酪氨酸酶抑制剂及其应用

本发明要求2024年3月26日向中国国家知识产权局提交的专利申请号202410353481.8，2024年4月29日向中国国家知识产权局提交的专利申请号202410533155.5，2024年6月03日向中国国家知识产权局提交的专利申请号202410711104.7，2024年7月08日向中国国家知识产权局提交的专利申请号202410909706.3，2024年7月29日向中国国家知识产权局提交的专利申请号202411025194.0，2024年12月04日向中国国家知识产权局提交的专利申请号202411775451.2，以及2025年3月18日向中国国家知识产权局提交的专利申请号202510322654.4，发明名称皆为“酪氨酸酶抑制剂及其应用”七项申请的优先权，在先申请的全文通过引用的方式结合于本发明中。

技术领域

本发明属于化合物领域，具体涉及一种酪氨酸酶抑制剂化合物、组合物及其制备方法和应用。

背景技术

人类皮肤中黑素细胞的数目与肤色无关，大体上相同。肤色主要由黑素的数量和类型(黑色的真黑素或黄色到红褐色的褐黑素)决定。亚洲人和浅肤色人的真黑素水平相对深肤色人较低，并且对阳光照射的防护作用较少。黑素在皮肤中的分布也不同。在浅肤色人中，更多数的色素存在于基底层，然而在深肤色的人中,黑素则是四处扩散进入角质层。导致皮肤色素过度沉着的原因有多种，例如紫外线辐射(例如晒斑、雀斑)、遗传倾向、皮肤在伤口治愈或愈合时的异常色素沉着(炎症后色素过度沉着)或皮肤老化时的异常色素沉着(例如老年斑)。其中，炎症后色素过度沉着的问题，经常出现于有色人种。例如，男性有色人种的须部假性毛囊炎的问题，伴随异常色素沉着；黄褐斑的形式(特别在亚洲女性脸部和胸颈部的产生)。

酪氨酸酶是产生黑素的关键酶，它主要催化三个反应：1）使酪氨酸羟基化生成3,4-二羟基苯丙氨酸(DOPA)；2）氧化DOPA生成DOPA醌；3）氧化DHI(5,6-二羟基吲哚)生成吲哚醌。酪氨酸酶属于铜蛋白家族，在它们的活性部位包含两个铜离子，双核铜离子有三种主要的氧化还原形式: 1）Cu^{+}- Cu^{+}-还原形式；2）可逆地结合O_2作为过氧化物的Cu^{2+}-O_2- Cu^{2+}形式；3）Cu离子通过小配体如H_2O桥联形式。其中，Cu^{2+}-O_2-Cu^{2+}氧化还原态是酪氨酸酶酶活性的关键，酪氨酸酶催化将第二个羟基引入一元酚(如酪氨酸)邻位的反应，是黑素生物合成的关键。抑

制黑素生成的方法有两类，如直接与酪氨酸酶作用或者络合金属铜离子催化中心而间接地抑制酪氨酸酶活。

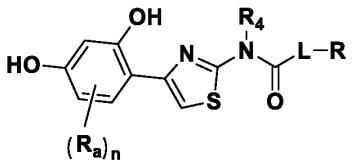
目前常被用作皮肤增白的物质，如对苯二酚、十六碳烯-1,16-二羧酸、曲酸及其衍生物、熊果苷、抗坏血酸及其衍生物、黄酮类、鞣花酸及其衍生物、凝血酸及不同的间苯二酚衍生物、4-正丁基间苯二酚、4-正己基间苯二酚和4-(1-苯乙基)苯-1,3-二醇。其中，对苯二酚是最早作为皮肤漂白剂之一，例如，Albert Kligman等人研发了所谓的“Triformula(三合一配方)”，其配方为0.1%维甲酸、5.0%对苯二酚、0.1%地塞米松的组合，但长时间使用对苯二酚，会导致皮肤色素系统不可逆的变化，对黑素细胞产生细胞毒性，有造成皮肤永久性脱色的风险，中国已经限制对苯二酚在护肤品中添加，只能以处方形式获得使用。

拜尔斯道夫公司研究发现，如对苯二酚、熊果苷、曲酸、4-正丁基间苯二酚、4-正己基间苯二酚和4-(1-苯乙基)苯-1,3-二醇对人体的酪氨酸酶抑制作用较弱，甚至没有抑制活性，他们报道一类间苯二酚噻唑类化合物，对人体酪氨酸酶有相对较好的抑制。

现有技术公开的间苯二酚类衍生物存在对人酪氨酸酶抑制活性不足或物理化学性质不稳定的问题，不能满足有色素沉着的患者的需求。急需开发对人体酪氨酸酶具有良好的可逆抑制和良好的物理化学性质的化合物，以极低的浓度满足患者使用，同时对黑素细胞或皮肤无任何毒性。

发明内容

为改善上述技术问题，本发明提供了一种式（I）所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐或其前药化合物：



（I）

其中，每个R_a相同或不同，彼此独立地选自H、OH、CN、卤素、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或卤代C_{1-6}烷氧基；

L不存在，或者选自无取代或任选被一个、两个或更多个L_a取代的C_{1-3}亚烷基；每个L_a相同或不同，彼此独立地选自H或C_{1-6}烷基；

R选自无取代或任选被一个、两个或更多个R_b取代的如下基团：C_{1-12}烷基、C_{3-12}环烃基、3-14元杂环基、C_{6-14}芳基、5-14元杂芳基、$-NR_1R_2$或$-OR_3$；其中，R_1、R_2、R_3相同或不同，彼此独立地选自H、C_{1-12}烷基、C_{3-12}环烃基、3-14元杂环基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基；

每个R_b相同或不同，彼此独立地选自H、OH、CN、卤素、氧代（=O）、无取代或任选被一个、两个或更多个R_{bb}取代的如下基团：C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、NH_2、$-S(=O)_2C_{1-6}$烷基、3-8元杂环基、$-C_{1-6}$亚烷基-O-C_{1-6}烷基、$-C(=O)-R_5$、$-C(=O)OR_6$、$-C(=O)NR_7R_8$或5-14元杂芳基；其中，R_5、R_6、R_7、R_8相同或不同，彼此独立地选自H或C_{1-6}烷基；

或者，连接在不同碳原子上的两个R_b与其连接的碳原子共同形成无取代或任选被一个、两个或更多个R_{b1}取代的如下基团：C_{3-8}碳环或3-8元杂环；

或者，连接在同一碳原子上的两个R_b与其连接的碳原子共同形成无取代或任选被一个、两个或更多个R_{b2}取代的如下基团：C_{3-8}碳环或3-8元杂环；

每个R_{b1}、R_{b2}相同或不同，彼此独立地选自H、OH、CN、卤素、氧代（=O）、无取代或任选被一个、两个或更多个R_{bb}取代的如下基团：C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、$-C_{1-6}$亚烷基-O-C_{1-6}烷基或NH_2；

每个R_{bb}相同或不同，彼此独立地选自H、OH、CN、卤素、氧代（=O）、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或NH_2；

R_4选自H；或者，R_4与R基团上的原子相连，共同形成含内酰胺结构的杂环，所述杂环为无取代或任选被一个、两个或更多个R_{4a}取代的5-8元杂环；每个R_{4a}相同或不同，彼此独立地选自OH、CN、卤素、氧代（=O）、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基；

n选自0、1、2或3。

根据一些实施方案，每个R_a相同或不同，彼此独立地选自OH、CN、卤素、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或卤代C_{1-6}烷氧基，且n选自1、2或3。

根据一些实施方案，每个R_a相同或不同，彼此独立地选自OH、CN、F、Cl、Br、甲基、三氟甲基或甲氧基。

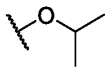
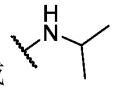
根据一些实施方案，n选自1。

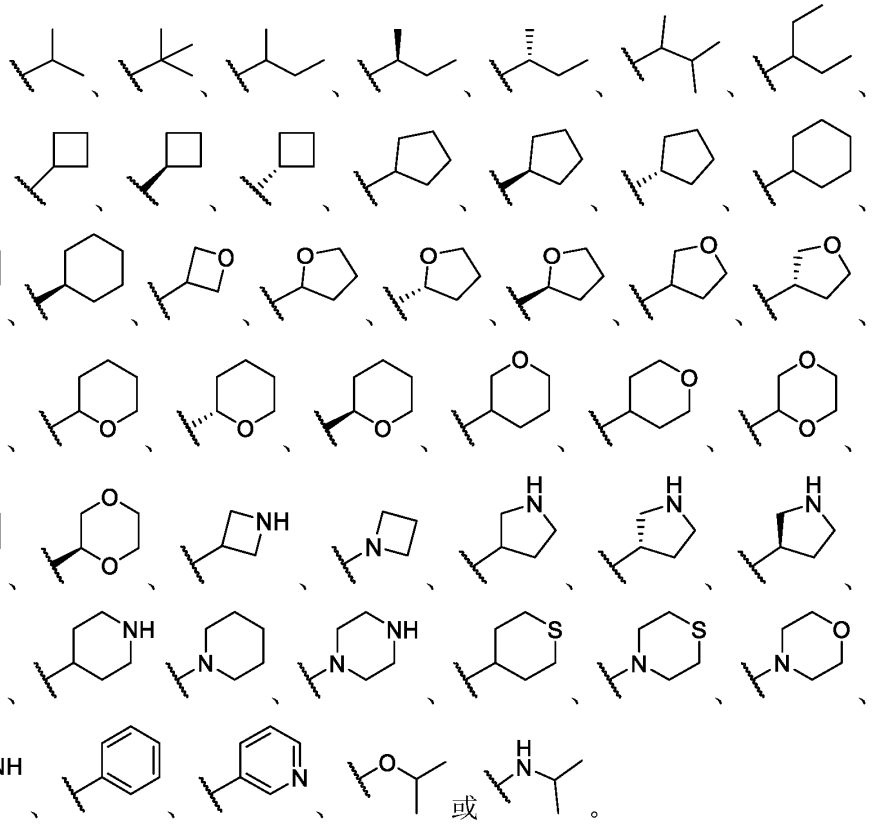
根据一些实施方案，L不存在。

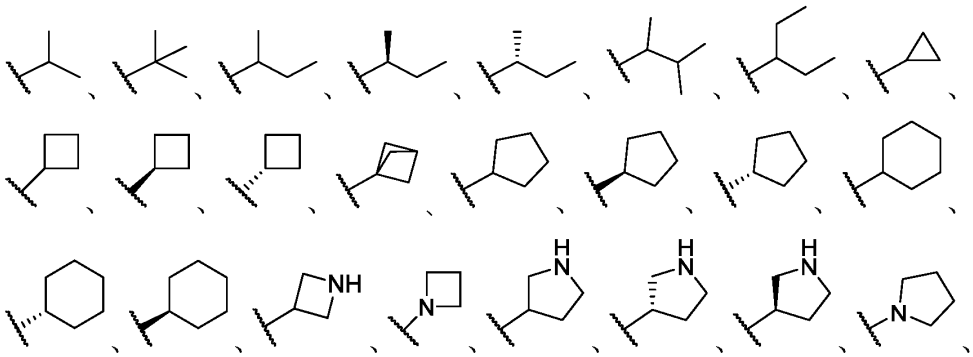
根据一些实施方案，L选自$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$或$-CH(CH_3)-$。

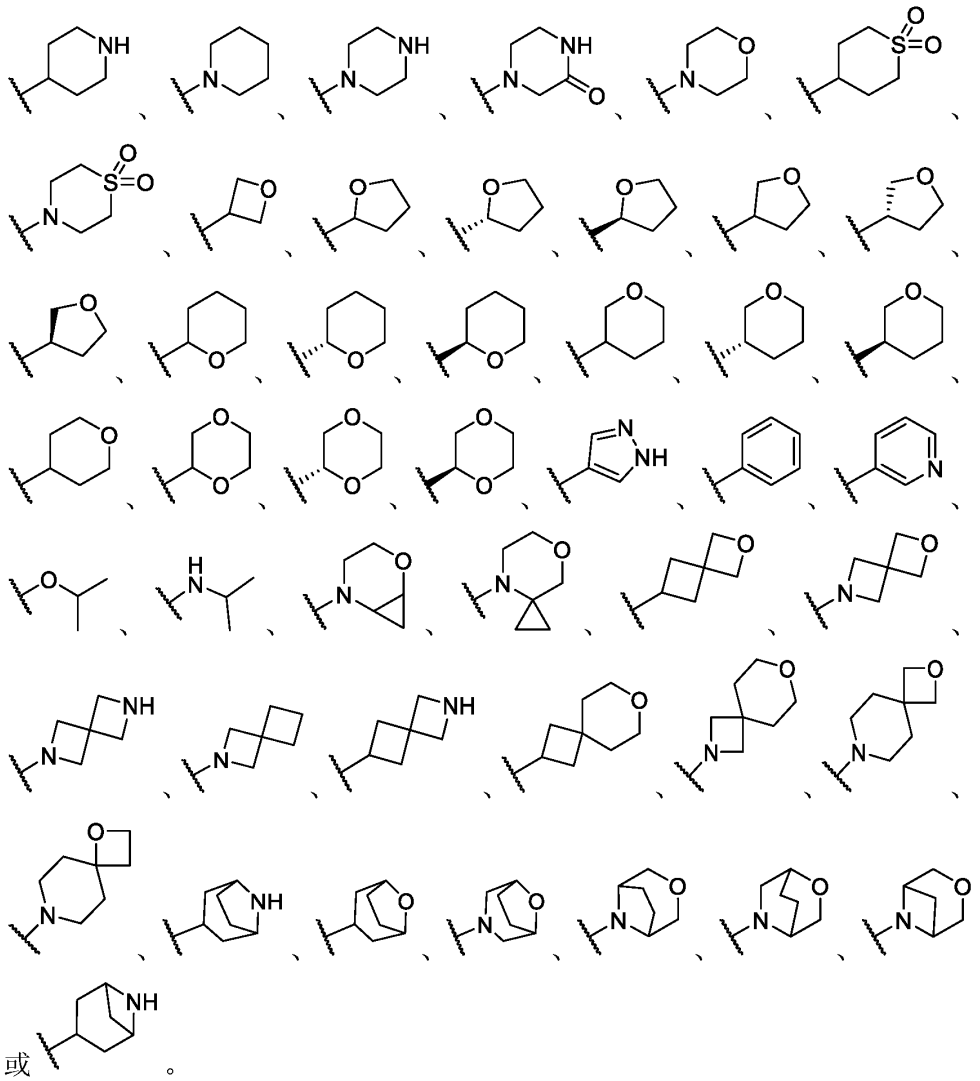
根据一些实施方案，R选自无取代或任选被一个、两个或更多个R_b取代的如下基团：C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烃基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、$-NR_1R_2$或$-OR_3$。

根据一些实施方案，R选自无取代或任选被一个、两个或更多个R_b取代的下列基团：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、3-甲基丁-2-基、戊-3-基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢-2*H*-吡喃基、1,4-二氧六环基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌

嗪基、吗啉基、四氢-2*H*-噻喃基、硫代吗啉基、苯基、吡啶基、吡唑基、或。

根据一些实施方案，R选自无取代或任选被一个、两个或更多个R_b取代的下列基团：或。

根据一些实施方案，R选自无取代或任选被一个、两个或更多个R_b取代的下列基团：



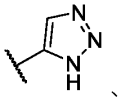
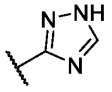
或 。

根据一些实施方案，每个R_b相同或不同，彼此独立地选自H、OH、CN、卤素、氧代（=O）、无取代或任选被一个、两个或更多个R_{bb}取代的如下基团：C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、NH_2、$-S(=O)_2C_{1-3}$烷基、3-8元杂环基、$-C_{1-3}$亚烷基-O-C_{1-3}烷基、$-C(=O)-R_5$、$-C(=O)OR_6$、$-C(=O)NR_7R_8$或5-6元杂芳基。

根据一些实施方案，R_5、R_6、R_7、R_8相同或不同，彼此独立地选自H或甲基。

根据一些实施方案，每个R_b相同或不同，彼此独立地选自H、OH、CN、卤素、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、羟基-C_{1-6}烷基(HO-C_{1-6}烷基)、$-C(=O)-C_{1-6}$烷基、$-S(=O)_2C_{1-6}$烷基、3-6元杂环基、$-C_{1-6}$烷基-O-C_{1-6}烷基、$-C(=O)OH$、$-C(=O)OC_{1-6}$烷基、$-C(=O)NH_2$、$-C(=O)N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-C_{1-6}$亚烷基-O-卤代C_{1-6}烷基、5-6元杂芳基。

根据一些实施方案，每个R_b相同或不同，彼此独立地选自H、OH、CN、F、Cl、Br、甲基、乙基、甲氧基、羟甲基、羟乙基（例如1-羟基乙基、2-羟基乙基）、

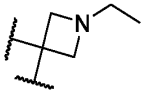
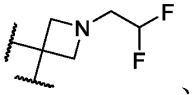
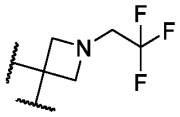
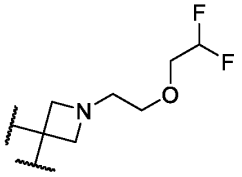
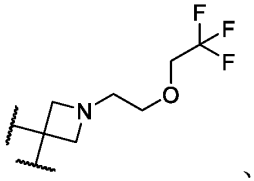
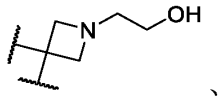
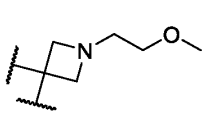
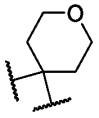
氧代（=O）、二氟甲基、乙酰基、甲磺酰基、氧杂环丁基（例如）、甲氧基乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、-C(=O)OH、-C(=O)OCH_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)$N(CH_3)_2$、-$CH_2CH_2OCH_2CF_3$、-$CH_2CH_2OCH_2CHF_2$、三氮唑（例如、）、四氮唑基或异噁唑-3(2*H*)-酮基。

根据一些实施方案，连接在相邻两个碳原子上的R_b与所连接的原子共同形成无取代或任选被一个、两个或更多个R_{b1}取代的下列基团：C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烯基或3-8元杂环。

根据一些实施方案，连接在相邻两个碳原子上的R_b与所连接的原子共同形成环丙烷环。

根据一些实施方案，连接在同一碳原子上的两个R_b与所连接的原子共同形成无取代或任选被一个、两个或更多个R_{b2}取代的下列基团：C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烯基或3-8元杂环。

根据一些实施方案，连接在同一碳原子上的两个R_b与所连接的原子共同形成无取代或任选被一个、两个或更多个R_{b2}取代的下列基团：环丙烷环、环丁烷环、氧杂环丁烷环、氮杂环丁烷环或四氢-2*H*-吡喃环。

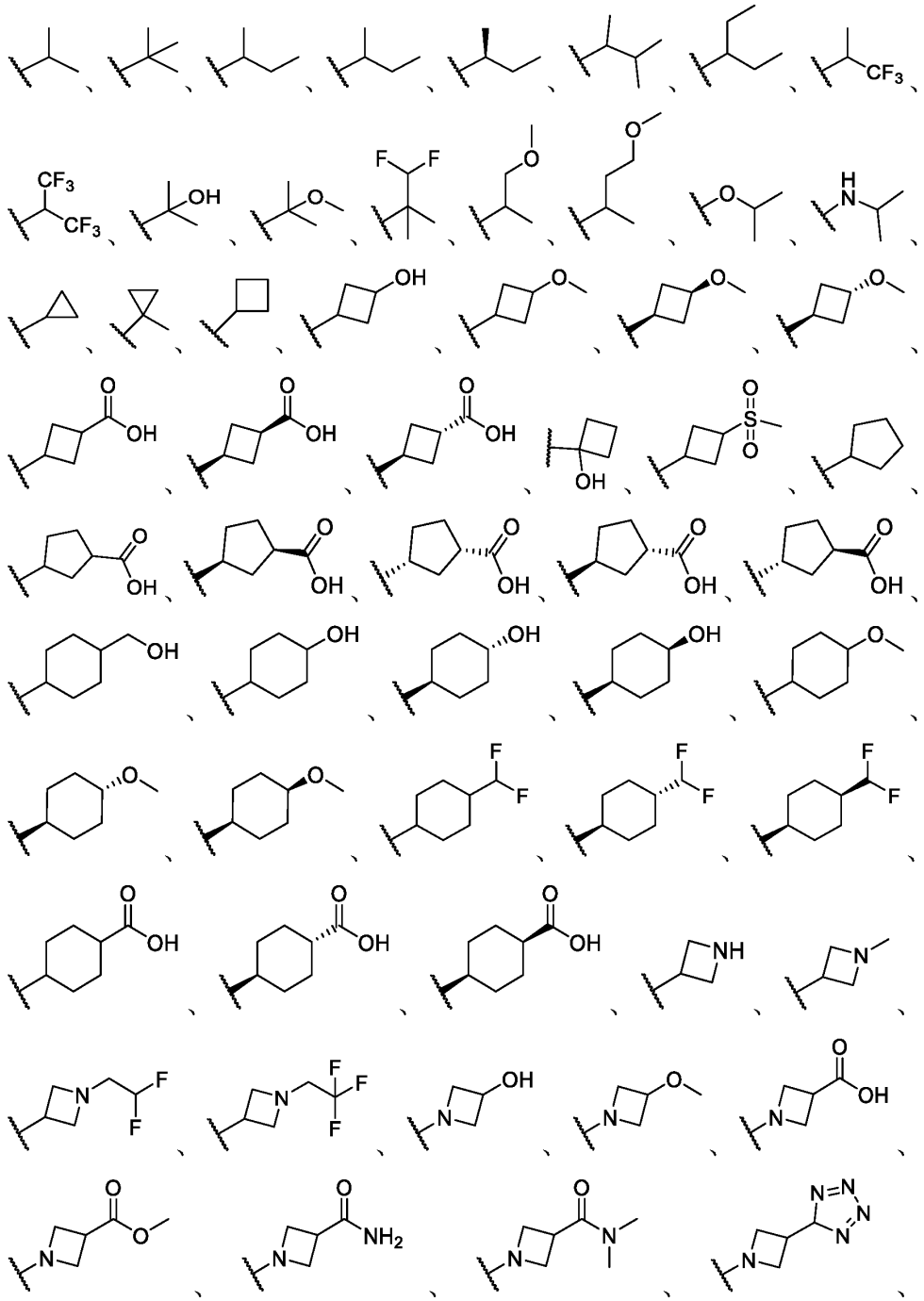
根据一些实施方案，连接在同一碳原子上的两个R_b与所连接的原子共同形成环丙烷环、环丁烷环、氧杂环丁烷环（例如）、、、、、、、或。

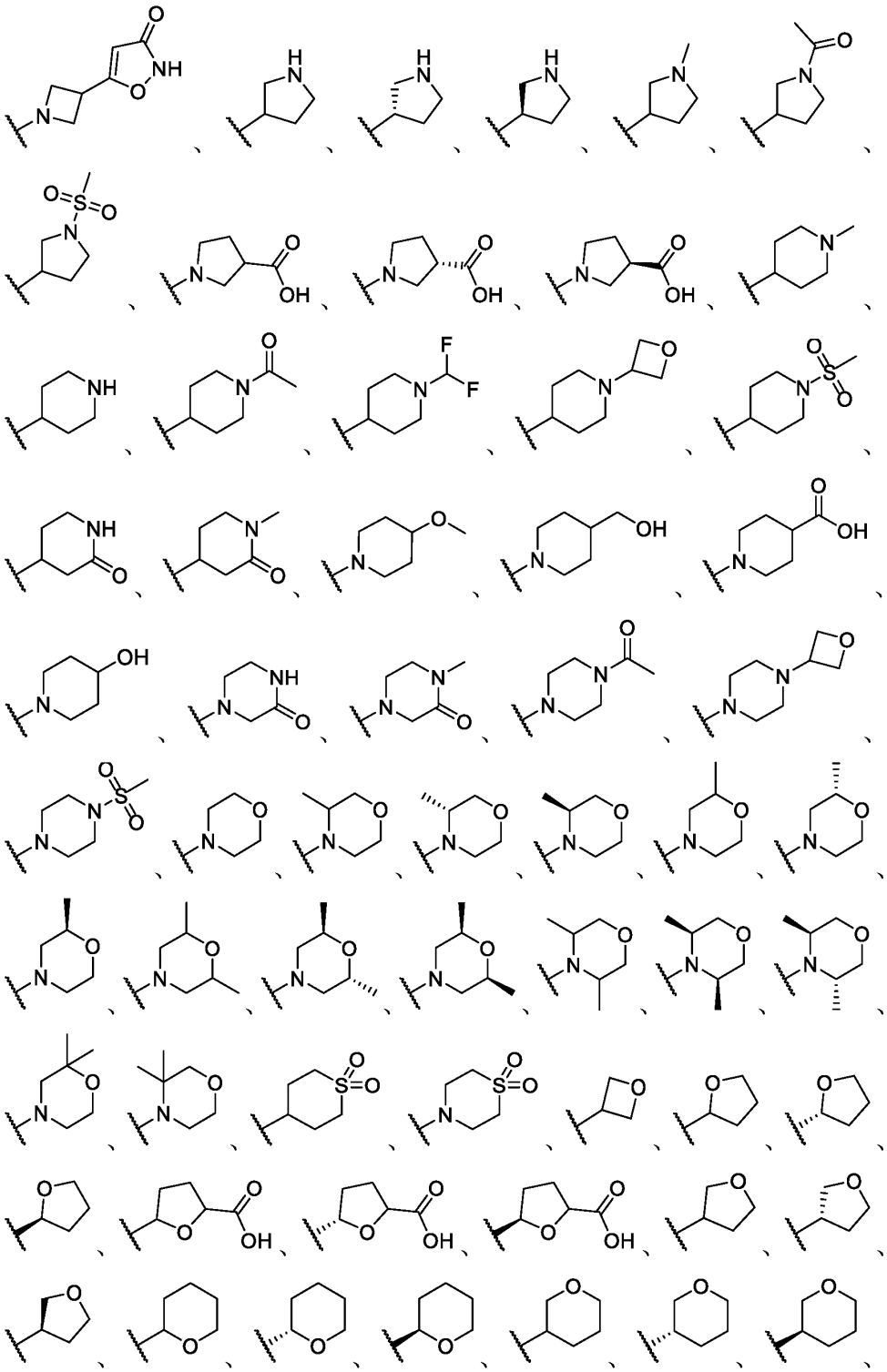
根据一些实施方案，连接在不相邻两个碳原子上的R_b与其端基相连，共同形成C_{1-3}亚烷基（例如-CH_2-、-CH_2CH_2-）。

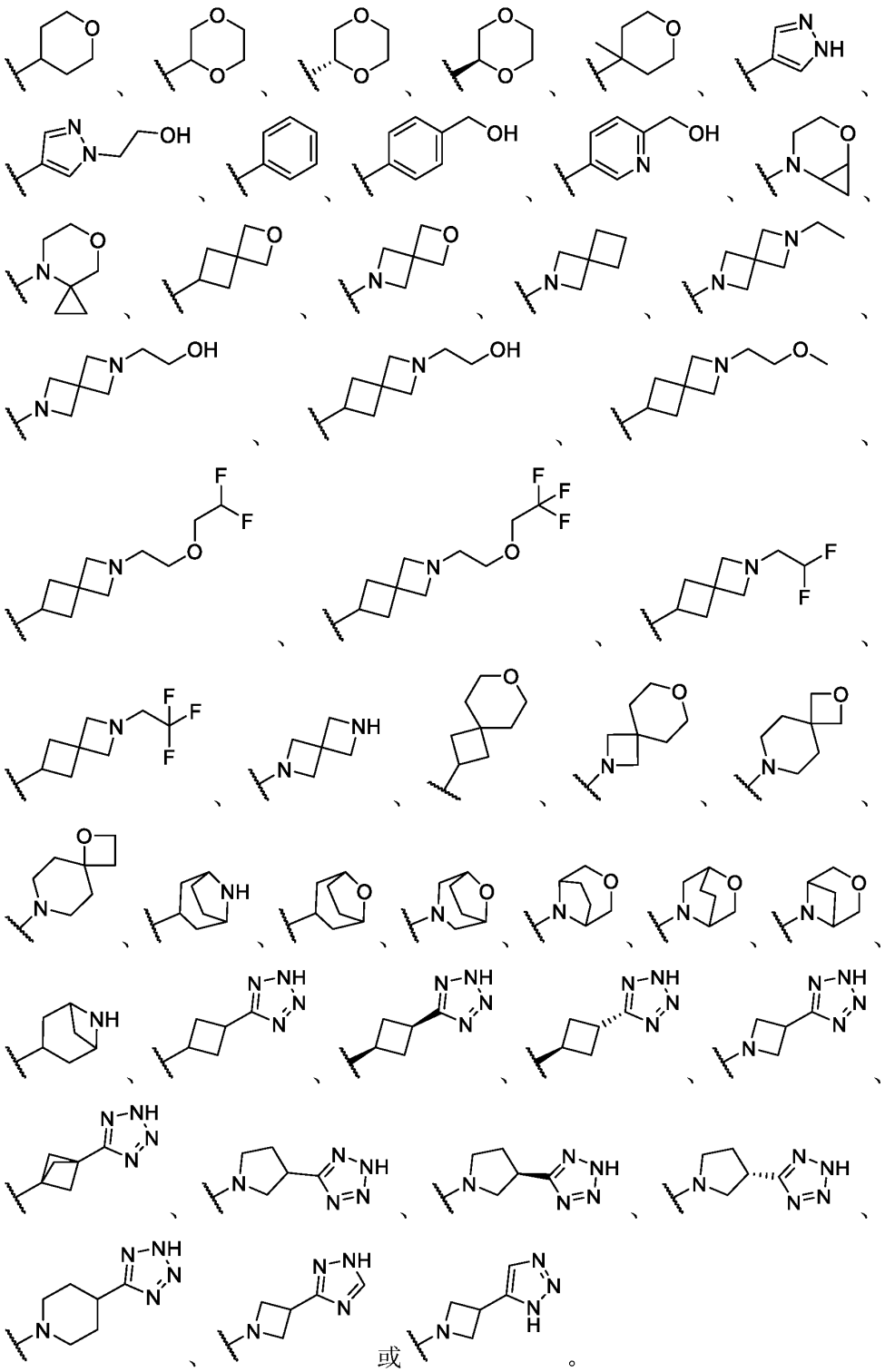
根据一些实施方案，每个R_{b1}、R_{b2}相同或不同，彼此独立地选自OH、CN、卤素、氧代（=O）、无取代或任选被一个、两个或更多个R_{bb}取代的如下基团：C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基或NH_2；每个R_{bb}相同或不同，彼此独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷氧基（例如甲氧基）或卤素（例如F、Cl、Br）。

根据一些实施方案，每个R_{b2}相同或不同，彼此独立地选自甲基、乙基、羟乙基（例如1-羟基乙基、2-羟基乙基）或甲氧基乙基。

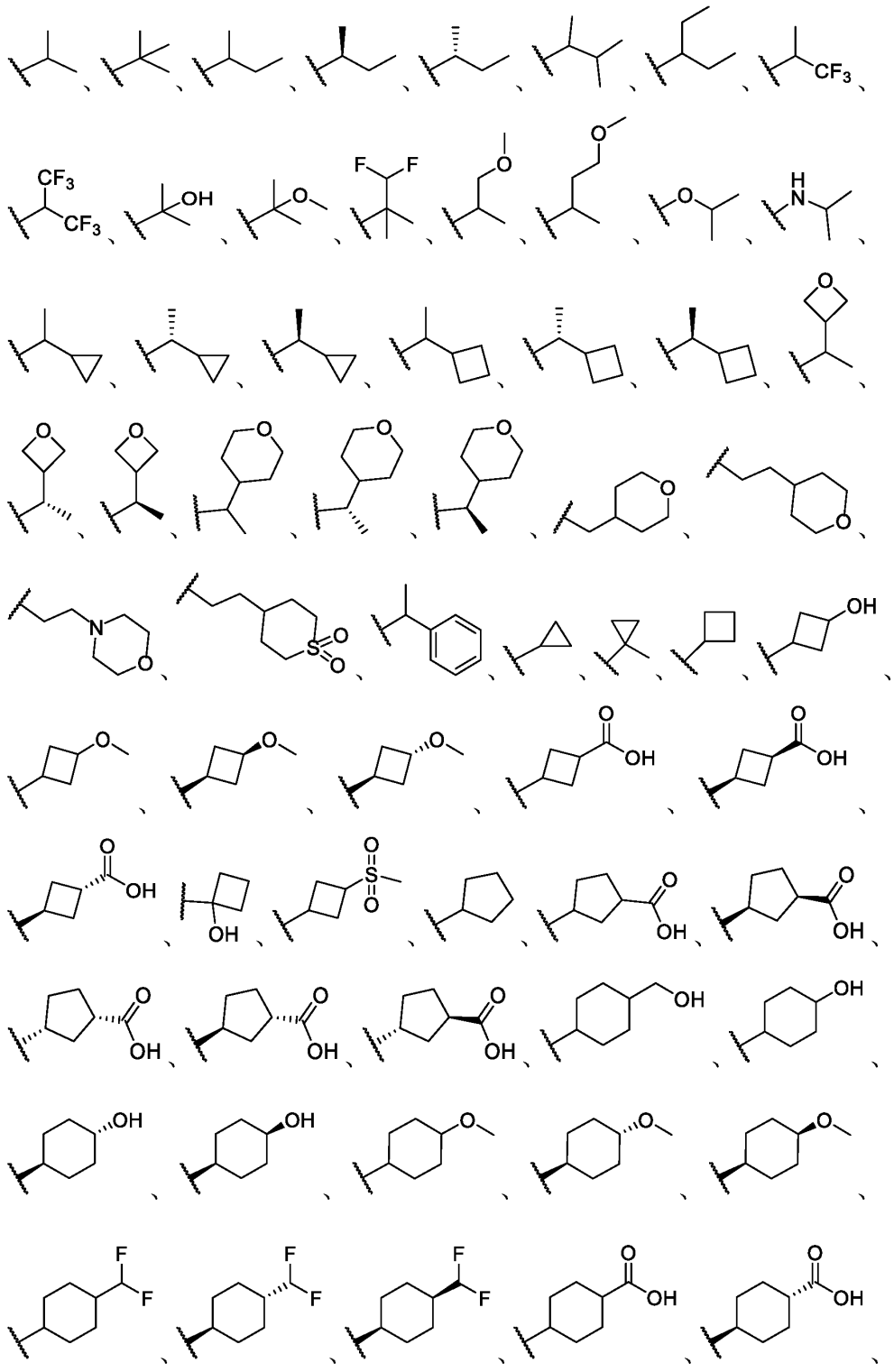
根据一些实施方案，R选自如下基团：

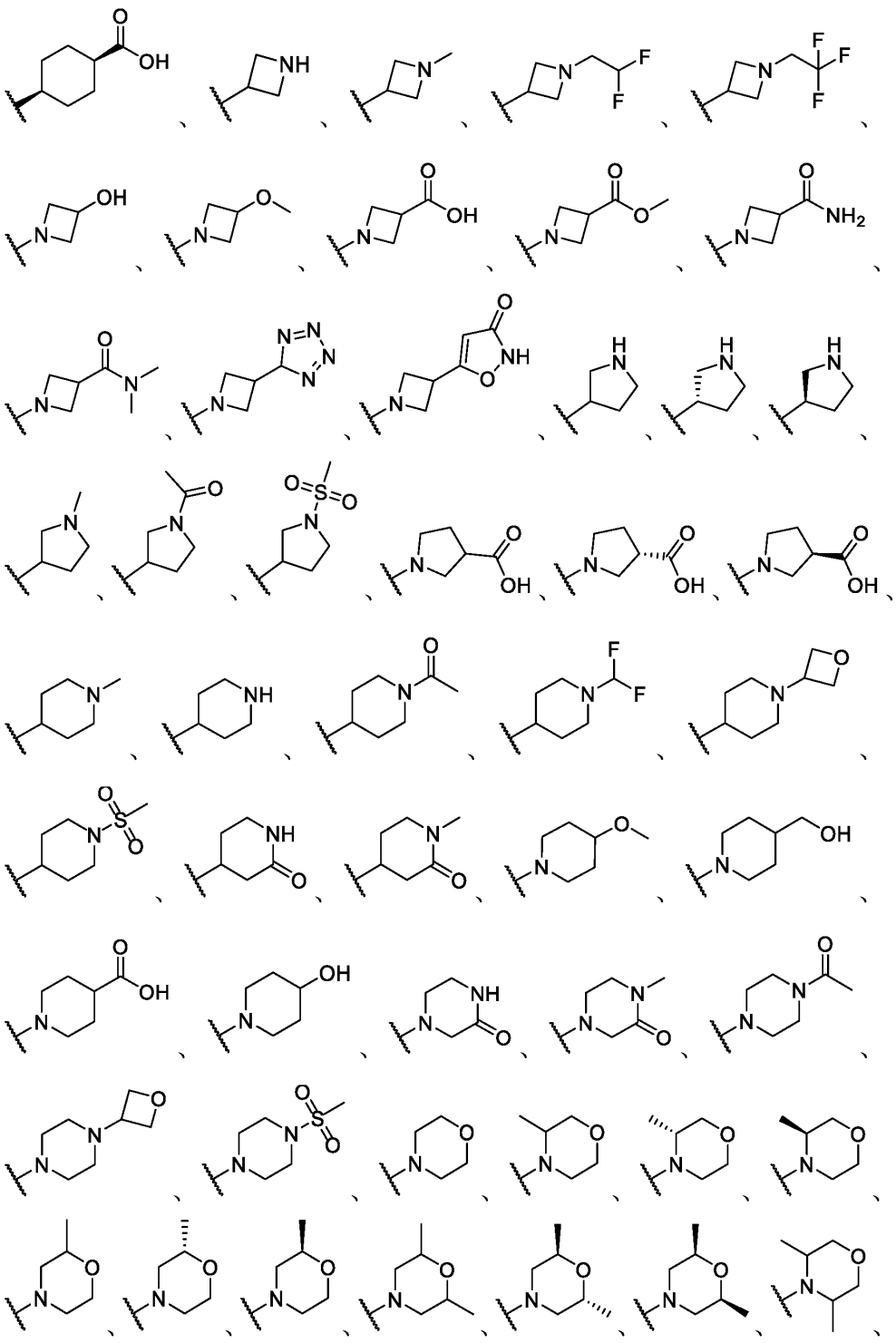


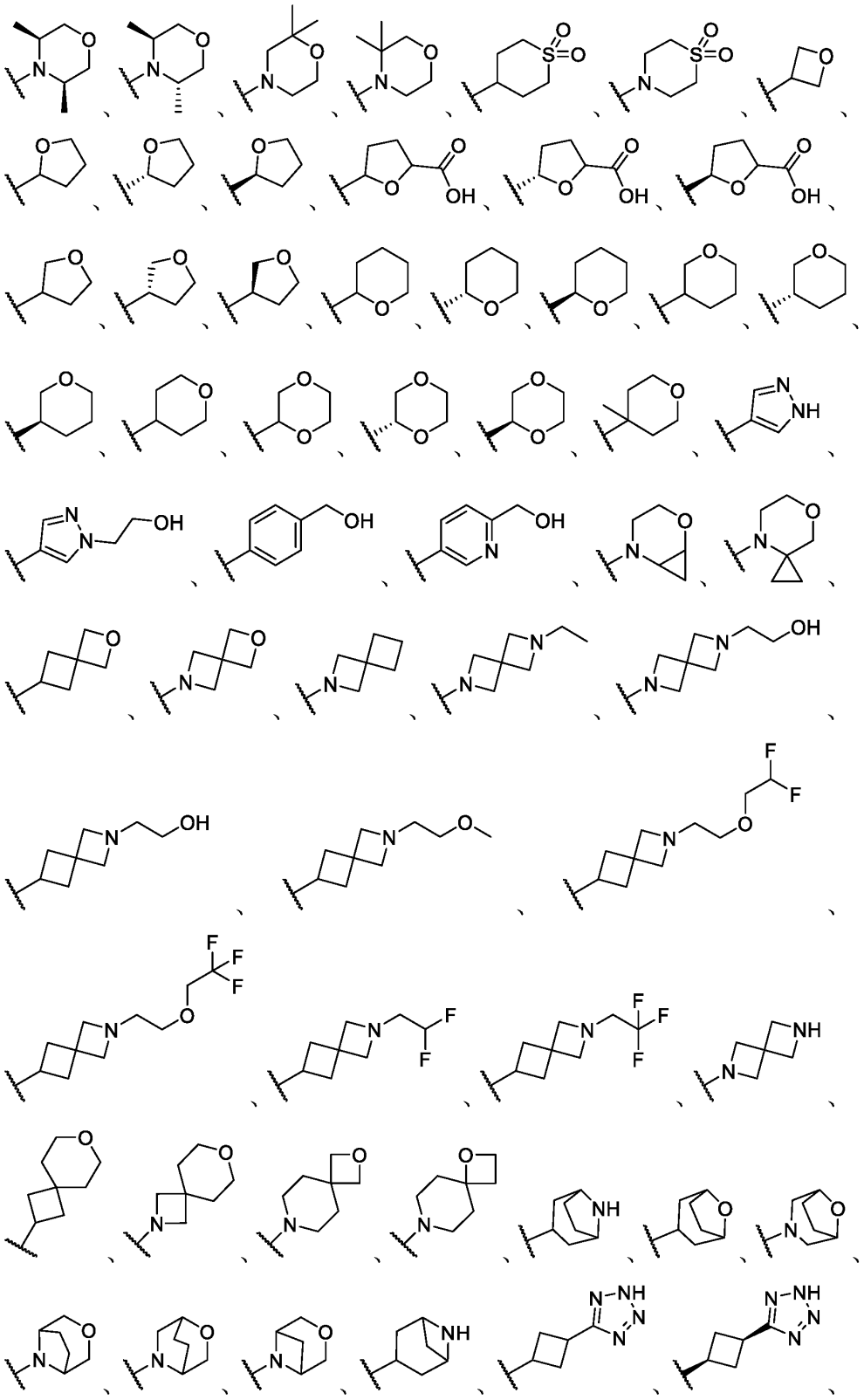


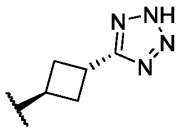
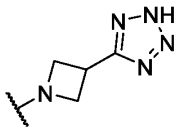
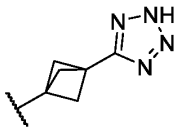
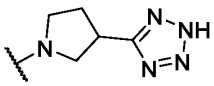
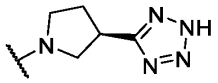
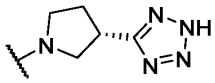
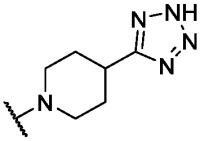
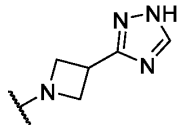
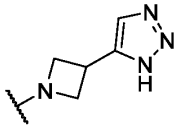


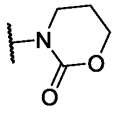
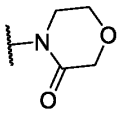
根据一些实施方案，-L-R选自如下基团：



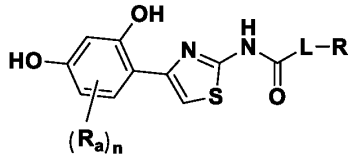




、、、、、、、或。

根据一些实施方案，R_4 与 R 基团上的原子相连，共同形成  或 。

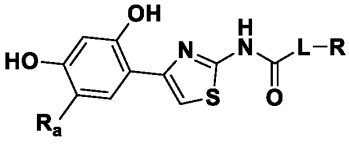
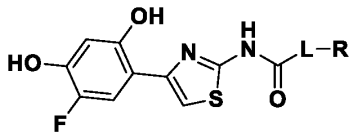
根据一些实施方案，式（I）所示化合物选自以下结构：



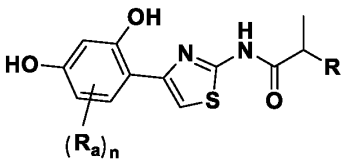
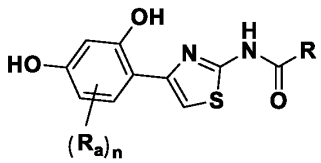
（I-1）

其中 R_a、L、R、n 具有如本文中所述的定义。

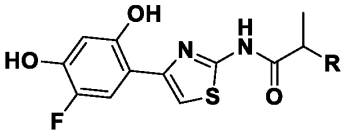
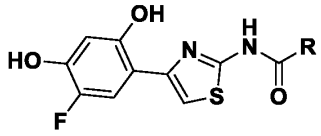
根据一些实施方案，式（I）所示化合物选自以下结构：

、；

（IA-1） （IA-2）

、；

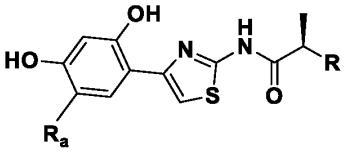
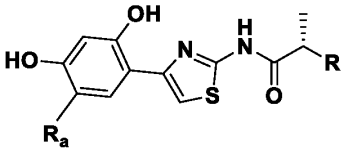
（IA-3） （IA-4）


、

；

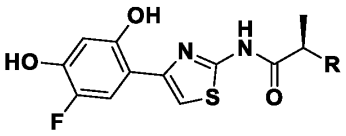
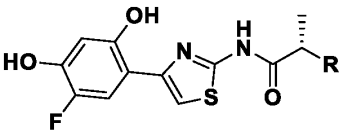
（IA-5） （IA-6）

其中，R_a、L、R、n 具有如本文中所述的定义。

根据一些实施方案，式（I）所示化合物选自以下结构：


、

；

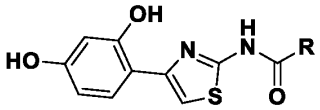
（IB-1） （IB-2）


、

；

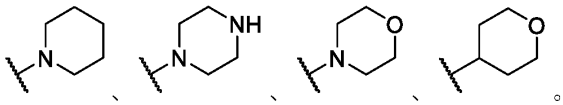
（IB-3） （IB-4）

其中，R_a、R 具有如本文中所述的定义。

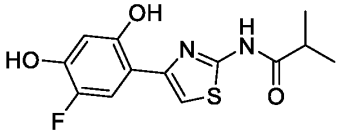
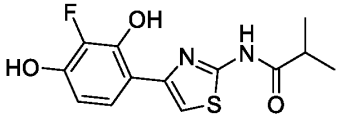
根据一些实施方案，式（I）所示化合物选自以下结构：

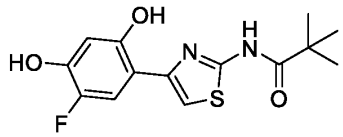


（I-2）

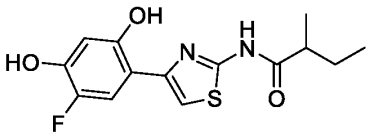
其中，R 具有如本文中所述的定义，条件是，R 不能为下列基团：未取代的 C_{3-8} 环烷基、。

根据一些实施方案，式（I）所示化合物选自以下结构：

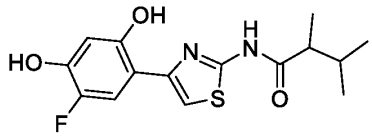

Cpd-01
、

Cpd-02
、



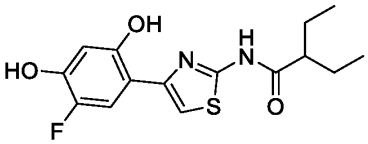
Cpd-03



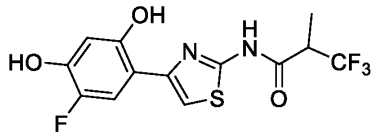
Cpd-04



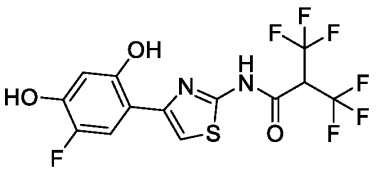
Cpd-05



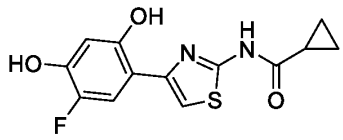
Cpd-06



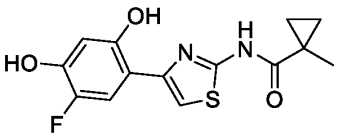
Cpd-07



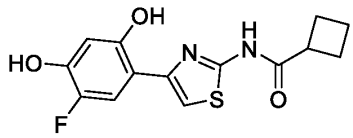
Cpd-08



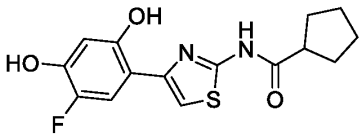
Cpd-09



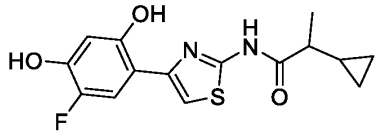
Cpd-10



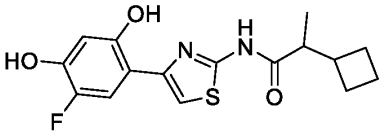
Cpd-11



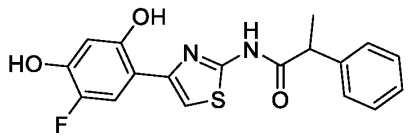
Cpd-12



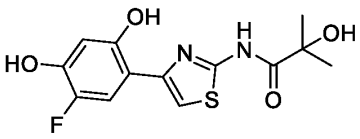
Cpd-13



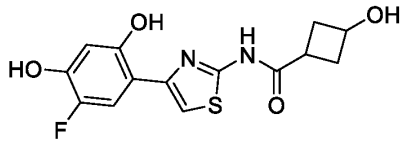
Cpd-14



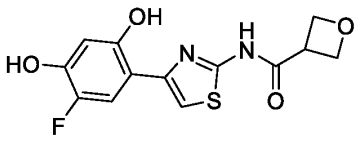
Cpd-15



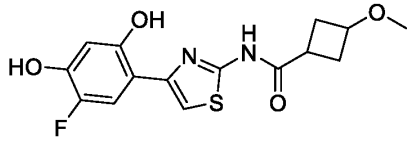
Cpd-16



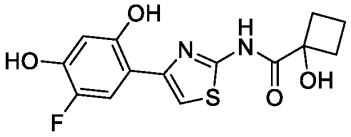
Cpd-17



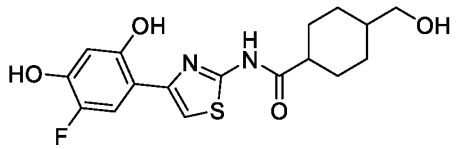
Cpd-18



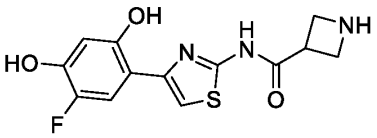
Cpd-19



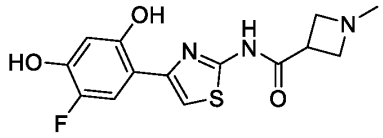
Cpd-20



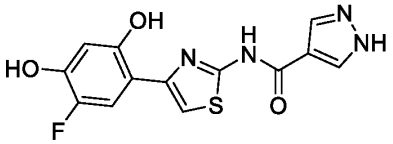
Cpd-21



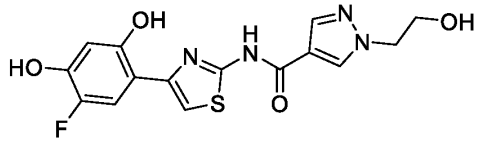
Cpd-22



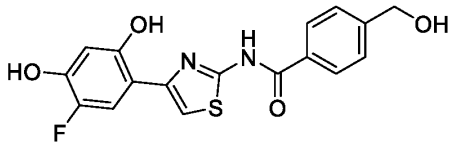
Cpd-23



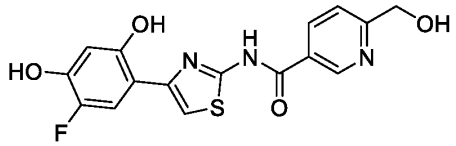
Cpd-24



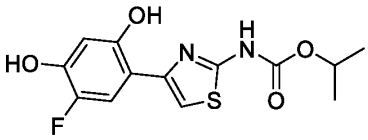
Cpd-25



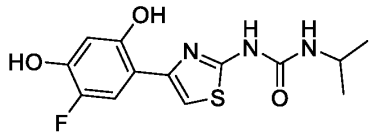
Cpd-26



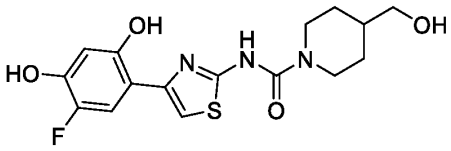
Cpd-27



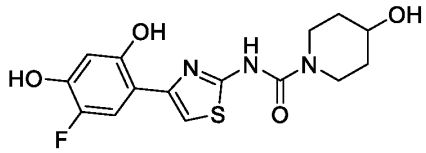
Cpd-28



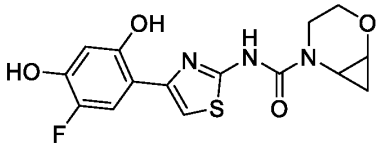
Cpd-29



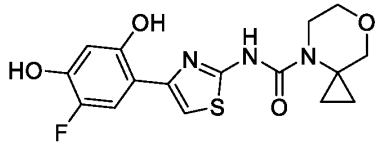
Cpd-30



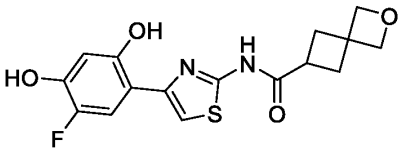
Cpd-31



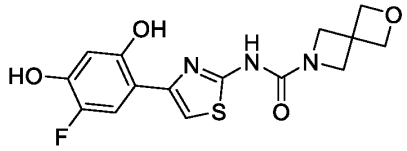
Cpd-32



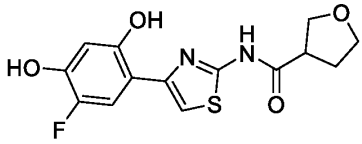
Cpd-33



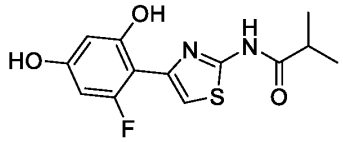
Cpd-34



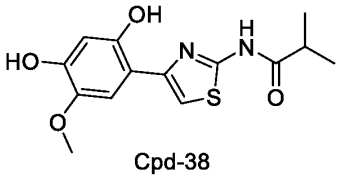
Cpd-35



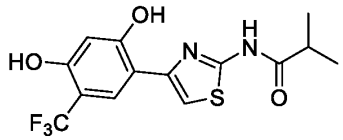
Cpd-36



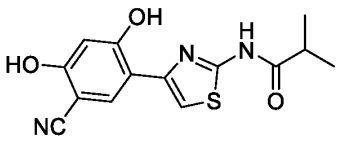
Cpd-37



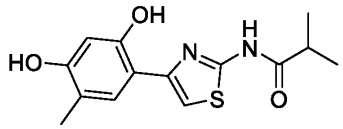
Cpd-38



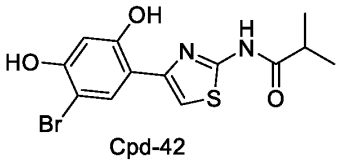
Cpd-39



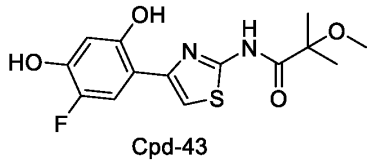
Cpd-40



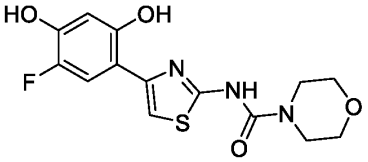
Cpd-41



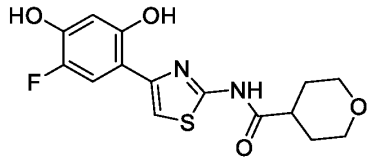
Cpd-42



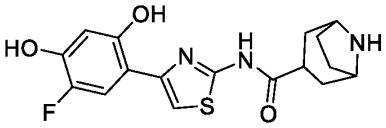
Cpd-43



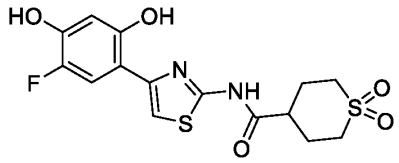
Cpd-44



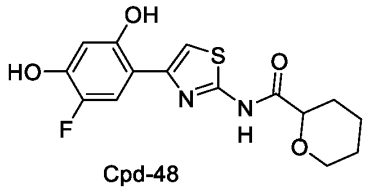
Cpd-45



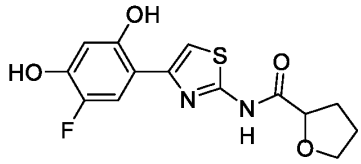
Cpd-46



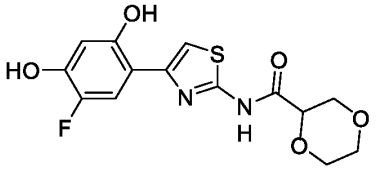
Cpd-47



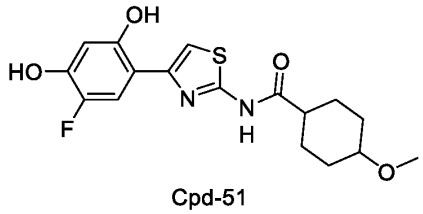
Cpd-48

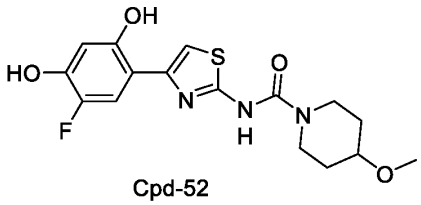


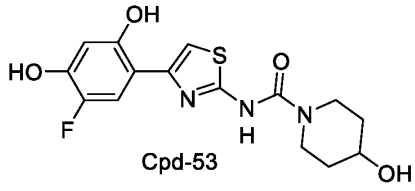
Cpd-49

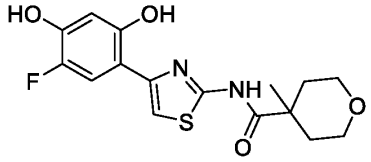


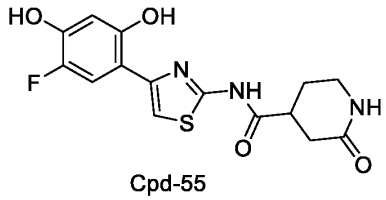
Cpd-50

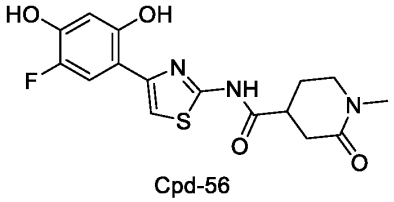

Cpd-51

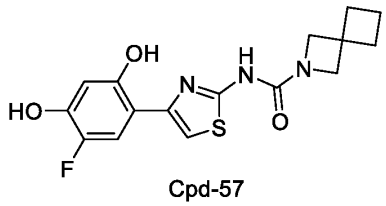

Cpd-52

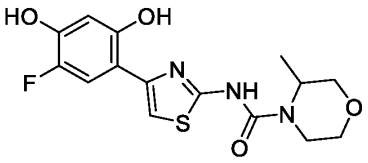

Cpd-53

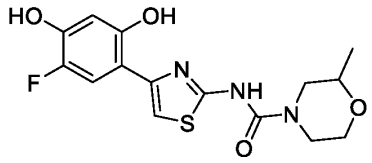

Cpd-54

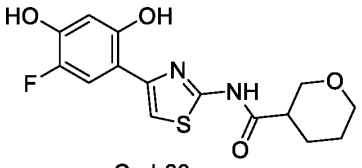

Cpd-55

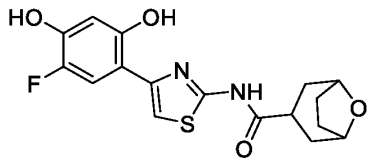

Cpd-56

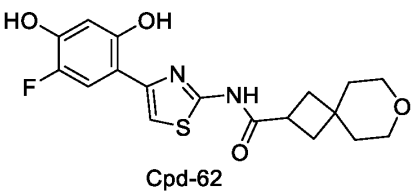

Cpd-57

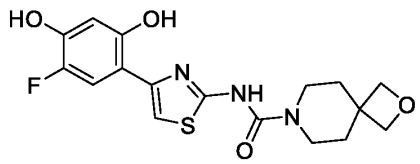

Cpd-58


Cpd-59

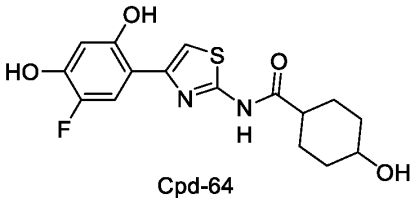

Cpd-60


Cpd-61

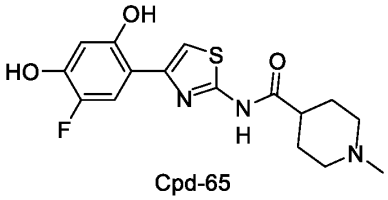

Cpd-62



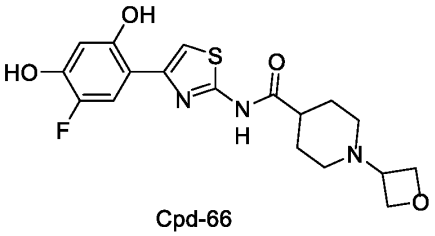
Cpd-63



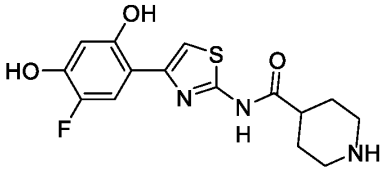
Cpd-64



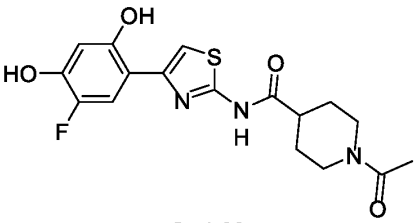
Cpd-65



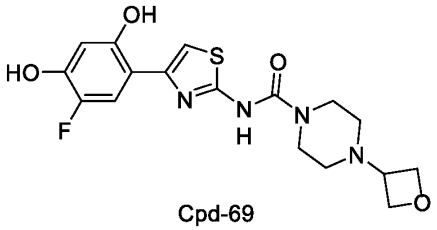
Cpd-66



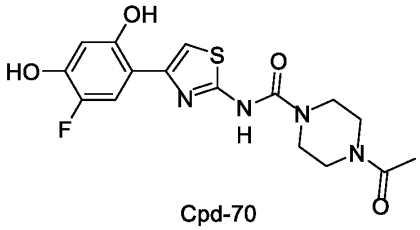
Cpd-67



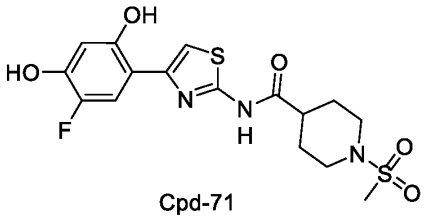
Cpd-68



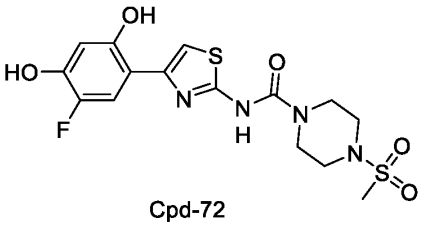
Cpd-69



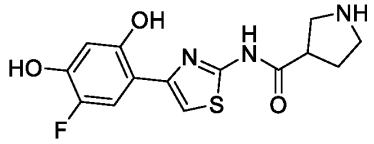
Cpd-70



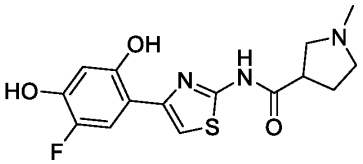
Cpd-71



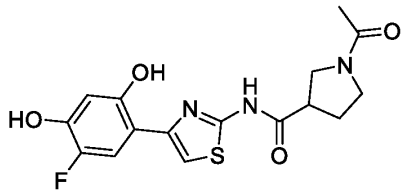
Cpd-72



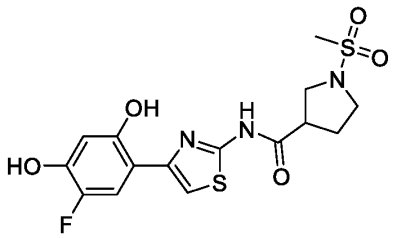
Cpd-73



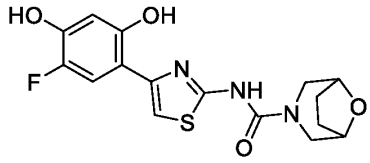
Cpd-74



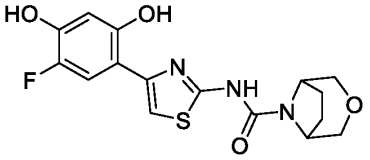
Cpd-75



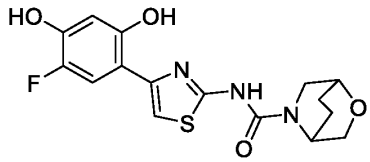
Cpd-76



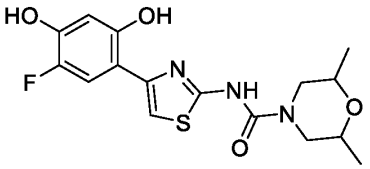
Cpd-77



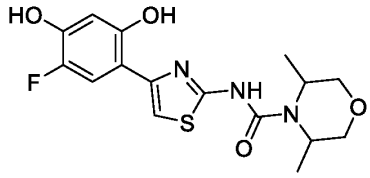
Cpd-78



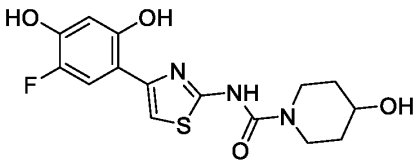
Cpd-79



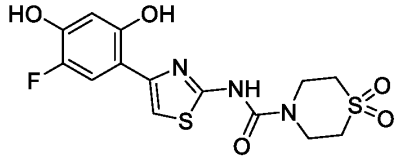
Cpd-80



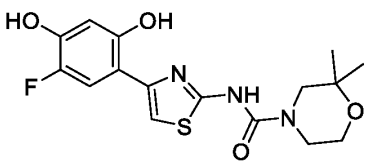
Cpd-81



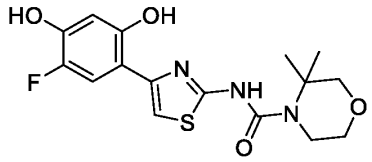
Cpd-82



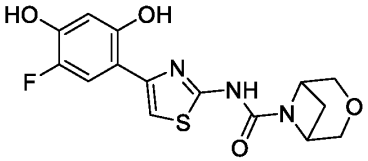
Cpd-83



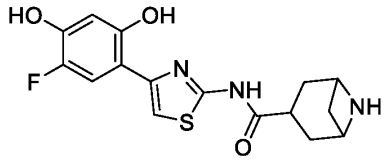
Cpd-84



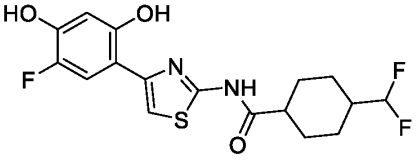
Cpd-85



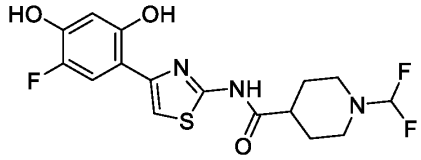
Cpd-86



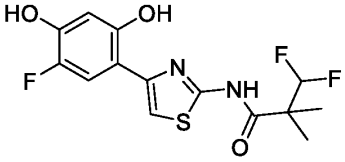
Cpd-87



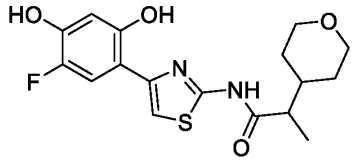
Cpd-88



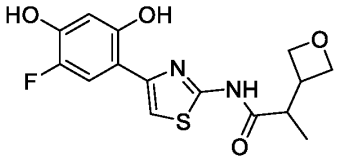
Cpd-89



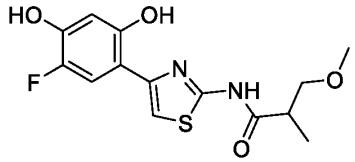
Cpd-90



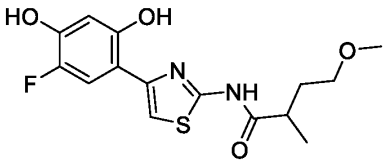
Cpd-91



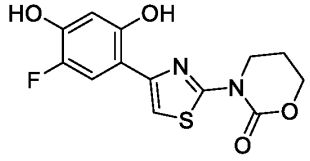
Cpd-92



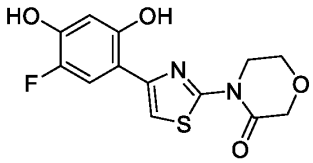
Cpd-93



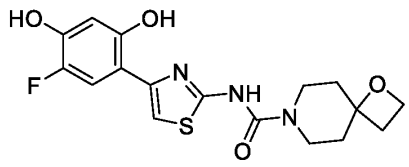
Cpd-94



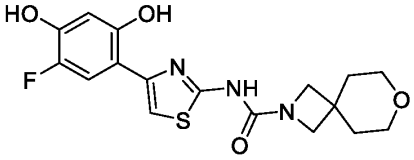
Cpd-95



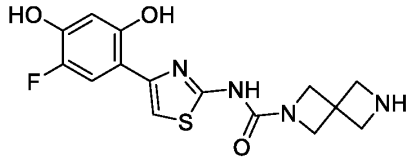
Cpd-96



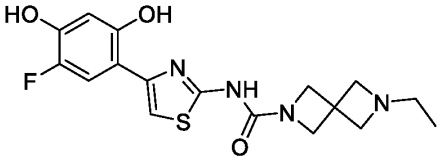
Cpd-97



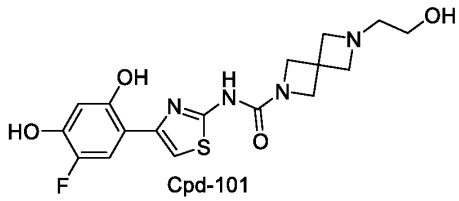
Cpd-98



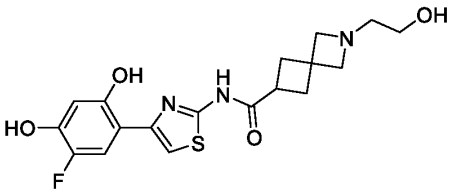
Cpd-99



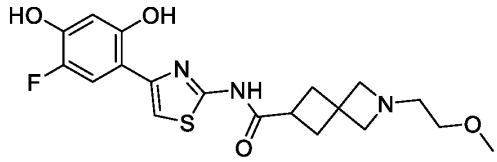
Cpd-100



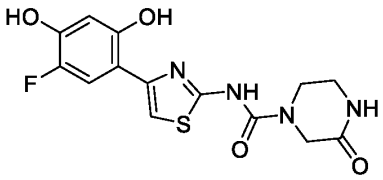
Cpd-101



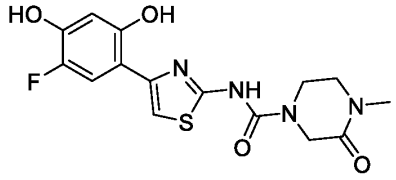
Cpd-102



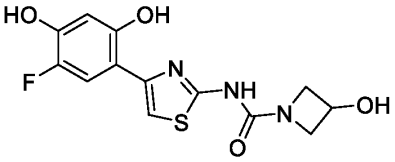
Cpd-103



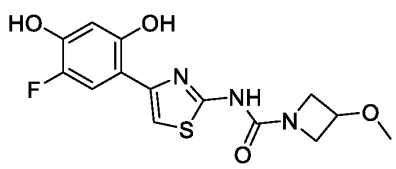
Cpd-104



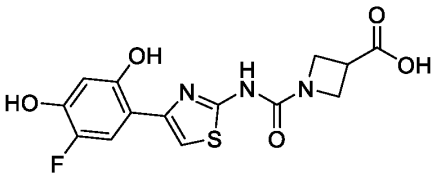
Cpd-105



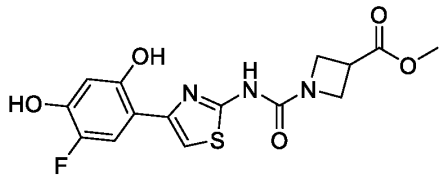
Cpd-106



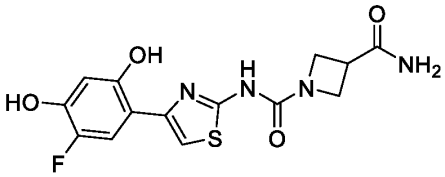
Cpd-107



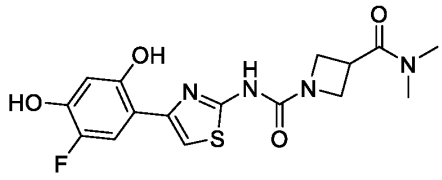
Cpd-108



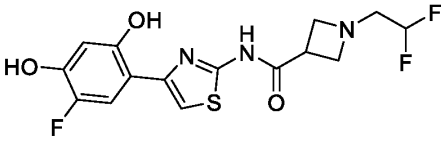
Cpd-109



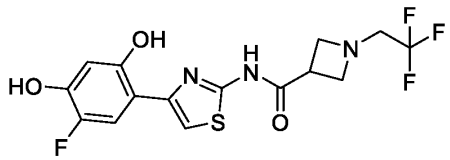
Cpd-110



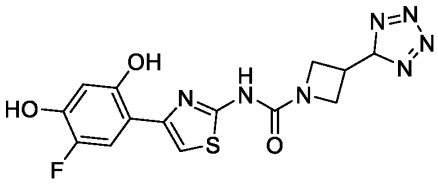
Cpd-111



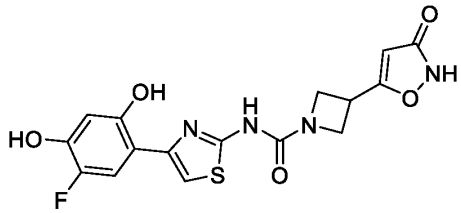
Cpd-112



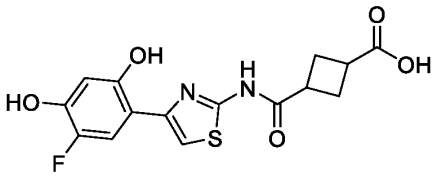
Cpd-113



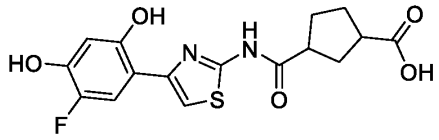
Cpd-114



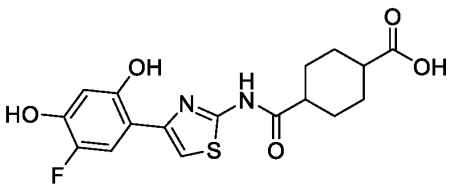
Cpd-115



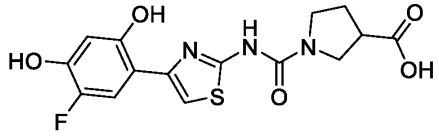
Cpd-116



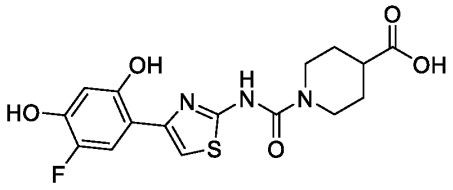
Cpd-117



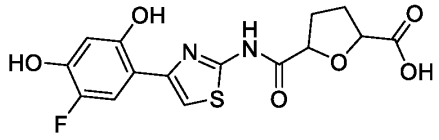
Cpd-118



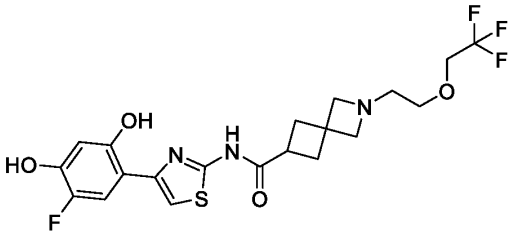
Cpd-119



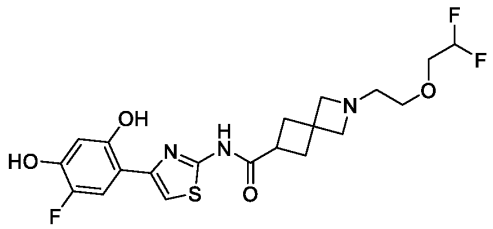
Cpd-120



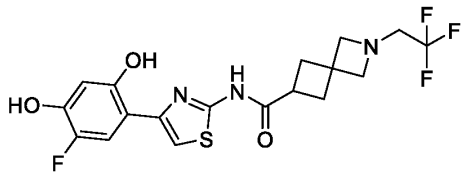
Cpd-121



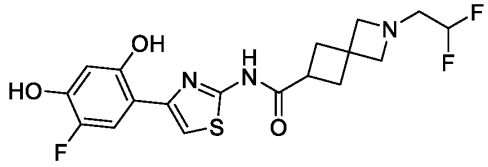
Cpd-122



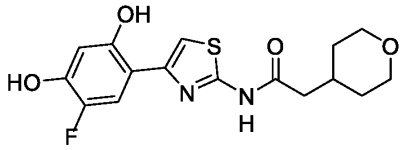
Cpd-123



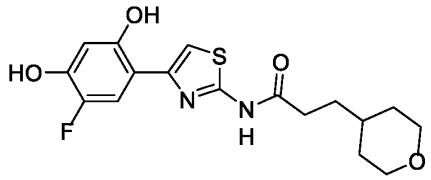
Cpd-124



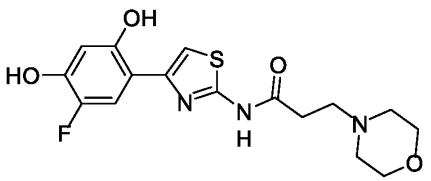
Cpd-125



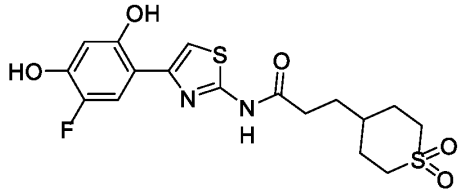
Cpd-126



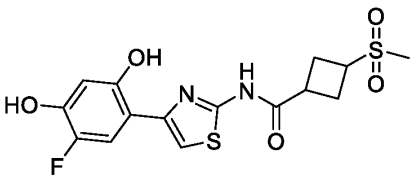
Cpd-127



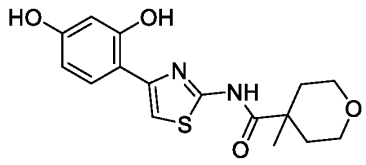
Cpd-128



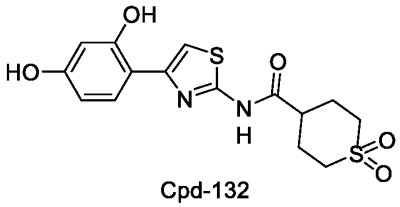
Cpd-129



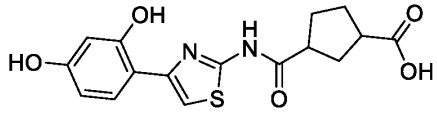
Cpd-130



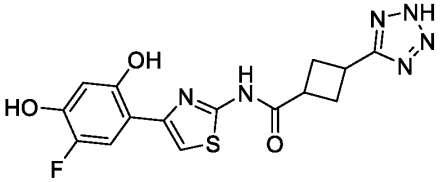
Cpd-131



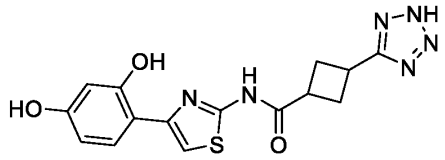
Cpd-132



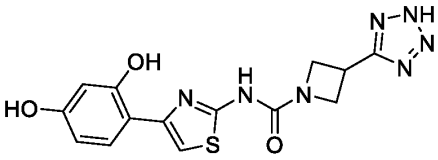
Cpd-133



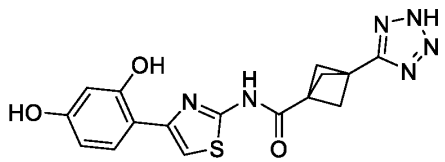
Cpd-134



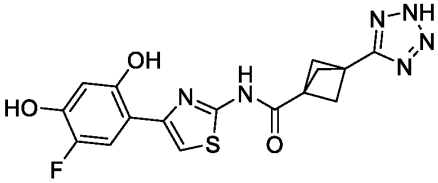
Cpd-135



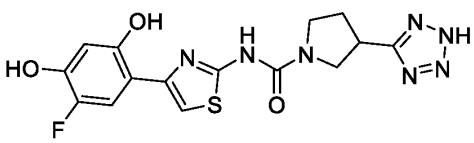
Cpd-136



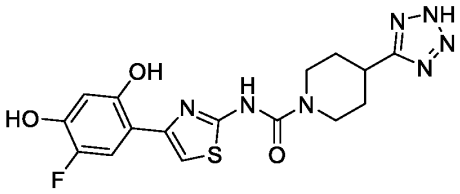
Cpd-137



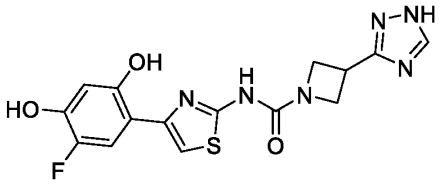
Cpd-138



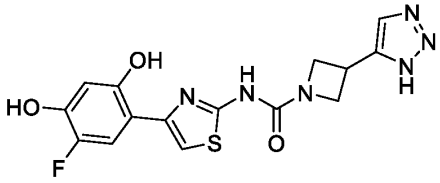
Cpd-139



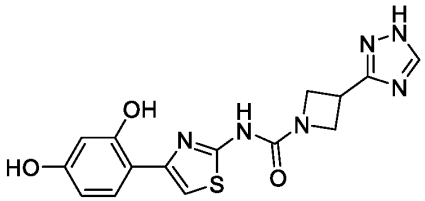
Cpd-140



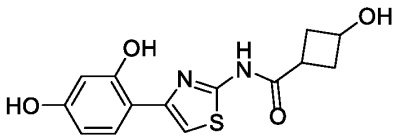
Cpd-141



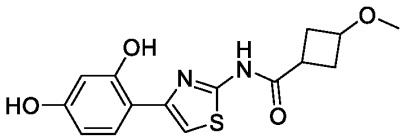
Cpd-142



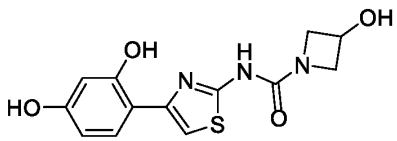
Cpd-143



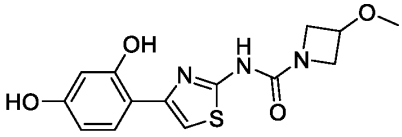
Cpd-144



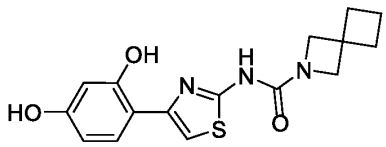
Cpd-145



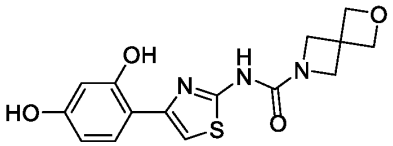
Cpd-146

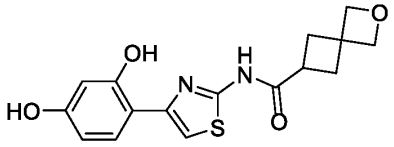


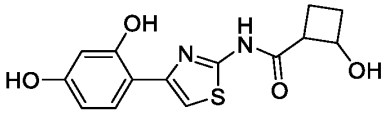
Cpd-147

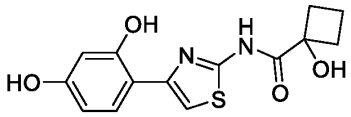


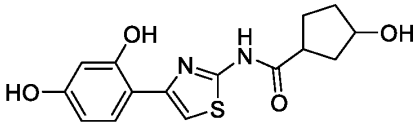
Cpd-148

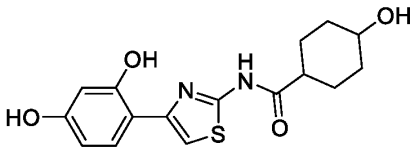

Cpd-149、

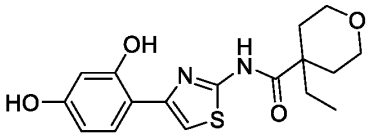

Cpd-150、


Cpd-151、

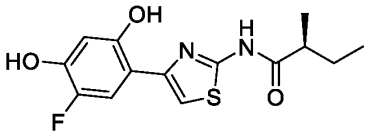

Cpd-152、

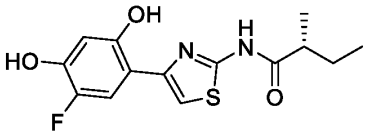

Cpd-153、

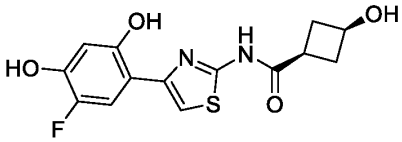

Cpd-154、

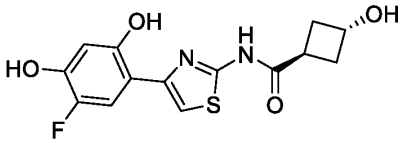

Cpd-155。

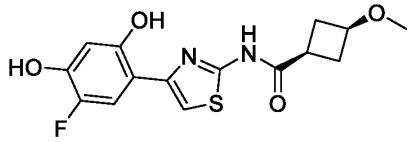
根据一些实施方案，式（I）所示化合物选自以下结构：


Cpd-04A、

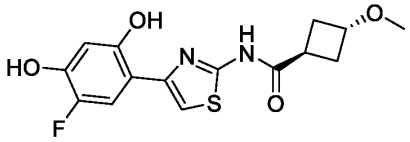

Cpd-04B、


Cpd-17A or Cpd-17B、

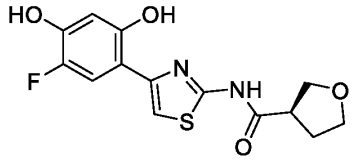

Cpd-17A or Cpd-17B、



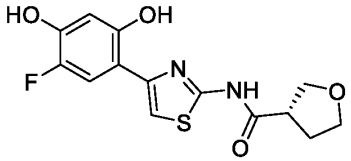
Cpd-19A



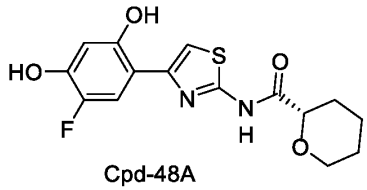
Cpd-19B



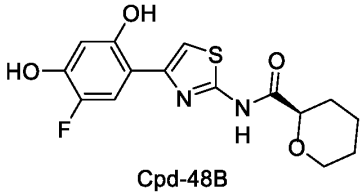
Cpd-36A



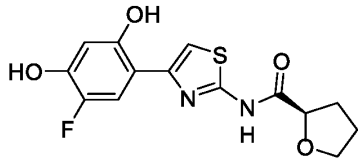
Cpd-36B



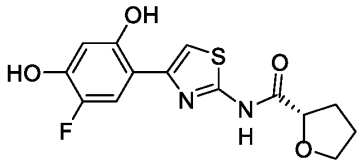
Cpd-48A



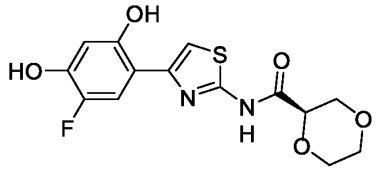
Cpd-48B



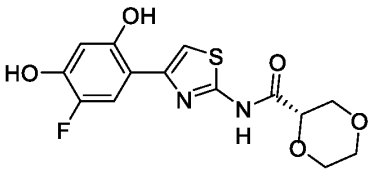
Cpd-49A



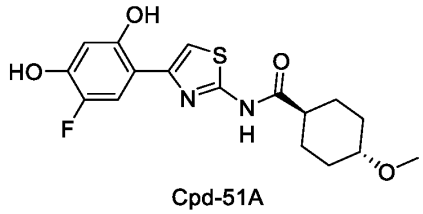
Cpd-49B



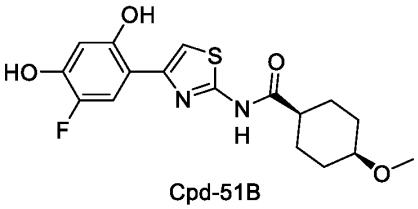
Cpd-50A



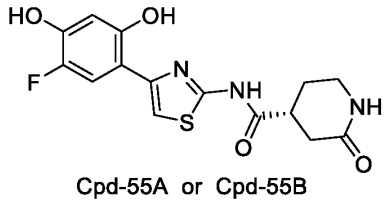
Cpd-50B

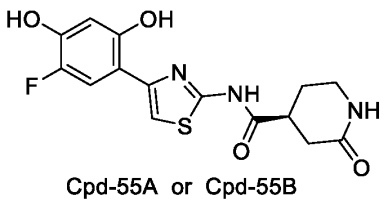


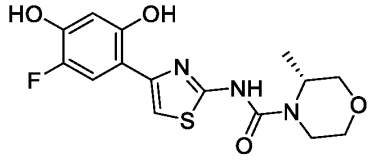
Cpd-51A

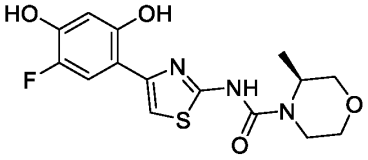


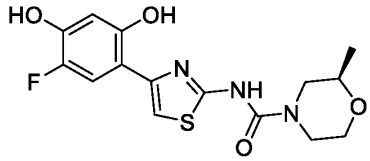
Cpd-51B

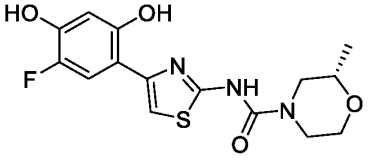

Cpd-55A or Cpd-55B

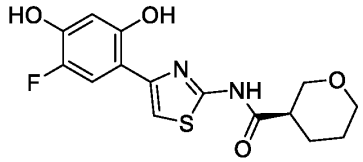

Cpd-55A or Cpd-55B

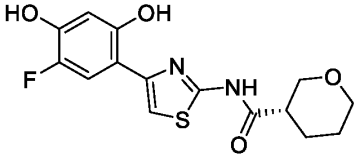

Cpd-58A

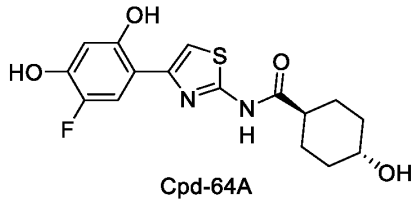

Cpd-58B

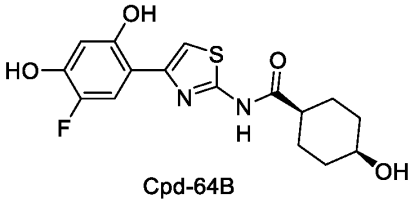

Cpd-59A

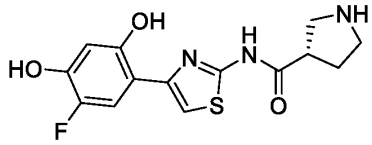

Cpd-59B

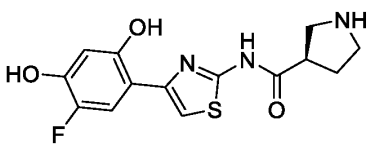

Cpd-60A

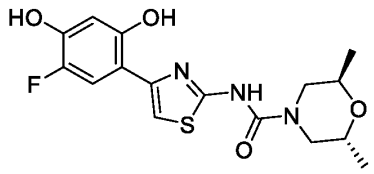

Cpd-60B


Cpd-64A

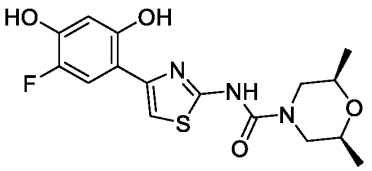

Cpd-64B


Cpd-73A

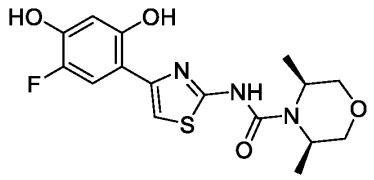

Cpd-73B



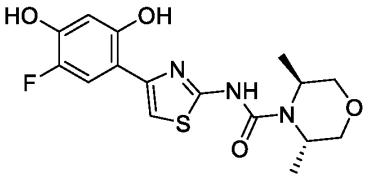
Cpd-80A



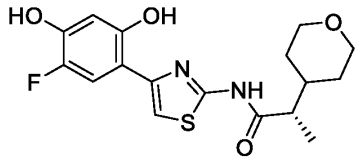
Cpd-80B



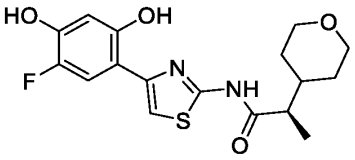
Cpd-81A



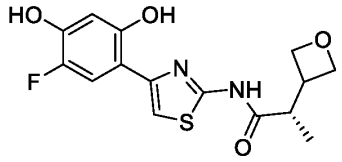
Cpd-81B



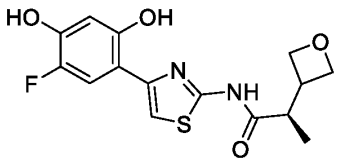
Cpd-91A



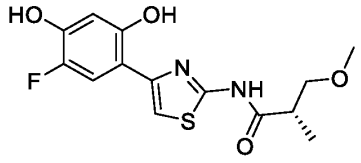
Cpd-91B



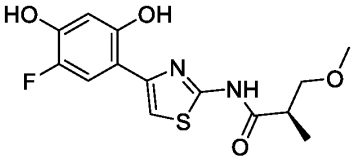
Cpd-92A



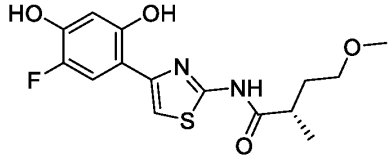
Cpd-92B



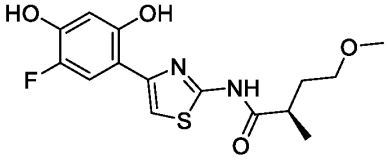
Cpd-93A



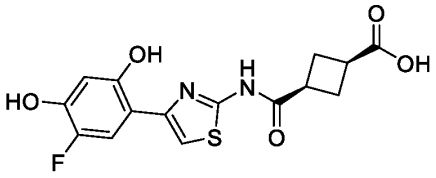
Cpd-93B



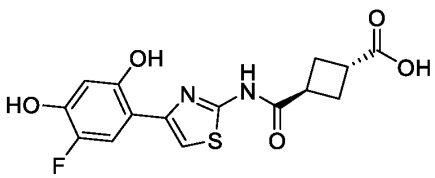
Cpd-94A



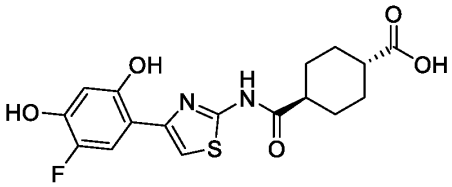
Cpd-94B



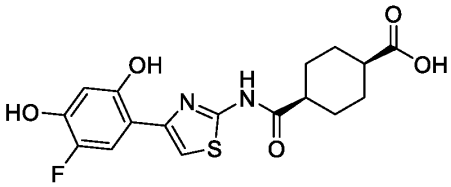
Cpd-116A or Cpd-116B



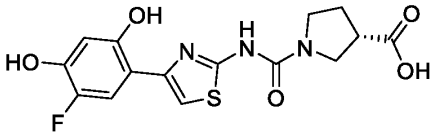
Cpd-116A or Cpd-116B



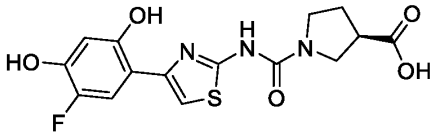
Cpd-118A



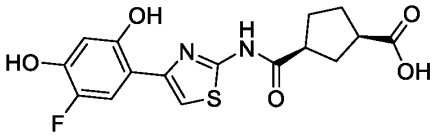
Cpd-118B

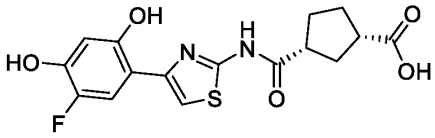


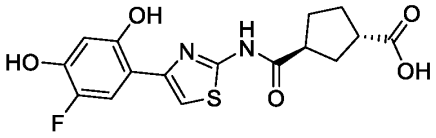
Cpd-119A

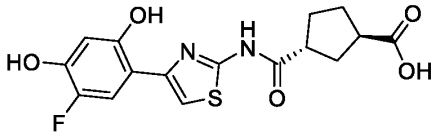


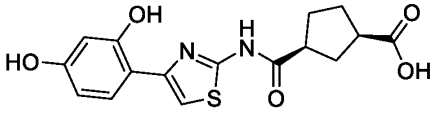
Cpd-119B

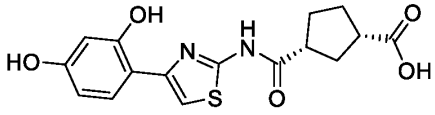


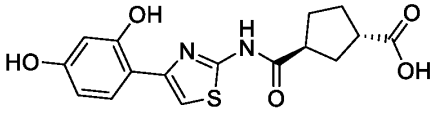


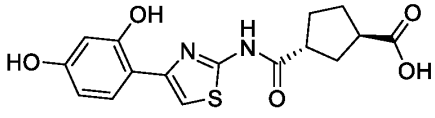


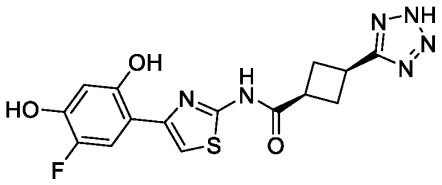




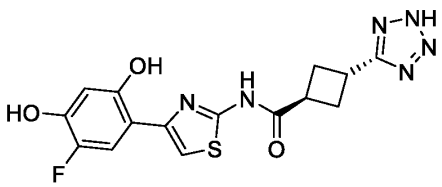




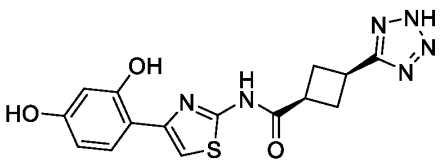




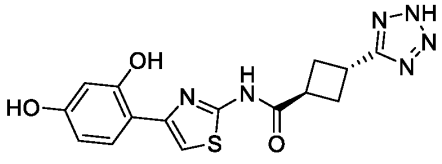
Cpd-134A or Cpd-134B



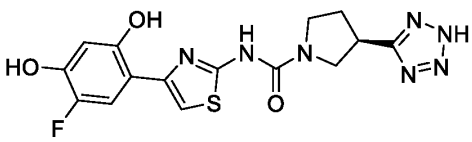
Cpd-134A or Cpd-134B



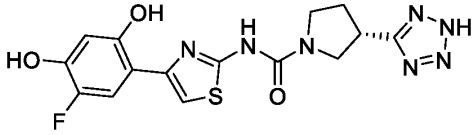
Cpd-135A or Cpd-135B



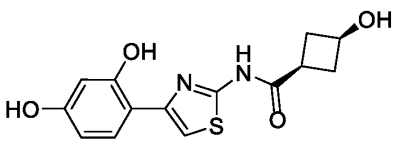
Cpd-135A or Cpd-135B



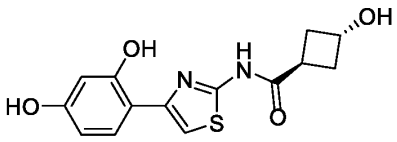
Cpd-139A or Cpd-139B



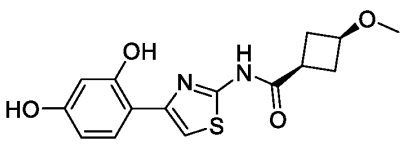
Cpd-139A or Cpd-139B



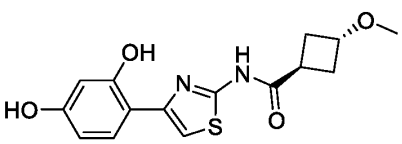
Cpd-144A



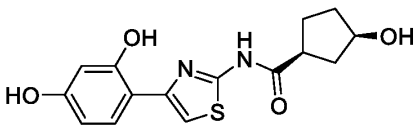
Cpd-144B



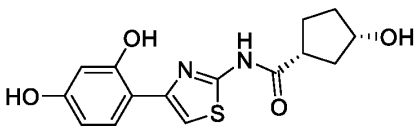
Cpd-145A or Cpd-145B



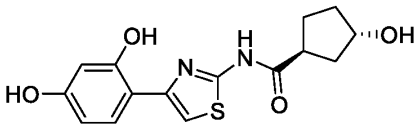
Cpd-145A or Cpd-145B



Cpd-153A or Cpd-153B
or Cpd-153C or Cpd-153D

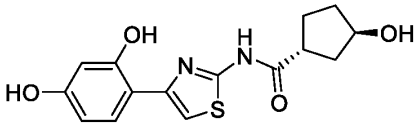


Cpd-153A or Cpd-153B
or Cpd-153C or Cpd-153D



Cpd-153A or Cpd-153B
or Cpd-153C or Cpd-153D

、



Cpd-153A or Cpd-153B
or Cpd-153C or Cpd-153D

。

本发明还提供一种药物组合物，其包含治疗有效量的式（I）所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐或其前药化合物中的至少一种。

根据本发明的实施方案，所述药物组合物还包括一种或多种药学上可接受的辅料。

根据本发明的实施方案，所述药物组合物还可以进一步含有一种或多种额外的治疗剂。

本发明还提供一种治疗酪氨酸酶介导的皮肤色素沉着的方法，包括给予患者预防或治疗有效量的式（I）所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐或其前药化合物中的至少一种。

本发明还提供治疗酪氨酸酶介导的皮肤色素沉着的方法，包括给予患者预防或治疗有效量的上述药物组合物。

所述酪氨酸酶介导的皮肤色素沉着症状选自黄褐斑、妊娠纹、太阳痣、咖啡斑、雀斑。

所述酪氨酸酶介导的皮肤色素沉着包含炎症后色素沉着，其中，炎症选自痤疮、湿疹、皮炎、药疹、感染、晒伤、外伤。

在一些实施方案中，所述患者包括哺乳动物，优选是人。

本发明还提供用于治疗酪氨酸酶介导的疾病的式（I）所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐或其前药化合物中的至少一种，或其药物组合物。

本发明还提供式（I）所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐或其前药化合物中的至少一种在制备药物中的用途。

根据本发明的实施方案，所述用途可以为在制备治疗酪氨酸酶介导的皮肤色素沉着的病症和/或疾病的药物中的用途，如在制备酪氨酸酶抑制剂药物中的用途。

根据本发明的实施方案，所述皮肤色素沉着病症为黄褐斑、妊娠纹、太阳痣、咖啡斑、雀斑、痤疮后色素沉着、湿疹后色素沉着、皮炎后色素沉着、药疹后色素沉着、感染后色素沉着、晒伤后色素沉着、外伤后色素沉着。

本发明还提供一种化妆品组合物，其包含有效量的式（I）所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、可接受的盐或其衍生物中的至少一种。

根据本发明的实施方案，所述化妆品组合物还包括一种或多种助剂和/或添加剂，所述助剂和/或添加剂包括增稠剂、填充剂、香料、着色剂、乳化剂、额外的活性成分如维生素或蛋白质、防光剂、稳定剂、驱虫剂、醇、水、盐、抗菌剂、蛋白质分解或角质分解有效物质等。

本发明还提供一种非治疗目的的美容方法，所述方法包括给与有需要的哺乳动物有效量的式（I）所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、可接受的盐或其衍生物中的至少一种，用于改善/辅助治疗酪氨酸酶介导的皮肤色素沉着症状或用于皮肤的美白。

本发明还提供一种非治疗目的的美容方法，所述方法包括给与有需要的哺乳动物有效量的化妆品组合物，用于改善/辅助治疗酪氨酸酶介导的皮肤色素沉着症状或用于皮肤的美白。

所述酪氨酸酶介导的皮肤色素沉着症状选自黄褐斑、妊娠纹、太阳痣、咖啡斑、雀斑。

所述酪氨酸酶介导的皮肤色素沉着包含炎症后色素沉着，其中，炎症选自痤疮、湿疹、皮炎、药疹、感染、晒伤、外伤。

有益效果

本发明通过结构优化获得一类结构新颖的化合物，不仅具有优异的酪氨酸酶抑制活性，同时具有良好的物理化学性质，能够以极低的浓度满足所需人群使用，同时对黑素细胞或皮肤无任何毒性。

术语定义与说明

除非另有说明，本申请说明书和权利要求书中记载的基团和术语定义，包括其作为实例的定义、示例性的定义、优选的定义、表格中记载的定义、实施例中具体化合物的定义等，可以彼此之间任意组合和结合。这样的组合和结合后的基团定义及化合物结构，应当被理解为本申请说明书和/或权利要求书记载的范围内。

除非另有说明，本说明书和权利要求书记载的数值范围相当于至少记载了其中每一个具体的整数数值。例如，数值范围“1-14”相当于记载了数值范围“1-14”中的每一个整数数值，即1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14。

本申请通式定义中的术语“任选的”(或“任选地”、“任选”)意味着被零个、一个或多个取代基所取代的情形，例如“任选被一个、两个或更多个R取代”意味着可以不被R取代(无取代)或可以选择被一个、两个或更多个R取代。

“更多个”表示三个或三个以上。

术语“碳环”指饱和或不饱和的非芳族单环或多环(诸如双环)烃环(例如单环，诸如环丙烷环、环丁烷环、环戊烷环、环己烷环、环庚烷环、环辛烷环、环壬烷环，或双环，包括螺环、稠合或桥连系统(诸如双环[1.1.1]戊烷环、双环[2.2.1]庚烷环、双环[3.2.1]辛烷环或双环[5.2.0]壬烷环、十氢化萘环等)，其可任选地被1或多个(诸如1、2或3个)适合的取代基取代。术语“3-6元碳环”是指含3、4、5或6个成环碳原子的碳环。

术语“C_{1-12}烷基”应理解为表示具有1~12个碳原子的直链和支链烷基，“C_{1-8}烷基”表示具有1、2、3、4、5、6、7、或8个碳原子的直链和支链烷基，“C_{1-6}烷基”表示具有1、2、3、4、5或6个碳原子的直链和支链烷基。所述烷基是例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、2-乙基丁基、1-乙基丁基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基或1,2-二甲基丁基等或它们的异构体。

术语“C_{3-12}环烷基”应理解为表示饱和的一价单环、二环(如稠环、桥环、螺环)烃环或三环烷烃，其具有3~12个碳原子，优选“C_{3-10}环烷基”，更优选“C_{3-8}环烷基”。术语“C_{3-12}环烷基”应理解为表示饱和的一价单环、双环(如桥环、螺环)烃环或三环烷烃，其具有3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个碳原子。所述C_{3-12}环烷基可以是单环烃基，如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基或环癸基，或者是双环烃基如龙脑基、吲哚基、六氢吲哚基、四氢萘基、十氢萘基、二环[2.1.1]己基、二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.1]庚烯基、6,6-二甲基二环[3.1.1]庚基、2,6,6-三甲基二环[3.1.1]庚基、二环[2.2.2]辛基、2,7-二氮杂螺[3,5]壬烷基、2,6-二氮杂螺[3,4]辛烷基，或者是三环烃基如金刚烷基。

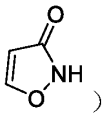
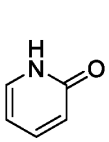
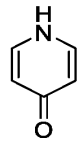
术语“C_{3-12}环烯基”应理解为表示含有碳碳双键的一价单环、二环(如稠环、桥环、螺环)或三环烯烃，其具有3~12个碳原子，优选“C_{3-10}环烯基”，更优选“C_{3-8}环烯基”，其可以具有3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个碳原子。所述C_{3-12}环烯基可以是单环烃基，如环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、环壬烯基或环癸烯基，或者是二环烃基如螺[2.5]辛-5-烯基、螺[3.5]壬-6-烯基、螺[4.5]癸-7-烯基。

术语“C_{6-14}芳基”应理解为优选表示具有6~14个碳原子的一价芳香性或部分芳香性的单环、二环或三环烃环，其可以是单芳族环或稠合在一起的多芳族环，优选“C_{6-10}芳基”。术语“C_{6-14}芳基”应理解为优选表示具有6、7、8、9、10、11、12、13或14个碳原子的一价芳香性或部分芳香性的单环、双环或三环烃环(“C_{6-14}芳基”)，特别是具有6个碳原子的环(“C_6芳基”)，例如苯基；或联苯基，或者是具

有9个碳原子的环(“C_9芳基”)，例如茚满基或茚基，或者是具有10个碳原子的环(“C_{10}芳基”)，例如四氢化萘基、二氢萘基或萘基，或者是具有13个碳原子的环(“C_{13}芳基”)，例如芴基，或者是具有14个碳原子的环(“C_{14}芳基”)，例如蒽基。当所述C_{6-20}芳基被取代时，其可以为单取代或者多取代。并且，对其取代位点没有限制，例如可以为邻位、对位或间位取代。

术语“5-14元杂芳基”应理解为包括这样的一价单环、二环(如稠环、桥环、螺环)或三环芳族环系：其具有5~14个环原子且包含1-5个独立选自N、O和S的杂原子，例如“5-10元杂芳基”。术语“5-14元杂芳基”应理解为包括这样的一价单环、双环或三环芳族环系：其具有5、6、7、8、9、10、11、12、13或14个环原子，特别是5或6或9或10个碳原子，且其包含1-5个，优选1-3各独立选自N、O和S的杂原子并且，另外在每一种情况下可为苯并稠合的。“杂芳基”还指其中杂芳族环与一个或多个芳基、脂环族或杂环基环稠合的基团，其中所述连接的根基或点在杂芳族环上。非限制性实例包括1-、2-、3-、5-、6-、7-或8-吲嗪基、1-、3-、4-、5-、6-或7-异吲哚基、2-、3-、4-、5-、6-或7-吲哚基、2-、3-、4-、5-、6-或7-吲唑基、2-、4-、5-、6-、7-或8-嘌呤基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-或9-喹嗪基、2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基、1-、3-、4-、5-、6-、7-或8-异喹啉基、1-、4-、5-、6-、7-或8-酞嗪基(phthalazinyl)、2-、3-、4-、5-或6-萘啶基、2-、3-、5-、6-、7-或8-喹唑啉基、3-、4-、5-、6-、7-或8-噌啉基、2-、4-、6-或7-蝶啶基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-4aH咔唑基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-咔唑基、1-、3-、4-、5-、6-、7-、8-或9-咔啉基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-或10-菲啶基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-或9-吖啶基、1-、2-、4-、5-、6-、7-、8-或9-啶基、2-、3-、4-、5-、6-、8-、9-或10-菲咯啉基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-或9-吩嗪基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-或10-吩噻嗪基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-或10-吩嗪基、2-、3-、4-、5-、6-或1-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-或10-苯并异喹啉基、2-、3-、4-或噻吩并[2,3-b]呋喃基、2-、3-、5-、6-、7-、8-、9-、10-或11-7H-吡嗪并[2,3-c]咔唑基、2-、3-、5-、6-或7-2H-呋喃并[3,2-b]-吡喃基、2-、3-、4-、5-、7-或8-5H-吡啶并[2,3-d]-邻-嗪基、1-、3-或5-1H-吡唑并[4,3-d]-唑基、2-、4-或54H-咪唑并[4,5-d]噻唑基、3-、5-或8-吡嗪并[2,3-d]哒嗪基、2-、3-、5-或6-咪唑并[2,1-b]噻唑基、1-、3-、6-、7-、8-或9-呋喃并[3,4-c]噌啉基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、8-、9-、10或11-4H-吡啶并[2,3-c]咔唑基、2-、3-、6-或7-咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪基、7-苯并[b]噻吩基、2-、4-、5-、6-或7-苯并唑基、2-、4-、5-、6-或7-苯并咪唑基、2-、4-、4-、5-、6-或7-苯并噻唑基、1-、2-、4-、5-、6-、7-、8-或9-苯并氧杂基(benzoxapinyl)、2-、4-、5-、6-、7-或8-苯并嗪基、1-、2-、3-、5-、6-、7-、8-、9-、10-或11-4H-吡咯并[1,2-b][2]苯并氮杂基(benzazapinyl)。典型的稠合杂芳基包括但不限于2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基、1-、3-、4-、5-、6-、7-

或8-异喹啉基、2-、3-、4-、5-、6-或7-吲哚基、2-、3-、4-、5-、6-或7-苯并[b]噻吩基、2-、4-、5-、6-或7-苯并唑基、2-、4-、5-、6-或7-苯并咪唑基和2-、4-、5-、6-或7-苯并噻唑基。当所述5-14元杂芳基与其它基团相连构成本发明的化合物时，可以为5-14元杂芳基环上的碳原子与其它基团相连，也可以为5-14元杂芳基环上的杂原子与其它基团相连。当所述5-14元杂芳基被取代时，其可以为单取代或者多取代。并且，对其取代位点没有限制，例如可以为杂芳基环上与碳原子相连的氢被取代，或者杂芳基环上与杂原子相连的氢被取代。

术语“5-6元杂芳环”应理解为包括这样的一价单环：其具有5或6个环原子，且其包含1-5个，优选1-3个独立选自N、O和S的杂原子。实例包括例如吡唑环、噻吩环、呋喃环、咪唑环、噻唑环、噁唑环、异噁唑环、异噁唑酮环（例如异噁唑-3(2*H*)-酮环）嘧啶环、吡啶环、吡啶酮环（如、）、吡嗪环、哒嗪环等。当所述5-6元杂芳环与其它基团相连构成本发明的化合物时，可以为5-6元杂芳环环上的碳原子与其它基团相连，也可以为5-6元杂芳环环上的杂原子与其它基团相连。当所述5-6元杂芳环被取代时，其可以为单取代或者多取代。并且，对其取代位点没有限制，例如可以为杂芳环上与碳原子相连的氢被取代，或者杂芳环上与杂原子相连的氢被取代。

除非另有定义，术语“3-14元杂环基”是指饱和的或不饱和的非芳族的环或环系，例如，其是4-、5-、6-或7-元的单环、7-、8-、9-、10-、11-或12-元的二环(如稠环、桥环、螺环)或者10-、11-、12-、13-或14-元的三环环系，并且含有至少一个，例如1、2、3、4、5个或更多个选自O、S和N的杂原子，其中N和S还可以任选被氧化成各种氧化状态，以形成氮氧化物、-S(O)-或-$S(O)_2$-的状态。优选地，所述杂环基可以选自“3-10元杂环基”。术语“3-10元杂环基”意指饱和的或不饱和的非芳族的环或环系，并且含有至少一个选自O、S和N的杂原子。所述杂环基可以通过所述碳原子中的任一个或氮原子(如果存在的话)与分子的其余部分连接。所述杂环基可以包括稠合的或桥连的环以及螺环的环。特别地，所述杂环基可以包括但不限于：4元环，如氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基；5元环，如四氢呋喃基、二氧杂环戊烯基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡咯啉基；或6元环，如四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、二噻烷基、硫代吗啉基、哌嗪基或三噻烷基；或7元环，如二氮杂环庚烷基。任选地，所述杂环基可以是苯并稠合的。所述杂环基可以是双环的，例如但不限于5,5元环，如六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-基环，或者5,6元双环，如六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基环。杂环基可以是部分不饱和的，即它可以包含一个或多个双键，例如但不限于二氢呋喃基、二氢吡喃基、2,5-二氢-1H-吡咯基、4H-[1,3,4]噻二嗪基、1,2,3,5-四氢噁唑基或4H-[1,4]噻嗪基，或者，

它可以是苯并稠合的，例如但不限于二氢异喹啉基。所述3-14元杂环基与其它基团相连构成本发明的化合物时，可以为3-14元杂环基上的碳原子与其它基团相连，也可以为3-14元杂环基环上杂环原子与其它基团相连。例如当3-14元杂环基选自哌嗪基时，可以为哌嗪基上的氮原子与其它基团相连。或当3-14元杂环基选自哌啶基时，可以为哌啶基环上的氮原子和其对位上的碳原子与其它基团相连。

术语“螺环”是指两个环共用1个成环原子的环系。

术语“稠环”是指两个环共用2个成环原子的环系。

术语“桥环”是指两个环共用3个以上成环原子的环系。

术语“卤素”表示氟、氯、溴和碘。

“卤代”指被一个或多个卤素取代。

在本发明中，所涉及的化合物亦包括经同位素标记的化合物，所述经同位素标记的化合物与式I中所示的那些相同，但是其中一或多个原子被原子质量或质量数不同于通常天然存在的原子质量或质量数的原子替代。可掺入本发明的化合物的同位素的实例包括H、C、N、O、S、F及Cl的同位素，分别诸如^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{11}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{32}P、^{35}S、^{18}F及^{36}Cl。含有上述同位素和/或其他原子的其他同位素的本发明的化合物、其前药、或者所述化合物或所述前药的药学上可接受的盐在本发明的范围内。本发明的某些经同位素标记的化合物，例如掺入放射性同位素(诸如^{3}H和^{14}C)的化合物可用于药物和/或底物组织分布测定。氚(即^{3}H)和碳14(即^{14}C)同位素因易于制备和可检测性而成为特别优选的。再者，以较重的同位素(诸如氘，即^{2}H或D)替代可提供源自更高的代谢稳定性的某些治疗优势(例如增加的体内半衰期或减少的剂量需求)，并因此可在某些情况下是优选的。如权利要求所请求保护的本发明化合物可特别地限定以氘或氘替代。此外，取代基中出现的氢未单独列明术语氘或氘并不表示排除氘或氘，而是同样也可以包含氘或氘。

本领域技术人员可以理解，式(I)所示化合物可以以各种药学上可接受的盐的形式存在。如果这些化合物具有碱性中心，则其可以形成酸加成盐；如果这些化合物具有酸性中心，则其可以形成碱加成盐；如果这些化合物既包含酸性中心(例如羧基)又包含碱性中心(例如氨基)，则其还可以形成内盐。

本发明的化合物可以溶剂合物(如水合物)的形式存在，其中本发明的化合物包含作为所述化合物晶格的结构要素的极性溶剂，特别是例如水、甲醇或乙醇。极性溶剂特别是水的量可以化学计量比或非化学计量比存在。

根据其分子结构，本发明的化合物可以是手性的，因此可能存在各种对映异构体形式。因而这些化合物可以以消旋体形式或光学活性形式存在。本发明的化合物涵盖了各手性碳为R或S构型的异构体或其混合物、消旋体。本发明的化合物或其中间体可以通过本领域技术人员公知的化学或物理方法分离为对映异构体

化合物，或者以此形式用于合成。在外消旋的胺的情况中，通过与光学活性的拆分试剂反应，从混合物制得非对映异构体。适当的拆分试剂的示例是光学活性的酸，例如R和S形式的酒石酸、二乙酰酒石酸、二苯甲酰酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸、适当的N-保护的氨基酸(例如N-苯甲酰脯氨酸或N-苯磺酰基脯氨酸)或各种光学活性的樟脑磺酸。借助光学活性的拆分试剂(例如固定在硅胶上的二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸、三乙酸纤维素或其它碳水化合物的衍生物或手性衍生化的异丁烯酸酯聚合物)，也可有利地进行色谱对映体拆分。用于此目的的适当的洗脱剂是含水或含醇的溶剂混合物，例如，己烷/异丙醇/乙腈。

可以根据已知的方法，例如通过萃取、过滤或柱层析来分离相应的稳定异构体。

术语“患者”是指包括哺乳动物在内的任何动物，优选小鼠、大鼠、其它啮齿类动物、兔、狗、猫、猪、牛、羊、马或灵长类动物，最优选人。

术语“治疗有效量”是指研究人员、兽医、医师或其它临床医师正在组织、系统、动物、个体或人中寻找的引起生物学或医学反应的活性化合物或药物的量，它包括以下一项或多项：(1)预防疾病：例如在易感染疾病、紊乱或病症但尚未经历或出现疾病病理或症状的个体中预防疾病、紊乱或病症。(2)抑制疾病：例如在正经历或出现疾病、紊乱或病症的病理或症状的个体中抑制疾病、紊乱或病症(即阻止病理和/或症状的进一步发展)。(3)缓解疾病：例如在正经历或出现疾病、紊乱或病症的病理或症状的个体中缓解疾病、紊乱或病症(即逆转病理和/或症状)。

具体实施方式

下文将结合具体实施例对本发明的技术方案做更进一步的详细说明。应当理解，下列实施例仅为示例性地说明和解释本发明，而不应被解释为对本发明保护范围的限制。凡基于本发明上述内容所实现的技术均涵盖在本发明旨在保护的范围内。

除非另有说明，以下实施例中使用的原料和试剂均为市售商品，或者可以通过已知方法制备。

本发明的化合物结构是通过核磁共振(NMR)或/和液质联用色谱(LC-MS)来确定的。NMR 化学位移(δ)以百万分之一(ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO-*d6*),氘代甲醇(CD_3OD)和氘代氯仿($CDCl_3$),内标为四甲基硅烷(TMS)。

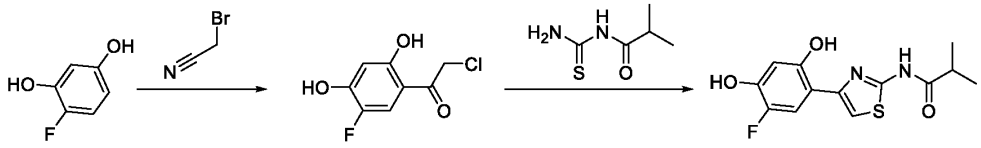
液质联用色谱 LC-MS 的测定用 Agilent 1200 Infinity Series 质谱仪。HPLC 的测定使用安捷 1200DAD 高压液相色谱仪(Sunfire C18150×4.6 mm 色谱柱)和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪(GiminiC18150×4.6mm 色谱柱)。

层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，TLC 采用的规格是 0.15 mm～0.20 mm,薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm～0.5 mm。柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200～300 目硅胶为载体。

在无特殊说明的情况下，本发明的所有反应均在连续的磁力搅拌下，在干燥氮气或氩气氛下进行，溶剂为干燥溶剂，反应温度单位为摄氏度。

实施例 1

N-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)异丁酰胺 **Cpd-01 的制备**



Cpd-01a Cpd-01b Cpd-01

第一步 2-氯-1-(5-氟-2,4-二羟基苯基)乙烷-1-酮的制备

将4-氟苯-1,3-二醇Cpd-01a (500 mg, 3.90 mmol)，溴乙腈 (515 mg, 4.29 mmol)，氯化锌 (266 mg, 1.95 mmol)溶于盐酸/二氧六环 (4 M, 10 mL)，在45℃下搅拌16 h。然后加水 (10 mL)，将温度升高至70℃继续搅拌3 h，反应结束后，冷却至室温，反应液用乙酸乙酯萃取，饱和盐水洗，有机相无水硫酸钠干燥后浓缩得到粗品2-氯-1-(5-氟-2,4-二羟基苯基)乙烷-1-酮Cpd-01b (400 mg，浅黄色固体)，产率：45%。

MS m/z (ESI)：205.1(M+1)

第二步 *N*-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)异丁酰胺的制备

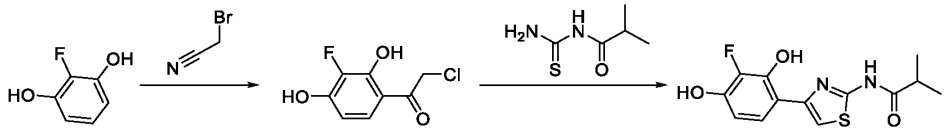
将 2-氯-1-(5-氟-2,4-二羟基苯基)乙烷-1-酮 Cpd-01b (400 mg, 1.95 mmol)和 2-异丙基羰基硫脲 (286 mg, 1.95 mmol)溶于乙醇溶液 (5 mL)中。反应液在 85℃下搅拌 3 h。反应结束后，浓缩反应液得到粗产品。粗产品通过采用高效液相色谱制备 (Waters MS-triggered Prep-LC with QDA detector，色谱柱：WELCH Xtimate C18 21.2*250mm 10um；流动相 1：水 (含 0.1%的 FA)；流动相 2：乙腈；18 min 梯度，梯度配比：乙腈相 5%-100%，流速：30mL/min)纯化后，冻干得到产物 *N*-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)异丁酰胺 **Cpd-01** (32 mg)，产率：5.5%。

MS m/z (ESI)：297.1(M+1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.16 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.79 - 2.71 (m, 1H),1.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

实施例 2

N-(4-(3-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)异丁酰胺**Cpd-02**的制备



Cpd-02a Cpd-02b Cpd-02

第一步 2-氯-1-(3-氟-2,4-二羟基苯基) 乙烷-1-酮的制备

将2-氟苯-1,3-二醇Cpd-02a (500 mg, 3.90 mmol)，溴乙腈 (515 mg, 4.29 mmol)，氯化锌 (266 mg, 1.95 mmol)溶于盐酸/二氧六环 (4 M, 10 mL)，在45℃下搅拌16 h。然后加水 (10 mL)，将温度升高至70℃继续搅拌3 h，反应结束后，冷却至室温，反应液用乙酸乙酯萃取，饱和盐水洗，有机相无水硫酸钠干燥后浓缩得到粗品2-氯-1-(3-氟-2,4-二羟基苯基)乙烷-1-酮**Cpd-02b** (500 mg，浅黄色固体)直接用于下一步。

第二步 *N*-(4-(3-氟-2,4-二羟基苯基) 噻唑-2-基) 异丁酰胺的制备

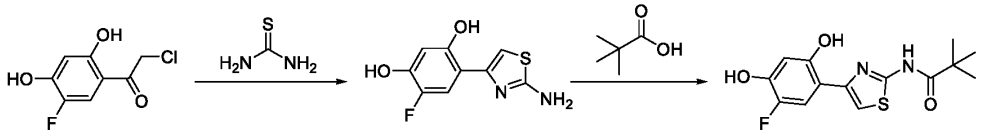
将 2-氯-1-(3-氟-2,4-二羟基苯基)乙烷-1-酮 **Cpd-02b** (500 mg) 粗品和 2-异丙基羰基硫脲 (300 mg, 2.05 mmol) 溶于乙醇溶液 (5 mL)中。反应液在 85℃下搅拌 3 h。反应结束后，浓缩反应液得到粗产品。粗产品通过采用高效液相色谱制备 (Waters MS-triggered Prep-LC with QDA detector，色谱柱：WELCH Xtimate C18 21.2*250mm 10um；流动相 1：水 (含 0.1%的 FA)；流动相 2：乙腈；18 min 梯度，梯度配比：乙腈相 5%-100%，流速：30mL/min)纯化后，冻干得到产物 *N*-(4-(3-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)异丁酰胺 **Cpd-02** (34 mg)，两步产率：2.9%。

MS m/z (ESI)：297.1(M+1)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.56 (s, 1H), 7.27 (d, J = 2.0 Hz, 0.5H), 7.25 (d, J = 2.0 Hz, 0.5H), 7.06 (s, 1H), 6.57 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 2.79 - 2.72 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

实施例 3

N-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)新戊酰胺 **Cpd-03** 的制备



Cpd-01b Cpd-01c Cpd-03

第一步 4-(2-氨基噻唑-4-基)-6-氟苯-1,3-二醇 **Cpd-01c** 的制备

Cpd-01b (35 g 粗品) 和硫脲 (6.6 g, 0.087 mol)溶于二氧六环溶液 (100 mL)中。反应液在 90℃下搅拌 16 h。反应结束后，冷却至室温，过滤，滤饼用大量的碳酸氢钠溶液溶解并用乙酸乙酯萃取，有机相经饱和碳酸氢钠水溶液洗涤干燥浓缩得到产品 **Cpd-01c** (6.2 g,白色固体)。

MS m/z (ESI)：227.1(M+1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.69 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 7.52 – 7.37 (m, 3H),

7.40 (s, 1H), 6.90 (s, 1H).

第二步 *N*-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)新戊酰胺 **Cpd-03** 的制备

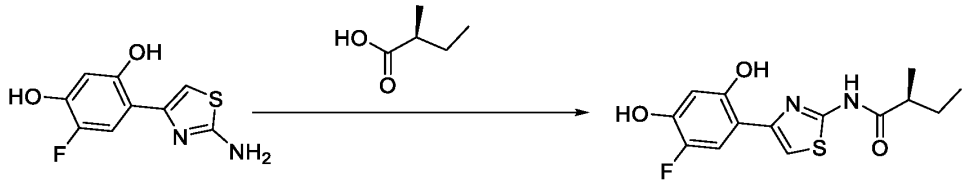
将 **Cpd-01c** (60 mg, 0.26 mmol)，特戊酸 (162.5 mg, 1.59 mmol)，卡特缩合剂 (703.8 mg, 1.59 mmol)，*N,N*-二异丙基乙胺 (274.2 mg, 2.1216 mmol)溶于 *N,N* -二甲基甲酰胺溶液 (10 mL)，在 55℃下搅拌 16 h。反应结束后，降温至 45℃，向反应液中加入氢氧化钠水溶液 (8 mol/L, 1 mL) ，反应液在 45℃下继续搅拌 5 h。反应结束后，加入稀盐酸溶液，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩有机相。粗产品通过采用高效液相色谱制备纯化后，得到产物 **Cpd-03** (32.93 mg)，产率：40.01 %。

MS m/z (ESI)：311.0(M+1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.78 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 1.26 (s, 9H).

实施例 4

(*S*)-*N*-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)-2-甲基丁酰胺 **Cpd-04A** 的制备



Cpd-01c Cpd-04A

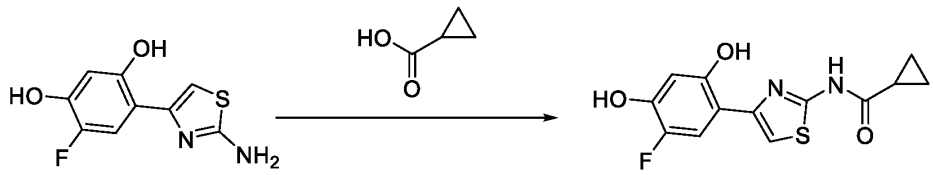
将 **Cpd-01c** (60 mg, 0.26 mmol)，(*S*)-2-甲基丁酸(162.5 mg, 1.59 mmol)，卡特缩合剂 (703.8 mg, 1.59 mmol)，*N,N*-二异丙基乙胺 (274.2 mg, 2.1216 mmol)溶于 *N,N* -二甲基甲酰胺溶液 (10 mL)，在 55℃下搅拌 16 h。反应结束后，降温至 45℃，向反应液中加入氢氧化钠水溶液 (8 mol/L, 1 mL) ，反应液在 45℃下继续搅拌 5 h。反应结束后，加入稀盐酸溶液，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩有机相。粗产品通过采用高效液相色谱制备纯化后，得到产物 **Cpd-04A**(35.47 mg) ，产率：43.10%。

MS m/z (ESI)：311.1(M+1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.18 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.63 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 14.1, 6.6Hz, 1H), 1.71 – 1.57 (m, 1H), 1.46 (dd, J = 14.1, 6.8 Hz, 1H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

实施例 5

N-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)环丙烷甲酰胺 **Cpd-09** 的制备



Cpd-01c Cpd-09

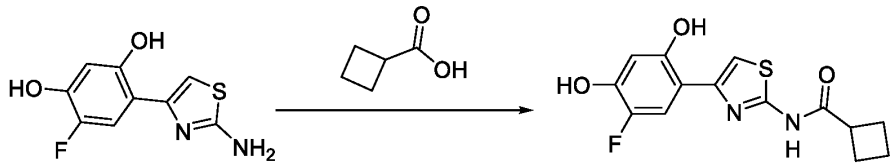
将 **Cpd-01c** (100 mg, 0.44 mmol)，环丙烷羧酸 (227 mg, 2.64 mmol)，卡特缩合剂 (1168 mg, 2.64 mmol) ，*N,N*-二异丙基乙胺 (1135 mg, 8.80 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (10 mL)，在 55℃下搅拌 6 h。反应结束后，降温至 45℃，向反应液中加入氢氧化钠水溶液 (6 mol/L, 5 mL) ，反应液在 45℃下继续搅拌 5 h。反应结束后，加入氯化铵水溶液，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩有机相。粗产品通过采用高效液相色谱制备纯化后，得到产物 **Cpd-09** (20 mg)，产率：16%。

MS m/z (ESI)：295.1(M+1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.49 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 0.95 - 0.85 (m, 4H).

实施例 6

N-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)环丁烷甲酰胺 **Cpd-11** 的制备



Cpd-01c Cpd-11

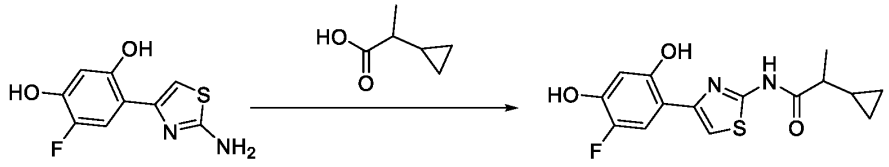
将 **Cpd-01c** (100 mg, 0.44 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺溶液 (5 mL)中，加入环丁烷羧酸 (265 mg, 2.65 mmol)，卡特缩合剂 (1171 mg, 2.65 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺 (568 mg, 4.4 mmol)。反应液在 55℃下搅拌 16 h。反应结束后，将反应液倒入水中 (20 mL) ，用乙酸乙酯萃取 (10 mL x 2) 。有机相浓缩干得到棕色油状物粗品，将粗产品溶于氨的甲醇溶液，反应液在 25℃下搅拌 1 h。反应结束后，浓缩反应液得到的粗产品。粗产品通过采用高效液相色谱制备 (Waters MS-triggered Prep-LC with QDA detector，色谱柱：WELCH Xtimate C18 21.2*250mm 10um；流动相 1：水 (含 0.1%的 FA)；流动相 2：乙腈；18 分钟梯度，梯度配比：乙腈相 5%-100%，流速：30mL/min)纯化后，冻干得到产物 **Cpd-11** (54 mg) ，产率：40%。

MS m/z (ESI)：309.0(M+1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.07 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.42 – 3.34 (m, 1H), 2.33 – 2.10 (m, 4H), 2.04 – 1.76 (m, 2H).

实施例 7

2-环丙基-*N*-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)丙酰胺 **Cpd-13** 的制备



Cpd-01c Cpd-13

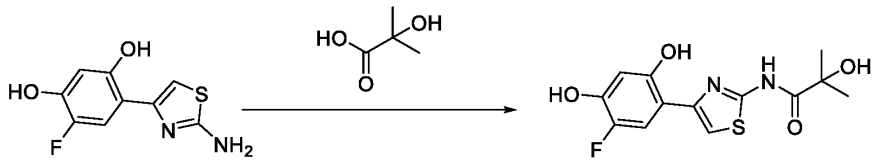
将 **Cpd-01c** (60 mg, 0.26 mmol)，2-环丙基丙酸 (181.62 mg, 1.59 mmol)，卡特缩合剂 (703.8 mg, 1.59 mmol) ，*N,N*-二异丙基乙胺(274.2 mg, 2.1216 mmol)溶于 *N,N* -二甲基甲酰胺溶液 (10 mL)，在 55℃下搅拌 16 h。反应结束后，降温至 45℃，向反应液中加入氢氧化钠水溶液 (8 mol/L, 1 mL) ，反应液在 45℃下继续搅拌 5 h。反应结束后，加入稀盐酸溶液，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩有机相。粗产品通过采用高效液相色谱制备纯化后，得到产物 **Cpd-13** (29.15 mg, 白色固体)，产率：34.09%。

MS m/z (ESI)：323.1(M+1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.07 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 1.92 (dt, *J* = 13.9, 6.9 Hz, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.99 – 0.90 (m, 1H), 0.55 – 0.47 (m, 1H), 0.44 – 0.36 (m, 2H), 0.19 – 0.11 (m, 1H).

实施例 8

N-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)-2-羟基-2-甲基丙酰胺 **Cpd-16** 的制备



Cpd-01c Cpd-16

将 **Cpd-01c** (80 mg, 0.35 mmol)，2-羟基-2-甲基丙酸 (220.9 mg, 2.12 mmol)，卡特缩合剂 (938.3 mg, 2.12 mmol) ，*N,N*-二异丙基乙胺 (137.1 mg, 1.06 mmol)溶于 *N,N* -二甲基甲酰胺溶液 (10 mL)，在 55℃下搅拌 16 h。反应结束后，降温至 45℃，向反应液中加入氢氧化钠水溶液 (6 mol/L, 5 mL) ，反应液在 45℃下继续搅拌 5 h。反应结束后，加入氯化铵水溶液，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩有机相。粗产品通过采用高效液相色谱制备纯化后，得到产物 **Cpd-16** (20 mg)，产率：18%。

MS m/z (ESI)：313.1(M+1)

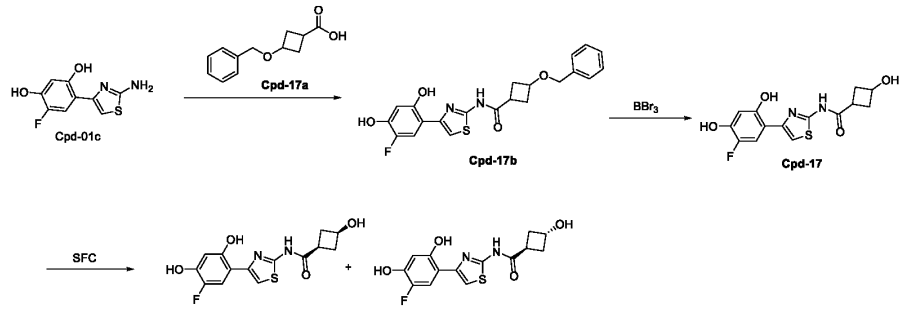
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.76 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 1.39 (s, 6H).

实施例 9

N-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)-3-羟基环丁烷-1-甲酰胺 **Cpd-17**

(1*s*,3*s*)-*N*-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)-3-羟基环丁烷-1-甲酰胺

(1*r*,3*r*)-*N*-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)-3-羟基环丁烷-1-甲酰胺



第一步 3-(苄氧基)-*N*-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基) 环丁烷-1-甲酰胺 **Cpd-17b** 的制备

将 4-(2-氨基噻唑-4-基)-6-氟苯-1,3-二醇 **Cpd-01c**(130 mg, 0.575 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺溶液 (7 mL) 中，向体系中加入 3-(苄氧基)环丁烷-1-甲酸 **Cpd-17a** (711.03 mg, 3.45 mmol)，卡特缩合剂（1.27 g, 2.87 mmol）和 N,N-二异丙基乙胺（371 mg, 2.87 mmol）。体系升温至 55 摄氏度，搅拌 11 小时。反应结束后，加入水淬灭反应，用乙酸乙酯萃取，饱和盐水洗，有机相无水硫酸钠干燥后浓缩后得到粗品。粗品加入氨水甲醇溶液（4 mol/L, 5 mL），加热至 50 摄氏度，搅拌 1 小时。反应结束后，体系经浓缩得到粗品。粗品经硅胶柱 (石油醚: 乙酸乙酯 = 100:55）得到 3-(苄氧基)-N-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基) 噻唑-2-基) 环丁烷-1-甲酰胺 **Cpd-17b** (215 mg)，产率 90%。

MS m/z (ESI)：415.1 (M+1)

第二步 *N*-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)-3-羟基环丁烷-1-甲酰胺的制备

将 3-(苄氧基)-*N*-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基) 环丁烷-1-甲酰胺 **Cpd-17b** (180 mg, 0.434 mmol) 溶于二氯甲烷溶液 (8 mL) 中。冰浴下，向体系中加入三溴化硼（326 mg, 1.30 mmol）。撤去冰浴，升温至 25 摄氏度，搅拌 1 小时。反应结束后，加入甲醇淬灭反应，浓缩后得到粗品。粗品经高效液相色谱制备纯化后，冻干得到消旋体 *N*-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)-3-羟基环丁烷-1-甲酰胺 **Cpd-17** (50 mg), 产率：35%.

MS m/z (ESI)：325.0 (M+1)

第三步

(1*s*,3*s*)-*N*-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)-3-羟基环丁烷-1-甲酰胺和

(1*r*,3*r*)-*N*-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)-3-羟基环丁烷-1-甲酰胺的制备

N-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基) 噻唑-2-基)-3-羟基环丁烷-1-甲酰胺 **Cpd-17**（50 mg）经手性拆分 (SFC 150，色谱柱: Daicel CHIRALCEL OZ, 250 mm × 30 mm I.D., 10μm；流动相 1: CO_2; 流动相 2: MeOH[0.2%NH_3 (7M Solution in MeOH)]; 梯度配比: CO_2/MeOH [0.2%NH_3 (7M Solution in MeOH)]= 75/35，流速：120 g/min) 纯化后，分别冻干得到产物 **Cpd-17A** (30.07 mg,产率：21%) 和 **Cpd-17B** (3.58 mg，产率：2%).

Cpd-17A:

MS m/z (ESI)：325.0 (M+1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.12 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 7.61 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.07 –3.96 (m, 1H), 2.75 (p, J = 9.8 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 13.0, 4.9 Hz, 2H), 2.03 (dd, J = 14.7, 6.2 Hz, 2H).

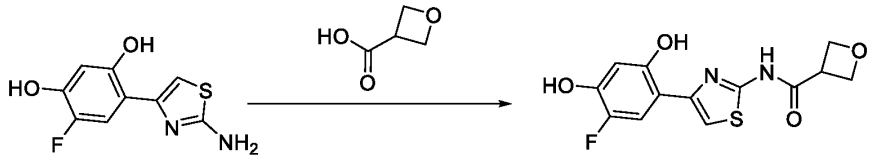
Cpd-17B:

MS m/z (ESI)：325.0 (M+1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.11 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 7.61 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 13.1, 6.7 Hz, 1H), 3.19 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 2.44 – 2.39 (m, 2H), 2.15 – 2.07 (m, 2H).

实施例 10

N-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)氧杂环丁烷-3-甲酰胺**Cpd-18**的制备



Cpd-01c Cpd-18

将 **Cpd-01c** (100 mg, 0.44 mmol)，氧杂环丁烷-3-羧酸 (270 mg, 2.64 mmol)，卡特缩合剂 (1168 mg, 2.64 mmol)，*N,N*-二异丙基乙胺 (1135 mg, 8.80 mmol)溶于*N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (10 mL)，在 55℃下搅拌 6 h。反应结束后，降温至 45℃，向反应液中加入氢氧化钠水溶液 (6 mol/L, 5 mL)，反应液在 45℃下继续搅拌 5 h。反应结束后，加入氯化铵水溶液，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩有机相。粗产品通过采用高效液相色谱制备纯化后，得到产物 **Cpd-18** (21 mg)，产率：15%。

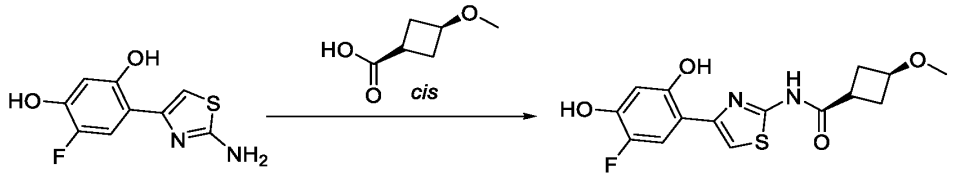
MS m/z (ESI)：311.0(M+1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.24 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.77 – 4.66 (m, 4H), 4.09

(s, 1H).

实施例 11

顺式-*N*-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)-3-甲氧基环丁烷-1-甲酰胺 **Cpd-19A** 的制备



Cpd-01c Cpd-19A

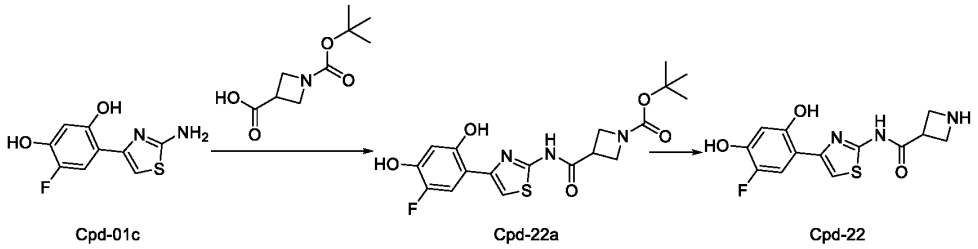
将 **Cpd-01c** (50 mg, 0.22 mmol)，顺式-3-甲氧基环丁烷-1-羧酸(172 mg, 1.32 mmol)，卡特缩合剂 (584 mg, 1.32 mmol)，*N,N*-二异丙基乙胺 (568 mg, 4.40 mmol)溶于 *N,N* -二甲基甲酰胺溶液 (5 mL)，在 55℃下搅拌 6 h。反应结束后，降温至45℃，向反应液中加入氢氧化钠水溶液 (6 mol/L, 2.5 mL)，反应液在 45℃下继续搅拌 5 h。反应结束后，加入氯化铵水溶液，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩有机相。粗产品通过采用高效液相色谱制备纯化后，得到产物 **Cpd-19A** (15 mg)，产率：20%。

MS m/z (ESI)：339.0(M+1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.19 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.87 – 3.78 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.93 – 2.84 (m, 1H), 2.46 – 2.41 (m, 2H), 2.11 – 2.02 (m, 2H).

实施例 12

N-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺 **Cpd-22** 的制备



Cpd-01c Cpd-22a Cpd-22

第一步 3-((4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 **Cpd-22a** 的制备

将**Cpd-01c** (150 mg, 0.663 mmol)，1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-羧酸 (801 mg, 3.98 mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺 (7 mL)，并在体系中加入N,N-二异丙基乙胺 (429 mg, 3.32 mmol)和卡特缩合剂 (880 mg, 1.99 mmol)，55℃下搅拌11 h。反应结束后，加入水淬灭反应，用乙酸乙酯萃取，饱和盐水洗，有机相无水硫酸钠干燥后浓缩后得到粗品。粗品加入氨水甲醇溶液 (4 mol/L, 5 mL)，加热至50℃，

搅拌1 h。反应结束后，体系经浓缩得到粗品**Cpd-22a** (260 mg, 黄色固体)，产率：76.6%。

MS m/z (ESI)：410.1 (M+1)

第二步 *N*-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺 **Cpd-22** 的制备

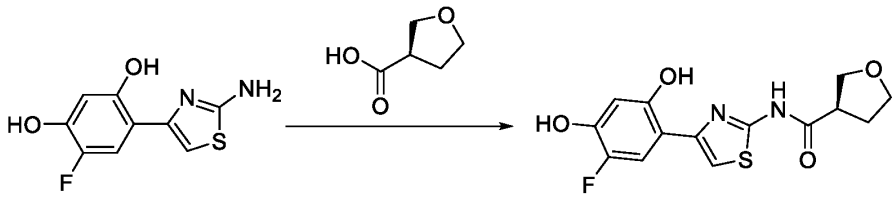
将 **Cpd-22a** (260 mg, 0.635 mmol)溶于二氯甲烷溶液 (7 mL)中。冰浴下，向体系中加入盐酸/1，4-二氧六环溶剂 (4 mmol/L, 6.35 mmol)。撤去冰浴，回温至25℃，搅拌 1 h。反应结束后，体系经浓缩后得到粗品。粗品经高效液相色谱制备 (Waters MS-triggered Prep-LC with SQD2 detector，色谱柱：Xbridge 5u C18 150 *19 mm；流动相 1：水 (含 0.1%的 FA); 流动相 2：乙腈；15 分钟梯度，梯度配比：乙腈相 12%-100%，流速：20mL/min)纯化后，冻干得到产物 **Cpd-22** (11.9 mg)，产率：6%。

MS m/z (ESI)：310.0 (M+1).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.60 (d, J = 12.8Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.51 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.01 - 3.95 (m, 2H), 3.89 (t, J = 8.9Hz, 2H), 3.79 (dd, J = 16.5, 8.0Hz, 1H)

实施例 13

(*R*)-*N*-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)四氢呋喃-3-甲酰胺 **Cpd-36A** 的制备



Cpd-01c Cpd-36A

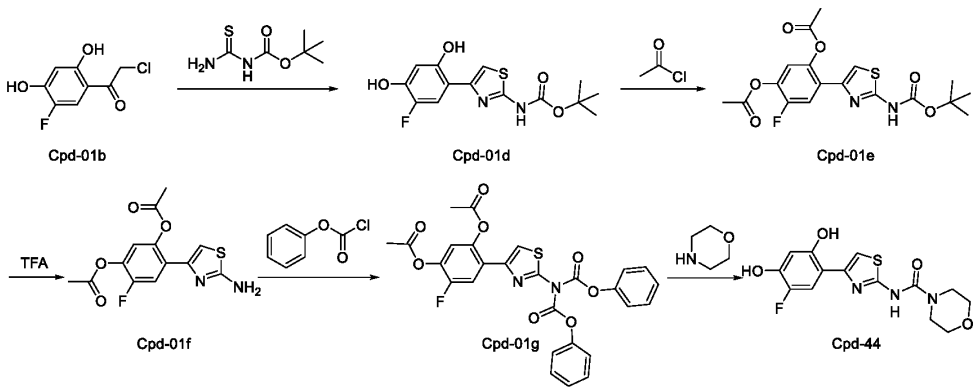
将**Cpd-01c** (60 mg, 0.26 mmol)，(*R*)-四氢呋喃-3-羧酸(184.76 mg, 1.59 mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL)，并在体系中加入*N,N*-二异丙基乙胺 (102.63 mg, 0.79 mmol)和卡特缩合剂 (703.77 mg, 1.59 mmol)，55℃下搅拌16 h。反应结束后，加入水淬灭反应，乙酸乙酯萃取，有机相经饱和盐水洗、无水硫酸钠干燥后浓缩后得到粗品。粗品加入氨水甲醇溶液 (4 mol/L, 5 mL)，25℃下搅拌1 h。反应结束后，旋蒸出除去甲醇，乙酸乙酯和水萃取，有机相经饱和盐水洗、无水硫酸钠干燥后浓缩后得到粗品。粗品经高效液相色谱制备 (Waters MS-triggered Prep-LC with SQD2 detector，色谱柱：Xbridge 5u C18 150 *19 mm；流动相1：水 (含0.1%的FA); 流动相2：乙腈；15分钟梯度，梯度配比：乙腈相42%-52%，流速：20mL/min)纯化后，冻干得到产物**Cpd-36A** (20.92 mg)，产率：23%。

MS m/z (ESI)：325.0 (M+1).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.33 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.93 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.83 – 3.68 (m, 3H), 3.32 – 3.26 (m, 1H), 2.19 – 2.05 (m, 2H).

实施例 14

N-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)吗啉-4-甲酰胺 **Cpd-44** 的制备



第一步 (4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯 **Cpd-01d** 的制备

Cpd-01b (22 g 粗品) 和 N-Boc 硫脲 (7.5 g, 0.042 mol)、吡啶 (5.5 g， 0.070 mol)溶于二氧六环溶液 (100 mL) 中。反应液在 90℃下搅拌 6 h。反应结束后，冷却至室温，用乙酸乙酯稀释，有机相经柠檬酸溶液和饱和盐水洗涤，干燥浓缩得到的粗品。粗品用二氯甲烷和乙醚打浆得到 **Cpd-01d** (3.2 g, 白色固体) 产率：22.5% (以硫脲为基础计算)。

MS m/z (ESI)：327.1(M+1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.66 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 7.59 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H).

第二步 4-(2-((叔丁氧羰基)氨基)噻唑-4-基)-6-氟-1,3-亚苯基二乙酸酯 **Cpd-01e** 的制备

将 **Cpd-01d** (3.2 g, 10 mmol) 溶在 30 mL 四氢呋喃中，加入三乙胺 (4.04 g, 40 mmol)冷却至 0℃，缓慢滴加乙酰氯 (1.72 g, 22 mmol)。反应在 0℃下搅拌 2 h，反应结束后，反应液用水和乙酸乙酯分层，有机相经干燥浓缩所得的粗品 **Cpd-01e** 直接用于下一步反应 (4.10 g，粗品 100% 收率)。

MS m/z (ESI)：205.1(M+1)

第三步 4-(2-氨基噻唑-4-基)-6-氟-1,3-亚苯基二乙酸酯 **Cpd-01f** 的制备

Cpd-01e (4.10 g, 10 mmol)溶在20 mL二氯甲烷中，加入10 mL三氟乙酸，反应液在室温在搅拌4 h。反应结束后，浓缩反应液并用水和乙酸乙酯分层，有机相用饱和碳酸氢钠洗涤，干燥，浓缩得到产品**Cpd-01f** (2.5 g)，产率80%。

MS m/z (ESI)：311.1(M+1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.79 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 2.34 (d, *J* = 5.5 Hz, 6H).

第四步 4-(2-(双(苯氧羰基)氨基)噻唑-4-基)-6-氟-1,3-苯基二乙酸酯 **Cpd-01g** 的制备

将Cpd-01f (150 mg, 0.48 mmol)，N,N-二异丙基乙胺 (187 mg, 1.45 mmol)溶于二氯甲烷 (5 mL)，加入氯甲酸苯酯 (150 mg, 0.96 mmol)，在25℃下搅拌1 h。TLC监测反应结束后，浓缩得到**Cpd-01g** (200 mg，棕色固体)，粗品

MS m/z (ESI)：551.2(M+1)

第五步 *N*-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)吗啉-4-甲酰胺 **Cpd-44** 的制备

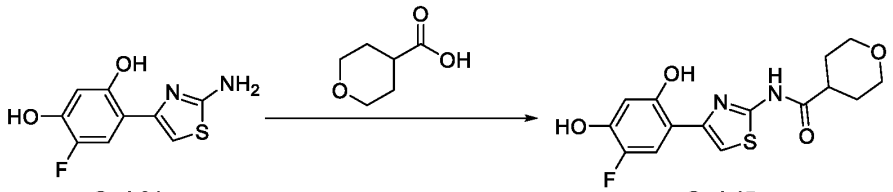
Cpd-01g (200 mg) 粗品和吗啉 (200 mg, 2.29 mmol)溶于吡啶溶液 (5 mL) 中。反应液在 90℃下搅拌 2 h。反应结束后，浓缩反应液得到粗产品。将粗产品溶于氨的甲醇溶液，反应液在 25℃下搅拌 1 h。反应结束后，浓缩反应液，得到的粗产品。粗产品通过采用高效液相色谱制备 (Waters MS-triggered Prep-LC with QDA detector，色谱柱：WELCH Xtimate C18 21.2*250mm 10um；流动相 1：水(含 0.1% 的 FA)；流动相 2：乙腈；18 分钟梯度，梯度配比：乙腈相 5%-100%，流速：30mL/min)纯化后，冻干得到产物 **Cpd-44** (50 mg) ，两步产率：31%。

MS m/z (ESI)：340.1(M+1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.99 (d, 2H), 9.92 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.66 – 3.58 (m, 4H), 3.55 – 3.47 (m, 4H).

实施例 15

N-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)四氢-2*H*-吡喃-4-甲酰胺 **Cpd-45** 的制备



Cpd-01c Cpd-45

将**Cpd-01c** (80 mg, 0.3536 mmol)，四氢-2*H*-吡喃-4-羧酸 (276.11 mg, 2.1216 mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL)，并在体系中加入*N,N*-二异丙基乙胺 (136.84 mg, 1.0608 mmol)和卡特缩合剂 (938.36 mg, 2.1216 mmol)，55℃下搅拌16 h。反应结束后，加入水淬灭反应，乙酸乙酯萃取，有机相经饱和盐水洗、无水硫酸钠干燥后浓缩后得到粗品。粗品加入氨水甲醇溶液 (4 mol/L, 5 mL)，25℃下搅拌1 h。反应结束后，旋蒸出除去甲醇，乙酸乙酯和水萃取，有机相经饱和盐水洗、无水硫酸钠干燥后浓缩后得到粗品。粗品经高效液相色谱制备 (Waters MS-triggered Prep-LC with SQD2 detector，色谱柱：Xbridge 5u C18 150 *19 mm；流

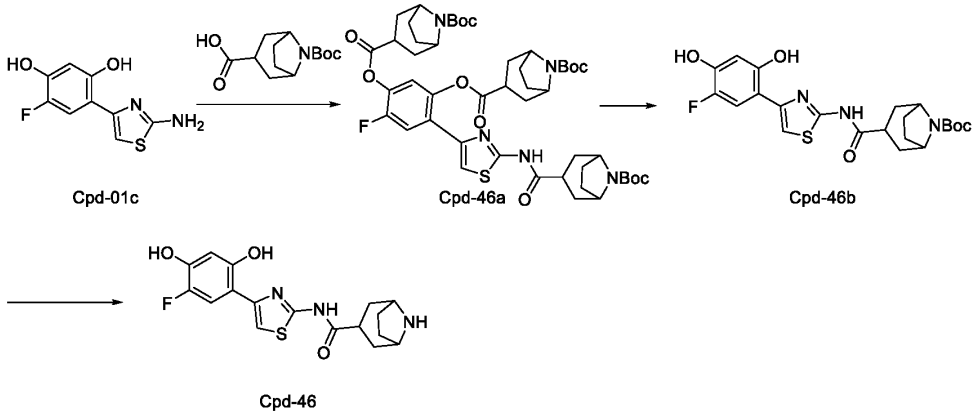
动相1：水 (含0.1%的FA); 流动相2：乙腈；15分钟梯度，梯度配比：乙腈相42%-52%，流速：20mL/min) 纯化后，冻干得到产物**Cpd-45** (37.57 mg), 产率：30%。

MS m/z (ESI)：339.0 (M+1).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.22 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.95 – 3.87 (m, 2H), 3.35 (td, *J* = 11.5, 2.1 Hz, 2H), 2.82 – 2.71 (m, 1H), 1.80 – 1.60 (m, 4H).

实施例 16

N-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺 **Cpd-46** 的制备



第一步 4-(2-(8-(叔丁氧基羰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰氨基)噻唑-4-基)-6-氟-1,3-亚苯基双(8-(叔丁氧基羰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸酯) **Cpd-46a** 的制备

将**Cpd-01c** (100 mg, 0.44 mmol)，*N*,*N*-二异丙基乙胺 (285 mg, 2.21 mmol)，8-(叔丁氧基羰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸 (277 mg, 2.65 mmol), 卡特缩合剂 (977 mg. 2.21 mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL)，在室温下搅拌16 h。反应结束后，加入水淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，饱和盐水洗，有机相无水硫酸钠干燥后浓缩后得到粗品得到**Cpd-46a** (500 mg,黄色油状物)，产率：96.47%

MS m/z (ESI)：938.3(M+1)

第二步 3-((4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)氨基甲酰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 **Cpd-46b** 的制备

将**Cpd-46a** (450 mg, 0.47 mmol)，溶于甲醇 (3mL)溶液中，再加入氢氧化钠溶液 (12 M, 2 mL)在室温下搅拌4 h。反应结束后，浓缩掉溶剂，再用乙酸乙酯萃取，饱和盐水洗，有机相无水硫酸钠干燥后浓缩后得到粗品得到Cpd-46b (200 mg, 黄色油状物)，产率：80.95%

MS m/z (ESI)：464.2(M+1)

第三步 *N*-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺

Cpd-46 的制备

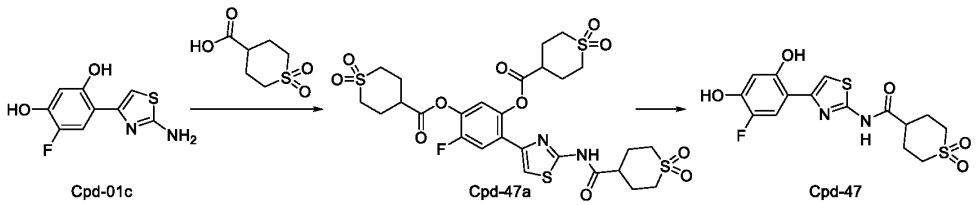
将 **Cpd-46b** (200 mg, 0.43 mmol)溶于二氯甲烷溶液 (3 mL)中，然后再加入三氟乙酸 (98 mg, 0.86 mmol)。反应液在 20℃下搅拌 2 h。反应结束后，浓缩反应液得到粗产品。粗产品通过采用高效液相色谱制备 (Waters MS-triggered Prep-LC with QDA detector，色谱柱：WELCH Xtimate C18 21.2*250mm 10um；流动相 1：水 (含 0.1%的 0.1FA) ；流动相 2：乙腈；18 分钟梯度，梯度配比：乙腈相 5%-100%，流速：30mL/min) 纯化后，冻干得到产物 **Cpd-46** (150 mg) ，产率：86.0%。

MS m/z (ESI)：364.1(M+1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.69 (s, 2H), 7.61 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.08 – 2.93 (m, 1H), 1.88 (dd, *J* = 28.1, 16.4 Hz, 8H).

实施例 17

N-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)四氢-2*H*-噻喃-4-甲酰胺 1,1-二氧化物



第一步 4-(2-(1,1-二氧化四氢-2*H*-噻喃-4-甲酰胺)噻唑-4-基)-6-氟-1,3-亚苯基双(四氢-2*H*-噻喃-4-甲酸酯 1,1-二氧化物) **Cpd-47a** 的制备

将**Cpd-01c** (60 mg, 0.26 mmol)，四氢-2*H*-噻喃-4-羧酸1,1-二氧化物 (189 mg, 1.06 mmol)溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL)，然后再加入卡特缩合剂 (586 mg, 1.32 mmol)，*N,N*-二异丙基乙胺 (342 mg, 2.65 mmol)，在室温下搅拌16 h。反应结束后，加入水淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，饱和盐水洗，有机相无水硫酸钠干燥后浓缩后得到粗品得到**Cpd-47a** (110 mg，黑色油状物)，产率：46.95%

MS m/z (ESI)：707.0(M+1)

第二步 *N*-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)四氢-2*H*-噻喃-4-甲酰胺 1,1-二氧化物 **Cpd-47** 的制备

将 **Cpd-47a** (120 mg, 0.16 mmol)溶于甲醇/水溶液 (1 mL/1mL)中，然后再加入氢氧化钠 (13 mg, 0.33mmol)。反应液在 20℃下搅拌 2 h。反应结束后，浓缩反应液得到粗产品。粗产品通过采用高效液相色谱制备 (Waters MS-triggered Prep-LC with QDA detector，色谱柱：WELCH Xtimate C18 21.2*250mm 10um；流动相 1：水 (含 0.1%的 0.1FA) ；流动相 2：乙腈；18 分钟梯度，梯度配比：乙腈相 5%-100%，流速：30mL/min) 纯化后，冻干得到 **Cpd-47** (51.47 mg)，产率：78.15%。

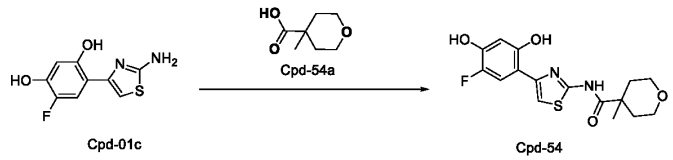
MS m/z (ESI)：387.0(M+1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.39 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.63

(d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.28 –3.10 (m, 4H), 2.86 (ddd, *J* = 10.8, 7.6, 3.5 Hz, 1H), 2.25 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.11 (dd, *J* = 19.2, 8.0 Hz, 2H).

实施例 18

N-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)-4-甲基四氢-2*H*-吡喃-4-甲酰胺 **Cpd-54** 的制备



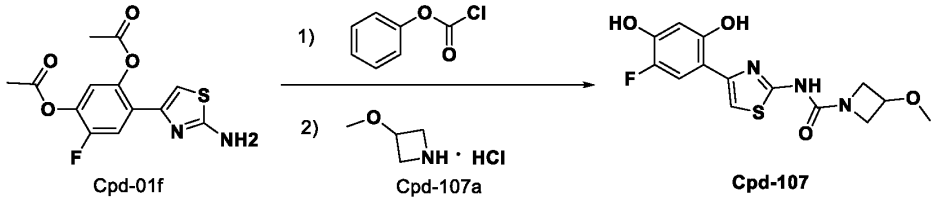
将 4-(2-氨基噻唑-4-基)-6-氟苯-1,3-二醇 **Cpd-01c**（1 g, 4.4 mmol），4-甲基四氢-2*H*-吡喃-4-羧酸 **Cpd-54a**（3.91 g, 26.4 mmol）， 苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲氨基)磷鎓六氟磷酸盐 (11.68 g, 26.4 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺 （3.42 g, 26.4 mmol）溶于无水 N，N-二甲基甲酰胺 (20 mL)，在 55 摄氏度下搅拌 16 小时。反应结束后，加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥后浓缩，将粗品化合物加入氨-甲醇溶液 (10 mL, 4M)，反应液在室温下反应 2 h. 反应结束后，将反应液旋干，加入饱和氯化铵水溶液，并用乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥后浓缩得到粗产品，粗产品通过用硅胶柱(乙酸乙酯/石油醚=40%)纯化得到产物 *N*-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)-4-甲基四氢-2*H*-吡喃-4-甲酰胺 **Cpd-54** (870 mg) ，产率：56%。

MS m/z (ESI)：353.0(M+1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.88 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.66 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.74 –3.64 (m, 2H), 3.44 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 2.12 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.59 – 1.50 (m, 2H), 1.30 (s, 3H).

实施例 19

N-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-甲酰胺 **Cpd-107** 的制备



在氮气保护下，向 4-(2-氨基噻唑-4-基)-6-氟-1,3-亚苯基二乙酸酯 **Cpd-01f** (60 mg, 0.193 mmol)的二氯甲烷(0.5 mL)溶液中加入吡啶(61 mg, 0.774 mmol)和氯甲酸苯酯 (61 mg, 0.387 mmol)，反应液在室温下搅拌 1 小时，反应结束后将反应液

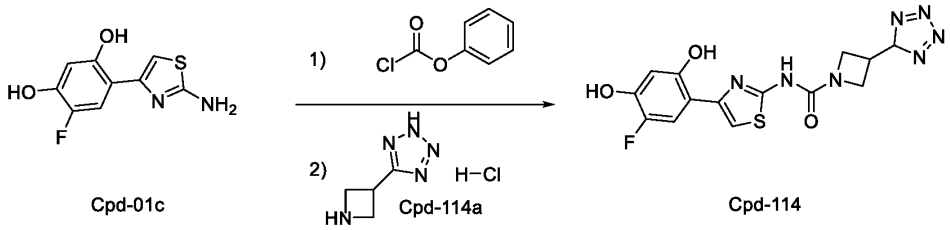
旋干，用石油醚打浆两次，收集固体旋干得到粗品。再将粗品溶于吡啶(0.5 mL)，并加入 3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐 **Cpd-107a** (60 mg, 0.484 mmol)，反应液在 90 摄氏度下搅拌 1.5 小时，反应结束后, 旋干反应液得到粗品，再将粗品溶于氨的甲醇溶液(4 mol/L, 1 mL)中，反应液在 50 摄氏度下搅拌 1 小时，旋干后得到的粗品再经高效液相色谱柱纯化得到 *N*-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-甲酰胺 **Cpd-107** (30.54 mg)，收率 46%。

MS m/z (ESI): 340.1 (M+1)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.01 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 7.59 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.83 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H).

实施例 20

N-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)-3-(2*H*-四唑-5-基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺



将 **Cpd-01c** (3 g, 13.26 mmol) 溶于二氯甲烷(20 mL)，加入吡啶 (4.19 g, 53 mmol) ，缓慢滴加氯甲酸苯酯 (10.38 g, 66.3mmol)，在 25 摄氏度下搅拌 1 小时。反应结束后，向溶液中滴加石油醚，直至不再有沉淀析出，过滤，滤渣为粗产品(9 g)。将得到的粗产品(4.2 g)溶于吡啶（20 mL），加入 5-(氮杂环丁烷-3-基)-2H-四唑盐酸盐 **Cpd-114a** (2.14 g, 13.3mmol) ，在 90 摄氏度下搅拌 2 小时，反应结束后旋干。粗产品经高效液相色谱制备(Waters MS-triggered Prep-LC with QDA detector，色谱柱：WELCH Xtimate C18 21.2*250mm 10um；流动相 1：水 (含 0.1%NH_4HCO_3)；流动相 2：乙腈；10 分钟梯度，梯度配比：乙腈相 10%-35%，流速：15 mL/min) 纯化，得到化合物 N-(4-(5-氟-2,4-二羟基苯基) 噻唑-2-基)-3-(2H-四唑-5-基) 氮杂环丁烷-1-甲酰胺 **Cpd-114**（364.21 mg），收率 15.6%。

MS m/z (ESI)：378.0(M+1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.98 (s, 1H), 7.60 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.22 – 4.09 (m, 2H), 4.02 (dt, J = 8.8, 7.5 Hz, 1H).

实施例 21

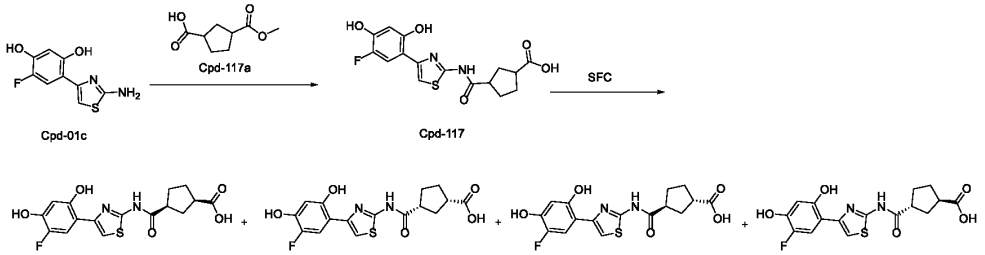
3-((4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)氨基甲酰基)环戊烷-1-羧酸 **Cpd-117**

(1R,3S)-3-((4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)氨基甲酰基)环戊烷-1-羧酸

(1S,3R)-3-((4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)氨基甲酰基)环戊烷-1-羧酸

(1S,3S)-3-((4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)氨基甲酰基)环戊烷-1-羧酸

(1R,3R)-3-((4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)氨基甲酰基)环戊烷-1-羧酸



第一步 3-((4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)氨基甲酰基)环戊烷-1-羧酸 **Cpd-117** 的制备

将 **Cpd-01c**(1.50 g, 6.63 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺溶液(40 mL)中，加入 3-（甲氧羰基）环戊烷-1-羧酸 **Cpd-117a** (5.13 g, 29.84 mmol)，卡特缩合剂 (13.19 g, 29.84 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺 (7.70 g, 59.67 mmol)；反应液在 55 摄氏度下搅拌 16 h。反应结束后，将反应液倒入水中 (40 mL) ，用乙酸乙酯萃取 (20 mL x 2)，有机相浓缩干得到棕色油状物粗品，将粗产品溶于甲醇 (20 mL) ，加入氢氧化钠水溶液 (4 M, 20 mL) 反应液在 25 摄氏度下搅拌 1 h。反应结束后，浓缩反应液得到的粗产品。粗产品通过采用硅胶柱 (石油醚：乙酸乙酯 =2：1) 纯化后，得到产物 3-（（4-（5-氟-2,4-二羟基苯基）噻唑-2-基）氨基甲酰基）环戊烷-1-羧酸 **Cpd-117** (1.3 g, 白色固体) ，产率：54%。

MS m/z (ESI)：367.0(M+1)

第二步

将化合物 3-((4-(5-氟-2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)氨基甲酰基)环戊烷-1-羧酸 (1.3 g, 3.55 mmol) 经过 SFC (Apparatus：SFC 150, Column: Daicel CHIRALCEL AD, 250mm × 30 mm I.D.，10μm, Mobile phase ：CO_2/MeOH [0.2%NH_3(7M Solution in MeOH)] = 65/35, Flow rate: 120 g/min, Wavelength: UV 214 nm, Temperature: 35 ℃) 纯化得到 **Cpd-117A、Cpd-117B、Cpd-117C 和 Cpd-117D**，其表征信息如下。

Cpd-117A (330 mg)，产率：25%

MS m/z (ESI)：367.0(M+1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.71 (s, 2H), 7.62 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.05 – 2.92 (m, 1H), 2.82 – 2.69 (m, 1H), 2.24 – 2.12 (m, 1H), 2.04 – 1.76 (m, 5H).

Cpd-117B (310 mg)，产率：24%

MS m/z (ESI)：367.0(M+1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.68 (s, 2H), 7.62 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.04 – 2.93 (m, 1H), 2.84 – 2.70 (m, 1H), 2.23 – 2.11 (m, 1H),

2.01 – 1.80 (m, 5H).

Cpd-117C (33 mg)，产率：2.5%

MS m/z (ESI)：367.0(M+1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.24 (s, 1H), 7.62 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.50 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.13 – 3.02 (m, 1H), 2.91 –2.82 (m, 1H), 2.13 – 1.94 (m, 4H), 1.83 – 1.71 (m, 2H).

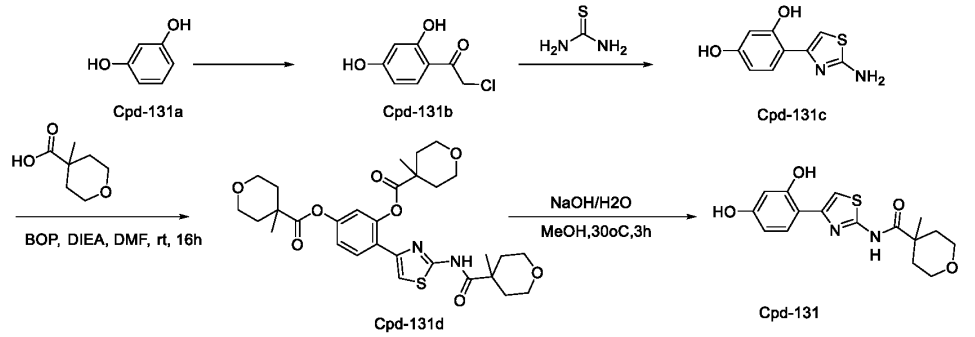
Cpd-117D (31 mg)，产率：2.4%

MS m/z (ESI)：367.0(M+1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.24 (s, 1H), 12.13 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.62 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H),3.15 – 3.00 (m, 1H), 2.92 – 2.78 (m, 1H), 2.16 – 1.93 (m, 4H), 1.85 – 1.68 (m, 2H).

实施例 22

N-(4-(2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)-4-甲基四氢-2*H*-吡喃-4-甲酰胺 **Cpd-131** 的制备



第一步 2-氯-1-（2,4-二羟基苯基）乙烷-1-酮的制备

将间苯二酚 **Cpd-131a**(35 g, 0.31 mol)溶于 300 毫升盐酸二氧六环中，然后再加入氯化锌(21.7 g, 0.17 mol) ，然后在 0 摄氏度下缓慢加入溴乙腈 (37.0 g, 0.35 mol)，反应液在 20 摄氏度下搅拌 16 h。反应监测原料消失，然后向反应液中加入 100 ml 水，升温至 80 摄氏度，搅拌 3 小时，反应结束后，降温至室温，加入乙酸乙酯萃取，有机相用饱和碳酸氢钠洗一次，再用饱和食盐水洗两次，浓缩有机相，再用乙酸乙酯打浆纯化得到产物 2-氯-1-（2,4-二羟基苯基）乙烷-1-酮 **Cpd-131b**(48 g) ，产率：83%。

MS m/z (ESI)：187.0 (M+1)

第二步 4-（2-氨基噻唑-4-基）苯-1,3-二醇 的制备

将 2-氯-1-（2,4-二羟基苯基）乙烷-1-酮 **Cpd-131b** (10 g,0.053 mol)溶于 100 毫升二氧六环中，然后再加入硫脲(4.13 g, 0.053 mmol)，在 80 摄氏度下搅拌 3 h。反应结束后，过滤得到滤饼，再用饱和碳酸氢钠溶液洗涤滤饼，过滤，干燥滤饼得 4-（2-氨基噻唑-4-基）苯-1,3-二醇 **Cpd-131c**(9 g) ，产率：81%。

MS m/z (ESI)：209.0 (M+1)

第三步 4-（2-（4-甲基四氢-2*H*-吡喃-4-甲酰胺基）噻唑-4-基）-1,3-亚苯基双（4-甲基四氢-2*H*-吡喃-4-羧酸酯）的制备

将 4-（2-氨基噻唑-4-基）苯-1,3-二醇 **Cpd-131c** (100 mg, 0.48 mmol)，4-甲基四氢-2*H*-吡喃-4-羧酸(346 mg, 2.4 mmol)，卡特缩合剂 (1.06 g, 2.4 mmol) ，N,N-二异丙基乙胺(619 mg, 4.8 mmol)溶于 N,N -二甲基甲酰胺溶液(5 mL)，在 55 摄氏度下搅拌 16 小时。反应结束后，将反应液倒入水中，用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取两次。饱和食盐水洗涤有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩干得到 4-（2-（4-甲基四氢-2*H*-吡喃-4-甲酰胺基）噻唑-4-基）-1,3-亚苯基双（4-甲基四氢-2*H*-吡喃-4-羧酸酯 **Cpd-131d** (110 mg) ，粗品直接用于下一步。

第四步 N-(4-(2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)-4-甲基四氢-2*H*-吡喃-4-甲酰胺 **Cpd-131** 的制备

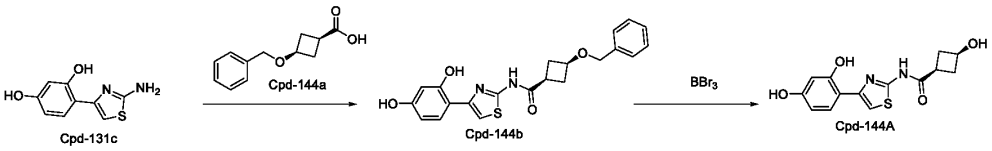
向 4-（2-（4-甲基四氢-2*H*-吡喃-4-甲酰胺基）噻唑-4-基）-1,3-亚苯基双（4-甲基四氢-2*H*-吡喃-4-羧酸酯）**Cpd-131d** (粗品 110 mg)的甲醇溶液中加入氢氧化钠水溶液(8 mol/L, 2 mL) ，反应液在 50 摄氏度下继续搅拌 1 h。反应结束后，加入稀盐酸溶液，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩有机相。粗产品通过高效液相色谱制备纯化后，得到产物 N-(4-(2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)-4-甲基四氢-2*H*-吡喃-4-甲酰胺 **Cpd-131**(43 mg) ，两步合计产率：26%。

MS m/z (ESI)：335.0(M+1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.88 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.68(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.31-6.28 (m, 2H), 3.70-3.66 (m, 2H), 3.46-3.41(m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.30 (s, 3H).

实施例 23

(1s,3s)-N-(4-(2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)-3-羟基环丁烷-1-甲酰胺 **Cpd-144A** 的制备



第一步 （1s，3s）-3-（苄氧基）-N-（4-（2,4-二羟基苯基）噻唑-2-基）环丁烷-1-甲酰胺 **Cpd-144b** 的制备

将 4-(2-氨基噻唑-4-基)苯-1,3-二醇 Cpd-131c (130 mg, 0.625 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺溶液 (10 mL) 中，向体系中加入 (1s,3s)-3-(苯甲酰氧基)环丁烷-1-羧酸 **Cpd-144a** (644.5 mg, 3.125 mmol），卡特缩合剂（1.10 g, 2.5 mmol）和 N,N-二异丙基乙胺（323 mg, 2.5 mmol）。体系升温至 55 摄氏度，搅拌过夜。反应结束后，加入水淬灭反应，用乙酸乙酯萃取，饱和盐水洗，有机相无水硫酸钠干燥

后浓缩后得到粗品。粗品加入氨水甲醇溶液（4 mol/L, 5 mL），加热至 50 摄氏度，搅拌 1 小时。反应结束后，体系经浓缩得到粗品，通过乙酸乙酯打浆纯化得到产物（1s，3s）-3-（苄氧基）-N-（4-（2,4-二羟基苯基）噻唑-2-基）环丁烷-1-甲酰胺 **Cpd-144b** (390 mg)，产率：86%。

MS m/z (ESI)：397.0 (M+1)

第二步 (1s, 3s)-N-(4-(2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)-3-羟基环丁烷-1-甲酰胺 **Cpd-144A** 的制备

将 **Cpd-144b** (390 mg, 0.0984 mmol)溶于 2 毫升二氯甲烷中，然后再加入 1 毫升三溴化硼，反应液在 20 摄氏度下搅拌 1 h。反应结束后，滴加甲醇淬灭，浓缩反应液，再采用硅胶制备板（石油醚/乙酸乙酯=1/1）纯化得到产物得到 **Cpd-144A** (250 mg)，产率：83.4%。

MS m/z (ESI)：307.0 (M+1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.15 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.30 (dt, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 2H), 5.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 15.1, 8.1 Hz, 1H), 2.75 (td, *J* = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 2.40 (ddd, *J* = 15.2, 7.4, 2.8 Hz, 2H), 2.11 – 2.00 (m, 2H)

实施例 24

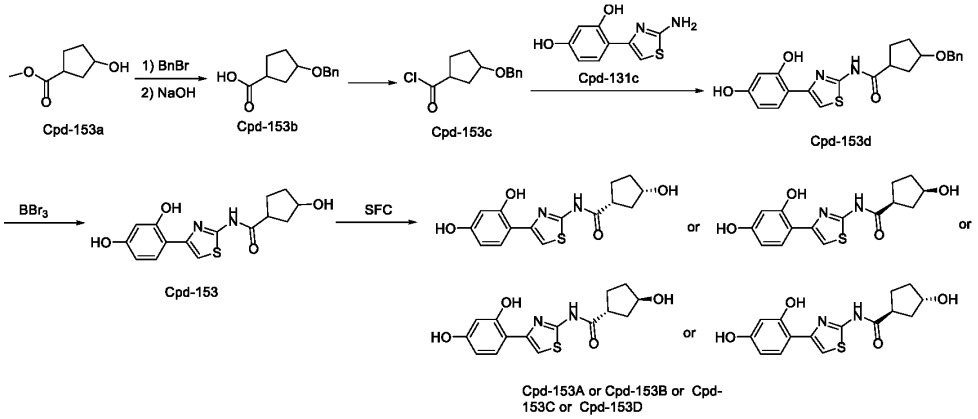
N-(4-(2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)-3-羟基环戊烷-1-甲酰胺 **Cpd-153**

(1R,3S)- *N*-(4-(2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)-3-羟基环戊烷-1-甲酰胺

(1S,3R)- *N*-(4-(2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)-3-羟基环戊烷-1-甲酰胺

(1R,3R)- *N*-(4-(2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)-3-羟基环戊烷-1-甲酰胺

(1S,3S)- *N*-(4-(2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)-3-羟基环戊烷-1-甲酰胺



第一步 3-(苄氧基)环戊烷-1-羧酸 **Cpd-153b** 的制备

将3-羟基环戊烷-1-甲酸甲酯Cpd-153a(1 g, 6.9 mmol)，溴化苄（1.54 g, 8.97 mmol）溶于无水四氢呋喃溶液 (10 mL)，在0 摄氏度下加入氢化钠（330 mg, 13.8mmol),反应液于0 摄氏度下搅拌2小时。反应结束后，加入水溶液淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥后浓缩。将粗品化合物溶于甲

醇溶液（5 mL）中, 加入氢氧化钠（276 mg, 6.9 mmol）。反应液在55 摄氏度下反应1 h. 反应结束后, 将反应液旋干，加入浓盐酸调节pH至2-3，用乙酸乙酯萃取， 有机相用无水硫酸钠干燥后浓缩得到粗产品3-(苄氧基)环戊烷-1-羧酸 **Cpd-153b** （1.45 g），产率：95%。

MS m/z (ESI)：221.2(M+1)

第二步 3-(苄氧基)环戊烷-1-甲酰氯 **Cpd-153c** 的制备

将3-(苄氧基)环戊烷-1-羧酸 **Cpd-153b** (1.45 g, 6.9 mmol)溶于无水二氯甲烷溶液 (20 mL)，加入N,N-二甲基甲酰胺（96 mg, 1.38mmol）,在0 摄氏度下缓慢滴加草酰氯（1.25 g, 9.88mmol）,反应在室温下搅拌1小时。反应结束后，浓缩得到粗产品3-(苄氧基)环戊烷-1-甲酰氯 **Cpd-153c** （1.32 g），产率：84%。

第三步 3-(苄氧基)-N-(4-(2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)环戊烷-1-甲酰胺 **Cpd-153d** 的制备

将 4-(2-氨基噻唑-4-基)苯-1,3-二醇 Cpd-131c (191 mg, 0.92 mmol)溶于二氯甲烷溶液（20 mL）,加入三乙胺（750 mg, 7.36 mmol）, 3-(苄氧基)环戊烷-1-甲酰氯 **Cpd-153c** (1.64 g, 5.5 mmol)溶于无水二氯甲烷溶液 (2 mL)后缓慢加入。反应液于室温下搅拌 1 小时后，向反应液中加入氢氧化钠（110 mg, 2.76 mmol）。反应液于 55℃下搅拌 1 小时。反应结束后，将反应液浓缩，经硅胶柱（石油醚/乙酸乙酯=10/1）得到 3-(苄氧基)-N-(4-(2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)环戊烷-1-甲酰胺 **Cpd-153d**（80 mg）， 产率：21%。

MS m/z (ESI)：411.1(M+1)

第四步 N-(4-(2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)-3-羟基环戊烷-1-甲酰胺 **Cpd-153** 的制备

将 3-(苄氧基)-N-(4-(2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)环戊烷-1-甲酰胺 **Cpd-153d**（80 mg, 0.19 mmol）溶于二氯甲烷溶液中，缓慢滴加三溴化硼（3 滴）。反应液在室温下反应 1 小时。经硅胶柱（石油醚/乙酸乙酯=10/1）得到粗品 N-(4-(2,4-二羟基苯基)噻唑-2-基)-3-羟基环戊烷-1-甲酰胺 **Cpd-153**（30 mg, 0.09 mmol）。

第五步 SFC 手性拆分

经过 SFC (Apparatus：SFC 150, Column: Daicel CHIRALCEL OZ, 250mm × 30 mm I.D.，10μm, Mobile phase ：CO_2/EtOH [0.2%NH3(7M Solution in MeOH)] = 80/20, Flow rate: 120 g/min, Wavelength: UV 214 nm, Temperature: 35ºC) 纯化后冻干的得到 **Cpd-153A**(1.02 mg, t_R=1.943 min，产率：1.6%)

MS m/z (ESI)：321.1(M+1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.21 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.57 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.24 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 3.17 (dt, J = 16.6, 8.4 Hz, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.81 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.72 (ddd, J = 16.0, 8.0, 4.0 Hz, 2H), 1.51 (m, 2H).

使用与上述实施例中类似的条件，制备了如下表 1 中的化合物。将这些化合物的结构表征数据一并列于表 1

表 1

化合物编号	^{1}HNMR 数据或结构及 ^{1}HNMR
Cpd-03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.78 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.66 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 1.26 (s, 9H).
Cpd-04A	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.18 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.63 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 14.1, 6.6Hz, 1H), 1.71 – 1.57 (m, 1H), 1.46 (dd, J = 14.1, 6.8 Hz, 1H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
Cpd-04B	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.18 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.63 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 14.0, 6.9Hz, 1H), 1.63 (dq, J = 15.0, 7.5 Hz, 1H), 1.50 – 1.40 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
Cpd-09	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.49 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.63 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 0.95 - 0.85 (m, 4H).
Cpd-11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.07 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.62 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.42 – 3.34 (m, 1H), 2.33 – 2.10 (m, 4H), 2.04 – 1.76 (m, 2H).
Cpd-13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.07 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.63 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 1.92 (dt, J = 13.9, 6.9Hz, 1H), 1.20 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.99 – 0.90 (m, 1H), 0.55 – 0.47 (m, 1H), 0.44 – 0.36 (m, 2H), 0.19 – 0.11 (m, 1H).
Cpd-16	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.76 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.62 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 1.39 (s,6H).
Cpd-18	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.24 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 7.62 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.77 – 4.66 (m, 4H), 4.09 (s, 1H).
Cpd-19A	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.19 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.62 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.87 – 3.78 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.93 – 2.84 (m, 1H), 2.46 – 2.41 (m, 2H), 2.11 – 2.02 (m, 2H).
Cpd-19B	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.19 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.62 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 1H), 3.30 – 3.21 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.48 - 2.38 (m, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 2H).

Cpd-22	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.60 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.01 – 3.95 (m, 2H), 3.89 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 3.79 (dd, J = 16.5, 8.0Hz, 1H).
Cpd-34	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.13 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.61 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.51 (s,2H), 3.25 - 3.10 (m, 1H), 2.48 -2.40 (m, 4H).
Cpd-35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.03 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 7.59 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.67 (s, 4H), 4.19 (s,4H).
Cpd-36A	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.33 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.63 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.93(t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.83 – 3.68 (m, 3H), 3.32 – 3.26 (m, 1H), 2.19 – 2.05 (m, 2H).
Cpd-36B	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.33 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.63 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.94 (t,J = 8.3 Hz, 1H), 3.83 – 3.67 (m, 3H), 3.33 – 3.26 (m, 1H), 2.18 – 2.05 (m, 2H).
Cpd-40	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.17 (s, 1H), 11.64 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 2.79 – 2.71 (m, 1H), 1.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).
Cpd-41	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.17 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 2.79 – 2.71 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
Cpd-42	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.14 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 2.79 – 2.70 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
Cpd-44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.99 (d, J = 27.4 Hz, 2H), 9.92 (s, 1H), 7.60 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.66 – 3.58 (m, 4H), 3.55 – 3.47 (m, 4H).
Cpd-45	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.22 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.63 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.95 –3.87 (m, 2H), 3.35 (td, J = 11.5, 2.1 Hz, 2H), 2.82 – 2.71 (m, 1H), 1.80 – 1.60 (m, 4H).
Cpd-46	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.61 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.08 – 2.93 (m, 1H),1.88 (dd, J = 28.1, 16.4 Hz, 8H).
Cpd-47	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.39 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.63 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.28 –3.10 (m, 4H), 2.86 (ddd, J = 10.8, 7.6, 3.5 Hz, 1H), 2.25 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.11 (dd, J = 19.2, 8.0 Hz, 2H).
Cpd-48A	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.97 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 7.62 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.12(d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 10.8 Hz, 1H),

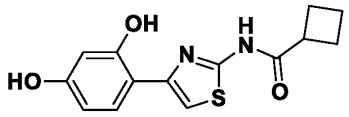
	3.52 (dt, J = 13.2, 6.7 Hz, 1H), 1.96 – 1.78 (m, 2H), 1.53 (t, J = 9.6 Hz, 4H).
Cpd-49A	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.09 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.64 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.56 (dd,J = 8.0, 5.5 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 14.4, 6.8 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 14.4, 6.7 Hz, 1H), 2.23 (ddd, J = 14.8, 12.3, 7.9 Hz, 1H), 2.00 (td, J = 12.4, 7.0 Hz,1H), 1.93 – 1.83 (m, 2H).
Cpd-49B	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.08 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.63 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.56 (dd,J = 8.0, 5.5 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 14.4, 7.0 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 14.4, 6.9 Hz, 1H), 2.23 (dt, J = 14.8, 7.8 Hz, 1H), 2.10 – 1.95 (m, 1H), 1.95 – 1.83(m, 2H).
Cpd-50A	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.24 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 7.63 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 8.7, 3.1Hz, 1H), 4.00 – 3.85 (m, 2H), 3.75 – 3.67 (m, 2H), 3.66 – 3.54 (m, 2H).
Cpd-50B	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.24 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 7.63 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 8.7, 2.9Hz, 1H), 3.96 – 3.87 (m, 2H), 3.72 – 3.57 (m, 4H).
Cpd-51A	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.18 (s, 1H), 10.73(s,1H), 9.97 (s, 1H), 7.62 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.16 –3.07 (m, 1H), 2.47 – 2.41 (m, 1H), 2.12 – 2.01 (m, 2H), 1.91 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.54 – 1.40 (m, 2H), 1.19 – 1.06 (m, 2H).
Cpd-54	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.88 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.66 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.74 –3.64 (m, 2H), 3.44 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 2.12 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.59 – 1.50 (m, 2H), 1.30 (s, 3H).
Cpd-55	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.31 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.63 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 6.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.16 (d, J =8.7 Hz, 2H), 3.03 (td, J = 9.7, 3.3 Hz, 1H), 2.39 – 2.32 (m, 2H), 2.07 – 1.97 (m, 1H), 1.85 – 1.72 (m, 1H).
Cpd-55A	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.31 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.63 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 6.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.17 (s,2H), 3.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.34 (dd, J = 14.8, 11.3 Hz, 2H), 2.02 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 1.86 – 1.70 (m, 1H).
Cpd-55B	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.30 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.63 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 6.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.17(s, 2H), 3.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.40 – 2.33 (m, 2H), 2.02 (dd, J = 13.2, 3.6 Hz, 1H), 1.89 – 1.70 (m, 1H).
Cpd-56	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.31 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 7.63 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.35 –3.23 (m, 2H), 3.11 – 2.99 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.43 (t,

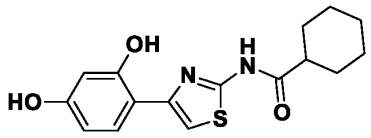
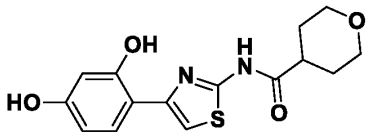
	J = 7.2 Hz, 2H), 2.15 – 2.04 (m, 1H), 1.89 (ddd, J = 19.2, 12.5, 7.8 Hz, 1H).
Cpd-57	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.95 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 7.59 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 4H), 2.15 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 1.81 – 1.76 (m, 2H).
Cpd-58A	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.07 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 7.60 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.32 – 4.16 (m, 1H),3.94 – 3.75 (m, 1H), 3.66 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.59 – 3.52 (m, 2H), 3.40 – 3.35 (m, 1H), 3.23 – 3.12 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
Cpd-59A	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.08 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 7.60 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 27.2,13.0 Hz, 2H), 3.85 (dd, J = 11.6, 2.5 Hz, 1H), 3.52 – 3.43 (m, 2H), 3.06 – 2.84 (m, 1H), 2.72 – 2.53 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
Cpd-60A	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.25 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.62 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 10.4 Hz,1H), 3.80 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.43 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.34 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.78 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.75 -1.63 (m, 2H), 1.58 –1.49 (m, 1H).
Cpd-60B	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.26 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 7.63 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.97(dd, J = 11.1, 2.7 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.48 – 3.39 (m, 2H), 2.84 – 2.72 (m, 1H), 1.98 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.79 – 1.61 (m, 2H), 1.60 – 1.47 (m, 1H).
Cpd-61	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.12 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.62 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.09 –2.94 (m, 1H), 1.90 - 1.70 (m, 6H), 1.66 - 1.58 (m, 2H).
Cpd-62	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.11 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 7.61 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.56 – 3.49 (m, 2H),3.46 – 3.42 (m, 2H), 3.34 (s, 1H), 2.10 - 2.00 (dd, J = 14.7, 5.8 Hz, 4H), 1.62 – 1.57 (m, 2H), 1.53 – 1.48 (m, 2H).
Cpd-63	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.09 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 7.59 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.34 (s, 4H), 3.50 –3.40 (m, 4H), 1.84 – 1.75 (m, 4H).
Cpd-64A	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.14 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 7.62 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 4.0 Hz,1H), 3.37 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.87 (m, 5H), 1.45 (m, 3H).
Cpd-64B	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.11 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 7.62 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 1H), 1.24 (s, 6H).

Cpd-66	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.19 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.62 (d, J = 12.78Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.43 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.41 – 3.37 (m, 1H), 2.84 - 2.71 (m, 2H), 2.48 - 2.45 (m, 1H), 1.88 - 1.75 (m, 4H), 1.70 - 1.62 (m, 2H).
Cpd-67	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.44 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.61 (d, J = 8.0 Hz,1H), 3.31 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.01 – 2.80 (m, 3H), 2.03 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.97 – 1.80 (m, 2H).
Cpd-68	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.25 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.63 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 13.1 Hz,1H), 3.87 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.08 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.85 -2.70 (m, 1H), 2.61 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 1.86 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 1.60 (qd, J = 12.4, 4.1 Hz, 1H), 1.44 (qd, J = 12.4, 4.2 Hz, 1H).
Cpd-71	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-*d4*) δ 7.42 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.39 (d, J = 8.0Hz, 1H), 3.78 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.65 (s, 1H), 2.02 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.91 – 1.81 (m, 2H).
Cpd-73A	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.62 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.25 – 2.13 (m, 1H), 2.05 (dd, J = 13.2, 7.2 Hz, 1H).
Cpd-73B	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.61 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.10 (d, J = 42.8 Hz, 3H), 2.12 (s,1H), 2.00 (d, J = 5.8 Hz, 1H).
Cpd-77	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.04 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 7.59 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.78(d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.07 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.76 (ddd, J = 20.0, 11.6, 5.7 Hz, 4H).
Cpd-78	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.98 (s, 2H), 9.93 (s, 1H), 7.60 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.63 – 3.52 (m, 4H),1.88 (dt, J = 11.3, 8.1 Hz, 4H).
Cpd-79	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.06 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 7.60 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 2.03 – 1.82 (m, 3H), 1.74 (d, J = 12.3 Hz, 1H).
Cpd-80A	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.99 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 7.60 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.96 (td, J = 6.3, 3.4Hz, 2H), 3.60 (dd, J = 13.0, 3.1 Hz, 2H), 3.24 (dd, J = 13.1, 6.3 Hz, 2H), 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 6H).
Cpd-80B	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.01 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 7.60 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.08 (d, J= 12.4 Hz, 2H), 3.53 (ddd, J = 10.4, 6.4, 2.0 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 1.12 (s, 3H), 1.11 (s, 3H).

Cpd-81A	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.08 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 7.60 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.73 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.54 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 1.29 (d, J = 6.0 Hz, 6H).
Cpd-81B	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.21 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 7.60 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 16, 8Hz, 2H), 3.44 (dd, J = 16, 5.38 Hz, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H).
Cpd-84	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.91 (s, 2H), 9.92 (s, 1H), 7.60 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.68 – 3.63 (m, 2H),3.51 – 3.45 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 1.16 (s, 6H).
Cpd-86	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.19 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 7.61 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.10 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 3.76 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.62 (dd, J = 13.8, 6.8 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H).
Cpd-103	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-*d4*) δ 7.45 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.63 – 3.52(m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.37 – 3.33 (m, 2H), 3.24 (ddd, J = 14.7, 8.4, 6.3 Hz, 1H), 2.78 - 2.40 (m, 4H).
Cpd-107	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.01 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.83 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H).
Cpd-108	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.58 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H).
Cpd-109	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.08 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 7.60 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.15 – 4.03 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.54 (ddd, J = 14.7, 9.0, 5.8 Hz, 1H).
Cpd-110	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.97 (d, J = 26.0 Hz, 2H), 9.92 (s, 1H), 7.59 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.46 (d, J = 8.0 Hz,1H), 4.12 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 4.07 – 3.97 (m, 2H), 3.30 – 3.27 (m, 1H).
Cpd-111	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.04 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 7.59 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 4.14 – 4.04 (m, 2H), 3.78 – 3.69 (m, 1H), 2.86 (d, J = 3.3 Hz, 6H).
Cpd-112	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.52 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.25 (d, J = 12..0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.71 (tt, J = 52.0, 3.6 Hz,1H), 3.47 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 2.79 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H).
Cpd-116A	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.15 (s, 2H), 10.64 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.62 (d, J = 12.78Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.06 (p, J = 9.2 Hz, 1H), 2.36 (t, J =

	8.8 Hz, 4H).
Cpd-116B	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.14 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 7.61 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 7.2Hz, 1H), 3.08 – 3.00 (m, 1H), 2.45 - 2.28 (m, 4H).
Cpd-118A	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*） δ 12.17 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.62 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.50 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 2H), 1.47 (m, 3H), 1.40 -1.30 (m, 3H), 1.24 (s, 2H).
Cpd-126	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.22 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 7.62 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 7.6 Hz,2H), 3.27 (s, 2H), 2.40 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.08 – 2.01 (m, 1H), 1.57 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.29 – 1.21 (m, 2H).
Cpd-131	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.88 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.68(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.31-6.28 (m, 2H), 3.70-3.66 (m, 2H), 3.46-3.41(m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.30 (s, 3H)
Cpd-132	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.39 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.35 – 6.27 (m, 2H), 3.20 (d, J = 19.8 Hz, 4H),2.84 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.25 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.11 (dd, J = 20.7, 9.8 Hz, 2H).
Cpd-134A	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.23 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.63 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.93 – 3.83 (m, 1H), 3.58 – 3.49 (m, 1H), 2.80 – 2.71 (m, 2H), 2.62 – 2.52 (m, 2H).
Cpd-134B	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.23 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.62 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.89 – 3.80 (m, 1H),3.49 – 3.45 (m, 1H), 2.67 – 2.55 (m, 4H).
Cpd-135A	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.24 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.32-6.29 (m, 2H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.58-3.50 (m, 1H), 2.80-2.73 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 2H).
Cpd-135B	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.24 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.32-6.29 (m, 2H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 4H).
Cpd-137	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.35 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.34-6.30 (m, 2H), 2.57 (s, 6H).
Cpd-138	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.35 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.34-6.30 (m, 2H), 2.57 (s, 6H).
Cpd-139A	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.08 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 7.60 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 28.4 Hz, 2H), 3.68 – 3.55 (m, 3H), 2.18 (s, 2H).
Cpd-139B	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.08 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 9.91

	(s, 1H), 7.60 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 8.4 Hz,2H), 3.69 (s, 3H), 2.18 (s, 2H).
Cpd-140	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.07 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 7.60 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.21 (d, J= 13.6 Hz, 2H), 3.33 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.12 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.11 – 1.99 (m, 2H), 1.78 – 1.62 (m, 2H).
Cpd-144A	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.15 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.30 (dt, J = 8.3, 2.3 Hz, 2H), 5.21 (d, J = 7.0Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 15.1, 8.1 Hz, 1H), 2.75 (td, J = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 2.40 (ddd, J = 15.2, 7.4, 2.8 Hz, 2H), 2.11 – 2.00 (m, 2H).
Cpd-144B	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.15 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.34 – 6.25 (m, 2H), 5.17 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 3.24 – 3.15 (m, 1H), 2.43 (ddd, J = 12.8, 7.0, 3.5 Hz, 2H), 2.15 – 2.08 (m, 2H).
Cpd-151	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.27 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.36 – 6.02 (m, 2H), 5.32 (s, 1H), 3.46 (d, *J* = 41.6 Hz, 2H), 2.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.46 (s, 1H), 0.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H).
Cpd-152	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.74 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.35 (d, *J* = 30.0 Hz, 1H), 6.28 (s, 2H), 2.55 –2.52 (m, 2H), 2.20– 2.12 (m, 2H), 1.87 – 1.75 (m, 2H).
Cpd-154	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.16 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.42 – 6.21 (m, 2H), 4.59 (s, 1H),4.37 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 1.87 (t, *J* = 12.4 Hz, 4H), 1.61 – 1.39 (m, 4H).
Cpd-155	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.22 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.57 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 11.8 Hz,2H), 3.42 (dd, *J* = 21.6, 10.8 Hz, 2H), 2.12 – 2.01 (m, 2H), 1.70 (dd, *J* = 14.8, 7.3 Hz, 2H), 1.61 – 1.44 (m, 2H), 0.89 (dd, *J* = 16.0, 8.5 Hz, 3H).
Cpd-d1	 **Cpd-d1** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.07 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.28 (m, 2H), 2.27-2.19 (m, 2H), 2.15-2.13 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.83-1.81 (m, 1H).

Cpd-d2	 **Cpd-d2** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.14 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.31-6.29 (m, 2H), 1.84 (d, J = 12.0 Hz, 2H),1.76 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 2H), 1.67 (s, 1H), 1.41 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.29 (s, 1H), 1.23 (m, 3H).
Cpd-d3	 **Cpd-d3** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.23 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.39 – 6.20 (m, 2H), 3.91 (d, J =11.2 Hz, 2H), 3.41 – 3.30 (m, 2H), 2.83 – 2.70 (m, 1H), 1.80 – 1.58 (m, 4H).

生物学评价

测试例1 本发明化合物对人酪氨酸酶的抑制活性

1.1 实验材料

实验材料	供应商
人酪氨酸蛋白（hTyr）	OriGene Technologies
左旋多巴 L-DOPA	MCE
阳参 Thiamidol	MACKLIN

1.2 实验装置和仪器

装置和仪器	供应商
384-well plate	Corning
96-well polypropylene plate	Nunc
Plate shaker	Thermo
Centrifuge	Eppendorf
PHERAstar FSX	BMG LABTECH

1.3 实验步骤

第一步，化合物 DMSO 原液制备，所有化合物用 DMSO 重组成 60mM 原液，储存于干燥器中备用，室温下短期储存(最多 3 个月)。

第二步，化合物筛选流程

1) 阳参 Thiamidol 从 20 mM 连续稀释 3 倍，准备 10 个浓度（分别为 6.667mM、2.222 mM、0.741 mM、0.247 mM、0.082 mM、0.027 mM、0.009 mM、0.003 mM、0.001 mM、0.3μM）的阳参 DMSO 溶液和 DMSO 空白溶液；

2）使用 Echo 665.3 将 100nl 化合物稀释液转移到测定板的每孔中，并将化合物板以 1000 rpm 离心 1min。

3）在检测板上加入 10 μL 2 X 酪氨酸酶(TYR)工作液，室温孵育 30 分钟，在检测板上加入 10 μL 2 X L-DOPA 工作液，37℃孵育 2h；

4)在 BMG 平板阅读器上读取吸光度 475nm 信号。

第三步，数据处理

抑制率百分率计算如下：

$\%inhibition=100-(Signal_{cmpd}-Signal_{Ave_PC})/(Signal_{Ave\text{-}VC}-Signal_{Ave_PC}) \times 100$

$Signal_{cmpd}$：反应板上测试化合物的平均吸光度值。

$Signal_{ave_pc}$：反应板上阳性对照的平均吸光度值。

$Signal_{ave_vc}$：反应板上阴性对照的平均吸光度值。

IC50 的拟合计算：

用 Graphpad 8.0 将抑制百分比值和化合物浓度对数拟合到非线性回归来计算 IC_{50}。

1.4 实验结果

具体的实验结果见表 2。

表 2 本发明化合物对人酪氨酸酶抑制活性

化合物	IC_{50} (μM)
对苯二酚	>100
Thiamidol	0.96
Cpd-01	0.34
Cpd-02	5.65
Cpd-03	0.408
Cpd-04A	0.493
Cpd-04B	0.589
Cpd-09	0.453
Cpd-11	0.397
Cpd-13	0.668
Cpd-16	0.358
Cpd-17A	0.19
Cpd-17B	0.18
Cpd-18	0.263
Cpd-19A	0.234

Cpd-19B	0.319
Cpd-22	0.263
Cpd-34	0.249
Cpd-35	0.146
Cpd-36A	0.208
Cpd-36B	0.202
Cpd-40	>100
Cpd-41	>100
Cpd-42	>100
Cpd-44	0.244
Cpd-45	0.191
Cpd-46	0.188
Cpd-47	0.262
Cpd-48A	0.613
Cpd-49A	0.567
Cpd-49B	0.236
Cpd-50A	0.709
Cpd-50B	0.45
Cpd-51A	0.694
Cpd-54	0.212
Cpd-55	0.154
Cpd-56	0.214
Cpd-57	0.75
Cpd-58A	0.437
Cpd-59A	0.291
Cpd-60A	0.282
Cpd-60B	0.359
Cpd-61	0.372
Cpd-62	0.463
Cpd-63	0.215
Cpd-64A	0.236
Cpd-64B	0.169
Cpd-66	0.101
Cpd-67	0.173
Cpd-68	0.193
Cpd-71	0.880
Cpd-73A	0.253
Cpd-73B	0.255

Cpd-77	0.469
Cpd-78	0.418
Cpd-79	0.234
Cpd-80A	0.448
Cpd-80B	0.752
Cpd-81A	0.955
Cpd-84	0.349
Cpd-86	0.139
Cpd-103	0.113
Cpd-107	0.150
Cpd-108	0.055
Cpd-109	0.162
Cpd-110	0.091
Cpd-111	0.137
Cpd-112	0.340
Cpd-114	0.068
Cpd-117A	0.051
Cpd-117B	0.068
Cpd-117C	0.066
Cpd-117D	0.050
Cpd-118A	0.109
Cpd-126	0.207
Cpd-131	0.30
Cpd-132	0.450
Cpd-134A	0.072
Cpd-134B	0.114
Cpd-135A	0.146
Cpd-135B	0.334
Cpd-137	0.086
Cpd-138	0.095
Cpd-139A	0.070
Cpd-140	0.096
Cpd-144A	0.348
Cpd-144B	0.463
Cpd-151	5.019
Cpd-152	4.571
Cpd-153A	0.967
Cpd-154	0.593

Cpd-155	89.130
Cpd-d1	1.429
Cpd-d2	1.742
Cpd-d3	0.610

结果表明，本发明公开的化合物对人酪氨酸酶具有良好的抑制活性。

测试例 2 检测化合物抑制B16F10A自发以及α-MSH刺激的黑色素生成的能力

2.1 细胞系

B16F10A（小鼠黑色素瘤细胞系），培养液：RPMI1640+10%胎牛血清+1%青链霉素

2.2 主要试剂耗材：

名称	品牌	货号	储存条件
RPMI1640	Gibco	22400-089	4℃
胎牛血清	Gibco	10091-148	-80℃
DPBS（磷酸缓冲液）	BBI	E607009-0500	4℃
DMSO（二甲基亚枫）	BBI	A600163-0250	室温
α-MSH	MCE	HY-P0252	-80℃
0.25%胰酶	Gibco	25200-072	-20℃
青链霉素（100×）	Cellmax	CPS101.02	-20℃
96 孔平底板	Corning	3599	室温
无酚红 DMEM	Gibco	21063-029	4℃

2.3 主要仪器：

名称	品牌	型号
二氧化碳培养箱	ThermoFisher	371
酶标仪	PerkinElmer	Envision
细胞计数仪	Countstar	IC1000

2.4 实验方法：

1）用 DPBS 润洗细胞一次后使用 0.25%胰酶溶液消化细胞，300 g 离心 4 分钟

2）用无酚红培养液（无酚红 DMEM+10%胎牛血清+1%青链霉素）洗涤细胞一次

3）无酚红培养液重悬细胞，将细胞按照 10000 个/200 Ml/孔接种至 96 孔平底板，37℃5% CO_2 培养 24 小时

4）在细胞中加入 2 Ml 各浓度待测化合物，37℃ 5% CO_2 孵育 30 分钟

5）在细胞中加入 1 Ml α-MSH（终浓度 200 Mm）刺激 96 小时

6）观察培养液颜色变化并拍照

7）将细胞上清液转移至新 96 孔平底板，在酶标仪上读取 470 Nm 吸光度

2.5 数据处理

1）阳性对照组为DMSO，阴性对照组为无细胞（纯培养液）；

2）%抑制率计算公式如下：

抑制率（%inhibition）=100-（化合物吸光度值-阴性对照平均吸光度值）/(阳性对照平均吸光度值-阴性对照平均吸光度值) ×100；

3）化合物的效应-剂量曲线：Graphpad 10.0 将抑制百分比值和化合物浓度对数拟合到非线性回归（剂量响应 - 可变斜率）来计算 IC50 。

2.6 实验结果

本发明公开化合物对B16F10细胞黑色素合成抑制结果见表3。

表3 本发明化合物对B16F10细胞黑色素合成抑制活性

化合物	IC_{50} (nM)
Thiamidol	86.7
Cpd-01	28.8
Cpd-17A	37.9
Cpd-17B	25.0
Cpd-36A	29.0
Cpd-45	32.6
Cpd-47	23.0
Cpd-54	31.1
Cpd-55A	34.6
Cpd-55B	27.8
Cpd-60A	32.5
Cpd-107	28.3
Cpd-109	30.1
Cpd-108	27.6
Cpd-116B	43.1
Cpd-117A	6.0
Cpd-117B	14.0
Cpd-117C	6.0
Cpd-117D	10.0
Cpd-118A	13.4
Cpd-131	29.3
Cpd-144A	44.5
Cpd-144B	46.5
Cpd-152	209.0
Cpd-d3	44.4

结果表明，本发明公开的化合物对B16F10细胞的黑色素合成具有良好的抑制活性。

测试例 3 体外皮肤渗透行为

3.1 配方比例

表4 配方

名称	重量百分比（%）
Cpd-d3 或 Cpd-131	0.2
甘油	7.0
棕榈酸异丙酯	5.5
乙二醇	4.5
异壬酸异壬酸酯	4.0
PEG100 硬脂酸甘油酯	3.5
乙醇	3.0
1,2-己二醇	2.5
聚二甲基硅氧烷	2.0
硬脂醇	1.8
鲸蜡醇	1.2
木薯淀粉	4.5
低分子透明质酸钠	0.5
硬脂酰谷氨酸钠	0.3
EDTA-2Na	0.2
生育酚乙酸酯	0.5
苯氧乙醇	0.8
VC 磷酸酯钠	1.0
氢氧化钠	适量
水	加至 100

3.2 透皮实验条件

皮肤：小型猪背部皮肤

温度：32±0.5℃

接收液：20%乙醇-生理盐水

接收液体积：12 ml

取样体积：1 ml

有效面积：1.76cm^2

上样量：定量环，无限上样，约 400mg

转速：600rpm

取样点：0.5、4、8、12、16、20、24 h

3.3 实验操作步骤

试验前先取出小猪皮解冻，用生理盐水洗净并用滤纸吸干水分，备用。将猪皮固定在 Franz 扩散池的上、下两室之间，角质层面朝上，将样品加入到定量环内，固定装置。在接收室注入已恒温 32±1℃的接收液介质，将扩散池置于恒温水浴中，开动电磁搅拌，在不同取样时间点进行取样测定，并同时补充同温度同体积的接受介质。

3.4 实验结果

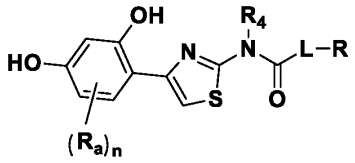
表 5 不同时间透过量结果

	单位面积累积透过量 μ g/cm^2					
化合物	Cpd-d3			Cpd-131		
Cell	1	2	3	4	5	6
皮肤厚度/mm	1.16	1.23	1.26	1.16	1.22	1.26
TEWL/μg/m^2/h	3.0	2.1	5.8	2.9	2.2	7.4
0.5h	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
4h	0.151	0.057	0.108	0.187	0.229	0.073
8h	0.932	0.444	0.681	1.151	1.316	0.576
12h	2.278	1.191	1.682	2.645	2.880	1.486
16h	3.899	2.254	2.952	4.336	4.635	2.612
20h	5.668	3.480	4.379	6.082	6.418	3.880
24h	7.522	4.838	6.010	7.824	8.213	5.185
均值	6.12			7.07		

结果表明，本发明公开的化合物具有良好的透皮性质，如本发明化合物Cpd-131的透皮性质优于化合物Cpd-d3。

权 利 要 求 书

1. 一种式（I）所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐或其前药化合物：



（I）

其中，每个R_a相同或不同，彼此独立地选自H、OH、CN、卤素、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或卤代C_{1-6}烷氧基；

L不存在，或者选自无取代或任选被一个、两个或更多个L_a取代的C_{1-3}亚烷基；每个L_a相同或不同，彼此独立地选自H或C_{1-6}烷基；

R选自无取代或任选被一个、两个或更多个R_b取代的如下基团：C_{1-12}烷基、C_{3-12}环烃基、3-14元杂环基、C_{6-14}芳基、5-14元杂芳基、$-NR_1R_2$或$-OR_3$；其中，R_1、R_2、R_3相同或不同，彼此独立地选自H、C_{1-12}烷基、C_{3-12}环烃基、3-14元杂环基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基；

每个R_b相同或不同，彼此独立地选自H、OH、CN、卤素、氧代（=O）、无取代或任选被一个、两个或更多个R_{bb}取代的如下基团：C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、NH_2、$-S(=O)_2C_{1-6}$烷基、3-8元杂环基、$-C_{1-6}$亚烷基-O-C_{1-6}烷基、$-C(=O)-R_5$、$-C(=O)OR_6$、$-C(=O)NR_7R_8$或5-14元杂芳基；其中，R_5、R_6、R_7、R_8相同或不同，彼此独立地选自H或C_{1-6}烷基；

或者，连接在不同碳原子上的两个R_b与其连接的碳原子共同形成无取代或任选被一个、两个或更多个R_{b1}取代的如下基团：C_{3-8}碳环或3-8元杂环；

或者，连接在同一碳原子上的两个R_b与其连接的碳原子共同形成无取代或任选被一个、两个或更多个R_{b2}取代的如下基团：C_{3-8}碳环或3-8元杂环；

每个R_{b1}、R_{b2}相同或不同，彼此独立地选自H、OH、CN、卤素、氧代（=O）、无取代或任选被一个、两个或更多个R_{bb}取代的如下基团：C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、$-C_{1-6}$亚烷基-O-C_{1-6}烷基或NH_2；

每个R_{bb}相同或不同，彼此独立地选自H、OH、CN、卤素、氧代（=O）、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或NH_2；

R_4选自H；或者，R_4与R基团上的原子相连，共同形成含内酰胺结构的杂环，所述杂环为无取代或任选被一个、两个或更多个R_{4a}取代的5-8元杂环；每个R_{4a}相同或不同，彼此独立地选自OH、CN、卤素、氧代（=O）、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基；

n选自0、1、2或3。

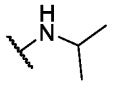
2. 根据权利要求1所述的化合物，其特征在于，每个R_a相同或不同，彼此独立地选自OH、CN、卤素、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或卤代C_{1-6}烷氧基，且n选自1、2或3；

或者，每个R_a相同或不同，彼此独立地选自OH、CN、F、Cl、Br、甲基、三氟甲基或甲氧基；

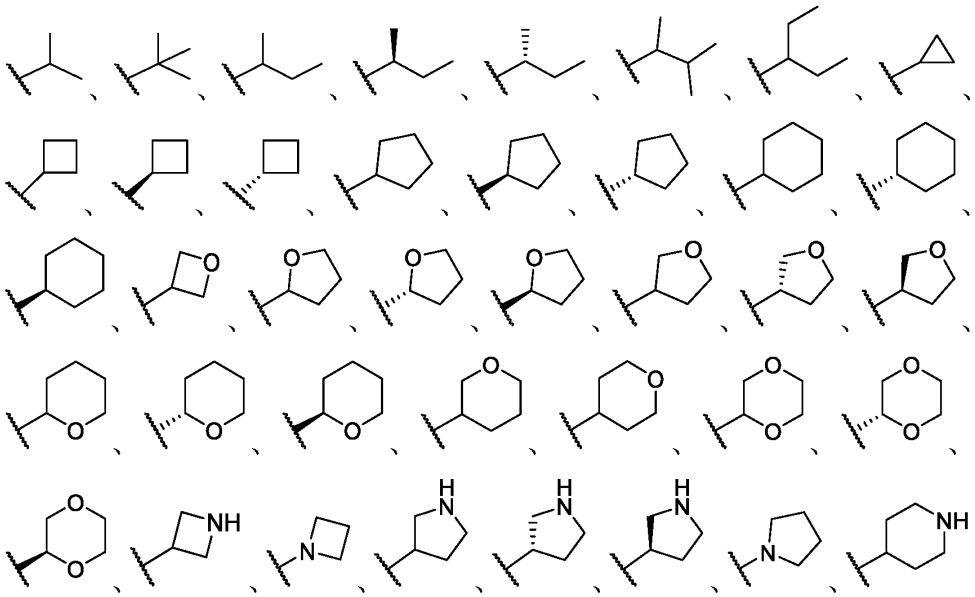
优选地，n选自1；

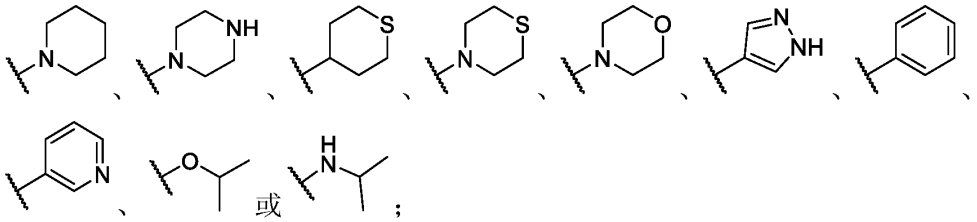
优选地，L不存在，或者选自-CH_2-、-CH_2CH_2-或-$CH(CH_3)$-。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物，其特征在于，R_4选自H，R选自无取代或任选被一个、两个或更多个R_b取代的如下基团：C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烃基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、-NR_1R_2或-OR_3；

优选地，R选自无取代或任选被一个、两个或更多个R_b取代的下列基团：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、3-甲基丁-2-基、戊-3-基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢-2*H*-吡喃基、1,4-二氧六环基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢-2*H*-噻喃基、硫代吗啉基、苯基、吡啶基、吡唑基、异丙基氧基或；

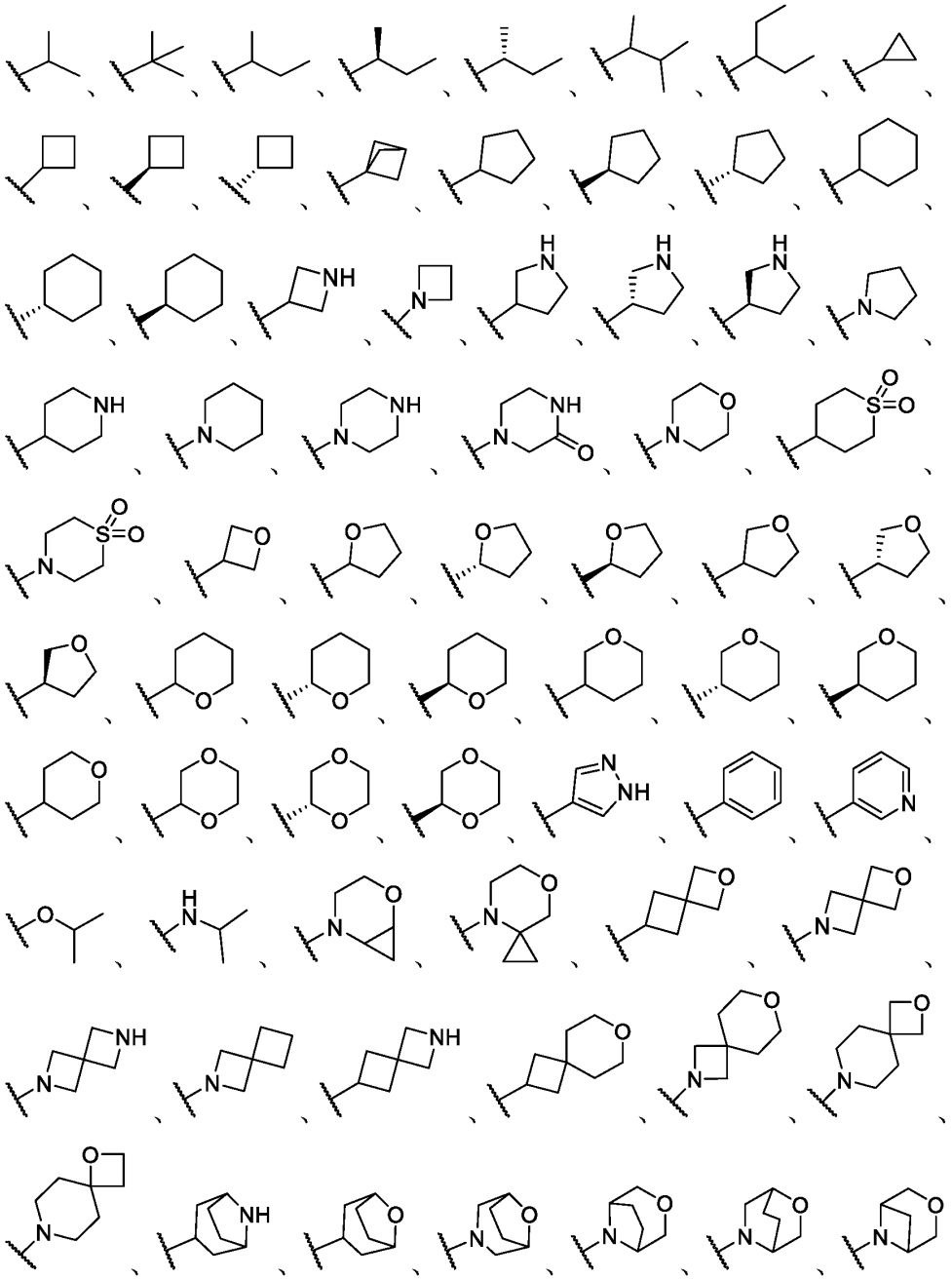
优选地，R选自无取代或任选被一个、两个或更多个R_b取代的下列基团：

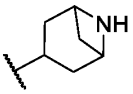


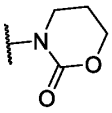
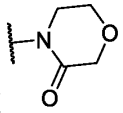

或

；

优选地，R选自无取代或任选被一个、两个或更多个R_b取代的下列基团：



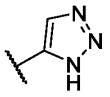
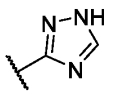
或；

或者，R_4与R基团上的原子相连，共同形成或。

4. 根据权利要求1-3任一项所述的化合物，每个R_b相同或不同，彼此独立地选自H、OH、CN、卤素、氧代（=O）、无取代或任选被一个、两个或更多个R_{bb}取代的如下基团：C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、NH_2、$-S(=O)_2C_{1-3}$烷基、3-8元杂环基、$-C_{1-3}$亚烷基-O-C_{1-3}烷基、$-C(=O)-R_5$、$-C(=O)OR_6$、$-C(=O)NR_7R_8$或5-6元杂芳基；

优选地，R_5、R_6、R_7、R_8相同或不同，彼此独立地选自H或甲基；

优选地，每个R_b相同或不同，彼此独立地选自H、OH、CN、卤素、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或羟基-C_{1-6}烷基(HO-C_{1-6}烷基)、$-C(=O)-C_{1-6}$烷基、$-S(=O)_2C_{1-6}$烷基、3-6元杂环基或-C_{1-6}烷基-O-C_{1-6}烷基、$-C(=O)OH$、$-C(=O)OC_{1-6}$烷基、$-C(=O)NH_2$、$-C(=O)N(C_{1-6}$烷基$)_2$、-C_{1-6}亚烷基-O-卤代C_{1-6}烷基、5-6元杂芳基；

优选地，每个R_b相同或不同，彼此独立地选自H、OH、CN、F、Cl、Br、甲基、乙基、甲氧基、羟甲基、羟乙基（例如1-羟基乙基、2-羟基乙基）、氧代（=O）、二氟甲基、乙酰基、甲磺酰基、氧杂环丁基（例如）、甲氧基乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、$-C(=O)OH$、$-C(=O)OCH_3$、$-C(=O)NH_2$、$-C(=O)N(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2OCH_2CF_3$或$-CH_2CH_2OCH_2CHF_2$、三氮唑（例如、）、四氮唑基或异噁唑-3(2*H*)-酮基；

或者，连接在相邻两个碳原子上的R_b与所连接的原子共同形成无取代或任选被一个、两个或更多个R_{b1}取代的下列基团：C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烯基或3-8元杂环；

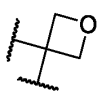
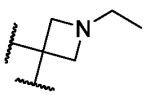
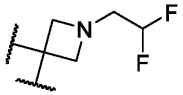
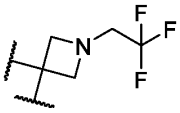
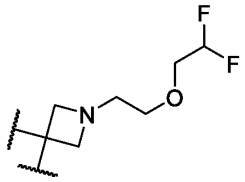
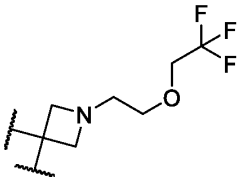
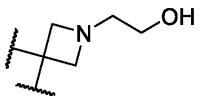
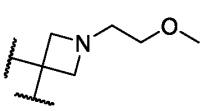
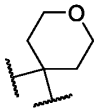
或者，连接在不相邻两个碳原子上的R_b与其端基相连，共同形成C_{1-3}亚烷基（例如$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$）；

或者，连接在同一碳原子上的两个R_b与所连接的原子共同形成无取代或任选被一个、两个或更多个R_{b2}取代的下列基团：C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烯基或3-8元杂环；

优选地，连接在相邻两个碳原子上的R_b与所连接的原子共同形成环丙烷环；

优选地，连接在同一碳原子上的两个R_b与所连接的原子共同形成无取代或任选被一个、两个或更多个R_{b2}取代的下列基团：环丙烷环、环丁烷环、氧杂环丁烷环、氮杂环丁烷环或四氢-2*H*-吡喃环；

优选地，连接在同一碳原子上的两个R_b与所连接的原子共同形成环丙烷环、

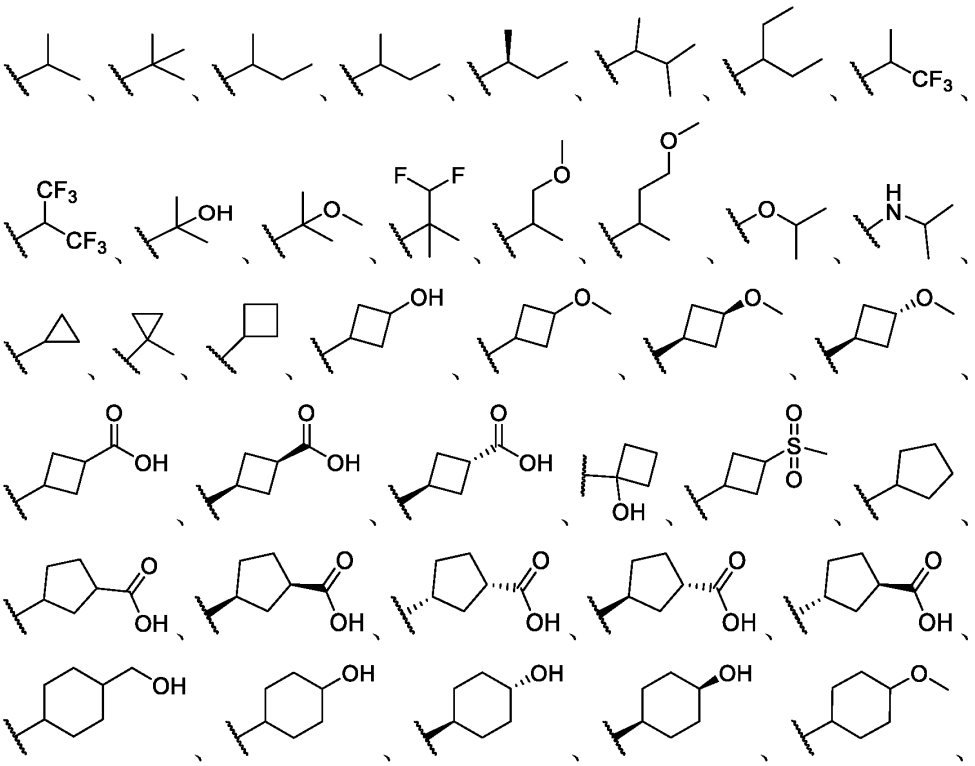
环丁烷环、氧杂环丁烷环（例如）、、、、、、、或；

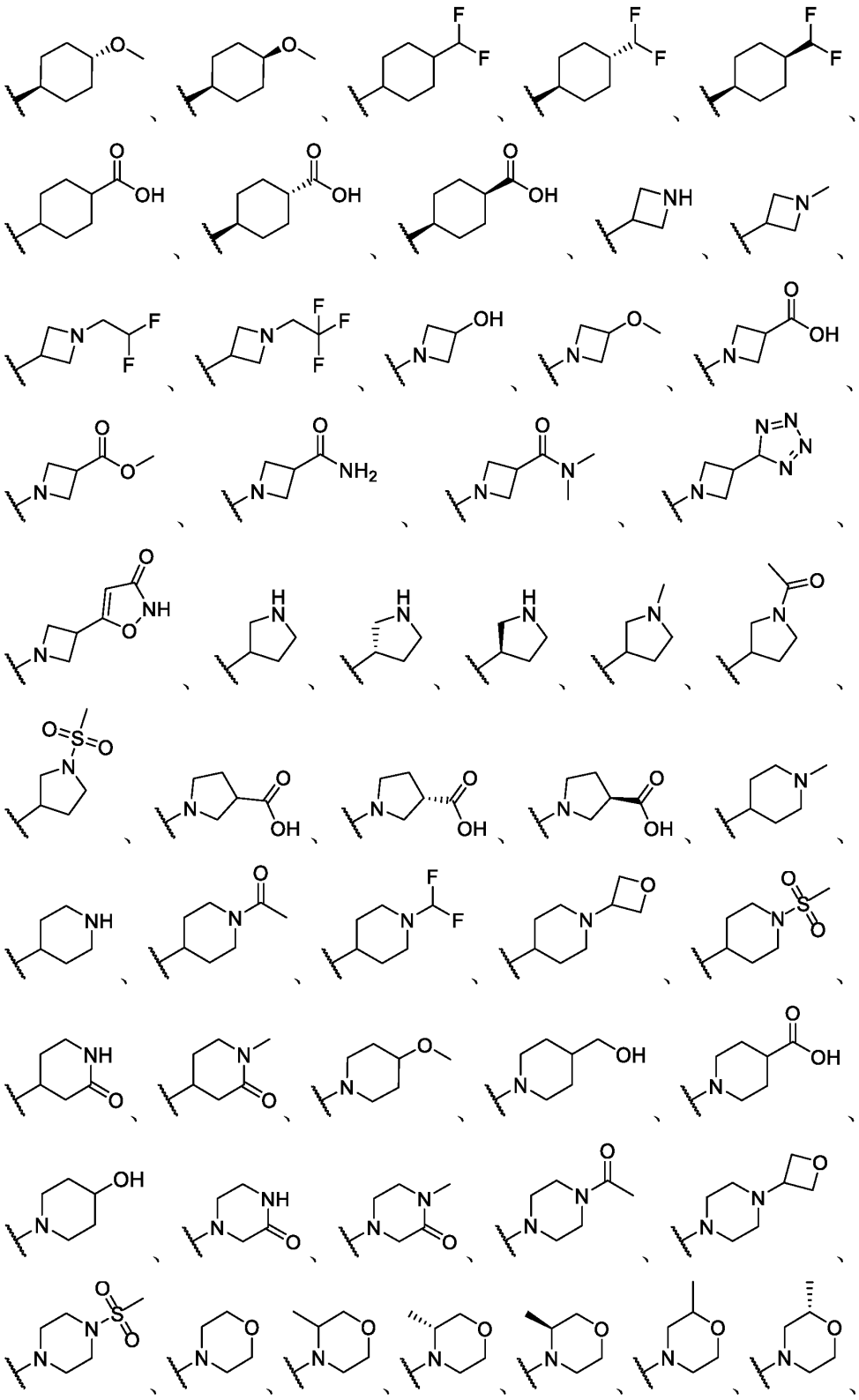
优选地，每个R_{b1}、R_{b2}相同或不同，彼此独立地选自OH、CN、卤素、氧代（=O）、无取代或任选被一个、两个或更多个R_{bb}取代的如下基团：C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基或NH_2；

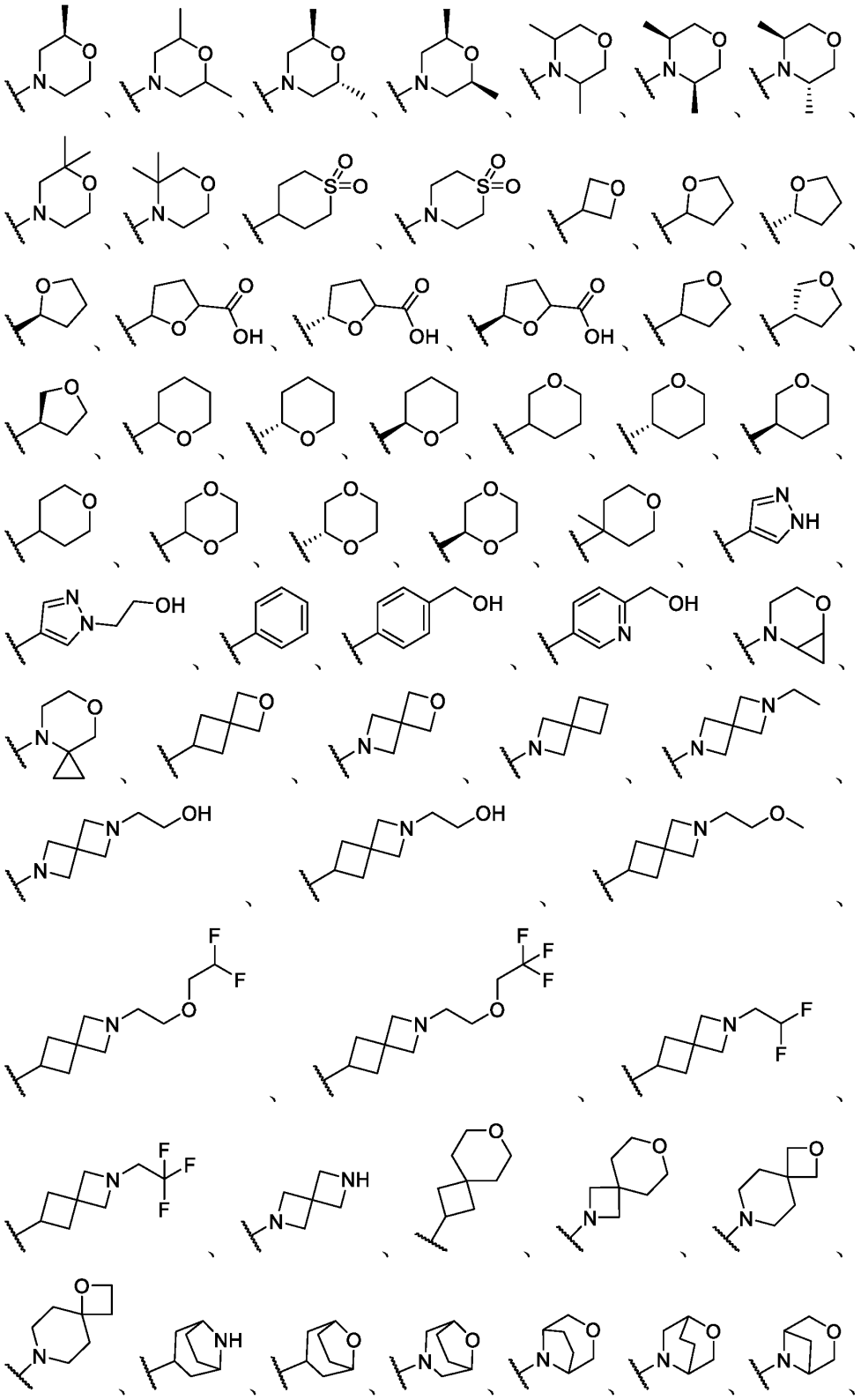
优选地，每个R_{bb}相同或不同，彼此独立地选自H、OH、CN、C_{1-6}烷氧基（例如甲氧基）或卤素（例如F、Cl、Br）；

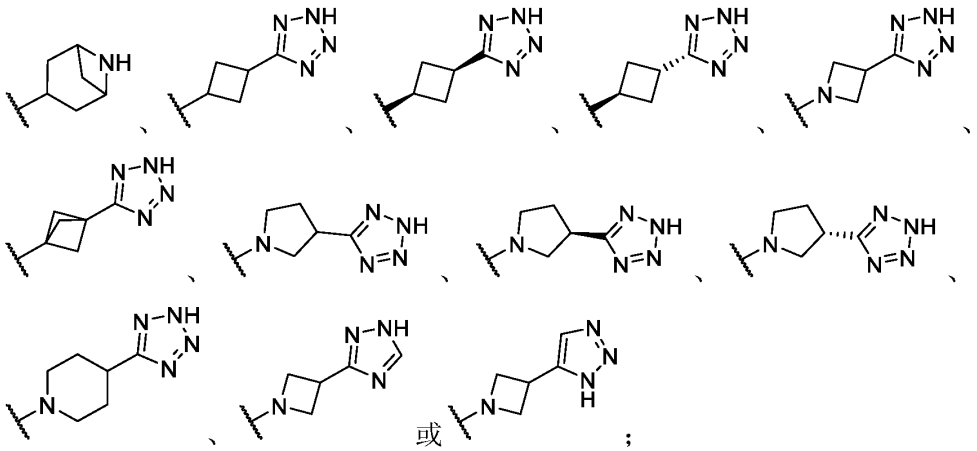
更优选地，每个R_{b2}相同或不同，彼此独立地选自甲基、乙基、羟乙基（例如1-羟基乙基、2-羟基乙基）或甲氧基乙基；

优选地，R选自如下基团：





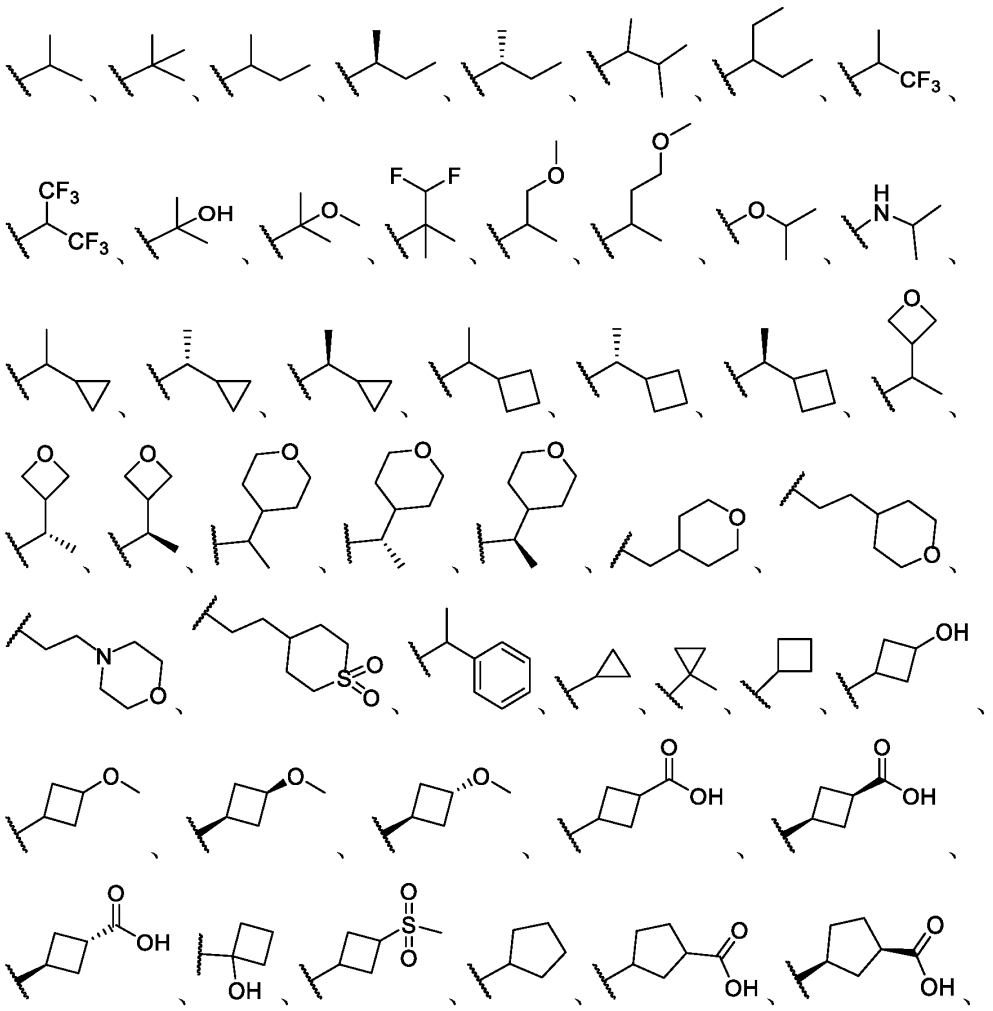


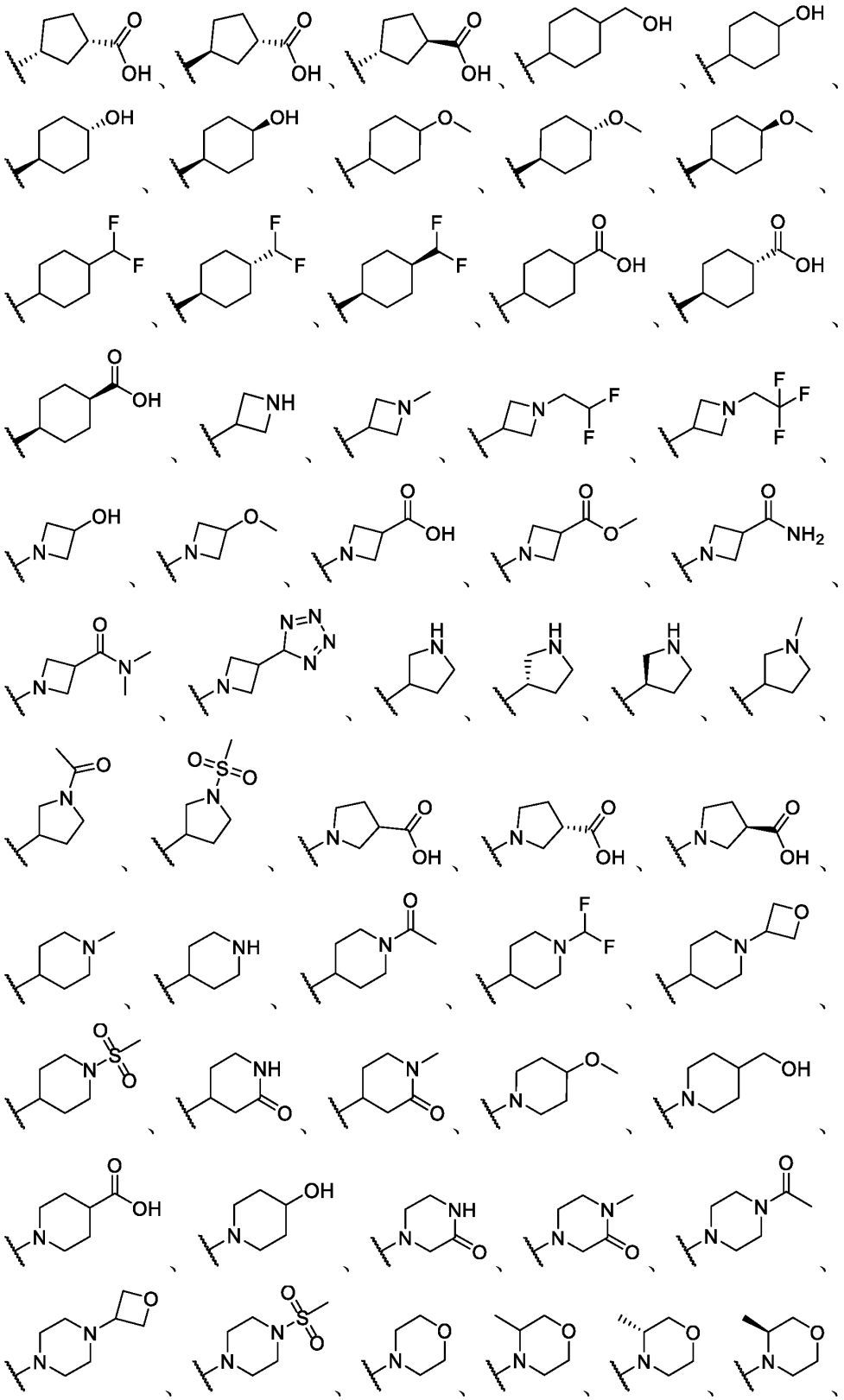


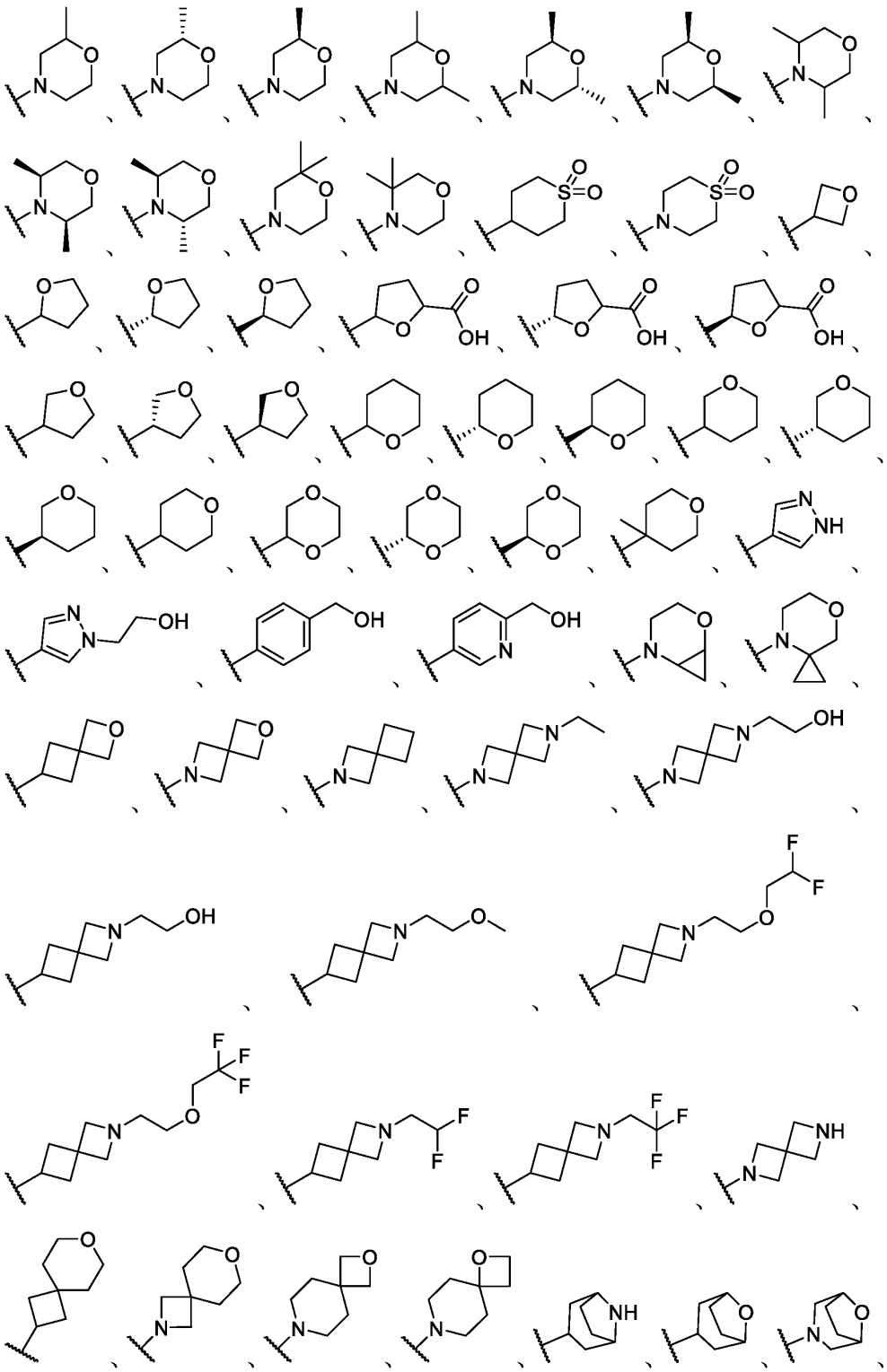
或

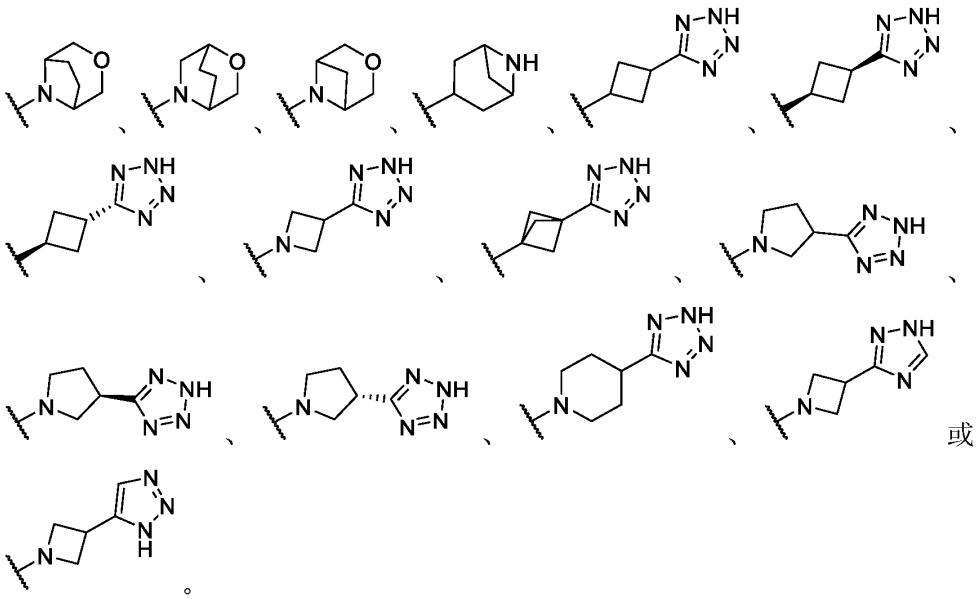
；

优选地，-L-R选自如下基团：

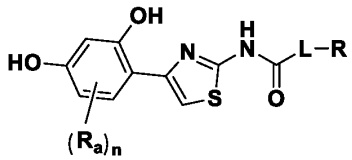








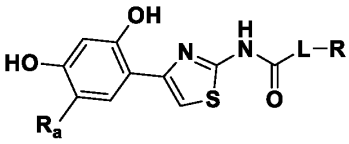
5. 根据权利要求 1-4 任一项所述的化合物，其特征在于，式（I）所示化合物选自以下结构：



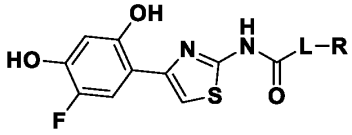
（I-1）

其中 R_a、L、R、n 具有如权利要求 1-4 中任一项所述的定义；

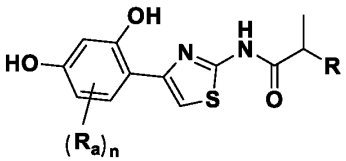
优选地，式（I）所示化合物选自以下结构：



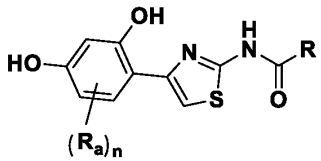
（IA-1）



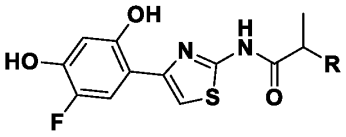
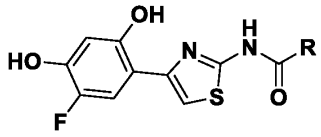
（IA-2）



（IA-3）



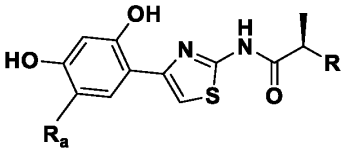
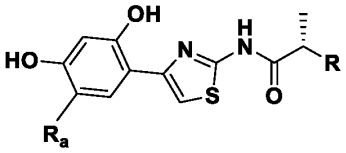
（IA-4）


、

；

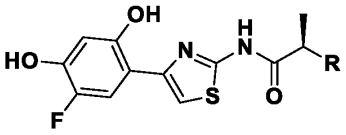
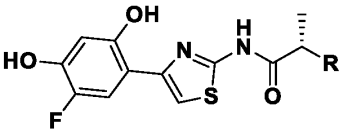
（IA-5） （IA-6）

其中，R_a、L、R、n 具有如权利要求 1-4 中任一项所述的定义；

优选地，式（I）所示化合物选自以下结构：


、

；

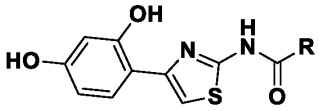
（IB-1） （IB-2）


、

；

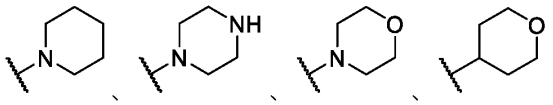
（IB-3） （IB-4）

其中，R_a、R 具有如权利要求 1-4 中任一项所述的定义；

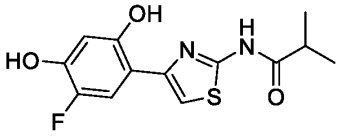
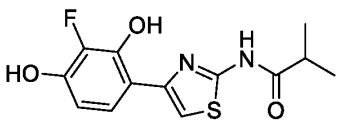
优选地，式（I）所示化合物选自以下结构：

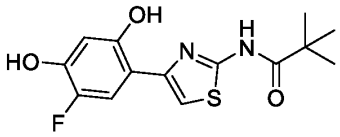


（I-2）

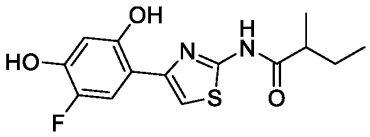
其中，R 具有如权利要求 1-4 中任一项所述的定义，条件是，R 不能为下列基团：未取代的 C_{3-8} 环烷基、。

6. 根据权利要求 1-5 任一项所述的化合物，其特征在于，所述化合物具有以下结构：

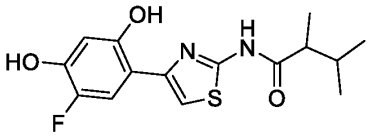

Cpd-01
、

Cpd-02
、



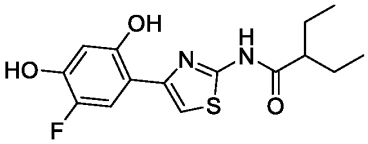
Cpd-03



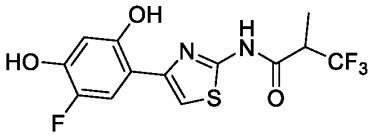
Cpd-04



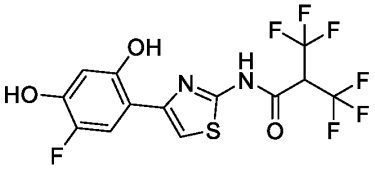
Cpd-05



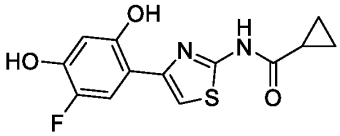
Cpd-06



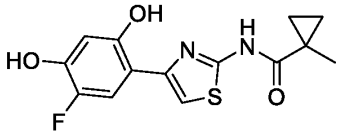
Cpd-07



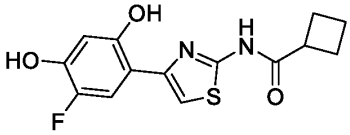
Cpd-08



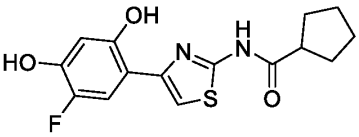
Cpd-09



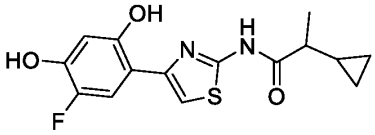
Cpd-10



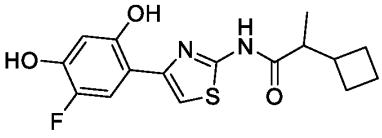
Cpd-11



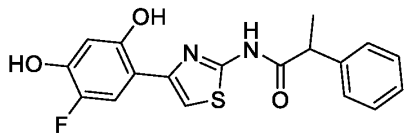
Cpd-12



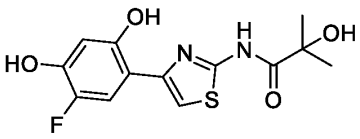
Cpd-13



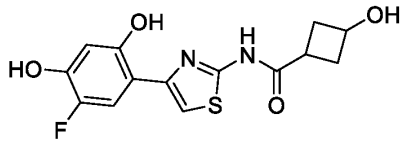
Cpd-14



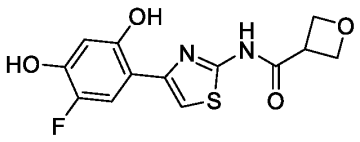
Cpd-15



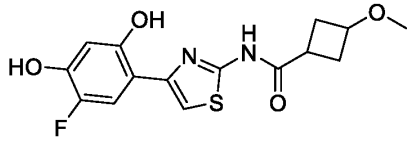
Cpd-16



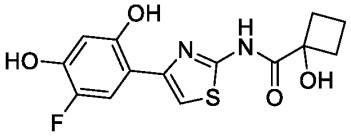
Cpd-17



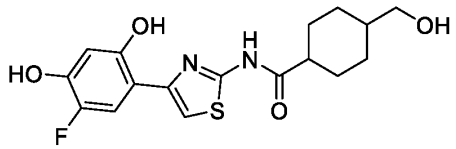
Cpd-18



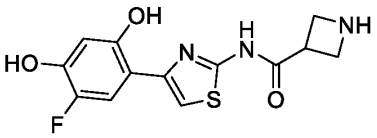
Cpd-19



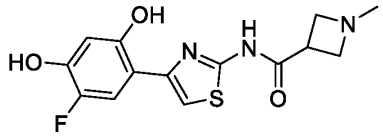
Cpd-20



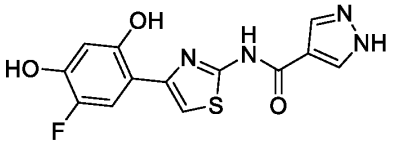
Cpd-21



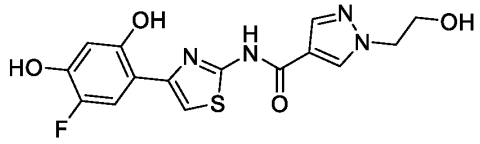
Cpd-22



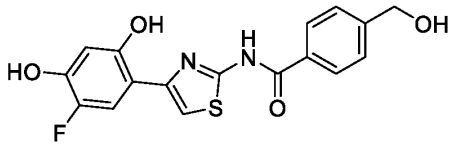
Cpd-23



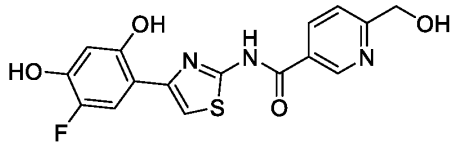
Cpd-24



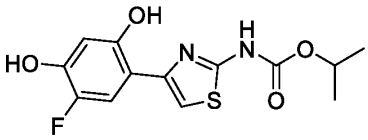
Cpd-25



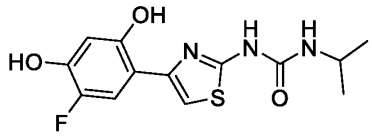
Cpd-26



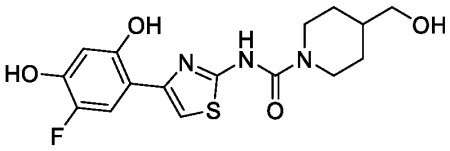
Cpd-27



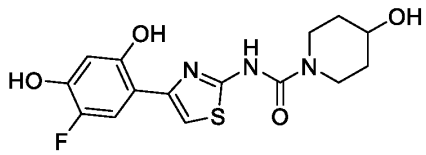
Cpd-28



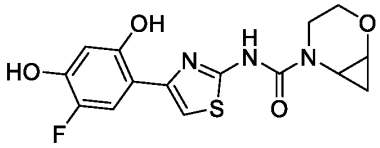
Cpd-29



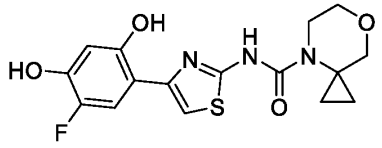
Cpd-30



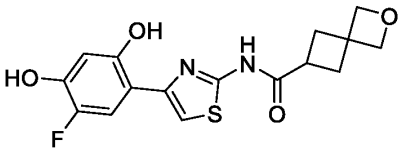
Cpd-31



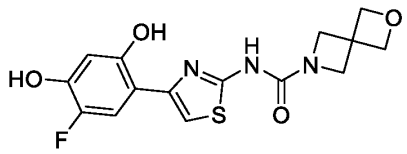
Cpd-32



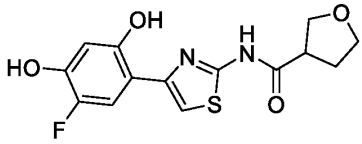
Cpd-33



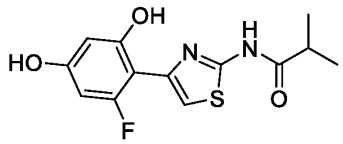
Cpd-34



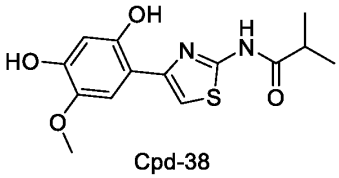
Cpd-35



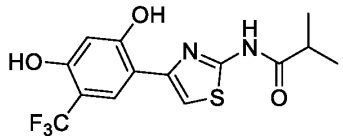
Cpd-36



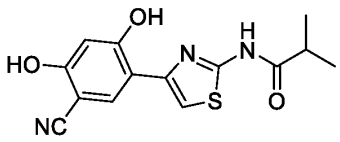
Cpd-37



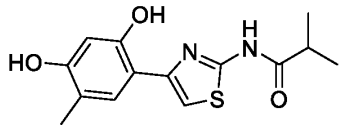
Cpd-38



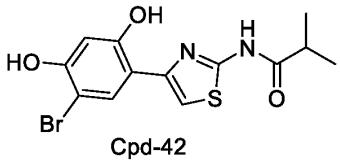
Cpd-39



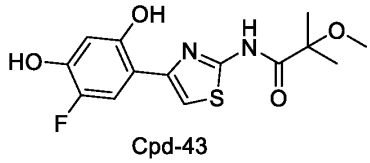
Cpd-40



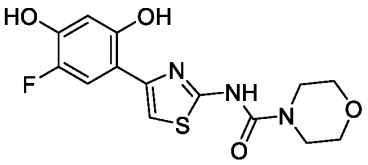
Cpd-41



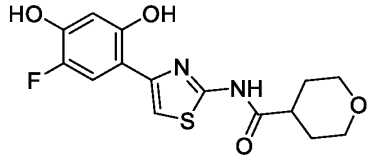
Cpd-42



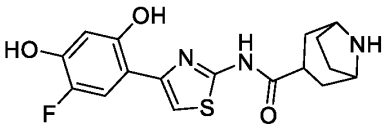
Cpd-43



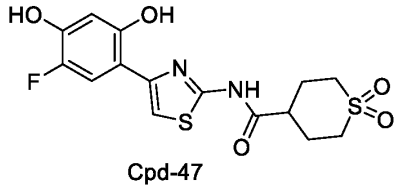
Cpd-44



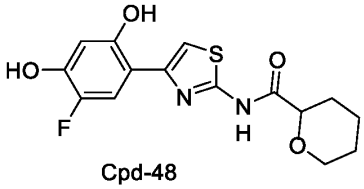
Cpd-45



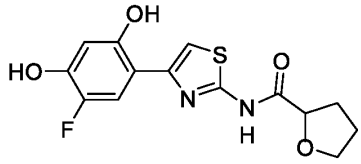
Cpd-46



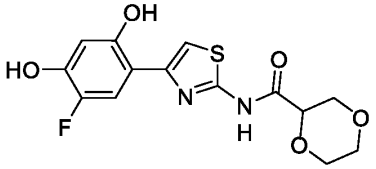
Cpd-47



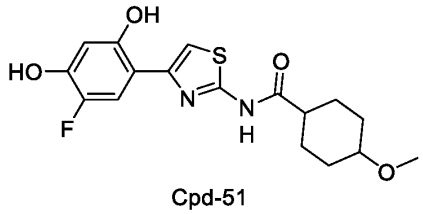
Cpd-48

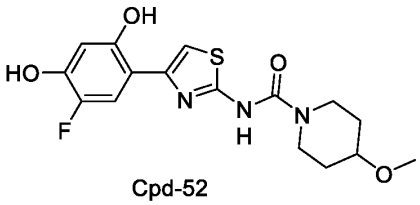


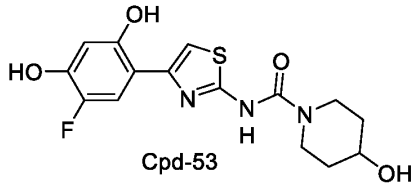
Cpd-49

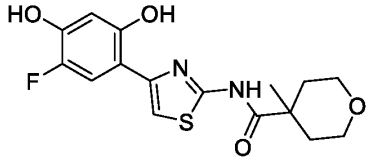


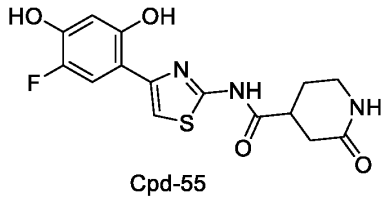
Cpd-50

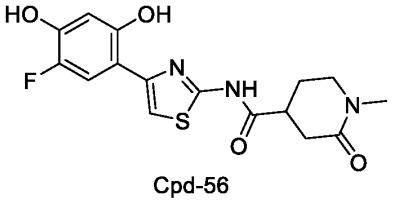

Cpd-51

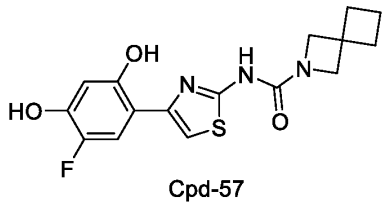

Cpd-52

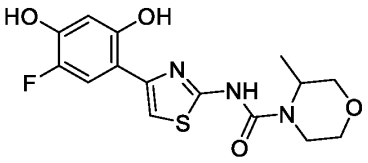

Cpd-53

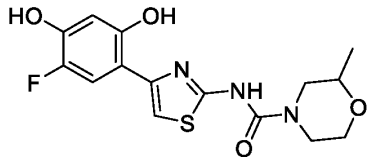

Cpd-54

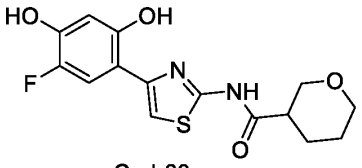

Cpd-55

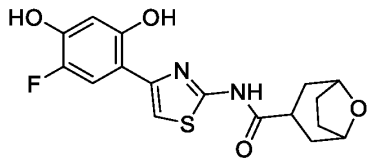

Cpd-56

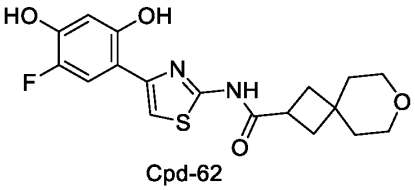

Cpd-57

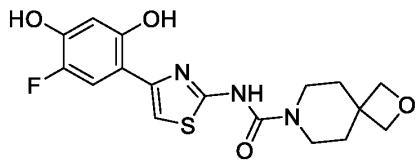

Cpd-58

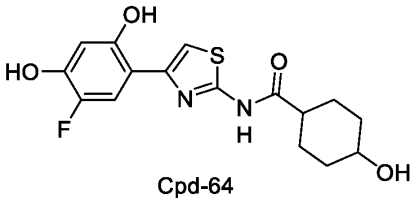

Cpd-59

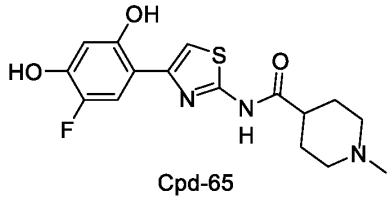

Cpd-60

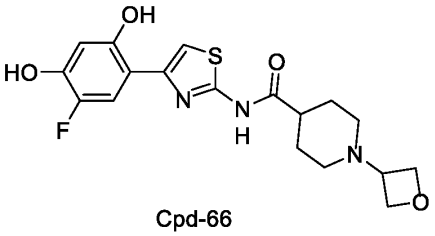

Cpd-61

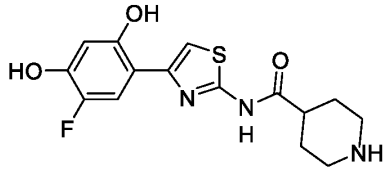

Cpd-62

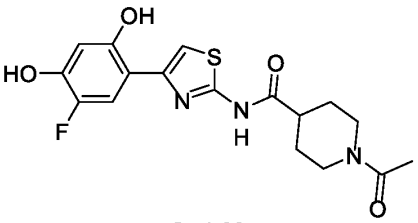

Cpd-63

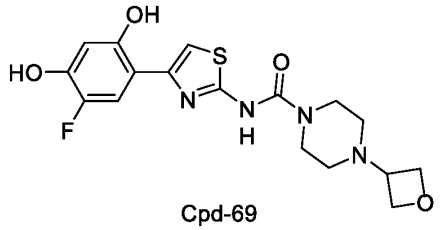

Cpd-64

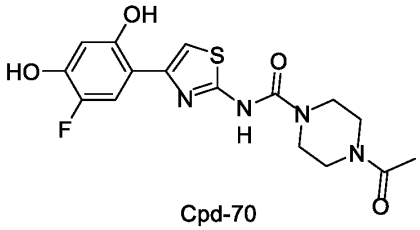

Cpd-65

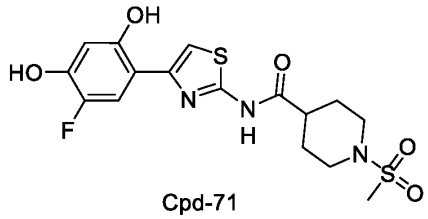

Cpd-66

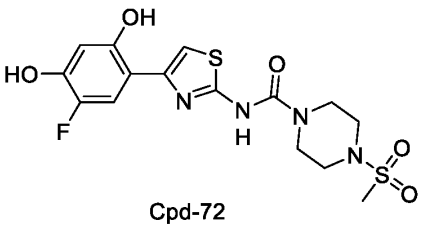

Cpd-67

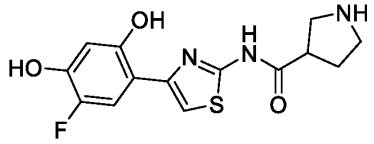

Cpd-68


Cpd-69

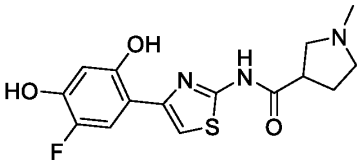

Cpd-70


Cpd-71

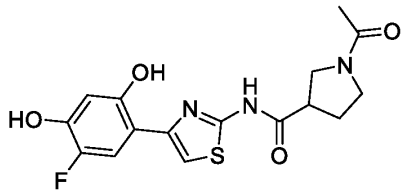

Cpd-72



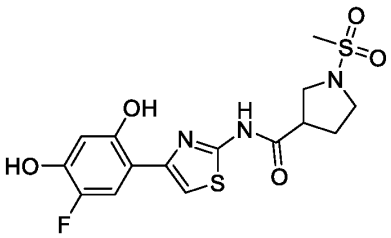
Cpd-73



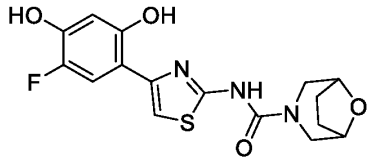
Cpd-74



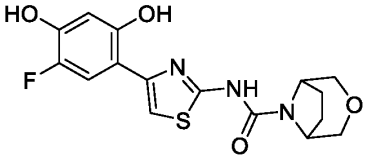
Cpd-75



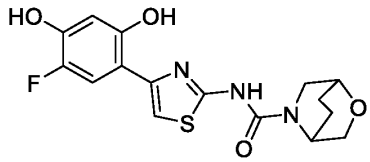
Cpd-76



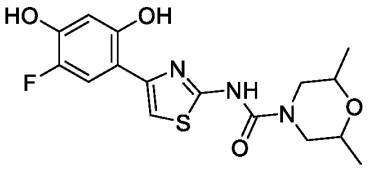
Cpd-77



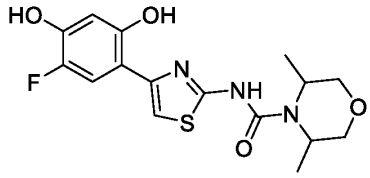
Cpd-78



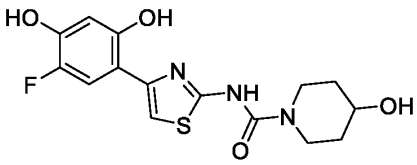
Cpd-79



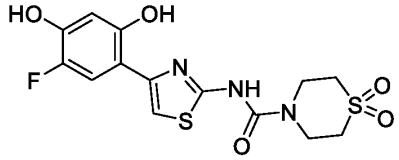
Cpd-80



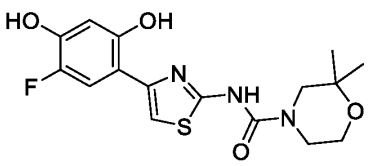
Cpd-81



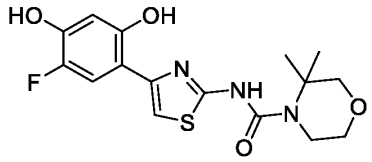
Cpd-82



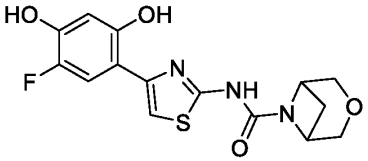
Cpd-83



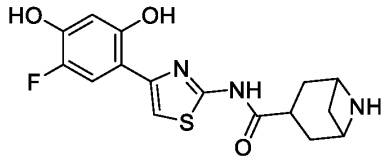
Cpd-84



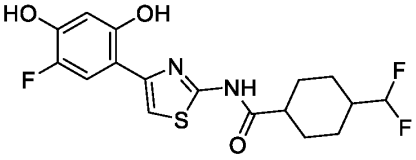
Cpd-85



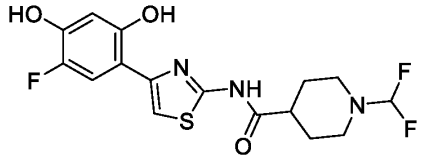
Cpd-86



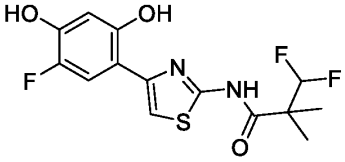
Cpd-87



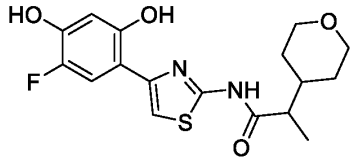
Cpd-88



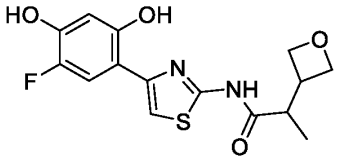
Cpd-89



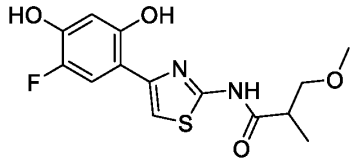
Cpd-90



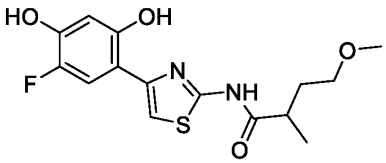
Cpd-91



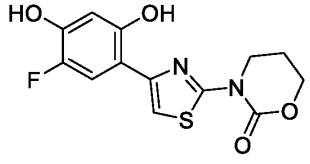
Cpd-92



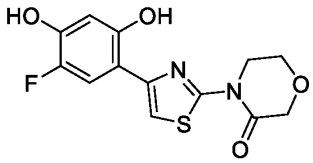
Cpd-93



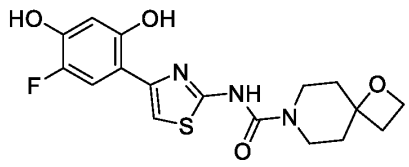
Cpd-94



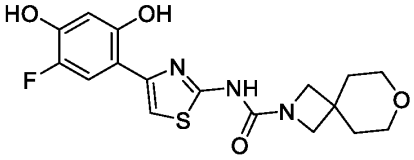
Cpd-95



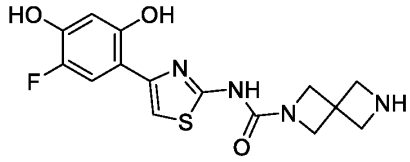
Cpd-96



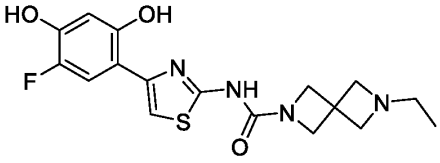
Cpd-97



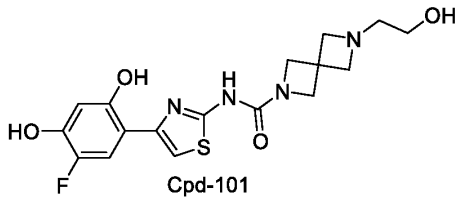
Cpd-98



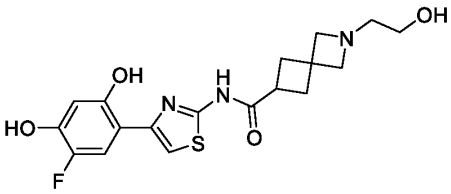
Cpd-99



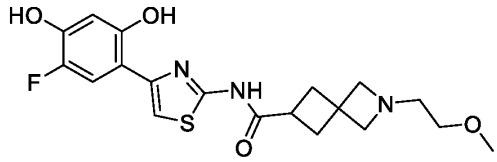
Cpd-100



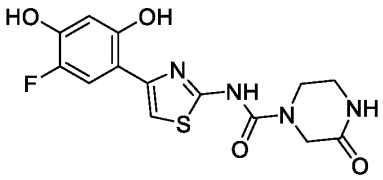
Cpd-101



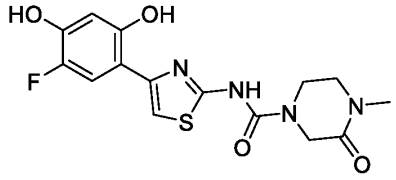
Cpd-102



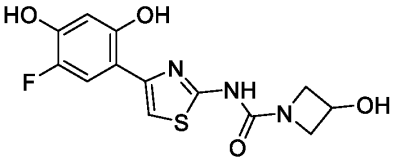
Cpd-103



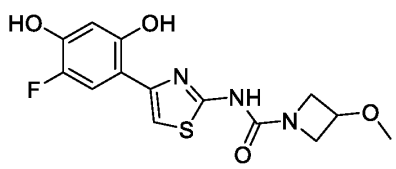
Cpd-104



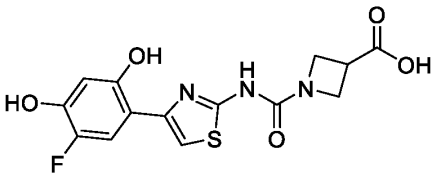
Cpd-105



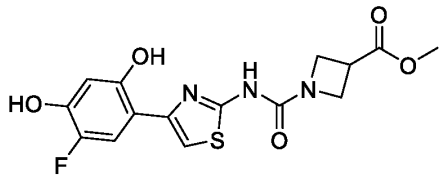
Cpd-106



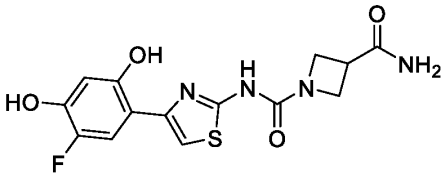
Cpd-107



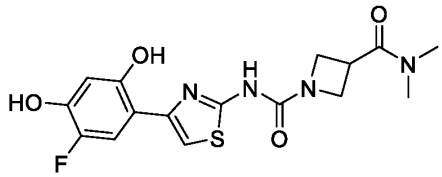
Cpd-108



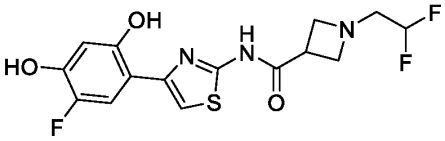
Cpd-109



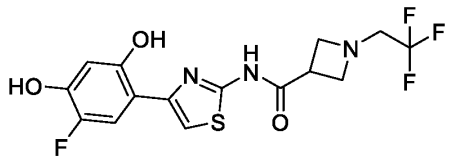
Cpd-110



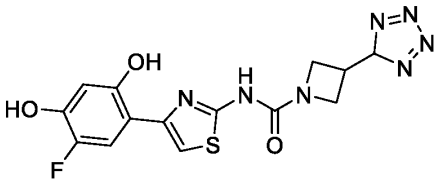
Cpd-111



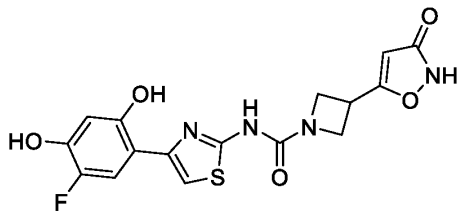
Cpd-112



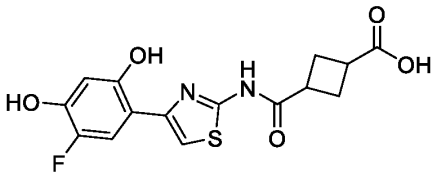
Cpd-113



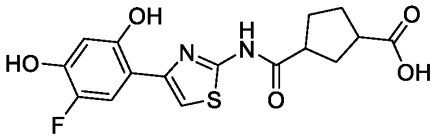
Cpd-114



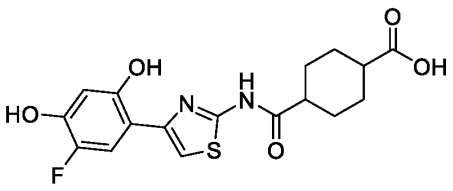
Cpd-115



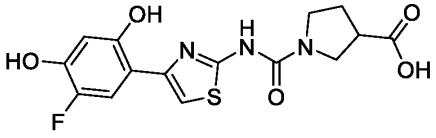
Cpd-116



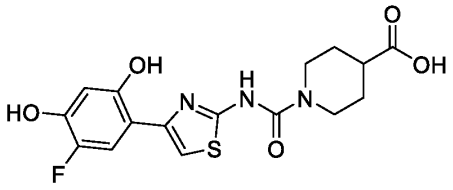
Cpd-117



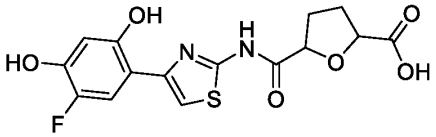
Cpd-118



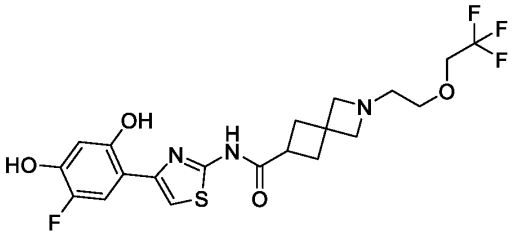
Cpd-119



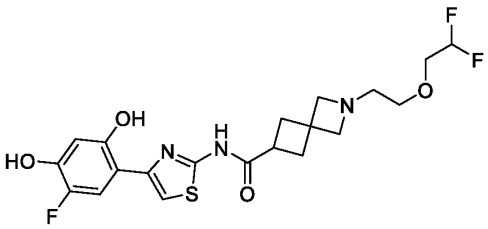
Cpd-120



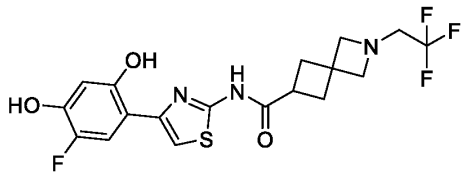
Cpd-121



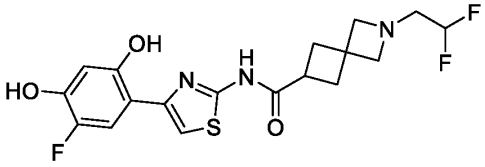
Cpd-122



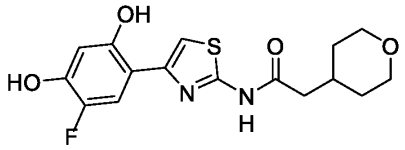
Cpd-123



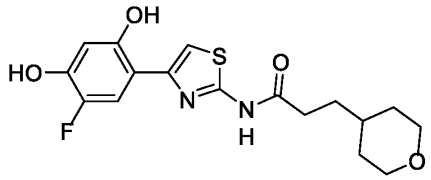
Cpd-124



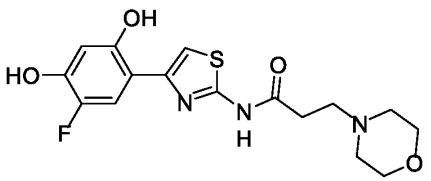
Cpd-125



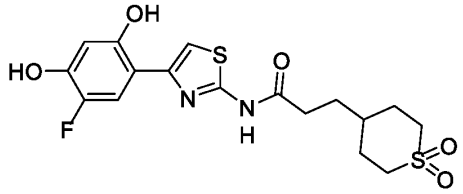
Cpd-126



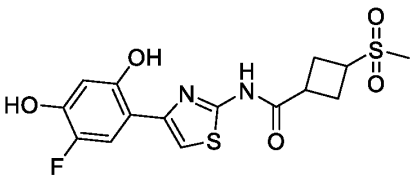
Cpd-127



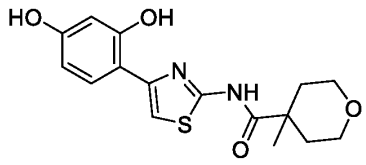
Cpd-128



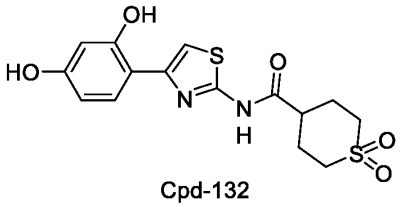
Cpd-129



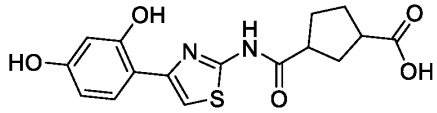
Cpd-130



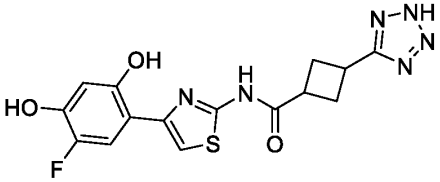
Cpd-131



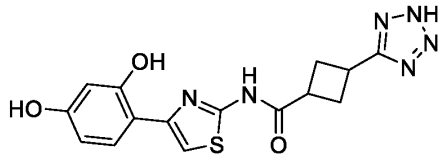
Cpd-132



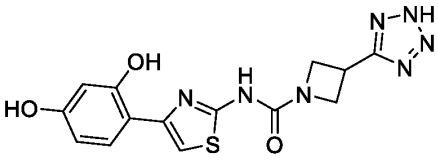
Cpd-133



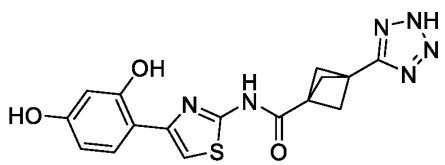
Cpd-134



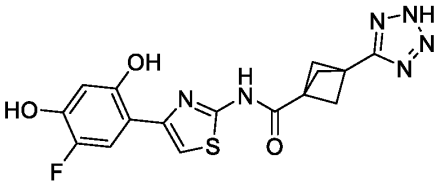
Cpd-135



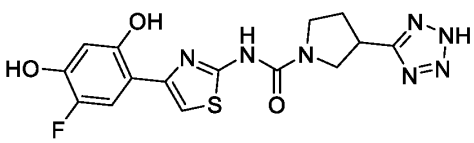
Cpd-136



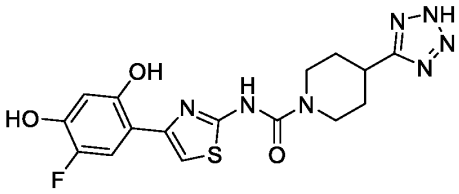
Cpd-137



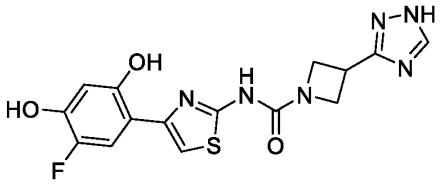
Cpd-138



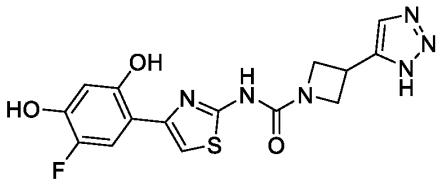
Cpd-139



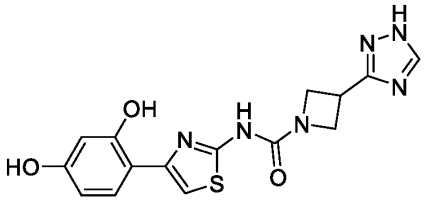
Cpd-140



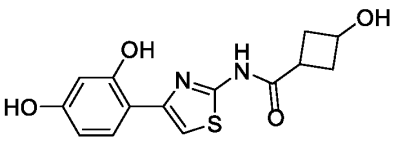
Cpd-141



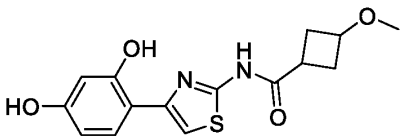
Cpd-142



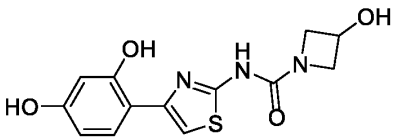
Cpd-143



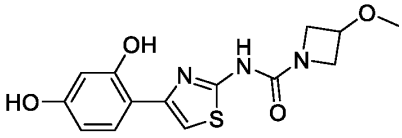
Cpd-144



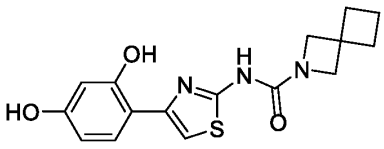
Cpd-145



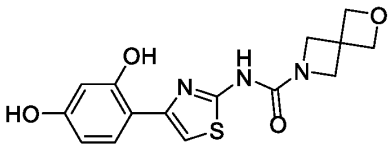
Cpd-146



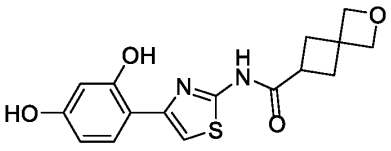
Cpd-147



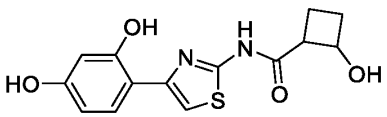
Cpd-148



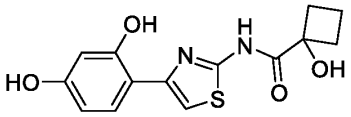
Cpd-149



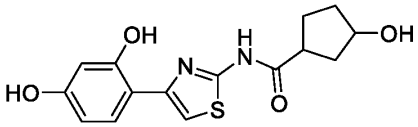
Cpd-150



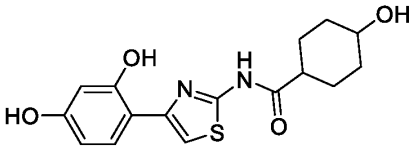
Cpd-151、



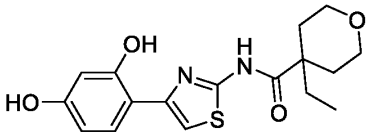
Cpd-152、



Cpd-153、

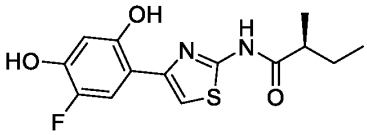


Cpd-154、

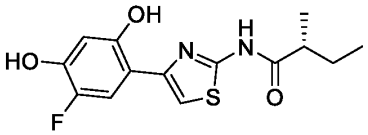


Cpd-155；

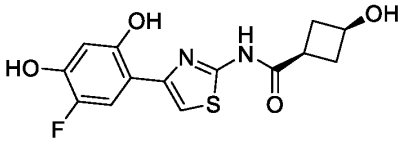
优选地，式（I）所示化合物选自以下结构：

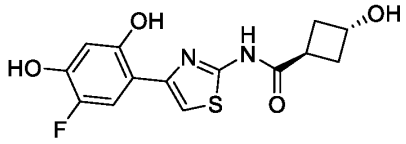


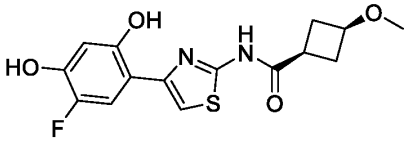
Cpd-04A、



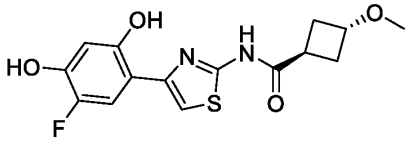
Cpd-04B、



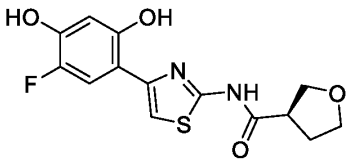




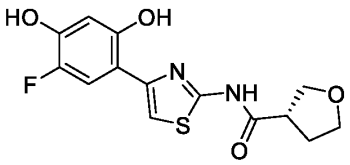
Cpd-19A、



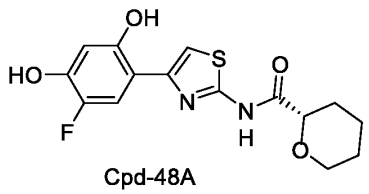
Cpd-19B、

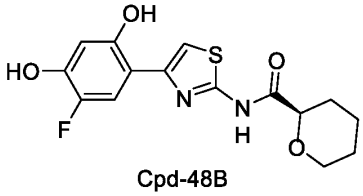


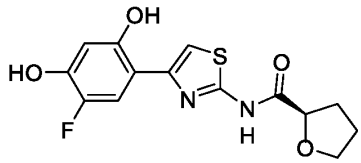
Cpd-36A、

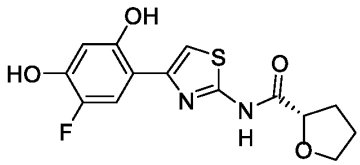


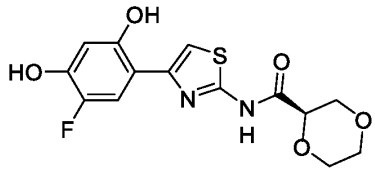
Cpd-36B、

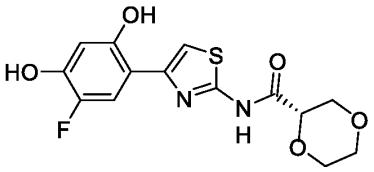

Cpd-48A

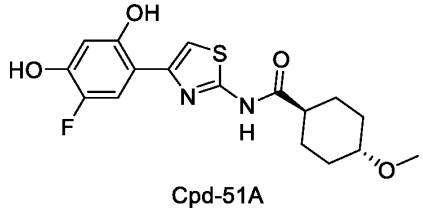

Cpd-48B

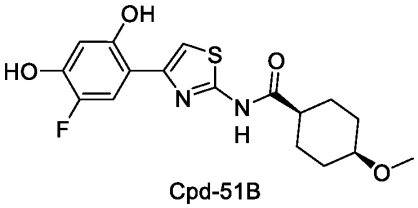

Cpd-49A

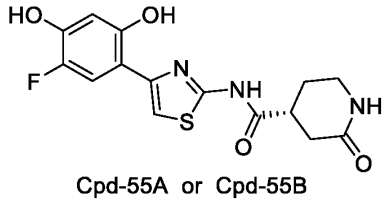

Cpd-49B

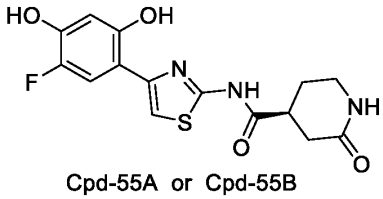

Cpd-50A

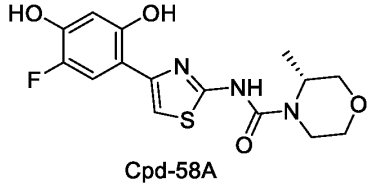

Cpd-50B

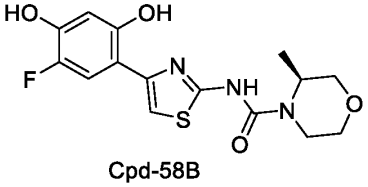

Cpd-51A

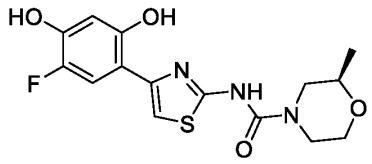

Cpd-51B


Cpd-55A or Cpd-55B

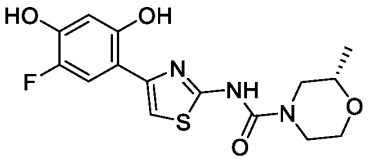

Cpd-55A or Cpd-55B


Cpd-58A

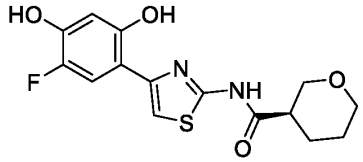

Cpd-58B



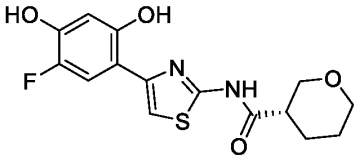
Cpd-59A



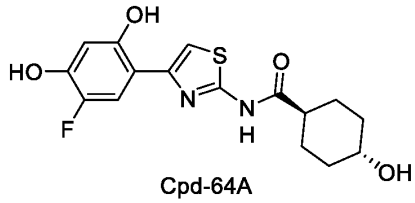
Cpd-59B



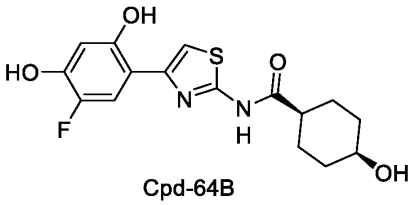
Cpd-60A



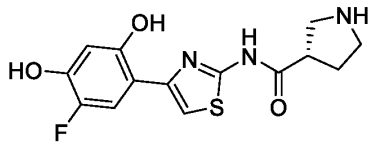
Cpd-60B



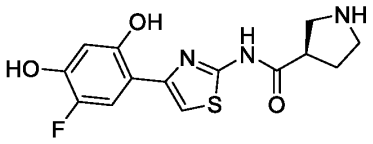
Cpd-64A



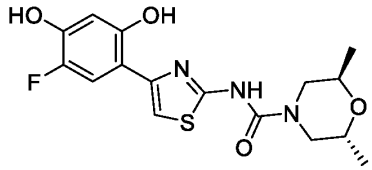
Cpd-64B



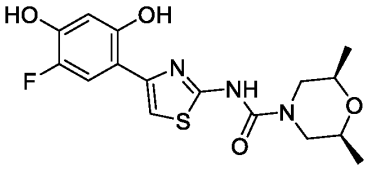
Cpd-73A



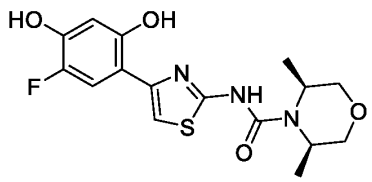
Cpd-73B



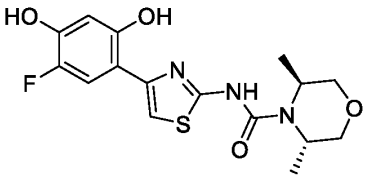
Cpd-80A



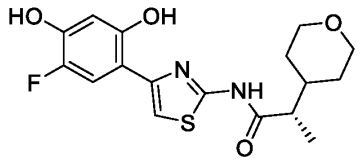
Cpd-80B



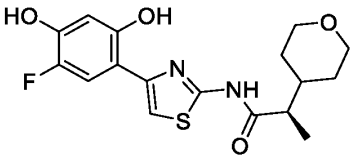
Cpd-81A



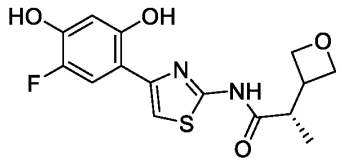
Cpd-81B



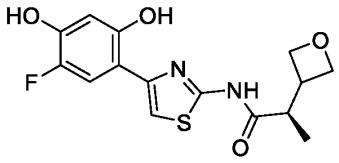
Cpd-91A



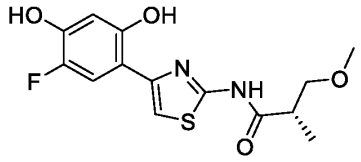
Cpd-91B



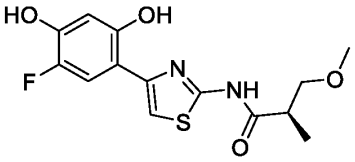
Cpd-92A



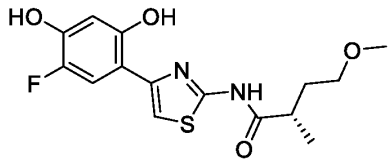
Cpd-92B



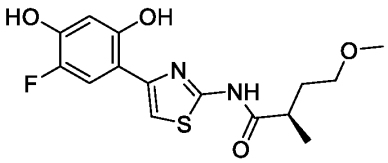
Cpd-93A



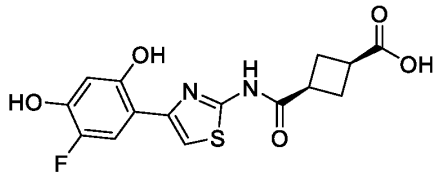
Cpd-93B



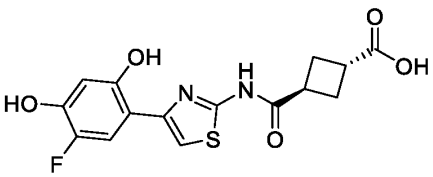
Cpd-94A



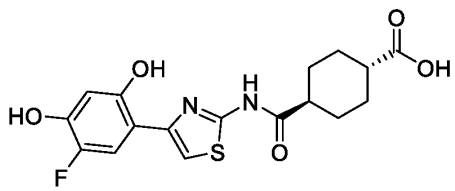
Cpd-94B



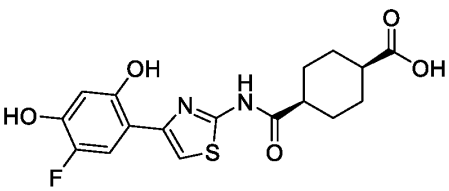
Cpd-116A or Cpd-116B



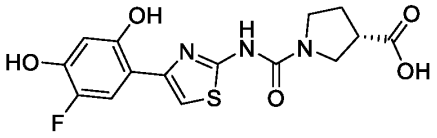
Cpd-116A or Cpd-116B



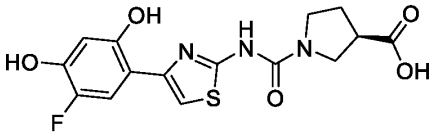
Cpd-118A



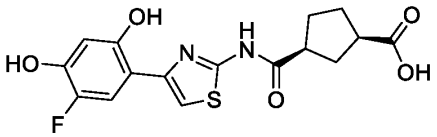
Cpd-118B

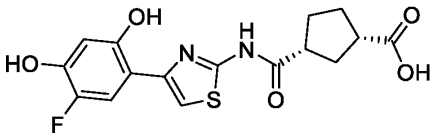


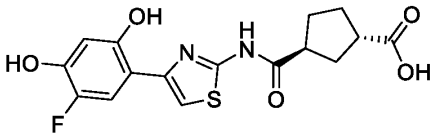
Cpd-119A

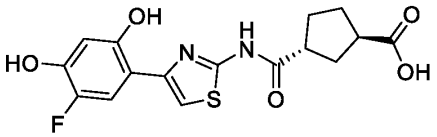


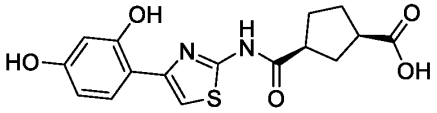
Cpd-119B

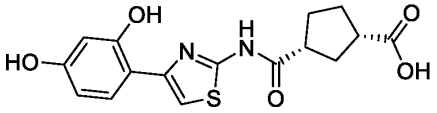


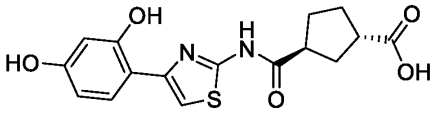


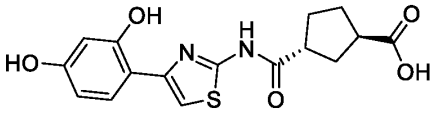


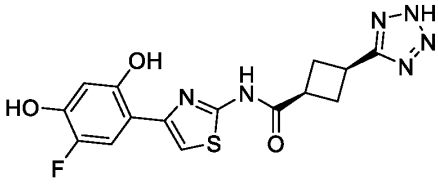




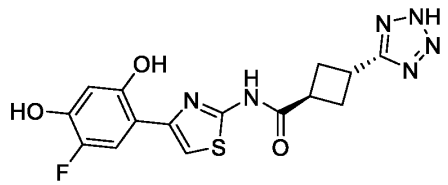




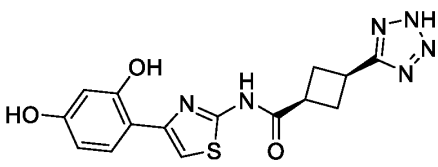




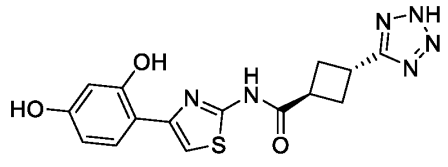
Cpd-134A or Cpd-134B



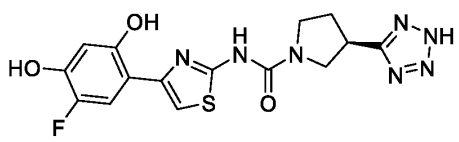
Cpd-134A or Cpd-134B

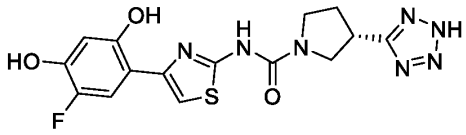


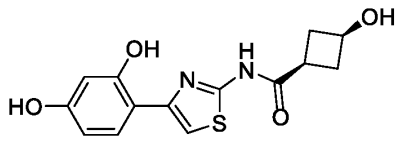
Cpd-135A or Cpd-135B

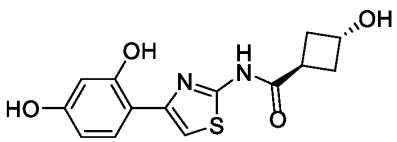


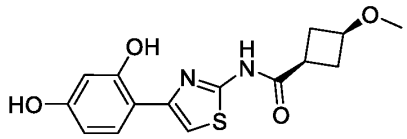
Cpd-135A or Cpd-135B

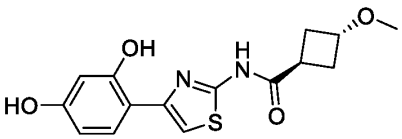

Cpd-139A or Cpd-139B、

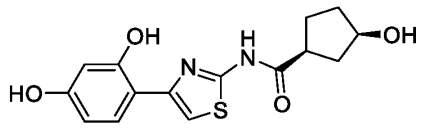

Cpd-139A or Cpd-139B、

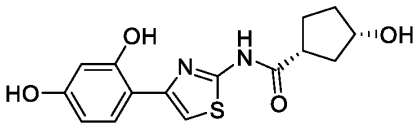

Cpd-144A、

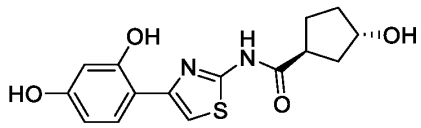

Cpd-144B、

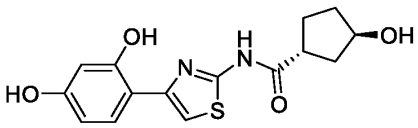

Cpd-145A or Cpd-145B、


Cpd-145A or Cpd-145B、


、


、


、


。

7. 一种药物组合物，其包含治疗有效量的权利要求1-6任一项所述的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐或其前药化合物中的至少一种；

优选地，所述药物组合物还包括一种或多种药学上可接受的辅料。

8. 一种治疗酪氨酸酶介导的疾病的方法，包括给予患者预防或治疗有效量的权利要求1-6任一项所述的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐或其前药化合物中的至少一种或权利要求7所述的药物组合物；

优选地，所述酪氨酸酶介导的疾病为疗酪氨酸酶介导的皮肤色素沉着；

优选地，所述皮肤色素沉着症状选自黄褐斑、妊娠纹、太阳痣、咖啡斑、雀斑；

优选地，所述酪氨酸酶介导的皮肤色素沉着包含炎症后色素沉着，其中，炎症选自痤疮、湿疹、皮炎、药疹、感染、晒伤、外伤。

9. 权利要求1-6任一项所述的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐或其前药化合物中的至少一种，或权利要求7所述的药物组合物在制备药物中的用途；

优选地，所述酪氨酸酶介导的疾病为疗酪氨酸酶介导的皮肤色素沉着；

优选地，所述皮肤色素沉着症状选自黄褐斑、妊娠纹、太阳痣、咖啡斑、雀斑；

优选地，所述酪氨酸酶介导的皮肤色素沉着包含炎症后色素沉着，其中，炎症选自痤疮、湿疹、皮炎、药疹、感染、晒伤、外伤。

10. 一种化妆品组合物，其包含有效量的式（I）所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、可接受的盐或其衍生物中的至少一种；

优选地，所述化妆品组合物还包括一种或多种助剂和/或添加剂，所述助剂和/或添加剂包括增稠剂、填充剂、香料、着色剂、乳化剂、额外的活性成分如维生素或蛋白质、防光剂、稳定剂、驱虫剂、醇、水、盐、抗菌剂、蛋白质分解或角质分解有效物质等。

11. 一种非治疗目的的美容方法，所述方法包括给与有需要的哺乳动物有效量的式（I）所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、可接受的盐或其衍生物中的至少一种，或权利要求10所述的物组合物用于改善/辅助治疗酪氨酸酶介导的皮肤色素沉着症状或用于皮肤的美白；

优选地，所述方法包括给与有需要的哺乳动物有效量的化妆品组合物，用于改善/辅助治疗酪氨酸酶介导的皮肤色素沉着症状或用于皮肤的美白；

优选地，所述酪氨酸酶介导的皮肤色素沉着症状选自黄褐斑、妊娠纹、太阳痣、咖啡斑、雀斑；

优选地，所述酪氨酸酶介导的皮肤色素沉着包含炎症后色素沉着，其中，炎症选自痤疮、湿疹、皮炎、药疹、感染、晒伤、外伤。