

说明书

发明名称: 一种高效力糖皮质激素化合物及其制备和用途

技术领域

[0001] 本发明涉及医药领域,具体涉及一种高效力糖皮质激素化合物及其制备和用途,以及含有上述高效力糖皮质激素化合物的组合物的用途。

背景技术

[0002] 诸如泼尼松、地塞米松(DEX)和布地奈德等的糖皮质激素是高效的抗炎药物。它们被广泛用于治疗炎症和自身免疫性疾病,诸如鼻炎、哮喘、慢阻肺、皮炎、关节炎、狼疮和克罗恩病。这些药物通过与糖皮质激素受体(GR)(一种核受体超家族的配体激活的转录因子)结合而发挥其生理作用。在没有糖皮质激素的情况下,GR存在于细胞质中并且与伴侣蛋白诸如hsp90和hsp70结合。激素的结合导致GR的构象变化,导致其易位至细胞核,在细胞核中它发挥其转录控制活性,即激活(转录激活)或抑制(转录抑制)。在转录激活中,GR二聚化、直接结合特定的糖皮质激素反应元件,并且然后募集共激活因子以激活转录。在转录抑制中,通用模型如下:GR结合其他转录因子(例如,NF- κ B、AP-1)以通过蛋白质-蛋白质相互作用间接拴系其结合位点。在靶标启动子附近被拴系时,GR抑制下游基因表达。通常认为转录抑制不需要GR二聚化。

[0003] 转录抑制是糖皮质激素充当抗炎药物的主要机制。GR与NF- κ B/AP-1启动子的拴系导致主要下游促炎因子的转录抑制,这些下游促炎因子包括促炎细胞因子(例如,TNF- α 、IL-1和IL-6)、趋化因子(例如,CCL2、CCL19)、以及与炎症发作相关的酶(例如,COX2、MMP13和磷脂酰A2)。由于糖皮质激素的快速作用和可持续效应,其仍然是治疗炎性疾病的首选。然而,长期使用糖皮质激素,尤其是高剂量,具有许多不良后果,包括糖尿病/葡萄糖耐受不良、高血压、肥胖和骨质疏松症。这些后果中的大部分归因于GR的转录激活。例如,糖皮质激素诱导编码肝脏中葡萄糖生成途径的限速酶、葡萄糖-6-磷酸酶和磷酸烯醇丙酮酸羧激酶的基因,从而增加葡萄糖的从头合成并且最终导致体重增加或糖尿病。糖皮质激素还诱导骨发育的关键调节基因Dickkopf-1(DKK1),其上调导致

骨质疏松症和骨质流失。通常观察到糖皮质激素的许多副作用与糖皮质激素的高剂量使用相关(Hoes JN, et al.(2009) Adverse events of low-to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 68(12):1833-1838; Spies CM, et al.(2011) Glucocorticoids. *Best Pract Res Cl Rh* 25(6):891-900; Hoes JN, Jacobs JW, Buttgerit F, Bijlsma JW(2010) Current view of glucocorticoid co-therapy with DMARDs in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 6(12):693-702.)。例如, 观察到使用泼尼松的“阈值模式”: 以每天7.5mg, 它会引起青光眼、抑郁症和高血压。这些副作用是由GR转录激活以及其他受体(诸如盐皮质激素受体(MR))的非靶标激活引起的, 其激活会引起高血压(Frey FJ, Odermatt A, Frey B M(2004) Glucocorticoid-mediated mineralocorticoid receptor activation and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 13(4):451-458.)。因此, 重要的是开发高效力和选择性糖皮质激素以减少不想要的副作用。

- [0004] 效力和功效是糖皮质激素的两个关键药代动力学参数。虽然功效是给定药物可达到的最大活性, 但通常在最大浓度下, 效力是达到半数最大活性所需的给定药物浓度(EC_{50})。对于具有相同功效的两种糖皮质激素, 高效力糖皮质激素将需要较低的剂量就能达到相同的治疗效果(Hoes JN, Jacobs JW, Buttgerit F, Bijlsma JW(2010) Current view of glucocorticoid co-therapy with DMARDs in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 6(12):693-702; Frey FJ, Odermatt A, Frey B M(2004) Glucocorticoid-mediated mineralocorticoid receptor activation and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 13(4):451-458.)。重要的是, 糖皮质激素对转录激活和转录抑制可能具有不同的效力; 例如, GR经由DEX的基因诱导需要比基因抑制高5至6倍的糖皮质激素浓度。这种差异反应提供了开发如下高效力糖皮质激素的机会, 该高效力糖皮质激素可以低剂量使用以实现炎症信号的完全抑制同时具有最小的转录激活活性和副作用。最后, 对糖皮质激素疗法的不敏感性和抗性的发展是治疗常见炎性疾病诸如慢性阻塞性肺病、类风湿性关节炎和炎性肠病的主要问题。糖皮质激素抵抗对于白细胞癌症、尤其是儿童急性白血病也是未解问题。已经鉴定或提出了若干种糖皮质激素抗性机制, 包括激酶途径的改变、辅因子的变化、和受体的缺失或突变。一个常见的观察结果是在糖皮质激素抵抗患者

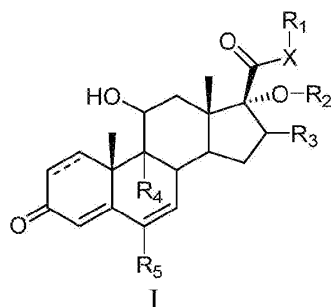
中配体对受体的亲和力降低。用高效力糖皮质激素治疗的此类患者已显示出改善，但效果逐渐降低(Gaynon PS, Carrel AL(1999) Glucocorticosteroid therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. Adv Exp Med Biol 457:593-605)。

[0005] 因此，迫切需要开发新一代更高效力的糖皮质激素。

发明内容

[0006] 为解决上述问题，本申请提供了一种高效力糖皮质激素化合物及其制备方法和用途。本发明的糖皮质激素化合物可以在较低剂量下实现相同的效果，从而使副作用最小化。

[0007] 在本发明的第一方面，提供了一种如式I所示的化合物、或其药学上可接受的盐，



[0008] 其中，X为O或S；

[0009] “=”为单键或双键；

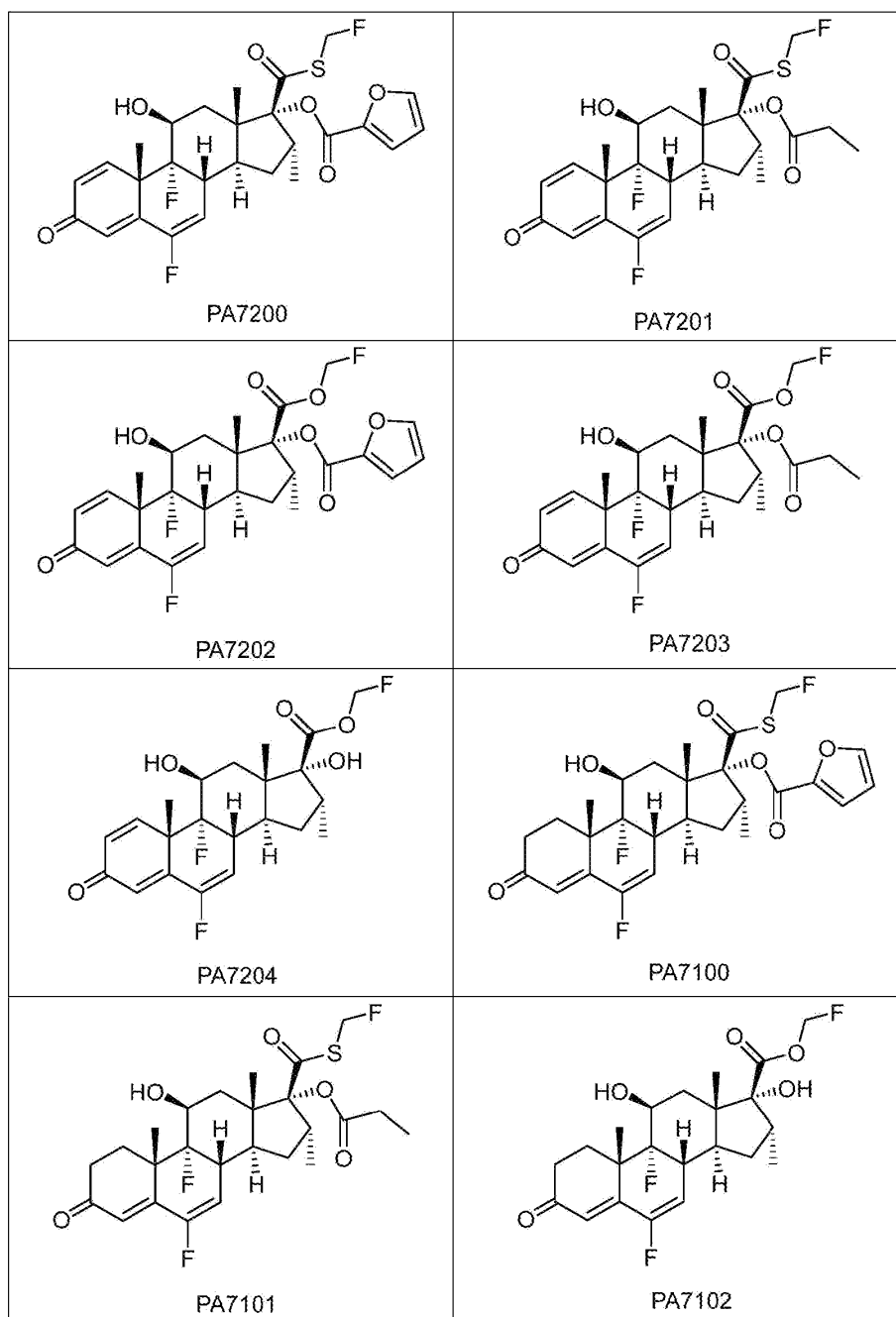
[0010] R_1 选自下组：氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、5~15元杂芳基、 C_{5-15} 芳烷基、杂芳烷基、3~10元杂环烷基，上述各基团中的0、1、2或3个氢被 R_d 取代；

[0011] R_2 为 $-L-R'$ ，其中L为键或 $-C(O)-$ ，且 R' 选自下组：氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、5~15元杂芳基、 C_{5-15} 芳烷基、杂芳烷基、3~10元杂环烷基，上述基团中的0、1、2或3个氢被 R_b 取代；

[0012] R_3 选自下组：氢、 C_{1-6} 烷基，上述 C_{1-6} 烷基中的0、1、2或3个氢被 R_c 取代；

[0013] R_4 和 R_5 各自独立地选自下组：氢、卤素、 C_{1-4} 烷基；上述 C_{1-4} 烷基中的0、1、2或3个氢被 R_d 取代；

- [0014] 所述 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 各自独立地选自下组：羟基、卤素、CN、氧代、羧基、氨基、磺酸基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基。
- [0015] 在一优选例中，所述 R_i 选自下组：氢、 C_{1-6} 烷基；上述 C_{1-6} 烷基中的0、1、2或3个氢被卤素取代；
- [0016] 优选地，所述 R_i 选自下组：甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基，上述基团中的0、1、2或3个氢被卤素取代；
- [0017] 更优选地，所述 R_i 为氟甲基。
- [0018] 在一优选例中，所述 R_i 选自下组： C_{3-7} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、苯基、萘基，上述各基团中的1、2或3个氢被 R_a 取代。
- [0019] 在一优选例中，所述 R_2 为 $-C(O)-R'$ ，且 R' 选自下组：氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基(C_{1-6} 烷基)、5~15元杂芳基、5~15元杂芳基(C_{1-6} 烷基)，上述基团中的0、1、2或3个氢被 R_b 取代，且所述 R_b 选自下组：卤素、CN、羧基、氧代；
- [0020] 优选地，所述的 R_2 选自下组：
-
- [0021] 在一优选例中，所述 R_3 选自下组：甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基，上述基团中的1、2或3个氢被 R_c 取代。
- [0022] 在一优选例中，所述 R_4 和 R_5 各自独立地为 $-F$ 。
- [0023] 在一优选例中，其特征在于，所述式I的化合物选自下组：



[0024] 本发明的第二方面，提供了一种药物组合物，所述药物组合物包含：(i)如本发明第一方面所述的化合物或其药学上可接受的盐；和(ii)药学上可接受的载体或佐剂。

- [0025] 本发明的第三方面，提供一种调节生物样品中糖皮质激素受体的活性的方法，包括以下步骤：使生物制品中的糖皮质激素受体与如本发明第一方面所述的化合物或其药学上可接受的盐，或如本发明第二方面所述的药物组合物接触。
- [0026] 本发明的第四方面，提供一种如本发明第一方面所述的化合物或其药学上可接受的盐，或如本发明第二方面所述的药物组合物在制备缓解或治疗炎症疾病的药物中的用途；
- [0027] 优选地，所述疾病选自下组：鼻炎、哮喘、慢阻肺、皮炎、关节炎、狼疮、克罗恩病、炎症肠病、乳糜泻、肾小球肾炎、寻常痤疮、白血病、胰腺癌。
- [0028] 本发明的第五方面，提供了一种治疗患者的炎症疾病或减轻其严重程度的方法，其包括以下步骤：向所述患者施用安全有效量的如本发明第一方面所述的化合物或本发明第二方面所述的药物组合物。
- [0029] 在另一优选例中，所述疾病为鼻炎、哮喘、慢阻肺、皮炎或关节炎。
- [0030] 应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

附图说明

- [0031] 图1显示了本申请化合物与糖皮质激素受体结合的活性评价情况。
- [0032] 图2显示了施用本申请化合物后，哮喘模型动物BALF中的总细胞数
- [0033] 图3显示了施用本申请化合物后，哮喘模型动物BALF中的嗜酸性粒细胞数。
- [0034] 图4显示了施用本申请化合物后，哮喘模型动物BALF中的巨噬细胞数。
- [0035] 图5显示了施用本申请化合物后，哮喘模型动物BALF中的中性粒细胞数。
- [0036] 图6显示了施用本申请化合物后，哮喘模型动物BALF中的淋巴细胞数。

具体实施方式

- [0037] 糖皮质激素已经使用了近60年，并且它们仍然是治疗许多炎症和自身免疫疾病的首选。然而，长期使用糖皮质激素会引起许多不良反应。因此，糖皮质激素药物的演化是由对降低不想要的副作用同时保持有益的抗炎作用的需求驱动的。效力是这种演化的非常重要的方面，因为许多不良副作用与高剂量相关。

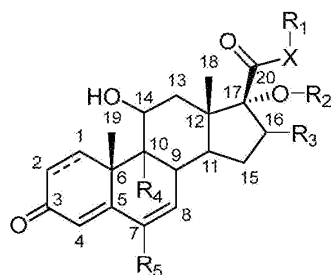
施用高效力糖皮质激素可以使副作用最小化，且高效力糖皮质激素可以较低剂量下实现相同的治疗效果。这种需求推动了糖皮质激素从低效力至高效力的演化。因此，开发高效力糖皮质激素使副作用最小化是人们关注的重点。

[0038] 经过长期而深入的研究，通过大量筛选，发明人首次开发了一种高效力糖皮质激素化合物，可以在较低剂量下实现相同的治疗效果，从而使副作用最小化。

[0039] 术语

[0040] 为了本发明的目的，化学元素根据元素周期表，CAS版本，Handbook of Chemistry and Physics第75版来鉴定。另外，有机化学的通用原理描述于“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito:1999和“March's Advanced Organic Chemistry”, 第5版, 编辑: Smith, M.B. 和 March, J. John Wiley & Sons, New York:2001中，将其全部内容通过引入特此并入。

[0041] 出于本发明的目的，式I的化合物的碳编号是对于类固醇结构的认可惯例。因此，式I的化合物编号如下：



[0042] 如本文所述，本发明的化合物可任选地被一个或多个取代基取代，该取代基诸如上文一般性说明的，或如本发明的特定类别、亚类和种类所例示的。

[0043] 如本文所用，术语“羟基”是指-OH部分。

[0044] 如本文所用，术语“脂族的”包括术语烷基、烯基、炔基，其中的每一个是如下所述任选经取代的。

[0045] 如本文所用，“烷基”是指含有1-12(例如，1-8、1-6或1-4)个碳原子的饱和脂族烃基。烷基可以是直链或支链的。烷基的例子包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正庚基、或2-乙基己基。烷基可以被一个或多个取代基取代(即，任选取代)，该取代基诸如卤素、磷酸基、环脂族基[例如，环烷基或环烯基]、杂环脂族基[例如，杂环烷基或杂

环烯基]、芳基、杂芳基、烷氧基、芳酰基、杂芳酰基、酰基[例如, (脂族基)羰基、(环脂族基)羰基、或(杂环脂族基)羰基]、硝基、氰基、酰胺基[例如, (环烷基烷基)羰基氨基、芳基羰基氨基、芳烷基羰基氨基、(杂环烷基)羰基氨基、(杂环烷基烷基)羰基氨基、杂芳基羰基氨基、杂芳烷基羰基氨基烷基氨基羰基、环烷基氨基羰基、杂环烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、或杂芳基氨基羰基]、氨基[例如, 脂族氨基、环脂族氨基、或杂环脂族氨基]、磺酰基[例如, 脂族-SO₂-]、亚磺酰基、硫烷基、硫氧基、脲、硫脲、氨磺酰基、磺酰胺、氧代、羧基基、氨基甲酰基、环脂族氧基、杂环脂族氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、芳烷基氧基、杂芳基烷基氧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、或羟基。非限制性地, 经取代的烷基的一些例子包括羧基、烷基(诸如HOOC-烷基、烷氧基羰基烷基、和烷基羰基氧基烷基)、氰基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、酰基烷基、芳烷基、(烷氧基芳基)烷基、(磺酰基氨基)烷基(诸如(烷基-SO₂-氨基)烷基)、氨基烷基、酰胺基烷基、(环脂族基)烷基、或卤代烷基。

- [0046] 如本文所用, “烯基”是指含有2-8个(例如2-8、2-6或2-4个)碳原子和至少一个双键的脂族羰基团。与烷基相像, 烯基可以是直链或支链的。烯基的例子包括但不限于烯丙基、1-或2-异丙烯基、2-丁烯基、和2-己烯基。烯基可任选地被一个或多个取代基取代, 该取代基诸如卤素、磷酸基、环脂族基[例如, 环烷基或环烯基]、杂环脂族基[例如, 杂环烷基或杂环烯基]、芳基、杂芳基、烷氧基、芳酰基、杂芳酰基、酰基[例如, (脂族基)羰基、(环脂族基)羰基、或(杂环脂族基)羰基]、硝基、氰基、酰胺基[例如, (环烷基烷基)羰基氨基、芳基羰基氨基、芳烷基羰基氨基、(杂环烷基)羰基氨基、(杂环烷基烷基)羰基氨基、杂芳基羰基氨基、杂芳烷基羰基氨基烷基氨基羰基、环烷基氨基羰基、杂环烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、或杂芳基氨基羰基]、氨基[例如, 脂族氨基、环脂族氨基、杂环脂族氨基、或脂族磺酰基氨基]、磺酰基[例如, 烷基-SO₂-、环脂族-SO₂-、或芳基-SO₂-]、亚磺酰基、硫烷基、硫氧基、脲、硫脲、氨磺酰基、磺酰胺、氧代、羧基、氨基甲酰基、环脂族氧基、杂环脂族氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、芳烷基氧基、杂芳烷基氧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、或羟基。非限制性地, 经取代的烯基的一些例子包括氰基烯基、烷氧基烯基、酰基烯基、

羟基烯基、芳烯基、(烷氧基芳基)烯基、(磺酰基氨基)烯基(诸如(烷基-SO₂-氨基)烯基)、氨基烯基、酰胺基烯基、(环脂族基)烯基、或卤素烯基。

[0047] 如本文所用,“炔基”是指含有2-8个(例如2-12、2-6或2-4个)碳原子并具有至少一个三键的脂族碳基团。炔基可以是直链或支链的。炔基的例子包括但不限于炔丙基和丁炔基。炔基可任选地被一个或多个取代基取代,该取代基诸如芳酰基、杂芳酰基、烷氧基、环烷基氧基、杂环烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、芳烷基氧基、硝基、羧基、氰基、卤素、羟基、磺基、巯基、硫烷基[例如,脂族硫烷基或环脂族硫烷基]、亚磺酰基[例如,脂族亚磺酰基或环脂族亚磺酰基]、磺酰基[例如,脂族-SO₂-、脂族氨基-SO₂-、或环脂族-SO₂-]、酰胺基[例如,氨基羰基,烷基氨基羰基、烷基羰基氨基、环烷基氨基羰基、杂环烷基氨基羰基、环烷基羰基氨基、芳基氨基羰基、芳基羰基氨基、芳烷基羰基氨基、(杂环烷基)羰基氨基、(环烷基烷基)羰基氨基、杂芳烷基羰基氨基、杂芳基羰基氨基或杂芳基氨基羰基]、脲、硫脲、氨磺酰基、磺酰胺、烷氧基羰基,烷基羰基氧基、环脂族基、杂环脂族基、芳基、杂芳基、酰基[例如,(环脂族基)羰基或(杂环脂族基)羰基]、氨基[例如,脂族氨基]、硫氧基、氧代、羧基、氨基甲酰基、(环脂族基)氧基、(杂环脂族基)氧基、或(杂芳基)烷氧基。

[0048] 如本文所用,“酰氨基”包括“氨基羰基”和“羰基氨基”。当单独使用或与另一个基团结合使用时,这些术语是指酰氨基,例如当用在末端时是指-N(R^x)-C(O)R^y-C(O)-N(R^x)₂,以及当用在内部时是指-C(O)-N(R^x)-或-N(R^x)-C(O)-,其中R^x和R^y可以是氢、脂族基、环脂族基、芳基、芳脂族基、杂环脂族基、杂芳基或杂芳脂族基。酰氨基的例子包括烷基酰氨基(诸如烷基羰基氨基或烷基氨基羰基)、(杂环脂族基)酰氨基、(杂芳烷基)酰氨基、(杂芳)酰氨基、(杂环烷基)烷基酰氨基、芳基酰氨基、芳烷基酰氨基、(环烷基)烷基酰氨基、或环烷基酰氨基。

[0049] 如本文所用,“氨基”是指-NR^xR^y,其中R^x和R^y中的每一个独立地是氢、脂族基、环脂族基、(环脂族基)脂族基、芳基、芳脂族基、杂环脂族基、(杂环脂族基)脂族基、杂芳基、羧基、硫烷基、亚磺酰基、磺酰基、(脂族基)羰基、(环脂族基)羰基、((环脂族基)脂族基)羰基、芳基羰基、(芳脂族基)羰基、(杂环脂

族基)羰基、((杂环脂族基)脂族基)羰基、(杂芳基)羰基、或(杂芳脂族基)羰基，其中的每一个是本文所定义的并且是任选经取代的。氨基的例子包括烷基氨基、二烷基氨基、或芳基氨基。当术语“氨基”不是末端基团(例如，烷基羰基氨基)时，它由 $-NR^x-$ 表示，其中 R^x 具有与如上所定义相同的含义。

[0050] 如本文所用，单独使用或作为较大部分的一部分如在“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”中使用的“芳基”是指单环(例如，苯基)环系；双环(例如，茛基、萘基、四氢萘基、四氢茛基)环系；和三环(例如，茛基四氢茛基、或四氢蒽基、蒽基)环系，其中该单环环系是芳族的，或者双环或三环环系中的至少一个环是芳族的。双环和三环基团包括苯并稠合的2-3元碳环。例如，苯并稠合基团包括与两个或更多个 C_{4-8} 碳环部分稠合的苯基。芳基是任选被一个或多个取代基取代的，该取代基包括脂族基[例如，烷基、烯基、或炔基]；环脂族；(环脂族基)脂族；杂环脂族；(杂环脂族基)脂族；芳基；杂芳基；烷氧基；(环脂族基)氧基；(杂环脂族基)氧基；芳基氧基；杂芳基氧基；(芳脂族基)氧基；(杂芳脂族基)氧基；芳酰基；杂芳酰基；氨基；氧代(在苯并稠合的双环或三环芳基的非芳族碳环上)；硝基；羧基；酰胺基；酰基[例如，(脂族基)羰基；(环脂族基)羰基；((环脂族基)脂族基)羰基；(芳脂族基)羰基；(杂环脂族基)羰基；((杂环脂族基)脂族基)羰基；或(杂芳脂族基)羰基]；磺酰基[例如，脂族 $-SO_2-$ 或氨基 $-SO_2-$]；亚磺酰基[例如，脂族 $-S(O)-$ 或环脂族 $-S(O)-$]；硫烷基[例如，脂族 $-S-$]；氰基；卤素；羟基；巯基；硫氧基；脒、硫脒；氨基磺酰基；磺酰胺；或氨基甲酰基。可替代地，芳基可以是未经取代的。

[0051] 经取代的芳基的非限制性例子包括卤素芳基[例如，单一、二(诸如对、间二卤素芳基)、和三卤代芳基]；(羧基)芳基[例如，(烷氧基羰基)芳基、((芳烷基)羰基氧基)芳基、和(烷氧基羰基)芳基]；(酰胺基)芳基[例如，(氨基羰基)芳基、(((烷基氨基)烷基)氨基羰基)芳基、(烷基羰基)氨基芳基、(芳基氨基羰基)芳基、和(((杂芳基)氨基)羰基)芳基]；氨基芳基[例如，((烷基磺酰基)氨基)芳基或((二烷基)氨基)芳基]；(氰基烷基)芳基；(烷氧基)芳基；(氨基磺酰基)芳基[例如，(氨基磺酰基)芳基]；(烷基磺酰基)芳基；(氰基)芳基；(羟基烷基)芳基；(烷氧基)烷基芳基；(羟基)芳基、(羧基)烷基芳基；(((二烷基)氨基)烷基)芳基；(硝基烷基)芳基；(((烷

基磺酰基)氨基)烷基)芳基；((杂环脂族基)羰基)芳基；((烷基磺酰基)烷基)芳基；(氰基烷基)芳基；(羟基烷基)芳基；(烷基羰基)芳基；烷基芳基；(三卤代烷基)芳基；对氨基—间烷氧基羰基芳基；对氨基—间氰基芳基；对卤代—间氨基芳基；或(间(杂环脂族基)—邻(烷基))芳基。

[0052] 如本文所用，“芳脂族”，诸如“芳烷基”，是指被芳基取代的脂族基团(例如，C₁₋₄烷基)。“脂族”、“烷基”和“芳基”是本文中所定义的。芳脂族基团诸如芳烷基的例子是苄基。

[0053] 如本文所用，“芳烷基”是指被芳基取代的烷基(例如，C₁₋₄烷基)。“烷基”和“芳基”二者均已在上面定义。芳烷基的例子是苄基。芳烷基任选地被一个或多个取代基取代，该取代基诸如脂族基[例如，烷基、烯基、或炔基，包括羧基烷基、羟基烷基、或卤代烷基诸如三氟甲基]、环脂族基[例如，环烷基或环烯基]、(环烷基)烷基、杂环烷基、(杂环烷基)烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷基氧基、杂环烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、芳烷基氧基、杂芳烷基氧基、芳酰基、杂芳酰基、硝基、羧基、烷氧基羰基，烷基羰基氧基、酰胺基[例如，氨基羰基，烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、(环烷基烷基)羰基氨基、芳基羰基氨基、芳烷基羰基氨基、(杂环烷基)羰基氨基、(杂环烷基烷基)羰基氨基、杂芳基羰基氨基，或杂芳烷基羰基氨基]、氰基、卤素、羟基、酰基、巯基，烷基硫烷基、硫氧基、脲，硫脲、氨磺酰基、磺酰胺、氧代、或氨基甲酰基。

[0054] 如本文所用，“双环环系”包括形成两个环的6-12(例如，8-12或9、10或11)元结构，其中这两个环具有至少一个共用原子(例如，2个共用原子)。双环环系包括双环脂族基团(例，如双环烷基或双环烯基)、双环杂脂族基团、双环芳基、和双环杂芳基。

[0055] 如本文所用，“环脂族”基团包括“环烷基”和“环烯基”，其中每个基团是如下所述任选经取代的。

[0056] 如本文所用，“环烷基”是指3-10(例如，5-10)个碳原子的饱和碳环单或双(稠合或桥连)环。环烷基的例子包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、金刚烷基、降冰片基、环庚基、八氢-茚基、十氢-萘基、双环[3.2.1]辛基、双环

[2.2.2]辛基、双环[3.3.1]壬基、双环[3.3.2]癸基、双环[2.2.2]辛基、金刚烷基、或((氨基羰基)环烷基)环烷基。

[0057] 如本文所用,“环烯基”是指具有一个或多个双键的3-10(例如4-8)个碳原子的非芳族碳环。环烯基的例子包括环戊烯基、1,4-环己-二-烯基、环庚烯基、环辛烯基、六氢-茛基、八氢-萘基、环己烯基、双环[2.2.2]辛烯基、或双环[3.3.1]壬烯基。

[0058] 环烷基或环烯基可任选地被一个或多个取代基取代,该取代基诸如磷酸基、脂族基[例如,烷基、烯基,或炔基]、环脂族基、(环脂族基)脂族基、杂环脂族基、(杂环脂族基)脂族基、芳基、杂芳基、烷氧基、(环脂族基)氧基、(杂环脂族基)氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、(芳脂族基)氧基、(杂芳脂族基)氧基、芳酰基、杂芳酰基、氨基、酰胺基[例如,(脂族基)羰基氨基、(环脂族基)羰基氨基、((环脂族基)脂族基)羰基氨基、(芳基)羰基氨基、(芳脂族基)羰基氨基、(杂环脂族基)羰基氨基、((杂环脂族基)脂族基)羰基氨基、(杂芳基)羰基氨基,或(杂芳脂族基)羰基氨基]、硝基、羧基[例如,HOOC-、烷氧基羰基、或烷基羰基氧基]、酰基[例如,(环脂族基)羰基、((环脂族基)脂族基)羰基、(芳脂族基)羰基、(杂环脂族基)羰基、((杂环脂族基)脂族基)羰基,或(杂芳脂族基)羰基]、氰基、卤素、羟基、巯基、磺酰基[例如,烷基-SO₂-和芳基-SO₂-]、亚磺酰基[例如,烷基-S(O)-]、硫烷基[例如,烷基-S-]、硫氧基、脲、硫脲、氨磺酰基、磺酰胺、氧代、或氨基甲酰基。

[0059] 如本文所用,术语“杂环脂族”包括杂环烷基和杂环烯基,其中的每一个是如下所述任选经取代的。

[0060] 如本文所用,“杂环烷基”是指3-10元单或双环(稠合的或桥接的)(例如,5至10元单或双环)饱和环结构,其中一个或多个环原子是杂原子(例如,N、O、S或其组合)。杂环烷基的例子包括哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、1,4-二氧戊环基、1,4-二噻烷基、1,3-二氧戊环基、噁唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、硫代吗啉基、八氢苯并呋喃基、八氢色烯基、八氢硫代色烯基、八氢吲哚基、八氢吡啶基、十氢喹啉基、八氢苯并[b]噻吩基、2-氧杂-双环[2.2.2]辛基、1-氮杂-双环[2.2.2]辛基、3-氮杂-双环[3.2.1]辛基、和2,6-二氧杂-三环[3.3.1.0

3,7]壬基。单环杂环烷基可以与苯基部分稠合以形成诸如四氢异喹啉的结构，该结构将被归类为杂芳基。

[0061] 如本文所用，“杂环烯基”是指具有一个或多个双键的单或双环(例如，5至10元单或双环)非芳族环结构，并且其中一个或多个环原子是杂原子(例如，N、O或S)。单环和双环杂环脂族基团根据标准化学命名法编号。

[0062] 杂环烷基或杂环烯基可任选地被一个或多个取代基取代，该取代基诸如磷酸基、脂族基(例如，烷基、烯基，或炔基)、环脂族基、(环脂族基)脂族基、杂环脂族基、(杂环脂族基)脂族基、芳基、杂芳基、烷氧基、(环脂族基)氧基、(杂环脂族基)氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、(芳脂族基)氧基、(杂芳脂族基)氧基、芳酰基、杂芳酰基、氨基、酰胺基(例如，(脂族基)羰基氨基、(环脂族基)羰基氨基、((环脂族基)脂族基)羰基氨基、(芳基)羰基氨基、(芳脂族基)羰基氨基、(杂环脂族基)羰基氨基、((杂环脂族基)脂族基)羰基氨基、(杂芳基)羰基氨基，或(杂芳脂族基)羰基氨基)、硝基、羧基(例如，HOOC-、烷氧基羰基、或烷基羰基氧基)、酰基(例如，(环脂族基)羰基、((环脂族基)脂族基)羰基、(芳脂族基)羰基、(杂环脂族基)羰基、((杂环脂族基)脂族基)羰基，或(杂芳脂族基)羰基)、硝基、氰基、卤素、羟基、巯基、磺酰基(例如，烷基磺酰基或芳基磺酰基)、亚磺酰基(例如，烷基亚磺酰基)、硫烷基(例如，烷基硫烷基)、硫氧基、脲、硫脲、氨磺酰基、磺酰胺、氧代、或氨基甲酰基。

[0063] 如本文所用，“杂芳基”是指具有4至15个环原子的单环、双环或三环环系，其中一个或多个环原子是杂原子(例如，N、O、S或其组合)，并且其中该单环环系是芳族的，或者该双环或三环环系中的至少一个环是芳族的。杂芳基包括具有2至3个环的苯并稠合的环系。例如，苯并稠合的基团包括与一个或两个4至8元杂环脂族部分稠合的苯并基(例如，吲哚基、吲哚基、异吲哚基、3H-吲哚基、二氢吲哚基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、喹啉基、或异喹啉基)。杂芳基的一些例子是氮杂环丁烷基、吡啶基、1H-吲哚基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、四唑基、苯并呋喃基、异喹啉基、苯并噻唑基、咕吨、噻吨、酚噻嗪、二氢吲哚、苯并[1,3]二氧杂环戊烯、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、噌啉基、喹啉基、喹啉

啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、喹喔啉基、异喹啉基、4H-喹嗪基、苯并-1,2,5-噻二唑基、或1,8-萘啶基。

- [0064] 非限制性地，单环杂芳基包括呋喃基、噻吩基、2H-吡咯基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、1,3,4-噻二唑基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡唑基、吡嗪基、或1,3,5-三嗪基。单环杂芳基根据标准化学命名法编号。
- [0065] 非限制性地，双环杂芳基包括吲嗪基、吲哚基、异吲哚基、3H-吲哚基、二氢吲哚基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、喹啉基、异喹啉基、吲嗪基、异吲哚基、吲哚基、苯并[b]呋喃基、bexo[b]噻吩基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、4H-喹嗪基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉、喹喔啉基、1,8-萘啶基、或蝶啶基。双环杂芳基根据标准化学命名法编号。
- [0066] 杂芳基任选地被一个或多个取代基取代，该取代基诸如脂族基[例如，烷基、烯基，或炔基]；环脂族；(环脂族基)脂族；杂环脂族；(杂环脂族基)脂族；芳基；杂芳基；烷氧基；(环脂族基)氧基；(杂环脂族基)氧基；芳基氧基；杂芳基氧基；(芳脂族基)氧基；(杂芳脂族基)氧基；芳酰基；杂芳酰基；氨基；氧代(在双环或三环杂芳基的非芳香族碳环或杂环上)；羧基；酰胺基；酰基[例如，脂族羧基；(环脂族基)羧基；((环脂族基)脂族基)羧基；(芳脂族基)羧基；(杂环脂族基)羧基；((杂环脂族基)脂族基)羧基；或(杂芳脂族基)羧基]；磺酰基[例如，脂族磺酰基或氨基磺酰基]；亚磺酰基[例如，脂族亚磺酰基]；硫烷基[例如，脂族硫烷基]；硝基；氰基；卤素；羟基；巯基；硫氧基；脲；硫脲；氨磺酰基；磺酰胺；或氨基甲酰基。可替代地，杂芳基可以是未经取代的。
- [0067] 经取代的杂芳基的非限制性例子包括(卤代)杂芳基[例如，单和二-(卤代)杂芳基]；(羧基)杂芳基[例如，(烷氧基羧基)杂芳基]；氰基杂芳基；氨基杂芳基[例如，((烷基磺酰基)氨基)杂芳基和((二烷基)氨基)杂芳基]；(酰胺基)杂芳基[例如，氨基羧基杂芳基、((烷基羧基)氨基)杂芳基、(((烷基)氨基)烷基)氨基羧基杂芳基、(((杂芳基)氨基)羧基)杂芳基、((杂环脂族基)羧基)杂芳基、和((烷基羧基)氨基)杂芳基]；(氰基烷基)杂芳基；(烷氧基)杂芳基；(氨磺酰基)杂芳基[例如，(氨基磺酰基)杂芳基]；(磺酰基)杂芳基[例如，(烷基磺酰基)杂芳基]；(羟基烷基)杂芳基；

(烷氧基烷基)杂芳基；(羟基)杂芳基；(羧基)烷基杂芳基；(((二烷基)氨基)烷基)杂芳基；(杂环脂族基)杂芳基；(环脂族基)杂芳基；(硝基烷基)杂芳基；(((烷基磺酰基)氨基)烷基)杂芳基；((烷基磺酰基)烷基)杂芳基；(氰基烷基)杂芳基；(酰基)杂芳基[例如，(烷基羰基)杂芳基]；(烷基)杂芳基；或(卤代烷基)杂芳基[例如，三卤代烷基杂芳基]。

[0068] 如本文所用的“杂芳脂族”(诸如杂芳烷基)是指被杂芳基取代的脂族基团(例如C₁₋₄烷基)。“脂族”、“烷基”和“杂芳基”已在上面定义。

[0069] 如本文所用，“杂芳烷基”是指被杂芳基取代的烷基(例如，C₁₋₄烷基)。“烷基”和“杂芳基”均已在上面定义。杂芳烷基任选被一个或多个取代基取代，该取代基诸如烷基(包括羧基烷基、羟基烷基、和卤代烷基诸如三氟甲基)、烯基、炔基、环烷基、(环烷基)烷基、杂环烷基、(杂环烷基)烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷基氧基、杂环烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、芳烷基氧基、杂芳烷基氧基、芳酰基、杂芳酰基、硝基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、氨基羰基、烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、(环烷基烷基)羰基氨基、芳基羰基氨基、芳烷基羰基氨基、(杂环烷基)羰基氨基、(杂环烷基烷基)羰基氨基、杂芳基羰基氨基、杂芳烷基羰基氨基、氰基、卤素、羟基、酰基、巯基、烷基硫烷基、硫氧基、脲、硫脲、氨磺酰基、磺酰胺、氧代、或氨基甲酰基。

[0070] 如本文所用，“环状部分”和“环状基团”是指单、双和三环环系，包括环脂族、杂环脂族、芳基或杂芳基，其中的每一个已在前面定义。

[0071] 如本文所用，“桥连双环环系”是指双环杂环脂族环系或双环环脂族环系，其中环是桥连的。桥连双环环系的例子包括但不限于金刚烷基、降冰片基、双环[3.2.1]辛基、双环[2.2.2]辛基、双环[3.3.1]壬基、双环[3.3.2]癸基、2-氧杂双环[2.2.2]辛基、1-氮杂双环[2.2.2]辛基、3-氮杂双环[3.2.1]辛基、和2,6-二氧杂-三环[3.3.1.0^{3,7}]壬基。桥连双环环系可任选被一个或多个取代基取代，该取代基诸如烷基(包括羰基烷基、羟基烷基、和卤代烷基诸如三氟甲基)、烯基、炔基、环烷基、(环烷基)烷基、杂环烷基、(杂环烷基)烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷基氧基、杂环烷基氧基、芳烷基氧基、杂芳基氧基、芳烷基氧基、杂芳烷基氧基、芳酰基、杂芳酰基、硝基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、氨基羰基、烷

基羰基氨基、环烷基羰基氨基、(环烷基烷基)羰基氨基、芳基羰基氨基、芳烷基羰基氨基、(杂环烷基)羰基氨基、(杂环烷基烷基)羰基氨基、杂芳基羰基氨基、杂芳烷基羰基氨基、氰基、卤素、羟基、酰基、硫基，烷基硫烷基、硫氧基、脒、硫脒、氨磺酰基、磺酰胺、氧代、或氨基甲酰基。

- [0072] 如本文所用，酰基是指甲酰基或 $R^x-C(O)-$ (诸如烷基- $C(O)-$ ，也称为烷基羰基)，其中 R^x 和烷基已在前面定义。乙酰基和新戊酰基是酰基的例子。
- [0073] 如本文所用，“芳酰基”或“杂芳酰基”是指芳基- $C(O)-$ 或杂芳基- $C(O)-$ 。芳酰基或杂芳酰基的芳基和杂芳基部分如前面所定义地任选被取代。
- [0074] 如本文所用，“烷氧基”基团是指烷基-O-基团，其中“烷基”已在前面定义。
- [0075] 如本文所用，“氨基甲酰基”是指具有 $-O-CO-NR^xR^y$ 或 $-NR^x-CO-O-R^z$ 结构的基团，其中 R^x 和 R^y 已在上面定义， R^z 可以是脂族基、芳基、芳脂族基、杂环脂族基、杂芳基或杂芳脂族基。
- [0076] 如本文所用，“羧基”当用作末端基团时是指 $-COOH$ 、 $-COOR^x$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-OC(O)R^x$ ；或者当用作内部基团时是指 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)O-$ 。
- [0077] 如本文所用，“卤代脂族”基团是指被1-3个卤素取代的脂族基团。例如，术语卤代烷基包括基团 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 和 $-CH_2F$ 。
- [0078] 如本文所用，“硫基”是指 $-SH$ 。
- [0079] 如本文所用，“磺基”当用在末端时是指 $-SO_3H$ 或 $-SO_3R^x$ 或者当用在内部时是指 $-S(O)_3-O$ 。
- [0080] 如本文所用，“磺酰胺”基团是指当用在末端时是指 $-S(O)_2-NR^xR^y$ 并且当用作内部时是指 $-NR^x-S(O)_2-NR^y-$ ，其中 R^xR^y 和 R^z 已在上面定义。
- [0081] 如本文所用，“氨磺酰基”是指 $-O-S(O)_2-NR^xR^y$ 结构，其中 R^x 和 R^y 已在上面定义。
- [0082] 如本文所用，“磺酰胺”基团当用在末端时是指 $-S(O)_2-NR^yR^z$ 或 $-NR^x-S(O)_2-R^z$ 结构；或者当用在内部时是指 $-S(O)_2-NR^x-$ 或 $-NR^x-S(O)_2-$ ，其中 R^xR^y 和 R^z 是上面所定义的。

- [0083] 如本文所用,“硫烷基”当用在末端时是指 $-S-R^x$,并且当用在内部时是指 $-S-$,其中 R^x 已在上面定义。硫烷基的例子包括脂族 $-S-$ 、环脂族 $-S-$ 、芳基 $-S-$ 等。
- [0084] 如本文所用,“亚磺酰基”当用在末端时是指 $-S(O)-R^x$,并且当用在内部时是指 $-S(O)-$,其中 R^x 已在上面定义。示例性亚磺酰基包括脂族 $-S(O)-$ 、芳基 $-S(O)-$ 、(环脂族基(脂族基)) $-S(O)-$ 、环烷基 $-S(O)-$ 、杂环脂族 $-S(O)-$ 、杂芳基 $-S(O)-$ 等。
- [0085] 如本文所用,“磺酰基”当用在末端时是指 $-S(O)_2-R^x$,并且当用在内部时是指 $-S(O)_2-$,其中 R^x 已在上面定义。示例性的磺酰基包括脂族 $-S(O)_2-$ 、芳基 $-S(O)_2-$ 、(环脂族基(脂族基)) $-S(O)_2-$ 、环脂族 $-S(O)_2-$ 、杂环脂族 $-S(O)_2-$ 、杂芳基 $-S(O)_2-$ 、(环脂族基(酰氨基(脂族基)) $-S(O)_2-$ 等。
- [0086] 如本文所用,当用在末端使用时,“磺酰氧基”是指 $-O-S(O)-R^x$ 或 $-S(O)-R^x$,并且当用在内部时是指 $-O-S(O)$ 或 $-S(O)-O$,其中 R^x 已在上面定义。
- [0087] 如本文所用,“卤素”或“卤代”基团是指氟、氯、溴或碘。
- [0088] 如本文所用,术语羧基所涵盖的“烷氧基羰基”,单独使用或与另一基团结合使用,是指诸如烷基 $-O-C(O)-$ 的基团。
- [0089] 如本文所用,“烷氧基烷基”是指烷基,诸如烷基 $-O-$ 烷基-,其中烷基已在上面定义。
- [0090] 如本文所用,“羰基”是指 $-C(O)-$ 。
- [0091] 如本文所用,“氧代”是指 $=O$ 。
- [0092] 如本文所用,术语“磷酸基”是指次磷酸酯和磷酸酯。次磷酸酯和磷酸酯的例子包括 $-P(O)(RP)_2$ 归,其中RP是脂族基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、(环脂族基)氧基、(杂环脂族基)氧基芳基、杂芳基、环脂族或氨基。
- [0093] 如本文所用,氨基烷基是指 $(R^x)_2N-alkyl-$ 结构。
- [0094] 如本文所用,“氰基烷基”是指 $(NC)-$ 烷基-结构。
- [0095] 如本文所用,“脲基”是指 $-NR^x-CO-NR^xR^y$ 结构,并且“硫脲基”当用在末端时是指 $-NR^xCS-NR^xR^y$ 结构并且当用在内部时是指 $-NR^x-CO-NR^y-$ 或 $-NR^x-CS-NR^y-$,其中 R^xR^y 和 R^z 已在上面定义。

- [0096] 如本文所用,“胍基”是指 $-N=C(N(R^xR^y))N(R^xR^y)$ 或 $-NR^x-C(=NR^x)NR^y$ 结构,其中 R^x 和 R^y 在上面定义。
- [0097] 如本文所用,术语“脒基”是指 $-C=(NR^x)N(R^xR^y)$ 结构其中 R^x 和 R^y 已在上面定义。
- [0098] 如本文所用,术语“多个”指2、3、4、5或大于5的正整数。
- [0099] 术语“在末端”和“在内部”是指基团在取代基内的位置。当基团存在于取代基末端而不进一步与化学结构的其余部分键合时,该基团是末端的。羧基烷基,即, $R^xO(O)C-$ 烷基,是用于末端的羧基的例子。当基团存在于化学结构的取代基的中间时,该基团是内部的。烷基羧基(例如,烷基 $-C(O)O-$ 或烷基 $-OC(O)-$)和烷基羧基芳基(例如,烷基 $-C(O)O-$ 芳基-或烷基 $-O(CO)-$ 芳基-)是在内部使用的羧基的例子。
- [0100] 如本文所用,“脂族链”是指支链或直链的脂族基团(例如,烷基、烯基或炔基)。在一些实施例中,直链脂族链具有 $-[CH_2]_v-$ 结构,其中 v 为1-12。在一些实施例中,支链脂族链是被一个或多个脂族基团取代的直链脂族链。支链脂族链具有 $-[CQQ]_v-$ 结构,其中 Q 独立地是氢或脂族基团;但是,在至少一个实施例中, Q 应为脂族基团。术语脂族链包括烷基链、烯基链和炔基链,其中烷基、烯基和炔基是上面所定义的。
- [0101] 短语“任选经取代的”可与短语“经取代或未经取代的”互换使用。如本文所述,本发明的化合物可任选地被一个或多个取代基取代,该取代基诸如上文一般性说明的,或如本发明的特定类别、亚类和种类所例示的。如本文所述,变体 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 和 X 以及本文所述的式中含有的其他变量涵盖特定基团,诸如烷基和芳基。除非另有注明,否则这些变量的每个特定基团可任选地被一个或多个本文所述的取代基取代。特定基团的每个取代基进一步任选地被1至3个卤素、氰基、氧代、烷氧基、羟基、氨基、硝基、芳基、环脂族基、杂环脂族基、杂芳基、卤代烷基、和烷基取代。例如,烷基可以被烷基硫烷基取代,并且该烷基硫烷基可任选地被1至3个卤素、氰基、氧代、烷氧基、羟基、氨基、硝基、芳基、杂芳基、卤代烷基、和烷基取代。作为另外的例子,(环烷基)胺基氨基的环烷基部分可任选地被1至3个卤素、氰基、烷氧基、羟基、硝

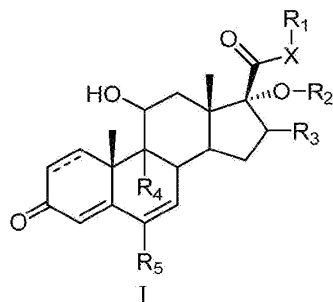
基、卤代烷基、和烷基取代。当两个烷氧基与相同原子或相邻原子键合时，这两个烷氧基可与它们所键合的一个或多个原子一起形成环。

[0102] 通常，术语“经取代的”，无论前面是否有术语“任选地”，是指用给定的取代基替代给定结构中的氢基。具体的取代基描述在上面定义中以及在下述的其化合物和例子的描述中。除非另有指示，否则任选经取代的基团可以在该基团的每个可取代的位置具有取代基，并且当任何给定结构中的多于一个位置可以被多于一个选自特定基团中的取代基取代时，该取代基可以在每个位置相同或不同。环取代基，诸如杂环烷基，可以与另一个环(诸如环烷基)键合，以形成螺-双环环系，例如，两个环共享一个共用原子。如本领域普通技术人员将认识到的，本发明所设想的取代基的组合是导致形成稳定或化学上可行的化合物的那些组入口。除非另有说明，否则本文描绘的结构也意在包括该结构的所有异构(例如，对映异构、非对映异构、和几何异构(或构象异构))形式；例如，每个不对称中心的R和S构型、(Z)(E)双键异构体、以及(Z)和(E)构象异构体。因此，本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体、非对映异构体和几何异构体(或构象异构体)混合物都在本发明的范围内。

[0103] 另外，除非另有说明，否则本文描绘的结构也意在包括仅在一个或多个同位素富集原子的存在下不同的化合物。例如，具有本发明结构的化合物(除了用氘或氚替代氢或用富集气 ^{13}C 或 ^{14}C 的碳替代碳)都在本发明的范围内。此类化合物例如可用作生物测定中的分析工具或探针，或者用作治疗剂。

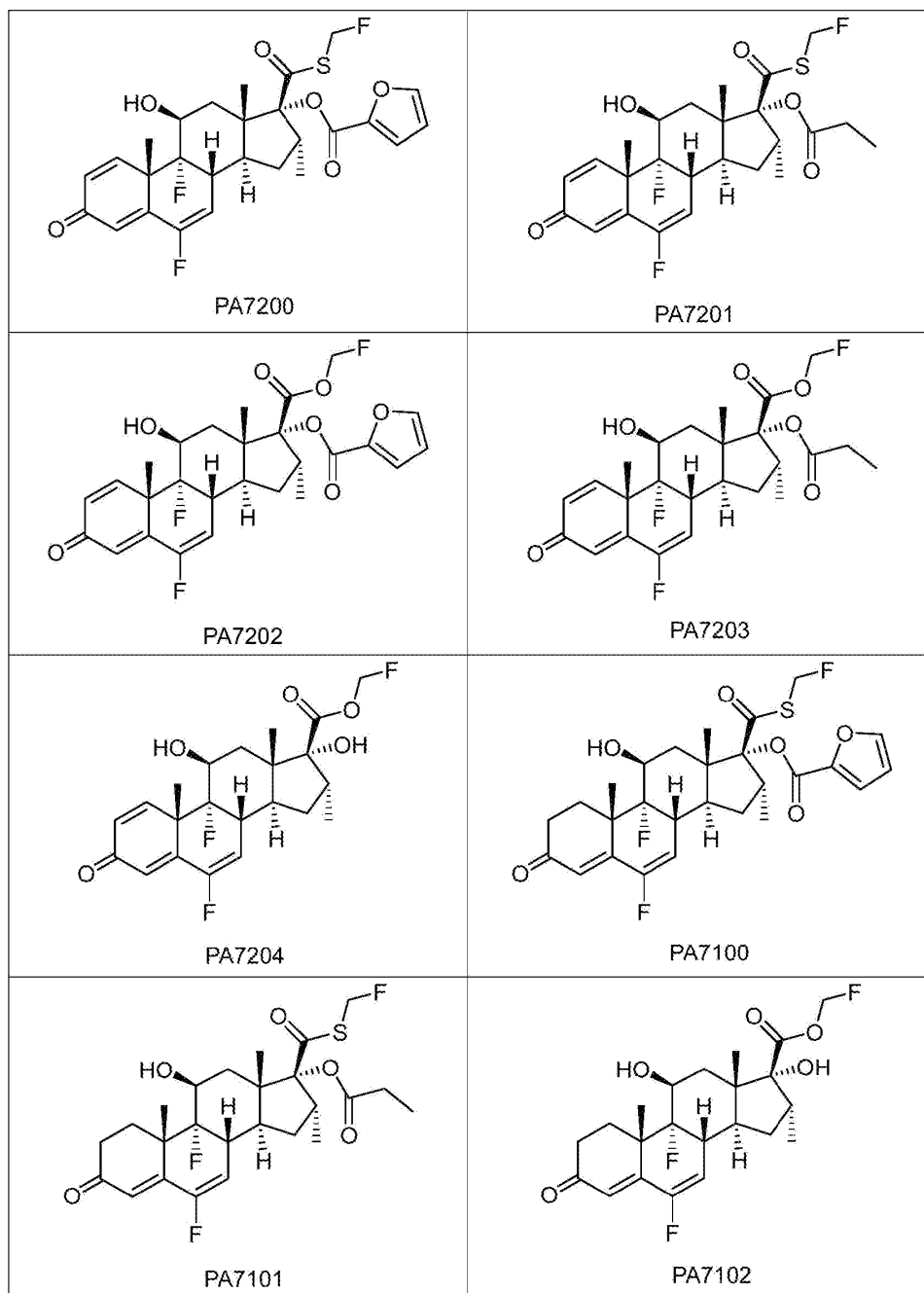
[0104] 活性成分

[0105] 如本文所用，“本发明化合物”是指如式I所示的化合物或其药学上可接受的盐。



- [0106] 其中，
- [0107] X是-O-或-S-；
- [0108] ---是一个键或不存在；
- [0109] R₁选自氢、C₁₋₆烷基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基或杂环烷基，其中任一个是任选经取代的；
- [0110] R₂是-L-R'，其中L是一个键或-C(O)-，并且R'选自氢、C₁₋₆烷基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基或杂环烷基，其中R'是任选经取代的；
- [0111] R₃是氢或任选经取代的C₁₋₆烷基；
- [0112] R₄和R₅各自独立地是氢、卤素、或C₁₋₄烷基。
- [0113] 在一些实施例中，R₁是氢、C₁₋₆烷基、环烷基、或芳基，其中该烷基、环烷基或芳基是任选经取代的。例如，R₁是烷基、环烷基或芳基，其中任一个任选被卤素取代。
- [0114] 在其他实施例中，R₁是氢或C₁₋₆烷基，其中该C₁₋₆烷基任选被1-3个卤素取代。
- [0115] 在一些实施例中，R₁是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、或叔丁基，其中任一个任选被1-3个卤素取代。例如，R₁是氟甲基。
- [0116] 在其他实施例中，R₁是未经取代的C₁₋₆烷基。例如，R₁是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、或叔丁基。在某些情况下，R₁是乙基。在某些情况下，R₁是异丙基。在某些情况下，R₁是叔丁基。在某些情况下，R₁是氢。
- [0117] 在一些实施例中，R₁是任选经取代的3-7元环烷基、苯基、或萘基，其中任一个是任选经取代的。
- [0118] 在一些实施例中，L是-C(O)-，并且R'是氢、C₁₋₆烷基、芳烷基、杂芳基、或杂芳烷基，其中R₂任选被卤素、CN、羧基或氧代基团取代。例如，L是-C(O)-，并且R₂是杂芳基。
- [0119] 在其他实施例中，R₂是 。
- [0120] 在一些实施例中，R₃是任选经取代的C₁₋₆烷基。例如，R₃是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、或叔丁基，其中任一个是任选经取代的。

- [0121] 在其他实施例中， R_3 是氢。
- [0122] 在一些实施例中，X是 $-O-$ 。
- [0123] 在一些实施例中，X是 $-S-$ 。
- [0124] 在一些实施例中， $---$ 是一个键。
- [0125] 在一些实施例中，不存在 $---$ 。
- [0126] 在一些实施例中， R_4 和 R_5 各自独立地是氢或卤素。例如， R_4 和 R_5 都是F。
- [0127] 在一些实施例中，式I的化合物选自下表1中的化合物。
- [0128] 表1：式I的化合物。



[0129] 药物组合物

[0130] 在本发明的一个方面，提供了药学上可接受的组合物，即药物组合物，其中，这些组合物包含如本文所述的任何化合物，并且任选地包含药学上可接受的载

体、佐剂或媒介物。在某些实施方案中，这些组合物任选还包含一种或多种另外的治疗剂。

[0131] 还应理解，本发明的某些化合物可以处于用于治疗游离形式，或在适当情况下，作为其药学上可接受的衍生物或前药存在。根据本发明，药学上可接受的衍生物或前药包括但不限于药学上可接受的盐、酯此类酯的盐，或任何其他加合物或衍生物，其在施用有需要的患者后能够直接或间接提供本文另外描述的化合物或其代谢物或残余物。

[0132] 如本文所用，术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内适合用于与人类和低等动物的组织接触而没有过度毒性、刺激、过敏反应等并且与合理的效益/风险比相称的那些盐。“药学上可接受的盐”意指本发明化合物的酯的任何无毒盐或盐，其在施用接受者后能够直接或间接地提供本发明化合物或其抑制活性的代谢产物或残余物。

[0133] 药学上可接受的盐是在本领域中熟知的。例如，S.M.Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19(将其通过引入并入本文)中详细描述了药学上可接受的盐。本发明化合物的药学上可接受的盐包括从合适的无机和有机酸和碱衍生的那些。药学上可接受的无毒的酸加成盐的例子是氨基基团与无机酸(如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸)或与有机酸(如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)或通过使用本领域中使用的其他方法(如离子交换)形成的盐。

[0134] 其他药学上可接受的盐包括已二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、双葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙二磺酸盐(乙烷二磺酸盐)、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺

酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。从适当的碱衍生的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。本发明还设想了本文公开的化合物的任何碱性含氮基团的季铵化。通过此类季铵化可以获得水溶性或油溶性或可分散的产物。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。当适当时，另外的药学上可接受的盐包括使用抗衡离子诸如卤根、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根形成的无毒铵，季铵和胺阳离子。

[0135] 如上所述，本发明的药学上可接受的组合物另外包含药学上可接受的载体、佐剂或媒介物，其如本文所用包括如适合于所希望的特定剂型的任何和所有溶剂、稀释剂、或其他液体媒介物，分散或悬浮助剂，表面活性剂，等渗剂，增稠剂或乳化剂，防腐剂，固体粘合剂，润滑剂等。Remington's Pharmaceutical Sciences,第十六版,E.W.Martin(Mack Publishing Co.,Easton,Pa,1980)披露了用于配制药学上可接受的组合物的各种载体和用于其制备的已知技术。除非任何常规载体介质与本发明化合物不相容，例如通过产生任何不希望的生物学效应或在其他方面以有害方式与该药学上可接受的组合物的一种或多种任何其他组分相互作用，否则其用途预期在本发明的范围内。可用作药学上可接受的载体的材料的一些例子包括但不限于离子交换剂，氧化铝，硬脂酸铝，卵磷脂，血清蛋白诸如人血清白蛋白，缓冲物质诸如磷酸盐，甘氨酸，山梨酸或山梨酸钾，饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物，水，盐或电解质，诸如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐，胶体二氧化硅，三硅酸镁，聚乙烯吡咯烷酮，聚丙烯酸酯，蜡，聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物，羊毛脂，糖诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖；淀粉，诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物，诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素；粉状黄芪胶；麦芽；明胶；滑石；赋形剂，诸如可可脂和栓剂蜡；油，诸如花生油、棉籽油；红花油；芝麻油；橄榄油；玉米油和大豆油；二醇，诸如丙二醇或聚乙二醇；酯，诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯；琼脂；缓冲剂，诸如氢氧化镁和氢氧化铝；藻酸；无热原水；等渗盐水；林格氏溶液；乙醇，和磷酸盐缓冲溶液，以及其他非毒性相容的润滑剂诸如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁，以及着色剂，释放剂，包衣剂，甜味剂，调

味剂和芳香剂，根据配制者的判断，防腐剂和抗氧化剂也可以存在于该组合物中。

[0136] 化合物和药物组合物的使用和施用

[0137] 在另一方面，本发明提供了一种治疗受试者中的炎症或减轻其严重程度的方法，该方法包括向有需要的受试者、优选哺乳动物施用有效量的包含式I的化合物的组合物。本发明还提供了一种治疗受试者中的炎性疾病或减轻其严重程度的方法，该方法包括向有需要的受试者、优选哺乳动物施用有效量的包含式I的化合物的组合物。

[0138] 在另一方面，本发明提供了一种治疗糖皮质激素受体所涉及的病症、疾病或障碍或减轻其严重程度的方法。在某些实施方案中，本发明提供了一种治疗糖皮质激素受体活性缺乏所涉及的病症、疾病或障碍的方法，该方法包括向有需要的受试者、优选哺乳动物施用有效量的包含式I的化合物的组合物。在某些实施方案中，本发明提供了一种治疗受试者中的炎性病症、疾病或障碍的方法，其中该受试者具有正常的糖皮质激素受体活性，该方法向有需要的受试者、优选哺乳动物施用有效量的包含式I的化合物的组合物。

[0139] 在另一方面，本发明提供了一种治疗糖皮质激素受体所涉及的病症、疾病或障碍或减轻其严重程度的方法，其中该病症、疾病或障碍选自鼻炎、哮喘、慢阻肺、皮炎、关节炎、狼疮、克罗恩病、炎性肠病、乳糜泻、肾小球肾炎、寻常痤疮、白血病和胰腺癌。

[0140] 根据本发明，该化合物或药学上可接受的组合物的“有效量”是有效治疗如上所述一种或多种疾病、障碍或病症或减轻其严重程度的量。

[0141] 根据本发明的方法的化合物和组合物可以使用有效治疗如上所述一种或多种疾病、障碍或病症或减轻其严重程度的任何施用量和任何施用途径进行施用。

[0142] 取决于受试者的物种、年龄和一般状况、感染的严重程度、具体的药剂、其施用模式等，所需的确切量将因受试者而变化。优选地将本发明的化合物配制成剂量单位形式，以便于剂量的施用和均匀性。如本文所用的表述“剂量单位形式”是指适合用于待治疗的患者的物理上离散的药剂单位。然而，应当理解，本发明的化合物和组合物的每日总用量将由主治医师在合理的医学判断范

围内决定。任何特定患者或生物体的特定有效剂量水平将取决于多种因素，包括所治疗的障碍和该障碍的严重程度；所用特定化合物的活性；所用的具体组合物；患者的年龄、体重、总体健康、性别和饮食；所用特定化合物的施用时间、施用途径和排泄率；治疗的持续时间；与所用特定化合物组合或同步使用的药物，以及医学领域中熟知的相似因素。如本文所用，术语“患者”是指动物、优选哺乳动物、并且最优选人。

[0143] 取决于所治疗的感染的严重程度，本发明的药学上可接受的组合物可以向人和其他动物口服地、直肠地、肠胃外地、脑池内地、阴道内地、腹膜内地、局部地(如通过粉剂、软膏、滴剂或贴剂)、经颊地、作为口服或鼻喷雾剂等施用。在某些实施方案中，本发明的化合物能以每天约0.01mg/Kg至约0.5mg/Kg、优选地从约0.5mg/Kg至20mg/Kg的受试者体重的剂量水平每天一次或多次口服或肠胃外施用，以获得所需的治疗效果。

[0144] 用于口服施用的液体剂型包括但不限于药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆和醑剂。除活性化合物外，这些液体剂型可含有本领域常用的惰性稀释剂，诸如例如水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂，诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苕醇、苯甲酸苕酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇、和脱水山梨糖醇脂肪酸酯、及其混合物。除惰性稀释剂外，这些口服组合物还可包含佐剂，诸如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

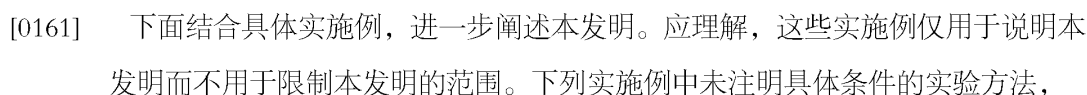
[0145] 可以使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂根据已知技术配制可注射制剂，例如无菌可注射水性或油性悬浮液。该无菌可注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液，例如作为在1, 3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的媒介物和溶剂包括水、林格氏溶液、U.S.P.和等渗氯化钠溶液。另外，通常将无菌的固定油用作溶剂或悬浮介质。为此目的，可以采用任何温和的固定油，包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外，脂肪酸(诸如油酸)用于制备注射剂。

- [0146] 可注射配制品可以是经灭菌的，例如，通过细菌截留过滤器过滤，或通过掺入呈无菌固体组合物形式的灭菌剂，可以在使用前将这些无菌固体组合物溶解或分散在无菌水或其他无菌可注射介质中。
- [0147] 为了延长本发明化合物的效果，通常希望的是减缓从皮下或肌肉内注射的化合物吸收。这可以通过使用水溶性差的结晶或无定形材料的液体悬浮液来实现。然后，化合物的吸收速率取决于其溶解速率，而溶解速率进而可取决于晶体大小和晶形。可替代地，通过将化合物溶解或悬浮在油性载体中来实现胃肠外施用的化合物形式的延迟吸收。通过形成化合物在可生物降解聚合物诸如聚丙交酯-聚乙交酯中的微囊基质来制造可注射的储库(depot)形式。取决于化合物与聚合物的比率和所用特定聚合物的性质，可以控制化合物释放的速率。其他可生物降解聚合物的例子包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。还通过将化合物包埋在与身体组织相容的脂质体或微乳液中来制备储库可注射配制品。
- [0148] 用于直肠或阴道施用的组合物优选为栓剂，这些栓剂可通过以下方式制备：将本发明化合物与合适的无刺激性赋形剂或载体诸如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡混合，该赋形剂或载体在环境温度下为固体但在体温下为液体并且因此在直肠或阴道腔内融化并且释放活性化合物。
- [0149] 用于口服施用的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在此类固体剂型中，该活性化合物与至少一种惰性的、药学上可接受的赋形剂或载体混合，该赋形剂或载体诸如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或a)填充剂或增量剂，诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇、和硅酸；b)粘合剂，诸如例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、和阿拉伯胶；c)保湿剂，诸如甘油；d)崩解剂，诸如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐、和碳酸钠；e)溶解迟延剂，诸如石蜡；f)吸收促进剂，诸如季铵化合物；g)润湿剂，诸如十六醇和单硬脂酸甘油酯；h)吸收剂，诸如高岭土和膨润土；以及i)润滑剂，诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠、以及其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，剂型还可包含缓冲剂。
- [0150] 类似类型的固体组合物也可作为填充剂用于使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂的软和硬填充明胶胶囊中。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗

粒剂的固体剂型可以用包衣和外壳制备，这些包衣和外壳诸如肠溶包衣和药物配制领域中熟知的其他包衣。它们可以任选地含有遮光剂，并且还可以具有如下的组成，即它们仅释放一种或多种活性成分，或优先在肠道的某一部分中，优选以延迟的方式。可以使用的包埋组合物的例子包括聚合物物质和蜡。类似类型的固体组合物也可作为填充剂用于使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂的软和硬填充明胶胶囊中。

- [0151] 活性化合物也可以呈具有一种或多种如上所指的赋形剂的微囊化形式。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以用包衣和外壳制备，这些包衣和外壳诸如肠溶包衣、控释包衣和药物配制领域中熟知的其他包衣。在此类固体剂型中，活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂诸如蔗糖、乳糖或淀粉混合。这些剂型还可包含(作为通常实践)除惰性稀释剂例如压片润滑剂和其他压片助剂诸如硬脂酸镁和微晶纤维素之外的另外物质。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，剂型还可包含缓冲剂。它们可以任选地含有遮光剂，并且还可以具有如下的组成，即它们仅释放一种或多种活性成分，或优先在肠道的某一部分中，优选以延迟的方式。可以使用的包埋组合物的例子包括聚合物物质和蜡。
- [0152] 用于局部或透皮施用本发明化合物的剂型包括软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。在无菌条件下将活性组分与药学上可接受的载体和如可能需要的任何所需的防腐剂或缓冲剂混合。眼科配制品、滴耳剂和滴眼剂也预期在本发明的范围内。另外，本发明考虑使用透皮贴剂，透皮贴剂具有向身体提供化合物控制递送的附加优点。此类剂型通过将化合物溶解或分配在适当的介质中来制备。吸收促进剂也可用于增加化合物跨越皮肤的通量。可以通过提供速率控制膜或通过化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制速率。
- [0153] 在本发明中用作糖皮质激素受体调节剂的化合物的活性可以根据本领域和本文实施例中一般性说明的方法进行测定。
- [0154] 本发明化合物可以单独给药，或者与其他药学上可接受的化合物联合给药。
- [0155] 使用药物组合物时，是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物(如人)，其中施用剂量为药学上认为的有效给药剂量，对于60kg体重的人而

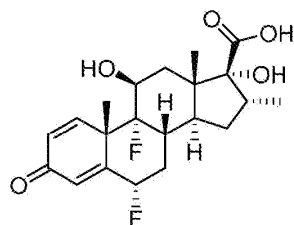
[0157] 方法一:



通常按照常规条件或按照制造厂商所建议的条件进行。除非另外说明，否则百分比和份数是重量百分比和重量份数。

[0162] 实施例1：化合物PA7200的合成

[0163] 第一步：中间体化合物1-B的合成

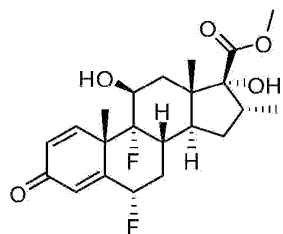


1-B

[0164] 在氮气氛围下，将可商购的化合物1-A(50g, 122mmol)和无水乙醇(150mL)投入到500mL反应瓶中。体系降温至10~15℃搅拌，并控温小于30℃将高碘酸(36.1g, 159mmol)缓慢加入到反应体系中。加入完毕，控温25~30℃继续搅拌3小时，LC-MS中控，化合物1-A基本消失。向反应体系中加入150mL饮用水，搅拌1小时。过滤，滤饼用乙醇和水的混合物(1:1)洗涤。固体放入烘箱烘干得到48.1g化合物1-B，收率99.6%，LC-MS：[M+1]⁺=397.2。

[0165] 核磁：¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 12.49(s,1H),7.29(d,J=10.4Hz,1H),6.31(dd,J=10.2,1.7Hz,1H),6.12(s,1H),5.65(ddd,J=48.7,10.0,6.8Hz,1H),5.36(d,J=2.1Hz,1H),4.72(s,1H),4.16(d,J=9.4Hz,1H),2.94-2.79(m,1H),2.48-2.37(m,1H),2.28-2.18(m,1H),2.16-1.97(m,2H),1.73-1.60(m,1H),1.60-1.39(m,5H),1.18-1.06(m,1H),1.01(s,3H),0.89(d,J=7.1Hz,3H)。

[0166] 第二步：中间体化合物1-C的合成

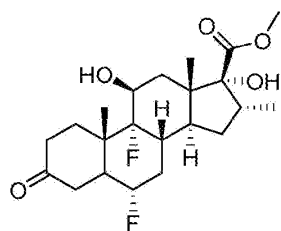


1-C

[0167] 在氮气氛围下，将化合物1-B(48g, 121mmol)和甲醇(190mL)投入到500mL反应瓶中。体系降温至5~15℃搅拌，并控温小于20℃，缓慢滴加二氯亚砷(21.41g, 182mmol)。滴毕，升温至60℃反应过夜。中控，化合物1-B基本消失，旋干有机溶剂，将得到的化合物1-C粗品用乙酸乙酯(48mL)和石油醚(144mL)混合溶液打浆，搅拌2小时。过滤，固体放入烘箱烘干得到48.7g化合物1-C，收率97.76%，LC-MS: $[M+1]^+ = 411.1$ 。

[0168] 核磁: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.34(dd, $J = 28.3, 10.2\text{Hz}$, 1H), 6.32(dd, $J = 10.1, 1.5\text{Hz}$, 1H), 6.14(s, 1H), 5.66(ddd, $J = 48.8, 10.5, 7.0\text{Hz}$, 1H), 5.37(t, $J = 19.9\text{Hz}$, 1H), 5.04(s, 1H), 4.17(d, $J = 10.1\text{Hz}$, 1H), 3.67(s, 3H), 2.62-2.37(m, 2H), 2.22(dd, $J = 20.8, 16.1\text{Hz}$, 1H), 2.20-1.95(m, 2H), 1.70(q, $J = 11.8\text{Hz}$, 1H), 1.63-1.41(m, 5H), 1.21-1.02(m, 1H), 1.02-0.81(m, 6H)。

[0169] 第三步：中间体化合物1-D的合成

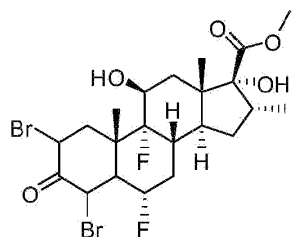


1-D

[0170] 将化合物1-C(48.5g, 118mmol)、甲醇(170mL)和四氢呋喃(72mL)投入到500mL反应瓶中。搅拌均匀后，再加入6.3g Pd/C(10%)，并且用氢气置换体系三次，在氢气氛围下室温搅拌反应2天。中控，化合物1-C及中间态都基本消失。将反应液用硅藻土过滤，滤饼用四氢呋喃(72mL)洗涤，滤液减压至干，固体放入烘箱烘干得到50g化合物1-D，收率98.61%，LC-MS: $[M+H_2O]^+ = 432.5$ 。

[0171] 核磁: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 5.14(ddd, $J = 17.8, 11.6, 5.4\text{Hz}$, 1H), 5.03-4.91(m, 2H), 4.23(s, 1H), 3.66(s, 3H), 2.90(dd, $J = 12.5, 5.5\text{Hz}$, 1H), 2.66-2.55(m, 2H), 2.35(dd, $J = 24.5, 13.7\text{Hz}$, 2H), 2.28-2.03(m, 5H), 1.81(d, $J = 3.4\text{Hz}$, 1H), 1.73-1.58(m, 3H), 1.52(d, $J = 13.9\text{Hz}$, 1H), 1.27(s, 3H), 1.10(dd, $J = 15.0, 11.4\text{Hz}$, 1H), 0.98-0.88(m, 6H)。

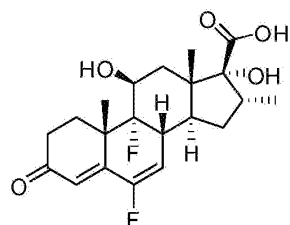
[0172] 第四步：中间体化合物1-E的合成

**1-E**

[0173] 在氮气氛围下，将化合物1-D(49.5g, 119mmol)和二氯甲烷(1500mL)投入到5L反应瓶中。体系降温至0~10℃搅拌，分批次加入三溴吡啶(41.3g, 262mmol)，加入完毕，室温反应3小时。中控，化合物1-D基本消失，向反应体系中加入饮用水(1500mL)，分离有机相，有机相再用饮用水(1500mL)水洗两遍，饱和食盐水(1500mL)洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，有机相减压至干，固体放入烘箱烘干得到69.4g化合物1-E粗品，LC-MS: $[M+H_2O]^+ = 589.9$ 。

[0174] 核磁: 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 5.14(ddd,J=17.8,11.6,5.4Hz,1H),5.03-4.91(m,2H),4.23(s,1H),3.67(s,3H),2.90(dd,J=12.5,5.5Hz,1H),2.66-2.55(m,1H),2.35(dd,J=24.5,13.7Hz,1H),2.20-2.07(m,5H),1.84(d,J=3.4Hz,1H),1.58(m,3H),1.50(d,J=13.9Hz,1H),1.33(s,3H),1.20(dd,J=15.0,11.4Hz,1H),0.99-0.88(m,6H)。

[0175] 第五步：中间体化合物1-F的合成

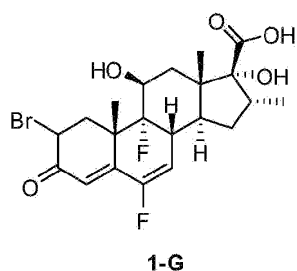
**1-F**

[0176] 在氮气氛围下，将化合物1-E粗品(69g, 119mmol)和DMAC(255mL)投入到500mL反应瓶中。搅拌均匀后，体系升温至45℃，加入溴化锂(20.67g, 238mmol)，并搅拌5分钟，再加入碳酸钙(23.8g, 238mmol)，体系升温至95℃继续反应3小时。将体系降温至室温，向反应体系中加入4M氢氧化钠水溶液(500mL)，室温反应3小时。再用2mol/L盐酸溶液调节pH至1~2，加入乙酸乙酯(500mL)萃取，分

离有机相，有机相用饮用水(500mL)洗涤两遍，饱和食盐水(500mL)洗涤一遍，无水硫酸钠干燥。过滤，有机相减压至干，固体放入烘箱烘干得到49.7g化合物1-F粗品。将49.7g粗品加入乙腈(150mL)中，搅拌2小时，过滤，滤饼用乙腈(5mL)洗涤。滤饼加入到乙腈(100mL)和甲醇(100mL)混合溶液中，搅拌两小时，过滤，固体放入烘箱烘干得到15.7g化合物1-F，两步收率32.75%，LC-MS: $[M+1]^+ = 397.0$ 。

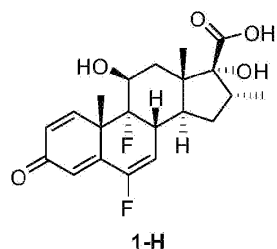
[0177] 核磁: ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 12.41(s,1H),5.87(s,1H),5.64(d,J=15.1Hz,1H),5.22(d,J=1.9Hz,1H),4.13(s,1H),3.18–2.82(m,2H),2.78–2.59(m,1H),2.37(dd,J=19.8,12.5Hz,2H),2.24(td,J=14.0,4.7Hz,1H),2.17–2.02(m,2H),1.76(q,J=11.4Hz,1H),1.65–1.41(m,5H),1.36–1.18(m,1H),1.06(d,J=6.3Hz,3H),0.92(d,J=7.1Hz,3H)。

[0178] 第六步：中间体化合物1-G的合成



[0179] 在氮气氛围下，将化合物1-F(900mg, 2.27mmol)和二氯甲烷(30mL)投入到100mL反应瓶中。搅拌均匀后，体系降温至10℃，分批次加入三溴吡啶(376mg, 2.38mmol)，加入完毕，继续反应6小时。中控，化合物1-F基本消失，向反应体系中加入50mL水，分离有机相，有机相再用饮用水(50mL)洗涤两遍，饱和食盐水(50mL)洗涤一遍，无水硫酸钠干燥。过滤，有机相减压至干，固体放入烘箱烘干得到1.1g化合物1-G粗品，LC-MS: $[M+1]^+ = 474.9$ 。

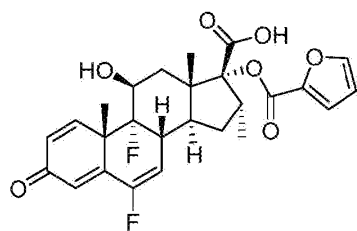
[0180] 第七步：中间体化合物1-H的合成



[0181] 在氮气氛围下,将化合物1-G粗品(1.1g, 2.31mmol)和DMAC(20mL)投入到100mL反应瓶中。搅拌均匀后,体系升温至45℃,加入溴化锂(400mg, 4.62mmol),搅拌5分钟,再加入碳酸钙(462mg, 4.62mmol),体系升温至95℃继续反应3小时。将体系降温至室温,用2mol/L盐酸溶液调节pH至1~2,向反应体系中加入乙酸乙酯(50mL)萃取,分离有机相,有机相用饮用水(50mL)洗涤两遍,饱和食盐水(50mL)洗涤一遍,无水硫酸钠干燥,过滤,有机相减压至干,固体放入烘箱烘干得到890mg化合物,两步收率97%, LC-MS: $[M+1]^+ = 395.0$ 。

[0182] 核磁: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 14.71-9.60(m, 1H), 7.42(d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 6.35(d, $J = 10.1\text{Hz}$, 1H), 6.22(s, 1H), 5.64(d, $J = 14.9\text{Hz}$, 1H), 5.56(s, 1H), 4.25(s, 1H), 3.19(s, 1H), 3.09(dd, $J = 24.2, 9.2\text{Hz}$, 1H), 2.91(d, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 2.34(dd, $J = 20.3, 12.0\text{Hz}$, 1H), 2.18-2.06(m, 1H), 1.78(q, $J = 11.5\text{Hz}$, 1H), 1.64-1.50(m, 4H), 1.26(dd, $J = 14.1, 6.1\text{Hz}$, 1H), 1.07(s, 3H), 0.91(d, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H)。

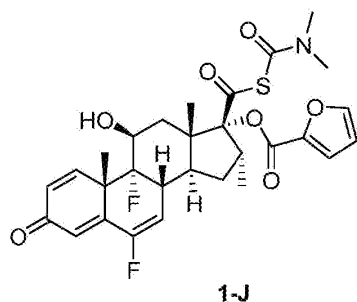
[0183] 第八步: 化合物1-I的合成:



1-I

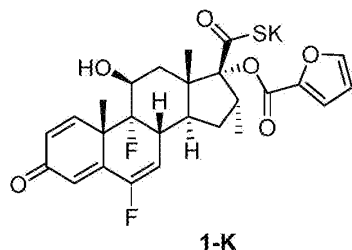
[0184] 在氮气氛围下,将化合物1-H(445mg, 1.13mmol)、DCM(5mL)和三乙胺(303mg, 2.99mmol)投入到50mL反应瓶中。搅拌均匀后,体系降温至5℃,缓慢滴加糠酰氯(366mg, 2.82mmol),滴毕,室温反应1小时。TLC中控,原料消失,转化为中间态。有机溶剂减压至干,粗产物加入甲醇(8.8mL)、碳酸氢钠(230mg, 2.74mmol)和水(2.3mL)搅拌。体系升温至48℃继续反应10小时。中控,中间态全部转化为产品,用1mol/L盐酸调节pH至1~2,过滤,滤饼用饮用水(5mL)洗涤,固体放入烘箱烘干得到490mg化合物1-I,收率88.9%, LC-MS: $[M+1]^+ = 489.0$ 。

[0185] 第九步: 中间体化合物1-J的合成:



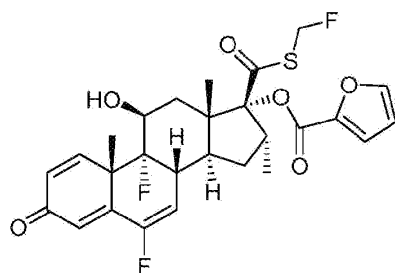
[0186] 在氮气氛围下，将化合物1-I(490mg, 1mmol)、碘化钠(179mg, 1.2mmol)、三乙胺(202mg, 2mmol)和2-丁酮(10mL)投入到50mL反应瓶中。搅拌均匀后，体系降温至0~5℃，加入二甲氨基-硫代甲酰氯(185mg, 1.5mmol)，然后室温反应16小时。TLC中控，原料消失，向反应体系中加入饱和食盐水(50mL)淬灭反应，然后加入乙酸乙酯(50mL)萃取。分离有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，有机相减压至干，固体放入烘箱烘干得到507mg化合物1-J，收率87.8%。

[0187] 第十一步：中间体化合物1-K的合成



[0188] 在氮气氛围下，将化合物1-J(490mg, 0.85mmol)、100目的碳酸钾(351mg, 2.54 mmol)和乙醇(5mL)投入到50mL反应瓶中，搅拌均匀后，室温反应16小时。TLC中控，原料基本消失，过滤，滤饼用水(5mL)洗涤，固体放入烘箱烘干得到800mg化合物1-K，粗产物无需纯化，直接用于下一步反应，LC-MS: [M-K]⁺⁺=503.0。

[0189] 第十二步：化合物PA7200的合成



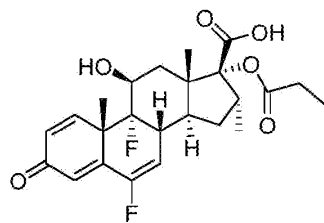
化合物PA7200

[0190] 在氮气氛围下，将化合物1-K粗品(400mg，理论值0.43mmol)和DMF(5mL)投入到50mL反应瓶中，体系降温至0~5℃，缓慢加入氟碘甲烷(101mg，0.64mmol)。搅拌均匀后，室温反应2小时。TLC中控，原料基本消失。向反应体系中加入饮用水(50mL)淬灭反应，然后加入乙酸乙酯(50mL)萃取，分离有机相，有机相再用饱和食盐水(50mL)水洗一次，无水硫酸钠干燥，有机相减压至干，反相柱制备，冻干得到90mg化合物PA7200，两步收率24.3%，HPLC纯度95.52%，LC-MS：[M+1]⁺=537.1。

[0191] 核磁：¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.04(s,1H),7.43(d,J=9.9Hz,1H),7.24(d,J=3.4Hz,1H),6.73(dd,J=3.5,1.7Hz,1H),6.39(d,J=10.2Hz,1H),6.26(s,1H),6.05(s,1H),5.92(s,1H),5.86(d,J=2.4Hz,1H),5.71(d,J=15.0Hz,1H),4.39(s,1H),3.79–3.51(m,3H),2.30(d,J=14.3Hz,1H),2.06(dd,J=21.9,10.0Hz,1H),1.92(d,J=13.9Hz,1H),1.55(s,3H),1.50(s,1H),1.13(s,3H),0.98(d,J=7.1Hz,3H)。

[0192] 实施例2：化合物PA7201的合成

[0193] 第一步：中间体化合物1-L的合成

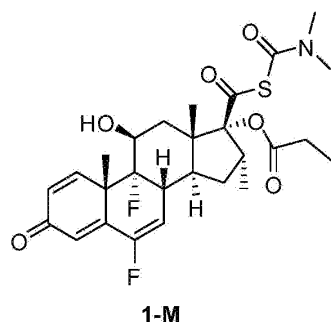


1-L

[0194] 在氮气氛围下，将化合物1-H(445mg，1.13mmol)、DCM(5mL)和三乙胺(303mg，2.99mmol)投入到50mL反应瓶中。搅拌均匀后，体系降温至5℃，缓慢滴加丙酰氯(260mg，2.82mmol)，滴毕，室温搅拌1小时。TLC中控，原料消失，转化为

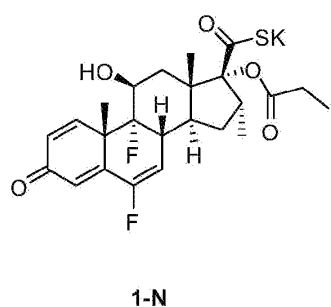
中间态。有机溶剂减压至干，粗产物加入甲醇(8.8mL)、碳酸氢钠(230mg, 2.74mmol)和水(2.3mL)搅拌。体系升温至48℃继续反应10小时。中控，中间态全部转化为产品，用1mol/L盐酸调节pH至1~2，过滤，滤饼用饮用水(5mL)洗涤，固体放入烘箱烘干得到500mg化合物1-L，收率98.1%，LC-MS: $[M+1]^+ = 451.0$ 。

[0195] 第二步：中间体化合物1-M的合成



[0196] 在氮气氛围下，将化合物1-L(500mg, 1.1mmol)、碘化钠(198mg, 1.3mmol)、三乙胺(224mg, 2.2mmol)和2-丁酮(5mL)投入到50mL反应瓶中。搅拌均匀后，体系降温至0~5℃，加入二甲氨基-硫代甲酰氯(185mg, 1.5mmol)，然后室温反应16小时。TLC中控，原料消失，向反应体系中加入饱和食盐水(50mL)淬灭反应，然后加入乙酸乙酯(50mL)萃取。分离有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，有机相减压至干，固体放入烘箱烘干得到567mg化合物1-M，收率95%，LC-MS: $[M+1]^+ = 538.0$ 。

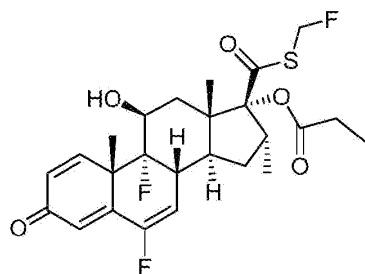
[0197] 第三步：中间体化合物1-N的合成：



[0198] 在氮气氛围下，将化合物1-M(567mg, 1.1mmol)、100目的碳酸钾(456mg, 3.3mmol)和乙醇(5mL)投入50mL反应瓶中。搅拌均匀后，室温反应16小时。TLC中控，原料基本消失，过滤，滤饼用无水乙醇(5mL)洗涤，固体放入烘箱烘干得到9

17mg/化合物1-N，粗产物无需纯化，直接用于下一步反应，LC-MS: $[M-K]^- = 465.0$ 。

[0199] 第四步：化合物PA7201的合成

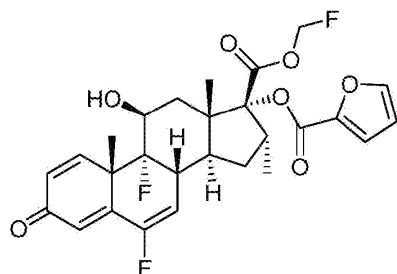


化合物PA7201

[0200] 在氮气氛围下，将化合物1-N粗品(917mg，理论值1.1mmol)和DMF(5mL)投入到50mL反应瓶中。降温至 $0 \sim 5^{\circ}\text{C}$ ，缓慢加入氟碘甲烷(264mg，1.65mmol)，搅拌均匀后，室温反应2小时。TLC中控，原料基本消失。向反应体系中加入饮用水(50mL)淬灭反应，然后加入乙酸乙酯(50mL)萃取，分离有机相，有机相再用饱和食盐水(50mL)水洗一次，无水硫酸钠干燥，有机相减压至干，反相柱制备，冻干得到5mg化合物PA7201，HPLC纯度94.4%，两步收率0.55%，LC-MS: $[M+1]^+ = 499.1$ 。

[0201] 核磁： ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.41(dJ=10.2Hz,1H),6.37(ddJ=10.2,1.7 Hz,1H),6.24(s,1H),6.02(s,1H),5.90(s,1H),5.81(dJ=2.3Hz,1H),5.68(dJ=14.2Hz,1H),4.34(s,1H),3.67-3.50(m,2H),3.18(dJ=14.5Hz,1H),2.44-2.29(m,3H),2.20(dJ=14.0 Hz,1H),2.00(dJ=12.1Hz,1H),1.88(dJ=14.1Hz,1H),1.53(s,3H),1.45(tJ=10.3Hz,1H),1.04(ddJ=13.6,6.1Hz,7H),0.91(ddJ=19.0,7.3Hz,4H)。

[0202] 实施例3：化合物PA7202的合成

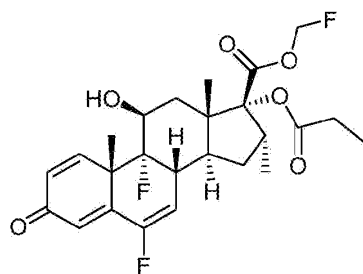


化合物PA7202

[0203] 在氮气氛围下,将化合物1-I(160mg, 0.33mmol)、碳酸钾(135mg, 0.97mmol)和DMF(10mL)投入到100mL反应瓶中。降温至0~5℃,缓慢加入氟碘甲烷(78mg, 0.49mmol),搅拌均匀后,室温反应2小时。TLC中控,原料基本消失。向反应体系中加入饮用水(50mL)淬灭反应,然后加入乙酸乙酯(50mL)萃取,分离有机相,有机相再用饱和食盐水(50mL)水洗一次,无水硫酸钠干燥,有机相减压至干,反相柱制备,冻干得到106mg化合物PA7202, HPLC纯度99.59%, 收率58.8%, LC-MS: $[M+1]^+ = 521.5$ 。

[0204] 核磁: ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.01(dd,J=1.7,0.8Hz,1H),7.40(d,J=8.4Hz,1H),7.22(dd,J=3.5,0.7Hz,1H),6.70(dd,J=3.6,1.7Hz,1H),6.36(dd,J=10.2,1.9Hz,1H),6.24(s,1H),5.79(ddd,J=56.0,40.0,27.1Hz,4H),4.33(s,1H),3.21(d,J=44.4Hz,3H),2.24(d,J=13.8Hz,1H),2.06-1.93(m,1H),1.75(d,J=14.1Hz,1H),1.54(s,3H),1.45(s,1H),1.10(s,3H),0.92(d,J=7.2Hz,3H)。

[0205] 实施例4: 化合物PA7203的合成



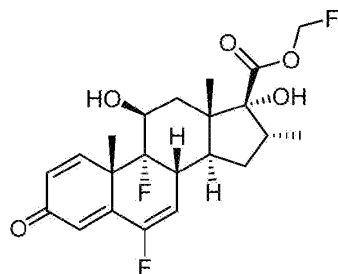
化合物PA7203

[0206] 在氮气氛围下,将化合物1-L(144mg, 0.32mmol)、碳酸钾(132mg, 0.96mmol)和DMF(10mL)投入100mL反应瓶中,缓慢加入氟碘甲烷(76mg, 0.47mmol),搅拌均匀后,室温反应2小时。TLC中控,原料基本消失。向反应体系中加入饮用水(50mL)淬灭反应,然后加入乙酸乙酯(50mL)萃取,分离有机相,有机相再用饱和食盐水(50mL)水洗一次,无水硫酸钠干燥,有机相减压至干,反相柱制备,冻干得到60mg化合物PA7203, 收率42.3%, HPLC纯度98.02%, LC-MS: $[M+1]^+ = 483.7$ 。

[0207] 核磁: ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.38(d,J=10.3Hz,1H),6.35(dd,J=10.2,1.9Hz,1H),6.21(s,1H),5.93-5.63(m,4H),4.29(s,1H),3.24(s,3H),2.37-2.35(m,2H),2.14(d,J

=14.0Hz,1H),1.94(d,J=11.9Hz,1H),1.70(d,J=14.3Hz,1H),1.52(s,3H),1.39(s,1H),1.05(s,3H),1.01(t,J=7.5Hz,3H),0.88(d,J=7.1Hz,3H)。

[0208] 实施例5：化合物PA7204的合成



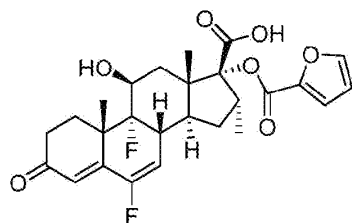
化合物PA7204

[0209] 在氮气氛围下，将化合物1-H(130mg, 0.33mmol)、碳酸钾(136mg, 0.98mmol)和DMF(10mL)投入到100mL反应瓶中。降温至0~5℃，缓慢加入氟碘甲烷(79mg, 0.49mmol)，搅拌均匀后，室温反应2小时。TLC中控，原料基本消失。向反应体系中加入饮用水(50mL)淬灭反应，然后加入乙酸乙酯(50mL)萃取，分离有机相，有机相再用饱和食盐水(50mL)水洗一次，无水硫酸钠干燥，有机相减压至干，反相柱制备，冻干得到72mg化合物PA7204，HPLC纯度99.53%，收率51.2%，LC-MS：[M+1]⁺=427.4。

[0210] 核磁：¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.39(dd,J=10.2,1.8Hz,1H),6.34(dd,J=10.2,1.9Hz,1H),6.20(s,1H),5.98-5.57(m,4H),5.35(s,1H),4.24(s,1H),3.08(dd,J=25.4,8.0Hz,1H),2.99-2.84(m,1H),2.35(dd,J=15.8,7.0Hz,1H),2.15(d,J=13.9Hz,1H),1.87-1.73(m,1H),1.60(d,J=14.0Hz,1H),1.51(s,3H),1.27(ddd,J=12.3,8.1,3.8Hz,1H),1.01(s,3H),0.92(d,J=7.2Hz,3H)。

[0211] 实施例6：化合物PA7100的合成

[0212] 第一步：中间体化合物1-O的合成

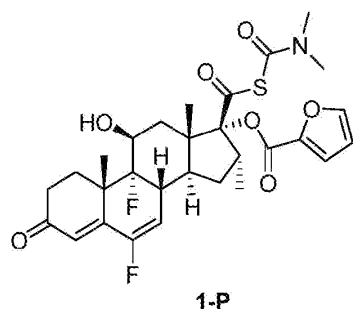


1-O

[0213] 在氮气氛围下,将化合物1-F(1.0g, 2.52mmol)、DCM(7mL)和三乙胺(663mg, 6.55mmol)投入到50mL反应瓶中。搅拌均匀后,降温至0~5℃,加入糠酰氯(823 mg, 6.31mmol),室温搅拌1小时。TLC中控,原料消失,转化为中间态。有机溶剂减压至干,粗产物加入甲醇(20mL)、碳酸氢钠(0.5g, 6.23mmol)和水(5.0mL)搅拌。体系升温至48℃继续反应10小时。中控,中间态全部转化为产品,用1mol/L盐酸调节pH至1~2,过滤,滤饼用饮用水(5mL)洗涤,固体放入烘箱烘干得到1023mg化合物1-O,收率82.6%,LC-MS: $[M+1]^+ = 491.0$ 。

[0214] 核磁: ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 12.92(s,1H),8.02(s,1H),7.17(dJ=3.2Hz,1H),6.73(s,1H),5.90(s,1H),5.72(dJ=14.7Hz,1H),5.41(s,1H),4.20(s,1H),3.24-2.98(m,2H),2.68(dJ=13.8Hz,1H),2.39-2.17(m,3H),2.10(s,1H),1.95(dJ=11.3Hz,1H),1.73(dJ=15.4Hz,1H),1.49(s,3H),1.43(s,1H),1.20(tJ=7.2Hz,1H),1.11(s,3H),0.94(dJ=7.0Hz,3H)。

[0215] 第二步:中间体化合物1-P的合成

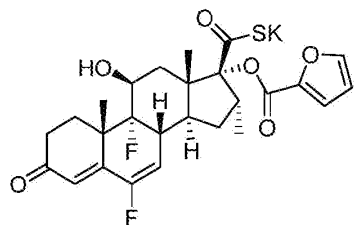


[0216] 在氮气氛围下,将化合物1-O(1.0g, 2.04mmol)、碘化钠(366mg, 2.24mmol)、三乙胺(412mg, 4.08mmol)和2-丁酮(10mL)投入50mL反应瓶中。搅拌均匀后,降温至0~5℃,加入二甲氨基-硫代甲酰氯(378mg, 3.05mmol),室温反应16小时。TLC中控,原料消失,向反应体系中加入饱和食盐水(50mL)淬灭反应,然后加入乙酸乙酯(50mL)萃取。分离有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,有机相减压至干,固体放入烘箱烘干得到931mg化合物1-P,收率79.06%。

[0217] 核磁: ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.08(dJ=0.9Hz,1H),7.27(dJ=3.5Hz,1H),6.77(ddJ=3.5,1.7Hz,1H),5.92(s,1H),5.73(dJ=15.0Hz,1H),5.58(s,1H),4.26(s,1H),3.46(tJ=5.8Hz,2H),3.16(dJ=23.5Hz,4H),3.01(s,4H),2.77-2.64(m,1H),2.35-2.21(m,2H),

2.17–1.98(m,2H),1.92(d,J=13.8Hz,1H),1.51(s,4H),1.25–1.19(m,3H),0.99(d,J=7.0Hz,3H)。

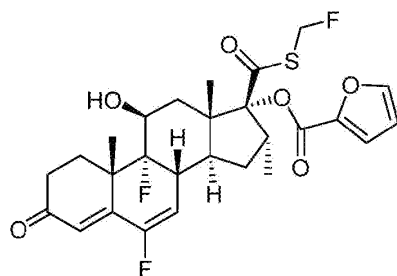
[0218] 第三步：化合物1-Q的合成



1-Q

[0219] 在氮气氛围下，将化合物1-P(900mg, 1.56mmol)、100目的碳酸钾(646mg, 4.671mmol)和乙醇(5mL)投入50mL反应瓶中。搅拌均匀后，室温反应16小时。TLC中控，原料基本消失，过滤，滤饼用无水乙醇(5mL)洗涤，固体放入烘箱烘干得到1.7g化合物1-Q，粗产物无需纯化，直接用于下一步反应，LC-MS: $[M-K]^- = 507.0$ 。

[0220] 第四步：化合物PA7100的合成



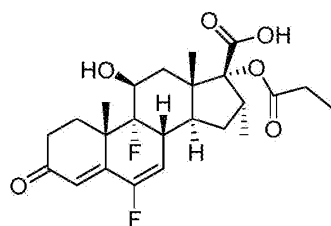
化合物PA7100

[0221] 在氮气氛围下，将化合物1-Q粗品(1.0g, 理论值0.92mmol)和DMF(10mL)投入到50mL反应瓶中，体系降温至0~5℃，缓慢加入氟碘甲烷(219mg, 1.37mmol)，搅拌均匀后，室温反应2小时。TLC中控，原料基本消失。向反应体系中加入饮用水(50mL)淬灭反应，然后加入乙酸乙酯(50mL)萃取，分离有机相，有机相再用饱和食盐水(50mL)水洗一次，无水硫酸钠干燥，有机相减压至干，反相柱制备，冻干得到80mg化合物PA7100，HPLC纯度92.11%，两步收率80.89%，LC-MS: $[M+1]^+ = 539.1$ 。

[0222] 核磁: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.05(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.42(s, 1H), 7.25(d, $J=3.4\text{Hz}$, 1H), 6.80–6.70(m, 1H), 6.38(dt, $J=8.8, 4.4\text{Hz}$, 1H), 6.25(d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 6.02(d, $J=27.8\text{Hz}$, 1H), 5.92(d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 5.82(t, $J=10.9\text{Hz}$, 1H), 5.77–5.64(m, 1H), 4.39(s, 1H), 3.43(d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 3.30–3.16(m, 1H), 2.39–2.26(m, 1H), 2.13–1.98(m, 1H), 1.93(d, $J=13.7\text{Hz}$, 1H), 1.59–1.45(m, 5H), 1.13(s, 3H), 1.04–0.94(m, 3H)。

[0223] 实施例7: 化合物PA7101的合成

[0224] 第一步: 中间体化合物1-R的合成

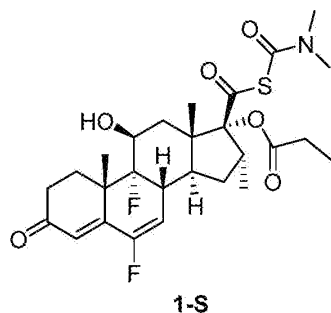


1-R

[0225] 在氮气氛围下, 将化合物1-F(1.0g, 2.52mmol)、DCM(7mL)和三乙胺(663mg, 6.55mmol)投入50mL反应瓶中, 搅拌均匀后, 降温至0~5℃, 缓慢加入丙酰氯(583mg, 6.31mmol), 室温搅拌1小时。TLC中控, 原料消失, 转化为中间态。有机溶剂减压至干, 粗产物加入甲醇(20mL)、碳酸氢钠(0.5g, 6.23mmol)和水(5mL)搅拌。体系升温至48℃继续反应10小时。中控, 中间态全部转化为产品, 用1mol/L盐酸调节pH至1~2, 过滤, 滤饼用饮用水(5mL)洗涤, 固体放入烘箱烘干得到930mg化合物1-R, 收率81.4%, $[M+1]^+=453.1$ 。

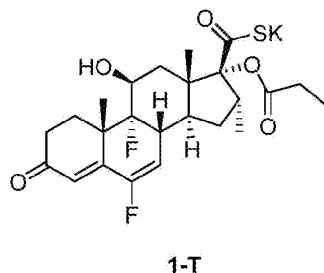
[0226] 核磁: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.61(s, 1H), 5.88(s, 1H), 5.69(d, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 5.37(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 4.16(s, 1H), 3.29–3.17(m, 1H), 3.15–3.00(m, 1H), 2.74–2.61(m, 1H), 2.45–2.31(m, 4H), 2.29–2.19(m, 1H), 2.11(t, $J=14.6\text{Hz}$, 2H), 1.89(q, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 1.69(d, $J=14.1\text{Hz}$, 1H), 1.48(s, 3H), 1.42–1.31(m, 1H), 1.10–1.01(m, 6H), 0.89(d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。

[0227] 第二步: 中间体化合物1-S的合成



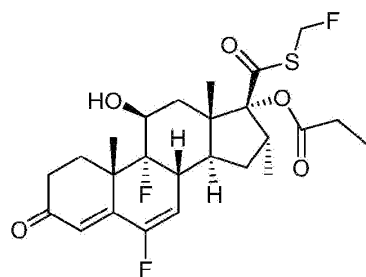
[0228] 在氮气氛围下，将化合物1-R(900mg, 1.99mmol)、碘化钠(359mg, 2.4mmol)、三乙胺(404mg, 4.0mmol)和2-丁酮(5mL)投入到50mL反应瓶中，搅拌均匀后，降温至0~5℃，加入二甲氨基-硫代甲酰氯(369mg, 3.0mmol)，室温反应16小时。TLC中控，原料消失，向反应体系中加入饱和食盐水(50mL)淬灭反应，然后加入乙酸乙酯(50mL)萃取。分离有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，有机相减压至干，固体放入烘箱烘干得到891mg化合物1-S，收率83.02%。

[0229] 第三步：中间体化合物1-T的合成



[0230] 在氮气氛围下，将化合物1-S(891mg, 1.65mmol)、100目的碳酸钾(684mg, 4.95mmol)和乙醇(5mL)投入50mL反应瓶中，搅拌均匀后，室温反应16小时。TLC中控，原料基本消失，过滤，滤饼用无水乙醇(5mL)洗涤，固体放入烘箱烘干得到1.5g化合物1-T，粗产物无需纯化，直接用于下一步反应，LC-MS: $[M-K]^- = 467.1$ 。

[0231] 第四步：化合物PA7101的合成

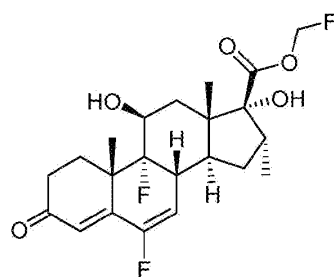


化合物PA7101

[0232] 在氮气氛围下，将化合物1-T粗品(750mg，理论值0.83mmol)和DMF(5mL)投入50mL反应瓶中，降温至0~5℃，缓慢加入氟碘甲烷(198mg，1.24mmol)，搅拌均匀后，室温反应2小时。TLC中控，原料基本消失。向反应体系中加入饮用水(50mL)淬灭反应，然后加入乙酸乙酯(50mL)萃取，分离有机相，有机相再用饱和食盐水(50mL)水洗一次，无水硫酸钠干燥，有机相减压至干，反相柱制备，冻干得到46mg化合物PA7101，HPLC纯度95.64%，两步收率6.2%，LC-MS： $[M+1]^+ = 501.3$ 。

[0233] 核磁： ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 6.02(s,1H),5.89(dJ=4.6Hz,2H),5.70(dJ=14.8Hz,1H),5.50(dJ=3.0Hz,1H),4.17(dJ=25.2Hz,1H),3.36(s,1H),3.10(ddd,J=16.4,11.5,4.0Hz,1H),2.77-2.62(m,1H),2.47-2.31(m,4H),2.32-2.16(m,2H),2.14-2.02(m,1H),1.98(qJ=11.8Hz,1H),1.85(dJ=13.8Hz,1H),1.54-1.38(m,4H),1.11-1.00(m,6H),0.92(ddJ=18.8,7.0Hz,3H)。

[0234] 实施例8：化合物PA7102的合成



化合物PA7102

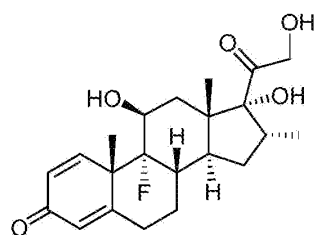
[0235] 在氮气氛围下，将化合物1-F(100mg，0.25mmol)、100目碳酸钾(104mg，0.76mmol)和DMF(5mL)投入到50mL反应瓶中，降温至0~5℃，缓慢加入氟碘甲烷(60mg，0.38mmol)，搅拌均匀后，室温反应2小时。TLC中控，原料基本消失。向

反应体系中加入饮用水(50mL)淬灭反应, 然后加入乙酸乙酯(50mL)萃取, 分离有机相, 有机相再用饱和食盐水(50mL)水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 有机相减压至干, 反相柱制备, 冻干得到53mg化合物PA7102, HPLC纯度96.26%, 收率49.03%, LC-MS: $[M+1]^+ = 429.7$ 。

[0236] 核磁: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.92(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 5.85(s, 1H), 5.80(dd, $J=11.1, 2.1\text{Hz}$, 1H), 5.69(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 5.63(d, $J=14.5\text{Hz}$, 1H), 5.31(d, $J=20.6\text{Hz}$, 2H), 4.11(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 3.08–2.90(m, 2H), 2.71–2.59(m, 1H), 2.44–2.32(m, 2H), 2.26–2.11(m, 2H), 2.06(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 1.78(q, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 1.58–1.50(m, 1H), 1.45(s, 3H), 1.28(ddd, $J=12.3, 8.1, 4.2\text{Hz}$, 1H), 1.04–0.98(m, 3H), 0.92(d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

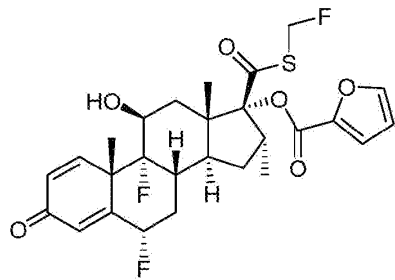
[0237] 实施例9: 糖皮质激素受体(以下称为“GR”)结合活性评价试验

[0238] 地塞米松(Dexamethasone)为糖皮质激素, 于1957年首次合成, 具有抗炎、抗内毒素、抑制免疫、抗休克及增强应激反应等药理作用, 并列名于世界卫生组织基本药物标准清单之中, 为基础公共卫生体系必备药物之一, 其结构式如下所示。



地塞米松

[0239] 糠酸氟替卡松(Fluticasone furoate)是目前世界上最好的一种新型糖皮质激素, 由葛兰素史克研发, 1993年首次在英国上市, 用于治疗哮喘、过敏性鼻炎、慢性阻塞性肺炎、特应性皮炎等, 与其他糖皮质激素相比, 显示出更强的受体亲和力, 具有更强的抗炎作用, 其结构式如下所示。



糠酸氟替卡松

[0240] 将GRC9/HEK293细胞用含88%含酚红的DMEM、10%FBS、1%P/S、1% Gluta Max、900 μg/ml G418、75 μg/ml潮霉素的培养基进行培养。在96孔板的每个孔中，加入不同浓度的不同的候选化合物(地塞米松、糠酸氟替卡松、PA7200、PA 7201、PA7202、PA7203、PA7204、PA7100、PA7101、PA7102)，然后把经过培养的GRC9/HEK293细胞用含89%的不含酚红的DMEM、10%的不含碳的FBS和1%的GlutaMax的接种液接种于此96孔板中，放在5% CO₂，37℃环境中培养一天后，收获细胞并且通过荧光素酶试剂盒测量荧光素酶活性，其活性结果如下表2和图1所示。

[0241] 表2：GR报告基因检测总结表

No.	Sample ID	EC ₅₀ (nM)
1	地塞米松	1.270
2	糠酸氟替卡松	0.01711
3	化合物 PA7200	0.01408
4	化合物 PA7201	0.0629
5	化合物 PA7202	0.01339
6	化合物 PA7203	0.06446
7	化合物 PA7204	0.8863
8	化合物 PA7100	0.05767
9	化合物 PA7101	0.1947
10	化合物 PA7102	5

[0242] 结果分析

[0243] 实验结果显示，常用的糖皮质激素药物地塞米松的EC₅₀值为1.270nM，表明其激活糖皮质激素受体的活性低；而本申请化合物PA7200(实施例1)和PA7202(实施例3)的EC₅₀值分别为0.01408nM和0.01339nM，远低于地塞米松，也低于最新上市的糖皮质激素药物糠酸氟替卡松，分别较糠酸氟替卡松(EC₅₀为0.01711nM)降低了18%和22%，表明本申请化合物糖皮质激素受体的活性明显强于地塞米松和糠酸氟替卡松，具有优异的激活糖皮质激素受体的活性。

[0244] 实施例10：抗炎作用的测定

[0245] 使用OVA诱导小鼠哮喘模型来检查候选化合物的抗炎作用。首先用OVA(卵蛋白)将7-9周龄Balb/c小鼠进行免疫。第1天通过BioBook随机分配功能将动物随机分配到5个不同的处理组中(空白组、模型组、阳性药组、受试物低剂量组和受试物高剂量组)。在第一次免疫后第28-30天，利用BUXCO雾化攻击溶液后经气道将小鼠OVA激发，并且同时施予不同的处理方式，分别是空白组(生理盐水)、模型组(不给任何药物)、阳性药组(0.2mg/kg糠酸氟替卡松)、受试物低剂量组(0.067 mg/kg PA7200)、受试物高剂量组(0.2mg/kg PA7200)。通过对各组实验动物的肺组织进行灌洗并收集肺泡灌洗液(BALF)，之后对灌洗液中的细胞进行分类计数并进行比较，其细胞计数结果如下表3和图2~6所示。

[0246] 表3：BALF中的细胞计数情况

组别		总细胞数 (*10 ⁴)	嗜酸性粒 细胞数 (*10 ⁴)	巨噬细胞 数(*10 ⁴)	中性粒细 胞数 (*10 ⁴)	淋巴细胞 数(*10 ⁴)
G1-空白组	平均值	16.59	0.17	16.01	0.28	0.14
	标准误	2.49	0.02	2.39	0.09	0.02
G2-模型组	平均值	374.67	157.53	203.73	5.21	8.21
	标准误	13.20	16.55	16.69	1.40	1.71
G3-糠酸氟替卡松 组 0.2 mg/kg	平均值	291.09	89.55	193.09	2.54	5.92
	标准误	20.49	12.73	10.46	0.29	1.56
G4-PA7200 低剂 量组 0.067 mg/kg	平均值	312.23	94.16	209.63	3.64	4.81
	标准误	17.79	15.39	7.14	0.63	0.64
G5-PA7200 低剂 量组 0.2 mg/kg	平均值	203.53	25.34	173.04	3.12	2.03
	标准误	5.86	5.16	4.69	0.85	0.39

[0247] 结果分析

[0248] 实验结果显示，与空白组相比，模型组动物在OVA致敏和攻击后BALF中总细胞数和白细胞分型数显著升高，表现出较为典型的哮喘疾病表征，表明哮喘模型构建成功。

[0249] 与模型组相比，PA7200低剂量组可以显著降低总细胞和嗜酸性粒细胞数，并在一定程度上降低中性粒细胞和淋巴细胞数；PA7200高剂量组可以显著降低总细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞数，并在一定程度上降低中性粒细胞数，表明PA7200具有良好的改善哮喘炎症症状的作用。

[0250] 糠酸氟替卡松组和PA7200高剂量组的施用剂量相同，但是与糠酸氟替卡松组相比，PA7200高剂量组中总细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞数明显降低，表明本申请化合物PA7200的抗炎作用明显优于最新上市的糖皮质激素药物糠酸氟替卡松。

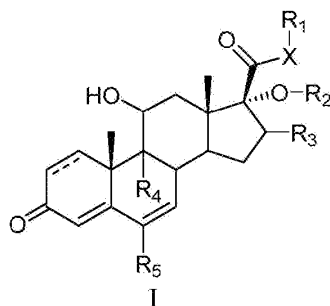
[0251] 综上所述，本申请化合物PA7200具有优异的改善哮喘炎症症状的作用，并且明显优于最新上市的糖皮质激素药物糠酸氟替卡松。

[0252] 应理解，虽然已经结合本发明的具体实施方式描述了本发明，但是前面的描述旨在说明而不是限制本发明的范围，本发明的范围由所附权利要求书的范围定义。其他方面、优点和修改在权利要求书的范围内。

权利要求书

[权利要求 1]

一种如式I所示的化合物、或其药学上可接受的盐，



其中，X为O或S；

—为单键或双键；

R₁选自下组：氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₂芳基、5~15元杂芳基、C₅₋₁₅芳烷基、杂芳烷基、3~10元杂环烷基，上述各基团中的0、1、2或3个氢被R_a取代；

R₂为-L-R'，其中L为键或-C(O)-，且R'选自下组：氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₂芳基、5~15元杂芳基、C₅₋₁₅芳烷基、杂芳烷基、3~10元杂环烷基，上述基团中的0、1、2或3个氢被R_b取代；

R₃选自下组：氢、C₁₋₆烷基，上述C₁₋₆烷基中的0、1、2或3个氢被R_c取代；

R₄和R₅各自独立地选自下组：氢、卤素、C₁₋₄烷基；上述C₁₋₄烷基中的0、1、2或3个氢被R_d取代；

所述R_a、R_b、R_c、R_d各自独立地选自下组：羟基、卤素、CN、氧代、羧基、氨基、磺酸基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基。

[权利要求 2]

如权利要求1所述的化合物，其特征在于，所述R₁选自下组：氢、C₁₋₆烷基；上述C₁₋₆烷基中的0、1、2或3个氢被卤素取代；

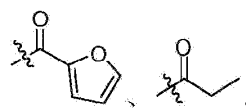
优选地，所述R₁选自下组：甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基，上述基团中的0、1、2或3个氢被卤素取代；

更优选地，所述 R_1 为氟甲基。

[权利要求 3] 如权利要求2所述的化合物，其特征在于，所述 R_1 选自下组： C_{3-7} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、苯基、萘基，上述各基团中的1、2或3个氢被 R_4 取代。

[权利要求 4] 如权利要求1所述的化合物，其特征在于，所述 R_2 为 $-C(O)-R'$ ，且 R' 选自下组：氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基(C_{1-6} 烷基)、5~15元杂芳基、5~15元杂芳基(C_{1-6} 烷基)，上述基团中的0、1、2或3个氢被 R_b 取代，且所述 R_b 选自下组：卤素、CN、羧基、氧代；

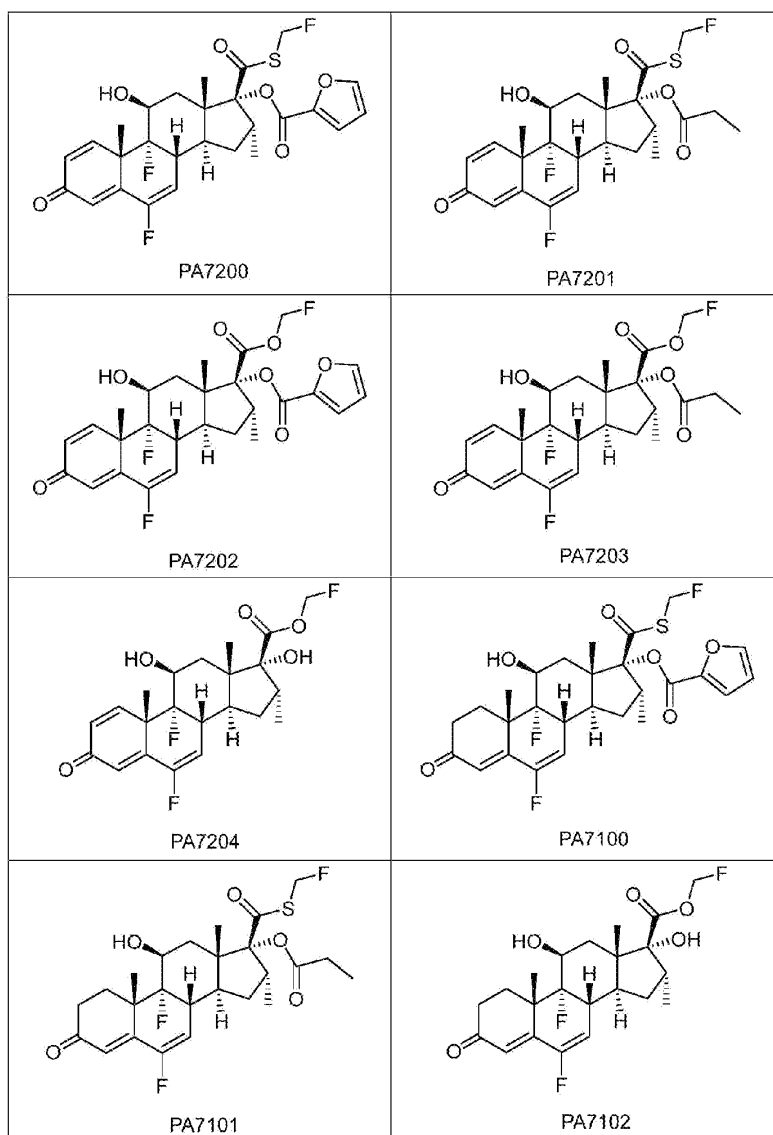
优选地，所述的 R_2 选自下组：



[权利要求 5] 如权利要求1所述的化合物，其特征在于，所述 R_3 选自下组：甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基，上述基团中的1、2或3个氢被 R_c 取代。

[权利要求 6] 如权利要求1所述的化合物，其特征在于，所述 R_4 和 R_5 各自独立地为-F。

[权利要求 7] 如权利要求1所述的化合物，其特征在于，所述式I的化合物选自下组：



[权利要求 8]

一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包含：(i)如权利要求1~7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐；和(ii)药学上可接受的载体或佐剂。

[权利要求 9]

一种调节生物样品中糖皮质激素受体的活性的方法，其特征在于，包括以下步骤：使生物制品中的糖皮质激素受体与如权利要求1~7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，或如权利要求8中所述的药物组合物接触。

- [权利要求 10] 一种如权利要求1~7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，或如权利要求8中所述的药物组合物在制备缓解或治疗炎症疾病的药物中的用途；
- 优选地，所述疾病选自下组：鼻炎、哮喘、慢阻肺、皮炎、关节炎、狼疮、克罗恩病、炎性肠病、乳糜泻、肾小球肾炎、寻常痤疮、白血病、胰腺癌。