双环化合物及其应用

技术领域

本发明涉及一种双环化合物，包含这样化合物的组合物和制剂，及使用和制备这样的化合物的方法。

背景技术

HIFs (Hypoxia inducible factors)属于转录因子家族成员，是机体感受氧气变化的一个通路，又称缺氧诱导因子，通过控制下游 40 多个缺氧适应基因而介导细胞缺氧反应。它主要由 HIFα（HIF-1α，HIF-2α，HIF-3α）与 HIF-1β 两部分组成，其中 HIF-1β 始终在细胞核内，而 HIFα 位于细胞质。HIFα 在氧气充足的条件下，会经过 PHD 脯氨酰羟化酶羟基化、VHL（Von Hippel—Lindau Syndrome）泛素酶泛素化标记等途径，最后被蛋白酶体降解。但当缺氧或代谢途径异常时，HIFα 无法被降解，因而蓄积入核，与 HIF-1β 结合形成异二聚体，激活下游基因启动子中缺氧反应元件（Hypoxia response element，HRE），进而调控相关基因转录，让细胞在缺氧条件仍然可以存活。这些基因涉及肿瘤血管生成，细胞增殖、生存、代谢、侵袭转移，耐药、炎症和免疫等。其中 HIF-2α 介导的是慢性缺氧，在生理缺氧条件下即可持续激活，对肿瘤的发生发展具有更关键作用。

目前的研究表明 HIF-2α 介导肿瘤发生发展的机制主要包括：1、在缺氧或 VHL 突变等条件下，HIF-2α 代谢途径受阻，蓄积进入细胞核，与 HIF-1β 形成异二聚体，进而激活缺氧反应原件(HRE)，上调下游 VEGFA、CXCR4、Cyclin D1 等癌症相关基因，促进肿瘤血管生成；2、HIF-2α 还通过上调 CD73 表达参与免疫抑制性信号的传导，因此靶向 HIF-2α 可恢复或增强成熟 DC 细胞、活化 B 细胞及 NK 细胞的抗肿瘤免疫功能。

HIF-2α 通路的激活与肾细胞癌、胶质瘤、神经母细胞瘤与嗜铬细胞瘤等发生发展有密切关系。VHL 蛋白是 E3 泛素连接酶的重要组成部分，介导蛋白酶体对蛋白质的降解。VHL 基因在肾癌细胞(renal cell carcinoma；RCC)中有 57%的高突变率或 98%的杂合性缺失，导致假性缺氧并诱导 HIF-2α 活化入核。其中，

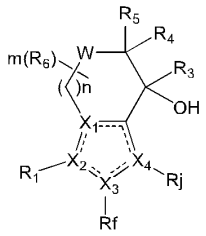
透明细胞肾细胞癌（Clear cell renal cell carcinoma；ccRCC）占原发性肾细胞恶性肿瘤的 70%-75%，而超过 90%的 ccRCC 患者存在 VHL 蛋白缺陷。胶质瘤在不血管化的情况下，血液供应不稳定导致低氧微环境，从而诱导 HIF-2α 局部高表达，促进肿瘤生长。在嗜铬细胞瘤及副神经节瘤中，HIF-2α 的 529-532 位 AA 突变率高达 81%，直接影响 HIF-2α 的羟基化降解，使 HIF-2α 持续激活。

HIF-2α 活化与 HIF-1β 形成异二聚体是导致下游激活的关键因素，而二者的 PAS 结合域是其形成异二聚体的结合位点， Peloton 公司的研发团队基于此开发了 HIF-2α 小分子抑制剂 PT2977，通过抑制 HIF-2α 与 HIF-1β 结合，从而发挥抗肿瘤效果。

基于 HIF-2α 通路与肿瘤发生和迁移有非常重要的密切关系，开发更多的高效新分子实体是非常必要的。

发明内容

本发明首先提供了式（I）所示的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药、螯合物、非共价复合物或溶剂合物，



式（I）

其中，

------代表单键或双键；

X_1、X_2、X_3、X_4 分别独立地选自 C 或 N，且 X_1、X_2、X_3 和 X_4 至少有一个为 N；

W 选自 C、N、O 或 S；

R_1 选自 C_1-C_{10} 烷基、C_2-C_{10} 烯基、C_2-C_{10} 炔基、C_1-C_{10} 烷氧基、C_6-C_{10} 芳基、5-18 元杂芳基、C_5-C_{10} 环烷基、5-10 元杂环基；其中，所述 5-18 元杂芳基和 5-10 元杂环基含有 1、2 或 3 个分别独立地选自 N、O 和 S 的杂原子；所述 C_1-C_{10} 烷基、C_2-C_{10} 烯基、C_2-C_{10} 炔基、C_1-C_{10} 烷氧基、C_6-C_{10} 芳基、5-18 元杂芳基、

C_5-C_{10}环烷基和 5-10 元杂环基可任选地被一个或多个选自 H、卤素、-OH、-CN、氧代基、氨基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_2-C_6烯基、C_3-C_5环烷基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、氰基取代的C_1-C_6烷基、氰基取代的C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、-C_1-C_6亚烷基-OR_c、-C_1-C_6亚烷基-C=O-R_c、-NO_2、-OR_c、-SR_c、-NR_aR_b、-$C(=O)R_c$、-$C(=O)OR_c$、-$C(=O)NR_aR_b$、-$NC(=O)R_c$、-$S(=O)R_c$、-$S(=O)_2R_c$、-$S(=O)_2NR_aR_b$、-$S(=O)(=NR_a)R_b$、-$P(=O)R_aR_b$或-$P(=S)R_aR_b$的取代基所取代；

R_3选自 H、氘、卤素、-NO_2、-CN、-OH、C_1-C_{10}烷基、C_2-C_{10}烯基、C_1-C_5卤代烷基、C_1-C_{10}烷氧基、-O-C(=O)-$C_{1\text{-}3}$烷基、-C(=O)-O-$C_{1\text{-}3}$烷基或 C_2-C_{10}炔基，所述 C_1-C_{10}烷基、C_2-C_{10}烯基、C_1-C_5卤代烷基、C_1-C_{10}烷氧基、-O-C(=O)-$C_{1\text{-}3}$烷基、-C(=O)-O-$C_{1\text{-}3}$烷基、C_2-C_{10}炔基可任选地被一个或多个选自 H、卤素、-CN、-OH、氨基、C_1-C_5烷基、C_1-C_6烷氧基、C_2-C_6烯基或 C_1-C_5卤代烷基的取代基所取代；

R_4和 R_5分别独立地选自 H、卤素、-NO_2、-NR_aR_b、-OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_{10}烯基、C_2-C_{10}炔基、C_3-C_5环烷基和 3-6 元杂环基；所述 C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_{10}烯基、C_2-C_{10}炔基、C_3-C_5环烷基和 3-6 元杂环基可任选地被一个或多个选自 H、卤素、-CN、-OH、氨基、氧代基、C_1-C_5烷基、C_1-C_6烷氧基、C_2-C_6烯基或C_1-C_5卤代烷基的取代基所取代；或 R_4和 R_5共同形成氧代基；或 R_4和 R_5与连同其所连接的 C 原子共同形成取代或未被取代的环丙基；

R_6选自 H、-CN、卤素、-NO_2、-OH、-NO_2，-NR_aR_b、氧代基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_{10}烯基、C_2-C_{10}炔基、C_3-C_5环烷基和 3-6 元杂环基；所述 C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_{10}烯基、C_2-C_{10}炔基、C_3-C_5环烷基和 3-6 元杂环基可任选地被一个或多个选自 H、卤素、-CN、-OH、氨基、氧代基、C_1-C_5烷基、C_1-C_6烷氧基、C_2-C_6烯基或 C_1-C_5卤代烷基的取代基所取代；或两个 R_6一起连同其所连接的 C 原子共同形成取代或未取代的C_3-C_5环烷基或 3-5 元杂环基；

或 R_6与 R_5连同其所连接的 C 原子共同形成取代或未取代的C_3-C_4环烷基；

R_f选自不存在、H、-CN、卤素、C_1-C_{10}烷基、C_1-C_{10}卤代烷基、C_3-C_{10}环烷基、氧代基、-NR_aR_b；所述 C_1-C_{10}烷基、C_1-C_{10}卤代烷基和 C_3-C_{10}环烷基可

任选地被一个或多个选自 H、卤素、-CN、-OH、氨基、C_1-C_5烷基、C_1-C_6烷氧基、C_2-C_6烯基或C_1-C_5卤代烷基的取代基所取代；

R_j选自-C_1-C_6亚烷基-C(=O)R_c、-C_1-C_6亚烷基-C(=O)OR_c、-C_2F_5、-C(=O)R_c、-C(=O)OR_c、-SR_c、-S(=O)R_c、-S(=O)$_2R_c$或-S(=O)(=NR_a)R_c，其中，所述 C_1-C_6亚烷基可任选地被一个或多个选自 H，卤素，氰基，C_1-C_4烷基，C_2-C_4烯基，C_2-C_4炔基，C_1-C_4卤代烷基，C_1-C_4烷氧基和 C_1-C_4卤代烷氧基的取代基所取代；

R_a和 R_b分别独立地选自 H、CN、C_1-C_{10}烷基、C_1-C_{10}卤代烷基、C_1-C_{10}烷氧基、C_2-C_{10}烯基、C_2-C_{10}炔基、C_3-C_{10}环烷基、3-10 元杂环基、C_6-C_{10}芳基或5-10元杂芳基；

R_c选自 C_1-C_{10}烷基、C_1-C_{10}烷氧基、C_3-C_6环烷基和-NR_aR_b，所述 C_1-C_{10}烷基、C_1-C_{10}烷氧基和 C_3-C_6环烷基可任选地被一个或多个选自 H、卤素、CN、-NH_2、氧代基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4卤代烷氧基、C_3-C_6环烷基的取代基所取代；

n为0或1；

m为0、1、2、3或4；

条件是，所述化合物不为：

3-氟-5-(4-羟基-3-(甲磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-1-基)苯甲腈；

1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-(甲磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-4-醇；

3-(5,5-二氟-4-羟基-3-(甲磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-1-基)-5-氟苯甲腈；

3-(3-((二氟甲基)磺酰基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-1-基)-5-氟苯甲腈；

1-(3,5-二氟苯基)-5,5-二氟-3-(甲磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-4-醇；

1-(3-氯-5-氟苯基)-5,6-二氟-3-(甲磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-4-醇；

(S)-5-(5,5-二氟-4-羟基-3-(甲磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-1-基)-2-氟苯腈；

1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-((S)-甲基亚砜基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-4-醇；

1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-((R)-甲基亚砜基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-4-醇；

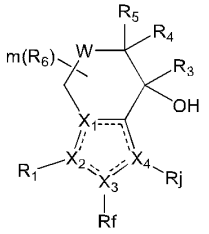
3-氟-5-(5-氟-4-羟基-3-(甲磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-1-基)苯甲腈（193）；

(S)-1-(3,5-二氟苯基)-5,5-二氟-3-(甲磺酰基)-2-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-4-醇；

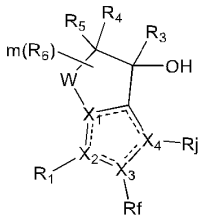
2-氯-5-（5,5-二氟-4-羟基-3-（甲基磺酰基）-5,6-二氢环戊[b]吡咯-1（4H）-基）苯甲腈；和

1-(3-氯-5-氟苯基)-3-((二氟甲基)磺酰基)-5,5-二氟-1,4,5,6-四氢环戊并[b]吡咯-4-醇。

一些实施方案中，所述化合物如式（II-1）或式（II-2）所示：



式（II-1）



式（II-2）。

一些实施方案中，R_3 选自 H、氘、C_1-C_{10} 烷基、C_2-C_{10} 烯基，所述 C_1-C_{10} 烷基和 C_2-C_{10} 烯基可任选地被一个或多个选自 H、卤素、-CN、-OH、氨基、C_1-C_5 卤代烷基的取代基所取代。

一些实施方案中，R_3 选自 H、氘、C_1-C_3 烷基、C_2-C_5 烯基，所述 C_1-C_3 烷基和 C_2-C_5 烯基可任选地被一个或多个选自 H、卤素、-CN、-OH、氨基、C_1-C_5 卤代烷基的取代基所取代。

一些实施方案中，R_3 选自 H、氘或 C_1-C_3 烷基，所述 C_1-C_3 烷基可任选地被一个或多个选自 H、卤素、-CN、-OH、氨基、C_1-C_5 卤代烷基的取代基所取代。

一些实施方案中，R_3 选自 H、氘或 C_1-C_3 烷基。

一些实施方案中，R_3 为 H 或氘。

一些实施方案中，R_3 为 H。

一些实施方案中，R_4 和 R_5 分别独立地选自 H、卤素或 C_1-C_6 烷基，所述 C_1-C_6 烷基可任选地被一个或多个选自 H、卤素、-CN、-OH、氨基或氧代基的取代基所取代。

一些实施方案中，R_4 和 R_5 分别独立地选自 H、卤素或 C_1-C_6 烷基。

一些实施方案中，R_4 和 R_5 分别独立地选自 H 或卤素。

一些实施方案中，R_4 和 R_5 分别独立地选自 H 或 F。

一些实施方案中，R_f 选自 H、-CN、$-NH_2$、卤素、$-NO_2$、C_1-C_3 烷基、环丙基或 C_1-C_3 卤代烷基，所述 C_1-C_3 烷基、环丙基或 C_1-C_3 卤代烷基可任选地被一

个或多个选自 H、卤素、-CN、-OH、氨基、C_1-C_3 烷基、C_2-C_4 烯基、C_1-C_3 卤代烷基的取代基所取代。

一些实施方案中，所述 R_f 选自 H、-CN、卤素、C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 卤代烷基。

一些实施方案中，R_f 为 H、-CN 或卤素。

一些实施方案中，R_f 为 H 或卤素。

一些实施方案中，R_f 为 H、-CN、-F、-Cl、-Br 或-CF_3。

一些实施方案中，R_f 为 H。

一些实施方式中，所述 W 为 C 或 O。

一些实施方式中，所述 W 为 C。

一些实施方案中，R_6 为 H、-CN、卤素、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基或 C_1-C_6 卤代烷基，所述 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基或 C_1-C_6 卤代烷基可任选地被一个或多个选自H、卤素、-CN、-OH、氧代基、氨基的取代基所取代。

一些实施方案中，R_6 为 H、卤素或 C_1-C_6 烷基，所述 C_1-C_6 烷基可任选地被一个或多个选自H、卤素、-CN、-OH、氧代基、氨基的取代基所取代。

一些实施方案中，R_6 为 H、卤素或 C_1-C_6 烷基。

一些实施方案中，R_6 为 H、卤素或 C_1-C_3 烷基。

一些实施方案中，R_6 为 H 或卤素。

一些实施方案中，R_6 为 H、F、Cl 或 Br。

一些实施方案中，R_6 为 H 或 F。

一些实施方案中，R_1 为 C_6-C_{10} 芳基、5-10 元杂芳基、C_5-C_{10} 环烷基或 5-10 元杂环基，所述 5-10 元杂芳基和 5-10 元杂环基含有 1、2 或 3 个分别独立地选自 N、O 和 S 的杂原子，所述 C_6-C_{10} 芳基、5-10 元杂芳基、C_5-C_{10} 环烷基或 5-10 元杂环基可任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-CN、氧代基、氨基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 卤代烷基、氰基取代的 C_1-C_6 烷基、氰基取代的 C_1-C_6 卤代烷基、-C_1-C_6 亚烷基-OR_c、-C_1-C_6 亚烷基-C=O-R_c、-NO_2、C(=O)OR_c 或-$S(=O)_2R_c$ 的取代基所取代。

一些实施方案中，R_1 为 C_6-C_{10} 芳基、5-10 元杂芳基、C_5-C_{10} 环烷基或 5-10 元杂环基，所述 5-10 元杂芳基和 5-10 元杂环基含有 1 或 2 个 N 杂原子，所述 C_6-C_{10} 芳基、5-10 元杂芳基、C_5-C_{10} 环烷基或 5-10 元杂环基可任选地被一个或

多个选自卤素、羟基、氰基、氨基、C_1-C_6烷基、C_3-C_5环烷基、C_1-C_6卤代烷基、氰基取代的C_1-C_6烷基、氰基取代的C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6卤代烷氧基的取代基所取代。

一些实施方案中，R_1为C_6-C_{10}芳基、5-10元杂芳基、C_5-C_{10}环烷基或5-10元杂环基，所述5-10元杂芳基和5-10元杂环基含有1或2个N杂原子，所述C_6-C_{10}芳基、5-10元杂芳基、C_5-C_{10}环烷基或5-10元杂环基可任选地被一个或多个选自卤素、氰基、氰基取代的C_1-C_6卤代烷基、氰基取代的C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基的取代基所取代。

一些实施方案中，R_1为苯基、吡啶基、萘基、10元杂芳基、C_8-C_{10}环烷基或8-10元杂环基，所述10元杂芳基和8-10元杂环基含有1或2个N杂原子，所述苯基、吡啶基、萘基、10元杂芳基、C_8-C_{10}环烷基或8-10元杂环基可任选地被一个或多个选自卤素、氰基或C_1-C_6卤代烷基的取代基所取代。

一些实施方案中，所述R_1为苯基，所述苯基可任选地被一个或多个选自卤素、-CN或C_1-C_6卤代烷基的取代基所取代。

一些实施方案中，所述R_1为苯基，所述苯基可任选地被一个或多个选自卤素、-CN、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CHF_2$或$-CH_2CF_3$的取代基所取代。

一些实施方案中，所述R_j选自-C_1-C_6亚烷基-C(=O)R_c、-C_1-C_6卤代亚烷基-C(=O)R_c、-C_1-C_6卤代亚烷基-C(=O)OR_c、$-C_2F_5$、-C_1-C_6氰基取代亚烷基-C(=O)R_c、-C(=O)R_c、-C(=O)OR_c、$-SR_c$、$-S(=O)R_c$、$-S(=O)_2R_c$或-S(=O)(=NR_a)R_c。

一些实施方案中，所述R_j选自$-C_2F_5$、-C_1-C_6卤代亚烷基-C(=O)R_c、-C_1-C_6卤代亚烷基-C(=O)OR_c、-C(=O)OR_c、-C(=O)R_c、$-SR_c$、$-S(=O)_2R_c$或-S(=O)(=NR_a)R_c。

一些实施方案中，所述R_j为$-SR_c$、$-S(=O)_2R_c$或$-S(=O)(=NR_a)R_c$。

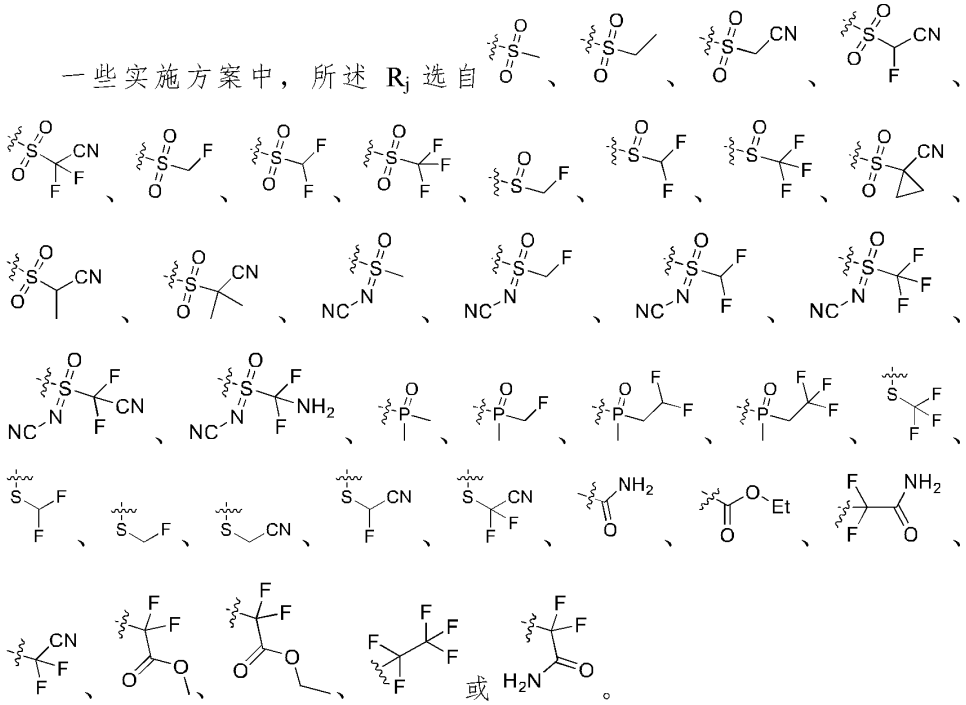
一些实施方式中，所述R_c选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_6环烷基和$-NH_2$，所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基和C_3-C_6环烷基可任选地被一个或多个选自H、卤素、CN、$-NH_2$、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基的取代基所取代。

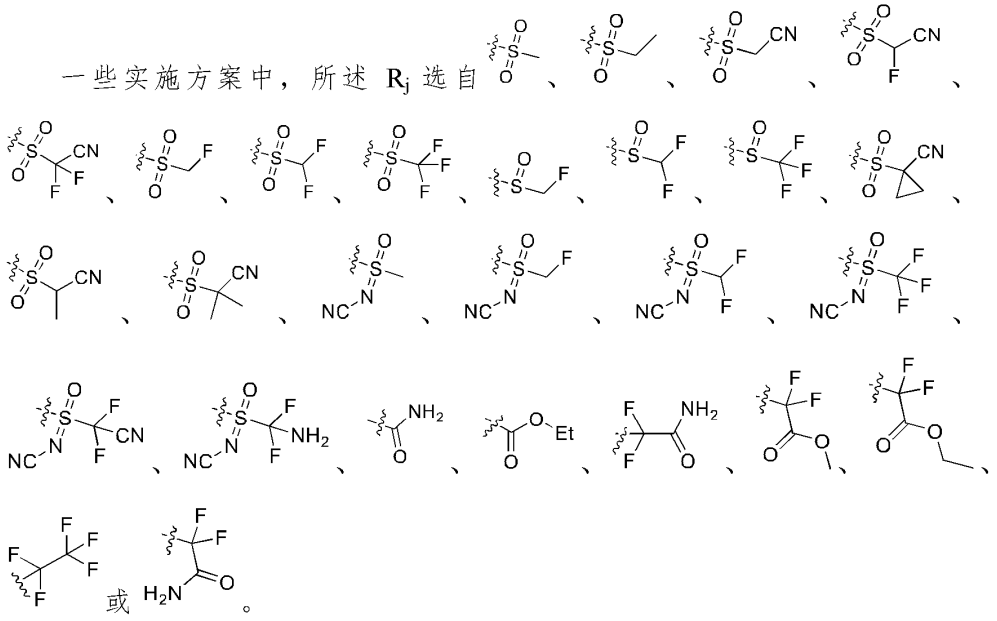
一些实施方式中，所述R_c选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基和$-NH_2$，所述C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基可任选地被一个或多个选自H、卤素、CN、$-NH_2$、C_1-C_4卤代烷基的取代基所取代。

一些实施方式中，所述 R_c 选自 C_1-C_6 烷基，所述 C_1-C_6 烷基可任选地被一个或多个选自H、卤素、CN的取代基所取代。

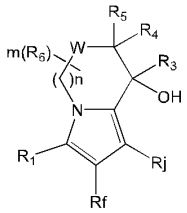
一些实施方式中，所述 R_a 选自H、CN或 C_1-C_4 烷基。

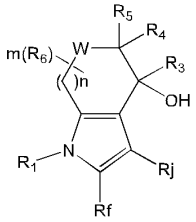
一些实施方式中，所述 R_b 选自H、CN或 C_1-C_4 烷基。

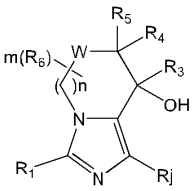
一些实施方案中，所述 R_j 选自 

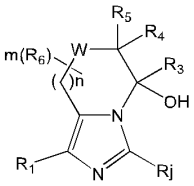
一些实施方案中，所述 R_j 选自 

一些实施方案中，所述化合物如式（III-1）、式（III-2）、式（III-3）或式（III-4）所示：


式（III-1）

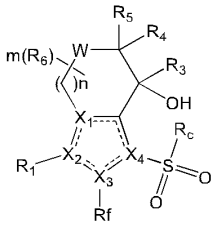

式（III-2）


式（III-3）


式（III-4）。

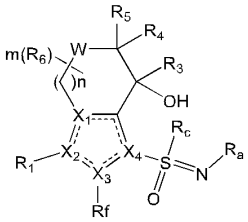
其中，R_1、R_3、R_4、R_5、R_6、R_f、R_j、m、n、W如上述实施方案所述。

一些实施方案中，所述化合物如式（VI-1）所示：


式（VI-1）

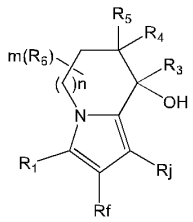
其中，R_1、R_3、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、X_1、X_2、X_3、X_4、m、n、W如上述实施方案所述。

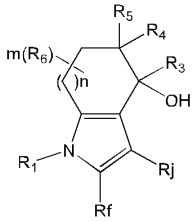
一些实施方案中，所述化合物如式（VI-2）所示：

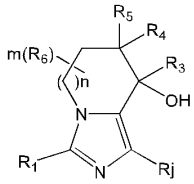

式（VI-2）

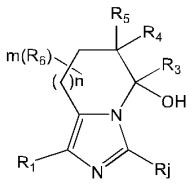
其中，R_1、R_3、R_4、R_5、R_6、R_f、R_a、R_c、X_1、X_2、X_3、X_4、m、n、W如上述实施方案所述。

一些实施方案中，所述化合物如式（VII-1）、式（VII-2）、式（VII-3）或式（VII-4）所示：


式（VII-1）

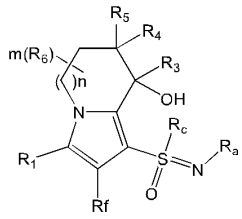

式（VII-2）

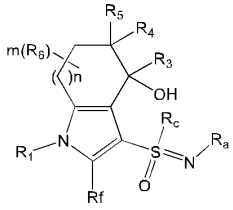

式（VII-3）

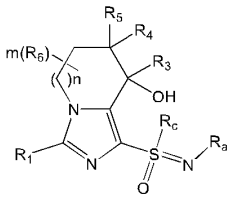

式（VII-4）；

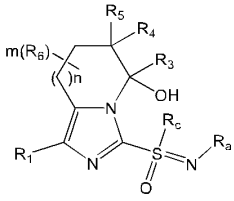
其中，R_1、R_3、R_4、R_5、R_6、R_f、R_j、m、n 如上述实施方案所述。

一些实施方案中，所述化合物如式（VIII-1）、式（VIII-2）、式（VIII-3）或式（VIII-4）所示：


式（VIII-1）

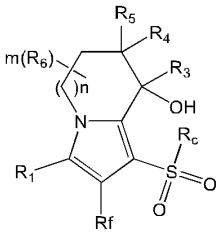

式（VIII-2）

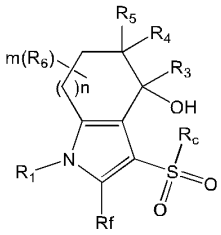

式（VIII-3）

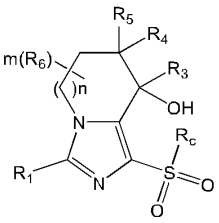

式（VIII-4）；

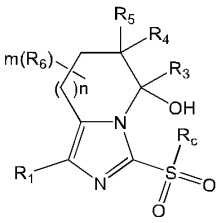
其中，R_1、R_3、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、R_a、m、n 如上述实施方案所述。

一些实施方案中，所述化合物如式（VIII-5）、式（VIII-6）、式（VIII-7）或式（VIII-8）所示：


式（VIII-5）

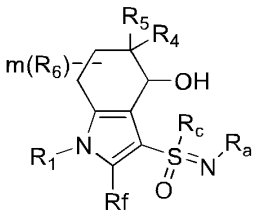

式（VIII-6）

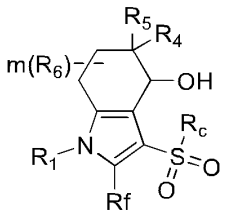

式（VIII-7）


式（VIII-8）；

其中，R_1、R_3、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、m、n 如上述实施方案所述。

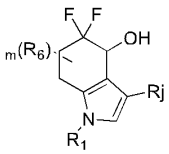
一些实施方案中，所述化合物如式（IX-1）或式（IX-2）所示：


式（IX-1）

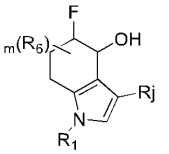

式（IX-2）；

其中，R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、R_a、m 如上述实施方案所述。

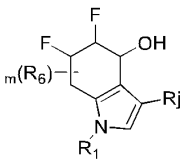
一些实施方案中，所述化合物如式（X-1）、式（X-2）、式（X-3）、式（X-4）、式（X-5）、式（X-6）、式（X-7）或式（X-8）所示：



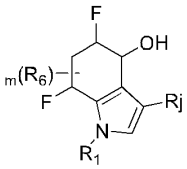
式（X-1）



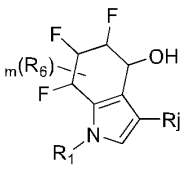
式（X-2）



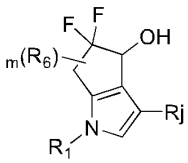
式（X-3）



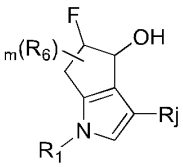
式（X-4）



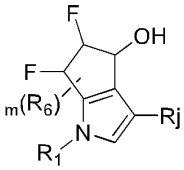
式（X-5）



式（X-6）



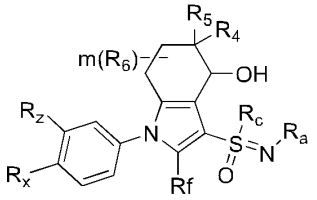
式（X-7）



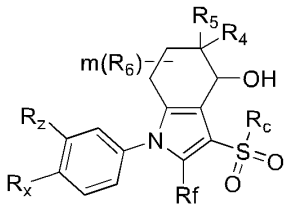
式（X-8）；

其中，R_1、R_6、R_j、m 如上述实施方案所述。

一些实施方案中，所述化合物如式（XI-1）或式（XI-2）所示，



式（XI-1）



式（XI-2）；

其中，R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、R_a、m 如上述实施方案所述；

R_x和 R_z分别独立地任选自卤素、-OH、-CN、氧代基、氨基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、氰基取代的C_1-C_6烷基、氰基取代的C_1-C_6卤代烷基、-C_1-C_6亚烷基-OR_c、-C_1-C_6亚烷基-C=O-R_c、-NO_2、-C(=O)OR_c和-$S(=O)_2R_c$。

本发明进一步提供了一种化合物或其药学上可接受的盐，所述化合物是指：

1) 5-(5,5-二氟-4-羟基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2,3-二氟苯腈；

2) 5,5-二氟-1-(4-氟-3-(氟甲基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

3) (*S*)-4-(5,5-二氟-4-羟基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-(二氟甲基)苯甲腈；

4) (*S*)-5-(3-((二氟甲基)磺酰基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-氟苯腈；

5) (*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-(甲基磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

6) (*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-3-((二氟甲基)磺酰基)-5,5-二氟-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

7) (*S*)-3-((*S*)-(二氟甲基)亚磺酰基)-5,5-二氟-1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

8) (*S*)-3-((*R*)-(二氟甲基)亚磺酰基)-5,5-二氟-1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

9) 5-(5,5-二氟-4-羟基-3-(全氟乙基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-氟苯腈；

10) (*S*)-5-(5,5-二氟-4-羟基-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-氟苯腈；

11) (*S*)-5-(5,5-二氟-3-((氟甲基)磺酰基)-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-氟苯腈；

12) (*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

13) (*S*)-2-((5,5-二氟-1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)磺酰基)乙腈；

14) (*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-((氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

15) 2-(1-(3-氰基-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二氟乙酰胺；

16) (*S*)-3-(乙基磺酰基)-5,5-二氟-1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

17) 5-(3-(氰基二氟甲基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-氟苯腈；

18) *N*-(((*S*)-1-(3-氰基-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)(甲基)(氧代)-16-亚磺基)氰胺；

19) (*S*)-2-((1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)磺酰基)乙腈；

20) (*S*)-5,5-二氟-1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-3-(甲基磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

21) (*S*)-3-((二氟甲基)磺酰基)-5,5-二氟-1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

22) (*S*)-5-(3-((二氟甲基)磺酰基)-2,5,5-三氟醚-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-氟苯腈；

23) (*S*)-5,5-二氟-1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

24) 1-(3-氯-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-(甲基磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

25) 1-(3-氯-4-氟苯基)-3-((二氟甲基)磺酰基)-5,5-二氟-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

26) (*R*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-3-((二氟甲基)磺酰基)-5,5-二氟-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

27) (*S*)-2-氯-5-(5,5-二氟-4-羟基-3-(甲基磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)苯甲腈；

28) (*S*)-2-氯-5-(3-((二氟甲基)磺酰基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)苯甲腈；

29) (*S*)-4-(5,5-二氟-4-羟基-3-(甲基磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-(二氟甲基)苯甲腈；

30) (*S*)-5,5-二氟-1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-3-((氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

31) (*S*)-4-(5,5-二氟-4-羟基-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈；

32) (*R*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-3-((二氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

33) (*S*)-1-(3-氯-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

34) (*S*)-4-(3-((二氟甲基)磺酰基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈；

35) (*S*)-4-(5,5-二氟-4-羟基-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-(二氟甲基)苯甲腈；

36) (*S*)-4-(5,5-二氟-3-((氟甲基)磺酰基)-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈；

37) (*S*)-1-(3-氯-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-((氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

38) (*S*)-4-(5,5-二氟-4-羟基-3-(甲基磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-1-基)邻苯二腈；

39) (*S*)-4-(3-((二氟甲基)磺酰基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)邻苯二腈；

40) (*S*)-2-氯-5-(5,5-二氟-4-羟基-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)苯甲腈；

41) 4-(5,5-二氟-4-羟基-3-(全氟乙基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-(二氟甲基)苯甲腈；

42) (*S*)-4-(5,5-二氟-4-羟基-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)邻苯二腈；

43) (*S*)-2-(二氟甲基)-4-(3-((二氟甲基)磺酰基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)苯甲腈；

44) (*S*)-4-(5,5-二氟-3-((氟甲基)磺酰基)-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-(二氟甲基)苯甲腈；

45) (*S*)-4-(5,5-二氟-3-((氟甲基)磺酰基)-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)邻苯二腈；

46) (*S*)-4-(5,5-二氟-4-羟基-3-(全氟乙基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)邻苯二腈；

47) 2-(((*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)磺酰基)-2-氟乙腈；

48) (*S*)-2-(1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二氟乙酸乙酯；

49) (*S*)-2-(1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二氟乙腈；

50) (*S*)-2-(1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二氟乙酰胺；

51) (*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-(噻唑-2-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

52) (*R*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

53) (*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-(恶唑-2-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

54) (*S*)-2-((1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)磺酰基)-2,2-二氟乙腈；

55) 2-(((*S*)-5,5-二氟-1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)磺酰基)-2-氟乙腈；

56) (*S*)-(1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)二甲基氧化膦甲基；

57) 2-(((*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)磺酰基) 丙腈；

58) (*S*)-1-((1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)磺酰基) 环丙烷-1-腈；

59) *N*-(((*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)(甲基)(氧代)-16-亚磺基)氰胺；

60) (*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-羧酸乙酯；

61) (*R*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-((氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

62) (*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-甲酰胺；

63) (4*S*,5*R*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-3-((二氟甲基)磺酰基)-5-氟-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

64) (4*S*,5*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-3-((二氟甲基)磺酰基)-5-氟-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

65) (*R*)-2-(二氟甲基)-4-(4-羟基-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)苯甲腈；

66) (*S*)-4-(5,5-二氟-4-羟基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-3-氟苯腈；

67) (4*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-((氟甲基)亚磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

68) (*S*)-1-((*R*)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基-基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

69) (*S*)-1-((*S*)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基-基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

70) (*S*)-1-(2,4-二氟苄基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

71) (*S*)-2-((5,5-二氟-4-羟基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)甲基)-5-氟苯腈；

72) (*S*)-1-(2,4-二氟苯基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

73) *N*-(((*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)(氧基)(三氟甲基)-l6-亚磺基)氰胺；

74) *N*-((二氟甲基)((*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)(氧代)-16-亚磺基)氰胺；

75) (*S*)-2-(5-(5,5-二氟-4-羟基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-氟苯基)乙腈；

76) (*S*)-4-(5,5-二氟-4-羟基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-(氟甲基)苯甲腈；

77) (*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-((氟甲基)磺酰基)-1,4,5,6-四氢环戊二烯[*b*]吡咯-4-醇；

78) (*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-(甲基磺酰基)-1,4,5,6-四氢环戊二烯[*b*] 吡咯-4-醇；

79) (*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-3-((二氟甲基)磺酰基)-5,5-二氟-1,4,5,6-四氢环戊二烯[*b*] 吡咯-4-醇；

80) (*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-((三氟甲基)磺酰基)-1,4,5,6-四氢环戊二烯[*b*]吡咯-4-醇；

81) (*S*)-5-(5,5-二氟-4-羟基-3-((三氟甲基)磺酰基)-5,6-二氢环戊二烯[b]吡咯-1(4*H*)-基)-基 2-氟苯腈；

82) (*S*)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-7,7-二氟-1-((三氟甲基)磺酰基)-5,6,7,8-四氢吲哚-8-醇；

83) (*S*)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-7,7-二氟-1-((三氟甲基)磺酰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡啶-8-醇；

84) (7*R*,8*S*)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-7-氟-1-((三氟甲基)磺酰基)-5,6,7,8-四氢吲哚嗪-8-醇；

85) 1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-((三氟甲基)磺酰基)-1,4,5,7-四氢吡喃[3,4-*b*]吡咯-4-醇；

86) 2-(二氟甲基)-4-((4*S*,5*R*)-3-((二氟甲基)磺酰基)-5-氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)苯甲腈；

87) 2-(二氟甲基)-4-((4*S*,5*R*)-5-氟-4-羟基-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)苯甲腈；

88) (*S*)-5,5-二氟-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

89) (4*S*,5*R*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5-氟-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

90) (*S*)-8-(5,5-二氟-3-((氟甲基)磺酰基)-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)- 5-氟-1-萘腈；

91) (*S*)-3-((二氟甲基)磺酰基)-5,5-二氟-1-(4-氟-5,6,7,8-四氢萘-1-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

92) (*S*)-5,5-二氟-1-(喹啉-8-基)-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

93) (4*S*)-1-(6,8-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

94) (4*S*)-1-(6,8-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-5,5-二氟-3-((三氟甲基) 磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

95) (4*S*)-1-(6,8-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-((二氟甲基) 磺酰基)-5,5-二氟-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

96) 1-(6,8-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-5,5-二氟-3-((氟甲基) 磺酰基)- 4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

97) (4*S*)-1-(5,7 二氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)- 4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

98) (4*S*)-5,5-二氟-1-(5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)-3-(三氟甲基)- 4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

99) (4*S*)-5,5-二氟-3-(甲磺酰基)-1-(5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)- 4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

100) 5,5-二氟-3-((氟甲基) 磺酰基)-1-(5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)- 4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

101) (4*S*)-3-((二氟甲基) 磺酰基)-5,5-二氟-1-(5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

102) (4*S*)-5,5-二氟-1-(5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)-3-((三氟甲基) 磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

103) 2-(二氟甲基)-4-(5-氟-4-羟基-3-((三氟甲基)硫代)- 4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基) 苄腈；

104) 2-(二氟甲基)-4-(5-氟-4-羟基-3-((三氟甲基)磺酰基)- 4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基) 苄腈；

105) 2-氟-5-(5-氟-4-羟基-3-(三氟甲基)-4,7-二氢吡喃[3,4-*b*]吡咯-1(5*H*)-基)苄腈；

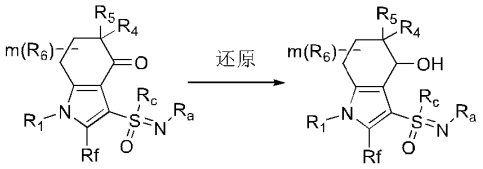
106) 2-氟-5-(2,5,5-三氟-4-羟基-3-(噻吩-2-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)苄腈；或

107) 2-(二氟甲基)-4-(5-氟-4-羟基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)苄腈。

本发明还提供了化合物的制备方法，本发明式（I）所述的化合物或具体实施例所述的化合物都可使用可商购获得的起始物料，文献中已知的化合物，或由容易制备的中间体，通过采用本领域技术人员已知的，或根据本文记载内容

对本领域技术人员已知的有机合成技术制备获得，可以采用与具体实施例相类似的制备方法而得。

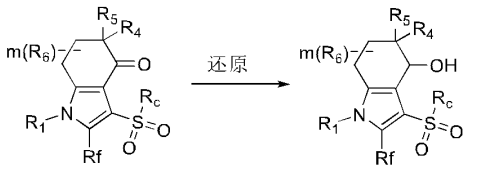
具体而言，在另一实施方案中，本发明涉及制备通式（IX-1）所示的化合物的方法，包括使用式（A-1）所示的化合物经还原试剂反应得到，



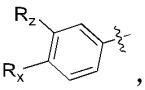
式（A-1） 式（IX-1）

其中，R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、R_a、m 如前述实施方案所定义。

在另一实施方案中，本发明涉及制备通式（IX-2）所示的化合物的方法，包括使用式（A-2）所示的化合物经还原试剂反应得到，



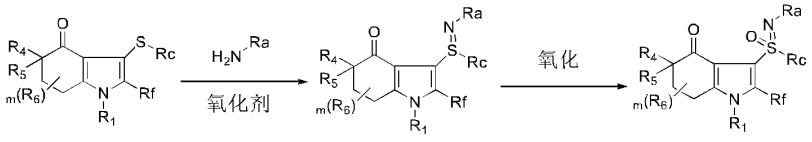
式（A-2） 式（IX-2）

其中，R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、R_a、m 如前述实施方案所定义；进一步地，所述 R_1 为  ，所述 R_x、R_z 如前述实施方案所定义。

其中，所述还原试剂可以为硼氢化钠，硼氢化锂等常规还原试剂；式（IX-1）化合物和式（IX-2）化合物在骨架结构羟基位置相应的手性单体可以通过式（A-1）化合物和式（A-2）化合物的手性还原得到（例如 Noyori 不对称还原，CBS 不对称还原等）。

在一些实施方式中，所述手性还原所应用的还原试剂为[(R,R) -Ts-DPEN]RuCl(p-cymene)]。

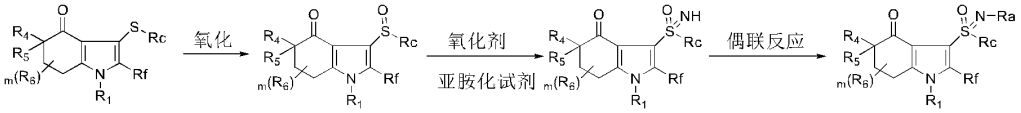
在另一些实施方案中，式（A-1）化合物可以通过如下方法制备得到，其中 R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、R_a、m 如前述实施方案所定义，



式（B-1） 式（B-2） 式（A-1）。

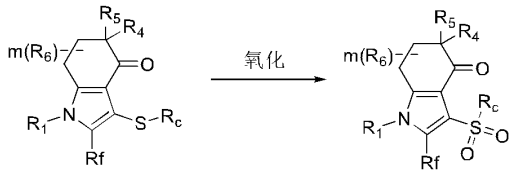
式（B-1）所示的化合物可以与 NH_2-R_a（例如氰胺等）在氧化剂（例如二乙酸碘苯）条件下制备得到式（B-2）所示的化合物，式（B-2）所示的化合物经过氧化制备得到式（A-1）所示的化合物。

在另一些实施方案中，式（A-1）所示的化合物可以通过如下方法制备得到，其中 R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、R_a、m 如前述实施方案所定义，

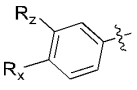


式（B-1） 式（B-3） 式（B-4） 式（A-1）。

式（B-1）所示的化合物经过氧化反应（例如间氯过氧苯甲酸，过氧单磺酸钾等）获得式（B-3）所示的化合物，式（B-3）所示的化合物在氧化剂（例如二乙酸碘苯）的存在下与亚胺化试剂（例如氨基甲酸铵，三氟乙酰胺等）反应制备得到式（B-4）所示的化合物，式（B-4）所示的化合物可以通过烷基化（例如碘甲烷，碘乙烷等）引入 Ra，或者偶联反应引入 Ra（例如与氰化亚铜偶联）得到式（A-1）所示的化合物。在另一些实施方案中，式（A-2）所示的化合物可以通过如下方法制备得到，

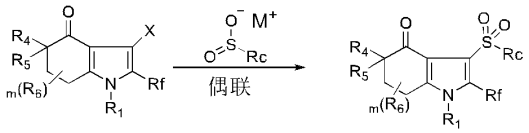


式（B-1） 式（A-2）；

其中 R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、m 如前述实施方案所定义，进一步地，所述 R_1 为  ，所述 R_x、R_z 如前述实施方案所定义。

式（B-1）所示的化合物可以通过氧化反应得到式（A-2）所示的化合物，其中氧化剂包括间氯过氧苯甲酸、过氧单磺酸钾、三氯化钌/高碘酸钠体系，三氯化钌/次氯酸钠体系等。

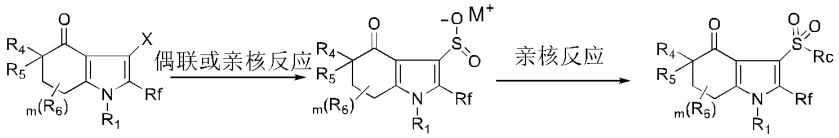
在另一些实施方案中，式（A-2）所示的化合物可以通过如下方法制备得到，其中 R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、m 如前述实施方案所定义，X 为卤素；



式（C-1） 式（A-2）。

式（C-1）所示的化合物与相应的亚磺酸盐（例如甲基亚磺酸钠盐等）在金属催化下（例如亚铜盐）偶联制备可获得式（A-2）所示的化合物。

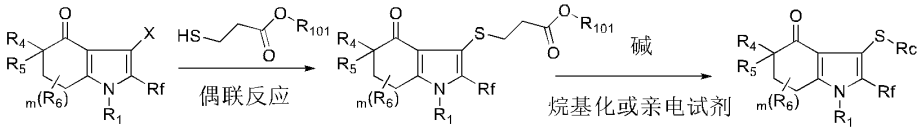
在另一些实施方案中，式（A-2）所示的化合物可以通过如下方法制备得到，其中 R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、m 如前述实施方案所定义，X 为卤素；



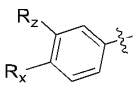
式（C-1） 式（D-1） 式（A-2）。

式（C-1）所示的化合物可通过偶联反应引入亚磺酸基团得到式（D-1）所示的化合物，或者将其卤原子 X 转变成负离子与原位产生二氧化硫的二氧化硫等价物（例如焦亚硫酸钾，1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-1,4-二鎓-1,4-二亚磺酸等）反应引入亚磺酸基团得到式（D-1）所示的化合物；式（D-1）所示的化合物可以与亲电试剂（例如 Togni's 试剂，碘甲烷，三氟碘甲烷等）进行亲核反应制备得到式（A-2）所示的化合物，其中 M^+为任意可以成盐的一价正离子，例如 Na^+，K^+，$MgBr^+$等。

在另一些实施方案中，式（B-1）所示的化合物可以通过如下方法制备得到，



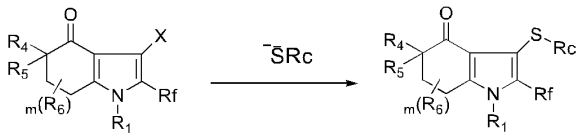
式（C-1） 式（C-2） 式（B-1）；

其中 R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、m 如前述实施方案所定义，X 为卤素，R_{101} 为 C_{1-10} 烷基；进一步地，所述 R_1 为  ，所述 R_x、R_z 如前述实施方案所定义。

式（C-1）所示的化合物与巯基丙酸烷基酯（例如巯基丙酸甲酯，巯基丙酸乙酯，巯基丙酸叔丁酯等）偶联反应可以得到式（C-2）所示的化合物，式（C-

2）化合物在碱性条件下（碳酸钾，碳酸铯，磷酸钾，叔丁醇钾等）与相应的烷基化或亲电试剂（例如碘甲烷，氟碘甲烷，三氟碘甲烷，溴乙腈，溴氟甲基磷酸二乙酯等）在硫原子上引入相应的 Rc 基团制备得到式（B-1）所示的化合物。

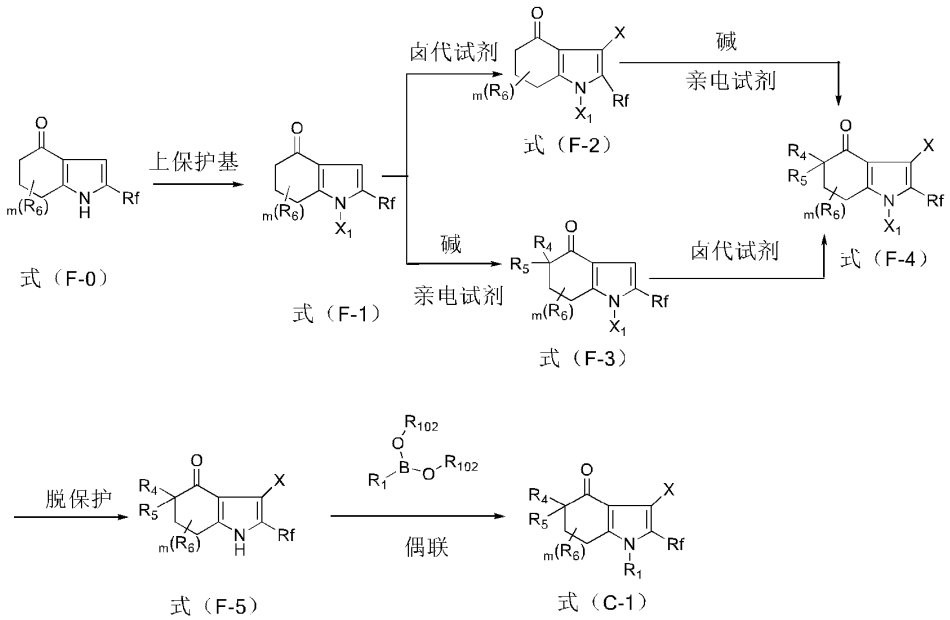
在另一些实施方案中，式（B-1）所示的化合物可以通过如下方法制备得到，其中 R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、m 如前述实施方案所定义，X 为卤素；



式（C-1） 式（B-1）。

可以通过亲核硫试剂 $^{-}$SRc（例如三氟甲硫醇银，三氟甲硫醇铜等）与式（C-1）所示的化合物进行偶联反应，得到式（B-1）所示的化合物。

在另一些实施方案中，式（C-1）所示的化合物可以通过如下方法制备得到，其中 R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、m 如前述实施方案所定义，X 为卤素，X_1 为-TIPS，-Trt 或-TBDPS，R_{102} 为 H、C_{1-3} 烷基或两个 R_{102} 与其相连的 O 原子共同形成含有两个氧原子和 1 个硼原子的 5 元杂环，所述 5 元杂环可任选地被 1 或多个 C_{1-3} 烷基所取代；



式（F-0） 式（F-1） 式（F-2） 式（F-3） 式（F-4）

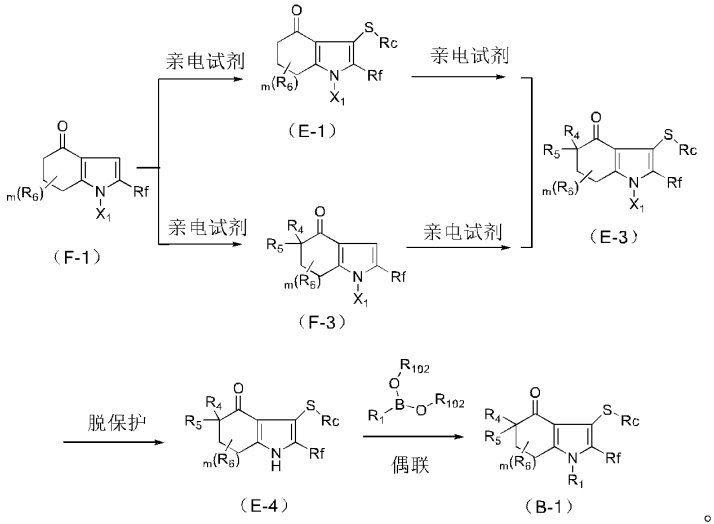
式（F-5） 式（C-1）。

式（F-0）所示的化合物可以通过市售途径获得（例如 1,5,6,7-四氢-4H-吲哚-4-酮），式（F-0）所示化合物在碱性条件下进行 N 原子保护反应，即得式（F-

1）所示的化合物。式（F-1）所示化合物通过亲电的卤化试剂（例如 NIS）在吡咯 3 为引入卤原子获得式（F-2）所示的化合物，式（F-2）所示的化合物在碱性条件下（如 LiHDMS，LDA 等）夺去羰基邻位的质子与亲电试剂（例如 NFSI，Selectfluor 等）反应引入 R4 和 R5 基团得到式（F-4）所示的化合物，式（F-4）所示化合物脱保护后得到式（F-5）所示化合物，然后经偶联反应得到式（C-1）所示的化合物。

式（F-1）化合物可以先在碱性条件下与亲电试剂在羰基邻位引入 R_4 和 R_5 基团，得到式（F-3）化合物，然后式（F-3）化合物与相应的亲电的卤化试剂在吡咯 3 位引入卤原子得到式（F-4）所示的化合物。

在另一些实施方案中，式（B-1）所示的化合物可以通过如下方法制备得到，其中 R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、m 如前述实施方案所定义，X_1 为-TIPS，-Trt 或-TBDPS，R_{102} 为 H、C_{1-3} 烷基或两个 R_{102} 与其相连的 O 原子共同形成含有两个氧原子和 1 个硼原子的 5 元杂环，所述 5 元杂环可任选地被 1 或多个 C_{1-3} 烷基所取代；

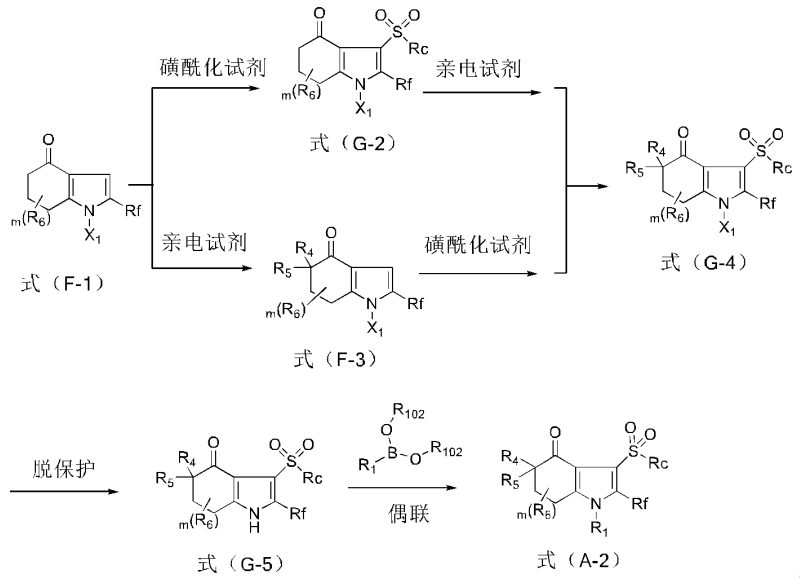


。

式（F-1）所示化合物与亲电试剂（例如沈试剂，N-(三氟甲硫基)邻苯二甲酰亚胺等）反应进行吡咯 3 位的亲电取代制备得到式（E-1）所示的化合物，然后在碱性条件下羰基邻位去质子化引入 R_4 和 R_5 基团得到式（E-3）所示的化合物，式（E-3）所示化合物脱保护后得到式（E-4）所示化合物，然后经偶联反应得到式（B-1）所示的化合物。

式（F-1）化合物可以先在碱性条件下羰基邻位去质子化引入 R_4 和 R_5 基团，得到式（F-3）化合物，然后式（F-3）化合物在碱性条件下亲电取代得到式（E-3）所示的化合物。

在另一些实施方案中，式（A-2）所示的化合物可以通过如下方法制备得到，其中 R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、m 如前述实施方案所定义，X_1 为-TIPS，-Trt 或-TBDPS，R_{102} 为 H、C_{1-3} 烷基或两个 R_{102} 与其相连的 O 原子共同形成含有两个氧原子和 1 个硼原子的 5 元杂环，所述 5 元杂环可任选地被 1 或多个 C_{1-3} 烷基所取代；

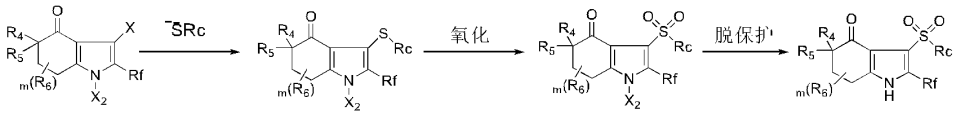


。

式（F-1）所示化合物与磺酰化试剂（例如三氟甲磺酸酐等）亲电取代引入磺酰基得到式（G-2）所示的化合物，然后在碱性条件下羰基邻位去质子化引入 R_4 和 R_5 基团得到式（G-4）所示的化合物，式（G-4）所示化合物脱保护后得到式（G-5）所示化合物，然后经偶联反应得到式（A-2）所示化合物。

式（F-1）所示化合物可以先在碱性条件下羰基邻位去质子化引入 R_4 和 R_5 基团，得到式（F-3）所示化合物，然后式（F-3）所示化合物在碱性条件下与磺酰化试剂（例如三氟甲磺酸酐等）亲电取代引入磺酰基得到式（G-4）所示化合物。

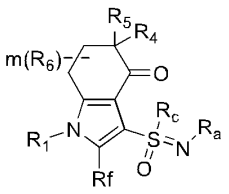
在另一些实施方案中，式（G-5）所示的化合物可以通过如下方法制备得到，其中 R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、m 如前述实施方案所定义，X 为卤素，X_2 为-Boc 或苯磺酰基；

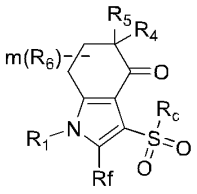


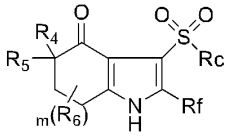
。

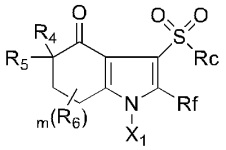
式（H-1）所示的化合物可以通过式（F-0）所示化合物进行N原子保护，然后经过卤代反应得到，式（H-1）化合物通过偶联反应与亲核性硫试剂-SRc（例如三氟甲硫醇银，三氟甲硫醇铜等）反应得到式（H-2）所示化合物，式（H-2）所示化合物进行氧化反应得到式（H-3）所示化合物，然后进行脱保护反应最终得到式（G-5）所示化合物。

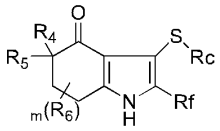
本发明另一方面还提供了制备式（IX-1）和式（IX-2）所示化合物的中间体，其选自如下结构：

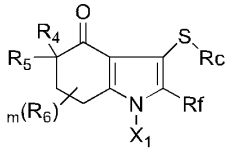

（A-1），

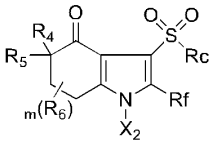

（A-2），

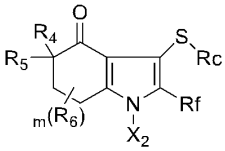

（G-5），

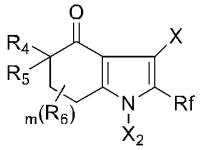

（G-4），

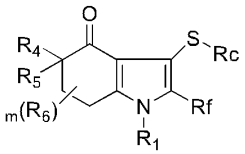

（E-4），

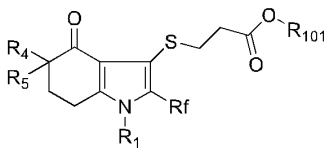

（E-3），

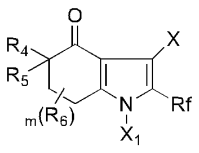

（H-3），

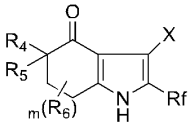

（H-2），

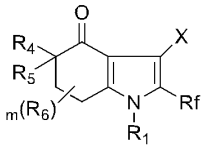

（H-1），


（B-1），


（C-2），

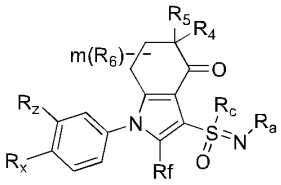

（F-4），

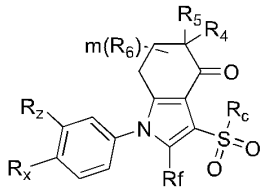

（F-5），或

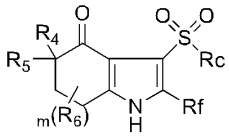

（C-1）；

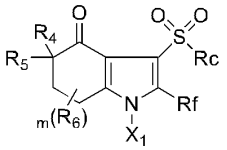
其中，R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、R_a、m 如前述实施方案所述，X 为卤素，X_1选自-TIPS，-Trt 或-TBDPS，X_2为-Boc 或苯磺酰基，R_{101}为 C_{1-3}烷基。

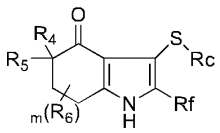
进一步地，本发明还提供了制备式（XI-1）和式（XI-2）所示化合物的中间体，其选自如下结构：

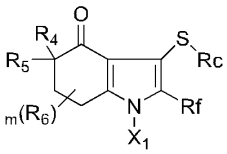

（A-11），

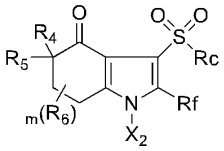

（A-21），

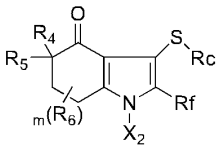

（G-5），

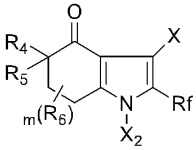

（G-4），

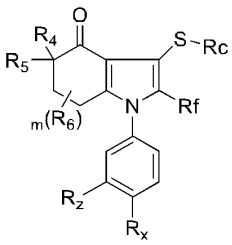

（E-4），


（E-3），

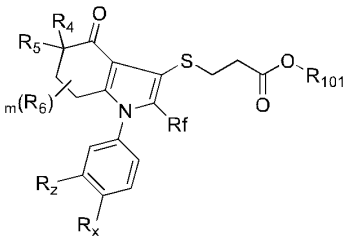

（H-3），


（H-2），

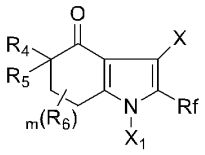

（H-1），



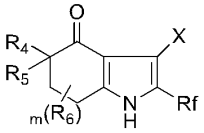
（B-11），



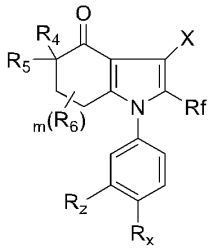
（C-21），



（F-4），



（F-5），或



（C-11）；

其中，R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、R_a、R_x、R_z、m 如前述实施方案所述，X 为卤素，X_1 选自 TIPS-、Trt-，X_2 为-Boc，R_{101} 为 C_{1-10} 烷基。

本发明还提供了一种药物组合物，包含治疗有效量的至少一种上述化合物和药学上可接受的辅料，例如羟丙基甲基纤维素。在一些组合物中，所述化合物与所述辅料的重量比大约为 0.001~10。

此外，本发明还提供一种治疗患有对 HIF-2α 介导疾病或病症的受试者的方法，包括给药治疗有效量的式（I）的化合物或其可药用盐。

在某些方面，疾病或病症选自VHL综合征、自身免疫疾病、癌症、炎性疾病、神经变性疾病、心血管障碍、肾病症、病毒感染和肥胖。

在某些方面，所述疾病或病症选自类风湿性关节炎、骨关节炎、动脉粥样硬化、银屑病、系统性红斑狼疮、多发性硬化、炎性肠病、哮喘、慢性阻塞性气道病、肺炎、皮炎、脱发、肾炎、血管炎、动脉粥样硬化、阿尔茨海默病、肝炎、原发性胆汁性肝硬变、硬化性胆管炎、糖尿病（包括I型糖尿病）、移植器官的急性排斥反应。

在某些方面，所述疾病或病症是癌症，所述癌症选自恶性实体肿瘤和血液学肿瘤。

在某些方面，所述癌症包括但不限于骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头颈癌恶性黑色素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、胃癌、子宫癌、宫颈癌、子宫内膜癌、

淋巴瘤、食道癌、结肠癌、直肠癌、甲状腺癌、前列腺癌、肉瘤、白血病、膀胱癌、肾癌、胶质瘤、外皮囊腺瘤、鳞状细胞癌、嗜铬细胞瘤、肺癌、胰腺癌、肝癌、肾癌、乳腺癌、脑脊膜瘤、神经细胞瘤、副神经节瘤、母细胞瘤、内分泌瘤、脑膜瘤和髓母细胞瘤。

在某些方面，所述疾病或病症为VHL综合征。

在某些方面，所述疾病或病症为肾癌；更进一步的，所述疾病为肾细胞癌；所述疾病为透明细胞肾癌。

在在某些方面，所述受试者是人类。

在某些方面，所述化合物是静脉内、肌内、胃肠外、鼻或口服给药的。在一个方面，所述化合物是口服给药的。

本发明还提供式（I）的化合物或其可药用盐在制备用于治疗由HIF-2α介导的疾病或病症的药物中的用途。

本发明还提供用于治疗的式（I）所示化合物或其可药用盐。进一步提供用于治疗患有由HIF-2α介导的疾病或病症的受试者的式（I）的化合物或其可药用盐。

本发明可以在不脱离其精神或基本属性的情况下以其他特定形式实施。本发明涵盖本文提到的本发明的优选方面的所有组合。应理解，发明内容中公开的主题没有穷尽或完整地公开了本发明技术或其任意实施方案的全部范围，可以采用本发明的任何和所有实施方案结合任何其他一个或多个实施方案来描述另外的实施方案。还应理解，实施方案的每个单独要素是其本身的独立实施方案。此外，实施方案的任何要素意在与来自任何实施方案中的任何和所有其他要素组合来描述另外的实施方案。

本发明中，除另有说明，术语“卤素”（halogen）是指氟、氯、溴或碘。优选的卤素基团是指氟、氯和溴。

本发明中，除另有说明，术语“烷基”包括直链或支链的饱和单价烃基。例如，烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丁基、正戊基、3-(2-甲基)丁基、2-戊基、2-甲基丁基、新戊基、环戊基、正己基、2-己基、2-甲基戊基和环己基。类似的，C_1-C_6烷基中的“C_1-C_6”是指含有1、2、3、4、5或6个碳原子以直链或支链形式排列的基团。

术语“烷氧基”是指由上述的直链、支链或环状烷基所形成的氧醚。

术语“亚烷基”是指二价烷基连接基团。亚烷基在形式上是指两个 C-H 键替换为亚烷基与化合物其余部分的连接点的烷烃。类似的，C_1-C_4 亚烷基中的“C_1-C_4”是指含有 1、2、3 或 4 个碳原子的亚烷基。

术语“卤代烷基”是指一个或多个 H 已经被卤素原子置换的烷基。术语“卤代烷氧基”是指-O-卤代烷基的基团。

术语“氧代”或“氧代基”是指呈二甲取代基形式的氧原子，其与 C 连接时形成羰基，其与杂原子连接时形成亚砜基或砜基或 N-氧化物基团。

本发明中，除另有说明，术语 “芳香环”、“芳香族环”或“芳香族杂环”即为具有芳香族特征（具有（4n+2）个非定域π电子，其中 n 为整数）的多不饱和环的碳环或杂环。

术语“芳基”为取代或未取代的稳定的 6 到 10 个环碳原子的芳香族烃基，其可以包含 1 个芳香环或多个芳香环（例如稠和双环）。所述的芳香环不含有杂原子。芳基的实施例包括但不限于，苯基、萘基、茚基等。

术语“杂芳基”是指具有至少一个杂原子环成员的单环或多环（例如稠合双环）芳香族杂环，所述杂原子选自 N、O 和/或 S。5-18 元杂芳基中的“5-18 元”是指含有 5-18 个碳原子或 N、O 或 S 的成环原子组成的杂芳基。此类杂芳基的实例包括但不限于，吡啶基、嘧啶基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、苯并咪唑、苯并噻吩基、苯并呋喃基等。

术语“环烷基”是指具有至少一个环化烷基的环系统。术语 C_3-C_{10} 环烷基中的“C_3-C_{10}”是指环烷基可以具有 3、4、5、6、7、8、9 或 10 个成环原子。环烷基可以包括单环和多环（例如具有 2、3 或 4 个稠合环，螺环、并环等）。一些实施例中环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基等；在一些实施例中环烷基还包括具有一个或多个与环化烷基环稠合的芳香族环的部分，例如环己烷的苯并或噻吩基衍生物等。

术语“环烯基”是指具有至少一个环化烯基的环系统，所述环烯基中具有一个或多个碳碳双键。术语 C_3-C_{10}环烯基中的“C_3-C_{10}”是指环烯基可以具有 3、4、5、6、7、8、9 或 10 个成环原子。环烯基可以包括单环和多环（例如具有 2、3 或 4 个稠合环，螺环、桥环等）。一些实施例中环烯基包括但不限于环己烯基、环己二烯、环庚三烯基等；在一些实施例中环烯基还包括具有一个或多个与环化烯基环稠合的芳香族环的部分，例如环己烯环的苯并或噻吩基衍生物等。

术语“杂环基”是指具有至少一个含有杂环子的环化烷基或环化烯基的环系统，所述杂原子选自 N、O 和/或 S。所述杂环基可以包括单环或多环（例如具有 2、3 或 4 个稠合环，螺环、桥环等）。杂环基可以经由成环碳原子或成环杂原子与化合物其他部分相连接。所述杂环基的定义中还包括具有一个或多个与环化烷基或环化烯基环稠合的芳香族环的部分，例如哌啶、吗啉等的苯并或噻吩基衍生物。在一些实施方案中，杂环基包括但不限于吡咯烷基、吡咯啉基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、哌啶基、吗啉基、氮杂环庚烷、二氢苯并呋喃基等。

本发明中术语“组合物”旨在包括含有特定数量的特定组分的产品，也包括任何由特定数量的特定组分直接或间接得到的产品。因此，包含本发明中的化合物作为活性组分的药物组合物和制备该化合物的方法也是本发明的内容。而且，一些化合物的晶型可以多晶型形式存在，这些也包括在本发明中。此外，一些化合物与水（如水合物）或普通有机溶剂形成溶剂化物，这些溶剂化物也包含在本发明中。

本发明所述化合物”包括式（I）的化合物，及其所有药学上可接受的形式。这些药学上可接受的形式包括盐、溶剂化物、非共价复合物、螯合物、立体异构体（包括非对映异构体、对映异构体和外消旋体）、几何异构体、同位素标记的化合物、互变异构体、前体药物、或上述所有形式的任意混合物。

所述“对映异构体”是一对彼此不可重叠、互为镜像的立体异构体，一对对映异构体的1:1混合物是一种“外消旋”混合物。当指定本发明化合物的立体化学时，使用常规RS系统（例如（1S,2S）指定具有两个手性中心的已知相对和绝对构型的单一立体异构体）。光学活性(R)-和(S)-异构体可以使用光学活性的原料合成来制备或手性试剂来制备，或者使用常规技术来拆分（例如，在手性SFC或HPLC色谱柱上分离）。

所述“非对映异构体”是具有至少两个不对称原子的立体异构体，但其不是彼此的镜像。当化合物为纯对映体时，每个手性碳上的立体化学可以由R或S指定。

绝对构型未知的拆分化合物可以根据他们在钠D线的波长处旋转平面偏振光的方向（右旋或左旋）命名为（+）或（-）。或者，拆分的化合物可以通过手性HPLC的相应对应异构体/非对应异构体的相应保留时间来定义。

本领域技术人员将认识到，本发明化合物可能含有一个或多个手性中心，并可能由此产生非对映异构体和光学异构体。上述式（I）没有确切定义该化合物某一位置的立体结构，因此可以以不同的异构形式存在。除非另有说明，否则本发明包括式（I）所示化合物的所有可能的立体异构体及其药学上可接受的盐，例如外消旋混合物、光学纯形式和任意比例的异构体混合物。进一步地，立体异构体的混合物及分离出的特定的立体异构体也包括在本发明中。制备此类化合物的合成过程中，或使用本领域普通技术人员公知的外消旋化或差向异构化方法的过程中，制得的产品可以是立体异构体的混合物。

本发明化合物的药物前体（前药）包含在本发明的保护范围内。通常，所述药物前体是指很容易在体内转化成所需要的化合物的功能性衍生物。因此，本发明提供的治疗方法中的术语“给药”包括施用本发明公开的化合物，或虽未明确公开但对受试者给药后能够在体内转化为本发明公开的前药化合物。有关选择和制备合适药物前体衍生物的常规方法，已记载在例如《药物前体设计》（Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985）这类书中。

显然的，一个分子中任何取代基或特定位置的变量的定义是独立于分子中其他位置的。很容易理解，本领域普通技术人员可以通过现有技术手段及本发明中所述的方法，选择本发明中的化合物的取代基或取代形式，以提供化学上稳定且容易合成的化合物。

显然的，一个分子中任何取代基或特定位置的变量的定义，与其他分子中的任何取代基或特定位置的变量的定义是无关的。很容易理解，本发明中的化合物可以根据本学科现有技术选择合适的取代基或取代形式，以提供化学上稳定且容易用本学科现有技术或本发明中所述的方法进行制备合成。

当式（I）所示化合物及其药学上可接受的盐为溶剂化物或多晶型的形式时，本发明包括任何可能的溶剂化物和多晶型。形成溶剂化物的溶剂类型没有特别的限定，只要该溶剂是药理学上可以接受的。例如，水、乙醇、丙醇、丙酮等类似的溶剂都可以采用。

术语“药学上可接受的盐”是指从药学上可接受的无毒的碱或酸制备的盐。当本发明提供的化合物是酸时，可以从药学上可接受的无毒的碱，包括无机碱和有机碱，方便地制得其相应的盐。从无机碱衍生的盐包括铝、铵、钙、铜（高价和低价）、三价铁、亚铁、锂、镁、锰（高价和低价）、钾、钠、锌之

类的盐。特别优选铵、钙、镁、钾和钠的盐。能够衍生成药学上可接受的盐的无毒有机碱包括伯胺、仲胺和叔胺，也包括环胺及含有取代基的胺，如天然存在的和合成的含取代基的胺。能够成盐的其他药学上可接受的无毒有机碱，包括离子交换树脂以及精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N',N'-二苄乙二胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、还原葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、哈胺、异丙胺、赖氨酸，甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、氯普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等。

当本发明提供的化合物是碱时，可以从药学上可接受的无毒的酸，包括无机酸和有机酸，方便制得其相应的盐。这样的酸包括，如，醋酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、甲酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、黏酸、硝酸、扑酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、草酸、丙酸、乙醇酸、氢碘酸、高氯酸、环己氨磺酸、水杨酸、2-萘磺酸、糖精酸、三氟乙酸、酒石酸和对甲苯磺酸等。较优地，柠檬酸、氢溴酸、甲酸、盐酸、马来酸、磷酸、硫酸和酒石酸。更优地，甲酸和盐酸。由于式（I）所示化合物将作为药物应用，所以优选使用基本上纯的形式，例如，至少 60%纯度，更适当地至少 75%的纯度，特别地至少 98%的纯度（%是重量比）。

本发明提供的药物组合物包括作为活性组分的式（I）所示化合物（或其药学上可接受的盐）、一种药学上可接受的赋形剂及其他可选的治疗组分或辅料。尽管任何给定的情况下，最适合的活性组分给药方式取决于接受给药的特定的主体、主体性质和病情严重程度，但是本发明的药物组合物包括适于口腔、直肠、局部和不经肠道（包括皮下给药、肌肉注射、静脉给药）给药的药物组合物。本发明的药物组合物可以方便地以本领域公知的单位剂型存在和药学领域公知的任何制备方法制备。

实际上，根据常规的药物混合技术，本发明式（I）所示化合物，或药物前体，或代谢物，或药学上可接受的盐，可以作为活性组分，与药物载体混合成药物组合物。所述药物载体可以采取各种各样的形式，这取决于期望采用的给药方式，例如，口服或注射（包括静脉注射）。因此，本发明的药物组合物可以采用适于口服给药的独立单位的形式，如包含预定剂量的活性组分的胶囊剂、

扁囊剂或片剂。进一步地，本发明的药物组合物可采用粉末、颗粒、溶液、水性悬浮液、非水液体、水包油型乳液，或油包水型乳液形式。另外，除了上述提到的常见的剂型，式（I）所示化合物或其药学上可接受的盐，也可以通过控释的方式和/或输送装置给药。本发明的药物组合物可以采用任何制药学上的方法制备。一般情况下，这种方法包括使活性组分和组成一个或多个必要成分的载体缔合的步骤。一般情况下，所述药物组合物经由活性组分与液体载体或精细分割的固体载体或两者的混合物经过均匀的密切的混合制得。然后，该产品可以方便地制备成所需要的外观。

因此，本发明的药物组合物包括药学上可接受的载体和式（I）所示化合物或其药学上可接受的盐。式（I）所示化合物或其药学上可接受的盐，与其他一种或多种具有治疗活性的化合物也包括在本发明的药物组合物中。

本发明采用的药物载体可以是，例如，固体载体、液体载体或气体载体。固体载体，包括乳糖、石膏粉、蔗糖、滑石粉、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁、硬脂酸。液体载体，包括糖浆、花生油、橄榄油和水。气体载体，包括二氧化碳和氮气。制备药物口服制剂时，可以使用任何方便的制药学上的介质。例如，水、乙二醇、油类、醇类、增味剂、防腐剂、着色剂等可用于口服的液体制剂如悬浮剂、酏剂和溶液剂；而载体，如淀粉类、糖类、微晶纤维素、稀释剂、造粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等可用于口服的固体制剂如散剂、胶囊剂和片剂。考虑到易于施用，口服制剂首选片剂和胶囊，在此应用固体药学载体。可选地，片剂包衣可使用标准的水制剂或非水制剂技术。

含有本发明化合物或药物组合物的片剂可通过，任选一种或多种辅助组分或辅药一起压制或成型制备。活性组分以自由流动的形式如粉末或颗粒，与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、表面活性剂或分散剂混合，在适当的机器中，通过压制可以制得压制片剂。用一种惰性液体稀释剂浸湿粉末状的化合物或药物组合物，然后在适当的机器中，通过成型可以制得模制片。较优地，每个片剂含有大约 0.05mg 到 5g 的活性组分，每个扁囊剂或胶囊剂含有大约 0.05mg 到 5g 的活性组分。例如，拟用于人类口服给药的剂型包含约 0.5mg 到约 5g 的活性组分，与合适且方便计量的辅助材料复合，该辅助材料约占药物组合物总量的 5%至 95%。单位剂型一般包含约 1mg 到约 2g 的活性组分，典型的是 25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg 或 1000mg。

本发明提供的适用于胃肠外给药的药物组合物可将活性组分加入水中制备成水溶液或悬浮液。可以包含适当的表面活性剂如羟丙基纤维素。在甘油、液态聚乙二醇，及其在油中的混合物，也可以制得分散体系。进一步地，防腐剂也可以包含在本发明的药物组合物中用于防止有害的微生物生长。

本发明提供适用于注射的药物组合物，包括无菌水溶液或分散体系。进一步地，上述药物组合物可以制备成可用于即时配制无菌注射液或分散液的无菌粉末的形式。无论如何，最终的注射形式必须是无菌的，且为了易于注射，必须是易于流动的。此外，所述药物组合物在制备和储存过程中必须稳定。因此，优选抗微生物如细菌和真菌污染的保存。载体可以是溶剂或分散介质，例如，水、乙醇、多元醇（如甘油、丙二醇、液态聚乙二醇）、植物油及其适当的混合物。

本发明提供的药物组合物，可以是适于局部用药的形式，例如，气溶胶、乳剂、软膏、洗液、撒粉或其他类似的剂型。进一步地，本发明提供的药物组合物可以采用适于经皮给药装置使用的形式。利用本发明式（I）所示化合物，或其药学上可接受的盐，通过常规的加工方法，可以制备这些制剂。作为一个例子，乳剂或软膏剂的制备是通过在约 5wt%到 10wt%的上述化合物中加入亲水性材料和水，制得具有预期一致性的乳剂或软膏。

本发明提供的药物组合物，可以制成以固体为载体，适用于直肠给药的形式。优选的剂型为混合物形成单位剂量的栓剂。适当的辅料包括本领域常用的可可脂和其他材料。栓剂可以方便地制备，首先药物组合物与软化或熔化的辅料混合，然后冷却和模具成型而制得。

除了上述提到的载体组分外，上述药学制剂还可以包括，适当的，一种或多种附加的辅料组分，如稀释剂、缓冲剂、调味剂、粘合剂、表面活性剂、增稠剂、润滑剂和防腐剂（包括抗氧化剂）等。此外，其他的辅药还可以包括调节药物与血液等渗压的促渗剂。包含式（I）所示化合物，或其药学上可接受的盐的药物组合物，也可以制备成粉剂或浓缩液的形式。

一般情况下，治疗上述所示的状况或不适，药物的剂量水平约为每天 0.01mg/kg 体重到 150mg/kg 体重，或者每个病人每天 0.5mg 到 7g。但是，可以理解，任何特定病人的具体剂量水平将取决于多种因素，包括年龄、体重、综

合健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄率、药物联用的情况和接受治疗的特定疾病的严重程度。

具体实施方案

为使本发明更加容易理解，下面将结合实施例来详细说明本发明，这些实施例仅起说明性作用，并不局限于本发明的应用范围。本发明中的实验方法，如无特殊说明，均为常规方法。本发明中所用的实验材料如无特殊说明，均为市场购买得到。

除另有说明，所有的部分和百分数均以重量计算，所有的温度均为摄氏度。

实施例中使用了下列缩略语：

CuI：碘化亚铜；

DAST：二乙胺基三氟化硫；

DCM：二氯甲烷；

DIEA：N,N-二异丙基乙基胺；

DMF：N,N-二甲基甲酰胺；

DMSO：二甲基亚砜；

EA：乙酸乙酯；

ESI-MS：电喷雾电离质谱；

K_2CO_3：碳酸钾；

NaH：氢化钠；

LDA：二异丙基氨基锂；

LiHMDS：双（三甲基硅基）胺基锂；

m-CPBA：间氯过氧苯甲酸；

MtBE：甲基叔丁基醚；

Na_2SO_4：硫酸钠；

$NaBH_4$：硼氢化钠；

NBS：N-溴代琥珀酰亚胺；

NFSI：N-氟代双苯磺酰胺；

NIS：N-碘代丁二酰亚胺；

NMP：N-甲基吡咯烷酮；

PE：石油醚；

$Pd_2(dba)_3$：三(二亚苄基丙酮)二钯；

$Pd(dppf)Cl_2$：1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯；

$Pd(PPh_3)_4$：四(三苯基膦)钯；

Prep-TLC：制备薄层色谱；

$TMSC_2F_5$：（五氟乙基）三甲基硅烷；

TBAF：四丁基氟化铵；

TEA：三乙胺；

THF：四氢呋喃；

Xantphos：4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽；

TLC：薄层色谱；

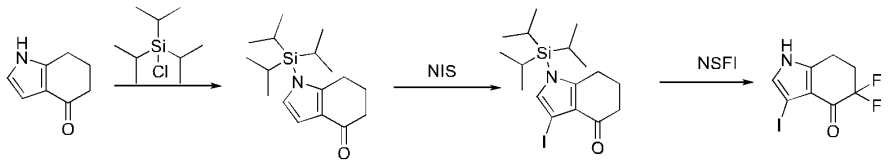
ESI-MS：电喷雾质谱；

LCMS 或 LC-MS：液相色谱质谱联用；

^1H NMR：核磁共振氢谱；

[(R,R) -Ts-DPEN]RuCl(p-cymene)：氯{[(1R,2R)-(-)-2-氨-1,2-二苯乙基](4-甲苯磺酰)氨}(P-异丙基甲苯)钌(II)。

中间体M 1的合成（5,5-二氟-3-碘-1,5,6,7-四氢-4*H*-吲哚-4-酮）



M1-1 M1-2 M1

步骤 1: 化合物 M1-1 的合成

氮气保护下，将 6,7-二氢-1H-吲哚-4(5H)-酮（13.5 g）悬浮于 THF（100 mL）中，室温下缓慢滴加 DBU（33.44 g）和三异丙基氯硅烷（21.2 g）。室温搅拌 3 小时，在反应液中加入 MTBE (100 mL)和 10% 柠檬酸水溶液 (100 mL)后分液，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后得到目标化合物 M1-1（20.3 g），直接用于下一步。

ESI-MS m/z: 292.10$[M+H]^+$。

步骤2：化合物M1-2的合成

氮气保护下，将化合物 M1-1（13.5 g）溶于乙腈（100 mL）中，分批加入 NIS （11.5 g），室温反应 5 小时，将反应冷却，析出固体过滤并用甲醇(50 mL*2)淋洗，干燥后得目标化合物 M1-2（15.4 g）。

ESI-MS m/z: 418.10 [M+H]+。

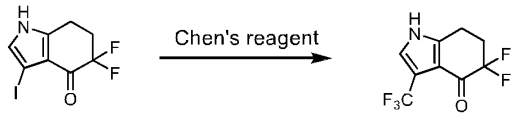
步骤 3：化合物 M1 的合成

将化合物 M1-2（4.2 g）和 NFSI（7.9 g）悬浮于 THF（100 mL）中，冷却至-78℃，缓慢滴入 1.0 M 的 LiHMDS 四氢呋喃溶液（28.2 mL），在-60 °C 下搅拌 2 小时后，反应液中加入饱和氯化铵的水溶液（200 mL），用乙酸乙酯萃取两次，饱和食盐水洗涤两次，干燥，浓缩得粗产物，粗产物用甲醇淋洗，得到目标化合物 M1（2.1 g）。

ESI-MS m/z: 297.99 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6)： δ 12.05 (s, 1H), 7.12 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 2.98 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.60-2.53 (m, 2H)。

中间体 M 2 的合成（5,5-二氟-3-（三氟甲基）-1,5,6,7-四氢-4*H*-吲哚-4-酮）



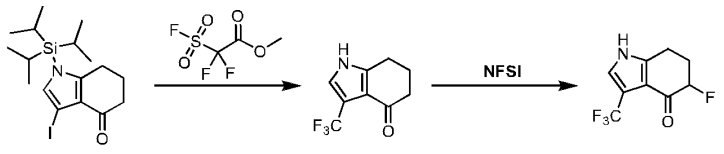
M1 M2

将 M1（12 g）、碘化亚铜（7.8 g），氟磺酰基二氟乙酸甲酯（24 g）加入 NMP（120 mL），氮气置换保护加热到 120℃，反应过夜，TLC 和 LCMS 显示无原料剩余，降温冷却，乙酸乙酯稀释，有机相饱和食盐水洗涤，硫酸钠干燥，浓缩得粗产物，柱层析（EA/PE=1：5）纯化，得目标化合物 M2(8.4 g)。

ESI-MS m/z: 238.00 $[M-H]^-$。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.37 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 3.03 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.68 – 2.55 (m, 2H)。

中间体 M3 的合成（5-氟-3-（三氟甲基）-1,5,6,7-四氢-4*H*-吲哚-4-酮）



M1-2 M3-1 M3

步骤 1：化合物 M3-1 的合成

在 50 mL 单口瓶中依次加入化合物 M1-2（834 mg），碘化亚铜（380 mg），NMP（20 mL）和氟磺酰基二氟乙酸甲酯（1.15 g），升温至 120℃，反应 6h，反应混合液经 EA 稀释，用水洗涤三次，饱和食盐水洗涤一次，干燥，浓缩得粗产物，粗产物经柱层析（DCM =100%）纯化，得到目标化合物 M3-1（264 mg）。

ESI-MS m/z: 204.08$[M+H^+]^+$。

步骤 2：化合物 M3 的合成

方法一：

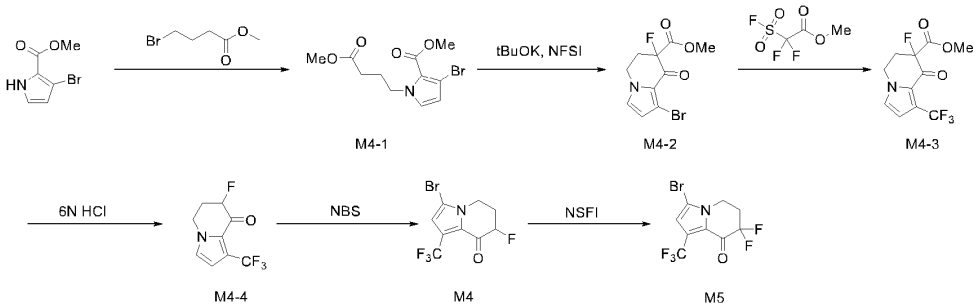
在氮气保护下，将化合物M3-1（264 mg）溶于超干四氢呋喃（20 mL）中，冷却至-78 ℃， 缓慢滴入1.0 M的LDA四氢呋喃溶液（2.5 mL），搅拌半小时后，滴入NFSI（491 mg）的四氢呋喃溶液（5 mL），继续保持在-78℃下搅拌两小时。向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应，乙酸乙酯萃取两次，饱和食盐水洗涤两次，干燥，浓缩得粗产物，粗产物经柱层析（DCM =100%）纯化，得到目标化合物M3（147 mg）。

方法二：

在氮气保护下，将化合物M3-1（200 mg）溶于甲醇（3 mL），加入NFSI（465 mg），70℃回流过夜，反应完毕，浓缩柱层析（DCM=100%）纯化得目标化合物M3（173 mg）。

ESI-MS m/z: 222.12$[M+H^+]^+$。

中间体 M 4（3-溴-7-氟-1-(三氟甲基)-6,7-二氢吲哚嗪-8(5*H*)-酮）和中间体 M 5（3-溴-7,7-二氟-1-(三氟甲基)-6,7-二氢吲哚嗪-8(5*H*)-酮）的合成



步骤 1: 化合物 M4-1 的合成

氮气保护下，将 3-溴-1H-吡咯-2-羧酸甲酯（20.4 g）和 4-溴代丁酸甲酯（19.8 g）溶于 DMF（100 mL）中，加入碳酸铯（65.2 g），室温搅拌 4 小时后，将反应液倒入冰水（500 mL）混合物中，乙酸乙酯萃取，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩得粗产物，粗产物经柱层析（EA/PE=1:10）纯化，得目标化合物 M4-1（28.3 g)。

ESI-MS m/z: 304.10$[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 M4-2 的合成

氮气保护下，将化合物 M4-1（15.2 g）溶于 THF（100 mL）中，冰浴下缓慢滴入 1.0 M 的叔丁醇钾四氢呋喃溶液（60 mL），0℃下搅拌 3 小时后冷却至-78℃，滴入 NFSI（18.9 g）的四氢呋喃溶液（50 mL），-78℃下继续反应 1 小时，加入饱和氯化铵的水溶液淬灭反应后，用乙酸乙酯萃，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩得粗产物，粗产物经柱层析（EA/PE=1:5）纯化，得到目标化合物 M4-2（9.1 g）。

ESI-MS m/z: 277.15 $[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 M4-3 的合成

在氮气保护下，将化合物 M4-2（8.3 g ）溶于 DMF（100 mL）中，加入醋酸钯（3.3 g），CuI（11.4 g）和氟磺酰基二氟乙酸甲酯（23 g），100℃搅拌 3 小时，乙酸乙酯萃取，有机层用盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，浓缩得粗产物，粗产物经柱层析（EA/PE=1:4）纯化，得目标化合物 M4-3（4.23 g）。

ESI-MS m/z: 279.20 $[M+H]^+$ 。

步骤 4：化合物 M4-4 的合成

将化合物 M4-3（4.23 g）溶于乙醇（20 mL）和 6 M 的盐酸水溶液（20 mL）的混合溶剂中，反应回流 3 小时。减压浓缩旋掉乙醇，残余物用乙酸乙酯（100 mL*2）萃取，有机层用盐水（100 mL*2）洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，浓缩得粗产物，粗产物经柱层析（EA/PE=1:4）纯化，得到目标化合物 M4-4（2.1 g）。

ESI-MS m/z: 221.20 $[M+H]^+$。

步骤 5：化合物 M4 的合成

将化合物 M4-4（2.1 g）溶于乙腈（20 mL），室温下加入 NBS（1.8 g），将反应液回流 4 小时，加水淬灭，乙酸乙酯萃取，饱和食盐水洗涤，无水硫酸

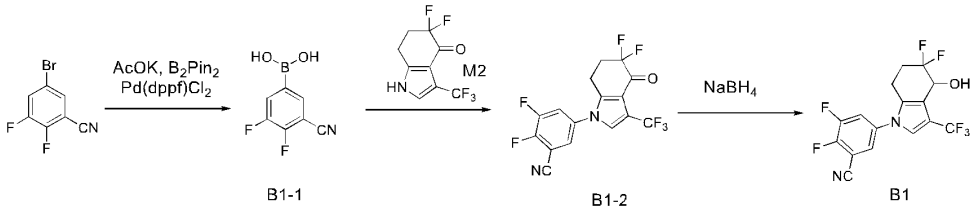
钠干燥，浓缩得粗产物，粗产物经柱层析（EA/PE=1:3）纯化，得到目标化合物M4（2.5 g）。

ESI-MS m/z: 300.10 $[M+H]^+$。

步骤 6：化合物 M5 的合成

将化合物M4（1.3 g）溶于THF（50 mL）中，冷却至-78℃，缓慢滴入1.0 M的LiHMDS四氢呋喃溶液（6 mL），搅拌半小时后，滴入NFSI（1.5 g）的四氢呋喃溶液（10 mL），继续搅拌两小时，加入饱和氯化铵的水溶液淬灭反应后，用乙酸乙酯萃取两次，饱和食盐水洗涤两次，干燥，浓缩得粗产物，粗产物经柱层析（EA/PE=1:3）纯化，得到目标化合物M5（0.8 g）。

实施例 1 5-(5,5-二氟-4-羟基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-1-基)-2,3-二氟苯腈的合成（化合物 B1）



步骤 1：化合物 B1-1 的合成

将醋酸钾（0.76 g），1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷复合物（0.21 g），联硼酸频那醇酯（1.31 g），5-溴-2,3-二氟苯腈（0.56 g）溶于二氧六环（6 mL）和二甲亚砜（0.05 mL）中，氮气置换，95℃搅拌过夜，反应完毕后，加入乙酸乙酯和水，分液，饱和食盐水洗涤，干燥浓缩得粗品 B1-1（0.7 g）直接用于下一步。

步骤 2：化合物 B1-2 的合成

将醋酸铜（0.31 g），4A 分子筛（0.5 g），化合物 M2（0.47 g）和化合物 B1-1（0.7 g）置于反应瓶中，加入 DMF（1 mL）和三乙胺（0.71 mL），氧气置换，80℃搅拌过夜，冷却至室温，过滤，乙酸乙酯稀释，水洗，饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，柱层析纯化得目标化合物 B1-2（0.07 g）。

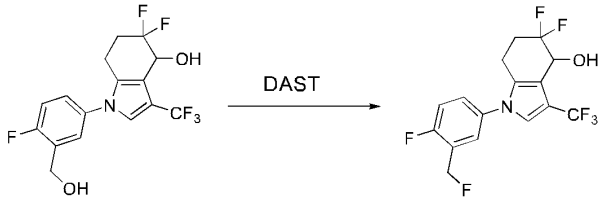
步骤3：化合物B1的合成

将化合物 B1-2（0.07 g）溶于甲醇（1 mL）和四氢呋喃（1 mL）中，冰水浴冷却，加入硼氢化钠（0.02 g），室温搅拌过夜，反应完毕后向反应液中加入

乙酸乙酯和水，饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，Prep-TLC 得目标化合物 B1（0.07 g）。

ESI-MS m/z: 423.21 $[M+HCOO^-]^-$。

实施例 2 5,5-二氟-1-(4-氟-3-(氟甲基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇的合成（化合物 B2）

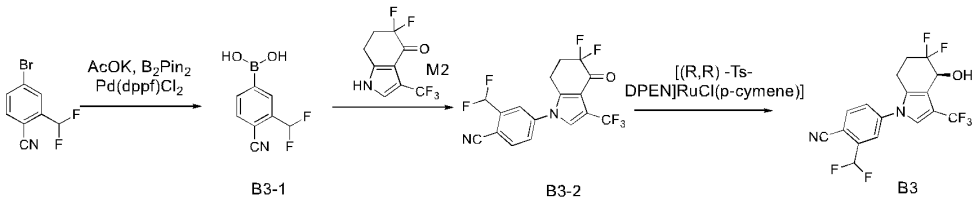


B2

将 5,5-二氟-1-（4-氟-3-（羟甲基）苯基）-3-（三氟甲基）-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-4-醇（100 mg）溶于二氯甲烷（2 mL），冰水浴冷却，加入 DAST（48 mg），冰水浴搅拌 1 小时后，向反应液中加入饱和碳酸氢钠，二氯甲烷稀释，分液，有机相饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，Prep-TLC 制备得目标化合物 B2（10 mg）。

ESI-MS m/z: 350.10$[M+H_2O-H^+]^+$。

实施例 3 (*S*)-4-(5,5-二氟-4-羟基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-(二氟甲基)苯甲腈的合成（化合物 B3）



B3-1 B3-2 B3

步骤1：化合物B3-1的合成

将醋酸钾（224 mg），1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷复合物（42 mg），联硼酸频那醇酯（305 mg），4-溴-2-(二氟甲基)苯腈（265 mg）溶于二氧六环（6 mL），氮气保护，80℃搅拌过夜，反应完毕后，向反应液中加入乙酸乙酯和水，分液，饱和食盐水洗涤，干燥浓缩得粗品，粗品经柱层析纯化得化合物 B3-1（165 mg）。

步骤2：化合物B3-2的合成

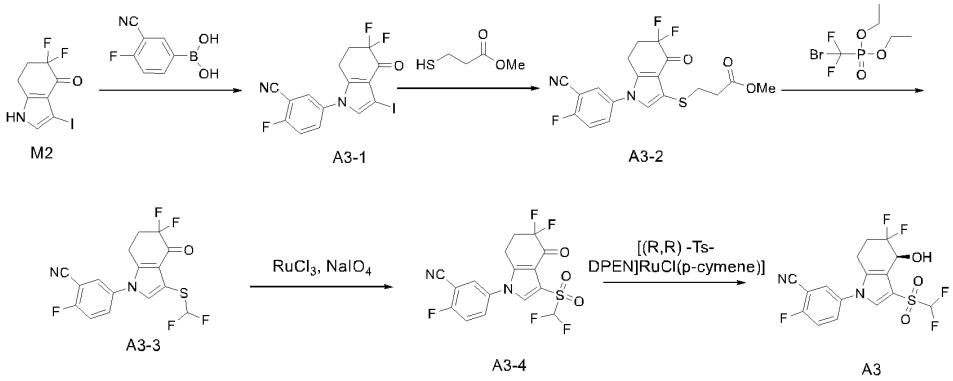
向醋酸铜（92 mg），4A分子筛（100 mg），化合物M2（61 mg）和化合物 B3-1（50 mg）的混合物中加入 DCM（5 mL）和二异丙基乙基胺（0.13 mL），氧气置换，室温搅拌过夜，过滤，浓缩，柱层析纯化得目标化合物 B3-2（64 mg）。

步骤3：化合物B3的合成

向化合物 B3-2（64 mg）的二氯甲烷溶液中，加入三乙胺（0.05 mL），氯{[(1R,2R)-(-)-2-氨-1,2-二苯乙基](4-甲苯磺酰)氨}(P-异丙基甲苯)钌(II)（10 mg）和甲酸（23 mg），室温搅拌过夜，浓缩，柱层析纯化得目标化合物 B3（35 mg）。

ESI-MS m/z: 437.24 $[M+HCOO^-]^-$。

实施例 4 (*S*)-5-(3-((二氟甲基)磺酰基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-氟苯腈的合成（化合物 A3）



步骤 1：化合物 A3-1 的合成

向化合物 M2（0.9 g）的 DCM（50 mL）溶液中加入醋酸铜（0.55 g），3-氰基-4-氟苯硼酸（1.0 g）和 TEA（1.2 g），室温搅拌过夜。反应混合液用二氯甲烷稀释，饱和食盐水洗涤两次，干燥，浓缩得粗产物，粗产物经柱层析（EA/PE=1:5）纯化，得目标化合物 A3-1（0.92 g）。

步骤 2：化合物 A3-2 的合成

将化合物 A3-1（1.26 g），3-巯基丙酸甲酯（0.73 g），Xantphos(0.35 g), 三(二亚苄基丙酮)二钯（0.28 g），DIEA（1.5 mL）和甲苯（40 mL）的混合物于 70℃搅拌过夜，反应完毕，浓缩得粗产物，粗产物经柱层析纯化得目标化合物 A3-2（1.10 g）。

步骤 3：化合物 A3-3 的合成

于-78℃条件下，向化合物 A3-2（0.40 g）的四氢呋喃（10 mL）溶液中加入 1.0 M 的叔丁醇钾的四氢呋喃溶液（1.5 mL），搅拌 10 分钟后加入溴氟甲基膦酸二乙酯（0.40 g），搅拌 2 小时后加入水淬灭反应，反应液升至室温继续搅拌过夜，反应液加水和乙酸乙酯稀释，有机相饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩得粗产物，粗产物经柱层析（EA/PE=1：3）纯化得目标化合物 A3-3（0.18 g）。

步骤 4：化合物 A3-4 的合成

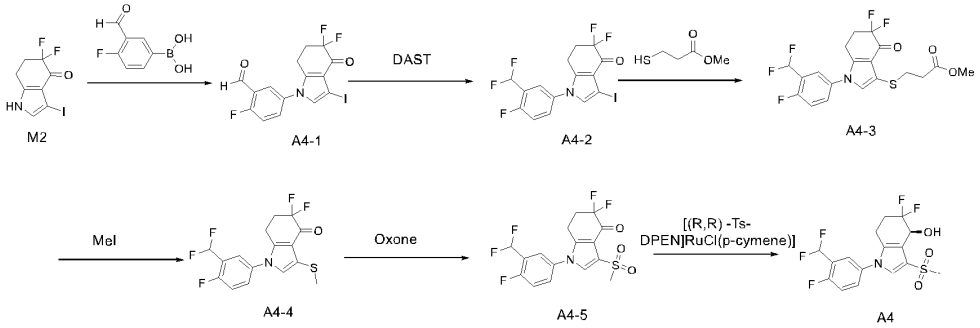
向化合物 A3-3（0.15 g），乙腈（1 mL），二氯甲烷（1 mL）和水（2 mL）的混合物中加入三氯化钌（0.01 g）和高碘酸钠（0.5 g），室温搅拌 2h，反应完毕，反应液加乙酸乙酯稀释，水洗，饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩得粗产物，粗产物经柱层析（EA/PE=1:3）纯化得目标化合物 A3-4（0.1 g）。

步骤 5：化合物 A3 的合成

向化合物 A3-4（0.12 g）的二氯甲烷溶液中加入三乙胺（0.08 mL），氯{[(1R,2R)-(-)-2-氨-1,2-二苯乙基](4-甲苯磺酰)氨}(P-异丙基甲苯)钌(II)（0.04 g）和甲酸（0.04 g），室温搅拌过夜，反应液加入二氯甲烷稀释，水洗，饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩得粗产物，粗产物经柱层析（EA/PE=1:3）纯化得目标化合物 A3（0.09 g）。

ESI-MS m/z: 451.16 $[M+HCOO^-]^-$。

实施例 5 (*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-(甲基磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇的合成（化合物 A4）



步骤 1：化合物 A4-1 的合成

将（4-氟-3-甲酰基苯基）硼酸（2.0 g），化合物 M2（3.5 g），醋酸铜（2.5 g）和三乙胺（5.0 mL）分别加入二氯甲烷（40 mL）中，氧气氛围下，室

温搅拌过夜，反应完毕后，反应液加入二氯甲烷稀释，饱和食盐水洗涤两次，干燥，过滤，浓缩得粗产物，粗产物经柱层析（EA/PE=1:3）纯化得目标化合物A4-1（1.8 g）。

ESI-MS m/z: 420.0 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 A4-2 的合成

向化合物 A4-1（500 mg）的二氯甲烷（10 mL）溶液中加入 DAST（700 mg），室温搅拌过夜，反应完毕，反应液加入二氯甲烷稀释，饱和碳酸氢钠淬灭，有机相水洗，干燥，过滤，浓缩得粗产物，粗产物经柱层析（EA/PE=1:3）纯化得目标化合物 A4-2（150 mg）。

ESI-MS m/z: 442.0 $[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 A4-3 的合成

将化合物 A4-2（0.88 g），3-巯基丙酸甲酯（0.36 g），Xantphos(0.23 g), 三(二亚苄基丙酮)二钯（0.18 g），DIEA（0.66 mL）和甲苯（5 mL）的混合物于 70℃搅拌过夜，反应完毕，浓缩得粗产物，粗产物经柱层析纯化得目标化合物 A4-3（0.8 g）。

ESI-MS m/z: 434.0 $[M+H]^+$。

步骤 4：化合物 A4-4 的合成

将化合物 A4-3（0.30 g）溶于四氢呋喃（10 mL）中，降至-78℃搅拌半小时，然后加入 1.0 M 叔丁醇钾的四氢呋喃溶液（1.0 mL），搅拌 10 分钟后加入碘甲烷（0.09 mL），-78℃继续搅拌 2 小时，反应液加水和乙酸乙酯稀释，有机相饱和食盐水洗涤，干燥浓缩得粗产物，粗产物经柱层析（EA/PE=1: 3）纯化得目标化合物 A4-4（0.20 g）。

ESI-MS m/z: 362.0 $[M+H]^+$。

步骤 5：化合物 A4-5 的合成

向化合物 A4-4（0.2 g），乙腈（10 mL）和水（2 mL）的混合物中加入过氧单磺酸钾（0.71 g），60℃搅拌 2h，反应完毕，反应液加入乙酸乙酯稀释，水洗，饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩得粗产物，粗产物经柱层析（EA/PE=1:3）纯化得目标化合物 A4-5（0.18 g）。

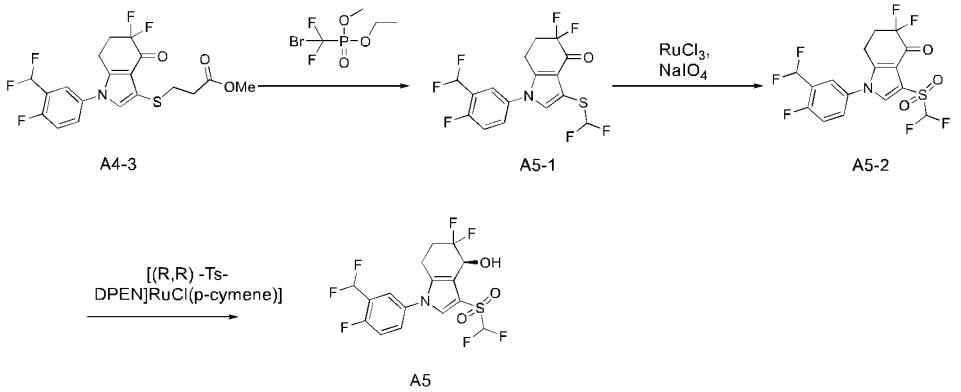
ESI-MS m/z: 394.0 $[M+H]^+$。

步骤 6：化合物 A4 的合成

向 A4-5（0.06 g）的二氯甲烷（3 mL）溶液中加入三乙胺（0.03 g），氯{[(1R,2R)-(-)-2-氨-1,2-二苯乙基](4-甲苯磺酰)氨}(P-异丙基甲苯)钌(II)（0.01 g）和甲酸（0.02 g），室温搅拌过夜，反应液加入二氯甲烷稀释，水洗，饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩得粗产物，粗产物经柱层析（EA/PE=1:3）纯化得目标化合物 A4（0.03 g）。

ESI-MS m/z: 451.16 $[M+H^+-H_2O]^+$。

实施例 6 (*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-3-((二氟甲基)磺酰基)-5,5-二氟-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇的合成（化合物 A5）



步骤 1：化合物 A5-1 的合成

将化合物 A4-3（0.20 g）溶于四氢呋喃（10 mL）中，降至-78℃搅拌半小时，加入 1.0 M 的叔丁醇钾的四氢呋喃溶液（0.7 mL），搅拌 10 分钟后加入溴氟甲基膦酸二乙酯（0.20 g），-78℃继续搅拌 2 小时，反应液加水和乙酸乙酯稀释，有机相饱和食盐水洗涤，干燥浓缩，柱层析纯化得目标化合物 A5-1（0.15 g）。

ESI-MS m/z: 398.0 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 A5-2 的合成

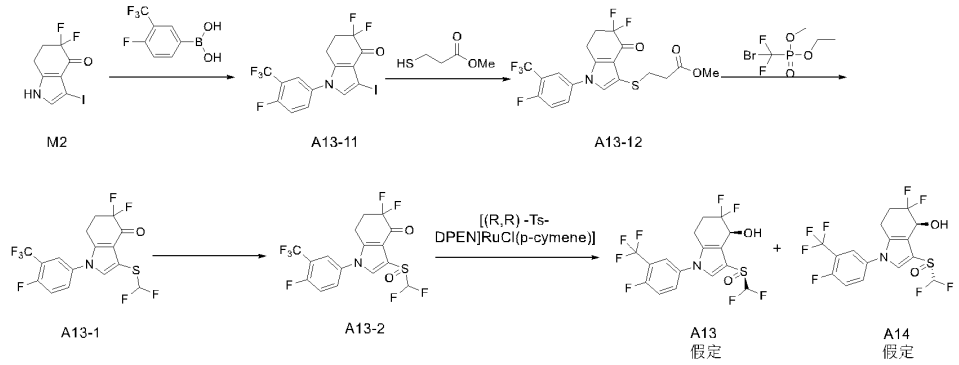
向化合物 A5-1（0.15 g），乙腈（2 mL），二氯甲烷（2 mL）和水（4 mL）的混合物中加入三氯化钌（0.01 g）和高碘酸钠（0.24 g），室温搅拌 2h，反应完毕，反应液加入乙酸乙酯稀释，水洗，饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，柱层析纯化得目标化合物 A5-2（0.08 g）。

步骤 3：化合物 A5 的合成

向化合物 A5-2（0.08 g）的二氯甲烷（3 mL）溶液中加入三乙胺（0.05 mL），氯{[(1R,2R)-(-)-2-氨-1,2-二苯乙基](4-甲苯磺酰)氨}(P-异丙基甲苯)钌(II)（0.01 g）和甲酸（0.03 g），室温搅拌过夜，反应液加入二氯甲烷稀释，水洗，饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，柱层析纯化得目标化合物 A5（0.03 g）。

ESI-MS m/z: 414.05 $[M+H^+-H_2O]^+$。

实施例 7 和实施例 8 (*S*)-3-((*S*)-(二氟甲基)亚磺酰基)-5,5-二氟-1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇（化合物 A13，假定）和(*S*)-3-((*R*)-(二氟甲基)亚磺酰基)-5,5-二氟-1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇（化合物 A14，假定）的合成



步骤 1：化合物 A13-11 的合成

将 3-氰基-4-氟苯硼酸替换为 3-三氟甲基-4-氟苯硼酸，参考实施例 4 步骤 1 的方法，即可得化合物 A13-11。

步骤 2：化合物 A13-12 的合成

将化合物 A3-1 替换为化合物 A13-11，参考实施例 4 步骤 2 的方法，即可得到化合物 13-12。

步骤 3：化合物 13-1 的合成

将化合物 A3-2 替换为化合物 13-11，参考实施例 4 步骤 3 的方法，即可得到化合物 13-1。

步骤 4：化合物 A13-2 的合成

向化合物 A13-1（120 mg）的乙腈（2 mL）和水（2 mL）混合溶液中加入过氧单磺酸钾（210 mg），65℃搅拌过夜，反应完毕，冷却，乙酸乙酯稀释，水洗，饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，柱层析纯化得目标化合物 A13-2（90 mg）。

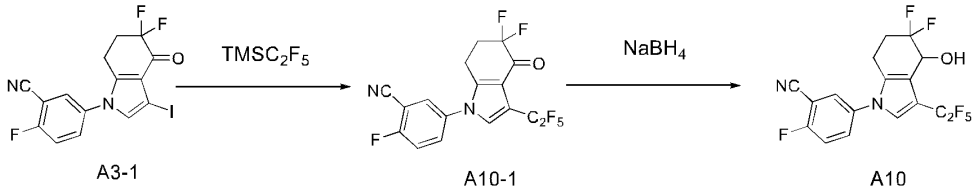
ESI-MS m/z: 430.0 $[M-H^+]^-$。

步骤 5：化合物 A13 和 A14 的合成

向 A13-2（100 mg）的二氯甲烷（5 mL）溶液中加入氯{[(1R,2R)-(-)-2-氨-1,2-二苯乙基](4-甲苯磺酰)氨}(P-异丙基甲苯)钌(II)（10 mg），三乙胺（0.06 mL）和甲酸（0.03 g），室温搅拌过夜，反应液加入二氯甲烷稀释，水洗，饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，粗品经 HPLC 纯化（Luna PREP C18，流动相 A：水（0.1%甲酸），流动相 B：乙腈（35%到 70%），流速：40mL/min，检测波长：254nm，温度：室温），收集前峰为目标化合物 A13（20 mg），后峰为目标化合物 A14（20 mg）。

ESI-MS m/z: 416.07 $[M+H^+-H_2O]^+$。

实施例 9 5-(5,5-二氟-4-羟基-3-(全氟乙基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-氟苯腈的合成（化合物 A10）



A3-1 A10-1 A10

步骤 1：化合物 A10-1 的合成

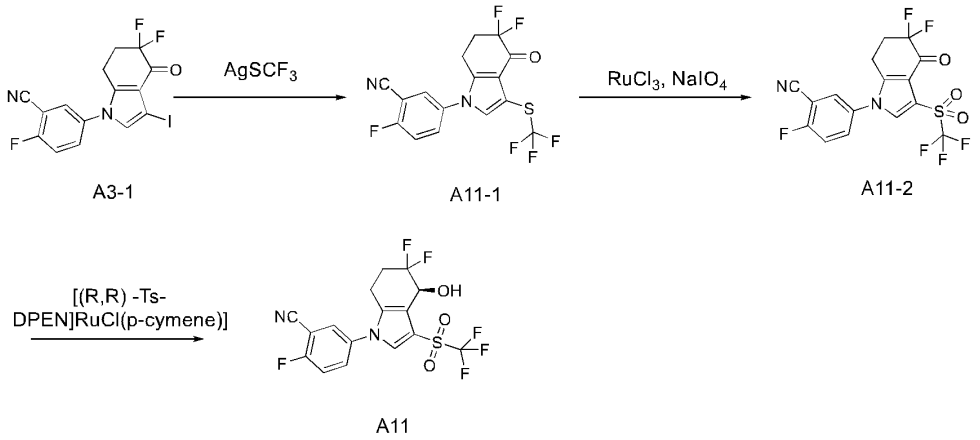
向 A3-1（130 mg），碘化亚铜（0.12 g），氟化银（0.08 g）和二甲亚砜（2 mL）混合溶液中加入 $TMSC_2F_5$（0.11 mL）和吡啶（0.12 mL），80℃搅拌过夜，反应液加入乙酸乙酯稀释，水洗，饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，柱层析纯化得目标化合物 A10-1（100 mg）。

步骤 2：化合物 A10 的合成

将化合物 A10-1（100 mg）溶于甲醇（1 mL）和四氢呋喃（1 mL）中，冰水浴冷却至 0℃，加入硼氢化钠（30 mg），室温反应过夜，反应液加水稀释，乙酸乙酯萃取，有机相饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，柱层析（EA/PE=1:3）纯化得目标化合物 A10（90 mg）。

ESI-MS m/z: 455.17 $[M+HCOO^-]^-$。

实施例 10 (*S*)-5-(5,5-二氟-4-羟基-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-氟苯腈的合成（化合物 A11）



步骤 1：化合物 A11-1 的合成

向噻吩-2-甲酸亚铜（270 mg），化合物 A3-1（400 mg）和三氟甲烷硫醇银（300 mg）的混合物中加入 N，N-二甲基乙酰胺（2 mL），100℃搅拌过夜，冷却至室温，反应液经乙酸乙酯稀释，水洗，饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，柱层析（EA/PE=1:3）纯化得目标化合物 A11-1（210 mg）。

ESI-MS m/z: 389.0 $[M-H^+]^-$。

步骤 2：化合物 A11-2 的合成

向化合物 A11-1（100 mg）的乙腈（2 mL），二氯甲烷（2 mL）和水（4 mL）混合液中加入三氯化钌（0.01 g）和高碘酸钠（0.22 g），室温搅拌 2h，反应完毕后，反应液经乙酸乙酯稀释，水洗，饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，柱层析（EA/PE=1:3）纯化得目标化合物 A11-2（70 mg）。

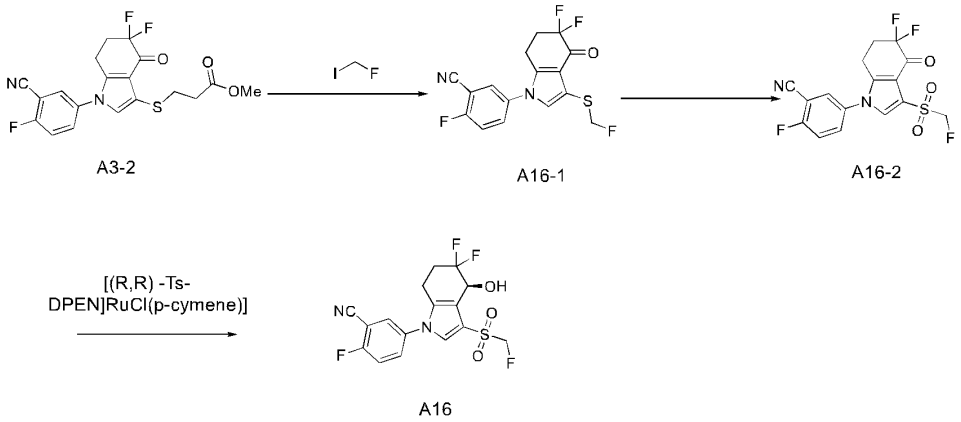
ESI-MS m/z: 421.0 $[M-H^+]^-$。

步骤 3：化合物 A11 的合成

向化合物 A11-2（50 mg）的二氯甲烷（5 mL）溶液中加入氯{[(1R,2R)-(-)-2-氨-1,2-二苯乙基](4-甲苯磺酰)氨}(P-异丙基甲苯)钌(II)（10 mg），三乙胺（0.03 mL）和甲酸（30 mg），室温搅拌过夜，反应液经二氯甲烷稀释，水洗，饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，柱层析（EA/PE=1:3）纯化得目标化合物 A11（10 mg）。

ESI-MS m/z: 469.10 $[M+HCOO^-]^-$。

实施例 11 (*S*)-5-(5,5-二氟-3-((氟甲基)磺酰基)-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-氟苯腈的合成（化合物 A16）



A3-2 A16-1 A16-2

A16

步骤 1：化合物 A16-1 的合成

在-78℃条件下，向化合物 A3-2（120 mg）的四氢呋喃（10 mL）溶液中，加入 1.0 M 的叔丁醇钾的四氢呋喃溶液（0.44 mL），搅拌 10 分钟后再加入氟碘甲烷（70 mg），继续搅拌 2 小时，反应液加水和乙酸乙酯稀释，有机相饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，柱层析（EA/PE=1:3）纯化得目标化合物 A16-1（80 mg）。

ESI-MS m/z: 353.0 $[M-H^+]^-$。

步骤 2：化合物 A16-2 的合成

向化合物 A16-1（60 mg）的乙腈（3 mL）和水（3 mL）混合溶液中加入过氧单磺酸钾（0.63 g），60℃搅拌过夜，反应完毕，反应液经乙酸乙酯稀释，水洗，饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，柱层析（EA/PE=1:3）纯化得目标化合物 A16-2（50 mg）。

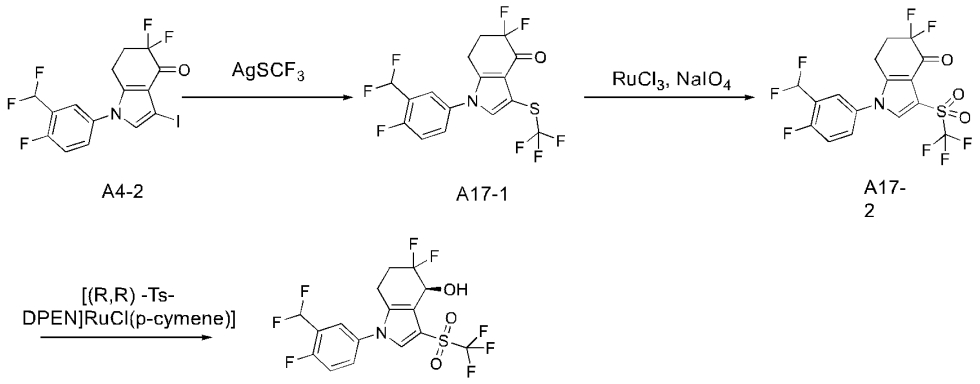
ESI-MS m/z: 385.0 $[M-H^+]^-$。

步骤 3：化合物 A16 的合成

向化合物 A16-2（70 mg）的二氯甲烷（5 mL）溶液中加入三乙胺（0.05 mL），氯{[(1R,2R)-(-)-2-氨-1,2-二苯乙基](4-甲苯磺酰)氨}(P-异丙基甲苯)钌(II)（10 mg）和甲酸（20 mg），室温搅拌过夜，反应液经二氯甲烷稀释，水洗，饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，柱层析（EA/PE=1:3）纯化得目标化合物 A16（30 mg）。

ESI-MS m/z: 433.16 $[M+HCOO^-]^-$。

实施例 12 (*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇的合成（化合物 A17）



步骤 1: 化合物 A17-1 的合成

向噻吩-2-甲酸亚铜（140 mg），化合物 A4-2（220 mg）和三氟甲烷硫醇银（160 mg）的混合物中加入 N，N-二甲基乙酰胺（5 mL），100℃搅拌过夜，冷却至室温，反应液经乙酸乙酯稀释，水洗，饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，柱层析纯化得目标化合物 A17-1（160 mg）。

ESI-MS m/z: 416.0 $[M+H^+]^+$。

步骤 2：化合物 A17-2 的合成

向化合物 A17-1（0.17 g）的乙腈（3 mL），二氯甲烷（3 mL）和水（6 mL）混合液中加入三氯化钌（0.01 g）和高碘酸钠（0.44 g），室温搅拌过夜，反应完毕，反应液经乙酸乙酯稀释，水洗，饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，柱层析（EA/PE=1:3）纯化得目标化合物 A17-2（0.07 g）。

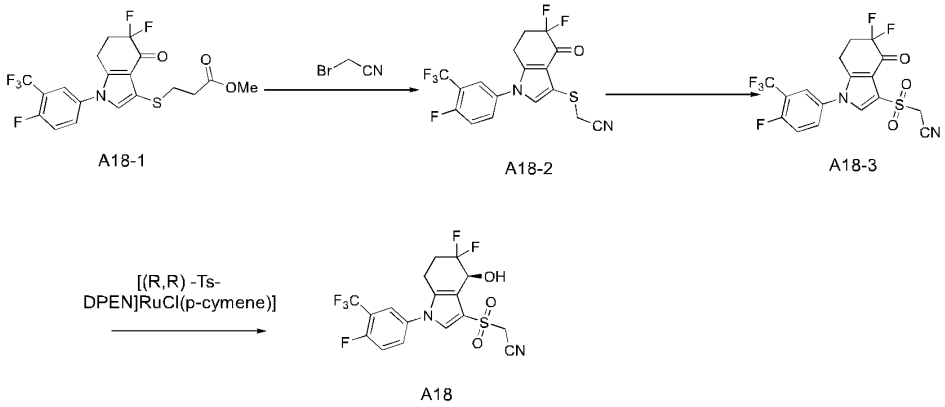
ESI-MS m/z: 446.0 $[M-H^+]^-$。

步骤 3：化合物 A17 的合成

向 A17-2（70 mg）的二氯甲烷（5 mL）溶液中加入氯{[(1R,2R)-(-)-2-氨-1,2-二苯乙基](4-甲苯磺酰)氨}(P-异丙基甲苯)钌(II)（10 mg），三乙胺（0.04 mL）和甲酸（0.02 g），室温搅拌过夜，反应液经二氯甲烷稀释，水洗，饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，柱层析（EA/PE=1:3）纯化得目标化合物 A17（60 mg）。

ESI-MS m/z: 494.12 $[M+HCOO^-]^-$。

实施例 13 (*S*)-2-((5,5-二氟-1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)磺酰基)乙腈的合成（化合物 A18）



步骤 1：化合物 A18-2 的合成

在-78℃条件下，向 A18-1（160 mg）四氢呋喃（10 mL）的溶液中加入 1.0 M 的叔丁醇钾的四氢呋喃溶液（0.5 mL），搅拌 10 分钟后加入溴乙腈（60 mg），继续搅拌 2 小时，反应液加水和乙酸乙酯稀释，有机相饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，柱层析（EA/PE=1:3）纯化得目标化合物 A18-2（120 mg）。

ESI-MS m/z: 405 $[M+H^+]^+$ 。

步骤 2：化合物 A18-3 的合成

向化合物 A18-2（120 mg）于乙腈（3 mL）和水（3 mL）的混合液中加入过氧单磺酸钾（457 mg）， 60℃搅拌 2h，反应完毕，反应液经乙酸乙酯稀释，水洗，饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，柱层析（EA/PE=1:3）纯化得目标化合物 A18-3（100 mg）。

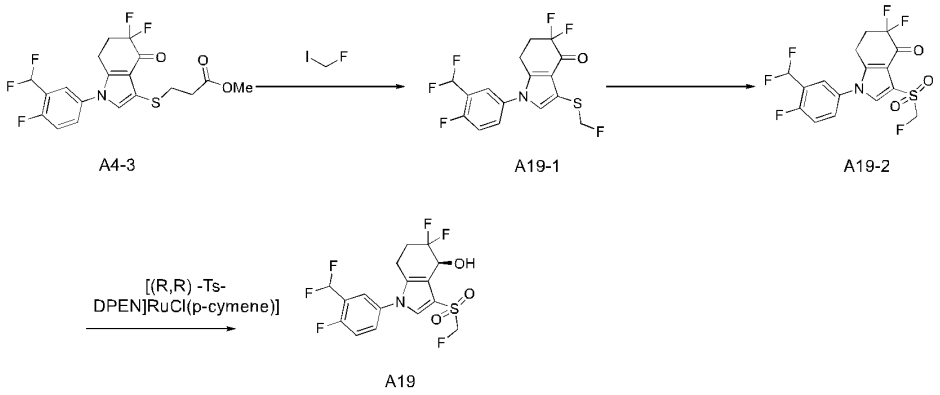
ESI-MS m/z: 435 $[M-H^+]^-$ 。

步骤 3：化合物 A18 的合成

向化合物 A18-3（100 mg）的二氯甲烷（5 mL）溶液中加入三乙胺（0.06 mL），氯{[(1R,2R)-(-)-2-氨-1,2-二苯乙基](4-甲苯磺酰)氨}(P-异丙基甲苯)钌(II)（10 mg）和甲酸（30 mg），室温搅拌过夜，反应液经二氯甲烷稀释，水洗，饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，柱层析（EA/PE=1:3）纯化得目标化合物 A18（50 mg）。

ESI-MS m/z: 437.12 $[M-H^-]^-$ 。

实施例 14 (*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-((氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇的合成（化合物 A19）



步骤 1：化合物 A19-1 的合成

于-78℃条件下，向化合物 A4-3（270 mg）的四氢呋喃（10 mL）溶液中加入 1.0 M 的叔丁醇钾的四氢呋喃溶液（1.0 mL），搅拌 10 分钟后加入氟碘甲烷（0.15 g），维持该温度下继续搅拌 2 小时，反应液加水和乙酸乙酯稀释，有机相饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，柱层析（EA/PE=1:3）纯化得目标化合物 A19-1（180 mg）。

ESI-MS m/z: 380 $[M+H^+]^+$ 。

步骤 2：化合物 A19-2 的合成

向化合物 A19-1（190 mg）的乙腈（4 mL）/水（4 mL）溶液中加入过氧单磺酸钾（1.85 g），60℃搅拌 3h，反应完毕，反应液经乙酸乙酯稀释，水洗，饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，柱层析（EA/PE=1:3）纯化得目标化合物 A19-2（150 mg）。

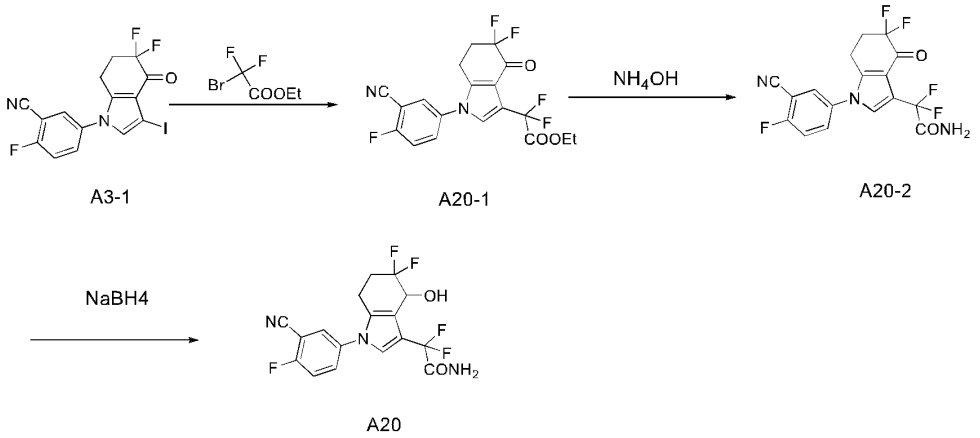
ESI-MS m/z: 412 $[M+H^+]^+$ 。

步骤 3：化合物 A19 的合成

向化合物 A19-2（150 mg）的二氯甲烷（5 mL）溶液中加入三乙胺（0.11 mL），氯{[(1R,2R)-(-)-2-氨-1,2-二苯乙基](4-甲苯磺酰)氨}(P-异丙基甲苯)钌(II)（20 mg）和甲酸（50 mg），室温搅拌过夜，反应液经二氯甲烷稀释，水洗，饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，柱层析（EA/PE=1:3）纯化得目标化合物 A19（90 mg）。

ESI-MS m/z: 458.11 $[M+HCOO^-]^-$ 。

实施例 15 2-(1-(3-氰基-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二氟乙酰胺的合成（化合物 A20）



步骤 1：化合物 A20-1 的合成

向二氟溴乙酸乙酯（100 mg）的二甲亚砜（1 mL）溶液中加入铜粉（30 mg）和化合物 A3-1（100 mg），95℃搅拌过夜，冷却至室温，反应液经乙酸乙酯稀释，水洗，饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，柱层析纯化得目标化合物 A20-1（70 mg）。

步骤 2：化合物 A20-2 的合成

向化合物 A20-1（70 mg）的甲醇（1 mL）溶液中加入 7 mol/L 的氨甲醇溶液（0.49 mL），室温搅拌 4 小时，反应液浓缩得目标化合物 A20-2，未经进一步纯化直接用于下一步。

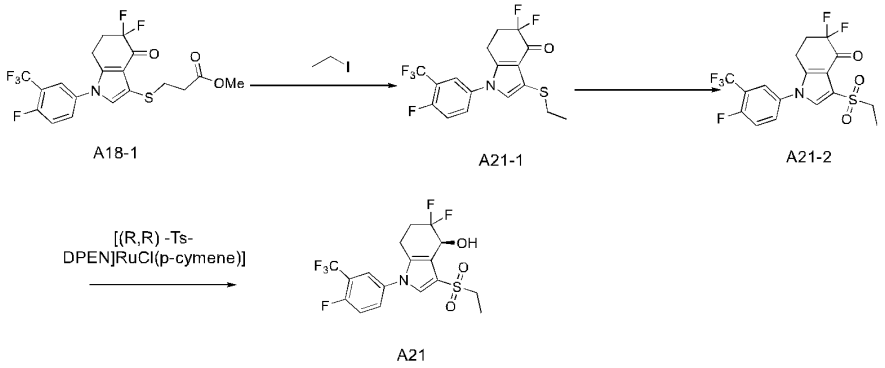
ESI-MS m/z: 384.1 $[M+H^+]^+$。

步骤 3：化合物 A20 的合成

将 A20-2（70 mg）溶于甲醇（1 mL）和四氢呋喃（1 mL），冰水浴冷却后，加入硼氢化钠（20 mg），室温反应过夜，反应完毕，反应液经乙酸乙酯稀释，水洗，饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，柱层析（EA/PE=1:3）纯化得目标化合物 A20（40 mg）。

ESI-MS m/z: 430.0 $[M+HCOO^-]^-$。

实施例 16 (*S*)-3-(乙基磺酰基)-5,5-二氟-1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇的合成（化合物 A21）



步骤 1：化合物 A21-1 的合成

于-78℃条件下，向化合物 A18-1（180 mg）的四氢呋喃（10 mL）溶液中加入 1.0 M 的叔丁醇钾的四氢呋喃溶液（0.6 mL），搅拌 10 分钟后加入碘乙烷（90 mg），反应液搅拌 2 小时，反应液经水和乙酸乙酯稀释，有机相饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，柱层析（EA/PE=1:3）纯化得目标化合物 A21-1（150 mg）。

ESI-MS m/z: 394 $[M+H^+]^+$ 。

步骤 2：化合物 A21-2 的合成

向化合物 A21-1（150 mg）、乙腈（5 mL）和水（5 mL）混合物中加入过氧单磺酸钾（0.7 g），60℃搅拌 2h，反应完毕，反应液经乙酸乙酯稀释，水洗，饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，柱层析（EA/PE=1:3）纯化得目标化合物 A21-2（150 mg）。

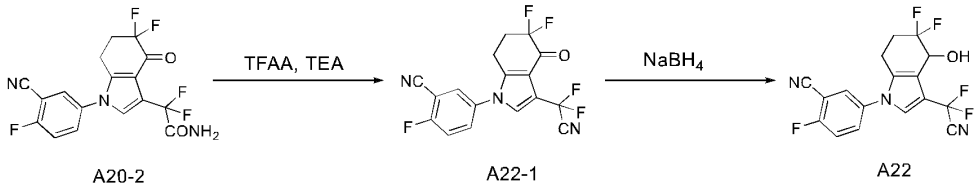
ESI-MS m/z: 424 $[M-H^+]^-$ 。

步骤 3：化合物 A21 的合成

向化合物 A21-2（150 mg）的二氯甲烷（5 mL）溶液中加入三乙胺（0.10 mL），氯{[(1R,2R)-(-)-2-氨-1,2-二苯乙基](4-甲苯磺酰)氨}(P-异丙基甲苯)钌(II)（20 mg）和甲酸（50 mg），室温搅拌过夜，反应液经二氯甲烷稀释，水洗，饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，柱层析（EA/PE=1:3）纯化得目标化合物 A21（60 mg）。

ESI-MS m/z: 472.15 $[M+HCOO^-]^-$。

实施例 17 5-(3-(氰基二氟甲基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-氟苯腈的合成（化合物 A22）



步骤 1：化合物 A22-1 的合成

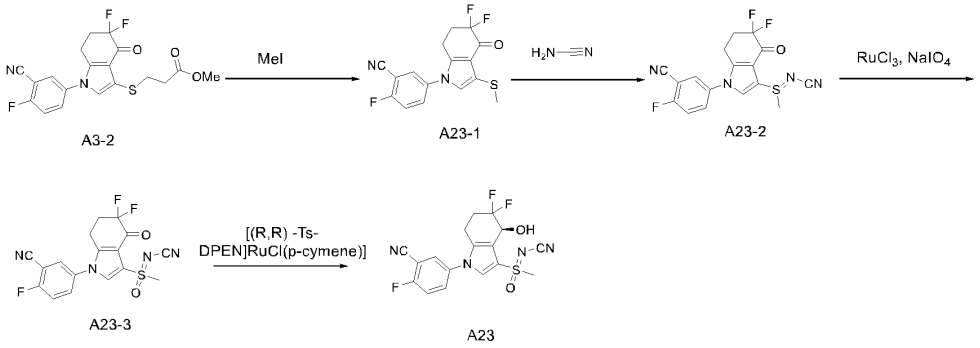
将化合物 A20-2（0.7 g）的二氯甲烷（2 mL）溶液冷却至 0℃，然后加入三乙胺（0.07 mL）和三氟乙酸酐（0.07 mL），50℃搅拌过夜，浓缩得目标化合物 A22-1，无需进一步纯化直接用于下一步。

步骤 2：化合物 A22 的合成

向化合物 A22-1（60 mg）溶于甲醇（1 mL）和四氢呋喃（1 mL）的溶液中加入硼氢化钠（20 mg），室温反应过夜，反应液经乙酸乙酯稀释，水洗，饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，柱层析（EA/PE=1:3）纯化得目标化合物 A22（20 mg）。

ESI-MS m/z: 412.0 $[M+HCOO^-]^-$。

实施例 18 *N*-(((*S*)-1-(3-氰基-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)(甲基)(氧代)-16-亚磺基)氰胺的合成（化合物 A23）



步骤 1：化合物 A23-1 的合成

于-78℃条件下，向化合物 A3-2（180 mg）的四氢呋喃（10 mL）溶液中加入 1.0 M 的叔丁醇钾的四氢呋喃溶液（0.7 mL），搅拌 10 分钟后加入碘甲烷（90 mg），反应液继续搅拌 2 小时，反应液经水和乙酸乙酯稀释，有机相饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，柱层析（EA/PE=1:3）纯化得目标化合物 A23-1（116 mg）。

ESI-MS m/z: 337 $[M+H^+]^+$。

步骤 2：化合物 A23-2 的合成

向化合物 A23-1（200 mg）的乙腈（5 mL）溶液中加入氰胺（40 mg）和二乙酸碘苯（250 mg），室温搅拌过夜，浓缩，反应液经乙酸乙酯稀释，水洗，饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，柱层析（EA/PE=1:3）纯化得目标化合物 A23-2（120 mg）。

ESI-MS m/z: 377 $[M+H^+]^+$ 。

步骤 3：化合物 A23-3 的合成

向化合物 A23-2（120 mg）溶于乙腈（2 mL），二氯甲烷（2 mL）和水（4 mL）的混合液中加入三氯化钌（10 mg）和高碘酸钠（370 mg），室温搅拌 4 小时，反应完毕，反应液经乙酸乙酯稀释，水洗，饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，柱层析（EA/PE=1:3）纯化得目标化合物 A23-3（40 mg）。

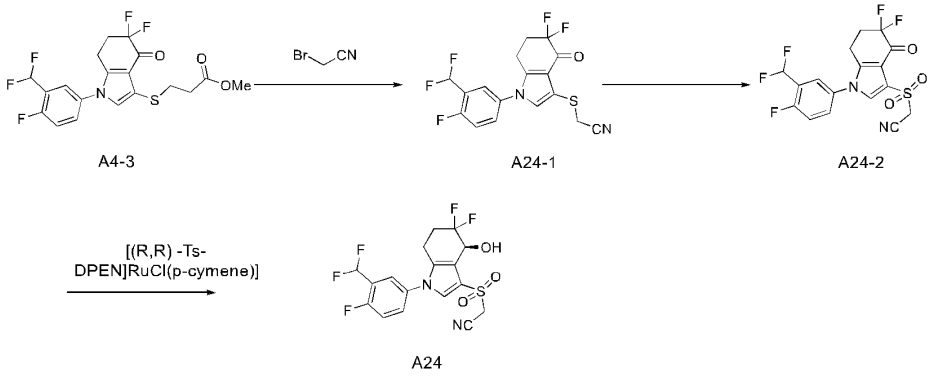
ESI-MS m/z: 393.0$[M+H^+]^+$。

步骤 4：化合物 A23 的合成

向化合物 A23-3（40 mg）的二氯甲烷（5 mL）溶液中加入氯{[(1R,2R)-(-)-2-氨-1,2-二苯乙基](4-甲苯磺酰)氨}(P-异丙基甲苯)钌(II)（10 mg），三乙胺（0.03 mL）和甲酸（14 mg），室温搅拌过夜，反应液经二氯甲烷稀释，水洗，饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，柱层析纯化得目标化合物 A23（10 mg）。

ESI-MS m/z: 395.11 $[M+H^+]^+$。

实施例 19 (*S*)-2-((1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)磺酰基)乙腈的合成（化合物 A24）



步骤 1：化合物 A24-1 的合成

于-78℃条件下，向 A4-3（0.86 g）的四氢呋喃（20 mL）溶液中加入 1.0 M 的叔丁醇钾的四氢呋喃溶液（3.0 mL），搅拌 10 分钟后加入溴乙腈（0.36 g），

反应液继续搅拌 2 小时，反应液经水和乙酸乙酯稀释，有机相饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，柱层析纯化得目标化合物 A24-1（0.38 g）。

ESI-MS m/z: 387 $[M+H^+]^+$ 。

步骤 2：化合物 A24-2 的合成

向化合物 A24-1（0.38 g）于乙腈（6 mL）和水（6 mL）的混合液中加入过氧单磺酸钾（3.6 g）， 60℃搅拌过夜，反应完毕，反应液经乙酸乙酯稀释，水洗，饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，柱层析（EA/PE=1:3）纯化得目标化合物 A24-2（0.34 g）。

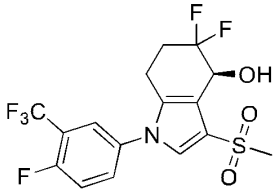
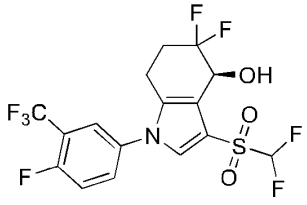
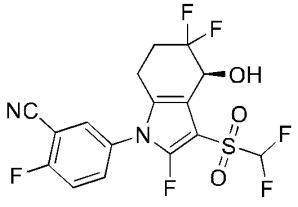
ESI-MS m/z: 417 $[M-H^+]^-$ 。

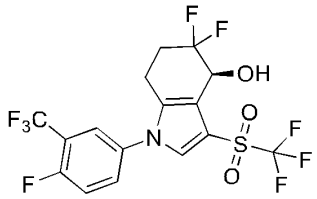
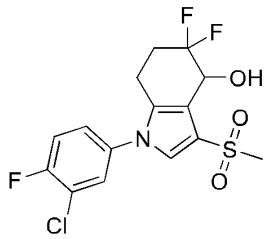
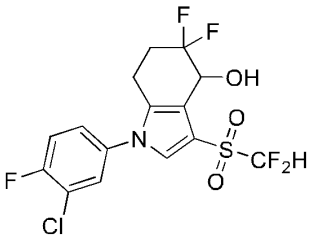
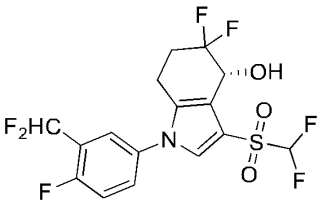
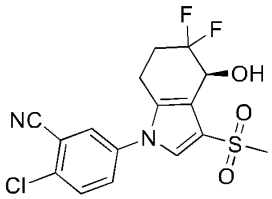
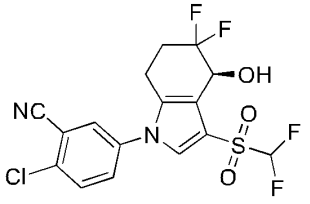
步骤 3：化合物 A24 的合成

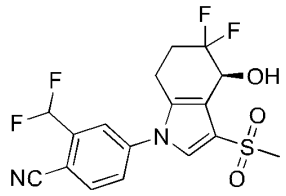
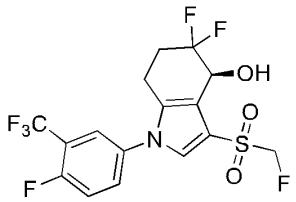
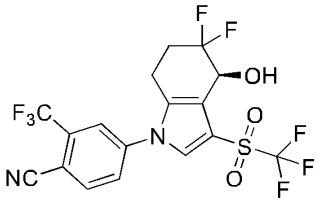
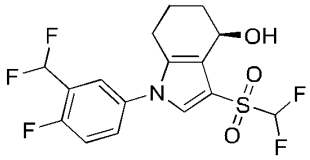
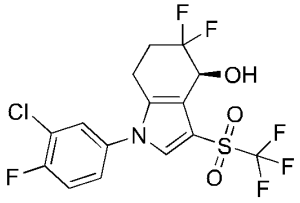
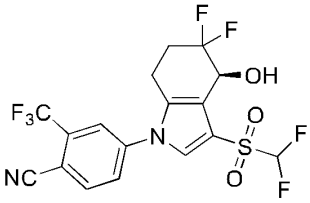
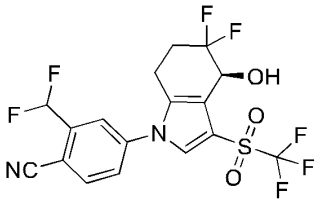
向化合物 A24-2（0.34 g）的二氯甲烷（10 mL）溶液中加入三乙胺（0.23 mL），氯{[(1R,2R)-(-)-2-氨-1,2-二苯乙基](4-甲苯磺酰)氨}(P-异丙基甲苯)钌(II)（0.08 g）和甲酸（0.11 g），室温搅拌过夜，反应液经二氯甲烷稀释，水洗，饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，柱层析（EA/PE=1:3）纯化得目标化合物 A24（0.18 g）。

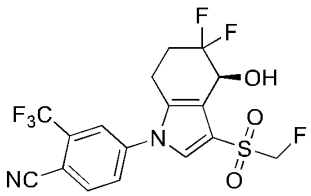
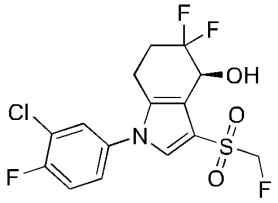
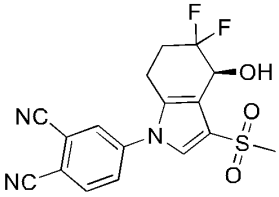
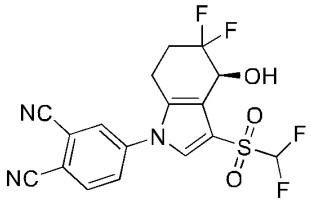
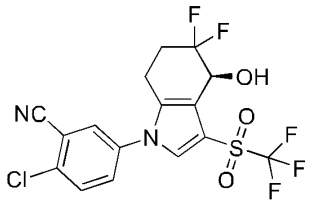
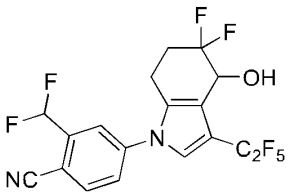
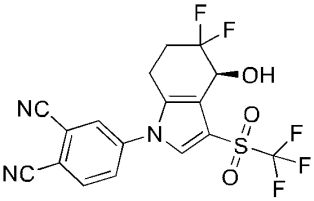
ESI-MS m/z: 419 $[M-H^-]^-$ 。

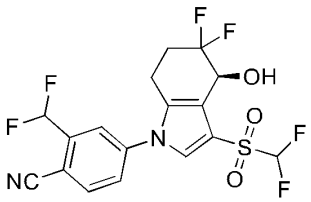
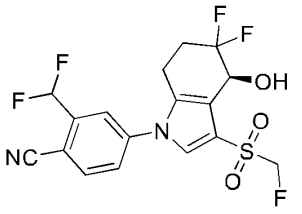
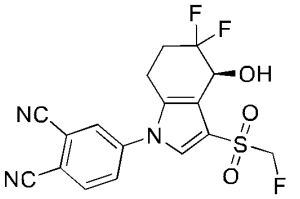
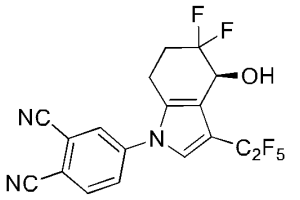
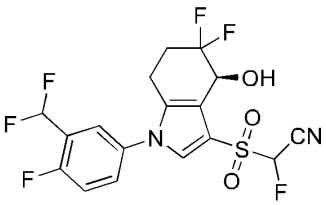
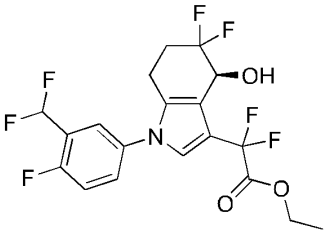
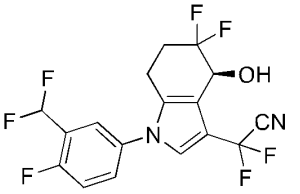
采用与实施例 1-实施例 19 基本类似的方法，制备以下实施例。

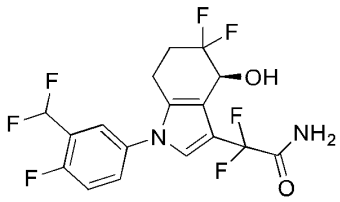
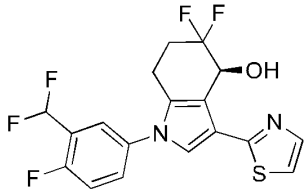
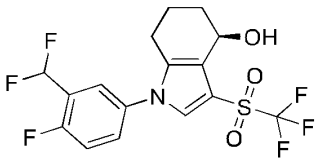
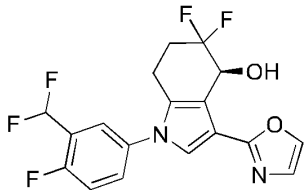
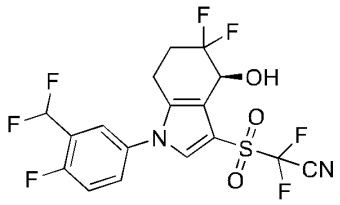
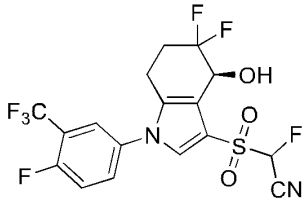
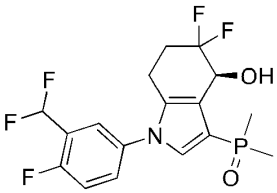
实施例编号	结构式	化合物名称	ESI-MS
20		(*S*)-5,5-二氟-1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-3-(甲基磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇	$[M+HCOO^-]^-$ ：458
21		(*S*)-3-((二氟甲基)磺酰基)-5,5-二氟-1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇	$[M+HCOO^-]^-$ ：494
22		(*S*)-5-(3-((二氟甲基)磺酰基)-2,5,5-三氟醚-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-氟苯腈	$[M+HCOO^-]^-$ ：469

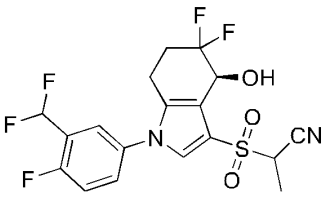
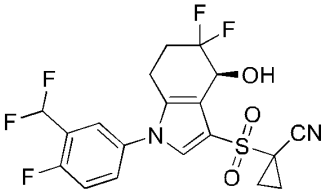
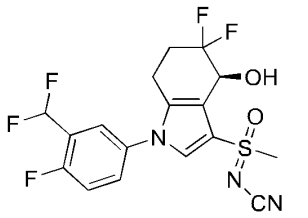
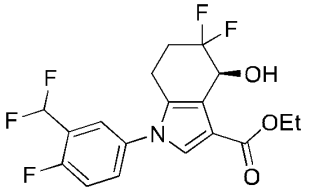
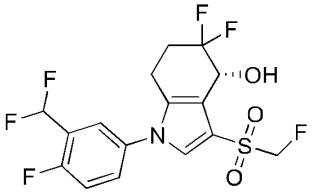
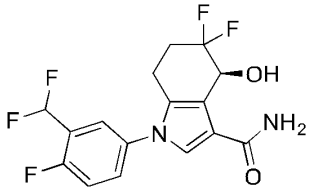
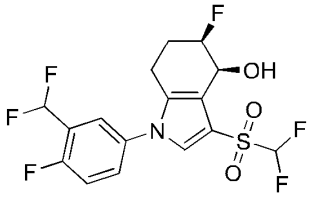
23		(*S*)-5,5-二氟-1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇	[M+HCOO$^-$]$^-$：512
24		1-(3-氯-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-(甲基磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇	[M+HCOO$^-$]$^-$：424
25		1-(3-氯-4-氟苯基)-3-((二氟甲基)磺酰基)-5,5-二氟-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇	[M+HCOO$^-$]$^-$：460
26		(*R*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-3-((二氟甲基)磺酰基)-5,5-二氟-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇	[M+HCOO$^-$]$^-$：476
27		(*S*)-2-氯-5-(5,5-二氟-4-羟基-3-(甲基磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)苯甲腈	[M+HCOO$^-$]$^-$：431
28		(*S*)-2-氯-5-(3-((二氟甲基)磺酰基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)苯甲腈	[M+HCOO$^-$]$^-$：467

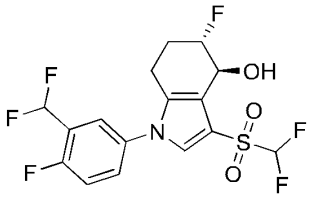
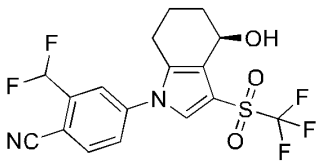
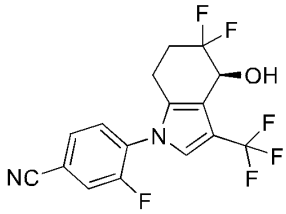
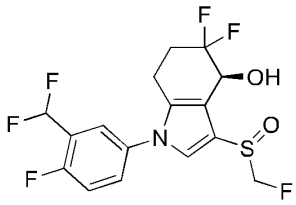
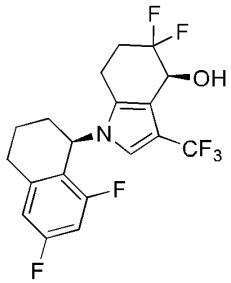
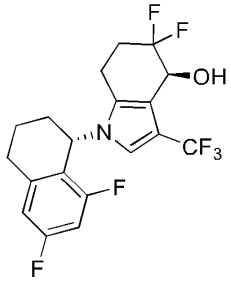
29		(*S*)-4-(5,5-二氟-4-羟基-3-(甲基磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-(二氟甲基)苯甲腈	[M+HCOO$^-$]$^-$：447
30		(*S*)-5,5-二氟-1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-3-((氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇	[M+HCOO$^-$]$^-$：476
31		(*S*)-4-(5,5-二氟-4-羟基-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈	[M+HCOO$^-$]$^-$：519
32		(*R*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-3-((二氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇	[M+HCOO$^-$]$^-$：440
33		(*S*)-1-(3-氯-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇	[M+HCOO$^-$]$^-$：478
34		(*S*)-4-(3-((二氟甲基)磺酰基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈	[M+HCOO$^-$]$^-$：501
35		(*S*)-4-(5,5-二氟-4-羟基-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-(二氟甲基)苯甲腈	[M+HCOO$^-$]$^-$：501

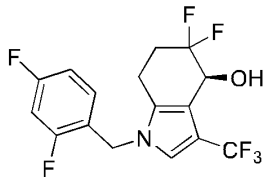
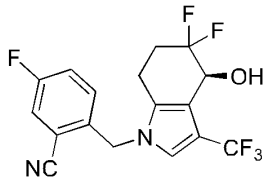
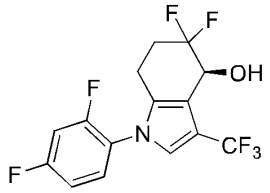
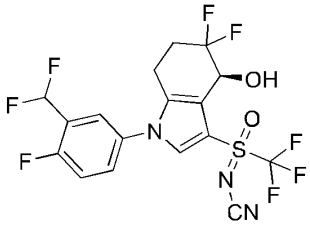
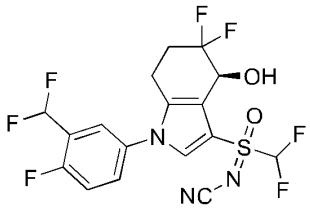
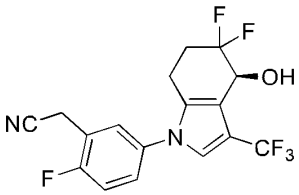
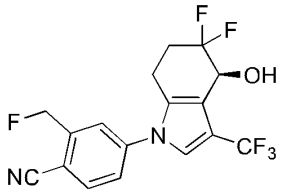
36		(*S*)-4-(5,5-二氟-3-((氟甲基)磺酰基)-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈	[M+HCOO]⁻：483
37		(*S*)-1-(3-氯-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-((氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇	[M+HCOO]⁻：442
38		(*S*)-4-(5,5-二氟-4-羟基-3-(甲基磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)邻苯二腈	[M+HCOO]⁻：422
39		(*S*)-4-(3-((二氟甲基)磺酰基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)邻苯二腈	[M+HCOO]⁻：458
40		(*S*)-2-氯-5-(5,5-二氟-4-羟基-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)苯甲腈	[M+HCOO]⁻：485
41		4-(5,5-二氟-4-羟基-3-(全氟乙基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-(二氟甲基)苯甲腈	[M+HCOO]⁻：487
42		(*S*)-4-(5,5-二氟-4-羟基-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)邻苯二腈	[M+HCOO]⁻：476

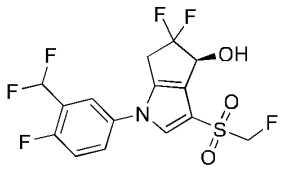
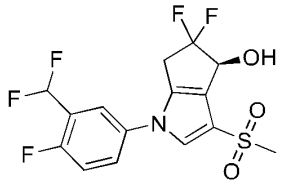
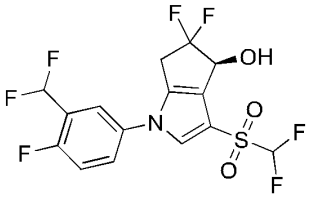
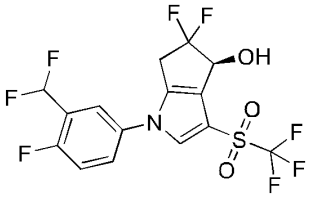
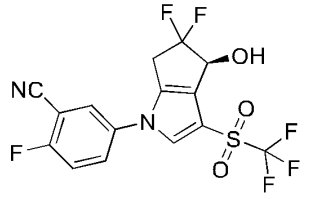
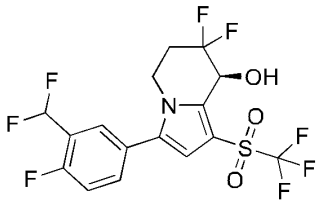
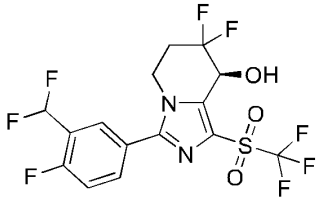
43		(*S*)-2-(二氟甲基)-4-(3-((二氟甲基)磺酰基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)苯甲腈	$[M+H^+]^+$：483
44		(*S*)-4-(5,5-二氟-3-((氟甲基)磺酰基)-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-(二氟甲基)苯甲腈	$[M+HCOO^-]^-$：465
45		(*S*)-4-(5,5-二氟-3-((氟甲基)磺酰基)-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)邻苯二腈	$[M+HCOO^-]^-$：440
46		(*S*)-4-(5,5-二氟-4-羟基-3-(全氟乙基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)邻苯二腈	$[M+HCOO^-]^-$：462
47		2-(((*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)磺酰基)-2-氟乙腈	$[M-H^-]^-$：437
48		(*S*)-2-(1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二氟乙酸乙酯	$[M+HCOO^-]^-$：484
49		(*S*)-2-(1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二氟乙腈	$[M+HCOO^-]^-$：437

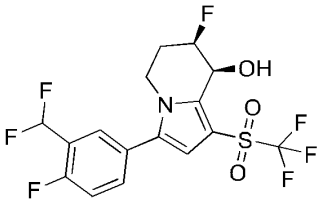
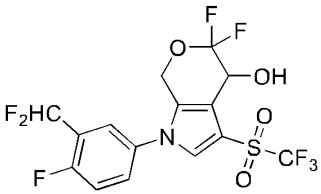
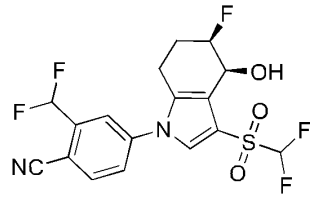
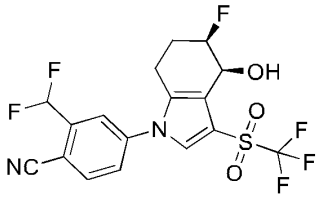
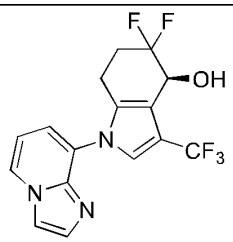
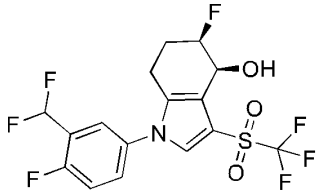
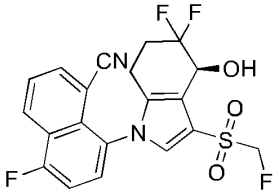
50		(*S*)-2-(1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二氟乙酰胺	$[M-H^-]^-$：409
51		(*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-(噻唑-2-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇	$[M+H^+]^+$：401
52		(*R*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇	$[M+H^+-H_2O]^+$：396
53		(*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-(恶唑-2-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇	$[M+H^+]^+$：401
54		(*S*)-2-((1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)磺酰基)-2,2-二氟乙腈	$[M-H^+]^-$：455
55		2-(((*S*)-5,5-二氟-1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)磺酰基)-2-氟乙腈	$[M-H^+]^-$：455
56		(*S*)-(1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基) 二甲基氧化膦甲基	$[M+H^+]^+$：394

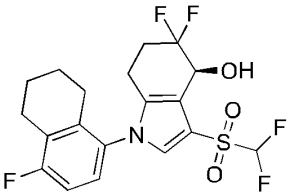
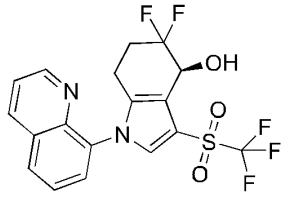
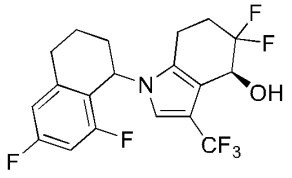
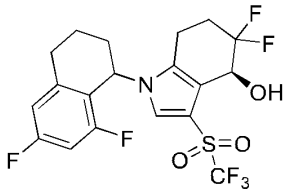
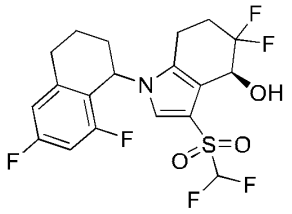
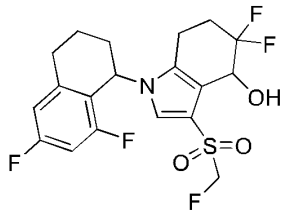
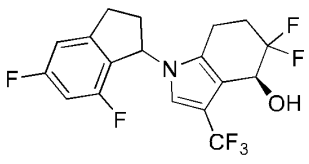
57		2-(((*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)磺酰基) 丙腈	$[M-H^+]^-$：433
58		(*S*)-1-((1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)磺酰基) 环丙烷-1-腈	$[M+HCOO^-]^-$：491
59		*N*-(((*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)(甲基)(氧代)-16-亚磺基)氰胺	$[M+H^+]^+$：420
60		(*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-羧酸乙酯	$[M+H^+-H_2O]^+$：372
61		(*R*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-((氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇	$[M+HCOO^-]^-$：458
62		(*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-甲酰胺	$[M+H^+-H_2O]^+$：343
63		(4*S*,5*R*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-3-((二氟甲基)磺酰基)-5-氟-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇	$[M+HCOO^-]^-$：458

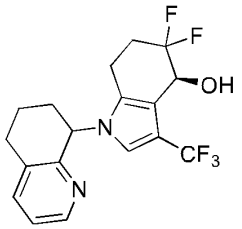
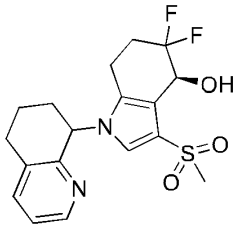
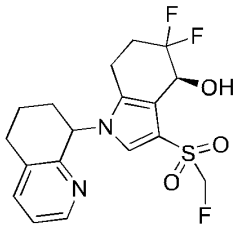
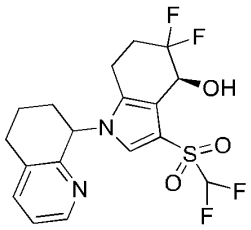
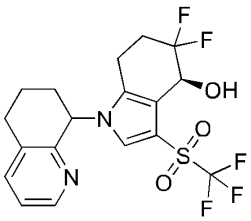
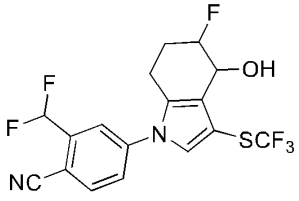
64		(4*S*,5*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-3-((二氟甲基)磺酰基)-5-氟-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇	$[M+HCOO^-]^-$：458
65		(*R*)-2-(二氟甲基)-4-(4-羟基-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)苯甲腈	$[M+HCOO^-]^-$：458
66		(*S*)-4-(5,5-二氟-4-羟基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-3-氟苯腈	$[M+HCOO^-]^-$：405
67		(4*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-((氟甲基)亚磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇	$[M+HCOO^-]^-$：442
68		(*S*)-1-((*R*)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基-基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇	$[M+H^+-H_2O]^+$：390
69		(*S*)-1-((*S*)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基-基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇	$[M+H^+-H_2O]^+$：390

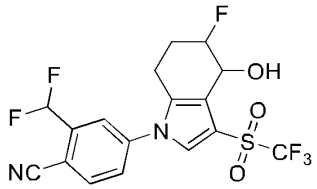
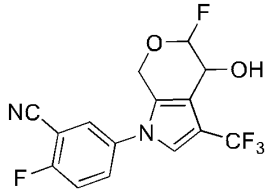
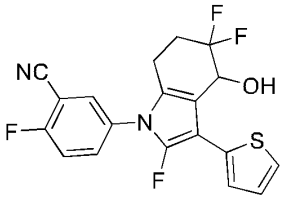
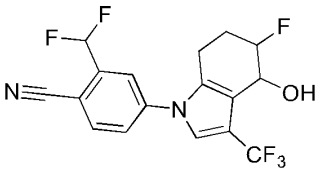
70		(*S*)-1-(2,4-二氟苄基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇	[M+H$^+$-H$_2$O]$^+$：350
71		(*S*)-2-((5,5-二氟-4-羟基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)甲基)-5-氟苯腈	[M+H$^+$-H$_2$O]$^+$：357
72		(*S*)-1-(2,4-二氟苯基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇	[M+H$^+$-H$_2$O]$^+$：336
73		*N*-(((*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)(氧基)(三氟甲基)-l6-亚磺基)氰胺	[M+H$^+$-H$_2$O]$^+$：456
74		*N*-((二氟甲基)((*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)(氧代)-16-亚磺基)氰胺	[M+H$^+$-H$_2$O]$^+$：438
75		(*S*)-2-(5-(5,5-二氟-4-羟基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-氟苯基)乙腈	[M+H$^+$-H$_2$O]$^+$：357
76		(*S*)-4-(5,5-二氟-4-羟基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-(氟甲基)苯甲腈	[M+H$^+$-H$_2$O]$^+$：357

77		(*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-((氟甲基)磺酰基)-1,4,5,6-四氢环戊二烯[*b*]吡咯-4-醇	[M+H$^+$-H_2O]$^+$：382
78		(*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-(甲基磺酰基)-1,4,5,6-四氢环戊二烯[*b*]吡咯-4-醇	[M+H$^+$-H_2O]$^+$：364
79		(*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-3-((二氟甲基)磺酰基)-5,5-二氟-1,4,5,6-四氢环戊二烯[*b*]吡咯-4-醇	[M+H$^+$-H_2O]$^+$：400
80		(*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-((三氟甲基)磺酰基)-1,4,5,6-四氢环戊二烯[*b*]吡咯-4-醇	[M+H$^+$-H_2O]$^+$：418
81		(*S*)-5-(5,5-二氟-4-羟基-3-((三氟甲基)磺酰基)-5,6-二氢环戊二烯[*b*]吡咯-1(4*H*)-基)-基 2-氟苯腈	[M+H$^+$-H_2O]$^+$：393
82		(*S*)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-7,7-二氟-1-((三氟甲基)磺酰基)-5,6,7,8-四氢吲哚-8-醇	[M+H$^+$-H_2O]$^+$：432
83		(*S*)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-7,7-二氟-1-((三氟甲基)磺酰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡啶-8-醇	[M+H$^+$]$^+$：451

84		(7*R*,8*S*)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-7-氟-1-((三氟甲基)磺酰基)-5,6,7,8-四氢吲哚嗪-8-醇	[M+H$^+$-H$_2$O]$^+$：414
85		1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-((三氟甲基)磺酰基)-1,4,5,7-四氢吡喃[3,4-*b*]吡咯-4-醇	[M+H$^+$-H$_2$O]$^+$：434
86		2-(二氟甲基)-4-((4*S*,5*R*)-3-((二氟甲基)磺酰基)-5-氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)苯甲腈	[M+H$^+$-H$_2$O]$^+$：403
87		2-(二氟甲基)-4-((4*S*,5*R*)-5-氟-4-羟基-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)苯甲腈	M+HCOO$^-$]$^+$：451.11
88		(*S*)-5,5-二氟-1-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-8-基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇	[M+H$^+$]$^+$：358
89		(4*S*,5*R*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5-氟-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇	[M+H$^+$-H$_2$O]$^+$：414
90		(*S*)-8-(5,5-二氟-3-((氟甲基)磺酰基)-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)- 5-氟-1-萘腈	[M+H$^+$-H$_2$O]$^+$：421

91		(*S*)-3-((二氟甲基)磺酰基)-5,5-二氟-1-(4-氟-5,6,7,8-四氢萘-1-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇	$[M+H^+-H_2O]^+$：418
92		(*S*)-5,5-二氟-1-(喹啉-8-基)-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇	$[M+H^+]^+$：433
93		(4*S*)-1-(6,8-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇	$[M+H^+-H_2O]^+$：390
94		(4*S*)-1-(6,8-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-5,5-二氟-3-((三氟甲基) 磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇	$[M+H^+-H_2O]^+$：454
95		(4*S*)-1-(6,8-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-((二氟甲基) 磺酰基)-5,5-二氟-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇	$[M+H^+-H_2O]^+$：436
96		1-(6,8-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-5,5-二氟-3-((氟甲基) 磺酰基)- 4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇	$[M+H^+-H_2O]^+$：418
97		(4*S*)-1-(5,7 二氟-2,3-二氢-1*H*-茚-1-基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)- 4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇	$[M+H^+-H_2O]^+$：376

98		(4*S*)-5,5-二氟-1-(5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)-3-(三氟甲基)- 4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇	$[M+H^+-H_2O]^+$：355
99		(4*S*)-5,5-二氟-3-(甲磺酰基)-1-(5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)- 4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇	$[M+H^+-H_2O]^+$：365
100		5,5-二氟-3-((氟甲基) 磺酰基)-1-(5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)- 4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇	$[M+H^+-H_2O]^+$：383
101		(4*S*)-3-((二氟甲基) 磺酰基)-5,5-二氟-1-(5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)- 4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇	$[M+H^+-H_2O]^+$：401
102		(4*S*)-5,5-二氟-1-(5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)-3-((三氟甲基) 磺酰基)- 4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇	$[M+H^+-H_2O]^+$：419
103		2-(二氟甲基)-4-(5-氟-4-羟基-3-((三氟甲基)硫代)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基) 苄腈	$[M+HCOO^-]^-$：451.1

104		2-(二氟甲基)-4-(5-氟-4-羟基-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基) 苄腈	[M+HCOO$^-$]$^-$：483.1
105		2-氟-5-(5-氟-4-羟基-3-(三氟甲基)-4,7-二氢吡喃[3,4-*b*]吡咯-1(5*H*)-基)苄腈	[M+HCOO$^-$]$^-$：389.1
106		2-氟-5-(2,5,5-三氟-4-羟基-3-(噻吩-2-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基) 苄腈	[M+HCOO$^-$]$^-$：437.1
107		2-(二氟甲基)-4-(5-氟-4-羟基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)苄腈	[M+HCOO$^-$]$^-$：419.1

部分示例性化合物的 ^{1}H NMR 数据如下所示：

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.00 (dd, *J* = 70.0, 38.6 Hz, 1H), 4.93 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.92 – 2.81 (m, 1H), 2.74 – 2.64 (m, 1H), 2.60 – 2.45 (m, 1H), 2.30 – 2.20 (m, 1H) 。（实施例 3）

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (dd, *J* = 5.2, 2.7 Hz, 1H), 7.62 (ddd, *J* = 8.9, 4.4, 2.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 1H), 6.39 (t, *J* = 54.0 Hz, 1H), 5.06 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.83 – 2.70 (m, 1H), 2.62 (ddd, *J* = 16.3, 6.3, 2.3 Hz, 1H), 2.55 – 2.38 (m, 1H), 2.31 – 2.19 (m, 1H)。（实施例 4）

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.85 – 7.75 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 53.9 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.85 – 4.80 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.80 – 2.70 (m, 1H), 2.70 – 2.59 (m, 1H), 2.35 – 2.25 (m, 1H), 2.20 – 2.10 (m, 1H) 。（实施例 5）

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (dd, *J* = 5.7, 2.7 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 1H), 7.35 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 – 6.78 (m, 1H), 5.03 (dt, *J* = 7.5, 3.7 Hz, 1H), 3.02 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.85 – 2.73 (m, 1H), 2.67 – 2.43 (m, 2H), 2.35 – 2.18 (m, 1H)。（实施例 12）

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (dd, *J* = 5.8, 2.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.32 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 59.6, 49.5 Hz, 1H), 5.47 (dd, *J* = 47.2, 9.8 Hz, 1H), 5.25 – 5.07 (m, 2H), 3.00 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 2.76 (ddd, *J* = 16.5, 10.5, 6.1 Hz, 1H), 2.64 (ddd, *J* = 16.3, 6.2, 2.7 Hz, 1H), 2.55 – 2.37 (m, 1H), 2.31 – 2.16 (m, 1H)。（实施例 14）

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 – 7.58 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 1H), 7.33 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 54.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.63 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.83 – 2.61 (m, 2H), 2.53 – 2.16 (m, 2H)。（实施例 19）

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (s, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.02 (dt, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.39 (t, *J* = 54.0 Hz, 1H), 5.05 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.85 – 2.75 (m, 1H), 2.70 (ddd, *J* = 16.4, 6.3, 2.4 Hz, 1H), 2.56 – 2.38 (m, 1H), 2.32 – 2.17 (m, 1H) 。（实施例 23）

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (dd, *J* = 6.2, 2.6 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (ddd, *J* = 8.7, 4.0, 2.7 Hz, 1H), 5.14 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.21 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 2.80 – 2.59 (m, 2H), 2.55 – 2.35 (m, 1H), 2.28 – 2.19 (m, 1H) 。（实施例 24）

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 – 7.67 (m, 2H), 7.55 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.38 (t, *J* = 54.0, 1H), 5.10 – 5.02 (m, 1H), 3.11 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 2.85 – 2.75 (m, 1H), 2.64 (ddd, *J* = 16.3, 6.2, 2.4 Hz, 1H), 2.57 – 2.36 (m, 1H), 2.33 – 2.20 (m, 1H) 。（实施例 28）

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.03 (t, *J* = 67.7 Hz, 1H), 5.22 – 5.15 (m, 1H), 3.21 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.92 – 2.82 (m, 1H), 2.73 (ddd, *J* = 16.2, 6.0, 2.9 Hz, 1H), 2.56 – 2.40 (m, 1H), 2.34 – 2.24 (m, 1H) 。（实施例 29）

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, *J* = 8.3, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.4, 1H), 7.79 – 7.68 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.51 (dd, *J* = 47.2, 9.9 Hz, 1H), 5.25 – 5.05 (m, 2H), 3.00

(s, 1H), 2.94 – 2.79 (m, 1H), 2.75 – 2. 65 (m, 1H), 2.56 – 2.38 (m, 1H), 2.31 – 2.22 (m, 1H) 。（实施例 45）

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.89 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 2.92 – 2.83 (m, 1H), 2.69 (dd, J = 16.1, 6.4 Hz, 1H), 2.63 – 2.42 (m, 2H), 2.34 – 2.17 (m, 1H)。（实施例 46）

药理实验

VEGFA ELISA 检测（IC_{50}）

取对数期生长的 786-O 细胞接种于 96 孔板中，细胞浓度为每毫升培养液 65000 个细胞，180ul 每孔。稀释化合物至相应浓度，取 20ul 不同浓度化合物溶液添加到相应细胞孔，使化合物终浓度分别为(nM)：1.5、4.6、13.7、41.2、123.5、370.4、1111.1、3333.3、10000。培养 24h，取细胞培养上清液，使用 ELISA 试剂盒（购自 abcam）测定 VEGFA 浓度，最后终止反应，使用酶标仪在 450nm 波长测量各孔的光吸收值，通过 GraphPadPrism 计算 IC_{50}。同时采用 CellTiter-Glo 试剂测定细胞活力。

示例性实施例的 IC_{50} 数据提供于表 1 中，其中，A 表示 IC_{50}≤0.5μM；B 表示 0.5 μM＜IC_{50}≤ 1.5μM；C 表示 1.5μM＜IC_{50}≤10μM，D 表示 IC_{50}＞10μM。

表 1

实施例编号	IC_{50}（μM）	实施例编号	IC_{50}（μM）
1	A	33	0.041
2	0.0083	34	A
3	0.003	35	0.018
4	0.098	36	0.108
5	0.072	37	A
6	0.011	39	0.140
9	0.047	40	A
10	A	41	A
11	0.027	42	0.074
12	0.010	43	A
13	B	44	A
14	0.040	45	A
15	B	46	A
16	0.537	47	0.008
17	A	48	1.621
18	A	49	0.099

19	B	51	1.250
20	0.039	52	0.046
21	0.012	57	A
22	0.086	58	0.639
23	0.011	59	0.109
24	0.072	61	A
25	0.063	62	A
26	0.628	63	0.050
27	A	64	0.033
28	0.118	65	0.030
29	0.174	72	B
30	0.045	105	C
31	0.021	106	0.015
32	0.062	107	0.034

荧光素酶实验

将荧光素酶 LUC 基因用 Lipofectamine 3000 转染试剂(购自 Invitrogen）稳定转入 786-O 细胞（购自 ATCC），构建为 HIF2α 报告基因细胞（786-O-HIF2α-Luc 细胞）。在 786-O-HIF2α-Luc 细胞处于对数生长期时进行试验，弃去培养基（RPMI MEDIUM 1640，购自 Invitrogen），PBS 润洗三遍；加入胰蛋白酶(TrypLE，购自 invitrogen)消化细胞，用培养基、10%胎牛血清、1%青霉素，链霉素终止消化。离心收集细胞，用 PBS 吹洗两遍，去除培养基中的酚红，重悬细胞至适当的浓度，检测细胞密度和活率，保证细胞活率在 90%以上方可用于实验。

用 Echo550（非接触式声波移液系统，购自 Labcyte）将梯度浓度化合物转移至 384 孔内，25nl/孔；将细胞种到 384 孔板中，4500 细胞/孔，25μl 培养基，使化合物终浓度分别为 10000、3333、1111、370、123、41.1、13.7、4.6、1.5、0.5 nM。将细胞至于 37℃，5% CO_2 环境中培养 18-20h；加入 Steady-Glo™ 荧光素酶测定系统（购自 Promega）至 384 孔板，25μl/孔；用 Envision 检测发光值。根据每孔的 RLU（Record Luminescence）信号值计算抑制率%，然后通过 Graphpad 8.0 拟合计算相应化合物的 IC_{50}。

示例性实施例的 IC_{50} 数据提供于表 2 中，其中，A 表示 $IC_{50}\leq 0.1\mu M$；B 表示 $0.1\mu M<IC_{50}\leq 0.5\mu M$；C 表示 $IC_{50}>0.5\mu M$。

表 2

实施例编号	IC_{50}（μM）

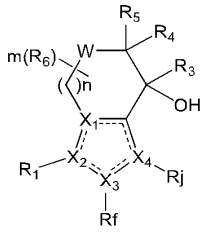
6	0.038
11	B
12	A
14	0.054
23	0.040
32	B
33	0.052
35	0.010
52	0.045
59	B
107	A

体内 PK

化合物用 5%DMSO、5%Solutol 和 90%NaCl 进行配制。动物选用 SD 大鼠与 Balb/c 小鼠进行给药，静脉给药剂量为 1 mg/kg，口服给药剂量为 5 mg/kg，分别于 5min、15min、30min、1h、2h、4h、7h、24h 眼眶取血。采血后 4000rpm 离心 10min，取上清，在 30μL 上清中加入 200μL 内标溶液进行沉淀，涡旋振荡后用 12000rpm 离心 10min，取 100μL 上清溶液与纯净水按 1:1 比例进行混合进样。通过高效液质联用仪对血浆内化合物浓度进行检测，采用内标定量法对血浆样品内化合物浓度进行定量分析。测得化合物浓度后通过 Winnonln 软件计算包括 Cmax、AUC 等相关的药代动力学参数。经实验发现本发明示例性化合物具有较好的体内 PK 性质。

权利要求书

1. 一种式（I）所示的化合物，或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药、螯合物、非共价复合物或溶剂合物，



式（I）

------代表单键或双键；

X_1、X_2、X_3、X_4分别独立地选自 C 或 N，且 X_1、X_2、X_3和 X_4至少有一个为 N；

W 选自 C、N、O 或 S；

R_1选自 C_1-C_{10}烷基、C_2-C_{10}烯基、C_2-C_{10}炔基、C_1-C_{10}烷氧基、C_6-C_{10}芳基、5-18 元杂芳基、C_5-C_{10}环烷基、5-10 元杂环基；其中，所述 5-18 元杂芳基和 5-10 元杂环基含有 1、2 或 3 个分别独立地选自 N、O 和 S 的杂原子；所述 C_1-C_{10}烷基、C_2-C_{10}烯基、C_2-C_{10}炔基、C_1-C_{10}烷氧基、C_6-C_{10}芳基、5-18 元杂芳基、C_5-C_{10}环烷基和 5-10 元杂环基可任选地被一个或多个选自 H、卤素、-OH、-CN、氧代基、氨基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_2-C_6烯基、C_3-C_5环烷基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、氰基取代的 C_1-C_6烷基、氰基取代的 C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、-C_1-C_6亚烷基-OR_c、-C_1-C_6亚烷基-C=O-R_c、-NO_2、-OR_c、-SR_c、-NR_aR_b、-$C(=O)R_c$、-$C(=O)OR_c$、-$C(=O)NR_aR_b$、-$NC(=O)R_c$、-$S(=O)R_c$、-$S(=O)_2R_c$、-$S(=O)_2NR_aR_b$、-$S(=O)(=NR_a)R_b$、-$P(=O)R_aR_b$或-$P(=S)R_aR_b$的取代基所取代；

R_3选自 H、氘、卤素、-NO_2、-NR_aR_b、-CN、-OH、C_1-C_{10}烷基、C_2-C_{10}烯基、C_1-C_5卤代烷基、C_1-C_{10}烷氧基、-O-C(=O)-$C_{1\text{-}3}$烷基、-C(=O)-O-$C_{1\text{-}3}$烷基或 C_2-C_{10}炔基，所述 C_1-C_{10}烷基、C_2-C_{10}烯基、C_1-C_5卤代烷基、C_1-C_{10}烷氧基、-O-C(=O)-$C_{1\text{-}3}$烷基、-C(=O)-O-$C_{1\text{-}3}$烷基、C_2-C_{10}炔基可任选地被一个或多个选自 H、卤素、-CN、-OH、氨基、C_1-C_5烷基、C_1-C_6烷氧基、C_2-C_6烯基或 C_1-C_5卤代烷基的取代基所取代；

R_4和 R_5分别独立地选自 H、卤素、$-NO_2$、-OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_{10}烯基、C_2-C_{10}炔基、C_3-C_5环烷基和 3-6 元杂环基；所述 C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_{10}烯基、C_2-C_{10}炔基、C_3-C_5环烷基和 3-6 元杂环基可任选地被一个或多个选自 H、卤素、-CN、-OH、氨基、氧代基、C_1-C_5烷基、C_1-C_6烷氧基、C_2-C_6烯基或 C_1-C_5卤代烷基的取代基所取代；或 R_4和 R_5共同形成氧代基；或 R_4和 R_5与连同其所连接的 C 原子共同形成取代或未被取代的环丙基；

R_6选自 H、-CN、卤素、$-NO_2$、-OH、$-NO_2$，$-NR_aR_b$、氧代基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_{10}烯基、C_2-C_{10}炔基、C_3-C_5环烷基和 3-6 元杂环基；所述 C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_{10}烯基、C_2-C_{10}炔基、C_3-C_5环烷基和 3-6 元杂环基可任选地被一个或多个选自 H、卤素、-CN、-OH、氨基、氧代基、C_1-C_5烷基、C_1-C_6烷氧基、C_2-C_6烯基或 C_1-C_5卤代烷基的取代基所取代；或两个 R_6一起连同其所连接的 C 原子共同形成取代或未取代的 C_3-C_5环烷基或 3-5 元杂环基；

或 R_6与 R_5连同其所连接的 C 原子共同形成取代或未取代的 C_3-C_4环烷基；

R_f不存在或选自 H、-CN、卤素、C_1-C_{10}烷基、C_1-C_{10}卤代烷基、C_3-C_{10}环烷基、氧代基、$-NR_aR_b$；所述 C_1-C_{10}烷基、C_1-C_{10}卤代烷基和 C_3-C_{10}环烷基可任选地被一个或多个选自 H、卤素、-CN、-OH、氨基、C_1-C_5烷基、C_1-C_6烷氧基、C_2-C_6烯基或 C_1-C_5卤代烷基的取代基所取代；

R_j选自-C_1-C_6亚烷基-C(=O)R_c、-C_1-C_6亚烷基-C(=O)OR_c、$-C_2F_5$、-C(=O)R_c、-C(=O)OR_c、-SR_c、-S(=O)R_c、$-S(=O)_2R_c$或-S(=O)(=NR_a)R_c，其中，所述 C_1-C_6亚烷基可任选地被一个或多个选自 H，卤素，氰基，C_1-C_4烷基，C_2-C_4烯基，C_2-C_4炔基，C_1-C_4卤代烷基，C_1-C_4烷氧基和 C_1-C_4卤代烷氧基的取代基所取代；

R_a和 R_b分别独立地选自 H、CN、C_1-C_{10}烷基、C_1-C_{10}卤代烷基、C_1-C_{10}烷氧基、C_2-C_{10}烯基、C_2-C_{10}炔基、C_3-C_{10}环烷基、3-10 元杂环基、C_6-C_{10}芳基或 5-10 元杂芳基；

R_c选自 C_1-C_{10}烷基、C_1-C_{10}烷氧基、C_3-C_6环烷基和$-NR_aR_b$，所述 C_1-C_{10}烷基、C_1-C_{10}烷氧基和 C_3-C_6环烷基可任选地被一个或多个选自 H、卤素、CN、$-NH_2$、氧代基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4卤代烷氧基、C_3-C_6环烷基的取代基所取代；

n为0或1；

m为0、1、2、3或4；

条件是，所述化合物不为：

3-氟-5-(4-羟基-3-(甲磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-1-基)苯甲腈；

1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-(甲磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-4-醇；

3-(5,5-二氟-4-羟基-3-(甲磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-1-基)-5-氟苯甲腈；

3-(3-((二氟甲基)磺酰基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-1-基)-5-氟苯甲腈；

1-(3,5-二氟苯基)-5,5-二氟-3-(甲磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-4-醇；

1-(3-氯-5-氟苯基)-5,6-二氟-3-(甲磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-4-醇；

(S)-5-(5,5-二氟-4-羟基-3-(甲磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-1-基)-2-氟苯腈；

1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-((S)-甲基亚砜基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-4-醇；

1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-((R)-甲基亚砜基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-4-醇；

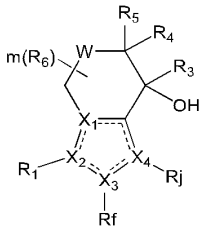
3-氟-5-(5-氟-4-羟基-3-(甲磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-1-基)苯甲腈；

(S)-1-(3,5-二氟苯基)-5,5-二氟-3-(甲磺酰基)-2-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-4-醇；

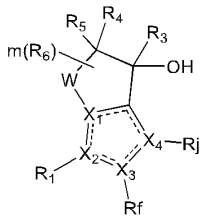
2-氯-5-（5,5-二氟-4-羟基-3-（甲基磺酰基）-5,6-二氢环戊[b]吡咯-1（4H）-基）苯甲腈；和

1-(3-氯-5-氟苯基)-3-((二氟甲基)磺酰基)-5,5-二氟-1,4,5,6-四氢环戊并[b]吡咯-4-醇。

2. 根据权利要求 1 所述化合物，或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药、螯合物、非共价复合物或溶剂合物，其特征在于，所述化合物如式（II-1）或式（II-2）所示：

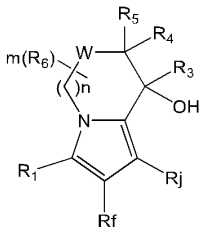


式（II-1）

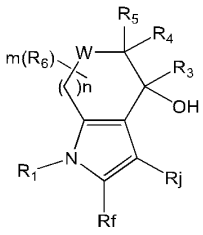


式（II-2）。

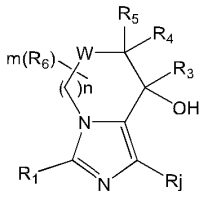
3. 根据权利要求 1 所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药、螯合物、非共价复合物或溶剂合物，其特征在于，所述化合物如式（III-1）、式（III-2）、式（III-3）或式（III-4）所示



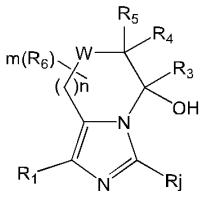
式（III-1）



式（III-2）



式（III-3）



式（III-4）。

4. 根据权利要求 1-3 任一所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药、螯合物、非共价复合物或溶剂合物，其特征在于，所述 R_3 选自 H、氘、C_1-C_3 烷基、C_2-C_5 烯基，所述 C_1-C_3 烷基和 C_2-C_5 烯基可任选地被一个或多个选自 H、卤素、-CN、-OH、氨基、C_1-C_5 卤代烷基的取代基所取代。

5. 根据权利要求 1-4 任一所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药、螯合物、非共价复合物或溶剂合物，其特征在于，所述 R_3 选自 H、氘或 C_1-C_3 烷基。

6. 根据权利要求 1-5 任一所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药、螯合物、非共价复合物或溶剂合物，其特征在于，所述 R_3 为 H 或氘。

7. 根据权利要求 1-6 任一所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药、螯合物、非共价复合物或溶剂合物，其特征在于，R_4 和 R_5 分别独立地选自 H、卤素或 C_1-C_6 烷基，所述 C_1-C_6 烷基可任选地被一个或多个选自 H、卤素、-CN、-OH、氨基或氧代基的取代基所取代。

8. 根据权利要求 1-7 任一所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药、螯合物、非共价复合物或溶剂合物，其特征在于，R_4 和 R_5 分别独立地选自 H、卤素或 C_1-C_6 烷基。

9. 根据权利要求 1-8 任一所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药、螯合物、非共价复合物或溶剂合物，其特征在于，R_4 和 R_5 分别独立地选自 H 或卤素。

10. 根据权利要求 1-9 任一所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药、螯合物、非共价复合物或溶剂合物，其特征在于，R_6为 H、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或 C_1-C_6卤代烷基，所述 C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或 C_1-C_6卤代烷基可任选地被一个或多个选自 H、卤素、-CN、-OH、氧代基、氨基的取代基所取代。

11. 根据权利要求 1-10 任一所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药、螯合物、非共价复合物或溶剂合物，其特征在于，R_6为 H、卤素或 C_1-C_6烷基，所述 C_1-C_6烷基可任选地被一个或多个选自 H、卤素、-CN、-OH、氧代基、氨基的取代基所取代。

12. 根据权利要求 1-11 任一所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药、螯合物、非共价复合物或溶剂合物，其特征在于，R_6为 H 或卤素。

13. 根据权利要求 1-12 任一所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药、螯合物、非共价复合物或溶剂合物，其特征在于，所述 R_f选自 H、-CN、$-NH_2$、卤素、C_1-C_3烷基、环丙基或 C_1-C_3卤代烷基，所述 C_1-C_3烷基、环丙基或 C_1-C_3卤代烷基可任选地被一个或多个选自 H、卤素、-CN、-OH、氨基、C_1-C_3烷基、C_2-C_4烯基、C_1-C_3卤代烷基的取代基所取代。

14. 根据权利要求 1-13 任一所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药、螯合物、非共价复合物或溶剂合物，其特征在于，所述 R_f选自 H、-CN、卤素、C_1-C_3烷基或 C_1-C_3卤代烷基。

15. 根据权利要求 1-14 任一所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药、螯合物、非共价复合物或溶剂合物，其特征在于，所述 R_f选自 H、-CN 或卤素。

16. 根据权利要求 1-15 任一所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药、螯合物、非共价复合物或溶剂合物，其特征在于，所述 W 为 C 或 O。

17. 根据权利要求 1-16 任一所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药、螯合物、非共价复合物或溶剂合物，其特征在于，所述 R_1为 C_6-C_{10}芳基、5-10 元杂芳基、C_5-C_{10}环烷基或 5-10 元杂环基，

所述 5-10 元杂芳基和 5-10 元杂环基含有 1、2 或 3 个分别独立地选自 N、O 和 S 的杂原子，所述 C_6-C_{10} 芳基、5-10 元杂芳基、C_5-C_{10} 环烷基或 5-10 元杂环基可任选地被一个或多个任选自卤素、-OH、-CN、氧代基、氨基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 卤代烷基、氰基取代的 C_1-C_6 烷基、氰基取代的 C_1-C_6 卤代烷基、-C_1-C_6 亚烷基-OR_c、-C_1-C_6 亚烷基-C=O-R_c、-NO_2、C(=O)OR_c 或-$S(=O)_2R_c$ 的取代基所取代。

18. 根据权利要求 1-17 任一所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药、螯合物、非共价复合物或溶剂合物，其特征在于，所述 R_1 为 C_6-C_{10} 芳基、5-10 元杂芳基、C_5-C_{10} 环烷基或 5-10 元杂环基，所述 5-10 元杂芳基和 5-10 元杂环基含有 1 或 2 个 N 杂原子，所述 C_6-C_{10} 芳基、5-10 元杂芳基、C_5-C_{10} 环烷基或 5-10 元杂环基可任选地被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、氨基、C_1-C_6 烷基、C_{3-5} 环烷基、C_1-C_6 卤代烷基、氰基取代的 C_1-C_6 烷基、氰基取代的 C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 卤代烷氧基的取代基所取代。

19. 根据权利要求 1-18 任一所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药、螯合物、非共价复合物或溶剂合物，其特征在于，所述 R_1 为 C_6-C_{10} 芳基、5-10 元杂芳基、C_5-C_{10} 环烷基或 5-10 元杂环基，所述 5-10 元杂芳基和 5-10 元杂环基含有 1 或 2 个 N 杂原子，所述 C_6-C_{10} 芳基、5-10 元杂芳基、C_5-C_{10} 环烷基或 5-10 元杂环基可任选地被一个或多个选自卤素、氰基、氰基取代的 C_1-C_6 卤代烷基、氰基取代的 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基的取代基所取代。

20. 根据权利要求 1-19 任一所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药、螯合物、非共价复合物或溶剂合物，其特征在于，所述 R_1 为苯基、吡啶基、萘基、10 元杂芳基、C_8-C_{10} 环烷基或 8-10 元杂环基，所述 10 元杂芳基和 8-10 元杂环基任选地含有 1 或 2 个 N 杂原子，所述苯基、吡啶基、萘基、10 元杂芳基、C_8-C_{10} 环烷基或 8-10 元杂环基可任选地被一个或多个选自卤素、氰基或 C_1-C_6 卤代烷基的取代基所取代。

21. 根据权利要求 1-20 任一所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药、螯合物、非共价复合物或溶剂合物，其特征在于，所述 R_j 选自-C_1-C_6 亚烷基-C(=O)R_c、-C_1-C_6 卤代亚烷基-C(=O)R_c、-C_1-C_6

卤代亚烷基-C(=O)OR_c、-C_2F_5、-C_1-C_6 氰基取代亚烷基-C(=O)R_c、-C(=O)R_c、-C(=O)OR_c、-SR_c、-S(=O)R_c、-$S(=O)_2R_c$ 或-S(=O)(=NR_a)R_c。

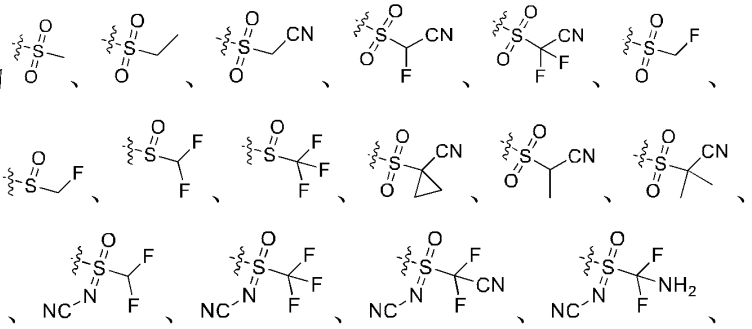
22. 根据权利要求 1-21 任一所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药、螯合物、非共价复合物或溶剂合物，其特征在于，所述 R_j 选自-C_2F_5、-C_1-C_6 卤代亚烷基-C(=O)R_c、-C_1-C_6 卤代亚烷基-C(=O)OR_c、-C(=O)OR_c、-C(=O)R_c、-SR_c、-$S(=O)_2R_c$ 或-S(=O)(=NR_a)R_c。

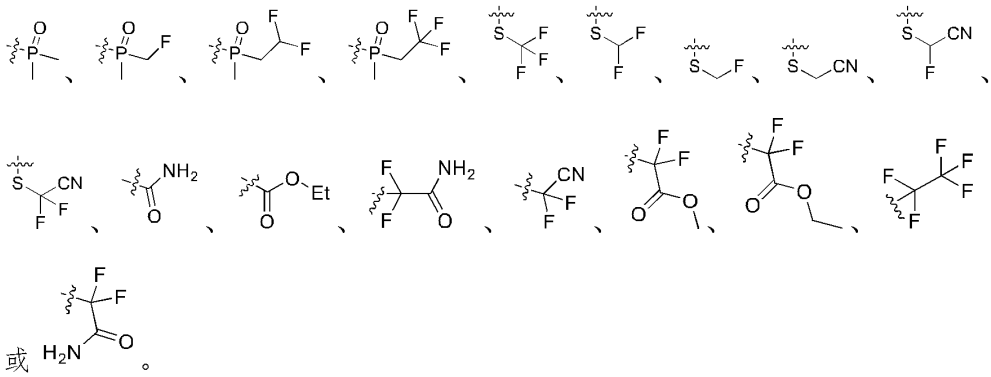
23. 根据权利要求 1-22 任一所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药、螯合物、非共价复合物或溶剂合物，其特征在于，所述 R_c 选自 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_3-C_6 环烷基和-NH_2，所述 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基和 C_3-C_6 环烷基可任选地被一个或多个选自 H、卤素、CN、-NH_2、C_1-C_4 卤代烷基、C_3-C_6 环烷基的取代基所取代。

24. 根据权利要求 1-23 任一所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药、螯合物、非共价复合物或溶剂合物，其特征在于，所述 R_c 选自 C_1-C_6 烷基，所述 C_1-C_6 烷基可任选地被一个或多个选自 H、卤素、CN 的取代基所取代。

25. 根据权利要求 1-24 任一所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药、螯合物、非共价复合物或溶剂合物，其特征在于，所述 R_a 选自 H、CN 或 C_1-C_4 烷基。

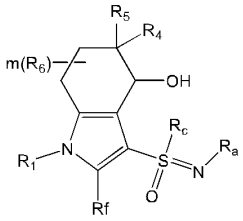
26. 根据权利要求 1-25 任一所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药、螯合物、非共价复合物或溶剂合物，其特征在于，所述 R_b 选自 H、CN 或 C_1-C_4 烷基。

27. 根据权利要求 1-26 任一所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药、螯合物、非共价复合物或溶剂合物，其特征在于，所述 R_j 选自 

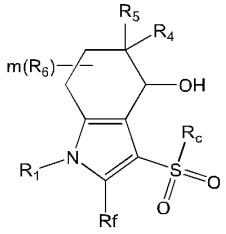


或 。

28. 根据权利要求 1-27 任一所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药、螯合物、非共价复合物或溶剂合物，其特征在于，所述化合物如式（IX-1）或式（IX-2）所示，



式（IX-1）



式（IX-2）。

29. 一种化合物，或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药、螯合物、非共价复合物或溶剂合物，其特征在于，所述化合物选自：

1) 5-(5,5-二氟-4-羟基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2,3-二氟苯腈；
2) 5,5-二氟-1-(4-氟-3-(氟甲基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；
3) (*S*)-4-(5,5-二氟-4-羟基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-(二氟甲基)苯甲腈；
4) (*S*)-5-(3-((二氟甲基)磺酰基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-氟苯腈；
5) (*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-(甲基磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；
6) (*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-3-((二氟甲基)磺酰基)-5,5-二氟-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

7) (*S*)-3-((*S*)-(二氟甲基)亚磺酰基)-5,5-二氟-1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

8) (*S*)-3-((*R*)-(二氟甲基)亚磺酰基)-5,5-二氟-1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

9) 5-(5,5-二氟-4-羟基-3-(全氟乙基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-氟苯腈；

10) (*S*)-5-(5,5-二氟-4-羟基-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-氟苯腈；

11) (*S*)-5-(5,5-二氟-3-((氟甲基)磺酰基)-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-氟苯腈；

12) (*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

13) (*S*)-2-((5,5-二氟-1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)磺酰基)乙腈；

14) (*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-((氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

15) 2-(1-(3-氰基-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二氟乙酰胺；

16) (*S*)-3-(乙基磺酰基)-5,5-二氟-1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

17) 5-(3-(氰基二氟甲基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-氟苯腈；

18) *N*-(((*S*)-1-(3-氰基-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)(甲基)(氧代)-16-亚磺基)氰胺；

19) (*S*)-2-((1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)磺酰基)乙腈；

20) (*S*)-5,5-二氟-1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-3-(甲基磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

21) (*S*)-3-((二氟甲基)磺酰基)-5,5-二氟-1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

22) (*S*)-5-(3-((二氟甲基)磺酰基)-2,5,5-三氟醚-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-氟苯腈；

23) (*S*)-5,5-二氟-1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

24) 1-(3-氯-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-(甲基磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

25) 1-(3-氯-4-氟苯基)-3-((二氟甲基)磺酰基)-5,5-二氟-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

26) (*R*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-3-((二氟甲基)磺酰基)-5,5-二氟-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

27) (*S*)-2-氯-5-(5,5-二氟-4-羟基-3-(甲基磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)苯甲腈；

28) (*S*)-2-氯-5-(3-((二氟甲基)磺酰基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)苯甲腈；

29) (*S*)-4-(5,5-二氟-4-羟基-3-(甲基磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-(二氟甲基)苯甲腈；

30) (*S*)-5,5-二氟-1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-3-((氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

31) (*S*)-4-(5,5-二氟-4-羟基-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈；

32) (*R*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-3-((二氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

33) (*S*)-1-(3-氯-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

34) (*S*)-4-(3-((二氟甲基)磺酰基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈；

35) (*S*)-4-(5,5-二氟-4-羟基-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-(二氟甲基)苯甲腈；

36) (*S*)-4-(5,5-二氟-3-((氟甲基)磺酰基)-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈；

37) (*S*)-1-(3-氯-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-((氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

38) (*S*)-4-(5,5-二氟-4-羟基-3-(甲基磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-1-基)邻苯二腈；

39) (*S*)-4-(3-((二氟甲基)磺酰基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)邻苯二腈；

40) (*S*)-2-氯-5-(5,5-二氟-4-羟基-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)苯甲腈；

41) 4-(5,5-二氟-4-羟基-3-(全氟乙基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-(二氟甲基)苯甲腈；

42) (*S*)-4-(5,5-二氟-4-羟基-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)邻苯二腈；

43) (*S*)-2-(二氟甲基)-4-(3-((二氟甲基)磺酰基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)苯甲腈；

44) (*S*)-4-(5,5-二氟-3-((氟甲基)磺酰基)-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-(二氟甲基)苯甲腈；

45) (*S*)-4-(5,5-二氟-3-((氟甲基)磺酰基)-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)邻苯二腈；

46) (*S*)-4-(5,5-二氟-4-羟基-3-(全氟乙基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)邻苯二腈；

47) 2-(((*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)磺酰基)-2-氟乙腈；

48) (*S*)-2-(1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二氟乙酸乙酯；

49) (*S*)-2-(1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二氟乙腈；

50) (*S*)-2-(1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二氟乙酰胺；

51) (*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-(噻唑-2-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

52) (*R*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

53) (*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-(恶唑-2-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

54) (*S*)-2-((1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)磺酰基)-2,2-二氟乙腈；

55) 2-(((*S*)-5,5-二氟-1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)磺酰基)-2-氟乙腈；

56) (*S*)-(1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基) 二甲基氧化膦甲基；

57) 2-(((*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)磺酰基) 丙腈；

58) (*S*)-1-((1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)磺酰基) 环丙烷-1-腈；

59) *N*-(((*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)(甲基)(氧代)-16-亚磺基)氰胺；

60) (*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-羧酸乙酯；

61) (*R*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-((氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

62) (*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-甲酰胺；

63) (4*S*,5*R*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-3-((二氟甲基)磺酰基)-5-氟-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

64) (4*S*,5*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-3-((二氟甲基)磺酰基)-5-氟-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

65) (*R*)-2-(二氟甲基)-4-(4-羟基-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)苯甲腈；

66) (*S*)-4-(5,5-二氟-4-羟基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-3-氟苯腈；

67) (4*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-((氟甲基)亚磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

68) (*S*)-1-((*R*)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基-基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

69) (*S*)-1-((*S*)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基-基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

70) (*S*)-1-(2,4-二氟苄基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

71) (*S*)-2-((5,5-二氟-4-羟基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)甲基)-5-氟苯腈；

72) (*S*)-1-(2,4-二氟苯基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

73) *N*-(((*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)(氧基)(三氟甲基)-l6-亚磺基)氰胺；

74) *N*-((二氟甲基)((*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)(氧代)-16-亚磺基)氰胺；

75) (*S*)-2-(5-(5,5-二氟-4-羟基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-氟苯基)乙腈；

76) (*S*)-4-(5,5-二氟-4-羟基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-(氟甲基)苯甲腈；

77) (*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-((氟甲基)磺酰基)-1,4,5,6-四氢环戊二烯[*b*]吡咯-4-醇；

78) (*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-(甲基磺酰基)-1,4,5,6-四氢环戊二烯[*b*] 吡咯-4-醇；

79) (*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-3-((二氟甲基)磺酰基)-5,5-二氟-1,4,5,6-四氢环戊二烯[*b*] 吡咯-4-醇；

80) (*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-((三氟甲基)磺酰基)-1,4,5,6-四氢环戊二烯[*b*]吡咯-4-醇；

81) (*S*)-5-(5,5-二氟-4-羟基-3-((三氟甲基)磺酰基)-5,6-二氢环戊二烯[b]吡咯-1(4*H*)-基)-基 2-氟苯腈；

82) (*S*)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-7,7-二氟-1-((三氟甲基)磺酰基)-5,6,7,8-四氢吲哚-8-醇；

83) (*S*)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-7,7-二氟-1-((三氟甲基)磺酰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡啶-8-醇；

84) (7*R*,8*S*)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-7-氟-1-((三氟甲基)磺酰基)-5,6,7,8-四氢吲哚嗪-8-醇；

85) 1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-((三氟甲基)磺酰基)-1,4,5,7-四氢吡喃[3,4-*b*]吡咯-4-醇；

86) 2-(二氟甲基)-4-((4*S*,5*R*)-3-((二氟甲基)磺酰基)-5-氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)苯甲腈；

87) 2-(二氟甲基)-4-((4*S*,5*R*)-5-氟-4-羟基-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)苯甲腈；

88) (*S*)-5,5-二氟-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

89) (4*S*,5*R*)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5-氟-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

90) (*S*)-8-(5,5-二氟-3-((氟甲基)磺酰基)-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)- 5-氟-1-萘腈；

91) (*S*)-3-((二氟甲基)磺酰基)-5,5-二氟-1-(4-氟-5,6,7,8-四氢萘-1-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

92) (*S*)-5,5-二氟-1-(喹啉-8-基)-3-((三氟甲基)磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

93) (4*S*)-1-(6,8-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

94) (4*S*)-1-(6,8-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-5,5-二氟-3-((三氟甲基) 磺酰基)- 4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

95) (4*S*)-1-(6,8-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-((二氟甲基) 磺酰基)-5,5-二氟-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

96) 1-(6,8-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-5,5-二氟-3-((氟甲基) 磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

97) (4*S*)-1-(5,7 二氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)- 4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

98) (4*S*)-5,5-二氟-1-(5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)-3-(三氟甲基)- 4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

99) (4*S*)-5,5-二氟-3-(甲磺酰基)-1-(5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)- 4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

100) 5,5-二氟-3-((氟甲基) 磺酰基)-1-(5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)- 4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

101) (4*S*)-3-((二氟甲基) 磺酰基)-5,5-二氟-1-(5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

102) (4*S*)-5,5-二氟-1-(5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)-3-((三氟甲基) 磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

103) 2-(二氟甲基)-4-(5-氟-4-羟基-3-((三氟甲基)硫代)- 4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基) 苄腈；

104) 2-(二氟甲基)-4-(5-氟-4-羟基-3-((三氟甲基)磺酰基)- 4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基) 苄腈；

105) 2-氟-5-(5-氟-4-羟基-3-(三氟甲基)-4,7-二氢吡喃[3,4-*b*]吡咯-1(5*H*)-基)苄腈；

106) 2-氟-5-(2,5,5-三氟-4-羟基-3-(噻吩-2-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基) 苄腈；或

107) 2-(二氟甲基)-4-(5-氟-4-羟基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)苄腈。

30. 一种药物组合物，其特征在于，包含治疗有效量的至少一种权利要求 1-29 任一所述的化合物和至少一种药学上可接受的辅料。

31. 权利要求 1-29 任一所述的化合物或权利要求 30 所述的药物组合物在制备用于治疗由 HIF-2α 介导的疾病的药物中的应用。

32. 根据权利要求 31 所述的应用，其特征在于，所述的疾病是 VHL 综合征、自身免疫疾病、炎性疾病和/或癌症。

33. 根据权利要求 32 所述的应用，其特征在于，所述癌症选自骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头颈癌、恶性黑色素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、胃癌、

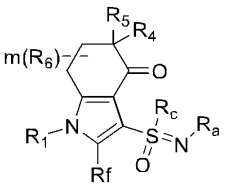
宫颈癌、子宫内膜癌、淋巴瘤、食道癌、结肠癌、甲状腺癌、前列腺癌、肉瘤、白血病、膀胱癌、肾癌、胶质瘤、外皮囊腺瘤、鳞状细胞癌、嗜铬细胞瘤、肺癌、肝癌、乳腺癌、脑脊膜瘤、神经细胞瘤、副神经节瘤、母细胞瘤、内分泌瘤、脑膜瘤和髓母细胞瘤。

34. 一种治疗和/或预防由 HIF-2α 介导的疾病的方法，其特征在于，向治疗对象施用治疗有效量的权利要求 1-29 任一项所述的化合物或权利要求 30 所述的药物组合物。

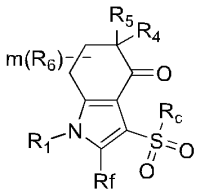
35. 根据权利要求 34 所述的方法，其特征在于，所述 HIF-2α 介导的疾病是 VHL 综合征、自身免疫疾病、炎性疾病和/或癌症。

36. 根据权利要求 35 所述的方法，其特征在于，所述的癌症选自骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头颈癌、恶性黑色素瘤、卵巢癌、直肠癌、胃癌、子宫癌、宫颈癌、子宫内膜癌、淋巴瘤、食道癌、结肠癌、甲状腺癌、前列腺癌、肉瘤、白血病、膀胱癌、肾癌、胶质瘤、外皮囊腺瘤、鳞状细胞癌、嗜铬细胞瘤、肺癌、肝癌、乳腺癌、脑脊膜瘤、神经细胞瘤、副神经节瘤、母细胞瘤、内分泌瘤、脑膜瘤和髓母细胞瘤。

37. 一种制备如权利要求 28 所述的化合物的方法，其特征在于，包括将中间体式（A-1）所示的化合物或式（A-2）所示的化合物进行氧化反应以形成式（IX-1）或式（IX-2）所示的化合物，



式（A-1）

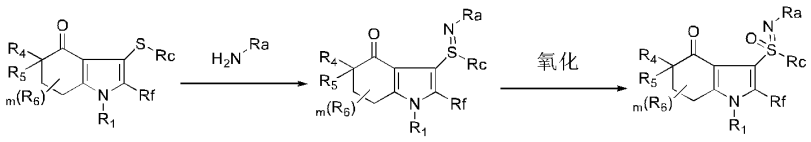


式（A-2），

其中，R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、R_a、m 如权利要求 1-27 任一所述；

进一步优选地，所述方法包括通过方案 1 或方案 2 的方法制备得到式（A-1）所示的化合物，

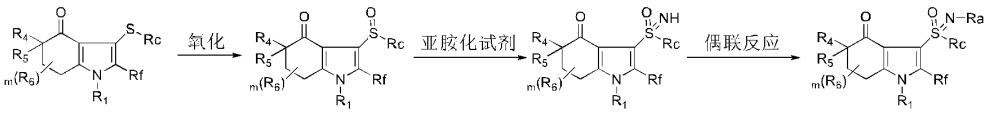
方案 1



式（B-1） 式（B-2） 式（A-1），

其中，R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、R_a、m 如权利要求 1-27 任一所述；

方案 2

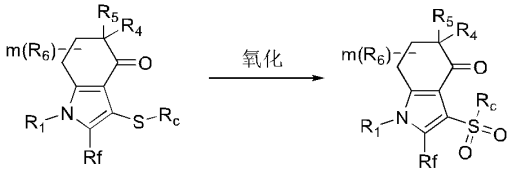


式（B-1） 式（B-3） 式（B-4） 式（A-1），

其中，R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、R_a、m 如权利要求 1-27 任一所述；

进一步优选地，所述方法包括通过方案 3、方案 4、方案 5 或方案 6 的方法制备得到式（A-2）所示的化合物，

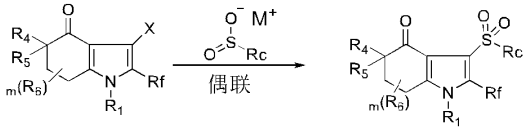
方案 3



式（B-1） 式（A-2），

其中，R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、m 如权利要求 1-27 任一所述；

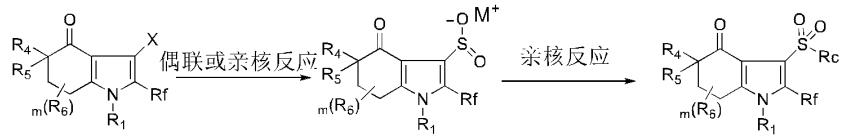
方案 4



式（C-1） 式（A-2），

其中，R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、m 如权利要求 1-27 任一所述，X 为卤素；

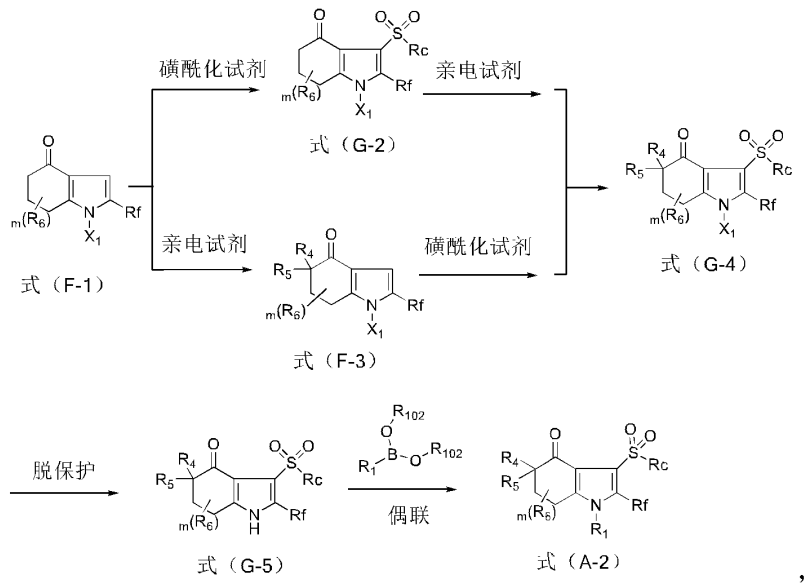
方案 5



式（C-1） 式（D-1） 式（A-2），

其中，R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、m 如权利要求 1-27 任一所述，X 为卤素；

方案 6

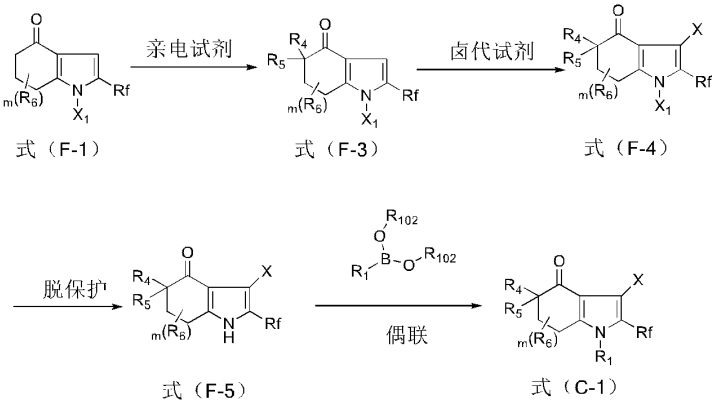


，

其中，R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、m 如权利要求 1-27 任一所述，X_1 为-TIPS，-Trt 或-TBDPS，R_{102} 为 H、C_{1-3} 烷基或两个 R_{102} 与其相连的 O 原子共同形成含有两个氧原子和 1 个硼原子的 5 元杂环，所述 5 元杂环可任选地被 1 或多个 C_{1-3} 烷基所取代；

更进一步优选地，所述方法包括通过方案 7 的方法制备得到式（C-1）所示的化合物，

方案 7

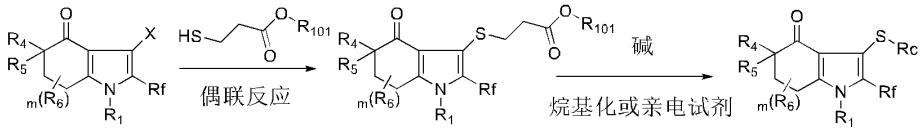


，

其中，R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、m 如权利要求 1-27 任一所述，X 为卤素，X_1 为-TIPS，-Trt 或-TBDPS，R_{102} 为 H、C_{1-3} 烷基或两个 R_{102} 与其相连的 O 原子共同形成含有两个氧原子和 1 个硼原子的 5 元杂环，所述 5 元杂环可任选地被 1 或多个 C_{1-3} 烷基所取代；

更进一步优选地，所述方法包括通过方案 8，方案 9 或方案 10 的方法制备得到式（B-1）所示的化合物，

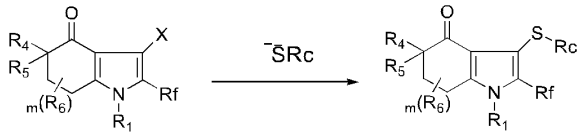
方案 8



式（C-1） 式（C-2） 式（B-1），

其中，R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、m 如权利要求 1-27 任一所述，X 为卤素，R_{101} 为 C_{1-10} 烷基；

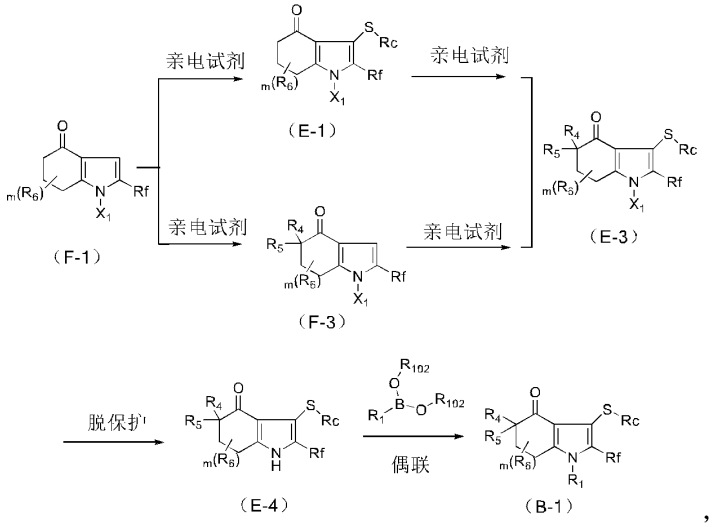
方案 9



式（C-1） 式（B-1），

其中，R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、m 如权利要求 1-27 任一所述，X 为卤素；

方案 10

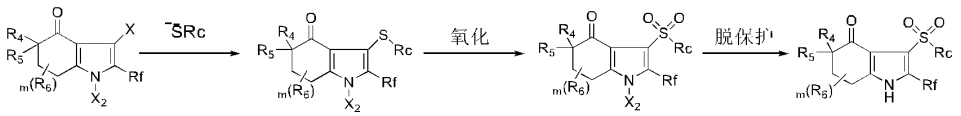


，

其中，R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、m 如权利要求 1-27 任一所述， R_{102} 为 H、C_{1-3} 烷基或两个 R_{102} 与其相连的 O 原子共同形成含有两个氧原子和 1 个硼原子的 5 元杂环，所述 5 元杂环可任选地被 1 或多个 C_{1-3} 烷基所取代；

更进一步优选地，所述方法包括通过方案 11 的方法制备得到式（G-5）所示的化合物，

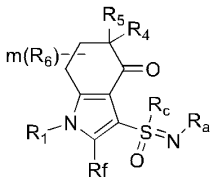
方案 11



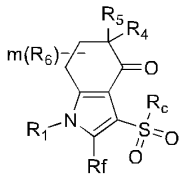
，

其中，R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、m 如权利要求 1-27 任一所述，X 为卤素，X_2 为-Boc 或苯磺酰基。

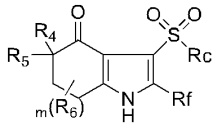
38. 一种化合物，或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药、螯合物、非共价复合物或溶剂合物，其特征在于，所述化合物选自如下结构：


（A-1）

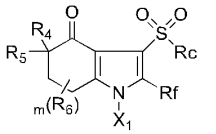
，


（A-2）

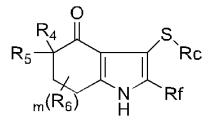
，


（G-5）

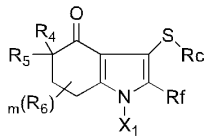
，


（G-4）

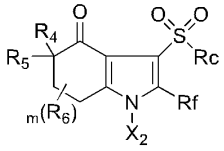
，


（E-4）

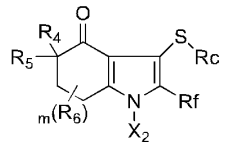
，


（E-3）

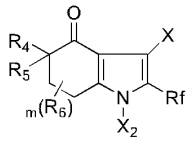
，


（H-3）

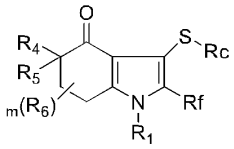
，


（H-2）

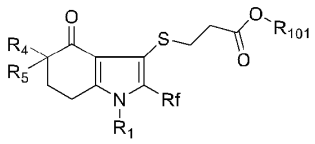
，


（H-1）

，


（B-1）

，或


（C-2）

；

其中，R_1、R_4、R_5、R_6、R_f、R_c、R_a、m 如权利要求 1-27 任一所述，X 为卤素，X_1 为-TIPS，-Trt 或-TBDPS，X_2 为-Boc 或苯磺酰基，R_{101} 为 C_{1-10} 烷基，

R_{102}为 H、C_{1-3}烷基或两个 R_{102}与其相连的 O 原子共同形成含有两个氧原子和 1 个硼原子的 5 元杂环，所述 5 元杂环可任选地被 1 或多个 C_{1-3}烷基所取代。