

作为 AT2R 激动剂的噻吩磺酰基氨基甲酸酯

优先权信息

本申请请求 2023 年 08 月 25 日向中国国家知识产权局提交的专利申请 202311089313.4、2024 年 03 月 14 日向中国国家知识产权局提交的专利申请 202410298612.7、2024 年 08 月 12 日向中国国家知识产权局提交的专利申请 202411103404.3 的优先权和权益，并通过参照将其全文并入此处。

技术领域

本发明属于医药领域，具体地，本发明涉及到一种作为血管紧张素II（AngII）2 型受体（AT2R）激动剂的噻吩磺酰基氨基甲酸酯。

背景技术

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是指肺泡上皮细胞受到损伤后异常修复，致使肺成纤维细胞增殖向肌成纤维细胞转化，细胞外基质分泌过多，胶原沉积，肺泡结构改变，最终形成纤维化。其发病机制尚未完全明确，目前研究认为与氧化应激、炎症反应和体液对肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的调节密切相关。目前认为 RAAS 系统在肺纤维化进程中扮演重要角色，血管紧张素转化酶(Angiotensin converting enzyme, ACE)可以将血管紧张素 I(AngiotensinI, AngI)水解为血管紧张素 II(AngiotensinII, AngII)，AngII在各种炎症的发生、发展过程中发挥着重要的作用。

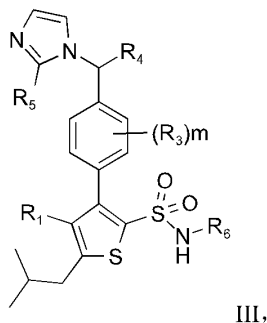
在人体中，已经鉴定出两类主要的 AngII受体，分别被命名为 AngII1 型受体（AT1R）和 AngII2 型受体（AT2R）。AngII在许多器官中显示出调节血压、体液以及电解质的体内平衡这些生理作用，包括肾脏、肾上腺、心脏、血管、脑、胃肠道以及生殖器官。AngII的效应是由 AT1R 和 AT2R 两种 G 蛋白偶联受体（GPCR）表达的平衡来调控。AT1R 在整个生命周期均有表达，主要负责调节血压，其阻断剂在临床上被广泛用作降血压药物，AT1R 控制多数 AngII生理作用。AT2R 主要在胚胎组织中表达，与血压调控、神经生长、疼痛控制和心肌再生相关，靶向 AT2R 的药物可以改善心血管功能、缓解神经性疼痛等。但是，在病理情况下，AT2R 的表达明显升高，如脉管损伤、伤口愈合以及心力衰竭。

最近，已经表明 AT2R 激动剂可能用于治疗 and/或预防消化道疾病，如消化不良和过敏性肠综合征，以及多器官衰竭。仍然存在有效的和/或选择性 AT2R 激动剂需求，预期可用于上述疾病。

发明内容

本发明的目的是提供一种作为 AT2R 激动剂的噻吩磺酰基氨基甲酸酯及其用途，所述噻吩磺酰基氨基甲酸酯具有如本发明第一方面所示结构，所述噻吩磺酰基氨基甲酸酯可用于制备治疗和/或预防与 AT2R 相关的疾病或病症的药物、药物组合物或制剂；或者治疗和/或预防与 AT2R 相关的疾病或病症。

本发明的第一方面，提供了一种化合物、或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，所述化合物具有式 III 所示的结构：



其中，R₁选自卤素、C₁-C₆烷基和 C₁-C₆卤代烷基；

每个 R_3 各自独立地选自氢、卤素、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基；所述 C_1-C_6 烷基和 C_3-C_6 环烷基任选地被 1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_7 环烷基；当取代基为多个时，所述取代基相同或不同；

m 选自 1、2、3 和 4；

R_4 选自氢、 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 卤代烷基；

R_5 选自卤素、 C_1-C_6 烷基和 4-7 元杂环烷基；所述 C_1-C_6 烷基被 1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、4-7 元杂环烷基；所述 4-7 元杂环烷基被 0、1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氰基、 C_1-C_6 烷基、4-7 元杂环烷基；当取代基为多个时，所述取代基相同或不同；

R_6 选自 5-7 元杂芳环和 $-C(O)-X-R_2$ ；

X 选自 NRa 和 O ；

R_2 为 C_1-C_6 烷基、4-7 元杂环烷基或 5-7 元杂芳环；所述 C_1-C_6 烷基被 0、1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基、3-7 元杂环烷基、5-7 元杂芳环；所述 4-7 元杂环烷基和 5-7 元杂芳环被 0、1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氰基、氨基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_3-C_7 环烷基、5-7 元杂芳环和 3-7 元杂环烷基；当取代基为多个时，所述取代基相同或不同；

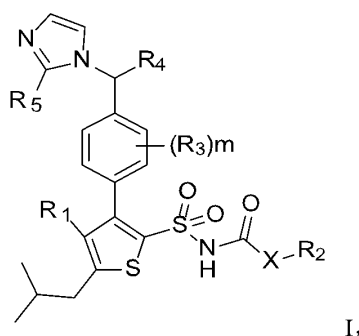
Ra 选自氢和 C_1-C_3 烷基；或者， Ra 和 R_2 与其相连的氮原子形成 5-8 元杂环烷基双环；

当 R_5 选自卤素中的 Cl ， R_3 选自氢， R_1 选自 C_1-C_6 烷基中的甲基， R_6 选自 $-C(O)-O-R_2$ 时， R_2 不为甲基；

当 R_6 选自 5-7 元杂芳环时， R_3 为氢或 F 。

在本文中，术语“基团 A 选自 A_1 、...和 A_n ”是指 A 选自 A_1 、...和 A_n 的其中之一，其与“基团 A 选自 A_1 、...、或 A_n ”同义。

根据本发明的实施例，还提供了式 I 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药：



其中， R_1 选自卤素、 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 卤代烷基；

X 选自 NRa 和 O ；

R_2 为 C_1-C_6 烷基、5-7 元杂芳环；所述 C_1-C_6 烷基被 0、1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基、5-7 元杂芳环；当取代基为多个时，所述取代基相同或不同；

每个 R_3 各自独立地选自氢、卤素、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基；所述 C_1-C_6 烷基和 C_3-C_6 环烷基任选地被 1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_7 环烷基；当取代基为多个时，所述取代基相同或不同；

m 选自 1、2、3 和 4；

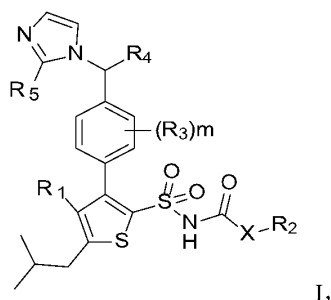
R_4 选自氢、 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 卤代烷基；

R_5 选自卤素和 C_1-C_6 烷基；所述 C_1-C_6 烷基被 1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代：卤素、羟基；当取代基为多个时，所述取代基相同或不同；

Ra 选自氢和 C_1-C_3 烷基；

或者， Ra 和 R_2 与其相连的氮原子形成 5-8 元杂环烷基双环；

当 R_5 选自卤素中的 Cl, R_3 选自氢, R_1 选自 C_1 - C_6 烷基中的甲基, X 选自 O 时, R_2 不为甲基。
在本发明一优选实施方案中, 所述化合物选自如下结构:



其中, R_1 选自卤素、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 卤代烷基;

X 选自 NRa 和 O;

R_2 为 C_1 - C_6 烷基; 所述 C_1 - C_6 烷基被 0、1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、 C_1 - C_3 烷基; 当取代基为多个时, 所述取代基相同或不同;

R_3 选自氢、卤素、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基; 所述 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_6 环烷基任选地被 1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基; 当取代基为多个时, 所述取代基相同或不同;

m 选自 1、2、3 和 4;

R_4 选自氢、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 卤代烷基;

R_5 选自卤素和 C_1 - C_6 烷基; 所述 C_1 - C_6 烷基被 1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代: 卤素、羟基; 当取代基为多个时, 所述取代基相同或不同;

Ra 选自氢和 C_1 - C_3 烷基;

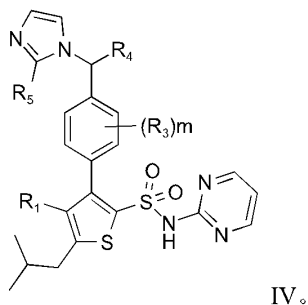
当 R_5 选自卤素中的 Cl, R_3 选自氢, R_1 选自 C_1 - C_6 烷基中的甲基, X 选自 O 时, R_2 不为甲基。

在本发明一优选实施方案中, R_6 选自 5-7 元杂芳环, 所述 5-7 元杂芳环中的杂原子为 N。



在本发明一优选实施方案中, R_6 选自

在本发明一优选实施方案中, 所述化合物具有式 IV 所示的结构:



在本发明一优选实施方案中, 当 R_6 选自 5-7 元杂芳环时, R_3 为氢或 F。

在本发明一优选实施方案中, 当 R_6 选自 5-7 元杂芳环时, R_3 为氢。

在本发明一优选实施方案中, 所述 R_1 选自卤素、 C_1 - C_3 烷基和 C_1 - C_3 卤代烷基。

在本发明一优选实施方案中, 所述 R_1 选自 F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、异丙基、 CH_2F 、 CHF_2 和 CF_3 。

在本发明一优选实施方案中, 所述 R_1 选自 F、Cl 和甲基。

在本发明一优选实施方案中, 所述 R_1 选自甲基。

在本发明一优选实施方案中, 所述 X 选自 NRa 和 O; 所述 Ra 选自氢和 C_1 - C_3 烷基。

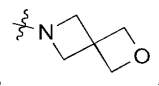
在本发明一优选实施方案中,所述X选自NRa和O;所述Ra选自氢和甲基。

在本发明一优选实施方案中,所述X选自O。

在本发明一优选实施方案中,所述X选自NRa,所述Ra选自氢和甲基。

在本发明一优选实施方案中,所述X选自NRa,Ra和R₂与其相连的氮原子形成5-8元杂环烷基双环,所述5-8元杂环烷基双环含有1、2或3个选自N、O、S的杂原子。

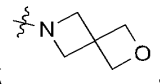
在本发明一优选实施方案中,所述X选自NRa,Ra和R₂与其相连的氮原子形成5-8元杂螺环,所述5-8元杂螺环含有1、2或3个选自N、O、S的杂原子。



在本发明一优选实施方案中,所述X选自NRa,Ra和R₂与其相连的氮原子形成

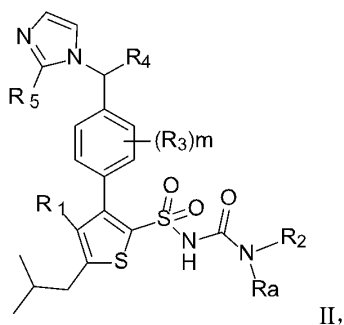
在本发明一优选实施方案中,所述X选自N,Ra和R₂与其相连的氮原子形成5-8元杂环烷基双环,所述5-8元杂环烷基双环含有1、2或3个选自N、O、S的杂原子。

在本发明一优选实施方案中,所述X选自N,Ra和R₂与其相连的氮原子形成5-8元杂螺环,所述5-8元杂螺环含有1、2或3个选自N、O、S的杂原子。



在本发明一优选实施方案中,所述X选自N,Ra和R₂与其相连的氮原子形成

在本发明一优选实施方案中,所述化合物选自如下结构:



II,

其中,Ra选自氢;

R₂选自5-7元杂芳环、C₁-C₄烷基-5-7元杂芳环;

或者,Ra和R₂与其相连的氮原子形成5-8元杂环烷基双环;

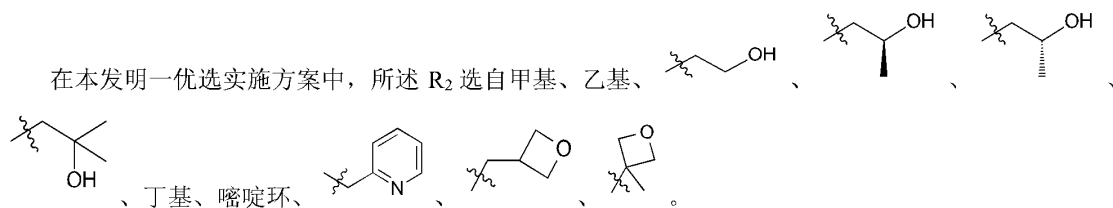
R₁、R₃、R₄、R₅、m的定义如本发明第一方面所述。

在本发明一优选实施方案中,所述R₂选自C₁-C₄烷基、4-7元杂环烷基、5-7元杂芳环;所述C₁-C₄烷基被0、1、2、3或4个选自下列的取代基取代:卤素、羟基、C₁-C₃烷基、3-7元杂环烷基、5-7元杂芳环、4-7元杂环烷基;所述4-7元杂环烷基和5-7元杂芳环被0、1、2、3或4个选自下列的取代基取代:卤素、羟基、C₁-C₃烷基、5-7元杂芳环;当取代基为多个时,所述取代基相同或不同。

在本发明一优选实施方案中,所述R₂选自C₁-C₄烷基、4-7元杂环烷基、-C₁-C₄烷基-4-7元杂环烷基、-C₁-C₄烷基-5-7元杂芳环、-4-7元杂环烷基-C₁-C₄烷基;所述C₁-C₄烷基被0、1、2、3或4个选自下列的取代基取代:卤素、羟基、C₁-C₃烷基。

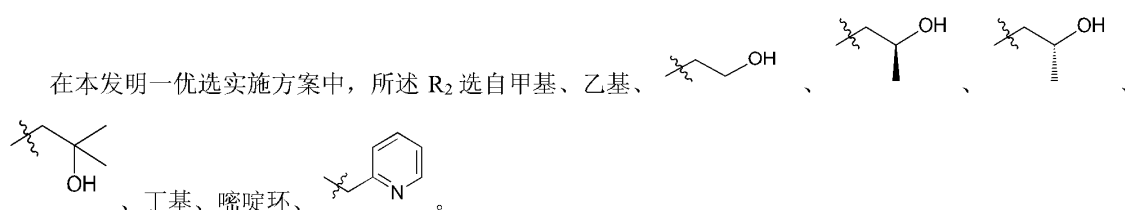
在本发明一优选实施方案中,所述R₂选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、氮杂环丁基、氧杂环丙基、氧杂环丁基、四氢呋喃环、-C₁-C₄烷基-氮杂环丁基、-C₁-C₄烷基-氧杂环丙基、-C₁-C₄烷基-氧杂环丁基、-C₁-C₄烷基-四氢呋喃环、-C₁-C₄烷基-吡啶环、嘧啶环、吡啶环、哒嗪环、吡嗪环;所述甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基被0、1、2、3或4个选自下列的取代基取代:卤素、羟基、C₁-C₃烷基。

在本发明一优选实施方案中,所述R₂选自甲基、乙基、丙基、丁基、异丁基、吡啶环、嘧啶环、-甲基-吡啶环、-甲基-氧杂环丁基、-氧杂环丁基-甲基;所述乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基被羟基取代。



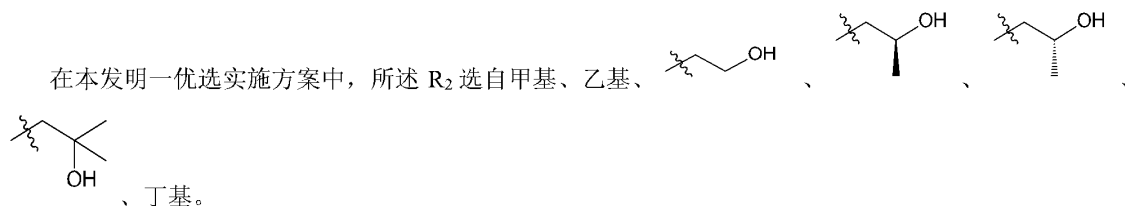
在本发明一优选实施方案中, 所述 R_2 选自 C_1 - C_4 烷基、5-7 元杂芳环; 所述 C_1 - C_4 烷基、5-7 元杂芳环被 0、1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、 C_1 - C_3 烷基、5-7 元杂芳环; 当取代基为多个时, 所述取代基相同或不同。

在本发明一优选实施方案中, 所述 R_2 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、嘧啶环、吡啶环、呋喃环、吡喃环; 所述 R_2 被 0、1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、 C_1 - C_3 烷基、吡啶环、嘧啶环、呋喃环、吡喃环。



在本发明一优选实施方案中, 所述 R_2 选自 C_1 - C_4 烷基; 所述 C_1 - C_4 烷基被 0、1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、 C_1 - C_3 烷基; 当取代基为多个时, 所述取代基相同或不同。

在本发明一优选实施方案中, 所述 R_2 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基; 所述 R_2 被 1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、 C_1 - C_3 烷基。



在本发明一优选实施方案中, 所述 R_3 选自氢、卤素、氰基、 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_4 环烷基; 所述 C_1 - C_3 烷基和 C_3 - C_4 环烷基任选地被 1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基; 当取代基为多个时, 所述取代基相同或不同;

m 选自 1、2、3 和 4。

在本发明一优选实施方案中, 所述 R_3 选自氢、F、Cl、甲基、氰基; 所述 m 选自 1、2、3 和 4。

在本发明一优选实施方案中, 所述 R_3 选自氢、F、Cl、Br、I、甲基; 所述 m 选自 1、2、3 和 4。

在本发明一优选实施方案中, 所述 R_3 选自氢、F 和 Cl。

在本发明一优选实施方案中, 所述 R_3 选自氢和 F。

在本发明一优选实施方案中, 所述 R_4 选自氢、 C_1 - C_3 烷基和 C_1 - C_3 卤代烷基。

在本发明一优选实施方案中, 所述 R_4 选自氢、 C_1 - C_3 烷基。

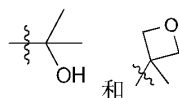
在本发明一优选实施方案中, 所述 R_4 选自氢、甲基。

在本发明一优选实施方案中, 所述 R_4 选自氢。

在本发明一优选实施方案中, 所述 R_5 选自卤素、 C_1 - C_3 烷基和 4-5 元杂环烷基; 所述 C_1 - C_3 烷基被 1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、4-7 元杂环烷基; 所述 4-5 元杂环烷基被 0、1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氰基、 C_1 - C_6 烷基; 当取代基为多个时, 所述取代基相同或不同。



在本发明一优选实施方案中, 所述 R_5 选自 Cl、 CF_3 、



在本发明一优选实施方案中, 所述 R_5 选自卤素和 C_1 - C_3 烷基; 所述 C_1 - C_3 烷基被 1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代: 卤素、羟基; 当取代基为多个时, 所述取代基相同或不同。

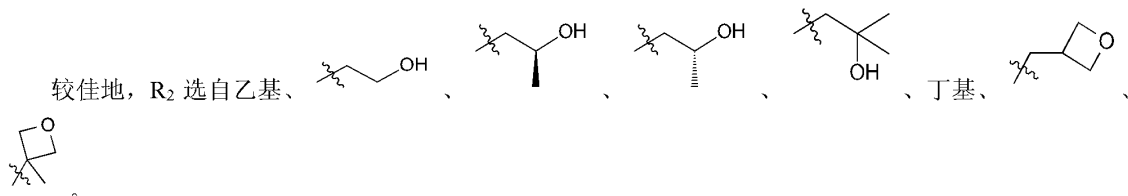
在本发明一优选实施方案中, 所述 R_5 选自 F、Cl、Br、I、 CF_3 和



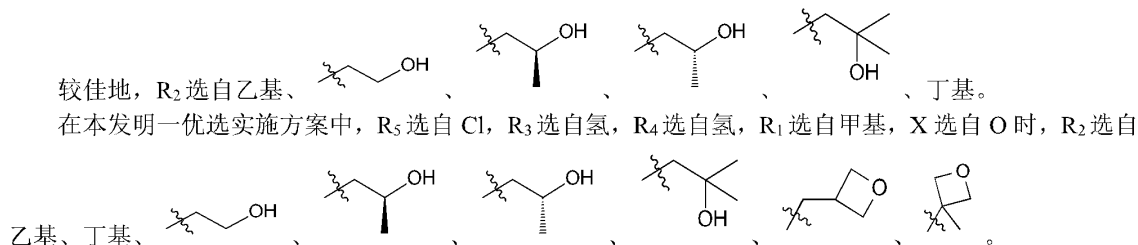
在本发明一优选实施方案中, 所述 R_5 选自 Cl、 CF_3 和



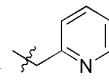
在本发明一优选实施方案中, 所述 R_5 选自卤素中的 Cl, R_3 选自氢, R_1 选自 C_1 - C_6 烷基中的甲基, X 选自 O 时, R_2 选自甲基、 C_2 - C_6 烷基和 4-7 元杂环烷基; 所述 R_2 中的甲基被 1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、 C_1 - C_3 烷基、3-7 元杂环烷基; 所述 R_2 中的 C_2 - C_6 烷基被 0、1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、 C_1 - C_3 烷基、3-7 元杂环烷基; 所述 R_2 中的 4-7 元杂环烷基被 0、1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、 C_1 - C_3 烷基; 当取代基为多个时, 所述取代基相同或不同;



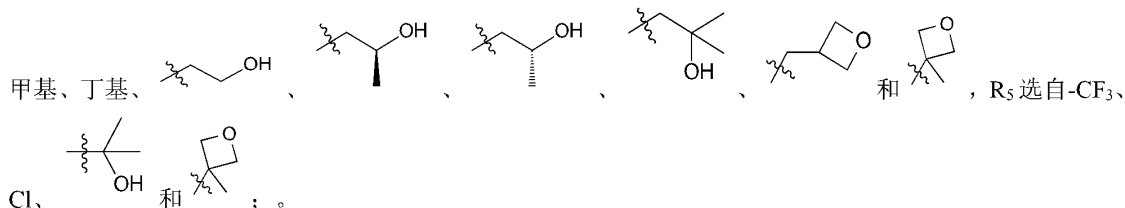
在本发明一优选实施方案中, 所述 R_5 选自卤素中的 Cl, R_3 选自氢, R_1 选自 C_1 - C_6 烷基中的甲基, X 选自 O 时, R_2 选自甲基和 C_2 - C_6 烷基; 所述 R_2 中的甲基被 1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、 C_1 - C_3 烷基; 所述 R_2 中的 C_2 - C_6 烷基被 0、1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、 C_1 - C_3 烷基; 当取代基为多个时, 所述取代基相同或不同;



在本发明一优选实施方案中, R_3 选自氢, R_4 选自氢, R_1 选自甲基, X 选自 NH 时, R_2 选自



在本发明一优选实施方案中, R_1 选自甲基、 R_3 选自氢和 F、 R_4 选自氢时, R_6 选自 $-C(O)-O-R_2$, R_2 选自



在本发明一优选实施方案中, R_1 选自甲基, R_3 选自 Cl, R_4 选自氢时, R_6 选自 $-C(O)-O-R_2$, R_2 选自丁

基, R_5 选自 $-CF_3$ 和 Cl 。

在本发明一优选实施方案中, R_1 选自甲基、 R_3 选自氢、 R_4 选自氢时, R_6 选自 5-7 元杂芳环, 所述 5-7 元杂芳环中的杂原子为 N。

在本发明一优选实施方案中, R_1 选自甲基、 R_3 选自氢、 R_4 选自氢时, R_6 选自 5-7 元杂芳环, 所述 5-7 元杂芳环中的杂原子为 N, R_5 选自 $-CF_3$ 、 Cl 。

在本发明一优选实施方案中, R_1 选自甲基、 R_3 选自氢、 R_4 选自氢时, R_6 选自 5-7 元杂芳环, 所述 5-7 元杂芳环中的杂原子为 N, R_5 选自 Cl 。

在本发明一优选实施方案中, 所述 R_1 选自甲基、 R_3 选自氢、 R_4 选自氢, X 选自 NRa, Ra 和 R_2 与其



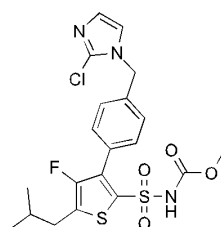
相连的氮原子形成。

在本发明一优选实施方案中, 所述 R_1 选自甲基、 R_2 选自甲基、 R_4 选自氢、X 选自 O 时, R_3 选自 F 和

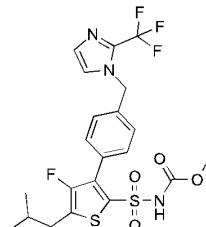


Cl , 或, R_5 选自 $-CF_3$ 和

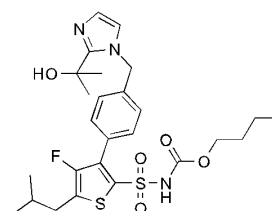
在本发明一优选实施方案中, 所述化合物、或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药, 其特征在于, 所述化合物包括:



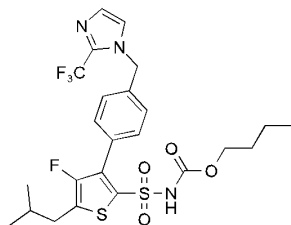
I-1



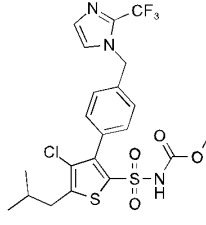
I-2



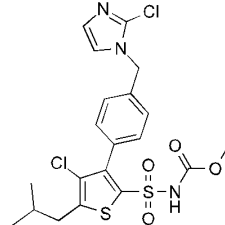
I-3



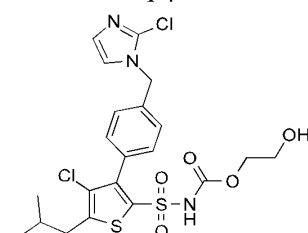
I-4



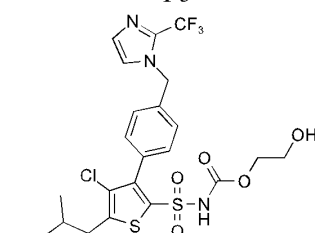
I-5



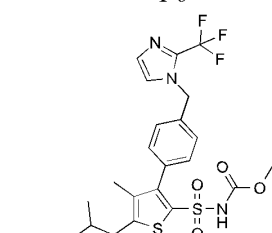
I-6



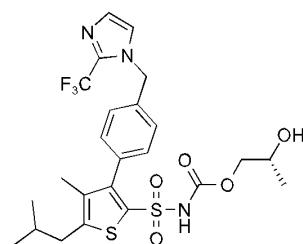
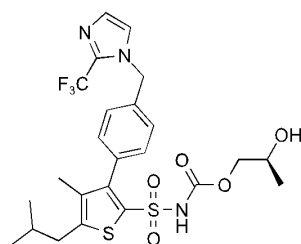
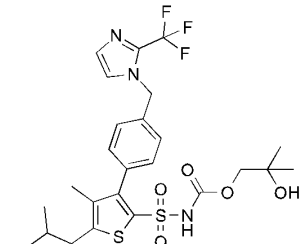
I-7



I-8

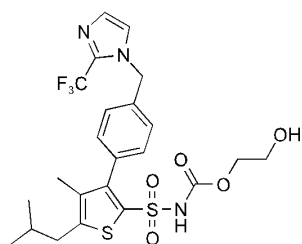


I-9

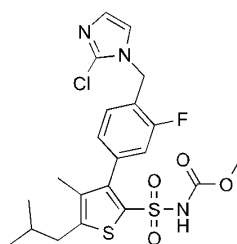


8

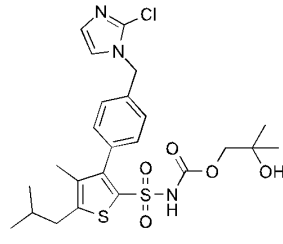
I-10



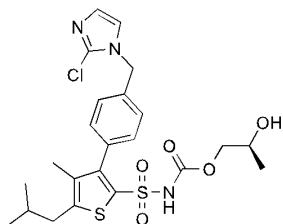
I-11



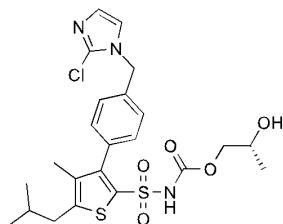
I-12



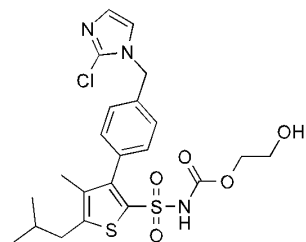
I-13



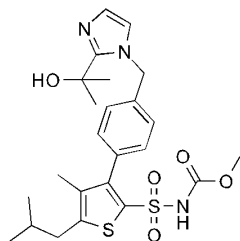
I-14



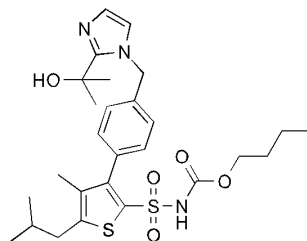
I-15



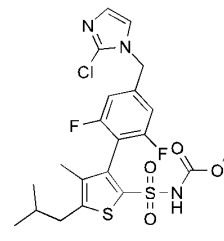
I-16



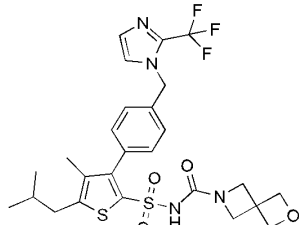
I-17



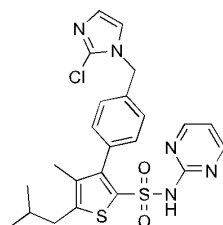
I-18



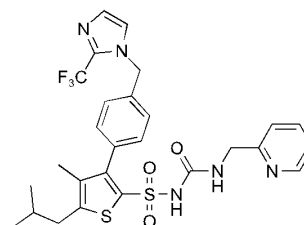
I-19



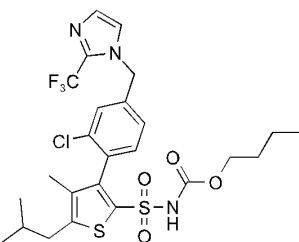
I-20



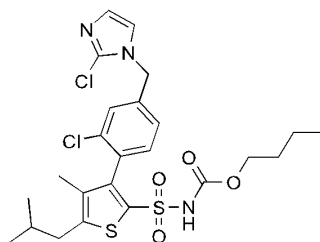
I-21



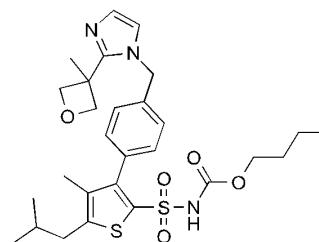
I-22



I-23



I-24



I-25

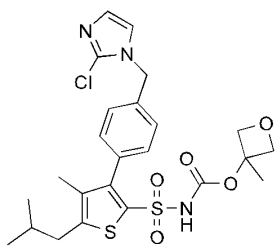


I-26

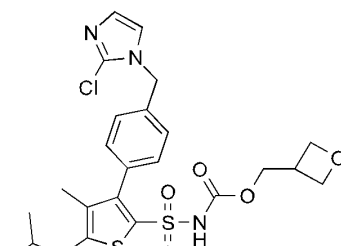


I-27





I-28



I-29

本发明第二方面,提供了一种药物组合物,包括如第一方面所述的化合物、或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药。

在本发明一优选实施方案中，所述药物组合物进一步包括药学上可接受的载体。

本发明第三方面，如第一方面所述的化合物、或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，或第二方面所述药物组合物的用途，所述用途包括：

作为 AT₂R 激动剂;

和/或，预防和/或治疗 AngII的内源性产生不足的疾病；

和/或，预防和/或治疗期望或需要 AngII 作用增加的疾病；

和/或，制备作为 AT2R 激动剂，和/或预防和/或治疗 AT2R 在其中表达并且期望或必需对其进行刺激的疾病的药物、药物组合物或制剂。

提供了如第一方面所述的化合物、或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，或第二方面所述药物组合预期可用于治疗胃肠道、心血管系统、呼吸道、肾脏、眼睛、女性生殖系统或中枢神经系统（CNS）的疾病。

应该提及的胃肠道疾病包括食管炎、巴雷特式食道、胃溃疡、十二指肠溃疡、消化不良（包括非溃疡消化不良）、胃食道反流、过敏性肠综合征、炎症肠炎、胰腺炎、肝病（如肝炎）、胆囊病、多器官衰竭、脓毒病。应该提及的其他胃肠道疾病包括口干燥症、胃炎、胃潴瘤、胃酸过多症、胆道疾病、腹部疾病、节段性回肠炎、溃疡结肠炎、腹泻、便秘、急绞痛、吞咽困难、恶心、呕吐以及舍格伦综合征。

应该提及的呼吸道疾病包括炎症性疾病，如哮喘、阻塞性肺病（如慢性阻塞性肺部疾病）、肺炎、肺部高血压、成人呼吸窘迫综合征以及特发性肺纤维化。

应该提及的肾脏疾病包括肾衰、肾炎以及肾高血压。

应该提及的眼睛疾病包括糖尿病性视网膜病变、早产儿视网膜病变以及视网膜微血管化。

应该提及的女性生殖系统疾病包括排卵机制障碍。

应该提及的心血管疾病包括高血压、心肌肥大、心力衰竭、动脉粥样硬化、动脉血栓、静脉血栓、内皮功能障碍、内皮损害、气球扩张术后狭窄、血管生成、糖尿病并发症、微脉管功能障碍、心绞痛、心律不齐、间歇性跛行、先兆子痫、心肌梗塞、再梗死、缺血性损害、勃起功能障碍以及新内膜增生。

应该提及的 CNS 疾病包括认知功能障碍、摄食功能障碍、口渴、中风、脑出血、脑栓塞和脑梗塞。

如第一方面所述的化合物、或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，或第二方面所述药物组合物也可用于生长代谢和增殖的调节，例如用于治疗肥大病、前列腺增生、自体免疫疾病、牛皮癣、肥胖、神经再生、溃疡愈合、脂肪组织肥大的抑制、干细胞分化和增殖、癌症（如胃肠道癌、肺癌等）、细胞凋亡、肿瘤（一般性地）、增生糖尿病、神经损害和器官排斥。

本发明的第一方面所述的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，或第二方面所述药物组合物，适用于上述疾病地治疗和/或预防性治疗。

本发明的第四方面提供了一种治疗疾病的方法，所述疾病为其中 AngII 的内源性产生不足的疾病，和/或其中期望或必需增加 AngII 作用的疾病，和/或其中 AT2R 表达并且产生刺激是期望或必需的疾病，该方法包括对正患或易患所述疾病的人使用治疗有效量的本发明的第一方面所述的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，或第二方面所述药物组合物。

根据本发明的实施例，所述疾病类型参见本发明第三方面所述的用途中的描述。

本发明的附加方面和优点将在下面的描述中部分给出，部分将从下面的描述中变得明显，或通过本发明的实践了解到。

术语和定义

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，应当属于本申请说明书记载的范围内。

除非另有定义，否则本文所有科技术语具有的涵义与权利要求主题所属领域技术人员通常理解的涵义相同。除非另有说明，本文全文引用的所有专利、专利申请、公开材料通过引用方式整体并入本文。如果本文对术语有多个定义，以本章的定义为准。

应理解，上述简述和下文的详述为示例性且仅用于解释，而不对本发明主题作任何限制。在本申请中，除非另有具体说明，否则使用单数时也包括复数。必须注意，除非文中另有清楚的说明，否则在本说明书和权利要求书中所用的单数形式包括所指事物的复数形式。还应注意，除非另有说明，否则所用“或”、“或者”表示“和/或”。此外，所用术语“包括”以及其它形式，例如“包含”、“含”和“含有”并非限制性。

可在参考文献(包括 Carey and Sundberg" ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4THED." Vols. A(2000) and B(2001), Plenum Press, New York)中找到对标准化学术语的定义。除非另有说明，否则采用本领域技术范围内的常规方法，如质谱、NMR、IR 和 UV/VIS 光谱法和药理学方法。除非提出具体定义，否则本文在分析化学、有机合成化学以及药物和药物化学的有关描述中采用的术语是本领域已知的。可在化学合成、化学分析、药物制备、制剂和递送，以及对患者的治疗中使用标准技术。例如，可利用厂商对试剂盒的使用说明，或者按照本领域公知的方式或本发明的说明来实施反应和进行纯化。通常可根据本说明书中引用和讨论的多个概要性和较具体的文献中的描述，按照本领域熟知的常规方法实施上述技术和方法。在本说明书中，可由本领域技术人员选择基团及其取代基以提供稳定的结构部分和化合物。

当通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时，该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的在化学上等价的取代基。举例而言， CH_2O 等同于 OCH_2 。如本文所用， $\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array}$ 表示基团的连接位点。如本文所用，“ R_1 ”、“ $\text{R}1$ ”和“ $\text{R}1$ ”的含义相同，可相互替换。对于 R_2 等其它其他符号，类似定义的含义相同。

本文所用的章节标题仅用于组织文章的目的，而不应被解释为对所述主题的限制。本申请中引用的所有文献或文献部分包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、操作手册和论文，均通过引用方式整体并入本文。

除前述以外，当用于本申请的说明书及权利要求书中时，除非另外特别指明，否则以下术语具有如下所示的含义。

本申请说明书和权利要求书记载的数值范围，当该数值范围被理解为“整数”时，应当理解为记载了该范围的两个端点以及该范围内的每一个整数。例如，“1~6 的整数”应当理解为记载了 0、1、2、3、4、5 和 6 的每一个整数。

在本申请中，“AT2 受体”和“AT2R”具有相同的定义。

在本申请中，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“卤素”是指氟、氯、溴、碘。

在本申请中，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“氨基”表示 $-\text{NH}_2$ 。

在本申请中，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“羟基”表示 $-\text{OH}$ 。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“烷基”意指仅由碳原子和氢原子组成、不含不饱和键、具有例如 1 至 6 个碳原子且通过单键与分子的其余部分连接的直链或支链的烃链基团。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基，异戊基，新戊基和己基。烷基可以是未取代的或被一个或多个合适的取代基取代。烷基也可以是富含碳和/或氢的同位素（即氘或氚）的天然丰度烷基的同位素异构体。如本文所用，术语“烯基”表示无支链或支链的单价烃链，其含

有一个或多个碳-碳双键。如本文所用，术语“炔基”是指无支链或支链的一价烃链，其含有一个或多个碳-碳三键。

在单独或作为其他取代基一部分时，术语“C₁-C₆烷基”应理解为表示具有1、2、3、4、5或6个碳原子的直链或支链饱和烃基。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。特别地，所述基团具有1、2或3个碳原子(“C₁-C₃烷基”)，例如甲基、亚甲基、乙基、正丙基或异丙基。

在单独或作为其他取代基一部分时，术语“氧代”是指亚甲基上的两个氢被氧取代，也即亚甲基被羰基替代，表示=O。

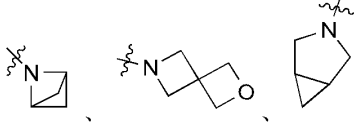
在单独或作为其他取代基一部分时，术语“环烷基”或“碳环基”是指一种环状烷基。术语“m-n元环烷基”或者“C_m-C_n环烷基”应理解为表示具有m至n个原子的饱和或部分饱和的碳环。例如，“3-15元环烷基”或者“C₃-C₁₅环烷基”是指含有3至15，3至9，3至6或3至5个碳原子的环状烷基，它可能包含1至4个环。“5-8元环烷基”则含有5-8个碳原子。包括单环、二环、三环、螺环或桥环。未取代的环烷基的实例包括但不限于环丙基，环丁基，环戊基，环己基和金刚烷基，或者是双环烷基如十氢化萘环。环烷基可以被一个或多个取代基取代。在一些实施方案中，环烷基可以是与芳基或杂芳基稠合的环烷基。术语“C₃-C₆环烷基”应理解为表示饱和或部分饱和的单环或双环烃环，其具有3~6个碳原子，包括稠合或桥接的多环系统。例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

在单独或作为其他取代基一部分时，“卤代环烷基”指如上所述的环烷基，其中，任意数量(至少一个)的附接到环烷基的氢原子被氟、氯、溴或碘替代。

在单独或作为其他取代基一部分时，“卤代烷基”指包括具有特定数目的碳原子、被一或多个卤素取代的支链和直链的饱和脂族烃基(如-C_vF_w，其中v=1至3，w=1至(2v+1))。卤代烷基的实例包括，但不限于三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基和七氯丙基。

在单独或作为其他取代基一部分时，术语“5-7元杂芳环”可与“5-7元杂芳基”互换使用，应理解为具有5、6或7个环原子且包含1-3个独立选自N、O和S的杂原子的芳族环基团。术语“5-7元杂芳环”应理解为具有5、6或7个环原子且其包含1-3个独立选自N、O和S的杂原子的芳族环基团。特别地，杂芳基选自噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基；或吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基。

在单独或作为其他取代基一部分时，术语“杂环烷基”或“杂环基”是指其中一个或多个(在一些实施方案中为1至3个)碳原子被杂原子取代的饱和的环烷基，所述杂原子例如但不限于N、O、S和P。应该理解的是，当杂环基中S原子和O原子的总数超过1时，这些杂原子不彼此相邻。杂环烷基的实例包括但不限于：四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、四氢噻喃基。“杂环烷基”或“杂环基”也可以是含有1、2或3个环，包括并环、桥环及螺环结构。术语“3-7元杂环烷基”应理解为表示具有3、4、5、6、7个原子的环烷基，其中含有1、2、3个杂原子，所述杂原子选自N、O、S、P。术语“5-8元杂环烷基双环”应理解为表示具有5至8个原子的2个环，包括并环、桥环及螺环结构，其中杂原子优选自N、O和S，应该理解的是，当杂环基中S原子和O原子的总数超过1时，这些杂原子不彼此相邻。“5-8

元杂环烷基双环”的实例包括但不限于：

在本申请中，“任选的”或“任选地”表示随后描述的事件或状况可能发生也可能不发生，且该描述同时包括该事件或状况发生和不发生的情况。例如，“任选地被取代的芳基”表示芳基被取代或未被取代，且该描述同时包括被取代的芳基与未被取代的芳基。

在本申请中，术语“盐”或“药学上可接受的盐”，包括药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏反应或

它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

“药学上可接受的酸加成盐”是指能够保留游离碱的生物有效性而无其它副作用的，与无机酸或有机酸所形成的盐。“药学上可接受的碱加成盐”是指能够保持游离酸的生物有效性而无其它副作用的、与无机碱或有机碱所形成的盐。除了药学可接受的盐外，本发明还考虑其他盐。它们可以在化合物纯化中或在制备其它药学上可接受的盐中充当中间体或可用于本发明化合物的鉴别、表征或纯化。

术语“胺盐”是指用酸中和烷基伯胺、仲胺或叔胺得到的产物。所述酸包括本申请中所述的无机酸或有机酸。

术语“立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体，包括顺反异构体、对映异构体、非对映异构体和构象异构体。

依据原料和方法的选择，本发明化合物可以以可能的异构体中的一个或它们的混合物的形式存在，例如作为纯旋光异构体，或作为异构体混合物，如作为外消旋和非对映异构体混合物，这取决于不对称碳原子的数量。当描述具有光学活性的化合物时，使用前缀 D 和 L 或 R 和 S 来表示就分子中的手性中心(或多个手性中心)而言分子的绝对构型。前缀 D 和 L 或 (+) 和 (-) 是用于指定化合物所致平面偏振光旋转的符号，其中 (-) 或 L 表示化合物是左旋的。前缀为 (+) 或 D 的化合物是右旋的。

当将本发明式中与手性碳的键描写直成线时，应当理解为，手性碳的 (R) 和 (S) 两种构型和由此产生的其对映体纯的化合物和混合物两者包括在该通式范围内。本文中消旋体或者对映体纯的化合物的图示法来自 Maehr, J.Chem.Ed.1985, 62:114-120。用楔形键和虚线键表示一个立体中心的绝对构型。

术语“互变异构体”是指因分子中某一原子在两个位置迅速移动而产生的官能团异构体。本发明化合物可表现出互变异构现象。互变异构的化合物可以存在两种或多种可相互转化的种类。质子移变互变异构体来自两个原子之间共价键合的氢原子的迁移。互变异构体一般以平衡形式存在，尝试分离单一互变异构体时通常产生一种混合物，其理化性质与化合物的混合物是一致的。平衡的位置取决于分子内的化学特性。例如，在很多脂族醛和酮如乙醛中，酮型占优势；而在酚中，烯醇型占优势。本发明包含化合物的所有互变异构形式。

在本申请中，“药物组合物”是指本发明化合物与本领域通常接受的用于将生物活性化合物输送至哺乳动物(例如人)的介质的制剂。该介质包括药学上可接受的载体。药物组合物的目的是促进生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

在本申请中，“药学上可接受的载体”包括但不限于任何被相关的政府管理部门许可为可接受供人类或家畜使用的佐剂、载体、赋形剂、助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、矫味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

术语“溶剂化物”指本发明化合物或其盐包括以分子间非共价力结合的化学计量或非化学计量的溶剂，当溶剂为水时，则为水合物。

术语“前药”是指可以在生理条件下或者通过溶剂解转化为具有生物活性的本发明化合物。本发明的前药通过修饰在该化合物中的功能基团来制备，该修饰可以按常规的操作或者在体内被除去，而得到母体化合物。前药包括本发明化合物中的一个羟基或者氨基连接到任何基团上所形成的化合物，当本发明化合物的前药被施予哺乳动物个体时，前药被割裂而分别形成游离的羟基、游离的氨基。

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氘(^2H)，氚(^3H)，碘-125(^{125}I)或 C-14(^{14}C)。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。

术语“辅料”是指可药用惰性成分。术语“赋形剂”的种类实例非限制性地包括粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、稳定剂、填充剂和稀释剂等。赋形剂能增强药物制剂的操作特性，即通过增加流动性和/或粘着性使制剂更适于直接压缩。

本文所用的术语“治疗”和其它类似的同义词包括以下含义：

(i) 预防疾病或病症在哺乳动物中出现，特别是当这类哺乳动物易患有该疾病或病症，但尚未被诊断为已患有该疾病或病症时；

(ii) 抑制疾病或病症，即遏制其发展；

- (iii) 缓解疾病或病症，即，使该疾病或病症的状态消退；或者
- (iv) 减轻该疾病或病症所造成的症状。

有益效果

本发明人经过广泛而深入地研究，意外地开发了一种作为 AT2R 激动剂的噻吩磺酰基氨基甲酸酯化合物，所述化合物具有本发明中所示结构。本发明所述噻吩磺酰基氨基甲酸酯化合物，可以预防或治疗与 AT2R 相关的疾病或病症，表现出优良的药代动力学性质，具备较高的安全性和成药性质。

具体实施方式

以下结合具体实施例，进一步说明本发明。需理解，以下的描述仅为本发明的最优选实施方式，而不应被认为是对于本发明保护范围的限制。在充分理解本发明的基础上，下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件，本领域技术人员可以对本发明的技术方案作出非本质的改动，这样的改动应当被视为包括于本发明的保护范围之中的。

本申请具有如下定义：

符号或单位：

IC₅₀：半数抑制浓度，指达到最大抑制效果一半时的浓度

M：mol/L，例如正丁基锂(14.56 mL，29.1 mmol，2.5 M 的正己烷溶液)表示摩尔浓度为 2.5 mol/L 的正丁基锂的正己烷溶液

N：当量浓度，例如 2N 盐酸表示 2mol/L 盐酸溶液

RT：保留时间

试剂：

DCM：二氯甲烷

DMF：N,N-二甲基甲酰胺

DIPEA：N,N-二异丙基乙胺

EA：乙酸乙酯

HATU：2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯

MeOH：甲醇

PE：石油醚

Toluene：甲苯

THF：四氢呋喃

XPhos Pd G4：甲磺酸(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-甲氧基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)

SPhos Pd G3：甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)

试验方法：

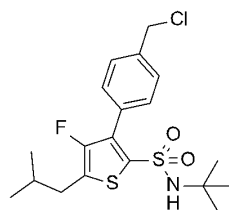
LCMS：液质联用色谱

TLC：薄层色谱法

中间体 A1：中间体 A1 的制备

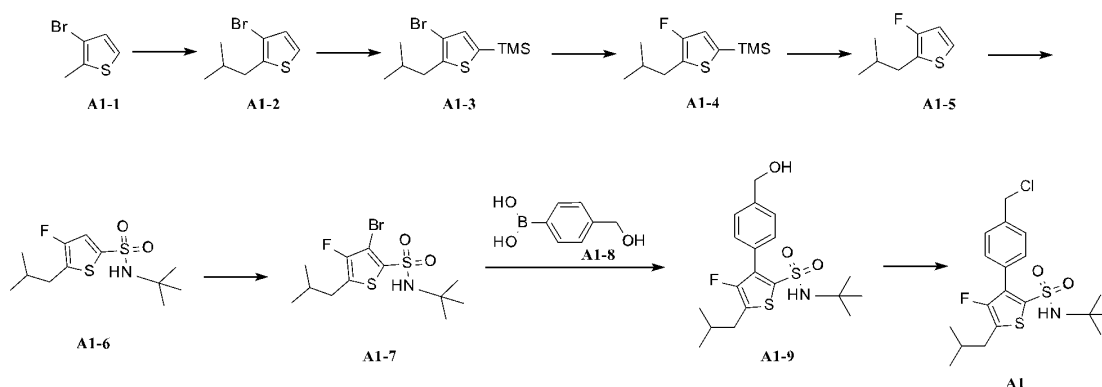
N-(叔丁基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-4-氟-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺

14

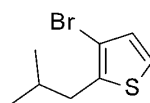


A1

中间体 A1 的合成路线如下所示：



第一步：3-溴-2-异丁基噻吩的合成

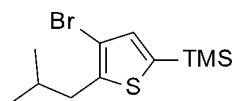


A1-2

在氮气保护条件下，向含有 3-溴-2-甲基噻吩（2.6 g, 14.7 mmol）和 N-溴代丁二酰亚胺（2.62 g, 14.7 mmol）的四氯化碳（100 mL）溶液中加入偶氮二异丁腈（241 mg, 1.47 mmol）。然后加热到 80℃ 反应 2 小时。将反应液冷却至室温，有固体析出，过滤，滤液旋干得到粗品（3.2 g），直接用于下一步反应。在氮气保护条件下，将上述所得粗品（3.2 g）溶解在无水四氢呋喃（70 mL）中，所得溶液冷却至 0℃。然后向反应液中滴加异丙基氯化镁的四氢呋喃溶液（1.3 M, 14.7 mL），在 0℃ 反应 2 小时后，加 20 mL 冰水淬灭反应，用 50 mL 乙酸乙酯萃取三次，有机相浓缩干后拌样，用硅胶柱分离纯化（洗脱剂：石油醚），得到 3-溴-2-异丁基噻吩（2 g, 收率：62%）。

LC-MS, M/Z (ESI): 219.0 [M+H]⁺

第二步：(4-溴-5-异丁基噻吩-2-基)三甲基硅烷的合成



A1-3

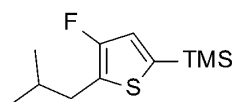
在氮气保护和 -78℃ 条件下，向含有 3-溴-2-异丁基噻吩（1.88 g, 8.6 mmol）的四氢呋喃（45 mL）溶液中滴加含有二异丙基氨基锂的四氢呋喃溶液（2 M, 5.2 mL）。在 -78℃ 反应 0.5 小时后，向反应液中滴

加三甲基氯硅烷（1.4 g），然后将反应液缓慢升至室温，并在室温条件下反应 16 小时。加 50 mL 水淬灭反应，用 50 mL 乙酸乙酯萃取三次，有机相浓缩干后拌样，用硅胶柱分离纯化（洗脱剂：石油醚），得到（4-溴-5-异丁基噻吩-2-基）三甲基硅烷（2.4 g，收率：95%）。

LC-MS, M/Z (ESI): 291.0 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.01 (s, 1 H), 2.68 (d, 2 H), 2.03-1.91 (m, 1 H), 0.97 (d, 6 H), 0.29 (s, 9 H)

第三步：（4-氟-5-异丁基噻吩-2-基）三甲基硅烷的合成



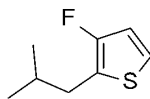
A1-4

在氮气保护和-78℃条件下，向含有（4-溴-5-异丁基噻吩-2-基）三甲基硅烷（2.4 g，8.2 mmol）的四氢呋喃溶液（45 mL）中滴加含有正丁基锂的四氢呋喃溶液（2.5 M，5 mL），在-78℃条件下反应 1 小时，然后滴加含有 N-氟代双苯磺酰胺（4.67 g，14.8 mmol）的四氢呋喃溶液（10 mL），在-78℃条件下继续反应 0.5 小时后将反应液温度缓慢升至室温，搅拌过夜。加 50 mL 水淬灭反应，用 50 mL 乙酸乙酯萃取三次，有机相浓缩干后拌样，用硅胶柱分离纯化（洗脱剂：石油醚），得到（4-氟-5-异丁基噻吩-2-基）三甲基硅烷（1.7 g，收率：89.9%）。

LC-MS, M/Z (ESI): 231.1 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.0 (s, 1 H), 2.67 (d, 2 H), 2.02 - 1.91 (m, 1 H), 0.96 (d, 6 H), 0.29 (s, 9 H) ppm

第四步：3-氟-2-异丁基噻吩的合成



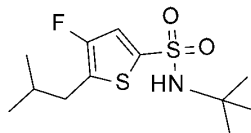
A1-5

在氮气保护和 0℃条件下，向含有（4-氟-5-异丁基噻吩-2-基）三甲基硅烷（1.7 g，7.4 mmol）的二氯甲烷（10 mL）中加入三氟乙酸（10 mL）。然后在 0℃反应 2 小时。加 50 mL 水淬灭反应，用 50 mL 乙酸乙酯萃取三次，有机相浓缩干后拌样，用硅胶柱分离纯化（洗脱剂：石油醚），得到 3-氟-2-异丁基噻吩（1.0 g，收率：85.6%）。

LC-MS, M/Z (ESI): 159.1 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.97 (dd, 1 H), 6.74 (dd, 1 H), 2.59 (dd, 2 H), 1.95-1.81 (m, 1 H), 0.96 (s, 3 H), 0.94 (d, 3 H)

第五步：N-(叔丁基)-4-氟-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺的合成

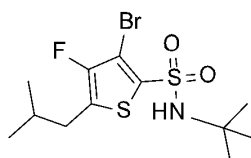


A1-6

在氮气保护和 0℃条件下，向含有 3-氟-2-异丁基噻吩（1.0 g，6.3 mmol）的二氯甲烷（30 mL）中加

入氯磺酸 (3.68 g, 31.6 mmol)。然后在 0℃ 反应 1 小时, 加 50 mL 水淬灭反应, 用 50 mL 二氯甲烷萃取三次, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 所得粗品溶解在无水二氯甲烷 (30 mL) 中, 在 0℃ 依次加入三乙胺 (1.93 g, 19 mmol) 和叔丁基胺 (0.7 g, 9.5 mmol), 然后在室温反应 2 小时。加 50 mL 水淬灭反应, 用 50 mL 二氯甲烷萃取三次, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 所得粗品用硅胶柱分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (V:V) = 20:1-10:1), 得到 N-(叔丁基)-4-氟-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺 (1.2 g, 收率: 64.9%)。

第六步: 3-溴-N-(叔丁基)-4-氟-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺的合成



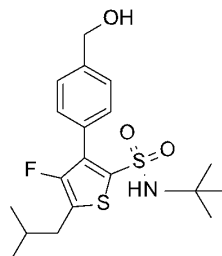
A1-7

在氮气保护和-78℃ 条件下, 向含有 N-(叔丁基)-4-氟-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺 (470 mg, 1.6 mmol) 的无水四氢呋喃 (8 mL) 溶液中滴加含有正丁基锂的四氢呋喃溶液 (2.5 M, 1.5 mL), 将反应液温度升至-20℃, 反应 2 小时, 然后将反应液温度降低至-78℃, 滴加溴素 (380 mg, 5 mmol), 最后将反应液温度升至室温并反应过夜。加 50 mL 水淬灭反应, 用 50 mL 乙酸乙酯萃取三次, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 所得粗品用硅胶柱分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (V:V) = 20:1-10:1), 得到 3-溴-N-(叔丁基)-4-氟-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺 (410 mg, 收率: 68.8%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 372.3 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (s, 1 H), 2.69 (d, 2 H), 1.92-1.78 (m, 1 H), 1.15 (s, 9 H), 0.88 (d, 6 H)

第七步: N-(叔丁基)-4-氟-3-(4-(羟甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺的合成



A1-9

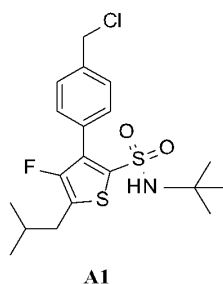
在氮气保护条件下, 将 3-溴-N-(叔丁基)-4-氟-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺 (325 mg, 0.87 mmol)、4-羟甲基苯硼酸 (395.1 mg, 2.6 mmol)、碳酸钾 (360 mg, 2.6 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (64 mg, 0.087 mmol) 悬浮于无水 1,4-二氧六环溶液中 (10 mL) 中, 然后在 75℃ 条件下反应过夜。反应液冷却至室温后过滤, 滤液用 50 mL 水洗, 50 mL 乙酸乙酯萃取三次, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 所得粗品用硅胶柱分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (V:V) = 10:1-2:1), 得到 N-(叔丁基)-4-氟-3-(4-(羟甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺 (320 mg, 收率: 92.06%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 400.1 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61-7.55 (m, 2 H), 7.51-7.45 (m, 2 H), 4.77 (s, 2 H), 4.06 (s, 1 H), 2.68 (dd, 2 H), 1.98-1.91 (m, 1 H), 1.03 (s, 9 H), 0.99 (d, 6 H)

第八步: N-(叔丁基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-4-氟-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺的合成

17

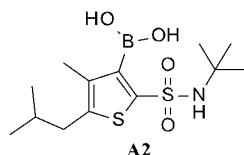


在氮气保护和 0℃ 条件下，向含有 N-(叔丁基)-4-氟-3-(4-(羟甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺 (320 mg, 0.8 mmol) 的二氯甲烷 (4 mL) 溶液中滴加二氯亚砷 (238 mg, 2 mmol)，然后在室温反应 3 小时。旋干溶剂，粗品用硅胶柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (V:V) = 10:1-4:1) 得到 N-(叔丁基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-4-氟-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺 (220 mg, 收率: 66%)。

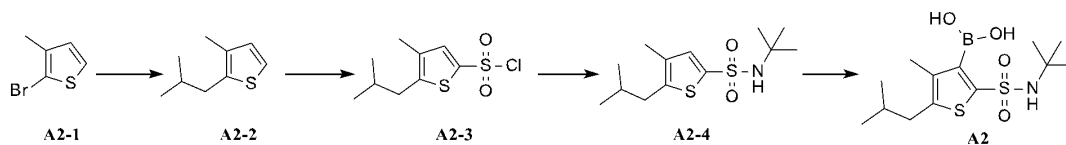
LC-MS, M/Z (ESI): 418.1 [M+H]⁺

中间体 A2: 中间体 A2 的制备

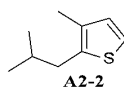
(2-(N-(叔丁基)氨磺酰基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-3-基)硼酸



中间体 A2 的合成路线如下所示:

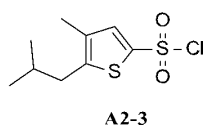


第一步: 2-异丁基-3-甲基噻吩的合成



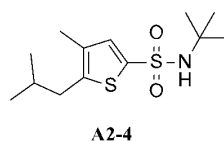
将氯化锌(13.8 g, 101 mmol)溶解在四氢呋喃(100 mL)中，加入异丁基溴化镁(2.00 M, 45.1 mL)、2-溴-3-甲基-噻吩(10.0 g, 56.5 mmol)和二(三叔丁基膦)钯(1.44 g, 2.82 mmol)，加完后置换氮气，缓慢升至 90℃ 反应 1 小时。将反应液倒入水(200 mL)中，加入乙酸乙酯(200 mL)萃取三次，有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到 2-异丁基-3-甲基噻吩(6.00 g, 产率 65.3%)。

第二步: 5-异丁基-4-甲基噻吩-2-磺酰氯的合成



将 2-异丁基-3-甲基噻吩(6.00 g, 36.9 mmol)溶解在二氯甲烷(30 mL)中，加入氯磺酸(13.6 g, 116

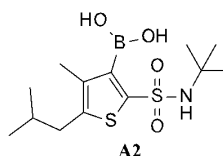
mmol)，室温搅拌反应1小时。将反应液浓缩得到产物5-异丁基-4-甲基噻吩-2-磺酰氯（9.80 g，粗品）。
 第三步：N-(叔丁基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-磺酰胺的合成



将5-异丁基-4-甲基噻吩-2-磺酰氯（9.80 g, 38.7 mmol）溶解在二氯甲烷（40 mL），加入N,N-二异丙基乙胺（10.0 g, 77.5 mmol）和2-甲基丙烷-2-胺（3.40 g, 46.5 mmol）升温至40℃反应1小时。将反应液倒入水中（40 mL），加入乙酸乙酯（200 mL）萃取三次，有机相用饱和食盐水（100 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，粗品用硅胶柱分离纯化（石油醚：乙酸乙酯（V/V）=20:1-5:1， R_f =0.4）得到N-(叔丁基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-磺酰胺（1.50 g，产率13.4%）。

LC-MS, M/Z (ESI): 288.1 [M-H]⁺.

第四步：(2-(N-(叔丁基)氨磺酰基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-3-基)硼酸的合成

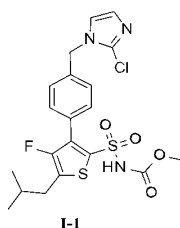


将N-(叔丁基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-磺酰胺（900 mg, 3.34 mmol）溶解在四氢呋喃（20 mL）中，用干冰乙醇浴将反应液降温至-60℃，在氮气保护下缓慢滴加正丁基锂（2.50 M, 3.98 mL），加完后搅拌0.5小时，然后加入三异丙基硼酸酯（1.17 g, 6.22 mmol），在-60℃反应1小时。将反应液倒入水中（20 mL），加入乙酸乙酯（20 mL）萃取三次，有机相用饱和食盐水（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，粗品用硅胶柱分离纯化（石油醚：乙酸乙酯（V/V）=5:1-1:1， R_f =0.1）得到(2-(N-(叔丁基)氨磺酰基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-3-基)硼酸（0.7 g，产率62.8%）。

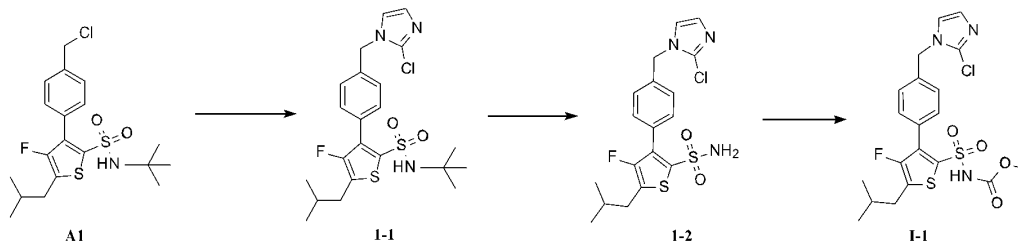
LC-MS, M/Z (ESI): 332.1 [M-H]⁺

实施例1：目标化合物 I-1 的制备

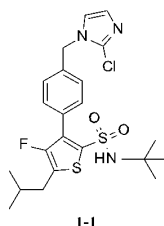
((3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-4-氟-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基)氨基甲酸甲酯



目标化合物 I-1 的合成路线如下所示：



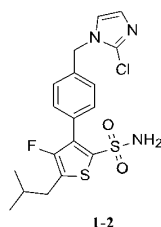
第一步：N-(叔丁基)-3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-4-氟-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺的合成



在氮气保护条件下，向 N-(叔丁基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-4-氟-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺 (220 mg, 0.53 mmol)、2-氯咪唑 (81 mg, 0.79 mmol) 和碳酸钾 (220 mg, 1.59 mmol) 的混合液中加入无水 DMF (3 mL)，然后在 60°C 反应过夜，将反应液冷却至室温，加 50 mL 水淬灭反应，用 50 mL 乙酸乙酯萃取三次，无水硫酸钠干燥，过滤旋干，所得粗品用硅胶柱分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (V/V) = 20:1-1:1)，得到 N-(叔丁基)-3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-4-氟-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺 (200 mg, 收率: 78.1%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 484.1 [M+H]⁺

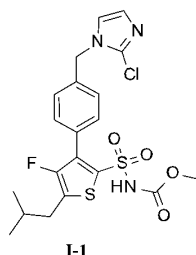
第二步：3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-4-氟-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺 (12) 的合成



在氮气保护条件下，向含有 N-(叔丁基)-3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-4-氟-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺 (200 mg, 0.41 mmol) 的二氯甲烷 (4 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (4 mL)。然后在室温条件下反应过夜，将溶剂旋干，粗品用硅胶拌样，硅胶柱分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (V/V) = 20:1-1:4) 得到 3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-4-氟-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺 (140 mg, 收率: 80%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 428.1 [M+H]⁺

第三步：((3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-4-氟-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基)氨基甲酸甲酯的合成



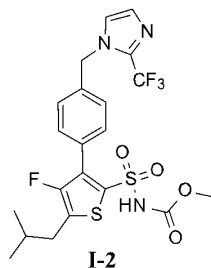
在氮气保护和 0°C 条件下，向含有 3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-4-氟-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺 (140 mg, 0.33 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 中依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.23 mL, 1.37 mmol) 和氯甲酸甲酯 (34.3 mg, 0.36 mmol)，然后在 0°C 反应 2 小时，加 20 mL 水淬灭反应，用 20 mL 乙酸乙酯萃取三次，有机相浓缩干后用硅胶柱分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇 (V/V) = 10:1)，得到 ((3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-4-氟-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基)氨基甲酸甲酯 (55 mg, 收率: 34%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 486.1 [M+H]⁺

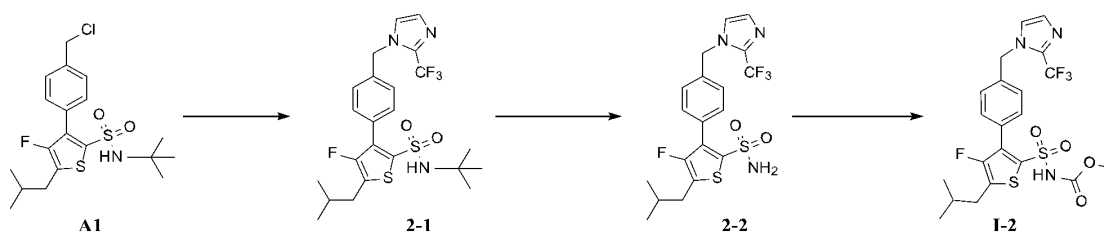
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.43 (m, 2 H), 7.25-7.20 (m, 2 H), 6.95-6.88 (m, 2 H), 5.15 (s, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 2.71 (d, 2 H), 2.03-1.91 (m, 1 H), 1.0 (d, 6 H)

实施例 2: 目标化合物 I-2 的制备

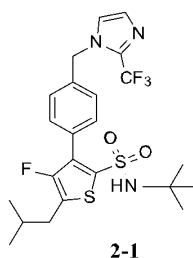
((4-氟-5-异丁基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-基)磺酰基)氨基甲酸甲酯



目标化合物 **I-2** 的合成路线如下所示:



第一步: N-(叔丁基)-4-氟-5-异丁基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-磺酰胺的合成

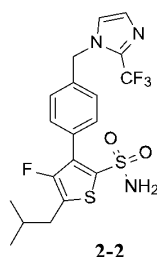


在氮气保护条件下, 向 N-(叔丁基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-4-氟-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺 (308 mg, 0.74 mmol)、2-(三氟甲基)-1H-咪唑 (151 mg, 1.11 mmol) 和碳酸钾 (307 mg, 2.22 mmol) 的混合液中加入无水 DMF (5 mL), 然后在 60℃ 反应过夜, 将反应液冷却至室温, 加 20 mL 水淬灭反应, 用 20 mL 乙酸乙酯萃取三次, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 所得粗品用硅胶柱分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (V/V) = 20:1-1:1), 得到 N-(叔丁基)-4-氟-5-异丁基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-磺酰胺 (360 mg, 收率: 94%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 518.2 [M+H]⁺

第二步: 4-氟-5-异丁基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-磺酰胺的合成

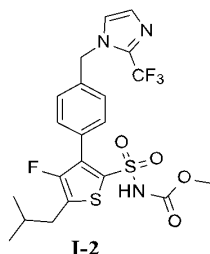
21



在氮气保护条件下，向含有 N-(叔丁基)-4-氟-5-异丁基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-磺酰胺 (360 mg, 0.69 mmol) 的二氯甲烷 (6 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (6 mL)。然后在室温条件下反应过夜，将溶剂旋干，粗品用硅胶拌样，硅胶柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 (V/V) = 20:1-1:4) 得到 4-氟-5-异丁基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-磺酰胺 (230 mg, 收率: 72%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 462.1 [M+H]⁺

第三步: ((4-氟-5-异丁基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-基)磺酰基)氨基甲酸甲酯的合成



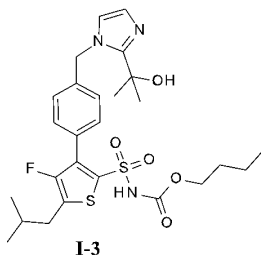
在氮气保护，0℃条件下，向含有 4-氟-5-异丁基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-磺酰胺 (100 mg, 0.22 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 中依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.153 mL, 0.88 mmol) 和氯甲酸甲酯 (23 mg, 0.24 mmol)，然后在 0℃反应 2 小时，加 20 mL 水淬灭反应，用 20 mL 乙酸乙酯萃取三次，有机相浓缩干后用硅胶柱分离纯化 (二氯甲烷:甲醇 (V/V) = 10:1)，得到((4-氟-5-异丁基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-基)磺酰基)氨基甲酸甲酯 (43 mg, 收率: 38%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 520.1 [M+H]⁺

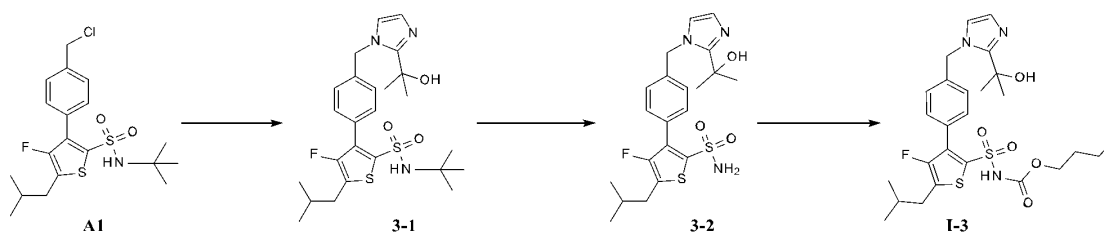
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 - 7.46 (m, 2 H), 7.22 - 7.17 (m, 2 H), 7.13 - 7.08 (m, 1 H), 7.03 - 6.99 (m, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 3.52 (t, 3 H), 2.65 (d, 2 H), 1.98-1.86 (m, 1 H), 0.97 (d, 6 H)

实施例 3: 目标化合物 I-3 的制备

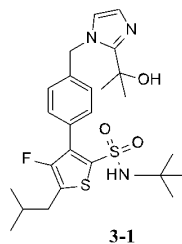
((4-氟-3-(4-((2-(2-羟基丙-2-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基)氨基甲酸丁酯



目标化合物 I-3 的合成路线如下所示:



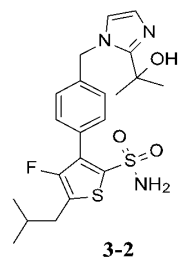
第一步：N-(叔丁基)-4-氟-3-(4-((2-(2-羟基丙-2-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺的合成



在氮气保护条件下，向 N-(叔丁基)-3-(4-(氯甲基)苯基)-4-氟-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺 (80 mg, 0.22 mmol)、2-(1H-咪唑-2-基)丙-2-醇 (29 mg, 0.23 mmol) 和碳酸钾 (98 mg, 0.71 mmol) 的混合液中加入无水 DMF (2 mL)，然后在 55℃ 反应过夜，将反应液冷却至室温，加 20 mL 水淬灭反应，用 20 mL 乙酸乙酯萃取三次，无水硫酸钠干燥，过滤旋干，所得粗品用硅胶柱分离纯化 (石油醚：乙酸乙酯 (V/V) = 20:1-1:1)，得到 N-(叔丁基)-4-氟-3-(4-((2-(2-羟基丙-2-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺 (60 mg, 收率：53.7%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 508.7 [M+H]⁺

第二步：4-氟-3-(4-((2-(2-羟基丙-2-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺的合成

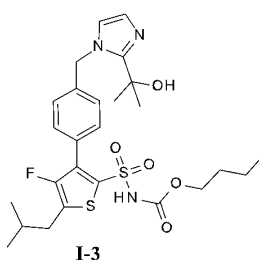


在氮气保护条件下，向含有 N-(叔丁基)-4-氟-3-(4-((2-(2-羟基丙-2-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺 (60 mg, 0.12 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (2 mL)。然后在室温条件下反应过夜，将溶剂旋干，粗品用硅胶拌样，硅胶柱分离纯化 (二氯甲烷:甲醇 (V/V) = 50:1-10:1) 得到 4-氟-3-(4-((2-(2-羟基丙-2-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺 (25 mg, 收率：50%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 452.6 [M+H]⁺

第三步：((4-氟-3-(4-((2-(2-羟基丙-2-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基)氨基甲酸丁酯的合成

23



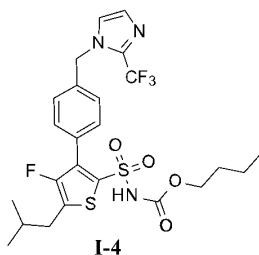
在氮气保护和 0℃ 条件下，向含有 4-氟-3-(4-((2-(2-羟基丙-2-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺 (25 mg, 0.055 mmol) 的二氯甲烷 (1 mL) 中依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.04 mL, 0.22 mmol) 和氯甲酸丁酯 (8.2 mg, 0.06 mmol)，然后在 0℃ 反应 2 小时，加 20 mL 水淬灭反应，用 20 mL 乙酸乙酯萃取三次，有机相浓缩干后用硅胶柱分离纯化 (二氯甲烷:甲醇 (V/V) = 10:1)，得到((4-氟-3-(4-((2-(2-羟基丙-2-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基)氨基甲酸丁酯 (13 mg, 收率: 43%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 552.2 [M+H]⁺

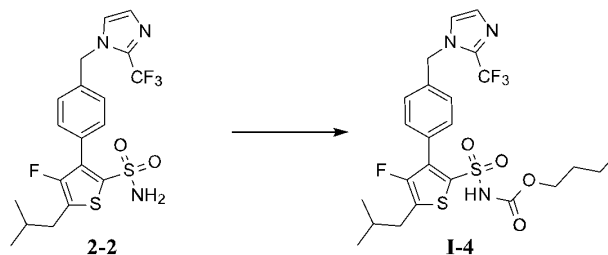
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 - 7.43 (m, 2 H), 7.17 - 7.12 (m, 2 H), 6.97 - 6.95 (m, 1 H), 6.85 - 6.83 (m, 1 H), 5.48 (s, 2 H), 4.05 - 3.98 (t, 2 H), 2.72 - 2.67 (d, 2 H), 1.98 - 1.86 (m, 1 H), 1.65 (s, 6 H), 1.54 - 1.46 (m, 2 H), 1.30 - 1.24 (m, 2 H), 0.97 (d, 6 H), 0.88 (t, 3 H)

实施例 4: 目标化合物 I-4 的制备

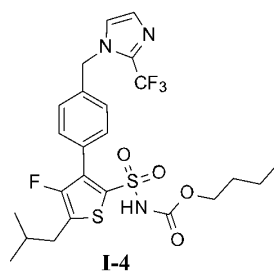
((4-氟-5-异丁基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-基)磺酰基)氨基甲酸丁酯



目标化合物 I-4 的合成路线如下图所示:



第一步: ((4-氟-5-异丁基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-基)磺酰基)氨基甲酸丁酯的合成



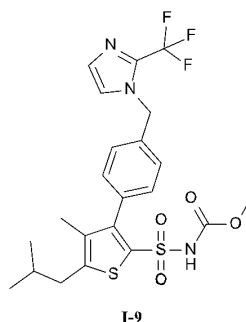
在氮气保护和 0℃ 条件下，向含有 4-氟-5-异丁基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-磺酰胺 (130 mg, 0.28 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 中依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.2 mL, 1.13 mmol) 和氯甲酸甲酯 (42.3 mg, 0.31 mmol)，然后在 0℃ 反应 2 小时，加 20 mL 水淬灭反应，用 20 mL 乙酸乙酯萃取三次，有机相浓缩干后用硅胶柱分离纯化 (二氯甲烷:甲醇 (V/V) = 10:1)，得到((4-氟-5-异丁基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-基)磺酰基)氨基甲酸丁酯 (35 mg, 收率: 22 %)。

LC-MS, M/Z (ESI): 562.1 [M+H]⁺

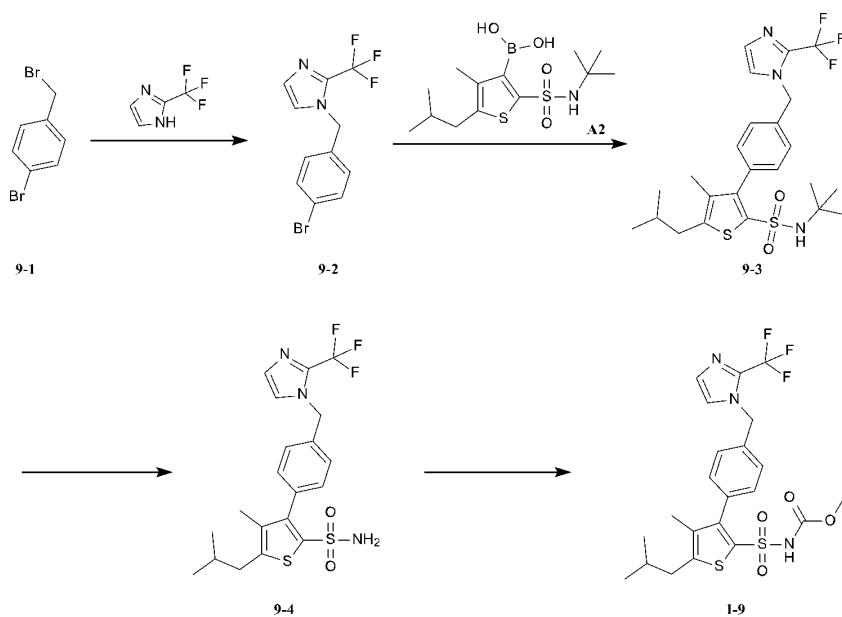
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 - 7.46 (m, 2 H), 7.23 - 7.19 (m, 2 H), 7.13 - 7.11 (m, 1 H), 7.03 - 6.99 (m, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 4.01 (t, 3 H), 2.69 (d, 2 H), 2.01 - 1.89 (m, 1 H), 1.54 - 1.45 (m, 2 H), 1.29 - 1.20 (m, 2 H), 0.99 (d, 6 H), 0.87 (t, 3 H)

实施例 5: 目标化合物 I-9 制备

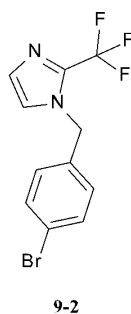
(5-异丁基-4-甲基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-基)磺酰氨基甲酸甲酯



目标化合物 I-9 的合成路线如下所示:



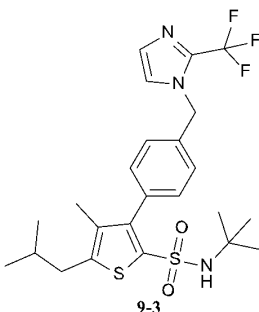
第一步：1-(4-溴苯甲基)-2-(三氟甲基)-1H-咪唑的合成



将 1-溴-4-(溴甲基)苯 (1.00 g, 4.00 mmol) 和 2-(三氟甲基)-1H-咪唑 (544 mg, 4.00 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中，然后加入碳酸钾 (1.66 mg, 12.0 mmol) 在 50℃ 反应 2 小时。将反应液倒入水 (100 mL) 中，用乙酸乙酯 (80 mL) 萃取三次，收集有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到化合物 1-(4-溴苯甲基)-2-(三氟甲基)-1H-咪唑 (1.20 g, 产率 98.3%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 304.9 [M+H]⁺

第二步：N-(叔丁基)-5-异丁基-4-甲基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-磺酰胺的合成

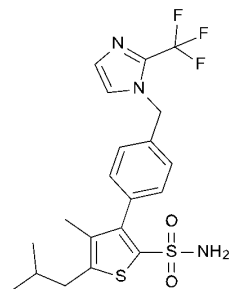


将(2-(N-(叔丁基)氨磺酰)-5-异丁基-4-甲基噻吩-3-基)硼酸 (400 mg, 1.20 mmol) 溶解在四氢呋喃 (10

mL) 和水 (3 mL), 加入 1-(4-溴苯基)-2-(三氟甲基)-1H-咪唑 (330 mg, 1.08 mmol), 再加入磷酸钾 (1.27 g, 6.00 mmol) 和 XPhos Pd G4 (103 mg, 120 μ mol), 然后在氮气保护下 60°C 搅拌反应 2 小时。将反应液浓缩得到粗品, 用硅胶柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 (V/V)=5:1-0:1) 得到化合物 N-(叔丁基)-5-异丁基-4-甲基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-磺酰胺 (560 mg, 产率 90.8%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 514.0 [M+H]⁺

第三步: 5-异丁基-4-甲基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-磺酰胺的合成

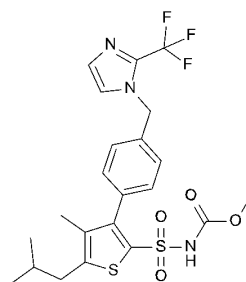


9-4

将 N-(叔丁基)-5-异丁基-4-甲基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-磺酰胺 (550 mg, 1.07 mmol) 溶于三氟乙酸 (8 mL) 和二氯甲烷 (4 mL) 中, 40°C 反应 2 小时。将反应液浓缩得到粗品, 用硅胶柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 (V/V)=5:1-1:1) 得到化合物 5-异丁基-4-甲基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-磺酰胺 (470 mg, 产率 95.9%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 458.1 [M+H]⁺

第四步: (5-异丁基-4-甲基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-基)磺酰氨基甲酸甲酯的合成



I-9

将 5-异丁基-4-甲基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-磺酰胺 (470 mg, 1.03 mmol) 和氯甲酸甲酯 (194 mg, 2.05 mmol) 溶解在二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (398 mg, 3.08 mmol), 0°C 搅拌反应 0.5 小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 中, 用二氯甲烷 (20 mL) 萃取三次, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品用高效液相色谱法分离纯化 (柱子: Welch Xtimate 150*25mm*5 μ m; 溶剂: A= 水+0.05 体积甲酸 (30%), B= 乙腈; 梯度: 58%-78%, 10 分钟), 得到产物 (5-异丁基-4-甲基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-基)磺酰氨基甲酸甲酯 (319 mg, 产率 61.1%)。

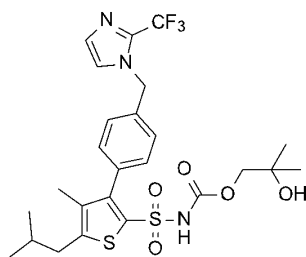
LC-MS, M/Z (ESI): 516.1 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 11.83 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.17-7.23 (m, 4H), 7.15 (d, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.67 (d, 2H), 1.81-1.91 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 0.93 (d, 6H)

实施例 6: 目标化合物 I-10 制备

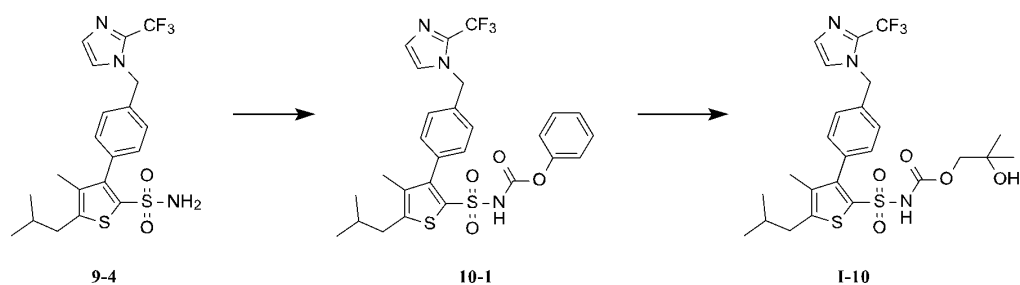
(5-异丁基-4-甲基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-基)磺酰氨基甲酸-2-羟基-2-甲基

丙酯

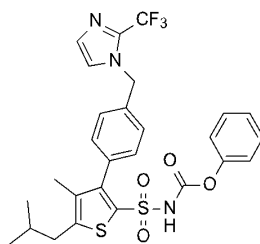


I-10

目标化合物 **I-10** 的合成路线如下所示：



第一步：(5-异丁基-4-甲基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-基)磺酰氨基甲酸苯酯的合成



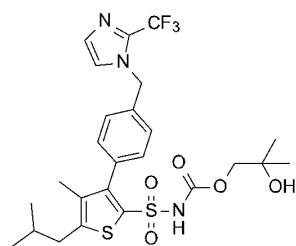
10-1

将 5-异丁基-4-甲基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-磺酰胺 (300 mg, 656 μmol) 和碳酸二苯酯 (211 mg, 984 μmol) 溶解在乙腈 (5 mL) 中，加入碳酸钾 (181 mg, 1.31 mmol)，在氮气条件下 60 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 4 小时。将反应液过滤除去不溶物，过滤液在真空中浓缩，得化合物 (5-异丁基-4-甲基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-基)磺酰氨基甲酸苯酯 (370 mg, 产率 97.7%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 578.1 [M+H]⁺

第二步：(5-异丁基-4-甲基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-基)磺酰氨基甲酸-2-羟基-2-甲基丙酯的合成

28

**I-10**

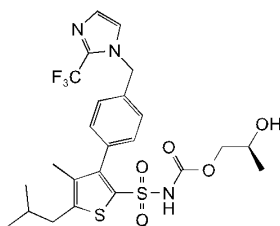
将 (5-异丁基-4-甲基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-基)磺酰氨基甲酸苯酯 (370 mg, 650 μmol) 溶解在二氧六环 (8 mL) 中, 加入异丁烯二醇 (173 mg, 1.92 mmol), 在氮气条件下 100 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 4 小时。将反应液浓缩, 通过高效液相色谱法分离纯化 (柱子: C18 150*30mm; 流动相: A= 水+0.05 体积甲酸 (30%), B= 乙腈; 梯度: 58%-88%, 7 分钟), 得产物 (5-异丁基-4-甲基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-基)磺酰氨基甲酸-2-羟基-2-甲基丙酯 (38.6 mg, 产率 10.5%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 574.1 [M+H]⁺

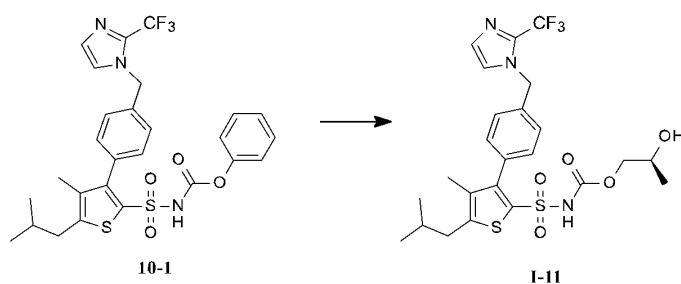
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.29 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.69 (d, 2H), 1.92-2.00 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.01 (d, 6H)

实施例 7: 目标化合物 **I-11** 制备

((5-异丁基-4-甲基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-基)磺酰基)氨基甲酸-(2S)-2-羟基丙酯

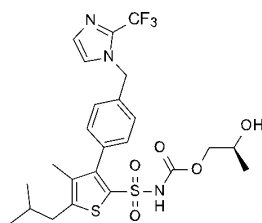
**I-11**

目标化合物 **I-11** 的合成路线如下所示:

**10-1****I-11**

第一步: ((5-异丁基-4-甲基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-基)磺酰基)氨基甲酸-(2S)-2-羟基丙酯的合成

29



I-11

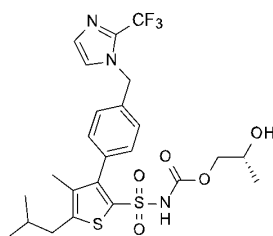
将 (5-异丁基-4-甲基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-基)磺酰氨基甲酸苯酯 (250 mg, 433 μ mol) 溶解在四氢呋喃 (2.00 mL) 中, 加入 (2S)-丙烷-1,2-二醇 (330 mg, 4.33 mmol) 和三乙胺 (131 mg, 1.30 mmol), 在氮气条件下 20 $^{\circ}$ C 搅拌反应 10 小时。反应完成后, 将反应液用水 (20 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品用高效液相色谱法分离纯化 (柱子: C18 150*30mm; 流动相: A = 水+0.05 体积甲酸 (30%), B = 乙腈; 梯度: 55% - 85%, 7 分钟), 得到产物 ((5-异丁基-4-甲基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-基)磺酰基)氨基甲酸-(2S)-2-羟基丙酯 (79.6 mg, 产率 32.8%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 560.3 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.40-7.45 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 4H), 7.12-7.17 (m, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.05-4.18 (m, 1H), 3.86-4.04 (m, 2H), 2.69 (d, 2H), 1.93-2.02 (m, 1H), 1.84-1.87 (m, 3H), 1.10-1.20 (m, 3H), 1.01 (d, 6H)

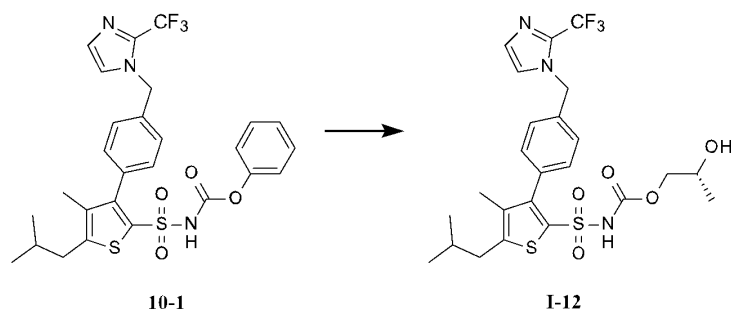
实施例 8: 目标化合物 I-12 制备

((5-异丁基-4-甲基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-基)磺酰基)氨基甲酸-(2R)-2-羟基丙酯



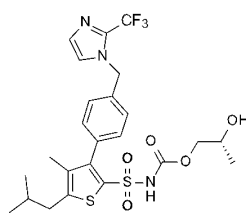
I-12

目标化合物 I-12 的合成路线如下所示:



第一步: ((5-异丁基-4-甲基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-基)磺酰基)氨基甲酸-(2R)-2-羟基丙酯的合成

30



I-12

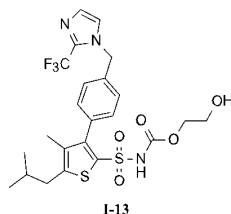
将 (5-异丁基-4-甲基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-基)磺酰氨基甲酸酯 (250 mg, 433 μmol) 溶解在四氢呋喃 (2 mL) 中, 加入 (2R)-丙烷-1,2-二醇 (330 mg, 4.33 mmol) 和三乙胺 (131 mg, 1.30 mmol), 在氮气条件下 20°C 搅拌反应 10 小时。反应完成后, 将反应液用水 (20 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品用高效液相色谱法分离纯化 (柱子: Welch xextreme C18 150*30mm; 流动相: A = 水+0.05 体积甲酸 (30%), B = 乙腈; 梯度: 55% - 85%, 7 分钟), 得到产物 ((5-异丁基-4-甲基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-基)磺酰基)氨基甲酸-(2R)-2-羟基丙酯 (67.7 mg, 产率 27.9%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 560.3 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.39-7.48 (m, 1H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 3H), 7.12-7.17 (m, 1H), 7.04-7.10 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.11 (d, 1H), 3.85-4.03 (m, 2H), 2.69 (d, 2H), 1.97 (dt, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.16 (d, 3H), 1.02 (d, 6H)

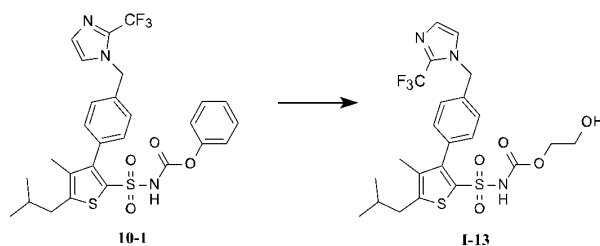
实施例 9: 目标化合物 I-13 制备

(5-异丁基-4-甲基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-基)磺酰氨基甲酸-2-羟基乙酯

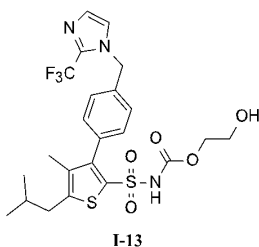


I-13

目标化合物 I-13 的合成路线如下所示:



第一步: (5-异丁基-4-甲基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-基)磺酰氨基甲酸-2-羟基乙酯



I-13

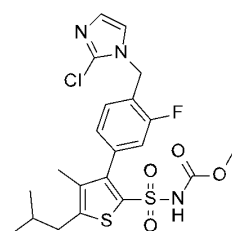
将(5-异丁基-4-甲基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-基)磺酰氨基甲酸苯酯(365 mg, 632 μmol)溶解在二氧六环(5 mL)中,加入乙二醇(118 mg, 1.90 mmol),在氮气条件下100℃搅拌反应2小时。将反应液浓缩,通过高效液相色谱法分离纯化(柱子: Welch xextreme C18 150*25mm*5 μm ; 流动相: A= 水+0.05 体积甲酸(30%), B= 乙腈; 梯度: 53%-73%, 10 分钟),得到产物(5-异丁基-4-甲基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-基)磺酰氨基甲酸-2-羟基乙酯(38.91 mg, 产率11.3%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 546.3 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.27-7.30 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.21-7.24 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.17-4.23 (t, 2H), 3.72-3.77 (t, 2H), 2.69 (d, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.02 (d, 6H)

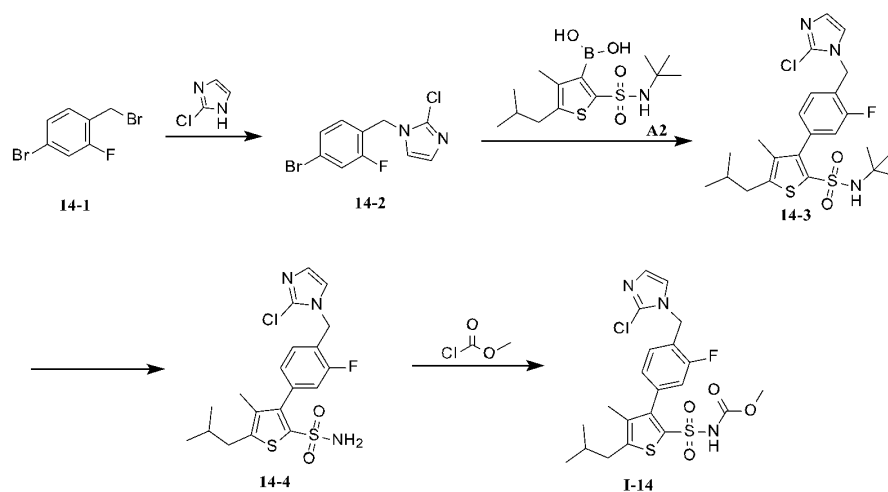
实施例 10: 目标化合物 I-14 制备

(3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-基)磺酰氨基甲酸甲酯

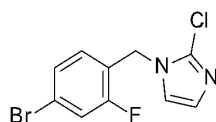


I-14

目标化合物 I-14 的合成路线如下所示:



第一步: 1-(4-溴-2-氟苯基)-2-氯-1H-咪唑的合成



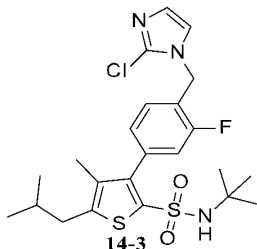
14-2

将 4-溴-1-(溴甲基)-2-氟苯(500 mg, 1.87 mmol)和 2-氯-1H-咪唑(210 mg, 2.05 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(5.00 mL)中,然后加入碳酸钾(774 mg, 5.60 mmol)在 50℃反应 2 小时。反应完成后,将反应液倒入水(20 mL)中,然后用乙酸乙酯(40 mL)萃取三次,收集有机相,用水(20 mL)洗涤五次,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到粗品。然后用硅胶柱分离纯化(石油醚: 乙酸乙酯(V/V) = 1:0.3:1)得到

1-(4-溴-2-氟苯基)-2-氯-1H-咪唑 (450 mg, 产率 83.3%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 290.9 [M+H]⁺

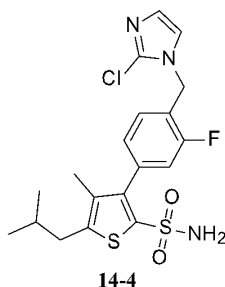
第二步: N-(叔丁基)-3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-磺酰胺的合成



将(2-(N-(叔丁基)氨磺酰)-5-异丁基-4-甲基噻吩-3-基)硼酸 (350 mg, 1.05 mmol) 溶解在四氢呋喃 (5.00 mL) 和水 (1.00 mL), 加入 1-(4-溴-2-氟苯基)-2-氯-1H-咪唑 (274 mg, 945 μ mol), 再加入磷酸钾 (1.11 mg, 5.25 mmol) 和 XPhos Pd G4 (90.4 mg, 105 μ mol), 然后在氮气保护下 60°C 搅拌反应 1 小时。将反应液浓缩得到粗品, 用硅胶柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 (V/V)=1:0-3:1) 得到 N-(叔丁基)-3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-磺酰胺 (450 mg, 产率 86.0%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 498.2 [M+H]⁺

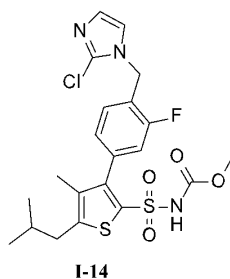
第三步: 3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-磺酰胺的合成



将 N-(叔丁基)-3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-磺酰胺 (450 mg, 904 μ mol) 溶于三氟乙酸 (4.00 mL) 和二氯甲烷 (4.00 mL) 中, 40°C 反应 1 小时。将反应液倒入水 (20 mL) 中, 然后用二氯甲烷 (40 mL) 萃取三次, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。然后用硅胶柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 (V/V)=1:0-0:1) 得到 3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-磺酰胺 (350 mg, 产率 87.7%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 442.1 [M+H]⁺

第四步: (3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-基)磺酰氨基甲酸甲酯的合成



在 0°C 条件下将 3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-磺酰胺 (350 mg, 792 μ mol) 和氯甲酸甲酯 (150 mg, 1.58 mmol) 溶解在二氯甲烷 (5.00 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (307 mg, 2.38 mmol), 0°C 搅拌反应 0.5 小时。将反应液浓缩, 通过高效液相色谱法分离纯化 (柱子: Waters

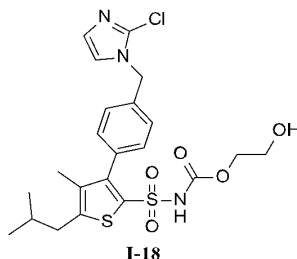
Xbridge 150 *30 mm; 溶剂: A = 水+0.05 体积甲酸 (30%), B = 乙腈; 梯度: 55%-85%, 7 分钟), 得到(3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-基)磺酰氨基甲酸甲酯 (50.0 mg, 产率 12.6%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 500.0 [M+H]⁺

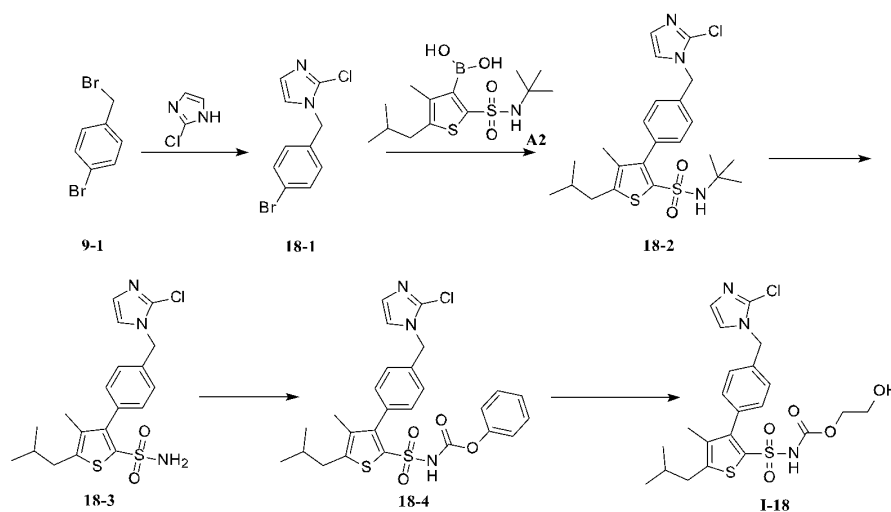
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (s, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.02-7.08 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.69 (d, 2H), 1.92-2.00 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.02 (d, 6H)

实施例 11: 目标化合物 I-18 制备

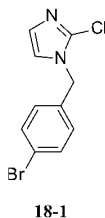
(3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-基)磺酰氨基甲酸-2-羟基乙酯



目标化合物 I-18 的合成路线如下所示:



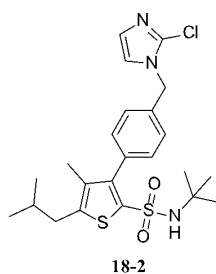
第一步: 1-(4-溴苄基)-2-氯-1H-咪唑的合成



将 1-溴-4-(溴甲基)苯 (1.00 g, 4.00 mmol) 和 2-氯-1H-咪唑 (410 mg, 4.00 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL), 加入碳酸钾 (1.66 g, 12.0 mmol), 在 55°C 反应 1 小时。将反应液倒入水 (50 mL) 中, 用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品用硅胶柱分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (V/V) = 50:1-1:1) 得到 1-(4-溴苄基)-2-氯-1H-咪唑 (900 mg, 产率 82.8%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 271.0 [M+H]⁺

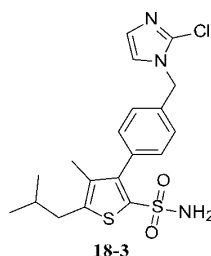
第二步：N-(叔丁基)-3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-磺酰胺的合成



将(2-(N-(叔丁基)氨磺酰基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-3-基)硼酸 (400 mg, 1.20 mmol) 溶解在四氢呋喃 (6 mL) 和水 (2 mL), 加入 1-(4-溴苄基)-2-氯-1H-咪唑 (293 mg, 1.08 mmol), 再加入磷酸钾 (1.27 g, 6.00 mmol) 和 XPhos Pd G4 (103 mg, 120 μ mol), 然后在氮气保护下 60°C 搅拌反应 2 小时。将反应液浓缩得到粗品, 用硅胶柱分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (V/V) = 50:1-0:1) 得到 N-(叔丁基)-3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-磺酰胺 (510 mg, 产率 88.5%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 480.2 [M+H]⁺

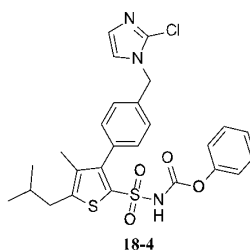
第三步：3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-磺酰胺的合成



将 N-(叔丁基)-3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-磺酰胺 (500 mg, 1.04 mmol) 溶于三氟乙酸 (15 mL) 和二氯甲烷 (5 mL) 中, 40°C 反应 1 小时。将反应液倒入水 (10 mL) 中, 然后用二氯甲烷 (20 mL) 萃取三次, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品用硅胶柱分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (V/V) = 10:1-1:1) 得到棕色油状化合物 3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-磺酰胺 (400 mg, 产率 90.6%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 424.1 [M+H]⁺

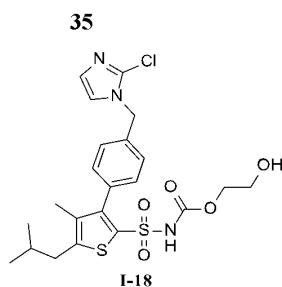
第四步：(3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-基)磺酰氨基甲酸苯酯的合成



将 3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-磺酰胺 (200 mg, 472 μ mol) 和碳酸钾 (131 mg, 944 μ mol) 溶解在乙腈 (2 mL) 中, 加入碳酸二苯酯 (152 mg, 708 μ mol), 50°C 搅拌反应 2 小时。将反应液倒入水 (20 mL) 中, 然后用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到 (3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-基)磺酰氨基甲酸苯酯 (240 mg, 产率 93.5%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 544.2 [M+H]⁺

第五步：(3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-基)磺酰氨基甲酸-2-羟基乙酯的合成



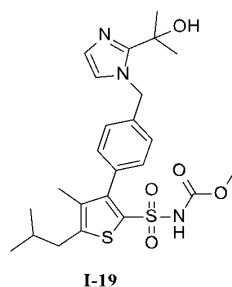
将(3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-基)磺酰氨基甲酸苯酯 (240 mg, 441 μmol) 溶解在四氢呋喃 (3 mL) 中, 加入乙二醇 (274 mg, 4.41 mmol) 和三乙胺 (134 mg, 1.32 mmol), 25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 10 小时。将反应液倒入水 (20 mL) 中, 然后用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品用高效液相色谱法分离纯化 (柱子: C18 150 *30 mm; 溶剂: A = 水 +0.05 体积甲酸 (30%), B = 乙腈; 梯度: 48%-78%, 7 分钟), 得到产物(3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-基)磺酰氨基甲酸-2-羟基乙酯 (115 mg, 产率 50.9%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 512.2 [M+H] $^{+}$

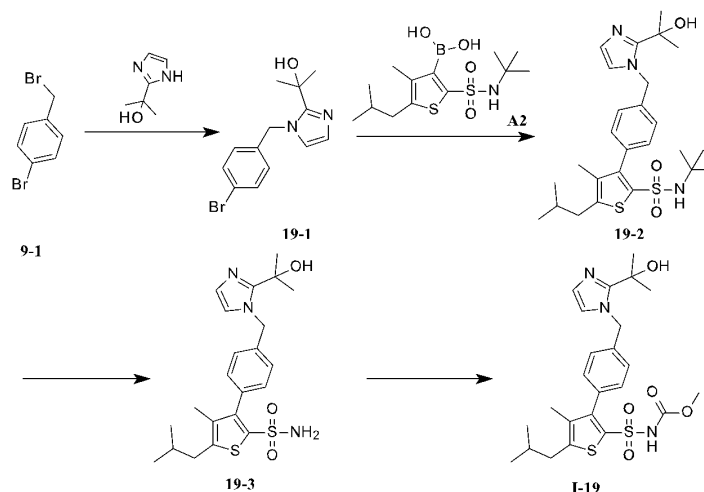
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22-7.27 (m, 4H), 6.97 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.18-4.22 (m, 2H), 3.74 (dd, 2H), 2.69 (d, 2H), 1.93-1.99 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.02 (d, 6H).

实施例 12: 目标化合物 I-19 制备

(3-(4-((2-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-基)磺酰氨基甲酸甲酯

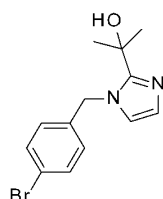


目标化合物 I-19 的合成路线如下所示:



第一步: 2-(1-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基)丙烷-2-醇的合成

36

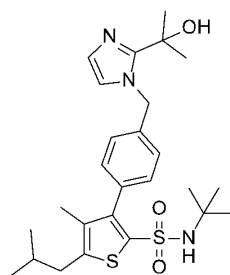


19-1

将 1-溴-4-(溴甲基)苯 (1.00 g, 4.00 mmol) 和 2-(1H-咪唑-2-基)丙烷-2-醇 (505 mg, 4.00 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 然后加入碳酸钾 (1.66 mg, 12.0 mmol) 在 50°C 反应 2 小时。反应完成后, 将反应液倒入水 (40 mL) 中, 用乙酸乙酯 (40 mL) 萃取三次, 收集有机相, 用水 (40 mL) 洗涤五次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品用硅胶柱分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (V/V) = 1:1 至乙酸乙酯: 甲醇 (V/V) = 10:1), 得到 2-(1-(4-溴苯甲基)-1H-咪唑-2-基)丙烷-2-醇 (830 mg, 产率 70.3%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 295.0 [M+H]⁺

第二步: N-(叔丁基)-3-(4-((2-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-磺酰胺的合成

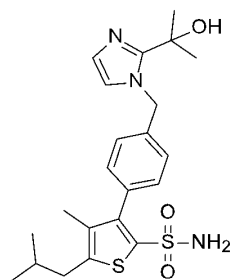


19-2

将 2-(N-(叔丁基)氨磺酰)-5-异丁基-4-甲基噻吩-3-基硼酸 (350 mg, 1.05 mmol) 溶解在四氢呋喃 (7 mL) 和水 (3 mL) 中, 加入 2-(1-(4-溴苯甲基)-1H-咪唑-2-基)丙烷-2-醇 (279 mg, 945 μmol), 再加入磷酸钾 (1.11 g, 5.25 mmol) 和 XPhos Pd G4 (90.4 mg, 105 μmol), 然后在氮气保护下 60°C 搅拌反应 2 小时。反应完成后, 将反应液浓缩得到粗品, 用硅胶柱分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (V/V) = 1:0-0:1) 得到 N-(叔丁基)-3-(4-((2-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-磺酰胺 (420 mg, 产率 79.4%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 504.1 [M+H]⁺

第三步: 3-(4-((2-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-磺酰胺的合成

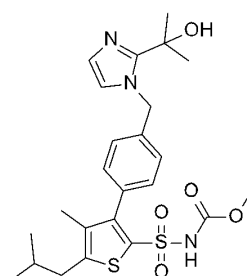


19-3

将 N-(叔丁基)-3-(4-((2-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-磺酰胺 (410 mg, 814 μmol) 溶于三氟乙酸 (8 mL) 和二氯甲烷 (3 mL) 中, 40°C 反应 2 小时。将反应液浓缩得到粗品, 用硅胶柱分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (V/V) = 0:1 至二氯甲烷: 甲醇 (V/V) = 5:1) 得到化合物 3-(4-((2-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-磺酰胺 (500 mg, 粗品)。

LC-MS, M/Z (ESI): 448.2 [M+H]⁺

第四步：(3-(4-((2-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-基)磺酰氨基甲酸甲酯的合成



I-19

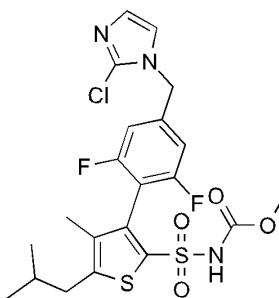
将 3-(4-((2-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-磺酰胺 (500 mg, 1.12 mmol) 溶解在二氯甲烷 (8 mL) 中, 0℃ 下加入 N,N-二异丙基乙胺 (433 mg, 3.35 mmol) 和氯甲酸甲酯 (211 mg, 2.23 mmol), 然后搅拌反应 0.5 小时。反应完成后, 将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 中, 用二氯甲烷 (20 mL) 萃取三次, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品用高效液相色谱法分离纯化 (柱子: Welch Xtimate C18 150*25mm* 5μm; 溶剂: A = 水+0.05 体积甲酸 (30%), B = 乙腈; 梯度: 23% - 43%, 10 分钟), 得产物(3-(4-((2-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-基)磺酰氨基甲酸甲酯 (168 mg, 产率 39.9%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 506.2 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.28-7.31 (m, 2H), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.70 (d, 2H), 1.91-1.98 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.66 (s, 6H), 1.01 (d, 6H)

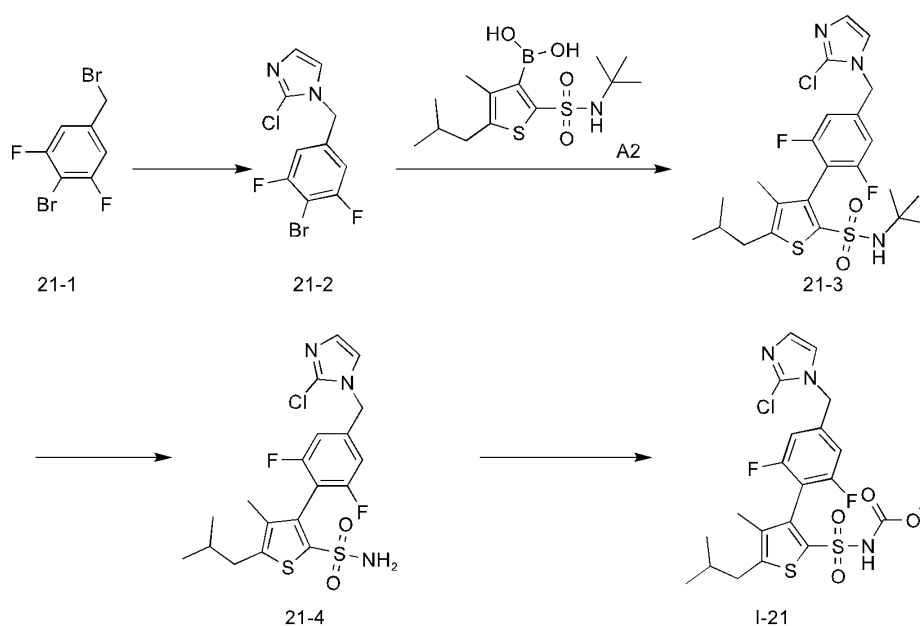
实施例 13: 目标化合物 I-21 制备

(3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)-2,6-二氟苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-基)磺酰氨基甲酸甲酯

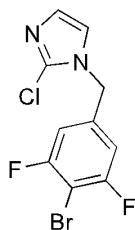


I-21

目标化合物 I-21 的合成路线如下所示:



第一步：1-(4-溴-3,5-二氟苯基)-2-氯-1H-咪唑的合成

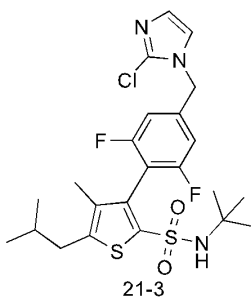


21-2

将 2-溴-5-(溴甲基)-1,3-二氟苯 (500 mg, 1.75 mmol) 和 2-氯-1H-咪唑 (197 mg, 1.92 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中，然后加入碳酸钾 (725 mg, 5.25 mmol) 在 25℃ 反应 1 小时。将反应液倒入水 (30 mL) 中，然后用乙酸乙酯 (60 mL) 萃取三次，水 (60 mL) 洗涤五次，收集有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品。然后用硅胶柱分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (V/V) = 1:0-3:1) 得到 1-(4-溴-3,5-二氟苯基)-2-氯-1H-咪唑 (520 mg, 产率 96.7%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 308.9 [M+H]⁺

第二步：N-(叔丁基)-3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)-2,6-二氟苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-磺酰胺的合成



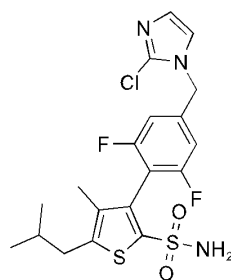
21-3

将(2-(N-(叔丁基)氨基磺酰基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-3-基)硼酸 (500 mg, 1.50 mmol) 溶解在四氢呋喃 (5

mL) 和水 (1 mL), 加入 1-(4-溴-3,5-二氟苯基)-2-氯-1H-咪唑 (415 mg, 1.35 mmol), 再加入磷酸钾 (955 mg, 4.50 mmol), SPhos Pd G3 (117 mg, 150 μ mol), 然后在氮气保护下 60°C 搅拌反应 1 小时。将反应液浓缩, 通过高效液相色谱法分离纯化 (柱子: Waters Xbridge 150 *30 mm; 溶剂: A = 水+0.05 体积甲酸 (30%), B = 乙腈; 梯度: 65% -95%, 7 分钟), 干燥得到 N-(叔丁基)-3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)-2,6-二氟苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-磺酰胺 (150 mg, 产率 19.4%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 516.1 [M+H]⁺

第三步: 3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)-2,6-二氟苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-磺酰胺的合成

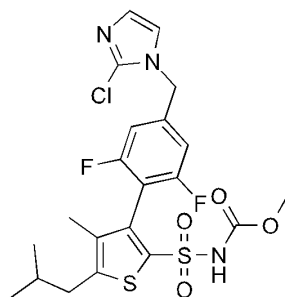


21-4

将 N-(叔丁基)-3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)-2,6-二氟苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-磺酰胺 (150 mg, 291 μ mol) 溶于三氟乙酸 (3 mL) 和二氯甲烷 (3 mL) 中, 40°C 反应 1 小时。将反应液倒入水 (10 mL) 中, 然后用二氯甲烷 (20 mL) 萃取三次, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。然后用硅胶柱分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (V/V) = 1:0 - 0:1) 得到 3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)-2,6-二氟苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-磺酰胺 (100 mg, 产率 74.8%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 460.0 [M+H]⁺

第四步: (3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)-2,6-二氟苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-基)磺酰氨基甲酸甲酯的合成



I-21

将 3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)-2,6-二氟苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-磺酰胺 (100 mg, 217 μ mol) 和氯甲酸甲酯 (82.2 mg, 870 μ mol) 溶解在二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (84.3 mg, 652 μ mol), 25°C 搅拌反应 0.5 小时。将反应液浓缩, 通过高效液相色谱法分离纯化 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5 μ m; 溶剂: A = 水+0.05 体积氨 (30%), B = 乙腈; 梯度: 5% -35%, 10 分钟), 干燥得到 (3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)-2,6-二氟苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-基)磺酰氨基甲酸甲酯 (4.00 mg, 产率 3.57%)。

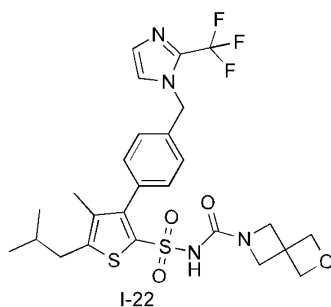
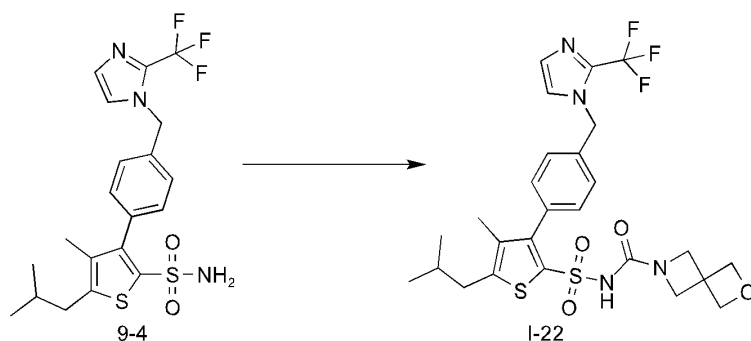
LC-MS, M/Z (ESI): 518.2 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.07 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.78 (d, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.71 (d, 2H), 1.97-2.05 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.01 (d, 6H)

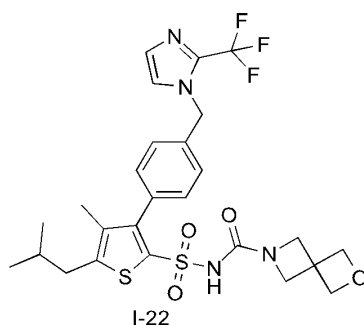
实施例 14: 目标化合物 I-22 制备

N-((5-异丁基-4-甲基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-基)磺酰基)-2-氧杂-6-氮杂螺

[3.3]庚烷-6-甲酰胺

目标化合物 **I-22** 的合成路线如下所示：

第一步：N-((5-异丁基-4-甲基-3-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-基)磺酰胺和2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-甲酰胺的合成



将 5-异丁基-4-甲基-3-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-磺酰胺 (200 mg, 437 μmol) 和 1,1'-羰基二咪唑 (106 mg, 656 μmol) 溶解在二氯甲烷 (4 mL) 中，加入 N,N-二异丙基乙基胺 (226 mg, 1.75 mmol)，在室温下搅拌反应 4 小时。将上述反应液与 2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷 (43.3 mg, 437 μmol) 混合溶解在二氯甲烷 (2 mL) 中，加入 N,N-二异丙基乙基胺 (328 mg, 2.54 mmol)，在 60℃ 下反应 8 小时。将反应液浓缩，通过高效液相色谱法分离纯化 (柱子：Waters Xbridge 150*25mm*5 μm ；流动相：A = 水+0.05 体积氢氧化铵 (30%)，B = 乙腈；梯度：10% - 40%，超过 10 分钟)，干燥得到 N-((5-异丁基-4-甲基-3-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-基)磺酰基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-甲酰胺 (126 mg, 产率 49.6%)。

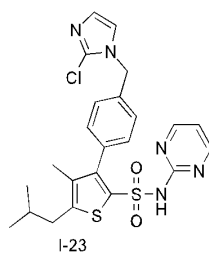
LC-MS, M/Z (ESI): 583.3 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz DMSO-d₆) δ : 7.65 (s, 1H), 7.08-7.32 (m, 6H), 5.44 (s, 2H), 4.55 (s, 4H), 3.64-3.87 (s, 4H), 2.63 (d, 2H), 1.80-1.88 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 0.94 (d, 6H).

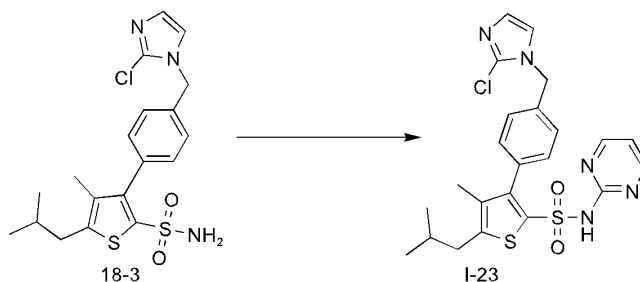
实施例 15：目标化合物 **I-23** 制备

3-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基-4-甲基-N-(噻啉-2-基)噻吩-2-磺酰胺

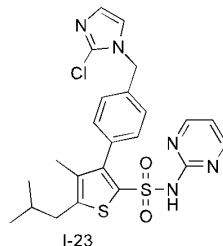
41



目标化合物 **I-23** 合成路线如下所示：



第一步：3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基-4-甲基-N-(嘧啶-2-基)噻吩-2-磺酰胺



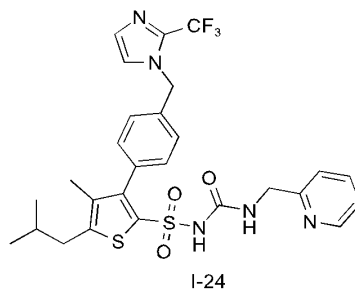
将 3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基-4-甲基噻吩-2-磺酰胺 (150 mg, 354 μmol) 和 2-氯嘧啶 (40.5 mg, 354 μmol) 溶解在二氧六环 (6 mL)，加入碳酸铯 (288 mg, 884 μmol) 和 XPhos Pd G3 (30.0 mg, 35.4 μmol)，在氮气条件下 100 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 1 小时。将反应液浓缩，粗产物由甲醇 (50 mL) 在 25 $^{\circ}\text{C}$ 下打浆 30 分钟，得到 3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基-4-甲基-N-(嘧啶-2-基)噻吩-2-磺酰胺 (48.1 mg, 产率 26.9%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 502.1 [M+H]⁺

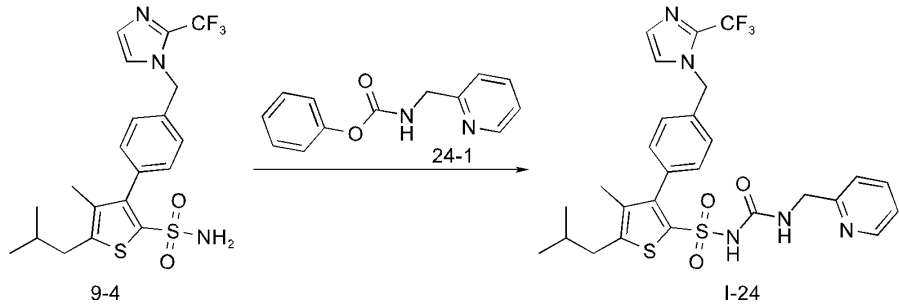
¹H NMR (400 MHz DMSO-d₆) δ : 8.46 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.16-7.24 (d, 2H), 7.08-7.16 (d, 2H), 7.02 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 5.23 (s, 2H), 2.62-2.67 (d, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 0.93 (d, 6H)

实施例 16：目标化合物 **I-24** 制备

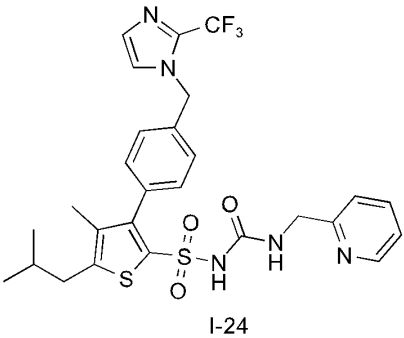
N-((4-甲基-5-异丙基-3-(4-((2-(三氟甲基)咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-基)磺酰基)-1-((吡啶-2-基甲基)氨基)甲酰胺



目标化合物 **I-24** 的合成路线如下所示：



第一步: N-((4-甲基-5-异丙基-3-(4-((2-(三氟甲基)咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-基)磺酰基)-1-((吡啶-2-基甲基)氨基)甲酰胺的合成



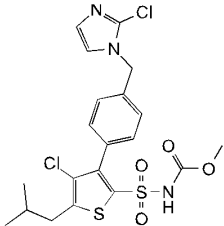
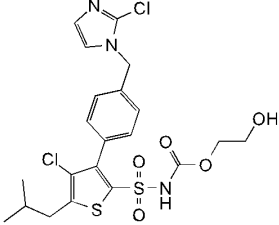
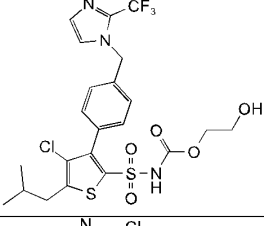
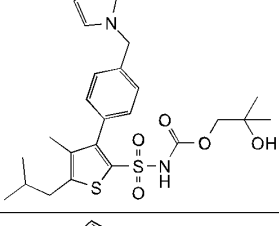
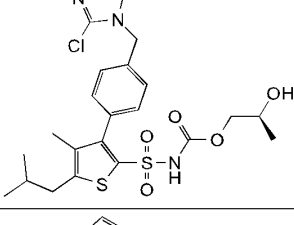
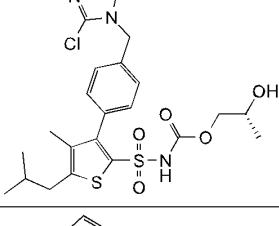
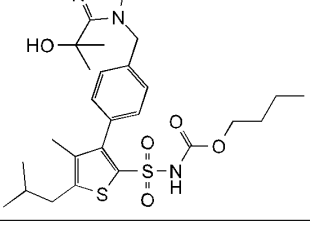
在冰浴冷却条件下,向含有 5-异丁基-4-甲基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-磺酰胺 (0.228 g, 0.5 mmol) 的乙腈 (11 mL) 溶液中依次加入 N-(2-吡啶基甲基)氨基甲酸苯酯(0.182 g, 0.8 mmol) 和 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯 (0.152 g, 1 mmol), 80℃反应 6 小时。LCMS 监测反应,无原料剩余后,反应液冷却至室温,用乙酸乙酯(30 mL)萃取三次,用水(20 mL)洗涤三次,饱和食盐水(50 mL)洗涤一次,无水硫酸钠干燥,浓缩后高效液相色谱分离制备(甲酸水溶液/乙腈体系)纯化后得到 N-((4-甲基-5-异丙基-3-(4-((2-(三氟甲基)咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-基)磺酰基)-1-((吡啶-2-基甲基)氨基)甲酰胺(0.128 g, 产率 43.4%)。

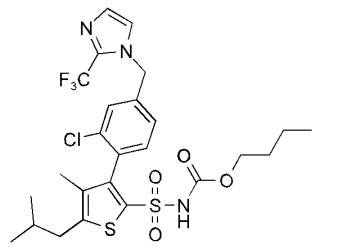
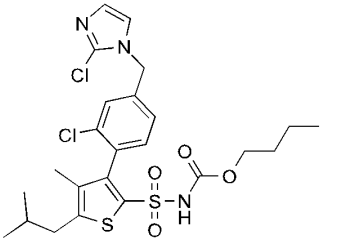
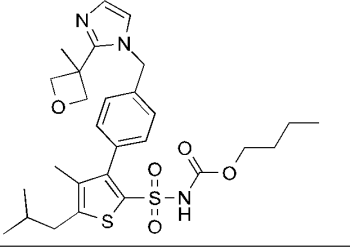
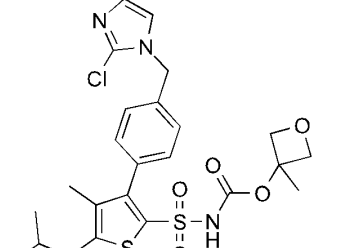
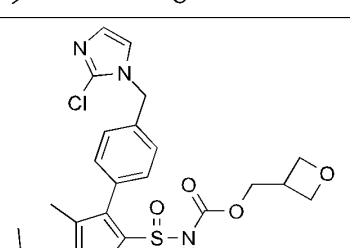
LC-MS, M/Z (ESI): 592.1 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.50 (s, 1H), 8.50 – 8.45 (m, 1H), 7.73 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 7.23 – 7.15 (m, 6H), 6.75 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.25 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.64 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.90 – 1.78 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

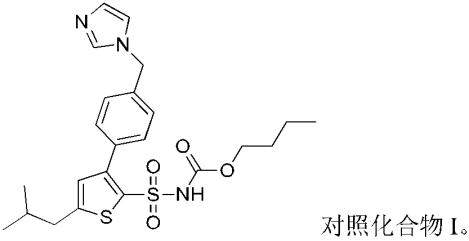
实施例 17: 以下化合物的制备可以参考上述化合物的制备方法得到。

编号	结构式	命名	LC-MS, M/Z (ESI)
I-5		((4-氯-5-异丁基-3-(4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-基)磺酰基)氨基甲酸甲酯	537.0

I-6		((4-氯-5-异丁基-3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-基)磺酰基)氨基甲酸甲酯	503.4
I-7		((4-氯-3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基)氨基甲酸-2-羟基乙酯	533.5
I-8		((4-氯-5-异丁基-3-(4-((2-三氟甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)噻吩-2-基)磺酰基)氨基甲酸-2-羟基乙酯	567.0
I-15		((3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-4-甲基-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基)氨基甲酸-2-羟基-2-甲基丙酯	541.1
I-16		((3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-4-甲基-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基)氨基甲酸-(2S)-2-羟基-丙酯	527.1
I-17		((3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-4-甲基-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基)氨基甲酸-(2R)-2-羟基-丙酯	527.1
I-20		((3-(4-((2-(2-羟基丙-2-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-4-甲基-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基)氨基甲酸丁酯	548.7

I-25		(3-(2-氯-4-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-4-甲基-5-异丁基噻吩-2-磺酰基)氨基甲酸丁酯	592.1
I-26		(3-(2-氯-4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-4-甲基-5-异丁基噻吩-2-磺酰基)氨基甲酸丁酯	558.1
I-27		(4-甲基-3-(4-((2-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-磺酰基)氨基甲酸丁酯	560.2
I-28		(3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-4-甲基-5-异丁基噻吩-2-磺酰基)氨基甲酸(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)酯	538.1
I-29		(3-(4-((2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-4-甲基-5-异丁基噻吩-2-磺酰基)氨基甲酸(氧杂环丁烷-3-基)甲基酯	538.1

在本发明测试例中，对照化合物 I 制备方法参考专利 WO2021229244A1，结构如下所示，



生物测试

可使用下述测试方法。

测试例 1：化合物与 AT2R 结合试验

根据 Angiotensin AT2 Receptor Ligand Binding Assay 试剂盒（#C1TT1AT2，Cisbio）的实验操作说明书进行。首先将 10 mM 化合物母液按照 5×稀释倍数做梯度稀释（包含 10 个浓度，每个浓度两次重复），将 160 nL 不同浓度的化合物加入 384 孔板中。在每个孔中加入 40 μL 1×TLB（TLB：Tag-lite buffer），室温震荡 15 分钟。预先准备一支加入 5 mL 1×TLB 的 15 mL 离心管备用。将冻存的标记细胞在 37℃水浴中融解（1-2 分钟），迅速将融解好的细胞转移至上述 15 mL 离心管中，混匀后室温 1000g 离心 5 分钟。去上清，加入 2.7 mL 1×TLB 重悬细胞。取新的 384 孔板，将 10 μL 混匀的细胞按照试验设计加入相应的孔内。每孔中加入 5 μL 4×化合物溶液，5 μL 4×Tag-lite 红色荧光标记配体。室温孵育 1 小时后，用 EnVision 的 HTRF 模式读取数据。分别读取每孔中 665nM 和 615nM 激发光强度，计算出比值（Ratio = A665nM/B615nM），使用 GraphPad Prism8 软件计算出 IC₅₀ 数值，X：化合物浓度的对数值；Y：A665nM/B615nM 的比值。

表 1：化合物与 AT2R 结合活性

化合物编号	AT2R IC ₅₀ (nM)
对照化合物 I	4.46
I-1	6.67
I-2	6.56
I-3	3.21
I-4	3.46
I-9	5.13
I-10	2.31
I-11	4.49
I-12	3.88
I-13	2.60
I-14	1.39
I-16	4.49
I-17	3.88
I-18	3.52
I-19	2.91
I-23	1.79
I-24	4.41

实验结果表明，本发明中的化合物与 AT2R 有很强的结合作用。

测试例 2：化合物的 CYP 抑制实验

在 10 μM 下评价化合物对 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 (咪达唑仑), CYP2B6 这 6 种酶的抑制作用。混合人肝微粒体使用前储存在-80℃冰箱, 使用前取出在 37℃水浴锅中融化, 放置冰上操作。取 100 μL 微粒体工作溶液, 加入 2 μL 化合物或阳性抑制剂工作溶液, 向溶剂对照中加入 2 μL 溶剂, 并将其置于 37℃水浴中预孵育 10 分钟。预孵育后, 向所有样品中加入 98 μL NADPH 再生溶液以开始反应。然后将其放回水浴中孵育一段时间。用 200 μL 停止溶液猝灭反应。以 3220 g 离心板 10 分钟, 转移 100 μL 上清液, 加入 100 μL 水并充分混合至分析板, 进行 LC/MS/MS 分析。

表 2: 化合物的 CYP450 抑制结果

	抑制率%					
化合物编号	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4 (midazolam)	CYP2B6
对照化合物 I	95.38	100.00	100.00	86.46	92.64	63.19
I-9	0.00	18.6	29.8	0.00	0.00	22.2
I-10	0.00	5.3	7.4	0.00	0.00	13.7
I-13	3.5	12.2	17.3	0.00	9.6	11.3
I-14	5.6	24.8	11.9	2.1	14.0	4.3
I-19	0.00	0.00	0.00	0.00	7.6	3.8
I-23	8.3	20.5	15.4	0.00	0.00	7.6

实验结果表明, 本发明中的化合物与对照化合物相比, 对 CYP 酶的抑制作用较弱, 不会影响机体正常代谢, 预示在人体内发生药物-药物相互作用的可能性较少, 安全性较高。

测试例 3: 化合物的游离血浆蛋白结合 (PPB) 实验

将干的透析膜用超纯水浸泡 1 小时后, 用 20%乙醇浸泡 20 分钟后, 用超纯水将膜漂洗 2-3 次。最后用超纯水浸泡 20 分钟备用。将冰冻血浆置于 37℃的水浴锅中约 20 分钟解冻, 待解冻完全后测定血浆 pH 值, 用 1%磷酸溶液或 0.1M 的氢氧化钠溶液调整其 pH 值至 7.4。将化合物稀释到预热至 37℃的血浆中, 终浓度为 1 μM, 内参华法林在血浆中的终浓度为 2 μM。按照产品说明书将预处理的透析膜组装到透析板中, 并将每个透析孔中渗透膜其中一侧加入 100 μL 接收液 (100 mM 磷酸缓冲溶液加 0.002%吐温 80)。取受试化合物与对照化合物终溶液各 20 μL 待测至 96 孔样品板中, 两个复样, 得到 T0 样品, 存放于-20℃冰箱中。另取以上终溶液 100 μL 至透析装置中膜的另一侧, 两个复样, 置 37℃恒温振荡孵育 6h。经过 6h 的孵育, 取透析后的接收液和给药血浆各 20 μL, 两个复样, 得到 B 和 A 样品。分别在 B 样品和 A 样品中加入相应体积的对应空白血浆或接收液, 使得每个样品孔中的血浆与缓冲液体积比为 1:1。在所有样品孔中加入 300 μL 样品含内标乙腈溶液, 混匀后置离心机中 5500 × g 溶液, 离心 10 分钟。在 96 孔样品板对应样品孔中加入 150 μL 对应的超纯水, 取上清 150 μL, 取至样品孔中, 混匀后进行 LC/MS/MS 分析。

f_u 计算公式:

$$f_u = \frac{C_R}{C_D} \times 100\%$$

C_R:接收室孔测得的峰面积比值;

C_D:供应室孔测得的峰面积比值。

化合物在血浆中的游离程度与其在机体内的药效相关，实验结果表明，本发明中的化合物与对照化合物相比，游离度较高，有利于化合物到达靶器官。

测试例 4：化合物的肝微粒体稳定性实验

人肝微粒体稳定性试验采用化合物与人肝微粒体体外共孵育进行检测。首先将待测化合物在 DMSO 溶剂中配制成 10 mM 的储备液，随后使用乙腈将化合物稀释至 0.5 mM。使用 PBS 稀释人肝微粒体(Corning)成微粒体/缓冲液溶液，并使用该溶液稀释 0.5 mM 的化合物成为工作溶液，工作溶液中化合物浓度为 1.5 μM，人肝微粒体浓度为 0.75 mg/mL。取深孔板，每孔加入 30 μL 工作溶液，然后加入 15 μL 预热好的 6 mM NADPH 溶液启动反应，37℃孵育。在孵育的 0、5、15、30、45 分钟时，加入 135 μL 乙腈至相应的孔中终止反应。在最后 45 分钟时间点用乙腈终止反应后，深孔板涡旋振动 10 分钟（600 rpm/min），然后离心 15 分钟。离心后取上清，1:1 加入纯化水后进行 LC-MS/MS 检测，获得每个时间点化合物峰面积与内标峰面积比值，将 5、15、30、45 分钟时化合物的峰面积比值与 0 分钟时的峰面积比值进行比较，计算每个时间点化合物的剩余百分比，使用 Graphpad 8 软件计算 T_{1/2}。

表 3：化合物的肝微粒体稳定性

	T _{1/2} (min)
化合物编号	human
对照化合物 I	9.13
I-9	50.2
I-10	83.2
I-13	46.4
I-14	45.0
I-19	71.2
I-23	39.3

化合物在肝微粒体中的稳定性反映其在体内被代谢清除的风险。实验结果表明，受试化合物与对照化合物相比，在人上有很好的稳定性。

测试例 5：化合物在 CACO-2 细胞的双向渗透性研究

将 Caco-2 细胞以 1×10⁵ 个细胞/cm² 的速度接种到 96 孔插入板中的聚乙烯膜 (PET) 上，每 4-5 天更换一次培养基，直到第 21-28 天，以形成融合的细胞单层。实验中的转运缓冲液为 HBSS 和 10.0 mM HEPES，pH 为 7.40±0.05。在存在和不存在 10.0 μM GF120918 的情况下，在 2.00 μM 下对受试化合物进行双向测试。地高辛在存在和不存在 10.0 μM GF120918 的情况下以 10.0 μM 进行双向测试，而 nadolol 和 metoprolol 在不含 10.0 μM GF120918 的情况下以 2.00 μM 进行 A 至 B 方向测试，以上测试均为两个复孔。将最终 DMSO 浓度调节至小于 1%。将平板在 37±1℃ 的 CO₂ 培养箱中培养 2 小时，在饱和湿度下加入 5% 的 CO₂，不摇动。将所有样品与含有内标的乙腈混合后，以 3200 g 离心 10 分钟。对于 nadolol 和 metoprolol，用 600 μL 蒸馏水稀释 200 μL 上清液，进行 LC-MS/MS 分析。对于地高辛和受试化合物，用 200 μL 蒸馏水稀释 200 μL 上清液，进行 LC-MS/MS 分析。使用分析物/内标物的峰面积比，通过 LC-MS/MS 方法对起始溶液、供体溶液和受体溶液中的受试化合物和对照化合物的浓度进行定量。

转运测定后，应用荧光黄排斥测定法测定 Caco-2 细胞单层的完整性。

表 4：化合物在 Caco-2 细胞的双向渗透性

化合物编号	P _{app} 均值 (10 ⁻⁶ cm/s)
	A to B
对照化合物 I	0.381
I-9	2.29
I-10	2.63
I-13	1.98
I-14	3.73
I-19	3.24
I-23	5.22

实验结果表明，受试化合物与对照化合物相比，其渗透性有所改善，有利于化合物吸收。

测试例 6：化合物对 CYP 3A4 酶的诱导

将复苏的肝细胞检测细胞活力，在接种培养基中将肝细胞稀释至 0.7×10⁶ 细胞/μL。用预热的接种培养基每孔加 100μL，在 48 孔胶原涂层板上预先湿润，然后丢弃培养基。在预涂有胶原的 48 孔板上，每孔加入 200 μL 细胞，然后在 37° C 的 95%湿度 5% CO₂ 培养箱中培养。细胞附着后的 4 小时，吸去接种培养基，用含 2%基质蛋白酶的孵育培养基每孔加入 200 μL。第二天，取出细胞板，吸去上清液，加入每孔 200 μL 化合物溶液，放入培养箱继续培养。分别在 24 小时和 48h 后，从培养箱中取出 48 孔板，将每孔 100 μL 培养基转移到干净的 96 孔细胞培养板中进行 LDH 测定细胞活力。

酶活性测定：

在 48h 时，吸出上清液并用 400 μL/孔的预热 HBSS 溶液清洗两次，吸出 HBSS 后，每孔加入 100 μL 酶标记底物工作液。然后，在培养箱孵育细胞板 30 分钟，通过将上清液转移到含有停止液的 96 孔板中停止反应。密封板，振荡并离心以收集上清液。然后以 1:4 的比例在 0.1% FA 水中稀释上清液。所有样品均通过液相色谱/质谱（LC/MS/MS）混合并分析。使用代谢物与内标（IS）的峰面积比进行校准，利用由 7 个标准浓度组成的标准曲线计算 CYP 酶的活性，并计算相对于载体对照（0.1%二甲基亚砜）的倍数变化，诱导倍数=化合物处理样本的酶活性/载体对照的酶活性。

酶的基因诱导测定：

1. 细胞总 RNA 提取

在 48 h 后，吸出上清液并用 400 μL/孔的 HBSS 冲洗一次，向板中加入 RLT 缓冲液（QIAGEN，cat: 1015762）。并按照 QIAGEN 提取 RNA 试剂盒步骤进行操作。

2. cDNA 合成

利用 ABI 公司的高效 cDNA 逆转录试剂盒（cat: 4368813）进行 cDNA 的合成。

3. 实时定量 PCR 反应

向新板中加入无核酸酶的水，在板上加入 cDNA 样品，轻轻混合稀释。分别为 18S rRNA 和 CYP3A4 准备反应混合物，其中 18S rRNA 用作内部标准。密封实时定量 PCR 板，并稍微离心以去除气泡并使液体沉积在管底。将板转移到实时定量 PCR 仪器上，根据供应商的方案进行分析。PCR 条件：50℃ 2 分钟、95℃ 10 分钟、40 个循环进行以下两个步骤：95℃ 15 秒、60℃ 1 分钟。

4. 实时定量 PCR 数据分析

相对表达的倍数变化=2- $\Delta\Delta Ct$, $\Delta Ct=Ct$ (目标基因)- Ct (18S rRNA), $\Delta\Delta Ct=\Delta Ct$ (处理样本)- ΔCt (未处理对照)。

实验结果表明, 受试化合物对肝细胞没有毒性作用, 对 CYP3A4 酶活性的诱导较弱, 对 CYP3A4 酶基因诱导相对阳性内参也较弱。

测试例 7: 化合物单次灌胃口服给予食蟹猴的药代动力学研究

在溶媒 5%DMSO+10%Solutol+85%Saline 中溶解化合物, 配置浓度 1mg/mL, 给药剂量为 5mpk。给药前称重, 根据体重, 计算给药量, 并通过灌胃口服方式给药。经股静脉或其他合适方式采血, 采血时间点为 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h。每个样品采集约 1mL/时间点, 肝素钠抗凝, 采集后放置冰上。血液样本采集后置于冰上, 血液样本并于 1 小时之内离心分离血浆(离心条件: 2200g, 10 分钟, 2-8° C)。血浆样本在分析前存放时则放于-80° C 冰箱内。

生物样品分析方法及所有样品的分析由美迪西普亚医药科技(上海)有限公司分析实验室完成, 分析样品的同时进行质控样品的日内准确度评价, 并要求超过 66.7%的质控样品的准确度在 80-120%之间。

表 5: 化合物在猴上的药代动力学

	Monkey PK PO (5 mpk)	
化合物编号	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-t} (h*ng/mL)
对照化合物 I	1316.7	4922.7
I-9	5309.2	7794.1
I-10	3563.4	5573.1
I-14	5035.8	7348.3
I-19	4026.7	6815.6

实验结果显示, 受试化合物比对照化合物的 Cmax 和暴露量都高, 预示能够较好的起到激动效果。

测试例 8: 化合物在小鼠体内 IPF 药效实验

该实验需要特定的小鼠 IPF 模型, 由上海澎立公司负责建立并进行化合物的药效实验, 所有动物的试验操作方案均经过澎立 IACUC (实验动物管理和使用委员会) 进行审批。

- 实验步骤包括:
1.

化合物制备: 称取适量化合物粉末, 配制成 DMSO 母液, 分装成实际每天所需剂量, 当天现用现配。按照稀释比例加入所需量的 10% solutol, 涡旋溶解混匀, 最后按照稀释比例加入所需量的 85% saline, DMSO 终含量为 5%, 配制成 0.03 mg/mL 的澄清溶液。
2.

动物分组: 在造模当天, 随机挑选 10 只动物直接列入 G1 空白组, 其他所有动物全部接受气管注射博来霉素进行模型构建。博来霉素注射后, 根据动物体重变化、体重和动物状态, 第一次给药前利用 BioBook 随机分配动物进行入组, 以达到近似的各组均重, 减少组间偏差。
3.

模型构建: 将适量博来霉素溶解在商品化的生理盐水中。模型组动物吸入 1-4%异氟烷进行麻醉, 经气管给予 2 U/kg 的博来霉素, 具体给药量将依据动物体重进行计算。G1 组小鼠在 1-4%异氟烷麻醉条件下经气管内注射等体积生理盐水。
4.

给药: 注射博来霉素的当天视为试验第 0 天。给药方案如下表:

表 6-1 分组及给药方案

组别	测试物	动物数	给药途径	浓度 mg/mL	给药浓度		给药方案 ^b
					mL/kg	mg/kg	

1	正常-溶媒组（5% DMSO+10% solutol+85% saline） ^a	10	p.o.	NA	10	NA	Day7 开始， bid， 连续给溶媒 共 15 天
2	模型-溶媒组（5% DMSO+10% solutol+85% saline） ^a	10	p.o.	NA	10	NA	Day7 开始， bid， 连续给溶媒 共 15 天
3	模型-对照化合物 I	10	p.o.	0.03	10	0.3	Day7 开始， bid， 连续给溶媒 共 15 天
4	模型-受试化合物	10	P.o.	0.03	10	0.3	Day7 开始， bid， 连续给溶媒 共 15 天

a: 溶媒为5% DMSO+10% solutol+85% saline;
b: bid, 上午和下午各给一次, 间隔约 6h; day 22 上午不给药。

5. 肺功能检测：第 22 天，所有实验动物经舒泰（25-50 mg/kg）和甲苯噻嗪（5-10 mg/kg）麻醉后，使用肺功能仪（pulmonary function test, PFT）对动物进行肺功能检测，包括 P-V curve、FVC、IC、VC、Cdyn、Cchord（准静态肺顺应性）指标。

6. 肺切片病理检测：收集肺组织，漂洗 2 次，用滤纸擦干水分后称重。称重完成后左肺利用 10%中性甲醛溶液进行灌注固定，之后浸入 10%中性甲醛溶液中固定保存用于组织病理学评分。经甲醛固定后的左肺，横向切为上中下 3 段，并包埋至同一蜡块，切片，行 Masson’s 染色后，由病理师进行组织病理学评估，评分标准参考下表：

表 6-2 纤维化评分标准

评分	标准
0	正常
1	肺泡或细支气管壁的微小纤维增厚
2	肺壁中度增厚，对肺结构无明显损害
3	纤维化加重，肺结构明确受损，形成纤维带或小纤维团块
4	严重的结构扭曲和大范围纤维化，呈现“蜂窝状”
5	全纤维性视野闭塞

7. 动物安乐死：所有实验动物将在体内试验结束后，利用 CO₂ 和脱颈椎方法进行安乐死处理。

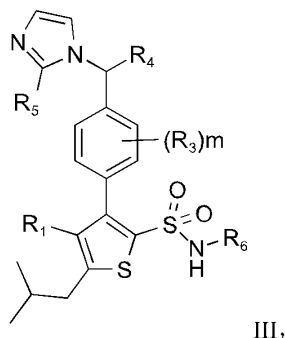
统计分析：试验数据表示成均值±标准误（mean ± S.E.M），采用 SPSS 或 Graphpad Prism 分析数据，P < 0.05 认为具有统计学差异。

实验结果表明，本发明化合物与对照化合物相比，能显著改善 FVC，IC，VC 肺功能指标，且能显著改善肺纤维化评分。

尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例，可以理解的是，上述实施例是示例性的，不能理解为对本发明的限制，本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。

权 利 要 求 书

1. 一种化合物、或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，所述化合物具有式 III 所示的结构：



其中，R₁ 选自卤素、C₁-C₆ 烷基和 C₁-C₆ 卤代烷基；

每个 R₃ 各自独立地选自氢、卤素、氰基、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 环烷基；所述 C₁-C₆ 烷基和 C₃-C₆ 环烷基任选地被 1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、氰基、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₇ 环烷基；当取代基为多个时，所述取代基相同或不同；

m 选自 1、2、3 和 4；

R₄ 选自氢、C₁-C₆ 烷基和 C₁-C₆ 卤代烷基；

R₅ 选自卤素、C₁-C₆ 烷基和 4-7 元杂环烷基；所述 C₁-C₆ 烷基被 1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、4-7 元杂环烷基；所述 4-7 元杂环烷基被 0、1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氰基、C₁-C₆ 烷基、4-7 元杂环烷基；当取代基为多个时，所述取代基相同或不同；

R₆ 选自 5-7 元杂芳环和 -C(O)-X-R₂；

X 选自 NRa 和 O；

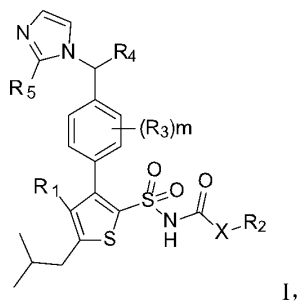
R₂ 为 C₁-C₆ 烷基、4-7 元杂环烷基、5-7 元杂芳环；所述 C₁-C₆ 烷基被 0、1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、C₁-C₃ 烷基、3-7 元杂环烷基、5-7 元杂芳环；所述 4-7 元杂环烷基和 5-7 元杂芳环被 0、1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氰基、氨基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 卤代烷氧基、C₃-C₇ 环烷基、5-7 元杂芳环和 3-7 元杂环烷基；当取代基为多个时，所述取代基相同或不同；

Ra 选自氢和 C₁-C₃ 烷基；或者，Ra 和 R₂ 与其相连的氮原子形成 5-8 元杂环烷基双环；

当 R₅ 选自卤素中的 Cl，R₃ 选自氢，R₁ 选自 C₁-C₆ 烷基中的甲基，R₆ 选自 -C(O)-O-R₂ 时，R₂ 不为甲基；

当 R₆ 选自 5-7 元杂芳环时，R₃ 为氢或 F。

2. 如权利要求 1 所述的化合物、或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述化合物具有式 I 所示化合物：



其中，R₁ 选自卤素、C₁-C₆ 烷基和 C₁-C₆ 卤代烷基；

X 选自 NRa 和 O；

R₂ 为 C₁-C₆ 烷基、5-7 元杂芳环；所述 C₁-C₆ 烷基被 0、1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、C₁-C₃ 烷基、5-7 元杂芳环；当取代基为多个时，所述取代基相同或不同；

每个 R_3 各自独立地选自氢、卤素、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基；所述 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_6 环烷基任选地被 1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基；当取代基为多个时，所述取代基相同或不同；

m 选自 1、2、3 和 4；

R_4 选自氢、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 卤代烷基；

R_5 选自卤素和 C_1 - C_6 烷基；所述 C_1 - C_6 烷基被 1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代：卤素、羟基；当取代基为多个时，所述取代基相同或不同；

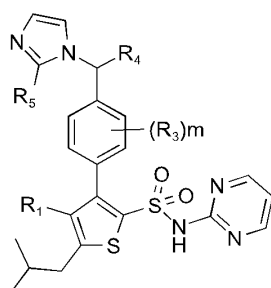
R_a 选自氢和 C_1 - C_3 烷基；或者， R_a 和 R_2 与其相连的氮原子形成 5-8 元杂环烷基双环；

当 R_5 选自卤素中的 Cl， R_3 选自氢， R_1 选自 C_1 - C_6 烷基中的甲基， X 选自 O 时， R_2 不为甲基。

3. 如权利要求 1 所述的化合物、或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于， R_6 选自 5-7 元杂芳环，所述 5-7 元杂芳环中的杂原子为 N；



和/或，所述化合物具有式 IV 所示的结构：



IV。

4. 如权利要求 1~3 任一项所述的化合物、或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述 R_1 选自卤素、 C_1 - C_3 烷基和 C_1 - C_3 卤代烷基；

较佳地，所述 R_1 选自 F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、异丙基、 CH_2F 、 CHF_2 和 CF_3 ；

更佳地，所述 R_1 选自 F、Cl 和甲基；

更佳地，所述 R_1 选自甲基。

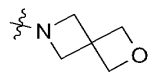
5. 如权利要求 1~2 任一项所述的化合物、或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述 X 选自 NR_a 和 O；所述 R_a 选自氢和甲基；

和/或，所述 X 选自 O；

和/或，所述 X 选自 NR_a ，所述 R_a 选自氢和甲基；

和/或，所述 X 选自 NR_a ， R_a 和 R_2 与其相连的氮原子形成 5-8 元杂环烷基双环，所述 5-8 元杂环烷基双环含有 1、2 或 3 个选自 N、O、S 的杂原子；

和/或，所述 X 选自 NR_a ， R_a 和 R_2 与其相连的氮原子形成 5-8 元杂螺环，所述 5-8 元杂螺环含有 1、2 或 3 个选自 N、O、S 的杂原子；



和/或，所述 X 选自 NR_a ， R_a 和 R_2 与其相连的氮原子形成

6. 如权利要求 1~2 任一项所述的化合物、或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述 R_2 选自 C_1 - C_4 烷基、4-7 元杂环烷基、5-7 元杂芳环；所述 C_1 - C_4 烷基被 0、1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、 C_1 - C_3 烷基、3-7 元杂环烷基、5-7 元杂芳环、4-7 元杂环烷基；所述 4-7 元杂环烷基和 5-7 元杂芳环被 0、1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、 C_1 - C_3 烷基、5-7 元杂芳环；当取代基为多个时，所述取代基相同或不同；

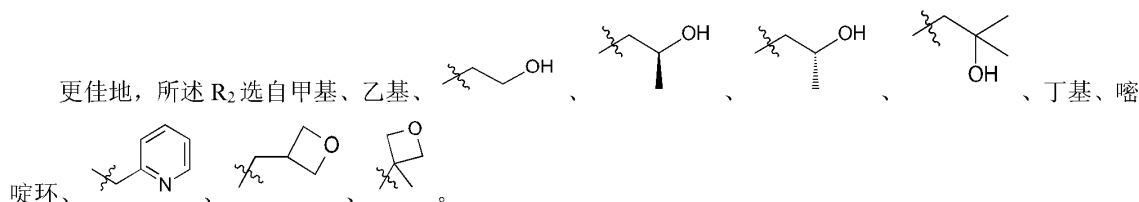
较佳地，所述 R_2 选自 C_1 - C_4 烷基、4-7 元杂环烷基、 C_1 - C_4 烷基-4-7 元杂环烷基、 C_1 - C_4 烷基-5-7 元杂

芳环、-4-7 元杂环烷基-C₁-C₄ 烷基；所述 C₁-C₄ 烷基被 0、1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、C₁-C₃ 烷基；

较佳地，R₂ 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、噻啉环、吡啉环、哒嗪环、吡嗪环；所述 R₂ 被 0、1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、C₁-C₃ 烷基、吡啉环、噻啉环、哒嗪环、吡嗪环；

更佳地，所述 R₂ 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、氮杂环丁基、氧杂环丙基、氧杂环丁基、四氢呋喃环、-C₁-C₄ 烷基-氮杂环丁基、-C₁-C₄ 烷基-氧杂环丙基、-C₁-C₄ 烷基-氧杂环丁基、-氧杂环丁基-C₁-C₄ 烷基、-C₁-C₄ 烷基-四氢呋喃环、-C₁-C₄ 烷基-吡啉环、噻啉环、吡啉环、哒嗪环、吡嗪环；所述甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基被 0、1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、C₁-C₃ 烷基；

较佳地，所述 R₂ 选自甲基、乙基、丙基、丁基、异丁基、吡啉环、噻啉环、-甲基-吡啉环、-甲基-氧杂环丁基、-氧杂环丁基-甲基；所述乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基被羟基取代；



7. 如权利要求 1~3 任一项所述的化合物、或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，满足下列条件的一个或多个：

a) 所述 R₃ 选自氢、卤素、氰基、C₁-C₃ 烷基、C₃-C₄ 环烷基；所述 C₁-C₃ 烷基和 C₃-C₄ 环烷基任选地被 1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、氰基、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₇ 环烷基；当取代基为多个时，所述取代基相同或不同；

m 选自 1、2、3 和 4；

较佳地，所述 R₃ 选自氢、F、Cl、甲基、氰基；所述 m 选自 1、2、3 和 4；

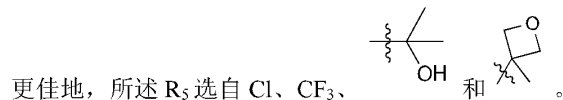
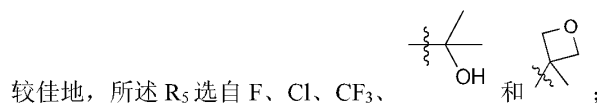
更佳地，所述 R₃ 选自氢、F 和 Cl；

b) 所述 R₄ 选自氢、C₁-C₃ 烷基；

较佳地，所述 R₄ 选自氢、甲基；

更佳地，所述 R₄ 选自氢；

c) 所述 R₅ 选自卤素、C₁-C₃ 烷基和 4-5 元杂环烷基；所述 C₁-C₃ 烷基被 1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、4-7 元杂环烷基；所述 4-5 元杂环烷基被 0、1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氰基、C₁-C₆ 烷基；当取代基为多个时，所述取代基相同或不同；

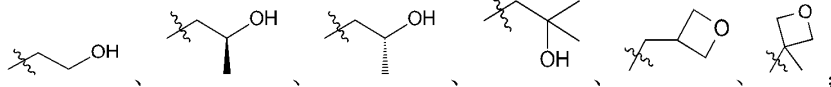


8. 如权利要求 1 所述的化合物、或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，满足下列条件的一个或多个：

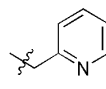
1) 所述 R₅ 选自 Cl，R₃ 选自氢，R₁ 选自甲基，X 选自 O 时，R₂ 选自甲基和 C₂-C₆ 烷基；所述 R₂ 中的甲基被 1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、C₁-C₃ 烷基；所述 R₂ 中的 C₂-C₆ 烷基被 0、1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、C₁-C₃ 烷基；当取代基为多个时，所述取代基相同或不同；

较佳地, R_2 选自乙基、

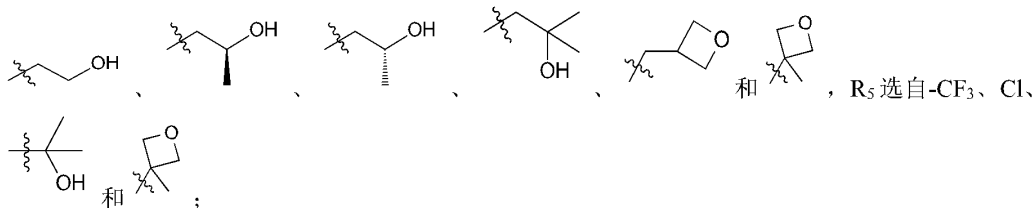
2) R_5 选自 Cl, R_3 选自氢, R_4 选自氢, R_1 选自甲基, X 选自 O 时, R_2 选自乙基、丁基、



3) R_3 选自氢, R_4 选自氢, R_1 选自甲基, X 选自 NH 时, R_2 选自



4) R_1 选自甲基、 R_3 选自氢和 F、 R_4 选自氢时, R_6 选自 $-C(O)-O-R_2$, R_2 选自甲基、丁基、



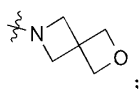
5) R_1 选自甲基, R_3 选自 Cl, R_4 选自氢时, R_6 选自 $-C(O)-O-R_2$, R_2 选自丁基, R_5 选自 $-CF_3$ 和 Cl;

6) R_1 选自甲基、 R_3 选自氢、 R_4 选自氢时, R_6 选自 5-7 元杂芳环, 所述 5-7 元杂芳环中的杂原子为 N;

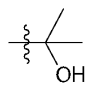
较佳地, R_5 选自 $-CF_3$ 、Cl;

更佳地, R_5 选自 Cl;

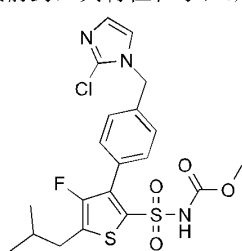
7) 所述 R_1 选自甲基、 R_3 选自氢、 R_4 选自氢, X 选自 NRa, Ra 和 R_2 与其相连的氮原子形成



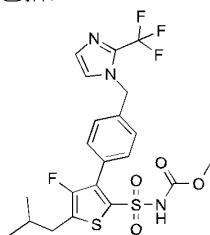
8) 所述 R_1 选自甲基、 R_2 选自甲基、 R_4 选自氢、X 选自 O 时, R_3 选自 F 和 Cl, 或, R_5 选自 $-CF_3$ 和



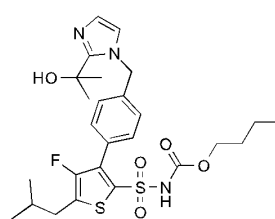
9. 如权利要求 1 所述的化合物、或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药, 其特征在于, 所述化合物包括:



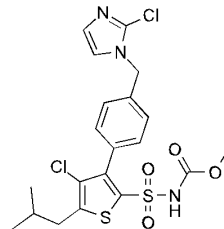
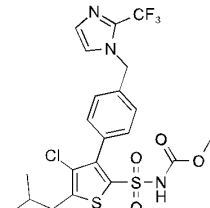
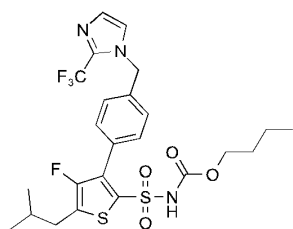
I-1



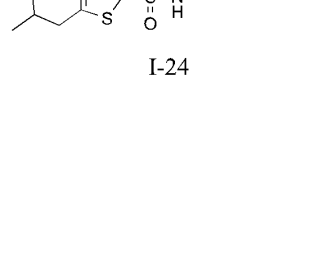
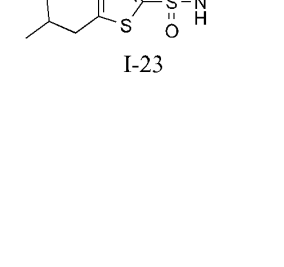
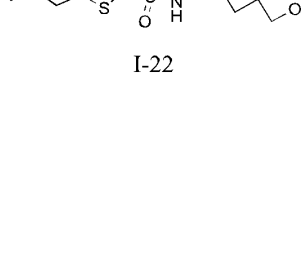
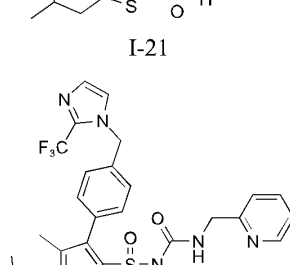
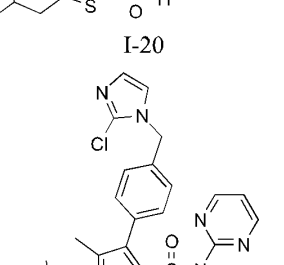
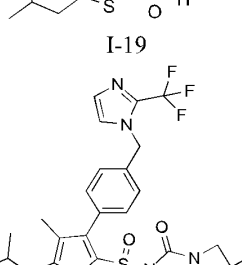
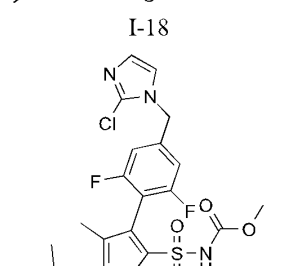
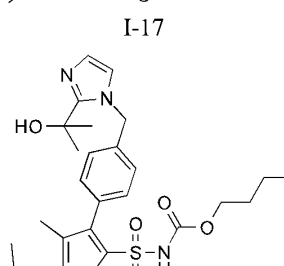
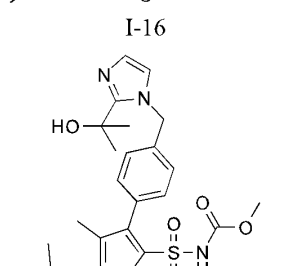
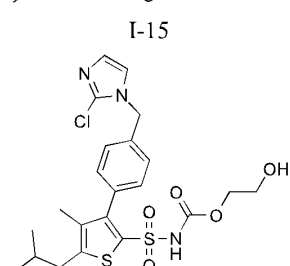
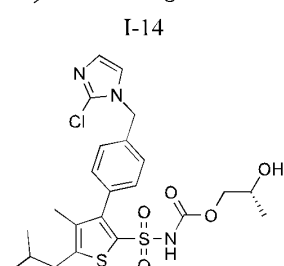
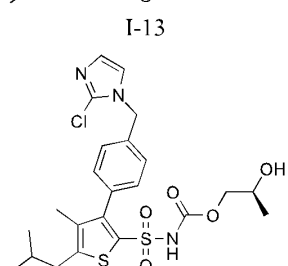
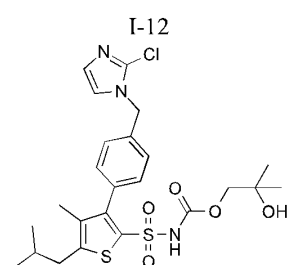
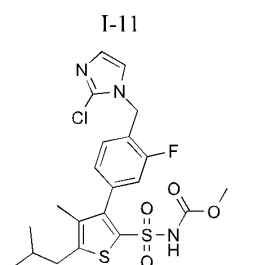
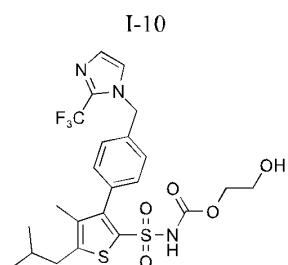
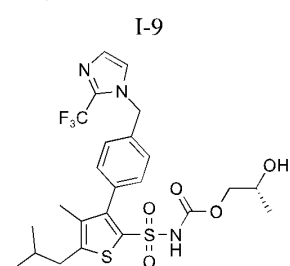
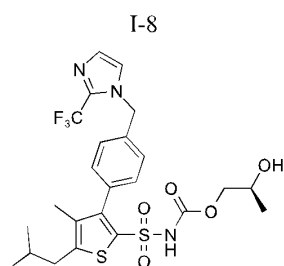
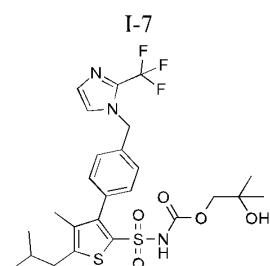
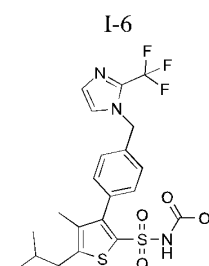
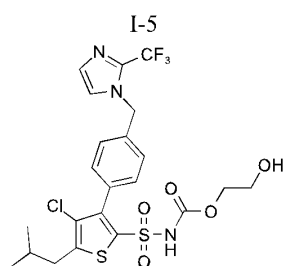
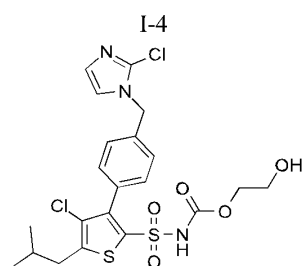
I-2

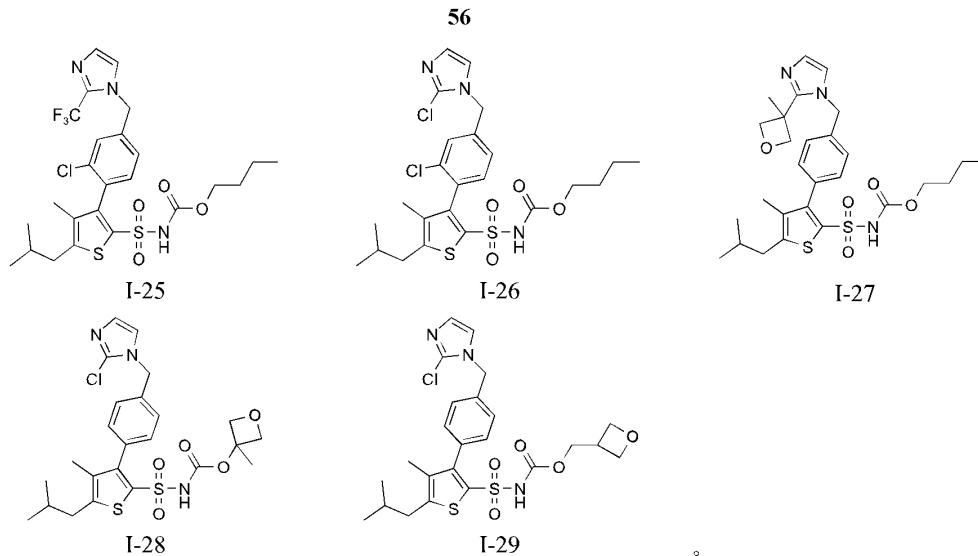


I-3



55





10. 一种药物组合物, 其特征在于, 所述药物组合物包括: 如权利要求 1-9 中任一所述的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药; 和任选地药学上可接受的载体。

11. 一种如权利要求 1-9 中任一所述的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药或权利要求 10 所述的药物组合物的用途, 所述用途包括:

作为 AT2R 激动剂;

和/或，预防和/或治疗 AngII的内源性产生不足的疾病；

和/或，预防和/或治疗期望或需要 AngII作用增加的疾病；

和/或，制备 AT2R 激动剂；

和/或，制备预防和/或治疗 AT2R 在其中表达并且期望或必需对其进行刺激的疾病的药物、药物组合或制剂。

12. 一种预防和/或治疗疾病的方法, 其特征在于, 所述疾病为:

AngII的内源性产生不足的疾病,

和/或期望或必需增加 AngII作用的疾病,

和/或 AT2R 表达并且产生刺激是期望或必需的疾病;

所述方法包括:

向正患或易患所述疾病的人使用治疗有效量的权利要求 1-9 中任一所述的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药或权利要求 10 所述的药物组合物。

13. 如权利要求 11 所述的用途或权利要求 12 所述的方法, 其特征在于, 所述疾病为胃肠道、心血管系统、呼吸道、肾脏、眼睛、女性生殖系统或中枢神经系统的疾病。

14. 如权利要求 11 所述的用途或权利要求 12 所述的方法，其特征在于，所述疾病为食管炎、巴雷特式食道、胃溃疡、十二指肠溃疡、消化不良、胃食道反流、过敏性肠综合征、炎症肠炎、胰腺炎、肝病、胆囊病、多器官衰竭、脓毒病、口干燥症、胃炎、胃溃疡、胃酸过多症、胆道疾病、腹部疾病、节段性回肠炎、溃疡结肠炎、腹泻、便秘、急绞痛、吞咽困难、恶心、呕吐、舍格伦综合征、炎症疾病、哮喘、阻塞性肺病、肺炎、肺部高血压、成人呼吸窘迫综合征、特发性肺纤维化、肾衰、肾炎、肾高血压、糖尿病性视网膜病变、早产儿视网膜病变、视网膜微血管化、排卵机制障碍、高血压、心肌肥大、心力衰竭、动脉粥样硬化、动脉血栓、静脉血栓、内皮功能障碍、内皮损害、气球扩张术后狭窄、血管生成、糖尿病并发症、微血管功能障碍、心绞痛、心律不齐、间歇性跛行、先兆子痫、心肌梗塞、再梗死、缺血性损害、勃起功能障碍、新内膜增生、认知功能障碍、摄食功能障碍、口渴、中风、脑出血、脑栓塞、脑梗塞、肥大病、前列腺增生、自体免疫疾病、牛皮癣、肥胖、神经再生、溃疡、脂肪组织肥大的抑制、干细胞分化和增殖、癌症、细胞凋亡、肿瘤、增生糖尿病、神经损害或器官排斥。

15. 如权利要求 11 所述的用途或权利要求 12 所述的方法, 其特征在于, 所述疾病为哮喘、阻塞性肺病、肺炎、肺部高血压、成人呼吸窘迫综合征、特发性肺纤维化。