



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201733982 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：106109163

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 03 月 20 日

(51)Int. Cl.：

C07D209/14 (2006.01)

C07D235/06 (2006.01)

C07D401/06 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D403/06 (2006.01)

C07D413/06 (2006.01)

A61K31/404 (2006.01)

A61K31/4155(2006.01)

A61K31/4184(2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61K31/454 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

(30)優先權：2016/03/18

中國大陸

201610158675.8

(71)申請人：江蘇恆瑞醫藥股份有限公司(中國大陸) JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.

(CN)

中國大陸

上海恆瑞醫藥有限公司(中國大陸) SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL
CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72)發明人：陸標 LU, BIAO (CN)；苟俊 GOU, JUN (CN)；張民生 ZHANG, MINSHENG
(CN)；賀峰 HE, FENG (CN)；陶維康 TAO, WEIKANG (CN)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：33 項 圖式數：1 共 198 頁

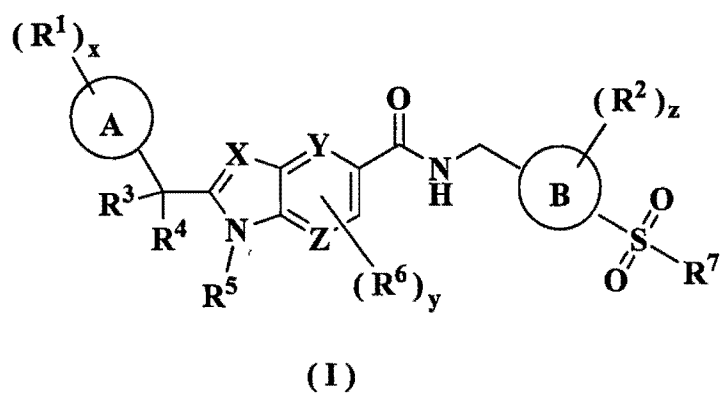
(54)名稱

芳香醯胺類衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用

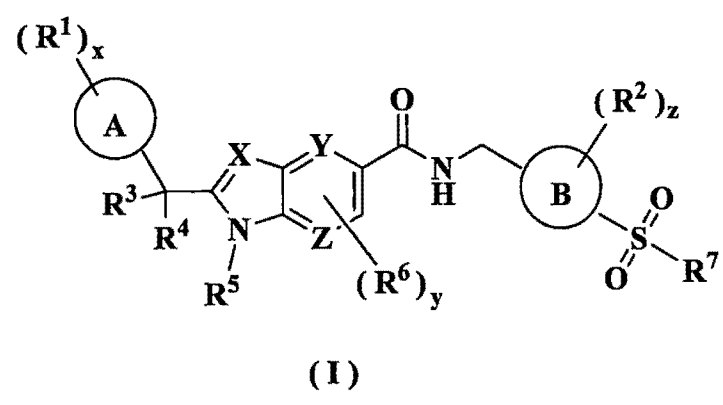
AROMATIC AMIDE DERIVATIVES, PREPARATION PROCESS THEREOF AND
PHARMACEUTICAL USE THEREOF

(57)摘要

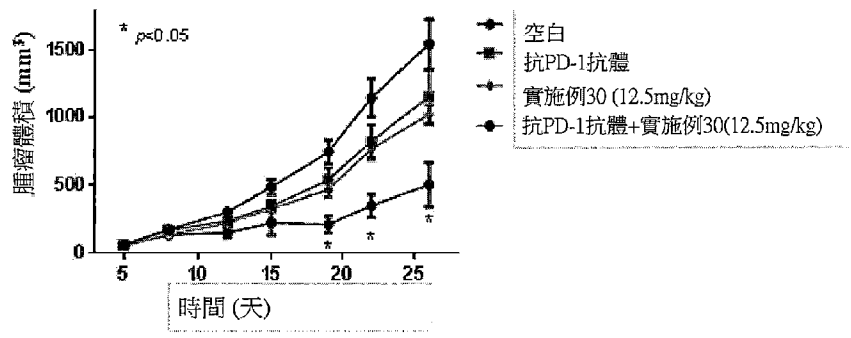
本發明涉及芳香醯胺類衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用。特別地，本發明涉及通式(I)所示的芳香醯胺類衍生物、其製備方法、含有該衍生物的醫藥組成物，其作為 ROR 調節劑的用途以及其預防和/或治療炎症、自身免疫性疾病和癌症等疾病的用途，其中通式(I)中的各取代基與說明書中的定義相同。



The present invention relates to aromatic amide derivatives, preparation process thereof and pharmaceutical use thereof. In particular, the present invention relates to aromatic amide derivatives as shown in the formula (I), a preparation method thereof and a pharmaceutical composition containing the derivative, a use as a ROR modifier and a use for the prevention and / or treatment of diseases such as inflammation, autoimmune diseases and cancer, wherein each substitute of general formula (I) is defined as the specification.

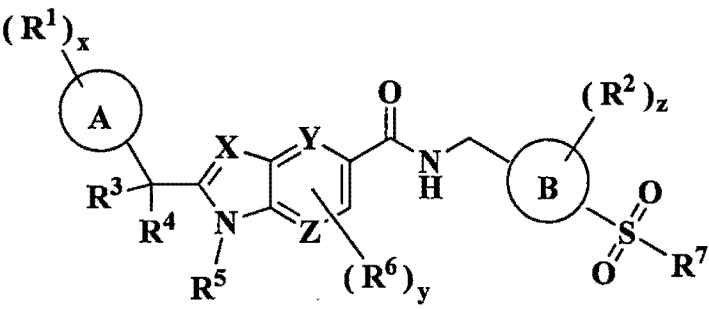


指定代表圖：



第1圖

特徵化學式：



(I)

201733982

發明摘要

※ 申請案號：106109163

※ 申請日：106/03/20

※IPC 分類：

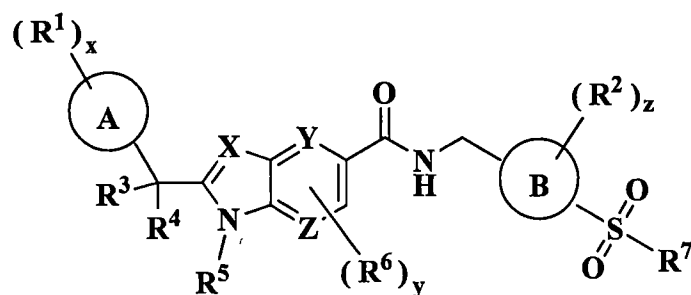
【發明名稱】(中文/英文)

芳香醯胺類衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用

AROMATIC AMIDE DERIVATIVES, PREPARATION
PROCESS THEREOF AND PHARMACEUTICAL USE
THEREOF

【中文】

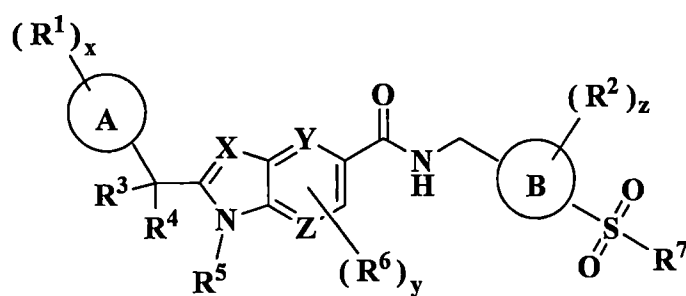
本發明涉及芳香醯胺類衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用。特別地，本發明涉及通式(I)所示的芳香醯胺類衍生物、其製備方法、含有該衍生物的醫藥組成物，其作為 ROR 調節劑的用途以及其預防和/或治療炎症、自身免疫性疾病和癌症等疾病的用途，其中通式(I)中的各取代基與說明書中的定義相同。



(I)

【英文】

The present invention relates to aromatic amide derivatives, preparation process thereof and pharmaceutical use thereof. In particular, the present invention relates to aromatic amide derivatives as shown in the formula (I), a preparation method thereof and a pharmaceutical composition containing the derivative, a use as a ROR modifier and a use for the prevention and / or treatment of diseases such as inflammation, autoimmune diseases and cancer, wherein each substitute of general formula (I) is defined as the specification.



(I)

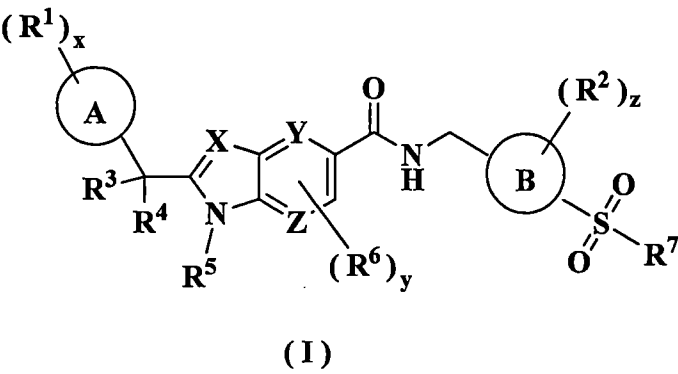
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

該代表圖無元件符號及其代表之意義。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

芳香醯胺類衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用
AROMATIC AMIDE DERIVATIVES, PREPARATION
PROCESS THEREOF AND PHARMACEUTICAL USE
THEREOF

【技術領域】

本發明屬於醫藥領域，涉及芳香醯胺類衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用。特別地，本發明涉及通式(I)所示的芳香醯胺類衍生物、其製備方法、含有該衍生物的醫藥組成物，其作為 ROR 調節劑以及其預防和/或治療自身免疫性等疾病的用途。

【先前技術】

維甲酸相關孤兒核受體(ROR)是核受體家族的成員之一，它能夠調控多種生理和生活過程。ROR 家族包含三種類型 ROR α 、ROR β 以及 ROR γ 。三種不同的 ROR 可以在不同的組織中表達並且控制不同的生理過程，ROR α 主要分佈在肝臟、骨骼肌、皮膚、肺、脂肪組織、腎臟、胸腺和大腦，ROR β 作用範圍很小，主要作用於中樞神經系統，ROR γ 可以在許多組織中表達，包括肝臟、動物脂肪和骨骼肌。哺乳動物缺乏 ROR γ 表現出血糖降低的現象。

ROR γ 有兩種亞型：ROR γ 1 和 ROR γ 2。ROR γ 1 在許多組織，如：胸腺、肌肉、腎臟和肝臟中表達，而 ROR γ 2

則只有在免疫細胞內表達， $ROR\gamma 2$ 被認為能夠控制 T 細胞輔助 T 細胞 17(Th17)的分化。Th17 是一類輔助 T 細胞的細胞，這種細胞可以產生白介素 17(IL-17)和其他細胞因子，已經發現 Th-17 已經被發現與人類炎症疾病和免疫紊亂，如，多發性硬化症、風濕性關節炎、銀屑病、克隆疾病和哮喘等疾病有關係，現在又文獻報導 $ROR\gamma$ 可能與前列腺癌的發生與發展有關係。

$ROR\gamma t$ 是 $ROR\gamma$ 特異性表達在免疫細胞上的亞型，是人和鼠 Th17 細胞的主要轉錄因子，不僅能促進 Th17 細胞分化，還能調節 Th17 細胞的特異性效應因子 IL-17 的表達和分泌， $ROR\gamma t$ 與多種免疫性疾病、感染性疾病和腫瘤等的發生、發展密切相關。

$ROR\gamma$ ，特別是 $ROR\gamma t$ 型，已確定是 Th17 細胞的分化的一個重要的轉錄調節因子。2006 年 Vanov 等人的研究發現，在小鼠實驗中， $ROR\gamma t$ 是 Th17 細胞分化的一個重要的轉錄因子。他們的研究顯示小鼠在缺乏 $ROR\gamma t$ 時很難誘導形成 EAE 模型。而在人類 Th17 細胞分化過程中， $ROR\gamma t$ 也很快被證實有類似的重要作用，開創性的發現引起了人們對 $ROR\gamma t$ 高度重視。

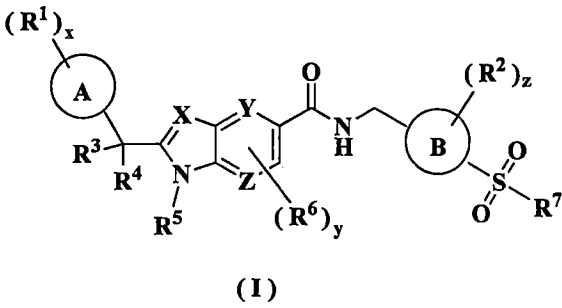
目前，ROR 作為抑制劑在醫藥界已得到高度的重視，成為研究的熱點問題，現已公開的的專利申請包括 WO2015171610、WO2015171558、WO2015131035、WO2013169864、WO2014179564、WO2015116904 等。

發明人在研究 ROR 調節劑的過程中，發現了在本發明

所述的通式(I)所示的化合物中，環A鄰位基團的變化會改變其調節效果，當環A鄰位基團為位阻較小的基團(例如H和F)時通式(I)所示的化合物為反激動劑，當環A鄰位基團為鹵烷基(例如三氟甲基)、烷基(例如乙基)和鹵烷氧基(例如三氟甲氧基)類位阻較大的基團時通式(I)所示的化合物為ROR激動劑，由此本發明開發出了新一的ROR調節劑，並且進一步的研究發現化合物結構上的變化可以調節不同的機制。

【發明內容】

本發明的目的在於提供一種通式(I)所示的化合物：



或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其可藥用的鹽，

其中：

X、Y和Z相同或不同，且各自獨立地為CR⁹或N；

環A和環B相同或不同，且各自獨立地選自環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

R¹和R²相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、烷基、環烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、雜環基、芳基、雜芳基、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NHR⁸、-C(O)OR⁸和-S(O)_mR⁸，其中該烷基、環烷基、

烷氧基、鹵烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、硝基、氰基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R^3 和 R^4 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、烷基、環烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 和 $-S(O)_mR^8$ ，其中該烷基、環烷基、鹵烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、硝基、氰基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

或者 R^3 和 R^4 形成酮基；

R^5 選自氫原子、烷基、環烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、胺基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 和 $-S(O)_mR^8$ ，其中所述的烷基、環烷基、鹵烷基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、硝基、氰基、羥基、烯基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R^6 選自氫原子、烷基、環烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 和 $-S(O)_mR^8$ ，其中該烷基、環烷基、鹵烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地

視需要被選自烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、硝基、氰基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R^7 選自氫原子、烷基、環烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、雜環基、芳基和雜芳基；

R^8 選自氫原子、烷基、鹵烷基、烷氧基、羥烷基、羥基、胺基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，其中該烷基、胺基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自烷基、鹵素、羥基、胺基、羧酸酯基、硝基、氰基、烷氧基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R^9 選自氫原子、烷基、環烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、胺基、烯基、炔基、芳基和雜芳基，其中該烷基、環烷基、鹵烷基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、硝基、氰基、羥基、烯基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

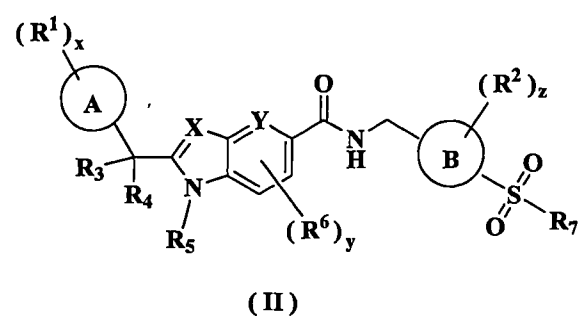
m 為 0、1 或 2；

x 為 0、1、2、3 或 4；

y 為 0、1、2 或 3；且

z 為 0、1、2、3 或 4。

在本發明一個較佳的實施方案中，該通式(I)所示的化合物為通式(II)所示的化合物：



其中：

X 為 CR⁹ 或 N；

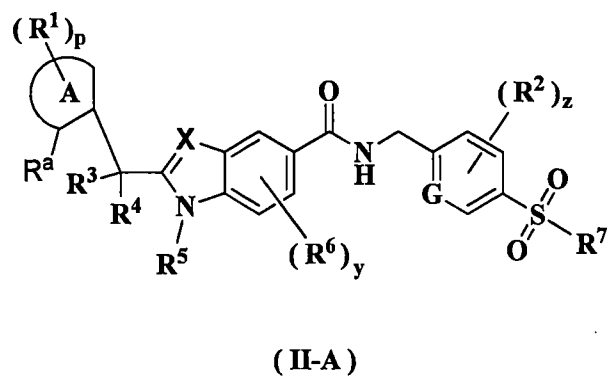
Y 為 CH 或 N；

R⁹ 為氫原子或烷基；且

環 A、環 B、R¹~R⁷、x、y 和 z 如通式(I)中所定義。

在本發明一個較佳的實施方案中，該通式(I)所示的化合物，其中 A 環和 B 環相同或不同，且各自獨立地選自雜環基、芳基和雜芳基。

在本發明一個較佳的實施方案中，該通式(I)所示的化合物，其為通式(II-A)所示的化合物：



其中：

X 為 CR⁹ 或 N； R⁹ 為氫原子或烷基；

G 為 CH 或 N；

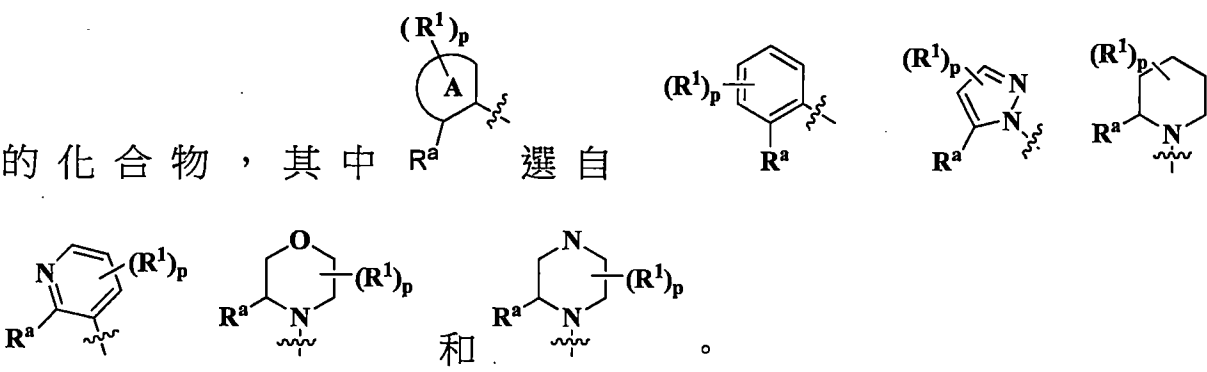
R^a 選自烷基、環烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、溴、胺基、硝基、羥基、氰基、雜環基、芳基、雜芳基、

-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NHR⁸、-C(O)OR⁸和-S(O)_mR⁸，其中該烷基、環烷基、烷氧基、鹵烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、硝基、氰基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

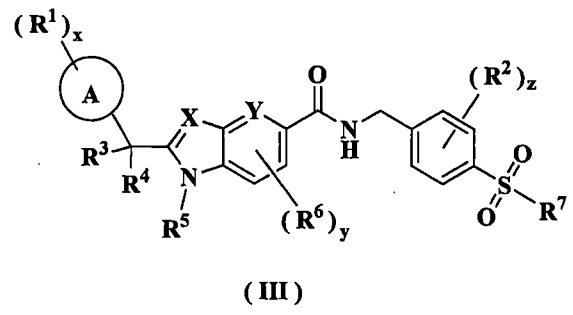
p 為 0、1、2 或 3；

環 A、R¹~R⁸、m、y 和 z 如通式(I)中所定義。

在本發明一個較佳的實施方案中，該通式(II-A)所示



在本發明一個較佳的實施方案中，該通式(I)所示的化合物為通式(III)所示的化合物：



其中：

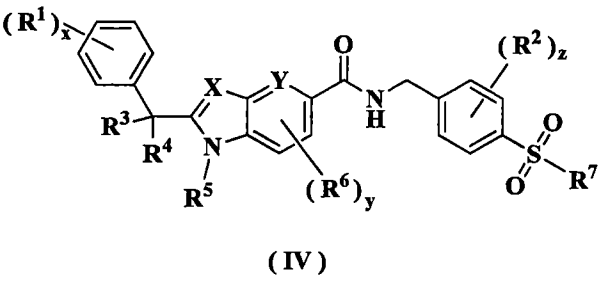
X 為 CR⁹ 或 N；

Y 為 CH 或 N；

R⁹ 為氫原子或烷基；且

環 A、R¹~R⁷、x、y 和 z 如通式(I)中所定義。

在本發明一個較佳的實施方案中，該通式(I)所示的化合物為通式(IV)所示的化合物：



其中：

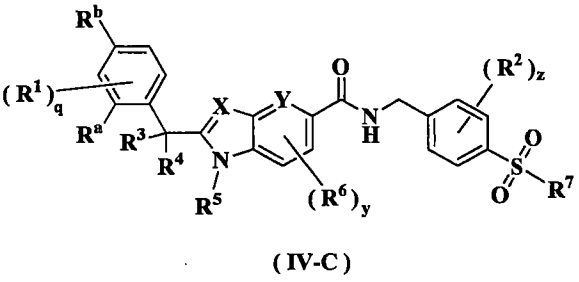
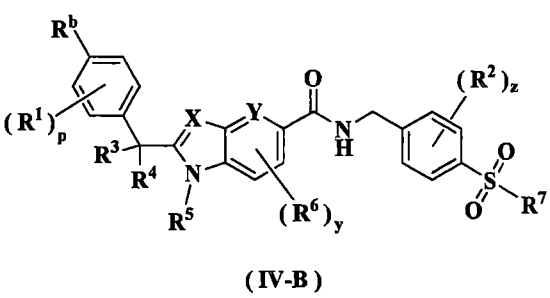
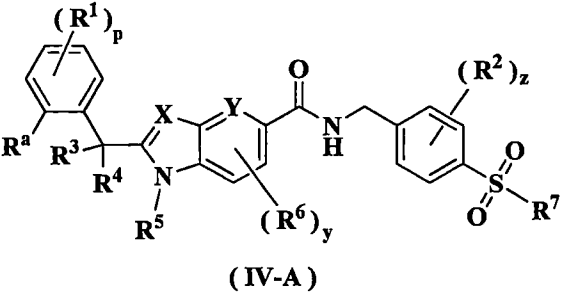
X 為 CR^9 或 N；

Y 為 CH 或 N；

R^9 為氫原子或烷基；

$R^1 \sim R^7$ 、x、y 和 z 如通式(I)中所定義。

在本發明一個較佳的實施方案中，該通式(I)所示的化合物為通式(IV-A)、通式(IV-B)或通式(IV-C)所示的化合物：



其中：

X 為 CR^9 或 N；

Y 為 CH 或 N；

R^9 為氫原子或烷基；

R^a 選自烷基、環烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、胺基、硝基、羥基、氰基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)NHR^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 和 $-S(O)_mR^8$ ，其中該烷基、環烷基、烷氧基、鹵烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、硝基、氰基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

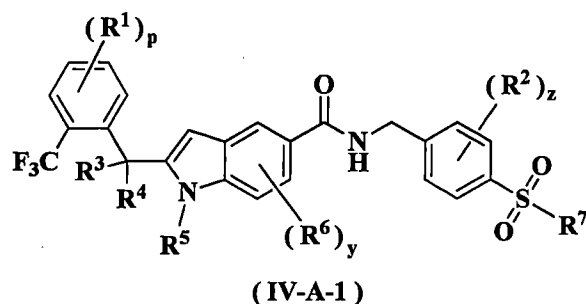
R^b 選自氫原子、烷基、環烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)NHR^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 和 $-S(O)_mR^8$ ，其中該烷基、環烷基、烷氧基、鹵烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、硝基、氰基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

p 為 0、1、2 或 3；

q 為 0、1 或 2；且

R^1 至 R^8 、m、y 和 z 如通式 (I) 中所定義。

在本發明一個較佳的實施方案中，該通式 (IV-A) 所示的化合物，其為通式 (IV-A-1) 所示的化合物：



其中：

R^1 至 R^7 、 p 、 y 和 z 如通式 (IV-A) 中所定義。

在本發明一個較佳的實施方案中，該通式 (I) 所示的化合物，其中 R^1 選自氫原子、烷基、環烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、氰基、雜環基和 $-C(O)NHR^8$ ，其中該烷基、環烷基、烷氧基和雜環基各自獨立地視需要被選自烷基、鹵素、羥基、胺基和氰基中的一個或多個取代基所取代；較佳地， R^1 選自烷基、鹵素、鹵烷基、烷氧基和鹵烷氧基； R^8 選自氫原子或烷基。

在本發明一個較佳的實施方案中，該通式 (I) 所示的化合物，其中 R^2 為鹵素；較佳為氟或氯。

在本發明一個較佳的實施方案中，該通式 (I) 所示的化合物，其中 R^3 或 R^4 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、烷基、鹵烷基和羥基，或者 R^3 和 R^4 一起形成酮基。

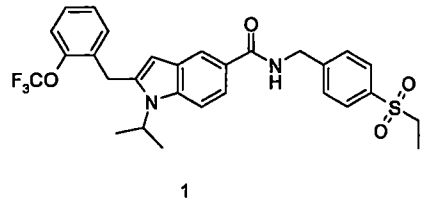
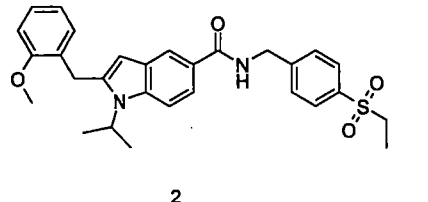
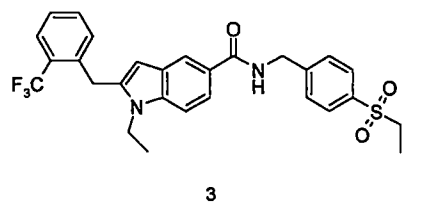
在本發明一個較佳的實施方案中，該通式 (I) 所示的化合物，其中 R^5 選自烷基、環烷基、鹵烷基、烯基和芳基，其中該烷基、環烷基和芳基各自獨立地視需要被選自烷基、鹵素、烯基和羥基中的一個或多個取代基所取代；較佳地， R^5 為異丙基或環丙基。

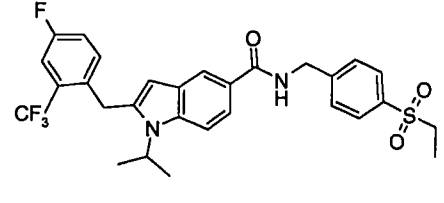
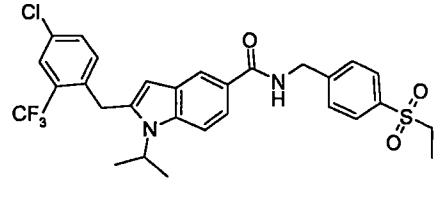
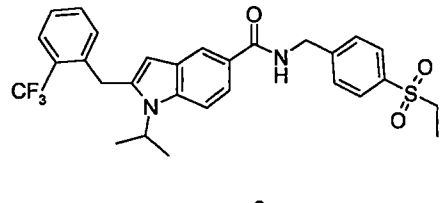
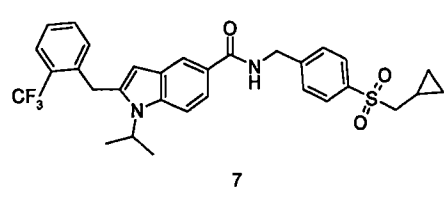
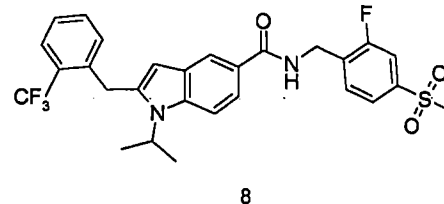
在本發明一個較佳的實施方案中，該通式 (I) 所示的

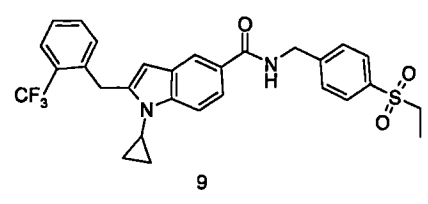
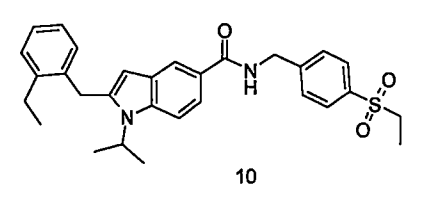
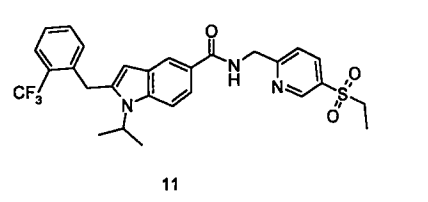
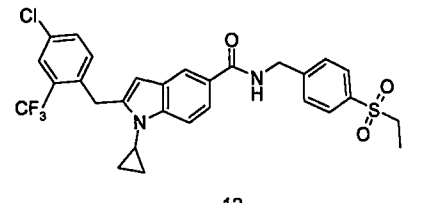
化合物，其中 R⁶ 為鹵素；較佳為氟。

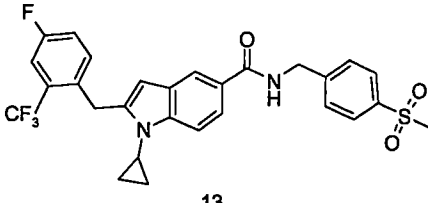
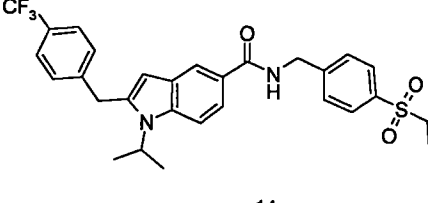
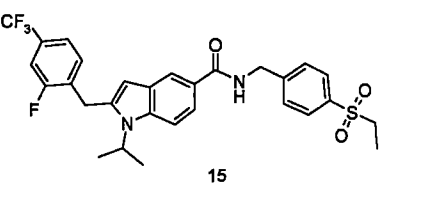
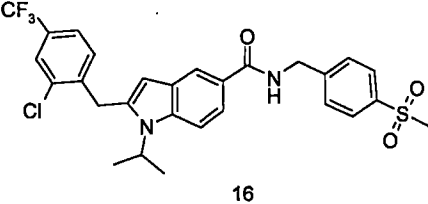
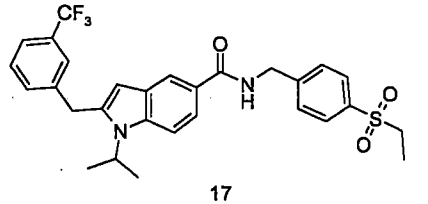
在本發明一個較佳的實施方案中，該通式(I)所示的化合物，其中 R⁷ 為視需要被選自鹵素、環烷基和羥基中的一個或多個取代基所取代的烷基；較佳地，R⁷ 為乙基。

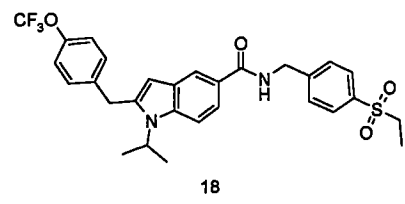
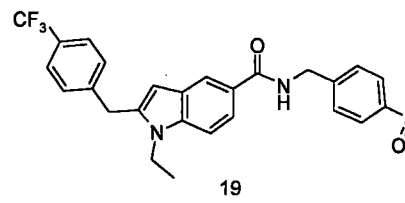
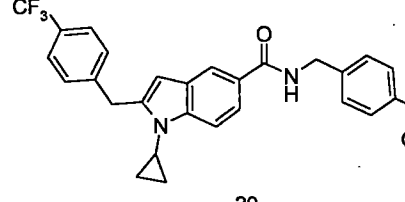
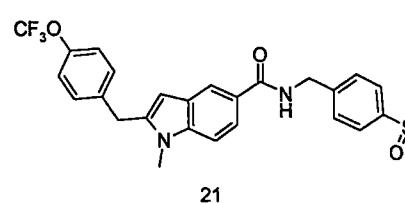
典型的通式(I)的化合物，包括但不限於：

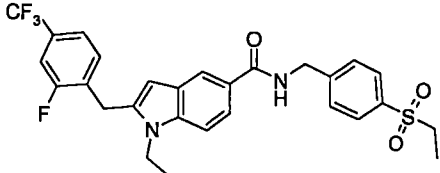
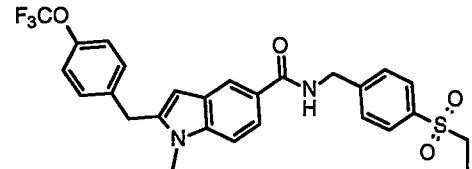
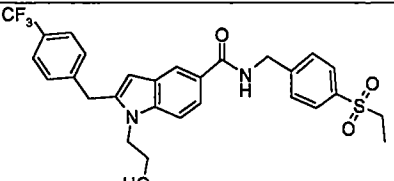
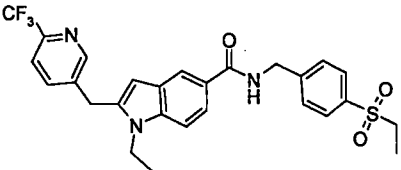
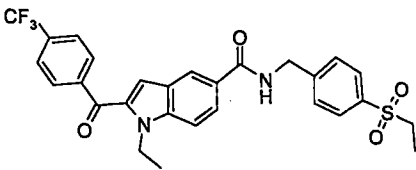
實施例 編號	化合物結構與命名
1	
	N-(4-(乙磺醯基)苳基)-1-異丙基-2-(2-(三氟甲氧基)苳基)-1 <i>H</i> -吲哚-5-甲醯胺
2	
	N-(4-(乙磺醯基)苳基)-1-異丙基-2-(2-甲氧基苳基)-1 <i>H</i> -吲哚-5-甲醯胺
3	
	1-乙基-N-(4-(乙磺醯基)苳基)-2-(2-(三氟甲基)苳基)-1 <i>H</i> -吲哚-5-甲醯胺

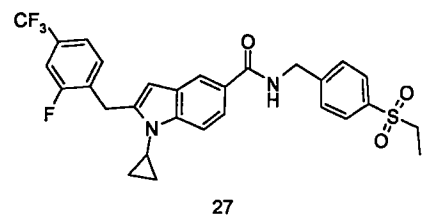
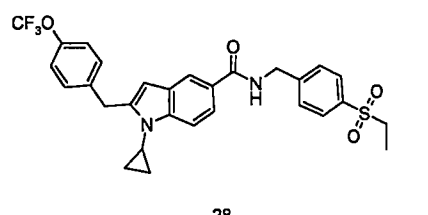
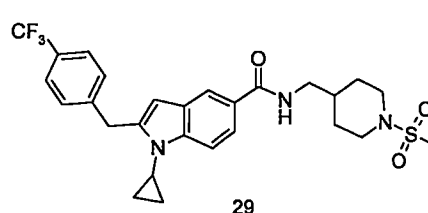
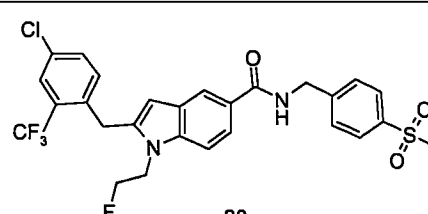
4	 4
	<i>N</i> -(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-1-異丙基-1 <i>H</i> -吡咯-5-甲酰胺
5	 5
	2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)- <i>N</i> -(4-(乙磺酰基)苄基)-1-異丙基-1 <i>H</i> -吡咯-5-甲酰胺
6	 6
	<i>N</i> -(4-(乙磺酰基)苄基)-1-異丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1 <i>H</i> -吡咯-5-甲酰胺
7	 7
	<i>N</i> -(4-((環丙基甲基)磺酰基)苄基)-1-異丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1 <i>H</i> -吡咯-5-甲酰胺
8	 8

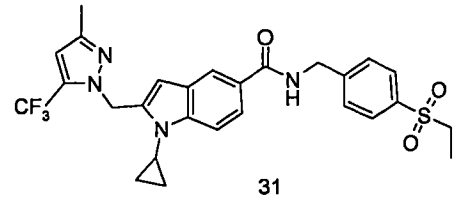
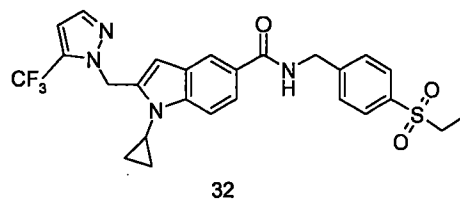
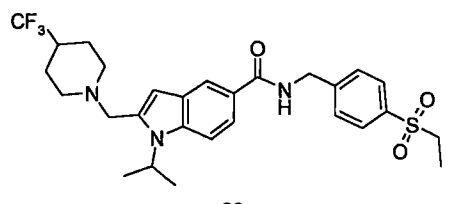
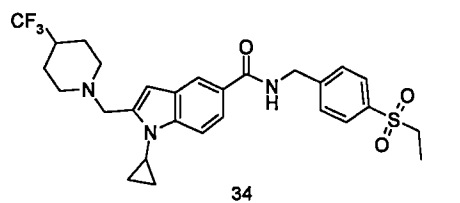
	<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)-2-氟苄基)-1-異丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1<i>H</i>-吡啶-5-甲酰胺
9	
	1-環丙基-<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1<i>H</i>-吡啶-5-甲酰胺
10	
	2-(2-(乙基苄基)-<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-異丙基-1<i>H</i>-吡啶-5-甲酰胺
11	
	<i>N</i>-((5-(乙磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-1-異丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1<i>H</i>-吡啶-5-甲酰胺
12	
	2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)-1-環丙基-<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-1<i>H</i>-吡啶-5-甲酰胺

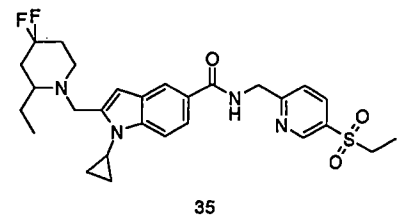
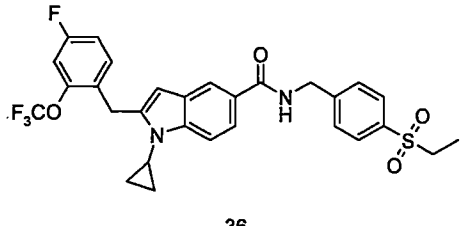
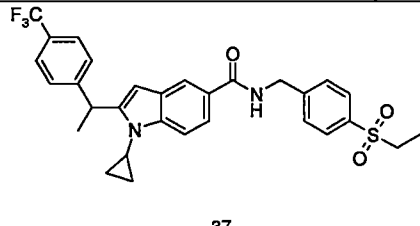
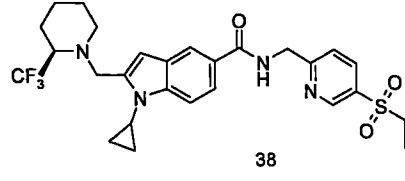
13	 13
	2-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-1-環丙基-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1 <i>H</i> -吲哚-5-甲酰胺
14	 14
	<i>N</i> -(4-(乙磺酰基)苄基)-1-異丙基-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1 <i>H</i> -吲哚-5-甲酰胺
15	 15
	<i>N</i> -(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1-異丙基-1 <i>H</i> -吲哚-5-甲酰胺
16	 16
	2-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)- <i>N</i> -(4-(乙磺酰基)苄基)-1-異丙基-1 <i>H</i> -吲哚-5-甲酰胺
17	 17

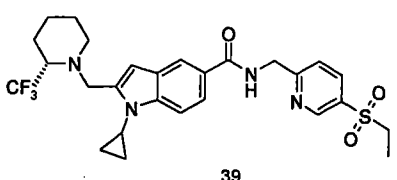
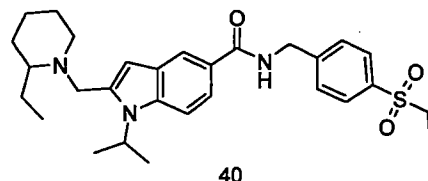
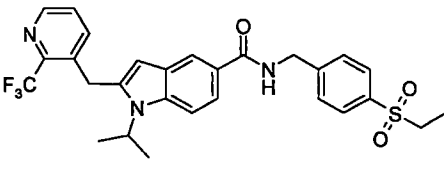
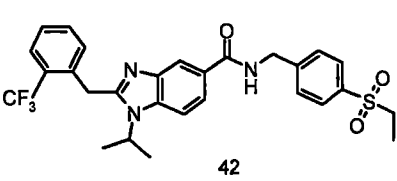
	<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-異丙基-2-(3-(三氟甲基)苄基)-1<i>H</i>-吡啶-5-甲酰胺
18	
	<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-異丙基-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1<i>H</i>-吡啶-5-甲酰胺
19	
	1-乙基-<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1<i>H</i>-吡啶-5-甲酰胺
20	
	1-環丙基-<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1<i>H</i>-吡啶-5-甲酰胺
21	
	<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1<i>H</i>-吡啶-5-甲酰胺

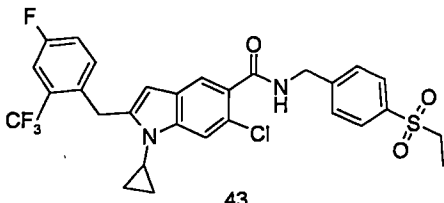
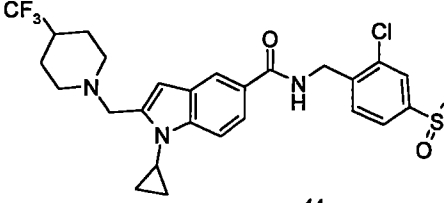
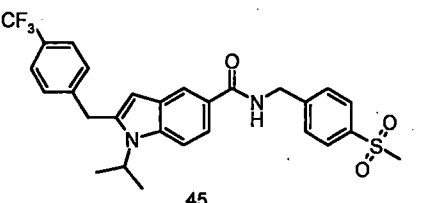
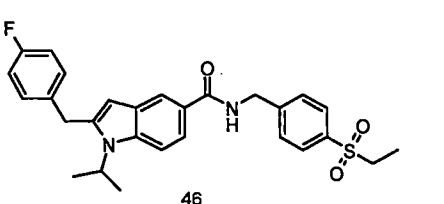
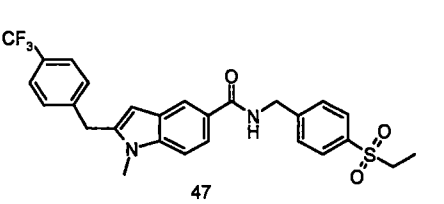
22	 22
	1-乙基- <i>N</i> -(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1 <i>H</i> -吡咯-5-甲酰胺
23	 23
	1-乙基- <i>N</i> -(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1 <i>H</i> -吡咯-5-甲酰胺
24	 24
	<i>N</i> -(4-(乙磺酰基)苄基)-1-(2-羟乙基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1 <i>H</i> -吡咯-5-甲酰胺
25	 25
	1-乙基- <i>N</i> -(4-(乙磺酰基)苄基)-2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1 <i>H</i> -吡咯-5-甲酰胺
26	 26

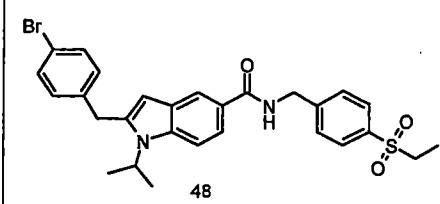
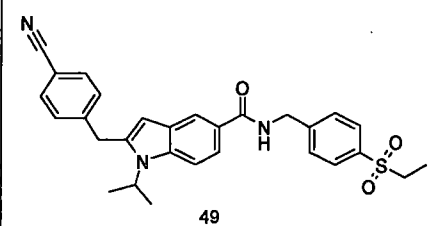
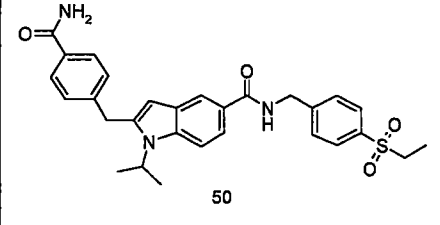
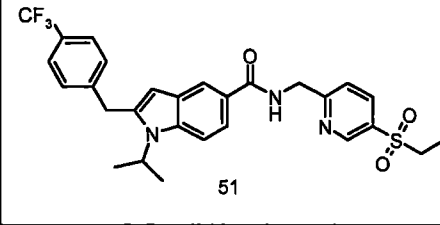
	1-乙基-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-(三氟甲基)苯甲酰基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺
27	
	1-環丙基-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺
28	
	1-環丙基-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺
29	
	1-環丙基-N-((1-(乙磺酰基)吡啶-4-基)甲基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺 29
30	
	2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-(2-氟乙基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺 30

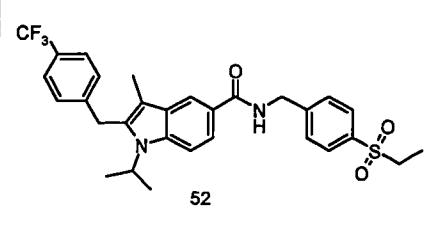
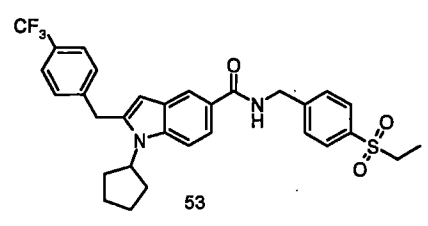
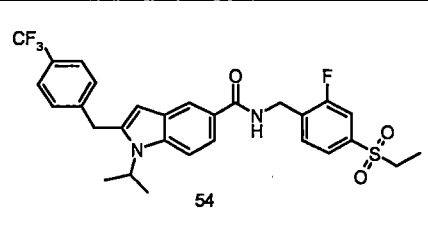
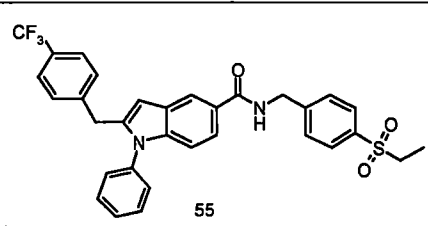
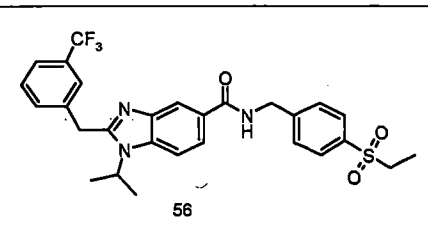
31	 31
	1-環丙基-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-((3-甲基-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)甲基)-1 <i>H</i> -吡咯-5-甲酰胺 31
32	 32
	1-環丙基-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-((5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)甲基)-1 <i>H</i> -吡咯-5-甲酰胺 32
33	 33
	<i>N</i> -(4-(乙磺酰基)苄基)-1-異丙基-2-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1 <i>H</i> -吡咯-5-甲酰胺 33
34	 34
	1-環丙基-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1 <i>H</i> -吡咯-5-甲酰胺 34

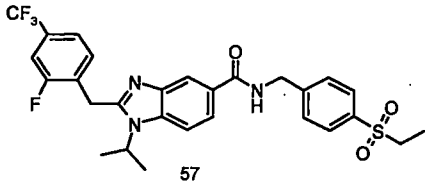
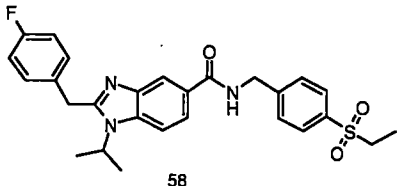
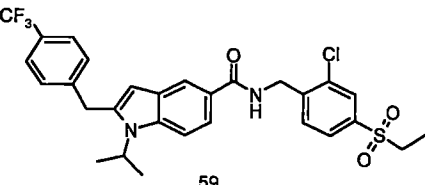
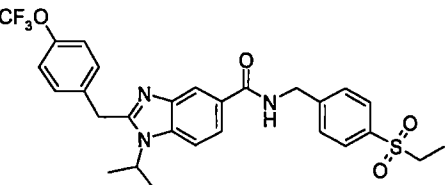
35	 35
	2-((2-乙基-4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)- <i>N</i> -(4-(乙磺酰基)苄基)-1-異丙基-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺 35
36	 36
	1-環丙基- <i>N</i> -(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-氟-2-(三氟甲氧基)苄基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺
37	 37
	1-環丙基- <i>N</i> -(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺
38	 38
	(<i>R</i>)-1-環丙基- <i>N</i> -((5-(乙磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-2-((2-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺 38

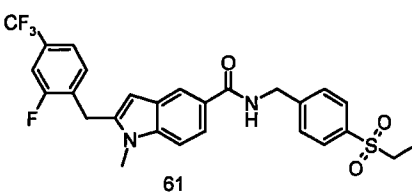
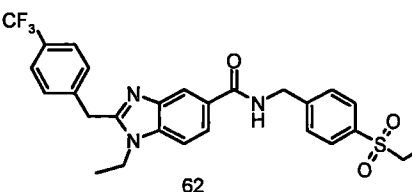
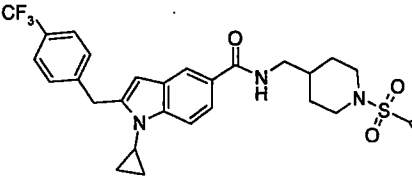
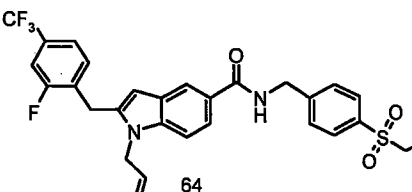
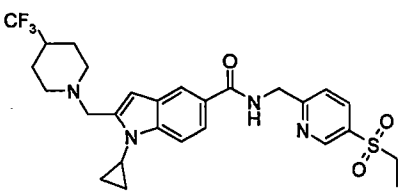
39	 39 (<i>S</i>)-1-環丙基-<i>N</i>-((5-(乙磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-2-((2-(三氟甲基)吡啶-1-基)甲基)-1<i>H</i>-吲哚-5-甲酰胺 39
40	 40 2-((2-二乙基吡啶-1-基)甲基)-<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-異丙基-1<i>H</i>-吲哚-5-甲酰胺 40
41	 41 <i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-異丙基-2-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1<i>H</i>-吲哚-5-甲酰胺
42	 42 <i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-異丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1<i>H</i>-苯並[<i>d</i>]咪唑-5-甲酰胺 42

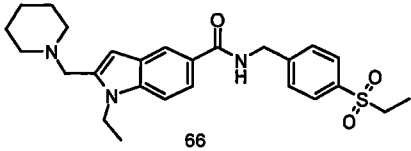
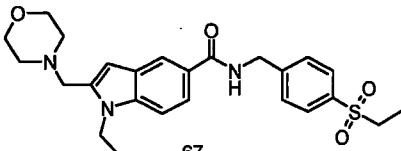
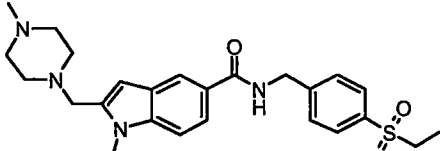
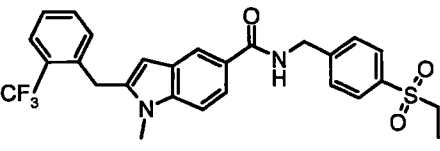
43	 43
	6-氯-1-環丙基-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺 43
44	 44
	<i>N</i> -(2-氯-4-(乙磺酰基)苄基)-1-環丙基-2-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺 44
45	 45
	1-異丙基-N-(4-(甲磺酰基)苄基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺
46	 46
	<i>N</i> -(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-氟苄基)-1-異丙基-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺
47	 47

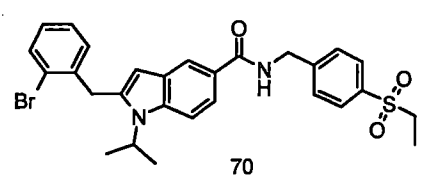
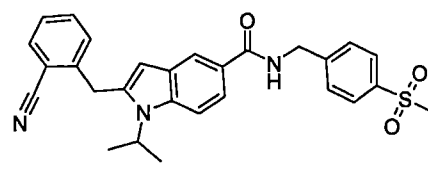
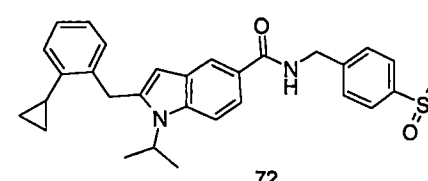
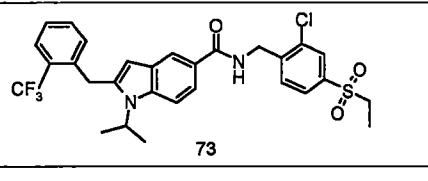
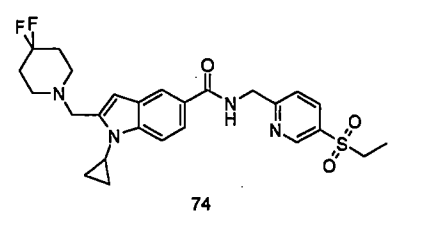
	<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-甲基-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1<i>H</i>-吡啶-5-甲酰胺
48	
	2-(4-溴苄基)-<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-1<i>H</i>-吡啶-5-甲酰胺
49	
	2-(4-氰苄基)-<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-1<i>H</i>-吡啶-5-甲酰胺
50	
	2-(4-氨基甲酰基苄基)-<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-异丙基-1<i>H</i>-吡啶-5-甲酰胺
51	
	<i>N</i>-((5-(乙磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-1-异丙基-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1<i>H</i>-吡啶-5-甲酰胺

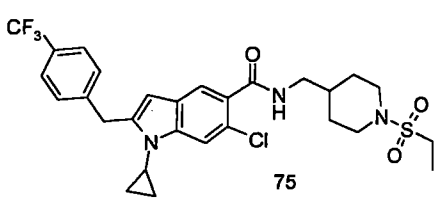
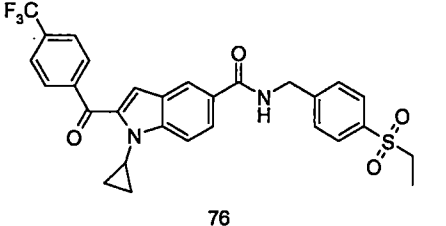
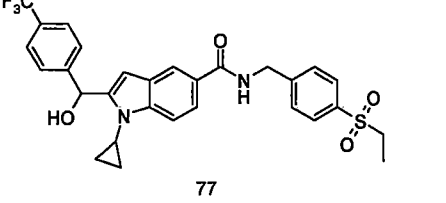
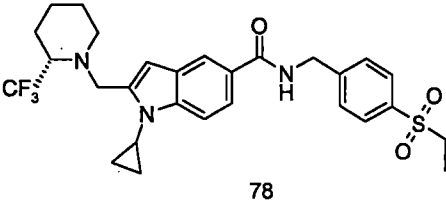
52	
	<i>N</i> -(4-(乙磺酰基)苄基)-1-異丙基-3-甲基-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺
53	
	1-環戊基- <i>N</i> -(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺
54	
	<i>N</i> -(4-(乙磺酰基)-2-氟苄基)-1-異丙基-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺
55	
	<i>N</i> -(4-(乙磺酰基)苄基)-1-苯基-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺
56	

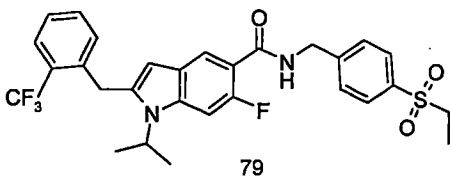
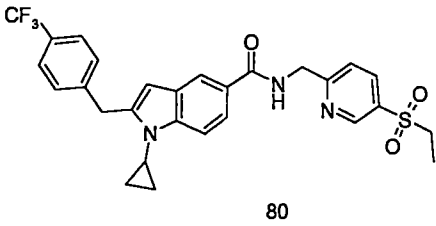
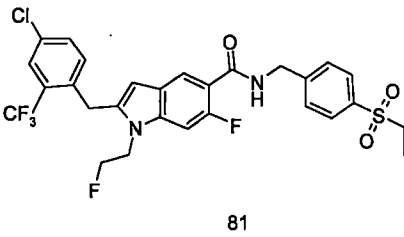
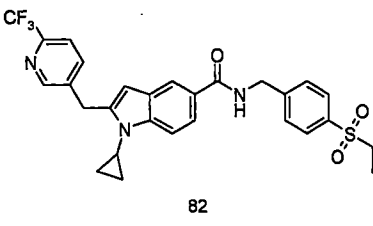
	<i>N</i> -(4-(乙磺酰基)苄基)-1-異丙基-2-(3-(三氟甲基)苄基)-1 <i>H</i> -苯並[d]咪唑-5-甲酰胺
57	
	<i>N</i> -(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1-異丙基-1 <i>H</i> -苯並[d]咪唑-5-甲酰胺
58	
	<i>N</i> -(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-氟苄基)-1-異丙基-1 <i>H</i> -苯並[d]咪唑-5-甲酰胺
59	
	<i>N</i> -(2-氯-4-(乙磺酰基)苄基)-1-異丙基-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺
60	
	<i>N</i> -(4-(乙磺酰基)苄基)-1-異丙基-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1 <i>H</i> -苯並[d]咪唑-5-甲酰胺

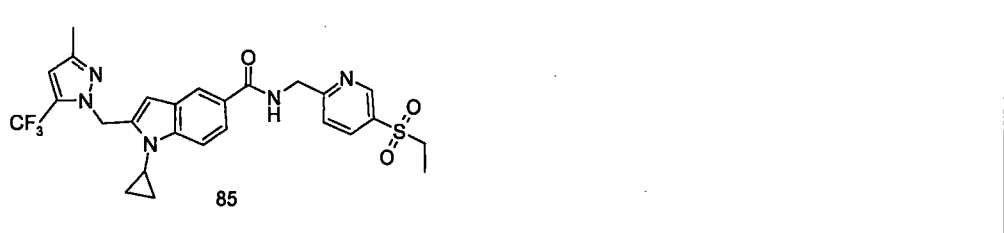
61	
	<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1-甲基-1<i>H</i>-吡啶-5-甲酰胺
62	
	1-乙基-<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1<i>H</i>-苯並[<i>d</i>]咪唑-5-甲酰胺 62
63	
	1-環丙基-<i>N</i>-((1-(環丙基磺酰基)吡啶-4-基)甲基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1<i>H</i>-吡啶-5-甲酰胺 63
64	
	1-烯丙基-<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1<i>H</i>-吡啶-5-甲酰胺
65	

	1-環丙基-N-((5-(乙磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-2-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺 65
66	
	1-乙基-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(哌啶-1-甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺
67	
	1-乙基-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(嗎啉甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺
68	
	1-乙基-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺
69	
	N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-甲基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺 69

70	
	2-(2-溴苄基)-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-異丙基-1 <i>H</i> -吲哚-5-甲酰胺 70
71	
	2-(2-氰苄基)-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-異丙基-1 <i>H</i> -吲哚-5-甲酰胺 71
72	
	2-(2-環丙基苄基)-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-異丙基-1 <i>H</i> -吲哚-5-甲酰胺 72
73	
	N-(4-(乙磺酰基)-2-氯苄基)-1-異丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1 <i>H</i> -吲哚-5-甲酰胺 73
74	
	1-環丙基-2-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-N-((5-(乙磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-1 <i>H</i> -吲哚-5-甲酰胺 74

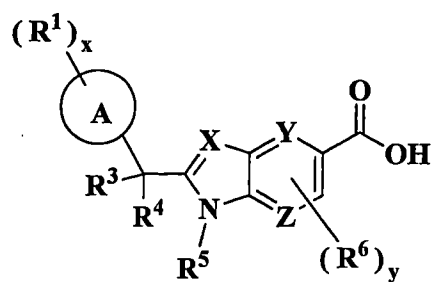
	磺基)吡啶-2-基)甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺 74
75	
	6-氯-1-环丙基-N-((1-(4-(三氟甲基)苄基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺 75
76	
	1-环丙基-N-(4-(乙磺基)苄基)-2-(4-(三氟甲基)苯甲磺基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺 76
77	
	1-环丙基-N-(4-(乙磺基)苄基)-2-(羟基(4-(三氟甲基)苄基)甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺 77
78	
	(<i>S</i>)-1-环丙基-N-(4-(乙磺基)苄基)-2-((2-(三氟甲基)吡啶-1-基)甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-甲酰胺 78

79	
	<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-6-氟-1-異丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1<i>H</i>-吡啶-5-甲酰胺 79
80	
	1-環丙基-<i>N</i>-((5-(乙磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1<i>H</i>-吡啶-5-甲酰胺 80
81	
	2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)-<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-6-氟-1-(2-氟乙基)-1<i>H</i>-吡啶-5-甲酰胺 81
82	
	1-環丙基-<i>N</i>-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1<i>H</i>-吡啶-5-甲酰胺 82

83	
84	
85	

或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其可藥用鹽。

本發明另外提供一種製備根據通式(I)化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其可藥用鹽的中間體，即通式(V)所示化合物：



(V)

或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其可藥用鹽，

其中：

X、Y 和 Z 相同或不同，且各自獨立地為 CR^9 或 N；

環 A 選自環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

R^1 選自氫原子、烷基、環烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 和 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^8$ ，其中該烷基、環烷基、烷氧基、鹵烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、硝基、氰基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R^3 和 R^4 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、烷基、環烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 和 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^8$ ，其中該烷基、環烷基、鹵烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、硝基、氰基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、羥

烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

或者 R^3 和 R^4 形成酮基；

R^5 選自烷基、環烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、胺基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 和 $-S(O)_mR^8$ ，其中該烷基、環烷基、鹵烷基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、硝基、氰基、羥基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷氧基、羧烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R^6 選自氫原子、烷基、環烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 和 $-S(O)_mR^8$ ，其中該烷基、環烷基、鹵烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、硝基、氰基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、羧烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R^8 選自氫原子、烷基、鹵烷基、烷氧基、羧烷基、羧基、胺基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，其中該烷基、胺基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自烷基、鹵素、羥基、胺基、羧酸酯基、硝基、氰基、烷氧基、羧烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R^9 選自氫原子、烷基、環烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵

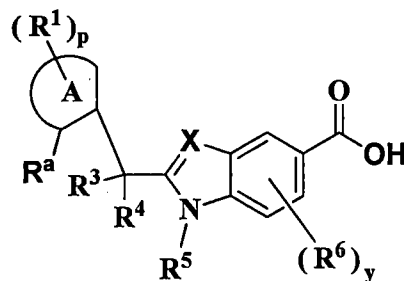
烷氧基、胺基、烯基、炔基、芳基和雜芳基，其中該烷基、環烷基、鹵烷基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、硝基、氰基、羥基、烯基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

m 為 0、1 或 2；

x 為 0、1、2、3 或 4；且

y 為 0、1、2 或 3。

本發明另外提供一種製備根據通式 (II-A) 化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其可藥用鹽的中間體，即通式 (II-A-1) 所示化合物：

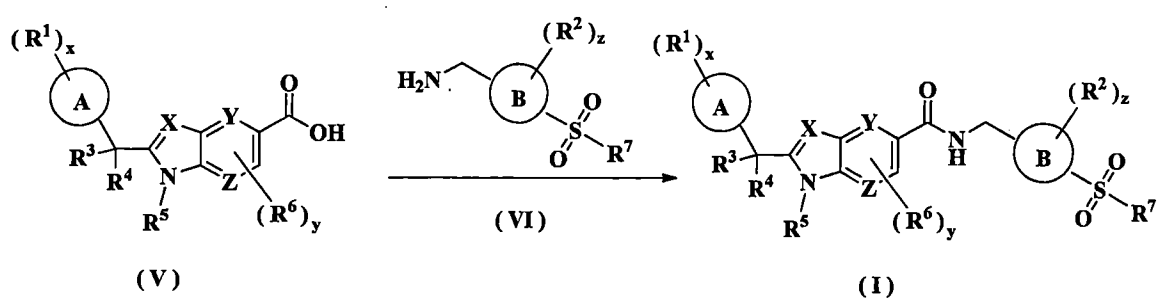


(II-A-1)

或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其可藥用鹽，

其中：環 A、X、 R^a 、 R^1 、 R^3 至 R^6 、 p 和 y 如通式 (II-A) 中所定義。

本發明另外提供一種製備該通式 (I) 化合物的方法，該方法包括：

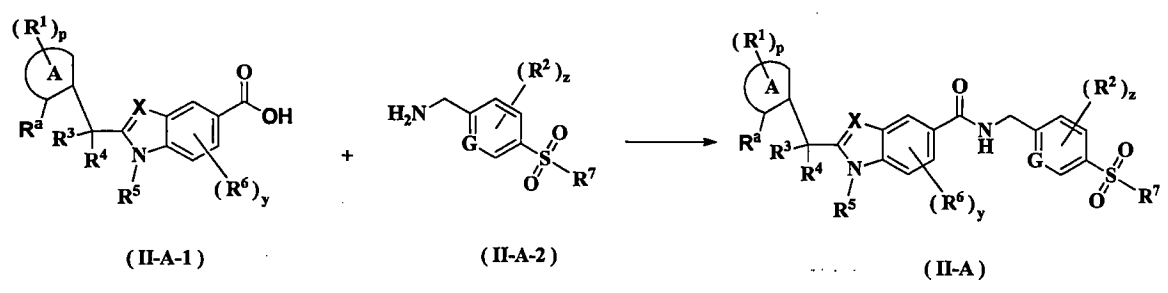


通式(V)化合物與通式(VI)化合物發生縮合反應，得到通式(I)化合物；

其中：

環 A、環 B、X、Y、Z、R¹至 R⁷、x、y 和 z 如通式(I)中所定義。

本發明另外提供一種製備該通式(II-A)化合物的方法，該方法包括：



通式(II-A-1)化合物與通式(II-A-2)化合物發生縮合反應，得到通式(II-A)化合物；

其中：

環 A、G、X、R^a、R¹至 R⁷、p、y 和 z 如通式(II-A)中所定義。

本發明的另一方面涉及一種醫藥組成物，其含有治療有效劑量的通式(I)、(II)、(III)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)或(V)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、

或可藥用的鹽，以及一種或多種藥學上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。本發明還涉及一種製備上述組成物的方法，其包括將通式(I)、(II)、(III)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)或(V)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其可藥用的鹽與藥學上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑相混合。

本發明進一步涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的醫藥組成物在作為 ROR 調節劑在製備用於預防和/或治療炎症、自身免疫性疾病、腫瘤或癌症的藥物中的用途。

本發明進一步涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的醫藥組成物在作為 ROR 反激動劑在製備用於預防和/或治療炎症和自身免疫性疾病的藥物中的用途。

本發明進一步涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的醫藥組成物在作為 ROR 激動劑在製備用於預防和/或治療腫瘤或癌症的藥物中的用途。

本發明進一步涉及通式(IV-A)所示的化合物作為 ROR 激動劑在製備用於預防和/或治療腫瘤或癌症的藥物

中的用途。

本發明進一步涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的醫藥組成物在製備用於 ROR 激動劑與抗 PD-1 抗體組合治療腫瘤或癌症的藥物中的用途。

本發明進一步涉及通式(IV-A) 所示的化合物作為 ROR 激動劑在製備用於與抗 PD-1 抗體組合治療腫瘤或癌症的藥物中的用途。

本發明進一步涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的醫藥組成物在製備調節 ROR 的藥物中的用途。

本發明進一步涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的醫藥組成物在製備 ROR 激動劑的藥物中的用途。

本發明進一步涉及通式(IV-A) 所示的化合物在製備 ROR 激動劑的藥物中的用途。

本發明進一步涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的醫藥組成物在製備用於預防和/或治療炎症和自身免疫性疾病的藥物中的用途。

在本文中，該炎症和自身免疫性疾病選自銀屑病、類風濕性關節炎、銀屑病性關節炎、多發性硬化、炎性腸病、僵直性脊柱炎、慢性阻塞性肺病、血管球性腎炎、心肌炎、甲狀腺炎、乾眼症、葡萄膜炎、白塞病、哮喘、過敏性皮膚炎、粉刺、克隆氏病、潰瘍性結腸炎、系統性紅斑狼瘡、硬皮病、支氣管炎和皮膚炎過敏性鼻炎。

本發明進一步涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的醫藥組成物在製備用於預防和/或治療腫瘤或癌症的藥物中的用途。

在本文中，該癌症和腫瘤選自非霍奇金淋巴瘤、瀰漫大 B 細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、滑膜肉瘤、乳腺癌、子宮頸癌、結腸癌、肺癌、胃癌、直腸癌、胰腺癌、腦癌、皮膚癌、口腔癌、前列腺癌、骨癌、腎癌、卵巢癌、膀胱癌、肝癌、輸卵管腫瘤、卵巢瘤、腹膜腫瘤、IV 期黑色素瘤、實體瘤、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、肝細胞癌、乳突腎性瘤、頭頸部腫瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤和非小細胞肺癌，特別是非霍奇金淋巴瘤、瀰漫大 B 細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、滑膜肉瘤。

本發明進一步涉及一種用作藥物的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式、或其可藥用鹽。

本發明還涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或

其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的醫藥組成物，其用於預防和/或治療炎症或自身免疫性疾病，其中該炎症和自身免疫性疾病如上所定義。

本發明還涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的醫藥組成物，其用於預防和/或治療腫瘤或癌症，其中該腫瘤和癌症如上所定義。

本發明還涉及通式(IV-A)所示的化合物，其用於預防和/或治療腫瘤或癌症，其中該腫瘤和癌症如上所定義。

本發明進一步涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的醫藥組成物用於 ROR 激動劑與抗 PD-1 抗體組成物，其用於預防和/或治療腫瘤或癌症，其中該腫瘤和癌症如上所定義。

本發明還涉及通式(IV-A)所示的化合物與抗 PD-1 抗體組成物，其用於預防和/或治療腫瘤或癌症，其中該腫瘤和癌症如上所定義。

本發明還涉及一種治療預防和/或治療預防炎症或自身免疫性疾病的方法，其包括向需要其的患者施用治療有效劑量的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的醫藥組成物。其中該炎症和自身免疫性疾病如上所定義。

本發明還涉及一種治療預防和/或治療預防腫瘤或癌症的方法，其包括向需要其的患者施用治療有效劑量的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的醫藥組成物。其中該腫瘤和癌症如上所定義。

本發明還涉及一種治療預防和/或治療預防腫瘤或癌症的方法，其包括向需要其的患者施用治療有效劑量的通式(IV-A)所示的化合物。其中該腫瘤和癌症如上所定義。

本發明還涉及一種治療預防和/或治療預防腫瘤或癌症的方法，其包括向需要其的患者施用治療有效劑量的通式(IV-A)所示的化合物與抗PD-1抗體組成物。其中該腫瘤和癌症如上所定義。

本發明還涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的醫藥組成物，其用於調節ROR。

本發明還涉及通式(IV-A)所示的化合物，其用於ROR激動劑。

本發明還涉及通式(IV-A)所示的化合物與抗PD-1抗體組成物，其用於ROR激動劑。

本發明還涉及一種調節ROR的方法，其包括向需要其的患者施用治療有效劑量的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異

構體或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的醫藥組成物。

含活性成分的醫藥組成物可以是適用於口服的形式，例如片劑、糖錠劑、錠劑、水或油混懸液、可分散粉末或顆粒、乳液、硬或軟膠囊，或糖漿劑或酏劑。可按照本領域任何已知製備藥用組成物的方法製備口服組成物，此類組成物可含有一種或多種選自以下的成分：甜味劑、矯味劑、著色劑和防腐劑，以提供悅目和可口的藥用製劑。片劑含有活性成分和用於混合的適宜製備片劑的無毒的可藥用的賦形劑。這些賦形劑可以是惰性賦形劑，如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；造粒劑和崩解劑，例如微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、玉米澱粉或藻酸；粘合劑，例如澱粉、明膠、聚乙烯吡咯烷酮或阿拉伯膠；和潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石粉。這些片劑可以不包衣或可藉由掩蓋藥物的味道或在胃腸道中延遲崩解和吸收，因而在較長時間內提供緩釋作用的已知技術將其包衣。例如，可使用水溶性味道掩蔽物質，例如羥丙基甲基纖維素或羥丙基纖維素，或延長時間物質例如乙基纖維素、醋酸丁酸纖維素。

也可用其中活性成分與惰性固體稀釋劑例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土混合的硬明膠膠囊，或其中活性成分與水溶性載體例如聚乙二醇或油溶媒例如花生油、液體石蠟或橄欖油混合的軟明膠膠囊提供口服製劑。

水懸浮液含有活性物質和用於混合的適宜製備水懸

浮液的賦形劑。此類賦形劑是懸浮劑，例如羧基甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、藻酸鈉、聚乙烯吡咯烷酮和阿拉伯膠；分散劑或濕潤劑可以是天然產生的磷脂例如卵磷脂，或烯化氧與脂肪酸的縮合產物例如聚氧乙烯硬脂酸酯，或環氧乙烷與長鏈脂肪醇的縮合產物，例如十七碳亞乙基氧基鯨蠟醇 (heptadecaethyleneoxy cetanol)，或環氧乙烷與由脂肪酸和己糖醇衍生的部分酯的縮合產物，例如聚環氧乙烷山梨醇單油酸酯，或環氧乙烷與由脂肪酸和己糖醇酐衍生的偏酯的縮合產物，例如聚環氧乙烷脫水山梨醇單油酸酯。水混懸液也可以含有一種或多種防腐劑例如尼泊金乙酯或尼泊金正丙酯、一種或多種著色劑、一種或多種矯味劑和一種或多種甜味劑，例如蔗糖、糖精或阿司帕坦。

油混懸液可藉由使活性成分懸浮於植物油如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油，或礦物油例如液體石蠟中配製而成。油懸浮液可含有增稠劑，例如蜂蠟、硬石蠟或鯨蠟醇。可加入上述的甜味劑和矯味劑，以提供可口的製劑。可藉由加入抗氧化劑例如丁羥茴醚或 α -生育酚保存這些組成物。

藉由加入水可使適用於製備水混懸液的可分散粉末和顆粒提供活性成分和用於混合的分散劑或濕潤劑、懸浮劑或一種或多種防腐劑。適宜的分散劑或濕潤劑和懸浮劑可說明上述的例子。也可加入其他賦形劑例如甜味劑、矯味劑和著色劑。藉由加入抗氧化劑例如抗壞血酸保存這些

組成物。

本發明的醫藥組成物也可以是水包油乳劑的形式。油相可以是植物油例如橄欖油或花生油，或礦物油例如液體石蠟或其混合物。適宜的乳化劑可以是天然產生的磷脂，例如大豆卵磷脂和由脂肪酸和己糖醇酐衍生的酯或偏酯例如山梨坦單油酸酯，和該偏酯和環氧乙烷的縮合產物，例如聚環氧乙烷山梨醇單油酸酯。乳劑也可以含有甜味劑、矯味劑、防腐劑和抗氧劑。可用甜味劑例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖配製糖漿和酞劑。此類製劑也可含有緩和劑、防腐劑、著色劑和抗氧劑。

醫藥組成物可以是無菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒或溶劑有水、林格氏液和等滲氯化鈉溶液。無菌注射製劑可以是其中活性成分溶於油相的無菌注射水包油微乳。例如將活性成分溶於大豆油和卵磷脂的混合物中。然後將油溶液加入水和甘油的混合物中處理形成微乳。可藉由局部大量注射，將注射液或微乳注入患者的血流中。或者，最好按可保持本發明化合物恒定迴圈濃度的方式給予溶液和微乳。為保持這種恒定濃度，可使用連續靜脈內遞藥裝置。這種裝置的實例是 Deltec CADD-PLUS. TM. 5400 型靜脈注射泵。

醫藥組成物可以用於肌內和皮下給藥的無菌注射水或油混懸液的形式。可按已知技術，用上述那些適宜的分散劑或濕潤劑和懸浮劑配製該混懸液。無菌注射製劑也可以是在腸胃外可接受的無毒稀釋劑或溶劑中製備的無菌

注射溶液或混懸液，例如 1,3-丁二醇中製備的溶液。此外，可方便地用無菌固定油作為溶劑或懸浮介質。為此目的，可使用包括合成甘油單或二酯在內的任何調和固定油。此外，脂肪酸例如油酸也可以製備注射劑。

可按用於直腸給藥的栓劑形式給予本發明化合物。可藉由將藥物與在普通溫度下為固體但在直腸中為液體，因而在直腸中會溶化而釋放藥物的適宜的無刺激性賦形劑混合來製備這些醫藥組成物。此類物質包括可哥脂、甘油明膠、氫化植物油、各種分子量的聚乙二醇和聚乙二醇的脂肪酸酯的混合物。

如本領域技術人員所熟知的，藥物的給藥劑量依賴於多種因素，包括但並非限定於以下因素：所用具體化合物的活性、患者的年齡、患者的體重、患者的健康狀況、患者的行被、患者的飲食、給藥時間、給藥方式、排泄的速率、藥物的組合等；另外，最佳的治療方式如治療的模式、通式化合物(I)的日用量或可藥用的鹽的種類可以根據傳統的治療方案來驗證。

(發明的詳細說明)

除非有相反陳述，在說明書和權利要求書中使用的術語具有下述含義。

術語“烷基”指飽和脂肪族烴基團，其為包含 1 至 20 個碳原子的直鏈或支鏈基團，較佳含有 1 至 12 個碳原子的烷基，更佳含有 1 至 6 個碳原子的烷基。非限制性實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三

丁基、第二丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各種支鏈異構體等。更佳的是含有 1 至 6 個碳原子的低級烷基，非限制性實施例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上被取代，該取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地

選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、酮基、羧基或羧酸酯基。

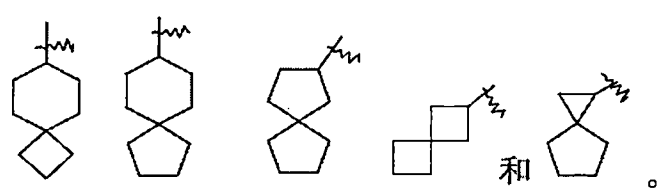
術語“亞烷基”是指烷基的一個氫原子進一步被取代，例如：“亞甲基”指 $-\text{CH}_2-$ 、“亞乙基”指 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、“亞丙基”指 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、“亞丁基”指 $-(\text{CH}_2)_4-$ 等。

術語“烯基”指由至少由兩個碳原子和至少一個碳-碳雙鍵組成的如上定義的烷基，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或 3-丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基。

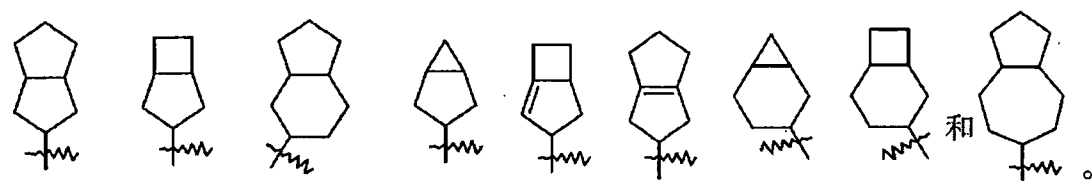
術語“環烷基”指飽和或部分不飽和單環或多環環狀烴取代基，環烷基環包含 3 至 20 個碳原子，較佳包含 3 至 12 個碳原子，更佳包含 3 至 6 個碳原子。單環環烷基的非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環己二烯基、環庚基、環庚三烯基、環辛基等；多環環烷基包括螺環、稠環和橋環的環烷基。

術語“螺環烷基”指 5 至 20 員的單環之間共用一個碳原子(稱螺原子)的多環基團，其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳為 6

至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據環與環之間共用螺原子的數目將螺環烷基分為單螺環烷基、雙螺環烷基或多螺環烷基，較佳為單螺環烷基和雙螺環烷基。更佳為 4 員/4 員、4 員/5 員、4 員/6 員、5 員/5 員或 5 員/6 員單螺環烷基。螺環烷基的非限制性實例包括：

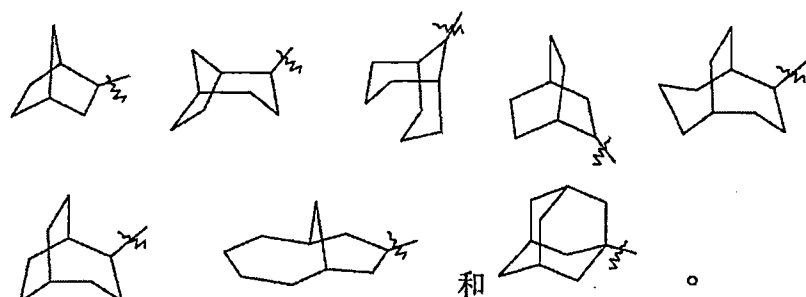


術語“稠環烷基”指 5 至 20 員，系統中的每個環與體系中的其他環共用毗鄰的一對碳原子的全碳多環基團，其中一個或多個環可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環稠環烷基，較佳為雙環或三環，更較佳為 5 員/5 員或 5 員/6 員雙環烷基。稠環烷基的非限制性實例包括：



術語“橋環烷基”指 5 至 20 員，任意兩個環共用兩個不直接連接的碳原子的全碳多環基團，其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環橋環烷基，較佳為雙環、三環或四環，更有選為雙環或三環。橋環烷基的非限制性

實例包括：

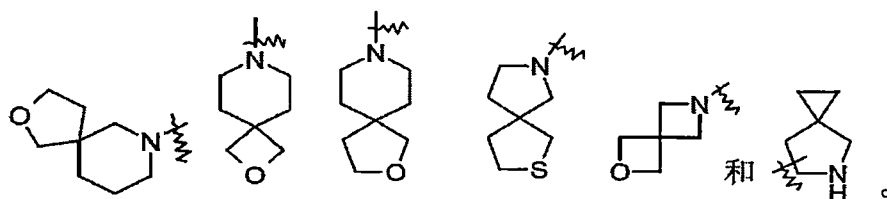


該環烷基環可以稠合於芳基、雜芳基或雜環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為環烷基，非限制性實例包括茛滿基、四氫萘基、苯並環庚烷基等。環烷基可以是視需要取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、酮基、羧基或羧酸酯基。

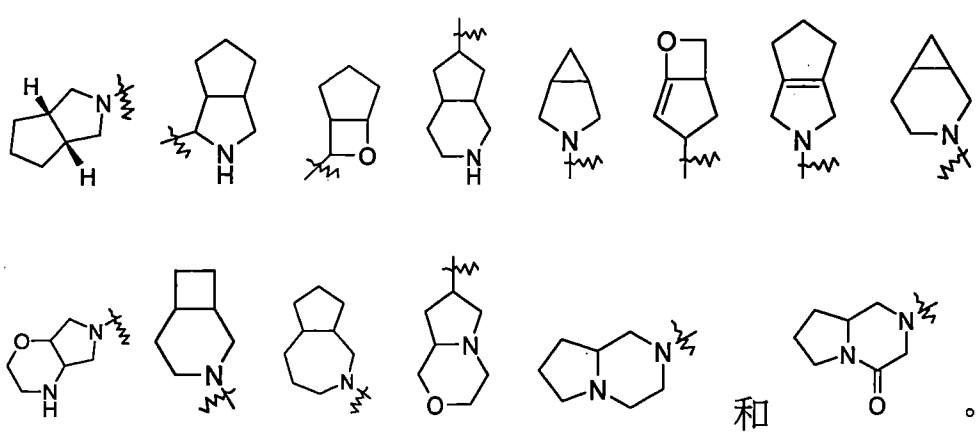
術語“雜環基”指飽和或部分不飽和單環或多環環狀烴取代基，其包含 3 至 20 個環原子，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整數 0 至 2) 的雜原子，但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S- 的環部分，其餘環原子為碳。較佳包含 3 至 12 個環原子，其中 1 至 4 個是雜原子；最佳包含 3 至 8 個環原子，其中 1 至 3 是雜原子；最佳包含 3 至 6 個環原子，其中 1 至 2 是雜原子。單環雜環基的非限制性實例包括吡咯烷基、咪唑烷基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、二氫咪唑基、二氫呋喃基、二氫吡唑基、二氫吡咯基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、高哌嗪基、

吡喃基等，較佳為哌啶基、哌嗪基或嗎啉基。多環雜環基包括螺環、稠環和橋環的雜環基。

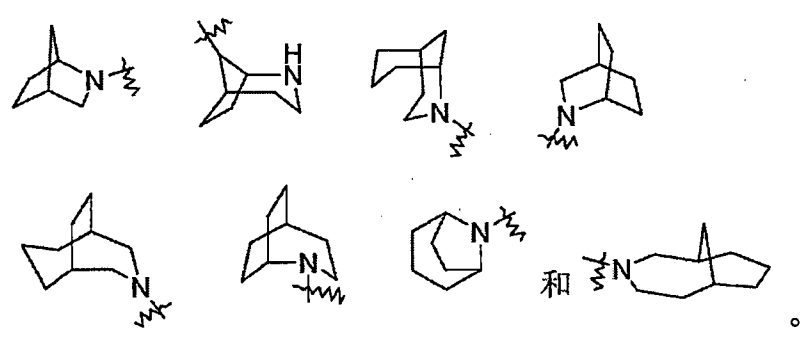
術語“螺雜環基”指 5 至 20 員的單環之間共用一個原子(稱螺原子)的多環雜環基團，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整數 0 至 2)的雜原子，其餘環原子為碳。其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據環與環之間共用螺原子的數目將螺雜環基分為單螺雜環基、雙螺雜環基或多螺雜環基，較佳為單螺雜環基和雙螺雜環基。更佳為 4 員/4 員、4 員/5 員、4 員/6 員、5 員/5 員或 5 員/6 員單螺雜環基。螺雜環基的非限制性實例包括：



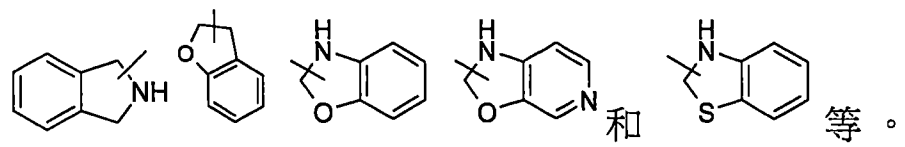
術語“稠雜環基”指 5 至 20 員，系統中的每個環與體系中的其他環共用毗鄰的一對原子的多環雜環基團，一個或多個環可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整數 0 至 2)的雜原子，其餘環原子為碳。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環稠雜環基，較佳為雙環或三環，更佳為 5 員/5 員或 5 員/6 員雙環稠雜環基。稠雜環基的非限制性實例包括：



術語“橋雜環基”指 5 至 14 員，任意兩個環共用兩個不直接連接的原子之多環雜環基團，其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整數 0 至 2) 的雜原子，其餘環原子為碳。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環橋雜環基，較佳為雙環、三環或四環，更有選為雙環或三環。橋雜環基的非限制性實例包括：

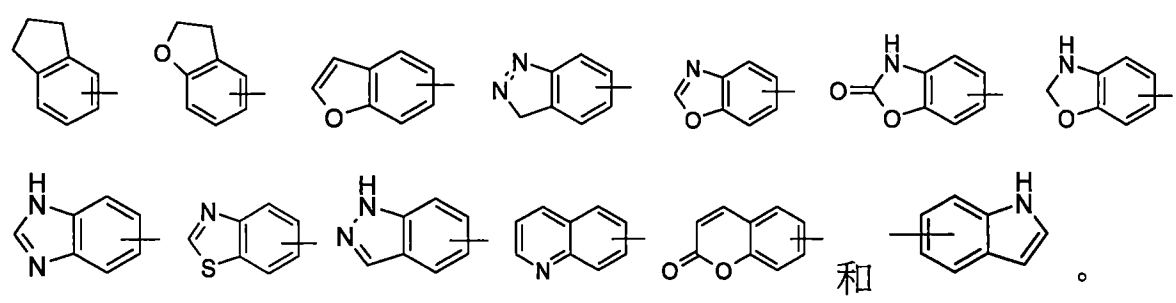


該雜環基環可以稠合於芳基、雜芳基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜環基，其非限制性實例包括：



雜環基可以是視需要取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、酮基、羧基或羧酸酯基。

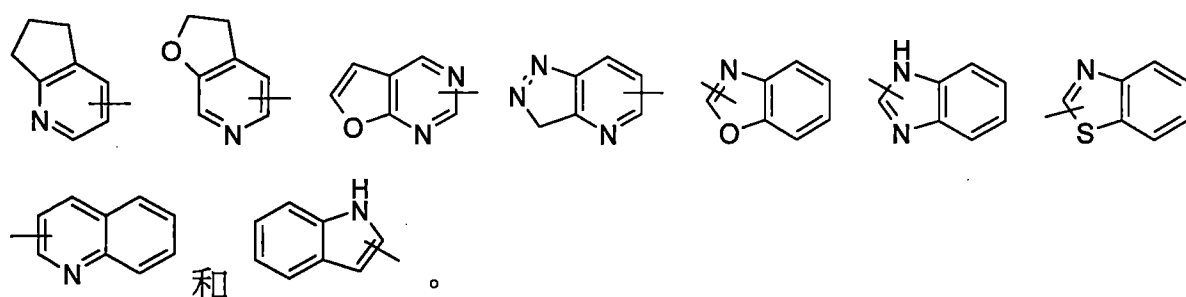
術語“芳基”指具有共軛的 π 電子體系的 6 至 14 員全碳單環或稠合多環(也就是共用毗鄰碳原子對的環)基團，較佳為 6 至 10 員，例如苯基和萘基。更佳為苯基。所述芳基環可以稠合於雜芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為芳基環，其非限制性實例包括：



芳基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

術語“雜芳基”指包含 1 至 4 個雜原子、5 至 14 個環原子的雜芳族體系，其中雜原子選自氧、硫和氮。雜芳基

較佳為 5 至 10 員，含 1 至 3 個雜原子；更佳為 5 員或 6 員，含 1 至 2 個雜原子；較佳例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基等，較佳為咪唑基、四唑基、吡啶基、噻吩基、吡唑基或嘧啶基、噻唑基；更佳為吡啶基。該雜芳基環可以稠合於芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜芳基環，其非限制性實例包括：



雜芳基可以是視需要取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巯基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

術語“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的環烷基)，其中烷基的定義如上所述。烷氧基的非限制性實例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基。烷氧基可以是視需要取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、

烷基胺基、鹵素、巯基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

術語“鹵烷基”指被一個或多個鹵素取代的烷基，其中烷基如上所定義。

術語“鹵烷氧基”指被一個或多個鹵素取代的烷氧基，其中烷氧基如上所定義。

術語“羥烷基”指被羥基取代的烷基，其中烷基如上所定義。

術語“羥基”指 -OH 基團。

術語“鹵素”指氟、氯、溴或碘。

術語“胺基”指 -NH_2 。

術語“氰基”指 -CN 。

術語“硝基”指 -NO_2 。

術語“酮基”指 =O 。

術語“羰基”指 C=O 。

術語“羧基”指 -C(O)OH 。

術語“異氰酸基”指 -NCO 。

術語“肟基”指 =N-OH 。

術語“羧酸酯基”指 -C(O)O(烷基) 或 -C(O)O(環烷基) ，其中烷基、環烷基如上所定義。

術語“醯鹵”指含有 -C(O)- 鹵素的基團的化合物。

“X 選自 A、B、或 C”、“X 選自 A、B 和 C”、“X 為 A、B 或 C”、“X 為 A、B 和 C”等不同用語均表達了

相同的意義，即表示 X 可以是 A、B、C 中任意一種或幾種。

“視需要”或“視需要地”意味著隨後所描述的事件或環境可以但不必發生，該說明包括該事件或環境發生或不發生的場合。例如，“視需要被烷基取代的雜環基團”意味著烷基可以但不必須存在，該說明包括雜環基團被烷基取代的情形和雜環基團不被烷基取代的情形。

“取代的”指基團中的一個或多個氫原子，較佳為最多 5 個，更佳為 1 至 3 個氫原子彼此獨立地被相應數目的取代基取代。不言而喻，取代基僅處在它們的可能的化學位置，本領域技術人員能夠在不付出過多努力的情況下確定(藉由實驗或理論)可能或不可能的取代。例如，具有游離氫的胺基或羥基與具有不飽和(如烯屬)鍵的碳原子結合時可能是不穩定的。

“醫藥組成物”表示含有一種或多種本文所述化合物或其生理學上/可藥用的鹽或前體藥物與其他化學組分的混合物，以及其他組分例如生理學/可藥用的載體和賦形劑。醫藥組成物的目的是促進對生物體的給藥，利於活性成分的吸收進而發揮生物活性。

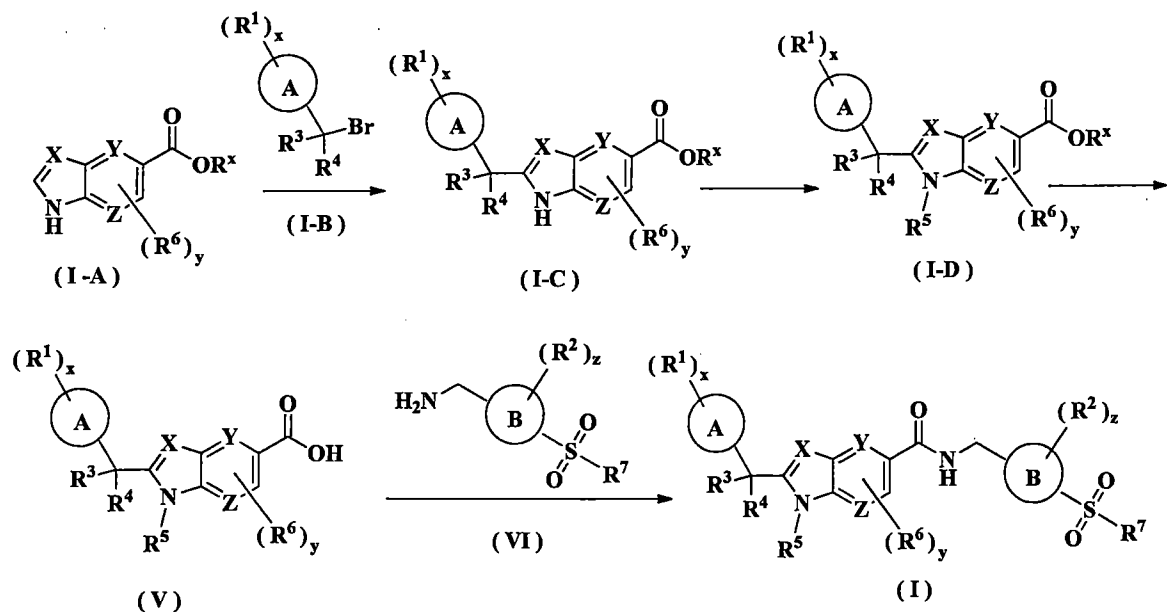
“可藥用鹽”是指本發明化合物的鹽，這類鹽用於哺乳動物體內時具有安全性和有效性，且具有應有的生物活性。

(本發明化合物的合成方法)

為了完成本發明的目的，本發明採用如下技術方案：

本發明通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消

旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



將通式 (I-A) 化合物、和通式 (I-B) 化合物、雙乙氰二氯化鈹和降冰片烯溶解到極性溶劑中，在鹼性條件下加熱反應，得到通式 (I-C) 化合物，該條件的鹼性試劑較佳為碳酸氫鈉，極性溶劑較佳為 N,N-二甲基乙醯胺；得到的通式 (I-C) 化合物在加熱、鹼性條件下與碘甲烷和氯化物反應，得到通式 (I-D) 化合物，該條件的鹼性試劑較佳為氫化鈉；得到的通式 (I-D) 化合物在鹼性條件下，水解得到通式 (V) 化合物，該條件的鹼性試劑較佳為氫氧化鈉；得到的通式 (V) 化合物與通式 (VI) 化合物、1-羥基苯並三唑和 N,N-二異丙基乙胺反應，得到通式 (I) 化合物。

提供鹼性條件的試劑包括有機鹼和無機鹼類，該有機鹼類包括但不限於三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、正丁基鋰、二異丙基胺基鋰、醋酸鉀、第三丁醇鈉或第三丁醇鉀，該無機鹼類包括但不限於氫化鈉、氫氧化鈉、磷酸鉀、碳酸

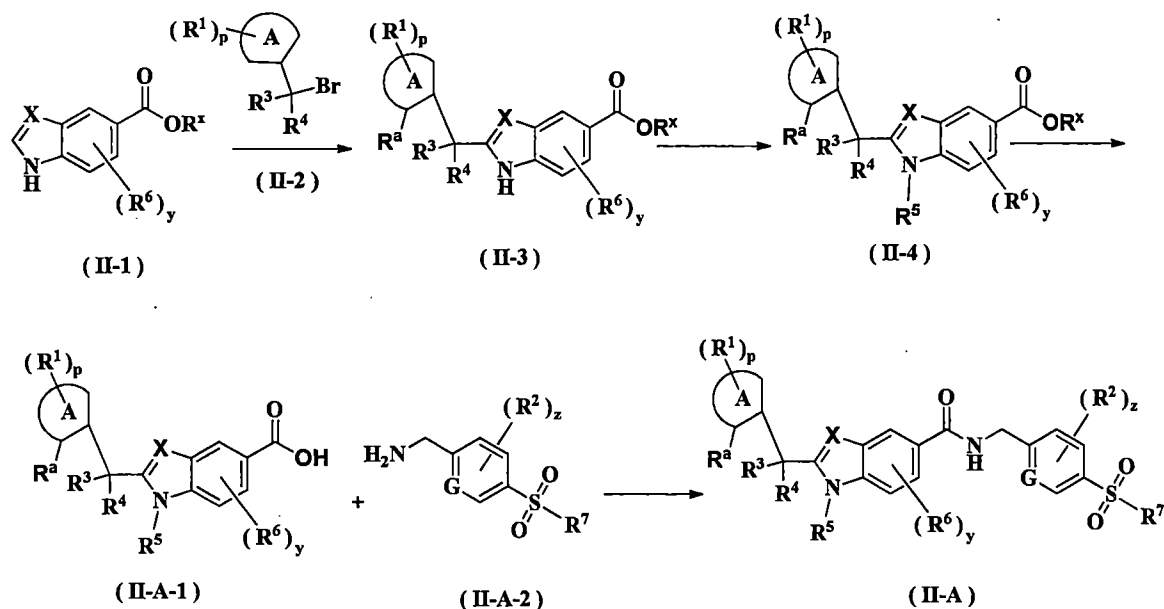
鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀或碳酸銨。

其中：

R^x 選自烷基、鹵烷基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自烷基、鹵素、羥基、胺基、羧酸酯基、硝基、氰基、烷氧基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

環 A、環 B、X、Y、Z、 R^1 至 R^7 、x、y 和 z 如通式(I)中所定義。

本發明通式(II-A)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



將通式(II-1)化合物、和通式(II-2)化合物、雙乙氰二氯化鈮和降冰片烯溶解到極性溶劑中，在鹼性條件下加熱反應，得到通式(II-3)化合物，該條件的鹼性試劑較佳為碳酸氫鈉，極性溶劑較佳為 N,N-二甲基乙醯胺；得到的

通式(II-3)化合物在加熱、鹼性條件下與碘甲烷和氯化物反應，得到通式(II-4)化合物，該條件的鹼性試劑較佳為氫化鈉；得到的通式(II-4)化合物在鹼性條件下，水解得到通式(II-A-1)化合物，該條件的鹼性試劑較佳為氫氧化鈉；得到的通式(II-A-1)化合物與通式(II-A-2)化合物、1-羥基苯並三唑和 N,N-二異丙基乙胺反應，得到通式(II-A)化合物。

提供鹼性條件的試劑包括有機鹼和無機鹼類，該有機鹼類包括但不限於三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、正丁基鋰、二異丙基胺基鋰、醋酸鉀、第三丁醇鈉或第三丁醇鉀，該無機鹼類包括但不限於氫化鈉、氫氧化鈉、磷酸鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀或碳酸銨。

其中：

R^x 選自烷基、鹵烷基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自烷基、鹵素、羥基、胺基、羧酸酯基、硝基、氰基、烷氧基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

環 A、G、X、 R^a 、 R^1 至 R^7 、p、y 和 z 如通式(II-A)中所定義。

【圖式簡單說明】

第 1 圖為 化合物實施例 30 在 C57BL / 6 小鼠中對 MC38 結腸直腸腫瘤生長的影響圖。

【實施方式】

以下結合實施例進一步描述本發明，但這些實施例並非限制著本發明的範圍。

(實施例)

化合物的結構是藉由核磁共振(NMR)或/和質譜(MS)來確定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的單位給出。NMR 的測定是用 Bruker AVANCE-400 核磁儀，測定溶劑為氘代二甲基亞砜(DMSO- d_6)，氘代氯仿($CDCl_3$)，氘代甲醇(CD_3OD)，內標為四甲基矽烷(TMS)。

MS 的測定用 FINNIGAN LCQAd (ESI)質譜儀(生產商: Thermo, 型號: Finnigan LCQ advantage MAX)。

HPLC 的測定使用安捷倫 1200DAD 高壓液相色譜儀(Sunfire C18 150×4.6mm 色譜管柱)和 Waters 2695-2996 高壓液相色譜儀(Gimini C18 150×4.6mm 色譜管柱)。

手性 HPLC 分析測定使用 LC-10A vp(Shimadzu)或者 SFC-analytical(Berger Instruments Inc.)。

薄層層析矽膠板使用煙臺黃海 HSGF254 或青島 GF254 矽膠板，薄層色譜法(TLC)使用的矽膠板採用的規格是 0.15 mm 至 0.2 mm，薄層層析分離純化產品採用的規格是 0.4 mm 至 0.5 mm。

柱層析一般使用煙臺黃海矽膠 200 至 300 目矽膠為載體。

手性製備管柱層析使用 Prep Star SD-1(Varian Instruments Inc.)或 SFC-multigram(Berger Instruments Inc.)。

激酶平均抑制率及 IC_{50} 值的測定用 NovoStar 酶標儀

(德國 BMG 公司)。

本發明的已知的起始原料可以採用或按照本領域已知的方法來合成，或可購買自 ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶遠化學科技(Accela ChemBio Inc)、達瑞化學品等公司。

實施例中無特殊說明，反應能夠均在氫氣氛或氮氣氛下進行。

氫氣氛或氮氣氛是指反應瓶連接一個約 1L 容積的氫氣或氮氣氣球。

氫氣氛是指反應瓶連接一個約 1L 容積的氫氣氣球。

加壓氫化反應使用 Parr 3916EKX 型氫化儀和清藍 QL-500 型氫氣發生器或 HC2-SS 型氫化儀。

氫化反應通常抽真空，充入氫氣，反復操作 3 次。

微波反應使用 CEM Discover-S 908860 型微波反應器。

實施例中無特殊說明，溶液是指水溶液。

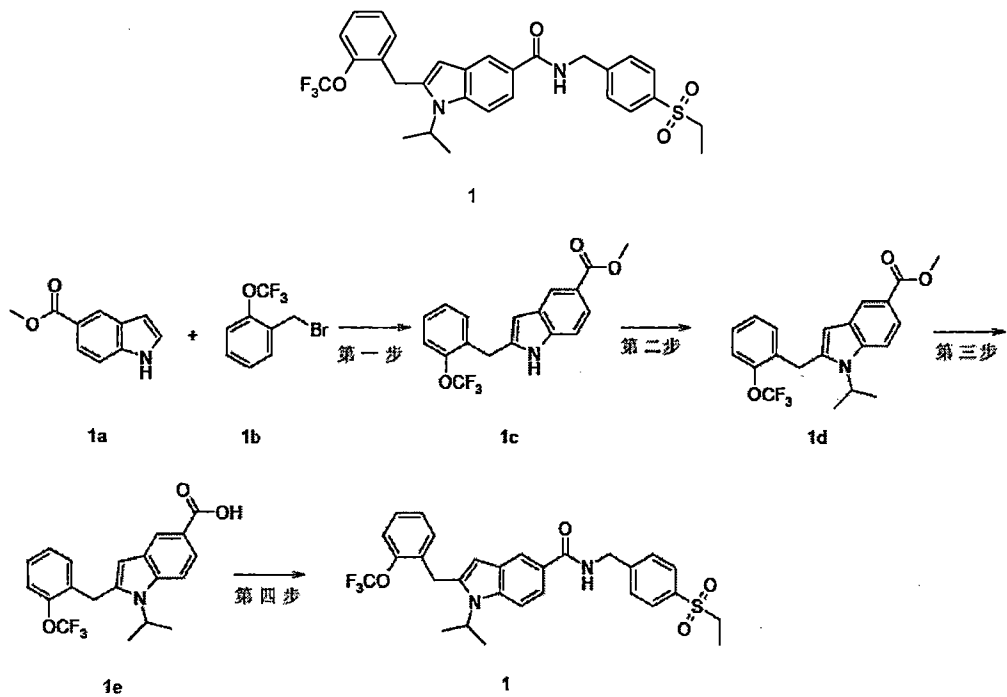
實施例中無特殊說明，反應的溫度為室溫，為 20℃ 至 30℃。

實施例中的反應進程的監測採用薄層色譜法(TLC)，反應所使用的展開劑的體系有：A：二氯甲烷和甲醇體系，B：正己烷和乙酸乙酯體系，C：石油醚和乙酸乙酯體系，D：丙酮，溶劑的體積比根據化合物的極性不同而進行調節。純化化合物採用的柱層析的洗脫劑的體系和薄層色譜法的展開劑體系包括：A：二氯甲烷和甲醇體系，B：正己烷和

乙酸乙酯體系，C：二氯甲烷和丙酮體系，溶劑的體積比根據化合物的極性不同而進行調節，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等鹼性或酸性試劑進行調節。

實施例 1

N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-異丙基-2-(2-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 1



第一步

2-(2-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 1c

將 1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 1a (50 mg，0.28 mmol)，1-(溴甲基)-2-三氟甲氧基苯 1b (71 mg，0.28 mmol)，雙乙腈二氯化鈣(7 mg，0.03 mmol)，降冰片烯(54 mg，0.57 mmol)，碳酸氫鈉(72 mg，0.86 mmol)溶於 *N,N*-二甲基乙醯胺中，升至 70℃ 攪拌反應 12 小時。反應液冷卻至室溫，加入過量水，用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用

薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 1c (70 mg，黃色固體)，產率：70%。

第二步

1-異丙基-2-(2-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 1d

將 1c (60 mg，0.17 mmol)溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺中，加入催化量碘化鉀，再加入氫化鈉(10 mg，0.26 mmol，60% in oil)，攪拌反應 30 分鐘後加入 2-溴丙烷(103 mg，0.86 mmol)，升至 60℃ 封管反應 12 小時。反應液冷卻至室溫，加入過量水，用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合併有機相，依次用水，飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 1d (24 mg，黃色油狀物)，產率：36%。

第三步

1-異丙基-2-(2-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸 1e

將 1d (25 mg，0.064 mmol)溶於 7 mL 甲醇和四氫呋喃(V:V=5:2)混合溶劑中，加入 4 *M* 氫氧化鈉溶液 2 mL，60℃ 攪拌反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，滴加濃鹽酸至 pH 為 4，用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 1e (20 mg，黃色固體)，產率：83%。

第四步

N-(4-(乙磺醯基)苄基)-1-異丙基-2-(2-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲醯胺 1

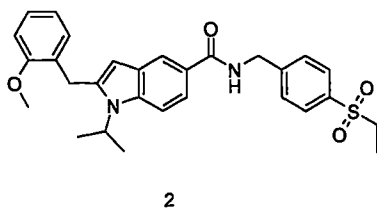
將 1e (20 mg, 0.053 mmol), (4-(乙磺基)苄基)甲胺 (16 mg, 0.08 mmol, 採用專利申請 “WO2015/17335” 公開的方法製備而得), 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (15 mg, 0.08 mmol), 1-羥基苯並三唑 (11 mg, 0.08 mmol), *N,N*-二異丙基乙胺 (21 mg, 0.16 mmol) 溶於二氯甲烷中, 攪拌反應 12 小時。加入水, 用二氯甲烷和甲醇 (V:V=8:1) 混合溶劑萃取 (20 mL×3), 合併有機相, 用飽和氯化鈉溶液洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物, 得到標題產物 1 (20 mg, 白色固體), 產率: 65%。

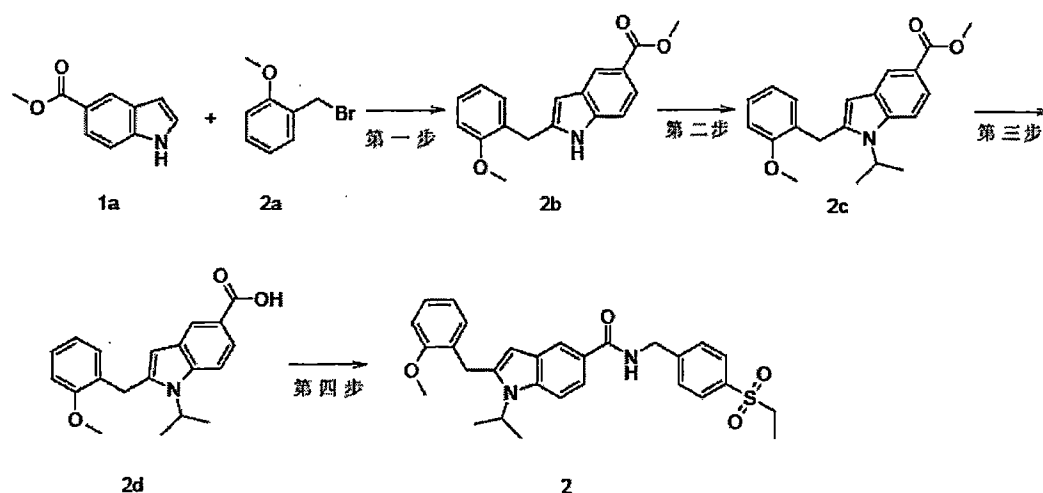
MS *m/z* (ESI): 559.4 [*M*+1];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.53-7.57 (m, 3H), 7.31 (d, 2H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.64 (t, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.79 (d, 2H), 4.41-4.48 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.11 (q, 2H), 1.49 (d, 6H), 1.28 (t, 3H)。

實施例 2

N-(4-(乙磺基)苄基)-1-異丙基-2-(2-甲氧基苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 2





第一步

2-(2-甲氧基苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酸甲酯 2b

將 1a (250 mg, 1.43 mmol), 1-(溴甲基)-2-甲氧基苯 2a (301 mg, 1.5 mmol, 採用公知的方法 “*Journal of the American Chemical Society* 2013, 135(30), 10934-10937” 製備而得), 雙乙腈二氯化鈣 (37 mg, 0.14 mmol), 降冰片烯 (268 mg, 2.86 mmol) 溶於 *N,N*-二甲基乙醯胺中, 加入碳酸氫鈉 (240 mg, 2.86 mmol), 升至 70°C 攪拌反應 12 小時。反應液冷卻至室溫, 加入過量水, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3), 合併有機相, 用飽和氯化鈉溶液洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物, 得標題產物 2b (120 mg, 白色固體), 產率: 29%。

第二步

1-異丙基-2-(2-甲氧基苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酸甲酯 2c

將 2b (110 mg, 0.37 mmol) 溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺中, 加入催化量碘化鉀, 再加入氫化鈉 (30 mg, 0.74 mmol, 60%

in oil), 攪拌反應 30 分鐘後加入 2-溴丙烷(183 mg, 1.49 mmol), 升至 55°C 攪拌反應 12 小時。反應液冷卻至室溫, 加入過量水, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合併有機相, 用水, 飽和氯化鈉溶液洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物, 得到標題產物 2c (25 mg, 黃色油狀物), 產率: 20%。

第三步

1-異丙基-2-(2-甲氧基苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸 2d

將 2c (25 mg, 0.085 mmol) 溶於 6 mL 甲醇和四氫呋喃 (V:V=4:2) 混合溶劑中, 加入 4 *M* 氫氧化鈉溶液 2 mL, 60 °C 攪拌反應 1 小時。反應液冷卻至室溫, 滴加濃鹽酸至 pH 為 4, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合併有機相, 用飽和氯化鈉溶液洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物, 得到標題產物 2d (23 mg, 黃色固體), 產率: 95%。

第四步

N-(4-(乙磺醯基)苄基)-1-異丙基-2-(2-甲氧基苄基)-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 2

將 2d (23 mg, 0.08 mmol), (4-(乙磺醯基)苄基)甲胺(24 mg, 0.12 mmol), 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(21 mg, 0.12 mmol), 1-羥基苯並三唑(17 mg, 0.12 mmol), *N,N*-二異丙基乙胺(53 mg, 0.41 mmol) 溶於二氯甲烷中, 攪拌反應 12 小時。加入水, 用二氯甲烷和甲醇 (V:V=8:1) 混合溶劑萃取(20 mL×3), 合併有機相, 用飽和氯化鈉溶液洗

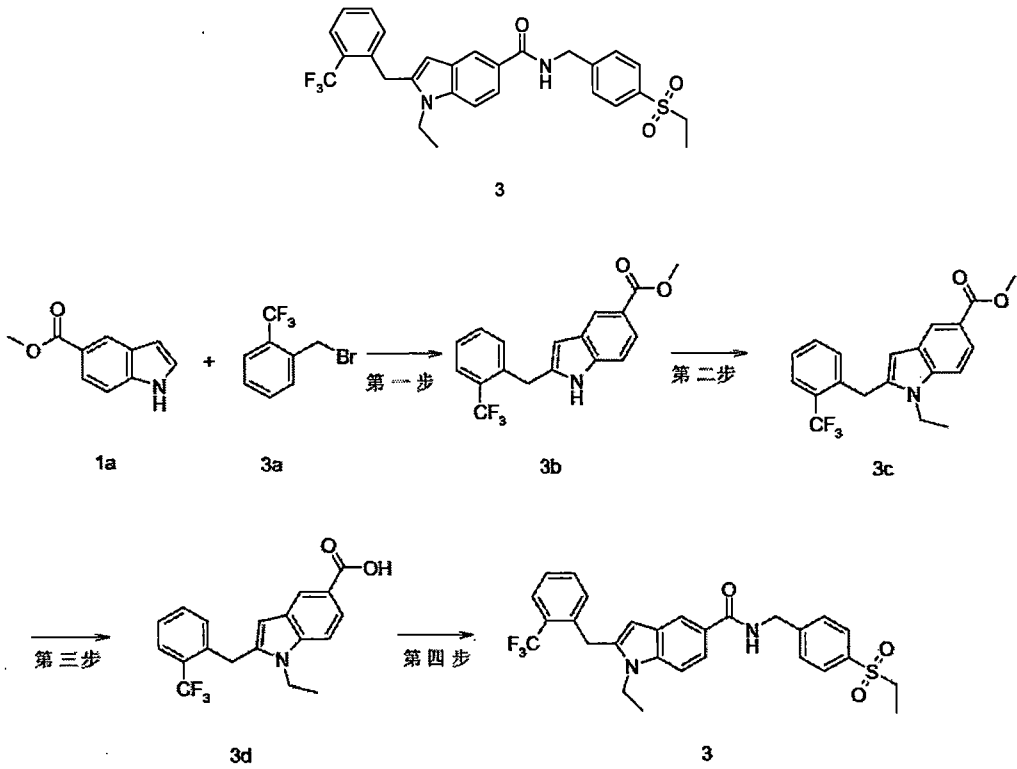
滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 2 (21 mg，白色固體)，產率：50%。

MS m/z (ESI): 505.4 [M+1]；

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.53-7.57 (m, 3H), 7.23 (t, 1H), 6.91 (t, 2H), 6.85 (t, 1H), 6.64 (t, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.79 (d, 2H), 4.50-4.56 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.11 (q, 2H), 1.51 (d, 6H), 1.27 (t, 3H)。

實施例 3

1-乙基-N-(4-(乙磺醯基)苄基)-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲醯胺 3



第一步

2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 3b

將 1a (2.7 g, 15.41 mmol), 1-(溴甲基)-2-(三氟甲基)苯 3a (3.87 g, 16.18 mmol), 雙乙腈二氯化鈣 (399 mg, 1.54 mmol), 降冰片烯 (2.9 g, 30.82 mmol), 碳酸氫鈉 (2.59 g, 30.82 mmol) 溶於 *N,N*-二甲基乙醯胺中, 升至 70°C 攪拌反應 12 小時。反應液冷卻至室溫, 反應液減壓濃縮, 用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物, 得標題產物 3b (4.4 g, 淺黃色固體), 產率: 86%。

第二步

1-乙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 3c

將 3b (4.4 g, 13.2 mmol) 溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺中, 加入氫化鈉 (1.06 g, 26.4 mmol, 60% in oil) 和碘乙烷 (10.29 g, 66.01 mmol), 攪拌反應 12 小時。將反應液倒入水中, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 合併有機相, 用水, 飽和氯化鈉溶液洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物, 得到標題產物 3c (4.2 g, 淺黃色固體), 產率: 88%。

第三步

1-乙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸 3d

將 3c (1.4 g, 3.87 mmol) 溶於 15 mL 甲醇中, 加入 2 *M* 氫氧化鉀溶液 5 mL, 升溫至回流反應 12 小時。反應液冷卻至室溫, 滴加濃鹽酸至 pH 為 4, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 合併有機相, 用水, 飽和氯化鈉溶液洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 得到粗品標題產物 3d (1.1 g, 淺黃色固體), 產品不經純化直接進行下一步反應。

第四步

1-乙基-N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 3

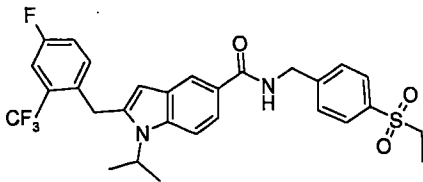
將粗品 3d (1.1 g, 3.17 mmol), 4-(乙磺酰基)苄基)甲胺 (757.31 mg, 3.8 mmol), 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (1.21 g, 6.33 mmol), 1-羥基苯並三唑 (856 g, 6.33 mmol), 三乙胺 (641 mg, 6.33 mmol) 溶於二氯甲烷中, 攪拌反應 12 小時。反應液減壓濃縮, 用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物, 用高效液相色譜法純化所得粗品, 得到標題產物 3 (1 g, 淺灰白色固體), 產率: 60%。

MS *m/z* (ESI): 529.9 [M+1];

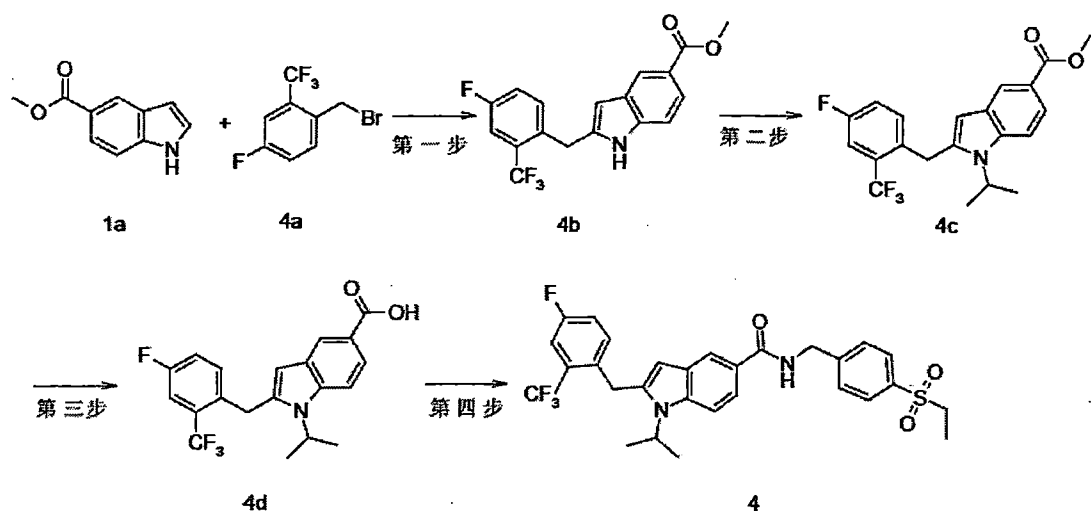
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.72-7.77 (m, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.37-7.49 (m, 3H), 7.16 (d, 1H), 6.67 (t, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.83 (d, 2H), 4.37 (d, 2H), 4.05-4.10 (m, 2H), 3.14 (q, 2H), 1.25-1.33 (m, 6H)。

實施例 4

N-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-1-異丙基-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 4



4



第一步

2-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酸甲酯 4b

將 1a (200 mg, 1.14 mmol), 1-(溴甲基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯 4a (308.1 mg, 1.2 mmol), 雙乙腈二氯化鈣 (29.6 mg, 0.14 mmol), 降冰片烯 (215 mg, 2.28 mmol), 碳酸氫鈉 (191.8 mg, 2.28 mmol) 溶於 *N,N*-二甲基乙醯胺中, 升至 70°C 攪拌反應 12 小時。反應液冷卻至室溫, 減壓濃縮, 用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物, 得標題產物 4b (141 mg, 淺黃色固體), 產率: 35%。

第二步

2-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-1-異丙基-1*H*-吲哚-5-甲酸甲酯 4c

將 4b (50 mg, 0.142 mmol) 溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺中, 加入氫化鈉 (12 mg, 0.285 mmol, 60% in oil), 2-溴丙烷 (87.53 mg, 0.711 mmol), 50°C 攪拌反應 12 小時。反應液冷卻至室溫, 倒入水中, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 合併有機相, 用水, 飽和氯化鈉溶液洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾

液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 4c (34 mg，淺黃色固體)，產率：61%。

第三步

2-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-1-異丙基-1*H*-吡啶-5-甲酸 4d

將 4c (34 mg，0.09 mmol) 溶於 3 mL 甲醇中，加入 2 *M* 氫氧化鉀溶液 1 mL，升溫至回流反應 12 小時。反應液冷卻至室溫，滴加濃鹽酸至 pH 為 4，用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3)，合併有機相，用水，飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到粗品標題產物 4d (26 mg，淺黃色固體)，產品不經純化直接進行下一步反應。

第四步

N-(4-(乙磺醯基)苄基)-2-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-1-異丙基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺 4

將粗品 4d (26 mg，0.068 mmol)，4-(乙磺醯基)苄基)甲胺 (16.4 mg，0.082 mmol)，1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (26.28 mg，0.137 mmol)，1-羥基苯並三唑 (18.52 mg，0.137 mmol)，三乙胺 (13.87 mg，0.137 mmol) 溶於二氯甲烷中，攪拌反應 12 小時。反應液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 4 (13 mg，黃色固體)，產率：34%。

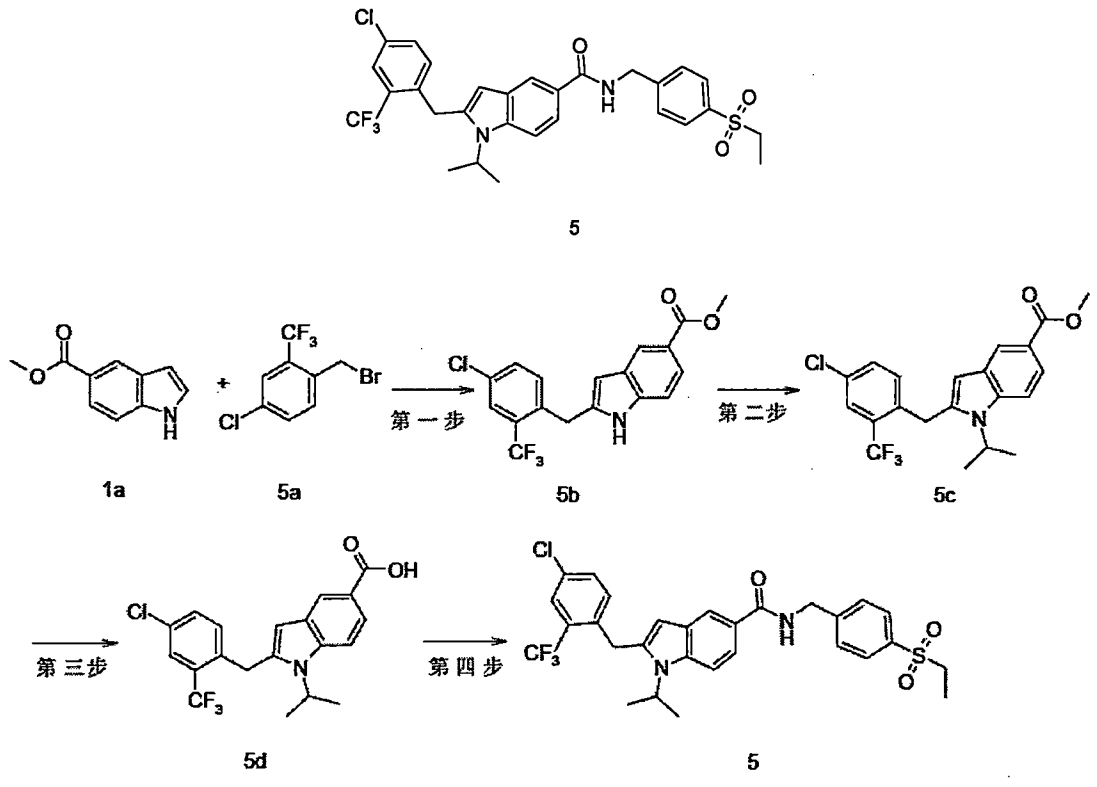
MS *m/z* (ESI): 561.3 [*M*+1]；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.58-7.61 (m, 3H), 7.48 (dd, 1H), 7.16 (dt, 1H),

7.08(d, 1H), 6.67(t, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.83 (d, 2H), 4.40-4.47(m, 1H), 4.33(s, 2H), 3.14 (q, 2H), 1.53(d, 6H), 1.31(t, 3H)。

實施例 5

2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)-*N*-(4-(乙磺基)苄基)-1-異丙基-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 5



第一步

2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 5b

將 1a (200 mg, 1.14 mmol), 1-(溴甲基)-4-氯-2-(三氟甲基)苯 5a (327.83 mg, 1.2 mmol), 雙乙腈二氯化鈣(29.6 mg, 0.14 mmol), 降冰片烯(215 mg, 2.28 mmol), 碳酸氫鈉(191.8 mg, 2.28 mmol)溶於 *N,N*-二甲基乙醯胺中, 升至 70℃ 攪拌反應 12 小時。反應液冷卻至室溫, 減壓濃縮, 用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物, 得標題

產物 5b (136 mg, 淺黃色固體), 產率: 33%。

第二步

2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)-1-異丙基-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯
5c

將 5b (50 mg, 0.136 mmol) 溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺中, 加入氫化鈉 (11 mg, 0.272 mmol, 60% in oil), 2-溴丙烷 (84 mg, 0.68 mmol), 50°C 攪拌反應 12 小時。反應液冷卻至室溫, 倒入水中, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 合併有機相, 用水, 飽和氯化鈉溶液洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物, 得到標題產物 5c (38 mg, 淺黃色固體), 產率: 68%。

第三步

2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)-1-異丙基-1*H*-吡啶-5-甲酸 5d

將 5c (28 mg, 0.071 mmol) 溶於 3 mL 甲醇中, 加入 2 *M* 氫氧化鉀溶液 1 mL, 升溫至回流反應 12 小時。反應液冷卻至室溫, 滴加濃鹽酸至 pH 為 4, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 合併有機相, 用水, 飽和氯化鈉溶液洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 得到粗品標題產物 5d (14 mg, 淺黃色固體), 產品不經純化直接進行下一步反應。

第四步

2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)-*N*-(4-(乙磺基)苄基)-1-異丙基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺 5

將粗品 5d (28 mg, 0.07 mmol), 4-(乙磺基)苄基)甲

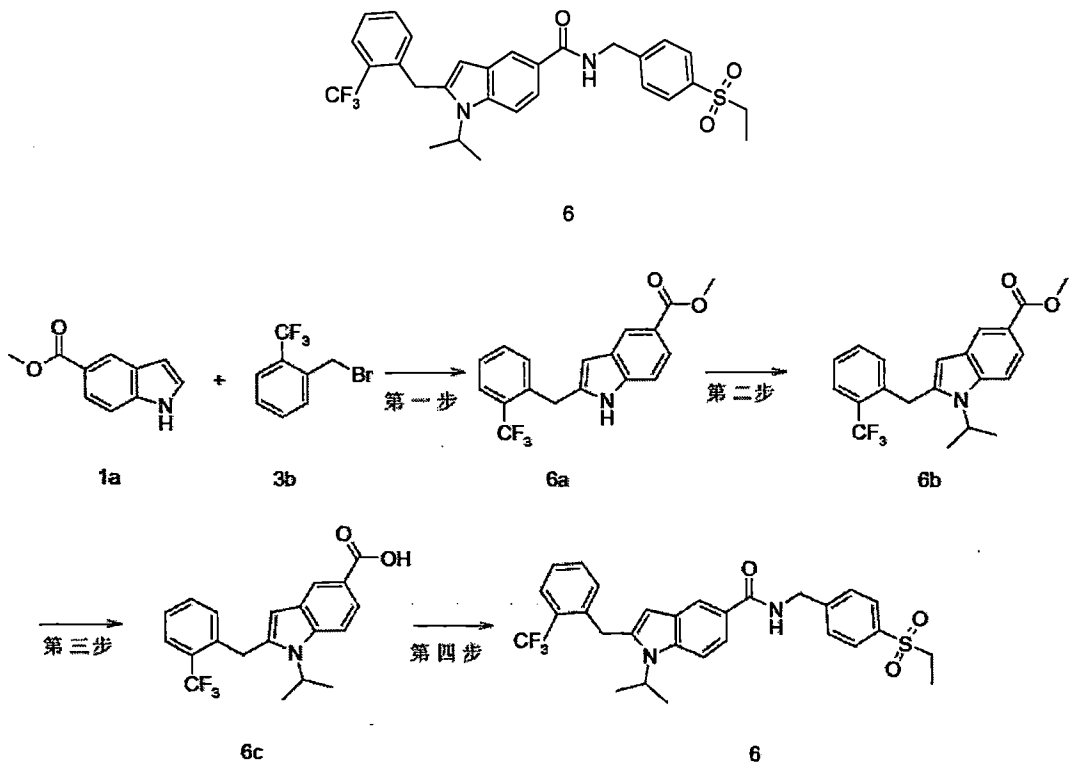
胺(16.92 mg, 0.085 mmol), 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(27.12 mg, 0.141 mmol), 1-羥基苯並三唑(19.12 mg, 0.101 mmol), 三乙胺(14.32 mg, 0.141 mmol)溶於二氯甲烷中, 攪拌反應 12 小時。反應液減壓濃縮, 用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物, 得到標題產物 5 (14 mg, 黃色固體), 產率: 34%。

MS m/z (ESI): 577.4 [M+1];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.65-7.71 (m, 2H), 7.53-7.56 (m, 3H), 7.39 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), , 6.78(t, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.78 (d, 2H), 4.35-4.42(m, 1H), 4.29(s, 2H), 3.10 (q, 2H), 1.50 (d, 6H), 1.28 (t, 3H)。

實施例 6

N-(4-(乙磺醯基)苄基)-1-異丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲醯胺 6



第一步

2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 6a

將 1a (3 g, 17.12 mmol), 1-(溴甲基)-2-(三氟甲基)苯 3b (4.3 g, 17.98 mmol), 雙乙腈二氯化鈣 (444 mg, 1.71 mmol), 降冰片烯 (3.22 g, 34.25 mmol), 碳酸氫鈉 (2.88 g, 34.25 mmol) 溶於 *N,N*-二甲基乙醯胺中, 升至 70°C 攪拌反應 12 小時。反應液冷卻至室溫, 減壓濃縮, 用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物, 得標題產物 6a (4.6 g, 淺黃色固體), 產率: 81%。

第二步

1-異丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 6b

將 6a (4.6 g, 13.8 mmol) 溶於 20 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中, 加入氫化鈉 (1.1 g, 27.6 mmol, 60% in oil), 2-溴丙烷 (84 mg, 0.68 mmol), 50°C 攪拌反應 12 小時。反應液冷卻至室溫, 倒入水中, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 合併有機相, 用水, 飽和氯化鈉溶液洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物, 得到標題產物 6b (2.9 g, 淺黃色固體), 產率: 75%。

第三步

1-異丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸 6c

將 6b (1.5 g, 4 mmol) 溶於 15 mL 甲醇中, 加入 2 *M* 氫氧化鉀溶液 5 mL, 升溫至回流攪拌反應 2 小時。反應液冷卻至室溫, 滴加濃鹽酸至 pH 為 4, 用乙酸乙酯萃取 (50

mL×3)，合併有機相，用水，飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到粗品標題產物 6c (1.33 g，淺黃色固體)，產品不經純化直接進行下一步反應。

第四步

N-(4-(乙磺醯基)苄基)-1-異丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 6

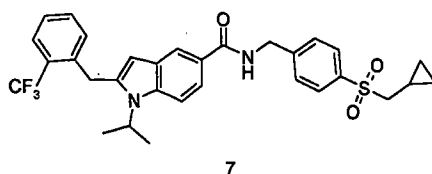
將粗品 6c (1.33 g，3.68 mmol)，4-(乙磺醯基)苄基)甲胺(880.11 mg，0.42 mmol)，1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(1.41 g，7.36 mmol)，1-羥基苯並三唑(994.66 mg，7.36 mmol)，三乙胺(744.87 mg，7.36 mmol)溶於二氯甲烷中，攪拌反應 12 小時。反應液減壓濃縮，用高效液相色譜法純化所得殘餘物，得到標題產物 6 (1.02 g，白色固體)，產率：51%。

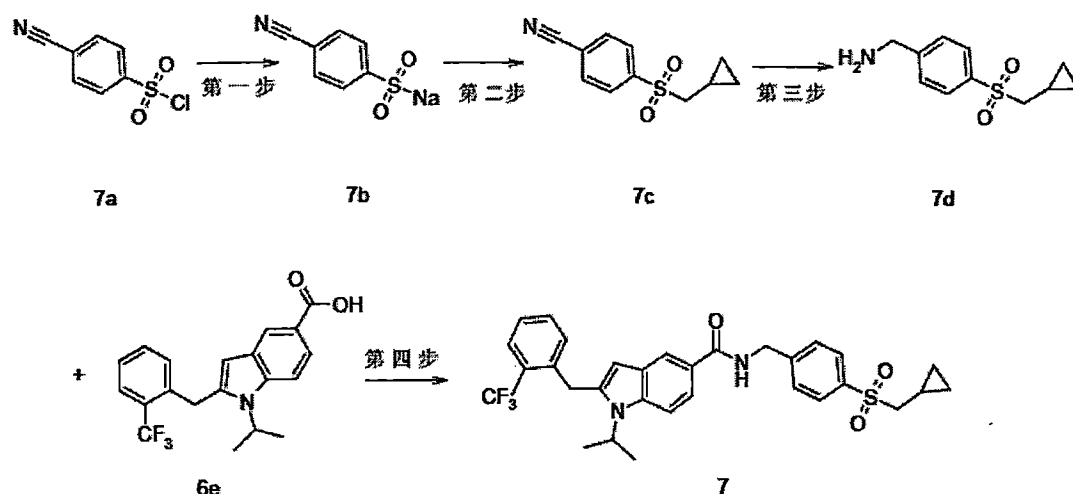
MS *m/z* (ESI): 544.4 [*M*+1]；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.74 (t, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.83 (d, 2H), 4.42-4.49 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.14 (q, 2H), 1.52 (d, 6H), 1.31 (t, 3H)。

實施例 7

N-(4-((環丙基甲基)磺醯基)苄基)-1-異丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 7





第一步

4-氰基苯亞磺酸鈉 7b

將 4-氰基苯磺酰氯 7a (1.01 g, 5 mmol), 亞硫酸鈉 (1.26 g, 10 mmol), 碳酸氫鈉 (0.84 g, 10 mmol) 加入到 20 mL 水中, 75°C 攪拌反應 5 小時。反應液冷卻至室溫, 減壓濃縮, 得到粗品標題產物 7b (946 mg, 白色固體), 產品不經純化直接進行下一步反應。

第二步

4-((環丙基甲基)磺基)苯甲腈 7c

將粗品 7b (946 mg, 5 mmol), (溴甲基)環丙烷 (2.03 g, 15 mmol) 和催化量的碘甲烷加入到 30 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中, 75°C 攪拌反應 12 小時。反應液冷卻至室溫, 加入 100 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL $\times$ 3), 合併有機相用無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物, 得到標題產物 7c (670 mg, 白色固體), 產率: 61%。

第三步

(4-((環丙基甲基)磺醯基)苄基)甲胺 7d

將 7c (670 mg, 3 mmol) 溶於 30 mL 甲醇中，加入 5 mL 氨水，再加入催化量的雷尼鎳，氫氣置換三次，攪拌反應 12 小時。將反應液過濾，濾液減壓濃縮，得到粗品標題產物 7d (0.6 g, 淡黃色油狀物)，產品不經純化直接進行下一步反應。

第四步

N-(4-((環丙基甲基)磺醯基)苄基)-1-異丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲醯胺 7

將粗品 7d (28.06 mg, 0.12 mmol)，粗品 6e (30 mg, 0.083 mmol)，1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (32 mg, 0.166 mmol)，1-羥基苯並三唑 (23 mg, 0.166 mmol)，*N,N*-二異丙基乙胺 (22 mg, 0.166 mmol) 溶於二氯甲烷中，攪拌反應 12 小時。反應液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 7 (16 mg, 淺黃色固體)，產率：34%。

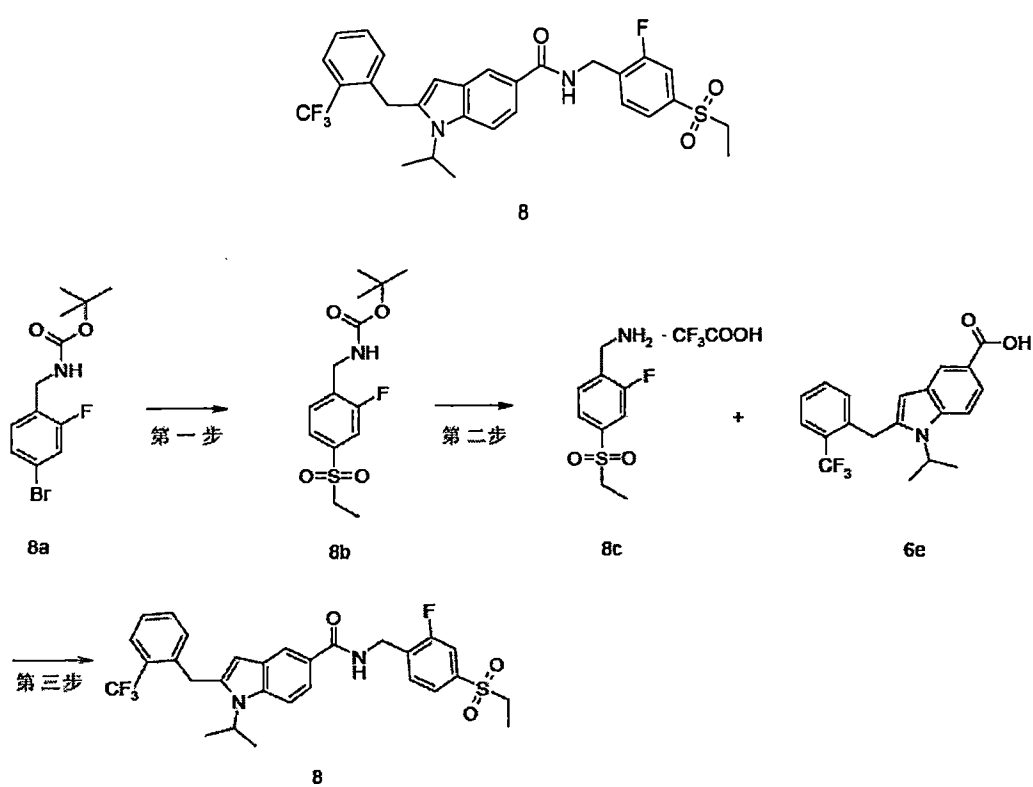
MS *m/z* (ESI): 569.2 [*M*+1];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.57 (t, 3H), 7.38-7.47 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.86 (t, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.82 (d, 2H), 4.42-4.49 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.03 (d, 2H), 1.52 (d, 6H), 0.99-1.02 (m, 1H), 0.57-0.62 (m, 2H), 0.17-0.21 (m, 2H)。

實施例 8

N-(4-(乙磺醯基)-2-氟苄基)-1-異丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)

基)-1*H*-吡啶-5-甲醯胺 8



第一步

4-(乙磺醯基)-2-氟苄基胺基甲酸第三丁酯 8b

將 4-溴-2-氟苄基胺基甲酸第三丁酯 8a (400 mg，1.32 mmol，採用專利申請“EP991638”公開的方法製備而得)，乙基亞磺酸鈉(229 mg，1.97 mmol)，碳酸鉍(642.7 mg，1.97 mmol)溶於二甲基亞磺中，加入催化量的碘化亞銅和 *L*-脯氨酸，升溫至 120℃ 攪拌反應 1 小時。反應液冷卻至室溫，加入適量乙酸乙酯，過濾，濾液依次用水、飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 8b (340 mg，淺黃色油狀物)，產率：82%。

第二步

(4-(乙磺醯基)-2-氟苄基)甲胺三氟乙酸鹽 8c

將 8b (340 mg, 1.12 mmol) 溶於 10 mL 二氯甲烷中，加入 2 mL 三氟乙酸，攪拌反應 3 小時。反應液減壓濃縮，得粗品標題產物 8c (340 mg, 淺棕色固體)，產品不經純化直接進行下一步反應。

第三步

N-(4-(乙磺醯基)-2-氟苄基)-1-異丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 8

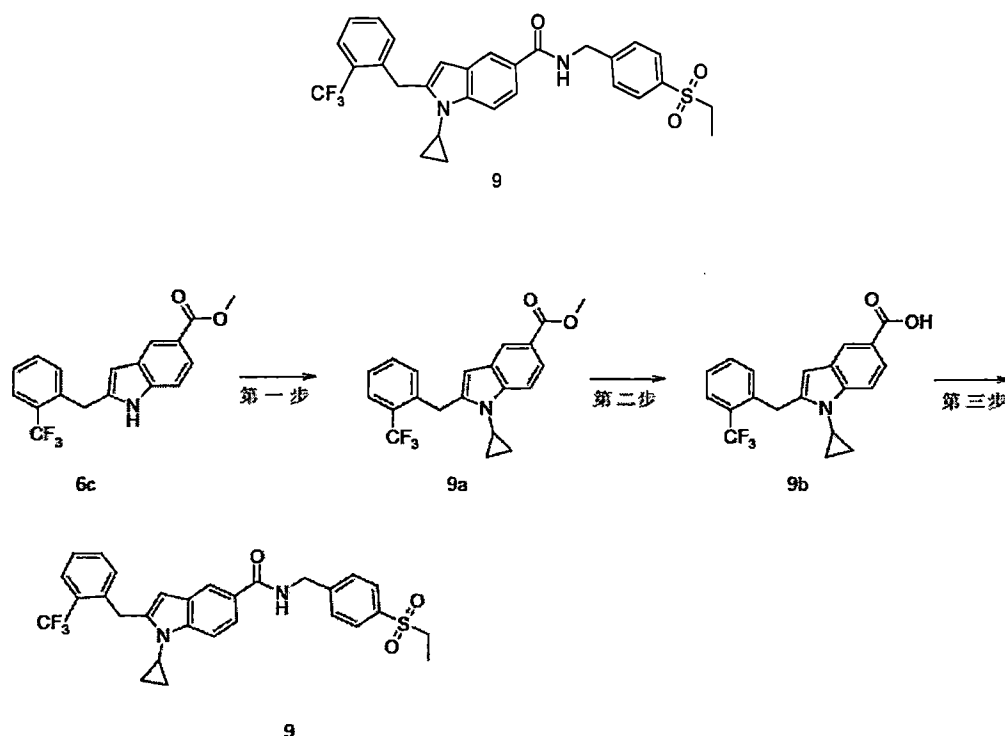
將粗品 8c (21.64 mg, 0.1 mmol)，6e (30 mg, 0.083 mmol)，1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (31.83 mg, 0.166 mmol)，1-羥基苯並三唑 (22.44 mg, 0.166 mmol)，*N,N*-二異丙基乙胺 (21.46 mg, 0.166 mmol) 溶於二氯甲烷中，攪拌反應 12 小時。將反應液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 8 (10 mg, 黃色固體)，產率：21%。

MS *m/z* (ESI): 561.1 [*M*+1]；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75-7.78 (m, 2H), 7.67-7.71 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.38-7.48 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.85 (d, 2H), 4.42-4.49 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.15 (q, 2H), 1.52 (d, 6H), 1.31 (t, 3H)。

實施例 9

1-環丙基-*N*-(4-(乙磺醯基)苄基)-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 9



第一步

1-環丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酸甲酯 9a

將 6c (100 mg, 0.3 mmol) 溶於 1,2-二氯乙烷中，分別加入環丙基硼酸 (39 mg, 0.45 mmol)，一水合醋酸銅 (90 mg, 0.45 mmol)，2,2'-聯吡啶 (70 mg, 0.45 mmol) 和碳酸鈉 (64 mg, 0.6 mmol)，升溫至 70°C 攪拌反應 24 小時。反應液冷卻至室溫，減壓濃縮，向所得殘餘物中加入水，用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3)，合併有機相，用水，飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 9a (65 mg, 黃色固體)，產率：58%。

第二步

1-環丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酸 9b

將 9a (65 mg, 0.17 mmol) 溶於 7 mL 甲醇和四氫呋喃

(V:V=5:2)混合溶劑中，加入 4 M 氫氧化鈉溶液 2 mL，升溫至 60℃ 攪拌反應 1 小時。反應液冷卻至室溫，滴加濃鹽酸至 pH 為 4，用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合併有機相，用水，飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得標題產物 9b (55 mg，白色固體)，產品不經純化直接進行下一步反應。

第三步

1-環丙基-*N*-(4-(乙磺醯基)苄基)-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 9

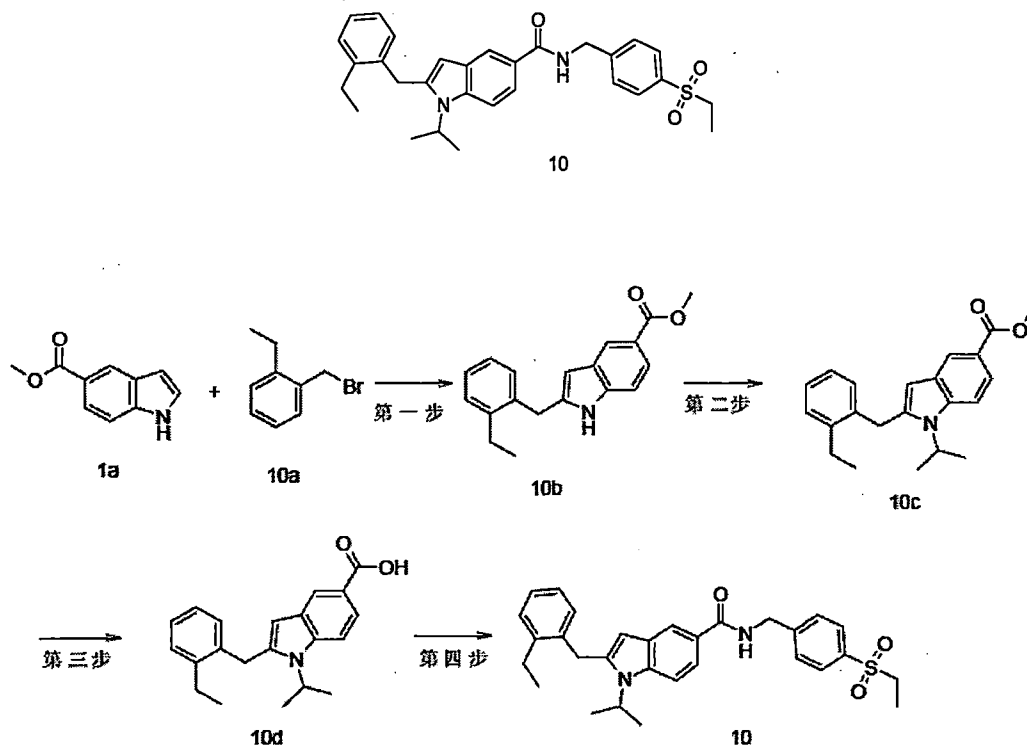
將粗品 9b (55 mg，0.15 mmol)，4-(乙磺醯基)苄基)甲胺(40 mg，0.2 mmol)，1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(44 mg，0.23 mmol)，1-羥基苯並三唑(31 mg，0.23 mmol)，*N,N*-二異丙基乙胺(59 mg，0.46 mmol)溶於二氯甲烷中，攪拌反應 12 小時。加入水和少量甲醇，用二氯甲烷和甲醇(V:V=8:1)混合溶劑萃取(20 mL×2)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 9 (40 mg，白色固體)，產率：48%。

MS *m/z* (ESI): 541.4 [*M*+1]；

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.03 (t, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.57 (d, 3H), 7.51 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.58 (d, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.25 (q, 2H), 3.08-3.13 (m, 1H), 1.10-1.15 (m, 2H), 1.08 (t, 3H), 0.94-0.98 (m, 2H)。

實施例 10

2-(2-(乙基苄基)-*N*-(4-(乙磺醯基)苄基)-1-異丙基-1*H*-吡啶
-5-甲磺胺 10



第一步

2-(2-(乙基苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 10b

將 1a (150 mg, 0.856 mmol), 1-(溴甲基)-2-乙基苯 10a (179 mg, 0.899 mmol), 雙乙腈二氯化鈣 (22.2 mg, 0.086 mmol), 降冰片烯 (161.24 mg, 1.71 mmol), 碳酸氫鈉 (143.86 mg, 1.71 mmol) 溶於 *N,N*-二甲基乙磺胺中, 升至 70°C 攪拌反應 12 小時。反應液冷卻至室溫, 減壓濃縮, 用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物, 得標題產物 10b (68 mg, 淺黃色固體), 產率: 27%。

第二步

2-(2-(乙基苄基)-1-異丙基-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 10c

將 10b (67 mg, 0.23 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，加入氫化鈉(18.27 mg, 0.46 mmol, 60% in oil)，2-溴丙烷(140.45 mg, 1.14 mmol)，50℃攪拌反應 12 小時。反應液冷卻至室溫，倒入水中，用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合併有機相，用水，飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 10c (46 mg, 淺黃色固體)，產率：60%。

第三步

2-(2-(乙基苄基)-1-異丙基-1*H*-吡啶-5-甲酸 10d

將 10c (46 mg, 0.137 mmol) 溶於 5 mL 甲醇中，加入 2 *M* 氫氧化鉀溶液 2 mL，升溫至回流攪拌反應 3 小時。反應液冷卻至室溫，減壓濃縮，向所得殘餘物中加入水，滴加濃鹽酸至 pH 為 4-5，用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合併有機相，用水，飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到粗品標題產物 10d (42 mg, 淺黃色固體)，產品不經純化直接進行下一步反應。

第四步

2-(2-(乙基苄基)-*N*-(4-(乙磺醯基)苄基)-1-異丙基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺 10

將粗品 10d (42 mg, 0.13 mmol)，(4-(乙磺醯基)苄基)甲胺(31.25 mg, 0.16 mmol)，1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(50.01 mg, 0.26 mmol)，1-羥基苯並三唑(35.31 mg, 0.26 mmol)，三乙胺(26.45 mg, 0.26 mmol)溶於二氯甲

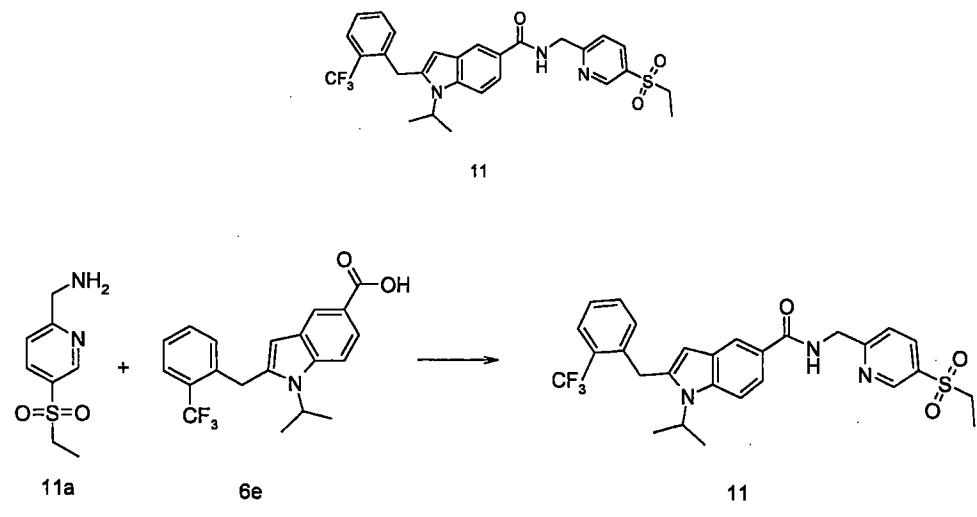
烷中，攪拌反應 12 小時。將反應液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 10 (16 mg，淺黃色固體)，產率：24%。

MS m/z (ESI): 503.5 [M+1]；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.58-7.61 (m, 3H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.16 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.62 (t, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.83 (d, 2H), 4.54-4.61 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.14 (q, 2H), 2.74 (q, 2H), 1.60 (d, 6H), 1.25-1.31 (m, 6H)。

實施例 11

N-((5-(乙磺基)吡啶-2-基)甲基)-1-異丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 11



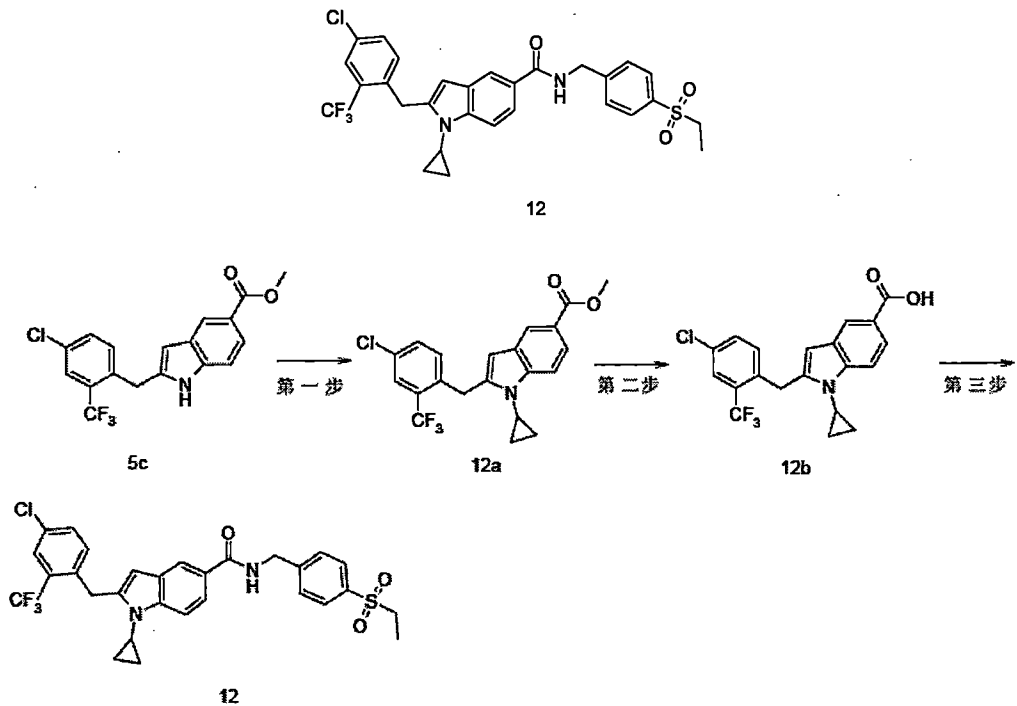
將粗品 6e (42 mg，0.11 mmol)，5-(乙磺基)吡啶-2-基)甲胺 11a (26.47 mg，0.13 mmol，採用專利申請“WO201517335”公開的方法製備而得)，1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(42.45 mg，0.22 mmol)，1-羥基苯並三唑(29.92 mg，0.22 mmol)，三乙胺(22.41 mg，0.22

mmol)溶於二氯甲烷中，攪拌反應 12 小時。將反應液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 11 (16 mg，淺黃色固體)，產率：25.8%。

MS m/z (ESI): 544.4 [M+1]。

實施例 12

2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)-1-環丙基-N-(4-(乙磺醯基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲醯胺 12



第一步

2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)-1-環丙基-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 12a

將 5c (150 mg，0.408 mmol)溶於 1,2-二氯乙烷中，分別加入環丙基硼酸(180 mg，2.04 mmol)，醋酸銅(14.9 mg，0.08 mmol)，2,2'-聯吡啶(318.5 mg，2.04 mmol)和碳酸鈉(86.5 mg，0.816 mmol)，升溫至 70℃攪拌反應 12 小時。反應液冷卻至室溫，減壓濃縮，向所得殘餘物中加入乙酸乙酯，

過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 12a (21 mg，淺黃色油狀物)，產率：13%。

第二步

2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)-1-環丙基-1*H*-吡啶-5-甲酸 12b

將 12a (21 mg，0.05 mmol) 溶於 2 mL 甲醇中，加入 2 *M* 氫氧化鉀溶液 2 mL，升溫至回流攪拌反應 3 小時。反應液冷卻至室溫，減壓濃縮，向所得殘餘物中加入水，滴加濃鹽酸至 pH 為 5-6，用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3)，合併有機相，用水，飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到粗品標題產物 12b (16 mg，淺黃色油狀物)，產品不經純化直接進行下一步反應。

第三步

2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)-1-環丙基-*N*-(4-(乙磺基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 12

將粗品 12b (16 mg，0.04 mmol)，(4-(乙磺基)苄基)甲胺 (12.2 mg，0.06 mmol)，1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (15.6 mg，0.08 mmol)，1-羥基苯並三唑 (11 mg，0.08 mmol)，三乙胺 (9 mg，0.08 mmol) 溶於二氯甲烷中，攪拌反應 12 小時。將反應液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 12 (13 mg，黃色固體)，產率：56%。

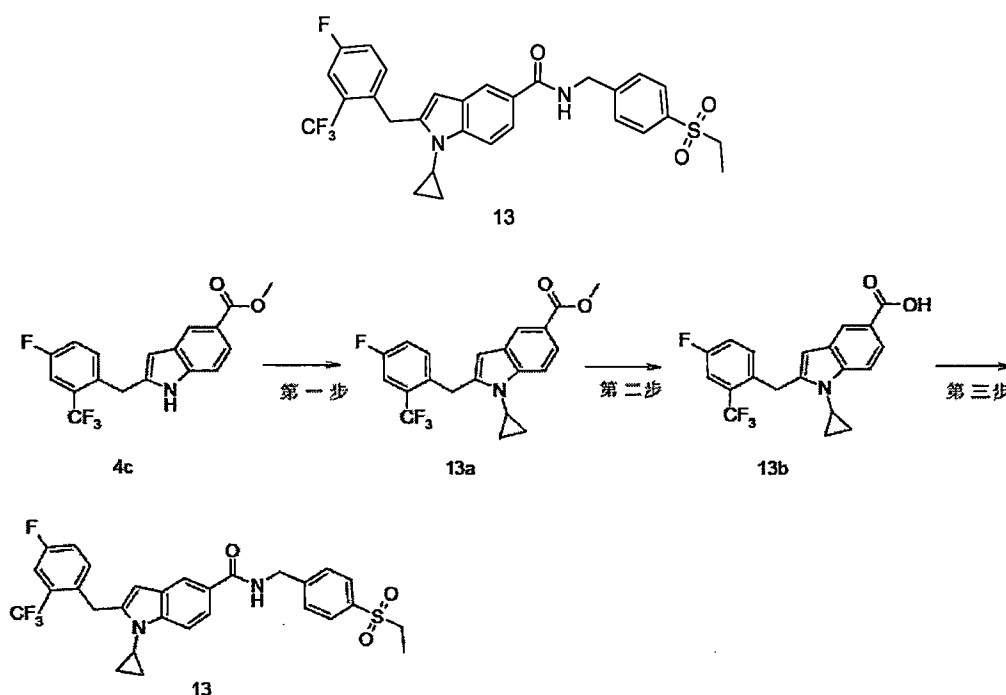
MS *m/z* (ESI): 575.4 [*M*+1];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.87 (d, 2H),

7.68-7.71(m, 2H), 7.56-7.61(m, 3H), 7.41 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.62(t, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.79 (d, 2H), 4.42(s, 2H), 3.10 (q, 2H), 2.96-3.00 (m, 1H), 1.28 (t, 3H), 1.10-1.14 (m, 2H), 1.97-1.01 (m, 2H)。

實施例 13

2-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-1-環丙基-*N*-(4-(乙磺基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 13



第一步

2-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-1-環丙基-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 13a

將 4c (100 mg, 0.285 mmol) 溶於 1,2-二氯乙烷中，分別加入環丙基硼酸(125.4 mg, 1.42 mmol)，醋酸銅(103.4 mg, 0.569 mmol)，2,2'-聯吡啶(222.3 mg, 1.42 mmol)和碳酸鈉(60.4 mg, 0.569 mmol)，升溫至 80℃ 攪拌反應 12 小時。反應液冷卻至室溫，減壓濃縮，向所得殘餘物中加入乙酸

乙酯，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 13a (71 mg，淺黃色油狀物)，產率：64%。

第二步

2-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-1-環丙基-1*H*-吡啶-5-甲酸 13b

將 13a (71 mg，0.174 mmol) 溶於 3 mL 甲醇中，加入 2 *M* 氫氧化鉀溶液 3 mL，升溫至回流攪拌反應 3 小時。反應液冷卻至室溫，減壓濃縮，向所得殘餘物中加入水，滴加濃鹽酸至 pH 為 5-6，用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3)，合併有機相，用水，飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到粗品標題產物 13b (56 mg，淺黃色油狀物)，產品不經純化直接進行下一步反應。

第三步

2-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-1-環丙基-*N*-(4-(乙磺基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 13

將粗品 13b (56 mg，0.148 mmol)，(4-(乙磺基)苄基)甲胺 (44.36 mg，0.222 mmol)，1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (56.9 mg，0.297 mmol)，1-羥基苯並三唑 (40.11 mg，0.297 mmol)，三乙胺 (30 mg，0.297 mmol) 溶於二氯甲烷中，攪拌反應 12 小時。將反應液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 13 (36 mg，白色固體)，產率：43%。

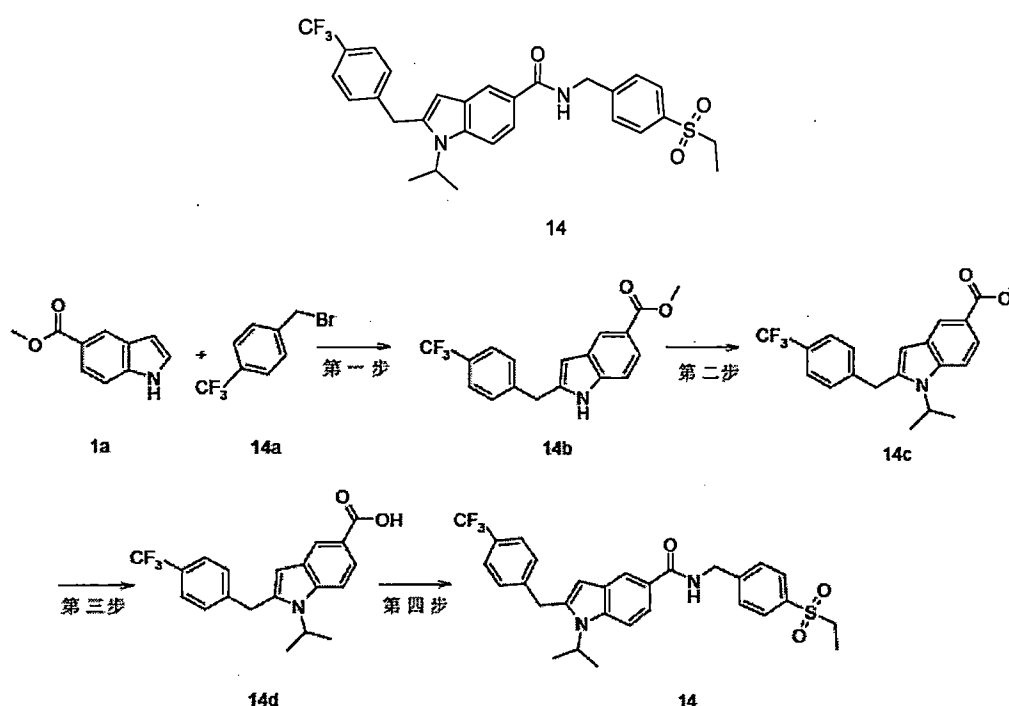
MS *m/z* (ESI): 557.1 [M-1];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.72

(dd, 1H), 7.59-7.65 (m, 3H), 7.48 (dd, 1H), 7.18 (dt, 1H), 6.64 (t, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.82 (d, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.14 (q, 2H), 3.00-3.06 (m, 1H), 1.32 (t, 3H), 1.14-1.19 (m, 2H), 1.02-1.05 (m, 2H)。

實施例 14

N-(4-(乙磺基)苄基)-1-異丙基-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 14



第一步

2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 14b

將 1a (200 mg, 1.14 mmol), 1-(溴甲基)-4-三氟甲基) 苯 14a (286 mg, 1.97 mmol), 雙乙腈二氯化鈣 (16 mg, 0.057 mmol), 降冰片烯 (214 mg, 2.28 mmol), 碳酸氫鈉 (144 mg, 1.71 mmol) 溶於 *N,N*-二甲基乙醯胺中, 升至 70°C 攪拌反應 12 小時。反應液冷卻至室溫, 倒入水中, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3), 合併有機相, 用水, 飽和氯化鈉溶液洗滌, 無

水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得標題產物 14b (94 mg，淺黃色油狀物)，產率：25%。

第二步

2-(4-(三氟甲基)苄基)-1-異丙基-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 14c

將 14b (94 mg，0.28 mmol) 溶於 3 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，加入氫化鈉 (27 mg，0.56 mmol，60% in oil)，2-溴丙烷 (70 mg，0.56 mmol)，80℃ 攪拌反應 12 小時。反應液冷卻至室溫，倒入水中，用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3)，合併有機相，用水，飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到粗品標題產物 14c (67 mg，淺黃色固體)，產品不經純化直接進行下一步反應。

第三步

2-(4-(三氟甲基)苄基)-1-異丙基-1*H*-吡啶-5-甲酸 14d

將粗品 14c (67 mg，0.18 mmol) 溶於 3 mL 甲醇中，加入 2 *M* 氫氧化鉀溶液 1 mL，升溫至回流攪拌反應 3 小時。反應液冷卻至室溫，減壓濃縮，向殘餘物中加入水，滴加濃鹽酸至 pH 為 5-6，用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3)，合併有機相，用水，飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到粗品標題產物 14d (54 mg，無色油狀物)，產品不經純化直接進行下一步反應。

第四步

N-(4-(乙磺基)苄基)-1-異丙基-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲醯胺 14

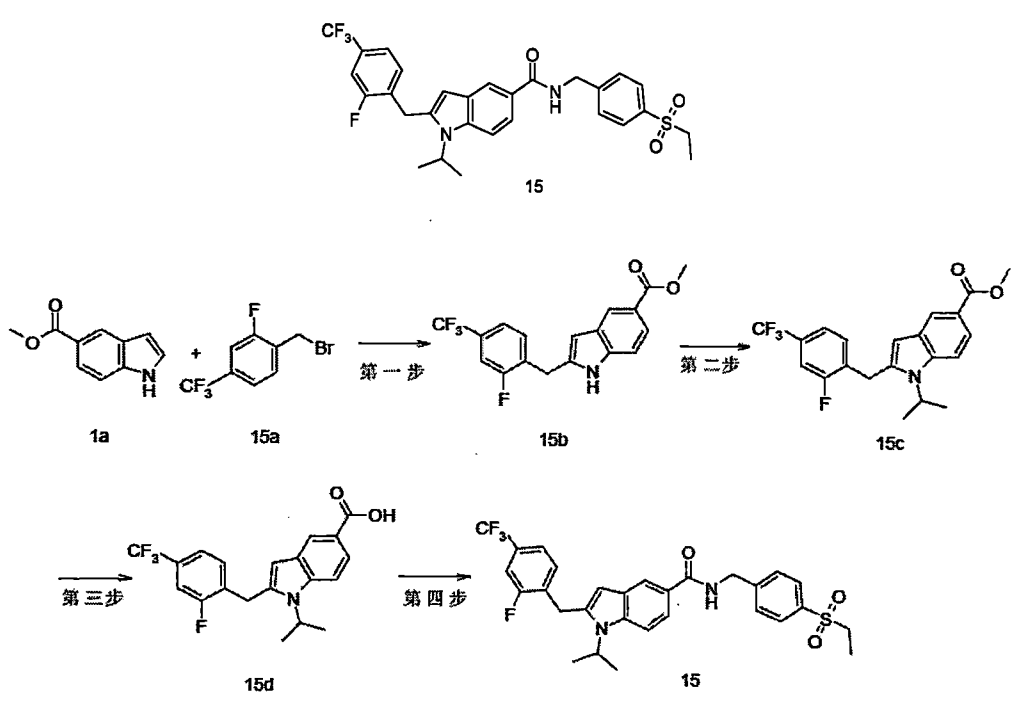
將粗品 14d (54 mg, 0.15 mmol), (4-(乙磺基)苄基)甲胺(36 mg, 0.18 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(57 mg, 0.3 mmol), 1-羥基苯並三唑(39 mg, 0.3 mmol), 三乙胺(33 mg, 0.3 mmol)溶於二氯甲烷中, 攪拌反應 12 小時。將反應液減壓濃縮, 用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物, 得到標題產物 14 (23.7 mg, 白色固體), 產率: 29%。

MS m/z (ESI): 543.9 [M+1];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.52-7.58 (m, 5H), 7.30 (d, 2H), 6.74 (t, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.78 (d, 2H), 4.47-4.50 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.10 (q, 2H), 1.47 (d, 6H), 1.27 (t, 3H)。

實施例 15

N-(4-(乙磺基)苄基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1-異丙基-1*H*-吲哚-5-甲酰胺 15



第一步

2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 15b

將 1a (200 mg, 1.14 mmol), 1-(溴甲基)-2-氟-4-三氟甲基)苯 15a (322.8 mg, 1.26 mmol), 雙乙腈二氯化鈣 (13 mg, 0.057 mmol), 降冰片烯 (12 mg, 0.114 mmol), 碳酸氫鈉 (144 mg, 1.71 mmol) 溶於 *N,N*-二甲基乙醯胺中, 升至 70°C 攪拌反應 12 小時。反應液冷卻至室溫, 減壓濃縮, 用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物, 得標題產物 15b (104 mg, 淺黃色油狀物), 產率: 25%。

第二步

2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1-異丙基-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 15c

將 15b (131 mg, 0.37 mmol) 溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺中, 加入氫化鈉 (30 mg, 0.75 mmol, 60% in oil), 2-溴丙烷 (92 mg, 0.75 mmol), 50°C 攪拌反應 12 小時。反應液冷卻至室溫, 倒入水中, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3), 合併有機相, 用水, 飽和氯化鈉溶液洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物, 得到標題產物 15c (72 mg, 無色油狀物), 產率: 49%。

第三步

2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1-異丙基-1*H*-吡啶-5-甲酸 15d

將 15c (72 mg, 0.183 mmol) 溶於 3 mL 甲醇中, 加入 2 *M* 氫氧化鉀溶液 1 mL, 升溫至 70°C 攪拌反應 3 小時。反應

液冷卻至室溫，減壓濃縮，向殘餘物中加入水，滴加濃鹽酸至 pH 為 5-6，用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合併有機相，用水，飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到粗品標題產物 15d (47 mg，無色油狀物)，產品不經純化直接進行下一步反應。

第四步

N-(4-(乙磺醯基)苄基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1-異丙基-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 15

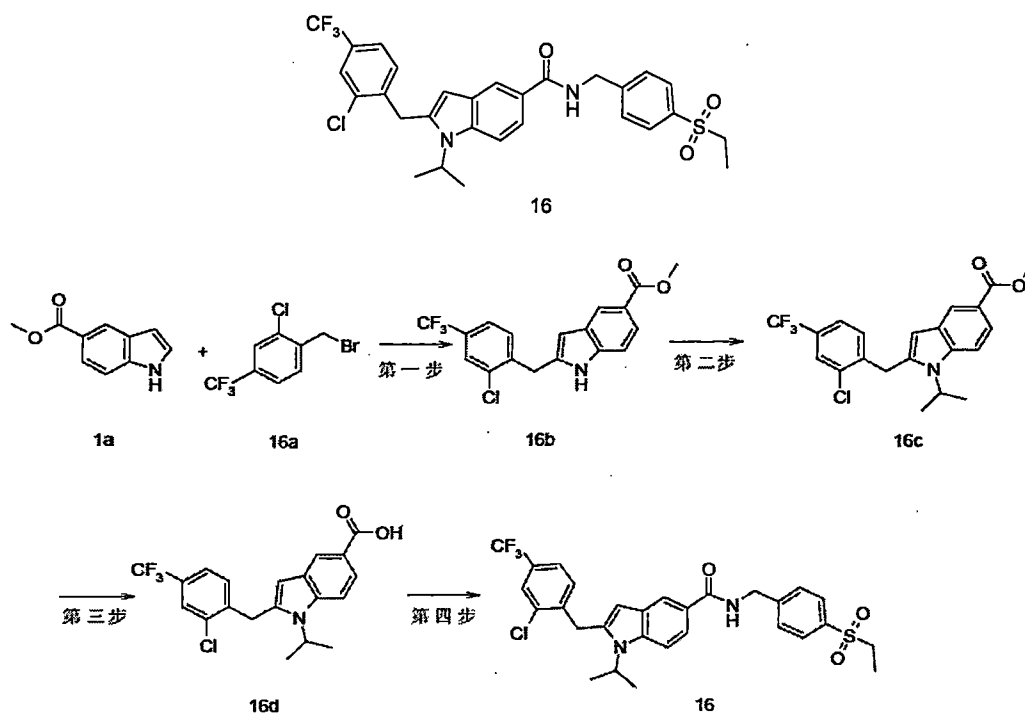
將粗品 15d (47 mg，0.12 mmol)，(4-(乙磺醯基)苄基)甲胺(30 mg，0.15 mmol)，1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(48 mg，0.25 mmol)，1-羥基苯並三唑(34 mg，0.25 mmol)，三乙胺(26 mg，0.25 mmol)溶於二氯甲烷中，攪拌反應 12 小時。將反應液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 15 (3.1 mg，白色固體)，產率：5%。

MS *m/z* (ESI): 561.5 [*M*+1];

¹HNMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.57-7.61 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.69 (t, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.82 (d, 2H), 4.50-4.57 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.14 (q, 2H), 1.57 (d, 6H), 1.31 (t, 3H)。

實施例 16

2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-*N*-(4-(乙磺醯基)苄基)-1-異丙基-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 16



第一步

2-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 16b

將 1a (200 mg, 1.14 mmol), 1-(溴甲基)-2-氯-4-三氟甲基)苯 16a (328 mg, 1.2 mmol), 雙乙腈二氯化鈣 (28 mg, 0.11 mmol), 降冰片烯 (215 mg, 2.28 mmol), 碳酸氫鈉 (144 mg, 1.71 mmol) 溶於 *N,N*-二甲基乙醯胺中, 升至 70℃ 攪拌反應 12 小時。反應液冷卻至室溫, 減壓濃縮, 用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物, 得標題產物 16b (89 mg, 淺黃色油狀物), 產率: 22%。

第二步

2-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-1-異丙基-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 16c

將 16b (89 mg, 0.24 mmol) 溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺中, 加入氫化鈉 (20 mg, 0.48 mmol, 60% in oil), 2-溴丙烷 (60 mg, 0.48 mmol), 50℃ 攪拌反應 12 小時。反應液冷卻至室

溫，倒入水中，用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合併有機相，用水，飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到粗品標題產物 16c (41 mg，無色油狀物)，產品不經純化直接進行下一步反應。

第三步

2-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-1-異丙基-1*H*-吡啶-5-甲酸 16d

將粗品 16c (41 mg，0.1 mmol)溶於 3 mL 甲醇中，加入 2 *M* 氫氧化鉀溶液 1 mL，70℃ 攪拌反應 12 小時。反應液冷卻至室溫，減壓濃縮，向殘餘物中加入水，滴加濃鹽酸至 pH 為 5-6，用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合併有機相，用水，飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到粗品標題產物 16d (34 mg，無色油狀物)，產品不經純化直接進行下一步反應。

第四步

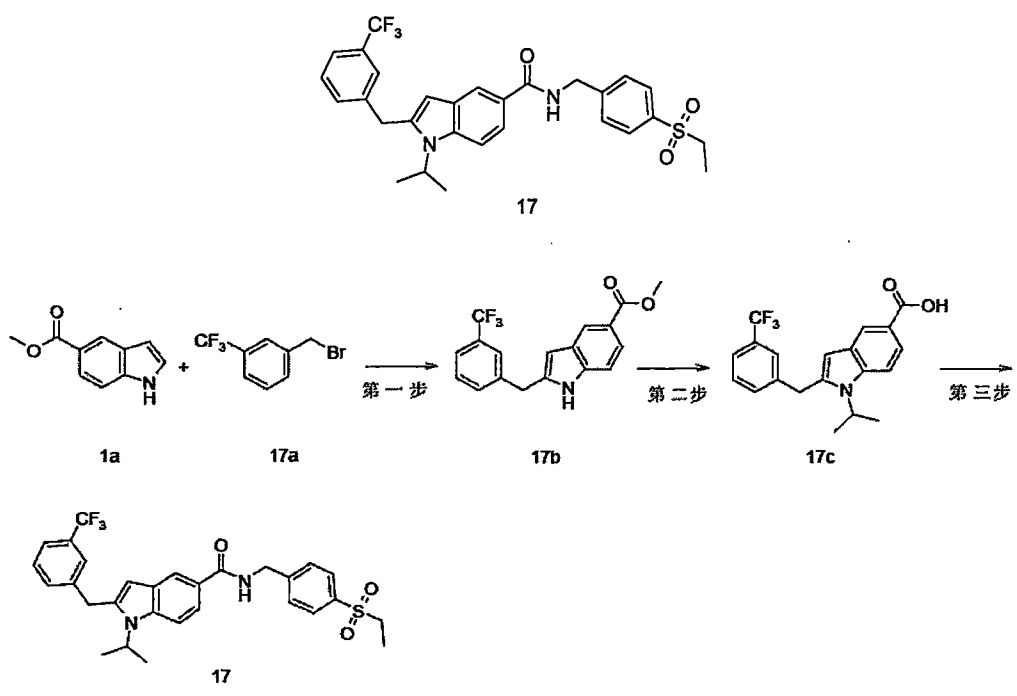
2-(2-氯-4-(三氟甲基)苄基)-*N*-(4-(乙磺基)苄基)-1-異丙基-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 16

將粗品 16d (34 mg，0.086 mmol)，(4-(乙磺基)苄基)甲胺(26 mg，0.13 mmol)，1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(33 mg，0.17 mmol)，1-羥基苯並三唑(23 mg，0.17 mmol)，三乙胺(17.4 mg，0.17 mmol)溶於二氯甲烷中，攪拌反應 12 小時。減壓濃縮用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 16 (6.5 mg，白色固體)，產率：13%。

MS *m/z* (ESI): 576.9 [M-1]。

實施例 17

N-(4-(乙磺基)苄基)-1-異丙基-2-(3-(三氟甲基)苄基)-1*H*-
吲哚-5-甲酰胺 17



第一步

2-(3-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酸甲酯 17b

將 1a (200 mg , 1.13 mmol) , 1-(溴甲基)-3-三氟甲基) 苯 17a (286 mg , 1.2 mmol) , 雙乙腈二氯化鈣(16 mg , 0.06 mmol) , 降冰片烯(218 mg , 2.3 mmol) , 碳酸氫鈉(134 mg , 1.71 mmol)溶於 *N,N*-二甲基乙醯胺中 , 升至 70℃ 攪拌反應 12 小時。反應液冷卻至室溫 , 減壓濃縮 , 用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物 , 得標題產物 17b (134 mg , 淺黃色固體) , 產率 : 32%。

第二步

2-(3-(三氟甲基)苄基)-1-異丙基-1*H*-吲哚-5-甲酸 17c

將 17b (134 mg , 0.4 mmol)溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺中 ,

加入氫化鈉(32 mg, 0.8 mmol, 60% in oil), 2-溴丙烷(99 mg, 0.8 mmol), 70°C 攪拌反應 12 小時。反應液冷卻至室溫, 減壓濃縮, 用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物, 得到標題產物 17c (108 mg, 淺黃色固體), 產率: 72%。

第三步

N-(4-(乙磺醯基)苄基)-1-異丙基-2-(3-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 17

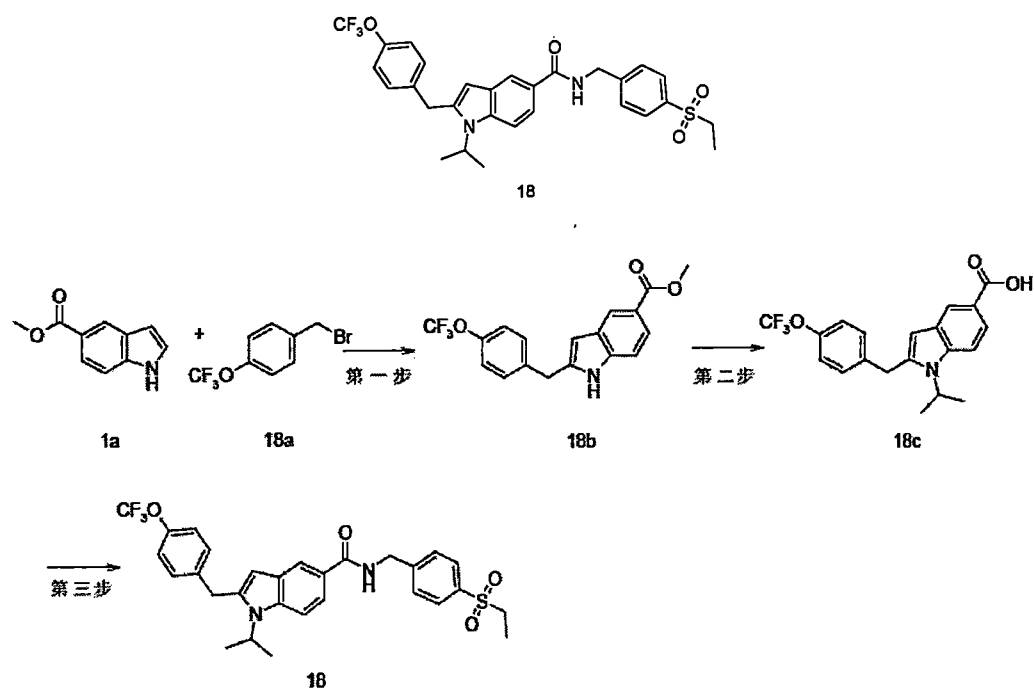
將 17c (30 mg, 0.08 mmol), (4-(乙磺醯基)苄基)甲胺(20 mg, 0.1 mmol), 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(33 mg, 0.17 mmol), 1-羥基苯並三唑(23 mg, 0.17 mmol), 三乙胺(17 mg, 0.17 mmol)溶於二氯甲烷中, 攪拌反應 12 小時。減壓濃縮, 用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物, 得到標題產物 17 (11 mg, 白色固體), 產率: 24%。

MS *m/z* (ESI): 543.5 [*M*+1];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.50-7.57 (m, 3H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.78 (d, 2H), 4.45-4.53 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.10-4.16 (m, 1H), 3.10 (q, 2H), 1.47 (d, 6H), 1.27 (t, 3H)。

實施例 18

N-(4-(乙磺醯基)苄基)-1-異丙基-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 18



第一步

2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酸甲酯 18b

將 1a (500 mg, 2.85 mmol), 1-(溴甲基)-4-三氟甲氧基苯 18a (716 mg, 3 mmol), 雙乙腈二氯化鈣 (39 mg, 0.14 mmol), 降冰片烯 (534 mg, 5.7 mmol), 碳酸氫鈉 (360 mg, 4.28 mmol) 溶於 *N,N*-二甲基乙醯胺中, 升至 70°C 攪拌反應 12 小時。反應液冷卻至室溫, 減壓濃縮, 用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物, 得到標題產物 18b (520 mg, 淺黃色固體), 產率: 55%。

第二步

1-異丙基-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酸 18c

將 18b (200 mg, 0.573 mmol) 溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺中, 加入氫化鈉 (46 mg, 0.15 mmol, 60% in oil), 2-溴丙烷 (140.84 mg, 1.15 mmol), 於 70°C 攪拌反應 12 小時。反應液冷卻至室溫, 減壓濃縮, 用薄層色譜法以展開劑體系 B

純化所得殘餘物，得到標題產物 18c (92 mg，淺黃色油狀物)，產率：41%。

第三步

N-(4-(乙磺基)苄基)-1-異丙基-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 18

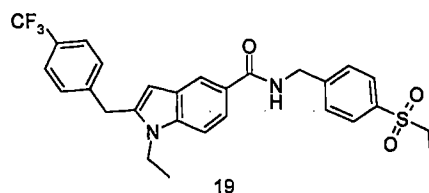
將 18c (30 mg，0.08 mmol)，(4-(乙磺基)苄基)甲胺 (20 mg，0.1 mmol)，1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (31 mg，0.16 mmol)，1-羥基苯並三唑 (21 mg，0.16 mmol)，三乙胺 (17 mg，0.16 mmol) 溶於二氯甲烷中，攪拌反應 12 小時。減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 18 (13 mg，白色固體)，產率：29%。

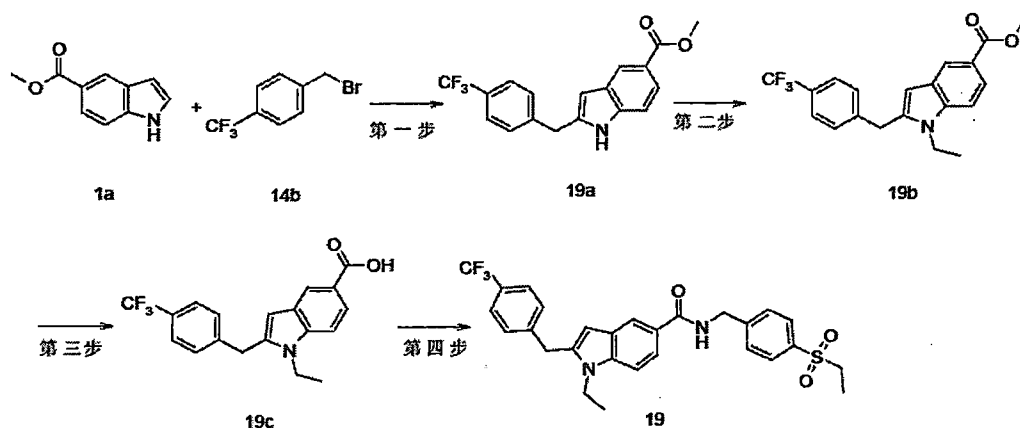
MS *m/z* (ESI): 559.5 [*M*+1]；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.50-7.57 (m, 3H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.78 (d, 2H), 4.45-4.53 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.10-4.16 (m, 1H), 3.10 (q, 2H), 1.47 (d, 6H), 1.27 (t, 3H)。

實施例 19

1-乙基-*N*-(4-(乙磺基)苄基)-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 19





第一步

2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酸甲酯 19a

將 1a (1 g, 5.71 mmol), 14b (1.43 g, 5.99 mmol), 雙乙腈二氯化鈣 (150 mg, 0.571 mmol), 降冰片烯 (1.1 g, 11.42 mmol), 碳酸氫鈉 (0.63 g, 7.42 mmol) 溶於 *N,N*-二甲基乙醯胺中, 升至 70℃ 攪拌反應 16 小時。反應液冷卻至室溫, 加入 100 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (100 mL×3), 合併有機相, 用飽和氯化鈉溶液洗滌 (100 mL), 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 得粗品標題產物 19a (1.5 g, 黃色固體), 產品不經純化直接進行下一步反應。

第二步

1-乙基-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酸甲酯 19b

將粗品 19a (0.2 g, 0.6 mmol) 溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中, 加入氫化鈉 (48 mg, 1.2 mmol, 60% in oil), 於 0℃ 攪拌反應 1 小時, 加入碘乙烷 (0.19 g, 1.2 mmol), 升溫至 50℃ 攪拌反應 15 小時。反應液冷卻至室溫, 加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3), 合併有機相, 用飽和氯化鈉溶液洗滌 (50 mL), 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃

縮，得到粗品標題產物 19b (63 mg，黃色固體)，產品不經純化直接進行下一步反應。

第三步

1-乙基-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸 19c

將粗品 19b (63 mg，0.74 mmol)溶於 11 mL 甲醇和水 (V:V=10:1)的混合溶劑中，加入氫氧化鈉 (35 mg，0.872 mmol)，60°C 攪拌反應 16 小時。反應液冷卻至室溫，滴加 2*M* 鹽酸至 pH 為 3-4，減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 19c (40 g，白色固體)，產率：67%。

第四步

1-乙基-*N*-(4-(乙磺醯基)苄基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 19

將 19c (10 mg，0.029 mmol)，(4-(乙磺醯基)苄基)甲胺 (11.6 mg，0.058 mmol)，2-(7-偶氮苯並三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽 (16 mg，0.044 mmol)，*N,N*-二異丙基乙胺 (18.7 mg，0.044 mmol)溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲磺胺中，攪拌反應 16 小時。向反應液加入 50 mL 水，用二氯甲烷萃取 (30 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌 (60 mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 19 (8 mg，白色固體)，產率：40%。

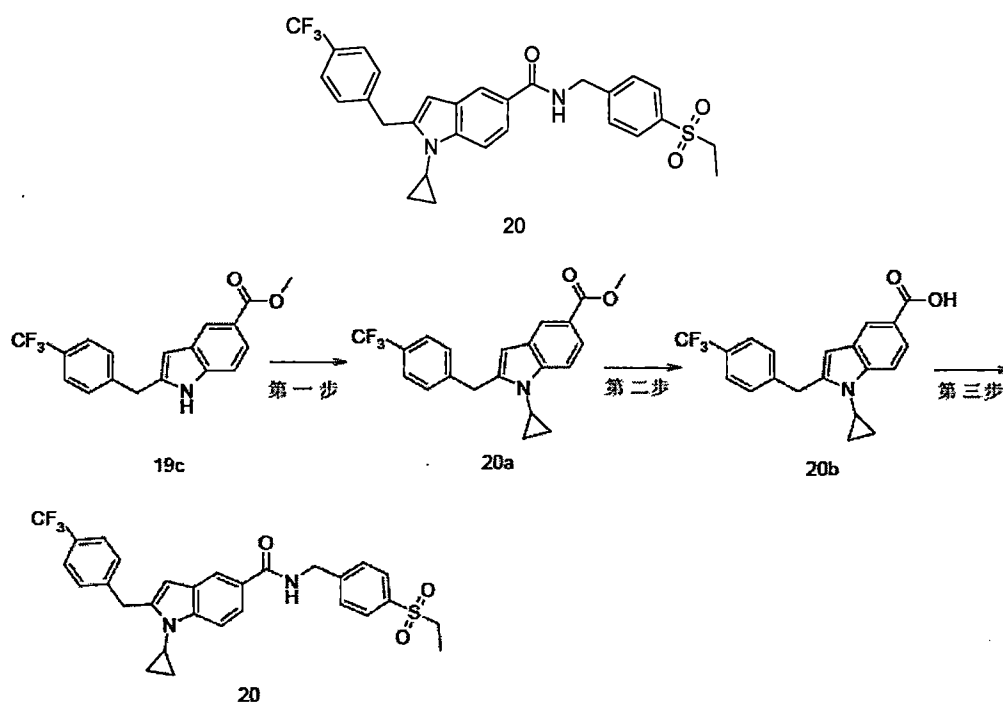
MS *m/z* (ESI): 529.5 [*M*+1]；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.69

(dd, 1H), 7.56-7.60 (m, 4H), 7.32-7.35 (m, 3H), 6.64 (t, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.80 (d, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.08 (q, 2H), 3.11 (q, 2H), 1.29 (t, 3H), 1.21 (t, 3H)。

實施例 20

1-環丙基-*N*-(4-(乙磺基)苄基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-
吡啶-5-甲酰胺 20



第一步

1-環丙基-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 20a

將 19c (75 mg, 0.22 mmol) 溶於 1,2-二氯乙烷中，分別加入環丙基硼酸 (39 mg, 0.45 mmol)，一水合醋酸銅 (45 mg, 0.22 mmol)，2,2'-聯吡啶 (35 mg, 0.22 mmol) 和碳酸鈉 (36 mg, 0.34 mmol)，升溫至 70°C 攪拌反應 24 小時。反應液冷卻至室溫，減壓濃縮，向所得殘餘物中加入水，用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用薄層色譜法以

展開劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 20a (60 mg，黃色固體)，產率：71%。

第二步

1-環丙基-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸 20b

將 20a (80 mg，0.21 mmol) 溶於 8 mL 甲醇和四氫呋喃 (V:V=1:1) 混合溶劑中，加入 4 *M* 氫氧化鈉溶液 2 mL，60 °C 攪拌反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，滴加濃鹽酸至 pH 為 5-6，用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到粗品標題產物 20b (60 mg，淡黃色油固體)，產品不經純化直接進行下一步反應。

第三步

1-環丙基-*N*-(4-(乙磺基)苄基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 20

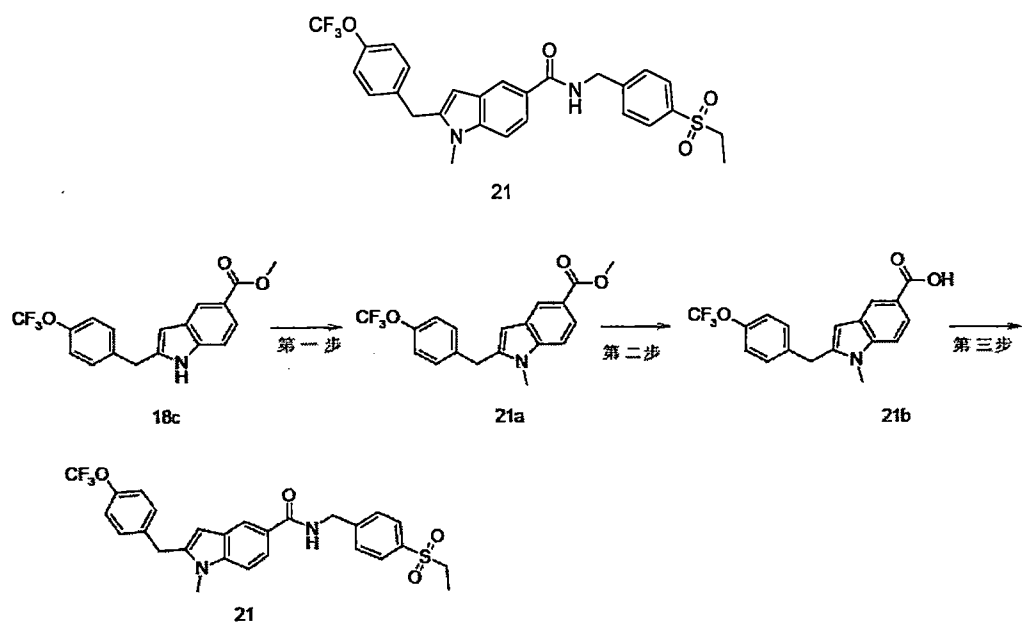
將粗品 20b (60 mg，0.17 mmol)，(4-(乙磺基)苄基)甲胺 (50 mg，0.25 mmol)，1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (48 mg，0.25 mmol)，1-羥基苯並三唑 (34 mg，0.25 mmol)，*N,N*-二異丙基乙胺 (65 mg，0.50 mmol) 溶於二氯甲烷中，攪拌反應 12 小時。加入水，用二氯甲烷和甲醇 (V:V=8:1) 混合溶劑萃取 (20 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 20 (20 mg，白色固體)，產率：21%。

MS *m/z* (ESI): 541.4 [*M*+1]；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.03 (t, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.70 (d, 3H), 7.58 (t, 2.5H), 7.52 (t, 2.5H), 6.24 (s, 1H), 4.58 (d, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.25 (q, 2H), 2.94-2.99 (m, 1H), 1.12-1.17 (m, 2H), 1.08 (t, 3H), 0.97-1.01 (m, 2H)。

實施例 21

N-(4-(乙磺基)苄基)-1-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 21



第一步

2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1-甲基-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 21a

將 18c (50 mg, 0.14 mmol) 溶於 5 mL 四氫呋喃中，加入氫化鈉 (12 mg, 0.28 mmol, 60% in oil)，攪拌反應 5 分鐘，加入碘甲烷 (30.5 mg, 0.21 mmol)，攪拌反應 30 分鐘。反應液加入水中，用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3)，合併有機相，用水，飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到粗品標題產物 21a (28 mg, 淺黃色油狀物)，產品不經純化直接進行下一步反應。

第二步

1-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸 21b

將粗品 21a (28 mg, 0.07 mmol) 溶於 3 mL 甲醇中，加入 2 *M* 氫氧化鉀溶液 1 mL，70°C 攪拌反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，減壓濃縮，向所得殘餘物中加入水，用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3)，合併有機相，用水，飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到粗品標題產物 21b (22 mg, 淺黃色油狀物)，產品不經純化直接進行下一步反應。

第三步

N-(4-(乙磺醯基)苄基)-1-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 21

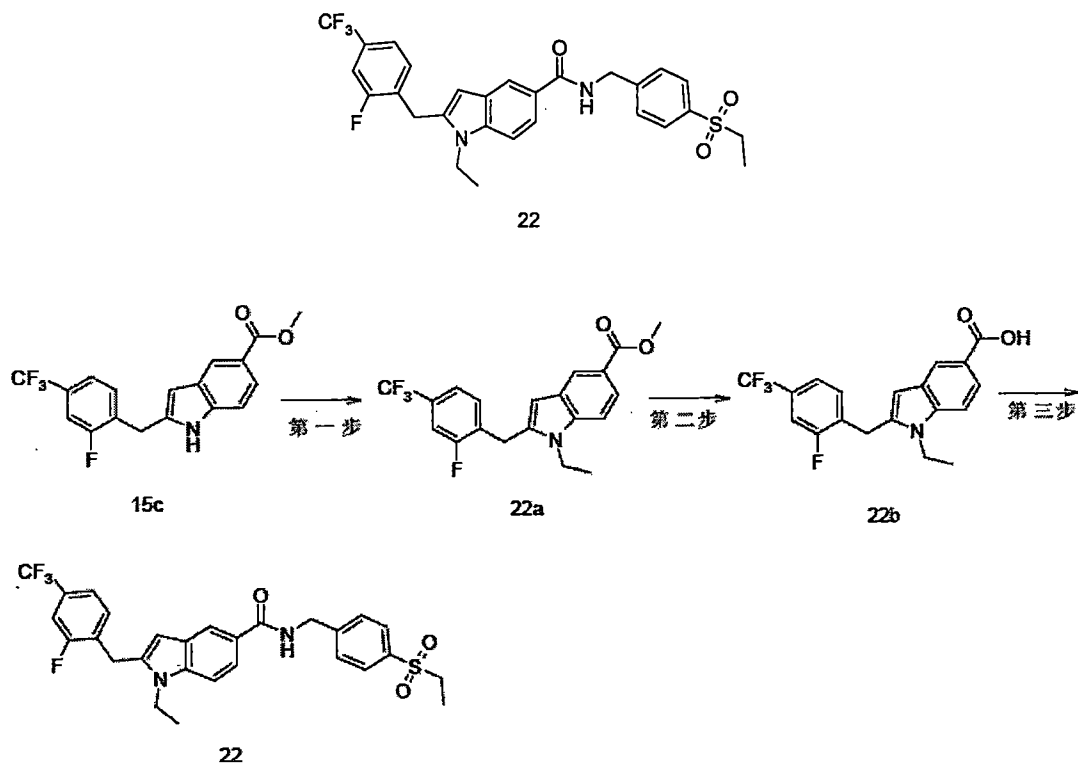
將粗品 21b (22 mg, 0.063 mmol)，(4-(乙磺醯基)苄基)甲胺 (25.1 mg, 0.126 mmol)，1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (24 mg, 0.126 mmol)，1-羥基苯並三唑 (17 mg, 0.126 mmol)，三乙胺 (13 mg, 0.126 mmol) 溶於二氯甲烷中，攪拌反應 12 小時。將反應液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 21 (12 mg, 淺黃色固體)，產率：36%。

MS *m/z* (ESI): 530.9 [*M*+1];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.16-7.23 (m, 4H), 6.72 (t, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.78 (d, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.10 (q, 2H), 1.27 (t, 3H)。

實施例 22

1-乙基-N-(4-(乙磺基)苄基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 22



第一步

1-乙基-2-(2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 22a

將 15c (50 mg, 0.14 mmol) 溶於 5 mL 四氫呋喃中，加入氫化鈉 (12 mg, 0.28 mmol, 60% in oil)，碘乙烷 (33.3 mg, 0.21 mmol)，50°C 攪拌反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，減壓濃縮，得到粗品標題產物 22a (28 mg, 淺黃色油狀物)，產品不經純化直接進行下一步反應。

第二步

1-乙基-2-(2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸 22b

將粗品 22a (28 mg, 0.07 mmol) 溶於 3 mL 甲醇中，加入 2 *M* 氫氧化鉀溶液 1 mL，升溫至回流攪拌反應 2 小時。

反應液冷卻至室溫，減壓濃縮，向殘餘物中加入水，滴加濃鹽酸至 pH 為 5-6，用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合併有機相，用水，飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到粗品標題產物 22b (24 mg，淺黃色油狀物)，產品不經純化直接進行下一步反應。

第三步

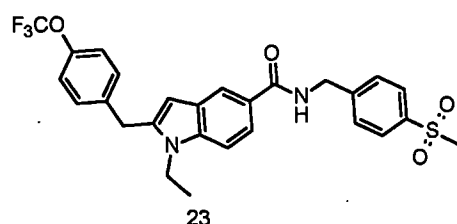
1-乙基-N-(4-(乙磺醯基)苄基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 22

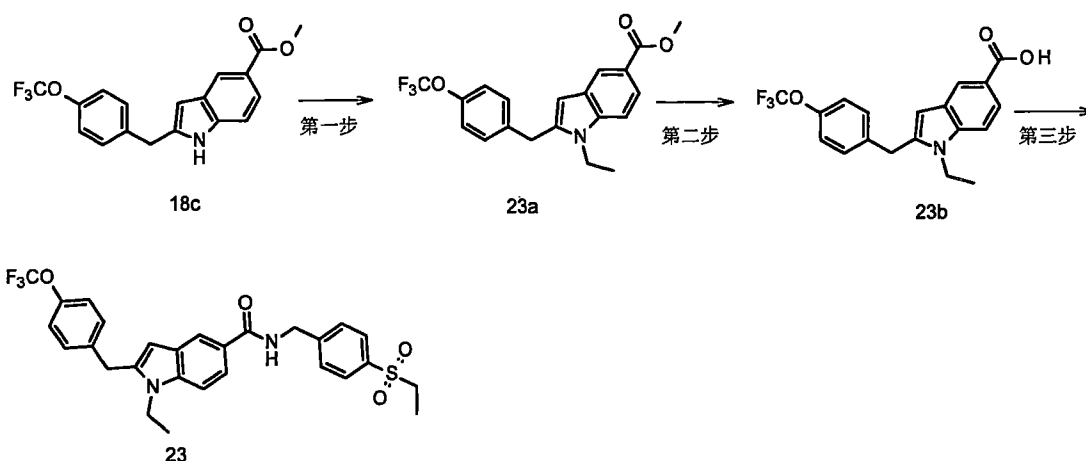
將粗品 22b (24 mg，0.066 mmol)，(4-(乙磺醯基)苄基)甲胺(26.2mg，0.131 mmol)，1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(26 mg，0.131 mmol)，1-羥基苯並三唑(18 mg，0.131 mmol)，三乙胺(13.3 mg，0.131 mmol)溶於二氯甲烷中，攪拌反應 12 小時。反應液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 22 (7 mg，淺黃色固體)，產率：21%。

MS *m/z* (ESI): 547.9 [M+1]。

實施例 23

1-乙基-N-(4-(乙磺醯基)苄基)-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 23





第一步

1-乙基-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 23a

將 18c (50 mg, 0.14 mmol) 溶於 5 mL 四氫呋喃中，加入氫化鈉 (12 mg, 0.28 mmol, 60% in oil)，碘乙烷 (33.5 mg, 0.21 mmol)，攪拌反應 2 小時。將反應液減壓濃縮，得到粗品標題產物 23a (29 mg, 淺黃色油狀物)，產品不經純化直接進行下一步反應。

第二步

1-乙基-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸 23b

將粗品 23a (26 mg, 0.07 mmol) 溶於 3 mL 甲醇中，加入 2 *M* 氫氧化鉀溶液 1 mL，升溫至回流攪拌反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，減壓濃縮，向所得殘餘物中加入水，用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3)，合併有機相，用水，飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到粗品標題產物 23b (21 mg, 淺黃色油狀物)，產品不經純化直接進行下一步反應。

第三步

1-乙基-*N*-(4-(乙磺基)苄基)-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-

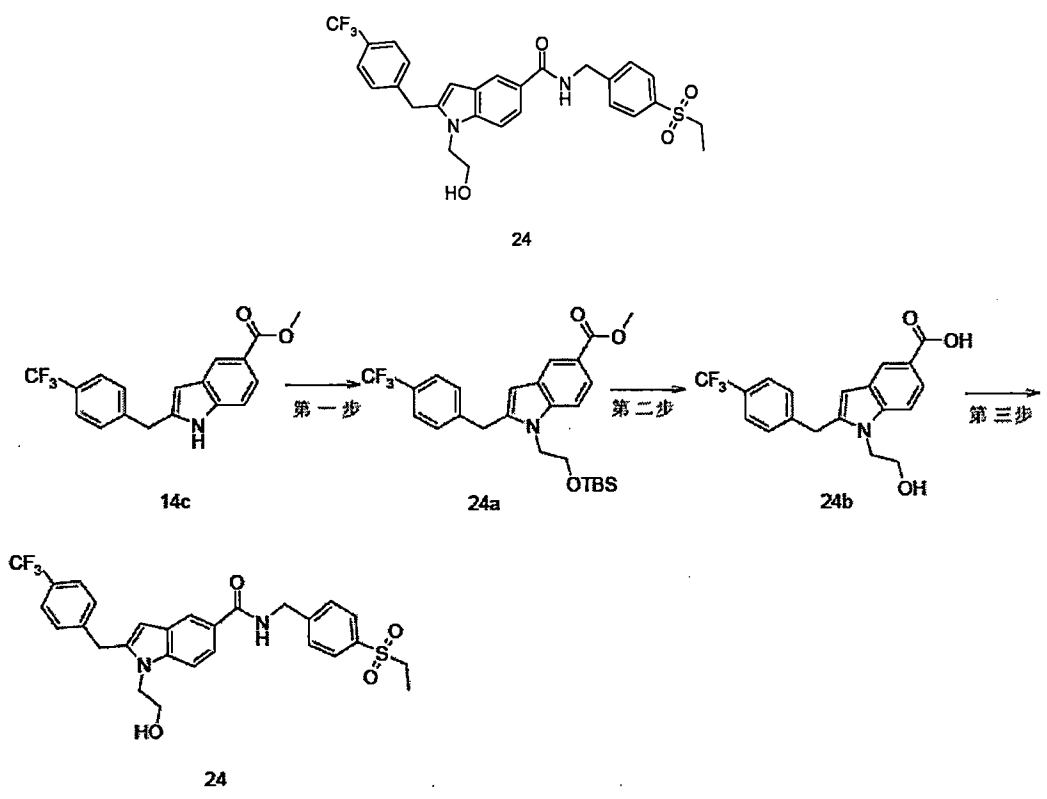
吡啶-5-甲酰胺 23

將粗品 23b (21 mg, 0.057 mmol), (4-(乙磺基)苄基)甲胺(23 mg, 0.115 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(22 mg, 0.115 mmol), 1-羥基苯並三唑(15 mg, 0.115 mmol), 三乙胺(12 mg, 0.115 mmol)溶於二氯甲烷中, 攪拌反應 12 小時。將反應液減壓濃縮, 用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物, 得到標題產物 23 (8 mg, 淺黃色固體), 產率: 25%。

MS m/z (ESI): 545.9 [M+1]。

實施例 24

N-(4-(乙磺基)苄基)-1-(2-羥乙基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡啶-5-甲酰胺 24



第一步

1-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)

基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 24a

將 14c (60 mg, 0.18 mmol), 碳酸鉀 (117 mg, 0.36 mmol), (2-溴乙氧基)-第三丁基二甲基矽烷 (86 mg, 0.36 mmol) 和催化量的碘化鉀溶於 3 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中, 80°C 微波反應 1 小時。反應液冷卻至室溫, 加入 60 mL 乙酸乙酯, 用水, 飽和氯化鈉溶液洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物, 得到標題產物 24a (38 mg, 粘稠狀物), 產率: 43%。

第二步

1-(2-羥乙基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸 24b

將 24a (38 mg, 0.077 mmol) 溶於 6 mL 甲醇中, 加入 2 *M* 氫氧化鈉溶液 1.1 mL, 65°C 攪拌反應 12 小時。反應液冷卻至室溫, 減壓濃縮去除大部分溶劑, 加入 5 mL 四氫呋喃, 0°C 下滴加 1 *M* 鹽酸至 pH 為 4, 減壓濃縮得到粗品標題產物 24b (14 mg, 粉色固體), 產品不經純化直接進行下一步反應。

第三步

N-(4-(乙磺醯基)苄基)-1-(2-羥乙基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲醯胺 24

將粗品 24b (14 mg, 0.038 mmol), (4-(乙磺醯基)苄基)甲胺 (10 mg, 0.046 mmol), 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (11 mg, 0.057 mmol), 1-羥基苯並三唑 (8 mg, 0.057 mmol), 三乙胺 (19 mg, 0.19 mmol) 溶於二氯甲烷中,

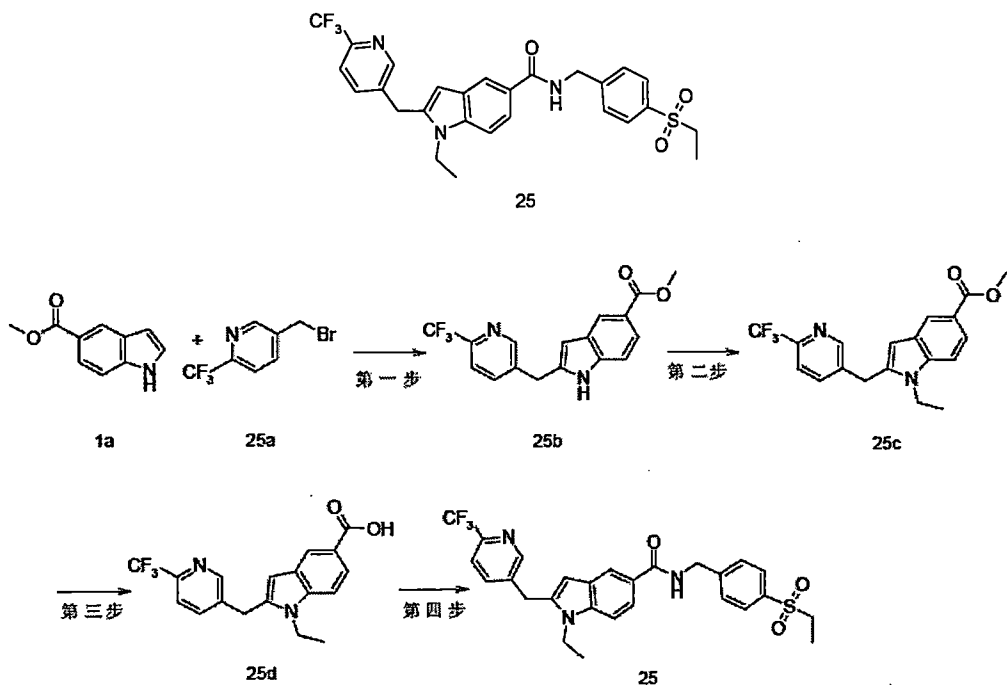
攪拌反應 12 小時。加入 40 mL 乙酸乙酯，用水(20 mL)，飽和氯化鈉溶液(20 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 24 (9 mg，白色固體)，產率：43%。

MS m/z (ESI): 545.5 [M+1]；

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.50-7.53(m, 4H), 7.32-7.34 (m, 3H), 6.74 (brs, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.77 (d, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.10 (q, 2H), 1.27 (t, 3H)。

實施例 25

1-乙基-N-(4-(乙磺基)苄基)-2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 25



第一步

2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 25b

將 1a (300 mg，1.71 mmol)，5-(溴甲基)-2-(三氟甲基)

吡啶 25a (431.58 mg, 1.8 mmol), 雙乙腈二氯化鈹 (44.43 mg, 0.17 mmol), 降冰片烯 (322.48 mg, 3.42 mmol), 碳酸氫鈉 (281.71 mg, 3.42 mmol) 溶於 *N,N*-二甲基乙醯胺中, 升至 70°C 攪拌反應 12 小時。反應液冷卻至室溫, 減壓濃縮, 用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物, 得標題產物 25b (480 mg, 淺黃色固體), 產率: 84%。

第二步

1-乙基 2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 25c

將 25b (50 mg, 2.149 mmol) 溶於 5 mL 乙腈中, 加入碘乙烷 (116.64 mg, 0.748 mmol) 和碳酸鉀 (41.34 mg, 0.3 mmol), 50°C 攪拌反應 12 小時。反應液冷卻至室溫, 過濾, 濾液減壓濃縮, 用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物, 得標題產物 25c (36 mg, 淺黃色固體), 產率: 66%。

第三步

1-乙基 2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酸 25d

將 25c (36 mg, 0.1 mmol) 溶於 3 mL 甲醇中, 加入 2 *M* 氫氧化鈉溶液 1 mL, 70°C 攪拌反應 2 小時。反應液冷卻至室溫, 減壓濃縮, 向所得殘餘物中加入水, 滴加濃鹽酸至 pH 為 4-5, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3), 合併有機相, 用水, 飽和氯化鈉溶液洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮得到粗品標題產物 25d (27 mg, 淺黃色油狀物), 產品

不經純化直接進行下一步反應。

第四步

1-乙基-*N*-(4-(乙磺基)苄基)-2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 25

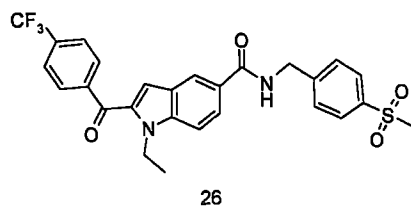
將粗品 25d (27 mg, 0.077 mmol), (4-(乙磺基)苄基)甲胺 (23.17 mg, 0.116 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (29.7 mg, 0.155 mmol), 1-羥基苯並三唑 (21 mg, 0.155 mmol), 三乙胺 (15.69 mg, 0.155 mmol) 溶於二氯甲烷中, 攪拌反應 12 小時。將反應液減壓濃縮, 用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物, 得到標題產物 25 (22 mg, 淺黃色固體), 產率: 54%。

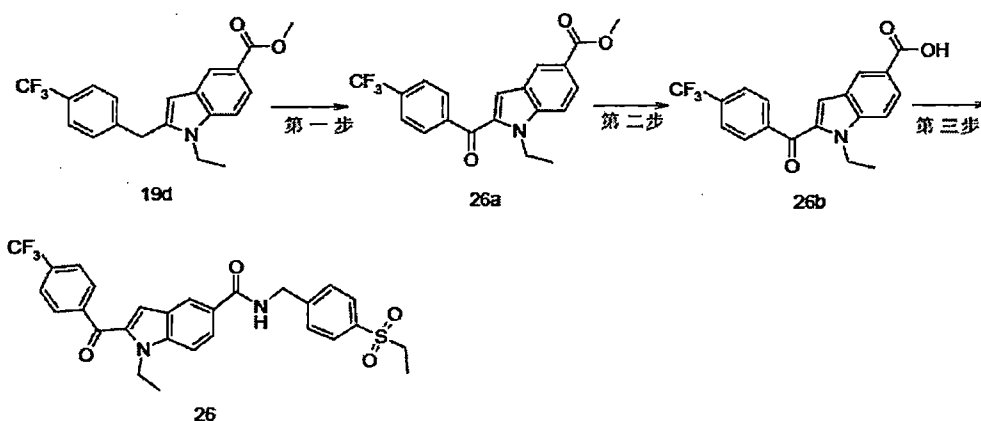
MS *m/z* (ESI): 530.3 [*M*+1];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.64-7.72 (m, 3H), 7.57 (d, 2H), 7.35 (d, 1H), 6.64 (t, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.79 (d, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.11 (q, 2H), 3.11 (q, 2H), 1.26-1.30 (m, 6H)。

實施例 26

1-乙基-*N*-(4-(乙磺基)苄基)-2-(4-(三氟甲基)苯甲磺基)-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 26





第一步

1-乙基-2-(4-(三氟甲基)苯甲酰基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯
26a

將 19d (180 mg, 0.5 mmol) 溶於 20 mL 1,4-二氧六環中，加入二氧化錳 (2.18 g, 25 mmol)，100℃ 攪拌反應 12 小時，補加二氧化錳 (2.18 g, 25 mmol)，100℃ 攪拌反應 36 小時。反應液冷卻至室溫，矽藻土過濾，濾餅用乙酸乙酯洗滌，濾液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 26a (50 mg, 白色固體)，產率：27%。

第二步

1-乙基-2-(4-(三氟甲基)苯甲酰基)-1*H*-吡啶-5-甲酸 26b

將 26a (15 mg, 0.04 mmol) 溶於 5 mL 甲醇中，加入 1 *M* 氫氧化鈉溶液 0.6 mL，60℃ 攪拌反應 12 小時。反應液冷卻至室溫，減壓濃縮除去甲醇，向所得殘餘物中加入 2 mL 四氫呋喃，滴加 1 *M* 鹽酸至 pH 為 4-5，減壓濃縮，得到粗品標題產物 26b (14 mg, 白色固體)，產品不經純化直接進行下一步反應。

第三步

1-乙基-N-(4-(乙磺基)苄基)-2-(4-(三氟甲基)苯甲酰基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 26

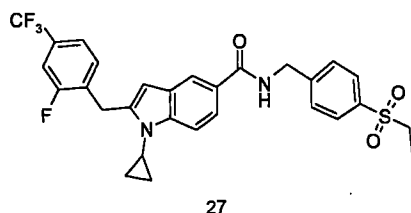
將粗品 26b (14 mg, 0.04 mmol), (4-(乙磺基)苄基)甲胺(10 mg, 0.048 mmol), 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(14 mg, 0.072 mmol), 1-羥基苯並三唑(10 mg, 0.072 mmol), 三乙胺(16 mg, 0.16 mmol)溶於二氯甲烷中, 攪拌反應 12 小時。加入 20 mL 乙酸乙酯, 用水, 飽和氯化鈉溶液洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物, 得到標題產物 26 (16 mg, 淺黃色固體), 產率: 73%。

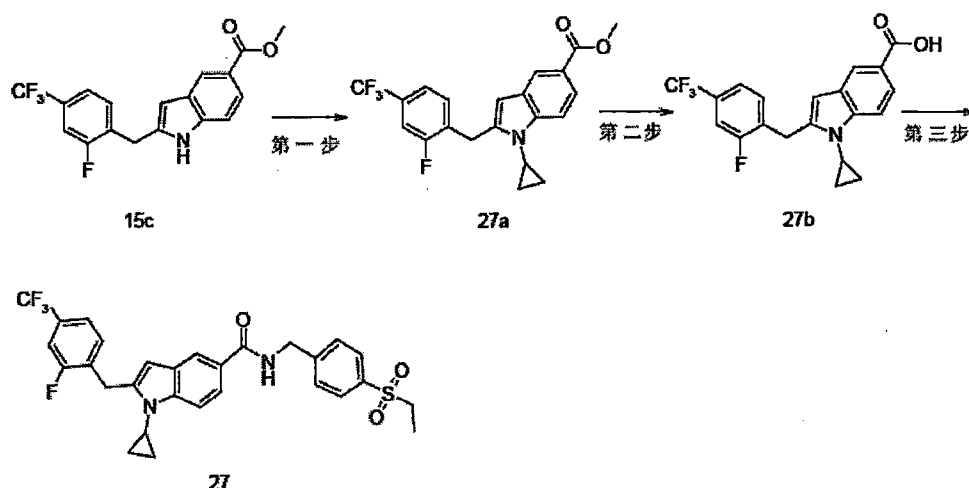
MS m/z (ESI): 543.3 $[M+1]$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.86-7.91 (m, 3H), 7.79-7.81 (d, 2H), 7.58-7.53 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.67-6.69 (m, 1H), 4.80 (d, 2H), 4.67 (q, 2H), 3.11 (q, 2H), 1.51 (t, 3H), 1.29 (t, 3H)。

實施例 27

1-環丙基-N-(4-(乙磺基)苄基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 27





第一步

1-環丙基-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 27a

將 15c (150 mg, 0.427 mmol) 溶於 1,2-二氯乙烷中，分別加入環丙基硼酸 (183.39 mg, 2.13 mmol)，一水合醋酸銅 (15.51 mg, 0.085 mmol)，2,2'-聯吡啶 (133.38 mg, 0.854 mmol) 和碳酸鈉 (90.51 mg, 0.853 mmol)，升溫至 70℃ 攪拌反應 12 小時。反應液冷卻至室溫，加入二氯甲烷，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 27a (96 mg, 無色油狀物)，產率：57%。

第二步

1-環丙基-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酸 27b

將 27a (96 mg, 0.254 mmol) 溶於 4 mL 甲醇和水 (V:V=1:1) 的混合溶劑中，加入氫氧化鋰 (13 mg, 0.508 mmol)，升溫至 70℃ 攪拌反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，減壓濃縮，向所得殘餘物中加入水，滴加濃鹽酸至 pH 為 4-5，用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3)，合併有機相，用水，飽和氯化鈉溶液

洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到粗品標題產物 27b (31 mg，淺黃色油狀物)，產品不經純化直接進行下一步反應。

第三步

1-環丙基-*N*-(4-(乙磺醯基)苄基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 27

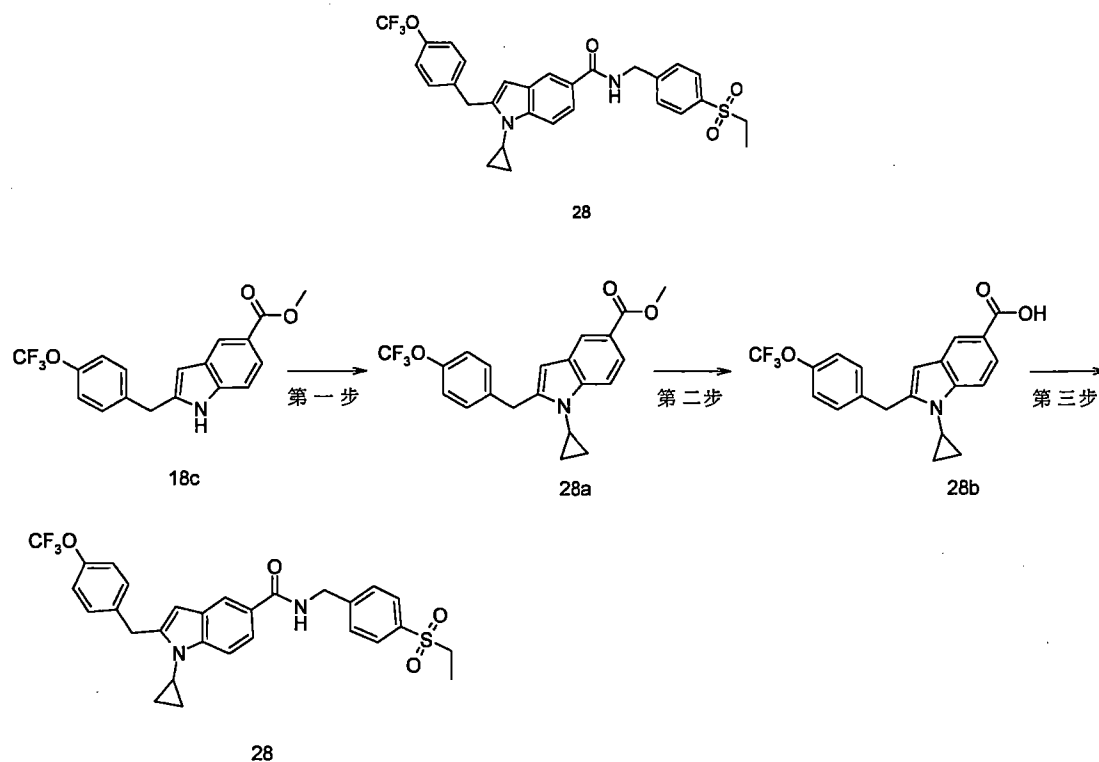
將粗品 27b (31 mg，0.082 mmol)，(4-(乙磺醯基)苄基)甲胺(19.6 mg，0.099 mmol)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(31.5 mg，0.164 mmol)，1-羥基苯並三唑(22.2 mg，0.164 mmol)，三乙胺(16.6 mg，0.164 mmol)溶於二氯甲烷中，攪拌反應 12 小時。將反應液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 27 (13 mg，白色固體)，產率：28%。

MS m/z (ESI): 559.4 $[M+1]$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.56-7.62 (m, 3H), 7.40 (t, 2H), 7.28 (t, 1H), 6.79 (t, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.81 (d, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.13 (q, 2H), 3.02-3.07 (m, 1H), 1.30 (t, 3H), 1.20-1.25 (m, 2H), 1.07-1.11 (m, 2H)。

實施例 28

1-環丙基-*N*-(4-(乙磺醯基)苄基)-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 28



第一步

1-環丙基-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酸甲酯 28a

將 18c (100 mg, 0.286 mmol) 溶於二氯甲烷中，分別加入環丙基硼酸 (126.12 mg, 1.43 mmol)，醋酸銅 (10.4 mg, 0.057 mmol)，2,2'-聯吡啶 (223.5 mg, 1.43 mmol) 和碳酸鈉 (60.7 mg, 1.572 mmol)，升溫至 70°C 攪拌反應 12 小時。將反應液冷卻至室溫，減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 28a (71 mg，淺黃色油狀物)，產率：64%。

第二步

1-環丙基-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吲哚-5-甲酸 28b

將 28a (71 mg, 0.182 mmol) 溶於 3 mL 甲醇中，加入 3 mL 水，加入氫氧化鉀 (35.5 mg, 0.91 mmol)，室溫攪拌反應 12 小時。將反應液減壓濃縮，向所得殘餘物中加入水，

滴加濃鹽酸至 pH 為 5-6，用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合併有機相，用水，飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到粗品標題產物 28b (56 mg，白色固體)，產品不經純化直接進行下一步反應。

第三步

1-環丙基-*N*-(4-(乙磺醯基)苄基)-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 28

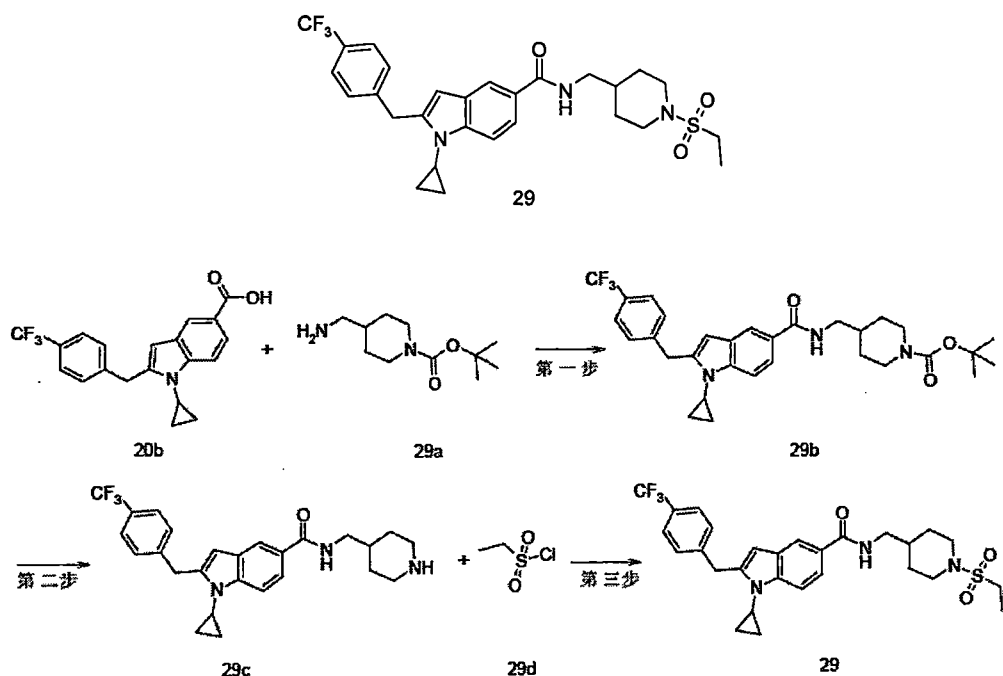
將粗品 28b (56 mg，0.149 mmol)，(4-(乙磺醯基)苄基)甲胺(44.6 mg，0.223 mmol)，1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(57.2 mg，0.298 mmol)，1-羥基苯並三唑(40.3 mg，0.298 mmol)，三乙胺(30.2 mg，0.298 mmol)溶於二氯甲烷中，攪拌反應 12 小時。將反應液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 28 (36 mg，白色固體)，產率：43%。

MS *m/z* (ESI): 557.3 [*M*+1]；

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.56 (d, 3H), 7.25 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 6.64 (t, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.79 (d, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.10 (q, 2H), 2.92-2.96 (m, 1H), 1.28 (t, 3H), 1.13-1.17 (m, 2H), 1.02-1.06 (m, 2H)。

實施例 29

1-環丙基-*N*-((1-(乙磺醯基)哌啶-4-基)甲基)-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 29



第一步

4-((1-環丙基-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲醯胺基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯 29b

將 20b (23 mg, 0.064 mmol), 4-(胺基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯 29a (21 mg, 0.096 mmol, 採用公知的方法 “*Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2002, 10(5), 1347-1359” 製備而得), 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (18 mg, 0.096 mmol), 1-羥基苯並三唑 (13 mg, 0.096 mmol) 和 *N,N*-二異丙基乙胺 (42 mg, 0.32 mmol) 溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺中, 攪拌反應 12 小時。向反應液中加入水, 再用二氯甲烷和甲醇混合溶劑 (V:V=8:1) 萃取 (20 mL×3), 飽和氯化鈉溶液洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 用薄層色譜法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物, 得到標題產物 29b (35.0 mg, 產率: 98%)。

MS *m/z* (ESI): 554.2 [M-1];

第二步

1-環丙基-N-(哌啶-4-基甲基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲醯胺 29c

將 29b (350 mg, 0.063 mmol) 溶於 5 mL 二氯甲烷中，再向反應液中加入 1 mL 三氟乙酸，攪拌反應 1 小時，向反應液中加入飽和碳酸氫鈉至中性，再用二氯甲烷和甲醇混合溶劑 (V:V=8:1) 萃取 (20 mL×3)，飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得粗品標題產物 29c (25 mg)，產品不經純化直接用於下一步反應。

MS *m/z* (ESI): 456.3 [M+1];

第三步

1-環丙基-N-((1-(乙磺醯基)哌啶-4-基)甲基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲醯胺 29

依次將粗品 29c (25 mg, 0.055 mmol)，三乙胺 (8.5 mg, 0.082 mmol) 和乙磺醯氯 29d (8 mg, 0.066 mmol，採用公知的方法 “*Journal of Organic Chemistry*, 2007, 72(15), 5847-5850” 製備而得) 溶於 5 mL 二氯甲烷中，攪拌反應 3 小時。加入飽和碳酸氫鈉溶液，用二氯甲烷和甲醇 (V:V=8:1) 混合溶劑萃取 (20 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 29 (27 mg，產率：90%)。

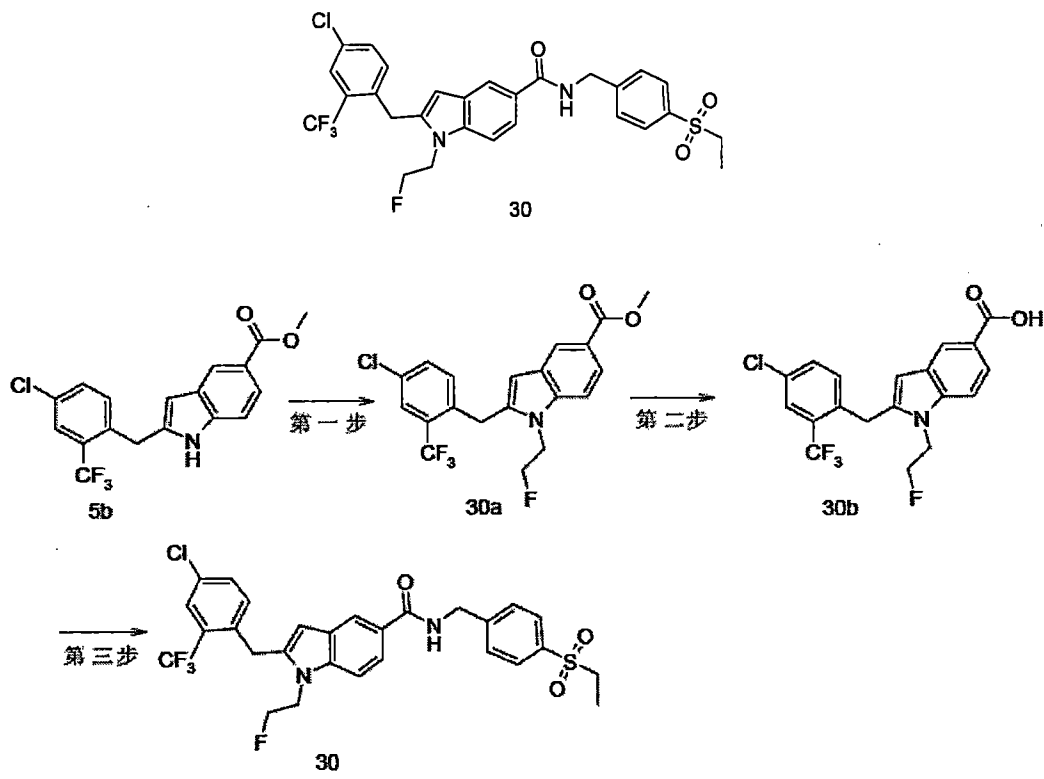
MS *m/z* (ESI): 548.5 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.39 (s, 1H), 8.02 (s, 1H),

7.66-7.71 (m, 2H), 7.63-7.64 (d, 1H), 7.48-7.51 (m, 3H), 6.22 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.58 (d, 2H), 3.17 (t, 2H), 3.01 (q, 2H), 2.90-2.98 (m, 1H), 2.75 (t, 2H), 1.73 (m, 3H), 1.12-1.33 (m, 7H), 0.98 (t, 2H)。

實施例 30

2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-(2-氟乙基)-1*H*-吲哚-5-甲酰胺 30



第一步

2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)-1-(2-氟乙基)-1*H*-吲哚-5-甲酸甲酯 30a

將 5b(1 g, 2.72 mmol)溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中，再加入 1-溴-2-氟乙烷(345.23 mg, 2.72 mmol)和碳酸銨(1782.95 mg, 5.44 mmol)，100℃ 條件下，微波反應 1 小時。將反應液冷卻至室溫，減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以洗

脫劑體系 C 純化所得殘餘物，得到標題產物 30a (300 mg，產率：23.97%)。

MS m/z (ESI): 412.1 [M-1]

第二步

2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)-1-(2-氟乙基)-1*H*-吡啶-5-甲酸 30b

將 30a (2 g, 4.83 mmol) 溶於 110 mL 乙醇和水混合溶液中 (V:V=3:8)，加入氫氧化鈉 (580 mg, 14.5 mmol)，80°C 條件下，反應 1 小時。反應液減壓濃縮，加入 30 mL 水，滴加 1 *M* 鹽酸至 pH 為 2，用乙酸乙酯萃取 (30 mL×2)，合併有機相，有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得粗品標題產物 30b (1500 mg)，產物不經純化直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI): 400.4 [M-1]

第三步

2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)-*N*-(4-(乙磺基)苄基)-1-(2-氟乙基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 30

將粗品 30b (1.5 g, 3.75 mmol)，(4-(乙磺基)苄基)甲胺 (44.6 mg, 0.223 mmol)，2-(7-氧化苯並三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽 (2138.73 mg, 5.63 mmol)，三乙胺 (1136.9 mg, 11.26 mmol) 溶於 30 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中，攪拌反應 12 小時。反應液中加入 50 mL 水，乙酸乙酯萃取 (50 mL×2)，合併有機相，有機相用飽和氯化鈉水溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃

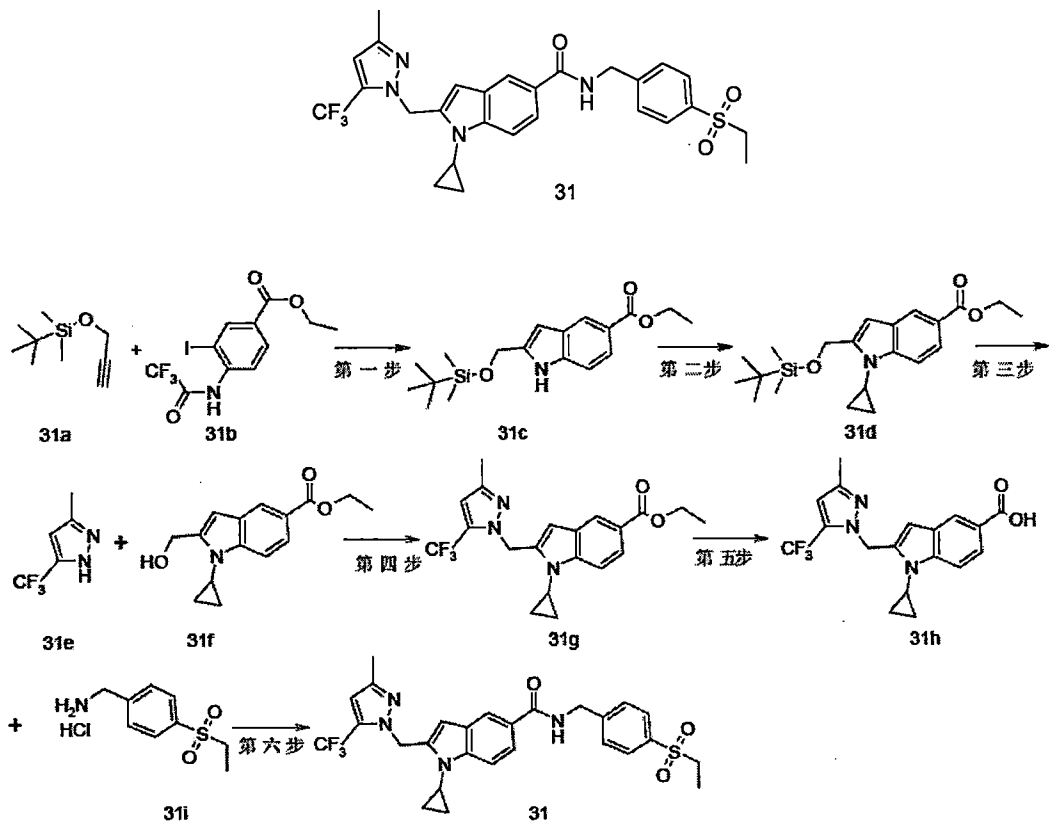
縮，用高效液相色譜法純化所得殘餘物，得到標題產物 30 (1100 mg，產率：49.45%)。

MS m/z (ESI): 579.1 [M-1] ⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8.98-9.01 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.82-7.86 (m, 3H), 7.69-7.73 (m, 2H), 7.53-7.57 (m, 3H), 7.31-7.33 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.71-4.72 (m, 1H), 4.57-4.61 (m, 3H), 4.44-4.52 (m, 2H), 4.33(s, 2H), 3.22-3.27 (m, 2H), 1.05-1.09 (m, 3H)。

實施例 31

1-環丙基-*N*-(4-(乙磺醯基)苄基)-2-((3-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 31



第一步

2-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酸乙酯

31c

氬氣氛下，依次將 3-碘-4-(2,2,2-三氟乙醯胺基)苯甲酸乙酯 31b (1.0 g, 2.58 mmol, 採用公知的方法 “*Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry*, 1997 (14), 2059-2063” 製備而得)、第三丁基二甲基(丙-2-炔-1-基氧基)矽烷 31a (660 mg, 3.88 mmol, 採用公知的方法 “*Journal of the American Chemical Society*, 2016, 138(24), 7532-7535” 製備而得)、碘化亞銅(99 mg, 0.52 mmol)、雙三苯基磷二氯化鈮(362 mg, 0.52 mmol)和三乙胺(1.3 g, 12.9 mmol)溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺中，加畢，升溫至 60°C 攪拌反應 3 小時。反應液冷卻至室溫，矽藻土過濾，濾液中加入水，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，用水、飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得標題產物 31c (460 mg, 產率：54%)。MS *m/z* (ESI): 334.2 [M+1];

第二步

2-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-1-環丙基-1*H*-吡啶-5-甲酸乙酯 31d

將 31c (460 mg, 1.4 mmol)溶於 1,2-二氯乙烷中，分別加入環丙基硼酸(178 mg, 2.1 mmol)，一水合醋酸銅(393 mg, 2.1 mmol)，2,2'-聯吡啶(328 mg, 2.1 mmol)和碳酸鈉(223 mg, 2.1 mmol)，升溫至 70°C 攪拌反應 12 小時。再補加環丙基硼酸(178 mg, 2.1 mmol)，一水合醋酸銅(393 mg, 2.1

mmol), 2,2'-聯吡啶(328 mg, 2.1 mmol)和碳酸鈉(223 mg, 2.1 mmol), 攪拌反應 6 小時, 將反應液冷卻至室溫, 矽藻土過濾, 濾液減壓濃縮, 殘餘物中加入水, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合併有機相, 用飽和氯化鈉溶液洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物, 得標題產物 31d (329 mg, 產率: 64%)。

第三步

1-環丙基-2-(羥甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酸乙酯 31f

將 31d (329 mg, 0.88 mmol)溶於四氫呋喃中, 滴加 1 mL 1*M* 四丁基氟化銨, 攪拌反應 1 小時。乙酸乙酯萃取(10 mL ×3), 合併有機相, 有機相減壓濃縮, 用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物, 得標題產物 31f (120 mg, 產率: 52%)。

第四步

1-環丙基-2-((3-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酸乙酯 31g

氬氣氛下, 將 31f (120 mg, 0.46 mmol)、3-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶 31e (104 mg, 0.69 mmol, 採用公知的方法 “*Tetrahedron Letters*, 2016, 57(14), 1555-1559” 製備而得)和三苯基膦(181 mg, 0.69 mmol)溶於 10 mL 四氫呋喃, 再加入偶氮二甲酸二乙酯(120 mg, 0.69 mmol), 加畢, 攪拌反應 12 小時。反應液減壓濃縮, 用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物, 再用薄層色譜法純化以展開

劑體系 B 純化所得粗品，得標題產物 31g (60 mg，產率：33.1%)。

MS m/z (ESI): 390.1 [M-1]；

第五步

1-環丙基-2-((3-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酸 31h

將 31g (60 mg，0.15 mmol) 溶於 6 mL 甲醇和四氫呋喃混合溶液中(V:V=5:1)，加入 2 mL 的 4 *M* 氫氧化鈉溶液，60°C 條件下，反應 3 小時。滴加濃鹽酸至 pH 為 3，用乙酸乙酯萃取(30 mL×3)，合併有機相，有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得粗品標題產物 31h (55 mg)，產物不經純化直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI): 362.1 [M-1]；

第六步

1-環丙基-*N*-(4-(乙磺醯基)苄基)-2-((3-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 31

將粗品 31h (30 mg，0.083 mmol)，1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(24 mg，0.12 mmol)，1-羥基苯並三唑(17 mg，0.12 mmol)，*N,N*-二異丙基乙胺(53 mg，0.41 mmol) 溶於二氯甲烷中，滴加 31i (4-(乙磺醯基)苄基)甲胺鹽酸鹽(44.6 mg，0.223 mmol，採用專利申請“US20150291607A1”公開的方法製備而得)，加畢，攪拌反應 12 小時。反應液中加入水，用二氯甲烷和甲醇(V:V=8:1)混合溶劑萃取(20 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液

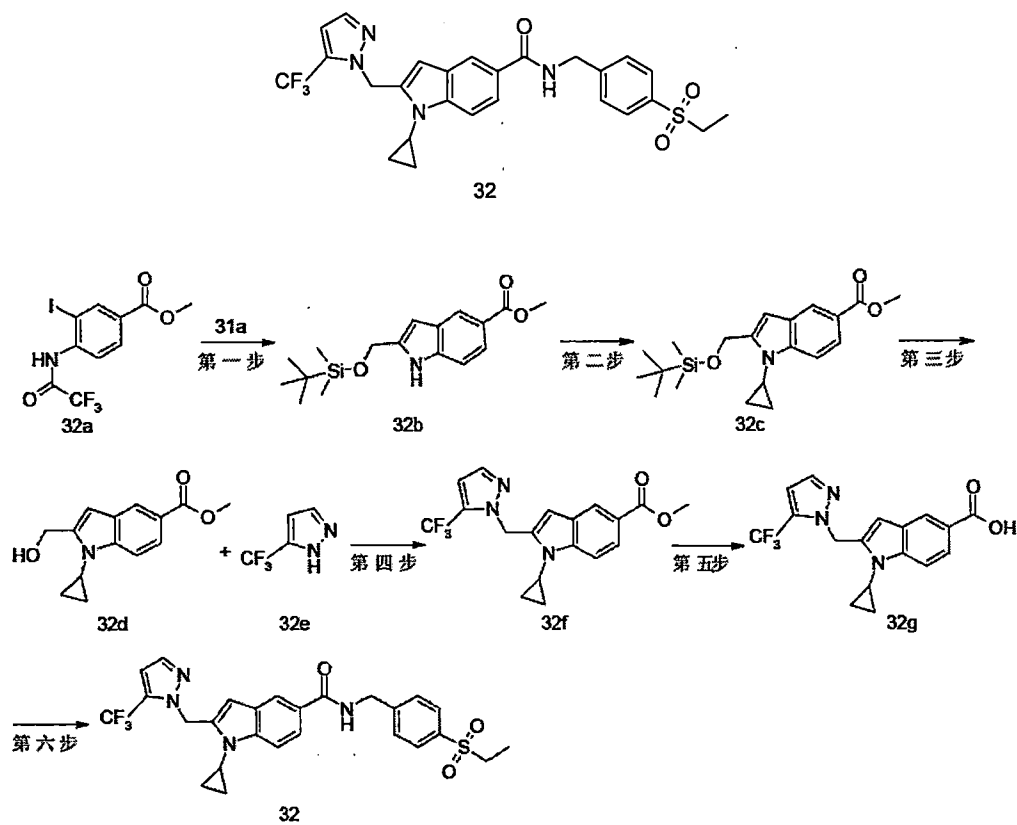
洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 31 (30 mg，產率：66%)。

MS m/z (ESI): 545.5 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.05 (t, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.57-7.61 (t, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.59 (d, 2H), 3.27 (q, 2H), 3.20-3.23 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.15-1.21 (m, 2H), 1.09 (t, 3H), 0.98-1.05 (m, 2H)。

實施例 32

1-環丙基-*N*-(4-(乙磺基)苄基)-2-((5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 32



第一步

2-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 32b

氬氣氛下，依次將 3-碘-4-(2,2,2-三氟乙醯胺基)苯甲酸甲酯 32a (13.0 g, 34.85 mmol, 採用公知的方法 “*Journal of Medicinal Chemistry*, 2005, 48(5), 1314-1317” 製備而得)、31a (8.9 g, 52.27 mmol)、碘化亞銅(1.33 g, 6.97 mmol)、雙三苯基磷二氯化鈮(4.89 g, 6.97 mmol)和三乙胺(17.63 g, 174.23 mmol)溶於 150 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，加畢，升溫至 60℃ 攪拌反應 3 小時。反應液中加入水，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，用水、飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得標題產物 32b (7.0 g, 產率：63%)。

第二步

2-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-1-環丙基-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 32c

將 32b (956 mg, 2.99 mmol)、環丙基硼酸(1.3 g, 14.96 mmol)、醋酸銅(1.14 g, 6.28 mmol)、2,2'-聯吡啶(1.03 g, 6.58 mmol)和碳酸鈉(698 mg, 6.58 mmol)溶於 1,2-二氯乙烷中，升溫至 70℃ 攪拌反應 12 小時。反應液冷卻至室溫，減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得標題產物 32c (500 mg, 產率：46%)。

第三步

1-環丙基-2-(羥甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 32d

將 32c (500 mg, 1.39 mmol) 溶於 5 mL 四氫呋喃中，降溫至 0°C，滴加 2.8 mL 1M 四丁基氟化銨四氫呋喃溶液，滴加完畢，攪拌 0.5 小時。向反應液中加入水，水相用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3)，合併有機相，有機相用水，飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得粗品標題產物 32d (300 mg)。產品不經純化，直接投下一步反應。

第四步

1-環丙基-2-((5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 32f

氬氣氛下，將粗品 32d (120 mg, 0.53 mmol)、3-甲基-1*H*-吡啶 32e (104 mg, 0.69 mmol) 和三苯基膦 (208 mg, 0.795 mmol) 溶於 3 mL 四氫呋喃，再加入偶氮二甲酸二乙酯 (138 mg, 0.795 mmol)，加畢，攪拌反應 12 小時。反應液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得標題產物 32f (51 mg, 產率：26%)。

第五步

1-環丙基-2-((5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酸 32g

將 32f (51 mg, 0.14 mmol) 溶於 2 mL 甲醇溶液中，加入 1.4 mL 的 2 M 氫氧化鉀溶液，70°C 條件下，反應 3 小時。反應液冷卻至室溫，滴加 1 M 鹽酸至 pH 為 1-2，用二氯甲烷萃取 (30 mL×3)，合併有機相，有機相用水和飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得粗

品標題產物 32g (45 mg)，產物不經純化直接用於下一步反應。

第六步

1-環丙基-*N*-(4-(乙磺基)苄基)-2-((5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 32

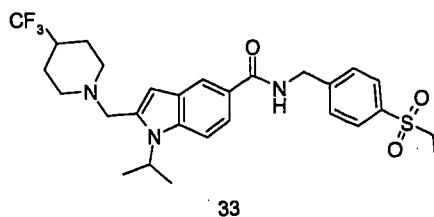
將粗品 32g (20 mg, 0.057 mmol)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(22 mg, 0.115 mmol)，1-羥基苯並三唑(16 mg, 0.118 mmol)，三乙胺(23 mg, 0.227 mmol)溶於二氯甲烷中，加入(4-(乙磺基)苄基)甲胺(23 mg, 0.115 mmol)，加畢，攪拌反應 12 小時。反應液減壓濃縮，用高效液相色譜法純化所得殘餘物，得到標題產物 32 (15 mg, 產率：50%)。

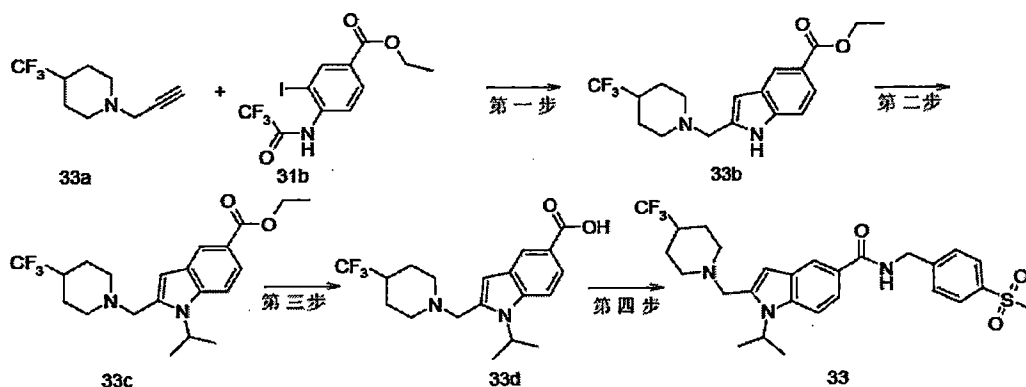
MS *m/z* (ESI): 531.2 [*M*+1]；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.04 (s, 1H), 7.88-7.86 (d, 2H), 7.75-7.72 (d, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.57-7.55 (d, 2H), 6.81-6.78 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.31(s, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.81-4.79 (d, 2H), 3.29-3.24 (m, 1H), 3.16-3.10 (q, 2H), 1.32-1.28 (t, 3H) 1.27-1.24 (m, 2H), 1.12.40-1.08 (m, 2H).

實施例 33

N-(4-(乙磺基)苄基)-1-異丙基-2-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 33





第一步

2-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吲哚-5-甲酸乙酯 33b

氬氣氛下，將 1-(丙-2-炔-1-基)-4-(三氟甲基)哌啶 33a (950 mg, 6.2 mmol, 採用專利公開的方法“WO2003093253”製備而得)、31b (1.2 g, 3.1 mmol)、碘化亞銅(118 mg, 0.62 mmol)、雙三苯基磷二氯化鈹(217 mg, 0.31 mmol)和三乙胺(1.57 g, 15.5 mmol)溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺中，加畢，升溫至 60℃ 攪拌反應 5 小時。反應液冷卻至室溫，反應液中加入水，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得粗品標題產物 33b (920 mg)，產品不經純化直接用於下一步反應。

第二步

1-異丙基-2-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吲哚-5-甲酸乙酯 33c

將粗品 33b (140 mg, 0.40 mmol)溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，加入氫化鈉(24 mg, 0.60 mmol, 60% in oil)，

攪拌反應 5 分鐘，加入 2-碘丙烷(67 mg, 0.40 mmol)，60 °C 封管條件下，攪拌反應 12 小時。反應液冷卻至室溫，加入水，用乙酸乙酯萃取(30 mL×3)，合併有機相，用水，飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 B 純化所得殘餘物，得標題產物 33c (105 mg，產率：67%)。

第三步

1-異丙基-2-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酸 33d

將 33c (105 mg, 0.26 mmol)溶於 10 mL 乙醇中，加入 3 mL 4 *M* 氫氧化鈉溶液，60°C 條件下，攪拌反應 12 小時。反應液冷卻至室溫，滴加濃鹽酸至 pH 為 4，用二氯甲烷和甲醇混合溶液(V:V=1:1)萃取(20 mL×3)，合併有機相，減壓濃縮，得到粗品標題產物 33d (95 mg)，產品不經純化直接進行下一步反應。

MS *m/z* (ESI): 367.2 [M-1]；

第四步

N-(4-(乙磺醯基)苄基)-1-異丙基-2-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 33

將粗品 33d (55 mg, 0.15 mmol)，(4-(乙磺醯基)苄基)甲胺(45 mg, 0.22 mmol)，1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(43 mg, 0.22 mmol)，*N,N*-二異丙基乙胺(97 mg, 0.75 mmol)溶於 *N,N*-二甲基甲磺胺中，攪拌反應 12 小時。加入水，用二氯甲烷和甲醇(V:V=8:1)混合溶劑萃取(20

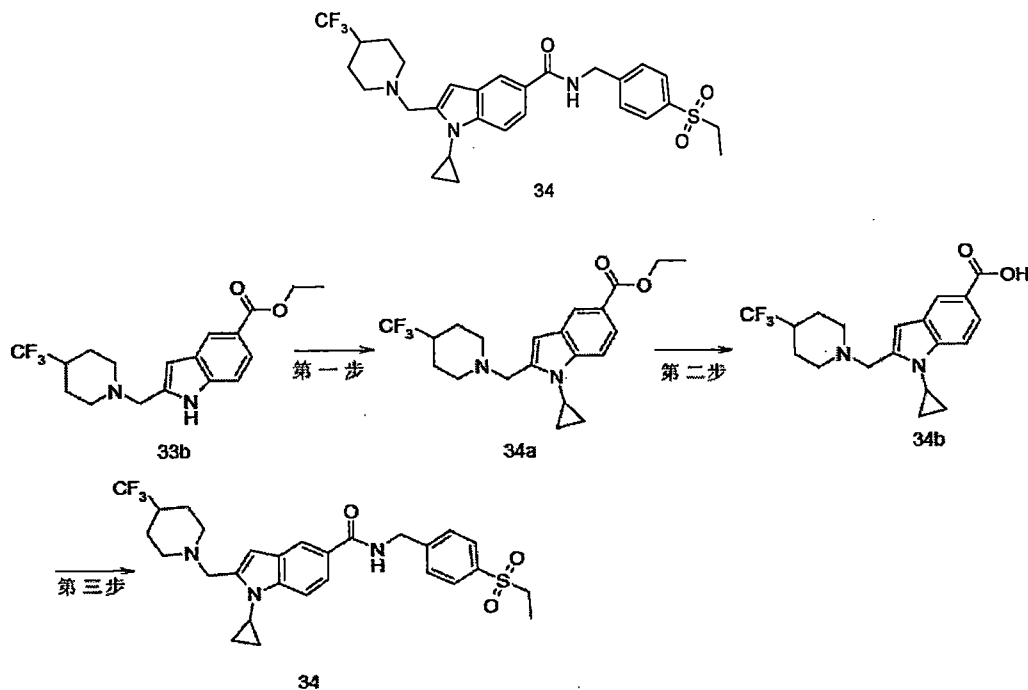
mL×3)，合併有機相，用水、飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用高效液相色譜法純化所得殘餘物，得到標題產物 33 (40 mg，產率：50%)。

MS m/z (ESI): 550.4 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.02 (t, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.85-7.95 (m, 2H), 7.66 (s, 2H), 7.56-7.59 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.91-4.95 (m, 1H), 4.59 (d, 2H), 6.65 (s, 2H), 3.25 (q, 2H), 2.88 (d, 2H), 2.26 (brs, 1H), 1.97 (t, 2H), 1.79 (d, 2H), 1.56 (d, 6H), 1.36-1.39 (m, 2H), 1.08 (t, 3H)。

實施例 34

1-環丙基-*N*-(4-(乙磺醯基)苄基)-2-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲醯胺 34



第一步

1-環丙基-2-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲
酸乙酯 34a

將粗品 33b (220 mg, 0.62 mmol) 溶於 1,2-二氯乙烷中，依次加入一水合醋酸銅 (178 mg, 0.93 mmol)，2,2'-聯吡啶 (145 mg, 0.93 mmol)，碳酸鈉 (99 mg, 0.93 mmol) 和環丙基硼酸 (39 mg, 0.45 mmol)，升溫至 70°C，攪拌反應 12 小時。再加入環丙基硼酸 (39 mg, 0.45 mmol)，一水合醋酸銅 (178 mg, 0.93 mmol) 和 2,2'-聯吡啶 (145 mg, 0.93 mmol)，反應 12 小時。反應液冷卻至室溫，矽藻土過濾，乙酸乙酯洗滌，濾液減壓濃縮，向所得殘餘物中加入水，用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 34a (175 mg，產率：71%)。

MS m/z (ESI): 395.2 [M+1];

第二步

1-環丙基-2-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酸 34b

將 34a (175 mg, 0.44 mmol) 溶於 15 mL 甲醇和四氫呋喃 (V:V=2:1) 混合溶劑中，加入 4 mL 4 *M* 氫氧化鈉溶液，60 °C 攪拌反應 12 小時。反應液冷卻至室溫，滴加濃鹽酸至 pH 為 4，用二氯甲烷和甲醇混合溶液 (V:V=1:1) 洗滌，合併有機相，減壓濃縮，得到粗品標題產物 34b (170 mg)，產品不經純化直接進行下一步反應。

MS m/z (ESI): 367.0 [M+1];

第三步

1-環丙基-*N*-(4-(乙磺醯基)苄基)-2-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 34

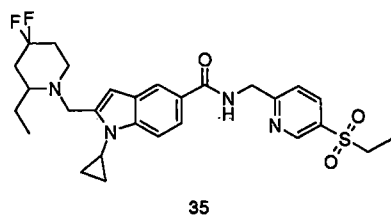
將粗品 34b (80 mg, 0.22 mmol), (4-(乙磺醯基)苄基)甲胺 (65 mg, 0.32 mmol), 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (61 mg, 0.32 mmol), *N,N*-二異丙基乙胺 (142 mg, 1.1 mmol) 溶於 *N,N*-二甲基甲磺胺中, 攪拌反應 12 小時。加入水, 用二氯甲烷和甲醇 (V:V=8:1) 混合溶劑萃取 (20 mL×3), 合併有機相, 用飽和氯化鈉溶液洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 用薄層色譜法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物, 得到標題產物 34 (55 mg, 產率: 46%)。

MS *m/z* (ESI): 548.5 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.03 (t, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.83-7.85 (m, 2H), 7.54-7.59 (m, 4H), 6.45 (s, 1H), 4.59 (d, 2H), 3.71 (d, 2H), 3.25 (q, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.28 (brs, 1H), 2.06 (t, 2H), 1.78 (d, 2H), 1.45 (q, 2H), 1.15 (t, 2H), 1.05-1.10 (m, 7H)。

實施例 35

2-((2-乙基-4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-*N*-(4-(乙磺醯基)苄基)-1-異丙基-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 35



從 2-乙基-4-酮基哌啶-1-甲酸第三丁酯 35a 出發, 採用

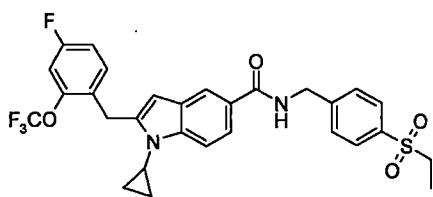
實施例 33 類似合成路線，製得標題產物 35 (4mg)。

MS m/z (ESI): 545.5 $[M+1]$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.07 (s, 1H), 8.16-8.18 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.71-7.73 (m, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.91-4.92 (m, 2H), 4.22-4.25 (m, 1H), 3.58-3.62 (m, 1H), 3.25-3.28 (m, 1H), 3.14-3.20 (m, 2H), 2.87-2.93 (m, 1H), 2.61-2.63 (m, 1H), 2.40-2.43 (m, 1H), 2.08-2.12 (m, 1H), 1.84-1.93 (m, 3H), 0.89-1.35 (m, 12H)。

實施例 36

1-環丙基-*N*-(4-(乙磺醯基)苄基)-2-(4-氟-2-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲醯胺 36



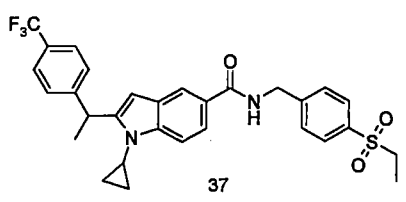
36

從 1-(溴甲基)-4-氟-2-(三氟甲氧基)苯出發，採用實施例 1 類似合成路線，製得標題產物 36 (35 mg)。

MS m/z (ESI): 575.3 $[M+1]$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.00 (t, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.52-7.58 (m, 4H), 7.33-7.39 (m, 2H), 5.78 (s, 1H), 4.56 (d, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.22-3.30 (m, 3H), 1.26 (q, 2H), 1.05-1.09 (m, 5H)。

實施例 37

1-環丙基-*N*-(4-(乙磺醯基)苄基)-2-(1-(4-(三氟甲氧基)苄基)乙基)-1*H*-吡啶-5-甲醯胺 37



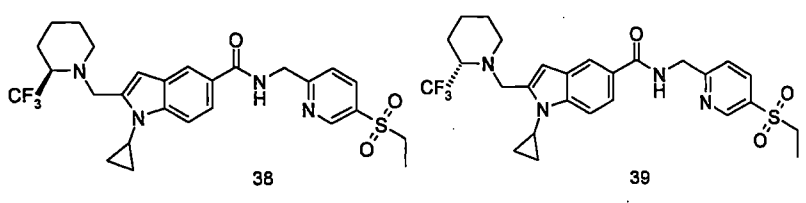
從 1-(1-溴乙基)-4-(三氟甲基)苯出發，採用實施例 1 類似合成路線，製得標題產物 37 (12 mg)。MS m/z (ESI): 555.3 [M+1]

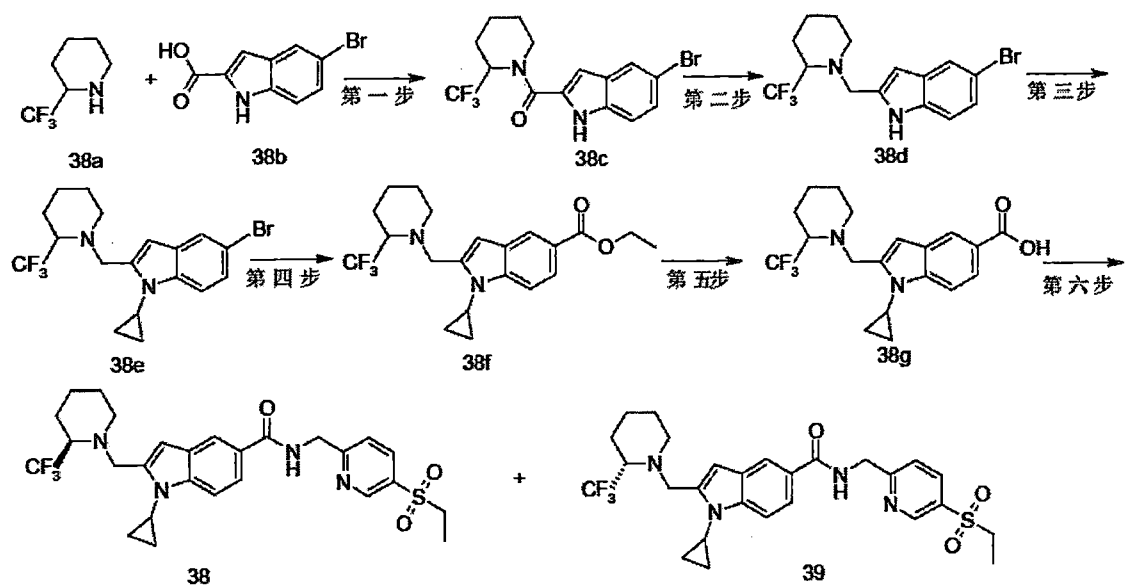
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 𩚑 7.85-7.81 (m, 3H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 5H), 7.37 (d, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.62 (t, 1H), 4.72 (d, 2H), 4.42 (q, 1H), 3.37-3.35 (m, 1H), 3.09 (q, 2H), 1.68 (d, 3H), 1.26 (t, 3H), 1.11-1.09 (m, 2H), 1.04-1.03 (m, 2H)。

實施例 38,39

(*R*)-1-環丙基-*N*-((5-(乙磺基)吡啶-2-基)甲基)-2-((2-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 38

(*S*)-1-環丙基-*N*-((5-(乙磺基)吡啶-2-基)甲基)-2-((2-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 39





第一步

(5-溴-1*H*-吲哚-2-基)(2-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲酮 38c

將 5-溴-1*H*-吲哚-2-甲酸 38b (600 mg, 2.5 mmol, 採用公知的方法 “*Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, 52(23), 7512-7527” 製備而得)溶於 15 mL 四氫呋喃中, 加入 2-(三氟甲基)哌啶 38a (382.8 mg, 2.5 mmol, 採用公知的方法 “*Tetrahedron*, 2011, 67(1), 69-74” 製備而得)、2-(7-氧化苯並三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽 (1424.7 mg, 3.75 mmol)和 *N,N*-二異丙基乙胺 (967.3 mg, 7.5 mmol), 加畢, 攪拌反應 18 小時。反應液減壓濃縮, 用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物, 得到標題產物 38c (400 mg, 產率: 42.66%)。

MS *m/z* (ESI): 375.3 [*M*+1];

第二步

5-溴-2-((2-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吲哚 38d

將 38c (400 mg, 1.07 mmol)溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺中,

加入氫化鋁鋰(121.38 mg, 3.2 mmol), 加畢, 攪拌反應 18 小時。反應液減壓濃縮, 得到粗品標題產物 38d (120 mg), 產品不經純化直接進行下一步反應。

MS m/z (ESI): 361.4 $[M+1]$;

第三步

5-溴-1-環丙基-2-((2-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶 38e

將粗品 38d (120 mg, 0.33 mmol) 溶於 5 mL 1,2-二氯乙烷中, 加入環丙基硼酸(42.81 mg, 0.50 mmol)、2,2'-聯吡啶(77.83 mg, 0.50 mmol)、醋酸銅(99.17 mg, 0.50 mmol)和碳酸鈉(52.82 mg, 0.50 mmol), 加畢, 70°C 條件下, 攪拌反應 16 小時。反應液減壓濃縮, 用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 C 純化所得殘餘物, 得到標題產物 38e (300 mg, 產率: 22.5%)。

第四步

1-環丙基-2-((2-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酸乙酯 38f

將 38e (100 mg, 0.25 mmol) 溶於 2 mL 乙醇和二甲基亞碲(V:V=1:1)混合溶劑中, 加入醋酸鈹(11.23 mg, 0.05 mmol)、1,3-雙(二苯基膦)丙烷(25.7 mg, 0.06 mmol)和三乙胺(25.17 mg, 0.25 mmol), 加畢, 一氧化碳氣氛下, 80°C 條件下, 攪拌反應 16 小時。反應液冷卻至室溫, 減壓濃縮, 用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 C 純化所得殘餘物, 得到標題產物 38f (80 mg, 產率: 81.39%)。

第五步

1-環丙基-2-((2-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酸 38g

將 38f (30 mg, 0.08 mmol) 溶於 2.1 mL 甲醇和四氫呋喃 (V:V=20:1) 混合溶劑中，加入氫氧化鈉 (30.42 mg, 0.76 mmol)，加畢，45℃ 條件下，攪拌反應 3 小時。反應液減壓濃縮，滴加 1*M* 鹽酸至反應液的 pH 為 3，減壓濃縮，得粗品標題產物 38g (27 mg)，產品不經純化直接進行下一步反應。

MS *m/z* (ESI): 365.4 [M-1];

第六步

(*R*)-1-環丙基-*N*-((5-(乙磺醯基)吡啶-2-基)甲基)-2-((2-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 38

(*S*)-1-環丙基-*N*-((5-(乙磺醯基)吡啶-2-基)甲基)-2-((2-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 39

將粗品 38g (30 mg, 0.08 mmol) 溶於 1.5 mL *N,N*-二甲基甲磺胺中，加入 11a (32.8 mg, 0.16 mmol)、2-(7-氧化苯並三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽 (62.23 mg, 0.16 mmol) 和 *N,N*-二異丙基乙胺 (31.69 mg, 0.25 mmol)，加畢，攪拌反應 16 小時。反應液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 C 純化所得殘餘物，得到標題產物 38 (12 mg, 產率: 36.7%) 和 39 (12 mg, 產率: 36.7%)。

化合物 38:

MS *m/z* (ESI): 549.1 [M+1];

手性 HPLC 分析:保留時間 16.910 分鐘，手性純度：
98%(色譜管柱：Lux Amylose-3(AD), 4.6 * 150 cm Length, 5
um；流動相：乙醇/正己烷=60/40 (v/v))。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.06 (s, 1H), 8.15-8.17 (m, 1H),
8.09 (s, 1H), 7.71-7.73(m, 1H), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.35-7.39
(m, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.91-4.92 (m, 2H), 4.07-4.15 (m, 2H),
3.28-3.30 (m, 2H), 3.14-3.19 (m, 2H), 2.86-2.92 (m,1H),
2.63-2.66 (m, 1H), 1.90-1.93 (m, 1H),1.75-1.79 (m, 1H),
1.56-1.64 (m, 3H), 1.31-1.35 (m, 4H), 1.15-1.17 (m, 2H),
1.08-1.10 (m, 2H)。

化合物 39：

MS m/z (ESI): 549.1 $[\text{M}+1]$ ；

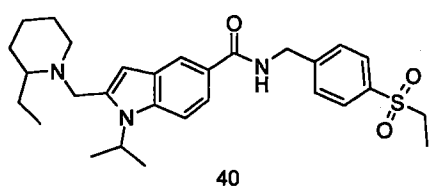
手性 HPLC 分析:保留時間 11.940 分鐘，手性純度：
98%(色譜管柱：Lux Amylose-3(AD), 4.6 * 150 cm Length, 5
um；流動相：乙醇/正己烷=60/40 (v/v))。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.06 (s, 1H), 8.15-8.18 (m, 1H),
8.09 (s, 1H), 7.71-7.74(m, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.34-7.37
(m, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.91-4.92 (m, 2H), 4.08-4.15 (m, 2H),
3.27-3.33 (m, 2H), 3.14-3.19 (m, 2H), 2.86-2.92 (m,1H),
2.63-2.66 (m, 1H), 1.90-1.94 (m, 1H),1.75-1.79 (m, 1H),
1.56-1.61 (m, 3H), 1.31-1.35 (m, 4H), 1.15-1.18 (m, 2H),
1.08-1.10 (m, 2H)。

實施例 40

2-((2-二乙基哌啶-1-基)甲基)-*N*-(4-(乙磺醯基)苄基)-1-異

丙基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺 40



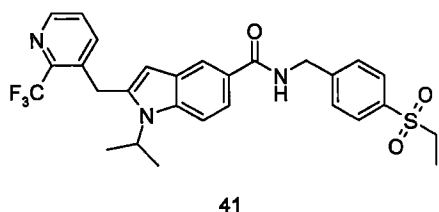
從 2-乙基吡啶 40a 出發，採用實施例 33 類似合成路線，製得標題產物 40 (70 mg)。

MS *m/z* (ESI): 510.5 [M+1]；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.57-7.55 (m, 3H), 7.46-7.42 (m, 1H), 6.62-6.61 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.14-5.16 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.09 (d, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.14 (q, 2H), 2.61-2.63 (m, 1H), 2.27-2.29 (m, 1H), 2.09-2.11 (m, 1H), 1.62-1.71 (m, 10H), 1.39-1.49 (m, 4H), 1.31 (t, 3H), 0.94-0.96 (m, 3H)。

實施例 41

N-(4-(乙磺基)苄基)-1-異丙基-2-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲醯胺 41



採用實施例 2 合成路線，將第一步原料 2a 替換為 3-(溴甲基)-2-(三氟甲基)吡啶，得到標題產物 41 (10 mg)。

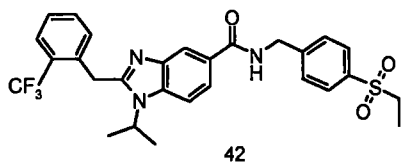
MS *m/z* (ESI): 544.3 [M+1]；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62-8.61 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.57-7.55 (m, 3H), 7.46-7.42

(m, 2H), 6.65 (t, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.79 (d, 2H), 4.43-4.40 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.10(q, 2H), 1.51 (d, 6H), 1.28 (t, 3H)。

實施例 42

N-(4-(乙磺醯基)苄基)-1-異丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-
 苯並[d]咪唑-5-甲醯胺 42

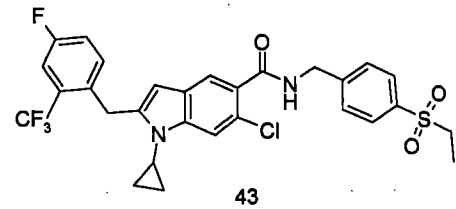


從 2-(2-(三氟甲基)苄基)乙酸 42a (採用公開的方法 “*Tetrahedron*, 2002, 58(50), 9925-9932” 製備而得)和 3-胺基-4-(異丙基胺基)出發，採用實施例 1 類似合成路線，製得標題產物 42 (15 mg)。

MS *m/z* (ESI): 544.4 [M+1]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (t, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.77-7.85 (m, 5H), 7.59-7.62 (m, 3H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 4.68-4.72 (m, 1H), 4.59 (d, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.25 (q, 2H), 1.51 (d, 6H), 1.09 (t, 3H)。

實施例 43

6-氯-1-環丙基-*N*-(4-(乙磺醯基)苄基)-2-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲醯胺 43



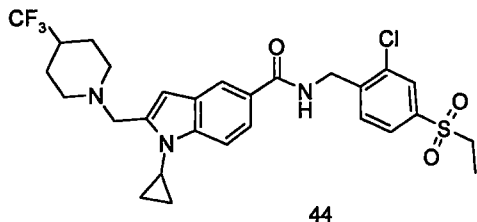
從 6-氯-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯(採用專利申請公開的方法 “WO2004022712A2” 製備而得)出發，採用實施例 4 類

似合成路線，製得產物 43 (2.8 mg)。

MS m/z (ESI): 593.2 [M+1]

實施例 44

N-(2-氯-4-(乙磺醯基)苯基)-1-環丙基-2-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 44



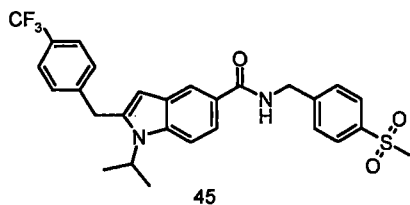
從 4-溴-2-氯苄基胺基甲酸第三丁酯(採用專利申請“WO2005082859A1”公開的方法製備而得)出發，採用實施例 8 類似合成路線，製得產物 44 (10 mg)。

MS m/z (ESI): 582.2 [M+1]；

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.67-7.63 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.29-3.21 (m, 3H), 3.12-3.09 (m, 2H), 2.19-2.09 (m, 3H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 2H), 1.24-1.20 (m, 5H), 1.12-1.08 (m, 2H)。

實施例 45

1-異丙基-*N*-(4-(甲磺醯基)苄基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 45



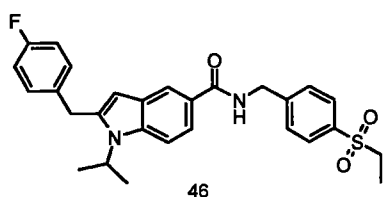
採用實施例 14 的合成路線，將第四步原料(4-(乙磺醯

基)苯基)甲胺替換為(4-(甲磺醯基)苯基)甲胺(採用專利申請“US20160122318A1”公開的方法製備而得),得到標題產物 45 (17.1 mg)。

MS m/z (ESI): 529.5 [M+1]

實施例 46

N-(4-(乙磺醯基)苄基)-2-(4-氟苄基)-1-異丙基-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 46



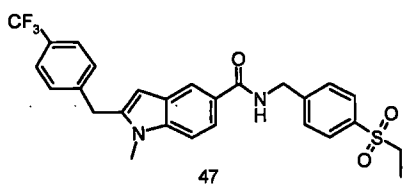
採用實施例 14 的合成路線,將第一步原料 14a 替換為 1-溴甲基-4-氟苯,得到產物 46 (26 mg)。

MS m/z (ESI): 493.5 [M+1];

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.53-7.57 (m, 3H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.01-7.05 (m, 2H), 6.87 (t, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.80 (d, 2H), 4.51-4.58 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.11 (q, 2H), 1.49 (d, 6H), 1.30 (t, 3H)。

實施例 47

N-(4-(乙磺醯基)苄基)-1-甲基-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 47



採用實施例 14 的合成路線,將第二步原料 2-溴丙烷

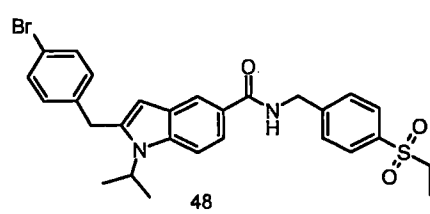
替換為碘甲烷，得到標題產物 47 (26 mg)。

MS m/z (ESI): 515.5 [M+1]；

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 鈔 8.10 (s, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.71-7.61 (m, 5H), 7.44-7.39 (m, 3H), 6.35 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.63(s, 3H), 3.19 (q, 2H), 0.90 (t, 3H)。

實施例 48

2-(4-溴苄基)-N-(4-(乙磺醯基)苄基)-1-異丙基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺 48

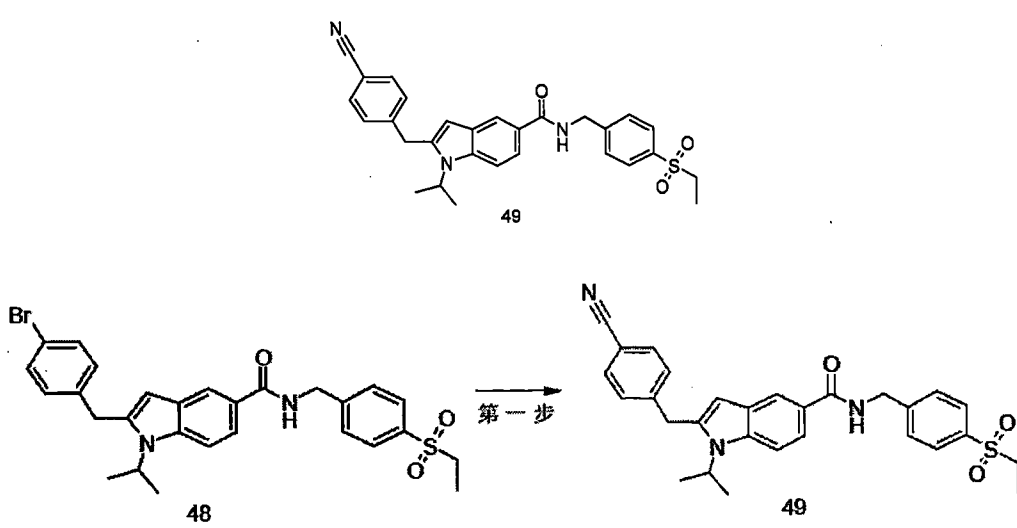


採用實施例 2 的合成路線，將第一步原料 2a 替換為 1-溴-4-(溴甲基)苯，得到標題產物 48 (58 mg)。

MS m/z (ESI): 552.9 [M+1]

實施例 49

2-(4-氰苄基)-N-(4-(乙磺醯基)苄基)-1-異丙基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺 49

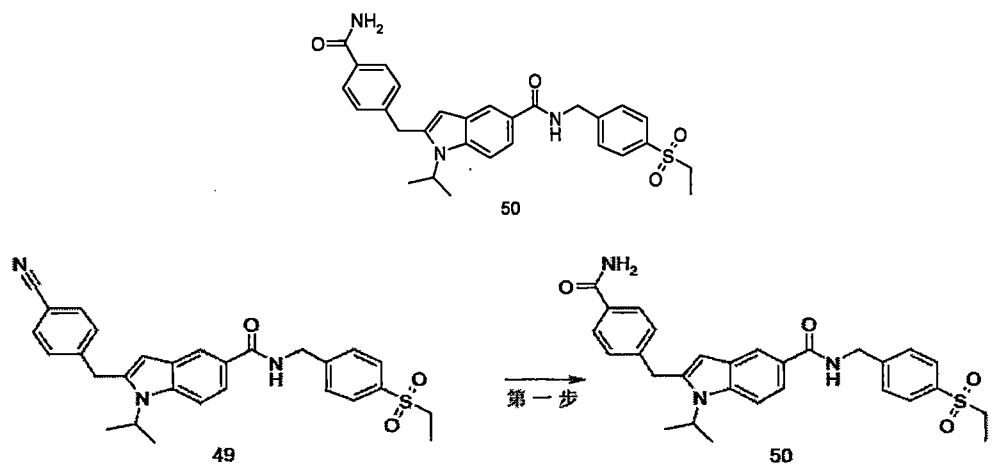


將 48 (50 mg, 0.09 mmol)、氰化亞銅(17 mg, 0.18 mmol)和碘化亞銅(17.1 mg, 0.09 mmol)溶於 1 mL *N,N*-二甲基乙醯胺, 200°C 條件下, 微波反應 30 分鐘。反應液冷卻至室溫, 減壓濃縮, 用薄層色譜法以展開劑體系 C 純化所得殘餘物, 得標題產物 49 (39 mg, 產率: 86.7%)。

MS *m/z* (ESI): 500.5 [M+1]

實施例 50

2-(4-氨基甲醯基苄基)-*N*-(4-(乙磺醯基)苄基)-1-異丙基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺 50

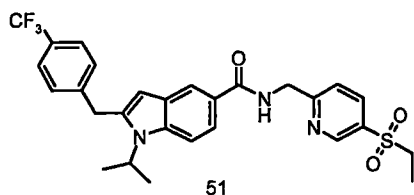


將 49 (20 mg, 0.04 mmol)溶於甲醇中, 加入 0.1 mL 2 *M* 氫氧化鉀溶液和 0.1 mL 雙氧水, 加畢, 反應 15 分鐘。將反應液倒入水中, 乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合併有機相, 有機相用水、飽和氯化鈉溶液洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 得粗品標題產物 50 (16 mg)。

MS *m/z* (ESI): 518.2 [M+1]

實施例 51

N-((5-(乙磺醯基)吡啶-2-基)甲基)-1-異丙基-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲醯胺 51

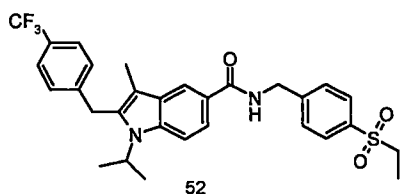


採用實施例 14 合成路線，將第四步原料(4-(乙磺酰基)苄基)甲胺替換為 11a，得標題產物 51 (11 mg)。

MS m/z (ESI): 544.5 [M+1]

實施例 52

N-(4-(乙磺酰基)苄基)-1-異丙基-3-甲基-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡咯-5-甲酰胺 52

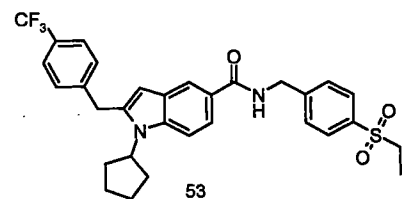


採用實施例 14 合成路線，將第一步原料 1a 替換為 3-甲基-1*H*-吡咯-5-甲酸甲酯(採用公知的方法“*RSC Advances*, 2015, 5(86), 70329-70332”製備而得)，得標題產物 52 (9 mg)。

MS m/z (ESI): 557.5 [M+1]

實施例 53

1-環戊基-*N*-(4-(乙磺酰基)苄基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡咯-5-甲酰胺 53



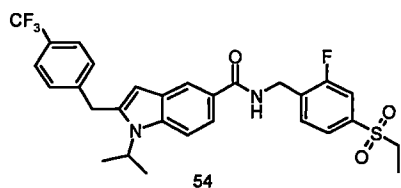
採用實施例 14 合成路線，將第二步原料 2-溴丙烷替

換為溴環戊烷，得標題產物 53 (23 mg)。

MS m/z (ESI): 569.5 [M+1]

實施例 54

N-(4-(乙磺基)-2-氟苄基)-1-異丙基-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 54



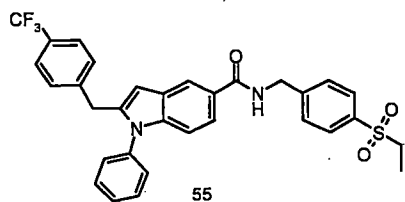
採用實施例 14 合成路線，將第四步原料(4-(乙磺基)苄基)甲胺替換為 8c，得標題產物 54 (11 mg)。

MS m/z (ESI): 561.5 [M+1]；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (d, 1H), 7.59-7.70 (m, 7H), 7.31-7.35 (m, 2H), 6.82 (t, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.83 (d, 2H), 4.50-4.53 (m, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.15 (q, 2H), 1.49 (d, 6H), 1.32 (t, 3H)。

實施例 55

N-(4-(乙磺基)苄基)-1-苯基-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 55



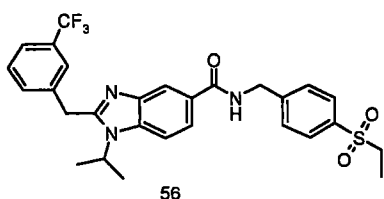
採用實施例 20 合成路線，將實施例 20 第一步原料環丙基硼酸替換為苯基硼酸，製得標題產物 55 (2.7 mg)

MS m/z (ESI): 577.1 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.76-8.74 (dd, 1H), 8.44-8.41 (dd, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89-7.87 (d, 2H), 7.61-7.53 (m, 3H), 7.49-7.43 (m, 4H), 7.19-7.17 (m, 2H), 7.11-7.06 (m, 2H), 6.64-6.61 (t, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.80-4.78 (d, 2H), 2.25-2.18 (m, 2H), 0.91-0.87 (t, 3H)。

實施例 56

N-(4-(乙磺基)苄基)-1-異丙基-2-(3-(三氟甲基)苄基)-1*H*-苯並[*d*]咪唑-5-甲酰胺 56



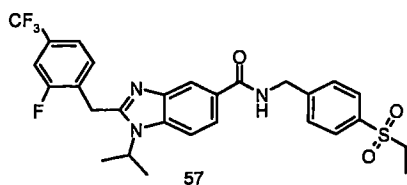
採用實施例 42 的合成路線，將第一步原料 42a 替換為 2-(3-(三氟甲基)苄基)乙酸(採用公知的方法 “*Angewandte Chemie, International Edition*, 2010, 49(27), 4665-4668, S4665/1-S4665/60” 製備而得)，得標題產物 56 (4.6 mg)

MS m/z (ESI): 544.5 $[\text{M}+1]$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (s, 1H), 7.89-7.87 (dd, 1H), 7.83-7.81 (dd, 1H), 7.58-7.39 (m, 7H), 6.72 (s, 1H), 4.81-4.79 (d, 2H), 4.62-4.55 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.14-3.08 (m, 2H), 1.47-1.45 (d, 6H), 1.30-1.262 (t, 3H)。

實施例 57

N-(4-(乙磺基)苄基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1-異丙基-1*H*-苯並[*d*]咪唑-5-甲酰胺 57



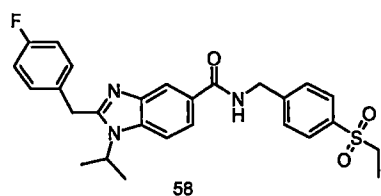
採用實施例 42 合成路線，將第一步原料 42a 替換為 2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙酸(Admas)，得標題產物 57 (4.6 mg)。

MS m/z (ESI): 562.5 $[M+1]$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (s, 1H), 7.84-7.81 (m, 3H), 7.59-7.52 (m, 3H), 7.39-7.27 (m, 3H), 6.87-6.85 (t, 1H), 4.78-4.76 (d, 2H), 4.66-4.59 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.12-3.06 (m, 2H), 1.55-1.53 (d, 6H), 2.28-1.24 (t, 3H)。

實施例 58

N-(4-(乙磺醯基)苄基)-2-(4-氟苄基)-1-異丙基-1*H*-苯並[d]咪唑-5-甲醯胺 58



採用實施例 42 合成路線，將第一步原料 42a 替換為 4-氟苯乙酸(採用公知的方法 “*RSC Advances*, 2016, 6(8), 6719-6723” 製備而得)，得標題產物 58 (4.6 mg)。

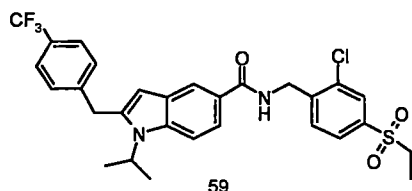
MS m/z (ESI): 494.5 $[M+1]$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18-8.09 (d, 2H), 7.80-7.75 (dd, 3H), 7.54 (s, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.07-7.06 (d, 2H), 4.80-4.73 (d, 3H), 4.61 (s, 2H), 3.11-3.06 (m, 2H), 1.55-1.53 (d, 6H),

1.31-1.23 (t, 3H)。

實施例 59

N-(2-氯 4-(乙磺醯基)苄基)-1-異丙基-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲醯胺 59



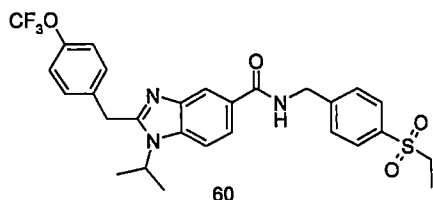
採用實施例 8 合成路線，將第一步原料 8a 替換為 4-溴-2-氯苄基胺基甲酸第三丁酯，第二步原料 6e 替換為 14d，製得標題產物 59 (16 mg)。

MS m/z (ESI): 577.5 [M+1];

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (s, 1H), 7.52-7.74 (m, 7H), 7.29-7.31 (m, 2H), 6.93 (t, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.81 (d, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.11 (q, 2H), 1.47 (d, 6H), 1.26 (t, 3H)。

實施例 60

N-(4-(乙磺醯基)苄基)-1-異丙基-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-苯並[d]咪唑-5-甲醯胺 60



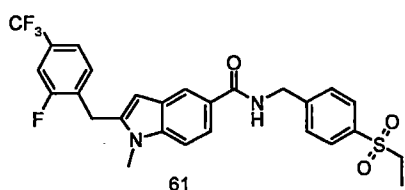
採用實施例 42 合成路線，將第一步原料 42a 替換為 4-三氟甲氧基苯乙酸，得標題產物 60 (15 mg)。

MS m/z (ESI): 559.9 [M+1];

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (s, 2H), 8.20-8.18 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.83-7.76 (m, 3H), 7.57-7.55 (d, 2H), 7.35-7.33 (d, 2H), 7.26-7.24 (d, 2H), 4.84-4.81 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.16-3.09 (m, 2H), 1.58-1.57 (d, 6H), 1.30-1.26 (t, 3H)。

實施例 61

N-(4-(乙磺基)苄基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1-甲基-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 61



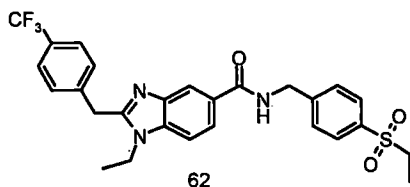
採用實施例 15 合成路線，將第二步原料 2-溴丙烷替換為碘甲烷，得標題產物 61 (15 mg)。

MS m/z (ESI): 532.9 $[\text{M}+1]$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.30-7.37 (m, 3H), 7.21 (t, 1H), 6.83 (t, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.80 (d, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.12 (q, 2H), 1.32 (t, 3H)。

實施例 62

1-乙基-*N*-(4-(乙磺基)苄基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-苯並[d]咪唑-5-甲酰胺 62



採用實施例 42 合成路線，將第一步原料 42a 替換為

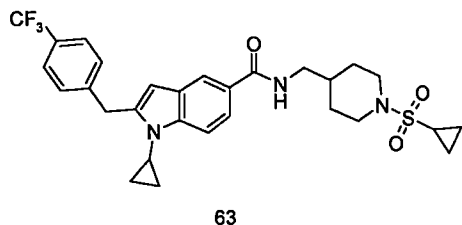
4-三氟甲基苯乙酸，42b 替換為 3-胺基-4-(乙基胺基)苯甲酸甲酯(採用公知的方法 “*Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2005, 13(5), 1587-1597” 製備而得)，得標題產物 62 (15 mg)。

MS m/z (ESI): 530.4 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.16 (t, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.83-7.85 (m, 3H), 7.71 (d, 2H), 7.55-7.62 (m, 5H), 4.60 (d, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.27 (t, 2H), 3.26 (q, 2H), 1.23 (t, 3H), 1.09 (t, 3H)。

實施例 63

1-環丙基-N-((1-(環丙基磺醯基)哌啶-4-基)甲基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲醯胺 63



從(哌啶-4-基甲基)胺基甲酸第三丁酯(採用專利申請 “WO2001096303A1” 公開的方法製備而得)出發，採用實施例 19 類似合成路線，製得標題產物 63 (15 mg)。

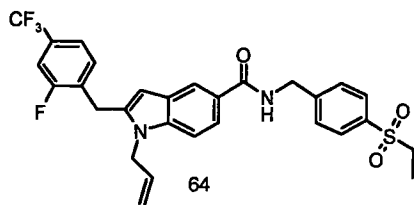
MS m/z (ESI): 560.5 [M+1]；

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (m, 1H), 7.63-7.53 (m, 4H), 7.35-7.33 (m, 2H), 6.32-6.27 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.85-3.82 (m, 3H), 3.42-3.39 (t, 2H), 3.10-3.07 (t, 1H), 2.93-2.90 (m, 1H), 2.85-2.78 (m, 3H), 2.29-2.23 (m, 1H), 1.28-1.25 (m, 2H), 1.18-1.16 (m, 4H), 1.06-1.00 (m, 2H),

0.98-0.96 (m, 2H)。

實施例 64

1-烯丙基-*N*-(4-(乙磺基)苄基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 64



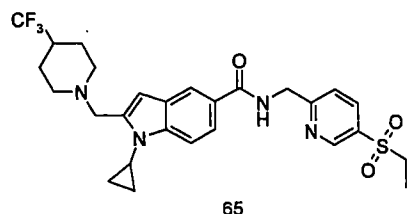
採用實施例 15 合成路線，將第二步原料 2-溴丙烷替換為烯丙基溴，得第四步產物 64 (13 mg)。

MS *m/z* (ESI): 559.4 [*M*+1]；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11(s, 1H), 7.89-7.91 (m, 2H), 7.58-7.63 (m, 3H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.30-7.34 (m, 2H), 6.70 (t, 1H), 5.99 (m, 1H), 5.01 (dd, 2H), 4.81 (d, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.61 (d, 2H), 3.14 (q, 2H), 1.31 (t, 3H)。

實施例 65

1-環丙基-*N*-((5-(乙磺基)吡啶-2-基)甲基)-2-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 65



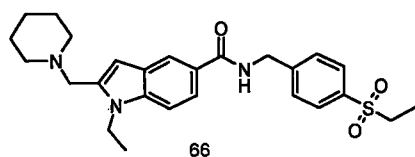
採用實施例 20 合成路線，將實施例 20 的第一步原料 19c 替換為 33b，將第三步原料(4-(乙磺基)苄基)甲胺替換為 11a，製得標題產物 65 (38 mg)。

MS *m/z* (ESI): 549.5 [*M*+1]；

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.13 (brs, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.69 (d, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.38 (q, 2H), 3.27 (brs, 1H), 3.01 (d, 2H), 2.28 (brs, 1H), 2.07 (t, 2H), 1.78 (d, 2H), 1.47 (q, 2H), 1.06-1.17 (m, 7H)。

實施例 66

1-乙基-*N*-(4-(乙磺醯基)苄基)-2-(哌啶-1-甲基)-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 66

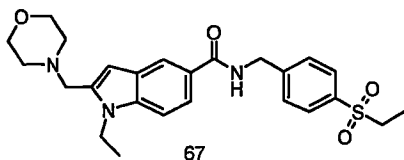


從(丙-2-炔-1-基氧基)四氫-2*H*-吡喃(採用公知的方法“*ChemCatChem*, 2016, 8(18), 2912-2915”製備而得)出發，採用實施例 33 類似合成路線，製得標題產物 66 (21 mg)。
MS m/z (ESI): 468.4 $[\text{M}+1]$ ；

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.06 (brs, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.73 (brs, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.49 (brs, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.58 (d, 2H), 4.27 (brs, 2H), 3.58 (brs, 2H), 3.25 (q, 2H), 2.36 (brs, 3H), 1.79 (brs, 2H), 1.48 (brs, 2H), 1.39 (brs, 2H), 1.31 (brs, 2H), 1.23 (brs, 2H), 1.08 (t, 3H)。

實施例 67

1-乙基-*N*-(4-(乙磺醯基)苄基)-2-(嗎啉甲基)-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 67



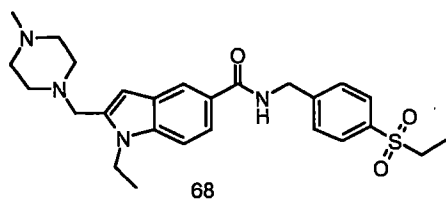
採用實施例 66 合成路線，將第三步原料哌啶替換為嗎啉，製得標題產物 67 (21 mg)。

MS m/z (ESI): 470.4 [M+1] ;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.06 (brs, 1H), 8.16 (brs, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.73 (brs, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.50 (brs, 1H), 6.47 (brs, 1H), 4.59 (d, 2H), 4.32 (brs, 2H), 3.57-3.64 (m, 4H), 3.36 (brs, 4H), 3.27 (q, 2H), 2.41 (brs, 2H), 1.30 (brs, 3H), 1.08 (t, 3H)。

實施例 68

1-乙基-N-(4-(乙磺醯基)苄基)-2-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡咯-5-甲醯胺 68



從哌嗪-1-羧酸第三丁酯 68a (採用公知的方法 “*Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)*, 2013, 49(61), 6867-6869” 製備而得)出發，採用實施例 33 類似合成路線，製得標題產物 68 (11 mg)。

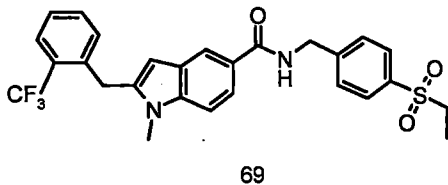
MS m/z (ESI): 483.4 [M+1] ;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.06 (brs, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83-7.85 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.49 (d, 1H),

6.49 (s, 1H), 4.589 (d, 2H), 4.28 (q, 2H), 3.7 (s, 2H), 3.42 (brs, 4H), 3.23 (q, 2H), 2.85 (brs, 4H), 2.60 (s, 3H), 1.31 (t, 3H), 1.09 (t, 3H)

實施例 69

N-(4-(乙磺基)苄基)-1-甲基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 69

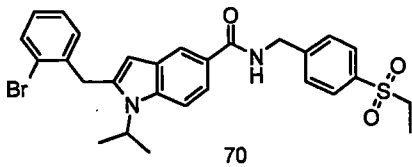


採用實施例 3 的合成路線，將第二步原料碘乙烷替換為碘甲烷，製得標題產物 69 (8 mg)。

MS *m/z* (ESI): 515.4 [M+1] ;

實施例 70

2-(2-溴苄基)-*N*-(4-(乙磺基)苄基)-1-異丙基-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 70



採用實施例 1 的合成路線，將第一步原料 1b 替換為 1-溴-2-(溴甲基)苯，製得標題產物 70 (21 mg)。

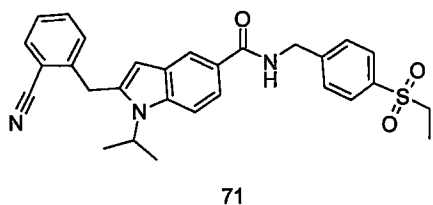
MS *m/z* (ESI): 553.3 [M+1] ;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.60-7.64 (m, 2H), 7.53-7.56 (m, 3H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.12-7.14 (m, 1H), 6.97-6.99 (m, 1H), 6.65 (t, 1H), 6.25 (s,

1H), 4.77 (d, 2H), 4.44-4.49 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.09 (q, 2H), 1.53 (d, 6H), 1.28 (t, 3H)。

實施例 71

2-(2-氰苄基)-*N*-(4-(乙磺醯基)苄基)-1-異丙基-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 71

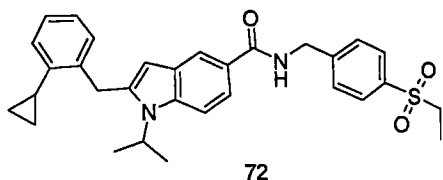


採用實施例 1 的合成路線，將第一步原料 1b 替換為 2-(溴甲基)苯甲腈，製得標題產物 71 (15 mg)。

MS *m/z* (ESI): 500.2 [M+1]

實施例 72

2-(2-環丙基苄基)-*N*-(4-(乙磺醯基)苄基)-1-異丙基-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 72

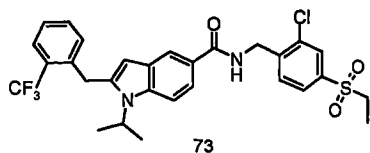


從 1-溴-2-(溴甲基)苯出發，採用實施例 1 的類似合成路線，製得標題產物 72 (9 mg)。

MS *m/z* (ESI): 515.3 [M+1]；

實施例 73

N-(4-(乙磺醯基)-2-氯苄基)-1-異丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲磺胺 73



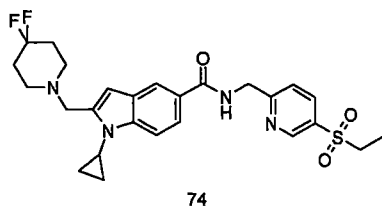
採用實施例 8 的合成路線，將第一步原料 8a 替換為 4-溴-2-氯苄基胺基甲酸第三丁酯，製得標題產物 73 (11mg)。

MS m/z (ESI): 577.1 [M+1];

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.53-7.73 (m, 6H), 7.35-7.44 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.79 (d, 2H), 4.38-4.45 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.11 (q, 2H), 1.48 (d, 6H), 1.27 (t, 3H)

實施例 74

1-環丙基-2-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-*N*-((5-(乙磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 74



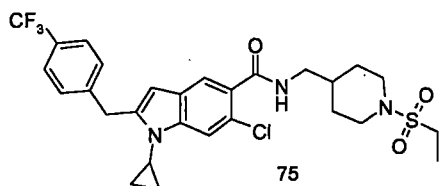
第一步

1-環丙基-2-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲腈 74b

從 4,4-二氟哌啶出發，採用實施例 38 類似合成路線，製得標題產物 74 (10 mg)。MS m/z (ESI): 517.5 [M+1];

實施例 75

6-氯-1-環丙基-*N*-((1-(乙磺酰基)哌啶-4-基)甲基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 75

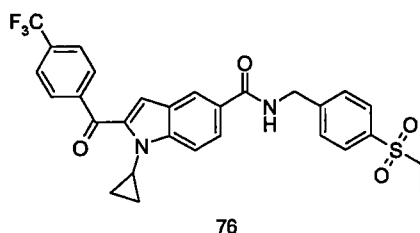


從 6-氯-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯出發，採用實施例 19 類似合成路線，製得標題產物 75 (5 mg)。

MS m/z (ESI): 582.2 [M+1]

實施例 76

1-環丙基-*N*-(4-(乙磺基)苄基)-2-(4-(三氟甲基)苯甲酰基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 76



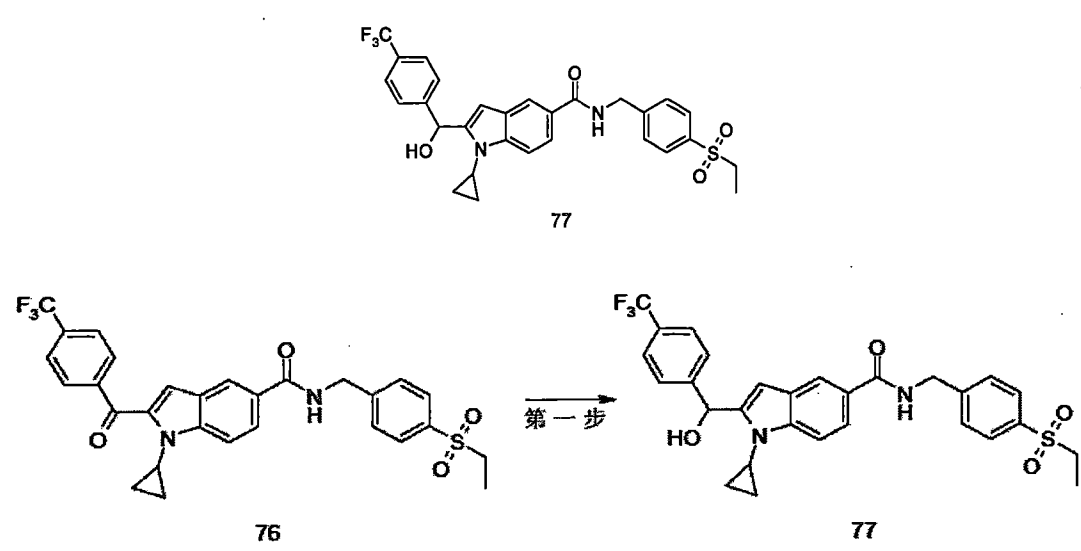
從 20a 出發，採用實施例 1 類似合成路線，得到標題產物 76 (35 mg)。

MS m/z (ESI): 555.3 [M+1] ;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 (t, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (d, 2H), 7.96-7.98 (m, 3H), 7.84 (d, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.13 (s, 1H), 4.60 (d, 2H), 3.62-3.67 (m, 1H), 3.25 (q, 2H), 1.15 (brs, 2H), 1.08 (t, 3 H), 0.80-0.84 (m, 2H)

實施例 77

1-環丙基-*N*-(4-(乙磺基)苄基)-2-(羥基(4-(三氟甲基)苯基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 77



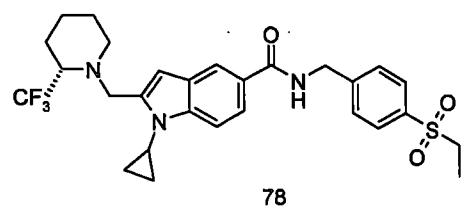
將 76 (10 mg，0.018 mmol)溶於 4 mL 甲醇和四氫呋喃的混合溶劑 (V:V=3:1)，加入硼氫化鈉 (1.5 mg，0.036 mmol)，攪拌反應 2 小時。反應減壓濃縮，用薄層色譜法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得標題產物 77 (9.7 mg，產率：96%)。

MS m/z (ESI): 557.4 [M+1]；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.06 (brs, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.73-7.75 (m, 3H), 7.67 (d, 2H), 7.56-7.58 (m, 3H), 6.27 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.57 (d, 2H), 3.25 (q, 2H), 3.02-3.07 (m, 1H), 1.15 (brs, 2H), 1.07 (t, 3H), 0.84 (m, 2H).

實施例 78

(*S*)-1-環丙基-*N*-(4-(乙磺基)苄基)-2-((2-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 78



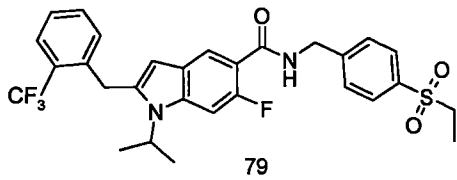
採用實施例 39 的合成路線，將第六步原料 11a 替換為 4-(乙磺基)苄基)甲胺，得到標題產物 78 (20 mg)。

MS m/z (ESI): 548.6 [M+1] ;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.85-7.87 (m, 2H), 7.70-7.73 (m, 1H), 7.62-7.64(m, 1H), 7.4-7.56 (m, 2H), 6.82-6.85 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.79-4.80 (m, 2H), 4.40-4.54 (m, 2H), 3.83-3.86 (m, 1H), 3.33-3.40 (m, 3H), 3.08-3.14 (m, 2H), 2.85-2.89 (m, 1H), 2.01-2.04 (m, 2H), 1.63-1.80 (m, 5H), 1.42-1.43 (m, 1H), 1.03-1.08 (m, 2H), 0.87-0.90 (m, 2H)。

實施例 79

N-(4-(乙磺基)苄基)-6-氟-1-異丙基-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 79



從 6-氟-1-(三異丙基矽基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 79a (採用公知的方法 “*European Journal of Organic Chemistry*, 2006, (13), 2956-2969” 製備而得)出發，採用實施例 6 類似合成路線，製得標題產物 79 (6 mg)。

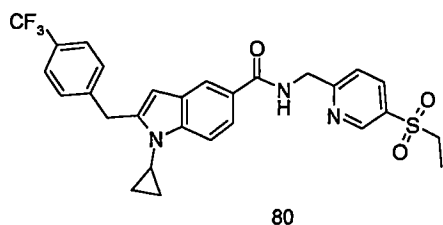
MS m/z (ESI): 561.4 [M+1] ;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.85-7.87 (m, 2H), 7.70-7.73 (m, 1H), 7.62-7.64(m, 1H), 7.4-7.56 (m, 2H), 6.82-6.85 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.79-4.80 (m, 2H), 4.40-4.54 (m, 2H), 3.83-3.86 (m, 1H), 3.33-3.40 (m, 3H), 3.08-3.14 (m, 2H), 2.85-2.89 (m, 1H), 2.01-2.04 (m, 2H), 1.63-1.80 (m, 5H), 1.42-1.43 (m, 1H), 1.03-1.08 (m, 2H), 0.87-0.90 (m, 2H)。

2H), 1.34 (q, 2H), 1.49 (d, 6H), 1.32 (t, 3H)。

實施例 80

1-環丙基-N-((5-(乙磺基)吡啶-2-基)甲基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 80



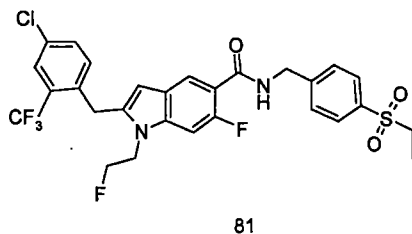
採用實施例 20 合成路線，將第三步原料(4-(乙磺基)苄基)甲胺替換為 11a，得標題產物 80 (60 mg)。

MS m/z (ESI): 542.4 [M+1]；

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 鈾 9.09 (t, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.70-7.73 (m, 3H), 7.57 (t, 2H), 7.51 (d, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.39 (q, 2H), 2.97-2.99 (m, 1H), 1.11-1.16 (m, 5H), 1.00-1.02 (m, 2H)。

實施例 81

2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)-N-(4-(乙磺基)苄基)-6-氟-1-(2-氟乙基)-1*H*-吡啶-5-甲酰胺 81



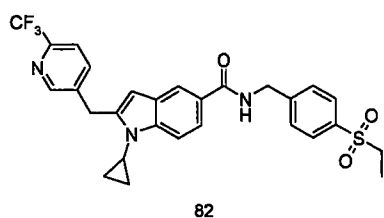
採用實施例 5 合成路線，將第一步原料 5a 替換為 79b，將第二步原料 2-溴丙烷替換為 1-溴-2-氟乙烷，製得標題產物 81 (55 mg)。

MS m/z (ESI): 599.4 [M+1]；

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.76 (brs, 1H), 7.84-7.86 (m, 3H), 7.79 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.58-7.60 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.73 (brs, 1H), 4.57-4.61 (m, 3H), 4.51 (brs, 1H), 4.44 (brs, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.26 (q, 2H), 1.09 (t, 3H)。

實施例 82

1-環丙基-*N*-(4-(乙磺醯基)苄基)-2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲醯胺 82



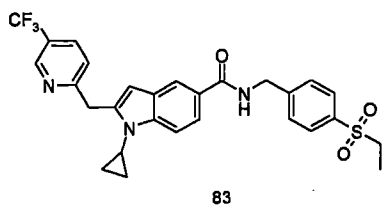
從 5-(溴甲基)-2-(三氟甲基)吡啶出發，採用實施例 1 類似合成路線，製得標題產物 82 (55 mg)。

MS m/z (ESI): 542.2 $[M+1]$ ；

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (t, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.83-7.89 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 7.54-7.59 (m, 3H), 6.18 (s, 1H), 4.58 (d, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.25 (q, 2H), 3.02-3.06 (m, 1H), 1.10-1.12 (m, 2H), 1.08 (t, 3H), 1.02-1.03 (m, 2H)。

實施例 83

1-環丙基-*N*-(4-(乙磺醯基)苄基)-2-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1*H*-吡啶-5-甲醯胺 83

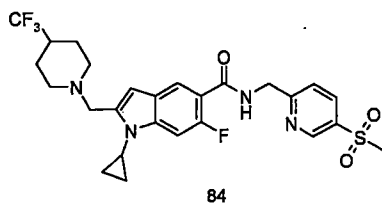


從 2-(溴甲基)-5-(三氟甲基)吡啶(採用專利申請“WO2009103478A1”公開的方法製備而得)出發，採用實施例 1 類似合成路線，製得標題產物 83 (12 mg)。

MS m/z (ESI): 542.2 [M+1]

實施例 84

1-環丙基-N-((5-(乙磺基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-2-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-5-甲磺胺 84

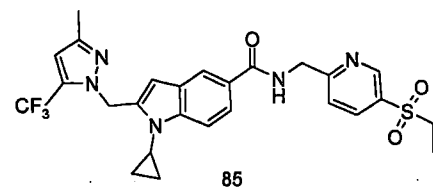


從 4-胺基-2-氟苯甲酸甲酯出發，採用實施例 33 類似合成路線，得到標題產物 84 (27 mg)。

MS m/z (ESI): 566.5 [M+1]

實施例 85

1-環丙基-N-((5-(乙磺基)吡啶-2-基)甲基)-2-((3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-5-甲磺胺 85



採用實施例 31 合成路線，將第六步原料 31i 替換為 11a，製得標題產物 85 (30 mg)。

MS m/z (ESI): 546.5 [M+1] ;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.12 (brs, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.23-8.25 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.57-7.62 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.39 (d, 2H), 3.21 (brs, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.11-1.16 (m, 5H), 1.01 (brs, 2H)。

(生物學評價)

以下結合測試例進一步描述解釋本發明，但這些實施例並非意味著限制本發明的範圍。

測試例 1、本發明實施例化合物對 ROR γ 體外活性的測定

一、實驗材料及儀器

1. LanthaScreen® TR-FRET ROR γ 共啟動體系(Life Technologies)
2. ROR γ LBD(AB Vector)
3. DMSO(SigmaAldrich)
4. 384 孔細胞培養板(Perkin Elmer)
5. 酶標儀(Tecan)

二、實驗步驟

採用 LanthaScreen TR-FRET(時間分辨螢光能量共振轉移)ROR γ 共啟動體系篩選本發明的化合物對 ROR γ 活性的調節。

首先配製完整緩衝液 D(complete TR-FRET Coregulator)(Life Technologies)包含終濃度 5mM DTT。DMSO 終濃度為

2%。將待測化合物在含有 2% DMSO 的完整緩衝液 D 中連續稀釋為 2x 終濃度，最高劑量為的 $60\ \mu\text{M}$ 。10 μL /孔加入 384 孔板的試驗孔(PerkinElmer)。每個檢測化合物在相同濃度下設置 2 個平行對照孔。準備 4X ROR γ LBD (AB Vector)。使用完整緩衝液 D 稀釋 ROR γ LBD 濃度為 $1\text{ ng} / \mu\text{L}$ 。5 μL /孔加入 384 孔測定板的試驗孔。陰性對照孔為 5 μL 完整緩衝液 D，無 ROR γ LBD。使用完全緩衝液 D 配製含有 0.6 μM 螢光素-D22(4X)和 8nM 鈹(Tb)標記的抗 GST 抗體(4X)(Life Technologies)混合液，將 5 μL 混合液加入到 384 孔板中。總反應體系為 20 μL 。在振盪器上輕輕混勻該 384 孔板並在室溫下避光孵育 2-4 小時。

使用 Tecan Infinite M1000 檢測螢光讀數，藉由 GraphPad Prism 6.0 軟體繪製發射波長 520nm/495nm 的比值與化合物濃度的對數曲線，計算待測化合物的 $\text{IC}_{50}/\text{EC}_{50}$ 值。

本發明化合物對 ROR γ 體外活性藉由以上的試驗進行測定，測得的 $\text{IC}_{50}/\text{EC}_{50}$ 值見表 1。

表 1 本發明化合物對 ROR γ 體外活性的 IC₅₀/EC₅₀ 值

實施例編號	IC ₅₀ /EC ₅₀ ^a (nM)	最大抑制率 %	調節劑類型
1	16	-111%	激動劑
2	11	-106%	激動劑
3	0.6	-59%	激動劑
4	1.6	-56%	激動劑
5	28	-47%	激動劑
6	23	-76%	激動劑
8	12	-100%	激動劑
9	14	-32%	激動劑
10	25	-47%	激動劑
12	10.8	-63%	激動劑
13	32	-61%	激動劑
14	150	69%	反激動劑
15	60	52%	反激動劑
16	0.1	56%	反激動劑
17	9.7	70%	反激動劑
18	8.5	55%	反激動劑
19	3.6	39%	反激動劑
20	9.8	55%	反激動劑
21	18	66%	反激動劑
22	23	73%	反激動劑

23	6.4	48%	反激動劑
24	97	52%	反激動劑
26	17.5	67%	反激動劑
27	10.6	50%	反激動劑
28	17	46%	反激動劑
29	57	66%	反激動劑
30	2	-51%	激動劑
34	105	52%	反激動劑
35	8.4	-87%	激動劑
36	2.4	-60%	激動劑
37	154	51%	反激動劑
39	54	-79%	激動劑
41	7.9	-46%	激動劑
43	21	-87%	激動劑
44	46	86%	反激動劑
45	50	60%	反激動劑
46	9.7	59%	反激動劑
47	16	58%	反激動劑
48	38	59%	反激動劑
49	42	53%	反激動劑
50	104	70%	反激動劑
51	123	60%	反激動劑
53	47	52%	反激動劑

55	110	46%	反激動劑
56	93	52%	反激動劑
59	11	54%	反激動劑
60	2.8	64%	反激動劑
61	29	61%	反激動劑
62	38	83%	反激動劑
64	65	47%	反激動劑
66	29	71%	反激動劑
67	11	61%	反激動劑
69	17	-74%	激動劑
70	16	-79%	激動劑
71	0.6	-48%	激動劑
74	14	63%	反激動劑
75	44	77%	反激動劑
76	74	70%	反激動劑
77	69	-106%	激動劑
79	6.5	-102%	激動劑
80	30	62%	反激動劑
81	25	-63%	激動劑
82	11	66%	反激動劑
84	165	75%	反激動劑

a: 如果是反激動劑，數值標示為 IC_{50} ；如果是激動劑，數值標示為 EC_{50} 。

結論：本發明化合物對 ROR γ 體外活性具有明顯的調節作用，在實驗結果中顯示在通式(I)所示的化合物中 A 環取代基的改變對 ROR γ 體外活性的調節顯示不同的機制，在 A 環的鄰位有較大的取代基(例如：三氟甲基、甲氧基、乙基、三氟甲氧基)時，表現出激動的效果(見實施例 1、2、4、6 和 10 等)，在 A 環的鄰位有較小的取代基(例如：氫原子、氟)時，表現出抑制的效果(見實施例 14、15、17 和 18 等)。

測試例 2、本發明實施例化合物對 IL-17A 酶聯免疫定量分析活性測定

一、實驗材料及儀器

- 1.人外周血單核細胞(PBMC)(Zenbio)
- 2.淋巴細胞培養基(Zenbio)
- 3.TexMACS (Miltenyi Biotec)
- 4.人 Cytostim (Miltenyi Biotec)
- 5.人 IL- 17 酶聯免疫試劑盒(R & D 系統)
- 6.CO₂ 培養箱(Fisher Scientific)
- 7.離心機(Fisher Scientific)
- 8.96 孔細胞培養板(Fisher Scientific)
- 9.酶標儀(Tecan)

二、實驗步驟

將凍存的人外周血單核細胞(PBMC)在預熱的淋巴細胞培養基中快速復蘇，離心 1000rpm，10min，除去細胞培養上清，將細胞輕輕懸浮於 TexMACS 培養基中，計數細

胞。在細胞懸液中按比例加入 T 細胞啟動試劑 cytoestim($10 \mu\text{l/ml}$)，然後以 1×10^5 外周血單核細胞/孔的密度將細胞種植於 96 孔細胞培養板中。使用 TexMACS 培養基梯度稀釋待測化合物，分別加入各實驗孔中，每組 2-3 個平行孔。準備只含細胞不含 cytoestim 的陰性對照孔，以得到背景讀數。將細胞培養板放置於 5%二氧化碳 37°C 培養箱孵育 3 天。藥物處理 3 天后收取細胞培養上清液，離心去除懸浮物。然後使用 IL-17A 酶聯免疫試劑盒定量上清液中 IL-17A。使用 GraphPad Prism 6.0 計算待測化合物的 $\text{IC}_{50}/\text{EC}_{50}$ 值。

本發明化合物對 IL-17A 酶聯免疫定量分析藉由以上的試驗進行測定，測得的 $\text{IC}_{50}/\text{EC}_{50}$ 值見表 2。

表 2 本發明化合物對 IL-17A 酶聯免疫定量分析的
IC₅₀/EC₅₀ 值

實施例編號	IC ₅₀ /EC ₅₀ ^a (nM)
3	2
4	23
5	8
7	5
9	14
10	2
11	18
12	24
13	3
15	22
19	21
20	13
22	5
23	33
27	34
28	35
30	2
31	21
32	25

34	20
35	7
36	6
38	39
39	12
40	11
44	20
62	83
76	51
80	8
81	25

a: 如果是反激動劑，數值標示為 IC₅₀；如果是激動劑，數值標示為 EC₅₀。

結論：本發明化合物對 IL-17A 酶聯免疫定量分析活性具有明顯的調節作用。

測試例 3、本發明實施例化合物體內藥效研究

一、實驗材料及儀器

- 1. 抗鼠-PD-1 抗體(BioXcell)
- 2. 鼠 IgG2a(BioXcell)

二、實驗步驟

藉由檢測 MC38 小鼠結腸腫瘤在同系 C57BL/6 小鼠上的生長情況，評估單獨使用實施例 30 或實施例 30 與抗鼠-PD-1 抗體聯合用藥的體內抗腫瘤活性。

將 MC38 細胞(5×10^5)植入每隻小鼠的右側腹部皮下，

待 5 天後，當腫瘤生長至 40-80mm³ 後，將小鼠隨機分成 4 組，分別給藥。分組如下：

第①組：空白組，為 CMC-Na 溶劑配方與 IgG2a 同型對照抗體聯合給藥。其中 CMC-Na 溶劑配方的給藥方案同第②組藥物單用組，IgG2a 同型對照抗體的給藥方案同第③組抗體單用組。

第②組：藥物單用組，每天給藥（實施例 30，12.5mg/kg）2 次，連續給藥 21 天。

第③組：抗體單用組，即第 1 圖中“抗 PD-1 抗體”組，在小鼠種瘤後第 5，8，11，14 天，對攜帶 MC38 腫瘤的小鼠腹腔（i. p.）注射抗鼠 PD-1（CD279）抗體（BioXcell）（5mg/只）。

第④組：抗體與實施例 30 化合物聯合用藥組，即第 1 圖中“抗 PD-1 抗體+實施例 30”。其中抗體用藥同第③組抗體單用給藥方案，實施例 30 化合物用藥同第②組藥物單用給藥方案。

用卡尺在三個維度中測量腫瘤體積，然後根據下式計算：

腫瘤體積（mm³）= $l \times w \times h \times 0.5236$ ，其中， l 表示腫瘤長度， w 表示腫瘤的寬度， h 表示腫瘤的高度，單位為毫米。

如第 1 圖所示，單獨給藥實施例 30 12.5mg/kg 時，TGI 為 34%。單獨注射抗鼠 PD-1（CD279）抗體（5 mg/隻）時，TGI 為 25%。當實施例 30（12.5mg/kg）與抗鼠 PD-1 單克隆抗體（5

mg/隻)聯合用藥時，表現出較強的協同效應(TGI 為 68%)。

$$TGI\% = 100 \times (TV_{\text{對照}} - TV_{\text{腫瘤}} - TV_{\text{初始}}) / (TV_{\text{對照}} - TV_{\text{初始}})$$
，其中 TGI = 腫瘤生長抑制率； $TV_{\text{對照}}$ = 對照組的腫瘤體積； $TV_{\text{腫瘤}}$ = 治療組的腫瘤體積； $TV_{\text{初始}}$ = 5 天時的腫瘤體積。

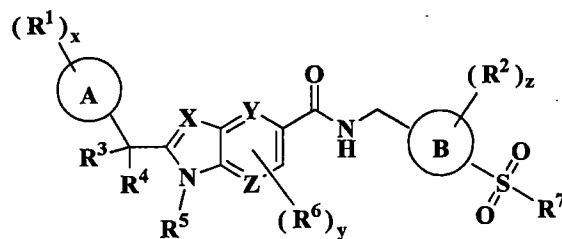
這些資料表明了，在 MC38 結腸腫瘤模型中，單獨施用實施例 30 表現出抑瘤活性，同時實施例 30 與 PD-1 抗體聯合用藥表現出較強的協同作用，這也表明實施例 30 具有與 ROR γ 啟動(而非抑制)一致的生物活性，為提高免疫治療的療效開闢了新途徑。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種通式 (I) 所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式、或其可藥用的鹽，



(I)

其中：

X、Y 和 Z 相同或不同，且各自獨立地為 CR⁹ 或 N；

環 A 和環 B 相同或不同，且各自獨立地選自環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

R¹ 和 R² 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、烷基、環烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、雜環基、芳基、雜芳基、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NHR⁸、-C(O)OR⁸ 和 -S(O)_mR⁸，其中該烷基、環烷基、烷氧基、鹵烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、硝基、氰基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R³ 和 R⁴ 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、烷基、環烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、雜環基、芳基、雜芳基、-OR⁸、

$-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 和 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^8$ ，其中該烷基、環烷基、鹵烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、硝基、氰基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

或者 R^3 和 R^4 形成酮基；

R^5 選自氫原子、烷基、環烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、胺基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 和 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^8$ ，其中該烷基、環烷基、鹵烷基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、硝基、氰基、羥基、烯基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R^6 選自氫原子、烷基、環烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 和 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^8$ ，其中該烷基、環烷基、鹵烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、硝基、氰基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R^7 選自氫原子、烷基、環烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、雜環基、芳基和雜芳基；

R^8 選自氫原子、烷基、鹵烷基、烷氧基、羥烷基、

經基、胺基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，其中該烷基、胺基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自烷基、鹵素、經基、胺基、羧酸酯基、硝基、氰基、烷氧基、經烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R⁹ 選自氫原子、烷基、環烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、胺基、烯基、炔基、芳基和雜芳基，其中該烷基、環烷基、鹵烷基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、硝基、氰基、羥基、烯基、烷氧基、鹵烷氧基、羧烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

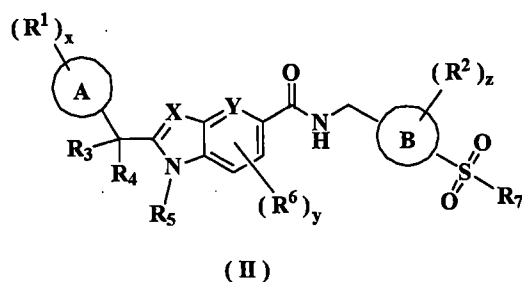
m 為 0、1 或 2；

x 為 0、1、2、3 或 4；

y 為 0、1、2 或 3；且

z 為 0、1、2、3 或 4。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式、或其可藥用的鹽，其為通式(II)所示的化合物，



其中：

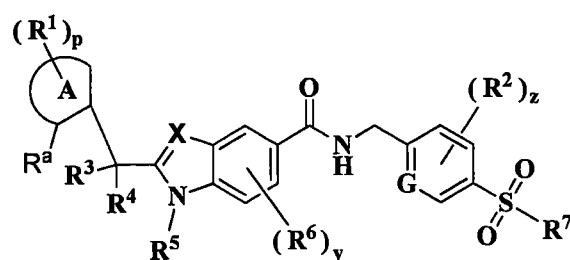
X 為 CR^9 或 N；

Y 為 CH 或 N；

R^9 為氫原子或烷基；且

環 A、環 B、 R^1 至 R^7 、x、y 和 z 如申請專利範圍第 1 項中所定義。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式、或其可藥用的鹽，其中 A 環和 B 環相同或不同，且各自獨立地選自雜環基、芳基和雜芳基。
4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式、或其可藥用的鹽，其為通式(II-A)所示的化合物，



(II-A)

其中：

X 為 CR^9 或 N；

R^9 為氫原子或烷基；

G 為 CH 或 N；

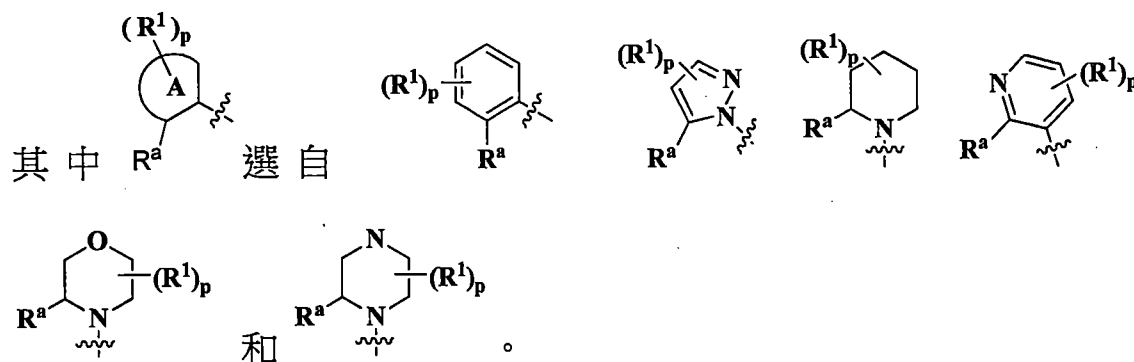
R^a 選自烷基、環烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧

基、溴、胺基、硝基、羥基、氰基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)NHR^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 和 $-S(O)_mR^8$ ，其中該烷基、環烷基、烷氧基、鹵烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、硝基、氰基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、羧烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

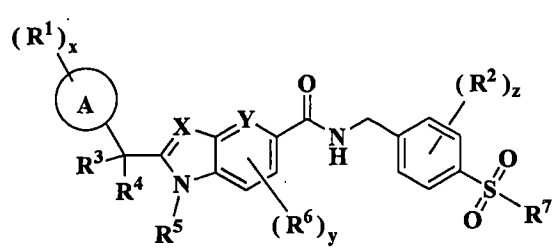
p 為 0、1、2 或 3；

環 A、 R^1 至 R^8 、 m 、 y 和 z 如申請專利範圍第 1 項中所定義。

5. 如申請專利範圍第 4 項中所述的通式(II-A)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式、或其可藥用的鹽，



6. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式、或其可藥用的鹽，其為通式(III)所示的化合物，



(III)

其中：

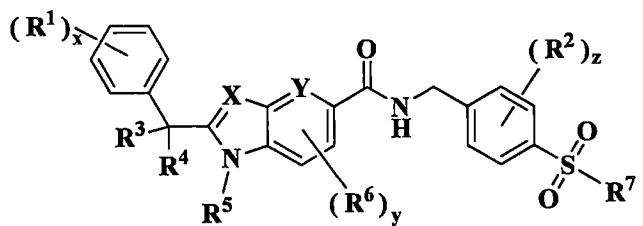
X 為 CR⁹ 或 N；

Y 為 CH 或 N；

R⁹ 為氫原子或烷基；且

環 A、R¹ 至 R⁷、x、y 和 z 如申請專利範圍第 1 項中所定義。

7. 如申請專利範圍第 1 至 3 和 6 項中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式、或其可藥用的鹽，其為通式(IV)所示的化合物，



(IV)

其中：

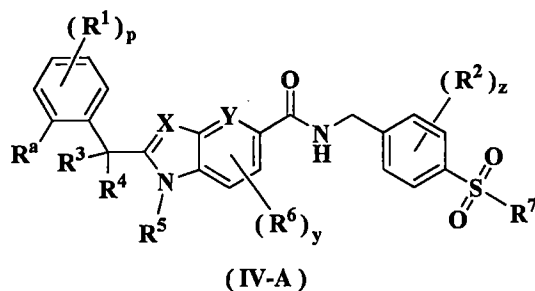
X 為 CR⁹ 或 N；

Y 為 CH 或 N；

R⁹ 為氫原子或烷基；且

R¹ 至 R⁷、x、y 和 z 如申請專利範圍第 1 項中所定義。

8. 如申請專利範圍第 1 至 3 和 6 至 7 項中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式、或其可藥用的鹽，其為通式(IV-A)所示的化合物，



其中：

X 為 CR⁹ 或 N；

Y 為 CH 或 N；

R⁹ 為氫原子或烷基；

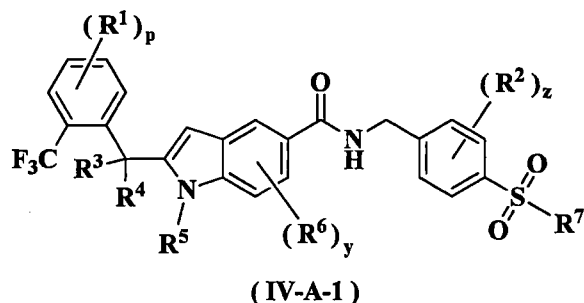
R^a 選自烷基、環烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、胺基、硝基、羥基、氰基、雜環基、芳基、雜芳基、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NHR⁸、-C(O)OR⁸ 和 -S(O)_mR⁸，其中該烷基、環烷基、烷氧基、鹵烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、硝基、氰基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

p 為 0、1、2 或 3；且

R¹ 至 R⁸、m、y 和 z 如申請專利範圍第 1 項中所定義。

9. 如申請專利範圍第 8 項所述的通式(IV-A)所示的化合

物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式、或其可藥用的鹽，其為通式(IV-A-1)所示的化合物，



其中：

R^1 至 R^7 、 p 、 y 和 z 如申請專利範圍第 8 項中所定義。

10. 如申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式、或其可藥用的鹽，其中 R^1 選自氫原子、烷基、環烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、氰基、雜環基和 $-C(O)NHR^8$ ，其中所述的烷基、環烷基、烷氧基和雜環基各自獨立地視需要被選自烷基、鹵素、羥基、胺基和氰基中的一個或多個取代基所取代； R^8 選自氫原子或烷基。
11. 如申請專利範圍第 10 項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式、或其可藥用的鹽，其中 R^1 選自烷基、鹵素、鹵烷基、烷氧基和鹵烷氧基。
12. 如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、

對映異構體、非對映異構體或其混合物形式、或其可藥用的鹽，其中 R^2 為鹵素。

13. 如申請專利範圍第 12 項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式、或其可藥用的鹽，其中 R^2 為氟或氯。

14. 如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式、或其可藥用的鹽，其中 R^3 和 R^4 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、烷基、鹵烷基和羥基，或者 R^3 和 R^4 一起形成酮基。

15. 如申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項所述的通式(I)所示的化合物，其中 R^5 選自烷基、環烷基、鹵烷基、烯基和芳基，其中該烷基、環烷基和芳基各自獨立地視需要被選自烷基、鹵素、烯基和羥基中的一個或多個取代基所取代。

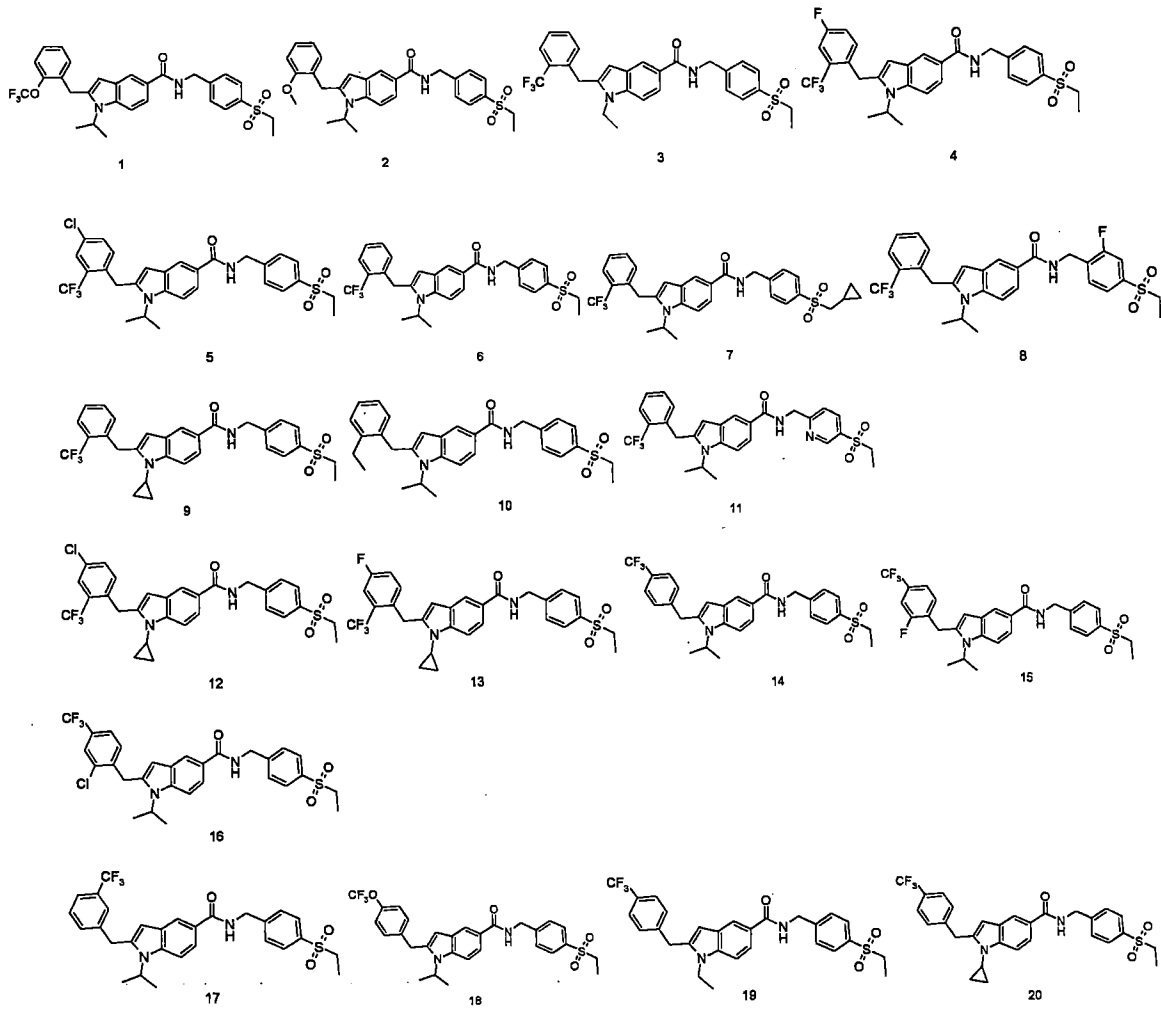
16. 如申請專利範圍第 15 項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式、或其可藥用的鹽，其中 R^5 為異丙基或環丙基。

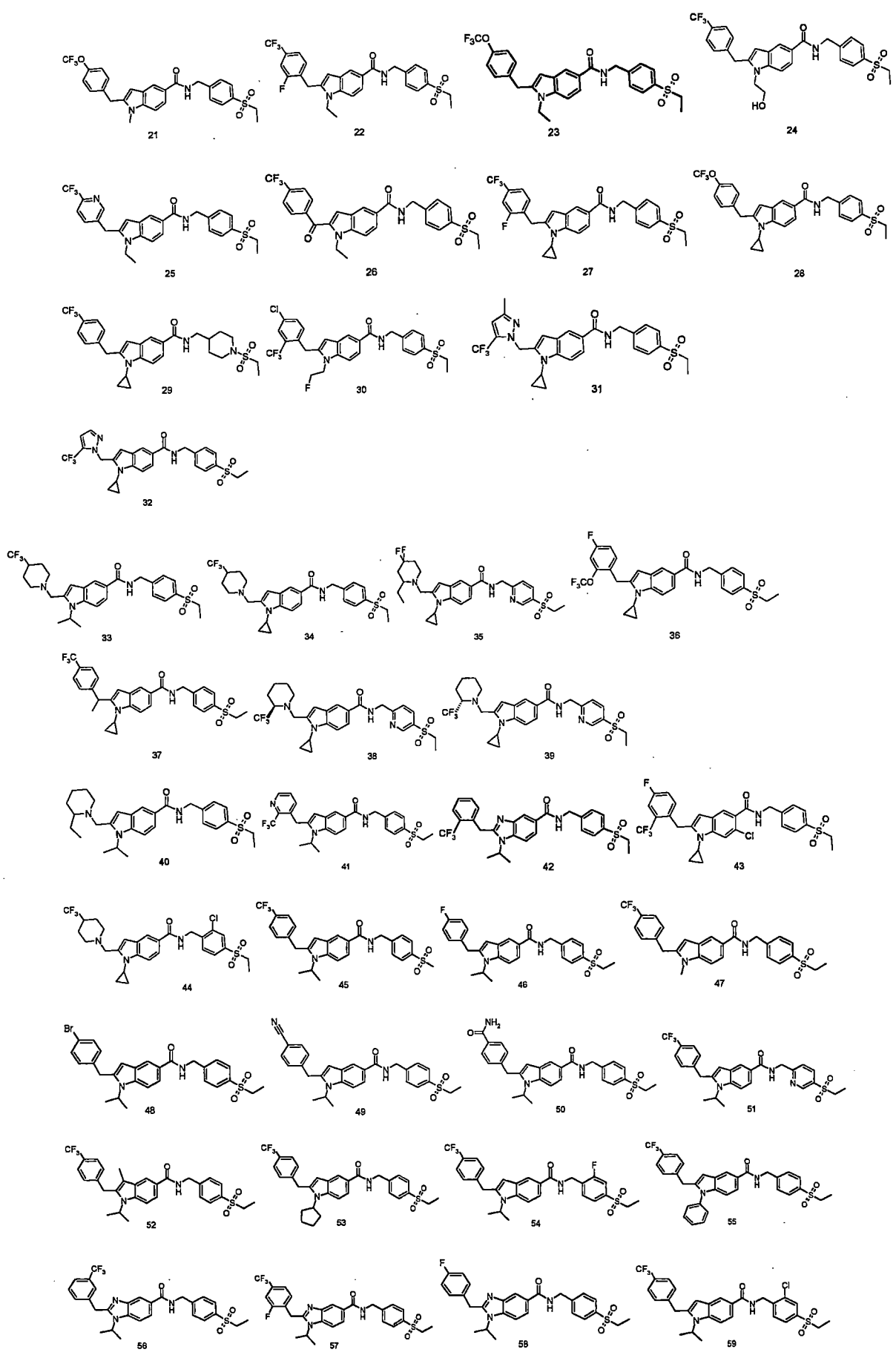
17. 如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式、或其可藥

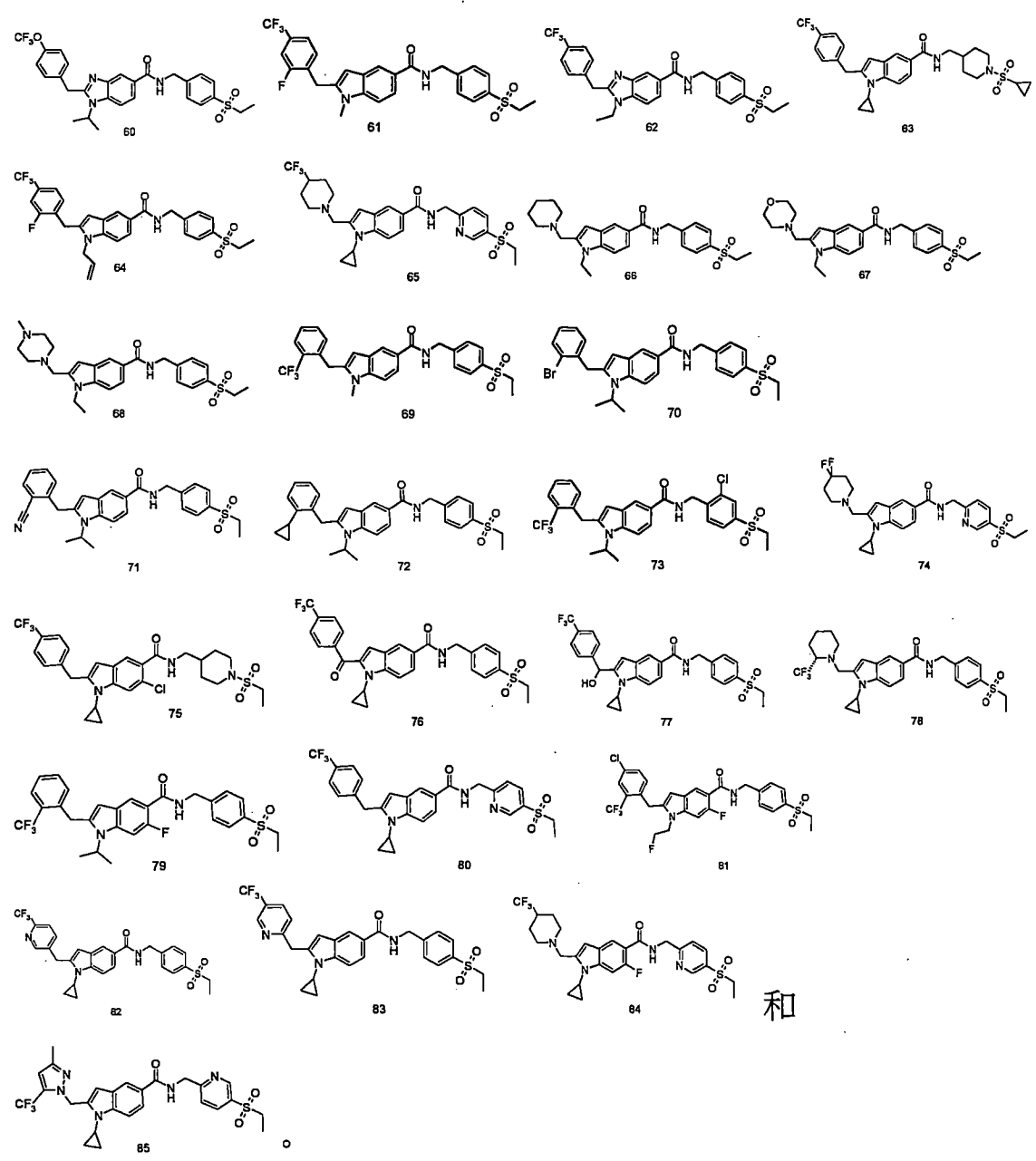
用的鹽，其中 R^7 為視需要被選自鹵素、環烷基和羥基中的一個或多個取代基所取代的烷基。

18. 如申請專利範圍第 17 項所述的通式 (I) 所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式、或其可藥用的鹽，其中 R^7 為乙基。

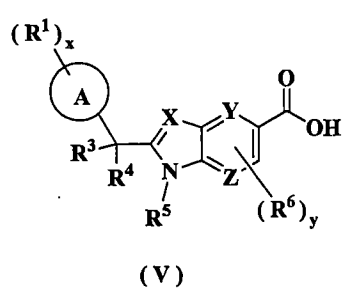
19. 如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項所述的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式、或其可藥用的鹽，其選自：







20. 一種通式(V)所示化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式、或其可藥用的鹽，



其中：

X、Y 和 Z 相同或不同，且各自獨立地為 CR^9 或 N；

環 A 選自環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

R^1 選自氫原子、烷基、環烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)NHR^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 和 $-S(O)_mR^8$ ，其中該烷基、環烷基、烷氧基、鹵烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、硝基、氰基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R^3 和 R^4 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、烷基、環烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 和 $-S(O)_mR^8$ ，其中該烷基、環烷基、鹵烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、硝基、氰基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

或者 R^3 和 R^4 形成酮基；

R^5 選自烷基、環烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、胺基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 和 $-S(O)_mR^8$ ，其中該烷基、環烷基、鹵烷基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、硝基、氰基、羥基、烯基、炔基、烷氧基、

鹵烷基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R^6 選自氫原子、烷基、環烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 和 $-S(O)_mR^8$ ，其中該烷基、環烷基、鹵烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、硝基、氰基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R^8 選自氫原子、烷基、鹵烷基、烷氧基、羥烷基、羥基、胺基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，其中該烷基、胺基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自烷基、鹵素、羥基、胺基、羧酸酯基、硝基、氰基、烷氧基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

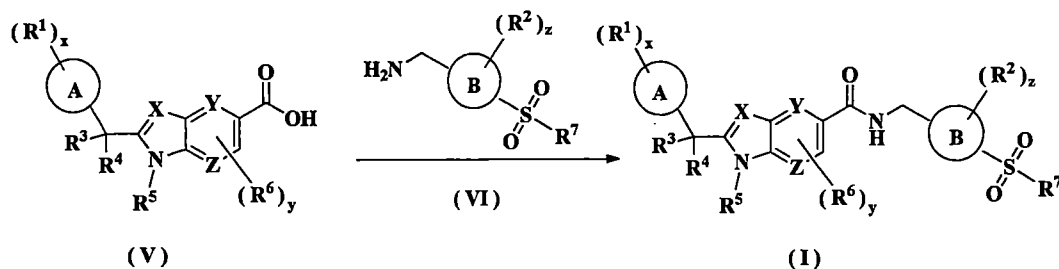
R^9 選自氫原子、烷基、環烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、胺基、烯基、炔基、芳基和雜芳基，其中該烷基、環烷基、鹵烷基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、硝基、氰基、羥基、烯基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

m 為 0、1 或 2；

x 為 0、1、2、3 或 4；且

y 為 0、1、2 或 3。

21. 一種製備如申請專利範圍第 1 項所述的通式 (I) 化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式、或其可藥用的鹽的方法，該方法包括：



通式 (V) 化合物與通式 (VI) 化合物發生縮合反應，得到通式 (I) 化合物；

其中：

環 A、環 B、X、Y、Z、 R^1 至 R^7 、x、y 和 z 如申請專利範圍第 1 項中所定義。

22. 一種醫藥組成物，其含有治療有效量的如申請專利範圍第 1 至 19 項中任一項所述的通式 (I) 所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式、或其可藥用的鹽，以及一種或多種藥學上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。
23. 一種申請專利範圍第 1 至 19 項中任一項所述的通式 (I) 所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式、或其可藥用的鹽或申請專利範圍第 22 所述的醫藥組成物的用途，其作為 ROR 調節劑用在製備用於預防和/或治療炎

症、自身免疫性疾病、腫瘤或癌症的藥物。

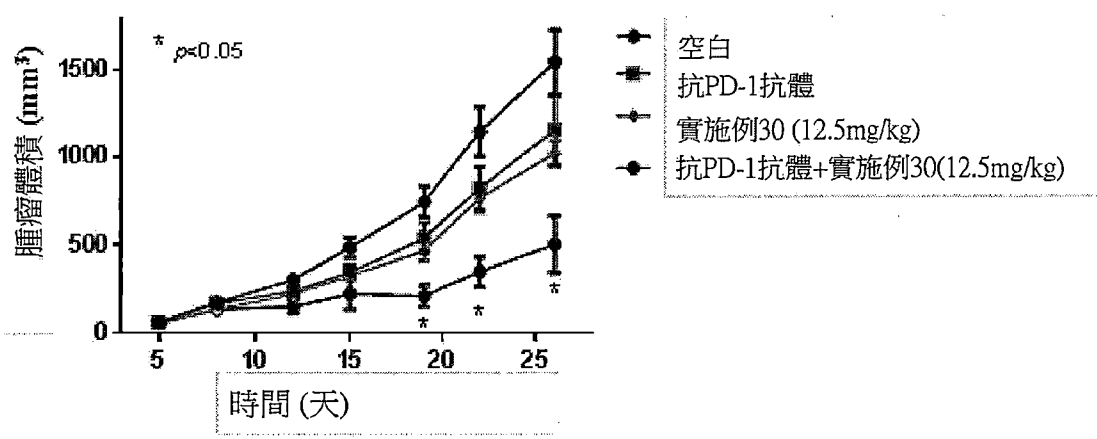
24. 一種申請專利範圍第 1 至 19 項中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式、或其可藥用的鹽或申請專利範圍第 22 項所述的醫藥組成物的用途，其作為 ROR 反激動劑用在製備用於預防和/或治療炎症或自身免疫性疾病的藥物。
25. 一種申請專利範圍第 1 至 19 項中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式、或其可藥用的鹽或如申請專利範圍第 22 項所述的醫藥組成物的用途，其作為 ROR 激動劑用在製備用於預防和/或治療腫瘤或癌症的藥物。
26. 一種申請專利範圍第 8 至 9 項中任一項所述的通式(IV-A)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式、或其可藥用的鹽的用途，其作為 ROR 激動劑用在製備用於預防和/或治療腫瘤或癌症的藥物。
27. 一種申請專利範圍第 1 至 19 項中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式、或其可藥用的鹽或如申請專利範圍第 22 項所述的醫藥組成物的用途，其用在製備用於 ROR 激動劑與抗 PD-1 抗體組合治療腫瘤或癌症的藥物。

28. 如申請專利範圍第 8 至 9 項中任一項所述的通式 (IV-A) 所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式、或其可藥用的鹽的用途，其作為 ROR 激動劑用在製備用於與抗 PD-1 抗體組合治療腫瘤或癌症的藥物。
29. 一種申請專利範圍第 1 至 19 項中任一項所述的通式 (I) 所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式、或其可藥用的鹽或申請專利範圍第 22 項所述的醫藥組成物的用途，其用在製備調節 ROR 的藥物。
30. 一種申請專利範圍第 1 至 19 項中任一項所述的通式 (I) 所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式、或其可藥用的鹽或申請專利範圍第 22 項所述的醫藥組成物的用途，其用在製備 ROR 激動劑的藥物。
31. 一種申請專利範圍第 8 至 9 項中任一項所述的通式 (IV-A) 所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式、或其可藥用的鹽的用途，其用在製備 ROR 激動劑的藥物。
32. 如申請專利範圍第 24 所述的用途，其中該炎症或自身免疫性疾病選自銀屑病、類風濕性關節炎、銀屑病性關節炎、多發性硬化、炎性腸病、僵直性脊柱炎、慢性阻塞性肺病、血管球性腎炎、心肌炎、甲狀腺炎、乾眼症、

葡萄膜炎、白塞病、哮喘、過敏性皮膚炎、粉刺、克隆氏病、潰瘍性結腸炎、系統性紅斑狼瘡、硬皮病、支氣管炎和皮膚炎過敏性鼻炎。

33. 如申請專利範圍第 25 至 28 項中任一項所述的用途，其中該腫瘤或癌症選自非霍奇金淋巴瘤、瀰漫大 B 細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、滑膜肉瘤、乳腺癌、子宮頸癌、結腸癌、肺癌、胃癌、直腸癌、胰腺癌、腦癌、皮膚癌、口腔癌、前列腺癌、骨癌、腎癌、卵巢癌、膀胱癌、肝癌、輸卵管腫瘤、卵巢瘤、腹膜腫瘤、IV 期黑色素瘤、實體瘤、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、肝細胞癌、乳突腎性瘤、頭頸部腫瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤和非小細胞肺癌。

圖式



第1圖