

一种含苯环的化合物及其应用

本申请要求申请日为 2019/11/29 的中国专利申请 201911203127.2 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及一种含苯环的化合物及其应用。

背景技术

ATP 受体基于分子结构、转导机理和药理学特性被分类成两个主要家族，P2Y-和 P2X-嘌呤受体。P2X-嘌呤受体是 ATP-门控的阳离子通道的家族，已克隆数种亚型，包括：六种同聚受体，P2X1；P2X2；P2X3；P2X4；P2X5；和 P2X7；和三种杂聚受体 P2X2/3，P2X4/6，P2X1/5。P2X4 受体是目前 P2X 家族唯一解出晶体结构的亚型，且其分辨率高达 2.8 Å，并且研究发现，P2X4 是对 Ca^{2+} 通透性最强的 P2X 亚型。

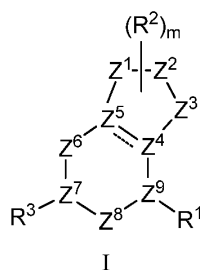
咳嗽是呼吸系统疾病的主要症状表现，呼吸科门诊中，70%~80% 的患者都具有咳嗽症状。随着 COPD、IPF 等患病率逐渐升高，而咳嗽作为大多数呼气道疾病的主要表现症状，需求也随之增大。作为机体的防御性神经反射，咳嗽有利于清除呼吸道分泌物和有害因子，但频繁剧烈的咳嗽会对患者的工作、生活和社会活动造成严重影响。

目前涉及 P2X4 靶点相关的在研药物的适应症多为神经性疼痛或炎症，尚无咳嗽适应症相关药物在研信息。并且尚无 P2X4 抑制途径治疗包括慢性咳嗽在内的众多病症的药物上市。因此，开发新的可抑制 P2X4 活性的化合物对于疾病的治疗具有积极意义。

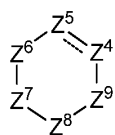
发明内容

本发明所要解决的技术问题是现有的 P2X4 拮抗剂的结构单一，为此，本发明提供了一种含苯环的化合物及其应用。该化合物具有高的 P2X4 拮抗活性，且具有较好的选择性，毒性较低、代谢稳定性较好。

本发明提供了一种如式 I 所示的含苯环的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体或其同位素化合物；



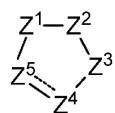
其中,  为单键或双键;



为苯环、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 6

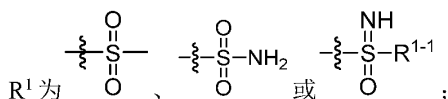
元杂烷环”、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 6 元杂烯环”

或“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 6 元杂芳环”;



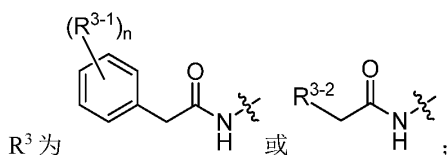
为“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂芳

环”或“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂烯环”;



R^{1-1} 为卤素、羟基、氨基、 $-NHR^{1-1-4}$ 、 $-N(R^{1-1-5})(R^{1-1-6})$ 、 $C_1\sim C_6$ 的烷基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷基、被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、或、被一个或多个 R^{1-1-3} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~7 元杂环烷基”;

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 、 R^{1-1-4} 、 R^{1-1-5} 和 R^{1-1-6} 独立地为卤素、羟基、 $C_1\sim C_6$ 的烷基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基或“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~7 元杂环烷基”;



n 为 0、1、2 或 3;

R^{3-1} 独立地为卤素、羟基、 $C_1\sim C_6$ 的烷基、 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、或、 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基;

R^{3-2} 为被一个或多个 R^{3-2-1} 取代的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂环烷基”、或、被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”;

R^{3-2-1} 、 R^{3-2-2} 和 R^{3-2-3} 独立地为卤素、羟基、 $C_1\sim C_6$ 的烷基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基、或、 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基;

m 为 0、1 或 2;

R^2 为氧代、卤素、氰基、 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基、 $C_2\sim C_6$ 的烯基、被一个或多个 R^{2-7} 取代的 $C_2\sim C_6$ 的烯基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-3} 取代的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂环烷基”、“杂原子数为 1 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种的 4 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{2-6} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”、苯基、被一个或多个 R^{2-4} 取代的苯基、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”、被一个或多个 R^{2-5} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”或 $-(C=O)-R^{2-2}$;

R^{2-1} 独立地为羟基、卤素、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-1-8} 取代的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{2-1-7} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”、苯基、被一个或多个 R^{2-1-1} 取代的苯基、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”、被一个或多个 R^{2-1-6} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”、 $-OR^{2-1-2}$ 、 $-N(R^{2-1-3})(R^{2-1-4})$ 、或、 $-S(=O)_2-R^{2-1-5}$;

R^{2-1-1} 、 R^{2-1-6} 、 R^{2-1-7} 和 R^{2-1-8} 独立地为氧代、羟基、氨基、羧基、卤素、 $-CN$ 、 $C_1\sim C_6$ 的烷基、被一个或多个卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷基、 $-OR^{2-1-1-1}$ 、或、 $-N(R^{2-1-1-2})(R^{2-1-1-3})$ ； $R^{2-1-1-1}$ 、 $R^{2-1-1-2}$ 和 $R^{2-1-1-3}$ 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基；

R^{2-1-2} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基；

R^{2-1-3} 和 R^{2-1-4} 独立地为氢、 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基；

R^{2-1-5} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基；

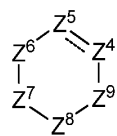
R^{2-3} 和 R^{2-6} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基；

R^{2-4} 和 R^{2-5} 独立地为卤素、羟基、 $-N(R^{2-4-1})(R^{2-4-2})$ 或 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基； R^{2-4-1} 和 R^{2-4-2} 独立地为氢、 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基；

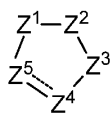
R^{2-7} 独立地为卤素；

R^{2-2} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、苯基、或、被一个或多个 R^{2-2-1} 取代的苯基； R^{2-2-1} 独立地为卤素。

在某一方案中，上述的如式 I 所示的含苯环的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体或其同位素化合物里，某些基团具有如下定义，未提及的基团的定义如上任一方案所述（本段内容以下简称为“在某一方案中”）：

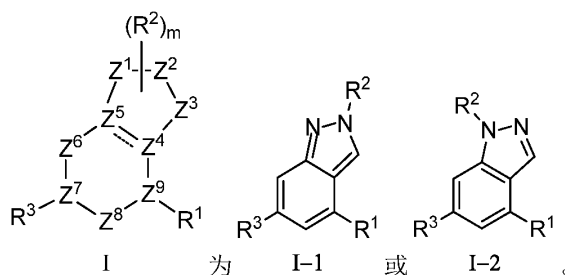


为苯环或“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N 的 6 元杂芳环”。



在某一方案中：为“杂原子数为 1 个或 2 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂芳环”或“杂原子数为 1 个或 2 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂烯环”。

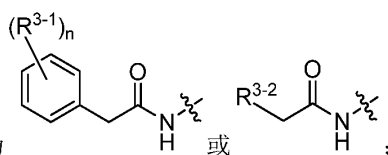
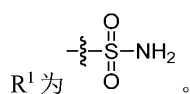
在某一方案中：



在某一方案中： R^1 为 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-\text{R}^{1-1}$ ；

R^{1-1} 为 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷基。

在某一方案中：



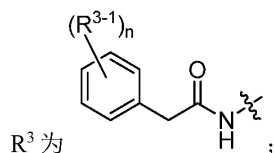
n 为 1；

R^{3-1} 为卤素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷氧基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、或、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷氧基取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷氧基；

R^{3-2} 为被一个或多个 R^{3-2-1} 取代的 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、或、被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”；

R^{3-2-1} 和 R^{3-2-3} 独立地为卤素或羟基。

在某一方案中：



n 为 1;

R^{3-1} 为卤素。

在某一方案中:

m 为 0 或 1。

在某一方案中:

R^2 为卤素、氰基、 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基、 $C_2\sim C_6$ 的烯基、被一个或多个 R^{2-7} 取代的 $C_2\sim C_6$ 的烯基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-3} 取代的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂环烷基”、“杂原子数为 1 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种的 4 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{2-6} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{2-4} 取代的苯基或 $-(C=O)-R^{2-2}$;

R^{2-1} 独立地为羟基、卤素、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{2-1-1} 取代的苯基、被一个或多个 R^{2-1-6} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”、 $-OR^{2-1-2}$ 、 $-N(R^{2-1-3})(R^{2-1-4})$ 、或、 $-S(=O)_2-R^{2-1-5}$;

R^{2-1-1} 和 R^{2-1-6} 独立地为羟基、氨基、卤素、 $-CN$ 、 $C_1\sim C_6$ 的烷基、被一个或多个卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷基、 $-OR^{2-1-1-1}$ 、或、 $-N(R^{2-1-1-2})(R^{2-1-1-3})$; $R^{2-1-1-1}$ 、 $R^{2-1-1-2}$ 和 $R^{2-1-1-3}$ 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基;

R^{2-1-2} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基;

R^{2-1-3} 和 R^{2-1-4} 独立地为氢、 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基;

R^{2-1-5} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基;

R^{2-3} 和 R^{2-6} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基;

R^{2-4} 独立地为卤素;

R^{2-7} 独立地为卤素;

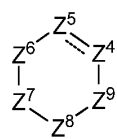
R^{2-2} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、苯基、或、被一个或多个 R^{2-2-1} 取代的苯基; R^{2-2-1} 独立地为卤素。

在某一方案中:

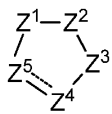
R^2 为 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基、被一个 R^{2-1} 取代的 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基、或、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基;

R^{2-1} 独立地为卤素、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-1-1} 取代的苯基、或、 $-OR^{2-1-2}$; R^{2-1-1} 独立地为氨基、卤素、 $-CN$ 、 $C_1\sim C_6$ 的烷基、被一个或多个卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $-OR^{2-1-1-1}$; $R^{2-1-1-1}$ 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基; R^{2-1-2} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基。

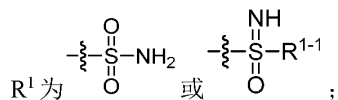
在某一方案中:



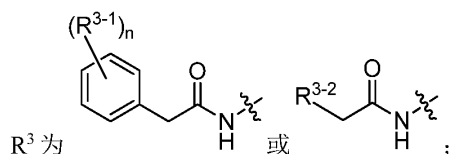
为苯环或“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N 的 6 元杂芳环”;



为“杂原子数为 1 个或 2 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂芳环”或“杂原子数为 1 个或 2 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂烯环”;



R^{1-1} 为 $C_1 \sim C_6$ 的烷基;



n 为 1;

R^{3-1} 为卤素、 $C_1 \sim C_6$ 的烷基、 $C_1 \sim C_6$ 的烷氧基、 $C_3 \sim C_6$ 的环烷基、或、 $C_1 \sim C_6$ 的烷氧基取代的 $C_1 \sim C_6$ 的烷氧基;

R^{3-2} 为被一个或多个 R^{3-2-1} 取代的 $C_3 \sim C_6$ 的环烷基、或、被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”;

R^{3-2-1} 和 R^{3-2-3} 独立地为卤素或羟基;

m 为 0、1 或 2;

R^2 为卤素、氰基、 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基、 $C_2 \sim C_6$ 的烯基、被一个或多个 R^{2-7} 取代的 $C_2 \sim C_6$ 的烯基、 $C_3 \sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-3} 取代的 $C_3 \sim C_6$ 的环烷基、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂环烷基”、“杂原子数为 1 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种的 4 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{2-6} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{2-4} 取代的苯基或 $-(C=O)-R^{2-2}$;

R^{2-1} 独立地为羟基、卤素、 $C_3 \sim C_6$ 的环烷基、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{2-1-1} 取代的苯基、被一个或多个 R^{2-1-6} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”、 $-OR^{2-1-2}$ 、 $-N(R^{2-1-3})(R^{2-1-4})$ 、或、 $-S(=O)_2-R^{2-1-5}$;

R^{2-1-1} 和 R^{2-1-6} 独立地为羟基、氨基、卤素、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ 的烷基、被一个或多个卤素取代的 $C_1 \sim C_6$ 的烷基、 $-OR^{2-1-1-1}$ 、或、 $-N(R^{2-1-1-2})(R^{2-1-1-3})$; $R^{2-1-1-1}$ 、 $R^{2-1-1-2}$ 和 $R^{2-1-1-3}$ 独立地为 $C_1 \sim C_6$ 的烷基;

R^{2-1-2} 独立地为 $C_1 \sim C_6$ 的烷基或 $C_3 \sim C_6$ 的环烷基;

R^{2-1-3} 和 R^{2-1-4} 独立地为氢、 $C_1 \sim C_6$ 的烷基或 $C_3 \sim C_6$ 的环烷基;

R^{2-1-5} 独立地为 $C_1 \sim C_6$ 的烷基或 $C_3 \sim C_6$ 的环烷基;

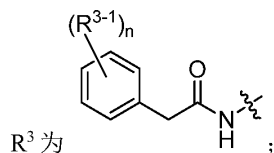
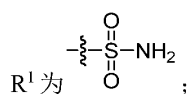
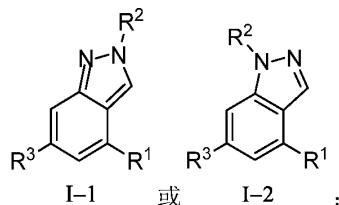
R^{2-3} 和 R^{2-6} 独立地为 $C_1 \sim C_6$ 的烷基;

R^{2-4} 独立地为卤素；

R^{2-7} 独立地为卤素；

R^{2-2} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、苯基、或、被一个或多个 R^{2-2-1} 取代的苯基； R^{2-2-1} 独立地为卤素。

在某一方案中：



n 为 1；

R^{3-1} 为卤素；

m 为 0 或 1；

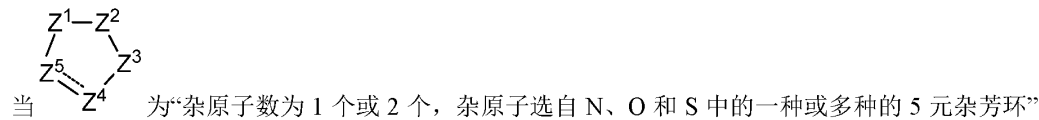
R^2 为 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基、被一个 R^{2-1} 取代的 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基、或、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基；

R^{2-1} 独立地为卤素、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-1-1} 取代的苯基、或、 $-OR^{2-1-2}$ ； R^{2-1-1} 独立地为氨基、卤素、 $-CN$ 、 $C_1\sim C_6$ 的烷基、被一个或多个卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $-OR^{2-1-1-1}$ ； $R^{2-1-1-1}$ 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基； R^{2-1-2} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基。

在某一方案中： Z^4 为碳。

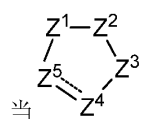
在某一方案中： Z^5 为碳。

在某一方案中：



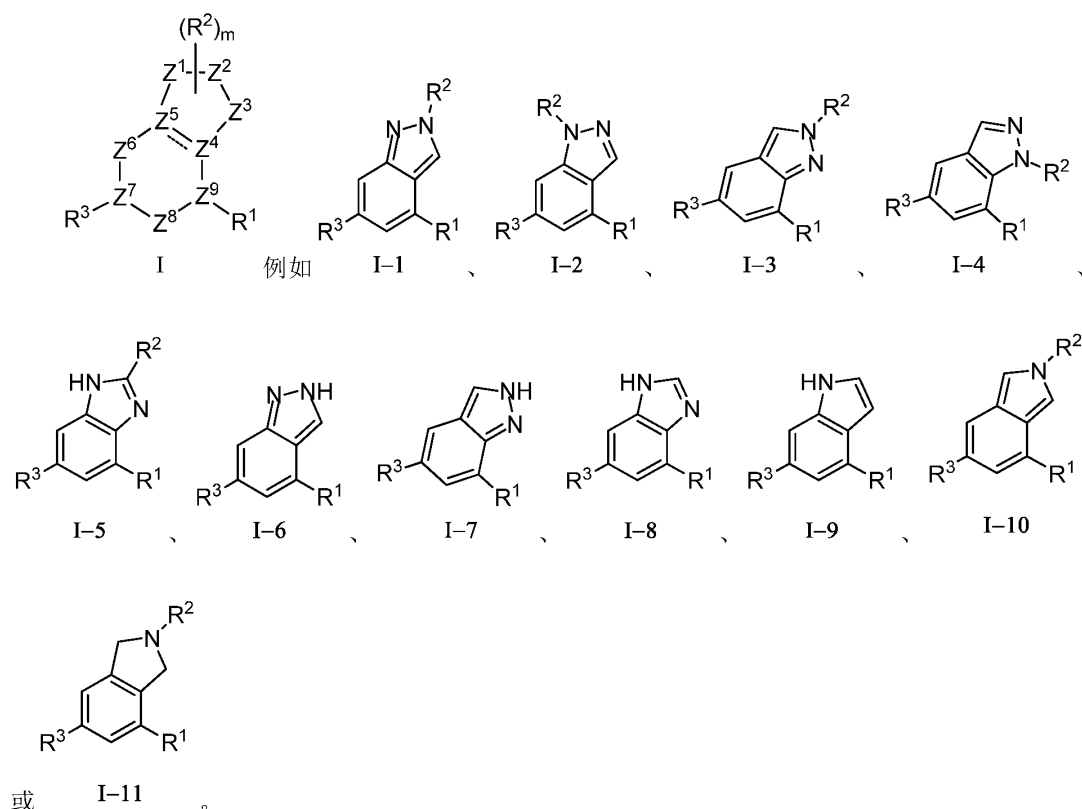
时，所述的“杂原子数为 1 个或 2 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂芳环”例如“杂原子数为 1 个或 2 个，杂原子选自 N 的 5 元杂芳环”，又例如吡咯环、吡啶环或咪唑环。

在某一方案中：



当为“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂烯环”时，所述的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂烯环”例如“杂原子数为 1 个或 2 个，杂原子选自 N 的 5 元杂烯环”，又例如 2,5-二氢吡咯环。

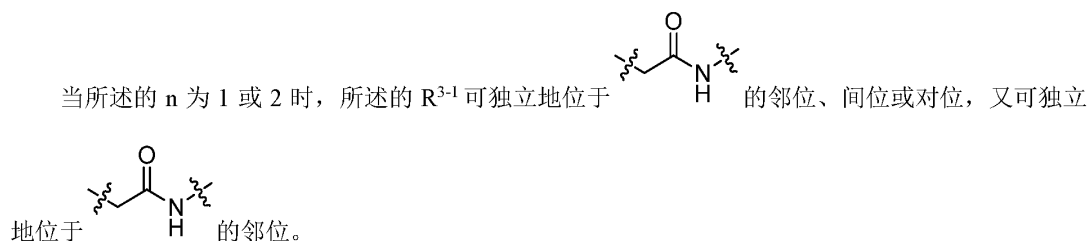
在某一方案中：



在某一方案中：

当所述的 R^{1-1} 为 $C_1 \sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1 \sim C_6$ 的烷基例如 $C_1 \sim C_4$ 的烷基，又例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

在某一方案中：



在某一方案中：

当所述的 R^{3-1} 为卤素时, 所述的卤素例如氟、氯、溴或碘, 又例如氯。

在某一方案中:

当所述的 R^{3-1} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时, 所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基例如 $C_1\sim C_4$ 的烷基, 又例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

在某一方案中:

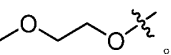
当所述的 R^{3-1} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基时, 所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基例如 $C_1\sim C_4$ 的烷氧基, 又例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基。

在某一方案中:

当所述的 R^{3-1} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基时, 所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基例如 $C_1\sim C_4$ 的烷氧基, 又例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基。

在某一方案中:

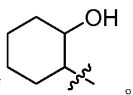
当所述的 R^{3-1} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基时, 所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基取代的 $C_1\sim C_6$

的烷氧基例如 。

在某一方案中:

当所述的 R^{3-2} 为被一个或多个 R^{3-2-1} 取代的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时, 所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

当所述的 R^{3-2} 为被一个或多个 R^{3-2-1} 取代的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时, 所述的被一个 R^{3-2-1} 取代的 $C_3\sim C_6$

的环烷基例如 。

在某一方案中:

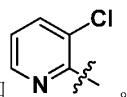
当所述的 R^{3-2-3} 为卤素时, 所述的卤素例如氟、氯、溴或碘, 又例如氯。

在某一方案中:

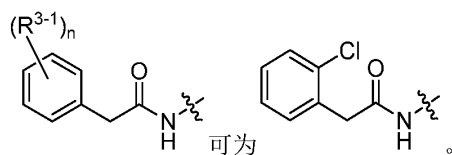
当所述的 R^{3-2} 为被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”时, 所述的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”例如“杂原子数为 1 个或 2 个, 杂原子选自 N 的 5~6 元杂芳基”, 又例如吡啶基。

在某一方案中:

当所述的 R^{3-2} 为被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”时, 所述的被一个 R^{3-2-3} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂

原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”例如 。

在某一方案中:



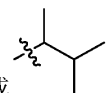
在某一方案中：

当所述的 R^2 为卤素时，所述的卤素例如氟、氯、溴或碘，又例如氯。

在某一方案中：

当所述的 R^2 为 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基时，所述的 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基例如 $C_1 \sim C_6$ 的烷基，又例如 $C_1 \sim C_5$ 的烷基，

还例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基或



在某一方案中：

当所述的 R^2 为被一个或多个 R^{2-1} 取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基时，所述的 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基例如 $C_1 \sim C_6$ 的烷基，又例如 $C_1 \sim C_4$ 的烷基，还例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，更例如甲基、乙基、异丙基或异丁基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1} 为卤素时，所述的卤素例如氟、氯、溴或碘，又例如氟。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1} 为 $C_3 \sim C_6$ 的环烷基时，所述的 $C_3 \sim C_6$ 的环烷基例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1} 为“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”，所述的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”例如“杂原子数为 1 个或 2 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元或 6 元杂环烷基”，又例如四氢呋喃基、吗啉基或四氢吡喃基，还例如四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、吗啉-1-基或四氢吡喃-4-基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1} 为被一个或多个 R^{2-1-6} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”时，所述的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”例如“杂原子数为 1 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”，又例如吡啶基，还例如吡啶-3-基或吡啶-4-基。

在某一方案中：

所述的 R^{2-1-1} 可独立地位于苯基的邻位、间位或对位。

在某一方案中：

所述的 R^{2-1-6} 可独立地位于 6 元杂芳基的邻位、间位或对位。

在某一方案中：

所述的 R^{2-1-6} 可独立地位于 5 元杂芳基的邻位或间位。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1-1} 为卤素时，所述的卤素例如氟、氯、溴或碘，又例如氟或氯。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1-1} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基例如 $C_1\sim C_4$ 的烷基，又例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，还例如甲基或异丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1-1} 为被一个或多个卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的卤素例如氟、氯、溴或碘，又例如氟。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1-1} 为被一个或多个卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基例如 $C_1\sim C_4$ 的烷基，又例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，还例如甲基或异丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1-1} 为被一个或多个卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的被多个卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷基例如三氟甲基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1-6} 为卤素时，所述的卤素例如氟、氯、溴或碘，又例如氟。

在某一方案中：

当所述的 $R^{2-1-1-1}$ 、 $R^{2-1-1-2}$ 和 $R^{2-1-1-3}$ 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基例如 $C_1\sim C_4$ 的烷基，又例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，还例如甲基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1-2} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基例如 $C_1\sim C_4$ 的烷基，又例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，还例如甲基或异丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1-2} 为 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时，所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基，又例如环丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1-3} 和 R^{2-1-4} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基例如 $C_1\sim C_4$ 的烷基，又例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，还例如甲基或异丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1-3} 和 R^{2-1-4} 为 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时，所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基，又例如环丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1-5} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基例如 $C_1\sim C_4$ 的烷基，又例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，还例如甲基或异丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1-5} 为 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时，所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基，又例如环丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^2 为 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时，所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基，又例如环丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-3} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基例如 $C_1\sim C_4$ 的烷基，又例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，还例如甲基、乙基或异丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^2 为被一个或多个 R^{2-3} 取代的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时，所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基，又例如环丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^2 为 $C_2\sim C_6$ 的烯基时，所述的 $C_2\sim C_6$ 的烯基例如 $C_2\sim C_4$ 的烯基，又例如乙烯基或丙烯基。

在某一方案中：

当所述的 R^2 为被一个或多个 R^{2-7} 取代的 $C_2\sim C_6$ 的烯基时，所述的 $C_2\sim C_6$ 的烯基例如 $C_2\sim C_4$ 的烯基，又例如乙烯基或丙烯基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-7} 为卤素时，所述的卤素例如氟、氯、溴或碘，还例如氟。

在某一方案中：

当所述的 R^2 为“杂原子数为 1 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种的 4 元杂环烷基”时，所述的“杂原子数为 1 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种的 4 元杂环烷基”例如氧杂环丁基，又例如氧杂环丁-3-基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-6} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基例如 $C_1\sim C_4$ 的烷基，又例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，还例如甲基。

在某一方案中：

当所述的 R^2 为被一个或多个 R^{2-6} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”时，所述的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”例如“杂原子数为 1 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种的 4~6

元杂环烷基”，又例如氧杂环丁基，还例如氧杂环丁-3-基。

在某一方案中：

所述的 R^{2-4} 可独立地位于苯基的邻位、间位或对位。

在某一方案中：

当 R^{2-4} 为卤素时，所述的卤素例如氟、氯、溴或碘，还例如氟或氯。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-2} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基例如 $C_1\sim C_4$ 的烷基，又例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，还例如异丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-2} 为 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时，所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基，又例如环丙基。

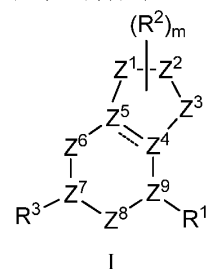
在某一方案中：

所述的 R^{2-2-1} 可独立地位于苯基的邻位、间位或对位。

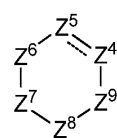
在某一方案中：

当 R^{2-2-1} 为卤素时，所述的卤素例如氟、氯、溴或碘，还例如氟。

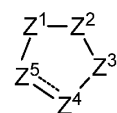
在某一方案中：



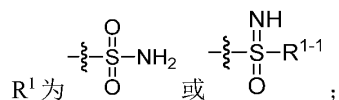
其中， $Z^5=Z^4$ 为单键或双键；



为苯环、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 6 元杂烷环”、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 6 元杂烯环”或“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 6 元杂芳环”；

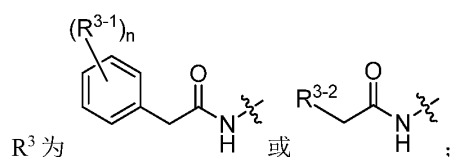


为“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂芳环”或“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂烯环”；



R^{1-1} 为卤素、羟基、氨基、 $-\text{NHR}^{1-1-4}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{1-1-5})(\text{R}^{1-1-6})$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷基、被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、或、被一个或多个 R^{1-1-3} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~7 元杂环烷基”；

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 、 R^{1-1-4} 、 R^{1-1-5} 和 R^{1-1-6} 独立地为卤素、羟基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷氧基或“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~7 元杂环烷基”；



n 为 0、1、2 或 3；

R^{3-1} 独立地为卤素、羟基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷氧基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、或、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷氧基取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷氧基；

R^{3-2} 为被一个或多个 R^{3-2-1} 取代的 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂环烷基”、或、被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”；

R^{3-2-1} 、 R^{3-2-2} 和 R^{3-2-3} 独立地为卤素、羟基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷氧基、或、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷氧基取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷氧基；

m 为 0 或 1；

R^2 为氧代、氰基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ 的烷基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ 的烷基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-3} 取代的 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂环烷基”、苯基、被一个或多个 R^{2-4} 取代的苯基、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”、被一个或多个 R^{2-5} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”或 $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^{2-2}$ ；

R^{2-1} 独立地为羟基、卤素、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-1-8} 取代的 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{2-1-7} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”、苯基、被一个或多个 R^{2-1-1} 取代的苯基、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”、被一个或多个 R^{2-1-6} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”、 $-\text{OR}^{2-1-2}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{2-1-3})(\text{R}^{2-1-4})$ 、或、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{2-1-5}$ ；

R^{2-1-1} 、 R^{2-1-6} 、 R^{2-1-7} 和 R^{2-1-8} 独立地为氧代、羟基、氨基、羧基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷基、被

一个或多个卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷基、 $-OR^{2-1-1-1}$ 、或、 $-N(R^{2-1-1-2})(R^{2-1-1-3})$; $R^{2-1-1-1}$ 、 $R^{2-1-1-2}$ 和 $R^{2-1-1-3}$ 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基;

R^{2-1-2} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基;

R^{2-1-3} 和 R^{2-1-4} 独立地为氢、 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基;

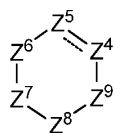
R^{2-1-5} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基;

R^{2-3} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基;

R^{2-4} 和 R^{2-5} 独立地为卤素、羟基、 $-N(R^{2-4-1})(R^{2-4-2})$ 或 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基; R^{2-4-1} 和 R^{2-4-2} 独立地为氢、 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基;

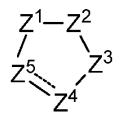
R^{2-2} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、苯基、或、被一个或多个 R^{2-2-1} 取代的苯基; R^{2-2-1} 独立地为卤素。

在某一方案中, 上述的如式 I 所示的含苯环的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体或其同位素化合物里, 某些基团具有如下定义, 未提及的基团的定义如上任一方案所述(本段内容以下简称“在某一方案中”):



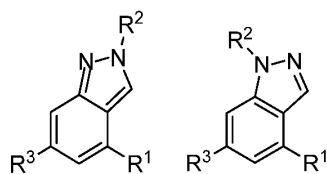
为苯环或“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N 的 6 元杂芳环”。

在某一方案中:



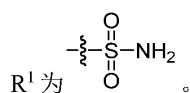
为“杂原子数为 1 个或 2 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂芳环”。

在某一方案中:



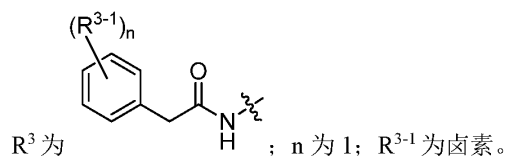
如式 I 所示的化合物为 I-1 或 I-2。

在某一方案中:



R^1 为。

在某一方案中:



在某一方案中:

R^2 为氰基、 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-3} 取代的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-4} 取代的苯基或 $-(C=O)-R^{2-2}$ 。

在某一方案中:

R^2 为 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基、被一个 R^{2-1} 取代的 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基、或、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基。

在某一方案中:

R^{2-1} 独立地为羟基、卤素、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-1-1} 取代的苯基、被一个或多个 R^{2-1-6} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”、 $-OR^{2-1-2}$ 、 $-N(R^{2-1-3})(R^{2-1-4})$ 、或、 $-S(=O)_2-R^{2-1-5}$;

R^{2-1-1} 和 R^{2-1-6} 独立地为羟基、卤素、 $-OR^{2-1-1-1}$ 、或、 $-N(R^{2-1-1-2})(R^{2-1-1-3})$; $R^{2-1-1-1}$ 、 $R^{2-1-1-2}$ 和 $R^{2-1-1-3}$ 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基;

R^{2-1-2} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基;

R^{2-1-3} 和 R^{2-1-4} 独立地为氢、 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基;

R^{2-1-5} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基。

在某一方案中:

R^{2-1} 独立地为卤素、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-1-1} 取代的苯基、或、 $-OR^{2-1-2}$; R^{2-1-1} 为卤素; R^{2-1-2} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基。

在某一方案中:

R^{2-3} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基。

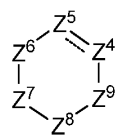
在某一方案中:

R^{2-4} 独立地为卤素。

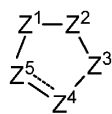
在某一方案中:

R^{2-2} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、苯基、或、被一个或多个 R^{2-2-1} 取代的苯基; R^{2-2-1} 独立地为卤素。

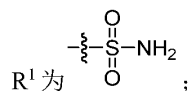
在某一方案中:



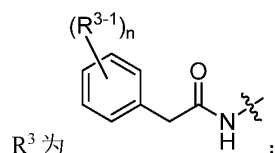
为苯环或“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N 的 6 元杂芳环”;



为“杂原子数为1个或2个，杂原子选自N、O和S中的一种或多种的5元杂芳环”；



R¹为



R³为

n为1；

R³⁻¹为卤素；

m为0或1；

R²为氰基、C₁~C₁₀的烷基、被一个或多个R²⁻¹取代的C₁~C₁₀的烷基、C₃~C₆的环烷基、被一个或多个R²⁻³取代的C₃~C₆的环烷基、被一个或多个R²⁻⁴取代的苯基或-(C=O)-R²⁻²；

R²⁻¹独立地为羟基、卤素、C₃~C₆的环烷基、被一个或多个R²⁻¹⁻¹取代的苯基、被一个或多个R²⁻¹⁻⁶取代的“杂原子数为1个、2个或3个，杂原子选自N、O和S中的一种或多种的5~6元杂芳基”、-OR²⁻¹⁻²、-N(R²⁻¹⁻³)(R²⁻¹⁻⁴)、或、-S(=O)₂-R²⁻¹⁻⁵；

R²⁻¹⁻¹和R²⁻¹⁻⁶独立地为羟基、卤素、-OR²⁻¹⁻¹⁻¹、或、-N(R²⁻¹⁻¹⁻²)(R²⁻¹⁻¹⁻³)；R²⁻¹⁻¹⁻¹、R²⁻¹⁻¹⁻²和R²⁻¹⁻¹⁻³独立地为C₁~C₆的烷基；

R²⁻¹⁻²独立地为C₁~C₆的烷基或C₃~C₆的环烷基；

R²⁻¹⁻³和R²⁻¹⁻⁴独立地为氢、C₁~C₆的烷基或C₃~C₆的环烷基；

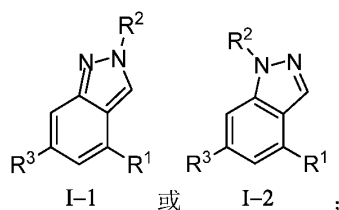
R²⁻¹⁻⁵独立地为C₁~C₆的烷基或C₃~C₆的环烷基；

R²⁻³独立地为C₁~C₆的烷基；

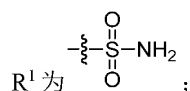
R²⁻⁴独立地为卤素；

R²⁻²为C₁~C₆的烷基、C₃~C₆的环烷基、苯基、或、被一个或多个R²⁻²⁻¹取代的苯基；R²⁻²⁻¹独立地为卤素。

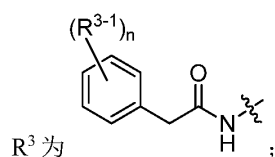
在某一方案中：



I-1 或 I-2 ；



R¹为



n 为 1;

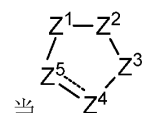
R^{3-1} 为卤素;

m 为 0 或 1;

R^2 为 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基、被一个 R^{2-1} 取代的 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基、或、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基;

R^{2-1} 独立地为卤素、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-1-1} 取代的苯基、或、 $-OR^{2-1-2}$; R^{2-1-1} 为卤素; R^{2-1-2} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基。

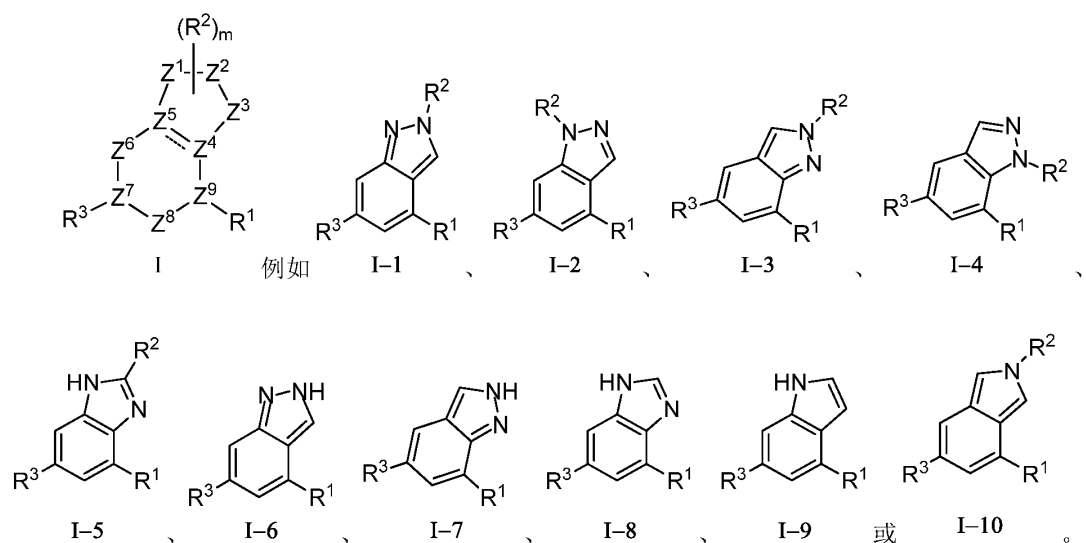
在某一方案中:



当 为“杂原子数为 1 个或 2 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂芳环”

时, 所述的“杂原子数为 1 个或 2 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂芳环”例如“杂原子数为 1 个或 2 个, 杂原子选自 N 的 5 元杂芳环”, 又例如吡咯环、吡唑环或咪唑环。

在某一方案中:



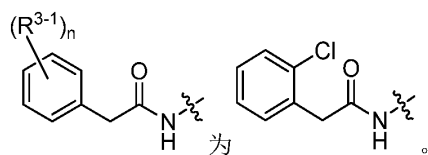
在某一方案中:

当所述的 R^{3-1} 独立地为卤素时, 所述的卤素例如氟、氯、溴或碘, 又例如氯。

在某一方案中:



在某一方案中:



在某一方案中:

当所述的 R^2 为 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基时, 所述的 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基例如 $C_1 \sim C_6$ 的烷基, 又例如 $C_1 \sim C_5$ 的烷基,

还例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基或 。

在某一方案中:

当所述的 R^2 为被一个或多个 R^{2-1} 取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基时, 所述的 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基例如 $C_1 \sim C_6$ 的烷基, 又例如 $C_1 \sim C_4$ 的烷基, 还例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基, 更例如甲基、乙基、异丙基或异丁基。

在某一方案中:

当所述的 R^{2-1} 独立地为卤素时, 所述的卤素例如氟、氯、溴或碘, 又例如氟。

在某一方案中:

当所述的 R^{2-1} 独立地为 $C_3 \sim C_6$ 的环烷基时, 所述的 $C_3 \sim C_6$ 的环烷基例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

在某一方案中:

当所述的 R^{2-1} 独立地为被一个或多个 R^{2-1-6} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”时, 所述的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”例如“杂原子数为 1 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”, 又例如吡啶基, 还例如吡啶-4-基。

在某一方案中:

所述的 R^{2-1-1} 可独立地位于苯基的邻位、间位或对位。

在某一方案中:

所述的 R^{2-1-6} 可独立地位于 6 元杂芳基的邻位、间位或对位。

在某一方案中:

所述的 R^{2-1-6} 可独立地位于 5 元杂芳基的邻位或间位。

在某一方案中:

当所述的 R^{2-1-1} 独立地为卤素时, 所述的卤素例如氟、氯、溴或碘, 又例如氟。

在某一方案中:

当所述的 R^{2-1-6} 独立地为卤素时, 所述的卤素例如氟、氯、溴或碘, 又例如氟。

在某一方案中:

当所述的 R^{2-1-1} 、 R^{2-1-2} 和 R^{2-1-3} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基例如 $C_1\sim C_4$ 的烷基，又例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，还例如甲基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1-2} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基例如 $C_1\sim C_4$ 的烷基，又例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，还例如甲基或异丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1-2} 独立地为 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时，所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基，又例如环丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1-3} 和 R^{2-1-4} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基例如 $C_1\sim C_4$ 的烷基，又例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，还例如甲基或异丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1-3} 和 R^{2-1-4} 独立地为 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时，所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基，又例如环丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1-5} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基例如 $C_1\sim C_4$ 的烷基，又例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，还例如甲基或异丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1-5} 独立地为 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时，所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基，又例如环丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^2 为 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时，所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基，又例如环丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^2 为被一个或多个 R^{2-3} 取代的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时，所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基，又例如环丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-3} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基例如 $C_1\sim C_4$ 的烷基，又例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，还例如甲基、乙基或异丙基。

在某一方案中：

所述的 R^{2-4} 可独立地位于苯基的邻位、间位或对位。

在某一方案中：

当 R^{2-4} 独立地为卤素时，所述的卤素例如氟、氯、溴或碘，还例如氟或氯。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-2} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时, 所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基例如 $C_1\sim C_4$ 的烷基, 又例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基, 还例如异丙基。

在某一方案中:

当所述的 R^{2-2} 为 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时, 所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 又例如环丙基。

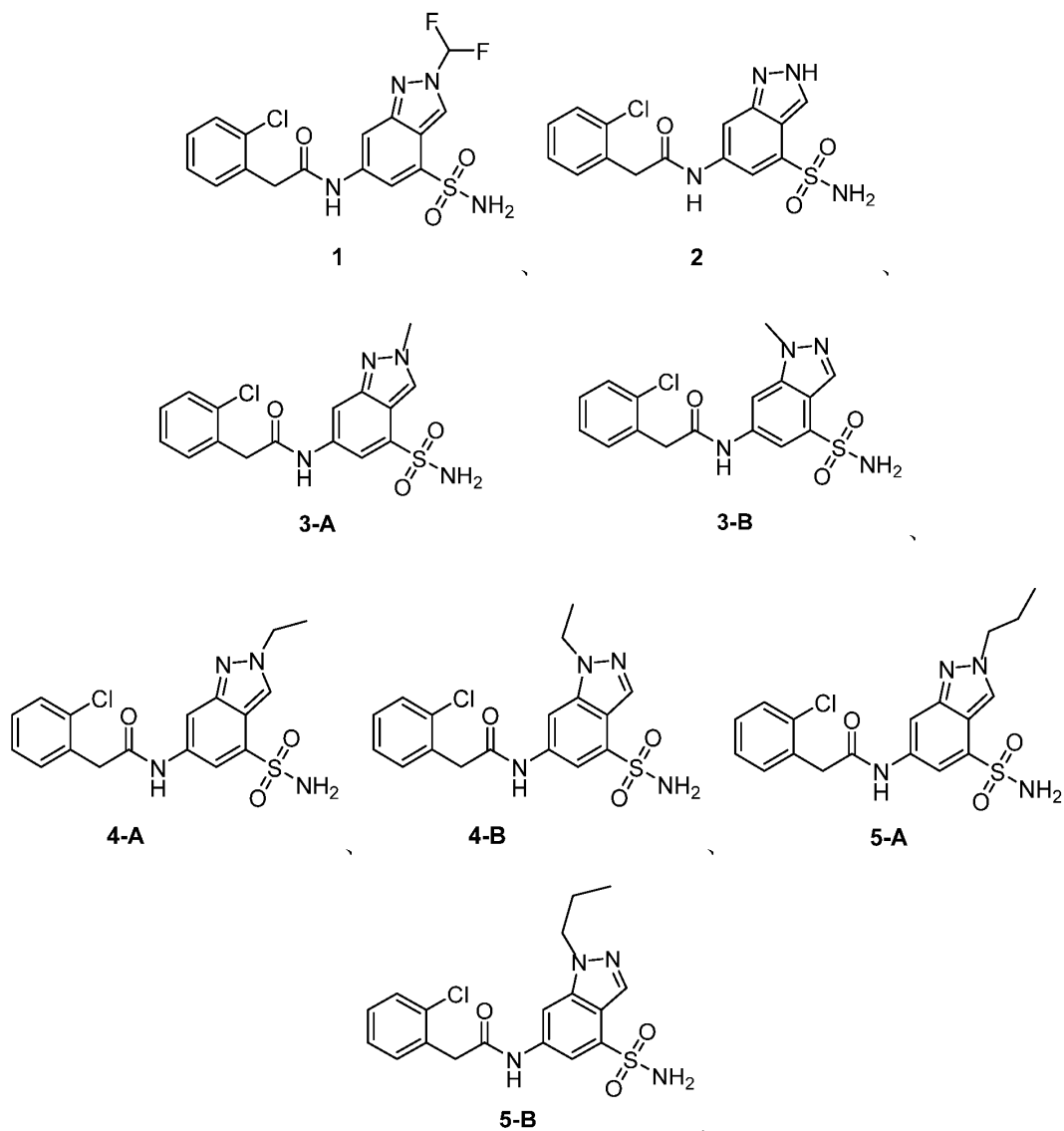
在某一方案中:

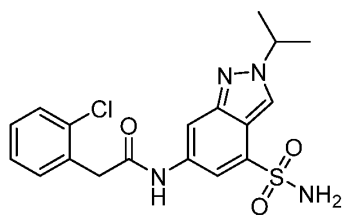
所述的 R^{2-2-1} 可独立地位于苯基的邻位、间位或对位。

在某一方案中:

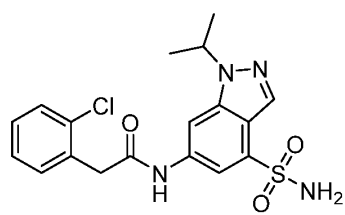
当 R^{2-2-1} 独立地为卤素时, 所述的卤素例如氟、氯、溴或碘, 还例如氟。

在某一方案中, 所述的如式 I 所示的含苯环的化合物为下述任一化合物:

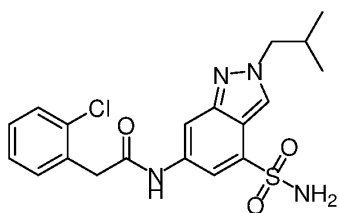




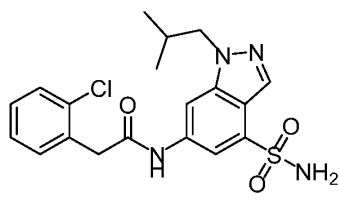
6-A



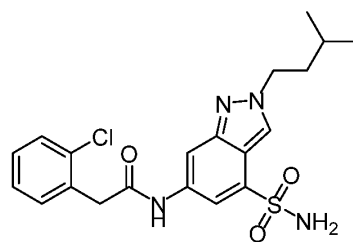
6-B



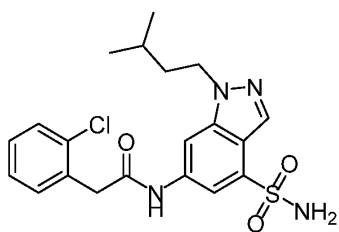
7-A



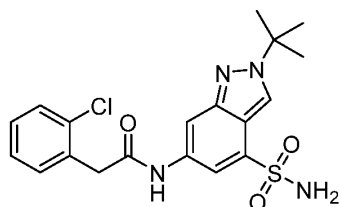
7-B



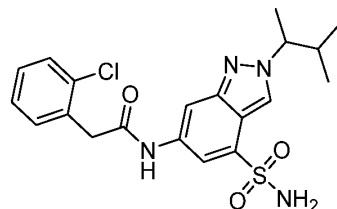
8-A



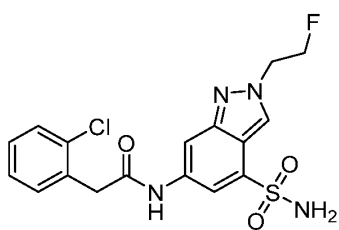
8-B



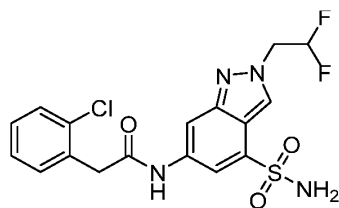
9



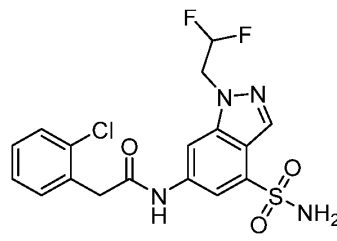
10



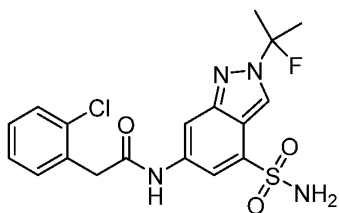
11



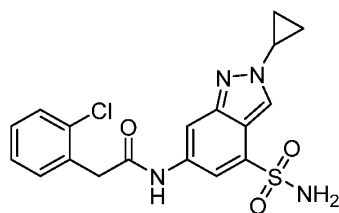
12-A



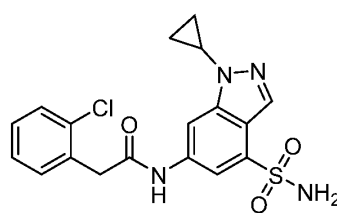
12-B



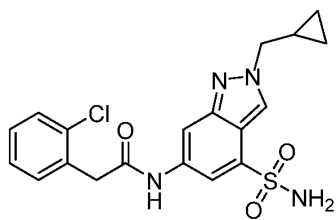
13



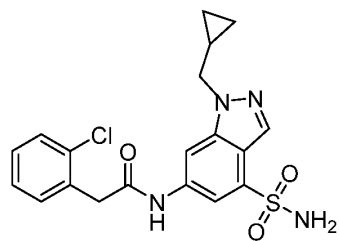
14-A



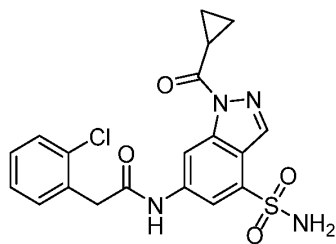
14-B



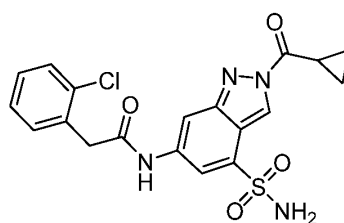
15-A



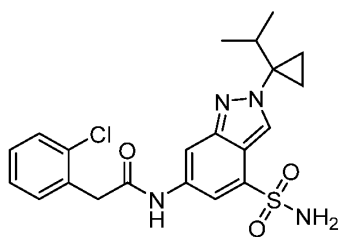
15-B



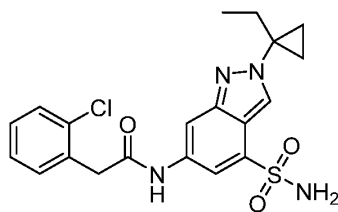
16-A



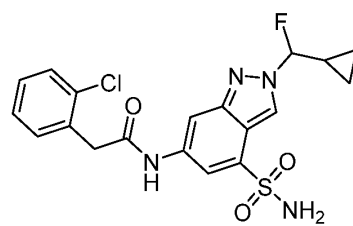
16-B



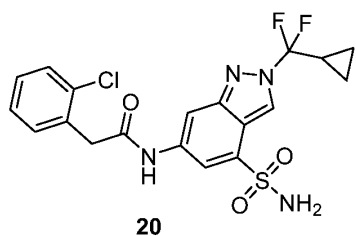
17



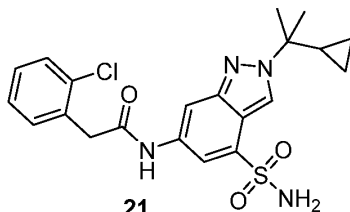
18



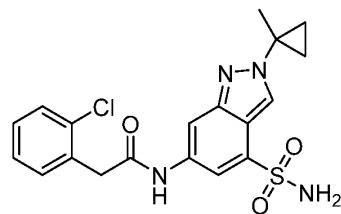
19



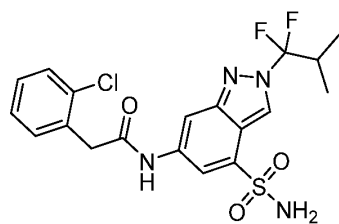
20



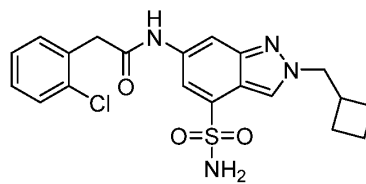
21



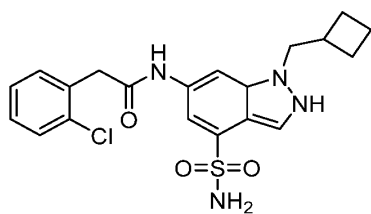
22



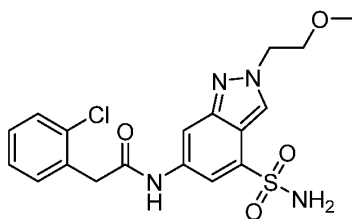
23



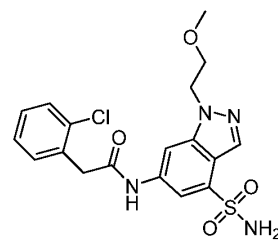
24-A



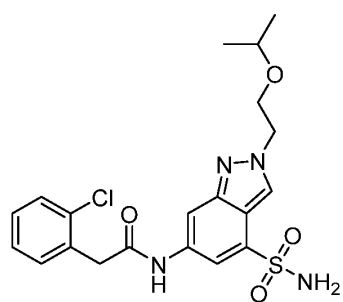
24-B



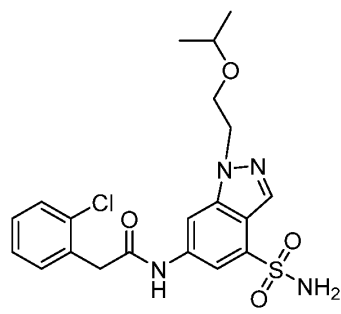
25



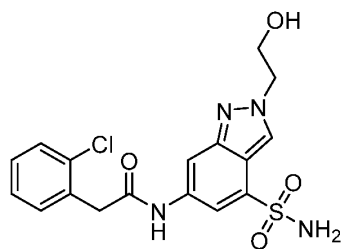
25A



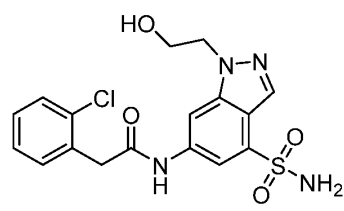
26-A



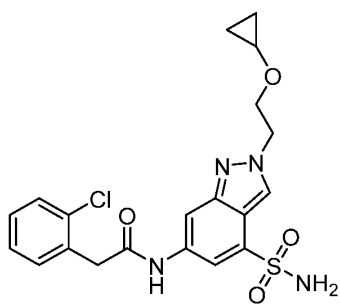
26-B



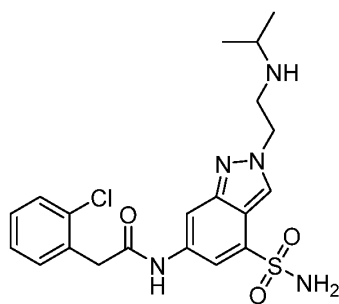
27-A



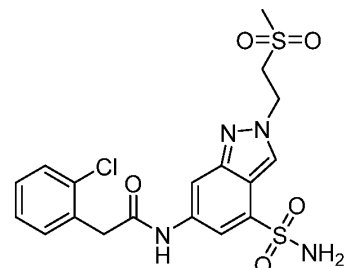
27-B



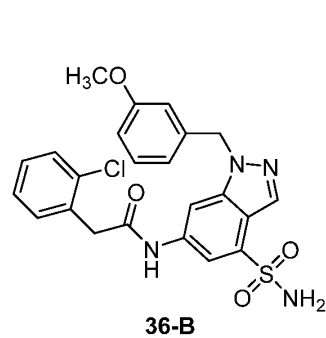
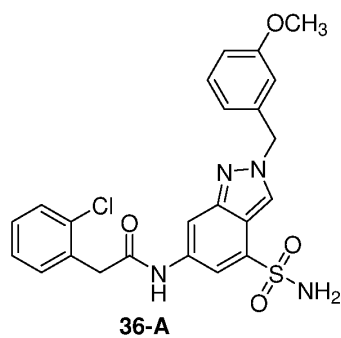
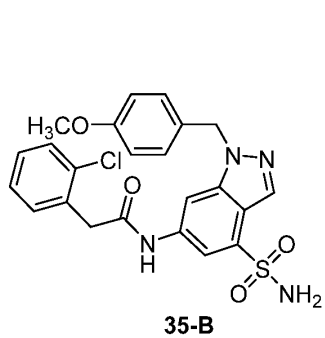
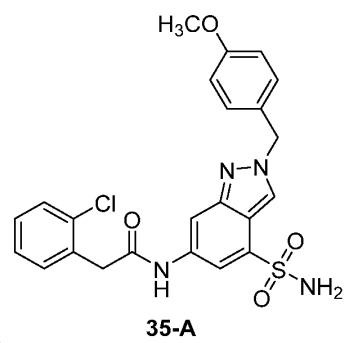
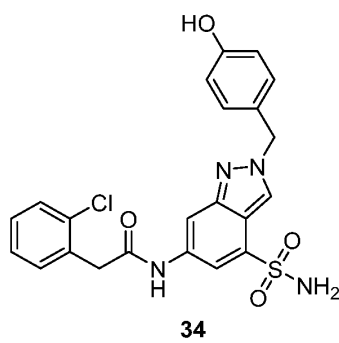
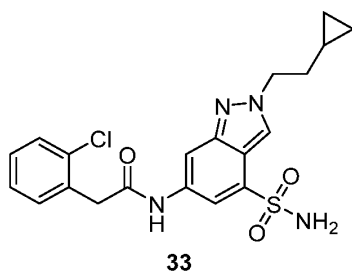
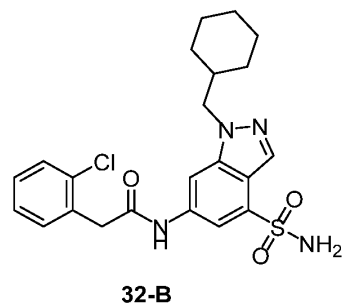
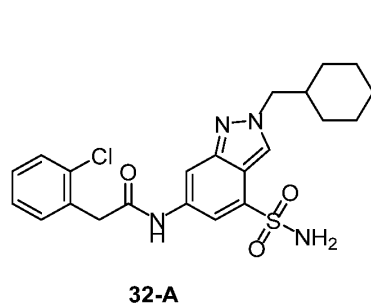
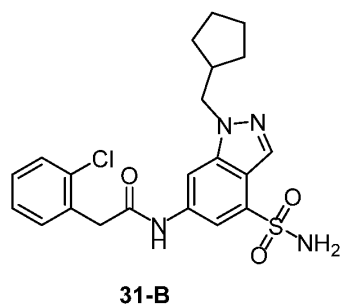
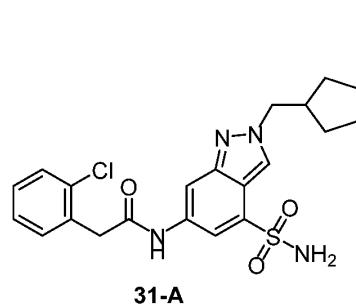
28

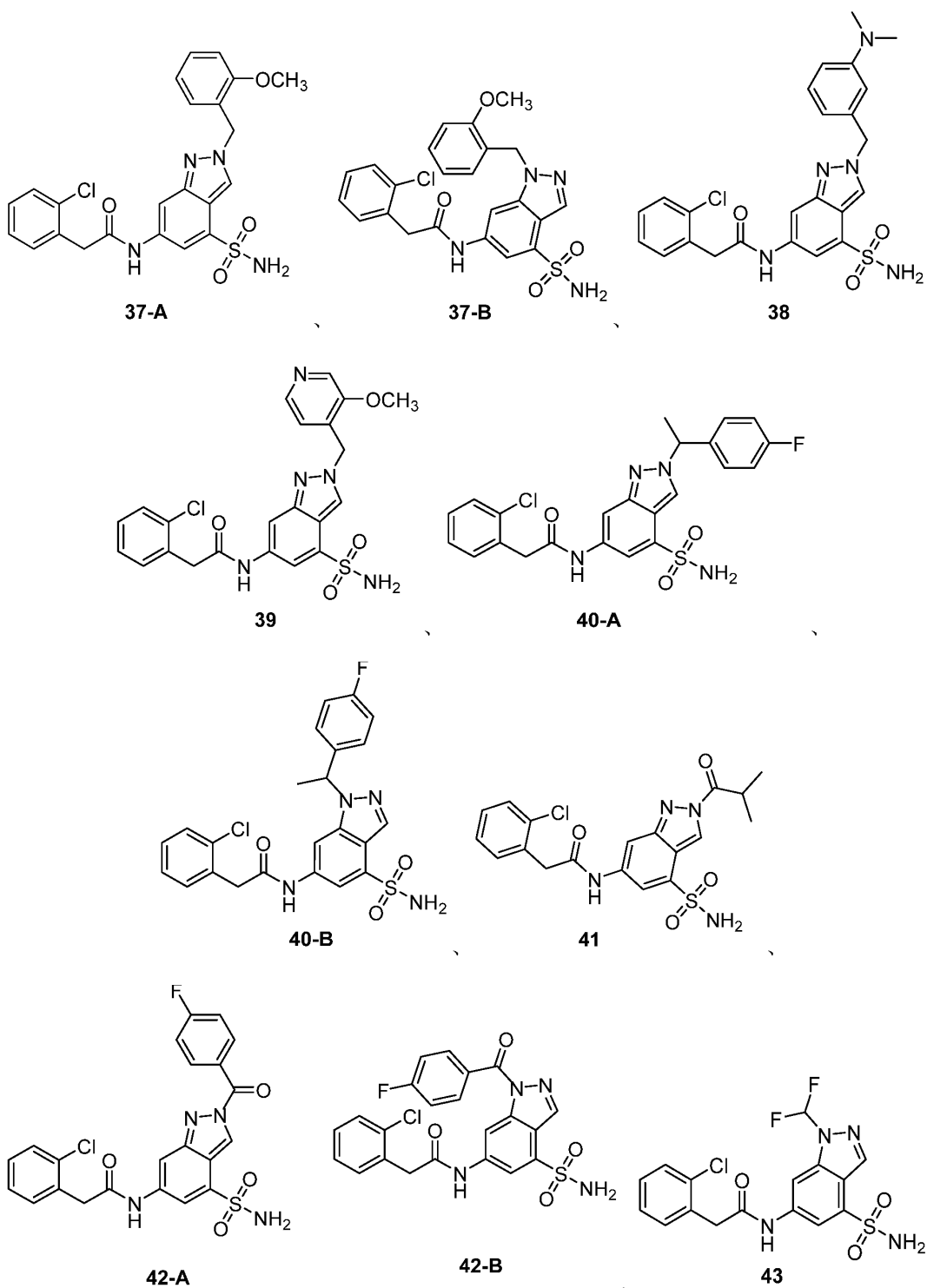


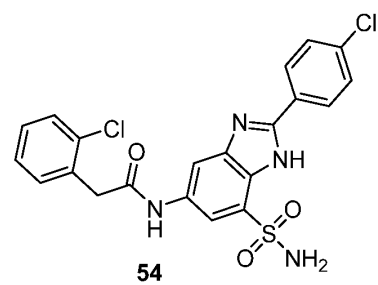
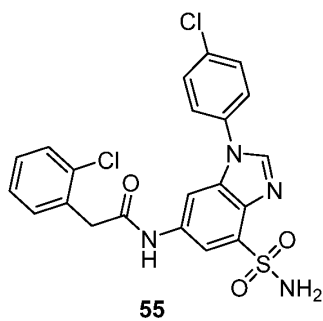
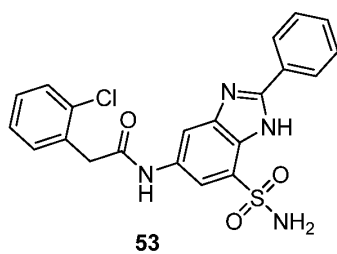
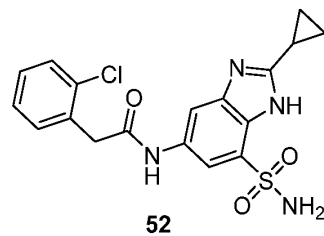
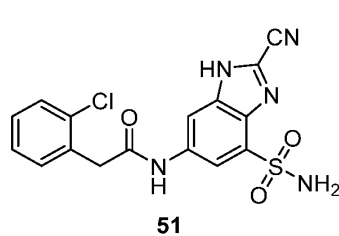
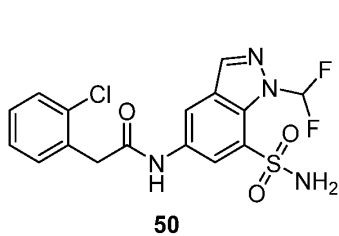
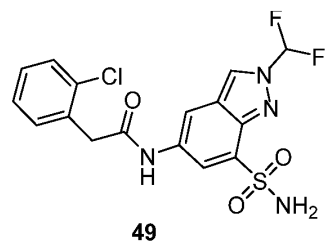
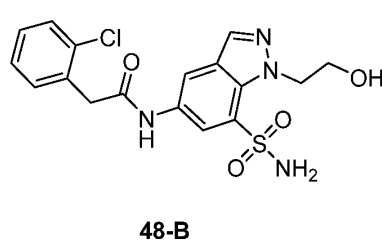
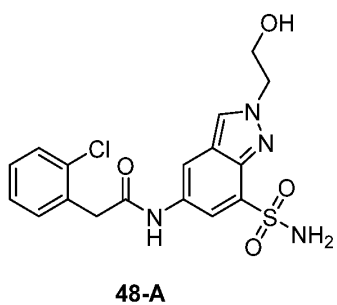
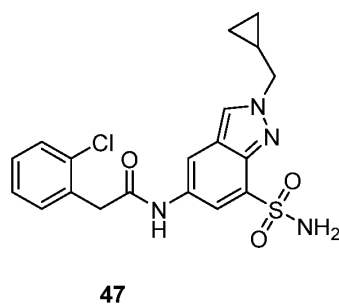
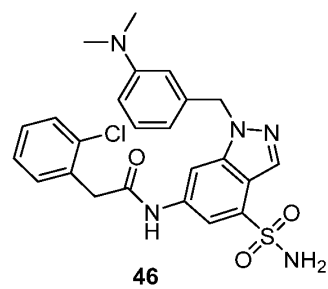
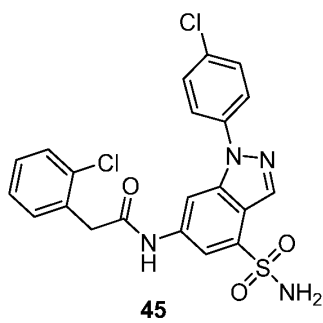
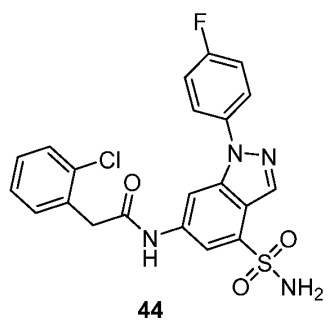
29

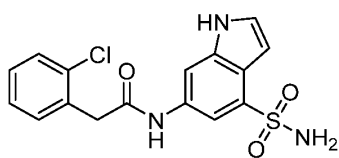


30

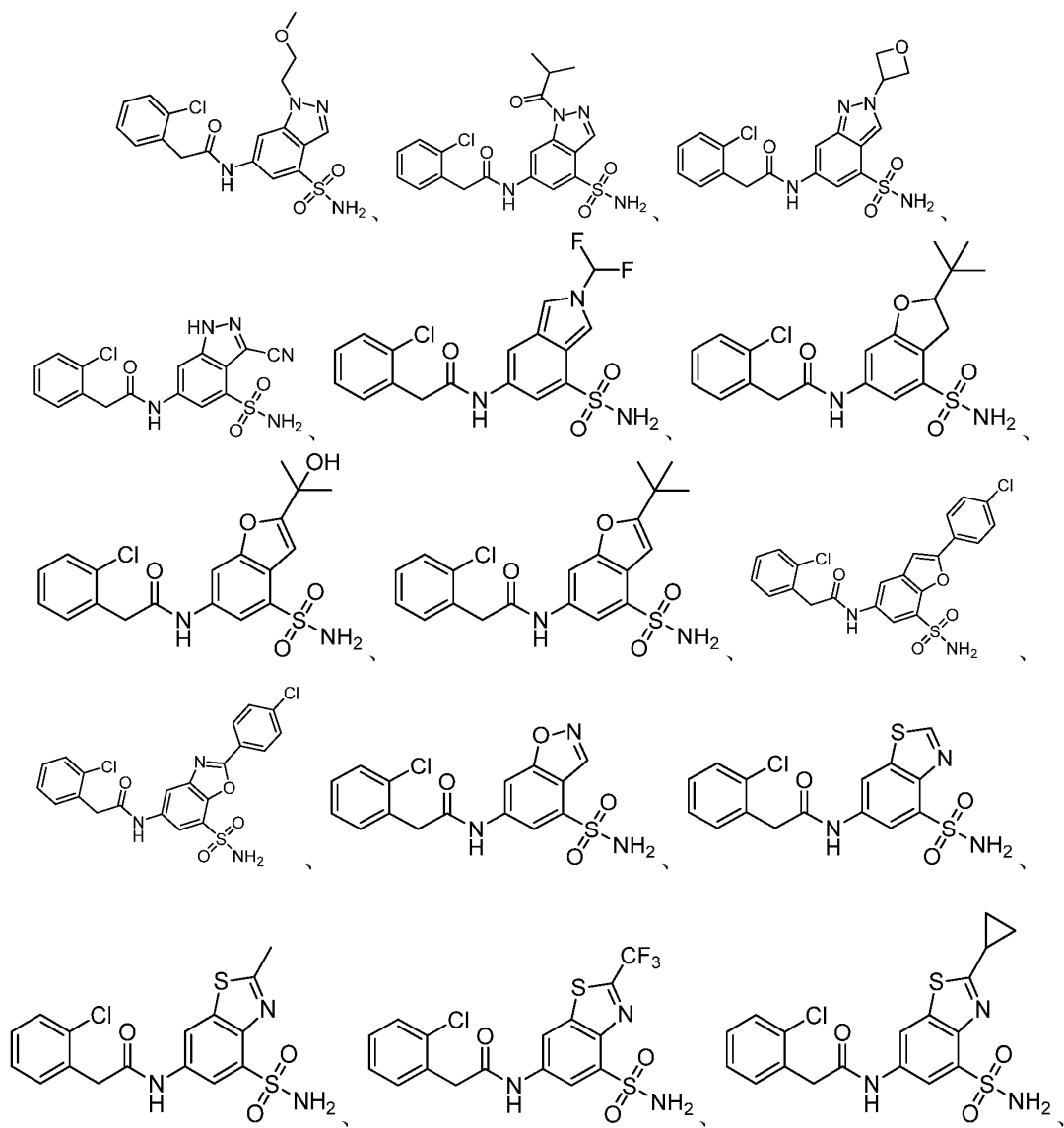


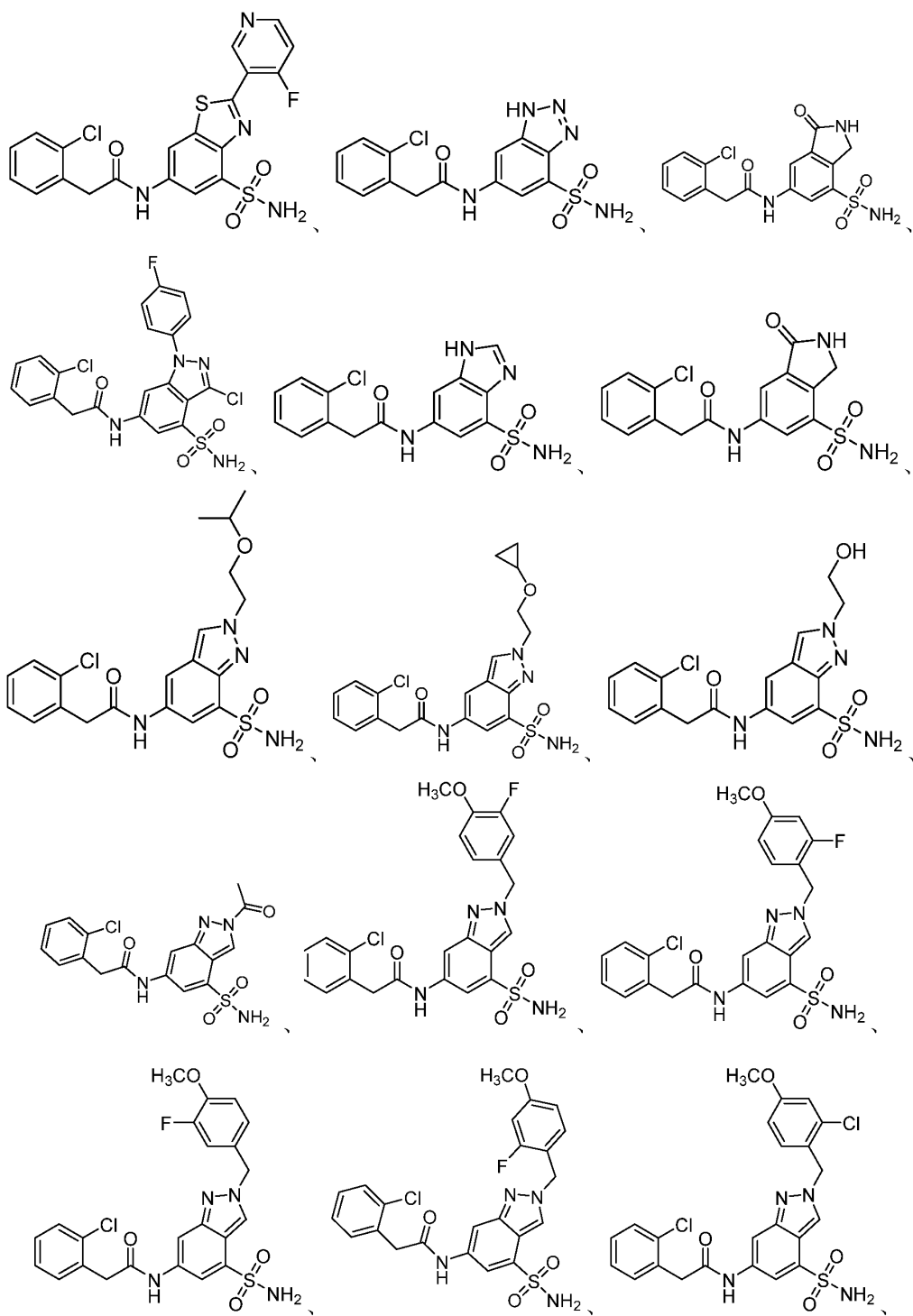


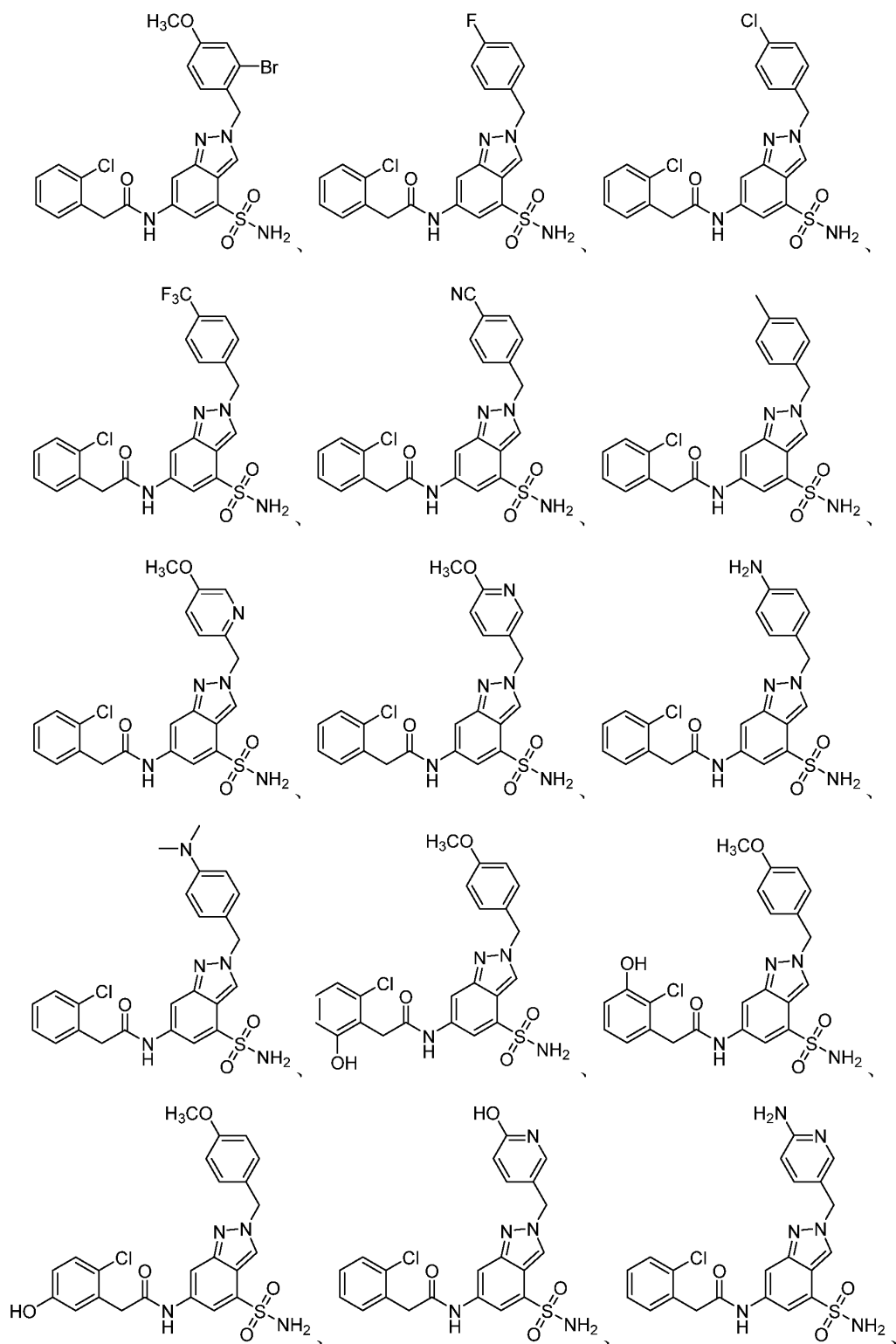




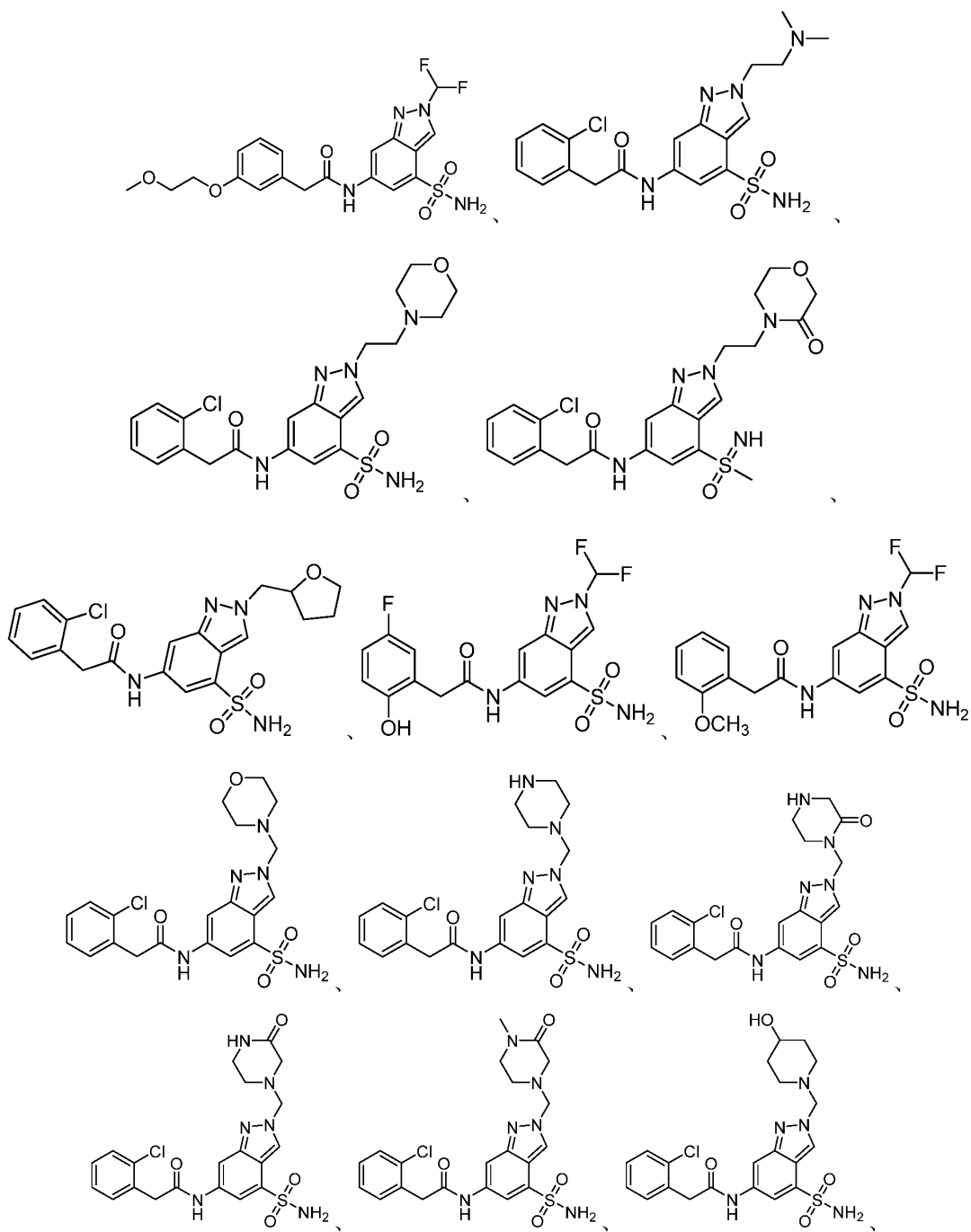
56

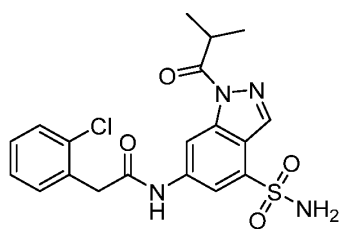
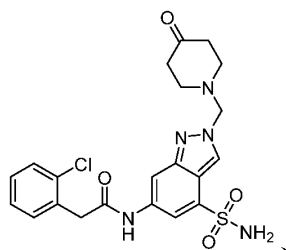




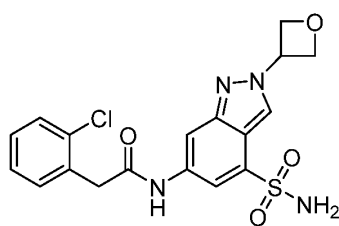




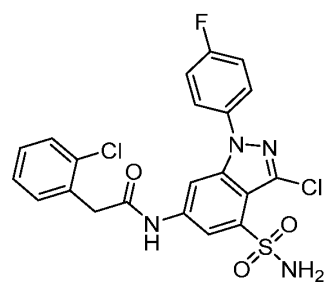




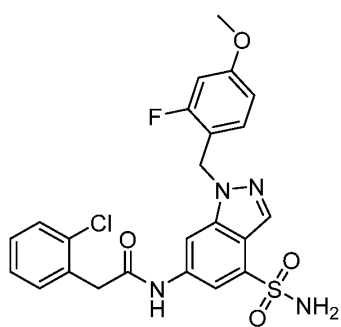
58



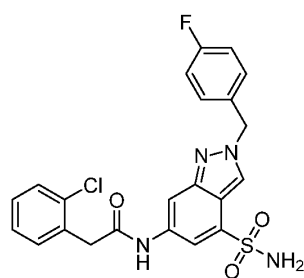
59



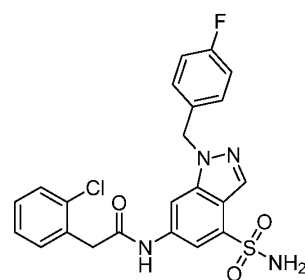
75



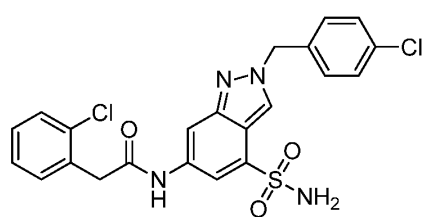
83



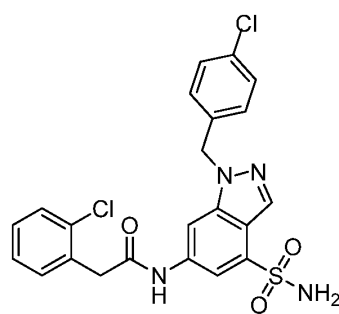
88



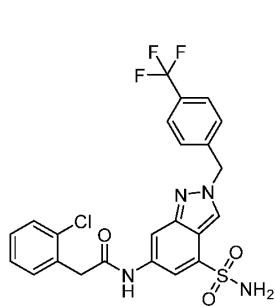
88A



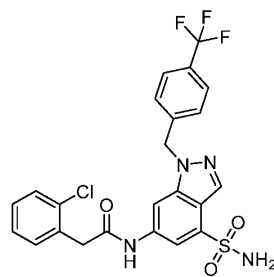
89



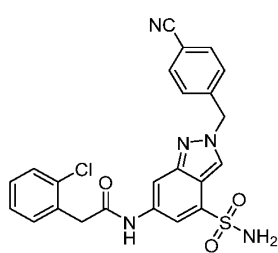
89A



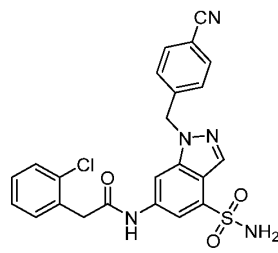
90



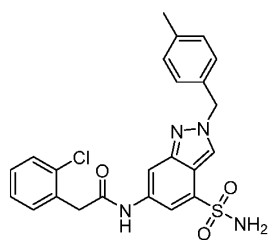
90A



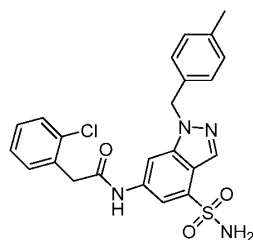
91



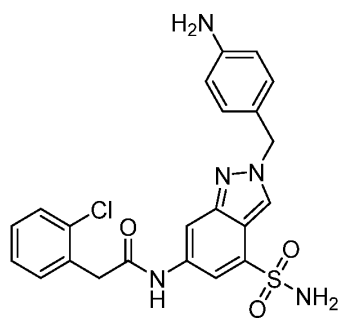
91A



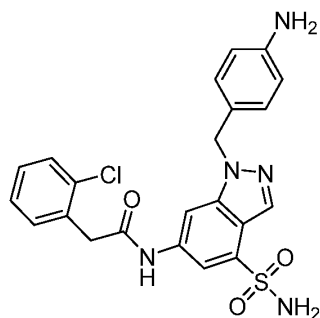
92



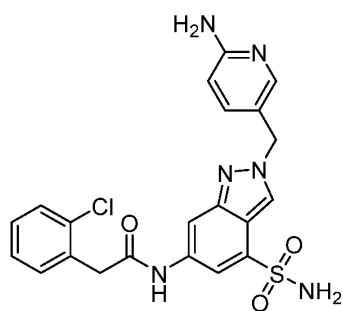
92A



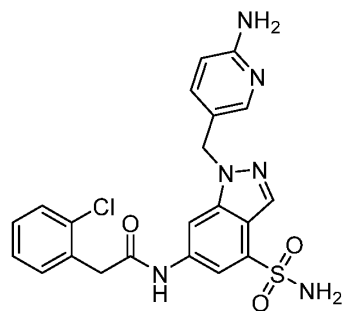
95



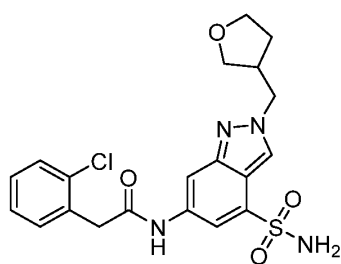
95A



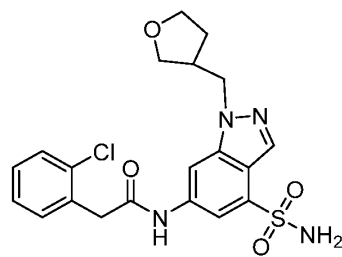
101



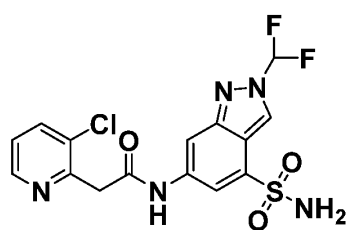
101A



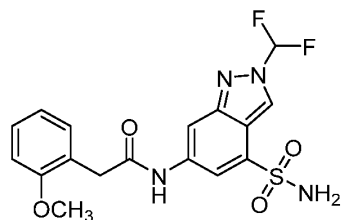
110



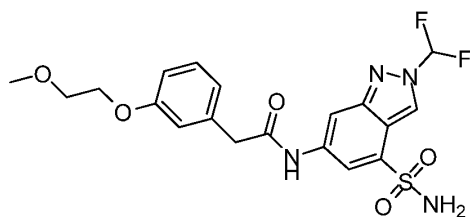
110A



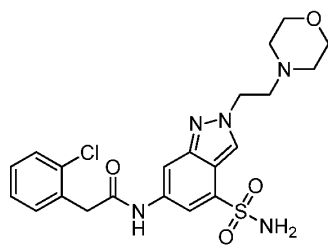
113



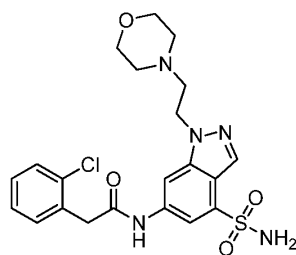
115



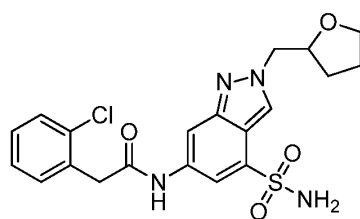
116



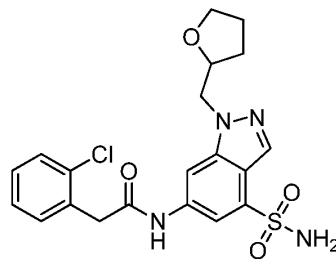
118



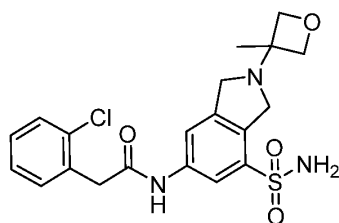
118A



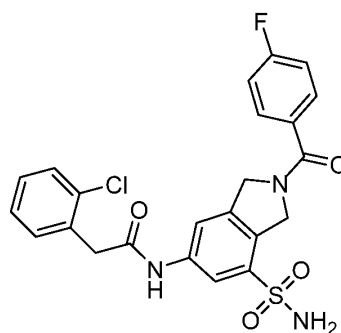
120



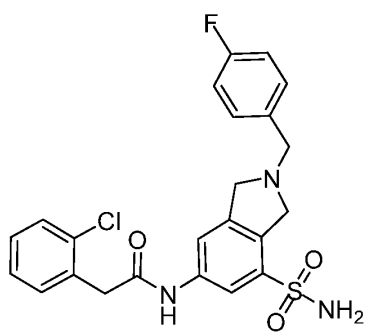
120A



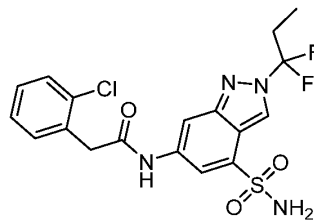
130



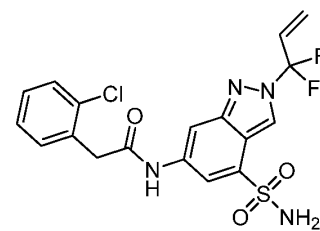
131



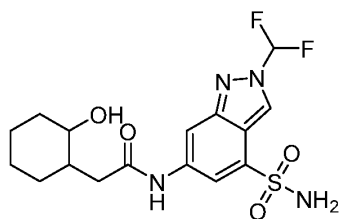
132



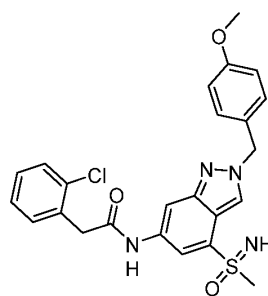
133



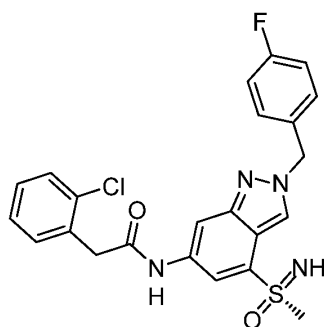
134



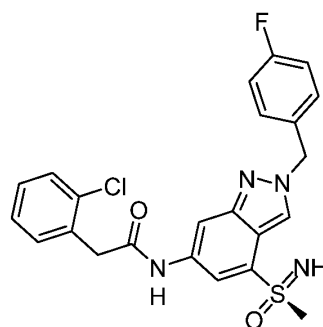
136



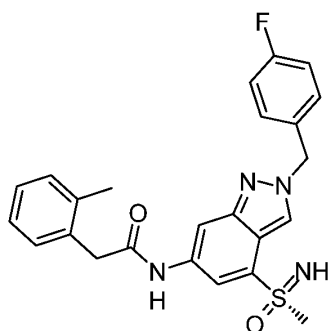
137



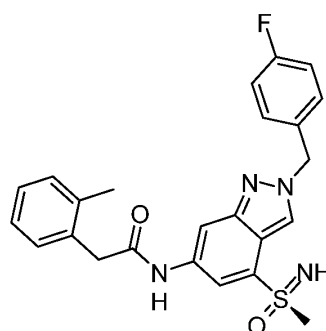
138



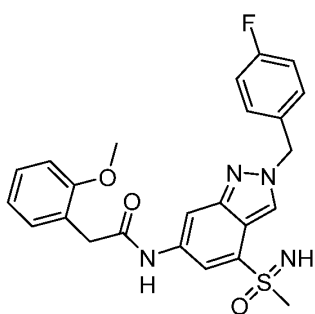
138A



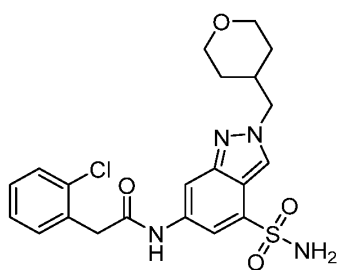
139



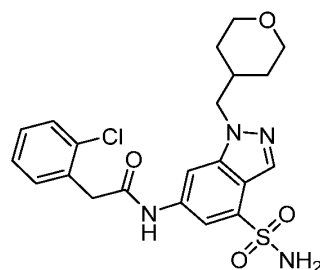
139A



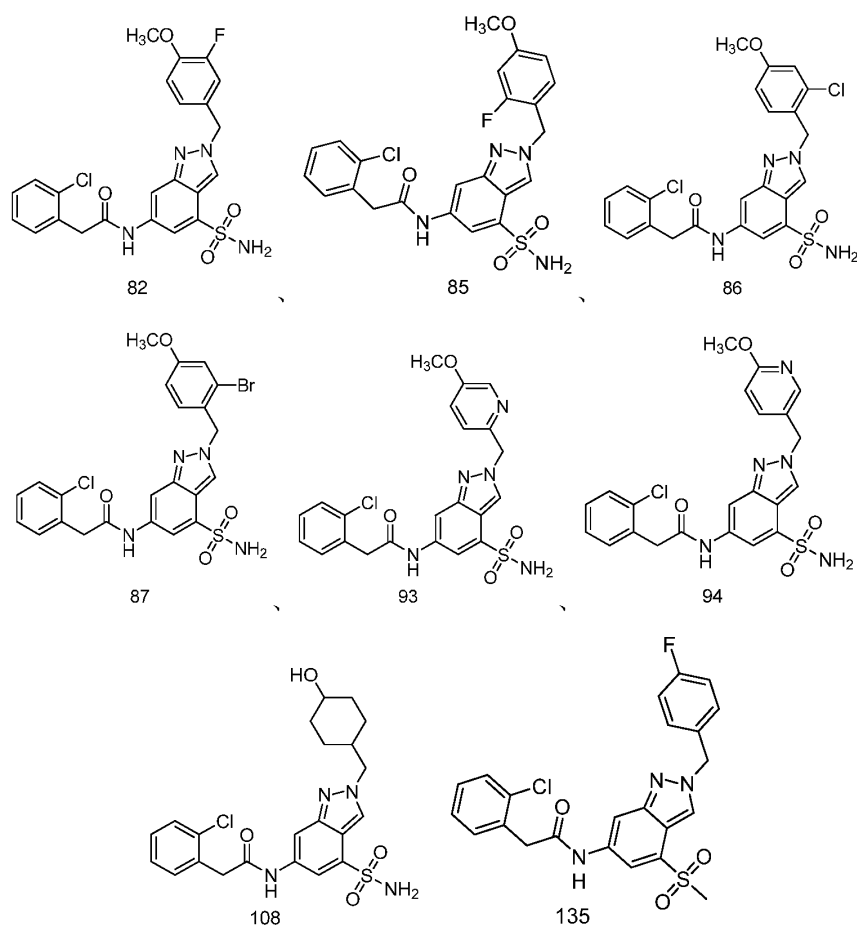
140



141



141A



本发明所述的如式 I 所示的含苯环的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体或其同位素化合物可参照化学领域公知的、类似的方法合成，也可参照本发明记载的方法合成。

本发明还提供了一种药物组合物，其包含物质 A 和至少一种药用辅料；

所述的物质 A 为上述的如式 I 所示的含苯环的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体或其同位素化合物。

在所述的药物组合物中，所述的物质 A 的剂量可为治疗有效量。

本发明还提供了一种物质 A 在制备 P2X4 受体拮抗剂或药物中的应用；

所述的物质 A 为上述的如式 I 所示的含苯环的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体或其同位素化合物。

在某一方案中，所述的 P2X4 受体拮抗剂在体外使用。

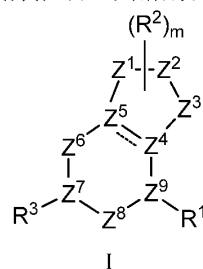
在某一方案中，所述的药物可用于治疗或预防动物（例如人类）的泌尿道疾病、呼吸系统疾病、疼痛、自身免疫病、炎症、老年痴呆症、帕金森、睡眠障碍、癫痫、精神疾病、关节炎、神经退行性变、外伤性脑损伤、心肌梗死、类风湿性关节炎、脑卒中、血栓症、动脉粥样硬化、结肠综合症、炎性肠病、消化道疾病、胃肠功能紊乱、呼吸衰竭、性功能障碍、心血管系统疾病、心衰、高血压、尿

失禁、膀胱炎、关节炎、子宫内膜异位、血液病、肌肉骨骼和结缔组织发育障碍、或、系统性障碍疾病。所述的泌尿道疾病例如尿失禁、膀胱过度活动症、排尿困难或膀胱炎。所述的呼吸系统疾病例如呼吸障碍，包括特发性肺纤维化、慢性阻塞性肺病、哮喘、支气管痉挛或咳嗽（例如慢性咳嗽）。所述的疼痛例如炎性疼痛、手术疼痛、内脏疼痛、牙痛、经前期疼痛、中枢性疼痛、由灼伤所致疼痛、偏头痛、簇性头痛或慢性疼痛。

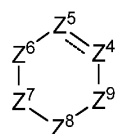
在某一方案中，所述的药物可用于预防或治疗动物（例如人类）的至少部分由 P2X4 介导的疾病。

所述的至少部分由 P2X4 介导的疾病例如泌尿道疾病、呼吸系统疾病、疼痛、自身免疫病、炎症、老年痴呆症、帕金森、睡眠障碍、癫痫、精神疾病、关节炎、神经退行性变、外伤性脑损伤、心肌梗死、类风湿性关节炎、脑卒中、血栓症、动脉粥样硬化、结肠综合症、炎性肠病、消化道疾病、胃肠功能紊乱、呼吸衰竭、性功能障碍、心血管系统疾病、心衰、高血压、尿失禁、膀胱炎、关节炎、子宫内膜异位、血液病、肌肉骨骼和结缔组织发育障碍、或、系统性障碍疾病。所述的泌尿道疾病例如尿失禁、膀胱过度活动症、排尿困难或膀胱炎。所述的呼吸系统疾病例如呼吸障碍，包括特发性肺纤维化、慢性阻塞性肺病、哮喘、支气管痉挛或咳嗽（例如慢性咳嗽）。所述的疼痛例如炎性疼痛、手术疼痛、内脏疼痛、牙痛、经前期疼痛、中枢性疼痛、由灼伤所致疼痛、偏头痛、簇性头痛或慢性疼痛。

本发明提供了一种如式 I 所示的含苯环的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其同位素化合物、其晶型、其氮氧化物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物；

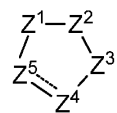


其中， $Z^5=Z^4$ 为单键或双键；

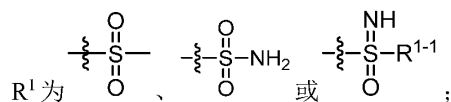


为苯环、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 6

元杂烷环”、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 6 元杂烯环”或“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 6 元杂芳环”；

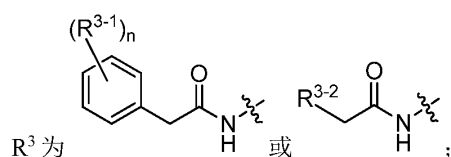


为“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂芳环”或“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂烯环”；



R^{1-1} 为卤素、羟基、氨基、 $-\text{NHR}^{1-1-4}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{1-1-5})(\text{R}^{1-1-6})$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷基、被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、或、被一个或多个 R^{1-1-3} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~7 元杂环烷基”；

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 、 R^{1-1-4} 、 R^{1-1-5} 和 R^{1-1-6} 独立地为卤素、羟基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷氧基或“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~7 元杂环烷基”；



n 为 0、1、2 或 3；

R^{3-1} 独立地为卤素、羟基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷氧基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、或、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷氧基取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷氧基；

R^{3-2} 为被一个或多个 R^{3-2-1} 取代的 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂环烷基”、或、被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”；

R^{3-2-1} 、 R^{3-2-2} 和 R^{3-2-3} 独立地为卤素、羟基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷氧基、或、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷氧基取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷氧基；

m 为 0、1 或 2；

R^2 为氧代、卤素、氰基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ 的烷基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ 的烷基、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ 的烯基、被一个或多个 R^{2-7} 取代的 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ 的烯基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-3} 取代的 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂环烷基”、“杂原子数为 1 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种的 4 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{2-6} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”、苯基、被一个或多个 R^{2-4} 取代的苯基、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”、被一个或多个 R^{2-5} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”或 $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^{2-2}$ ；

R^{2-1} 独立地为羟基、卤素、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-1-8} 取代的 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{2-1-7} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”、苯基、被一个或多个 R^{2-1-1} 取代的苯基、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和

S中的一种或多种的5~6元杂芳基”、被一个或多个 R^{2-1-6} 取代的“杂原子数为1个、2个或3个，杂原子选自N、O和S中的一种或多种的5~6元杂芳基”、 $-OR^{2-1-2}$ 、 $-N(R^{2-1-3})(R^{2-1-4})$ 、或、 $-S(=O)_2-R^{2-1-5}$;

R^{2-1-1} 、 R^{2-1-6} 、 R^{2-1-7} 和 R^{2-1-8} 独立地为氧代、羟基、氨基、羧基、卤素、 $-CN$ 、 $C_1\sim C_6$ 的烷基、被一个或多个卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷基、 $-OR^{2-1-1-1}$ 、或、 $-N(R^{2-1-1-2})(R^{2-1-1-3})$; $R^{2-1-1-1}$ 、 $R^{2-1-1-2}$ 和 $R^{2-1-1-3}$ 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基;

R^{2-1-2} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基;

R^{2-1-3} 和 R^{2-1-4} 独立地为氢、 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基;

R^{2-1-5} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基;

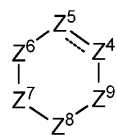
R^{2-3} 和 R^{2-6} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基;

R^{2-4} 和 R^{2-5} 独立地为卤素、羟基、 $-N(R^{2-4-1})(R^{2-4-2})$ 或 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基; R^{2-4-1} 和 R^{2-4-2} 独立地为氢、 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基;

R^{2-7} 独立地为卤素;

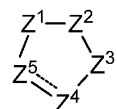
R^{2-2} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、苯基、或、被一个或多个 R^{2-2-1} 取代的苯基; R^{2-2-1} 独立地为卤素。

在某一方案中，上述的如式I所示的含苯环的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其同位素化合物、其晶型、其氮氧化物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物里，某些基团具有如下定义，未提及的基团的定义如上任一方案所述（本段内容以下简称为“在某一方案中”）:



为苯环或“杂原子数为1个、2个或3个，杂原子选自N的6元杂芳环”。

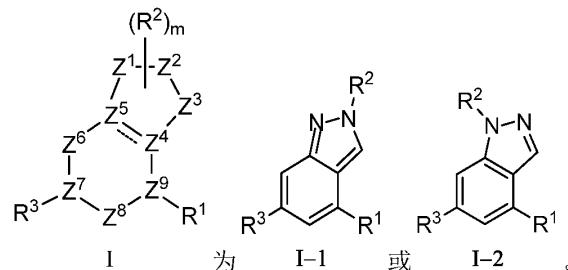
在某一方案中:



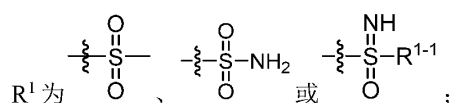
为“杂原子数为1个或2个，杂原子选自N、O和S中的一种或多种的5元杂芳环”或“杂

原子数为1个或2个，杂原子选自N、O和S中的一种或多种的5元杂烯环”。

在某一方案中:

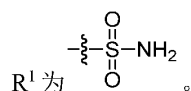


在某一方案中：

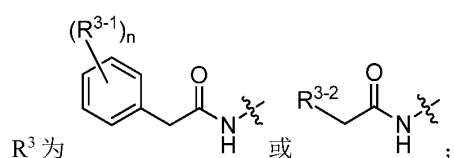


R^{1-1} 为 $C_1 \sim C_6$ 的烷基。

在某一方案中：



在某一方案中：



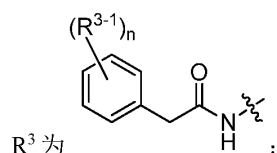
n 为 1；

R^{3-1} 为卤素、 $C_1 \sim C_6$ 的烷基、 $C_1 \sim C_6$ 的烷氧基、 $C_3 \sim C_6$ 的环烷基、或、 $C_1 \sim C_6$ 的烷氧基取代的 $C_1 \sim C_6$ 的烷氧基；

R^{3-2} 为被一个或多个 R^{3-2-1} 取代的 $C_3 \sim C_6$ 的环烷基、或、被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”；

R^{3-2-1} 和 R^{3-2-3} 独立地为卤素或羟基。

在某一方案中：



n 为 1；

R^{3-1} 为卤素。

在某一方案中：

m 为 0 或 1。

在某一方案中：

R^2 为卤素、氰基、 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基、 $C_2 \sim C_6$ 的烯基、被一个或多个 R^{2-7} 取代的 $C_2 \sim C_6$ 的烯基、 $C_3 \sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-3} 取代的 $C_3 \sim C_6$ 的环烷基、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂环烷基”、“杂原子数为 1 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种的 4 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{2-6} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{2-4} 取代

的苯基或-(C=O)-R²⁻²;

R²⁻¹ 独立地为羟基、卤素、C₃~C₆ 的环烷基、被一个或多个 R²⁻¹⁻⁸ 取代的 C₃~C₆ 的环烷基、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”、被一个或多个 R²⁻¹⁻¹ 取代的苯基、被一个或多个 R²⁻¹⁻⁶ 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”、-OR²⁻¹⁻²、-N(R²⁻¹⁻³)(R²⁻¹⁻⁴)、或、-S(=O)₂-R²⁻¹⁻⁵;

R²⁻¹⁻¹、R²⁻¹⁻⁶ 和 R²⁻¹⁻⁸ 独立地为羟基、氨基、卤素、-CN、C₁~C₆ 的烷基、被一个或多个卤素取代的 C₁~C₆ 的烷基、-OR²⁻¹⁻¹⁻¹、或、-N(R²⁻¹⁻¹⁻²)(R²⁻¹⁻¹⁻³); R²⁻¹⁻¹⁻¹、R²⁻¹⁻¹⁻² 和 R²⁻¹⁻¹⁻³ 独立地为 C₁~C₆ 的烷基;

R²⁻¹⁻² 独立地为 C₁~C₆ 的烷基或 C₃~C₆ 的环烷基;

R²⁻¹⁻³ 和 R²⁻¹⁻⁴ 独立地为氢、C₁~C₆ 的烷基或 C₃~C₆ 的环烷基;

R²⁻¹⁻⁵ 独立地为 C₁~C₆ 的烷基或 C₃~C₆ 的环烷基;

R²⁻³ 和 R²⁻⁶ 独立地为 C₁~C₆ 的烷基;

R²⁻⁴ 独立地为卤素;

R²⁻⁷ 独立地为卤素;

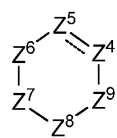
R²⁻² 为 C₁~C₆ 的烷基、C₃~C₆ 的环烷基、苯基、或、被一个或多个 R²⁻²⁻¹ 取代的苯基; R²⁻²⁻¹ 独立地为卤素。

在某一方案中:

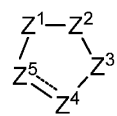
R² 为 C₁~C₁₀ 的烷基、被一个 R²⁻¹ 取代的 C₁~C₁₀ 的烷基、或、C₃~C₆ 的环烷基;

R²⁻¹ 独立地为卤素、C₃~C₆ 的环烷基、被一个或多个 R²⁻¹⁻¹ 取代的苯基、被一个或多个 R²⁻¹⁻⁶ 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”、或、-OR²⁻¹⁻²; R²⁻¹⁻¹ 和 R²⁻¹⁻⁶ 独立地为氨基、卤素、-CN、C₁~C₆ 的烷基、被一个或多个卤素取代的 C₁~C₆ 的烷基或 -OR²⁻¹⁻¹⁻¹; R²⁻¹⁻¹⁻¹ 独立地为 C₁~C₆ 的烷基; R²⁻¹⁻² 为 C₁~C₆ 的烷基。

在某一方案中:

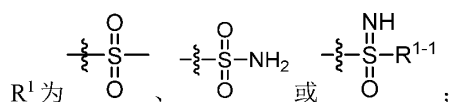


为苯环或“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N 的 6 元杂芳环”;

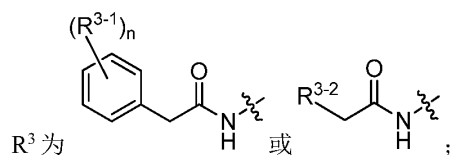


为“杂原子数为 1 个或 2 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂芳环”或“杂

原子数为 1 个或 2 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂烯环”;



R¹⁻¹ 为 C₁~C₆ 的烷基;



n 为 1;

R^{3-1} 为卤素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷氧基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、或、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷氧基取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷氧基;

R^{3-2} 为被一个或多个 R^{3-2-1} 取代的 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、或、被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”;

R^{3-2-1} 和 R^{3-2-3} 独立地为卤素或羟基;

m 为 0、1 或 2;

R^2 为卤素、氰基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ 的烷基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ 的烷基、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ 的烯基、被一个或多个 R^{2-7} 取代的 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ 的烯基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-3} 取代的 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂环烷基”、“杂原子数为 1 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种的 4 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{2-6} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{2-4} 取代的苯基或 $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^{2-2}$;

R^{2-1} 独立地为羟基、卤素、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-1-8} 取代的 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{2-1-1} 取代的苯基、被一个或多个 R^{2-1-6} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”、 $-\text{OR}^{2-1-2}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{2-1-3})(\text{R}^{2-1-4})$ 、或、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{2-1-5}$;

R^{2-1-1} 、 R^{2-1-6} 和 R^{2-1-8} 独立地为羟基、氨基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷基、被一个或多个卤素取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷基、 $-\text{OR}^{2-1-1-1}$ 、或、 $-\text{N}(\text{R}^{2-1-1-2})(\text{R}^{2-1-1-3})$; $\text{R}^{2-1-1-1}$ 、 $\text{R}^{2-1-1-2}$ 和 $\text{R}^{2-1-1-3}$ 独立地为 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷基;

R^{2-1-2} 独立地为 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷基或 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基;

R^{2-1-3} 和 R^{2-1-4} 独立地为氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷基或 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基;

R^{2-1-5} 独立地为 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷基或 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基;

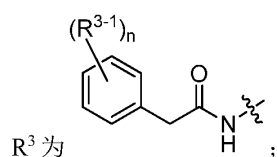
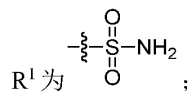
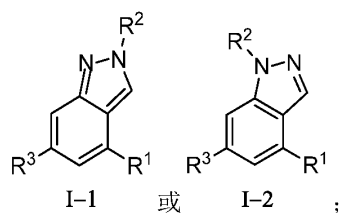
R^{2-3} 和 R^{2-6} 独立地为 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷基;

R^{2-4} 独立地为卤素;

R^{2-7} 独立地为卤素;

R^{2-2} 为 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、苯基、或、被一个或多个 R^{2-2-1} 取代的苯基; R^{2-2-1} 独立地为卤素。

在某一方案中:



n 为 1;

R^{3-1} 为卤素;

m 为 0 或 1;

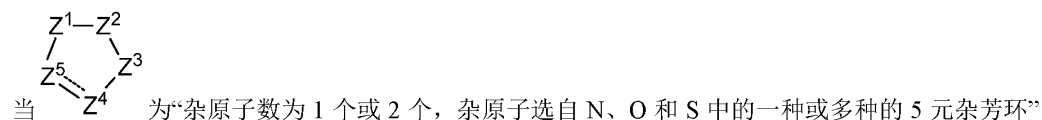
R^2 为 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基、被一个 R^{2-1} 取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基、或、 $C_3 \sim C_6$ 的环烷基;

R^{2-1} 独立地为卤素、 $C_3 \sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-1-1} 取代的苯基、被一个或多个 R^{2-1-6} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”、或、 $-OR^{2-1-2}$;
 R^{2-1-1} 和 R^{2-1-6} 独立地为氨基、卤素、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ 的烷基、被一个或多个卤素取代的 $C_1 \sim C_6$ 的烷基或 $-OR^{2-1-1-1}$; $R^{2-1-1-1}$ 独立地为 $C_1 \sim C_6$ 的烷基; R^{2-1-2} 为 $C_1 \sim C_6$ 的烷基。

在某一方案中: Z^4 为碳。

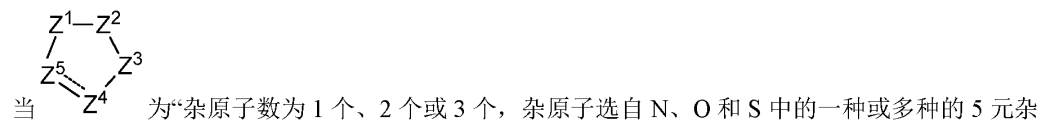
在某一方案中: Z^5 为碳。

在某一方案中:



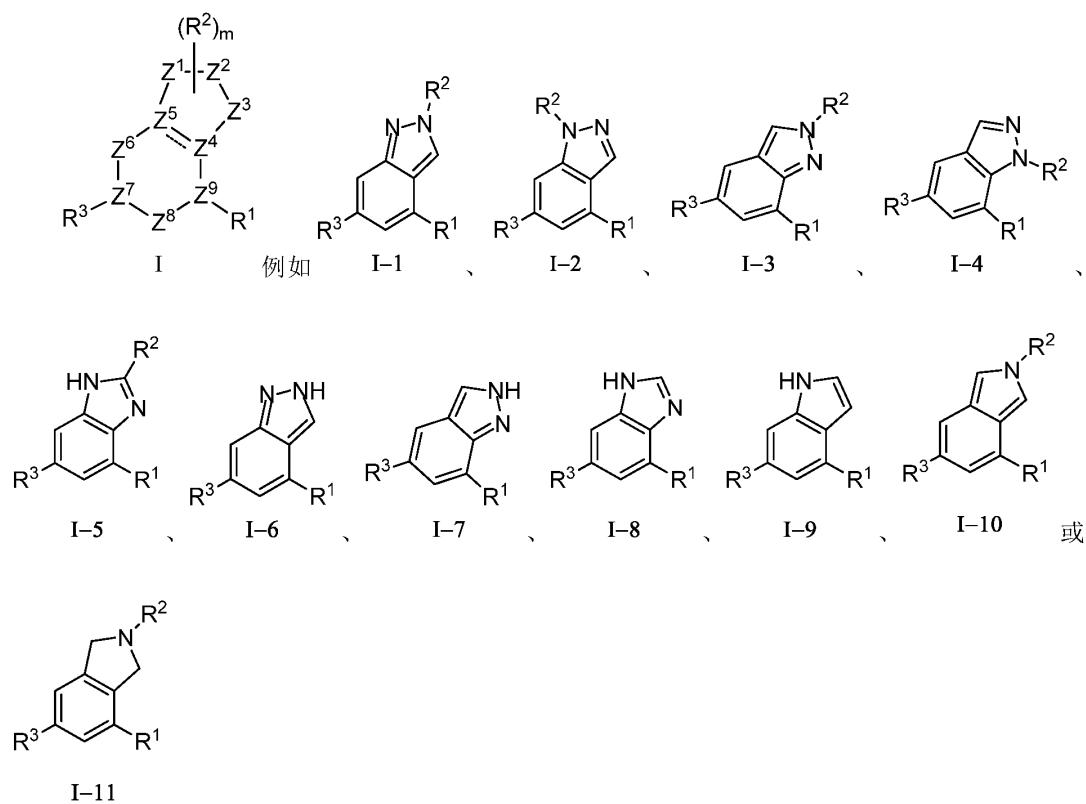
时，所述的“杂原子数为 1 个或 2 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂芳环”例如“杂原子数为 1 个或 2 个，杂原子选自 N 的 5 元杂芳环”，又例如吡咯环、吡啶环或咪唑环。

在某一方案中:



时，所述的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂烯环”例如“杂原子数为 1 个或 2 个，杂原子选自 N 的 5 元杂烯环”，又例如 2,5-二氢吡咯环。

在某一方案中:

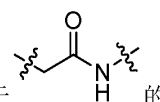


在某一方案中：

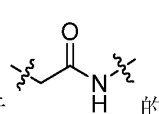
当所述的 R^{1-1} 为 $C_1 \sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1 \sim C_6$ 的烷基例如 $C_1 \sim C_4$ 的烷基，又例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

在某一方案中：

当所述的 n 为 1 或 2 时，所述的 R^{3-1} 可独立地位于



的邻位、间位或对位，又可独立地位于



的邻位。

在某一方案中：

当所述的 R^{3-1} 为卤素时，所述的卤素例如氟、氯、溴或碘，又例如氯。

在某一方案中：

当所述的 R^{3-1} 为 $C_1 \sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1 \sim C_6$ 的烷基例如 $C_1 \sim C_4$ 的烷基，又例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

在某一方案中：

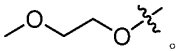
当所述的 R^{3-1} 为 $C_1 \sim C_6$ 的烷氧基时，所述的 $C_1 \sim C_6$ 的烷氧基例如 $C_1 \sim C_4$ 的烷氧基，又例如甲氧基、

乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基。

在某一方案中：

当所述的 R^{3-1} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基例如 $C_1\sim C_4$ 的烷氧基，又例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基。

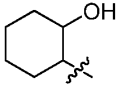
在某一方案中：

当所述的 R^{3-1} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基例如 。

在某一方案中：

当所述的 R^{3-2} 为被一个或多个 R^{3-2-1} 取代的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时，所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

当所述的 R^{3-2} 为被一个或多个 R^{3-2-1} 取代的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时，所述的被一个 R^{3-2-1} 取代的 $C_3\sim C_6$

的环烷基例如 。

在某一方案中：

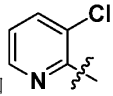
当所述的 R^{3-2-3} 为卤素时，所述的卤素例如氟、氯、溴或碘，又例如氯。

在某一方案中：

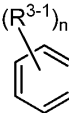
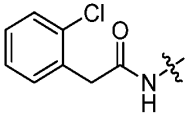
当所述的 R^{3-2} 为被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”时，所述的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”例如“杂原子数为 1 个或 2 个，杂原子选自 N 的 5~6 元杂芳基”，又例如吡啶基。

在某一方案中：

当所述的 R^{3-2} 为被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”时，所述的被一个 R^{3-2-3} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂

原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”例如 。

在某一方案中：

 可为 。

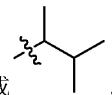
在某一方案中：

当所述的 R^2 为卤素时，所述的卤素例如氟、氯、溴或碘，又例如氯。

在某一方案中：

当所述的 R^2 为 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基例如 $C_1\sim C_6$ 的烷基，又例如 $C_1\sim C_5$ 的烷基，

还例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基或



在某一方案中：

当所述的 R^2 为被一个或多个 R^{2-1} 取代的 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基例如 $C_1\sim C_6$ 的烷基，又例如 $C_1\sim C_4$ 的烷基，还例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，更例如甲基、乙基、异丙基或异丁基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1} 为卤素时，所述的卤素例如氟、氯、溴或碘，又例如氟。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1} 为 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时，所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1} 为被一个或多个 R^{2-1-8} 取代的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时，所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1} 为“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”，所述的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”例如“杂原子数为 1 个或 2 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元或 6 元杂环烷基”，又例如四氢呋喃基、吗啉基或四氢吡喃基，还例如四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、吗啉-1-基或四氢吡喃-4-基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1} 为被一个或多个 R^{2-1-6} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”时，所述的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”例如“杂原子数为 1 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”，又例如吡啶基，还例如吡啶-3-基或吡啶-4-基。

在某一方案中：

所述的 R^{2-1-1} 可独立地位于苯基的邻位、间位或对位。

在某一方案中：

所述的 R^{2-1-6} 可独立地位于 6 元杂芳基的邻位、间位或对位。

在某一方案中：

所述的 R^{2-1-6} 可独立地位于 5 元杂芳基的邻位或间位。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1-1} 为卤素时，所述的卤素例如氟、氯、溴或碘，又例如氟或氯。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1-1} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基例如 $C_1\sim C_4$ 的烷基，又例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，还例如甲基或异丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1-1} 为被一个或多个卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的卤素例如氟、氯、溴或碘，又例如氟。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1-1} 为被一个或多个卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基例如 $C_1\sim C_4$ 的烷基，又例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，还例如甲基或异丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1-1} 为被一个或多个卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的被多个卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷基例如三氟甲基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1-6} 为卤素时，所述的卤素例如氟、氯、溴或碘，又例如氟。

在某一方案中：

当所述的 $R^{2-1-1-1}$ 、 $R^{2-1-1-2}$ 和 $R^{2-1-1-3}$ 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基例如 $C_1\sim C_4$ 的烷基，又例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，还例如甲基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1-2} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基例如 $C_1\sim C_4$ 的烷基，又例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，还例如甲基或异丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1-2} 为 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时，所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基，又例如环丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1-3} 和 R^{2-1-4} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基例如 $C_1\sim C_4$ 的烷基，又例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，还例如甲基或异丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1-3} 和 R^{2-1-4} 为 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时，所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基，又例如环丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1-5} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基例如 $C_1\sim C_4$ 的烷基，又例如甲基、乙基、

正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，还例如甲基或异丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1-5} 为 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时，所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基，又例如环丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^2 为 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时，所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基，又例如环丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-3} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基例如 $C_1\sim C_4$ 的烷基，又例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，还例如甲基、乙基或异丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^2 为被一个或多个 R^{2-3} 取代的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时，所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基，又例如环丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^2 为 $C_2\sim C_6$ 的烯基时，所述的 $C_2\sim C_6$ 的烯基例如 $C_2\sim C_4$ 的烯基，又例如乙烯基或丙烯基。

在某一方案中：

当所述的 R^2 为被一个或多个 R^{2-7} 取代的 $C_2\sim C_6$ 的烯基时，所述的 $C_2\sim C_6$ 的烯基例如 $C_2\sim C_4$ 的烯基，又例如乙烯基或丙烯基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-7} 为卤素时，所述的卤素例如氟、氯、溴或碘，还例如氟。

在某一方案中：

当所述的 R^2 为“杂原子数为 1 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种的 4 元杂环烷基”时，所述的“杂原子数为 1 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种的 4 元杂环烷基”例如氧杂环丁基，又例如氧杂环丁-3-基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-6} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基例如 $C_1\sim C_4$ 的烷基，又例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，还例如甲基。

在某一方案中：

当所述的 R^2 为被一个或多个 R^{2-6} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”时，所述的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”例如“杂原子数为 1 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种的 4~6 元杂环烷基”，又例如氧杂环丁基，还例如氧杂环丁-3-基。

在某一方案中：

所述的 R^{2-4} 可独立地位于苯基的邻位、间位或对位。

在某一方案中：

当 R^{2-4} 为卤素时，所述的卤素例如氟、氯、溴或碘，还例如氟或氯。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-2} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基例如 $C_1\sim C_4$ 的烷基，又例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，还例如异丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-2} 为 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时，所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基，又例如环丙基。

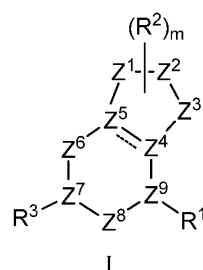
在某一方案中：

所述的 R^{2-2-1} 可独立地位于苯基的邻位、间位或对位。

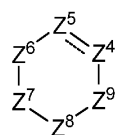
在某一方案中：

当 R^{2-2-1} 为卤素时，所述的卤素例如氟、氯、溴或碘，还例如氟。

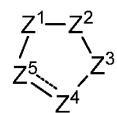
在某一方案中：



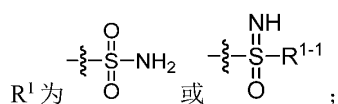
其中， $Z^5=Z^4$ 为单键或双键；



为苯环、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 6 元杂烷环”、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 6 元杂烯环”或“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 6 元杂芳环”；

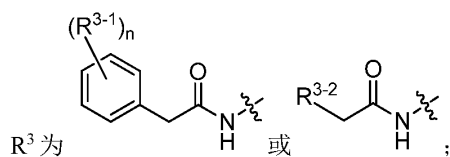


为“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂芳环”或“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂烯环”；



R^{1-1} 为卤素、羟基、氨基、 $-NHR^{1-1-4}$ 、 $-N(R^{1-1-5})(R^{1-1-6})$ 、 $C_1\sim C_6$ 的烷基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷基、被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、或、被一个或多个 R^{1-1-3} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~7 元杂环烷基”；

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 、 R^{1-1-4} 、 R^{1-1-5} 和 R^{1-1-6} 独立地为卤素、羟基、 $C_1\sim C_6$ 的烷基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基或“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~7 元杂环烷基”；



n 为 0、1、2 或 3；

R^{3-1} 独立地为卤素、羟基、 $C_1\sim C_6$ 的烷基、 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、或、 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基；

R^{3-2} 为被一个或多个 R^{3-2-1} 取代的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂环烷基”、或、被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”；

R^{3-2-1} 、 R^{3-2-2} 和 R^{3-2-3} 独立地为卤素、羟基、 $C_1\sim C_6$ 的烷基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基、或、 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基；

m 为 0 或 1；

R^2 为氧代、氰基、 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-3} 取代的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂环烷基”、苯基、被一个或多个 R^{2-4} 取代的苯基、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”、被一个或多个 R^{2-5} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”或 $-(C=O)-R^{2-2}$ ；

R^{2-1} 独立地为羟基、卤素、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-1-8} 取代的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{2-1-7} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”、苯基、被一个或多个 R^{2-1-1} 取代的苯基、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”、被一个或多个 R^{2-1-6} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”、 $-OR^{2-1-2}$ 、 $-N(R^{2-1-3})(R^{2-1-4})$ 、或、 $-S(=O)_2-R^{2-1-5}$ ；

R^{2-1-1} 、 R^{2-1-6} 、 R^{2-1-7} 和 R^{2-1-8} 独立地为氧代、羟基、氨基、羧基、卤素、 $-CN$ 、 $C_1\sim C_6$ 的烷基、被一个或多个卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷基、 $-OR^{2-1-1-1}$ 、或、 $-N(R^{2-1-1-2})(R^{2-1-1-3})$ ； $R^{2-1-1-1}$ 、 $R^{2-1-1-2}$ 和 $R^{2-1-1-3}$ 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基；

R^{2-1-2} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基；

R^{2-1-3} 和 R^{2-1-4} 独立地为氢、 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基；

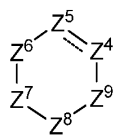
R^{2-1-5} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基；

R^{2-3} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基；

R^{2-4} 和 R^{2-5} 独立地为卤素、羟基、 $-N(R^{2-4-1})(R^{2-4-2})$ 或 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基； R^{2-4-1} 和 R^{2-4-2} 独立地为氢、 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基；

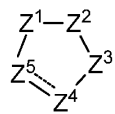
R^{2-2} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、苯基、或、被一个或多个 R^{2-2-1} 取代的苯基； R^{2-2-1} 独立地为卤素。

在某一方案中，上述的如式 I 所示的含苯环的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其同位素化合物、其晶型、其氮氧化物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物里，某些基团具有如下定义，未提及的基团的定义如上任一方案所述（本段内容以下简称为“在某一方案中”）：



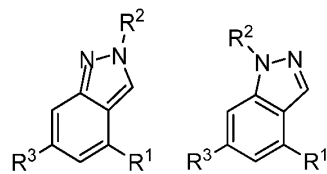
为苯环或“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N 的 6 元杂芳环”。

在某一方案中：



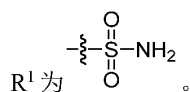
为“杂原子数为 1 个或 2 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂芳环”。

在某一方案中：



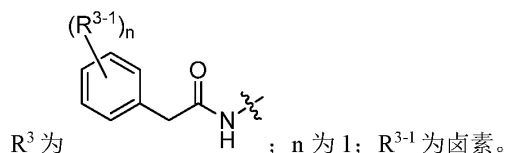
如式 I 所示的化合物为 I-1 或 I-2。

在某一方案中：



R^1 为。

在某一方案中：



R^3 为；n 为 1； R^{3-1} 为卤素。

在某一方案中：

R^2 为氰基、 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-3} 取代的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-4} 取代的苯基或 $-(C=O)-R^{2-2}$ 。

在某一方案中：

R^2 为 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基、被一个 R^{2-1} 取代的 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基、或、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基。

在某一方案中：

R^{2-1} 独立地为羟基、卤素、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-1-1} 取代的苯基、被一个或多个 R^{2-1-6} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”、 $-OR^{2-1-2}$ 、 $-N(R^{2-1-3})(R^{2-1-4})$ 、或、 $-S(=O)_2-R^{2-1-5}$ ；

R^{2-1-1} 和 R^{2-1-6} 独立地为羟基、卤素、 $-OR^{2-1-1-1}$ 、或、 $-N(R^{2-1-1-2})(R^{2-1-1-3})$ ； $R^{2-1-1-1}$ 、 $R^{2-1-1-2}$ 和 $R^{2-1-1-3}$ 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基；

R^{2-1-2} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基；

R^{2-1-3} 和 R^{2-1-4} 独立地为氢、 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基；

R^{2-1-5} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基。

在某一方案中：

R^{2-1} 独立地为卤素、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-1-1} 取代的苯基、或、 $-OR^{2-1-2}$ ； R^{2-1-1} 为卤素； R^{2-1-2} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基。

在某一方案中：

R^{2-3} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基。

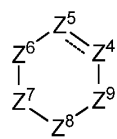
在某一方案中：

R^{2-4} 独立地为卤素。

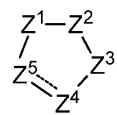
在某一方案中：

R^{2-2} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、苯基、或、被一个或多个 R^{2-2-1} 取代的苯基； R^{2-2-1} 独立地为卤素。

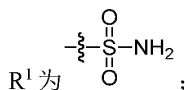
在某一方案中：



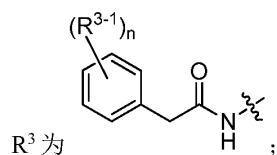
为苯环或“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N 的 6 元杂芳环”；



为“杂原子数为 1 个或 2 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂芳环”；



R^1 为



n 为 1;

R^{3-1} 为卤素;

m 为 0 或 1;

R^2 为氰基、 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-3} 取代的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-4} 取代的苯基或 $-(C=O)-R^{2-2}$;

R^{2-1} 独立地为羟基、卤素、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-1-1} 取代的苯基、被一个或多个 R^{2-1-6} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”、 $-OR^{2-1-2}$ 、 $-N(R^{2-1-3})(R^{2-1-4})$ 、或、 $-S(=O)_2-R^{2-1-5}$;

R^{2-1-1} 和 R^{2-1-6} 独立地为羟基、卤素、 $-OR^{2-1-1-1}$ 、或、 $-N(R^{2-1-1-2})(R^{2-1-1-3})$; $R^{2-1-1-1}$ 、 $R^{2-1-1-2}$ 和 $R^{2-1-1-3}$ 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基;

R^{2-1-2} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基;

R^{2-1-3} 和 R^{2-1-4} 独立地为氢、 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基;

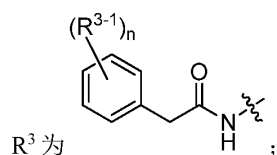
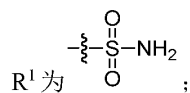
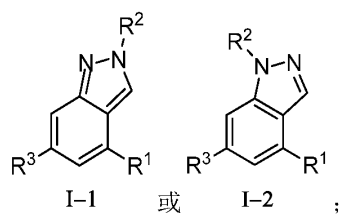
R^{2-1-5} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基;

R^{2-3} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基;

R^{2-4} 独立地为卤素;

R^{2-2} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、苯基、或、被一个或多个 R^{2-2-1} 取代的苯基; R^{2-2-1} 独立地为卤素。

在某一方案中:



n 为 1;

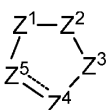
R^{3-1} 为卤素；

m 为 0 或 1；

R^2 为 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基、被一个 R^{2-1} 取代的 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基、或、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基；

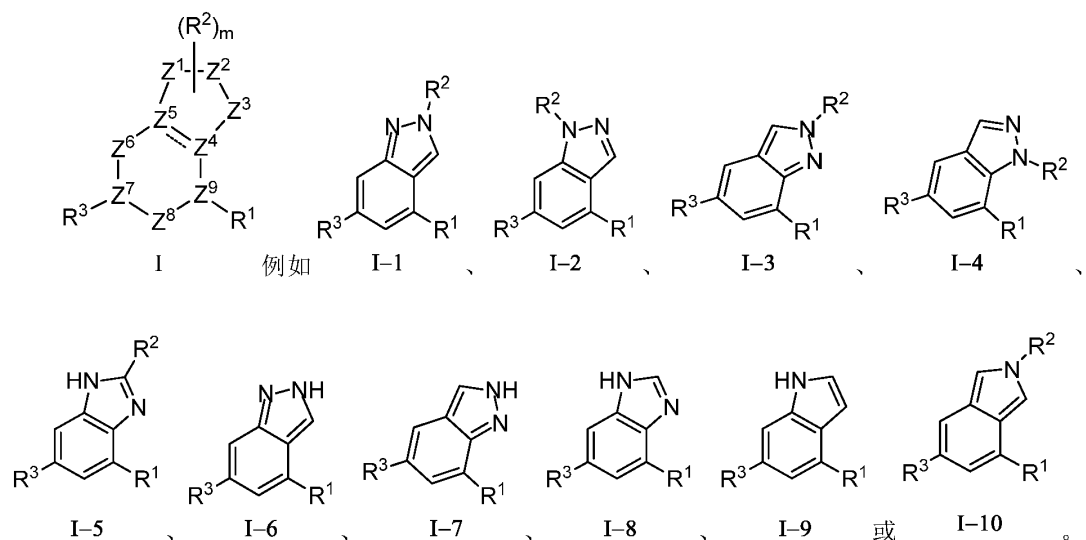
R^{2-1} 独立地为卤素、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-1-1} 取代的苯基、或、 $-OR^{2-1-2}$ ； R^{2-1-1} 为卤素； R^{2-1-2} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基。

在某一方案中：

当  为“杂原子数为 1 个或 2 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂芳环”

时，所述的“杂原子数为 1 个或 2 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂芳环”例如“杂原子数为 1 个或 2 个，杂原子选自 N 的 5 元杂芳环”，又例如吡咯环、吡啶环或咪唑环。

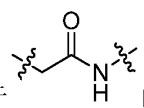
在某一方案中：



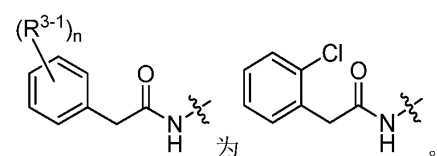
在某一方案中：

当所述的 R^{3-1} 独立地为卤素时，所述的卤素例如氟、氯、溴或碘，又例如氯。

在某一方案中：

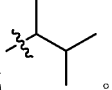
当所述的 n 为 1 或 2 时，所述的 R^{3-1} 可独立地位于  的邻位、间位或对位。

在某一方案中：



在某一方案中：

当所述的 R^2 为 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基例如 $C_1\sim C_6$ 的烷基，又例如 $C_1\sim C_5$ 的烷基，

还例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基或 。

在某一方案中：

当所述的 R^2 为被一个或多个 R^{2-1} 取代的 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基例如 $C_1\sim C_6$ 的烷基，又例如 $C_1\sim C_4$ 的烷基，还例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，更例如甲基、乙基、异丙基或异丁基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1} 独立地为卤素时，所述的卤素例如氟、氯、溴或碘，又例如氟。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1} 独立地为 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时，所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1} 独立地为被一个或多个 R^{2-1-6} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”时，所述的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”例如“杂原子数为 1 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”，又例如吡啶基，还例如吡啶-4-基。

在某一方案中：

所述的 R^{2-1-1} 可独立地位于苯基的邻位、间位或对位。

在某一方案中：

所述的 R^{2-1-6} 可独立地位于 6 元杂芳基的邻位、间位或对位。

在某一方案中：

所述的 R^{2-1-6} 可独立地位于 5 元杂芳基的邻位或间位。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1-1} 独立地为卤素时，所述的卤素例如氟、氯、溴或碘，又例如氟。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1-6} 独立地为卤素时，所述的卤素例如氟、氯、溴或碘，又例如氟。

在某一方案中：

当所述的 $R^{2-1-1-1}$ 、 $R^{2-1-1-2}$ 和 $R^{2-1-1-3}$ 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基例如 $C_1\sim C_4$ 的烷基，又例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，还例如甲基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1-2} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基例如 $C_1\sim C_4$ 的烷基，又例如甲基、

乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，还例如甲基或异丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1-2} 独立地为 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时，所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基，又例如环丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1-3} 和 R^{2-1-4} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基例如 $C_1\sim C_4$ 的烷基，又例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，还例如甲基或异丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1-3} 和 R^{2-1-4} 独立地为 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时，所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基，又例如环丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1-5} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基例如 $C_1\sim C_4$ 的烷基，又例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，还例如甲基或异丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-1-5} 独立地为 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时，所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基，又例如环丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^2 为 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时，所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基，又例如环丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^2 为被一个或多个 R^{2-3} 取代的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时，所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基，又例如环丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-3} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基例如 $C_1\sim C_4$ 的烷基，又例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，还例如甲基、乙基或异丙基。

在某一方案中：

所述的 R^{2-4} 可独立地位于苯基的邻位、间位或对位。

在某一方案中：

当 R^{2-4} 独立地为卤素时，所述的卤素例如氟、氯、溴或碘，还例如氟或氯。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-2} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基例如 $C_1\sim C_4$ 的烷基，又例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，还例如异丙基。

在某一方案中：

当所述的 R^{2-2} 为 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时，所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

基，又例如环丙基。

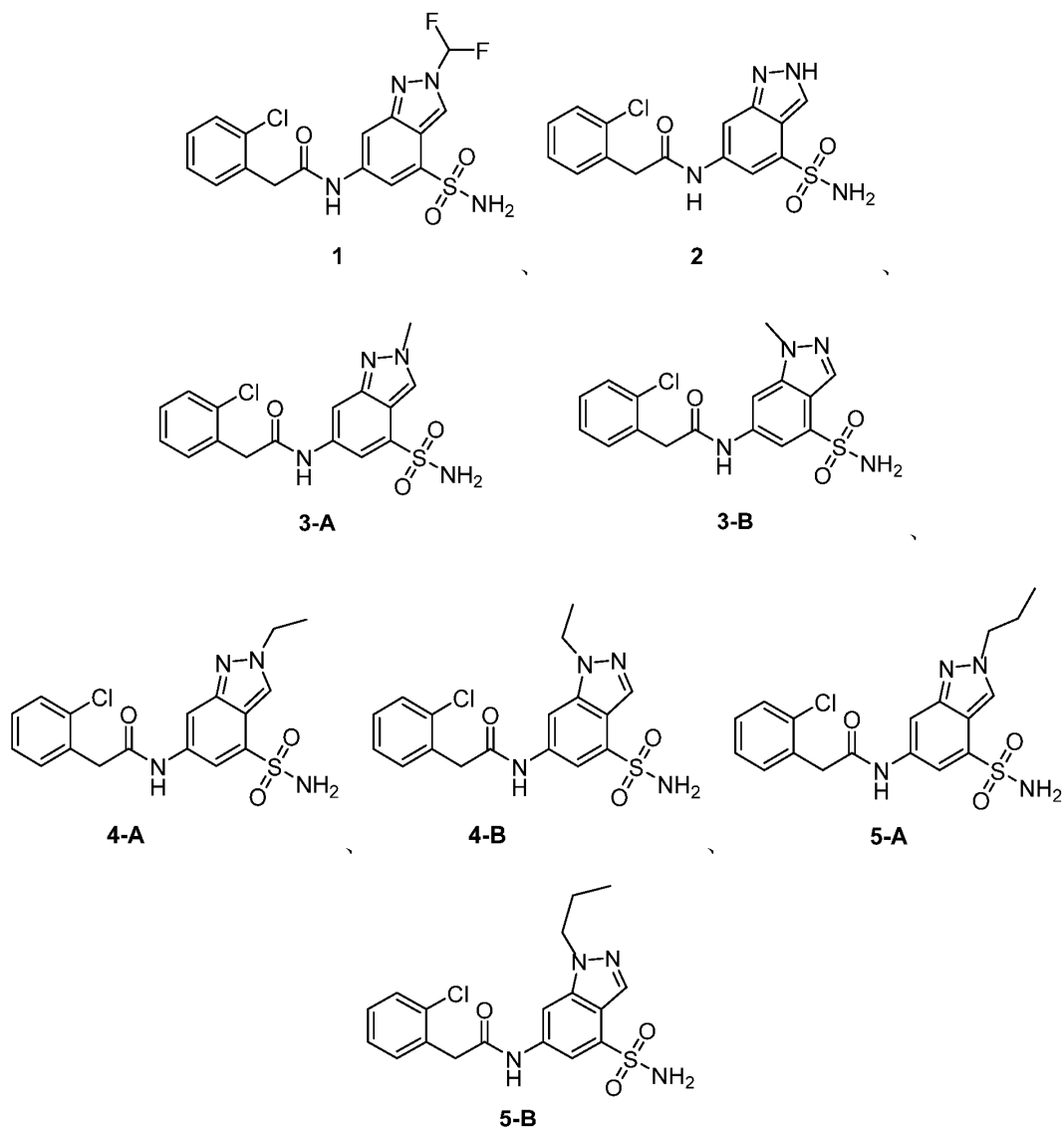
在某一方案中：

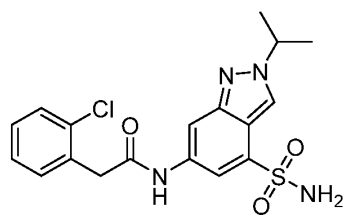
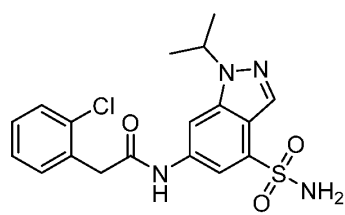
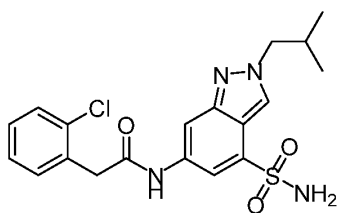
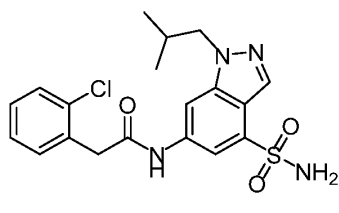
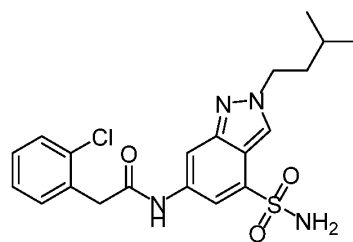
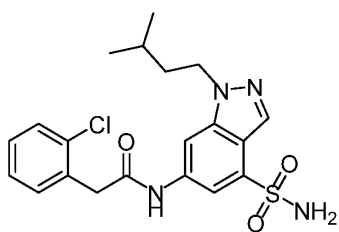
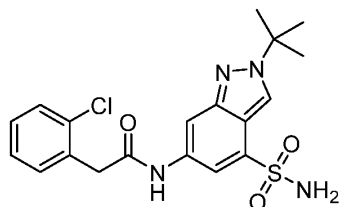
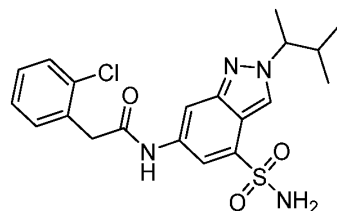
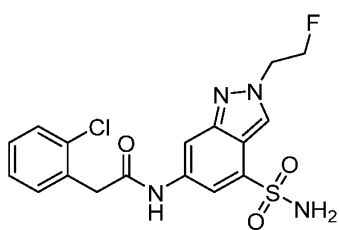
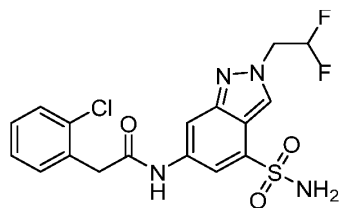
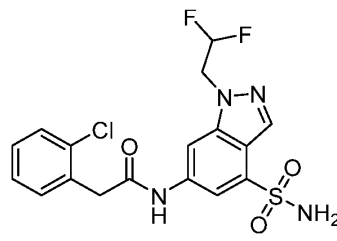
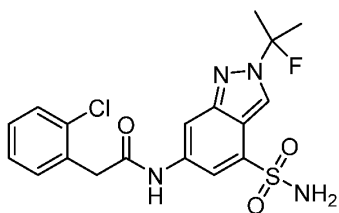
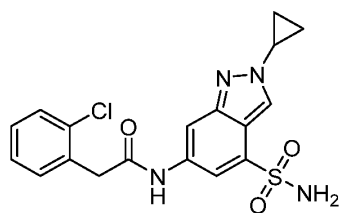
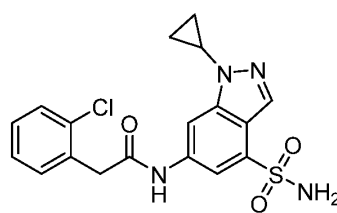
所述的 R^{2-2-1} 可独立地位于苯基的邻位、间位或对位。

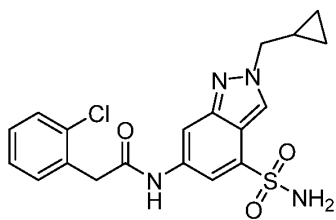
在某一方案中：

当 R^{2-2-1} 独立地为卤素时，所述的卤素例如氟、氯、溴或碘，还例如氟。

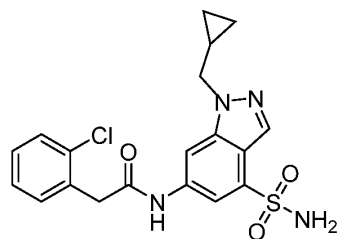
在某一方案中，所述的如式 I 所示的含苯环的化合物为下述任一化合物：



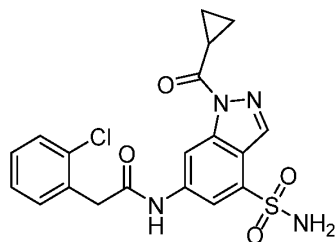
**6-A****6-B****7-A****7-B****8-A****8-B****9****10****11****12-A****12-B****13****14-A****14-B**



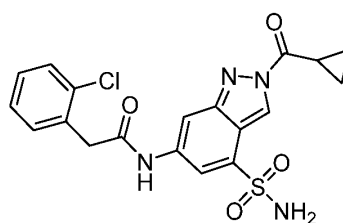
15-A



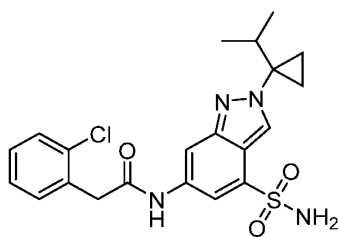
15-B



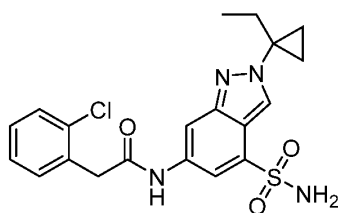
16-A



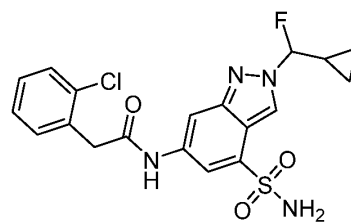
16-B



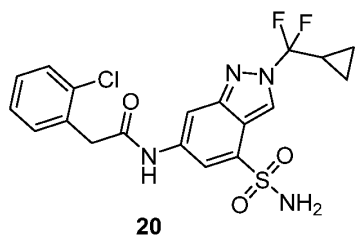
17



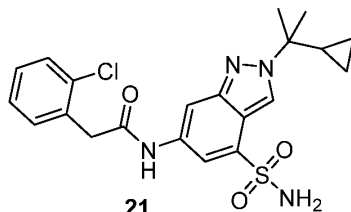
18



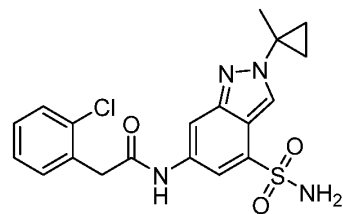
19



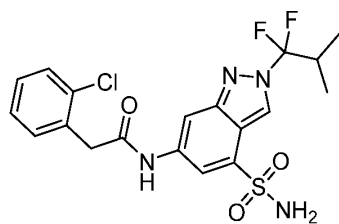
20



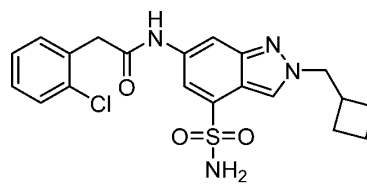
21



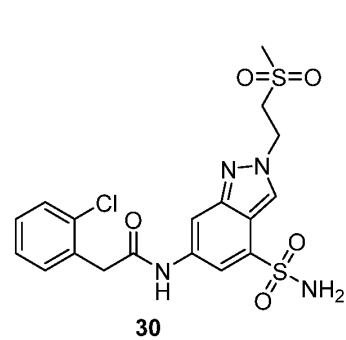
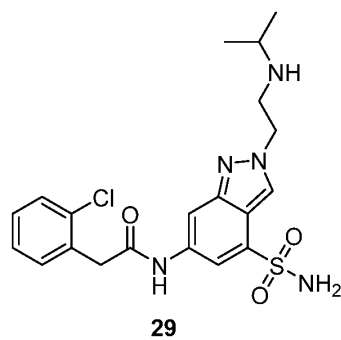
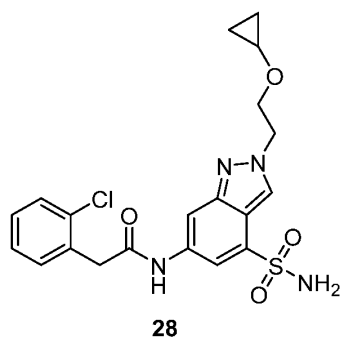
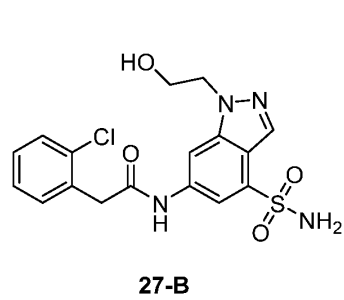
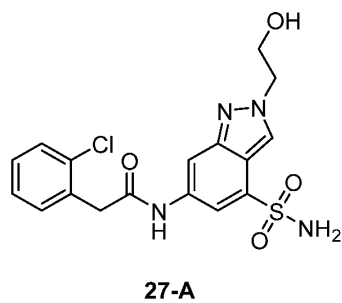
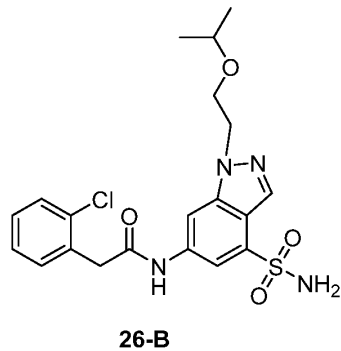
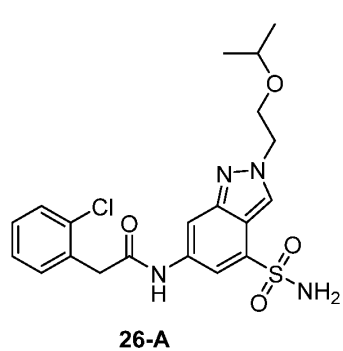
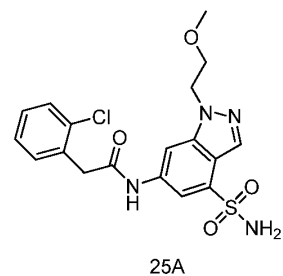
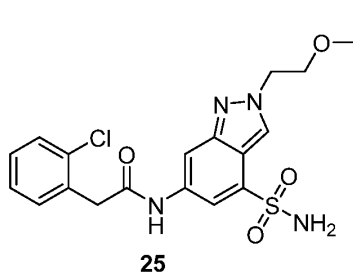
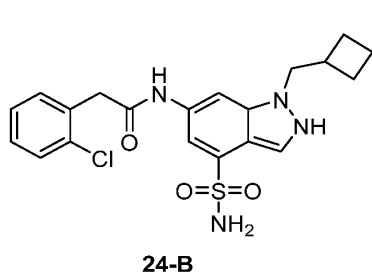
22

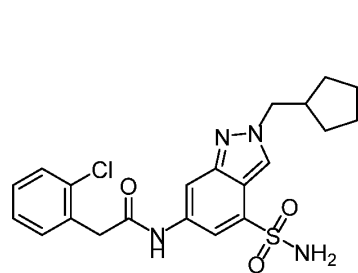


23

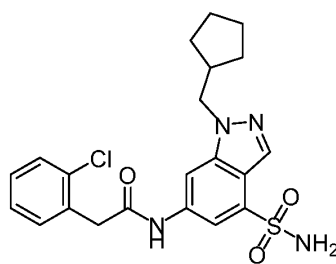


24-A

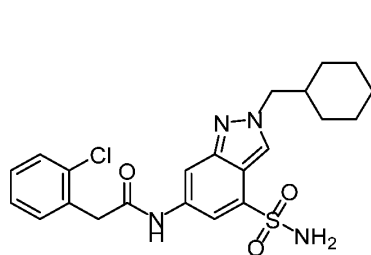




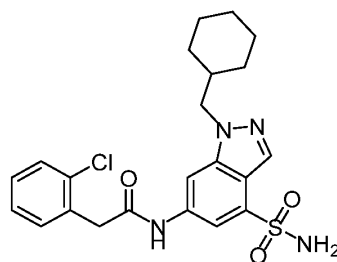
31-A



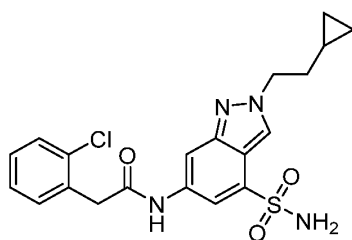
31-B



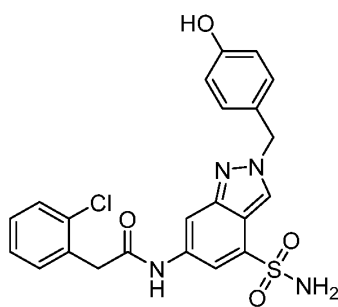
32-A



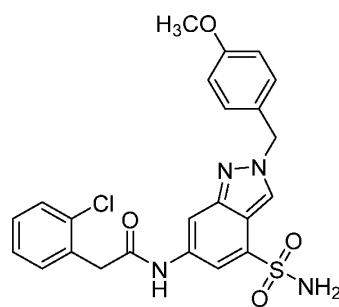
32-B



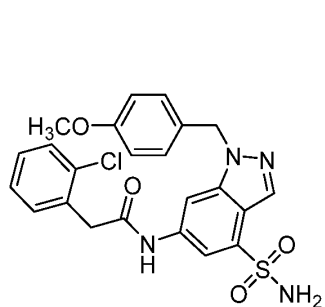
33



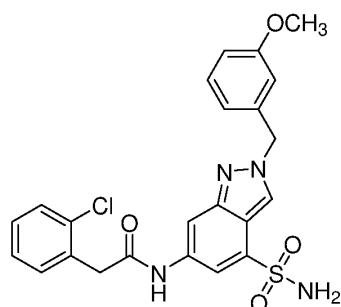
34



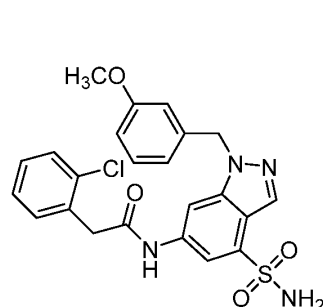
35-A



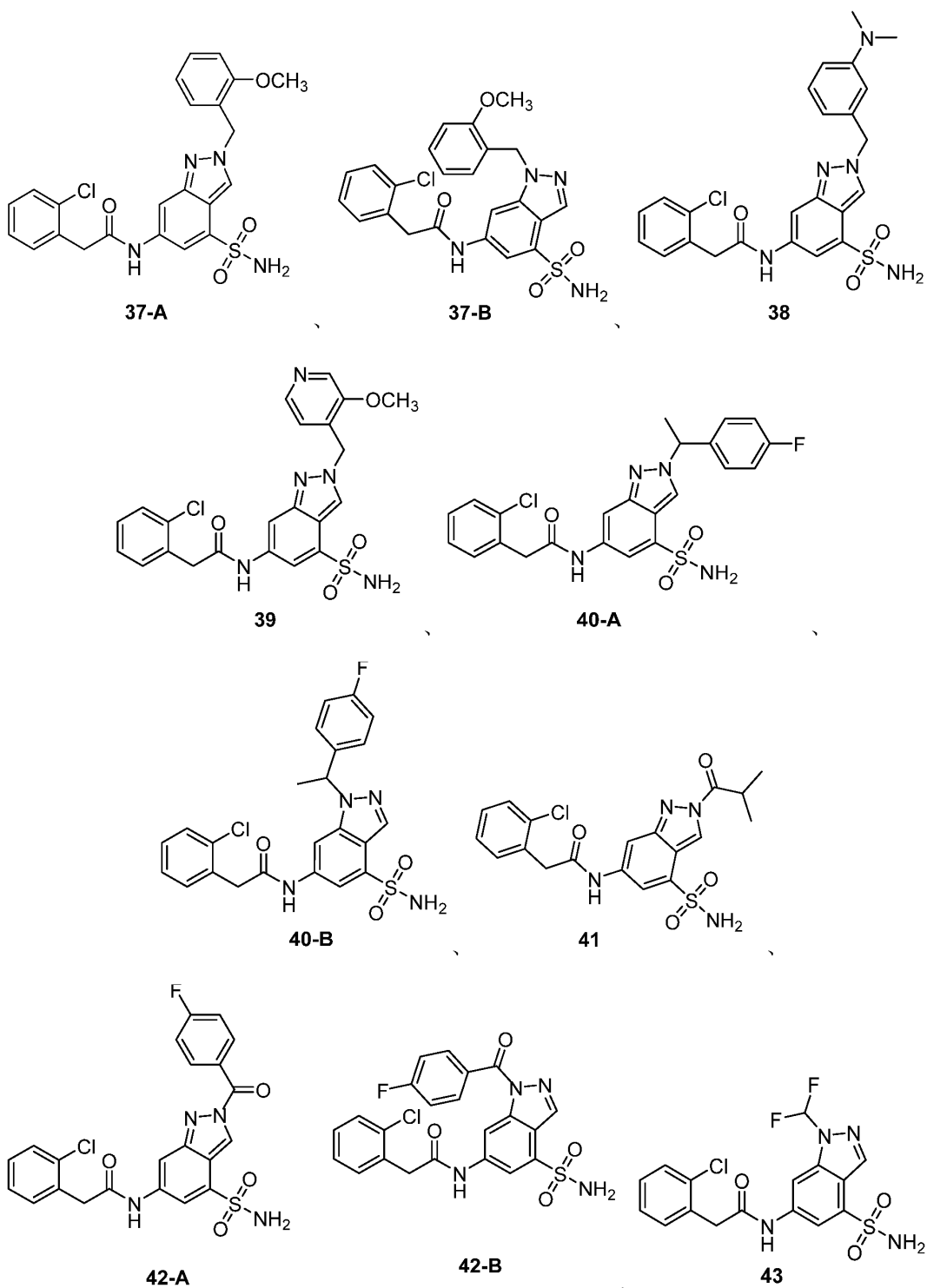
35-B

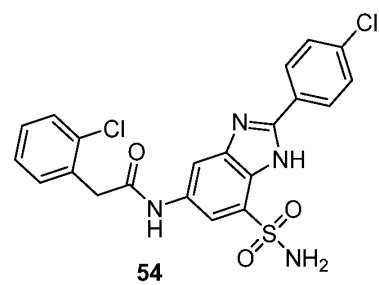
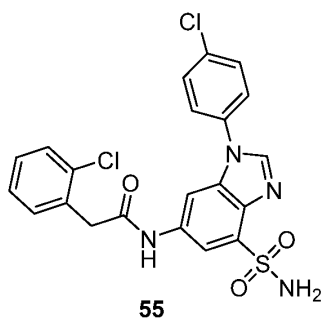
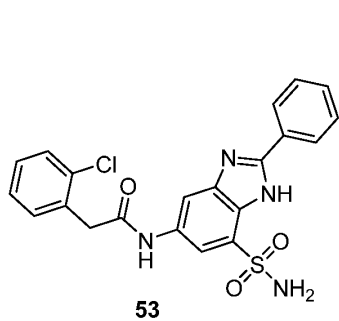
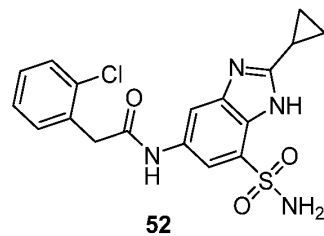
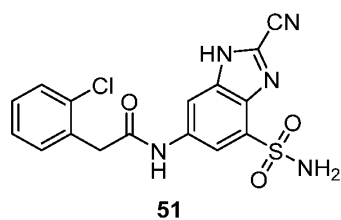
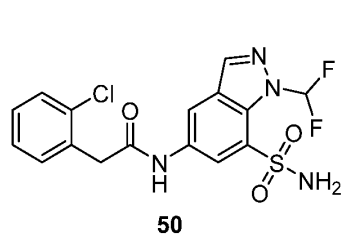
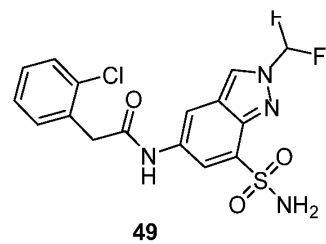
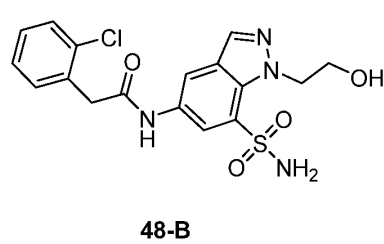
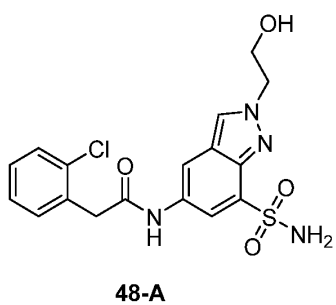
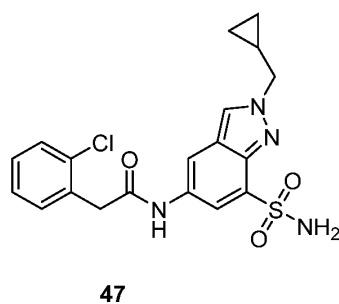
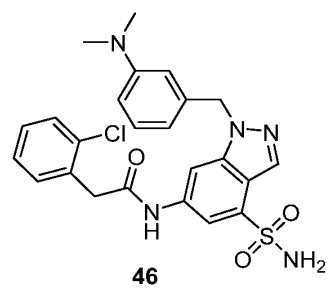
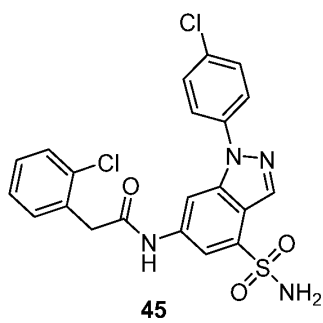
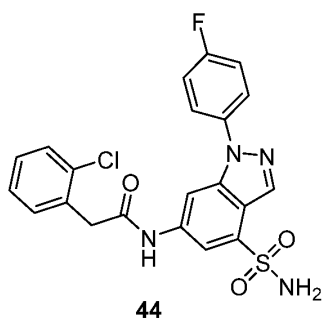


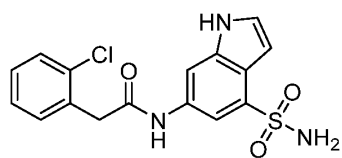
36-A



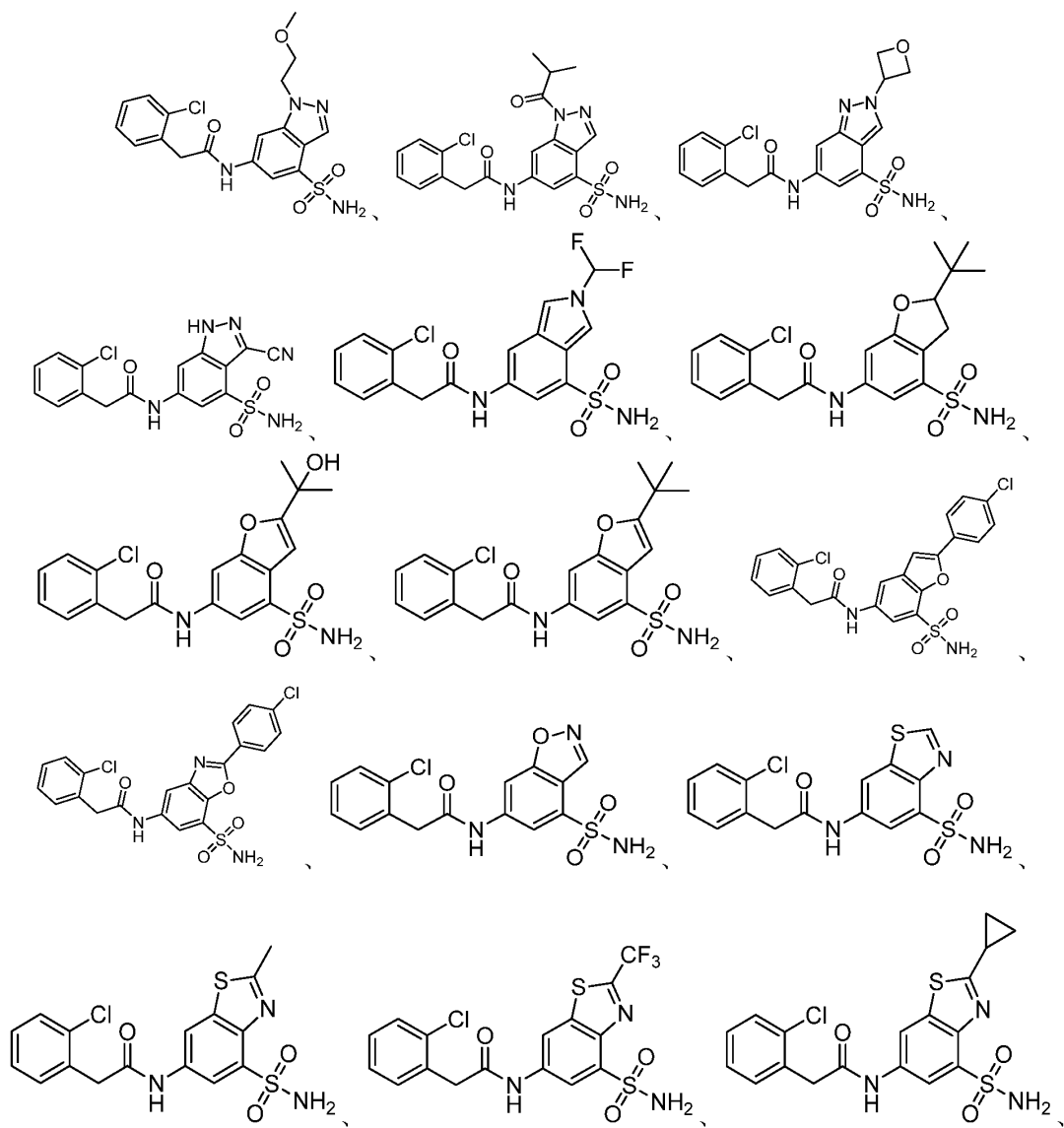
36-B

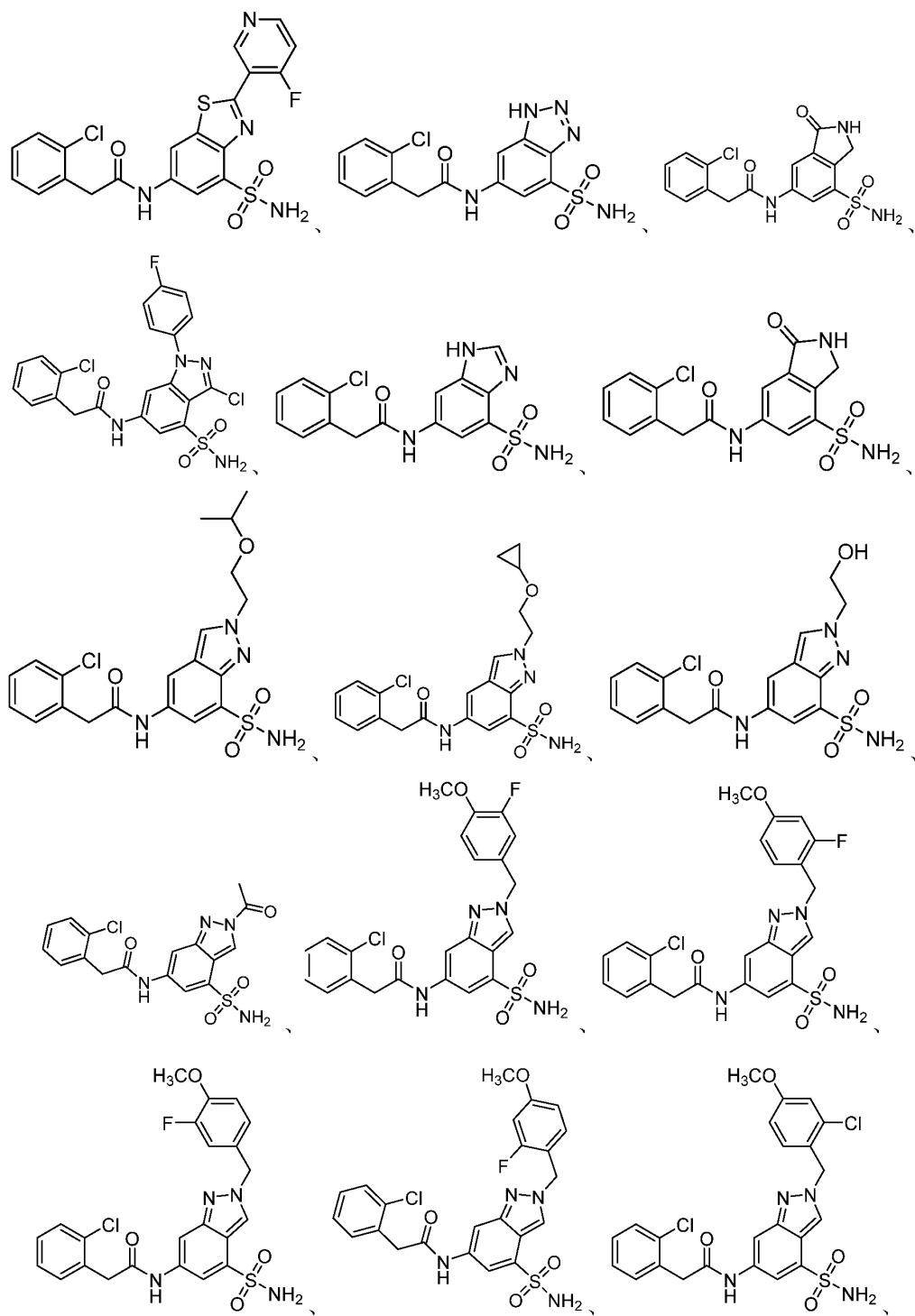


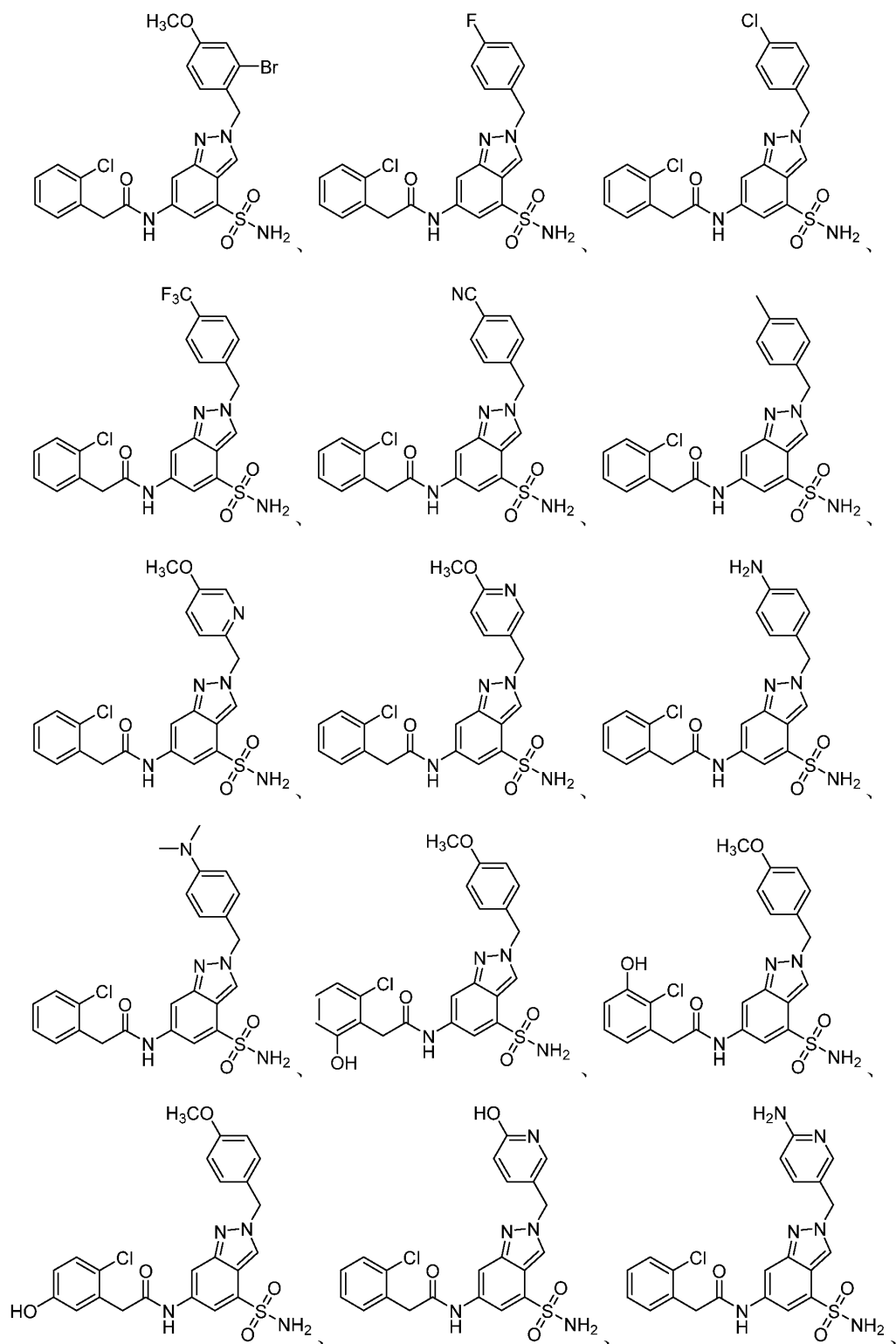


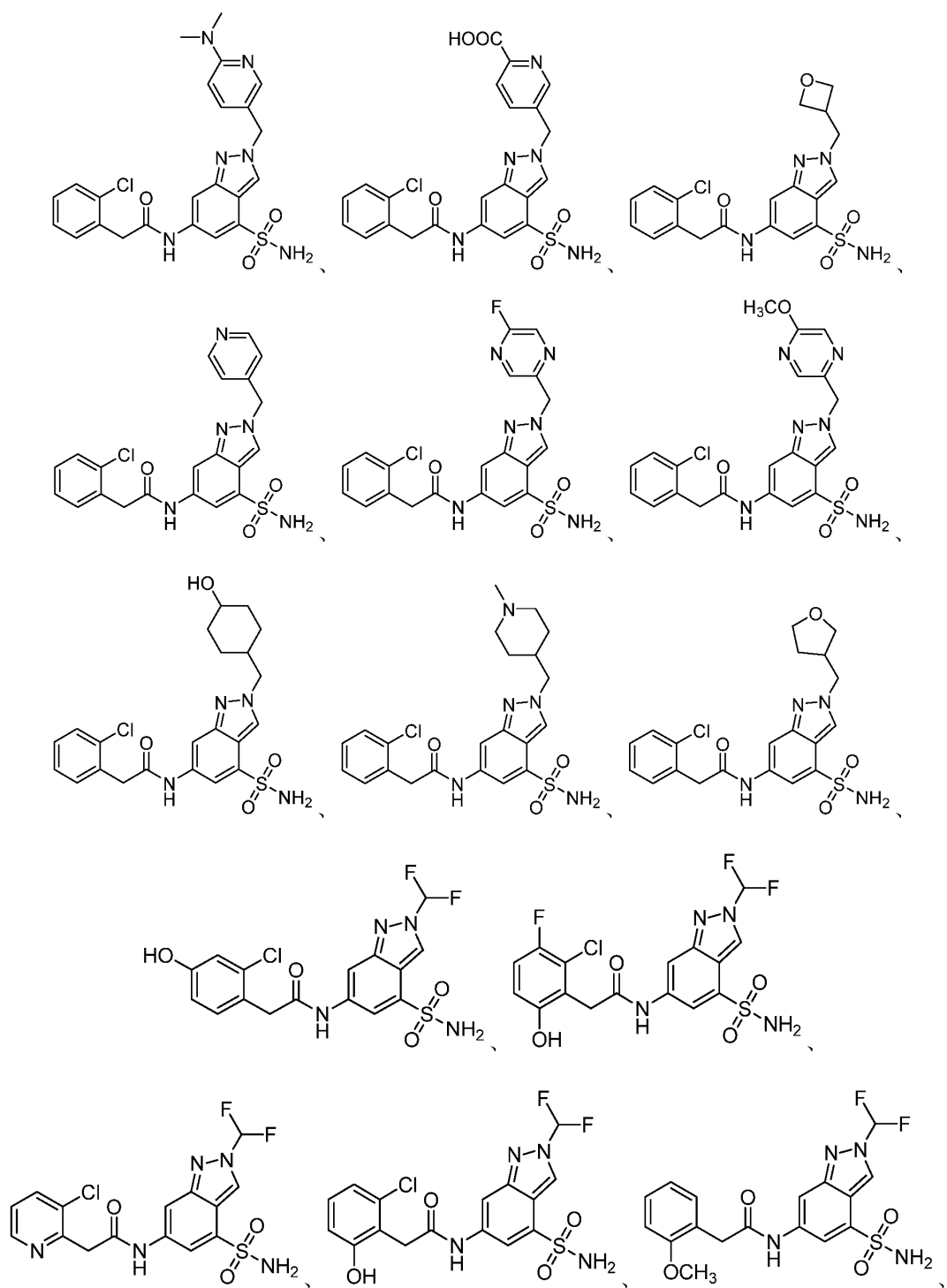


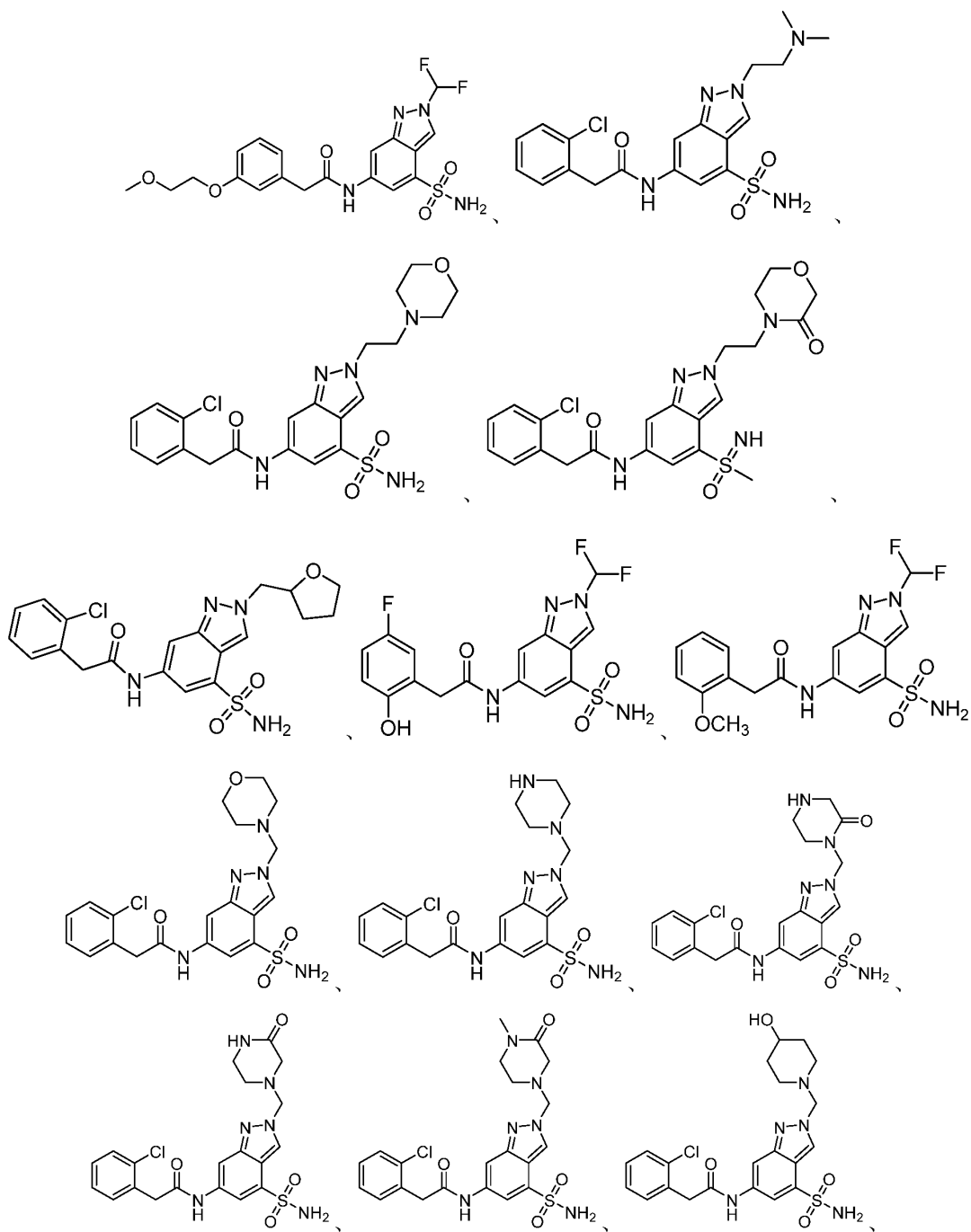
56

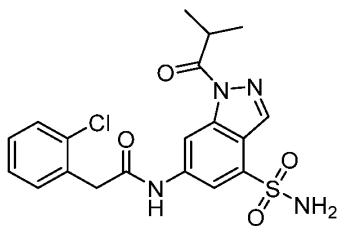
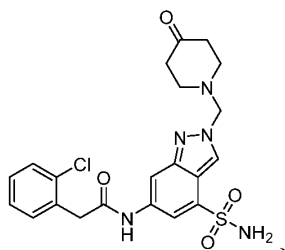




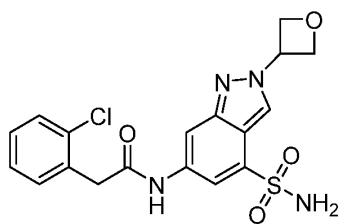




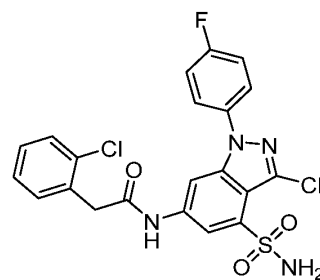




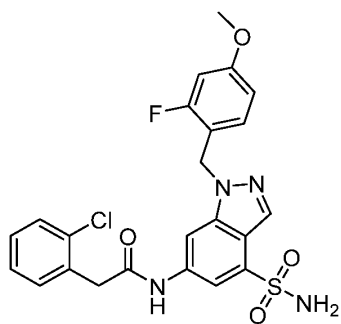
58



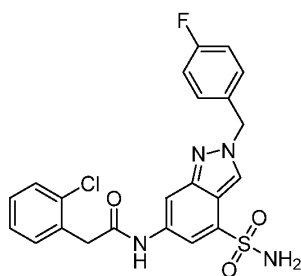
59



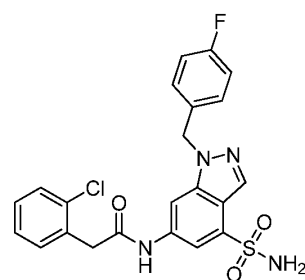
75



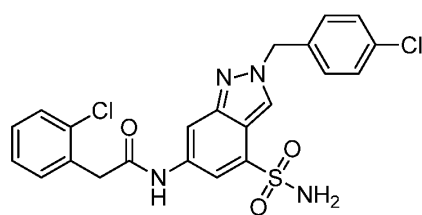
83



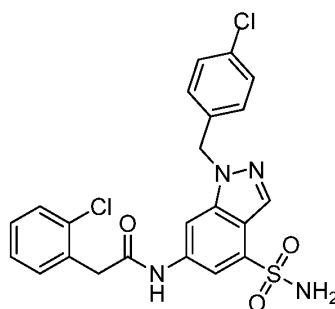
88



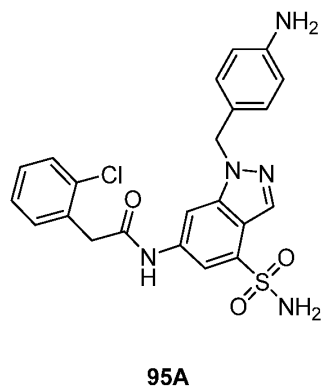
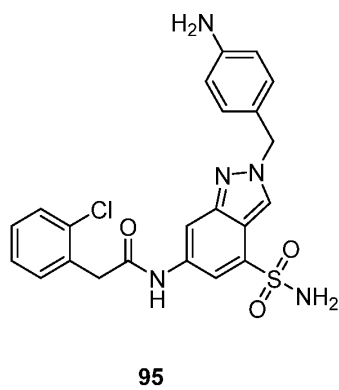
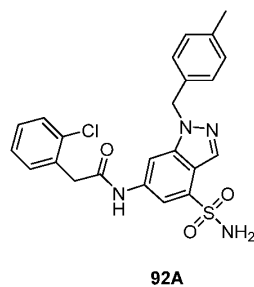
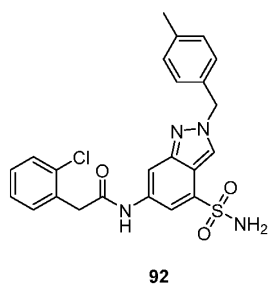
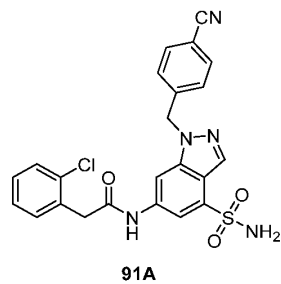
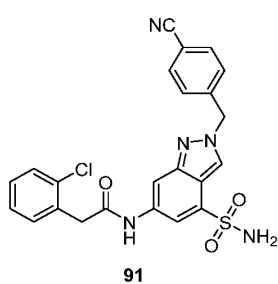
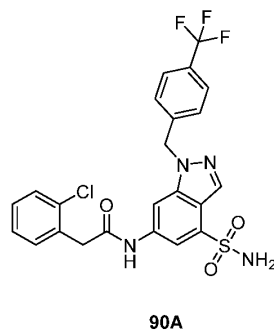
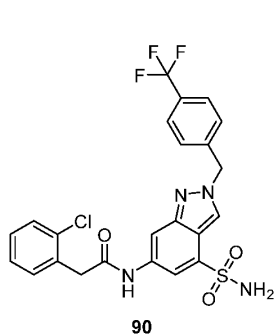
88A

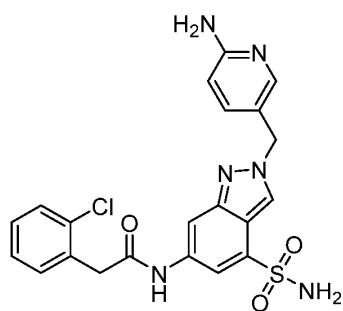


89

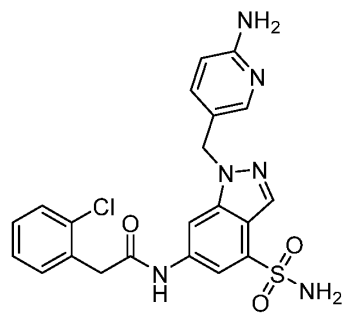


89A

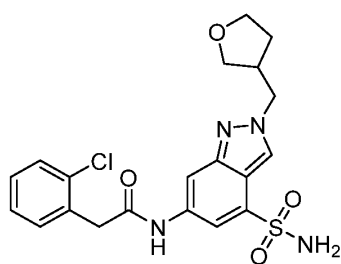




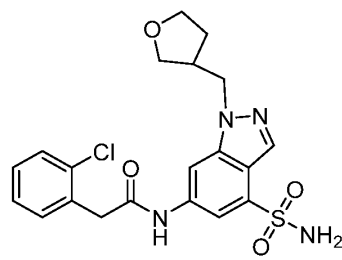
101



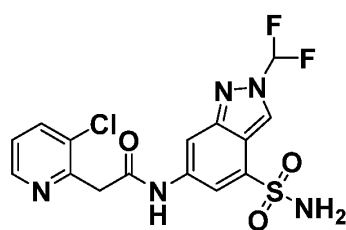
101A



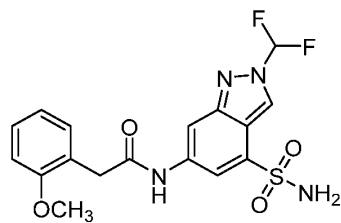
110



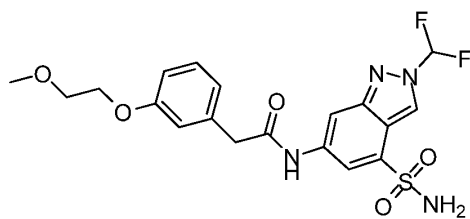
110A



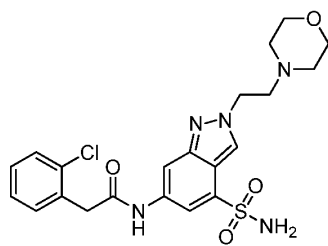
113



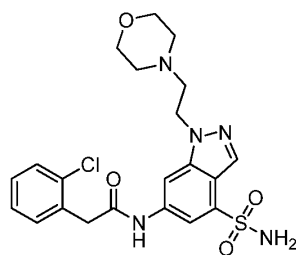
115



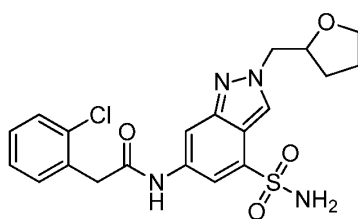
116



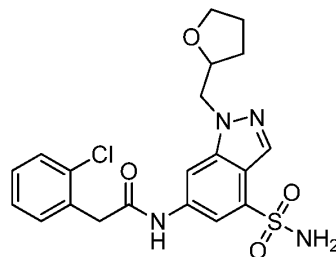
118



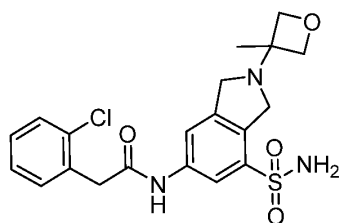
118A



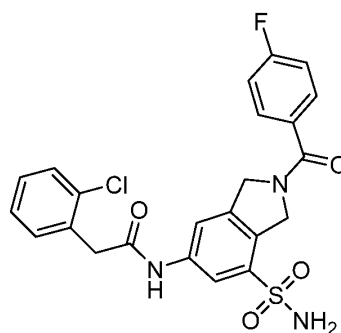
120



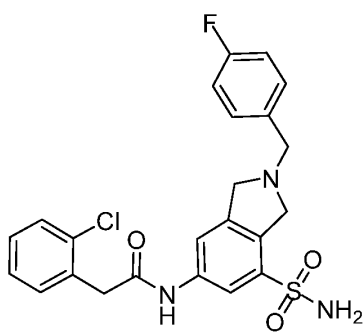
120A



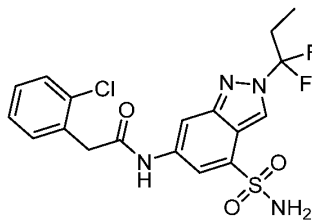
130



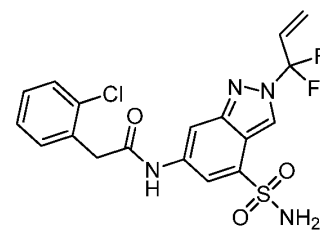
131



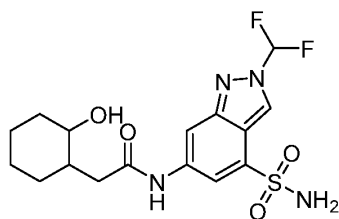
132



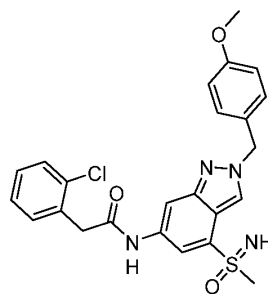
133



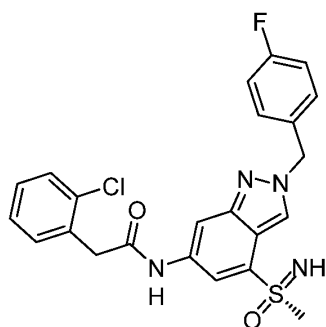
134



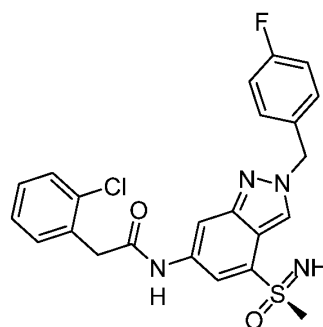
136



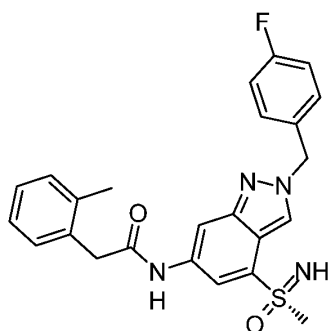
137



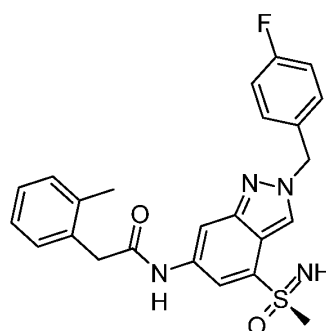
138



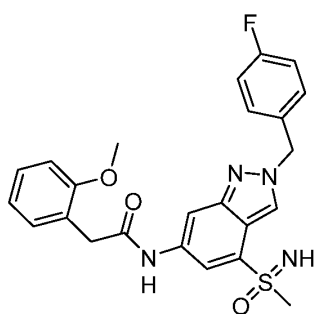
138A



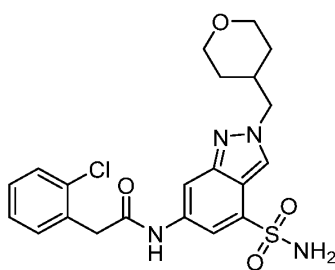
139



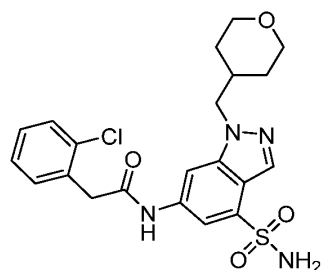
139A



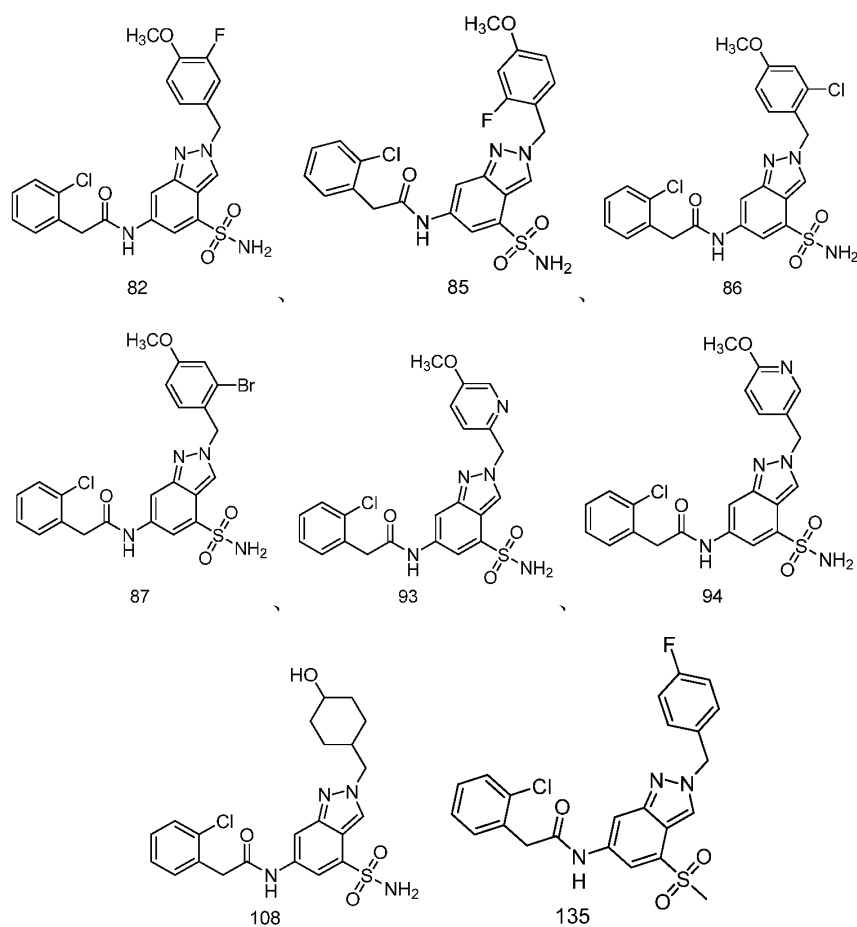
140



141



141A



本发明所述的如式 I 所示的含苯环的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其同位素化合物、其晶型、其氮氧化物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物可参照化学领域公知的、类似的方法合成，也可参照本发明记载的方法合成。

本发明还提供了一种药物组合物，其包含物质 A 和至少一种药用辅料；

所述的物质 A 为上述的如式 I 所示的含苯环的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其同位素化合物、其晶型、其氮氧化物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物。

在所述的药物组合物中，所述的物质 A 的剂量可为治疗有效量。

本发明还提供了一种物质 A 在制备 P2X4 受体拮抗剂或药物中的应用；

所述的物质 A 为上述的如式 I 所示的含苯环的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其同位素化合物、其晶型、其氮氧化物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物。

在某一方案中，所述的 P2X4 受体拮抗剂在体外使用。

在某一方案中，所述的药物可用于治疗或预防动物（例如人类）的泌尿道疾病、呼吸系统疾病、疼痛、自身免疫病、炎症、老年痴呆症、帕金森、睡眠障碍、癫痫、精神疾病、关节炎、神经退行性变、外伤性脑损伤、心肌梗死、类风湿性关节炎、脑卒中、血栓症、动脉粥样硬化、结肠综合症、炎

性肠病、消化道疾病、胃肠功能紊乱、呼吸衰竭、性功能障碍、心血管系统疾病、心衰、高血压、尿失禁、膀胱炎、关节炎、子宫内膜异位、血液病、肌肉骨骼和结缔组织发育障碍、或、系统性障碍疾病。所述的泌尿道疾病例如尿失禁、膀胱过度活动症、排尿困难或膀胱炎。所述的呼吸系统疾病例如呼吸障碍，包括特发性肺纤维化、慢性阻塞性肺病、哮喘、支气管痉挛或咳嗽（例如慢性咳嗽）。所述的疼痛例如炎性疼痛、手术疼痛、内脏疼痛、牙痛、经前期疼痛、中枢性疼痛、由灼伤所致疼痛、偏头痛、簇性头痛或慢性疼痛。

在某一方案中，所述的药物可用于预防或治疗动物（例如人类）的至少部分由 P2X4 介导的疾病。

所述的至少部分由 P2X4 介导的疾病例如泌尿道疾病、呼吸系统疾病、疼痛、自身免疫病、炎症、老年痴呆症、帕金森、睡眠障碍、癫痫、精神疾病、关节炎、神经退行性变、外伤性脑损伤、心肌梗死、类风湿性关节炎、脑卒中、血栓症、动脉粥样硬化、结肠综合症、炎性肠病、消化道疾病、胃肠功能紊乱、呼吸衰竭、性功能障碍、心血管系统疾病、心衰、高血压、尿失禁、膀胱炎、关节炎、子宫内膜异位、血液病、肌肉骨骼和结缔组织发育障碍、或、系统性障碍疾病。所述的泌尿道疾病例如尿失禁、膀胱过度活动症、排尿困难或膀胱炎。所述的呼吸系统疾病例如呼吸障碍，包括特发性肺纤维化、慢性阻塞性肺病、哮喘、支气管痉挛或咳嗽（例如慢性咳嗽）。所述的疼痛例如炎性疼痛、手术疼痛、内脏疼痛、牙痛、经前期疼痛、中枢性疼痛、由灼伤所致疼痛、偏头痛、簇性头痛或慢性疼痛。

本发明还提供了一种治疗或预防疾病的方法，其包括向患者（例如人类）施用治疗有效量的物质 **A**；

所述的疾病为泌尿道疾病、呼吸系统疾病、疼痛、自身免疫病、炎症、老年痴呆症、帕金森、睡眠障碍、癫痫、精神疾病、关节炎、神经退行性变、外伤性脑损伤、心肌梗死、类风湿性关节炎、脑卒中、血栓症、动脉粥样硬化、结肠综合症、炎性肠病、消化道疾病、胃肠功能紊乱、呼吸衰竭、性功能障碍、心血管系统疾病、心衰、高血压、尿失禁、膀胱炎、关节炎、子宫内膜异位、血液病、肌肉骨骼和结缔组织发育障碍、或、系统性障碍疾病；

所述的物质 **A** 为上述的如式 **I** 所示的含苯环的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其同位素化合物、其晶型、其氮氧化物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物。

在某一方案中，所述的泌尿道疾病例如尿失禁、膀胱过度活动症、排尿困难或膀胱炎。

在某一方案中，所述的呼吸系统疾病例如呼吸障碍，包括特发性肺纤维化、慢性阻塞性肺病、哮喘、支气管痉挛或咳嗽（例如慢性咳嗽）。

在某一方案中，所述的疼痛例如炎性疼痛、手术疼痛、内脏疼痛、牙痛、经前期疼痛、中枢性疼痛、由灼伤所致疼痛、偏头痛、簇性头痛或慢性疼痛。

本发明还提供了一种治疗或预防至少部分由 P2X4 介导的疾病的方法，其包括向患者（例如人类）施用治疗有效量的物质 **A**；

所述的物质 **A** 为上述的如式 **I** 所示的含苯环的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其同位素化合物、其晶型、其氮氧化物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物。

在某一方案中，所述的疾病可为泌尿道疾病、呼吸系统疾病、疼痛、自身免疫病、炎症、老年痴呆症、帕金森、睡眠障碍、癫痫、精神疾病、关节炎、神经退行性变、外伤性脑损伤、心肌梗死、类风湿性关节炎、脑卒中、血栓症、动脉粥样硬化、结肠综合症、炎性肠病、消化道疾病、胃肠功能紊乱、呼吸衰竭、性功能障碍、心血管系统疾病、心衰、高血压、尿失禁、膀胱炎、关节炎、子宫内膜异位、血液病、肌肉骨骼和结缔组织发育障碍、或、系统性障碍疾病。

在某一方案中，所述的泌尿道疾病例如尿失禁、膀胱过度活动症、排尿困难或膀胱炎。

在某一方案中，所述的呼吸系统疾病例如呼吸障碍，包括特发性肺纤维化、慢性阻塞性肺病、哮喘、支气管痉挛或咳嗽（例如慢性咳嗽）。

在某一方案中，所述的疼痛例如炎性疼痛、手术疼痛、内脏疼痛、牙痛、经前期疼痛、中枢性疼痛、由灼伤所致疼痛、偏头痛、簇性头痛或慢性疼痛。

本发明涉及的所有专利和公开出版物通过引用方式整体并入本发明。

有机化学一般原理可参考"Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito:1999, 和"March's Advanced Organic Chemistry" by Michael B.Smith and Jerry March, John Wiley & Sons, New York: 2007 中的描述，其全部内容通过引用并入本文。

除非另外说明，本发明所使用的术语具有如下定义，下文中未涉及的术语的定义如本发明所属领域技术人员的通常理解。

术语“多个”是指2个、3个、4个或5个。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物与相对无毒的、药学上可接受的酸或碱制备得到的盐。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的药学上可接受的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括但不限于：锂盐、钠盐、钾盐、钙盐、铝盐、镁盐、锌盐、铋盐、铵盐、二乙醇胺盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的药学上可接受的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。所述的药学上可接受的酸包括无机酸，所述无机酸包括但不限于：盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、磷酸、亚磷酸、硫酸等。所述的药学上可接受的酸包括有机酸，所述有机酸包括但不限于：乙酸、丙酸、草酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、水杨酸、酒石酸、甲磺酸、异烟酸、酸式柠檬酸、油酸、单宁酸、泛酸、酒石酸氢、抗坏血酸、龙胆酸、富马酸、葡萄糖酸、糖酸、甲酸、乙磺酸、双羟萘酸（即4, 4'-亚甲基-双(3-羟基-2-萘甲酸)）、氨基酸（例如谷氨酸、精氨酸）等。当本发明的化合物中含有相对酸性和相对碱性的官能团时，可以被转换成碱加成盐或酸加成盐。具体可参见 Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)、或、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth, ed., Wiley-VCH, 2002)。

术语“溶剂合物”是指本发明化合物与化学计量或非化学计量的溶剂结合形成的物质。溶剂合物中的溶剂分子可以有序或非有序排列的形式存在。所述的溶剂包括但不限于：水、甲醇、乙醇等。

术语“药学上可接受的盐的溶剂合物”中的“药学上可接受的盐”和“溶剂合物”如上所述，是指本发明化合物与 1、与相对无毒的、药学上可接受的酸或碱制备得到的 2、与化学计量或非化学计量的溶剂结合形成的物质。所述的“药学上可接受的盐的溶剂合物”包括但不限于本发明化合物的盐酸一水合物。

术语“立体异构体”是指分子中原子或原子团相互连接次序相同，但空间排列不同而引起的异构体，例如顺反异构体、旋光异构体或阻转异构体等。这些立体异构体可以通过不对称合成方法或手性分离法（包括但不限于薄层色谱、旋转色谱、柱色谱、气相色谱、高压液相色谱等）分离、纯化及富集，还可以通过与其它手性化合物成键（化学结合等）或成盐（物理结合等）等方式进行手性拆分获得。

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。例如，丙酮和 1-丙烯-2-醇可以通过氢原子在氧上和 α -碳上的迅速移动而互相转变。

术语“同位素化合物”是指化合物中的一个或多个原子被一个或多个具有特定原子质量或质量数的原子取代。可以掺入本发明化合物中的同位素的实例包括但不限于氢、碳、氮、氧、氟、硫和氯的同位素（例如 2H , 3H , 13C , 14C , 15N , 18O , 17O , 18F , 35S 和 36Cl ）。本发明的同位素化合物通常可以根据本文所述的方法通过用同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备。

术语“晶型”是指其中的离子或分子是按照一种确定的方式在三维空间作严格周期性排列，并具有间隔一定距离周期重复出现规律；因上述周期性排列的不同，可存在多种晶型，也即多晶型现象。

术语“氮氧化物”是指当化合物含几个胺官能团时，可将 1 个或大于 1 个的氮原子氧化形成 N-氧化物。N-氧化物的特殊实例是叔胺的 N-氧化物或含氮杂环氮原子的 N-氧化物。可用氧化剂例如过氧化氢或过酸(例如过氧羧酸)处理相应的胺形成 N-氧化物(参见 *Advanced Organic Chemistry*, Wiley Interscience, 第 4 版, Jerry March, pages)。尤其是，N-氧化物可用 L.W.Deady 的方法制备(*Syn.Comm.*1977, 7,509-514)，其中例如在惰性溶剂例如二氯甲烷中，使胺化合物与间-氯过氧苯甲酸(MCPBA)反应。

当任意变量（例如 R^{1-1-1} ）在化合物的定义中多次出现时，该变量每一位置出现的定义与其余位置出现的定义无关，它们的含义互相独立、互不影响。因此，若某基团被 1 个、2 个或 3 个 R^{1-1-1} 基团取代，也就是说，该基团可能会被最多 3 个 R^{1-1-1} 取代，该位置 R^{1-1-1} 的定义与其余位置 R^{1-1-1} 的定义是互相独立的。另外，取代基及/或变量的组合只有在该组合产生稳定的化合物时才被允许。

本申请描述基团的结构式中所使用的“ $\text{---}\frac{3}{\text{S}}\text{---}$ ”是指，相应的基团通过该位点与化合物中的其它片段、基团进行连接。

在本发明的各部分，描述了连接取代基。当该结构清楚地需要连接基团时，针对该基团所列举的马库什变量应理解为连接基团。例如，基团“卤代- $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷基”中的 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷基应当理解为 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 亚烷基。

本发明所使用的任何保护基团、氨基酸和其它化合物的缩写，除非另有说明，都以它们通常使用

的、公认的缩写为准,或参照 IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature(参见 Biochem. 1972, 11: 942-944)。

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。

术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

术语“烷基”是指具有指定的碳原子数的直链或支链烷基。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基及其类似烷基。

术语“烷氧基”是指基团-O-R^X, 其中, R^X为如上文所定义的烷基。

术语“环烷基”是指单价饱和的环状烷基基, 优选具有 3-7 个环碳原子、更优选 3-6 个碳原子的单价饱和的环状烷基, 例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

术语“杂环烷基”或“杂烷环”是指具有杂原子的饱和的单环基团, 优选含有 1 个、2 个或 3 个独立选自 N、O 和 S 的环杂原子的 3-7 元饱和的单环。杂环烷基的示例为: 吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、四氢吡啶基、四氢吡咯基、氮杂环丁烷基、噻唑烷基、唑烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、氧氮杂环庚烷基等。

术语“杂环烯基”或“杂烯环”是指具有杂原子的单环基团(该单环基团具有双键、但不具有芳香性), 优选含有 1 个、2 个或 3 个独立选自 N、O 和 S 的环杂原子的 3-7 元单环。杂环烯基的示例为: 二氢呋喃基、二氢噻吩基、二氢吡咯基、二氧杂环戊烯基、二氢咪唑基、二氢吡唑基、二氢噻唑基、二氢异噻唑基、二氢噁二唑基、二氢噻二唑基、二氢三唑基、二氢四唑基、四氢吡啶基、3,4-二氢-2H-吡喃、吡喃基、噻喃基、二氢吡啶基、二氢吡嗪基、二氢嘧啶基、噁嗪基、二氢四唑基等。

术语“杂芳基”或“杂芳环”是指含有杂原子的芳香基团, 优选含有 1 个、2 个或 3 个独立选自氮、氧和硫的芳族 5-6 元单环, 例如呋喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、异唑基、噁唑基、二唑基、咪唑基、吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基等。

术语“药用辅料”是指生产药品和调配处方时使用的赋形剂和附加剂, 是除活性成分以外, 包含在药物制剂中的所有物质。可参见中华人民共和国药典(2015 年版)四部、或、Handbook of Pharmaceutical Excipients (Raymond C Rowe, 2009 Sixth Edition)

术语“治疗”指治疗性疗法。涉及具体病症时, 治疗指: (1)缓解疾病或者病症的一种或多种生物学表现, (2)干扰(a)导致或引起病症的生物级联中的一个或多个点或(b)病症的一种或多种生物学表现, (3)改善与病症相关的一种或多种症状、影响或副作用, 或者与病症或其治疗相关的一种或多种症状、影响或副作用, 或(4)减缓病症或者病症的一种或多种生物学表现发展。

术语“预防”是指获得或发生疾病或障碍的风险降低。

术语“治疗有效量”是指在给予患者时足以有效治疗本文所述的疾病或病症的化合物的量。“治疗有效量”将根据化合物、病症及其严重度、以及欲治疗患者的年龄而变化, 但可由本领域技术人员根据需要进行调整。

术语“患者”是指根据本发明的实施例, 即将或已经接受了该化合物或组合物给药的任何动物, 哺乳动物为优, 人类最优。术语“哺乳动物”包括任何哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于牛、

马、羊、猪、猫、狗、小鼠、大鼠、家兔、豚鼠、猴、人等，以人类为最优。

本发明化合物的生物活性可通过使用任何常规已知方法评定。适当的检测方法是本领域众所周知的。例如，可以通过适当的常规方法检测本发明化合物的 P2X₄ 抑制活性、药代动力学活性和/或肝微粒体稳定性等。本发明提供的检测方法仅作为实例呈现且不限本发明。本发明化合物在至少一种本发明提供的检测方法中具有活性。

在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：该化合物具有高的 P2X₄ 拮抗活性，且具有较好的选择性，毒性较低、代谢稳定性较好。

具体实施方式

下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

本发明中，下述的缩写具有括号内的含义。

DPPA（叠氮磷酸二苯酯）、TEMPO（2,2,6,6-四甲基-1-哌啶酮）、LDA（二异丙基氨基锂）、DMF（*N,N*-二甲基甲酰胺）、DMA（*N,N*-二甲基乙酰胺）、DCM（二氯甲烷）、DME（乙二醇二甲醚）、PE（石油醚）、EA（乙酸乙酯）、DIPEA（*N,N*-二异丙基乙胺）、THF（四氢呋喃）、Ac（乙酰基）、MeOH（甲醇）、Boc（叔丁氧基羰基）、B₂Pin₂（联硼酸频那醇酯）、rt（室温）、HATU（2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯）、reflux（回流）、eq 是指当量、R_f 是指比移值、g（克）、mg（毫克）、mol（摩尔）、mmol（毫摩尔）、h（小时）、min（分钟）、mL（毫升）、μL（微升）。

过夜是指 8 小时~15 小时，例如 12 小时；室温是指 10℃~30℃；溶剂比（例如 PE/EA）是指体积比。

下面所描述的实施例，除非其他方面表明，所有的温度定为摄氏度。除非其他方面表明，试剂购买于商品供应商如 Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company and Alfa Chemical Company，使用时都没有经过进一步纯化；一般的试剂从汕头西陇化工厂、广东光华化学试剂厂、广州化学试剂厂、天津好寓意化学品有限公司、青岛腾龙化学试剂有限公司或青岛海洋化工厂购买得到。

无水四氢呋喃、二氧六环、甲苯、乙醚是经过金属钠回流干燥得到。无水二氯甲烷和氯仿是经过氢化钙回流干燥得到。乙酸乙酯、石油醚、正己烷、*N,N*-二甲基乙酰胺和 *N,N*-二甲基甲酰胺是经无水硫酸钠事先干燥使用。

以下反应一般是在氮气或氩气正压下或在无水溶剂上套一干燥管（除非其他方面表明），反应瓶都塞上合适的橡皮塞，底物通过注射器打入。玻璃器皿均是经过干燥的。

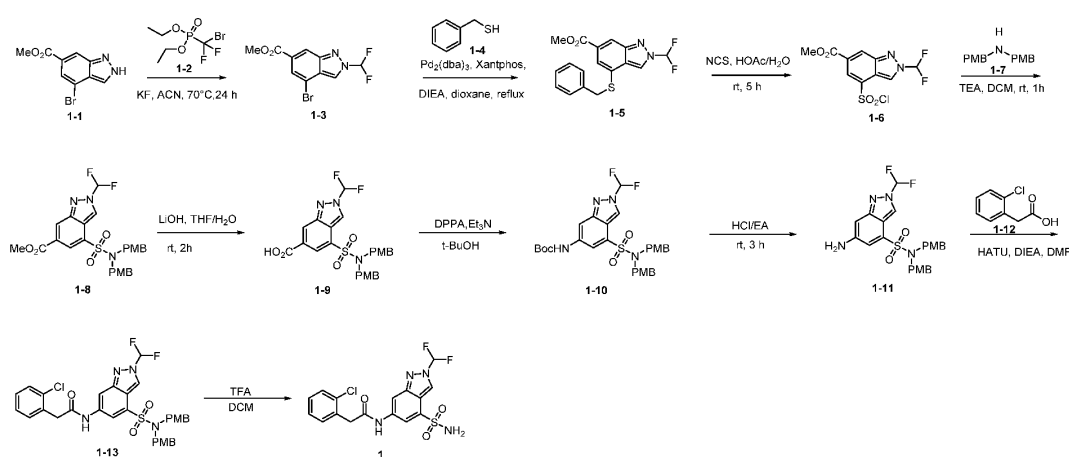
色谱柱是使用硅胶柱。硅胶（300-400 目）购于青岛海洋化工厂。核磁共振光谱数据通过 BrukerAvance 400 核磁共振谱仪或 BrukerAvanceIIIHD600 核磁共振谱仪来测定，以 CDCl₃, DMSO-*d*₆, CD₃OD 或 Acetone-*d*₆ 为溶剂（报导以 ppm 为单位），用 TMS(0ppm)或氯仿(7.25ppm)作为参照标准。

当出现多重峰的时候,将使用下面的缩写: s(singlet, 单峰), d(doublet, 双峰), t(triplet, 三重峰), m(multiplet, 多重峰), br(broadened, 宽峰), dd(doublet of doublets, 双二重峰), dt(doublet of triplets, 双三重峰), ddd (doublet of doublet of doublets, 双双二重峰), ddt(doublet of doublet of triplets, 双双三重峰), dddd(doublet of doublet of doublet of doublets, 双双双二重峰)。偶合常数, 用赫兹(Hz)表示。

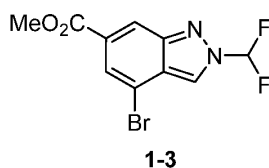
低分辨率质谱(MS)数据通过配备 G1312A 二元泵和 aG1316ATCC (柱温保持在 30℃) 的 Agilent 6320 系列 LC-MS 的光谱仪来测定的, G1329A 自动采样器和 G1315BDAD 检测器应用于分析, ESI 源应用于 LC-MS 光谱仪。

以上两种光谱仪都配备了 Agilent Zorbax SB-C₁₈ 柱, 规格为 2.1×30 mm, 5 μm。注射体积是通过样品浓度来确定; 流速为 0.6 mL/min; HPLC 的峰值是通过在 210 nm 和 254 nm 处的 UV-Vis 波长来记录读取的。

实施例 1

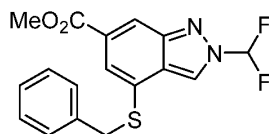


步骤 (1) 4-溴-2-(二氟甲基)-2H-吡唑-6-羧酸甲酯的制备



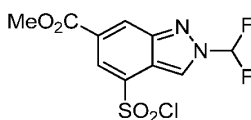
将化合物 **1-1** (20.0 g, 78.4 mmol) 溶于乙腈 (250 mL) 中, 然后再加入 KF (18.3 g, 314.9 mmol), 中间体 **1-2** (溴氟甲基磷酸二乙酯, 62.9 g, 235.6 mmol), 加完氮气保护, 升温至 60℃ 反应 24h。点板监控反应原料反应完全后, 将反应液过滤, 滤饼用 EA (250 mL) 洗涤, 滤液减压浓缩, 浓缩物拌样过柱纯化得到中间体 **1-3**, 白色固体 (6.0 g, 收率 25.3%)。LC-MS: [M+H]⁺ = 304.9。

步骤 (2) 4-(苄硫基)-2-(二氟甲基)-2H-吡唑-6-羧酸甲酯的制备

**1-5**

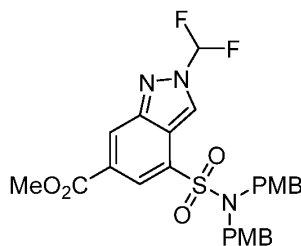
将中间体 **1-3** (19.0 g, 62.3 mmol), 二氧六环 (380 mL), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5.7 g, 6.2 mmol), Xantphos (1.8 g, 3.1 mmol), 中间体 **1-4** (苄硫醇, 23.2 g, 186.8 mmol), DIEA (32.3 g, 249.9 mmol) 加入反应瓶中, 氮气保护后升温至回流反应过夜。点板监控原料反应完全, 过滤, 滤饼用 EA 洗涤, 滤液旋干拌样过柱纯化得到中间体 **1-5**, 黄色固体 (19.2 g, 收率 88.5%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 349.0$ 。

步骤 (3) 4-(氯磺酰基)-2-(二氟甲基)-2H-咪唑-6-羧酸甲酯的制备

**1-6**

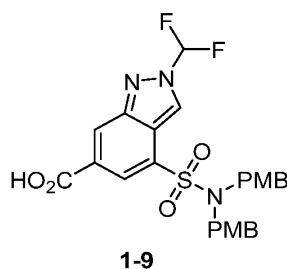
将中间体 **1-5** (21.0 g, 60.3 mmol) 溶于冰醋酸 (180 mL) 和水 (60 mL) 的混合液中, 分批加入 NCS (32.2 g, 241.1 mmol), 加完室温反应过夜。固体析出, 点板监控原料反应完全, 过滤, 固体用水洗 (50 mL $\times$ 2), 旋干得到纯的产物, 滤液用 EA 萃取两次, 有机相旋干拌样, 通过过柱纯化旋干后和滤饼一起得到中间体 **1-6**, 白色固体 (19.0 g, 收率 97%)。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ : 324.9/326.9$ 。

步骤 (4) 4-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-2-(二氟甲基)-2H-咪唑-6-羧酸甲酯的制备

**1-8**

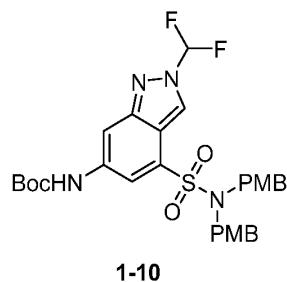
将中间体 **1-7** (双-(4-甲氧基苄基)-胺, 18.1 g, 70.2 mmol) 溶于二氯甲烷 (250 mL) 中, 加入 TEA (17.8 g, 175.6 mmol), 室温搅拌 10 min 后加入中间体 **1-6** (19.0 g, 58.5 mmol) 室温反应 1h, 点板监控原料反应完全, 反应液浓缩拌样, 通过过柱纯化得到中间体 **1-8**, 黄色固体 (18.0 g, 收率 57.1%)。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 546.2$ 。

步骤 (5) 4-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-2-(二氟甲基)-2H-咪唑-6-羧酸的制备



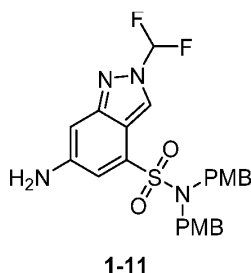
将中间体 **1-8** (17.5 g, 32.1 mmol) 溶于四氢呋喃 (300 mL) 和水 (75 mL) 的混合液中, 加入一水氢氧化锂 (6.8 g, 160.1 mmol) 室温反应 2h, 点板监控原料反应完全, 反应液旋干加水 (100 mL), 用 HCl (1N) 调节 pH 至 4~5, 固体析出, 过滤, 滤饼用水洗涤 3 次, 旋干得到产物中间体 **1-9**, 淡黄色固体 (17.0 g, 收率 99%)。LC-MS $[M+H]^+=532.1$ 。

步骤 (6) 4-(N, N-双(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-2-(二氟甲基)-2H-吲唑-6-基)氨基甲酸叔丁酯的制备



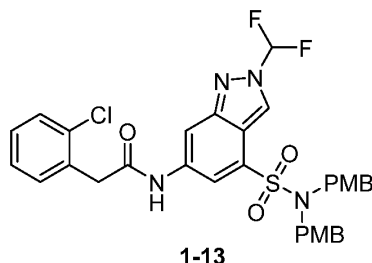
将中间体 **1-9** (16.6 g, 31.2 mmol) 溶于叔丁醇 (320 mL) 中, 加入 DPPA (12.9 g, 46.9 mmol), 换 N_2 保护, 室温搅拌 10 min, 加入三乙胺 (12.7 g, 124.9 mmol), 室温搅拌 0.5h 后升温至 90℃ 回流反应 3h。点板监控原料反应完全, 反应液加水用 EA 萃取 2 次, 有机相用饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥浓缩拌样, 通过过柱纯化得到中间体 **1-10**, 黄色固体 (5.0g, 收率 27%)。LC-MS $[M+H]^+=603.2$ 。

步骤 (7) 6-氨基-2-(二氟甲基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-2H-吲唑-4-磺酰胺的制备



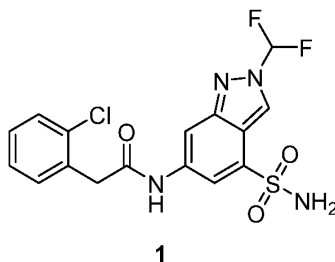
将中间体 **1-10** (5.0 g, 8.3 mmol) 溶于 EA (40 mL) 中, 加入 EA 盐酸气 (3.0 M, 40 mL) 室温反应 2h, 固体析出, 点板监控原料反应完全, 反应液直接旋干拿到固体用混合液 (PE/EA=5/1) 打浆, 过滤旋干拿到中间体 **1-11**, 淡黄色固体 (4.2 g, 收率 99.0%)。LC-MS $[M+H]^+=503.1$ 。

步骤 (8) N-(4-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨基磺酰基)-2-(二氟甲基)-2H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺的制备



将中间体 **1-12** (2-氯苯乙酸, 2.14g, 12.536mmol) 溶于 DMF (50mL) 中, 加入 HATU (4.77g, 12.536mmol), 换 N₂ 后室温搅拌 30min, 加入 DIEA (4.3g, 33.430mmol) 和中间体 **1-11** (4.2g, 8.358mmol), 室温反应 2h, 点板监控, 原料反应完全, 反应液加水, 用 EA 萃取 2 次, 有机相用饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥浓缩拌样, 通过过柱纯化得到中间体 **1-13**, 淡黄色固体 (3.4g, 收率 62%)。LC-MS [M+H]⁺=655.10。

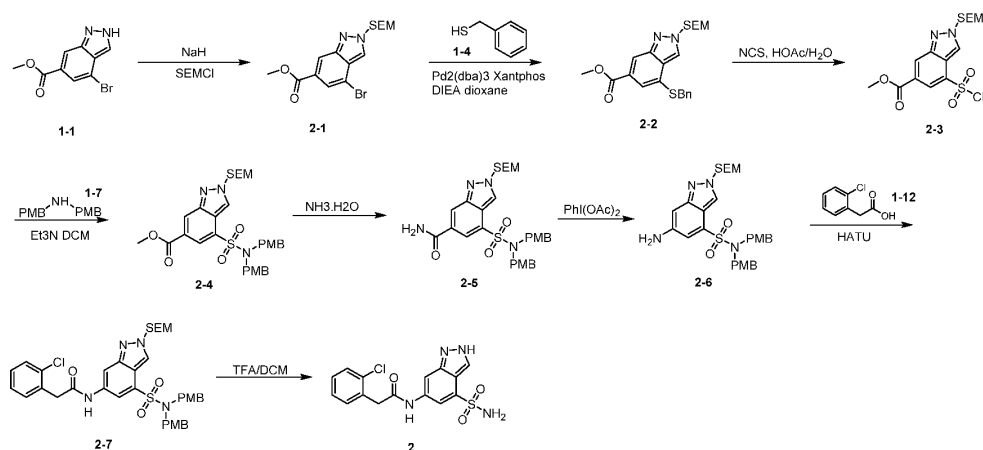
步骤 (9) 2-(2-氯苯基)-N-(2-(二氟甲基)-4-氨基磺酰基-2H-吡唑-6-基)乙酰胺的制备



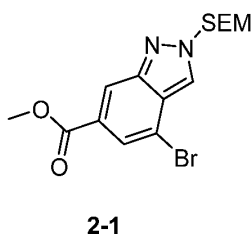
将中间体 **1-13** (3.4g, 5.198mmol) 溶于二氯甲烷 (60mL) 中, 加入 TFA (60mL), 40℃ 反应 3h, 点板监控原料反应完全, 反应液旋干拌样, 通过过柱纯化得到化合物 **1**, 白色固体 (1.7g, 收率 79%)。LC-MS [M+H]⁺=415.0。

¹H NMR (400 MHz, d-DMSO) : δ 10.70 (s, 2H), 10.70 (s, 2H), 8.96 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 8.96 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 8.36 (s, 18H), 8.35 (d, J = 9.0 Hz, 25H), 8.33 (s, 5H), 8.19 (s, 11H), 8.19 (s, 10H), 8.04 (s, 6H), 8.04 (s, 5H), 7.84 (d, J = 1.6 Hz, 21H), 7.84 (d, J = 1.6 Hz, 20H), 7.66 (s, 40H), 7.66 (s, 41H), 7.46 (ddd, J = 7.4, 3.9, 1.9 Hz, 42H), 7.46 (ddd, J = 7.4, 3.9, 1.9 Hz, 40H), 7.39 – 7.27 (m, 43H), 7.36 – 7.29 (m, 42H), 3.91 (s, 40H), 3.91 (s, 41H), 3.33 (s, 26H), 2.50 (dt, J = 3.6, 1.8 Hz, 29H), 2.07 (s, 6H).

实施例 2

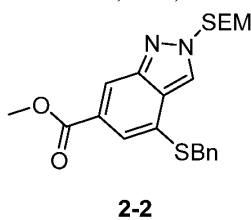


步骤（1）甲基-4-溴-2((2-(三甲基硅烷基)乙氧)基甲基)-2H-吡啶-6-羧酸的制备



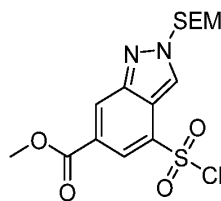
将化合物 **1-1** (20 g, 78.41 mmol) 加入三口瓶中, 加入 DMF (300 mL), 冰水浴条件下分批加入 NaH (4.08 g, 纯度 60%, 101.93 mmol), 加完室温反应 30 min, 冰水浴条件下滴加 SEMCl (16.99 g, 101.93 mmol), 滴加完后室温反应过夜。第二天 TLC 显示反应完毕。将反应液倒入 500 mL (0.2 M) 柠檬酸的冰水中, EA (300 mL×3) 萃取, 饱和 NaCl 溶液 (20 mL) 洗, Na₂SO₄ 干燥, 浓缩过柱得到中间体 **2-1**, 黄色油状物 (37.5g, 纯度 70.7%, 收率 87.7%)。LC-MS [M+H]⁺:385.1。

步骤（2）甲基-4-苄硫基-2((2-(三甲基硅烷基)乙氧)基甲基)-2H-吡啶-6-羧酸的制备



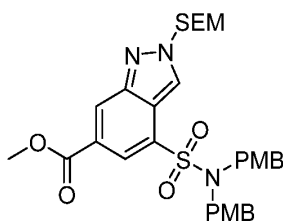
将中间体 **2-1** (4.8 g, 12.46 mmol), 苄硫醇 (4.6 g, 37.4 mmol), DIEA (7.1 g, 49.8 mmol), Pd₂(dba)₃ (1.1 g, 1.25 mmol), Xantphos (360 mg, 0.6 mmol) 加入单口瓶中 N₂ 保护下 85 °C 反应过夜。第二天 TLC 表面反应完全, 反应液直接拌硅胶过柱得中间体 **2-2**, 淡黄色液体 (5.6g)。LC-MS: [M+H]⁺=429.2。

步骤（3）甲基-4-氯磺酰基-2((2-(三甲基硅烷基)乙氧)基甲基)-2H-吡啶-6-羧酸的制备

**2-3**

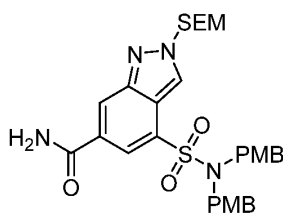
将中间体 **2-2** (5.6 g, 13.1 mmol) 加入单口瓶中, 加入 HOAc (50 mL) 和 H₂O (10 mL), 溶解后分批加入 NCS (13.9 g, 104.5 mmol), 加完后室温反应过夜, 第二天 TLC 表明反应完全, 向反应液加 H₂O (150 mL), EA 萃取, 饱和 NaCl 溶液水洗, Na₂SO₄ 干燥, 浓缩, 过柱得中间体 **2-3**, 黄色油状物 (3.3 g)。LC-MS: [M+H]⁺=405.1。

步骤 (4) 甲基-4-(N,N-双(4-甲氧苄基)胺磺基-2((2-(三甲基硅烷基)乙氧)基甲基)-2H-吡唑-6-羧酸的制备

**2-4**

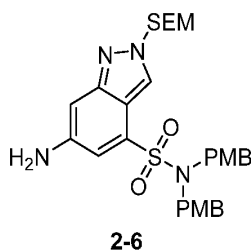
依次将 NH(PMB)₂ (2.3 g, 8.9 mmol), Et₃N (1.2 g, 12.2 mmol) 加入三口瓶中, 加入 DCM (40 mL), 冰浴下分批加入中间体 **2-3** (3.3 g, 8.2 mmol), 加完室温反应 1h。TLC 表明反应完全, 向反应液加入 H₂O (80 mL), DCM (30 mL×2) 萃取, 饱和 NaCl 洗, Na₂SO₄ 干燥, 浓缩, 过柱得到中间体 **2-4**, 黄色油状物 (1.7 g)。LC-MS: [M+H]⁺=626.2。

步骤 (5) 4-(N,N-双(4-甲氧苄基)胺磺基-2((2-(三甲基硅烷基)乙氧)基甲基)-2H-吡唑-6-甲酰胺的制备

**2-5**

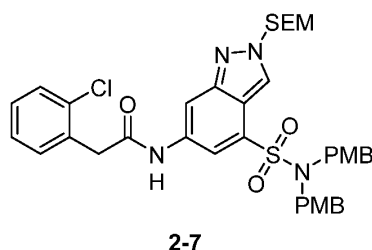
将中间体 **2-4** (1.5 g, 2.4 mmol) 加入闷罐中, 加入氨水 (4 mL) 和二氧六环 (4 mL), 密封好闷罐将其放入 110 °C 油浴下反应 5 h, TLC 表明反应完全。DCM (10 mL ×2) 萃取, Na₂SO₄ 干燥, 浓缩, 过柱得到中间体 **2-5**, 黄色油状物 (0.5 g)。LC-MS: [M+H]⁺=611.2。

步骤 (6) 6-氨基 4-(N,N-双(4-甲氧苄基)胺磺基-2((2-(三甲基硅烷基)乙氧)基甲基)-2H-吡唑-4-磺胺的制备



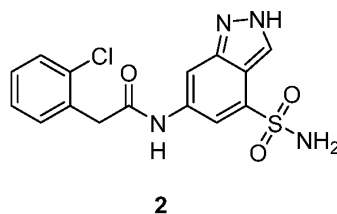
将中间体 **2-5** (300 mg, 491.2 μmol), DBU (149.5 mg, 982.3 μmol) 加入单口瓶中, 加入 THF (2 mL) 和 H_2O (0.7 mL), 冰浴下加入 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (189.8 mg, 589.4 μmol), 加完后在冰浴下反应 5 min。TLC 表明反应结束, 反应液用 Na_2SO_3 淬灭, 加入水 (5 mL), EA (10 mL $\times$ 2) 萃取, 干燥, 浓缩, 过柱得到中间体 **2-6** (232.0 mg)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 583.2$ 。

步骤 (7) N-(4-(N,N-双(4-甲氧苄基)胺磺酰基-2H-咪唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺的制备



将中间体 **2-6** (300 mg, 514.7 μmol), 邻氯苯乙酸 (131.7 mg, 772.2 μmol), Et_3N (156.3 mg, 1.5 mmol), HATU (293.6 mg, 772.2 μmol) 加入单口瓶中, 加入 DMF (2 mL), 加完室温过夜, 第二天 TLC 表明反应完全, 加入水 (10 mL), EA (5 mL $\times$ 2) 萃取, 饱和食盐水洗, Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 过柱子得中间体 **2-7**, 棕色油状物 (320.0 mg)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 735.2$ 。

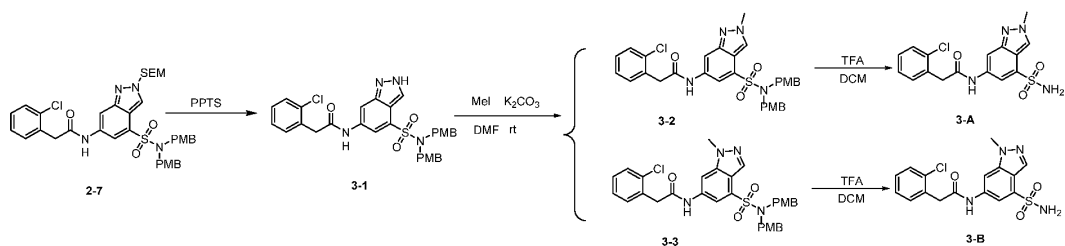
步骤 (8) 2-(2-氯苯基)-N-(4-胺磺酰基-2H-咪唑-6-基)乙酰胺的制备



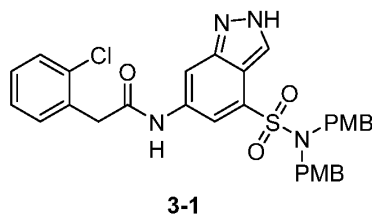
将中间体 **2-7** (60.0 mg, 81.6 μmol) 加入单口瓶中, 加入 TFA (2 mL) 和 DCM (2 mL), 室温反应过夜, 第二天 TLC 表明反应完全, 浓缩后粗产品用 prep-HPLC 制备分离, 冻干后得到化合物 **2**, 白色固体 (6.1 mg, 纯度 96.9%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 365.0$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO-}d_6$): δ 13.31 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 3.89 (s, 2H)。

实施例 3

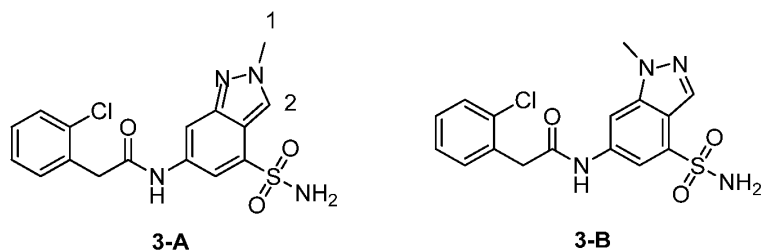


步骤（1）N-(4-(N,N-双(4-甲氧苄基)胺磺酰基-2H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苄基)乙酰胺的制备



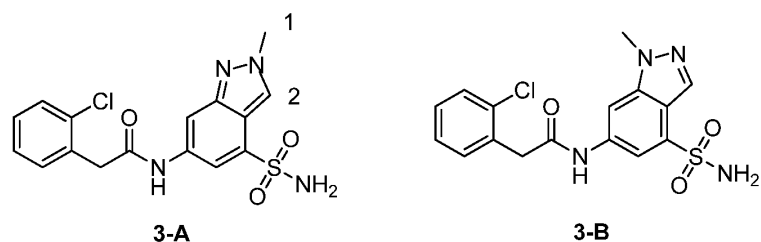
将中间体 2-7 (1.7 g, 2.3 mmol), PPTS (2.9 g, 11.6 mmol) 和 NMP (15 mL) 加入瓶中, N₂ 保护 135 °C 过夜, TLC 监测反应完全, 加入水 (100 mL), EA (30 mL×3) 萃取, 饱和食盐水洗, Na₂SO₄ 干燥, 浓缩, 过柱得到中间体 3-1, 黄色油状物 (3.0 g, 粗品)。LC-MS: [M+H]⁺=605.1。

步骤（2）中间体 3-2 (N-(4-(N,N-双(4-甲氧苄基)胺磺酰基)-2-甲基-2H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苄基)乙酰胺) 和中间体 3-3 (N-(4-(N,N-二(4-甲氧苄基)胺磺酰基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苄基)乙酰胺) 的制备



将中间体 3-1 (300.0 mg, 0.5 mmol), 碘甲烷 (510.0 mg, 1.5 mmol), K₂CO₃ (414.0 mg, 1.5 mmol) 溶于 DMF 中, 室温搅拌过夜反应。取样点板, 原料反应完全。向反应液中加水 (5 mL), 用 EA 萃取三次, 合并 EA 相, 饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 粗品过硅胶柱纯化, 依据不同层析液分别得到中间体 3-2 (220.0 mg, 黄色油状) 和中间体 3-3 (30.0 mg, 黄色油状)。LC-MS: [M+H]⁺=619.0。

步骤（3）化合物 3-A (2-(2-氯苄基)-N-(2-甲基-4-氨磺酰-2H-吡唑-6-基)乙酰胺) 和化合物 3-B (2-(2-氯苄基)-N-(1-甲基-4-氨磺酰-1H-吡唑-6-基)乙酰胺) 的制备



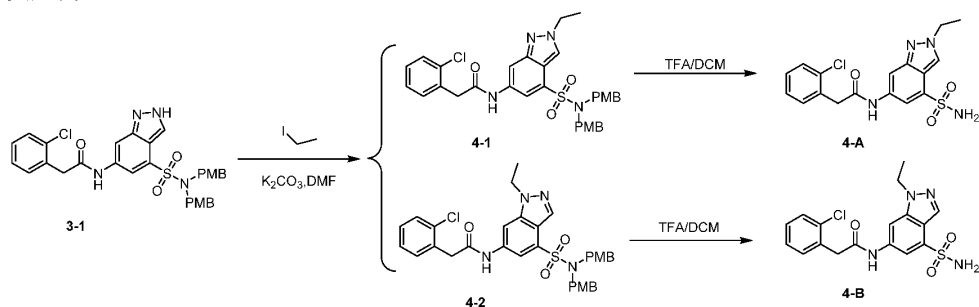
将中间体 **3-2** (200 mg, 0.3 mmol) 溶于 DCM 中 (3 mL) 中, 然后再将等体积的 TFA 加入其中, 室温搅拌过夜反应。取样点板显示原料反应完毕。将反应液旋干, 送制备纯化处理, 冻干制备液即得化合物 **3-A**, 白色固体 (6.1 mg, 纯度 96.9 %)。LC-MS: $[M+H]^+ = 379.1$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.23 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.28 – 7.19 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 2H)。

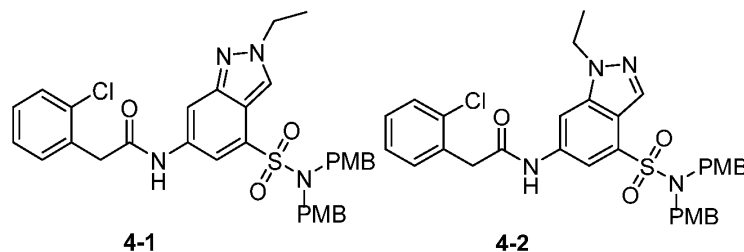
2D-HNMR (NOE) 结果表示: 化合物 **3-A** 中 1 号氢和 2 号氢有相关。

将中间体 **3-3** (30 mg, 0.045 mmol) 溶于 DCM 中 (1 mL) 中, 然后再将等体积的 TFA 加入其中, 室温搅拌过夜反应。取样点板显示原料反应完毕。将反应液旋干, 送制备纯化处理, 冻干制备液即得化合物 **3-B**, 白色固体 (6.1 mg, 纯度 96.5 %)。LC-MS: $[M+H]^+ = 379.1$ 。

实施例 4

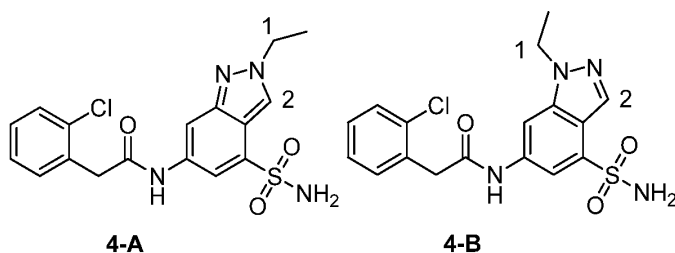


步骤 (1) 中间体 **4-1** (4-(N,N-二(4-甲氧苄基)磺酰胺-6-N-(2-氯苯乙酰基)-2-乙基)-吡唑) 和中间体 **4-2** (4-(N,N-二(4-甲氧苄基)磺酰胺-6-N-(2-氯苯乙酰基)-1-乙基)-吡唑) 的制备



将中间体 **3-1** (180 mg, 298.0 μmol) 和碘乙烷 (186 mg, 1.2 mmol) 溶于 DMF (3 mL) 中, 加入 K_2CO_3 , 然后室温搅拌 3 h。反应完毕, 将上述反应液倒入水中, 用 EtOAc 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干得到粗品, 粗品过硅胶柱纯化, 依据不同层析液分别得到中间体 **4-1** (30.0 mg, 黄色油状) 和中间体 **4-2** (60.0 mg, 黄色油状)。LC-MS: $[M+H]^+ = 633.0$ 。

步骤 (2) 化合物 **4-A** (4-磺酰胺-6-N-(2-氯苯乙酰基)-2-乙基)-吡唑) 和化合物 **4-B** (4-磺酰胺-6-N-(2-氯苯乙酰基)-1-乙基)-吡唑) 的制备

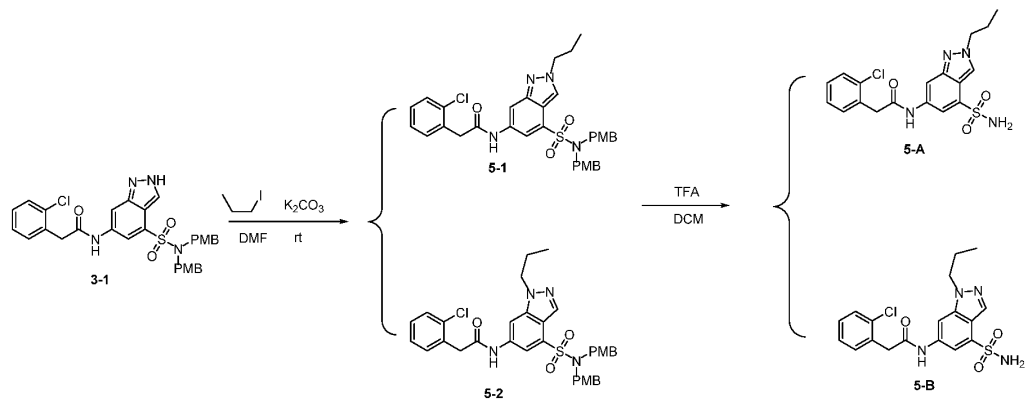


将中间体 **4-1** (30.0 mg, 47.4 μmol) 溶于 DCM (0.5 mL) 中, 加入 TFA (0.5 mL), 反应液在室温搅拌过夜。反应完毕, 反应液室温减压浓缩得到粗品, 粗品通过 prep-HPLC 纯化得到化合物 **4-A**, 白色固体粉末 (5.0 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 393.0$ 。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.46 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 5.2, 2.4$ Hz, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 4.51 (q, $J = 7.3$ Hz, 3H), 3.93 (s, 2H), 1.61 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

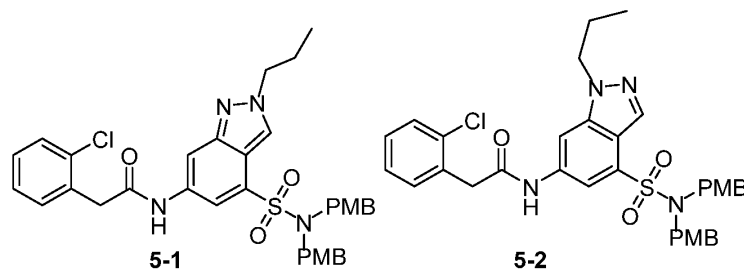
将中间体 **4-2** (60.0 mg, 94.8 μmol) 溶于 THF (1 mL) 中, 加入 TFA (1 mL)。反应液室温搅拌过夜。反应完毕, 反应液室温减压浓缩得到粗品, 粗品通过 prep-HPLC 纯化得到化合物 **4-B**, 白色固体粉末 (4.6 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 393.1$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.70 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 4.37 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

2D-HNMR (NOE) 结果表示: 化合物 **4-A** 中 1 号氢和 2 号氢有相关, 化合物 **4-B** 中 1 号氢和 2 号氢没有相关。

实施例 5

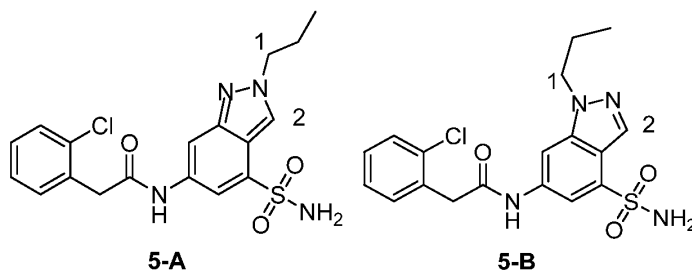


步骤 (1) 中间体 **5-1** (N-(4-(N,N-双(4-甲氧基苄基)磺酰氨基)-2-丙基-2H-咪唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺) 和中间体 **5-2** (N-(4-(N,N-双(4-甲氧基苄基)磺酰氨基)-1-丙基-1H-咪唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺) 的制备



将中间体 **3-1** (300.0 mg, 0.5 mmol), 碘丙烷 (510.0 mg, 1.5 mmol), K_2CO_3 (414.0 mg, 1.5 mmol) 溶于 DMF 中, 室温搅拌过夜反应。取样点板, 原料反应完全。向反应液中加水 (5 mL), 用 EA 萃取三次, 合并 EA 相, 饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤浓缩即得中间体 **5-1** 和中间体 **5-2** 的混合物, 黄色油状物 (212.0 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 647.1$ 。

步骤 (2) 化合物 **5-A** (2-(2-氯苯基)-N-(2-丙基-4-磺酰氨基-2H-咪唑-6-基)乙酰胺) 化合物 **5-B** (2-(2-氯苯基)-N-(1-丙基-4-磺酰氨基-1H-咪唑-6-基)乙酰胺) 的制备



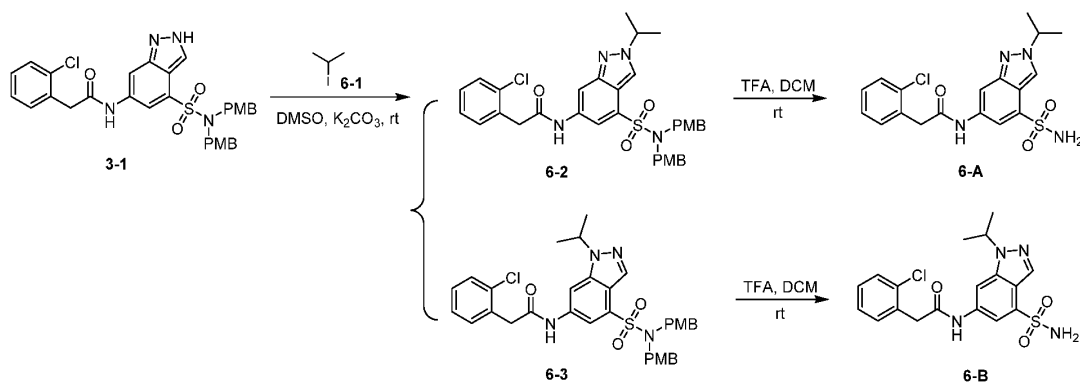
将中间体 **5-1** 和中间体 **5-2** 的混合物 (200.0 mg, 0.31 mmol) 溶于 DCM 中 (3 mL) 中, 然后再将等体积的 TFA 加入其中, 室温搅拌过夜反应。取样点板显示原料反应完毕。将反应液旋干, 送制备纯化处理, 冻干制备液即得化合物 **5-A** (白色固体, 13.0 mg) 和化合物 **5-B** (白色固体, 10.5 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 407.1$ 。

化合物 **5-A**: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.13 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 7.73 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 6.17 (s, 2H), 4.28 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 0.87 (s, 3H)。

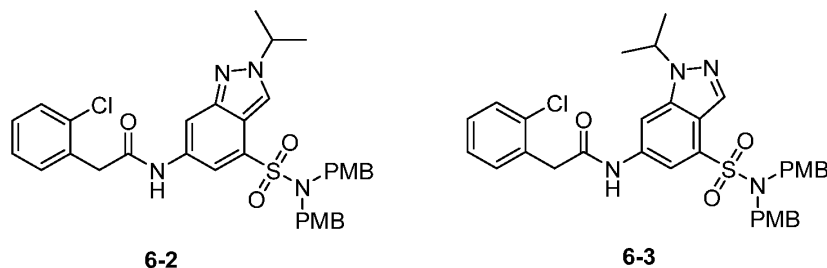
化合物 **5-B**: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.24 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 6.8, 2.4$ Hz, 2H), 7.19 (dt, $J = 4.8, 4.0$ Hz, 2H), 6.81 (s, 2H), 4.21 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 1.80 (dt, $J = 14.6, 7.4$ Hz, 2H), 0.80 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

2D-HNMR (NOE) 结果表示: 化合物 **5-A** 中 1 号氢和 2 号氢有相关, 化合物 **5-B** 中 1 号氢和 2 号氢没有相关。

实施例 6

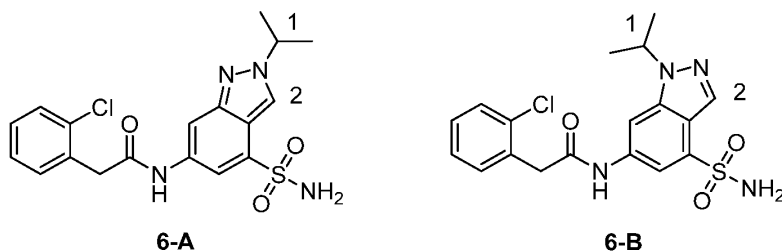


步骤(1) 中间体 **6-2** (N-(4-(N,N-双(4-甲氧苄基)氨磺酰基)-2-异丙基-2H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺) 和中间体 **6-3** (N-(4-(N,N-二(4-甲氧苄基)氨磺酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺) 的制备



将中间体 **3-1** (210.0 mg, 347.1 μmol) 溶于 DMSO (10 mL) 中, 加入中间体 **6-1** (118.0 g, 694.1 μmol) 和 K₂CO₃ (95.9 mg, 694.1 μmol)。室温条件下, 搅拌反应过夜。TLC 显示原料反应完全。加入水 (30 mL) 和乙酸乙酯 (30 mL) 稀释, 分液, 收集有机相, 水相用 EA 萃取 (30 mL×3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 粗品过硅胶柱纯化, 依据不同层析液分别得到中间体 **6-2** (120.0 mg, 黄色油状) 和中间体 **6-3** (30.0 mg, 黄色油状)。LC-MS: [M+H]⁺=647.1

步骤(2) 化合物 **6-A** (2-(2-氯苯基)-N-(2-异丙基-4-氨磺酰基-2H-吡唑-6-基)乙酰胺) 和化合物 **6-B** (2-(2-氯苯基)-N-(1-异丙基-4-氨磺酰基-1H-吡唑-6-基)乙酰胺) 制备



将中间体 **6-2** (100.0 mg, 154.5 μmol) 溶于 DCM (3 mL), 加入 TFA (3 mL), 室温条件下, 搅拌反应过夜。TLC 显示原料反应完全, 停止反应。旋干溶剂得粗品。粗品用 H₂O/ACN 体系经

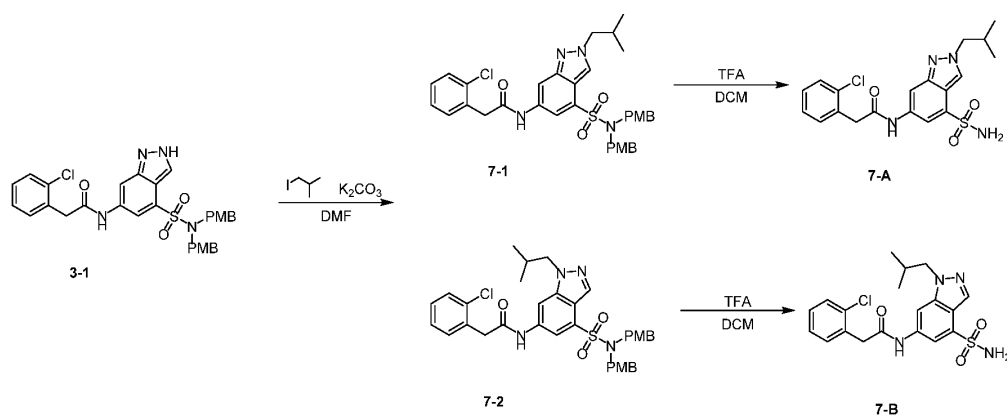
prep-HPLC 制备分离, 冻干后得化合物 **6-A**, 白色固体 (35.0 mg, 纯度 95.9%)。LC-MS: $[M+H]^+=407.1$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.73 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.48 – 7.44 (m, 2H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 4.90 – 4.83 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H)。

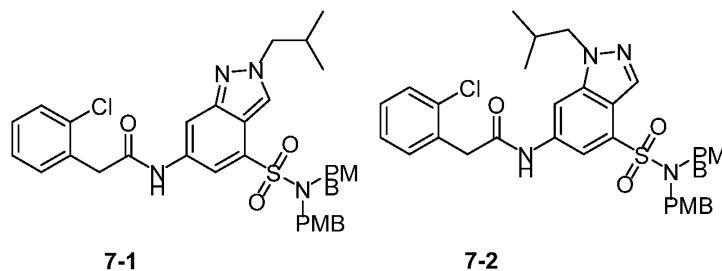
将中间体 **6-3** (30.0 mg, 46.5 μmol) 溶于 DCM (1 mL), 加入 TFA (1 mL), 室温条件下, 搅拌反应过夜。TLC 显示原料反应完全, 停止反应。旋干溶剂得粗品。粗品用 $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 体系经 prep-HPLC 制备分离, 冻干后得化合物 **6-B**, 白色固体 (5.0 mg, 纯度 95.9%)。LC-MS: $[M+H]^+=407.1$ 。

2D-HNMR (NOE) 结果表示: 化合物 **6-A** 中 1 号氢和 2 号氢有相关, 化合物 **6-B** 中 1 号氢和 2 号氢没有相关。

实施例 7



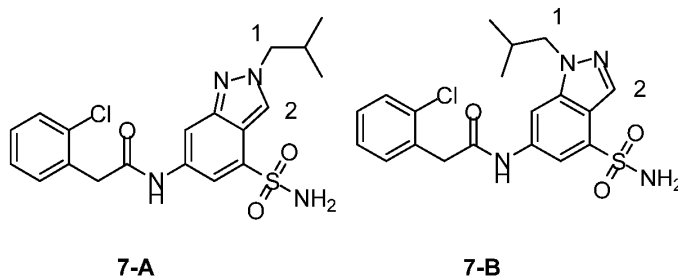
步骤 (1) 中间体 **7-1** (N-(4-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨基磺酰基)-(2-异丁基-2H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺)和中间体 **7-2** (N-(4-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨基磺酰基)-1-异丁基-1H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺) 的制备



依次将中间体 **3-1** (600 mg, 1.0 mmol), 1-碘 2-甲基丙烷 (913.9 mg, 5.0 mmol), 碳酸钾 (274.6 mg, 2.0 mmol) 加入到 DMF (5 mL) 中, 在室温下搅拌过夜 (14h), LC-MS 显示反应完毕。向反应液中加水 (25 mL), 用乙酸乙酯萃取 (100 mL $\times$ 3)。得到的油相合并, 并用饱和食盐水洗涤 3 次, 洗涤好的油相中加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品。经硅胶柱纯化, 得到中间体 **7-1** (白色固体, 80.0 mg, 纯度 81.2%) 和中间体 **7-2** (白色固体, 1.3 g, 纯度 86.9%)。LC-MS: $[M+H]^+$

= 661.2。

步骤(2) 化合物 **7-A** (2-(2-氯苯基)-N-(2-异丁基-4-氨基磺酰基-2H-吡唑-6-基)乙酰胺) 和化合物 **7-B** (2-(2-氯苯基)-N-(1-异丁基-4-氨基磺酰基-2H-吡唑-6-基)乙酰胺) 的制备



将中间体 **7-1** (80.0 mg, 0.1 mmol) 溶于二氯甲烷 (1.5 mL) 中, 再向反应液中加入 TFA (1 mL), 在室温下搅拌过夜 (14h)。TLC 显示反应完毕。将反应液浓缩干得到微红色固体 (54.0 mg), 送制备得到化合物 **7-A**, 白色固体 (14.5 mg, 纯度 99.6%)。LC-MS: $[M+H+2]^+=421.1$ 。

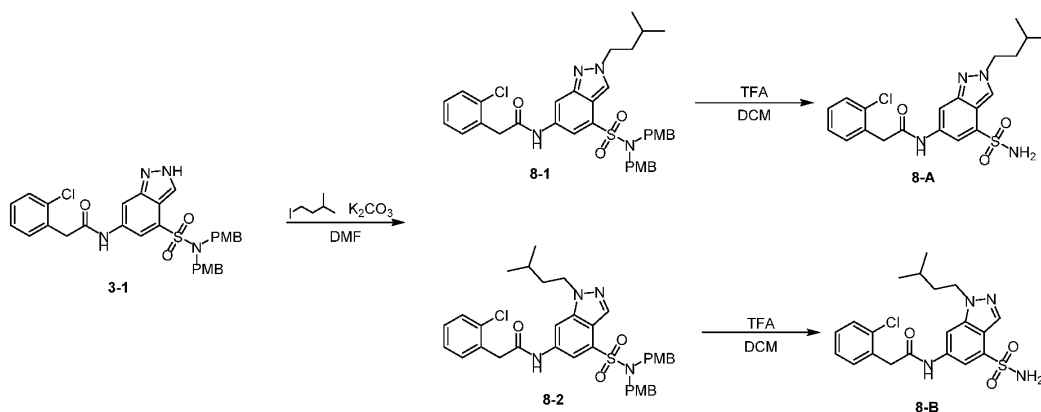
^1H NMR (400 MHz, dmso) δ 10.73 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 4.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.19 (dp, $J = 13.6, 6.8$ Hz, 1H), 0.84 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H)。

将中间体 **7-2** (64.0 mg, 0.097 mmol) 溶于二氯甲烷 (1.5 mL) 中, 再向反应液中加入 TFA (1 mL), 在室温下搅拌过夜 (14h)。TLC 显示反应完毕。将反应液浓缩干得到微红色固体 (44.0 mg, 纯度 75.0%), 送制备得到化合物 **7-B**, 白色固体 (6.3 mg, 纯度 98.7%)。LC-MS: $[M+H+2]^+=421.1$ 。

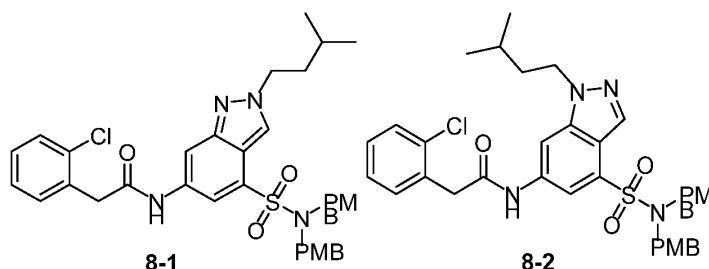
^1H NMR (400 MHz, dmso) δ 10.52 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 4.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.29 (td, $J = 13.5, 6.7$ Hz, 1H), 0.87 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H)。

2D-HNMR (NOE) 结果表示: 化合物 **7-A** 中 1 号氢和 2 号氢有相关, 化合物 **7-B** 中 1 号氢和 2 号氢没有相关。

实施例 8

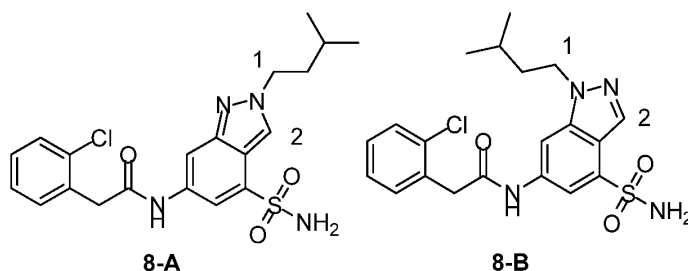


步骤(1) 中间体 **8-1** (N-(4-(N, N-双(4-甲氧基苄基)氨基磺酰基)-2-异戊基-2H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺) 和中间体 **8-2** (N-(4-(N, N-双(4-甲氧基苄基)氨基磺酰基)-1-异戊基-2H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺) 的制备



依次将中间体 **3-1** (600 mg, 1.0 mmol), 1-碘-3-甲基丁烷 (983.7 mg, 5.0 mmol), 碳酸钾 (274.6 mg, 2.0 mmol) 加入到 DMF (5 mL) 中, 在室温下搅拌过夜 (14h), LCMS 显示反应完毕。向反应液中加入水 (25 mL), 用乙酸乙酯萃取 (100 mL×3)。得到的油相合并, 并用饱和食盐水洗涤 3 次, 洗涤好的油相中加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品。经硅胶柱纯化, 得到白色固体中间体 **8-1** (29.0 mg, 纯度 96.1%) 和中间体 **8-2** (47.0 mg, 纯度 81.4%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 675.2$ 。

步骤(2) 化合物 **8-A** (2-(2-氯苯基)-N-(2-异戊基-4-氨基磺酰基-2H-吡唑-6-基)乙酰胺) 和化合物 **8-B** (2-(2-氯苯基)-N-(1-异戊基-4-氨基磺酰基-2H-吡唑-6-基)乙酰胺) 的制备



将中间体 **8-1** (29.0 mg, 43.0 μmol) 溶于二氯甲烷 (1.5 mL) 中, 再向反应液中加入 TFA (1 mL), 在室温下搅拌过夜 (14h)。TLC 显示反应完毕。将反应液浓缩干得到微红色固体 (24.0 mg), 送制备得到化合物 **8-A**, 白色固体 (5.1 mg, 纯度 99.4%)。LC-MS: $[M+H+2]^+ = 435.1$ 。

^1H NMR (400 MHz, dmso) δ 10.70 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.35 – 7.26 (m, 2H), 4.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 1.67 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.42 (dt, $J = 13.3$, 6.5 Hz, 1H), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。

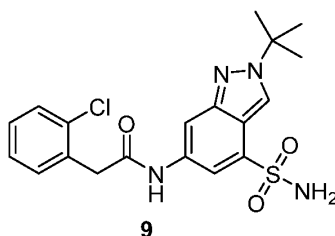
将中间体 **8-2** (47.0 mg, 70.0 μmol) 溶于二氯甲烷 (1.5 mL) 中, 再向反应液中加入 TFA (1 mL), 在室温下搅拌过夜 (14 h)。TLC 显示反应完毕。将反应液浓缩干得到微红色固体 (35.0 mg), 送制备得到化合物 **8-B**, 白色固体 (7.2 mg, 纯度 99.4%)。LC-MS: $[M+H+2]^+ = 435.10$ 。 ^1H NMR (400 MHz, dmso) δ 10.52 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 4.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 1.81 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.52 (dt, $J = 13.3$, 6.7 Hz, 1H), 0.92 (d, $J = 6.5$ Hz,

6H).

2D-HNMR (NOE)结果显示: 化合物 **8-A** 中 1 号氢和 2 号氢有相关, 化合物 **8-B** 中 1 号氢和 2 号氢没有相关。

实施例 9

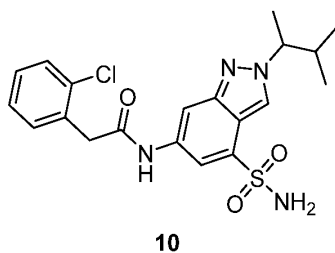
2-(2-氯苯基)-N-(2-(叔丁基)-4-氨基磺酰-2H-吡唑-6-基)乙酰胺的制备



采用**实施例 4** 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+ = 421.1$ 。

实施例 10

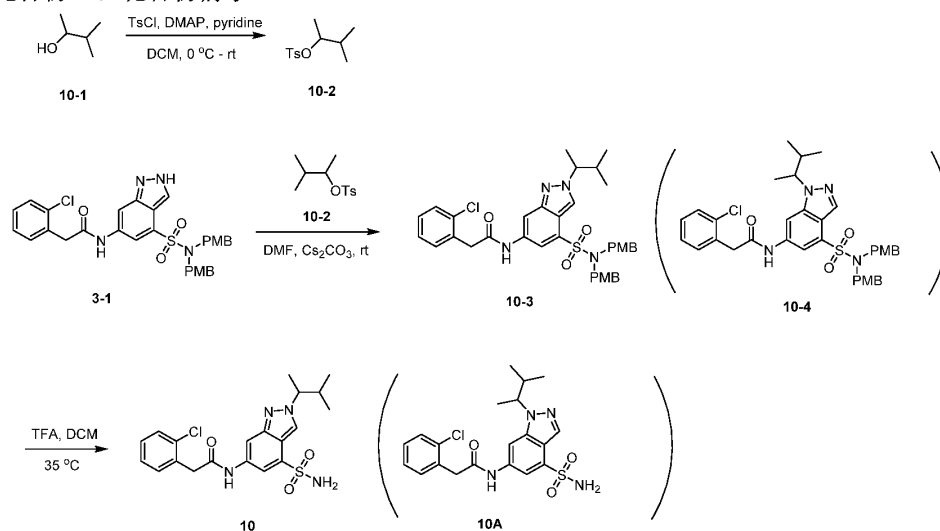
2-(2-氯苯基)-N-(2-(3-甲基丁烷-2-基)-4-氨基磺酰-2H-吡唑-6-基)乙酰胺的制备



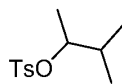
采用**实施例 4** 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+ = 435.1$ 。

实施例 10-1

化合物 **10**, 化合物编号 **10A**



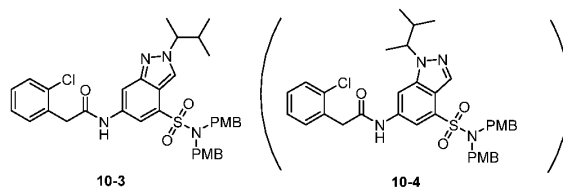
步骤(1) 3-甲基丁烷-2-基 4-甲基苯磺酸酯的制备



10-2

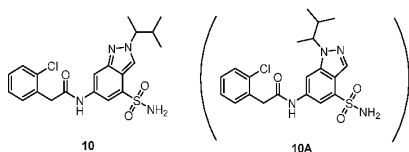
将中间体 10-1 (3-甲基丁烷-2-醇) (1.0 g, 11.34 mmol) 溶于 DCM (15 mL) 中, 加入 DMAP (138.6 mg, 1.13 mmol) 和 pyridine (1.79 g, 22.69 mmol)。将体系降温至 0 °C, 加入 TsCl (2.81 g, 14.75 mmol), 升温至室温, 搅拌反应过夜。TLC (EA:PE=1:5) 显示原料反应完全。加入 50 mL 水和 50 mL 二氯甲烷稀释, 分液, 收集有机相, 旋干溶剂, 得到中间体 10-2, 黄色油状物 (920 mg)。LC-MS: $[M+H]^+=243$ 。

步骤(2) N-(4-(N,N-二(4-甲氧苄基)氨磺酰)-2-(3-甲基丁烷-2-基)-2H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺 (N-(4-(N,N-二(4-甲氧苄基)氨磺酰)-1-(3-甲基丁烷-2-基)-1H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺) 的制备



将中间体 3-1 (700.0 mg, 1.16 mmol) 溶于 DMF (15 mL) 中, 加入中间体 10-2 (420.5 mg, 1.74 mmol) 和 Cs_2CO_3 (753.8 mg, 2.31 mmol)。升温至 50 °C, 搅拌反应过夜。TLC (EA:PE=1:2) 显示原料反应完全。加入 50 mL 水和 50 mL 乙酸乙酯稀释, 分液, 收集有机相, 水相用乙酸乙酯萃取 (50 mL x 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 旋干溶剂, 得到中间体 10-3(中间体 10-4) 的混合物, 褐色油状物 (700.2 mg)。LC-MS: $[M+H]^+=675$ 。

步骤(3) 2-(2-氯苯基)-N-(2-(3-甲基丁烷-2-基)-4-氨磺酰-2H-吡唑-6-基)乙酰胺和 (2-(2-氯苯基)-N-(1-(3-甲基丁烷-2-基)-4-氨磺酰-1H-吡唑-6-基)乙酰胺) 的制备



将中间体 10-3(中间体 10-4) 的混合物 (670.2 mg, 992.53 μmol) 溶于 DCM (7 mL), 加入 TFA (7 mL), 35 °C, 搅拌反应过夜。TLC (MeOH:DCM=1:10) 显示原料反应完全, 停止反应。旋干溶剂得粗品。粗品用 $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 体系经 prep-HPLC 制备分离, 冻干后得化合物 10, 米黄色固体 (40.5 mg, 纯度 99.73%)。LC-MS: $[M+H]^+=435.05$;

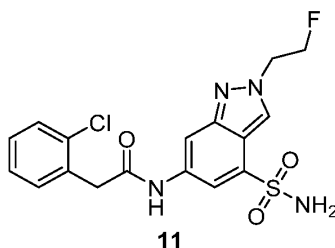
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10.50 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 4.40 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.22 – 2.13 (m, 1H), 1.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.67 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。

和得化合物 **10A**，米黄色固体（55.6 mg，纯度 99.55%）。LC-MS： $[M+H]^+=435.05$ ；

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.71 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 4.39 – 4.31 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 2.22 – 2.12 (m, 1H), 1.47 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.61 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

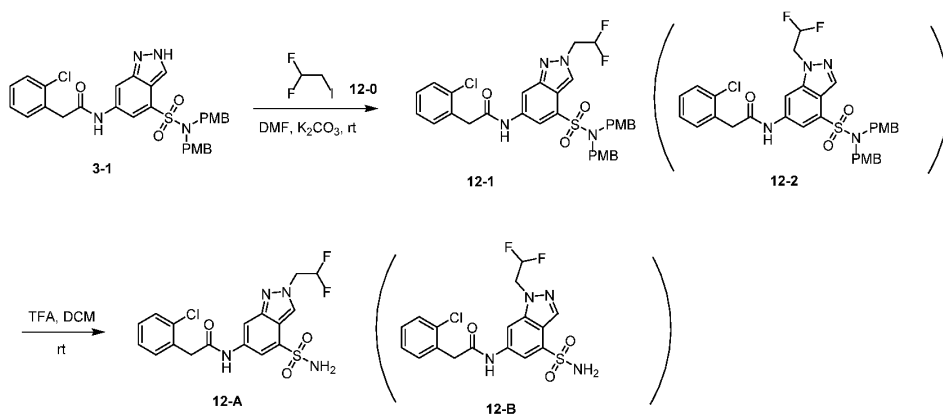
实施例 11

2-(2-氯苯基)-N-(2-(2-氟乙基)-4-氨磺酰-2H-吡唑-6-基)乙酰胺的制备

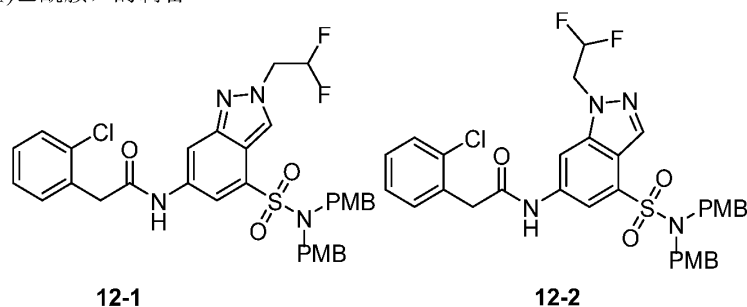


采用**实施例 4**的制备方法进行制备得到。LC-MS： $[M+H]^+ = 411.1$ 。

实施例 12



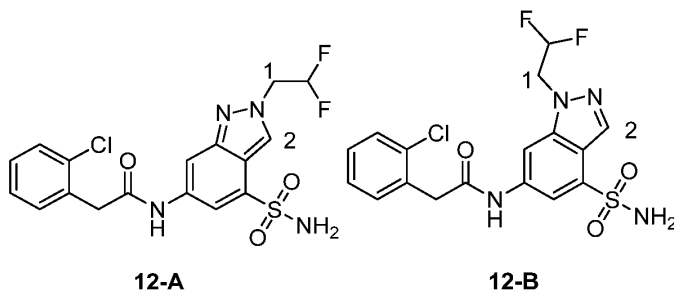
步骤(1)中间体 **12-1** (N-(4-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-2-(2,2-二氟乙基)-2H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺) 和中间体 **12-2** (N-(4-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺) 的制备



将中间体 **3-1** (180.0 mg, 297.5 μmol) 溶于 DMF (5 mL) 中，加入中间体 **12-0** (85.7 mg, 446.2

μmol) 和 K_2CO_3 (61.7 mg, 446.2 μmol)。室温条件下, 搅拌反应过夜。TLC 显示原料反应完全。加入水 (50 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 分液, 收集有机相, 有机相用饱和食盐水洗涤 (2 mL $\times$ 3), 无水 Na_2SO_4 干燥, 旋干溶剂, 得到中间体 **12-1** 和中间体 **12-2** 的混合物, 褐色固体 (190.0 mg)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=669.10$ 。

步骤 (2) 化合物 **12-A** (2-(2-氯苯基)-N-(2-(2,2-二氟乙基)-4-氨基磺酰基-2H-吡唑-6-基)乙酰胺) 和化合物 **12-B** (2-(2-氯苯基)-N-(1-(2,2-二氟乙基)-4-氨基磺酰基-1H-吡唑-6-基)乙酰胺) 的制备



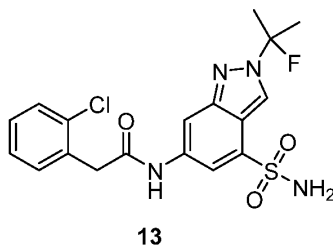
将中间体 **12-1** 和中间体 **12-2** 的混合物 (180.0 mg, 269.0 μmol) 溶于 DCM (5 mL), 加入 TFA (5 mL), 室温条件下, 搅拌反应过夜。TLC 显示原料反应完全, 停止反应。旋干溶剂得粗品。粗品用 $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 体系经 prep-HPLC 制备分离, 冻干后得化合物 **12-A**, 米黄色固体 (4.1 mg, 纯度 94.8%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=429.05$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.58 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 6.68 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.54 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.41 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.07 – 4.95 (m, 2H), 3.89 (s, 2H)。

以及同时得到化合物 **12-B**, 白色固体 (16.2 mg, 纯度 98.610%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=429.00$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.73 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 6.53 (t, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.39 (t, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.26 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.94 – 4.82 (m, 2.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H)。

2D-HNMR (NOE) 结果表示: 化合物 **12-A** 中 1 号氢和 2 号氢有相关, 化合物 **12-B** 中 1 号氢和 2 号氢没有相关。

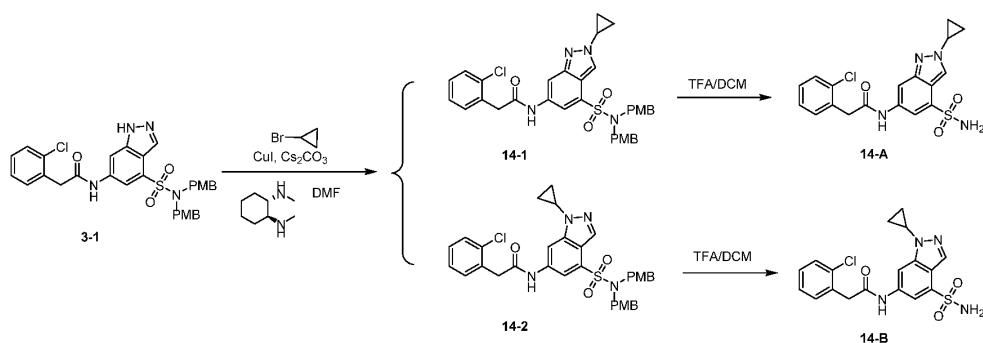
实施例 13

2-(2-氯苯基)-N-(2-(2-氟丙烷-2-基)-4-氨基磺酰基-2H-吡唑-6-基)乙酰胺的制备

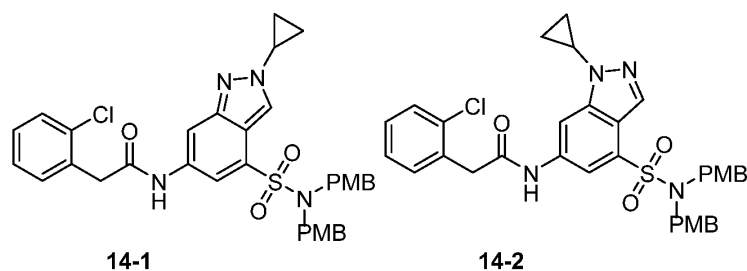


采用实施例 4 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 425.08$ 。

实施例 14

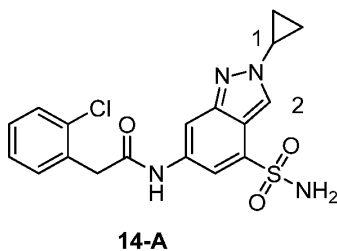


步骤（1）中间体 **14-1**（4-(N,N-二(4-甲氧苄基)磺酰胺-6-N-(2-氯苄乙酰基)-2-环丙基)-吡唑）和中间体 **14-2**（4-(N,N-二(4-甲氧苄基)磺酰胺-6-N-(2-氯苄乙酰基)-1-环丙基)-吡唑）的制备



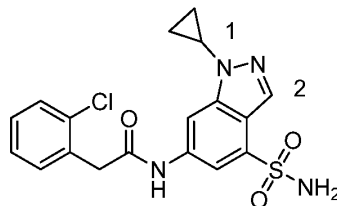
将中间体 **3-1**（400 mg, 0.66 mmol）和溴代环丙烷溶于 DMF（5 mL）中，然后加入 Cs₂CO₃（424 mg, 1.3 mmol），CuI（12.5 mg, 66 μmol）和反式-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺（18.5 mg, 130.0 μmol）。反应液在 N₂ 保护下 110 °C 搅拌过夜。反应完毕，将反应液降到室温，然后倒入水中，用 EtOAc 萃取，有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤，滤液浓缩得到粗品，粗品过硅胶柱纯化得到中间体 **14-1**（140.0 mg 黄色油状）和中间体 **14-2**（100.0 mg, 黄色油状）。LC-MS: [M+H]⁺ = 645。

步骤（2）化合物 **14-A**（2-(2-氯苄基)-N-(2-环丙基-4-氨基磺酰-2H-吡唑-6-基)乙酰胺）的制备



将中间体 **14-1**（140.0 mg, 220.0 μmol）溶于 DCM（2 mL）中，再加入 TFA（2 mL），反应液室温搅拌过夜。反应完毕，将反应液加入到饱和 NaHCO₃ 水溶液中，再用 EtOAc 萃取，有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤，滤液浓缩得到粗品，粗品通过 prep-HPLC 纯化得到化合物 **14-A**，白色固体粉末（20.7 mg）。LC-MS: [M+H]⁺ = 405.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.53 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.74 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 6.18–6.07 (m, 1H), 5.33 – 5.24 (m, 2H), 5.10 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H)。

步骤(3) 化合物 **14-B** (2-(2-氯苯基)-N-(1-环丙基-4-氨基磺酰-1H-吡唑-6-基)乙酰胺) 的制备

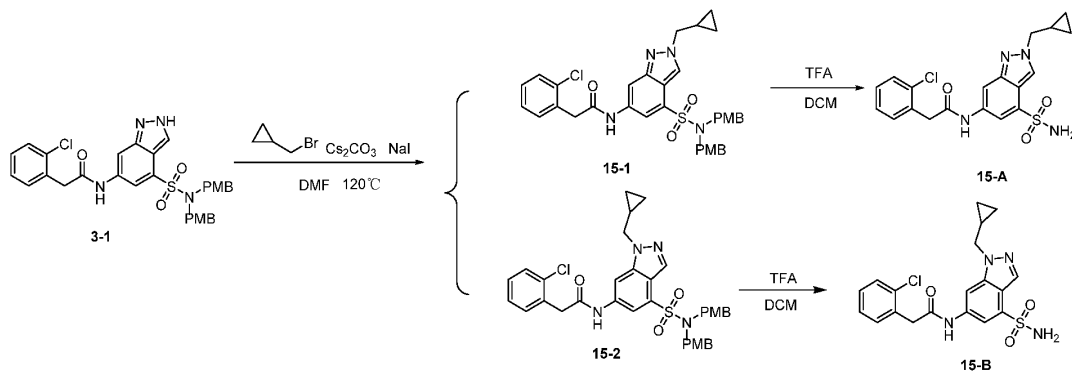


14-B

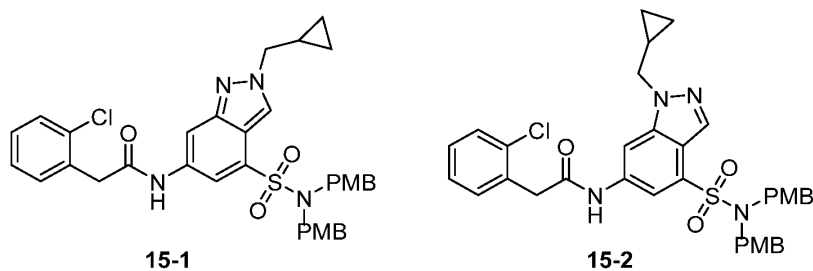
将中间体 **14-2** (100.0 mg, 150.0 μmol) 溶于 DCM (2 mL) 中, 再加入 TFA (2 mL), 反应液室温搅拌过夜。反应完毕, 将反应液加入到饱和 NaHCO₃ 水溶液中, 再用 EtOAc 萃取, 有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 粗品通过 prep-HPLC 纯化得到化合物 **14-B**, 白色固体粉末 (13.7 mg)。LC-MS: [M+H]⁺ = 405.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.73 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 6.05-5.92 (m, 2H), 5.16 (dd, J = 10.3, 1.4 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.97 (dd, J = 17.1, 1.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H)。

2D-HNMR (NOE) 结果表示: 化合物 **14-A** 中 1 号氢和 2 号氢有相关, 化合物 **14-B** 中 1 号氢和 2 号氢没有相关。

实施例 15

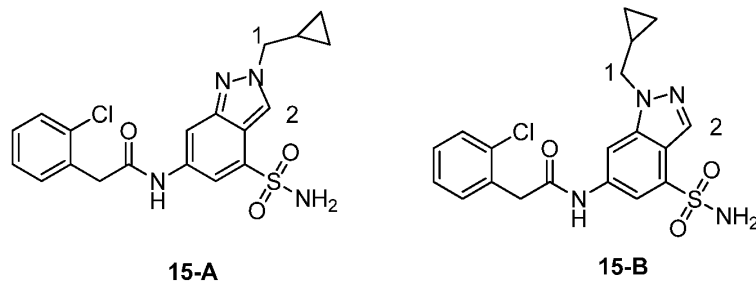


步骤(1) 中间体 **15-1** (N-(4-(N,N-双(4-甲氧苄基)磺酰氨基)-2-(环丙基甲基)-2H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺) 和中间体 **15-2** (N-(4-(N,N-二(4-甲氧苄基)氨基磺酰)-1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺) 的制备



将中间体 **3-1** (300.0 mg, 0.5 mmol), 溴甲基环丙烷 (201.0 mg, 1.5 mmol), Cs_2CO_3 (525.0 mg, 1.5 mmol), NaI (225.0 mg, 1.5 mmol) 溶于 DMF 中, 120 °C 搅拌过夜反应。取样点板, 原料反应完全。向反应液中加水 (5 mL), 用 EA 萃取三次, 合并 EA 相, 饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗品过柱即得中间体 **15-1** (220.0 mg) 和中间体 **15-2** (30.0 mg)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=659$ 。

步骤 (2) 化合物 **15-A** (2-(2-氯苯基)-N-(2-(环丙基甲基)-4-磺酰氨基-2H-吡唑-6-基)乙酰胺) 和化合物 **15-B** (2-(2-氯苯基)-N-(1-(环丙基甲基)-4-氨基磺酰-1H-吡唑-6-基)乙酰胺) 制备



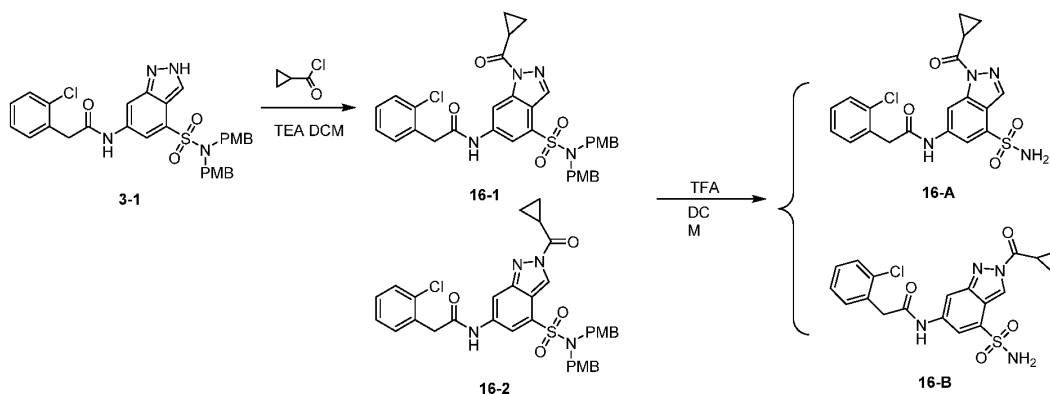
将中间体 **15-1** (200.0 mg, 0.30 mmol) 溶于 DCM 中 (3 mL) 中, 然后再将等体积的 TFA 加入其中, 室温搅拌过夜反应。取样点板显示原料反应完毕。将反应液旋干, 送制备纯化处理, 冻干制备液即得化合物 **15-A**。白色粉末固体 (12.0 mg)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=419.1$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.67 – 3.61 (m, 1H), 1.28 – 1.17 (m, 2H), 0.52 – 0.44 (m, 2H), 0.40 – 0.33 (m, 2H)。

将中间体 **15-2** (30.0 mg, 0.045 mmol) 溶于 DCM 中 (1 mL) 中, 然后再将等体积的 TFA 加入其中, 室温搅拌过夜反应。取样点板显示原料反应完毕。将反应液旋干, 送制备纯化处理, 冻干制备液即得化合物 **15-B**。白色粉末固体 (3.0 mg)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=419.1$ 。

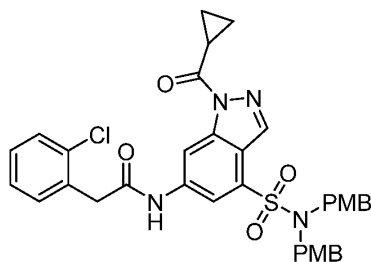
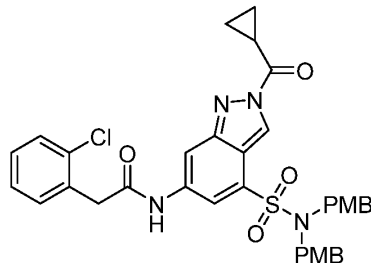
2D-HNMR (NOE) 结果表示: 化合物 **15-A** 中 1 号氢和 2 号氢有相关, 化合物 **15-B** 中 1 号氢和 2 号氢没有相关。

实施例 16



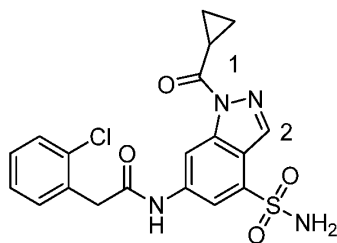
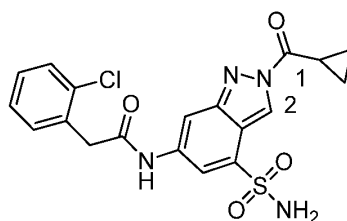
步骤 (1) 中间体 **16-1** (N-(4-(N,N-二(4-甲氧苄基)氨基磺酰)-1-(环丙基)-1H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯

基)乙酰胺和中间体 **16-2** (N-(4-(N,N-二(4-甲氧苄基)氨基磺酰)-2-(环丙基)-2H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺) 的制备

**16-1****16-2**

依次将中间体 **3-1** (800 mg, 1.34 mmol), 环丙基甲酰氯 (45.9 mg, 0.34 mmol), 三乙胺 (400 mg, 3.96 mmol) 溶于 DCM (16 mL) 中, 冰浴下滴加环丙基甲酰氯 (165.6 mg, 1.6 mmol), 加完缓慢升至室温下搅拌 2 h。TLC 显示反应完毕, 将反应液用水 (10 mL) 淬灭后, 用 DCM (5 mL) 萃取两次, 合并有机相, 依次用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品过柱得到中间体 **16-1** 和中间体 **16-2** 的混合物, 浅黄色油状物 (1.0 g)。LC-MS: $[M]^+ = 673$ 。

步骤 (2) 化合物 **16-A** (2-(2-氯苯基)-N-(1-(环丙基)-4-氨基磺酰-1H-吡唑-6-基)乙酰胺) 和化合物 **16-B** (2-(2-氯苯基)-N-(2-(环丙基)-4-氨基磺酰-2H-吡唑-6-基)乙酰胺) 的制备

**16-A****16-B**

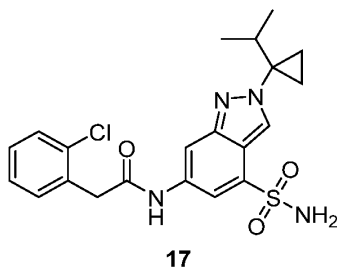
将中间体 **16-1** 和中间体 **16-2** 的混合物 (900 mg, 1.34 mmol) 溶于 DCM (18 mL) 中, 加入 TFA (36 mL) 后 45 °C 下搅拌过夜。LCMS 显示原料反应完毕, 反应液减压浓缩得到粗品, 用饱和碳酸氢钠调 pH 至 8 后用 (10 mL, DCM/DMF=10/1) 萃取两遍浓缩得油状物粗品 (2.1g), 过柱粗纯化后得到粗品 (1.3 g, 含 DMF)。粗品用 H₂O/CAN 体系经 prep-HPLC 制备分离, 冻干后得到化合物 **16-A**, 白色固体 (51.6 mg, 纯度 96.8 %,) 和化合物 **16-B** 白色固体 (11.6 mg, 纯度 96.9 %)。

其中, 化合物 **16-A**, LC-MS: $[M]^+ = 433$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.87 (s, 1H), 8.98 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.43 (td, J = 5.2, 2.3 Hz, 2H), 7.35 – 7.23 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.14 (dq, J = 7.5, 5.1 Hz, 1H), 1.28 – 1.00 (m, 4H)。

2D-HNMR (HMBC) 结果表示: 化合物 **16-A** 中 1 号碳和 2 号氢没有相关, 化合物 **16-B** 中 1 号碳和 2 号氢有相关。

实施例 17

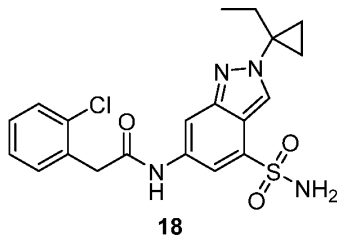
2-(2-氯苯基)-N-(2-(1-异丙基环丙基)-4-氨基磺酰-2H-吡唑-6-基)乙酰胺的制备



采用**实施例 14** 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M + H]^+ = 447.1$ 。

实施例 18

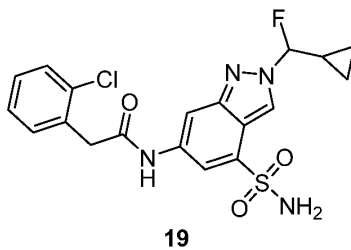
2-(2-氯苯基)-N-(2-(1-乙基环丙基)-4-氨基磺酰-2H-吡唑-6-基)乙酰胺的制备



采用**实施例 14** 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M + H]^+ = 433.1$ 。

实施例 19

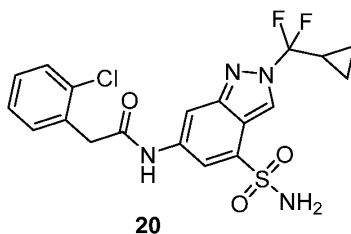
2-(2-氯苯基)-N-(2-(环丙基氟甲基)-4-氨基磺酰-2H-吡唑-6-基)乙酰胺的制备



采用**实施例 14** 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M + H]^+ = 437.1$ 。

实施例 20

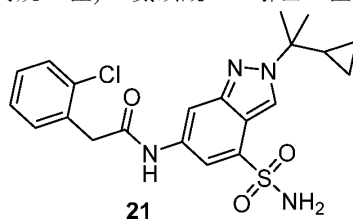
2-(2-氯苯基)-N-(2-(环丙基二氟甲基)-4-氨基磺酰-2H-吡唑-6-基)乙酰胺的制备



采用**实施例 14** 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M + H]^+ = 455.1$ 。

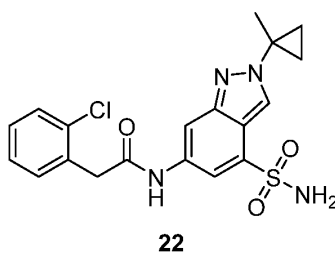
实施例 21

2-(2-氯苯基)-N-(2-(2-环丙基丙烷-2-基)-4-氨基磺酰-2H-吡唑-6-基)乙酰胺的制备

采用实施例 14 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M + H]^+ = 447.1$ 。

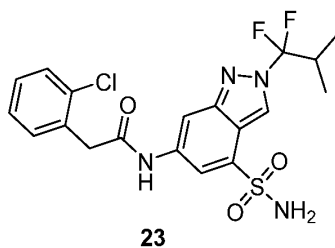
实施例 22

2-(2-氯苯基)-N-(2-(1-甲基环丙基)-4-氨基磺酰-2H-吡唑-6-基)乙酰胺的制备

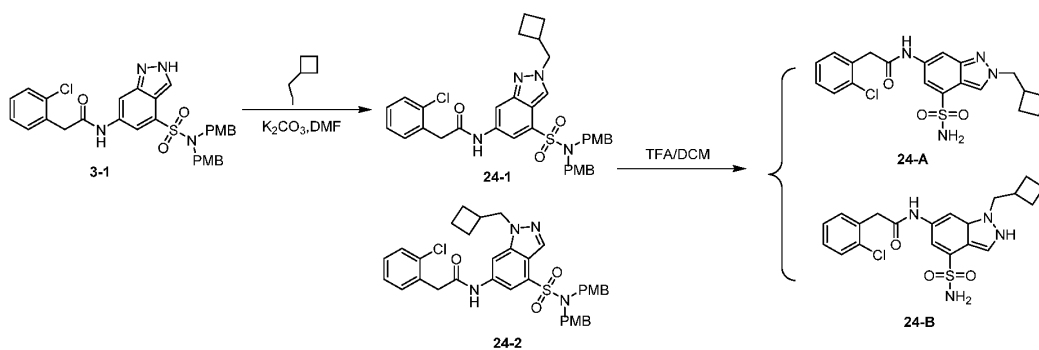
采用实施例 14 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M + H]^+ = 419.1$ 。

实施例 23

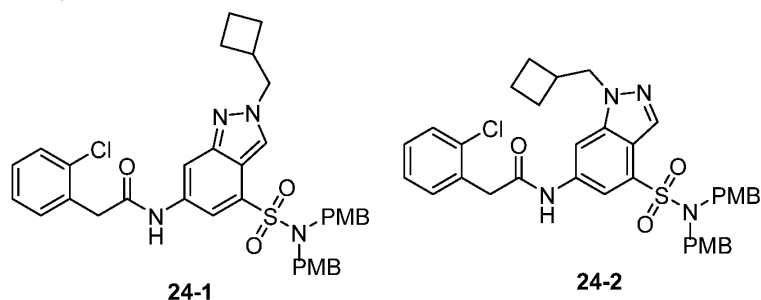
2-(2-氯苯基)-N-(2-(1,1-二氟-2-甲基丙基)-4-氨基磺酰-2H-吡唑-6-基)乙酰胺的制备

采用实施例 14 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M + H]^+ = 457.1$ 。

实施例 24

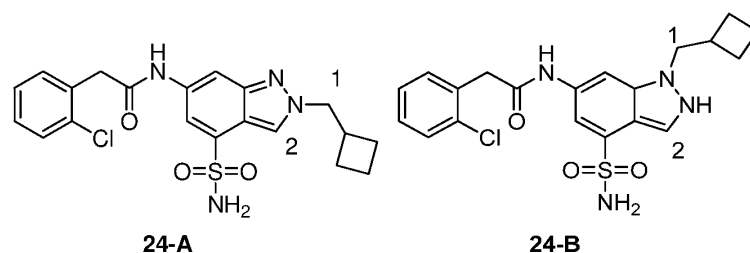
步骤 (1) 中间体 **24-1** (N-(4-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨基磺酰基)-2-(环丁基甲基)-2H-吡唑-6-基)-2-(2-

氯苯基)乙酰胺)和中间体 **24-2** (N-(4-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-1-(环丁基甲基)-2H-吡唑-6-基-2-(2-氯苯基)乙酰胺)的制备



依次将中间体 **3-1** (180.0 mg, 30.0 μ mol) 溶于 DMF (5 mL) 中, 再加入环丁基碘甲烷 (61.0 mg, 31.0 μ mol)、碳酸钾 (82.0 mg, 60.0 μ mol), 置换 N_2 三次后, 室温下搅拌 16 h, 取样, 送 LCMS, 显示原料反应完毕。将反应液用 EA (20 mL) 稀释后, 再加水 (10 mL) 洗涤, 搅拌 10 min 后静置分离出有机相, 依次用饱和氯化铵水溶液, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩得到中间体 **24-1** 和中间体 **24-2** 的混合物, 粗品红色油状物 (200.0 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 673.2$ 。

步骤 (2) 化合物 **24-A** (2-(2-氯苯基)-N-(2-(环丁基甲基)-4-氨磺酰基-2H-吡唑-6-基)乙酰胺) 和化合物 **24-B** (2-(2-氯苯基)-N-(1-(环丁基甲基)-4-氨磺酰基-1H-吡唑-6-基)乙酰胺) 的制备



将中间体 **24-1** 和中间体 **24-2** 的混合物粗品 (0.2 g, 30.0 μ mol) 溶于 DCM (5 mL), 再加入 TFA (10 mL) 后于室温下反应 16 h。取样, 送 LCMS, 显示反应完毕。反应液用 DCM (50 mL) 稀释后, 用 Na_2CO_3 固体将体系 pH 值调至 8~9, 搅拌静置分离出 DCM 相。水相用 DCM (20 mL) 萃取二次。合并 DCM 相, 用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品, 粗品用 H_2O/CH_3CN 体系经 prep-HPLC 制备分离, 分别冻干后得到白色固体化合物 **24-A** (3.2 mg, 纯度 98.4%) 和化合物 **24-B** (7.4 mg, 纯度 99.2%) LC-MS: $[M+H]^+ = 433.1$ 。

化合物 **24-A**: 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.51 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.47 – 7.43 (m, 2H), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 4.46 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.92 – 2.87 (m, 1H), 2.02 – 1.96 (m, 2H), 1.88 – 1.79 (m, 4H)。

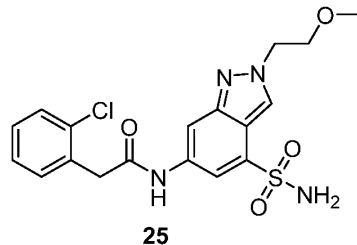
化合物 **24-B**: 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.72 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 4.37 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.82 – 2.77 (m, 1H), 1.95 – 1.89 (m, 2H), 1.84 – 1.75 (m, 4H)。

2D-HNMR (NOE) 结果表示: 化合物 **24-A** 中 1 号氢和 2 号氢有相关, 化合物 **24-B** 中 1 号氢和 2

号氢没有相关。

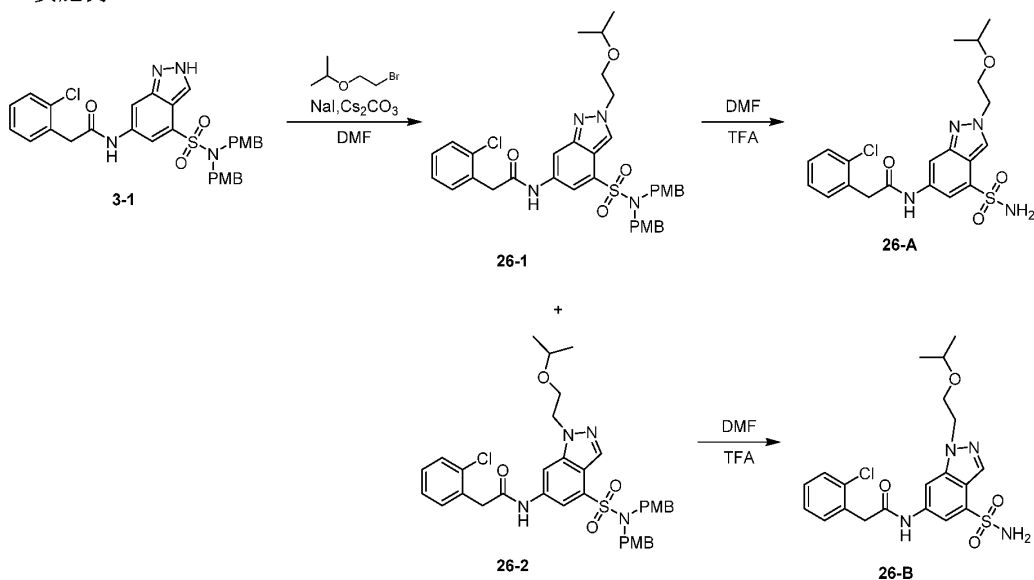
实施例 25

2-(2-氯苯基)-N-(2-(2-甲氧基乙基)-4-氨基磺酰-2H-吡唑-6-基)乙酰胺的制备

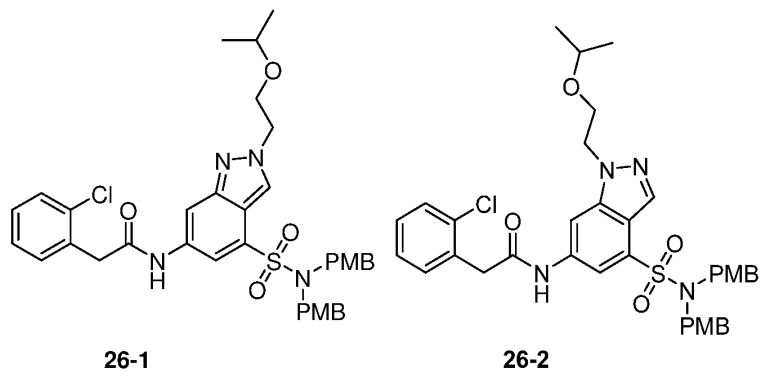


采用**实施例 4** 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M + H]^+ = 423.1$ 。

实施例 26

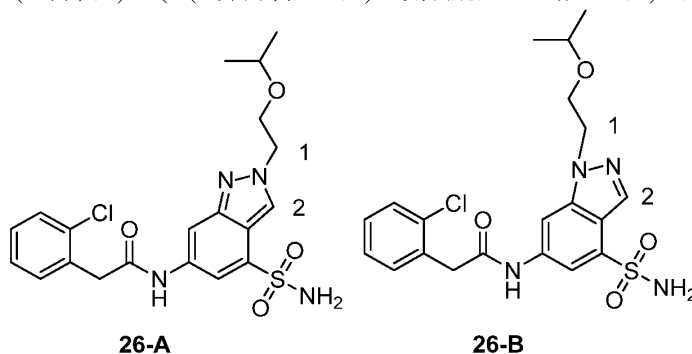


步骤 (1) 中间体 **26-1** (N-(4-(N,N-双-(4-甲氧基苄基)胺磺酰基)-2-(2-异丙氧基乙基)-2H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺) 和中间体 **26-2** (N-(4-(N,N-双-(4-甲氧基苄基)胺磺酰基)-1-(2-异丙氧基乙基)-1H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺) 的制备



将中间体 **3-1** (200.0 mg, 330.0 μ mol)、2-溴乙醇 (110.0 mg, 660.0 μ mol)、NaI (50 mg, 330 μ mol) 和 Cs₂CO₃ (161.0 mg, 500.0 μ mol) 溶解于 DMF (5 mL) 中, 反应液在 70 °C 搅拌反应 24 h。TLC 显示原料反应完毕。反应液降至室温加水 (50 mL), 水相用 EA (100 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 粗品用硅胶柱层析冲出产物, 得到中间体 **26-1** 和中间体 **26-2** 的混合物, 黄色固体 (100 mg)。

步骤 (2) 化合物 **26-A** (2-(2-氯苯基)-N-(2-(2-异丙氧基乙基)-4-氨磺酰基-2H-吡唑-6-基)乙酰胺) 和化合物 **26-B** (2-(2-氯苯基)-N-(1-(2-异丙氧基乙基)-4-氨磺酰基-1H-吡唑-6-基)乙酰胺) 的制备



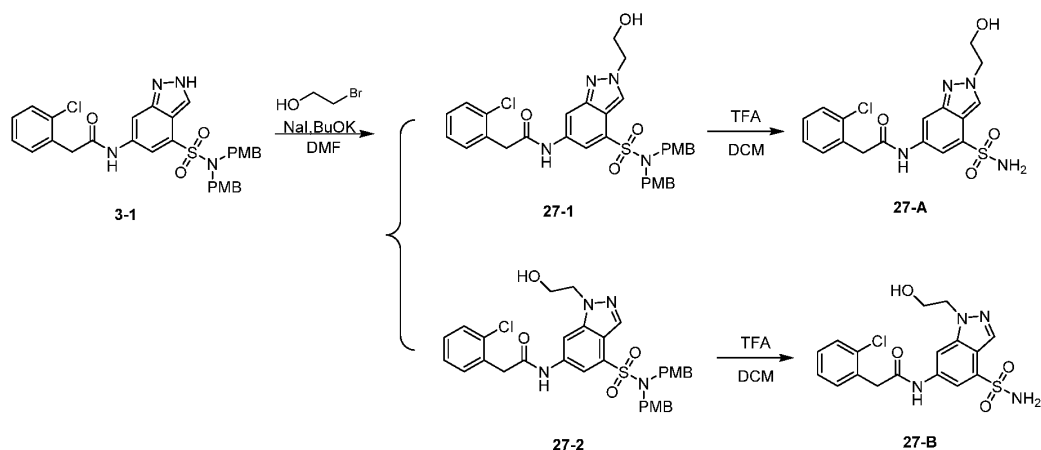
将中间体 **26-1** 和中间体 **26-2** (100.0 mg, 145.0 μ mol) 溶解于 DCM (1.0 mL) 中, 反应液中缓慢加入 TFA (1.0 mL), 反应液升温至室温反应过夜。TLC 显示反应完毕。LCMS 显示原料反应完毕。反应液直接用 H₂O/MeCN 体系经 prep-HPLC 制备分离, 冻干后得到目标产物化合物 **26-A** (白色固体, 2 mg, 纯度 96.8 %) 和化合物 **26-B** (白色固体, 1 mg, 纯度 97.6 %)。LC-MS: [M+H]⁺ = 451.1。

化合物 **26-A**: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.52 (s, 1H), 8.49 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.32 (s, 2H), 4.54 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.51 (s, 1H), 1.01 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

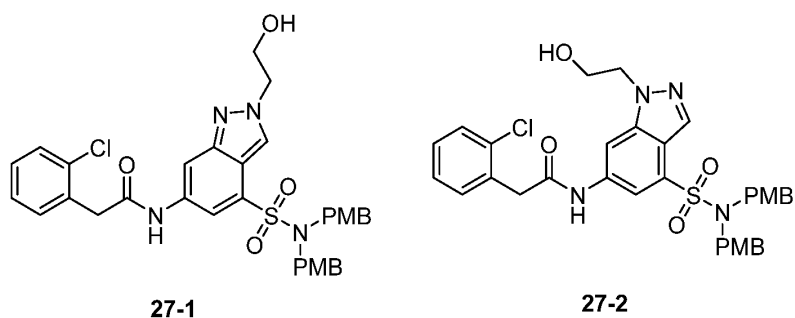
化合物 **26-B**: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.66 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 4.45 (dd, J = 14.4, 9.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.73 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.46 – 3.40 (m, 1H), 0.92 (t, J = 4.8 Hz, 6H)。

2D-HNMR (NOE) 结果表示: 化合物 **26-A** 中 1 号氢和 2 号氢有相关, 化合物 **26-B** 中 1 号氢和 2 号氢没有相关。

实施例 27

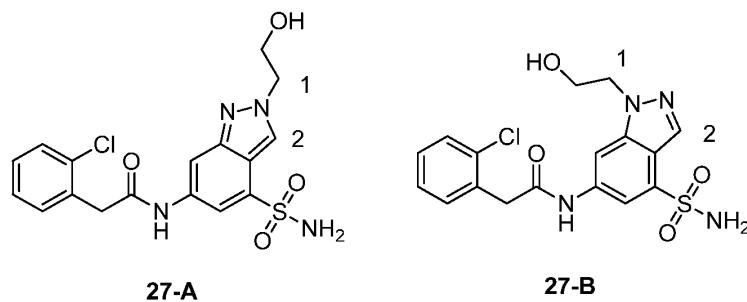


步骤(1) 中间体 **27-1** (N-(4-(N,N-双-(4-甲氧基苄基)胺磺酰基)-2-(2-羟乙基)-2H-1H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苄基)乙酰胺) 和中间体 **27-2** (N-(4-(N,N-二(4-甲氧苄基)胺磺酰基)-1-(2-羟基乙基)-1H-1H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苄基)乙酰胺) 的制备



将中间体 **3-1** (400 mg, 0.66 mmol)、2-溴乙醇 (110 mg, 1.32 mmol)、NaI (100 mg, 0.66 mmol) 和 BuOK (110 mg, 0.66 mmol) 溶解于 DMF (5 mL) 中, 反应液在 140 °C 搅拌反应 24 h。TLC 显示原料反应完毕。反应液降至室温加水 (50 mL), 水相用 EA (100 mL×3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 粗品用硅胶柱层析冲出产物, 得到中间体 **27-1** 黄色固体 (150 mg) 和中间体 **27-2** 黄色固体 (30 mg)。LC-MS: [M + H]⁺ = 409.1。

步骤(2) 化合物 **27-A** (2-(2-氯苄基)-N-(2-(2-羟乙基)-4-氨基磺酰基-2H-1H-吡唑-6-基)乙酰胺) 和化合物 **27-B** (2-(2-氯苄基)-N-(1-(2-羟乙基)-4-氨基磺酰基-2H-1H-吡唑-6-基)乙酰胺) 的制备



将中间体 **27-1** (150 mg, 0.23 mmol) 溶解于 DCM (0.5 mL) 中, 反应液中缓慢加入 TFA (0.5 mL), 反应液升温至室温反应过夜。TLC 显示反应完毕。LCMS 显示原料反应完毕。反应液直接用 H₂O/MeCN 体系经 prep-HPLC 制备分离, 冻干后得到化合物 **27-A**, 白色固体 (18.6 mg, 纯度 98.35 %)。LC-MS: [M+H]⁺ = 409.05。

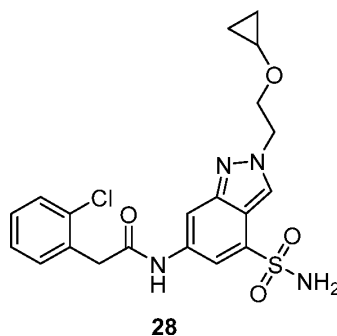
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.51 (s, 1H), 8.49 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.48–7.38 (m, 2H), 7.38–7.28 (m, 2H), 5.01 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.88 (p, J = 5.6 Hz, 3H)。

2D-HNMR (NOE) 结果表示: 化合物 **27-A** 中 1 号氢和 2 号氢有相关。

将中间体 **27-2** (30 mg, 0.04 mmol) 溶解于 DCM (0.5 mL) 中, 反应液中缓慢加入 TFA (0.5 mL), 反应液升温至室温反应过夜。TLC 显示反应完毕。LCMS 显示原料反应完毕。反应液直接用 H₂O/MeCN 体系经 prep-HPLC 制备分离, 冻干后得到化合物 **27-B**, 白色固体 (3.6 mg, 纯度 98.3 %)。LC-MS: [M+H]⁺ = 409.05。

实施例 28

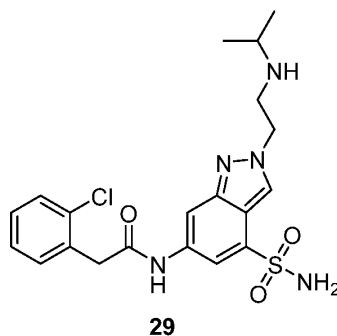
2-(2-氯苯基)-N-(2-(2-环丙氧基乙基)-4-氨基磺酰-2H-吡唑-6-基)乙酰胺的制备



采用实施例 26 的制备方法进行制备得到。LC-MS: [M + H]⁺ = 449.1。

实施例 29

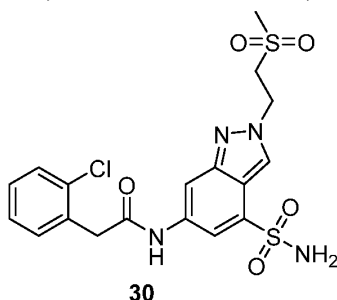
2-(2-氯苯基)-N-(2-(2-(异丙基氨基)乙基)-4-氨基磺酰-2H-吡唑-6-基)乙酰胺的制备



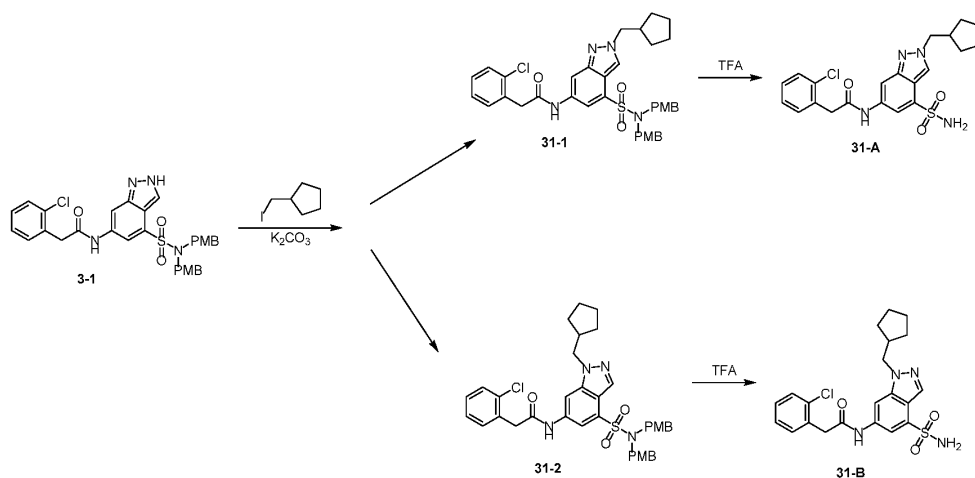
采用实施例 26 的制备方法进行制备得到。LC-MS: [M + H]⁺ = 449.2。

实施例 30

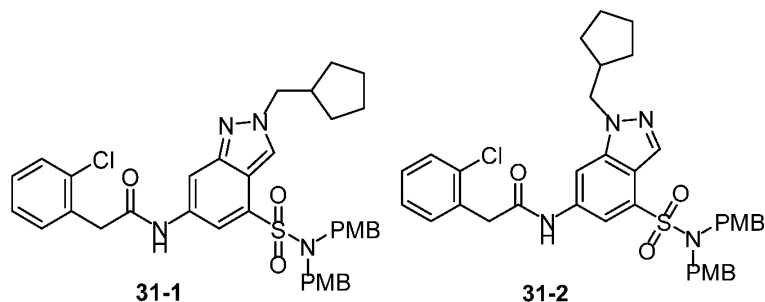
2-(2-氯苯基)-N-(2-(2-(甲磺酰)乙基)-4-氨基磺酰-2H-吡唑-6-基)乙酰胺的制备



采用**实施例 26** 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+ = 471.1$ 。

实施例 31

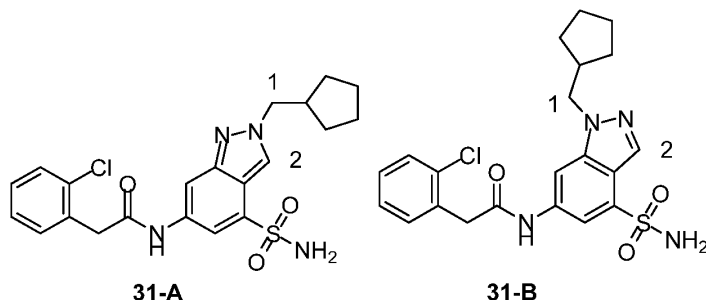
步骤（1）中间体 **31-1**（N-(4-(N,N-二(4-甲氧苄基)氨基磺酰)-2-(环戊基甲基)-2H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺）和中间体 **31-2**（N-(4-(N,N-二(4-甲氧苄基)氨基磺酰)-1-(环戊基甲基)-1H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺）的制备



将中间体 **3-1**（400 mg，661 μmol）、 K_2CO_3 （182.7 mg，1.32 mmol）和碘甲基环戊烷（208.3 mg，991.6 μmol）加入单口瓶中，加入 DMF（2 mL），室温过夜。TLC 表明反应完全。将反应液倒入水（10 mL）中，EA 萃取，水洗，浓缩过柱子得中间体 **31-1**（黄色固体，100 mg）和中间体 **31-2**（黄色液体，150 mg）。LC-MS: $[M+H]^+ = 687.2$ 。

步骤（2）化合物 **31-A**（2-(2-氯苯基)-N-(2-(环戊基甲基)-4-氨基磺酰-2H-吡唑-6-基)乙酰胺）和化

物 **31-B** (2-(2-氯苯基)-N-(1-(环戊基甲基)-4-氨基磺酰-1H-吡唑-6-基)乙酰胺) 的制备

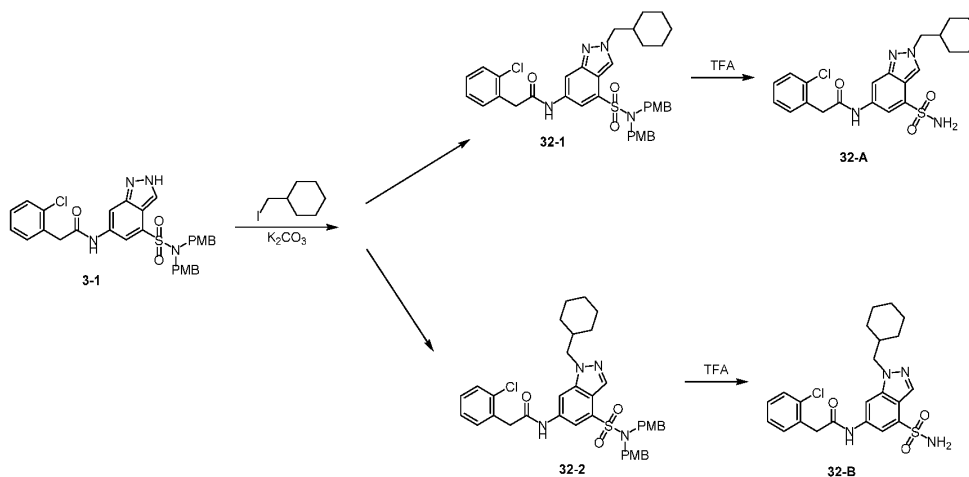


将中间体 **31-1** (100 mg, 145.5 μmol) 入单口瓶中, 加入 TFA (3 mL) 和 DCM (3 mL), 室温搅拌过夜。TLC 表明反应完全。浓缩, prep-HPLC 纯化, 冻干得化合物 **31-A**, 白色固体 (22 mg, 纯度 97.38%, 产率 34.74%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=447.0$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.51 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.55 – 7.41 (m, 4H), 7.36 – 7.27 (m, 2H), 4.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.57 – 2.51 (m, 1H), 1.68 – 1.48 (m, 6H), 1.34 – 1.25 (m, 2H)。

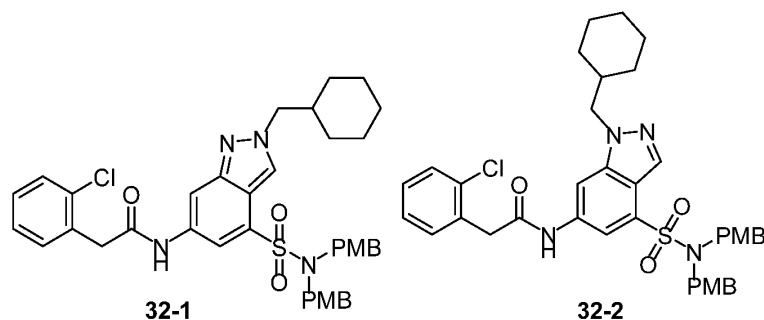
将中间体 **31-2** (150 mg, 218.2 μmol) 入单口瓶中, 加入 TFA (3 mL) 和 DCM (3 mL), 室温搅拌过夜。TLC 表明反应完全。浓缩, prep-HPLC 纯化, 冻干得化合物 **31-B**, 白色固体 (72 mg, 纯度 99.86%, 产率 73.91%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=447.0$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.72 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.50 – 7.41 (m, 2H), 7.38 – 7.28 (m, 2H), 4.27 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.42 (dt, $J = 14.6, 7.4$ Hz, 1H), 1.71 – 1.39 (m, 6H), 1.26 (dd, $J = 12.0, 5.6$ Hz, 2H)。

2D-HNMR (NOE) 结果表示: 化合物 **31-A** 中 1 号氢和 2 号氢有相关, 化合物 **31-B** 中 1 号氢和 2 号氢没有相关。

实施例 32

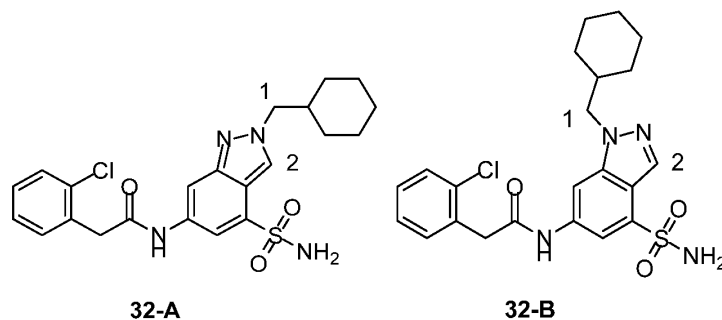


步骤 (1) 中间体 **32-1** (N-(4-(N,N-二(4-甲氧苄基)氨基磺酰)-2-(环己基甲基)-2H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺) 和中间体 **32-2** (N-(4-(N,N-二(4-甲氧苄基)氨基磺酰)-1-(环己基甲基)-1H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺) 的制备



将中间体 **3-1** (400 mg, 661 μmol)、 K_2CO_3 (182.7 mg, 1.32 mmol) 和碘甲基环己烷 (222.2 mg, 991.6 μmol) 加入单口瓶中, 加入 DMF (2 mL), 室温过夜。TLC 表明反应完全。将反应液倒入水 (10 mL) 中, EA 萃取, 水洗, 浓缩过柱子得中间体 **32-1** (黄色液体, 110 mg) 和中间体 **32-2** (黄色液体, 170 mg)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=687.2$ 。

步骤 (2) 化合物 **32-A** (2-(2-氯苯基)-N-(2-(环己基甲基)-4-氨基磺酰-2H-咪唑-6-基)乙酰胺) 和化合物 **32-B** (2-(2-氯苯基)-N-(1-(环己基甲基)-4-氨基磺酰-1H-咪唑-6-基)乙酰胺) 的制备



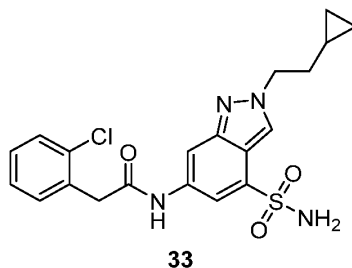
将中间体 **32-1** (110 mg, 156.8 μmol) 入单口瓶中, 加入 TFA (3 mL) 和 DCM (3 mL), 室温搅拌过夜。TLC 表明反应完全。浓缩, prep-HPLC 纯化, 冻干得化合物 **32-A**, 淡黄色固体 (21 mg, 纯度 99.31%, 产率 29.56%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=461.0$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.51 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 – 7.40 (m, 4H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 4.27 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 1.96 (ddd, $J = 10.9, 7.4, 3.5$ Hz, 1H), 1.69 – 1.47 (m, 5H), 1.23 – 0.95 (m, 5H)。

将中间体 **32-2** (170 mg, 242.4 μmol) 入单口瓶中, 加入 TFA (3 mL) 和 DCM (3 mL), 室温搅拌过夜。TLC 表明反应完全。浓缩, prep-HPLC 纯化, 冻干得化合物 **32-B**, 白色固体 (30.2 mg, 纯度 96.12%, 产率 28.42%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=461.0$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.71 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.34 (dd, $J = 8.9, 5.1$ Hz, 2H), 4.19 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 1.91 – 1.82 (m, 1H), 1.60 (d, $J = 18.4$ Hz, 3H), 1.46 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 1.12 (t, $J = 8.5$ Hz, 3H), 1.04 – 0.93 (m, 2H)。

2D-HNMR (NOE) 结果表示: 化合物 **32-A** 中 1 号氢和 2 号氢有相关, 化合物 **32-B** 中 1 号氢和 2 号氢没有相关。

实施例 33

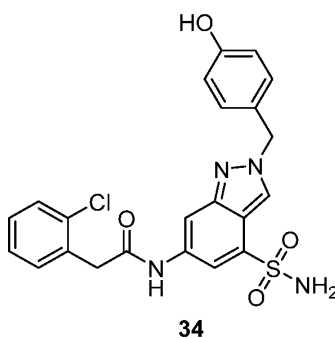
2-(2-氯苯基)-N-(2-(2-环丙基乙基)-4-氨磺酰-2H-吡唑-6-基)乙酰胺的制备



采用**实施例 4**的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+ = 433.1$ 。

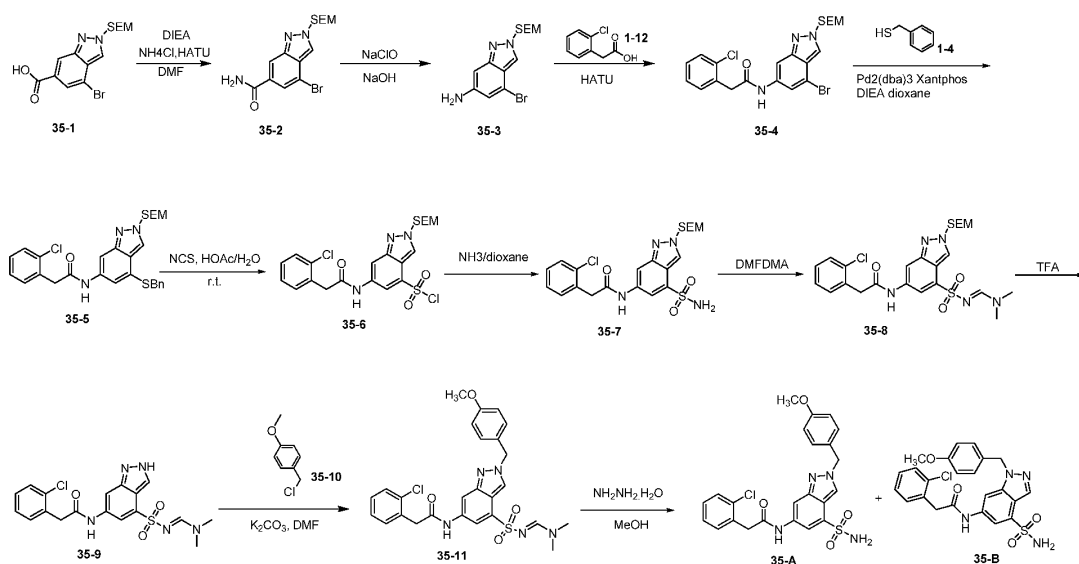
实施例 34

2-(2-氯苯基)-N-(2-(4-羟基苯甲基)-4-氨磺酰-2H-吡唑-6-基)乙酰胺的制备

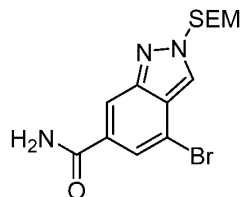


采用**实施例 4**的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+ = 471.1$ 。

实施例 35



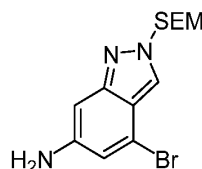
步骤 (1) 4-溴-2-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑-6-甲酰胺的制备



35-2

将化合物 **35-1** (23 g, 61.94 mmol)、氯化铵 (9.94 g, 123.8 mmol)、HATU (30.61 g, 80.53 mmol)、DIEA (16.01 g, 185.83 mmol) 溶于 DMF (200 mL) 中, 室温下搅拌过夜。TLC 显示反应完毕, 反应液加水 (1000 mL) 后用乙酸乙酯 (300 mL) 萃取两遍后合并有机相, 干燥, 减压浓缩后过柱纯化得到中间体 **35-2**, 浅黄色油状 (15 g)。LC-MS: $[M+2]^+ = 372.3$ 。

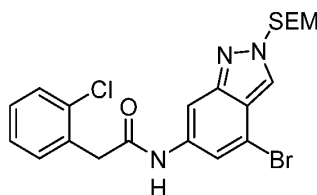
步骤 (2) 4-溴-2-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑-6-胺基的制备



35-3

将 NaOH (1.35 g, 33.87 mmol) 溶于 THF/H₂O (120/80 mL) 中, 0℃下加入 NaClO 溶液 (13 mL, 20.3 mmol, 12%) 搅拌 5 分钟后加入中间体 **35-2** (5.0 g, 13.55 mmol), 加完后 50℃下搅拌 1.5 h。TLC 显示反应完毕, 将反应液减压浓缩后过柱纯化得到中间体 **35-3**, 黄色固体 (4.2 g)。LC-MS: $[M+2]^+ = 344.2$ 。

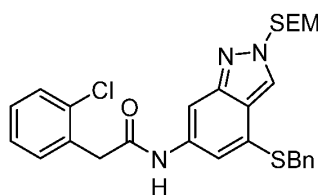
步骤 (3) N-(4-溴-2-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺的制备



35-4

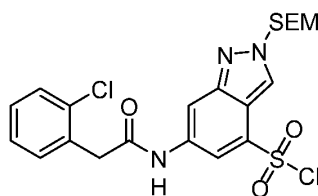
将中间体 **35-3** (5.05 g, 14.7 mmol)、2-氯苯乙酸 (3.75 g, 22.1 mmol)、HATU (8.4 g, 22.1 mmol)、DIEA (8.1 mL, 44.1 mmol) 溶于 DMF (44 mL) 中, 室温下搅拌 2 h。TLC 显示反应完毕, 反应液加水 (100 mL) 后用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取两遍后合并有机相, 干燥, 减压浓缩后过柱纯化得到中间体 **35-4**, 浅黄色固体 (6.5 g)。LC-MS: $[M+2]^+ = 496.1$ 。

步骤 (4) N-(4-(苄硫基)-2-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺的制备

**35-5**

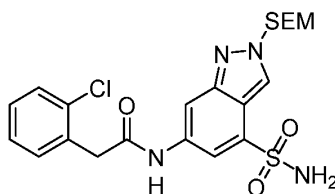
将中间体 **35-4** (6.5 g, 13.1 mmol)、苄硫醇 (4.9 g, 39.5 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.2 g, 1.3 mmol)、DIEA (6.8 g, 52.4 mmol)、Xantphos (0.37 g, 0.65 mmol) 溶于 dioxane (81 mL) 中, 室温下搅拌 4 h。TLC 显示反应完毕, 将反应液减压浓缩后过柱纯化得到中间体 **35-5**, 黄色固体 (6.0 g)。LC-MS: $[\text{M}]^+ = 538.1$ 。

步骤 (5) **6-(2-(2-氯苯基)乙酰胺)-2-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑-4-磺酰氯**的制备

**35-6**

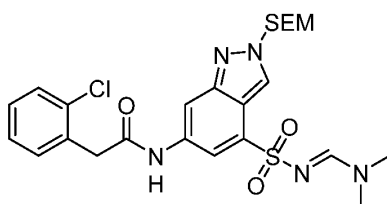
将中间体 **35-5** (6.0 g, 11.1 mmol) 加入 $\text{HOAc}/\text{H}_2\text{O}$ (100/30 mL) 中, 分批向该浑浊液中加入 NCS (7.4 g, 55.5 mmol) 室温下搅拌 30 分钟。待反应液澄清后 TLC 显示反应完毕, 反应液加水 (100 mL) 后用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取两遍后合并有机相用饱和碳酸氢钠调 pH 至 8~9, 分离有机相后干燥、浓缩得到中间体 **35-6**, 黄色油状物粗品 (8.2 g), 该粗品不纯化直接用于下步反应。LC-MS: $[\text{M}]^+ = 515.2$ 。

步骤 (6) **2-(2-(2-氯苯基)-N-(4-胺磺酰基-2-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑-6-基)乙酰胺**的制备

**35-7**

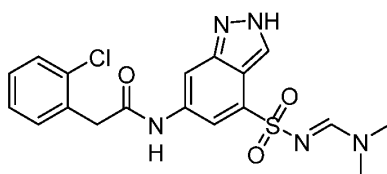
将中间体 **35-6** (8.2 g 粗品) 溶于 THF (10 mL) 中, 缓慢加入氨的二氧六环溶液 (300 mL, 0.4M), 室温下搅拌过夜。TLC 显示反应完毕, 将反应液减压浓缩后过柱纯化得到中间体 **35-7**, 黄色固体 (4.0 g)。LC-MS: $[\text{M}]^+ = 495.1$ 。

步骤 (7) **(E)-2-(2-(2-氯苯基)-N-(4-(N-((二甲氨基)亚甲基)胺磺酰基)-2-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑-6-基)乙酰胺**的制备

**35-8**

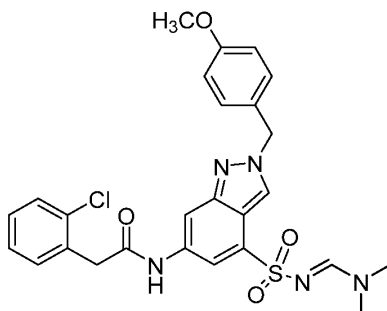
将中间体 **35-7** (3.8 g, 7.67 mmol) 溶于 DMF (55 mL) 中, 滴加 DMF-DMA (1.5 g, 12.2 mmol), 60°C 下搅拌反应 1.5 h。TLC 显示反应完毕, 反应液降温后加水 (200 mL) 乙酸乙酯萃取两次, 有机相干燥浓缩得油状物粗品 (6.1 g), 过柱纯化得到中间体 **35-8**, 黄色油状物 (3.8 g)。LC-MS: $[M]^+ = 550.2$ 。

步骤 (8) (E)-2-(2-氯苯基)-N-(4-(N-((二甲氨基)亚甲基) 胺磺酰基)-2H-吡唑-6-基)乙酰胺的制备

**35-9**

将中间体 **35-8** (3.8 g, 8.18 mmol) 溶于 DCM (30 mL) 中, 冰浴下加入 TFA (30 mL), 室温搅拌反应 1 h。TLC 显示反应完毕, 反应液浓缩后得到粗品产物, 该粗品加水后用饱和碳酸氢钠调至 pH=8 左右, 乙酸乙酯萃取两遍后浓缩, 有固体析出, 滤出固体干燥得到中间体 **35-9**, 浅红色固体 (1.5 g, 收率 86.2%), LC-MS: $[M]^+ = 420$ 。

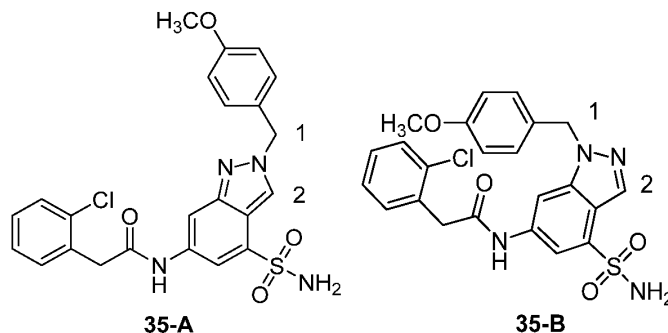
步骤 (9) (E)-2-(2-氯苯基)-N-(4-(N-((二甲氨基)亚甲基)胺磺酰基)-2-(4-甲氧苄基)-2H-吡唑-6-基)乙酰胺的制备

**35-11**

依次将中间体 **35-9** (300 mg, 0.716 mmol), PMBCl (167 mg, 1.07 mmol), 碳酸钾 (295.3 mg, 2.14 mmol) 溶于 DMF (5 mL) 中, 室温下搅拌 2 h。TLC 显示反应完毕, 将反应液用水 (15 mL) 稀释后, 再加乙酸乙酯 (5 mL) 搅拌 10 分钟后静置分离出乙酸乙酯相。水相再用乙酸乙酯 (5 mL) 萃取一次, 合并有机相, 依次用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩过柱得到中间体 **35-11**, 白色固体 (210 mg)。LC-MS: $[M]^+ = 540$ 。

步骤 (10) 化合物 **35-A** (2-(2-氯苯基)-N-(2-(4-甲氧苄基)-4-氨磺酰基)-2H-吡唑-6-基)乙酰胺和化

合物 **35-B** (2-(2-氯苯基)-N-(1-(4-甲氧苄基)-4-氨基磺酰-1H-吡唑-6-基)乙酰胺) 的制备



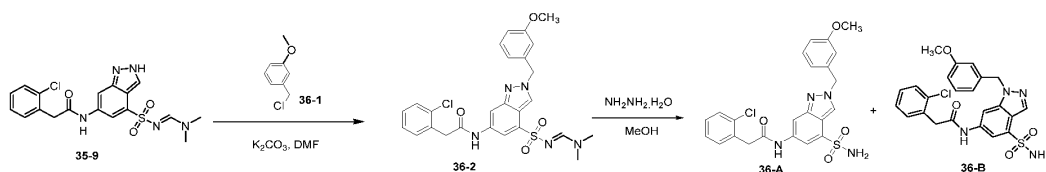
将中间体 **35-11** (210 mg, 0.38 mmol) 溶于甲醇 (0.6 mL) 中, 滴加水合肼溶液 (0.5 mL, 85%) 后室温下搅拌 30 min。LCMS 显示反应完毕, 反应液减压浓缩得到粗品。粗品用 H₂O/CAN 体系经 prep-HPLC 制备分离, 冻干后得到: 化合物 **35-A** (白色固体, 25.8 mg, 纯度 97.89%, 收率 13.7%) 和化合物 **35-B** (白色固体, 32.6 mg, 纯度 98.08%, 收率 17.3%)。

化合物 **35-A**: LC-MS: [M+1]⁺=485。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.71 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 4H), 6.91 (dd, J = 6.8, 4.8 Hz, 2H), 5.56 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.71 (s, 3H)。

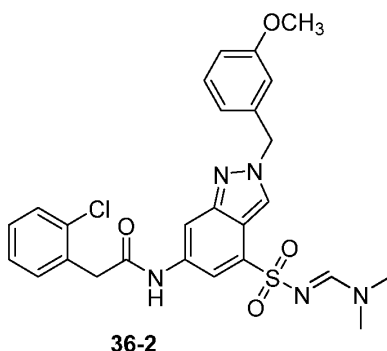
化合物 **35-B**: LC-MS: [M+1]⁺=485。¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 10.71 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.43 (dd, J = 9.1, 5.0 Hz, 2H), 7.31 (dd, J = 9.1, 4.8 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.53 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.67 (s, 3H)。

2D-HNMR (NOE) 结果表示: 化合物 **35-A** 中 1 号氢和 2 号氢有相关, 化合物 **35-B** 中 1 号氢和 2 号氢没有相关。

实施例 36

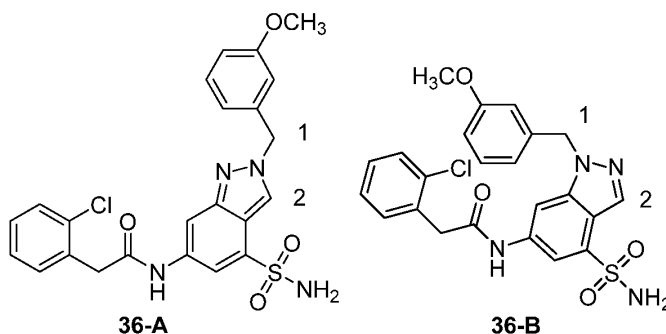


步骤 (1) (E)-2-(2-氯苯基)-N-(4-(N-((二甲氨基)亚甲基)氨基磺酰)-2-(3-甲氧苄基)-2H-吡唑-6-基)乙酰胺的制备



依次将中间体 **35-9** (300 mg, 0.716 mmol), 3-甲氧基苄氯 (167 mg, 1.07 mmol), 碳酸钾 (295.3 mg, 2.14 mmol) 溶于 DMF (5 mL) 中, 室温下搅拌 2 h。TLC 显示反应完毕, 将反应液用水 (15 mL) 稀释后, 再加乙酸乙酯 (5 mL) 搅拌 10 分钟后静置分离出乙酸乙酯相。水相再用乙酸乙酯 (5 mL) 萃取一次, 合并有机相, 依次用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩过柱得到中间体 **36-2**, 白色固体 (230 mg)。LC-MS: $[M]^+ = 540$ 。

步骤 (2) 化合物 **36-A** (2-(2-氯苯基)-N-(2-(3-甲氧苄基)-4-氨基磺酰-2H-吡唑-6-基)乙酰胺) 和化合物 **36-B** (2-(2-氯苯基)-N-(1-(3-甲氧苄基)-4-氨基磺酰-1H-吡唑-6-基)乙酰胺) 的制备



将中间体 **36-2** (230 mg, 0.42 mmol) 溶于甲醇 (0.65 ml) 中, 滴加水合肼溶液 (0.5 ml, 85%) 后室温下搅拌 30 min。LCMS 显示反应完毕, 反应液减压浓缩得到粗品。粗品用 H₂O/CAN 体系经 prep-HPLC 制备分离, 冻干后得到: 化合物 **36-A** (白色固体, 44.6 mg, 纯度 99.50 %, 收率 21.6%) 和化合物 **36-B** (白色固体, 57.8 mg, 纯度 98.19%, 收率 28%)。

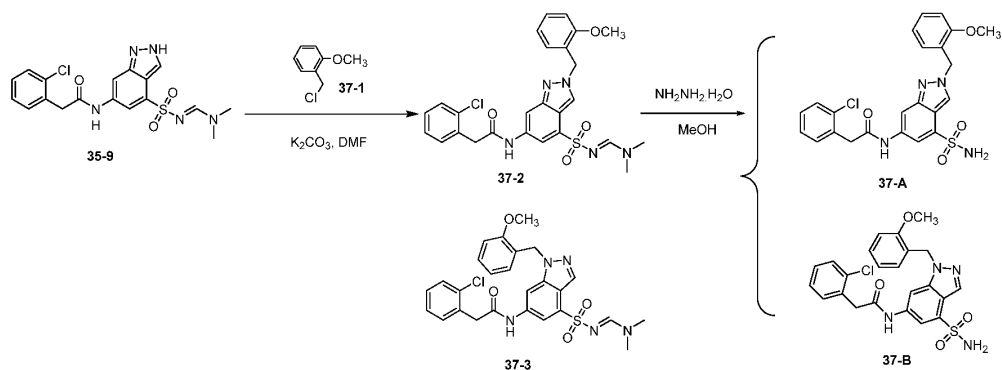
化合物 **36-A**: LC-MS: $[M+1]^+ = 485$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.52 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.34 – 7.20 (m, 3H), 6.97 – 6.82 (m, 3H), 5.61 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.71 (s, 3H)。

化合物 **36-B**: LC-MS: $[M+1]^+ = 485$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.69 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 7.19 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.65 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.66 (s, 3H)。

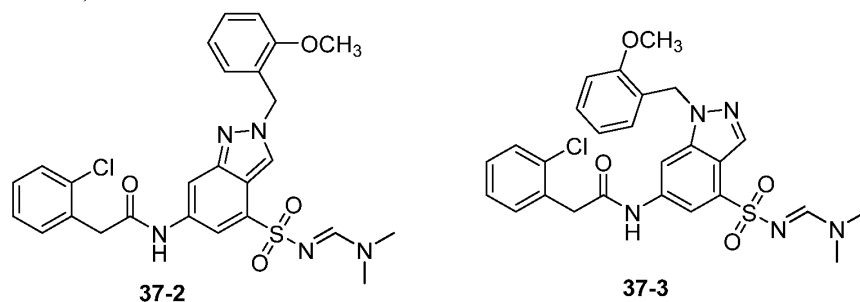
2D-HNMR (NOE) 结果表示: 化合物 **36-A** 中 1 号氢和 2 号氢有相关, 化合物 **36-B** 中 1 号氢和 2

号氢没有相关。

实施例 37

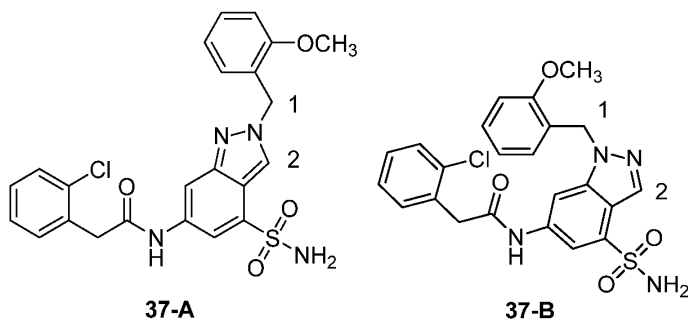


步骤 (1) 中间体 37-2 ((E)-2-(2-氯苄基)-N-(4-(N-((二甲氨基)亚甲基)氨磺酰)-2-(2-甲氧苄基)-2H-吡唑-6-基)乙酰胺) 和中间体 37-3 ((E)-2-(2-氯苄基)-N-(4-(N-((二甲氨基)亚甲基)氨磺酰)-1-(2-甲氧苄基)-2H-吡唑-6-基)乙酰胺) 的制备



依次将中间体 35-9 (300 mg, 0.716 mmol), 2-甲氧苄基氯 (167 mg, 1.07 mmol), 碳酸钾 (295.3 mg, 2.14 mmol) 溶于 DMF (5 mL) 中, 室温下搅拌 2 h。TLC 显示反应完毕, 将反应液用水 (15 mL) 稀释后, 再加乙酸乙酯 (5 mL) 搅拌 10 分钟后静置分离出乙酸乙酯相。水相再用乙酸乙酯 (5 mL) 萃取一次, 合并有机相, 依次用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩过柱得到中间体 37-2 和中间体 37-3 的混合物, 白色固体 (190 mg)。LC-MS: $[M]^+ = 540$ 。

步骤 (2) 化合物 37-A (2-(2-(2-氯苄基)-N-(2-(2-甲氧苄基)-4-氨磺酰-2H-吡唑-6-基)乙酰胺) 和化合物 37-B (2-(2-(2-氯苄基)-N-(1-(2-甲氧苄基)-4-氨磺酰-1H-吡唑-6-基)乙酰胺) 的制备



将中间体 **37-2** 和中间体 **37-3** 的混合物 (190 mg, 0.35 mmol) 溶于甲醇 (0.55 mL) 中, 滴加水合肼溶液 (0.5 mL, 85%) 后室温下搅拌 30 min。LCMS 显示反应完毕, 反应液减压浓缩得到粗品。粗品用 H₂O/CAN 体系经 prep-HPLC 制备分离, 冻干后得到: 化合物 **37-A** (白色固体, 40.0 mg, 纯度 99.65%, 收率 23.5%) 和化合物 **37-B** (白色固体, 49.3 mg, 纯度 99.70%, 收率 28.9%)。

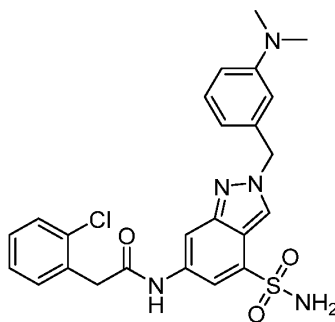
化合物 **37-A**: LC-MS: [M+1]⁺=485。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.52 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.72 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 7.31 (ddd, J = 9.1, 6.5, 1.8 Hz, 3H), 7.11 – 7.01 (m, 2H), 6.91 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.80 (s, 3H)。

化合物 **37-B**: LC-MS: [M+1]⁺=485。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.68 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.71 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.81 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.77 (s, 3H)。

2D-HNMR (NOE) 结果表示: 化合物 **37-A** 中 1 号氢和 2 号氢有相关, 化合物 **37-B** 中 1 号氢和 2 号氢没有相关。

实施例 38

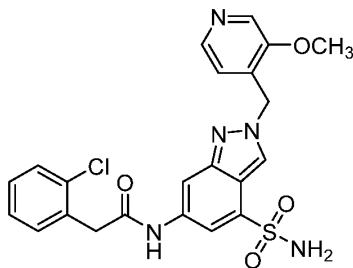
2-(2-氯苯基)-N-(2-(3-(二甲氨基)苯基)-4-氨磺酰-2H-吡唑-6-基)乙酰胺的制备



采用实施例 4 的制备方法进行制备得到。LC-MS: [M + H]⁺ = 498.1。

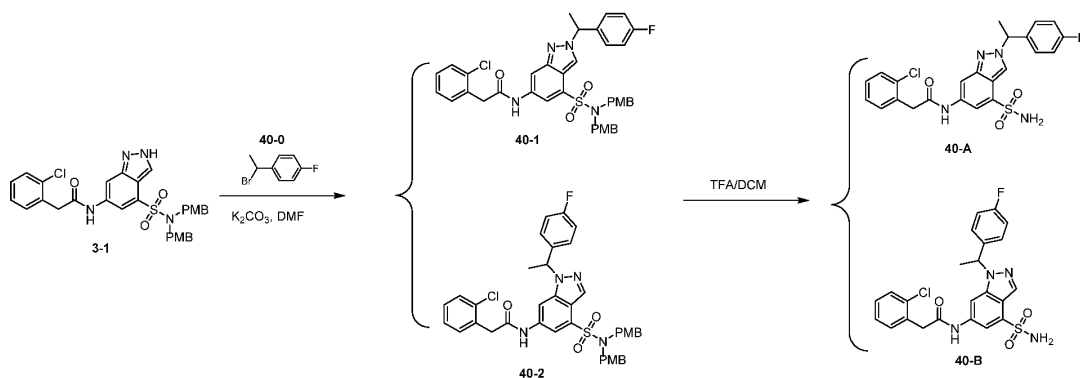
实施例 39

2-(2-氯苯基)-N-(2-((3-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-4-氨磺酰-2H-吡唑-6-基)乙酰胺的制备

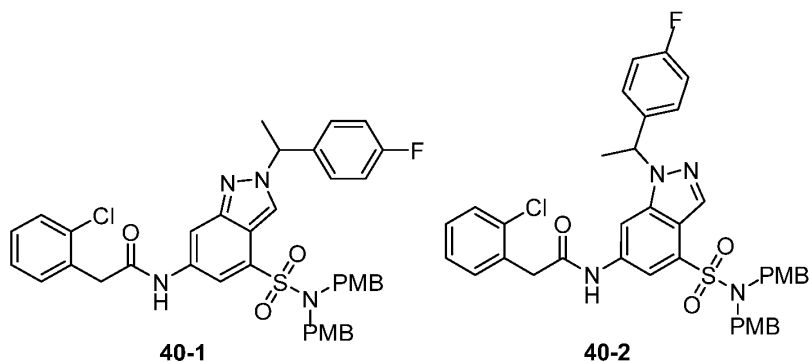


采用实施例 4 的制备方法进行制备得到。LC-MS: [M + H]⁺ = 486.1。

实施例 40

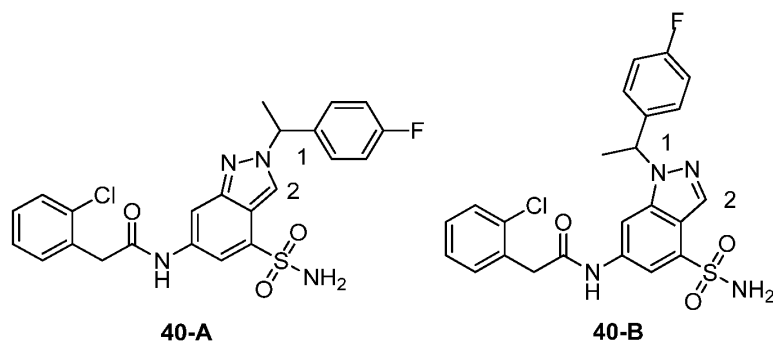


步骤（1）中间体 **40-1**（4-(N,N-二(4-甲氧苄基)磺酰胺)-6-N-(2-氯苯乙酰基)-2-(1-(4-氟苯基)乙基)-
 吡唑）和中间体 **40-2**（4-(N,N-二(4-甲氧苄基)磺酰胺)-6-N-(2-氯苯乙酰基)-1-(1-(4-氟苯基)乙基)-
 吡唑）的制备



将中间体 **3-1**（350.0 mg, 578.0 μ mol）和中间体 **40-0**（235.0 mg, 1.2 mmol）溶于 DMF（5 mL）中，加入 K_2CO_3 （160.0 mg, 1.2 mmol），然后室温搅拌过夜。反应完毕，将上述反应液倒入水中，用 EtOAc 萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液旋干得到中间体 **40-1** 和中间体 **40-2** 的混合粗品（400.0 mg，黄色油状）。LC-MS: $[M+H]^+ = 727$ 。

步骤（2）化合物 **40-A**（2-(2-氯苯基)-N-(2-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-氨基磺酰-2H-吡唑-6-基)乙酰胺）
 和化合物 **40-B**（2-(2-氯苯基)-N-(1-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-氨基磺酰-1H-吡唑-6-基)乙酰胺）的制备



将中间体 **40-1** 和中间体 **40-2** 的混合物 (390.0 mg, 536.0 μmol) 溶于 DCM (5 mL) 中, 加入 TFA (5 mL), 反应液在室温搅拌过夜。反应完毕, 反应液室温减压浓缩得到粗品, 粗品通过 prep-HPLC 纯化得到化合物 **40-A** (白色固体粉末, 28.8 mg) 和化合物 **40-B** (白色固体粉末, 26.5 mg)。

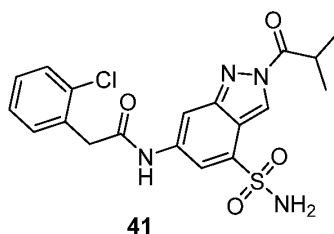
化合物 **40-A**: LC-MS: $[M+H]^+ = 487$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.53 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.47 – 7.39 (m, 4H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 7.18 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 1.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

化合物 **40-B**: LC-MS: $[M+H]^+ = 487$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.69 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.34 – 7.22 (m, 4H), 7.12 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.00 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 1.90 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

2D-HNMR (NOE) 结果表示: 化合物 **40-A** 中 1 号氢和 2 号氢有相关, 化合物 **40-B** 中 1 号氢和 2 号氢没有相关。

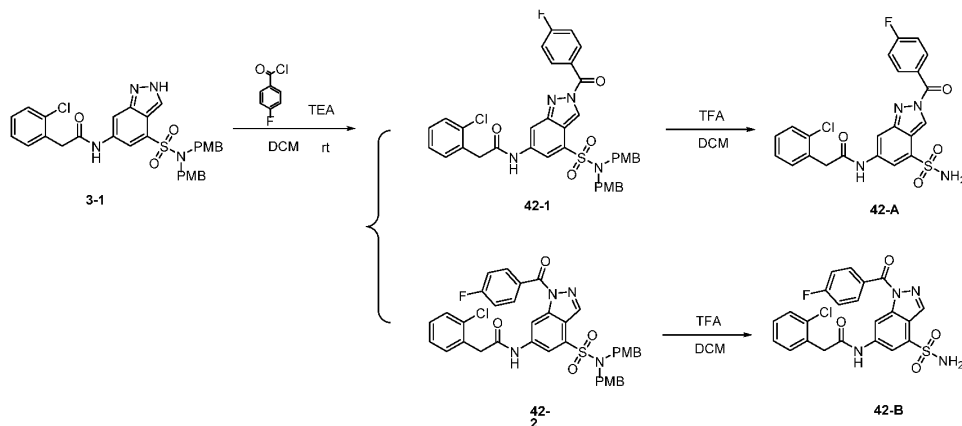
实施例 41

2-(2-氯苯基)-N-(2-异丁酰-4-氨磺酰-2H-吡唑-6-基)乙酰胺的制备

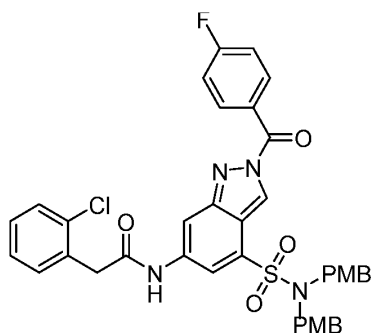
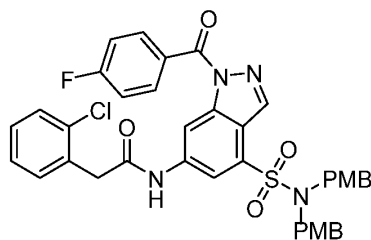


采用实施例 40 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+ = 435.1$ 。

实施例 42

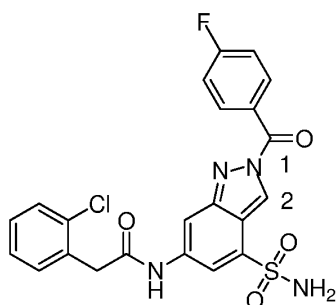
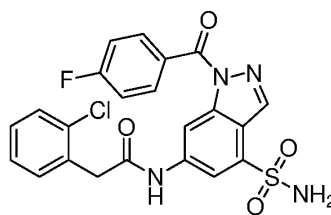


步骤 (1) 中间体 **42-1** (N-(4-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-2-(4-氟苯甲酰基)-2H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺) 和中间体 **42-2** (N-(4-(N,N-二(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-1-(4-氟苯甲酰基)-1H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺) 的制备

**42-1****42-2**

将中间体 **3-1** (375 mg, 0.62 mmol), 对氟苯甲酰氯 (98 mg, 0.62 mmol), 三乙胺 (125 mg, 1.24 mmol) 溶于 DCM 中, 室温搅拌过夜反应。取样点板, 原料反应完全。向反应液中加水 (5 mL), 用 EA 萃取三次, 合并 EA 相, 饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗品过柱即得中间体 **42-1** 黄色油状物 (220 mg) 和中间体 **42-2** (30 mg) 黄色油状物。LC-MS: $[M+H]^+ = 727$ 。

步骤 (2) 化合物 **42-A** (2-(2-氯苯基)-N-(2-(4-氟苯甲酰基)-4-氨基磺酰基-2H-咪唑-6-基)乙酰胺) 和化合物 **42-B** (2-(2-氯苯基)-N-(1-(4-氟苯甲酰基)-4-氨基磺酰基-1H-咪唑-6-基)乙酰胺) 的制备

**42-A****42-B**

将中间体 **42-1** (200 mg, 0.28 mmol) 溶于 DCM 中 (3 mL) 中, 然后再将等体积的 TFA 加入其中, 室温搅拌过夜反应。取样点板显示原料反应完毕。将反应液旋干, 送制备纯化处理, 冻干制备液即得化合物 **42-A**, 白色固体 (6 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 487.1$ 。

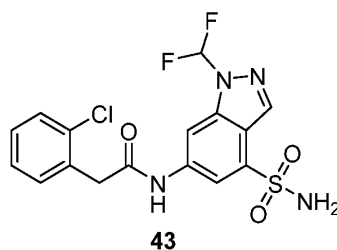
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 10.94 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 8.8, 5.6$ Hz, 2H), 7.79 (s, 2H), 7.43 (dt, $J = 17.8, 7.6$ Hz, 4H), 7.32 (dd, $J = 6.6, 2.6$ Hz, 2H), 3.93 (s, 2H)。

2D-HNMR (HMBC) 结果表示: 化合物 **42-A** 中 1 号碳和 2 号氢有相关。

将中间体 **42-2** (30 mg, 0.04 mmol) 溶于 DCM 中 (1 mL) 中, 然后再将等体积的 TFA 加入其中, 室温搅拌过夜反应。取样点板显示原料反应完毕。将反应液旋干, 送制备纯化处理, 冻干制备液即得化合物 **42-B**, 白色固体 (6 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 487.1$ 。

实施例 43

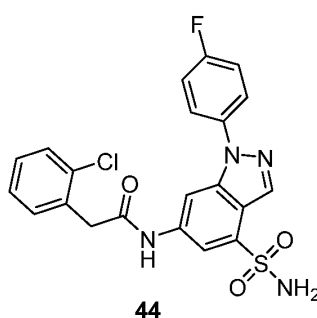
2-(2-氯苯基)-N-(1-(二氟甲基)-4-氨磺酰-1H-吡唑-6-基)乙酰胺的制备



采用**实施例 4** 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M + H]^+ = 415.0$ 。

实施例 44

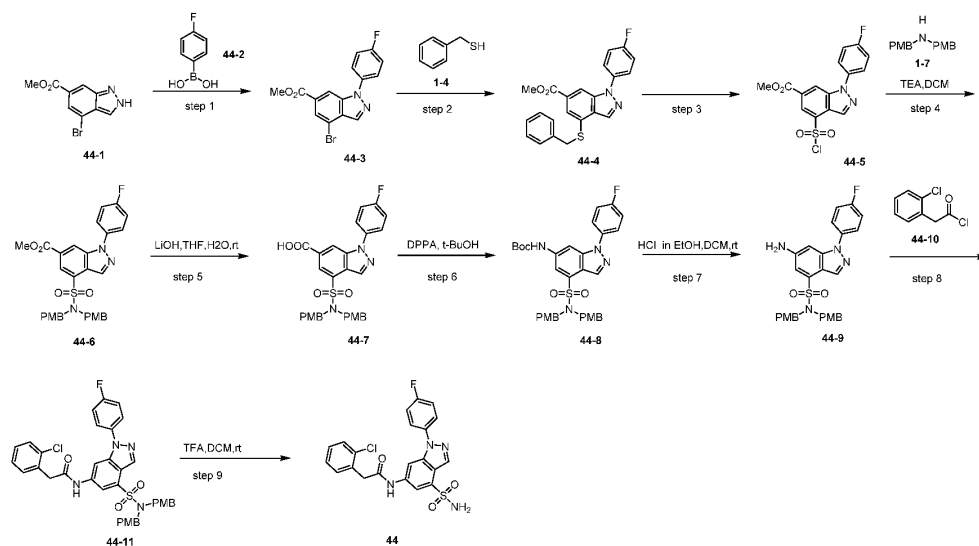
2-(2-氯苯基)-N-(1-(4-氟苯基)-4-氨磺酰-1H-吡唑-6-基)乙酰胺的制备



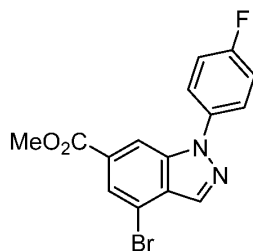
采用**实施例 14** 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M + H]^+ = 459.1$ 。

实施例 44-1

2-(2-氯苯基)-N-(1-(4-氟苯基)-4-氨磺酰-1H-吡唑-6-基)乙酰胺的制备

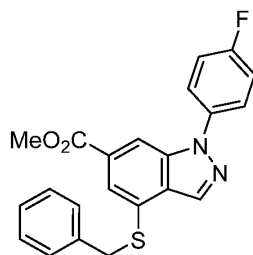


步骤 (1) 中间体 **44-3** (甲基 4-溴-1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-6-羧酸酯) 的制备

**T44-3**

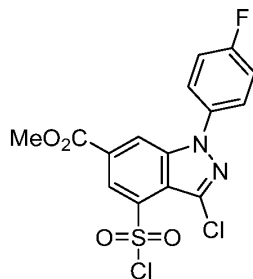
将中间体 **44-1** (甲基-4-溴-2H-吡唑-6-羧酸酯) (4.00 g, 15.68 mmol), 中间体 **44-2** ((4-氟苯基)硼烷二醇) (4.39 g, 31.36 mmol) 和吡啶 (3.73 g, 47.05 mmol) 加入二氯甲烷 (8 mL) 中, 然后加入乙酸铜 (4.28 g, 23.50 mmol), 空气中室温反应 16h。反应液浓缩后硅胶柱纯化 DCM/EA =4/5), 得到中间体 **44-3** 黄色固体 0.75 g, 收率 12.1 %。 LC-MS [M +H]⁺: 350。

步骤 (2) 中间体 **44-4** (甲基 4-(苯基硫基)-1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-6-羧酸酯) 的制备

**T44-4**

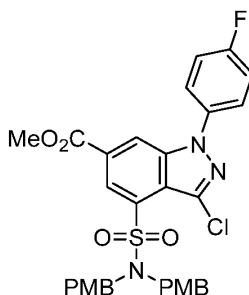
氮气保护, 将中间体 **44-3** (750 mg, 2.15 mmol), 三(二苯亚甲基丙酮)二钯 (187 mg, 0.21 mmol), 中间体 **1-4** (苄硫醇) (800 mg, 6.44 mmol) 和 4, 5-双二苯基膦-9, 9-二甲基氧杂蒽 (63 mg, 0.11 mmol) 溶于 1, 4-二氧六环 (20 mL), 加入 N, N-二异丙基乙基胺 (1110 mg, 8.59 mmol), 120°C 搅拌过夜。反应液浓缩后硅胶柱纯化 (PE/EA=10/1), 得中间体 **44-4** 到黄色固体 810 mg, 收率 91.3%。 LC-MS [M+H]⁺: 393。

步骤 (3) 中间体 **44-5** (甲基-4-(氯磺酰)-1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-6-羧酸酯) 的制备

**T44-5**

将中间体 **44-4** (810 mg, 2.06 mmol)溶于乙腈(20 mL)和水(0.58 mL), 0°C 下加入 **1, 3-二氯-5, 5'-甲基乙内酰脲** (810 mg, 4.12 mmol)和乙酸 (0.89 mL), 0°C 搅拌 1h。反应液低温浓缩后硅胶柱纯化 (PE/EA=5/1), 得到中间体 **44-5** 黄色固体 650 mg, 收率 62.6%。LC-MS [M+H]⁺: 404。

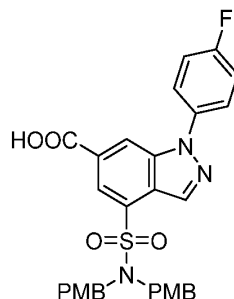
步骤 (4): 中间体 **44-6** (甲基-4-(N, N-二(4-甲氧苄基)氨磺酰)-1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-6-羧酸酯) 的制备



T44-6

将中间体 **44-5** (635 mg, 1.72 mmol) 和三乙胺 (523 mg, 5.16 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入双-(4-甲氧苄基)-胺 (890 mg, 3.45 mmol) 后室温搅拌过夜。反应液减压浓缩硅胶柱纯化 (DCM/EA=5/1), 得到黄色固体 600 mg, 收率 38.9%。LC-MS [M+H]⁺: 625。

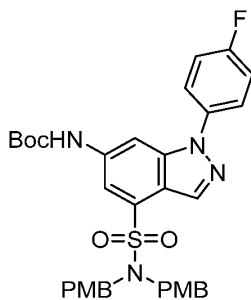
步骤 (5): 中间体 **44-7** (4-(N, N-二(4-甲氧苄基)氨磺酰)-1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-6-羧酸) 的制备



T44-7

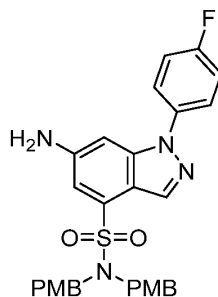
将中间体 **44-6** (600 mg, 1.02 mmol) 和氢氧化锂水溶液 (6 mL, 3mol/L) 溶于四氢呋喃 (3 mL), 室温搅拌过夜。反应液用稀盐酸调节 pH=3, 加入乙酸乙酯 (30 mL) 稀释, 用饱和食盐水洗 (15 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后得到粗产物黄色固体 520mg。LC-MS [M -1]⁻: 611。

步骤 (6): 中间体 **44-8** ((4-(N, N-双(4-甲氧苄基)氨磺酰基)-1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-6-基)氨基甲酸叔丁酯) 的制备

**T44-8**

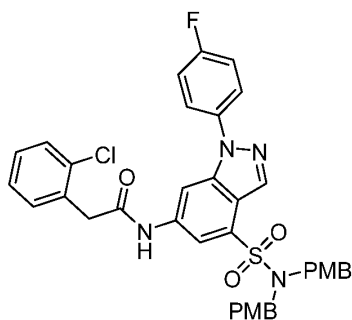
将中间体 **44-7** (500 mg, 0.82mmol) 和三乙胺 (335mg, 3.28mmol) 溶于叔丁醇 (3 mL), 加入叠氮化二苯基磷基 (320 mg, 1.16 mmol) 室温搅拌 3h 后升温至 85°C 反应 12h。反应液浓缩后加水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯萃取 (20 mL *3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后硅胶柱纯化 (PE/EA=4/1), 得到黄色固体 140 mg, 收率 19.8%。LC-MS [M +H]⁺: 682。

步骤 (7): 中间体 **44-9** (6-氨基-1-(4-氟苯基)-N, N-二(4-甲氧苄基)-1H-吡唑-4-磺酰胺)

**T44-9**

将中间体 **44-8** (140 mg, 0.19 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 加入氯化氢的乙醇溶液 (1.5 mL, 4N), 室温搅拌 3h。反应液浓缩得到黄色固相产物 120 mg。LC-MS [M +H]⁺: 581。

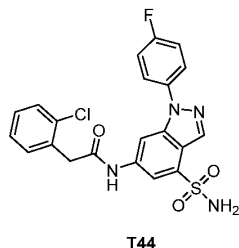
步骤 (8): 中间体 **44-11** (N-(4-(N, N-二(4-甲氧苄基)氨磺酰)-1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺)

**T44-11**

将中间体 **44-9** (120 mg, 0.21 mmol) 和三乙胺 (84 mg, 0.82 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL), 滴加中间体 **44-10** (2-(2-氯苯基)乙酰胺) (78 mg, 0.41 mmol) 室温搅拌 12h。反应液浓缩后硅胶

柱纯化 (DCM/EA=4/1), 浓缩得到黄色油状物 140 mg, 收率 82.3%。LC-MS $[M+H]^+$: 734。

步骤 (9): 化合物 44 (2-(2-氯苯基)-N-(1-(4-氟苯基)-4-氨基磺酰-1H-吡唑-6-基)乙酰胺) 的制备

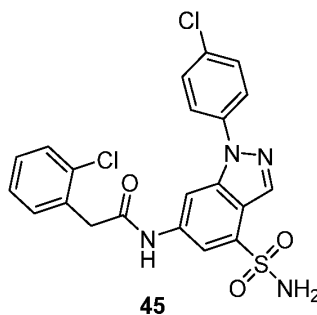


将中间体 44-11 (140 mg, 0.19mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 加入三氟乙酸 (2 mL) 后室温搅拌 6h。反应液浓缩制备色谱纯, 然后通过手性柱分离: SP-120-10-C18-BIO-C18 250 x 50 mm, 10 μ m (pH8-10), 流速: 12.5g/min, 流动相 B: CO₂-EtOH(DEA)(0.1%DEA), 流动相 A: EtOH(DEA), 保留时间 10.97 分钟, 收集产品, 浓缩后, 冻干, 得到白色固体 9.6mg, LC-MS $[M+H]^+$: 459。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.96 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 8.8, 4.6 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.41 - 7.23 (m, 4H), 3.96 (s, 2H)。

实施例 45

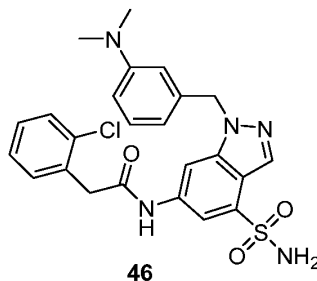
2-(2-氯苯基)-N-(1-(4-氯苯基)-4-氨基磺酰-1H-吡唑-6-基)乙酰胺的制备



采用实施例 14 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+$ = 475.0。

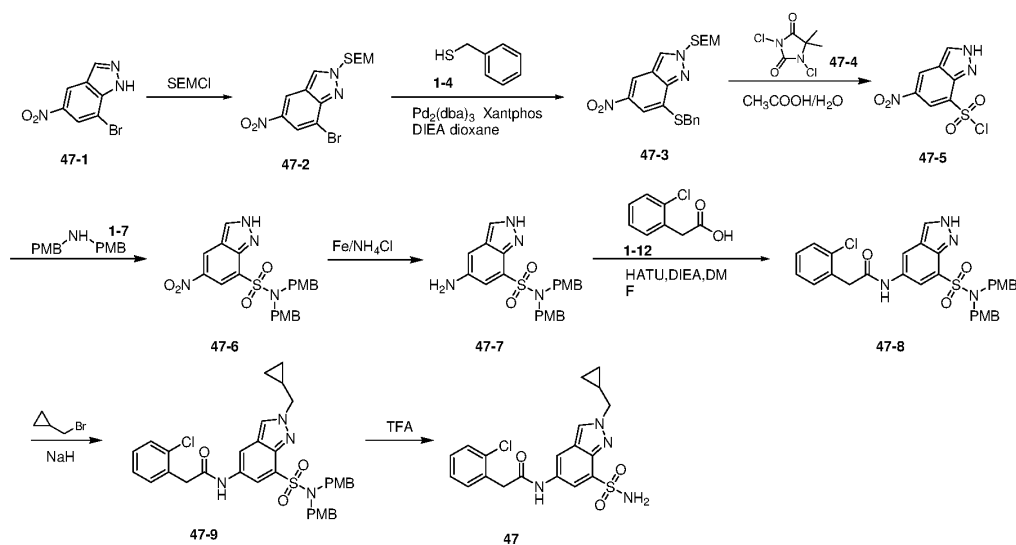
实施例 46

2-(2-氯苯基)-N-(1-(3-(二甲氨基)苯基)-4-氨基磺酰-1H-吡唑-6-基)乙酰胺的制备

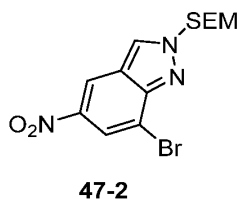


采用实施例 4 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+$ = 498.1。

实施例 47

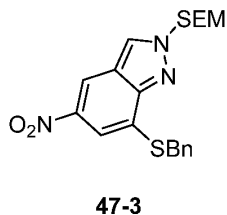


步骤 (1) 7-溴-5-硝基-2-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑的制备



将中间体 **47-1** (8.0 g, 14 mmol) 溶解于 DMF (50 mL) 中, 在 0℃ 下分批次加入 NaH (1.7 g), 转移到室温反应 0.5 h, 再次降温到 0℃ 缓慢加入 SEMCl (8.3 g) 反应 2 h。TLC 显示反应完毕。反应液加水 (200 mL) 和 EA (300 mL), 再用饱和食盐水洗涤三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 粗品用硅胶柱层析冲出产物得到中间体 **47-2**, 黄色固体 (11.2 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 372.3$ 。

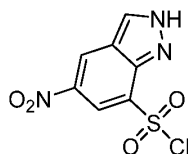
步骤 (2) 7-(苄硫基)-5-硝基-2-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑的制备



将中间体 **47-2** (11.0 g, 29.6 mmol) 溶解于 dioxane (100 mL) 中, 再加入 **1-4** (11.0 g, 88.6 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (2.9 g, 8.9 mmol), Xantphos (1.8 g, 8.9 mmol), DIEA (14.7 g, 118.2 mmol)。置换 N_2 三次, 并在 85℃ 下反应过夜。TLC 显示反应完毕。反应液加水 (100 mL), 用 EA 萃取 (100 mL×3), 再用饱和食盐水洗涤三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 粗品用硅胶柱

层析冲出产物得到**中间体 47-3**，黄色固体（16.2 g）。LC-MS: $[M + H]^+ = 416.1$ 。

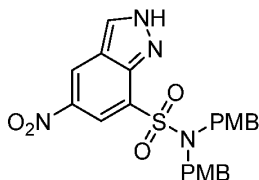
步骤（3）5-硝基-2H-吡唑-7-磺酰氯的制备



47-5

将**中间体 47-3**（6.0 g，14 mmol）溶解于乙腈（50 mL）中，室温下加入 CH_3COOH 和 H_2O ，0 °C 下加入**中间体 47-4**（8.5 g，43 mmol），反应液在室温下反应 24 h。TLC 显示反应完毕。反应液加水（20 mL）和 EA（100 mL），水相用 EA（100 mL×3）萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得到粗品，粗品用硅胶柱层析冲出产物得到**中间体 47-5**，黄色固体（1.7 g）。LC-MS: $[M + H]^+ = 261.9$ 。

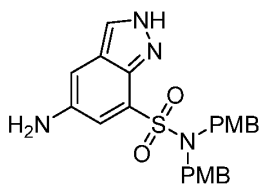
步骤（4）N,N-双-(4-甲氧基苄基)-5-硝基-2H-吡唑-7-磺酰胺的制备



47-6

将**中间体 1-7**（2.0 g，7.8 mmol）和 Et_3N （1.9 g，19.5 mmol）溶解于 DCM（20 mL）中，反应液室温搅拌反应 0.5 h，反应液降温至 0 °C，再加入**中间体 47-5**（1.7 g，6.5 mmol），反应液升温至室温反应 2 h。TLC 显示反应完毕。反应液加水（100 mL），水相用 DCM（100 mL×3）萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品，粗品用硅胶柱层析冲出产物，得到**中间体 47-6**，黄色固体（1.2 g）。LC-MS: $[M + H]^+ = 483.1$ 。

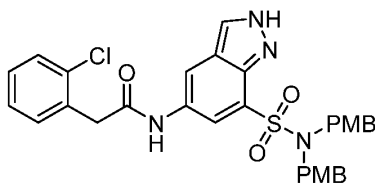
步骤（5）N,N-双-(4-甲氧基苄基)-5-氨基-2H-吡唑-7-磺酰胺的制备



47-7

将**中间体 47-6**（1.2 g，2.49 mmol）和 NH_4Cl （660.0 mg，12.4 mmol）溶解于 EtOH（20 mL）和 H_2O （2 mL）中，反应液升温至 70 °C，再加入 Fe（0.7 g，12.4 mmol），反应液在 70 °C 反应 2 h。TLC 显示反应完毕。反应液过滤，滤液中加入 EA（100 mL×3）萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到**中间体 47-7**，淡黄色固体（1.0 g）。LC-MS: $[M + H]^+ = 453.1$ 。

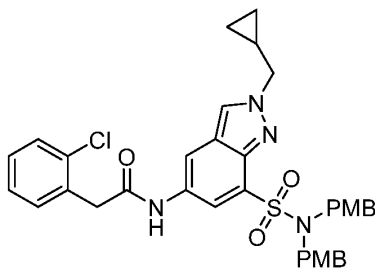
步骤 (6) N-(7-(N,N-双-(4-甲氧基苄基)-2H-吡唑-5-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺的制备



47-8

将中间体 **1-12** (1.0 g, 2.2 mmol)、DIEA (850.0 mg, 6.6 mmol) 和 HATU (1.2 g, 3.3 mmol) 溶解于 DMF (10 mL) 中, 反应液室温搅拌反应 0.5 h, 反应液降温至 0 °C, 再加入中间体 **47-7** (1.0 g, 2.21 mmol), 反应液升温至室温反应过夜。TLC 显示反应完毕。反应液加水 (100 mL), 水相用 EA (100 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 粗品用硅胶柱层析冲出产物, 得到中间体 **47-8**, 淡黄色固体 (0.8 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 605.1$ 。

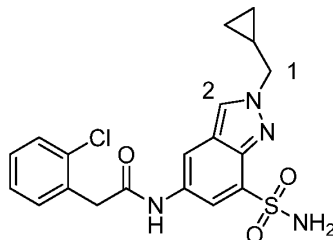
步骤 (7) N-(7-(N,N-双-(4-甲氧基苄基)胺磺酰基)-2-(环丙基甲基)-2H-吡唑-5-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺的制备



47-9

将中间体 **47-8** (150.0 mg, 240.0 μmol) 溶解于 DMF (0.5 mL) 中, 反应液降温至 0 °C, 缓慢加入 NaH (12.0 mg, 300.0 μmol), 反应液 0 °C 搅拌反应 0.5 h, 再加入环丙基溴乙烷 (50.0 mg, 370.0 μmol), 反应液升温至室温反应过夜。TLC 显示反应完毕。反应液加水 (50 mL), 水相用 EA (100 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 粗品用硅胶柱层析冲出产物, 得到中间体 **47-9**, 淡黄色固体 (50.0 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 659.2$ 。

步骤 (8) 2-(2-氯苯基)-N-(2-(环丙基甲基)-7-氨磺酰基-2H-吡唑-5-基)乙酰胺的制备



47

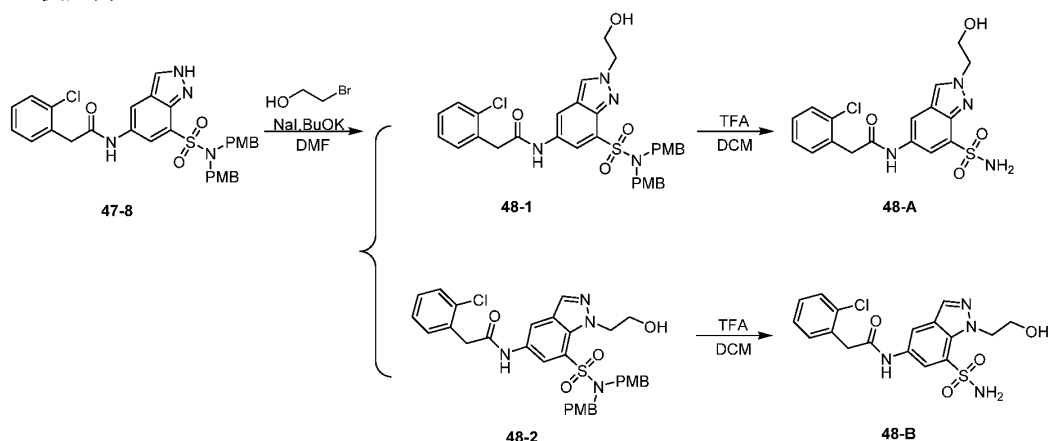
将中间体 **47-9** (50.0 mg, 76.0 μmol) 溶解于 DCM (0.5 mL) 中, 反应液中缓慢加入 TFA (0.5 mL),

反应液升温至室温反应 4 h。TLC 显示反应完毕。LCMS 显示原料反应完毕。反应液直接用 H₂O/MeCN 体系经 prep-HPLC 制备分离, 冻干后得到化合物 47, 白色固体(20.0 mg, 纯度 99.8 %)。LC-MS: [M+H]⁺ = 419.1。

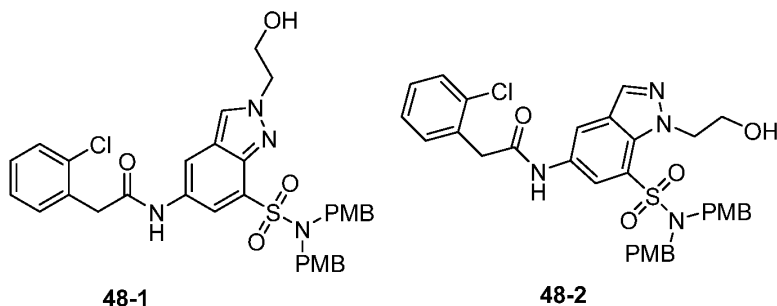
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.43 (s, 1H), 8.34 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 6.4, 4.0, 2.0 Hz, 2H), 7.38–7.25 (m, 2H), 4.35 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 1.53–1.44 (m, 1H), 0.73–0.63 (m, 2H), 0.57–0.46 (m, 2H)。

2D-HNMR (NOE) 结果表示: 化合物 47 中 1 号氢和 2 号氢有相关。

实施例 48

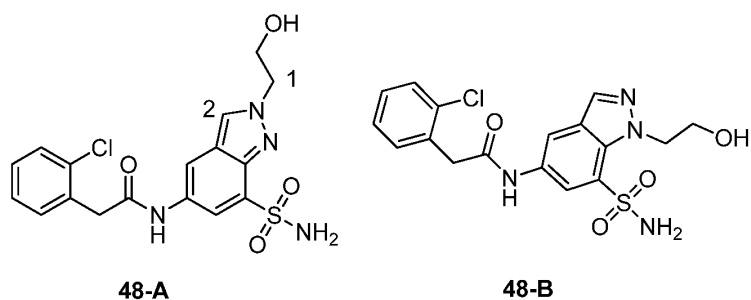


步骤 (1) 中间体 48-1 (N-(7-(N,N-双-(4-甲氧基苄基)胺磺酰基)-2-(羟乙基)-2H-咪唑-5-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺) 和中间体 48-2 (N-(7-(N,N-二(4-甲氧苄基)氨磺酰)-1-(2-羟基乙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺) 的制备



将中间体 47-8 (150.0 mg, 250.0 μmol)、2-溴乙醇 (62 mg, 500.0 μmol)、NaI (37 mg, 250.0 μmol) 和 BuOK (42.0 mg, 370.0 μmol) 溶解于 DMF (1.5 mL) 中, 反应液在 120 °C 搅拌反应 24 h。TLC 显示还有部分原料未反应完毕。反应液降至室温加水 (50 mL), 水相用 EA (100 mL×3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 粗品用硅胶柱层析冲出产物, 得到中间体 48-1 黄色固体 (50.0 mg) 和中间体 48-2 黄色固体 (50.0 mg)。LC-MS: [M+H]⁺ = 648.2。

步骤 (2) 化合物 48-A (2-(2-氯苯基)-N-(2-(2-羟乙基)-7-氨磺酰基-2H-咪唑-5-基)乙酰胺) 和化合物 48-B (2-(2-氯苯基)-N-(1-(2-羟基乙基)-7-氨磺酰基-1H-咪唑-5-基)乙酰胺) 的制备



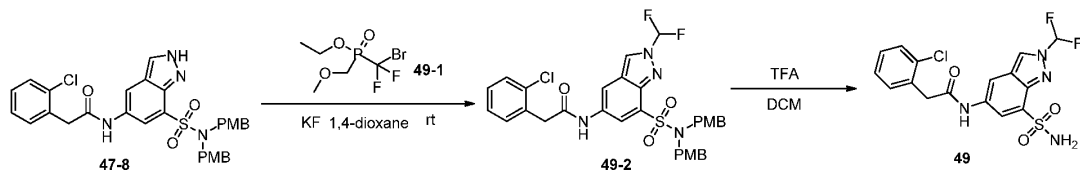
将中间体 **48-1** (40.0 mg, 74.0 μmol) 溶解于 DCM (0.5 mL) 中, 反应液中缓慢加入 TFA (0.5 mL), 反应液升温至室温反应过夜。TLC 显示反应完毕。LCMS 显示原料反应完毕。反应液直接用 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 体系经 prep-HPLC 制备分离, 冻干后得到化合物 **48-A**, 白色固体 (4.8 mg, 纯度 98.7%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 409.1$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.37 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.29 (dd, $J = 6.4, 2.8$ Hz, 2H), 4.59–4.56 (m, 2H), 4.07–4.03 (m, 2H), 3.91 (s, 2H)。

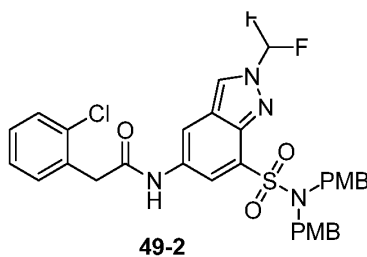
2D-HNMR (NOE) 结果表示: 化合物 **48-A** 中 1 号氢和 2 号氢有相关。

将中间体 **48-2** (40.0 mg, 74.0 μmol) 溶解于 DCM (0.5 mL) 中, 反应液中缓慢加入 TFA (0.5 mL), 反应液升温至室温反应过夜。TLC 显示反应完毕。LCMS 显示原料反应完毕。反应液直接用 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 体系经 prep-HPLC 制备分离, 冻干后得到化合物 **48-B**, 白色固体 (4.6 mg, 纯度 98.7%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 409.1$ 。

实施例 49



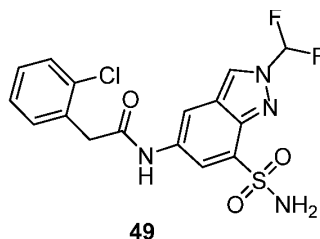
步骤 (1) N-(7-(N,N-二(4-甲氧苄基)氨磺酰)-2-(二氟甲基)-2H-吡唑-5-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺的制备



将中间体 **47-8** (30.0 mg, 50.0 μmol), **KF** (12.0 mg, 200.0 μmol), 中间体 **49-1** (40.0 mg, 0.15 mmol) 溶于二氧六环中, 室温搅拌反应 5 h。取样点板, 原料反应完全。向反应液中加水 (5 mL), 用 EA 萃取三次, 合并 EA 相, 饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤浓缩即得产品 12.0 mg。LC-MS:

$[M+H]^+=655.1$ 。

步骤 (2) 2-(2-氯苯基)-N-(2-(二氟甲基)-7-氨基磺酰-2H-呋唑-5-基)乙酰胺的制备

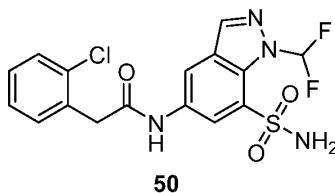


将中间体 **49-2** (12.0 mg, 18.0 μ mol) 溶于 DCM 中 (0.2 mL) 中, 然后再将等体积的 TFA 加入其中, 室温搅拌过夜反应。取样点板显示原料反应完毕。将反应液旋干, 送制备纯化处理, 冻干制备液即得产品化合物 **49**。LC-MS: $[M+H]^+=415.0$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.71 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.67 – 3.61 (m, 1H), 1.28 – 1.17 (m, 2H), 0.52 – 0.44 (m, 2H), 0.40 – 0.33 (m, 2H)。

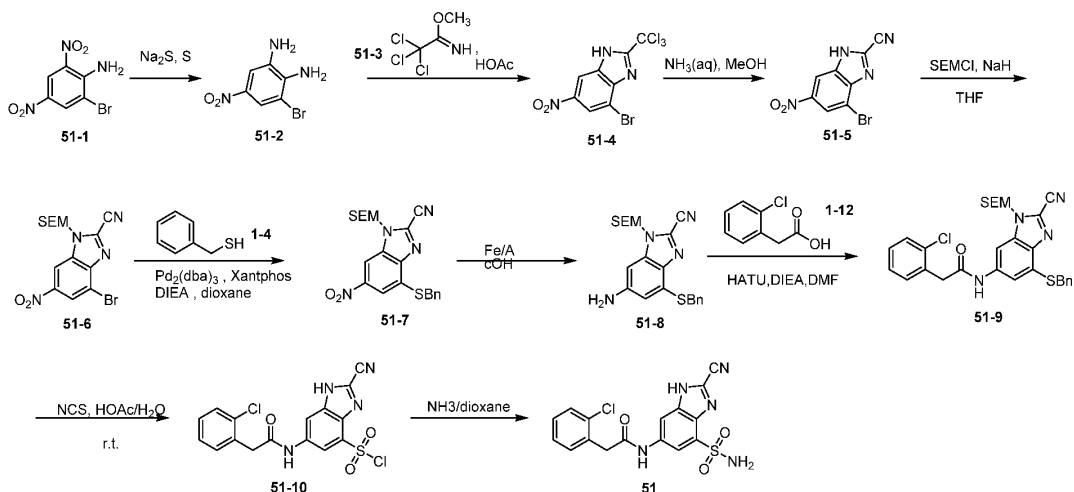
实施例 50

2-(2-氯苯基)-N-(1-(二氟甲基)-7-氨基磺酰-1H-呋唑-5-基)乙酰胺的制备

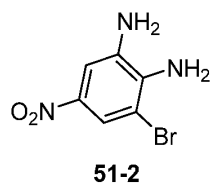


采用实施例 **49** 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+=415.0$ 。

实施例 51

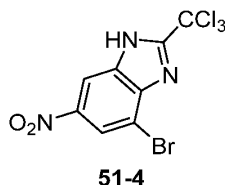


步骤（1）3-溴-5-硝基-1,2-苯二胺的制备



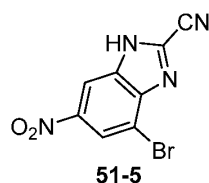
将 $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (25.4 g, 105.9 mmol) 和硫粉 (3.4 g, 105.9 mmol) 溶于 EtOH (30 mL) 和 H_2O (60 mL) 中, 然后在 N_2 保护下, 80 °C 搅拌 1 h。将上述反应液冷却至室温, 加入到含有中间体 **51-1** (18.5g, 70.6 mmol) 和 NH_4Cl (5.5 g, 105.9 mmol) 的 EtOH (90 mL) / H_2O (60 mL) 的混合溶液中。反应体系在 N_2 保护下, 80 °C 搅拌 0.5 h。最后向反应液中加入 NaOH (74 mL, 2M) 水溶液, 继续在 80 °C 搅拌 0 h。TLC 显示原料反应完全, 极性稍大的产物点生成。反应液在 0 °C 下用 HCl (2M) 中和至 pH = 7, 然后倒入水中, 有固体析出, 过滤, 得到中间体 **51-2**, 深红色固体产物 (18.0 g)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 232.0/234.0$ 。 ^1H NMR (400 MHz, cdcl_3) δ 8.00 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.50 (br.s, 2H), 3.57 (br.s, 2H)。

步骤（2）4-溴-6-硝基-2-三氟甲基-1-氢-苯并咪唑的制备



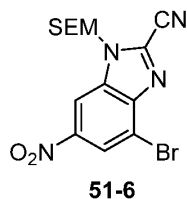
将中间体 **51-2** (11.0 g, 47.4 mmol) 溶于 HOAc (100 mL) 中, 反应体系在室温下反应过夜。TLC 显示少量原料保留, 极性稍小的产物点生成。反应完成后, 反应液也倒入水中, 有黄色固体析出。过滤得到滤饼, 滤液旋干过柱纯化, 得到中间体 **51-4**, 黄色固体 (10.0g)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 358.0/360.0$ 。

步骤（3）4-溴-6-硝基-1-氢-苯并咪唑-2-氰的制备



将中间体 **51-4** (8.0 g, 22.3 mmol) 溶于 THF (30 mL) 中, 然后在室温下向 NH_3/MeOH (7 M, 160 mL) 中滴加, 滴加完毕后室温搅拌 2 h。反应完毕, 反应液在室温下旋干得到粗品, 粗品过硅胶柱纯化得到中间体 **51-5**, 黄色固体 (4.0 g)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 267.0/269.0$ 。

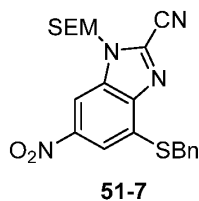
步骤（4）4-溴-6-硝基-1-((2-(三甲基硅)乙氧基)甲基)-苯并咪唑-2-氰的制备



将中间体 **51-5** (4.0 g, 15.0 mmol) 溶于 THF (80 mL) 中, 在 0 °C 分批加入 NaH (60%, 900.0 mg, 22.5 mmol), 然后搅拌 0.5 h。向反应液中滴加 SEMCl (3.7 g, 22.5 mmol), 整个过程控制反应液温度低于 10 °C, 滴加完毕后缓慢升到室温, 继续搅拌 2 h, 全程 N₂ 保护。反应完毕, 反应液用 EtOAc 稀释, 然后在 0 °C 下缓慢倒入过量的饱和 NH₄Cl 水溶液中, 并不停搅拌。反应淬灭后用 EtOAc 萃取, 有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液旋干得到粗品, 粗品过硅胶柱纯化得到中间体 **51-6**, 淡黄色固体 (3.2g)。LC-MS: [M+H]⁺ = 397.0/399.0。

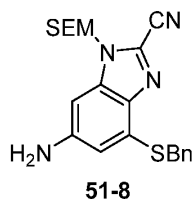
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.79 (s, 2H), 3.71 – 3.58 (m, 4H), 1.00 – 0.91 (m, 4H), -0.02 – -0.05 (m, 18H)。

步骤 (5) 4-苄硫基-6-硝基-1-((2-(三甲基硅)乙氧基)甲基)-苯并咪唑-2-氰的制备



将中间体 **51-6** (3.2 g, 12 mmol) 溶于 dioxane (60 mL) 中, 再先后加入 Pd(dppf)Cl₂ (550.0 mg, 0.6 mmol), Xantphos (694.0 mg, 1.2 mmol) 和 DIEA (4.6 g, 36 mmol)。最后加入苄硫醇 (2.2 g, 18 mmol)。反应液在 N₂ 保护下, 80 °C 搅拌 3 h。反应完毕后, 反应液降到室温并倒入水中, 用 EtOAc 萃取, 有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液旋干得到粗产品, 粗产品过柱纯化, 得到中间体 **51-7**, 黄色油状产物 (2.0 g)。LC-MS: [M+H]⁺ = 441.0。

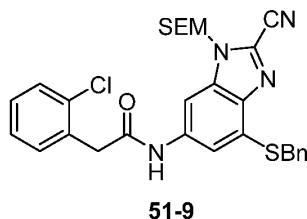
步骤 (6) 4-苄硫基-6-氨基-1-((2-(三甲基硅)乙氧基)甲基)-苯并咪唑-2-氰的制备



将中间体 **51-7** (2.0 g, 4.5 mmol) 溶于 AcOH (40 mL) 中, 再加入还原 Fe 粉 (2.5 g, 45 mmol)。然后 N₂ 保护下, 45 °C 搅拌 2 h。反应完毕, 反应液冷却至室温, 有白色固体析出, 过滤, 去掉滤渣, 滤液在 0 °C 下缓慢倒入过量的饱和 NaHCO₃ 水溶液中, 用 EtOAc 萃取, 有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液旋干得到粗产品。粗产品过硅胶柱纯化得到中间体 **51-8**, 黄色油状产物 (1.5 g)。LC-MS:

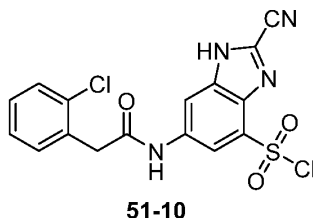
$[M+H]^+ = 411.0$ 。

步骤（7）N-(4-(苄硫基)-2-氰-1-((2-(三甲基硅)乙氧基)甲基)-苯并咪唑-6-(2-氯-苯乙酰胺)的制备



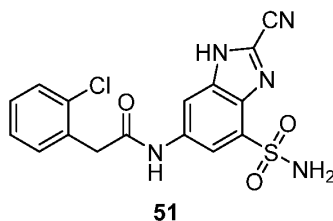
将中间体 **51-8** (1.3 g, 3.16 mmol) 和邻氯苯乙酸溶于 DMF (20 mL) 中, 再加入 HATU (1.8 g, 4.74 mmol) 和 DIEA (1.2 g, 9.48 mmol)。反应液在室温条件下搅拌 2h。反应完毕, 反应液倒入水中, 用 EtOAc 萃取, 有机相用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液旋干得到粗产品, 粗品过硅胶柱纯化得到中间体 **51-9**, 黄色油状产物 (1.5 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 563.0/565.0$ 。

步骤（8）6-(2-氯-苯乙酰胺)-2-氰-苯并咪唑-4-磺酰氯的制备



将中间体 **51-9** (1.5 g, 2.7 mmol) 加入到 HOAc (20 mL) 和 H_2O (5 mL) 的混合溶液中, 最后加入 NCS, 反应液在室温条件下搅拌 16 h。反应完毕后, 反应液在 0 °C 下倒入过量的饱和 NaHCO_3 水溶液和 EtOAc 混合溶液中, 分层, 有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液旋干得到中间体 **51-10**, 黄色油状粗产品 (1.3 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 409.0$ 。

步骤（9）6-(2-氯苯乙酰胺)-2-腈基-4-磺酰胺苯并咪唑的制备

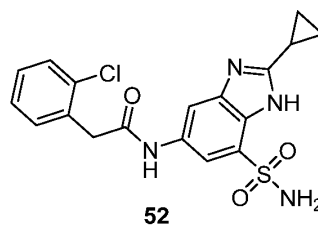


将中间体 **51-10** 溶于 THF (2 mL), 然后加入到 $\text{NH}_3/\text{dioxane}$ (0.4 M, 5 mL) 中, 反应液在室温下搅拌 2h。反应完毕后, 反应液旋干得到粗产品, 粗产品通过 prep-HPLC 纯化得到化合物 **51**, 白色固体 (30.0 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 390/392$ 。

^1H NMR (400 MHz, dmso) δ 10.75 (br.s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.12 (br.s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.66 (br.s, 1H), 7.55 – 7.40 (m, 3H), 7.38 – 7.25 (m, 2H), 3.90 (s, 2H)。

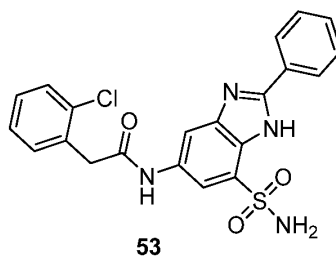
实施例 52

2-(2-氯苯基)-N-(2-环丙基-7-氨磺酰-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙酰胺的制备

采用实施例 51 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+ = 405.1$ 。

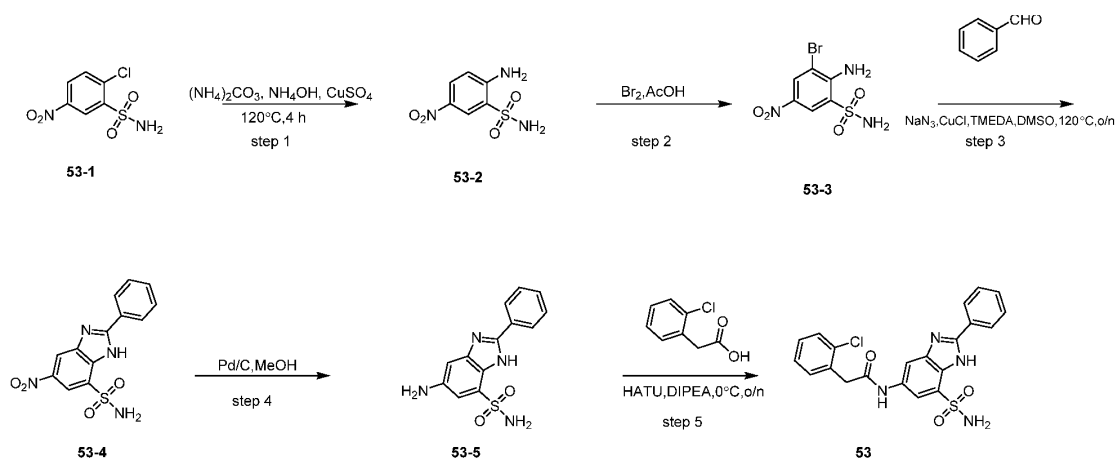
实施例 53

2-(2-氯苯基)-N-(2-苯基-7-氨磺酰-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙酰胺的制备

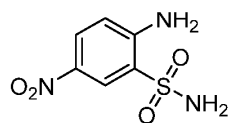
采用实施例 51 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+ = 441.1$ 。

实施例 53-1

2-(2-氯苯基)-N-(2-苯基-7-氨磺酰-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙酰胺的制备

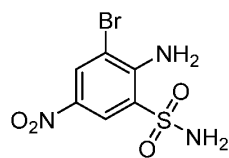


步骤 (1): 中间体 53-2 (2-氨基-5-硝基苯磺酰胺) 的制备

**53-2**

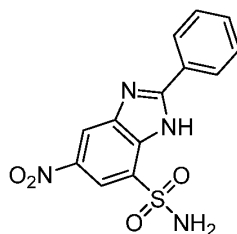
在闷罐中将中间体 **53-1** (2-氯-5-硝基苯磺酰胺) (3.0 g, 12.68 mmol) 溶入浓氨水 (15 mL), 加入碳酸铵 (3.0 g, 31.23 mmol), 五水硫酸铜 (0.6 g, 3.74 mmol)。120℃下搅拌 4 小时, 过滤并收集滤饼。得到中间体 **53-2** 粗品 4.0 g, 为黄色固体, 收率 45.8%。LC-MS[M+H]⁺:217.8

步骤 (2): 中间体 **53-3** (2-氨基-3-溴-5-硝基苯磺酰胺) 的制备

**53-3**

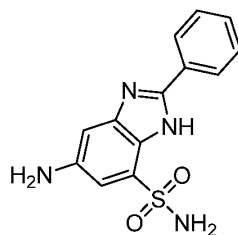
氮气保护, 将中间体 **53-2** (800 mg, 3.68 mmol) 溶入冰乙酸 (8 mL), 将配置好的溴素-乙酸溶液 (156 mg/mL, 4 mL) 加入反应体系中, 升温至 80℃反应 2 h, 反应结束后冷却至室温, 加水 (10 mL) 淬灭, 过滤, 收集滤饼水洗, 所得粗品硅胶柱纯化 (二氯甲烷: 乙酸乙酯=1: 1), 得到中间体 **53-3** 产物 525 mg, 收率 45.7%, 呈浅黄色固体。MS [M+H]⁺=295.6。

步骤 (3): 中间体 **53-4** (5-硝基-2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-7-磺酰胺) 的制备

**53-4**

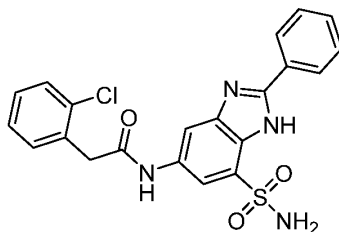
将中间体 **53-3** (500 mg, 1.70 mmol) 溶入二甲基亚砜 (10 mL) 中, 加入苯甲醛 (200 mg, 2.0 mmol), 氯化亚铜 (10 mg, 0.09 mmol), 叠氮钠 (220 mg, 3.4 mmol), 四甲基乙二胺 (0.5 mL), 120℃搅拌过夜。反应结束后冷却至室温加水 (20 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (15 mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (30 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗品产物硅胶柱 (4 g, 二氯甲烷: 甲醇=10: 1) 纯化, 得到中间体 **53-4** 棕色油状, 300 mg, 收率 44.7%, MS [M+H]⁺=318.7。

步骤 (4): 中间体 **53-5** (5-氨基-2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-7-磺酰胺) 的制备

**53-5**

将中间体 **53-4** (280 mg, 0.88 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 中, 加入钯/碳催化剂 (10%, 60 mg), 氢气置换后室温搅拌 5 小时, 反应结束后过滤并将滤液旋干, 得到中间体 **53-5** 粗品 170 mg, 收率 53.6%, 棕色油状, MS [M + H]⁺=288.7。

步骤 (5): 2-(2-氯苯基)-N-(2-苯基-7-氨磺酰-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙酰胺的制备

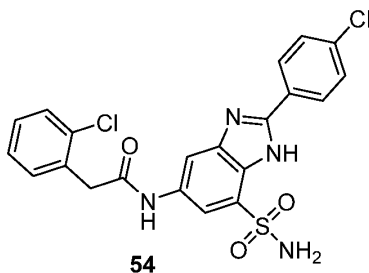
**53**

将邻氯苯乙酸 (200 mg, 1.18 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入 HATU (672 mg, 1.77 mmol) 室温搅拌 20 分钟。向反应体系中加入中间体 **53-5** (170 mg, 0.59 mmol) 和二异丙基乙基胺 (456 mg, 3.54 mmol), 室温搅拌过夜。反应结束后冷却至室温加水 (20 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (15 mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到的粗品产物用硅胶柱 (二氯甲烷: 甲醇=10: 1) 纯化, 并用反向柱制备 (色谱柱: -Gemini-C18 150 x 21.2 mm, 5μm, 流动相: ACN--H₂O(0.1%FA), 梯度: 40-50) 纯化得到化合物 **53** 白色固体, 211 mg, 收率 4.0%, MS [M + H]⁺=440.6。

¹H NMR (300 MHz, DMSO, 80°C) δ 10.13 (s, 1H), 8.22 – 8.15 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 3H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 7.33 – 7.23 (m, 2H), 3.88 (s, 2H)。

实施例 54

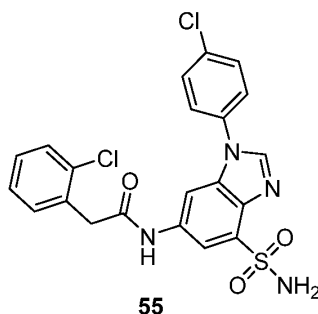
2-(2-氯苯基)-N-(2-(4-氯苯基)-7-氨磺酰-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙酰胺的制备

**54**

采用**实施例 51** 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M + H]^+ = 475.0$ 。

实施例 55

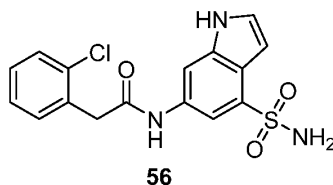
2-(2-氯苯基)-N-(1-(4-氯苯基)-4-氨基磺酰-1H-苯并[d]咪唑-6-基)乙酰胺的制备



采用**实施例 51** 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M + H]^+ = 475.0$ 。

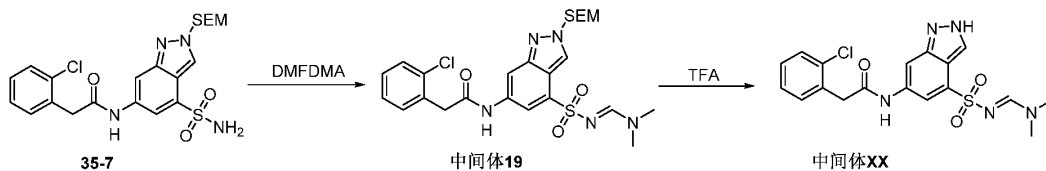
实施例 56

2-(2-氯苯基)-N-(4-氨基磺酰-1H-吡啶-6-基)乙酰胺的制备



采用**实施例 1** 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M + H]^+ = 364.0$ 。

实施例 X1 中间体 XX 的制备



步骤 (7): 中间体 XX(E)-2-(2-氯苯基)-N-(4-(N-((二甲氨基)亚甲基)氨基磺酰)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-6-基)乙酰胺的制备

将中间体 35-7 (3.8 g, 7.67 mmol) 溶于 DMF (55 ml) 中, 滴加 DMF-DMA (1.5 g, 12.2 mmol), 60°C 下搅拌反应 1.5 h。TLC 显示反应完毕, 反应液降温后加水 (200 ml) 乙酸乙酯萃取两次, 有机相干燥浓缩得 6.1g 油状物粗品, 过柱纯化得到中间体 XX 黄色油状产物 3.8 g。LC-MS: $[M]^+ = 550.2$ 。

步骤 (8): 中间体 XX: 的制备

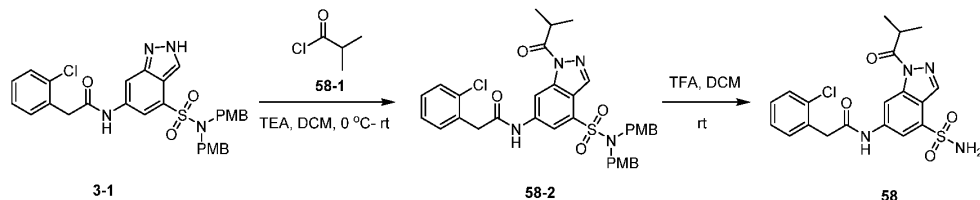
将中间体 XX (3.8 g, 8.18 mmol) 溶于 DCM (30 ml) 中, 冰浴下加入 TFA (30 ml), 室温搅拌反应 1 h。TLC 显示反应完毕, 反应液浓缩后得到粗品产物, 该粗品加水后用饱和碳酸氢钠调至 pH=8 左右, 乙酸乙酯萃取两遍后浓缩, 有固体析出, 滤出固体干燥得到 1.5 g 浅红色固体产物, 批号:

NB190070-17-P1, LC-MS: $[M]^+ = 420$, 纯度 97%。母液浓缩后过柱得到 1.0 g 白色固体产物, 批号:
NB190070-17-P2, LC-MS: $[M]^+ = 420$, 纯度 91%, 总收率 86.2%。

实施例 58

化合物编号 58

2-(2-氯苯基)-N-(1-异丁酰-4-氨磺酰-1H-吡唑-6-基)乙酰胺



步骤 (1) 中间体 58-2: N-(4-(N,N-二(4-甲氧苄基)氨磺酰)-1-异丁酰-1H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺的制备

将中间体 **3-1** (420.0 mg, 694.09 μmol) 溶于 DCM (15 mL) 中, 加入 TEA (140.5 mg, 1.39 mmol), 将体系降温至 0 $^{\circ}\text{C}$, 加入中间体 **58-1** (异丁酰氯) (110.9 mg, 1.04 mmol)。升至室温, 搅拌反应 0.5 h。TLC (EA:PE=1:1) 显示原料反应完全。加入 50 mL 水和 50 mL 二氯甲烷稀释, 分液, 收集有机相, 旋干溶剂, 得到中间体 **58-2**, 黄色油状物 (220.0 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 675.05$ 。

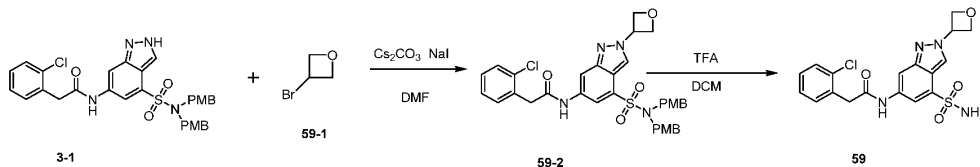
步骤 (2): 2-(2-氯苯基)-N-(1-异丁酰-4-氨磺酰-1H-吡唑-6-基)乙酰胺的制备

将中间体 **58-2** (220.0 mg, 325.83 μmol) 溶于 DCM (9 mL), 加入 TFA (3 mL), 室温条件下, 搅拌反应过夜。TLC (EA:PE=1:1) 显示原料反应完全, 停止反应。旋干溶剂得粗品。粗品用 $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 体系经 prep-HPLC 制备分离, 冻干后得化合物 **58**, 白色固体 (35.0 mg, 纯度 98.912%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 435.00$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10.90 (s, 1H), 9.02 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.87 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)。

实施例 59

化合物 59



步骤 (1): 中间体 59-2 ((N-(4-(N,N-双(4-甲氧苄基)氨磺酰基)-2-(氧杂环丁-3-基)-2H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺)的制备

将称量准确的中间体 **3-1** (300mg 0.50mmol)、中间体 **59-1**(3-溴噁丁环)(81mg 0.60mmol)、 Cs_2CO_3 (492mg 1.5mmol)、NaI(75mg 0.5mmol)溶于 DMF 中, 室温搅拌过夜反应。取样点板, 原料反应完全。后处理, 向反应液中加水和 EA, 充分搅拌后分出 EA 相, 水相用 EA 萃取两遍, 合并 EA 相,

干燥旋干爬大板纯化即得产品。反应成功，得黄色油状液体 220 mg。LCMS[M+H]=661。

步骤（2）：化合物 59（2-（2-氯苯基）-N-（2-（氧杂环丁-3-基）-4-氨磺酰基-2H-吡唑-6-基）乙酰胺）的制备

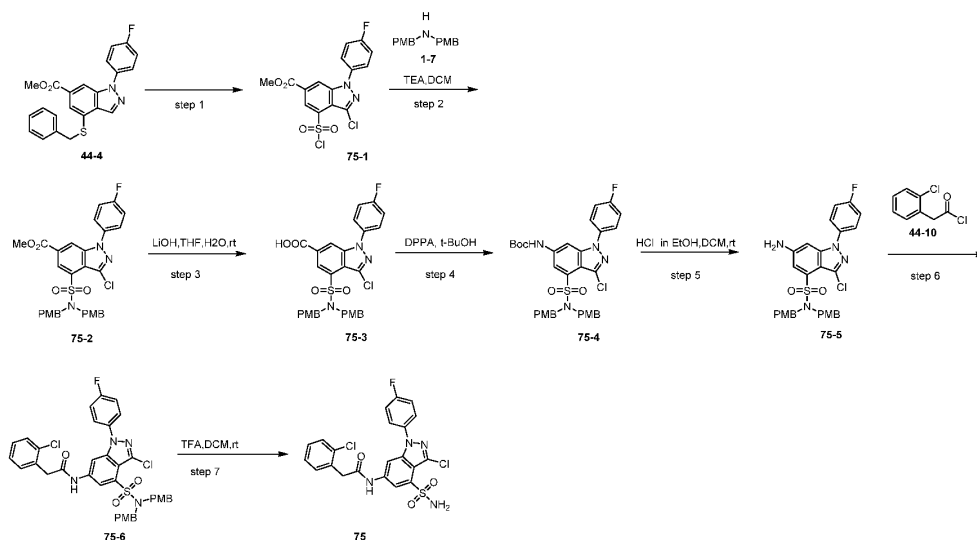
将称量准确的中间体 59-2 (220mg 0.333mmol)溶于 DCM 中，在滴加几滴 TFA，室温搅拌反应 1 h，取样点板原料反应完全。将反应液旋干，送制备纯化，冻干制备液即得产品。反应成功，得白色泡状固体 36 mg。LCMS[M+H]=421。

^1H NMR (400 MHz, dmso) δ 10.55 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.75 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 5.95 – 5.85 (m, 1H), 5.01 (dt, J = 13.4, 6.9 Hz, 4H), 3.88 (s, 2H).

实施例 75

化合物 75:

N-(3-氯-1-(4-氟苯基)-4-氨磺酰-1H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺



步骤（1）中间体 75-1 甲基-3-氯-4-(氯磺酰)-1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-6-羧酸酯的制备

将中间体 44-4 甲基-4-(苯基磺基)-1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-6-羧酸酯(810 mg, 2.06 mmol)溶于乙腈 (20 mL)和水(0.58 mL)，0°C 下加入 1, 3-二氯-5, 5'-甲基乙内酰脲 (810 mg, 4.12 mmol)和乙酸 (0.89 mL)，0°C 搅拌 1h。反应液低温浓缩后硅胶柱纯化 (PE/EA=5/1)，得到中间体 75-1，为黄色固体 650 mg，收率 62.6%。LC-MS [M+H]⁺: 404。

步骤（2）：中间体 75-2 甲基-4-(N, N-二(4-甲氧苄基)氨磺酰)-3-氯-1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-6-羧酸酯的制备

将中间体 75-1 (635 mg, 1.72 mmol)和三乙胺 (523 mg, 5.16 mmol)溶于二氯甲烷 (5 mL)中，加入中间体 1-7 (双-(4-甲氧苄基)-胺) (890 mg, 3.45 mmol)后室温搅拌过夜。反应液减压浓缩硅胶柱纯化(DCM/EA=5/1)，得到中间体 75-2，为黄色固体 600 mg，收率 38.9%。LC-MS [M+H]⁺: 625。

步骤(3): 中间体 75-3 (4-(N, N-二(4-甲氧苄基)氨磺酰)-3-氯-1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-6-羧酸) 的制备

将中间体 75-2 (600 mg, 1.02 mmol) 和氢氧化锂水溶液 (6 mL, 3mol/L) 溶于四氢呋喃 (3 mL), 室温搅拌过夜。反应液用稀盐酸调节 pH=3, 加入乙酸乙酯 (30 mL) 稀释, 用饱和食盐水洗 (15 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后得到中间体 75-3 的粗产物, 为黄色固体 520mg。LC-MS [M -1]⁻: 611。

步骤(4): 中间体 75-4 ((4-(N, N-双(4-甲氧苄基)氨磺酰基)-3-氯-1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-6-基)氨基甲酸叔丁酯) 的制备

将中间体 75-3 (500 mg, 0.82mmol) 和三乙胺 (335mg, 3.28mmol) 溶于叔丁醇 (3 mL), 加入叠氮化二苄基磷基 (320 mg, 1.16 mmol) 室温搅拌 3h 后升温至 85°C 反应 12h。反应液浓缩后加水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯萃取 (20 mL *3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后硅胶柱纯化 (PE/EA=4/1), 得到中间体 75-4, 为黄色固体 140 mg, 收率 19.8%。LC-MS [M +H]⁺: 682。

步骤(5): 中间体 75-5 (6-氨基-3-氯-1-(4-氟苄基)-N, N-二(4-甲氧苄基)-1H-吡啶-4-磺酰胺) 的制备

将中间体 75-4 (140 mg, 0.19 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 加入氯化氢的乙醇溶液 (1.5 mL, 4N), 室温搅拌 3h。反应液浓缩得到中间体 75-5 粗产物, 为黄色固体 120 mg。LC-MS [M +H]⁺: 581。

步骤(6): 中间体 75-6 (N-(4-(N, N-二(4-甲氧苄基)氨磺酰)-3-氯-1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-6-基)-2-(2-氯苄基)乙酰胺) 的制备

将中间体 75-5 (120 mg, 0.21 mmol) 和三乙胺 (84 mg, 0.82 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL), 滴加中间体 44-10 (2-氯苄乙酰胺) (78 mg, 0.41 mmol) 室温搅拌 12h。反应液浓缩后硅胶柱纯化 (DCM/EA=4/1), 浓缩得到中间体 75-6, 为黄色油状物 140 mg, 收率 82.3%。LC-MS [M +H]⁺: 734。

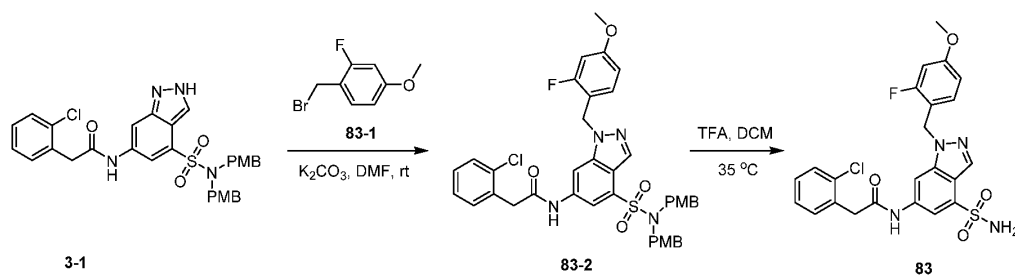
步骤(7): 化合物 75 (N-(3-氯-1-(4-氟苄基)-4-氨磺酰-1H-吡啶-6-基)-2-(2-氯苄基)乙酰胺) 的制备

将中间体 75-6 (140 mg, 0.19mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 加入三氟乙酸 (2 mL) 后室温搅拌 6h。反应液浓缩制备色谱纯, 然后通过手性柱分离: SP-120-10-C18-BIO-C18 250 x 50 mm, 10um (pH8-10), 流速: 12.5g/min, 流动相 B: CO₂-EtOH(DEA)(0.1%DEA), 流动相 A: ETOH(DEA), 保留时间 13.41 分钟, 收集产品, 浓缩后, 冻干, 得到白色固体 23.6mg, LC-MS [M +H]⁺: 494。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.37 – 7.33 (m, 2H), 7.30 – 7.25 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.94 (s, 2H)。

实施例 83

化合物编号 83,



步骤(1): 中间体 83-2(N-(4-(N,N-二(4-甲氧苄基)氨基磺酰)-1-(2-氟-4-甲氧苄基)-1H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苄基)乙酰胺) 的制备

将中间体 **3-1** (700.0 mg, 1.16 mmol) 溶于 DMF (15 mL) 中, 加入中间体:83-1 (1-(溴甲基)-2-氟-4-甲氧基苯) (380.1 mg, 1.74 mmol) 和 K_2CO_3 (319.8 mg, 2.31 mmol)。室温条件下, 搅拌反应过夜。TLC (EA:PE=1:1) 显示原料反应完全。加入 100 mL 水稀释, 用 EA 萃取 (100 mL x 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 旋干溶剂, 得到中间体 **83-2**, 黄色油状物 (750 mg)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=743$ 。

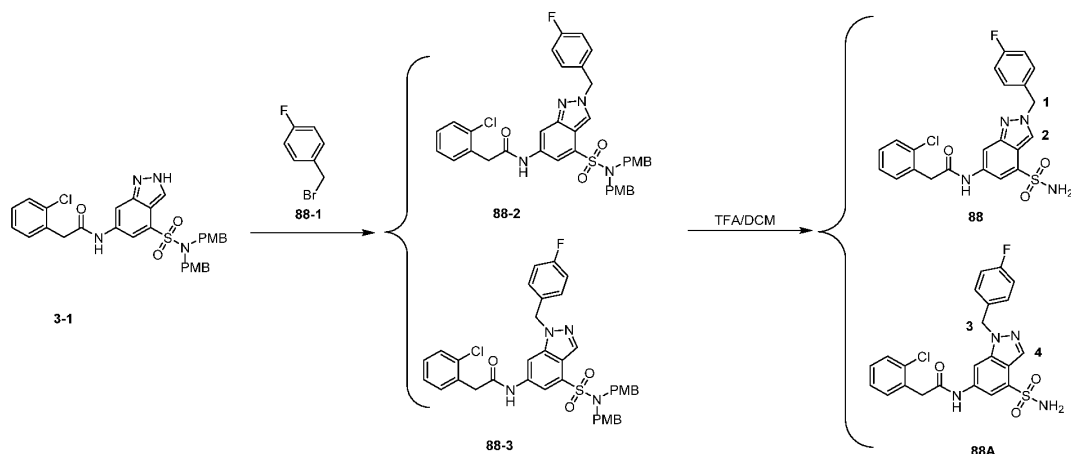
步骤(2) 化合物 83 (2-(2-氯苄基)-N-(1-(2-氟-4-甲氧苄基)-4-氨基磺酰-1H-吡唑-6-基)乙酰胺) 的制备

将中间体 **83-2** (580 mg, 780.36 μmol) 溶于 DCM (8 mL), 加入 TFA (8 mL), 35 $^\circ\text{C}$, 搅拌反应过夜。TLC (EA:PE=1:1) 显示原料反应完全, 停止反应。旋干溶剂得粗品。粗品用 $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 体系经 prep-HPLC 制备分离, 冻干后得化合物 **83**, 米黄色固体 (51.3 mg, 纯度 95.924%)。LC-MS (NB190102-34-02): $[\text{M}+\text{H}]^+=502.95$ 。 ^1H NMR (NB190102-34-02):

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 10.75 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.14 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 12.1, 2.2$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.74 (s, 3H)。

实施例 88

化合物 88, 化合物 88A



步骤(1) 中间体 88-2 (N-(4-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-2-(4-氟苄基)-2H-咪唑-6-基)-2-(2-氯苄基)乙酰胺) 和中间体 88-3 (N-(4-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-1-(4-氟苄基)-1H-咪唑-6-基)-2-(2-氯苄基)乙酰胺) 的制备

将中间体 3-1 (700 mg, 1.16 mmol), 中间体 88-1 (对氟溴苄) (330 mg, 1.74 mmol), 碳酸钾 (320 mg, 2.32 mmol) 溶于 DMF 中, 室温搅拌反应过夜。取样点板, 原料反应完全。向反应液中加入水 (10 ml), 用 EA 萃取三次, 合并 EA 相, 饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤浓缩即得产品 550 mg 中间体 88-2 和中间体 88-3 的混合物。LC-MS: $[M+H]^+=713$ 。

步骤(2): 2-(2-氯苄基)-N-(2-(4-氟苄基)-4-氨磺酰基-2H-咪唑-6-基)乙酰胺和 N-(4-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-1-(4-氟苄基)-1H-咪唑-6-基)-2-(2-氯苄基)乙酰胺的制备

将中间体 88-2 与 88-3 的混合物 (500 mg, 0.7 mmol) 溶于 DCM 中 (5 ml) 中, 然后再将等体积的 TFA 加入其中, 室温搅拌过夜反应。取样点板显示原料反应完毕。将反应液旋干, 送制备纯化处理, 冻干制备液即得产品化合物 88 和化合物 88A, 均为白的固体, 质量分别为 15 mg 和 13 mg。

NOE 数据及说明

NOE 表明 1 号氢 ($\delta=5.66$) 与 2 号氢 ($\delta=7.73$) 有相关信号, 证实为化合物 88

NOE 表明 3 号氢 ($\delta=5.63$) 与 4 号氢 ($\delta=7.74$) 没有相关信号, 证实为化合物 88A

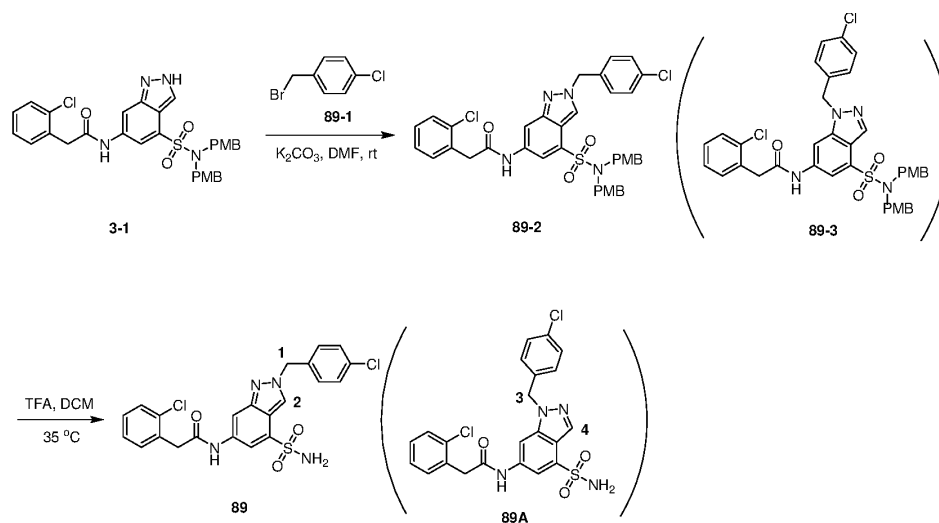
化合物 88: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmso) δ 10.53 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.47–7.40 (m, 4H), 7.34–7.28 (m, 2H), 7.20 (t, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.66 (s, 2H), 3.88 (s, 2H)。

化合物 88A: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmso) δ 10.71 (s, 1H), 8.31 (d, $J=11.8$ Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.44 (dd, $J=8.6, 4.6$ Hz, 2H), 7.32 (dd, $J=4.7, 2.9$ Hz, 2H), 7.25–7.06 (m, 4H), 5.63 (s, 2H), 3.89 (s, 2H)。

实施例 89

化合物编号 89、89A

命名: N-(2-(4-氯苄基)-4-氨磺酰基-2H-咪唑-6-基)-2-(2-氯苄基)乙酰胺 (化合物 89) / N-(1-(4-氯苄基)-4-氨磺酰基-1H-咪唑-6-基)-2-(2-氯苄基)乙酰胺 (化合物 89A) 的制备



步骤(1): 中间体 89-2 (1 N-(4-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-2-(4-氯苄基)-2H-咪唑-6-基)-2-(2-氯苄基)乙酰胺)和中间体 89-3 (N-(4-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-1-(4-氯苄基)-1H-咪唑-6-基)-2-(2-氯苄基)乙酰胺)的制备

将中间体 3-1 (600.0 mg, 991.56 μmol) 溶于 DMF (15 mL) 中, 加入中间体 89-1 (对氯苄溴) (305.6 mg, 1.49 mmol) 和 K_2CO_3 (274.1 mg, 1.98 mmol)。室温条件下, 搅拌反应过夜。TLC (EA:PE=1:1) 显示原料反应完全。加入 100 mL 水稀释, 用 EA 萃取 (100 mL x 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 旋干溶剂, 得到中间体 89-2 和中间体 89-3 混合物, 黄色油状物 (650 mg)。LC-MS: $[M+H]^+=729$ 。

步骤(2): N-(2-(4-氯苄基)-4-氨磺酰基-2H-咪唑-6-基)-2-(2-氯苄基)乙酰胺/ N-(1-(4-氯苄基)-4-氨磺酰基-1H-咪唑-6-基)-2-(2-氯苄基)乙酰胺的制备

将中间体 89-2 和中间体 89-3 的混合物 (540.0 mg, 740.06 μmol) 溶于 DCM (8 mL), 加入 TFA (8 mL), 35 °C, 搅拌反应过夜。TLC (EA:PE=1:1) 显示原料反应完全, 停止反应。旋干溶剂得粗品。粗品用 H_2O /ACN 体系经 prep-HPLC 制备分离, 冻干。

得化合物 89, 为米黄色固体 (38.1 mg, 纯度 96.060%)。LC-MS (NB190102-30-01): $[M+H]^+=488.95$ 。 1H NMR (NB190102-30-01):

和得化合物 89A, 为米黄色固体 (15.0 mg, 纯度 96.679%)。LC-MS (NB190102-30-02): $[M+H]^+=488.90$ 。

NOE 数据及说明

NOE 表明 1 号氢 ($\delta=5.58$) 与 2 号氢 ($\delta=7.78$) 有相关信号, 证实为化合物 89

NOE 表明 3 号氢 ($\delta=5.66$) 与 4 号氢 ($\delta=7.76$) 没有相关信号, 证实为化合物 89A

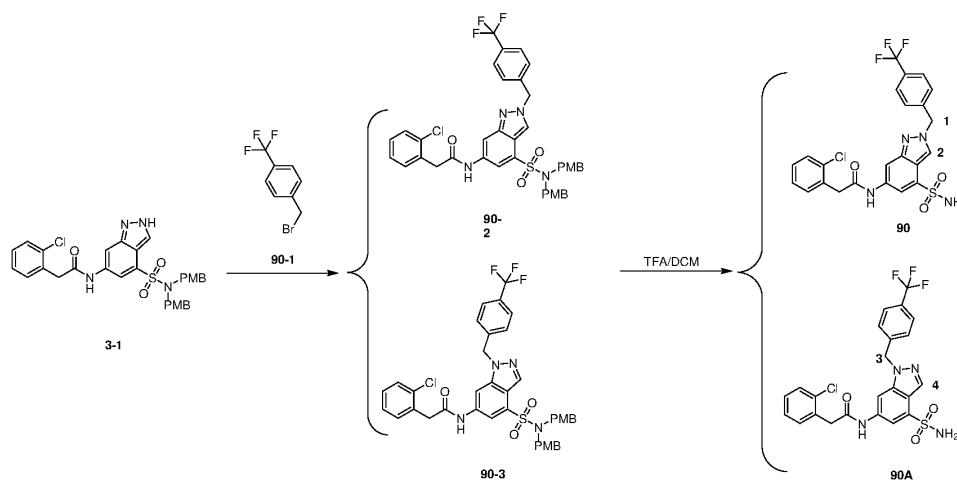
化合物 89: 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 10.75 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.14 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J=12.1, 2.2$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J=8.5, 2.3$ Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.74 (s, 3H)。

化合物 **89A**: ^1H NMR (NB190102-30-02): ^1H NMR (400 MHz, dmso) δ 10.73 (s, 1H), 8.33 (s, 2H), 7.76 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.41 – 7.37 (m, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.66 (s, 2H), 3.90 (s, 2H).

实施例 90

化合物编号 90、90A

2-(2-氯苯基)-N-(4-氨磺酰基-2-(4-(三氟甲基)苄基)-2H-吡唑-6-基)乙酰胺(化合物 **90**)和 N-(4-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(化合物 **90A**)的制备。



步骤(1): N-(4-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-2H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(中间体 **90-2**)和 N-(4-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(中间体 **90-3**)的制备

将中间体 **3-1** (700 mg, 1.16 mmol), 中间体 **90-1** (对三氟甲基苄基) (415 mg, 1.74 mmol), 碳酸钾 (320 mg, 2.32 mmol) 溶于 DMF 中, 室温搅拌反应过夜。取样点板, 原料反应完全。向反应液中加水 (10 ml), 用 EA 萃取三次, 合并 EA 相, 饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤浓缩即得中间体 **90-2** 和中间体 **90-3** 的混合物 550 mg。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=763$ 。

步骤(2): 2-(2-氯苯基)-N-(4-氨磺酰基-2-(4-(三氟甲基)苄基)-2H-吡唑-6-基)乙酰胺(化合物 **90**)和 N-(4-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(中间体 **90A**)的制备。

将中间体 **90-2** 和中间体 **90-3** 的混合物 (500 mg, 0.7 mmol) 溶于 DCM 中 (5 ml) 中, 然后再将等体积的 TFA 加入其中, 室温搅拌过夜反应。取样点板显示原料反应完毕。将反应液旋干, 送制备纯化处理, 冻干制备液即得化合物 **90** 和化合物 **90A**, 白色固体, 质量分别为 15 mg 和 10 mg。

NOE 数据及说明

NOE 表明 1 号氢 ($\delta = 5.76$) 与 2 号氢 ($\delta = 7.71$) 有相关信号, 证实为化合物 **90**

NOE 表明 3 号氢 ($\delta = 5.80$) 与 4 号氢 ($\delta = 7.73$) 没有相关信号, 证实为化合物 **90A**

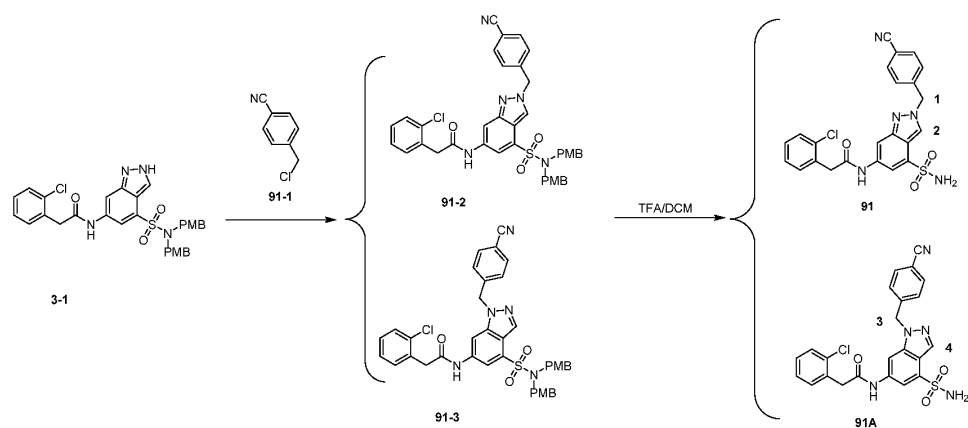
化合物 **90**: ^1H NMR (400 MHz, dmso) δ 10.72 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 7.71 (dd, $J = 23.3, 8.4$ Hz, 3H), 7.63 (s, 2H), 7.57 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.33 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 5.76 (s, 2H), 3.88 (s, 2H).

化合物 **90A**: ^1H NMR (400 MHz, dmso) δ 10.55 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 3H), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.44 (dd, $J = 9.2, 4.1$ Hz, 2H), 7.33 – 7.29 (m, 2H), 5.80 (s, 2H), 3.88 (s, 2H).

实施例 91

化合物编号 91、91A

2-(2-氯苯基)-N-(2-(4-氰基苄基)-4-氨磺酰基-2H-吡唑-6-基)乙酰胺 (化合物 **91**) 和 N-(4-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-1-(4-氰基苄基)-1H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺 (化合物 **91A**) 的制备



步骤 (1): N-(4-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-2-(4-氰基苄基)-2H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺 (中间体 **91-2**) 和 N-(4-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-1-(4-氰基苄基)-1H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺 (中间体 **91-3**) 的制备

将中间体 **3-1** (700 mg, 1.16 mmol), 中间体 **91-1** (对氰基氯苄) (263 mg, 1.74 mmol), 碳酸钾 (320 mg, 2.32 mmol) 溶于 DMF 中, 室温搅拌反应过夜。取样点板, 原料反应完全。向反应液中加水 (10 ml), 用 EA 萃取三次, 合并 EA 相, 饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤浓缩即得中间体 **91-2** 和中间体 **91-3** 的混合物 550 mg。LC-MS: $[M+H]^+ = 720$ 。

步骤 (2): 2-(2-氯苯基)-N-(2-(4-氰基苄基)-4-氨磺酰基-2H-吡唑-6-基)乙酰胺和 N-(4-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-1-(4-氰基苄基)-1H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺的制备。

将中间体 **91-2** 和中间体 **91-3** 的混合物 (500 mg, 0.7 mmol) 溶入 DCM 中 (5 ml) 中, 然后再将等体积的 TFA 加入其中, 室温搅拌过夜反应。取样点板显示原料反应完毕。将反应液旋干, 送制备纯化处理, 冻干制备液即得产品化合物 **91** 和化合物 **91A**, 白色固体, 质量分别为 16 mg 和 14 mg。

NOE 数据及说明

NOE 表明 1 号氢 ($\delta = 5.78$) 与 2 号氢 ($\delta = 7.82$) 有相关信号, 证实为化合物 **91**

NOE 表明 3 号氢 ($\delta = 5.75$) 与 4 号氢 ($\delta = 7.82$) 没有相关信号, 证实为化合物 91A

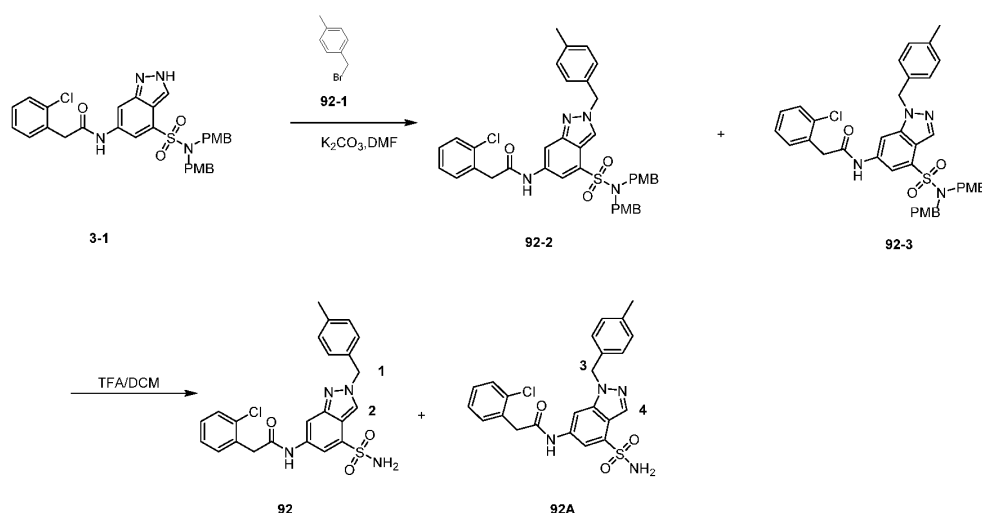
化合物 91: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmso) δ 10.53 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.44 – 7.39 (m, 2H), 7.36 – 7.24 (m, 2H), 5.78 (s, 2H), 3.86 (s, 2H).

化合物 91A: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmso) δ 10.71 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 7.82 – 7.69 (m, 3H), 7.61 (s, 2H), 7.41 (dd, $J = 5.6, 3.7$ Hz, 2H), 7.32 – 7.23 (m, 4H), 5.75 (s, 2H), 3.86 (s, 2H)

实施例 92

化合物编号 92、92A

2-(2-氯苯基)-N-(2-(4-甲基苯基)-4-氨磺酰-2H-吡唑-6-基)乙酰胺 (化合物 92) 和 2-(2-氯苯基)-N-(1-(4-甲基苯基)-4-氨磺酰-1H-吡唑-6-基)乙酰胺 (化合物 92A) 的制备



步骤 (1) N-(4-(N,N-二(4-甲氧苄基)氨磺酰)-2-(4-甲基苯基)-2H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺 (中间体 92-2) 和 N-(4-(N,N-二(4-甲氧苄基)氨磺酰)-1-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺 (中间体 92-3) 的制备

将中间体 3-1 (600 mg, 0.992 mmol) 溶于 DMF (5 mL) 中, 加入中间体 92-1 (202 mg, 1.09 mmol) 和 K_2CO_3 (205.6 mg, 1.49 mmol)。室温条件下, 搅拌反应过夜。将反应液倒入水中 (20 mL), 乙酸乙酯萃取 (20 mL * 3), 有机相用无水 Na_2SO_4 干燥后浓缩旋干得到中间体 92-2 和中间体 92-3 的混合物 450mg 黄色油状粗品产物。LC-MS: NB190032-64-02, ESI(+) $m/z = 709[\text{M}+1]$.

步骤 (2) 2-(2-氯苯基)-N-(2-(4-甲基苯基)-4-氨磺酰-2H-吡唑-6-基)乙酰胺 (化合物 92) 和 2-(2-氯苯基)-N-(1-(4-甲基苯基)-4-氨磺酰-1H-吡唑-6-基)乙酰胺 (化合物 92A) 的制备

将中间体 92-2 和中间体 92-3 的混合物: (430 mg, 0.606 mmol) 溶于 DCM (10 mL), 加入 TFA (15 mL), 室温条件下, 搅拌反应过夜。TLC (EA:PE=2:1) 显示原料反应完全, 有新点生成。反应液 pH 调至 8 左右, DCM 萃取, 有机相浓缩旋干得粗品。粗品用 $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 体系经 prep-HPLC 制备分离, 冻干后得化合物 92: 白色固体 (29.4 mg, 纯度 99.672%) 和得化合物 92A: 白色固体 (20.6 mg,

纯度 99.640%)。

NOE 数据及说明

NOE 表明 1 号氢 ($\delta = 5.59$) 与 2 号氢 ($\delta = 7.71$) 有相关信号, 证实为化合物 92

NOE 表明 3 号氢 ($\delta = 5.56$) 与 4 号氢 ($\delta = 7.72$) 没有相关信号, 证实为化合物 92A

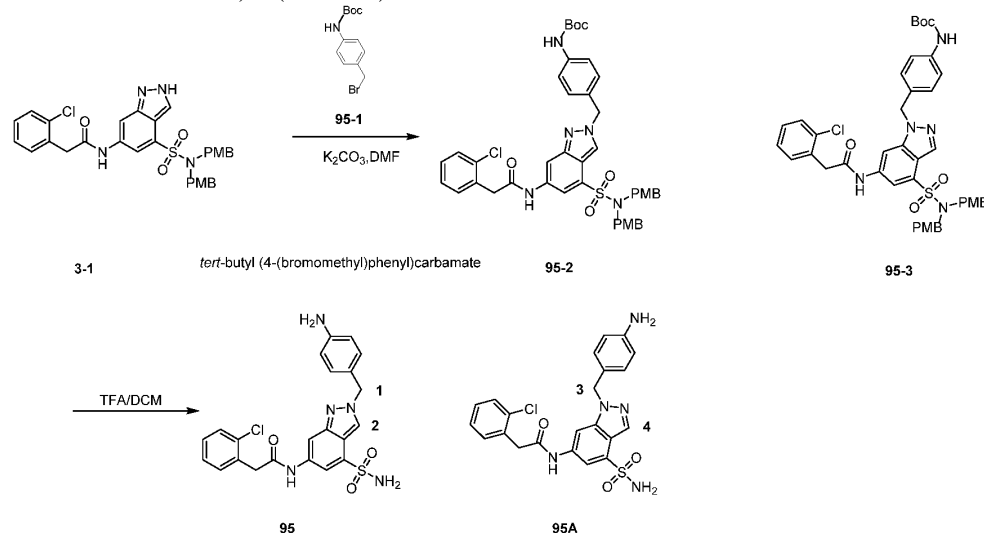
化合物 92: LC-MS: NB190032-70-01, ESI(+) $m/z = 460[M+1]$ 。 ^1H NMR (400 MHz, dmso) δ 10.51 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.43 (dd, $J = 8.8, 3.6$ Hz, 2H), 7.31 (dd, $J = 9.2, 5.2$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.59 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.26 (s, 3H).

化合物 92A: LC-MS: NB190032-70-02, ESI(+) $m/z = 460[M+1]$ 。 ^1H NMR (400 MHz, dmso) δ 10.69 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.42 (dd, $J = 9.2, 6.4$ Hz, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.06 (dd, $J = 20.4, 7.9$ Hz, 4H), 5.56 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.21 (s, 3H).

实施例 95

化合物编号 95、95A

N-(2-(4-氨基苯甲基)-4-氨基磺酰-2H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺 (化合物 95) 和 N-(1-(4-氨基苯甲基)-4-氨基磺酰-1H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺 (化合物 95A) 的制备



步骤 (1) 叔-丁基 (4-((4-(N,N-二(4-甲氧苄基)氨基磺酰)-6-(2-(2-氯苯基)乙酰氨基)-2H-吡唑-2-基)甲基)苯基)氨基甲酸酯 (中间体 95-2) 和 叔-丁基 (4-((4-(N,N-二(4-甲氧苄基)氨基磺酰)-6-(2-(2-氯苯基)乙酰氨基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯基)氨基甲酸酯 (中间体 95-3) 的制备

将中间体 3-1 (600 mg, 0.992 mmol) 溶于 DMF (5 mL) 中, 加入中间体 95-1(叔-丁基 (4-(溴甲基)苯基)氨基甲酸酯) (312.1 mg, 1.09 mmol) 和 K_2CO_3 (205.6 mg, 1.49 mmol)。室温条件下, 搅拌反应过夜。将反应液倒入水中 (20 mL), 乙酸乙酯萃取 (20 mL * 3), 有机相用无水 Na_2SO_4 干燥后浓缩旋干得到中间体 92-2 和中间体 92-3 的混合物 800mg, 为黄色油状粗品产物。LC-MS: NB190032-66-02, ESI(+) $m/z = 810[M+1]$ 。

步骤(2) N-(2-(4-氨基苯甲基)-4-氨基磺酰-2H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(化合物 95)和 N-(1-(4-

氨基苯甲基)-4-氨磺酰-1H-吡啶-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺 (化合物 95A) 的制备

将中间体 **95-2** 和中间体 **95-3** 的混合物 (780 mg, 0.963 mmol) 溶于 DCM (10 mL), 加入 TFA (15 mL), 室温条件下, 搅拌反应过夜。TLC (EA:PE=2:1) 显示原料反应完全, 有新点生成。反应液 pH 调至 8 左右, DCM 萃取, 有机相浓缩旋干得粗品。粗品用 H₂O/ACN 体系经 prep-HPLC 制备分离, 冻干后得化合物 **95**: 白色固体 (15.8 mg, 纯度 98.277%), 和得化合物 **95A**: 白色固体 (17.1 mg, 纯度 98.855%)。

NOE 数据及说明

NOE 表明 1 号氢 ($\delta = 5.40$) 与 2 号氢 ($\delta = 7.70$) 有相关信号, 证实为化合物 **95**

NOE 表明 3 号氢 ($\delta = 5.37$) 与 4 号氢 ($\delta = 7.72$) 没有相关信号, 证实为化合物 **95A**

化合物 **95**: LC-MS: NB190032-72-01, ESI(+) $m/z = 470[M+1]$ 。

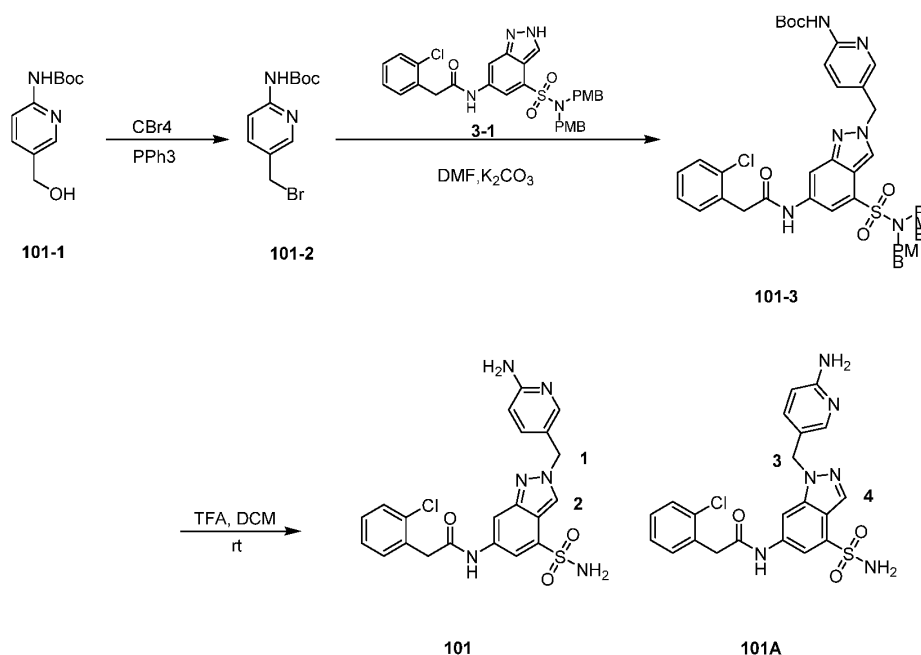
¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 10.49 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.52 – 7.37 (m, 4H), 7.30 (p, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.40 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.86 (s, 2H).

化合物 **95A**: LC-MS: NB190032-72-02, ESI(+) $m/z = 470[M+1]$ 。

¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 10.67 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.44 (dd, $J = 8.8, 4.4$ Hz, 2H), 7.31 (dd, $J = 9.2, 4.9$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.87 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H).

实施例 101**化合物 101、101A**

N-(2-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)-4-氨磺酰-2H-吡啶-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺 (化合物 101)、N-(1-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)-4-氨磺酰-1H-吡啶-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺 (化合物 101A) 的制备



步骤(1) 叔-丁基 (5-(溴甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸酯 (中间体 101-2) 的制备

将中间体 101-1 (叔-丁基 (5-(羟甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸酯) (500 mg, 2.22 mmol)、四溴化碳 (880 mg, 2.88 mmol) 溶于 DCM (10 ml) 并搅拌 5 min, 0℃ 下加入三苯基膦 (870 mg, 3.33 mmol), 室温搅拌 2 h。TLC 显示反应完成, 将反应液浓缩过柱得到中间体 101-2, 白色固体 (410 mg, 收率 71%)。

步骤(2) 叔-丁基 (5-((4-(N,N-二(4-甲氧苄基)氨磺酰)-6-(2-(2-氯苄基)乙酰胺基)-2H-吡啶-2-基)氨基甲酸酯 (中间体 101-3) 的制备

将中间体 101-2 (430 mg, 1.5 mmol)、中间体 3-1 (600 mg, 1.0 mmol)、碳酸钾 (410 mg, 3.0 mmol) 溶于 DMF (10 ml) 中, 室温下搅拌 3 h。TLC 显示反应完毕, 反应液加水 (50 mL) 后乙酸乙酯 (20 mL) 萃取两遍, 合并有机相, 依次用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩后过柱得到中间体 101-3, 黄色固体 (550 mg, 收率 67.9%)。

步骤(3) N-(2-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)-4-氨磺酰-2H-吡啶-6-基)-2-(2-氯苄基)乙酰胺 (化合物 101)、N-(1-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)-4-氨磺酰-1H-吡啶-6-基)-2-(2-氯苄基)乙酰胺 (化合物 101A) 的制备。

将中间体 101-3 (550 mg, 0.67 mmol) 溶于 DCM/TFA (15/15 ml) 中, 50℃ 下搅拌 16 h。TLC 显示反应完毕, 反应液减压浓缩得到粗品。粗品用 H₂O/CAN 体系经 prep-HPLC 制备分离, 冻干后得到化合物 101, 为白色固体 (30.8 mg, 纯度 98.31%, 收率 9.8%)。LC-MS: [M]⁺=471, 和得到化合物 101A, 为白色固体 (68.9 mg, 纯度 99.40%, 收率 17.6%)。LC-MS: [M]⁺=471。

NOE 数据及说明

NOE 表明 1 号氢 (δ = 5.55) 与 2 号氢 (δ = 8.07) 有相关信号, 证实为化合物 101

NOE 表明 3 号氢 (δ = 5.51) 与 4 号氢 (δ = 7.92) 没有相关信号, 证实为化合物 101A

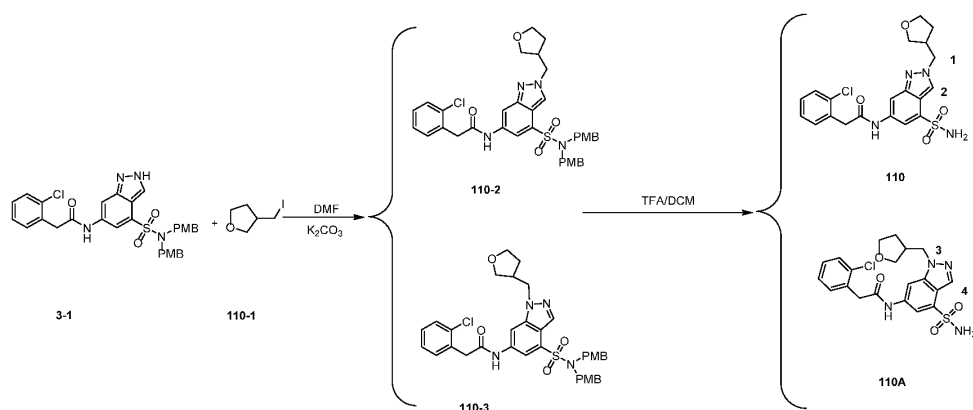
化合物 **101**: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.53 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.44 – 7.39 (m, 2H), 7.36 – 7.24 (m, 2H), 6.87 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.86 (s, 2H)。

化合物 **101A**: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.74 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.68 – 7.64 (m, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.36 – 7.26 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.89 (s, 2H)。

实施例 110

化合物编号 110、110A

2-(2-氯苯基)-N-(4-氨磺酰基-2-((四氢呋喃-3-基)甲基)-2H-吡唑-6-基)乙酰胺 (化合物 **110**) 和 2-(2-氯苯基)-N-(4-氨磺酰基-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1H-吡唑-6-基)乙酰胺 (化合物 **110A**) 的制备



步骤 (1): N-(4-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-2-((四氢呋喃-3-基)甲基)-2H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺 (中间体 **110-2**) 和 N-(4-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺 (中间体 **110-3**) 的制备

将中间体 **3-1** (375 mg, 0.62 mmol), 中间体 **110-1** (3-(碘甲基)四氢呋喃) (159 mg, 0.75 mmol), 碳酸钾 (172 mg, 1.24 mmol) 溶于 DMF (5.0 ml) 中, 室温搅拌过夜反应。取样点板, 原料大部分反应完全。向反应液中加水 (8 ml), 用 EA 萃取三次, 合并 EA 相, 饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤浓缩即得产品中间体 **110-2** 和中间体 **110-3** 的混合物 220 mg。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=689$ 。

步骤 (2): 2-(2-氯苯基)-N-(4-氨磺酰基-2-((四氢呋喃-3-基)甲基)-2H-吡唑-6-基)乙酰胺 (化合物 **110**) 和 2-(2-氯苯基)-N-(4-氨磺酰基-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1H-吡唑-6-基)乙酰胺 (化合物 **110A**) 的制备

将中间体 **110-2** 和中间体 **110-3** 的混合物 (200 mg, 0.29 mmol) 溶于 DCM 中 (3 ml) 中, 然后将等体积的 TFA 加入其中, 室温搅拌过夜反应。取样点板显示原料反应完毕。将反应液旋干, 送制备纯化处理, 冻干制备液分别得到白色固体产品化合物 **110**, 30 mg 和化合物 **110A**, 14 mg。

NOE 数据及说明

NOE 表明 1 号氢 ($\delta=4.42$) 与 2 号氢 ($\delta=7.70$) 有相关信号, 证实为化合物 110

NOE 表明 3 号氢 ($\delta=4.34$) 与 4 号氢 ($\delta=7.70$) 没有相关信号, 证实为化合物 110A

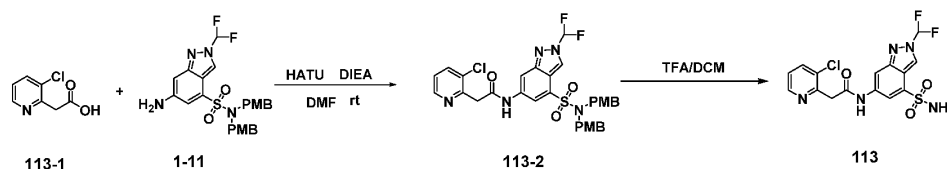
化合物 110: ^1H NMR (400 MHz, dmso) δ 10.50 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.30 (p, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.42 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.77 (dd, $J=13.6$, 7.8 Hz, 1H), 3.69 – 3.58 (m, 2H), 3.50 (dd, $J=8.7$, 5.4 Hz, 1H), 2.89 – 2.81 (m, 1H), 1.91 (dt, $J=13.3$, 7.9 Hz, 1H), 1.64 (dt, $J=20.0$, 6.5 Hz, 1H)。

化合物 110A: ^1H NMR (400 MHz, dmso) δ 10.72 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.29 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.75 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.48 (s, 1H), 2.76 (s, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.61 (s, 1H)。

实施例 113

化合物编号 113

2-(3-氯吡啶-2-基)-N-(2-(二氟甲基)-4-氨磺酰基-2H-吡唑-6-基)乙酰胺的制备



步骤 (1): N-(4-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-2-(二氟甲基)-2H-吡唑-6-基)-2-(3-氯吡啶-2-基)乙酰胺 (中间体 113-2) 的制备

将中间体 113-1 (2-(3-氯吡啶-2-基)乙酸) (210 mg, 0.12 mmol), 中间体 1-11 (500 mg, 0.10 mmol), HATU (570 mg, 0.15 mmol)、DIEA (400 mg, 0.30 mmol) 溶于 DMF 中, 室温搅拌过夜反应。取样点板, 原料反应完全。向反应液中加水 (20 ml), 用 EA 萃取三次, 合并 EA 相, 饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤浓缩层析柱分离纯化 (PE/EA=5:1-1:2) 即得产品 120 mg。LC-MS: $[M+H]^+=656$ 。

步骤 (2): 2-(3-氯吡啶-2-基)-N-(2-(二氟甲基)-4-氨磺酰基-2H-吡唑-6-基)乙酰胺的制备

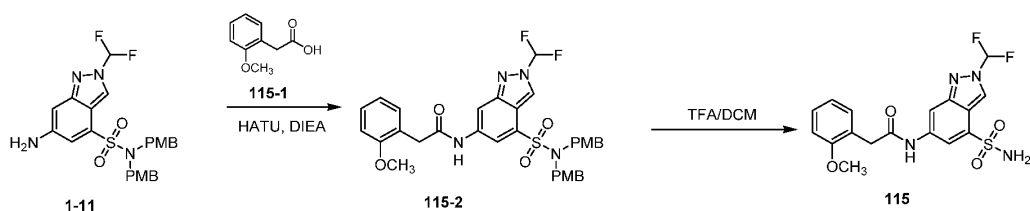
将中间体 113-2 (100 mg, 0.15 mmol) 溶于 DCM 中 (3 ml) 中, 然后再将等体积的 TFA 加入其中, 室温搅拌过夜反应。取样点板显示原料反应完毕。将反应液旋干, 送制备纯化处理, 冻干制备液即得化合物 113, 为白色固体产品 6 mg。

^1H NMR (400 MHz, dmso) δ 10.71 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.48 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.41 – 7.32 (m, 1H), 4.07 (s, 2H)。

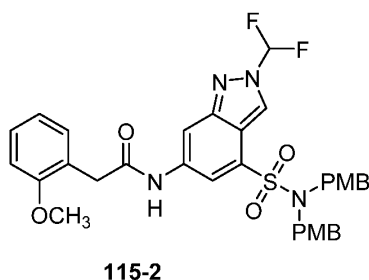
实施例 115

化合物编号 115

N-(2-(二氟甲基)-4-氨磺酰基-2H-吡唑-6-基)-2-(2-甲氧基苄基)乙酰胺的制备

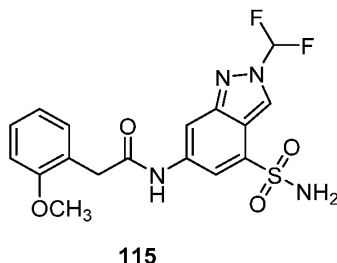


步骤 (1): N-(4-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨基磺酰基)-2-(二氟甲基)-2H-咪唑-6-基)-2-(2-甲氧基苄基)乙酰胺 (中间体 115-2) 的制备



将中间体 1-11 (300 mg, 0.6 mmol), 中间体 115-1 (邻甲氧基苯乙酸) (120 mg, 0.72 mmol), HATU (342 mg, 0.9 mmol)、DIEA (232.2 mg, 1.8 mmol) 溶于 DMF 中, 室温搅拌过夜反应。取样点板, 原料反应完全。向反应液中加水 (10 ml), 用 EA 萃取三次, 合并 EA 相, 饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤浓缩即得产品 220 mg。LC-MS: $[M+H]^+=651$ 。

步骤 (2): N-(2-(二氟甲基)-4-氨基磺酰基-2H-咪唑-6-基)-2-(2-甲氧基苄基)乙酰胺的制备



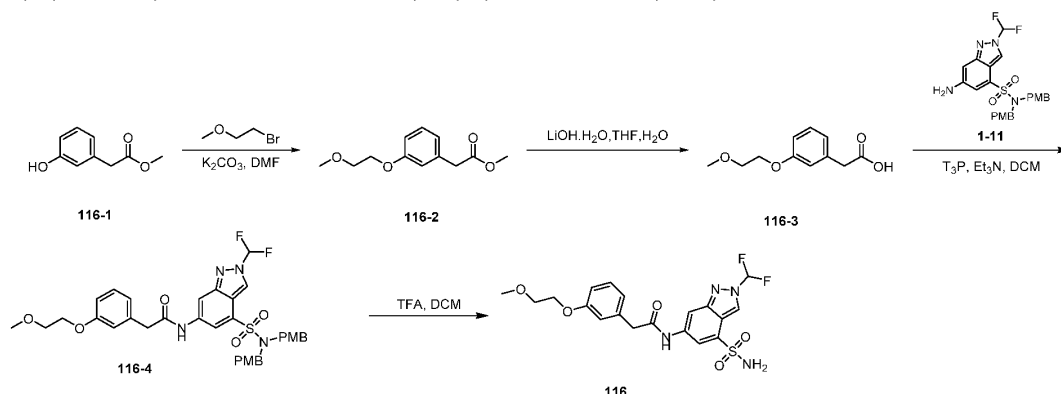
将中间体 115-2 (200 mg, 0.31 mmol) 溶入 DCM 中 (3 ml) 中, 然后再将等体积的 TFA 加入其中, 室温搅拌过夜反应。取样点板显示原料反应完毕。将反应液旋干, 送制备纯化处理, 冻干制备液即得产品化合物 115。黄色粉末状固体 17 mg。

^1H NMR (400 MHz, dmso) δ 10.53 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.24 (dd, $J = 7.6, 3.0$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (s, 2H)。

实施例 116

化合物编号 116

N-(2-(二氟甲基)-4-氨磺酰-2H-吡唑-6-基)-2-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)乙酰胺的制备



步骤（1）：甲基 2-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)乙酸酯（中间体 116-2）的制备

将（1-溴-2-甲氧基乙烷）（1 g， 6.02 mmol），中间体 116-1（甲基 2-(3-羟基苯基)乙酸酯）（1g， 7.22 mmol），K₂CO₃（2.5 g， 18.05 mmol），DMF（10 mL）加入反应瓶中，反应在 70°C 下搅拌过夜。反应液倒入水中，乙酸乙酯萃取，有机相浓缩旋干得到无色油状产物(900 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 6.84 (m, 3H), 4.10 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.73 (t, *J* = 4.8, Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.44 (s, 3H)。

步骤（2）：2-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)乙酸（中间体 116-3）的制备

将中间体 116-2（900 mg， 4.01 mmol）溶于 THF（10 mL）和 H₂O（5 mL）中，向反应瓶中加入 LiOH·H₂O（842 mg， 20.07 mmol）反应在 30°C 下搅拌 8h，将反应液浓缩掉 THF 后倒入水（20 mL）中用乙酸乙酯萃取三次后，水相用 1M HCl 调 pH 至 5 左右，水相用 EA 萃取，将有机相浓缩旋干得淡黄色固体产物(700 mg，纯度 84.607%)。LC-MS:NB190114-39-02，ESI(+) *m/z* = 211[M+1]。

步骤（3）：N-(4-(N,N-二(4-甲氧苄基)氨磺酰)-2-(二氟甲基)-2H-吡唑-6-基)-2-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)乙酰胺（中间体 116-4）的制备

将中间体 116-4（150 mg， 0.71 mmol），中间体 1-11（359 mg， 0.71 mmol）溶于 DCM（10 mL），向反应瓶中加入 Et₃N（217 mg， 2.14 mmol），T₃P（681 mg， 1.07 mmol），反应液在室温下搅拌过夜，将反应液倒入水中，用乙酸乙酯萃取三次后，有机相浓缩拌样经柱层析纯化得到淡黄色固体产物(500 mg，纯度 95.850%)。LC-MS:NB190114-43-02，ESI(+) *m/z* = 695[M+1]。

步骤（4）：N-(2-(二氟甲基)-4-氨磺酰-2H-吡唑-6-基)-2-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)乙酰胺（化合物 116）的制备

将中间体 116-4（500 mg， 0.72 mmol）溶于 DCM（10 mL），向反应瓶中加入 TFA（10 mL），反应在 50°C 下搅拌过夜。将反应液浓缩旋干倒入水中，用碳酸氢钠水溶液调 pH 至 8 左右，水相用乙酸乙酯萃取三次，有机相浓缩旋干后送制备得白色固体产物(72.3 mg，纯度 99.955%)。LC-MS:NB190114-45-01，ESI(+) *m/z* = 455[M+1]。

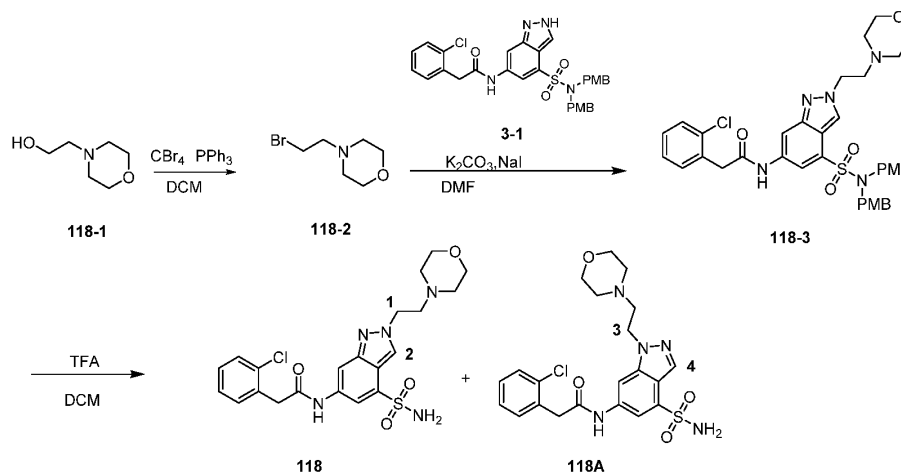
¹H NMR (400 MHz, dmso) δ 10.58 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 1.2

Hz, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.22 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.82 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 4.10 – 4.03 (m, 2H), 3.66 – 3.61 (m, 4H), 3.28 (s, 3H).

实施例 118

化合物编号 118+118A

2-(2-氯苯基)-N-(2-(2-吗啉代乙基)-4-氨磺酰基-2H-吡唑-6-基)乙酰胺(化合物 118); 2-(2-氯苯基)-N-(1-(2-吗啉代乙基)-4-氨磺酰基-1H-吡唑-6-基)乙酰胺(化合物 118A)的制备



步骤 (1): 中间体 118-2 (4-(2-溴乙基)吗啉) 的制备

将称量好的中间体 118-1(2-吗啉代乙基-1-醇)(1g, 7.623mmol)溶于 30mL DCM 中,加入 CBr_4 (3.8g, 11.435 mmol)和三苯基膦(2.4g, 9.148mmol), 室温反应过夜。显示原料反应完全, 有产物生成, 反应液旋干, 加入石油醚 50mL 固体析出, 过滤, 滤液旋干拌样, 通过柱层析($\text{PE}/\text{EA}=3/1$)纯化得到产物 650mg, 为无色透明油状液体。

步骤 (2): 中间体 118-3 (N-(4-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-2-(2-吗啉代乙基)-2H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺)的制备

将称量好的中间体 3-1(500mg, 0.826mmol)溶于 20mL DMF 中, 依次加入中间体 118-2 (241mg, 1.239mmol), K_2CO_3 (504mg, 3.625mmol), NaI (38mg, 0.248mmol), 加完室温反应过夜。LCMS 显示原料反应完全, 有产物生成, 反应液加水用 EA 萃取, 有机相水洗, 饱和食盐水洗, 硫酸钠干燥, 旋干用 PE 打浆得到产物 600mg, 为黄色油状液体。

步骤 (3): 2-(2-氯苯基)-N-(2-(2-吗啉代乙基)-4-氨磺酰基-2H-吡唑-6-基)乙酰胺(化合物 118); 2-(2-氯苯基)-N-(1-(2-吗啉代乙基)-4-氨磺酰基-1H-吡唑-6-基)乙酰胺(化合物 118A)的制备

将称量好的中间体 118-3 (600mg, 0.835mmol)溶于 10mL DCM 中, 加入 10mL TFA , 加完 40°C 反应 2 小时。LCMS 显示原料反应完全, 有产物生成, 反应液旋干送制备, 通过 Prep-HPLC 纯化得到产物化合物 118(50.3mg), 化合物 118A(29.3mg), 都为白色固体。

NOE 数据及说明

NOE 表明 1 号氢 ($\delta=4.48$) 与 2 号氢 ($\delta=8.13$) 有相关信号, 证实为化合物 118

NOE 表明 3 号氢 ($\delta=4.58$) 与 4 号氢 ($\delta=8.13$) 没有相关信号, 证实为化合物 118A

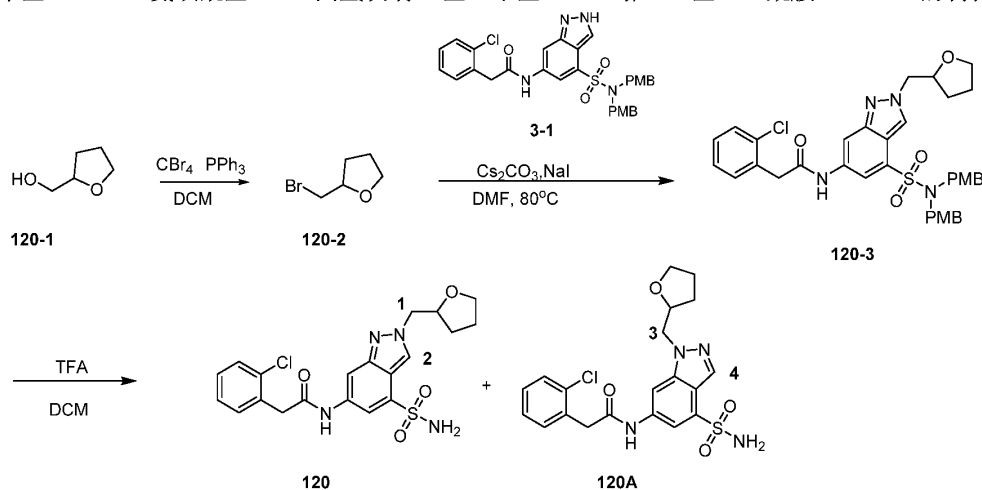
化合物 118: LC-MS: $[M+H]^+=478.00$. 1H NMR (400 MHz, dmsO) δ 10.72 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 4.48 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.48 (s, 4H), 2.75 (s, 2H), 2.42 (s, 4H).

化合物 **118A**: LC-MS: [M+H]⁺=478.00 . ¹H NMR (400 MHz, dmso) δ 10.52 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.72 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.47 – 7.43 (m, 2H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.55 (s, 4H), 2.87 (s, 2H), 2.33 (s, 4H).

实施例 120

化合物编号 120、120A

2-(2-氯苯基)-N-(4-氨磺酰基-2-((四氢呋喃-2-基)甲基)-2H-吡唑-6-基)乙酰胺 (120); 2-(2-氯苯基)-N-(4-氨磺酰基-1-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1H-吡唑-6-基)乙酰胺 (120A) 的制备



步骤 (1): 中间体 120-2 (2- (溴甲基) 四氢呋喃) 的制备

将称量好的中间体 **120-1** (四氢呋喃-2-基)甲醇) (2g, 19.583mmol)溶于 50mL DCM 中, 加入 CBr₄(9.74g, 29.374 mmol)和三苯基膦(6.16g, 23.499mmol), 室温反应过夜。LCMS 显示原料反应完全, 有产物生成, 反应液旋干拌样, 通过柱层析(PE/EA=30/1)纯化得到产物 1.0 g, 为无色透明油状液体。

步骤(2): 中间体 **120-3** (N-(4-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-2-((四氢呋喃-2-基)甲基)-2H-吡啶-6-基)-2-(2-氯苄基)乙酰胺)的制备

将称量好的中间体 **3-1**(500mg, 0.826mmol)溶于 20mL DMF 中,依次加入中间体 **120-2** (2-(溴甲基)四氢呋喃) (205mg, 1.239mmol), Cs_2CO_3 (808mg, 2.478mmol), NaI (124mg, 0.826mmol), 加完 80 度反应过夜。LCMS 显示原料反应完全,有产物生成,反应液降至室温加水用 EA 萃取,有机相水洗,饱和食盐水洗,硫酸钠干燥,浓缩得到产物 700mg(纯度 80%)为黄色油状液体。

步骤 (3): (2- (2-氯苯基) -N- (4-氨磺酰基-2- ((四氢呋喃-2-基) 甲基) -2H-吡唑-6-基) 乙酰

胺)的制备和(2-(2-氯苯基)-N-(4-氨磺酰基-1-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1H-吡啶-6-基)乙酰胺)的制备

将称量好的中间体 **120-3**(700mg, 0.813mmol)溶于 10mL DCM 中, 加入 10mL TFA, 加完 40℃ 反应 2 小时。LCMS 显示原料反应完全, 有产物生成, 反应液旋干送制备, 通过 Prep-HPLC 纯化得到产物化合物 **120**(19.0 mg), 化合物 **120A**(17.1 mg), 都为白色固体。

NOE 数据及说明

NOE 表明 1 号氢 ($\delta=4.51$) 与 2 号氢 ($\delta=7.72$) 有相关信号, 证实为化合物 **120**

NOE 表明 3 号氢 ($\delta=4.45$) 与 4 号氢 ($\delta=7.74$) 没有相关信号, 证实为化合物 **120A**

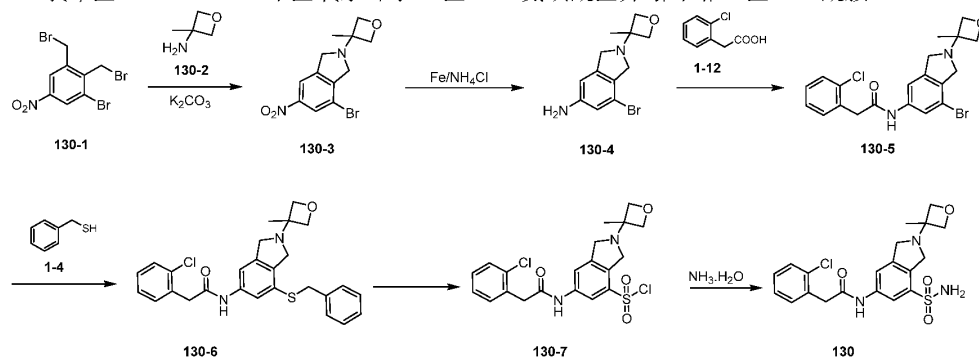
化合物 **120**: LC-MS: $[M+H]^+=449.00$. 1H NMR (400 MHz, dmsO) δ 10.52 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.72 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.49 – 7.40 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 4.51 (dd, $J=13.7$, 4.2 Hz, 1H), 4.43 (dd, $J=13.6$, 7.2 Hz, 1H), 4.33 (dt, $J=11.1$, 6.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.77 (dd, $J=14.8$, 6.8 Hz, 1H), 3.65 (dd, $J=14.8$, 6.9 Hz, 1H), 1.99 (dt, $J=13.9$, 7.1 Hz, 1H), 1.85 – 1.74 (m, 2H), 1.65 (dt, $J=14.3$, 7.5 Hz, 1H).

化合物 **120A**: LC-MS: $[M+H]^+=449.00$. 1H NMR (400 MHz, dmsO) δ 10.70 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 4.45 – 4.33 (m, 2H), 4.25 – 4.17 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.66 (dd, $J=14.2$, 7.0 Hz, 1H), 3.55 (dd, $J=14.1$, 7.4 Hz, 1H), 1.98 – 1.89 (m, 1H), 1.79 – 1.63 (m, 3H).

实施例 130

化合物编号 130

2-(2-氯苯基)-N-(2-(3-甲基氧杂环丁-3-基)-7-氨磺酰基异吡啶-5-基)乙酰胺



步骤 (1): 中间体 **130-3** (4-溴-2-(3-甲基氧杂环丁-3-基)-6-硝基异吡啶) 的制备

将称量好的中间体 **130-2** (203 mg, 2.321mmol)溶于 20 mL THF 中, 加入碳酸钾(641 mg, 4.642mmol)室温搅拌 15min, 加入中间体 **130-1** (900 mg, 2.321 mmol), 加完室温反应过夜.点板监控原料原料还有部分没反应完, 延长时间无效, 反应液加水, 用 EA 萃取, 有机相饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过柱(PE/EA=5/1)得到产物粗品 340 mg, 为淡黄色固体。

步骤 (2): 中间体 **130-4** (7-溴-2-(3-甲基氧杂环丁-3-基)异吡啶-5-胺) 的制备

将称量好的中间体 **130-3** (340 mg, 1.086 mmol)溶于 20 mL 乙醇和 5mL 水中, 加入铁粉(305 mg,

5.429 mmol)和氯化铵(291 mg, 5.429 mmol), 加完 60 度反应 3h. 点板监控原料反应完全, 反应液降至室温, 旋干加水, 用 EA 萃取, 有机相饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过柱(PE/EA=3/1)得到产物粗品 280 mg, 为黄色油状液体。

步骤 (3): 中间体 130-5 (N-(7-溴-2-(3-甲基氧杂环丁-3-基)异吲哚-5-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺的制备

将称量好的 2-氯苯乙酸(202 mg, 1.187 mmol)溶于 20 mL DMF 中, 加入 HATU(565 mg, 1.484 mmol)和 DIEA(384 mg, 2.967 mmol)加完室温反应 20min, 加入中间体 130-4(280 mg, 0.989 mmol), 加完室温反应 3h. 点板监控显示原料反应完全, 反应液加水, 用 EA 萃取, 有机相饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过柱(PE/EA=2/1)得到产物粗品 300 mg, 为淡黄色固体。

步骤 (4): 中间体 130-6 (N-(7-(苄硫基)-2-(3-甲基氧杂环丁-3-基)异吲哚-5-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺的制备

将称量好的中间体 130-5 (150 mg, 0.344 mmol)溶于 10 mL dioxane 中, 依次加入 Pd2(dba)₃ (32 mg, 0.034 mmol), Xantphos (20 mg, 0.034 mmol), 苄硫醇 (65 mg, 0.516 mmol), DIEA(134 mg, 1.033 mmol), 加完置换 N₂ 保护 100 度反应过夜. LCMS 监控原料反应完全, 反应液降至室温加水, 用 EA 萃取, 有机相饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 通过 Prep-TLC(PE/EA=1/1)得到产物 100 mg, 为黄色油状液体。

步骤 (5): 中间体 130-7 (6-(2-(2-氯苯基)乙酰胺基)-2-(3-甲基氧杂环丁-3-基)异吲哚啉-4-磺酰氯)的制备

将称量好的中间体 130-6 (50 mg, 0.104 mmol), 溶于 2 mL 乙腈中, 加入冰醋酸 0.3mL 和水 0.25mL, 加完降温至 0 度, 加入二氯海因 (52 mg, 0.261 mmol), 加完 0 度反应 0.5h, 回到室温继续反应 1h. LCMS 显示原料反应完全, 有产物生成, 反应液不作处理直接用于下一步反应(磺酰氯不稳定)

步骤 (6): 2-(2-氯苯基)-N-(2-(3-甲基氧杂环丁-3-基)-7-氨磺酰基异吲哚啉-5-基)乙酰胺的制备

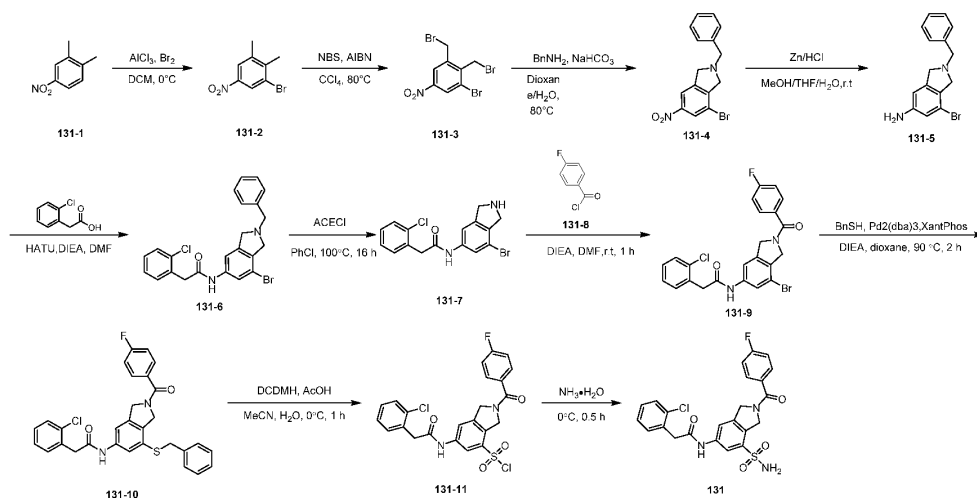
0 度下, 将中间体 130-7 反应液滴加至 1 mL 氨水中, 加完 0 度反应 10min, LCMS 显示有产物生成, 反应液加水, 用 EA 萃取, 有机相饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 通过 Prep-HPLC (分不开) 和 Prep-TLC (PE/EA=1/1) 得到产物 11.2 mg, 为白色固体. LC-MS: [M+H]⁺=436.10.

¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 10.57 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.43 (ddd, J = 9.3, 5.3, 2.2 Hz, 2H), 7.39 (s, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 4.75 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.28 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 1.46 (s, 3H).

实施例 131

化合物编号 131

2-(2-氯苯基)-N-(2-(4-氟苯甲酰)-7-氨磺酰基异二氢吲哚-5-基)乙酰胺



步骤（1）：中间体 131-2（1-溴-2,3-二甲基-5-硝基苯）的制备

中间体 131-1（1,2-二甲基-4-硝基苯）（20 g，0.132 mol）溶于 DCM（300 mL），加入 AlCl_3 （44.1 g，0.331 mol），在 0°C 下搅拌 1h，向反应液中滴加 Br_2 （31.7 g，0.198 mol），滴毕，室温搅拌 16 h。（所有操作氮气保护）。反应完毕，在 0°C 下将反应液加入到饱和 Na_2SO_3 水溶液（300 mL）中，用 DCM（200 mL*3）萃取。有机相旋干得到粗品，粗品过柱纯化（ SiO_2 ，石油醚冲洗）得到中间体 131-2（25 g，淡黄色固体，产率：82%）。

步骤（2）：中间体 131-3（1-溴-2,3-二(溴甲基)-5-硝基苯）的制备

将中间体 131-2（10 g，43.5 mmol）溶于 CCl_4 （200 mL），加入 AIBN（713 mg，4.35 mmol）和 NBS（27.1 g，152 mmol）， N_2 保护下 80°C 搅拌 16 h，反应完毕，反应液水洗（300 mL）， EtOAc （100 mL*3）萃取。有机相旋干得到粗品，粗品过柱纯化（ SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯=1/0~20/1）得到中间体 131-3（10 g，淡黄色油状，产率 59%）。

步骤（3）：中间体 131-4（2-苯甲基-4-溴-6-硝基异二氢吡啶）的制备

将中间体 131-3（10 g，25.8 mmol）溶于 dioxane（150 mL）和 H_2O （30 mL）的混合溶液中，再先后加入苄胺（2.76 g，25.8 mmol）和 NaHCO_3 （4.33 g，51.6 mmol），在 80°C 搅拌 2h。反应完毕，反应液加入水中（300 mL），再用乙酸乙酯萃取（200 mL*3），有机相旋干得到粗品，粗品过硅胶柱纯化（石油醚/乙酸乙酯=1/0~20/1）得到中间体 131-4（5 g，棕色油状，产率：58%）。LCMS: NB190125-87-03，ESI(+) m/z =--（不出产物 mass） $[\text{M}+1]^+$

步骤（4）：中间体 131-5（2-苯甲基-7-溴异二氢吡啶-5-胺）的制备

将中间体 131-4（5 g，15.0 mmol）溶于 MeOH（60 mL）和 THF（40 mL）的混合溶液中，再先后加入锌粉（9.75 g，150 mmol）和 HCl （6M in H_2O ，15 mL），25°C 搅拌 2h。反应完毕，反应液加入水中（300 mL），用饱和 NaHCO_3 水溶液调节 pH = 8，再用乙酸乙酯萃取（200 mL*3），有机相旋干得到粗品，粗品过硅胶柱纯化（石油醚/乙酸乙酯=20/1~0/1）得到中间体 131-5（3.2 g 棕色油状，产率 70%）。LCMS: NB190125-88-01，ESI(+) m/z =303.00 $[\text{M}+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.35 (s, 4H), 7.27 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.81 (s, 4H), 3.65 (s, 2H).

步骤 (5): 中间体 131-6 (N-(2-苯甲基-7-溴异二氢吡啶-5-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺) 的制备

依次将中间体 131-5 (3.2 g, 10.6 mmol), 中间体 1-12 (2-氯苯乙酸) (2.7 g, 14.4 mmol), HATU (6.02 g, 14.4 mmol), DIEA (2.72 g, 21.1 mmol) 溶于 DMF (32 mL) 中, 在室温下搅拌 12 小时。反应完毕。向反应液中加入水 (100 mL) 稀释后, 再加乙酸乙酯 (80 mL*3) 萃取。合并有机相, 依次用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品。经硅胶柱 (PE/EA = 100/1 ~ 0/1) 纯化, 得到中间体 131-6 (3.5 g, 黑色固体, 产率 72.7%)。LCMS: NB190124-29-08, ESI(+) m/z = 456.9 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 (6): 中间体 131-7 (N-(7-溴异二氢吡啶-5-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺) 的制备

中间体 131-6 (400 mg, 0.877 mmol) 溶于 PhCl (10 mL), 加入 ACECl (376 mg, 2.63 mmol) 和 4A 分子筛 (5g), 100°C 搅拌 16 h, 向反应液中加入 MeOH (5 mL), 室温搅拌 10 min, 过滤。滤液水洗 (50 mL), 再用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取一次, 有机相丢弃, 水相用 NaHCO_3 调节 $\text{pH}=9$, 再用乙酸乙酯萃取, 有机相旋干得到中间体 131-7 (100 mg, 油状, 产率 31%)。LCMS: NB190125-96-05, ESI(+) m/z = 366.95 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 (7): 中间体 131-9 (N-(7-溴-2-(4-氟苯甲酰)异二氢吡啶-5-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺) 的制备

中间体 131-7 (100 mg, 0.273 mmol) 溶于 DMF (2 mL) 中, 先后加入 DIEA 和中间体 131-8 (对氟苯甲酰氯), 室温搅拌 1h。反应液倒入水 (50 mL) 中, 再用乙酸乙酯 (40 mL*3) 萃取, 有机相旋干得到粗品, 粗品过柱纯化 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=10/1~1/1) 得到中间体 131-9 (100 mg, 白色固体, 产率 75%)。LCMS: NB190125-97-01, ESI(+) m/z = 488.95 $[\text{M}+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.03-8.97 (m, 1H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.48 - 7.37 (m, 3H), 7.36 - 7.26 (m, 4H), 4.91 (d, J = 24.0 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 29.6 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 6.8 Hz, 2H).

步骤 (8): 中间体 131-10 (N-(7-(苯甲硫基)-2-(4-氟苯甲酰)异二氢吡啶-5-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺) 的制备

将中间体 131-9 (100 mg, 0.205 mmol) 和苯硫醇 (50.8 mg, 0.410 mmol) 溶于 Dioxane (2 mL) 中, 再加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, XantPhos 和 DIEA, N_2 保护下 90°C 搅拌 2h。反应液倒入水 (50 mL) 中, 再用乙酸乙酯 (40 mL*3) 萃取, 有机相旋干得到粗品, 粗品过柱纯化 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=20/1~1/1) 得到中间体 131-10 (80 mg, 白色固体, 产率 73%)。LCMS: NB190125-98-01, ESI(+) m/z = 531.15 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 (9): 化合物 131 (2-(2-氯苯基)-N-(2-(4-氟苯甲酰)-7-氨磺酰异二氢吡啶-5-基)乙酰胺) 的制备

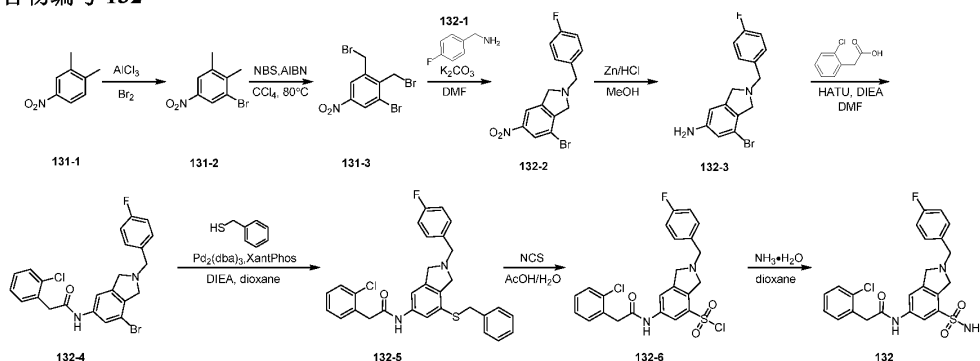
中间体 131-10 (75 mg, 0.141 mmol) 溶于 MeCN (0.5 mL) 中, 再加入 AcOH (42.3 mg, 0.705 mmol) 和 H_2O (0.1 mL), 最后加入二氯海因 (27.8 mg, 0.424 mmol), 反应液室温搅拌 1h。然后滴加到氨水

(2 mL) 中, 边滴边搅拌, 滴毕, 室温搅拌 0.5 h。反应完毕, 反应液倒入水中 (50 mL), 再用乙酸乙酯 (40 mL*3) 萃取, 有机相旋干得到粗品, 粗品反相制备得到**化合物 131** (15.7 mg, 白色固体产物, 产率 23%)。LCMS: NB190103-38-04, ESI(+) $m/z = 488.05$ $[M+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.47 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.49–7.24 (m, 6H), 5.08 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.85 (s, 2H)。

实施例 132

化合物编号 132



步骤 (1) 中间体 132-2 (4-溴-2-(4-氟苄基)-6-硝基异二氢吡啶) 的制备

将中间体 131-3 (2.5 g, 6.44 mmol), 中间体 132-1 (4-氟苄胺) (1.21 g, 9.66 mmol) 溶于 DMF (50 mL), 再加入 K_2CO_3 (1.78 g, 12.9 mmol), 反应液室温条件下搅拌 2 小时。点板检测 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1) 反应完毕。反应液水洗 (200 mL), EA 萃取 (100 mL*3), 饱和食盐水清洗有机相, 有机相旋蒸得到粗产物, 粗品过硅胶柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=0: 1~20/1) 得到 500 mg 淡黄色固体, 即**中间体 132-2**, Yield: 22%。LCMS: NB190125-80-02, ESI(+) $m/z = 350.95$ $[M+1]^+$

步骤 (2): 中间体 132-3 (7-溴-2-(4-氟苄基) 异吡啶-5-胺) 的制备

将中间体 132-2 (400 mg, 1.14 mmol), Zn (744.68 mg, 11.40 mmol), HCl (1153.52 mg, 11.40 mmol) 溶于 MeOH (3.5 mL)。反应液室温条件下搅拌 2 小时。点板检测 (PE: EA=5: 1, $R_f=0.2$, 254nm) 反应完毕。用饱和 NaHCO_3 调节 PH=8 用 EA 萃取, 饱和食盐水清洗有机相, 有机相旋蒸得到 350 mg 淡黄色固体粗品, 即**中间体 132-3**, Yield: 95.6%。

步骤 (3): 中间体 132-4 (N-(7-溴-2-(4-氟苄基) 异吡啶-5-基) -2-(2-氯苄基) 乙酰胺) 的制备

将中间体 132-3 (350 mg, 934.02 μmol), 中间体 1-12 (2-氯苄乙酸) (278.84 mg, 278.84 μmol), HATU (621.53 mg, 1.63 mmol) 和 DIEA (281.68 mg, 2.18 mmol) 溶于 DMF (3.5 mL)。反应液室温条件下搅拌 12 小时。点板检测 (PE: EA=1: 1, $R_f=0.4$, 254nm) 反应完毕, 反应液加入水, 再用 EA 萃取, 饱和食盐水清洗有机相, 干燥, 旋干得到 420 mg 淡黄色固体粗品, 即**中间体 132-4**, Yield: 88.6%。

步骤 (4): 中间体 132-5 (N-(7-(苄基硫)-2-(4-氟苄基) 异吡啶-5-基) -2-(2-氯苄基) 乙酰胺) 的制备

胺)的制备

将中间体 **132-4** (370 mg, 886.51 μmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (243.54 mg, 265.95 μmol), XantPhos (153.89 mg, 265.95 μmol), 中间体 **1-4** (苯硫醇) (330.31 mg, 2.66 mmol) 和 DIEA (229.16 mg, 1.77 mmol) 溶于 dioxane (5 mL) 中, 反应在 90°C 条件下搅拌 3 小时。点板检测 (PE: EA=2: 1, $R_f=0.5$, 254 nm) 反应完毕。反应液加入水, 再用 EA 萃取, 饱和食盐水清洗有机相, 干燥, 旋干得到 280 mg 淡黄色, 即中间体 **132-5**, 收率: 69.3%。

步骤 (5): 中间体 132-6 (6-(2-(2-氯苯基)乙酰胺)-2-(4-氟苄基)异吲唑-4-磺酰氯)的制备

将中间体 **132-5** (230 mg, 444.82 μmol), NCS (64.56 mg, 2.21 mmol) 加入到 AcOH (3 mL) 和 H_2O (1 mL) 中。反应液常温条件下搅拌 13 小时。点板检测 (DCM: MeOH=10: 1, $R_f=0.7$, 254 nm) 反应完毕, 反应液不做处理, 直接进行下一步反应, 得到产品 216 mg, 即中间体 **132-6**。

步骤 (6): 化合物 132 (2-(2-氯苯基)-N-(2-(4-氟苄基)-7-氨磺酰化碘-5-基)乙酰胺)的制备

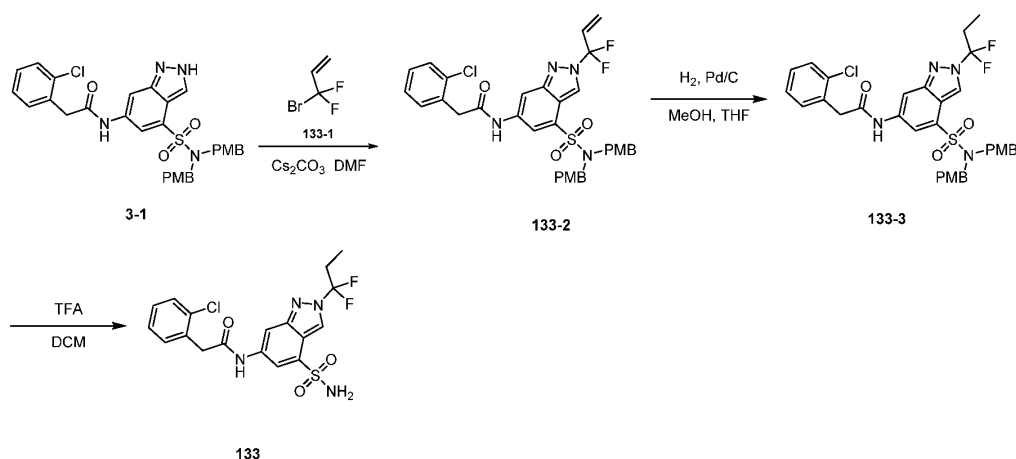
将中间体 **132-6** (216 mg, 444.82 μmol), 加入到 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (40 mL) 和 dioxane (80 mL) 中。反应液常温条件下搅拌 1 小时。点板检测 (DCM: MeOH=10: 1, $R_f=0.4$, 254 nm) 反应完毕, 反应液加入水, 再用 EA 萃取, 饱和食盐水洗涤有机相, 干燥, 旋干, 制备得到 8.2 mg 白色固体, 即化合物 **132**。收率: 3.9%, 纯度: 95.559%。LCMS: NB190046-23-01, ESI(+) $m/z = 474.00$ $[\text{M}+1]^+$ 。HPLC: NB190046-23-01,

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 23.20$ Hz, 4H), 7.43 (s, 2H), 7.43-7.33 (m, 4H), 4.87-4.66 (m, 6H), 3.87 (s, 2H)。

实施例 133

化合物编号 133

2-(2-氯苯基)-N-(2-(1,1-二氟丙基)-4-氨磺酰-2H-吲唑-6-基)乙酰胺



步骤 (1) 中间体 133-2 (N-(4-(N,N-二(4-甲氧苄基)氨磺酰)-2-(1,1-二氟烯丙基)-2H-吲唑-6-基)-2-(2-

氯苯基)乙酰胺)的制备

将中间体 3-1 (500 mg, 0.8 mmol)溶于 DMF (5 mL), 分别加入中间体 133-1 (命名) (188 mg, 1.2 mmol)、碳酸铯 (520 mg, 1.6 mmol)后室温反应 2h, TLC 显示反应完成, 反应液加水后乙酸乙酯萃取, 干燥, 浓缩, 粗品过柱纯化得到中间体 133-2, 黄色油状物体 120 mg, 收率 21.6%。LC-MS: $[M+H]^+=681.15$ 。

步骤 (2): 中间体 133-3 (N-(4-(N,N-二(4-甲氧苄基)氨磺酰)-2-(1,1-二氟丙基)-2H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺)的制备

将中间体 133-2(300 mg)溶于 MeOH (15 mL)/THF (3 mL)的混合溶剂中, 加入 Pd/C(40 mg), H₂ 下, 室温搅拌反应过夜, 将反应液过滤, 旋干, 得到黄色固体 230 mg。LC-MS: $[M+H]^+=683.20$ 。

步骤 (3): 2-(2-氯苯基)-N-(2-(1,1-二氟丙基)-4-氨磺酰-2H-吡唑-6-基)乙酰胺的制备

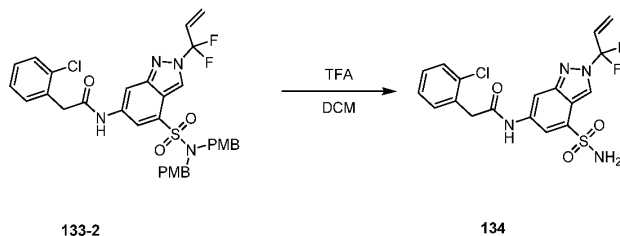
将中间体 133-3(150 mg)溶于 DCM(2 mL)中, 加入 TFA (2 mL), 40 °C, 4 h。将反应液浓缩得粗品 20mg, 送制备, 得到 6.2 mg 白色固体。LC-MS: $[2M+H]^+=885.10$ 。

¹H NMR (400 MHz, dmso) δ 10.51 (s, 2H), 8.51 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.71 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 7.51 – 7.38 (m, 4H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 6.36 – 6.28 (m, 1H), 6.17 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 6.06 – 6.01 (m, 1H), 4.60 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.86 (s, 2H)。

实施例 134

化合物编号 134

2-(2-氯苯基)-N-(2-(1,1-二氟丙基)-4-氨磺酰-2H-吡唑-6-基)乙酰胺



步骤 (1): 2-(2-氯苯基)-N-(2-(1,1-二氟丙基)-4-氨磺酰-2H-吡唑-6-基)乙酰胺的制备

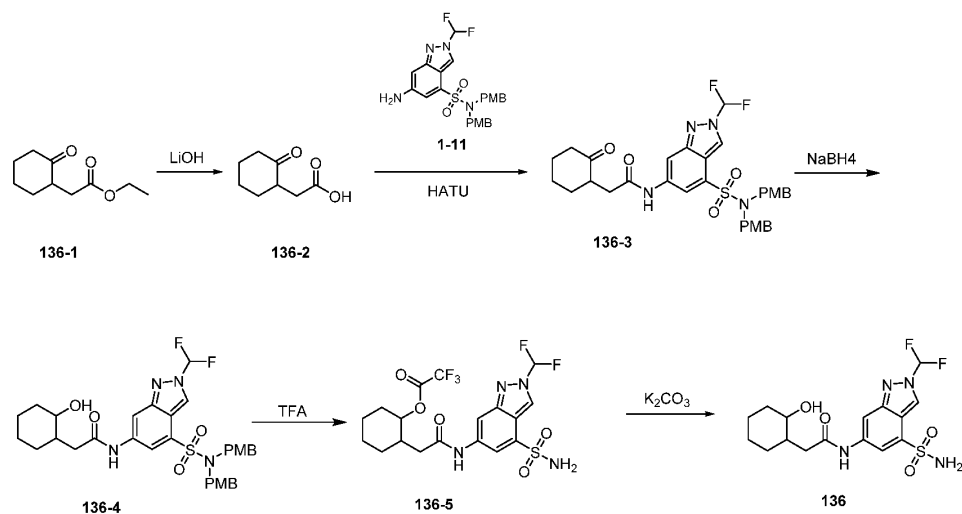
将中间体 133-2 (60 mg, 0.088 mmol)溶于 DCM(2 mL)中, 加入 TFA (2 mL), 55 °C, 3 h, 将反应液浓缩得粗品 80 mg, 粗品用 H₂O/CAN 体系经 prep-HPLC 制备分离, 冻干后得到化合物 134, 白色固体 (12.5 mg, 纯度 99.44%, 收率 31.5%)。LC-MS: $[M]^+=441$ 。

¹H NMR (400 MHz, dmso) δ 10.51 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 5.22 – 5.04 (m, 3H), 3.86 (s, 2H)。

实施例 136

化合物编号 136

N-(2-(二氟甲基)-4-氨磺酰-2H-吡唑-6-基)-2-(2-羟基环己基)乙酰胺



步骤 (1): 中间体 136-2 (2-(2-羰基环己基)乙酸) 的制备

将中间体 136-1 (乙基 2-(2-羰基环己基)乙酸酯) (500 mg, 2.71 mmol) 溶于 **THF/H₂O** (10/10 ml) 加入 **LiOH** (650 mg, 27.1 mmol), 60°C 下搅拌 24 h, 将反应液浓缩后加水, 用 1M 盐酸调至 pH 为 5 左右后 DCM 萃取两遍, 合并有机相, 依次用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩得到中间体 136-2 的浅黄色油状物粗品 (420 mg, 收率 90%)。

步骤 (2): 中间体 136-3 (N-(4-(N,N-二(4-甲氧苄基)氨基磺酰)-2-(二氟甲基)-2H-吡唑-6-基)-2-(2-羰基环己基)乙酰胺) 的制备

将中间体 136-2 (420 mg, 2.1 mmol)、中间体 1-11 (200 mg, 0.2 mmol)、**HATU** (1.1 g, 3.1 mmol)、**DIEA** (820 mg, 6.3 mmol) 溶于 **DMF** (5 ml) 中, 室温下搅拌 7 h。TLC 显示反应完毕, 反应液加水 (30 mL) 后乙酸乙酯 (10 mL) 萃取两遍, 合并有机相, 依次用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩后过柱得到中间体 136-3, 为黄色油状物 (110 mg, 收率 42%)。

步骤 (3): 中间体 136-4 (N-(4-(N,N-二(4-甲氧苄基)氨基磺酰)-2-(二氟甲基)-2H-吡唑-6-基)-2-(2-羟基环己基)乙酰胺) 的制备

将中间体 136-3 (90 mg, 0.14 mmol) 溶于 **THF** (1 ml) 中, **N₂** 保护 0°C 下加入 **硼氢化钠** (10.4 mg, 0.28 mmol) 并搅拌 2 h。TLC 显示反应完毕, 反应液加水 (5 mL) 后乙酸乙酯 (2 mL) 萃取两遍, 合并有机相, 依次用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩后得到中间体 136-4, 黄色油状物 (110 mg, 收率 100%)。

步骤 (4): 中间体 136-5 (2-(2-((2-(二氟甲基)-4-氨基磺酰-2H-吡唑-6-基)氨基)-2-羰基乙基)环己基 2,2,2-三氟乙酸酯) 的制备

将中间体 136-4 (110 mg, 0.17 mmol) 溶于 **DCM** (5 ml) 中, 加入 **TFA** (5 ml) 55°C 下搅拌 16 h。TLC 显示反应完毕, 反应液减压浓缩得到中间体 136-5, 黄色油状物粗品 180 mg, 不纯化, 直接用下一步反应。

步骤 (5): N-(2-(二氟甲基)-4-氨基磺酰-2H-吡唑-6-基)-2-(2-羟基环己基)乙酰胺的制备

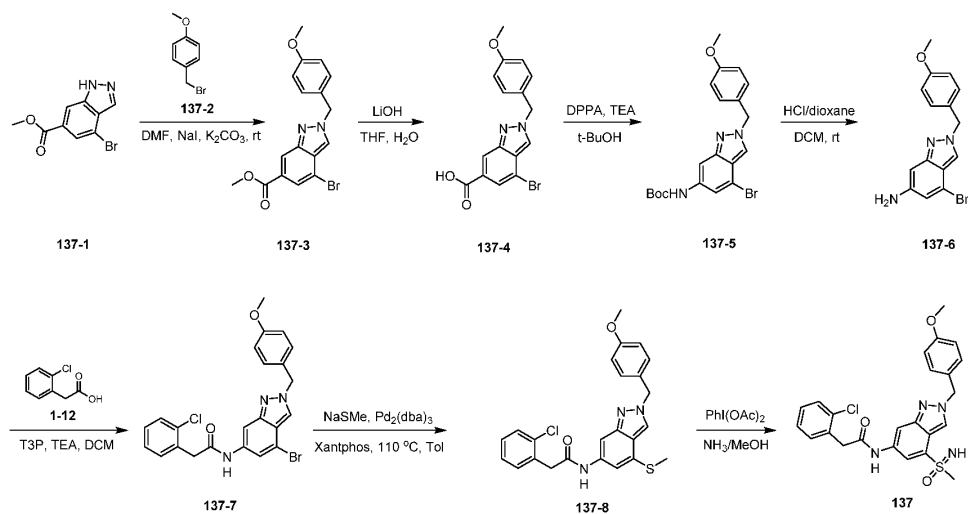
将中间体 **136-5** (180 mg, 0.36 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 中, 加入碳酸钾 (100 mg, 0.72 mmol) 40℃下搅拌 16 h。LCMS 显示反应完毕, 反应液过滤浓缩得粗品后用 H₂O/CAN 体系经 prep-HPLC 制备分离, 冻干后得到化合物 **136**, 白色固体 (10.6 mg, 纯度 99.09%, 收率 18.3%)。LC-MS: [M+]⁺=403。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.29 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 2H), 3.09 – 2.98 (m, 1H), 2.83 (dd, J = 14.3, 3.8 Hz, 1H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.68 (dd, J = 27.9, 13.6 Hz, 3H), 1.54 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.25 – 1.07 (m, 3H), 1.02 – 0.93 (m, 1H)。

实施例 137

化合物 137

2-(2-氯苯基)-N-(2-(4-甲氧基苄基)-4-(S-甲基磺酰亚胺基)-2H-吡唑-6-基)乙酰胺



步骤 (1) 中间体 137-3 (4-溴-2-(4-甲氧基苄基)-2H-吡唑-6-羧酸甲酯) 的制备

将中间体 **137-1** (2.50 g) 溶于 DMF (30 mL) 中, 加入 NaI (1.47 g)、K₂CO₃ (2.03 g) 和中间体 **137-2** (2.30 g), 室温条件下, 搅拌反应 3 h。TLC 分析 (EA:PE=1:5), 原料反应完全, 加入 50 mL 水稀释, 乙酸乙酯萃取 (50 mL x 3), 合并有机相, 旋干溶剂, 柱层析分离 (EA:PE=1:10)。LC-MS: [M+H]⁺=375。

步骤 (2): 中间体 137-4 (4-溴-2-(4-甲氧基苄基)-2H-吡唑-6-羧酸) 的制备

将 LiOH (510.6 mg, 21.32 mmol) 溶于 H₂O (4 mL) 中配成溶液, 滴加到中间体 **137-3** (1.60 g) 的 THF (12 mL) 的溶液中, 室温条件下, 搅拌反应 4 h。TLC 分析 (EA:PE=1:2), 原料反应完全, 用 HCl (aq) (12 M) 调体系的 pH 至 3, DCM 萃取 (30 mL x 3), 合并有机相, 旋干。LC-MS: [M+H]⁺=361

步骤 (3): 中间体 137-5 (4-溴-2-(4-甲氧基苄基)-2H-吡唑-6-基) 氨基甲酸叔丁酯的制备

将中间体 **137-4** (1.50 g, 4.15 mmol) 溶于 t-BuOH (15 mL), 加入 DPPA (1.71 g, 6.23 mmol) 和三乙胺 (840.5 mg, 8.31 mmol)。加完后升温至 80 °C, 搅拌反应过夜。TLC (EA:PE=1:2) 显示原料反应完全, 停止反应, 旋干溶剂, 柱层析分离 (EA:PE=1:3), 得米黄色固体 700.0 mg。LC-MS: [M+H]⁺=432。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.45 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 6.93 – 6.89 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)。

步骤 (4): 中间:137-6 (4-溴-2- (4-甲氧基苄基) -2H-吡啶-6-胺) 的制备

将中间体 137-5 (670.0 mg, 1.55 mmol) 溶于 DCM (7 mL) 中, 加入 HCl/dioxane (3 mL, 12.0 mmol)。室温条件下, 搅拌反应 1 h。TLC (EA:PE=1:2) 显示原料反应完全。旋干溶剂, 加入饱和 NaHCO_3 (aq) 调体系 pH 至 8, 加入 50 mL 水和 50 mL 二氯甲烷稀释, 分液, 收集有机相, 旋干, 得到米黄色固体 200.0 mg。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=332$ 。

步骤 (5): 中间体 137-7 (N- (4-溴-2- (4-甲氧基苄基) -2H-吡啶-6-基) -2- (2-氯苄基) 乙酰胺) 的制备

将中间体 1-12 (170.0 mg, 511.74 μmol) 溶于 DCM (10 mL) 中, 加入中间体 137-6 (131.0 mg, 767.61 μmol), T3P (244.2 mg, 767.61 μmol) 和三乙胺 (103.6 mg, 1.02 mmol)。室温条件下, 搅拌反应 3 h。TLC 分析 (EA:PE=1:1) 显示原料反应完全。加入 50 mL 水和 50 mL 二氯甲烷稀释, 分液, 收集有机相, 旋干, 柱层析分离 (EA: PE = 1: 3), 得到米黄色固体 250 mg。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=484$ 。

步骤 (6): 中间体 137-8 (2- (2-氯苄基) -N- (2- (4-甲氧基苄基) -4- (甲硫基) -2H-吡啶-6-基) 乙酰胺) 的制备

将中间体 137-7 (200.0 mg, 412.56 μmol) 溶于甲苯 (20 mL) 中, 加入 NaSMe (86.8 mg, 1.24 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (37.8 mg, 41.26 μmol), Xantphos (37.8 mg, 41.26 μmol), K_2CO_3 (114.0 mg, 825.12 μmol), 氮气保护下, 升温至 110 $^\circ\text{C}$, 搅拌反应过夜。TLC 分析 (EA:PE=1:1), 原料反应完全。旋干溶剂, 柱层析分离 (EA:PE=1:2), 得米黄色固体 190 mg。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=452$ 。

步骤 (7): 2- (2-氯苄基) -N- (2- (4-甲氧基苄基) -4- (S-甲基磺酰亚胺基) -2H-吡啶-6-基) 乙酰胺的制备

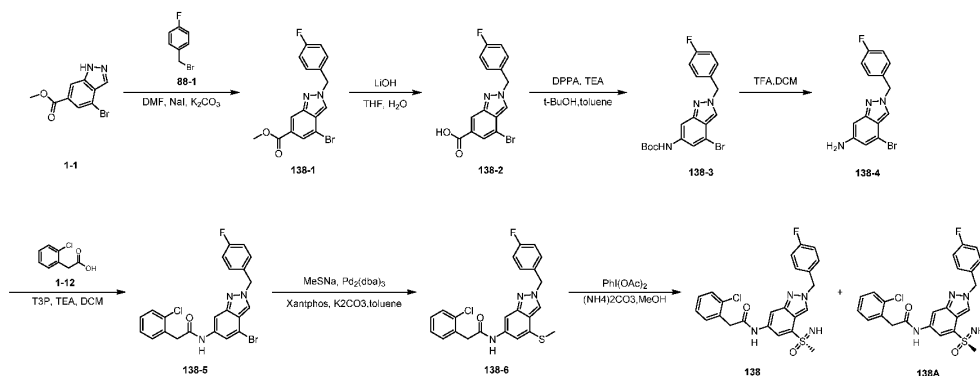
将中间体 137-8 (160.0 mg, 354.0 μmol) 溶于 MeOH (1.8 mL) 中, 配成 0.2 M 的溶液 A, 将 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (228.0 mg, 708.02 μmol) 溶于 MeOH (1.8 mL) 中配成 0.4 M 的溶液 B, 向 NH_3/MeOH (7 mol/L) (0.2 mL) 中加入 MeOH (3.3 mL) 稀释成 0.4 M 的溶液 C, 0 $^\circ\text{C}$ 条件下, 向烧瓶中同时加入溶液 A (1.8 mL), 溶液 B (1.8 mL), 溶液 C (1.8 mL), 并在 0 $^\circ\text{C}$ 条件下搅拌反应 15 min。TLC (EA:PE=1:2) 显示原料反应完全。旋干溶剂, 送制备液相分离, 甲酸, 乙腈/水体系分离。得米黄色固体 40 mg。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=483.00$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.56 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.38 – 7.34 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 6.93 – 6.89 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 4.41 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.10 (s, 3H)。

实施例 138

对应化合物编号 138,138A

(S)-2-(2-氯苄基)-N-(2-(4-氟苄基)-4-(S-甲基磺酰亚胺基)-2H-吡啶-6-基)乙酰胺 (化合物 138) 和 (R)-2-(2-氯苄基)-N-(2-(4-氟苄基)-4-(S-甲基磺酰亚胺基)-2H-吡啶-6-基)乙酰胺 (化合物 138A)



步骤（1） 中间体 138-1（甲基 4-溴-2-(4-氟苯甲基)-2H-吡唑-6-羧酸酯）的制备

将中间体 1-1 (9.2 g, 44.06 mmol), 中间体 88-1 (8.18 g, 43.29 mmol), NaI (5.41 g, 44.06 mmol), K₂CO₃ (7.48 g, 54.1 mmol) 和 DMF (90 mL) 加入反应瓶中, 反应在室温下搅拌 3h。反应液倒入水中, EA 萃取, 有机相浓缩拌样经柱层析纯化得到中间体 138-1, 黄色固体 (5.5 g), TLC (PE/EA = 6/1) 确认了产物。

步骤（2） 中间体 138-2（4-溴-2-(4-氟苯甲基)-2H-吡唑-6-羧酸）的制备

将中间体 138-1 (4.4 g, 12.11 mmol), LiOH·H₂O (2.54 g, 60.57 mmol), THF (40 mL), H₂O (10 mL) 加入反应瓶中, 反应在室温下搅拌过夜。反应液用 HCl 水溶液调 pH 至 5 左右, EA 萃取, 有机相浓缩旋干得到中间体 138-2, 淡黄色固体 (4.1g)。LC-MS: NB190044-31-02, ESI(+) m/z = 351 [M+1]

步骤（3） 中间体 138-3（叔-丁基 (4-溴-2-(4-氟苯甲基)-2H-吡唑-6-基)氨基甲酸酯）的制备

将中间体 138-2 (4.1 g, 11.74 mmol) 溶于 t-BuOH (40 mL) 和 toluene (80 mL), 向反应瓶中加入 DPPA (4.8 g, 17.61 mmol) 和 TEA (2.38 g, 23.48 mmol), N₂ 保护下, 反应在 80°C 下搅拌过夜。反应液倒入水中, EA 萃取, 有机相浓缩拌样经柱层析纯化得到中间体 138-3, 为黄色固体 (680 mg), LC-MS: NB190044-34-01, ESI(+) m/z = 422 [M+1]

步骤（4） 中间体 138-4（4-溴-2-(4-氟苯甲基)-2H-吡唑-6-胺）的制备

将中间体 138-3 (680 mg, 1.62 mmol) 溶于 DCM (6 mL), 向反应瓶中加入 TFA (3 mL), 反应在室温下搅拌 1.5h。反应液用碳酸氢钠水溶液调 pH 至 8 左右, EA 萃取, 有机相浓缩旋干得到中间体 138-4, 棕黄色固体 (500 mg)。LC-MS: ESI(+) m/z = 320 [M+1]。

步骤（5） 中间体 138-5（N-(4-溴-2-(4-氟苯甲基)-2H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺）的制备

将中间体 138-4 (240 mg, 0.75 mmol), 中间体 1-12 (153 mg, 0.90 mmol), T3P (716 mg, 1.12 mmol), Et₃N (228 mg, 2.25 mmol) 和 DCM (4 mL) 加入反应瓶中, 反应在室温下搅拌 2h。反应液倒入水中, DCM 萃取, 有机相浓缩拌样经柱层析纯化得到中间体 138-5, 黄色固体 (270 mg), LC-MS: NB190044-39-02, ESI(+) m/z = 474 [M+1]。

步骤（6） 中间体 138-6（2-(2-氯苯基)-N-(2-(4-氟苯甲基)-4-(甲硫基)-2H-吡唑-6-基)乙酰胺）的制备

将中间体 138-5 (250 mg, 0.529 mmol), MeSNa (44 mg, 0.635 mmol), K₂CO₃ (146 mg, 1.06

mmol), toluene(4mL)加入反应瓶中, 向反应瓶中加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (48 mg, 0.0529 mmol), Xantphos(31 mg, 0.0529 mmol), N_2 置换 3min 后, 密闭瓶盖, 反应液在 110°C 下搅拌过夜. 反应液倒入水中, EA 萃取, 有机相浓缩拌样经柱层析纯化得到中间体 138-6, 黄色固体 (150 mg), LC-MS: NB190044-42-02, ESI(+) $m/z = 440$ [M+1].

步骤 (7) (S)-2-(2-(4-氟苯基)-N-(2-(4-氟苯甲基)-4-(S-甲基磺亚胺酰基)-2H-吡啶-6-基)乙酰胺 (138) & (R)-2-(2-(4-氟苯基)-N-(2-(4-氟苯甲基)-4-(S-甲基磺亚胺酰基)-2H-吡啶-6-基)乙酰胺 (138A) 的制备

将中间体 138-6 (80 mg, 0.182 mmol) 溶于 MeOH(5 mL), 0°C 下向反应瓶中依次加入 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (52 mg, 0.546 mmol), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (117 mg, 0.364 mmol), 反应液在 0°C 下搅拌 20min 后继续室温搅拌. 反应液用亚硫酸钠水溶液淬灭, EA 萃取, 有机相浓缩旋干后送制备得化合物 138, 白色固体 (8.6 mg) 和化合物 138A, 白色固体 (12.0 mg)。

NOE 数据及说明

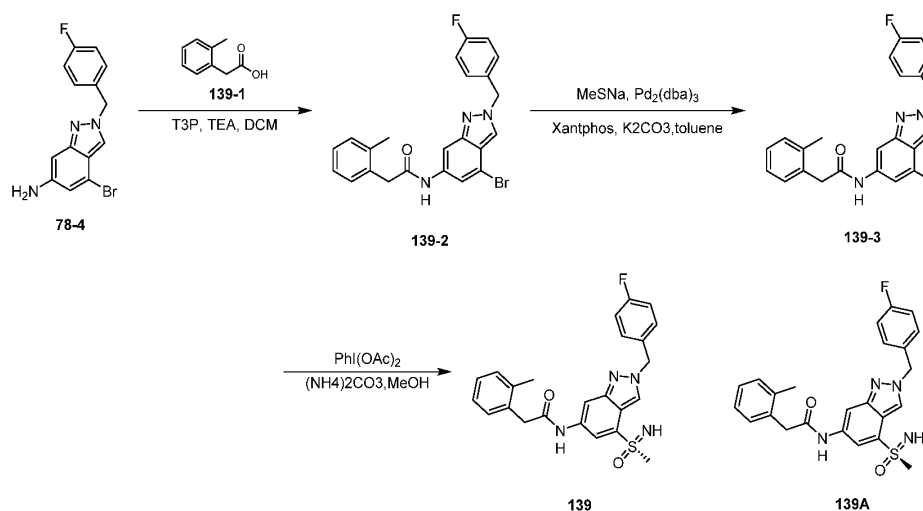
化合物 138: LC-MS: NB190044-49-01, ESI(+) $m/z = 471$ [M+1]. ^1H NMR (400 MHz, dmsO) δ 10.53 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.35 (s, 4H), 7.23 (s, 2H), 7.09 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.57 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.23 (s, 3H).

化合物 138A: LC-MS: NB190044-49-02, ESI(+) $m/z = 471$ [M+1]. ^1H NMR (400 MHz, dmsO) δ 10.51 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.33 (s, 4H), 7.21 (s, 2H), 7.07 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.55 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.20 (s, 3H)。

实施例 139

对应化合物编号 139, 139A

(S)-N-(2-(4-氟苯基)-4-(S-甲基磺亚胺酰基)-2H-吡啶-6-基)-2-(邻苯甲基)乙酰胺 (化合物 139) 和 (R)-N-(2-(4-氟苯基)-4-(S-甲基磺亚胺酰基)-2H-吡啶-6-基)-2-(邻苯甲基)乙酰胺 (化合物 139A) 的制备



步骤 (1): 中间体 139-2 (N-(4-溴-2-(4-氟苯甲基)-2H-吡啶-6-基)-2-(o-苯甲基)乙酰胺) 的制备

将中间体 **138-4** (120 mg, 0.375 mmol), 中间体 **139-1** (68 mg, 0.45 mmol), T3P(358 mg, 0.56 mmol), Et3N(114 mg, 1.12 mmol)和 DCM (2 mL) 加入反应瓶中, 反应在室温下搅拌过夜。反应液倒入水中, DCM 萃取, 有机相浓缩拌样经柱层析纯化得到中间体 **139-2**, 黄色固体 (140 mg), LC-MS: NB190044-41-02, ESI(+) $m/z = 454$ [M+1]

步骤 (2) 中间体 **139-3** (N-(2-(4-氟苯甲基)-4-(甲硫基)-2H-吡唑-6-基)-2-(o-苯甲基)乙酰胺) 的制备

将中间体 **139-2** (130 mg, 0.287 mmol), MeSNa(101 mg, 1.44 mmol), K2CO3 (79 mg, 0.575 mmol), toluene(4mL)加入反应瓶中, 向反应瓶中加入 Pd2(dba)3(26 mg, 0.0287 mmol), Xantphos(17 mg, 0.0287 mmol), N2 置换 3min 后, 密闭瓶盖, 反应液在 110°C 下搅拌过夜。反应液倒入水中, EA 萃取, 有机相浓缩拌样经柱层析纯化得到中间体 **139-3**, 黄色固体 (80 mg), TLC(PE/EA=3/1)确认了产物。

步骤 (3) S)-N-(2-(4-氟苯甲基)-4-(S-甲基磺亚胺酰基)-2H-吡唑-6-基)-2-(邻苯甲基)乙酰胺和 (R)-N-(2-(4-甲基苯甲基)-4-(S-甲基磺亚胺酰基)-2H-吡唑-6-基)-2-(邻苯甲基)乙酰胺的制备

将中间体 **139-3** (70 mg, 0.167 mmol) 溶于 MeOH(2 mL), 0°C 下向反应瓶中依次加入 (NH4)2CO3(48 mg, 0.501mmol), PhI(OAc)2(107 mg, 0.334 mmol), 反应液在 0°C 下搅拌 20min 后继续室温搅拌。反应液用亚硫酸钠水溶液淬灭, EA 萃取, 有机相浓缩旋干后送制备得化合物 **139**, 白色固体 (4.4 mg) 和化合物 **139A**, 白色固体 (2.8 mg)。

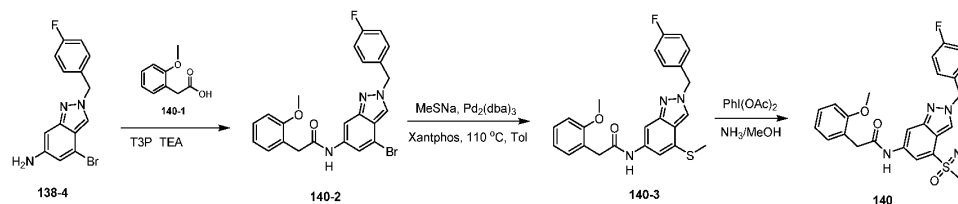
化合物 **139**: LC-MS: NB190044-50-01, ESI(+) $m/z = 451$ [M+1]。 ¹H NMR (400 MHz, dmso) δ 10.49 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 7.21 – 7.03 (m, 6H), 5.64 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

化合物 **139A**: LC-MS: NB190044-50-02, ESI(+) $m/z = 451$ [M+1]。 ¹H NMR (400 MHz, dmso) δ 10.50 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.26 – 7.23 (m, 1H), 7.20 – 7.07 (m, 6H), 5.64 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

实施例 140

化合物编号 140

命名: N-(2-(4-氟苯甲基)-4-(S-甲基磺亚胺酰基)-2H-吡唑-6-基)-2-(2-甲氧苯基)乙酰胺



步骤 (1) 中间体 **140-2** (N-(4-溴-2-(4-氟苯甲基)-2H-吡唑-6-基)-2-(2-甲氧苯基)乙酰胺) 的制备

将中间体 **138-4** (130 mg, 0.4 mmol)、中间体 **140-1** (100 mg, 0.6 mmol)、T3P(190 mg, 0.6 mmol)、TEA (120 mg, 1.2 mmol) 溶于 DCM (2 ml) 中, 室温条件下搅拌 2 h。TLC 显示反应完毕, 反应液减压浓缩过柱得到中间体 **140-2**, 黄色油状物 (138 mg, 收率 73.7%)。LC-MS: [M]⁺=468。

步骤(2) 中间体 **140-3** (N-(2-(4-氟苯基)-4-(甲硫基)-2H-吡唑-6-基)-2-(2-甲氧苯基)乙酰胺) 的制备

将中间体 **140-2** (138 mg, 0.3 mmol) 溶于甲苯 (10 mL) 中, 加入甲硫醇钠 (63 mg, 0.9 mmol)、K₂CO₃ (83 mg, 0.6 mmol)、Pd₂(dba)₃ (27.4 mg, 0.02 mmol)、xantphos (17.4 mg, 0.03 mmol) 后 N₂ 保护 110°C 下反应过夜, TLC 显示反应完成, 反应液加水, 乙酸乙酯萃取后浓缩过柱, 得到中间体 **140-3**, 黄色油状物 (100 mg, 收率 82.6%), LC-MS: [M+1]⁺=436。

步骤(3) N-(2-(4-氟苯基)-4-(S-甲基磺亚胺酰基)-2H-吡唑-6-基)-2-(2-甲氧苯基)乙酰胺的制备

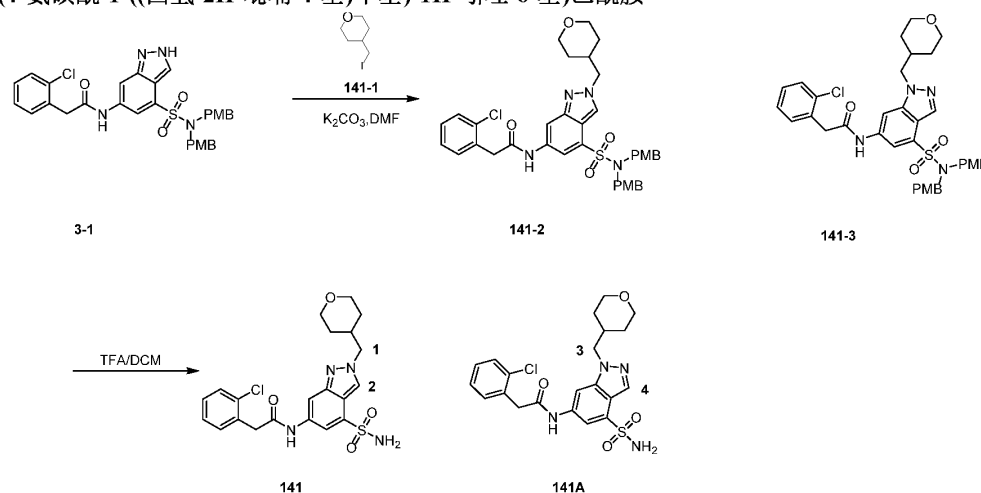
将中间体 **140-3** (100 mg, 0.23 mmol) 溶于甲醇 (3 mL) 中, 0°C 加入碳酸铵 (66 mg, 0.69 mmol) 后分批加入醋酸碘苯 (148 mg, 0.46 mmol), 加完继续该温度下反应 20 min, 然后室温下搅拌 3 h。TLC 显示反应完毕, 反应液减压浓缩得到粗品。粗品用 H₂O/CAN 体系经 prep-HPLC 制备分离, 冻干后得到化合物 **140**, 白色固体 (7.3 mg, 纯度 97.16%, 收率 10.6%)。LC-MS: [M+1]⁺=467。

¹H NMR (400 MHz, dmso) δ 10.28 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.08 (dd, J = 20.8, 7.2 Hz, 4H), 6.90 – 6.75 (m, 2H), 5.54 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.99 (s, 3H)。

实施例 141

化合物编号 141、141A

命名: 2-(2-氯苯基)-N-(4-氨基磺酰-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2H-吡唑-6-基)乙酰胺 和 2-(2-氯苯基)-N-(4-氨基磺酰-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡唑-6-基)乙酰胺



步骤(1) 中间体 **141-2** (N-(4-(N,N-二(4-甲氧苄基)氨基磺酰)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺) 和中间体 **141-3** (N-(4-(N,N-二(4-甲氧苄基)氨基磺酰)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡唑-6-基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺) 的制备

将中间体 **3-1** (600 mg, 0.992 mmol) 溶于 DMF (4 mL) 中, 加入中间体 **141-1** (4-(碘甲基)四氢-2H-吡喃) (336.2 mg, 1.49 mmol) 和 K₂CO₃ (411 mg, 2.97 mmol)。反应在 80°C 下搅拌过夜。将反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩旋干得到中间体 **141-2** 和中间体 **141-3** 的混合物 710 mg

黄色油状粗品产物。LC-MS: NB190114-58-02, ESI(+) $m/z = 703[M+1]$.

步骤 (2) 2-(2-氯苯基)-N-(4-氨磺酰-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2H-吡唑-6-基)乙酰胺 和 2-(2-氯苯基)-N-(4-氨磺酰-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡唑-6-基)乙酰胺的制备

将中间体 141-2 和中间体 141-3 的混合物 (710 mg, 1.01 mmol) 溶于 DCM (3 mL), 向反应瓶中加入 TFA (6 mL), 反应在 30°C 下搅拌 3h。反应液 pH 调至 8 左右, DCM 萃取, 有机相浓缩旋干得粗品。粗品用 H₂O/ACN 体系经 prep-HPLC 制备分离, 冻干后得化合物 141 淡黄色固体 (78.7 mg, 纯度 98.419%), 得化合物 141A, 白色固体 (151.6 mg, 纯度 98.780%)。

NOE 数据及说明

NOE 表明 1 号氢 ($\delta = 4.32$) 与 2 号氢 ($\delta = 7.70$) 有相关信号, 证实为化合物 141

NOE 表明 3 号氢 ($\delta = 4.25$) 与 4 号氢 ($\delta = 7.69$) 没有相关信号, 证实为化合物 141A

化合物 141: LC-MS: NB190114-62-01, ESI(+) $m/z = 463[M+1]$ 。¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 10.50 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 2H), 4.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.80 (dd, $J = 11.2, 2.4$ Hz, 2H), 3.28-3.17 (m, 2H), 2.27-2.12 (m, 1H), 1.41 – 1.23 (m, 4H).

化合物 141A: LC-MS: NB190114-62-02, ESI(+) $m/z = 463[M+1]$ 。¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 10.70 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 4.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.81 – 3.72 (m, 2H), 3.24-3.13 (m, 2H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.39 – 1.17 (m, 4H)。

生物试验

实施例 A 体外生物活性评价

对本发明中化合物的拮抗剂特性利用 FLIPR (荧光成像读板仪) 法进行测定, 所述化合物是由 HEK293 细胞 (人肾上皮细胞系, ATCC) 中所表达的 hP2X4 (人嘌呤能 P2X 受体亚型 4, 登录号 NM_001256796.2) 激活所诱导的细胞内钙升高的抑制剂。

将稳定表达 hP2X4 的 HEK293 细胞置于 37°C, 湿度 5% 的细胞培养箱中, 以含有 10% FBS (胎牛血清, Biosera, FB-1058/500), 1% 青霉素-链霉素 (Gibco, 15140-122), 和 1 mg/mL G418 (CABIOCHE, 345810) 的 DMEM 高糖培养基进行培养。在 FLIPR 实验前 18-24 小时, 将细胞以 400000 cells/mL 的密度接种到 384 孔中 (10000 cells/well), 在细胞培养箱中温育过夜。实验当天, 弃去培养基, 将细胞在 FLIPR 缓冲液 (每 30 mL 缓冲液中含有 0.3 mL 丙磺舒 (Thermo, P36400), 0.6 mL 1M HEPES (Invitrogen, 15630080) 和 29.1 mL HBSS (Invitrogen, 14065056)) 中进行洗涤。每孔加入 20 μ L 0.5 $\times$ Calcium 6 荧光染料 (Molecular Devices, R8190), 在 37°C 下染料荷载温育 1.5 小时。随后将 10 μ L 供试化合物 (以 10 mM 的浓度溶解于 DMSO 中并用缓冲液进行系列稀释) 或溶媒加入各孔, 并使其在室温下平衡 30 min。然后将细胞板放入 FLIPR 中, 进行基线荧光测量 (激发波长为 485 nm, 发射波长为 525-535 nm)。随后以 10 μ L/孔加入激动剂 (终浓度 2.5 μ M 的 BZ-ATP (Sigma, B6396)) 或溶媒 (超纯水), 以 1

秒的时间间隔测量荧光值 2 分钟，最后对输出的荧光计数进行分析。

使用上述方法获得的 IC₅₀ 示于表 1 中。

表 1 对于实施例 1-56 的化合物对 P2X4 受体所获得的 IC₅₀

化合物	P2X4 IC ₅₀ (nM)	化合物	P2X4 IC ₅₀ (nM)
化合物 1	29.1	化合物 2	5.4
化合物 3-A	4.9	化合物 3-B	6.3
化合物 4-A	A	化合物 4-B	A
化合物 5-A	5.24	化合物 5-B	2.2
化合物 6-A	1.16	化合物 6-B	B
化合物 7-A	4.8	化合物 7-B	2.33
化合物 8-A	13.85	化合物 8-B	0.38
化合物 9	A	化合物 10	B
化合物 11	A	化合物 12-A	31
化合物 12-B	21.8	化合物 13	B
化合物 14-A	A	化合物 14-B	A
化合物 15-A	119.4	化合物 15-B	B
化合物 16-A	B	化合物 16-B	A
化合物 17	B	化合物 18	B
化合物 19	B	化合物 20	B
化合物 21	B	化合物 22	B
化合物 23	B	化合物 24-A	1.6
化合物 24-B	A	化合物 25	B
化合物 26-A	6.1	化合物 26-B	D
化合物 27-A	D	化合物 27-B	C
化合物 28	B	化合物 29	B
化合物 30	B	化合物 31-A	A
化合物 31-B	A	化合物 32-A	A
化合物 32-B	B	化合物 33	A
化合物 34	B	化合物 35-A	B
化合物 35-B	B	化合物 36-A	B
化合物 36-B	B	化合物 37-A	B
化合物 37-B	B	化合物 38	B
化合物 39	B	化合物 40-A	B

化合物 40-B	A	化合物 41	B
化合物 42-A	B	化合物 42-B	D
化合物 43	B	化合物 44	36.8
化合物 45	B	化合物 46	B
化合物 47	16.99	化合物 48-A	D
化合物 48-B	D	化合物 49	89.53
化合物 50	C	化合物 51	934
化合物 52	D	化合物 53	D
化合物 54	D	化合物 55	B
化合物 56	B	化合物 108	C
化合物 58	D	化合物 110	C
化合物 59	D	化合物 110A	D
化合物 75	D	化合物 113	D
化合物 82	A	化合物 115	D
化合物 83	A	化合物 116	D
化合物 85	A	化合物 118	D
化合物 86	A	化合物 118A	D
化合物 87	A	化合物 120	C
化合物 88	A	化合物 120A	C
化合物 88A	A	化合物 130	D
化合物 89	A	化合物 131	B
化合物 89A	A	化合物 132	D
化合物 90	A	化合物 133	B
化合物 90A	A	化合物 134	B
化合物 91	A	化合物 135	C
化合物 91A	A	化合物 136	D
化合物 92	A	化合物 137	D
化合物 92A	A	化合物 138	D
化合物 93	A	化合物 138A	D
化合物 94	A	化合物 139	D
化合物 95	A	化合物 139A	D
化合物 95A	A	化合物 140	D
化合物 101	B	化合物 141	C

化合物 101A	B	化合物 141A	C
化合物 25A	B		

A: IC₅₀≤10 nM, B: 10<IC₅₀≤50 nM, C: 50<IC₅₀≤200 nM, D: 200<IC₅₀≤5000 nM。

由表 1 数据可见,本发明的化合物具有良好的 P2X₄ 抑制活性,我们优选 IC₅₀<500 nM 的化合物,更优选 IC₅₀<100 nM 的化合物。

实施例 B 单纯柠檬酸咳嗽模型活性测试

将雄性 Dunkin Hartley 豚鼠 (300-350 g) 置于动物雾化箱中,关闭雾化箱门,同时开启超声雾化器 (广东粤华),以最大雾化量 (约 2 mL/min) 往雾化箱中充 17.5% 的柠檬酸气体,持续雾化 20 s,并从雾化开始时计时,持续观察动物在 10 min 内的咳嗽表现。10 min 观察期间需要进行咳嗽人工计数,根据豚鼠咳嗽姿势如腹部抽动、嘴巴张开、头部下勾等以及咳嗽声音判断咳嗽次数,记录前 5 min 咳嗽次数、10min 咳嗽次数,同时记录豚鼠的咳嗽潜伏期,即从柠檬酸诱导开始至第 1 次咳嗽出现的时间。

咳嗽抑制率 Vs 溶媒表示柠檬酸激发时,给药组与溶媒组相比咳嗽次数的减少百分比

(咳嗽抑制率 Vs 溶媒 = $\frac{\text{溶媒组咳嗽次数}-\text{各给药组咳嗽次数}}{\text{溶媒组咳嗽次数}} \times 100\%$);

咳嗽抑制率 Vs 基础值表示给药组给药前后自身咳嗽次数的减少百分比(咳嗽抑制率 Vs 基础值 =

$\frac{\text{给药前咳嗽次数}-\text{给药后组咳嗽次数}}{\text{给药前咳嗽次数}} \times 100\%$)。

表 2 对于部分化合物在体内所获得的咳嗽次数和抑制率

	溶媒组		右美沙芬 60mg/kg		化合物 1 20mg/kg		化合物 1 60mg/kg	
	给药前	给药后	给药前	给药后	给药前	给药后	给药前	给药后
平均咳嗽次数	18.5	19.25	18.57	12.71	18.57	15.29	18.50	10.25
咳嗽抑制率 Vs 溶媒 (%)	/		33.95		20.59		46.75	
咳嗽抑制率 Vs 基础值 (%)	/		31.54		17.69		44.59	
咳嗽潜伏期 (S)	83.63	63.13	73.43	154.29	94.29	214.29	84.88	221.75

以化合物 1 为代表,开展以上实验,如表 2 的结果显示;与空白溶媒组或与自身给药前相比,20 和 60 mg/kg 的化合物 1 均能够剂量依赖的减少咳嗽次数,延长咳嗽潜伏期,且 60mg/kg 剂量组存在显著性改善作用,并与同剂量阳性化合物右美沙芬的药效相比无显著差异,说明化合物 1 具有减少咳嗽次数,提高咳嗽潜伏期的作用,并与阳性化合物相当。

实施例 C 体外细胞毒性测试

对本发明中化合物的体外细胞毒性测试在 HepG2 细胞中利用 CCK-8 法进行测定。收集对数期的 HepG2 细胞 (北纳生物),调整细胞悬液浓度,以 50000 cells/well 在 96 孔细胞培养板中铺板,将细胞置于 5%, 37℃ 的细胞培养箱中孵育过夜,待板中细胞融合度达到 80-90%后,换液加入各浓度梯度的供试化合物或溶媒 (DMSO),在 5%, 37℃ 的细胞培养箱中孵育 48 小时。处理结束后,弃去板内培

培养基,用 PBS 洗涤 2 遍,每孔加入 100 μL CCK-8 工作液(碧云天生物技术),37 $^{\circ}\text{C}$ 避光孵育 1.5 小时,酶标仪上检测 OD_{450nm}处各孔的吸光值,分析计算各化合物的 CC₅₀。

使用上述方法获得的 CC₅₀ 示于表 3 中。

表 3 对于部分化合物所获得的 CC₅₀

化合物	HepG2 CC ₅₀ (μM)	化合物	HepG2 CC ₅₀ (μM)
化合物 1	>200	化合物 2	>200
化合物 5-A	>200	化合物 5-B	>200
化合物 6	>200	化合物 7-B	150.18
化合物 8-A	>200	化合物 8-B	>200
化合物 12-A	>200	化合物 24-B	>200
化合物 26-A	>200	化合物 35-A	>200
化合物 35-B	>200	化合物 47	>200
化合物 88	>200	化合物 91	>200
化合物 91A	>200	化合物 133	>100

由表 3 数据可见,本发明的大部分化合物都具有较好的安全性,CC₅₀ 范围均>30 μM ,满足一般化合物体外对细胞毒性的要求,我们优选 CC₅₀>30 μM 的化合物,更优选 CC₅₀>100 μM 的化合物。

实施例 D 体外代谢稳定性试验

对本发明中化合物的体外代谢稳定性利用各种属肝微粒体温孵法进行测定。在肝微粒体反应体系中(1 mg/mL 肝微粒体蛋白,25 U/mL 6-磷酸葡萄糖脱氢酶,1 mM NADP,6 mM D-6-磷酸葡萄糖,5 mM MgCl₂)加入适量供试化合物,放入 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴锅温孵启动反应,于各时间点取 100 μL 反应液加入至含 400 μL 0 $^{\circ}\text{C}$ 预冷的内标工作液(含 200 ng/mL 地塞米松、双氯酚酸、甲苯磺丁脲、拉贝洛尔的乙腈溶液)离心管中,终止反应,4 $^{\circ}\text{C}$ 离心机 10000 g 离心 10 min,取上清液进 LC-MS 进行分析检测,获得供试化合物在各种属肝微粒体中的体外代谢半衰期。

使用上述方法获得的 T_{1/2} 示于表 4 中。

表 4 对于部分化合物所获得的 T_{1/2}

化合物	人肝微粒体 T _{1/2} min	大鼠肝微粒体 T _{1/2} min	豚鼠肝微粒体 T _{1/2} min
化合物 1	692.79	362.05	154.5
化合物 2	154.05	48.52	212.58
化合物 3-A	6341.77		
化合物 3-B	154.75		
化合物 4-B	73.59	/	/
化合物 5-A	357.89	142.01	5.87

化合物 5-B	65.64	/	/
化合物 6	36.79	/	/
化合物 7-A	59.27	/	/
化合物 7-B	32.48	/	/
化合物 8-A	35.04	/	/
化合物 8-B	26.93	/	/
化合物 10	24.46		
化合物 12-A	NA	/	/
化合物 12-B	18.06	/	/
化合物 14-B	96.58	/	/
化合物 24-A	64.85		
化合物 24-B	110.56	46.06	144.45
化合物 26-A	125.38	/	/
化合物 31-A	44.89	/	/
化合物 35-A	372.69	/	/
化合物 35-B	279.88	/	/
化合物 36-A	86.33	/	/
化合物 36-B	57.70	/	/
化合物 37-A	79.25	/	/
化合物 44	305.09	91.67	71.81
化合物 47	784.52	/	/
化合物 53	227.67	45.20	9.26
化合物 88	512.69	124.09	120
化合物 91	193.85	110.48	48.57
化合物 91A	100.96	125.14	85.45
化合物 101	111.34	/	/
化合物 101A	71.15	/	/
化合物 110	430.96	68.86	/
化合物 110A	52.9	20.09	/
化合物 120	63.4	13.56	/

化合物 120A	22.24	8.23	/
化合物 133	1501.57	135.84	/
化合物 134	824.67	193.37	/
化合物 141	64.32	13.56	

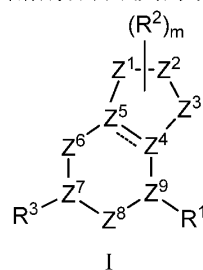
注：NA 表示基本不代谢；“/”表述未测。

由表 4 数据可见，本发明的化合物在人、大鼠、豚鼠中都具有较好的代谢稳定性，本发明优选在人肝微粒体中 $T_{1/2}>30\text{ min}$ 的化合物，更优选在人肝微粒体中 $T_{1/2}>90\text{ min}$ 的化合物。

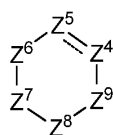
尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例，可以理解的是，上述实施例是示例性的，不能理解为对本发明的限制，本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。

权利要求

1. 一种如式 I 所示的含苯环的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其同位素化合物、其晶型、其氮氧化物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物:

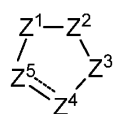


其中, $\begin{matrix} Z^5 \\ \diagdown \\ \cdots \\ \diagup \\ Z^4 \end{matrix}$ 为单键或双键;



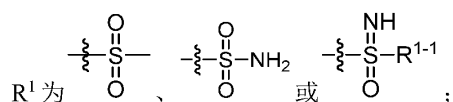
为苯环、“杂原子数为1个、2个或3个，杂原子选自N、O和S中的一种或多种的6

元杂烷环”、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 6 元杂烯环”或“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 6 元杂芳环”；



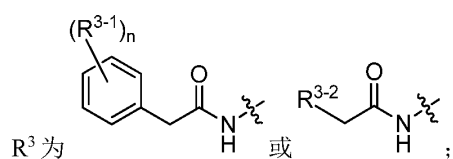
为“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂芳

环”或“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂烯环”；



R^{1-1} 为卤素、羟基、氨基、 $-NHR^{1-1-4}$ 、 $-N(R^{1-1-5})(R^{1-1-6})$ 、 $C_1\sim C_6$ 的烷基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷基、被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、或、被一个或多个 R^{1-1-3} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~7 元杂环烷基”；

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 、 R^{1-1-4} 、 R^{1-1-5} 和 R^{1-1-6} 独立地为卤素、羟基、 $C_1\sim C_6$ 的烷基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基或“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~7 元杂环烷基”；



n 为 0、1、2 或 3;

R^{3-1} 独立地为卤素、羟基、 $C_1\sim C_6$ 的烷基、 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、或、 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基;

R^{3-2} 为被一个或多个 R^{3-2-1} 取代的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂环烷基”、或、被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”;

R^{3-2-1} 、 R^{3-2-2} 和 R^{3-2-3} 独立地为卤素、羟基、 $C_1\sim C_6$ 的烷基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基、或、 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基;

m 为 0、1 或 2;

R^2 为氧代、卤素、氰基、 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基、 $C_2\sim C_6$ 的烯基、被一个或多个 R^{2-7} 取代的 $C_2\sim C_6$ 的烯基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-3} 取代的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂环烷基”、“杂原子数为 1 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种的 4 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{2-6} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”、苯基、被一个或多个 R^{2-4} 取代的苯基、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”、被一个或多个 R^{2-5} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”或 $-(C=O)-R^{2-2}$;

R^{2-1} 独立地为羟基、卤素、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-1-8} 取代的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{2-1-7} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”、苯基、被一个或多个 R^{2-1-1} 取代的苯基、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”、被一个或多个 R^{2-1-6} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”、 $-OR^{2-1-2}$ 、 $-N(R^{2-1-3})(R^{2-1-4})$ 、或、 $-S(=O)_2-R^{2-1-5}$;

R^{2-1-1} 、 R^{2-1-6} 、 R^{2-1-7} 和 R^{2-1-8} 独立地为氧代、羟基、氨基、羧基、卤素、 $-CN$ 、 $C_1\sim C_6$ 的烷基、被一个或多个卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷基、 $-OR^{2-1-1-1}$ 、或、 $-N(R^{2-1-1-2})(R^{2-1-1-3})$; $R^{2-1-1-1}$ 、 $R^{2-1-1-2}$ 和 $R^{2-1-1-3}$ 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基;

R^{2-1-2} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基;

R^{2-1-3} 和 R^{2-1-4} 独立地为氢、 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基;

R^{2-1-5} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基;

R^{2-3} 和 R^{2-6} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基;

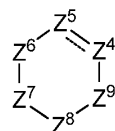
R^{2-4} 和 R^{2-5} 独立地为卤素、羟基、 $-N(R^{2-4-1})(R^{2-4-2})$ 或 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基; R^{2-4-1} 和 R^{2-4-2} 独立地为氢、 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基;

R^{2-7} 独立地为卤素;

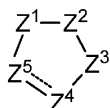
R^{2-2} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、苯基、或、被一个或多个 R^{2-2-1} 取代的苯基; R^{2-2-1} 独立地

为卤素。

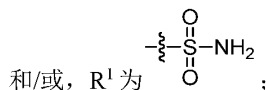
2. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的含苯环的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其同位素化合物、其晶型、其氮氧化物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，



其特征在于，为苯环或“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N 的 6 元杂芳环”；

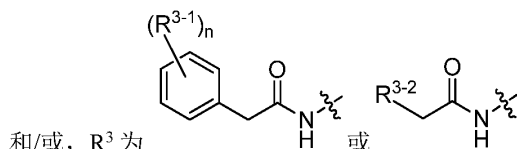


和/或，为“杂原子数为 1 个或 2 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂芳环”或“杂原子数为 1 个或 2 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂烯环”；



和/或， R^1 为

和/或， R^{1-1} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基；



和/或， R^3 为

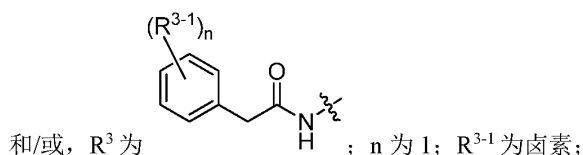
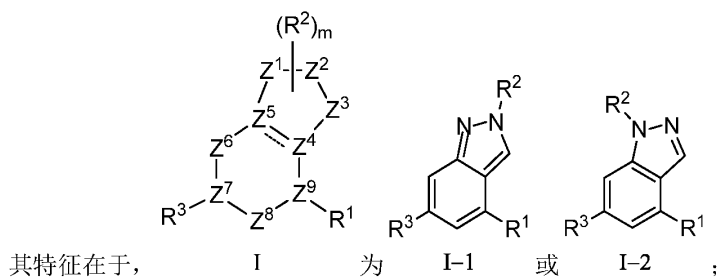
烷氧基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、或、 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基； R^{3-2} 为被一个或多个 R^{3-2-1} 取代的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、或、被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”； R^{3-2-1} 和 R^{3-2-3} 独立地为卤素或羟基；

和/或， R^2 为卤素、氰基、 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基、 $C_2\sim C_6$ 的烯基、被一个或多个 R^{2-7} 取代的 $C_2\sim C_6$ 的烯基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-3} 取代的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂环烷基”、“杂原子数为 1 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种的 4 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{2-6} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{2-4} 取代的苯基或 $-(C=O)-R^{2-2}$ ；

R^{2-1} 独立地为羟基、卤素、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-1-8} 取代的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{2-1-1} 取代的苯基、被一个或多个 R^{2-1-6} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”、 $-OR^{2-1-2}$ 、 $-N(R^{2-1-3})(R^{2-1-4})$ 、或、 $-S(=O)_2-R^{2-1-5}$ ； R^{2-1-1} 、 R^{2-1-6} 和 R^{2-1-8} 独立地为羟基、氨基、卤素、 $-CN$ 、 $C_1\sim C_6$ 的烷基、被一个或多个卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷基、 $-OR^{2-1-1-1}$ 、或、 $-N(R^{2-1-1-2})(R^{2-1-1-3})$ ； $R^{2-1-1-1}$ 、 $R^{2-1-1-2}$ 和 $R^{2-1-1-3}$ 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基； R^{2-1-2} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基； R^{2-1-3} 和 R^{2-1-4} 独立地为氢、 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基； R^{2-1-5} 独立地为 $C_1\sim C_6$

的烷基或 C₃~C₆ 的环烷基; R²⁻³ 和 R²⁻⁶ 独立地为 C₁~C₆ 的烷基; R²⁻⁴ 独立地为卤素; R²⁻⁷ 独立地为卤素; R²⁻² 为 C₁~C₆ 的烷基、C₃~C₆ 的环烷基、苯基、或、被一个或多个 R²⁻²⁻¹ 取代的苯基; R²⁻²⁻¹ 独立地为卤素。

3. 如权利要求 2 所述的如式 I 所示的含苯环的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其同位素化合物、其晶型、其氮氧化物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物,



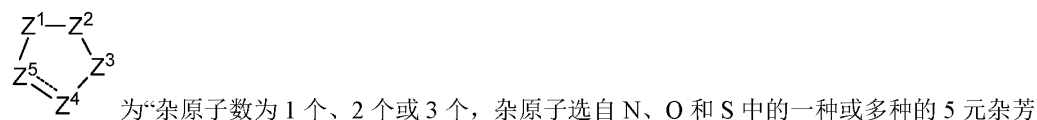
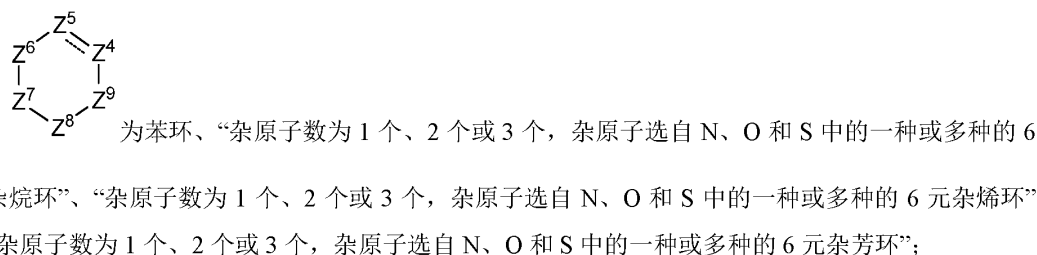
和/或, m 为 0 或 1;

和/或, R² 为 C₁~C₁₀ 的烷基、被一个 R²⁻¹ 取代的 C₁~C₁₀ 的烷基、或、C₃~C₆ 的环烷基; R²⁻¹ 独立地为卤素、C₃~C₆ 的环烷基、被一个或多个 R²⁻¹⁻¹ 取代的苯基、被一个或多个 R²⁻¹⁻⁶ 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”、或、-OR²⁻¹⁻²; R²⁻¹⁻¹ 和 R²⁻¹⁻⁶ 独立地为氨基、卤素、-CN、C₁~C₆ 的烷基、被一个或多个卤素取代的 C₁~C₆ 的烷基或 -OR²⁻¹⁻¹⁻¹; R²⁻¹⁻¹⁻¹ 独立地为 C₁~C₆ 的烷基; R²⁻¹⁻² 为 C₁~C₆ 的烷基。

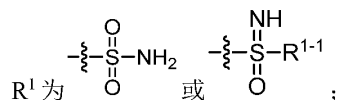
4. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的含苯环的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其同位素化合物、其晶型、其氮氧化物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物,

其特征在于,

Z⁵=Z⁴ 为单键或双键;

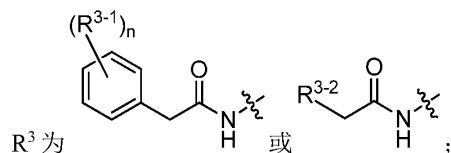


环”或“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂烯环”；



R^{1-1} 为卤素、羟基、氨基、 $-\text{NHR}^{1-1-4}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{1-1-5})(\text{R}^{1-1-6})$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷基、被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、或、被一个或多个 R^{1-1-3} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~7 元杂环烷基”；

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 、 R^{1-1-4} 、 R^{1-1-5} 和 R^{1-1-6} 独立地为卤素、羟基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷氧基或“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~7 元杂环烷基”；



n 为 0、1、2 或 3；

R^{3-1} 独立地为卤素、羟基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷氧基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、或、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷氧基取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷氧基；

R^{3-2} 为被一个或多个 R^{3-2-1} 取代的 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂环烷基”、或、被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”；

R^{3-2-1} 、 R^{3-2-2} 和 R^{3-2-3} 独立地为卤素、羟基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷氧基、或、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷氧基取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷氧基；

m 为 0 或 1；

R^2 为氧代、氰基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ 的烷基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ 的烷基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-3} 取代的 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂环烷基”、苯基、被一个或多个 R^{2-4} 取代的苯基、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”、被一个或多个 R^{2-5} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”或 $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^{2-2}$ ；

R^{2-1} 独立地为羟基、卤素、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-1-8} 取代的 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{2-1-7} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”、苯基、被一个或多个 R^{2-1-1} 取代的苯基、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”、被一个或多个 R^{2-1-6} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”、 $-\text{OR}^{2-1-2}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{2-1-3})(\text{R}^{2-1-4})$ 、或、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{2-1-5}$ ；

R^{2-1-1} 、 R^{2-1-6} 、 R^{2-1-7} 和 R^{2-1-8} 独立地为氧代、羟基、氨基、羧基、卤素、-CN、 $C_1\sim C_6$ 的烷基、被一个或多个卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷基、 $-OR^{2-1-1-1}$ 、或、 $-N(R^{2-1-1-2})(R^{2-1-1-3})$ ； $R^{2-1-1-1}$ 、 $R^{2-1-1-2}$ 和 $R^{2-1-1-3}$ 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基；

R^{2-1-2} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基；

R^{2-1-3} 和 R^{2-1-4} 独立地为氢、 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基；

R^{2-1-5} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基；

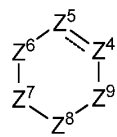
R^{2-3} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基；

R^{2-4} 和 R^{2-5} 独立地为卤素、羟基、 $-N(R^{2-4-1})(R^{2-4-2})$ 或 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基； R^{2-4-1} 和 R^{2-4-2} 独立地为氢、 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基；

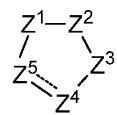
R^{2-2} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、苯基、或、被一个或多个 R^{2-2-1} 取代的苯基； R^{2-2-1} 独立地为卤素。

5. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的含苯环的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其同位素化合物、其晶型、其氮氧化物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，所述的如式 I 所示的含苯环的化合物为方案 1、方案 2、方案 3、方案 4、方案 5 或方案 6：

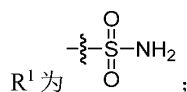
方案 1：



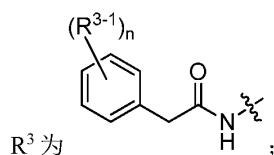
为苯环或“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N 的 6 元杂芳环”；



为“杂原子数为 1 个或 2 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂芳环”；



R^1 为



R^3 为

n 为 1；

R^{3-1} 为卤素；

m 为 0 或 1；

R^2 为氰基、 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-3} 取代的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-4} 取代的苯基或 $-(C=O)-R^{2-2}$ ；

R^{2-1} 独立地为羟基、卤素、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-1-1} 取代的苯基、被一个或多个 R^{2-1-6} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”、 $-OR^{2-1-2}$ 、 $-N(R^{2-1-3})(R^{2-1-4})$ 、或、 $-S(=O)_2-R^{2-1-5}$;

R^{2-1-1} 和 R^{2-1-6} 独立地为羟基、卤素、 $-OR^{2-1-1-1}$ 、或、 $-N(R^{2-1-1-2})(R^{2-1-1-3})$; $R^{2-1-1-1}$ 、 $R^{2-1-1-2}$ 和 $R^{2-1-1-3}$ 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基;

R^{2-1-2} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基;

R^{2-1-3} 和 R^{2-1-4} 独立地为氢、 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基;

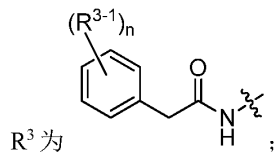
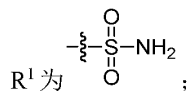
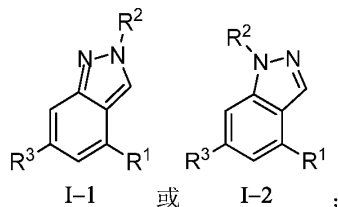
R^{2-1-5} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基;

R^{2-3} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基;

R^{2-4} 独立地为卤素;

R^{2-2} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、苯基、或、被一个或多个 R^{2-2-1} 取代的苯基; R^{2-2-1} 独立地为卤素;

方案 2:



n 为 1;

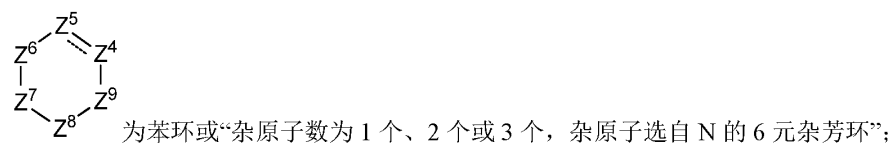
R^{3-1} 为卤素;

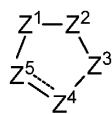
m 为 0 或 1;

R^2 为 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基、被一个 R^{2-1} 取代的 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基、或、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基;

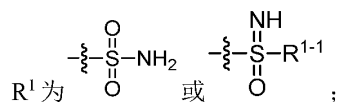
R^{2-1} 独立地为卤素、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-1-1} 取代的苯基、或、 $-OR^{2-1-2}$; R^{2-1-1} 为卤素; R^{2-1-2} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基;

方案 3:

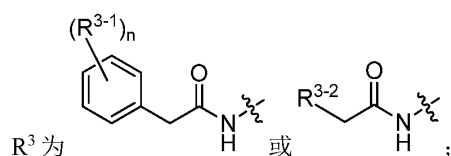




为“杂原子数为 1 个或 2 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂芳环”或“杂原子数为 1 个或 2 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂烯环”;



R^{1-1} 为 $C_1 \sim C_6$ 的烷基;



n 为 1;

R^{3-1} 为卤素、 $C_1 \sim C_6$ 的烷基、 $C_1 \sim C_6$ 的烷氧基、 $C_3 \sim C_6$ 的环烷基、或、 $C_1 \sim C_6$ 的烷氧基取代的 $C_1 \sim C_6$ 的烷氧基;

R^{3-2} 为被一个或多个 R^{3-2-1} 取代的 $C_3 \sim C_6$ 的环烷基、或、被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”;

R^{3-2-1} 和 R^{3-2-3} 独立地为卤素或羟基;

m 为 0、1 或 2;

R^2 为卤素、氰基、 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基、 $C_2 \sim C_6$ 的烯基、被一个或多个 R^{2-7} 取代的 $C_2 \sim C_6$ 的烯基、 $C_3 \sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-3} 取代的 $C_3 \sim C_6$ 的环烷基、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂环烷基”、“杂原子数为 1 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种的 4 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{2-6} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{2-4} 取代的苯基或 $-(C=O)-R^{2-2}$;

R^{2-1} 独立地为羟基、卤素、 $C_3 \sim C_6$ 的环烷基、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{2-1-1} 取代的苯基、被一个或多个 R^{2-1-6} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”、 $-OR^{2-1-2}$ 、 $-N(R^{2-1-3})(R^{2-1-4})$ 、或、 $-S(=O)_2-R^{2-1-5}$;

R^{2-1-1} 和 R^{2-1-6} 独立地为羟基、氨基、卤素、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ 的烷基、被一个或多个卤素取代的 $C_1 \sim C_6$ 的烷基、 $-OR^{2-1-1-1}$ 、或、 $-N(R^{2-1-1-2})(R^{2-1-1-3})$; $R^{2-1-1-1}$ 、 $R^{2-1-1-2}$ 和 $R^{2-1-1-3}$ 独立地为 $C_1 \sim C_6$ 的烷基;

R^{2-1-2} 独立地为 $C_1 \sim C_6$ 的烷基或 $C_3 \sim C_6$ 的环烷基;

R^{2-1-3} 和 R^{2-1-4} 独立地为氢、 $C_1 \sim C_6$ 的烷基或 $C_3 \sim C_6$ 的环烷基;

R^{2-1-5} 独立地为 $C_1 \sim C_6$ 的烷基或 $C_3 \sim C_6$ 的环烷基;

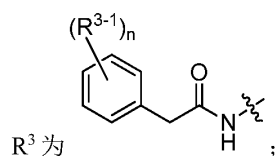
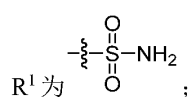
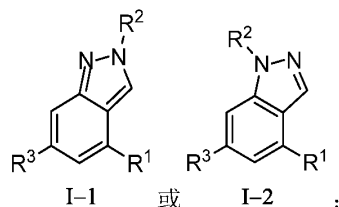
R^{2-3} 和 R^{2-6} 独立地为 $C_1 \sim C_6$ 的烷基;

R^{2-4} 独立地为卤素；

R^{2-7} 独立地为卤素；

R^{2-2} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、苯基、或、被一个或多个 R^{2-2-1} 取代的苯基； R^{2-2-1} 独立地为卤素；

方案 4:



n 为 1；

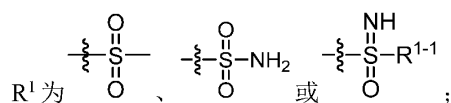
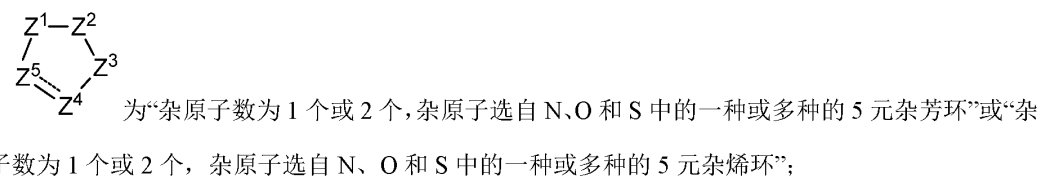
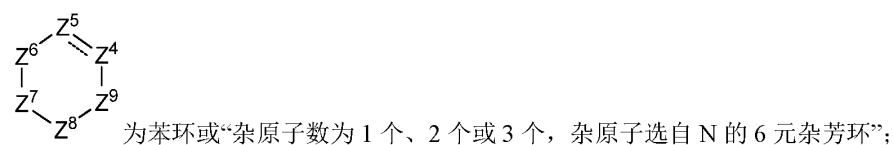
R^{3-1} 为卤素；

m 为 0 或 1；

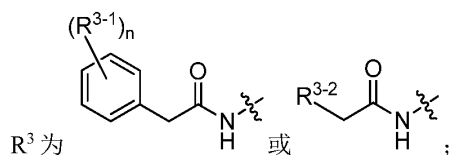
R^2 为 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基、被一个 R^{2-1} 取代的 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基、或、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基；

R^{2-1} 独立地为卤素、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-1-1} 取代的苯基、或、 $-\text{OR}^{2-1-2}$ ； R^{2-1-1} 独立地为氨基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $C_1\sim C_6$ 的烷基、被一个或多个卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $-\text{OR}^{2-1-1-1}$ ； $R^{2-1-1-1}$ 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基； R^{2-1-2} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基；

方案 5:



R^{1-1} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基;



n 为 1;

R^{3-1} 为卤素、 $C_1\sim C_6$ 的烷基、 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、或、 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基;

R^{3-2} 为被一个或多个 R^{3-2-1} 取代的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、或、被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”;

R^{3-2-1} 和 R^{3-2-3} 独立地为卤素或羟基;

m 为 0、1 或 2;

R^2 为卤素、氰基、 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基、 $C_2\sim C_6$ 的烯基、被一个或多个 R^{2-7} 取代的 $C_2\sim C_6$ 的烯基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-3} 取代的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂环烷基”、“杂原子数为 1 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种的 4 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{2-6} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{2-4} 取代的苯基或 $-(C=O)-R^{2-2}$;

R^{2-1} 独立地为羟基、卤素、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-1-8} 取代的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{2-1-1} 取代的苯基、被一个或多个 R^{2-1-6} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”、 $-OR^{2-1-2}$ 、 $-N(R^{2-1-3})(R^{2-1-4})$ 、或、 $-S(=O)_2-R^{2-1-5}$;

R^{2-1-1} 、 R^{2-1-6} 和 R^{2-1-8} 独立地为羟基、氨基、卤素、 $-CN$ 、 $C_1\sim C_6$ 的烷基、被一个或多个卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷基、 $-OR^{2-1-1-1}$ 、或、 $-N(R^{2-1-1-2})(R^{2-1-1-3})$; $R^{2-1-1-1}$ 、 $R^{2-1-1-2}$ 和 $R^{2-1-1-3}$ 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基;

R^{2-1-2} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基;

R^{2-1-3} 和 R^{2-1-4} 独立地为氢、 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基;

R^{2-1-5} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基;

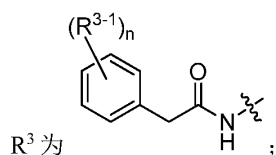
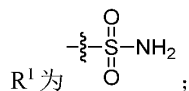
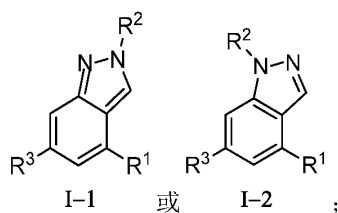
R^{2-3} 和 R^{2-6} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基;

R^{2-4} 独立地为卤素;

R^{2-7} 独立地为卤素;

R^{2-2} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、苯基、或、被一个或多个 R^{2-2-1} 取代的苯基; R^{2-2-1} 独立地为卤素;

方案 6:



n 为 1;

R^{3-1} 为卤素;

m 为 0 或 1;

R^2 为 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基、被一个 R^{2-1} 取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基、或、 $C_3 \sim C_6$ 的环烷基;

R^{2-1} 独立地为卤素、 $C_3 \sim C_6$ 的环烷基、被一个或多个 R^{2-1-1} 取代的苯基、被一个或多个 R^{2-1-6} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”、或、 $-OR^{2-1-2}$;
 R^{2-1-1} 和 R^{2-1-6} 独立地为氨基、卤素、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ 的烷基、被一个或多个卤素取代的 $C_1 \sim C_6$ 的烷基或 $-OR^{2-1-1-1}$; $R^{2-1-1-1}$ 独立地为 $C_1 \sim C_6$ 的烷基; R^{2-1-2} 为 $C_1 \sim C_6$ 的烷基。

6. 如权利要求 1~5 中至少一项所述的如式 I 所示的含苯环的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其同位素化合物、其晶型、其氮氧化物、其溶剂合物或其药学上可接受的

盐的溶剂合物，其特征在于，当 为“杂原子数为 1 个或 2 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂芳环”时，所述的“杂原子数为 1 个或 2 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂芳环”为“杂原子数为 1 个或 2 个，杂原子选自 N 的 5 元杂芳环”;

和/或，当 为“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂烯环”时，所述的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂烯环”为“杂原子数为 1 个或 2 个，杂原子选自 N 的 5 元杂烯环”;

和/或，当所述的 R^{1-1} 为 $C_1 \sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1 \sim C_6$ 的烷基为 $C_1 \sim C_4$ 的烷基;

和/或，当所述的 n 为 1 或 2 时，所述的 R^{3-1} 独立地位于 的邻位、间位或对位;

和/或, 当所述的 R^{3-1} 独立地为卤素时, 所述的卤素为氟、氯、溴或碘;

和/或, 当所述的 R^{3-1} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时, 所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基为 $C_1\sim C_4$ 的烷基;

和/或, 当所述的 R^{3-1} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基时, 所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基为 $C_1\sim C_4$ 的烷氧基;

和/或, 当所述的 R^{3-1} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基时, 所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基为 $C_1\sim C_4$ 的烷氧基;

和/或, 当所述的 R^{3-2} 为被一个或多个 R^{3-2-1} 取代的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时, 所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基;

和/或, 当所述的 R^{3-2-3} 为卤素时, 所述的卤素为氟、氯、溴或碘;

和/或, 当所述的 R^{3-2} 为被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”时, 所述的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”为“杂原子数为 1 个或 2 个, 杂原子选自 N 的 5~6 元杂芳基”;

和/或, 当所述的 R^2 为卤素时, 所述的卤素为氟、氯、溴或碘;

和/或, 当所述的 R^2 为 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基时, 所述的 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基为 $C_1\sim C_6$ 的烷基;

和/或, 当所述的 R^2 为被一个或多个 R^{2-1} 取代的 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基时, 所述的 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基为 $C_1\sim C_6$ 的烷基;

和/或, 当所述的 R^{2-1} 独立地为卤素时, 所述的卤素为氟、氯、溴或碘;

和/或, 当所述的 R^{2-1} 独立地为 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时, 所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基;

和/或, 当所述的 R^{2-1} 为被一个或多个 R^{2-1-8} 取代的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时, 所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基;

和/或, 当所述的 R^{2-1} 为“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”, 所述的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”为“杂原子数为 1 个或 2 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元或 6 元杂环烷基”;

和/或, 当所述的 R^{2-1} 独立地为被一个或多个 R^{2-1-6} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”时, 所述的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”为“杂原子数为 1 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”;

和/或, 所述的 R^{2-1-1} 独立地位于苯基的邻位、间位或对位;

和/或, 所述的 R^{2-1-6} 独立地位于 6 元杂芳基的邻位、间位或对位;

和/或, 所述的 R^{2-1-6} 独立地位于 5 元杂芳基的邻位或间位;

和/或, 当所述的 R^{2-1-1} 独立地为卤素时, 所述的卤素为氟、氯、溴或碘;

和/或, 当所述的 R^{2-1-1} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时, 所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基为 $C_1\sim C_4$ 的烷基;

和/或, 当所述的 R^{2-1-1} 为被一个或多个卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷基时, 所述的卤素为氟、氯、溴或

碘；

和/或，当所述的 R^{2-1-1} 为被一个或多个卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基为 $C_1\sim C_4$ 的烷基；

和/或，当所述的 R^{2-1-6} 独立地为卤素时，所述的卤素为氟、氯、溴或碘；

和/或，当所述的 $R^{2-1-1-1}$ 、 $R^{2-1-1-2}$ 和 $R^{2-1-1-3}$ 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基为 $C_1\sim C_4$ 的烷基；

和/或，当所述的 R^{2-1-2} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基为 $C_1\sim C_4$ 的烷基；

和/或，当所述的 R^{2-1-2} 独立地为 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时，所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基；

和/或，当所述的 R^{2-1-3} 和 R^{2-1-4} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基为 $C_1\sim C_4$ 的烷基；

和/或，当所述的 R^{2-1-3} 和 R^{2-1-4} 独立地为 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时，所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基；

和/或，当所述的 R^{2-1-5} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基为 $C_1\sim C_4$ 的烷基；

和/或，当所述的 R^{2-1-5} 独立地为 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时，所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基；

和/或，当所述的 R^2 为 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时，所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基；

和/或，当所述的 R^2 为被一个或多个 R^{2-3} 取代的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时，所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基；

和/或，当所述的 R^{2-3} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基为 $C_1\sim C_4$ 的烷基；

和/或，当所述的 R^2 为 $C_2\sim C_6$ 的烯基时，所述的 $C_2\sim C_6$ 的烯基为 $C_2\sim C_4$ 的烯基；

和/或，当所述的 R^2 为被一个或多个 R^{2-7} 取代的 $C_2\sim C_6$ 的烯基时，所述的 $C_2\sim C_6$ 的烯基为 $C_2\sim C_4$ 的烯基；

和/或，当所述的 R^{2-7} 为卤素时，所述的卤素为氟、氯、溴或碘；

和/或，当所述的 R^2 为“杂原子数为 1 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种的 4 元杂环烷基”时，所述的“杂原子数为 1 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种的 4 元杂环烷基”为氧杂环丁基；

和/或，当所述的 R^{2-6} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基为 $C_1\sim C_4$ 的烷基；

和/或，当所述的 R^2 为被一个或多个 R^{2-6} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”时，所述的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”为“杂原子数为 1 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种的 4~6 元杂环烷基”；

和/或，所述的 R^{2-4} 独立地位于苯基的邻位、间位或对位；

和/或，当 R^{2-4} 独立地为卤素时，所述的卤素为氟、氯、溴或碘；

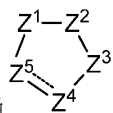
和/或，当所述的 R^{2-2} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基为 $C_1\sim C_4$ 的烷基；

和/或, 当所述的 R^{2-2} 为 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时, 所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基;

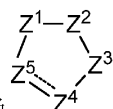
和/或, 所述的 R^{2-2-1} 独立地位于苯基的邻位、间位或对位;

和/或, 当 R^{2-2-1} 独立地为卤素时, 所述的卤素为氟、氯、溴或碘。

7. 如权利要求 6 所述的如式 I 所示的含苯环的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其同位素化合物、其晶型、其氮氧化物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物,



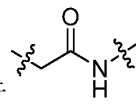
其特征在于, 当 为“杂原子数为 1 个或 2 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂芳环”时, 所述的“杂原子数为 1 个或 2 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂芳环”为吡咯环、吡啶环或咪唑环;



和/或, 当 为“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂烯环”时, 所述的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5 元杂烯环”为 2,5-二氢吡咯环”;

和/或, 当所述的 R^{1-1} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时, 所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

和/或, 当所述的 R^{3-1} 独立地为卤素时, 所述的卤素为氯;



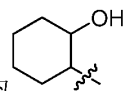
和/或, 当所述的 n 为 1 或 2 时, 所述的 R^{3-1} 独立地位于 的邻位;

和/或, 当所述的 R^{3-1} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时, 所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

和/或, 当所述的 R^{3-1} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基时, 所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基;

和/或, 当所述的 R^{3-1} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基时, 所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基;

和/或, 当所述的 R^{3-2} 为被一个或多个 R^{3-2-1} 取代的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时, 所述的被一个 R^{3-2-1} 取代



的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基为 ;

和/或, 当所述的 R^{3-2-3} 为卤素时, 所述的卤素为氯;

和/或, 当所述的 R^{3-2} 为被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”时, 所述的“杂原子数为吡啶基;

和/或, 当所述的 R^2 为卤素时, 所述的卤素为氯;

和/或, 当所述的 R^2 为 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基时, 所述的 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基为 $C_1\sim C_5$ 的烷基;

和/或, 当所述的 R^2 为被一个或多个 R^{2-1} 取代的 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基时, 所述的 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基为 $C_1\sim C_4$ 的烷基;

和/或, 当所述的 R^{2-1} 独立地为卤素时, 所述的卤素为氟;

和/或, 当所述的 R^{2-1} 为“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”, 所述的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”为四氢呋喃基、吗啉基或四氢吡喃基;

和/或, 当所述的 R^{2-1} 独立地为被一个或多个 R^{2-1-6} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”时, 所述的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”为吡啶基;

和/或, 当所述的 R^{2-1-1} 独立地为卤素时, 所述的卤素为氟;

和/或, 当所述的 R^{2-1-1} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时, 所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

和/或, 当所述的 R^{2-1-1} 为被一个或多个卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷基时, 所述的卤素为氟;

和/或, 当所述的 R^{2-1-1} 为被一个或多个卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷基时, 所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

和/或, 当所述的 R^{2-1-6} 独立地为卤素时, 所述的卤素为氟;

和/或, 当所述的 $R^{2-1-1-1}$ 、 $R^{2-1-1-2}$ 和 $R^{2-1-1-3}$ 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时, 所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

和/或, 当所述的 R^{2-1-2} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时, 所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

和/或, 当所述的 R^{2-1-2} 独立地为 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时, 所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基为环丙基;

和/或, 当所述的 R^{2-1-3} 和 R^{2-1-4} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时, 所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

和/或, 当所述的 R^{2-1-3} 和 R^{2-1-4} 独立地为 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时, 所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基为环丙基;

和/或, 当所述的 R^{2-1-5} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时, 所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

和/或, 当所述的 R^{2-1-5} 独立地为 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时, 所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基为环丙基;

和/或, 当所述的 R^2 为 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时, 所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基为环丙基;

和/或, 当所述的 R^2 为被一个或多个 R^{2-3} 取代的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时, 所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基为环丙基;

和/或, 当所述的 R^{2-3} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时, 所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

和/或, 当所述的 R^2 为 $C_2\sim C_6$ 的烯基时, 所述的 $C_2\sim C_6$ 的烯基为乙烯基或丙烯基;

和/或, 当所述的 R^2 为被一个或多个 R^{2-7} 取代的 $C_2\sim C_6$ 的烯基时, 所述的 $C_2\sim C_6$ 的烯基为乙烯基或丙烯基;

和/或, 当所述的 R^{2-7} 为卤素时, 所述的卤素为氟;

和/或, 当所述的 R^2 为“杂原子数为 1 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种的 4 元杂环烷基”时, 所述的“杂原子数为 1 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种的 4 元杂环烷基”为氧杂环丁-3-基;

和/或, 当所述的 R^{2-6} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时, 所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

和/或, 当所述的 R^2 为被一个或多个 R^{2-6} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”时, 所述的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”为氧杂环丁-3-基;

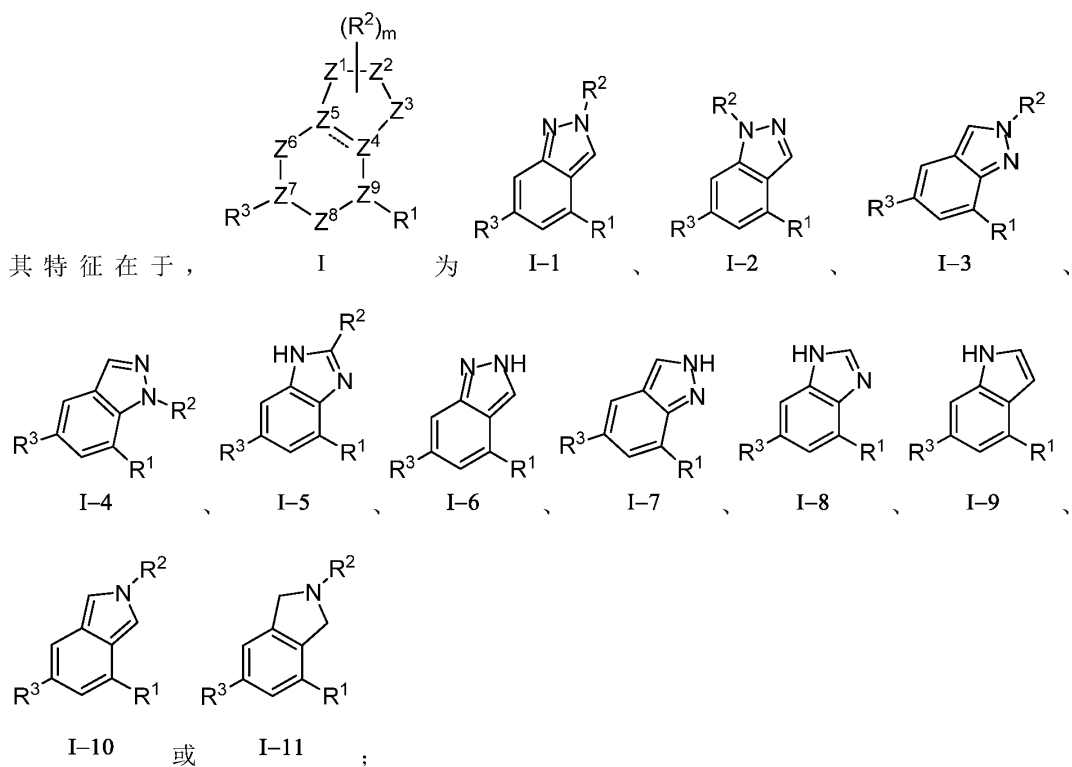
和/或, 当 R^{2-4} 独立地为卤素时, 所述的卤素为氟或氯;

和/或, 当所述的 R^{2-2} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时, 所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

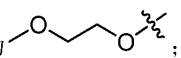
和/或, 当所述的 R^{2-2} 为 $C_3\sim C_6$ 的环烷基时, 所述的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基为环丙基;

和/或, 当 R^{2-2-1} 独立地为卤素时, 所述的卤素为氟。

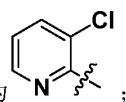
8. 如权利要求 7 所述的如式 I 所示的含苯环的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其同位素化合物、其晶型、其氮氧化物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物,

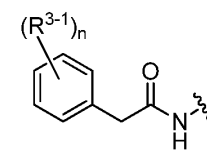
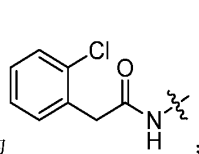


和/或, 当所述的 R^{3-1} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基时, 所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷氧基取代的

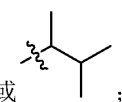
$C_1\sim C_6$ 的烷氧基为 ;

和/或, 当所述的 R^{3-2} 为被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”时, 所述的被一个 R^{3-2-3} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3

个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”为 ;

和/或,  为 ;

和/或, 当所述的 R^2 为 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基时, 所述的 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、

正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基或 ;

和/或, 当所述的 R^2 为被一个或多个 R^{2-1} 取代的 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基时, 所述的 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

和/或, 当所述的 R^{2-1} 为“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”, 所述的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 4~6 元杂环烷基”为四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、吗啉-1-基或四氢吡喃-4-基;

和/或, 当所述的 R^{2-1} 独立地为被一个或多个 R^{2-1-6} 取代的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”时, 所述的“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 5~6 元杂芳基”为吡啶-3-基或吡啶-4-基;

和/或, 当所述的 R^{2-1-1} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时, 所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基为甲基或异丙基;

和/或, 当所述的 R^{2-1-1} 为被一个或多个卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷基时, 所述的被多个卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 的烷基为三氟甲基;

和/或, 当所述的 $R^{2-1-1-1}$ 、 $R^{2-1-1-2}$ 和 $R^{2-1-1-3}$ 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时, 所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基为甲基;

和/或, 当所述的 R^{2-1-2} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时, 所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基为甲基或异丙基;

和/或, 当所述的 R^{2-1-3} 和 R^{2-1-4} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时, 所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基为甲基或异丙基;

和/或, 当所述的 R^{2-1-5} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时, 所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基为甲基或异丙基;

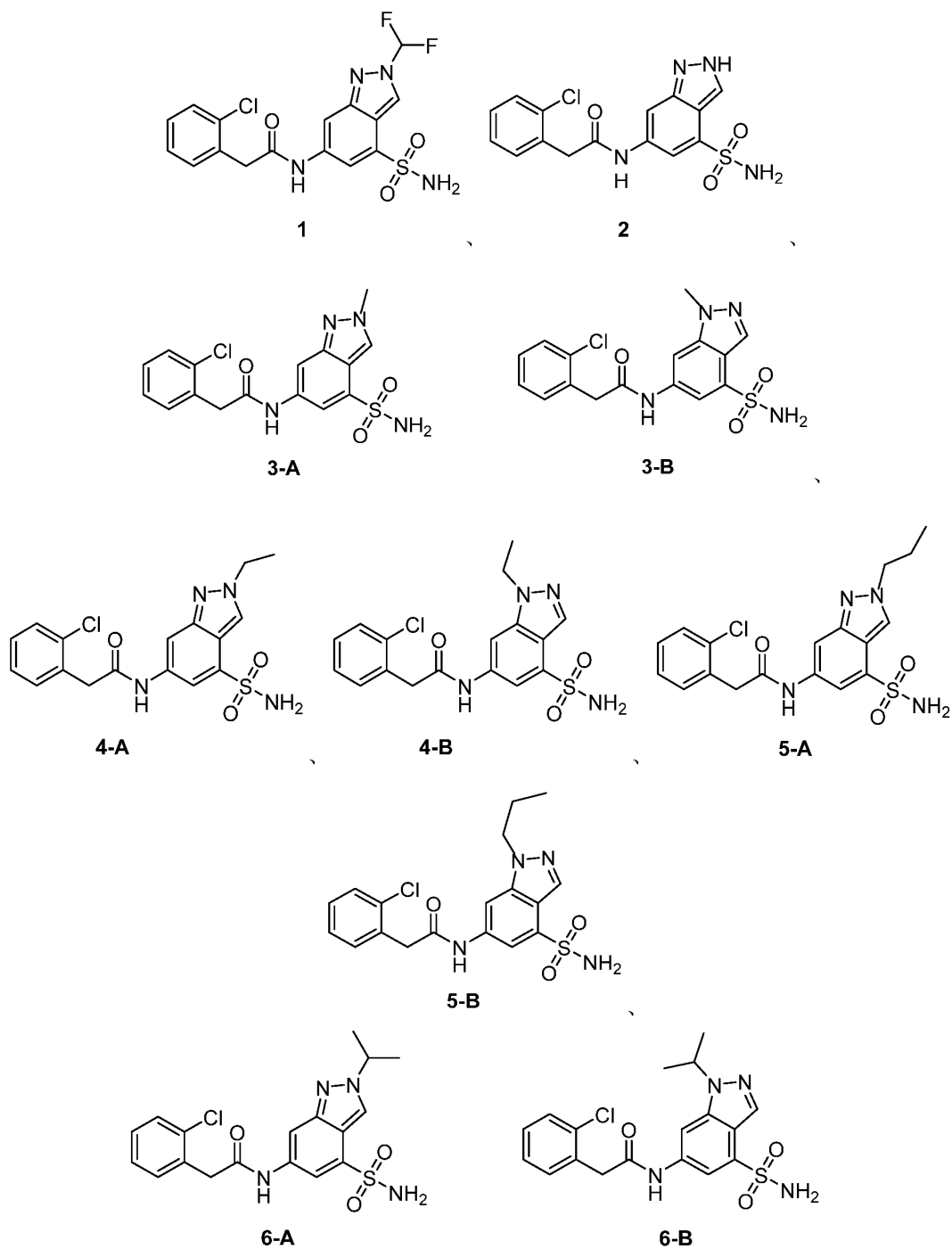
和/或, 当所述的 R^{2-3} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时, 所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基为甲基、乙基或异丙基;

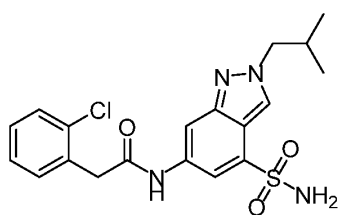
和/或, 当所述的 R^{2-6} 为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时, 所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基为甲基;

和/或, 当所述的 R^{2-2} 独立地为 $C_1\sim C_6$ 的烷基时, 所述的 $C_1\sim C_6$ 的烷基为异丙基。

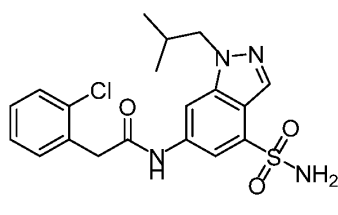
9. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的含苯环的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其

互变异构体、其同位素化合物、其晶型、其氮氧化物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，所述的如式 I 所示的含苯环的化合物为下述任一化合物：

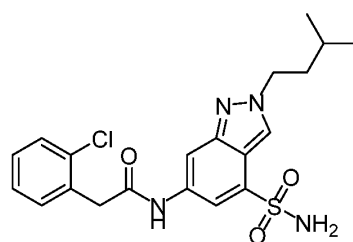




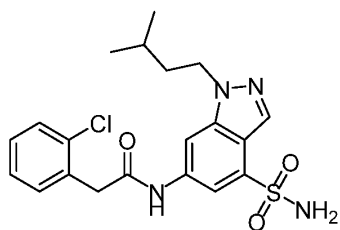
7-A



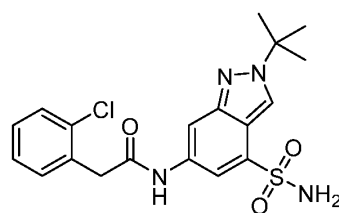
7-B



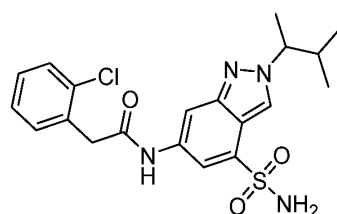
8-A



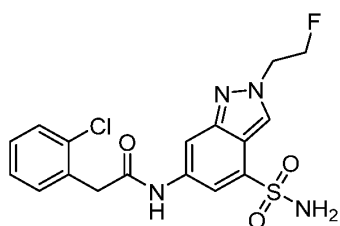
8-B



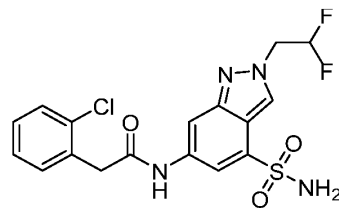
9



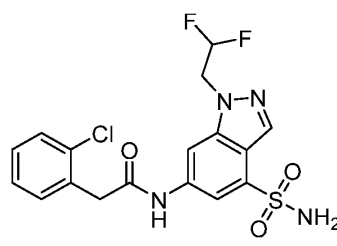
10



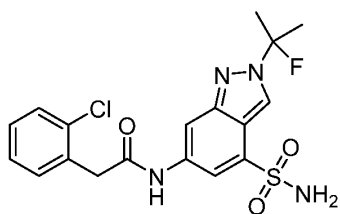
11



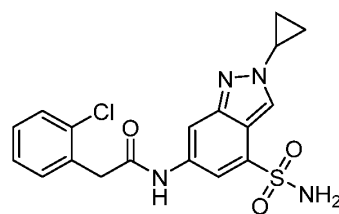
12-A



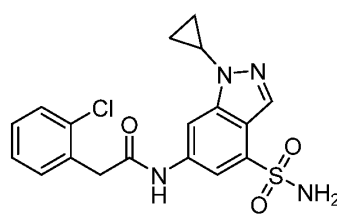
12-B



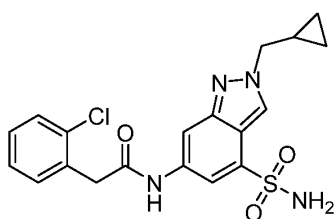
13



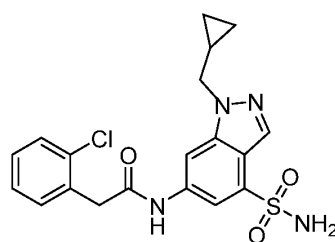
14-A



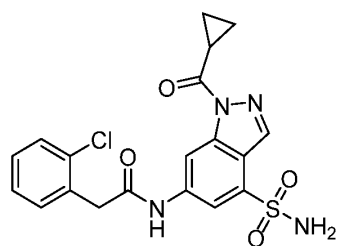
14-B



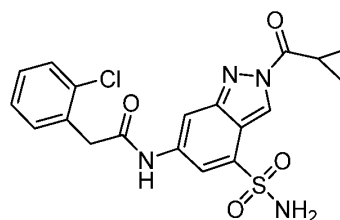
15-A



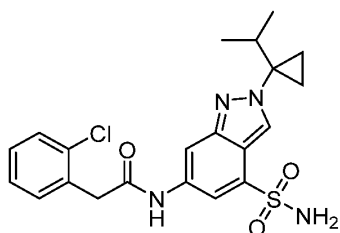
15-B



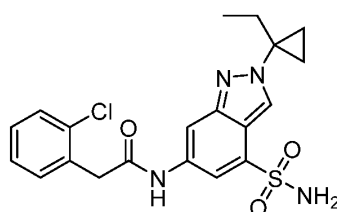
16-A



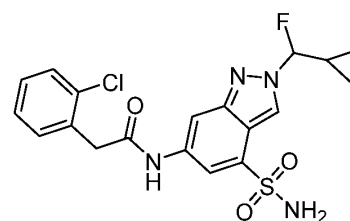
16-B



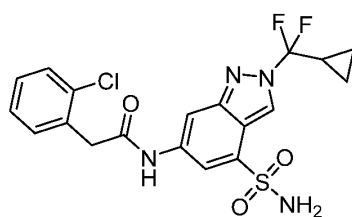
17



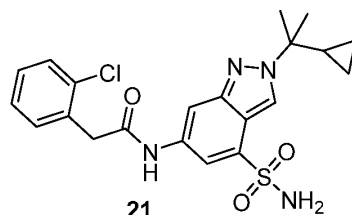
18



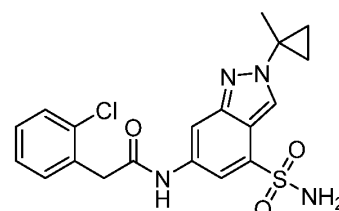
19



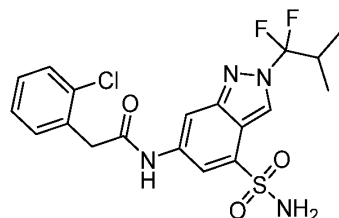
20



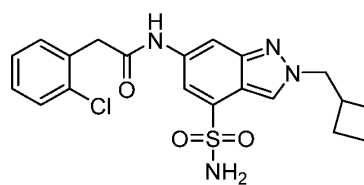
21



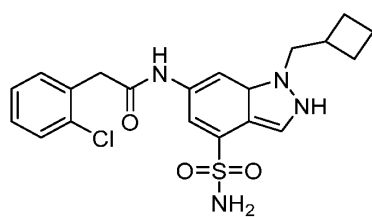
22



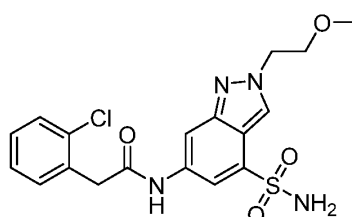
23



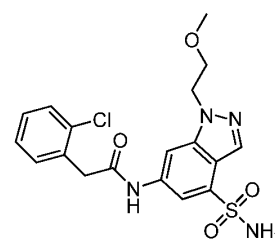
24-A



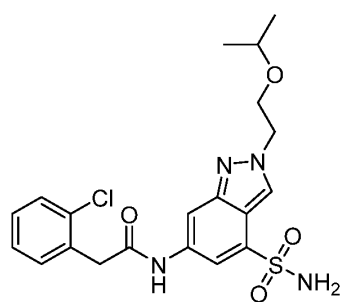
24-B



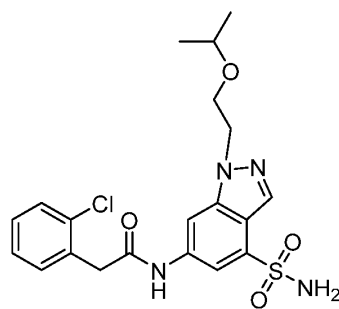
25



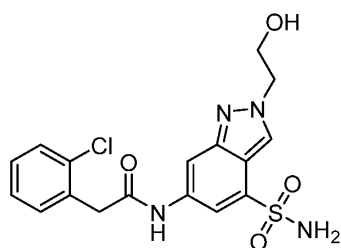
25A



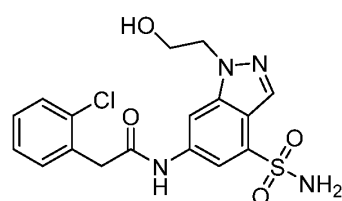
26-A



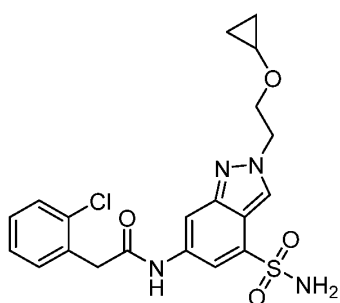
26-B



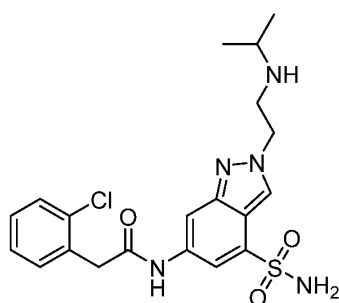
27-A



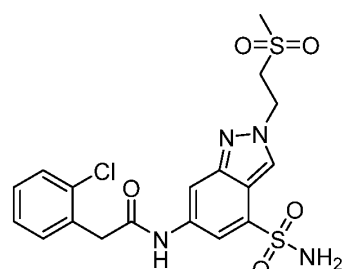
27-B



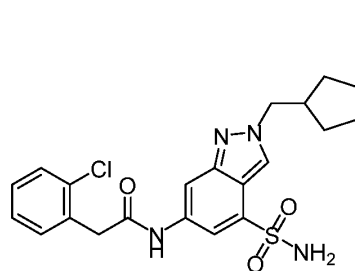
28



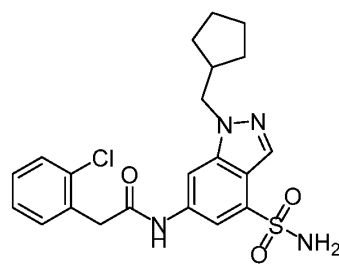
29



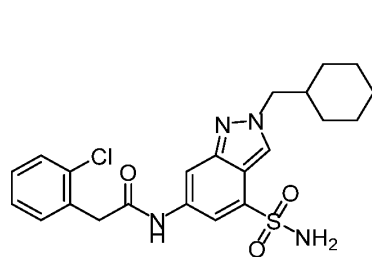
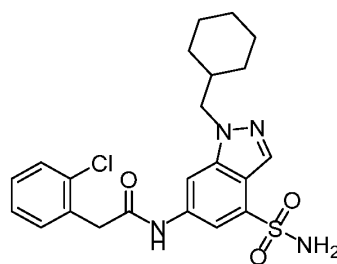
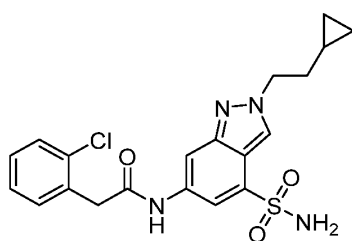
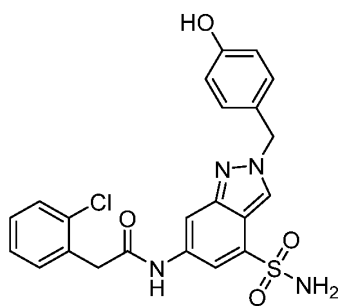
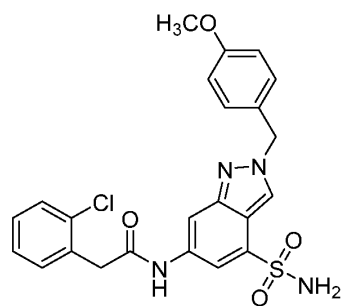
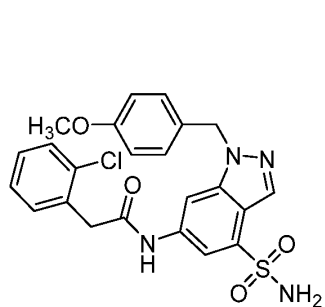
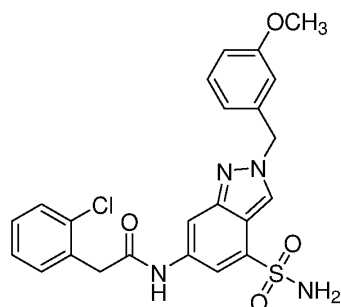
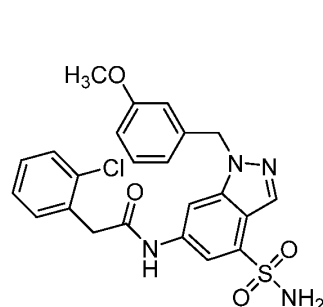
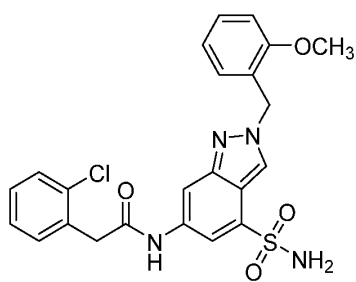
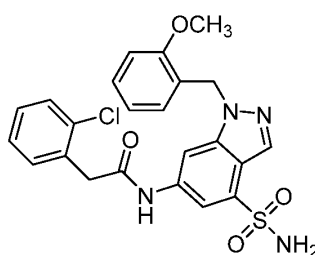
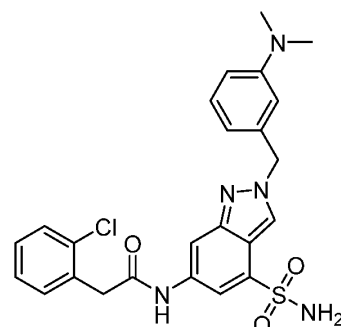
30

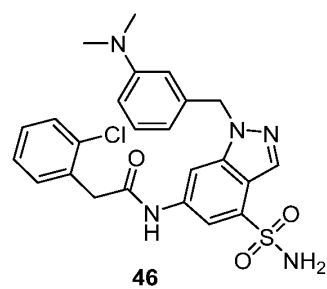
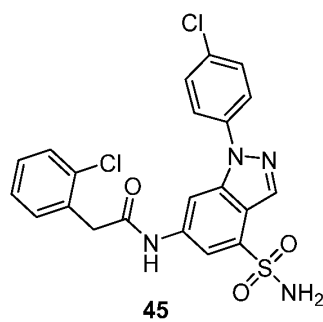
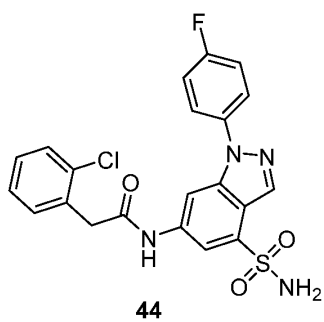
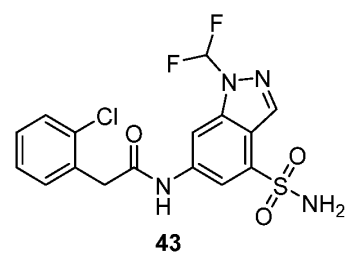
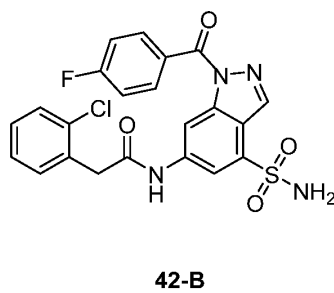
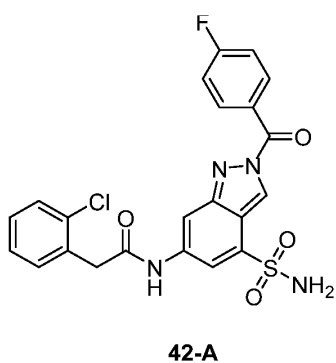
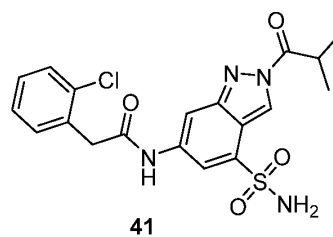
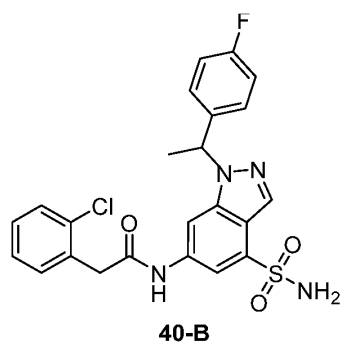
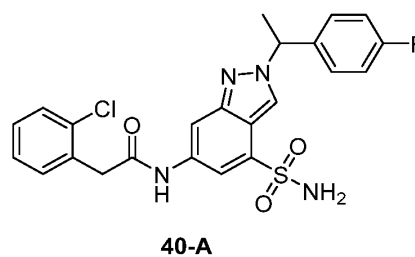
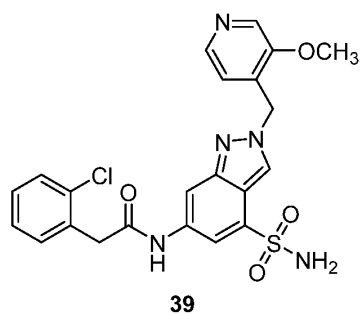


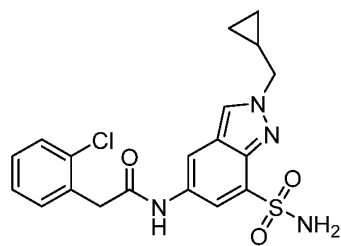
31-A



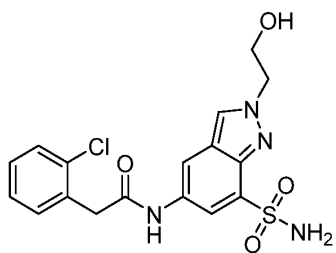
31-B

**32-A****32-B****33****34****35-A****35-B****36-A****36-B****37-A****37-B****38**

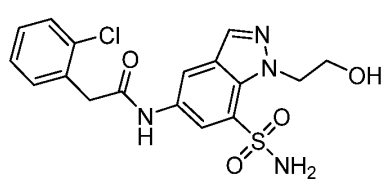




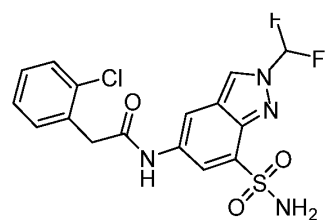
47



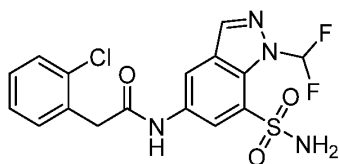
48-A



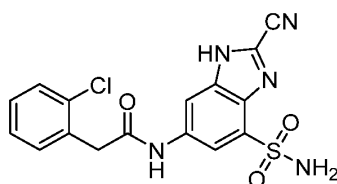
48-B



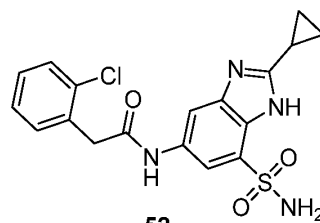
49



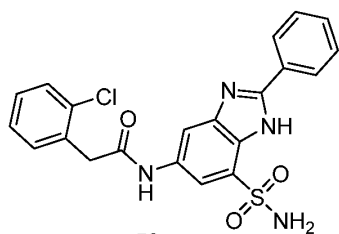
50



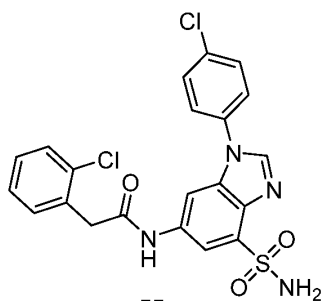
51



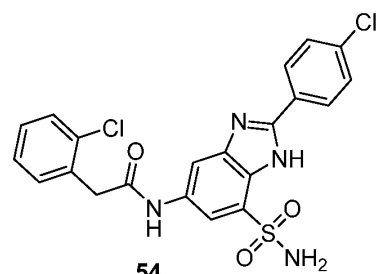
52



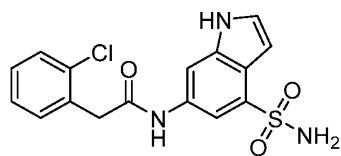
53



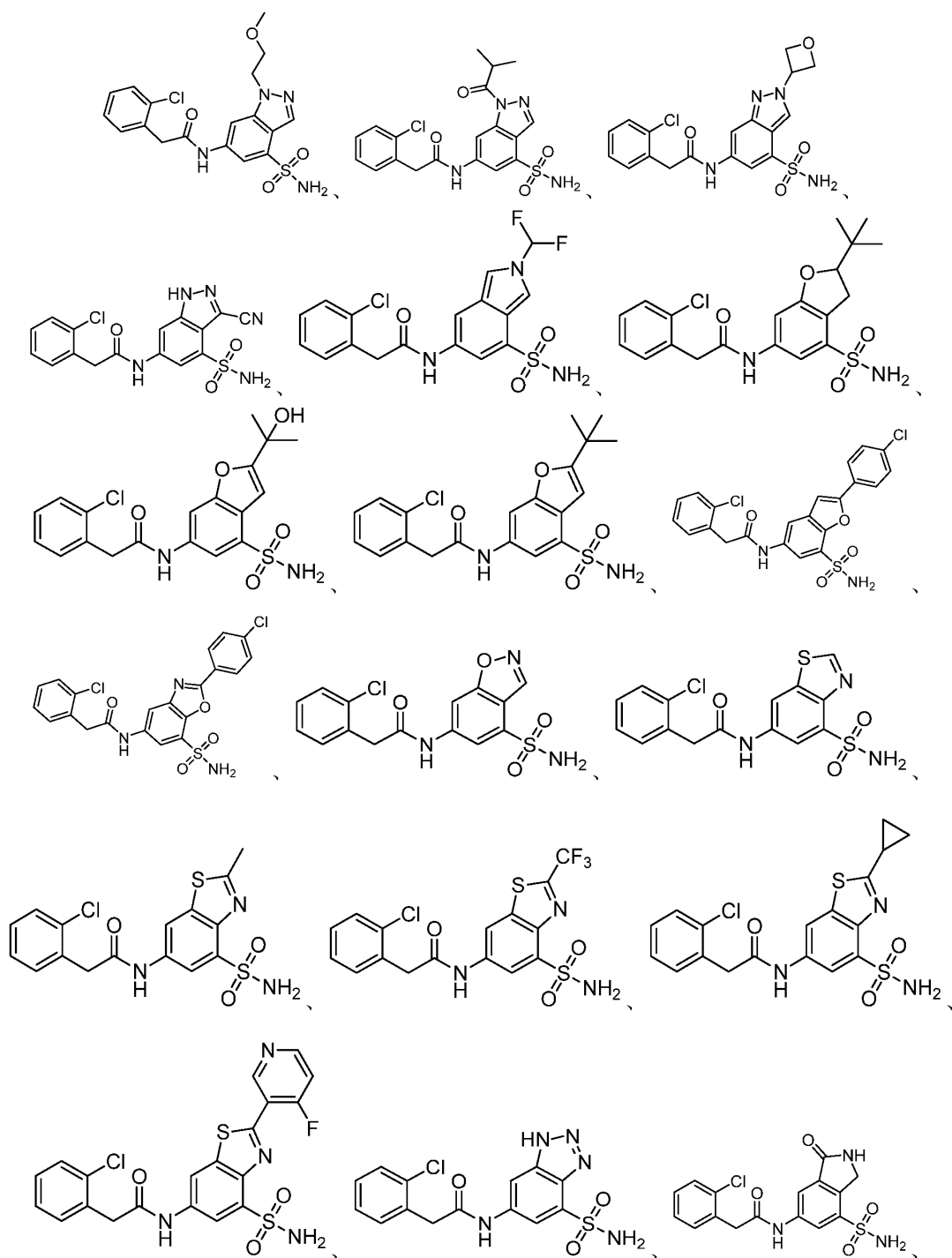
55

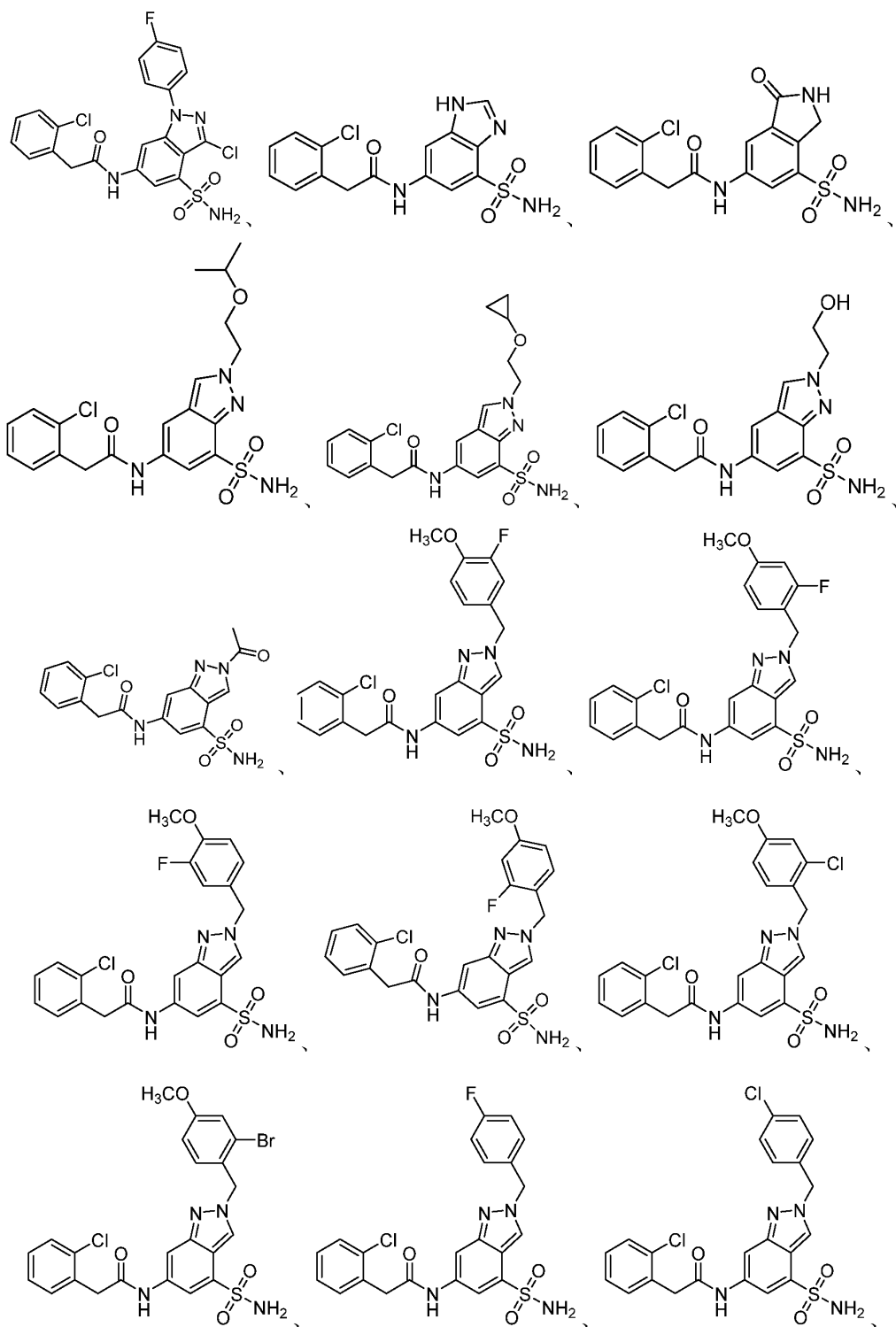


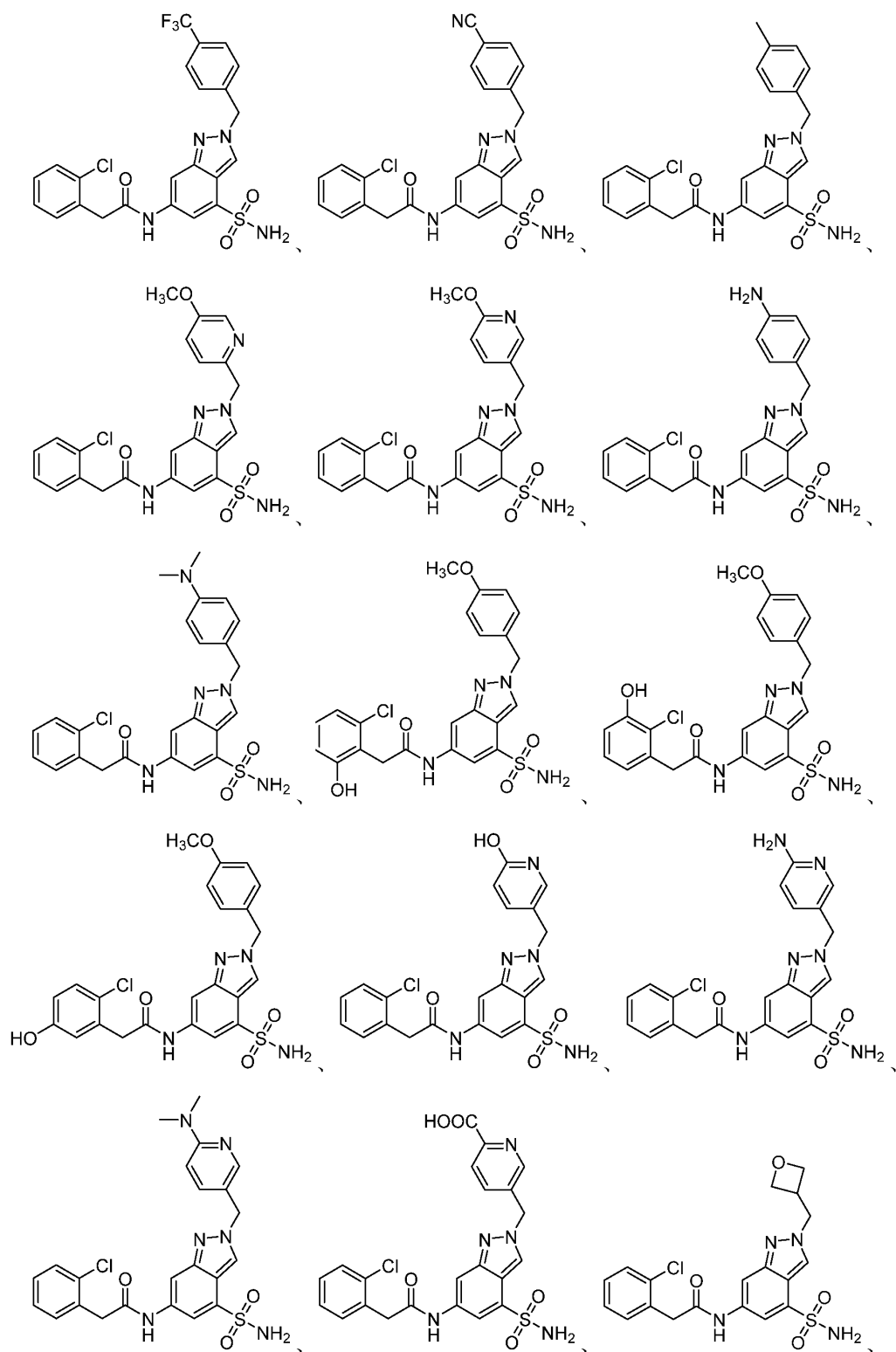
54

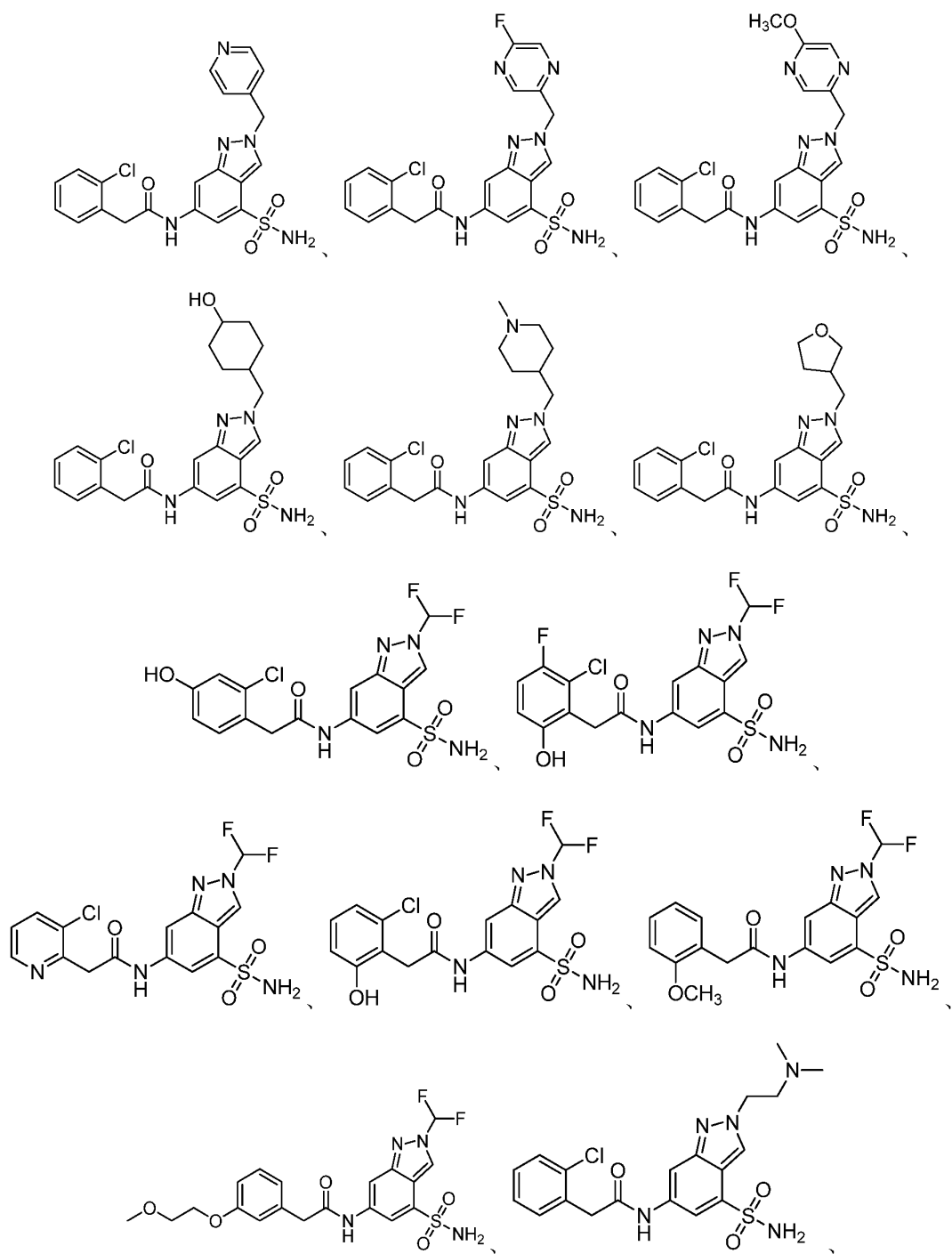


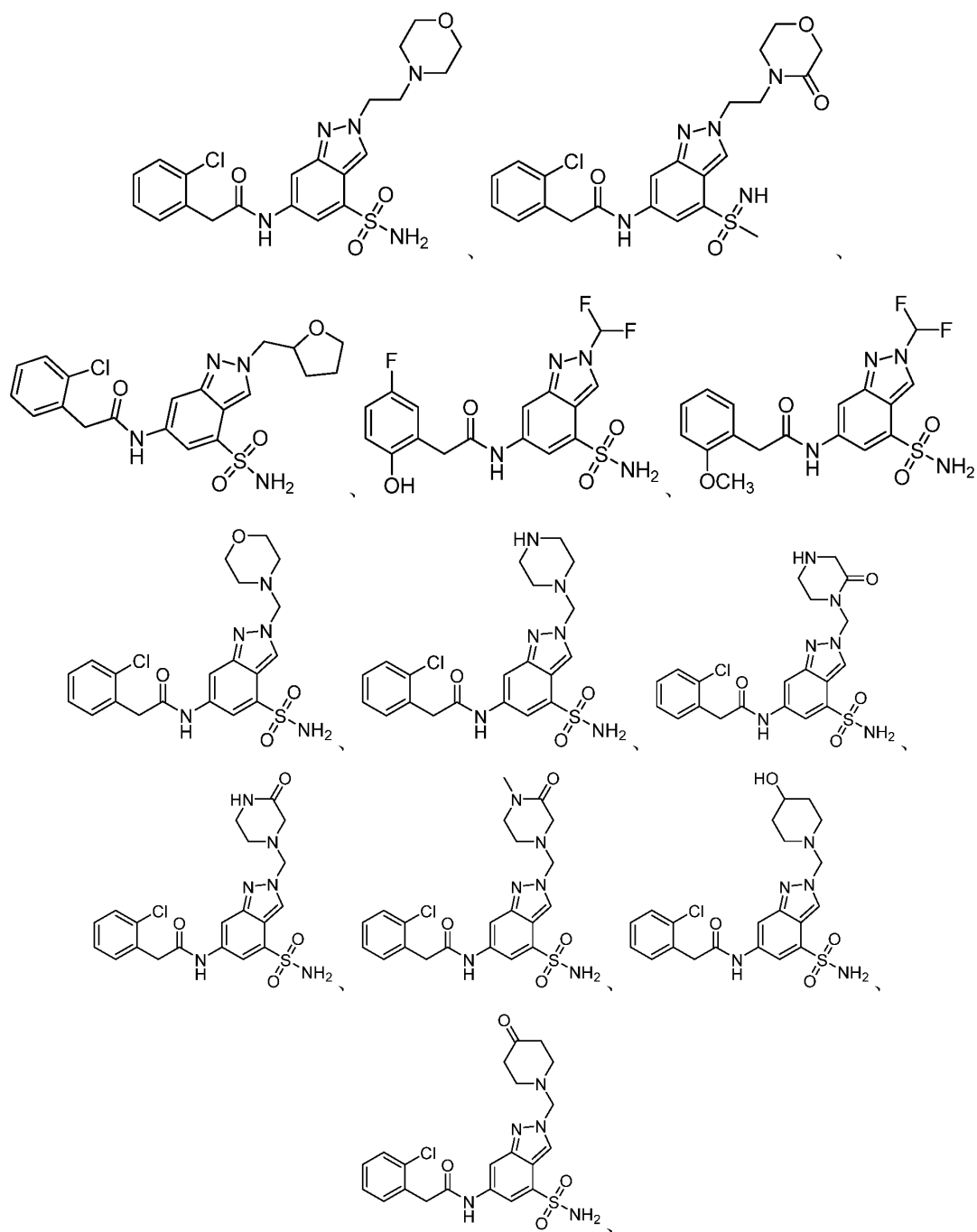
56

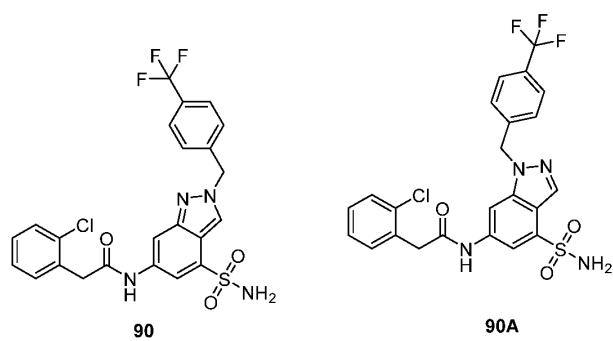
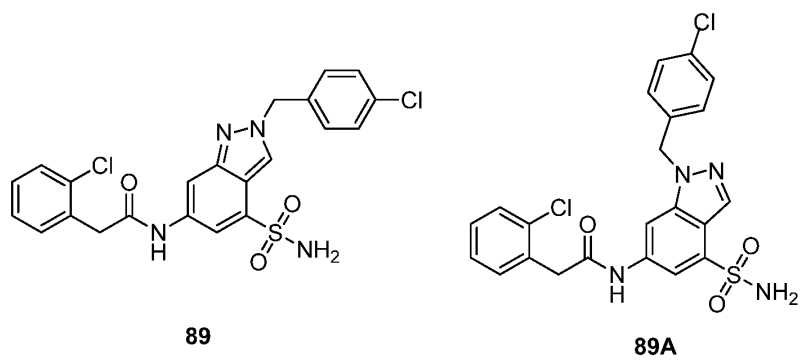
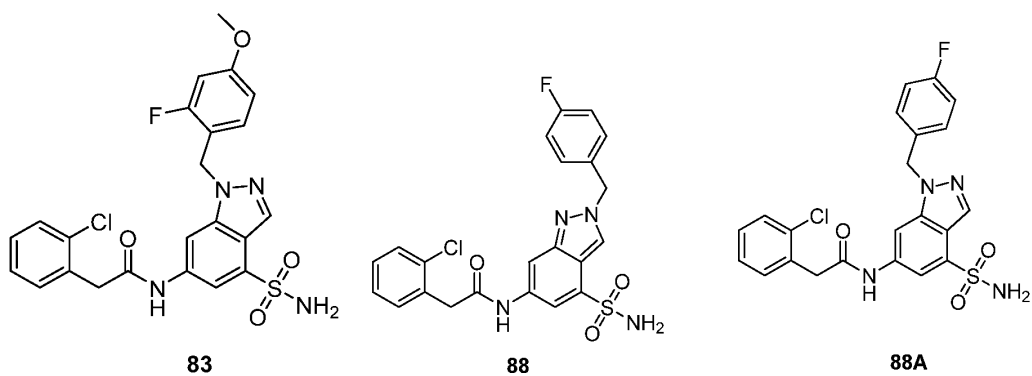
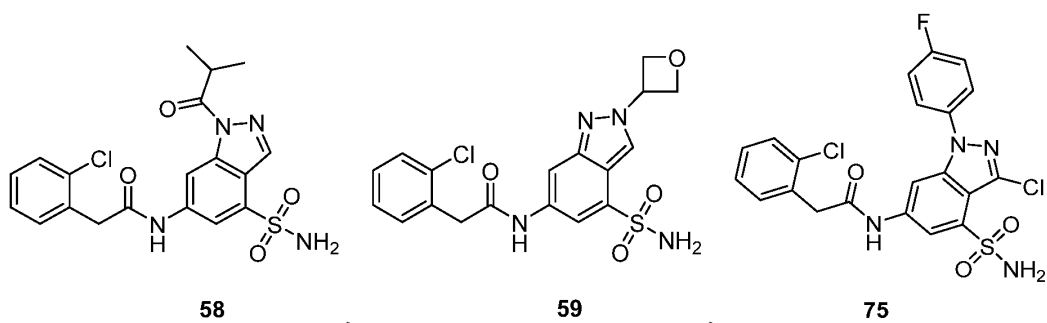


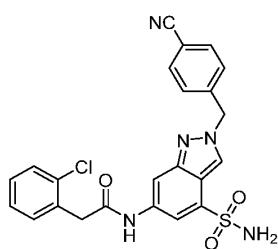




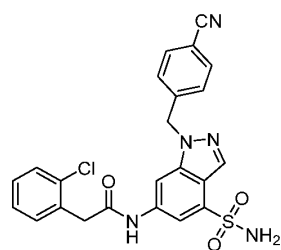




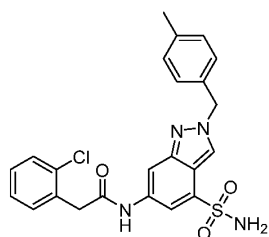




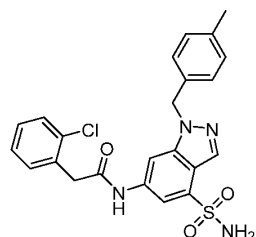
91



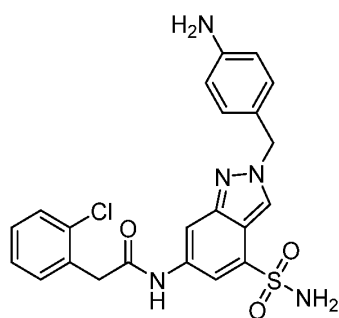
91A



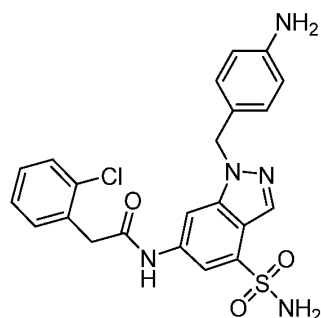
92



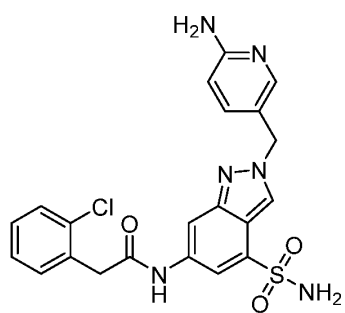
92A



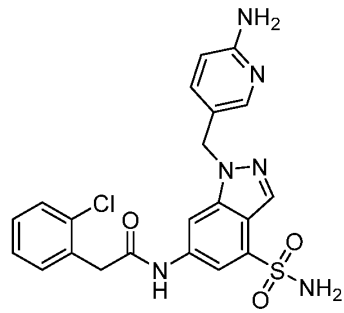
95



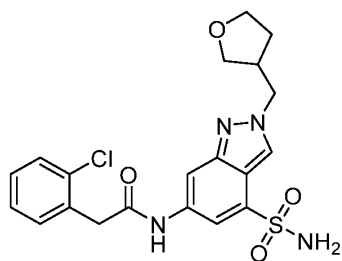
95A



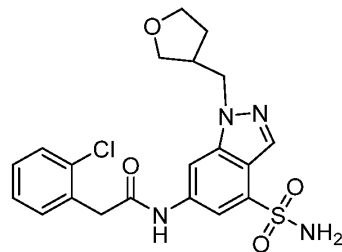
101



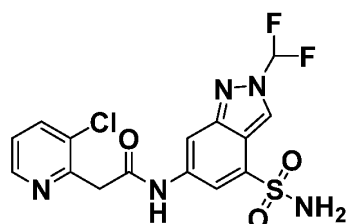
101A



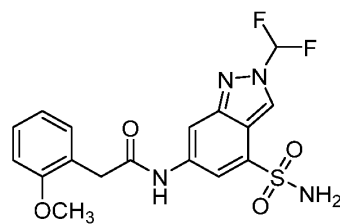
110



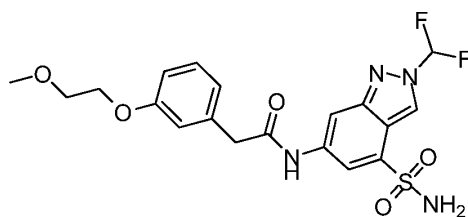
110A



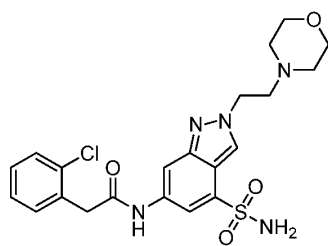
113



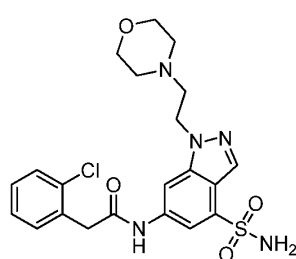
115



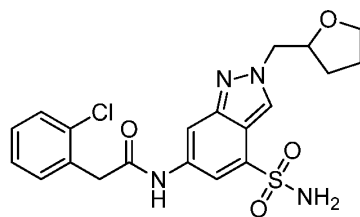
116



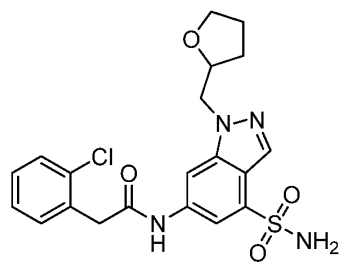
118



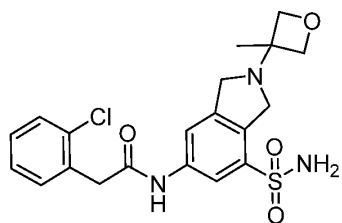
118A



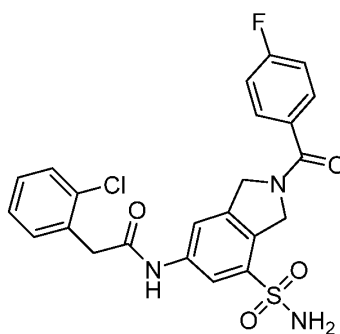
120



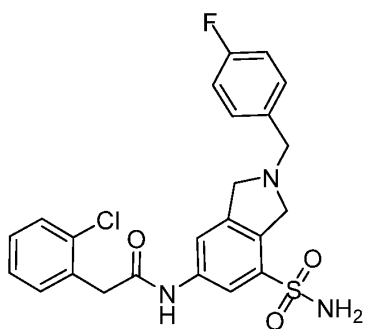
120A



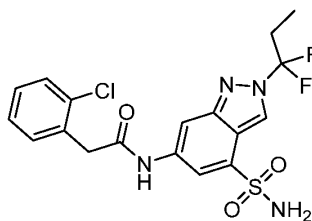
130



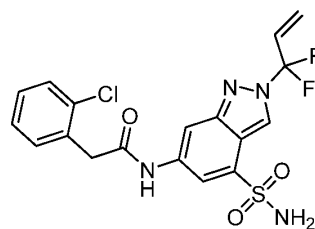
131



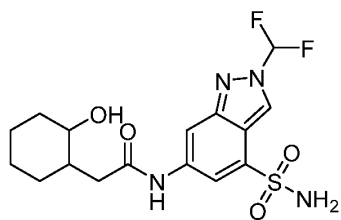
132



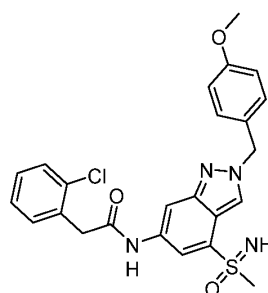
133



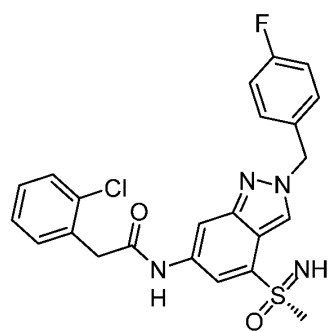
134



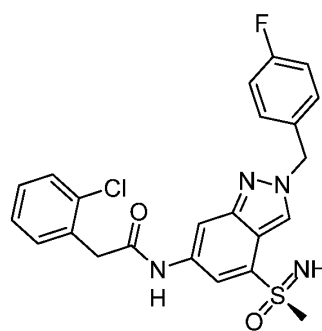
136



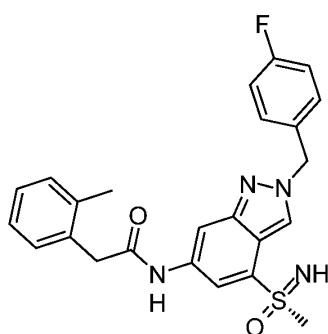
137



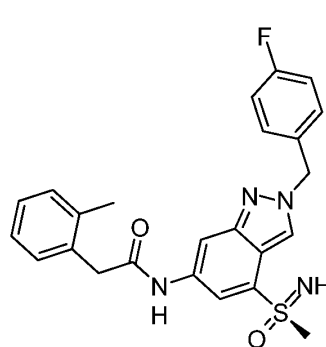
138



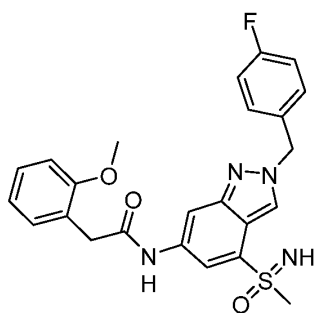
138A



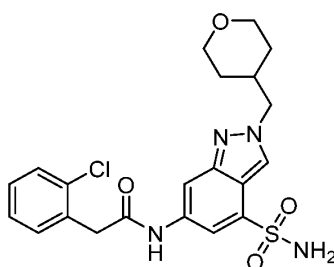
139



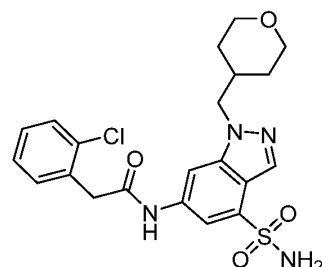
139A



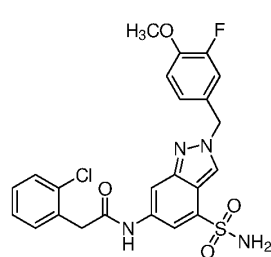
140



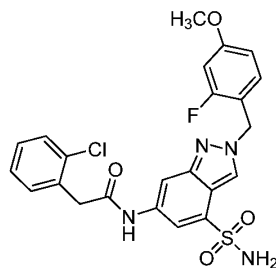
141



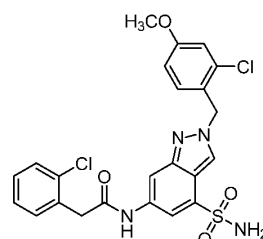
141A



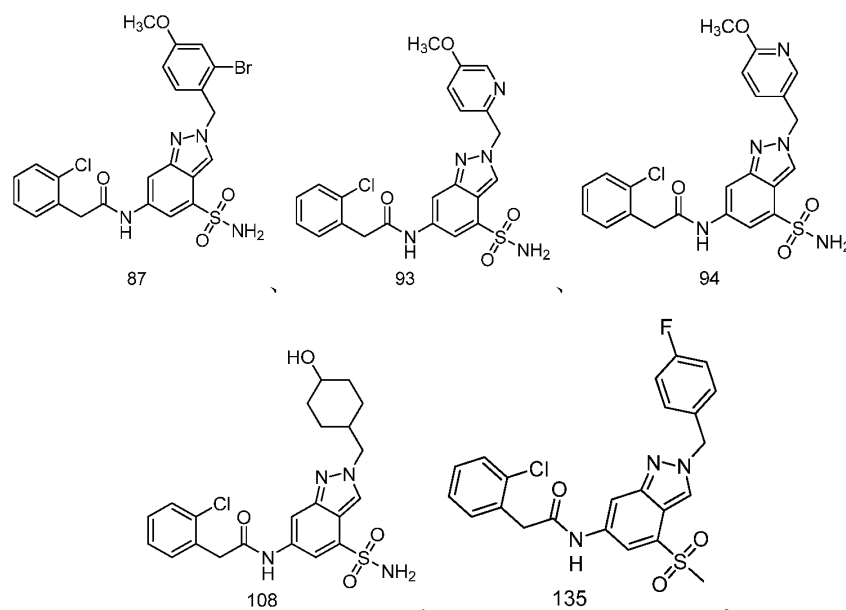
82



85



86



10. 一种药物组合物，其包含物质 **A** 和至少一种药用辅料；

所述的物质 **A** 为如权利要求 1~9 中至少一项所述的如式 **I** 所示的含苯环的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其同位素化合物、其晶型、其氮氧化物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物。

11. 一种物质 **A** 在制备 P2X4 受体拮抗剂或药物中的应用；

所述的物质 **A** 为如权利要求 1~9 中至少一项所述的如式 **I** 所示的含苯环的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其同位素化合物、其晶型、其氮氧化物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物。

12. 如权利要求 11 所述的应用，其特征在于，所述的 P2X4 受体拮抗剂在体外使用；

和/或，所述的药物用于治疗或预防动物（例如人类）的泌尿道疾病、呼吸系统疾病、疼痛、自身免疫病、炎症、老年痴呆症、帕金森、睡眠障碍、癫痫、精神疾病、关节炎、神经退行性变、外伤性脑损伤、心肌梗死、类风湿性关节炎、脑卒中、血栓症、动脉粥样硬化、结肠综合症、炎性肠病、消化道疾病、胃肠功能紊乱、呼吸衰竭、性功能障碍、心血管系统疾病、心衰、高血压、尿失禁、膀胱炎、关节炎、子宫内膜异位、血液病、肌肉骨骼和结缔组织发育障碍、或、系统性障碍疾病；或者，所述的药物用于预防或治疗动物（例如人类）的至少部分由 P2X4 介导的疾病。

13. 一种治疗或预防疾病的方法，其包括向患者（例如人类）施用治疗有效量的物质 **A**；

所述的疾病为泌尿道疾病、呼吸系统疾病、疼痛、自身免疫病、炎症、老年痴呆症、帕金森、睡眠障碍、癫痫、精神疾病、关节炎、神经退行性变、外伤性脑损伤、心肌梗死、类风湿性关节炎、脑卒中、血栓症、动脉粥样硬化、结肠综合症、炎性肠病、消化道疾病、胃肠功能紊乱、呼吸衰竭、性功能障碍、心血管系统疾病、心衰、高血压、尿失禁、膀胱炎、关节炎、子宫内膜异位、血液病、肌肉骨骼和结缔组织发育障碍、或、系统性障碍疾病；

所述的物质 **A** 为如权利要求 1~9 中至少一项所述的如式 **I** 所示的含苯环的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其同位素化合物、其晶型、其氮氧化物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物。

14. 一种治疗或预防至少部分由 P2X4 介导的疾病的方法，其包括向患者（例如人类）施用治疗有效量的物质 **A**；

所述的物质 **A** 为如权利要求 1~9 中至少一项所述的如式 **I** 所示的含苯环的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其同位素化合物、其晶型、其氮氧化物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物。