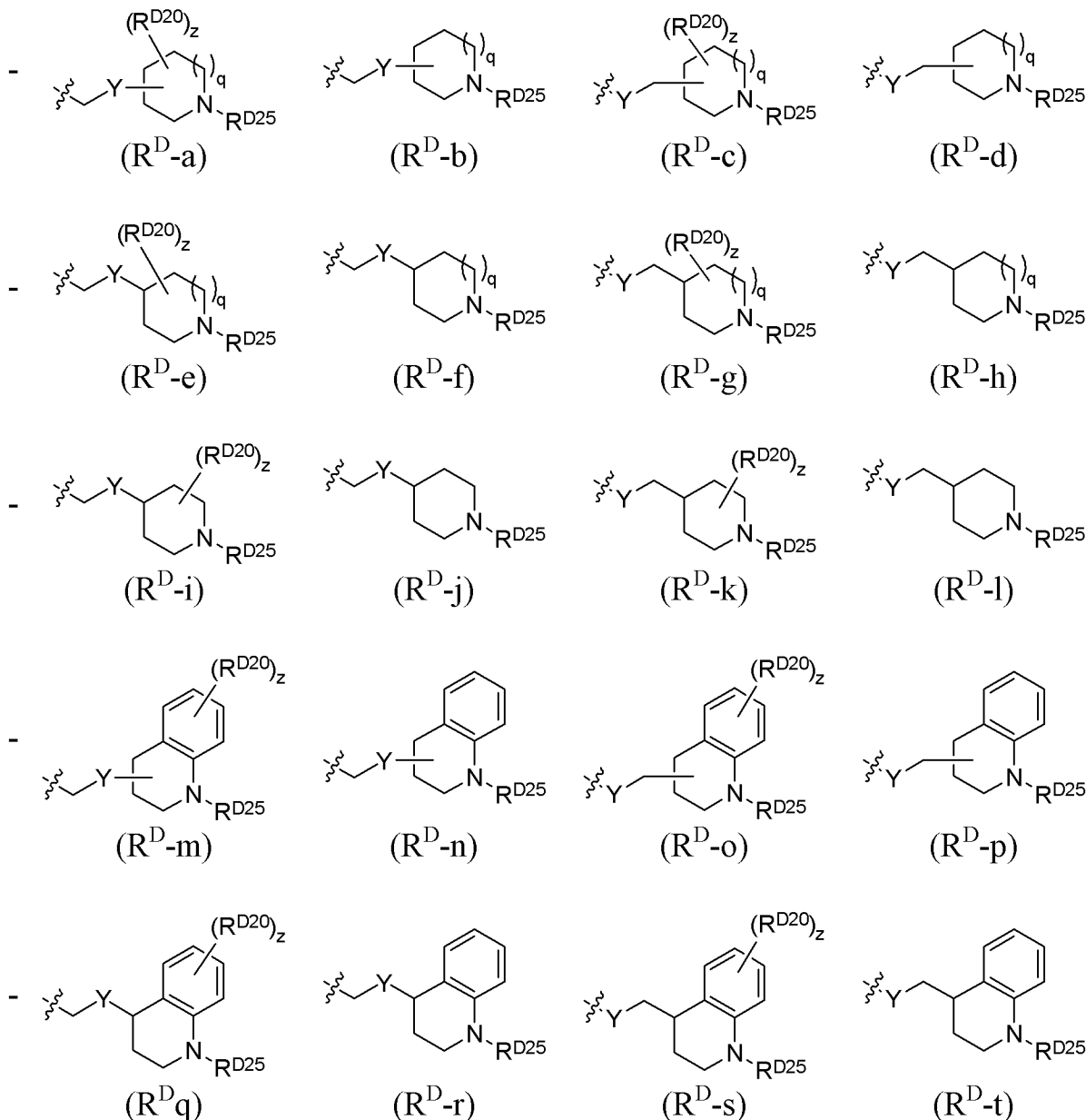
- [0102] - 杂芳基, 其任选取代有 1、2 或 3 个 R^{C10} 基团,
- [0103] - 吡啶基, 其任选取代有 1、2 或 3 个 R^{C10} 基团,
- [0104] - C_1-C_4 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 $-C_1-C_4$ 烷基 $-N(R^{C13})_2$ 、 $-C_1-C_4$ 烷基 $-OR^{C13}$ 或 $-C_1-C_4$ 烷基 $-SR^{C13}$, 其中每个 R^{C13} 独立为氢、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 卤代烷基,
- [0105] - $-C_1-C_4$ 烷基 $-N(R^{C13})_2$ 或 $-C_1-C_4$ 烷基 $-OR^{C13}$, 其中每个 R^{C13} 独立为氢、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 卤代烷基; 或
- [0106] - C_3-C_8 环烷基或杂环基, 其中所述环烷基和杂环基中的每个任选取代有 1 至 6 个各自独立为 $-R^{C15}$ 或 $-C_1-C_4$ 烷基 $-R^{C15}$ 的基团,
- [0107] • R^{C10}
- [0108] - 每个 R^{C10} 独立为卤素、杂环基、氰基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 $-OR^{C12}$ 、 $-C_1-C_4$ 烷基 $-R^{C11}$ 或 $-OC_1-C_4$ 烷基 $-R^{C11}$,
- [0109] - 每个 R^{C10} 独立为卤素,
- [0110] - 一个 R^{C10} 为 $-C_1-C_4$ 烷基 $-R^{C11}$ 或 $-OC_1-C_4$ 烷基 $-R^{C11}$,
- [0111] - 一个 R^{C10} 为 $-C_1-C_4$ 烷基 $-R^{C11}$ 或 $-OC_1-C_4$ 烷基 $-R^{C11}$ 且一个 R^{C10} 为卤素, 或
- [0112] - 一个 R^{C10} 为 $-C_1-C_4$ 烷基 $-R^{C11}$ 或 $-OC_1-C_4$ 烷基 $-R^{C11}$, 其中 R^{C11} 为 $-N(R^{C12})_2$ 、 $-OR^{C12}$ 或 $-C(O)OR^{C12}$;
- [0113] • R^D
- [0114] $--L^D-R^{D1}$,
- [0115] $--[C(R)_2]_p-Y-R^{D1}$,
- [0116] $--Y-[C(R)_2]_q-R^{D1}$,
- [0117] $--CH_2N(R^{D2})_2$ 、 $-C(O)N(R^{D2})_2$ 、 $-S(O)N(R^{D2})_2$ 或 $-S(O)_2N(R^{D2})_2$,
- [0118] $--C(O)N(R^{D2})_2$ 或 $-S(O)_2N(R^{D2})_2$,
- [0119] $--C(O)N(R^{D2})_2$ 或 $-S(O)_2N(R^{D2})_2$, 其中两个 R^{D2} 与它们两者所连接的氮一起形成 5-8 元杂环基, 其任选取代有 (i) 一个芳基或杂芳基, 每个所述基团任选取代有 1、2 或 3 个 R^{D31} 基团, 其中每个 R^{D31} 独立为卤素、氰基、硝基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 $-OR^{D32}$ 、 $-SR^{D32}$ 、 $-N(R^{D32})_2$ 、 $-C(O)R^{D32}$ 、 $-C(O)OR^{D32}$ 、 $-C(O)N(R^{D32})_2$ 、 $-C(NR^{D32})N(R^{D32})_2$ 、 $-S(O)N(R^{D32})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{D32})_2$ 或 $-S(O)_2R^{D32}$, 其中每个 R^{D32} 独立为氢、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 卤代烷基; 或 (ii) 1 或 2 个独立选自下组的基团: 卤素、羟基、 $-C(O)OH$ 、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、羟基 (C_1-C_4) 烷基和杂环基 (C_1-C_4) 烷基, 其中每个杂环基独立任选稠合至苯基环, 其中所述苯基环任选取代有 1、2 或 3 个基团, 每个所述基团独立为卤素、氰基、硝基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 $-C(O)OH$ 、 C_1-C_4 烷氧基羰基、 $-C(O)NH_2$ 、 C_1-C_4 烷基氨基羰基、二 (C_1-C_4 烷基) 氨基羰基、氨基、 C_1-C_4 烷基氨基或二 (C_1-C_4 烷基) 氨基,
- [0120] $--C(O)N(R^{D2})_2$ 或 $-S(O)_2N(R^{D2})_2$, 其中两个 R^{D2} 与它们两者所连接的氮一起形成 5-8 元杂环基, 其任选取代有 1 或 2 个独立选自下组的基团: 卤素、羟基、 $-C(O)OH$ 、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、羟基 (C_1-C_4) 烷基和杂环基 (C_1-C_4) 烷基, 其中每个杂环基独立任选稠合至苯基环, 其中所述苯基环任选取代有 1、2 或 3 个基团, 每个所述基团独立为卤素、氰基、硝基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 $-C(O)OH$ 、 C_1-C_4 烷氧基羰基、 $-C(O)NH_2$ 、 C_1-C_4 烷基氨基羰基、二 (C_1-C_4 烷基) 氨基羰基、氨基、 C_1-C_4 烷基氨基或二 (C_1-C_4 烷基) 氨基,
- [0121] $--S(O)_2N(R^{D2})_2$, 其中一个 R^{D2} 为氢或甲基且另一个 R^{D2} 为 C_1-C_4 烷基, 所述 C_1-C_4 烷

基任选取代有 1 或 2 个独立为卤素、 $-\text{OR}^{\text{D30}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D30}})_2$ 或杂环基的基团, 其中每个 R^{D30} 独立为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷基; 和每个杂环基独立任选取代有 1 或 2 个 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基,

[0122] $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{D2}})_2$, 其中一个 R^{D2} 为氢或甲基且另一个 R^{D2} 为 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基, 所述 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基取代有一个 $-\text{OR}^{\text{D30}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D30}})_2$ 或杂环基, 其中每个 R^{D30} 独立为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷基; 和所述杂环基独立任选取代有 1 或 2 个 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基,

[0123] $-\text{L}^{\text{D}}-\text{R}^{\text{D1}}$, 其中 R^{D1} 为 5 或 6 元环烷基或杂环基, 其任选稠合至苯基环和任选取代有 1、2 或 3 个 R^{D20} , 或

[0124]



[0125] 其中 R^{D20} 如就式 (I) 所定义; q 为 0 或 1; z 为 0、1 或 2; 和 R^{D25} 为 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D22}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{D22}})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{D22}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{D22}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{OR}^{\text{D22}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{D22}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{D22}})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{D22}})_2$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基或杂环基, 其中所述烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环基中的每个任选取代有 1、2 或 3 个 R^{D21} 基团, 其中

[0126] 每个 R^{D21} 独立为卤素、氰基、硝基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、杂环

基、 $-\text{OR}^{\text{D}22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}22})_2$ 、 $-\text{SR}^{\text{D}22}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}22}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{D}22}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{D}22})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{D}22}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{D}22}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{OR}^{\text{D}22}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{D}22})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{D}22})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}22})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}22})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{D}22}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{D}22}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{D}22})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{R}^{\text{D}22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}22})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{D}22}$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}22})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{D}22})_2$, 其中每个 $\text{R}^{\text{D}22}$ 独立为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基或杂环基, 或

[0127] - 式 $(\text{R}^{\text{D}}\text{-a})\text{-}(\text{R}^{\text{D}}\text{-t})$ 中的任意一个, 其中 q 为 0 或 1; z 为 0、1 或 2; 和 $\text{R}^{\text{D}25}$ 为 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}22}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{D}22}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{D}22})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{D}22}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{D}22}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{D}22})_2$, 其中每个 $\text{R}^{\text{D}22}$ 独立为氢或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基,

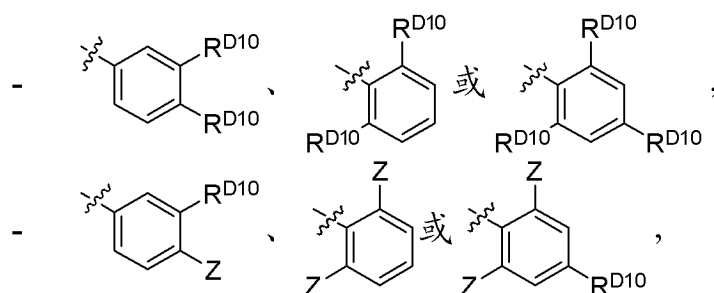
[0128] • $\text{R}^{\text{D}1}$

[0129] - 芳基或杂芳基, 所述基团各自任选取代有 1、2 或 3 个 $\text{R}^{\text{D}10}$ 基团,

[0130] - 芳基, 其任选取代有 1、2 或 3 个 $\text{R}^{\text{D}10}$ 基团,

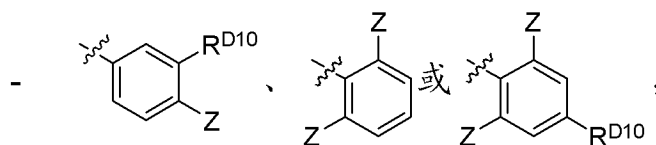
[0131] - 苯基, 其任选取代有 1、2 或 3 个 $\text{R}^{\text{D}10}$ 基团,

[0132]



[0133] 其中每个 Z 独立为卤素 (例如氟或氯),

[0134]



[0135] 其中每个 Z 独立为卤素 (例如氟或氯) 和 $\text{R}^{\text{D}10}$ 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{D}11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{D}11})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{D}11})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{D}11}$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基 $-\text{OR}^{\text{D}11}$ 或四唑基,

[0136] - 杂芳基, 其任选取代有 1、2 或 3 个 $\text{R}^{\text{D}10}$ 基团,

[0137] - 吡啶基、嘧啶基、咪唑基或咪唑并吡啶基, 所述基团各自任选取代有 1、2 或 3 个 $\text{R}^{\text{D}10}$ 基团,

[0138] - 5 或 6 元环烷基或杂环基, 所述基团各自任选稠合至苯基环且各自任选取代有 1、2 或 3 个 $\text{R}^{\text{D}20}$,

[0139] - 哌啶基、哌嗪基或吡咯烷基, 所述基团各自任选取代有 1、2 或 3 个 $\text{R}^{\text{D}20}$ 基团,

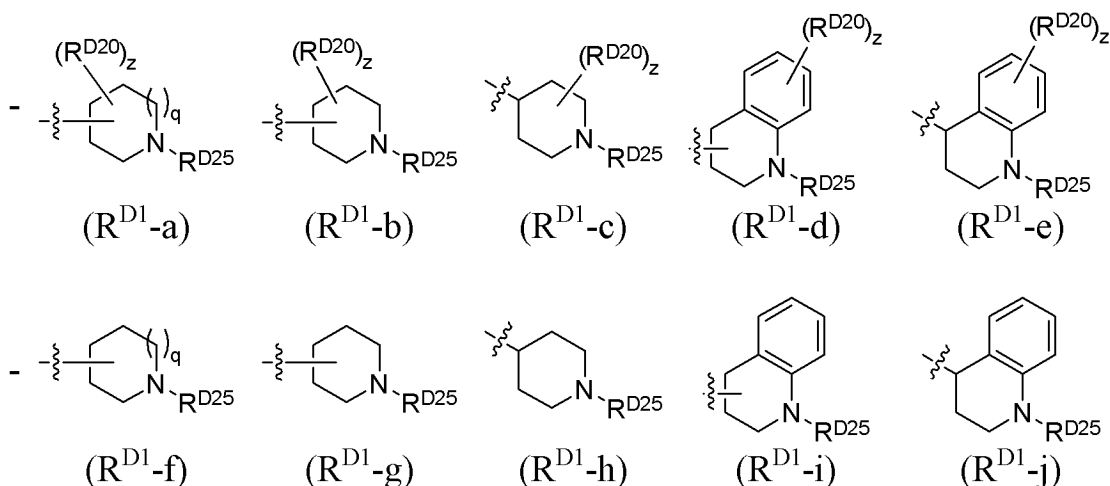
[0140] - 哌啶基或吡咯烷基, 所述基团各自任选取代有 1、2 或 3 个 $\text{R}^{\text{D}20}$ 基团,

[0141] - 哌啶基, 其任选取代有 1、2 或 3 个 $\text{R}^{\text{D}20}$ 基团,

[0142] - 吡咯烷基, 其任选取代有 1、2 或 3 个 $\text{R}^{\text{D}20}$ 基团,

[0143] - 环己基, 其任选取代有 1、2 或 3 个 $\text{R}^{\text{D}20}$ 基团,

[0144]



[0145] 其中 q 为 0 或 1; z 为 0、1 或 2; 和 R^{D25} 为 $-C(O)R^{D22}$ 、 $-C(O)OR^{D22}$ 、 $-C(O)N(R^{D22})_2$ 、 $-S(O)R^{D22}$ 、 $-S(O)_2R^{D22}$ 、 $-S(O)OR^{D22}$ 、 $-S(O)_2OR^{D22}$ 、 $-S(O)N(R^{D22})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{D22})_2$ 、 $-C_1-C_4$ 烷基、芳基、杂芳基、 C_3-C_8 环烷基或杂环基, 其中所述烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环基中的每个任选取代有 1、2 或 3 个 R^{D21} 基团, 其中

[0146] 每个 R^{D21} 独立为卤素、氰基、硝基、 $-C_1-C_4$ 烷基、芳基、杂芳基、 C_3-C_8 环烷基、杂环基、 $-OR^{D22}$ 、 $-N(R^{D22})_2$ 、 $-SR^{D22}$ 、 $-C(O)R^{D22}$ 、 $-C(O)OR^{D22}$ 、 $-C(O)N(R^{D22})_2$ 、 $-S(O)R^{D22}$ 、 $-S(O)_2R^{D22}$ 、 $-S(O)OR^{D22}$ 、 $-S(O)_2OR^{D22}$ 、 $-S(O)N(R^{D22})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{D22})_2$ 、 $-N(R^{D22})C(O)R^{D22}$ 、 $-N(R^{D22})S(O)_2R^{D22}$ 、 $-OC(O)R^{D22}$ 、 $-OC(O)N(R^{D22})_2$ 、 $-OC(O)O(R^{D22})$ 、 $-N(R^{D22})C(O)OR^{D22}$ 或 $-N(R^{D22})C(O)N(R^{D22})_2$, 其中

[0147] 每个 R^{D22} 独立为氢、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、芳基、杂芳基、 C_3-C_8 环烷基或杂环基, 或

[0148] $-$ 式 $(R^{D1-a})-(R^{D1-j})$ 中的任意一个, 其中 q 为 0 或 1; z 为 0、1 或 2; 和 R^{D25} 为 $-C(O)R^{D22}$ 、 $-C(O)OR^{D22}$ 、 $-C(O)N(R^{D22})_2$ 、 $-S(O)R^{D22}$ 、 $-S(O)_2OR^{D22}$ 或 $-S(O)_2N(R^{D22})_2$, 其中每个 R^{D22} 独立为氢或 C_1-C_4 烷基;

[0149] $\bullet R^{D10}$

[0150] $-$ 至少一个 R^{D10} 为卤素,

[0151] $-$ 一个 R^{D10} 为 $-C(O)N(H)C_1-C_4$ 烷基 $-R^{D13}$,

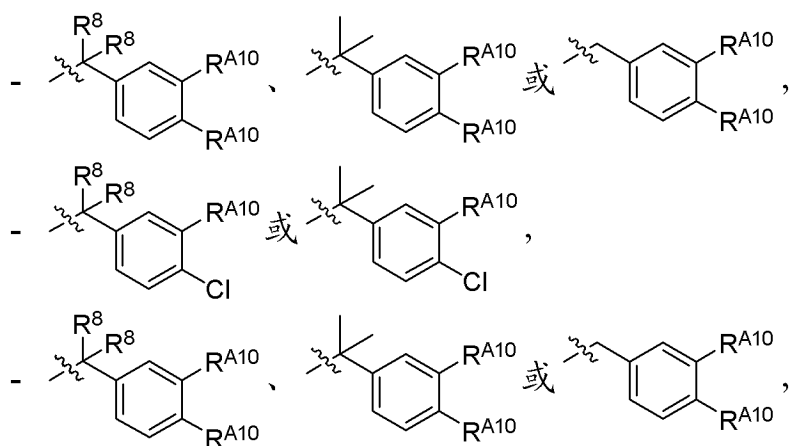
[0152] $-$ 一个 R^{D10} 为卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、氰基、硝基、 $-OR^{D11}$ 、 $-C(O)OR^{D11}$ 、 $-C(O)N(R^{D11})_2$ 、 $-C(=NR^{D11})N(R^{D11})_2$ 、 $-N(R^{D11})C(NR^{D11})N(R^{D11})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{D11})_2$ 、 $-S(O)_2R^{D11}$ 、 $-OC_1-C_4$ 烷基 $-R^{D12}$ 、 $-C_1-C_4$ 烷基 $-OR^{D11}$ 、 $-C(O)N(H)C_1-C_4$ 烷基 $-R^{D13}$ 、5 或 6 元杂环基 (例如哌嗪基) 或 5 或 6 元杂芳基 (例如四唑基), 其中所述杂环基和杂芳基任选取代有 1、2 或 3 个 R^{D12} 基团,

[0153] $-$ 至少一个 R^{D10} 为卤素和一个 R^{D10} 为卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、氰基、硝基、 $-OR^{D11}$ 、 $-C(O)OR^{D11}$ 、 $-C(O)N(R^{D11})_2$ 、 $-C(=NR^{D11})N(R^{D11})_2$ 、 $-N(R^{D11})C(NR^{D11})N(R^{D11})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{D11})_2$ 、 $-S(O)_2R^{D11}$ 、 $-OC_1-C_4$ 烷基 $-R^{D12}$ 、 $-C_1-C_4$ 烷基 $-OR^{D11}$ 、 $-C(O)N(H)C_1-C_4$ 烷基 $-R^{D13}$ 、5 或 6 元杂环基 (例如哌嗪基) 或 5 或 6 元杂芳基 (例如四唑基), 其中所述杂环基和杂芳基任选取代有 1、2 或 3 个 R^{D12} 基团,

[0154] $-$ 一个 R^{D10} 为 $-S(O)_2N(R^{D11})C(O)R^{D11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{D11})C(O)N(R^{D11})_2$ 或 $-S(O)_2N(R^{D11})C(O)N(R^{D11})(NR^{D11})_2$, 或

[0155] $-$ 一个 R^{D10} 为 $-S(O)_2N(R^{D11})C(O)N(R^{D11})(R^{D110})$, 其中 R^{D110} 为 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_3-C_8 环烷基或杂环基;

- [0156] • L^D
- [0157] $--[C(R)_2]_p-Y-[C(R)_2]_q-$, 其中 p 为 0、1 或 2 ; 和 q 为选自 0 至 $(2-p)$ 的整数, 条件是 p 或 q 不为 0 ;
- [0158] $--(CH_2)_p-Y-(CH_2)_q-$,
- [0159] $--Y-(CH_2)_q-$ 或 $-(CH_2)_p-Y-$,
- [0160] $--Y-CH_2-$ 或 $-CH_2-Y-$,
- [0161] $--S-(CH_2)_q-$ 或 $-(CH_2)_p-S-$,
- [0162] $--S-CH_2-$ 或 $-CH_2-S-$,
- [0163] $--O-(CH_2)_q-$ 或 $-(CH_2)_p-O-$,
- [0164] $--O-CH_2-$ 或 $-CH_2-O-$,
- [0165] $--N(R^Y)-(CH_2)_q-$ 或 $-(CH_2)_p-N(R^Y)-$,
- [0166] $--N(R^Y)-CH_2-$ 或 $-CH_2-N(R^Y)-$,
- [0167] $--CH_2CH_2-$ 或 $-C(H)=C(H)-$,
- [0168] $--S(O)_2N(H)-[C(R)_2]_q-$, 其中 q 为 1 或 2,
- [0169] $--S(O)_2N(H)-(CH_2)_q-$, 其中 q 为 1 或 2,
- [0170] $--C(O)N(R^Y)-$ 、 $-N(R^Y)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^Y)-$ 或 $-N(R^Y)S(O)_2-$,
- [0171] $-Y^1$, 或
- [0172] $-$ 键 ;
- [0173] • Y
- [0174] $--N(R^Y)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$, 或
- [0175] $--S(O)_2-$ 或 $-C(O)-$;
- [0176] • Y^1
- [0177] $--C(O)N(R^Y)-$ 或 $-N(R^Y)C(O)-$,
- [0178] $--S(O)_2N(H)-$ 或 $-N(H)S(O)_2-$,
- [0179] $--C(O)N(H)-$ 或 $-S(O)_2N(H)-$, 或
- [0180] $--S(O)_2N(H)-$;
- [0181] • R^A
- [0182] $--[C(R^8)_2]-$ 芳基, 其中所述芳基取代有 1、2 或 3 个 R^{A10} 基团,
- [0183] $--[C(R^8)_2]-$ 苯基, 其中所述苯基取代有 1、2 或 3 个 R^{A10} 基团,
- [0184] $--[C(R^8)_2]-$ 杂芳基, 其中所述杂芳基取代有 1、2 或 3 个 R^{A10} 基团,
- [0185] $--[C(CH_3)_2]-$ 苯基, 其中所述苯基取代有 1、2 或 3 个 R^{A10} 基团,
- [0186] $--[C(R^8)_2]-$ 苯基, 其中所述苯基取代有两个 R^{A10} 基团,
- [0187]



[0188] 其中两个 R^{A10} 与它们所连接的碳原子一起形成稠合的苯基或者 5 或 6 元杂芳基环 (例如吡啶基), 其中所述稠合的苯基或者杂芳基环中的每个任选取代有 1、2 或 3 个 R^{A20} 基团;

[0189] • R^{A10}

[0190] - 卤素、羟基或甲氧基,

[0191] - 至少一个 R^{A10} 为卤素,

[0192] - 卤素、 $-OR^{A12}$ 、 $-C(O)OR^{A12}$ 、 $-C(O)N(R^{A12})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{A12})_2$ 、 $-S(O)_2R^{A12}$ 、氰基、硝基、吡咯基、四唑基、 $-C_1-C_4$ 烷基 $-R^{A11}$ (例如 $-C_1-C_4$ 烷基 $-OH$) 或 $-OC_1-C_4$ 烷基 $-R^{A11}$ (例如 $-OC_1-C_4$ 烷基 $-OH$ 、 $-OC_1-C_4$ 烷基 $-COOH$ 、 $-OC_1-C_4$ 烷基 - 吗啉基或 $-OC_1-C_4$ 烷基 - 咪唑基),

[0193] - 一个 R^{A10} 为 $-OR^{A12}$ 、 $-C(O)OR^{A12}$ 、 $-C(O)N(R^{A12})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{A12})_2$ 、 $-S(O)_2R^{A12}$ 、氰基、硝基、吡咯基、四唑基、 $-C_1-C_4$ 烷基 $-R^{A11}$ (例如 $-C_1-C_4$ 烷基 $-OH$) 或 $-OC_1-C_4$ 烷基 $-R^{A11}$ (例如 $-OC_1-C_4$ 烷基 $-OH$ 、 $-OC_1-C_4$ 烷基 $-COOH$ 、 $-OC_1-C_4$ 烷基 - 吗啉基或 $-OC_1-C_4$ 烷基 - 咪唑基), 或

[0194] - 一个 R^{A10} 为卤素且一个 R^{A10} 为 $-OR^{A12}$ 、 $-C(O)OR^{A12}$ 、 $-C(O)N(R^{A12})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{A12})_2$ 、 $-S(O)_2R^{A12}$ 、氰基、硝基、吡咯基、四唑基、 $-C_1-C_4$ 烷基 $-R^{A11}$ (例如 $-C_1-C_4$ 烷基 $-OH$) 或 $-OC_1-C_4$ 烷基 $-R^{A11}$ (例如 $-OC_1-C_4$ 烷基 $-OH$ 、 $-OC_1-C_4$ 烷基 $-COOH$ 、 $-OC_1-C_4$ 烷基 - 吗啉基或 $-OC_1-C_4$ 烷基 - 咪唑基);

[0195] • R^{10}

[0196] - 氢、卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 $-C_1-C_4$ 烷基 $-R^{100}$ 或 $-C(O)OH$,

[0197] - 羟基 (C_1-C_2) 烷基或 $-C(O)OH$,

[0198] - 氢或卤素,

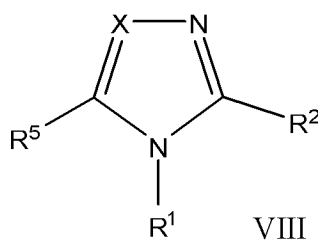
[0199] $--C_1-C_4$ 烷基 $-R^{100}$, 或

[0200] - 氢。

[0201] R^{D11B} 选自 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 、 $-C(H)=NN(H)C(=NH)NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)-N(H)C(=NH)NH_2$ 。

[0202] 本发明的另一个方面涉及式 VIII 的化合物或其可药用盐:

[0203]



[0204] 其中：

[0205] X 为 =N- 或 =C(R⁴)-；

[0206] R¹ 为 Rᶜ；

[0207] 或仅当 R¹ 为任选取代有 1、2 或 3 个 Rᶜ¹⁰ 基团的苯基时，X 可以是 =C(Rᶜ)-；

[0208] Rᶜ 选自苯基、-(C₅-C₆)-环烷基、-CH₂-苯基、杂芳基和任选取代有 -ORᶜ¹³、-N(Rᶜ¹³)₂ 或 -S(Rᶜ¹³)的 -(C₁-C₄) 烷基，其中 Rᶜ 中的环状基团可以任选取代有 1、2、3、4 或 5 个 Rᶜ¹⁰ 基团，其中所述 1、2、3、4 或 5 个 Rᶜ¹⁰ 基团独立选自 Rᶜ¹⁰ᴬ 和 Rᶜ¹⁰ᴮ，条件是 Rᶜ 不能被多于 2 个 Rᶜ¹⁰ 基团所取代，且条件是 Rᶜ¹⁰ 对 Rᶜ 的取代仅可发生于代替共价结合于 Rᶜ 中的碳或氮的氢，其中

[0209] 每个 Rᶜ¹⁰ᴬ 独立选自卤素、氰基和任选取代有 1-3 个选自 -OH 和卤素的基团的 -(C₁-C₄) 烷基；

[0210] 每个 Rᶜ¹⁰ᴮ 独立选自 -C(O)NH₂、(5-6 元)杂环烷基、-O-(C₁-C₄) 烷基 -Rᶜ¹¹、-C(O)ORᶜ¹²、-OC(O)ORᶜ¹² 和任选取代有 -OH 或 -C(O)OH 的 -O-(C₁-C₄) 烷基；

[0211] Rᶜ¹¹ 为 氰 基、硝 基、-N(Rᶜ¹²)₂、-ORᶜ¹²、-SRᶜ¹²、-C(O)Rᶜ¹²、-C(O)ORᶜ¹²、-C(O)N(Rᶜ¹²)₂、-S(O)N(Rᶜ¹²)₂、-S(O)₂N(Rᶜ¹²)₂、-S(O)₂Rᶜ¹²、-OC(O)Rᶜ¹²、-OC(O)ORᶜ¹²、-OC(O)N(Rᶜ¹²)₂、-N(Rᶜ¹²)C(O)Rᶜ¹²、-N(Rᶜ¹²)C(O)ORᶜ¹²、-N(Rᶜ¹²)C(O)N(Rᶜ¹²)₂ 或 -N(Rᶜ¹²)C(=NRᶜ¹²)N(Rᶜ¹²)₂；

[0212] 每个 Rᶜ¹² 独立选自氢、-(C₁-C₄) 烷基和 -(C₁-C₄) 卤代烷基；

[0213] 每个 Rᶜ¹³ 独立选自氢、-(C₁-C₄) 烷基和 -(C₁-C₄) 卤代烷基；

[0214] R² 为 -Lᵀ-Rᵀ¹；

[0215] Lᵀ 为 -[C(R)₂]ₚ-Y-[C(R)₂]ₑ-；

[0216] p 为 0 或 1；

[0217] q 为 0 或 1；

[0218] 每个 R 独立选自 H、-(C₁-C₃) 烷基、卤素、-OH 和 -CH₂OH；

[0219] Y 为 键、-S-、-S(O)₂-、-CH(OH)-、-O-、-C(H)=C(H)-、-C(O)-(C₁-C₄) 烷基 -、-(C₁-C₄) 烷基 -S-(C₁-C₄) 烷基 -、-(C₁-C₄) 烷基 -N(Rʸ)-(C₁-C₄) 烷基 -、-C(H)(卤素)-(C₁-C₄) 烷基 -S(O)₂-、-S(O)₂-N(Rʸ)-、-(C₁-C₄) 烷基 -O- 或 -C(O)-N(Rʸ)-，其中 Rʸ 为 H、-(C₁-C₄) 烷基、羟基 (C₁-C₄) 烷基或 -c≡c-(C₁-C₃) 烷基 -；

[0220] Rᵀ¹ 选自 -(C₆-C₁₀) 芳基、-N(H)-苯基、环烷基、杂环烷基和杂芳基，其中 Rᵀ¹ 可以任选取代有 1、2、3、4 或 5 个 Rᵀ¹⁰，条件是 Rᵀ¹⁰ 对 Rᵀ¹ 的取代仅可发生于代替共价结合于 Rᵀ¹ 中的碳或氮的氢，其中所述 1-5 个 Rᵀ¹⁰ 基团独立选自 A 基团和 B 基团，条件是 Rᵀ¹ 不能被多于 2 个 B 基团所取代；

[0221] 每个 A 基团，当其出现时，独立选自卤素、-CF₃、-CN、-NO₂、-OH、任选在烷基上取代有 1-3 个独立选自 -OH 和卤素的取代基的 -O-(C₁-C₄) 烷基和任选取代有 1-3 个独立选自 -OH

和卤素的取代基的 $-(C_1-C_4)$ 烷基；

[0222] 每个 B 基团, 当其出现时, 独立选自 $-(C_1-C_4)$ 烷基 $N(R^{D11})_2$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-N(H)-OH$ 、 $-C(O)-N(H)-R^{D11C}$ 、任选取代有 R^{D11B} 的 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_4)$ 烷基 $-N(R^{D11})_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^{D11})R^{D11C}$ 、 $-S(O)_2-N(H)C(O)-N(R^{D11})R^{D11B}$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、任选取代有 R^{D11B} 的 $-C(O)O-(C_1-C_4)$ 烷基、任选在烷基上取代有 1 或 2 个 R^{D11B} 的 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、其中可以任选取代有 R^{D11B} 的 $-C(O)-$ 杂环烷基, 条件是 R^{D11B} 对 $-C(O)-$ 杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于 $-C(O)-$ 杂环烷基中的碳或氮的氢、任选在烷基上取代有 1 或 2 个 R^{D11B} 的 $-C(O)-N(H)-(C_1-C_6)$ 烷基、任选取代有氧化或 R^{D11} 的杂环烷基, 条件是 R^{D11} 对杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于杂环烷基中的碳或氮的氢、任选取代有氧化或 R^{D11} 的杂环烯基, 条件是 R^{D11} 对杂环烯基的取代仅可发生于代替共价结合于杂环烯基中的碳或氮的氢、任选取代有 R^{D11} 的杂芳基, 条件是 R^{D11} 对杂芳基的取代仅可发生于代替共价结合于杂芳基中的碳或氮的氢、任选取代有 R^{D11C} 的 $-S(O)_2-(4-6)$ 元杂环烷基, 条件是 R^{D11C} 对 $-S(O)_2-(4-6)$ 元杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于 $-S(O)_2-(4-6)$ 元杂环烷基中的碳或氮的氢、任选取代有 R^{D11B} 的 $-S(O)_2-N(H)C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、任选取代有 R^{D11B} 的 $-S(O)_2-N(H)C(O)O-(C_1-C_4)$ 烷基、任选取代有 R^{D11B} 的 $-S(O)_2-(C_1-C_4)$ 烷基、任选在烷基上取代有 1 或 2 个 R^{D11B} 的 $-N(H)-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、任选在烷基上取代有 R^{D11B} 的 $-N(H)-C(O)-N(H)-(C_1-C_3)$ 烷基、任选取代有 1 或 2 个 R^{D11B} 的 $-(C_1-C_6)$ 烷基和任选取代有 R^{D11B} 的 $-c \equiv c-(C_1-C_3)$ 烷基；

[0223] 每个 R^{D11} 独立选自 H、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基、 $-OH$ 、 $-(C_1-C_4)$ 卤代烷基、任选取代有卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 或 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的 $-(C_1-C_4)$ 烷基和任选在苯基上取代有 1-3 个选自甲氧基、羟基和卤素的取代基的 $-(C_1-C_3)$ 烷基-苯基；

[0224] R^{D11B} 选自 H、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、PEG 聚合物、 $-N(R^{D11})_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 、 $-C(H)=NC(=NH)NH_2$ 、 $-C(H)=NN(H)C(=NH)NH_2$ 、 $-N(H)C(=NH)-N(H)C(=NH)NH_2$ 、 $-C(O)-(C_1-C_3)$ 烷基、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $-C(O)OH$ 、 $(5-6)$ 元杂芳基、任选取代有 1-3 个独立选自卤素、 $-OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-(C_1-C_4)$ 烷基、任选取代有 1、2 或 3 个 R^{D11} 的 $-(C_6-C_3)$ 烷基 $-(5-8)$ 元杂环烷基, 条件是 R^{D11} 对 $-(C_6-C_3)$ 烷基 $-(5-8)$ 元杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于 $-(C_6-C_3)$ 烷基 $-(5-8)$ 元杂环烷基中的碳或氮的氢、任选取代有 R^{D11} 的 $-(C_6-C_3)$ 烷基 $-(C_3-C_6)$ 环烷基和任选取代有 1-5 个卤素的芳基；

[0225] 或 R^{D11} 和 R^{D11B} , 当它们两者均存在并且各自与氮相连时, 可以与它们所连接的氮一起形成 $(5-6)$ 元杂环烷基, 其任选取代有选自下组的基团: $-(C_3-C_6)$ 环烷基、 $-(C_1-C_4)$ 卤代烷基、 $-OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 、任选取代有卤素、 $-OH$ 或 $-C(O)OH$ 的 $-(C_1-C_4)$ 烷基和任选在苯基上取代有 1-3 个选自甲氧基、羟基和卤素的取代基的 $-(C_1-C_3)$ 烷基-苯基, 条件是对 $(5-6)$ 元杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于 $(5-6)$ 元杂环烷基中的碳或氮的氢；

[0226] R^{D11C} 选自 H、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-(C_1-C_4)$ 烷基 $-N(H)C(=NH)-NH_2$ 、 $-(C_6-C_3)$ 烷基 $-(5-6)$ 元杂芳基、任选取代有 1-3 个独立选自卤素、 $-OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-(C_1-C_4)$ 烷基、任选取代有一个 $(5-6)$ 元杂芳基的 $-(C_6-C_3)$ 烷基 $-(5-6)$ 元杂环烷基, 条件是 $(5-6)$ 元杂芳基对 $-(C_6-C_3)$ 烷基 $-(5-6)$ 元杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于 $-(C_6-C_3)$ 烷基 $-(5-6)$ 元杂环烷基中的碳或氮的氢、取

代有 1、2 或 3 个选自 -OH 和 $-(C_1-C_3)$ 烷基的基团的 $-(C_0-C_3)$ 烷基 $-(5-6)$ 元杂环烷基, 条件是对 $-(C_0-C_3)$ 烷基 $-(5-6)$ 元杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于 $-(C_0-C_3)$ 烷基 $-(5-6)$ 元杂环烷基中的碳或氮的氢、和任选在芳基上取代有 1-3 个卤素的 $-(C_0-C_3)$ 烷基-芳基;

[0227] R^4 为 H、 $-(C_1-C_3)$ 烷基或卤素;

[0228] R^5 为 $-[C(R^8)_2]$ -苯基、 $-[C(R^8)_2]$ -萘基或 $-[C(R^8)_2]$ $-(5-10)$ 元杂芳基, 其中所述杂芳基选自苯并 [d] [1, 3] 二氧杂环戊烯基、苯并 [d] 异噻唑基、喹啉基、喹啉基和 2, 3, 4a, 8a-四氢苯并 [b] [1, 4] 二氧杂环己烯基, 其中 R^5 中的环状基团任选取代有 1、2、3、4 或 5 个 R^{A10} , 条件是 R^{A10} 对 R^5 的取代仅可发生于代替共价结合于 R^5 中的碳或氮的氢, 其中所述 1-5 个 R^{A10} 基团独立选自 R^{A10A} 基团和 R^{A10B} 基团, 条件是 R^5 不能被多于 2 个 R^{A10B} 基团所取代;

[0229] 每个 R^{A10A} , 当其出现时, 独立选自卤素、烷氧基、羟基、-CN、-OCF₃、 $-(C_1-C_4)$ 烷基和 -NH₂,

[0230] 每个 R^{A10B} , 当其出现时, 选自 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $-R^{A11}$ 、 $-S(O)_2-NH_2$ 、 $-S(O)_2-CH_3$ 、 $-N(H)-S(O)_2-CH_3$ 、 $-S(O)_2-N(H)-CH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-(C_1-C_4)$ 烷基 $-OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 和取代有 1-3 个选自 -OH 和卤素的基团的 $-(C_1-C_4)$ 烷基;

[0231] R^{A11} 选自 $-C(O)OH$ 、 $(5-6)$ 元杂环烷基、卤素、氰基、硝基、 $-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-N(R^{A12})_2$ 、 $-OR^{A12}$ 、 $-SR^{A12}$ 、 $-N(OR^{A12})R^{A12}$ 、 $-C(O)R^{A12}$ 、 $-C(O)OR^{A12}$ 、 $-C(O)N(R^{A12})_2$ 、 $-N(R^{A12})S(O)R^{A12}$ 、 $-N(R^{A12})S(O)_2R^{A12}$ 、 $-S(O)N(R^{A12})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{A12})_2$ 、 $-S(O)_2R^{A12}$ 、 $-OC(O)R^{A12}$ 、 $-OC(O)OR^{A12}$ 、 $-OC(O)N(R^{A12})_2$ 、 $-N(R^{A12})C(O)R^{A12}$ 、 $-N(R^{A12})S(O)_2R^{A12}$ 、 $-N(R^{A12})C(O)OR^{A12}$ 、 $-N(R^{A12})C(O)N(R^{A12})_2$ 、 $-N(R^{A12})C(=NR^{A12})N(R^{A12})_2$ 和杂芳基, 其中每个 R^{A12} 独立为氢、 $-(C_1-C_4)$ 烷基或 $-(C_1-C_4)$ 卤代烷基; 和

[0232] 每个 R^8 独立为氢、卤素或甲基, 或两个 R^8 与它们两者所连接的碳一起形成 (C_3-C_6) 环烷基或 $(3-6)$ 元杂环烷基。在式 VIII 的化合物的另一个实施方案中, R^C 取代有 1、2、3、4 或 5 个 R^{C10A} 基团。

[0233] 在式 VIII 的化合物的另一个实施方案中, R^C 取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{C10A} 基团和 1 个 R^{C10B} 基团。

[0234] 在式 VIII 的化合物的另一个实施方案中, R^C 取代有 0、1、2 或 3 个 R^{C10A} 基团和 1 或 2 个 R^{C10B} 基团。

[0235] 在式 VIII 的化合物的另一个实施方案中, R^{D1} 取代有 0-4 个 A 基团和 1 个 B 基团。

[0236] 在式 VIII 的化合物的另一个实施方案中, R^{D1} 取代有 0-3 个 A 基团和 1-2 个 B 基团。

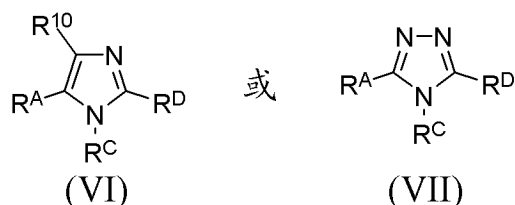
[0237] 在式 VIII 的化合物的另一个实施方案中, R^5 任选取代有 1-5 个 R^{A10A} 基团。

[0238] 在式 VIII 的化合物的另一个实施方案中, R^5 任选取代有 0-4 个 R^{A10A} 基团和 1 个 R^{A10B} 基团。

[0239] 在式 VIII 的化合物的另一个实施方案中, R^5 任选取代有 0-3 个 R^{A10A} 基团和 1-2 个 R^{A10B} 基团。

[0240] 化合物 VIII 的另一个实施方案涉及结构式 (VI) 或 (VII) 或其可药用盐,

[0241]



[0242] 其中：

[0243] R^{A} 为 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 苯基、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 萘基或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ (5-10 元) 杂芳基, 其中所述杂芳基选自苯并 [d] [1,3] 二氧杂环戊烯基、苯并 [d] 异噻唑基、喹喔啉基、喹啉基和 2,3,4a,8a- 四氢苯并 [b] [1,4] 二氧杂环己烯基, 其中 R^{A} 中的环状基团任选取代有 1、2 或 3 个 $\text{R}^{\text{A}10}$;

[0244] 每个 $\text{R}^{\text{A}10}$ 独立选自卤素、烷氧基、羟基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 和任选取代有 1-3 个独立选自 $-\text{OH}$ 和卤素的基团的 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基;

[0245] R^{C} 为苯基、 $-\text{CH}_2-$ 苯基、 $-(\text{C}_5-\text{C}_6)$ 环烷基、 $-\text{CH}_2-$ 苯基或吡啶基, 其中 R^{C} 中的环状基团可以任选取代有 1、2 或 3 个 $\text{R}^{\text{C}10}$, 其中所述 1、2 或 3 个 $\text{R}^{\text{C}10}$ 基团独立选自 $\text{R}^{\text{C}10\text{A}}$ 和 $\text{R}^{\text{C}10\text{B}}$, 条件是 R^{C} 不能被多于 1 个 $\text{R}^{\text{C}10\text{B}}$ 基团所取代;

[0246] 每个 $\text{R}^{\text{C}10\text{A}}$ 独立选自卤素和任选取代有 1-3 个选自 $-\text{OH}$ 、甲氧基、 $-\text{CF}_3$ 和卤素的基团的 $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基;

[0247] $\text{R}^{\text{C}10\text{B}}$ 选自 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、(5-6 元) 杂环烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{N}[-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基] $_2$ 、任选取代有 $-\text{OH}$ 的 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基和取代有 $-\text{N}[-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基] $_2$ 的 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基;

[0248] R^{D} 为 $-\text{L}^{\text{D}}-\text{R}^{\text{D}1}$;

[0249] L^{D} 为 $-\text{C}(\text{R})_2]_{\text{p}}-\text{Y}-\text{C}(\text{R})_2]_{\text{q}}-$;

[0250] p 为 0 或 1;

[0251] q 为 0 或 1;

[0252] 每个 R 独立选自 H 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基、卤素、 $-\text{OH}$ 和 $-\text{CH}_2\text{OH}$;

[0253] Y 为 键、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基 $-$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基 $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基 $-$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基 $-\text{N}(\text{R}^{\text{Y}})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基 $-$ 、 $-\text{C}(\text{H})(\text{卤素})-$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{\text{Y}})-$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基 $-\text{O}-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{\text{Y}})-$, 其中 R^{Y} 为 H 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、羟基 (C_1-C_4) 烷基或 $-\text{c} \equiv \text{c}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基 $-$;

[0254] $\text{R}^{\text{D}1}$ 选自苯基、 $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $-\text{N}(\text{H})-$ 苯基、 $-(\text{C}_5-\text{C}_6)$ 环烷基、杂环烷基或杂芳基, 其中 $\text{R}^{\text{D}1}$ 可以任选取代有 1、2、3 或 4 个 $\text{R}^{\text{D}10}$, 条件是 $\text{R}^{\text{D}10}$ 对 $\text{R}^{\text{D}1}$ 的取代仅可发生于代替共价结合于 $\text{R}^{\text{D}1}$ 中的碳或氮的氢, 其中所述 1-4 个 $\text{R}^{\text{D}10}$ 基团独立选自 A 基团和 B 基团, 条件是 $\text{R}^{\text{D}1}$ 不能被多于 2 个 B 基团所取代;

[0255] 每个 A 基团, 当其出现时, 独立选自卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、任选在烷基上取代有 1-3 个独立选自 $-\text{OH}$ 和卤素的取代基的 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基和任选取代有 1-3 个独立选自 $-\text{OH}$ 和卤素的取代基的 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基;

[0256] 每个 B 基团, 当其出现时, 独立选自 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基 $\text{N}(\text{R}^{\text{D}11})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{\text{D}11\text{C}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}11})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{\text{D}11})\text{R}^{\text{D}11\text{C}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{\text{D}11})\text{R}^{\text{D}11\text{B}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、任选取代有 $\text{R}^{\text{D}11\text{B}}$ 的 $-\text{C}(\text{O})-$ 杂环

烷基,条件是 R^{D11B} 对 $-C(O)-$ 杂环烷基的取代仅可发生于用 R^{D11B} 代替共价结合于 $-C(O)-$ 杂环烷基中的碳或氮的氢、任选在烷基上取代有1或2个 R^{D11B} 的 $-C(O)-N(H)-(C_1-C_6)$ 烷基、任选取代有氧代或 R^{D11} 的杂环烷基,条件是 R^{D11} 对杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于杂环烷基中的碳或氮的氢、任选取代有氧代或 R^{D11} 的杂环烯基,条件是 R^{D11} 对杂环烯基的取代仅可发生于代替共价结合于杂环烯基中的碳或氮的氢、任选取代有 R^{D11} 的杂芳基,条件是 R^{D11} 对杂芳基的取代仅可发生于代替共价结合于杂芳基中的碳或氮的氢、任选在烷基上取代有1或2个 R^{D11B} 的 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、任选取代有 R^{D11C} 的 $-S(O)_2-(4-6)$ 元杂环烷基,条件是 R^{D11C} 对 $-S(O)_2-(4-6)$ 元杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于 $-S(O)_2-(4-6)$ 元杂环烷基中的碳或氮的氢、任选在烷基上取代有1或2个 R^{D11B} 的 $-N(H)-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、任选在烷基上取代有 R^{D11B} 的 $-N(H)-C(O)-N(H)-(C_1-C_3)$ 烷基、任选取代有1或2个 R^{D11B} 的 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(=NH)-NH_2$ 和任选取代有 R^{D11B} 的 $-c \equiv c-(C_1-C_3)$ 烷基;

[0257] 每个 R^{D11} 独立选自 H 、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基、 $-(C_1-C_4)$ 卤代烷基、 $-OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 、任选取代有卤素、 $-OH$ 或 $-C(O)OH$ 的 $-(C_1-C_4)$ 烷基、任选在苯基上取代有1-3个选自甲氧基、羟基和卤素的取代基的 $-(C_1-C_3)$ 烷基-苯基;

[0258] R^{D11B} 选自 H 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-N(R^{D11})_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 、 $-C(H)=NN(H)C(=NH)NH_2$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-N(H)C(=NH)-N(H)C(=NH)NH_2$ 、 $(5-6)$ 元杂芳基、 $-C(O)-(C_1-C_3)$ 烷基、任选取代有1-3个独立选自卤素和 $-OH$ 的基团的 $-(C_1-C_4)$ 烷基、任选取代有1-3个独立选自卤素、 $-OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-(C_1-C_4)$ 烷基、任选取代有1、2或3个 R^{D11} 的 $-(C_6-C_3)$ 烷基、 $-(5-8)$ 元杂环烷基,条件是 R^{D11} 对 $-(C_6-C_3)$ 烷基、 $-(5-8)$ 元杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于 $-(C_6-C_3)$ 烷基、 $-(5-8)$ 元杂环烷基中的碳或氮的氢、任选取代有 R^{D11} 的 $-(C_6-C_3)$ 烷基、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基和任选取代有1-3个卤素的 $-(C_6-C_{10})$ 芳基;

[0259] 或 R^{D11} 和 R^{D11B} ,当它们两者均存在并且各自与氮相连时,可以与它们所连接的氮一起形成 $(5-6)$ 元杂环烷基、其任选取代有选自下组的基团: $-OH$ 、 $-(C_1-C_4)$ 卤代烷基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基、任选取代有卤素、 $-OH$ 或 $-C(O)OH$ 的 $-(C_1-C_4)$ 烷基和任选在苯基上取代有1-3个选自甲氧基、羟基和卤素的取代基的 $-(C_1-C_3)$ 烷基-苯基,条件是对 $(5-6)$ 元杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于 $(5-6)$ 元杂环烷基中的碳或氮的氢;和

[0260] R^{D11C} 选自 H 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-N(H)C(=NH)-NH_2$ 、 $-(C_6-C_3)$ 烷基、 $-(5-6)$ 元杂芳基、任选取代有1-3个独立选自卤素、 $-OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-(C_1-C_4)$ 烷基、任选取代有 $-(5-6)$ 元杂芳基的 $-(C_6-C_3)$ 烷基、 $-(5-6)$ 元杂环烷基,条件是对 $-(C_6-C_3)$ 烷基、 $-(5-6)$ 元杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于 $-(C_6-C_3)$ 烷基、 $-(5-6)$ 元杂环烷基中的碳或氮的氢、取代有1、2或3个选自 $-OH$ 和 $-(C_1-C_3)$ 烷基的基团的 $-(C_6-C_3)$ 烷基、 $-(5-6)$ 元杂环烷基,条件是对 $-(C_6-C_3)$ 烷基、 $-(5-6)$ 元杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于 $-(C_6-C_3)$ 烷基、 $-(5-6)$ 元杂环烷基中的碳或氮的氢、和任选在芳基上取代有1-3个卤素的 $-(C_6-C_3)$ 烷基-芳基。

[0261] 在式VIII的化合物的另一个实施方案中, R^C 取代有1、2、3、4或5个 R^{C10A} 基团。

[0262] 在式VI的化合物的另一个实施方案中, R^C 取代有0、1、2、3或4个 R^{C10A} 基团和1个

R^{C10B} 基团。

[0263] 在式 VI 的化合物的另一个实施方案中, R^C 取代有 0、1、2 或 3 个 R^{C10A} 基团和 1 或 2 个 R^{C10B} 基团。

[0264] 在式 VI 的化合物的另一个实施方案中, R^{D1} 取代有 0-4 个 A 基团和 0-1 个 B 基团。

[0265] 在式 VI 的化合物的另一个实施方案中, R^{D1} 取代有 0-3 个 A 基团和 0-1 个 B 基团。

[0266] 在式 VI 的化合物的另一个实施方案中, R^5 任选取代有 1-5 个 R^{A10A} 基团。

[0267] 在式 VI 的化合物的另一个实施方案中, R^5 任选取代有 0-4 个 R^{A10A} 基团和 1 个 R^{A10B} 基团。

[0268] 在式 VI 的化合物的另一个实施方案中, R^5 任选取代有 0-3 个 R^{A10A} 基团和 1-2 个 R^{A10B} 基团。

[0269] 在式 VII 的化合物的另一个实施方案中, R^C 取代有 1、2、3、4 或 5 个 R^{C10A} 基团。

[0270] 在式 VII 的化合物的另一个实施方案中, R^C 取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{C10A} 基团和 1 个 R^{C10B} 基团。

[0271] 在式 VII 的化合物的另一个实施方案中, R^C 取代有 0、1、2 或 3 个 R^{C10A} 基团和 1 或 2 个 R^{C10B} 基团。

[0272] 在式 VII 的化合物的另一个实施方案中, R^{D1} 取代有 0-4 个 A 基团和 1 个 B 基团。

[0273] 在式 VII 的化合物的另一个实施方案中, R^{D1} 取代有 0-3 个 A 基团和 1-2 个 B 基团。

[0274] 在式 VII 的化合物的另一个实施方案中, R^5 任选取代有 1-5 个 R^{A10A} 基团。

[0275] 在式 VII 的化合物的另一个实施方案中, R^5 任选取代有 0-4 个 R^{A10A} 基团和 1 个 R^{A10B} 基团。

[0276] 在式 VII 的化合物的另一个实施方案中, R^5 任选取代有 0-3 个 R^{A10A} 基团和 1-2 个 R^{A10B} 基团。

[0277] 在式 VIII 的化合物的另一个实施方案中,

[0278] X 为 $C(R^4)-$;

[0279] 每个 R 独立选自 H 、 $-(C_1-C_3)$ 烷基、 $-OH$ 和 $-CH_2OH$;

[0280] Y 为 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-C(H)=C(H)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-(C_1-C_4)$ 烷基 $-S-$ 、 $-(C_1-C_4)$ 烷基 $-N(R^Y)-$ 、 $-C(H)(\text{卤素})-$ 、 $-(C_1-C_4)$ 烷基 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-N(R^Y)-$ 、 $-(C_1-C_4)$ 烷基 $-O-$ 或 $-C(O)-N(R^Y)-$, 其中 R^Y 为 H 、 $-(C_1-C_4)$ 烷基或羟基 (C_1-C_4) 烷基;

[0281] R^{D1} 选自苯基、 $-(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-N(H)-$ 苯基、 $-(C_5-C_6)$ 环烷基、杂环烷基或杂芳基, 其中 R^{D1} 可以任选取代有 1、2、3 或 4 个 R^{D10} , 条件是 R^{D10} 对 R^{D1} 的取代仅可发生于代替共价结合于 R^{D1} 中的碳或氮的氢, 其中所述 1-4 个 R^{D10} 基团独立选自 A 基团和 B 基团, 条件是 R^{D1} 不能被多于 2 个 B 基团所取代;

[0282] 每个 A 基团, 当其出现时, 独立选自卤素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、任选在烷基上取代有 1-3 个独立选自 $-OH$ 和卤素的取代基的 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基和任选取代有 1-3 个独立选自 $-OH$ 和卤素的取代基的 $-(C_1-C_4)$ 烷基;

[0283] 每个 B 基团, 当其出现时, 独立选自 $-(C_1-C_4)$ 烷基 $N(R^{D11})_2$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-N(H)-OH$ 、 $-C(O)-N(H)-R^{D11C}$ 、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S(O)_2-(C_1-C_4)$ 烷基 $-N(R^{D11})_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^{D11})R^{D11C}$ 、 $-S(O)_2-N(H)C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S(O)_2-N(H)C(O)O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S(O)_2-N(H)C(O)-N(R^{D11})R^{D11B}$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_4)$ 烷基、任选取代有 R^{D11B}

的 $-C(O)-$ 杂环烷基, 条件是 R^{D11B} 对 $-C(O)-$ 杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于被 R^{D11B} 取代的 $-C(O)-$ 杂环烷基中的碳或氮的氢、任选在烷基上取代有 1 或 2 个 R^{D11B} 的 $-C(O)-N(H)-(C_1-C_6)$ 烷基、任选取代有氧代或 R^{D11} 的杂环烷基, 条件是 R^{D11} 对杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于杂环烷基中的碳或氮的氢、任选取代有氧代或 R^{D11} 的杂环烯基, 条件是 R^{D11} 对杂环烯基的取代仅可发生于代替共价结合于杂环烯基中的碳或氮的氢、任选取代有 R^{D11} 的杂芳基, 条件是 R^{D11} 对杂芳基的取代仅可发生于代替共价结合于杂芳基中的碳或氮的氢、任选在烷基上取代有 1 或 2 个 R^{D11B} 的 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、任选取代有 R^{D11C} 的 $-S(O)_2-(4-6 \text{ 元})$ 杂环烷基, 条件是 R^{D11C} 对 $-S(O)_2-(4-6 \text{ 元})$ 杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于 $-S(O)_2-(4-6 \text{ 元})$ 杂环烷基中的碳或氮的氢、任选在烷基上取代有 1 或 2 个 R^{D11B} 的 $-N(H)-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、任选在烷基上取代有 R^{D11B} 的 $-N(H)-C(O)-N(H)-(C_1-C_3)$ 烷基、任选取代有 1 或 2 个 R^{D11B} 的 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(=NH)-NH_2$ 和任选取代有 R^{D11B} 的 $-c \equiv c-(C_1-C_3)$ 烷基;

[0284] 每个 R^{D11} 独立选自 H 、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基、 $-(C_1-C_4)$ 卤代烷基、 $-OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 、任选取代有卤素、 $-OH$ 或 $-C(O)OH$ 的 $-(C_1-C_4)$ 烷基、任选在苯基上取代有 1-3 个选自甲氧基、羟基和卤素的取代基的 $-(C_1-C_3)$ 烷基 - 苯基;

[0285] R^{D11B} 选自 H 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-N(R^{D11})_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 、 $-C(H)=NN(H)C(=NH)NH_2$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 - $-C(O)OH$ 、 $-N(H)C(=NH)-N(H)C(=NH)NH_2$ 、(5-6 元) 杂芳基、 $-C(O)-(C_1-C_3)$ 烷基、任选取代有 1-3 个独立选自卤素、 $-OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-(C_1-C_4)$ 烷基、任选取代有 1、2 或 3 个 R^{D11} 的 $-(C_6-C_3)$ 烷基 - (5-8 元) 杂环烷基, 条件是 R^{D11} 对 $-(C_6-C_3)$ 烷基 - (5-8 元) 杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于 $-(C_6-C_3)$ 烷基 - (5-8 元) 杂环烷基中的碳或氮的氢、任选取代有 R^{D11} 的 $-(C_6-C_3)$ 烷基 - (C_3-C_6) 环烷基和任选取代有 1-3 个卤素的 $-(C_6-C_{10})$ 芳基;

[0286] 或 R^{D11} 和 R^{D11B} , 当它们两者均存在并且各自与氮相连时, 可以与它们所连接的氮一起形成 (5-6 元) 杂环烷基, 其任选取代有选自下组的基团: $-OH$ 、 $-(C_1-C_4)$ 卤代烷基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基、任选取代有卤素、 $-OH$ 或 $-C(O)OH$ 的 $-(C_1-C_4)$ 烷基和任选在苯基上取代有 1-3 个选自甲氧基、羟基和卤素的取代基的 $-(C_1-C_3)$ 烷基 - 苯基, 条件是对 (5-6 元) 杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于 (5-6 元) 杂环烷基中的碳或氮的氢; 和

[0287] R^{D11C} 选自 H 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-(C_1-C_4)$ 烷基 - $-N(H)C(=NH)-NH_2$ 、 $-(C_6-C_3)$ 烷基 - (5-6 元) 杂芳基、任选取代有 1-3 个独立选自卤素、 $-OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-(C_1-C_4)$ 烷基、任选取代有 (5-6 元) 杂芳基的 $-(C_6-C_3)$ 烷基 - (5-6 元) 杂环烷基, 条件是对 $-(C_6-C_3)$ 烷基 - (5-6 元) 杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于 $-(C_6-C_3)$ 烷基 - (5-6 元) 杂环烷基中的碳或氮的氢、取代有 1、2 或 3 个选自 $-OH$ 和 $-(C_1-C_3)$ 烷基的基团的 $-(C_6-C_3)$ 烷基 - (5-6 元) 杂环烷基, 条件是对 $-(C_6-C_3)$ 烷基 - (5-6 元) 杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于 $-(C_6-C_3)$ 烷基 - (5-6 元) 杂环烷基中的碳或氮的氢、和任选在芳基上取代有 1-3 个卤素的 $-(C_6-C_3)$ 烷基 - 芳基。

[0288] 在式 VI、VII 或 VIII 的化合物或其可药用盐的另一个实施方案中, 其中:

[0289] X 为 $=C(R^4)-$;

[0290] Y 为键、-S-、-S(O)₂-、-CH(CH₃)-S(O)₂-、-CH(CH₃)-S-、-CH(OH)-、-CH(CH₃)-O-、-C(O)-、-(CH₂)-S-、-CH₂-N(R^Y)-、-CH(卤素)-、-CH₂-S(O)₂-、-S(O)₂-N(R^Y)-、-(CH₂)-O- 或 -C(O-N(R^Y))-，其中 R^Y 为 H、-(C₁-C₃) 烷基或羟基 (C₁-C₃) 烷基，

[0291] 每个 R 独立选自 H、-CH₃、-OH、F 和 -CH₂OH；

[0292] R^{D1} 选自苯基、-N(H)-苯基、-(C₃-C₆) 环烷基、-(5-6 元) 杂环烷基、-(5-6 元) 杂芳基、-(5-6 元) 杂环烷基和 -(5-6 元) 杂芳基，其中 R^{D1} 任选取代有 1、2 或 3 个 R^{D10}，条件是 R^{D10} 对 R^{D1} 的取代仅可发生于代替共价结合于 R^{D1} 中的碳或氮的氢，其中所述 1-3 个 R^{D10} 基团独立选自 A 基团和 B 基团，条件是 R^{D1} 不能被多于 1 个 B 基团所取代；

[0293] 每个 A 基团，当其出现时，独立选自卤素、-CF₃、-CN、-NO₂、-OH、任选取代有 1-3 个独立选自 -OH 和卤素的取代基的 -O-(C₁-C₄) 烷基和任选取代有 1-3 个独立选自 -OH 和卤素的取代基的 -(C₁-C₄) 烷基；

[0294] B 基团选自 -O-(C₁-C₄) 烷基 -C(O)OH、-O-(C₁-C₄) 烷基 -C(O)-(C₁-C₃) 烷基、-O-(C₁-C₄) 烷基 N(R^{D11})₂、-(C₁-C₄) 烷基 -C(O)OH、-(5-6 元) 杂芳基、-C(=NH)-NH₂、-S(O)₂-N(H)C(O)-(C₁-C₄) 烷基、-S(O)₂-N(H)C(O)O-(C₁-C₄) 烷基、-S(O)₂-N(H)C(O)-N(H)-(C₁-C₄) 烷基、-S(O)₂-N(H)C(O)-N(H)-(5-6 元) 杂环烷基、-S(O)₂-(C₁-C₃) 烷基、-O-(C₁-C₄) 烷基 -N(H)-C(=NH)-NH₂、-O-(C₁-C₄) 烷基 -(5-6 元) 杂芳基、-(C₁-C₄) 烷基 N(R^{D11})₂、-C(O)-NH₂、-C(O)-N(H)-OH、-C(O)-N(H)-R^{D11C}、-C(O)-(C₁-C₃) 烷基、-C(O)OH、-C(O)O-(C₁-C₄) 烷基、-S(O)₂-NH₂、任选取代有氧化或甲基的 -O-(C₁-C₄) 烷基 -(5-6 元) 杂环烷基，条件是对 -O-(C₁-C₄) 烷基 -(5-6 元) 杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于 -O-(C₁-C₄) 烷基 -(5-6 元) 杂环烷基中的碳或氮的氢、任选取代有 -S(O)₂OH、-C(O)OH、-NH₂ 或任选在烷基上取代有 1 或 2 个选自 -S(O)₂OH、-C(O)OH、-NH₂ 和 -N(H)C(=NH)NH₂ 的基团的 -C(O)-N(H)-(C₁-C₄) 烷基的 -C(O)-(5-6 元) 杂环烷基，条件是对 -C(O)-(5-6 元) 杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于 -C(O)-(5-6 元) 杂环烷基中的碳或氮的氢、任选取代有氧化或 R^{D11} 的 -(5-6 元) 杂环烷基，条件是对 -(5-6 元) 杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于 -(5-6 元) 杂环烷基中的碳或氮的氢、任选在烷基上取代有 1 或 2 个选自 -S(O)₂OH、-C(O)OH、-NH₂ 和 -N(H)C(=NH)NH₂ 的基团的 -S(O)₂-N(H)-(C₁-C₄) 烷基、任选在 (C₁-C₄) 烷基上取代有 1 或 2 个选自 -S(O)₂OH、-C(O)OH、-NH₂ 和 -N(H)C(=NH)NH₂ 的基团的 -S(O)₂-N(C₁-C₃) 烷基 -(C₁-C₄) 烷基、任选取代有 -S(O)₂OH、-C(O)OH、-NH₂ 或 -N(H)C(=NH)NH₂ 的 -S(O)₂-(4-6 元) 杂环烷基，条件是对 -S(O)₂-(4-6 元) 杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于 -S(O)₂-(4-6 元) 杂环烷基中的碳或氮的氢、任选在烷基上取代有 1 或 2 个选自 -S(O)₂OH、-C(O)OH、-NH₂ 和 -N(H)C(=NH)NH₂ 的基团的 -N(H)-C(O)-(C₁-C₄) 烷基、任选在烷基上取代有 -S(O)₂OH、-C(O)OH、-NH₂ 或 -N(H)C(=NH)NH₂ 的 -N(H)-C(O)-N(H)-(C₁-C₃) 烷基、任选取代有 1 或 2 个选自 -S(O)₂OH、-C(O)OH、-NH₂ 和 -N(H)C(=NH)NH₂ 的基团的 -c≡c-(C₁-C₃) 烷基；

[0295] 每个 R^{D11} 独立选自 H、-(C₃-C₆) 环烷基、-OH、-S(O)₂OH、-C(O)OH、-NH₂、-N(H)C(=NH)NH₂、-(C₁-C₄) 卤代烷基、任选在苯基上取代有 1-3 个选自甲氧基、羟基和卤素的取代基的 -(C₁-C₃) 烷基 - 苯基和任选取代有卤素、-OH 或 -C(O)OH 的 -(C₁-C₄) 烷基；

[0296] R^{D11B} 选自 H、-OH、-CF₃、-N(R^{D11})₂、-C(O)OH、-O-(C₁-C₄) 烷基、-S(O)₂OH、-C(=

NH)-NH₂、-N(H)C(=NH)NH₂、-C(H)=NN(H)C(=NH)NH₂、(5-6 元)杂芳基、-N(H)C(=NH)-N(H)C(=NH)NH₂、-O-(C₁-C₄)烷基、-C(O)OH、-(C₀-C₃)烷基、(5-8 元)杂环烷基、-C(O)-(C₁-C₃)烷基、任选取代有 1 或 2 个独立选自卤素、-OH、-S(O)₂OH、-C(O)OH、-NH₂和 -N(H)C(=NH)NH₂ 的基团的 -(C₁-C₄)烷基、任选取代有 R^{D11} 的 -(C₀-C₃)烷基、(C₃-C₆)环烷基和任选取代有 1-3 个卤素的苯基；和

[0297] R^{D11C} 选自 H、-OH、-CF₃、-O-(C₁-C₄)烷基、任选取代有 1-2 个独立选自卤素、-OH、-S(O)₂OH、-C(O)OH、-NH₂ 和 -N(H)C(=NH)NH₂ 的基团的 -(C₁-C₄)烷基、-(C₀-C₃)烷基、(5-6 元)杂环烷基、任选取代有 (5-6 元)杂芳基的 -C(O)-(5-6 元)杂环烷基，条件是对 -C(O)-(5-6 元)杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于 -C(O)-(5-6 元)杂环烷基中的碳或氮的氢、取代有 1-3 个选自 -OH 和 -(C₁-C₃)烷基的基团的 -(C₀-C₃)烷基、(5-6 元)杂环烷基、-(C₁-C₄)烷基、-N(H)C(=NH)-NH₂、-(C₀-C₃)烷基、(5-6 元)杂芳基和任选在苯基上取代有 1-3 个卤素的 -(C₀-C₃)烷基-苯基。

[0298] 在式 VI、VII 和 VIII 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII 和 VIII 的化合物的任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中，

[0299] p 为 0；

[0300] Y 为键、-S-、-S(O)₂-、-CH(CH₃)-S(O)₂-、-CH(CH₃)-S-、-CH(OH)-、-CH(CH₃)-O-、-C(H)=C(H)-、-C(O)-、-(CH₂)-S-、-CH₂-N(R^Y)-、-CH(卤素)-、-CH₂-S(O)₂-、-S(O)₂-N(H)-、-S(O)₂-N(R^Y)-、-(CH₂)-O- 或 -C(O)-N(R^Y)-，其中 R^Y 为 H、-(C₁-C₄)烷基或羟基 (C₁-C₄)烷基；

[0301] 每个 R 独立选自 H、-(C₁-C₂)烷基、氟、-OH 和 -CH₂OH；

[0302] R^{D1} 选自苯基、-N(H)-苯基、环己基、环戊基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基、1,2,3,6-四氢吡啶基、杂芳基杂环烷基、吡啶基、噁唑基、吡嗪基、喹啉基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3,4-四氢喹啉基和吡唑基，其中 R^{D1} 可以任选取代有 1,2 或 3 个 R^{D10}，条件是 R^{D10} 对 R^{D1} 的取代仅可发生于代替共价结合于 R^{D1} 中的碳或氮的氢，其中所述 1-3 个 R^{D10} 基团独立选自 A 基团和 B 基团，条件是 R^{D1} 不能被多于 1 个 B 基团所取代；

[0303] 每个 A 基团，当其出现时，独立选自卤素、-CF₃、-CN、-NO₂、-OH、任选取代有 1-3 个独立选自 -OH 和卤素的取代基的 -O-(C₁-C₄)烷基和任选取代有 1-3 个独立选自 -OH 和卤素的取代基的 -(C₁-C₄)烷基；

[0304] B 基团选自 -O-(C₁-C₄)烷基、-C(O)OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-C(O)-(C₁-C₃)烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、N(R^{D11})₂、-O-(C₁-C₄)烷基、-N(H)-C(=NH)-NH₂、-O-(C₁-C₄)烷基、(5-6 元)杂芳基、-(C₁-C₄)烷基、N(R^{D11})₂、-C(O)-NH₂、-C(O)-N(H)-OH、-C(O)-N(H)-R^{D11C}、-C(O)-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)烷基、-C(O)OH、-C(O)OH、-C(O)-O-(C₁-C₄)烷基、-S(O)₂-(C₁-C₄)烷基、-N(R^{D11})₂、-S(O)₂-NH₂、-S(O)₂-N(H)C(O)-(C₁-C₄)烷基、-S(O)₂-N(H)C(O)-O-(C₁-C₄)烷基、-S(O)₂-N(H)C(O)-N(H)-(C₁-C₄)烷基、-S(O)₂-N(H)C(O)-N(H)-吗啉基、-S(O)₂-N(H)C(O)-N(H)-吡咯烷基、-S(O)₂-N(H)C(O)-N(H)-哌啶基、-S(O)₂-CH₃、-C(=NH)-NH₂、2,3-二氢-1H-四唑基、任选在烷基上取代有 1 或 2 个 R^{D11B} 的 -O-(C₁-C₄)烷基、任选取代有氧代或甲基的 -O-(C₁-C₄)烷基、(5-6 元)杂环烷基，条件是对 -O-(C₁-C₄)烷基、(5-6 元)杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于 -O-(C₁-C₄)烷基、(5-6 元)杂环烷基中的碳或氮的氢、任选取代有 -S(O)₂OH、-C(O)OH 或 -NH₂ 的 -C(O)-杂环烷基，条件是对 -C(O)-杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于 -C(O)-杂环烷基

中的碳或氮的氢、任选在烷基上取代有 1 或 2 个选自 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-C(O)-N(H)-(C_1-C_4)$ 烷基、任选取代有氧代或 $-(C_1-C_4)$ 烷基的选自 1H-四唑基、哌嗪基、2,3-二氢-1,3,4-噁二唑基和 4,5-二氢-1,2,4-噁二唑基的杂环烷基,条件是对杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于杂环烷基中的碳或氮的氢、任选在烷基上取代有 1 或 2 个选自 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-S(O)_2-N(H)-(C_1-C_4)$ 烷基、任选在 (C_1-C_4) 烷基上取代有 1 或 2 个选自 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-S(O)_2-N(C_1-C_3)$ 烷基 $-(C_1-C_4)$ 烷基、任选取代有 $-S(O)_2OH$ 或 $-C(O)OH$ 的 $-S(O)_2-(4-6)$ 元杂环烷基,条件是对 $-S(O)_2-(4-6)$ 元杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于 $-S(O)_2-(4-6)$ 元杂环烷基中的碳或氮的氢、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 、任选在烷基上取代有 1 或 2 个选自 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-N(H)-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、任选在烷基上取代有选自 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-N(H)-C(O)-N(H)-(C_1-C_3)$ 烷基、任选取代有 1 个选自 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 (C_1-C_6) 烷基和任选在烷基上取代有 1 个选自 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-c \equiv c-(C_1-C_3)$ 烷基;

[0305] 每个 R^{D11} 独立选自 H、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基、任选取代有卤素、 $-OH$ 或 $-C(O)OH$ 的 $-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C(=NH)NH_2$, 任选在苯基上取代有 1-3 个选自甲氧基、羟基和卤素的取代基的 $-(C_1-C_3)$ 烷基-苯基和 $-(C_1-C_4)$ 卤代烷基;

[0306] R^{D11B} 选自 H、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 、 $-C(H)=NN(H)C(=NH)NH_2$ 、 $-N(H)C(=NH)-N(H)C(=NH)NH_2$ 、 $-C(O)-(C_1-C_3)$ 烷基、任选取代有 1-3 个独立选自卤素和 $-OH$ 的基团的 $-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-(CH_2)_{1-4}-C(O)OH$ 、任选取代有 1-2 个独立选自卤素、 $-OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $-C(O)OH$ 、选自吗啉基、吡咯烷基、哌嗪基和哌啶基的杂环烷基,其中所述杂环烷基可以任选取代有 1、2 或 3 个 R^{D11} ,条件是对杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于杂环烷基中的碳或氮的氢、环丙基、环戊基、咪唑基、吡啶基、噻唑基、1(H)-四唑基和任选取代有 1-3 个卤素的苯基,

[0307] 或者 R^{D11} 和 R^{D11B} , 当它们两者均存在并且各自与氮相连时,可以一起形成任选取代有 R^{D11} 的 (5-6 元) 杂环烷基;和

[0308] R^{D11C} 选自 H、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、任选取代有 1-2 个独立选自卤素、 $-OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-(C_1-C_4)$ 烷基、选自吗啉基、吡咯烷基、哌啶基和哌嗪基的杂环烷基,其中所述杂环烷基任选取代有 (5-6 元) 杂芳基、 $-C_0-C_3$ 烷基 $-(5-6)$ 元杂环烷基,其中所述 $-C_0-C_3$ 烷基 $-(5-6)$ 元杂环烷基中的 (5-6 元) 杂环烷基选自吗啉基、吡咯烷基、哌啶基和哌嗪基并且其中所述 $-C_0-C_3$ 烷基 $-(5-6)$ 元杂环烷基取代有 1、2 或 3 个选自 $-OH$ 和 $-(C_1-C_3)$ 烷基的取代基,条件是对 $-C_0-C_3$ 烷基 $-(5-6)$ 元杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于 $-C_0-C_3$ 烷基 $-(5-6)$ 元杂环烷基中的碳或氮的氢、 $-(C_1-C_4)$ 烷基 $-N(H)C(=NH)-NH_2$ 、 $-C_0-C_3$ 烷基-咪唑基、 $-C_0-C_3$ 烷基-吡啶基和任选在苯基上取代有 1-3 个卤素的 $-C_0-C_3$ 烷基-苯基。

[0309] 在式 VI、VII 和 VIII 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII 和 VIII 的化合物的任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中,

[0310] X 为 $=C(H)-$;

[0311] p 为 0;

[0312] Y 为键、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-CH(CH_3)-S(O)_2-$ 、 $-CH(CH_3)-S-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(CH_3)-O-$ 、 $-C(H)=C(H)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-(CH_2)-S-$ 、 $-CH_2-N(R^Y)-$ 、 $-CH(\text{卤素})-$ 、 $-CH_2-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-N(H)-$ 、 $-S(O)_2-N(R^Y)-$ 、 $-(CH_2)-O-$ 或 $-C(O)-N(R^Y)-$, 其中 R^Y 为 H、 $-(C_1-C_4)$ 烷基或羟基 (C_1-C_4) 烷基;

[0313] 每个 R 独立选自 H、 $-(C_1-C_2)$ 烷基、氟、 $-OH$ 和 $-CH_2OH$;

[0314] R^{D1} 选自苯基、 $-N(H)-$ 苯基、环己基、环戊基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基、1, 2, 3, 6- 四氢吡啶基、杂芳基杂环烷基、吡啶基、噁唑基、吡嗪基、喹啉基、1, 2, 4- 噁二唑基、1, 2, 3, 4- 四氢喹啉基和吡唑基, 其中 R^{D1} 取代有 1, 2 或 3 个 R^{D10} , 条件是对 R^{D1} 的取代仅可发生于代替共价结合于 R^{D1} 中的碳或氮的氢, 其中所述 1-3 个 R^{D10} 基团为 0-2 个 A 基团和 0-1 个 B 基团;

[0315] 每个 A 基团, 当其出现时, 独立选自卤素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、任选取代有 1-3 个独立选自 $-OH$ 和卤素的取代基的 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基和任选取代有 1-3 个独立选自 $-OH$ 和卤素的取代基的 $-(C_1-C_4)$ 烷基;

[0316] B 基团, 当其出现时, 选自任选在烷基上取代有 1 或 2 个 R^{D1B} 的 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $-C(O)OH$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $-C(O)-(C_1-C_3)$ 烷基、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $N(R^{D11})_2$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $-N(H)-C(=NH)-NH_2$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $-(5-6 \text{ 元})$ 杂芳基、任选取代有氧代或甲基的 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $-(5-6 \text{ 元})$ 杂环烷基, 条件是对 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $-(5-6 \text{ 元})$ 杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $-(5-6 \text{ 元})$ 杂环烷基中的碳或氮的氢、 $-(C_1-C_4)$ 烷基 $N(R^{D11})_2$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-N(H)-OH$ 、 $-C(O)-N(H)-R^{D1C}$ 、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O-(C_1-C_4)$ 烷基、任选取代有 $-S(O)_2OH$ 的 $-C(O)-$ 杂环烷基, 条件是对 $-C(O)-$ 杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于 $-C(O)-$ 杂环烷基中的碳或氮的氢、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 、任选在烷基上取代有 1 或 2 个选自 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-C(O)-N(H)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-(C_1-C_4)$ 烷基 $-C(O)OH$ 、2, 3- 二氢 $-1H-$ 四唑基, 选自 $1H-$ 四唑基、哌嗪基、2, 3- 二氢 $-1, 3, 4-$ 噁二唑基和 4, 5- 二氢 $-1, 2, 4-$ 噁二唑基的杂环烷基, 其中所述杂环烷基任选取代有氧代或 $-(C_1-C_4)$ 烷基, 条件是对杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于杂环烷基中的碳或氮的氢、 $-S(O)_2-(C_1-C_4)$ 烷基 $-N(R^{D11})_2$ 、 $-S(O)_2-NH_2$ 、任选在烷基上取代有 1 或 2 个选自 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-S(O)_2-N(H)-(C_1-C_4)$ 烷基、任选在 (C_1-C_4) 烷基上取代有 1 或 2 个选自 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 或 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-S(O)_2-N(C_1-C_3)$ 烷基 $-(C_1-C_4)$ 烷基、任选取代有 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 或 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的 $-S(O)_2-(4-6 \text{ 元})$ 杂环烷基, 条件是对 $-S(O)_2-(4-6 \text{ 元})$ 杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于 $-S(O)_2-(4-6 \text{ 元})$ 杂环烷基中的碳或氮的氢、 $-S(O)_2-N(H)C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S(O)_2-N(H)C(O)O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S(O)_2-N(H)C(O)-N(H)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S(O)_2-N(H)C(O)-N(H)-$ 吗啉基、 $-S(O)_2-N(H)C(O)-N(H)-$ 吡咯烷基、 $-S(O)_2-N(H)C(O)-N(H)-$ 哌啶基、 $-S(O)_2-CH_3$, 任选在烷基上取代有 1 或 2 个选自 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-N(H)-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、任选在烷基上取代有选自 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-N(H)-C(O)-N(H)-(C_1-C_3)$ 烷基、任选取代有 1 个选自 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(=NH)-NH_2$

和任选在烷基上取代有 1 个选自 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-c \equiv c-(C_1-C_3)$ 烷基；

[0317] 每个 R^{D11} 独立选自 H 、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基、 $-OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 、任选取代有卤素、 $-OH$ 或 $-C(O)OH$ 的 $-(C_1-C_4)$ 烷基、任选在苯基上取代有 1-3 个选自甲氧基、羟基和卤素的取代基的 $-(C_1-C_3)$ 烷基-苯基和 $-(C_1-C_4)$ 卤代烷基；

[0318] R^{D11B} 选自 H 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 、 $-C(H)=NN(H)C(=NH)NH_2$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基- $-C(O)OH$ 、 $-N(H)C(=NH)-N(H)C(=NH)NH_2$ 、 $-C(O)-(C_1-C_3)$ 烷基、 $-(CH_2)_{1-4}-C(O)OH$ 、环丙基、环戊基、咪唑基、吡啶基、噻唑基、1(H)-四唑基、任选取代有 1-2 个独立选自卤素、 $-OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-(C_1-C_4)$ 烷基、选自吗啉基、吡咯烷基、哌啶基和哌嗪基的杂环烷基，其中所述杂环烷基任选取代有 1、2 或 3 个 R^{D11} ，条件是对杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于杂环烷基中的碳或氮的氢、和任选取代有 1-3 个卤素的苯基，

[0319] 或 R^{D11} 和 R^{D11B} ，当它们两者均存在并且各自与氮相连时，可以一起形成任选取代有 R^{D11} 的 (5-6 元) 杂环烷基；和

[0320] R^{D11C} 选自 H 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、任选取代有 1-2 个独立选自卤素、 $-OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-(C_1-C_4)$ 烷基， $-(C_1-C_4)$ 烷基- $-N(H)C(=NH)-NH_2$ ， $-C_6-C_3$ 烷基-咪唑基、 $-C_6-C_3$ 烷基-吡啶基，选自吗啉基、吡咯烷基、哌啶基和哌嗪基的杂环烷基，其中所述杂环烷基任选取代有 (5-6 元) 杂芳基，条件是对杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于杂环烷基中的碳或氮的氢、 $-C_6-C_3$ 烷基-(5-6 元) 杂环烷基，其中所述 $-C_6-C_3$ 烷基-(5-6 元) 杂环烷基中的 (5-6 元) 杂环烷基选自吗啉基、吡咯烷基、哌啶基和哌嗪基并且其中所述 (5-6 元) 杂环烷基取代有 1、2 或 3 个选自 $-OH$ 和 $-(C_1-C_3)$ 烷基的基团，条件是对 (5-6 元) 杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于 (5-6 元) 杂环烷基中的碳或氮的氢、和任选在苯基上取代有 1-3 个卤素的 $-C_6-C_3$ 烷基-苯基。

[0321] 在式 VI、VII 和 VIII 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII 和 VIII 的化合物的任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中，

[0322] X 为 $=C(R^4)-$ ；

[0323] R 为 O ；

[0324] Y 为键、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-CH(CH_3)-S(O)_2-$ 、 $-CH(CH_3)-S-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(CH_3)-O-$ 、 $-C(H)=C(H)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-(CH_2)-S-$ 、 $-CH_2-N(R^Y)-$ 、 $-CH(卤素)-$ 、 $-CH_2-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-N(R^Y)-$ 、 $-(CH_2)-O-$ 或 $-C(O)-N(R^Y)-$ ，其中 R^Y 为 H 、 $-(C_1-C_4)$ 烷基或羟基 (C_1-C_4) 烷基；

[0325] 每个 R 独立选自 H 、 $-(C_1-C_2)$ 烷基、氟、 $-OH$ 和 $-CH_2OH$ ；

[0326] R^{D1} 选自苯基、 $-N(H)-$ 苯基、环己基、环戊基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基、1, 2, 3, 6-四氢吡啶基、杂芳基杂环烷基、吡啶基、噁唑基、吡嗪基、喹啉基、1, 2, 4-噁二唑基、1, 2, 3, 4-四氢喹啉基和吡唑基，其中 R^{D1} 取代有 1、2 或 3 个 R^{D10} ，条件是对 R^{D10} 的取代仅可发生于代替共价结合于 R^{D10} 中的碳或氮的氢，其中所述 1-3 个 R^{D10} 基团为 0-2 个 A 基团和 1 个 B 基团；

[0327] 每个 A 基团，当其出现时，独立选自卤素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、任选取代有 1-3 个独立选自 $-OH$ 和卤素的取代基的 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基和任选取代有 1-3 个独立选自 $-OH$ 和卤素

的取代基的 $-(C_1-C_4)$ 烷基；

[0328] B 基团选自 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $-C(O)OH$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $-C(O)-(C_1-C_3)$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(C_1-C_4)$ 烷基 $-C(O)OH$ 、2,3-二氢-1H-四唑基、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $N(R^{D11})_2$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $-N(H)-C(=NH)-NH_2$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $-(5-6)$ 元杂芳基、 $-(C_1-C_4)$ 烷基 $N(R^{D11})_2$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-N(H)-OH$ 、 $-C(O)-N(H)-R^{D11C}$ 、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S(O)_2-(C_1-C_4)$ 烷基 $-N(R^{D11})_2$ 、 $-S(O)_2-NH_2$ 、 $-S(O)_2-N(H)C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S(O)_2-N(H)C(O)O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S(O)_2-N(H)C(O)-N(H)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S(O)_2-N(H)C(O)-N(H)-$ 吗啉基、 $-S(O)_2-N(H)C(O)-N(H)-$ 吡咯烷基、 $-S(O)_2-N(H)C(O)-N(H)-$ 哌啶基、 $-S(O)_2-CH_3$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、任选在烷基上取代有 1 或 2 个 R^{D11B} 的 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、任选取代有氧化或甲基的 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $-(5-6)$ 元杂环烷基，条件是对 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $-(5-6)$ 元杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $-(5-6)$ 元杂环烷基中的碳或氮的氢、任选取代有 $-S(O)_2OH$ 的 $-C(O)-$ 杂环烷基、任选在烷基上取代有 1 或 2 个选自 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-C(O)-N(H)-(C_1-C_4)$ 烷基、选自 1H-四唑基、哌嗪基、2,3-二氢-1,3,4-噁二唑基和 4,5-二氢-1,2,4-噁二唑基的杂环烷基，其中所述杂环烷基可以任选取代有氧化或 $-(C_1-C_4)$ 烷基，条件是对杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于杂环烷基中的碳或氮的氢、任选在烷基上取代有 1 或 2 个选自 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-S(O)_2-N(H)-(C_1-C_4)$ 烷基、任选在 (C_1-C_4) 烷基上取代有 1 或 2 个基团选自 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的 $-S(O)_2-N(C_1-C_3)$ 烷基 $-(C_1-C_4)$ 烷基、任选取代有 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 或 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的 $-S(O)_2-(4-6)$ 元杂环烷基，条件是对 $-S(O)_2-(4-6)$ 元杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于 $-S(O)_2-(4-6)$ 元杂环烷基中的碳或氮的氢、任选在烷基上取代有 1 或 2 个选自 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-N(H)-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、任选在烷基上取代有选自 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-N(H)-C(O)-N(H)-(C_1-C_3)$ 烷基、任选取代有 1 个选自 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-(C_1-C_6)$ 烷基和任选在烷基上取代有 1 个选自 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-c \equiv c-(C_1-C_3)$ 烷基；

[0329] 每个 R^{D11} 独立选自 H、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基、 $-OH$ 、 $-(C_1-C_4)$ 卤代烷基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 、任选取代有卤素、 $-OH$ 或 $-C(O)OH$ 的 $-(C_1-C_4)$ 烷基和任选在苯基上取代有 1-3 个选自甲氧基、羟基和卤素的取代基的 $-(C_1-C_3)$ 烷基-苯基；

[0330] R^{D11B} 选自 H、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 、 $-C(H)=NN(H)C(=NH)NH_2$ 、 $-N(H)C(=NH)-N(H)C(=NH)NH_2$ 、 $-C(O)-(C_1-C_3)$ 烷基、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $-C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{1-4}-C(O)OH$ 、环丙基、环戊基、咪唑基、吡啶基、噻唑基、1(H)-四唑基、任选取代有 1-2 个独立选自卤素、 $-OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-(C_1-C_4)$ 烷基、选自吗啉基、吡咯烷基、哌嗪基和哌啶基的杂环烷基，其中所述杂环烷基任选取代有 1、2 或 3 个 R^{D11} ，条件是对杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于杂环烷基中的碳或氮的氢、和任选取代有 1-3 个卤素的苯基；

[0331] 或 R^{D11} 和 R^{D11B} ，当它们两者均存在并且各自与氮相连时，可以一起形成任选取代有 R^{D11} 的 $(5-6)$ 元杂环烷基；和

[0332] R^{D11C} 选自 H、-OH、-CF₃、-O-(C₁-C₄) 烷基、-(C₁-C₄) 烷基 -N(H)C(=NH)-NH₂、-C₀-C₃ 烷基 -咪唑基、-C₀-C₃ 烷基 -吡啶基、任选取代有 1-2 个独立选自卤素、-OH、-S(O)₂OH、-C(O)OH、-NH₂ 和选自吗啉基、吡咯烷基、哌啶基和哌嗪基的杂环烷基的基团的 -(C₁-C₄) 烷基, 其中所述杂环烷基任选取代有 (5-6 元) 杂芳基, 条件是对杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于杂环烷基中的碳或氮的氢、-C₀-C₃ 烷基 -(5-6 元) 杂环烷基, 其中所述 -C₀-C₃ 烷基 -(5-6 元) 杂环烷基中的 (5-6 元) 杂环烷基选自吗啉基、吡咯烷基、哌啶基和哌嗪基并且其中所述 -C₀-C₃ 烷基 -(5-6 元) 杂环烷基取代有 1、2 或 3 个选自 -OH 和 -(C₁-C₃) 烷基的基团, 条件是对 -C₀-C₃ 烷基 -(5-6 元) 杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于 -C₀-C₃ 烷基 -(5-6 元) 杂环烷基中的碳或氮的氢、和任选在苯基上取代有 1-3 个卤素的 -C₀-C₃ 烷基 -苯基。

[0333] 在式 VI、VII 和 VIII 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII 和 VIII 的化合物的任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中,

[0334] L^D 选自 -(C₁-C₃) 烷基 -O-、-(C₀-C₃) 烷基 -NR^Y-(C₀-C₃) 烷基 -、-(C₀-C₃) 烷基 -S-(C₀-C₃) 烷基 -、-(C₀-C₃) 烷基 -S(O)₂-(C₀-C₃) 烷基 -; -C(O)N(R^Y)-(C₀-C₃) 烷基 -、-S(O)₂-N(R^Y)-(C₀-C₃) 烷基 -、-C(O)-(C₀-C₃) 烷基 -、任选取代有卤素或 -OH 的 -(C₁-C₄) 烷基 -、-c ≡ c-(C₀-C₃) 烷基 - 和 -(C₀-C₃) 烷基 -。

[0335] 在式 VI、VII 和 VIII 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII 和 VIII 的化合物的任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中、 L^D 选自: -(CH₂)₁₋₃-O-、-(CH₂)₁₋₃-NR^Y-(C₀-C₃) 烷基 -S-(C₀-C₃) 烷基 -、-(CH₂)₁₋₃-S-、-S-(CH₂)₁₋₃、-S(O)₂-(CH₂)₁₋₃、-S(O)₂-、-C(O)N(H)-(CH₂)₁₋₃、-S(O)₂-N(H)-(CH₂)₁₋₃、-C(O)-(CH₂)₁₋₂、任选取代有卤素或 -OH 的 -(C₁-C₄) 烷基 -、-c ≡ c-(C₀-C₃) 烷基 - 和键。

[0336] 在式 VI、VII 和 VIII 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII 和 VIII 的化合物的任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中,

[0337] L^D 选自 -(CH₂)-O-、-(CH₂)-NR^Y-(C₀-C₃) 烷基 -、-(CH₂)-S-、-S-(CH₂)-、-S(O)₂-、-S(O)₂-(CH₂)-、-C(O)N(R^Y)-(C₀-C₃) 烷基 -、-S(O)₂-N(H)-(CH₂)₁₋₃、-C(O)-(CH₂)₁₋₂、任选取代有卤素或 -OH 的 -(C₁-C₄) 烷基 - 和 -c ≡ c-(C₂-C₃) 烷基 -。

[0338] 在式 VI、VII 和 VIII 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII 和 VIII 的化合物的任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中,

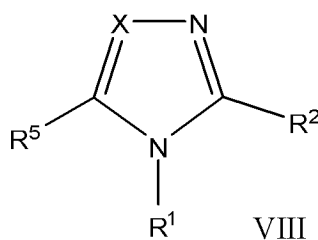
[0339] L^D 选自 -(CH₂)-O-、-(CH₂)-NR^Y-(C₀-C₃) 烷基 -、-(CH₂)-S-、-S-(CH₂)-、-S(O)₂-、-S(O)₂-(CH₂)-、-C(O)N(R^Y)-(C₀-C₃) 烷基 -、-S(O)₂-N(H)-(CH₂)₁₋₃、-C(O)-(CH₂)₁₋₂、任选取代有卤素或 -OH 的 -(C₁-C₄) 烷基 - 和 -c ≡ c-(C₂-C₃) 烷基 -。

[0340] 在式 VI、VII 和 VIII 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII 和 VIII 的化合物的任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中,

[0341] L^D 选自 -(CH₂)-O-、-(CH₂)-NH-、-(CH₂)-S-、-S-(CH₂)-、-S(O)₂-、-S(O)₂-(CH₂)-、-C(O)N(H)-(CH₂)₁₋₃、-S(O)₂-N(H)-(CH₂)₁₋₃、-C(O)-(CH₂)₁₋₂、任选取代有卤素或 -OH 的 -(C₁-C₄) 烷基 - 和 -c ≡ c-(C₂-C₃) 烷基 -。

[0342] 本发明的另一个方面涉及式 VIII 的化合物或其可药用盐,

[0343]



[0344] 其中：

[0345] X 为 = N- 或 = C(R⁴)-；

[0346] R¹ 为 Rᶜ；

[0347] 或仅当 R¹ 为任选取代有 1、2 或 3 个 Rᶜ¹⁰ 基团的苯基时，X 可以是 = C(Rᶜ)-；

[0348] Rᶜ 选自苯基、-(C₅-C₆)-环烷基、-CH₂-苯基、杂芳基和任选取代有 -ORᶜ¹³、-N(Rᶜ¹³)₂ 或 -S(Rᶜ¹³)的 -(C₁-C₄) 烷基，其中 Rᶜ 中的环状基团可以任选取代有 1、2、3、4 或 5 个 Rᶜ¹⁰ 基团，其中所述 1、2、3、4 或 5 个 Rᶜ¹⁰ 基团独立选自 Rᶜ¹⁰ᴬ 和 Rᶜ¹⁰ᴮ，条件是 Rᶜ 不能被多于 2 个 Rᶜ¹⁰ᴮ 基团所取代，并且条件是 Rᶜ¹⁰ 对 Rᶜ 的取代仅可发生于代替共价结合于 Rᶜ 中的碳或氮的氢，其中

[0349] 每个 Rᶜ¹⁰ᴬ 独立选自卤素、氰基和任选取代有 1-3 个选自 -OH 和卤素的基团的 -(C₁-C₄) 烷基；

[0350] 每个 Rᶜ¹⁰ᴮ 独立选自 -C(O)NH₂、(5-6 元)杂环烷基、-O-(C₁-C₄) 烷基 -Rᶜ¹¹、-C(O)ORᶜ¹²、-OC(O)ORᶜ¹² 和任选取代有 -OH 或 -C(O)OH 的 -O-(C₁-C₄) 烷基；

[0351] Rᶜ¹¹ 为 氰 基、硝 基、-N(Rᶜ¹²)₂、-ORᶜ¹²、-SRᶜ¹²、-C(O)Rᶜ¹²、-C(O)ORᶜ¹²、-C(O)N(Rᶜ¹²)₂、-S(O)N(Rᶜ¹²)₂、-S(O)₂N(Rᶜ¹²)₂、-S(O)₂Rᶜ¹²、-OC(O)Rᶜ¹²、-OC(O)ORᶜ¹²、-OC(O)N(Rᶜ¹²)₂、-N(Rᶜ¹²)C(O)Rᶜ¹²、-N(Rᶜ¹²)C(O)ORᶜ¹²、-N(Rᶜ¹²)C(O)N(Rᶜ¹²)₂ 或 -N(Rᶜ¹²)C(=NRᶜ¹²)N(Rᶜ¹²)₂；

[0352] 每个 Rᶜ¹² 独立选自氢、-(C₁-C₄) 烷基和 -(C₁-C₄) 卤代烷基；

[0353] 每个 Rᶜ¹³ 独立选自氢、-(C₁-C₄) 烷基和 -(C₁-C₄) 卤代烷基；

[0354] R² 为 -Lᵀ-Rᵀ¹；

[0355] Lᵀ 为 -[C(R)₂]ₚ-Y-[C(R)₂]ₑ-；

[0356] p 为 0 或 1；

[0357] q 为 0 或 1；

[0358] 每个 R 独立选自 H、-(C₁-C₃) 烷基、卤素、-OH 和 -CH₂OH；

[0359] Y 为 键、-S-、-S(O)₂-、-CH(OH)-、-O-、-C(H)=C(H)-、-C(O)-(C₁-C₄) 烷基 -、-(C₁-C₄) 烷基 -S-(C₁-C₄) 烷基 -、-(C₁-C₄) 烷基 -N(Rʸ)-(C₁-C₄) 烷基 -、-C(H)(卤素)-(C₁-C₄) 烷基 -S(O)₂-、-S(O)₂-N(Rʸ)-、-(C₁-C₄) 烷基 -O- 或 -C(O)-N(Rʸ)-，其中 Rʸ 为 H、-(C₁-C₄) 烷基、羟基 (C₁-C₄) 烷基或 -c≡c-(C₁-C₃) 烷基 -；

[0360] Rᵀ¹ 选自 -(C₆-C₁₀) 芳基、-N(H)-苯基、环烷基、杂环烷基和杂芳基，其中 Rᵀ¹ 取代有 0-3 个 A 基团和 1-2 个 B 基团，

[0361] 每个 A 基团，当其出现时，独立选自卤素、-CF₃、-CN、-NO₂、-OH、任选在烷基上取代有 1-3 个独立选自 -OH 和卤素的取代基的 -O-(C₁-C₄) 烷基和任选取代有 1-3 个独立选自 -OH 和卤素的取代基的 -(C₁-C₄) 烷基；

[0362] 每个 B 基团独立选自 -C(O)-N(H)-Rᵀ¹ᶜ、取代有 Rᵀ¹ᵇ 的 -C(O)-(C₁-C₄) 烷

基、 $-S(O)_2-N(R^{D11})R^{D11C}$ 、 $-S(O)_2-N(H)C(O)-N(R^{D11})R^{D11B}$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、取代有 R^{D11B} 的 $-C(O)O-(C_1-C_4)$ 烷基、在烷基上取代有 1 或 2 个 R^{D11B} 的 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(O)-$ 杂环烷基, 其中所述 $-C(O)-$ 杂环烷基取代有 R^{D11B} , 条件是 R^{D11B} 对 $-C(O)-$ 杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于 $-C(O)-$ 杂环烷基中的碳或氮的氢、在烷基上取代有 1 或 2 个 R^{D11B} 的 $-C(O)-N(H)-(C_1-C_6)$ 烷基、取代有 R^{D11C} 的 $-S(O)_2-(4-6 \text{ 元})$ 杂环烷基, 条件是 R^{D11C} 对 $-S(O)_2-(4-6 \text{ 元})$ 杂环烷基的取代仅可发生于代替共价结合于 $-S(O)_2-(4-6 \text{ 元})$ 杂环烷基中的碳或氮的氢、取代有 R^{D11B} 的 $-S(O)_2-N(H)C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、取代有 R^{D11B} 的 $-S(O)_2-N(H)C(O)O-(C_1-C_4)$ 烷基、取代有 R^{D11B} 的 $-S(O)_2-(C_1-C_4)$ 烷基、在烷基上取代有 1 或 2 个 R^{D11B} 的 $-N(H)-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、在烷基上取代有 R^{D11B} 的 $-N(H)-C(O)-N(H)-(C_1-C_3)$ 烷基、取代有 1 或 2 个 R^{D11B} 的 $-(C_1-C_6)$ 烷基和取代有 R^{D11B} 的 $-c \equiv c-(C_1-C_3)$ 烷基;

[0363] R^{D11B} 选自 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 、 $-C(H)=NN(H)C(=NH)NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)-N(H)C(=NH)NH_2$;

[0364] R^{D11C} 选自 $-(C_1-C_4)$ 烷基 $-N(H)C(=NH)-NH_2$ 和取代有 1 个 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的 $-(C_1-C_4)$ 烷基;

[0365] R^4 为 H、 $-(C_1-C_3)$ 烷基或卤素;

[0366] R^5 为 $-[C(R^8)_2]-$ 苯基、 $-[C(R^8)_2]-$ 萘基或 $-[C(R^8)_2]-(5-10 \text{ 元})$ 杂芳基, 其中所述杂芳基选自苯并 [d] [1, 3] 二氧杂环戊烯基、苯并 [d] 异噻唑基、喹啉基、喹啉基和 2, 3, 4a, 8a- 四氢苯并 [b] [1, 4] 二氧杂环己烯基、其中所述 R^5 中的环状基团任选取代有 1、2、3、4 或 5 个 R^{A10} , 条件是 R^{A10} 对 R^5 的取代仅可发生于代替共价结合于 R^5 中的碳或氮的氢, 其中所述 1-5 个 R^{A10} 基团独立选自 R^{A10A} 基团和 R^{A10B} 基团, 条件是 R^5 不能被多于 2 个 R^{A10B} 基团所取代;

[0367] 每个 R^{A10A} , 当其出现时, 独立选自卤素、烷氧基、羟基、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-(C_1-C_4)$ 烷基和 $-NH_2$;

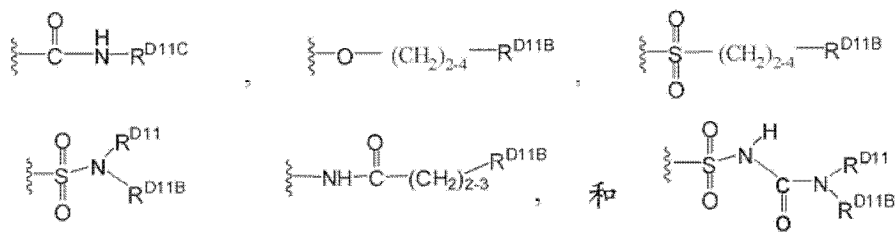
[0368] 每个 R^{A10B} , 当其出现时, 选自 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $-R^{A11}$ 、 $-S(O)_2-NH_2$ 、 $-S(O)_2-CH_3$ 、 $-N(H)-S(O)_2-CH_3$ 、 $-S(O)_2N(H)-CH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-(C_1-C_4)$ 烷基 $-OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 和取代有 1-3 个选自 $-OH$ 和卤素的基团的 $-(C_1-C_4)$ 烷基;

[0369] R^{A11} 选自 $-C(O)OH$ 、 $(5-6 \text{ 元})$ 杂环烷基、卤素、氰基、硝基、 $-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-N(R^{A12})_2$ 、 $-OR^{A12}$ 、 $-SR^{A12}$ 、 $-N(OR^{A12})R^{A12}$ 、 $-C(O)R^{A12}$ 、 $-C(O)OR^{A12}$ 、 $-C(O)N(R^{A12})_2$ 、 $-N(R^{A12})S(O)R^{A12}$ 、 $-N(R^{A12})S(O)_2R^{A12}$ 、 $-S(O)N(R^{A12})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{A12})_2$ 、 $-S(O)_2R^{A12}$ 、 $-OC(O)R^{A12}$ 、 $-OC(O)OR^{A12}$ 、 $-OC(O)N(R^{A12})_2$ 、 $-N(R^{A12})C(O)R^{A12}$ 、 $-N(R^{A12})S(O)_2R^{A12}$ 、 $-N(R^{A12})C(O)OR^{A12}$ 、 $-N(R^{A12})C(O)N(R^{A12})_2$ 、 $-N(R^{A12})C(=NR^{A12})N(R^{A12})_2$ 和杂芳基, 其中每个 R^{A12} 独立为氢、 $-(C_1-C_4)$ 烷基或 $-(C_1-C_4)$ 卤代烷基; 和

[0370] 每个 R^8 独立为氢、卤素或甲基, 或两个 R^8 与它们两者所连接的碳一起形成 (C_3-C_6) 环烷基或 $(3-6 \text{ 元})$ 杂环烷基。

[0371] 在式 VI、VII 和 VIII 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII 和 VIII 的化合物的任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中, R^{D1} 中的 B 基团选自:

[0372]



[0373] 在式 VI、VII 和 VIII 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII 和 VIII 的化合物的任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中, R^C 为苯基、-CH₂- 苯基、-(C₅-C₆)- 环烷基或吡啶基, 其中 R^C 可以任选取代有 1、2 或 3 个 R^{C10}, 条件是对 R^C 的取代仅可发生于代替共价结合于 R^C 中的碳或氮的氢并且其中所述 1、2 或 3 个 R^{C10} 基团独立选自 R^{C10A} 和 R^{C10B}, 条件是 R^C 不能被多于 1 个 R^{C10B} 基团所取代;

[0374] 每个 R^{C10A}, 当其出现时, 独立选自卤素、任选取代有 1-3 个选自卤素和 -OH 的基团的 -(C₁-C₃) 烷基、甲氧基、-CF₃ 和卤素; 和

[0375] R^{C10B} 选自 -C(O)NH₂、(5-6 元) 杂环烷基、任选取代有 -OH、-C(O)OH 或 -N[-(C₁-C₄) 烷基]₂ 的 -O-(C₁-C₄) 烷基和取代有 -N[-(C₁-C₄) 烷基]₂ 的 -(C₁-C₄) 烷基。

[0376] 在式 VI、VII 和 VIII 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII 和 VIII 的化合物的任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中,

[0377] R^C 为苯基、-CH₂- 苯基、-(C₅-C₆)- 环烷基或吡啶基, 其中 R^C 中的环状基团可以任选取代有 1、2 或 3 个 R^{C10} 基团且其中所述 1、2 或 3 个 R^{C10} 基团独立选自 R^{C10A} 和 R^{C10B}, 条件是 R^C 不能被多于 1 个 R^{C10B} 基团所取代;

[0378] 每个 R^{C10A}, 当其出现时, 独立选自甲氧基、-CF₃、卤代和任选取代有 1-3 个选自卤素和 -OH 的基团的 -(C₁-C₃) 烷基; 和

[0379] R^{C10B} 选自 (5-6 元) 杂环烷基、取代有 -N[-(C₁-C₄) 烷基]₂ 的 -(C₁-C₄) 烷基、-C(O)NH₂ 和任选取代有 -OH、-C(O)OH 或 -N[-(C₁-C₄) 烷基]₂ 的 -O-(C₁-C₄) 烷基。

[0380] 在式 VI、VII 和 VIII 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII 和 VIII 的化合物的任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中,

[0381] R^C 为苯基、-CH₂- 苯基或吡啶基, 其中 R^C 中的环状基团可以任选取代有 1、2 或 3 个 R^{C10}, 条件是对 R^C 的取代仅可发生于代替共价结合于 R^C 中的碳或氮的氢且其中所述 1、2 或 3 个 R^{C10} 基团独立选自 R^{C10A} 和 R^{C10B}, 条件是 R^C 不能被多于 1 个 R^{C10B} 基团所取代;

[0382] 每个 R^{C10A}, 当其出现时, 独立选自任选取代有 1-3 个选自 -OH 的基团的 -(C₁-C₃) 烷基、甲氧基、-CF₃ 和卤素;

[0383] R^{C10B} 选自 -C(O)NH₂、(5-6 元) 杂环烷基、取代有 -N[-(C₁-C₄) 烷基]₂ 的 -(C₁-C₄) 烷基和任选取代有 -OH、-C(O)OH 或 -N[-(C₁-C₄) 烷基]₂ 的 -O-(C₁-C₄) 烷基。

[0384] 在式 VI、VII 和 VIII 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII 和 VIII 的化合物的任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中,

[0385] R^C 为苯基或吡啶基, 其中 R^C 中的环状基团可以任选取代有 1、2 或 3 个 R^{C10}, 条件是对 R^C 的取代仅可发生于代替共价结合于 R^C 中的碳或氮的氢且其中所述 1、2 或 3 个 R^{C10} 基团独立选自 R^{C10A} 和 R^{C10B}, 条件是 R^C 不能被多于 1 个 R^{C10B} 基团所取代;

[0386] 每个 R^{C10A}, 当其出现时, 独立选自甲氧基和卤素; 和

[0387] R^{C10B} 选自 -C(O)NH₂、(5-6 元) 杂环烷基, 取代有 -N[-(C₁-C₄) 烷基]₂ 的 -(C₁-C₄) 烷

基和任选取代有 $-OH$ 、 $-C(O)OH$ 或 $-N[-(C_1-C_4) \text{ 烷基}]_2$ 的 $-O-(C_1-C_4) \text{ 烷基}$ 。

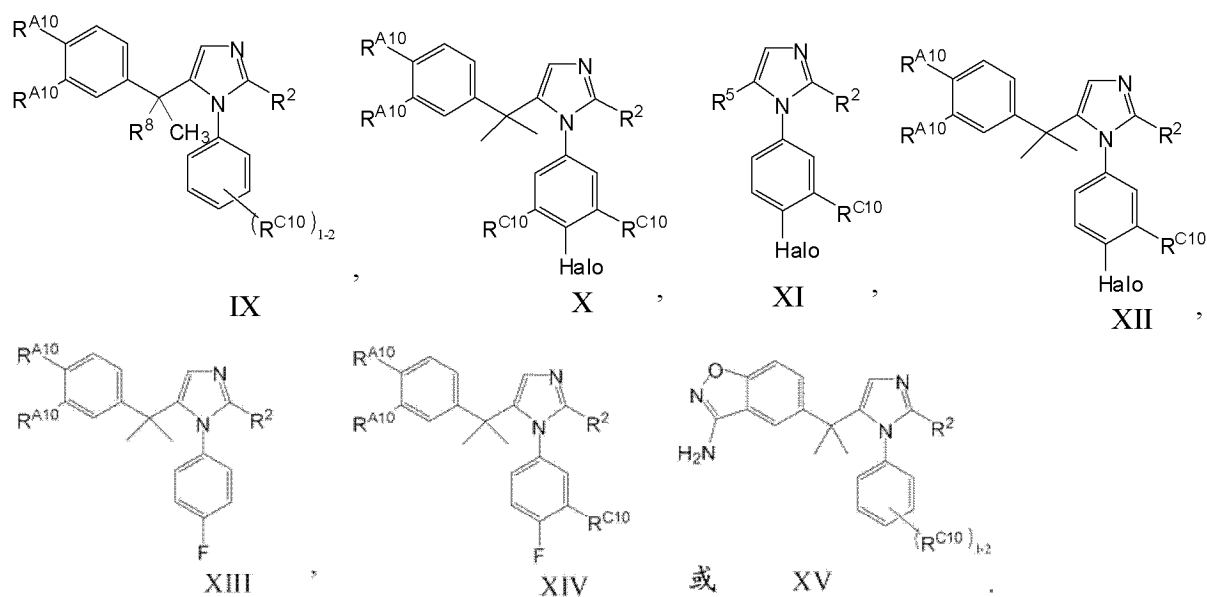
[0388] 在式 VI、VII 和 VIII 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII 和 VIII 的化合物的任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中, R^C 为苯基或吡啶基, 其中 R^C 中的环状基团可以任选取代有 1 或 2 个选自甲氧基、甲基和卤素的基团, 条件是对 R^C 的取代仅可发生于代替共价结合于 R^C 中的碳或氮的氢。

[0389] 在式 VI、VII 和 VIII 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII 和 VIII 的化合物的任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中, R^C 为苯基或吡啶基, 其中 R^C 中的环状基团可以任选取代有 1 或 2 个选自甲氧基、甲基、氟和氯的基团, 条件是对 R^C 的取代仅可发生于代替共价结合于 R^C 中的碳或氮的氢。

[0390] 在式 VI、VII 和 VIII 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII 和 VIII 的化合物的任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中, R^C 为取代有 1 或 2 个选自甲氧基、氟或氯的基团的苯基。

[0391] 在式 VI、VII 和 VIII 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII 和 VIII 的化合物的任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中, 所述化合物为式 IX、X、XI、XII、XIII、XIV 或 XV 中的一个:

[0392]



[0393] 在式 IX、X、XI、XII、XIII、XIV 或 XV 的化合物的其它实施方案中:

[0394] 每个 R^{A10} 选自氟、氯和甲氧基;

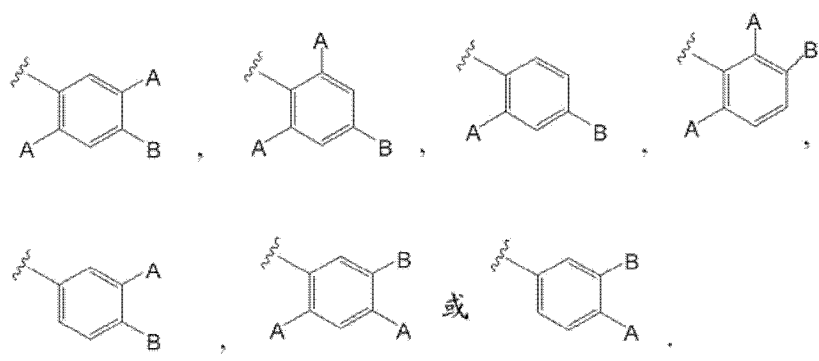
[0395] 每个 R^{C10} 选自氟、氯和甲氧基;

[0396] R^2 为 $-L^D-R^{D1}$, 其中:

[0397] L^D 选自 $-(CH_2)-O-$ 、 $-(CH_2)-NH-$ 、 $-(CH_2)-S-$ 、 $-S-(CH_2)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-(CH_2)-$ 、 $-C(O)N(H)-(CH_2)_{1-3}-$ 、 $-S(O)_2-N(H)-(CH_2)_{1-3}-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_{1-2}-$ 、任选取代有卤素或 $-OH$ 的 $-(C_1-C_3) \text{ 烷基}$ 和 $-c \equiv c-(C_2-C_3) \text{ 烷基}$ 和

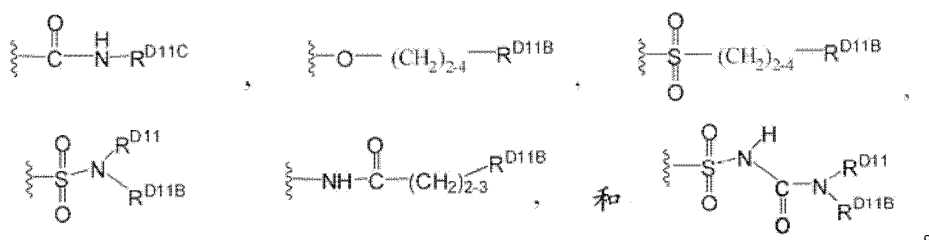
[0398] R^{D1} 为以下基团中的一个:

[0399]



[0400] 其中每个 A 为氯或氟, 且 B 选自:

[0401]



[0402] 在式 VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV 或 XV 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV 或 XV 的化合物的任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中, L^D 选自 -(CH₂)-O-, -(CH₂)-NH-, -(CH₂)-S-, -S-(CH₂)-, -S(O)₂-, -S(O)₂-(CH₂)-, -C(O)N(H)-(C₀-C₃) 烷基-, -C(O)N(H)-(CH₂)₁₋₃- 和 -S(O)₂-N(H)-(CH₂)₁₋₃-。

[0403] 在式 VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV 或 XV 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV 或 XV 的化合物的任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中, L^D 选自 -S-(C₁-C₃) 烷基-, -(CH₂)₂- 和 -(C₁-C₃) 烷基-O-。

[0404] 在式 VI、VII 和 VIII 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII、VIII 和 IX 的化合物的上述任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中, R^{D11B} 为 H。

[0405] 在式 VI、VII 和 VIII 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII、VIII 和 IX 的化合物的上述任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中, R^{D11B} 为 -OH。

[0406] 在式 VI、VII 和 VIII 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII、VIII 和 IX 的化合物的上述任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中, R^{D11B} 为 -CF₃。

[0407] 在式 VI、VII 和 VIII 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII、VIII 和 IX 的化合物的上述任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中, R^{D11B} 为 -C(O)OH。

[0408] 在式 VI、VII 和 VIII 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII、VIII 和 IX 的化合物的上述任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中, R^{D11B} 为 -O-(C₁-C₄) 烷基。

[0409] 在式 VI、VII 和 VIII 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式

VI、VII、VIII 和 IX 的化合物的上述任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中， R^{D11B} 为 $-S(O)_2OH$ 。

[0410] 在式 VI、VII 和 VIII 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII、VIII 和 IX 的化合物的上述任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中， R^{D11B} 为 $-C(O)-(C_1-C_3)$ 烷基。

[0411] 在式 VI、VII 和 VIII 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII、VIII 和 IX 的化合物的上述任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中， R^{D11B} 为 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $-C(O)OH$ 。

[0412] 在式 VI、VII 和 VIII 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII 和 VIII 的化合物的上述任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中， R^{D11B} 为 (5-6 元) 杂芳基。

[0413] 在式 VI、VII 和 VIII 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII 和 VIII 的化合物的上述任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中， R^{D11B} 为任选取代有 1-3 个独立选自卤素和 $-OH$ 的基团的 $-(C_1-C_4)$ 烷基。

[0414] 在式 VI、VII 和 VIII 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII 和 VIII 的化合物的上述任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中， R^{D11B} 为任选取代有 1-3 个独立选自卤素、 $-OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 的基团的 $-(C_1-C_4)$ 烷基。

[0415] 在式 VI、VII 和 VIII 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII 和 VIII 的化合物的上述任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中， R^{D11B} 为任选在杂环烷基上取代有 1 至 3 个 R^{D11} 的 $-(C_0-C_3)$ 烷基 $-(5-8 元)$ 杂环烷基。

[0416] 在式 VI、VII 和 VIII 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII 和 VIII 的化合物的上述任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中， R^{D11B} 为任选取代有 R^{D11} 的 $-(C_0-C_3)$ 烷基 $-(C_3-C_6)$ 环烷基。

[0417] 在式 VI、VII 和 VIII 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII 和 VIII 的化合物的上述任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中， R^{D11B} 为任选取代有 1-3 个卤素的芳基。

[0418] 在式 VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV 或 XV 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV 或 XV 的化合物的任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中， R^{D11B} 选自 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 、 $-C(H)=NN(H)C(=NH)NH_2$ 和 $-N(H)C(=NH)-N(H)C(=NH)NH_2$ 。

[0419] 在式 VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV 或 XV 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV 或 XV 的化合物的任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中， R^{D11B} 选自 $-C(O)-(C_1-C_3)$ 烷基、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $-C(O)OH$ 和 $-(CH_2)_{1-4}-C(O)OH$ 。

[0420] 在式 VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV 或 XV 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV 或 XV 的化合物的任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中， R^{D11B} 为选自吗啉基、吡咯烷基、哌嗪基和哌啶基的杂环烷基，其中所述杂环烷基任选取代有 1、2 或 3 个 R^{D11} ，条件是对杂环烷基的取代仅可发

生于代替共价结合于杂环烷基中的碳或氮的氢。

[0421] 在式 VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV 或 XV 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV 或 XV 的化合物的任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中, R^{D11B} 为 $-C(=NH)-NH_2$ 。

[0422] 在式 VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV 或 XV 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV 或 XV 的化合物的任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中, R^{D11B} 为 $-N(H)C(=NH)NH_2$ 。

[0423] 在式 VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV 或 XV 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV 或 XV 的化合物的任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中, R^{D11B} 为 $-C(H)=NN(H)C(=NH)NH_2$ 。

[0424] 在式 VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV 或 XV 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV 或 XV 的化合物的任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中, R^{D11B} 为 $-N(H)C(=NH)-N(H)C(=NH)NH_2$ 。

[0425] 在式 VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV 或 XV 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV 或 XV 的化合物的任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中, R^{D11B} 为 $-C(O)-(C_1-C_3)$ 烷基。

[0426] 在式 VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV 或 XV 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV 或 XV 的化合物的任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中, R^{D11B} 为 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基 $-C(O)OH$ 。

[0427] 在式 VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV 或 XV 的化合物的其它实施方案或当可适用时本申请描述的式 VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV 或 XV 的化合物的任何实施方案或任何这些化合物的可药用盐中, R^{D11B} 为 $-(CH_2)_{1-4}-C(O)OH$ 。

[0428] 作为另一个实施方案, 本发明也包括包含根据前述任何一个实施方案的 TGR 激动剂化合物以及可药用的稀释剂、赋形剂和 / 或载体的组合物。这样的组合物基本上不含非可药用的组分, 即所包含的非可药用的组分的量低于美国规章要求在提交本申请时允许的量。在该方面的一些实施方案中, 如果将所述化合物溶解或混悬于水中, 则所述组合物还任选包括额外的可药用载体、稀释剂或赋形剂。

[0429] 作为另一个实施方案, 本发明也包括用于在需要所述治疗的受试者中治疗或预防代谢病的方法, 所述方法包括给予所述受试者有效量的根据前述任何一个实施方案的 TGR 激动剂化合物。可以被治疗或预防的代谢病包括但不限于代谢综合症、胰岛素抵抗和 1 型和 2 型糖尿病。

[0430] 作为另一个实施方案, 本发明也包括用于在需要所述治疗的受试者中治疗肥胖症或 II 型糖尿病的方法, 所述方法包括给予所述受试者有效量的根据前述任何一个实施方案的 TGR 激动剂化合物或药物组合物。

[0431] 作为另一个实施方案, 本发明也包括用于在需要所述治疗的受试者中治疗高脂血症的方法, 所述方法包括给予所述受试者有效量的根据前述任何一个实施方案的 TGR 激动剂化合物或药物组合物。

[0432] 作为另一个实施方案, 本发明也包括用于在需要所述治疗的受试者中治疗动脉粥样硬化的方法, 所述方法包括给予所述受试者有效量的根据前述任何一个实施方案的 TGR

激动剂化合物或药物组合物。

[0433] 作为另一个实施方案,本发明也包括用于在需要所述治疗的受试者中降低血糖的方法,所述方法包括给予所述受试者有效量的根据前述任何一个实施方案的 TGR 激动剂化合物或药物组合物。

[0434] 作为另一个实施方案,本发明也包括用于在需要所述治疗的受试者中增加胰岛素分泌的方法,所述方法包括给予所述受试者有效量的根据前述任何一个实施方案的 TGR 激动剂化合物或药物组合物。

[0435] 作为另一个实施方案,本发明也包括用于在需要所述治疗的受试者中治疗与胆汁酸代谢紊乱有关的疾病的方法,所述方法包括给予所述受试者有效量的根据前述任何一个实施方案的 TGR 激动剂化合物或药物组合物。这样的疾病包括但不限于胆结石、胆囊炎、胆管炎、胆总管结石病、黄疸和产科胆汁淤积及与其相关的瘙痒。

[0436] 作为另一个实施方案,本发明也包括用于在需要所述治疗的受试者中治疗肥胖症或 II 型糖尿病的方法,所述方法包括同时或先后联合给予所述受试者有效量的根据前述任何一个实施方案的 TGR 激动剂化合物和第二种抗糖尿病药物或包括有效量的根据前述任何一个实施方案的 TGR 激动剂化合物和第二种抗糖尿病药物的药物组合物。抗糖尿病药物的非限制性实例包括:

[0437] ● 磺脲类(例如甲苯磺丁脲(3-丁基-1-(4-甲基苯基)磺酰脲)、醋磺环己脲(4-乙酰基-N-(环己基氨基甲酰基)苯磺酰胺)、妥拉磺脲(3-(氮杂环庚烷-1-基)-1-(4-甲基苯基)磺酰脲)、氯磺丙脲(N-(4-氯苯基)磺酰基甲酰胺)、格列吡嗪(N-[2-[4-(环己基氨基甲酰基氨基磺酰基)苯基]乙基]-5-甲基-吡嗪-2-甲酰胺)、格列本脲(5-氯-N-[2-[4-(环己基氨基甲酰基氨基磺酰基)苯基]乙基]-2-甲氧基-苯甲酰胺)、格列美脲(3-乙基-N,N-二(3-乙基-4-甲基-2-氧代-5H-吡咯-2-基)-4-甲基-2-氧代-5H-吡咯-1-甲酰胺)、格列齐特(3-(7-氮杂二环[3.3.0]辛-7-基)-1-(4-甲基苯基)磺酰脲)和格列喹酮(3-环己基-1-[4-[2-(7-甲氧基-4,4-二甲基-1,3-二氧代-异喹啉-2-基)乙基]苯基]磺酰脲));

[0438] ● 氯茴苯酸类(例如瑞格列奈(S-(+)-2-乙氧基-4-(2-((3-甲基-1-(2-(哌啶-1-基)苯基)丁基)氨基)-2-氧代乙基)苯甲酸)、那格列奈(3-苯基-2-(4-(丙-2-基)环己基)羧基氨基-丙酸)和米格列奈((2S)-2-苄基-4-[(3aR,7aS)-八氢-2H-异吲哚-2-基]-4-氧代丁酸));

[0439] ● 双胍类(例如二甲双胍(N,N-二甲基亚氨基二亚氨基甲酰胺)、苯乙双胍(2-(N-苄基亚氨基甲酰氨基)胍)和丁福明(2-丁基-1-(二氨基亚甲基)胍));

[0440] ● α -葡萄糖苷酶抑制剂(例如米格列醇((2R,3R,4R,5S)-1-(2-羟基乙基)-2-(羟基甲基)哌啶-3,4,5-三醇)、阿卡玻糖

[0441] ((2R,3R,4R,5S,6R)-5-{[(2R,3R,4R,5S,6R)-5-{[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4-二羟基-6-甲基-5-{[(1S,4R,5S,6S)-4,5,6-三羟基-3-(羟基甲基)环己-2-烯-1-基]氨基}四氢-2H-吡喃-2-基]氧基}-3,4-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基]氧基}-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2,3,4-三醇)和伏格列波糖

[0442] ((1S,2S,3R,4S,5S)-5-(1,3-二羟基丙-2-基氨基)-1-(羟基甲基)环己烷-1,2,3,4-四醇));

[0443] ●胰高血糖素样肽 (GLP) 类似物和激动剂 (例如艾塞那肽和利拉鲁肽) ;

[0444] ●糊精类似物 (例如醋酸普兰林肽 (Symlin)) ;

[0445] ●二肽基肽酶 -4 (DPP-4) 抑制剂 (例如维达列汀、(2S)-1-{2-[(3-羟基金刚烷-1-基)氨基]乙酰基 [吡咯烷-2-甲腈和西格列汀 ((3R)-3-氨基-1-[9-(三氟甲基)-1,4,7,8-四氮杂二环 [4.3.0] 壬-6,8-二烯-4-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)丁-1-酮))};和

[0446] ●噻唑烷二酮类 (例如罗格列酮、5-((4-(2-(甲基吡啶-2-基氨基)乙氧基)苯基)甲基)-噻唑烷-2,4-二酮、匹格列酮 ((+)-5-((4-(2-(5-乙基吡啶-2-基)乙氧基)苯基)甲基)-噻唑烷-2,4-二酮) 和曲格列酮 (5-(4-((6-羟基-2,5,7,8-四甲基色满-2-基-甲氧基)苄基)-噻唑烷-2,4-二酮)))。

[0447] 作为另一个实施方案,本发明也包括用于在体外诱导细胞 GLP-1 分泌增加的方法,所述方法包括使所述细胞与诱导有效量的根据前述任何一个实施方案的 TGR 激动剂化合物接触。

[0448] 作为另一个实施方案,本发明也包括有效量的根据前述任何一个实施方案的 TGR 激动剂化合物在制备用于在需要所述治疗的受试者中治疗代谢病的药物中的用途。

[0449] 作为另一个实施方案,本发明也包括有效量的根据前述任何一个实施方案的 TGR 激动剂化合物在制备用于在需要所述治疗的受试者中治疗肥胖症或 II 型糖尿病的药物中的用途。

[0450] 作为另一个实施方案,本发明也包括有效量的根据前述任何一个实施方案的 TGR 激动剂化合物在制备用于在需要所述治疗的受试者中治疗高脂血症的药物中的用途。

[0451] 作为另一个实施方案,本发明也包括有效量的根据前述任何一个实施方案的 TGR 激动剂化合物在制备用于在需要所述治疗的受试者中治疗动脉粥样硬化的药物中的用途。

[0452] 作为另一个实施方案,本发明也包括有效量的根据前述任何一个实施方案的 TGR 激动剂化合物在制备用于在需要所述治疗的受试者中降低血糖的药物中的用途。

[0453] 作为另一个实施方案,本发明也包括有效量的根据前述任何一个实施方案的 TGR 激动剂化合物在制备用于在需要所述治疗的受试者中增加胰岛素分泌的药物中的用途。

[0454] 作为另一个实施方案,本发明也包括有效量的根据前述任何一个实施方案的 TGR 激动剂化合物在制备用于在需要所述治疗的受试者中治疗与胆汁酸代谢紊乱有关的疾病的药物中的用途。

[0455] 作为另一个实施方案,本发明也包括有效量的根据前述任何一个实施方案的 TGR 激动剂化合物和第二种抗糖尿病药物在制备用于在需要所述治疗的受试者中治疗肥胖症或 II 型糖尿病的药物中的用途。

[0456] 药物制剂和剂型

[0457] 可以通过任何常规给药方法或服务于类似的用途的试剂来进行纯净或合适的药物组合物的形式的本公开的化合物或它们的可药用盐的给药。因此,给药可以通过例如口服、经鼻、胃肠外 (静脉内、肌内或皮下)、局部、经皮、阴道内、膀胱内、池内或经直肠、以固体、半固体、冻干粉末或液体剂型、诸如例如片剂、栓剂、丸剂、软质弹性和硬明胶胶囊、散剂、溶液剂、混悬剂或气雾剂或类似物的形式进行、优选为适合于简单给药精密剂量的单位剂型的形式。

[0458] 组合物将会包括常规药物载体,赋形剂和 / 或稀释剂和作为活性剂的本公开的化合物并且除此之外可以包括载体和辅剂等。

[0459] 辅剂包括防腐剂、润湿剂、助悬剂、甜味剂、矫味剂、香味剂、乳化剂和分散剂。可以通过多种抗菌剂和抗真菌剂来确保防止微生物的作用。例如,尼泊金类、氯丁醇、苯酚、山梨酸等。包括等渗剂例如糖、氯化钠等也可以是合乎需要的。可注射的药物形式的延长吸收可以通过使用延迟吸收的试剂例如单硬脂酸铝和明胶来实现。

[0460] 如果需要,本公开的化合物的药物组合物也可包含少量辅助物质诸如润湿或乳化剂、pH 缓冲剂、抗氧化剂等,诸如例如柠檬酸、脱水山梨醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、丁基化羟基甲苯等。

[0461] 制剂的选择依赖于多种因素,诸如给药方式(例如用于口服给药,优选以片剂、丸剂或胶囊剂形式的制剂)和药物物质的生物利用度。最近,基于可以通过增加表面积即降低粒径来增加生物利用度的原理,已经开发出尤其适合于显示出差的生物利用度的药物的药物制剂。例如美国专利 4,107,288 描述了具有粒径范围在 10 至 1,000nm 的颗粒的药物制剂,其中活性材料被支持在大分子的交联基质中。美国专利 5,145,684 描述了药物制剂的制备方法,其中药物物质在表面改性剂的存在下被粉末化成纳米粒(平均粒径为 400nm)然后被分散在液体介质中,得到显示出非常高的生物利用度的药物制剂。

[0462] 适合于胃肠外注射的组合物可以包括生理上可接受的无菌含水或非水溶液、分散液、混悬剂或乳剂,以及用于在无菌可注射的溶液或分散液中重构的无菌粉末。合适的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或载体的实例包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油等),其合适的混合物、植物油(诸如橄榄油)和可注射的有机酯类诸如油酸乙酯。可以例如通过使用包衣诸如卵磷脂、通过在分散液的情况下维持所需的粒径和通过使用表面活性剂维持适当的流动性。

[0463] 一个优选的给药途径是口服,使用可以根据所要进行治疗的疾病状态的严重程度进行调节的便利的每日给药方案。

[0464] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这样的固体剂型中,活性化合物与至少一种惰性常规赋形剂(或载体)混合,诸如柠檬酸钠或磷酸二钙或(a)填充剂或增充剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸,(b)粘合剂,例如纤维素衍生物、淀粉、褐藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶,(c)润湿剂,例如甘油,(d)崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、交联羧甲基纤维素钠、复合硅酸盐和碳酸钠,(e)溶解阻滞剂,例如石蜡、(f)吸收促进剂,例如季铵化合物,(g)润湿剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯、硬脂酸镁等(h)吸附剂,例如高岭土和膨润土和(i)润滑剂,例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠或其混合物。对于胶囊剂、片剂和丸剂,所述剂型也可包括缓冲剂。

[0465] 如上面所描述的固体剂型可以被制备成带有包衣和外壳的形式,诸如肠溶衣和其它本领域公知的。它们可以包含缓和剂,也可以为这样的在肠道的特定部分以延迟的方式释放活性化合物的组合物。可以使用的植入组合物的实例为聚合物物质和蜡。活性化合物也可以为微囊化的形式,如果适当的话,与一种或多种上面提到的赋形剂。

[0466] 用于口服给药的液体剂型包括可药用乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。这样的剂型是通过例如溶解、分散等本公开的化合物或其可药用盐和任选载体中的药物辅剂,

诸如例如水、盐水、含水右旋糖、甘油、乙醇等；增溶剂和乳化剂，例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯，苜醇，苯甲酸苜酯，丙二醇，1,3-丁二醇，二甲基甲酰胺；油类，特别是棉子油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油芝麻油、甘油，四氢糠醇、聚乙二醇去水山梨糖醇脂肪酸酯；或这些物质的混合物等，由此形成溶液或混悬剂来制备的。

[0467] 混悬剂，除活性化合物以外，可以包含助悬剂，例如异硬脂醇乙氧基化物、聚氧乙山梨醇和山梨坦酯、微晶纤维素、氢氧化铝氧化物、膨润土、琼脂和西黄蓍胶或这些物质的混合物等。

[0468] 用于直肠给药的组合物为例如栓剂，可通过混合本公开的化合物和例如合适的非刺激性的赋形剂或载体来制备，诸如可可豆脂、聚乙二醇或栓剂蜡，其在通常温度下为固体但在体温下为液体并且由此在合适的体腔中溶化并在那里释放活性组分。

[0469] 用于局部给药本公开的化合物的剂型包括软膏剂、粉末、喷雾剂和吸入剂。活性组分在无菌条件下与生理上可接受的载体和任何可被需要的防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。眼用制剂、眼膏剂、粉末和溶液也适用于本公开的化合物。

[0470] 压缩气体可用于分散气雾剂形式的本公开的化合物。适合于上述目的惰性气体为氮、二氧化碳等。

[0471] 通常，取决于意欲的给药方式，可药用组合物将会包含约 1% 至约 99% 重量的本公开的化合物或其可药用盐，以及 99% 至 1% 重量的合适的药物赋形剂。在一个实例中，组合物中将会有约 5% 和约 75% 重量的本公开的化合物或其可药用盐，其余为合适的药物赋形剂。

[0472] 制备这样的剂型的实际方法是公知的或对那些本领域的技术人员而言将会是显而易见的；例如参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990)。无论如何，用于治疗与本公开的教导相一致的疾病状态的将要给药的组合物将会包含治疗有效量的本公开的化合物或其可药用盐。

[0473] 本公开的化合物或它们的可药用盐是以将会根据多种因素而变化的治疗有效量进行给药，包括所使用的特定化合物的活性、代谢稳定性和化合物的作用持续时间、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药方式和时间、排泄率、联合给药、特定疾病状态的严重程度和经受治疗的宿主。可以给予受试者剂量范围在每天约 0.1 至约 1,000mg 之间的本公开的化合物。对于具有约 70 千克体重的正常成年人，每天约 0.01 至约 100mg 每千克体重的剂量范围是一个实例。然而，所使用的特定剂量可以变化。例如剂量可取决于很多因素，包括受试者的需要量，被治疗的状况的严重程度以及所使用的化合物的药理活性。确定特定受试者的最佳剂量对于一个本领域普通技术人员而言是公知的。

[0474] 组合物将会包括常规药物载体或赋形剂和作为活性剂的本公开的化合物以及另外可包括其它药用剂和药物。本公开的化合物的组合物可以与抗癌和 / 或其它通常给予被治疗的癌症受试者的药物联合使用，例如手术、放疗和 / 或化学治疗剂。可用于与式 I 的化合物联合给药以治疗癌症的化学治疗剂包括烷化剂、含铂药物。

[0475] 如果以固定剂量的方式制备，这样的联合产品使用在上面描述的剂量范围内的本公开的化合物和在其批准的剂量范围内的其它药物活性剂。可替换地，当联合制剂是不合适时，可以相继使用本公开的化合物与已知的可药用剂。

[0476] 本申请描述的化合物，以及它们的可药用盐或其其它的衍生物可以以核素标记的

形式存在,其中所述化合物的一或多个原子被具有相同的原子序数但不同于在自然界中通常发现的原子质量的原子质量的原子所代替。可被结合至本发明化合物的同位素的实例分别包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素。诸如 ^2H (氘)、 ^3H (氚)、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。本发明的核素标记的化合物以及可药用盐、酯、前药、溶剂合物、水合物或其其它衍生物通常可以通过进行公开于下面的方案和 / 或实施例和制备的方法,通过用容易获得的核素标记的试剂取代非核素标记的试剂来制备。

[0477] 在本发明化合物中,除非另有说明,任何没有被明确指定为特定的同位素的原子表示表示该原子的处于其天然丰度的任何稳定的同位素。出于依赖于在合成中所使用的材料的来源,一些天然同位素的丰度在合成的化合物中发生改变的理解,当一个位置被指定为“H”或“氢”时,该位置被理解为具有处于其同位素组合物天然丰度的氢。当一个特定位置被指定为“D”或“氘”时,被理解为该位置上的氘的丰度基本上大于氘的天然丰度,其为 0.015%,并且典型地在该位置上具有至少 50% 的氘的结合。

[0478] 本申请公开的方法也包括通过单独或以药物组合物的形式给予氘化的本发明化合物或其它核素标记的本发明化合物的治疗疾病的方法。在这些情况下的一些中,用重同位素诸如氘取代氢原子可提供某些由更好的代谢稳定性(例如增加体内半衰期或降低的所需剂量)所导致的治疗方面的优势。

[0479] 此外,某些核素标记的化合物,例如结合有放射性同位素诸如 ^3H 和 ^{14}C 的那些,在药物和 / 或底物组织分布测定诸如正电子发射计算机断层摄片 (PET) 中是有用的。由于它们的可探测性,氚标记的、(^3H) 和碳 -14 (^{14}C) 同位素可用于这些实施方案中。

[0480] 定义

[0481] 本申请所使用的术语可在其前面和 / 或后面具有单个破折号“-”或双重破折号“=”以表明在所提及的取代基和其母体部分之间的键的键级;单个破折号表明为单键,双重破折号表明为双键。在没有单个或双重破折号的情况下,理解为在取代基和其母体部分之间形成单键;另外,意在“从左到右”读取取代基,除非破折号表明其它含义。例如, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基羰基氧基和 $-\text{OC}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6$ 烷基表明相同的官能团。类似地,例如当式 VIII (Q) 中的变量 X 被定义为 $=\text{N-}$ 或 $=\text{C}(\text{R}^4)\text{-}$ 时,所述键仅表明连接点并且所述键不表示给母体结构增加额外的键。因此,例如当式 VIII (Q) 中的变量 X 被定义为 $=\text{N-}$ 时,其表示与 X 被定义为 N 相同的情况。

[0482] 本申请所使用的某些变量被表示为二价连接基团,例如当 R^D 为 $-\text{L}^D\text{-R}^{D1}$ 时, L^D 为连接 R^{D1} 至母体结构的二价基团。对于这样的二价变量,可写明定义 L^D 的具体组成部分,例如以 $-\text{X-Y-}$ 或 $-\text{Y-X-}$ 的形式。这样的组成部分意在代替所定义的术语,在 L^D 的情况下,如所写明的那样,当 L^D 为 $-\text{X-Y-}$ 时, R^D 为 $-\text{X-Y-R}^{D1}$;另外,当 L^D 为 $-\text{Y-X-}$ 时, R^D 为 $-\text{Y-X-R}^{D1}$ 。

[0483] 涉及本发明化合物的“给予”和其变化形式(例如“给予”化合物)表示将所述化合物或所述化合物的前药引入至需要治疗的动物的系统中。当本发明化合物或其前药与一种或多种其它活性物质(例如手术、放疗、化疗等)一起提供时,“给予”和其变化形式中的每个被理解为包括同时或先后引入所述化合物或其前药和其它物质。

[0484] “烷氧基”表示基团 $-\text{OR}$,其中 R 为如本申请所定义的烷基。代表性的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、4-甲基己氧基、4-甲基庚氧基、4,7-二甲基辛氧基等。

[0485] “烷氧基羰基”表示如本申请所定义的烷氧基,其通过羰基连接至母体部分(即 $-C(O)OR^0$ 形式的基团,其中 R^0 为如本申请所定义的烷基)。烷氧基羰基的实例包括但不限于甲氧基羰基、乙氧基羰基、异丙氧基羰基、叔丁氧基羰基和正己氧基羰基。

[0486] 除非另有定义,“烷基”表示具有 1 至 10 个碳原子的直链或支链烃基。烷基的代表性实例包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、4-甲基己基、4-甲基庚基、4,7-二甲基辛基等。 (C_{1-4}) 烷基表示选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基的基团。

[0487] “烷基氨基”表示如本申请所定义的烷基,其通过 $-NH-$ 基团连接至母体部分(即 $-N(H)R^0$ 形式的取代基,其中 R^0 为烷基)。烷基氨基的实例包括但不限于甲基氨基、乙基氨基、异丙基氨基、己基氨基等。

[0488] “烷基氨基羰基”表示如本申请所定义的烷基氨基,其通过羰基连接至母体部分(即 $-C(O)N(H)R^0$ 形式的基团,其中 R^0 为如本申请所定义的烷基)。烷基氨基羰基的实例包括但不限于甲基氨基羰基、乙基氨基羰基、异丙基氨基羰基、叔丁基氨基羰基和正己基氨基羰基。

[0489] “氨基”表示 $-NH_2$ 基团。

[0490] “芳基”表示一价的具有 6 至 14 个环碳原子的单环或多环基团。单环芳基为芳香性的,而多环芳基可以为部分饱和的,多环基团所包含的环中的至少一个是芳香性的。多环芳基包括稠环、桥环和螺环系统。多环芳基所包含的任何非芳环中的任何 1 或 2 个环碳原子可以被 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 或 $-C(=NH)-$ 基团所代替。除非另有说明,如果化合价规则允许,则化合价可以位于芳基的任何环的任何原子上。代表性的实例包括苯基、萘基、蒽满基等。

[0491] “羰基”表示 $-C(O)-$ 基团。

[0492] “环烷基”表示具有 3 至 13 个环碳原子的单环或多环烃基。环烷基可以为饱和的或部分不饱和的,但不能包含芳环。环烷基包括稠环、桥环和螺环系统。这样的基团的实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0493] “二烷基氨基”表示各自独立如本申请所定义的两个烷基,其通过氮原子连接至母体部分(即 $-N(R^0)_2$ 形式的取代基,其中每个 R^0 为烷基)。二烷基氨基的实例包括但不限于 N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基、N-异丙基-N-甲基氨基、N-乙基-N-己基氨基等。

[0494] “二 (C_1-C_4) 烷基氨基羰基”表示如本申请所定义的二烷基氨基,其通过羰基连接至母体部分(即 $-C(O)N(R^0)_2$ 形式的基团,其中每个 R^0 为如本申请所定义的烷基)。二烷基氨基羰基的实例包括但不限于 N,N-二甲基氨基羰基、N,N-二乙基氨基羰基、N-异丙基-N-甲基氨基羰基、N-乙基-N-己基氨基羰基等。

[0495] “稠合环系”和“稠环”是指包含桥环或稠环的多环环系,即两个环在它们的环结构中具有多于一个的共用原子。在本申请中,稠合多环和稠合环系未必全部是芳环系统。典型地但不限于此,稠合多环共用相邻的一系列原子,例如萘或 1,2,3,4-四氢-萘。对于上述定义,螺环系统不是稠合多环,但本发明的稠合多环环系本身可具有通过所述稠合多环中的单个环原子连接至所述稠合多环的螺环。在一些实例中,如本领域普通技术人员所理解的那样,芳族系统上的两个相邻基团可稠合在一起以形成环结构。稠环结构可包含杂原子并可任选取代有一个或多个基团。还应当理解的是,所述稠合基团中的饱和碳原子(即饱和环结构)可以包含两个取代基。

[0496] “卤代”和“卤素”表示氟、氯、溴或碘基团。

[0497] “卤代烷基”表示取代有一个或多个卤素原子的如本申请所定义的烷基。例如,被卤素取代的(C₁₋₄)烷基包括三氟甲基、2,2-二氯乙基、2,2,2-三氟乙基、全氯乙基、2-溴丙基等。

[0498] “杂芳基”表示具有5至14个环原子的单价的单环或多环基团,其中一个或多个环原子,例如1、2、3或4个环原子,为独立选自-O-、-S(O)_n- (n为0、1或2)、-N-或-N(R^x)-的杂原子,且剩余环原子为碳原子,其中R^x为氢、烷基、羟基、烷氧基、-C(O)R⁰或-S(O)₂R⁰,其中R⁰为烷基。单环杂芳基为芳香性的,而多环杂芳基可以为部分饱和的,多环基团所包含的环中的至少一个是芳香性的。多环杂芳基包括稠环、桥环和螺环系统。多环杂芳基所包含的任何非芳环中的任何1或2个环碳原子可以被-C(O)-、-C(S)-或-C(=NH)-基团所代替。除非另有说明,如果化合价规则允许,则化合价可以位于杂芳基的任何环的任何原子上。特别地,当化合价位于氮上时,R^x不存在。更具体地,术语杂芳基包括但不限于1,2,4-三唑基、1,3,5-三唑基、酞酰亚氨基、吡啶基、吡咯基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、2,3-二氢-1H-吡啶基(包括例如2,3-二氢-1H-吡啶-2-基、2,3-二氢-1H-吡啶-5-基等)、异吡啶基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、苯并咪唑基、苯并二氧杂环戊二烯-4-基、苯并呋喃基、噌啉基、吡嗪基、萘啶-3-基、酞嗪-3-基、酞嗪-4-基、蝶啶基、嘌呤基、喹啉基、喹啉基、四唑基、吡唑基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、苯并噁唑基、喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基(包括例如四氢异喹啉-4-基、四氢异喹啉-6-基等)、2,3,3a,7a-四氢-1H-异吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基(包括例如吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基、吡咯并[3,2-c]吡啶-7-基等)、苯并吡喃基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基及其N-氧化物衍生物。

[0499] “杂环基”表示具有3至13个环原子的单价的单环或多环烷基,其中一个或多个环原子,例如1、2、3或4个环原子,为独立选自-O-、-S(O)_n- (n为0、1或2)、-N=和-N(R^y)- (其中R^y为氢、烷基、羟基、烷氧基、-C(O)R⁰或-S(O)₂R⁰,其中R⁰为如本申请所定义的烷基)的杂原子,且剩余环原子为碳。杂环烷基可以为饱和的或部分不饱和的,但不能包含芳环。杂环烷基包括稠环、桥环和螺环系统。任何1或2个环碳原子可独立被-C(O)-、-C(S)-或-C(=NH)-基团所代替。除非另有说明,如果化合价规则允许,则所述基团的化合价可以位于所述基团环的任何原子上。特别地,当化合价位于氮原子上时,R^y不存在。更具体地,术语杂环烷基包括但不限于氮杂环丁烷基、吡咯烷基、2-氧代吡咯烷基、2,5-二氢-1H-吡咯基、哌啶基、4-哌啶酮基、吗啉基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、四氢吡喃基、2-氧代哌啶基、硫代吗啉基、硫杂吗啉基、全氢氮杂萘基、吡唑烷基、咪唑基、咪唑烷基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑基、噻唑基、噻唑烷基、奎宁环基、异噻唑基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、十氢异喹啉基、四氢呋喃基、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基和四氢吡喃基及其N-氧化物衍生物。

[0500] “杂环基烷基”表示如本申请所定义的杂环基,其通过烷基连接至母体部分。杂环基烷基的实例包括但不限于吗啉-4-基甲基、2-(吗啉-4-基)乙基、吗啉-2-基甲基、2-(吗啉-2-基)乙基、吗啉-3-基甲基、2-(吗啉-3-基)乙基、哌嗪-1-基甲基、2-(哌嗪-1-基)乙基、哌啶-1-基甲基、2-(哌啶-1-基)乙基、哌啶-2-基甲基、2-(哌啶-2-基)乙基、哌啶-4-基甲基、2-(哌啶-4-基)乙基、吡咯烷-1-基甲基、2-(吡咯烷-1-基)乙基、吡咯烷-2-基甲基或2-(吡咯烷-2-基)乙基。

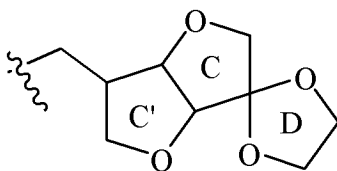
[0501] “羟基烷基”表示取代有至少一个例如 1,2 或 3 个羟基的如本申请所定义的烷基,条件是如果存在两个羟基,则它们两者不在同一个碳原子上。代表性的实例包括但不限于羟基甲基、2-羟基乙基、2-羟基丙基、3-羟基丙基、1-(羟基甲基)-2-甲基丁基、2-羟基丁基、3-羟基丁基、4-羟基丁基、2,3-二羟基丙基、1-(羟基甲基)-2-羟基乙基、2,3-二羟基丁基、3,4-二羟基丁基、2-(羟基甲基)-3-羟基丙基、2-羟基乙烯基、2,3-二羟基丙基、1-(羟基甲基)-2-羟基乙基等。

[0502] 术语“任选取代”表示可以发生或不发生取代并且包括其中发生所述取代的情况和其中不发生所述取代的情况。本领域普通技术人员应该理解的是,对于被描述为包含一个或多个取代基的任何分子,仅包括就立体化学而言实际存在的和/或就合成而言可行的化合物。除非在本说明书中另有说明,当变量被描述为任选取代有取代基或取代有取代基时,应该理解的是,该取代如下发生:用所述取代基代替共价连接于所述变量的氢。上述含义应该适用于在本说明书中被描述为被取代或任选被取代的所有变量。例如,当变量 R^C 被描述为可以任选取代有 R^{C10} 时,这表示该取代,当其发生时,如下发生:用 R^{C10} 代替共价连接于 R^C 的氢。在本说明书的某些实例中被描述为任选取代有或取代有多种取代基的变量的其它非限制性实例包括但不限于 R^{D1} 、A 基团、B 基团和 R^5 。

[0503] “饱和桥环系统”是指非芳香性的二环或多环环系。这样的系统可包含分开的或共轭的不饱和度,但在其核心结构中不包含芳环或杂芳环(但在其核心结构上可具有芳香族取代基)。例如,六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃、2,3,3a,4,7,7a-六氢-1H-茚、7-氮杂-二环[2.2.1]庚烷和 1,2,3,4,4a,5,8,8a-八氢-萘都包括在“饱和桥环系统”的范围内。

[0504] “螺环”是指源于另一个环的特定环碳的环。例如下述结构:

[0505]



[0506] 饱和桥环系统(环 C 和 C')中的环原子,但不是桥头原子,可以为在饱和桥环系统和与其连接的螺环(环 D)之间的共用原子。螺环系统的代表性实例为 2,3-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基。

[0507] “异构体”表示具有相同分子式但性质不同或其中原子连接顺序不同或其中原子空间排列不同的化合物。其中原子空间排列不同的异构体被称为“立体异构体”。不互为镜象的立体异构体被称为“非对映异构体”,互为不可重叠镜象的立体异构体被称为“对映异构体”或有时称为“光学异构体”。与四个不同取代基连接的碳原子被称为“手性中心”。具有一个手性中心的化合物的两个手性相反的对映异构体形式被称为“外消旋混合物”。具有多于一个手性中心的化合物具有 2^{n-1} 个对映异构体对,其中 n 为手性中心的数目。具有多于一个手性中心的化合物可按单独的非对映异构体或非对映异构体的混合物(其被称为“非对映异构体混合物”)形式存在。当存在一个手性中心时,立体异构体可以通过该手性中心的绝对构型来表征。绝对构型是指与手性中心连接的取代基在空间中的排列。对映异构体通过其手性中心的绝对构型来表征并通过 Cahn、Ingold 和 Prelog 的 R- 和 S- 排序规则来描述。立体化学的命名规则、确定立体化学的方法和立体异构体的分离是本领域公知的(例

如参见“Advanced Organic Chemistry,” 3rd edition, March, Jerry, John Wiley&Sons, New York, 1985)。除非另有说明,在本申请中用于描述本发明化合物的名称和示例意在包括所有可能的立体异构体和其任何混合物、外消旋混合物或其它混合物。

[0508] 本发明也包括本发明化合物的N-氧化物衍生物。N-氧化物衍生物表示本发明化合物的衍生物,在所述衍生物中氮呈氧化态(即 $N \rightarrow O$)(例如吡啶N-氧化物),且所述衍生物具有所需的药理活性。

[0509] “代谢物”是指由在动物或人体内的代谢或生物转化产生的化合物或其盐的降解或最终产物;例如诸如通过氧化、还原或水解或形成结合物来生物转化成更具极性的分子(参见Goodman and Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 8. sup.th Ed., Pergamon Press, Gilman et al. (eds), 1990 for a discussion of biotransformation)。如本申请所使用的,本发明化合物或其盐的代谢物可以为化合物在体内的生物活性形式。在一个实例中,可以这样使用前药,即生物活性形式的代谢物在体内释放。在其它实例中,有生物活性的代谢物是偶然发现的,亦即本身并没有进行前药的设计。在本公开的教导下,对本发明化合物的代谢物的活性进行测定是一个本领域的技术人员所知晓的。

[0510] 用于本发明目的“患者”和“受试者”包括人和其它动物,特别是哺乳动物,以及其它生物体。因此所述方法适用于对人的治疗和兽医上的用途。在另一个实施方案中所述受试者是哺乳动物,在另一个实施方案中所述受试者是人。

[0511] 聚乙二醇(PEG)是氧化乙烯的聚合物。聚乙二醇是指分子量低于50,000的聚合物。所述聚合物是通过以重复的方式将氧化乙烯和水分子连接在一起来制备的。聚乙二醇具有下述结构: $-(CH_2-CH_2-O)_n-$ 。

[0512] 化合物的“可药用盐”表示可药用并具有母体化合物所需的药理活性的盐。应当理解,可药用盐是无毒的。合适的可药用盐的附加的信息可在Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985中找到,其在本申请中引入作为参考或S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977; 66: 1-19, 上述两者在本申请中引入作为参考。也应当理解,所述化合物可具有一种或多种与其相关的可药用盐。

[0513] 可药用酸加成盐的实例包括与无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等;以及有机酸诸如乙酸、三氟乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、羟乙酸、丙酮酸、乳酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基二(3-羟基-2-烯-1-羧酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸、对甲苯磺酸、水杨酸等形成的那些。

[0514] 可药用碱加成盐的实例包括当母体化合物中出现的为酸性质子被金属离子所代替时形成的那些、诸如钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等。优选的盐为铵、钾、钠、钙和镁盐。得自可药用有机无毒碱的盐包括但不限于盐伯、仲和叔胺、取代的胺包括天然存在的取代的胺、环状胺和碱离子交换树脂。有机碱的实例包括异丙基胺、三甲胺、二乙基胺、三乙基胺、三丙基胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、

精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、哈胺、胆碱、甜菜碱、氨茶碱、葡糖胺、泛影葡胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N- 乙基哌啶、氨基丁三醇、N- 甲基葡萄糖胺、多胺树脂等。示例性的有机碱为异丙基胺、二乙基胺、乙醇胺、三甲胺、二环己基胺、胆碱和咖啡因。

[0515] 如上面所定义的可药用盐不包括季铵基团。如上面所定义的可药用盐,为酸加成或碱加成盐,其在天然状态下为离子态。为阳离子的季铵基团在本公开中为带正电荷的结构 NR_4^+ 的多原子离子,其中 R 为烷基。不同于铵离子 (NH_4^+) 和伯、仲或叔铵阳离子,季铵阳离子永久带有电荷,不依赖于它们的溶液的 pH。式 I 或式 VIII 的化合物及其所有的实施方案为季铵基团,并且这些是独立的且不同于可药用盐。

[0516] “前药”是指在体内转化(典型地是快速的),例如通过在血液中水解以产生上述式的母体化合物的化合物。常见的实例包括但不限于酯和酰胺形式的具有活性形式、包含羧酸基团的化合物。本发明化合物的可药用酯的实例包括但不限于烷基酯(例如在约一个至约六个碳之间的),所述烷基为直连或支链的。可接受的酯也包括环烷基酯和芳基烷基酯诸如但不限于苄基酯。本发明化合物的可药用酰胺的实例包括但不限于伯酰胺以及仲和叔烷基酰胺(例如在约一个至约六个碳之间的)。本发明化合物的酰胺和酯可以根据常规方法来制备。关于前药的详细讨论被提供于 T.Higuchi and V.Stella, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” Vol 14 of the A.C.S. Symposium Series 和 Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 为所有的目的将上述两者引入至本申请中作为参考。

[0517] “治疗有效量”为本发明化合物的量,当给予受试者时,有效地治疗所述疾病。构成本发明化合物的“治疗有效量”的量将会取决于很多因素,包括其活性、代谢稳定性、排泄率和化合物活性的持续时间、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食和受试者的种属、化合物的给药方式和时间、共同给予的辅剂或附加的治疗和所寻求治疗效果的疾病的严重程度。对于给定情况的治疗有效量是不需要花费过度的实验即可确定的。

[0518] 对本申请所使用的疾病、障碍或综合征的“治疗”包括(i) 预防所述疾病、障碍或综合征在人体中发生,即导致所述疾病、障碍或综合征的临床症状不在动物体中发展,所述动物可以被暴露于或易患有所述疾病、障碍或综合征,但还没有经历或显示所述疾病、障碍或综合征的症状;(ii) 抑制所述疾病、障碍或综合征,即阻止其发展;和(iii) 缓解所述疾病、障碍或综合征,即导致所述疾病、障碍或综合征的消退。正如本领域已知的,对于系统与局部的给药的调整,年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食和受试者的种属、化合物的给药方式和时间、共同给予的辅剂或附加的活性成分和所寻求治疗效果的疾病的严重程度可能是必要的,并且将会是通过例行试验即可确定的。

[0519] 下面的实施例和方案描述了用于本申请公开的化合物的一般合成方法。本申请公开的式 I 或 VIII 的化合物的合成和其实施方案并不限于这些实施例和方案。一个本领域的技术人员将会理解其它方法可用于合成本申请公开的式 I 或 VIII 的化合物,并且描述于实施例和方案中的方法仅仅是一个这样的方法。在下面的描述中,一个本领域普通技术人员将会明白特定的反应条件、加入的试剂、溶剂和反应温度可为落入本公开范围内的特定化合物的合成而改变。除非另有说明,所有下面描述的中间体化合物,若在下面的这些实施例中描述如何合成这样的中间体,则是商业上可获得的化合物。

[0520] 合成

[0521] 除非另有说明,在下面的一般方法中, L^D 、 X 、 R^2 、 R^1 、 R^4 、 R^8 、 R^{A10} 、 R^{D1} 、 R^{D10} 、 R^{D11} 和 R^Y 如前述式 (I) 和 VIII 及其实施方案的化合物的定义。下面的缩写和缩略词是本申请所使用的。

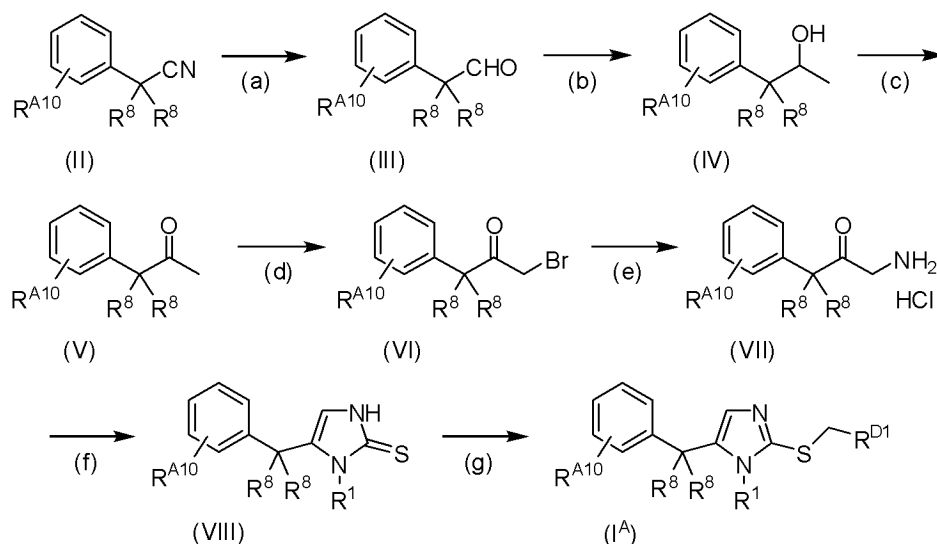
[0522]

AcOH 或 HOAc	乙酸	Et ₃ N	三乙基胺
AIBN	偶氮二异丁腈	GLP-1	胰高血糖素样肽-1
cAMP	环磷酸腺苷	Hex	己烷
CD-FBS	经活性炭-葡聚糖处理的胎牛血清	HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐
CMC	羧甲基纤维素	HMTA	六亚甲基四胺
conc.	浓的	IBMX	异丁基甲基黄嘌呤
DCM	二氯甲烷	KOtBu	叔丁醇钾
DIBAH	二异丁基氢化铝	mCPBA	间氯过氧苯甲酸
DIPEA	二异丙基乙基胺	MeCN	乙腈
DMEM	达尔伯克改良基本培养基	MeMgBr	甲基溴化镁
DMF	N,N-二甲基甲酰胺	MeOH	甲醇
DMSO	二甲基亚砷	NBS	N-溴琥珀酰亚胺
DPBS	达尔伯克磷酸盐缓冲盐水	OAc	乙酸盐/乙酸酯
DPP-IV	二肽基肽酶 IV	PCC	氯铬酸吡啶鎓
EDTA	乙二胺四乙酸	PEG	聚乙二醇
Et ₂ O	乙醚	PG	保护基
EtOAc	乙酸乙酯	satd	饱和的
EtOH	乙醇	STC-1	司腺钙蛋白 1
FAF-BSA	无脂肪酸的牛血清白蛋白	TFA	三氟乙酸
FBS	胎牛血清	THF	四氢呋喃

[0523] 当 L^D 表示 $-SCH_2-$ 和 X 表示 $=C(H)-$ 时,则式 (I^A) 的化合物可以如方案 1 的描述来制备。

[0524] 方案 1

[0525]



[0526] 式 (II) 的化合物是商业上可获得的或可使用下面制备方法中所例示的标准方法从已知化合物来制备。

[0527] 步骤 (a): 式 (III) 的醛可以通过在合适的溶剂诸如 THF 中使腈 (II) 与氢化二异丁基铝反应来制备。

[0528] 步骤 (b): 醇 (carbinol) (IV) 的形成可通过在合适的溶剂诸如乙醚或 THF 中用甲基溴化镁处理醛 (III) 来实现。

[0529] 步骤 (c): 醇 (IV) 向酮 (V) 的转化可在标准条件下发生, 诸如斯黄氧化反应 (Swern oxidation) – 化学领域的技术人员已知的。

[0530] 步骤 (d): 溴代酮 (VI) 可通过在通常条件下将酮 (V) 溴化来制备, 诸如用于 MeOH-DCM 1 : 2 混合物中的三溴化四丁基铵。

[0531] 步骤 (e): 使溴代酮 (VI) 与叠氮化钠在合适的溶剂诸如 DMF 中反应, 随后在标准条件下, 将得到的叠氮基 – 酮用诸如锌粉和盐酸 / THF 还原, 可得到氨基 – 酮盐酸盐 (VII)。

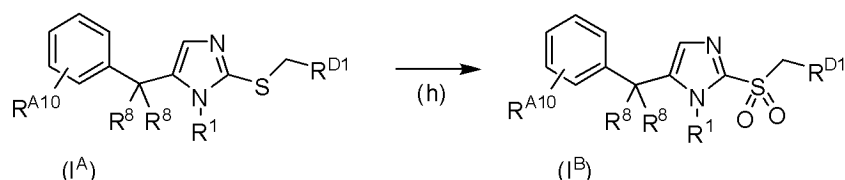
[0532] 步骤 (f): 在合适的溶剂诸如 DCM 或甲苯中以及在碱诸如三乙基胺的存在下和在高温, 异硫氰酸酯 R^{D1}NCS 可与氨基 – 酮盐酸盐 (VII) 反应得到相应的硫脲, 其在高温用 HOAc 处理即可浓缩得到式 (VIII) 的化合物。

[0533] 步骤 (g): 在合适的溶剂诸如丙酮或 MeCN 中和在碱诸如碳酸钾的存在下, 用亲电子试剂 R^{D1}CH₂Br 将咪唑 – 2 – 硫酮 (VIII) 烷基化, 可得到式 (I^A) 的化合物。

[0534] 式 (I^B) 的化合物可按照如方案 2 所示的方法来制备。

[0535] 方案 2

[0536]

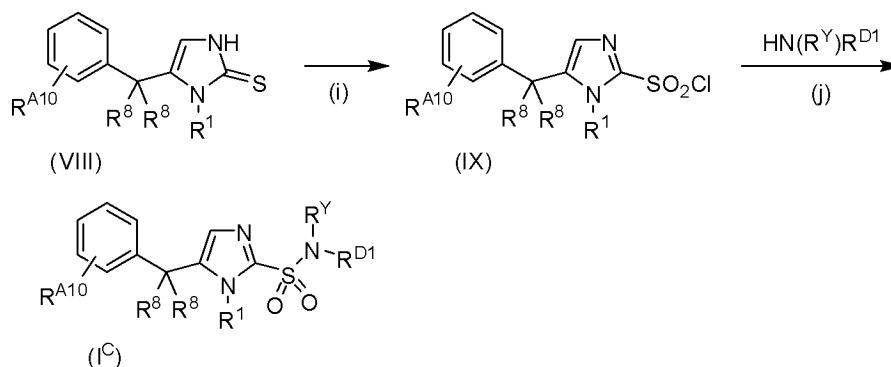


[0537] 步骤 (h): 在合适的溶剂诸如 DCM 中, 使硫醚 (I^A) 与合适的氧化剂诸如 mCPBA (2.5–3.0 当量) 反应, 可得到式 (I^B) 的化合物。

[0538] 式 (I^C) 的化合物可按照方案 3 中所示的方法来合成。

[0539] 方案 3

[0540]



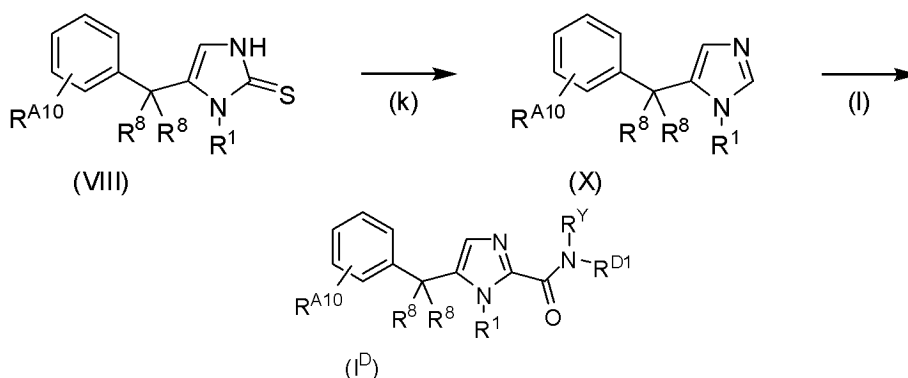
[0541] 步骤 (i) :可在标准条件下将硫酮 (I^A) 转化成相应的磺酰氯 (IX), 诸如在低温优选低于 0°C, 将 NaOCl (3 当量) 加入至硫酮 (I^A) 于 DCM 和 1N HCl 的 1 : 1 混合物中。

[0542] 步骤 (j) :式 (I^C) 的化合物可通过在合适的溶剂诸如 DCM 中和在碱诸如三乙胺的存在下使胺 HN(R^Y)R^{D1} 与磺酰氯 (IX) 三乙胺反应来制备。

[0543] 式 (I^D) 的化合物可按照方案 4 所描述的方法来合成。

[0544] 方案 4

[0545]



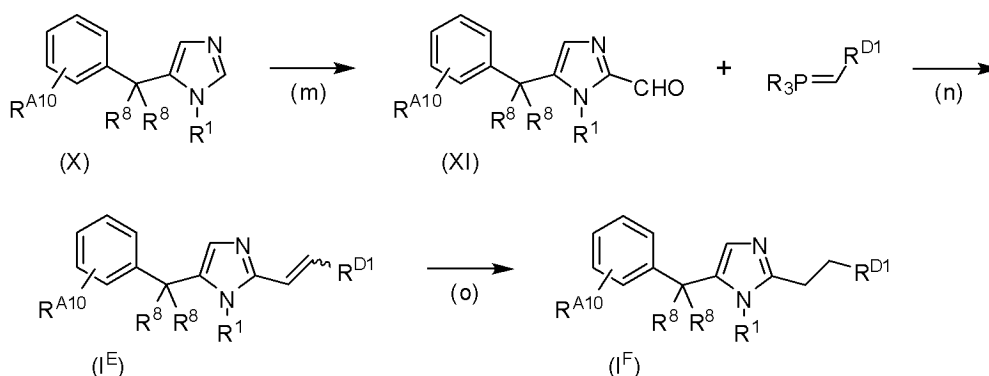
[0546] 步骤 (k) :硫酮 (VIII) 可在标准条件下 (诸如用于 HOAc-DCM 的混合物中的 H₂O₂) 经历脱硫作用以得到咪唑 (X)。

[0547] 步骤 (l) :使咪唑 (X) 与丁基锂在合适的溶剂 (例如 THF) 中在低温优选在 -78°C 反应 30-40 分钟, 可得到相应的有机锂, 所述有机锂可与合适的亲电子试剂在相同温度反应 (例如异氰酸酯或氨基甲酰氯) 以得到式 (I^D) 的化合物。

[0548] 式 (I^E) 和 (I^F) 的化合物可按照如方案 5 所示的方法来制备。

[0549] 方案 5

[0550]



[0551] 步骤 (m): 咪唑 (X) 可如前面所描述被转化成相应的有机锂, 然后用 DMF 处理, 优选在 -78°C 处理 30-40 分钟, 以得到醛 (XI)。

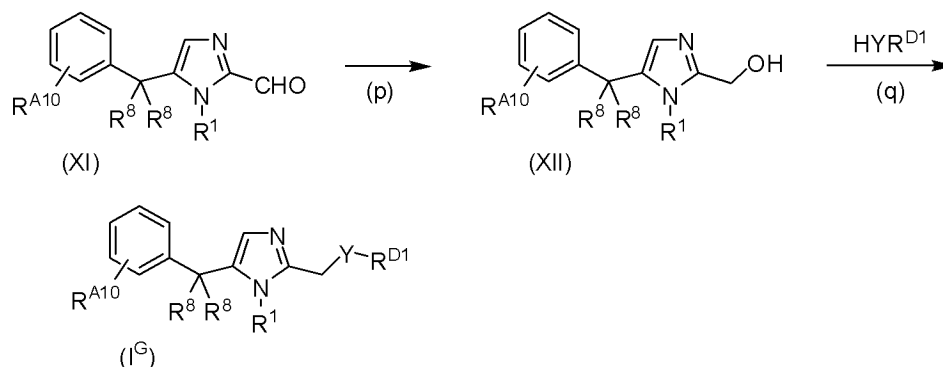
[0552] 步骤 (n): 式 (I^E) 的化合物可通过使醛 (XI) 与磷叶立德在维蒂希 (Wittig) 或 Horner-Emmons 条件下 - 两种条件都是化学领域技术人员所知晓的 - 反应来制备。

[0553] 步骤 (o): 式 (I^F) 的化合物可通过在标准条件下催化氢解烯 (I^E) 来制备, 诸如在 MeOH 中在 50-60psi 的氢气以及 PtO_2 (10-20 摩尔%) 的条件下。

[0554] 式 (I^G) 的化合物, 其中 Y 选自 NR^Y 、O 或 S, 可以如方案 6 的描述来制备。

[0555] 方案 6

[0556]



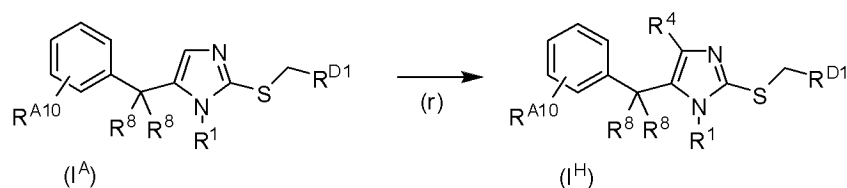
[0557] 步骤 (p): 使用标准条件还原醛 (XI), 诸如在环境温度使用于 EtOH 中的 NaBH_4 , 可得到相应的醇 (XII)。

[0558] 步骤 (q): 在本领域的技术人员已知的三信 (Mitsunobu) 条件下, 可从醇 (XII) 与合适的亲核试剂 HYR^{D1} (诸如苯酚或苯硫酚, 其中 Y 分别表示 O 或 S, 且 R^{D1} 为芳基) 来制备式 (I^G) 的化合物。可选择地, 醇 (XII) 可被转化成相应的氯化物, 例如通过用于氯仿中的亚硫酰氯 (2 当量) 处理, 随后在 MeCN (或丙酮) 中和在碱 (例如 K_2CO_3) 的存在下与合适的亲核试剂 HYR^{D1} 反应, 从而得到式 (I^G) 的化合物。

[0559] 式 (I^H) 的化合物 (其中 R⁴ 选自 Br、Cl 或 F) 可按照如方案 7 所示的方法来制备。

[0560] 方案 7

[0561]

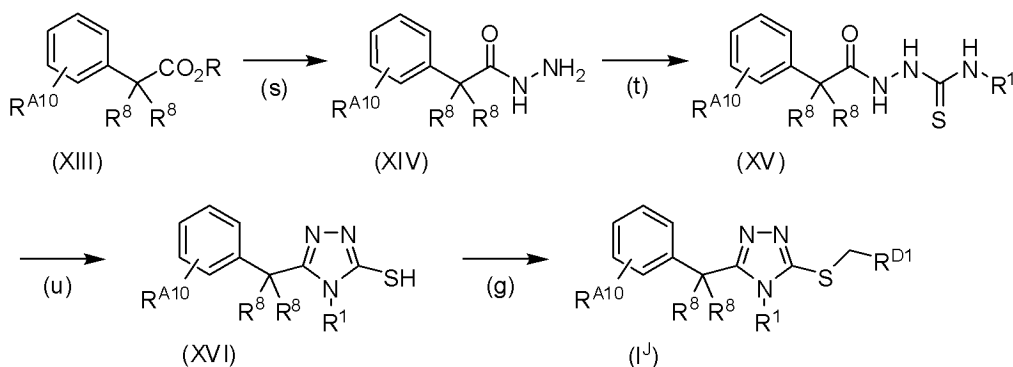


[0562] 步骤 (r): 式 (I^H) 的化合物可从咪唑 (I^A) 通过用合适的卤素源例如 N-溴琥珀酰亚胺 / DCM 处理来制备。在合适的溶剂诸如 DCM 或 MeCN 中, N-氯琥珀酰亚胺和 SelectfluorTM, 可分别被用于生成相应的氯取代的化合物和氟取代的化合物 (I^H)。

[0563] 当 L^D 表示 $-\text{SCH}_2-$ 且 X 为 N 时, 式 (I^J) 的化合物可按照方案 8 所描述的方法来合成。

[0564] 方案 8

[0565]



[0566] 式 (XIII) 的化合物是商业上可获得的或可使用标准方法学从已知化合物来制备。

[0567] 步骤 (s): 在合适的溶剂诸如 MeOH 中, 在高温和密封容器内, 酯 (XIII) (其中 R 表示烷基 (例如甲基)) 可与肼反应, 从而得到酰肼 (XIV)。可选择地, 酸 (XIII) (其中 R 为 H) 可在本领域的技术人员已知的标准条件下被转化成其酰肼 (XIV)。

[0568] 步骤 (t): 在合适的溶剂诸如 EtOH 中在高温优选在回流温度, 酰肼 (XIV) 可与异硫氰酸酯 R¹NCS 反应, 以产生硫脲 (XV)。

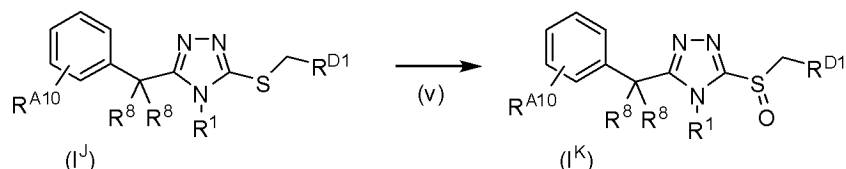
[0569] 步骤 (u): 在碱性条件下诸如在 5-10% NaOH 水溶液中和在高温优选在回流温度, 使硫脲 (XV) 反应, 可浓缩得到硫醇 (XVI)。

[0570] 下面的式 (I^J) 的化合物可在前述步骤 (g) 的条件下从硫醇 (XVI) 来制备。

[0571] 式 (I^K) 的化合物可以如方案 9 的描述来制备。

[0572] 方案 9

[0573]

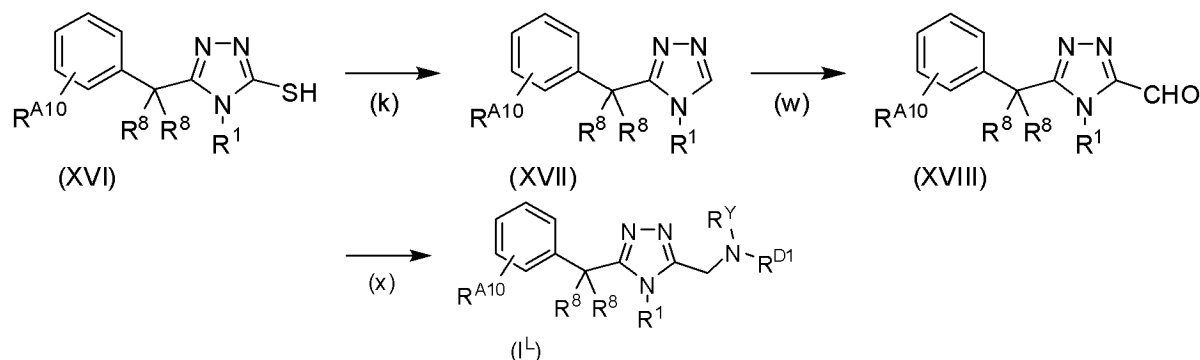


[0574] 步骤 (v): 使硫醚 (I^J) 与合适的氧化剂诸如 mCPBA (1-1.1 当量)/DCM 反应, 可得到式 (I^K) 的化合物。

[0575] 式 (I^L) 的化合物 (其中 R⁸ 为 H) 可以如方案 10 的描述来制备。

[0576] 方案 10

[0577]



[0578] 在前述步骤 (k) 的条件下, 硫醇 (XVI) 可经历脱硫作用以得到三唑 (XVII)。

[0579] 步骤 (w): 三唑 (XVII) 的羟基甲基化可在标准条件下进行, 诸如用回流加热的多

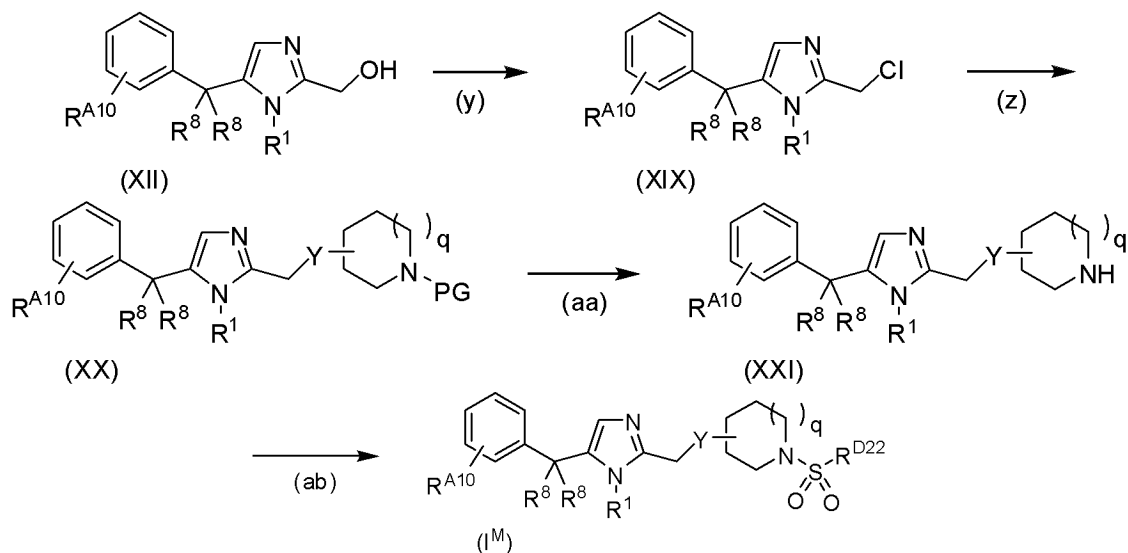
聚甲醛 / 甲苯, 从而得到相应的羟基甲基三唑, 将其用合适的氧化剂诸如在 THF 中的 MnO_2 处理即经历氧化反应, 从而得到相应的醛 (XVIII)。

[0580] 步骤 (x): 在通常的还原胺化的条件下诸如用 $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$ / 合适的溶剂, 使醛 (XVIII) 与胺 $\text{HN(R}^Y)\text{R}^{\text{D1}}$ 反应, 可得到式 (I^L) 的化合物。

[0581] 式 (I^M) 的化合物 (其中 Y 选自 NR^Y 、O 或 S) 可以如方案 11 的描述来制备。

[0582] 方案 11

[0583]



[0584] 步骤 (y): 使用标准条件诸如亚硫酰氯 / 氯仿将醇 (XII) 氯化, 可得到相应的中间体 (XIX)。

[0585] 步骤 (z): 在标准条件下, 用经适当保护的氨基 - 醇 ($\text{Y} = \text{O}$) 或二胺 ($\text{Y} = \text{NR}^Y$) 处理中间体 (XIX), 可得到相应的胺 (XX)。

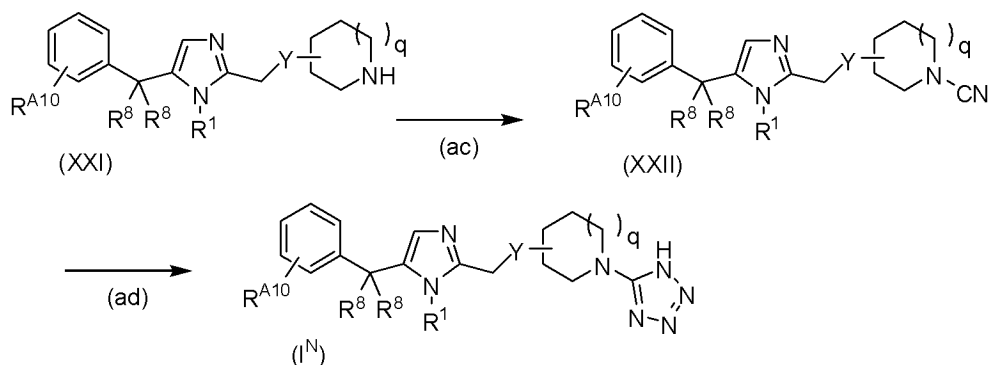
[0586] 步骤 (aa): 在通常条件下使胺 (XX) 脱保护, 诸如使用三氟乙酸 / DCM, 从而除去氨基甲酸叔丁酯基团 (PG), 可得到游离胺 (XXI)。

[0587] 步骤 (ab): 使胺 (XXI) 与磺酰氯 / 合适的溶剂和碱 (例如 Et_3N) 反应, 可得到式 (I^M) 的化合物。

[0588] 式 (I^N) 的化合物 (其中 Y 选自 NR^Y 、O 或 S) 可以如方案 12 的描述来制备。

[0589] 方案 12

[0590]



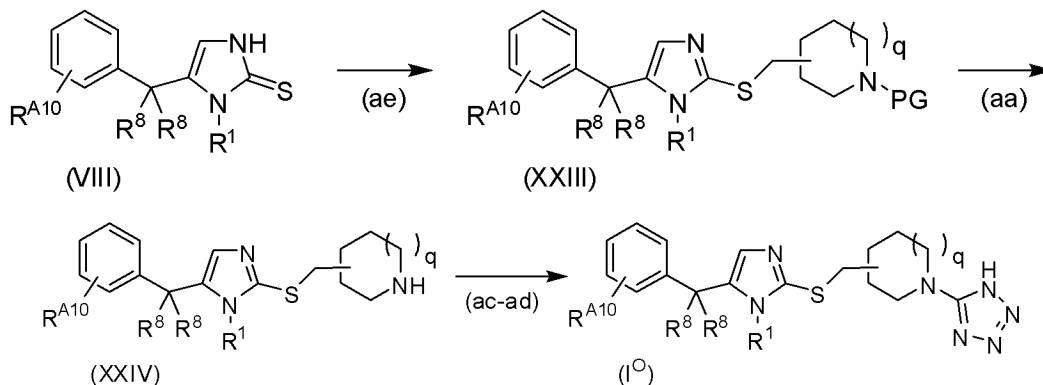
[0591] 步骤 (ac): 使胺 (XXI) 与溴化氰 / 合适的溶剂和碱 (例如 Et_3N) 反应, 可得到相应的 N- 氰基胺 (XXII)。

[0592] 步骤 (ad): 在合适的溶剂诸如 DMF 中, 用叠氮化钠和氯化铵处理氰基胺 (XXII), 可得到式 (I^N) 的化合物。

[0593] 式 (I⁰) 的化合物可如方案 13 所示来制备。

[0594] 方案 13

[0595]



[0596] 步骤 (ae): 在合适的溶剂 (例如丙酮) 中, 用亲电子试剂 R^{D1}CH₂Br (其中 R^{D1} 为被保护的环状胺) 与碱 (例如碳酸钾) 使咪唑-2-硫酮 (VIII) 烷基化, 可得到相应的中间体 (XXIII)。

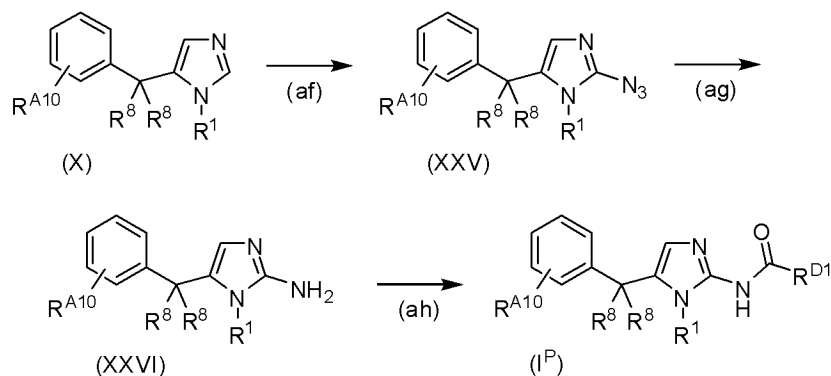
[0597] 步骤 (aa): 使中间体 (XXIII) 在前述步骤 (aa) 的条件下脱保护, 可得到胺 (XXIV)。

[0598] 步骤 (ac) 至 (ad): 在前述步骤 (ac) 和 (ad) 的条件下, 胺 (XXIV) 可经历相继的转化, 从而得到式 (I⁰) 的化合物。

[0599] 式 (I^P) 的化合物可如方案 14 所示来制备。

[0600] 方案 14

[0601]



[0602] 步骤 (af): 咪唑 (X) 可如前面所描述被转化成相应的有机锂, 然后在合适的溶剂中 (例如 THF) 中优选在 -78°C 用对甲苯磺酰基叠氮化物处理 30 分钟, 从而得到叠氮化物 (XXV)。

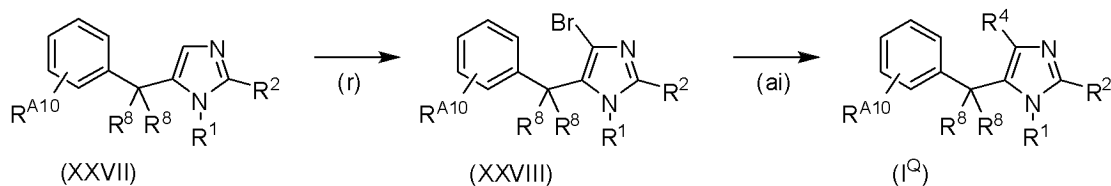
[0603] 步骤 (ag): 叠氮化物 (XXV) 可在标准条件下经历催化氢化反应, 诸如用合适的钯催化剂优选 Lindlar 催化剂, 在环境压力的氢气条件下, 从而得到胺 (XXVI)。

[0604] 步骤 (ah): 在合适的溶剂 (例如 DCM) 中, 使胺 (XXVI) 2 与酰氯和碱 (例如吡啶) 反应, 可得到式 (I^P) 的化合物。

[0605] 式 (I^Q) 的化合物 (例如其中 R⁴ 选自芳基或杂芳基) 可如方案 15 所示来制备。

[0606] 方案 15

[0607]



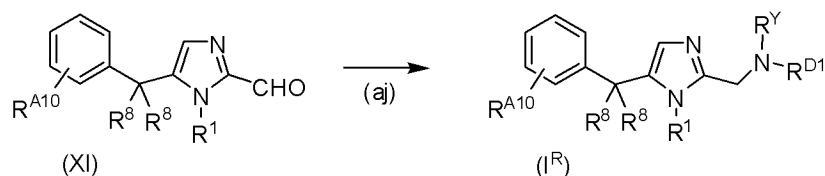
[0608] 步骤 (r) : 在前述步骤 (r) 的条件下, 咪唑 (XXVII) 可被溴化以得到溴代咪唑 (XXVIII)。

[0609] 步骤 (ai) : 可使用标准的交联条件从溴代咪唑 (XXVIII) 制备式 (I^Q) 的化合物, 诸如与合适的亚硼酸在化学领域技术人员所知晓的苏楚基 (Suzuki) 条件下反应。

[0610] 式 (I^R) 的化合物可以如方案 16 的描述来制备。

[0611] 方案 16

[0612]

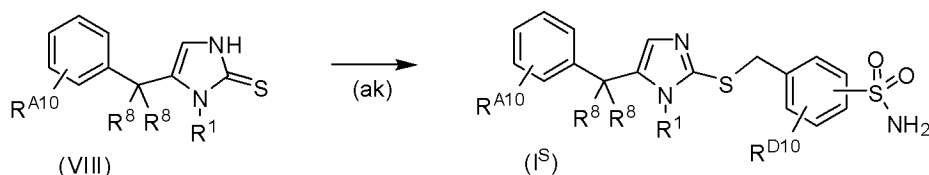


[0613] 步骤 (aj) : 在标准的还原胺化条件下, 使醛 (XI) 与合适的胺 HN(R^Y)R^{D1} 反应, 诸如在环境温度先后用甲苯磺酸和硼氢化钠 / EtOH, 可得到式 (I^R) 的化合物。

[0614] 式 (I^S) 的化合物可以如方案 17 的描述来制备。

[0615] 方案 17

[0616]

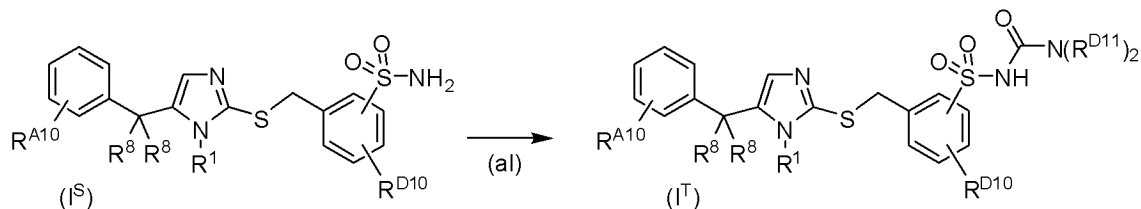


[0617] 步骤 (ak) : 在合适的溶剂 (例如丙酮) 中, 用亲电子试剂 R^{D1}CH₂Br (其中 R^{D1} 为苯磺酰胺基) 和用碱 (例如碳酸钾) 将咪唑-2-硫酮 (VIII) 烷基化, 可得到式 (I^S) 的化合物。

[0618] 式 (I^T) 的化合物可以如方案 18 的描述来制备。

[0619] 方案 18

[0620]

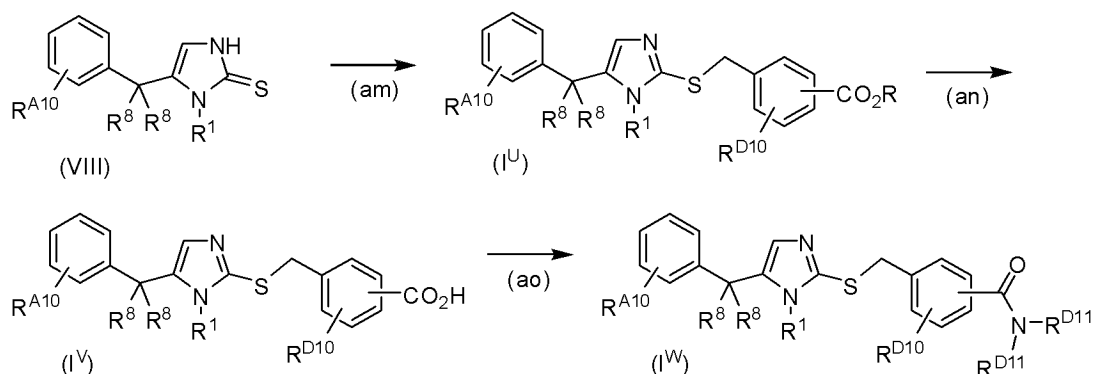


[0621] 步骤 (al) : 在溶剂诸如甲苯中, 优选在 80℃, 使磺酰胺 (I^S) 与合适的异氰酸酯和路易斯酸 (例如三氯化铝) 反应 12 小时, 可得到式 (I^T) 的化合物。

[0622] 式 (I^U-I^W) 的化合物可以如方案 19 的描述来制备。

[0623] 方案 19

[0624]



[0625] 步骤 (am): 在合适的溶剂 (例如丙酮) 中, 用亲电子试剂 $R^{D1}CH_2Br$ (其中 R^{D1} 为苯甲酸酯基) 和用碱 (例如碳酸钾) 将咪唑-2-硫酮 (VIII) 烷基化, 可得到式 (I^U) 的化合物。

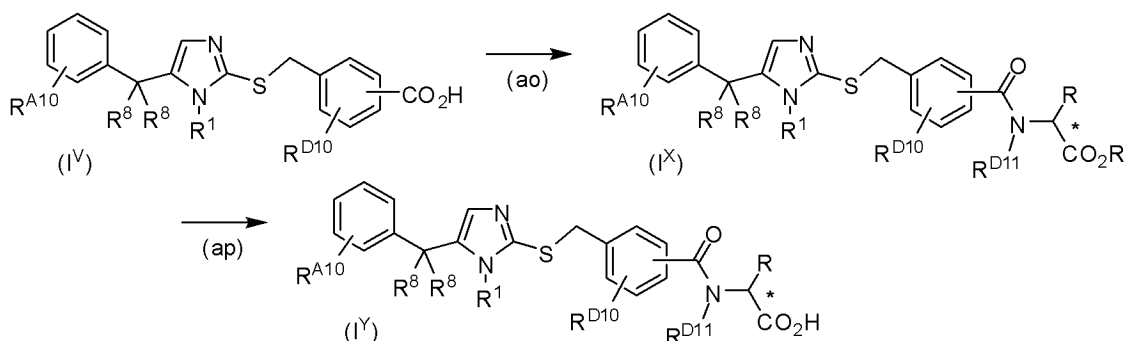
[0626] 步骤 (an): 酯 (I^U) 的水解可在标准条件下进行, 例如 NaOH/ 含水甲醇, 从而得到式 (I^V) 的化合物。

[0627] 步骤 (ao): 酸 (I^V) 向式 (I^W) 的化合物转化可在标准的肽偶合条件下发生, 例如在合适的溶剂诸如 DCM 或 DMF 中一旦加入胺 $HN(R^{D11})_2$ 和偶合剂 HATU 即发生。

[0628] 式 (I^X-I^Y) 的化合物可以如方案 20 的描述来制备。

[0629] 方案 20

[0630]



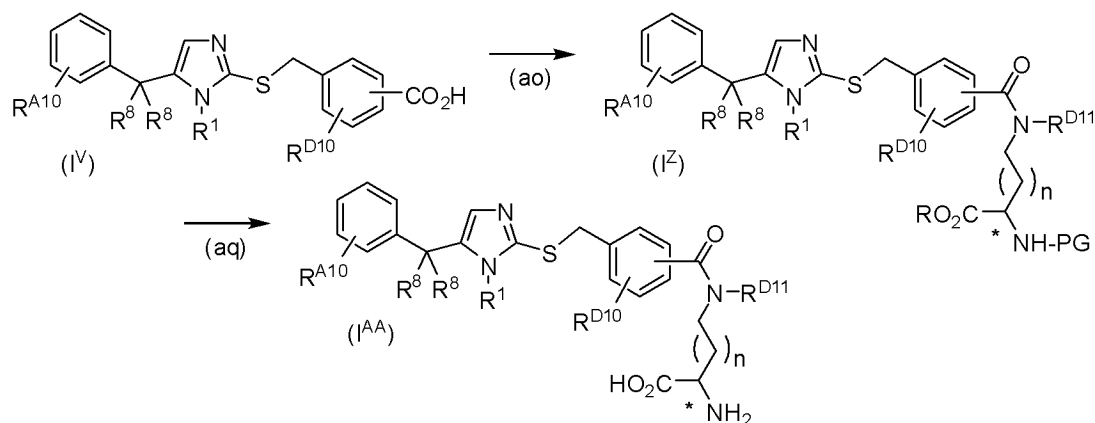
[0631] 在前述步骤 (ao) 的条件下, 可以用经适当保护的氨基酯 (例如丙氨酸甲酯) 和 HATU 于 DCM 中的溶液处理酸 (I^V), 从而得到式 (I^Y) 的化合物。

[0632] 步骤 (ap): 酯 (I^X) 的水解可在标准条件下进行, 例如 LiOH/THF-水混合物, 从而得到式 (I^Y) 的化合物。

[0633] 式 (I^Z-I^{AA}) 的化合物可按照方案 21 中所示的方法来合成。

[0634] 方案 21

[0635]



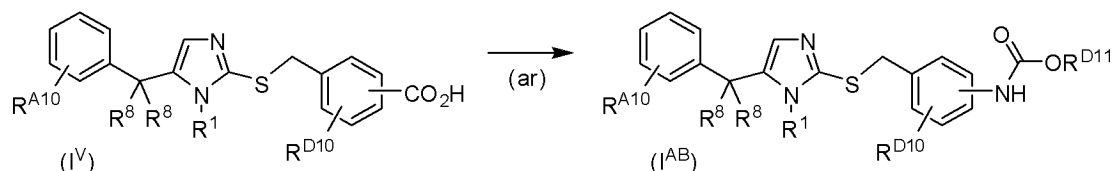
[0636] 在前述步骤 (ao) 的条件下, 酸 (I^V) 可以用经适当保护的氨基酯诸如得自于鸟氨酸 (其中 $n = 2$) 的一种氨基酯和 HATU 于 DCM 中的溶液处理, 从而得到式 (I^Z) 的化合物。

[0637] 步骤 (aq): 酯 (I^X) 的水解和胺基团的脱保护可在标准条件下进行, 例如 HCl/二噁烷 (其中 $R =$ 叔丁基, 以及 $PG = BOC$), 从而得到式 (I^{AA}) 的化合物。

[0638] 式 (I^{AB}) 的化合物可如方案 22 中所示来合成。

[0639] 方案 22

[0640]

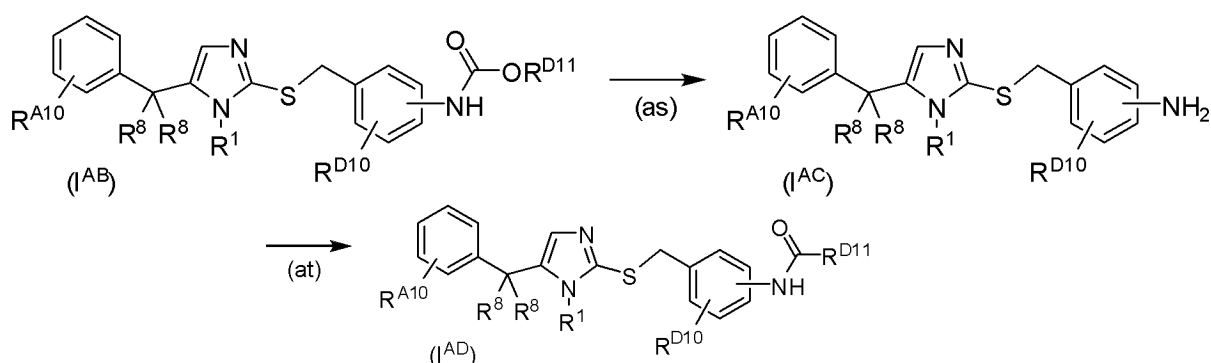


[0641] 步骤 (ar): 在常规的库克斯 (Curtius) 重排条件下, 酸 (I^V) 可与叠氮化磷酸二苯酯、合适的醇 (例如叔丁醇)、有机碱 (例如 Et_3N) 和甲苯在高温优选 80 至 100℃ 反应, 从而得到式 (I^{AB}) 的化合物。

[0642] 式 (I^{AC}-I^{AD}) 的化合物可如方案 23 中所示来合成。

[0643] 方案 23

[0644]



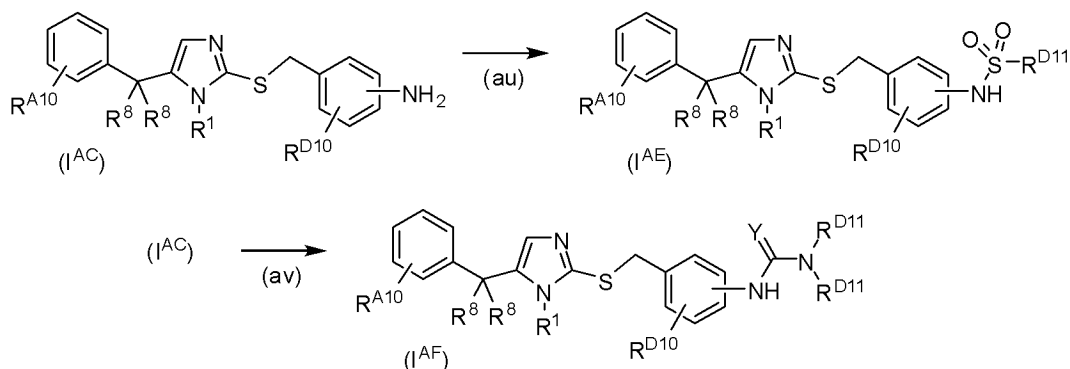
[0645] 步骤 (as): 氨基甲酸酯 (I^{AB}) (其中 R^{D11} 为叔丁基) 的脱保护可在标准条件下发生, 诸如用 1 : 1 的 TFA-DCM, 从而得到式 (I^{AC}) 的化合物。

[0646] 步骤 (at): 胺 (I^{AC}) 可与酰氯在碱诸如 Et_3N 的存在下反应, 从而得到式 (I^{AD}) 的化合物。

[0647] 式 (I^{AE}-I^{AF}) 的化合物可如方案 24 中所示来合成。

[0648] 方案 24

[0649]



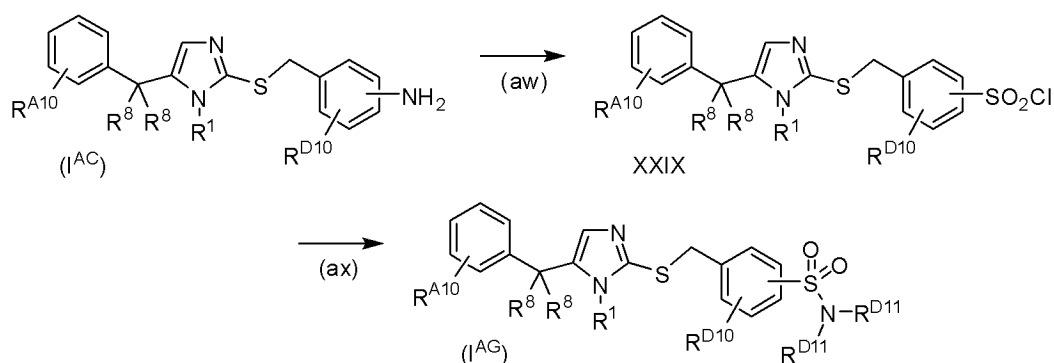
[0650] 步骤 (au): 胺 (I^{AC}) 可在碱诸如 Et_3N 的存在下与磺酰氯反应, 从而得到式 (I^{AE}) 的化合物。

[0651] 步骤 (au): 胺 (I^{AC}) 可在碱诸如 Et_3N 的存在下与异氰酸酯或异硫氰酸酯反应, 从而得到式 (I^{AF}) 的化合物, 其中 Y 分别为 O 或 S。

[0652] 式 (I^{AG}) 的化合物可如方案 25 中所示来合成。

[0653] 方案 25

[0654]



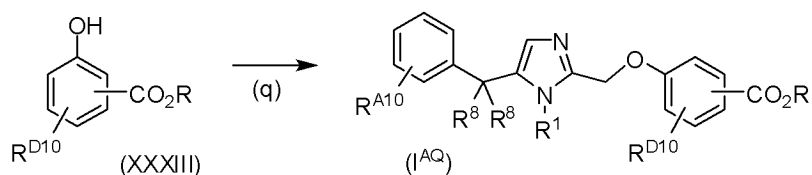
[0655] 步骤 (aw): 胺 (I^{AC}) 可在常规条件下经历重氮化反应, 诸如用亚硝酸钠水溶液, 然后可通过与氯化铜 (II)、二氧化硫、HCl 和 HOAc 的混合物反应而被转化成相应的磺酰氯 (XXIX)。

[0656] 步骤 (ax): 磺酰氯 (XXIX) 2 可与胺 $HN(R^{D11})_2$ 在碱诸如 K_2CO_3 的存在下反应, 从而得到式 (I^{AG}) 的化合物。此外, 氨可与磺酰氯 (XXIX) 反应, 从而得到磺酰胺 (I^{AG}), 其中两个 R^{D11} 都为 H。

[0657] 式 (I^{AQ}) 的化合物可以如方案 26 的描述来制备。

[0658] 方案 26

[0659]

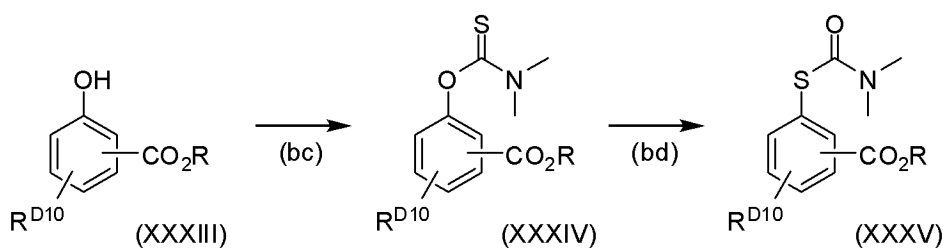


[0660] 在前述步骤 (q) 的条件下, 苯酚 (XXXIII) 可与醇 (XII) 反应以得到式 (I^{AQ}) 的化合物。

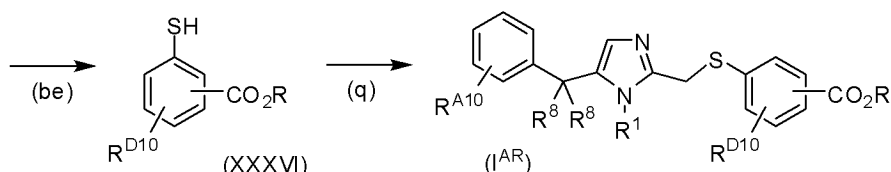
[0661] 式 (I^{AR}) 的化合物可以如方案 27 的描述来制备。

[0662] 方案 27

[0663]



[0664]



[0665] 步骤 (bc): 苯酚 (XXXIII) 可在标准条件下反应, 例如在 NMP 中在 50℃ 与二甲基氨基硫代甲酰氯 (1 当量) 和 DABCO (1.25 当量) 反应, 从而得到各自的 O-芳基-硫代氨基甲酸酯 (XXXIV)。

[0666] 步骤 (bd): 一经在微波装置中在例如 240℃ 加热 20 分钟, 硫代氨基甲酸酯 (XXXIV) 可经历 Newman-Kwart 重排, 从而得到 S-芳基-硫代氨基甲酸酯 (XXXV)。

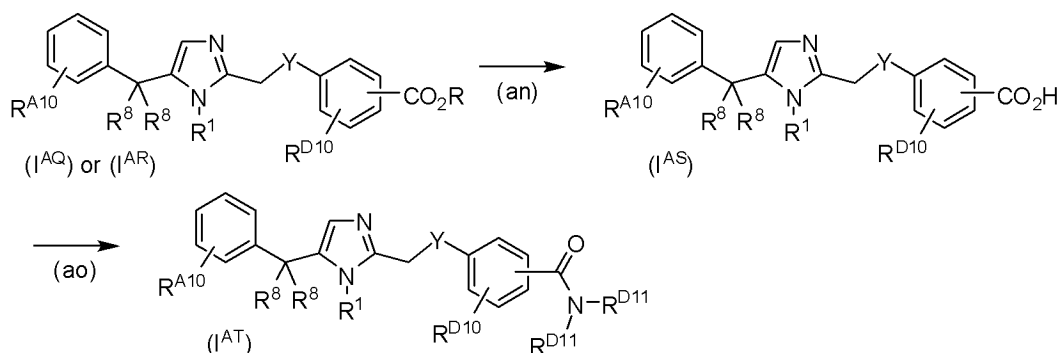
[0667] 步骤 (be): 水解硫代氨基甲酸酯 (XXXV), 例如用氢氧化钠/甲醇, 可得到相应的苯硫酚 (XXXVI)。

[0668] 在前述步骤 (q) 的条件下, 苯硫酚 (XXXVI) 可与醇 (XII) 反应, 从而得到式 (I^{AR}) 的化合物。

[0669] 式 (I^{AS}-I^{AT}) 的化合物可以如方案 28 的描述来制备。

[0670] 方案 28

[0671]



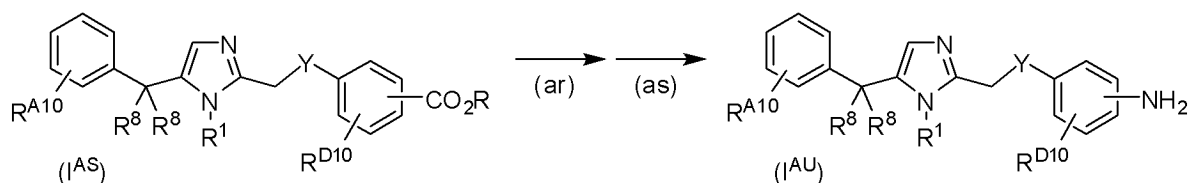
[0672] 在前述步骤 (an) 的条件下, 酯 (I^{AQ} 或 I^{AR}) 可以被水解, 从而得到式 (I^{AS}) 的化合物, 其中 Y 分别为 O 或 S。

[0673] 在前述步骤 (ao) 的条件下, 酸 (I^{AS}) 可与胺反应以得到式 (I^{AT}) 的化合物, 其中 Y 为 O 或 S。

[0674] 式 (I^{AU}-I^{AV}) 的化合物可以如方案 29 的描述来制备。

[0675] 方案 29

[0676]



[0677]

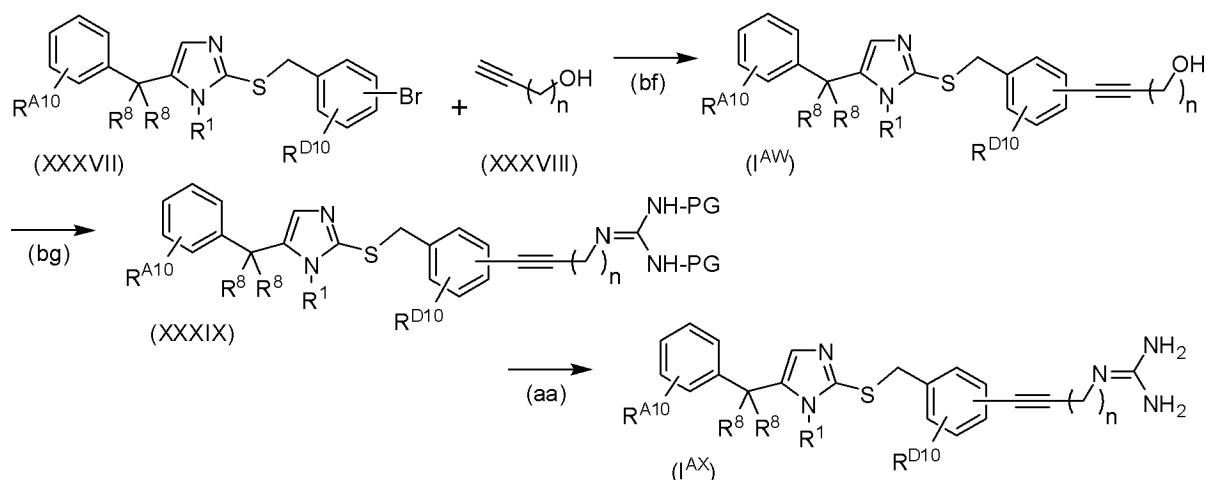
[0678] 在前述步骤 (ar) 至 (as) 的条件下, 酸 (I^{AS}) 可被转化成式 (I^{AU}) 的化合物, 其中 Y 为 O 或 S。

[0679] 在前述步骤 (aw) 至 (ax) 的条件下, 胺 (I^{AU}) 可被转化成式 (I^{AV}) 的化合物, 其中 Y 为 O 或 S。

[0680] 式 (I^{AW} - I^{AX}) 的化合物可以如方案 30 的描述来制备。

[0681] 方案 30

[0682]



[0683] 步骤 (bf): 在化学领域技术人员知晓的标准的 Sonogashira 条件下, 溴代芳基 (XXXVII) 可与炔基-醇 (XXXVIII) 诸如炔丙醇反应, 从而得到式 (IAW) 的化合物。

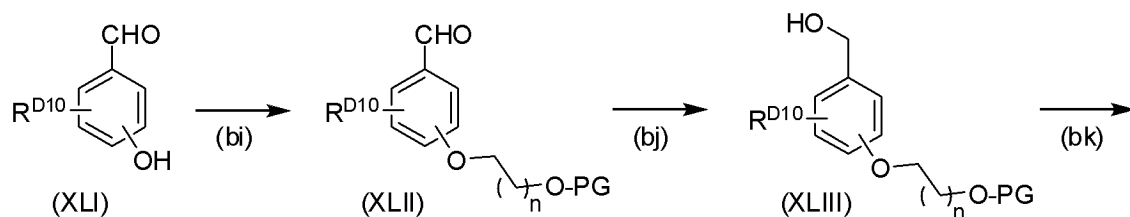
[0684] 步骤 (bg): 在标准的三信条件下, 醇 (I^{AW}) 可与经保护的胍诸如 1,3-二-BOC-胍反应, 从而得到烷基胍 (XXXIX)。

[0685] 在前述步骤 (aa) 的条件下, 胍 (XXXIX) 可以被脱保护, 从而得到式 (I^{AX}) 的化合物。

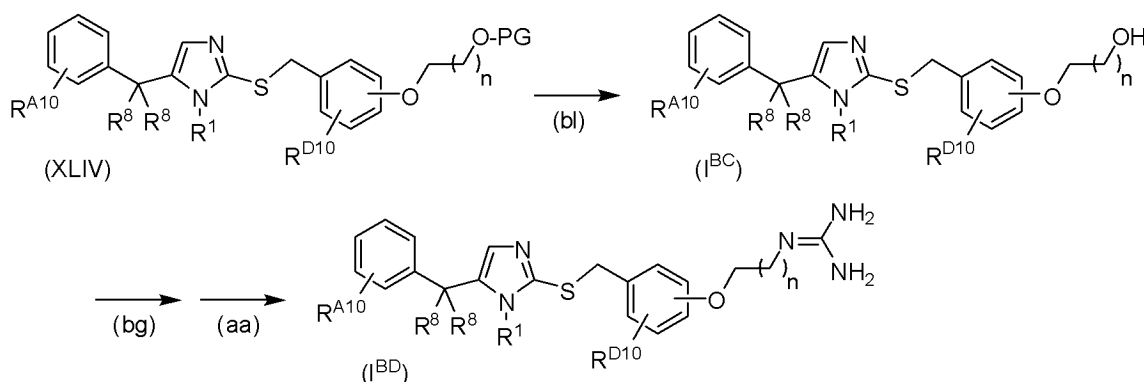
[0686] 式 (I^{BC} - I^{BD}) 的化合物可以如方案 31 的描述来制备。

[0687] 方案 31

[0688]



[0689]



[0690] 步骤 (bi) : 醛 (XLI) 可以在标准的三信条件下用单保护的二醇烷基化, 从而得到相应的中间体 (XLII)。

[0691] 步骤 (bj) : 在常规条件下还原醛 (XLII), 诸如用硼氢化钠 / 乙醇, 可提供各自的醇 (XLIII)。

[0692] 步骤 (bk) : 醇 (XLIII) 可与硫酮 (VIII) 在标准的三信条件下反应, 从而得到相应的中间体 (XLIV)。

[0693] 步骤 (bl) : 中间体 (XLIV) (其中 PG 为叔丁基 - 二甲基甲硅烷基) 的脱保护可在标准条件下发生, 例如, 诸如用 HF/MeCN, 从而得到式 (I^{BC}) 的化合物。

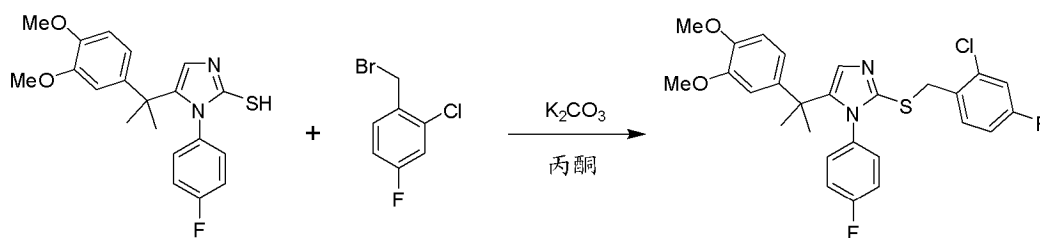
[0694] 在前述步骤 (bg) 和 (aa) 的条件下, 醇 (I^{BC}) 可被转化成式 (I^{BD}) 的化合物。

具体实施方式

[0695] 实施例

[0696] 实施例 12-(2-氯-4-氟苄基硫基)-5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑

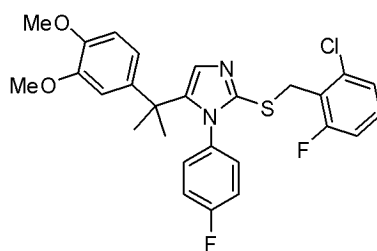
[0697]



[0698] 将 5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2(3H)-硫酮 (170mg, 0.46mmol) 和 K₂CO₃ (95mg, 0.69mmol) 于丙酮 (5mL) 中的混合物在室温搅拌 30 分钟。向得到的混合物中加入 2-氯-1-(氯甲基)-4-氟苯 (98mg, 0.55mmol), 然后回流加热过夜。将反应混合物冷却至室温并用 Celite™ 垫过滤。将滤液在真空中蒸发以得到粗产物, 将其用快速色谱法纯化以得到标题中的产物 (208mg, 89%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.24 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.86 (td, 1H), 6.74 (m, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.45-6.43 (m, 2H), 6.21 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.47 (s, 6H); MS (EI) m/z 515 (M⁺)。

[0699] 2-(2-氯-6-氟苄基硫基)-5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑

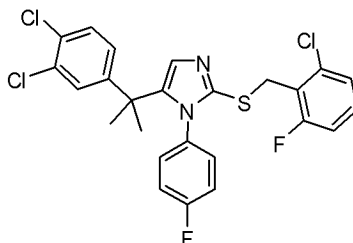
[0700]



[0701] 以类似于描述在实施例 1 中的方式,从 2-氯-6-氟苄基溴和 5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2(3H)-硫酮制备标题化合物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.22(s, 1H), 7.17-7.10(m, 2H), 6.92-6.88(m, 1H), 6.75-6.71(m, 2H), 6.65(d, 1H), 6.52(d, 1H), 6.47(dd, 1H), 6.34(m, 2H), 4.24(s, 2H), 3.87(s, 3H), 3.77(s, 3H), 1.49(s, 6H); MS(EI)m/z 515(MH⁺)。

[0702] 2-(2-氯-6-氟苄基硫基)-5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑

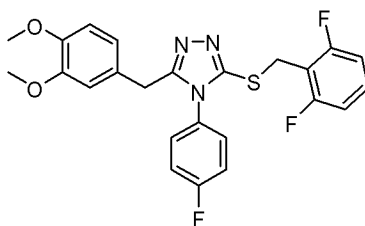
[0703]



[0704] 向 5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2(3H)-硫酮(138mg, 0.362mmol)和 K₂CO₃(76mg, 0.543mmol)于丙酮(6mL)中的混合物中加入 2-氯-6-氟苄基氯(79mg, 0.434mmol)。在搅拌 2 小时之后,过滤反应混合物、浓缩和用快速色谱法纯化以提供标题产物(77mg, 33%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.25(m, 1H), 7.22(s, 1H), 7.16-7.11(m, 2H), 7.03(d, 1H), 6.91(m, 1H), 6.83(dd, 1H), 6.78(t, 2H), 6.34(m, 2H), 4.25(s, 2H), 1.49(s, 6H); MS(EI)m/z 523, 525(MH⁺)。

[0705] 3-(2,6-二氟苄基硫基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)-4-(4-氟苯基)-4H-1,2,4-三唑

[0706]

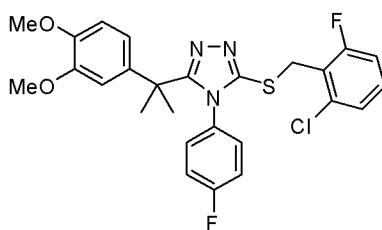


[0707] 向 5-(3,4-二甲氧基苄基)-4-(4-氟苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇(119mg, 0.345mmol)和 Et₃N(53 μL, 0.379mmol)于 CH₂Cl₂(1.8mL)中的溶液中加入 2,6-二氟苄基溴(88mg, 0.414mmol)。搅拌 2 小时之后,浓缩反应混合物并用快速色谱法(30% EtOAc/己烷)纯化以得到标题产物(107mg, 66%),其为白色泡沫。¹H NMR(400MHz, (CD₃)₂CO) δ 7.25(m, 1H), 7.10(m, 2H), 6.98(m, 2H), 6.84(m, 2H), 6.63(d, J = 8.2Hz, 1H), 6.4(d, J = 2.0Hz, 1H), 6.31(m, 1H), 4.45(s, 2H), 3.82(s, 2H), 3.61(s, 3H), 3.54(s, 3H); MS(EI)m/z 472.3(MH⁺)。

[0708] 3-(2-氯-6-氟苄基硫基)-5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)丙烷-2-基)-4-(4-氟苯基)

基)-4H-1,2,4-三唑

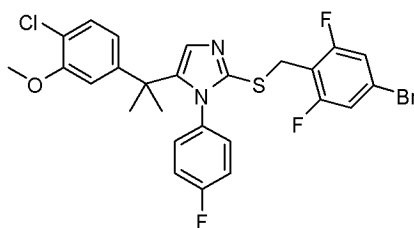
[0709]



[0710] 将 3-(2-(3,4-二甲氧基苯基)丙烷-2-基)-4-(4-氟苯基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-硫酮 (200mg, 0.54mmol) 和 K_2CO_3 (111mg, 0.80mmol) 于丙酮 (15mL) 中的混合物在室温搅拌 30 分钟。将 2-氯-6-氟苄基氯 (206 μ L, 1.61mmol) 加入至反应混合物中, 得到的混合物回流 2 小时。将反应混合物冷却至室温、用硅藻土过滤并浓缩。用快速色谱法 [Hex/EtOAc, 1:4 至 1:1] 纯化, 得到标题产物 (230mg, 0.45mmol, 83%)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.20-7.12 (m, 2H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.84-6.80 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.50 (dd, 1H), 6.45-6.40 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.65 (s, 6H); MS(EI) m/z 516 (MH^+)。

[0711] 2-(4-溴-2,6-二氟苄基硫基)-5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑

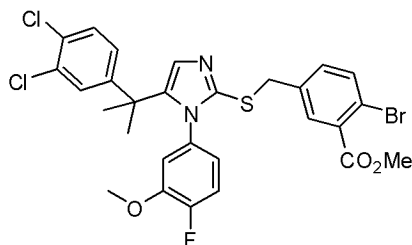
[0712]



[0713] 向 5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-硫醇 (1.00g, 2.65mmol) 和 K_2CO_3 (0.51g, 3.70mmol) 于丙酮中 (13mL) 的混合物中加入 5-溴-2-(溴甲基)-1,3-二氟苯 (0.91g, 3.18mmol)。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后过滤。将滤液减压浓缩并用色谱法 (10% MeOH/DCM) 纯化以得到标题化合物, 其为黄褐色固体 (1.34g, 87%)。MS(EI) m/z 581 (MH^+)。

[0714] 2-溴-5-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)苯甲酸甲酯

[0715]

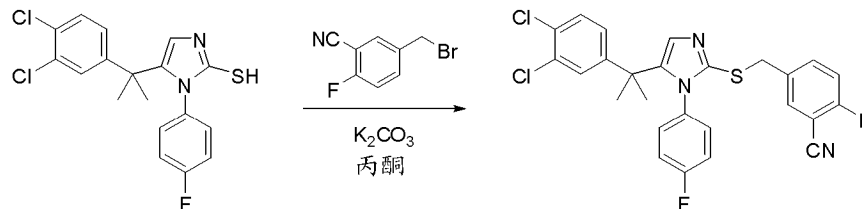


[0716] 将 5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-硫醇 (700mg, 1.7mmol, 1.0 当量)、2-溴-5-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (630mg, 2.0mmol, 1.2 当量) 和碳酸钾 (350mg, 2.6mmol, 1.5 当量) 于丙酮中 (9mL) 的混合物在室温搅拌 1 小

时。过滤固体并浓缩有机物和纯化(硅胶(silica), 0 至 60% EtOAc/Hex) 以得到标题化合物(900mg, 83%)。MS(EI)m/z 638.9(MH⁺)。

[0717] 实施例 25-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-2-氟苄腈

[0718]

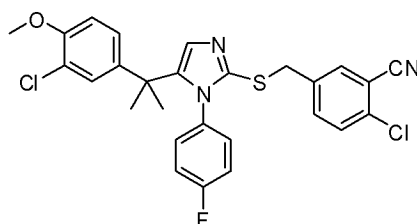


[0719] 将 2-氟-5-甲基苄腈(3.00g, 22mmol)、N-溴琥珀酰亚胺(4.12g, 23mmol) 和过氧化苯甲酰(1.07g, 4.4mmol) 于 CCl₄(100mL) 中的溶液回流加热 6 小时。将反应混合物冷却至室温, 然后与水混合。用 MgSO₄ 干燥分离的有机相, 用 Celite™ 垫过滤, 并减压蒸发。用快速色谱法纯化(Hex/EtOAc, 20 : 1) 得到 5-(溴甲基)-2-氟苄腈(1.58g, 33% 收率), 其为油状物。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ 4.45(s, 2H), 7.21(m, 1H), 7.65(m, 2H)。

[0720] 向预搅拌的 5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2(3H)-硫酮(1.50g, 3.93mmol) 和 K₂CO₃(0.82g, 5.90mmol) 于丙酮(60mL) 中的混合物中加入 5-(溴甲基)-2-氟苄腈(1.09g, 5.11mmol), 使反应混合物回流加热 2 小时。冷却之后, 将反应混合物用 Celite™ 过滤并浓缩。用快速色谱法(Hex/EtOAc, 2 : 1) 纯化, 得到标题产物(1.74g, 3.38mmol, 86%), 其为白色固体。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ 1.53(s, 6H) 4.21(s, 2H), 6.36(m, 2H), 6.84(m, 3H), 6.96(s, 1H), 7.11(t, 1H), 7.18(s, 1H), 7.26(d, 1H), 7.52(m, 2H); MS(EI)m/z 514(MH⁺)。

[0721] 2-氯-5-((5-(2-(3-氯-4-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)苄腈

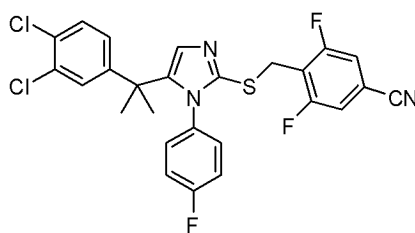
[0722]



[0723] 向 5-(2-(3-氯-4-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2(3H)-硫酮(125mg, 0.33mmol) 于丙酮(2mL) 中的溶液中加入 K₂CO₃(70, mg, 0.50mmol) 和 5-(溴甲基)-2-氯苄腈(92mg, 0.40mmol)。将混合物在室温搅拌 2 小时并过滤。将母液浓缩并用柱色谱法(硅胶, 0 至 30% EtOAc/Hex) 纯化以得到标题化合物(105mg, 60%), 其为白色固体。MS(EI)m/z 526(MH⁺)。

[0724] 4-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苄腈

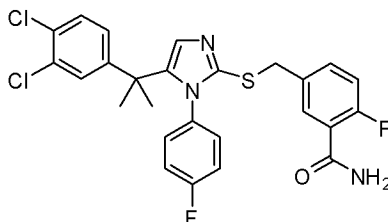
[0725]



[0726] 将 5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2(3H)-硫酮 (760mg, 2mmol)、4-(溴甲基)-3,5-二氟苄腈 (464mg, 2mmol) 和 K_2CO_3 (414mg, 3mmol) 于丙酮 (10mL) 中的混合物在 56℃ 搅拌 4 小时。冷却之后, 过滤除去固体并用丙酮冲洗。浓缩合并的滤液并用快速色谱法纯化 (用 EtOAc-己烷 (1 : 1) 洗脱) 以得到标题化合物 (89mg)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (t, $J = 4.2$, 2H), 7.17 (d, $J = 6.5$, 2H), 7.03 (d, $J = 2.2$, 1H), 6.88-6.79 (m, 3H), 6.50-6.44 (m, 2H), 4.08 (d, $J = 9.1$, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.49 (s, 7H); MS (EI) m/z 432 (MH^+)。

[0727] 实施例 35-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-2-氟苄甲酰胺

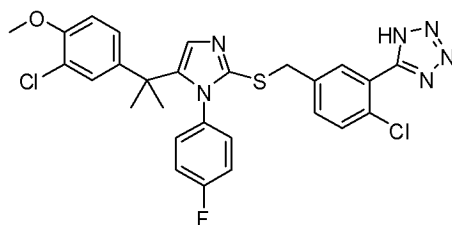
[0728]



[0729] 将 5-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-2-氟苄腈 (270mg, 0.527mmol) 于 TFA/ H_2SO_4 (6mL, 4 : 1, v/v) 中的溶液在 65℃ 加热 8 小时。将反应混合物冷却至室温, 并将残余物在 DCM 和水中分层。分离的有机层用饱和 $NaHCO_3$ 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 用 Celite™ 过滤并浓缩。用快速色谱法 (DCM/EtOAc, 1 : 1) 纯化, 得到标题产物 (217mg, 77%), 其为白色泡沫。 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 1.47 (s, 6H), 4.13 (s, 2H), 6.04 (br s, 1H), 6.36 (m, 2H), 6.65 (br s, 1H), 6.81 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.91 (m, 1H); MS (EI) m/z 532 (MH^+)。

[0730] 实施例 45-(2-氯-5-((5-(2-(3-氯-4-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)苯基)-1H-四唑

[0731]

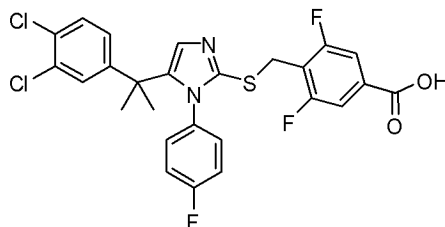


[0732] 将 2-氯-5-((5-(2-(3-氯-4-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)苄腈 (104mg, 0.20mmol)、叠氮化钠 (130mg, 2.0mmol, 10.0 当量) 和 NH_4Cl (110mg, 2.0mmol) 于 DMF (2mL, 无水) 中的混合物在 110℃ 搅拌 16 小时。将反应混合物冷却至室温并在水和乙酸乙酯中分配。将合并的萃取物用水和盐水洗涤, 然后用 $MgSO_4$ 干燥并浓缩。用柱色谱法 (硅胶, 0 至 20% MeOH/DCM) 纯化, 得到标题化合物 (85mg, 76%),

其为白色固体。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : δ 7.59 (d, $J = 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.95-6.89 (m, 3H), 6.78-6.74 (m, 2H), 6.37-6.31 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.39 (s, 6H); MS (EI) m/z 569 (MH^+)。

[0733] 实施例 54-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯甲酸

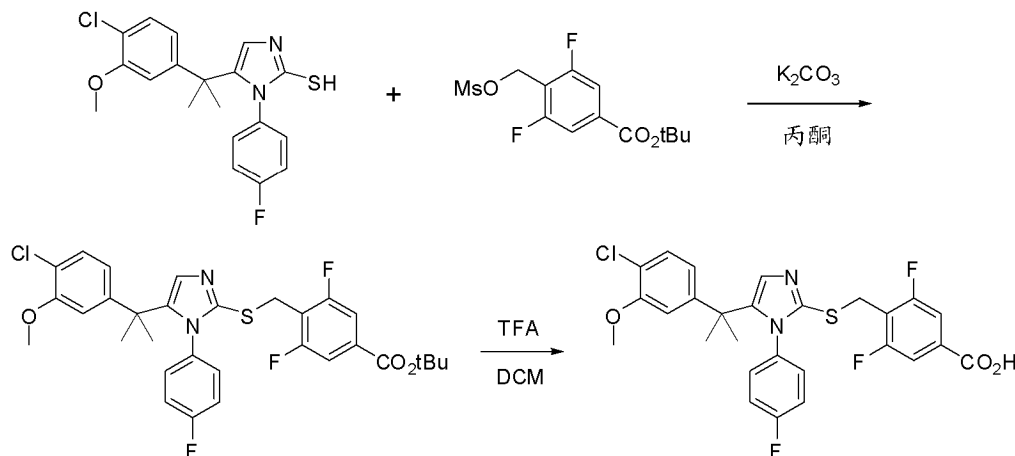
[0734]



[0735] 将 4-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苄腈 (800mg, 1.5mmol) 于 H_2O /浓 H_2SO_4 (7mL, 3 : 4, v/v) 中的溶液在 110°C 加热 8 小时。冷却之后, 将反应混合物用水稀释。过滤收集固体, 用水冲洗, 然后溶解于 MeOH 中。加入水, 过滤收集沉淀的固体, 用水冲洗并在高真空条件下干燥以得到标题化合物 (778mg)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.52 (d, $J = 7.7$, 2H), 7.38 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 2.2$, 1H), 6.91 (dd, $J = 8.4, 2.2$, 1H), 6.84 (t, $J = 8.6$, 2H), 6.31 (dd, $J = 8.9, 4.8$, 2H), 3.97 (s, 2H), 1.52 (s, 6H); MS (EI) m/z 551 (MH^+)。

[0736] 实施例 64-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯甲酸

[0737]

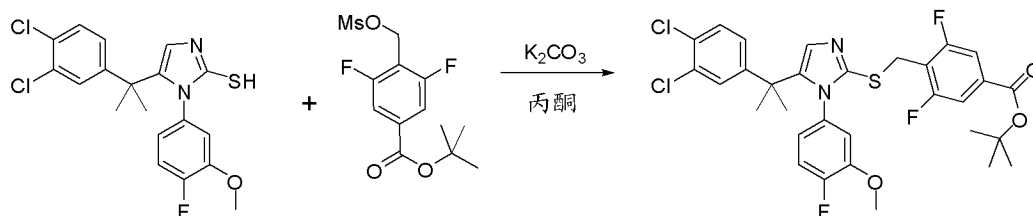


[0738] 将 5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-硫醇 (60g, 0.16mmol)、3,5-二氟-4-((甲基磺酰基氧基)甲基)苯甲酸叔丁酯 (51g, 0.16mol, 1.0 当量.) 和 Cs_2CO_3 (62g, 0.19mol, 1.2 当量.) 于 MeCN (680mL) 中的混合物搅拌 2 小时并蒸发以得到残余物。将残余物用水 (1.5L) 稀释并用 CH_2Cl_2 (1L) 萃取。用盐水洗涤有机层, 用 MgSO_4 干燥, 过滤和真空浓缩以得到 4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯甲酸叔丁酯 (95g, 定量)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.42 (d, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.14-7.16 (d, 1H), 6.76-6.80 (t, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.41-6.49 (m, 3H), 4.07 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.58 (s, 9H), 1.47 (s, 6H)。

[0739] 在 0℃向 4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯甲酸叔丁酯 (95g, 0.16mmol) 于 CH₂Cl₂ (500mL) 中的溶液中加入 TFA (500mL), 然后在室温搅拌。3 小时后, 蒸发反应混合物并将残余物用 CH₂Cl₂ (1.5L) 稀释, 用水洗涤 (600mLx2)。向有机层中加入更多的水 (600mL), 通过缓慢加入 NaHCO₃ 水溶液将其中和, 并分离有机层。将水 (600mL) 加入至有机层中并用 1N HCl 调节含水层至 pH 为 3-4。分离有机层, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤和减压浓缩以得到残余物。将甲苯 (600mL) 加入至残余物中、蒸发溶液并重复相同的过程一次以上以得到标题化合物, 其为白色固体 (88g, 定量)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.55 (s, 1H), 7.46-7.49 (d, 2H), 7.16-7.19 (m, 1H), 6.92-6.97 (t, 2H), 6.69-6.71 (t, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.49-6.51 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 1.58 (s, 6H); MS (EI) m/z 547 (MH⁺)。

[0740] 4-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯甲酸叔丁酯

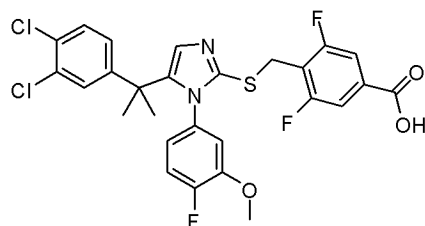
[0741]



[0742] 将 3,5-二氟-4-((甲基磺酰基氧基)甲基)苯甲酸叔丁酯 (355mg, 1.10mmol) 和 5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-硫醇 (402mg, 0.98mmol) 以类似于实施例 3 中描述的方式从商业上可获得的反应物制备的混合物悬浮于丙酮中 (4mL) 并用 K₂CO₃ (223mg, 1.6mmol) 处理。将得到的白色混悬液在环境温度搅拌。反应混合物快速地变成稠厚的浆状物, 加入丙酮 (5mL) 以促进搅拌。75 分钟之后, 用 EtOAc 和水稀释反应。含水层用 EtOAc 萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩以得到粗制产物, 其用快速色谱法 (硅胶, EtOAc/Hex, 0 : 100 至 80 : 20) 纯化以得到标题化合物 (541mg, 87% 收率), 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.49-7.40 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 10.7, 9.5, 5.4 Hz, 2H), 6.28 (ddd, J = 8.5, 3.8, 2.5 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 7.5, 2.4 Hz, 1H), 4.20-4.07 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 1.57 (s, 9H), 1.54 (s, 3H), 1.46 (s, 3H); MS (EI) m/z 637 (MH⁺)。

[0743] 4-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯甲酸

[0744]

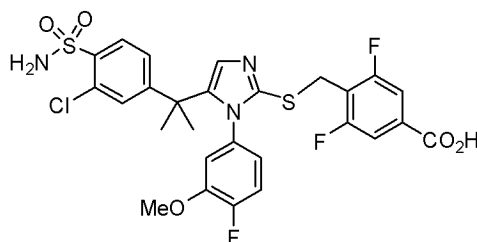


[0745] 在环境温度用 TFA (2.0mL) 处理 4-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯甲酸叔

丁酯 (540mg, 0.85mmol) 于 DCM 中的溶液 (2mL)。40 分钟之后, 减压浓缩反应混合物以得到无色油状物。将该油状物吸收于 DCM 和甲苯中并再次减压浓缩以除去任何残留的 TFA, 得到标题化合物。MS(EI) m/z 581 (MH^+)。

[0746] 4-((5-(2-(3-氯-4-氨基磺酰基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯甲酸

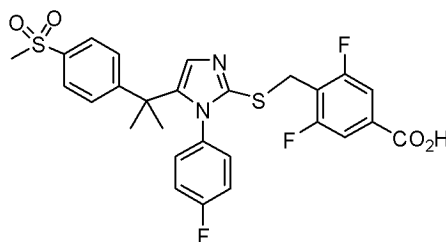
[0747]



[0748] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3+MeOD$) δ 7.95(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.46(d, J = 7.6Hz, 2H), 7.33(s, 1H), 7.12(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.05(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.81(m, 1H), 5.89(m, 1H), 5.81(dd, J = 7.2Hz, 1H), 4.04(s, 2H), 3.40(s, 3H), 1.51(d, J = 13.6Hz, 6H); MS(EI) m/z 626 (MH^+)。

[0749] 3,5-二氟-4-((1-(4-氟苯基)-5-(2-(4-(甲基磺酰基)苯基)丙烷-2-基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)苯甲酸

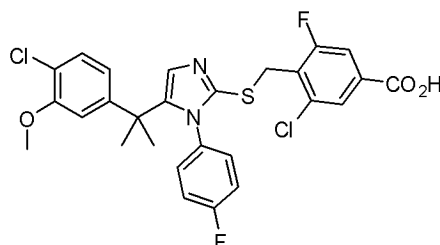
[0750]



[0751] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3+MeOD$) δ 7.94(d, J = 8.4, 1H), 7.46(d, J = 7.6, 2H), 7.33(s, 1H), 7.12(d, J = 2.0, 1H), 7.04(dd, J = 8.4, 1H), 6.81(m, 1H), 5.89(m, 1H), 5.80(dd, J = 7.2, 1H), 4.04(s, 2H), 3.40(s, 3H), 1.52(d, J = 13.6, 6H); MS(EI) m/z 626 (MH^+)。

[0752] 3-氯-4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-5-氟苯甲酸

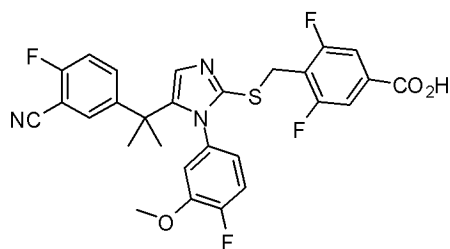
[0753]



[0754] 1H NMR (400MHz, DMSO) δ 13.63(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.59(dd, J = 9.6, 1.5Hz, 1H), 7.22(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.19(s, 1H), 6.94(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.92(d, J = 8.2Hz, 1H), 6.54(d, J = 2.0Hz, 1H), 6.51-6.45(m, 3H), 4.08(s, 2H), 3.67(s, 3H), 1.46(s, 6H); MS EI) m/z 563.3 (MH^+)。

[0755] 4-((5-(2-(3-氰基-4-氟苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯甲酸

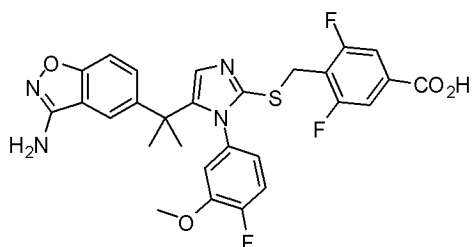
[0756]



[0757] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 7.31-7.12 (m, 4H), 6.87 (t, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.05-5.98 (m, 2H), 4.01 (dd, $J = 7.8, 4.4\text{Hz}$, 2H), 3.61 (s, 3H), 1.59 (s, 6H); MS (EI) m/z 556 (MH^+).

[0758] 4-((5-(2-(3-氨基苯并[d]异噁唑-5-基)丙烷-2-基)-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯甲酸

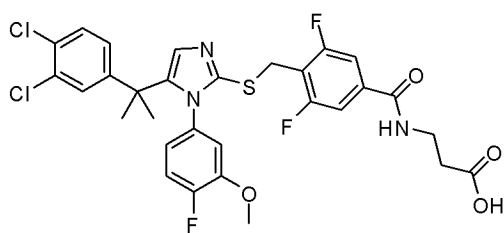
[0759]



[0760] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.83 (t, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 6.05 (bs, 1H), 5.74 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 1.52 (d, $J = 24\text{Hz}$, 6H); MS (EI) m/z 569 (MH^+).

[0761] 实施例 73-4-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯甲酰氨基)丙酸

[0762]



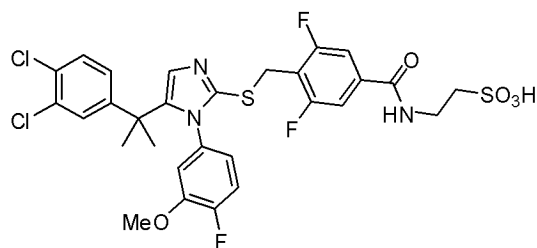
[0763] 在环境温度将 4-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯甲酸 (0.85mmol, 得自前述步骤) 和 β -丙氨酸甲酯盐酸盐 (139mg, 1.0mmol) 于 DCM (10mL) 中的混合物用 Et_3N (0.36mL, 2.6mmol) 和 HATU (390mg, 1.0mmol) 处理。在环境温度搅拌 16 小时之后, 通过加入 H_2O 、1N HCl 和 DCM 将反应混合物淬灭。用 DCM 萃取水层。将合并的萃取物用饱和 NaHCO_3 洗涤、用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩以得到粗制产物。该物质用快速色谱法 (硅胶, EtOAc/Hex , 0 : 100 至 100 : 0) 纯化以得到 3-(4-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯甲酰氨基)丙酸甲酯, 其为澄清的浆液, 并将其直接用于下一步骤。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.23 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 2.2\text{Hz}$,

1H), 6.99 (t, J = 5.5Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 10.7, 9.6, 5.4Hz, 2H), 6.26 (ddd, J = 8.5, 3.8, 2.5Hz, 1H), 5.91 (dd, J = 7.5, 2.4Hz, 1H), 4.16-4.08 (m, 2H), 3.76-3.66 (m, 5H), 3.50 (s, 3H), 2.66 (t, J = 5.9Hz, 2H), 1.89 (s, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.47 (s, 3H); MS (EI) m/z 666 (MH⁺)。

[0764] 在环境温度用 NaOH 溶液 (0.6mL, 浓度为 5M 的水溶液, 3mmol) 处理 3-(4-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯甲酰氨基)丙酸甲酯 (0.85mmol, 得自前述步骤) 于 MeOH (10mL) 中的溶液。搅拌 100 分钟之后, 将反应混合物滴加至 1N HCl 中。所述加入得到稠厚、白色油状物, 其从酸的水溶液中分离出来。用 EtOAc 萃取含水混合物。将合并的萃取物用盐水洗涤、用 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩以得到粗制产物。该物质用快速色谱法 (硅胶, MeOH/DCM, 0 : 100 至 10 : 90) 纯化以得到标题化合物 (220mg, 三个步骤的收率为 40%), 其为白色粉末。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.29 (dt, J = 9.4, 6.0Hz, 5H), 7.07 (d, J = 2.2 小时 z, 1H), 6.95 (dd, J = 10.5, 8.6Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.4, 2.2 小时 z, 1H), 6.34-6.25 (m, 1H), 5.94 (dd, J = 7.4, 2.4Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.65 (s, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.48 (s, 3H); MS (EI) m/z 652 (MH⁺)。

[0765] 实施例 82-(4-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯甲酰氨基)乙磺酸

[0766]

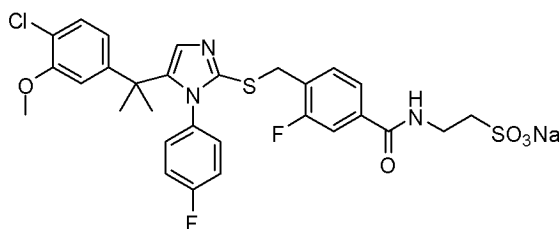


[0767] 在 0 °C 向 4-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯甲酸 (735mg, 1.27mmol) 于 DCM 中的溶液中加入浓度为 2M 的草酰氯 /DCM 溶液 (2.53mmol, 2 当量) 中的溶液, 随后加入 DMF (3 滴)。在环境温度搅拌 1 小时之后, 减压浓缩反应混合物并在高真空条件下保持 20 分钟。

[0768] 在 0 °C, 向得到的酰氯于 DCM 中的溶液中加入牛磺酸 (613mg, 4.9mmol) 和 Et₃N (9.78mmol, 1.4mL)。在环境温度搅拌 16 小时之后, 减压浓缩反应混合物, 然后用 EtOAc 稀释。滤出白色固体 (NEt₃·HCl), 浓缩滤液并用柱色谱法纯化 (硅胶, 20% MeOH/DCM)。合并产物的馏分并浓缩以得到白色固体, 将其悬浮在 NH₄Cl 水溶液 (10mL) 中并用 Et₂O (3x15mL) 洗涤以除去原料酸。将所需的产物萃取至 EtOAc (3x20mL) 中。用 NH₄Cl 水溶液洗涤合并的萃取物, 干燥 (MgSO₄) 和浓缩以得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.46-7.36 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.08 (d, J = 2.0Hz, 1H), 6.99-6.89 (m, 2H), 6.14 (d, J = 8.5Hz, 1H), 5.96 (d, J = 7.3Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.80 (t, J = 6.2 小时 z, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.11 (t, J = 6.9Hz, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.51 (s, 3H); MS (EI) m/z 688.3 (MH⁺)。

[0769] 2-(4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3-氟苯甲酰氨基)乙磺酸钠

[0770]

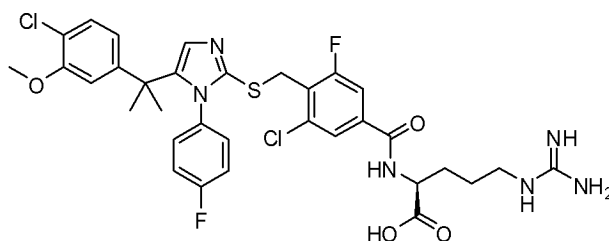


[0771] 在0℃,向4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3-氟苯甲酸(50mg,0.095mmol)于DCM(3mL)中的溶液中加入亚硫酸酐(14 μL,0.19mmol)。回流13小时之后,将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。将粗物质溶解于DCM(3mL)中。向该溶液中加入牛磺酸(12.4mg,0.099mmol)和Et₃N(26 μL,0.19mmol)。将混合物在室温搅拌5小时并真空浓缩。用EtOAc(10mL)研磨粗制的残余物,并用Celite™过滤。将滤液真空浓缩并用色谱法(硅胶,DCM-MeOH = 10 : 1)纯化以得到2-(4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3-氟苯甲酰氨基)乙磺酸三乙基铵(45mg,65%),其为白色固体。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) : δ 7.54-7.47(m, 2H), 7.27(s, 1H), 7.15(d, 1H), 7.06(t, 1H) 6.81-6.77(m, 2H), 6.48-6.45(m, 2H), 6.06-6.03(m, 2H), 4.04(s, 2H), 3.85(t, 2H), 3.69(s, 3H), 3.24(q, 6H), 3.13(t, 2H), 1.50(s, 6H), 1.33(t, 9H); MS(EI) m/z 637(MH⁺)。

[0772] 向2-(4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3-氟苯甲酰氨基)乙磺酸三乙基铵(45mg,0.061mmol)于水(3mL)中的溶液中加入NaHCO₃(5.1mg,0.061mmol)。搅拌4小时之后,用Et₂O(5mL)洗涤含水混合物。真空浓缩水层,并将残余物用DCM-MeOH(2 : 1 = v/v, 6mL)研磨。将混合物用Celite™过滤、真空浓缩滤液以得到标题化合物(25mg,63%),其为白色固体。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) : δ 7.53-7.48(m, 2H), 7.27(s, 1H), 7.15(d, 1H), 7.06(t, 1H) 6.79(t, 2H), 6.48-6.45(m, 2H), 6.07-6.03(m, 2H), 4.05(s, 2H), 3.84(t, 2H), 3.66(s, 3H), 3.12(t, 2H), 1.50(s, 6H)。

[0773] 实施例9(S)-2-(3-氯-4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-5-氟苯甲酰氨基)-5-胍基戊酸

[0774]

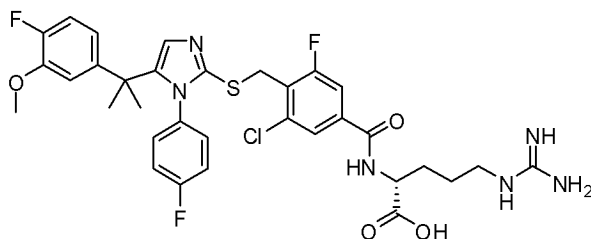


[0775] 在0℃,向3-氯-4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-5-氟苯甲酸(0.96g,1.70mmol)和(S)-2-氨基-5-胍基戊酸叔丁酯(0.54g,1.79mmol)于DMF(4mL)中的溶液中加入HATU(0.69g,1.79mmol)和DIPEA(0.82mL,5.27mmol)。使反应在室温搅拌1小时,用饱和NaHCO₃淬灭反应并用EtOAc稀释。用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤混合物并用Na₂SO₄干燥。用柱色谱法(硅胶,MeOH/DCM)纯化残余物以得到(S)-2-(3-氯-4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-5-氟苯甲酰氨基)-5-胍基戊酸叔丁酯(1.2g),其为白色固体。将固体溶解于4N HCl/二噁烷(8mL)中并搅拌3小时。浓缩反应混合物并用色

谱法纯化 (硅胶, MeOH/DCM) 以得到标题化合物 (380mg), 其为白色固体。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) δ 8.84 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 8.30\text{Hz}$, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.01-6.93 (m, 2H), 6.61-6.57 (m, 1H), 6.54-6.49 (m, 3H), 4.37-4.31 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.15-3.11 (m, 2H), 1.88-1.70 (m, 2H), 1.61-1.54 (m, 2H), 1.47-1.46 (m, 6H), 1.42 (s, 9H); MS (EI) m/z 719 $[\text{MH}]^+$ 。

[0776] (R)-2-(3-氯-5-氟-4-((5-(2-(4-氟-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)苯甲酰氨基)-5-胍基戊酸

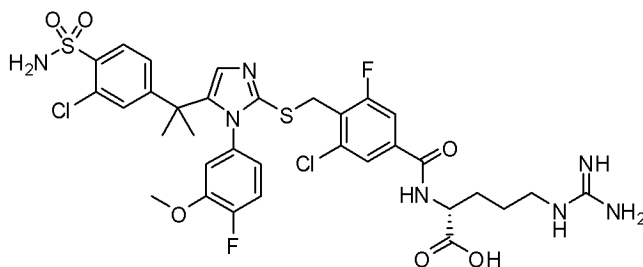
[0777]



[0778] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.66 (s, 1H), 7.51-7.43 (m, 1H), 6.90 (dd, $J = 11.11$, 8.54Hz, 1H), 6.81 (td, $J = 8.34$, 6.29Hz, 2H), 6.57 (dd, $J = 8.07$, 2.08Hz, 1H), 6.47 (ddd, $J = 8.47$, 3.98, 2.28Hz, 1H), 6.35-6.18 (m, 2H), 4.50 (dd, $J = 8.54$, 4.91Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 2.93\text{Hz}$, 2H), 3.70 (d, $J = 4.92\text{Hz}$, 3H), 3.48 (d, $J = 7.01\text{Hz}$, 1H), 3.29-3.12 (m, 4H), 1.99 (s, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.50 (d, $J = 4.50\text{Hz}$, 7H), 1.33-1.24 (m, 1H); MS (EI) m/z 703 $[\text{MH}]^+$ 。

[0779] (R)-2-(3-氯-4-((5-(2-(3-氯-4-氨基磺酰基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-5-氟苯甲酰氨基)-5-胍基戊酸

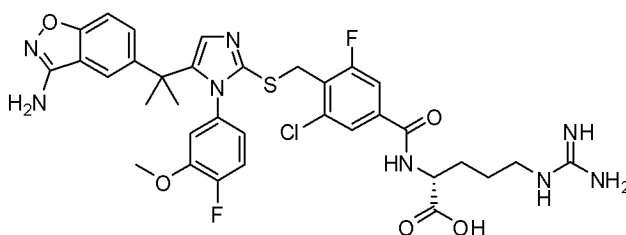
[0780]



[0781] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.94-7.86 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 0.98\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J = 1.84\text{Hz}$, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 6.91-6.78 (m, 1H), 6.00-5.91 (m, 2H), 4.56-4.38 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.40 (d, $J = 5.52\text{Hz}$, 3H), 3.23 (dd, $J = 7.22$, 4.30Hz, 7H), 2.06-1.89 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.59-1.46 (m, 9H), 1.25 (d, $J = 6.40\text{Hz}$, 6H); MS (EI) m/z 798 $[\text{MH}]^+$ 。

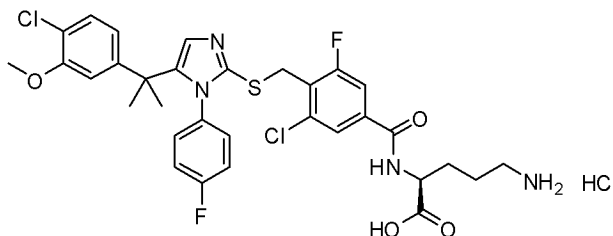
[0782] (R)-2-(4-((5-(2-(3-氨基苯并[d]异噻唑-5-基)丙烷-2-基)-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3-氯-5-氟苯甲酰氨基)-5-胍基戊酸

[0783]



[0784] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.82–7.67 (m, 1H), 7.63–7.49 (m, 1H), 7.37 (d, J = 1.46Hz, 1H), 7.32–7.18 (m, 3H), 6.87–6.74 (m, 1H), 6.10–6.01 (m, 1H), 5.73–5.59 (m, 1H), 4.55–4.42 (m, 1H), 4.09 (d, J = 0.71Hz, 2H), 3.16–3.08 (m, 2H), 2.08–1.92 (m, 1H), 1.92–1.79 (m, 1H), 1.65 (d, J = 3.38Hz, 4H), 1.58 (s, 4H), 3.22 (s, 2H); MS (EI) m/z 741 $[\text{MH}]^+$.

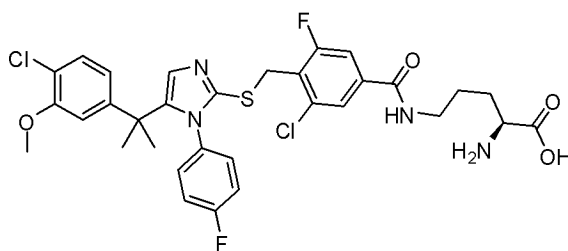
[0785] 实施例 10(S)-5-氨基-2-(3-氯-4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)硫基)甲基)-5-氟苯甲酰氨基)戊酸盐
[0786]



[0787] 向 0℃ 的 3-氯-4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)硫基)甲基)-5-氟苯甲酸 (0.94g, 0.17mmol)、(S)-2-氨基-5-(叔丁氧基羰基氨基)戊酸叔丁酯 (0.050g, 0.18mmol) 和 HATU (0.067g, 0.18mmol) 于 DMF (4mL) 中的溶液中加入 DIPEA (0.058mL, 0.33mmol)。移去冰浴使反应在室温搅拌 2 小时。用饱和 NaHCO₃ 淬灭反应并用 EtOAc 稀释。用 H₂O (2x5mL)、盐水洗涤有机层并用 Na₂SO₄ 干燥。真空除去溶剂并用柱色谱法纯化残余物以得到 114mg 的 (S)-5-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(3-氯-4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)硫基)甲基)-5-氟苯甲酰氨基)戊酸叔丁酯。然后当通过 LCMS 确定反应结束时, 将化合物溶解于 4N 的 HCl/二噁烷溶液中并搅拌 2 小时。加入乙醚至反应混合物中。然后过滤收集固体并真空干燥以得到标题化合物 (75mg)。¹H-NMR (DMSO₆, 400MHz) δ 9.00 (d, J = 8.3Hz, 1H), 8.01 (s, 3H), 7.93 (s, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.06-6.99 (m, 2H), 6.67-6.64 (m, 1H), 6.61-6.57 (m, 1H), 6.53-6.52 (m, 1H), 6.50-6.47 (m, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.84-2.80 (m, 2H), 1.97-1.80 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.51 (m, 6H); MS (ES): 677 [M]⁺。

[0788] (S)-2-氨基-5-(3-氯-4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)硫基)甲基)-5-氟苯甲酰氨基)戊酸

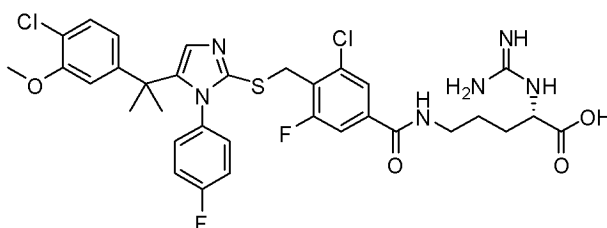
[0789]



[0790] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.27 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.86 (d, J = 9.9Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.9Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.41Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 6.84-6.72 (m, 2H), 6.69-6.60 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.35 (t, J = 6.2Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.74 (dd, J = 11.6, 6.6Hz, 2H), 2.38-1.92 (m, 4H), 1.87 (s, 6H)。LC-MS :677.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0791] 实施例 11 (S)-5-(3-氯-4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-5-氟苯甲酰氨基)-2-胍基戊酸

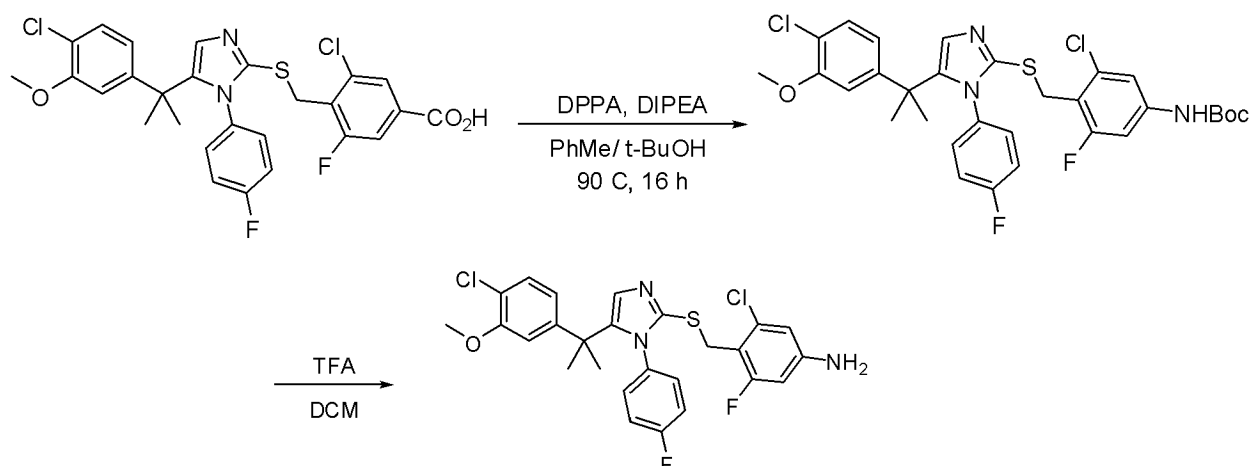
[0792]



[0793] 将 (S)-2-氨基-5-(3-氯-4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-5-氟苯甲酰氨基)戊酸 (268mg, 0.40mmol)、N,N'-二-Boc-1H-吡唑-1-甲脒 (135mg, 0.44mmol) 和三乙胺 (175L, 1.19mmol) 于 MeOH (10mL) 中的溶液在 25℃ 搅拌 18 小时。浓缩反应混合物并重新溶解于 EtOAc 中。用 1N HCl (3x5mL)、饱和 NaHCO_3 水溶液 (5mL) 洗涤有机层、用 Na_2SO_4 干燥并浓缩成无色油状物。在 25℃ 向油状物中加入 4N HCl/二噁烷溶液 (10mL) 并搅拌 18 小时。一旦结束即浓缩反应混合物并用快速色谱法 (MeOH/DCM, 0-20%) 纯化以得到标题产物 (64mg, 28% 收率), 其为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (t, J = 5.2Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 10.1, 1.0Hz, 1H), 7.50-7.10 (br s, 4H), 7.45 (d, J = 6.6Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.95 (t, J = 8.4Hz, 2H), 6.58-6.43 (m, 4H), 4.06 (s, 2H), 3.77 (d, J = 4.6Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 1.71-1.59 (m, 2H), 1.58-1.46 (m, 2H), 1.46 (s, 6H)。MS (EI) m/z 719 (MH^+)。

[0794] 实施例 12 3-氯-4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-5-氟苯胺

[0795]

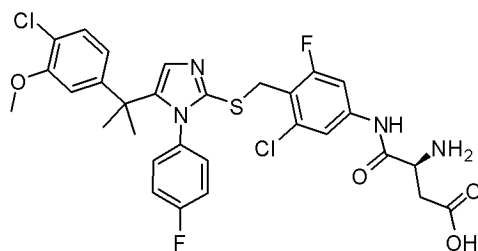


[0796] 向冷却至0℃的3-氯-4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-5-氟苯甲酸(540mg)于甲苯(5mL)和t-BuOH(1.5mL)的混合物中的混悬液中加入叠氮化磷酸二苯酯(DPPA)(302mg,1.1当量),随后加入DIPEA(1.3当量,0.23mL)。在加入碱的过程中,白色浆液变成澄清溶液。在80℃加热反应混合物过夜。LC-MS显示完全转化。冷却至环境温度之后,用EtOAc稀释反应混合物并用饱和NaHCO₃洗涤。将有机层干燥、浓缩并用色谱法(硅胶,EtOAc/Hex,10-60%)纯化以得到3-氯-4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-5-氟苯基氨基甲酸叔丁酯(230mg)。MS(EI)m/z 634(MH⁺)。

[0797] 搅拌条件下用TFA(1mL)处理3-氯-4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-5-氟苯基氨基甲酸叔丁酯(200mg)于DCM(1mL)中的溶液。1小时之后,减压浓缩溶液,用DCE(5mL)稀释。用水、饱和NaHCO₃和盐水洗涤有机层,然后干燥(MgSO₄)和浓缩以得到标题化合物(152mg,90%)。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.40(s, 1H), 7.36(d, J = 9.1Hz, 1H), 6.93(d, J = 8.4, 1H), 6.87(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.68-6.61(m, 2H), 6.53(s, 1H), 6.40-6.27(m, 3H), 4.01(s, 2H), 3.76(s, 3H), 1.58(s, 6H); MS(EI)m/z 534(MH⁺)。

[0798] 实施例13(S)-3-氨基-4-(3-氯-4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-5-氟苯基氨基)-4-氧代丁酸

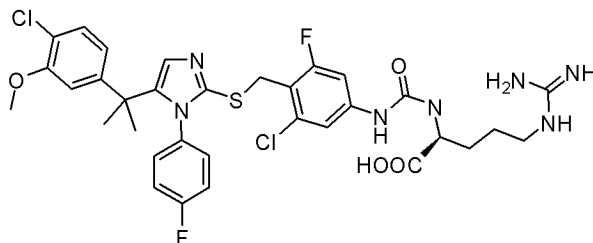
[0799]



[0800] 向3-氯-4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-5-氟苯胺(50mg, 93.6 μmol)和(S)-4-叔丁氧基-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-氧代丁酸(2.4当量, 66mg, 0.244mmol)于DCM(3mL)中的溶液加入HATU(2.2当量, 80mg, 0.204mmol),随后加入DIPEA(3.0当量, 49mL, 0.281mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。经柱色谱法纯化,以提供被保护的产物。通过与TFA(1mL)和DCM(1mL)搅拌1小时进行脱保护。通过HPLC进行纯化(使用NH₄CO₃作为改性剂),得到标题化合物,其为白色固

体 (11mg, 18%)。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.43 (s, 1H), 7.37 (d, J = 11.6Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.56-6.49 (m, 2H), 6.38-6.30 (m, 1H), 6.22 (m, 1H), 4.19 (t, J = 7.6, 1H), 4.00 (dd, J = 13.5, 7.4Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.67 (dd, J = 17.0, 8.1Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H); MS (EI) m/z 649 (MH⁺)。

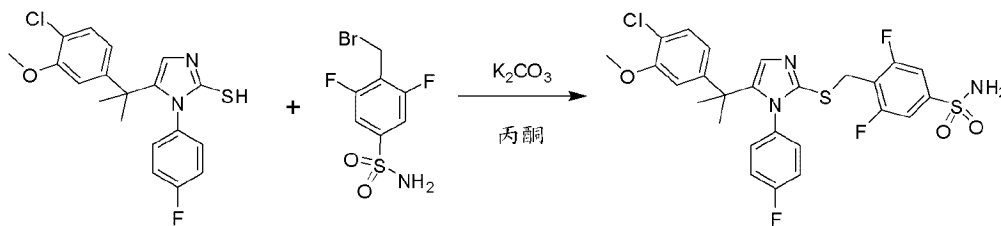
[0801] 实施例 14 (S)-2-(3-(3-氯-4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-5-氟苯基)脲基)-5-胍基戊酸
[0802]



[0803] 在 0℃, 向 3-氯-4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-5-氟苯胺 (175mg, 0.322mmol) 于 CHCl₃ (10mL) 中的溶液中加入三光气 (97mg, 0.322mmol), 随后加入 Et₃N (227.6mg, 2.254mmol)。将混合物在室温搅拌 20 分钟。将 PMC 保护的 L-精氨酸加入至反应混合物中并在相同温度搅拌过夜。经柱色谱法纯化, 得到被保护的产物。通过与 TFA (2mL) 和 DCM (2mL) 搅拌 1 小时进行脱保护。用 HPLC 纯化, 得到标题化合物 (52mg)。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.24 (s, 1H), 7.26-7.12 (m, 3H), 6.81 (d, J = 8.7Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.7Hz, 1H), 6.54-6.48 (m, 2H), 6.25-6.14 (m, 2H), 4.22 (t, J = 5.7Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.23 (dt, J = 13.6, 6.7Hz, 2H), 2.08-1.77 (m, 4H), 1.53 (s, 6H); MS (EI) m/z 734 (MH⁺)。

[0804] 实施例 15 4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺

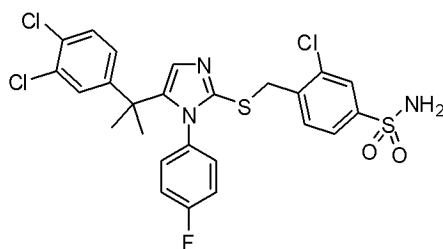
[0805]



[0806] 将 5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-硫醇 (170mg, 0.45mmol, 1.0 当量)、4-(溴甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺 (155mg, 0.54mmol, 1.2 当量) 和 K₂CO₃ (94mg, 0.68mmol, 1.5 当量) 于丙酮 (2.3mL) 中的混合物搅拌 30 分钟。过滤反应混合物, 浓缩滤液并纯化 (硅胶, 0-75% EtOAc/Hex) 以得到标题化合物 (252mg, 96%), 其为白色固体。MS (EI) m/z 584 (MH⁺)。

[0807] 3-氯-4-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)苯磺酰胺

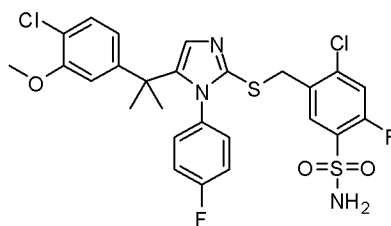
[0808]



[0809] 类似地,标题化合物从 5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2(3H)-硫酮和 4-(溴甲基)-3-氯苯磺酰胺制备。MS(EI) m/z 584(MH)⁺。

[0810] 4-氯-5-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)硫基)甲基)-2-氟苯磺酰胺

[0811]

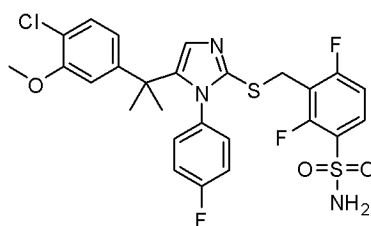


[0812] 向 2-氯-4-氟-5-氨基磺酰基苯甲酸 (3.2g, 12.65mmol) 于 THF (10mL) 中的溶液中加入 1M BH₃·THF (38mL, 38.0mmol)。搅拌 12 小时之后,用 MeOH 使反应混合物淬灭反应并真空浓缩。残余物用色谱法 (硅胶, EtOAc-Hex) 纯化以得到 4-氯-2-氟-5-(羟基甲基)苯磺酰胺 (1.9g)。向 4-氯-2-氟-5-(羟基甲基)苯磺酰胺 (1.78g, 7.43mmol) 于 DCM 中 (10mL) 的混悬液中加入 PBr₃ (2.21g, 8.17mmol)。当 GCMS 确定反应结束时,将反应搅拌 24 小时。小心地用 H₂O 淬灭反应,然后在 THF 和盐水之间分配。用 Na₂SO₄ 干燥有机层并真空浓缩以得到 5-(溴甲基)-4-氯-2-氟苯磺酰胺 (1.98g),其为灰白色固体。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.08 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.80 (d, J = 9.9Hz, 1H), 4.83 (s, 2H)。

[0813] 向 5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-硫醇 (0.94g, 2.49mmol) 和 K₂CO₃ 于丙酮 (5mL) 中的混合物中加入 5-(溴甲基)-4-氯-2-氟苯磺酰胺 (0.83g, 2.73mmol)。搅拌 3 小时之后,过滤反应混合物。浓缩滤液并用色谱法 (硅胶, EtOAc-Hex) 纯化以得到标题化合物 (1.21g)。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 7.81 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.70 (d, J = 9.7Hz, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.01-6.97 (m, 2H), 6.56-6.49 (m, 4H), 4.26 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 1.46 (s, 6H); MS(EI) m/z 598 [M]⁺。

[0814] 3-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)硫基)甲基)-2,4-二氟苯磺酰胺

[0815]

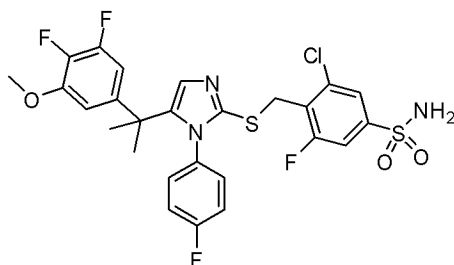


[0816] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.80-7.68 (m, 3H), 7.27-7.12 (m, 3H), 7.03-6.92 (m,

2H), 6.61-6.46 (m, 4H), 4.06 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 1.46 (s, 6H); MS(EI) m/z 582 [M]⁺。

[0817] 3-氯-4-((5-(2-(3,4-二氟-5-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-5-氟苯磺酰胺

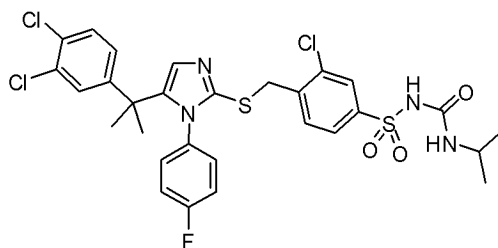
[0818]



[0819] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.68 (s, 1H), 7.44-7.46 (d, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.87-6.90 (t, 2H), 6.40-6.43 (d, 2H), 6.36-6.38 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.49 (s, 6H); MS(EI) m/z 600 [M]⁺。

[0820] 实施例 16 3-氯-4-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-N-(异丙基氨甲酰基)苯磺酰胺

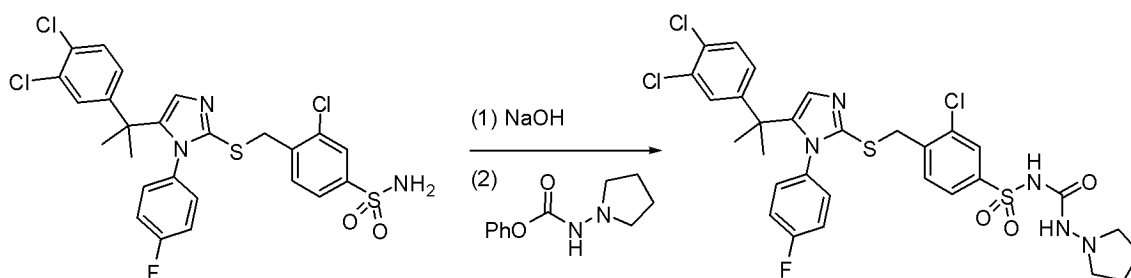
[0821]



[0822] 向经过搅拌的三氯化铝 (75mg, 513 μmol, 3.0 当量) 于甲苯 (1mL, 无水) 中的溶液中加入异氰酸异丙基酯 (17 μL, 170 μmol, 1.0 当量)。在室温搅拌 3 分钟之后, 加入纯 3-氯-4-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)苯磺酰胺 (100mg, 170 μmol, 1.0 当量)。将反应混合物在 80℃ 加热 16 小时, 然后在乙酸乙酯和水中分配。用乙酸乙酯 (3×) 萃取水层, 用水、盐水洗涤, 然后干燥并浓缩。纯化 (硅胶色谱法, 20% 甲醇 / 乙酸乙酯) 以提供标题化合物 (50mg), 其为灰白色泡沫。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 8.33 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.98-6.87 (m, 4H), 6.41-6.35 (m, 2H), 6.05 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.61-3.50 (m, 1H), 1.44 (s, 6H), 0.97 (d, J = 6.6Hz, 6H); MS(EI) m/z 671 (MH)⁺。

[0823] 实施例 17 3-氯-4-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-N-(吡咯烷-1-基氨甲酰基)苯磺酰胺

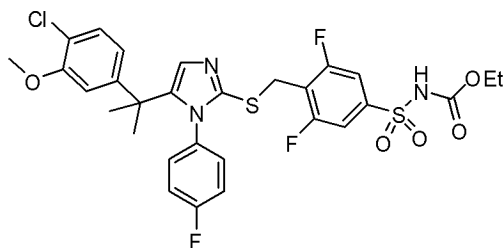
[0824]



[0825] 向经过搅拌的 3-氯-4-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)苯磺酰胺 (76mg, 0.13mmol, 1.0 当量) 于 MeOH (0.5mL) 中的溶液中加入氢氧化钠 (5mg, 0.13mmol, 1.0 当量, 溶解于 0.5mL MeOH 中)。将混合物在室温搅拌 16 小时, 然后真空浓缩。用无水 DMF (0.5mL) 稀释残余物, 然后向其中加入吡咯烷-1-基氨基甲酸苯酯 (30mg, 0.14mmol, 1.1 当量) 于 0.5mL DMF 中的溶液。吡咯烷-1-基氨基甲酸苯酯是通过用 1-氨基吡咯烷处理氯甲酸苯酯来制备的。然后在 50°C 加热反应混合物过夜。冷却混合物, 用 1M HCl 酸化并用乙酸乙酯萃取 (3×)。用盐水洗涤有机层, 干燥 (硫酸镁) 并浓缩。用柱色谱法纯化 (30% 甲醇 / 乙酸乙酯) 以提供标题化合物 (15mg), 其为白色泡沫。¹H NMR (CD₂Cl₂, 400MHz): δ 8.98 (br s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 8.3, 2.2Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.00 (d, J = 2.2Hz, 1H), 6.85-6.78 (m, 4H), 6.32-6.27 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.22-3.13 (2H), 2.48-2.38 (m, 2H), 1.86-1.78 (m, 4H), 1.47 (s, 6H); MS (EI) m/z 695 (MH)⁺。

[0826] 实施例 18 4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰基氨基甲酸乙酯

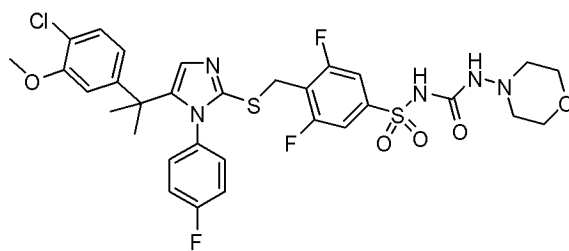
[0827]



[0828] 向 4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺 (100mg, 0.17mmol, 1.0 当量) 和氯甲酸乙酯 (0.022mL, 0.21mmol, 1.2 当量) 于 DCM 中的混合物中加入 Et₃N (0.05mL, 0.34mmol, 2.0 当量)。搅拌 3 小时之后, 用 EtOAc 稀释反应混合物, 用水和盐水洗涤, 并用色谱法 (硅胶, 0 至 80% EtOAc/Hex, 然后是 10% MeOH/DCM) 纯化以提供标题化合物 (76mg, 68%)。MS (EI) m/z 655 (MH)⁺。

[0829] 实施例 19 4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟-N-(吗啉代氨基甲酰基)苯磺酰胺

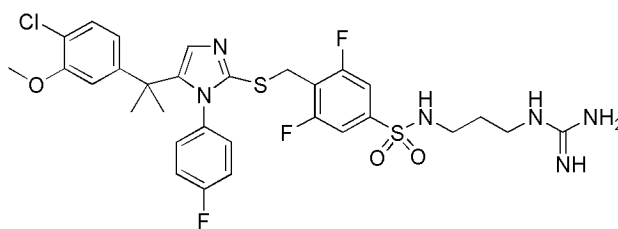
[0830]



[0831] 将 4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯基磺酰基氨基甲酸乙酯 (76mg, 0.12mmol, 1.0 当量) 和 4-氨基吗啉 (0.045mL, 0.46mmol, 4.0 当量) 于甲苯 (2.5mL, 无水) 中的溶液回流加热 2.5 小时。将反应混合物冷却至室温, 用 EtOAc 稀释并用水洗涤, 随后用盐水洗涤。用 (MgSO₄) 干燥之后, 浓缩有机物并用色谱法 (硅胶, 0 至 80% EtOAc/Hex, 然后是 10% MeOH/DCM) 纯化以提供标题化合物 (40mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (s, 1H), 7.41-7.16 (m, 4H), 7.03-6.90 (m, 3H), 6.57-6.43 (m, 4H), 4.02-3.98 (m, 2H), 3.71-3.65 (m, 3H), 3.57-3.50 (m, 3H), 3.48-3.38 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 1H), 2.69-2.58 (m, 3H), 1.46 (s, 6H); MS (EI) m/z 710.1 (MH⁺)。

[0832] 实施例 20 4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟-N-(3-胍基丙基)苯磺酰胺

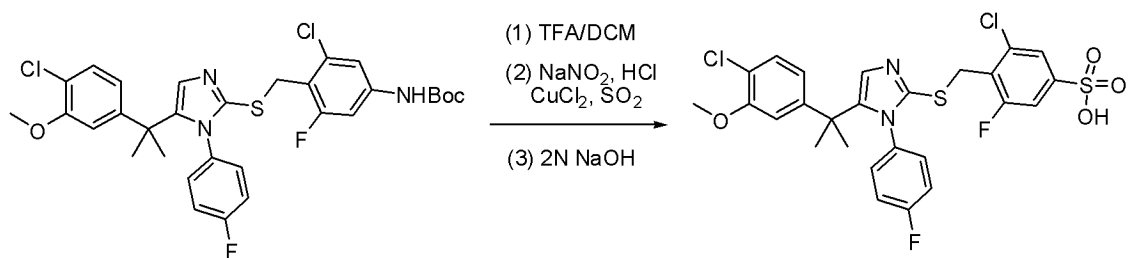
[0833]



[0834] 将 N-(3-氨基丙基)-4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺 (172mg, 0.27mmol)、N, N'-二-Boc-1H-吡唑-1-甲脒 (100mg, 0.32mmol) 和 Et₃N (190L, 1.35mmol) 于 MeOH (10mL) 中的溶液在 25℃ 搅拌 18 小时。浓缩反应混合物并重新溶解于 EtOAc 中。有机层用 1N HCl (3x5mL)、饱和 NaHCO₃ (5mL) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩成无色油状物。在 25℃ 向油状物中加入 4N HCl/二噁烷 (10mL) 中的溶液并搅拌 18 小时。一旦结束即浓缩反应混合物并用制备性 HPLC 纯化 (MeCN/H₂O (含有 0.1% TFA), 10-99%) 以得到标题产物 (54mg, 28% 收率), 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.99 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.28 (d, J = 5.7Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.62 (s, 2H), 6.56 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.70-3.54 (m, 3H), 3.30-3.21 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 1.80 (s, 2H), 1.63 (s, 6H); MS (EI) m/z 681 (MH⁺)。

[0835] 实施例 21 3-氯-4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-5-氟苯磺酸

[0836]

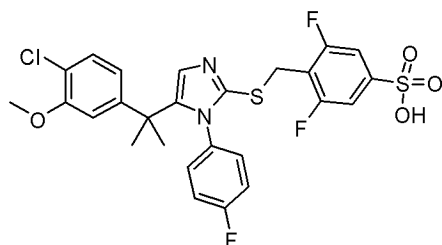


[0837] 在 5℃, 向 3-氯-4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-5-氟苯基氨基甲酸叔丁酯 (12.0g, 19mmol) 于 DCM (无水, 30mL) 中的溶液中缓慢加入 TFA (30mL)。将烧瓶从冰浴中移出并在环境温度搅拌。60 分钟之后, 通过 LCMS 和 TLC 判断脱保护结束。浓缩混合物至最小体积, 然后用 HOAc (64mL) 稀释。缓慢加入浓 HCl (21mL) 和水 (12mL) 的混合物, 然后将烧瓶浸入至冰浴中以达到 5℃ 的温度。在保持温度为 4-6℃ 的条件下, 滴加亚硝酸钠 (3.1g, 1.24 当量, 44.9mmol) 于水 (4mL) 中的溶液。

[0838] 向 1000mL 3 颈烧瓶 (3-neck flask) 中加入 CuCl₂ (0.509g, 0.2 当量, 3.8mmol)、乙酸 (61mL) 和水 (1.0mL)。使二氧化硫慢速鼓泡通过混合物, 保持 10 分钟, 然后将烧瓶浸入 5℃ 冰浴中。搅拌条件下继续使二氧化硫鼓泡通过混合物。在重氮化反应已经在 5℃ 搅拌 30-40 分钟之后, 在 5℃ 通过套管将混合物分小份加入至其它烧瓶中。花费 20 分钟加入重氮盐并将温度稳定保持在 5℃。搅拌 60 分钟之后, LCMS 显示混合物等分样中存在 90-95% 磺酰氯。用水 (400mL) 稀释, 将磺酰氯萃取至 DCM (2x400mL) 中并减压浓缩以除去 DCM。将该物质溶解于 THF (200mL) 中, 用冰浴冷却至 5℃, 然后用 2N NaOH 逐滴处理直到略微呈碱性 (pH 8)。搅拌 10 分钟之后, 减压浓缩混合物, 用水稀释 (100mL) 并用 1N HCl 酸化。用萃取水层 DCM (4x150mL)。用盐水洗涤合并的萃取物, 干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。用柱色谱法 (硅胶, DCM/MeOH, 0-20%) 纯化残余物以得到标题化合物 (8.05g, 70.9%)。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.63 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 9.1, 1.4Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.7, 1H), 6.88 (d, J = 8.7, 1H), 6.56-6.50 (m, 2H), 6.44-6.36 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.57 (s, 6H); MS (EI) m/z 599 (MH⁺)。

[0839] 4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯磺酸

[0840]



[0841] 在 0℃, 向 4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯甲酸 (88g, 0.16mmol) 于甲苯 (590mL) 和叔丁醇 (200mL) 中的溶液中加入 DPPA (49g, 0.178mol) 和 DIPEA (272g, 0.21mol)。将反应混合物温热至室温, 搅拌 30 分钟并在 80℃ 加热过夜。冷却之后, 用 EtOAc (800mL) 稀释反应混合物并用 10% 枸橼酸 (1.5L)、饱和 NaHCO₃ (1.5L) 和盐水 (1.5L) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤和减压浓

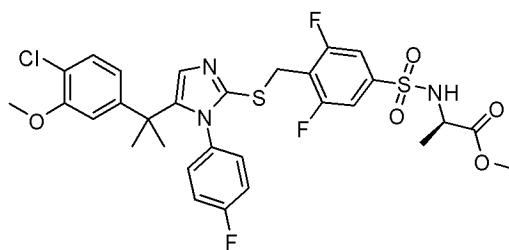
缩以得到残余物。得到的残余物用柱色谱法纯化 (Hex/EtOAc = 3 : 1 至 2 : 1, v/v) 以得到 4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯基氨基甲酸叔丁酯 (75g, 74%), 其为浅粉色泡沫。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 7.22 (s, 1H), 7.14-7.16 (d, 1H), 6.88-6.92 (d, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.75-6.80 (t, 2H), 6.48-6.53 (m, 2H), 6.33-6.37 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.49 (s, 6H)。

[0842] 在 0℃, 向 4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯基氨基甲酸叔丁酯 (75g, 0.12mmol) 于 DCM (300mL) 中的溶液中加入 TFA (300mL)。将反应混合物加热至室温, 搅拌 2 小时并蒸发以得到 4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯胺, 其为浅粉色泡沫 (62g, 定量)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 7.65 (s, 1H), 7.20-7.23 (d, 1H), 6.92-6.96 (t, 2H), 6.41-6.50 (m, 6H), 3.91 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.58 (s, 6H)。

[0843] 向 4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯胺 (62g, 0.12mol) 于 AcOH (330mL) 中的溶液中缓慢加入浓 HCl (104mL) 和水 (40mL), 然后将烧瓶浸入至冰浴中以达到 5℃ 恒温。将 NaNO₂ (9.52g, 0.14mol) 于水 (20mL) 中的溶液中滴加至反应混合物中, 同时保持温度在 4-6℃。在含有 CuCl₂ (3.22g, 0.02mol)、AcOH (288mL) 和水 (12mL) 的烧瓶中使二氧化硫慢速鼓泡通过 10 分钟, 然后将混合物浸入至 5℃ 冰浴中。在 5℃ 搅拌条件下使二氧化硫鼓泡通过混合物, 保持 30 分钟。在 5℃ 通过套管将所制备的重氮盐的分小份转移至混合物中。花费 20 分钟加入重氮盐并将温度稳定保持在 5℃。在相同温度下 30 分钟之后, 然后将反应混合物倒入至冰水中并搅拌 30 分钟。过滤之后, 将得到的固体溶解于 THF (250mL) 中, 然后将溶液用冰浴冷却至 5℃。滴加 2N NaOH 溶液直到混合物呈碱性。将溶液搅拌 10 分钟并蒸发以得到残余物。用水稀释残余物, 用 1N HCl 酸化, 搅拌 30 分钟并过滤得到残余物, 其用柱色谱法 (MC/MeOH = 20 : 1, 10 : 1 至 5 : 1, v/v) 纯化以得到标题化合物 (23g, 33%), 其为浅米色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 7.55 (s, 1H), 7.16-7.24 (d, 1H), 7.14-7.16 (d, 2H), 7.00-7.04 (t, 2H), 6.63-6.66 (t, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.46-6.48 (d, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.48 (s, 6H); MS (EI) m/z 581.0 (M⁺)。

[0844] 实施例 22(R)-2-(4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯基磺酰氨基)丙酸甲酯

[0845]

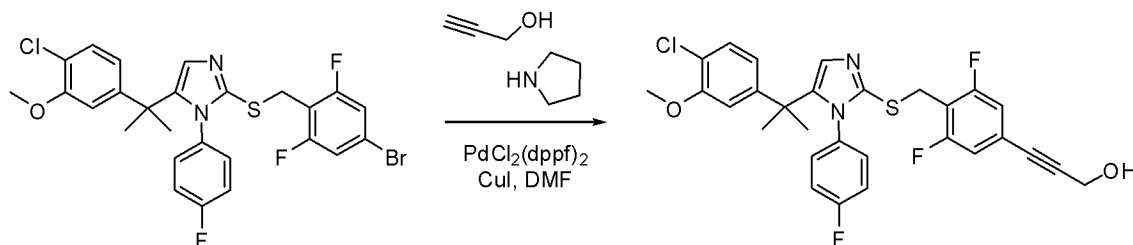


[0846] 向 4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯磺酸 (3.0g, 5.1mmol) 于 DCM (15mL) 中的溶液中加入亚硫酸氯 (7.5mL) 和 DMF (0.1mL)。将混合物在 65℃ 加热 1 小时然后真空浓缩并与甲苯 (10mL)

和 DCM(10mL) 共沸。将浅黄色泡沫溶解于 DCM(15mL) 中并在剧烈搅拌下向其中滴加 D- 丙氨酸甲基酯 (2.9g, 20.6mmol) 于 $2\text{MNa}_2\text{CO}_3$ (30mL) 中的溶液。一旦加入结束即分层, 用 Na_2SO_4 干燥有机物, 过滤和真空浓缩。残余物通过快速色谱法纯化 (用 0-70% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱) 以得到白色泡沫 (2.4g, 77%)。MS(EI)m/z 601.3 (M^+)。

[0847] 实施例 23 3-(4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯基)丙-2-炔-1-醇

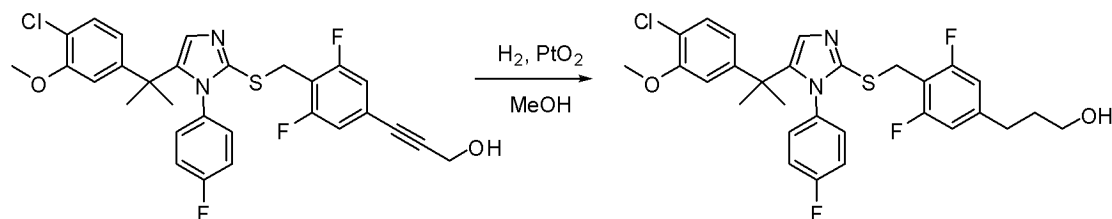
[0848]



[0849] 用氩气吹洗 2-(4-溴-2,6-二氟苄基硫基)-5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑 (0.79g, 1.35mmol)、炔丙醇 (122 μL , 2.03mmol)、吡咯烷 (169 μL , 2.03mmol)、CuI (26mg, 0.13mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (50mg, 0.07mmol) 于 DMF (6.80mL) 中的混合物, 然后将其加热至 80°C , 保持 3 小时。将反应混合物用 Celite™ 过滤以除去固体。用 EtOAc (3 $\times$ 75mL) 冲洗过滤剂。用水和盐水洗涤滤液, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩并用快速色谱法纯化 (80% EtOAc/Hex) 以得到标题化合物 (714mg, 94%), 其为黄色固体。MS(EI)m/z 557 (MH^+)。

[0850] 实施例 24 3-(4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯基)丙-1-醇

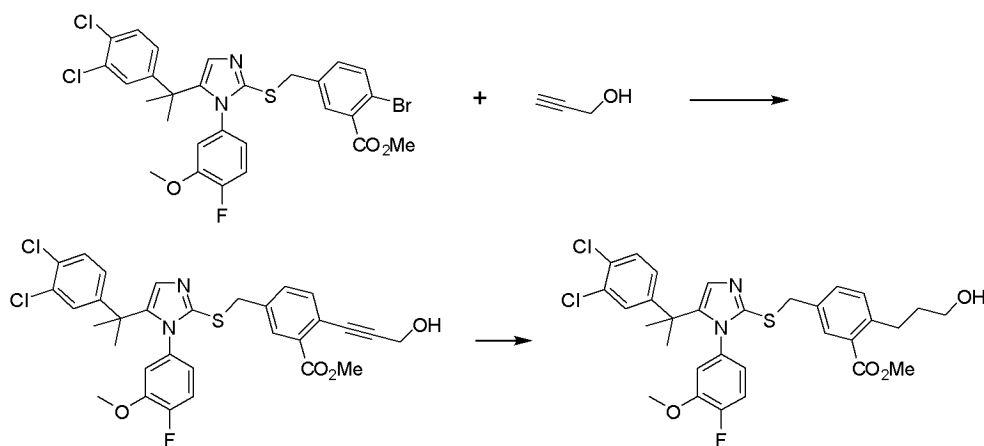
[0851]



[0852] 将 3-(4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯基)丙-2-炔-1-醇 (714mg, 1.28mmol) 于 MeOH (75mL) 中的溶液用氩气鼓泡, 向其中加入 PtO_2 (30wt%, 214mg), 然后将其在帕尔振荡器中在氢气气氛下加压至 65psi, 保持 36 小时。通过 LCMS 监测反应, 一旦结束即将混合物用 Celite™ 过滤以除去催化剂。浓缩滤液并用快速色谱法 (80% EtOAc/Hex) 纯化以得到标题化合物 (560mg, 0.99mmol)。MS(EI)m/z 561 (MH^+)。

[0853] 实施例 25 5-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-2-(3-羟基丙基)苯甲酸甲基酯

[0854]

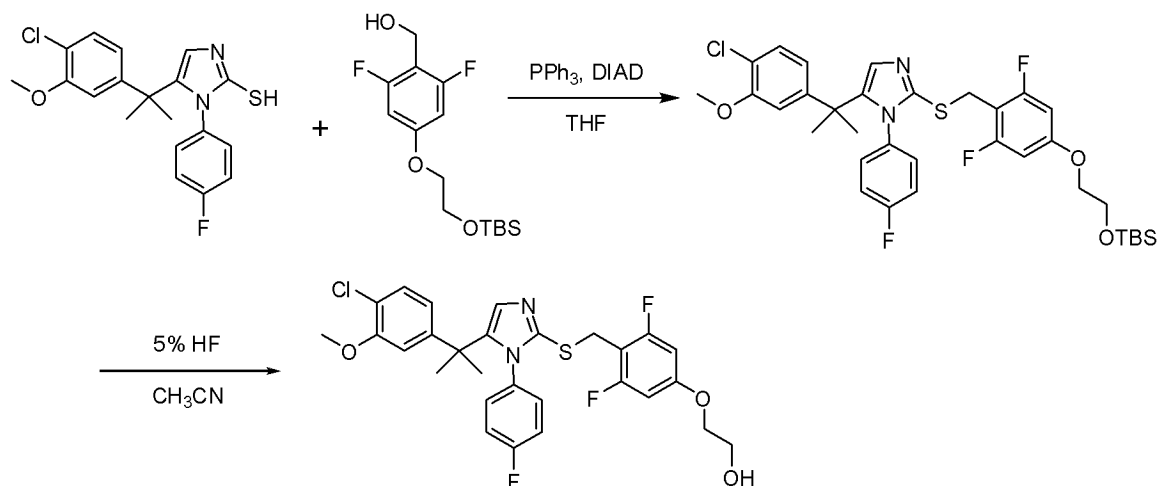


[0855] 向经过搅拌的 2-溴-5-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)苯甲酸甲酯(506mg, 0.79mmol, 1.0 当量)、炔丙醇(0.07mL, 1.2mmol, 1.5 当量)和吡咯烷(0.1mL, 1.2mmol, 1.5 当量)于无水脱气 DMF(4mL)中的溶液中加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (30mg, 0.04mmol, 5mol%) 和 CuI (15mg, 0.08mmol, 10mol%)。将反应混合物在 80℃ 加热 5 小时, 此时 LCMS 显示 85% 的转化。用 EtOAc 稀释混合物, 用盐水洗涤, 干燥并浓缩。用柱色谱法(0 至 75% EtOAc/ 己烷)纯化以提供 378mg(78% 收率)的 5-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-2-(3-羟基丙-1-炔基)苯甲酸甲酯。MS(EI)m/z 615(MH^+)。

[0856] 向装有 5-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-2-(3-羟基丙-1-炔基)苯甲酸甲酯(140mg, 0.23mmol)于脱气乙醇(10mL)中的溶液的帕尔瓶中加入 PtO_2 (100mg)。用氢气将反应容器加压至 60psi 并在室温搅动 16 小时。在 LCMS 分析显示转化完成之后, 将反应混合物用 Celite™ 过滤并真空浓缩以得到标题化合物(120mg, 85%)。MS(EI)m/z 619(MH^+)。

[0857] 实施例 26 2-(4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯氧基)乙醇

[0858]



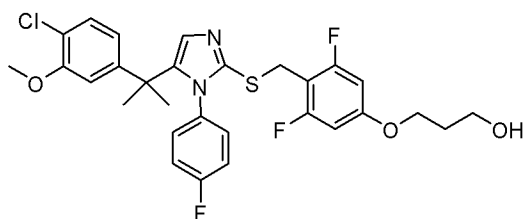
[0859] 向 5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-硫醇(400mg, 1.06mmol)于无水 THF(1.2mL)中的溶液中加入 PPh_3 (347mg, 1.32mmol)、(4-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙氧基)-2,6-二氟苯基)甲醇(458mg, 1.37mmol)和 DIAD(275 μL , 1.32mmol)。将反应混合物搅拌 24 小时并通过 LCMS 来监测。将反应混合

物在 EtOAc 和 H₂O 之间分配。用盐水洗涤机层,减压浓缩,并用快速色谱法 (45% EtOAc/Hex) 纯化以得到 2-(4-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙氧基)-2,6-二氟苄基硫基)-5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑 (620mg, 87%)。MS(EI) m/z 677.40 (MH⁺)。

[0860] 向 2-(4-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙氧基)-2,6-二氟苄基硫基)-5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑于 CH₃CN (1mL) 中的溶液中加入 5% 含水 HF 于 CH₃CN (3mL) 中的溶液。反应在 1 小时内完成,粗制产物用 EtOAc 萃取 (3×75mL)。用 H₂O 和盐水洗涤合并的萃取物,并用无水 Na₂SO₄ 干燥,浓缩并用快速色谱法 (20% MeOH/DCM) 纯化以得到标题化合物 (493mg, 95%), 其为白色固体。MS(EI) m/z 563.30 (MH⁺)。

[0861] 3-(4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯氧基)丙-1-醇

[0862]

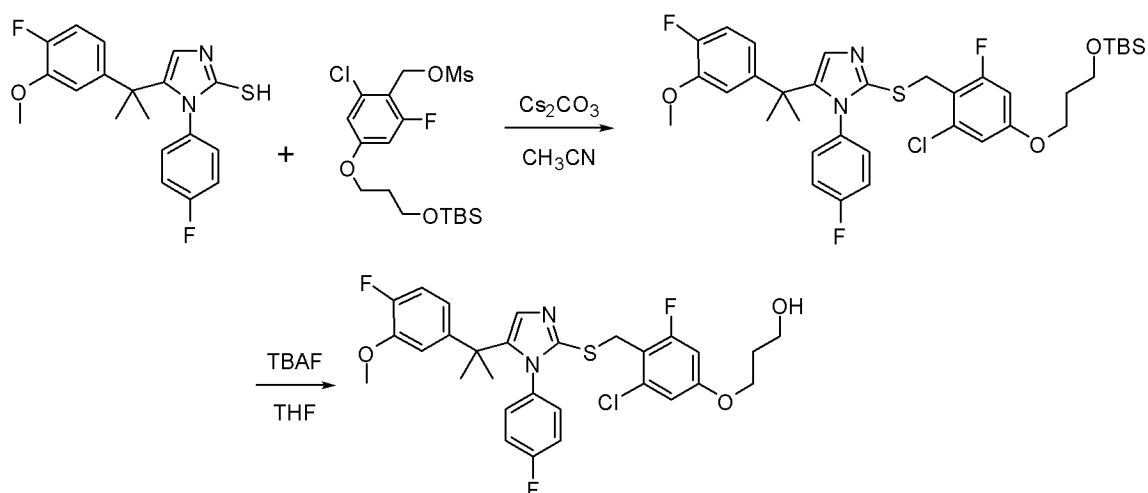


[0863] 采用类似于前面描述的方式,将 5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-硫醇 (580mg, 1.53mmol)、4-(3-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)丙氧基)-2,6-二氟苄醇 (919mg, 2.76mmol)、PPh₃ (604mg, 2.30mmol) 和 DIAD (477 μL, 2.30mmol) 于 THF (2mL) 中的混合物搅拌 24 小时,进行前述方法并用色谱法纯化 (80% EtOAc/Hex) 以得到 2-(4-(3-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)丙氧基)-2,6-二氟苄基硫基)-5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)-丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑 (785mg, 74%)。MS(EI) m/z 691.5 (MH⁺)。

[0864] 用 5% HF 于 CH₃CN/H₂O (8 : 2) 中的溶液处理 2-(4-(3-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)丙氧基)-2,6-二氟苄基硫基)-5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)-丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑 (785mg, 1.13mmol) 于 CH₃CN 中的溶液,并用色谱法纯化以得到标题化合物 (330mg, 50%), 其为白色固体。MS(EI) m/z 577.4 (MH⁺)。

[0865] 3-(3-氯-5-氟-4-((5-(2-(4-氟-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)苯氧基)丙-1-醇

[0866]

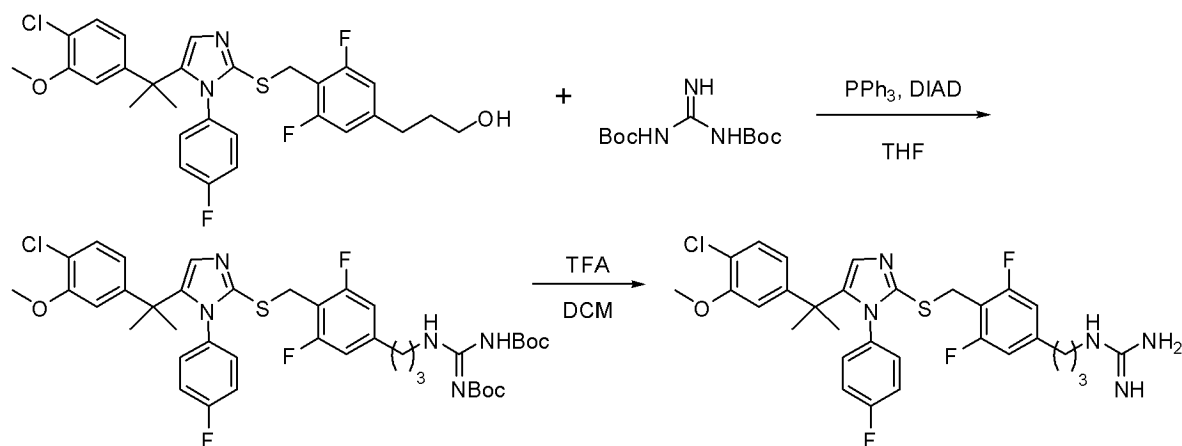


[0867] 向经过搅拌的 5-(2-(4-氟-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-硫醇 (548mg, 1.52mmol) 和甲磺酸 4-(3-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)丙氧基)-2-氯-6-氟苄基酯 (681mg, 1.60mmol) 于 CH_3CN (5mL) 中的溶液中加入 Cs_2CO_3 (743mg, 2.28mmol, 1.5 当量)。将反应混合物搅拌 2 小时, 过滤并真空蒸发以得到残余物, 其用快速柱色谱法 ($\text{EtOAc}/\text{Hex} = 1 : 4$) 纯化以得到 2-(4-(3-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)丙氧基)-2-氯-6-氟苄基硫基)-5-(2-(4-氟-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑 (756mg, 72%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.20 (s, 1H), 6.85 (dd, $J = 11.04, 8.48\text{Hz}$, 1H), 6.80-6.72 (m, 2H), 6.66 (dd, $J = 2.37, 1.50\text{Hz}$, 1H), 6.56 (dd, $J = 8.11, 2.19\text{Hz}$, 1H), 6.48 (ddd, $J = 8.41, 4.28, 2.19\text{Hz}$, 2H), 6.44 (d, $J = 2.45\text{Hz}$, 1H), 6.39-6.32 (m, 2H), 4.19 (d, $J = 1.41\text{Hz}$, 2H), 3.99 (t, $J = 6.19\text{Hz}$, 2H), 3.83-3.72 (m, 5H), 1.95 (dd, $J = 12.08, 6.05\text{Hz}$, 2H), 1.48 (s, 6H), 0.96-0.84 (m, 10H), 0.03 (t, $J = 4.73\text{Hz}$, 6H)。

[0868] 向 2-(4-(3-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)丙氧基)-2-氯-6-氟苄基硫基)-5-(2-(4-氟-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑 (750mg, 1.08mmol) 于 THF (10mL) 中的溶液中滴加 TBAF (1.0M 于 THF 中, 0.54mL, 0.54mmol)。在反应结束之后, 通过加入 AcOH (0.5mL) 淬灭反应。真空蒸发并将残余物用快速色谱法 ($\text{EtOAc}/\text{Hex} = 1 : 2$) 纯化以得到标题化合物 (592mg, 95%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.26 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 0.96\text{Hz}$, 1H), 6.91-6.84 (m, 1H), 6.76 (dt, $J = 8.18, 0.81\text{Hz}$, 3H), 6.70-6.65 (m, 1H), 6.58 (d, $J = 8.03\text{Hz}$, 1H), 6.52-6.43 (m, 2H), 6.38-6.30 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.06 (t, $J = 5.98\text{Hz}$, 3H), 3.84 (t, $J = 5.89\text{Hz}$, 2H), 3.79 (t, $J = 10.73\text{Hz}$, 4H), 2.13-1.97 (m, 4H), 1.48 (s, 8H)。

[0869] 实施例 27 1-(3-(4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯基)丙基)胍

[0870]

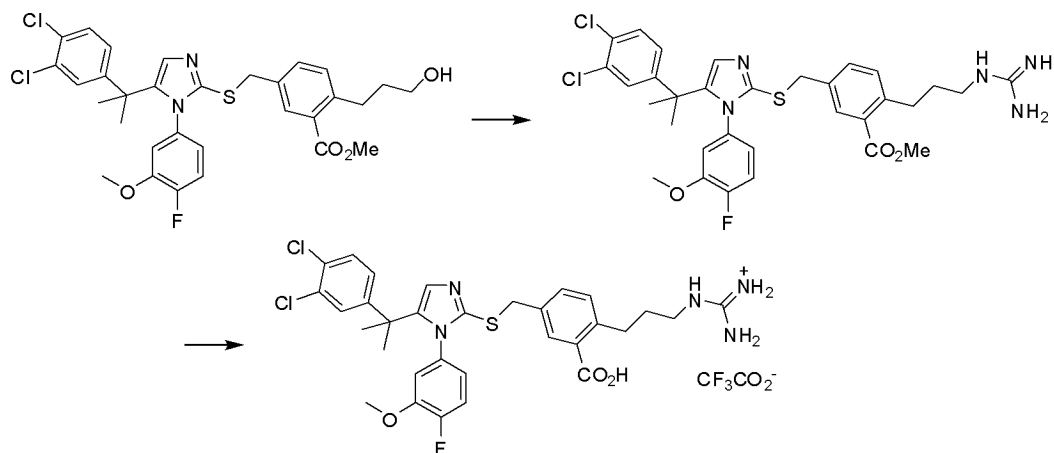


[0871] 向 3-(4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯基)丙-1-醇 (407mg, 0.73mmol) 于无水 THF (0.97mL) 中的溶液中依次加入 PPh_3 (285mg, 1.08mmol)、1,3-二(叔丁氧基羰基)胍 (384mg, 1.45mmol) 和偶氮二羧酸二异丙酯 (DIAD) (225 μL , 1.08mmol)。搅拌过夜之后, 用 EtOAc 稀释反应混合物, 用 H_2O 和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。用快速色谱法 (80% EtOAc/己烷) 纯化粗物质以得到 (叔丁氧基羰基氨基)(3-(4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯基)丙基氨基)亚甲基氨基甲酸叔丁酯 (740mg), 将其直接用于下一步骤而不经进一步地纯化。MS (EI) m/z 802.50 (MH^+)。

[0872] 在环境温度, 向 (叔丁氧基羰基氨基)(3-(4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯基)丙基氨基)亚甲基氨基甲酸叔丁酯 (740mg) 于 DCM (1mL) 中的溶液中滴加 TFA (2mL)。1 小时之后用 EtOAc 稀释反应混合物, 用 H_2O 、饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤。浓缩合并的有机层并用制备性 HPLC (30% 至 100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) 纯化以得到标题化合物 (280mg, 64%, 2 个步骤)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.40-7.10 (m, 4H), 6.91 (m, 4H), 6.54 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.48 (dd, $J = 8.3, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.38 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.10 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.59 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.44 (s, 6H); MS (EI) m/z 602.40 (MH^+)。

[0873] 氨基(3-(2-羧基-4-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)苯基)丙基氨基)甲亚铵 2,2,2-三氟乙酸盐

[0874]



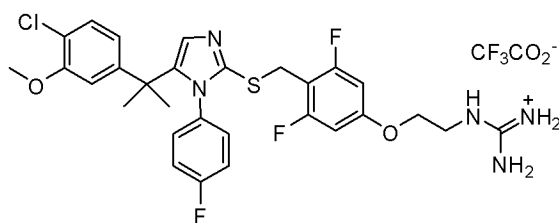
[0875] 向 5-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪

唑-2-基硫基)甲基)-2-(3-羟基丙基)苯甲酸甲酯(90mg, 0.15mmol, 1.0 当量)、氨基(叔丁氧基羰基氨基)亚甲基氨基甲酸叔丁酯(76mg, 0.29mmol, 2.0 当量)和三苯基膦(59mg, 0.22mmol, 1.5 当量)于四氢呋喃(0.7mL)中的混合物中加入偶氮二羧酸二异丙酯(0.04mL, 0.22mmol, 1.5 当量)。搅拌 16 小时之后, 将反应混合物直接倒入至硅胶上并纯化(0 至 75% 乙酸乙酯/己烷)。在室温用 1 : 2 三氟乙酸/二氯甲烷(2mL)处理该产物 16 小时。浓缩反应混合物以得到 77mg(70%) 5-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-2-(3-胍基丙基)苯甲酸甲酯: MS(EI) m/z 759 [(M-Boc)H⁺]

[0876] 用 Ba(OH)₂(77mg, 4.1mmol, 4.0 当量, 于 1mL 水中)处理 5-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-2-(3-胍基丙基)苯甲酸甲酯(77mg, 0.1mmol, 1.0 当量)于 MeOH(2.5mL)中的溶液。另加入 MeOH(1mL)使溶液均质化。将反应混合物在 50℃ 加热 2.5 小时, 此时通过 LCMS 观察到起始原料被消耗完全。加入饱和氯化铵并用 EtOAc 萃取混合物(3x)。浓缩合并的萃取物并用制备性 HPLC(30-70% MeCN/H₂O, 0.1% TFA)纯化以得到标题化合物(20mg, 27%), 其为白色固体: ¹H NMR(400MHz, CD₂Cl₂) δ 11.32(br s, 4H), 7.79(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.34(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.30-7.16(m, 2H), 7.11-6.92(m, 2H), 6.83(dd, J = 8.5, 2.1Hz, 1H), 6.70(br s, 2H), 6.39-6.08(m, 1H), 5.91(dd, J = 7.2, 2.4Hz, 1H), 4.61-4.14(m, 2H), 3.57(s, 3H), 3.26-3.16(m, 2H), 2.98-2.90(m, 2H), 1.88-1.74(m, 2H), 1.59(d, J = 24.9Hz, 6H); MS(EI) m/z 659 (M⁺)。

[0877] 氨基(2-(4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯氧基)乙基氨基)甲亚铵 2,2,2-三氟乙酸盐

[0878]



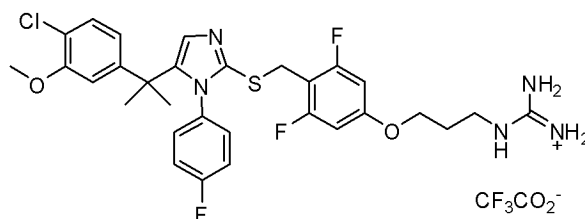
[0879] 向 2-(4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯氧基)乙醇(153mg, 0.27mmol)于 THF(0.39mL)中的溶液中加入 PPh₃(107mg, 0.41mmol)、1,3-二(叔丁氧基羰基)胍(144mg, 0.55mmol)和 DIAD(85 μL, 0.41mmol)。搅拌过夜之后, 反应混合物用 EtOAc 稀释, 用 H₂O 和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。粗制物质用快速色谱法(80% EtOAc/己烷)纯化以得到(叔丁氧基羰基氨基)(2-(4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯氧基)乙基氨基)亚甲基氨基甲酸叔丁基酯(279mg), 将其不经过进一步的纯化用于最后一步。MS(EI) m/z 804.5 (MH⁺)。

[0880] 向(叔丁氧基羰基氨基)(2-(4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯氧基)乙基氨基)亚甲基氨基甲酸叔丁基酯(273mg)于 DCM(1mL)中的溶液中加入 TFA(5mL)。1 小时之后用 EtOAc 稀释反应混合物, 用 H₂O、饱和 NaHCO₃ 和盐水洗涤。浓缩合并的有机层并用制备性

HPLC(30-100%, CH₃CN/H₂O(含0.05% TFA))纯化以得到标题化合物,其为白色固体(112mg, 68%, 2个步骤)。¹HNMR(400MHz, CD₃CN) δ 8.01(m, 1H), 7.20-7.13(m, 2H), 6.99-6.94(m, 2H), 6.88-6.78(m, 2H), 6.57(d, J = 2.1Hz, 1H), 6.55-6.48(m, 3H), 6.44-6.38(m, 2H), 4.08(t, J = 5.0Hz, 2H), 3.92(s, 2H), 3.71(s, 3H), 3.52(dd, J = 10.6, 5.4Hz, 2H), 1.49(s, 6H); MS(EI)m/z 604.4(MH⁺)。

[0881] 氨基(3-(4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯氧基)丙基氨基)甲亚铵 2,2,2-三氟乙酸盐

[0882]

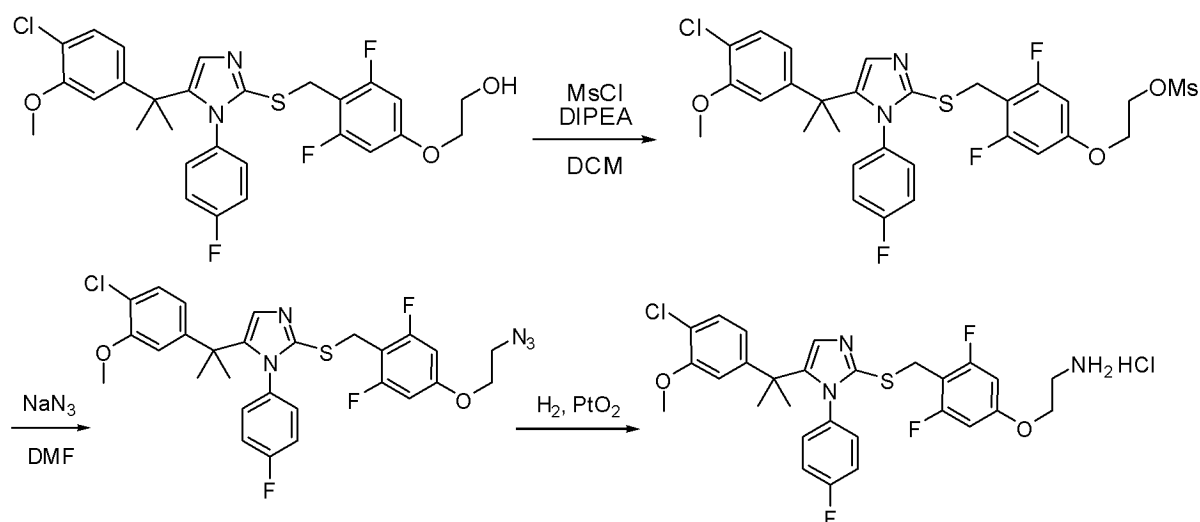


[0883] 按前述的方式,使3-(4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯氧基)丙-1-醇(330mg, 0.57mmol)、1,3-二(叔丁氧基羰基)胍(266mg, 1.02mmol)、PPh₃(225mg, 0.85mmol)和DIAD(177 μL, 0.85mmol)的混合物在THF中反应,处理并用快速色谱法(80% EtOAc/Hex)纯化以得到(叔丁氧基羰基氨基)(3-(4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯氧基)丙基氨基)亚甲基氨基甲酸叔丁酯。MS(EI)m/z 818.6(MH⁺)。

[0884] 将TFA(5mL)和(叔丁氧基羰基氨基)(3-(4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯氧基)丙基氨基)亚甲基氨基甲酸叔丁酯(559mg, 0.57mmol)于DCM(1mL)中的溶液搅拌1小时并用制备性HPLC(30-100%, CH₃CN/H₂O(含0.05% TFA))纯化以得到标题化合物,其为白色固体(157mg, 45%, 2个步骤)。¹HNMR(400MHz, CD₃CN) δ 7.25-7.10(m, 2H), 6.88-6.78(m, 2H), 6.56(d, J = 2.0Hz, 1H), 6.50(m, 3H), 6.46-6.30(m, 2H), 4.04(t, J = 6.1Hz, 2H), 3.90(s, 2H), 3.71(s, 3H), 3.28(t, J = 6.7Hz, 2H), 2.06-1.98(m, 2H), 1.48(s, 6H); MS(EI)m/z 618.4(MH⁺)。

[0885] 实施例 28 2-(4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯氧基)乙胺盐酸盐

[0886]



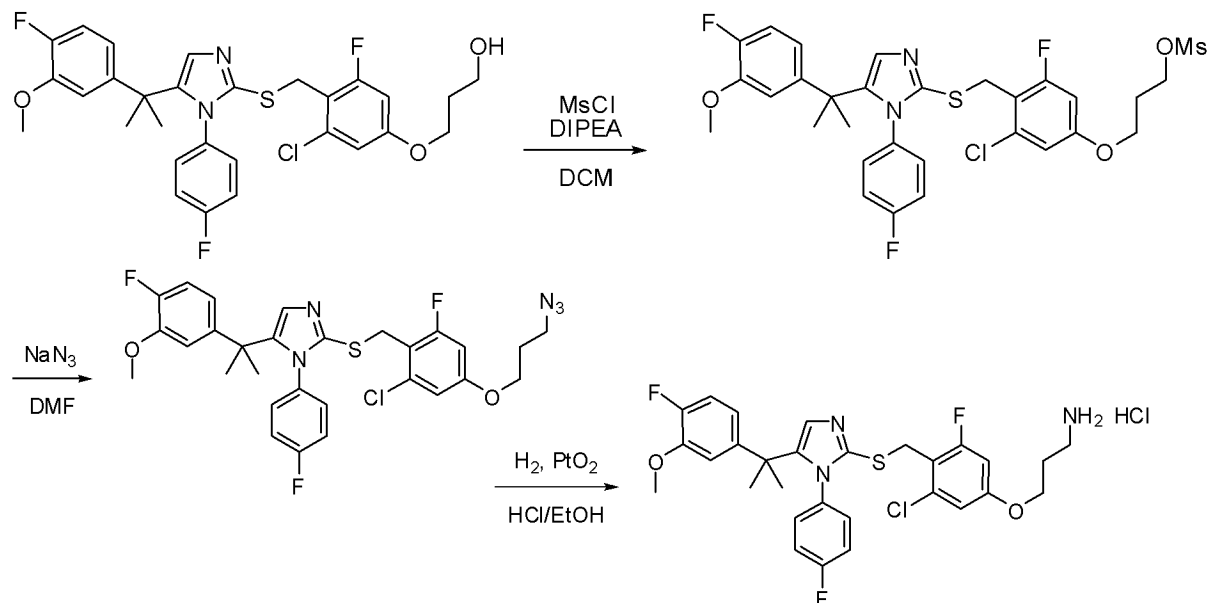
[0887] 在 0 °C, 向经过搅拌的 2-(4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯氧基)乙醇 (3.8g, 6.75mmol) 和 DIPEA (3.52mL, 20.3mmol) 于 DCM (100mL) 中的溶液中加入甲磺酰氯 (603 μ L, 7.8mmol)。在历时 30 分钟将反应混合物缓慢温热至环境温度后, 将其在 DCM (100mL) 和水 (100mL) 中分配。用 MgSO_4 干燥有机层并真空蒸发。用柱色谱法 (Hex/EtOAc = 1 : 3) 纯化残余物以得到甲磺酸 (2-(4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯氧基)乙基)酯 (4.1g, 95% 收率), 其为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.16 (d, J = 8.25Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.82-6.72 (m, 2H), 6.58-6.47 (m, 2H), 6.42-6.32 (m, 4H), 4.55 (dd, J = 5.27, 3.62Hz, 2H), 4.18 (dd, J = 5.26, 3.64Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.50 (d, J = 10.49Hz, 6H)。

[0888] 在 0 °C, 向甲磺酸 (2-(4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯氧基)乙基)酯 (400mg, 0.624mmol) 于 DMF (6mL) 中的溶液加入 NaN_3 (60mg, 0.922mmol)。搅拌 1 小时之后, 将残余物在 EtOAc (20mL) 和水 (20mL) 中分配。接连用 1M HCl (10mL) 和水 (10mL) 洗涤有机层, 用 MgSO_4 干燥, 过滤和蒸发。用柱色谱法 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 20 : 1) 纯化残余物以得到 2-(4-(2-叠氮基乙氧基)-2,6-二氟苄基硫基)-5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑 (320mg, 87% 收率), 其为白色泡沫。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.22 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.24Hz, 1H), 6.77 (t, 2H), 6.55 (d, J = 2.09Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.25Hz, 1H), 6.39-6.32 (m, 4H), 4.05 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (t, 2H), 1.49 (s, 6H)。

[0889] 向压力瓶中加入 2-(4-(2-叠氮基乙氧基)-2,6-二氟苄基硫基)-5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑 (340mg, 0.56mmol) 于 EtOH (10mL) 中的溶液、浓 HCl (0.5mL) 和 PtO_2 (170mg)。用氢气 (2x40psi) 吹洗该瓶, 用氢气 (45psi) 增压并将其搅动 5 小时。将反应混合物用 CeliteTM 过滤并蒸发滤液以得到残余物。用乙醚研磨残余物, 过滤收集固体并干燥以得到标题化合物 (290mg, 99%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.21 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.24Hz, 1H), 6.76 (t, 2H), 6.55 (m, 1H), 6.51 (m, 3H), 6.29 (m, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.62 (t, 2H), 1.49 (s, 6H)。

[0890] 3-(3-氯-5-氟-4-((5-(2-(4-氟-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)苯氧基)丙-1-胺盐酸盐

[0891]



[0892] 在 0℃, 向经过搅拌的 3-(3-氯-5-氟-4-((5-(2-(4-氟-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)苯氧基)丙-1-醇 (420mg, 0.73mmol) 和 DIPEA (0.32mL, 1.83mmol) 于 DCM (10mL) 中的溶液中滴加甲磺酰氯 (113 μL, 1.45mmol)。搅拌 30 分钟之后, 将反应混合物在 DCM (20mL) 和水 (20mL) 中分配。水层用 DCM 再萃取 (20mLx2)。用 MgSO₄ 干燥合并的有机层, 浓缩并用柱色谱法 (EtOAc/Hex = 1 : 2) 纯化以得到甲磺酸 3-(3-氯-5-氟-4-((5-(2-(4-氟-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)苯氧基)丙基)酯 (470mg, 99% 收率), 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.25 (d, J = 8.65Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 11.04, 8.48Hz, 1H), 6.81-6.73 (m, 2H), 6.69-6.66 (m, 1H), 6.58 (dd, J = 8.13, 2.23Hz, 1H), 6.50-6.43 (m, 2H), 6.38-6.31 (m, 1H), 4.42 (t, J = 6.04Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.03 (t, J = 5.88Hz, 2H), 3.77 (d, J = 5.83Hz, 2H), 3.68 (s, 4H), 3.10-2.98 (m, 3H), 2.22 (p, J = 5.94Hz, 2H), 1.51 (t, J = 4.73Hz, 5H)。

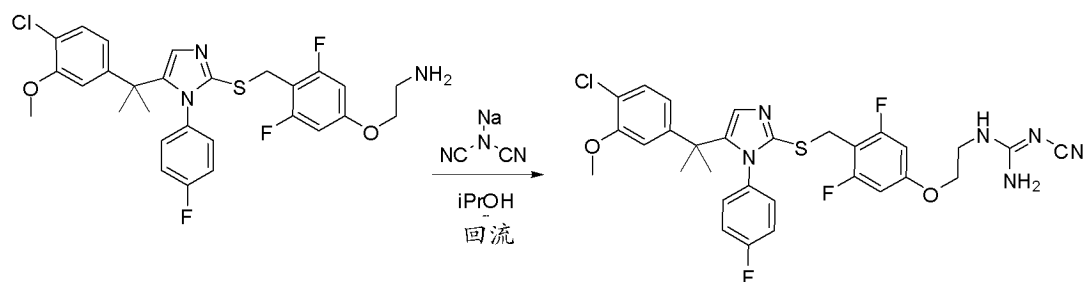
[0893] 在 0℃, 向甲磺酸 3-(3-氯-5-氟-4-((5-(2-(4-氟-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)苯氧基)丙基)酯 (470mg, 0.72mmol) 于 DMF (3mL) 中的溶液加入 NaN₃ (186mg, 2.87mmol)。搅拌 16 小时之后, 将混合物在 EtOAc (20mL) 和水 (20mL) 中分配。接连用 1M HCl (10mL) 和水 (10mL) 洗涤分离的有机层, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤和蒸发。用柱色谱法 (EtOAc/Hex = 1 : 3) 纯化混合物以提供 2-(4-(3-叠氮基丙氧基)-2-氯-6-氟苄基硫基)-5-(2-(4-氟-3-甲氧基苯基)-丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑 (344mg, 80% 收率), 其为白色泡沫。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.21 (s, 1H), 6.87 (dd, J = 10.99, 8.49Hz, 1H), 6.76 (t, J = 8.49Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.58 (dd, J = 8.15, 2.15Hz, 1H), 6.52-6.42 (m, 2H), 6.38-6.29 (m, 2H), 4.16 (t, J = 4.34Hz, 2H), 3.98 (t, J = 5.89Hz, 2H), 3.77 (d, J = 5.67Hz, 3H), 3.50 (t, J = 6.51Hz, 2H), 2.17 (s, 1H), 2.13-1.97 (m, 3H), 1.60 (s, 2H), 1.49 (s, 6H)。

[0894] 向压力瓶中加入 2-(4-(3-叠氮基丙氧基)-2-氯-6-氟苄基硫基)-5-(2-(4-氟-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑 (340mg,

0.56mmol) 于 EtOH(10mL) 的溶液、浓 HCl(1mL) 和 PtO₂(170mg)。用氢气 (3x40psi) 吹洗该瓶, 用氢气增压 (45psi), 然后搅动 5 小时。将反应混合物用 Celite™ 过滤并蒸发滤液。用乙醚研磨残余物, 过滤收集固体并干燥以得到标题化合物 (344mg, 99% 收率)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.21(s, 1H), 6.87(dd, J = 10.99, 8.49Hz, 1H), 6.76(t, J = 8.49Hz, 2H), 6.67(s, 1H), 6.58(dd, J = 8.15, 2.15Hz, 1H), 6.52-6.42(m, 2H), 6.38-6.29(m, 2H), 4.16(t, J = 4.34Hz, 2H), 3.98(t, J = 5.89Hz, 2H), 3.77(d, J = 5.67Hz, 3H), 3.50(t, J = 6.51Hz, 2H), 2.65(s, 2H), 2.17(s, 1H), 2.43-2.15(m, 3H), 1.49(s, 6H)。

[0895] 实施例 29(E)-1-(2-(4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯氧基)乙基)-2-氰基胍

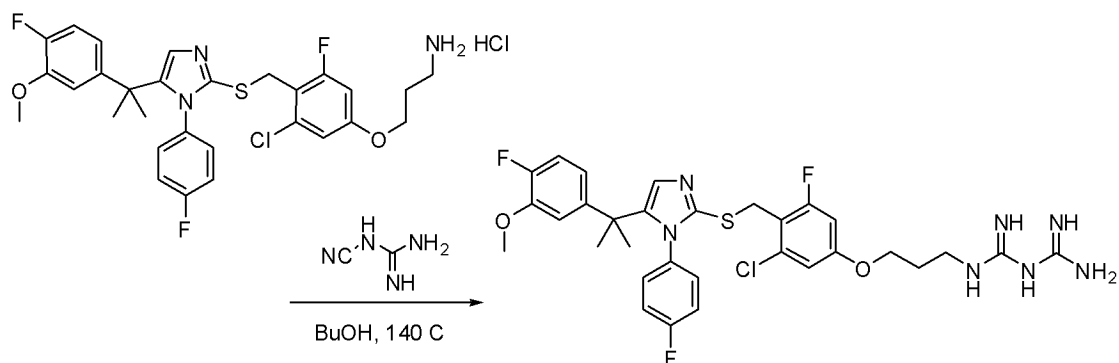
[0896]



[0897] 向 2-(4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯氧基)乙胺盐酸盐 (100mg, 0.167mmol) 于异丙醇 (5mL) 中的溶液中加入二氰胺 (19.3mg, 0.217mmol) 并将反应混合物回流加热 24 小时。真空蒸发溶剂并用柱色谱法 (CH₂Cl₂/MeOH = 20 : 1) 纯化残余物以得到标题化合物 (60mg, 57%), 其为乳白色固体。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.22(s, 1H), 7.17(d, J = 8.2Hz, 1H), 6.77(t, J = 8.43Hz, 2H), 6.60-6.42(m, 5H), 6.25(dd, J = 7.8, 4.7Hz, 2H), 4.02(t, J = 4.54Hz, 2H), 3.83(s, 2H), 3.71(s, 3H), 3.56(t, J = 4.65Hz, 2H), 3.51-3.41(m, 1H), 1.49(s, 6H), 1.20(d, J = 44.2Hz, 3H), 0.93-0.80(m, 1H); MS(EI) m/z 629(MH⁺)。

[0898] 实施例 30

[0899]

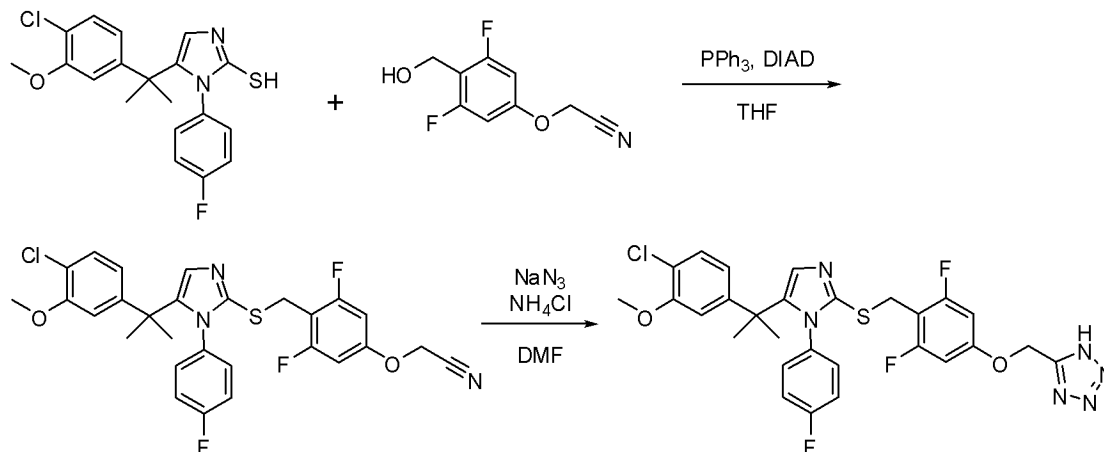


[0900] 向 3-(3-氯-5-氟-4-((5-(2-(4-氟-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)苯氧基)丙-1-胺盐酸盐 (140mg, 0.23mmol) 于 1-丁醇 (0.5mL) 中的溶液中加入 N-氰基胍 (100mg, 1.19mmol)。在 140°C 微波中照射反应混合物 1 小时。蒸发掉挥发物之后, 用柱色谱法 (DCM/MeOH = 10 : 1) 纯化残余物以得到标题产物 (28mg, 18%), 其为白色固体。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.21(s, 1H), 6.90(dd, J = 11.17, 8.49Hz, 1H), 6.78(dd, J = 11.98, 5.11Hz, 3H), 6.70-6.56(m, 2H), 6.48(s, 1H),

6.35-6.19(m, 1H), 4.01(dd, $J = 11.15, 5.29$ Hz, 2H), 3.95(d, $J = 11.18$ Hz, 2H), 3.70(d, $J = 13.62$ Hz, 3H), 3.40(t, $J = 6.74$ Hz, 2H), 2.00(dd, $J = 12.53, 6.07$ Hz, 2H), 1.48(s, 6H); MS(EI) m/z 660 (MH^+)。

[0901] 实施例 31 5-((4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯氧基)甲基)-1H-四唑

[0902]

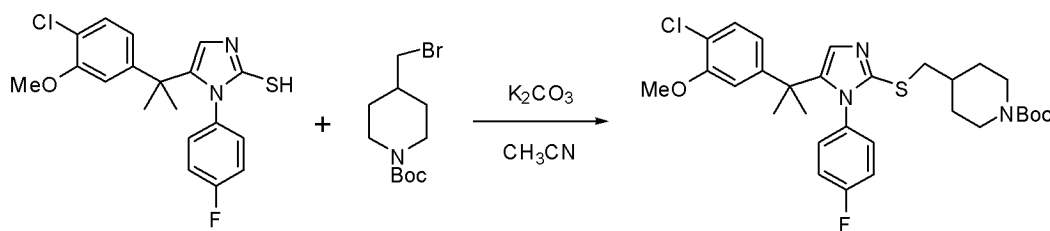


[0903] 采用类似的方式,使 5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-硫醇 (227mg, 0.60mmol)、2-(3,5-二氟-4-(羟基甲基)苯氧基)乙腈 (156mg, 0.78mmol)、 PPh_3 (173mg, 0.66mmol) 和 DIAD (137 μ L, 0.66mmol) 在 THF (0.8mL) 中反应,处理并用快速色谱法 (80% EtOAc/Hex) 纯化以提供 2-(4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯氧基)乙腈 (129mg, 39%)。MS(EI) m/z 558.3 (MH^+)。

[0904] 将 2-(4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-3,5-二氟苯氧基)乙腈 (129mg, 0.23mmol)、 NH_4Cl (124mg, 2.3mmol) 和 NaN_3 (16.60mg, 0.25mmol) 于 DMF (1.5mL) 中的混合物在 90°C 加热 17 小时。使反应混合物在 EtOAc 和 H_2O 中分配。用 H_2O 和盐水洗涤有机层,用 Na_2SO_4 干燥并用快速色谱法 (20% MeOH/DCM) 纯化以得到标题化合物 (93mg, 67%)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.23(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.18(s, 1H), 6.96(m, 2H), 6.82(m, 2H), 6.57-6.45(m, 4H), 5.30(s, 2H), 3.95(s, 2H), 3.68(s, 3H), 1.46(s, 6H); MS(EI) m/z 601.3 (MH^+)。

[0905] 实施例 32 4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0906]

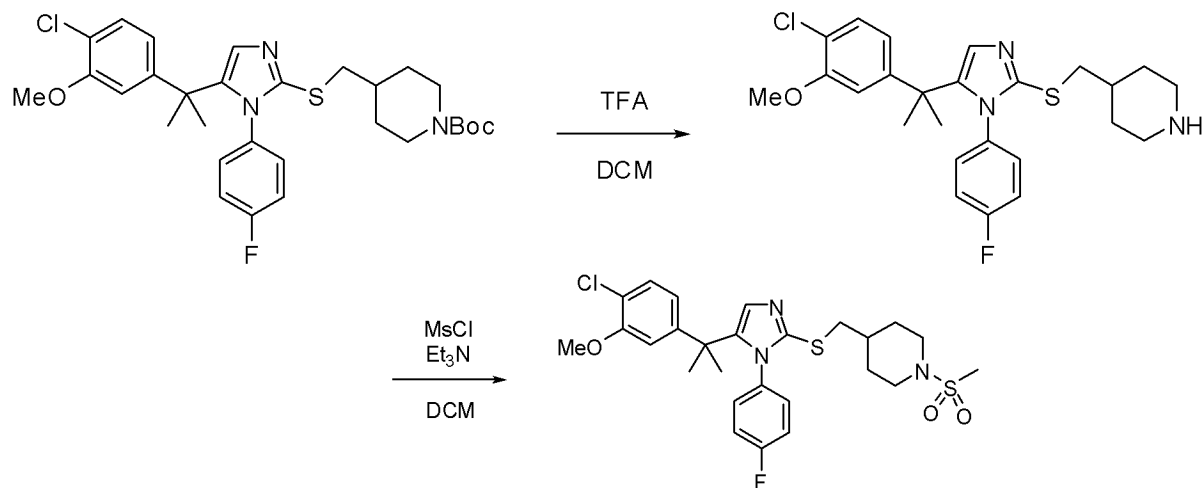


[0907] 向 5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-硫醇 (0.557g, 1.48mmol) 和 K_2CO_3 (0.306g, 2.22mmol) 于丙酮 (4mL) 中的混悬液中加入 4-(溴甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (0.431g, 1.55mmol)。回流加热进行反应。4 小时之后,浓缩反应

混合物并通过柱色谱法纯化（使用 Hex :EtOAc 作为洗脱剂）以得到标题化合物 (0.765g)，其为白色固体。MS(EI) m/z 574[M+H]⁺。

[0908] 实施例 33 4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-1-(甲基磺酰基)哌啶

[0909]

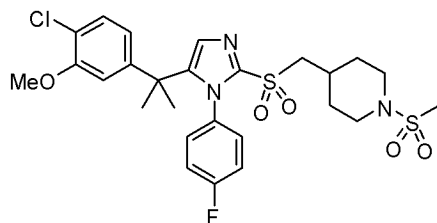


[0910] 向 0℃ 的 4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (0.755g, 1.31mmol) 于 DCM(4mL) 中的溶液中加入 TFA(1mL)。在室温搅拌 2 小时之后,当通过 LCMS 确定反应结束之时,真空浓缩反应混合物。用 DCM 稀释残余物,用饱和 NaHCO₃ 和盐水洗涤,用 MgSO₄ 干燥并真空浓缩以得到 4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)哌啶 (0.491g),其为白色固体。MS(ES):474[M+H]⁺。

[0911] 向 4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)哌啶 (0.154g, 0.33mmol) 和三乙胺 (0.089mL, 0.65mmol) 于 DCM(2mL) 中的溶液中加入甲磺酰氯 (0.027mL, 0.34mmol)。2 小时之后真空浓缩反应混合物并通过柱色谱法纯化（使用 Hex :EtOAc 作为洗脱剂），以得到标题化合物 (0.136g)，其为白色固体。MS(EI) m/z 552[M+H]⁺。

[0912] 实施例 34 4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基磺酰基)甲基)-1-(甲基磺酰基)哌啶

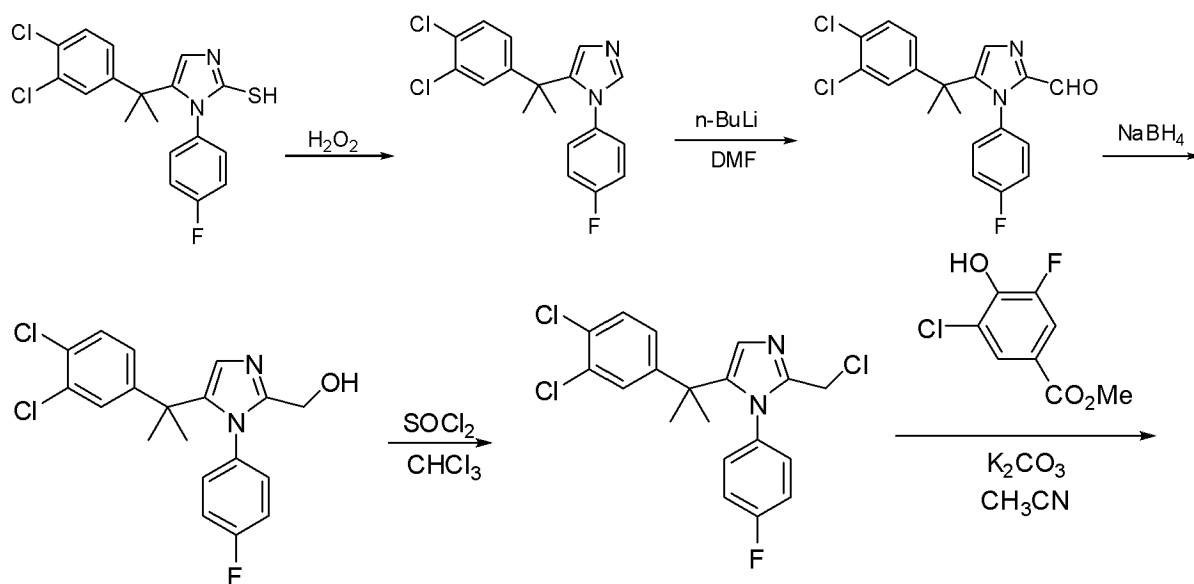
[0913]



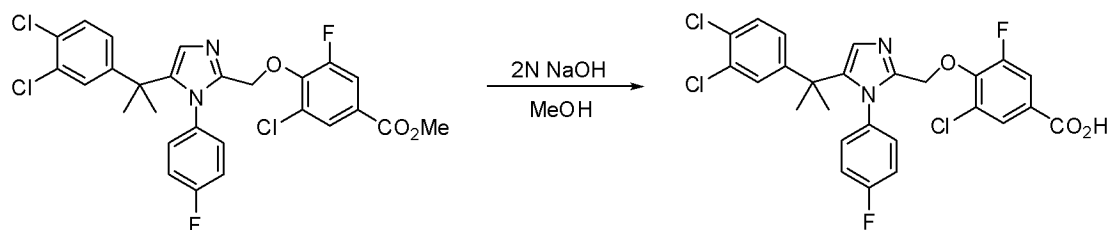
[0914] 向 4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)-1-(甲基磺酰基)哌啶 (0.130g, 0.24mmol) 于 DCM(2mL) 中的溶液加入 3-氯过氧化苯甲酸 (3-chlorobenzoperoxoic acid) (0.125g, 0.72mmol)。搅拌 5 小时之后,真空浓缩反应混合物并用 HPLC(10-99%, CH₃CN/H₂O(含 0.05% TFA)) 纯化残余物以得到标题化合物 (40mg),其为白色固体。MS(EI) m/z 584[M+H]⁺。

[0915] 实施例 35 3-氯-4-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)甲氧基)-5-氟苯甲酸

[0916]



[0917]



[0918] 向 0℃ 的 5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)甲硫醇 (737mg, 1.9mmol) 于 DCM(4mL) 中的混悬液中加入 0.6mL H₂O₂ (35% wt.) 于 HOAc(2mL) 中的溶液。搅拌 40 分钟之后,使混合物升温至室温。搅拌 6 小时之后,用 2N NaOH 将反应混合物中和至 pH = 9 并用 DCM 萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。用色谱法纯化粗制物质 (硅胶,0-95% EtOAc/Hex) 以得到 5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑,其为白色固体 (455mg, 69% 收率)。

[0919] 向 -78℃ 的 5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑 (770mg, 2.2mmol) 于无水 THF(10mL) 中的溶液中滴加 n-BuLi (1.4mL, 2.0M 于己烷中的溶液, 2.8mmol)。在 -78℃ 搅拌 1 小时之后,一次性加入无水 DMF (0.85mL)。另在 -78℃ 搅拌 3 小时之后,用水淬灭反应。温热至环境温度之后,用 EtOAc 萃取混合物。将合并的萃取物用盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。用柱色谱法 (硅胶,0-90% EtOAc/Hex) 纯化粗制物质以得到 5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)甲醛,其为白色固体 (740mg, 89% 收率)。

[0920] 向 5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)甲醛 (740mg, 1.96mmol) 于无水乙醇 (15mL) 中的溶液中加入 NaBH₄ (91mg, 2.4mmol)。搅拌 3 小时之后,将混合物倒入至水中,并用 EtOAc 萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,并真空浓缩以得到 5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)甲醇,其为白色固体 (670mg, 88% 收率)。

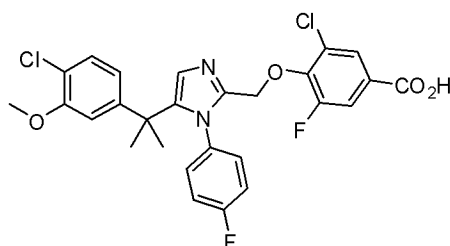
[0921] 向 0℃ 的 5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)甲醇 (402mg, 1.06mmol) 于 CH₃CN (6mL) 中的溶液中加入亚硫酸氯。搅拌 3 小时之后,减压浓缩溶液,并与 DCM (3x) 共沸以得到 2-(氯甲基)-5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑,其为黄色固体 (420mg),将其未经纯化直接用于下一步骤。

[0922] 将 2-(氯甲基)-5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑 (154mg, 0.39mmol)、3-氯-5-氟-4-羟基苯甲酸甲酯 (118mg, 0.57mmol)、碳酸钾 (79mg, 0.57mmol) 和 18-冠-6 (11mg, 0.04mmol) 于 CH₃CN (4mL) 中的混合物在 60℃ 加热 8 小时。冷却之后,过滤反应混合物,与水和 DCM 合并,然后用 DCM 进一步萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。用色谱法 (硅胶, 0-70% EtOAc/Hex) 纯化所得物质以得到 3-氯-4-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)甲氧基)-5-氟苯甲酸甲酯,其为白色固体 (150mg, 68% 收率)。MS (EI) m/z 567.3 [M+H]⁺。

[0923] 将 3-氯-4-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)甲氧基)-5-氟苯甲酸甲酯 (120mg, 0.21mmol) 和 2N NaOH (0.31mL, 0.63mmol) 于 MeOH (3mL) 中的混合物在 65℃ 加热 3 小时。冷却之后,用 3N HCl 将反应中和至 pH = 3,减压浓缩,用水稀释,然后用 EtOAc 萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。通过 HPLC 纯化粗制物质 (MeCN/H₂O, 10-99%) 以得到标题化合物,其为灰白色固体 (45mg, 39%)。MS (EI) m/z 553.5 [M+H]⁺。

[0924] 3-氯-4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)甲氧基)-5-氟苯甲酸

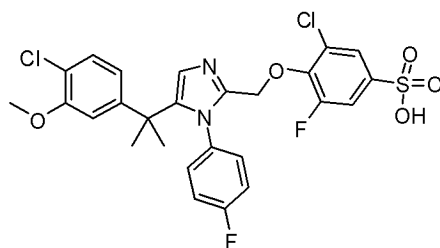
[0925]



[0926] 在类似条件下,从 5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)硫醇制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.72 (t, J = 1.6Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 11.0, 1.9Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 1H), 6.82-6.76 (m, 2H), 6.57 (d, J = 2.0Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.3, 2.0Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 1.49 (s, 6H)。

[0927] 实施例 36 3-氯-4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)甲氧基)-5-氟苯磺酸

[0928]

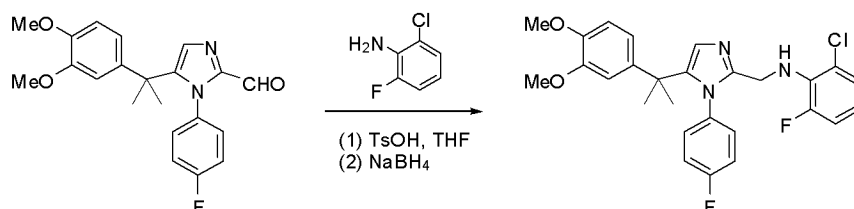


[0929] 在前述条件下,从 3-氯-4-((5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟

苯基)-1H-咪唑-2-基)甲氧基)-5-氟苯甲酸制备标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 7.87(s, 1H), 7.42(t, J = 1.6Hz, 1H), 7.34(dd, J = 10.1, 1.8Hz, 1H), 7.25(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.16(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.214(d, J = 8.7Hz, 1H), 6.97-6.92(m, 2H), 6.58(d, J = 2.0Hz, 1H), 6.52(dd, J = 8.3, 2.1Hz, 1H), 4.84(s, 2H), 3.71(s, 3H), 1.56(s, 6H); MS(EI) m/z 583.2[M+1]⁺。

[0930] 实施例 37 2-氯-N-((5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)甲基)-6-氟苯胺

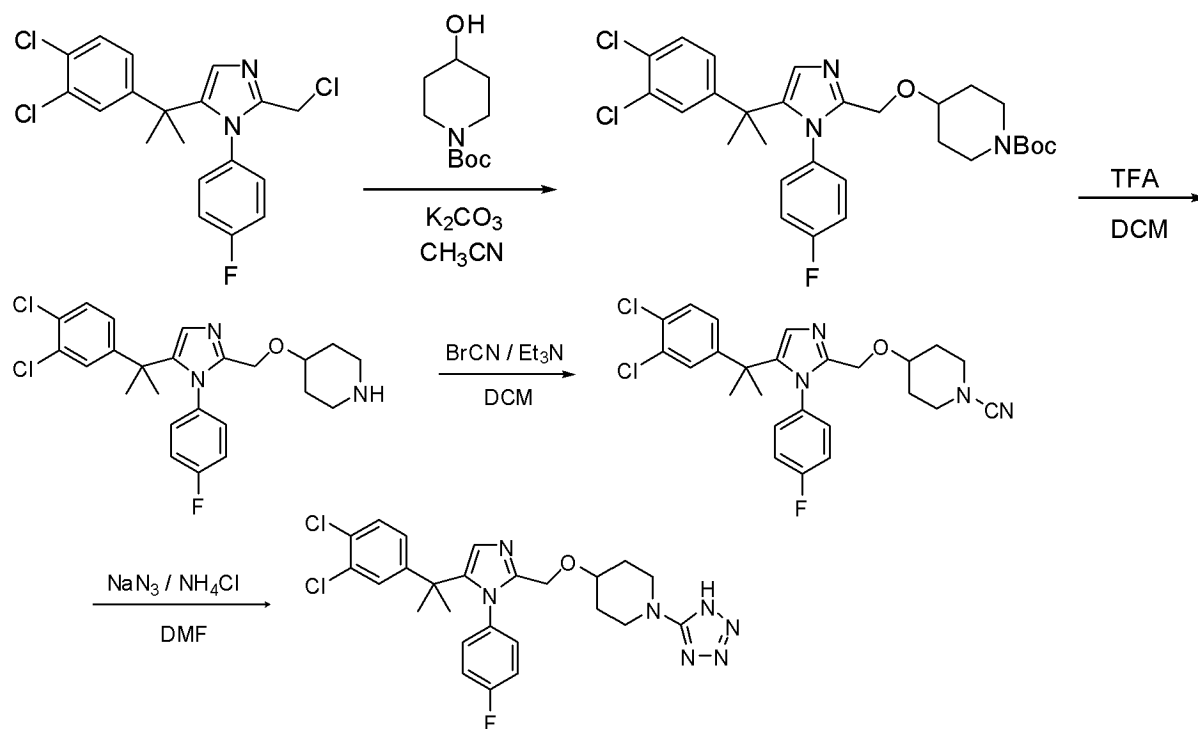
[0931]



[0932] 将 5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-甲醛(280mg, 0.76mmol)、2-氯-6-氟苯胺(332mg, 2.28mmol)、TsOH(72mg, 0.38mmol)于 THF(8mL)的溶液在分子筛(4Å)存在下回流加热 15 小时。将溶液冷却至 0℃, 并分批加入 NaBH₄(57mg, 1.52mmol)。将得到的混合物搅拌 1 小时, 并用 Celite™ 过滤以除去分子筛。用 H₂O(5mL)、2N NaOH(5mL)淬灭滤液并用 DCM(2x10mL)萃取。用 MgSO₄ 干燥有机层并浓缩以得到残余物, 将其用快速色谱法纯化以提供标题化合物, 其为白色固体(157mg, 0.315mmol, 42%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.49(s, 6H), 3.72(s, 3H), 3.85(s, 3H), 4.13(d, 2H), 4.65(br, 1H), 6.45(dd, 1H), 6.48(m, 2H), 6.51(d, 1H), 6.60(m, 1H), 6.64(d, 1H), 6.76(dd, 1H), 6.80(t, 2H), 7.00(dt, 1H), 7.13(s, 1H)。MS(EI) m/z 498[M+H]⁺。

[0933] 实施例 38 4-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)甲氧基)-1-(1H-四唑-5-基)哌啶

[0934]



[0935] 向 4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (202mg, 1mmol) 于无水 THF (3mL) 中的溶液中加入 NaH (60% 于矿物油中, 53mg, 1.32mmol)。将混合物在室温搅拌 30 分钟, 然后加入 2-(氯甲基)-5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑 (262mg, 0.66mmol) 于 THF (2mL) 中的溶液。在环境温度搅拌过夜之后, 通过加入 MeOH 淬灭反应并真空浓缩。将残余物在水和 EtOAc 中分配。合并的有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 并用柱色谱法 (硅胶, 0-90% EtOAc/Hex) 纯化以得到 4-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)甲氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯, 其为白色固体 (215mg, 60%)。

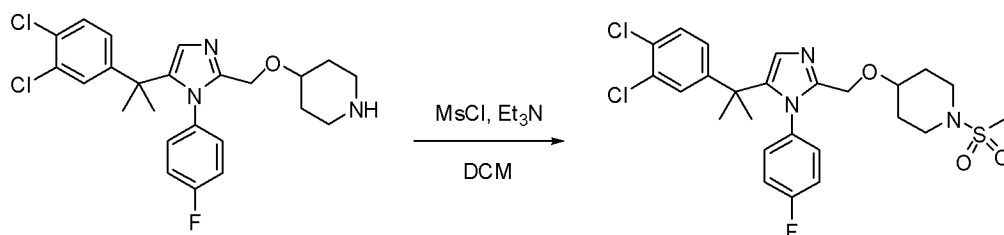
[0936] 向 0℃ 的 4-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)甲氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (101mg, 0.18mmol) 于 DCM (2mL) 中的溶液加入 TFA (0.2mL)。在室温搅拌 2 小时之后, 用 DCM 稀释反应混合物, 用饱和 $NaHCO_3$ 和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 并真空浓缩以得到 4-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)甲氧基)哌啶, 其为白色固体, 将其直接用于下一步骤。

[0937] 向 4-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)甲氧基)哌啶 (上面制备的) 于无水 DCM (2mL) 中的溶液中加入 Et_3N (37μL, 0.27mmol), 随后加入溴化氰 (20mg, 0.18mmol)。搅拌过夜之后, 用 DCM 稀释反应混合物, 用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩以得到 4-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)甲氧基)哌啶-1-腈, 其为白色固体, 将其直接用于下一步骤。

[0938] 将 4-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)甲氧基)哌啶-1-甲腈、 NaN_3 (59mg, 0.9mmol) 和 NH_4Cl (50mg, 0.9mmol) 于 DMF (2mL) 中的混合物在 100℃ 加热过夜。用 HPLC (10-99%, MeCN/ H_2O (含 0.05% TFA)) 纯化粗制产物以得到标题产物, 其为白色固体 (45mg, 47%)。MS (EI) m/z 530.3 $[M+H]^+$ 。

[0939] 4-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)甲氧基)-1-(甲基磺酰基)哌啶

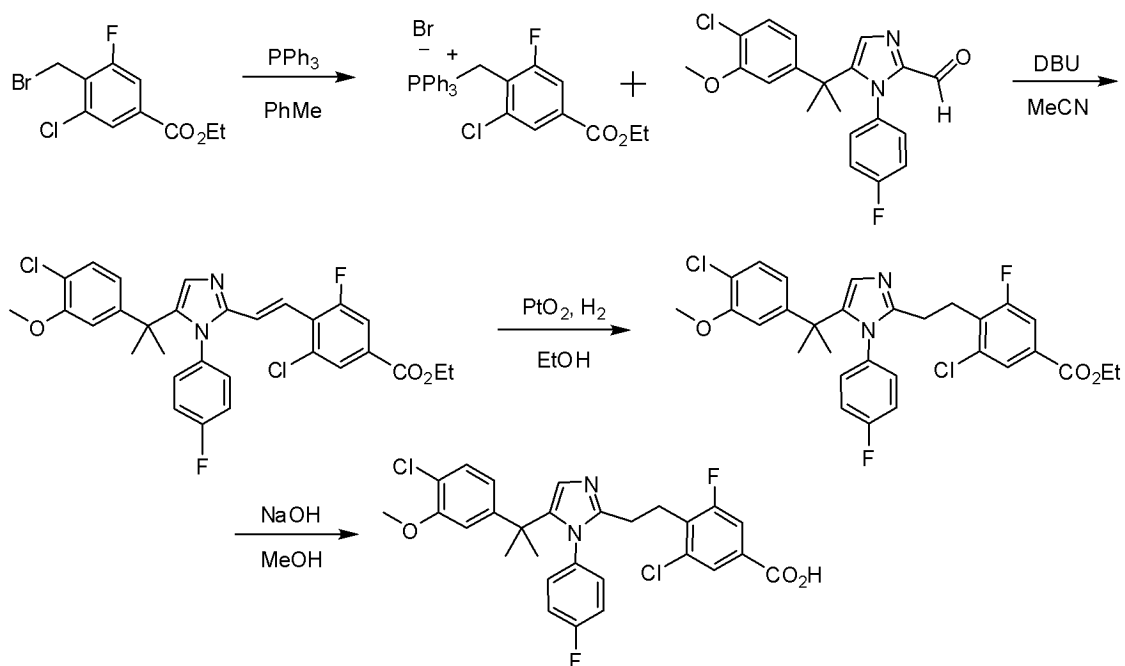
[0940]



[0941] 向 0 °C 的 4-((5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)甲氧基)-1-(甲基磺酰基)哌啶于无水 DCM(2mL) 中的溶液中加入 Et₃N(75uL, 0.54mmol) 和 MeSO₂Cl(31mg, 0.27mmol)。然后将混合物在室温搅拌 3 小时,用 DCM 稀释,用饱和 NaHCO₃ 和盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,然后真空浓缩。用 HPLC 纯化粗制物质 (10-99%, MeCN/H₂O (含 0.05 % TFA)) 以得到标题产物,其为白色固体 (50mg, 52 %)。MS(EI)m/z 540.5 [M+H]⁺。

[0942] 实施例 39 3-氯-4-(2-(5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)乙基)-5-氟苯甲酸

[0943]



[0944] 向 4-(溴甲基)-3-氯-5-氟苯甲酸乙酯 (531mg, 1.797mmol) 于甲苯 (10mL) 中的溶液加入 PPh₃(471mg, 1.797mmol)。将溶液在 90 °C 回流过夜。冷却之后形成白色沉淀。用己烷稀释混合物,过滤并真空干燥以得到 (2-氯-4-(乙氧基羰基)-6-氟苄基)三苯基溴化磷 (0.874g, 86 %), 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.05-7.87 (m, 3H), 7.85-7.58 (m, 13H), 7.20 (tt, J = 15.1, 7.1Hz, 1H), 5.21 (d, J = 15.0Hz, 2H), 4.34 (dq, J = 14.2, 7.1Hz, 2H), 1.33 (dt, J = 14.2, 7.1Hz, 3H)。

[0945] 向 5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-甲醛 (304mg, 0.815mmol) 和 (2-氯-4-(乙氧基羰基)-6-氟苄基)三苯基溴化磷 (454mg, 0.815mmol) 于 MeCN(5mL) 中的混合物中滴加 DBU(136mg, 0.896mmol)。在 50 °C 搅拌过夜之后,用 H₂O 稀释混合物并用 DCM 萃取。干燥 (MgSO₄) 合并的萃取物,过滤,浓缩并用快速色

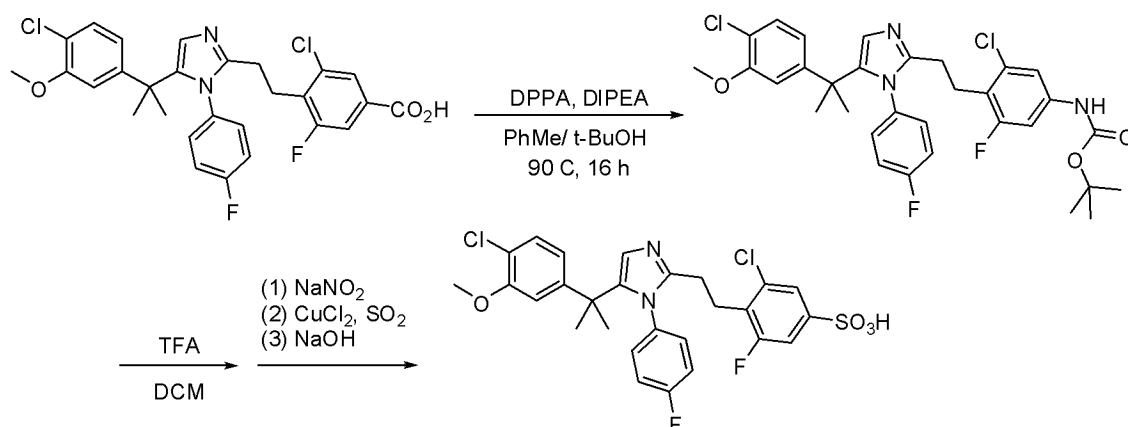
谱法 (20-90% EtOAc/ 己烷) 纯化以得到 3-氯-4-(2-(5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)乙基)-5-氟苯甲酸乙酯 (0.241g, 51%), 其为黄色油状物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.05-7.87 (m, 3H), 7.85-7.58 (m, 13H), 7.20 (tt, J = 15.1, 7.1Hz, 1H), 5.21 (d, J = 15.0Hz, 2H), 4.34 (dq, J = 14.2, 7.1Hz, 2H), 1.33 (dt, J = 14.2, 7.1Hz, 3H)。

[0946] 在加入 PtO₂ (42mg, 0.184mmol) 之前将 3-氯-4-(2-(5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)乙基)-5-氟苯甲酸乙酯 (224mg, 0.392mmol) 于 EtOH (10mL) 中的溶液用 N₂ 脱气 5-10 分钟。用 70psi H₂ 加压得到的混悬液并搅动过夜。通过用 Celite™ 过滤以除去催化剂并用更多的 EtOH 洗脱。真空浓缩滤液以提供 3-氯-4-(2-(5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)乙基)-5-氟苯甲酸乙酯 (153mg, 68%), 其为灰色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.87-7.61 (m, 1H), 7.50 (td, J = 9.4, 1.4Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.11-6.98 (m, 1H), 6.98-6.65 (m, 2H), 6.65-6.32 (m, 4H), 4.38 (dq, J = 21.4, 7.1Hz, 2H), 3.74 (d, J = 3.3Hz, 3H), 3.25-2.83 (m, 2H), 2.52 (dd, J = 16.6, 8.9Hz, 2H), 1.50 (s, 6H), 1.39 (dt, J = 14.3, 7.2 小时 z, 3H)。

[0947] 向 3-氯-4-(2-(5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)乙基)-5-氟苯甲酸乙酯 (151mg, 0.263mmol) 于 MeOH (1.0mL) 中的溶液中滴加 2N 的 NaOH 于 H₂O (0.5mL) 中溶液。搅拌 1 小时之后, 减压浓缩反应混合物, 用 H₂O (1.5mL) 稀释, 用 1N HCl 中和, 然后用 DCM 萃取 (10mLx2)。干燥 (MgSO₄) 合并的萃取物, 过滤并浓缩以得到标题化合物 (116mg, 81%), 其为灰色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.69 (s, 1H), 7.57 (d, J = 9.6Hz, 1H), 7.27-7.17 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.6Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.6, 4.8Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.53-6.48 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.94 (t, J = 7.2 小时 z, 2H), 2.57 (t, J = 7.2 小时 z, 2H), 1.48 (s, 6H)。

[0948] 实施例 40 3-氯-4-(2-(5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)乙基)-5-氟苯磺酸

[0949]



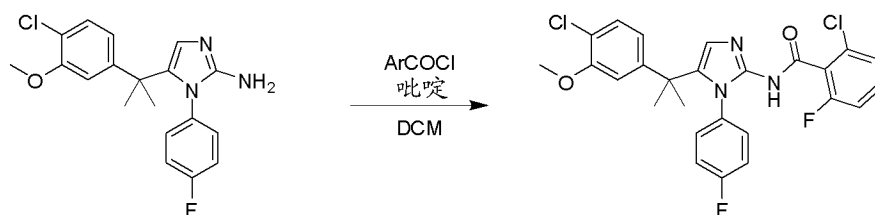
[0950] 向冷却至 0°C 的 3-氯-4-(2-(5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)乙基)-5-氟苯甲酸 (540mg) 于甲苯 (5mL) 和叔丁醇 (1.5mL) 的混合物中的溶液中加入叠氮化磷酸二苯酯 (DPPA) (1.1 当量, 302mg), 随后加入 DIPEA (1.3 当量, 226 μL)。在加入碱的过程中, 白色浆状物转变成澄清溶液, 将其在 80°C 加热。

16 小时之后,转化通过 LC-MS 观察到完全的转化。用 EtOAc 稀释反应混合物,用饱和 NaHCO_3 洗涤,干燥 (Na_2SO_4),浓缩并用色谱法(硅胶, EtOAc/Hex, 10-60%)纯化以得到 3-氯-4-(2-(5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)乙基)-5-氟苯基氨基甲酸叔丁酯(230mg)。MS(EI)m/z 616(MH^+)。

[0951] 向 5°C 的 3-氯-4-(2-(5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)乙基)-5-氟苯基氨基甲酸叔丁酯(230mg, 0.373mmol) 于 DCM(无水, 3mL) 中的溶液中缓慢加入 TFA(3mL)。将烧瓶从冰浴中移出并在环境温度搅拌。30 分钟之后,通过 LCMS 和 TLC 判断完成脱保护。将混合物浓缩至最小体积并用 HOAc(1.34mL) 稀释。向烧瓶中缓慢加入浓 HCl(387 μL) 和水(231 μL)。然后将烧瓶浸入冰浴中以达到 5°C 恒温。向该酸性混合物中滴加亚硝酸钠(31.7mg, 0.458mmol) 于最少量的水中的溶液,同时保持 4-6°C 的温度。在另一个烧瓶中,使二氧化硫慢速鼓泡通过 CuCl_2 (10mg, 0.0746mmol)、HOAc(1mL) 和 H_2O (4 滴) 的混合物,保持 10 分钟,然后将烧瓶浸入 5°C 冰浴中。在重氮化反应已经于 5°C 搅拌 30-40 分钟之后,将该混合物分小份转移至第二个烧瓶中。搅拌 1 小时之后,通过 LCMS 显示来自混合物中的等分样中存在 90-95% 的磺酰氯。混合物用 H_2O 稀释(5mL) 并用 DCM 萃取(2x5mL)。减压浓缩合并的萃取物,然后溶解于 THF(3mL) 中。向该冷却至 5°C 的溶液中滴加 2N NaOH 直到混合物的 pH 达到 8。搅拌 10 分钟之后,减压浓缩反应混合物,用 H_2O 稀释(3mL) 并用 1N HCl 酸化。用 DCM(4x5mL) 萃取含水混合物。用盐水洗涤合并的萃取物,干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩。用色谱法(硅胶, MeOH/DCM, 0-20%)纯化残余物以得到 3-氯-4-(2-(5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)乙基)-5-氟苯磺酸(201mg)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 7.68(s, 1H), 7.37(s, 1H), 7.26-7.19(m, 2H), 7.11(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.09(d, J = 8.7Hz, 1H), 6.87-6.81(m, 2H), 6.55(d, J = 2.0Hz, 1H), 6.50(dd, J = 8.3, 2.1Hz, 1H), 3.70(d, J = 8.1Hz, 3H), 2.84(t, J = 7.2 小时 z, 2H), 2.68(t, J = 7.3Hz, 2H), 1.51(s, 6H)。

[0952] 实施例 41 2-氯-N-(5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)-6-氟苯甲酰

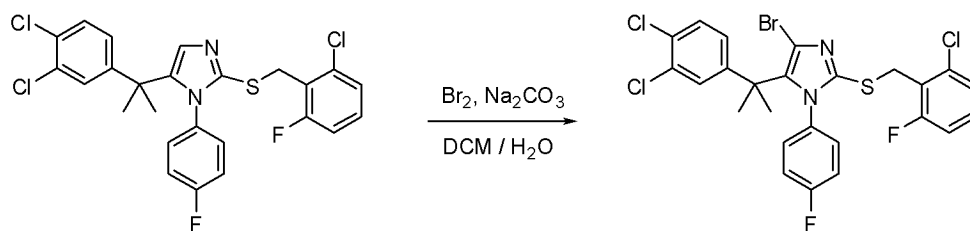
[0953]



[0954] 向 0°C 的溶液 5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-胺(93mg, 0.26mmol) 和吡啶(0.05mL, 0.52mmol) 于 DCM(1.5mL) 中的溶液中加入 2-氯-6-氟苯甲酰氯(0.050g, 0.26mmol) 于 DCM(0.5mL) 中的溶液。在环境温度搅拌 2 小时之后,用水终止反应。用 DCM(3x5mL) 萃取混合物并用 MgSO_4 干燥。残余物用 HPLC(10-99%, MeCN/ H_2O (含 0.05% TFA)) 纯化以得到标题化合物(9mg), 其为白色固体。MS(EI)m/z 516[$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

[0955] 实施例 42 4-溴-2-(2-氯-6-氟苄基硫基)-5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑

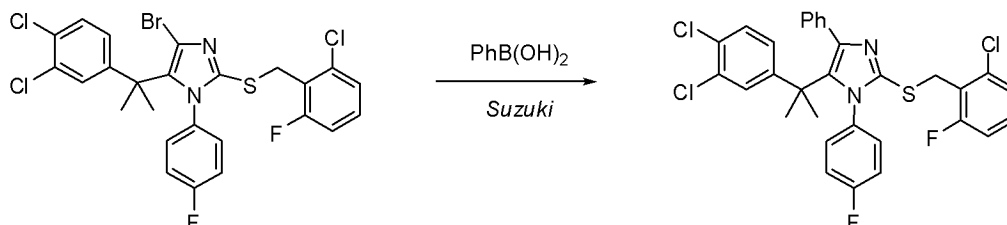
[0956]



[0957] 在0℃向2-(2-氯-6-氟苄基硫基)-5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑 (950mg, 1.81mmol) 和碳酸钠 (634mg, 5.98mmol) 于 $\text{DCM} : \text{H}_2\text{O}$ (5mL : 5mL) 中的溶液中滴加溴 (0.1mL, 2.00mmol)。将得到的混合物搅拌 3h 并用 DCM 稀释 (15mL)。用 H_2O 和盐水洗涤有机层, 用 MgSO_4 干燥并真空浓缩。用快速色谱法纯化粗物质以得到标题化合物 (970mg, 89%), 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.62 (s, 6H), 4.35 (s, 2H), 6.43 (m, 2H), 6.80 (t, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.25 (t, 1H); MS (EI) m/z 602 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0958] 实施例 43 2-(2-氯-6-氟苄基硫基)-5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-4-苯基-1H-咪唑

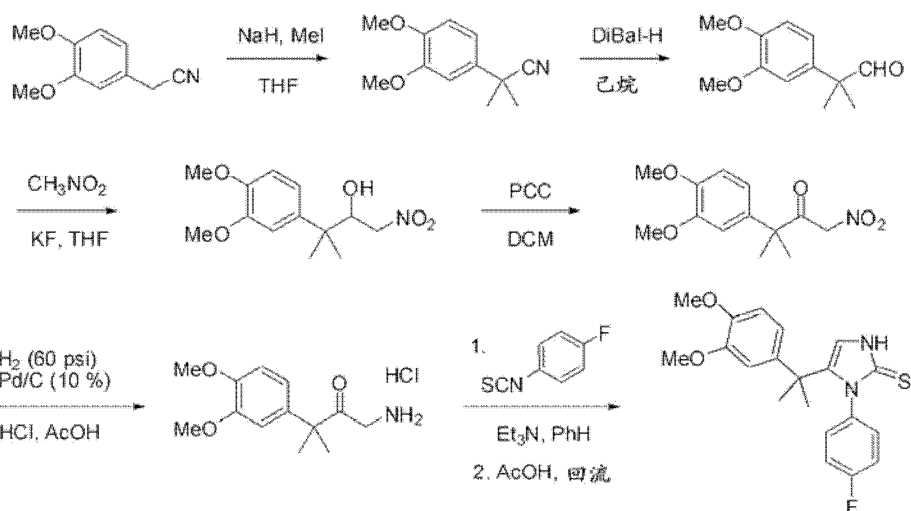
[0959]



[0960] 将4-溴-2-(2-氯-6-氟苄基硫基)-5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑 (100mg, 0.166mmol)、苯基硼酸 (40.5mg, 0.332mmol)、 Pd(OAc)_2 (2mg, 0.008mmol)、三(2-甲氧基苯基)膦 (6mg, 0.017mmol) 和 K_3PO_4 (106mg, 0.498mmol) 于 $\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O}$ (3mL, 10 : 1v/v) 中的混合物回流过夜。将反应混合物过滤通过 Celite™。真空浓缩滤液, 溶解于 DCM (5mL) 中并用 H_2O (5mL) 洗涤。用 MgSO_4 干燥有机层并真空浓缩。粗物质用快速色谱法 ($\text{Hex}/\text{EtOAc} = 9 : 1$) 纯化以得到标题产物 (17mg, 17%), 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.23 (s, 6H), 4.57 (s, 2H), 6.10 (m, 2H), 6.30 (t, 2H), 6.50 (dd, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.25 (t, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.71 (s, 1H); MS (EI) m/z 601 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0961] 中间体

[0962]



[0963] 在 0℃ 向 NaH (3.60g, 90.0mmol) 于 THF (50mL, 无水) 中的分散液中加入 2-(3,4-二甲氧基苯基)乙腈 (5.32g, 30.0mmol)。将混合物搅拌 30min, 并向反应混合物中加入 CH₃I (9.4mL, 150mmol)。在搅拌 12h 之后, 用饱和 NH₄Cl (100mL) 使反应混合物淬灭并用 EtOAc (150mL) 萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩以得到 2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基丙腈 (5.77g, 94%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.01-6.97 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 1.72 (s, 6H)。

[0964] 向 -78℃ 的 2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基丙腈 (1.0g, 4.87mmol) 于己烷 (50mL) 中的溶液中加入 1.5MDIBAH (6.5mL, 9.74mmol) 于甲苯中的溶液。在 -78℃ 搅拌 1h 之后, 将混合物温热至室温, 用饱和 NH₄Cl (10mL) 淬灭并用 EtOAc (50mL) 萃取。用盐水洗涤有机层, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩以得到 2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基丙醛 (680mg, 67%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.45 (s, 1H), 6.89-6.85 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 3.88 (s, 6H), 1.45 (s, 6H)。

[0965] 向 2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基丙醛 (1.0g, 4.8mmol) 于 EtOH (30mL) 中的溶液中加入 KF (335mg, 5.8mmol) 和 CH₃NO₂ (1.56mL, 28.8mmol)。将得到的混合物在室温搅拌过夜。浓缩溶液, 用 EtOAc 稀释, 并用盐水洗涤。用 MgSO₄ 干燥有机层, 过滤和浓缩以得到 3-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-硝基丁-2-醇 (1.25g, 97%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.91-6.84 (m, 3H), 4.44 (m, 1H), 4.24 (d, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.38 (d, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.38 (s, 3H)。

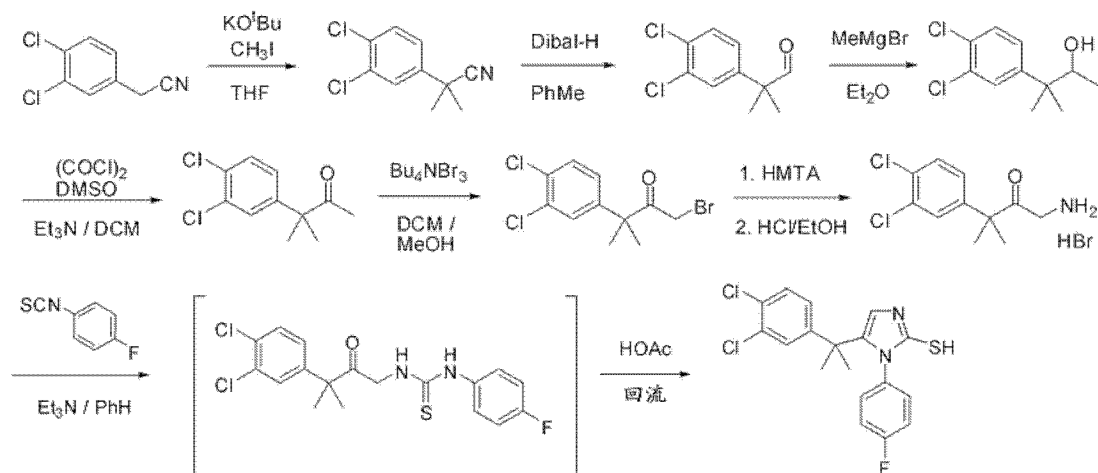
[0966] 向 3-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-硝基丁-2-醇 (700mg, 2.60mmol) 于 DCM (30mL) 中的溶液中加入 PCC (3.36g, 15.60mmol) 和 Celite™ (3.36g)。在搅拌 48h 之后, 加入另外的 PCC (3.36g, 15.60mmol) 和 Celite™ (3.36g)。在再搅拌 24h 之后, 用 Et₂O 稀释混合物并过滤, 浓缩滤液并用快速色谱法纯化, 得到 3-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-硝基丁-2-酮 (502mg, 72%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.91-6.84 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 1.56 (s, 6H)。

[0967] 在耐压容器中向 3-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-硝基丁-2-酮 (400mg, 1.50mmol) 于乙酸 (6mL) 和浓 HCl (2mL) 中的溶液中加入 10% Pd/C (400mg)。将混合物在 60psi 氢气条件下氢化 48h, 然后滤过。浓缩残余物并用 Et₂O 研磨以得到 1-氨基-3-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基丁-2-酮盐酸盐 (306mg, 75%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆)

δ 8.22 (brs, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.72 (d, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 1.42 (s, 6H)。

[0968] 将 1-氨基-3-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基丁-2-酮盐酸盐 (210mg, 0.77mmol)、异硫氰酸 4-氟苯酯 (141mg, 0.92mmol) 和 Et_3N (0.16mL, 1.15mmol) 于苯 (7mL, 无水) 中的混合物回流 8h。减压除去挥发物。将残余物与乙酸 (5mL) 合并并在回流状态下加热 4h。浓缩之后, 用快速色谱法纯化粗产物, 得到 5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2(3H)-硫酮 (260mg, 91%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.35 (s, 1H), 6.87 (t, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.62-6.59 (m, 2H), 6.48 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.44 (s, 6H)。

[0969]



[0970] 在 0°C 氩气环境下向 CH_3I (50mL, 0.806mol) 和 3,4-二氯苯基乙腈 (50g, 0.268mol) 于 THF (200mL) 中的溶液中滴加叔丁醇钾 (95g, 0.806mol) 于 THF (800mL) 中的混悬液。在搅拌 1.5h 之后, 用饱和 NH_4Cl 溶液 (250mL) 使反应混合物淬灭, 用 H_2O (300mL) 稀释并用 EtOAc (3x200mL) 萃取。用盐水洗涤有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩以得到残余物, 其用柱色谱法纯化以得到 2-(3,4-二氯苯基)-2-甲基丙腈 (56g, 97%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 1.72 (s, 6H)。

[0971] 在 -78°C 向 1.0M DIBALH (340mL, 0.340mol) 于甲苯中的溶液中滴加 2-(3,4-二氯苯基)-2-甲基丙腈 (56g, 0.261mol) 于甲苯 (650mL) 中的溶液。在 2h 搅拌之后, 在 -78°C 用 6N HCl 溶液 (500mL) 使混合物淬灭。将混合物温热至室温, 再搅拌 1h, 并用 EtOAc (2x250mL) 萃取。向合并的萃取物中加入饱和罗谢尔盐溶液 (Rochelle's salt) (300mL) 并搅拌混合物直至有机层澄清。分离有机层, 用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。用柱色谱法纯化粗产物以得到 2-(3,4-二氯苯基)-2-甲基丙醛 (47.1g, 83%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.47 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 1.46 (s, 6H)。

[0972] 在 0°C 向 2-(3,4-二氯苯基)-2-甲基丙醛 (47.13g, 0.217mol) 于 Et_2O (223mL) 中的溶液中加入 3.0M 的 MeMgBr (217mL, 0.651mol) 于 Et_2O 中的溶液。在 0°C 搅拌 2h 之后, 历时 1h 将反应混合物温热至室温。然后将反应混合物冷却至 0°C , 用 H_2O (100mL) 和 3N HCl (200mL) 淬灭, 用 EtOAc 萃取并用盐水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层并浓缩以得到粗产物, 将其用柱色谱法纯化以得到 3-(3,4-二氯苯基)-3-甲基丁-2-醇 (45.9g, 90%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.46 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 3.83 (m, 1H), 1.31 (s, 3H),

1. 29 (s, 3H), 1. 05 (d, 3H)。

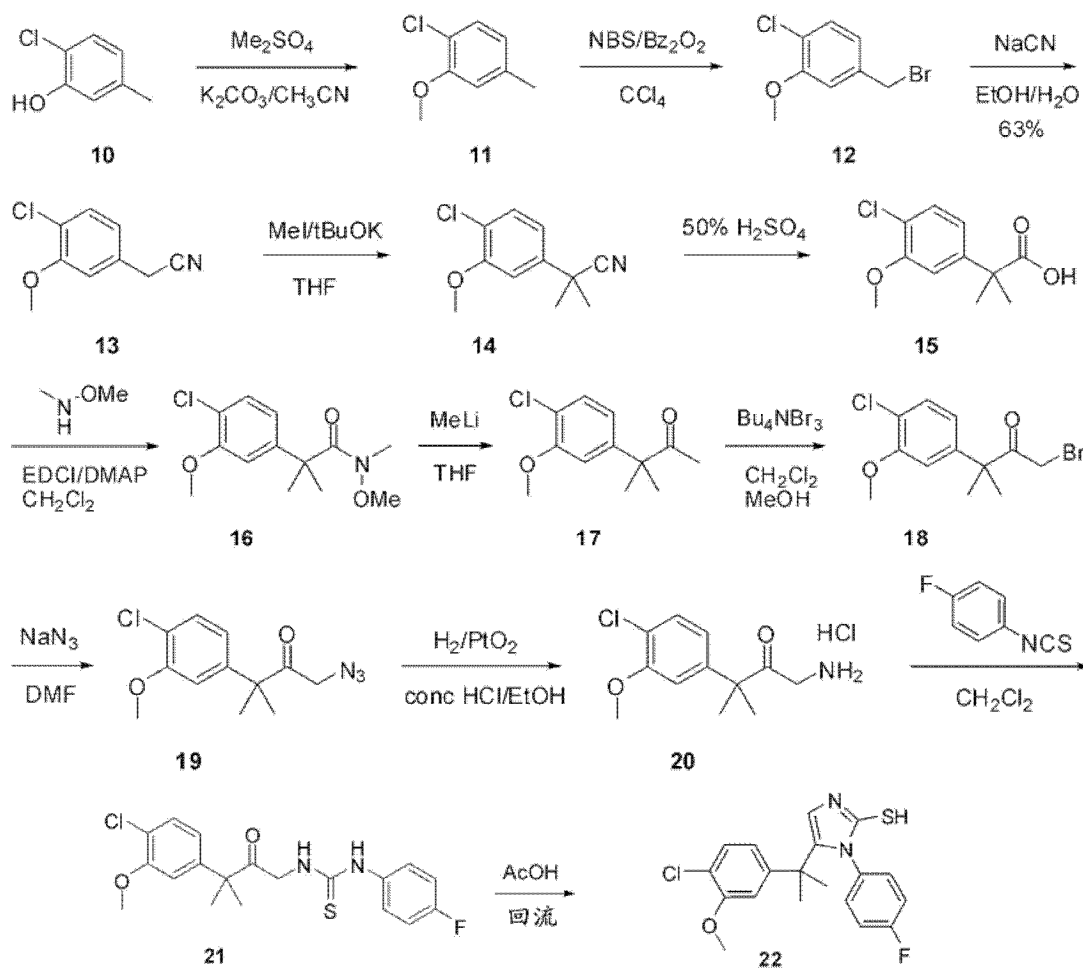
[0973] 将 DMSO (14. 7mL, 205mmol) 滴加至 -78 °C 的草酰氯 (9. 0mL, 103mmol) 于 CH₂Cl₂ (200mL) 中的溶液。将反应混合物搅拌 30min 并通过套管用 15min 时间加入 3-(3, 4-二氯苯基)-3-甲基丁-2-醇 (12g, 51. 4mmol) 于 CH₂Cl₂ (50mL) 中的溶液。搅拌 30min 之后, 加入 Et₃N (43mL, 308mmol), 并历时 1h 将反应混合物温热至室温。加入水 (200mL), 并分离有机层。进一步用 CH₂Cl₂ (3×50mL) 萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。粗产物用柱色谱法纯化以得到 3-(3, 4-二氯苯基)-3-甲基丁-2-酮 (10. 7g, 89 %)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7. 41 (d, 1H), 7. 37 (m, 1H), 7. 08 (d, 1H), 1. 95 (s, 3H), 1. 59 (s, 6H)。

[0974] 向 3-(3, 4-二氯苯基)-3-甲基丁-2-酮 (9. 60g, 41. 5mmol) 于 MeOH-DCM (160mL, 1 : 2, v/v) 中的溶液中加入三溴化四丁基铵 (20. 4g, 41. 5mmol)。在搅拌 24h 之后, 减压浓缩反应混合物, 然后与 EtOAc (80mL) 合并。接连用 H₂O (50mL)、1N HCl (50mL) 和 H₂O (20mL) 洗涤有机层。用盐水洗涤有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。用柱色谱法纯化, 得到 1-溴-3-(3, 4-二氯苯基)-3-甲基丁-2-酮 (11. 8g, 91 %)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7. 45 (d, 1H), 7. 38 (d, 1H), 7. 08 (d, 1H), 3. 86 (s, 2H), 1. 56 (s, 6H)。

[0975] 将 1-溴-3-(3, 4-二氯苯基)-3-甲基丁-2-酮 (4. 0g, 13mmol) 和 HMTA (六亚甲基四胺, 2. 0g, 14mmol) 于 DCM (25mL) 中的混合物在室温搅拌 48h。真空蒸发挥发物。将粗物质溶解于 EtOH (80mL) 中并与浓 HCl (40mL) 合并。将得到的混合物在回流状态下加热 2h, 冷却至室温, 并真空浓缩以得到 1-氨基-3-(3, 4-二氯苯基)-3-甲基丁-2-酮氢溴化物 (6. 75g), 将其直接用于下一步反应而未经纯化。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8. 00 (bs, 3H), 7. 61 (d, 1H), 7. 52 (d, 1H), 7. 29 (dd, 1H), 3. 94 (m, 2H), 1. 47 (s, 6H)。

[0976] 将 1-氨基-3-(3, 4-二氯苯基)-3-甲基丁-2-酮氢溴化物 (900mg, 2. 75mmol)、异硫氰酸 4-氟苯酯 (464mg, 3. 029mmol) 和 Et₃N (570uL, 4. 13mmol) 于无水苯 (20mL) 中的混合物在回流状态下加热 6h。减压浓缩反应混合物, 用乙酸 (9mL) 稀释, 然后回流状态下加热 5h。在冷却至室温并浓缩之后, 用快速柱色谱法纯化粗产物以得到 5-(2-(3, 4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-硫醇 (370mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7. 15 (m, 2H), 6. 91 (m, 2H), 6. 80 (m, 2H), 6. 62 (m, 2H), 1. 61 (s, 6H)。

[0977]



[0978] 向 2-氯-5-甲基酚 (10) (250g, 1.75mol) 于 CH_3N (2.5L) 中的溶液中加入 Me_2SO_4 (184mL, 1.93mol) 和 K_2CO_3 (314g, 2.28mol)。将反应混合物在机械搅拌条件下加热回流 6h。将反应混合物冷却至环境温度并过滤通过 Celite。蒸发滤液。用 EtOAc (1.5L) 稀释残余物, 接连用水 (1.5L*2) 和盐水 (1.5L) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤和减压浓缩以得到 2-氯-5-甲基苯甲醚 (11), 为淡黄色油状物 (274g, 定量)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.20–7.25 (d, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.68–6.71 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

[0979] 向 2-氯-5-甲基苯甲醚 (11) (274g, 1.75mol) 于 CCl_4 中 (2.5L) 中的溶液中加入过氧化苯甲酰 (4.23g, 0.02mol) 和 NBS (321g, 1.80mol)。将反应混合物在机械搅拌条件下回流加热 1h。冷却反应混合物, 用 1N HCl (2L)、饱和 NaHCO_3 (2L) 和盐水 (2L) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤和减压浓缩以得到 5-(溴甲基)-3-氯苯甲醚 (12), 为淡黄色固体 (412g, 定量)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.30–7.34 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.91–6.93 (d, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.92 (s, 3H)。

[0980] 向 5-(溴甲基)-3-氯苯甲醚 (12) (412g, 1.75mol) 于 EtOH (2L) 和 H_2O (0.5L) 中的溶液中加入 NaCN (129g, 2.63mol) 并将反应混合物在机械搅拌条件下回流加热 2h。冷却反应混合物并用水稀释 (3.5L)。用乙醚 (2L x 2) 萃取混合物并用 5% HCl 水溶液 (2.5L)、饱和 NaHCO_3 (2.5L) 和盐水 (2.5L) 洗涤合并的有机层, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。得到的残余物用柱色谱法 (Hex/EtOAc = 5 : 1) 纯化以得到 2-(4-氯-3-甲氧基苯基) 乙腈 (13) (240g, 75%), 为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.35–7.36 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.84–6.86 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.74 (s, 2H)。

[0981] 将叔丁醇钾 (370g, 3.3mol) 溶解于 THF (1.7L) 中并 -20°C 在搅拌。30min 之后, 向反应混合物中加入 2-(4-氯-3-甲氧基苯基)乙腈 (13) (240g, 1.32mol) 于 THF (0.5L) 中的溶液, 然后将得到的混合物在相同温度另搅拌 30min。加入 CH_3I (563g, 3.96mol) 并在机械搅拌条件下历时 2h 将混合物缓慢温热至室温。用于冰浴中的水使反应混合物淬灭并用 EtOAc (1.5L x 2) 萃取。用盐水 (3L) 洗涤合并的有机层, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤和减压浓缩以得到 2-(4-氯-3-甲氧基苯基)-2-甲基丙腈 (14), 为琥珀色液体 (269g, 97%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.37 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.95-6.97 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.72 (s, 6H)。

[0982] 将 2-(4-氯-3-甲氧基苯基)-2-甲基丙腈 (14) (269g, 1.28mol) 溶解于 50% H_2SO_4 (2.7L) 中并在机械搅拌条件下加热回流 20h。将反应混合物冷却至室温, 用水稀释 (5L), 并用 CH_2Cl_2 (1.5L x 3) 萃取。用盐水 (5L) 洗涤合并的有机层, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤和减压浓缩以得到 2-(4-氯-3-甲氧基苯基)-2-甲基丙酸 (15), 为棕色固体 (268g, 92%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.30-7.32 (d, 1H), 6.92-6.96 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 1.59 (s, 6H)。

[0983] 向 2-(4-氯-3-甲氧基苯基)-2-甲基丙酸 (15) (268g, 1.17mol) 于 CH_2Cl_2 (1.7L) 中的溶液中加入 N, 0-二甲基羟基胺盐酸盐 (137g, 1.4mol)、EDCI (270g, 1.4mol) 和 DMAP (172g, 1.4mol)。将得到的混合物搅拌 3h 并接连用 10% 柠檬酸溶液 (1.5L)、饱和 NaHCO_3 (1.5L) 和盐水 (1.5L) 洗涤。用 MgSO_4 干燥有机相, 过滤, 并减压浓缩以得到 2-(4-氯-3-甲氧基苯基)-N-甲氧基-N, 2-二甲基丙酰胺 (16), 为棕色固体 (276g, 96%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.30-7.32 (d, 1H), 6.81-6.84 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.53 (s, 6H)。

[0984] 在 -78°C 向 2-(4-氯-3-甲氧基苯基)-N-甲氧基-N, 2-二甲基丙酰胺 (16) (290g, 1.06mmol) 于 THF (1.5L) 中的溶液中加入 MeLi (3M 于 THF 中的溶液, 462mL, 1.38mol) 并将反应混合物温热至室温, 历时 2h。用 2N 的于冰浴中的 HCl (1L) 使反应混合物淬灭, 用 EtOAc 萃取 (2L)。用盐水 (2L) 洗涤分离的有机层, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤和减压浓缩以得到 3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-3-甲基-2-甲基丁-2-酮 (17), 为棕色固体 (241g, 定量)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.32-7.34 (d, 1H), 6.82-6.84 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.47 (s, 6H)。

[0985] 在 0°C 向 3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-3-甲基-2-甲基丁-2-酮 (17) (241g, 1.06mmol) 于 CH_2Cl_2 (2.2L) 和 MeOH (1.1L) 中的溶液中加入 Bu_4NBr_3 (514g, 1.06mol) 并将反应混合物温热至室温, 历时 3h。用 1N HCl (1L) 使反应混合物淬灭并蒸发。用 EA (1.5L) 稀释残余物并接连用水 (1.5L)、1N HCl (1.5L) 和盐水 (1.5L) 洗涤 EtOAc 层。用 MgSO_4 干燥有机层, 过滤和减压浓缩以得到 1-溴-3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-3-甲基-2-甲基丁-2-酮 (18), 为棕色固体 (326g, 定量)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.37 (d, 1H), 6.81-6.84 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 1.53 (s, 6H)。

[0986] 在 0°C 向 1-溴-3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-3-甲基-2-甲基丁-2-酮 (18) (326g, 1.06mmol) 于 DMF (1L) 中的溶液中加入 NaN_3 (90g, 1.39mol, 1.3eq.) 并将反应混合物温热至室温并搅拌 2h。用水 (4L) 稀释反应混合物并用乙醚 (2L x 2) 萃取。用盐水 (4L x 3) 洗涤合并的有机层, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。从乙醇中重结晶残余物, 得到 1-叠氮基-3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-3-甲基-2-甲基丁-2-酮 (19) (146g, 0.54mol, 51%, 白

色固体) 和不纯的产物 (120g)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) : δ 7.35–7.36 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.86–6.88 (d, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.52 (s, 6H)。

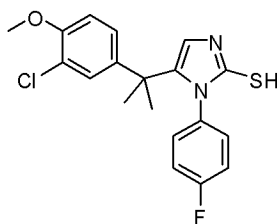
[0987] 向耐压瓶中加入 1-叠氮基-3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-3-甲基-2-甲基丁-2-酮 (19) (146g, 0.54mol) 于 MeOH (1.4L) 中的溶液、 PtO_2 (2.5g, 0.01mol) 和浓 HCl (10mL, 1.1mol)。用氢气 (40psi x 2) 清洁该瓶, 用氢气增压 (65psi) 并搅动 5h。将反应混合物过滤通过 Celite™ 并蒸发滤液以得到残余物, 将其用 Et_2O 研磨以得到 1-氨基-3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-3-甲基-2-甲基丁-2-酮盐酸盐 (20) (131g, 0.47mol), 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) : δ 7.37–7.39 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.91–6.93 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 1.59 (s, 6H)。

[0988] 在 0℃ 向 1-氨基-3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-3-甲基-2-甲基丁-2-酮 HCl (20) (179g, 0.643mmol) 和 4-氟苯基异硫氰酸酯 (93.6g, 0.61mol) 于 CH_2Cl_2 (1.5L) 中的溶液中加入 TEA (179mL, 1.29mol) 并将混合物温热至室温并搅拌 1h。接连用 10% 柠檬酸 (1.5L)、饱和 NaHCO_3 (1.5L) 和盐水 (1.5L) 洗涤反应混合物, 用 MgSO_4 干燥, 过滤和减压浓缩以得到残余物, 将其用 Et_2O /Hex 处理以得到 1-(3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-3-甲基-2-氧代丁基)-3-(4-氟苯基) 硫脲 (21) (230g, 90%, 白色固体)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 7.98 (s, 1H), 7.30–7.32 (d, 1H), 7.21–7.25 (m, 3H), 7.11–7.15 (t, 2H), 6.78–6.80 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.38 (d, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.53 (s, 6H)。

[0989] 将 1-(3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-3-甲基-2-氧代丁基)-3-(4-氟苯基) 硫脲 (21) (230g, 0.58mmol) 于 HOAc (1L) 中的溶液在机械搅拌条件下加热回流 4h。冷却反应混合物并蒸发以得到残余物, 将其用乙醚处理以得到 5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基) 丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-硫醇 (22) (207g, 95%), 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.91–7.19 (d, 1H), 6.86–6.88 (t, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.86–6.91 (t, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.59–6.63 (m, 2H), 6.50–6.53 (d, 2H), 6.45 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.46 (s, 6H)。

[0990] 在类似条件下, 从合适的起始物质制备下面的中间体:

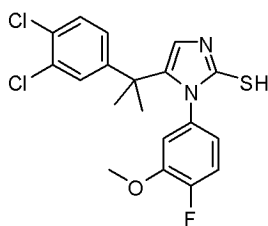
[0991]



[0992] 5-(2-(3-氯-4-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-硫醇

[0993] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 11.71 (s, 1H), 6.93 (t, $J = 3.10\text{Hz}$, 1H), 6.92–6.86 (m, 3H), 6.82–6.77 (m, 3H), 6.76–6.71 (m, 1H), 6.61 (ddd, $J = 6.83, 5.15, 2.70\text{Hz}$, 2H), 3.89 (s, 4H), 1.43 (s, 8H)。

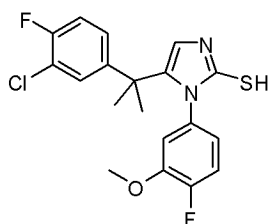
[0994]



[0995] 5-(2-(3,4-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-硫醇

[0996] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 11.80 (dd, 1H), 7.31–7.24 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.83–6.76 (m, 1H), 6.46 (ddd, 1H), 6.03 (dd, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.11 (s, 1H), 1.48 (d, 7H)。

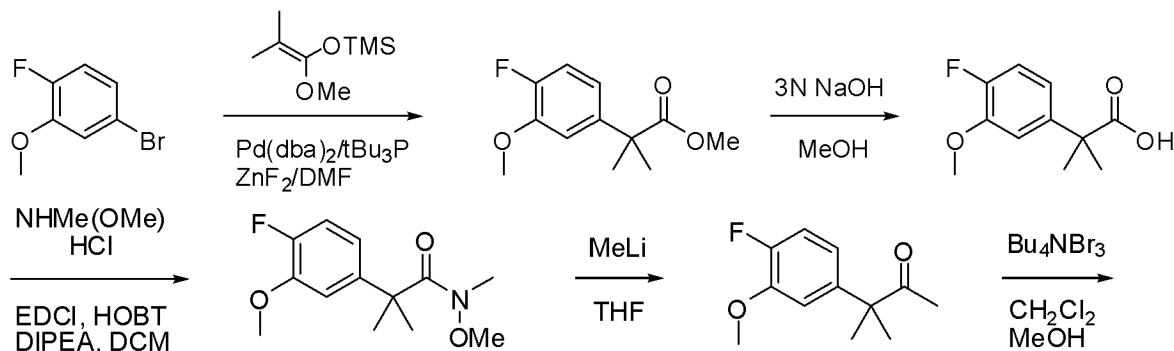
[0997]



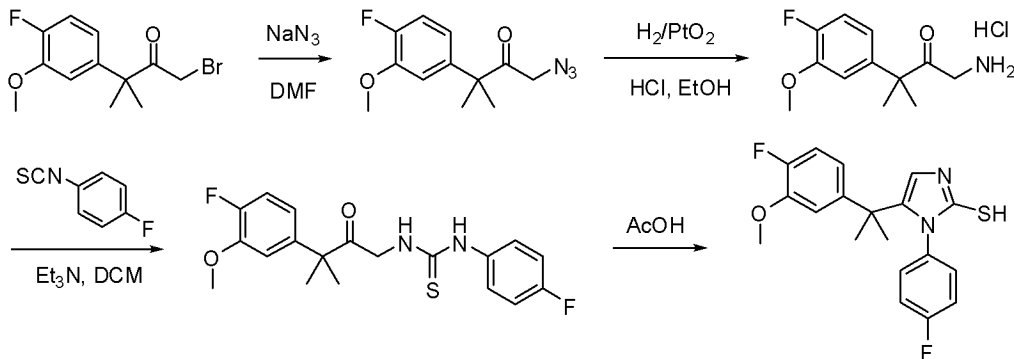
[0998] 5-(2-(3-氯-4-氟苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-硫醇

[0999] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.99 (br s, 1H), 7.03–6.96 (m, 3H), 6.86–6.82 (m, 2H), 6.41–6.37 (m, 1H), 6.10 (d, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.48 (d, 6H)。

[1000]



[1001]



[1002] 向 5-溴-2-氟苯甲醚 (109g, 0.54mol)、 ZnF_2 (2.52g, 24.39mmol)、 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (3.08g, 5.35mmol) 和 P^tBu_3 (5.2mL, 50% 的于甲苯中的溶液, 11mmol) 于 DMF (1L) 中的溶液中加入三甲基甲硅烷基甲基乙烯酮缩乙二醇 (121g, 0.7mol)。将反应混合物在 80–90℃ 氮气环境下

搅拌 5h, 然后使其冷却至室温并用 EtOAc 稀释。将反应混合物过滤通过 Celite™。用 H₂O (2L) 洗涤滤液并用 EtOAc (2.5L) 萃取水层。用盐水洗涤 (2L x 2) 合并的萃取物, 用 MgSO₄ 干燥并减压浓缩以得到 2-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2-甲基丙酸甲酯 (151g), 将其直接用于下一步骤而不经进一步的纯化。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.04-6.98 (m, 1H), 6.95-6.92 (dd, 1H), 6.88-6.85 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 1.57 (s, 6H)。

[1003] 将 2-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2-甲基丙酸甲酯 (146g) 于 MeOH (2L) 中的溶液和 25% NaOH 于 H₂O (590mL) 中的溶液在加热状态下回流 5h。然后使反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物溶解于 H₂O (2L) 中并用乙醚 (500mL) 洗涤。用浓 HCl 将水层小心地酸化至 pH = 2。用 DCM (3L) 萃取得到的混合物, 用 MgSO₄ 干燥合并的萃取物并减压浓缩以得到 2-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2-甲基丙酸 (95g, 84%, 2步)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.06-7.00 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 1.60 (s, 6H)。

[1004] 向 2-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2-甲基丙酸 (114.75g, 4.71mmol) 于 DCM (2L) 中的溶液中加入 N, 0-二甲基羟基胺盐酸盐 (79g, 0.81mol)、EDCI (145g, 0.72mol)、DMAP (33g, 0.27mol) 和 DIPEA (471mL, 2.7mol)。将得到的混合物搅拌 5h 并用 H₂O (1L) 淬灭。接连用 1N HCl (1L x 2)、饱和 NaHCO₃ (1L) 和盐水 (1L) 洗涤有机层。用 MgSO₄ 干燥有机相并减压浓缩以得到 2-(4-氟-3-甲氧基苯基)-N-甲氧基-N, 2-二甲基丙酰胺, 为黄色油状物 (123g, 89%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.03 (t, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.80 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 1.53 (s, 6H)。

[1005] 向 -78℃ 的 2-(4-氟-3-甲氧基苯基)-N-甲氧基-N, 2-二甲基丙酰胺 (123g, 0.48mol) 于 THF (1L) 中的溶液中加入 3M MeLi (210mL, 0.627mol) 的含醚溶液。将得到的溶液加热至环境温度并搅拌 16h。用 3N HCl (400mL) 使反应混合物淬灭并用 EtOAc (600mL x 2) 萃取。用饱和 NaHCO₃ (1.0L) 和盐水 (1.0L) 洗涤合并的萃取物, 然后用 MgSO₄ 干燥并减压浓缩以得到 3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-3-甲基丁-2-酮, 为黄色油状物 (92.5g, 91%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.05 (m, 1H), 6.83-6.78 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.47 (s, 6H)。

[1006] 在 0℃ 向 3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-3-甲基丁-2-酮 (92.52g, 0.44mmol) 于 DCM-MeOH (2 : 1, 1.2L) 中的溶液中加入 Bu₄NBr₃ (222.8g, 0.462mol)。将混合物缓慢温热至室温并搅拌 16h。用 0.5N Na₂S₂O₅·5H₂O 溶液 (2L) 使反应混合物淬灭并用 EtOAc (3L) 萃取。接连用 1N HCl (2L)、饱和 NaHCO₃ (1.0L) 和盐水 (1.0L) 洗涤合并的萃取物, 然后用 MgSO₄ 干燥, 过滤和减压浓缩以得到 1-溴-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-3-甲基丁-2-酮, 为棕色固体 (125.4g, 98%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.10 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.76 (dd, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 1.53 (s, 6H)。

[1007] 在 0℃ 向 1-溴-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-3-甲基丁-2-酮 (125.4g, 0.44mol) 于 DMF (500mL) 中的溶液中加入 NaN₃ (37.2g, 0.572mol), 并在搅拌条件下将混合物温热至室温, 历时 3h。用水 (2L) 稀释反应混合物并用 EtOAc (1L x 2) 萃取。用盐水洗涤合并的萃取物, 用 MgSO₄ 干燥并浓缩以得到 1-叠氮基-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-3-甲基丁-2-酮 (99.5g), 将其直接用于下一步骤而不经进一步的纯化。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.07 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 1.53 (s, 6H)。

[1008] 向耐压瓶中加入 1-叠氮基-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-3-甲基丁-2-酮 (99.5g,

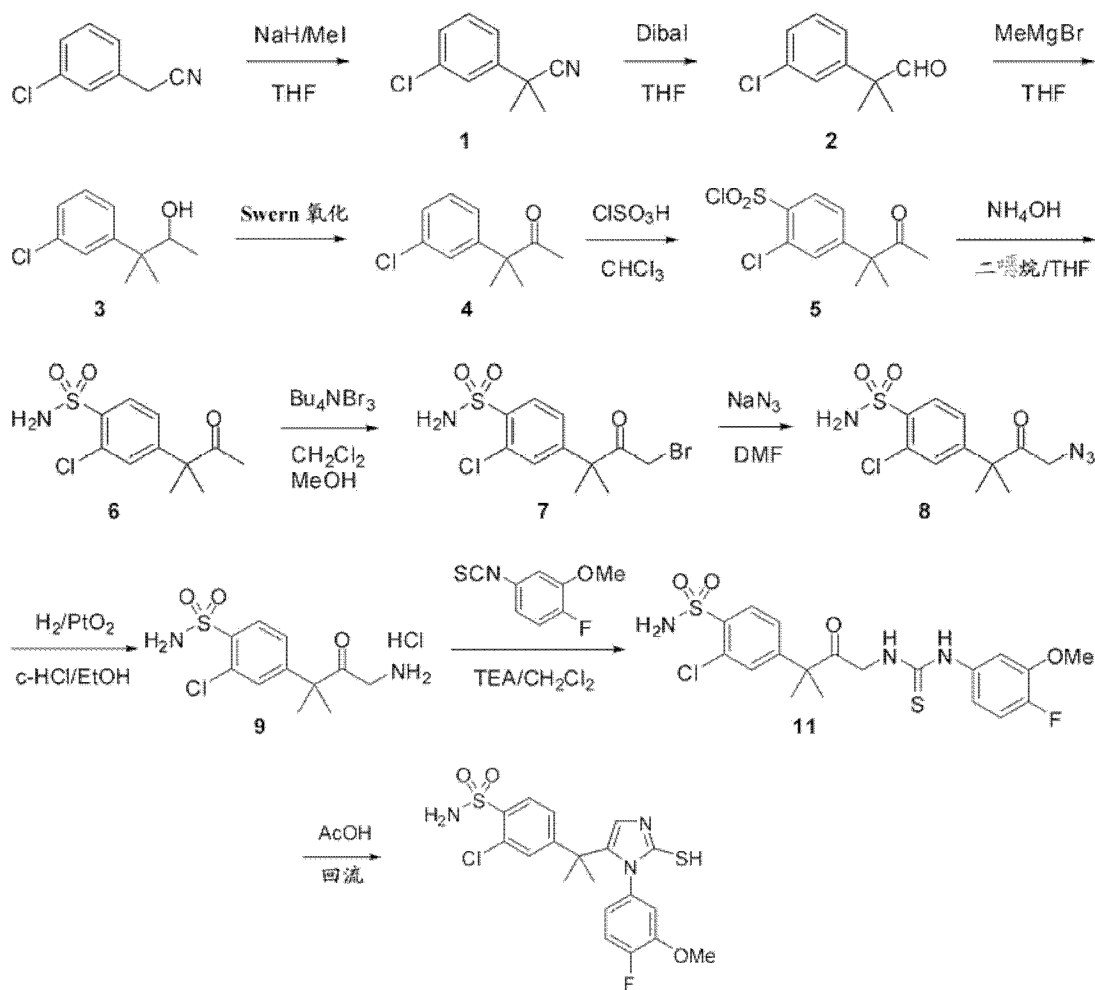
0.396mol) 于 MeOH(1.0L) 中的溶液,50%湿的 10% Pd/C(25g,25% w/w) 和浓 HCl(105mL, 1.19mol)。用氢气(40psi x 2) 净化该瓶,用氢气增压(45psi) 并搅动过夜。将反应混合物过滤通过 Celite™ 垫。蒸发滤液以得到残余物,将其用 Et₂O 研磨以得到 1-氨基-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-3-甲基丁-2-酮盐酸盐(57.4g,55%),为白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.26(b, 2H), 7.22(m, 1H), 6.99(dd, 1H), 6.89(m, 1H), 3.87(s, 3H), 3.81(s, 2H), 1.50(s, 6H)。

[1009] 在 0℃ 向 1-氨基-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-3-甲基丁-2-酮盐酸盐(35.4g, 0.135mol) 和异硫氰酸 4-氟苯酯(21.75g, 0.142mol) 于 DCM(500mL) 中的混合物中加入 Et₃N(37.6ml, 0.27mol), 并历时 1h 将反应混合物温热至室温。接连用 1N HCl(500mL)、饱和 NaHCO₃(500mL) 和盐水(500mL) 洗涤反应混合物,用 MgSO₄ 干燥,过滤和减压浓缩得到残余物,将其用 Hex-EtOAc 研磨以得到 1-(3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-3-甲基-2-氧代丁基)-3-(4-氟苯基) 硫脲(45g,88%),为白色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.85(b, 1H), 7.25(m, 2H), 7.15(m, 2H), 7.05(m, 1H), 6.79(m, 2H), 6.67(b, 1H), 3.88(s, 3H), 1.54(s, 6H)。

[1010] 将 1-(3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-3-甲基-2-氧代丁基)-3-(4-氟苯基)-硫脲(45g, 0.119mol) 于 AcOH(500mL) 中的溶液在回流状态下加热过夜。浓缩冷却的反应混合物并用 Et₂O 研磨以得到 5-(2-(4-氟-3-甲氧基苯基) 丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2(3H)-硫酮(40.5g,94%),为白色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 6.90(t, 3H), 6.81(s, 1H), 6.61(m, 2H), 6.50(m, 2H), 3.76(s, 3H), 1.46(s, 6H); MS(ESI)m/z 361(MH⁺)。

[1011] 2-氯-4-(2-(1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2-巯基-1H-咪唑-5-基) 丙烷-2-基) 苯磺酰胺的制备

[1012]



[1013] 在 0℃向 NaH(3.96g, 99mmol, 3 当量) 于 THF(100mL) 中的混悬液中滴加 3-氯苄腈(5g, 33mmol) 于 THF(60mL) 中的溶液。在搅拌 1h 之后, 加入碘甲烷(10.3mL, 165mmol, 5 当量) 至反应混合物中。在 0℃搅拌 2h 之后, 将反应混合物温热至室温, 小心地加入水淬灭, 然后用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤将合并的萃取物, 用 MgSO_4 干燥并真空蒸发以得到 2-(3-氯苯基)-2-甲基丙腈, 将其直接用于下一步骤而不经进一步的纯化(5.5g, 92%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.44(m, 1H), 7.37(m, 2H), 7.29(m, 1H), 1.72(s, 6H)。

[1014] 在 -78℃向 2-(3-氯苯基)-2-甲基丙腈(5.3g, 29.2mmol) 于 THF(80mL, 无水) 中的溶液中滴加 DIBAL-H(1M 于甲苯中, 87mL, 87mmol, 3 当量), 历时 2h。在 -78℃搅拌 30min 之后, 将反应混合物温热至室温, 用 2N HCl 淬灭并用 EtOAc 萃取。用 MgSO_4 干燥合并的萃取物并真空蒸发以得到 2-(3-氯苯基)-2-甲基丙醛(4.6g, 88%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.48(s, 1H), 7.32(m, 3H), 7.14(m, 1H), 1.51(s, 6H)。

[1015] 在 0℃向搅拌着的 2-(3-氯苯基)-2-甲基丙醛(4.6g, 25.7mmol) 于 THF(150mL) 中的溶液中滴加 MeMgBr(3M 于醚中的溶液, 17.1mL, 51.3mmol, 2 当量), 历时 2h。在 0℃搅拌 1h 之后, 使反应混合物温热至室温, 用 1N HCl 淬灭, 然后用 EtOAc 萃取。用 MgSO_4 干燥萃取物并真空蒸发。用色谱法(硅胶, Hex/EtOAc = 20 : 1 至 10 : 1) 纯化残余物以得到 3-(3-氯苯基)-3-甲基丁-2-醇(3.9g, 78%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.36(s, 1H), 7.28(m, 2H), 7.18(m, 1H), 3.85(q, 1H), 1.32(d, J = 6.4Hz, 6H), 1.05(d, J = 6.8Hz, 3H)。

[1016] 向 -78℃的搅拌着的草酰氯(3.4mL, 40mmol, 2 当量) 于 CH_2Cl_2 (100mL) 中的

溶液中滴加 DMSO (4.9 mL, 70 mmol, 3.5 当量)。搅拌 1h 之后, 用 3-(3-氯苯基)-3-甲基丁-2-醇 (3.98 g, 20 mmol) 于 CH_2Cl_2 (100 mL) 的溶液滴加处理反应混合物。在搅拌 1h 之后, 将 Et_3N (13.9 mL, 100 mmol, 5 当量) 加入至反应混合物中并将得到的将混合物缓慢温热至室温。将反应混合物在 CH_2Cl_2 和水中分配。分离有机层, 用 1N HCl 和水洗涤, 用 MgSO_4 干燥并真空蒸发以得到 3-(3-氯苯基)-3-甲基丁-2-酮 (3.9 g, 99%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (m, 3H), 7.13 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.47 (s, 6H)。

[1017] 在 0℃ 向 3-(3-氯苯基)-3-甲基丁-2-酮 (15 g, 76 mmol) 于 CHCl_3 (100 mL) 中的溶液中加入氯磺酸 (101 mL, 20 当量), 历时 2h。接下来在氮气下向反应混合物中滴加 SOCl_2 (20 mL), 历时 30 min。将反应混合物缓慢温热至室温并搅拌过夜。将混合物缓慢加入至冰水中, 然后用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤合并的萃取物, 用 MgSO_4 干燥并蒸发。用色谱法 (硅胶, Hex/ EtOAc = 9 : 1 至 4 : 1) 纯化残余物以得到 2-氯-4-(2-甲基-3-氧代丁-2-基) 苯-1-磺酰氯, 为黄色固体 (9.8 g, 43%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.56 (s, 6H)。

[1018] 在 0℃ 向搅拌着的 NH_4OH 溶液 (30 mL) 中加入 2-氯-4-(2-甲基-3-氧代丁-2-基) 苯-1-磺酰氯 (9.8 g, 33.2 mmol) 于 THF (150 mL) 的溶液。在搅拌 2h 之后, 减压除去挥发物。用水稀释残余物并用 EtOAc (100 mL x 2) 萃取。用 MgSO_4 干燥合并的萃取物, 浓缩并用柱色谱法 (Hex/ EtOAc = 4 : 1 至 2 : 1) 纯化以得到 2-氯-4-(2-甲基-3-氧代丁-2-基) 苯磺酰胺 (8.9 g, 96% 收率), 为黄色油状物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.52 (s, 6H)。

[1019] 向 2-氯-4-(2-甲基-3-氧代丁-2-基) 苯磺酰胺 (8.9 g, 32.1 mmol) 于 CH_2Cl_2 / MeOH (150 mL, 2 : 1, v/v) 中的溶液中一次性加入 Bu_4NBr_3 (16.3 g, 33.7 mmol, 1.05 当量)。20h 之后, 除去挥发物, 然后将残余物在 EtOAc 和水中分配。接连用 1M HCl 溶液和水洗涤有机层, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发以得到 4-(4-溴-2-甲基-3-氧代丁-2-基)-2-氯苯磺酰胺 (11.4 g 的量), 为黄色油状物, 将其直接用于下一反应而不经进一步的纯化。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 1.61 (s, 6H)。

[1020] 在 0℃ 向 4-(4-溴-2-甲基-3-氧代丁-2-基)-2-氯苯磺酰胺 (11.3 g, 31.8 mmol) 于 DMF (50 mL) 中的溶液中加入 NaN_3 (3.1 g, 47.8 mmol, 1.5 当量)。在搅拌 2h 之后, 用水稀释残余物并用 EtOAc 萃取。接连用 1M HCl 和水洗涤合并的萃取物, 用 MgSO_4 干燥, 过滤和蒸发。用色谱法 (Hex/ EtOAc = 4 : 1 至 2 : 1) 纯化残余物以得到 4-(4-叠氮基-2-甲基-3-氧代丁-2-基)-2-氯苯磺酰胺 (8.0 g, 79% 收率), 为黄色粘稠油状物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 1.58 (s, 6H)。

[1021] 向耐压瓶中加入 4-(4-叠氮基-2-甲基-3-氧代丁-2-基)-2-氯苯磺酰胺 (8 g, 25.2 mmol) 于 EtOH (100 mL) 中的溶液, 浓 HCl (20 mL) 和 PtO_2 (114 mg, 0.5 mmol, 0.02 当量), 然后用氢气 (2x45 psi) 净化。用氢气 (45 psi) 增压该瓶并搅动 2h。将反应混合物过滤通过 Celite™ 并蒸发滤液。将残余物用 Et_2O 研磨, 过滤并干燥以得到 4-(4-氨基-2-甲基-3-氧代丁-2-基)-2-氯苯磺酰胺盐酸盐 (7.8 g, 94% 收率), 为黄色固体。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.22 (br s, 3H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz,

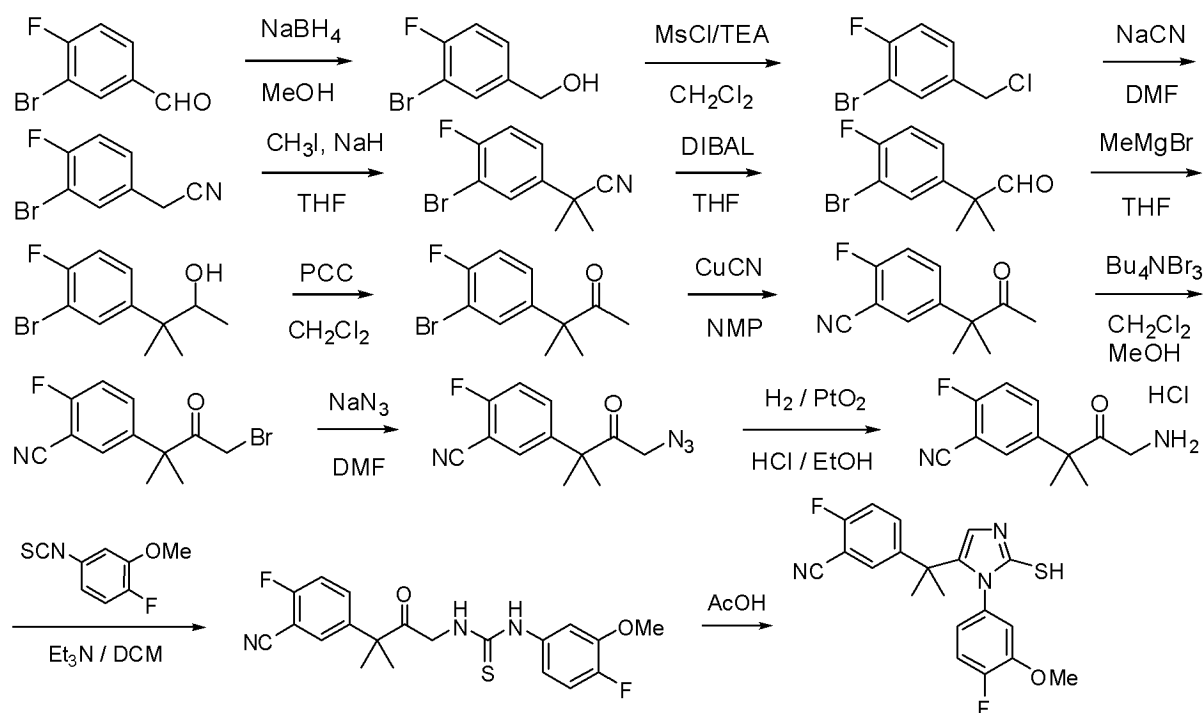
1H), 3.92(m, 2H), 1.49(s, 6H)。

[1022] 向搅拌着的4-(4-氨基-2-甲基-3-氧代丁-2-基)-2-氯苯磺酰胺盐酸盐(7.8g, 23.7mmol)于DCM(150mL)中的混合物中加入Et₃N(9.9mL, 71.1mmol, 3当量)和1-氟-4-异氰硫基-2-甲氧基苯(4.35g, 23.7mmol)。搅拌2h之后,向反应混合物中加入DCM和水。分离有机层,用MgSO₄干燥并真空蒸发。用快速柱色谱法(Hex/EtOAc = 1 : 1至EtOAc/DCM = 1 : 1)纯化残余物以得到2-氯-4-(4-(3-(4-氟-3-甲氧基苯基)硫脲基)-2-甲基-3-氧代丁-2-基)苯磺酰胺(8.6g, 76%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.08(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 7.43(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.30(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.15(m, 1H), 6.89(d, J = 7.6Hz, 1H), 6.77(m, 2H), 5.30(s, 2H), 4.43(d, J = 4.4Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 1.59(s, 6H)。

[1023] 将2-氯-4-(4-(3-(4-氟-3-甲氧基苯基)硫脲基)-2-甲基-3-氧代丁-2-基)苯磺酰胺(8.6g, 18.1mmol)于AcOH(100mL)中的溶液回流3h。在反应完成之后,将溶液冷却至室温并与甲苯共沸。将残余物用Et₂O研磨,过滤并干燥,得到标题化合物(6.8g, 82%收率),为淡黄色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃+MeOD) δ 7.92(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.09(s, 1H), 7.06(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.97(t, J = 8.4Hz, 1H), 6.89(s, 1H), 6.38(m, 1H), 6.13(d, J = 7.2Hz, 1H), 3.58(s, 3H), 1.54(s, 6H); MS(EI) m/z 456(MH⁺)。

[1024] 2-氟-5-(2-(1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2-巯基-1H-咪唑-5-基)丙烷-2-基)苯腈的制备

[1025]



[1026] 在0℃向3-溴-4-氟苯甲醛(50g, 0.246mol)于MeOH(500mL)中的溶液中分批加入NaBH₄(9.3g, 0.246mol)。1h之后,真空浓缩反应,用水稀释并用DCM萃取。用MgSO₄干燥合并的萃取物并真空浓缩以得到(3-溴-4-氟苯基)甲醇(53g)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.56(m, 1H), 7.28-7.25(m, 1H), 7.09(t, J = 4.4Hz, 1H), 4.65(d, J = 5.2Hz, 2H), 1.82(t, J = 5.6Hz, 1H)。

[1027] 在0℃向(3-溴-4-氟苯基)甲醇(53g, 0.258mol)于DCM(500mL)中的溶液中接

连加入 Et_3N (108 mL, 775 mmol, 3 当量) 和甲磺酰氯 (24 mL, 310 mmol, 1.2 当量)。搅拌 30 min 之后, 将反应混合物在 DCM 和水中分配。用 MgSO_4 干燥有机层并真空蒸发以得到甲磺酸 3-溴-4-氟苄酯 (60 g), 将其用于下一步骤而不经进一步的纯化。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65–7.62 (m, 1H), 7.37–7.33 (m, 1H), 7.16 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.99 (s, 3H)。

[1028] 在 0°C 向搅拌着的甲磺酸 3-溴-4-氟苄酯 (60 g, 0.212 mol) 于 DMF (300 mL) 中的溶液中分批加入 NaCN (31.1 g, 0.635 mol, 3 当量)。在室温搅拌 4 h 之后, 将反应混合物在 EtOAc 和水中分配。用 MgSO_4 干燥有机层并真空蒸发。用柱色谱法 (Hex/EtOAc = 4 : 1) 纯化残余物以得到 2-(3-溴-4-氟苯基) 乙腈 (30 g, 3 步总收率: 55%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56–7.54 (m, 1H), 7.28–7.24 (m, 1H), 7.14 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.73 (s, 2H)。

[1029] 在 0°C 向搅拌着的 NaH (16.3 g, 406 mmol, 3 当量) 于无水 THF (100 mL) 中的混悬液中滴加 2-(3-溴-4-氟苯基) 乙腈 (29 g, 135 mmol) 于无水 THF (200 mL) 中的溶液。搅拌 1 h 之后, 将 MeI (42.1 mL, 675 mmol, 5 当量) 加入至反应混合物中。在 0°C 搅拌 2 h 之后, 使反应混合物温热至室温, 小心地用 H_2O 淬灭并用 EtOAc 萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥并真空蒸发以得到 2-(3-溴-4-氟苯基)-2-甲基丙腈 (29 g, 88%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66–7.64 (m, 1H), 7.44–7.40 (m, 1H), 7.15 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 1.72 (s, 6H)。

[1030] 向 -78°C 的搅拌着的 2-(3-溴-4-氟苯基)-2-甲基丙腈 (29 g, 120 mmol) 于 THF (500 mL) 中的溶液中滴加 DIBALH (1M 于甲苯中, 360 mL, 3 当量), 历时 2 h。在相同温度搅拌反应混合物 30 分钟之后, 将其温热至室温。在反应完成之后, 用 1N HCl 使混合物淬灭并用 EA 萃取。用 MgSO_4 干燥分离的有机层并真空蒸发以得到 2-(3-溴-4-氟苯基)-2-甲基丙醛 (27 g, 92%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.46 (s, 1H), 7.47–7.44 (m, 1H), 7.19–7.15 (m, 1H), 7.12 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 1.45 (s, 6H)。

[1031] 在 0°C 向搅拌着的 2-(3-溴-4-氟苯基)-2-甲基丙醛 (27 g, 110 mmol) 于无水 THF (300 mL) 中的溶液中滴加 MeMgBr (3M 于醚中的溶液, 73 mL, 220 mmol, 2 当量), 历时 2 h。搅拌 1 h 之后, 使反应混合物温热至室温, 小心地用 1N HCl 淬灭并用 EtOAc 萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥并真空蒸发。用柱色谱法 (Hex/EA = 10 : 1) 纯化残余物以得到 3-(3-溴-4-氟苯基)-3-甲基丁-2-醇 (19 g, 66%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56–7.54 (m, 1H), 7.32–7.28 (m, 1H), 7.07 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.84–3.79 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.04 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

[1032] 在 0°C 向搅拌着的 3-(3-溴-4-氟苯基)-3-甲基丁-2-醇 (18 g, 69 mmol) 于 DCM (300 mL) 中的溶液中分批加入 PCC (29.7 g, 2 当量)。在室温搅拌 24 h 之后, 将反应混合物与水合并并用 DCM 萃取。用 MgSO_4 干燥合并的萃取物并真空蒸发。用快速柱色谱法 (Hex/EtOAc = 10 : 1) 纯化残余物以得到 3-(3-溴-4-氟苯基)-3-甲基丁-2-酮 (13 g, 73%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47–7.45 (m, 1H), 7.17–7.14 (m, 1H), 7.09 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.45 (s, 6H)。

[1033] 向 3-(3-溴-4-氟苯基)-3-甲基丁-2-酮 (13 g, 50 mmol) 于 NMP (100 mL) 中的溶液中加入 CuCN (17.9 g, 200 mmol, 4 当量)。将混合物在 160°C 加热 24 h。冷却之后, 用 EtOAc 稀释反应, 接连用 2N HCl (200 mL)、饱和 NaHCO_3 (200 mL) 和盐水 (200 mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥并真空蒸发。用柱色谱法 (Hex/EtOAc = 4 : 1) 纯化残余物以得到 2-氟-5-(2-甲基-3-氧代丁-2-基) 苄腈 (7.1 g, 69%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56–7.54 (m, 1H), 7.49–7.45 (m,

1H), 7.20 (t, J = 8.4Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.50 (s, 6H)。

[1034] 向搅拌着的 2-氟-5-(2-甲基-3-氧代丁-2-基)苄腈 (7.1g, 34.5mmol) 于 CH₂Cl₂ 和 MeOH (2 : 1, 100mL) 中的溶液中分批加入 Bu₄NBr₃ (17.5g, 36.5mmol, 1.05 当量)。搅拌反应混合物 48h 并真空蒸发。用 1N HCl (300mL) 稀释残余物并用 EtOAc (150mL) 萃取。用饱和 NaHCO₃ 溶液 (200mL) 洗涤合并的萃取物, 用 MgSO₄ 干燥并真空蒸发以得到 5-(4-溴-2-甲基-3-氧代丁-2-基)-2-氟苄腈 (10g), 将其用于下一步骤而不经进一步的纯化。

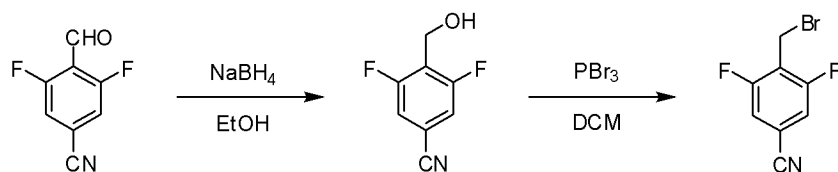
[1035] 在 0℃ 向搅拌着的 5-(4-溴-2-甲基-3-氧代丁-2-基)-2-氟苄腈 (10g, 35.2mmol) 于 DMF (100mL) 中的溶液中分批加入 NaN₃ (2.52g, 38.7mmol, 1.1 当量)。在搅拌 2h 之后, 用水稀释残余物并用 EtOAc 萃取。用盐水 (100mL) 洗涤合并的萃取物, 用 MgSO₄ 干燥并真空蒸发用快速柱色谱法 (硅胶, Hex/EtOAc = 4 : 1) 纯化残余物以得到 5-(4-叠氮基-2-甲基-3-氧代丁-2-基)-2-氟苄腈 (6.6g, 2 步总收率 78%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.57-7.55 (m, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.25 (t, J = 7.2Hz, 1H), 3.8 (s, 2H), 1.55 (s, 6H)。

[1036] 向搅拌着的 5-(4-叠氮基-2-甲基-3-氧代丁-2-基)-2-氟苄腈 (6.1g, 24.7mmol) 于 EtOH (100mL) 中的溶液中加入浓 HCl (20mL) 和 PtO₂ (112mg, 0.49mmol, 0.02 当量)。将混合物在 1 大气压的 H₂ 气下搅拌 12h, 过滤通过 Celite™ 并真空蒸发。将残余物在 DCM 和水中分配, 并将水层真空蒸发。将得到的残余物用 Et₂O-Hex 研磨以得到 5-(4-氨基-2-甲基-3-氧代丁-2-基)-2-氟苄腈盐酸盐, 为黄色固体 (6g, 65%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.74-7.68 (m, 2H), 7.37 (t, J = 8.8Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 1.58 (s, 6H)。

[1037] 向 5-(4-氨基-2-甲基-3-氧代丁-2-基)-2-氟苄腈盐酸盐 (2.8g, 10.9mmol) 于 DCM (50mL) 中的混悬液中加入 Et₃N (4.6mL, 32.7mmol, 3 当量) 和 1-氟-4-异氰硫基-2-甲氧基苯 (2.2g, 12mmol, 1.1 当量)。搅拌 2h 之后, 将反应混合物在 DCM 和水中分配。分离有机层, 用 MgSO₄ 干燥并真空蒸发。用快速柱色谱法 (硅胶, Hex : EA = 1 : 1) 纯化残余物以得到 1-(3-(3-氰基-4-氟苯基)-3-甲基-2-氧代丁基)-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)硫脲 (3.7g, 84%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.59 (bs, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 2H), 6.89-6.79 (m, 2H), 6.70 (bs, 1H), 4.44 (d, J = 4.4Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.58 (s, 6H)。

[1038] 将 1-(3-(3-氰基-4-氟苯基)-3-甲基-2-氧代丁基)-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)硫脲 (3.7g, 9.17mmol) 于 AcOH (50mL) 中的溶液在 110℃ 回流 2h。在反应完成之后, 将其冷却至室温并与甲苯在真空中共蒸发。用快速柱色谱法 (Hex : EA = 1 : 3) 纯化残余物以得到 2-氟-5-(2-(1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2-巯基-1H-咪唑-5-基)丙烷-2-基)苄腈 (2.3g, 65%), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.6 (bs, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.08 (t, J = 9.2Hz, 1H), 6.96 (t, J = 8.8Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.0Hz, 1H), 6.25-6.25 (m, 1H), 6.17-6.15 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.51 (s, 6H)。

[1039]



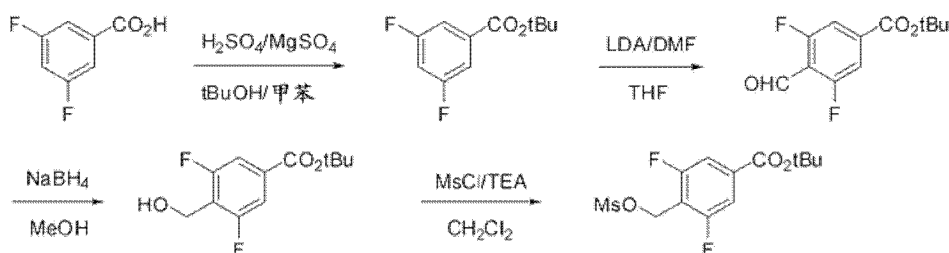
[1040] 在 0℃ 向 3,5-二氟-4-甲酰基苄腈 (1.0g, 6.0mmol) 于 EtOH (15mL) 中的溶液中加入

入 NaBH_4 (113mg, 0.5 当量)。在 0°C 搅拌 2h 之后, 用水使反应混合物淬灭并减压浓缩。将粗残余物溶解于 DCM 中, 用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并浓缩以得到 3,5-二氟-4-(羟基甲基)苄腈, 为固体。将所有物质用于下一步骤。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.15 (m, 2H), 4.82 (d, $J = 6.2$, 2H), 2.02 (dd, $J = 12.0, 5.6$, 1H); GC-MS (ES) m/z 169 (M)。

[1041] 在 0°C 向 3,5-二氟-4-(羟基甲基)苄腈 (所有的物质来自于上述反应) 于 DCM 中的溶液中加入 PBr_3 (283 μL , 3mmol)。在 0°C 搅拌 1h 之后, 用水使反应混合物淬灭, 然后用 DCM 萃取。用饱和 NaHCO_3 洗涤合并的萃取物, 用 Na_2SO_4 干燥并浓缩以得到 4-(溴甲基)-3,5-二氟苄腈 (0.88g, 63%, 合并收率), 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.18 (m, 1H), 4.51 (d, $J = 10.1$, 1H); GC-MS (ES) m/z 231 (M)。

[1042] 3,5-二氟-4-((甲基磺酰氧基)甲基)苯甲酸叔丁酯的制备

[1043]



[1044] 将浓 H_2SO_4 (1.74mL, 31.6mmol) 加入至剧烈搅拌的 MgSO_4 (15.2g, 126.4mmol, 4 当量) 于甲苯 (100mL) 中的混悬液中。将混合物搅拌 15 分钟, 之后接连加入 3,5-二氟苯甲酸 (5g, 31.6mmol) 和 $t\text{-BuOH}$ (14.9mL, 158mmol, 5 当量)。将混合物紧紧地密闭住并在室温搅拌直至通过 TLC 分析显示反应结束。然后用饱和 NaHCO_3 溶液使反应混合物淬灭并搅拌直至所有的 MgSO_4 已经溶解。用盐水洗涤有机层, 用 MgSO_4 干燥并浓缩以得到粗产物。用色谱法 (硅胶, Hex) 纯化残余物以得到 3,5-二氟苯甲酸叔丁酯 (5.3g, 78%), 为无色油状物。

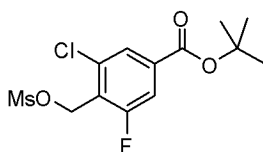
[1045] 在低于 0°C 时向搅拌着的二异丙基胺 (5mL, 35.5mmol, 1.2 当量) 于 THF (100mL, 无水) 中的溶液中缓慢加入 BuLi (1.6M 于己烷中的溶液, 20mL, 32.3mmol, 1.1 当量)。加入完成之后, 将溶液冷却至 -78°C , 然后向其中滴加 3,5-二氟苯甲酸叔丁酯 (6.3g, 29mmol) 于 THF (50mL, 无水) 中的溶液, 历时 1h。将得到的溶液在 -78°C 再搅拌 2h。接下来滴加无水 DMF (2.5mL, 32.3mmol, 1.1 当量) 并在 30min 之后, 接连加入 AcOH (4mL) 和水以淬灭反应。将反应混合物温热至室温并用 EtOAc (100mL) 稀释。用盐水洗涤有机层, 用 MgSO_4 干燥并真空浓缩。用快速柱色谱法 (Hex/ $\text{EtOAc} = 4:1$) 纯化残余物以得到 3,5-二氟-4-甲酰基苯甲酸叔丁酯 (5.8g, 83%), 为白色固体。

[1046] 在 0°C 向搅拌着的 3,5-二氟-4-甲酰基苯甲酸叔丁酯 (21g, 86.7mmol) 于 MeOH 中的溶液中分批加入 NaBH_4 (3.28g, 86.7mmol)。20min 之后, 真空蒸发反应混合物并将产物用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机层, 用 MgSO_4 干燥并真空蒸发。用快速柱色谱法 (Hex/ $\text{EtOAc} = 4:1$) 纯化残余物以得到 3,5-二氟-4-(羟基甲基)苯甲酸叔丁酯 (20.7g, 97%), 为白色固体。

[1047] 在 0°C 向搅拌着的 3,5-二氟-4-(羟基甲基)苯甲酸叔丁酯 (1.9g, 7.78mmol) 于 DCM 中的溶液中接连加入 Et_3N (3.27mL, 23.4mmol, 3 当量) 和甲磺酰氯 (0.72mL, 9.3mmol, 1.2 当量)。在搅拌反应混合物 30min 之后, 将其用 CH_2Cl_2 和水萃取。用 MgSO_4 干燥有机层并真空蒸发。用柱色谱法 (Hex/ $\text{EtOAc} = 4:1$) 纯化残余物以得到 3,5-二氟-4-((甲

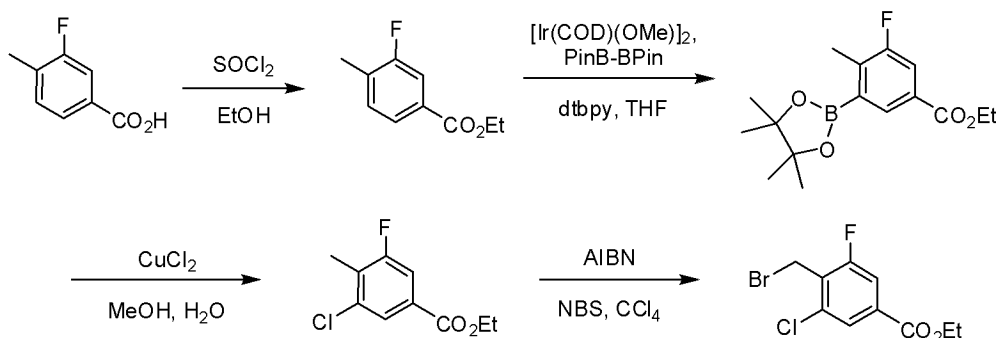
基磺酰氧基) 甲基) 苯甲酸叔丁基酯 (2.25g, 89% 收率), 为乳白色固体。

[1048]



[1049] 在类似条件下, 从 3-氯-5-氟苯甲酸制备 3-氯-5-氟-4-((甲基磺酰氧基) 甲基) 苯甲酸叔丁酯。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.87-7.85 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 5.42 (d, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.60 (s, 9H)。

[1050]



[1051] 向 0℃ 的 3-氟-4-甲基苯甲酸 (13.23g, 85.85mmol) 于 EtOH (200mL) 中的溶液中滴加入 SOCl₂ (3mL)。将反应混合物在 60℃ 加热过夜, 然后冷却至室温, 减压浓缩并用 DCM 稀释。用 1N NaOH (100mL x 2) 洗涤有机层, 干燥 (MgSO₄) 并浓缩以得到 3-氟-4-甲基苯甲酸乙酯 (15.02g, 96%)。

[1052] 向 3-氟-4-甲基苯甲酸乙酯 (15.02g, 82.42mmol) 和双(频那醇合)二硼烷 (bispinacolatodiboron) (20.93g, 82.42mmol) 于 THF (200mL, 无水) 中的溶液中加入 4,4'-二叔丁基联吡啶 (930mg, 3.46mmol), 随后在氮气气氛下加入 1-5-环辛二烯(甲氧基)铱(I)二聚体 (710mg, 1.07mmol)。将反应混合物在 80℃ 加热过夜。GC-MS 显示起始物质向两种异构体 (55 : 45) 混合物的转化 (> 74%)。向反应混合物中缓慢加入冰, 然后将其减压浓缩, 用 DCM 稀释并用 H₂O (150mL x 2) 洗涤。干燥 (Na₂SO₄) 有机层, 浓缩并用快速色谱法 (20-80% EtOAc/ 己烷) 纯化, 得到 3-氟-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基) 苯甲酸乙酯 (8.664g, 34%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (d, J = 1.7Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 14.2, 7.1Hz, 1H), 4.33 (q, J = 7.1Hz, 2H), 2.47 (d, J = 2.5Hz, 3H), 1.37-1.29 (m, 15H)。

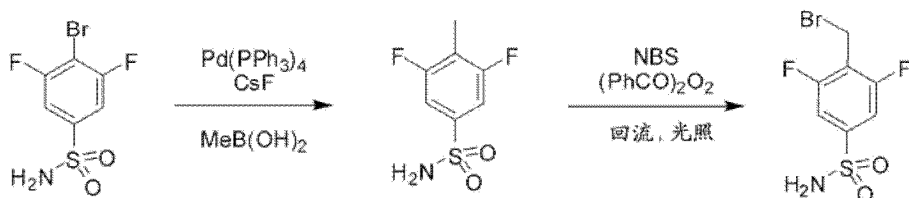
[1053] 向 3-氟-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基) 苯甲酸乙酯 (8.664g, 28.12mmol) 于 MeOH (50mL) 中的溶液中加入 CuCl₂ (11.34g, 84.35mmol) 于 H₂O (10mL) 中的溶液。将反应混合物在 90℃ 加热过夜。GC-MS 确认完成向产物的转化。真空除去挥发物。将得到的物质另用 10mL 的 H₂O 稀释, 并用 DCM (50mL x 2) 萃取。干燥 (Na₂SO₄) 合并的萃取物, 浓缩并用快速色谱法纯化, 得到 3-氯-5-氟-4-甲基苯甲酸乙酯 (5.3g, 87%), 为澄清和无色油状物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.74 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 9.5, 1.5Hz, 1H), 4.37-4.24 (m, 2H), 2.29 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.37-1.25 (m, 3H)。

[1054] 向 3-氯-5-氟-4-甲基苯甲酸乙酯 (5.3g, 24.46mmol) 于 CCl₄ (100mL) 中的溶液中加入 NBS (4.79g, 26.91mmol), 随后加入 AIBN (0.4g, 2.45mmol)。将反应混合物在 80℃

加热过夜。冷却之后,用 H_2O 稀释反应混合物并用 $\text{DCM}(2\times)$ 洗涤。干燥 (Na_2SO_4) 合并的萃取物,浓缩并用快速色谱法 (12% EtOAc/Hex) 纯化,得到 4-(溴甲基)-3-氯-5-氟苯甲酸乙酯 (3.53g, 49%), 为淡黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.96-7.85(m, 1H), 7.83(dd, $J = 9.6, 1.5\text{Hz}$, 1H), 4.80(t, $J = 5.7\text{Hz}$, 2H), 4.41(q, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 3.47(s, 1H), 1.47-1.30(m, 3H)。

[1055] 4-(溴甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺的制备

[1056]

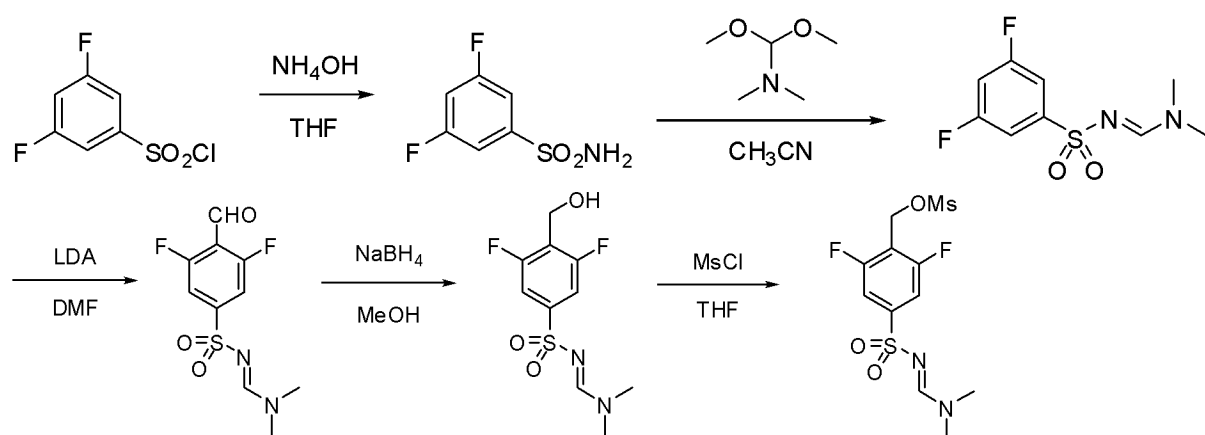


[1057] 将 4-溴-3,5-二氟苯磺酰胺 (1.09g, 4mmol), CsF (1.34g, 3 当量)、甲基硼酸 (494mg, 2 当量) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (140mg, 0.3 当量) 于 1,2-二甲氧基乙烷 (16mL) 的混合物在微波照射下加热至 120°C , 保持 4h。冷却之后,过滤除去固体并用 EtOAc 洗涤。浓缩滤液,然后用柱色谱法 (硅胶, $\text{EtOAc}-\text{Hex}$, 1 : 4 至 4 : 1) 纯化,得到 3,5-二氟-4-甲基苯磺酰胺 (776mg)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.65(d, 2H), 2.46(s, 3H); GC-MS (ES) m/z 207 (M)。

[1058] 在卤素光下将 3,5-二氟-4-甲基苯磺酰胺 (1.237g, 6mmol)、N-溴琥珀酰亚胺 (1.4g, 1.3 当量) 和过氧化苯甲酰 (87mg, 0.1 当量) 于四氯化碳 (24mL) 中的混合物加热至回流并保持 6h。在用 GC-MS 确定反应完成之后,浓缩混合物并用柱色谱法 (硅胶, $\text{EtOAc}-\text{己烷}$, 1 : 4 至 4 : 1) 纯化,得到标题化合物 (524mg)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.75(d, 2H), 4.83(s, 3H); GC-MS (ES) m/z 285 (M), 287 (M+2)。

[1059] 甲磺酸 4-(N-((二甲基氨基)亚甲基)氨磺酰基)-2,6-二氟苄酯的制备

[1060]



[1061] 在冰浴中向 3,5-二氟苯磺酰氯 (25g, 0.117mol) 于 THF (150mL) 中的溶液中加入 35% NH_4OH 水溶液 (120mL), 历时 1h。在反应完成之后,将其真空蒸发。向该残余物于水 (150mL) 中的溶液中加入 2N HCl (1mL)。在搅拌 1h 之后,滤过反应混合物并在高真空下干燥,得到 3,5-二氟苯磺酰胺,为淡棕色固体 (19.9g, 88%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.49-7.44(m, 2H), 7.04-6.99(m, 2H)。

[1062] 向 3,5-二氟苯磺酰胺 (154g, 0.797mol) 于 CH_3CN (1L) 中的溶液中加入 N,N-二甲基酰胺二甲乙缩醛 (224mL, 1.67mmol, 2.1 当量)。在搅拌 1h 之后,减压浓缩反应混合

物。将该物质用 Et_2O 研磨并真空干燥,得到 $\text{N}'-(3,5\text{-二氟苯基磺酰基})-\text{N},\text{N}-\text{二甲基甲脒}$ (190g, 96%), 为淡棕色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.12 (s, 1H), 7.44–7.38 (m, 2H), 6.98–6.91 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.05 (s, 3H)。

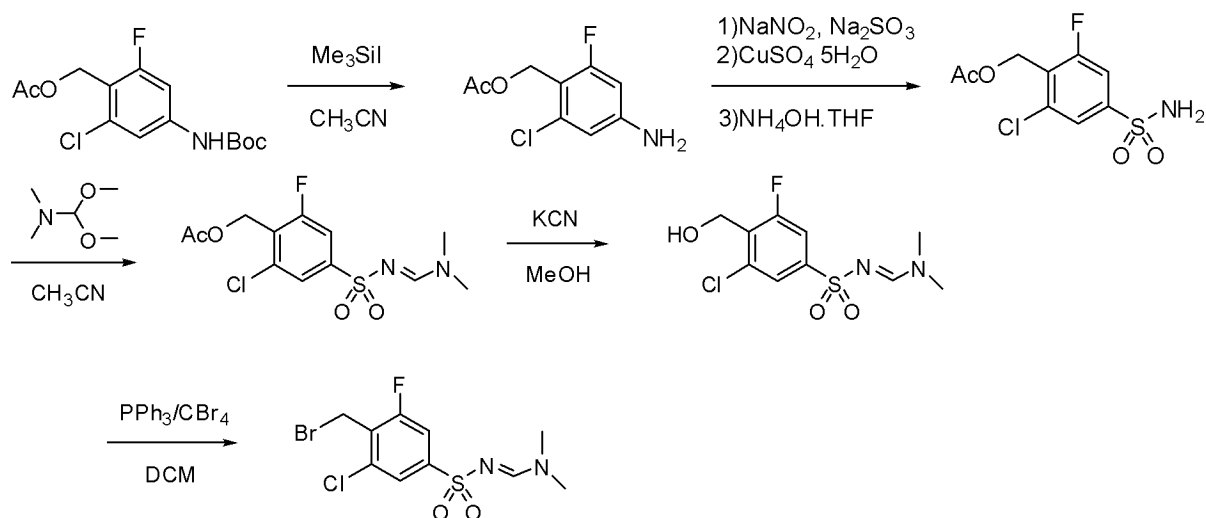
[1063] 在 0°C 向二异丙基胺 (231mL, 1.63mmol, 2.1 当量) 于 THF (1L) 中的溶液中缓慢加入 BuLi (2.5M 于己烷中, 653mL, 1.63mmol, 2.1 当量)。将溶液冷却至 -78°C , 然后在 -78°C 将 $\text{N}'-(3,5\text{-二氟苯基磺酰基})-\text{N},\text{N}-\text{二甲基甲脒}$ (193g, 777mmol) 于 THF (1L) 中的溶液滴加至搅拌着的 LDA 溶液中, 历时 1h, 并在相同温度另搅拌 2h。向反应混合物中加入无水 DMF (72mL, 932mmol, 1.2 当量) 并在 30 分钟后加入 AcOH (50mL) 和水。用 EtOAc (500mL x3) 萃取反应混合物。用盐水 (1L) 洗涤合并的萃取物, 用 MgSO_4 干燥并真空浓缩, 得到 $\text{N}'-(3,5\text{-二氟-4-甲酰基苯基磺酰基})-\text{N},\text{N}-\text{二甲基甲脒}$ (171g), 将其直接用于下一步骤而不经进一步的纯化。

[1064] 在 0°C 向 $\text{N}'-(3,5\text{-二氟-4-甲酰基苯基磺酰基})-\text{N},\text{N}-\text{二甲基甲脒}$ (171g, 619mmol) 于 MeOH (1L) 中的溶液中加入 NaBH_4 (23.4g, 619mmol)。1h 之后, 浓缩反应混合物, 用 1N HCl 中和至 $\text{pH} = 6$ 并用 EtOAc 萃取。用水和盐水洗涤合并的萃取物, 用 MgSO_4 干燥并真空蒸发。向该残余物于 CH_3CN (1L) 中的溶液中加入 N, N-二甲基甲酰胺二甲乙缩醛 (166mL, 1.24mmol, 2 当量)。真空蒸发溶液, 然后用色谱法 (硅胶, DCM/EtOAc, 1 : 1) 纯化, 得到 $\text{N}'-(3,5\text{-二氟-4-(羟基甲基)苯基磺酰基})-\text{N},\text{N}-\text{二甲基甲脒}$ (80g)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 7.45–7.40 (m, 2H), 4.8 (d, $J = 3.6\text{Hz}$), 3.17 (s, 3H), 3.05 (s, 3H)。

[1065] 在 0°C 向 $\text{N}'-(3,5\text{-二氟-4-(羟基甲基)苯基磺酰基})-\text{N},\text{N}-\text{二甲基甲脒}$ (80g, 287mmol) 于 DCM (500mL) 中的溶液中接连加入 Et_3N (121mL, 862mmol, 3 当量) 和甲磺酰氯 (27mL, 245mmol, 1.2 当量)。30min 之后, 用 DCM (300mL x3) 萃取反应混合物。用水 (1L) 洗涤合并的萃取物, 用 MgSO_4 干燥, 浓缩, 然后用色谱法 (硅胶, DCM/EtOAc, 1 : 1) 纯化, 得到甲磺酸 4-(N-((二甲基氨基)亚甲基)氨磺酰基)-2,6-二氟苄酯 (77.5g, 28%, 4 步), 为乳白色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.11 (s, 1H), 7.59–7.39 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.08 (s, 3H)。

[1066] $\text{N}'-(4\text{-(溴甲基)-3-氯-5-氟苯基磺酰基})-\text{N},\text{N}-\text{二甲基甲脒}$ 的制备

[1067]



[1068] 在 0°C N_2 下向乙酸 4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-氯-6-氟苄酯 (8.5g, 24mmol) 于

CH₃CN(300mL) 中的溶液中加入三甲基甲硅烷基碘化物 (4.12mL, 28mmol)。在搅拌 15min 之后, 用冰浴中的 5% Na₂S₂O₃ (10mL) 使反应混合物淬灭, 真空浓缩并用 EtOAc 萃取。接连用 H₂O 和盐水洗涤合并的萃取物, 用无水 MgSO₄ 干燥, 浓缩并用柱色谱法 (Hex/DCM = 1 : 1) 纯化, 得到乙酸 4-氨基-2-氯-6-氟苄酯, 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.55-6.49 (m, 1H), 6.33-6.27 (m, 1H), 5.15 (d, 2H), 3.97 (d, 2H), 2.07 (s, 3H)。

[1069] 在 0℃ 向乙酸 4-氨基-2-氯-6-氟苄酯 (5.2g, 0.024mol) 于 DMF (10mL) 中的溶液中缓慢加入 3M HCl (100mL), 随后加入 NaNO₂ (2g, 0.029mol)。在相同温度搅拌 20min 之后, 向混合物中滴加 Na₂SO₃ (12g, 0.096mol) 和 CuSO₄·5H₂O 于 3N HCl (100mL) 中的溶液。在搅拌 30min 之后, 然后将反应混合物倒入冰水中并用 EtOAc 萃取。浓缩合并的萃取物, 用无水 MgSO₄ 干燥, 过滤和真空浓缩。将该物质溶解于 THF 中并在 5℃ 滴加至搅拌着的 NH₄OH (17mL) 于 THF (17mL) 中的溶液中。搅拌 30min 之后, 减压浓缩混合物并用 EtOAc 萃取。用 H₂O 洗涤合并的萃取物, 用无水 MgSO₄ 干燥, 浓缩并用柱色谱法 (Hex/EtOAc = 5 : 1) 纯化, 得到乙酸 2-氯-6-氟-4-氨磺酰基苄酯 (1.02g, 15%, 3 步骤), 为橙色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.80 (t, 1H), 7.59 (dd, 1H), 5.28 (d, 2H), 5.16 (s, 2H), 2.10 (d, 3H); MS (EI) m/z 303 (M+Na⁺)。

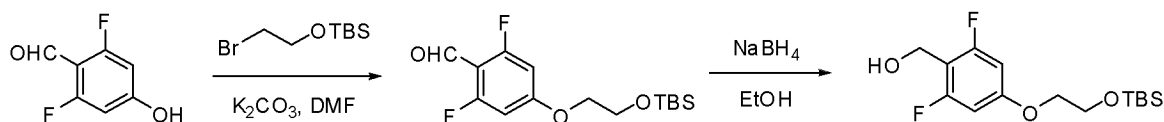
[1070] 在 N₂ 下在 0℃ 向乙酸 2-氯-6-氟-4-氨磺酰基苄酯 (1g, 3.6mmol) 于 CH₃CN (20mL) 中的溶液中加入 1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺 (0.7ml, 5.4mmol)。将得到的溶液在室温搅拌 1h, 减压浓缩, 并用柱色谱法 (DCM/EtOAc = 9 : 1) 纯化, 得到 2-氯-4-(N-((二甲基氨基)亚甲基)氨磺酰基)-6-氟苄基乙酸酯 (850mg, 76%), 为乳白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.12 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

[1071] 在 0℃ 向 KCN (82mg, 1.26mmol) 于 MeOH (80mL) 中的溶液中加入乙酸 2-氯-4-(N-((二甲基氨基)亚甲基)氨磺酰基)-6-氟苄酯 (850mg, 2.52mmol)。使混合物达到室温, 然后回流 1h。冷却之后, 用 H₂O 使反应混合物淬灭, 浓缩, 并用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤合并的萃取物, 用无水 MgSO₄ 干燥, 过滤和减压浓缩, 得到 N'-(3-氯-5-氟-4-(羟基甲基)苯基磺酰基)-N,N-二甲基甲脒 (600mg, 80%), 为乳白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 4.86 (d, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.07 (s, 1H)。

[1072] 在 0℃ 向 N'-(3-氯-5-氟-4-(羟基甲基)苯基磺酰基)-N,N-二甲基甲脒 (600mg, 2mmol) 于 DCM (10mL) 中的溶液中加入 PPh₃ (1.06g, 4.06mmol) 和 CBr₄ (1.3g, 4.06mmol)。将得到的溶液在室温搅拌 30min, 浓缩, 并用柱色谱法 (硅胶, DCM/EtOAc = 20 : 1) 纯化, 得到 N'-(4-(溴甲基)-3-氯-5-氟苯基磺酰基)-N,N-二甲基甲脒 (673mg, 92%), 为乳白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.18-8.11 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 4.64 (d, 2H), 3.22 (d, 3H), 3.10 (t, 3H); MS (EI) m/z 379 (M+Na⁺)。

[1073] (4-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙氧基)-2,6-二氟)苄醇的制备

[1074]

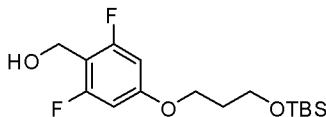


[1075] 向 2,6-二氟-4-羟基苯甲醛 (5.00g, 31.60mmol) 于 DMF (80mL) 中的溶液中加入 K_2CO_3 (6.50g, 47.40mmol) 和 (2-溴乙氧基)-叔丁基二甲基甲硅烷 (8.90mL, 41.10mmol)。将反应混合物加热至 85℃ 并保持 3h, 并通过 LCMS 分析反应完成。将冷却的混合物与水合并并用 EtOAc (3×100mL) 萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩并用快速色谱法 (20% EtOAc/Hex) 纯化, 得到 4-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙氧基)-2,6-二氟苯甲醛, 为白色固体 (10.00g, 100%)。MS(EI)m/z 317.3 (MH^+)。

[1076] 向 4-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙氧基)-2,6-二氟苯甲醛 (10.00g, 31.60mmol) 于 EtOH (100mL) 中的溶液中一次性加入 $NaBH_4$ (1.45g, 37.90mmol)。在搅拌 1h 之后, 通过 LCMS 分析反应完成并用 H_2O 淬灭。用 EtOAc (3×150mL) 萃取粗混合物, 用 H_2O 和盐水洗涤, 并用快速色谱法纯化, 得到标题化合物 (9.15g, 90%)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 6.48 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.04-3.98 (m, 4H), 0.9 (s, 9H), 0.1 (s, 6H)。

[1077] (4-(3-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)丙氧基)-2,6-二氟) 苄醇

[1078]

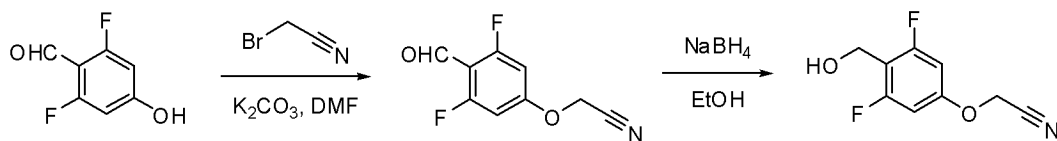


[1079] 如前面实验中所述的, 使 2,6-二氟-4-羟基苯甲醛 (515mg, 3.25mmol)、 K_2CO_3 (675mg, 4.88mmol) 和 (3-溴丙氧基)-叔丁基二甲基甲硅烷 (1.00mL, 4.23mmol) 于 DMF (8mL) 中的混合物发生反应, 进行前述方法并用快速色谱法 (15% EtOAc/Hex) 纯化, 得到 4-(3-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)丙氧基)-2,6-二氟苯甲醛, 为白色固体 (1.03g, 96%)。MS(EI)m/z 331.3 (MH^+)。

[1080] 将 4-(3-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)丙氧基)-2,6-二氟苯甲醛 (1.02g, 3.10mmol)、 $NaBH_4$ (140mg, 3.70mmol) 和 EtOH (10mL) 的混合物搅拌 1h, 进行如前面所描述的方法并用快速色谱法 (15% EtOAc/Hex) 纯化, 得到标题化合物 (933mg, 90%)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 6.46 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.04 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.78 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.97 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。

[1081] 2-(3,5-二氟-4-(羟基甲基)苯氧基)乙腈的制备

[1082]

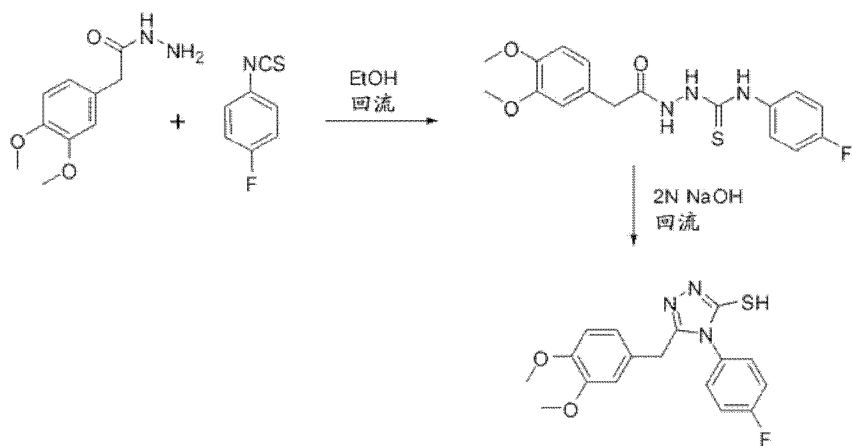


[1083] 按前述的方式, 使 2,6-二氟-4-羟基苯甲醛 (538mg, 3.40mmol)、 K_2CO_3 (705mg, 5.10mmol) 和溴乙腈 (303 μ L, 4.40mmol) 于 DMF (9mL) 中的混合物发生反应, 进行前述方法并用快速色谱法 (0 至 100% EtOAc/Hex) 纯化, 得到 2-(3,5-二氟-4-甲酰基苯氧基)乙腈 (553mg, 83%)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.24 (s, 1H), 6.75-6.52 (m, 2H), 4.85 (s, 2H)。

[1084] 将 2-(3,5-二氟-4-甲酰基苯氧基)乙腈 (531mg, 2.69mmol) 和 $NaBH_4$ (123mg, 3.20mmol) 于 EtOH (7mL) 中的混合物搅拌 1h, 进行如前面所描述的方法并用快速色谱法 (80% EtOAc/Hex) 纯化, 得到标题化合物 (264mg, 49%)。GCMS(EI)m/z 199.0 (M^+)。

[1085] 5-(3,4-二甲氧基苄基)-4-(4-氟苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇的制备

[1086]

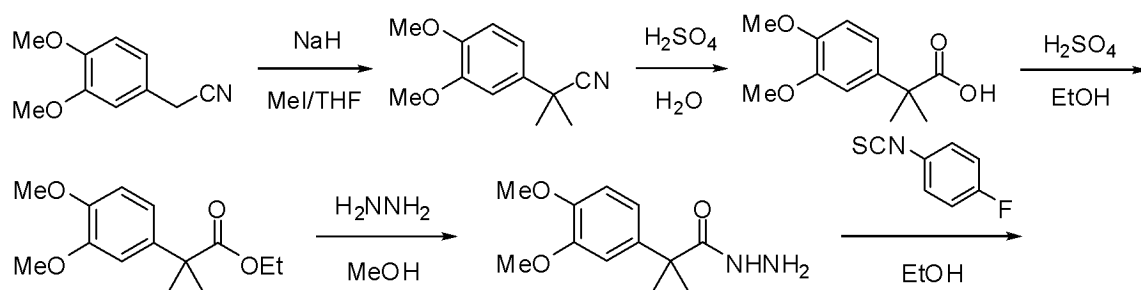


[1087] 向异硫氰酸 4-氟苯酯 (2.0g, 13mmol) 于 EtOH (15mL, 无水) 中的溶液中滴加 3, 4-二甲氧基苄基乙酰胺 (1.4g, 6.5mmol) 于 EtOH (80mL, 无水) 中的溶液。将反应混合物轻轻回流 1.5h。冷却至室温之后, 减压浓缩反应混合物并用 CH_2Cl_2 稀释。沉淀出白色固体, 将其过滤并真空干燥, 得到 2-(2-(3,4-二甲氧基苄基)乙酰胺基)-N-(4-氟苯基)肼-硫代甲酰胺 (carbothioamide) (2.03g, 86%), 将其直接使用而不经进一步的纯化。

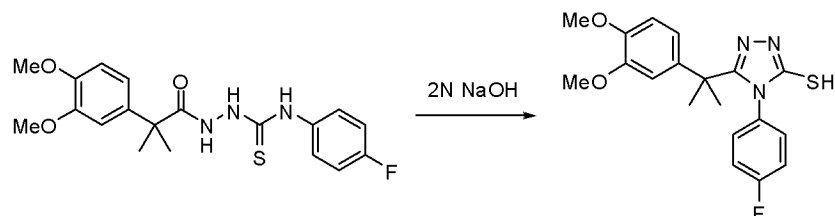
[1088] 将 2-(2-(3,4-二甲氧基苄基)乙酰胺基)-N-(4-氟苯基)肼-硫代甲酰胺 (2.03g) 于 2N NaOH (200mL) 中的溶液在回流状态下加热 3h。使反应冷却并用 2N HCl 酸化其至 pH = 5。沉淀出白色固体, 将其过滤收集并用水洗涤。真空干燥固体, 得到标题化合物 (1.56g, 81%)。

[1089] 3-(2-(3,4-二甲氧基苄基)丙烷-2-基)-4-(4-氟苯基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-硫酮

[1090]



[1091]



[1092] 在 0℃ 氮气下向 NaH (60% 于矿物油中的溶液, 3.60g, 90mmol) 于 THF (50mL) 中的分散液中加入 3,4-二甲氧基苄腈 (5.316g, 30mmol)。将混合物搅拌 30min, 并加入碘甲烷 (9.4mL, 150mmol)。将得到的混合物搅拌 12h, 小心地用饱和 NH_4Cl 淬灭, 并用 EtOAc 萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到粗制的产物 2-(3,4-二甲氧基苄基)-2-甲基丙腈 (5.77g, 94%), 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.01-6.97 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 1.72 (s, 6H)。

[1093] 将 2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基丙腈 (4.59g, 22.36mmol) 于 $\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$ (60mL, 8 : 7, v/v) 中的溶液在回流状态下加热 7h。将反应混合物冷却至室温, 倒入冰水中, 然后用 DCM (50mL x 2) 萃取。用 MgSO_4 干燥合并的萃取物, 过滤并浓缩, 得到 2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基丙酸 (5.01g, 99%), 将其直接使用而不经进一步的纯化。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.00–6.91 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 1.58 (s, 6H)。

[1094] 将 2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基丙酸 (2.5g, 11.15mmol) 于 EtOH (50mL) 和 H_2SO_4 (催化量) 中的溶液在回流状态下加热 12h。将混合物冷却至室温并减压蒸发溶剂。将残余物溶解于 EtOAc 中并用饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤。用 MgSO_4 干燥有机层, 过滤并浓缩, 得到 2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基丙酸乙酯 (2.81g 的量), 将其直接使用而不经进一步的纯化。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.95–6.78 (m, 3H), 4.14 (q, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 1.56 (s, 6H), 1.19 (t, 3H)。

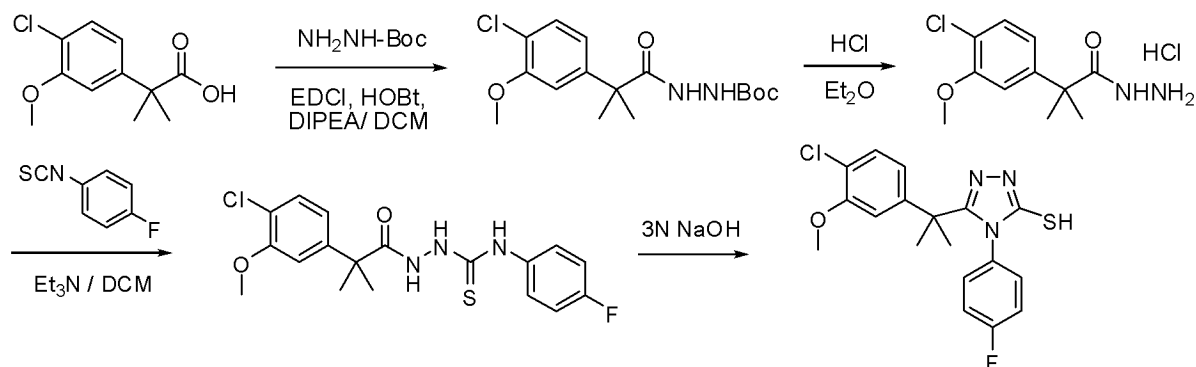
[1095] 在封闭管中将 2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基丙酸乙基酯 (2.84g, 11.26mmol) 和水合肼 (7.00mL, 112.56mmol) 于 MeOH (15mL) 中的溶液在 110℃ 加热。12h 之后, 加入另外的水合肼 (10mL) 至反应混合物中, 然后另加热 16h。浓缩冷却的混合物, 得到 2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基丙烷酰肼 (2.75g, 定量), 其为液体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.94–6.91 (m, 1H), 6.87–6.81 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.69 (br s, 3H), 1.56 (s, 6H)。

[1096] 将 2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基丙烷酰肼 (1.04g, 4.37mmol) 和异硫氰酸 4-氟苯酯 (1.34g, 8.73mmol) 于 EtOH (30mL) 中的混合物在回流状态下加热 2h。冷却反应混合物并滤过。真空浓缩滤液并将残余物用 Et_2O 研磨。过滤收集固体并真空干燥, 得到 2-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基丙酰基)-N-(4-氟苯基) 肼硫代甲酰胺 (1.23g, 72%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.70 (brs, 1H), 9.65 (br s, 1H), 7.38 (b, 1H), 7.17 (t, 3H), 6.94–6.82 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.52 (s, 6H)。

[1097] 将 2-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基丙酰基)-N-(4-氟苯基)-肼硫代甲酰胺 (1.23g, 3.14mmol) 和 2N NaOH (25mL) 的混合物回流过夜。将反应混合物冷却至室温并用 3N HCl 酸化至 pH = 5。用 DCM (30mL x 2) 萃取含水溶液。用 MgSO_4 干燥合并的有机层, 过滤, 并蒸发。残余物用快速色谱法纯化, 得到标题化合物 (760mg, 65%), 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 12.52 (s, 1H), 6.94–6.90 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.60–6.57 (m, 2H), 6.50–6.46 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.57 (s, 6H)。

[1098] 5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-4-(4-氟苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇

[1099]



[1100] 向羧酸 1 (10g, 0.04mol) 于 CH_2Cl_2 (100mL) 中的溶液中加入 DIPEA (38mL, 0.22mol, 5.0eq.), 氨基甲酸叔丁酯 (6.94g, 0.05mol, 1.2eq.), HOBT (0.3g, 0.002mol, 0.05eq.) 和 EDCI (25.15g, 0.13mol, 3.0eq.)。将反应混合物搅拌 15h 并将混合物接连用 10% 柠檬酸、饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤和减压浓缩, 得到 2-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)-2-甲基丙酰基) 肼羧酸叔丁酯, 为棕色固体 (12.63g, 84%)。

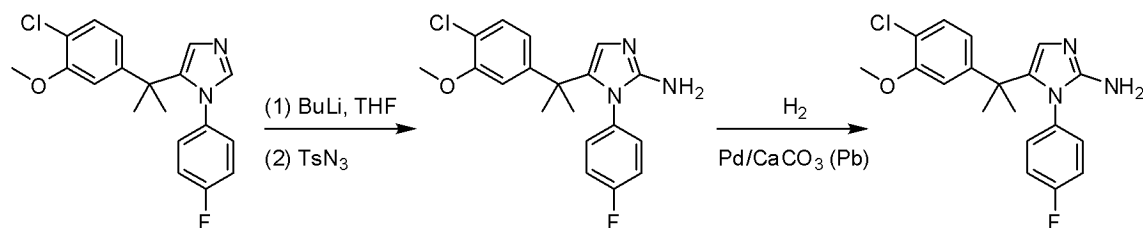
[1101] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.35–7.34 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.96–6.93 (dd, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.60 (s, 6H), 1.45 (s, 9H)。

[1102] 向 0℃ 的 2-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)-2-甲基丙酰基) 肼羧酸叔丁酯 (12.63g, 0.04mol) 于 EtOAc (100mL) 中的溶液中加入 2M HCl 于 Et_2O (92mL) 中的溶液。将得到的溶液在室温搅拌 18h 并真空浓缩。将残余物用 Et_2O 研磨, 过滤收集并干燥, 得到 2-(4-氯-3-甲氧基苯基)-2-甲基丙烷酰肼盐酸盐 (6.88g, 67%), 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.64 (s, 1H), 7.41–7.39 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.92–6.89 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.53 (s, 6H)。

[1103] 向 0℃ 的 2-(4-氯-3-甲氧基苯基)-2-甲基丙烷酰肼盐酸盐 (6.88g, 0.02mol) 和 4-氟苯基异硫氰酸酯 (3.96g, 0.03mol, 1.05eq.) 于 DCM (500mL) 中的溶液中加入 Et_3N (7mL, 1.29mol, 2.0eq.)。将得到的溶液在室温搅拌 1.5h。用 1M HCl、饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤反应混合物, 用 MgSO_4 干燥, 过滤和真空浓缩。将残余物与 DCM/ Et_2O 研磨, 过滤收集并干燥, 得到 2-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)-2-甲基丙酰基)-N-(4-氟苯基) 肼硫代甲酰胺 (8.13g, 83%), 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.32–7.30 (d, 1H), 7.25–7.22 (m, 2H), 7.01–7.05 (t, 2H), 6.95–6.94 (d, 1H), 6.93–6.90 (dd, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.64 (s, 6H)。

[1104] 在机械搅拌条件下将 2-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)-2-甲基丙酰基)-N-(4-氟苯基) 肼硫代甲酰胺 (8.13g, 0.02mol) 于 3N NaOH (270mL) 中的溶液在回流状态下加热 4h。反应混合物冷却至 5℃ 并用 5N HCl 酸化至 pH = 4。过滤收集得到的白色固体, 用 Et_2O 洗涤并干燥, 得到标题化合物 (7.5g, 96%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.23–7.21 (d, 1H), 6.95–6.91 (t, 2H), 6.54 (d, 1H), 6.52–6.49 (dd, 1H), 6.45–6.41 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 1.45 (s, 6H)。

[1105]



[1106] 向 -78°C 的 5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑 (0.215g, 0.62mmol) 于 3mL 的 THF (3mL) 中的溶液中加入 1.67M BuLi (0.45mL, 0.75mmol)。在 -78°C 搅拌反应混合物 30min, 然后滴加甲苯磺酰基叠氮化物 (0.160g, 0.81mmol) 于 THF (0.5mL) 中的溶液。当通过 LCMS 确定反应完成时, 将反应在 -78°C 搅拌 1h。在 -78°C 用 pH 7 的缓冲液使反应终止并温热至室温。用 DCM (3x10mL) 萃取混合物并用 MgSO₄ 干燥。用使用 Hex :EtOAc 作为洗脱剂的柱色谱法纯化残余物, 得到 2-叠氮基-5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑 (131mg), 为黄色油状物。MS(EI)m/z 386 [M+H]⁺。

[1107] 向 2-叠氮基-5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑 (0.126g, 0.33mmol) 的溶液中加入 MeOH-THF (3mL, 1 : 1, v/v), 并用氩气短暂地鼓泡。接下来将用 5% 铅中毒的 Pd/CaCO₃ (Pd on CaCO₃ poisoned with lead) 加入至烧瓶中, 然后将其用氢气净化并在 1 个大气压的氢气下搅拌。3h 之后, 当通过 LCMS 显示反应完成之时, 将混合物过滤通过 Celite™ 并真空浓缩, 得到 5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烷-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-胺 (93mg), 为米色固体。MS(EI)m/z 360 [M+H]⁺。

[1108] 化合物对禁食和常规饲料喂养的正常 C57BL6 小鼠的口服葡萄糖耐量的作用

[1109] 过夜禁食之后, 给予 64 个雄性 C57BL6 小鼠口服葡萄糖大丸剂 (3g/kg), 随后通过尾静脉获取血样以通过血糖测定仪进行葡萄糖的测量。在对葡萄糖剂量体积计算的研究的前一天采集动物的体重。

[1110] 在给予葡萄糖之前 15 分钟时给予化合物或媒介物。使用购自 SIGMA (St. Louis, MO) 的葡萄糖 (45%)。组 1-4 的媒介物为 80% PEG 400、20% Tween™80, 组 5-8 的媒介物为 CMC。动物每次通过带有饲喂针头的 5cc 的注射器 (0.1mL/小鼠) PO 给予 3g/kg 剂量。

[1111] 使用血糖测定仪, 在口服葡萄糖给药 (3g/kg) 后 0、15、30、60 和 120 分钟时从尾静脉测量血糖水平。

[1112] 各组为:

[1113]

组别 #	动物	给药
1	1-8	媒介物-PEG
2	9-16	化合物 11-30mg/kg-PEG
3	17-24	化合物 259-30mg/kg-PEG
4	25-32	媒介物-CMC
5	33-40	化合物 11-30mg/kg-CMC
6	41-48	化合物 259-30mg/kg-CMC

[1114] 对每个前述的组的血糖的作用的结果示于图 3。

[1115] 实施例 1 化合物 11 和 259 对 C57BL6 小鼠的血浆总 GLP-1 分泌的作用

[1116] 用化合物处理 24 个禁食过夜的雄性 C57BL6 小鼠, 随后通过眼窝窦获取血样

(250 μ L, 给药后 15 分钟) 用于 GLP-1 (总) 的测量。在 T0 取血点 15 分钟前给予化合物或媒介物。将收集自 (经异氟烷麻醉) 眼窝窦的血液置于涂铺 EDTA 的管中, 其含有 500KIU 抑酞酶 /mL 血液 (MP Biomedicals, #190779) 和 10 μ L DPP-IV 抑制剂 /mL 血液 (Linco, #DPPIV-010)。

[1117] 通过 MSD 分析血浆总 GLP-1。

[1118] 各组为:

[1119]

组别 #	动物	给药
1	1-8	媒介物
2	9-16	化合物 11-30mg/kg
3	17-24	化合物 259-30mg/kg

[1120] 对每个前述的组的 GLP-1 分泌的作用的结果示于图 4。

[1121] 用 Cisbio™ cAMP dynamic2 人转铁蛋白测定试剂盒进行的 TGR5 cAMP 测定

[1122] 在 96 孔板中将化合物稀释于 DPBS 和 5% DMSO (通过半对数进行 8- 点系列稀释) 中并转移一式四份的 1 μ L 至 384- 孔测定板中。根据 Cisbio™ (Bedford, MA) 试剂盒中的说明书制备 d2-cAMP 和抗 cAMP Ab- 穴状化合物储备液。用细胞解离缓冲液收集细胞 (hTGR5CRE-luc HEK 293 和 mTGR5CRE-luc HEK 293) 并重悬于 DPBS 中。将细胞调节至 0.44×10^6 细胞 /ml 随后加入 IBMX 至终浓度为 0.5mM。然后将细胞与 d2-cAMP 溶液 (7.1mL 细胞 +100ul d2-cAMP) 混合并转移 4000 个细胞 (9 μ L) 至 384 孔测定板的每个孔中。将没有 d2-cAMP 的细胞加入至 8 个孔中作为阴性对照。覆盖测定板并在室温孵育 30min。然后将 10 μ L 的 Ab- 穴状化合物溶液加入至测定板的每孔中并孵育 1hr。用 EnVision™ plate reader (Perkin-Elmer, Waltham, MA) 读取所述板并根据 Cisbio™ 试剂盒中的说明书计算 DeltaF 值。

[1123] 胰高血糖素样肽 -1 (GLP-1) 分泌测定

[1124] 将小鼠肠内分泌 STC-1 细胞培养和保持在补充有 2mM GlutaMAX-I (35050-079; Invitrogen)、15% 马血清、5% 胎牛血清 (FBS) 和 1% 青霉素 / 链霉素的高葡萄糖 DMEM (31053-036; Invitrogen, Carlsbad, CA) 中。在进行对 GLP-1 分泌的分析的两天之前, 将 2×10^5 细胞接种于 24 孔培养板中的 500 μ L 含有 2mM GlutaMAX-I、10% 右旋糖酐碳末 (charcoal-dextran) 处理的胎牛血清 (CD-FBS) (100-119; GEMINI, West Sacramento, CA) 和 50 μ g/mL 庆大霉素的高葡萄糖 DMEM 培养基中。实验当天, 细胞用 Hanks 平衡盐溶液 (HBSS) (H8264; Sigma, St. Louis, MO) 洗涤两次并在 500 μ L HBSS 中预先孵育 1 小时。移去 HBSS 之后, 用于含有蛋白酶抑制剂混合剂 (cocktail) (11836153001; Roche, Indianapolis, IN)、DPP-IV 抑制剂 (DPP4-010; St. Charles, MO)、抑酞酶和 0.1% 无脂肪酸的牛血清白蛋白 (FAF-BSA) (A-0281, Sigma) 的 HBSS 中的测试化合物处理细胞。然后收集上清液并取 25 μ L, 用小鼠 / 大鼠总活性 GLP-1MSD 测定试剂盒 (K150HZC; Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD) 测量 GLP-1。数据示于图 1 中。

[1125] 将鼠肠内分泌 GLUTag 细胞培养和保持在补充有 2mM L-GlutaMAX-I、10% FBS 和

1%青霉素/链霉素的低葡萄糖 DMEM(10567-014;Invitrogen) 中。在进行对 GLP-1 分泌的分析的当天前,将 2.5×10^5 个细胞接种于 24 孔涂覆了基质胶的板中的 500 μ L 含有 3mM 葡萄糖、10% CD-FBS 和 50 μ g/mL 庆大霉素的 DMEM 中。实验当天,将细胞用 PBS 洗涤并用于 200 μ L 含有 15mM 葡萄糖、蛋白酶抑制剂混合剂、DPP-IV 抑制剂、抑酞酶和 0.1% FAF-BSA 的 DMEM 中的测试化合物处理 1 小时。然后收集上清液并取 25 μ L,用小鼠/大鼠总活性 GLP-1MSD 测定试剂盒测量 GLP-1。数据示于图 2 中。

[1126] TGR5/CRE-荧光素酶测试

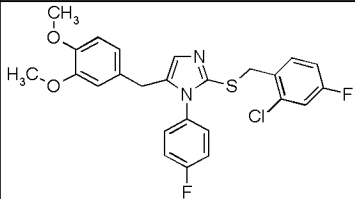
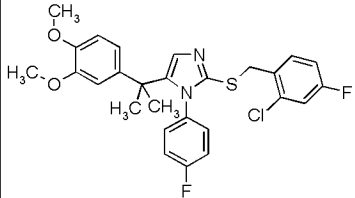
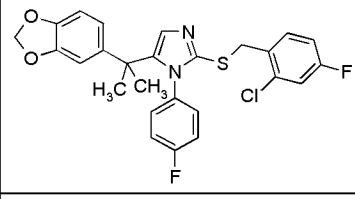
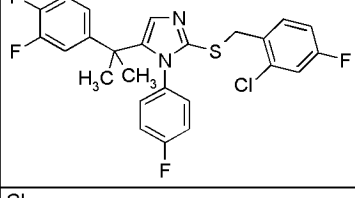
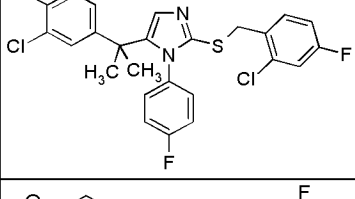
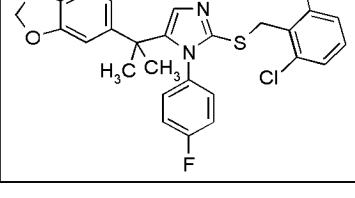
[1127] 从 HEK 293CRE-荧光素酶细胞得到稳定表达人 TGR5(h-TGR5) 或小鼠 TGR5(m-TGR5) 的 HEK 293 细胞。在测试当天前,将 HEK 293hTGR5/CRE-Luc 细胞以 25k 细胞/45 μ L 每孔的密度接种在 384 孔测定板的 DMEM 中,并生长 18-20 小时。将连续稀释在含有 5% DMSO 和 5 μ L 化合物的 DMEM 中的化合物或单独的培养基转移至每个孔中,并将板孵育 6 个小时。赋予之后,将 30 μ L 溶胞/荧光素酶缓冲液加入至每个孔中。然后用 EnVision™ plate reader 测量荧光素酶活性,并用 ActivityBase 分析剂量响应数据。

[1128] TGR5 测定结果

[1129] 下面的表为根据本申请所述的 TGR5 cAMP 测定确定的 EC_{50} 值(cAMP) 和根据本申请所述的 TGR5/CRE-荧光素酶测定确定的 EC_{50} 值(CRE-Luc)。表 1 和 2 列出了 h-TGR5CRE-Luc EC_{50} (nM) 和 h-TGR5 cAMP EC_{50} (nM) 数据,编码如下:A < 100nM;C = 100-1000nM;D > 1000nM 并小于 10,000nM。下面于表 1 和 2 中的化合物是通过使用描述于前面的方案和实施例的方法来制备的,并在可适用时,通过本领域的技术人员通常懂得如何做的方式对已知材料进行任何必要的替换来制备。

[1130] 表 1

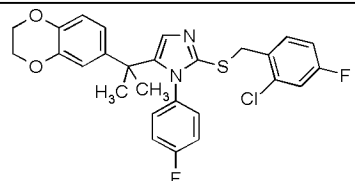
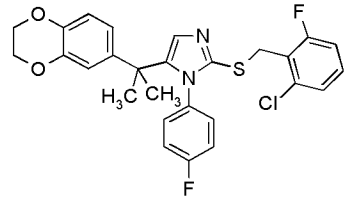
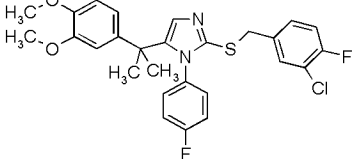
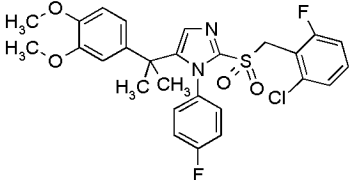
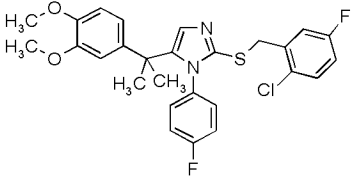
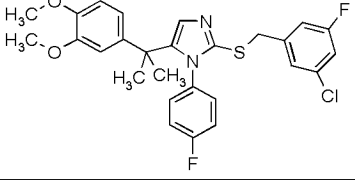
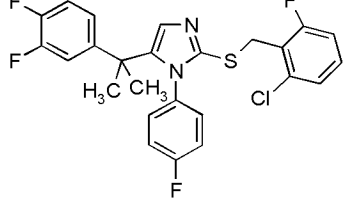
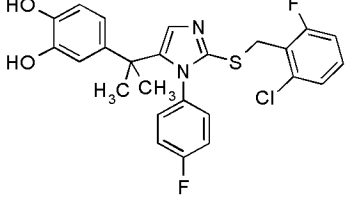
[1131]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(E _{C50})(nM)
	5-{[3,4-二(甲氧基)苯基]甲基}-2-{[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑	A	A
	5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-2-{[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑	C	A
	5-[1-(1,3-苯并二氧杂环戊-5-基)-1-甲基乙基]-2-{[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		C
	2-{[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基}-5-[1-(3,4-二氟苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		C
	2-{[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		C
	5-[1-(1,3-苯并二氧杂环戊-5-基)-1-甲基乙基]-2-{[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		A

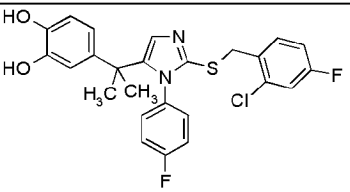
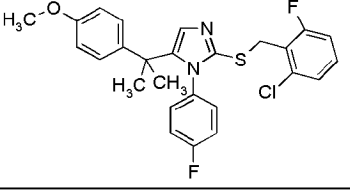
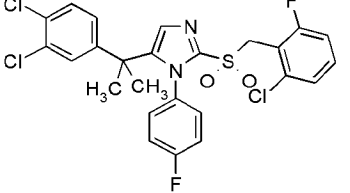
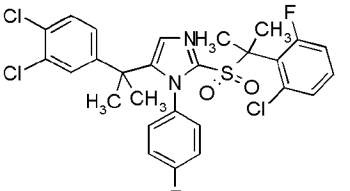
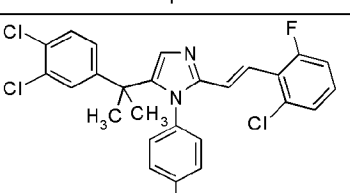
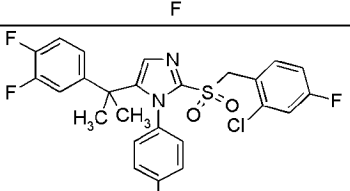
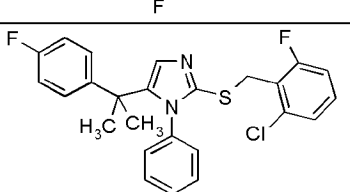
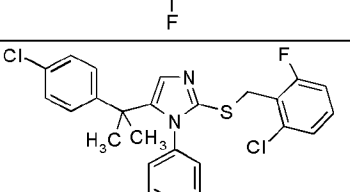
[1132]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(E _{C50})(nM)
	2-([(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑	C	A
	5-[3,4-二(甲氧基)苯基]-2-([(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		D
	5-[3,4-二(甲氧基)苯基]-2-([(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		D
	2-([(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基)-5-[(3,4-二氟苯基)甲基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		C
	5-[1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-2-([(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑	A	A
	5-[1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-2-([(2,6-二氯苯基)甲基]硫基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑	A	A
	5-[1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-2-([(2,4-二氯苯基)甲基]硫基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		A
	5-[1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-2-([(3,4-二氯苯基)甲基]硫基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		A
	5-[1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-2-([(2-氟-6-(三氟甲基)苯基)甲基]硫基)-1H-咪唑	A	A

[1133]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(EC ₅₀)(nM)
	2-([(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基)-5-[1-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己-6-基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		A
	2-([(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基)-5-[1-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己-6-基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		A
	5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-2-([(3-氯-4-氟苯基)甲基]硫基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		A
	5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-2-([(2-氯-6-氟苯基)甲基]磺酰基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		A
	5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-2-([(2-氯-5-氟苯基)甲基]硫基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑	A	A
	5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-2-([(3-氯-5-氟苯基)甲基]硫基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑	A	A
	2-([(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基)-5-[1-(3,4-二氟苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		A
	4-{1-[2-([(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯-1,2-二醇	C	A

[1134]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(E _{C50})(nM)
	4-{1-[2-{{(2-氯-4-氟苯基)甲基}硫基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯-1,2-二醇		A
	2-{{[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-1-(4-氟苯基)-5-{1-甲基-1-[4-(甲氧基)苯基]乙基}-1H-咪唑	C	A
	2-{{[(2-氯-6-氟苯基)甲基]磺酰基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		C
	2-{{[1-(2-氯-6-氟苯基)-1-甲基乙基]磺酰基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		C
	2-[(E)-2-(2-氯-6-氟苯基)乙烯基]-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		D
	2-{{[(2-氯-4-氟苯基)甲基]磺酰基}-5-[1-(3,4-二氟苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		D
	2-{{[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-1-(4-氟苯基)-5-[1-(4-氟苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑		C
	2-{{[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-5-[1-(4-氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		C

[1135]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(EC ₅₀)(nM)
	4-氯-2-([(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		C
	5-[1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-4-氯-2-([(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑	A	A
	2-[(4-{1-[2-([(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯基)氧基]-N,N-二甲基乙胺		D
	N-{[5-[1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲基}-2-氯-6-氟苯胺	C	A
	N-{[5-[1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲基}-2-氯-4-氟苯胺		A
	3-(2,4-二氯苯基)-1-{5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}丙-1-醇		D
	2-([(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基)-1-(4-氟苯基)-5-[1-甲基-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]-1H-咪唑		C
	2-[(4-{1-[2-([(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯基)氧基]乙醇		C

[1136]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(E _{C50})(nM)
	[(4-{1-[2-{[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯基)氧基]乙酸		D
	2-{[(2-氯-4-氟苯基)甲基]磺酰基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		D
	2-{[(3-氯-4-氟苯基)甲基]磺酰基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		C
	5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-2-{[(3,4-二氯苯基)甲基]磺酰基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		D
	3-(2,4-二氯苯基)-1-{5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}丙-1-酮		D
	N-{[5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲基}-3-氯-4-氟苯胺		C
	N-{[5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲基}-3,4-二氯苯胺		A
	5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-2-{[2-(2-氯-4-氟苯基)乙基]磺酰基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		A
	5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-2-{[2-(3,4-二氯苯基)乙基]磺酰基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		A

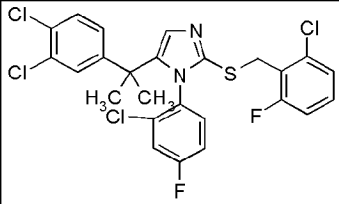
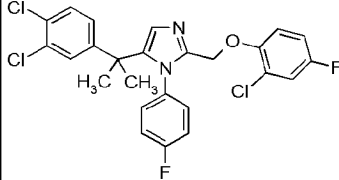
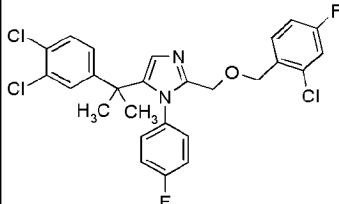
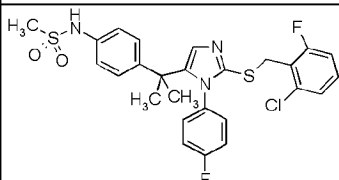
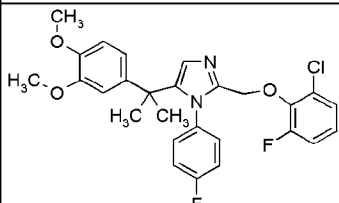
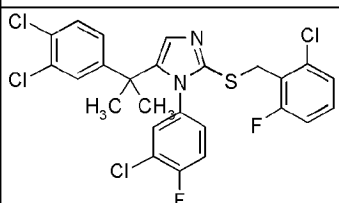
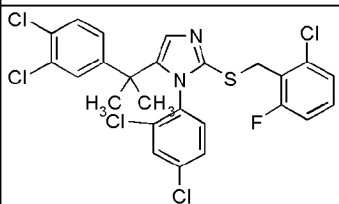
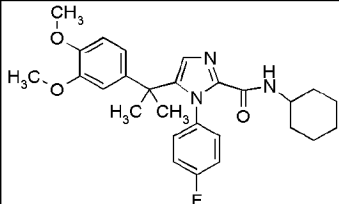
[1137]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(EC ₅₀)(nM)
	5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-2-{{[(3,4-二氟苯基)甲基]磺酰基}}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		C
	5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-2-({[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}磺酰基)-1H-咪唑		C
	5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-2-{{[(2,4-二氯苯基)甲基]磺酰基}}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		D
	5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-2-{{[(2,6-二氯苯基)甲基]磺酰基}}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		C
	5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-2-{{[(2,5-二氯苯基)甲基]磺酰基}}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		C
	4-{1-[2-{{[(2-氯-6-氟苯基)甲基]磺基}}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯磺酰胺	C	C
	5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-2-{{[2-(3-氯-4-氟苯基)乙基]磺酰基}}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		A
	2-{{[(2-氯-6-氟苯基)甲基]磺酰基}}-1-(4-氯苯基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑		C

[1138]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(E _{C50})(nM)
	2-([(2-氯-6-氟苯基)甲基]磷酰基)-1-(3,4-二氯苯基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑		D
	2-([(2-氯-4-氟苯基)硫基]甲基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		C
	5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-2-([(3,4-二氯苯基)硫基]甲基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		C
	2-([(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基)-1-(4-氟苯基)-5-[1-甲基-1-[4-(甲基磷酰基)苯基]乙基]-1H-咪唑		C
	2-([(2-氯-6-氟苯基)甲基]磷酰基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑		C
	1-(2-氯-4-氟苯基)-2-([(2-氯-6-氟苯基)甲基]磷酰基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑		D
	2-([(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基)-1-(3,4-二氯苯基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑		C
	2-([(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑	C	C

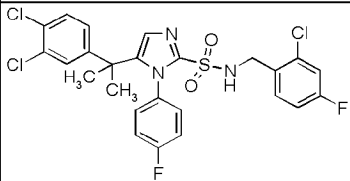
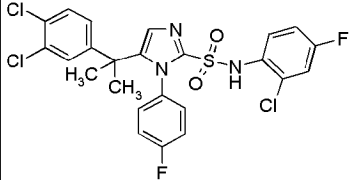
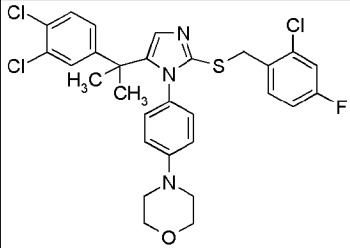
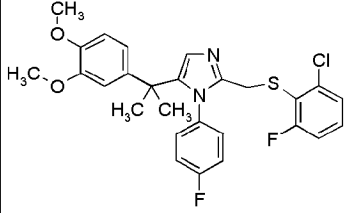
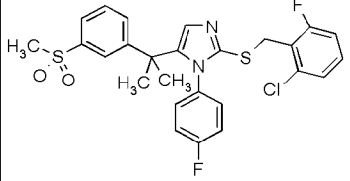
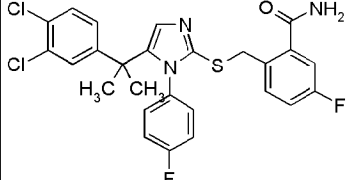
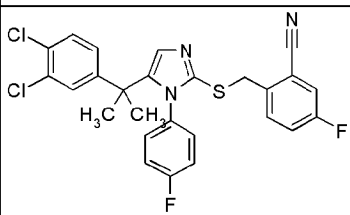
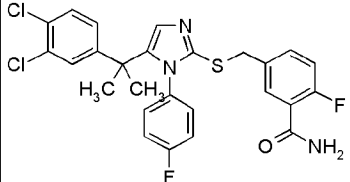
[1139]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(E _{C50})(nM)
	1-(2-氯-4-氟苯基)-2-([(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑		C
	2-([(2-氯-4-氟苯基)氧基]甲基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		D
	2-([(2-氯-4-氟苯基)甲基]氧基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		D
	N-(4-{1-[2-([(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯基)甲烷磺酰胺		C
	5-[1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-2-([(2-氯-6-氟苯基)氧基]甲基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑	A	A
	1-(3-氯-4-氟苯基)-2-([(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑		A
	2-([(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基)-1-(2,4-二氯苯基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑		D
	2-([(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-[(4-氟苯基)甲基]-1H-咪唑		D

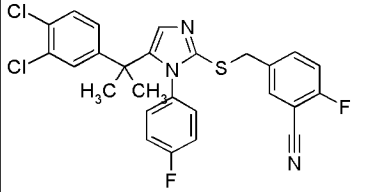
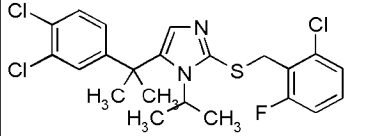
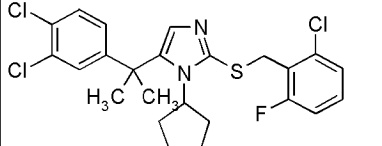
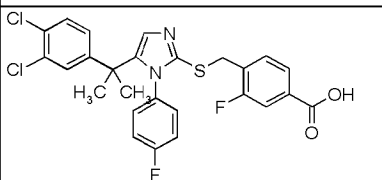
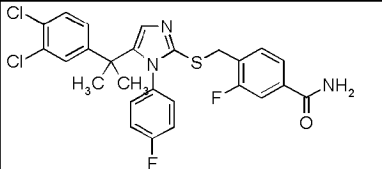
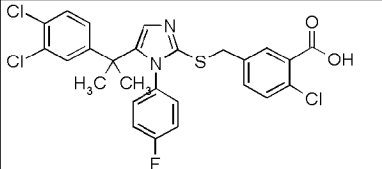
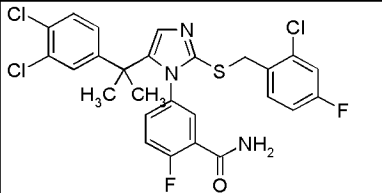
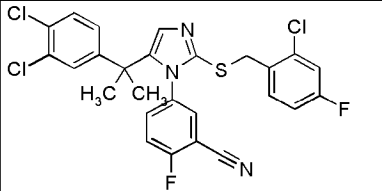
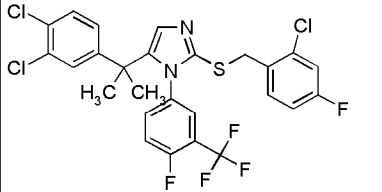
[1140]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(EC ₅₀)(nM)
	5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-N-环己基-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-羧酰胺		A
	1-[5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]-N-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]甲胺		C
	1-(4-氯-3-氟苯基)-2-{[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑	C	A
	2-{[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(3,4-二氟苯基)-1H-咪唑		C
	1-(4-氯-2-氟苯基)-2-{[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑		A
	5-[1-(4-氯-3-氟苯基)-1-甲基乙基]-2-{[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		C
	2-{[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(3,4-二氟苯基)-1H-咪唑	D	C
	3-(2-{[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(3,4-二氟苯基)-1H-咪唑-1-基)吡啶		D

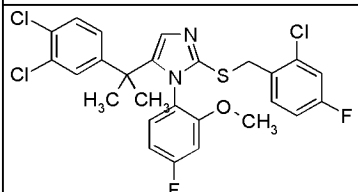
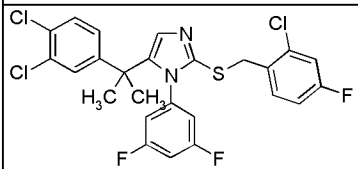
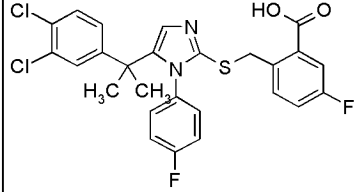
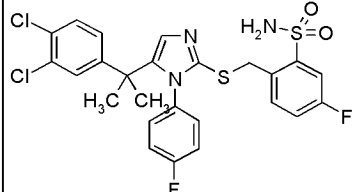
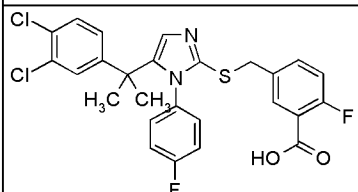
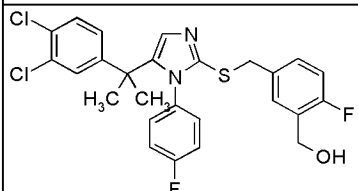
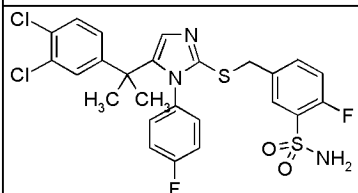
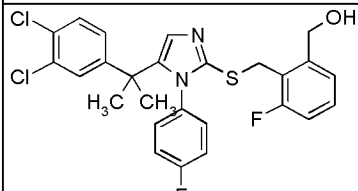
[1141]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(EC ₅₀)(nM)
	5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-2-[[2-氯-6-氟苯基]甲基]硫基}-4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑	C	A
	N-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-磺酰胺		D
	N-(2-氯-4-氟苯基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-磺酰胺		D
	4-[4-(2-[[2-氯-4-氟苯基]甲基]硫基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑-1-基]苯基]吗啉	A	A
	5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-2-[[2-氯-6-氟苯基]硫基]甲基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑	A	C
	2-[[2-氯-6-氟苯基]甲基]硫基}-1-(4-氟苯基)-5-[1-甲基-1-[3-(甲基磺酰基)苯基]乙基]-1H-咪唑		C
	2-[[5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基]甲基]-5-氟苯甲酰胺		C
	2-[[5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基]甲基]-5-氟苯腈	C	C

[1142]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(E _{C50})(nM)
	5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-2-氟苯甲酰胺		C
	5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-2-氟苄腈		D
	2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(1-甲基乙基)-1H-咪唑		D
	2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-1-环戊基-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑	C	C
	4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3-氟苯甲酸		C
	4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3-氟苯甲酰胺		C
	2-氯-5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯甲酸		C
	5-(2-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑-1-基)-2-氟苯甲酰胺		C
	5-(2-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑-1-基)-2-氟苄腈		D

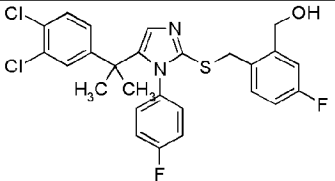
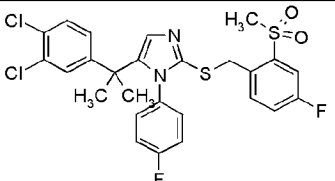
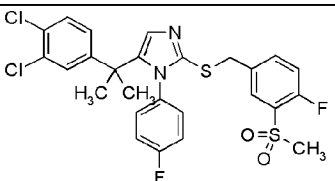
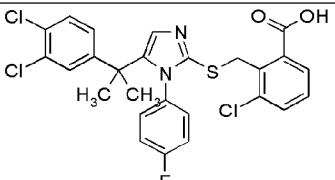
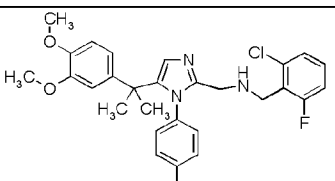
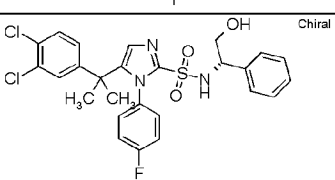
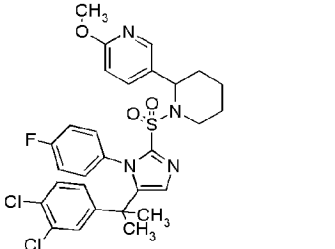
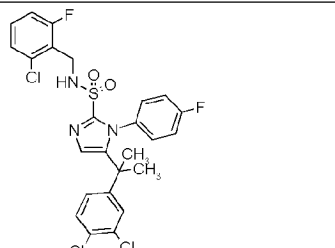
[1143]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(E _{C50})(nM)
	2-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑		C
	2-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-[4-氟-2-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑		C
	2-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(3,5-二氟苯基)-1H-咪唑		C
	2-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-5-氟苯磺酰胺		C
	2-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-5-氟苯磺酰胺	C	C
	5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-2-氟苯甲酸		C
	{5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-2-氟苯基}甲醇	C	A
	5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-2-氟苯磺酰胺		C

[1144]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(E _{C50})(nM)
	{2-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3-氟苯基}甲醇		C
	2-{2-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3-氟苯基}丙-2-醇		D
	2-{[(2-氯-4-氟苯基)磺酰基]甲基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		C
	4-{1-[2-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}-N-甲基苯磺酰胺		D
	4-{[5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]羰基}吗啉		D
	5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-2-(吡咯烷-1-基羰基)-1H-咪唑		D
	5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-N-(3-氯-4-氟苯基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-羧酰胺	C	A
	5-[1-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基乙基]-2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑	C	C

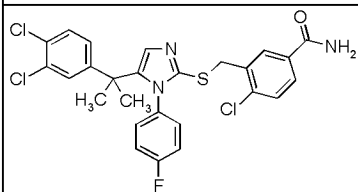
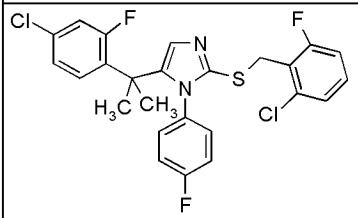
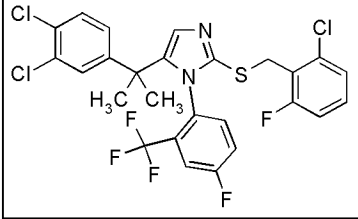
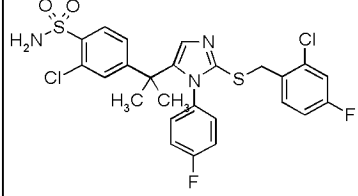
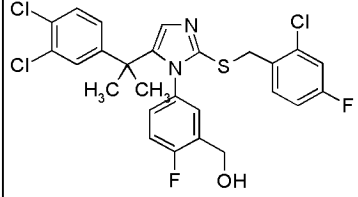
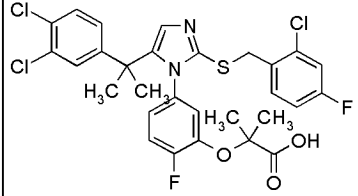
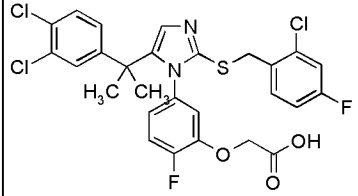
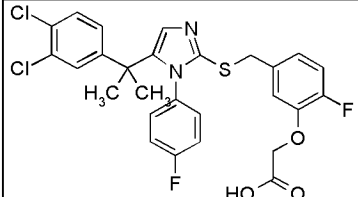
[1145]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(E _{C50})(nM)
	2-((2-氯-4-氟苯基)甲基)硫基}-5-[[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑		D
	{2-[(5-[[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-5-氟苯基}甲醇		C
	5-[[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)-2-([4-氟-2-(甲基磺酰基)苯基]甲基)硫基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑	C	A
	5-[[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)-2-([4-氟-3-(甲基磺酰基)苯基]甲基)硫基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		C
	3-氯-2-[(5-[[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯甲酸		A
	1-[(5-[[1-(3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]-N-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]甲胺		D
	5-[[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-N-[(1S)-2-羟基-1-苯基乙基]-1H-咪唑-2-磺酰胺	C	C
	5-[[1-[(5-[[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}磺酰基)吡啶-2-基]-2-(甲氧基)吡啶	C	C

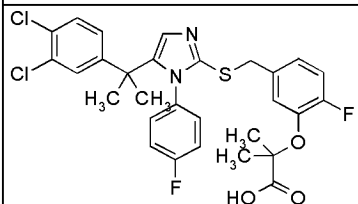
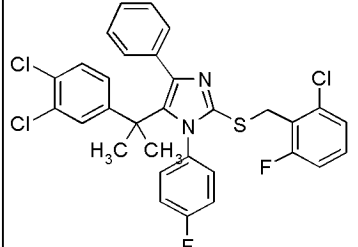
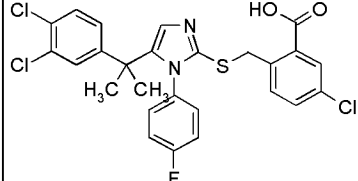
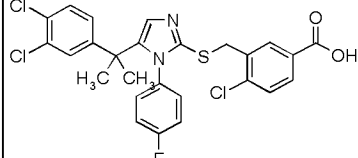
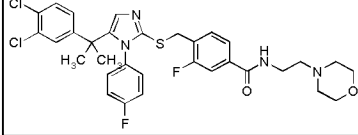
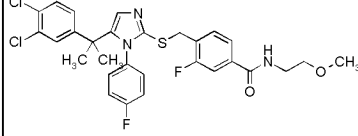
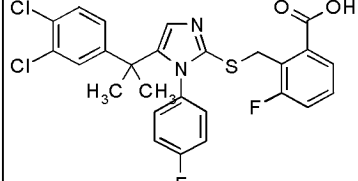
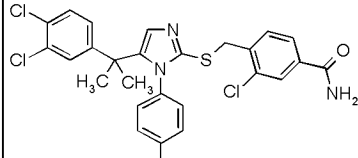
[1146]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(E _{C50})(nM)
	N-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-磺酰胺		A
	2-([(2-氯-4-氟苯基)甲基]磺基)-5-[1-[3-氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑	C	A
	2-([(2-氯-5-氟苯基)甲基]磺基)-5-[1-[3-氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑	A	A
	2-([(2-氯-6-氟苯基)甲基]磺基)-5-[1-[3-氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		A
	2-氯-5-([(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}磺基)甲基]苯基)苯甲酰胺	C	C
	5-[2-氯-5-([(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}磺基)甲基]苯基]-1H-四唑		D
	2-([(2-氯-6-氟苯基)甲基]磺基)-5-[(3,4-二氯苯基)(二氟)甲基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		A
	4-氯-3-([(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}磺基)甲基]苄腈		C

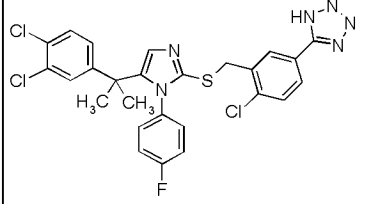
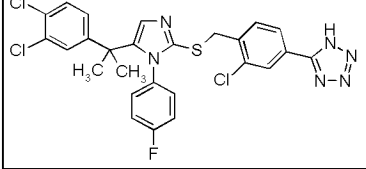
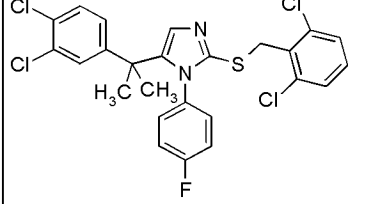
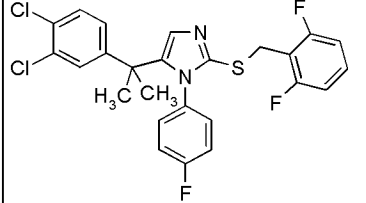
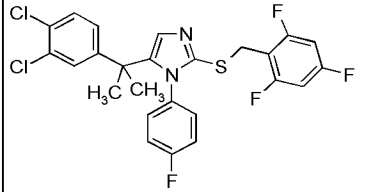
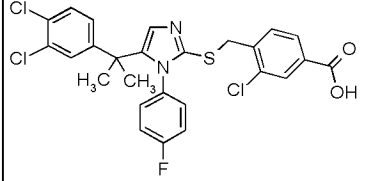
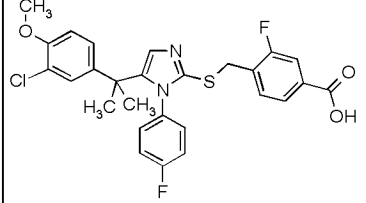
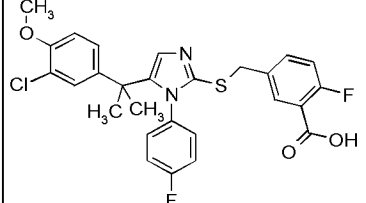
[1147]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(EC ₅₀)(nM)
	3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苄脒		C
	4-氯-3-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯甲酰胺	C	C
	5-[1-(4-氯-2-氟苯基)-1-甲基乙基]-2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		D
	2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑	C	A
	2-氯-4-{1-[2-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯磺酰胺	C	C
	[5-(2-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑-1-基)-2-氟苯基]甲醇		D
	2-[(5-(2-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑-1-基)-2-氟苯基]氧基}-2-甲基丙酸		D
	{5-(2-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑-1-基)-2-氟苯基}氧基}乙酸	C	C

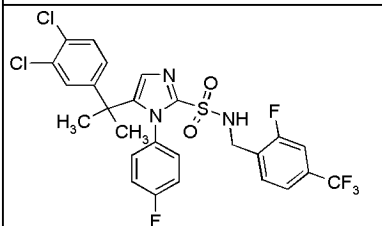
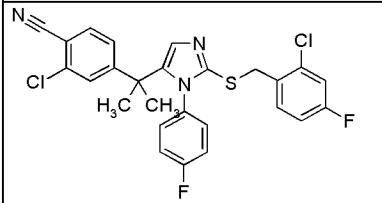
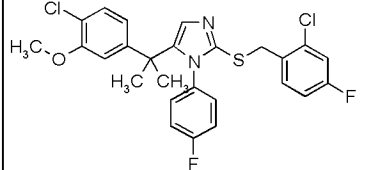
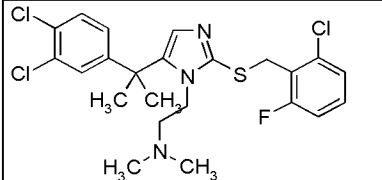
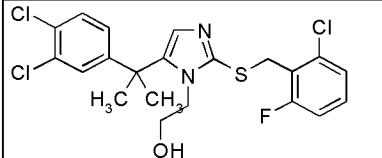
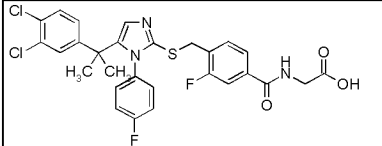
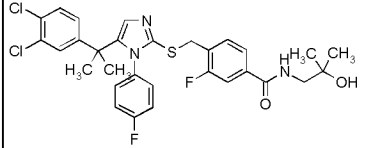
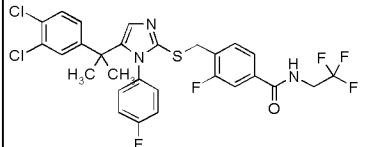
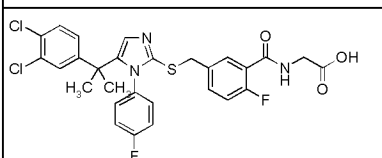
[1148]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(EC ₅₀)(nM)
	((5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-2-氟苯基}氧基)乙酸		C
	2-((5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-2-氟苯基}氧基)-2-甲基丙酸		D
	2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-4-苯基-1H-咪唑		C
	5-氯-2-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯甲酸	C	C
	4-氯-3-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯甲酸		C
	4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3-氟-N-(2-吗啉-4-基乙基)苯甲酰胺		C
	4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3-氟-N-[2-(甲氧基)乙基]苯甲酰胺		C
	2-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3-氟苯甲酸		C

[1149]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(EC ₅₀)(nM)
	3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯甲酰胺	C	C
	5-{4-氯-3-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯基}-1H-四唑	C	C
	5-{3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯基}-1H-四唑		C
	5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-2-[(2,6-二氯苯基)甲基]硫基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑	C	A
	5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-2-[(2,6-二氟苯基)甲基]硫基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		A
	5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-2-[(2,4,6-三氟苯基)甲基]硫基}-1H-咪唑	C	C
	3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯甲酸		C
	4-[(5-{1-[3-氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-3-氟苯甲酸		C

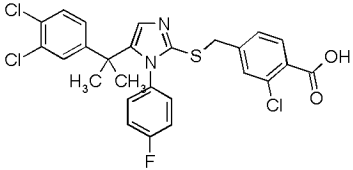
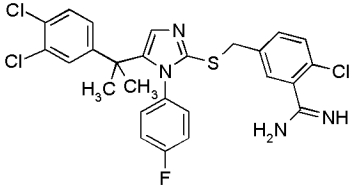
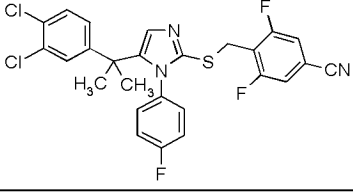
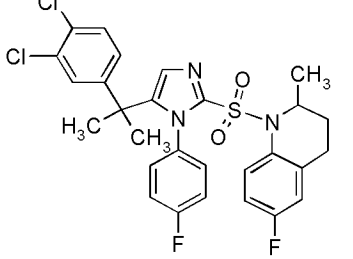
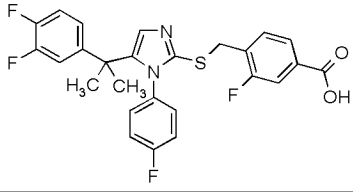
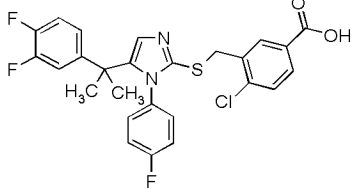
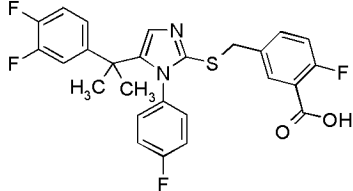
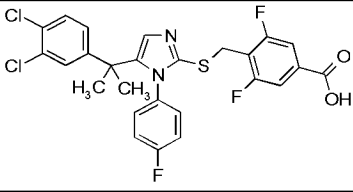
[1150]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(EC ₅₀)(nM)
	5-([5-{1-[3-氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-2-氟苯甲酸		C
	5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-N-{[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基}-1H-咪唑-2-磺酰胺	C	C
	2-氯-4-{1-[2-([2-氯-4-氟苯基]甲基)硫基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苜睛	C	A
	2-{[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基}-5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		D
	2-(2-{[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑-1-基)-N,N-二甲基乙胺		C
	2-(2-{[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑-1-基)乙醇	C	C
	N-({4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-3-氟苯基}羰基)甘氨酸	C	C
	4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-3-氟-N-(2-羟基-2-甲基丙基)苯甲酰胺		C
	4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-3-氟-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酰胺	C	C

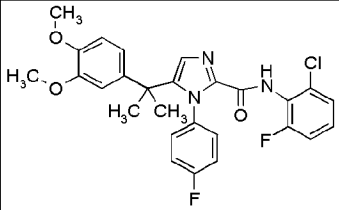
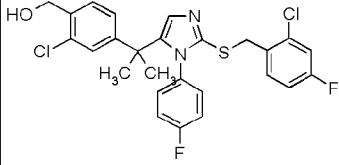
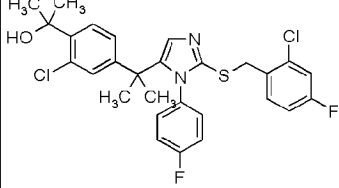
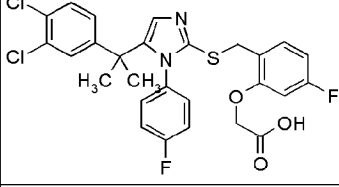
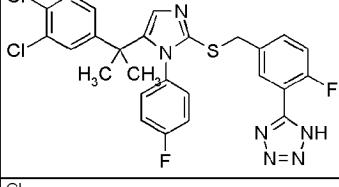
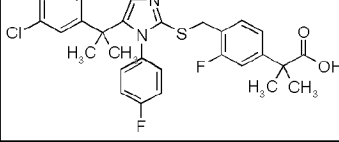
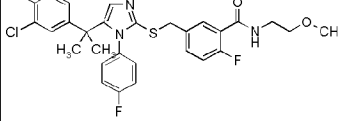
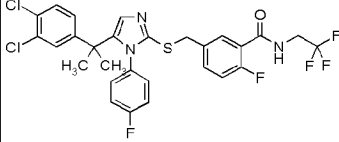
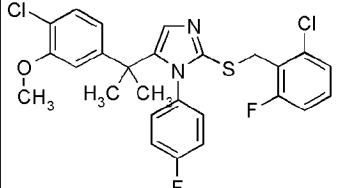
[1151]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(EC ₅₀)(nM)
	N-((5-((1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基)-2-氟苯基}羧基)甘氨酸		C
	5-((5-((1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基)-2-氟-N-(2-吗啉-4-基乙基)苯甲酰胺		C
	5-((5-((1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基)-2-氟-N-(2-羟基-2-甲基丙基)苯甲酰胺	A	C
	4-((5-((1-(3,4-二(甲氧基)苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基)-3-氟苯甲酰胺	A	A
	5-((5-((1-(3,4-二(甲氧基)苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基)-2-氟苯甲酰胺	A	A
	5-((5-((1-(3,4-二(甲氧基)苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基)-2-氟苯磺酰胺		C
	2-((5-((1-(3,4-二(甲氧基)苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基)-3-氟苯甲酸		C
	3-氯-4-((5-((1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基)苯甲脒		C
	2-氯-4-((5-((1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基)苄腈		C

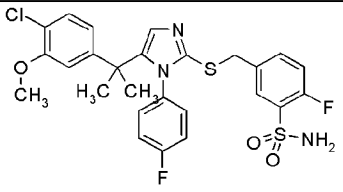
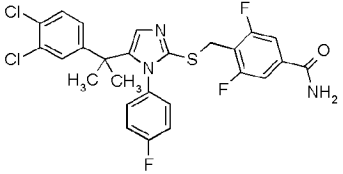
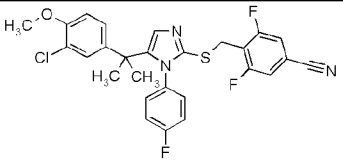
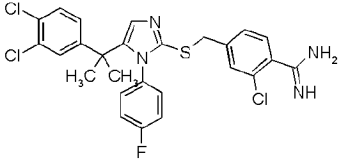
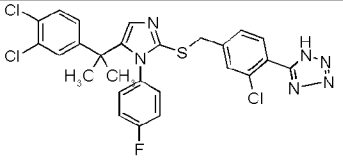
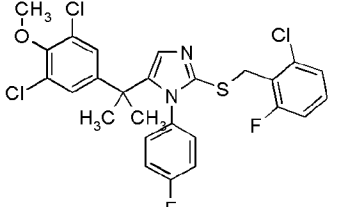
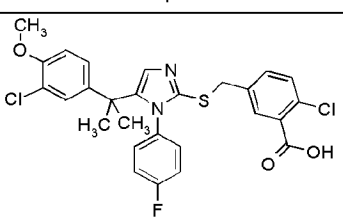
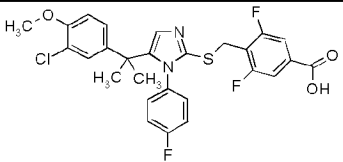
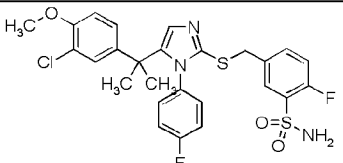
[1152]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(EC ₅₀)(nM)
	2-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯甲酰胺	C	C
	2-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯甲酸		D
	2-氯-5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯甲腈		A
	4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3,5-二氟苄脒		D
	1-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)-6-氟-2-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基]苯甲酰胺		C
	4-[(5-[1-(3,4-二氟苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3-氟苯甲酸	C	C
	4-氯-3-[(5-[1-(3,4-二氟苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯甲酸		C
	5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-2-氟苯甲酸	C	A

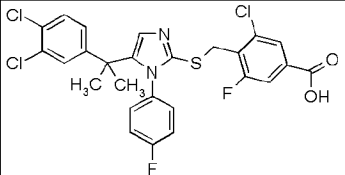
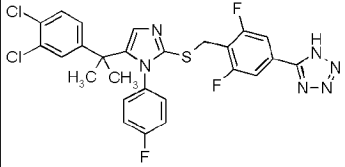
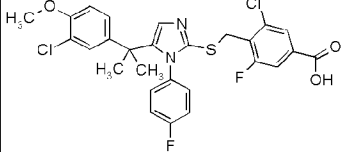
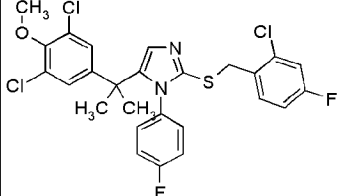
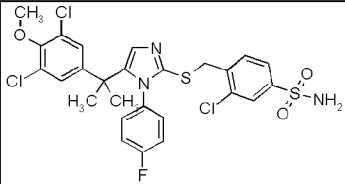
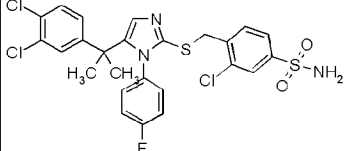
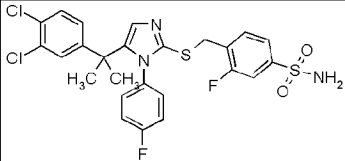
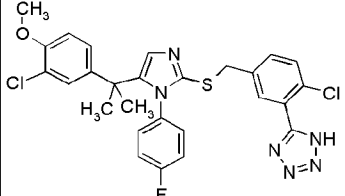
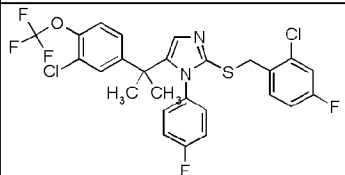
[1153]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(E _{C50})(nM)
	4-[(5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3,5-二氟苯甲酸		D
	5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-N-(2-氯-6-氟苯基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-羧酰胺	C	C
	(2-氯-4-{1-[2-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯基)甲醇		C
	2-(2-氯-4-{1-[2-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯基)丙-2-醇		C
	((2-[(5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-5-氟苯基}氧基)乙酸		C
	5-{5-[(5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-2-氟苯基}-1H-四唑		C
	2-{4-[(5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3-氟苯基}-2-甲基丙酸		C
	5-[(5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-2-氟-N-[2-(甲氧基)乙基]苯甲酰胺		C
	5-[(5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-2-氟-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酰胺	A	A

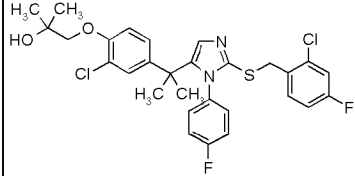
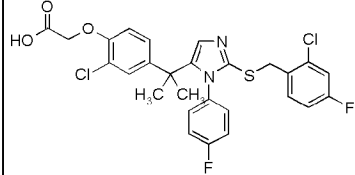
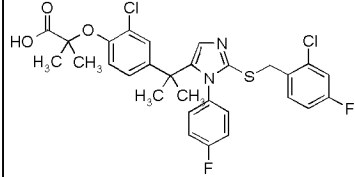
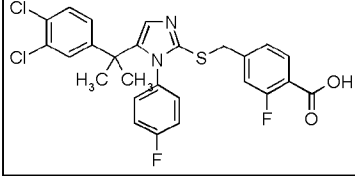
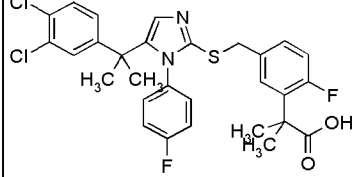
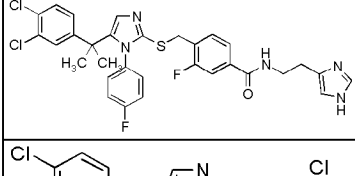
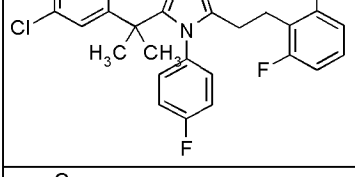
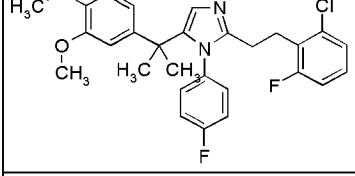
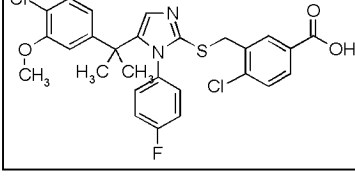
[1154]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(E _{C50})(nM)
	2-([(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基)-5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基}甲基)-2-氟苯磺酰胺	A	A
	5-([(5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基}甲基)-2-氟苯磺酰胺	C	C
	4-([(5-{1-[3,4-二氯苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基)-3,5-二氟苯甲酰胺	A	A
	4-([(5-{1-[3-氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基)-3,5-二氟苄腈		D
	2-氯-4-([(5-{1-[3,4-二氯苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基)苯甲脒		C
	5-{2-氯-4-([(5-{1-[3,4-二氯苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基)苯基}-1H-四唑	A	A
	2-([(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基)-5-{1-[3,5-二氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑	C	C
	2-氯-5-([(5-{1-[3-氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基)苯甲酸	A	A
	4-([(5-{1-[3-氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基)-3,5-二氟苯甲酸	A	A

[1155]

结构	名称	cAMP(E _{C₅₀})(nM)	CRE-Luc(E _{C₅₀})(nM)
	5-({[5-{1-[3-氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-2-氟苯磺酰胺	C	A
	3-氯-4-[(5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-5-氟苯甲酸	C	C
	5-{4-[(5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3,5-二氟苯基}-1H-四唑	A	A
	3-氯-4-[(5-{1-[3-氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-5-氟苯甲酸		A
	2-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基]-5-{1-[3,5-二氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		A
	3-氯-4-[(5-{1-[3,5-二氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯磺酰胺	C	C
	3-氯-4-[(5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯磺酰胺	C	C
	4-[(5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3-氟苯磺酰胺	C	A
	5-[2-氯-5-[(5-{1-[3-氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯基]-1H-四唑		D

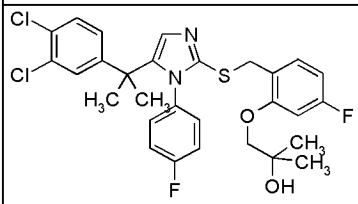
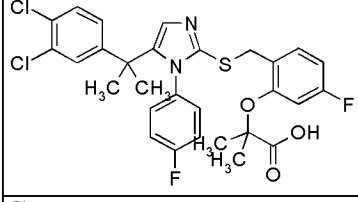
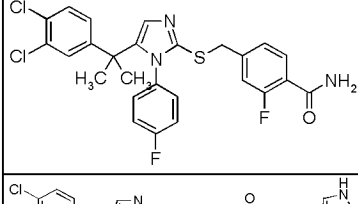
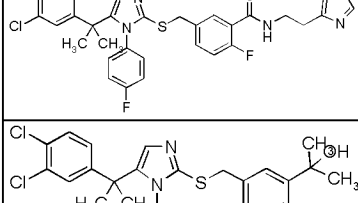
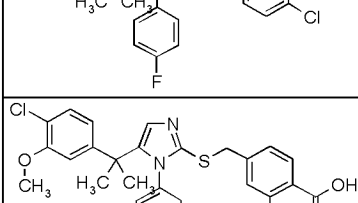
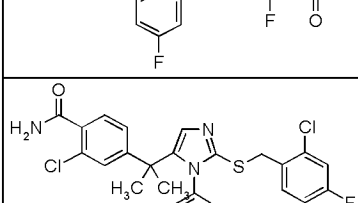
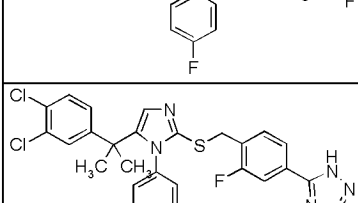
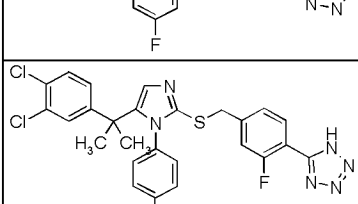
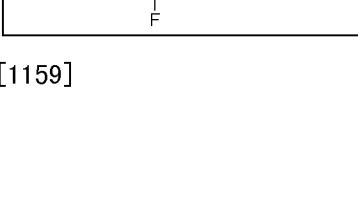
[1156]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(E _{C50})(nM)
	2-[[[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基]-5-(1-{3-氯-4-[(三氟甲基)氧基]苯基}-1-甲基乙基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		C
	1-[2-氯-4-{1-[2-[[[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯基)氧基]-2-甲基丙-2-醇		D
	[[2-氯-4-{1-[2-[[[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯基)氧基]乙酸		C
	2-[2-氯-4-{1-[2-[[[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯基)氧基]-2-甲基丙酸		C
	4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)硫基)甲基]-2-氟苯甲酸		D
	2-{5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)硫基)甲基]-2-氟苯基}-2-甲基丙酸	C	C
	4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)硫基)甲基]-3-氟-N-[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]苯甲酰胺	C	C
	2-[2-(2-氯-6-氟苯基)乙基]-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑	A	A
	5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-2-[2-(2-氯-6-氟苯基)乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑	A	A

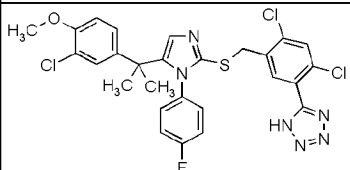
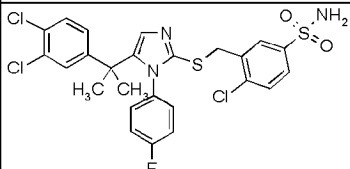
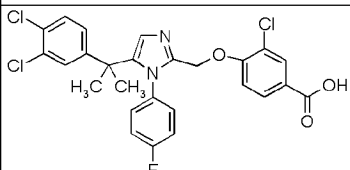
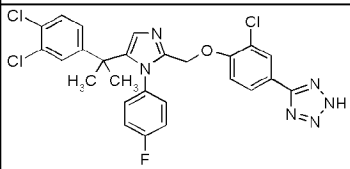
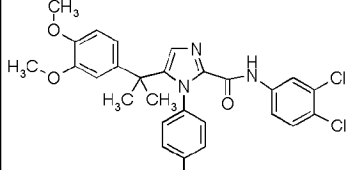
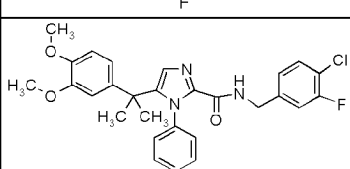
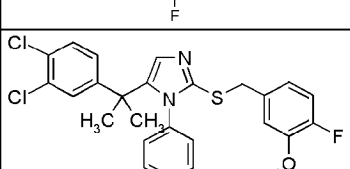
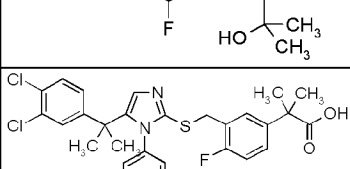
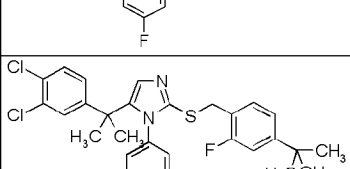
[1157]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(EC ₅₀)(nM)
	4-氯-3-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)苯甲酸	A	A
	4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-3-氟苯甲酸	A	A
	2-({[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-3-氟苯甲酸		D
	2-氯-4-({[5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}氧基)苯甲酰胺		A
	4-({[5-{1-[3,5-二氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}氧基)-3-氟苯甲酸		A
	5-({[5-{1-[3,5-二氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}氧基)-2-氟苯甲酸	A	A
	2-氯-5-({[5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}氧基)苯甲酰胺		C
	4-({[5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}氧基)-2-氟苯甲酸	C	A
	2,4-二氯-5-({[5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}氧基)苯甲酰胺		D

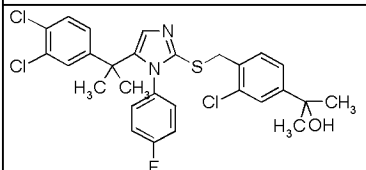
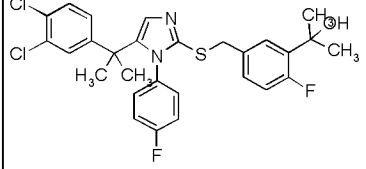
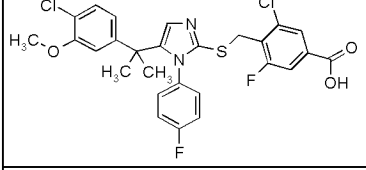
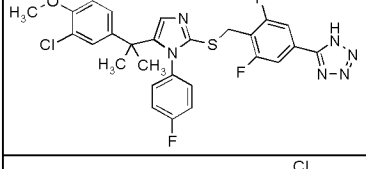
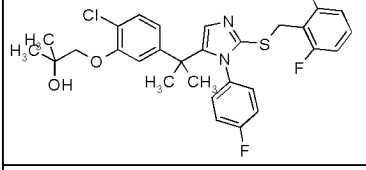
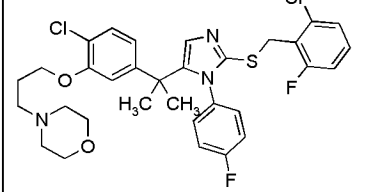
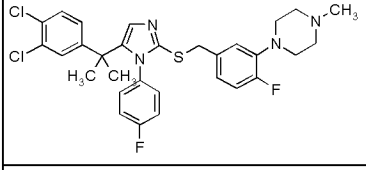
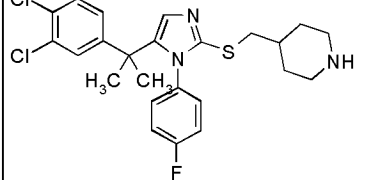
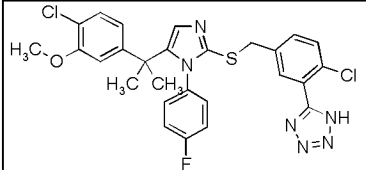
[1158]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(EC ₅₀)(nM)
	5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-N-(2-氯-4-氟苯基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-羧酰胺		C
	1-({2-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-5-氟苯基}氧基)-2-甲基丙-2-醇		D
	2-({2-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-5-氟苯基}氧基)-2-甲基丙酸		C
	4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-2-氟苯甲酰胺		C
	5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-2-氟-N-[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]苯甲酰胺		C
	2-{2-氯-5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯基}丙-2-醇	A	C
	4-[(5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-2-氟苯甲酰胺	A	C
	2-氯-4-{1-[2-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]硫基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯甲酰胺	C	C
	5-{4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3-氟苯基}-1H-四唑		C

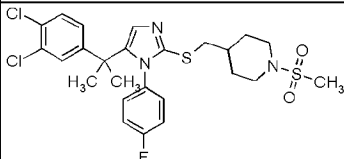
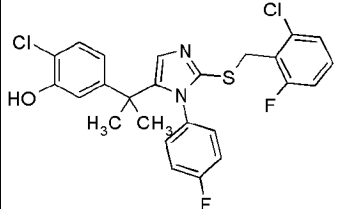
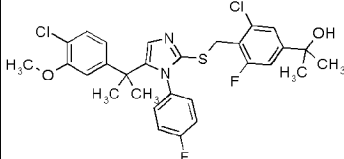
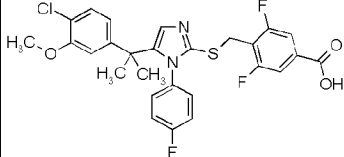
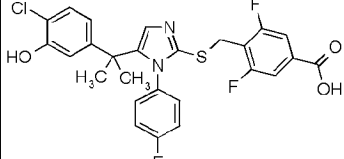
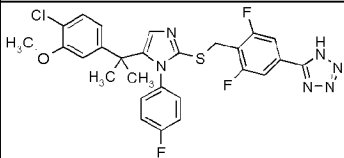
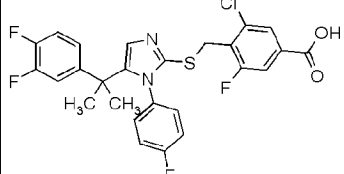
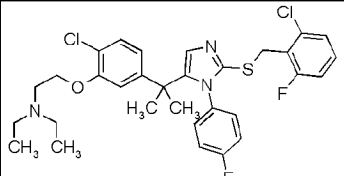
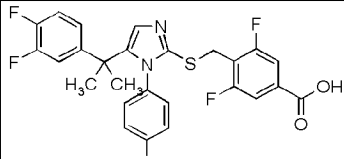
[1159]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(E _{C50})(nM)
	5-{4-[(5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-2-氟苯基}-1H-四唑	C	A
	5-[2,4-二氯-5-({5-[1-(3-氯-4-(甲氧基)苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯基}-1H-四唑		C
	4-氯-3-[(5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯磺酰胺		D
	3-氯-4-[(5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}甲基)氧基]苯甲酸		D
	5-{3-氯-4-[(5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}甲基)氧基]苯基}-2H-四唑		D
	5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-N-(3,4-二氯苯基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-羧酰胺		C
	5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-N-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-羧酰胺		C
	1-({5-[(5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-2-氟苯基}氧基)-2-甲基丙-2-醇		D
	2-{3-[(5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-4-氟苯基}-2-甲基丙酸		C

[1160]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(EC ₅₀)(nM)
	2-{4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3-氟苯基}丙-2-醇		C
	2-{3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯基}丙-2-醇		C
	2-{5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-2-氟苯基}丙-2-醇	A	A
	3-氯-4-[(5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-5-氟苯甲酸		A
	5-[4-[(5-{1-[3-氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3,5-二氟苯基]-1H-四唑		C
	1-[(2-氯-5-{1-[2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯基)氧基]-2-甲基丙-2-醇	C	C
	4-{3-[(2-氯-5-{1-[2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯基)氧基]丙基}吗啉		D
	1-{5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-2-氟苯基}-4-甲基吡咯		D
	4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]吡啶	C	A

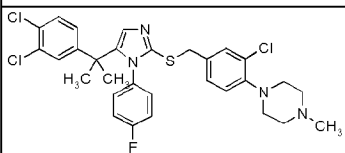
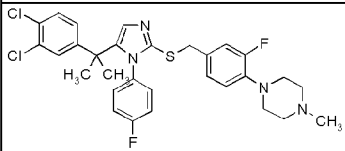
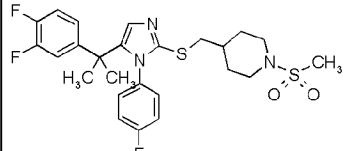
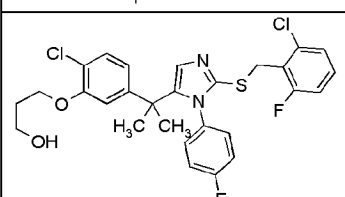
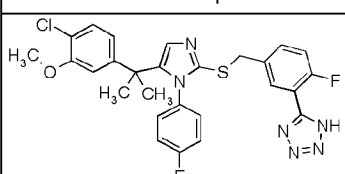
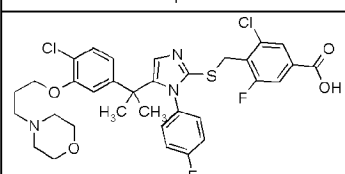
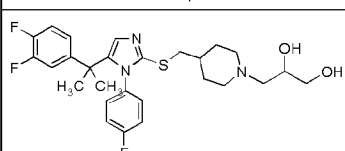
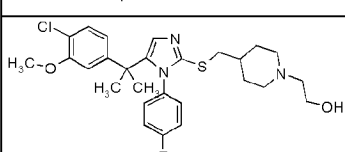
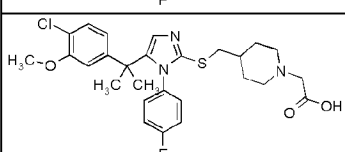
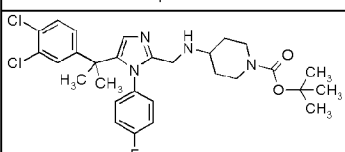
[1161]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(E _{C50})(nM)
	5-[2-氯-5-({5-[1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯基]-1H-四唑	C	A
	4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-1-(4-氟苯基)-1-甲基-1-(甲基磺酰基)吡啶		A
	2-氯-5-{1-[2-({(2-氯-6-氟苯基)甲基}硫基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯酚	A	A
	2-[3-氯-4-({5-[1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基)-5-氟苯基]丙-2-醇	A	A
	4-[(5-[1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3,5-二氟苯甲酸		C
	4-[(5-[1-(4-氯-3-羟基苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3,5-二氟苯甲酸	A	A
	5-[4-({5-[1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基)-3,5-二氟苯基]-1H-四唑		C
	3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氟苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-5-氟苯甲酸		C
	2-[(2-氯-5-{1-[2-({(2-氯-6-氟苯基)甲基}硫基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯基)氧基]-N,N-二乙基乙胺	A	C

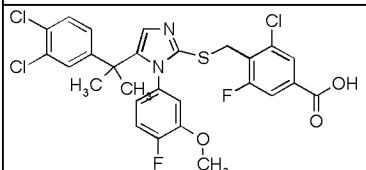
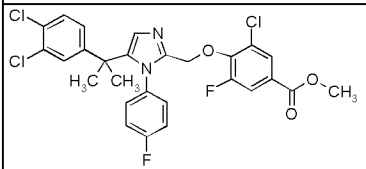
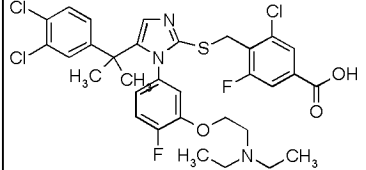
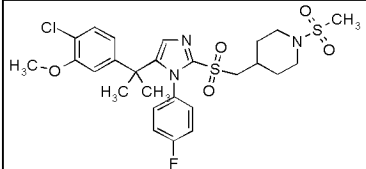
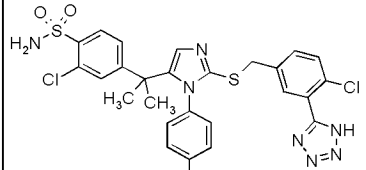
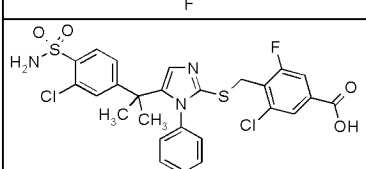
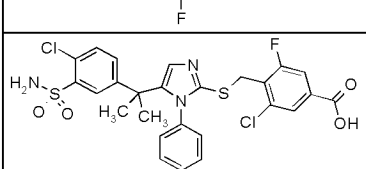
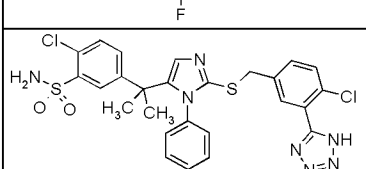
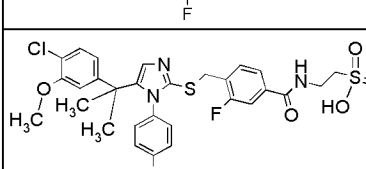
[1162]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(E _{C50})(nM)
	4-[(5-[1-(3,4-二氟苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-3,5-二氟苯甲酸		D
	4-[(2-氯-4-氟苯基)硫基]甲基]-2-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		C
	4-[(5-[1-(3,4-二氟苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯		C
	4-{2-[(2-氯-5-{1-[2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯基)氧基]乙基}吗啉		D
	5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-N-(2-氯-6-氟苯基)-1-(4-氟苯基)-N-甲基-1H-咪唑-2-羧酰胺	A	A
	N-{[5-{1-[3,4-二(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基]-2-氯-6-氟-N-甲基苯胺	A	A
	5-(2-氯-5-{[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基}苯基)-1H-四唑	A	A
	4-[(5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基]-1-(甲基磺酰基)吡啶	C	C
	3-氯-4-[(5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基]氧基)-5-氟苯甲酸		C

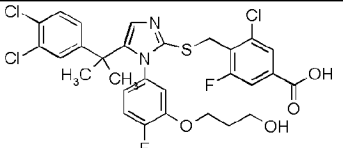
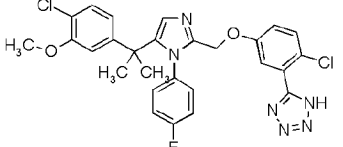
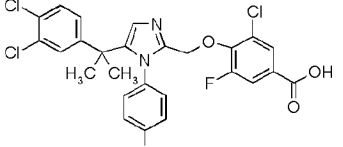
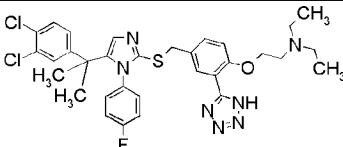
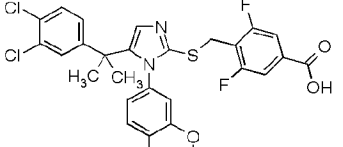
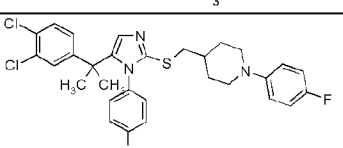
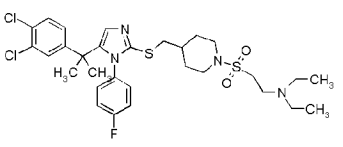
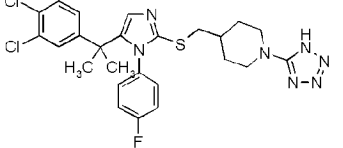
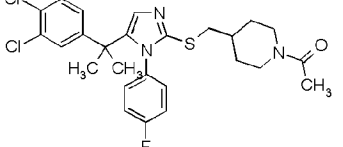
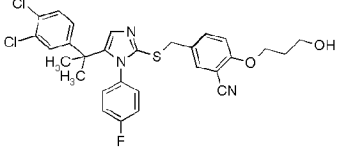
[1163]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(E _{C50})(nM)
	2-氯-5-{{1-[2-{{(2-氯-4-氟苯基)甲基}磺基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯磺酰胺		D
	1-{2-氯-4-[(5-{1-[3,4-二氯苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}磺基)甲基]苯基}-4-甲基哌嗪		C
	1-{4-[(5-{1-[3,4-二氯苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}磺基)甲基]-2-氟苯基}-4-甲基哌嗪	C	A
	4-[(5-{1-[3,4-二氟苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}磺基)甲基]-1-(甲基磺酰基)哌啶		C
	3-[(2-氯-5-{{1-[2-{{(2-氯-6-氟苯基)甲基}磺基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯基)氧基]丙-1-醇	A	A
	5-[(5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}磺基)甲基]-2-氟苯基-1H-四唑	C	C
	3-氯-4-[(5-{1-[4-氯-3-[(3-吗啉-4-基丙基)氧基]苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}磺基)甲基]-5-氟苯甲酸		D
	3-{4-[(5-{1-[3,4-二氟苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}磺基)甲基]哌啶-1-基}丙烷-1,2-二醇		D
	2-[4-[(5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}磺基)甲基]哌啶-1-基]乙醇		D
	[4-[(5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}磺基)甲基]吡咯啶-1-基]乙酸		D

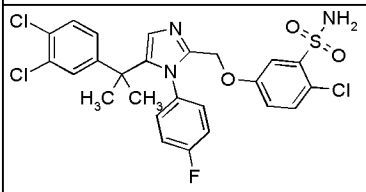
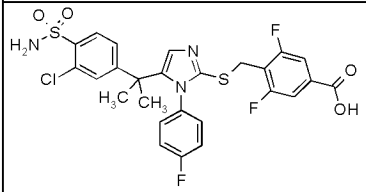
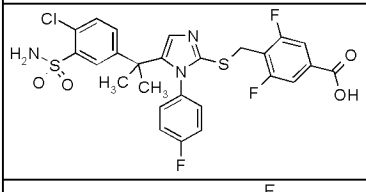
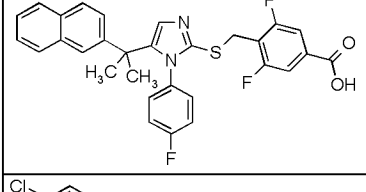
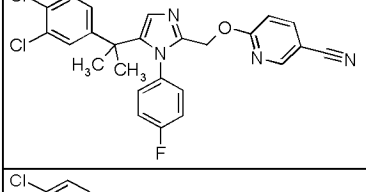
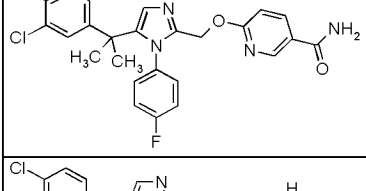
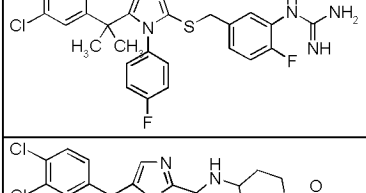
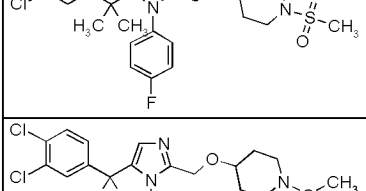
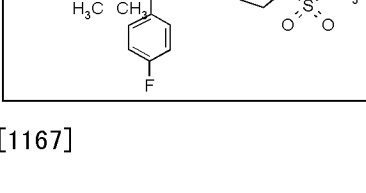
[1164]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(EC ₅₀)(nM)
	3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-5-氟苯甲酸	A	A
	3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}甲基)氧基]-5-氟苯甲酸甲酯		C
	3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(3-{[2-(二乙基氨基)乙基]氧基}-4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-5-氟苯甲酸		C
	4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]磺酰基)甲基)-1-(甲基磺酰基)哌啶	C	C
	2-氯-4-{1-[2-([4-氯-3-(1H-四唑-5-基)苯基]甲基)硫基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯磺酰胺	C	C
	4-([5-{1-[4-(氨基磺酰基)-3-氯苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-3-氯-5-氟苯甲酸	A	A
	4-([5-{1-[3-(氨基磺酰基)-4-氯苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-3-氯-5-氟苯甲酸	C	C
	2-氯-5-{1-[2-([4-氯-3-(1H-四唑-5-基)苯基]甲基)硫基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯磺酰胺		C
	2-([4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-3-氟苯基]羰基}氨基)乙磺酸	A	A

[1165]

结构	名称	cAMP(E C ₅₀)(nM)	CRE-Luc(EC ₅₀)(nM)
	3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-{4-氟-3-[(3-羟基丙基)氧基]苯基}-1H-咪唑-2-基)硫基]甲基}-5-氟苯甲酸	C	C
	5-[2-氯-5-((5-[1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲基)氧基)苯基]-1H-四唑	C	A
	3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲基)氧基]-5-氟苯甲酸	C	C
	2-((4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-2-(1H-四唑-5-基)苯基)氧基)-N,N-二乙基乙胺		C
	4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-3,5-二氟苯甲酸	A	A
	4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-1-(4-氟苯基)哌啶		D
	2-((4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]哌啶-1-基)磺酰基)-N,N-二乙基乙胺	C	C
	4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-1-(1H-四唑-5-基)哌啶	C	A
	1-乙酰基-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]哌啶	C	A
	5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-2-[(3-羟基丙基)氧基]苄腈		C

[1166]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(E _{C50})(nM)
	2-氯-5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]氧基]苯磺酰胺		C
	4-[(5-{1-[4-(氨基磺酰基)-3-氯苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-3,5-二氟苯甲酸	A	A
	4-[(5-{1-[3-(氨基磺酰基)-4-氯苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-3,5-二氟苯甲酸		D
	3,5-二氟-4-[(1-(4-氟苯基)-5-(1-甲基-1-萘-2-基乙基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)苯甲酸	C	C
	6-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]氧基]吡啶-3-腈		C
	6-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]氧基]吡啶-3-羧酰胺		C
	1-{5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基]-2-氟苯基}胍		C
	N-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]氧基)-1-(甲基磺酰基)吡啶-4-胺	D	D
	4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]氧基)-1-(甲基磺酰基)吡啶	C	D

[1167]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(E _{C50})(nM)
	3-[(5-{1-[3,4-二氯苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-1-(1H-四唑-5-基)哌啶	D	D
	4-[(5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-1-(1H-四唑-5-基)哌啶	C	A
	4-[(5-{1-[3,4-二氯苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}甲基)氧基]哌啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯		D
	2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-咪唑	C	C
	3-氯-4-[(5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-5-氟苯甲酸乙酯		C
	3-氯-4-[(5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-5-氟苯甲酸	A	C
	3-氯-4-[(5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-5-氟苯甲酸	D	D
	3-(2-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]硫基}-5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1H-咪唑-1-基)吡啶	C	C
	3-氯-4-[(5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-5-氟苯甲酸	A	A
	((2-(氨基磺酰基)-4-[(5-{1-[3,4-二氯苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯基)氧基)乙酸	C	C

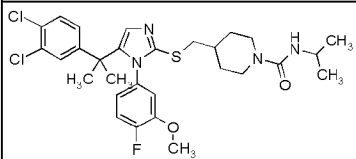
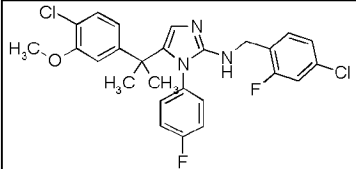
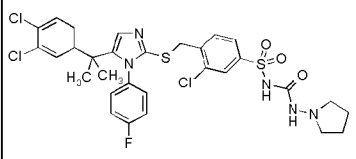
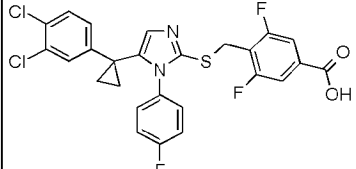
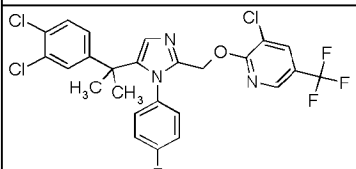
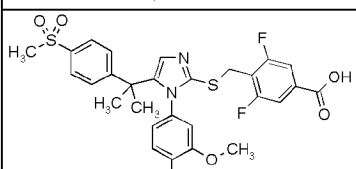
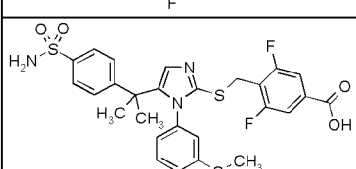
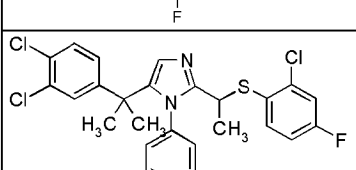
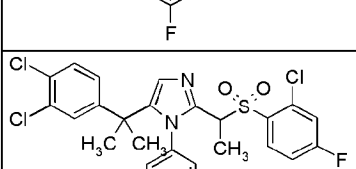
[1168]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(EC ₅₀)(nM)
	2-氯-N-({5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}甲基)-6-氟-N-甲基苯胺		C
	4-[({5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3,5-二氟苯甲酸	C	C
	3-[({5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-1-(甲基磺酰基)哌啶		C
	3-[({5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]吡咯烷-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯		C
	5-[({5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-2-{[2-(二乙氨基)乙基]氧基}苯磺酰胺		C
	4-[({5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3,5-二氟-N-羟基苯甲酰胺	A	A
	4-[({5-[1-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3,5-二氟苯甲酸	A	A
	5-氯-2-[({5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}甲基)氧基]吡啶		C
	6-[({5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}甲基)氧基]吡啶-3-羧酸		C

[1169]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(E _{C50})(nM)
	2-[(4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3-氟苯基}羰基)氨基]乙磺酸-钠(1:1)	A	C
	3,5-二氟-4-[(1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-5-{1-甲基-1-[3-(甲基磺酰基)苯基]乙基}-1H-咪唑-2-基)硫基]甲基}苯甲酸	C	C
	3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-N-{[(1-甲基乙基)氨基]羰基}苯磺酰胺	C	C
	5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-2-氟-N-{[(1-甲基乙基)氨基]羰基}苯磺酰胺	C	C
	N-[(3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯基}磺酰基)乙酰胺	C	C
	5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1,2-二(4-氟苯基)-1H-咪唑		C
	2-[(2-氯-6-氟苯基)氧基]甲基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		C
	5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-2-[(1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)甲基}硫基)-1H-咪唑	C	C
	5-[3-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]吡咯烷-1-基}-1H-四唑	D	C

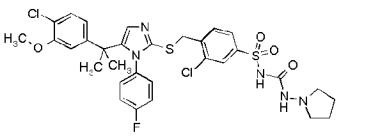
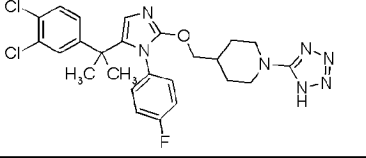
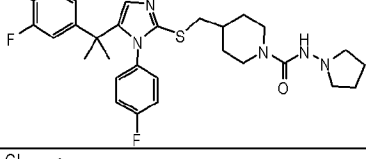
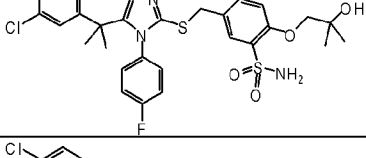
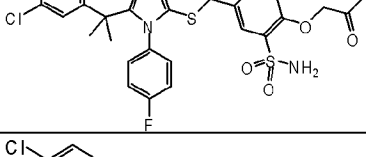
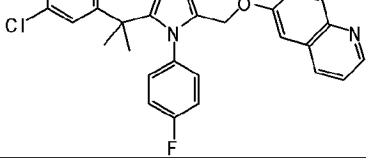
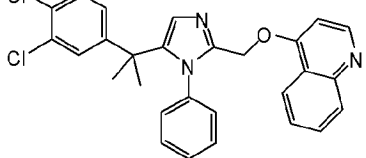
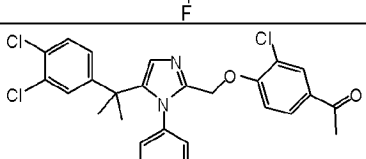
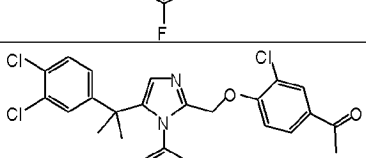
[1170]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(E _{C50})(nM)
	4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-N-(1-甲基乙基)吡啶-1-羧酰胺	C	A
	N-[(4-氯-2-氟苯基)甲基]-5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基	D	D
	3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-N-(吡咯烷-1-基氨基)羧基]苯磺酰胺	D	C
	4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)环丙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3,5-二氟苯甲酸	C	C
	3-氯-2-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}甲基)氧基]-5-(三氟甲基)吡啶		D
	3,5-二氟-4-[(1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-5-{1-甲基-1-[4-(甲基磺酰基)苯基]乙基}-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯甲酸	A	C
	4-[(5-{1-[4-(氨基磺酰基)苯基]-1-甲基乙基}-1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3,5-二氟苯甲酸	C	C
	2-{1-[(2-氯-4-氟苯基)硫基]乙基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		D
	2-{1-[(2-氯-4-氟苯基)磺酰基]乙基}-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		D

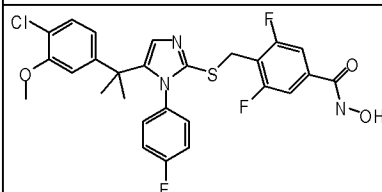
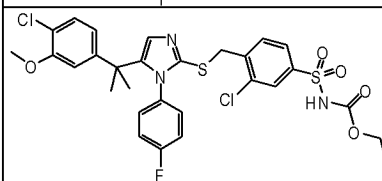
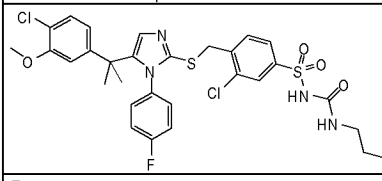
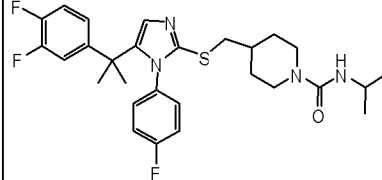
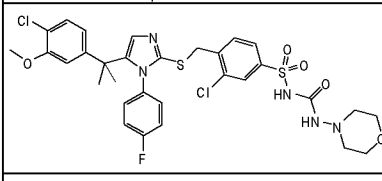
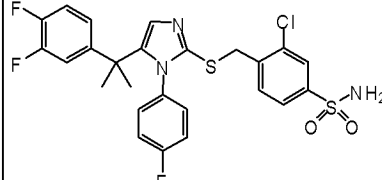
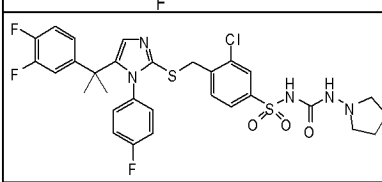
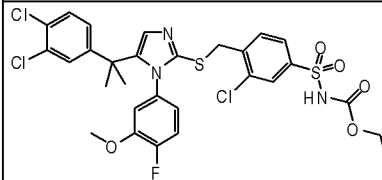
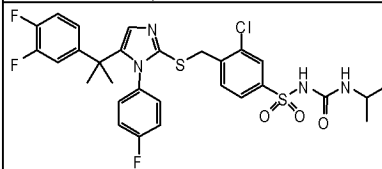
[1171]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(EC ₅₀)(nM)
	4-{5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}-1-(甲基磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶		D
	4-({[4-氯-5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-1-(甲基磺酰基)吡啶	C	C
	4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基)硫基]甲基)-1-(1H-四唑-5-基)吡啶	A	A
	3-氯-4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-N-[(1-甲基乙基)氨基]羰基}苯磺酰胺	A	C
	4-(2-{5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}-2-氟乙基)-1-(甲基磺酰基)吡啶		D
	5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-2-{1-[(3,4-二氯苯基)氧基]乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑		D
	2-氯-5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)硫基]甲基)-N-[(1-甲基乙基)氨基]羰基}苯磺酰胺	C	C
	4-{5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}-1-(甲基磺酰基)吡啶		D
	4-({[4-氯-5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-1-(1H-四唑-5-基)吡啶	D	A

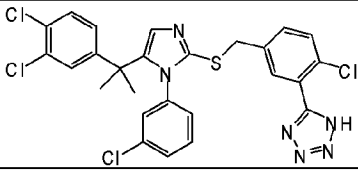
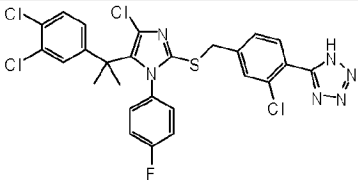
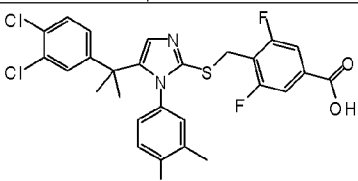
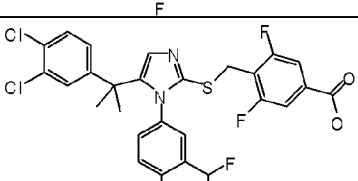
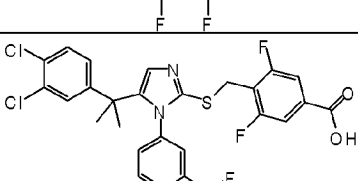
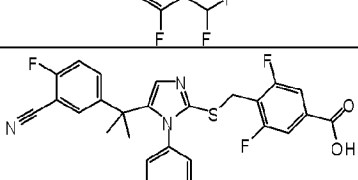
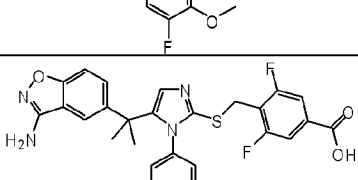
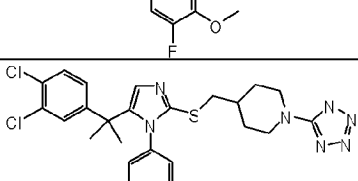
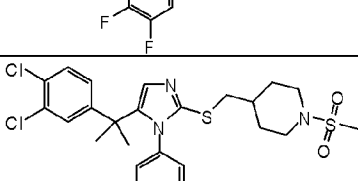
[1172]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(E _{C50})(nM)
	3-氯-4-((5-([1-(4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	C	C
	4-[[5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]氧基]甲基]-1-(1H-四唑-5-基)吡啶		D
	4-[[5-[1-(3,4-二氟苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基]甲基]-N-(吡咯烷-1-基)吡啶-1-羧酰胺	C	C
	5-[[5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基]甲基]-2-[(2-羟基-2-甲基丙基)氧基]苯磺酰胺	C	A
	5-[[5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基]甲基]-2-[(2-氧代丙基)氧基]苯磺酰胺	C	A
	6-[[5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]氧基]喹啉		C
	4-[[5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]氧基]喹啉		D
	1-{3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]氧基]苯基}乙酮		D
	4-[[5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-4-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫基]甲基]-3,5-二氟苯甲酸	C	C

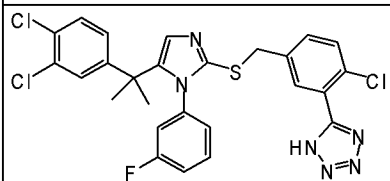
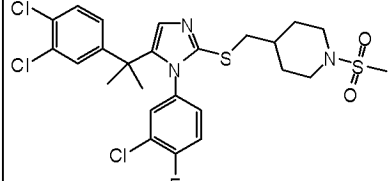
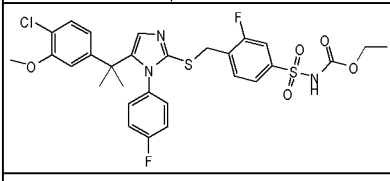
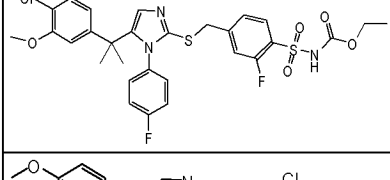
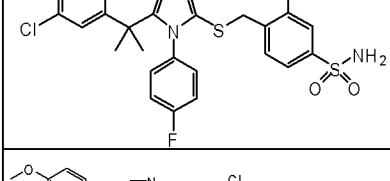
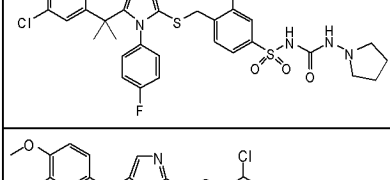
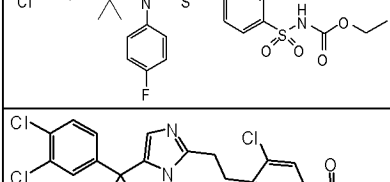
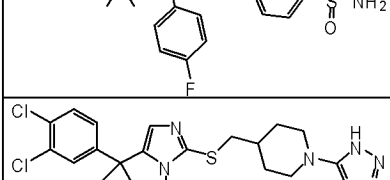
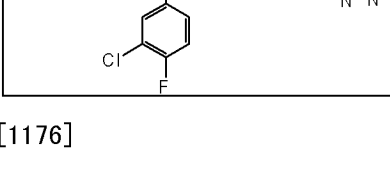
[1173]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(EC ₅₀)(nM)
	4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基-3,5-二氟-N-羟基苯甲酰胺	A	A
	{[3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]苯基}磷酰基}氨基甲酸乙酯	A	A
	3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基-N-[(丙基氨基)羰基]苯磺酰胺	A	A
	4-([5-{1-[3,4-二氟苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基-N-(1-甲基乙基)吡啶-1-羧酰胺		C
	3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基-N-[(吗啉-4-基氨基)羰基]苯磺酰胺	A	C
	3-氯-4-([5-{1-[3,4-二氟苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]苯磺酰胺	C	C
	3-氯-4-([5-{1-[3,4-二氟苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	D	C
	([3-氯-4-([5-{1-[3,4-二氟苯基]-1-甲基乙基}-1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]苯基}磷酰基)氨基甲酸乙酯	C	C
	3-氯-4-([5-{1-[3,4-二氟苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基-N-[(1-甲基乙基)氨基]羰基]苯磺酰胺	C	C

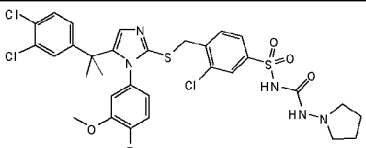
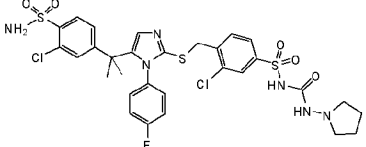
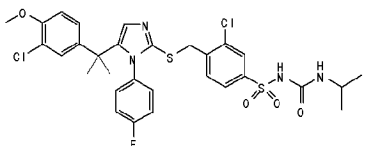
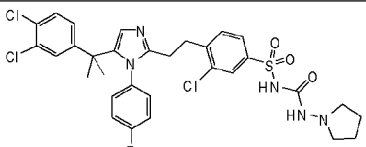
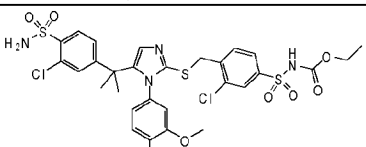
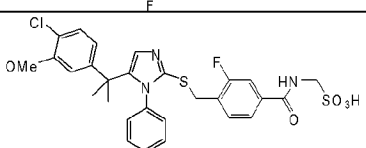
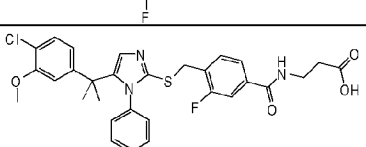
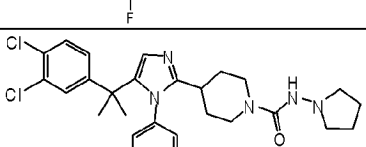
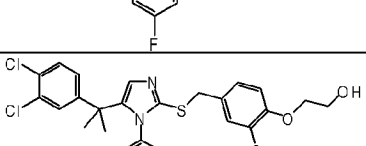
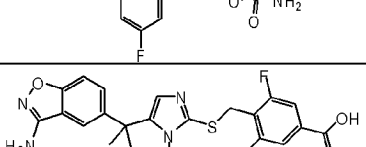
[1174]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(E _{C50})(nM)
	5-{2-氯-5-[(1-(3-氯苯基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯基}-1H-四唑	C	C
	5-{2-氯-4-[(4-氯-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯基}-1H-四唑	D	C
	4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3,5-二氟苯甲酸	A	A
	4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-[3-(二氟甲基)-4-氟苯基]-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3,5-二氟苯甲酸	C	A
	4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3,5-二氟-N-羟基苯甲酰胺	A	A
	4-[(5-[1-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3,5-二氟苯甲酸	A	A
	4-[(5-[1-(3-氨基-1,2-苯并异噁唑-5-基)-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3,5-二氟苯甲酸	A	A
	4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(3,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-1-(1H-四唑-5-基)吡咯啉		A
	4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(3,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-1-(甲基磺酰基)吡咯啉		A

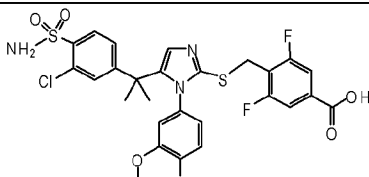
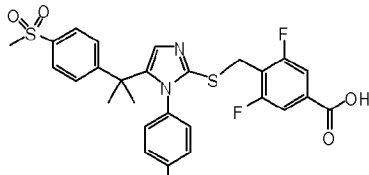
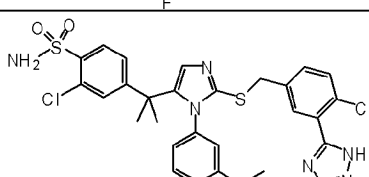
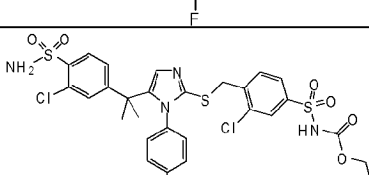
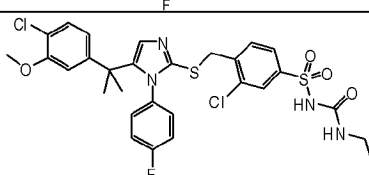
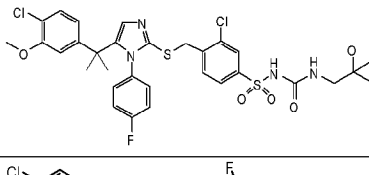
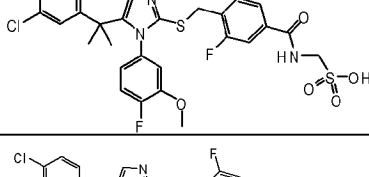
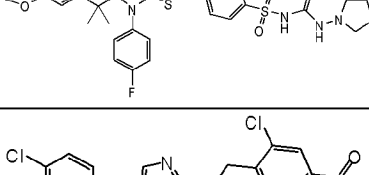
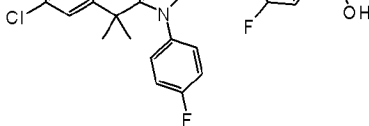
[1175]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(EC ₅₀)(nM)
	5-{2-氯-5-[(5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(3-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯基}-1H-四唑		C
	4-[(1-(3-氯-4-氟苯基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-1-(甲基磺酰基)哌啶	C	A
	{[4-[(5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3-氟苯基]磺酰基}氨基甲酸乙酯	A	A
	{[4-[(5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-2-氟苯基]磺酰基}氨基甲酸乙酯	A	A
	3-氯-4-[(5-{1-[3-氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯磺酰胺	A	A
	3-氯-4-[(5-{1-[3-氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	C	C
	{[3-氯-4-[(5-{1-[3-氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯基]磺酰基}氨基甲酸乙酯	A	A
	3-氯-4-(2-{5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}乙基)苯磺酰胺	D	C
	4-[(1-(3-氯-4-氟苯基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-1-(1H-四唑-5-基)哌啶	C	A

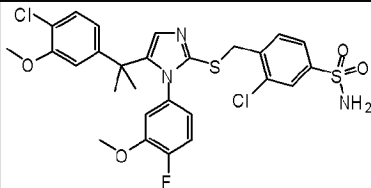
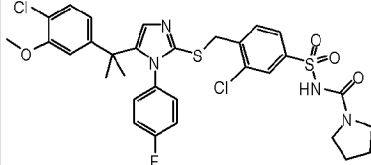
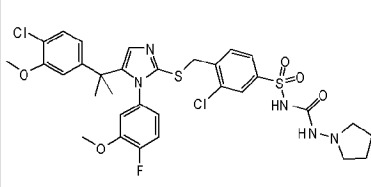
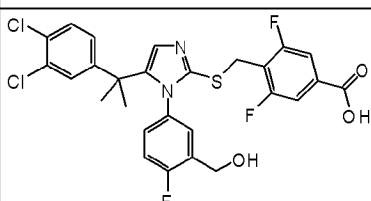
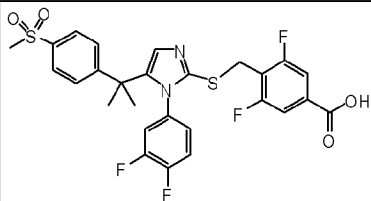
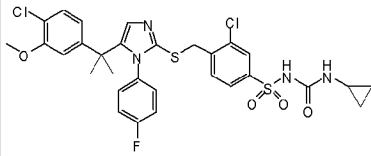
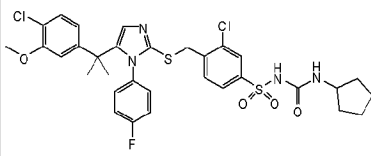
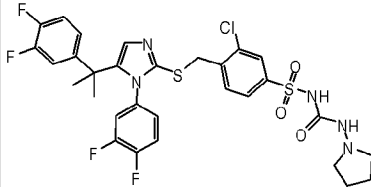
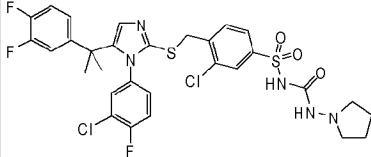
[1176]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(E _{C50})(nM)
	3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	D	C
	4-[(5-[(1-[4-(氨基磺酰基)-3-氯苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3-氯-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	C	C
	3-氯-4-[(5-[(1-[3-氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-N-[(1-甲基乙基氨基)羰基]苯磺酰胺	C	C
	3-氯-4-(2-{5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}乙基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺		D
	[(4-[(5-[(1-[4-(氨基磺酰基)-3-氯苯基]-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3-氯苯基)磺酰基]氨基甲酸乙酯	A	A
	((4-[(5-[(1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3-氟苯基]羰基)氨基)甲磺酸	A	A
	N-[(4-[(5-[(1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3-氟苯基]羰基)-β-丙氨酸	A	A
	4-[(5-[(1-[3,4-二氯苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}乙基)-N-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-羧酰胺		D
	5-[(5-[(1-[3,4-二氯苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-2-[(2-羟基乙基)氧基]苯磺酰胺	C	A
	4-[(5-[(1-[3-氨基-1,2-苯并异噁唑-5-基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3,5-二氟苯甲酸	A	A

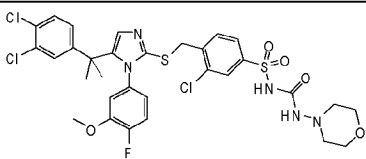
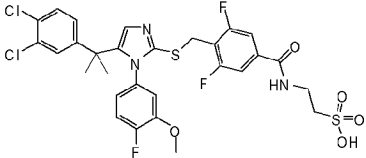
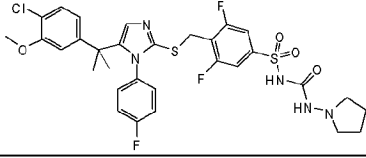
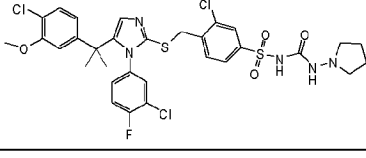
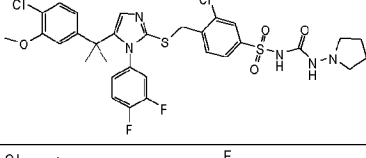
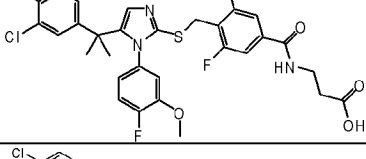
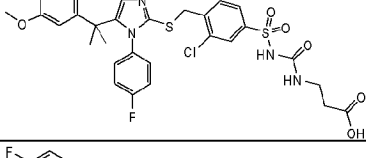
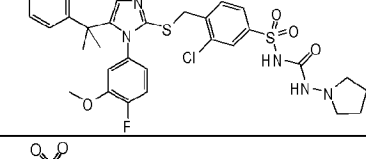
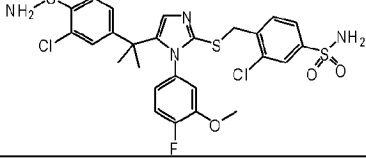
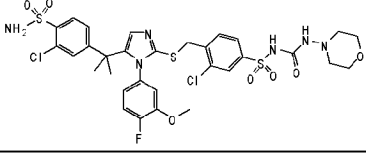
[1177]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(E _{C50})(nM)
	4-((5-((1-(4-氨基磺酰基)-3-氯苯基)-1-甲基乙基}-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基)硫基]甲基)-3,5-二氟苯甲酸	A	A
	3,5-二氟-4-((1-(4-氟苯基)-5-((1-甲基-1-[4-(甲基磺酰基)苯基]乙基}-1H-咪唑-2-基)硫基}甲基)苯甲酸	A	A
	2-氯-4-((1-((2-((4-氯-3-(1H-四唑-5-基)苯基)甲基}硫基)-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-5-基}-1-甲基乙基)苯磺酰胺	C	C
	{[4-((5-((1-(4-氨基磺酰基)-3-氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)硫基}甲基)-3-氯苯基]磺酰基}氨基甲酸乙酯	A	C
	3-氯-4-((5-((1-(4-氯-3-(甲氧基)苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)硫基}甲基)-N-[(乙基氨基)羰基]苯磺酰胺	A	C
	3-氯-4-((5-((1-(4-氯-3-(甲氧基)苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)硫基}甲基)-N-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)羰基}苯磺酰胺	C	C
	[4-((5-((1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基)硫基}甲基)-3,5-二氟苯基]羰基}氨基]甲磺酸	A	A
	4-((5-((1-(4-氯-3-(甲氧基)苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)硫基}甲基)-3-氟-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	C	A
	3-氯-4-((2-((5-((1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)乙基)-5-氟苯基)羰基}苯甲酸		C

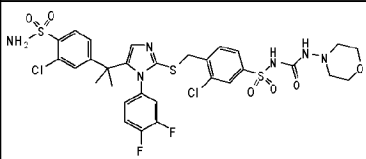
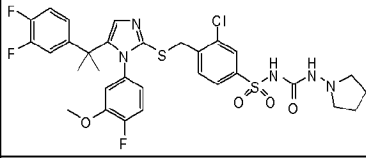
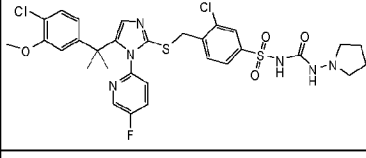
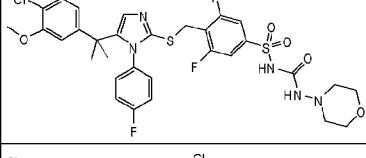
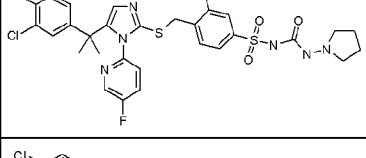
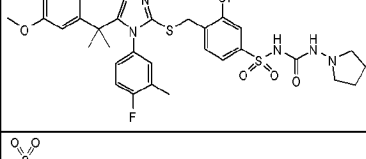
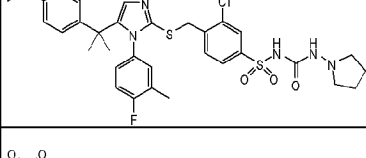
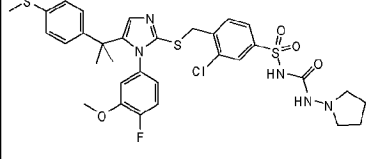
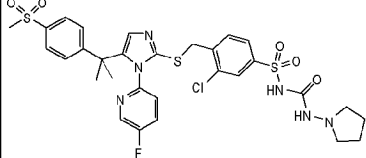
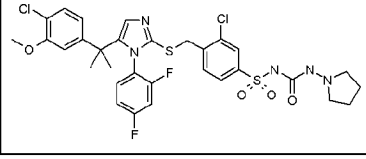
[1178]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(E _{C50})(nM)
	3-氯-4-{{(5-{{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基}硫基}甲基}苯磺酰胺		A
	N-{{3-氯-4-{{(5-{{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基}甲基}苯基}磺酰基}吡咯烷-1-羧酰胺	A	C
	3-氯-4-{{(5-{{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基}硫基}甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	A	A
	4-{{(5-{{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-[4-氟-3-(羟基甲基)苯基]-1H-咪唑-2-基}硫基}甲基)-3,5-二氟苯甲酸		C
	4-{{(1-(3,4-二氟苯基)-5-{{1-甲基-1-[4-(甲基磺酰基)苯基]乙基}-1H-咪唑-2-基}硫基}甲基)-3,5-二氟苯甲酸		D
	3-氯-4-{{(5-{{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基}甲基)-N-[(环丙基氨基)羰基]苯磺酰胺	A	A
	3-氯-4-{{(5-{{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基}甲基)-N-[(环戊基氨基)羰基]苯磺酰胺	A	A
	3-氯-4-{{(1-(3,4-二氟苯基)-5-{{1-(3,4-二氟苯基)-1-甲基乙基}-1H-咪唑-2-基}硫基}甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	D	C
	3-氯-4-{{(1-(3-氯-4-氟苯基)-5-{{1-(3,4-二氟苯基)-1-甲基乙基}-1H-咪唑-2-基}硫基}甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	D	C

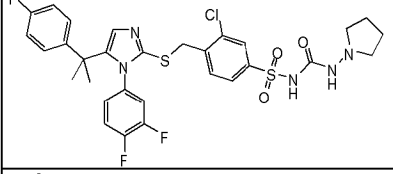
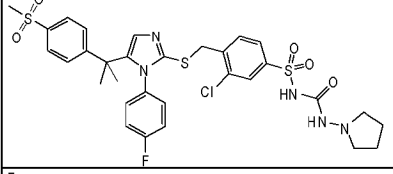
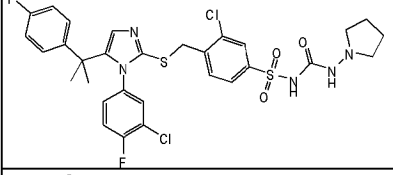
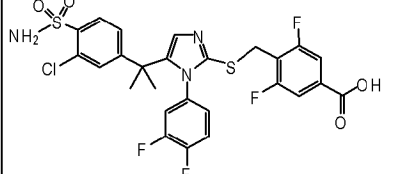
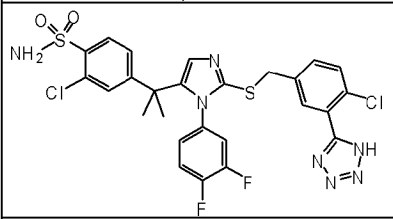
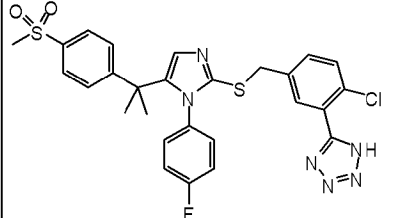
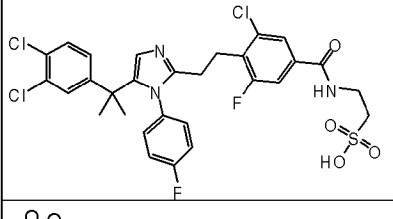
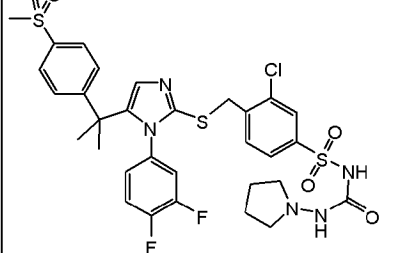
[1179]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(E _{C50})(nM)
	3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-N-[(吗啉-4-基氨基)羰基]苯磺酰胺	C	C
	2-[(4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3,5-二氟苯基}羰基)氨基]乙磺酸	A	A
	4-[(5-[1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基}甲基]-3,5-二氟-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	A	A
	3-氯-4-[(1-(3-氯-4-氟苯基)-5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1H-咪唑-2-基}硫基}甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	C	A
	3-氯-4-[(5-[1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(3,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基}甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	C	C
	N-((4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3,5-二氟苯基}羰基)-β-丙氨酸	A	A
	N-[(3-氯-4-[(5-[1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基}甲基)苯基]磺酰基}氨基)羰基]-β-丙氨酸		C
	3-氯-4-[(1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-5-[1-(4-氟苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	C	
	4-((1-(2-((4-((氨基磺酰基)-2-氯苯基}甲基}硫基)-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-5-基}-1-甲基乙基)-2-氯苯磺酰胺	A	A
	4-[(5-[1-[4-((氨基磺酰基)-3-氯苯基]-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基}硫基}甲基]-3-氯-N-[(吗啉-4-基氨基)羰基]苯磺酰胺	A	C

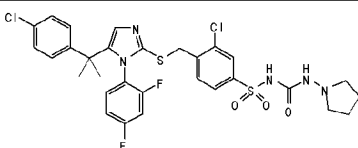
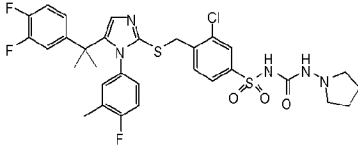
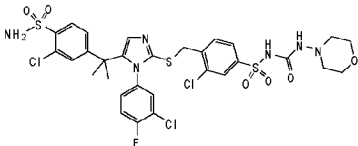
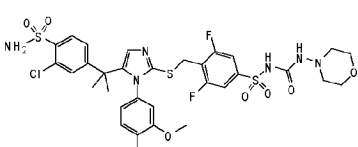
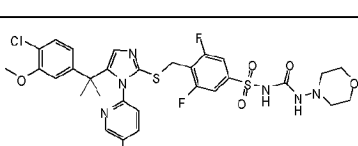
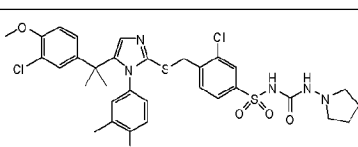
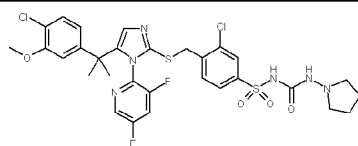
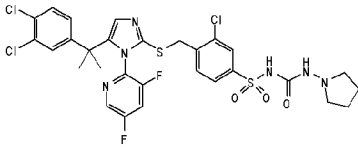
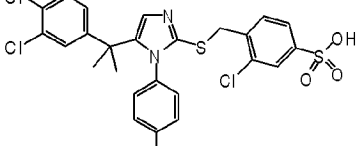
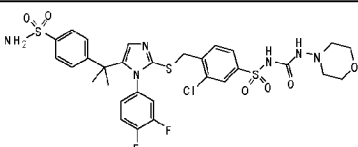
[1180]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(E _{C50})(nM)
	4-([5-{1-[4-(氨基磺酰基)-3-氯苯基]-1-甲基乙基}-1-(3,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-3-氯-N-[(吗啉-4-基氨基)羰基]苯磺酰胺	C	C
	3-氯-4-([5-{1-(3,4-二氟苯基)-1-甲基乙基}-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	C	C
	3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	C	C
	4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-3,5-二氟-N-[(吗啉-4-基氨基)羰基]苯磺酰胺	A	A
	3-氯-4-([5-{1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基}-1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	C	C
	3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	C	A
	3-氯-4-([5-([1-(4-氟-3-甲基苯基)-5-{1-甲基-1-[4-(甲基磺酰基)苯基]乙基}-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	D	
	3-氯-4-([5-([1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-5-{1-甲基-1-[4-(甲基磺酰基)苯基]乙基}-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	D	C
	3-氯-4-([5-([1-(5-氟吡啶-2-基)-5-{1-甲基-1-[4-(甲基磺酰基)苯基]乙基}-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺		D
	3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	C	C

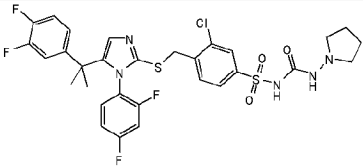
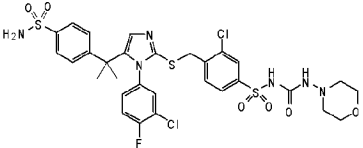
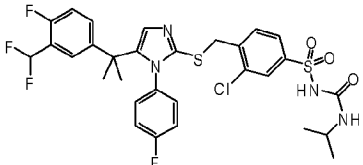
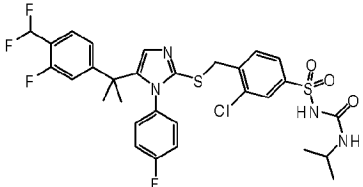
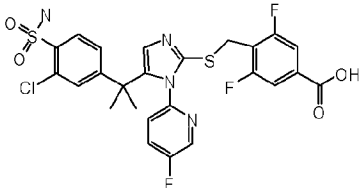
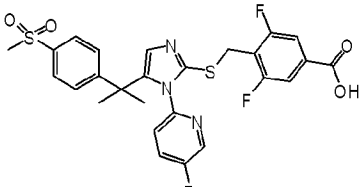
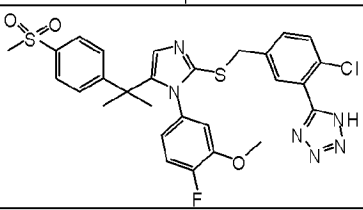
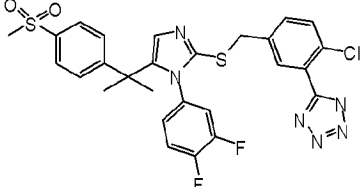
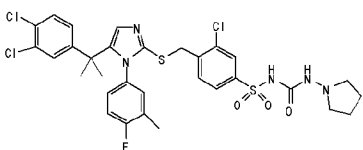
[1181]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(E _{C50})(nM)
	3-氯-4-[(1-(3,4-二氟苯基)-5-[1-(4-氟苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺		D
	3-氯-4-([1-(4-氟苯基)-5-{1-甲基-1-[4-(甲基磺酰基)苯基]乙基}-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺		D
	3-氯-4-[(1-(3-氯-4-氟苯基)-5-[1-(4-氟苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	D	C
	4-([5-{1-[4-(氨基磺酰基)-3-氯苯基]-1-甲基乙基}-1-(3,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基)-3,5-二氟苯甲酸	A	A
	2-氯-4-{1-[2-([4-氯-3-(1H-四唑-5-基)苯基]甲基}硫基)-1-(3,4-二氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}苯磺酰胺	C	C
	5-[2-氯-5-([1-(4-氟苯基)-5-{1-甲基-1-[4-(甲基磺酰基)苯基]乙基}-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯基]-1H-四唑	D	
	2-([3-氯-4-(2-{5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}乙基)-5-氟苯基]羰基)氨基)乙磺酸	A	A
	3-氯-4-([1-(3,4-二氟苯基)-5-{1-甲基-1-[4-(甲基磺酰基)苯基]乙基}-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	D	

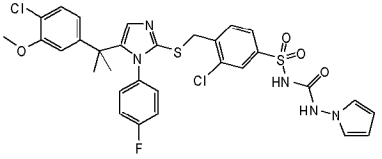
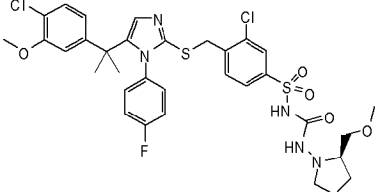
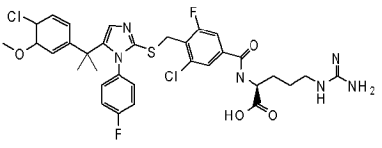
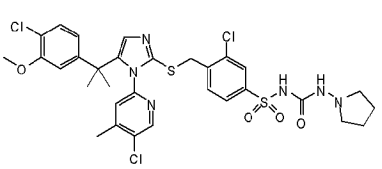
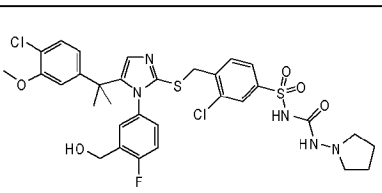
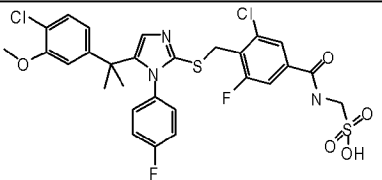
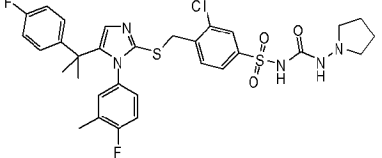
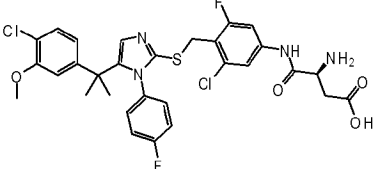
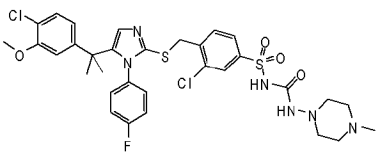
[1182]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(EC ₅₀)(nM)
	3-氯-4-[(5-[1-(4-氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	D	
	3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氟苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	D	C
	4-((5-[1-[4-(氨基磺酰基)-3-氯苯基]-1-甲基乙基]-1-(3-氯-4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基)-3-氯-N-[(吗啉-4-基氨基)羰基]苯磺酰胺	C	C
	4-((5-[1-[4-(氨基磺酰基)-3-氯苯基]-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基)-3,5-二氟-N-[(吗啉-4-基氨基)羰基]苯磺酰胺	A	A
	4-((5-[1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基)-3,5-二氟-N-[(吗啉-4-基氨基)羰基]苯磺酰胺	C	C
	3-氯-4-((5-[1-[3-氯-4-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	C	C
	3-氯-4-((5-[1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	D	
	3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	D	C
	3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]苯磺酸	C	C
	4-((5-[1-[4-(氨基磺酰基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(3,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基)-3-氯-N-[(吗啉-4-基氨基)羰基]苯磺酰胺	D	

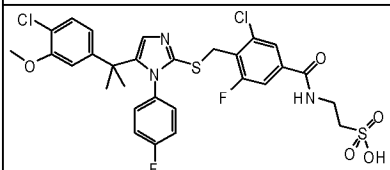
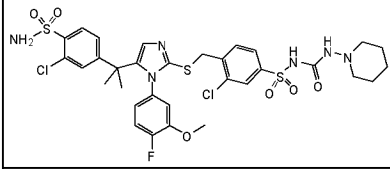
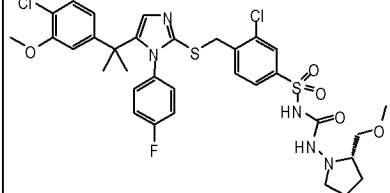
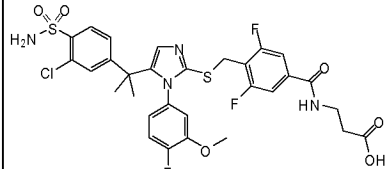
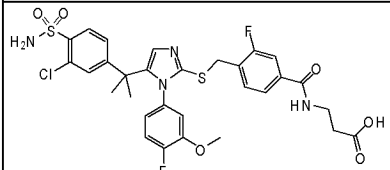
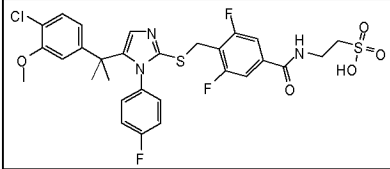
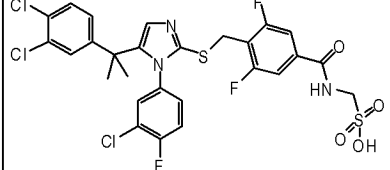
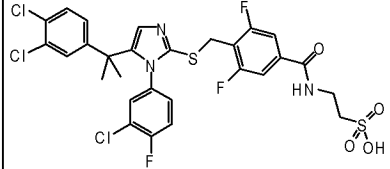
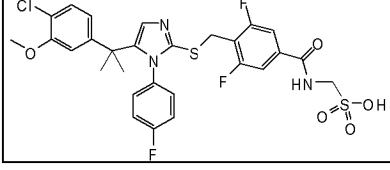
[1183]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(E _{C50})(nM)
	3-氯-4-[(1-(2,4-二氟苯基)-5-[1-(3,4-二氟苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	D	C
	4-([5-{1-[4-(氨基磺酰基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(3-氯-4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-3-氯-N-[(吗啉-4-基氨基)羰基]苯磺酰胺	D	
	3-氯-4-([5-{1-[3-(二氟甲基)-4-氟苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-N-[(1-甲基乙基)氨基]羰基]苯磺酰胺	C	C
	3-氯-4-([5-{1-[4-(二氟甲基)-3-氟苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-N-[(1-甲基乙基)氨基]羰基]苯磺酰胺	C	C
	4-([5-{1-[4-(氨基磺酰基)-3-氯苯基]-1-甲基乙基}-1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-3,5-二氟苯甲酸	C	C
	3,5-二氟-4-([1-(5-氟吡啶-2-基)-5-{1-甲基-1-[4-(甲基磺酰基)苯基]乙基}-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)苯甲酸	D	
	5-(2-氯-5-[(1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-5-{1-甲基-1-[4-(甲基磺酰基)苯基]乙基}-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]苯基)-1H-四唑	C	C
	5-[2-氯-5-([1-(3,4-二氟苯基)-5-{1-甲基-1-[4-(甲基磺酰基)苯基]乙基}-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]苯基]-1H-四唑	D	
	3-氯-4-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	C	C

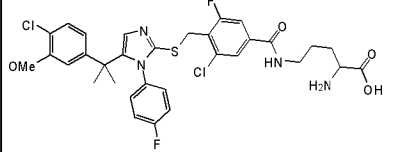
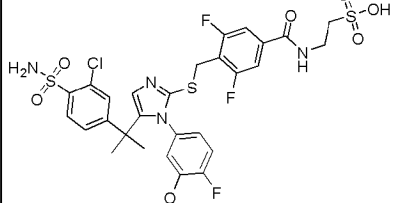
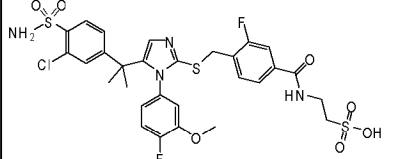
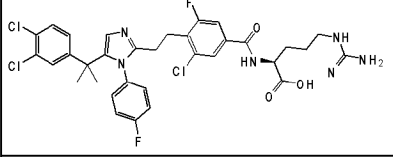
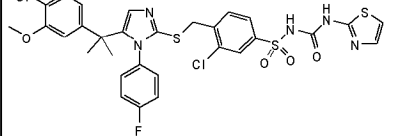
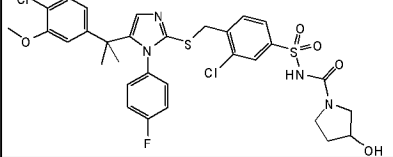
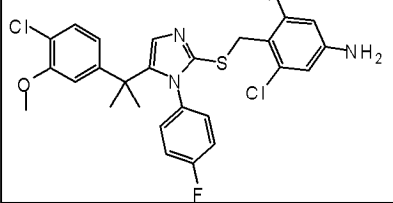
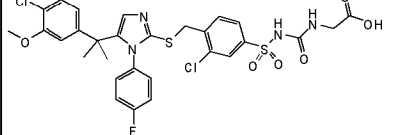
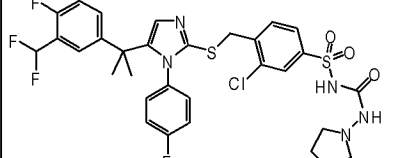
[1184]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(EC ₅₀)(nM)
	3-氯-4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-N-[(1H-吡咯-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	C	C
	3-氯-4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-N-[(2R)-2-[(甲氧基)甲基]吡咯烷-1-基}氨基)羰基]苯磺酰胺	C	C
	N-2-~{[3-氯-4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-5-氟苯基]羰基}-L-精氨酸	A	A
	3-氯-4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(5-氯-4-甲基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	D	
	3-氯-4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-[4-氯-3-(羟基甲基)苯基]-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	C	C
	(({[3-氯-4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-5-氟苯基]羰基}氨基)甲磺酸	A	A
	3-氯-4-({[1-(4-氟-3-甲基苯基)-5-[1-(4-氟苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	C	
	N-[3-氯-4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-5-氟苯基]-L-α-天冬酰胺	A	A
	3-氯-4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-N-[(4-甲基哌嗪-1-基)氨基]羰基]苯磺酰胺	C	C

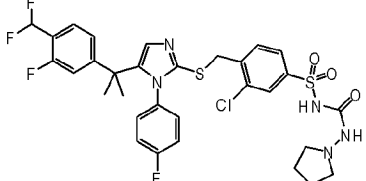
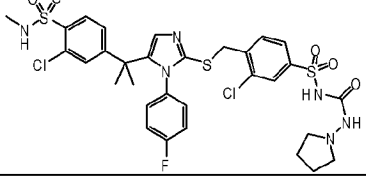
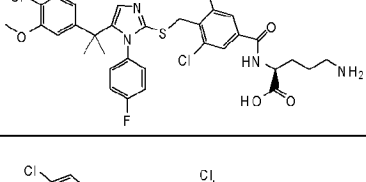
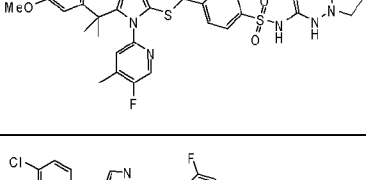
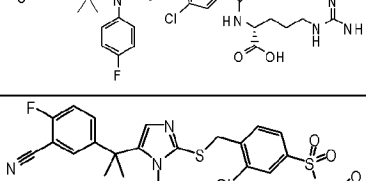
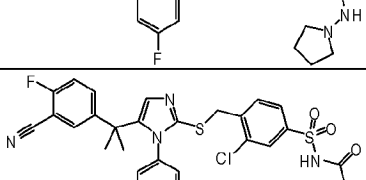
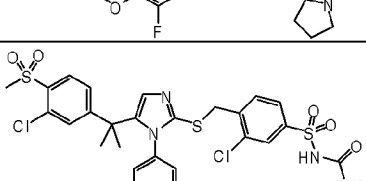
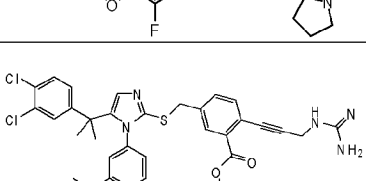
[1185]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(EC ₅₀)(nM)
	2-({[3-氯-4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基]-5-氟苯基]羰基}氨基)乙磺酸	A	A
	4-{{[5-{1-[4-(氨基磺酰基)-3-氯苯基]-1-甲基乙基}-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基}-3-氯-N-[(吡啶-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	C	C
	3-氯-4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-N-[(2S)-2-[(甲氧基)甲基]吡咯烷-1-基}氨基)羰基]苯磺酰胺	C	C
	N-[(4-{{[5-{1-[4-(氨基磺酰基)-3-氯苯基]-1-甲基乙基}-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基}-3,5-二氟苯基]羰基]-β-丙氨酸	A	A
	N-[(4-{{[5-{1-[4-(氨基磺酰基)-3-氯苯基]-1-甲基乙基}-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基}-3-氟苯基]羰基]-β-丙氨酸	A	A
	2-({[4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基]-3,5-二氟苯基]羰基}氨基)乙磺酸	A	A
	[(4-{{[1-(3-氯-4-氟苯基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基}-3,5-二氟苯基]羰基)氨基]甲磺酸	A	A
	2-[(4-{{[1-(3-氯-4-氟苯基)-5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基]-3,5-二氟苯基]羰基)氨基]乙磺酸	A	A
	([4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基]-3,5-二氟苯基]羰基}氨基)甲磺酸	A	A

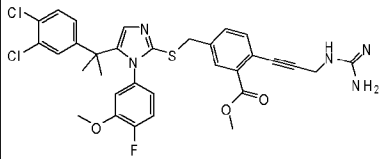
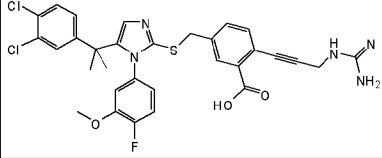
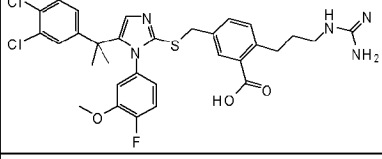
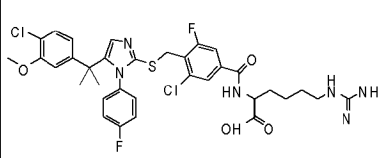
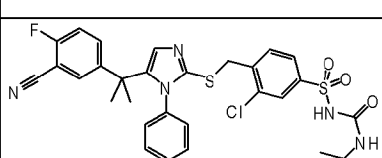
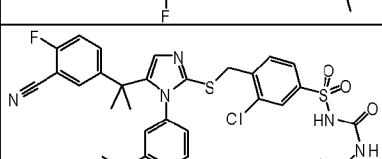
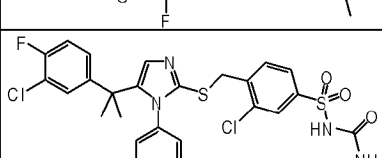
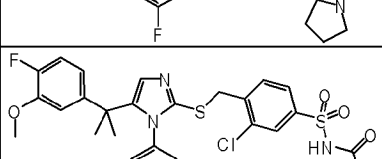
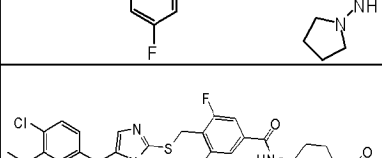
[1186]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(E _{C50})(nM)
	N~5~-{[3-氯-4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-5-氟苯基]羰基}-L-鸟氨酸	A	A
	2-{{[4-{{[5-{1-[4-(氨基磺酰基)-3-氯苯基]-1-甲基乙基}-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基]-3,5-二氟苯基]氨基}乙磺酸	A	A
	2-{{[4-{{[5-{1-[4-(氨基磺酰基)-3-氯苯基]-1-甲基乙基}-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基]-3-氟苯基]氨基}乙磺酸	A	A
	N~2~-{[3-氯-4-(2-{5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]乙基)-5-氟苯基]羰基}-L-精氨酸	C	C
	3-氯-4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-N-[(1,3-噻唑-2-基氨基)羰基]苯磺酰胺	C	C
	N-{{[3-氯-4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基]苯基]磺酰基}-3-羟基吡咯烷-1-羧酰胺	A	D
	3-氯-4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-5-氟苯胺	A	A
	N-{{[3-氯-4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基]苯基]磺酰基}氨基}羰基]甘氨酸	C	
	3-氯-4-({[5-{1-[3-(二氟甲基)-4-氟苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	D	

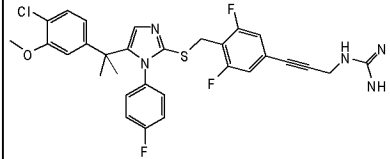
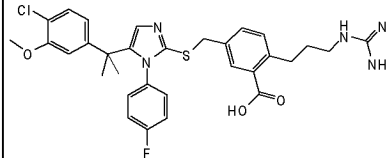
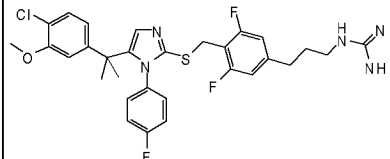
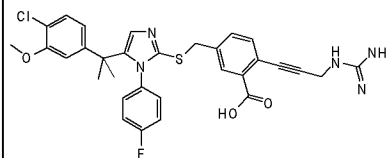
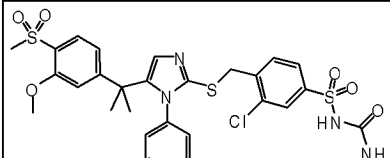
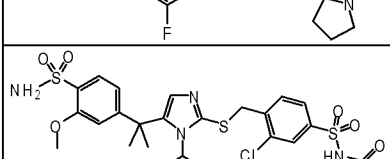
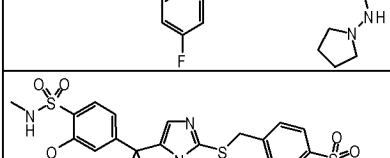
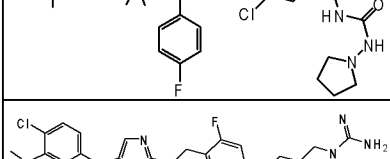
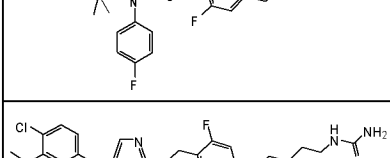
[1187]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(EC ₅₀)(nM)
	3-氯-4-({[5-{1-[4-(二氟甲基)-3-氟苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	C	C
	2-氯-4-{1-[2-({[2-氯-4-({[吡咯烷-1-基氨基]羰基}氨基)磺酰基]苯基}甲基)硫基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}-N-甲基苯磺酰胺	D	
	N-2-({[3-氯-4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基]-5-氟苯基]羰基}-L-鸟氨酸	A	A
	3-氯-4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(5-氟-4-甲基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	D	C
	N-2-({[3-氯-4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基]-5-氟苯基]羰基}-D-精氨酸	A	A
	3-氯-4-({[5-{1-[3-氰基-4-氟苯基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	C	C
	3-氯-4-({[5-{1-[3-氰基-4-氟苯基]-1-甲基乙基]-1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	C	C
	3-氯-4-({[5-{1-[3-氯-4-(甲基磺酰基)苯基]-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	C	C
	2-(3-({[氨基(亚胺基)甲基]氨基}丙-1-炔-1-基)-5-[(5-{1-[3,4-二氯苯基]-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]苯甲酸甲酯	C	C

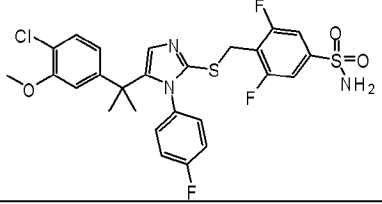
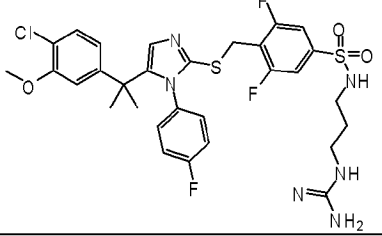
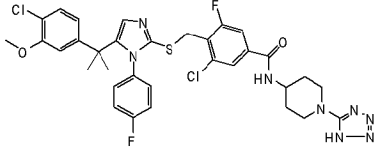
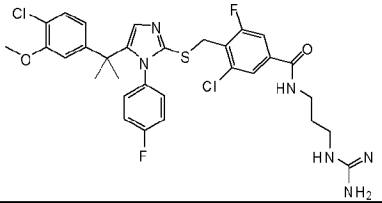
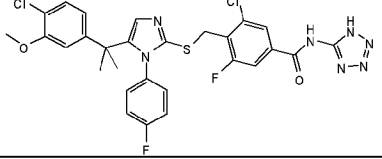
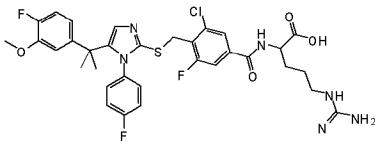
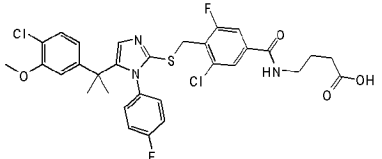
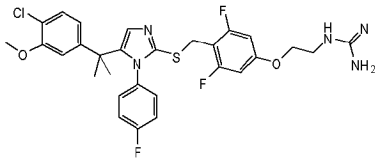
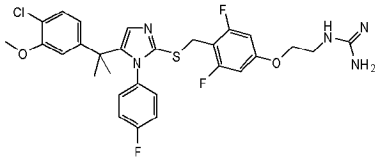
[1188]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(E _{C50})(nM)
	N~2~-([3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-5-氟苯基]羧基)-L-精氨酸	A	A
	2-(3-{[氨基(亚胺基)甲基]氨基}丙-1-炔-1-基)-5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]苯甲酸	C	C
	2-(3-{[氨基(亚胺基)甲基]氨基}丙基)-5-[(5-[1-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]苯甲酸	C	C
	N~6~-[氨基(亚胺基)甲基]-N~2~-{[3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-5-氟苯基]羧基}-L-赖氨酸	A	A
	3-氯-4-[(5-[1-(3-氟-4-氟苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-N-{[(1-甲基乙基)氨基]羧基}苯磺酰胺	C	C
	3-氯-4-[(5-[1-(3-氟-4-氟苯基)-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-N-{[(1-甲基乙基)氨基]羧基}苯磺酰胺	A	A
	3-氯-4-[(5-[1-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羧基]苯磺酰胺	C	C
	3-氯-4-([5-{1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羧基]苯磺酰胺	C	C
	N~2~-[氨基(亚胺基)甲基]-N~5~-{[3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-5-氟苯基]羧基}-L-鸟氨酸	A	A

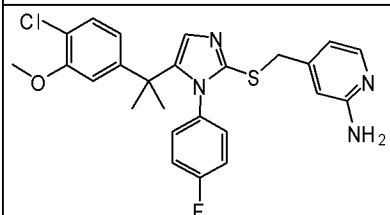
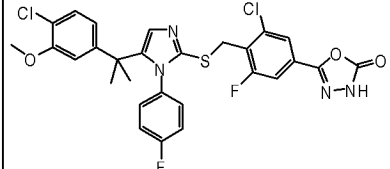
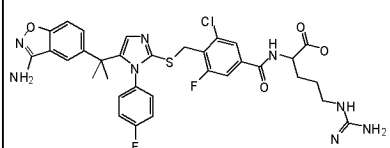
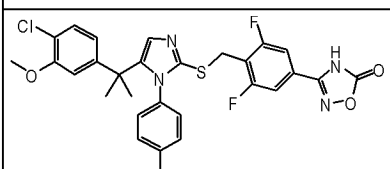
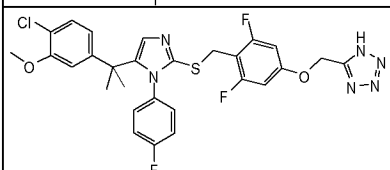
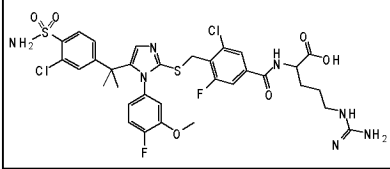
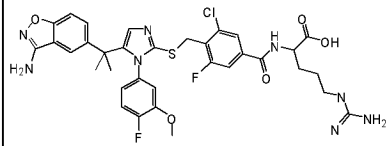
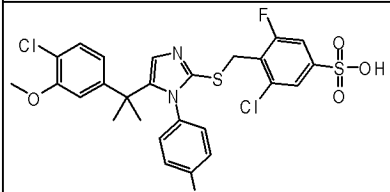
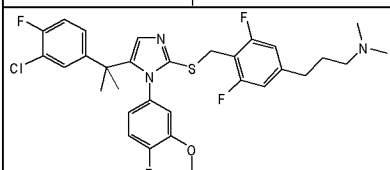
[1189]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(EC ₅₀)(nM)
	1-{3-[4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-3,5-二氟苯基]丙-2-炔-1-基}胍	A	A
	2-(3-{[氨基(亚胺基)甲基]氨基}丙基)-5-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)苯甲酸	C	A
	1-{3-[4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-3,5-二氟苯基]丙基}胍	A	A
	2-(3-{[氨基(亚胺基)甲基]氨基}丙-1-炔-1-基)-5-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)苯甲酸	A	A
	3-氯-4-({[1-(4-氟苯基)-5-{1-甲基-1-[3-(甲氧基)-4-(甲基磺酰基)苯基]乙基}-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	C	
	4-({[5-{1-[4-(氨基磺酰基)-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-3-氯-N-[(吡咯烷-1-基氨基)羰基]苯磺酰胺	C	C
	4-{1-[2-({[2-氯-4-({[吡咯烷-1-基氨基]羰基]氨基}磺酰基)苯基]甲基]硫基)-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基乙基}-N-甲基-2-(甲氧基)苯磺酰胺	C	
	1-{4-[4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-3,5-二氟苯基]丁基}胍	A	A
	1-{5-[4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-3,5-二氟苯基]戊基}胍	A	A

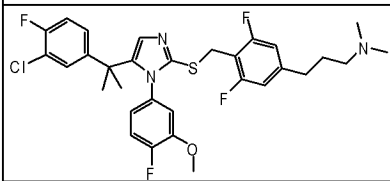
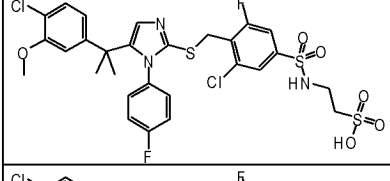
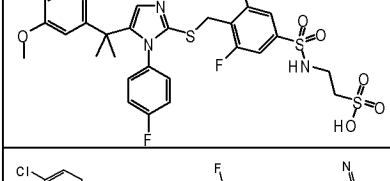
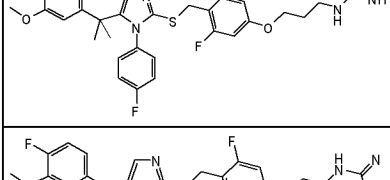
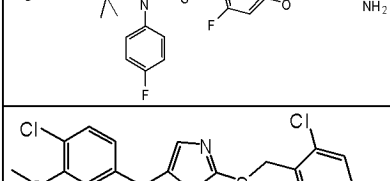
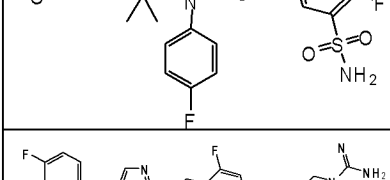
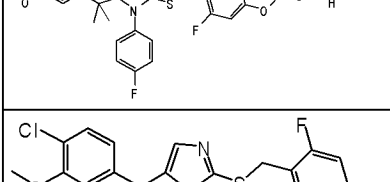
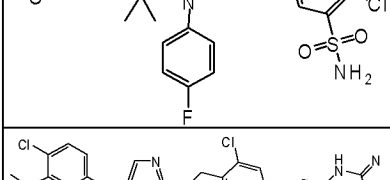
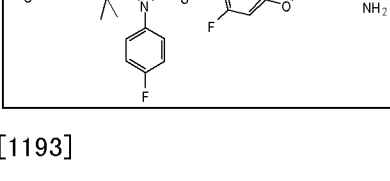
[1190]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(EC ₅₀)(nM)
	4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺	A	A
	N-(3-{[氨基(亚胺基)甲基]氨基}丙基)-4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺	A	A
	3-氯-4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-5-氟-N-[1-(1H-四唑-5-基)哌啶-4-基]苯甲酰胺	A	A
	N-(3-{[氨基(亚胺基)甲基]氨基}丙基)-3-氯-4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-5-氟苯甲酰胺	A	A
	3-氯-4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-5-氟-N-1H-四唑-5-基苯甲酰胺	A	A
	N~2~-{[3-氯-5-氟-4-({[5-{1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)苯基]羧基}-D-精氨酸	A	A
	4-({[3-氯-4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-5-氟苯基]羧基}氨基)丁酸	A	A
	3-氯-4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-N-[(1H-四唑-5-基氨基)羧基]苯磺酰胺	C	C
	1-(2-{[4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-3,5-二氟苯基]氧基}乙基)胍	A	A

[1191]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(EC ₅₀)(nM)
	4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)吡啶-2-胺	C	C
	5-[3-氯-4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-5-氟苯基]-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	A	A
	N~2~-({4-[(5-{1-[3-氨基-1,2-苯并异噁唑-5-基]-1-甲基乙基]-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3-氯-5-氟苯基}羧基)-D-精氨酸	A	A
	3-[4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-3,5-二氟苯基]-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮	A	A
	5-({[4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-3,5-二氟苯基]氧基}甲基)-1H-四唑	A	A
	N~2~-[(4-[(5-{1-[4-(氨基磺酰基)-3-氯苯基]-1-甲基乙基}-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基]硫基)甲基]-3-氯-5-氟苯基]羧基)-D-精氨酸	A	A
	N~2~-({4-[(5-{1-[3-氨基-1,2-苯并异噁唑-5-基]-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3-氯-5-氟苯基}羧基)-D-精氨酸	A	A
	3-氯-4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-5-氟苯磺酸	A	A
	3-{4-[(5-{1-[3-氯-4-氟苯基]-1-甲基乙基]-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基}硫基)甲基]-3,5-二氟苯基}-N,N-二甲基丙-1-胺	A	A

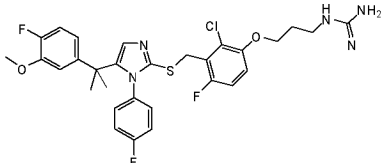
[1192]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(EC ₅₀)(nM)
	2-氯-5-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)苯磺酰胺	A	A
	2-({[3-氯-4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-5-氟苯基]磺酰基}氨基)乙磺酸	A	A
	2-({[4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-3,5-二氟苯基]磺酰基}氨基)乙磺酸	A	A
	1-(3-({[4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-3,5-二氟苯基]氧基}丙基)胍	A	A
	1-(2-({[3,5-二氟-4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)苯基]氧基}乙基)胍	A	A
	4-氯-5-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-2-氟苯磺酰胺	A	A
	1-(3-({[3,5-二氟-4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)苯基]氧基}丙基)胍	A	A
	2-氯-5-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-4-氟苯磺酰胺	A	A
	1-(2-({[3-氯-4-({[5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-5-氟苯基]氧基}乙基)胍	A	A

[1193]

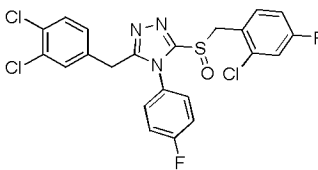
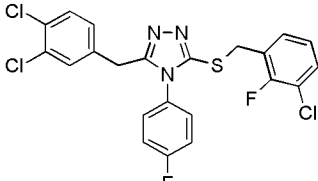
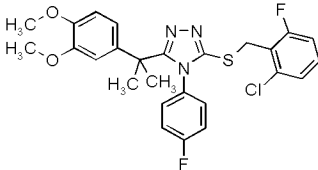
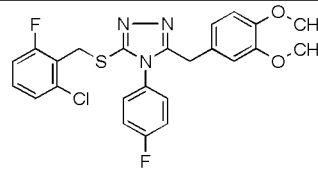
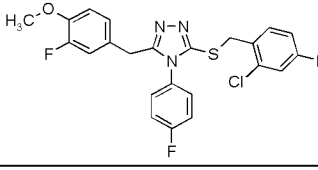
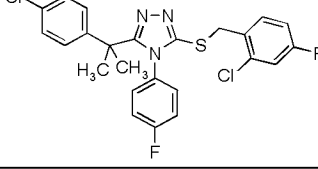
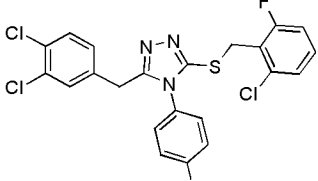
结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(EC ₅₀)(nM)
	1-(2-([2-氯-5-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-4-氟苯基]氧基}乙基)脞	A	C
	3-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-2,4-二氟苯磺酰胺	A	A
	1-[2-([4-([5-{1-[3-氯-4-氟苯基]-1-甲基乙基}-1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-3,5-二氟苯基]氧基}乙基)脞	A	A
	(2E)-2-(3-([3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-5-氟苯基]氧基}亚丙基)胼甲脒	A	A
	1-(2-([3-氯-5-氟-4-([5-{1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)苯基]氧基}乙基)脞	A	A
	1-(3-([3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-5-氟苯基]氧基}丙基)脞	A	A
	1-(3-([3-氯-5-氟-4-([5-{1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)苯基]氧基}丙基)脞	A	A
	3-氯-4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-5-氟-N-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39,42-十四氧杂四十三烷-1-基苯磺酰胺	A	A
	N-(2-[4-([5-{1-[4-氯-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)-3,5-二氟苯基]氧基}乙基)亚胺基缩二脲(dicarbonimidic diamide)	A	A

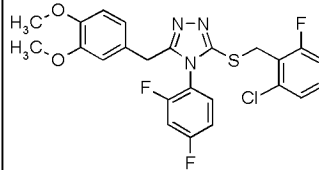
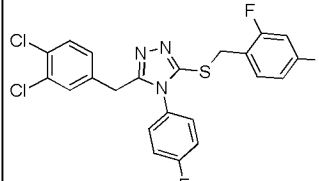
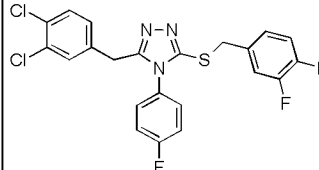
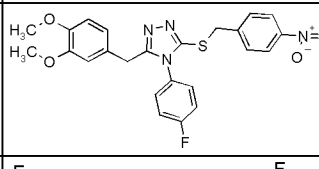
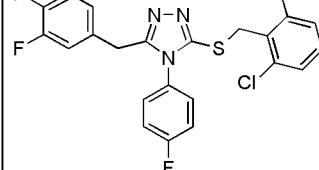
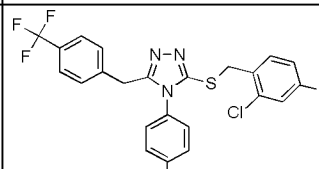
[1194]

结构	名称	cAMP(E _{C50})(nM)	CRE-Luc(EC ₅₀)(nM)
	1-(3-{[2-氯-4-氟-3-({[5-{1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]硫基}甲基)苯基]氧基}丙基)胍	A	A

[1195] 表 2

[1196]

#	结构	CRE-Luc	cAMP
1		D	
2		D	
3		A	
4		A	
5		D	
6		D	
7		C	

#	结构	CRE-Luc	cAMP
8		A	
9		D	
10		D	
11		C	
12		D	
13		D	

[1197]

#	结构	CRE-Luc	cAMP
14		D	
15		D	
16		C	
17		D	
18		D	
19		C	
20		D	
21		D	
22		D	

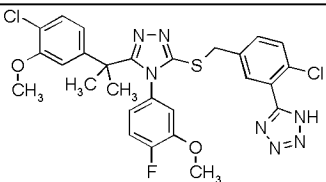
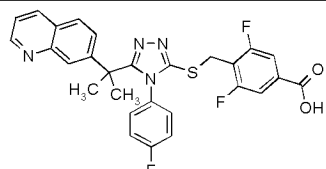
#	结构	CRE-Luc	cAMP
23		D	
24		A	
25		C	
26		C	
27		D	
28		D	
29		C	
30		A	
31		C	

[1198]

#	结构	CRE-Luc	cAMP
32		D	
33		D	
34		A	
35		D	
36		D	
37		D	
38		C	
39		D	

#	结构	CRE-Luc	cAMP
40		D	
41		A	
42		C	
43		D	
44		D	
45		A	A
46		D	
47		A	A
48		C	C

[1199]

#	结构	CRE-Luc	cAMP
49		A	C
50		D	

[1200] 从上述内容中将会理解, 尽管本公开的特定实施方案已经在本申请中为说明的目的而进行了描述, 但在不偏离本发明的精神和范围的基础上可以作出各种修饰。相应地, 本发明除随附的权利要求以外并不被限制。

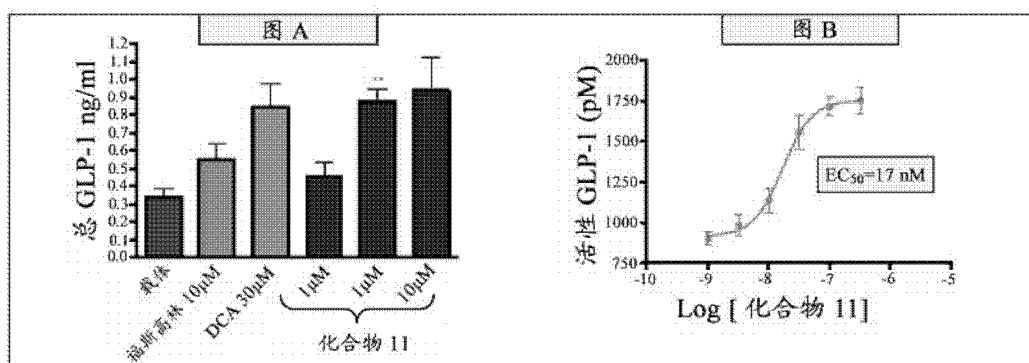


图 1

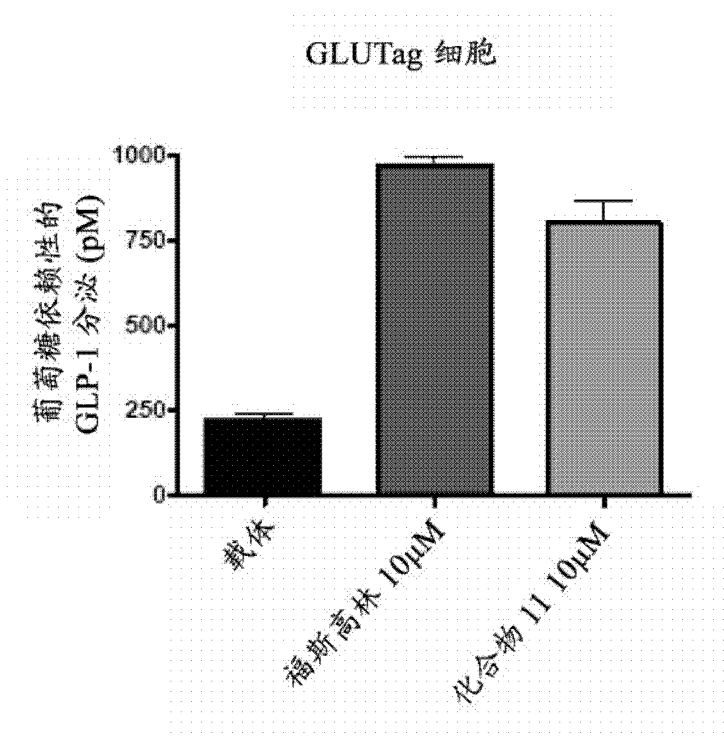


图 2

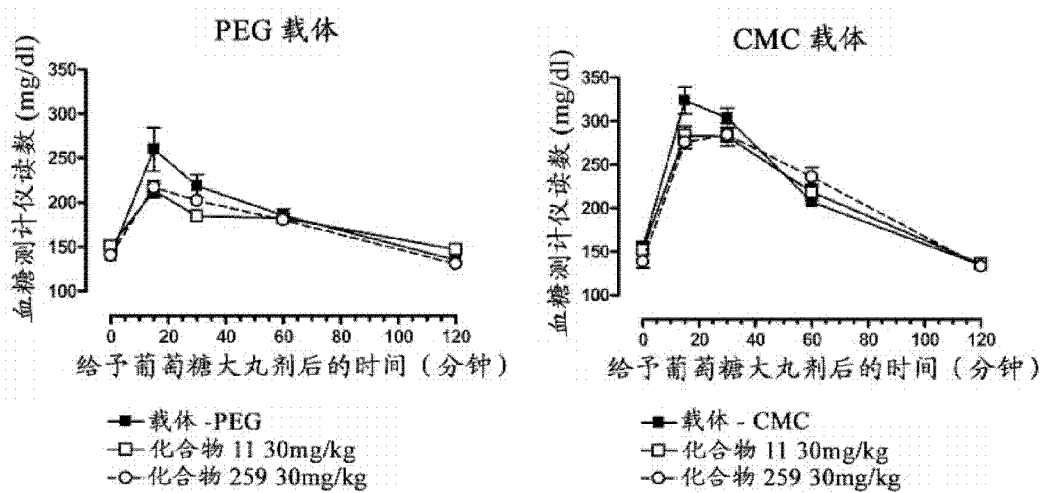


图 3

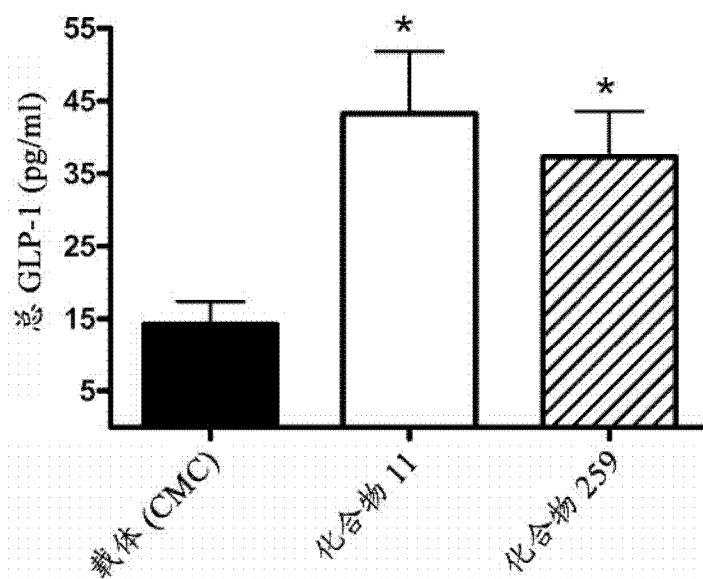


图 4