

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01814090.4

C07D263/48

C07D277/42

C07D239/42

C07D403/12

C07D401/04

C07D403/04

C07D401/14

[43] 公开日 2005 年 12 月 7 日

[11] 公开号 CN 1705649A

[22] 申请日 2001.6.22 [21] 申请号 01814090.4

[30] 优先权

[32] 2000. 6. 29 [33] US [31] 09/606,717

[86] 国际申请 PCT/US2001/020128 2001. 6. 22

[87] 国际公布 WO2002/002539 英 2002. 1. 10

[85] 进入国家阶段日期 2003. 2. 13

[71] 申请人 艾伯特公司

地址 美国伊利诺伊州

[72] 发明人 加里·T·王 谢尔登·王

罗伯特·金特尔斯

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 赵仁临 张平元

A61K 31/425 A61K 31/505

//C07D403/12 239 : 00, 233 : 00

权利要求书 5 页 说明书 81 页

[54] 发明名称 芳基苯基杂环基硫醚衍生物及其作为抑制细胞粘附的抗炎和免疫抑制剂的用途

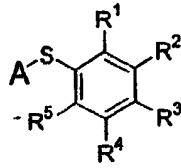
[57] 摘要

本发明涉及新的用于治疗炎性疾病或免疫疾病的含有杂环基的二芳基硫醚，涉及包含这些化合物的药物组合物，并且涉及抑制哺乳动物炎症或免疫反应的方法。

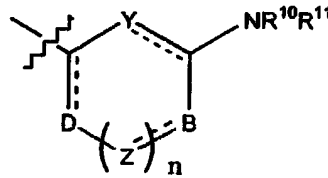
I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 具有下列结构的化合物

5



其中 R¹, R², R³, R⁴ 和 R⁵ 每个独立地选自氢, 卤素, 烷基, 卤代烷基, 烷
 10 氧基, 氰基, 硝基, 环烷基和醛; 条件是至少一个 R¹ 或 R³ 为



15

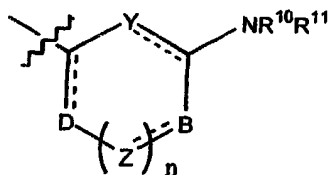
其中 D, B, Y 和 Z 在各种情况下均独立地选自 -CR⁶=, -CR⁷R⁸-, -C(O)-, -
 O-, -SO₂, -S-, -N=和-NR⁹-; n 为 0~3 的整数; R⁶, R⁷, R⁸ 和 R⁹, 在各种
 20 情况下, 每个均独立地选自氢, 烷基, 羧基, 羟烷基, 烷基氨基羰基烷基,
 二烷基氨基羰基烷基和羰基烷基; 且 R¹⁰ 和 R¹¹ 每个独立地选自氢, 烷基,
 环烷基, 烷氧基烷基, 烷氧基羰基烷基, 羧烷基, 羟烷基, 杂环基, 杂环
 基烷基和杂环基氨基; 其中 R¹⁰ 和 R¹¹ 可以结合形成 3~7 员杂环, 所述的环
 任选被一个或多个取代基 R¹³ 所取代, 其中 R¹³, 在各种情况下均独立地选
 自烷基, 亚烷基, 烷氧基, 烷氧基烷基, 环烷基, 芳基, 杂环基, 杂环基
 25 烷基, 杂环基羰基, 杂环基烷基氨基羰基, 羟基, 羟烷基, 羟烷氧基烷基,
 羧基, 羧烷基, 羧羰基, 醛, 烷氧基羰基, 芳基烷氧基羰基, 氨基烷基,
 氨基烷酰基, 氨基羰基, 羧酰胺基, 烷氧基羰基烷基, 羧酰氨基烷基, 氰
 基, 四唑基, 烷酰基, 羟基烷酰基, 烷酰氧基, 烷酰基氨基, 烷酰氧基烷
 30 酰基, 烷酰基氨基烷基, 磺基, 烷基磺酰基, 烷基磺酰基氨基羰基, 芳基磺
 酰基氨基羰基和杂环基磺酰基氨基羰基; 其中 A 为芳基或杂环基, 所述芳
 基或杂环基具有至少一个取代基 R¹², 其中 R¹², 在各种情况下, 均独立地

选自氢，卤素，烷基，芳基，卤代烷基，羟基，烷氧基，烷氧基烷基，烷氧基羰基，烷氧基烷氧基，羟烷基，氨基烷基，氨基羰基，烷基(烷氧基羰基烷基)氨基烷基，杂环基，杂环基烷基，醛，醛脒，羧酰胺，烷氧基羰基烷基，羧基，羧烷基，羧烷氧基，羟烷基氨基羰基，氰基，氨基，杂环基

5 烷基氨基，羧硫代烷氧基，羰基环烷氧基，硫代烷氧基，羧烷基氨基，反式肉桂酰基和杂环基烷基氨基羰基；且其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 和 R^{13} 被至少一个给电子基团或吸电子基团取代或未取代；或者其药理学上可接受的盐，旋光异构体或前药。

2. 权利要求1的化合物，其中 R^3 为

10



15

D, B, Y 和 Z 在各种情况下均独立地选自 $-\text{CR}^6=$, $-\text{CR}^7\text{R}^8-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}=\text{和}-\text{NR}^9-$; n 为 0~3 的整数; R^6 , R^7 , R^8 和 R^9 , 在各种情况下, 每个均独立地选自氢, 烷基, 羧基, 羟烷基, 烷基氨基羰基烷基, 二烷基氨基羰基烷基和羰基烷基; R^{10} 和 R^{11} 每个独立地选自氢, 烷基, 环烷基, 烷氧基烷基, 烷氧基羰基烷基, 羧烷基, 羟烷基, 杂环基, 杂环基烷基和杂环氨基; 其中 R^{10} 和 R^{11} 可以结合形成 3~7 员杂环, 所述的环任选被一个或多个取代基 R^{13} 所取代, 其中 R^{13} 在各种情况下均独立地选自烷基, 亚烷基, 烷氧基, 烷氧基烷基, 环烷基, 芳基, 杂环基, 杂环基烷基, 杂

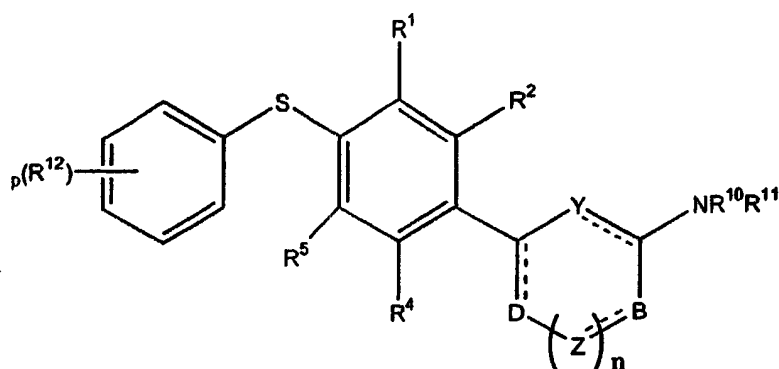
20 环基羰基, 杂环基烷基氨基羰基, 羟基, 羟烷基, 羟烷氧基烷基, 羧基, 羧烷基, 羧羰基, 醛, 烷氧基羰基, 芳基烷氧基羰基, 氨基烷基, 氨基烷酰基, 氨基羰基, 羧酰胺基, 烷氧基羰基烷基, 羧酰氨基烷基, 氰基, 四唑基, 烷酰基, 羟基烷酰基, 烷酰氧基, 烷酰基氨基, 烷酰氧基烷基, 烷酰基氨基烷基, 磺基, 烷基磺酰基, 烷基磺酰基氨基羰基, 芳基磺酰基氨基羰基和杂环基磺酰基氨基羰基; R^1 和 R^2 每个独立地选自氢, 卤素, 卤代

25 烷基和硝基; 且 R^4 和 R^5 独立地选自氢和烷基。

30

3. 具有下列结构的权利要求1的化合物

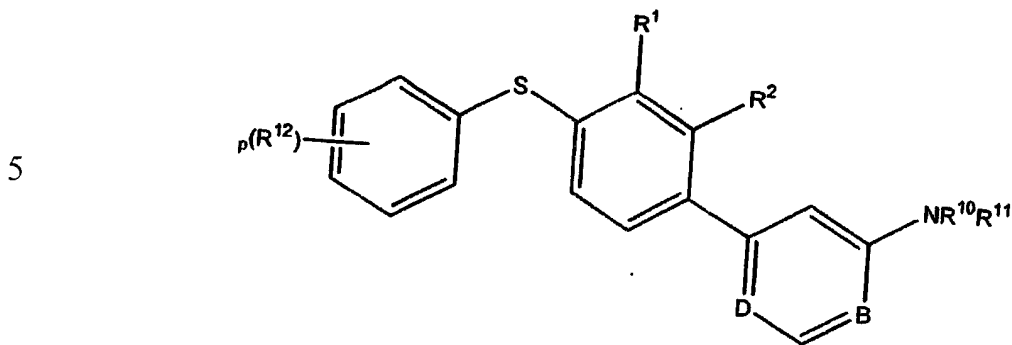
5



- 10 其中 R^1 , R^2 , R^4 和 R^5 每个独立地选自氢, 卤素, 烷基, 卤代烷基, 烷氧基, 氰基, 硝基, 环烷基和醛; D , B , Y 和 Z 在各种情况下均独立地选自 $-CR^6=$, $-CR^7R^8-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-SO_2-$, $-S-$, $-N=$ 和 $-NR^9-$; n 为 0~3 的整数; 其中 R^6 , R^7 , R^8 和 R^9 , 在各种情况下, 每个均独立地选自氢, 烷基, 羧基, 羟烷基, 烷基氨基羰基烷基, 二烷基氨基羰基烷基和羧烷基; R^{10} 和 R^{11} 每个独立地
- 15 选自氢, 烷基, 环烷基, 烷氧基烷基, 烷氧基羰基烷基, 羧烷基, 羟烷基, 杂环基, 杂环基烷基和杂环氨基; 其中 R^{10} 和 R^{11} 可以结合形成 3~7 员杂环, 所述的环任选被一个或多个取代基 R^{13} 所取代, 其中 R^{13} 在各种情况下均独立地选自烷基, 亚烷基, 烷氧基, 烷氧基烷基, 环烷基, 芳基, 杂环基, 杂环基烷基, 杂环基羰基, 杂环基烷基氨基羰基, 羟基, 羟烷基, 羟烷氧基烷基, 羧基, 羧烷基, 羧羰基, 醛, 烷氧基羰基, 芳基烷氧基羰基, 氨基烷基, 氨基烷酰基, 氨基羰基, 羧酰胺基, 烷氧基羰基烷基, 羧酰氨基烷基, 氰基, 四唑基, 烷酰基, 羟基烷酰基, 烷酰氧基, 烷酰基氨基, 烷酰氧基烷基, 烷酰基氨基烷基, 磺基, 烷基磺酰基, 烷基磺酰基氨基羰基, 芳基磺酰基氨基羰基和杂环基磺酰基氨基羰基; R^{12} , 在各种情况下, 均独立地
- 25 选自氢, 卤素, 烷基, 卤代烷基, 烷氧基, 羧烷氧基, 羧烷基和杂环基; 而且, p 为 0~5 的整数; 其中 R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 和 R^{13} 被至少一个给电子基团或吸电子基团取代或未取代。

4. 权利要求 3 的化合物, 其中 p 为 1; R^4 和 R^5 为氢; R^{12} 选自卤素, 烷基, 烷氧基, 羧烷氧基, 羧烷基和杂环基; 且 R^{10} 和 R^{11} 结合形成 3~7 员杂环; 所述的环选自哌啶, 哌嗪, 吗啉, 吡咯烷和氮杂环丁烷。
- 30

5. 具有下列结构的权利要求 1 的化合物



其中 D 和 B 每个独立地选自 -N= 和 -CR⁶=; R¹ 和 R² 每个独立地选自氢, 卤素和卤代烷基; R¹⁰ 和 R¹¹ 每个独立地选自氢, 烷基, 环烷基, 烷氧基烷基, 烷氧基羰基烷基, 羧烷基, 羟烷基, 杂环基, 杂环基烷基和杂环氨基; 其中 R¹⁰ 和 R¹¹ 可以结合形成 3~7 员杂环, 所述的环任选被一个或多个取代基 R¹³ 所取代, 其中 R¹³ 在各种情况下均独立地选自烷基, 亚烷基, 烷氧基, 烷氧基烷基, 环烷基, 芳基, 杂环基, 杂环基烷基, 杂环基羰基, 杂环基烷基氨基羰基, 羟基, 羟烷基, 羟烷氧基烷基, 羧基, 羧烷基, 羧羰基, 醛, 烷氧基羰基, 芳基烷氧基羰基, 氨基烷基, 氨基烷酰基, 氨基羰基, 羧酰胺基, 烷氧基羰基烷基, 羧酰氨基烷基, 氰基, 四唑基, 烷酰基, 羟基烷酰基, 烷酰氧基, 烷酰基氨基, 烷酰氧基烷基, 烷酰基氨基烷基, 磺基, 烷基磺酰基, 烷基磺酰基氨基羰基, 芳基磺酰基氨基羰基和杂环基磺酰基氨基羰基; R¹², 在各种情况下, 均独立地选自氢, 卤素, 烷基, 卤代烷基, 烷氧基, 羧烷氧基, 羧烷基和杂环基; 而且, p 为 0~5 的整数; 其中 R¹, R², R¹⁰, R¹¹, R¹² 和 R¹³ 被至少一个给电子基团或吸电子基团取代或未取代。

6. 权利要求 5 的化合物, 其中 p 为 1; R¹² 选自卤素, 烷基, 烷氧基, 羧烷氧基, 羧烷基和杂环基; 且 R¹⁰ 和 R¹¹ 结合形成 3~7 员杂环; 所述的环选自哌啶, 哌嗪, 吗啉, 吡咯烷和氮杂环丁烷。

7. 权利要求 1 的化合物, 其选自 1-(6-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基)-哌啶-3-羧酸, 4-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-6-(3-(2H-四唑-5-基)-哌啶-1-基)-嘧啶, 4-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-6-(4-(2H-四唑-5-基)-哌啶-1-基)-嘧啶, (1-(6-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基)-哌啶-3-基)甲醇, 2-(1-(6-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-

- 三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基)-哌啶-4-基)-乙醇, N-(1-(4-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)-吡咯烷-3-基)乙酰胺, 1-(4-(4-(2-甲氧基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)-吡咯烷-3-醇, N-1-(4-(4-(2-甲氧基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)吡咯烷-3-基)乙酰胺, N-1-(4-(4-(2-甲氧基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)-吡咯烷-3-基)乙酰胺, N-(1-(4-(4-(2,3-二氢苯并(1,4)二氧杂环己烯-6-基硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)-吡咯烷-3-基)乙酰胺, 4'-(4-(2,3-二氢-苯并(1,4)二氧杂环己烯-6-基硫基)-3-三氟甲基-苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶基-4-羧酸和 4'-(4-(2,3-二氢苯并(1,4)二氧杂环己烯-6-基硫基)-3-三氟甲基-苯基)-3,4,5,6-四氢-2H(1,2')联吡啶基-3-羧酸。
- 10 8. 一种组合物, 其包含存在于药学上可接受载体中的权利要求 1 的化合物。
9. 一种抑制哺乳动物炎症或免疫反应的方法, 其包括将治疗量的权利要求 1 的化合物给药于所述的哺乳动物。

芳基苯基杂环基硫醚衍生物及其作为抑制细胞粘附
的抗炎和免疫抑制剂的用途

5

技术领域

本发明涉及用于治疗炎性疾病和免疫疾病的化合物，涉及包含这些化合物的药物组合物，并且涉及抑制哺乳动物发炎或免疫反应的方法。

10

背景技术

炎症导致包括伴随血管通透性提高的血管舒张和流体与血浆蛋白渗出的一连串事件。这种血管整体性的破坏先于炎性细胞的渗透或者与之同时发生。产生于初始损害部位的炎性介体适于将炎性细胞补充到受伤部位。这些介体(趋化因子如 IL-8, MCP-1, MIP-1 和 RANTES, 补体片段和脂类介体)对白细胞具有趋化活性，并将炎性细胞吸引到发炎的受伤部位。这些导致白细胞循环并定位于发炎部位的趋化介体要求细胞在精确的位置穿越血管的内皮。这种白细胞的补充是通过被称作细胞粘附的过程来实现的。

15

20

25

30

细胞粘附是通过一系列平行调整的步骤来进行的，首先使白细胞粘附在血管内皮的特定区域，然后穿越内皮屏障迁移至发炎的组织(Springer, T. A., 1994, "Traffic Signals for Lymphocyte Recirculation and Leukocyte Emigration: The Multistep Paradigm", *Cell*, 76: 301-314; Lawrence, M. B., and Springer, T. A., 1991, "Leukocytes' Roll on a Selectin at Physiologic Flow Rates: Distinction from and Prerequisite for Adhesion Through Integrins", *Cell*, 65: 859-873; von Adrian, U., Chambers, J. D., McEnvoy, L. M., Bargatze, R. F., Arfos, K. E, and Butcher, E. C., 1991, "Two-Step Model of Leukocyte-Endothelial Cell Interactions in Inflammation", *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA*, 88: 7538-7542; and Ley, K., Gaetgens, P., Fennie, C., Singer, M. S., Lasky, L. H. and Rosen, S. D., 1991, "Lectin-Like Cell Adhesion Molecule 1 Mediates Rolling in Mesenteric Venules in vivo", *Blood*, 77: 2553-2555)。这些步骤由粘附分子族为媒介，所述粘附分子有如整联蛋白，Ig 超基因族成员，以及表达在循环白细胞表面和血管内皮细胞上的选择蛋白。第一步骤包括白细胞沿着血管内皮细胞旋转并镶衬于发炎区。该旋转步骤是通过白细胞表面寡糖如唾液酸化的

Lewis-X 抗原(SLex)与表达在发炎区内皮细胞表面上的选择蛋白分子之间的相互作用来介导的。该选择性蛋白分子并非正常地表达在内皮细胞的表面上，而是通过炎性介体如 TNF- α 和白细胞间介素-1 的作用诱导的。旋转降低了发炎区域中循环白细胞的速度，并且使细胞更牢固地粘附在内皮细胞上。这种牢固的粘附是通过存在于旋转白细胞表面的整联蛋白分子与其存在于内皮细胞表面的反受体(Ig 超家族分子)之间的相互作用来实现的。Ig 超家族分子或者 CAM(细胞粘附分子)或者未表达或者以低水平表达在正常的血管内皮细胞上。与选择蛋白一样，CAM 也是通过 TNF- α 和 IL-1 等炎性介体的作用诱导的。粘附过程中的最终事件是白细胞通过内皮细胞屏障的外渗及其沿趋化梯度到发炎部位的迁移。这种迁移是通过白细胞整联蛋白由低活性状态到高活性状态的转化来介导的。粘附过程取决于介导白细胞旋转并将其牢固地粘附在血管内皮上的选择蛋白和血管内皮细胞表面上 CAM 的表达。

内皮细胞上的细胞间粘附分子 ICAM-1(cd54)与白细胞上的整联蛋白 LFA-1 的相互作用在内皮白细胞的接触中起重要作用。高度亲和 LFA-1 的白细胞通过与 ICAM-1 的相互作用粘附在内皮细胞上，同时开始了从血管系统到周围组织的外渗过程。因而，阻断 ICAM-1/LFA-1 相互作用的药剂抑制炎症反应中的这些早期步骤。根据这种背景，ICAM-1 击倒的大鼠具有许多异常的炎症反应。

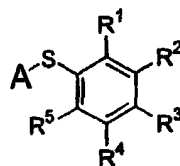
本发明公开了结合在 LFA-1 的相互作用-功能区(1-功能区)进而通过阻断 LFA-1 与 ICAM-1, ICAM-3 及其它粘附分子的相互作用而中止内皮细胞-白细胞粘附的化合物。这些化合物可用于治疗或预防其中白细胞运输起重要作用的疾病，特别是急慢性炎症性疾病，自身免疫疾病，癌转移，同种异体移植物的排斥，以及再灌注性损伤。

25

发明内容

本发明涉及具有下列结构的化合物

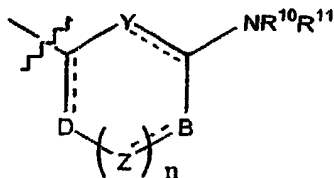
30



式 I

其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 每个独立地选自氢, 卤素, 烷基, 卤代烷基, 烷氧基, 氰基, 硝基, 环烷基和醛; 条件是至少一个 R^1 或 R^3 为

5



式 II

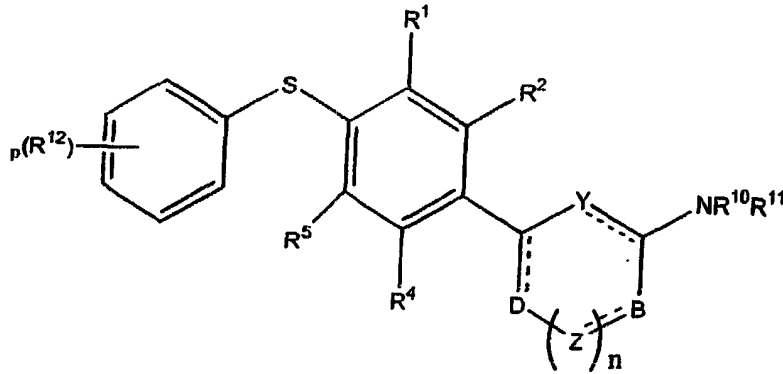
- 10 其中 D, B, Y 和 Z 在各种情况下均独立地选自 $-CR^6=$, $-CR^7R^8-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-SO_2-$, $-S-$, $-N=$ 和 $-NR^9-$; n 为 0~3 的整数; R^6 , R^7 , R^8 和 R^9 , 在各种情况下, 每个均独立地选自氢, 烷基, 羧基, 羟烷基, 烷基氨基羰基烷基, 二烷基氨基羰基烷基和羰基烷基; 且 R^{10} 和 R^{11} 每个独立地选自氢, 烷基, 环烷基, 烷氧基烷基, 烷氧基羰基烷基, 羧烷基, 羟烷基, 杂环基, 杂环基烷基和杂环氨基; 其中 R^{10} 和 R^{11} 可以结合形成 3~7 员杂环, 所述的环任选被一个或多个取代基 R^{13} 所取代, 其中 R^{13} , 在各种情况下均独立地选自烷基, 亚烷基, 烷氧基, 烷氧基烷基, 环烷基, 芳基, 杂环基, 杂环基烷基, 杂环基羰基, 杂环基烷基氨基羰基, 羟基, 羟烷基, 羟烷氧基烷基, 羧基, 羧烷基, 羧羰基, 醛, 烷氧基羰基, 芳基烷氧基羰基, 氨基烷基, 氨基烷酰基, 氨基羰基, 羧酰胺基, 烷氧基羰基烷基, 羧酰氨基烷基, 氰基, 四唑基, 烷酰基, 羟基烷酰基, 烷酰氧基, 烷酰基氨基, 烷酰氧基烷基, 烷酰基氨基烷基, 磺基, 烷基磺酰基, 烷基磺酰基氨基羰基, 芳基磺酰基氨基羰基和杂环基磺酰基氨基羰基; 其中 A 为芳基或杂环基, 所述芳基或杂环基具有至少一个取代基 R^{12} , 其中 R^{12} 选自氢, 卤素, 烷基, 芳基, 卤代烷基, 羟基, 烷氧基, 烷氧基烷基, 烷氧基羰基, 烷氧基烷氧基, 羟烷基, 氨基烷基, 氨基羰基, 烷基(烷氧基羰基烷基)氨基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 醛, 醛脒, 羧酰胺, 烷氧基羰基烷基, 羧基, 羧烷基, 羧烷基, 羧烷氧基, 羧硫代烷氧基, 羰基环烷氧基, 硫代烷氧基, 羧烷基氨基, 反式-月桂酰基, 羟烷基氨基羰基, 氰基, 氨基, 杂环基烷基氨基和杂环基烷基氨基羰基; 而且其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 和 R^{13} 被至少一个给电子基团或吸电子基团取代或未取代; 或者其药学上可接受的盐, 旋光异构体或前药。
- 15
- 20
- 25
- 30

本发明优选的式 I 的化合物具有上面式 II 所示的(具有如上所定义的取代基的) R^3 , R^1 和 R^2 各自独立地为氢, 卤素, 卤代烷基或硝基; 且 R^4 和 R^5 各自独立地为氢或烷基。

本发明还涉及具有下列结构的化合物

5

10



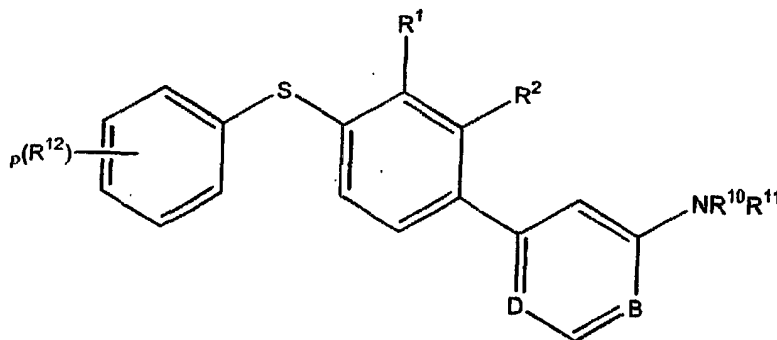
式 III

其中 R^1 , R^2 , R^4 和 R^5 每个独立地选自氢, 卤素, 烷基, 卤代烷基, 烷氧基, 氰基, 硝基, 环烷基和醛; D , B , Y 和 Z 的定义同上; R^{12} , 在各种情况下, 均独立地选自氢, 卤素, 烷基, 卤代烷基, 烷氧基, 羧烷氧基, 羧烷基和杂环基; 而且, p 为 0~5 的整数; 其中 R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^{10} , R^{11} 和 R^{12} 被至少一个给电子基团或吸电子基团取代或未取代。

本发明最优选的式 III 的化合物具有 p 为 1; R^4 和 R^5 为氢; R^{12} 为卤素, 烷基, 烷氧基, 羧烷氧基, 羧烷基或杂环基; 且 R^{10} 和 R^{11} 结合形成 3~7 员杂环; 所述的环为哌啶, 哌嗪, 吗啉, 吡咯烷或氮杂环丁烷。

最优选的本发明的化合物是具有下列结构的化合物

25



30

式 IV

其中 D 和 B 每个独立地选自 -N= 和 -CR⁶=; R¹ 和 R² 每个独立地选自氢, 卤素和卤代烷基; R¹⁰ 和 R¹¹ 如上面式 I 所定义的; R¹², 在各种情况下, 均独立地选自氢, 卤素, 烷基, 卤代烷基, 烷氧基, 羧烷氧基, 羧烷基和杂环基; 而且, p 为 0~5 的整数; 其中 R¹, R², R¹⁰, R¹¹ 和 R¹² 被至少一个给电子基团或吸电子基团取代或未取代。

对于本发明最优的式 IV 的化合物而言, p 可以为 1; R¹² 可以为卤素, 烷基, 烷氧基, 羧烷氧基, 羧烷基或杂环基; 且 R¹⁰ 和 R¹¹ 可以结合形成 3~7 员杂环; 所述的环为吡啶, 吡嗪, 吗啉, 吡咯烷或氮杂环丁烷。

上面结构式 I 所示的化合物可以通过合成方法或代谢方法来制备。通过代谢方法制备本发明化合物的方法包括那些存在于人或动物体(体内)的过程或者那些通过存在于体外的过程。

本发明还涉及其中需要抑制炎症或免疫反应的治疗或预防方法, 包括给药有效量的式 I 的化合物。

本发明的又一实施方案公开了包含式 I 化合物的药物组合物。

15

本发明的详细说明

术语的定义

本文所使用的术语"烷酰基"是指通过羰基连接在母体分子基团上的烷基。

20 本文所使用的术语"烷酰基氨基"是指通过氨基连接在母体分子基团上的烷酰基。

本文所使用的术语"烷酰基氨基烷基"是指通过烷基连接在母体分子基团上的烷酰基氨基。

25 本文所使用的术语"烷酰氧基"是指通过氧基连接在母体分子基团上的烷酰基。

本文所使用的术语"烷酰氧基烷基"是指通过烷基连接在母体分子基团上的烷酰氧基。

本文所使用的术语"烷氧基"是指通过氧原子连接在母体分子基团上的烷基。

30 本文所使用的术语"烷氧基烷氧基"是指通过烷氧基连接在母体分子基团上的烷氧基。

本文所使用的术语"烷氧基烷基"是指通过烷基连接在母体分子基团上的烷氧基。

本文所使用的术语"烷氧基羰基"是指通过羰基连接在母体分子基团上的烷氧基。

- 5 本文所使用的术语"烷氧基羰基烷基"是指通过烷基连接在母体分子基团上的烷氧基羰基。

本文所使用的术语"烷基"是指通过除去一个氢原子而衍生于链烷烃的具有1~10个碳原子的饱和直链或支链基团。

- 10 本文所使用的术语"烷基(烷氧基羰基烷基)氨基"是指被一个烷基和一个烷氧基羰基烷基取代的氨基。

本文所使用的术语"烷基(烷氧基羰基烷基)氨基烷基"是指通过烷基连接在母体分子基团上的烷基(烷氧基羰基烷基)氨基。

本文所使用的术语"亚烷基"是指通过去除两个氢原子而衍生于直链或支链烷烃的具有1~10个碳原子的二价基团。

- 15 本文所使用的术语"烷基磺酰基"是指通过-SO₂-基团连接在母体分子上的烷基。

本文所使用的术语"烷基磺酰基氨基羰基"是指通过氨基羰基连接在母体分子上的烷基磺酰基。

- 20 本文所使用的术语"氨基"是指式-NR_aR_b的基团，或者式-NR_a-的基团，其中R_a和R_b独立地选自氢，烷基或环烷基。

本文所使用的术语"氨基烷酰基"是指通过烷酰基连接在母体分子上的氨基。

本文所使用的术语"氨基烷基"是指通过烷基连接在母体分子上的氨基。

- 25 本文所使用的术语"氨基羰基"是指通过羰基连接在母体分子上的氨基。

本文所使用的术语"芳基"是指具有一个或两个芳环的单环或双环体系。芳基也可与环己烷，环己烯，环戊烷或环戊烯环稠合。本发明的芳基可任选地被烷基，卤素，羟基或烷氧基取代基取代。

- 30 本文所使用的术语"芳基烷氧基"是指通过烷氧基连接在母体分子基团上的芳基。

本文所使用的术语"芳基烷氧基羰基"是指通过羰基连接在母体分子基团上的芳基烷氧基。

本文所使用的术语"芳基磺酰基"是指通过 $-\text{SO}_2-$ 基团连接在母体分子上的芳基。

- 5 本文所使用的术语"芳基磺酰基氨基羰基"是指通过氨基羰基连接在母体分子上的芳基磺酰基。

本文所使用的术语"醛"是指基团 $-\text{CHO}$ 。

本文所使用的术语"醛脒"是指基团 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}_c\text{R}_d$ ，其中 R_c 和 R_d 独立地选自氢，烷基或环烷基。

- 10 本文所使用的术语"羧酰胺"或"羧酰胺基"是指通过羰基连接在母体分子上的氨基。

本文所使用的术语"羧酰氨基烷基"是指通过烷基连接在母体分子基团上的羧酰胺基。

本文所使用的术语"羧基"是指基团 $-\text{COOH}$ 。

- 15 本文所使用的术语"羧烷基"是指通过烷基连接在母体分子基团上的羧基。

本文所使用的术语"羧烷基氨基"是指通过氨基连接在母体分子基团上的羧烷基。

- 20 本文所使用的术语"羧基烷氧基"是指通过烷氧基连接在母体分子基团上的羧基。

本文所使用的术语"羧基羰基"是指通过羰基连接在母体分子基团上的羧基。

本文所使用的术语"羧基环烷氧基"是指通过环烷氧基连接在母体分子基团上的羧基。

- 25 本文所使用的术语"羧硫代烷氧基"是指通过硫代烷氧基连接在母体分子基团上的羧基。

本文所使用的术语"氰基"是指基团 $-\text{CN}$ 。

- 30 本文所使用的术语"环烷基"是指通过从环烷烃上去除一个氢原子而衍生的具有3~12个碳原子的一价饱和单环或双环烷基。环烷基可任选地被烷基，烷氧基，卤素或羟基取代基所取代。

本文所使用的术语"环烷氧基"是指通过从环烷烃上去除一个氢原子而

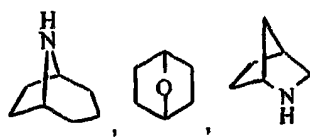
衍生的具有 3~12 个碳原子的一价饱和单环或双环烃基，其通过氧原子链接到母体分子基团上。环烷氧基可任选地被烷基，烷氧基，卤素或羟基所取代。

本文所使用的术语"卤"或"卤素"是指 F, Cl, Br 或 I。

5 本文所使用的术语"卤代烷基"是指被一个或多个卤原子取代的烷基。

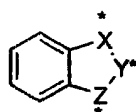
本文所使用的术语"杂环"或"杂环基"是指 4-, 5-, 6-或 7-员环，其包含一个、两个或三个独立选自氮，氧和硫的杂原子。4-和 5-员环具有 0~2 个双键，6-和 7-员环具有 0~3 个双键。本文所使用的术语"杂环"或"杂环的"还另外指双环、三环和四环基团，其中上述的任何杂环与一个或两个独立选自下列的环稠合：芳环，环己烷环，环己烯环，环戊烷环，环戊烯环或者其它单环杂环。杂环包括吡啶基，苯并咪唑基，苯并呋喃基，苯并噻唑基，苯并噻吩基，苯并恶唑基，生物素基，噌啉基，二氢呋喃基，二氢吲哚基，二氢吡喃基，二氢噻吩基，二噻唑基，呋喃基，高哌啶基，咪唑烷基，咪唑啉基，咪唑基，吲哚基，异喹啉基，异噻唑烷基，异噻唑基，异恶唑烷基，异恶唑基，吗啉基，噁二唑基，噁唑烷基，噁唑基，哌嗪基，哌啶基，吡喃基，吡唑烷基，吡嗪基，吡唑基，吡唑啉基，哒嗪基，吡啶基，嘧啶基，间二氮苯基，吡咯烷基，吡咯烷-2-酮基，吡咯啉基，吡咯基，喹啉基，喹喔啉基，四氢呋喃基，四氢异喹啉基，四氢喹啉基，四唑基，噻二唑基，噻唑烷基，噻唑基，噻吩基，硫代吗啉基，三唑基，等等。

20 杂环还包括单环杂环基通过亚烷基桥接的桥双环基，例如



25 等等。

杂环还包括下式的化合物



30

其中 X*和 Z*独立地选自-CH₂-， -CH₂NH-， -CH₂O-， -NH-和-O-，条件是 X*

和 Z*至少一个不为-CH₂-, 而且 Y*选自-C(O)-和-(C(R''))_v-, 这里 R''为氢或 1~4 个碳原子的烷基, 且 v 为 1~3。这些杂环包括 1,3-苯并间二氧杂环戊烯基, 1,4-苯并二噁烷基, 1,3-苯并咪唑-2-酮等。本发明的杂环基可任选地被烷基, 卤素, 羟基或烷氧基取代基所取代。

5 本文所使用的术语"杂环基烷基"是指通过烷基连接在母体分子基团上的杂环基。

本文所使用的术语"杂环基烷基氨基"是指通过氨基连接在母体分子基团上的杂环基烷基。

10 本文所使用的术语"杂环基烷基氨基羰基"是指通过羰基连接在母体分子基团上的杂环基烷基氨基。

本文所使用的术语"杂环基氨基"是指通过氨基连接在母体分子基团上的杂环基。

本文所使用的术语"杂环基羰基"是指通过羰基连接在母体分子基团上的杂环基。

15 本文所使用的术语"杂环基磺酰基"是指通过-SO₂-基团连接在母体分子上的杂环基。

本文所使用的术语"杂环基磺酰基氨基羰基"是指通过氨基羰基连接在母体分子上的杂环基磺酰基。

20 本文所使用的术语"羟烷基酰基"是指通过烷基连接在母体分子上的羟基。

本文所使用的术语"羟烷基氧基"是指通过烷基连接在母体分子基团上的羟基。

本文所使用的术语"羟烷基氧基烷基"是指通过烷基连接在母体分子基团上的羟烷基氧基。

25 本文所使用的术语"羟烷基"是指通过烷基连接在母体分子基团上的羟基。

本文所使用的术语"羟烷基氨基羰基"是指通过氨基羰基连接在母体分子上的羟烷基。

本文所使用的术语"全氟烷基"是指所有氢原子均被氟替代了的烷基。

30 本文所使用的术语"苯基"是指具有一个芳环的单环碳环环系。苯基也可以与环己烷或环戊烷环稠合。本发明的苯基可以任选地被烷基, 卤素,

羟基或烷氧基取代基所取代。

本文所使用的术语"药学上可接受的前药"是指本发明化合物的前药，其在合理的医学判断范围内适于与人和低等动物的组织接触，具有不适当的毒性、刺激、变态反应等，其具有合理的益处/危险比例，并且对其预期用途有效，在可能的情况下，还指两性离子形式的本发明的化合物。

本文所使用的术语"前药"是指在体内通过例如血液中的水解迅速转化成上式母化合物的化合物。透彻的讨论见 T. Higuchi 和 V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, 以及 Edward B. Roche, 编辑, Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 二者均引入本文作为参考。

本文所使用的术语"磺基"是指基团 $-\text{SO}_3\text{H}$ 。

本文所使用的术语"四唑"或"四唑基"是指杂环基 $-\text{CN}_4\text{H}$ 。

本文所使用的术语"硫代烷氧基"是指通过硫原子连接在母体分子上的烷基。

本文所使用的术语"反式-月桂酰基"是指通过丙烯酰胺基的 C-3 连接在母体分子基团上，致使乙烯基周围的氨基羰基和母体分子基团以反式关系存在的丙烯酰胺基(氨基羰基乙烯基)。

本文所使用的术语"低级"是指具体官能度的 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 单元。例如，"低级烷基"是指 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基。

上述术语的使用意味着包括取代或未取代的部分。取代部分可以是一个或多个基团如醇，醚，酯，酰胺，砜，硫醚，羟基，硝基，氰基，羧基，胺，杂原子，低级烷基，低级烷氧基，低级烷氧基羰基，烷氧基烷氧基，酰氧基，卤素，三氟甲氧基，三氟甲基，芳烷基，链烯基，炔基，芳基，羧烷氧基，羧烷基，环烷基，环烷基烷基，杂环基，烷基杂环基，杂环基烷基，氧基，芳基磺酰基氨基羰基或者任何前述章节的取代基或任何直接连接或通过适宜连接基连接的取代基。连接基通常为 1~3 个原子的短链，包含 $-\text{C}-$ ， $-\text{C}(\text{O})-$ ， $-\text{NH}-$ ， $-\text{S}-$ ， $-\text{S}(\text{O})-$ ， $-\text{O}-$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 或 $-\text{S}(\text{O})-$ 的组合。环可以被取代多次。

本文所使用的术语"吸电子的"或"给电子的"是指在氢占据分子中相同位置时取代基相对于氢的吸引或给出电子的能力。这些术语可以被本领域的

技术人员很好地理解，并且可以参见 *Advanced Organic Chemistry* by J. March, 1985, pp. 16-18, 引入本文作为参考。

5 吸电子基团包括卤素，硝基，羧基，低级链烯基，低级炔基，醛，羧酰胺基，芳基，季铵和三氟甲基。给电子基团所包括的基团有羟基，低级烷基，氨基，低级烷基氨基，二(低级烷基)氨基，芳氧基，巯基，低级烷基硫基，低级烷基巯基和二硫化物。本领域的技术人员应当理解，前述取代基在不同化学条件下可以具有给电子或吸电子的部分。此外，本发明包括选自上面所确定的基团的取代基的任意组合。

10 最优选的给电子或吸电子取代基为卤素，硝基，烷酰基，醛，芳烷酰基，芳氧基，羧基，羧酰胺，氰基，磺酰基，亚砷，杂环基，胍，季铵，低级链烯基，低级炔基，铊盐，羟基，低级烷氧基，低级烷基，氨基，低级烷基氨基，二(低级烷基)氨基，胺巯基(amine lower mercapto)，巯基烷基，烷基硫基和烷基二硫基。

15 本文所使用的术语"组合物"包括含有规定量的给定成分的产物，以及由规定量的给定成分的组合直接或间接生成的产物。

本发明的化合物可以其中存在不对称或手性中心的立体异构体的形式存在。这些化合物根据手性碳原子周围取代基的构型以符号"R"或"S"来表示。本发明包括各种立体异构体及其混合物。立体异构体包括对映体和非对映体，而且对映体或非对映体的混合物用(±)来表示。本发明化合物的单个立体异构体可以通过合成由包含不对称或手性中心的商业原料来制备，或者通过制备外消旋的混合物，然后进行本领域的技术人员所熟知的拆来制备。这些拆分方法的实例包括(1)将对映体的混合物连接在手性辅剂上，通过重结晶或色谱分离所得的非对映体的混合物，以及从辅剂中释放旋光纯的产物，(2)采用光活性拆分剂成盐，或者(3)通过手性色谱柱直接分离旋光对映体的混合物。

20

25

在本发明的化合物中还可以几何异构体存在。本发明包括由碳-碳双键周围取代基的排列或者碳环周围取代基的排列而生成各种几何异构体及其混合物。碳-碳双键周围的取代基被表示成 Z 或 E 构型，其中术语"Z"表示取代基位于碳-碳双键相同的一侧，术语"E"表示取代基位于碳-碳双键相反的一侧。碳环周围取代基的排列以顺式或反式来表示，其中术语"顺式"表示取代基位于环平面的同一侧，术语"反式"表示取代基位于环平面的相

30

反的一侧。其中取代基既位于环平面的同一侧又位于环平面的相反一侧的化合物的混合物用顺式/反式来表示。

从前面的说明可以看出，式 I 的化合物可以不同的形式，即以所确定的不同取代形式来使用。特别优选的化合物的实例是十分不同的，且多数
5 列举于本文中。

本发明的化合物包括但不限于：1-(6-(4-(2-异丙基-苯硫基(phenyl sulfanyl))-3-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基)-哌啶-3-羧酸，4-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-6-(3-(2H-四唑-5-基)-哌啶-1-基)-嘧啶，4-(4-(2-异丙基-
10 苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-6-(4-(2H-四唑-5-基)-哌啶-1-基)-嘧啶，(1-(6-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基)-哌啶-3-基)-甲醇，2-(1-(6-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基)-哌啶-4-基)-乙醇，N-(1-(4-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)-吡咯烷-3-基)乙酰胺，1-(4-(4-(2-甲氧基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)-吡咯烷-3-醇，N-1-(4-(4-(2-甲
15 氧基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)吡咯烷-3-基)乙酰胺，N-1-(4-(4-(2-甲氧基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)-吡咯烷-3-基)乙酰胺，N-(1-(4-(4-(2,3-二氢苯并(1,4)二氧杂环己烯-6-基硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)-
20 吡咯烷-3-基)乙酰胺，4'-(4-(2,3-二氢-苯并(1,4)二氧杂环己烯-6-基硫基)-3-三氟甲基-苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶基-4-羧酸和 4'-(4-(2,3-二氢苯并(1,4)二氧杂环己烯-6-基硫基)-3-三氟甲基-苯基)-3,4,5,6-四氢-2H(1,2')联吡啶基-3-羧酸。

缩写

在方案和实施例中使用的缩写如下：DCM 表示二氯甲烷；EWG 表示吸电子基团；NMP 表示 N-甲基吡咯烷酮；sat.表示饱和的；THF 表示四氢
25 呋喃；TFA 表示三氟乙酸；BINAP 表示 2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘；DMSO 表示二甲亚砜；MCPBA 表示间-氯过苯甲酸；DMF 表示二甲基甲酰胺；TLC 表示薄层色谱；HPLC 表示高压液相色谱；APCI 表示大气压化学电离；ESI 表示电喷电离；DCI 表示直接化学电离；LFA 表示与淋巴细胞功能有关的抗原；及 ICAM 表示细胞间粘附分子。

30

药物组合物 and 治疗方法

本发明还提供药物组合物，其包含与一种或多种药学上可接受的载体配制在一起的本发明的化合物。药物组合物可以具体配制成经口给药的固体或液体形式，肠胃外注射，或者经直肠给药的制剂。

5 本发明的药物组合物可以经口腔、经直肠、经肠胃外、经脑池内、经阴道内、经腹膜内、局部(以粉剂，膏剂或滴剂)、经口含或者以口鼻喷剂的形式给药。本文所使用的术语"肠胃外"给药是指包括静脉内、肌肉内、腹膜内、胸骨内、皮下及关节内注射和灌注的给药方式。

10 本发明的用于肠胃外注射的药物组合物包含药学上可接受的无菌水溶液或非水溶液，分散液，悬浮液或乳浊液，以及仅在使用前重新溶解成为可注射溶液或分散液的无菌粉剂。水性或非水性载体、稀释剂、溶剂或赋形剂的实例包括水，乙醇，多元醇(如甘油，丙二醇，聚乙二醇等)，及其适宜的混合物，植物油(如橄榄油)，以及可注射的有机酯如油酸乙酯。可以通过例如采用涂料(如卵磷脂)，对于分散液通过保持必需的颗粒尺寸，以及通过利用表面活性剂来保持适当的流动性。

15 这些组合物还可以包含辅药，如防腐剂，润湿剂，乳化剂，及分散剂。防止微生物的作用可以通过加入各种抗菌剂和抗真菌剂如对羟苯甲酸酯，氯丁醇，苯酚、山梨酸等来保障。还优选加入等参剂如糖，氯化钠等，注射类药物延迟吸收可以通过加入延迟吸收剂如单硬脂酸铝和明胶来实现。

20 某些情况下，为了推迟药物的作用，优选减缓皮下和肌肉注射的药物吸收。这可以通过使用水溶性差的结晶或无定形物的液体悬浮液来实现。那么，药物的吸收速度具有取决于它的溶解速度，而药物的溶解速度又取决于晶体尺寸和结晶形式。作为选择，肠胃外给药的药物形式的延迟吸收可以通过溶解或悬浮药物于油性载体中来实现。

25 可注射的缓释性制剂是通过形成药物在可生物降解的聚合物(如聚交酯-聚乙交酯)微胶囊基体而制备的。根据药物与聚合物的比例以及所使用的具体聚合物的性质，可以控制药物的释放速度。其它可生物降解的聚合物实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。还可以通过捕获与基体组织相容的脂质体或微乳剂中的药物来制备可注射的缓释性制剂。

30 可注射的剂型可以通过例如挡菌过滤器来灭菌，也可以通过加入无菌固体组合物形式的杀菌剂来灭菌，所述无菌固体组合物可以只是在使用前溶解或分散在无菌水或其它无菌注射介质中。

用于经口给药的固体剂型包括胶囊，片剂，丸剂，粉剂，及颗粒。在这类固体剂型中，活性化合物与至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体混合，所述赋形剂或载体有例如柠檬酸钠或磷酸氢钙和/或(a)填料或填充物如淀粉，乳糖，蔗糖，葡萄糖，甘露醇及硅酸，(b)粘合剂如羧甲基纤维素，藻酸盐，明胶，聚乙烯吡咯烷酮，蔗糖，及阿拉伯树胶，(c)润湿剂如甘油，(d)崩解剂如琼脂，碳酸钙，马铃薯或木薯淀粉，藻酸，某些硅酸盐，以及碳酸钠，(e)溶解延迟剂如石蜡，(f)吸收加速剂如季铵化合物，(g)增湿剂如鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯，(h)吸收剂如高岭土和斑脱土粘土，以及(i)润滑剂如滑石，硬脂酸钙，硬脂酸镁，固体聚乙二醇，十二烷基硫酸钠，及其混合物。对于胶囊、片剂和丸剂，剂型也可包括缓冲剂。

还可以利用乳糖及高分子量聚乙二醇等赋形剂，将相同类型的固体组合物以填充剂的形式用于软的和手工填充的明胶胶囊中。

片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒的固体剂型可以制成具有包衣或壳的剂型，例如肠衣包衣或者药物配制领域的技术人员所熟知的其它包衣。它们可任选包含遮光剂，并且还可以是仅释放活性成分的组合物，或优选在肠道的某些部分任选地以延迟的方式释放活性成分的组合物。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。

需要时，活性化合物也可以是含有一种或多种上述赋形剂的微胶囊形式。

用于经口给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液，溶液，悬浮液，糖浆和酏剂。除了活性化合物之外，液体剂型可以包含本领域中常用的惰性稀释剂如水或其它溶剂，增溶剂和乳化剂如乙醇，异丙醇，碳酸乙酯，乙酸乙酯，苯甲醇，苯甲酸苄酯，丙二醇，1,3-丁二醇，二甲基甲酰胺，油(特别是棉籽油，花生油，玉米胚芽油，橄榄油，蓖麻油，及芝麻油)，甘油，四氢呋喃醇，聚乙二醇和脱水山梨醇的脂肪酸酯，以及它们的混合物。

除了惰性稀释剂之外，口服组合物还可以包含辅剂如增湿剂，乳化剂和悬浮剂，甜味剂，调味剂和增香剂。

除了上述化合物之外，悬浮液可以包含悬浮剂如乙氧基化异硬脂醇，聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇，微晶纤维素，偏氢氧化铝(aluminum metahydroxide)，斑脱土，琼脂和黄蓍胶，以及它们的混合物。

用于经直肠或阴道给药的组合物优选为栓剂，其可以通过将本发明的

化合物与适宜无刺激的赋形剂或载体如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡混合来制备，其在室温下为固体而在体温下为液体，故而在直肠或阴道中熔化并释放活性化合物。

本发明的化合物还可以脂质体的形式给药。如本领域中众所周知的，脂质体通常来源于磷脂或其它脂类物质。脂质体是由单层或多层分散在含水介质中的水合液晶形成的。任何能够形成脂质体的、无毒的、药学上可接受的和可代谢的脂类均可以使用。本发明的脂质体类型的组合物除了本发明的化合物之外还可以包含稳定剂，防腐剂，赋形剂等。优选的脂类是磷脂和磷脂酰胆碱(卵磷脂)，无论是天然的还是合成的。

10 在本领域中，形成脂质体的方法是已知的。例如，参见 Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y.(1976), p. 33 et seq.

本发明的化合物还可以衍生于无机或有机酸的药学上可接受的盐的形式使用。"药学上可接受的盐"是指这样的盐，其在合理的医学判断范围内适于与人或低等动物的组织接触，无不适的毒性、刺激、变态反应等，并且具有合理的益处/危险比例。药学上可接受的盐在本领域中是众所周知的。例如，S. M. Berge 等人详述于 *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66: 1 et seq 中的药学上可接受的盐。该盐可以在最终分离纯化本发明的化合物期间就地制备，或者通过使游离碱官能团与适宜的酸反应而单独制备。代表性的酸加成盐包括但不限于乙酸盐，己二酸盐，藻酸盐，柠檬酸盐，天门冬氨酸盐，苯甲酸盐，苯磺基，硫酸氢盐，丁酸盐，樟脑酸盐，樟脑磺基，二葡萄糖酸盐，甘油磷酸盐，半硫酸盐，庚酸盐，己酸盐，富马酸盐，盐酸盐，氯溴酸盐，氯碘酸盐，2-羟基乙磺基(isethionate)，乳酸盐，马来酸盐，甲磺基，烟酸盐，2-萘磺基，草酸盐，双羟萘酸盐，果胶酸盐，过硫酸盐，3-苯基丙酸盐，苦味酸盐，三甲基乙酸盐，丙酸盐，琥珀酸盐，酒石酸盐，硫氰酸盐，膦酸盐，谷氨酸盐，重碳酸盐，对甲苯磺基和十一烷酸盐。此外，碱性含氮基团可以用季铵化试剂季铵化，所述试剂包括低级烷基卤化物如甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物；硫酸二烷基酯如硫酸二甲基、二乙基、二丁基和二戊基酯；长链卤化物如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基氯化物、溴化物和碘化物；芳烷基卤化物如苄基和苯乙基溴化物等。由此得到水或油-溶性或分散性的产物。可以用来形成药学上

可接受的酸加成盐的酸的实例包括无机酸如盐酸，氢溴酸，硫酸和磷酸，以及有机酸如草酸，马来酸，琥珀酸和柠檬酸。

5 可以通过使含羧酸的部分与适当的碱如药学上可接受的金属阳离子的氢氧化物，碳酸盐或重碳酸盐反应，或者与氨或有机伯胺、仲胺或叔胺反应，于最终分离与纯化本发明的化合物的过程中就地制备碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括但不限于基于碱金属或碱土金属如锂，钠，钾，钙，镁和铝阳离子的盐等，以及无毒的季铵和胺阳离子，包括铵，四甲基铵，四乙基铵，甲胺，二甲胺，三甲胺，三乙胺，二乙胺，乙胺等的盐。其它可用于形成碱加成盐的有代表性的有机胺包括乙二胺，乙醇胺，二乙醇胺，哌啶，哌嗪等。

用于将本发明的化合物局部给药的剂型包括粉剂，喷雾剂，膏剂和吸入剂。将活性化合物在无菌条件下与药学上可接受的载体及任何可能需要的防腐剂，缓冲剂或推进剂混合。眼科剂型，眼药膏，粉剂和溶液也包括在本发明的范围内。

15 在本发明的药物组合物中，可以改变活性成分的实际剂量水平，以便获得有效量的活性化合物，进而对于具体的患者、组合物和给药方式，完成所需要的治疗反应。所选定的剂量水平将取决于具体化合物的活性，给药途径，要治疗的病症的严重程度，以及要治疗的患者的状况和既往病史。但是，本领域的技术是以低于达到理想治疗效果所需的化合物剂量水平开始，并逐步增加剂量直至达到理想的治疗效果为止。

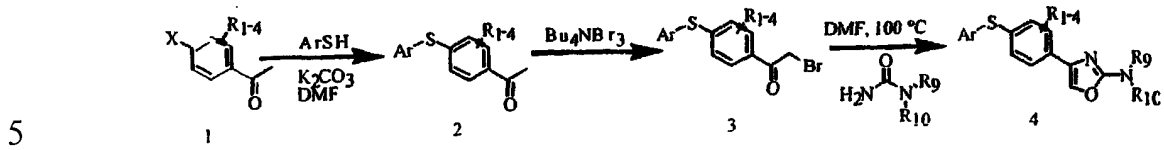
通常，哺乳动物患者每千克体重每日的经口或静脉内注射给药剂量为约 0.1~50 mg，优选约 5~20 mg 的活性化合物。需要时，为了给药的目的，可将有效的日剂量分成多个剂量，例如每日 2~4 个剂量。

25 本发明的化合物的制备

结合下列的合成方案，可以更好地理解本发明的化合物和方法，这些方案说明了可以制备本发明化合物的方法。

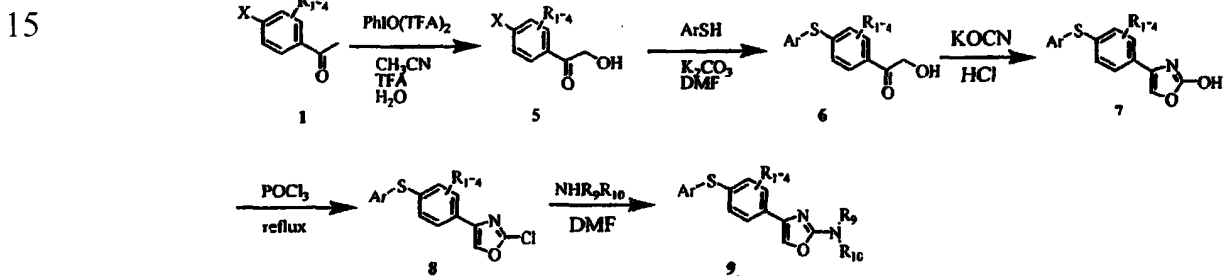
30 方案 1 描述了包含噁唑(n=0, Y=N, B=O, D=C)的式 I 的化合物。具有适当取代和离去基团 X 的芳基甲基酮 1 与芳基硫醇反应，生成二芳基硫醚 2。可以采用不同的试剂包括 Bu_4NBr_3 ，将二芳基硫醚可以转化成 α -溴甲基酮 3。然后用脲缩合 3，得到所需的化合物 4。

方案 1



另一种制备包含噁唑(n=0, Y=N, B=O, D=C)的式 I 化合物的方法说明于方案 2 中。将芳基甲基酮 1 转化成 α -羟甲基酮 5, 其然后可与芳基硫醇反应, 生成二芳基硫醚 6。酸催化的 6 与 KOCN 的缩合, 得到 2-羟基噁唑 7, 其利用 POCl₃ 可以转化成 2-氯-噁唑 8。将 8 的氯化物与胺进行替换, 得到所需的 2-氨基-噁唑 9。

方案 2

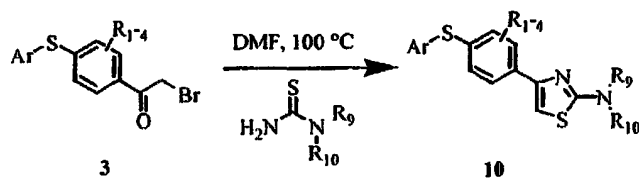


20

方案 3 描述了含噻唑环(n=0, Y=N, B=S, D=C)的式 I 类化合物的合成。二芳基硫醚 α -溴甲基酮 3 可以按照方案 1 中概述的方法制备。3 与适当取代的硫脲缩合, 得到所需的 2-氨基噻唑 10。

25

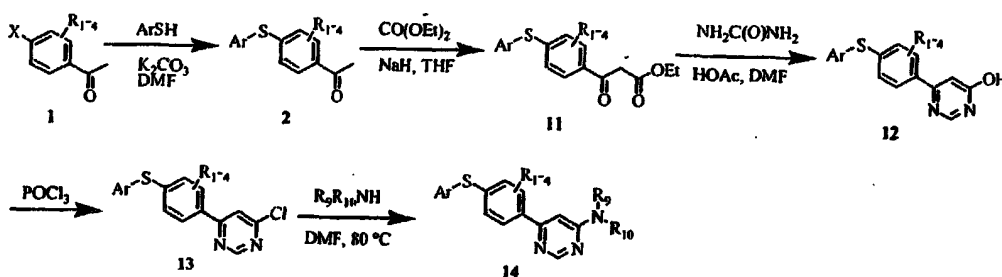
方案 3



30

另一类式 I 的化合物是包含嘧啶环的化合物，例如 4,6-二取代的嘧啶 ($n=1$, $Y=C$, $B=N$, $Z=C$, $D=N$)。方案 4 描述了一种制备这类化合物的方法。二芳基硫醚甲基酮 **2** 在碱性催化条件下与碳酸二乙酯反应，生成 β -酮酯 **11**。**11** 与甲脒缩合，得到 4-羟基嘧啶 **12**，其可以转化成 4-氯嘧啶 **13**。**13** 的氯化物用胺进行替换，得到所需的 4-氨基-嘧啶 **14**。

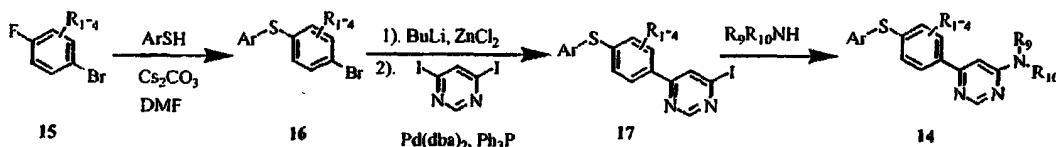
方案 4



10

4,6-二取代嘧啶的另一合成方法说明于方案 5 中。芳基氟化物 **15** 与芳基硫醇在碱性催化下的亲核取代给出了二芳基硫醚 **16**。进行 **16** 与 n -BuLi/ZnCl₂ 的金属转移，然后通过 Pd-催化的与 4,6-二碘代嘧啶交叉偶联，得到碘代嘧啶 **17**。**17** 与所选择的胺反应，得到所需的 4-氨基嘧啶 **14**。

方案 5



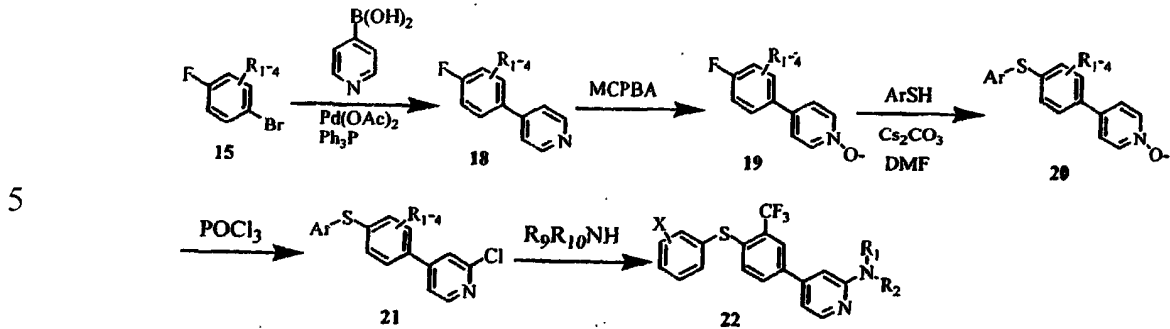
20

25

再一类式 I 的化合物是包含吡啶环的化合物如 2,4-二取代吡啶 ($n=1$, $Y=C$, $B=N$, $Z=C$, $D=C$)。方案 6 描述了制备这类化合物的一种方法。这样，适当取代的 1-溴-4-氟-苯 **15** 与 4-吡啶硼酸的 Pd-催化的交叉偶联，得到化合物 **18**。用 MCPBA 氧化 **18**，得到吡啶盐氧化物 **19**。然后用芳基硫醇替换 **19** 的氟化物，得到二芳基硫醚 **20**。用 POCl₃ 处理 **20**，得到 2-氯吡啶 **21**。最后，使 **21** 与所选择的胺反应，得到所需的 2-氨基吡啶 **22**。

30

方案 6



结合下列的实施例，可以更好地理解本发明的化合物和方法，所述实
10 施例用于说明本发明而不是对本发明的范围的限制。

实施例 1

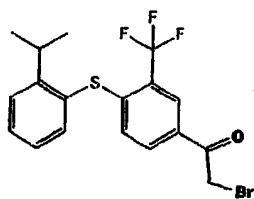
1-{4-[4-(2-异丙基-苯硫基(phenylsulfanyl))-3-三氟甲基-苯基]-噁唑-2-
基}-哌啶 **23** 合成如下。



1A. 首先，1-(4-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基-乙酮 **24** 制备如下。
25 向邻-异丙基苯硫醇(2.46 ml, 15 mmol)与 4-氟-3-三氟甲基苯乙酮(3.0 g, 14.6
mmol)于 100 ml DMF 的溶液中加入 Cs₂CO₃(7.15 g, 22 mmol)。搅拌 3 小时
之后，过滤混合物并通过蒸发除去溶剂。剩余物在硅胶柱上进行色谱分离，
用 5% EtOAc 的己烷溶液洗脱，得到 4.70 g 白色固体 **24**。产率：96.6%。¹H
NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.18(d, J=6.6Hz, 6H), 2.56(s, 3H), 3.45(七重峰，
30 J=6.6Hz, 1H), 6.81(d, J=8.4Hz, 1H), 7.26(m, 1H), 4.48(d, J=1.8Hz, 1H),
7.50(d, J=1.8Hz, 1H), 7.53(d, J=8.1Hz, 1H), 7.79(d, J=8.1Hz, 1H), 8.21(d,

$J=1.8\text{Hz}$, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 339(M+H)⁺; 356(M+NH₄)⁺。

5



25

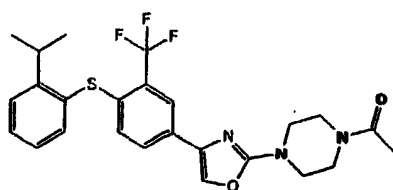
1B. 然后, 2-溴-1-(4-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基-乙酮 25 制备如下。将化合物 24(4.72 g, 14.0 mmol)和溴化四丁基铵(7.6 g, 15.4 mmol)溶解于 20 ml MeOH 与 50 ml DCM 的混合物中。在室温下将该溶液搅拌过夜。然后蒸出溶剂, 剩余物在硅胶柱上进行色谱分离, 用 10% EtOAc 的己烷溶液洗脱。得到灰白色固体 25, 5.9 g, 100%。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.18(d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H), 3.45(七重峰, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 4.35(s, 2H), 6.81(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.29(d.d, $J=2.4, 6.3\text{Hz}$, 1H), 7.48(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.56(m, 3H), 7.81(d.d, $J=2.4, 6.3\text{Hz}$, 1H), 7.79(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.24(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 418(M+H)⁺; 434(M+NH₄)⁺。

1C. 将化合物 25(22 mg, 0.05 mmol)与 1-氨甲酰基哌啶(32 mg, 0.25 mmol)的溶液在 105°C 下搅拌 2 小时。然后蒸出 DMF, 剩余物以 10 mM 的 H₄NOAc(水溶液)和 CH₃CN 为流动相通过具有 C₈ 逆相柱的制备 HPLC 系统进行纯化。在快速真空蒸发器(speedvac)上通过蒸发溶剂, 从 HPLC 馏份中得到产物 23, 其为黄色固体(16 mg)。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.18(d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H), 1.5-1.7(m, 6H), 3.5-3.7(m, 5H), 6.91(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.38(m, 3H), 7.47(s, 1H), 7.58-7.60(m, 1H), 7.96(s, 1H)。MS(APCI) m/z 447(M+H)⁺。

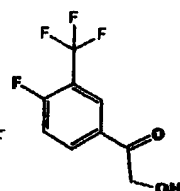
25

实施例 2

1-(4-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-噁唑-2-基)哌啶 26 是根据下列方法合成的。



26

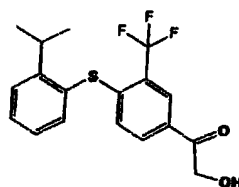


27

10

2A. 首先, 1-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-2-羟基-乙酮 27 制备如下。向 1-氟-3-三氟乙酰苯(1.0 g, 5.0 mmol)于乙腈(15 ml)和水(3 ml)的溶液中加入三氟乙酸(0.77 ml, 10 mmol)和双(三氟乙酰氧基)碘苯(4.3 g, 10 mmol)。将该混合物回流 3 小时。浓缩该溶液, 然后用 EtOAc(3 x 30 ml)萃取。合并后的有机溶液用 5%的 NaHCO₃ 水溶液洗涤并干燥。过滤并蒸出溶剂之后, 剩余物在硅胶柱上进行色谱分离, 用 30% EtOAc 的己烷溶液洗脱, 得到 0.47 g 白色固体 27, 37.8%的产率。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 3.28(brs, 1H), 4.89(s, 2H), 7.36(t, J=9Hz, 1H), 8.12-8.17(m, 1H), 8.21(d, J=6Hz, 3H); MS(APCI) m/z 223(M+H)⁺。

20



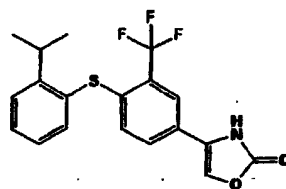
25

2B. 然后, 2-羟基-1-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基苯基)-乙酮 28 制备如下。向化合物 27(0.4 g, 1.8 mmol)与邻-异丙基苯硫醇(0.31 ml, 1.8 mmol)的 DMF(10 ml)溶液中加入 Cs₂CO₃(0.59 g, 1.8 mmol)。将该混合物搅拌 10 分钟, 并加入 EtOAc(30 ml)。将该混合物过滤, 浓缩, 并在硅胶柱上进行色谱分离, 以 30% EtOAc 的己烷溶液洗脱。得到所需的产物 28, 其为油状物, 0.22 g, 34.8%。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.17(d, J=7.0Hz, 6H),

30

3.40-3.46(m, 2H), 4.80(s, 2H), 6.82(d, J=8.4Hz, 1H), 7.27-7.31(m, 1H), 7.51-7.55(m, 3H), 7.72(d, J=8.4Hz, 1H), 8.17(s, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 355(M+H)⁺, 372(M+NH₄)⁺。

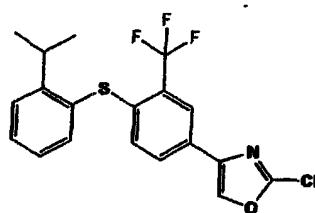
5



29

- 10 2C. 然后, 4-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-3H-咪唑-2-酮 29 制备如下。向化合物 28(0.22 g, 0.62 mmol)与氰化钾(0.25 g, 3.0 mmol)的 DMF(5.0 ml)溶液中加入 0.5 ml 4M 的 HCl 二氧己环溶液。将该混合物在室温下搅拌 3 小时, 并加入另外的 0.25 ml 4 M 的 HCl 二氧己环溶液。将该混合物再搅拌 10 分钟, 然后用水(20 ml)淬灭。分层, 并用 EtOAc 萃取有机层。
- 15 干燥、过滤和浓缩合并后的有机溶液。剩余物的色谱分离给出标题化合物 29, 其为黄色固体, 194 mg, 82.6%。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.18(d, J=7.0Hz, 6H), 3.48(七重峰, J=7.0Hz, 1H), 6.87(d, J=8.1Hz, 1H), 7.11(s, 1H), 7.27(m, 2H), 7.44-7.48(m, 3H), 7.64(s, 1H), 9.75(s, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 397(M+NH₄)⁺。

20



30

25

- 2D. 然后, 2-氯-4-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-咪唑 30 制备如下。将化合物 29(197 mg, 0.52 mmol)与二乙基苯胺(0.085 ml)的磷酰氯(5.0 ml)溶液回流 2 小时。然后将混合物浓缩, 剩余物用冰水淬灭, 接着用 EtOAc 萃取。干燥、过滤和浓缩 EtOAc 溶液。剩余物通过 10-g 硅胶柱进行色谱分离, 用 30% EtOAc 的己烷溶液洗脱。得到标题化合物 30, 其为黄色固体, 97 mg, 47.0%的产率。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.19(d, J=7.0Hz, 6H),
- 30

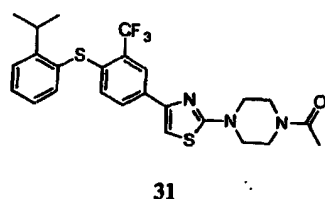
3.50(七重峰, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.88(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.23(m, 1H), 7.42-7.44(m, 3H), 7.55(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.90(s, 1H), 7.97(s, 1H); MS(DCI/ NH_3) m/z 398(M+H), 415(M+ NH_4)⁺.

2E. 将化合物 30(20 mg, 0.05 mmol)与 1-乙酰基哌嗪(19.2 mg, 0.15 mmol)的甲苯(1.0 ml)溶液在 100℃下搅拌 5 小时。蒸出溶剂, 剩余物通过 5-g 硅胶柱进行纯化, 用 EtOAc 洗脱。得到标题化合物 26, 其为白色固体, 11.2 mg, 45.8%。¹H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 1.18(d, $J=7.0\text{Hz}$, 6H), 2.15(s, 3H), 3.49-3.62(m, 7H), 3.74(m, 2H), 6.89(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.21(m, 2H), 7.39-7.41(m, 2H), 7.52(s, 1H), 7.58(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.96(s, 1H); MS(APCI) m/z 490(M+H)⁺.

实施例 3

1-(4-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基)-哌嗪-1-基)-乙酰酮 31 是根据下列方法合成的。

15



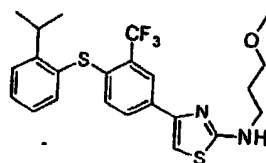
20 将化合物 25(40 mg, 1.0 mmol)与 1-乙酰基-4-硫代氨甲酰基哌嗪(19 mg, 0.1 mmol)于 1.0 ml DMF 中的溶液在室温下搅拌 16 小时。然后蒸出溶剂, 剩余物通过具有 C_8 逆相柱的制备 HPLC 进行纯化, 用梯度乙腈和 10 mM NH_4OAc 缓冲液进行洗脱。得到标题化合物 31, 其为黄色固体, 45 mg, 80.0% 的产率。¹H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 1.12(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H), 2.08(s, 3H), 3.40-3.49(m, 3H), 3.55(brs, 2H), 3.71(m, 2H), 6.74(s, 1H), 6.83(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.08-7.13(m, 1H), 7.31-7.34(m, 3H), 7.64(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.05(s, 1H); MS(DCI/ NH_3) m/z 490(M+H)⁺.

25

实施例 4

30 胺 32 是根据下列方法合成的。

5

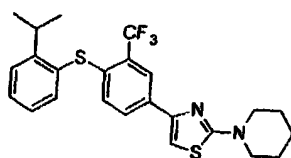


32

根据实施例 3 的方法由化合物 25(20 mg, 0.05 mmol)和 N-(1-甲氧基)丙基硫脲(14.8 mg, 0.1 mmol)制备标题化合物。产率: 11.7 mg, 50.8%。¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) δ 1.18(d, J=8.5Hz, 6H), 1.95(五重峰, J=8.0Hz, 2H), 3.36(s, 3H), 3.42-3.45(m, 2H), 3.51-3.54(m, 3H), 6.66(s, 1H), 6.90(d, J=10.5Hz, 1H), 7.17-7.20(m, 1H), 7.39-7.42(m, 3H), 7.68(dd, J=10.5 and 2.0Hz, 1H), 8.06(d, J=2.0Hz, 1H)。MS(DCI/NH₃) m/z 467(M+H)⁺。

实施例 5

1-(4-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基)-哌啶 33 是根据下列方法合成的。



33

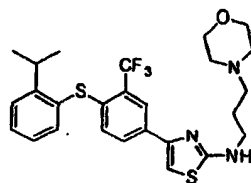
20

根据实施例 3 的方法由化合物 25(20 mg, 0.05 mmol)和 1-硫代氨基甲酸酯基-哌啶(14.4 mg, 0.1 mmol)制备标题化合物。产量: 4.9 mg, 10.6%。¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) δ 1.18(d, J=8.5Hz, 6H), 1.95(pentet, J=8.0Hz, 2H), 1.56-1.72(m, 6H), 3.50-3.57(m, 5H), 6.70(s, 1H), 6.91(d, J=10.5Hz, 1H), 7.15-7.19(m, 1H), 7.37-7.40(m, 3H), 7.78(dd, J=10.5 和 2.0Hz, 1H), 8.11(d, J=2.0Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 463(M+H)⁺。

实施例 6

(4-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基)-(3-吗啉-4-基-丙基)-胺 34 是根据下列方法合成的。

30



34

5

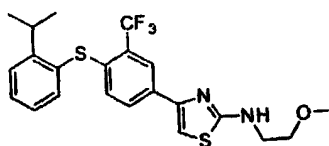
根据实施例 3 的方法由化合物 25(20 mg, 0.05 mmol)和 N-[1-(1'-吗啉基)]丙基硫脲(19 mg, 0.1 mmol)。产量: 25.4 mg, 97.7%。¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) δ 1.18(d, J=8.5Hz, 6H), 1.86-1.89(m, 2H), 2.54-2.59(m, 6H), 3.52(七重峰, J=8.5Hz, 1H), 3.77-3.79(m, 4H), 6.68(s, 1H), 6.91(d, J=10.5Hz, 1H), 7.15-7.19(m, 1H), 7.38-7.40(m, 3H), 7.69(dd, J=10.5 和 2.0Hz, 1H), 8.10(d, J=2.0Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 522(M+H)⁺。

10

实施例 7

(4-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基)-(2-甲氧基-乙基)-胺 35 是根据下列方法合成的。

15



35

20

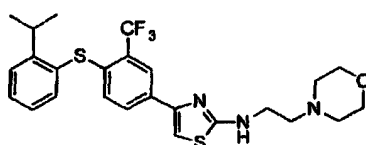
根据实施例 3 的方法由化合物 25(20 mg, 0.05 mmol)和 N-(1-甲氧基)乙基硫脲(14 mg, 0.1 mmol)制备标题化合物。产量: 11 mg, 50%。¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) δ 1.18(d, J=8.5Hz, 6H), 3.39(s, 3H), 3.50-3.55(m, 3H), 3.62(t, J=5.5Hz, 2H), 6.68(s, 1H), 6.90(d, J=10.5Hz, 1H), 7.16-7.21(m, 1H), 7.38-7.42(m, 3H), 7.68(dd, J=10.5 和 2.0Hz, 1H), 8.07(d, J=2.0Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 453(M+H)⁺。

25

实施例 8

(4-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基)-(2-吗啉-4-基-乙基)-胺 36 是根据下列方法合成的。

30



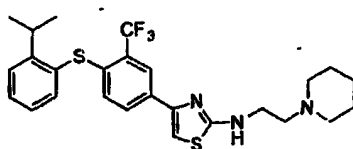
36

5

根据实施例 3 的方法由化合物 25(20 mg, 0.05 mmol)和 N-[1-(1'-吗啉基)]乙基硫脲(14 mg, 0.1 mmol)制备标题化合物。产量: 20.3 mg, 81.2%。¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) δ 1.18(d, J=8.5Hz, 6H), 2.56(brs, 4H), 2.71(brs, 2H), 3.44(brs, 2H), 3.52(七重峰, J=8.5Hz, 1H), 3.76-3.78(m, 4H), 5.88(brs, 1H), 6.70(s, 1H), 6.91(d, J=10.5Hz, 1H), 7.15-7.19(m, 1H), 7.38-7.40(m, 3H), 7.69(d, J=10.5Hz, 1H), 8.12(d, J=2.0Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 508(M+H)⁺。

实施例 9

(4-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基)-(2-哌啶-1-基-乙基)-胺 37 是根据下列方法合成的。



37

20

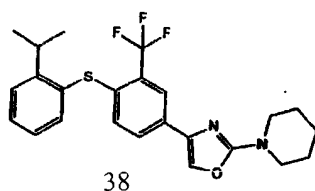
根据实施例 3 的方法由化合物 25(20 mg, 0.05 mmol)和 N-[1-(1'-哌啶基)]乙基硫脲(20 mg, 0.1 mmol)制备标题化合物。产量: 21 mg, 85.0%。¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) δ 1.18(d, J=8.5Hz, 6H), 1.51(m, 2H), 1.68-1.74(m, 4H), 2.64(bs, 4H), 2.80(t, J=6.5Hz, 1H), 3.49-3.56(m, 3H), 4.64(bs, 1H), 6.68(s, 1H), 6.90(d, J=10.5Hz, 1H), 7.15-7.19(m, 1H), 7.38-7.41(m, 3H), 7.69(d, J=10.5Hz, 1H), 8.11(d, J=2.0Hz, 1H)。MS(DCI/NH₃) m/z 506(M+H)⁺。

实施例 10

呋喃-2-基甲基-(4-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基)-胺 38 是根据下列方法合成的。

30

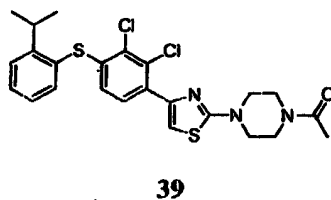
5



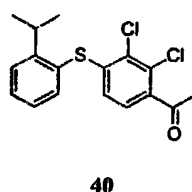
根据实施例 3 的方法由化合物 25(20 mg, 0.05 mmol)和 N-糠基硫脲(16 mg, 0.1 mmol)制备标题化合物。产量: 9.4 mg, 40.0%。¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) δ 1.18(d, J=8.5Hz, 6H), 3.51(七重峰, J=5.5Hz, 1H), 4.53(s, 2H),
 10 6.34(s, 2H), 6.71(s, 1H), 6.90(d, J=10.5Hz, 1H), 7.18-7.21(m, 1H), 7.38-7.43(m, 4H), 7.70(d, J=10.5Hz, 1H), 8.07(d, J=2.0Hz, 1H)。MS(DCI/NH₃) m/z 475(M+H)⁺。

实施例 11

15 1-(4-(4-(2,3-二氯-4-(2-异丙基-苯硫基)-苯基)-噻唑-2-基)-哌嗪-1-基)-乙酮 39 是根据下列方法合成的。



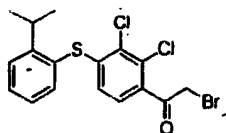
20



25 11A. 首先, 1-(2,3-二氯-4-(2-异丙基-苯硫基)-苯基)-乙酮 40 制备如下。向邻-异丙基苯硫醇(3.14 g, 25 mmol)与 2,3,4-三氯-苯乙酮(5.9 g, 25 mmol)的 DMF(100 ml)溶液中加入 Na₂CO₃(2.65 g, 25 mmol)。在室温下搅拌 50 小时之后, 用水(300 ml)将反应淬灭。溶液用 EtOAc(3x 100 ml)萃取。将合并的 EtOAc 溶液干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩。剩余物在硅胶柱上进行色谱分离, 用
 30 10%EtOAc 的己烷溶液洗脱, 得到标题化合物 40, 其为白色固体, 3.4 g, 40.5%。¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) δ 1.19(d, J=8.5Hz, 6H), 2.66(s, 3H), 3.43(七重

峰, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.42(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.19(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.30(m, 1H), 7.48-7.53(m, 3H)。MS(DCI/ NH_3) m/z 339, 341($\text{M}+\text{H}$)⁺; 356,358($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺。

5



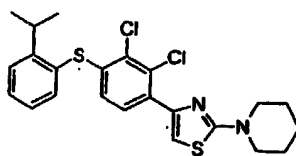
41

11B. 然后, 2-溴-1-(2,3-二氯-4-(2-异丙基-苯硫基)-苯基)乙酮 41 制备如
10 下。将 Br_2 (50 mg)的二氧己环(1.0 ml)溶液加到化合物 40(100 mg, 0.3 mmol)于
2 ml 二氧己环中的溶液中。然后将该溶液再搅拌 10 分钟并浓缩。将剩余物溶
解于 EtOAc, 并通过 5-g 硅胶柱进行纯化, 得到所需的产物 41, 其为白色固
体, 136 mg, ~100%。¹H NMR(CDCl_3 , 500MHz) δ 1.19(d, $J=8.5\text{Hz}$, 6H), 3.43(七
重峰, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.45(s, 2H), 6.42(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.19(d, $J=8.4\text{Hz}$,
15 1H), 7.25-7.31(m, 1H), 7.49-7.54(m, 3H); MS(DCI/ NH_3) m/z 436($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺。

11C. 将化合物 41(30 mg, 0.07 mmol)与 1-硫代氨甲酰基-4-乙酰基哌嗪
(20.5 mg, 0.11 mmol)的 DMF(1.0 ml)溶液在室温下搅拌 2 小时。蒸出溶剂,
剩余物通过 5-g 硅胶柱进行纯化, 得到所需的产物 39, 其为白色固体, 23 mg,
65.7%。¹H NMR(CDCl_3 , 500MHz) δ 1.19(d, $J=8.5\text{Hz}$, 6H), 2.14(s, 3H),
20 3.46-3.60(m, 7H), 3.75-3.78(m, 2H), 6.48(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.09(s, 1H),
7.21(m, 1H), 7.44-7.51(m, 3H), 7.57(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H)。MS(DCI/ NH_3) m/z
506($\text{M}+\text{H}$)⁺。

实施例 12

1-(4-(2,3-二氯-4-(2-异丙基-苯硫基)-苯基)-噻唑-2-基)-哌啶 42 是根据下
25 列方法合成的。



42

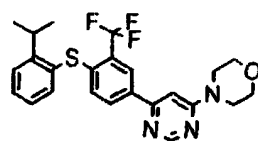
30

根据实施例 11 的方法由化合物 41(30 mg, 0.07 mmol)和 1-硫代氨基甲酰基哌啶制备标题化合物 42。产量: 21 mg, 65.6%。¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) δ 1.19(d, J=8.5Hz, 6H), 1.65(m, 6H), 3.44-3.52(m, 5H), 6.48(d, J=8.4Hz, 1H), 7.01(s, 1H), 7.21(m, 1H), 7.44-7.51(m, 3H), 7.61(d, J=8.4Hz, 1H)。

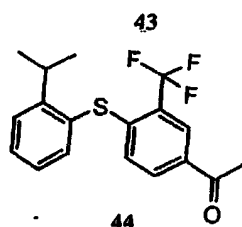
5 MS(DCI/NH₃) m/z 463(M+H)⁺。

实施例 13

4-(6-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基)-吗啉 43 是根据下列方法合成的。



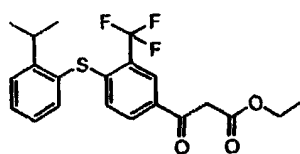
10



15 13A 首先, 1-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-乙酮 44 制备如下。向 4-氟-3-三氟甲基-苯乙酮(7.00 g, 34.0 mmol)的 DMF(100 mL)溶液中加入 2-异丙基苯硫醇(6.33 g, 37.4 mmol), 然后加入碳酸铯(16.6 g, 51.0 mmol)。将该混合物在室温下搅拌过夜。将反应物在乙酸乙酯(250 mL)和水

20 并过滤。蒸出溶剂之后, 将粗产物加载到硅胶柱上, 用 5%的乙酸乙酯己烷溶液洗脱, 得到无色的油状物 44(11.5g, 100%)。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.17(d, J=6.7Hz, 6H), 2.57(s, 3H), 3.46(七重峰, J=6.8Hz, 1H), 6.80(d, J=8.5Hz, 1H), 7.24-7.29(m, 1H), 7.45-7.50(m, 2H), 7.53(d, J=7.5Hz, 1H), 7.79(dd, J=2.0Hz, 8.5Hz, 1H), 8.21(d, J=1.4Hz, 1H)。

25 339(M+H)⁺; 356(M+NH₄)⁺。

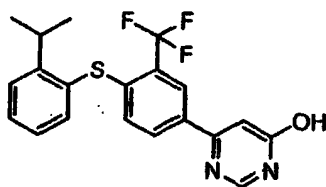


30

30

13B. 然后, 3-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-3-氧基-丙酸乙酯 45 制备如下。向化合物 44(11.5 g, 34.0 mmol)的 THF(150 mL)溶液中加入 60% 的氯化钠于矿物油(1.84 g, 40.8 mmol)中的溶液。将该混合物在室温下搅拌 10 分钟。加入碳酸二乙酯(46.5 mL, 340 mmol)并将该混合物加热回流 2 小时。加入 10%的 HCl 水溶液(100 mL)并用乙酸乙酯(200 mL)萃取该溶液。分出有机层, 用盐水(5x250 mL)洗涤, 用 MgSO_4 干燥并过滤。在旋转蒸发仪上浓缩滤液, 得到棕色的油状物 45(10.6 g, 76%); MS(DCI) m/z 411($\text{M}+\text{H}$)⁺; 428($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺。

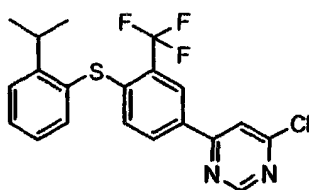
10



46

13C. 然后, 6-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-醇 46 制备如下。将化合物 45(10.6 g, 25.8 mmol)与甲脒盐酸盐(10.4 g, 129 mmol)于 20% HOAc 中的溶液在 DMF(50 mL)中的混合物在 120°C 下加热 3 天。加入 MeOH(50 mL), 所得溶液通过制备 HPLC 柱(C_8 逆相柱)进行纯化, 用 $\text{NH}_4\text{OAc}-\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{CN}$ 洗脱。蒸出溶剂, 得到白色固体 46(1.40 g, 14%); MS(APCI) m/z 391($\text{M}+\text{H}$)⁺。

25



47

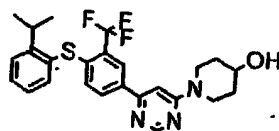
13D. 然后, 4-氯-6-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-嘧啶 47 制备如下。化合物 46(1.40 g, 3.59 mmol)在 60°C 下用 POCl_3 (30 mL)处理 1 小时。反应混合物在旋转蒸发仪上浓缩, 剩余物用碎冰(10 g)处理。加水(50 mL)。然后用乙酸乙酯(2x50 mL)萃取该水溶液。合并的有机层用盐水(3x50 mL)洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。粗产物通过色谱纯化, 得到棕色

的油状物 47(0.74 g, 51%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.19(d, J=6.7Hz, 6H)。3.50(七重峰, J=6.8Hz, 1H), 6.89(d, J=8.5Hz, 1H), 7.24-7.28(m, 1H), 7.46-7.50(m, 2H), 7.54(d, J=7.6Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 7.93(d, J=8.4Hz, 1H), 8.38(s, 1H), 9.00(s, 1H)。MS(DCI) m/z 409,411(M+H)⁺。

5 13E. 向化合物 47(0.015g, 0.0367 mmol)的 DMF(1.0 mL)溶液中加入吗啉, 接着加入碳酸钾(0.015g, 0.109 mmol)。将反应混合物在 80℃下加热 16 小时。通过过滤除去固体, 滤液通过制备 HPLC 直接纯化, 得到黄色固体 43(0.012 g, 72%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.19(d, J=6.8Hz, 6H), 3.51(七重峰, J=6.8Hz, 1H), 3.69(t, J=4.9Hz, 4H), 3.81(t, J=4.9Hz, 4H), 6.80(s, 10 1H), 6.90(d, J=8.5Hz, 1H), 7.20-7.24(m, 1H), 7.43(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.48(d, J=7.6Hz, 1H), 7.87(d, J=8.2Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 8.67(s, 1H)。MS(APCI) m/z 460(M+H)⁺。

实施例 14

15 1-(6-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基)-哌啶-4-醇 48 是根据下列方法合成的。



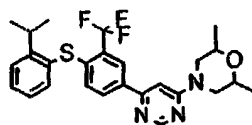
48

20

标题化合物 48 是根据实施例 13E 的方法制备的, 将吗啉用 4-羟基哌啶代替。得到黄色固体(0.012 g, 71%)。¹H NMR(DMSO, 400MHz) δ 1.14(d, J=7.2Hz, 6H), 1.48-1.52(m, 2H), 1.87-1.90(m, 2H), 3.10-3.70(m, 4H, 25 与溶剂 H₂O 峰重叠), 4.38-4.42(m, 2H), 6.90(d, J=8.4Hz, 1H), 7.32-7.35(m, 2H), 7.47-7.55(m, 3H), 8.25(d, J=8.2Hz, 1H), 8.50(s, 1H), 8.55(s, 1H); MS(APCI) m/z 474(M+H)。

实施例 15

30 4-(6-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基)-2,6-二甲基-吗啉 49 是根据下列方法合成的。



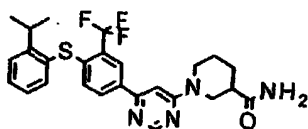
5

49

根据实施例 13E 的方法制备标题化合物，将吗啉用 2,6-二甲基吗啉代替。得到黄色固体 49(0.013 g, 73%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.18(d, J=7.2Hz, 6H), 1.28(d, J=6.4Hz, 6H), 2.65(dd, J=2.1, 10.6Hz, 2H), 3.52(七重峰, J=6.8Hz, 1H), 3.65-3.70(m, 2H), 4.24(br d, J=11.5Hz, 2H), 6.78(s, 1H), 6.90(d, J=8.4Hz, 1H), 7.20-7.24(m, 1H), 7.43(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.48(d, J=7.7Hz, 1H), 7.87(d, J=8.5Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 8.66(s, 1H)。MS(APCI) m/z 488(M+H)⁺。

实施例 16

15 1-(6-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基)-哌啶-3-羧酰胺 50 是根据下列方法合成的。



20

50

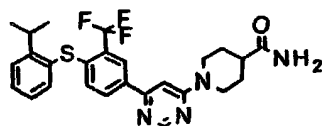
根据实施例 13E 的方法制备标题化合物，将吗啉用 3-哌啶酰胺代替。得到黄色固体 50(0.014 g, 74%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.19(d, J=6.8Hz, 6H), 1.54-1.66(m 1H), 1.76-1.84(m, 1H), 1.96-2.12(m, 2H), 2.46-2.53(m, 1H), 3.27-3.35(m, 1H), 3.51(七重峰, J=6.6Hz, 1H), 3.70-3.76(m, 1H), 3.94-4.01(br, 1H), 4.20-4.26(m, 1H), 5.44(s, br, 1H), 6.10(s, br, 1H), 6.84(s, 1H), 6.90(d, J=8.1Hz, 1H), 7.20-7.25(m, 1H), 7.43(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.48(d, J=7.6Hz, 1H), 7.85(d, J=8.0Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 8.64(s, 1H)。MS(APCI) m/z 501(M+H)⁺。

30

实施例 17

1-(6-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基)-哌啶-4-羧酰胺
51 是根据下列方法合成的。

5



51

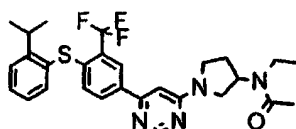
根据实施例 13E 的方法制备标题化合物，将吗啉用异哌啶酰胺代替。

10 得到黄色固体 51(0.013g, 69%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.19(d, J=6.8Hz, 6H), 1.71-1.82(m, 2H), 1.97-2.04(m, 2H), 2.44-2.53(m, 1H), 3.07(t, J=12.5Hz, 2H), 3.52(七重峰, J=6.8Hz, 1H), 4.49(d, J=13.6Hz, 2H), 5.49(brs, 1H), 5.59(brs, 1H), 6.83(s, 1H), 6.90(d, J=8.5Hz, 1H), 7.20-7.24(m, 1H), 7.43(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.48(d, J=7.6Hz, 1H), 7.86(d, J=8.5Hz, 1H),
15 8.26(s, 1H), 8.65(s, 1H); MS(APCI) m/z 501(M+H)⁺。

实施例 18

N-乙基-N-1-(6-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基)-吡咯烷-3-基)-乙酰胺 52 是根据下列方法合成的。

20

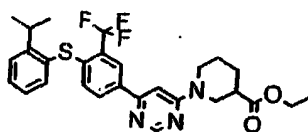


52

25 根据实施例 13E 的方法制备标题化合物，将吗啉用 3-(N-乙酰基-N-乙基氨基)吡咯烷代替。得到黄色固体 52(0.014 g, 72%)。MS(APCI) m/z 529(M+H)⁺。

实施例 19

1-(6-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基)-哌啶-3-羧酸乙
30 酯 53 是根据下列方法合成的。



53

5

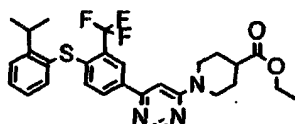
根据实施例 13E 的方法制备标题化合物，将吗啉用 3-哌啶甲酸乙酯代替。得到黄色固体 53(0.011 g, 56%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.19(d, J=6.7Hz, 6H), 1.25(t, J=7.2Hz, 3H), 1.57-1.60(m, 1H), 1.79-1.88(m, 2H), 2.10-2.14(m, 1H), 2.54-2.59(m, 1H), 3.21-3.38(m, 1H), 3.35-3.40(m, 1H), 3.52(七重峰, J=6.8Hz, 1H), 4.11-4.18(m, 1H), 4.16(q, J=7.2,2H), 4.38-4.44(m, 1H), 6.86(s, 1H), 6.90(d, J=8.5Hz, 1H), 7.20-7.25(m, 1H), 7.43(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.48(d, J=7.6Hz, 1H), 7.86(d, J=8.4Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 8.65(s, 1H); MS(APCI) m/z 530(M+H)⁺。

10

实施例 20

15

1-(6-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基)-哌啶-4-羧酸乙酯 54 是根据下列方法合成的。



54

20

根据实施例 13E 的方法制备标题化合物，将吗啉用异哌啶甲酸乙酯代替。得到黄色固体 54(0.012 g, 61%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.19(d, J=6.8Hz, 6H), 1.27(t, J=7.2Hz, 3H), 1.71-1.81(m, 2H), 2.00-2.04(m, 2H), 2.58-2.65(m, 1H), 3.11-3.18(m, 2H), 3.52(七重峰, J=6.8Hz, 1H), 4.16(q, J=7.2Hz, 2H), 4.32-4.38(m, 2H), 6.82(s, 1H), 6.90(d, J=8.5Hz, 1H), 7.20-7.24(m, 1H), 7.43(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.48(d, J=7.6Hz, 1H), 7.86(d, J=8.5Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 8.65(s, 1H); MS(APCI) m/z 530(M+H)⁺。

25

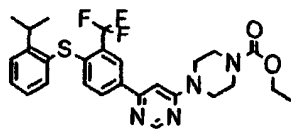
30

实施例 21

4-(6-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-羧酸乙

酯 55 是根据下列方法合成的。

5

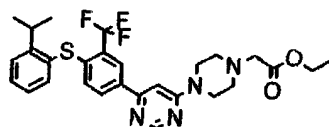


55

根据实施例 13E 的方法制备标题化合物，将吗啉用哌嗪-1-羧酸乙酯代替。得到黄色固体 55(0.019 g, 96%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.19(d, J=6.8Hz, 6H), 1.29(t, J=7.2Hz, 3H), 3.51(七重峰, J=6.8Hz, 1H), 3.59-3.62(m, 4H), 3.71-3.75(m, 4H), 4.19(q, J=7.2Hz, 2H), 6.81(s, 1H), 6.90(d, J=8.5Hz, 1H), 7.19-7.25(m, 1H), 7.42-7.45(m, 2H), 7.46-7.50(m, 1H), 7.86(d, J=8.5Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 8.67(s, 1H); MS(APCI) m/z 531(M+H)⁺。

实施例 22

15 4-(6-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-基)-乙酸乙酯 56 是根据下列方法合成的。



56

20

根据实施例 13E 的方法制备标题化合物，将吗啉用 1-(乙氧基羰基甲基)哌嗪代替。得到黄色固体 56(0.007 g, 37%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.18(d, J=6.8Hz, 6H), 1.29(t, J=7.2Hz, 3H), 2.70(br, 4H), 3.28(s, 2H), 3.51(七重峰, J=6.8Hz, 1H), 3.78(br m, 4H), 4.21(q, J=7.2Hz, 2H), 6.80(s, 1H), 6.90(d, J=8.5Hz, 1H), 7.21-7.27(m, 1H), 7.42-7.45(m, 2H), 7.46-7.50(m, 1H), 7.86(d, J=8.5Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 8.65(s, 1H); MS(APCI) m/z 545(M+H)⁺。

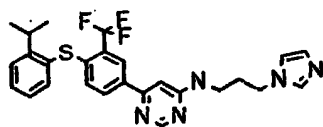
30

实施例 23

(3-咪唑-1-基-丙基)-(6-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-

基)-胺 57 是根据下列方法合成的。

5



57

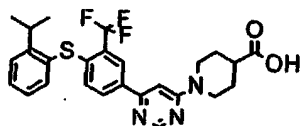
根据实施例 13E 的方法制备标题化合物，将吗啉用 1-(3-氨基丙基)咪唑代替。得到黄色固体 57(0.010 g, 54%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.18(d, J=6.8Hz, 6H), 2.16(p, J=6.8Hz, 2H), 3.36-3.41(m, 2H), 3.51(七重峰, J=6.8Hz, 1H), 4.10(t, J=6.7, 2H), 6.58(s, 1H), 6.89(d, J=8.5Hz, 1H), 6.95(s, 1H), 7.09(s, 1H), 7.21-7.25(m, 1H), 7.437.46(m, 2H), 7.49(d, J=7.6Hz, 1H), 7.60(s, 1H), 7.83(d, J=8.4Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 8.58(s, 1H)。MS(APCI) m/z 498(M+H)⁺。

15

实施例 24

1-(6-(4-(2-异丙基-苯基磺酰基)-3-三氟甲基-苯基)-咪唑-4-基)-哌啶-4-羧酸 58 是根据下列方法合成的。

20



58

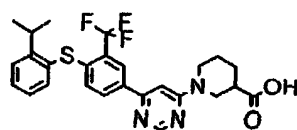
根据实施例 13E 的方法制备标题化合物，将吗啉用异哌啶甲酸代替。得到黄色固体 58(0.004 g, 24%)。¹H NMR(DMSO, 400MHz) δ 1.14(d, J=7.2Hz, 6H), 1.48-1.52(m, 2H), 1.871.90(m, 2H), 3.10-3.70(m, 4H, 与溶剂 H₂O 峰重叠), 4.38-4.42(m, 2H), 6.90(d, J=8.4Hz, 1H), 7.31-7.35(m, 2H), 7.47-7.55(m, 3H), 8.25(d, J=8.2Hz, 1H), 8.50(s, 1H), 8.55(s, 1H)。MS(APCI) m/z 502(M+H)⁺。

30

实施例 25

1-(6-(4-(2-异丙基-苯基磺基)-3-三氟甲基-苯基)-咪唑-4-基)-哌啶-3-羧酸 59

是根据下列方法合成的。

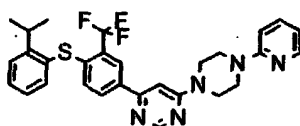


59

根据实施例 13E 的方法制备标题化合物，将吗啉用 3-哌啶甲酸代替。得到黄色固体 59(0.011 g, 57%)。¹H NMR(DMSO, 400MHz) δ 1.14(d, J=7.2Hz, 6H), 1.43-1.46(m, 2H), 1.63-1.72(m, 2H), 1.97-1.20(m, 1H), 2.36-2.41(m, 1H), 3.10-3.70(m, 2H, 与溶剂 H₂O 峰重叠), 4.24-4.28(m, 1H), 4.46-4.52(m, 1H), 6.90(d, J=8.4Hz, 1H), 7.30-7.33(m, 1H), 7.38(s, 1H), 7.46(d, J=8.0Hz, 1H), 7.48-7.57(m, 2H), 8.25(d, J=8.2Hz, 1H), 8.50(s, 1H), 8.55(s, 1H); MS(APCI) m/z 502(M+H)⁺。

实施例 26

4-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-咪唑-4-基)-哌啶-3-羧酸 60 是根据下列方法合成的。



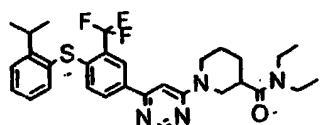
60

根据实施例 13E 的方法制备标题化合物，将吗啉用 1-(2-吡啶基)哌啶代替。得到黄色固体 60(0.013 g, 65%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.19(d, J=6.8Hz, 6H), 3.52(七重峰, J=6.8Hz, 1H), 3.71(t, J=5.3Hz, 4H), 3.87(t, J=5.3Hz, 4H), 6.66-6.69(m, 2H), 6.84(s, 1H), 6.90(d, J=8.5Hz, 1H), 7.21-7.25(m, 1H), 7.43(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.47-7.55(m, 2H), 7.88(d, J=8.5Hz, 1H), 8.21-8.23(m, 1H), 8.29(s, 1H), 8.68(s, 1H); MS(APCI) m/z 536(M+H)⁺。

实施例 27

1-(6-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-咪唑-4-基)-哌啶-3-羧酸二

乙基酰胺 61 是根据下列方法合成的。

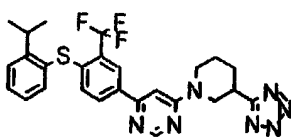


61

5 根据实施例 13E 的方法制备标题化合物，将吗啉用 N,N-二乙基 3-吡啶
甲酰胺代替。得到黄色固体 61(0.014 g, 69%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ
10 1.13(t, J=7.2Hz, 3H), 1.19(d, J=6.8Hz, 6H), 1.21(t, J=7.2Hz, 3H), 1.52-
1.59(m, 1H), 1.82-1.99(m, 3H), 2.61-2.69(m, 1H), 3.30(m, 1H), 3.15(m,
1H), 3.32-3.45(m, 4H), 3.52(七重峰, J=6.8Hz, 1H), 4.35-4.41(br, 1H),
4.58-4.65(br, 1H), 6.82(s, 1H), 6.90(d, J=8.5Hz, 1H), 7.21-7.24(m, 1H),
7.43(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.48(d, J=7.7Hz, 1H), 7.85(d, J=8.5Hz, 1H), 8.26(s,
15 1H), 8.63(s, 1H); MS(DCI) m/z 557(M+H)⁺。

实施例 28

4-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-6-(3-(2H-四唑-5-基)-吡啶-1-
基)-嘧啶 62 是根据下列方法合成的。



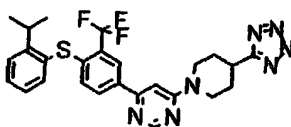
62

25 根据实施例 13E 的方法制备标题化合物，将吗啉用 3-(5'-四唑基)-吡啶
代替。得到黄色固体 62(0.004 g, 21%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.18(d,
J=6.8Hz, 6H), 1.45-1.56(m, 1H), 1.68-1.77(m, 1H), 2.17-2.27(m, 1H),
2.51-2.59(m, 1H), 3.42-3.51(m, 2H), 3.50(七重峰, J=6.8Hz, 1H), 3.66-3.73(m,
1H), 3.92-3.98(m, 1H), 4.51-4.57(m, 1H), 6.86-6.91(m, 2H), 7.21-7.28(m,
30 1H), 7.43-7.51(m, 3H), 7.85(d, J=8.5Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 8.78(s, 1H);
MS(APCI) m/z 526(M+H)⁺。

实施例 29

4-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-6-(4-(2H-四唑-5-基)-哌啶-1-基)-嘧啶 63 是根据下列方法合成的。

5



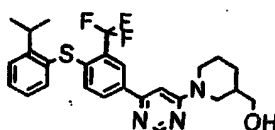
63

10 根据实施例 13E 的方法制备标题化合物，将吗啉用 4-(5'-四唑基)-哌啶代替。得到黄色固体 63(0.008 g, 40%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.17(d, J=6.8Hz, 6H), 1.78-1.82(m, 2H), 2.10-2.15(m, 2H), 3.11-3.19(m, 2H), 3.29-3.37(m, 1H), 3.49(七重峰, J=6.8Hz, 1H), 4.43-4.49(br, 2H), 6.82(s, 1H), 6.88(d, J=8.5Hz, 1H), 7.18-7.25(m, 1H), 7.42(s, 1H), 7.43(s, 1H),
15 7.46(d, J=7.7Hz, 1H), 7.81(d, J=8.5Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 8.61(s, 1H); MS(APCI) m/z 526(M+H)⁺。

实施例 30

(1-(6-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基)-哌啶-3-基)-甲醇 64 是根据下列方法合成的。

20



64

25

根据实施例 13E 的方法制备标题化合物，将吗啉用 3-羟基甲基哌啶代替，得到黄色固体 64(0.012 g, 67%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.17(d, J=6.8Hz, 6H), 1.78-1.82(m, 2H), 2.10-2.15(m, 2H), 3.11-3.19(m, 2H), 3.29-3.37(m, 1H), 3.49(七重峰, J=6.8Hz, 1H), 4.43-4.49(br, 2H), 6.82(s, 1H), 6.88(d, J=8.5Hz, 1H), 7.18-7.25(m, 1H), 7.42(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.46(d, J=7.7Hz, 1H), 7.81(d, J=8.5Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 8.61(s, 1H); MS(APCI) m/z

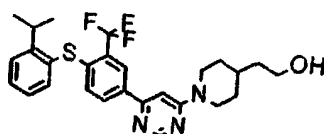
30

488(M+H)⁺。

实施例 31

2-(1-(6-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基)-哌啶-4-基)-乙醇 65 是根据下列方法合成的。

5



65

10

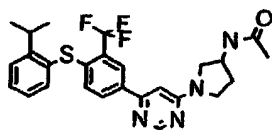
根据实施例 13E 的方法制备标题化合物，将吗啉用 4-(2'-羟基乙基)-哌啶代替。得到黄色固体 65(0.013 g, 68%)。¹H NMR(DMSO, 400MHz) δ 1.06-1.09(m, 1H), 1.14(d, J=7.2Hz, 6H), 1.37-1.38(m, 2H), 1.73-1.75(m, 3H), 2.90(t, J=10.8Hz, 1H), 3.74-3.48(m, 3H), 4.35-4.37(m, 1H), 4.51-4.54(m, 1H), 6.90(d, J=8.4Hz, 1H), 7.30-7.33(m, 2H), 7.46(d, J=8.0Hz, 1H), 7.48-7.57(m, 2H), 8.25(d, J=8.2Hz, 1H), 8.50(s, 1H), 8.53(s, 1H); MS(APCI) m/z 502(M+H)⁺。

15

实施例 32

N-(1-(6-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基)-吡咯烷-3-基)-乙酰胺 66 是根据下列方法合成的。

20



66

25

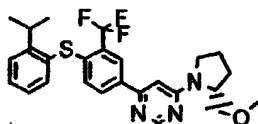
根据实施例 13E 的方法制备标题化合物，将吗啉用 3-乙酰胺基吡咯烷代替。得到黄色固体 66(0.012 g, 67%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.19(d, J=6.8Hz, 6H), 2.00(s, 3H), 2.02-2.08(m, 1H), 2.30-2.39(m, 1H), 3.38-3.52(br, 1H), 3.51(七重峰, J=6.8Hz, 1H), 3.60-3.70(br, 1H), 3.78-3.87(m, 1H), 4.58-4.66(m, 1H), 5.62-5.68(m, 1H), 6.59(s, 1H), 6.90(d, J=8.5Hz, 1H),

30

7.20-7.28(m, 1H), 7.43(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.48(d, J=7.7Hz, 1H), 7.88(d, J=8.5Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 8.65(s, 1H); MS(APCI) m/z 501(M+H)⁺。

实施例 33

4-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-6-(2-甲氧基甲基吡咯烷-1-基)-嘧啶 67 是根据下列方法合成的。



67

10

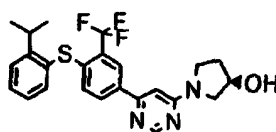
根据实施例 13E 的方法制备标题化合物，将吗啉用(R)-(+)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷代替。得到黄色固体 67(0.011 g, 63%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.19(d, J=6.8Hz, 6H), 2.01-2.15(m, 4H), 3.36(s, 3H), 3.38-3.62(m, 4H), 3.52(七重峰, J=6.8Hz, 1H), 4.36(s, br, 1H), 6.68(s, 1H), 6.91(d, J=8.5Hz, 1H), 7.18-7.26(m, 1H), 7.43(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.47(d, J=7.7Hz, 1H), 7.86(d, J=8.5Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 8.64(s, 1H); MS(APCI) m/z 488(M+H)⁺。

15

实施例 34

1-(6-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基)-吡咯烷-3-醇 68 是根据下列方法合成的。

20



68

25

根据实施例 13E 的方法制备标题化合物，将吗啉用(R)-(+)-3-吡咯烷醇代替。得到黄色固体 68(0.012 g, 73%)。¹H NMR(DMSO, 460MHz) δ 1.14(d, J=7.2Hz, 6H), 1.80-2.10(m, 2H), 3.43(七重峰, 7.2Hz, 1H), 3.54(brs, 3H), 4.22(m, 1H), 5.10(m, 1H), 6.92(d, J=8.4Hz, 1H), 7.01(s, 1H), 7.31-7.35(m, 1H), 7.47(d, J=8.0Hz, 1H), 7.48-7.57(m, 2H), 8.25(d, J=8.2Hz, 1H), 8.50(s,

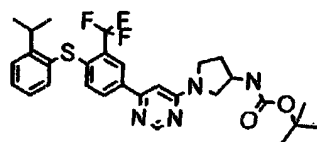
30

1H), 8.52(s, 1H); MS(APCI) m/z 460(M+H)⁺。

实施例 35

(1-(6-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基)-吡咯烷-3-基)-氨基甲酸叔丁酯 69 是根据下列方法合成的。

5



69

10

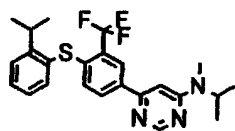
根据实施例 13E 的方法制备标题化合物，将吗啉用 3-(叔丁氧基羰基氨基)吡咯烷代替。得到黄色固体 69(0.015 g, 72%)。¹H NMR(DMSO, 400MHz) δ 1.14(d, J=7.2Hz, 6H), 1.39(s, 9H), 1.90(brs, 1H), 2.18(brs, 1H), 3.43(七重峰, 7.2Hz, 1H), 3.54(brs, 4H), 4.18(m, 1H), 6.91(d, J=8.4Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 7.22(brs, 1H), 7.31-7.35(m, 1H), 7.47(d, J=8.0Hz, 1H), 7.48-7.57(m, 2H), 8.25(d, J=8.2Hz, 1H), 8.50(s, 1H), 8.52(s, 1H); MS(APCI) m/z 459(M+H)⁺。

15

实施例 36

异丙基-(6-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基)-甲胺 70 是根据下列方法合成的。

20



70

25

根据实施例 13E 的方法制备标题化合物，将吗啉用 N-甲基异丙基胺代替。得到黄色固体 70(0.009 g, 57%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.19(d, J=6.8Hz, 6H), 1.22(d, J=6.8Hz, 6H), 2.93(s, 3H), 3.52(七重峰, J=6.8Hz, 1H), 6.69(s, 1H), 6.91(d, J=8.5Hz, 1H), 7.19-7.24(m, 1H), 7.42(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.48(d, J=7.7Hz, 1H), 7.86(d, J=8.5Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 8.64(s,

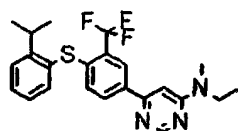
30

1H)。MS(APCI) m/z 446.(M+H)⁺。

实施例 37

乙基-(6-(4-(2-异丙基-苯基磺酰基)-3-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基)-甲基-胺 71 是根据下列方法合成的。

5



71

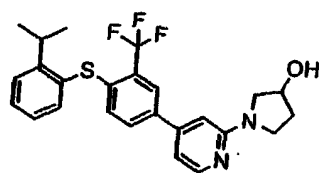
10

根据实施例 13E 的方法制备标题化合物，将吗啉用 N-乙基甲胺代替。得到黄色固体 71(0.009 g, 56%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.19(d, J=6.8Hz, 6H), 1.21(t, J=7.2Hz, 3H), 3.11(s, 3H), 3.52(七重峰, J=6.8Hz, 1H), 3.64(q, J=7.2Hz, 2H), 6.68(s, 1H), 6.91(d, J=8.5Hz, 1H), 7.19-7.24(m, 15 1H), 7.42(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.47(d, J=7.7Hz, 1H), 7.86(d, J=8.5Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 8.64(s, 1H)。MS(APCI) m/z 432(M+H)⁺。

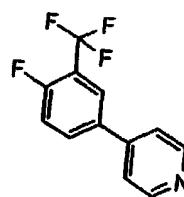
实施例 38

1-(4-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)-吡咯烷-3-醇 72 是根据下列方法合成的。

20



72



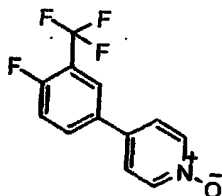
73

25

38A. 首先，4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-吡啶 73 制备如下。向吡啶-4-硼酸(2.59 g, 21.1 mmol)于 1-丙醇(60 mL)的悬浮液中加入 5-溴-2-氟三氟甲苯(5.12 g, 21.1 mmol)和三苯基膦(0.160 g, 0.610 mmol)，然后加入碳酸钠水溶液(2.0M, 12 mL)。将该混合物用氮气清洗 10 分钟。向其中加入乙酸钯(II)(0.044 g, 0.196 mmol)，然后将其加热回流 4 小时。将反应混合物在乙酸乙酯(200 mL)和水(200 mL)之间分配。分出有机层，用盐水(3x200 mL)洗 30

涤，用 MgSO_4 干燥，然后过滤。蒸出溶剂之后，将粗产物加载到硅胶柱上，用 60% 的乙酸乙酯己烷溶液洗脱，得到白色固体 73(2.73 g, 54%)。 ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ 7.34-7.42(m, 1H), 7.61-7.65(m, 2H), 7.80-7.93(m, 2H), 8.73-8.84(m, 2H); MS(DCI) m/z 242,243($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

5

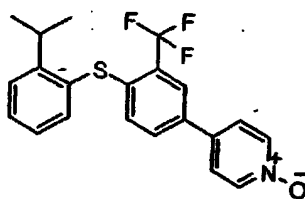


74

10

38B. 然后，4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-1-氧化物 74 制备如下。向化合物 73(2.49 g, 10.3 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中加入甲基三氧基铈(VII)(0.128g, 0.515 mmol)，然后加入过氧化氢水溶液(30%，5.15 mL)。将反应混合物在室温下搅拌 16 小时。加入二氧化锰(IV)(0.050g)。将该混合物再搅拌 30 分钟。分出有机层。水层用二氯甲烷(2x10 mL)萃取。合并的有机相用盐水(3x30 mL)洗涤，用 MgSO_4 干燥并过滤。蒸出溶剂之后，将粗产物加载到硅胶柱上，用 10% 的甲醇乙酸乙酯溶液洗脱，得到白色固体 74(2.51g, 94%)。 ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ 7.35(t, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.49(d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.74-7.82(m, 2H), 8.30(d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H); MS(DCI) m/z 258,259($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

20



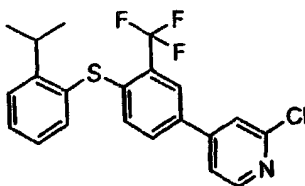
75

25

38C. 然后，4-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-1-氧化物 75 制备如下。将化合物 74(2.51g, 9.76 mmol)的二甲基乙酰胺(100 mL)溶液用氮气清洗 10 分钟。向其中加入碳酸铯(3.80 g, 11.7 mmol)，然后加入 2-异丙基苯硫醇(4.90 mL, 29.3 mmol)。将反应物在 100°C 下加热 16 小时。将该混合物在乙酸乙酯(200 mL)和水(200 mL)之间分配。分出有机层，用盐水

30

(5x200 mL)洗涤, 用 MgSO_4 干燥并过滤。蒸出溶剂之后, 将粗产物加载到硅胶柱上, 用 10% 的甲醇乙酸乙酯溶液洗脱, 得到白色固体 75(3.19 g 84%)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$ 1.19(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 3.51(七重峰, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 6.90(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.28(m, 1H), 7.44-7.51(m, 6H), 7.84(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.24(d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H); MS(DCI) m/z 390($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。



10

76

38D. 然后, 2-氯-4-(4-(2-异丙基-苯硫基-3-三氟甲基-苯基)-吡啶) 76 制备如下。将化合物 75(3.19 g, 8.19 mmol)用 POCl_3 (50 mL)于 100°C 下处理 10 小时。在旋转蒸发器(rotovap)上浓缩反应混合物, 剩余物用碎冰(20 g)处理。加水(100 mL), 然后用乙酸乙酯(2x100 mL)萃取该水溶液。合并的有机层用盐水(3x100 mL)洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。粗产物通过色谱纯化, 得到标题化合物 76, 其为棕色的油状物(2.74 g, 82%)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$ 1.19(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 3.51(七重峰, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 6.91(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.28(m, 1H), 7.37(dd, $J=1.7\text{Hz}$, 5.1Hz, 1H), 7.45-7.52(m, 5H), 7.87(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.43(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)。MS(DCI) m/z 408,409,410($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

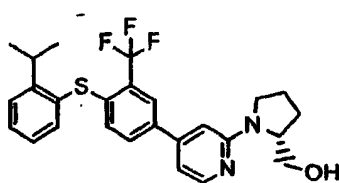
38E. 向化合物 76(0.024 g, 0.0588 mmol)的 DMSO(0.50 mL)溶液中加入 3-羟基吡咯烷(0.0256 g, 0.294 mmol)。将反应混合物在 140°C 下加热 16 小时。然后将其冷却至室温。将甲醇加到反应混合物中, 然后通过制备 HPLC 纯化, 得到黄色固体 72(0.0256 g, 95%)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$ 1.20(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 2.14-2.22(m, 1H), 2.25-2.32(m, 1H), 2.65(s, 1H), 3.50(七重峰, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 3.75-3.83(m, 2H), 3.86-3.94(m, 2H), 4.73(s, 1H), 6.78(s, 1H), 6.91(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.25-7.29(m, 1H), 7.45-7.52(m, 4H), 7.85(d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.10(d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H); MS(APCI) m/z 459($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

30 实施例 39

(1-(4-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)-吡咯烷-2-基)-

甲醇 77 是根据下列方法合成的。

5



77

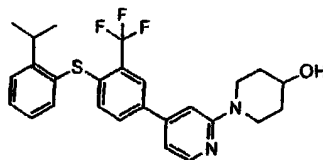
根据实施例 38E 的方法制备标题化合物, 将 3-羟基吡咯烷用(R)-2-(羟
甲基)吡咯烷代替, 得到黄色固体 77(0.0216 g, 78%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz)
10 δ 1.20(d, J=6.8Hz, 6H), 2.06-2.11(m, 2H), 2.15-2.21(m, 2H), 3.47-3.53(m,
2H), 3.64-3.69(m, 1H), 3.71-3.76(m, 2H), 4.63(s, 1H), 6.79(s, 1H),
6.89-6.93(m, 2H), 7.25-7.29(m, 1H), 7.46-7.54(m, 4H), 7.85(d, J=1.8Hz,
1H), 8.10(d, J=6.9Hz, 1H); MS(APCI) m/z 473(M+H)⁺。

实施例 40

15

4'-((4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')-联吡啶
基-4-醇 78 是根据下列方法合成的。

20



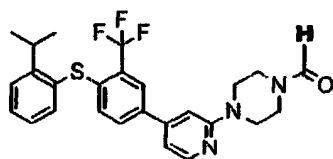
78

根据实施例 38E 的方法制备标题化合物, 将 3-羟基吡咯烷用 4-羟基哌
啶代替。得到黄色固体 78(0.0255 g, 92%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.20(d,
25 J=6.8Hz, 6H), 1.77-1.85(m, 2H), 2.02-2.09(m, 2H), 3.49(七重峰, J=6.8Hz,
1H), 3.68-3.74(m, 2H), 3.99-4.06(m, 2H), 4.12-4.16(m, 1H), 6.90(d, J=8.0Hz,
1H), 6.93(d, J=6.6Hz, 1H), 6.98(s, 1H), 7.25-7.29(m, 1H), 7.46-7.54(m,
4H), 7.85(s, 1H), 8.19(d, J=6.6Hz, 1H); MS(APCI) m/z 473(M+H)⁺。

实施例 41

30

4-(4-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)-哌嗪-1-甲醛 79
是根据下列方法合成的。



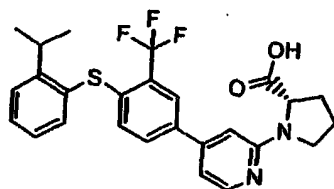
5

79

根据实施例 38E 的方法制备标题化合物, 将 3-羟基吡咯烷用 1-甲酰基哌嗪代替。得到黄色固体 79(0.0073 g, 26%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.19(d, J=6.8Hz, 6H), 3.50(七重峰, J=6.8Hz, 1H), 3.62-3.66(m, 2H), 3.69-3.73(m, 2H), 3.75-3.78(m, 2H), 3.89-3.93(m, 2H), 6.92(d, J=8.5Hz, 1H), 6.95(s, 1H), 7.03(d, J=6.2Hz, 1H), 7.25-7.29(m, 1H), 7.46-7.54(m, 4H), 7.85(d, J=1.8Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 8.29(d, J=6.3Hz, 1H); MS(APCI) m/z 486(M+H)⁺。

实施例 42

15 1-(4-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)-吡咯烷-2-羧酸 80 是根据下列方法合成的。



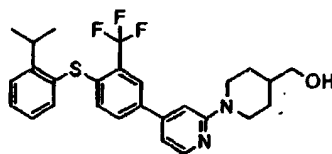
20

80

根据实施例 38E 的方法制备标题化合物, 将 3-羟基吡咯烷用(D)-脯氨酸代替。得到黄色固体 80(0.0232 g, 81%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.19(d, J=6.8Hz, 6H), 2.13-2.34(m, 4H), 2.47-2.53(br, 1H), 3.50(七重峰, J=6.8Hz, 1H), 3.61(br, 1H), 3.85(br, 1H), 4.95(br, 1H), 6.81(s, 1H), 6.88-6.94(m, 2H), 7.25-7.29(m, 1H), 7.46-7.54(m, 4H), 7.84(s, 1H), 8.03(d, J=6.6Hz, 1H)。MS(APCI) m/z 487(M+H)⁺。

实施例 43

30 (4'-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶基-4-基)-甲醇 81 是根据下列方法合成的。



81

5

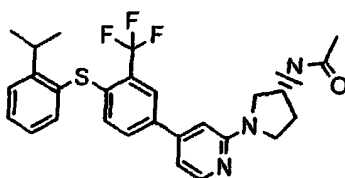
根据实施例 38E 的方法制备标题化合物, 将 3-羟基吡咯烷用 4-羟甲基哌啶代替。得到黄色固体 81(0.0252 g, 88%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.19(d, J=6.8Hz, 6H), 1.41-1.50(m, 2H), 1.86-1.94(m, 1H), 1.99(d, J=13.6Hz, 2H), 3.27(t, J=11.7Hz, 2H), 3.50(七重峰, J=6.8Hz, 1H), 3.57(d, J=5.8Hz, 2H), 4.36(d, J=13.2Hz, 2H), 6.85-6.94(m, 2H), 6.97(s, 1H), 7.25-7.29(m, 1H), 7.46-7.54(m, 4H), 7.84(s, 1H), 8.22(d, J=6.6Hz, 1H); MS(APCI) m/z 487(M+H)⁺。

10

实施例 44

15

N-(1-(4-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)吡咯烷-3-基)-乙酰胺 82 是根据下列方法合成的。



82

20

根据实施例 38E 的方法制备标题化合物, 将 3-羟基吡咯烷用(3R)-(+)-3-乙酰胺基吡咯烷代替。得到黄色固体 82(0.0243 g, 83%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.19(d, J=6.8Hz, 6H), 1.97(s, 3H), 2.22-2.28(m, 1H), 2.31-2.37(m, 1H), 3.50(七重峰, J=6.8Hz, 1H), 3.72-3.80(m, 2H), 3.81-3.86(m, 1H), 3.91-3.99(m, 1H), 4.61-4.66(m, 1H), 6.78(s, 1H), 6.90(d, J=8.4Hz, 1H), 6.93(d, J=5.9Hz, 1H), 7.25-7.29(m, 1H), 7.46-7.54(m, 4H), 7.86(d, J=1.5Hz, 1H), 8.06(d, J=6.6Hz, 1H); MS(APCI) m/z 500(M+H)⁺。

25

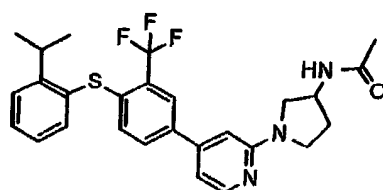
30

实施例 45

N-(1-(4-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)-吡咯烷-3-

基)-乙酰胺 83 是根据下列方法合成的。

5



83

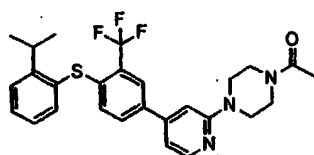
根据实施例 38E 的方法制备标题化合物，将 3-羟基吡咯烷用 3-乙酰胺基吡咯烷代替。得到黄色固体 83(0.019 g, 65%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.19(d, J=6.8Hz, 6H), 1.99(s, 3H), 2.22-2.29(m, 1H), 2.33-2.40(m, 1H), 3.49(七重峰, J=6.8Hz, 1H), 3.73-3.81(m, 2H), 3.82-3.87(m, 1H), 3.96-4.04(m, 1H), 4.62-4.67(m, 1H), 6.78(s, 1H), 6.90(d, J=8.4Hz, 1H), 6.94(d, J=6.6Hz, 1H), 7.26-7.29(m, 1H), 7.46-7.54(m, 4H), 7.85(s, 1H), 8.03(d, J=6.6Hz, 1H); MS(APCI) m/z 500(M+H)⁺。

15

实施例 46

1-(4-(4-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)-哌嗪-1-基)-乙酮 84 是根据下列方法合成的。

20



84

根据实施例 38E 的方法制备标题化合物，将 3-羟基吡咯烷用 1-乙酰基哌嗪代替。得到黄色固体 84(0.0033 g, 11%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.19(d, J=6.8Hz, 6H), 2.17(s, 3H), 3.50(七重峰, J=6.8Hz, 1H), 3.68-3.72(m, 2H), 3.73-3.77(m, 2H), 3.83-3.89(m, 2H), 3.96-4.00(m, 2H), 6.91(d, J=8.4Hz, 1H), 6.94(s, 1H), 7.02(d, J=5.5Hz, 1H), 7.25-7.29(m, 1H), 7.46-7.54(m, 4H), 7.86(d, J=1.4Hz, 1H), 8.28(d, J=6.3Hz, 1H); MS(APCI) m/z 500(M+H)⁺。

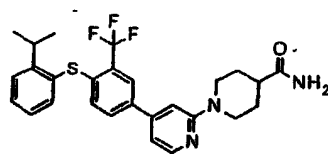
30

实施例 47

4'-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶-

4-羧酰胺 85 是根据下列方法合成的。

5



85

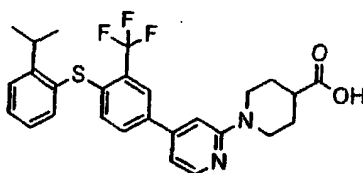
根据实施例 38E 的方法制备标题化合物，将 3-羟基吡咯烷用异哌啶甲
酰胺代替。得到黄色固体 85(0.0194 g, 66%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ
10 1.19(d, J=6.8Hz, 6H), 1.89-1.99(m, 2H), 2.07-2.13(m, 2H), 2.58-2.65(m,
1H), 3.41(t, J=11.4Hz, 2H), 3.50(七重峰, J=6.8Hz, 1H), 4.28(d, J=13.2Hz,
2H), 5.65(s, 1H), 6.06(s, 1H), 6.90(d, J=8.4Hz, 1H), 6.95(d, J=5.8Hz, 1H),
6.99(s, 1H), 7.25-7.29(m, 1H), 7.44-7.52(m, 4H), 7.85(s, 1H), 8.18(d, J=6.6Hz,
1H)。MS(APCI) m/z 500(M+H)⁺。

15

实施例 48

4'-((2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶-
4-羧酸 86 是根据下列方法合成的。

20



86

根据实施例 38E 的方法制备标题化合物，将 3-羟基吡咯烷用异哌啶甲
25 酸代替。得到黄色固体 86(0.0112 g, 38%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.19(d,
J=6.8Hz, 6H), 1.90-1.99(m, 2H), 2.09-2.16(m, 2H), 2.70-2.77(m, 1H),
3.43-3.53(m, 3H), 4.11-4.17(m, 2H), 6.90(d, J=8.4Hz, 1H), 6.95(d, J=6.6Hz,
1H), 6.99(s, 1H), 7.25-7.29(m, 1H), 7.46-7.54(m, 4H), 7.84(d, J=1.1Hz,
1H), 8.17(d, J=6.6Hz, 1H); MS(APCI) m/z 501(M+H)⁺。

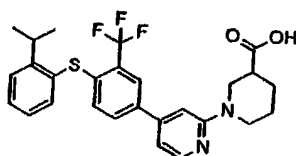
30

实施例 49

4'-((2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶-

3-羧酸 87 是根据下列方法合成的。

5



87

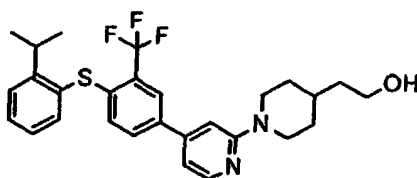
根据实施例 38E 的方法制备标题化合物，将 3-羟基吡咯烷用 3-哌啶甲
 酸代替。得到黄色固体 87(0.0229 g, 78%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.19(d,
 10 J=6.8Hz, 6H), 1.65-1.74(m, 1H), 1.89-1.96(m, 1H), 2.05-2.10(m, 2H),
 2.83-2.89(m, 1H), 3.49(七重峰, J=6.8Hz, 1H), 3.56-3.63(m, 1H), 3.78-
 3.88(m, 2H), 4.13-4.18(m, 1H), 6.91(d, J=8.4Hz, 1H), 6.95(d, J=6.3Hz,
 1H), 7.07(s, 1H), 7.25-7.29(m, 1H), 7.46-7.54(m, 4H), 7.85(s, 1H), 8.26(d,
 J=6.6Hz, 1H); MS(APCI) m/z 501(M+H)⁺。

15

实施例 50

2-(4'-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡
 啶-4-基-乙醇 88 是根据下列方法合成的。

20



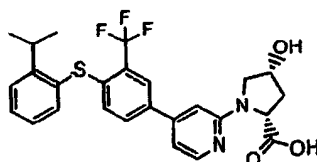
88

根据实施例 38E 的方法制备标题化合物，将 3-羟基吡咯烷用 4-(1'-羟乙
 25 基)哌啶代替。得到黄色固体 88(0.0245 g, 83%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz)
 δ 1.19(d, J=6.8Hz, 6H), 1.34-1.44(m, 1H), 1.57(q, J=6.2Hz, 2H), 1.84-
 1.93(m, 1H), 1.97(s, 1H), 2.00(s, 1H), 3.25(t, J=12.5Hz, 2H), 3.50(七
 重峰, J=6.8Hz, 1H), 3.74(t, J=6.4Hz, 2H), 4.32(s, 1H), 4.34(s, 1H),
 6.88-6.95(m, 2H), 6.96(s, 1H), 7.25-7.29(m, 1H), 7.46-7.54(m, 4H), 7.84(s,
 30 1H), 8.22(d, J=6.6Hz, 1H); MS(APCI) m/z 501(M+H)⁺。

实施例 51

4-羟基-1-(4-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)-吡咯烷-2-羧酸 89 是根据下列方法合成的。

5



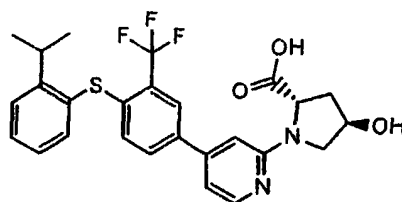
89

根据实施例 38E 的方法制备标题化合物，将 3-羟基吡咯烷用顺式-4-羟基-D-脯氨酸代替。得到黄色固体 89(0.0187 g, 63%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.19(d, J=6.8Hz, 6H), 2.30-2.37(m, 1H), 2.61(d, J=13.5Hz, 1H), 3.49(七重峰, J=6.8Hz, 1H), 3.69-3.77(m, 1H), 3.86-3.94(m, 1H), 4.65(s, 1H), 4.76-4.84(m, 1H), 6.88(d, J=8.4Hz, 2H), 6.96(d, J=6.3 Hz 1H), 7.25-7.29(m, 1H), 7.46-7.54(m, 4H), 7.83(s, 1H), 7.99(d, J=6.6Hz, 1H); MS(APCI) m/z 15 503(M+H)⁺。

实施例 52

4-羟基-1-(4-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)-吡咯烷-2-羧酸 90 是根据下列方法合成的。

20



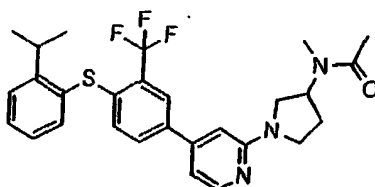
90

根据实施例 38E 的方法制备标题化合物，将 3-羟基吡咯烷用反式-4-羟基-L-脯氨酸代替。得到黄色固体 90(0.0288 g, 97%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.19(d, J=6.8Hz, 6H), 2.44-2.50(m, 1H), 2.65-2.67(m, 1H), 3.49(七重峰, J=6.8Hz, 1H), 3.68-3.74(m, 1H), 3.87-3.93(m, 1H), 4.65-4.70(m, 1H), 4.92-4.98(m, 1H), 6.82(s, 1H), 6.89(d, J=8.1Hz, 1H), 6.94(d, J=1.7Hz, 1H), 30 7.25-7.29(m, 1H), 7.46-7.54(m, 4H), 7.83(s, 1H), 7.947.99(br m, 1H)。MS(APCI) m/z 503(M+H)⁺。

实施例 53

N-1-(4-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)-吡咯烷-3-基)-N-甲基-乙酰胺 91 是根据下列方法合成的。

5



91

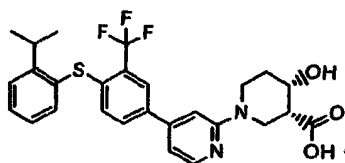
10 根据实施例 38E 的方法制备标题化合物, 将 3-羟基吡咯烷用 3-(N-乙酰基-N-甲基氨基)吡咯烷代替。得到黄色固体 91(0.0265 g, 88%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.19(d, J=6.8Hz, 6H), 2.15(s, 3H), 2.24-2.39(m, 2H), 3.01(s, 3H), 3.49(七重峰, J=6.8Hz, 1H), 3.63-3.78(m, 2H), 3.91-4.06(m, 2H), 5.18-5.26(m, 1H), 6.76(s, 1H), 6.90(d, J=8.4Hz, 1H), 6.97(d, J=5.9Hz, 1H), 7.25-7.29(m, 1H), 7.46-7.54(m, 4H), 7.86(s, 1H), 8.18(d, J=6.3Hz, 1H); MS(APCI) m/z 514(M+H)⁺。

15

实施例 54

4-羟基-4'-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶基-3-羧酸 92 是根据下列方法合成的。

20



92

25

根据实施例 38E 的方法制备标题化合物, 将 3-羟基吡咯烷用(+/-)-顺式-4-羟基 3-哌啶甲酸代替。得到黄色固体 92(0.0087 g, 29%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.19(d, J=6.8Hz, 6H), 1.73-1.82(m, 1H), 2.02-2.08(m, 1H), 2.96-3.01(m, 1H), 3.49(七重峰, J=6.8Hz, 1H), 3.84(d, J=6.6Hz, 2H), 4.00(t, J=12.6Hz, 1H), 4.33(d, J=12.4Hz, 1H), 4.46(s, 1H), 6.91(d, J=8.4Hz, 1H), 7.01(d, J=6.2 Hz 1H), 7.08(s, 1H), 7.25-7.29(m, 1H), 7.46-7.54(m, 4H),

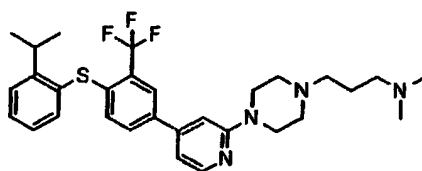
30

7.86(s, 1H), 8.41(d, J=6.6Hz, 1H); MS(APCI) m/z 517(M+H)⁺。

实施例 55

(3-(4-(4-(4-(2-异丙基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)-哌嗪-1-基)-丙基)-二甲基-胺 93 是根据下列方法合成的。

5



93

10

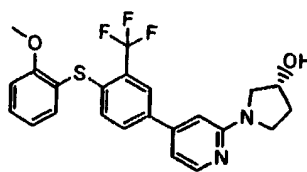
根据实施例 38E 的方法制备标题化合物, 将 3-羟基吡咯烷用 1-(3-二甲氨基丙基)哌嗪代替。得到黄色固体 93(0.027 g, 85%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.19(d, J=6.8Hz, 6H), 2.43-2.50(m, 6H), 2.86(s, 6H), 3.22-3.30(m, 4H), 3.36-3.40(m, 2H), 3.51(七重峰, J=6.8Hz, 1H), 4.08-4.12(m, 2H), 6.83-6.94(m, 2H), 7.01(d, J=5.5Hz, 1H), 7.25-7.29(m, 1H), 7.46-7.54(m, 4H), 7.86(s, 1H), 8.23(d, J=5.6Hz, 1H); MS(APCI) m/z 543(M+H)⁺。

15

实施例 56

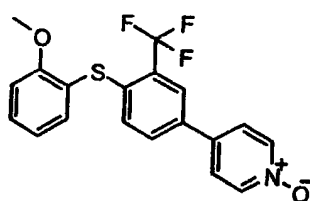
1-(4-(4-(2-甲氧基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)-吡咯烷-3-醇 94 是根据下列方法合成的。

20



94

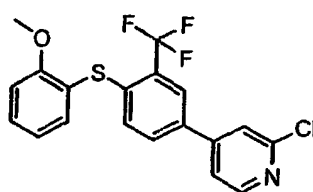
25



95

30

56A. 首先, 4-(4-(2-甲氧基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-1-氧化物 95 制备如下。根据实施例 38C 的方法制备标题化合物, 将 2-异丙基苯硫醇用 2-甲氧基苯硫醇代替。得到白色固体 95(1.02 g, 77%)。¹H NMR(DMSO, 400MHz) δ 3.79(s, 3H), 7.04(t, J=1.1Hz, 7.6Hz, 1H), 7.08(d, J=8.0Hz, 1H), 7.19(dd, J=0.8Hz, 8.4Hz, 1H), 7.33(dd, J=0.9Hz, 8.4Hz, 1H), 7.49(dt, J=1.7Hz, 7.6Hz, 1H), 7.84(dt, J=2.1Hz, 7.2Hz, 2H), 7.91(dd, J=2.1Hz, 8.4Hz, 1H), 8.10(d, J=2.1Hz, 1H), 8.26(dt, J=2.0Hz, 7.2Hz, 2H)。MS(APCI) m/z 378(M+H)⁺。



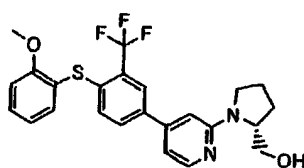
96

56B. 然后, 2-氯-4-(4-(2-甲氧基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)吡啶 96 制备如下。根据实施例 38D 的方法制备标题化合物, 将化合物 75 用化合物 95(0.900g, 2.38 mmol)代替。得到黄色油状物 96(0.70 g, 74%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 3.83(s, 3H), 6.98-7.03(m, 2H), 7.09(d, J=8.2Hz, 1H), 7.39(dd, J=1.7Hz, 5.1Hz, 1H), 7.41-7.46(m, 2H), 7.49-7.53(m, 2H), 7.87(d, J=2.1Hz, 1H), 8.43(d, J=4.7Hz, 1H); MS(APCI m/z 396)(M+H)⁺。

56C. 根据实施例 38E 的方法制备标题化合物, 将化合物 76 用化合物 96(0.039 g, 0.0985 mmol)代替, 并将 3-羟基吡咯烷用(R)-3-羟基吡咯烷代替。得到黄色固体 94(0.0385 g, 87%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 2.13-2.31(m, 2H), 3.83(s, 3H), 3.883.95(m, 4H), 4.74(m, 1H), 6.79(s, 1H), 6.92(d, J=6.6Hz, 1H), 7.01-7.07(m, 3H), 7.45-7.53(m, 3H), 7.86(s, 1H), 8.14(d, J=7.0Hz, 1H); MS(APCI) m/z 447(M+H)⁺。

实施例 57

1-(4-(4-(2-甲氧基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)-吡咯烷-2-基)-甲醇 97 是根据下列方法合成的。



97

5

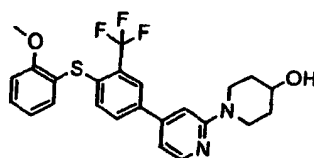
根据实施例 38E 的方法制备标题化合物, 将化合物 76 用化合物 96(0.039 g, 0.0985 mmol)代替, 将 3-羟基吡咯烷用(R)-2-(羟甲基)吡咯烷代替。得到黄色固体 97(0.0233 g, 51%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 2.05-2.11(m, 2H), 2.14-2.21(m, 2H), 3.50(q, J=9.1Hz, 1H), 3.62-3.76(m, 3H), 3.83(s, 3H), 4.59-4.65(m, 1H), 6.79(s, 1H), 6.92(d, J=6.3Hz, 1H), 7.01-7.07(m, 3H), 7.45-7.52(m, 3H), 7.84(s, 1H), 8.12(d, J=6.6Hz, 1H)。MS(APCI) m/z 461(M+H)⁺。

10

实施例 58

4'-((4-(2-甲氧基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')-联吡啶基-4-醇 98 是根据下列方法合成的。

15



98

20

根据实施例 38E 的方法制备标题化合物, 将化合物 76 用化合物 96(0.039g, 0.0985 mmol)代替, 将 3-羟基吡咯烷用 4-羟基哌啶代替。得到黄色固体 98(0.0299 g, 66%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.76-1.84(m, 2H), 2.02-2.10(m, 2H), 3.69-3.76(m, 2H), 3.83(s, 3H), 4.01-4.07(m, 2H), 4.12-4.17(m, 1H), 6.95(d, J=6.6Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 7.01-7.07(m, 3H), 7.46-7.52(m, 3H), 7.85(s, 1H), 8.23(d, J=6.6Hz, 1H)。MS(APCI) m/z 461(M+H)⁺。

25

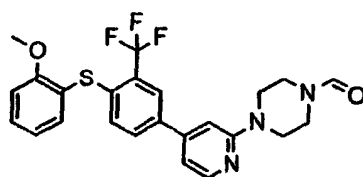
30

实施例 59

4-(4-(4-(2-甲氧基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)-哌嗪-1-甲醛 99

是根据下列方法合成的。

5

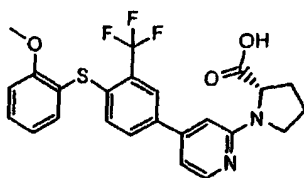


99

根据实施例 38E 的方法制备标题化合物，将化合物 76 用化合物 96(0.039g, 0.0985 mmol)代替，将 3-羟基吡咯烷用 1-甲酰基哌嗪代替。得到黄色固体 99(0.0159 g, 34%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 3.62-3.65(m, 2H), 3.68-3.72(m, 2H), 3.75-3.78(m, 2H), 3.83(s, 3H), 3.86-3.89(m, 2H), 6.95(s, 1H), 7.02(m, 3H), 7.08(d, J=8.4Hz, 1H), 7.46-7.52(m, 3H), 7.86(d, J=1.5Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 8.30(d, J=6.2Hz, 1H); MS(APCI) m/z 474(M+H)⁺。

实施例 60

15 1-(4-(4-(2-甲氧基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)-吡咯烷-2-羧酸 100 是根据下列方法合成的。



100

20

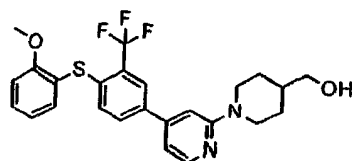
根据实施例 38E 的方法制备标题化合物，将化合物 76 用化合物 96(0.039g, 0.0985 mmol)代替，将 3-羟基吡咯烷用(D)-脯氨酸代替。得到黄色固体 100(0.0366 g, 78%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 2.14-2.38(m, 3H), 2.48-2.55(m, 1H), 3.58-3.66(m, 1H), 3.80-3.89(m, 1H), 3.83(s, 3H), 4.96-5.05(m, 1H), 6.82(s, 1H), 6.96(d, J=6.2Hz, 1H), 7.01-7.07(m, 3H), 7.46-7.52(m, 3H), 7.84(s, 1H), 8.04(d, J=6.2Hz, 1H)。MS(APCI) m/z 475(M+H)⁺。

30

实施例 61

(4'-(4-(2-甲氧基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶

基-4-基)-甲醇 101 是根据下列方法合成的。



101

5

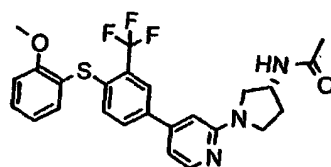
根据实施例 38E 的方法制备标题化合物,将化合物 76 用化合物 96(0.039 g, 0.0985 mmol)代替,将 3-羟基吡咯烷用 4-哌啶甲醇代替。得到黄色固体 101(0.0299 g, 64%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.41-1.50(m, 2H), 1.86-1.94(m, 1H), 1.97-2.03(m, 2H), 3.27(t, J=13.6Hz, 2H), 3.57(d, J=5.8Hz, 2H), 3.83(s, 3H), 4.38(d, J=13.5Hz, 2H), 6.93(d, J=6.6Hz, 1H), 6.97(s, 1H), 7.01-7.07(m, 3H), 7.46-7.52(m, 3H), 7.84(s, 1H), 8.24(d, J=6.2Hz, 1H); MS(APCI) m/z 475(M+H)⁺。

10

15

实施例 62

N-1-(4-(4-(2-甲氧基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)-吡咯烷-3-基)-乙酰胺 102 是根据下列方法合成的。



102

20

根据实施例 38E 的方法制备标题化合物,将化合物 76 用化合物 96(0.039 g, 0.0985 mmol)代替,将 3-羟基吡咯烷用(3R)-(+)-3-乙酰胺基吡咯烷代替。得到黄色固体 102(0.0391 g, 81%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 2.00(s, 3H), 2.23-2.29(m, 1H), 2.33-2.40(m, 1H), 3.78-3.88(m, 3H), 3.83(s, 3H), 4.00-4.07(m, 1H), 4.62-4.67(m, 1H), 6.78(s, 1H), 6.95(d, J=6.6Hz, 1H), 7.01-7.07(m, 3H), 7.20(brs, 1H), 7.46-7.52(m, 3H), 7.85(s, 1H), 8.06(d, J=6.6Hz, 1H)。MS(APCI) m/z 488(M+H)⁺。

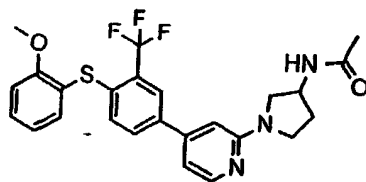
25

30

实施例 63

N-1-(4-(4-(2-甲氧基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)-吡咯烷-3-基)-乙酰胺 103 是根据下列方法合成的。

5



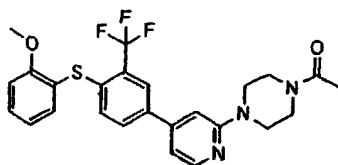
103

根据实施例 38E 的方法制备标题化合物，将化合物 76 用化合物 10 96(0.039g, 0.0985 mmol)代替，将 3-羟基吡咯烷用 3-乙酰胺基吡咯烷代替。得到黄色固体 103(0.0306 g, 64%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 2.01(s, 3H), 2.25-2.31(m, 1H), 2.33-2.41(m, 1H), 3.80-3.90(m, 3H), 3.83(s, 3H), 4.01-4.10(m, 1H), 4.63-4.69(m, 1H), 6.79(s, 1H), 6.96(d, J=6.6Hz, 1H), 7.01-7.07(m, 3H), 7.12(brs, 1H), 7.46-7.52(m, 3H), 7.85(s, 1H), 8.07(d, 15 J=6.6Hz, 1H)。MS(APCI) m/z 488(M+H)⁺。

实施例 64

1-(4-(4-(4-(2-甲氧基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)-哌嗪-1-基)-乙酮 104 是根据下列方法合成的。

20



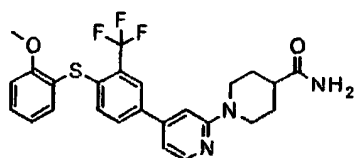
104

25 根据实施例 38E 的方法制备标题化合物，将化合物 76 用化合物 96(0.039g, 0.0985 mmol)代替，将 3-羟基吡咯烷用 1-乙酰基哌嗪代替。得到黄色固体 104(0.0197 g, 41%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 2.17(s, 3H), 3.68-3.72(m, 2H), 3.73-3.78(m, 2H), 3.82-3.89(m, 2H), 3.83(s, 3H), 3.94-3.99(m, 2H), 6.95(s, 1H), 7.00-7.05(m, 3H), 7.07(d, J=8.4Hz, 1H), 30 7.45-7.52(m, 3H), 7.86(s, 1H), 8.29(d, J=6.2Hz, 1H)。MS(APCI) m/z 488(M+H)⁺。

实施例 65

(4'-(4-(2-甲氧基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶基-4-羧酰胺 105 是根据下列方法合成的。

5



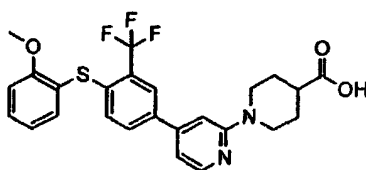
105

10 根据实施例 38E 的方法制备标题化合物,将化合物 76 用化合物 96(0.039 g, 0.0985 mmol)代替,将 3-羟基吡咯烷用异哌啶甲酰胺代替。得到黄色固体 105(0.0272 g, 57%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.90-1.99(m, 2H), 2.08-2.14(m, 2H), 2.59-2.66(m, 1H), 3.39-3.47(m, 2H), 3.83(s, 3H), 4.29-4.34(m, 2H), 5.57(brs, 1H), 5.99(brs, 1H), 6.97(d, J=6.6Hz, 1H), 6.99(s, 15 1H), 7.00-7.05(m, 2H), 7.06(d, J=8.4Hz, 1H), 7.46-7.52(m, 3H), 7.85(s, 1H), 8.20(d, J=6.6Hz, 1H); MS(APCI) m/z 488(M+H)⁺。

实施例 66

4'-(4-(2-甲氧基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶基-4-羧酸 106 是根据下列方法合成的。

20



106

25

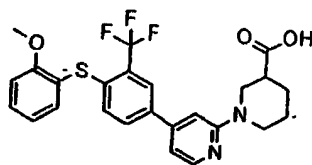
根据实施例 38E 的方法制备标题化合物,将化合物 76 用化合物 96(0.039 g, 0.0985 mmol)代替,将 3-羟基吡咯烷用异哌啶甲酸代替。得到黄色固体 106(0.0225 g, 47%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.90-1.99(m, 2H), 2.09-2.16(m, 2H), 2.68-2.77(m, 1H), 3.43-3.50(m, 2H), 3.83(s, 3H), 4.14-4.20(m, 2H), 6.95(d, J=6.2Hz, 1H), 6.99-7.05(m, 3H), 7.06(d, J=8.4Hz, 30 1H), 7.45-7.52(m, 3H), 7.84(s, 1H), 8.20(d, J=6.6Hz, 1H); MS(APCI) m/z

489(M+H)⁺。

实施例 67

4'-(4-(2-甲氧基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶基-3-羧酰胺 107 是根据下列方法合成的。

5



107

10

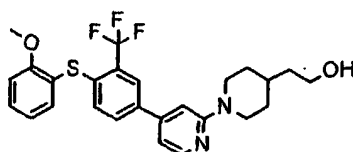
根据实施例 38E 的方法制备标题化合物,将化合物 76 用化合物 96(0.039 g, 0.0985 mmol)代替,将 3-羟基吡咯烷用 3-哌啶甲酸代替。得到黄色固体 107(0.0283 g, 59%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.64-1.74(m, 1H), 1.90-1.98(m, 1H), 2.06-2.12(m, 2H), 2.84-2.92(m, 1H), 3.52-3.59(m, 1H), 3.72-3.93(m, 2H), 3.83(s, 3H), 4.22-4.27(m, 1H), 6.96(d, J=5.9Hz, 1H), 7.00-7.08(m, 4H), 7.45-7.52(m, 3H), 7.84(s, 1H), 8.31(d, J=6.5Hz, 1H); MS(APCI) m/z 489(M+H)⁺。

15

实施例 68

2-(4'-(4-(2-甲氧基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶基-4-基)-乙醇 108 是根据下列方法合成的。

20



108

25

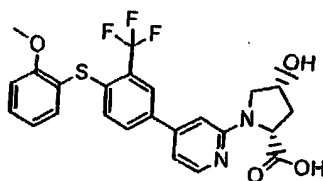
根据实施例 38E 的方法制备标题化合物,将化合物 76 用化合物 96(0.039g, 0.0985 mmol)代替,将 3-羟基吡咯烷用 4-(2'-羟乙基)哌啶代替。得到黄色固体 108(0.0308 g, 64%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.34-1.43(m, 2H), 1.58(q, J=6.6Hz, 2H), 1.84-1.93(m, 1H), 1.96-2.02(m, 2H), 3.21-3.29(m, 2H), 3.74(t, J=6.2Hz, 2H), 3.83(s, 3H), 4.33-4.39(m, 2H),

30

6.91(d, J=6.6Hz, 1H), 6.96(s, 1H), 7.00-7.07(m, 3H), 7.45-7.52(m, 3H), 7.84(s, 1H), 8.24(d, J=6.6Hz, 1H); MS(APCI) m/z 489(M+H)⁺。

实施例 69

4-羟基-1-(4-(4-(2-甲氧基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)-吡咯烷-2-羧酸 109 是根据下列方法合成的。



109

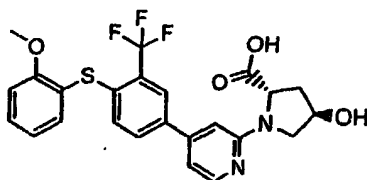
10

根据实施例 38E 的方法制备标题化合物,将化合物 76 用化合物 96(0.039 g, 0.0985 mmol)代替,将 3-羟基吡咯烷用顺式-4-羟基-D-脯氨酸代替。得到黄色固体 109(0.030 g, 63%)。MS(APCI) m/z 491(M+H)⁺。

15

实施例 70

4-羟基-1-(4-(4-(2-甲氧基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)-吡咯烷-2-羧酸 110 是根据下列方法合成的。



110

20

根据实施例 38E 的方法制备标题化合物,将化合物 76 用化合物 96(0.039 g, 0.0985 mmol)代替,将 3-羟基吡咯烷用反式-4-羟基-L-脯氨酸代替。得到黄色固体 110(0.031 g, 65%)。MS(APCI) m/z 491(M+H)⁺。

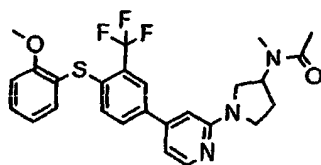
25

实施例 71

N-1-(4-(4-(2-甲氧基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)-吡咯烷-3-基)-N-甲基-乙酰胺 111 是根据下列方法合成的。

30

5



111

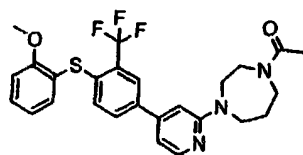
根据实施例 38E 的方法制备标题化合物,将化合物 76 用化合物 96(0.039 g, 0.0985 mmol)代替,将 3-羟基吡咯烷用 3-(N-乙酰基-N-甲基氨基)吡咯烷代替。得到黄色固体 111(0.0211 g, 43%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 2.15(s, 3H), 2.22-2.30(m, 1H), 2.31-2.39(m, 1H), 3.00(s, 3H), 3.62-3.69(m, 1H), 3.71-3.78(m, 1H), 3.83(s, 3H), 3.90-3.96(m, 1H), 3.98-4.06(m, 1H), 5.20-5.28(m, 1H), 6.76(s, 1H), 6.97(d, J=6.2Hz, 1H), 7.00-7.04(m, 2H), 7.06(d, J=8.4Hz, 1H), 7.45-7.52(m, 3H), 7.86(s, 1H), 8.22(d, J=6.6Hz, 1H); MS(APCI) m/z 502(M+H)⁺。

15

实施例 72

1-(4-(4-(4-(2-甲氧基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)(1,4)二氮杂环庚烷(diazepan)-1-基)-乙酮 112 是根据下列方法合成的。

20



112

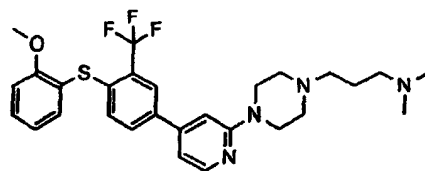
根据实施例 38E 的方法制备标题化合物,将化合物 76 用化合物 96(0.039 g, 0.0985 mmol)代替,将 3-羟基吡咯烷用 N-乙酰基高哌嗪代替。得到黄色固体 112(0.0246 g, 50%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 2.02-2.10(m, 2H), 2.08(s, 3H), 3.55(t, J=5.9Hz, 1H), 3.59(t, J=5.5Hz, 1H), 3.79(t, J=6.2Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.84-3.92(m, 3H), 4.05(t, J=5.3Hz, 1H), 4.15(t, J=5.5Hz, 1H), 6.86(s, 1/3H), 6.89(s, 2/3H), 6.92-7.08(m, 4H), 7.45-7.53(m, 3H), 7.84(s, 1/3H), 7.85(s, 2/3H), 8.26-8.30(m, 1H); MS(APCI) m/z 502(M+H)⁺。

30

实施例 73

(3-(4-(4-(4-(2-甲氧基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)-哌嗪-1-基)-丙基)-二甲基-胺 113 是根据下列方法合成的。

5



113

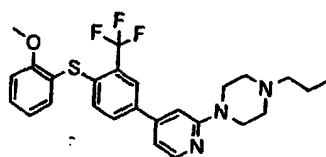
根据实施例 38E 的方法制备标题化合物,将化合物 76 用化合物 96(0.039 g, 0.0985 mmol)代替,将 3-羟基吡咯烷用 1-(3-二甲基氨基丙基)哌嗪代替。得到黄色固体 113(0.0414 g, 79%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 2.20-2.50(br, 6H), 2.42-2.50(m, 2H), 2.86(s, 6H), 3.21-3.28(m, 2H), 3.32-3.38(br, 2H), 3.83(s, 3H), 4.05-4.10(br, 2H), 6.88(s, 1H), 6.99-7.06(m, 3H), 7.10(d, J=8.2Hz, 1H), 7.43-7.52(m, 3H), 7.85(s, 1H), 8.25(d, J=5.5Hz, 1H); MS(APCI) m/z 531(M+H)⁺。

15

实施例 74

1-(4-(4-(2-甲氧基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)-4-丙基-哌嗪 114 是根据下列方法合成的。

20



114

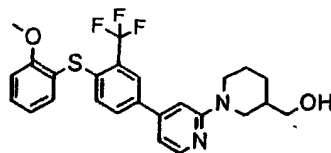
根据实施例 38E 的方法制备标题化合物,将化合物 76 用化合物 96(0.039 g, 0.0985 mmol)代替,将 3-羟基吡咯烷用 1-丙基哌嗪代替。得到黄色固体 114(0.033 g, 69%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.03(t, J=7.3Hz, 3H), 1.83-1.92(m, 2H), 2.65-3.10(br, 8H), 2.98-3.04(m, 2H), 3.83(s, 3H), 6.89(s, 1H), 6.99-7.06(m, 3H), 7.09(d, J=8.1Hz, 1H), 7.43-7.52(m, 3H), 7.85(s, 1H), 8.26(d, J=5.9Hz, 1H); MS(APCI) m/z 488(M+H)⁺。

30

实施例 75

(4'-(4-(2-甲氧基-苯硫基)-3-三氟甲基-苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶基-3-基)-甲醇 115 是根据下列方法合成的。

5



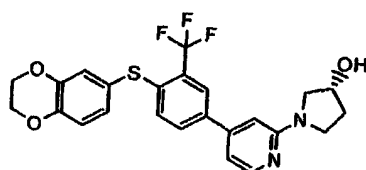
115

根据实施例 38E 的方法制备标题化合物,将化合物 76 用化合物 96(0.039
10 g, 0.0985 mmol)代替,将 3-羟基吡咯烷用 3-羟甲基哌啶代替。得到黄色固
体 115(0.0279g, 60%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.32-1.42(m, 1H),
1.63-1.74(m, 1H), 1.86-1.95(m, 2H), 2.04-2.14(m, 1H), 3.18-3.25(m, 1H),
3.33-3.39(m, 1H), 3.47-3.52(m, 1H), 3.71(dd, J=4.0Hz, 11.0Hz, 1H), 3.83(s,
3H), 4.02-4.07(m, 1H), 4.48-4.53(m, 1H), 6.93(d, J=6.6Hz, 1H), 7.00-7.08(m,
15 4H), 7.45-7.52(m, 3H), 7.84(s, 1H), 8.35(d, J=6.5Hz, 1H); MS(APCI) m/z
475(M+H)⁺。

实施例 76

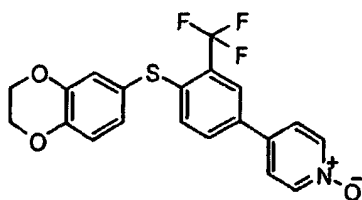
1-(4-(4-(2,3-二氢-苯并(1,4)二氧杂环己烯-6-基硫基)-3-三氟甲基-苯基)-
吡啶-2-基)-吡咯烷-3-醇 116 是根据下列方法合成的。

20



116

25

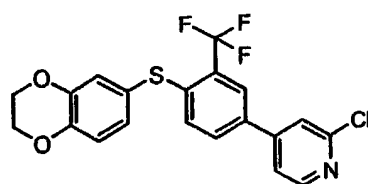


117

30

76A. 首先, 4-(4-(2,3-二氢-苯并(1,4)二氧杂环己烯-6-基硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-1-氧化物 117 是根据下列方法合成的。根据实施例 38C 的方法制备标题化合物, 将 2-异丙基苯硫醇用 3,4-乙烯二氧基苯硫醇(0.671g, 3.99 mmol)代替。得到白色固体 117(1.39 g, 90%)。¹H NMR(DMSO, 400MHz) δ 4.27-4.34(m, 4H), 7.01-7.08(m, 3H), 7.12(d, J=8.4Hz, 1H), 7.83(d, J=7.3Hz, 2H), 7.93(dd, J=2.2Hz, 8.5Hz, 1H), 8.09(d, J=2.2Hz, 1H), 8.27(d, J=7.4Hz, 2H); MS(APCI) m/z 406(M+H)⁺。

10



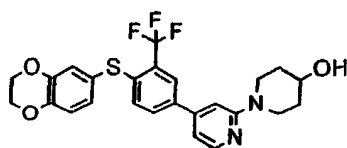
118

76B. 然后, 2-氯-(4-(4-(2,3-二氢-苯并(1,4)二氧杂环己烯-6-基硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶 118 是根据下列方法合成的。根据实施例 38D 的方法制备标题化合物, 将化合物 75 用化合物 117(1.37 g, 3.38 mmol)代替。得到黄色油状物 118(0.87 g, 60%)。¹H NMR(DMSO, 400MHz) δ 4.28-4.35(m, 4H), 7.03-7.13(m, 4H), 7.80(dd, J=1.4Hz, 5.2Hz, 1H), 7.94(d, J=1.2Hz, 1H), 7.99(dd, J=1.8Hz, 8.5Hz, 1H), 8.16(d, J=1.8Hz, 1H), 8.47(d, J=5.2Hz, 1H); MS(APCI) m/z 424(M+H)⁺。

76C. 根据实施例 38E 的方法制备标题化合物, 将化合物 76 用化合物 118(0.033 g, 0.0779 mmol)代替, 将 3-羟基吡咯烷用(R)-3-羟基吡咯烷代替。得到黄色固体 116(0.0353 g, 75%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 2.15-2.23(m, 1H), 2.25-2.31(m, 1H), 3.78-3.84(m, 2H), 3.87-3.95(m, 2H), 4.28-4.34(m, 4H), 4.72-4.76(m, 1H), 6.77(s, 1H), 6.91(dd, J=1.1Hz, 6.6Hz, 1H), 6.95(d, J=8.1Hz, 1H), 7.05(dd, J=2.1Hz, 8.1Hz, 1H), 7.10(d, J=2.2Hz, 1H), 7.12(d, J=8.4Hz, 1H), 7.54(dd, J=1.4Hz, 8.5Hz, 1H), 7.83(d, J=1.1Hz, 1H), 8.15(d, J=6.6Hz, 1H); MS(APCI) m/z 475(M+H)⁺。

实施例 77

4'-(4-(2,3-二氢-苯并(1,4)二氧杂环己烯-6-基硫基)-3-三氟甲基-苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶基-4-醇 119 是根据下列方法合成的。



119

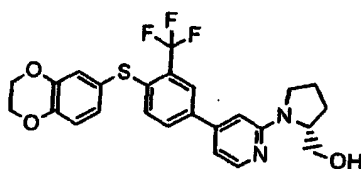
5

根据实施例 38E 的方法制备标题化合物, 将化合物 76 用化合物 118(0.033 g, 0.0779 mmol), 将 3-羟基吡咯烷用 4-羟基哌啶代替。得到黄色固体 119(0.031 g, 63%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.75-1.84(m, 2H), 2.02-2.10(m, 2H), 3.67-3.74(m, 2H), 4.00-4.07(m, 2H), 4.10-4.16(m, 1H), 4.28-4.34(m, 4H), 4.72-4.76(m, 1H), 6.93-6.97(m, 3H), 7.05(dd, J=1.8Hz, 8.0Hz, 1H), 7.10(d, J=1.8Hz, 1H), 7.12(d, J=8.5Hz, 1H), 7.52(d, J=8.4Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 8.25(d, J=6.3Hz, 1H); MS(APCI) m/z 489(M+H)⁺。

实施例 78

(1-(4-(4-(2,3-二氢-苯并(1,4)二氧杂环己烯-6-基硫基)-3-三氟甲基-苯基)吡啶-2-基)-吡咯烷-2-基)-甲醇 120 是根据下列方法合成的。

15



120

20

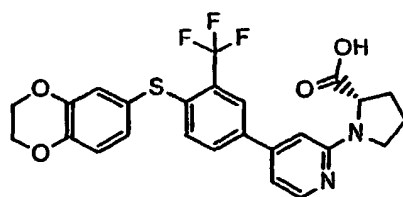
根据实施例 38E 的方法制备标题化合物, 将化合物 76 用化合物 118(0.033 g, 0.0779 mmol)代替, 将 3-羟基吡咯烷用(R)-2-(羟甲基)吡咯烷代替。得到黄色固体 120(0.027 g, 55%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 2.06-2.11(m, 2H), 2.16-2.21(m, 2H), 3.46-3.53(m, 1H), 3.63-3.76(m, 3H), 4.28-4.34(m, 4H), 4.61-4.66(m, 1H), 6.78(s, 1H), 6.92(dd, J=1.4Hz, 6.9Hz, 1H), 6.95(d, J=8.4Hz, 1H), 7.05(dd, J=2.2Hz, 8.0Hz, 1H), 7.10(d, J=2.2Hz, 1H), 7.12(d, J=8.5Hz, 1H), 7.52(dd, J=1.9Hz, 8.4Hz, 1H), 7.82(d, J=1.4Hz, 1H), 8.13(d, J=6.6Hz, 1H); MS(APCI) m/z 489(M+H)⁺。

30

实施例 79

1-(4-(4-(2,3-二氢-苯并(1,4)二氧杂环己烯-6-基硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)-吡咯烷-2-羧酸 121 是根据下列方法合成的。

5



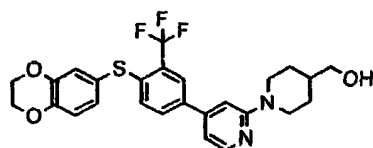
121

根据实施例 38E 的方法制备标题化合物，将化合物 76 用化合物 10 118(0.033 g, 0.0779 mmol)代替，将 3-羟基吡咯烷用(D)-脯氨酸代替。得到黄色固体 121(0.035 g, 70%)。MS(APCI) m/z 503(M+H)⁺。

实施例 80

(4'-(4-(2,3-二氢-苯并(1,4)二氧杂环己烯-6-基硫基)-3-三氟甲基-苯基)3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶基-4-基)-甲醇 122 是根据下列方法合成的。

15



122

20

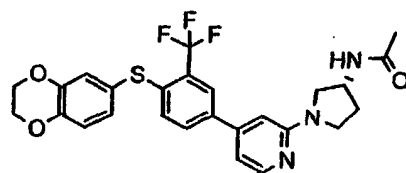
根据实施例 38E 的方法制备标题化合物，将化合物 76 用化合物 118(0.033 g, 0.0779 mmol)代替，将 3-羟基吡咯烷用 4-哌啶甲醇代替。得到黄色固体 122(0.0284 g, 57%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.41-1.51(m, 2H), 1.86-1.95(m, 1H), 1.97-2.04(m, 2H), 3.23-3.31(m, 2H), 3.57(d, J=5.8Hz, 2H), 4.28-4.34(m, 4H), 4.36-4.41(m, 2H), 6.92(d, J=6.6Hz, 1H), 6.93-6.97(m, 2H), 7.05(dd, J=1.8Hz, 8.4Hz, 1H), 7.09(d, J=1.8Hz, 1H), 7.12(d, J=8.4Hz, 1H), 7.52(d, J=8.4Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 8.25(d, J=6.6Hz, 1H); MS(APCI) m/z 503(M+H)⁺。

25

实施例 81

N-(1-(4-(4-(2,3-二氢-苯并(1,4)二氧杂环己烯-6-基硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)-吡咯烷-3-基)-乙酰胺 123 是根据下列方法合成的。

30



5

123

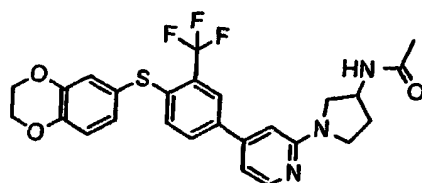
根据实施例 38E 的方法制备标题化合物，将化合物 76 用化合物 118(0.033 g, 0.0779 mmol)代替，将 3-羟基吡咯烷用(3R)-(+)-3-乙酰胺基吡咯烷代替。得到黄色固体 123(0.0397 g, 78%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ

10 2.03(s, 3H), 2.25-2.31(m, 1H), 2.34-2.42(m, 1H), 3.80-3.90(m, 3H), 4.02-4.11(m, 1H), 4.28-4.34(m, 4H), 4.63 4.68(m, 1H), 6.78(s, 1H), 6.93-6.97(m, 2H), 7.05(dd, J=2.2Hz, 8.4Hz, 1H), 7.097.13(m, 2H), 7.18(brs, 1H), 7.53(d, J=8.4Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 8.07(d, J=6.6Hz, 1H); MS(APCI) m/z 516(M+H)⁺。

15

实施例 82

N-(1-(4-(4-(2,3-二氢-苯并(1,4)二氧杂环己烯-6-基硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)-吡咯烷-3-基)-乙酰胺 124 是根据下列方法合成的。



20

124

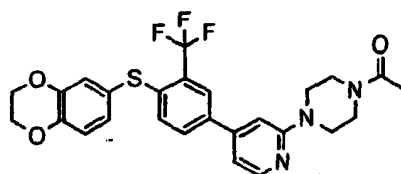
根据实施例 38E 的方法制备标题化合物，将化合物 76 用化合物 118(0.033g, 0.0779 mmol)代替，将 3-羟基吡咯烷用 3-乙酰胺基吡咯烷代替。得到黄色固体 124(0.0369 g, 72%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 2.01(s, 3H), 2.24-2.31(m, 1H), 2.34-2.41(m, 1H), 3.78-3.90(m, 3H), 4.01-4.10(m, 1H), 4.28-4.34(m, 4H), 4.62-4.68(m, 1H), 6.78(s, 1H), 6.93-6.97(m, 2H), 7.05(dd, J=2.2Hz, 8.4Hz, 1H), 7.09-7.13(m, 2H), 7.18(brs, 1H), 7.53(d, J=8.4Hz,

30 1H), 7.83(s, 1H), 8.07(d, J=6.6Hz, 1H); MS(APCI) m/z 516(M+H)⁺。

实施例 83

(1-(4-(4-(4-(2,3-二氢-苯并(1,4)二氧杂环己烯-6-基硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)-哌嗪-1-基)-乙酮 125 是根据下列方法合成的。

5



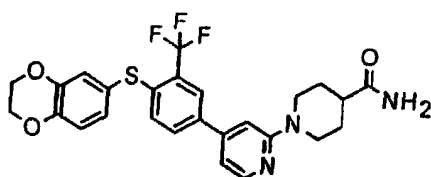
125

根据实施例 38E 的方法制备标题化合物，将化合物 76 用化合物
10 118(0.033 g, 0.0779 mmol)代替，将 3-羟基吡咯烷用 1-乙酰基哌嗪代替。得
到黄色固体 125(0.010 g, 19%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 2.17(s, 3H),
3.67-3.72(m, 2H), 3.73-3.77(m, 2H), 3.83-3.88(m, 2H), 3.94-3.98(m, 2H),
4.28-4.34(m, 4H), 6.93(s, 1H), 6.95(d, J=8.4Hz, 1H), 7.02(d, J=5.8Hz, 1H),
7.05(dd, J=2.2Hz, 8.4Hz, 1H), 7.09(d, J=2.2Hz, 1H), 7.13(d, J=8.4Hz, 1H),
15 7.53(d, J=8.1Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 8.29(d, J=6.2Hz, 1H); MS(APCI) m/z
516(M+H)⁺。

实施例 84

4'-(4-(2,3-二氢-苯并(1,4)二氧杂环己烯-6-基硫基)-3-三氟甲基-苯基)3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶基-4-羧酰胺 126 是根据下列方法合成的。

20



126

25

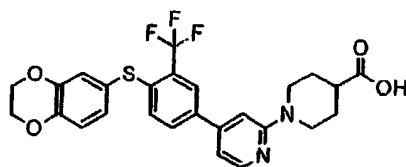
根据实施例 38E 的方法制备标题化合物，将化合物 76 用化合物
118(0.033 g, 0.0779 mmol)代替，将 3-羟基吡咯烷用异哌啶甲酰胺代替。得
到黄色固体 126(0.024 g, 47%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.90-1.99(m,
2H), 2.08-2.14(m, 2H), 2.58-2.65(m, 1H), 3.38-3.45(m, 2H), 4.28-4.34(m,
30 6H), 5.55(brs, 1H), 5.97(brs, 1H), 6.93-6.98(m, 3H), 7.05(dd, J=2.0Hz,
8.2Hz, 1H), 7.09(d, J=1.8Hz, 1H), 7.12(d, J=8.4Hz, 1H), 7.53(d, J=8.4Hz,

1H), 7.82(s, 1H), 8.21(d, J=6.6Hz, 1H); MS(APCI) m/z 516(M+H)⁺。

实施例 85

4'-(4-(2,3-二氢-苯并(1,4)二氧杂环己烯-6-基硫基)-3-三氟甲基-苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶基-4-羧酸 127 是根据下列方法合成的。

5



127

10

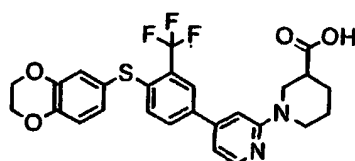
根据实施例 38E 的方法制备标题化合物，将化合物 76 用化合物 118(0.033 g, 0.0779 mmol)代替，将 3-羟基吡咯烷用异哌啶甲酸代替。得到黄色固体 127(0.014 g, 28%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.89-1.98(m, 2H), 2.08-2.15(m, 2H), 2.68-2.76(m, 1H), 3.40-3.48(m, 2H), 4.13-4.20(m, 2H), 4.28-4.34(m, 4H), 6.91-6.98(m, 3H), 7.04(dd, J=1.9Hz, 8.4Hz, 1H), 7.09(d, J=2.2Hz, 1H), 7.12(d, J=8.4Hz, 1H), 7.52(d, J=8.4Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 8.20(d, J=6.2Hz, 1H); MS(APCI) m/z 517(M+H)⁺。

15

实施例 86

4'-(4-(2,3-二氢-苯并(1,4)二氧杂环己烯-6-基硫基)-3-三氟甲基-苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶基-3-羧酸 128 是根据下列方法合成的。

20



128

25

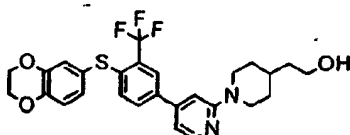
根据实施例 38E 的方法制备标题化合物，将化合物 76 用化合物 118(0.033 g, 0.0779 mmol)代替，将 3-羟基吡咯烷用 3-哌啶甲酸代替。得到黄色固体 128(0.034 g, 66%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.64-1.74(m, 1H), 1.92-1.99(m, 1H), 2.06-2.13(m, 2H), 2.88-2.95(m, 1H), 3.50-3.57(m, 1H), 3.68-3.74(m, 2H), 3.90-3.96(m, 1H), 4.28-4.36(m, 4H), 6.94-6.98(m, 2H),

30

7.03-7.07(m, 2H), 7.09(d, J=1.9Hz, 1H), 7.12(d, J=8.8Hz, 1H), 7.52(d, J=8.5Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 8.32(d, J=6.2Hz, 1H); MS(APCI) m/z 517(M+H)⁺。

实施例 87

2-(4'-(4-(2,3-二氢-苯并(1,4)二氧杂环己烯-6-基硫基)-3-三氟甲基-苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶基-4-基)-乙醇 129 是根据下列方法合成的。



129

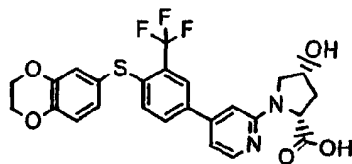
10

根据实施例 38E 的方法制备标题化合物，将化合物 76 用化合物 118(0.033 g, 0.0779 mmol)代替，将 3-羟基吡咯烷用 4-(2'-羟乙基)哌啶代替。得到黄色固体 129(0.037 g, 73%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.35-1.44(m, 2H), 1.55-1.60(m, 2H), 1.84-1.93(m, 1H), 1.97-2.03(m, 2H), 3.22-3.30(m, 2H), 3.74(t, J=6.2Hz, 2H), 4.28-4.34(m, 4H), 4.36-4.42(m, 2H), 6.91(d, J=6.6Hz, 1H), 6.93-6.96(m, 2H), 7.05(dd, J=2.2Hz, 8.4Hz, 1H), 7.09(d, J=2.2Hz, 1H), 7.12(d, J=8.8Hz, 1H), 7.51(d, J=8.8Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 8.24(d, J=6.6Hz, 1H); MS(APCI) m/z 517(M+H)⁺。

20

实施例 88

1-(4-(4-(2,3-二氢-苯并(1,4)二氧杂环己烯-6-基硫基)-3-三氟甲基-苯基)吡啶-2-基)-4-羟基-吡咯烷-2-羧酸 130 是根据下列方法合成的。



130

25

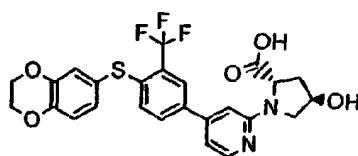
根据实施例 38E 的方法制备标题化合物，将化合物 76 用化合物 118(0.033 g, 0.0779 mmol)代替，将 3-羟基吡咯烷用顺式-4-羟基-D-脯氨酸代替。得到黄色固体 130(0.038 g, 74%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ

30

2.34-2.42(m, 1H), 2.64-2.68(m, 2H), 3.73-3.82(m, 1H), 3.94-4.00(m, 1H), 4.28-4.34(m, 4H), 4.68-4.74(m, 1H), 6.92-7.12(m, 6H), 7.52(br, 1H), 7.80(s, 1H), 8.04(br, 1H); MS(APCI) m/z 519(M+H)⁺。

实施例 89

5 1-(4-(4-(2,3-二氢-苯并(1,4)二氧杂环己烯-6-基硫基)-3-三氟甲基-苯基)吡啶-2-基)-4-羟基-吡咯烷-2-羧酸 131 是根据下列方法合成的。



10

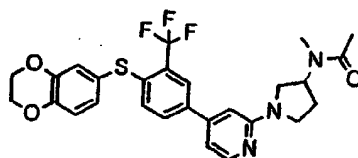
131

根据实施例 38E 的方法制备标题化合物，将化合物 76 用化合物 118(0.033 g, 0.0779 mmol)代替，将 3-羟基吡咯烷用反式-4-羟基-L-脯氨酸代替。得到黄色固体 131(0.017 g, 33%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 2.42-2.51(m, 1H), 3.66-3.72(m, 1H), 3.85-3.91(m, 1H), 4.00-4.06(m, 1H), 4.28-4.34(m, 4H), 4.64-4.69(m, 1H), 4.89-4.95(m, 1H), 6.81(s, 1H), 6.92-6.96(m, 2H), 7.03(dd, J=1.8Hz, 8.4Hz, 1H), 7.06-7.10(m, 2H), 7.50(d, J=8.4Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 7.92-7.96(m, 1H); MS(APCI) m/z 519(M+H)⁺。

20

实施例 90

N-1-(4-(4-(2,3-二氢-苯并(1,4)二氧杂环己烯-6-基硫基)-3-三氟甲基-苯基)吡啶-2-基)-吡咯烷-3-基)-N-甲基-乙酰胺 132 是根据下列方法合成的。



25

132

根据实施例 38E 的方法制备标题化合物，将化合物 76 用化合物 118(0.033 g, 0.0779 mmol)代替，将 3-羟基吡咯烷用 3-(N-乙酰基-N-甲基氨基)吡咯烷代替。得到黄色固体 132(0.022 g, 42%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz)

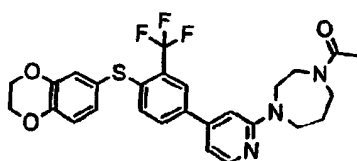
30

δ 2.15(s, 3H), 2.20-2.29(m, 1H), 2.32-2.40(m, 1H), 3.00(s, 3H), 3.62-3.70(m, 1H), 3.71-3.78(m, 1H), 3.90-3.96(m, 1H), 3.98-4.06(m, 1H), 4.28-4.34(m, 4H), 5.21-5.29(m, 1H), 6.74(s, 1H), 6.93-6.97(m, 2H), 7.05(dd, J=2.2Hz, 8.4Hz, 1H), 7.10(d, J=1.8Hz, 1H), 7.12(d, J=8.4Hz, 1H), 7.53(d, J=8.1Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 8.23(d, J=6.6Hz, 1H); MS(APCI) m/z 530(M+H)⁺。

实施例 91

1-(4-(4-(4-(2,3-二氢-苯并(1,4)二氧杂环己烯-6-基硫基)-3-三氟甲基苯基)-吡啶-2-基)-(1,4)二氮杂环庚烷-1-基)-乙酮 133 是根据下列方法合成的。

10



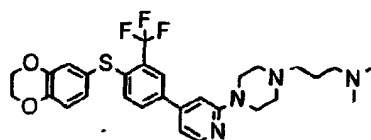
133

15 根据实施例 38E 的方法制备标题化合物，将化合物 76 用化合物 118(0.033 g, 0.0779 mmol)代替，将 3-羟基吡咯烷用 N-乙酰基高哌嗪代替。得到黄色固体 133(0.021 g, 40%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 2.01-2.10(m, 2H), 2.08(s, 3H), 3.523.60(m, 2H), 3.76-3.91(m, 4H), 4.01-4.06(m, 1H), 4.11-4.16(m, 1H), 4.28-4.34(m, 4H), 6.85(s, 1/3H), 6.87(s, 2/3H), 6.95(d, J=8.4Hz, 1H), 6.97(d, J=6.6Hz, 1H), 7.05(dd, J=1.4Hz, 8.4Hz, 1H), 7.10(d, J=2.2Hz, 1H), 7.11-7.14(m, 1H), 7.50-7.56(m, 1H), 7.81(s, 1/3H), 7.82(s, 2/3H), 8.26-8.30(m, 1H); MS(APCI) m/z 530(M+H)⁺。

20

实施例 92

25 (3-(4-(4-(4-(2,3-二氢-苯并(1,4)二氧杂环己烯-6-基硫基)-3-三氟甲基苯基)-吡啶-2-基)-哌嗪-1-基)-丙基)-二甲基-胺 134 是根据下列方法合成的。



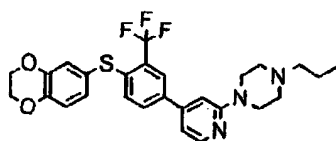
134

30

根据实施例 38E 的方法制备标题化合物，将化合物 76 用化合物 118(0.033 g, 0.0779 mmol)代替，将 3-羟基吡咯烷用 1-(3-二甲基氨基丙基)哌嗪代替。得到黄色固体 134(0.0401g, 73%)。MS(APCI) m/z 559(M+H)⁺。

实施例 93

- 5 1-(4-(4-(2,3-二氢-苯并(1,4)二氧杂环己烯-6-基硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)-4-丙基-哌嗪 135 是根据下列方法合成的。



10

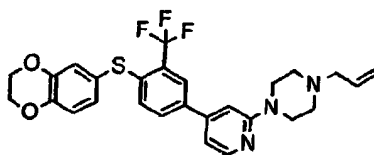
135

根据实施例 38E 的方法制备标题化合物，将化合物 76 用化合物 118(0.033 g, 0.0779 mmol)代替，将 3-羟基吡咯烷用 1-丙基哌嗪代替。得到
15 黄色固体 135(0.033 g, 64%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.03(t, J=7.3Hz, 3H), 1.84-1.92(m, 2H), 2.30-2.52(br, 8H), 2.98-3.03(m, 2H), 4.28-4.34(m, 4H), 6.87(s, 1H), 6.94(d, J=8.1Hz, 1H), 7.01(d, J=5.8Hz, 1H), 7.04(dd, J=2.2Hz, 8.4Hz, 1H), 7.09(d, J=2.2Hz, 1H), 7.13(d, J=8.4Hz, 1H), 7.51(d, J=8.3Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 8.26(d, J=5.9Hz, 1H); MS(APCI) m/z 516(M+H)⁺。

20

实施例 94

1-烯丙基-4-(4-(4-(2,3-二氢-苯并(1,4)二氧杂环己烯-6-基硫基)-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基)-哌嗪 136 是根据下列方法合成的。



25

136

根据实施例 38E 的方法制备标题化合物，将化合物 76 用化合物
30 118(0.033g, 0.0779 mmol)代替，将 3-羟基吡咯烷用 1-烯丙基哌嗪代替。得到黄色固体 136(0.037 g, 73%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 2.10-2.55(br m,

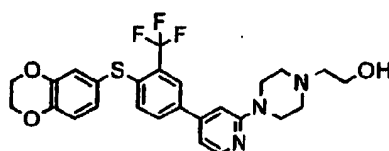
6H), 3.24-3.45(br m, 2H), 3.7(d, J=7.0Hz, 2H), 4.06-4.20(br, 2H), 4.28-4.34(m, 4H), 5.54(d, J=7.2Hz, 1H), 5.61(d, J=10.2Hz, 1H), 6.06(m, 1H), 6.88(s, 1H), 6.94(d, J=8.4Hz, 1H), 7.02-7.06(m, 2H), 7.09(d, J=1.9Hz, 1H), 7.13(d, J=8.1Hz, 1H), 7.52(d, J=8.1Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 8.26(d, J=5.9Hz, 1H);

5 MS(APCI) m/z 514(M+H)⁺。

实施例 95

2-(4-(4-(4-(2,3-二氢-苯并(1,4)二氧杂环己烯-6-基硫基)-3-三氟甲基苯基)-吡啶-2-基)-哌嗪-1-基)-乙醇 137 是根据下列方法合成的。

10



137

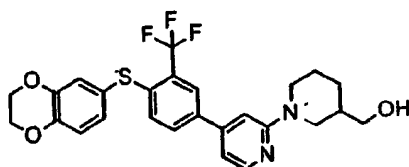
15 根据实施例 38E 的方法制备标题化合物，将化合物 76 用化合物 118(0.033 g, 0.0779 mmol)代替，将 3-羟基吡咯烷用 1-(2'-羟乙基)哌嗪代替。得到黄色固体 137(0.034 g, 67%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 2.65-3.20(br m, 4H), 3.24(br m, 2H), 3.42-3.54(m, 2H), 4.06(br m, 2H), 4.05-4.18(br m, 2H), 4.28-4.34(m, 4H), 6.88(s, 1H), 6.94(d, J=8.4Hz, 1H), 7.02-7.06(m, 2H), 7.09(d, J=2.2Hz, 1H), 7.13(d, J=8.0Hz, 1H), 7.52(d, J=7.7Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 8.25(d, J=5.9Hz, 1H); MS(APCI) m/z 518(M+H)⁺。

20

实施例 96

(4'-(4-(2,3-二氢-苯并(1,4)二氧杂环己烯-6-基硫基)-3-三氟甲基-苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶基-3-基)-甲醇 138 是根据下列方法合成的。

25



138

30

根据实施例 38E 的方法制备标题化合物，将化合物 76 用化合物

118(0.033 g, 0.0779 mmol)代替, 将 3-羟基吡咯烷用 3-羟甲基哌啶代替。得到黄色固体 138(0.030 g, 60%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.33-1.42(m, 1H), 1.65-1.74(m, 1H), 1.87-1.94(m, 2H), 2.06-2.14(m, 1H), 3.20-3.26(m, 1H), 3.33-3.40(m, 1H), 3.47-3.53(m, 1H), 3.70-3.75(m, 1H), 4.02-4.08(m, 1H), 4.28-4.34(m, 4H), 4.50-4.56(m, 1H), 6.92(d, J=6.6Hz, 1H), 6.95(d, J=8.4Hz, 1H), 7.01(s, 1H), 7.05(dd, J=2.2Hz, 8.4Hz, 1H), 7.09-(d, J=1.8Hz, 1H), 7.12(d, J=8.4Hz, 1H), 7.52(d, J=8.3Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 8.33(d, J=6.6Hz, 1H); MS(APCI) m/z 503(M+H)⁺。

实施例 97

10 利用生化试验和细胞粘附性试验, 可以确定对抗 ICAM-1 与 LFA-1 之间相互作用的化合物, 并定量测定其活性。利用下面试验 97A 中所述的基本生化试验, 可以测量本发明的化合物阻断整联蛋白 LFA-1 与其粘附伙伴 ICAM-1A 之间相互作用的活性。

97A. ICAM-1/LFA-1 生化相互作用试验

15 在生化试验中, 用 100 mL 在 Dulbecco 磷酸盐缓冲的盐水(D-PBS)中浓度为 5 mg/ml 的抗-LFA-1 抗体(ICOS 公司)包被 96-孔微滴板的加样孔, 并在 4℃下过夜。然后用洗涤缓冲液(D-PBS w/o Ca⁺⁺或 Mg⁺⁺, 0.05%吐温 20)洗涤加样孔两次, 并通过加入 200 mL D-PBS, 5%鱼皮胶进行封闭。然后将 D-PBS 中的重组 LFA-1(100 mL, 0.7 mg/ml, ICOS Corporation)加到每个加样孔中。室温下持续培养 1 小时, 并用洗涤缓冲液洗涤加样孔两次。将作为 ICAM-1/LFA-1 拮抗剂进行试验的化合物制成 10 mM 的二甲亚砜(DMSO)贮备溶液, 然后将其稀释在 D-PBS, 2mM MgCl₂ 中, 得到系列稀释液, 并将 1%鱼皮胶和 50 mL 各稀释物加到平行加样孔中。其后, 将 50 mL 0.8 mg/ml 生物素化的重组 ICAM-1/Ig(ICOS 公司)加到加样孔中, 并将滴板在室温下培养 1 小时。然后将加样孔用洗涤缓冲液洗涤两次, 并将 100 mL 以 1:100 的比例稀释于 Delfia 试验缓冲液(Wallac Oy)中的钬标记的 Streptavidin(Wallac Oy)加到加样孔中。继续在室温下培养 1 小时。将加样孔用洗涤缓冲液洗涤 8 次, 并向每个加样孔中加入 100 μL 强化溶液(Wallac Oy, cat. No.1244-105)。在恒定的混合下继续培养 5 分钟。利用 Victor 1420 多标记计数器(Wallac Oy)进行时间分辨的荧光测量, 并利用下列公式计算出各候选化合物的抑制百分数:

$$\text{抑制百分数} = 100 \times \left\{ 1 - \frac{\text{平均OD w/化合物} - \text{背景}}{\text{平均OD w/o化合物} - \text{背景}} \right\}$$

其中"背景"是指未包被抗-LFA-1 抗体的加样孔。

化合物以小于 20 微摩尔的 IC_{50} 抑制 ICAM-1 与 LFA-1 的结合。

本发明化合物的有关生物学活性是利用细胞粘附试验(如下面试验 97B 5 中所述)来确认的, 该试验测量本发明的化合物阻断 JY-8 细胞(人类 EBV 转化的 B 细胞系, 其表面表达了 LFA-1)与固定的 ICAM-1 粘附的活性。

97B. ICAM-1/JY-8 细胞粘附试验

为了在细胞粘附试验中测量抑制活性, 将 96-孔微滴板用 70 μ L 浓度为 5 μ g/mL 于 D-PBS w/o Ca^{++} 或 Mg^{++} 中的重组 ICAM-1/Ig(ICOS 公司)包被, 10 并于 4 $^{\circ}$ C 下过夜。然后用 D-PBS 洗涤加样孔两次, 并通过加入 200 μ L D-PBS, 5%鱼皮胶将加样孔封闭, 然后在室温下培养 1 小时。向加样孔中加入荧光标记的 JY-8 细胞(人类 EBV 转化的 B 细胞系, 其表面表达了 LFA-1; 50 μ L, 2×10^6 细胞/ml, 于 RPMI 1640(标准的细胞培养基)/1%胎牛血清中)。为了荧光标记 JY-8 细胞, 将在 RPMI 1640 中洗涤一次的 5×10^6 细胞再悬浮于 1 mL 包含 2 M Calcein AM(分子探针)的 RPMI 1640 中, 在 37 $^{\circ}$ C 下培养 15 30 分钟, 并用 RPMI 1640/1%胎牛血清洗涤一次。在 RPMI-1640/1%胎牛血清中, 由 10 mM 的 DMSO 贮备溶液制备用于 ICAM-1/LFA-1 拮抗活性试验的化合物的稀释液, 并且将 50 μ L 加到平行加样孔中。将微滴板在室温下培养 45 分钟, 并用 RPMI-1640/1%胎牛血清轻轻地冲洗加样孔一次。在激励波长为 485 nM 且发射波长为 530 nM 的荧光板读数器中测量荧光强度。20 利用下列公式计算出候选化合物在给定浓度下的抑制百分数:

$$\text{抑制百分数} = 100 \times \left\{ 1 - \frac{\text{平均OD w/化合物}}{\text{平均OD w/o化合物}} \right\}$$

并利用这些浓度/抑制数据制成剂量响应曲线, 由此得到 IC_{50} 值。

本发明化合物的治疗关节炎的活性可在下列方法的动物模型中得到证实: 依据 Kakimoto 等, Cell Immunol 142: 326-337,1992 方法的鼠胶原诱导的关节炎模型, 依据 Knoerzer 等, Toxicol Pathol 25: 13-19,1997 方法的大鼠胶原诱导的关节炎模型, 依据 Halloran 等, Arthritis Rheum 39: 810-819,1996 方法的大鼠辅助关节炎模型, 依据 Schimmer 等, J Immunol 160: 1466-1477,1998 的大鼠链球菌细胞壁诱导的关节炎模型, 或者 Oppenheimer-Marks 25 30 等, J Clin Invest 101: 1261-1272,1998 方法的 SCID-鼠人类风湿性关节炎模

型。

本发明化合物的治疗莱姆关节炎的活性可以依据 Gross 等, Science 281, 703-706, 1998 方法得到证实。

5 本发明化合物的治疗哮喘的活性可以在依据 Wegner 等, Science 247: 456-459, 1990 方法的鼠过敏性哮喘模型, 或者在依据 Bloemen 等, Am J Respir Crit Care Med 153: 521-529, 1996 方法的鼠非过敏性哮喘模型中得到证实。

10 本发明化合物的治疗炎性肺损伤的活性可以在依据 Wegner 等, Lung 170: 267-279, 1992 方法的鼠氧诱导肺损伤模型中, 在依据 Mulligan 等, J Immunol 154: 1350-1363, 1995 方法的鼠免疫复合物诱导的肺损伤模型中, 或者在依据 Nagase 等, Am J Respir Crit Care Med 154: 504-510, 1996 方法的鼠酸诱导的肺损伤模型中得到证实。

15 本发明化合物的治疗炎性肠疾病的活性可以在依据 Bennet 等, J Pharmacol Exp Ther 280: 988-1000, 1997 方法的大鼠化学品诱导的结肠炎模型中得到证实。

本发明化合物的治疗自体免疫糖尿病的活性可以在依据 Hasagawa 等, Int Immunol 6: 831-838, 1994 方法的 NOD 鼠模型, 或者在依据 Herrold 等, Cell Immunol 157: 489-500, 1994 方法的鼠链脲菌素诱导的糖尿病模型中得到证实。

20 本发明化合物的治疗炎性肝损伤的活性可以在依据 Tanaka 等, J Immunol 151: 5088-5095, 1993 方法的鼠肝损伤模型中得到证实。

本发明化合物的治疗炎性肾小球损伤的活性可以在依据 Kawasaki 等, J Immunol 150: 1074-1083, 1993 方法的大鼠肾毒性血清肾炎模型中得到证实。

25 本发明化合物的治疗辐射诱导结肠炎的活性可以在依据 Panes 等, Gastroenterology 108: 1761-1769, 1995 方法的大鼠腹部辐射模型中得到证实。

本发明化合物的治疗辐射性肺炎的活性可以在依据 Hallahan 等, Proc Natl Acad Sci USA 94: 6432-6437, 1997 方法的鼠肺部辐射模型中得到证实。

30 本发明化合物的治疗再灌注性损伤的活性可以在依据 Tamiya 等, Immunopharmacology 29(1): 53-63, 1995 方法的孤立大鼠心脏中, 或者在依

据 Hartman 等, *Cardiovasc Res* 30(1): 47-54, 1995 方法的麻醉狗中得到证实。

本发明化合物的治疗肺部再灌注性损伤的活性可以在依据 DeMeester 等, *Transplantation* 62(10): 1477-1485, 1996 方法的大鼠肺同种移植再灌注损伤模型中, 或者在依据 Horgan 等, *Am J Physiol* 261 5: H1578-H1584, 1991 5 方法的大鼠肺部水肿模型中得到证实。

本发明化合物的治疗卒中的活性可以在依据 Bowes 等, *Exp Neurol* 119(2): 215-219, 1993 方法的兔脑栓塞卒中模型中, 在依据 Chopp 等, *Stroke* 25(4): 869-875, 1994 方法的大鼠中脑动脉局部缺血-再灌注模型中, 或者在依据 Clark 等, *Neurosurg* 75 4: 623-627, 1991 方法的兔可逆性脊索局部缺血 10 模型中得到证实。

本发明化合物的治疗周围动脉闭塞的活性可以在依据 Gute 等, *Mol Cell Biochem* 179: 169-187, 1998 方法的大鼠骨骼肌局部缺血/再灌注模型中得到证实。

本发明化合物的治疗移植排斥的活性可以在依据下列方法的模型中得到证实: 依据 Isobe 等, *Science* 255: 1125-1127, 1992 方法的鼠心脏同种异体移植排斥模型, 依据 Talento 等, *Transplantation* 55: 418-422, 1993 方法的鼠甲状腺肾囊模型, 依据 Cosimi 等, *J Immunol* 144: 4604-4612, 1990 方法的猕猴肾同种异体移植模型, 依据 Nakao 等, *Muscle Nerve* 18: 93-102, 1995 方法的大鼠神经同种异体移植模型, 依据 Gorczynski 和 Wojcik, *J Immunol* 152: 2011-2019, 1994 方法的鼠皮肤同种异体移植模型, 依据 He 20 等, *Ophthalmol Vis Sci* 35: 3218-3225, 1994 方法的鼠角膜同种异体移植模型, 或者依据 Zeng 等, *Transplantation* 58: 681-689, 1994 方法的异种胰岛细胞移植模型。

本发明化合物的治疗移植物抗宿主疾病(GVHD)的活性可以在依据 Harning 等, *Transplantation* 52: 842-845, 1991 方法的鼠致死 GVHD 模型中 25 得到证实。

本发明化合物的治疗癌症的活性可以在依据 Aoudjit 等, *J Immunol* 161: 2333-2338, 1998 方法的人类淋巴瘤转移模型(在鼠中)中得到证实。

所有的文献均引入本文作为参考。

30 已经通过前述说明书和实施例对本发明进行了说明。前述说明书用于非限定性说明, 因为在考虑到前述说明书的情况下, 很多改变对于本领域

的技术人员来说都是显而易见的。因此，所有这种变化均包括在所附权利要求书的精神和范围内。

在不脱离下列权利要求书中所规定的构思和范围的情况下，可以改变本文所述的本发明方法的构成、操作和设备。