

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680008024.5

[51] Int. Cl.

A61K 31/46 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 3 月 5 日

[11] 公开号 CN 101137375A

[22] 申请日 2006.3.15

[21] 申请号 200680008024.5

[30] 优先权

[32] 2005.3.17 [33] GB [31] 0505541.3

[86] 国际申请 PCT/EP2006/002382 2006.3.15

[87] 国际公布 WO2006/097292 英 2006.9.21

[85] 进入国家阶段日期 2007.9.12

[71] 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 J·G·迈因加斯内

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 1 页 说明书 96 页

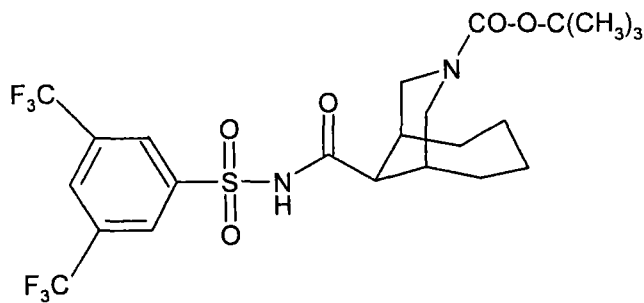
[54] 发明名称

抗炎化合物

[57] 摘要

本发明涉及甾族硫酸酯酶抑制剂在制备用于治疗炎症性疾病的药物中的用途。

1. 甾族硫酸酯酶抑制剂在制备用于治疗炎症性疾病的药物中的用途。
2. 治疗炎症障碍的方法，该方法包括给需要该治疗的个体施用治疗有效量的甾族硫酸酯酶抑制剂。
3. 药物组合物，该药物组合物除了包含可药用赋形剂外还包含至少一种甾族硫酸酯酶抑制剂以及其它抗炎剂。
4. 前述权利要求中任意一项的用途、方法或药物组合物，其中甾族硫酸酯酶抑制剂是下式化合物：

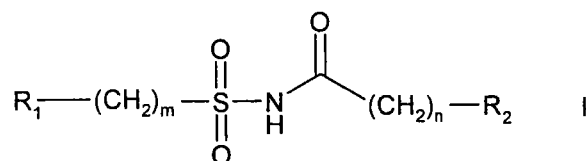


抗炎化合物

本发明涉及抗炎化合物，即甾族硫酸酯酶抑制剂，其用于治疗炎症性疾病。

一方面，本发明提供了甾族硫酸酯酶抑制剂在制备用于治疗炎症疾病的药物中的用途。

适当的甾族硫酸酯酶抑制剂是下文指定的“(根据)本发明的甾族硫酸酯酶抑制剂”以及例如包括式 I 化合物



其中

R_1 是 (C_{1-6}) 卤烷基、未取代的 (C_{2-6}) 链烯基、被苯基取代的 (C_{2-6}) 链烯基、未取代或被 1 至 5 个取代基取代的

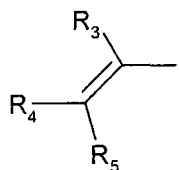
-噻吩基、吡啶、苯并噻唑基、色满基(即 1,2-二氢苯并吡喃基)或 (C_{6-18}) 芳基，其中取代基选自

-卤素、硝基、二 (C_{1-4}) 烷基氨基、氰基、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-4}) 卤烷基、未取代的苯基羰基氨基 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 卤烷氧基、氨基羰基、二 (C_{1-4}) 烷基氨基羰基、 (C_{1-4}) 烷基羰基、 (C_{1-4}) 烷氧基羰基、未取代的苯基、羧基和苯基取代的苯基羰基氨基 (C_{1-4}) 烷基或取代的苯基，

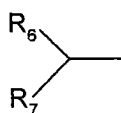
其中苯基取代基选自

-卤素、硝基、二 (C_{1-4}) 烷基氨基、氰基、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-4}) 卤烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 卤烷氧基、氨基羰基、二 (C_{1-4}) 烷基氨基羰基、 (C_{1-4}) 烷基羰基、 (C_{1-4}) 烷氧基羰基和羧基，或者

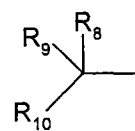
R_1 是式 II 或式 III 或式 IV 基团



II



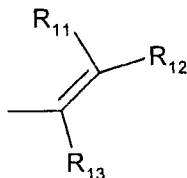
III



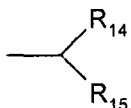
IV

,

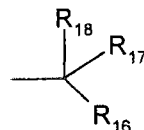
R_2 是式 V 或式 VI 或式 VII 基团



V



VI



VII

,

R_3 和 R_{13} 彼此独立地是氢、羟基、卤素、氰基、 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、苯基或苯氧基,

至少

- R_4 和 R_5 与它们所连接的碳原子一起,

- R_{11} 和 R_{12} 与它们所连接的碳原子一起,

之一彼此独立地是取代的

-桥连的环烷基体系,

-(C_{4-8})环烷基,

-哌啶、四氢吡啶, 或者

-桥连的杂环体系,

其中取代基选自

(C_{1-6}) 烷氧基羰基氨基,

(C_{1-6}) 烷氧基羰基 $((C_{1-4})$ 烷基)氨基,

(C_{1-6}) 烷氧基羰基 $((C_{2-4})$ 链烯基)氨基,

(C_{3-8}) 环烷基羰基氨基,

(C_{3-8}) 环烷基羰基 $((C_{1-4})$ 烷基)氨基,

(C_{3-8}) 环烷基羰基 $((C_{2-4})$ 链烯基)氨基,

(C_{1-6}) 烷氧基羰基氧基,

苯基 (C_{1-4}) 烷基羰基氧基, 其中苯基是未取代或取代的并且其中取代基如以上在取代的苯基中定义的,

苯基磺酰基, 其中苯基是未取代或取代的并且其中取代基如以上在取

代的苯基中定义的,

(C₄₋₈)烷基, 例如(C₅₋₈)烷基,

(C₁₋₄)羟基烷基,

被苯基取代的(C₁₋₄)羟基烷基, 其中苯基是未取代或取代的并且其中取代基如以上在取代的苯基中定义的,

(C₁₋₆)烷氧基羰基(C₁₋₄)烷基,

(C₃₋₈)环烷氧基羰基(C₁₋₄)烷基,

(C₁₋₆)烷氧基羰基氨基(C₁₋₄)烷基,

(C₃₋₈)环烷基羰基氨基(C₁₋₄)烷基,

苯基或取代的苯基, 其中取代基如以上在取代的苯基中定义的,

具有 5 或 6 个环原子和 1 至 4 个选自 N、O、S 的杂原子的杂环基, 例如噁二唑基,

(C₃₋₈)环烷氧基羰基,

(C₃₋₈)环烷基(C₁₋₄)烷基羰基, 其中环烷基是未取代或被羟基取代的,

苯基羰基, 其中苯基是未取代或取代的并且其中取代基如以上在取代的苯基中定义的,

(C₃₋₈)环烷基氨基羰基,

(C₃₋₈)环烷基((C₁₋₄)烷基)氨基羰基,

(C₃₋₈)环烷基((C₂₋₄)链烯基)氨基羰基, 和

(C₁₋₈)烷氧基羰基,

R₃、R₈、R₁₃ 和 R₁₈ 彼此独立地是氢、羟基、卤素、氰基、(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、苯基或苯氧基,

或者

R₈ 或 R₁₈ 分别彼此独立地是氢、羟基、卤素、氰基、(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、苯基或苯氧基, 并且至少

-R₉ 和 R₁₀ 与它们所连接的碳原子一起,

-R₁₆ 和 R₁₇ 与它们所连接的碳原子一起,

之一彼此独立地具有如上定义的 R₄ 和 R₅ 与它们所连接的碳原子一起的含义,

或者

至少

-R₉和 R₁₀与它们所连接的碳原子一起,

-R₁₆和 R₁₇与它们所连接的碳原子一起,

之一是(C₃₋₈)环烷基, 并且

R₈或 R₁₈分别彼此独立地是取代的

-桥连的环烷基体系、(C₄₋₈)环烷基、取代的哌啶、四氢吡啶或桥连的杂环体系,

其中取代基如以上在相应的基团中定义的,

R₆和 R₁₅彼此独立地是(C₁₋₆)卤烷基、未取代或取代的(C₆₋₁₈)芳基, 其中芳基取代基如以上定义的, 或取代的

-桥连的环烷基体系、(C₄₋₈)环烷基、哌啶、四氢吡啶或桥连的杂环体系,

其中取代基如以上在相应的基团中定义的, 或者

R₆和 R₁₅彼此独立地是取代的氨基, 取代基是取代的

-桥连的环烷基体系、(C₄₋₈)环烷基、哌啶、四氢吡啶或桥连的杂环体系,

其中取代基如以上在相应的基团中定义的,

R₇和 R₁₄彼此独立地是取代的

-桥连的环烷基体系、(C₄₋₈)环烷基、哌啶、四氢吡啶或桥连的杂环体系, 其中取代基如以上在相应的基团中定义的,

或者 R₇和 R₁₄彼此独立地是取代的氨基, 取代基是取代的

-桥连的环烷基体系、(C₄₋₈)环烷基、哌啶、四氢吡啶或桥连的杂环体系,

其中取代基如以上在相应的基团中定义的,

m 是 0、1、2、3 或 4, 例如 0 或 1,

n 是 0、1、2、3 或 4, 例如 0 或 1, 并且

如果

m 和/或 n 不是 0,

那么

-R₁(如果 m 不是 0)和 R₂(如果 n 不是 0)彼此独立地具有以上定义的含义并且另外可以是取代的哌嗪,其中取代基如以上在取代的哌啶中定义的;并且

-取代的桥连的环烷基体系如以上在取代的桥连的环烷基体系中定义的被取代并且另外可以被氧化和/或(C₁₋₄)烷基取代; 并且

如果

R₁是取代的

-桥连的环烷基环系、(C₄₋₈)环烷基、哌啶、四氢吡啶或桥连的杂环基环系,其中取代基如以上在相应的基团中定义的,或者如果 R₁是另外的哌嗪,如果 m 不是 0,

那么

R₂具有以上定义的含义并且另外可以是(C₁₋₆)卤烷基、未取代的(C₂₋₆)链烯基、被苯基取代的(C₂₋₆)链烯基、未取代或被 1 至 5 个取代基取代的

-噻吩基、吡啶、苯并噻唑基、色满基(即 1,2-二氢苯并吡喃基)或(C₆₋₁₈)芳基,其中取代基如以上在相应的基团中定义的, 并且

如果

m 是 0, n 是 0 并且 R₂是取代的(C₄₋₈)环烷基或取代的桥连的环烷基环系,其中取代基是如上定义的,

那么

R₁不是(C₁₋₆)卤烷基; 并且

如果

m 是 0, n 是 0 并且 R₁和/或 R₂是取代的(C₄₋₈)环烷基,

那么

(C₄₋₈)环烷基如以上定义的被取代,取代基除了苯基和取代的苯基,

条件是

在式 I 化合物中存在至少一个选自下列的取代基: 取代的桥连的环烷基环系、取代的(C₄₋₈)环烷基、取代的哌啶、取代的四氢吡啶、取代的哌嗪或取代的桥连的杂环基环系,其中取代基如以上在相应的基团中定义的。

在式 I 化合物中, m 优选 0 或 1 并且 n 优选 0 或 1。

如果本文没有另外说明

-环烷基包括例如非桥连的(C₃₋₈)环烷基, 例如(C₄₋₈)环烷基,

-杂环基包括具有 5 至 6 个环原子和 1 至 4 个选自 N、S 或 O 的杂原子的杂环基, 任选与另外的环(体系)稠合(anellate), 所述的另外的环(体系)例如哌啶、四氢吡啶、吡啶、哌嗪、噻吩基、吡啶、苯并噻唑基、色满基、噁二唑基,

芳基包括(C₆₋₁₈)芳基, 例如(C₆₋₁₂)芳基, 例如萘基、苯基。

在式 I 化合物中, 与环己基、哌啶、四氢吡啶或哌嗪环连接的取代基相对于也与所述的环连接的磺酰胺基或基团-(CH₂)_m-或-(CH₂)_n-而言可以在任何位置, 例如 2、3 或 4 位并且优选 3 或 4 位。

桥连的环烷基体系包括桥连的(C₅₋₁₂)环烷基, 例如(C₆₋₈)环烷基, 其中桥任选包含杂原子例如 N, 例如包括与另外的环系稠合的环烷基, 例如与(C₅₋₁₂)环烷基、例如萘烷和/或苯基稠合的环烷基, 例如包括

-通过烷基(例如甲基)桥连的萘烷, 例如金刚烷基,

-通过(C₁₋₄)烷基桥连的环己基或环庚基, 例如通过-CH₂-CH₂-基团桥连的环己基或环庚基,

-通过氨基桥连的环庚基或环辛基,

-通过烷基链桥连的环己基或环庚基, 所述的烷基链例如被杂原子(例如氮)间断的(C₂₋₄)烷基链, 例如-CH₂-NH-CH₂-基团,

-通过烷基链桥连的环庚基, 所述的烷基链例如被杂原子(例如氮)间断的(C₂₋₄)烷基链, 例如-CH₂-NH-CH₂-基团并且桥连的环庚基进一步与苯基稠合。

桥连的取代的桥连的杂环体系包括桥连的哌啶, 例如通过(C₁₋₄)亚烷基(例如亚乙基)桥连。

萘基包括例如萘-1-基、萘-2-基, 例如未取代或被二(C₁₋₄)烷基氨基取代。噻吩基包括例如噻吩-2-基和噻吩-3-基, 例如被 1 至 3 个卤素取代。苯并噻唑基例如包括苯并噻唑-2-基, 例如被(C₁₋₄)烷氧基取代。色满基例如包括色满-6-基, 例如被(C₁₋₄)烷基取代。吡啶包括被卤素取代的吡啶并且其通

过碳原子与式 I 化合物的(任选(CH₂)_m 或 n)羰基或(任选(CH₂)_m 或 n)磺酰基连接。

本发明的甾族硫酸酯酶抑制剂包括式 I 化合物, 其中至少

-R₄ 和 R₅ 与它们所连接的碳原子一起,

-R₉ 和 R₁₀ 与它们所连接的碳原子一起,

-R₁₁ 和 R₁₂ 与它们所连接的碳原子一起, 或

-R₁₆ 和 R₁₇ 与它们所连接的碳原子一起,

-R₆,

-R₇,

-R₁₄, 或

-R₁₅

之一是取代的(C₄₋₈)环烷基, 其中取代基如以上在取代的环烷基中定义的, 取代基除了苯基和取代的苯基并且其它取代基如以上定义的, 例如以下定义的式 I_{P2}、I_{P6}、I_{P7} 或 I_{P10} 化合物。

本发明的甾族硫酸酯酶抑制剂还包括式 I 化合物, 其中至少

-R₄ 和 R₅ 与它们所连接的碳原子一起,

-R₉ 和 R₁₀ 与它们所连接的碳原子一起,

-R₁₁ 和 R₁₂ 与它们所连接的碳原子一起, 或

-R₁₆ 和 R₁₇ 与它们所连接的碳原子一起,

-R₆,

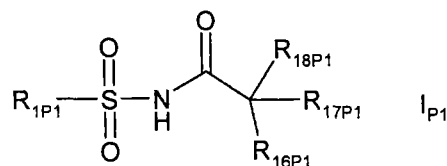
-R₇,

-R₁₄, 或

-R₁₅

之一是取代的哌啶、取代的四氢吡啶或取代的桥连的杂环体系, 并且如果 m 不是 0 和/或 n 不是 0, 那么另外可以是取代的哌嗪, 其中取代基如在以上的取代的哌啶、取代的四氢吡啶、取代的桥连的杂环体系中定义的并且其中哌嗪被如在取代的哌啶中定义的基团取代并且其它取代基如以上定义的, 例如以下定义的式 I_{P1}、I_{P4}、I_{P5}、I_{P8}、I_{P9}、I_{P12}、I_{P13} 或 I_{P14} 化合物。

本发明的甾族硫酸酯酶抑制剂还包括式 I 化合物，其为式 I_{P1} 化合物



其中 R_{1P1} 具有如以上在 R₁ 中定义的含义，并且 R_{16P1} 和 R_{17P1} 与它们所连接的碳原子一起是取代的哌啶或取代的四氢吡啶，其中取代基如以上在取代的哌啶中定义的。

在式 I_{P1} 化合物中优选

R_{1P1} 是取代或未取代的噻吩基、苯并噻唑基、色满基、苯基或萘基，R_{16P1} 和 R_{17P1} 与它们所连接的碳原子一起是哌啶或四氢吡啶，优选哌啶，

a) 在环的氮原子上被选自以下的取代基取代

-(C₁₋₆)烷氧基羰基，例如 BOC(即叔丁氧基羰基)，

-(C₁₋₆)烷氧基羰基(C₁₋₄)烷基，例如叔丁氧基羰基甲基，

-未取代或取代的苯基，其中取代基如以上在苯基中定义的，

-(C₁₋₆)烷基羰基或苯基羰基、(C₃₋₈)环烷基(C₁₋₄)烷基羰基，

-杂环基，例如吡啶，例如吡啶-2-基，例如被硝基取代，

更优选在氮原子上被 BOC 或未取代或取代的苯基取代的哌啶，

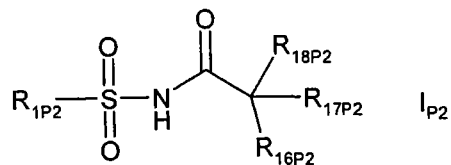
并且任选

b) 在环的碳原子上进一步被(C₁₋₄)烷基取代，

并且

R_{18P1} 是氢、苯基或(C₁₋₄)烷基，更优选氢或苯基。

本发明的甾族硫酸酯酶抑制剂还包括式 I 化合物，其为式 I_{P2} 化合物



其中 R_{1P2} 具有如以上在 R₁ 中定义的含义，R_{16P2} 和 R_{17P2} 与它们所连接的碳原子一起是取代的(C₄₋₇)环烷基，其中取代基如以上在取代的环烷基中定义的，取代基除了苯基或取代的苯基，并且 R_{18P2} 具有如在以上 R₁₈ 中定义的含义。

在式 I_{P2} 化合物中优选

$-R_{1P2}$ 是取代的或未取代的苯基、萘基、链烯基(例如被苯基取代)或噻吩基。

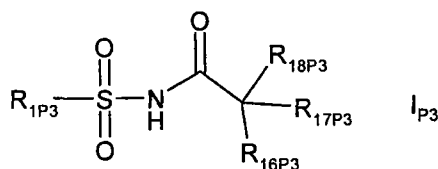
$-R_{16P2}$ 和 R_{17P2} 与它们所连接的碳原子一起是被下列基团取代的环己基:

(C_{1-6})烷氧基羰基氨基(C_{1-4})烷基、(C_{1-6})烷氧基羰基氨基、(C_{1-6})烷氧基羰基((C_{1-4})烷基)氨基、(C_{1-6})烷氧基羰基((C_{2-4})链烯基)氨基、(C_{3-8})环烷基羰基((C_{1-4})烷基)氨基、(C_{3-8})环烷基羰基氨基(C_{1-4})烷基、(C_{1-6})烷基羰基氨基(C_{1-4})烷基、(C_{3-8})环烷基(C_{1-4})烷基-羰基氧基、(C_{3-8})环烷基(C_{1-4})烷基羰基氧基、(C_{3-8})环烷基((C_{1-4})烷基)氨基羰基、苯基羰基或具有 5 或 6 个环原子和 1 至 4 个选自 N、O、S 的杂原子的杂环基, 例如噁二唑基,

更优选被(C_{1-6})烷氧基羰基氨基(C_{1-4})烷基或(C_{1-6})烷氧基羰基氨基取代,

R_{18P2} 是氢。

本发明的甾族硫酸酯酶抑制剂还包括式 I 化合物, 其为式 I_{P3} 化合物



其中 R_{1P3} 具有如以上在 R_1 中定义的含义, R_{16P3} 和 R_{17P3} 与它们所连接的碳原子一起是取代的桥连的环烷基环系, 其中取代基如以上在桥连的环烷基环系中定义的, 并且 R_{18P3} 具有如在以上 R_{18} 中定义的含义。

在式 I_{P3} 化合物中优选

$-R_{1P3}$ 是未取代或取代的苯基或噻吩基。

$-R_{16P3}$ 和 R_{17P3} 与它们所连接的碳原子一起是被下列基团取代的桥连的环烷基环系

-(C_{4-12})烷基,

-被羟基、苯基取代的(C_{1-6})烷基,

-未取代和取代的苯基, 其中取代基如以上在取代的苯基中定义的,

-(C_{1-6})烷氧基羰基氨基, 例如叔丁氧基羰基氨基,

-(C₁₋₆)烷氧基羰基(C₁₋₆)烷基,

-(C₃₋₈)环烷基羰基(C₁₋₆)烷基,

-(C₃₋₈)环烷氧基羰基(C₁₋₆)烷基,

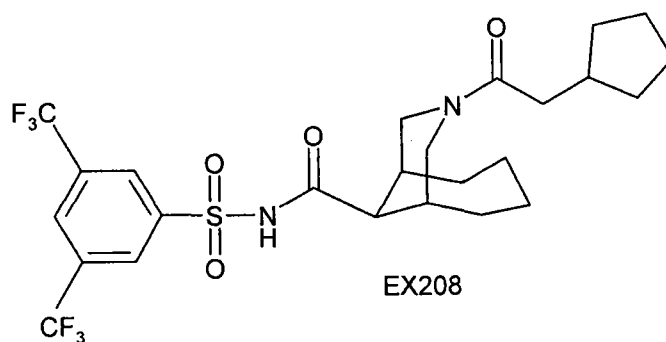
-(C₁₋₆)烷基羰基, 其中烷基是未取代的或例如被羟基取代,

-(C₃₋₈)环烷基,

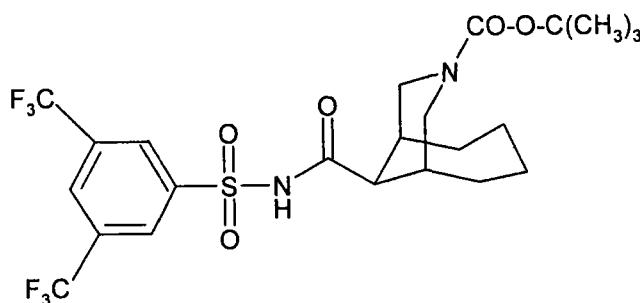
-(C₃₋₈)环烷基氨基(C₁₋₆)烷基,

更优选被(C₁₋₆)烷氧基羰基(例如 BOC)、(C₄₋₈)烷基(例如戊基)或(C₁₋₆)烷氧基羰基氨基(例如叔丁氧基羰基氨基)取代。

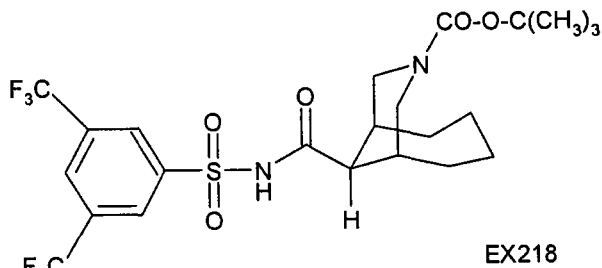
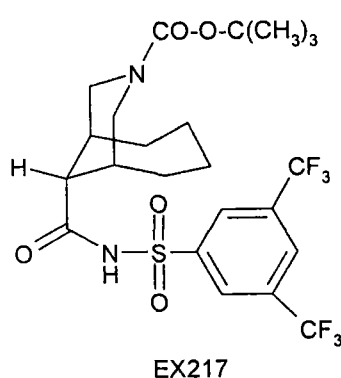
-R_{18P3} 是氢, 例如式 EX208 化合物



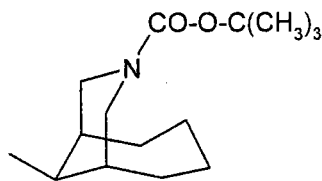
或下式化合物



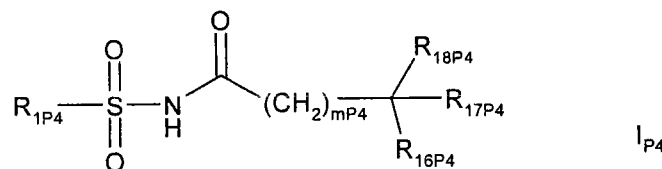
包括式 EX217 和式 EX218 的纯异构体及其混合物



包含下式基团的化合物通常以式 EX217 化合物的构型获得



本发明的甾族硫酸酯酶抑制剂还包括式 I 化合物，其为式 I_{P4} 化合物



其中

R_{1P4} 具有如以上在 R_1 中定义的含义， R_{16P4} 和 R_{17P4} 与它们所连接的碳原子一起是取代的桥连的环烷基环系或取代的哌啶、取代的桥连的杂环体系、取代的哌嗪或取代的四氢吡啶，其中取代基如以上在相应的基团中定义的并且其中哌嗪被如以上在取代的哌啶中定义的基团取代， R_{18P4} 具有如以上在 R_{18} 中定义的含义，并且

m_{P4} 是 1、2、3 或 4。

在式 I_{P4} 化合物中优选

R_{1P4} 是未取代或取代的苯基或噻吩基。

R_{16P4} 和 R_{17P4} 与它们所连接的碳原子一起是取代的桥连的环烷基环系、取代的哌啶或取代的桥连的哌啶，更优选取代的桥连的环烷基环系或取代的哌啶，其中取代基选自

a) $-(C_{1-6})$ 烷氧基羰基，例如 BOC，

$-(C_{1-6})$ 烷氧基羰基 (C_{1-4}) 烷基，例如叔丁氧基羰基甲基，

$-(C_{1-4})$ 烷基羰基氧基 (C_{1-4}) 烷基，例如未取代或被苯基取代，

-未取代或取代的苯基，其中取代基如以上在苯基中定义的，

$-(C_{1-6})$ 烷基羰基或苯基羰基，

$-(C_{3-8})$ 环烷基 (C_{1-4}) 烷基羰基，

-杂环基，例如吡啶，例如吡啶-2-基，例如被硝基取代，以及任选

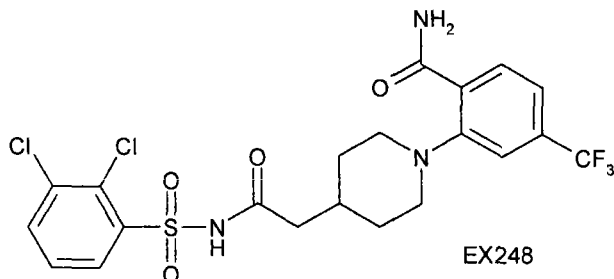
b) (C_{1-4}) 烷基(在环的碳原子上)，

更优选的取代基选自 (C_{1-6}) 烷氧基羰基(例如 BOC、苯基)、未取代和取代的苯基，例如被以上在取代的苯基中定义的基团、例如硝基、 (C_{1-4}) 烷基、

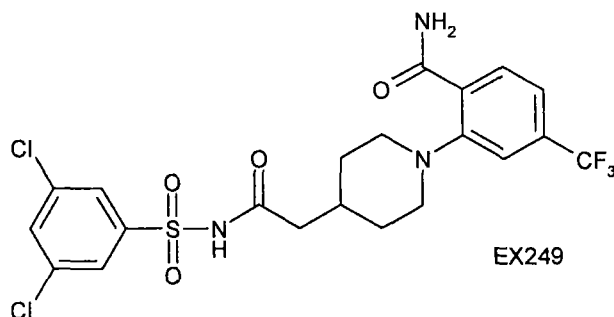
(C₁₋₄)卤烷基(例如三氟甲基)、氨基羰基取代。

-R_{18P4}是氢或羟基,更优选氢。

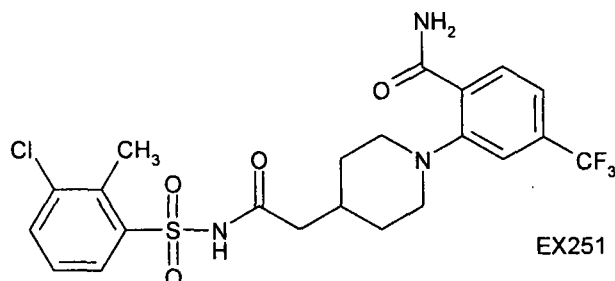
-m_{P4}是1,例如式 EX248 化合物



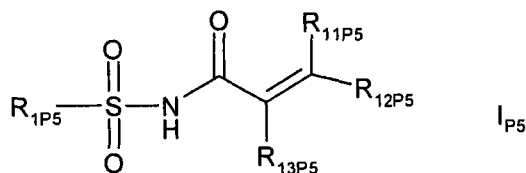
或式 EX249 化合物



或式 EX251 化合物



本发明的甾族硫酸酯酶抑制剂还包括式 I 化合物,其为式 I_{P5} 化合物



其中

R_{1P5}具有如以上在 R₁ 中定义的含义,

R_{13P5}具有如以上在 R₁₃ 中定义的含义,并且

R_{11P5}和 R_{12P5}与它们所连接的碳原子一起具有如以上在 R₁₁和 R₁₂ 中定义的含义。

在式 I_{P5} 化合物中优选

-R_{1P5} 是未取代或取代的苯基或噻吩基。

-R_{11P5} 和 R_{12P5} 与它们所连接的碳原子一起是哌啶、甲基哌啶或被下列基团取代的桥连的环烷基环系

-(C₁₋₆)烷氧基羰基, 例如叔丁氧基羰基;

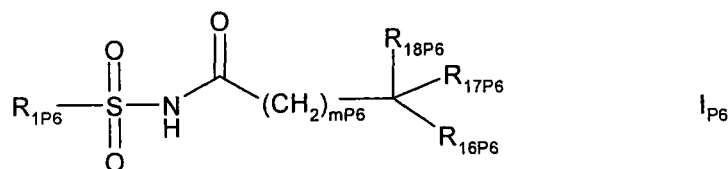
-未取代或取代的苯基, 其中取代基如以上在苯基中定义的,

-(C₁₋₈)烷基羰基氧基, 例如叔丁基-甲基羰基氧基,

更优选取代基选自(C₁₋₈)烷氧基羰基(例如 BOC)或(C₁₋₆)烷基-羰基氧基(例如叔丁基甲基羰基氧基),

-R_{3P5} 是氢、卤素或氰基。

本发明的甾族硫酸酯酶抑制剂还包括式 I 化合物, 其为式 I_{P6} 化合物



其中

R_{1P6} 具有如以上在 R₁ 中定义的含义,

R_{16P6} 和 R_{17P6} 与它们所连接的碳原子一起是取代的(C₄₋₈)环烷基,

R_{18P6} 具有如以上在 R₁₈ 中定义的含义, 并且

m_{P6} 是 1、2、3 或 4。

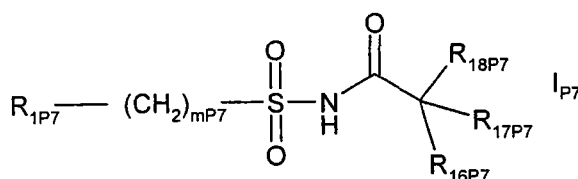
在式 I_{P6} 化合物中优选

-R_{1P6} 是未取代或取代的苯基或噻吩基。

-R_{16P6} 和 R_{17P6} 与它们所连接的碳原子一起是被(C₁₋₆)烷氧基羰基氧基或(C₁₋₆)烷氧基羰基氨基取代的环己基。

-m_{P6} 是 1。

本发明的甾族硫酸酯酶抑制剂还包括式 I 化合物, 其为式 I_{P7} 化合物



其中

R_{1P7} 具有如以上在 R_1 中定义的含义,

R_{16P7} 和 R_{17P7} 与它们所连接的碳原子一起是取代的(C_{4-8})环烷基, 其中取代基如以上在取代的(C_{4-8})环烷基中定义的, 取代基除了苯基或取代的苯基,

R_{18P7} 具有如以上在 R_{18} 中定义的含义, 并且

m_{P7} 是 1、2、3 或 4。

在式 I_{P7} 化合物中优选

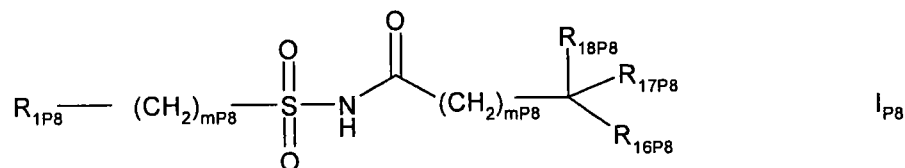
$-R_{1P7}$ 是未取代或取代的苯基,

$-R_{16P7}$ 和 R_{17P7} 与它们所连接的碳原子一起是被(C_{1-6})烷氧基羰基氨基(C_{1-4})烷基或(C_{1-6})烷氧基羰基氨基取代的环己基, 其中氨基任选进一步被(C_{1-4})烷基取代。

$-R_{18P7}$ 是氢, 并且

$-m_{P7}$ 是 1。

本发明的甾族硫酸酯酶抑制剂还包括式 I 化合物, 其为式 I_{P8} 化合物



其中

R_{1P8} 具有如以上在 R_1 中定义的含义,

R_{16P8} 和 R_{17P8} 与它们所连接的碳原子一起是取代的哌啶、四氢吡啶或哌嗪, 其中取代基如以上在哌啶中定义的,

R_{18P8} 具有如以上在 R_{18} 中定义的含义,

m_{P8} 是 1 并且 n_{P8} 是 1,

在式 I_{P8} 化合物中优选

$-R_{1P8}$ 是未取代或取代的苯基,

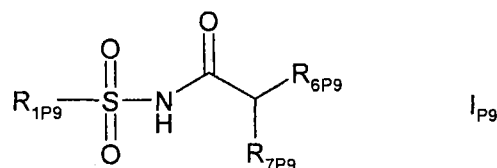
$-R_{16P8}$ 和 R_{17P8} 与它们所连接的碳原子一起是被(C_{1-6})烷氧基羰基取代的哌啶。

R_{18P8} 是氢。

$-m_{P8}$ 是 1。

$-n_{P8}$ 是 1。

本发明的甾族硫酸酯酶抑制剂还包括式 I 化合物，其为式 I_{P9} 化合物



其中 R_{1P9} 、 R_{6P9} 和 R_{7P9} 具有如以上在 R_1 、 R_6 和 R_7 中定义的标记号相应的含义并且其中存在至少一个选自以下的取代基：取代的桥连的环烷基环系、取代的 (C_{4-8}) 环烷基、取代的哌啶、取代的四氢吡啶、取代的哌嗪或取代的桥连的杂环基环系，其中取代基如以上在相应的基团中定义的。

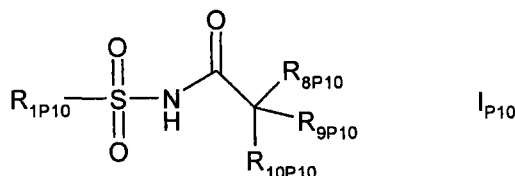
在式 I_{P9} 化合物中优选

$-R_{1P9}$ 是未取代或取代的苯基，

$-R_{6P9}$ 和 R_{7P9} 彼此独立地是 (C_{1-6}) 卤烷基、未取代或取代的苯基、被 (C_{3-8}) 环烷基氨基羰基或 (C_{1-6}) 烷氧基羰基取代的哌啶基或被取代的哌啶取代的氨基，

并且其中至少一个取代基是这类取代的哌啶基。

本发明的甾族硫酸酯酶抑制剂还包括式 I 化合物，其为式 I_{P10} 化合物



其中

R_{1P10} 具有在 R_1 中定义的含义，

R_{8P10} 是取代的

-桥连的环烷基体系、 (C_{4-8}) 环烷基、取代的哌啶、四氢吡啶或桥连的杂环体系，

其中取代基如以上在相应的基团中定义的，并且

R_{9P10} 和 R_{10P10} 与它们所连接的碳原子一起是 (C_{4-8}) 环烷基。

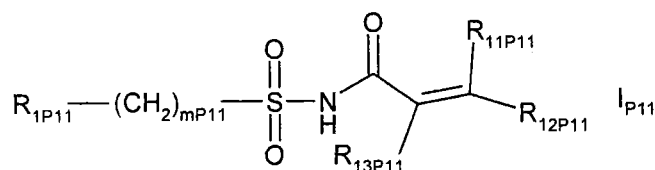
在式 I_{P10} 化合物中优选

$-R_{1P10}$ 是取代或未取代的苯基，

$-R_{8P10}$ 是被 (C_{1-6}) 烷氧基羰基或者未取代或取代的苯基取代的哌啶。

$-R_{9P10}$ 和 R_{10P10} 与它们所连接的碳原子一起是(C₄₋₇)环烷基。

本发明的甾族硫酸酯酶抑制剂还包括式 I 化合物, 其为式 I_{P11} 化合物



其中

R_{1P11} 具有在 R_1 中定义的含义,

R_{11P11} 和 R_{12P11} 与它们所连接的碳原子一起具有在 R_{11} 和 R_{11} 与它们所连接的碳原子一起中定义的含义,

R_{13P11} 具有在 R_{13} 中定义的含义, 并且

m_{P11} 是 1、2、3 或 4。

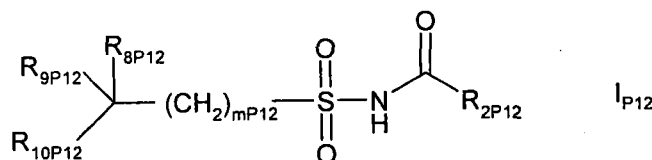
在式 I_{P11} 化合物中优选

$-R_{1P11}$ 是取代或未取代的苯基,

$-R_{11P11}$ 和 R_{12P11} 与它们所连接的碳原子一起是取代的桥连的环烷基环系。

$-m_{P11}$ 是 1。

本发明的甾族硫酸酯酶抑制剂还包括式 I 化合物, 其为式 I_{P12} 化合物



其中

R_{2P12} 具有如以上在 R_8 中定义的含义并且另外是未取代或取代的(C₆₋₁₈)芳基, 其中取代基如以上在芳基取代基中定义的,

R_{8P12} 具有如以上在 R_8 中定义的含义,

R_{9P12} 和 R_{10P12} 具有如以上在 R_9 和 R_{10} 中定义的含义, 并且

m_{P12} 是 1、2、3 或 4。

在式 I_{P12} 化合物中优选

$-R_{2P12}$ 是取代或未取代的苯基。

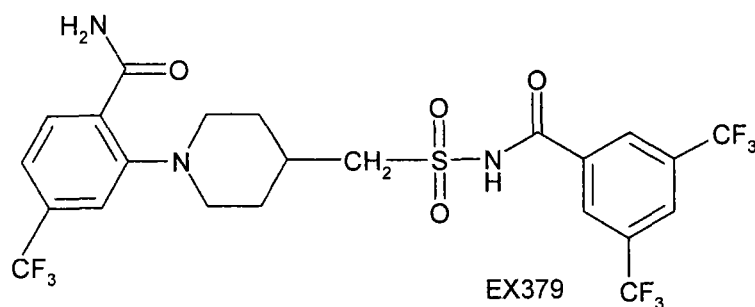
$-R_{8P12}$ 是氢或羟基。

-R_{9P12} 和 R_{10P12} 与它们所连接的碳原子一起是

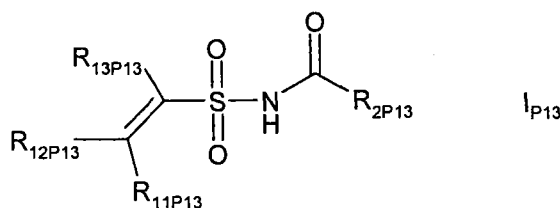
-A) 在环的氮原子上被(C₁₋₆)烷氧基羰基、(C₃₋₈)环烷基(C₁₋₄)烷基羰基或者未取代或取代的苯基取代的哌啶。

-B) 被氧代例如和(C₁₋₄)烷基取代的桥连的环烷基环系。

-mp₁₂ 是 1, 例如式 EX379 化合物



本发明的甾族硫酸酯酶抑制剂还包括式 I 化合物, 其为式 I_{P13} 化合物



其中

R_{2P13} 具有如以上在 R₂ 中定义的含义并且另外是未取代或取代的(C₆₋₁₈)芳基, 其中取代基如以上在芳基取代基中定义的含义,

R_{11P13} 和 R_{12P13} 具有如以上在 R₁₁ 和 R₁₂ 中定义的含义, 并且

R_{13P13} 具有如以上在 R₁₃ 中定义的含义。

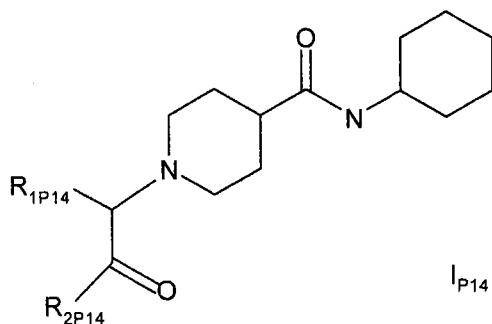
在式 I_{P13} 化合物中优选

-R_{2P13} 是未取代或取代的苯基。

-R_{11P13} 和 R_{12P13} 与它们所连接的碳原子一起是被未取代或取代的苯基取代的哌啶或被(C₁₋₆)烷氧基羰基取代的哌啶。

-R_{13P13} 是氢。

本发明的甾族硫酸酯酶抑制剂还包括式 I 化合物, 其为式 I_{P14} 化合物



其中

R_{1P14} 是(C₆₋₁₈)芳基并且 R_{2P14} 是(C₆₋₁₈)芳基 sulfondioxideamino。

在式 I_{P14} 化合物中优选

- R_{1P14} 是被三氟甲基或卤素取代的苯基，并且

- R_{2P14} 是(C₃₋₁₈)芳基 sulfondioxideamino，例如未取代或被(C₁₋₆)烷基或卤(C₁₋₃)烷基、(C₁₋₃)烷氧基、卤(C₁₋₃)烷氧基或卤素取代的苯基 sulfondioxideamino。

式 I 化合物包括式 I_{P1}、I_{P2}、I_{P3}、I_{P4}、I_{P5}、I_{P6}、I_{P7}、I_{P8}、I_{P9}、I_{P10}、I_{P11}、I_{P12}、I_{P13} 和 I_{P14} 化合物。甾族硫酸酯酶抑制剂包括任何形式的化合物，所述形式例如游离形式、盐形式、溶剂化物形式以及盐和溶剂化物形式。如果没有另外(特别)定义，在本发明的甾族硫酸酯酶抑制剂中指定的取代基是未取代的。以上式 I 化合物中定义的每一个单一取代基本身可以是优选的取代基，独立于其它定义的取代基。

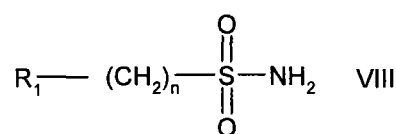
本发明的甾族硫酸酯酶抑制剂的盐包括可药用盐，例如包括金属盐、酸加成盐或胺盐。金属盐包括例如碱金属盐或碱土金属盐；酸加成盐包括式 I 化合物与酸(例如 HCl)的盐；胺盐包括式 I 化合物与胺的盐。

游离形式的本发明的甾族硫酸酯酶抑制剂可以转化为盐形式的相应化合物，反之亦然。游离形式或盐形式和溶剂化物形式的本发明的甾族硫酸酯酶抑制剂可以转化为游离形式或盐形式和非溶剂化物形式的相应化合物，反之亦然。

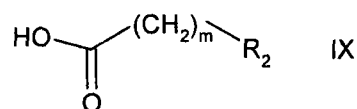
此类甾族硫酸酯酶抑制剂可以以异构体及其混合物形式存在，例如此类化合物可以包含不对称碳原子并且因此可以以非对映异构体及其混合物形式存在。非芳族环上的取代基相对于彼此可以是顺式构型或反式构型。

例如, 如果 R_1 或 R_2 包括取代的哌啶或四氢吡啶, 其还可以在所述环的碳原子上被其它取代基取代, 所述的其它取代基相对于也连接在所述哌啶或四氢吡啶上的(任选 $-(CH_2)_m$ -或 $-(CH_2)_n$)磺酰胺基可以是顺式构型或反式构型; 并且如果 R_1 或 R_2 包括取代的环己基, 所述的取代基相对于也连接在所述环己基环上的(任选 $-(CH_2)_m$ -或 $-(CH_2)_n$)磺酰胺基可以是顺式构型或反式构型。异构体混合物可以适当地例如根据常规方法分离以获得纯异构体。本发明的甾族硫酸酯酶抑制剂包括任何异构体形式和任何异构体混合物形式的化合物。

本文描述的任何化合物可以适当地例如根据或例如类似于常规方法、例如或本文说明的方法制备。本发明的甾族硫酸酯酶抑制剂(例如式 I 化合物)可以例如通过将式 VIII 化合物与式 IX 化合物(例如以活化形式, 例如和/或在偶联剂的存在下)反应而制备

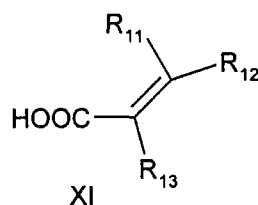
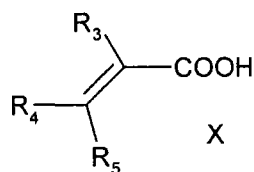


在式 VIII 化合物中, R_1 和 n 如以上定义的,



在式 IX 化合物中, R_2 和 m 如以上定义的; 并且从获得的反应混合物中将式 I 化合物分离, 其中 R_1 、 R_2 、 m 和 n 如以上所述,

例如, 如果式 I 化合物包含式 II 或式 V 基团, 式 VIII 化合物可以与式 X 或式 XI 化合物(例如以活化形式, 例如和/或在偶联剂的存在下)反应获得式 I 化合物, 其中取代基如以上定义的



在式 X 或式 XI 化合物中取代基如以上定义的。

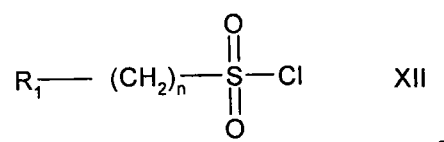
以上反应是酰化反应并且可以适当地例如在适合的溶剂中并且在适合的温度下例如根据、例如类似于常规方法或者根据、例如类似于本文描述

的方法而进行。

如果在式 I 化合物中哌啶、四氢吡啶或哌嗪或在桥上包含氮原子的桥连的环烷基环系是未取代的,那么该环可以例如在氮原子上被取代,例如通过酰化作用引入包含残基的羰基,例如或者通过与含氟的苯基反应,其中氟用作 N-苯基化的离去基团(类似地,杂环基可以通过被作为离去基团的氯取代的相应的杂环而连接到氮原子上)。通过反应步骤获得的酯基可以被皂化以获得羧酸基团,反之亦然。

式 VIII、IX、X 和 XI 化合物是已知的或者可以适当地例如根据、例如类似于常规方法或本文描述的方法而获得。

例如式 VIII 化合物可以通过用(含水的) NH_3 处理而从式 XII 化合物获得



式 X 或 XI 化合物可以例如将化合物 $\text{R}_2\text{-H}$ (其中 R_2 是式 II 或式 V 基团,其在(桥连的)环系的碳原子之一上带有氧代基团)

-在碱例如氢氧化钠的存在下,在溶剂例如四氢呋喃中,通过与 $(\text{RO})_2\text{OP-CHR}_x\text{-COO-R}$ (其中 R 是烷基,例如 (C_{1-4}) 烷基(例如甲基或乙基)并且 R_x 是如以上定义的 R_3 或 R_8) 反应而获得;或者

-例如在高于室温的温度下,在溶剂例如甲苯中,通过与 $\text{Ph}_3\text{-P-CR}_x\text{-COO-C}_2\text{H}_5$ (其中 R_x 如以上定义的)反应而获得;或者

-如果 R_x 是氢,那么在催化剂例如哌啶和 β -丙氨酸的存在下,例如在高于室温的温度下,在溶剂例如二甲基甲酰胺中,通过与 $\text{NC-CH}_2\text{-COOR}$ (其中 R 如以上定义的)反应而获得;随后例如在高于室温的温度下,在溶剂例如四氢呋喃/ H_2O 中,将获得的化合物用 NaOH 或 LiOH 处理。

甾族激素特别是组织与数种疾病有关,所述的疾病例如乳腺、子宫内膜和前列腺肿瘤以及毛囊皮脂腺单元障碍,例如痤疮、雄激素性脱发和多毛症。局部产生这些甾族激素的重要前体是甾族 3-O-硫酸酯,其在靶组织

中被酶甾族硫酸酯酶脱硫。抑制此酶引起相应的活性甾族激素局部水平的降低,期望这与治疗相关。另外,甾族硫酸酯酶抑制剂可以用作免疫抑制剂并且当被传递至脑时已经显示出增强记忆力。

痤疮是由多种因素相互作用引起的多病因学疾病,所述的因素例如遗传、皮脂、激素和细菌。痤疮最重要诱发因素是皮脂产生;在几乎所有的痤疮患者中,皮脂腺比具有健康皮肤的人更大并且皮脂比具有健康皮肤的人产生更多。皮脂腺的产生和皮脂产生的程度通过雄激素在激素上控制;因此,雄激素在痤疮的发病机制中起到重要作用。在男性中,有两个给靶组织提供雄激素的主要来源:(i)分泌睾酮的性腺;(ii)产生脱氢表雄酮(DHEA)(作为硫酸酯结合物(DHEAS)分泌)的肾上腺。睾酮和 DHEAS 在靶组织、例如在皮肤中均转化为最有活性的雄激素、二氢睾酮(DHT)。有证据表明这些在皮肤中局部合成 DHT 的途径比从循环中直接提供活性雄激素更重要。因此,通过特别的抑制剂在靶组织中降低雄激素的内源性水平应该对治疗痤疮和皮脂溢有利。另外,它打开了治疗这些障碍的前景,该方法通过局部治疗来调节局部雄激素水平,而不是通过全身治疗来影响循环激素水平。

雄激素性男性脱发在白种人中非常普遍,占有所有类型脱发的约 95%。男性型脱发是由进入毛发生长终期的头皮中毛囊数量增加和毛发生长终期持续较长引起。它是通过雄性激素作用的遗传决定的脱发。已经报道了与未脱发的对照组相比,脱发男性血清 DHEA 升高但是睾酮水平正常,这意味着靶组织雄激素的产生在雄激素性脱发中很重要。

多毛症是毛发病理学浓厚和加固,其特征在于儿童和女性的雄性模式的毛发生长。多毛症是由雄激素形成增加或毛囊对雄激素敏感性增加诱导的雄激素。因此,引起靶组织(皮肤)中的雄激素和/或雌激素的内源性水平的降低的治疗应该对痤疮、雄激素性脱发和多毛症是有效的。

如上所述,最有活性的雄激素 DHT 是在皮肤中从丰富的全身前体 DHEAS 合成的并且从 DHEAS 到 DHT 的代谢途径的第一步是通过酶甾族硫酸酯酶对 DHEAS 脱硫而产生 DHEA。已经描述了在角质形成细胞和皮肤衍生的成纤维细胞中存在这种酶。甾族硫酸酯酶抑制剂对于降低皮肤中

的甾族激素的内源性水平的潜在用途是应用已知的甾族硫酸酯酶抑制剂(例如雌酮 3-O-氨基磺酸酯和 4-甲基繖形基(umvelliferyl)-7-O-氨基磺酸酯)确定的。申请人已经发现胎盘甾族硫酸酯酶抑制剂也抑制从人角质形成细胞(HaCaT)或人皮肤衍生的成纤维细胞系(1BR3GN)制备的甾族硫酸酯酶。此类抑制剂也显示出阻断完整单层 HaCaT 角质形成细胞中的甾族硫酸酯酶。

因此,甾族硫酸酯酶抑制剂可以用于降低皮肤中的雄激素和雌激素水平。它们可以作为酶甾族硫酸酯酶抑制剂用于局部治疗雄激素依赖性毛囊皮脂腺单元障碍(例如痤疮、皮脂溢、雄激素性脱发、多毛症)和用于局部治疗鳞状细胞癌。

另外,希望非甾族的甾族硫酸酯酶抑制剂用于治疗甾族激素作用介导的障碍,其中硫酸酯酶裂解的甾族产物起作用。这些新类型抑制剂的适应症包括雄激素依赖性毛囊皮脂腺单元障碍(例如痤疮、皮脂溢、雄激素性脱发、多毛症);雌激素或雄激素依赖性肿瘤,例如鳞状细胞癌和例如乳腺癌、子宫内膜癌和前列腺癌;炎性和自身免疫疾病,例如类风湿性关节炎、I型和II型糖尿病、系统性红斑狼疮、多发性硬化症、重症肌无力、甲状腺炎、脉管炎、溃疡性结肠炎和克隆病、哮喘和移植后器官排斥反应、银屑病、扁平苔癣、特应性皮炎、过敏性、刺激性接触性皮炎、湿疹性皮炎、移植物抗宿主病。甾族硫酸酯酶抑制剂也用于治疗癌症,特别是治疗雌激素和雄激素依赖性癌症,例如乳腺癌、子宫内膜癌、鳞状上皮细胞癌和前列腺癌。甾族硫酸酯酶抑制剂也用于增强认知功能,特别是在治疗老年性痴呆、包括阿尔茨海默病中,其通过增加中枢神经系统中的 DHEAS 水平而发挥作用。

以下试验系统显示了化合物在抑制甾族硫酸酯酶活性中的活性:

人甾族硫酸酯酶的纯化

分娩和剥离膜和结缔组织后新鲜获得人胎盘。对于贮存,将物质在-70℃下冰冻。融化后,所有进一步的步骤在4℃下进行,而在20℃下调节pH值。将400g组织在1.2L缓冲液A(50mM Tris-HCl, pH 7.4, 0.25M蔗糖)中匀浆。将获得的匀浆在10,000×g下离心45分钟。将上清液放置并且

将获得的沉淀物在 500 mL 缓冲液 A 再次匀浆。离心后, 将两次获得的上清液合并并且进行超速离心($100,000 \times g$, 1 小时)。将获得的沉淀物悬浮于缓冲液 A 中并且重复离心。将获得的沉淀物悬浮于 50 mL 50 mM Tris-HCl, pH 7.4 中并且在 -20°C 下贮存直至进一步的处理。

融化后, 通过超速离心(如上述)收集微粒体并且将其悬浮于 50 mL 缓冲液 B(10 mM Tris-HCl, pH 7.0, 1 mM EDTA, 2 mM 2-巯基乙醇, 1% Triton X-100, 0.1% 牛胰蛋白酶抑制剂)中。在温和搅拌下在冰上放置 1 小时后, 将悬浮液离心($100,000 \times g$, 1 小时)。收集包含酶活性的上清液并且用 1 M Tris 将 pH 调至 8.0。将获得的溶液应用于羟基磷灰石柱(2.6×20 cm)并且用 pH 8.0 的缓冲液 B 平衡。柱子用流速为 2 mL/分钟的缓冲液 B 洗涤。活性在流动中恢复。将合并的溶液调至 pH 7.4 并且在用缓冲液 C(20 mM Tris-HCl, pH 7.4, 0.1 % Triton X-100, 0.5 M NaCl)平衡的伴刀豆球蛋白 A 琼脂糖柱(1.6×10 cm)上进行色谱。柱子用缓冲液 C 洗涤并且结合的蛋白用 10% 在缓冲液 C 中的甲基甘露糖苷洗脱。合并活性级分并且在缓冲液 D(20 mM Tris-HCl, pH 8.0, 1 mM EDTA, 0.1% Triton X-100, 10% 甘油(v/v))中渗析。

将获得的残留物应用于用缓冲液 D 平衡的蓝色琼脂糖柱(0.8×10 cm); 洗涤柱子并且用缓冲液 D 至 2 M 在缓冲液 D 中的 NaCl 的线性梯度洗脱。合并活性级分, 如需要浓缩(Centricon 10), 在缓冲液 D 中渗析并且在 -20°C 下分装贮存。

人甾族硫酸酯酶试验

已知纯化的人甾族硫酸酯酶不仅能裂解甾族硫酸酯, 而且也能容易地裂解芳基硫酸酯, 例如 4-甲基伞形基硫酸酯, 其在本试验系统中用作活性指示剂。通过将以下溶液依次加入至白色微量滴定板的孔中而制备试验混合物:

- 1) 50 μL 底物溶液(1.5 mM 在 0.1 M Tris-HCl, pH 7.5 中的 4-甲基伞形基硫酸酯)
- 2) 50 μL 试验化合物在 0.1 M Tris-HCl, pH 7.5, 0.1 % Triton X-100 中的稀释液(试验化合物的储备溶液在 DMSO 中制备; 试验混合物中

溶剂的终浓度不超过1%)

3) 50 μ L 酶稀释液(约 12 酶单位/mL)

申请人定义一个酶单位是在起始底物浓度为 500 μ M、在 0.1 M Tris-HCl, pH 7.5, 0.1% Triton X-100 中、在 37°C 下每小时水解 1 nmol 4-甲基伞形基硫酸酯的甾族硫酸酯酶的量。

滴定板在 37°C 下培养 1 小时。然后通过加入 100 μ L 0.2 M NaOH 终止反应。荧光强度在 Titertek Fluoroskan II 仪器上测定, $\lambda_{\text{ex}} = 355 \text{ nm}$ 并且 $\lambda_{\text{em}} = 460 \text{ nm}$ 。

相对 IC₅₀ 值的计算

从在上述人甾族硫酸酯酶试验中以不同的试验化合物浓度(c)获得的荧光强度数据(I), 应用以下等式计算 50%抑制酶活性的浓度(IC₅₀):

$$I = \frac{I_{100}}{1 + (c / IC_{50})^s}$$

其中 I_{100} 是不存在抑制剂时观察到的强度并且 s 是斜率因子。雌酮氨基磺酸酯用作参考化合物并且它的 IC₅₀ 值与所有其它试验化合物平行测定。相对 IC₅₀ 值定义如下:

$$\text{相对 IC}_{50} = \frac{\text{试验化合物的 IC}_{50}}{\text{雌酮氨基磺酸酯的 IC}_{50}}$$

根据申请人的试验和计算, 雌酮氨基磺酸酯的 IC₅₀ 值约为 60 nM。

本发明的甾族硫酸酯酶抑制剂在描述的试验中显示出活性(相对 IC₅₀ 值在 0.0046 至 10 的范围内)。

CHO/STS 试验

将稳定转染人甾族硫酸酯酶的 CHO 细胞(CHO/STS)接种于微量滴定板中。到达约 90%融合后, 将其与梯度浓度的试验底物(例如本发明化合物)培养过夜。然后用 4%低聚甲醛在室温下固定 10 分钟并且用 PBS 洗涤 4 次, 将其溶于 0.1 M Tris-HCl, pH 7.5, 然后用 100 μ L/孔 0.5 mM 4-甲基伞形基硫酸酯(MUS)培养。酶反应在 37°C 下进行 30 分钟。然后加入 50 μ L/孔终止溶液(1 M Tris-HCl, pH 10.4)。将酶反应溶液转移至白色板(Microfluor, Dynex, Chantilly, VA)中并且在 Fluoroskan II 荧光微量滴定

板读数器上读数。从所有值中减去试剂空白。对于药物试验,将荧光单位(FU)除以在用硫氰酰胺 B(sulforhodamine B)(OD₅₅₀)将细胞蛋白染色后的光密度读数以校正细胞数的偏差。通过两端点(bracketing point)之间的线性内推法确定 IC₅₀ 值。在每个抑制剂试验中,雌酮 3-O-氨基磺酸酯用作参考化合物并且将 IC₅₀ 值对雌酮 3-O-氨基磺酸酯进行标准化(相对 IC₅₀=化合物的 IC₅₀/雌酮 3-O-氨基磺酸酯的 IC₅₀)。

本发明的甾族硫酸酯酶抑制剂在描述的试验中显示出活性(相对 IC₅₀ 值在 0.05 至 10 的范围内)。

应用人皮肤匀浆试验

用锋利的剪刀将人尸体皮肤冰冻的样本(每个样本约 100 mg)切碎成小碎片(约 1×1 mm)。将获得的碎片悬浮于 10 倍体积(w/w)包含 0.1% Triton X-100 的缓冲液(20 mM Tris-HCl, pH 7.5)中。加入梯度浓度的试验化合物(例如本发明化合物),这些试验化合物取自溶于乙醇或 DMSO 中的储备液。第二,加入作为底物的 DHEAS(1 μC/mL [³H]DHEAS, 比活度: 约 60 Ci/mmol 以及 20 μM 未标记的 DHEAS)。将样品在 37℃ 培养 18 小时。在培养期结束时,加入 50 μL 1 M Tris, pH 10.4 和 3 mL 甲苯。取出 1 mL 部分的有机相并且进行液体闪烁计数。将测定的该部分的 dpm 值转化为每克皮肤每小时裂解得到 DHEA 的 nmol 数。

本发明的甾族硫酸酯酶抑制剂在描述的试验中显示出活性(IC₅₀ 值在 0.03 至 10 μM 的范围内)。

本发明的甾族硫酸酯酶抑制剂在上述试验系统中显示出活性。本发明的甾族硫酸酯酶抑制剂的盐和/或溶剂化物形式显示出与本发明化合物的游离和/或非溶剂化物形式相同等级的活性。

因此,本发明的甾族硫酸酯酶抑制剂表明在治疗甾族硫酸酯酶作用介导的障碍中可用作甾族硫酸酯酶抑制剂,所述的障碍例如包括雄激素依赖性毛囊皮脂腺单元障碍,例如

- 痤疮,
- 皮脂溢,
- 雄激素性脱发,

- 多毛症;
- 癌症, 例如雌激素和雄激素依赖性癌症;
- 认知功能障碍, 例如老年性痴呆, 包括阿尔茨海默病。

本发明的甾族硫酸酯酶抑制剂优选用于治疗痤疮、皮脂溢、雄激素性脱发、多毛症; 雌激素例如和雄激素依赖性癌症, 更优选治疗痤疮。治疗包括治疗性治疗和预防。

本发明优选的化合物包括实施例 208 化合物、实施例 217 和实施例 218 化合物、实施例 248 化合物、实施例 249 化合物、实施例 251 化合物和实施例 379 化合物。这些化合物在人甾族硫酸酯酶试验中显示出相对 IC_{50} 值在 0.0046 至 0.29 的范围内, 在 CHO/STS 试验中相对 IC_{50} 值在 0.05 至 0.18 的范围内, 并且在应用人皮肤匀浆试验中 IC_{50} 值在 0.03 至 0.27 μM 的范围内并且因此这些化合物是高活性甾族硫酸酯酶抑制剂。更优选的是实施例 217 和实施例 218 化合物, 其在人甾族硫酸酯酶试验中相对 IC_{50} 是 0.29, 在 CHO/STS 试验中相对 IC_{50} 是 0.08 并且在应用人皮肤匀浆试验中 IC_{50} 是 0.27 μM 。

现在申请人惊讶地发现甾族硫酸酯酶抑制剂(例如实施例 217 化合物和实施例 218 化合物)显示出抗炎活性。

在炎性疾病中的活性可以例如在以下试验系统中显示。

抗炎试验系统

将小鼠(例如 NMRI 品系, 每组 8 只)右外耳内面的试验点用 10 μL 溶解的试验化合物或单独的赋形剂(4:4:2 的乙醇/丙酮/二甲基乙酰胺混合物)处理。以试验结果表中显示的浓度应用试验化合物。处理 30 分钟后, 在被处理的耳的位点用 10 μL 0.005% 的十四烷酰基佛波醇-13-醋酸酯(TPA)诱导刺激性接触性皮炎。

诱导 6 小时后通过测定耳的重量(作为炎性肿胀的量度)来评价皮肤炎症。处死动物并且割下双耳并且称重。试验化合物的抑制活性从小鼠的右耳与左耳(内部对照)的差异并且将用试验化合物处理和仅用赋形剂处理的小鼠进行比较而计算。获得的结果如以下试验结果表所示:

试验结果表

实施例 217 或实施例 218 化合物					
0	0.1	0.3	1.0	3.0	10
			20	36	45

在试验结果表中, 应用的化合物浓度(粗体)以微摩尔/升表示。在试验结果表中给出的值(常规字体)是根据应用的抗炎试验体系确定的抑制百分数。

试验结果表表明甾族硫酸酯酶抑制剂作为抗炎剂是有用的。

另一方面, 本发明提供了治疗炎性障碍的方法, 该方法包括给需要该治疗的个体施用治疗有效量的甾族硫酸酯酶抑制剂。

治疗包括治疗和预防。对于这类治疗, 术语“甾族硫酸酯酶抑制剂”包括一种或多种甾族硫酸酯酶抑制剂, 优选一种。

对于这类应用/治疗, 甾族硫酸酯酶抑制剂的适合剂量将当然取决于例如所用的甾族硫酸酯酶抑制剂的化学性质和药物动力学数据、单个宿主、施用方式和所治疗的病症的性质和严重程度而不同。但是, 通常如果本发明的甾族硫酸酯酶抑制剂以约 0.1 mg/kg 至约 100 mg/kg 动物体重的日剂量施用, 例如以分剂量每天最佳施用 2 至 4 次, 那么在较大的哺乳动物、例如人中获得满意的结果。对于大多数大型哺乳动物, 总的日剂量为约 5 mg 至约 5000 mg, 例如以分剂量每天至多 4 次或者以缓释形式最佳施用。单位剂型适当包括例如约 1.25 mg 至约 2000 mg, 例如与至少一种可药用赋形剂, 例如载体、稀释剂混合。

本发明的甾族硫酸酯酶抑制剂可以以可药用盐形式(例如酸加成盐、金属盐、胺盐)或游离形式、任选溶剂化物形式施用并且可以以与已知标准方法类似的方法施用, 用于炎性适应症。本发明的甾族硫酸酯酶抑制剂可以与常规的例如可药用赋形剂(例如载体和稀释剂)和任选其他赋形剂混合。本发明的甾族硫酸酯酶抑制剂可以通过任何常规途径施用, 所述的途径例如肠道施用, 例如包括鼻、口腔、直肠、口服施用; 非肠道施用, 例如包括静脉内、肌内、皮下施用; 或局部施用, 例如包括上皮、鼻内、气管内施用; 例如以包衣或未包衣片剂、胶囊剂、注射溶液剂或混悬剂形式, 例

如以安瓿、小瓶形式，以软膏剂、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、可吸入散剂、泡沫剂、酊剂、唇膏剂、滴剂、喷雾剂形式或者以栓剂形式。活性物质在药物组合物中的浓度将当然取决于例如所用化合物、所需的治疗和所用组合物的性质而不同。通常，在局部组合物中浓度为约 0.05 至约 5%，例如约 0.1 至约 1%w/w，以及在口服、非肠道或静脉内组合物中浓度为约 1%w/w 至约 90%w/w 可以获得满意结果。

此类药物组合物可以根据例如类似于常规方法准备，例如通过混合、制粒、包衣、溶解或冻干方法制备。可药用赋形剂包括例如适合的载体和/或稀释剂，例如包括填充剂、粘合剂、崩解剂、流动调节剂、润滑剂、糖和甜味剂、芳香剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂和/或乳化剂、增溶剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲剂。

本发明的药物组合物可以包含作为活性成分的单独的本发明的甾族硫酸酯酶抑制剂，或者本发明的甾族硫酸酯酶抑制剂和另外的一种或多种其它药物活性剂。所述的其它药物活性剂包括例如其它抗炎活性化合物(药物)。

组合包括

- 固定组合，其中两种或多种药物活性剂在相同的药物组合物中，
- 药盒，其中在分开的组合物中的两种或多种药物活性剂在同一个包装中销售，例如带有共施用的说明书；以及
- 自由组合，其中药物活性剂分开包装，但是给出同时或顺序施用的说明书。

另一方面，本发明提供了药物组合物，该药物组合物除了可药用赋形剂外还包含至少一种本发明的甾族硫酸酯酶抑制剂有机抗炎剂。

在以下实施例中，所有温度以摄氏度给出并且没有校正。

应用以下缩略语：

DIEA	二异丙基乙基胺
DMA	N,N-二甲基乙酰胺
DMAP	N,N-二甲基氨基吡啶
DMF	N,N-二甲基甲酰胺

DMSO	二甲亚砷
EDC	1-乙基-3-(3'-二甲基氨基丙基)碳二亚胺的盐酸盐形式
EtAc	乙酸乙酯
EX	实施例
HEX	正己烷
c-HEX	环己烷
m.p.	熔点
PPA	丙烷膦酸酐
RT	室温
THF	四氢呋喃

方法

实施例 A

4-(4-溴-2,5-二氯-噻吩-3-磺酰基氨基羰基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯(实施例 1 化合物)

a. 4-溴-2,5-二氯-噻吩-3-磺酰胺

在室温下, 将 90 mL NH_3 水溶液(32%)加入至 8.88 g 4-溴-2,5-二氯-噻吩-3-磺酰氯的 120 mL EtAc 溶液中。将获得的混合物搅拌约 15 小时。将获得的两相分离, 有机层用 1 N HCl 和 H_2O 洗涤并且干燥。将获得的有机相的溶剂蒸发。获得 4-溴-2,5-二氯-噻吩-3-磺酰胺。m.p. 113-117 °C; ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ =108.287; 125.342; 130.404; 135.716。

b. 4-(4-溴-2,5-二氯-噻吩-3-磺酰基氨基羰基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯

将 60 mg DMAP、130 mg DIEA 和 192 mg EDC 加入至 155 mg 4-溴-2,5-二氯-噻吩-3-磺酰胺和 230 mg 1-(叔丁氧基羰基)-哌啶-4-甲酸的 8 mL DMF 溶液中。将获得的混合物在约 30 °C 下搅拌约 16 小时, 溶剂蒸发并且将获得的蒸发残留物用 EtAc 处理。将获得的混合物用 1 N HCl 水溶液、饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤并且干燥。将获得的有机相的溶剂蒸发并且将蒸发残留物进行色谱。获得 4-(4-溴-2,5-二氯-噻吩-3-磺酰基氨基羰基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯并且从 1,4-二噁烷中冻干。

实施例 B

4-(3,5-二-三氟甲基-苯磺酰基氨基羰基)-顺式-3-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(实施例 72 化合物)和 4-(3,5-二-三氟甲基-苯磺酰基氨基羰基)-反式-3-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(实施例 73 化合物)

在 0℃下,将 18 mL 二(三甲基甲硅烷基)氨基钠的 THF 溶液(2 M)加入至 12.4 g 甲氧基甲基三苯基氯化磷的 25 mL 干燥 THF 悬浮液中。在获得的混合物中缓慢加入在 25 mL THF 中的 5.87 g 3-甲基-4-氧代-哌啶-1-甲酸叔丁酯,将获得的混合物在 0℃下搅拌,用 EtAc 稀释并且用 1 M HCl 水溶液、饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水萃取。将获得的有机层干燥并且蒸发溶剂。将获得的蒸发残留物经硅胶过滤并且将获得的滤液的溶剂蒸发。将 3.6 g 获得的过滤残留物溶于 150 mL CH₃CN 中,加入 1.68 g 三氯化铈七水合物和 337 mg NaI 并且将产生的混合物在 40℃下搅拌过夜。将获得的混合物的溶剂蒸发并且将获得的蒸发残留物用 EtAc 处理。将获得的混合物用 1 M HCl 水溶液、饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水萃取。将获得的有机层干燥,蒸发溶剂并且将获得的蒸发残留物经硅胶过滤并且将获得的滤液的溶剂蒸发。将在 36 mL EtOH/H₂O(1:1)中的 494 mg 获得的蒸发残留物和 1.18 g 单过酞酸镁(magnesium monoperoxyphthalic acid)六水合物在室温下搅拌并且用 EtAc 稀释。将获得的混合物用 1 M HCl 水溶液萃取。将获得的有机层干燥,蒸发溶剂并且将蒸发残留物进行过滤并且将获得的滤液的溶剂蒸发。在 60 mg 获得的蒸发残留物的溶液中加入在 2 mL DMF 和 84 µL DIEA 中的 71 mg 3,5-二(三氟甲基)苯基磺酰胺、94 mg EDC 和 30 mg DMAP 并且将获得的混合物在室温下振摇。从获得的混合物中除去溶剂并且将获得的浓缩残留物在 RP-18 柱上进行制备 HPLC(CH₃CN/H₂O(0.1%TFA))。获得 4-(3,5-二-三氟甲基-苯磺酰基氨基羰基)-顺式-3-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯和 4-(3,5-二-三氟甲基-苯磺酰基氨基羰基)-反式-3-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯。

实施例 C

N-[1-(2-硝基-苯基)-哌啶-4-羰基]-3,5-二-三氟甲基-苯磺酰胺(实施例 81 化合物)

a. N-(哌啶-4-羰基)-3,5-二-三氟甲基-苯磺酰胺的盐酸盐形式

将 2 g 4-(3,5-二-三氟甲基-苯磺酰基氨基羰基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯溶于 1 mL MeOH 和 9 mL CH₂Cl₂ 的混合物中。将获得的混合物在室温下用 20 mL 在(C₂H₅)₂O 中的 3 N HCl 处理约 16 小时。蒸发溶剂并且获得 N-(哌啶-4-羰基)-3,5-二-三氟甲基-苯磺酰胺的盐酸盐形式。m.p. 285-291 °C。

b. N-[1-(2-硝基-苯基)-哌啶-4-羰基]-3,5-二-三氟甲基-苯磺酰胺

将 0.13 g DIEA 和 0.07 g 1-氟-2-硝基苯加入至 0.22 g N-(哌啶-4-羰基)-3,5-二-三氟甲基-苯磺酰胺的盐酸盐形式的 4 mL DMSO 溶液中。将获得的混合物在 80 °C 下搅拌约 18 小时，蒸发溶剂并且将获得的蒸发残留物在硅胶上进行快速色谱(洗脱: EtAc)。获得 N-[1-(2-硝基-苯基)-哌啶-4-羰基]-3,5-二-三氟甲基-苯磺酰胺。

实施例 D

反式-[4-(4-溴-2,5-二氯-噁吩-3-磺酰基氨基羰基)-环己基甲基]-氨基甲酸叔丁酯(实施例 109 化合物)

a. 4-溴-2,5-二氯-噁吩-3-磺酰胺

在室温下，将 90 mL NH₃ 水溶液(32%)加入至 8.88 g 4-溴-2,5-二氯-噁吩-3-磺酰氯的 120 mL EtAc 溶液中。将获得的混合物搅拌约 15 小时并且将获得的两相分离。将获得的有机层用 1 N HCl 和 H₂O 洗涤并且干燥。将获得的有机溶液的溶剂蒸发。获得 4-溴-2,5-二氯-噁吩-3-磺酰胺。m.p. 113-117 °C; ¹³C-NMR: δ=108.287; 125.342; 130.404; 135.716。

b. 反式-[4-(4-溴-2,5-二氯-噁吩-3-磺酰基氨基羰基)-环己基甲基]-氨基甲酸叔丁酯

将 60 mg DMAP、130 mg DIEA 和 192 mg EDC 加入至 155 mg 4-溴-2,5-二氯-噁吩-3-磺酰胺和 257 mg 反式-1-(叔丁氧基羰基氨基甲基)环己烷-4-甲酸的 8 mL DMF 溶液中并且将获得的混合物在约 30 °C 下搅拌约 16 小时。将获得的混合物的溶剂蒸发并且将获得的蒸发残留物溶于 EtAc 中。将获得的溶液用 1 N HCl、饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水洗涤并且干燥。将获得的有机相的溶剂蒸发并且将获得的蒸发残留物进行色谱。获得反式-[4-(4-溴-2,5-二氯-噁吩-3-磺酰基氨基羰基)-环己基甲基]-氨基甲酸叔丁酯。

实施例 E

4-氯-N-(4-戊基-二环[2.2.2]辛烷-1-羰基)-苯磺酰胺(实施例 186 化合物)

将 0.42 g 4-氯苯基磺酰胺、60 mg DMAP 和 0.42 g EDC 加入至 0.5 g 4-戊基-二环[2.2.2]辛烷-1-甲酸的 8 mL DMF 溶液中, 将获得的混合物在室温下搅拌约 16 小时并且将获得的混合物的溶剂蒸发。将获得的蒸发残留物溶于 EtAc 中并且用 1 N HCl、饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水洗涤并且将获得的有机相干燥。将获得的有机相的溶剂蒸发并且将获得的蒸发残留物进行色谱。获得 4-氯-N-(4-戊基-二环[2.2.2]辛烷-1-羰基)-苯磺酰胺。

实施例 F

10-(3,5-二-三氟甲基-苯磺酰基氨基羰基)-8-氮杂-二环[4.3.1]癸烷-8-甲酸叔丁酯(实施例 217 化合物)

a. 10-氧代-8-氮杂-二环[4.3.1]癸烷-8-甲酸叔丁酯

将 25 g 8-甲基-8-氮杂-二环[4.3.1]癸-10-酮的氢溴酸盐形式溶于 H₂O 中并且通过加入 NaOH 水溶液将 pH 调至~11。将获得的混合物用 (C₂H₅)₂O 萃取。将获得的有机层干燥并且蒸发溶剂。将获得的蒸发残留物溶于 50 mL 二氯乙烷中, 在 0℃ 下加入 23.7 mL 1-氯乙基氯甲酸酯并且将获得的混合物在 80℃ 下搅拌, 冷却至室温并且加入 50 mL MeOH。将获得的混合物在 60℃ 下搅拌, 蒸发溶剂并且将获得的蒸发残留物与 18 g K₂CO₃ 和 28.4 g 二叔丁基二碳酸酯一起用 240 mL THF/H₂O(5:1) 处理并且在室温下搅拌。将获得的混合物浓缩并且用 EtAc 稀释。将获得的混合物用 H₂O、1 M HCl、饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水萃取。将获得的有机层干燥并且蒸发溶剂。将获得的蒸发残留物经硅胶过滤, 用 EtAc/c-Hex(1:3)。获得 10-氧代-8-氮杂-二环[4.3.1]癸烷-8-甲酸叔丁酯。m.p. 50-52℃; ¹³C-NMR: 211.99, 154.82, 80.20, 48.70, 28.44, 26.40。

b. 10-甲氧基亚甲基-8-氮杂-二环[4.3.1]癸烷-8-甲酸叔丁酯

在 0℃ 和搅拌下, 在 9.54 g 甲氧基甲基三苯基氯化磷的 25 mL 干燥 THF 悬浮液中加入 13.8 mL 二(三甲基甲硅烷基)氨基钠的 THF 溶液(2 M)。在获得的混合物中缓慢加入在 25 mL THF 中的 5.40 g 10-氧代-8-氮杂-二环[4.3.1]癸烷-8-甲酸叔丁酯并且在 0℃ 下继续搅拌。将获得的混合物用 EtAc 稀释, 用 1 M HCl、饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水萃取。将获得的有机层干

燥并且蒸发溶剂。将获得的蒸发残留物经硅胶过滤，用 EtAc/c-Hex(1:9)。获得 10-甲氧基亚甲基-8-氮杂-二环[4.3.1]癸烷-8-甲酸叔丁酯。

$^{13}\text{C-NMR}$: 155.54, 142.46, 118.38, 79.58, 59.82, 52.17, 50.89, 49.54, 36.93, 35.53, 34.91, 33.80, 33.50, 32.08, 28.94, 27.30, 27.18。

c. 10-甲酰基-8-氮杂-二环[4.3.1]癸烷-8-甲酸叔丁酯

将 4.8 g 10-甲氧基亚甲基-8-氮杂-二环[4.3.1]癸烷-8-甲酸叔丁酯溶于 180 mL CH_3CN 中，加入 1.94 g 三氯化铈七水合物和 390 mg NaI 并且将获得的混合物在 40℃ 下搅拌过夜。将获得的混合物的溶剂蒸发并且将获得的蒸发残留物溶于 EtAc 中。将获得的混合物用 1 M HCl 水溶液、饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水萃取。将获得的有机层干燥，蒸发溶剂并且将获得的蒸发残留物经硅胶过滤，用 EtAc/c-Hex(1:4 → 1:2)。获得 10-甲酰基-8-氮杂-二环[4.3.1]癸烷-8-甲酸叔丁酯。

m.p. 55-60℃; $^{13}\text{C-NMR}$: 204.53, 155.28, 78.00, 55.40, 32.44, 32.12, 30.06, 28.89, 27.29。

d. 8-氮杂-二环[4.3.1]癸烷-8,10-二甲酸 8-叔丁酯

在室温下，将 2.86 g 10-甲酰基-8-氮杂-二环[4.3.1]癸烷-8-甲酸叔丁酯和 5.8 g 单过酞酸镁六水合物在 170 mL EtOH/ H_2O (1:1)中搅拌。将获得的混合物用 EtAc 稀释。将获得的混合物用 1 M HCl 水溶液和盐水萃取。将获得的有机层干燥，蒸发溶剂并且将蒸发残留物从 MeOH/ H_2O 中结晶。获得 8-氮杂-二环[4.3.1]癸烷-8,10-二甲酸 8-叔丁酯。m.p. 218-222℃; $^{13}\text{C-NMR}$: 179.88, 155.31, 80.00, 52.43, 50.98, 47.63, 33.14, 32.31, 28.91, 27.06。

e. 10-(3,5-二-三氟甲基-苯磺酰基氨基羰基)-8-氮杂-二环[4.3.1]癸烷-8-甲酸叔丁酯

将 6.1 mL 50%PPA 的 DMF 溶液、在 50 mL 二甲胺中的 633 mg DMAP 和 1.8 mL DIEA 加入至 1.5 g 8-氮杂-二环[4.3.1]癸烷-8,10-二甲酸 8-叔丁酯、2.3 g 3,5-二(三氟甲基)苯基磺酰胺的溶液中，将获得的混合物在 40℃ 下搅拌并且用 EtAc 稀释。将获得的混合物用 1 M NaHSO_4 水溶液、饱和 NaHCO_3 溶液和盐水萃取。将获得的混合物的溶剂蒸馏。将获得的蒸馏残

留物通过经硅胶过滤纯化,用 EtAc/c-Hex/MeOH(5:5:1)并且将获得的残留物从 CH₃CN:H₂O(4:6)中结晶。获得 10-(3,5-二-三氟甲基苯磺酰基氨基羰基)-8-氮杂-二环[4.3.1]癸烷-8-甲酸叔丁酯的钠盐形式,将其溶于 EtAc 和 1 M HCl 水溶液和 H₂O 中,将获得的相分离,将获得的有机层干燥并且蒸发溶剂。获得 10-(3,5-二-三氟甲基-苯磺酰基氨基羰基)-8-氮杂-二环[4.3.1]癸烷-8-甲酸叔丁酯。

实施例 G

2-{4-[2-(3,5-二-三氟甲基-苯磺酰基氨基)-2-氧代-乙基]-哌啶-1-基}-4-三氟甲基-苯甲酰胺(实施例 241 化合物)

a. 3,5-二-(三氟甲基)苯磺酰胺

在室温下,将 NH₃ 水溶液(32%)加入至 3,5-二(三氟甲基)苯磺酰氯的 EtAc 溶液中。将获得的混合物搅拌并且将获得的两相分离。将获得的有机层用 1 N HCl 和 H₂O 洗涤并且干燥。将获得的有机溶液的溶剂蒸发。获得 3,5-二-三氟甲基-苯磺酰胺。

b. 2-{4-[2-(3,5-二-三氟甲基-苯磺酰基氨基)-2-氧代-乙基]-哌啶-1-基}-4-三氟甲基-苯甲酰胺

将 0.46 g 2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酰胺加入至 1.8 g K₂CO₃ 和 0.8 g 哌啶-4-基乙酸盐酸盐的 12 mL DMSO 悬浮液中,将获得的混合物在 150℃ 下搅拌 4 小时,蒸发溶剂,将获得的蒸发残留物悬浮于 MeOH 中并且过滤。将获得的滤液浓缩并且在硅胶上进行色谱。获得[1-(2-氨基甲酰基-5-三氟甲基-苯基)-哌啶-4-基]-乙酸。将 300 mg EDC 加入至 260 mg [1-(2-氨基甲酰基-5-三氟甲基-苯基)-哌啶-4-基]-乙酸、230 mg 3,5-二-三氟甲基-苯磺酰胺、200 mg DIEA 和 90 mg DMAP 的 4 mL DMF 溶液中。将获得的混合物在室温下搅拌 3 天,蒸发溶剂并且将获得的蒸发残留物用 EtAc 处理。将获得的混合物用 1 N HCl、饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤,干燥,浓缩并且在硅胶上进行色谱。获得 2-{4-[2-(3,5-二-三氟甲基-苯磺酰基氨基)-2-氧代-乙基]-哌啶-1-基}-4-三氟甲基-苯甲酰胺。

实施例 H

3-[2-(4-溴-2,5-二氯-噻吩-3-磺酰基氨基)-2-氧代-乙基]-9-氮杂-二环

[3.3.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯(实施例 242 化合物)

a. 3-氧代-9-氮杂-二环[3.3.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯

将 19.1 g 9-甲基-9-氮杂-二环[3.3.1]壬烷-3-酮的盐酸盐形式悬浮于 150 mL 二氯乙烷中并且在 0℃ 下缓慢加入 26 mL DIEA。将获得的混合物在 0℃ 下搅拌 1 小时，在获得的混合物中加入 27 mL 1-氯乙基氯甲酸酯并且将获得的混合物在 80℃ 下搅拌 8 小时并且冷却至室温。在获得的混合物中加入 100 mL MeOH，将获得的混合物在 60℃ 下搅拌 5 小时并且蒸发溶剂。在获得的蒸发残留物中加入 18 g K₂CO₃ 和 28.4 g 二叔丁基二碳酸酯并且用 250 mL THF/H₂O 处理，将获得的混合物在室温下搅拌 3 小时，浓缩并且用 EtAc 稀释。将获得的混合物用 H₂O、1 M HCl、饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水洗涤，将获得的有机层干燥并且蒸发溶剂。将获得的蒸发残留物经硅胶过滤。获得 3-氧代-9-氮杂-二环[3.3.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯。¹³C-NMR: 209.94, 168.09, 154.33, 80.56, 48.90, 47.58, 45.81, 45.61, 30.95, 30.67, 28.81, 16.67。

b. 3-乙氧基羰基亚甲基-9-氮杂-二环[3.3.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯

在 0℃ 下，将 0.54 mL(二乙氧基-磷酰基)-乙酸乙酯滴加至 108 mg NaH(55%在矿物油中)的 5 mL THF 悬浮液中。将获得的混合物搅拌并且缓慢加入在 5 mL THF 中的 650 mg 13-氧代-9-氮杂-二环[3.3.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯。将获得的混合物在 60℃ 下搅拌 3 天，用 c-HEX 稀释并且用 1 M NaH₂PO₄ 水溶液和饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤。将获得的有机层干燥，蒸发溶剂并且将获得的蒸发残留物在硅胶上进行色谱。获得 3-乙氧基羰基亚甲基-9-氮杂-二环[3.3.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯。¹³C-NMR: 171.79, 154.45, 154.27, 133.38, 132.77, 127.11, 126.30, 79.64, 79.54, 61.03, 61.00, 48.59, 47.20, 46.81, 45.22, 42.72, 33.61, 33.42, 32.59, 32.17, 30.73, 30.07, 28.87, 28.57, 28.13, 16.48, 14.59。

c. 3-乙氧基羰基甲基-9-氮杂-二环[3.3.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯

将 390 mg 3-乙氧基羰基亚甲基-9-氮杂-二环[3.3.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯溶于 50 mL EtOH 中并且在 100 mg PtO₂ 作为催化剂的存在下进行氢化(50 bar, 室温)。将获得的混合物中的催化剂过滤并且获得 3-乙氧基羰基甲基

-9-氮杂-二环[3.3.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯的顺式、反式异构体混合物形式。

^{13}C -NMR: 172.95, 172.88, 155.55, 154.44, 79.46, 79.42, 60.63, 47.40, 45.96, 45.88, 44.60, 43.77, 40.69, 37.01, 36.63, 32.24, 32.03, 31.40, 31.02, 29.61, 29.21, 29.17, 27.43, 20.60, 14.65, 14.07。

d. 3-羧基甲基-9-氮杂-二环[3.3.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯

将 10 mL 1 M NaOH 水溶液加入至 3-乙氧基羧基甲基-9-氮杂-二环[3.3.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯的 20 mL THF 溶液中并且将获得的混合物在室温下搅拌。在获得的混合物中加入 10 mL 盐水和 70 mL EtAc 并且将获得的混合物用 1 M HCl 水溶液洗涤。将获得的有机层干燥并且蒸发溶剂。获得 3-羧基甲基-9-氮杂-二环[3.3.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯。 ^{13}C -NMR: 178.47, 177.28, 155.61, 154.50, 79.70, 79.63, 47.39, 45.88, 43.39, 40.31, 36.92, 32.22, 31.98, 31.37, 30.99, 30.74, 30.64, 30.08, 29.59, 29.20, 21.15, 20.60, 14.05。

e. 3-[2-(4-溴-2,5-二氯-噻吩-3-磺酰基氨基)-2-氧代-乙基]-9-氮杂-二环[3.3.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯

将 69 μL DIEA 加入至 57 mg 3-羧基甲基-9-氮杂-二环[3.3.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯、93 mg 2,4,5-三氯-噻吩-3-磺酰胺、233 μL PPA 和 24 mg DMAP 的 2 mL DMA 溶液中并且将获得的混合物在室温下搅拌 48 小时。将获得的混合物的溶剂蒸发并且将获得的蒸发残留物在 RP-18 柱上进行制备 HPLC, 然后从二噁烷中冻干。获得 3-[2-(4-溴-2,5-二氯-噻吩-3-磺酰基氨基)-2-氧代-乙基]-9-氮杂-二环[3.3.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯。

实施例 J

9-[1-氟-2-氧代-2-(2,4,5-三氯-噻吩-3-磺酰基氨基)-亚乙基]-3-氮杂-二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯(实施例 228 化合物)

a. 9-氧代-3-氮杂-二环[3.3.1]癸烷-3-甲酸叔丁酯

将 20 g 3-甲基-3-氮杂-二环[3.3.1]癸-10-酮草酸盐溶于 H_2O 中并且通过加入 1 M NaOH 水溶液将 pH 调至~11。将获得的混合物用 $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ 萃取, 将获得的有机层干燥并且蒸发溶剂。将获得的蒸发残留物溶于 100 mL 二氯乙烷中, 在 0°C 下加入 22.5 mL 1-氯乙基氯甲酸酯, 将获得的混合物在 80°C 下搅拌, 冷却至室温并且加入 100 mL MeOH。将获得的混合物在 60

℃下搅拌并且蒸发溶剂。将获得的蒸发残留物、14.8 g K_2CO_3 和 23.4 g 二叔丁基二碳酸酯用 300 mL THF/ H_2O 处理并且在室温下搅拌。将获得的混合物浓缩，用 EtAc 稀释并且用 H_2O 、1 M HCl、饱和 $NaHCO_3$ 水溶液和盐水洗涤。将获得的有机层干燥，蒸发溶剂并且将蒸发残留物经硅胶过滤，用 EtAc/c-HEX。获得 9-氧代-3-氮杂-二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯。

^{13}C -NMR: 216.58, 154.49, 80.36, 51.00, 50.15, 47.11, 34.08, 28.45, 19.49。

b. 9-(氟-乙氧基羰基亚甲基)-3-氮杂-二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯

在 0℃下，将 1.14 mL(二乙氧基-磷酰基)-氟-乙酸乙酯滴加至 244 mg NaH(55%在矿物油中)的 THF 悬浮液中，将获得的混合物搅拌，缓慢加入在 10 mL THF 中的 918 mg 9-氧代-3-氮杂-二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯并且将获得的混合物在室温下搅拌过夜。将获得的混合物用 c-HEX 稀释并且将获得的稀释混合物用 1 M NaH_2PO_4 水溶液和饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤。将获得的有机层干燥，通过蒸馏除去溶剂并且将获得的蒸馏残留物在硅胶上进行色谱。获得 9-(氟-乙氧基羰基亚甲基)-3-氮杂-二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯。 ^{13}C -NMR: 161.43, 161.15, 154.65, 139.95, 139.4, 137.97, 79.79, 61.15, 50.33, 49.98, 48.97, 48.53, 31.39, 31.04, 30.98, 28.54, 28.49, 19.70, 14.14。

c. 9-(羧基-氟-亚甲基)-3-氮杂-二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯

将 10 mL 1 M NaOH 水溶液加入至 9-(氟-乙氧基羰基亚甲基)-3-氮杂-二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯的 20 mL THF 溶液中，将获得的混合物在 40℃下搅拌，加入 10 mL 盐水并且将获得的混合物用 EtAc 稀释。将获得的稀释混合物用 1 M HCl 水溶液洗涤，将获得的有机层干燥并且蒸发溶剂。获得 9-(羧基-氟-亚甲基)-3-氮杂-二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯。 ^{13}C -NMR: 165.25, 164.96, 154.81, 142.21, 139.37, 137.42, 80.23, 50.39, 50.03, 49.37, 49.05, 33.21, 33.10, 32.94, 32.81, 31.74, 31.73, 31.37, 31.31, 28.51, 19.64。

d. 9-[1-氟-2-氧代-2-(2,4,5-三氯-噁吩-3-磺酰基氨基)-亚乙基]-3-氮杂-二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯

将 69 μ L DIEA 加入至 60 mg 9-(羧基-氟-亚甲基)-3-氮杂-二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯、71 mg 2,4,5-三氯-噁吩-3-磺酰胺、233 μ L PPA 和 24 mg DMAP 的 2 mL DMA 溶液中并且将获得的混合物在 40℃下搅拌过夜。将

获得的混合物用 10 mL EtAc/c-HEX 稀释并且用 1 M NaHSO₄ 溶液洗涤。将获得的有机层干燥并且蒸发溶剂。将获得的蒸发残留物在硅胶和 Sephadex LH20 上进行色谱(MeOH)并且将从色谱中获得的相关级分从二噁烷中冻干。获得 9-[1-氟-2-氧代-2-(2,4,5-三氯-噻吩-3-磺酰基氨基)-亚乙基]-3-氮杂-二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯。

实施例 K

3-[2-(4-溴-2,5-二氯-噻吩-3-磺酰基氨基)-1-氟基-2-氧代-亚乙基]-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(实施例 289 化合物)

a. 3-(氟基-甲氧基羰基-亚甲基)-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

将 2 g 3-氧代-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯、1.2 mL 氟基乙酸甲酯、130 μ L 哌啶和 38 mg β -丙氨酸的 4 mL DMF 溶液在 70°C 下搅拌 48 小时，将获得的混合物用 EtAc 稀释，用 H₂O 和盐水洗涤，将获得的有机层干燥，蒸发溶剂并且将获得的残留物在硅胶上进行色谱。获得 3-(氟基-甲氧基羰基-亚甲基)-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯。¹³C-NMR: 174.13, 162.27, 153.68, 115.37, 107.45, 80.70, 53.92, 53.08, 28.81。

b. 3-(羧基-氟基-亚甲基)-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

类似于实施例 J c 描述的方法，将 3-(氟基-甲氧基羰基-亚甲基)-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯皂化。获得 3-(羧基-氟基-亚甲基)-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯。¹³C-NMR: 165.14, 153.83, 115.12, 107.51, 81.23, 28.82。

c. 3-[2-(4-溴-2,5-二氯-噻吩-3-磺酰基氨基)-1-氟基-2-氧代-亚乙基]-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

将 120 μ L DIEA 加入至 102 mg 3-(羧基-氟基-亚甲基)-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯、162 mg 4-溴-2,5-二氯-噻吩-3-磺酰胺、583 μ L 在 DMF 中的 PPA(50%)和 43 mg DMAP 的 4 mL DMA 溶液中并且将获得的混合物在室温下搅拌 48 小时。将获得的混合物的溶剂蒸发并且将获得的残留物在 RP-18 柱上进行制备 HPLC。获得 3-[2-(4-溴-2,5-二氯-噻吩-3-磺酰基氨基)-1-氟基-2-氧代-亚乙基]-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯。

实施例 L

3,3-二甲基-丁酸 4-[2-(4-溴-2,5-二氯-噻吩-3-磺酰基氨基)-1-氟-2-氧代-亚乙基]-金刚烷-1-基酯(实施例 290 化合物)

a. 3,3-二甲基-丁酸 4-氧代-金刚烷-1-基酯

将 1.03 g 5-羟基-2-金刚烷酮、1.83 g DMAP 和 1.9 mL 3,3-二甲基丁酰氯的 10 mL CH_2Cl_2 溶液在 40℃ 下搅拌 48 小时, 加入 6 mL 1 M KH_2PO_4 水溶液并且将获得的混合物搅拌。将获得的层分离, 将获得的有机层的溶剂蒸发并且将获得的蒸发残留物进行色谱。获得 3,3-二甲基-丁酸 4-氧代-金刚烷-1-基酯。 $^{13}\text{C-NMR}$: 215.61, 171.52, 49.10, 47.02, 41.38, 39.93, 38.17, 30.74, 29.79, 29.62。

b. 3,3-二甲基-丁酸 4-(氟-乙氧基羰基-亚甲基)-金刚烷-1-基酯

在 0℃ 下, 将 1.48 mL(二乙氧基-磷酰基)-氟-乙酸乙酯滴加至 317 mg NaH (55%在矿物油中)的 30 mL THF 悬浮液中。将获得的混合物搅拌, 缓慢加入在 10 mL THF 中的 1.37 g 3,3-二甲基-丁酸 4-氧代-金刚烷-1-基酯并且将获得的混合物在室温下搅拌过夜。将获得的混合物用 EtAc 稀释并且将获得的稀释混合物用 1 M NaH_2PO_4 水溶液和饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤。将获得的有机层干燥, 蒸发溶剂并且将获得的蒸发残留物在硅胶上进行色谱。获得 3,3-二甲基-丁酸 4-(氟-乙氧基羰基-亚甲基)-金刚烷-1-基酯。 $^{13}\text{C-NMR}$: 171.54, 161.64, 140.78, 140.66, 139.92, 137.45, 78.28, 61.06, 49.23, 41.82, 41.80, 41.46, 40.27, 37.78, 37.54, 32.41, 32.39, 32.19, 30.72, 30.20, 29.63, 14.21。

c. 3,3-二甲基-丁酸 4-(羧基-氟-亚甲基)-金刚烷-1-基酯

类似于实施例 J c 描述的方法, 将 3,3-二甲基-丁酸 4-(氟-乙氧基羰基-亚甲基)-金刚烷-1-基酯皂化。获得 3,3-二甲基-丁酸 4-(羧基-氟-亚甲基)-金刚烷-1-基酯。 $^{13}\text{C-NMR}$: 172.09, 166.50, 166.13, 144.79, 144.67, 139.55, 137.13, 78.52, 49.62, 42.22, 42.20, 41.83, 40.55, 38.31, 37.96, 33.12, 33.10, 32.95, 32.87, 31.94, 31.15, 30.52, 30.10, 30.04。

d. 3,3-二甲基-丁酸 4-[2-(4-溴-2,5-二氯-噻吩-3-磺酰基氨基)-1-氟-2-氧代-亚乙基]-金刚烷-1-基酯

将 3,3-二甲基-丁酸 4-(羧基-氟-亚甲基)-金刚烷-1-基酯与 4-溴-2,5-二氯-

噻吩-3-磺酰胺偶联并且类似于实施例 K c 中描述的方法进行分离。获得 3,3-二甲基-丁酸 4-[2-(4-溴-2,5-二氯-噻吩-3-磺酰基氨基)-1-氟-2-氧代-亚乙基]-金刚烷-1-基酯。

实施例 M

[4-顺式/反式-(3,5-二-(三氟甲基)-苯磺酰基氨基羧基甲基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯(实施例 331 化合物)

a. 3,5-二-(三氟甲基)苯-磺酰胺

在室温下, 将 NH_3 水溶液(32%)加入至 3,5-二-(三氟甲基)苯-磺酰氯的 EtAc 溶液中。将获得的混合物搅拌并且将获得的两相分离, 将获得的有机层用 1 N HCl 和 H_2O 洗涤并且干燥。将获得的有机溶液的溶剂蒸发。获得 3,5-二-三氟甲基-苯磺酰胺。

b. [4-顺式/反式-(3,5-二-(三氟甲基)-苯磺酰基氨基羧基甲基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯

将 60 mg DMAP、130 mg DIEA 和 192 mg EDC 加入至 293 mg 3,5-二-三氟甲基-苯-磺酰胺和 257 mg 顺式/反式-1-(叔丁氧基-羧基氨基)环己烷-4-乙酸的 10 mL DMF 溶液中并且将获得的混合物在约 30°C 下搅拌 16 小时。将获得的混合物的溶剂蒸发并且将获得的蒸发残留物溶于 EtAc 中。将获得的溶液用 1 N HCl、饱和 NaHCO_3 溶液和盐水洗涤并且干燥。将获得的有机相的溶剂蒸发并且将获得的蒸发残留物进行色谱。获得[4-顺式/反式-(3,5-二-(三氟甲基)-苯磺酰基氨基羧基甲基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯的异构体混合物形式。

实施例 N

1-[2-(3,5-二-三氟甲基-苯磺酰基氨基)-2-氧代-(4-氯-苯基)-乙基]-哌啶-4-甲酸环己基酰胺(carboxylic acid cyclohexylamide)(实施例 371 化合物)

在 10°C 下, 将 140 mg 三乙胺和 0.32 mL 50%丙基膦酸酐(DMF 溶液)加入至 150 mg(4-氯苯基)-(4-环己基氨基甲酰基-哌啶-1-基)-乙酸、174 mg 3,5-二(三氟甲基)-苯磺酰胺和 24 mg DMAP 的 6 mL 无水 DMF 溶液中。将获得的混合物在室温下搅拌约 60 小时, 蒸发溶剂并且将获得的蒸发残留物用 EtAc 和 H_2O 处理。将获得的两相分离并且将获得的有机层洗涤, 干燥

并且蒸发溶剂。将获得的蒸发残留物在硅胶上进行色谱。获得 1-[2-(3,5-二-三氟甲基-苯磺酰基氨基)-2-氧代-(4-氯-苯基)-乙基]-哌啶-4-甲酸环己基酰胺。

实施例 O

1-[2-苯磺酰基氨基-1-(3,5-二三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-哌啶-4-甲酸环己基酰胺(实施例 365 化合物)

在室温下, 将 500 mg 溴-(4-氯苯基)-乙酸甲酯的 1.3 mL CH₃CN 溶液加入至 288 mg 哌啶-4-甲酸环己基酰胺和 0.239 mL DIEA 的 4 mL CH₃CN 溶液中, 将获得的混合物在室温下搅拌约 24 小时, 蒸发溶剂并且将获得的蒸发残留物用 EtAc 和 H₂O 处理。将获得的有机相洗涤, 干燥并且蒸发溶剂。获得 1-[2-苯磺酰基氨基-1-(3,5-二三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-哌啶-4-甲酸环己基酰胺。

实施例 P(实施例 375 化合物)

4-(1-羧基-环戊基)-哌啶-1-甲酸叔丁基

a. 1-吡啶-4-基-环戊烷甲酸乙酯

将 25 mL 在 HEX 中的正丁基锂溶液(1.6 M)缓慢加入至 2.17 mL 吡啶-4-基-乙酸乙酯的 200 mL THF 溶液中, 将获得的混合物在室温下搅拌 30 分钟, 冷却至-78℃并且用 2.8 mL 在 20 mL THF 中的 1,4-二溴丁烷处理。将获得的混合物温至室温过夜, 用 EtAc 处理, 将获得的有机层用 H₂O、饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水洗涤, 干燥并且蒸发溶剂。将获得的蒸发残留物进行色谱。获得 1-吡啶-4-基-环戊烷甲酸乙酯。¹³C-NMR: 175.05, 152.68, 150.15, 122.44, 61.63, 59.18, 36.19, 24.06, 14.33。

b. 1-哌啶-4-基-环戊烷甲酸乙酯的盐酸盐形式

将 1.75 g 1-吡啶-4-基-环戊烷甲酸乙酯溶于 100 mL MeOH 和 HCl 水溶液(32%)的混合物中并且将获得的混合物在 175 mg PtO₂ 作为催化剂的存在下、在压力下氢化 5 小时。从获得的混合物中除去催化剂并且蒸发溶剂。获得 1-哌啶-4-基-环戊烷甲酸乙酯的盐酸盐形式。¹³C-NMR (CD₃OD): 176.73, 61.33, 57.71, 45.08, 45.00, 42.14, 33.80, 25.49, 25.43, 25.36, 14.58。

c. 4-(1-乙氧基羰基-环戊基)-哌啶-1-甲酸叔丁基

类似于实施例 F,c 中描述的方法, 将 2.0 g 1-哌啶-4-基-环戊烷甲酸乙酯的盐酸盐形式转化为 4-(1-乙氧基羰基-环戊基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯。获得 4-(1-乙氧基羰基-环戊基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯。¹³C-NMR: 177.22, 155.16, 79.67, 60.75, 58.22, 44.77, 44.46, 33.73, 28.83, 28.67, 25.34, 14.66。

d. 4-(1-羧基-环戊基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯

将 1.2 g 4-(1-乙氧基羰基-环戊基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯在 100 mL EtOH 和 50 mL 1 M NaOH 水溶液的混合物中的溶液在 70℃ 下搅拌 14 天, 加入 EtAc 并且将获得的两相分离。将获得的水层用 HCl(pH 2-3)酸化并且用 EtAc 萃取。将获得的有机层用盐水洗涤, 干燥并且蒸发溶剂。获得 4-(1-羧基-环戊基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯。

实施例 Q

4-[(3,5-二-三氟甲基-苯甲酰基氨磺酰基)-甲基]-哌啶-1-甲酸叔丁酯(实施例 378 化合物)

a. 4-[(二苯甲基-氨磺酰基)-甲基]-4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯

在-70℃下, 将 28 mL 正丁基锂(1.6 N HEX 溶液)加入至 5.22 g N-(二苯基甲基)-甲磺酸胺的 120 mL THF 溶液中。将混合物温至 0℃, 冷却至-30℃并且用在 15 mL THF 中的 4 g BOC-哌啶-4-酮处理。将获得的混合物在室温下搅拌过夜, 蒸发溶剂, 将获得的蒸发残留物用 EtAc 处理, 用 1 N HCl、饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤, 将获得的有机层干燥并且蒸发溶剂。将获得的蒸发残留物在硅胶上进行色谱。获得 4-[(二苯甲基-氨磺酰基)-甲基]-4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯。m.p. 121-123℃。

b. 4-羟基-4-氨磺酰基甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯

将在 150 mL MeOH 中的 5.19 g 4-[(二苯甲基-氨磺酰基)-甲基]-4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯用 100 μL 三乙胺处理并且将获得的混合物在室温下用 10%Pd/C 作为催化剂氢化过夜。从获得的混合物中过滤除去催化剂, 蒸发溶剂并且将蒸发残留物在硅胶上进行色谱。获得 4-羟基-4-氨磺酰基甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯。m.p. 176-180℃。

c. 4-[(3,5-二-三氟甲基-苯甲酰基氨磺酰基)-甲基]-4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯

将 1510 mg 3,5-二-(三氟甲基)-苯甲酸、477 mg DMAP、1010 mg DIEA 和 1500 mg EDC 加入至 1150 mg 4-羟基-4-氨磺酰基甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯的溶液中。将获得的混合物搅拌 16 小时，蒸发溶剂并且将蒸发残留物用 EtAc 处理，用 1 N HCl、饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤，将获得的有机层干燥并且在硅胶上进行色谱。获得 4-[(3,5-二-三氟甲基-苯甲酰基氨磺酰基)-甲基]-4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯。m.p. 154-159 °C。

d. 4-[(3,5-二-三氟甲基-苯甲酰基氨磺酰基)-亚甲基]-哌啶-1-甲酸叔丁酯

将 1510 mg Martin Sulfurane 脱水剂加入至在 5 mL CH₂Cl₂ 中的 300 mg 4-[(3,5-二-三氟甲基-苯甲酰基氨磺酰基)-甲基]-4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯中。将获得的混合物在 100 °C 下在微波炉中搅拌 15 分钟，将获得的混合物的溶剂蒸发并且将蒸发残留物在硅胶上进行色谱。获得 4-[(3,5-二-三氟甲基-苯甲酰基氨磺酰基)-亚甲基]-哌啶-1-甲酸叔丁酯。m.p. 132-136 °C。

e. 4-[(3,5-二-三氟甲基-苯甲酰基氨磺酰基)-甲基]-哌啶-1-甲酸叔丁酯

将 880 mg 4-[(3,5-二-三氟甲基-苯甲酰基氨磺酰基)-亚甲基]-哌啶-1-甲酸叔丁酯的 100 mL MeOH 溶液氢化(10%Pd/C 作为催化剂)。从获得的混合物中过滤除去催化剂并且蒸发溶剂。获得 4-[(3,5-二-三氟甲基-苯甲酰基氨磺酰基)-甲基]-哌啶-1-甲酸叔丁酯。

类似于在方法(实施例 A 至 Q)中描述的方法，但是应用适合的原料，获得下式化合物，其中 R₁₈ 是氢并且 R₁ 和 R₁₆+R₁₇ 如表 1 中定义的(式 I 化合物，其中 m 是 0，n 是 0 并且 R₁ 是式 VII 基团)，如果表 1 中没有另外说明。如果表 1 中没有另外说明，那么 ¹³C-NMR 和 ¹H-NMR 数据是在 CDCl₃ 中测定的。

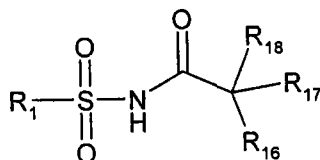
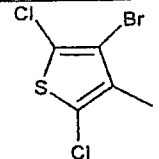
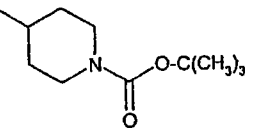
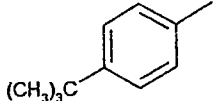
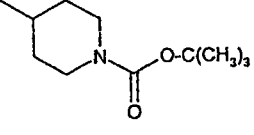
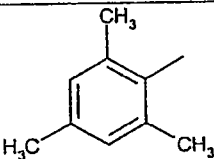
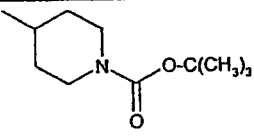
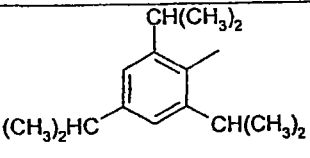
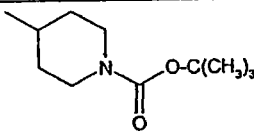
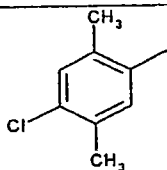
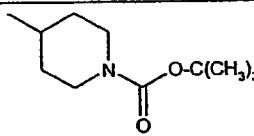
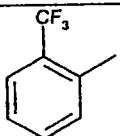
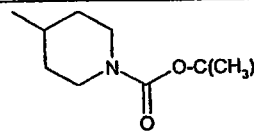
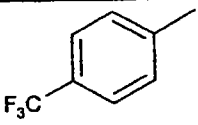
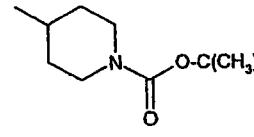
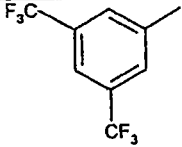
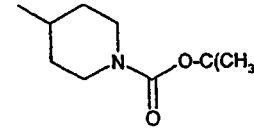
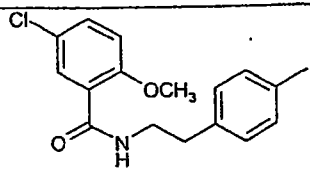
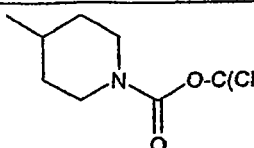
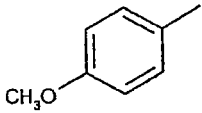
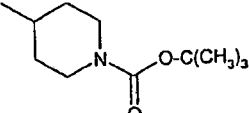
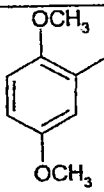
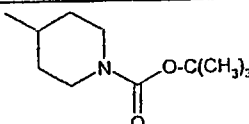
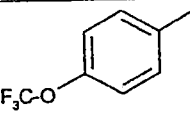
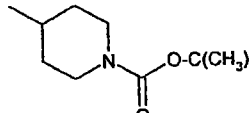
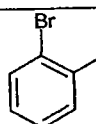
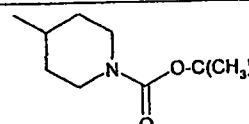
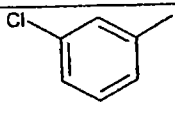
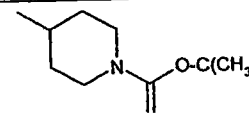
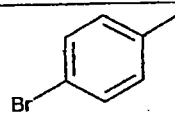
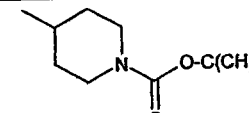
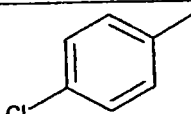
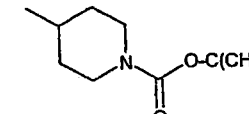
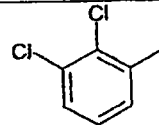
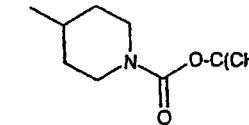
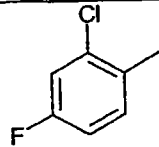
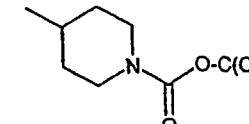
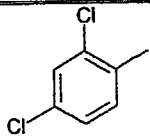
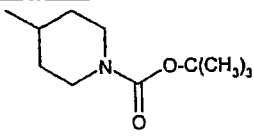
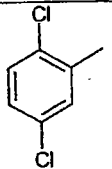
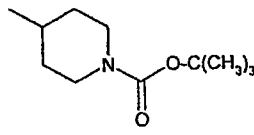
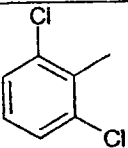
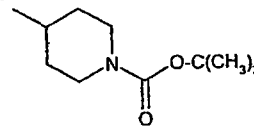
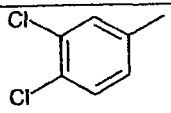
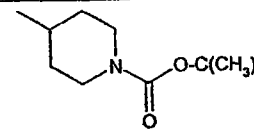
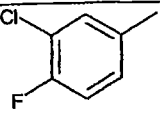
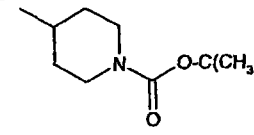
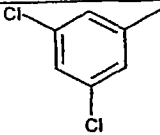
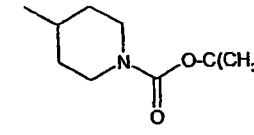
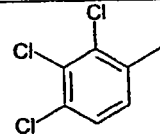
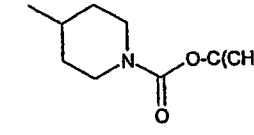
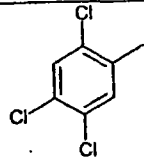
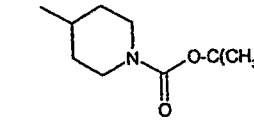
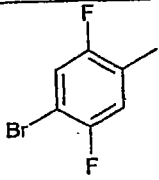
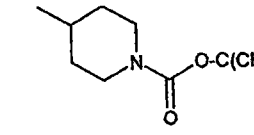
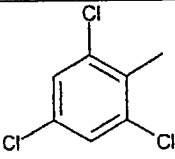
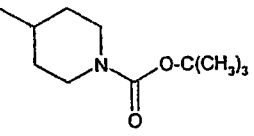
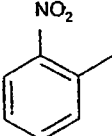
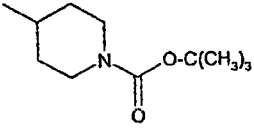
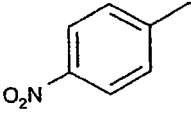
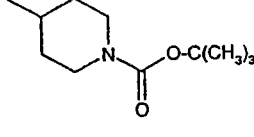
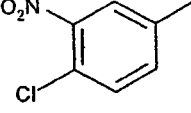
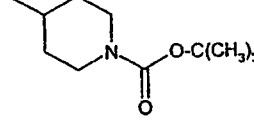
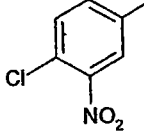
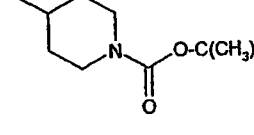
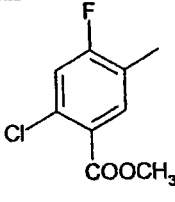
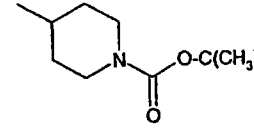
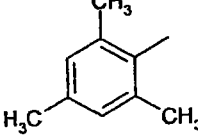
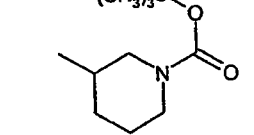
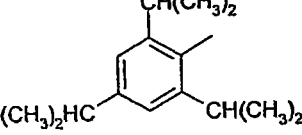
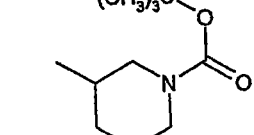
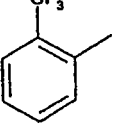
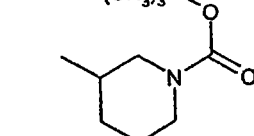


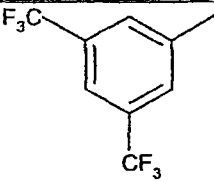
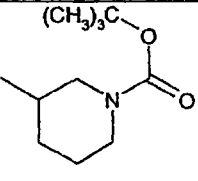
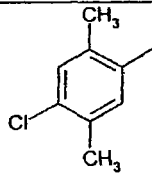
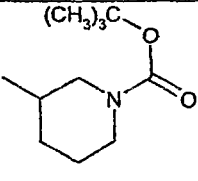
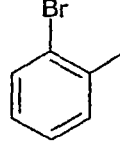
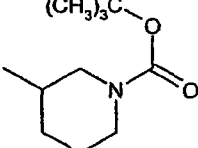
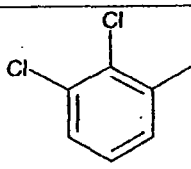
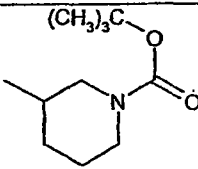
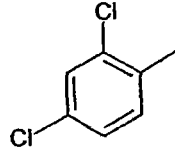
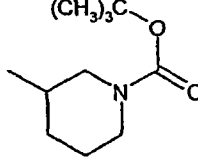
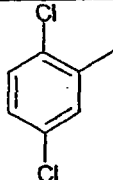
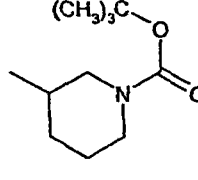
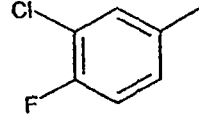
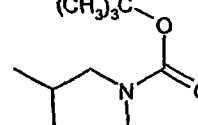
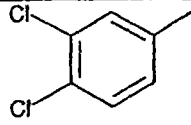
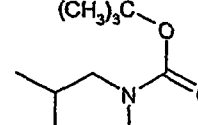
表 1

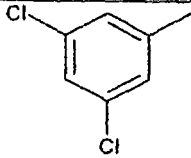
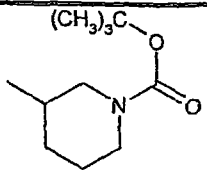
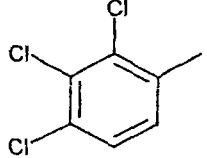
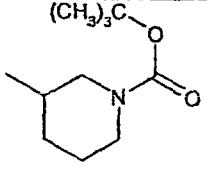
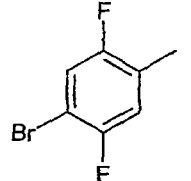
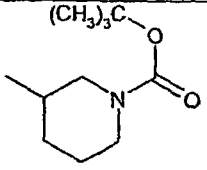
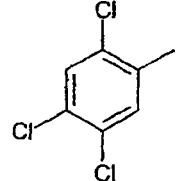
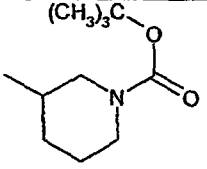
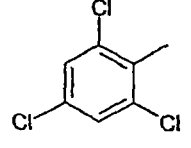
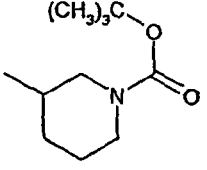
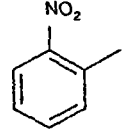
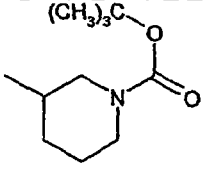
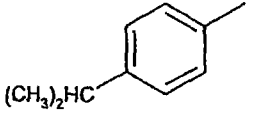
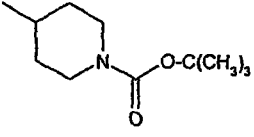
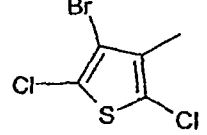
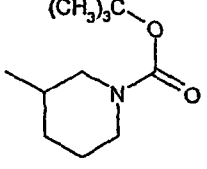
实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
1			(DMSO-d ₆): δ = 1.40 (s, 9H); 1.41-1.82 (m, 4H); 2.42 (m, 1H); 2.78 (t, 2H); 4.08 (d, 2H)
2			1.20-1.38 (m, 2H); 1.30 (s, 9H); 1.64 (d, 2H); 2.35 (m, 1H); 2.60-2.80 (m, 2H); 3.82 (d, 2H); 7.58 + 7.78 (2m, 4H)
3			1.41 (s, 9H); 1.43-1.80 (m, 2H); 2.35 (s, 3H); 2.34-2.42 (m, 1H); 2.72 (s, 6H); 2.60-2.80 (m, 2H); 3.98-4.14 (m, 2H); 6.98 (s, 2H); 8.98 (s, 1H)
4			1.24; 1.26; 1.28; 1.29; 1.32 (5s, 18H); 1.43 (s, 9H); 1.45-1.78 (m, 5H); 1.70 (t, 2H); 2.91 (sep, 1H); 4.03-4.25 (m + sep, 4H); 7.24 (s, 2H); 8.44 (s, 1H)
5			1.40 (s, 9H); 1.40-1.60 (m, 2H); 1.72 (m, 2H); 2.38 (m, 1H); 2.40 (s, 3H); 2.56 (s, 3H); 2.72 (t, 2H); 4.04 (d, 2H); 7.22 (s, 1H); 7.98 (s, 1H)
6			1.41 (s, 9H); 1.41-1.82 (m, 4H); 2.38 (m, 1H); 2.75 (t, 2H); 4.08 (d, 2H); 7.58-7.81 (m, 2H); 7.85 (m, 1H); 8.50 (m, 1H)
7			1.42 (s, 9H); 1.45-1.90 (m, 4H); 2.35 (m, 1H); 2.78 (t, 2H); 4.05 (d, 2H); 8.30 (宽峰, 4H)
8			1.41 (s, 9H); 1.45-1.68 (m, 2H); 1.80 (m, 2H); 2.30-2.40 (m, 1H); 2.80 (t, 2H); 4.10 (d, 2H); 8.15 (s, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.54 (s, 2H). 1.40 (s, 9H); 1.40-1.60 (m, 2H); 1.72 (m, 2H); 2.30 (m, 2H); 3.88 (s, 3H); 4.04 (d, 2H)
9			1.12-1.36 (m, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.63 (d, 2H); 2.36-2.42 (m, 1H); 2.60-2.80 (m, 2H); 2.96 (t, 2H); 3.55 (q, 2H); 3.80 (s, 3H); 3.84 (d, 2H); 7.18 (d, 1H); 7.46-7.52

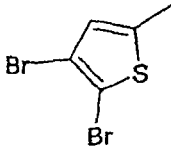
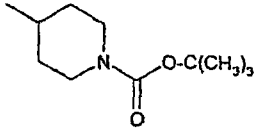
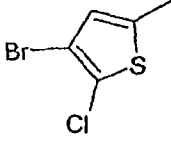
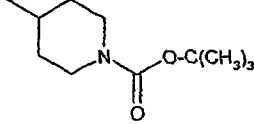
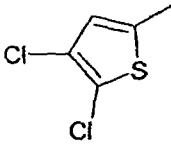
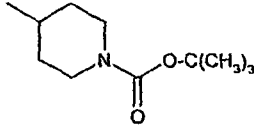
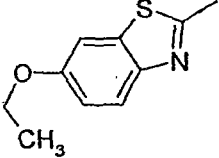
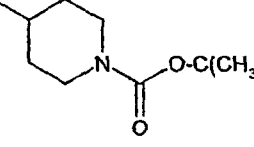
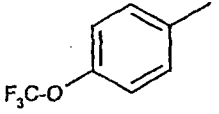
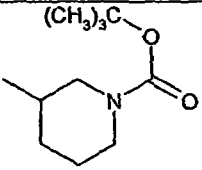
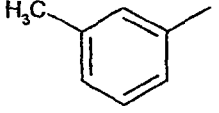
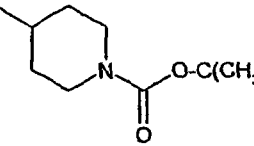
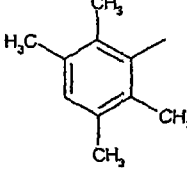
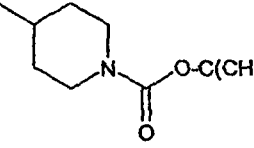
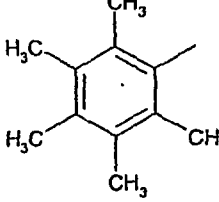
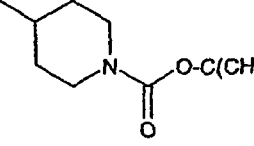
实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
			(m, 3H); 7.61 (d, 1H); 7.81 (d, 1H); 8.24 (d, 1H)
10			1.40 (s, 9H); 1.40-1.60 (m, 2H); 1.72 (m, 2H); 2.30 (m, 2H); 3.88 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 6.95 (d, 2H); 7.90 (2, 2H)
11			1.40 (s, 9H); 1.40-1.60 (m, 2H); 1.72 (m, 2H); 2.38 (m, 1H); 2.72 (t, 2H); 3.85 (s, 3H); 4.00 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 6.98 (d, 1H); 7.18 (dd, 1H); 7.60 (d, 1H)
12			1.41 (s, 9H); 1.56-1.90 (m, 4H); 2.30 (m, 1H); 2.72 (t, 2H); 4.04 (d, 2H); 7.34 (d, 2H); 8.10 (d, 2H); 8.22 (s, 1H)
13			1.41 (s, 9H); 1.50-1.90 (m, 4H); 2.40 (m, 1H); 2.78 (t, 2H); 4.04 (d, 2H); 7.41-7.59 (m, 2H); 7.74 (d, 1H); 8.28 (d, 1H); 8.60 (s, 1H)
14			1.18-1.38 (m, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.70 (d, 2H); 2.38-2.45 (m, 1H); 2.60-2.80 (m, 2H); 3.82 (d, 2H); 7.62 + 7.90 (2m, 4H)
15			1.20-1.38 (m, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.65 (d, 2H); 2.40 (m, 1H); 2.60-2.80 (m, 2H); 3.84 (d, 2H); 7.80 + 7.83 (2m, 4H)
16			1.20-1.35 (m, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.63 (d, 2H); 2.41 (m, 1H); 2.73 (t, 2H); 3.90 (d, 2H); 7.70 + 7.90 (2m, 4H)
17			1.40 (s, 9H); 1.40-1.60 (m, 2H); 1.72 (m, 2H); 2.38 (m, 1H); 2.72 (t, 2H); 4.04 (d, 2H); 7.38 (t, 1H); 7.62 (d, 1H); 8.13 (d, 1H)
18			1.41 (s, 9H); 1.38-1.90 (m, 4H); 2.39 (m, 1H); 2.78 (t, 2H); 4.06 (d, 2H); 7.13-7.30 (m, 2H); 8.26 (m, 1H)

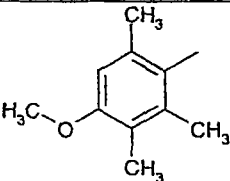
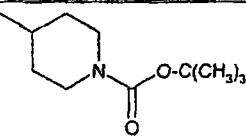
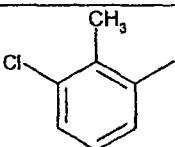
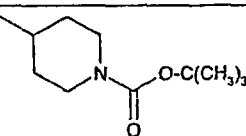
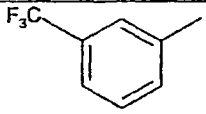
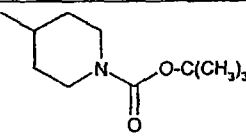
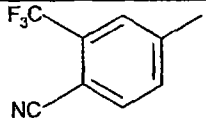
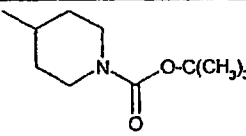
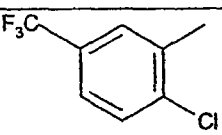
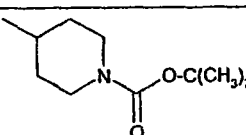
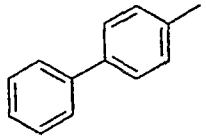
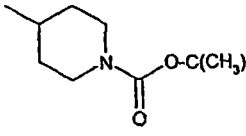
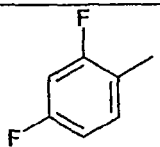
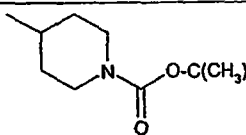
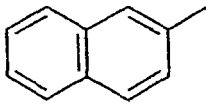
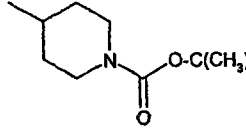
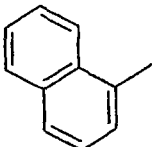
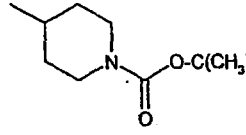
实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
19			1.41 (s, 9H); 1.40-1.93 (m, 4H); 2.40 (m, 1H); 2.80 (t, 2H); 4.08 (d, 2H); 7.50 (dd, 1H); 7.54 (d, 1H); 8.18 (d, 1H); 8.58 (s, 1H)
20			1.40 (s, 9H); 1.40-1.60 (m, 2H); 1.72 (m, 2H); 2.38 (m, 1H); 2.72 (t, 2H); 4.04 (d, 2H); 7.38-7.50 (m, 2H); 8.18 (m, 1H)
21			1.41 (s, 9H); 1.41-1.85 (m, 4H); 2.40 (m, 1H); 2.78 (t, 2H); 4.08 (d, 2H); 7.36-7.54 (m, 3H)
22			1.43 (s, 9H); 1.44-1.95 (m, 4H); 2.31 (m, 1H); 3.76 (t, 2H); 4.08 (d, 2H); 7.62 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 8.18 (d, 1H)
23			1.41 (s, 9H); 1.41-1.88 (m, 4H); 2.30 (m, 1H); 2.74 (t, 2H); 4.06 (d, 2H); 7.22 (m, 1H); 7.98 (m, 1H); 8.04 (m, 1H); 8.30 (s, 1H)
24			1.42 (s, 9H); 1.35-1.90 (m, 4H); 2.38 (m, 1H); 2.76 (t, 2H); 4.02 (m, 2H); 7.56 (s, 1H); 7.81 (s, 2H)
25			1.41 (s, 9H); 1.40-1.91 (m, 4H); 2.38 (m, 1H); 2.78 (t, 2H); 4.08 (d, 2H); 7.01 (d, 1H); 8.14 (d, 1H); 8.42 (s, 1H)
26			1.41 (s, 9H); 1.38-1.88 (m, 4H); 2.40 (m, 1H); 2.78 (t, 2H); 4.10 (d, 2H); 7.61 (s, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.42 (s, 1H)
27			0.90 (m, 1H); 1.20-1.90 (m, 3H); 1.43 (s, 9H); 2.40 (m, 1H); 2.80 (t, 2H); 4.10 (d, 2H); 7.43 (dd, 1H); 7.83 (dd, 1H); 8.48 (s, 1H)

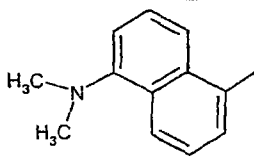
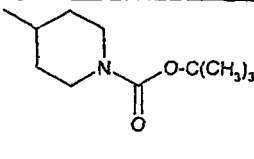
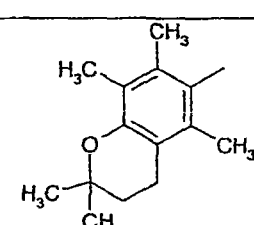
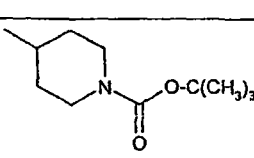
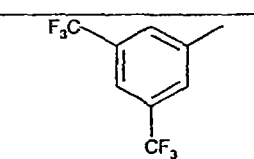
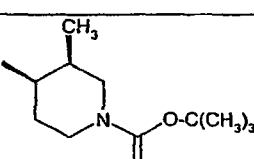
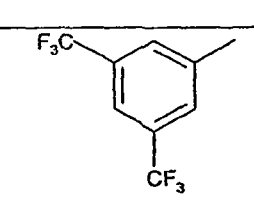
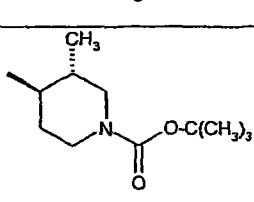
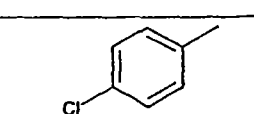
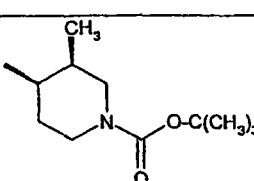
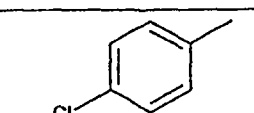
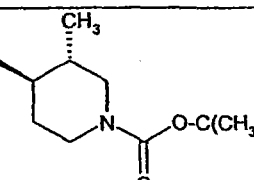
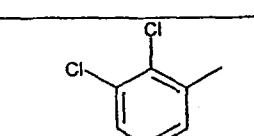
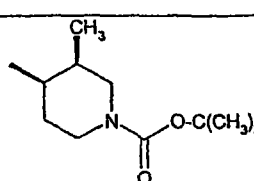
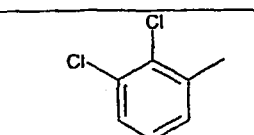
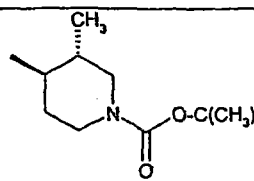
实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
28			1.40 (s, 9H); 1.40-1.90 (m, 4H); 2.40 (m, 1H); 2.78 (t, 2H); 4.08 (d, 2H); 7.50 (s, 2H); 8.84 (s, 1H)
29			1.40 (s, 9H); 1.40-1.60 (m, 4H); 1.72 (m, 2H); 2.40 (m, 1H); 2.80 (t, 2H); 4.04 (d, 2H); 7.78-7.82 (m, 3H); 8.42 (m, 1H)
30			1.42 (s, 9H); 1.42-1.86 (m, 4H); 2.35 (m, 1H); 2.74 (t, 2H); 4.04 (d, 2H); 8.22 和 8.38 (AB, 4H); 8.42 (s, 1H)
31			1.42 (s, 9H); 1.40-1.96 (m, 6H); 1.38 (m, 1H); 1.79 (t, 2H); 4.10 (d, 2H); 7.75 (d, 1H); 8.23 (dd, 1H); 8.50 (d, 1H); 8.62 (s, 1H)
32			1.40 (s, 9H); 1.42-1.90 (m, 4H); 2.38 (m, 1H); 2.78 (t, 2H); 4.10 (d, 2H); 7.72 (d, 1H); 8.21 (dd, 1H); 8.41 (s, 1H); 8.50 (d, 1H)
33			8.22 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.61 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73-3.82 (m, 2H), 2.65-2.77 (br.s, 1H), 2.07-2.16 (br.s, 1H), 1.56-1.63 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.17-1.29 (m, 2H)
34			1.44 (s, 9H); 1.65-1.99 (m, 4H); 2.30 (s, 3H); 2.40 (m, 1H); 2.70 (s, 6H); 3.02-3.30 (2m, 2H); 3.54-3.82 (2m, 2H); 7.24 (s, 2H)
35			1.18-1.35 (m, 18H); 1.48 (s, 9H); 1.44-1.94 (m, 4H); 2.40 (m, 1H); 2.90 (sep, 1H); 3.08-3.19 (2m, 2H); 3.51-3.63 (2m, 2H); 4.20 (sep, 2H); 7.07 (s, 1H); 7.18 (s, 2H)
36			1.43 and 1.48 (2s, 9H); 7.78 (m, 2H); 7.80 (m, 1H); 8.50 (m, 1H) (旋转异构体混合物)

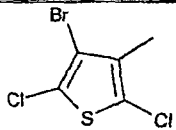
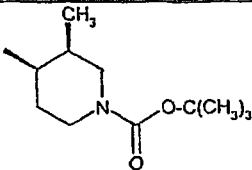
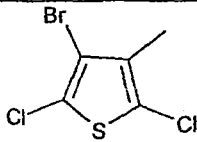
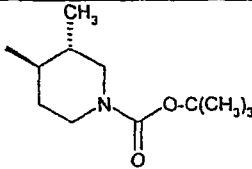
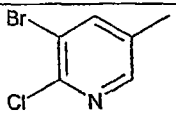
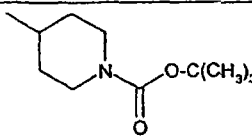
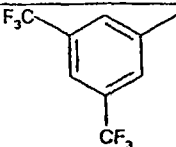
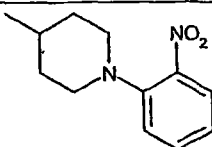
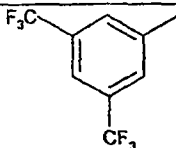
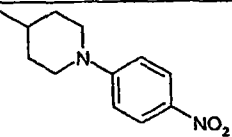
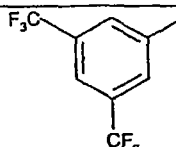
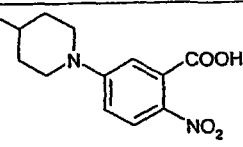
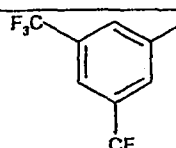
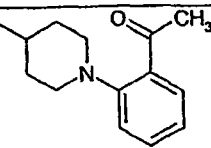
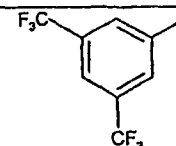
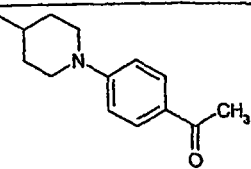
实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
37			1.35-1.60 (m, 11H); 1.70-2.20 (m, 2H); 2.50 (m, 1H); 3.20-3.40 (m, 4H); 8.10 (s, 1H); 8.55 (s, 2H)
38			1.40-1.55 (m, 11H); 1.80 (m, 2H); 2.40 (s, 3H); 2.42 (m, 1H); 2.60 (s, 3H); 3.10-3.80 (m, 4H); 7.22 (s, 1H); 8.00 (s, 1H)
39			1.42 and 1.50(2s, 9H); 7.40-7.50 (m, 2H); 7.63 (dd, 1H); 8.28 (dd, 1H) (旋转异构体混合物)
40			1.50(m,11H); 2.50(m, 1H); 3.20-3.60(m, 3H); 3.70(m,1H); 7.40 (t, 1H); 7.50 (d, 1H); 8.20 (d, 1H)
41			1.50 (s, 9H); 1.78-2.00 (m, 4H); 2.46 (m, 1H); 3.18-3.58 (m, 3H); 3.62-3.78 (m, 1H); 7.43 (dd, 1H); 7.54 (d, 1H); 8.19 (d, 1H)
42			1.43 (s, 9H); 1.50 (m, 2H); 1.90 (m, 2H); 2.50 (m, 1H); 3.20-3.80 (m, 4H); 7.40-7.58 (m, 2H); 8.22 (d, 1H)
43			1.48 (s, 9H); 1.70-2.10 (m, 4H); 2.42 (m, 1H); 3.40 (m, 2H); 3.58 (m, 2H); 7.20-7.29 (m, 1H); 7.98 (ddd, 1H); 8.10 (dd, 1H)
44			1.52 (s, 9H); 1.60-2.15 (m, 4H); 2.51 (m, 1H); 3.30-3.72 (m, 4H); 7.60 (d, 1H); 7.86 (dd, 1H); 8.10 (d, 1H)

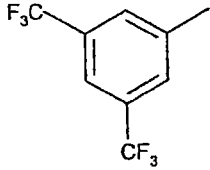
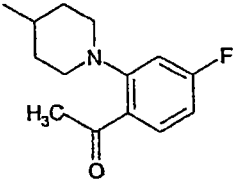
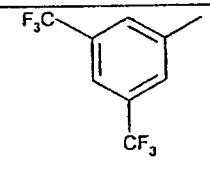
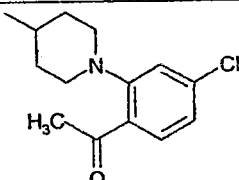
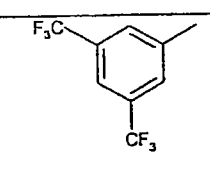
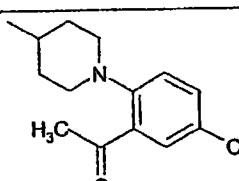
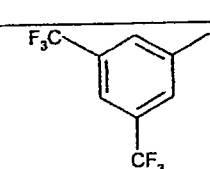
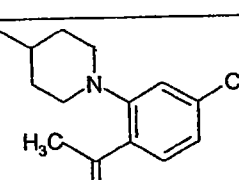
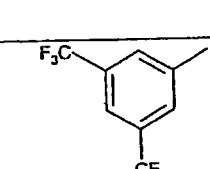
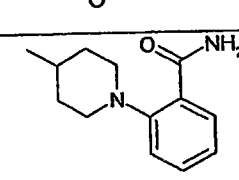
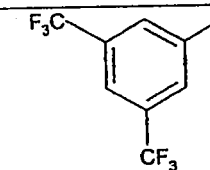
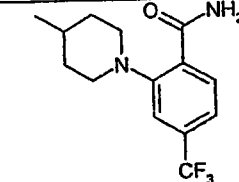
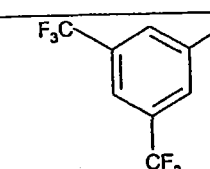
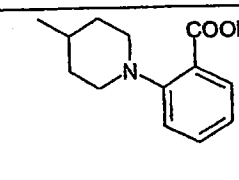
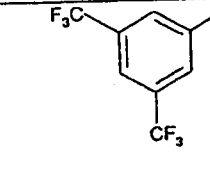
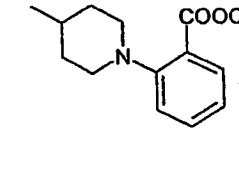
实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
45			1.51 (s, 9H); 1.62-2.16 (m, 4H); 2.50 (m, 1H); 3.35-3.66 (m, 4H); 7.58 (t, 1H); 7.94 (d, 2H)
46			1.50 (s, 9H); 1.79-1.99 (m, 4H); 2.51 (m, 1H); 3.27-3.72 (m, 4H); 7.58 (d, 1H); 8.10 (d, 1H)
47			1.50 (s, 9H); 1.75-2.02 (m, 4H); 2.53 (m, 1H); 3.22-3.80 (m, 4H); 7.48 (dd, 1H); 7.82 (dd, 1H)
48			1.50 (s, 9H); 1.70-2.02 (m, 4H); 2.50 (m, 1H); 3.22-3.38 (m, 1H); 3.40-3.58 (m, 2H); 3.68 (m, 1H); 7.60 (s, 1H); 8.34 (s, 1H)
49			1.43 (s, 9H); 1.40-1.98 (m, 4H); 2.50 (m, 1H); 3.23-3.40 (2m, 2H); 3.54 和 3.74 (2m, 2H); 7.52 (s, 2H)
50			1.40-2.00 (m, 13H), 2.50 (m, 1H); 2.98-3.20 (m, 2H); 3.70 (m, 2H); 3.98 (d, 2H); 7.80 (m, 3H); 8.40 (m, 1H)
51			1.24(d,6H);1.42(s,9H);1.44-1.90 (m,4H);2.35 (m,1H);2.78 (t, 2H); 3.00(sept,1H);4.05 (d, 1H); 7.38 (d,2H); 7.90 (d, 2H); 8.28 (s,1H)
52			1.50 (s, 9H); 1.80-2.04 (m, 4H); 2.52 (m, 1H); 3.21-3.78 (m, 4H)

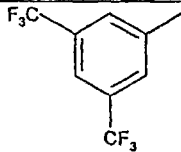
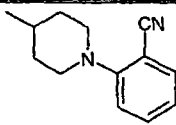
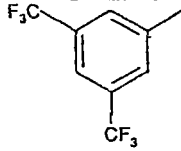
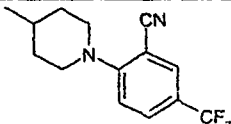
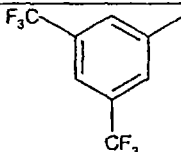
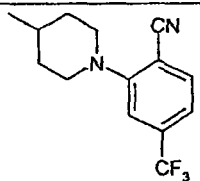
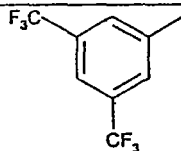
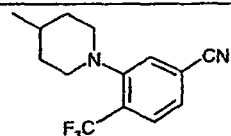
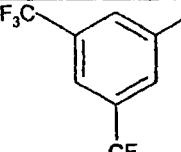
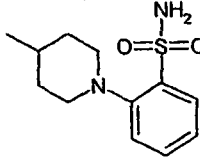
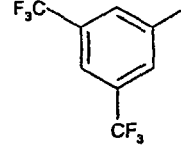
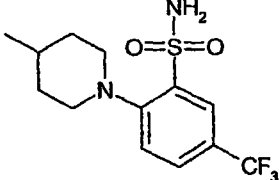
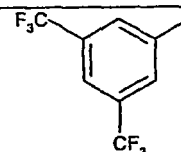
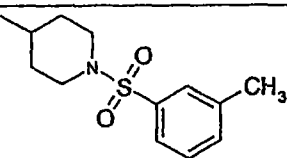
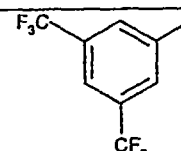
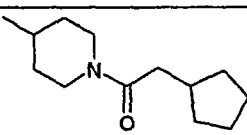
实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
53			1.45 (s, 9H), 1.60 (dq, 2H), 1.78 (宽峰 d, 2H), 2.32 (tt, 1H), 4.06 (宽峰 d, 2H), 7.63 (s, 1H)
54			1.45 (s, 9H), 1.59 (dq, 2H), 1.76 (dq, 2H), 2.34 (tt, 1H), 2.77 (宽峰 t, 2H), 4.05 (宽峰 d, 2H), 7.60 (s, 1H)
55			1.45 (s, 9H), 1.59 (dq, 2H), 1.77 (dq, 2H), 2.38-2.43(m, 3H), 2.76 (宽峰 t, 2H), 4.06 (d, 2H), 7.63 (s, 1H)
56			1.20-1.38 (m, 2H); 1.40-1.42 (m, 12H); 1.75 (d, 2H); 2.40-2.55 (m, 1H); 2.62-2.82 (m, 2H); 3.84 (d, 2H); 4.18(q, 2H); 7.23(dd, 1H); 7.81 (d, 1H); 8.08 (d, 1H)
57			1.43 (s, 9H); 1.43-2.10 (m, 4H); 2.42 (m, 1H); 3.26-3.59 (m, 4H); 7.30 (d, 2H); 8.08 (d, 2H)
58			1.44 (s, 9H); 1.52-1.61(m, 2H); 1.76 (m, 2H); 2.31 (m, 1H); 2.46 (s, 3H); 2.73 (m, 2H); 4.05 (宽峰, 2H); 7.41-7.49 (m, 2H); 7.82-7.88 (m, 2H); 8.30 (bs, 1H)
59			(DMSO-d ₆): 1.32 (m, 2H); 1.43 (s, 9H); 1.76 (m, 2H); 2.32 (s, 6H); 2.52 (m, 1H); 2.70-2.82 (宽峰, 2H); 3.40 (s, 6H); 3.95 (d, 2H); 7.35 (s, 1H)
60			(DMSO-d ₆): 1.22 (m, 2H); 1.38 (s, 9H); 1.66 d, 2H); 2.18 (s, 6H); 2.22 (s, 3H); 2.42 (m, 1H); 2.54 (s, 6H); 2.59-2.76 (m, 2H); 3.87 (d, 2H); 12.08 (bs, 1H)

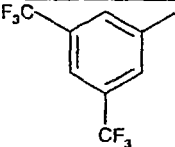
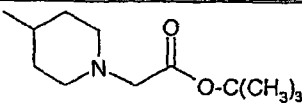
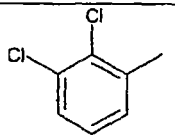
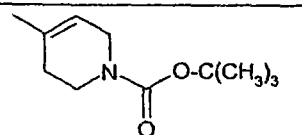
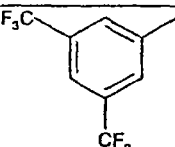
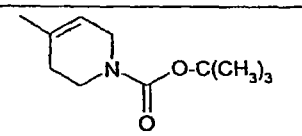
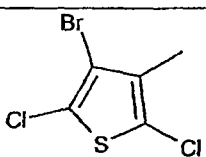
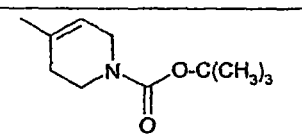
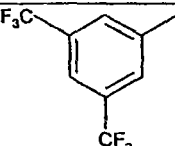
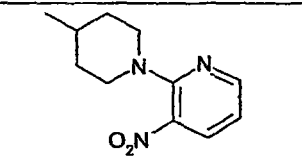
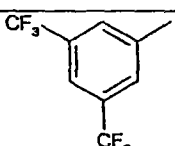
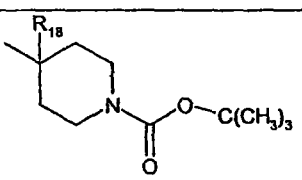
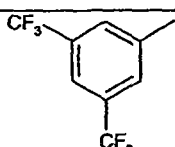
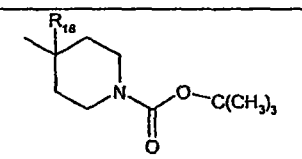
实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
61			(DMSO-d ₆): 1.02 (m, 2H); 1.16 (s, 9H); 1.44 (m, 2H); 1.87 (s, 3H); 2.12-2.25 (m, 1H); 2.43 (s, 3H); 2.48 (宽峰, 2H); 3.61 (s, 3H); 3.65 (d, 2H); 6.60 (s, 1H); 11.83 (bs, 1H)
62			1.44(s,9H);1.53(m,2H);1.74 (m, 2H);2.35(m,1H);2.66(s,3H);2.75 (m, 2H); 4.03(d,2H); 7.32 (dt, 1H); 7.62 (dd,1H); 8.11 (dd, 1H)
63			1.43 (s, 9H); 1.53 (m, 2H); 1.72 (m, 2H); 2.31 (m, 1H); 2.73 (m, 2H); 4.01 (m, 2H); 7.70 (t, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.26-8.30 (m, 2H)
64			DMSO-d ₆ : 1.10 (m, 2H); 1.23 (s, 9H); 1.48 (m, 2H); 1.97 (m, 1H); 2.50-2.64 (宽峰, 2H); 3.60 (d, 2H); 8.02 (dd, 1H); 8.05 (d, 1H); 8.10 (d, 1H)
65			CDCl ₃ + 5 % CD ₃ OD: 1.44 (s, 9H); 1.53 (m, 2H); 1.78 (d, 2H); 2.41 (m, 1H); 2.78 (m, 2H); 4.03 (m, 2H); 7.67 (d, 1H); 7.81 (dd, 1H); 8.51 (d, 1H)
66			(DMSO-d ₆): 1.03 (m, 2H); 1.45 (m, 2H); 2.18 (m,1H); 2.41-2.52 (m, 2H); 3.63 (d, 2H); 7.30-7.35 (m, 1H); 7.40 (t, 2H); 7.53 (d, 2H); 7.67 和 7.72 (AB, 4H)
67			1.44 (s, 9H); 1.57 (m, 2H); 1.79 (m, 2H); 2.37 (m, 1H); 2.77 (m, 2H); 4.07 (宽峰, 2H); 6.97 (m, 1H); 7.08 (m, 1H); 8.12 (m, 1H); 8.45-8.85 (宽峰, 1H)
68			CDCl ₃ +5 % CD ₃ OD: 1.42(s,9H); 1.50(m,2H);1.71(m,2H);2.34(m, 1H);2.75(m,2H);7.60-7.70 (m, 2H);7.90-8.05(m,4H);8.63(s,1H)
69			1.34-1.44 (m, 9+2H); 1.61 (m, 2H); 2.29 (m, 1H); 2.67 (t, 2H); 3.91 (dt, 2H); 7.57-7.63 (m, 2H); 7.67 (m, 1H);7.96 (dd, 1H); 8.12 (d,1H);8.48(dd,1H);8.58(dd,1H)

实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
70			CDCl ₃ + 5 % CD ₃ OD: 1.39 (s, 9H); 1.42 (m, 2H); 1.62 (m, 2H); 2.29 (m, 1H); 2.67 (m, 2H); 2.90 (s, 6H); 3.93 (m, 2H); 7.16 (d, 1H); 7.52-7.61 (m, 2H); 8.19 (d, 1H); 8.48 (dd, 1H); 8.59 (d, 1H)
71			(DMSO-d ₆): 0.99 (m, 2H); 1.04 (s, 6H); 1.13 (s, 9H); 1.43 (m, 2H); 1.56 (t, 2H); 1.83 (s, 3H); 2.15-2.23 (m, 1H); 2.24-2.27 (m, 5H); 3.39 (t, 2H); 2.42-2.48 (宽峰, 2H); 3.65 (d, 2H)
72			141.53, 133.45, 133.10, 129.33, 128.00, 80.35, 32.06, 28.74 (顺式)
73			154.89, 141.61, 133.44, 133.10, 129.27, 127.92, 124.04, 121.33, 80.71, 67.48, 51.98, 33.31, 28.77, 16.90 (反式)
74			171.63, 155.41, 141.28, 137.19, 130.31, 128.72, 80.20, 67.48, 46.34, 32.05, 28.76, 13.01 (顺式)
75			172.36, 154.83, 141.31, 137.18, 130.26, 129.75, 80.42, 51.87, 33.38, 28.76, 17.04 (反式)
76			171.78, 155.40, 138.26, 136.08, 135.90, 132.07, 130.47, 128.10, 80.16, 67.48, 46.49, 31.95, 28.76, 12.93 (顺式)
77			172.34, 154.77, 138.28, 136.11, 135.95, 132.01, 128.09, 80.39, 67.48, 51.98, 33.17, 28.77, 17.08 (反式)

实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
78			172.08, 155.42, 137.67, 131.09, 126.31, 108.53, 80.22, 67.48, 46.58, 31.89, 28.78, 13.07 (顺式)
79			172.85, 154.79, 108.49, 80.43, 67.48, 51.87, 33.16, 28.79, 17.21 (反式)
80			1.45 (s, 9H), 1.55 (dq, 2H), 1.75 (宽峰 d, 2H), 2.32 (tt, 1H), 2.75 (bt, 2H), 4.05 (宽峰 d, 2H), 8.58 (d, 1H), 8.88 (d, 1H)
81			δ = 1.80-1.95 (m, 4H); 2.32-2.40 (m, 1H); 2.73-2.83 (m, 2H); 3.22 (bd, 2H); 6.98 (t, 1H); 7.08 (d, 1H); 7.42 (dt, 1H); 7.71 (dd, 1H); 7.94 (s, 1H); 8.48 (s, 2H)
82			1.40-1.52(m, 2H); 1.68-1.76 (m, 2H); 2.56(m, 1H); 3.03(dt, 2H); 3.98 (dt, 2H); 6.98 (d, 2H); 8.00 (d, 2H); 8.17(s, 1H); 8.25(s, 2H)
83			224-227°
84			(DMSO-d ₆): 1.57 (dq, 2H), 1.79 (宽峰 d, 2H), 2.31 (tt, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.66 (dt, 2H), 3.07 (dt, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.40 (dt, 1H), 8.39 (s, 2H), 8.49 (s, 1H)
85			(DMSO-d ₆): 1.43 (dq, 2H), 1.70 (dd, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.84 (t, 2H), 3.79 (m, 2H), 4.05 (宽峰, 1H, NH), 6.90 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.25 (s, 2H)

实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
86			189-192°
87			81-83°
88			84-87°
89			158-161°
90			95-97°
91			1.73-1.86 (m, 2H); 1.94-2.08 (m, 2H); 2.30-2.40 (m, 1H); 2.65-2.78 (m, 2H); 3.15-3.22 (m, 2H); 6.85 (d, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.36 (d, 1H); 7.90 (s, 1H); 8.12 (d, 1H); 8.43 (s, 2H); 9.08 (d, 1H)
92			(DMSO-d ₆): 1.53-1.66 (m, 2H); 1.89-1.98 (m, 2H); 2.50-2.62 (m, 1H); 2.90-3.14 (m, 4H); 7.35-7.40 (m, 2H); 7.62 (m, 1H); 7.96 (d, 1H); 8.43 (s, 2H); 8.58 (s, 1H)
93			(DMSO-d ₆): 1.55 (dq, 2H); 1.72 (dd, 2H); 2.04-2.13 (m, 1H); 2.65 (dt, 2H); 3.15 (dt, 2H); 3.78 (s, 3H); 6.95 (t, 1H); 7.05 (d, 1H); 7.40 (m, 1H); 7.54 (dd, 1H); 8.26 (s, 1H); 8.33 (s, 1H)

实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
94			(DMSO-d ₆): 1.40(dq, 2H); 1.57(dd, 2H); 1.85-1.95 (m, 1H); 2.55(dt, 2H); 3.12-3.22 (m, 2H); 6.81(t, 1H); 6.90(d, 1H); 7.32(m, 1H); 7.43 (d, 1H); 8.02(s, 1H); 8.09 (s, 2H)
95			(DMSO-d ₆): 1.57(dq, 2H); 1.80 (dd, 2H); 2.23-2.34(m, 1H); 2.92(dt, 2H); 3.60(dt, 2H); 7.22(d, 1H); 7.79 (dd, 1H); 8.03(d, 1H); 8.33(s, 3H)
96			(DMSO-d ₆): 1.52-1.65(m, 2H); 1.73- 1.84(m, 2H); 2.10-2.22 (m, 1H); 2.85 (dt, 2H); 3.42-3.53 (m, 2H); 7.30 (s, 1H); 7.32(d, 1H); 7.87 (d, 1H); 8.24 (s, 1H); 8.29 (s, 2H)
97			(DMSO-d ₆): 1.51 (dq, 2H), 1.77 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.74 (t, 2H), 2.93 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.46 (s, 1H).
98			(DMSO-d ₆): 1.62-1.75 (m, 2H); 1.78-1.86 (m, 2H); 2.16-2.26 (m, 1H); 2.75 (dt, 2H); 3.04-3.13 (m, 2H); 7.37 (dd, 1H); 7.52 (d, 1H); 7.64 (dd, 1H); 7.88 (d, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.38 (s, 2H)
99			(DMSO-d ₆): 1.51-1.80 (m, 4H), 2.13 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 3.12 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.30 (s, 2H).
100			(DMSO-d ₆): 1.42 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 2.19-2.33 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.40-3.50(m, 2H), 7.47-7.55 (m, 4H), 8.38(s, 2H), 8.56 (s, 2H)
101			111-114°

实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
102			115-119°
103			163.8, 154.77, 138.30, 136.01, 135.92, 132.04, 130.82, 128.04, 80.85, 28.77, 24.39
104			141.46, 136.06, 133.38, 133.04, 129.61, 128.03, 124.09, 121.37, 80.98, 28.75, 24.40
105			164.17, 154.79, 135.90, 130.75, 126.26, 108.61, 80.89, 28.78, 24.40
106			(DMSO-d ₆): 1.47 (dq, 2H); 1.78 (dd, 2H); 2.51-2.57(m, 1H); 2.97 (dt, 2H); 3.67 (dt, 2H); 6.88 (dd, 1H); 8.22 (dd, 1H); 8.38 (dd, 1H); 8.42 (s, 2H); 8.54 (s, 1H)
107		 R ₁₈ 是苯基	(DMSO-d ₆): δ=1.10-1.20(m, 2H); 1.32 (s, 9H); 1.59 (m, 2H); 2.42 (宽峰, 1H); 2.98(m, 2H); 3.70(m, 2H); 6.95-7.06(m, 3H); 7.16-7.21 (m, 2H); 7.75 (s, 1H); 8.10 (s, 2H)
108		 R ₁₈ 是甲基	131-135°

类似于在方法(实施例 A 至 Q)中描述的方法,但是应用适合的原料,获得下式化合物,其中 R₁₈是氢并且 R₁和 R₁₆+R₁₇如表 2 中定义的(式 I 化合物,其中 m 是 0, n 是 0 并且 R₁是式 VII 基团)。如果表 2 中没有另外说明,那么 ¹H-NMR 和 ¹³C-NMR 数据是在 CDCl₃ 中测定的。

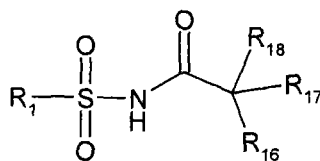
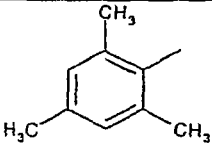
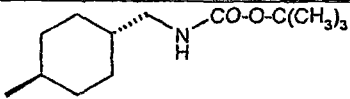
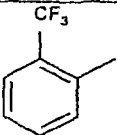
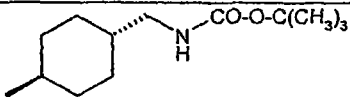
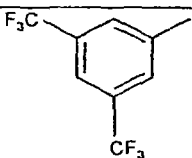
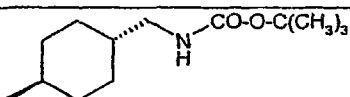
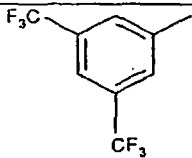
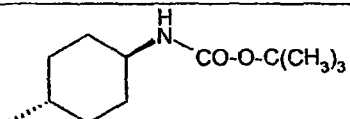
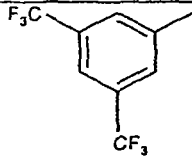
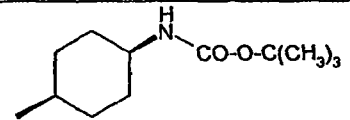
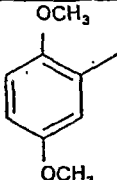
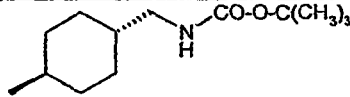
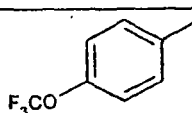
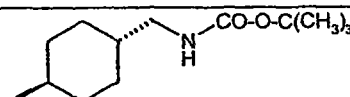
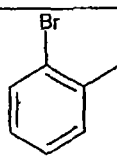
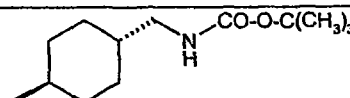
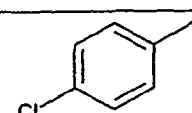
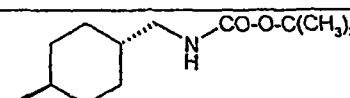
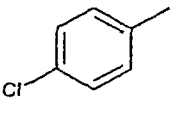
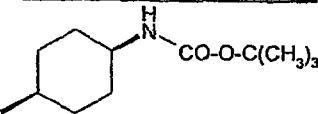
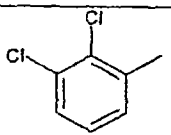
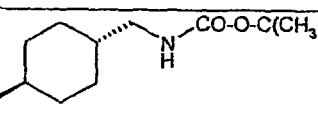
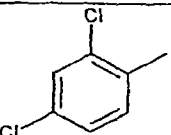
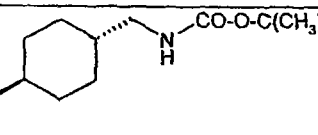
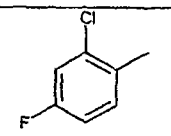
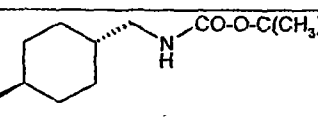
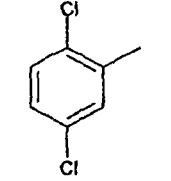
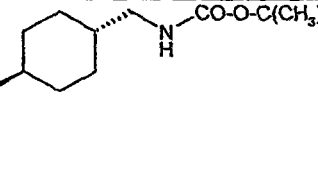
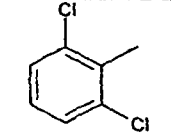
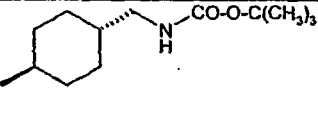
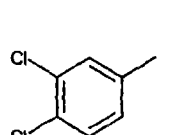
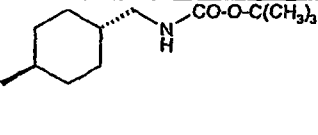
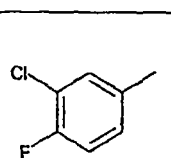
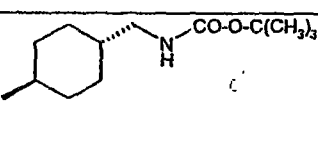
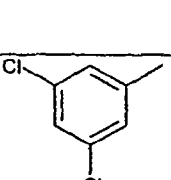
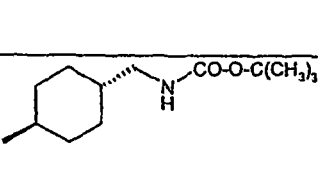
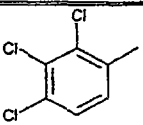
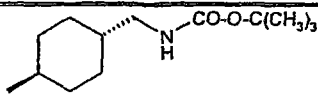
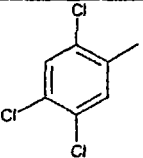
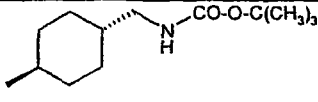
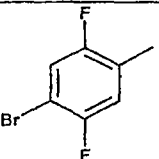
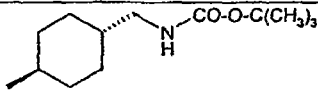
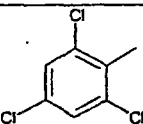
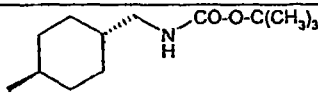
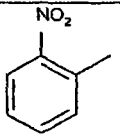
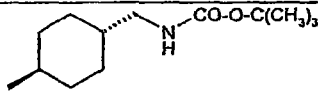
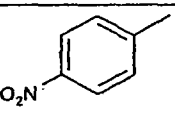
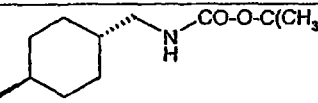
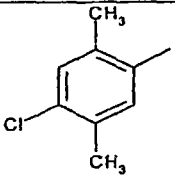
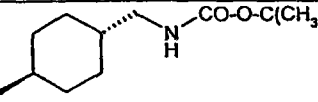
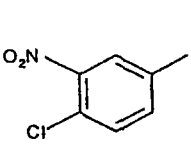
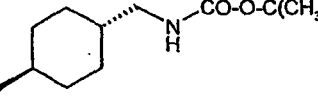
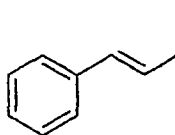
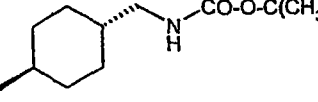
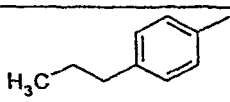
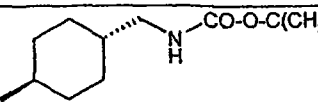


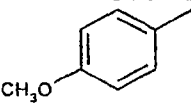
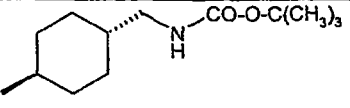
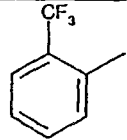
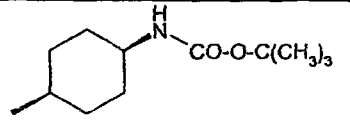
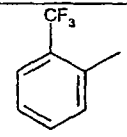
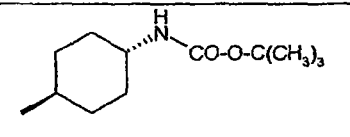
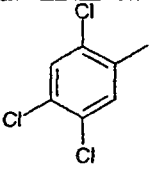
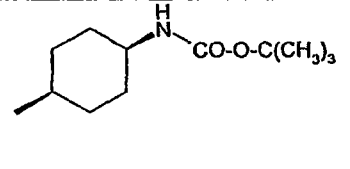
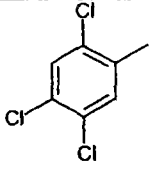
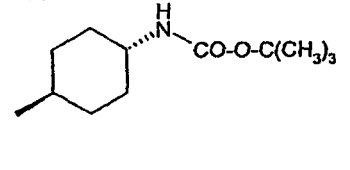
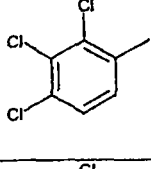
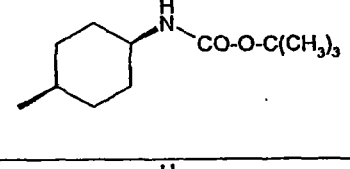
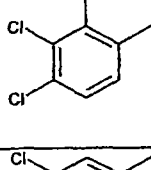
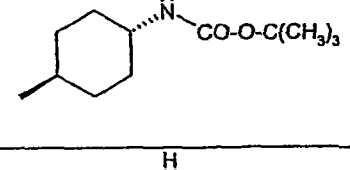
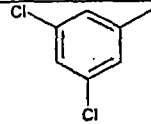
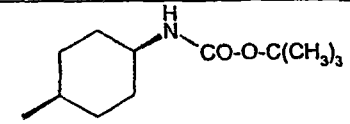
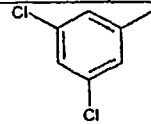
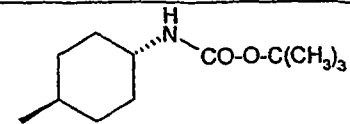
表 2

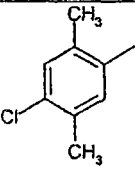
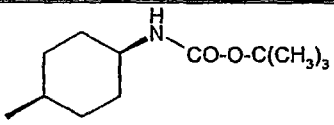
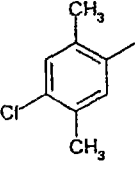
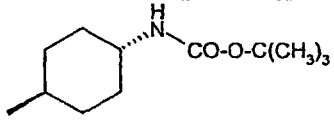
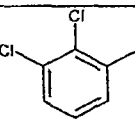
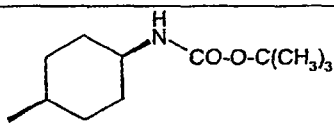
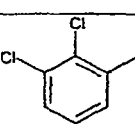
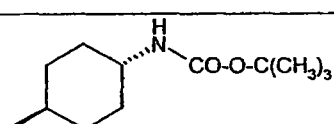
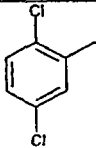
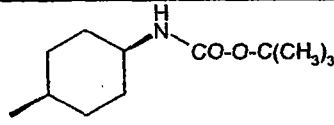
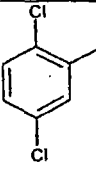
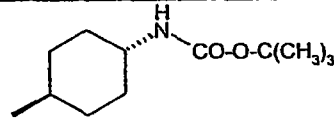
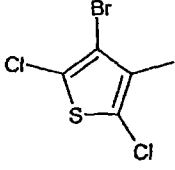
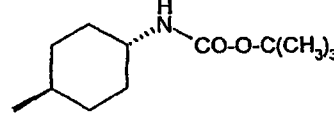
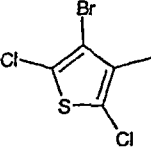
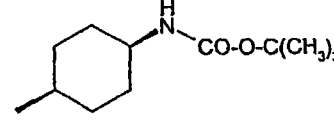
实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
109			δ = 0.98 (q, 2H); 1.42 (s, 9H); 1.36-2.26 (m, 8H); 2.98 (t, 2H); 4.52 (宽峰, 1H)
110			0.94 (dq, 2H), 1.33-1.49 (m, 12H), 1.83 (宽峰 d, 2H), 1.91 (宽峰 d, 2H), 2.14 (tt, 1H), 2.95 (d, 2H), 7.28 (s, 1H)
111			0.92 (dq, 2H), 1.32-1.48 (m, 12H), 1.65 (宽峰, 1H), 1.82 (d, 2H), 1.88 (d, 2H), 2.09 (tt, 1H), 2.93 (d, 2H), 7.61 (s, 1H)
112			0.93 (dq, 2H), 1.35-1.50 (m, 11H), 1.76-2.05 (m, 5H), 2.10 (tt, 1H), 2.95 (d, 2H), 4.72 (宽峰, 1H), 7.63 (s, 1H)
113			0.94 (dq, 2H), 1.35-1.49 (m, 12H), 1.78-1.93 (m, 4H), 2.11 (tt, 1H), 2.94 (d, 2H), 4.78 (宽峰, 1H), 7.65 (s, 1H)
114			0.92(dq, 2H), 1.31-1.46(m, 12H), 1.83 (宽峰 t, 2H), 2.03-2.14 (m, 3H), 2.93 (d, 2H), 4.72 (宽峰, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.87 (d, 1H)
115			0.90 (m, 2H); 1.30 (m, 1H); 1.38(s, 9H); 1.42 (s, 9H); 1.75-2.20 (m, 7H); 2.98 (t, 2H); 4.52(宽峰, 1H); 7.55 (d, 2H); 7.92 (d, 2H); 8.30 (s, 1H)

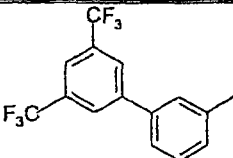
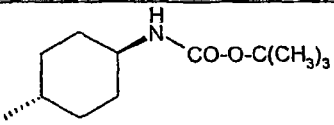
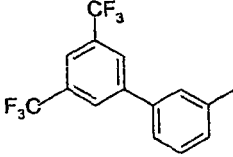
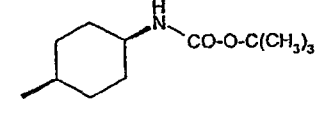
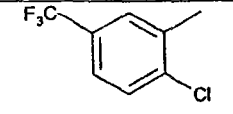
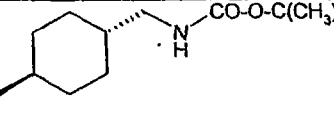
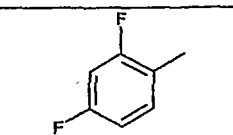
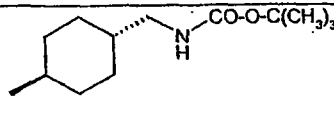
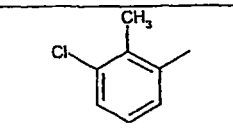
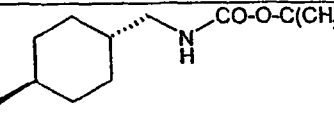
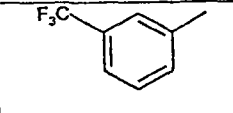
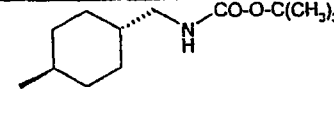
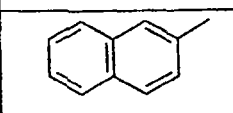
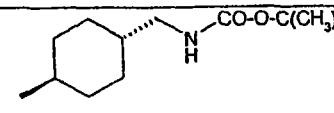
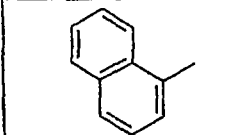
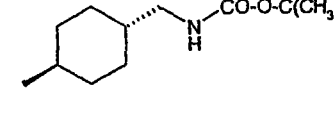
实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
116			0.92 (q, 2H); 1.41 (s, 9H); 1.25-2.18 (m, 8H); 2.35 (s, 3H); 2.70 (s, 6H); 2.98 (t, 2H); 4.50 (宽峰, 1H); 6.94 (s, 2H); 8.52 (s, 1H)
117			0.92 (q, 2H); 1.42 (s, 9H); 1.20-2.18 (m, 8H); 2.94 (t, 2H); 4.58 (宽峰, 1H); 7.78 (t, 2H); 7.86 (m, 1H); 8.41 (s, 1H); 8.50 (dd, 1H)
118			0.95 (m, 2H); 1.20-2.30 (m, 8H); 1.46 (s, 9H); 3.00 (t, 2H); 4.58 (宽峰, 1H); 8.06 (s, 1H); 8.50 (s, 2H)
119			1.02 (q, 2H); 1.39 (s, 9H); 1.40-1.46 (m, 1H); 1.72-1.88 (m, 5H); 2.08 (t, 1H); 3.30 (宽峰, 1H); 4.48 (d, 1H); 7.90 (s, 1H); 8.35 (s, 2H)
120			1.40 (s, 9H); 1.40-1.80 (m, 8H); 2.25 (m, 1H); 3.55 (m, 1H); 7.92 (s, 1H); 8.36 (s, 2H)
121			1.00 (m, 2H); 1.30-2.00 (m, 7H); 1.42 (s, 9H); 2.20 (t, 1H); 2.98 (t, 2H); 3.80 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 5.58 (宽峰, 1H); 6.95 (d, 1H); 7.14 (dd, 1H); 7.58 (d, 1H); 8.50 (s, 1H)
122			0.98 (q, 2H); 1.41 (s, 9H); 1.36-2.20 (m, 8H); 2.98 (t, 2H); 4.55 (宽峰, 1H); 7.30 和 8.10 (2d, 4H); 8.13 (s, 1H)
123			0.95 (q, 2H); 1.43 (s, 9H); 1.20-2.26 (m, 8H); 2.95 (t, 2H); 4.53 (宽峰, 1H); 7.40-7.55 (m, 2H); 7.70 和 8.30 (2dd, 2H); 8.46 (s, 1H)
124			0.91 (q, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.25-1.63 (m, 3H); 1.78-2.18 (m, 5H); 2.96 (t, 2H); 4.58 (宽峰, 1H); 7.50 和 7.98 (AB, 2H); 8.38 (s, 1H)

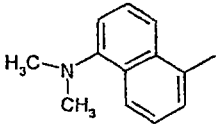
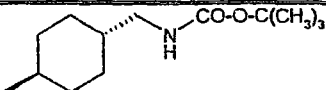
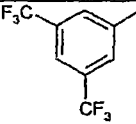
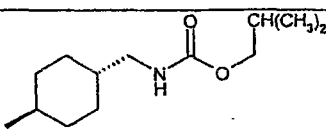
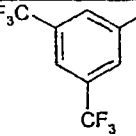
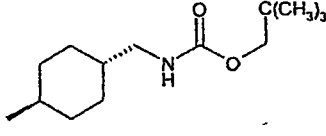
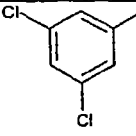
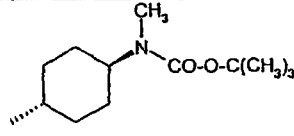
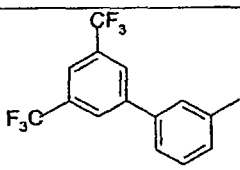
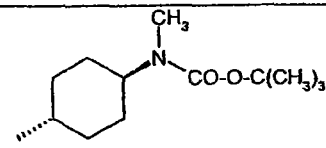
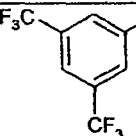
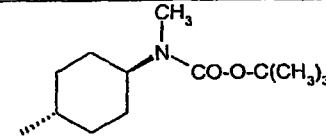
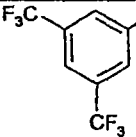
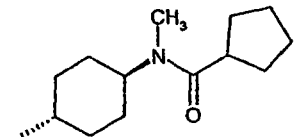
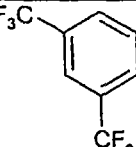
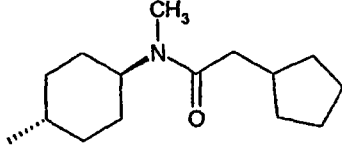
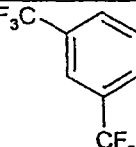
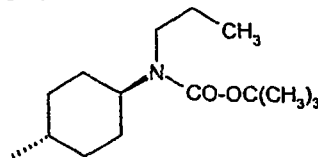
实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
125			1.42 (s, 9H); 1.54-1.78 (m, 8H); 2.30 (m, 1H); 3.64 (m, 1H); 4.50 (宽峰, 1H); 7.51 和 7.99 (AB, 4H); 8.36 (宽峰, 1H)
126			1.00 (m, 2H); 1.30-2.00 (m, 7H); 1.42 (s, 9H); 2.20 (t, 1H); 2.98 (t, 2H); 5.58 (宽峰, 1H); 7.40 (t, 1H); 7.70 (d, 1H); 8.22 (d, 1H)
127			0.98 (q, 2H); 1.41 (s, 9H); 1.55-2.22 (m, 8H); 2.85 (t, 2H); 4.54 (宽峰, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.52 (d, 1H); 8.19 (d, 1H)
128			0.98 (q, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.25-2.25 (m, 8H); 2.98 (t, 2H); 4.70 (宽峰, 1H); 7.13-7.24 (m, 2H); 8.26 (dd, 1H); 8.58 (s, 1H)
129			0.80-2.00 (m, 9H); 1.42 (s, 9H); 2.20 (t, 1H); 2.98 (t, 1H); 4.55 (宽峰, 1H); 7.36-7.50 (m, 2H); 8.20 (m, 2H)
130			0.98 (q, 2H); 1.43 (s, 9H); 1.22-2.30 (m, 8H); 2.98 (t, 2H); 4.58 (宽峰, 1H); 7.30-7.58 (m, 3H)
131			0.98(q,2H);1.41 (s, 9H); 1.35-2.20 (m,8H);2.98 (t, 2H); 4.52 (宽峰, 1H); 7.60 (d,1H); 7.70 (dd, 1H); 8.10 (d, 1H)
132			0.94 (q, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.25-1.41 (m, 2H); 1.70-1.96 (m, 5H); 2.10 (t, 1H); 2.94 (t, 2H); 4.58 (宽峰, 1H); 7.30 (m, 1H); 7.96 (m, 1H); 8.12 (m, 1H); 8.39 (s, 1H)
133			0.91(q,2H);1.40(s,9H);1.26-1.70 (m, 3H);1.78-2.20 (m, 5H); 2.95 (t,2H);4.52 (宽峰, 1H); 7.54 (m, 1H); 7.86 (m, 2H); 8.50 (s, 1H)

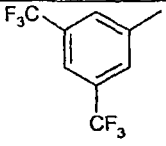
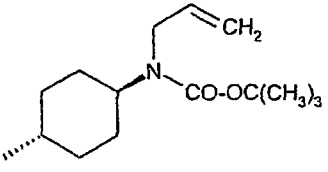
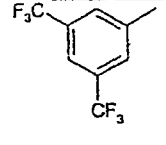
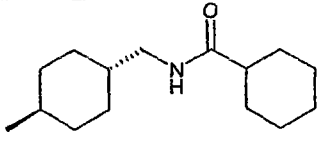
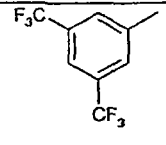
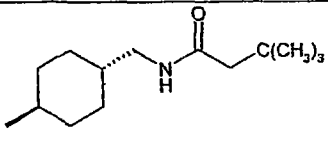
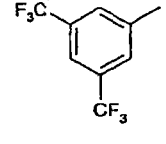
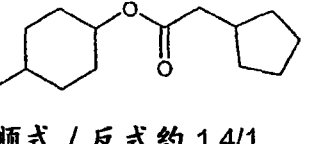
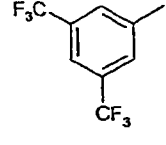
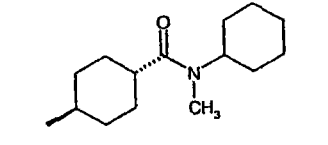
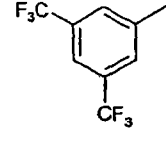
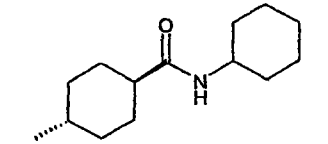
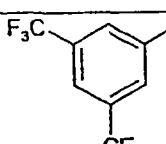
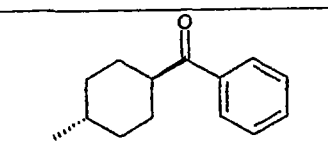
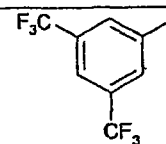
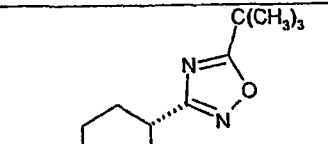
实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
134			0.98(q,2H); 1.42(s,9H); 1.38-2.30 (m, 8H); 2.96 (t,2H); 4.54 (宽峰, 1H); 7.60 (d, 1H); 8.08 (d, 1H)
135			(CDCl ₃ + 10 % DMSO-d ₆) 0.98 (q,2H); 1.42(s,9H); 1.25-2.25 (m, 8H); 2.95 (d, 2H); 5.10 (宽峰, 1H); 7.60 (s, 1H); 8.24 (s, 1H)
136			0.58-1.04 (m,2H); 1.42 (s,9H); 1.30-1.96 (m,7H); 2.16(m,1H); 2.98(t,2H); 4.58(宽峰, 1H); 7.48 (dd,1H); 7.82 (dd,1H); 8.65 (s,1H)
137			0.92 (q, 2H); 1.42 (s, 9H); 1.20-1.54 (m, 2H); 1.70-2.20 (m, 6H); 2.90 (d, 2H); 7.42 (s, 2H)
138			0.90 (m, 2H); 1.20-2.30 (m, 8H); 1.46 (s, 9H); 2.98 (t, 2H); 4.58 (宽峰, 1H); 7.75-7.82 (m, 3H); 8.41 (m, 1H)
139			0.94 (q,2H); 1.42(s,9H); 1.20-1.45(m,1H); 1.60-2.20(m,7H); 2.95 (t,2H); 4.58(宽峰, 1H); 8.23 和 8.38(AB,4H); 8.60(s, 1H)
140			(m, 2H); 1.30-2.00 (m, 7H); 1.42 (s, 9H); 2.20 (t, 1H); 2.40 (s, 3H); 2.60 (s, 3H); 2.98 (t, 2H); 5.58 (宽峰, 1H); 7.40 (t, 1H); 7.70 (d, 1H); 8.22 (d, 1H)
141			0.94 (q, 2H); 1.41 (s, 9H); 1.24-1.70 (m, 2H); 1.80-2.20 (m, 6H); 2.98 (q, 2H); 4.58 (宽峰, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.22 (dd, 1H); 8.46 (d, 1H); 8.54 (s, 1H)
142			0.93 (q, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.32-1.58 (m, 2H); 1.78-2.20 (m, 6H); 2.92 (d, 2H); 7.04 和 7.62 (AB, 2H); 7.34-7.56 (m, 5H)
143			0.95(m,4H); 1.30-2.20 (m, 10H); 1.42(s, 9H); 2.70 (t, 2H); 2.98 (t, 2H); 4.56 (宽峰, 1H); 7.30 (d, 2H); 7.90 (d, 2H); 8.18 (s, 1H)

实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
144			0.90 (m, 2H); 1.20-2.20 (m, 8H); 1.48 (s, 9H); 2.98 (t, 2H); 3.90 (s, 3H); 4.55 (宽峰, 1H); 6.99 (d, 2H); 8.00 (d, 2H); 8.20 (s, 1H)
145			CDCl ₃ + 5 % DMSO-d ₆ : 1.43 (s, 9H); 1.54-1.73 (m, 4H); 2.32 (m, 1H); 2.52-2.64 (m, 4H); 3.76 (m, 1H); 5.32 (bd, 1H); 7.72-7.78 (m, 2H); 7.84-7.88 (m, 1H); 8.45-8.50 (m, 1H)
146			CDCl ₃ + 5 % CD ₃ OD: 1.06 (m, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.43 (m, 2H); 1.84 (m, 2H); 2.03 (m, 2H); 2.08 (m, 1H); 3.30 (宽峰, 1H); 7.71-7.77 (m, 2H); 7.82-7.87 (m, 1H); 8.46-8.51 (m, 1H)
147			CDCl ₃ + 5 % DMSO-d ₆ : 1.42 (s, 9H); 1.55 (m, 2H); 1.60-1.80 (m, 6H); 2.38 (m, 1H); 2.50 (m, 2H); 3.75 (m, 1H); 5.30 (bd, 1H); 7.70 (s, 1H); 8.30 (s, 1H)
148			CDCl ₃ + 5 % CD ₃ OD: 1.08 (m, 2H); 1.42 (s, 9H); 1.47 (m, 2H); 1.88 (m, 2H); 2.03 (m, 2H); 2.12 (m, 1H); 2.31 (宽峰, 1H); 7.59 (s, 1H); 8.31 (s, 1H)
149			CDCl ₃ + 5 % DMSO-d ₆ : 1.45 (s, 9H); 1.50 (m, 2H); 1.55-1.75 (m, 4H); 2.32 (m, 1H); 2.58 (m, 2H); 3.77 (m, 1H); 5.33 (bd, 1H); 7.61 (d, 1H); 8.13 (d, 1H)
150			CDCl ₃ + 5 % CD ₃ OD: 1.08 (m, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.44 (m, 2H); 1.86 (m, 2H); 2.02 (m, 2H); 2.10 (m, 1H); 3.28 (m, 1H); 7.55 (d, 1H); 8.11 (m, 1H)
151			CDCl ₃ + 5 % DMSO-d ₆ : 1.40 (s, 9H); 1.50-1.78 (m, 6H); 2.32 (m, 1H); 2.54 (m, 2H); 3.73 (m, 1H); 5.22 (bd, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.90 (s, 1H)
152			CDCl ₃ + 5 % CD ₃ OD: 1.08 (m, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.47 (m, 2H); 1.85 (m, 2H); 2.04 (m, 1H); 3.29 (宽峰, 1H); 7.56 (t, 1H); 7.87 (d, 1H)

实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
153			CDCl ₃ + 5 % DMSO-d ₆ : 1.42 (s, 9H); 1.70-1.80 (m, 8H); 2.30 (m, 1H); 2.40 (s, 3H); 2.56 (s, 3H); 3.77 (m, 1H); 5.25 (bd, 1H); 7.24 (s, 1H); 7.98 (s, 1H)
154			CDCl ₃ + 5 % CD ₃ OD: 1.05 (m, 2H); 1.38 (s, 9H); 1.42 (m, 2H); 1.80 (m, 2H); 1.97 (m, 2H); 2.07 (m, 1H); 2.35 (s, 3H); 2.50 (s, 3H); 3.25 (宽峰, 1H); 7.22 (s, 1H); 7.95 (s, 1H)
155			CDCl ₃ +5% DMSO-d ₆ :1.44 (s, 9H); 1.54(m,2H);1.62-1.79(m, 4H); 2.33-2.44(m,5H);3.77 (宽峰, 1H);5.28(bd, 1H); 7.41 (t, 1H);7.71 (dd, 1H); 8.20 (dd, 1H)
156			CDCl ₃ +5%CD ₃ OD: 1.08(m, 2H); 1.40(s,9H);1.44(m,2H); 1.86 (m, 2H); 2.01 (m, 2H); 2.12 (m, 1H); 3.28 (宽峰, 1H); 7.38 (t, 1H); 7.68 (dd, 1H); 8.18 (dd, 1H)
157			CDCl ₃ + 5 % DMSO-d ₆ : 1.42 (s, 9H); 1.55 (m, 2H); 1.60-1.77 (m, 4H); 2.35 (m, 2H); 3.76 (m, 1H); 5.24 (m, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.50 (dd, 1H); 8.24 (d, 1H)
158			CDCl ₃ + 5 % CD ₃ OD: 1.08 (m, 2H); 1.41 (m, 9H); 1.46 (m, 2H); 1.88 (m, 2H); 2.03 (m, 2H); 2.13 (m, 1H); 3.28 (宽峰, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.48(dd, 1H); 8.20 (d, 1H)
159			1.09 (dq, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.52 (dq, 2H), 1.92 (宽峰 d, 2H), 2.05 (宽峰, d, 2H), 2.15 (tt, 1H), 3.32 (宽峰, 1H) 反式异构体
160			(CDCl ₃ +5% DMSO-d ₆): 23.814, 28.811 ³ , 29.586, 29.944, 44.056, 45.056, 79.296, 108.900, 125.462, 155.603, 175.574

实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
161			223-225°
162			(DMSO-d ₆): 8.30 (s, 2H), 8.15 (s, 2H), 8.07 (d, J = 7.82.16 (br.s, 1H), Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (t, J=7.8Hz, 1H), 1.35-1.73(m,8H), 1.35(s, 9H)
163			DMSO-d ₆ : 0.77 (m, 2H); 1.08 (m, 2H); 1.10 (m, 1H); 1.32 (s, 9H); 1.62 (m, 2H); 1.72 (m, 2H); 2.20 (m, 1H); 2.70 (t, 2H); 6.71 (t, 1H); 7.91 (d, 1H); 8.07 (dd, 1H); 8.22 (d, 1H); 12.65 (bs, 1H)
164			0.94 (m, 2H); 1.32-1.50 (m, 3H); 1.43 (s, 9H); 1.83 (m, 2H); 1.91 (m, 2H); 2.14(m, 1H); 2.97 (t, 2H); 4.54 (宽峰, 1H); 6.95 (m, 1H); 7.06 (m, m, 1H); 8.11 (m, 1H); 8.68 (bs, 1H)
165			1.04 (m, 2H); 1.32-1.50 (m, 3H); 1.42 (s, 9H); 1.82 (m, 2H); 1.89 (m, 2H); 2.16 (m, 1H); 2.68 (s, 3H); 2.96 (t, 2H); 4.55 (宽峰, 1H); 7.33 (t, 1H); 7.64 (dd, 1H); 8.13 (dd, 1H); 8.77 (bs, 1H)
166			0.92 (m, 2H); 1.32-1.50 (m, 3H); 1.43 (s, 9H); 1.82 (m, 2H); 1.84 (m, 2H); 2.12 (m, 1H); 2.96 (t, 2H); 4.55 (宽峰, 1H); 7.70 (t, 1H); 7.89 (d, 1H); 8.28 (s, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.63 (bs, 1H)
167			0.88(m,2H);1.25-1.48(m,3H); 1.43(s,9H);1.81(m,4H); 2.10 (m, 1H);2.92(t,2H);4.70(t, 1H); 7.57-7.69(m,3H);7.92(d, 1H); 7.96 (s, 2H); 8.01 (d, 1H); 8.63 (s, 1H)
168			0.83 (m, 2H); 1.22 (m, 2H); 1.28 (m, 1H); 1.42 (s, 9H); 1.72 (m, 4H); 2.08 (m, 1H); 2.90 (t, 2H); 4.49 (宽峰, 1H); 7.58-7.69(m, 3H); 7.98(d,1H); 8.13(d,1H); 8.52 (dd, 1H); 8.59(d,1H); 9.03 bs, 1H)

实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
169			0.83 (m, 2H); 1.17-1.36 (m, 3H); 1.46 (s, 9H); 1.74 (t, 4H); 2.10 (m, 1H); 2.80-3.00 (m, 2H); 2.94 (s, 6H); 4.52 (宽峰, 1H); 7.23 (d, 1H); 7.53-7.64 (m, 2H); 8.27 (d, 1H); 8.50 (dd, 1H); 8.61 (d, 1H); 9.15 bs, 1H)
170			165-169°
171			90-94°
172			(DMSO-d ₆): 8.07 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 3.70 (br.s, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.20 (tt, J = 3.3 + 8.6 Hz, 1H), 1.23-1.64 (m, 8 H), 1.38 (s, 9H)
173			(DMSO-d ₆): 12.16 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.20 - 8.25 (m, 37.99 - 8.03 (m, 1H), 7.81 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.69 (br.s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.19 (tt, J = 3.4 + 12 Hz, 1H), 1.77 - 1.85 (m, 2H), 1.21 - 1.63 (m, 6H), 1.37 (s, 9H)
174			(DMSO-d ₆): 8.22(s,2H), 8.15(s, 1H), 3.45 - 3.70 (br.m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.69 - 1.84 (m, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.12 - 1.57 (m, 6H)
175			(DMSO-d ₆): 2 旋转异构体, 选择的信号: 12.47 (br.s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 4.12 + 3.66 (2 x m, 1H), 2.79 + 2.62 (2 x s, 3H)
176			(DMSO-d ₆): 2 旋转异构体, 选择的信号: 12.41 (br.s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 4.10-4.19 (m, 1H), 2.74 + 2.61 (2 x s, 3H)
177			12.47 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 3.57 (br.s, 1H), 2.96 (br.s, 2H), 2.19 (tt, J = 3.4 + 12 Hz, 1H), 1.18 - 1.82 (m, 10 H), 1.37(s,9H), 0.80 (t, J = 7 Hz, 3H)

实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
178			(DMSO-d ₆): 12.47 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 5.68–5.78 (m, 1H), 5.09 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 9 Hz, 1H), 3.68 (br.s, 3H), 2.17 (tt, J = 3.2 + 9 Hz, 1H), 1.16 – 1.67 (m, 8H), 1.37 (s, 9H)
179			198–204°
180			136–140°
181		 顺式 / 反式约 1.4/1	(DMSO-d ₆): E/Z 立体异构体, 选择的信号: 12.5 (br.s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 4.81 + 4.51 (br.s + m, 1H)
182			230–238°
183			220–230°
184			173–175°
185			(DMSO-d ₆): 1.54 (s, 9H), 1.55–1.77 (m, 4H), 2.10 (dd, 2H), 2.31 (dd, 2H), 2.57 (tt, 1H), 3.19 (tt, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.85 (s, 1)

类似于在方法(实施例 A 至 Q)中描述的方法, 但是应用适合的原料, 获得下式化合物, 其中 R₁₈ 是氢并且 R₁ 和 R₁₆+R₁₇ 如表 3 中定义的(式 I 化合物, 其中 m 是 0, n 是 0 并且 R₁ 是式 VII 基团)。如果表 3 中没有另外说明, 那么 ¹³C-NMR 和 ¹H-NMR 数据是在 CDCl₃ 中测定的。

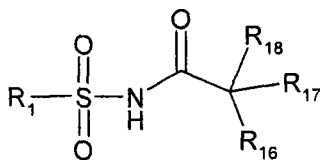
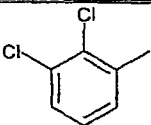
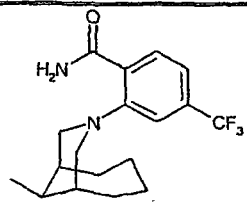
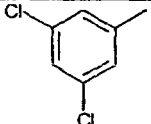
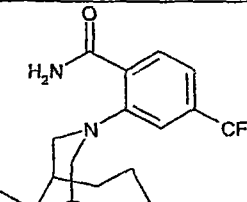
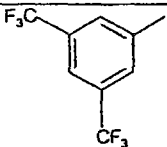
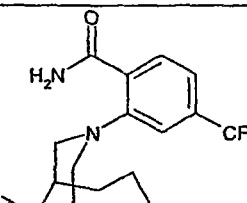
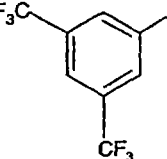
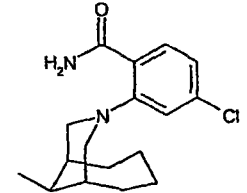
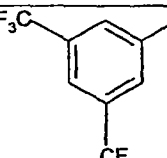
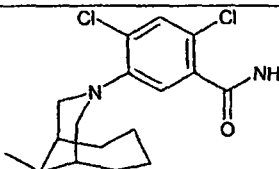
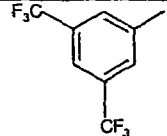
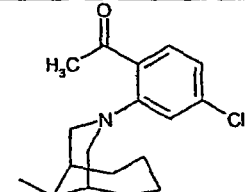
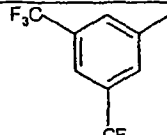
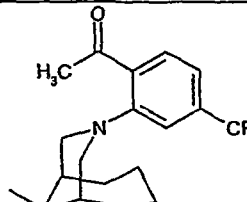
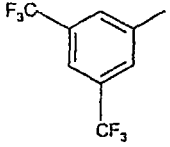
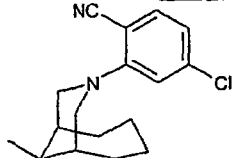
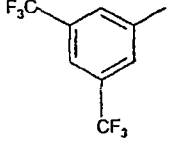
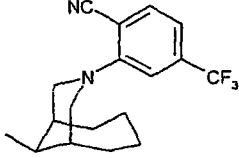
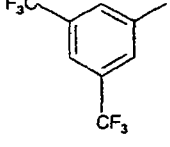
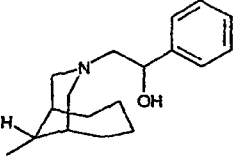
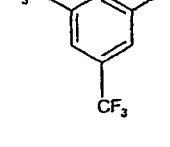
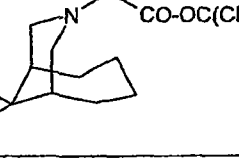
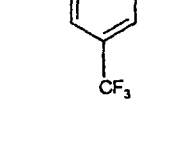
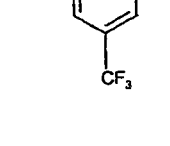
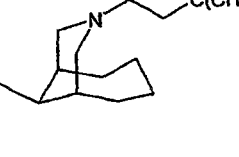
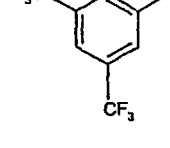
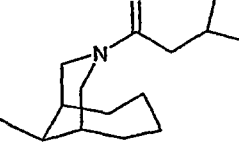
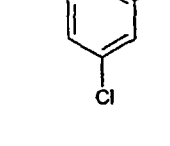
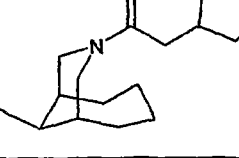
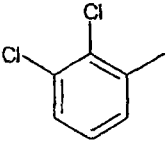
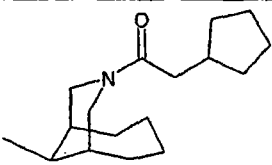
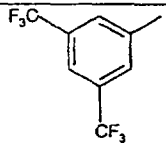
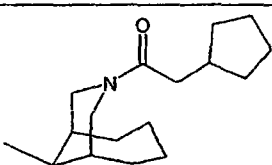
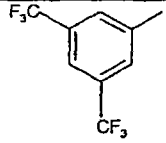
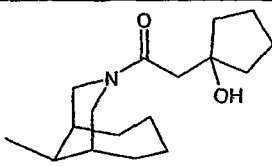
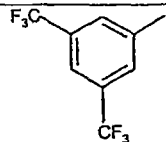
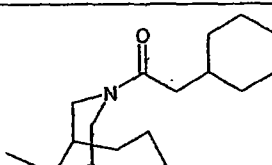
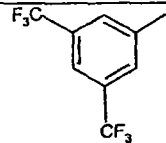
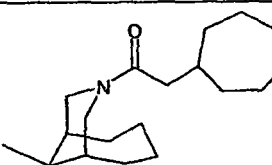
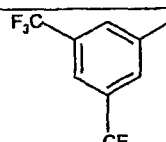
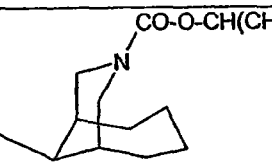
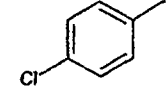
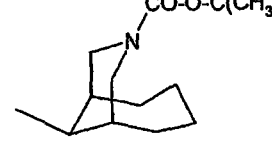
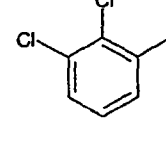
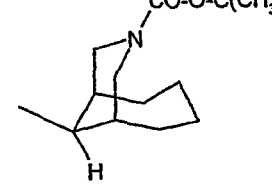


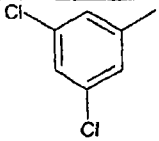
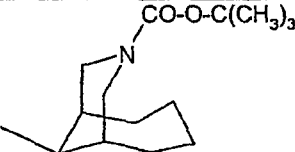
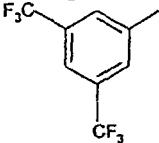
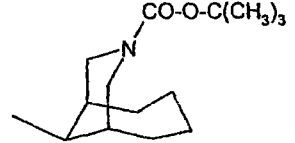
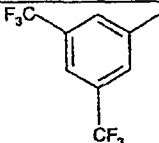
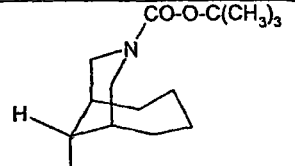
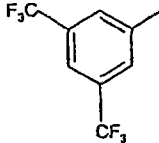
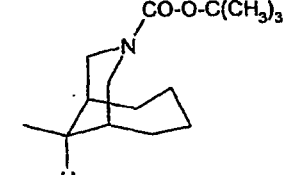
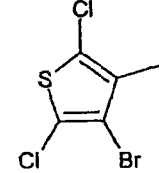
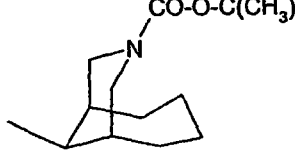
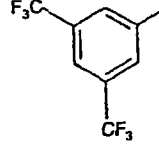
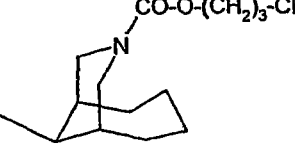
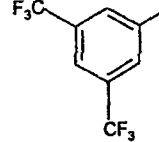
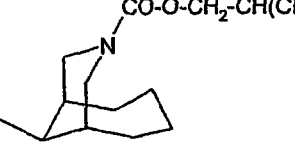
表 3

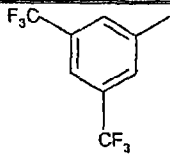
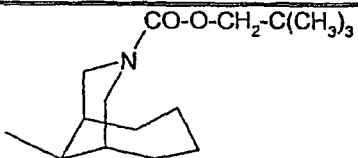
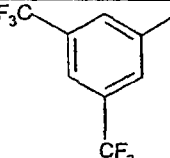
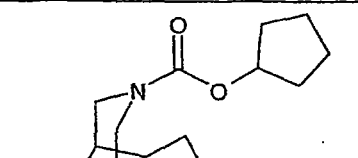
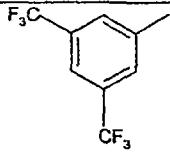
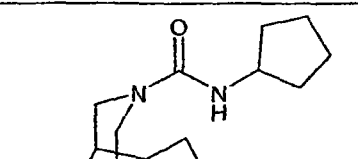
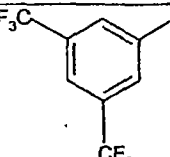
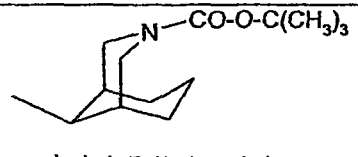
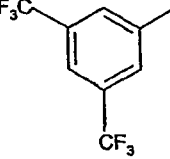
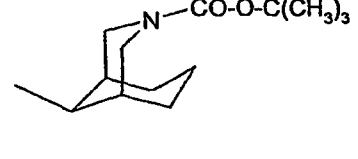
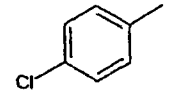
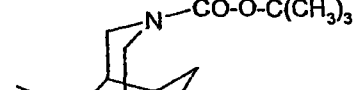
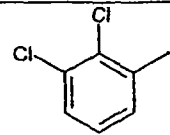
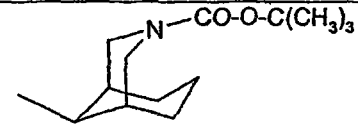
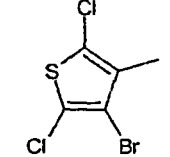
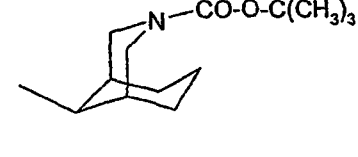
实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
186			(DMSO-d ₆): δ = 0.80-0.95 (m, 3H); 0.95-1.40 (m, 10H); 1.50-1.75 (m, 8H); 7.62/7.82 (AB, 4H)
187			322-333°
188			98-100° / (DMSO-d ₆): 1.38/1.40 (s, 9H); 1.60-2.10 (m, 12H); 3.41-3.57 (m, 1H); 6.68/6.80 (bd, 1H); 8.36/ 8.40 (s, 2H); 8.48/8.50 (s, 1H)
189			1.47 (s, 9H); 1.51-2.13 (m, 12H); 3.72 (m, 1H); 4.81 (d, 1H); 7.60 (s, 1H); 8.30 (s, 1H)
190			132-133°
191			2 旋转变构体, 选择的信号: 8.55(s, 2H), 8.35+8.32(2x br, s, 1H), 8.16(s, 1H), 3.87+3.83 (2xs, 1H), 3.05+3.00(2xs, 3H); 2.40+2.32(2xs, 2H), 1.47(s, 9H)

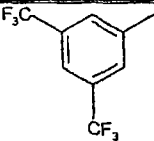
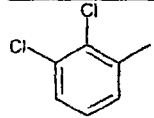
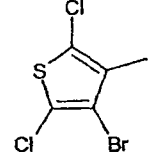
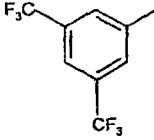
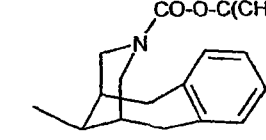
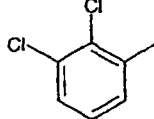
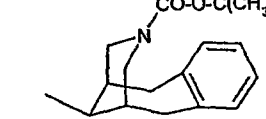
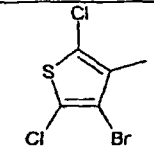
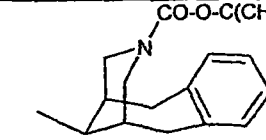
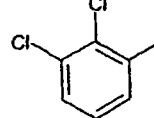
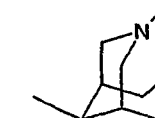
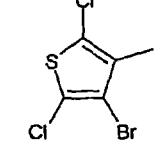
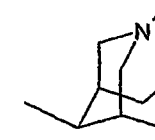
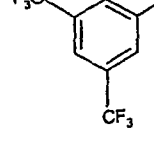
实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
192			(DMSO-d ₆): 173.12, 170.12, 150.43, 136.52, 135.24, 133.86, 131.29, 130.04, 129.79, 129.19, 128.87, 128.47, 125.10, 122.94, 117.86, 115.85, 60.09, 47.76, 32.80, 31.60, 26.06
193			(DMSO-d ₆): 170.59, 150.93, 136.92, 135.02, 134.99, 130.44, 130.20, 129.63, 126.47, 125.56, 118.24, 116.16, 60.62, 48.20, 33.27, 32.02, 26.55
194			(CDCl ₃ /DMSO-d ₆): 173.42, 170.56, 151.37, 142.90, 134.67, 132.89, 132.61, 130.16, 129.31, 128.97, 128.51, 126.99, 119.30, 116.91, 61.47, 48.66, 33.60, 32.09, 26.78
195			(CDCl ₃ /DMSO-d ₆): 173.72, 170.83, 152.28, 143.07, 136.26, 132.79, 132.52, 130.78, 130.13, 128.95, 127.04, 122.48, 121.83, 120.56, 61.41, 48.74, 33.65, 32.13, 26.82
196			173.14, 167.61, 149.63, 142.55, 133.06, 132.70, 132.46, 132.37, 129.13, 127.26, 124.99, 124.20, 123.54, 60.42, 48.87, 40.38, 33.78, 32.27, 27.00
197			171.33, 141.88, 133.33, 133.06, 129.38, 127.69, 123.86, 62.30, 33.47, 31.79, 26.45
198			203.85, 171.03, 150.68, 141.52, 133.44, 133.17, 129.45, 128.13, 127.90, 119.82, 118.09, 61.87, 48.42, 33.89, 32.13, 31.92, 26.61

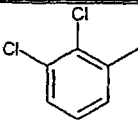
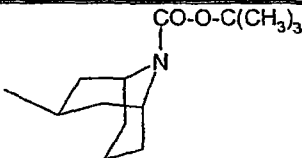
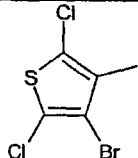
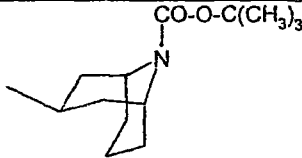
实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
199			170.40, 154.09, 140.96, 138.32, 134.78, 133.31, 133.04, 132.76, 132.48, 129.06, 129.03, 127.61, 125.55, 123.38, 121.20, 117.12, 115.07, 112.97, 101.03, 55.60, 48.45, 33.07, 32.28, 26.09
200			170.68, 155.72, 141.43, 136.12, 135.92, 133.49, 133.21, 132.93, 129.47, 127.98, 123.81, 121.63, 118.99, 118.97, 117.80, 116.45, 116.42, 109.19, 60.26, 48.41, 33.75, 32.02, 26.87
201			95-98°
202			170.44, 132.95, 132.68, 132.41, 132.13, 127.36, 126.23, 125.66, 124.07, 121.89, 119.71, 81.09, 62.52, 61.35, 50.29, 33.16, 28.43, 27.16
203			8.53 (s, 2H), 8.11 (s, 2H), 5.25 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.13 (bd, 2H), 2.98 (bs, 1H), 2.88 (bs, 1H), 2.67 (bs, 2H), 2.21 (s, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.78-1.58 (m, 10H), 1.40 (m, 2H)
204			173.01, 171.44, 142.73, 133.31, 133.03, 132.76, 132.49, 129.07, 129.05, 127.18, 127.15, 127.12, 126.11, 123.93, 121.76, 119.59, 54.84, 49.82, 48.82, 45.09, 33.42, 32.25, 30.38, 27.01, 26.24
205			173.15, 142.63, 132.91, 132.56, 132.22, 128.98, 127.10, 124.14, 121.42, 53.68, 49.63, 48.88, 33.08, 32.61, 32.28, 28.89, 26.96, 26.25, 19.02
206			172.71, 171.25, 141.71, 136.26, 134.33, 127.18, 127.11, 53.92, 49.49, 49.15, 39.74, 36.96, 33.50, 33.18, 32.72, 32.32, 32.11, 26.99, 26.20, 25.34

实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
207			172.45, 171.36, 138.44, 135.99, 135.85, 132.09, 130.50, 128.07, 53.80, 49.61, 49.18, 39.74, 36.89, 33.63, 33.24, 33.19, 32.08, 27.01, 26.32, 25.34
208			173.15, 171.18, 141.69, 133.40, 133.12, 132.85, 129.35, 127.82, 123.82, 121.64, 54.00, 49.41, 49.25, 39.67, 37.02, 33.53, 33.21, 33.14, 32.26, 32.04, 26.92, 26.13, 25.29
209			172.78, 172.45, 142.56, 133.41, 133.07, 132.72, 132.38, 129.10, 127.25, 124.18, 121.46, 80.19, 53.66, 49.62, 48.74, 42.62, 33.21, 33.08, 32.37, 32.26, 30.05, 27.02, 26.21, 24.28, 24.18
210			172.78, 171.30, 141.74, 133.38, 133.10, 129.37, 127.78, 123.83, 54.12, 49.46, 49.24, 41.21, 35.46, 33.82, 33.54, 33.23, 32.29, 32.01, 26.92, 26.54, 26.49, 26.12
211			173.83, 171.03, 141.51, 133.77, 133.42, 133.08, 132.73, 129.39, 127.91, 126.77, 124.06, 121.34, 118.82, 54.21, 49.48, 49.22, 41.58, 37.19, 35.15, 35.08, 33.48, 33.13, 32.19, 31.93, 28.53, 26.89, 26.51, 26.44, 26.07
212			171.16, 155.61, 141.55, 133.42, 133.14, 129.39, 127.87, 123.81, 69.31, 49.48, 33.34, 32.03, 26.60, 22.61
213			130.45, 130.21, 129.74, 129.65, 80.35, 49.41, 32.09, 28.86 混合
214			171.46, 155.14, 138.41, 135.99, 135.85, 132.10, 130.49, 128.07, 80.40, 49.65, 33.28, 32.01, 28.86, 26.67

实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
215		 CO-O-C(CH ₃) ₃	171.26, 155.28, 141.51, 136.30, 134.42, 127.21, 127.04, 80.69, 49.49, 33.21, 32.08, 28.86, 26.58
216		 CO-O-C(CH ₃) ₃ 非对映异构体混合物	实施例 217 和实施例 218 的化合物的非对映异构体混合物
217		 CO-O-C(CH ₃) ₃ 纯异构体	170.84, 154.71, 141.06, 133.27, 132.99, 132.99, 132.72, 132.44, 129.03, 129.00, 127.54, 127.52, 123.39, 121.22, 80.07, 49.04, 32.83, 31.66, 28.45, 26.15
218		 CO-O-C(CH ₃) ₃ 纯异构体	173.68, 155.62, 141.76, 133.75, 133.41, 133.07, 132.72, 129.26, 127.89, 124.09, 121.37, 80.23, 61.00, 44.81, 34.22, 33.21, 28.93, 28.89, 26.82
219		 CO-O-C(CH ₃) ₃	173.79, 155.30, 80.49, 45.50, 44.28, 37.87, 30.93, 30.63, 28.90, 28.83, 27.82, 13.83
220		 CO-O-(CH ₂) ₃ -CH ₃	171.37, 156.23, 141.64, 133.68, 133.41, 133.13, 132.85, 129.34, 127.83, 123.81, 121.64, 65.96, 51.73, 49.44, 33.21, 32.11, 31.48, 26.61, 19.53, 14.03
221		 CO-O-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	171.50, 156.20, 141.72, 133.68, 133.40, 133.13, 132.85, 129.33, 127.79, 123.82, 121.65, 119.47, 72.28, 49.47, 33.23, 32.12, 28.41, 26.62, 19.41

实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
222			171.10, 156.11, 141.55, 133.71, 133.44, 133.16, 132.88, 129.41, 127.88, 123.81, 121.63, 75.56, 49.40, 33.25, 32.12, 31.88, 26.87, 26.63
223			171.26, 155.81, 141.52, 133.76, 133.41, 133.07, 132.72, 129.40, 127.87, 124.06, 121.35, 118.63, 51.20, 49.41, 33.29, 32.08, 26.60, 23.96
224			173.17, 157.69, 142.62, 133.03, 132.69, 129.06, 127.21, 124.20, 121.48, 53.07, 51.98, 49.66, 34.01, 33.20, 33.12, 32.49, 26.63, 24.03
225		 非对映异构体混合物	171.86, 171.29, 155.31, 155.12, 141.65, 133.43, 133.08, 129.35, 127.93, 124.07, 121.35, 80.49, 80.21, 47.63, 47.30, 28.87, 26.44, 19.90, 19.43
226		 未知立体化学的纯异构体	155.48, 132.98, 132.64, 132.30, 131.96, 127.76, 127.13, 125.79, 124.41, 121.70, 118.98, 79.63, 48.08, 45.69, 44.59, 40.33, 40.12, 32.82, 32.70, 30.55, 30.40, 28.88, 20.16
227			171.68, 171.14, 155.27, 155.10, 141.23, 137.28, 130.35, 130.26, 129.78, 129.73, 80.38, 80.10, 47.58, 47.24, 28.89, 26.44, 19.94, 19.47 混合
228			171.78, 171.30, 136.09, 136.04, 131.99, 131.91, 128.12, 80.34, 80.03, 47.73, 47.38, 28.89, 26.38, 19.46
229			172.12, 171.64, 155.11, 131.24, 108.50, 80.42, 80.13, 50.94, 47.81, 47.43, 30.43, 28.90, 26.49, 19.95, 19.49

实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
230			171.96, 153.20, 141.06, 133.03, 132.69, 128.99, 127.59, 80.04, 36.97, 28.45
231			174.00, 153.35, 139.11, 135.50, 135.37, 131.59, 130.46, 127.77, 79.63, 40.66, 40.45, 40.24, 40.04, 36.49, 32.90, 28.81
232			172.19, 153.03, 137.04, 130.71, 125.99, 108.01, 79.83, 36.68, 32.67, 28.48
233			170.84, 155.33, 141.38, 138.52, 133.61, 133.26, 132.92, 132.57, 129.61, 129.42, 127.87, 126.98, 124.13, 121.41, 118.69, 80.37, 50.56, 49.24, 48.24, 35.17, 31.36, 31.05, 28.66
234			171.09, 154.50, 138.81, 138.36, 136.07, 135.96, 132.06, 130.53, 129.88, 128.35, 128.07, 127.09, 126.94, 79.87, 50.88, 48.44, 47.60, 36.29, 31.26, 30.97, 28.61
235			171.49, 154.44, 138.78, 138.65, 137.68, 131.04, 129.90, 129.38, 127.09, 126.90, 126.33, 108.55, 79.87, 50.95, 48.37, 47.51, 36.45, 31.20, 30.82, 28.61
236			173.58, 171.44, 155.56, 155.21, 138.38, 136.03, 136.00, 135.85, 132.09, 131.85, 130.47, 128.11, 128.08, 80.54, 80.23, 49.60, 44.82, 33.17, 32.01, 28.89, 28.86, 26.83
237			171.57, 155.09, 50.39, 49.69, 33.15, 32.01, 28.09
238			173.55, 155.37, 142.08, 133.28, 132.94, 129.23, 127.63, 124.13, 121.42, 80.83, 45.58, 44.58, 37.76, 30.86, 30.55, 29.39, 28.87, 27.50, 13.73

实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
239			172.84, 154.11, 138.23, 136.07, 135.96, 131.90, 131.82, 130.46, 128.07, 80.03, 46.23, 44.69, 39.57, 31.81, 29.31, 28.88, 28.84, 20.37
240			173.14, 154.11, 137.49, 131.08, 126.35, 108.46, 80.83, 46.20, 44.66, 39.61, 31.90, 31.74, 29.34, 28.83, 28.86, 20.41

类似于在方法(实施例 A 至 Q)中描述的方法,但是应用适合的原料,获得下式化合物,其中 R₁、R₁₆+R₁₇ 如表 4 中定义的并且 R₁₈ 是氢或如表 4 中定义的(式 I 化合物,其中 m 是 0, n 是 1 并且 R₁ 是式 VII 基团)。如果表 4 中没有另外说明,那么特征数据是 ¹H-NMR 数据并且 ¹³C-NMR 和 ¹H-NMR 数据是在 CDCl₃ 中测定的。

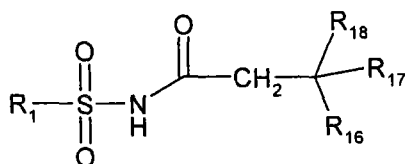
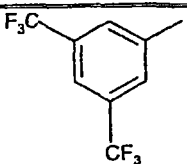
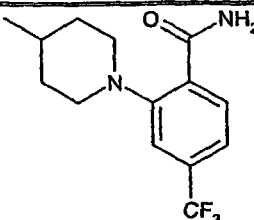
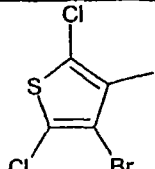
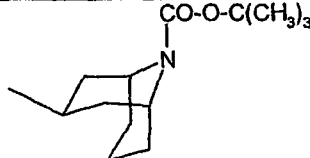
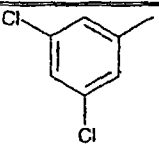
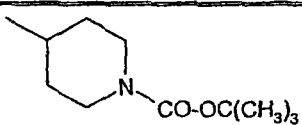
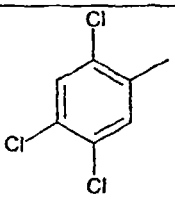
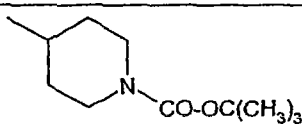
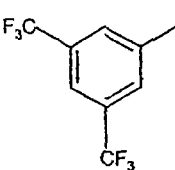
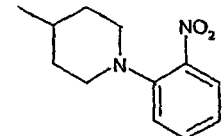
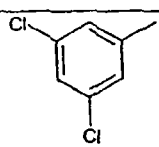
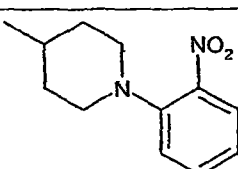
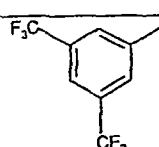
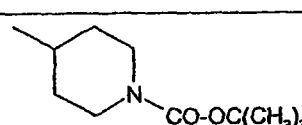
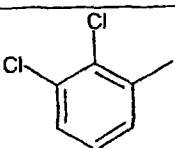
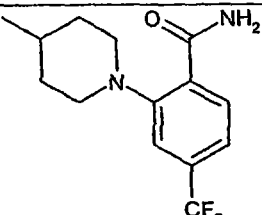
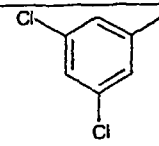
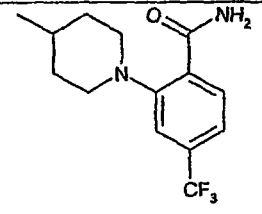
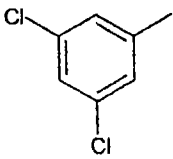
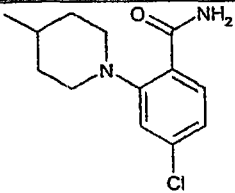
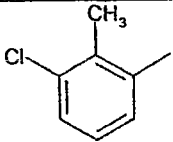
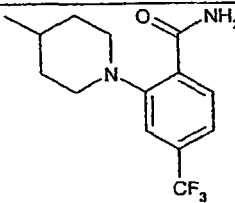
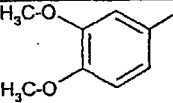
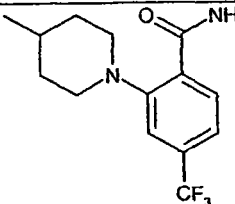
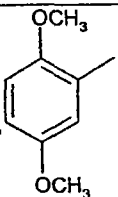
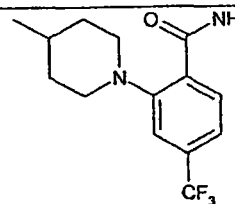
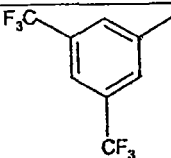
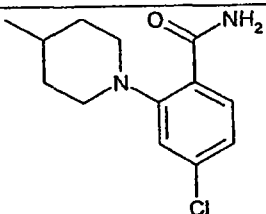
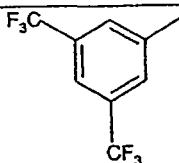
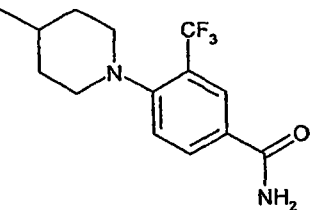
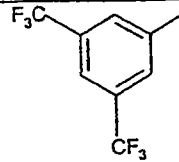
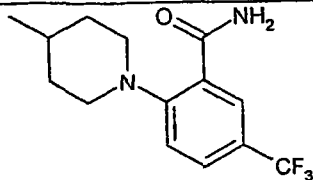
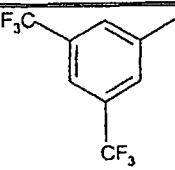
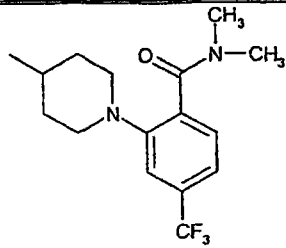
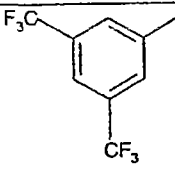
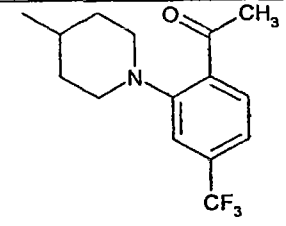
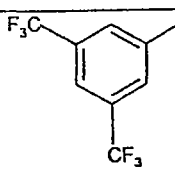
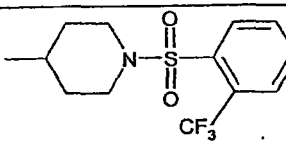
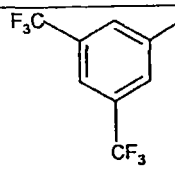
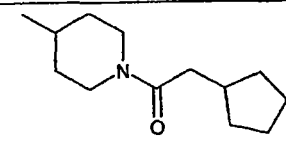
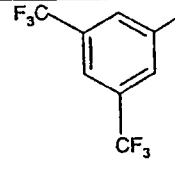
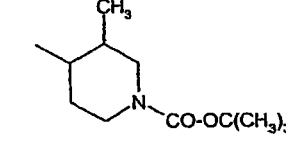
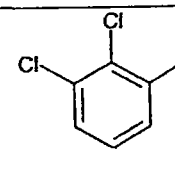
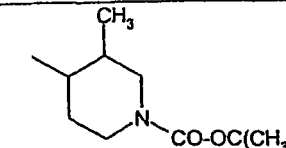
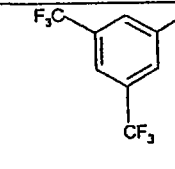
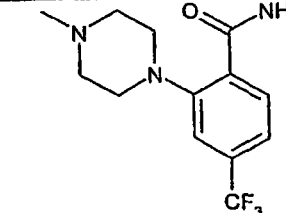


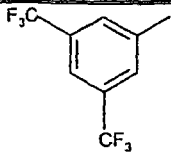
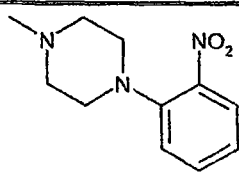
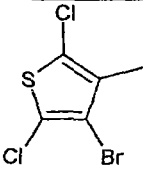
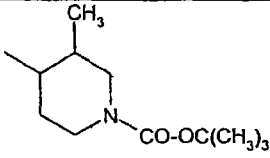
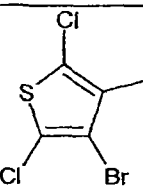
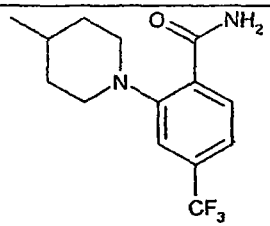
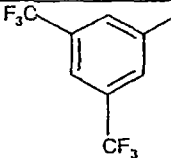
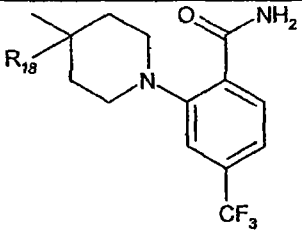
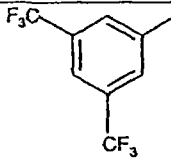
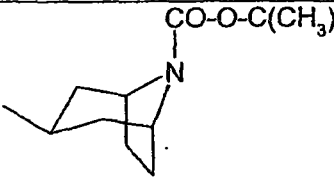
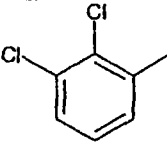
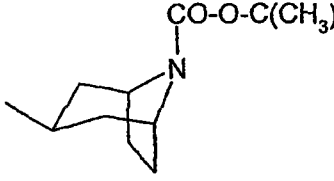
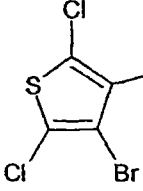
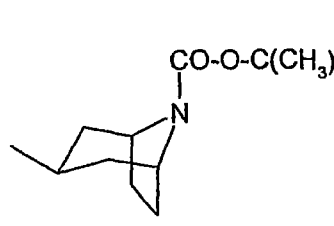
表 4

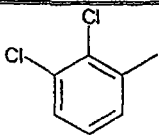
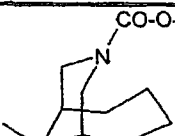
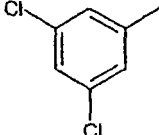
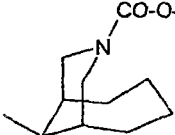
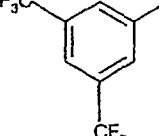
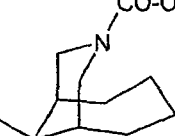
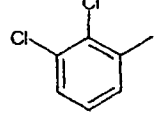
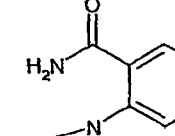
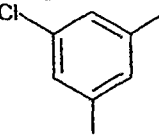
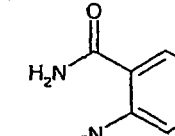
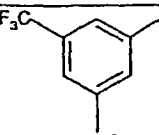
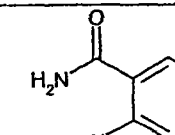
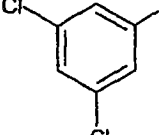
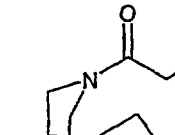
实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇ / R ₁₈	m.p./ ¹ H-NMR/ ¹³ C-NMR
241			(DMSO-d ₆): δ = 1.25 (dq, 2H); 1.59 (d, 2H); 1.70(m, 1H); 1.97 (d, 2H); 2.66 (t, 2H); 3.12 (d, 2H); 7.30(s, 1H); 7.35(d, 1H); 7.62(s, 1H); 7.73(d, 1H); 8.19 (s, 1H); 8.27(s, 1H); 8.29 (s, 2H).
242			170.39, 170.31, 155.44, 154.43, 131.45, 126.22, 108.68, 79.91, 79.80, 47.36, 45.93, 45.86, 45.67, 44.61, 42.52, 36.84, 36.46, 32.10, 31.95, 31.25, 30.90, 30.08, 29.29, 29.17, 28.92, 27.53, 20.44, 14.02

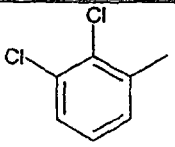
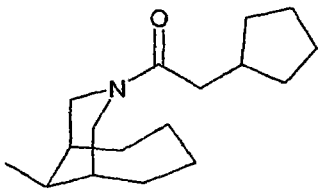
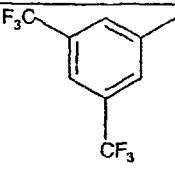
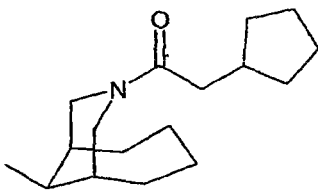
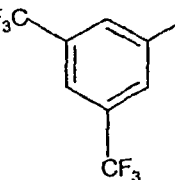
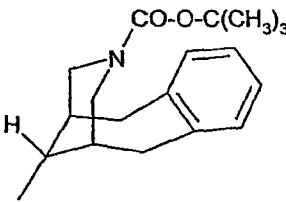
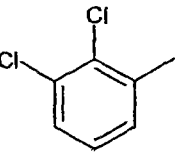
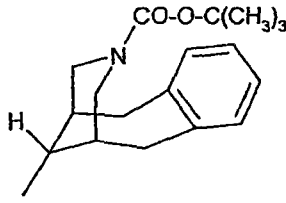
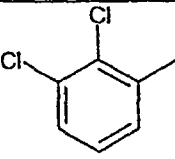
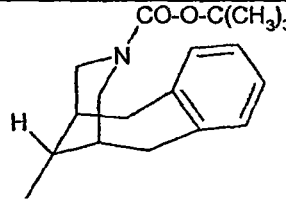
实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇ / R ₁₈	m.p./ ¹ H-NMR/ ¹³ C-NMR
243			(DMSO-d ₆): 0.92 (m, 2H); 1.35 (s, 9H); 1.42 (m, 2H); 1.74 (m, 1H); 2.10 (d, 2H); 2.54-2.70 (m, 2H); 3.77-3.88 (d, 2H); 7.80 (d, 2H); 7.97 (t, 1H)
244			1.02-1.15 (m, 2H); 1.44 (s, 9H); 1.56-1.68 (m, 2H); 1.83-1.95 (m, 1H); 2.12-2.25 (m, 2H); 2.57-2.73 (m, 2H); 3.91-4.10 (m, 2H); 7.56 (s, 1H); 8.23 (s, 1H)
245			(DMSO-d ₆): 1.20 (dq, 2H); 1.51 (d, 2H); 1.73 (m, 1H); 2.20 (d, 2H); 2.70 (dt, 2H); 3.06 (d, 2H); 7.05 (t, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.52 (t, 1H); 7.74 (d, 1H); 8.41 (s, 2H); 8.53 (s, 1H)
246			(DMSO-d ₆): 1.09 (dq, 2H); 1.43 (d, 2H); 1.63 (m, 1H); 2.09 (d, 2H); 2.51 (t, 2H); 2.97 (d, 2H); 6.95 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.42 (ddd, 1H); 7.64 (dd, 1H); 7.72 (d, 2H); 7.90 (t, 1H)
247			1.03-1.14 (m, 2H); 1.44 (s, 9H); 1.55-1.65 (m, 2H); 1.88-1.96 (m, 1H); 2.16-2.23 (m, 2H); 2.61-2.77 (m, 2H); 3.98-4.10 (m, 2H); 8.12 (s, 1H); 8.50 (s, 2H)
248			247-251°
249			195-198°

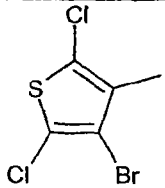
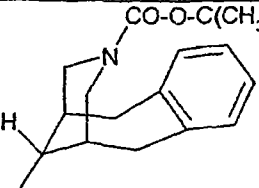
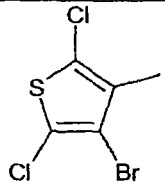
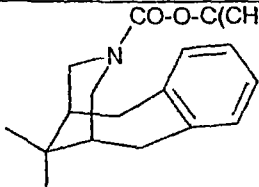
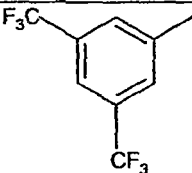
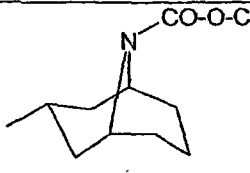
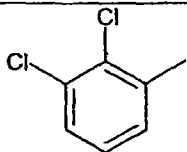
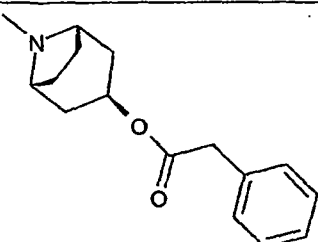
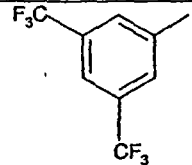
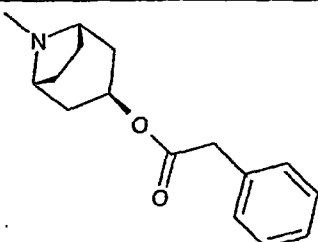
实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇ / R ₁₈	m.p./ ¹ H-NMR/ ¹³ C-NMR
250			149-152°
251			243-246°
252			179-183°
253			92-95°
254			81-83°
255			150-153°
256			174-178°

实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇ / R ₁₈	m.p./ ¹ H-NMR/ ¹³ C-NMR
257			129-133°
258			93-96°
259			1.10 (q, 2H), 1.52-1.61 (m, 3H), 1.93 (d, 2H), 2.25 (t, 2H), 3.48 (d, 2H), 7.89-7.94 (m, 2H), 8.05 (宽峰 d, 1H), 8.12 (宽峰 d, 1H), 9.29 (宽峰 s, 2H), 8.30 (宽峰 s, 1H)
260			98-101°
261			170.70, 170.43, 155.84, 155.24, 41.82, 141.76, 133.73, 133.38, 133.03, 132.69, 129.27, 127.80, 126.60, 124.08, 121.37, 80.47, 80.32, 43.61, 41.02, 39.59, 36.32, 32.34, 28.79, 16.68
262			170.77, 170.45, 155.71, 155.13, 138.41, 135.99, 135.93, 131.90, 131.87, 130.57, 130.54, 128.03, 80.16, 80.03, 43.61, 40.73, 39.54, 36.03, 35.82, 32.22, 31.56, 28.82, 26.66, 16.72, 11.66
263			160-165°

实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇ / R ₁₈	m.p./ ¹ H-NMR/ ¹³ C-NMR
264			140-150°
265			170.88, 170.52, 155.65, 155.07, 137.33, 137.25, 131.35, 126.34, 108.63, 108.58, 80.11, 79.96, 40.78, 39.51, 36.04, 35.73, 32.25, 31.69, 28.83, 16.78
266			153-156°
267		 R ₁₈ = OH	(DMSO-d ₆): 1.42-1.65 (m, 4H), 2.85-3.05 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 5.72 (s, 1H, OH), 7.32 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.59 和 8.18 (2s, 2H, NH), 7.72 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.26 (s, 2H)
268			170.85, 170.22, 153.88, 142.03, 133.25, 132.91, 129.31, 127.60, 121.42, 80.45, 43.90, 43.58, 35.59, 28.92, 28.81, 28.18, 26.72, 25.67
269			170.22, 153.77, 138.56, 135.99, 138.88, 131.82, 130.62, 128.03, 127.96, 80.00, 44.08, 43.57, 28.94, 28.86, 26.25, 25.44
270			170.73, 170.55, 153.81, 137.00, 131.56, 108.75, 80.13, 44.04, 43.54, 28.97, 28.88, 28.26, 26.25, 25.40

实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇ / R ₁₈	m.p./ ¹ H-NMR/ ¹³ C-NMR
271			170.46, 155.24, 138.35, 136.06, 135.99, 131.84, 130.54, 128.07, 79.90, 40.33, 39.46, 35.56, 31.25, 28.92, 26.67
272			170.42, 155.35, 141.71, 136.36, 134.41, 127.09, 80.05, 40.34, 39.48, 35.60, 31.31, 28.92, 26.67
273			170.38, 155.51, 141.74, 133.47, 133.19, 129.28, 127.91, 123.81, 80.38, 46.00, 40.45, 39.53, 35.60, 31.36, 28.90, 26.60
274			(CDCl ₃ /DMSO-d ₆): 171.89, 170.37, 129.15, 135.54, 135.42, 131.74, 130.82, 130.56, 127.80, 116.87, 61.83, 39.27, 38.78, 36.13, 31.29, 26.91
275			170.41, 141.73, 136.35, 134.40, 131.01, 127.11, 62.23, 38.98, 38.86, 35.89, 31.06, 26.83
276			170.81, 141.77, 133.41, 133.06, 130.83, 129.27, 127.88, 62.07, 39.04, 35.97, 31.11, 26.84
277			173.06, 170.82, 142.22, 136.26, 134.16, 127.05, 54.43, 49.85, 40.20, 39.81, 39.09, 37.17, 35.86, 35.64, 33.19, 31.58, 31.43, 26.97, 26.37, 25.37, 25.33

实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇ / R ₁₈	m.p./ ¹ H-NMR/ ¹³ C-NMR
278			172.69, 170.42, 138.53, 135.97, 131.79, 130.56, 128.05, 54.27, 49.69, 40.18, 39.76, 39.14, 37.04, 35.66, 33.16, 31.44, 26.99, 26.36, 25.37, 25.33
279			173.27, 171.15, 142.24, 133.63, 133.28, 132.94, 132.59, 129.18, 127.60, 124.14, 121.42, 118.70, 54.45, 49.86, 40.19, 39.79, 39.02, 37.21, 35.89, 35.53, 33.13, 31.58, 31.33, 26.93, 26.33, 25.30, 25.25
280			171.84, 154.00, 142.66, 139.62, 139.35, 133.05, 132.71, 129.95, 129.40, 129.01, 127.27, 126.74, 126.46, 124.16, 79.03, 48.41, 7.62, 40.39, 38.63, 35.96, 33.16, 32.74, 30.00, 28.50
281		 未知立体化学的纯异构体	171.57, 154.08, 139.84, 139.53, 139.15, 135.59, 135.45, 131.75, 130.55, 129.98, 129.41, 127.84, 126.70, 126.45, 79.01, 48.47, 47.71, 40.18, 38.51, 36.04, 35.99, 33.13, 32.76, 30.04, 28.54
282		 未知立体化学的纯异构体	169.93, 155.06, 139.30, 139.00, 138.41, 136.03, 135.98, 131.83, 130.57, 129.80, 129.25, 128.09, 126.93, 79.70, 42.00, 41.11, 39.58, 32.81, 32.40, 28.64

实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇ / R ₁₈	m.p./ ¹ H-NMR/ ¹³ C-NMR
283			171.17, 153.90, 139.116, 138.83, 136.06, 131.42, 129.54, 128.97, 126.33, 126.07, 125.43, 108.28, 79.03, 48.00, 47.22, 39.44, 38.08, 35.34, 35.32, 32.76, 32.19, 29.55, 27.99
284			170.09, 154.68, 138.96, 138.66, 136.71, 131.04, 129.42, 128.86, 126.58, 126.48, 125.87, 108.28, 79.38, 41.52, 41.09, 40.94, 40.71, 39.16, 32.38, 32.03, 28.24
285			170.76, 170.43, 155.94, 154.64, 142.05, 141.88, 132.96, 132.61, 129.27, 127.68, 126.83, 124.13, 121.39, 80.36, 80.29, 47.50, 46.12, 45.61, 44.94, 42.52, 36.93, 36.39, 32.14, 31.85, 31.13, 30.88, 30.08, 29.42, 29.29, 29.23, 27.81, 20.29, 13.87 混合
286			239-240°
287			85-90°

类似于在方法(实施例 A 至 Q)中描述的方法,但是应用适合的原料,获得下式化合物,其中 R₂、R₃和 R₄+R₅如表 5 中定义的(式 I 化合物,其中 m 是 0, n 是 0 并且 R₁是式 II 基团)。如果表 5 中没有另外说明,那么 ¹C-NMR 和 ¹³C-NMR 数据是在 CDCl₃ 中测定的。

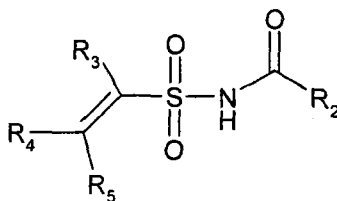
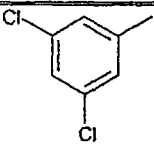
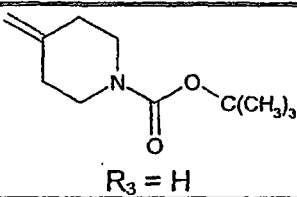
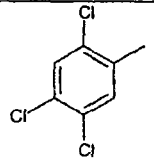
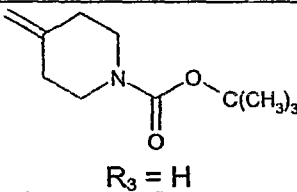
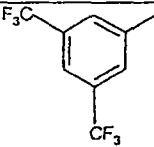
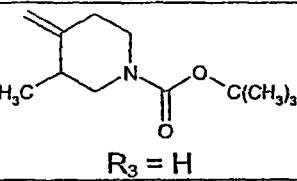
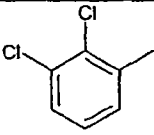
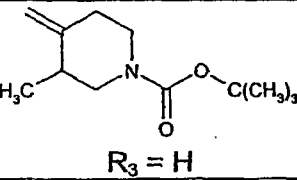
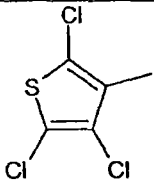
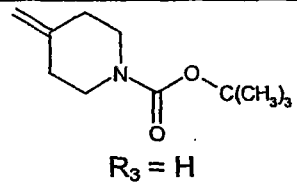
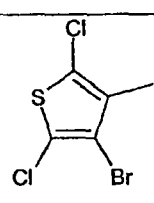
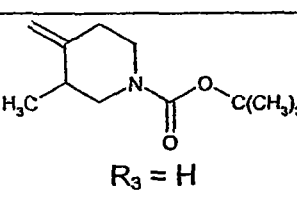
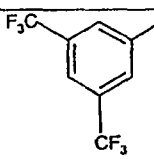
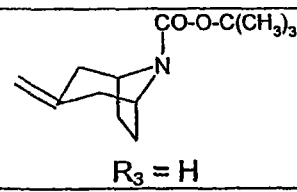
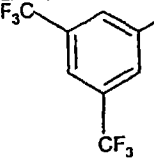
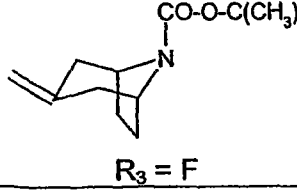
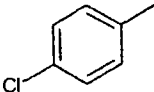
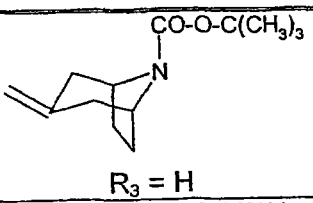
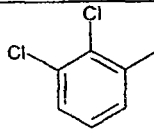
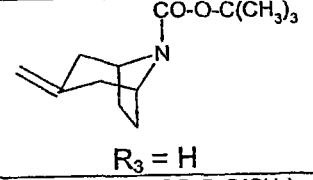
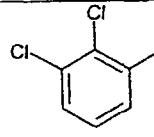
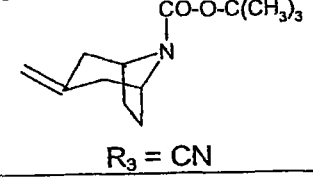
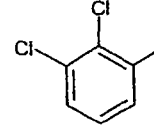
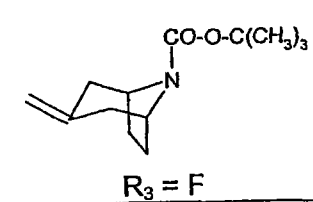
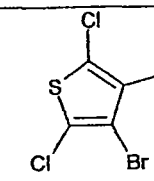
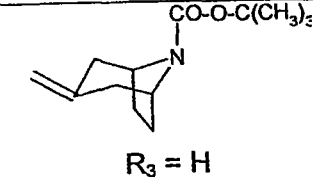
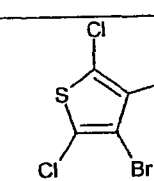
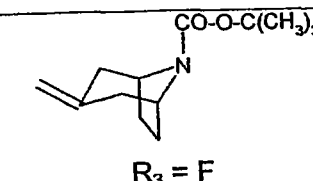
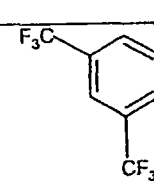
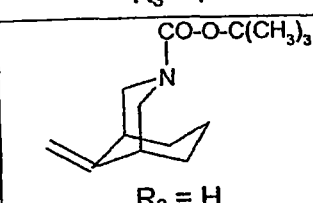
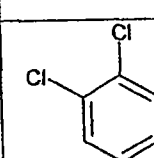
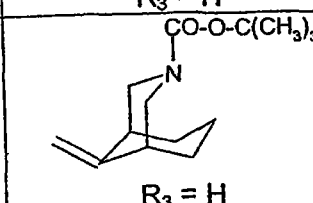
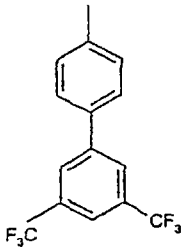
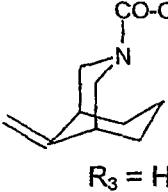
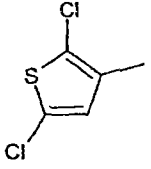
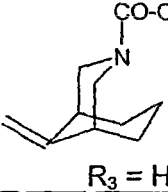
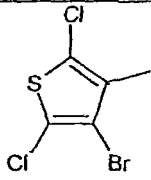
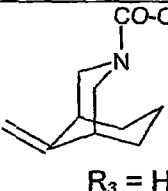
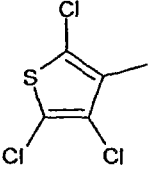
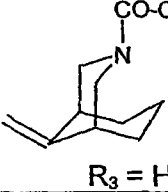
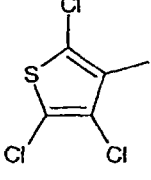
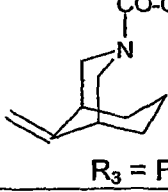
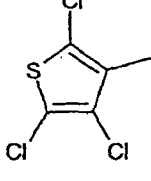
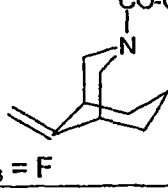
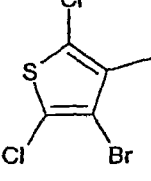
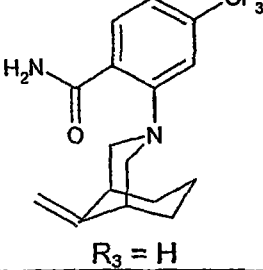


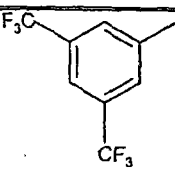
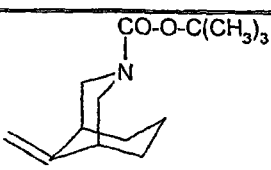
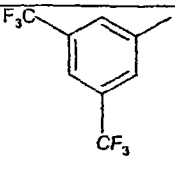
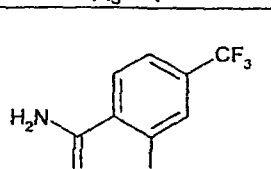
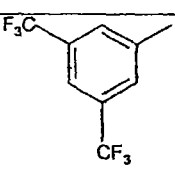
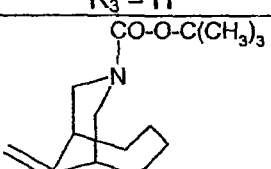
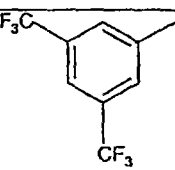
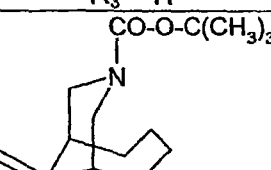
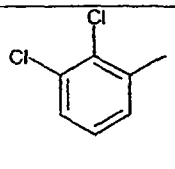
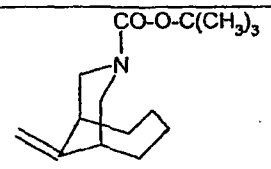
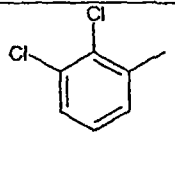
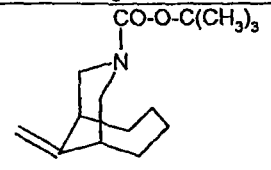
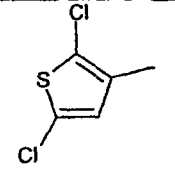
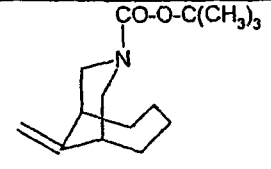
表 5

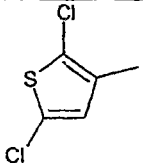
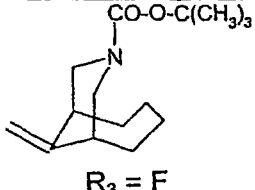
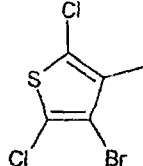
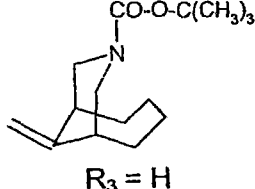
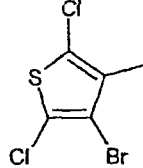
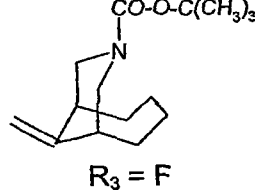
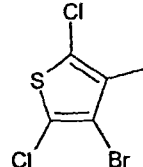
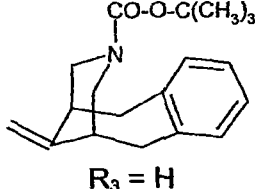
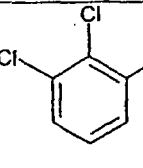
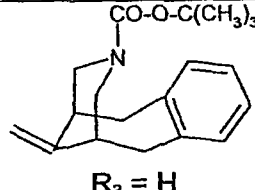
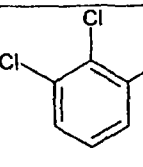
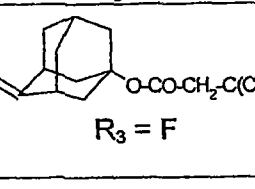
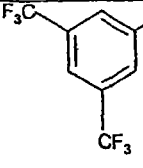
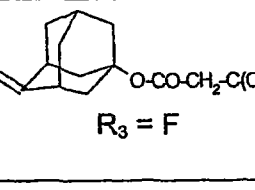
实施例	R ₂	R ₄ + R ₅ / R ₃	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
288		 R ₃ = F	158.34, 157.96, 154.94, 144.81, 141.33, 137.70, 133.48, 133.13, 129.59, 128.15, 124.08, 121.36, 80.53, 50.60, 49.55, 49.33, 33.51, 32.01, 31.94, 31.39, 28.85
289		 R ₃ = CN	153.65, 116.14, 109.03, 80.82, 28.77
290		 R ₃ = F	171.96, 158.46, 158.09, 145.82, 145.72, 139.92, 137.48, 131.21, 126.25, 108.85, 78.20, 49.55, 42.06, 41.65, 40.65, 38.38, 38.08, 33.12, 33.03, 32.36, 32.34, 31.13, 30.38, 30.02
291		 R ₃ = H	1.44 (s, 9H); 2.25 (t, 2H); 2.41 (s, 3H); 2.58 (s, 3H); 2.85 (t, 2H); 3.40 (t, 2H); 3.48 (t, 2H); 5.62 (s, 1H); 7.30 (s, 1H); 8.02 (s, 1H); 8.06 (宽峰, 1H)
292		 R ₃ = H	(DMSO-d ₆) 1.25 (s, 9H); 2.02-2.08 (m, 2H); 2.56-2.64 (m, 2H); 3.38-3.20 (m, 4H); 5.61 (m, 1H); 8.30 (s, 2H); 8.42 (s, 1H)
293		 R ₃ = H	(DMSO-d ₆): 2.40 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 5.78 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.62 和 8.07 (2s, 2H, NH), 7.66 (d, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.58 (s, 1H)

实施例	R ₂	R ₄ + R ₅ / R ₃	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
294		 R ₃ = H	1.46 (s, 9H); 2.26 (t, 2H); 2.90 (t, 2H); 3.41 (t, 2H); 3.47 (t, 2H); 5.76 (s, 1H); 7.56 (t, 1H); 7.90 (d, 2H)
295		 R ₃ = H	1.44 (s, 9H); 2.28 (m, 2H); 2.85 (m, 2H); 3.42 (m, 2H); 3.50 (m, 2H); 5.62 (s, 1H); 7.63 (s, 1H); 8.18 (宽峰, 1H); 8.35 (s, 1H)
296		 R ₃ = H	168.16, 163.00, 141.84, 133.36, 133.01, 129.40, 127.82, 121.40, 112.34, 80.55, 28.76
297		 R ₃ = H	167.39, 163.23, 155.07, 138.64, 135.94, 135.88, 131.72, 130.71, 127.99, 112.60, 80.45, 28.77
298		 R ₃ = H	169.84, 168.85, 154.55, 154.50, 134.83, 122.96, 121.40, 79.32, 43.86, 42.49, 28.24, 28.09
299		 R ₃ = H	167.43, 155.08, 131.89, 126.13, 108.82, 80.45, 39.78, 28.78
300		 R ₃ = H	162.46, 141.87, 133.34, 133.00, 129.37, 127.83, 121.40, 118.03, 80.40, 54.13, 30.08, 28.82
301		 R ₃ = F	153.69, 145.66, 143.194, 141.23, 135.04, 134.92, 133.82, 133.47, 133.13, 132.78, 129.57, 128.16, 126.78, 124.06, 121.34, 80.38, 52.97, 28.80

实施例	R ₂	R ₄ + R ₅ / R ₃	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
302		 R ₃ = H	162.6, 161.2, 157.6, 141.04, 137.58, 130.31, 129.69, 118.37, 80.27, 33.4, 31.7, 29.8, 28.83
303		 R ₃ = H	161.89, 138.63, 135.92, 131.71, 128.02, 118.17, 80.26, 30.08, 28.83
304		 R ₃ = CN	127.89, 28.78
305		 R ₃ = F	153.69, 145.69, 143.35, 138.13, 136.14, 136.01, 134.35, 134.22, 131.92, 130.82, 128.02, 80.30, 55.01, 28.81
306		 R ₃ = H	136.80, 117.99, 80.31, 54.15, 30.08, 28.85
307		 R ₃ = F	145.74, 143.27, 134.69, 126.27, 108.73, 80.33, 53.53, 53.13, 28.82
308		 R ₃ = H	172.88, 163.03, 155.29, 141.98, 133.32, 132.98, 129.32, 127.75, 126.85, 124.14, 121.42, 118.71, 109.95, 80.75, 42.11, 28.88, 28.60
309		 R ₃ = H	171.98, 162.62, 138.27, 135.52, 135.46, 131.28, 130.34, 127.63, 109.60, 80.19, 51.18, 50.59, 50.29, 49.56, 41.62, 34.52, 34.36, 33.65, 33.48, 33.31, 28.48, 19.76

实施例	R ₂	R ₄ + R ₅ / R ₃	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
310		 R ₃ = H	(DMSO-d ₆): 12.11(s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (t, J=1.7Hz, 1H), 8.17 – 8.22 (m, 2H), 8.02 (dt, J=1.7+8Hz, 1H), 7.79 (t, J = 8 Hz, 1H), 5.77(s, 1H), 3.98–4.18(m, 2H), 3.78 (br.s, 1H), 2.70–2.98 (m, 2H), 2.24 (br.s, 1H), 1.52–1.96 (m, 6H), 1.37 (s, 9H)
311		 R ₃ = H	172.41, 163.25, 155.17, 134.96, 132.34, 127.84, 109.97, 80.50, 51.60, 51.08, 50.74, 50.03, 42.07, 34.80, 34.11, 33.91, 30.07, 28.89, 20.20
312		 R ₃ = H	170.31, 164.59, 135.38, 132.50, 125.43, 110.85, 109.01, 80.05, 51.55, 51.00, 50.66, 49.95, 41.73, 34.64, 33.73, 33.56, 28.80, 20.16
313		 R ₃ = H	169.30, 163.66, 154.10, 133.70, 130.31, 122.51, 121.09, 109.85, 79.26, 50.61, 50.02, 49.68, 49.01, 40.74, 33.72, 32.70, 27.77, 19.17
314		 R ₃ = F	$\alpha_{D_{25}} = -4.1^\circ$ (旋光性) 未知立体化学的纯 (+) 异构体
315		 R ₃ = F	$\alpha_{D_{25}} = +7.9^\circ$ (旋光性) 未知立体化学的纯 (-) 异构体
316		 R ₃ = H	171.24, 170.90, 163.49, 150.58, 136.63, 134.44, 134.11, 131.78, 131.40, 130.94, 126.18, 125.23, 122.52, 119.73, 116.99, 111.22, 108.84, 59.63, 58.06, 42.49, 34.37, 34.28, 33.44, 19.45

实施例	R ₂	R ₄ + R ₅ / R ₃	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
317		 R ₃ = F	144.81, 141.33, 137.70, 133.48, 133.13, 129.59, 128.15, 124.08, 121.36, 80.53, 50.60, 49.55, 49.33, 33.51, 32.01, 31.94, 31.39, 28.85, 19.85
318		 R ₃ = H	171.43, 163.10, 150.47, 142.01, 134.47, 133.36, 133.09, 131.31, 130.53, 129.32, 127.82, 123.88, 121.70, 117.16, 111.31, 59.57, 58.16, 42.39, 34.33, 34.26, 33.32, 19.39
319		 R ₃ = H	169.02, 141.94, 133.36, 133.02, 130.01, 128.69, 80.42, 44.05, 36.25, 29.37, 29.37, 28.86, 28.32
320		 R ₃ = F	157.93, 157.56, 155.27, 144.25, 141.33, 140.98, 140.88, 133.81, 133.47, 133.12, 132.78, 130.25, 130.04, 129.63, 129.51, 129.05, 128.87, 128.60, 128.30, 127.99, 126.79, 124.07, 121.36, 118.64, 80.65, 49.87, 33.80, 33.72, 33.63, 33.54, 33.20, 33.05, 29.54, 29.33, 28.83, 28.30, 28.10
321		 R ₃ = H	167.91, 162.70, 155.31, 138.69, 135.94, 135.90, 135.77, 130.72, 128.77, 127.34, 80.39, 43.88, 36.17, 36.02, 29.57, 29.37, 28.89, 28.38, 28.16
322		 R ₃ = F	155.15, 141.89, 140.47, 140.38, 138.21, 136.13, 136.02, 131.87, 130.84, 128.06, 80.40, 33.69, 33.61, 33.06, 28.84, 26.64
323		 R ₃ = H	168.05, 162.89, 155.36, 134.99, 132.24, 127.87, 127.83, 116.30, 80.41, 53.80, 49.57, 43.96, 36.17, 30.07, 28.87, 26.73, 26.54

实施例	R ₂	R ₄ + R ₅ / R ₃	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
324		 R ₃ = F	155.15, 144.33, 141.86, 140.61, 140.51, 134.31, 133.1, 127.96, 127.85, 80.38, 33.71, 33.63, 33.11, 32.96, 28.86, 26.68
325		 R ₃ = H	168.30, 162.87, 155.31, 136.66, 131.80, 126.17, 108.77, 80.40, 43.97, 36.23, 36.11, 29.60, 29.38, 28.88, 28.36, 28.14
326		 R ₃ = F	157.93, 157.57, 155.18, 144.29, 141.82, 140.73, 140.64, 131.16, 126.25, 108.73, 80.43, 33.82, 33.73, 33.57, 33.09, 32
327		 R ₃ = H	163.98, 129.19, 128.90, 126.74, 126.40, 114.47, 79.43, 42.71, 42.50, 38.31, 33.72, 33.50, 29.53, 28.17, 22.54
328		 R ₃ = H	162.79, 138.58, 135.83, 131.66, 129.12, 127.98, 127.68, 127.37, 115.07, 80.37, 43.22, 37.65, 36.81, 28.71
329		 R ₃ = F	172.04, 158.62, 158.25, 145.09, 145.00, 140.10, 138.36, 137.65, 135.96, 135.90, 130.79, 127.27, 78.30, 49.56, 42.02, 40.52, 38.18, 37.10, 33.08, 33.02, 32.33, 32.26, 31.11, 30.66, 30.37, 29.93, 29.71
330		 R ₃ = F	172.02, 158.27, 157.91, 141.29, 139.85, 137.41, 133.48, 133.14, 132.79, 130.34, 49.54, 32.25, 31.13, 30.33, 29.93

类似于在方法(实施例 A 至 Q)中描述的方法, 但是应用适合的原料, 获得下式化合物, 其中 R₁₈ 是氢并且 R₁ 和 R₁₆+R₁₇ 如表 6 中定义的(式 I 化合物, 其中 m 是 0, n 是 1 并且 R₂ 是式 VII 基团)。如果没有另外说明, 那么表 6 中的 ¹³C-NMR 和 ¹H-NMR 数据是在 DMSO-d₆ 中测定的。

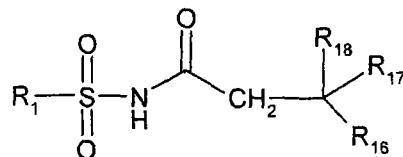
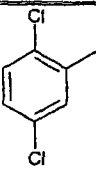
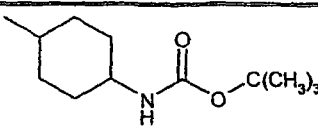
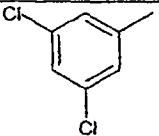
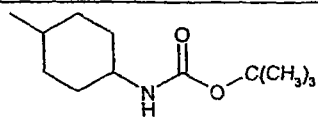
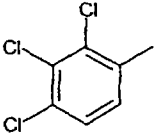
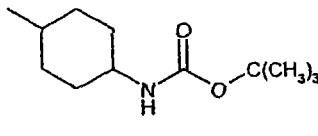
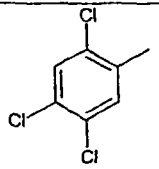
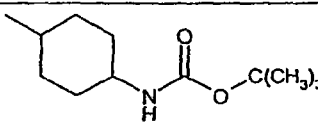
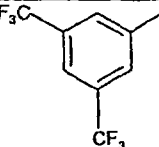
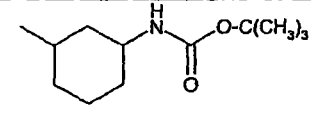
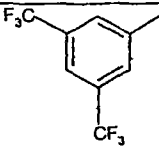
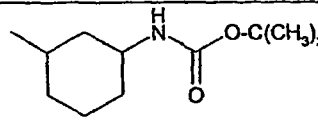
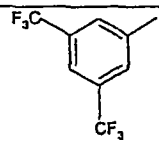
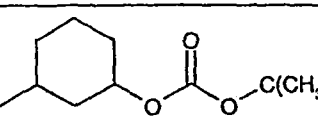
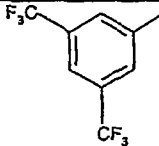
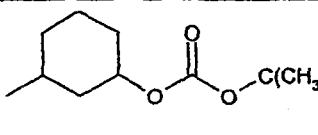
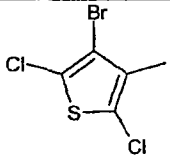
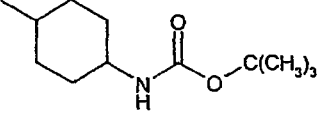
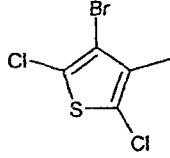
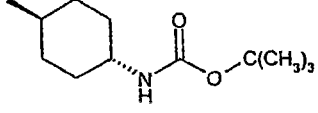
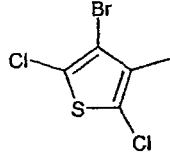
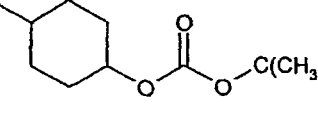
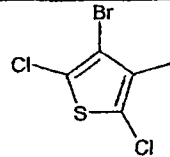
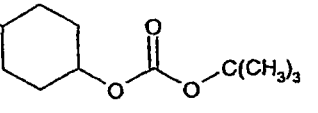


表 6

实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
331		 非对映异构体混合物	93-96°
332			0.93 (q, 2H); 1.03 (q, 2H); 1.34 (s, 9H); 1.40-1.50 (m, 3H); 1.65 (d, 2H); 2.07 (d, 2H); 3.07 (m, 1H); 4.50 (宽峰, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.52 (s, 2H)
333			1.12-1.28(m, 2H); 1.45(s, 9H); 1.40-1.70(m, 6H); 1.83-1.94(m, 1H); 2.21(d, 2H); 3.62-3.76(m, 1H); 4.60(宽峰, 1H); 5.33 (宽峰, 1H); 8.12(s, 1H); 8.50 (s, 2H)
334			0.90 (q, 1H); 1.07 (q, 1H); 1.20-1.52 (m, 6H); 1.37/1.39 (s, 9H); 1.63-1.78 (m, 1H); 2.10/2.17 (d, 2H); 2.38 (s, 3H); 2.52 (s, 3H); 3.10/3.40 (m, 1H); 7.15/7.21 (d, 1H); 7.52 (s, 1H); 7.80 (s, 1H); 12.18/12.22 (s, 1H)
335			0.88 (q, 2H); 1.05 (q, 2H); 1.18-1.54 (m, 6H); 1.36/1.37 (s, 9H); 1.63-1.78 (m, 1H); 2.12/2.18 (d, 2H); 3.10/3.40 (m, 1H); 6.63/6.70 (d, 1H); 7.88-8.04 (m, 3H); 8.30 (m, 1H); 12.36 (s, 1H)
336			0.88 (d, 1H); 1.07 (d, 1H); 1.18-1.53 (m, 6H); 1.36/1.38 (s, 9H); 1.64-1.79 (m, 1H); 2.10/2.17 (d, 2H); 3.33-3.41 (m, 1H); 6.30 (宽峰, 1H); 7.56 (dt, 1H); 7.91 (dd, 1H); 8.04 (dd, 1H); 12.3 (宽峰, 1H)

实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
337			0.90 (q, 1H); 1.08 (q, 1H); 1.20-1.30(m, 2H); 1.30-1.54 (m, 4H); 1.37/1.38 (s, 9H); 1.65-1.81 (m, 1H); 2.13/2.20(d, 2H); 3.10/3.40 (m, 1H); 6.63/6.70 (d, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.81 (d, 1H); 8.03 (s, 1H)
338			0.91 (q, 1H); 1.08 (q, 1H); 1.18-1.32 (m, 2H); 1.36 (s, 9H); 1.35-1.56 (m, 3H); 1.65-1.80 (m, 2H); 2.13/2.17 (d, 2H); 3.10/3.41 (m, 1H); 6.62-6.73(m, 1H); 7.85(s, 2H); 8.06(s, 1H); 12.0 (宽峰, 1H)
339			1.12 (q, 1H); 1.27 (q, 1H); 1.30-1.50 (m, 2H); 1.56/1.57 (s, 9H); 1.60-1.75 (m, 3H); 1.84-2.02 (m, 2H); 2.34/2.40(d, 2H); 3.31/ 3.61 (m, 1H); 6.85/6.91(d, 1H); 8.13 (d, 1H); 8.29(d, 1H); 12.4 (宽峰, 1H)
340			0.90 (q, 1H); 1.08 (q, 1H); 1.20-1.32 (m, 2H); 1.37/1.38 (s, 9H); 1.35-1.55 (m, 3H); 1.66-1.80 (m, 2H); 2.12/2.18(d, 2H); 3.10/3.40 (m, 1H); 6.64/6.70(d, 1H); 8.15 (s, 1H); 8.16(s, 1H); 12.7 (宽峰, 1H)
341		 未知立体化学的纯异构体 1	(CDCl ₃): 170.84, 141.87, 133.31, 132.97, 132.62, 129.30, 127.73, 124.11, 121.39, 47.03, 44.35, 38.28, 35.32, 32.48, 30.38, 28.80
342		 未知立体化学的纯异构体 2	(CDCl ₃): 170.90, 141.79, 133.32, 132.97, 129.31, 127.73, 124.10, 44.28, 35.90, 32.74, 28.78, 28.43, 26.43
343		 未知立体化学的纯异构体 1	(CDCl ₃): 153.06, 132.95, 132.67, 128.63, 127.31, 123.40, 121.23, 82.06, 75.40, 43.47, 33.48, 31.03, 30.50, 27.78
344		 未知立体化学的纯异构体 2	(CDCl ₃): 169.97, 153.49, 141.64, 133.73, 133.45, 133.18, 132.90, 129.37, 127.94, 123.81, 121.64, 82.27, 72.32, 43.62, 33.61, 29.49, 28.24, 27.24

实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	m.p. / ¹ H-NMR / ¹³ C-NMR
345		 非对映异构体混合物	0.95(q,1H);1.11(q,1H);1.22-1.36 (m,2H);1.38(s,9H);1.40-1.60 (m, 3H);1.68-1.87(m, 2H);2.15/ 2.21 (d,2H);3.13/3.44(m,1H); 6.73/ 6.68 (d,1H); 12.8 (宽峰, 1H)
346		 纯异构体 (反式)	0.97 (q, 2H), 1.15 (q, 2H), 1.55-1.68 (m, 3H), 1.77 (d, 2H), 2.18 (d, 2H), 3.12-3.22 (m, 1H), 6.71 (d, 1H, NH)
347		 未知立体化学的纯异构体 1	(CDCl ₃): 170.55, 153.54, 137.42, 131.23, 126.33, 108.60, 82.22, 72.46, 72.40, 43.40, 33.39, 29.53, 28.31, 28.24, 27.28
348		 未知立体化学的纯异构体 2	(CDCl ₃): 169.93, 153.01, 137.07, 130.76, 129.02, 128.22, 126.01, 125.29, 108.13, 81.96, 75.37, 42.90, 33.25, 31.09, 30.53, 27.80, 21.44

类似于在方法(实施例 A 至 Q)中描述的方法,但是应用适合的原料,获得下式化合物,其中 R₁₈ 是氢并且 R₁ 和 R₁₆+R₁₇ 如表 7 中定义的(式 I 化合物,其中 m 是 1, n 是 0 并且 R₁ 是式 VII 基团)。如果表 7 中没有另外说明,那么表 7 中的 ¹³C-NMR 和 ¹H-NMR 数据是在 CDCl₃ 中测定的。

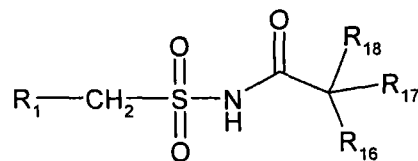
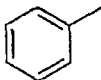
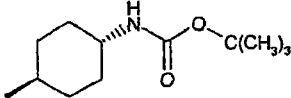
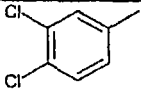
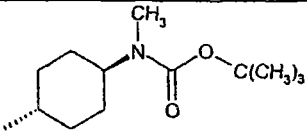
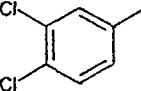
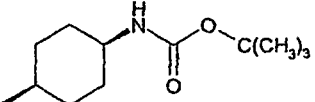
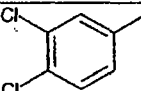
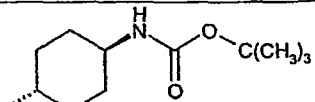
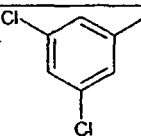
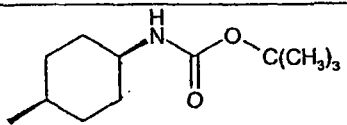
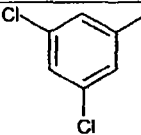
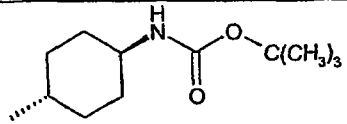
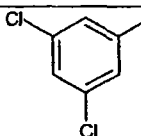
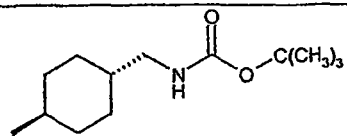
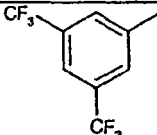
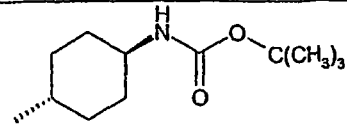
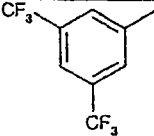
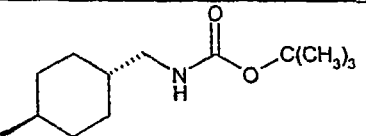
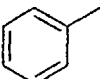
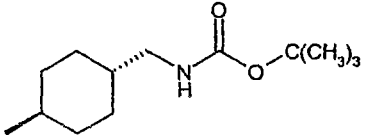
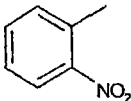
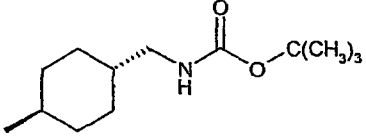
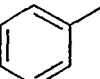
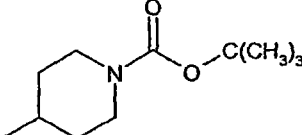
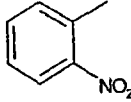
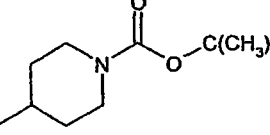


表 7

实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	m.p. / ¹ H-NMR
349			m.p.= 212-215°
350			(DMSO-d ₆): 11.52(s, 1H), 7.70 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.50(d, J=2Hz, 1H), 7.26(dd, J=8.4 + 2 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.72 (br.s, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.06 – 2.14 (m, 1H), 1.36 – 1.80 (m, 8 H), 1.37 (s, 9H)
351			(DMSO-d ₆): 11.33 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 7.51 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 2 + 8.3 Hz, 1H), 6.74 (br.d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.43 (br.s, 1H), 2.19 – 2.28 (m, 1H), 1.40 – 1.77 (m, 8 H), 1.37 (s, 9H)
352			m.p.: 211-215°
353			8.40 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.24(s, 2H), 4.63(s, 2H), 3.69 (br.s, 1H), 2.30(br.s, 1H), 1.55 – 1.78 (br.m, 8H), 1.44 (s, 9H)
354			(DMSO-d ₆): 11.50 (s, 1H), 7.66 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.10 – 3.20 (br.s, 1H), 2.05 (tt, J = 3.3 + 11.9 Hz, 1H), 1.63 – 1.82 (m, 4H), 1.28 – 1.42 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.00–1.14 (m, 2H)
355			(DMSO-d ₆): 11.49 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 6.78 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 2.73 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.08 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 1.63 – 1.73 (m, 4H), 1.35 (s, 9H), 1.22 – 1.35 (m, 2H), 0.73 – 0.86 (m, 2H)
356			(DMSO-d ₆) 11.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 6.66 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.07 – 3.18 (m, 1H), 2.04 (tt, J = 3.2 + 8.6 Hz), 1.62 – 1.80 (m, 4H), 1.35 (s, 9H), 1.26 – 1.35 (m, 2H), 0.98 – 1.11 (m, 2H)

实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	m.p. / ¹ H-NMR
357			204-207
358			0.93 (s, 9H); 1.42 (s, 9H); 1.23-1.62 (m, 3H); 1.78-2.14 (m, 5H); 2.98 (t, 2H); 4.58 (宽峰, 1H); 4.64 (s, 2H); 7.26-7.40 (m, 5H); 7.58 (s, 1H)
359			0.98 (q, 2H); 1.42 (s, 9H); 1.52-2.20 (m, 8H); 2.99 (t, 2H); 4.59 (宽峰, 1H); 5.24 (s, 2H); 7.40-7.65 (m, 3H); 8.01 (d, 1H); 8.14 (s, 1H)
360			1.42 (s, 9H); 1.40-1.78 (m, 4H); 2.21 (m, 1H); 2.92 (t, 2H); 4.06 (d, 2H); 4.68 (s, 2H); 7.30-7.40 (m, 5H); 7.75 (s, 1H)
361			1.44 (s, 9H); 1.45-1.90 (m, 4H); 2.33 (m, 1H); 2.78 (t, 2H); 4.10 (d, 2H); 5.22 (s, 2H); 7.42-7.70 (m, 3H); 7.92 (宽峰, 1H); 8.03 (d, 1H)

类似于在方法(实施例 A 至 Q)中描述的方法,但是应用适合的原料,获得下式化合物,其中 R₁₈是氢并且 R₁和 R₁₆+R₁₇如表 8 中定义的(式 I 化合物,其中 m 是 1, n 是 1 并且 R₂是式 VII 基团)。

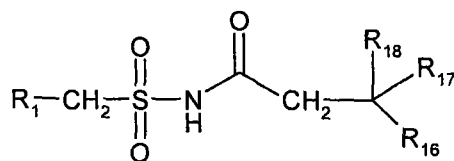
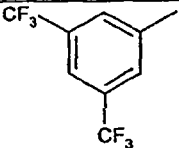
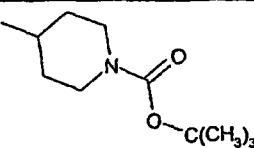


表 8

实施例	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	¹ H-NMR
362			(DMSO-d ₆): 11.63 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.86 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.67 (br.s, 1H), 2.13 (d, J = 7 Hz, 2H), 1.76 - 1.89 (m, 1H), 1.50 - 1.60 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 0.88 - 1.03 (m, 2H)

类似于在方法(实施例 A 至 Q)中描述的方法,但是应用适合的原料,

获得下式化合物, 其中 R_1 、 R_{14} 和 R_{15} 如表 9 中定义的(式 I 化合物, 其中 m 是 0, n 是 0 并且 R_1 是式 VI 基团)。如果没有另外说明, 那么表 9 中的 ^{13}C -NMR 和 ^1H -NMR 数据是在 DMSO-d_6 中测定的。

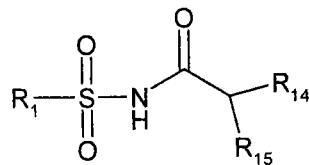
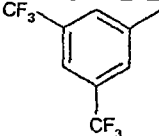
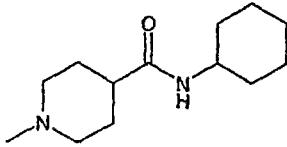
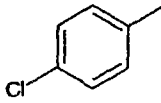
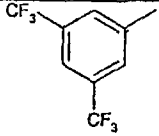
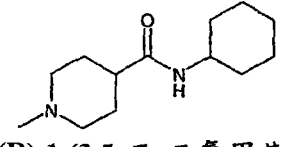
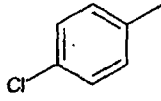
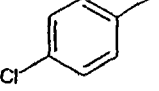
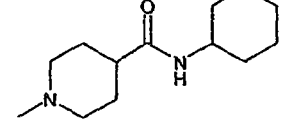
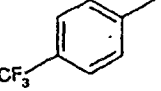
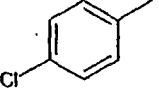
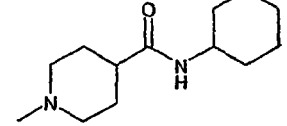
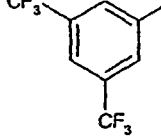
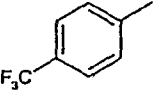
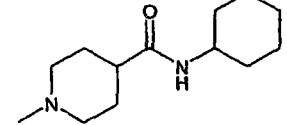
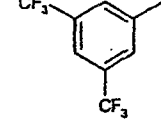
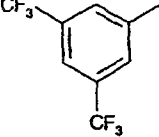
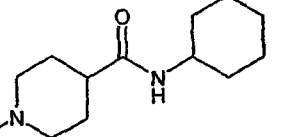
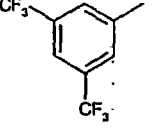


表 9

实施例	R_{14}	R_{15}	R_1	m.p. / $^1\text{HNMR}$
363				150-154°
364			CF_3	171-175°
365				169-171°
366				140-145°
367				229-231° 外消旋体

实施例	R ₁₄	R ₁₅	R ₁	m.p. / ¹ HNMR
368		 1-[(S)-1-(3,5-二-三氟甲基苯基)-(4-氯-苯磺酰基氨基)-2-氧代-乙基]-哌啶-4-甲酸环己基酰胺		9.7 (s br NH), 8.19 (s, 1H), 8.0 (s, 2H), 7.73 (d, J=8Hz, NH), 7.5 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.95 (s, 1H), 3.46 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.85 (m, 3H), 1.67 (m, 4H), 1.53 (m, 1H), 1.16 (m, 6H)
369		 1-[(R)-1-(3,5-二-三氟甲基苯基)-(4-氯-苯磺酰基氨基)-2-氧代-乙基]-哌啶-4-甲酸环己基酰胺		9.76 (s, br, NH), 8.19 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.73 (d, J=8Hz, NH), 7.54 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.95 (s, 1H), 3.46 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.85 (m, 3H), 1.67 (m, 4H), 1.53 (m, 1H), 1.16 (m, 6H)
370				250-254°
371				254-257°
372				249-251°
373				7.89 (s, br, 3H), 7.72 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.53 (s, br, 1H), 3.85 (s, br, 1H), 3.47 (m, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.50 (s, br, 1H), 1.99 (s, br, 2H), 1.88 (s, br, 1H), 1.65 (m, 4H), 1.52 (m, 4H), 1.21 (m, 3H), 1.16 (m, 3H)

类似于在方法(实施例 A 至 Q)中描述的方法,但是应用适合的原料,获得下式化合物,其中 R₁、R₁₆+R₁₇和 R₁₈如表 10 中定义的(式 I 化合物,其中 m 是 0, n 是 0 并且 R₂ 是式 VII 基团)。

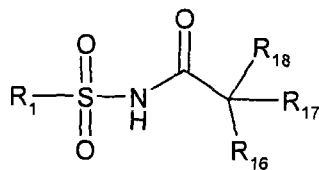


表 10

实施例	R ₁₆ +R ₁₇	R ₁₈	R ₁	¹ HNMR / ¹³ C-NMR
374				175.20, 168.92, 152.57, 135.26, 134.93, 133.67, 133.33, 132.98, 132.83, 132.63, 129.88, 129.27, 127.71, 126.82, 125.06, 124.10, 122.35, 121.99, 121.38, 117.92, 59.79, 54.81, 43.10, 32.94, 28.94, 25.10
375				174.98, 155.00, 141.65, 133.42, 133.07, 129.25, 127.83, 121.33, 80.13, 59.57, 44.31, 44.10, 32.40, 28.77, 28.11, 25.45

类似于在方法(实施例 A 至 Q)中描述的方法,但是应用适合的原料,获得下式化合物,其中 R₁₃是氢并且 R₁和 R₁₁+R₁₂如表 11 中定义的(式 I 化合物,其中 m 是 1, n 是 0 并且 R₂是式 V 基团)。

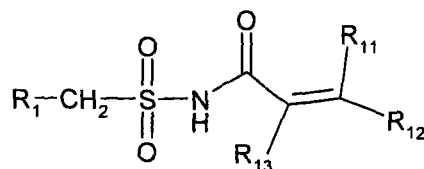


表 11

实施例	R ₁₁ +R ₁₂	R ₁	¹ HNMR
376			(CDCl ₃): 7.92(s,1H), 7.83(s,2H), 7.50 (br.s,1H), 5.46(s,1H), 4.81(s,2H), 4.04 – 4.42 (m, 2H), 2.92 – 3.13 (m, 2H), 1.40–.30 (m 8H) 1.46(s, 9)

类似于在方法(实施例 A 至 Q)中描述的方法,但是应用适合的原料,获得下式化合物,其中 R₈是氢或者如表 12 中定义的并且 R₂和 R₉+R₁₀如表 12 中定义的(式 I 化合物,其中 m 是 0, n 是 1, R₁是式 VII 基团)。

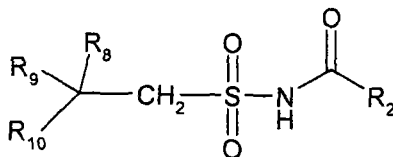
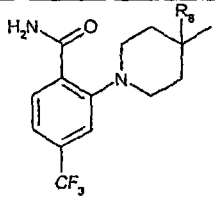
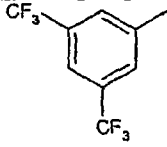
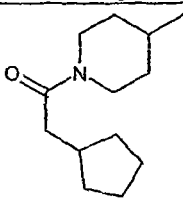
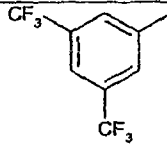
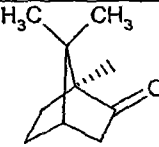
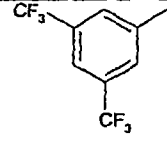


表 12

实施例	$R_9 + R_{10}$	R_2	m.p. / $^1\text{H NMR}$
377			(DMSO- d_6): 1.12 (dq, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.85 (dd, 2H), 2.03 (m, 1H), 2.65-2.71 (m, 2H), 3.07 (d, 2H), 3.87 (宽峰 d, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H)
378			(DMSO- d_6): 8.45 (s, 2 H), 8.12 (s, 1H), 3.80 (br.d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 2.46 (d, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 2.70 (br. s, 2H), 1.90 – 1.98 (m, 1H), 1.80 (br.d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 1.00 – 1.12 (m, 2H)
379			m.p.: 268-273°
380			m.p.: 173-176°
381	 其中 R_8 是 OH		m.p.: 154-159°

实施例	$R_9 + R_{10}$	R_2	m.p. / $^1\text{H-NMR}$
382	 其中 R_8 是 OH		(DMSO- d_6): 1.38 (s, 9H), 1.59 (d, 2H), 1.70 (m, 2H), 3.05 (宽峰, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.60 (宽峰 d, 2H), 4.91 (s, 1H, OH), 8.18 (s, 1H), 8.46 (s, 2H)
383			(CDCl $_3$): 2 旋转异构体, 选择的信号: 11.30 (br.s, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 4.60 + 3.95 (2 x br.d, J = 13 Hz, 2 x 1H), 3.16 + 3.13 (2 x d, J = 12 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 12 Hz, 1H)
384			(DMSO- d_6): 0.78 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.84-1.92 (m, 2H), 1.97 m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 3.26 和 3.47 (AB, 2H), 8.15 (宽峰, 1H), 8.48 (宽峰, 2H)

类似于在方法(实施例 A 至 Q)中描述的方法, 但是应用适合的原料, 获得下式化合物, 其中 R_3 是氢并且 R_2 和 R_4+R_5 如表 13 中定义的(式 I 化合物, 其中 m 是 0, n 是 0, R_1 是式 II 基团并且 R_2 是(C $_{6-18}$)芳基)。

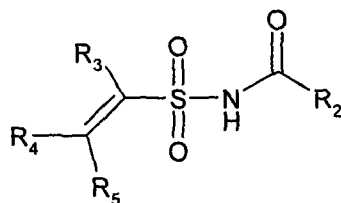
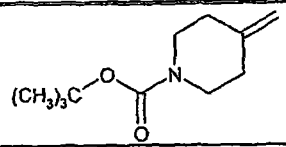
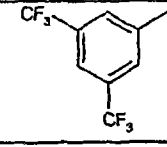
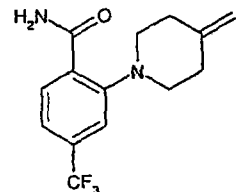
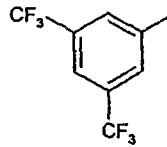


表 13

实施例	$R_4 + R_5$	R_2	$^1\text{H-NMR}$
385			(DMSO- d_6): 1.42 (s, 9H), 2.33 (t, 2H), 2.82 (t, 2H), 3.44 (宽峰, 4H), 6.61 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.57 (s, 2H)
386			(DMSO- d_6): 2.40 (m, 2H), 2.93-3.10 (m, 6H), 6.44 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.15 (d, 2H, NH), 8.48 (s, 2H)