

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2019年10月31日 (31.10.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/206072 A1

(51) 国际专利分类号:
C07C 311/16 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
A61K 31/145 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/083652

(22) 国际申请日: 2019年4月22日 (22.04.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201810369538.8 2018年4月24日 (24.04.2018) CN
201810537076.6 2018年5月30日 (30.05.2018) CN

(71) 申请人: 浙江海正药业股份有限公司(ZHEJIANG HISUN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国浙江省台州市椒江区外沙路46号, Zhejiang 318000 (CN)。

(72) 发明人: 季明哲(JI, Mingzhe); 中国浙江省台州市椒江区外沙路46号, Zhejiang 318000 (CN)。曹启雄(CAO, Qixiong); 中国浙江省台州市椒江区外沙路46号, Zhejiang 318000 (CN)。刘礼飞(LIU, Lifei); 中国浙江省台州市椒江区外沙路46号, Zhejiang 318000 (CN)。李译(LI, Yi); 中国浙江省台州市椒江区外沙路46号, Zhejiang 318000 (CN)。骆红英(LUO, Hongying); 中国浙江省台州市椒江区外沙路46号, Zhejiang 318000 (CN)。朱齐凤(ZHU, Qifeng); 中国浙江省台州市椒江区外沙路46号, Zhejiang 318000 (CN)。李云霞(LI, Yunxia); 中国浙江省台州市椒江区外沙路46号, Zhejiang 318000 (CN)。陈洋(CHEN, Yang); 中国浙江省台州市椒江区外沙路46号, Zhejiang 318000 (CN)。林承才(LIN, Chengcai); 中国浙江省台州市椒江区外沙路46号, Zhejiang 318000 (CN)。

(CN)。黄洪涛(HUANG, Hongtao); 中国浙江省台州市椒江区外沙路46号, Zhejiang 318000 (CN)。

(74) 代理人: 北京集佳知识产权代理有限公司(UNITALEN ATTORNEYS AT LAW); 中国北京市朝阳区建国门外大街22号赛特广场7层, Beijing 100004 (CN)。

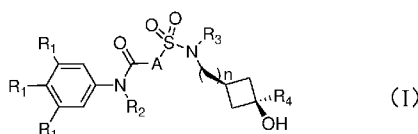
(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: SULFAMIDE ARYL FORMAMIDE DERIVATIVE AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND USES THEREOF

(54) 发明名称: 磺酰胺芳基甲酰胺衍生物及其制备方法和用途



(57) Abstract: Provided is a compound as shown in formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R₁, R₂, R₃, R₄, n and A are as defined in the specification and claims. Further provided are a preparation method for the compound of formula (I) and uses of the compound in a medication for the treatment or prevention of a disease of hepatitis B virus infection.

(57) 摘要: 提供一种如式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R₁、R₂、R₃、R₄、n和A如说明书和权利要求所定义。还提供式(I)化合物的制备方法及其用于治疗或者预防乙型肝炎病毒感染的疾病的药物中的用途。



WO 2019/206072 A1

磺酰胺芳基甲酰胺衍生物及其制备方法和用途

技术领域

本发明涉及一种磺酰胺芳基甲酰胺衍生物及其作为药物的用途。这类化合物具有治疗和预防乙型肝炎的作用，特别是作为乙型肝炎病毒（HBV）抑制剂，通过靶向 HBV 衣壳治疗 HBV 感染。本发明还涉及这类化合物的制备方法。

背景技术

乙型病毒性肝炎是由乙肝病毒（HBV）引起的、以肝脏炎性病变为主，并可引起多器官损害的一种疾病。乙型肝炎病毒简称乙肝病毒，是一种 DNA 病毒，属于嗜肝 DNA 病毒科（hepadnavividae）。它可引起急性的或持续/渐进的慢性病。乙肝广泛流行于世界各国，有超过 4 亿人患病，特别是在亚太地区。其中少数患者可转化为肝硬化或肝癌。目前市场上的抗乙肝病毒核苷（酸）类药物包括拉米夫定、替比夫定、恩替卡韦、替诺福韦酯、克拉夫定等。这类药物的缺点是：疗程不固定、易发生病毒耐药、停药后易复发等的缺点。这些缺点导致患者无法得到根治。

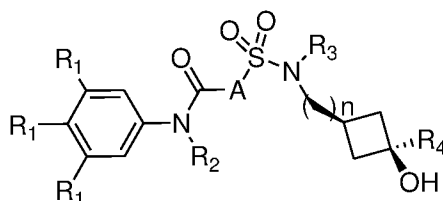
乙型病毒性肝炎的低治愈率至少部分归因于共价闭合环状脱氧核糖核酸（cccDNA）的存在和持续性在感染的肝细胞核中。乙型肝炎患者的目前治疗目标是降低血清中乙肝病毒脱氧核糖核酸至较低水平或不可检测水平，并减少或预防肝硬化和肝细胞癌的发生。

目前仍然需要有新的能够有效地抗乙肝病毒的化合物，尤其是用作治疗和/或预防乙型肝炎的药物。

发明内容

本发明人通过实验研究出乎意料地发现，如下式（I）所表示的化合物有较强的抗 HBV 病毒的作用。

因此，在第一个方面，本发明提供了式（I）所表示的化合物，或其药学上可接受的盐：



(I)

其中：

R_1 在每次出现时都各自独立地选自如下基团：氢，卤素，烷基，环烷基，卤代烷基，烷氧基，氰基，羟基，硝基，烷氨基，巯基，氨基；

R_2 选自氢或 C_{1-4} 烷基；

A 代表一个 5 到 6 元的芳香环，所述 5 到 6 元的芳香环任选含有一个或多个（例如 1 个、2 个或 3 个）杂原子，杂原子各自独立地选自 O, S 和 N；所述 5 到 6 元的芳香环任选被一个或多个（例如 1 个、2 个或 3 个）如下取代基所取代：卤素，烷基，环烷基，卤代烷基，烷氧基，环烷氧基，氰基，羟基，硝基，烷氨基，巯基，氨基，芳基，杂芳基，杂环基，所述烷氧基中的烷基任选进一步被烷氧基取代；

R_3 选自氢或 C_{1-4} 烷基；

R_4 选自氢，烷基，环烷基，卤代烷基，所述烷基，环烷基，卤代烷基中的烷基任选进一步被烷氧基取代；

n 为 1 或 2。

在本发明的一些优选方案中，提供了式 (I) 所表示的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R_2 为氢， R_3 为氢。

在本发明的一些优选方案中，提供了式 (I) 所表示的化合物或其药学上可接受的盐，其中，n 为 1。

在本发明的一些优选方案中，提供了式 (I) 所表示的化合物或其药学上可接受的盐，其中，A 为苯环，所述苯环任选被一个或多个（例如 1 个、2 个或 3 个）如下取代基所取代：卤素，烷基，环烷基，卤代烷基，烷氧基，环烷氧基，氰基，羟基，硝基，烷氨基，巯基，氨基，芳基，杂芳基，杂环基，所述烷氧基中的烷基任选进一步被烷氧基取代。

在本发明的一些优选方案中，提供了式 (I) 所表示的化合物或其药学上可接受的盐，其中，A 为苯环，所述苯环任选被一个或多个（例如 1 个、2 个或 3 个）如下取代基所取代：卤素，烷基，环烷基，卤代烷基，烷氧基，环烷氧基，

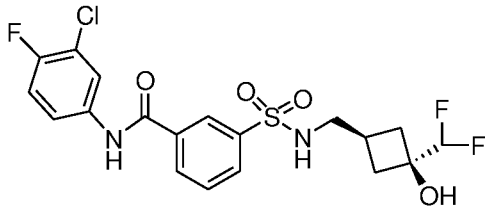
氰基，羟基，硝基，烷基氨基，巯基，氨基，芳基，杂芳基，杂环基，所述烷氧基中的烷基任选进一步被烷氧基取代；A 所连接的酰胺基和磺酰胺基为间位关系。

在本发明的一些优选方案中，提供了式 (I) 所表示的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R_1 在每次出现时都各自独立地选自如下基团：氢，卤素，烷基，卤代烷基。

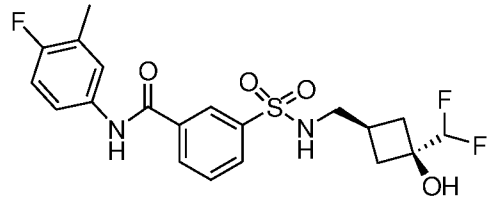
在本发明的一些优选方案中，提供了式 (I) 所表示的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R_1 在每次出现时都各自独立地选自如下基团：氢，氟，氯，甲基，二氟甲基。

在本发明的一些优选方案中，提供了式 (I) 所表示的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R_4 选自氢，甲基，二氟甲基，三氟甲基。

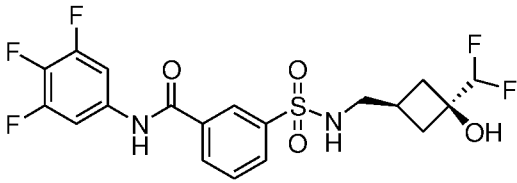
更优选地，所述的式 (I) 化合物选自：



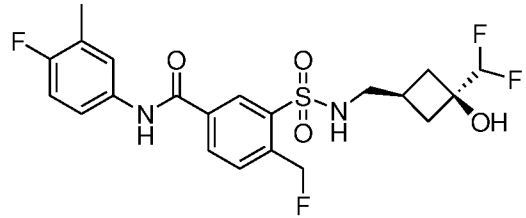
(1)



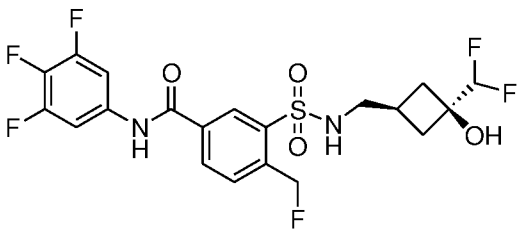
(2)



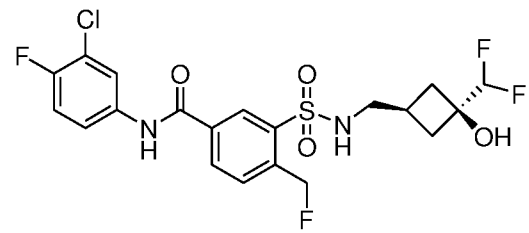
(3)



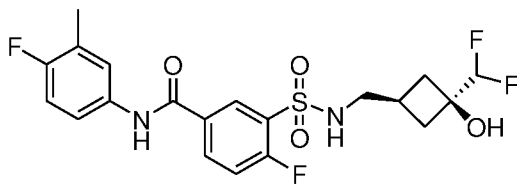
(4)



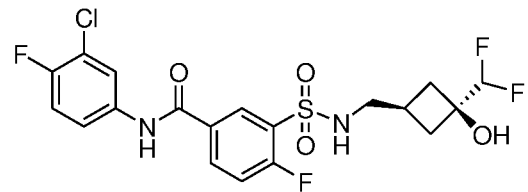
(5)



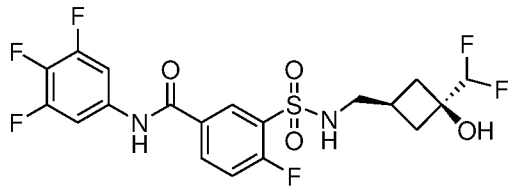
(6)



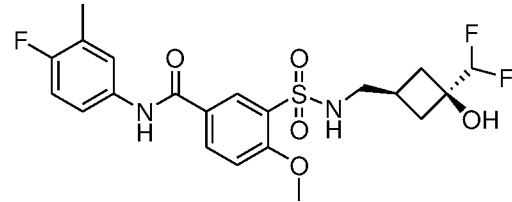
(7)



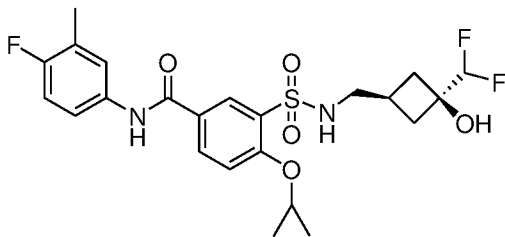
(8)



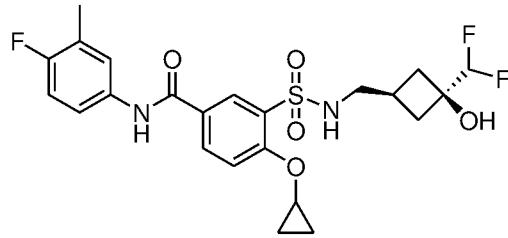
(9)



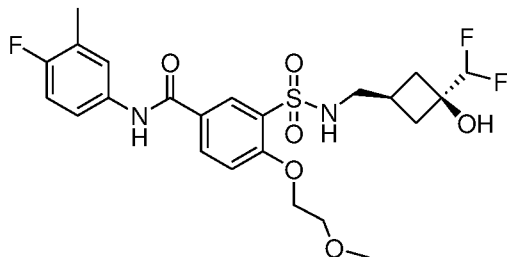
(10)



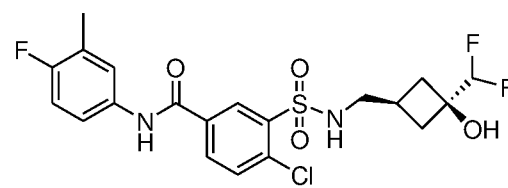
(11)



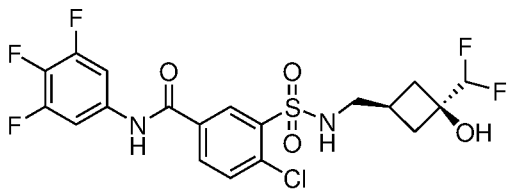
(12)



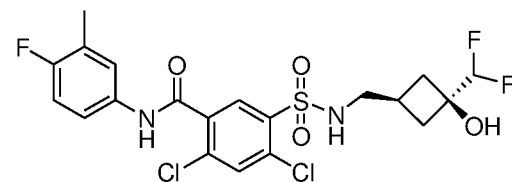
(13)



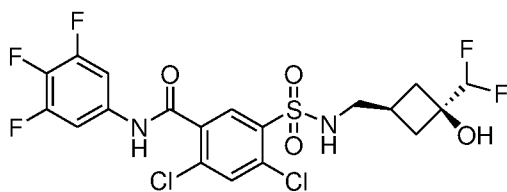
(14)



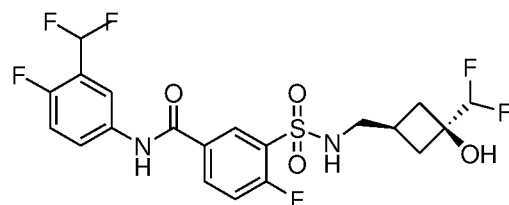
(15)



(16)

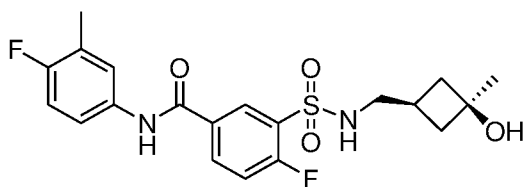


(17)

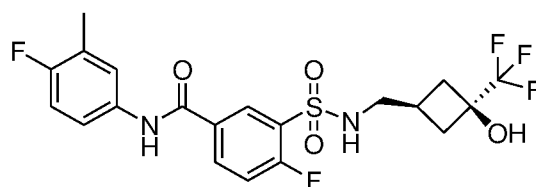


(18)

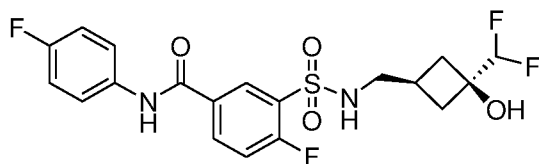
-6-



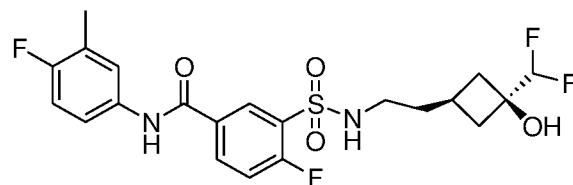
(19)



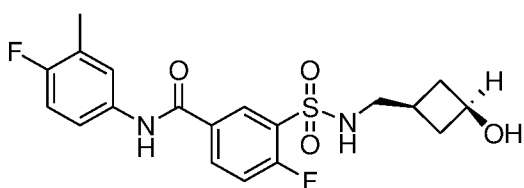
(20)



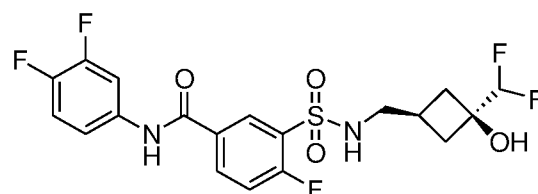
(21)



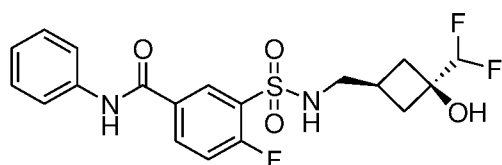
(22)



(23)



(24)



(25)

(1) N-(3-氯-4-氟苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)苯甲酰胺;

(2) N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)苯甲酰胺;

(3) N-(3,4,5-三氟苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)苯甲酰胺;

(4) N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)-4-氟甲基苯甲酰胺;

(5) N-(3,4,5-三氟苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)-4-氟甲基苯甲酰胺;

(6) N-(3-氯-4-氟苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)-4-氟甲基苯甲酰胺;

(7) N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)-4-氟苯甲酰胺;

(8) N-(3-氯-4-氟苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)-4-氟苯甲酰胺;

(9) N-(3,4,5-三氟苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)-4-氟苯甲酰胺;

(10) N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)-4-甲氧基苯甲酰胺;

(11) N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)-4-异丙氧基苯甲酰胺;

(12) N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)-4-环丙氧基苯甲酰胺;

(13) N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)-4-(2-甲氧基乙氧基)-苯甲酰胺;

(14) N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)-4-氯苯甲酰胺;

(15) N-(3,4,5-三氟苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)-4-氯苯甲酰胺;

(16) 2,4-二氯-5-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)-N-(4-氟-3-甲基苯基)苯甲酰胺;

(17) 2,4-二氯-5-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲

基) 氮磺酰基) -N- (3,4,5-三氟苯基) 苯甲酰胺;

(18) N- (4-氟-3-二氟甲基苯基) -3- (N - (((1S, 3S) -3- (二氟甲基) -3-羟基环丁基) 甲基) 氮磺酰基) -4-氟苯甲酰胺;

(19) 4-氟-N- (4-氟-3-甲基苯基) -3- (N - (((1S, 3S) -3-羟基-3-甲基环丁基) 甲基) 氮磺酰基) 苯甲酰胺;

(20) 4-氟-N- (4-氟-3-甲基苯基) -3- (N - (((1S, 3S) -3-羟基-3- (三氟甲基) 环丁基) 甲基) 氮磺酰基) 苯甲酰胺;

(21) N- (4-氟苯基) -3- (N - (((1S, 3S) -3- (二氟甲基) -3-羟基环丁基) 甲基) 氮磺酰基) -4-氟苯甲酰胺;

(22) 3- (N- (2- (((1S, 3R) -3- (二氟甲基) -3-羟基环丁基) 乙基) 氮磺酰基) -4-氟-N- (4-氟-3-甲基苯基) 苯甲酰胺;

(23) 4-氟-N- (4-氟-3-甲基苯基) -3- (N - (((1S, 3S) -3-羟基环丁基) 甲基) 氮磺酰基) 苯甲酰胺;

(24) N- (3, 4-二氟苯基) -3- (N - (((1S, 3S) -3- (二氟甲基) -3-羟基环丁基) 甲基) 氮磺酰基) -4-氟苯甲酰胺;

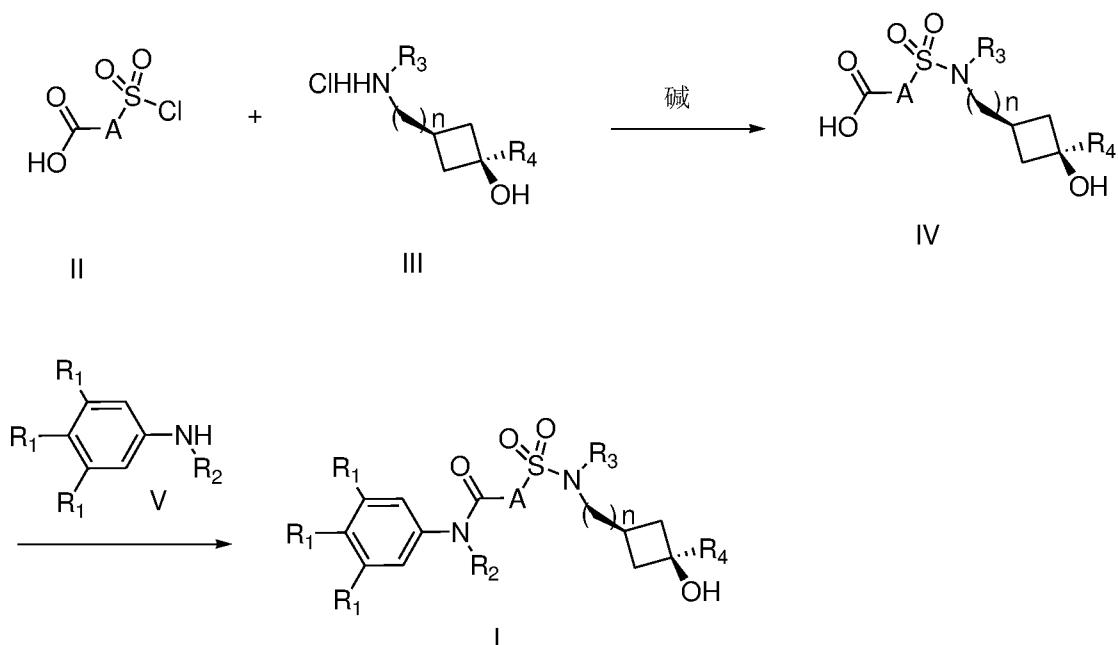
(25) N-苯基-3- (N - (((1S, 3S) -3- (二氟甲基) -3-羟基环丁基) 甲基) 氮磺酰基) -4-氟苯甲酰胺。

在另一方面, 本发明提供了一种药物组合物, 其中包括有效剂量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 以及任选的可药用的载体、赋形剂或它们的组合。

在另一方面, 本发明提供了式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 或其药物组合物在制备用于治疗或者预防乙型肝炎病毒感染的疾病的药物中的应用。

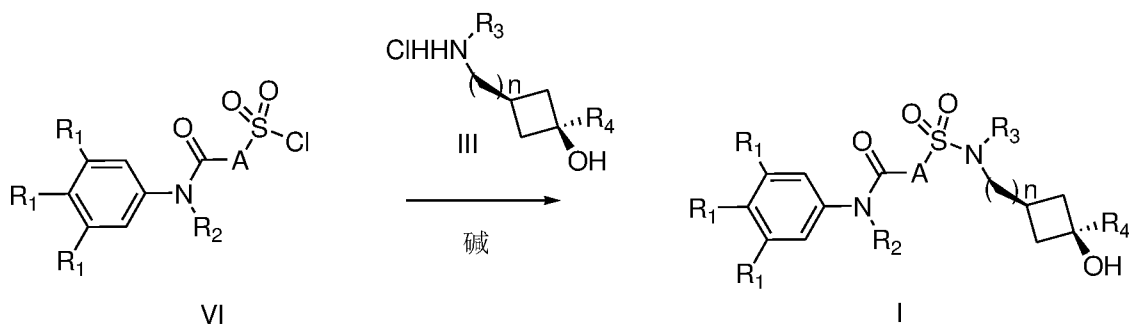
在另一方面, 本发明提供了式 (I) 化合物的制备方法, 所述方法包括以下制备方法 a 至 d:

制备方法 a: 式 II 所示化合物与式 III 所示化合物在碱存在下反应得到式 IV 所示化合物, 式 IV 所示化合物与式 V 所示化合物在 EDC 条件下缩合得到式 (I) 化合物:



其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 n 如式(I)所定义，A代表一个5到6元的芳香环，所述5到6元的芳香环任选含有一个或多个(例如1个、2个或3个)杂原子，杂原子各自独立地选自O、S和N；所述5到6元的芳香环任选被一个或多个(例如1个、2个或3个)如下取代基所取代：卤素，烷基，环烷基，卤代烷基，氰基，羟基，硝基，烷氨基，巯基，氨基，芳基，杂芳基，杂环基；

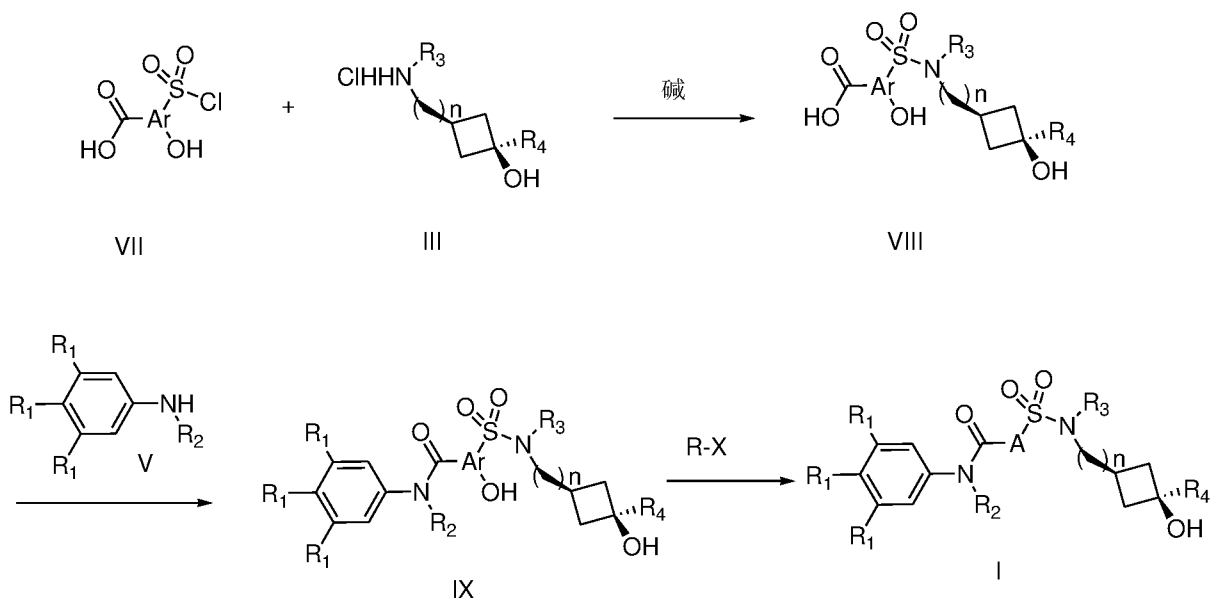
制备方法b: 式VI所示化合物与式III所示化合物在碱存在下反应得到式(I)化合物：



其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 n 如式(I)所定义，A代表一个5到6元的芳香环，所述5到6元的芳香环任选含有一个或多个(例如1个、2个或3个)杂原子，杂原子各自独立地选自O、S和N；所述5到6元的芳香环任选被一个或多个(例如1个、2个或3个)如下取代基所取代：卤素，烷基，环烷基，卤代烷基，环烷氧基，氰基，羟基，硝基，烷氨基，巯基，氨基，芳基，杂芳基，杂

环基；或者

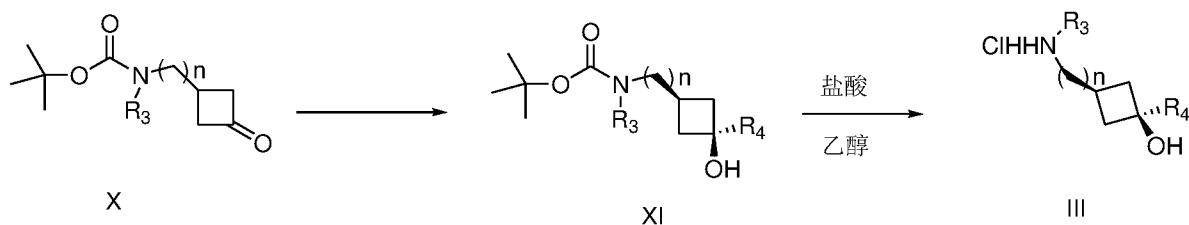
制备方法 c: 式 VII 所示化合物与式 III 所示化合物在碱存在下反应得到式 VIII 化合物, 式 VIII 所示化合物与式 V 所示化合物在 EDC 条件下缩合得到式 IX 化合物, 式 IX 化合物与卤代烷反应得到式 (I) 化合物:



其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 n 如式 (I) 所定义; A 代表一个 5 到 6 元的芳香环, 所述 5 到 6 元的芳香环任选含有一个或多个 (例如 1 个、2 个或 3 个) 杂原子, 杂原子各自独立地选自 O, S 和 N, 所述 5 到 6 元的芳香环被一个或多个 (例如 1 个、2 个或 3 个) 烷氧基所取代, 所述烷氧基中的烷基任选进一步被烷氧基取代; R-X 为卤代烷, 其中 X 为卤素, R 为烷基, 所述烷基任选进一步被烷氧基取代; Ar 为一个 5 到 6 元的芳香环, 所述 5 到 6 元的芳香环任选含有一个或多个 (例如 1 个、2 个或 3 个) 杂原子, 杂原子各自独立地选自 O, S 和 N。

在进一步的方案中, 式 III 化合物的制备方法包括以下制备方法 a 至 d:

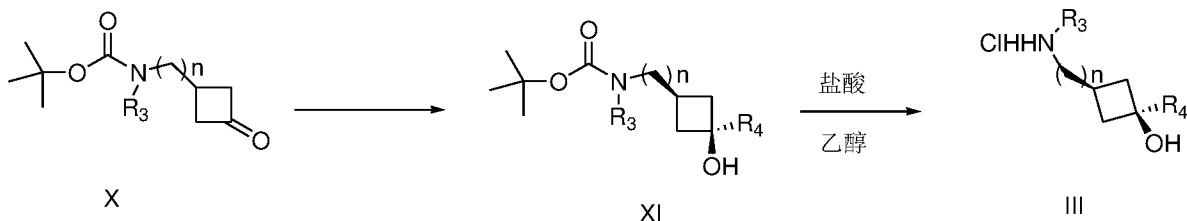
制备方法 a: 将式 X 化合物与还原剂反应得式 XI 化合物; 式 XI 化合物在盐酸乙醇溶液作用下脱 BOC 保护得式 III 化合物:



-11-

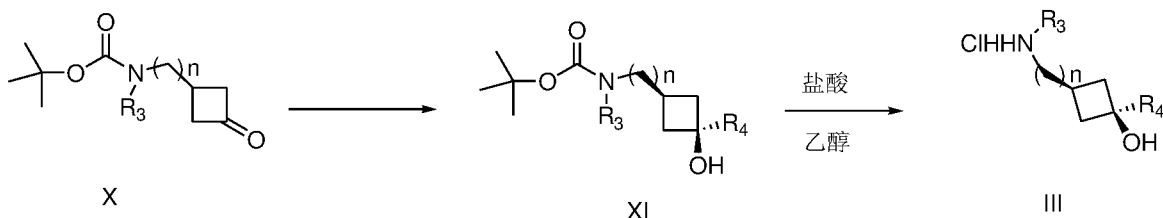
其中, R_4 为氢, R_3 和 n 如式 (I) 所定义;

制备方法 b: 将式 X 化合物与格氏试剂反应得式 XI 化合物; 式 XI 化合物在盐酸乙醇溶液作用下脱 BOC 保护得式 III 化合物:



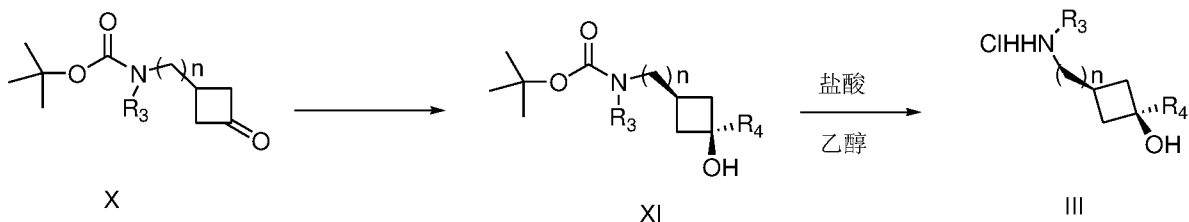
其中, R_4 为烷基或环烷基, R_3 和 n 如式 (I) 所定义;

制备方法 c: 将式 X 化合物与卤代烷基三甲基硅烷反应得式 XI 化合物; 式 XI 化合物在盐酸乙醇溶液作用下脱 BOC 保护得式 III 化合物:



其中, R_4 为卤代烷基, R_3 和 n 如式 (I) 所定义; 或

制备方法 d: 将式 X 化合物与苯磺酰基卤代烷反应并进一步脱保护得式 XI 化合物; 式 XI 化合物在盐酸乙醇溶液作用下脱 BOC 保护得式 III 化合物:

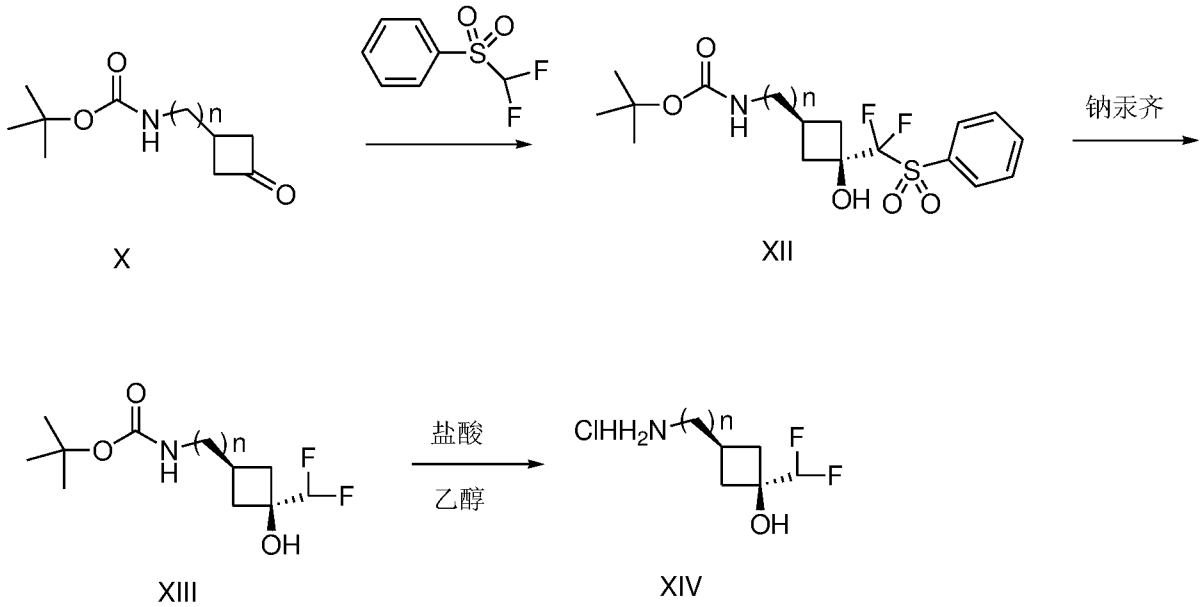


其中, R_4 为卤代烷基, R_3 和 n 如式 (I) 所定义。

在更进一步的方案中, 当 R_4 为二氟甲基时, 式 III 化合物为式 XIV 化合物, 式 XIV 化合物的制备方法, 包括:

将化合物 X 与 ((二氟甲基) 磺酰基) 苯反应得式 XII 化合物, 式 XII 化合物在钠汞齐的作用下得式 XIII 化合物, 式 XIII 化合物在盐酸乙醇溶液作用下脱 BOC 保护得式 XIV 化合物:

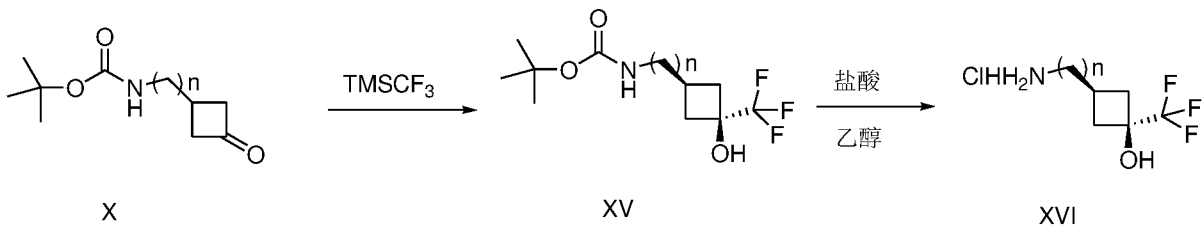
-12-



其中， n 如式 (I) 所定义。

在更进一步的方案中，当 R_4 为三氟甲基时，式 III 化合物为式 XVI 化合物，式 XVI 化合物的制备方法包括：

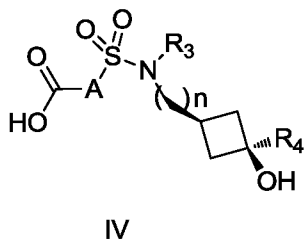
将化合物 X 与 (三氟甲基) 三甲基硅烷反应得式 XV 化合物，式 XV 化合物在盐酸乙醇溶液作用下脱 BOC 保护得式 XVI 化合物：



其中， n 如式 (I) 所定义。

本发明进一步提供了如下化合物：

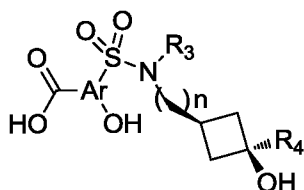
式 IV 化合物：



其中， R_3 、 R_4 和 n 如式 (I) 所定义，A 代表一个 5 到 6 元的芳香环，所述

5 到 6 元的芳香环任选含有一个或多个杂原子，杂原子各自独立地选自 O, S 和 N；所述 5 到 6 元的芳香环任选被一个或多个如下取代基所取代：卤素，烷基，环烷基，卤代烷基，氰基，羟基，硝基，烷氨基，巯基，氨基，芳基，杂芳基，杂环基。

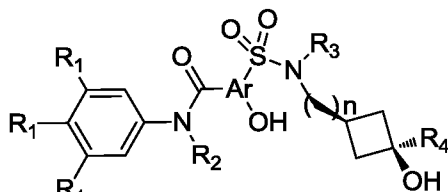
式 VIII 化合物：



VIII

其中， R_3 、 R_4 和 n 如式 (I) 所定义；Ar 为一个 5 到 6 元的芳香环，所述 5 到 6 元的芳香环任选含有一个或多个杂原子，杂原子各自独立地选自 O, S 和 N。

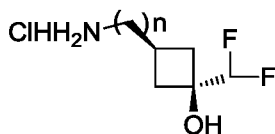
式 IX 化合物：



IX

其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 n 式 (I) 所定义；Ar 为一个 5 到 6 元的芳香环，所述 5 到 6 元的芳香环任选含有一个或多个杂原子，杂原子各自独立地选自 O, S 和 N。

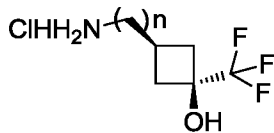
式 XIV 化合物：



XIV

其中， n 为 1 或 2。

式 XVI 化合物：



XVI

其中，n 为 1 或 2。

现在详细描述本发明的某些实施方案，本发明意图涵盖所有的替代、修改和等同技术方案，它们均包括在如权利要求定义的本发明范围内。本领域技术人员应该认识到，许多与本文所述类似或等同的方法和材料能够用于实现本发明。本发明绝不限于本文所述的方法和材料。在所结合的文献、专利和类似材料的一篇或多篇与本申请不同或相矛盾的情况下（包含但不限于所定义的术语、术语应用、所描述的技术等等），以本发明为准。

如无特别定义，本发明中所使用的术语具有本领域普遍所接受的含义，进一步地，本发明所使用的部分术语定义如下：

术语“包括”为开放式表达，即包括本发明所指明的内容，但并不排除其他方面的内容。

本发明所使用的术语“患者”可以包括人（包括成人和儿童）或者其他动物。在一些实施方案中，“患者”是指人。

“烷基”是指直链或者带有支链的饱和脂肪烃基团。本申请中的烷基优选地为 C₁₋₆ 烷基，即表示包括 1 至 6 个碳原子的饱和直链或支链烷基；本申请中特别优选的烷基是 C₁₋₄ 烷基，即 1 至 4 个碳原子的饱和直链或支链烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、1-丁基、2-丁基和叔丁基等。

“烷氧基”是指（烷基-O-）的基团。其中，烷基如上所定义。优选的烷氧基是 C₁₋₆ 烷氧基，特别优选的烷氧基是 C₁₋₄ 烷氧基。术语 C₁₋₆ 烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基和异丙氧基等。

术语“环烷基”表示包含 3 至 12 个碳原子、特别是 3 至 6 个碳原子的饱和碳环，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。特别是，“环烷基”是环丙基、环戊基、环己基。

“卤代烷基”或“卤代烷氧基”表示烷基或烷氧基基团被一个或多个（例如 1 个、2 个或 3 个）相同或不同的卤素原子所取代。优选的烷基或烷氧基如上面所定义。实例包括，但不限于：二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基、三氟甲氧基。

“芳基”表示含有 6-14 个环原子的单环、双环和三环的碳环体系、其中，至少一个环体系是芳香族的、其中，每一个环体系包含 3-7 个原子组成的环，且有一个或多个连接点与分子的其余部分相连。实例包括，但不限于：苯基、萘基、蒽等。优选地，所述芳基为 6-10 个或 6-7 个环原子的碳环体系。

“杂芳基”表示含有 5-14 个环原子的单环、双环和三环体系，其中，至少一个环体系是芳香族的，且至少一个环体系包含一个或多个（例如 1 个、2 个或 3 个）选自氮、氧、硫的杂原子，其中每一个环体系包含 5-7 个原子组成的环，且有一个或多个连接点与分子的其余部分相连。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳环”或“杂芳族化合物”交换使用。实例包括，但不限于：咪唑基、吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、噻唑基、嘌呤基、喹啉基。优选地，所述杂芳基为 5-10 个环原子的环体系。

“5 到 6 元的芳香环”表示环上有 5 到 6 个原子且环拥有共轭的平面环体系，原子间成键并不是不连续的单双键交替，而是被离域 π 电子云覆盖。简单的单环芳香化合物一般是 5 元环（如吡咯）或 6 元环（如吡啶，苯）。

术语“氨基”是指伯（ $-\text{NH}_2$ ）、仲（ $-\text{NH}-$ ）或叔氨基（ $-\text{N}^{\langle}$ ）。

术语“羧基”是指基团 $-\text{COOH}$ 。

术语“卤素”是指氟、氯、溴和碘，优选为氟、氯或溴。

术语“氰基”是指基团 $-\text{CN}$ 。

术语“羟基”是指基团 $-\text{OH}$ 。

术语“磺酰基”是指基团 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 。

术语“羰基”是指基团 $-\text{C}(=\text{O})-$ 。

术语“ C_{1-6} 烷氧基羰基”是指基团 C_{1-6} 烷氧基 $-\text{C}(\text{O})-$ ，其中所述“ C_{1-6} 烷氧基”如上文所定义。

术语“杂环基”是指包括 3-12 个环原子的，非芳香族的饱和或部分不饱和的单环、双环或三环体系、其中至少一个环原子选自氮、硫和氧原子。其中，所述杂环基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。除非另外说明，杂环基可以是碳基或氮基，且-CH₂-基团可以任选地被-C(=O)-替代。环的硫原子可以任选地被氧化成 S-氧化物。优选地，所述杂环基为 3-10 个、3-6 个环原子的，非芳香族的饱和或部分不饱和的单环、双环或三环体系、其中至少一个环原子选自氮、硫和氧原子。

术语“互变异构体”是指通过称为互变异构化的化学反应容易相互转化的有机化合物的结构异构体。该反应通常导致氢原子或质子的形式迁移，伴随单键和相邻双键的转换。

术语“手性”是指具有与其镜像不能重叠性质的分子；而“非手性”是指与其镜像可以重叠的分子。

术语“对映异构体”是指一个化合物的两个不能重叠但互为镜像关系的异构体。

术语“非对映异构体”是指有两个或多个手性中心并且其分子不互为镜像的立体异构体。非对映异构体通常具有不同的物理性质，如熔点、沸点、光谱性质和反应性。非对映异构体混合物可通过高分辨分析操作如电泳和色谱，例如 HPLC 来分离。

像本发明所描述的，本发明的化合物可以任选地被一个或多个取代基所取代，如上面的通式化合物，本发明的具体化合物，或像实施例里面特殊的例子，子类，和本发明所包含的一类化合物。应了解术语“任选取代的”与术语“取代或非取代的”可以交换使用。一般而言，术语“取代的”，表示所给结构中的一个或多个氢原子被具体取代基所取代。除非其他方面表明，一个任选的取代基团可以在基团的各个可取代的位置进行取代。当所给出的结构式中不知有一个位置能被选自具体基团的一个或多个取代基所取代，那么取代基可以相同或不同地在各个位置取代。其中的取代基可以是，但并不限于：氟、氯、溴、碘、氧代(=O)、亚甲基(=CH₂)、烷基、烷氧基、氰基、羟基、硝基、烷氨基、巯基、

氨基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、环烷基、环烷基烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、卤代烷基取代的芳基、卤素取代的芳基或三氟甲磺酰基等。

在本发明中，作为取代基提到的烷基、烷氧基优选为具有 1 至 6 个碳原子的烷基、1 至 6 个碳原子的烷氧基；更优选为具有 1 至 4 个碳原子的烷基、1 至 4 个碳原子的烷氧基。

在本发明中，当所提及的某基团（例如芳香环或苯环）进一步被取代基取代时，所述取代基的个数可以是 1 个、2 个、3 个或 4 个，优选为 1 个、2 个或 3 个。

此外，术语“药学上可接受的盐”是指上述化合物能保持原有生物活性并且适合于医药用途的某些盐类。式 (I) 所表示的化合物药学上可接受的盐可以为与合适的酸形成的盐，合适的酸包括无机酸和有机酸，例如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、苹果酸、马来酸、扁桃酸、甲磺酸、硝酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等。特别优选的是盐酸、磷酸或硫酸。

具体实施方式

以下反应一般是在氮气正压下操作的。反应瓶上都塞上合适的橡皮塞，底物可通过注射器打入。玻璃器皿均是经过干燥的。色谱柱是使用硅胶柱。核磁共振数据通过 Bruker Advance 400 核磁共振仪来测定，以 $\text{CDCl}_3, d_6\text{-DMSO}$ 或 CD_3OD 为溶剂（报导以 ppm 为单位），用 TMS(0ppm)或氯仿 (7.25ppm) 作为参照标准。当出现多重峰时，使用如下缩写：s(singlet,单峰), s,s (singlet, singlet, 单峰,单峰),d(doublet,双峰), t(triplet,三重峰), br(broadened,宽峰), dd(doublet of doublets,四重峰), ddd(doublet of doublet of doublets,双双二重峰), ddt(doublet of doublet of triplets,双双三重峰), dddd(doublet of doublet of doublet of doublets, 双双二重峰),td(triplet of doublets, 三双重峰), brs(broadened singlet,宽单峰)。偶合常数，用赫兹 (Hz) 表示。

低分辨率质谱 (MS) 数据通过 Agilent 1100 系列 LC-MS 的光谱仪来测定的。

ESI 源应用于 LC-MS 光谱仪。

化合物纯度是通过 Agilent 1100 系列高效液相色谱 (HPLC) 来评价的, 其中 UV 检测在 210nm 和 254nm 处, Zorbax SB-C18 柱子, 规格为 2.1X30mm, 4 μ m, 10 分钟, 流速为 0.6ml/min, 5-95% 的 (0.1% 甲酸乙腈溶液) 的 (0.1% 甲酸水溶液), 柱温保持在 40°C。

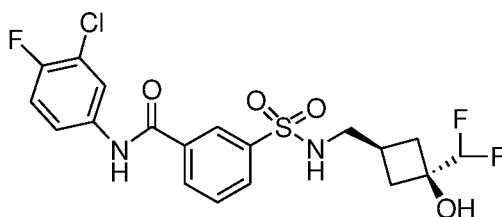
下面简写词的使用贯穿本发明:

DCM 或 CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
EtOAc 或 EA	乙酸乙酯
THF	四氢呋喃
CH ₃ OH 或 MeOH	甲醇
d ₆ -DMSO	氘代二甲基亚砷
CDCl ₃	氘代氯仿
CCl ₄	四氯化碳
Boc	叔丁氧羰基
PE	石油醚
K ₂ CO ₃	碳酸钾
NaHCO ₃	碳酸氢钠
Na ₂ SO ₄	硫酸钠
KOAc	醋酸钾
DIPEA	N, N-二异丙基乙胺
NBS	N-溴丁二酰亚胺
c	浓度
g	克
v/v 或 v:v	体积比
mol	摩尔
mmol	毫摩尔
mL	毫升
L	升
h	小时
t _{1/2}	半衰期
AUC	药时曲线下面积
V _{ss}	稳态表观分布容积
CL 或 clearance	清除率
F, absolute bioavailability	生物利用度
Dose	剂量

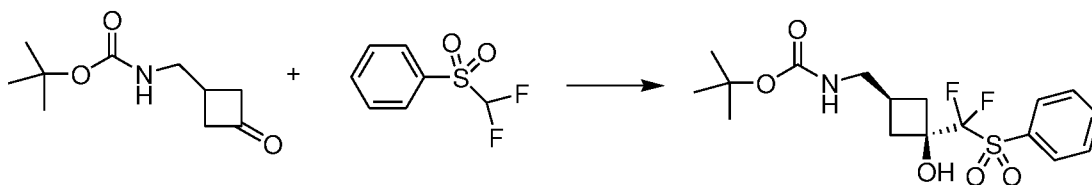
T_{\max}	达峰时间
C_{\max}	最大浓度
hr*ng/mL	血药浓度*时间

本发明的起始原料和试剂均来自市售，其供应商为 Aldrich Chemical Company, Alfa Chemical Company, 国药集团，临安青山化工试剂厂，江苏华达化工集团和杭州化学试剂有限公司。除非另有指明，市售原料和试剂均不经进一步纯化直接使用。本发明所描述的实施例，除非另有指明，所有温度为摄氏温度 ($^{\circ}\text{C}$)。

实施例 1: N-(3-氯-4-氟苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)苯甲酰胺的制备



步骤 1) (((1s, 3s)-3-(二氟(苯基磺酰基)甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

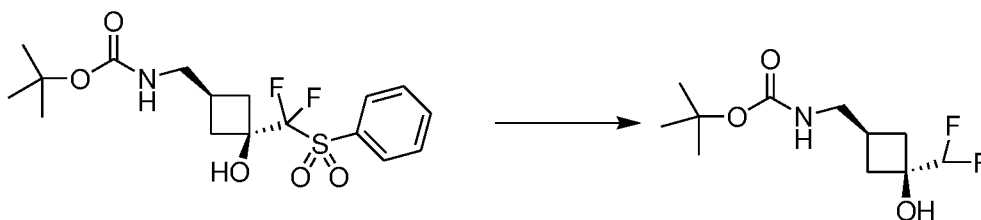


将化合物 ((3-氧代环丁基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(5.0 g, 25 mmol)，((二氟甲基)磺酰基)苯(4.8 g, 25 mmol)溶于四氢呋喃(100 mL)，降低反应温度至 -78°C ，在此条件下滴加 LiHMDS(55 mL)，搅拌反应 1.5h，反应完毕升至室温。反应液用饱和氯化铵淬灭，乙酸乙酯 (200mLx2) 萃取，饱和食盐水洗涤 (100mLx2)，有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩有机相，残余物经硅胶柱层析分离纯化 (正庚烷/乙酯 (v/v) = 1/1) 得产品 (((1s, 3s)-3-(二氟(苯基磺酰基)甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(7.84g, 80%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z :392[M+H]⁺;

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : δ ppm 7.95 (m, 2H) , 7.87 (m, 1H) , 7.73 (m, 2H) , 6.86 (m,1H) , 6.44 (s, 1H) , 2.99 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.08 (m, 1H) , 1.88 (m,2H), 1.37 (s, 9H) .

步骤2) (((1s, 3s) -3- (二氟甲基) -3-羟基环丁基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯的合成

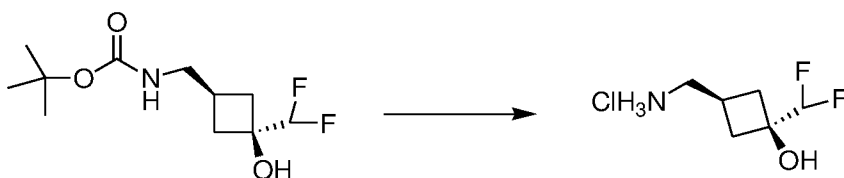


将化合物 (((1s, 3s) -3- (二氟 (苯基磺酰基) 甲基) -3-羟基环丁基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (2.9 g, 7.4 mmol), 无水磷酸氢二钠 (7.4 g, 34 mmol) 溶于甲醇 (30 mL), 氮气保护下将反应液降温至 -20°C, 向其中加入钠汞齐 (4.25 g, 20% wt, 37 mmol), 搅拌反应 1h, 反应结束。转移上层反应液并浓缩, 残余物加入乙酸乙酯 (100mL) 溶解, 分别用水 (50mLx2), 饱和食盐水 (50mLx2) 依次洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩有机相, 残余物用 PE/EA 重结晶得到白色固体产物 (((1s, 3s) -3- (二氟甲基) -3-羟基环丁基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (1.5g, 80%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z :252[M+H]⁺;

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ ppm 5.81-5.53 (t, $J = 56$ Hz, 1H) , 4.66 (s, 1H) , 3.23 (m, 2H), 2.82-2.62 (br, 1H) , 2.53 (m, 2H), 2.20 (m, 1H) , 1.86 (m, 2H), 1.45 (s, 9H) .

步骤3) (1s, 3s) -3- (氨基甲基) -1- (二氟甲基) 环丁醇盐酸盐的合成



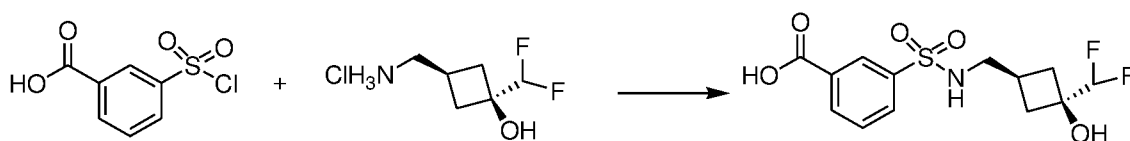
-21-

将化合物(((1s, 3s)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.0 g, 3.9 mmol)溶于1,4-二氧六环(10 mL), 向反应液中通入氯化氢气体(3 g), 室温搅拌反应过夜, 反应完毕。浓缩反应液, 残余物中加入甲苯(20 mL X 2)旋蒸浓缩二次带走残余溶剂, 得到白色固体产物(1s, 3s)-3-(氨基甲基)-1-(二氟甲基)环丁醇盐酸盐(0.7 g, 95%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 152[M+H-HCl]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 5.89-5.61 (t, J = 56 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 1.87 (m, 2H)。

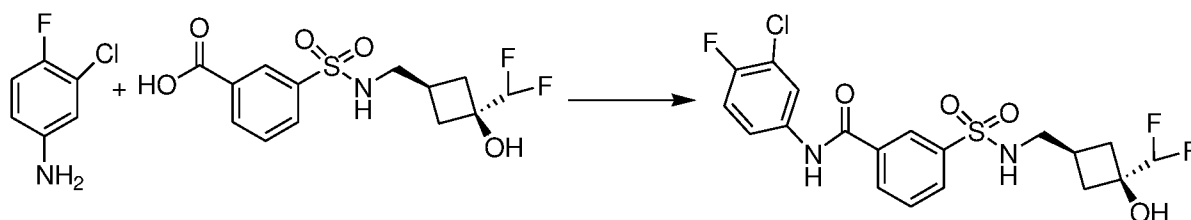
步骤4) (N - (((1s, 3s)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)苯甲酸的合成



将化合物3-(氯磺酰基)苯甲酸(100 mg, 0.45 mmol)溶于二氯甲烷(7 mL), 降温至0°C, 加入(1s, 3s)-3-(氨基甲基)-1-(二氟甲基)环丁醇盐酸盐(93 mg, 0.45 mmol), 三乙胺(0.214 mL, 2 mmol), 搅拌反应30 min, 反应完毕。用1N盐酸调节pH至弱酸性, 分出有机相, 水相用二氯甲烷(50 mL X 2)提取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到产物(N - (((1s, 3s)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)苯甲酸(0.12 g, 80%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 336[M+H]⁺;

步骤5) N-(3-氯-4-氟苯基)-3-(N - (((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)苯甲酰胺的合成

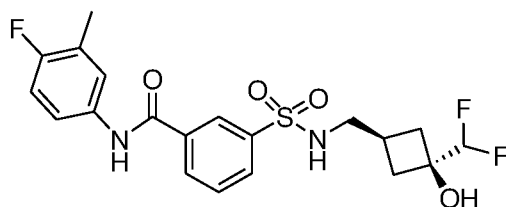


将化合物 (N - (((1s, 3s) -3- (二氟甲基) -3-羟基环丁基) 甲基) 氮磺酰基) 苯甲酸(120 mg,0.35 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL), 降温至 0~10°C, 加 3-氯-4-氟苯胺(57 mg,0.35 mmol), 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (EDC·HCl) (282 mg,1.5 mmol), 搅拌反应 30 分钟, 反应完毕。向反应液中加入水 (10mL), 1N 盐酸调节至弱酸性, 水相用乙酸乙酯 (50mLX2) 提取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩有机相, 残余物经硅胶柱层析分离纯化 (PE/EA=2:1)得产品 N- (3-氯-4-氟苯基) -3- (N - (((1S, 3S) -3- (二氟甲基) -3-羟基环丁基) 甲基) 氮磺酰基) 苯甲酰胺 (140 mg, 86 %)。

MS (ESI, pos. ion) m/z:463[M+H]⁺;

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) :δppm 10.68 (s, 1H) , 8.34 (s, 1H) , 8.22 (m, 1H) , 8.08 (m, 1H) , 7.99 (m, 1H) , 7.85 (m, 3H) , 7.47 (m, 1H) , 5.93-5.65 (t, J = 56 Hz, 1H) , 5.76 (s, 1H) , 2.84 (m, 2H) , 2.25 (m, 2H) , 1.98 (m, 1H) , 1.67 (m, 2H).

实施例 2: N- (4-氟-3-甲基苯基) -3- (N - (((1S, 3S) -3- (二氟甲基) -3-羟基环丁基) 甲基) 氮磺酰基) 苯甲酰胺的制备



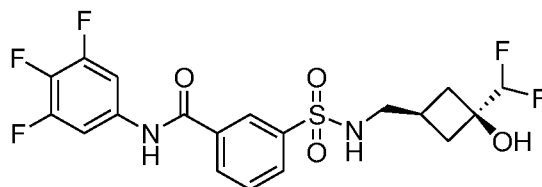
N- (4-氟-3-甲基苯基) -3- (N - (((1S, 3S) -3- (二氟甲基) -3-羟基环丁基) 甲基) 氮磺酰基) 苯甲酰胺是按照实施例 1 同样类似方法合成出来的。

MS (ESI, pos. ion) m/z:443 [M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) :δ ppm 10.48 (s, 1H) , 8.34 (s, 1H) , 8.21 (m, 1H) , 7.99 (m, 1H) , 7.84 (m, 2H) , 7.77 (m, 1H) , 7.68 (m, 1H) , 7.17 (m, 1H) , 5.94-5.66 (t, J = 56 Hz, 1H) , 5.76 (s, 1H) , 2.83 (m, 2H) , 2.25 (m, 5H) , 1.98 (m, 1H) , 1.67 (m, 2H).

实施例 3: N- (3,4,5-三氟苯基) -3- (N - (((1S, 3S) -3- (二氟甲基) -3-羟基环丁基) 甲基) 氮磺酰基) 苯甲酰胺的制备

-23-

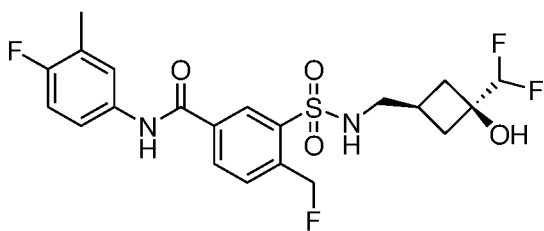


N-(3,4,5-三氟苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)苯甲酰胺是按照实施例1同样类似方法合成出来的。

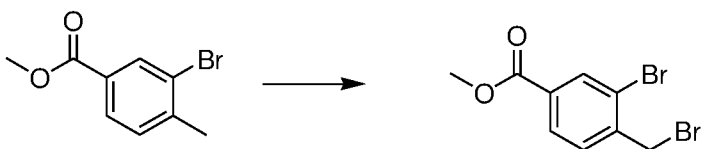
MS (ESI, pos. ion) m/z :465[M+H]⁺;

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : δ ppm 10.79 (s, 1H) , 8.34 (s, 1H) , 8.20 (m, 1H) , 8.03 (m, 1H) , 7.86 (m,2H) , 7.73 (m, 2H) , 5.93-5.65 (t, $J = 56$ Hz,1H) ,5.74 (s,1H) ,2.84 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.98 (m, 1H) , 1.67 (m,2H).

实施例4: N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)-4-氟甲基苯甲酰胺的制备



步骤1) 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯的合成

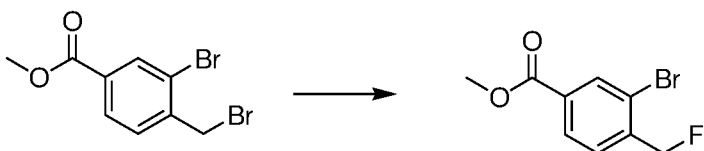


将化合物 3-溴-4-甲基苯甲酸甲酯 (22 g, 96 mmol)、过氧化苯甲酰 (2.32 g, 9.6 mmol)、NBS (16.2 g, 91 mmol) 加入到反应瓶中, 加入四氯化碳(200 mL) 搅拌, 加热到 60°C 反应 5h, 反应完毕。将反应液旋干, 残余物经硅胶柱层析分离纯化 (正庚烷/乙酯 (v/v) =1/1) 得到产物 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(17 g,58 %)。

MS (ESI, pos. ion) m/z :308, 310[M+H]⁺;

步骤2) 3-溴-4-(氟甲基)苯甲酸甲酯的合成

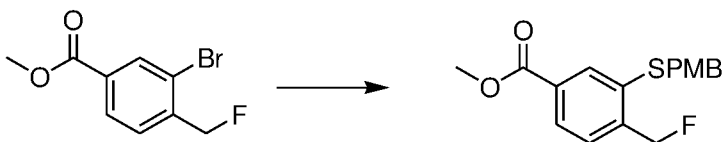
-24-



将化合物 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (17 g, 55 mmol)、氟化铯 (41.525 g, 275 mmol)、18-6-冠醚 (2.9 g, 11 mmol) 加入到反应瓶中, 加入乙腈 (250 mL) 搅拌, 加热到 60°C 反应 1h, 反应完毕。将反应液旋干, 残余物经硅胶柱层析分离纯化 (正庚烷/乙酯 (v/v) =1/1) 得到产物 3-溴-4-(氟甲基)苯甲酸甲酯(11 g, 81%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 246, 248[M+H]⁺;

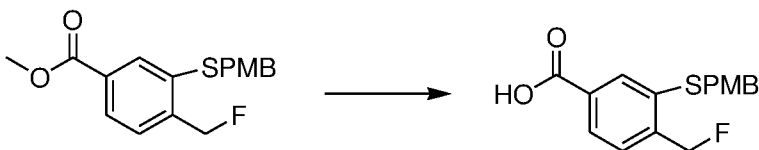
步骤 3) 4-(氟甲基)-3-((4-甲氧基苄基)硫基)苯甲酸甲酯的合成



将化合物 3-溴-4-(氟甲基)苯甲酸甲酯 (11 g, 45 mmol)、Pd2(dba)₃ (2.0 g, 2.25 mmol)、Xantphos (1.3 g, 2.25 mmol)、PMBSH (10.3 g, 67.5 mmol)、DIPEA (11.6 g, 90 mmol) 加入到反应瓶中, 加入 1,4-二氧六环 (200 mL) 搅拌, 氮气保护下放入 100°C 油浴中反应 6h, 反应完毕。将反应液旋干, 残余物经硅胶柱层析分离纯化 (正庚烷/乙酯 (v/v) =1/2) 得到产物 4-(氟甲基)-3-((4-甲氧基苄基)硫基)苯甲酸甲酯 (12.4 g, 76%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 321[M+H]⁺;

步骤 4) 4-(氟甲基)-3-((4-甲氧基苄基)硫基)苯甲酸的合成

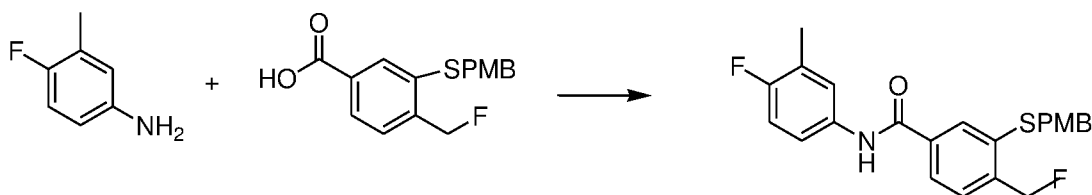


将化合物 4-(氟甲基)-3-((4-甲氧基苄基)硫基)苯甲酸甲酯 (12.4 g, 38.7 mmol)、氢氧化锂 (15.5 g, 387 mmol) 加入到反应瓶中, 再加入水 (150 mL)、四氢呋喃 (30 mL)。60°C 水浴搅拌反应 3h, 反应完毕。用 1N 盐酸调节 pH 至弱酸性, 加乙酸乙酯 (50 mL*3) 提取, 分离有机相用无水硫酸钠 (5 g) 干燥, 减压浓缩

得到产品 4- (氟甲基) -3 - ((4-甲氧基苄基) 硫基) 苯甲酸 (10.4 g, 90%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z:307[M+H]⁺;

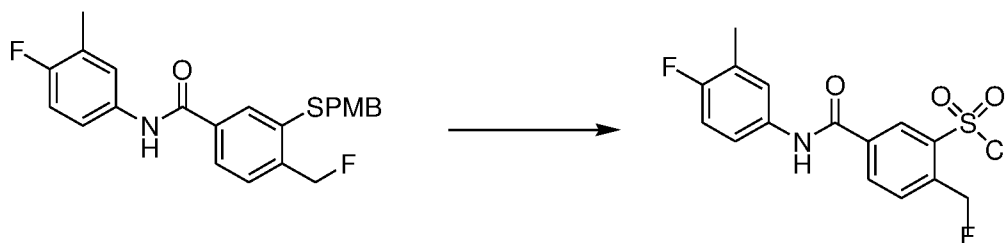
步骤 5) N- (4-氟-3-甲基苯基) -4- (氟甲基) -3 - ((4-甲氧基苄基) 硫基) 苯甲酰胺的合成



将化合物 4- (氟甲基) -3 - ((4-甲氧基苄基) 硫基) 苯甲酸(10.4 g,35.6 mmol) 溶于二氯甲烷(100 mL), 降温至 0°C, 加 4-氟-3-甲基苯胺(5.16 g,35.6 mmol),EDC (17 g,89 mmol), 搅拌反应 1h, 反应完毕。向反应液中加入水(50 mL), 1N 盐酸调节至弱酸性, 水相用乙酸乙酯(30*3 mL)提取, 合并有机相用无水硫酸钠(10 g)干燥, 浓缩有机相, 残余物经硅胶柱层析分离纯化 (正庚烷/乙酯 (v/v) =1/2) 得产品 N- (4-氟-3-甲基苯基) -4- (氟甲基) -3 - ((4-甲氧基苄基) 硫基) 苯甲酰胺(11.8 g,77%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z:414[M+H]⁺;

步骤 6: 5 - ((4-氟-3-甲基苯基) 氨基甲酰基) -2- (氟甲基) 苯-1-磺酰氯的合成

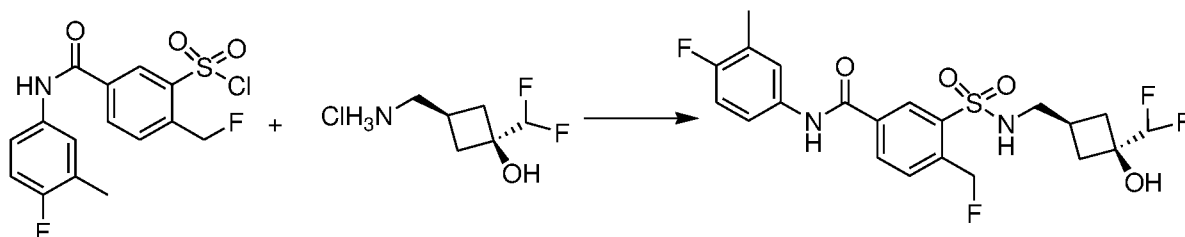


将化合物 N- (4-氟-3-甲基苯基) -4- (氟甲基) -3 - ((4-甲氧基苄基) 硫基) 苯甲酰胺 (11.8 g, 27.2 mmol) 加入到三口瓶中, 加入乙腈(150 mL)搅拌使其溶解, 再加入醋酸(0.2 mL)、水 (0.4 mL); 液氮降温至-30°C, 加入 DCDMH (8.5 g,43.52 mmol), 保持在-15°C一下继续搅拌反应 3h, 反映完毕。向反应液中加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (150 mLX3) 提取, 分离有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到油状液体, 重结晶得白色固体产物 5 - ((4-氟-3-甲基苯基) 氨基甲酰

基) -2-(氟甲基) 苯-1-磺酰氯(9.22 g, 89%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z:360[M+H]⁺;

步骤 7: N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)-4-氟甲基苯甲酰胺的合成

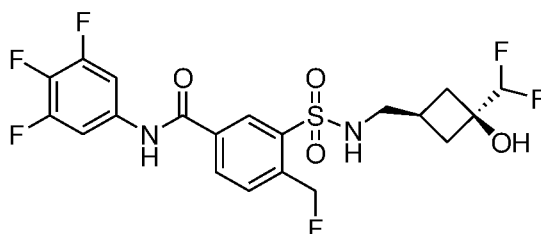


将化合物 5 - ((4-氟-3-甲基苯基)氨基甲酰基)-2-(氟甲基) 苯-1-磺酰氯 (4.9 g, 24.2 mmol)溶于二氯甲烷(50 mL), 冰浴条件下加入 (1s, 3s)-3-(氨基甲基)-1-(二氟甲基) 环丁醇盐酸盐(9.22 g,24.2 mmol),三乙胺 (7.69 g,76.2 mmol), 搅拌反应 30 分钟,反应完毕。用 1N 盐酸水溶液调节 pH 至酸性, 分液,水相用乙酸乙酯 (50mLX2) 提取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到产物 N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)-4-氟甲基苯甲酰胺(10.5 g, 87.5%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z:475[M+H]⁺;

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) :δppm 10.49 (s, 1H) , 8.39 (s, 1H) , 8.29 (m, 1H) , 8.04 (m, 1H) , 7.85 (m,1H) , 7.68 (m, 1H) , 7.59 (m, 1H) , 7.17 (m, 1H) , 5.95-5.84 (d,J = 44 Hz, 2H) , 5.93-5.65 (t,J = 56 Hz,1H) ,5.73 (s,1H) ,2.89 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 1.96 (m, 1H) , 1.64 (m,2H)。

实施例 5: N-(3,4,5-三氟苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)-4-氟甲基苯甲酰胺的制备

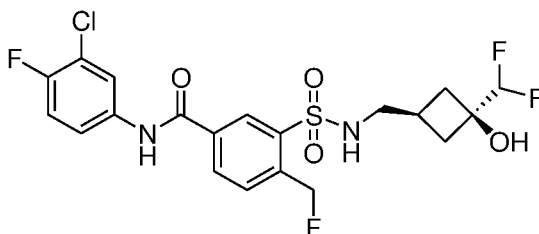


N- (3,4,5-三氟苯基) -3- (N - (((1S, 3S) -3- (二氟甲基) -3-羟基环丁基) 甲基) 氨基磺酰基) -4-氟甲基苯甲酰胺是按照实施例 4 同样类似方法合成出来的。

MS (ESI, pos. ion) m/z:497[M+H]⁺;

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) :δppm 10.84 (s, 1H) , 8.39 (s, 1H) , 8.29 (m, 1H) , 8.05 (m, 1H) , 7.87 (m,1H) , 7.76 (m, 2H) , 5.95-5.84 (d, 2H) , 5.92-5.64 (t,1H) ,5.74 (s,1H) ,2.84 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.98 (m, 1H) , 1.67 (m,2H).

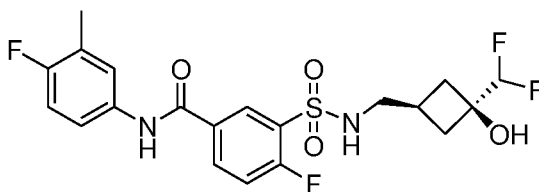
实施例 6: N- (3-氯-4-氟苯基) -3- (N - (((1S, 3S) -3- (二氟甲基) -3-羟基环丁基) 甲基) 氨基磺酰基) -4-氟甲基苯甲酰胺的制备



N- (3-氯-4-氟苯基) -3- (N - (((1S, 3S) -3- (二氟甲基) -3-羟基环丁基) 甲基) 氨基磺酰基) -4-氟甲基苯甲酰胺是按照实施例 4 同样类似方法合成出来的。

MS (ESI, pos. ion) m/z:495[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) :δppm 8.47 (s, 1H) , 8.23 (m, 1H) , 7.98 (m, 1H) , 7.89 (m, 1H) , 7.65 (m, 1H) , 7.28 (m, 1H) , 5.96-5.84 (d, J = 48 Hz, 2H) , 5.79-5.51 (t, J = 56 Hz, 1H) , 3.02 (m, 2H) , 2.41 (m, 2H) , 2.06 (m, 1H) , 1.68 (m, 2H).

实施例 7: N- (4-氟-3-甲基苯基) -3- (N - (((1S, 3S) -3- (二氟甲基) -3-羟基环丁基) 甲基) 氨基磺酰基) -4-氟苯甲酰胺的制备



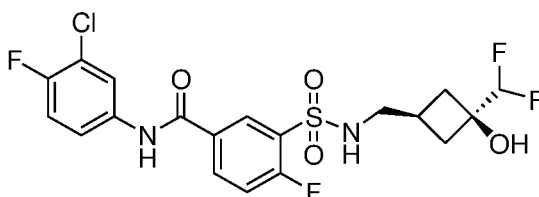
N- (4-氟-3-甲基苯基) -3- (N - (((1S, 3S) -3- (二氟甲基) -3-羟基环丁基) 甲基) 氨基磺酰基) -4-氟苯甲酰胺是按照实施例 1 同样类似方法合成出来的。

MS (ESI, pos. ion) m/z:461[M+H]⁺;

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) :δppm 10.45 (s, 1H) , 8.35 (s, 1H) , 8.25 (m,

1H) , 8.15 (m, 1H) , 7.64 (m,2H) , 7.56 (m, 1H) , 7.14 (m, 1H) , 5.92-5.64 (t, J = 56 Hz,1H) ,5.76 (s,1H) ,2.94 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 1.98 (m, 1H) , 1.67 (m,2H).

实施例 8: N- (3-氯-4-氟苯基) -3- (N - (((1S, 3S) -3- (二氟甲基) -3-羟基环丁基) 甲基) 氨磺酰基) -4-氟苯甲酰胺的制备

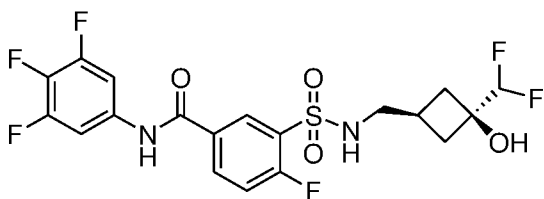


N- (3-氯-4-氟苯基) -3- (N - (((1S, 3S) -3- (二氟甲基) -3-羟基环丁基) 甲基) 氨磺酰基) -4-氟苯甲酰胺是按照实施例 1 同样类似方法合成出来的。

MS (ESI, pos. ion) m/z :481[M+H]⁺;

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : δ ppm 10.62 (s, 1H) , 8.36 (m, 1H) , 8.27 (m, 1H) , 8.17 (m, 1H) , 8.03 (m,1H) , 7.70 (m, 2H) , 7.44 (m, 1H) , 5.90-5.62 (t, J = 56 Hz,1H) ,5.71 (s,1H) ,2.92 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.98 (m, 1H) , 1.67 (m,2H).

实施例 9: N- (3,4,5-三氟苯基) -3- (N - (((1S, 3S) -3- (二氟甲基) -3-羟基环丁基) 甲基) 氨磺酰基) -4-氟苯甲酰胺的制备



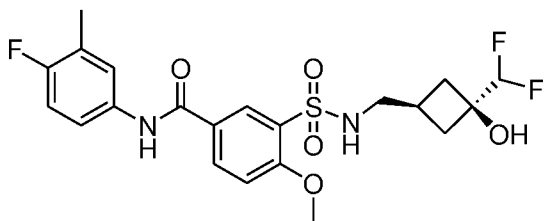
N- (3,4,5-三氟苯基) -3- (N - (((1S, 3S) -3- (二氟甲基) -3-羟基环丁基) 甲基) 氨磺酰基) -4-氟苯甲酰胺是按照实施例 1 同样类似方法合成出来的。

MS (ESI, pos. ion) m/z :483[M+H]⁺;

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : δ ppm 10.78 (s, 1H) , 8.38 (m, 1H) , 8.27 (m, 1H) , 8.19 (m, 1H) , 7.73 (m, 3H) , 5.92-5.64 (t, J = 56 Hz,1H) ,5.73 (s,1H) ,2.96 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 1.98 (m, 1H) , 1.66 (m,2H).

实施例 10: N- (4-氟-3-甲基苯基) -3- (N - (((1S, 3S) -3- (二氟甲基)

-3-羟基环丁基) 甲基) 氨基磺酰基) -4-甲氧基苯甲酰胺的制备

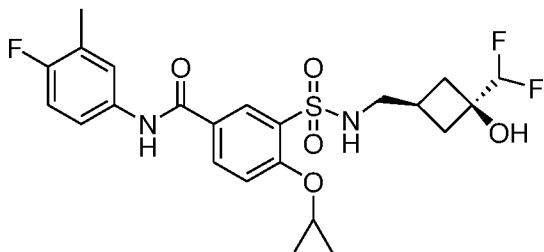


N- (4-氟-3-甲基苯基) -3- (N - (((1S, 3S) -3- (二氟甲基) -3-羟基环丁基) 甲基) 氨基磺酰基) -4-甲氧基苯甲酰胺是按照实施例 1 同样类似方法合成出来的。

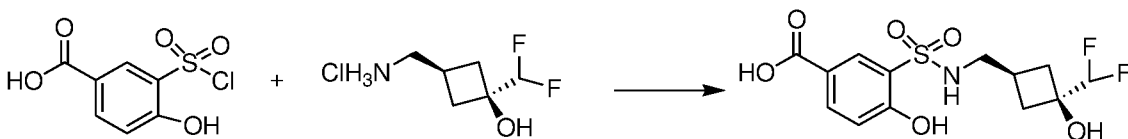
MS (ESI, pos. ion) m/z :473[M+H]⁺;

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : δ ppm 10.31 (s, 1H) , 8.36 (s, 1H) , 8.24 (m, 1H) , 7.66 (m, 1H) , 7.58 (m, 1H) , 7.47 (m, 1H) , 7.36 (m, 1H) , 7.12 (m, 1H) , 5.91-5.63 (t, $J = 56$ Hz, 1H) , 5.71 (s, 1H) , 3.98 (s, 3H) , 2.85 (m, 2H) , 2.24 (s, 3H) , 2.21 (m, 2H) , 1.95 (m, 1H) , 1.64 (m, 2H).

实施例 11: N- (4-氟-3-甲基苯基) -3- (N - (((1S, 3S) -3- (二氟甲基) -3-羟基环丁基) 甲基) 氨基磺酰基) -4-异丙氧基苯甲酰胺的制备



步骤 1) (N - (((1s, 3s) -3- (二氟甲基) -3-羟基环丁基) 甲基) 氨基磺酰基) -4-羟基苯甲酸的合成

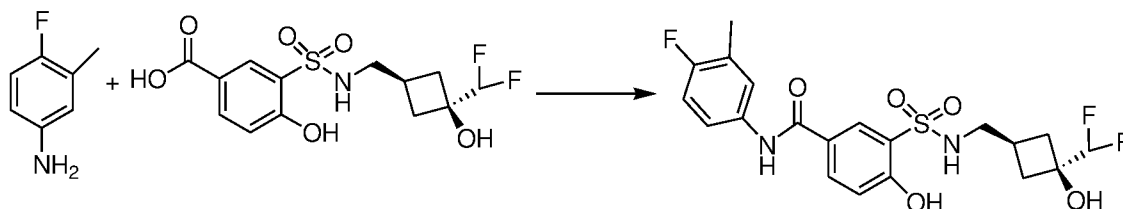


将化合物 3- (氯磺酰基) -4-羟基苯甲酸(100 mg, 0.45 mmol)溶于二氯甲烷(7 mL), 降温至 0°C, 加入 (1s, 3s) -3- (氨基甲基) -1- (二氟甲基) 环丁醇盐酸盐(93 mg, 0.45 mmol), 三乙胺 (214 mL, 2 mmol), 搅拌反应 30 分钟, 反应完毕。用 1N 盐酸调节 pH 至弱酸性, 分出有机相, 水相用乙酸乙酯 (50 mLx2) 提取, 合

并有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩得到产物（N-（（（1s, 3s）-3-（二氟甲基）-3-羟基环丁基）甲基）氨基磺酰基）-4-羟基苯甲酸（0.12 g, 80%）。

MS (ESI, pos. ion) m/z:352[M+H]⁺;

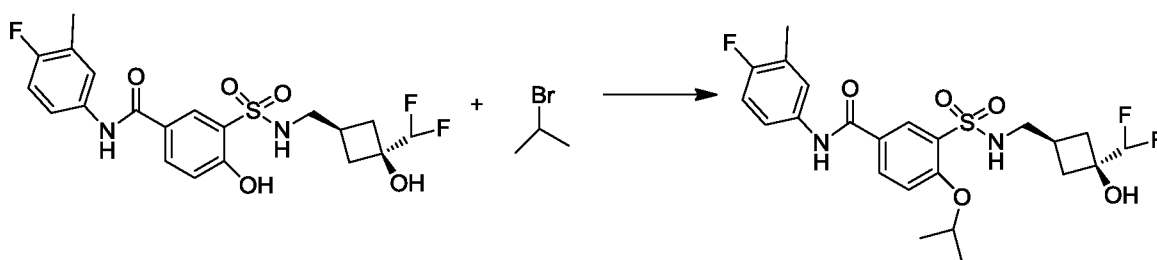
步骤2) 3-（N-（（（1S, 3S）-3-（二氟甲基）-3-羟基环丁基）甲基）氨基磺酰基）-N-（4-氟-3-甲基苯基）-4-羟基苯甲酰胺的合成



将化合物（N-（（（1s, 3s）-3-（二氟甲基）-3-羟基环丁基）甲基）氨基磺酰基）-4-羟基苯甲酸(120 mg,0.35 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)，降温至0~10℃，加3-甲基-4-氟苯胺(57 mg,0.35 mmol),EDC 盐酸盐（282 mg,1.5 mmol），搅拌反应30分钟，反应完毕。向反应液中加入水（5 mL），1N 盐酸调节至弱酸性，水相用乙酸乙酯（50 mLX2）提取，合并有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩有机相，残余物经硅胶柱层析分离纯化（正庚烷/乙酯（v/v）=2/1）得产品3-（N-（（（1S, 3S）-3-（二氟甲基）-3-羟基环丁基）甲基）氨基磺酰基）-N-（4-氟-3-甲基苯基）-4-羟基苯甲酰胺（140 mg, 86%）。

MS (ESI, pos. ion) m/z:459[M+H]⁺;

步骤3) N-（4-氟-3-甲基苯基）-3-（N-（（（1S, 3S）-3-（二氟甲基）-3-羟基环丁基）甲基）氨基磺酰基）-4-异丙氧基苯甲酰胺的合成



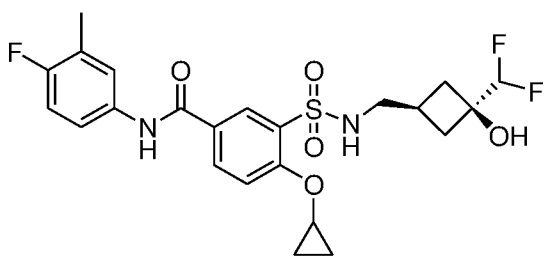
将化合物3-（N-（（（1S, 3S）-3-（二氟甲基）-3-羟基环丁基）甲基）氨基磺酰基）-N-（4-氟-3-甲基苯基）-4-羟基苯甲酰胺(150 mg, 0.3 mmol)溶于DMF(2 mL)，加入碳酸钾(90.4 mg,0.6 mmol),2-溴丙烷（1.5 mL），60℃水浴搅拌反应2h，

反应完毕。加入水(30 mL),乙酸乙酯(20mL*3)提取,合并有机相用无水硫酸钠干燥,浓缩有机相,残余物经硅胶柱层析分离纯化(正庚烷/乙酯(v/v)=2/1)得到产物N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)-4-异丙氧基苯甲酰胺(70 mg, 43%)。

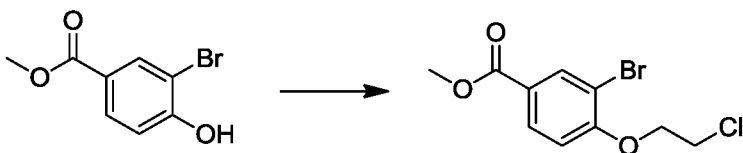
MS (ESI, pos. ion) m/z:501[M+H]⁺;

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) :δ ppm 10.30 (s, 1H) , 8.39 (s, 1H) , 8.20 (m, 1H) , 7.72 (m, 1H) , 7.58 (m, 1H) , 7.40 (m, 1H) , 7.09 (m,2H) , 5.92-5.64 (t, J = 56 Hz,1H) , 5.67 (s,1H) , 4.96 (m, 1H),2.96 (m, 2H), 2.24 (m,5H), 1.98 (m, 1H) , 1.66 (m,2H) , 1.38 (d,6H).

实施例 12: N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)-4-环丙氧基苯甲酰胺的制备。



步骤 1) 3-溴-4-(2-氯乙氧基)苯甲酸甲酯的合成

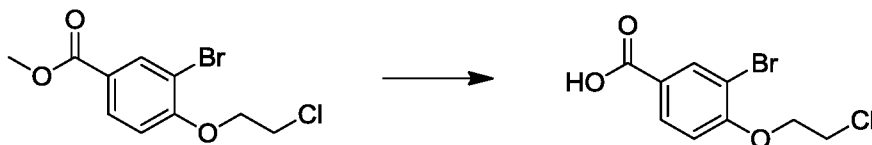


将化合物 3-溴-4-羟基苯甲酸甲酯(25 g, 108 mmol)加入到反应瓶中,加入 DMF(100 mL)溶解,50℃水浴条件下加入碳酸钾(33.9 g, 216 mmol)、2-氯乙基对甲苯磺酸酯(37.9 g, 162 mmol),搅拌反应 5h,反应完毕。向反应液中加入水(200 mL),用乙酸乙酯(100mL*3)提取,分离有机相用无水硫酸钠干燥,浓缩后重结晶得白色固体产物 3-溴-4-(2-氯乙氧基)苯甲酸甲酯(20 g, 63.1%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z:292, 294[M+H]⁺;

步骤 2) 3-溴-4-(2-氯乙氧基)苯甲酸的合成

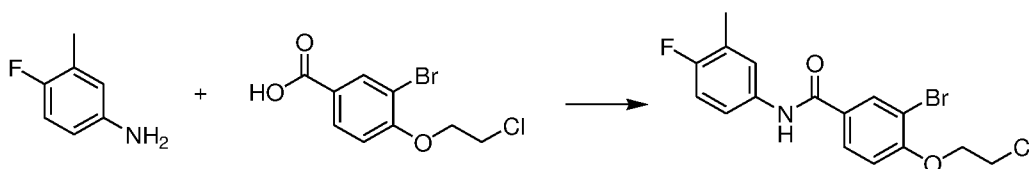
-32-



将化合物 3-溴-4-(2-氯乙氧基)苯甲酸甲酯 (20 g, 68 mmol)、氢氧化钠 (5.44 g, 136 mmol) 加入到反应瓶中, 加入水 (100 mL) 溶解, 90°C 油浴条件反应 5h, 反应完毕。向反应液加入 1N 盐酸水溶液调节 PH 至酸性, 用乙酸乙酯 (100 mLX2) 提取, 分离有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后重结晶得白色固体产物 3-溴-4-(2-氯乙氧基)苯甲酸 (15 g, 83.8%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 278, 280[M+H]⁺;

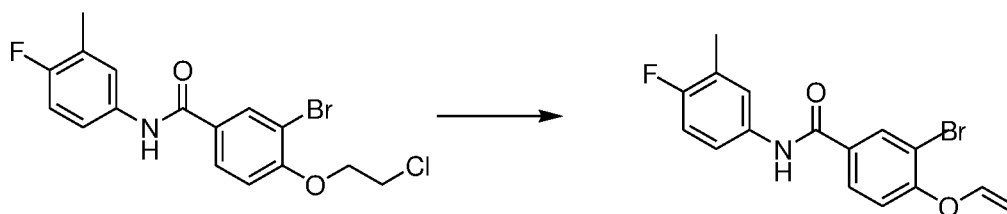
步骤 3) 3-溴-4-(2-氯乙氧基)-N-(4-氟-3-甲基苯基)苯甲酰胺的合成



将化合物 3-溴-4-(2-氯乙氧基)苯甲酸 (15 g, 53.7 mmol)、3-氯-4-氟苯胺 (6.7 g, 53.7 mmol) 加入到反应瓶中, 冰水浴下加入 DCM (100 mL)、EDC (25.7 g, 134 mmol) 盐酸盐搅拌反应 30 分钟, 反应完毕。向反应液加入 1N 盐酸水溶液调节 pH 至弱酸性, 分离有机相, 水相用乙酸乙酯 (50 mL*2) 提取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩有机相, 残余物经硅胶柱层析分离纯化 (正庚烷/乙酯 (v/v) = 1/1) 得白色固体产物 3-溴-4-(2-氯乙氧基)-N-(4-氟-3-甲基苯基)苯甲酰胺 (7 g, 33.5%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 385, 387[M+H]⁺;

步骤 4) 3-溴-N-(4-氟-3-甲基苯基)-4-(乙烯氧基)苯甲酰胺的合成

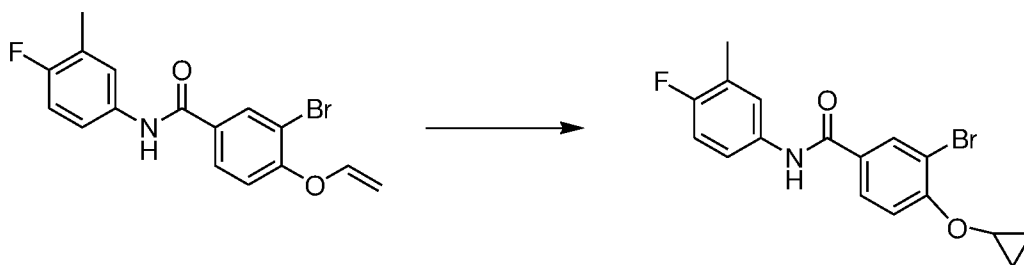


将化合物 3-溴-4-(2-氯乙氧基)-N-(4-氟-3-甲基苯基)苯甲酰胺 (7 g, 18

mmol) 加入到反应瓶中, 加入 THF(70 mL) 将其溶解, 冰水浴下加入叔丁醇钾(12 g, 108 mmol) 搅拌反应 2h, 反应完毕。向反应液加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (50 mLX3) 提取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩重结晶得白色固体产物 3-溴-N-(4-氟-3-甲基苯基)-4-(乙烯氧基) 苯甲酰胺 (6 g, 94%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 349, 351[M+H]⁺;

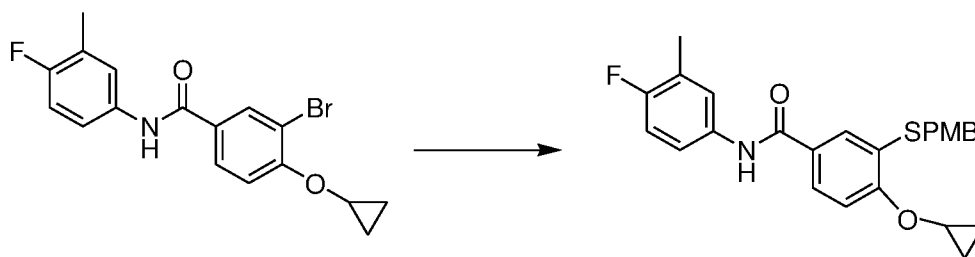
步骤 5) 3-溴-4-环丙氧基-N-(4-氟-3-甲基苯基) 苯甲酰胺的合成



将化合物 3-溴-N-(4-氟-3-甲基苯基)-4-(乙烯氧基) 苯甲酰胺 (6 g, 17 mmol) 加入到反应瓶中, 加入 DCM(60 mL) 将其溶解, 液氮降温至 0°C 以下缓慢滴加二乙基锌 (4.18 g, 34 mmol)、二碘甲烷(18.2 g, 68 mmol), 滴完后室温搅拌反应 2h, 反应完毕。将反应液旋干, 加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL*3) 提取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩有机相, 残余物经硅胶柱层析分离纯化 (正庚烷/乙酯 (v/v) = 1/1) 得白色固体产物 3-溴-4-环丙氧基-N-(4-氟-3-甲基苯基) 苯甲酰胺 (1 g, 15.8%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 363, 365[M+H]⁺;

步骤 6) 4-环丙氧基-N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-((4-甲氧基苄基) 硫基) 苯甲酰胺的合成

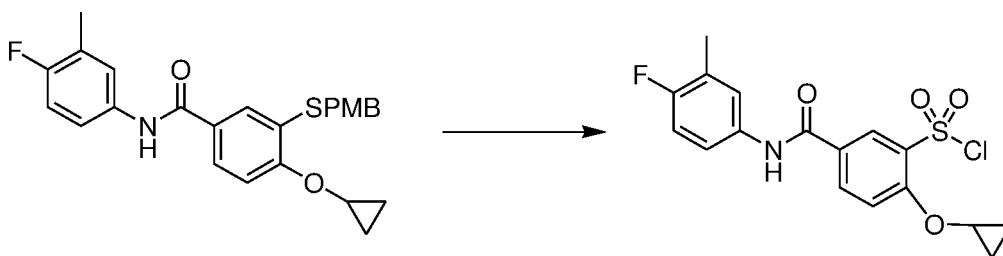


将化合物 3-溴-4-环丙氧基-N-(4-氟-3-甲基苯基) 苯甲酰胺 (1 g, 2.7 mmol)、Pd₂(clba)₃ (123 mg, 0.135 mmol)、Xantphos (78 mg, 0.135 mmol)、PMBSH (616 mg, 4 mmol)、DIPEA(700 mg, 5.4 mmol) 加入到反应瓶中, 加入 1,4-二氧六环(10

mL)搅拌, 氮气保护下放入 100°C 油浴中反应 6h, 反应完毕。将反应液旋干, 残余物经硅胶柱层析分离纯化(正庚烷/乙酯(v/v)=1/1)得到产物 4-环丙氧基-N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-((4-甲氧基苄基)硫基)苯甲酰胺(400 mg, 33.7%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z:438[M+H]⁺;

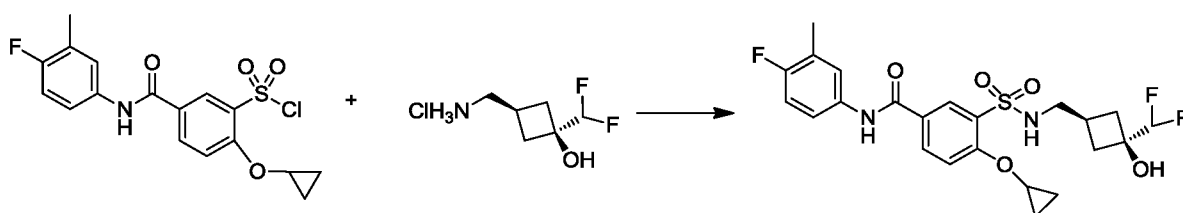
步骤 7) 2-环丙氧基-5-((4-氟-3-甲基苯基)氨基甲酰基)苯-1-磺酰氯的合成



将化合物 4-环丙氧基-N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-((4-甲氧基苄基)硫基)苯甲酰胺(400 mg, 0.91 mmol)加入到反应瓶中, 加入乙腈(4 mL)搅拌使其溶解, 再加入醋酸(0.1 mL)、水(0.2 mL); 液氮降温至-30°C, 加入 DCDMH(287 mg, 1.46 mmol), 保持在-15°C 一下继续搅拌反应 3h, 反应完毕。向反应液中加入水(5 mL), 用乙酸乙酯(10 mL*3)提取, 分离有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到油状液体, 重结晶(正庚烷/乙酯(v/v)=4/1)得白色固体产物 2-环丙氧基-5-((4-氟-3-甲基苯基)氨基甲酰基)苯-1-磺酰氯(200 mg, 57.1%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z:384[M+H]⁺;

步骤 8) N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)-4-环丙氧基苯甲酰胺的合成



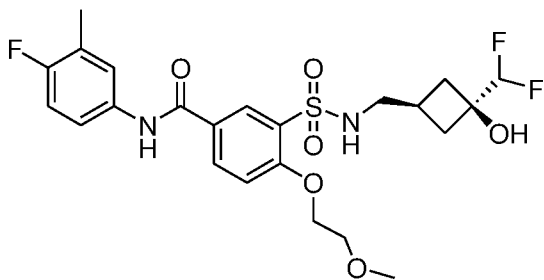
将化合物 2-环丙氧基-5-((4-氟-3-甲基苯基)氨基甲酰基)苯-1-磺酰氯(105 mg, 0.52 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL), 冰浴条件下加入 (1s, 3s)-3-(氨基甲基)-1-(二氟甲基)环丁醇盐酸盐(200 mg, 0.52 mmol), 三乙胺(157 mg, 1.56 mmol),

搅拌反应 30 分钟,反应完毕。用 1N 盐酸水溶液调节 pH 至弱酸性,分液,水相用乙酸乙酯 (10 mL*3) 提取,合并有机相用无水硫酸钠干燥,浓缩有机相,残余物经硅胶柱层析分离纯化 (正庚烷/乙酯 (v/v) =1/1) 得到产物 N- (4-氟-3-甲基苯基) -3- (N- (((1S, 3S) -3- (二氟甲基) -3-羟基环丁基) 甲基) 氨磺酰基) -4-环丙氧基苯甲酰胺 (220 mg, 84.6 %)。

MS (ESI, pos. ion) m/z:499[M+H]⁺;

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) :δppm 8.44 (s, 1H) , 8.20 (m, 1H) , 7.66 (m, 1H) , 7.56 (m, 1H) , 7.50 (m, 1H) , 7.05 (m, 1H) , 5.79-5.51 (t, J = 56 Hz, 1H) , 4.08 (m, 1H) , 2.99 (m, 2H) , 2.39 (m, 2H) , 2.33 (s, 3H) , 2.09 (m, 1H) , 1.72 (m, 2H) , 0.94 (m, 4H)。

实施例 13: N- (4-氟-3-甲基苯基) -3- (N- (((1S, 3S) -3- (二氟甲基) -3-羟基环丁基) 甲基) 氨磺酰基) -4- (2-甲氧基乙氧基) -苯甲酰胺的制备。

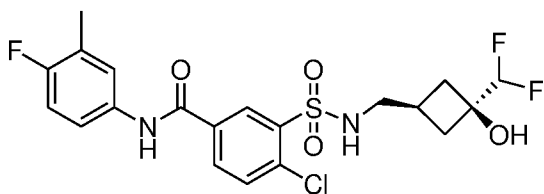


N- (4-氟-3-甲基苯基) -3- (N- (((1S, 3S) -3- (二氟甲基) -3-羟基环丁基) 甲基) 氨磺酰基) -4- (2-甲氧基乙氧基) -苯甲酰胺是按照实施例 11 同样类似方法合成出来的。

MS (ESI, pos. ion) m/z:517[M+H]⁺;

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) :δppm 10.32 (s, 1H) , 8.42 (s, 1H) , 8.22 (m, 1H) , 7.66 (m, 1H) , 7.58 (m, 1H) , 7.47 (m, 1H) , 7.39 (m, 1H) , 7.15 (m, 1H) , 5.95-5.67 (t, J = 56 Hz, 1H) , 5.75 (s, 1H) , 4.34 (m, 2H) , 3.74 (m, 2H) , 3.36 (s, 3H) , 2.85 (m, 2H) , 2.24 (s, 3H) , 2.21 (m, 2H) , 2.01 (m, 1H) , 1.64 (m, 2H)。

实施例 14: N- (4-氟-3-甲基苯基) -3- (N- (((1S, 3S) -3- (二氟甲基) -3-羟基环丁基) 甲基) 氨磺酰基) -4-氯苯甲酰胺的制备。

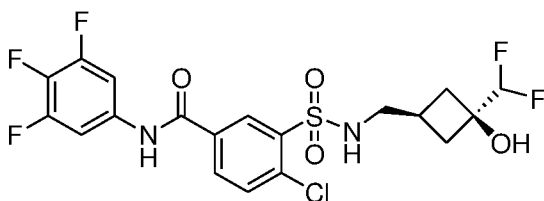


N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)-4-氯苯甲酰胺是按照实施例1同样类似方法合成出来的。

MS (ESI, pos. ion) m/z :477[M+H]⁺;

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : δ ppm 10.52 (s, 1H) , 8.51 (s, 1H) , 8.20 (m, 1H) , 8.13 (m, 1H) , 7.87 (m,2H) , 7.59 (m, 1H) , 7.17 (m, 1H) , 5.91-5.63 (t, J = 56 Hz,1H) ,5.72 (s,1H) ,2.95 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 1.99 (m, 1H) , 1.64 (m,2H).

实施例15: N-(3,4,5-三氟苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)-4-氯苯甲酰胺的制备。

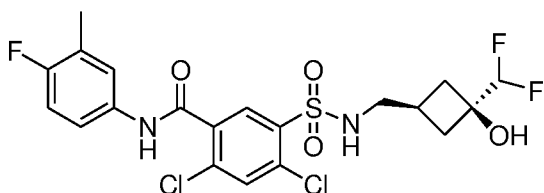


N-(3,4,5-三氟苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)-4-氯苯甲酰胺是按照实施例1同样类似方法合成出来的。

MS (ESI, pos. ion) m/z :499[M+H]⁺;

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : δ ppm 10.84 (s, 1H) , 8.51 (s, 1H) , 8.20 (m, 2H) , 7.90 (m,1H) , 7.74 (m,2H) , 5.91-5.63 (t, J = 56 Hz,1H) ,5.71 (s,1H) ,2.94 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.98 (m, 1H) , 1.64 (m, 2H).

实施例16: 2,4-二氯-5-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)-N-(4-氟-3-甲基苯基)苯甲酰胺的制备



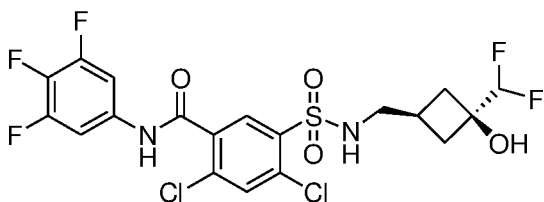
2,4-二氯-5-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基

磺酰基)-N-(4-氟-3-甲基苯基)苯甲酰胺是按照实施例1同样类似方法合成出来的。

MS (ESI, pos. ion) m/z :512[M+H]⁺;

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : δ ppm 10.64 (s, 1H) , 8.20 (m, 1H) , 8.20 (m, 2H) , 7.61 (m,1H) , 7.50 (m, 1H) , 7.17 (m, 1H) , 5.94-5.66 (t, $J = 56$ Hz,1H) ,5.74 (s,1H) ,2.95 (m, 2H), 2.28 (m, 5H), 1.99 (m, 1H) , 1.66 (m,2H).

实施例17: 2,4-二氯-5-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)-N-(3,4,5-三氟苯基)苯甲酰胺的制备

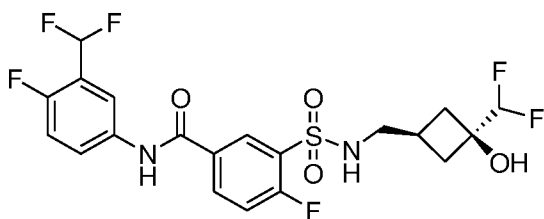


2,4-二氯-5-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)-N-(3,4,5-三氟苯基)苯甲酰胺是按照实施例1同样类似方法合成出来的。

MS (ESI, pos. ion) m/z :534[M+H]⁺;

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : δ ppm 11.05 (s, 1H) , 8.22 (m, 1H) , 8.11 (m, 2H) , 7.60 (m,2H) , 5.94-5.66 (t, $J = 56$ Hz,1H) ,5.75 (s,1H) ,2.94 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 1.98 (m, 1H) , 1.68 (m,2H).

实施例18: N-(4-氟-3-二氟甲基苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)-4-氟苯甲酰胺的制备

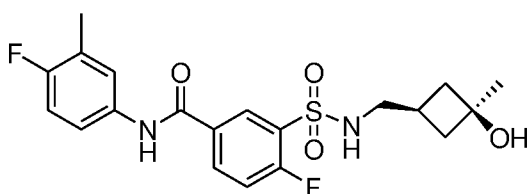


N-(4-氟-3-二氟甲基苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)-4-氟苯甲酰胺是按照实施例1同样类似方法合成出来的。

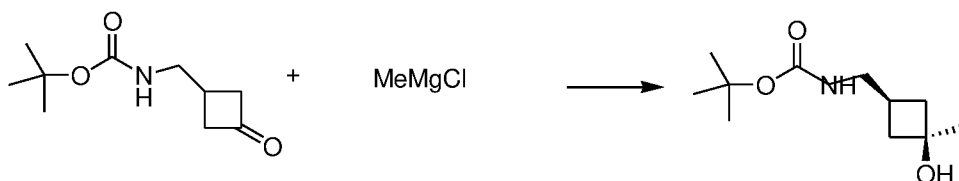
MS (ESI, pos. ion) m/z :497[M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : δ ppm 10.72 (s, 1H) , 8.42 (m, 1H) , 8.33 (m, 1H) , 8.20 (m, 1H) , 8.09 (m, 1H) , 7.96 (m, 1H) , 7.73 (m, 1H) , 7.44 (m, 1H) , 7.42-7.14 (t, $J = 56$ Hz, 1H) , 5.94-5.66 (t, $J = 56$ Hz, 1H) , 5.75 (s, 1H) , 2.98 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.99 (m, 1H) , 1.68 (m, 2H).

实施例 19: 4-氟-N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-羟基-3-甲基环丁基)甲基)氨基磺酰基)苯甲酰胺的制备



步骤 1) (((1s, 3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成



将化合物 ((3-氧代环丁基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (500 mg, 2.5 mmol) 溶于四氢呋喃(10 mL)中, 冰浴条件下逐滴加入甲基氯化镁-四氢呋喃溶液(2.6 mL, 1 mol/L, 7.5 mmol), 加毕室温下反应 16 小时, 反应完毕。加入饱和氯化铵水溶液(30 mL)淬灭, 用 EA (30mLX2)提取, 分离有机相, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩有机相, 残余物经硅胶柱层析分离纯化 (正庚烷/乙酯 (v/v) =3/1) 得淡黄色油状产物 (((1s, 3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (120 mg, 22%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z :216[M+H]⁺;

步骤 2) (1s, 3s)-3-(氨基甲基)-1-甲基环丁醇盐酸盐的合成

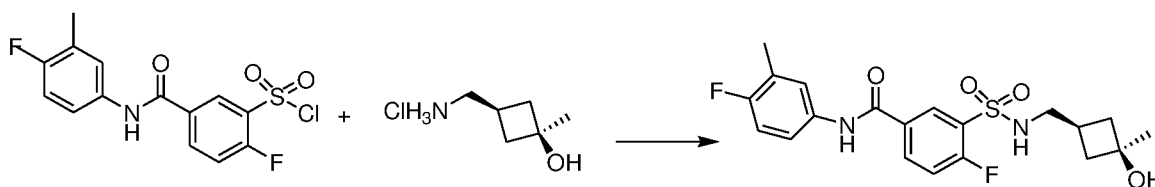


将化合物 (((1s, 3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (120

mg, 0.6 mmol) 溶于氯化氢-乙醇溶液 (10 mL, 20%), 室温搅拌反应 2 小时, 反应完毕。浓缩反应液, 残余物中加入甲苯 (20mLX2) 旋蒸浓缩二次带走残余溶剂, 得到油状液体产物 (1s, 3s) -3-(氨基甲基)-1-甲基环丁醇盐酸盐 (60 mg, 99%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 116[M+H-HCl]⁺;

步骤 3) 4-氟-N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-羟基-3-甲基环丁基)甲基)氨基磺酰基)苯甲酰胺的合成

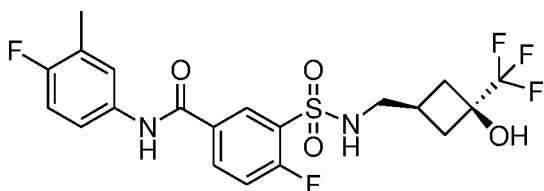


将化合物 2-氟-5-((4-氟-3-甲基苯基)氨基甲酰基)苯-1-磺酰氯 (60 mg, 0.4 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 冰浴条件下加入 (1s, 3s) -3-(氨基甲基)-1-甲基环丁醇盐酸盐 (137 mg, 0.4 mmol), 三乙胺 (202 mg, 2 mmol), 搅拌反应 30 分钟, 反应完毕。用 1N 盐酸水溶液 (5 mL) 调节 pH 至弱酸性, 分液, 水相用乙酸乙酯 (10 mL*3) 提取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩有机相, 残余物经硅胶柱层析分离纯化 (正庚烷/乙酯 (v/v) = 1/1) 得到产物白色固体 4-氟-N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-羟基-3-甲基环丁基)甲基)氨基磺酰基)苯甲酰胺 (50 mg, 30%)。

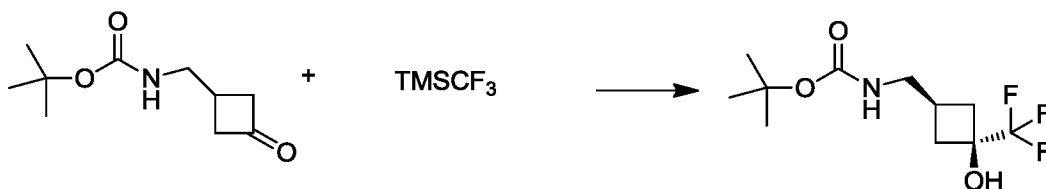
MS (ESI, pos. ion) m/z: 425[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) : δ ppm 10.47 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.23 (s, 3H).

实施例 20: 4-氟-N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)甲基)氨基磺酰基)苯甲酰胺的制备



步骤 1) (((1s, 3s) -3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成



将化合物 ((3-氧代环丁基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (500 mg, 2.5 mmol) 和 碳酸铯 (1.2g, 3.75 mmol) 溶于 DMF (10 mL) 中, 冰浴条件下逐滴加入 (三氟甲基) 三甲基硅烷 (1.5 mL, 10.0 mmol), 加毕室温下反应两小时。加入饱和氯化铵水溶液 (30 mL) 淬灭, 用 EA (30 mL * 2) 提取, 分离有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩蒸干。向粗品中加入 20 mL 的甲醇溶解, 再加入碳酸钾 (0.69 g, 5 mmol) 于室温下反应过夜。浓缩蒸干过硅胶柱 PE/EA=2:1 得 (((1s, 3s) -3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (330 mg, 49%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 270 [M+H]⁺;

步骤 2) (1s, 3s) -3-(氨基甲基) -1-(三氟甲基) 环丁醇盐酸盐的合成

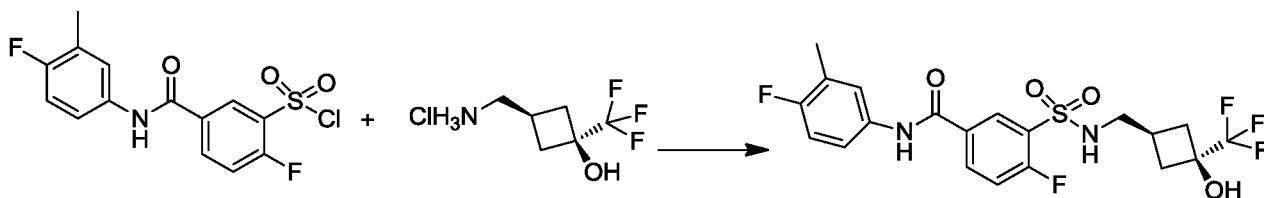


将化合物 (((1s, 3s) -3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (180 mg, 0.67 mmol) 溶于氯化氢-乙醇溶液 (10 mL, 20%), 室温搅拌反应 2 小时, 反应完毕。浓缩反应液, 残余物中加入甲苯 (20 mL * 2) 旋蒸浓缩二次带走残余溶剂, 得到油状液体产物 (1s, 3s) -3-(氨基甲基) -1-(三氟甲基) 环丁醇盐酸盐 (130 mg, 98%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 170 [M+H-HCl]⁺;

步骤 3) 4-氟-N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(N-(((1s, 3s) -3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)甲基)氨基磺酰基)苯甲酰胺的合成

-41-

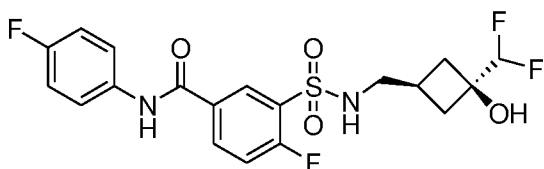


将化合物 2-氟-5-((4-氟-3-甲基苯基)氨基甲酰基)苯-1-磺酰氯(60 mg, 0.4 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL),冰浴条件下加入(1s, 3s)-3-(氨基甲基)-1-(三氟甲基)环丁醇盐酸盐(125 mg, 0.6 mmol),三乙胺(202 mg, 2 mmol),搅拌反应 30 分钟,反应完毕。用 1N 盐酸水溶液(5mL)调节 pH 至弱酸性,分液,水相用乙酸乙酯(10 mL*3)提取,合并有机相用无水硫酸钠干燥,浓缩有机相,残余物经硅胶柱层析分离纯化(正庚烷/乙酯(v/v)=1/1)得到产物白色固体 4-氟-N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)甲基)氨基磺酰基)苯甲酰胺(50 mg, 26%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z:479[M+H]⁺;

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) :δ ppm 10.49 (s, 1H) , 8.39 (m, 1H) , 8.31 (m, 1H) , 8.22(m, 1H) , 7.67(m,2H) , 7.59(m, 1H) , 7.16(m, 1H) , 6.42(s,1H) , 2.98 (m, 2H) , 2.36 (m, 2H) , 2.25 (s, 3H) , 2.19 (m, 1H) , 1.67 (m, 2H).

实施例 21: N-(4-氟苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)-4-氟苯甲酰胺的制备



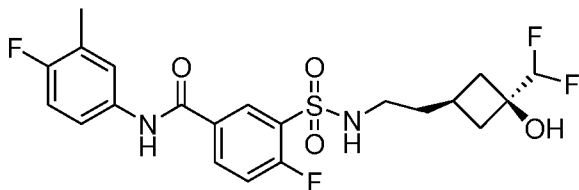
N-(4-氟苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)-4-氟苯甲酰胺是按照实施例 1 同样类似方法合成出来的。

MS (ESI, pos. ion) m/z:447[M+H]⁺;

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) :δ ppm 10.55 (s, 1H) , 8.38 (m, 1H) , 8.29 (m, 1H) , 8.19 (m, 1H) , 7.79 (m,2H) , 7.67 (m, 1H) , 7.24 (m, 2H) , 5.93-5.65 (t, J = 56 Hz, 1H) , 5.74 (s, 1H) , 2.96 (m, 2H) , 2.24 (m, 2H) , 1.98 (m, 1H) , 1.66

(m,2H).

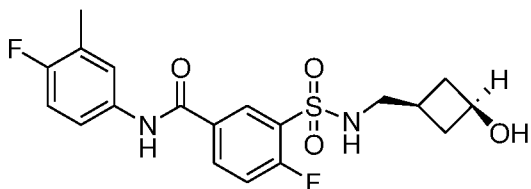
实施例 22: 3- (N- (2 - ((1S, 3R) -3- (二氟甲基) -3-羟基环丁基) 乙基) 氨基磺酰基) -4-氟-N- (4-氟-3-甲基苯基) 苯甲酰胺的制备



MS (ESI, pos. ion) m/z :475[M+H]⁺;

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : δ ppm 10.49 (s, 1H) , 8.38 (s, 1H) , 8.28 (m, 1H) , 8.17 (m, 1H) , 7.66 (m,2H) , 7.58 (m, 1H) , 7.15 (m, 1H) , 5.95-5.67 (t, J = 56 Hz,1H) , 5.79 (s,1H) , 2.98 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 1.94 (m, 1H) , 1.69 (m, 2H), 1.47 (m, 2H)。

实施例 23: 4-氟-N- (4-氟-3-甲基苯基) -3- (N- (((1S, 3S) -3-羟基环丁基) 甲基) 氨基磺酰基) 苯甲酰胺的制备

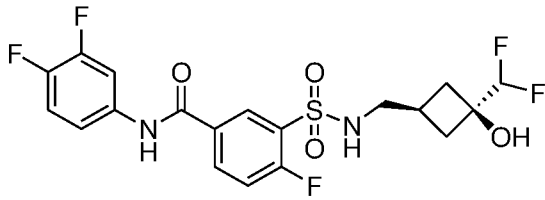


4-氟-N- (4-氟-3-甲基苯基) -3- (N- (((1S, 3S) -3-羟基环丁基) 甲基) 氨基磺酰基) 苯甲酰胺是按照实施例 1 同样类似方法合成出来的。

MS (ESI, pos. ion) m/z :411[M+H]⁺;

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : δ ppm 10.47 (s, 1H) , 8.37 (m, 1H) , 8.28 (m, 1H), 8.10(m, 1H), 7.66(m,2H), 7.58(m, 1H), 7.14(m, 1H), 4.91(m,1H),3.85 (m,1H) ,2.94 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.80 (m, 1H) , 1.41 (m,2H).

实施例 24: N- (3, 4-二氟苯基) -3- (N- (((1S, 3S) -3- (二氟甲基) -3-羟基环丁基) 甲基) 氨基磺酰基) -4-氟苯甲酰胺的制备

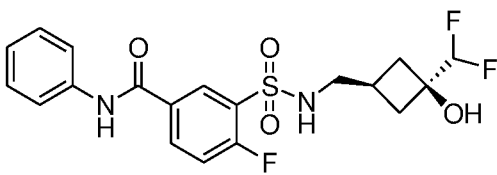


N-(3,4-二氟苯基)-3-(N-(((1S,3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)-4-氟苯甲酰胺是按照实施例1同样类似方法合成出来的。

MS (ESI, pos. ion) m/z :465[M+H]⁺;

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : δ ppm 10.68 (s, 1H) , 8.38 (m, 1H) , 8.29 (m, 1H) , 8.18 (m, 1H) , 7.94 (m,1H) , 7.68 (m, 1H) , 7.52 (m, 1H) , 7.47 (m, 1H) , 5.92-5.64 (t, $J = 56$ Hz,1H) ,5.73 (s,1H) ,2.96 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 1.98 (m, 1H) , 1.66 (m,2H).

实施例25: N-苯基-3-(N-(((1S,3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)-4-氟苯甲酰胺的制备



N-苯基-3-(N-(((1S,3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)-4-氟苯甲酰胺是按照实施例1同样类似方法合成出来的。

MS (ESI, pos. ion) m/z :429[M+H]⁺;

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : δ ppm 10.49 (s, 1H) , 8.38 (m, 1H) , 8.30 (m, 1H) , 8.15 (m, 1H) , 7.77 (m,2H) , 7.66 (m, 1H) , 7.39 (m, 2H) , 7.13 (m, 1H) , 5.93-5.65 (t, $J = 56$ Hz,1H) ,5.74 (s,1H) ,2.97 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.99 (m, 1H) , 1.67 (m,2H).

药效学检测实验

用 HBV HepG2.2.15 细胞株进行体外抗 HBV 药效活性检测实验

1、实验方法:

qPCR 检测细胞培养液病毒 DNA 含量并计算化合物对病毒抑制一半时的浓度 (EC₅₀) , 具体实验方法如下:

接种 HepG2.2.15 细胞到 24 孔细胞培养板 (200, 000 细胞/孔), 第二天加入含有不同浓度待测化合物的细胞培养液处理细胞 (化合物最高浓度为 $5\mu\text{M}$, 5 倍梯度稀释, 6 个稀释点)。第五天更换含待测药物的培养液, 第八天收集培养上清, 离心。

定量 PCR: 参照乙型肝炎病毒核酸定量测定试剂盒 (PCR-荧光探针法)。在 PCR 反应管中加入核酸释放剂, 再于各管中加入已稀释好的标准品模板 (标准品模板最高浓度为 $4 \times 10^7 \text{IU/mL}$, 十倍稀释 4 个点, 最低浓度为 $4 \times 10^4 \text{IU/mL}$); 加入样本模板; 按照 PCR 体系配置反应混合液, 加入到反应管中; 盖上 PCR 反应管盖; 按照设定程序运行定量 PCR 仪。

化合物对 HBV 复制抑制百分率计算: $\% \text{ Inh.} = \left[1 - \frac{\text{加化合物处理 HBV DNA 总量}}{\text{对照处理 HBV DNA 总量}} \right] \times 100$ 。

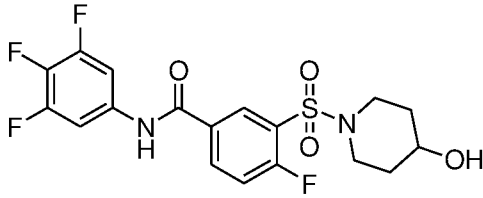
计算化合物对 HBV 复制的 EC_{50} 值: 应用 GraphPad Prism5 分析软件, 选用“四参数逻辑斯谛方程”计算出 EC_{50} 值。

2、实验结果: 见表 1:

表 1: 化合物在 HBV HepG2.2.15 细胞株的抗 HBV 活性

测试化合物	$\text{EC}_{50}(\mu\text{mol})$
对照化合物	0.256
实施例 2	0.156
实施例 3	0.230
实施例 4	0.280
实施例 5	0.104
实施例 7	0.188
实施例 9	0.270
实施例 10	0.262
实施例 14	0.120
实施例 19	0.210
实施例 20	0.195
实施例 23	0.110

备注: 对照化合物的结构式如下式所示, 其制备方法参见 WO2017059059。



实验结果显示，本发明化合物有较强的抗 HBV 病毒的作用，因此适用于治疗因 HBV 病毒感染引起的各类疾病。

毒性检测实验

用 HepG2 细胞株进行体外毒性 CC_{50} 检测实验

1、实验方法：

发光法细胞活力检测试剂盒检测 HepG2 细胞活率并计算化合物对 HepG2 细胞活率抑制一半时的浓度 (CC_{50})，具体实验方法如下：

接种 HepG2 细胞到 96 孔细胞培养板 (4, 000 细胞/孔)，第二天加入含有不同浓度待测化合物的细胞培养液处理细胞 (化合物最高浓度为 $200\mu\text{M}$ ，10 倍梯度稀释，6 个稀释点)。第五天用发光法细胞活力检测试剂盒检测细胞活率。

化合物对 HepG2 细胞活率抑制百分率计算： $\% \text{ Inh.} = \text{【} 1 - \text{加化合物处理 HepG2 细胞活率} / \text{对照处理 HepG2 细胞活率} \text{】} \times 100$ 。

计算化合物对 HepG2 细胞活率的 CC_{50} 值：应用 GraphPad Prism5 分析软件，选用“四参数逻辑斯谛方程”计算出 CC_{50} 值。

2、实验结果：见表 2：

表 2：化合物对 HepG2 细胞的 CC_{50} 值

测试化合物	CC_{50} (μmol)
对照化合物	4.7
实施例 1	25.5
实施例 2	35.8
实施例 4	25.6
实施例 7	31.5
实施例 8	25.4
实施例 9	21.8
实施例 14	26.9
实施例 19	45.7
实施例 20	33.7

实施例 23	30.4
--------	------

备注：对照化合物的结构式如前所述。

毒性检测实验结果显示，本发明化合物毒性较小。体外毒性 CC_{50} 实验数据比对照化合物提高 5 到 10 倍左右。同时，本发明化合物，例如，实施例 7 化合物（鼠 $LD_{50} > 2200$ 毫克）。对照化合物（鼠 $LD_{50} > 1000$ 毫克）。显示出比对照化合物更小的毒性，有更好的安全性。

药代动力学检测实验

测试化合物在 Beagle 犬体内的药代动力学研究

1、实验方法 1：

Beagle 犬经前肢静脉注射 2mg/kg 的测试化合物。

给药后按时间点(0.083、0.25、0.5、1、2、4、8、12 和 24 小时)经颈静脉采血，收集于加有 EDTA-K2 的抗凝管中。血样经过 5500rpm 离心 10min 后取得血浆。血浆样品经液液萃取后，在 LC-MS/MS 上，以多重反应离子监测 (MRM) 方式进行定量分析。采用 WinNonlin6.3 软件用非房室模型法计算药动力学参数。

2、数据：见表 3：

表 3：化合物在 Beagle 犬体内的药代动力学数据

测试化合物	给药途径	Dose	$T_{1/2}$	AUC_{0-t}	AUC_{0-inf}	CL	V_{ss}
		mg/kg	h	hr*ng/mL	hr*ng/mL	mL/kg/min	L/kg
对照化合物	iv	2	4.7±0.8	7380±1812	7460±1932	3.6±0.6	1.28±0.18
实施例 9	iv	2	16±3	8397±461	13467±1060	2.6±0.2	3.59±0.12

备注：对照化合物的结构式如前所述。

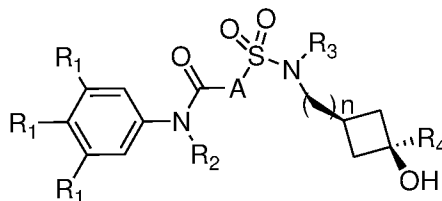
表 3 结果显示：Beagle 犬 IV 给药后，与对照化合物相比，实施例 9 化合物所有指标如药时曲线下面积 (AUC_{0-t})，药时曲线下面积 (AUC_{0-inf})，清除率 (CL) 和稳态表现分部容积 (V_{ss}) 均远远好于对照化合物的药时曲线下面积 (AUC_{0-t})，药时曲线下面积 (AUC_{0-inf})，清除率 (CL) 和稳态表现分部容积 (V_{ss})。

综上所述，本发明化合物有较强的抗 HBV 病毒的作用；且本发明化合物具有更有利的药代测试结果和良好的毒性检测结果，这将使其更有可能成为有效

的和安全的药物。

权利要求书

1. 式 (I) 所表示的化合物, 或其药学上可接受的盐:



(I)

其中:

R_1 在每次出现时都各自独立地选自如下基团: 氢, 卤素, 烷基, 环烷基, 卤代烷基, 烷氧基, 氰基, 羟基, 硝基, 烷氨基, 巯基, 氨基;

R_2 选自氢或 C_{1-4} 烷基;

A 代表一个 5 到 6 元的芳香环, 所述 5 到 6 元的芳香环任选含有一个或多个杂原子, 杂原子各自独立地选自 O, S 和 N; 所述 5 到 6 元的芳香环任选被一个或多个如下取代基所取代: 卤素, 烷基, 环烷基, 卤代烷基, 烷氧基, 环烷氧基, 氰基, 羟基, 硝基, 烷氨基, 巯基, 氨基, 芳基, 杂芳基, 杂环基, 所述烷氧基中的烷基任选进一步被烷氧基取代;

R_3 选自氢或 C_{1-4} 烷基;

R_4 选自氢, 烷基, 环烷基, 卤代烷基, 所述烷基, 环烷基, 卤代烷基中的烷基任选进一步被烷氧基取代;

n 为 1 或 2。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中, R_2 为氢, R_3 为氢。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中, n 为 1。

4. 如权利要求 1~3 任一项所述的化合物, 其中, A 为苯环, 所述苯环任选被一个或多个如下取代基所取代: 卤素, 烷基, 环烷基, 卤代烷基, 烷氧基, 环烷氧基, 氰基, 羟基, 硝基, 烷氨基, 巯基, 氨基, 芳基, 杂芳基, 杂环基, 所述烷氧基中的烷基任选进一步被烷氧基取代。

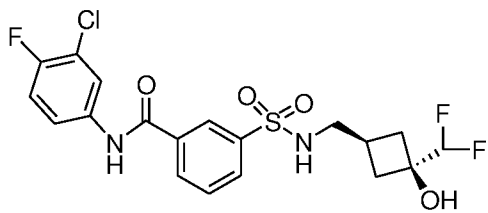
5. 如权利要求 1~4 任一项所述的化合物, 其中, A 为苯环, 所述苯环任选被一个或多个如下取代基所取代: 卤素, 烷基, 环烷基, 卤代烷基, 烷氧基, 环烷氧基, 氰基, 羟基, 硝基, 烷氨基, 巯基, 氨基, 芳基, 杂芳基, 杂环基, 所述烷氧基中的烷基任选进一步被烷氧基取代; A 所连接的酰胺基和磺酰胺基为间位关系。

6. 如权利要求 1~5 任一项所述的化合物, 其中, R_1 在每次出现时都各自独立地选自如下基团: 氢, 卤素, 烷基, 卤代烷基。

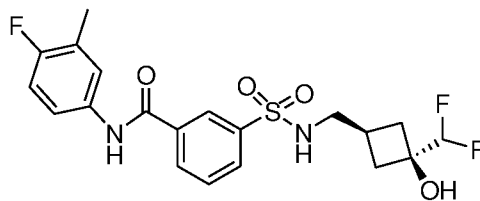
7.如权利要求1~6任一项所述的化合物,其中, R_1 在每次出现时都各自独立地选自如下基团:氢,氟,氯,甲基,二氟甲基。

8.如权利要求1~7任一项所述的化合物,其中, R_4 选自氢,甲基,二氟甲基,三氟甲基。

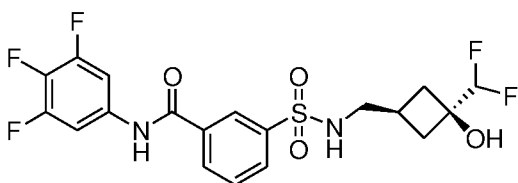
9.如权利要求1所述的化合物,其中所述的式(I)化合物选自:



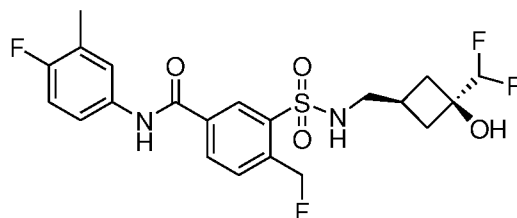
(1)



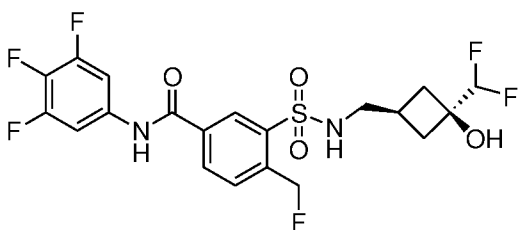
(2)



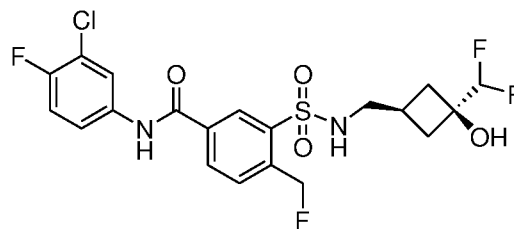
(3)



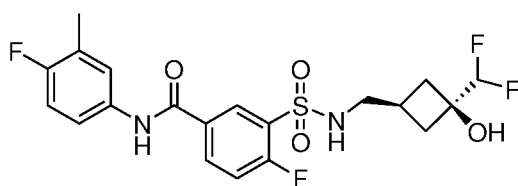
(4)



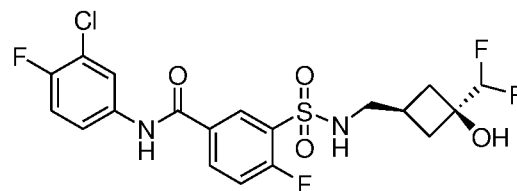
(5)



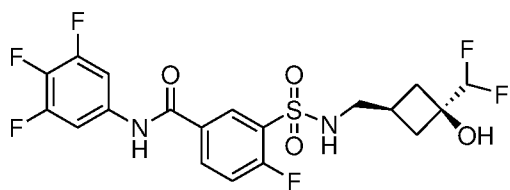
(6)



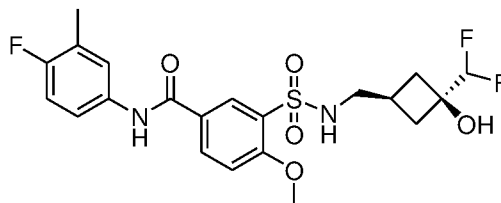
(7)



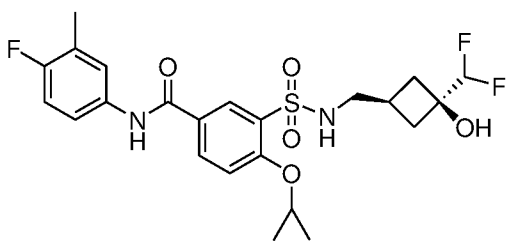
(8)



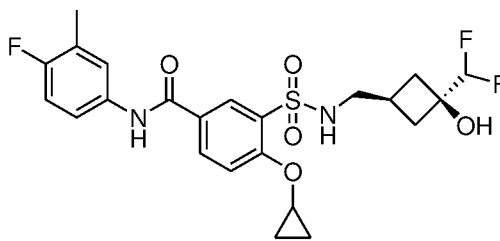
(9)



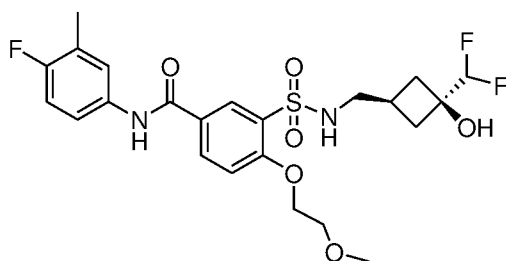
(10)



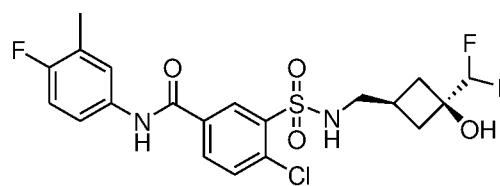
(11)



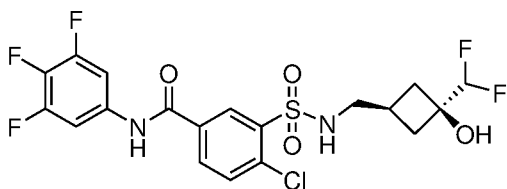
(12)



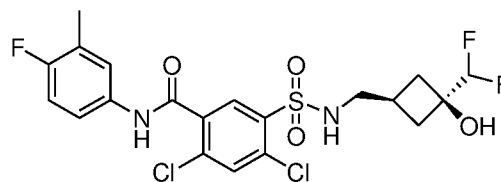
(13)



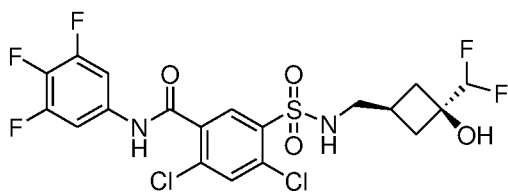
(14)



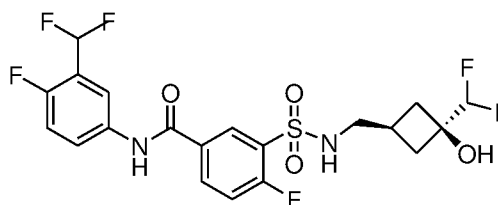
(15)



(16)

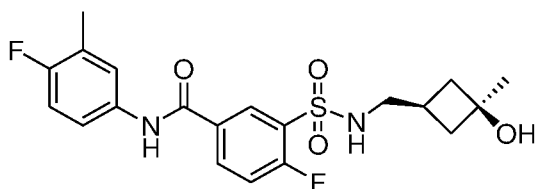


(17)

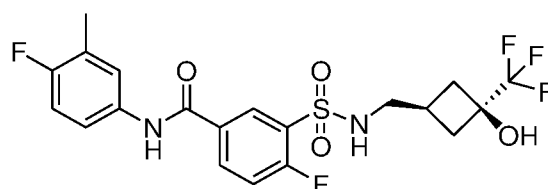


(18)

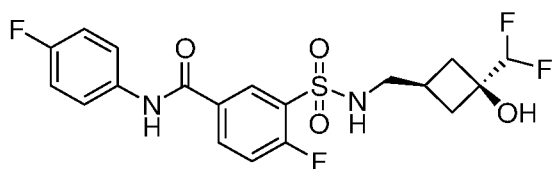
-51-



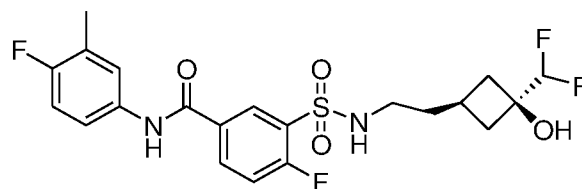
(19)



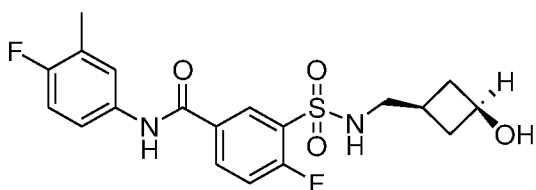
(20)



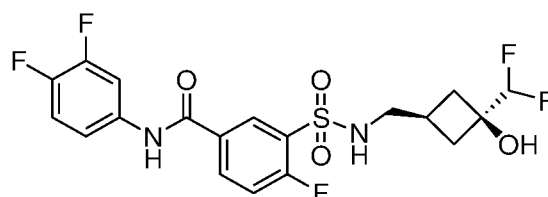
(21)



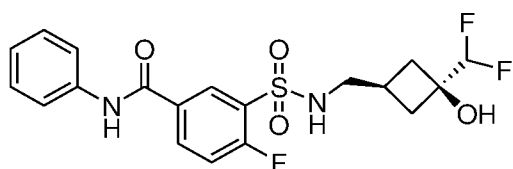
(22)



(23)



(24)



(25)

(1) N-(3-氯-4-氟苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)苯甲酰胺;

(2) N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基)甲基)氨基磺酰基)苯甲酰胺;

(3) N-(3,4,5-三氟苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基

环丁基) 甲基) 氮磺酰基) 苯甲酰胺;

(4) N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基) 甲基) 氮磺酰基)-4-氟甲基苯甲酰胺;

(5) N-(3,4,5-三氟苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基) 甲基) 氮磺酰基)-4-氟甲基苯甲酰胺;

(6) N-(3-氯-4-氟苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基) 甲基) 氮磺酰基)-4-氟甲基苯甲酰胺;

(7) N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基) 甲基) 氮磺酰基)-4-氟苯甲酰胺;

(8) N-(3-氯-4-氟苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基) 甲基) 氮磺酰基)-4-氟苯甲酰胺;

(9) N-(3,4,5-三氟苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基) 甲基) 氮磺酰基)-4-氟苯甲酰胺;

(10) N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基) 甲基) 氮磺酰基)-4-甲氧基苯甲酰胺;

(11) N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基) 甲基) 氮磺酰基)-4-异丙氧基苯甲酰胺;

(12) N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基) 甲基) 氮磺酰基)-4-环丙氧基苯甲酰胺;

(13) N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基) 甲基) 氮磺酰基)-4-(2-甲氧基乙氧基)-苯甲酰胺;

(14) N-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基) 甲基) 氮磺酰基)-4-氯苯甲酰胺;

(15) N-(3,4,5-三氟苯基)-3-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基) 甲基) 氮磺酰基)-4-氯苯甲酰胺;

(16) 2,4-二氯-5-(N-(((1S, 3S)-3-(二氟甲基)-3-羟基环丁基) 甲基) 氮磺酰基)-N-(4-氟-3-甲基苯基) 苯甲酰胺;

(17) 2,4-二氟-5- (N - (((1S, 3S) -3- (二氟甲基) -3-羟基环丁基) 甲基) 氨基磺酰基) -N- (3,4,5-三氟苯基) 苯甲酰胺;

(18) N- (4-氟-3-二氟甲基苯基) -3- (N - (((1S, 3S) -3- (二氟甲基) -3-羟基环丁基) 甲基) 氨基磺酰基) -4-氟苯甲酰胺;

(19) 4-氟-N- (4-氟-3-甲基苯基) -3- (N - (((1S, 3S) -3-羟基-3-甲基环丁基) 甲基) 氨基磺酰基) 苯甲酰胺;

(20) 4-氟-N- (4-氟-3-甲基苯基) -3- (N - (((1S, 3S) -3-羟基-3- (三氟甲基) 环丁基) 甲基) 氨基磺酰基) 苯甲酰胺;

(21) N- (4-氟苯基) -3- (N - (((1S, 3S) -3- (二氟甲基) -3-羟基环丁基) 甲基) 氨基磺酰基) -4-氟苯甲酰胺;

(22) 3- (N- (2- (((1S, 3R) -3- (二氟甲基) -3-羟基环丁基) 乙基) 氨基磺酰基) -4-氟-N- (4-氟-3-甲基苯基) 苯甲酰胺;

(23) 4-氟-N- (4-氟-3-甲基苯基) -3- (N - (((1S, 3S) -3-羟基环丁基) 甲基) 氨基磺酰基) 苯甲酰胺;

(24) N- (3, 4-二氟苯基) -3- (N - (((1S, 3S) -3- (二氟甲基) -3-羟基环丁基) 甲基) 氨基磺酰基) -4-氟苯甲酰胺;

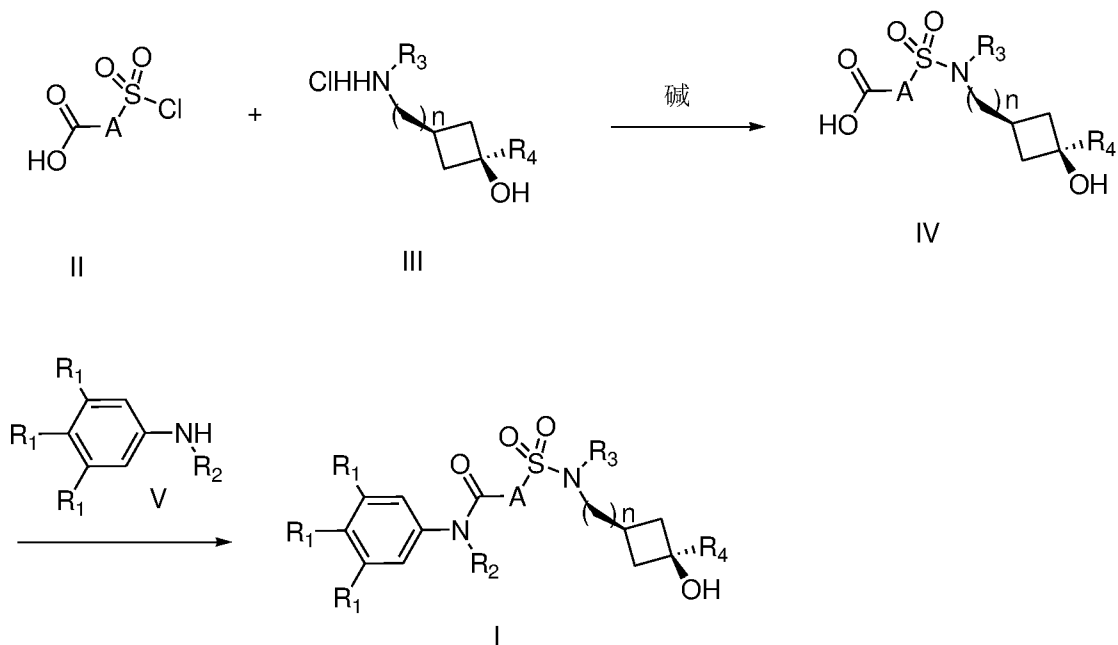
(25) N-苯基-3- (N - (((1S, 3S) -3- (二氟甲基) -3-羟基环丁基) 甲基) 氨基磺酰基) -4-氟苯甲酰胺。

10. 药物组合物, 其中包括有效剂量的权利要求 1~9 中任一项的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 以及任选的可药用的载体、赋形剂或它们的组合。

11. 如权利要求 1~9 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 10 所述的药物组合物在制备用于治疗或者预防乙型肝炎病毒感染的疾病的药物中的应用。

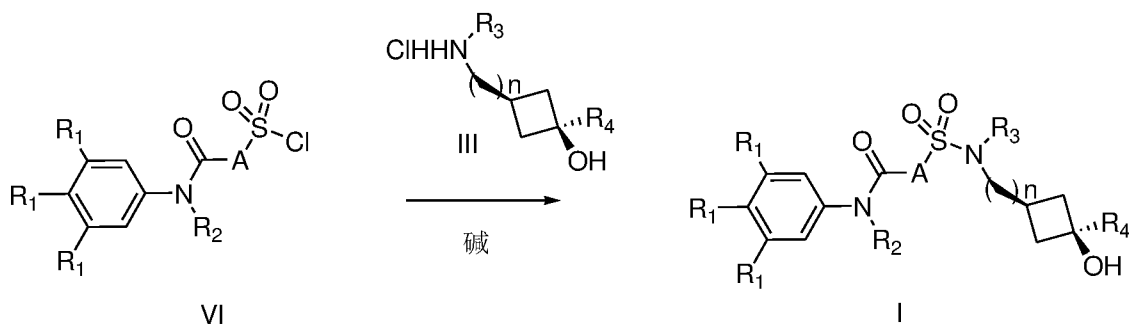
12. 权利要求 1 所述的式 (I) 化合物的制备方法, 所述方法包括:

制备方法 a: 式 II 所示化合物与式 III 所示化合物在碱存在下反应得到式 IV 所示化合物, 式 IV 所示化合物与式 V 所示化合物在 EDC 条件下缩合得到式 (I) 化合物:



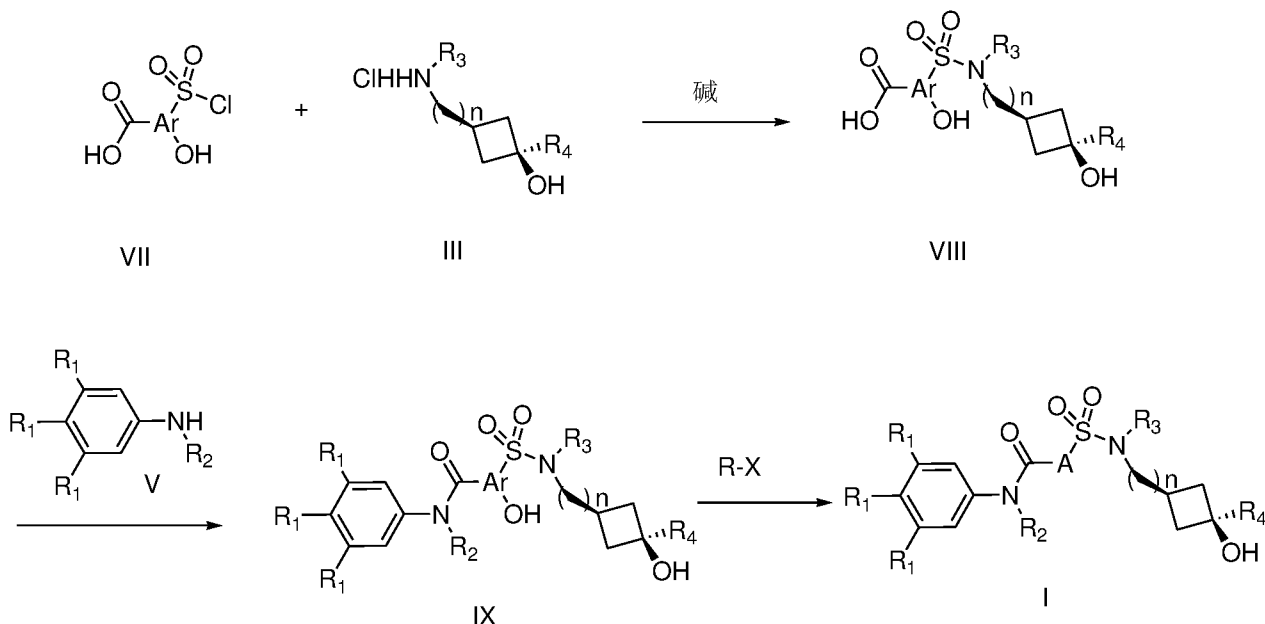
其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 n 如权利要求 1 所定义，A 代表一个 5 到 6 元的芳香环，所述 5 到 6 元的芳香环任选含有一个或多个杂原子，杂原子各自独立地选自 O, S 和 N; 所述 5 到 6 元的芳香环任选被一个或多个如下取代基所取代：卤素，烷基，环烷基，卤代烷基，氰基，羟基，硝基，烷氨基，巯基，氨基，芳基，杂芳基，杂环基；

制备方法 b: 式 VI 所示化合物与式 III 所示化合物在碱存在下反应得到式(I) 化合物:



其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 n 如权利要求 1 所定义，A 代表一个 5 到 6 元的芳香环，所述 5 到 6 元的芳香环任选含有一个或多个杂原子，杂原子各自独立地选自 O, S 和 N; 所述 5 到 6 元的芳香环任选被一个或多个如下取代基所取代：卤素，烷基，环烷基，卤代烷基，环烷氧基，氰基，羟基，硝基，烷氨基，巯基，氨基，芳基，杂芳基，杂环基；或者

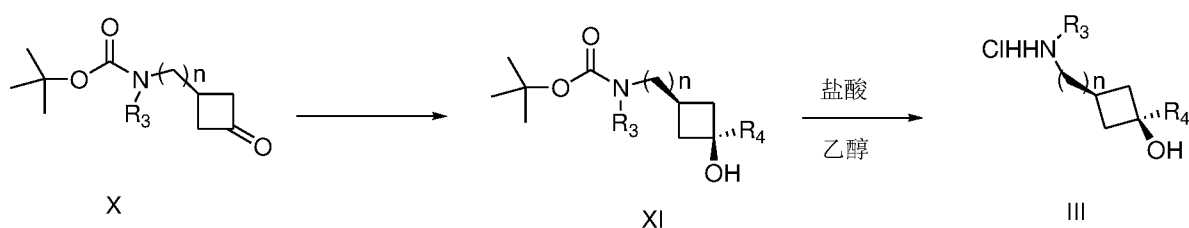
制备方法 c: 式 VII 所示化合物与式 III 所示化合物在碱存在下反应得到式 VIII 化合物, 式 VIII 所示化合物与式 V 所示化合物在 EDC 条件下缩合得到式 IX 化合物, 式 IX 化合物与卤代烷反应得到式 (I) 化合物:



其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 n 如权利要求 1 所定义; A 代表一个 5 到 6 元的芳香环, 所述 5 到 6 元的芳香环任选含有一个或多个杂原子, 杂原子各自独立地选自 O, S 和 N, 所述 5 到 6 元的芳香环被一个或多个烷氧基所取代, 所述烷氧基中的烷基任选进一步被烷氧基取代; R-X 为卤代烷, 其中 X 为卤素, R 为烷基, 所述烷基任选进一步被烷氧基取代; Ar 为一个 5 到 6 元的芳香环, 所述 5 到 6 元的芳香环任选含有一个或多个杂原子, 杂原子各自独立地选自 O, S 和 N。

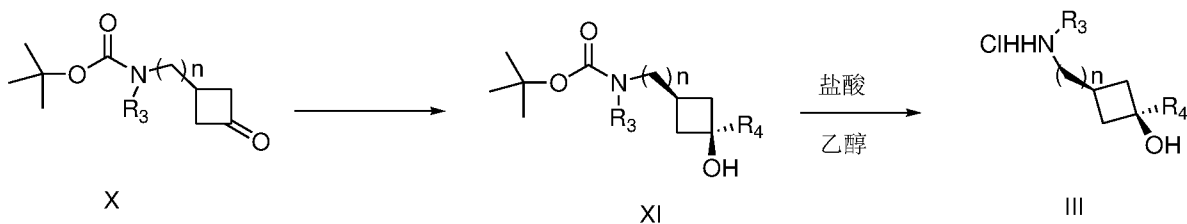
13. 如权利要求 12 所述的制备方法, 其中式 III 化合物的制备方法, 包括:

制备方法 a: 将式 X 化合物与还原剂反应得式 XI 化合物; 式 XI 化合物在盐酸乙醇溶液作用下脱 BOC 保护得式 III 化合物:



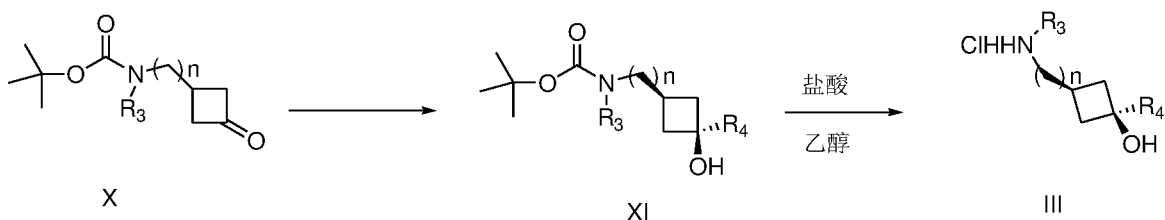
其中, R_4 为氢, R_3 和 n 如权利要求 1 所定义;

制备方法 b: 将式 X 化合物与格氏试剂反应得式 XI 化合物; 式 XI 化合物在盐酸乙醇溶液作用下脱 BOC 保护得式 III 化合物:



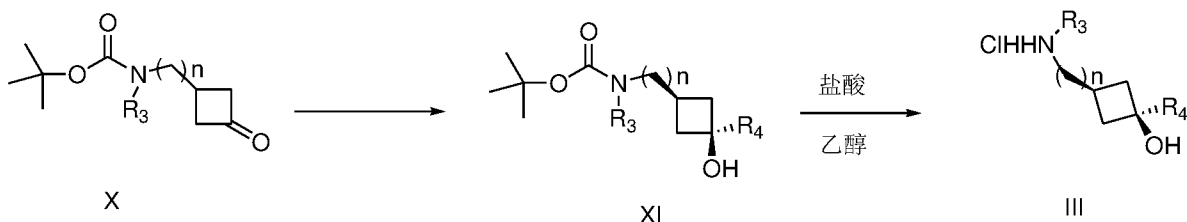
其中, R_4 为烷基或环烷基, R_3 和 n 如权利要求 1 所定义;

制备方法 c: 将式 X 化合物与卤代烷基三甲基硅烷反应得式 XI 化合物; 式 XI 化合物在盐酸乙醇溶液作用下脱 BOC 保护得式 III 化合物:



其中, R_4 为卤代烷基, R_3 和 n 如权利要求 1 所定义; 或

制备方法 d: 将式 X 化合物与苯磺酰基卤代烷反应并进一步脱保护得式 XI 化合物; 式 XI 化合物在盐酸乙醇溶液作用下脱 BOC 保护得式 III 化合物:

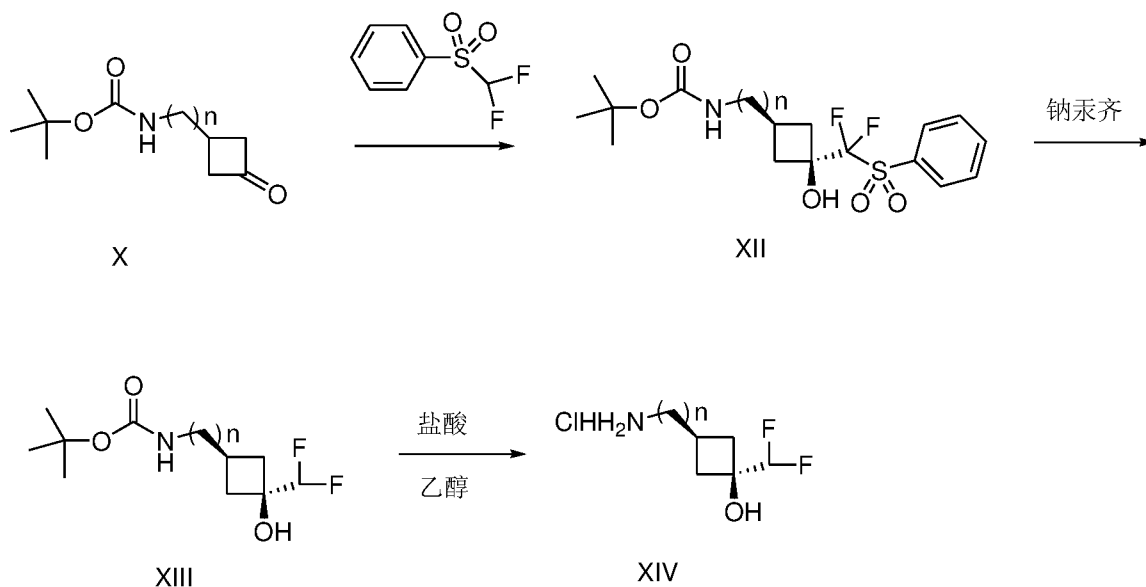


其中, R_4 为卤代烷基, R_3 和 n 如权利要求 1 所定义。

14. 如权利要求 12 所述的制备方法, 当 R_4 为二氟甲基时, 式 III 化合物为式 XIV 化合物, 式 XIV 化合物的制备方法, 包括:

将化合物 X 与 ((二氟甲基) 磺酰基) 苯反应得式 XII 化合物, 式 XII 化合物在钠汞齐的作用下得式 XIII 化合物, 式 XIII 化合物在盐酸乙醇溶液作用下脱 BOC 保护得式 XIV 化合物:

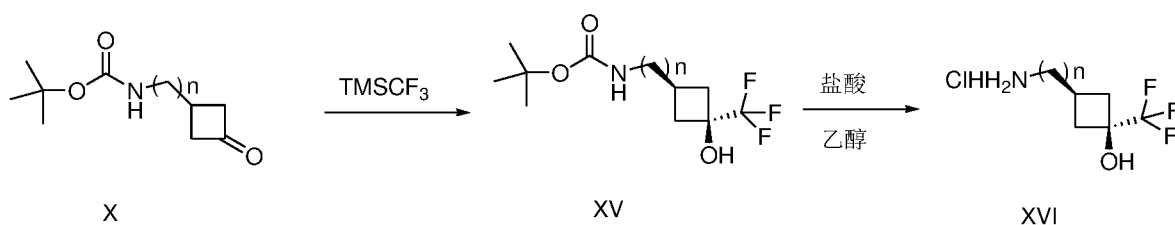
-57-



其中，n 如权利要求 1 所定义。

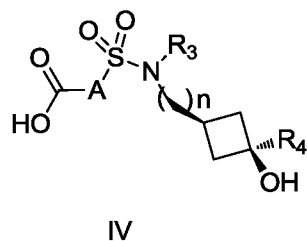
15. 如权利要求 12 所述的制备方法，当 R_4 为三氟甲基时，式 III 化合物为式 XVI 化合物，式 XVI 化合物的制备方法，包括：

将化合物 X 与（三氟甲基）三甲基硅烷反应得式 XV 化合物，式 XV 化合物在盐酸乙醇溶液作用下脱 BOC 保护得式 XVI 化合物：



其中，n 如权利要求 1 所定义。

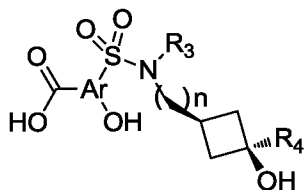
16. 式 IV 化合物：



其中， R_3 、 R_4 和 n 如权利要求 1 所定义，A 代表一个 5 到 6 元的芳香环，所述 5 到 6 元的芳香环任选含有一个或多个杂原子，杂原子各自独立地选自 O，

S 和 N；所述 5 到 6 元的芳香环任选被一个或多个如下取代基所取代：卤素，烷基，环烷基，卤代烷基，氰基，羟基，硝基，烷氨基，巯基，氨基，芳基，杂芳基，杂环基。

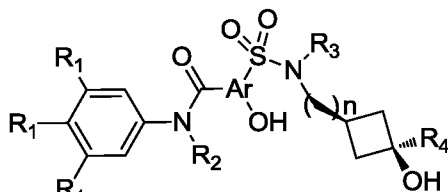
17. 式 VIII 化合物：



VIII

其中， R_3 、 R_4 和 n 如权利要求 1 所定义；Ar 为一个 5 到 6 元的芳香环，所述 5 到 6 元的芳香环任选含有一个或多个杂原子，杂原子各自独立地选自 O、S 和 N。

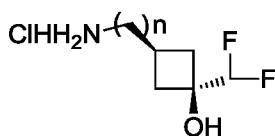
18. 式 IX 化合物：



IX

其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 n 如权利要求 1 所定义；Ar 为一个 5 到 6 元的芳香环，所述 5 到 6 元的芳香环任选含有一个或多个杂原子，杂原子各自独立地选自 O、S 和 N。

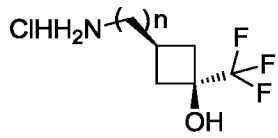
19. 式 XIV 化合物：



XIV

其中， n 为 1 或 2。

20. 式 XVI 化合物：



XVI

其中，n 为 1 或 2。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/083652

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 311/16(2006.01)i; A61K 31/145(2006.01)i; A61P 31/12(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT, CNKI, EPODOC, WPI, 百度学术, BAIDU XUESHU, REGISTRY, CAPLUS: 浙江海正, 磺酰胺, 乙肝, HBV, 抗病毒, sulfamoyl, Hepatitis B virus, antiviral, 结构式检索, structural search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 105209031 A (DREXEL UNIVERSITY ET AL.) 30 December 2015 (2015-12-30) description, pages 75 and 141, embodiment, and claims 1, 15 and 56-61	1-20
X	CN 106166157 A (BARUCH S. BLUMBERG INSTITUTE ET AL.) 30 November 2016 (2016-11-30) description, embodiment, tables 5-8 and claims 1-7	1-20
X	CN 104812743 A (JANSSEN SCIENCES IRELAND UC) 29 July 2015 (2015-07-29) description, embodiment, and claims 1, 11 and 12	1-20
A	CN 102015638 A (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 13 April 2011 (2011-04-13) entire document	1-20

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

09 July 2019

Date of mailing of the international search report

26 July 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

**National Intellectual Property Administration, PRC (ISA/
CN)**
**No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088
China**

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/083652

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	105209031	A	30 December 2015	JP	6409001	B2	17 October 2018
				AU	2013370300	A1	02 July 2015
				SG	10201803698	U A	28 June 2018
				MX	2015008471	A	26 October 2016
				WO	2014106019	A3	18 September 2014
				KR	101942151	B1	24 January 2019
				IL	258007	D0	28 June 2018
				AU	2013370300	B2	15 November 2018
				CA	2896554	A1	03 July 2014
				WO	2014106019	A2	03 July 2014
				KR	20150114480	A	12 October 2015
				US	9938236	B2	10 April 2018
				EA	201591220	A1	29 January 2016
				EP	2938338	A2	04 November 2015
				EP	2938338	A4	23 November 2016
				IL	239397	D0	30 July 2015
				BR	112015015584	A2	12 December 2017
				US	2018230092	A1	16 August 2018
				US	2016024004	A1	28 January 2016
				JP	2019034943	A	07 March 2019
				JP	2016509591	A	31 March 2016
				SG	11201504740U	A	30 July 2015
				IL	239397	A	29 March 2018
				PH	12015501473	A1	21 September 2015
AU	2019200663	A1	28 February 2019				
HK	1217649	A1	20 January 2017				
CN	106166157	A	30 November 2016	US	2016101074	A1	14 April 2016
				US	9399619	B2	26 July 2016
				EP	3085368	A1	26 October 2016
				WO	2013006394	A1	10 January 2013
				US	2017320818	A1	09 November 2017
				US	9758477	B2	12 September 2017
				JP	6516705	B2	22 May 2019
				JP	2014523901	A	18 September 2014
				EP	2726459	A1	07 May 2014
				JP	5977347	B2	24 August 2016
				JP	2017014225	A	19 January 2017
				CN	103889953	B	08 June 2016
				US	2014206666	A1	24 July 2014
				CN	103889953	A	25 June 2014
EP	2726459	A4	31 December 2014				
CN	104812743	A	29 July 2015	JP	6505013	B2	24 April 2019
				NZ	704752	A	29 June 2018
				AP	201508248	A0	28 February 2015
				UY	34992	A	28 February 2014
				JP	2015531773	A	05 November 2015
				KR	20150046090	A	29 April 2015
				AU	2013307337	B2	19 July 2018
				BR	112015004192	A2	04 July 2017
				AP	201508249	A0	28 February 2015

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/083652

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		US 2015266890 A1	24 September 2015
		CL 2015000488 A1	12 June 2015
		BR 112015004205 A2	04 July 2017
		CA 2880699 A1	06 March 2014
		CL 2015000487 A1	12 June 2015
		JP 2019069940 A	09 May 2019
		TW 201900607 A	01 January 2019
		WO 2014033170 A1	06 March 2014
		KR 20150046089 A	29 April 2015
		SG 11201501359T A	30 March 2015
		IL 236989 D0	31 March 2015
		EA 027280 B1	31 July 2017
		TW 201422573 A	16 June 2014
		CN 104902885 A	09 September 2015
		US 2018127361 A1	10 May 2018
		NZ 704748 A	29 June 2018
		EP 2890375 A1	08 July 2015
		EA 201590457 A1	30 June 2015
		AU 2013307337 A1	19 February 2015
		TW I636036 B	21 September 2018
		EP 2890688 A1	08 July 2015
		GT 201500020 A	31 December 2015
		MX 2015002697 A	12 May 2015
		HK 1208465 A1	04 March 2016
		SG 10201709133Q A	28 December 2017
		AR 092270 A1	08 April 2015
		SG 11201501362P A	30 March 2015
		UY 34993 A	28 February 2014
		CA 2881057 A1	06 March 2014
		IL 236967 D0	31 March 2015
		AU 2018226485 A1	27 September 2018
		IL 253225 D0	31 August 2017
		PH 12015500387 A1	27 April 2015
		PH 12015500317 A1	06 April 2015
		JP 2015533782 A	26 November 2015
		WO 2014033176 A1	06 March 2014
		AR 092269 A1	08 April 2015
		US 2015274653 A1	01 October 2015
		TW 201422574 A	16 June 2014
		SG 10201605291W A	30 August 2016
CN 102015638 A	13 April 2011	ES 2527589 T3	27 January 2015
		EP 2280001 A1	02 February 2011
		WO 2009131065 A1	29 October 2009
		CA 2722075 A1	29 October 2009
		JP 5501226 B2	21 May 2014
		JP WO2009131065 A1	18 August 2011
		EP 2280001 B1	15 October 2014
		AU 2009239116 A1	29 October 2009
		US 8420823 B2	16 April 2013
		CA 2722075 C	24 November 2015

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/083652

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		CN 104352492 B	05 December 2017
		CN 104352492 A	18 February 2015
		EP 2280001 A4	18 January 2012
		AU 2009239116 B2	30 May 2013
		US 2011009622 A1	13 January 2011
<hr/>			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/083652

<p>A. 主题的分类 C07C 311/16(2006.01) i; A61K 31/145(2006.01) i; A61P 31/12(2006.01) i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																	
<p>B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D; A61K; A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNPAT, CNKI, EPDOC, WPI, 百度学术, REGISTRY, CAPLUS: 浙江海正, 磺酰胺, 乙肝, HBV, 抗病毒, sulfamoyl, Hepatitis B virus, antiviral, 结构式检索</p>																	
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 105209031 A (德雷克塞尔大学等) 2015年 12月 30日 (2015 - 12 - 30) 说明书第75、141页, 实施例, 权利要求1、15、56-61</td> <td>1-20</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 106166157 A (巴鲁 S 布隆伯格研究所等) 2016年 11月 30日 (2016 - 11 - 30) 说明书实施例, 表5-8, 权利要求1-7</td> <td>1-20</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 104812743 A (爱尔兰詹森科学公司) 2015年 7月 29日 (2015 - 07 - 29) 说明书实施例, 权利要求1、11-12</td> <td>1-20</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102015638 A (万有制药株式会社) 2011年 4月 13日 (2011 - 04 - 13) 全文</td> <td>1-20</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 105209031 A (德雷克塞尔大学等) 2015年 12月 30日 (2015 - 12 - 30) 说明书第75、141页, 实施例, 权利要求1、15、56-61	1-20	X	CN 106166157 A (巴鲁 S 布隆伯格研究所等) 2016年 11月 30日 (2016 - 11 - 30) 说明书实施例, 表5-8, 权利要求1-7	1-20	X	CN 104812743 A (爱尔兰詹森科学公司) 2015年 7月 29日 (2015 - 07 - 29) 说明书实施例, 权利要求1、11-12	1-20	A	CN 102015638 A (万有制药株式会社) 2011年 4月 13日 (2011 - 04 - 13) 全文	1-20
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
X	CN 105209031 A (德雷克塞尔大学等) 2015年 12月 30日 (2015 - 12 - 30) 说明书第75、141页, 实施例, 权利要求1、15、56-61	1-20															
X	CN 106166157 A (巴鲁 S 布隆伯格研究所等) 2016年 11月 30日 (2016 - 11 - 30) 说明书实施例, 表5-8, 权利要求1-7	1-20															
X	CN 104812743 A (爱尔兰詹森科学公司) 2015年 7月 29日 (2015 - 07 - 29) 说明书实施例, 权利要求1、11-12	1-20															
A	CN 102015638 A (万有制药株式会社) 2011年 4月 13日 (2011 - 04 - 13) 全文	1-20															
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																	
<p>* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件</p>																	
<p>国际检索实际完成的日期 2019年 7月 9日</p>	<p>国际检索报告邮寄日期 2019年 7月 26日</p>																
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451</p>	<p>受权官员 康蕾 电话号码 86-(10)-53962326</p>																

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/083652

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	105209031	A	2015年 12月 30日	JP	6409001	B2	2018年 10月 17日
				AU	2013370300	A1	2015年 7月 2日
				SG	10201803698U	A	2018年 6月 28日
				MX	2015008471	A	2016年 10月 26日
				WO	2014106019	A3	2014年 9月 18日
				KR	101942151	B1	2019年 1月 24日
				IL	258007	D0	2018年 6月 28日
				AU	2013370300	B2	2018年 11月 15日
				CA	2896554	A1	2014年 7月 3日
				WO	2014106019	A2	2014年 7月 3日
				KR	20150114480	A	2015年 10月 12日
				US	9938236	B2	2018年 4月 10日
				EA	201591220	A1	2016年 1月 29日
				EP	2938338	A2	2015年 11月 4日
				EP	2938338	A4	2016年 11月 23日
				IL	239397	D0	2015年 7月 30日
				BR	112015015584	A2	2017年 12月 12日
				US	2018230092	A1	2018年 8月 16日
				US	2016024004	A1	2016年 1月 28日
				JP	2019034943	A	2019年 3月 7日
				JP	2016509591	A	2016年 3月 31日
				SG	11201504740U	A	2015年 7月 30日
				IL	239397	A	2018年 3月 29日
				PH	12015501473	A1	2015年 9月 21日
AU	2019200663	A1	2019年 2月 28日				
HK	1217649	A1	2017年 1月 20日				
CN	106166157	A	2016年 11月 30日	US	2016101074	A1	2016年 4月 14日
				US	9399619	B2	2016年 7月 26日
				EP	3085368	A1	2016年 10月 26日
				WO	2013006394	A1	2013年 1月 10日
				US	2017320818	A1	2017年 11月 9日
				US	9758477	B2	2017年 9月 12日
				JP	6516705	B2	2019年 5月 22日
				JP	2014523901	A	2014年 9月 18日
				EP	2726459	A1	2014年 5月 7日
				JP	5977347	B2	2016年 8月 24日
				JP	2017014225	A	2017年 1月 19日
				CN	103889953	B	2016年 6月 8日
				US	2014206666	A1	2014年 7月 24日
				CN	103889953	A	2014年 6月 25日
EP	2726459	A4	2014年 12月 31日				
CN	104812743	A	2015年 7月 29日	JP	6505013	B2	2019年 4月 24日
				NZ	704752	A	2018年 6月 29日
				AP	201508248	A0	2015年 2月 28日
				UY	34992	A	2014年 2月 28日
				JP	2015531773	A	2015年 11月 5日
				KR	20150046090	A	2015年 4月 29日
				AU	2013307337	B2	2018年 7月 19日
				BR	112015004192	A2	2017年 7月 4日
				AP	201508249	A0	2015年 2月 28日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/083652

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		US 2015266890 A1	2015年 9月 24日
		CL 2015000488 A1	2015年 6月 12日
		BR 112015004205 A2	2017年 7月 4日
		CA 2880699 A1	2014年 3月 6日
		CL 2015000487 A1	2015年 6月 12日
		JP 2019069940 A	2019年 5月 9日
		TW 201900607 A	2019年 1月 1日
		WO 2014033170 A1	2014年 3月 6日
		KR 20150046089 A	2015年 4月 29日
		SG 11201501359T A	2015年 3月 30日
		IL 236989 D0	2015年 3月 31日
		EA 027280 B1	2017年 7月 31日
		TW 201422573 A	2014年 6月 16日
		CN 104902885 A	2015年 9月 9日
		US 2018127361 A1	2018年 5月 10日
		NZ 704748 A	2018年 6月 29日
		EP 2890375 A1	2015年 7月 8日
		EA 201590457 A1	2015年 6月 30日
		AU 2013307337 A1	2015年 2月 19日
		TW I636036 B	2018年 9月 21日
		EP 2890688 A1	2015年 7月 8日
		GT 201500020 A	2015年 12月 31日
		MX 2015002697 A	2015年 5月 12日
		HK 1208465 A1	2016年 3月 4日
		SG 10201709133Q A	2017年 12月 28日
		AR 092270 A1	2015年 4月 8日
		SG 11201501362P A	2015年 3月 30日
		UY 34993 A	2014年 2月 28日
		CA 2881057 A1	2014年 3月 6日
		IL 236967 D0	2015年 3月 31日
		AU 2018226485 A1	2018年 9月 27日
		IL 253225 D0	2017年 8月 31日
		PH 12015500387 A1	2015年 4月 27日
		PH 12015500317 A1	2015年 4月 6日
		JP 2015533782 A	2015年 11月 26日
		WO 2014033176 A1	2014年 3月 6日
		AR 092269 A1	2015年 4月 8日
		US 2015274653 A1	2015年 10月 1日
		TW 201422574 A	2014年 6月 16日
		SG 10201605291W A	2016年 8月 30日
CN	102015638 A	2011年 4月 13日	
		ES 2527589 T3	2015年 1月 27日
		EP 2280001 A1	2011年 2月 2日
		WO 2009131065 A1	2009年 10月 29日
		CA 2722075 A1	2009年 10月 29日
		JP 5501226 B2	2014年 5月 21日
		JP W02009131065 A1	2011年 8月 18日
		EP 2280001 B1	2014年 10月 15日
		AU 2009239116 A1	2009年 10月 29日
		US 8420823 B2	2013年 4月 16日
		CA 2722075 C	2015年 11月 24日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/083652

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
		CN	104352492	B	2017年 12月 5日
		CN	104352492	A	2015年 2月 18日
		EP	2280001	A4	2012年 1月 18日
		AU	2009239116	B2	2013年 5月 30日
		US	2011009622	A1	2011年 1月 13日