# 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)，调控下游 VEGFA、CXCR4、Cyclin D1 等癌症相关基因上调，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，

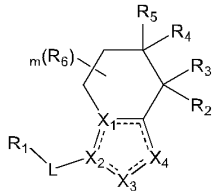
透明细胞肾细胞癌（Clear cell renal cell carcinoma；ccRCC）占原发性肾细胞恶性肿瘤的 70%-75%，而超过 90%的 ccRCC 患者存在 VHL 蛋白缺陷。胶质瘤在不血管化的情况下，血液供应不稳定导致低氧微环境，从而诱导 HIF-2α 局部高表达，促进肿瘤生长。在嗜铬细胞瘤及副神经节瘤中，HIF-2α 的 529-532 位 AA 突变率高达 81%，直接影响 HIF-2α 的羟基化降解，使 HIF-2α 持续激活。

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。

## 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；

L 为键、-O-、-NH-、-($CR_dR_e$)$_n$-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-、-C=C-、-C≡C-或 $C_3$-$C_5$ 环烷基；

$X_1$ 和 $X_2$ 分别独立地选自 C 或 N；

$X_3$ 为 $CR_f$ 或 $NR_f$；

$X_4$ 为 $CR_j$ 或 $NR_j$；

且 $X_1$、$X_2$、$X_3$ 和 $X_4$ 至少有一个为 N；

$R_1$ 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、$C_3$-$C_{10}$ 环烷基、3-10 元杂环基；其中，所述 5-18 元杂芳基和 3-

10元杂环基任意地含有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、$C_3$-$C_{10}$环烷基和3-10元杂环基可任选地被一个或多个卤素、-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、-$C_1$-$C_6$亚烷基-$OR_c$、-$C_0$-$C_6$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)$R_a$ $R_b$和/或-P(=S)$R_aR_b$所取代；

$R_2$选自H、氘、卤素、-CN、-OH、=N-OH、$C_1$-$C_5$卤代烷基、氨基、$C_1$-$C_{10}$烷氧基、-O-C(=O)-$C_{1-3}$烷基、- C(=O) -O-$C_{1-3}$烷基或-$NR_aR_b$；

$R_3$选自H、氘、卤素、-CN、-OH、=N-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)-$C_{1-3}$烷基、-C(=O)-O-$C_{1-3}$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)-$C_{1-3}$烷基、-C(=O)-O-$C_{1-3}$烷基可任选地被一个或多个H、卤素、-CN、-OH、氨基、$C_1$-$C_5$烷基、$C_2$-$C_6$烯基和/或$C_1$-$C_5$卤代烷基所取代；或$R_2$与$R_3$共同形成氧代基；

$R_4$和$R_5$分别独立地选自H、卤素、-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卤素、-CN、-OH、氨基、$C_1$-$C_5$烷基、$C_2$-$C_6$烯基和/或$C_1$-$C_5$卤代烷基所取代；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、-OH、-$NO_2$，-$NH_2$、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H、卤素、-CN、-OH、氨基、氧代基、$C_1$-$C_5$烷基、$C_2$-$C_6$烯基和/或$C_1$-$C_5$卤代烷基所取代；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；

$R_d$和$R_e$分别独立地选自H、卤素、氰基、-$NR_aR_b$、$C_1$-$C_{10}$烷基或$C_3$-$C_{10}$环烷基；或$R_d$和$R_e$共同形成氧代基；

$R_f$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H、卤素、-CN、-OH、氨基、$C_1$-$C_5$烷基、$C_2$-$C_6$烯基和/或$C_1$-$C_5$卤代烷基所取代；

$R_j$选自H、-$NO_2$、-CN、卤素、$C_1$-$C_{10}$烷基、$C_2$-$C_{10}$烯基、$C_2$-$C_{10}$炔基、$C_1$-$C_{10}$卤代烷基、$C_3$-$C_{10}$环烷基、3-10元杂环基、$C_6$-$C_{10}$芳基、5-10元杂芳基、-$C_1$-$C_6$亚烷基-$OR_c$、-$OR_c$、-$SR_c$、-$NR_aR_b$、-C(=O)$R_c$、-C(=O)$OR_c$、-C(=O)$NR_aR_b$、-NC(=O)$R_c$、-S(=O)$R_c$、-$S(=O)_2R_c$、-$S(=O)_2NR_aR_b$或-S(=O)(=$NR_a$)$R_b$、P(=O)$R_aR_b$、P(=S)$R_aR_b$；其中，所述5-10元杂芳基和3-10元杂环基任意地含有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、$C_1$-$C_{10}$卤代烷基、$C_3$-$C_{10}$环烷基、3-10元杂环基、$C_6$-$C_{10}$芳基和5-10元杂芳基可任选地任选地被一个或多个卤素、羟基、氨基、P(=O)$Me_2$、P(=S)$Me_2$、-$S(=O)_2$-$C_1$-$C_3$烷基、-$S(=O)_2$-$C_3$-$C_5$环烷基、-S(=O)-$C_1$-$C_3$烷基、-S(=O)-$C_3$-$C_5$环烷基、氰基、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$烷氧基和/或$C_1$-$C_6$卤代烷基所取代。

$R_a$、$R_b$和$R_c$分别独立地选自H、$C_1$-$C_{10}$烷基、$C_1$-$C_{10}$卤代烷基、$C_2$-$C_{10}$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；

n为1、2或3；

m为0、1、2、3或4。

一些实施方案中，其中，

------代表单键或双键；

L为键、-O-、-$CR_dR_e$-、-S-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-、-C=C-或-C≡C-；

$X_1$和$X_2$分别独立地选自C或N；

$X_3$为$CR_f$或$NR_f$；

$X_4$为$CR_j$或$NR_j$；

且$X_1$、$X_2$、$X_3$和$X_4$至少有一个为N；

$R_1$选自取代或未被取代的$C_1$-$C_{10}$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、$C_3$-$C_{10}$环烷基、3-10元杂环基；其中，所

述 5-18 元杂芳基和 3-10 元杂环基任意地含有 1、2 或 3 个分别独立地选自 N、O 和 S 的杂原子；所述 $R_1$ 可任选地被一个或多个卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、$C_{1-6}$ 烷基、$C_{2-6}$ 烯基、$C_{3-5}$ 环烷基、$C_{2-6}$ 炔基或 $C_{1-6}$ 卤代烷基所取代；

$R_2$ 选自 H、-OH、氨基、$C_1$-$C_{10}$ 烷氧基、-O-$C_1$-$C_3$ 烷基酰基或-$NR_aR_b$；

$R_3$ 选自 H、-OH、$C_1$-$C_{10}$ 烷基、$C_2$-$C_{10}$ 烯基、$C_1$-$C_{10}$ 烷氧基、-O-$C_{1-3}$ 烷基酰基或 $C_2$-$C_{10}$ 炔基；或 $R_2$ 与 $R_3$ 共同形成氧代基；

$R_4$ 和 $R_5$ 分别独立地选自 H、卤素、-OH、$C_1$-$C_6$ 烷基或 $C_1$-$C_6$ 卤代烷基；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、$C_1$-$C_6$ 烷基、$C_1$-$C_6$ 卤代烷基；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；

$R_d$ 和 $R_e$ 分别独立地选自 H、卤素、氰基、-$NR_aR_b$、$C_1$-$C_{10}$ 烷基或 $C_3$-$C_{10}$ 环烷基；或 $R_d$ 和 $R_e$ 共同形成氧代基；

$R_f$ 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、-$NR_aR_b$；

$R_j$ 选自 H、-$NO_2$、-CN、卤素、$C_1$-$C_{10}$ 烷基、$C_2$-$C_{10}$ 烯基、$C_2$-$C_{10}$ 炔基、$C_1$-$C_{10}$ 卤代烷基、$C_3$-$C_{10}$ 环烷基、3-10 元杂环基、$C_6$-$C_{10}$ 芳基、5-10 元杂芳基、-$OR_c$、-$SR_c$、-$NR_aR_b$、-C(=O)$R_c$、-C(=O)$OR_c$、-C(=O)$NR_aR_b$、-NC(=O)$R_c$、-S(=O)$R_c$、-$S(=O)_2R_c$、-$S(=O)_2NR_aR_b$ 或-S(=O)(=$NR_a$)$R_b$、P(=O)$R_aR_b$、P(=S)$R_aR_b$；其中，所述 5-10 元杂芳基和 3-10 元杂环基任意地含有 1、2 或 3 个分别独立地选自 N、O 和 S 的杂原子；所述 $R_j$ 可任选地被卤素、P(=O)$Me_2$、P(=S)$Me_2$、-$S(=O)_2$-$C_{1-3}$ 烷基、-$S(=O)_2$-$C_{3-5}$ 环烷基、-S(=O)-$C_{1-3}$ 烷基、-S(=O)-$C_{3-5}$ 环烷基、氰基、$C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 卤代烷基所取代；

$R_a$、$R_b$ 和 $R_c$ 分别独立地选自 H、$C_1$-$C_{10}$ 烷基、$C_1$-$C_{10}$ 卤代烷基、$C_2$-$C_{10}$ 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；

m 为 0、1、2、3 或 4。

一些实施方案中，其中，

L 为键、-O-、NH-、-$CR_dR_e$-、-S-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-、-C=C-或-C≡C-；

$X_1$ 和 $X_2$ 为 C 或 N；

$X_3$ 为 $CR_f$ 或 $NR_f$；

$X_4$ 为 $CR_j$ 或 $NR_j$；

且 $X_1$、$X_2$ 和 $X_4$ 至少有一个为 N；

$R_1$ 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、$C_5$-$C_{18}$ 杂芳基、$C_3$-$C_{10}$ 环烷基、$C_3$-$C_{10}$ 杂环基；其中，所述 $C_5$-$C_{18}$ 杂芳基和 $C_3$-$C_{10}$ 杂环基任意地含有 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、$C_5$-$C_{18}$ 杂芳基、$C_3$-$C_{10}$ 环烷基和 $C_3$-$C_{10}$ 杂环基可任选地被 H、卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、$C_{1\text{-}6}$ 烷基、$C_{1\text{-}6}$ 烷氧基、$C_{2\text{-}6}$ 烯基、$C_{3\text{-}5}$ 环烷基、$C_{2\text{-}6}$ 炔基或 $C_{1\text{-}6}$ 卤代烷基所取代；

$R_2$ 选自 H、-OH、氧代基、氨基、$C_1$-$C_{10}$ 烷氧基、-O-$C_{1\text{-}3}$ 烷基酰基或-$NR_aR_b$；

$R_3$ 选自 H、-OH、氧代基、$C_1$-$C_{10}$ 烷基、$C_2$-$C_{10}$ 烯基、$C_2$-$C_{10}$ 炔基、$C_1$-$C_{10}$ 烷氧基、$C_1$-$C_{10}$ 卤代烷基或-O- $C_{1\text{-}3}$ 烷基酰基；

$R_4$ 和 $R_5$ 分别独立地选自 H、卤素、-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 $C_3$-$C_6$ 杂环基；或 $R_4$ 和 $R_5$ 与连同其所连接的 C 原子共同形取代或未被取代的环丙基；

$R_6$ 选自 H、-CN、卤素、-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 $C_3$-$C_6$ 杂环基；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 $C_3$-$C_5$ 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；

$R_d$ 和 $R_e$ 分别独立地选自 H、卤素、氰基、-$NR_aR_b$、$C_1$-$C_{10}$ 烷基或 $C_3$-$C_{10}$ 环烷基；或 $R_d$ 和 $R_e$ 共同形成氧代基；

$R_j$ 选自 H、-$NO_2$、-CN、卤素、$C_1$-$C_{10}$ 烷基、$C_2$-$C_{10}$ 烯基、$C_2$-$C_{10}$ 炔基、$C_1$-$C_{10}$ 卤代烷基、$C_3$-$C_{10}$ 环烷基、$C_3$-$C_{10}$ 杂环基、$C_6$-$C_{10}$ 芳基、$C_5$-$C_{10}$ 杂芳基、-$OR_c$、-$SR_c$、-$NR_aR_b$、-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)$_2NR_aR_b$ 或-S(=O)(=$NR_a$) $R_b$、P(=O)$R_aR_b$、P(=S)$R_aR_b$；其中，所述 $C_5$-$C_{10}$ 杂芳基和 $C_3$-$C_{10}$ 杂环基任意地含有 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、$C_1$-$C_{10}$ 卤代烷基、$C_3$-$C_{10}$ 环烷基、$C_3$-$C_{10}$ 杂环基、$C_6$-$C_{10}$ 芳基和 $C_5$-$C_{10}$ 杂芳基可任选地被 H、卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、$C_1$-$C_6$ 烷基、$C_{1\text{-}6}$ 烷氧基、$C_1$-$C_6$ 卤代

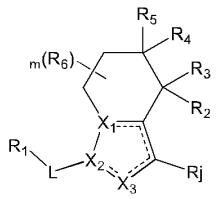
烷基 $C_2$-$C_6$ 烯基、$C_2$-$C_6$ 炔基、$C_3$-$C_5$ 环烷基、$C_3$-$C_6$ 杂环基、$P(=O)Me_2$、$P(=S)Me_2$、$-S(=O)_2$-$C_{1-3}$ 烷基、$-S(=O)_2$-$C_{3-5}$ 环烷基、$-S(=O)$-$C_{1-3}$ 烷基或$-S(=O)$-$C_{3-5}$环烷基所取代；

$R_f$ 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、$-NR_aR_b$；

$R_a$、$R_b$ 和 $R_c$ 分别独立地选自 H、$C_1$-$C_{10}$ 烷基、$C_1$-$C_{10}$ 卤代烷基、$C_2$-$C_{10}$ 烯基、$C_2$-$C_{10}$ 炔基、$C_3$-$C_{10}$ 环烷基、$C_3$-$C_{10}$ 杂环基、$C_6$-$C_{10}$ 芳基或 $C_5$-$C_{10}$ 杂芳基；

m 为 0、1、2、3 或 4。

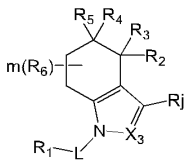
优选地，一些实施方案中，所述化合物如式（II）所示：



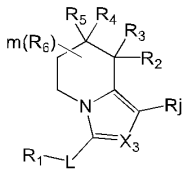
式（II）

其中，$X_1$ 和 $X_2$ 有且仅有一个为 N，另一个为 C。

优选地，一些实施方案中，所述化合物如式（III-1）或式（III-2）所示：

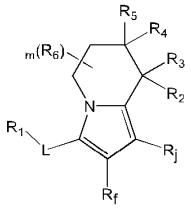


式（III-1）

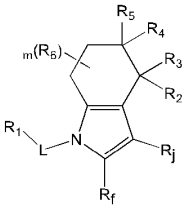


式（III-2）。

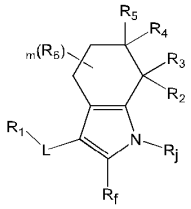
优选地，一些实施方案中，所述化合物如式（III-A-1）、式（III-A-2）或式（III-A-3）所示，



式（III-A-1）



式（III-A-2）



式（III-A-3）。

优选地，一些实施方案中，$R_2$ 为卤素、-CN、-OH 或=N-OH。

优选地，一些实施方案中，$R_2$ 为卤素、-CN 或-OH。

优选地，一些实施方案中，$R_2$为 F、-CN 或-OH。

优选地，一些实施方案中，$R_2$为卤素。

优选地，一些实施方案中，$R_2$为-CN。

优选地，一些实施方案中，$R_2$为-OH。

优选地，一些实施方案中，$R_2$与 $R_3$共同形成氧代基。

优选地，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 H、卤素、-CN、-OH、氨基、$C_1$-$C_5$卤代烷基所取代；或 $R_2$与 $R_3$共同形成氧代基。

优选地，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 H、卤素、-CN、-OH、氨基、$C_1$-$C_5$卤代烷基所取代。

优选地，一些实施方案中，$R_3$选自 H、氘或 $C_1$-$C_3$烷基，所述 $C_1$-$C_3$烷基和 $C_2$-$C_5$烯基可任选地被 H、卤素、-CN、-OH、氨基、$C_1$-$C_5$卤代烷基所取代。

优选地，一些实施方案中，$R_3$选自 H、氘或 $C_1$-$C_3$烷基。

优选地，一些实施方案中，$R_3$为 H 或氘。

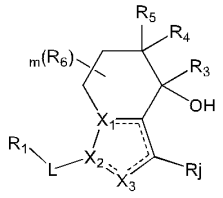
优选地，一些实施方案中，$R_3$为 H。

优选地，一些实施方案中，$R_2$为-OH、-CN 或卤素，且 $R_3$为 H 或氘；或 $R_2$与 $R_3$共同形成氧代基。

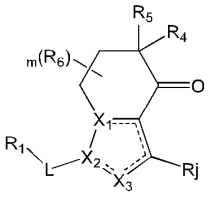
优选地，一些实施方案中，$R_2$为-OH、-CN 或-F，且 $R_3$为 H 或氘；或 $R_2$与 $R_3$共同形成氧代基。

优选地，一些实施方案中，$R_2$为-OH，且 $R_3$为 H 或氘；或 $R_2$与 $R_3$共同形成氧代基。

优选地，一些实施方案中，所述化合物如式（IV-1）或式（IV-2）所示，




式（IV-1）




式（IV-2）

其中，$X_1$和 $X_2$有且仅有一个为 N，另一个为 C。

优选地，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 H、卤素、-CN、-OH、氨基或氧代基所取代。

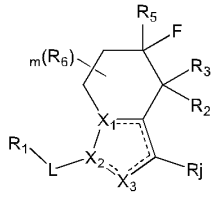
优选地，一些实施方案中，$R_4$和 $R_5$分别独立地选自 H、卤素或 $C_1$-$C_6$烷基。

优选地，一些实施方案中，$R_4$和 $R_5$分别独立地选自 H或卤素。

优选地，一些实施方案中，$R_4$和 $R_5$分别独立地选自 H或 F。

优选地，一些实施方案中，$X_4$为 $CR_j$。

优选地，一些实施方案中，所述化合物如式（V）所示，



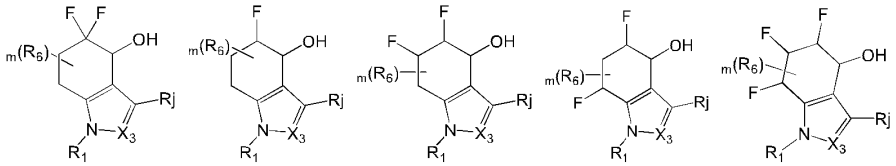
式（V）

其中，$X_1$和 $X_2$有且仅有一个为 N，另一个为 C。

优选地，一些实施方案中，L 为键、-$CH_2$-、-S(=O)$_2$-、-C=C-、-C=O-、-C≡C-或 $C_3$-$C_5$环烷基。

优选地，一些实施方案中，L 为键。

优选地，一些实施方案中，所述化合物如式（VI-1）、式（VI-2）、式（VI-3）、式（VI-4）或式（VI-5）所示：



式（VI-1） 式（VI-2） 式（VI-3） 式（VI-4） 式（VI-5）。

优选地，一些实施方案中，$X_3$为 $CR_f$。

优选地，一些实施方案中，$R_f$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 H、卤素、-CN、-OH、氨基、$C_1$-$C_3$烷基、$C_2$-$C_4$烯基、$C_1$-$C_3$卤代烷基所取代。

优选地，一些实施方案中，$X_3$为 $CR_f$，所述 $R_f$选自 H、-CN、卤素、$C_1$-$C_3$烷基或环丙基。

优选地，一些实施方案中，$R_f$为 H、-CN、卤素、$C_1$-$C_6$烷基或 $C_1$-$C_3$卤代烷基。

优选地，一些实施方案中，$R_f$ 为 H、-CN、卤素、$C_1$-$C_3$ 烷基或 $C_1$-$C_3$ 卤代烷基。

优选地，一些实施方案中，$R_f$ 为 H、-CN 或卤素。

优选地，一些实施方案中，$R_f$ 为 H 或卤素。

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

优选地，一些实施方案中，$R_f$ 为 H。

优选地，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 H、卤素、-CN、-OH、氧代基、氨基所取代。

优选地，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 H、卤素、-CN、-OH、氧代基、氨基所取代。

优选地，一些实施方案中，$R_6$ 为 H、卤素或 $C_1$-$C_6$ 烷基。

优选地，一些实施方案中，$R_6$ 为 H、卤素或 $C_1$-$C_3$ 烷基。

优选地，一些实施方案中，$R_6$ 为 H 或卤素。

优选地，一些实施方案中，$R_6$ 为 H、F、Cl 或 Br。

优选地，一些实施方案中，$R_6$ 为 H 或 F。

优选地，一些实施方案中，两个 $R_6$ 连同其所连接的 C 原子共同形成取代或未取代的环丙基。

优选地，一些实施方案中，$R_1$ 为 $C_6$-$C_{10}$ 芳基、5-18 元杂芳基或 $C_3$-$C_{10}$ 环烷基，所述 5-18 元杂芳基任意地含有 1、2 或 3 个分别独立地选自 N、O 和 S 的杂原子。

优选地，一些实施方案中，$R_1$ 为 $C_6$-$C_{10}$ 芳基或 5-18 元杂芳基，所述 5-18 元杂芳基任意地含有 1、2 或 3 个分别独立地选自 N、O 和 S 的杂原子。

优选地，一些实施方案中，$R_1$ 为 $C_6$-$C_{10}$ 芳基或 5-18 元杂芳基，所述 5-18 元杂芳基任意地含有 1、2 或 3 个分别独立地选自 N、O 和 S 的杂原子，所述 $C_6$-$C_{10}$ 芳基或 5-18 元杂芳基可任选地被一个或多个 H、卤素、羟基、氰基、氨基、$C_{1-4}$ 烷基、$C_{3-5}$ 环烷基或 $C_{1-6}$ 卤代烷基所取代。

优选地，一些实施方案中，$R_1$ 为 $C_6$-$C_{10}$ 芳基或 5-18 元杂芳基，所述 5-18 元杂芳基任意地含有 1、2 或 3 个分别独立地选自 N、O 和 S 的杂原子，所述

$C_6$-$C_{10}$芳基或 5-18 元杂芳基可任选地被一个或多个卤素、氰基和/或 $C_{1-6}$ 卤代烷基所取代。

优选地，一些实施方案中，$R_1$ 为 $C_6$-$C_8$ 芳基、5-8 元杂芳基或 $C_3$-$C_6$ 环烷基，所述 5-8 元杂芳基任意地含有 1、2 或 3 个分别独立地选自 N、O 和 S 的杂原子，所述 $C_6$-$C_8$ 芳基、5-8 元杂芳基或 $C_3$-$C_6$ 环烷基可任选地被被一个或多个卤素、-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、-$C_1$-$C_6$ 亚烷基-$OR_c$、-$C_0$-$C_6$ 亚烷基-C=O-$R_c$、-$NO_2$、C(=O)$OR_c$ 和/或-$S(=O)_2R_c$ 所取代。

优选地，一些实施方案中，$R_1$ 为苯环、5-6 元杂芳基或 $C_3$-$C_6$ 环烷基，所述 5-6 元杂芳基任意地含有 1、2 或 3 个分别独立地选自 N、O 和 S 的杂原子，所述苯环、5-6 元杂芳基或 $C_3$-$C_6$ 环烷基可任选地被一个或多个卤素、-CN 和/或 $C_1$-$C_4$ 卤代烷基所取代。

优选地，一些实施方案中，$R_1$ 为苯环或 5-6 元杂芳基，所述 5-6 元杂芳基任意地含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子。

优选地，一些实施方案中，$R_1$ 为苯环或 6 元杂芳基，所述 6 元杂芳基任意地含有 1、2 或 3 个 N 杂原子。

优选地，一些实施方案中，$R_1$ 为苯环或吡啶环。

优选地，一些实施方案中，所述 $R_1$ 为苯环，所述苯环可任选地被一个或多个卤素、-CN 和/或 $C_1$-$C_4$ 卤代烷基所取代。

优选地，一些实施方案中，所述 $R_1$ 为苯环，所述苯环可任选地被一个或多个卤素、-CN、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$CH_2CHF_2$ 和/或-$CH_2CF_3$ 所取代。

优选地，一些实施方案中，所述 $R_1$ 为苯环，所述苯环可任选地被一个或多个卤素和/或-CN 所取代。

优选地，一些实施方案中，所述 $R_1$ 为吡啶环，所述吡啶环可任选地被一个或多个卤素、-CN 和/或 $C_1$-$C_4$ 卤代烷基所取代。

优选地，一些实施方案中，所述 $R_1$ 为吡啶环，所述吡啶环可任选地被一个或多个卤素、氰基和/或三氟甲基所取代。

优选地，一些实施方案中，所述 $R_j$ 选自 H、-CN、卤素、$C_1$-$C_{10}$ 烷基、$C_2$-$C_{10}$ 烯基、$C_1$-$C_{10}$ 卤代烷基、$C_3$-$C_{10}$ 环烷基、$C_6$-$C_{10}$ 芳基、5-10 元杂芳基、-$S(=O)R_c$、-$C_1$-$C_6$ 亚烷基-$OR_c$、-$S(=O)_2R_c$ 或 P(=O)$R_aR_b$；所述 5-10 元杂芳基任意地含有 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、$C_1$-$C_{10}$卤代烷基、$C_3$-$C_{10}$环烷基、$C_6$-$C_{10}$芳基、5-10元杂芳基可任选地被一个或多个卤素、羟基、$P(=O)Me_2$、$P(=S)Me_2$、$-S(=O)_2$-$C_1$-$C_3$烷基、$-S(=O)_2$-$C_3$-$C_5$环烷基、-S(=O)-$C_1$-$C_3$烷基、-S(=O)-$C_3$-$C_5$环烷基、氰基、$C_1$-$C_6$烷基和/或$C_1$-$C_6$卤代烷基所取代；

所述$R_a$、$R_b$和$R_c$分别独立地为H或$C_1$-$C_4$烷基。

优选地，一些实施方案中，所述$R_j$选自H、卤素、-CN、$C_1$-$C_4$卤代烷基、$C_3$-$C_5$环烷基、5元杂芳基、$S(=O)R_c$、$-S(=O)_2R_c$、$-S(=O)(=NR_a)R_b$或$P(=O)Me_2$；所述$C_3$-$C_5$环烷基、5元杂芳基可任选地被一个或多个卤素、羟基、$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_3$烷氧基和/或$C_1$-$C_3$卤代烷基所取代；所述5元杂芳基任意地含有1、2或3个分别独立地选自N、O和S的杂原子；

所述$R_a$和$R_b$分别独立地选自H、$C_1$-$C_4$烷基；

所述$R_c$选自H、$C_1$-$C_3$烷基或$C_1$-$C_3$卤代烷基。

优选地，一些实施方案中，$R_j$选自卤素、氰基、$C_1$-$C_4$卤代烷基、$C_3$-$C_6$环烷基、5元杂芳基、$S(=O)R_c$、$-S(=O)_2R_c$、$-S(=O)(=NR_a)R_b$或$P(=O)Me_2$；所述$C_3$-$C_6$环烷基、5元杂芳基可任选地被H、卤素、羟基、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$烷氧基或$C_{1-3}$卤代烷基所取代。

优选地，一些实施方案中，所述$R_j$选自$C_1$-$C_4$卤代烷基、氰基、$-S(=O)_2R_c$或5元杂芳基，所述5元杂芳基任意地含有1、2或3个分别独立地选自N、O和S的杂原子；所述5元杂芳基可任选地被一个或多个卤素$C_1$-$C_3$烷基和/或$C_1$-$C_3$卤代烷基所取代；

所述$R_c$选自H、$C_1$-$C_3$烷基或$C_1$-$C_3$卤代烷基。

优选地，一些实施方案中，所述$R_j$选自$C_1$-$C_4$卤代烷基、氰基或5元杂芳基，所述$C_5$杂芳基任意地含有1、2或3个分别独立地选自N、O和S的杂原子；所述$C_5$杂芳基可任选地被H、卤素或$C_1$-$C_3$烷基所取代。

优选地，一些实施方案中，所述$R_j$为$C_1$-$C_4$卤代烷基。

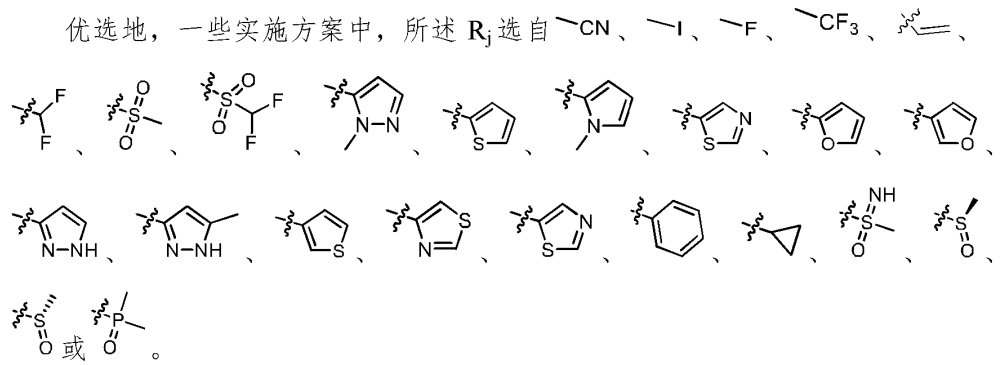
优选地，一些实施方案中，所述$R_j$为$C_1$-$C_4$氟代烷基。

优选地，一些实施方案中，所述$R_j$为$-CF_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CHF_2$或$-CH_2CF_3$。

优选地，一些实施方案中，所述$R_j$为$-CF_3$。

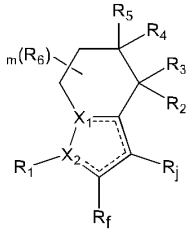
优选地，一些实施方案中，所述$R_a$和$R_b$分别独立地选自H、$C_1$-$C_4$烷基。

优选地，一些实施方案中，所述 $R_c$ 选自 H、$C_1$-$C_3$ 烷基或 $C_1$-$C_3$ 卤代烷基。

优选地，一些实施方案中，所述 $R_j$ 选自 

或 。

优选地，一些实施方案中，所述化合物如式（VII）所示：



式（VII）

其中，

------代表单键或双键；

$X_1$ 和 $X_2$ 有且仅有一个为 N，另一个为 C；

$R_1$ 选自 $C_6$-$C_{10}$ 芳基、5-18 元杂芳基、$C_3$-$C_{10}$ 环烷基，其中，所述 5-18 元杂芳基和 3-10 元杂环基任意地含有 1、2 或 3 个分别独立地选自 N、O 和 S 的杂原子；

所述 $R_1$ 任选的被一个或多个卤素、-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、-$C_1$-$C_6$ 亚烷基-$OR_c$、-$NO_2$、-$OR_c$、-$SR_c$、-$NR_aR_b$、-$C(=O)R_c$、-$C(=O)OR_c$、-$C(=O)NR_aR_b$、-$NC(=O)R_c$、-$S(=O)R_c$、-$S(=O)_2R_c$、-$S(=O)_2NR_aR_b$ 或 -$S(=O)(=NR_a)R_b$、$P(=O)R_aR_b$ 和/或 $P(=S)R_aR_b$ 所取代；

$R_2$ 为-OH、-CN 或卤素，且 $R_3$ 为 H 或氘；或 $R_2$ 与 $R_3$ 共同形成氧代基；

$R_4$ 和 $R_5$ 分别独立地为 H 或卤素；

$R_6$ 为 H、卤素或 $C_1$-$C_6$ 烷基；

$R_f$ 为 H、-CN、卤素、$C_1$-$C_6$ 烷基或 $C_1$-$C_3$ 卤代烷基；

$R_j$ 为 H、-CN、卤素、$C_1$-$C_{10}$ 烷基、$C_2$-$C_{10}$ 烯基、$C_1$-$C_{10}$ 卤代烷基、$C_3$-$C_{10}$ 环烷基、$C_6$-$C_{10}$ 芳基、5-10 元杂芳基、-S(=O)$R_c$、-$C_1$-$C_6$ 亚烷基-O$R_c$、-S(=O)$_2R_c$ 或 P(=O)$R_aR_b$；所述 5-10 元杂芳基任意地含有 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、$C_1$-$C_{10}$ 卤代烷基、$C_3$-$C_{10}$ 环烷基、$C_6$-$C_{10}$ 芳基、5-10 元杂芳基可任选地被一个或多个卤素、P(=O)$Me_2$、P(=S)$Me_2$、-S(=O)$_2$-$C_1$-$C_3$ 烷基、-S(=O)$_2$-$C_3$-$C_5$ 环烷基、-S(=O)-$C_1$-$C_3$ 烷基、-S(=O)-$C_3$-$C_5$ 环烷基、氰基、$C_1$-$C_6$ 烷基和/或 $C_1$-$C_6$ 卤代烷基所取代；

所述 $R_a$ 和 $R_b$ 分别独立地选自 H 或 $C_1$-$C_4$ 烷基；

所述 $R_c$ 选自 H、$C_1$-$C_3$ 烷基或 $C_1$-$C_3$ 卤代烷基。

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-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-碘-1,5,6,7-四氢-4*H*-吲哚-4-酮；

1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-碘-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

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

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

5-(5,5-二氟-4-羟基-3-碘-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-对氟苯甲腈；

1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1,5,6,7-四氢-4*H*-吲哚-4-酮；

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

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

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

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

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

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

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)苯甲腈；

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

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

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

1-(5-氯吡啶-3-基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

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

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

1-(3,5-二氯苯基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

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

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

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

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

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

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

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

1-(3-氯-5-氟苄基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1,5,6,7-四氢-4*H*-吲哚-4-酮；

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

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

1-((3,3-二氟环丁基)甲基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

(5,5-二氟-4-羟基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)(3,3-二氟环丁基)甲酮；

1-(3,5-二氟苯基)-5,5-二氟-1,5,6,7-四氢-4*H*-吲哚-4-酮；

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

1-环己基-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1,5,6,7-四氢-4*H*-吲哚-4-酮；

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

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

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

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

1-(3,5-二氟苯基)-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-氰；

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

1-(3-氯-5-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1,5,6,7-四氢-4*H*-吲哚-4-酮；

3-氟-5-(4-氧-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)苯甲腈；

1-(3,3-二氟环丁基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

1-(3,3-二氟环丁基)-5,5-二氟-3-(甲磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

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

1-(3,5-二氟苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

(*S*)-1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-(噻吩-2-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

1-(4-氟苄基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

1-(3,5-二氟苯基)-5,5-二氟-3-(噻吩-2-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-(1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

1-(3-氯-5-氟苯基)-3-环丙基-5,5-二氟-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-(呋喃-2-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

5-(5,5-二氟-4-羟基-3-(噻唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-氟苯甲腈；

1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-(呋喃-3-基)-1,5,6,7-四氢-4*H*-吲哚-4-酮；

1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-(呋喃-3-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-(1*H*-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-(5-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-(噻吩-3-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

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

1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-(噻唑-4-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-(噻唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

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

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

1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-乙烯基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

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

3-(3-氯-5-氟苯基)-7-氟-1-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢吲哚嗪-8-醇；

5-(7,7-二氟-8-羟基-1-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢吲哚嗪-3-基)-2-对氟苯甲腈；

(*S*)-5-(7,7-二氟-8-羟基-1-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢吲哚嗪-3-基)-2-对氟苯甲腈；

3-(3-氯-5-氟苯基)-7,7-二氟-1-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢吲哚基-8-醇；

7-氟-3-苯基-1-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢吲哚嗪-8-醇；

3-(3,5-二氟苯基)-7-氟-1-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢吲哚嗪-8-醇；

7-氟-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢吲哚嗪-8-醇；

2-氟-5-(7-氟-8-羟基-1-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢吲哚嗪-3-基)苯甲腈；

3-(3,5-二氟苯基)-7,7-二氟-1-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢吲哚嗪-8-醇；

3-(7,7-二氟-8-羟基-1-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢吲哚嗪-3-基)-5-对氟苯甲腈；

(*E*)-3-(2-环己基乙烯基)-7,7-二氟-1-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢吲哚嗪-8-醇；

3-(环丙基乙炔基)-7,7-二氟-1-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢吲哚嗪-8-醇；

3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-7,7-二氟-1-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢吲哚嗪-8-醇；

7,7-二氟-1-(三氟甲基)-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢吲哚嗪-8-醇；

7,7-二氟-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢吲哚嗪-8-醇；

3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-7,7-二氟-1-(三氟甲基)-6,7-二氢吲哚嗪-8(5*H*)-酮；

7,7-二氟-1-(三氟甲基)-3-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氢吲哚嗪-8(5*H*)-酮；

7,7-二氟-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(三氟甲基)-6,7-二氢吲哚嗪-8(5*H*)-酮；

7,7-二氟-3-(1-苯基环丙基)-1-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢吲哚嗪-8-醇；

7,7-二氟-3-(苯基乙炔基)-1-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢吲哚嗪-8-醇；

(1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-基)二甲基氧膦；

(*S*)-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-氟苯甲腈；

1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-腈；

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

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

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

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

5-(5,5-二氟-4-羟基-6,6-二甲基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-对氟苯甲腈；

2-氟-5-(5-氟-4-羟基-6,6-二甲基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)苯甲腈；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-(3-氯-5-氟苯基)-3,5,5-三氟-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

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

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

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

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

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

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

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

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-氟苯腈；

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-氟苯腈；

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

2-氯-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)苯甲腈；

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)邻苯二甲腈；5,5-二氟-1-(呋喃-2-基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

2-氰基-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)苯甲酸；

2-乙酰基-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)苯甲腈；

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

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

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

5,6-二氟-1-(5-氟吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

5,5-二氟-1-(5-氟吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

(*S*)-5-(5,5-二氟-4-羟基-3-(甲磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-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-1*H*-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-1*H*-吲哚-4-醇；

2-氯-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)苯甲腈；

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

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

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

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

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

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

1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-苯基-1,5,6,7-四氢-4*H*-吲哚-4-酮；

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

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

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

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

1-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

3-(3-氯-5-氟苯基)-6,7-二氟-1-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢吲哚基-8-醇；

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

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

3-(3-氯-5-氟苯基)-5,6-二氟-1-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哒唑-7-醇；

3-氯-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)苯甲腈；

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-甲氧基苯甲腈；

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

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-(三氟甲基)苯甲腈；

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

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

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

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

5,5-二氟-1-(2-甲氧基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

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)吡啶甲腈；

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

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

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-腈；

(*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)邻苯二甲腈；

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

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

5,5-二氟-1-(6-氟吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

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

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

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

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

(*R*)-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-对氟苯甲腈；

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

5,5-二氟-1-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-4-甲腈；

(*S*)-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)烟腈；

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

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

(*E*)-5,5-二氟-1-苯乙烯基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

(*E*)-5,5-二氟-1-苯乙烯基-3-(三氟甲基)-1,5,6,7-四氢-4*H*-吲哚-4-酮；

1-(苯磺酰基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

(*E*)-1-(2-环己基乙烯基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1,5,6,7-四氢-4*H*-吲哚-4-酮；

5,5-二氟-1-(苯磺酰基)-3-(三氟甲基)-1,5,6,7-四氢-4*H*-吲哚-4-酮；

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

(*E*)-1-(2-环己基乙烯基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇；

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

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

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

2-氟-5-(5-氟-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)苯甲醛；

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

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

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

3-(3-氯-5-氟苯基)-6,6-二氟-1-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哒唑-7-醇；

(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；

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

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

(*Z*)-5-(5,5-二氟-4-(羟基亚氨基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-对氟苯甲腈；或

(*S*)-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-4-*d*)-2-对氟苯甲腈。

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已知的有机合成技术制备获得，例如采用与具体实施例相类似的制备方法而得。

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、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，包括血液学癌症、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、消化系统肿瘤、生殖系统肿瘤、脑瘤、神经系统肿瘤赘瘤。

在某些方面，所述疾病或病症为胶质瘤、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤、结肠、直肠、前列腺（例如去势抗性（castrate resistant）前列腺癌）、肺癌（例如非小细胞肺癌和/或小细胞肺癌）、胰腺、肝、肾、子宫颈、子宫、胃、卵巢、乳腺（例如基底或基底样乳腺癌和/或三重阴性乳腺癌）、皮肤（例如黑素瘤）、神经系统（包括脑、脑脊膜、和中枢神经系统，包括成神经细胞瘤、成胶质细胞瘤、脑膜瘤和髓母细胞瘤）的瘤或癌症。

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。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；

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；

SelectFlour：1-氯甲基-4-氟-1,4-氮鎓双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐)；

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；

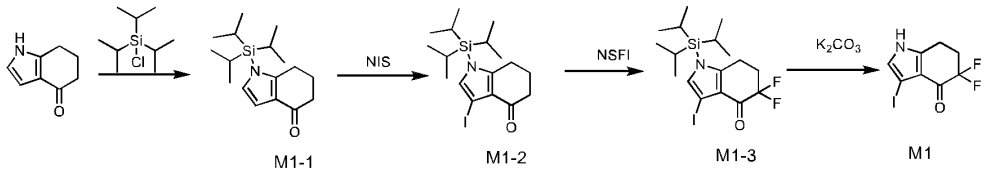
ESI-MS：电喷雾质谱；

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）




步骤 1: 化合物 M1-1 的合成

氮气保护下，将 6,7-二氢-1*H*-吲哚-4(5H)-酮（13.5 g）溶于 DMF（100 mL）中，冰浴下缓慢加入 60% NaH（4.4 g），搅拌半小时后，加入三异丙基氯硅烷（21.2 g）。反应液零度搅拌 3 小时，将反应液倒入冰水（500 mL）混合物中，

乙酸乙酯（500 mL*2）萃取，饱和食盐水（500 mL*2）洗涤，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 M1-1（20.3 g)。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 DMF（100 mL）中，分批加入 NIS （11.5 g），室温反应 7 小时，将反应液倒入冰水（500 mL）混合物中，乙酸乙酯（500 mL*2）萃取，饱和食盐水（500 mL*2）洗涤，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 M1-2（8.7 g）。ESI-MS m/z: 418.10 $[M+H]^+$。

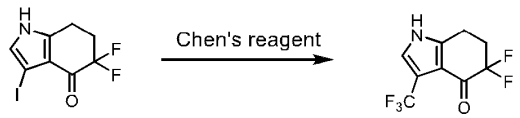
步骤 3：化合物 M1-3 的合成

将化合物 M1-2（5.5 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（35.6 mL），室温搅拌半小时后，滴入 NFSI（8.72 g）的四氢呋喃溶液（50 mL），继续室温搅拌两小时，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=1:10）纯化，得到目标化合物 M1-3（2.1 g）。ESI-MS m/z: 454.10 $[M+H]^+$。

步骤 4：化合物 M1 的合成

将化合物 M1-3（2.1 g）溶于 THF（20 mL）和水（20 mL）的混合溶剂中，室温下加入 $K_2CO_3$（1.27 g），室温搅拌三小时。将反应混合物倒入水中，用乙酸乙酯萃取，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（100%DCM）纯化，得到目标化合物 M1（0.5 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-4H-吲哚-4-酮）

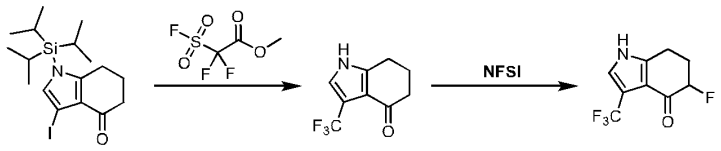



M1 M2

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 DMF（120 mL），氮气置换保护加热到 130 度，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 $[M-H]^-$。$^1H$ 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-4H-吲哚-4-酮）




M1-2 M3-1 M3

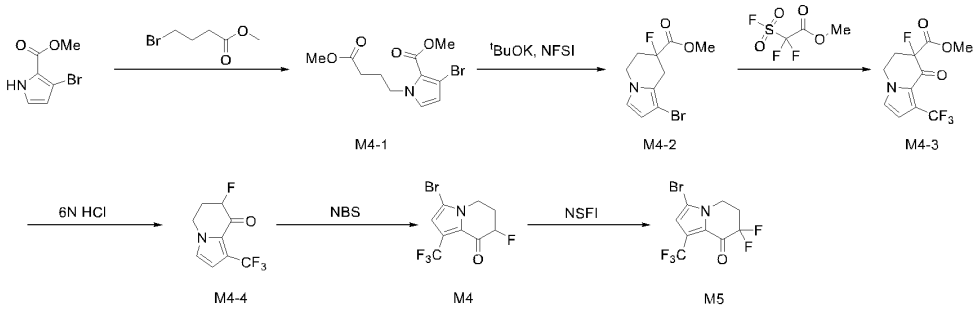
步骤 1：化合物 M3-1 的合成

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

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）。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(5H)-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(5H)-酮）的合成




M4-1 M4-2 M4-3 M4-4 M4 M5

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 $[M+H]^+$。

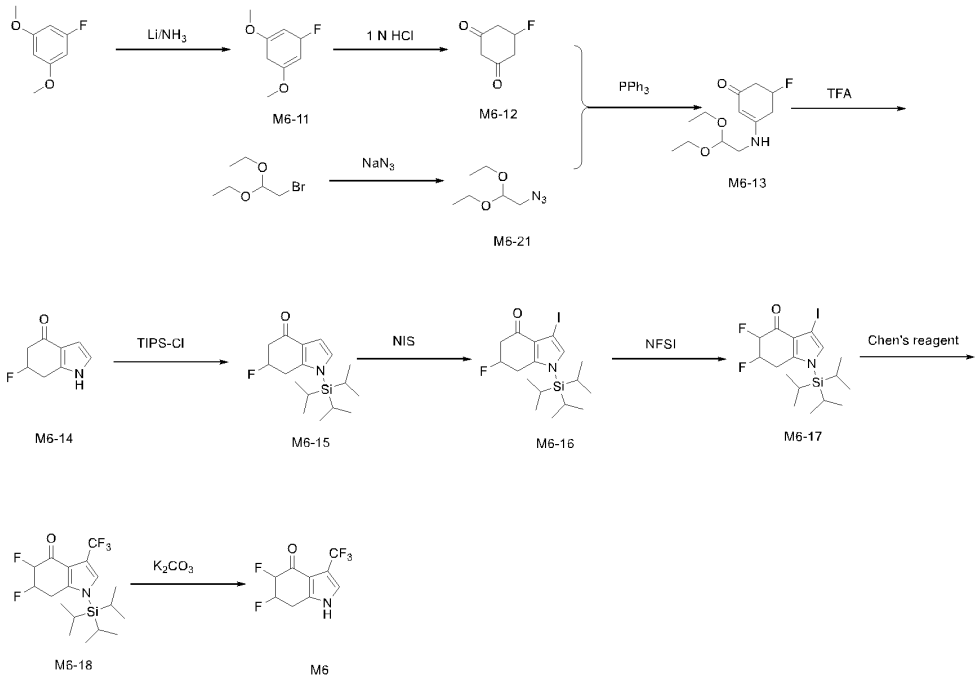
步骤 5：化合物 M4 的合成

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（2.1 g）。ESI-MS m/z: 318.14 $[M+H]^+$。

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




步骤 1: 化合物 M6-11 的合成

氮气保护下，将 1,3-二甲氧基-5-氟苯（15.6 g）溶于叔丁醇（25 mL）和四氢呋喃（15 mL）中，加入到液氨溶液（650 mL）中，分批加入金属锂（1.75 g），蓝色溶液-65 度以下搅拌 3 小时，加入固体氯化铵直到蓝色消失，升温允许液氨挥发除去，残渣加入石油醚稀释，水洗，饱和食盐水洗涤，干燥浓缩得目标产物 M6-11（10 g）。

步骤 2：化合物 M6-12 的合成

将化合物 M6-11（10 g）溶解于四氢呋喃溶液（100 mL），加入 1 N 盐酸（100 mL），室温搅拌过夜，乙酸乙酯稀释，萃取 3 次，干燥浓缩得目标产物 M6-12（10 g）。ESI-MS m/z: 129.10 $[M-H]^-$。

步骤 3：化合物 M6-21 的合成

将化合物 2-溴-1,1-二甲氧基乙烷（82.4 mL）溶于 DMSO（14 mL）中，加入叠氮化钠（1.95 g）和碘化钾（0.33 g），加热到 90 度搅拌 5 天，冷却到室温，加水和乙醚稀释，水相乙醚萃取 3 次，干燥浓缩得 M6-21（30 g）。

步骤 4：化合物 M6-13 的合成

将化合物 M6-21（5.73 g）溶于 THF（150 mL），加入 M6-12（3.86 g），加入三苯基膦（11.8 g），加热回流过夜，冷却到室温，浓缩，柱层析得 M6-13（7.24 g）。

步骤 5：化合物 M6-14 的合成

将化合物 M6-13（7.24 g）溶于二氯甲烷（100 mL），降温到零度，加入三氟乙酸（5 mL），室温搅拌过夜，浓缩，柱层析得目标产物 M6-14（5 g）。

步骤 6：化合物 M6-15 的合成

参考化合物 M1-1 的制备方法，获得 M6-15。

步骤 7：化合物 M6-16 的合成

参考化合物 M1-2 的制备方法，获得 M6-16。

步骤 8：化合物 M6-17 的合成

参考化合物 M3 步骤 2 的制备方法，获得 M6-17。

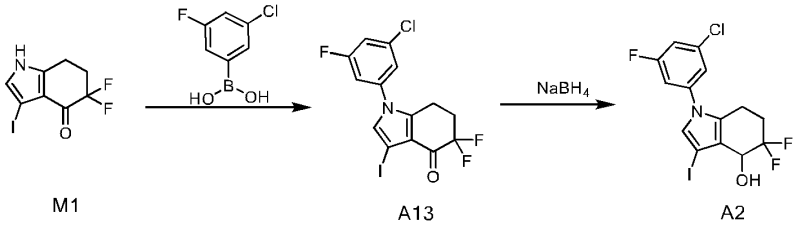
步骤 9：化合物 M6-18 的合成

参考中间体 M2 的制备方法，获得 M6-18。

步骤 10：化合物 M6 的合成

参考中间体 M1 步骤 4 的制备方法，获得 M6。

实施例 1 和实施例 2 1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-碘-1,5,6,7-四氢-4H-吲哚-4-酮（化合物 A13）和 1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-碘-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-4-醇（化合物 A2）的合成

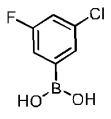
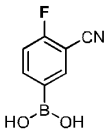
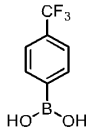



步骤 1：化合物 A13 的合成

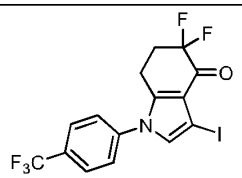
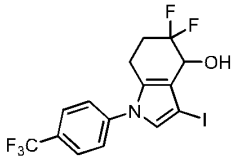
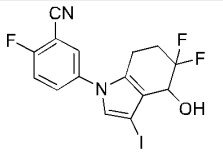
将化合物 M1（300 mg）溶于 DCM 中（20 mL），加入醋酸铜(90 mg），3-氯-5-氟苯硼酸（350 mg）和 TEA（404 mg），室温搅拌过夜。反应混合液用二氯甲烷稀释，饱和食盐水洗涤两次，干燥，浓缩得粗产物，粗产物经柱层析（EA/PE=1:5）纯化，得目标化合物 A13（255 mg）。ESI-MS m/z: 426.09$[M+H]^+$。

步骤 1：化合物 A2 的合成

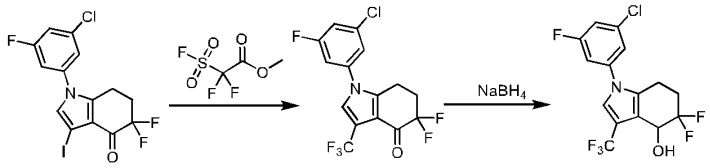
将化合物 A13（43 mg）溶解于甲醇（2 mL）中，冰浴下加入 $NaBH_4$（8 mg），0℃搅拌 1 小时。向反应液中加入冰水，乙酸乙酯萃取，有机层用盐水洗涤，经 $Na_2SO_4$ 干燥，浓缩得粗产物，粗产物通过 Prep-TLC(EA/PE=1:5）纯化，得目标化合物 A2 (34 mg)。ESI-MS m/z: 409.90$[M+H-H_2O]^+$。

采用与实施例 1 基本类似的方法，例如将  替换为  、 等，制备以下实施例。

| 实施例编号 | 结构式 | 化合物名称 | ESI-MS |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| 3 |  | 5,5-二氟-3-碘-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1,5,6,7-四氢-4*H*-吲哚-4-酮 | $[M+H]^+$：442.06 |
| 4 |  | 5,5-二氟-3-碘-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | $[M+H-H_2O]^+$：425.90 |
| 5 |  | 5-(5,5-二氟-4-羟基-3-碘-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-对氟苯甲腈 | $[M+H-H_2O]^+$：401.01 |

实施例 6 和 7 1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1,5,6,7-四氢-4H-吲哚-4-酮（化合物 A18）和 1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-4-醇（化合物 A1）的合成



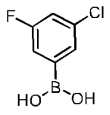
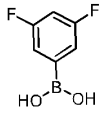
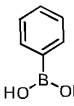
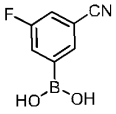
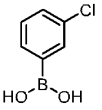

A-13 A18 A1

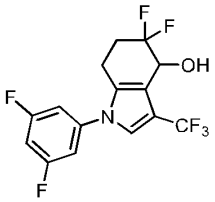
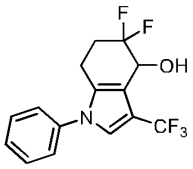
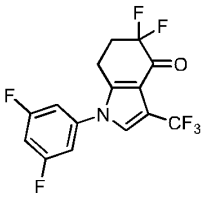
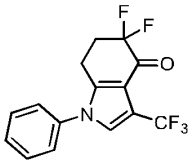
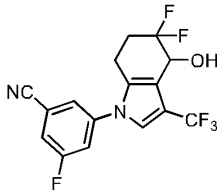
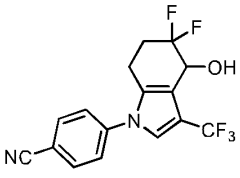
步骤 1：化合物 A18 的合成

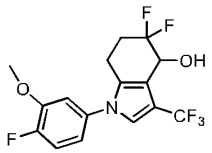
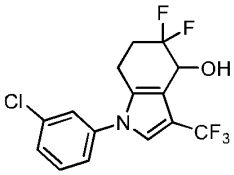
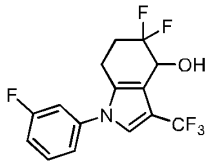
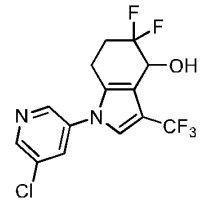
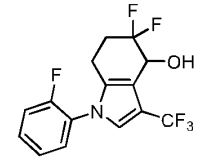
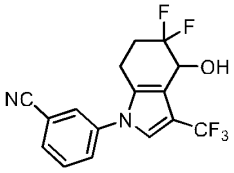
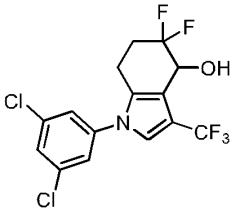
在氮气保护下，将化合物 A13（255 mg）溶于 DMF（5 mL）中，加入 $Pd_2(dba)_3$（165 mg），CuI（114 mg）和氟磺酰基二氟乙酸甲酯（230 mg），100℃搅拌 3 小时，乙酸乙酯萃取，有机层用盐水洗涤，经 $Na_2SO_4$ 干燥，浓缩得粗产物，粗产物经柱层析（EA/PE=1:5）纯化，得目标化合物 A18（176 mg）。ESI-MS m/z: 368.20 $[M+H]^+$。

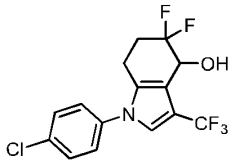
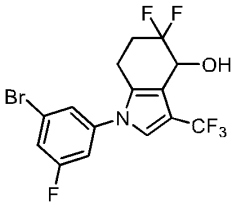
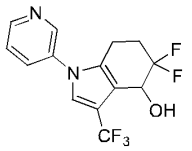
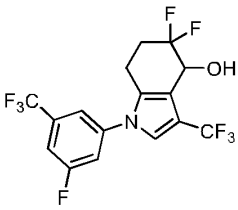
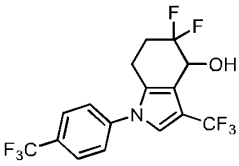
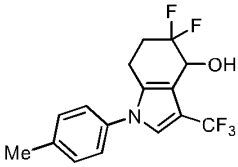
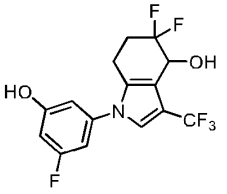
步骤 2：化合物 A1 的合成

将化合物 A18（147 mg）溶解于甲醇中（4 mL），冰浴下加入 $NaBH_4$（30 mg），0℃搅拌 1 小时后, 加入冰水，用乙酸乙酯萃取，有机层用盐水洗涤，经 $Na_2SO_4$ 干燥，浓缩得粗产物，粗产物经 Prep-TLC(EA/PE=1:5）纯化，得目标化合物 A1（118 mg）。ESI-MS m/z:352.11$[M+H-H_2O]^+$。

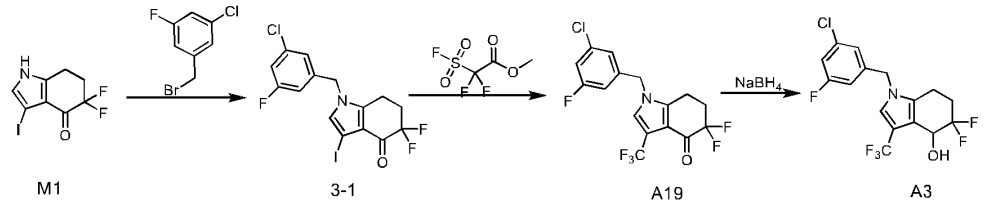
采用与实施例 1-实施例 7 基本类似的方法，例如将  替换为、、、、 等，制备以下实施例。

| 实施例编号 | 结构式 | 化合物名称 | ESI-MS |
|---|---|---|---|
| 8 |  | 1-(3,5-二氟苯基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | $[M+H-H_2O]^+$：336.05 |
| 9 |  | 5,5-二氟-1-苯基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | $[M+H-H_2O]^+$：300.10 |
| 10 |  | 1-(3,5-二氟苯基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1,5,6,7-四氢-4*H*-吲哚-4-酮 | $[M+H]^+$：352.11 |
| 11 |  | 5,5-二氟-1-苯基-3-(三氟甲基)-1,5,6,7-四氢-4*H*-吲哚-4-酮 | $[M+H]^+$：316.12 |
| 12 |  | 3-(5,5-二氟-4-羟基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-5-氟苯甲腈 | $[M+H-H_2O]^+$：343.10 |
| 13 |  | 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)苯甲腈 | $[M+Na^+-H_2O]^+$：382.98 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 14 |  | 5,5-二氟-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：348.08 |
| 15 |  | 1-(3-氯苯)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：334.04/336.04 |
| 16 |  | 5,5-二氟-1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：318.15 |
| 17 |  | 1-(5-氯吡啶-3-基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H]$^+$：353.11 |
| 18 |  | 5,5-二氟-1-(2-氟苯基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：318.12 |
| 19 |  | 3-(5,5-二氟-4-羟基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)苯甲腈 | [M+H-$H_2O$]$^+$：325.08 |
| 20 |  | 1-(3,5-二氯苯基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：368.11 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 21 |  | 1-(4-氯苯基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：334.11 |
| 22 |  | 1-(3-溴-5-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-$H_2O$]$^+$：395.92 |
| 23 |  | 5,5-二氟-1-(吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H]$^+$：319.10 |
| 24 |  | 5,5-二氟-1-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：386.00 |
| 25 |  | 5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：368.25 |
| 26 |  | 5,5-二氟-1-(p-甲苯基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：314.16 |
| 27 |  | 5,5-二氟-1-(3-氟-5-羟基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：334.00 |

实施例 28 和实施例 29 1-(3-氯-5-氟苄基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1,5,6,7-四氢-4H-吲哚-4-酮（化合物 A19）和 1-(3-氯-5-氟苄基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-4-醇（化合物 A3）的合成




步骤 1：化合物 3-1 的合成

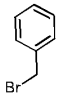
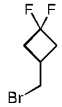
将中间体 M1（300 mg）溶于 DMF（10 mL）中，加入 $K_2CO_3$( 276 mg）和 3-氯-5-氟苄溴( 245 mg），室温搅拌两小时。将反应混合物倒入水中，用乙酸乙酯萃取两次，饱和食盐水洗涤两次，干燥，浓缩得粗产物，粗产物经柱层析（EA/PE=1:7）纯化，得到目标化合物 3-1(307 mg）。ESI-MS m/z: 440.10 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 A19 的合成

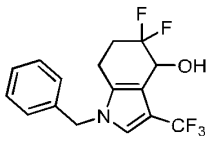
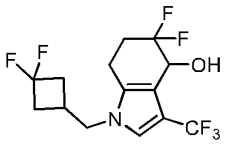
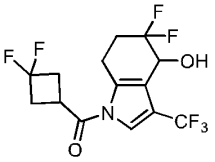
在氮气保护下，将化合物 3-1（307 mg）溶解于 DMF 中（5 mL），加入 $Pd_2(dba)_3$ (192 mg），CuI(133 mg）和氟磺酰基二氟乙酸甲酯（265 mg），100℃搅拌三小时，反应液用乙酸乙酯萃取，有机层用盐水洗涤，经 $Na_2SO_4$ 干燥，浓缩得粗产物，粗产物经柱层析（EA/PE=1:10）纯化，得目标化合物 A19 (186 mg）。ESI-MS m/z: 382.20 $[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 A3 的合成

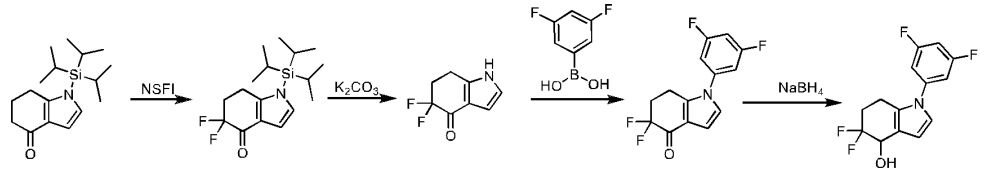
将化合物 A19（186 mg）溶解于甲醇中（4 mL），冰浴下加入 $NaBH_4$（56 mg），0℃搅拌 1 小时后, 加入冰水，用乙酸乙酯萃取，有机层用盐水洗涤，经 $Na_2SO_4$ 干燥，浓缩得粗产物，通过 Prep-TLC（EA/PE=1:5）纯化得目标化合物 A3 （158 mg）。ESI-MS m/z: 366.22$[M+H-H_2O]^+$。

采用与实施例 1-实施例 28 基本类似的方法，例如将  替换为、、 等，制备以下实施例。

| 实施例编号 | 结构式 | 化合物名称 | ESI-MS |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| 30 |  | 5,5-二氟-1-苯基-3-(三氟甲基)-1,5,6,7-四氢-4*H*-吲哚-4-醇 | $[M+H-H_2O]^+$：314.14 |
| 31 |  | 1-((3,3-二氟环丁基)甲基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | $[M+H-H_2O]^+$：328.10 |
| 32 |  | (5,5-二氟-4-羟基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)(3,3-二氟环丁基)甲酮 | $[M+H-H_2O]^+$：342.07 |

实施例 33 和实施例 34 1-(3,5-二氟苯基)-5,5-二氟-1,5,6,7-四氢-4H-吲哚-4-酮（化合物 A12）和 1-(3,5-二氟苯基)-5,5-二氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-4-醇（化合物 A4）的合成




步骤 1：化合物 4-1 的合成

在氮气保护下，将化合物 M1-1（2.91 g）溶于 THF（40 mL）中，冷却至-78 ℃，缓慢滴入 1.0 M 的 LiHMDS 四氢呋喃溶液（28 mL），搅拌半小时后，滴入 NFSI（6.6 g）的四氢呋喃溶液（40 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，浓缩得粗品化合物 4-1（2.8 g），直接用于下一步反应。

步骤 2：化合物 4-2 的合成

将粗品化合物 4-1 （2.8 g）溶于 THF（20 mL）/水（20 mL）的混合溶剂中，室温下加入 $K_2CO_3$（2.76 g），继续搅拌三小时。反应混合物用乙酸乙酯萃取，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（DCM =100%）纯化，得到目标化合物 4-2（512 mg）。ESI-MS m/z: 172.12$[M+H]^+$。

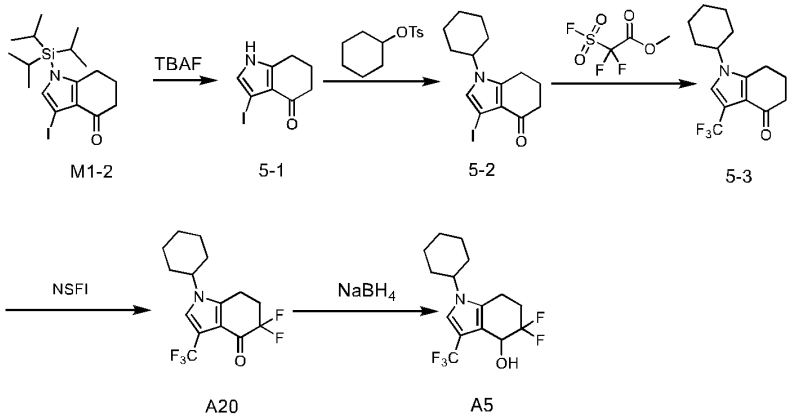
步骤 3：化合物 A12 的合成

将化合物 4-2（171 mg）溶解于 DCM 中（50 mL），加入醋酸铜（90 mg），3，5-二氟苯硼酸（316 mg），TEA 化合物（404 mg），室温搅拌过夜，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，柱层析（EA/PE=1:5）得目标化合物 A12（170 mg）。ESI-MS m/z: 284.08$[M+H]^+$。

步骤 4：化合物 A4 的合成

将化合物 A12（170 mg）溶解于甲醇中（4 mL），冰浴下加入 $NaBH_4$（46 mg），0℃搅拌 1 小时后，加入冰水，用乙酸乙酯萃取，有机层用盐水洗涤，经 $Na_2SO_4$ 干燥，浓缩得粗产物，通过 Prep-TLC（EA/PE=1:5）纯化得目标化合物 A4（137 mg）。ESI-MS m/z: 268.13MS$[M+H-H_2O]^+$。

实施例 35 和实施例 36 1-环己基-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1,5,6,7-四氢-4*H*-吲哚-4-酮（化合物 A20）和 1-环己基-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇（化合物 A5）的合成




步骤 1：化合物 5-1 的合成

在 500ml 单口瓶中依次加入化合物 M1-2（19 g），THF（150 mL）和 TBAF（13.09 g），室温反应 30min。减压浓缩得残余物，向残余物中加入 PE/EA（V:V=1:1，100ml），搅拌后抽滤，所得滤饼用 EA 淋洗两遍，得到化合物 5-1（5.2g）。

步骤 2：化合物 5-2 的合成

在 50ml 单口瓶中依次加入化合物 5-1（500 mg），碳酸铯（2.5 g），4-甲基苯磺酸环己酯（1.2g）和 DMF （10 mL），升温至 100℃，反应过夜。反应

混合物中加入 EA 稀释，依次用水洗 3 次和饱和氯化钠溶液洗 1 次，干燥，浓缩的粗产物，粗产物经柱层析纯化，得到目标化合物 5-2（230mg）。

步骤 3：化合物 5-3 的合成

采用与化合物 A19 相似的制备方法，将化合物 3-1 替换为化合物 5-2，可制备得到目标化合物 5-3。

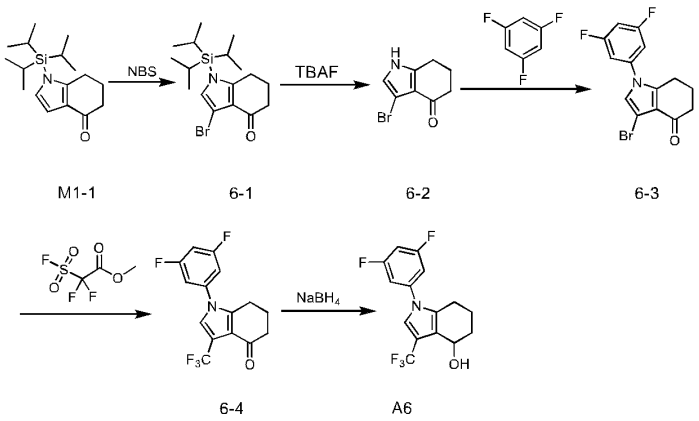
步骤 4：化合物 A20 的合成

采用与中间体 M1 步骤 3 相似的制备方法，将化合物 M1-2 替换为化合物 5-3，可制备得到目标化合物 A20。

步骤 5：化合物 A5 的合成

采用与化合物 A4 相似的制备方法，将化合物 A12 替换为化合物 A20，可制备得到目标化合物 A5。LCMS：306.18$[M+H-H_2O]^+$。

实施例 37 1-(3,5-二氟苯基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-4-醇（化合物 A6）的合成




步骤 1：化合物 6-1 的合成

采用与中间体 M4 相似的制备方法，将 M4-4 替换为 M1-1，制备可得到化合物 6-1。

步骤 2：化合物 6-2 的合成

室温下，将 TBAF（21 mL，1 M in THF）加入到化合物 6-1（2.6 g）的 THF（30 mL）溶液中，搅拌 1 小时，反应液浓缩，加水稀释，EA 萃取，浓缩得粗产物，粗产物通过硅胶柱（EA:PE=70%）纯化，得到目标化合物 6-2（1.1 g）。

步骤 3：化合物 6-3 的合成

室温下，将碳酸钾（968 mg），1,3,5-三氟苯 （617 mg）加入到化合物 6-2（500 mg）的 DMF（10 mL）溶液中，然后升温到 100°C 搅拌过夜，反应混合液加水淬灭，乙酸乙酯稀释，浓缩得粗产物，粗产物经柱层析（EA:PE=17%）纯化，得到目标化合物 6-3（400 mg）。

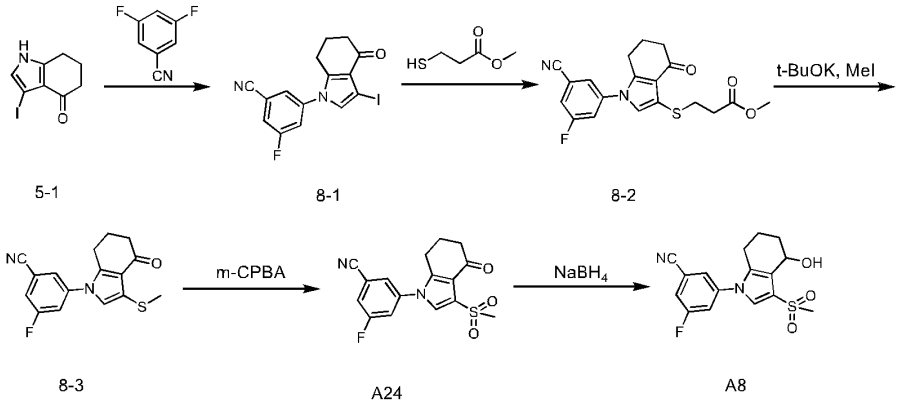
步骤 4：化合物 6-4 的合成

在 25ml 单口瓶中依次加入化合物 6-3（100 mg），碘化亚铜（111.18 mg），NMP（3 mL）和氟磺酰基二氟乙酸甲酯（112.15 mg），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 Prep-TLC（DCM:PE=2:1）纯化，得到目标化合物 6-4（9.8mg）。ESI-MS m/z: 332.06$[M+H]^+$。

步骤 5：化合物 A6 的合成

采用与 M3 相似的制备方法，将化合物 M3-1 替换为化合物 6-4，制备可得到所述化合物 A6。LCMS：$[M+H-H_2O]^+$：300.09。

实施例 38 和实施例 39 3-氟-5-(3-(甲磺酰基)-4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-1-基)苯甲腈（化合物 A24）和 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（化合物 A8）的合成




步骤 1：化合物 8-1 的合成

室温下，将碳酸钾（1000 mg），3,5-二氟苯甲腈（700 mg）加入到化合物 5-1 （500 mg）的 DMF（10 mL）溶液中，然后升温到 100°C 搅拌过夜，反应混合液加水淬灭，乙酸乙酯稀释，浓缩得粗产物，粗产物经柱层析（EA:PE=17%）纯化，得到目标化合物 8-1（350 mg）。

步骤 2：化合物 8-2 的合成

将化合物 8-1（380 mg），3-硫烷基丙酸甲酯（240 mg），Xantphos(116 mg)和 $Pd_2(dba)_3$（89 mg）加入甲苯（10 mL）中， 70℃搅拌过夜，浓缩得残余物，残余物经柱层析纯化，得目标化合物 8-2（232 mg）。

步骤 3：化合物 8-3 的合成

-78°C 下，将叔丁醇钾（43 mg）加入到化合物 8-2（120 mg）的 THF（10 mL）溶液中，搅拌至原料消失，加入碘甲烷（92 mg），搅拌 5 小时，饱和氯化铵淬灭，乙酸乙酯萃取，浓缩得粗产物，粗产物经柱层析纯化，得目标化合物 8-3（71 mg）。

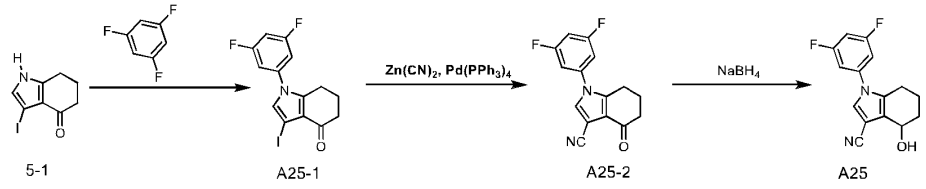
步骤 4：化合物 A24 的合成

室温下，将 *m*-CPBA（223 mg）加入到化合物 8-3（130 mg）的二氯甲烷（10 mL）中，室温搅拌 10 小时，反应混合物用硫代硫酸钠水溶液萃取，二氯甲烷稀释，碳酸氢钠水溶液洗涤，饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩得粗产物，粗产物经柱层析纯化，得目标化合物 A24（71 mg）。ESI-MS m/z: 333.20 $[M+H]^+$。

步骤 5：化合物 A8 的合成

采用与化合物 A2 相似的制备方法，将化合物 A13 替换为化合物 8-4，制备可得到所述化合物 8。ESI-MS m/z: 317.11$[M+H-H_2O]^+$。

实施例 40 1-（3,5-二氟苯基）-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-碳腈（化合物 A25）的合成




步骤 1：化合物 A25-1 的合成

室温下，将碳酸钾（900 mg），1,3,5-三氟苯（600 mg）加入到化合物 5-1（450mg）的 DMF（10 mL）溶液中，然后升温到 100°C 搅拌过夜，反应混合液加水淬灭，乙酸乙酯稀释，浓缩得粗产物，粗产物经柱层析（EA:PE=17%）纯化，得到目标化合物 A25-1（400 mg）。

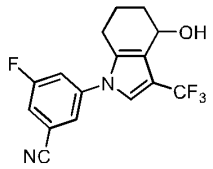
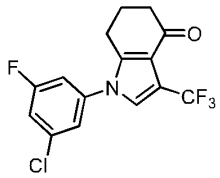
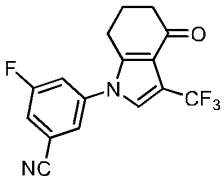
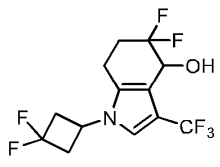
步骤 2：化合物 A25-2 的合成

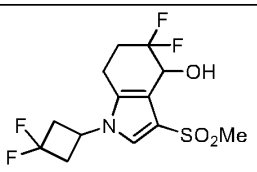
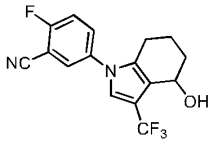
在氮气保护下，将化合物 A25-1（200 mg）溶于 DMF（5 mL）中，加入 Zn(CN)$_2$（117 mg）和 Pd(PPh$_3$)$_4$（58 mg），120℃搅拌 2 小时，乙酸乙酯萃取，有机层用盐水洗涤，经 Na$_2$SO$_4$ 干燥，浓缩得粗产物，粗产物经柱层析（EA/PE=1:3）纯化，得目标化合物 A25-2（120 mg）。

步骤 3：化合物 A25 的合成

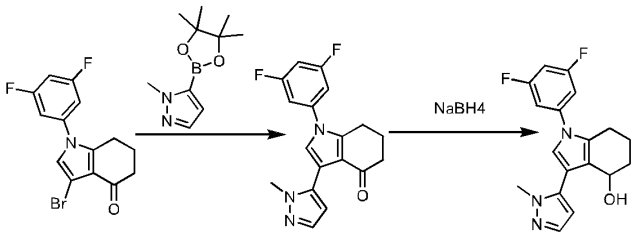
将化合物 A25-2（100 mg）溶解于 THF（2 mL）和 H$_2$O（1 mL）的混合溶剂中，冰浴下加入 NaBH$_4$（18 mg），0℃搅拌 1 小时。向反应液中加入冰水，乙酸乙酯萃取，有机层用盐水洗涤，经 Na$_2$SO$_4$ 干燥，浓缩得粗产物，粗产物通过 Prep-TLC(EA/PE=1:3）纯化，得目标化合物 A25 (15 mg)。ESI-MS m/z: 257.10 [M+H-H$_2$O]$^+$。

采用与实施例 1-实施例 40 相似的制备方法，得到如下化合物。

| 实施例编号 | 结构式 | 化合物名称 | ESI-MS |
|---|---|---|---|
| 41 |  | 3-氟-5-(4-羟基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)苯甲腈 | [M+H-H$_2$O]$^+$：307.12 |
| 42 |  | 1-(3-氯-5-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1,5,6,7-四氢-4*H*-吲哚-4-酮 | [M+H]$^+$：332.06 |
| 43 |  | 3-氟-5-(4-氧-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)苯甲腈 | [M+H]$^+$：323.12 |
| 44 |  | 1-(3,3-二氟环丁基)-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]$^+$：314.08 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 45 |  | 1-(3,3-二氟环丁基)-5,5-二氟-3-(甲磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：324.08 |
| 46 |  | 2-氟-5-(4-羟基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)苯甲腈 | [M+H-$H_2O$]$^+$：307.10 |

实施例 47 1-(3,5-二氟苯基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-4-醇（化合物 A7）的合成



6-3 7-1 A7

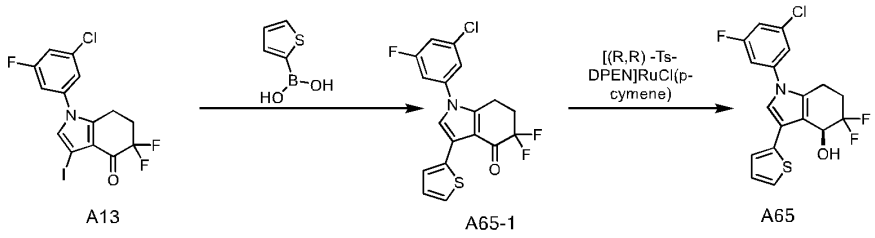
步骤 1：化合物 7-1 的合成

室温下，将 $Pd(dppf)Cl_2$（12.52 mg），$K_2CO_3$（42.38 mg），1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡唑（38.28 mg）加入到化合物 6-3（50 mg）的二氧六环（2 mL）/$H_2O$（0.5 mL）混合溶液中，氮气置换 3 次，微波 100°C 下反应 1 小时，反应混合液加水稀释，乙酸乙酯萃取，干燥，浓缩，得目标化合物 7-1（40 mg）。

步骤 2：化合物 A7 的合成

采用与化合物 A2 相似的制备方法，将化合物 A13 替换为化合物 7-1，制备可得到所述化合物 A7。ESI-MS m/z: 312.14[M+H]$^+$。

实施例 48 (S)-1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-(噻吩-2-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-4-醇（化合物 A65）的合成




A13 A65-1 A65

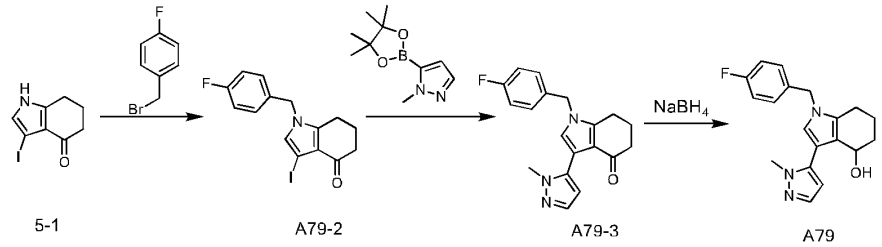
步骤 1：化合物 A65-1 的合成

将化合物 A13（100 mg），2-噻吩硼酸（36 mg），$Pd(PPh_3)_4$（30 mg），碳酸钾（97 mg）加入二氧六环（5 mL）和水（1 mL），氮气保护下 90 度反应过夜，乙酸乙酯稀释，饱和食盐水洗涤，硫酸钠干燥，浓缩，Prep-TLC 制备得目标产物 A65-1（60 mg）。ESI-MS m/z: $[M+H]^+$：382.05。

步骤 2：化合物 A65 的合成

将化合物 A65-1（60 mg）溶于二氯甲烷（2 mL），冰水浴冷却，加入[(R,R) -Ts-DPEN]RuCl(p-cymene)（10 mg），TEA（32 mg）和甲酸（23 mg），室温搅拌过夜，二氯甲烷稀释，饱和食盐水洗涤，有机相旋干，Prep-TLC 制备得目标产物 A65（23 mg）。ESI-MS m/z: $[M+H-H_2O]^+$：366.11。$^1H$ NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.53 – 7.45 (m, 3H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.33 (d, $J$ = 3.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, $J$ = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.01 (d, $J$ = 6.5 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.60 (d, $J$ = 6.2 Hz, 1H), 2.90 (ddd, $J$ = 17.0, 11.3, 6.3 Hz, 1H), 2.80 (dd, $J$ = 16.2, 6.4 Hz, 1H), 2.19 – 2.11 (m, 1H).

实施例 49 1-(4-氟苄基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-4-醇（化合物 A79）的合成




5-1 A79-2 A79-3 A79

步骤 1：化合物 A79-1 的合成

在 500ml 单口瓶中依次加入化合物 M1-2（19 g），THF（150 mL）和 TBAF（13.09 g），室温反应 30min。减压浓缩得残余物，向残余物中加入

PE/EA（V:V=1:1，100ml），搅拌后抽滤，所得滤饼用 EA 淋洗两遍，得到化合物 A79-1（5.2 g）。

步骤 2：化合物 A79-2 的合成

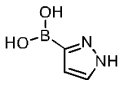
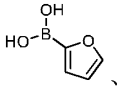
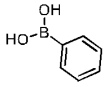
将化合物 A79-1（300 mg）溶于 DMF（10 mL）中，加入 $K_2CO_3$( 276 mg）和 4-氟苄溴( 260 mg），室温搅拌两小时。将反应混合物倒入水中，用乙酸乙酯萃取两次，饱和食盐水洗涤两次，干燥，浓缩得粗产物，粗产物经柱层析（EA/PE=1:7）纯化，得到目标化合物 A79-2 (200 mg）。

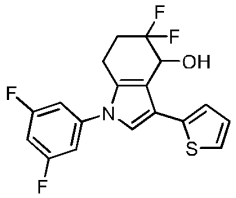
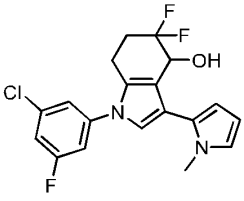
步骤 3：化合物 A79-3 的合成

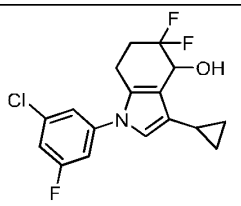
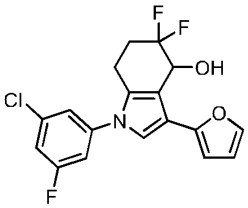
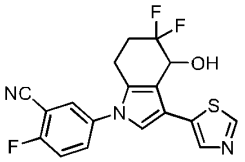
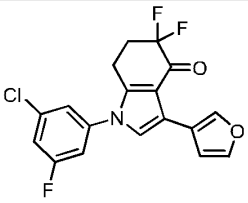
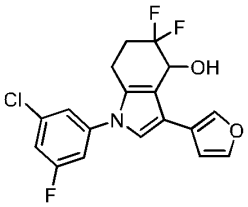
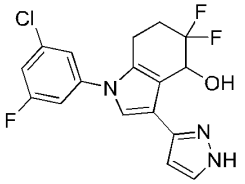
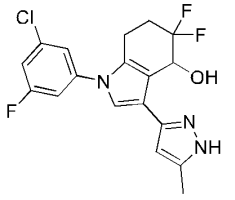
室温下，将 $Pd(dppf)Cl_2$（44 mg），$K_2CO_3$（112 mg），1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡唑（112 mg）加入到化合物 A79-2（100 mg）的二氧六环（2 mL）/$H_2O$（0.5 mL）混合溶液中，氮气置换 3 次， 100°C 下反应 6 小时，反应混合液加水稀释，乙酸乙酯萃取，干燥，浓缩，得目标化合物 A79-3（40 mg）。

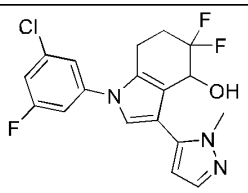
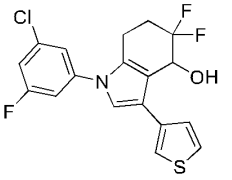
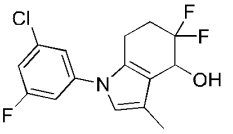
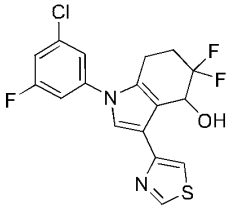
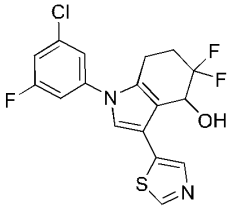
步骤 4：化合物 A79 的合成

采用与化合物 A2 相似的制备方法，硼氢化钠还原即可制得。LCMS：308.21 $[M+H-H_2O]^+$。

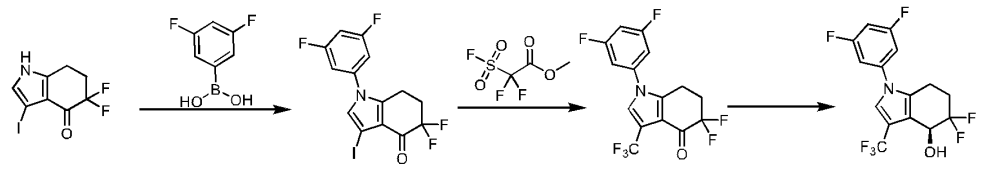
采用与实施例 1-49 所类似的制备方法，例如将  替换为  、、、、等，得到如下化合物。

| 实施例编号 | 结构式 | 化合物名称 | ESI-MS |
|---|---|---|---|
| 50 |  | 1-(3,5-二氟苯基)-5,5-二氟-3-(噻吩-2-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | $[M+H-H_2O]^+$：350.10 |
| 51 |  | 1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-(1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | $[M+H]^+$：381.10 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 52 |  | 1-(3-氯-5-氟苯基)-3-环丙基-5,5-二氟-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：324.10 |
| 53 |  | 1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-(呋喃-2-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：350.18 |
| 54 |  | 5-(5,5-二氟-4-羟基-3-(噻唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-氟苯甲腈 | [M+H]$^+$：376.30 |
| 55 |  | 1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-(呋喃-3-基)-1,5,6,7-四氢-4*H*-吲哚-4-酮 | [M+H]$^+$：366.17 |
| 56 |  | 1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-(呋喃-3-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：350.18 |
| 57 |  | 1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-(1*H*-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：350.11 |
| 58 |  | 1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-(5-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：365.24 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 59 |  | 1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | $[M+H]^+$：382.16 |
| 60 |  | 1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-(噻吩-3-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | $[M+H-H_2O]^+$：366.08 |
| 61 |  | 1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-甲基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | $[M+H-H_2O]^+$：298.13 |
| 62 |  | 1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-(噻唑-4-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | $[M+H-H_2O]^+$：367.00 |
| 63 |  | 1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-(噻唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | $[M+H-H_2O]^+$：367.00 |

实施例 64 (S)-1-(3,5-二氟苯基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-4-醇（化合物 A9）的合成



M1 9-1 9-2 A9

步骤 1：化合物 9-1 的合成

将化合物 M1（300 mg）溶于 DCM 中（20 mL），加入醋酸铜(90 mg），3,5-二氟苯硼酸（350 mg）和 TEA（404 mg），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 9-1（230 mg）。ESI-MS m/z: 409.11 $[M+H]^+$。

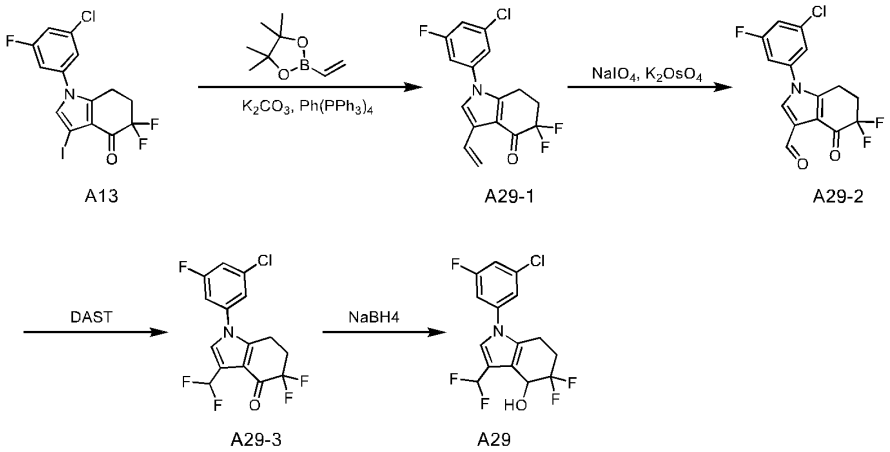
步骤 2：化合物 9-2 的合成

在氮气保护下，将化合物 9-1（230 mg）溶于 DMF（5 mL）中，加入 $Pd_2(dba)_3$（165 mg），CuI（114 mg）和氟磺酰基二氟乙酸甲酯（230 mg），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=1:5）纯化，得目标化合物 9-2（150 mg）。ESI-MS m/z: 352.20 $[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 A9 的合成

将化合物 9-2（150 mg）溶解于二氯甲烷中（5 mL），加入甲酸（0.03 mL）和三乙胺（1.05 mL），将反应混合物氮气鼓泡，加入[(R,R) -Ts-DPEN]RuCl(p-cymene)]（12 mg）氮气保护室温搅拌过夜，浓缩，粗产物经 Prep-TLC(EA/PE=1:5）纯化，得目标化合物 A9（100 mg）。LC-MS：336.20[M+H-$H_2O$]$^+$。

实施例 65 1-(3-氯-5-氟苯基)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-4-醇（化合物 A29）的合成




步骤 1：化合物 A29-1 的合成

在氮气保护下，将化合物 A13（400 mg）溶于二氧六环（5 mL）和 $H_2O$（5 mL）的混合溶剂中，加入 Pd $(PPh_3)_4$（109 mg），$K_2CO_3$（390 mg）和乙烯基硼酸频哪醇酯 (217 mg)，90℃下反应过夜，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=1:5）纯化，得目标化合物 A29-1（210 mg）。ESI-MS m/z: 326.03$[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 A29-2 的合成

将化合物 A29-1（210 mg）溶于 THF（5 mL）和 $H_2O$（5 mL）的混合溶剂中，加入 $NaIO_4$（414 mg）和锇酸钾 (20 mg)，室温反应 2 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 Prep-TLC（EA/PE=1:4）纯化，得目标化合物 A29-2（45 mg）。ESI-MS m/z: 328.10$[M+H]^+$。

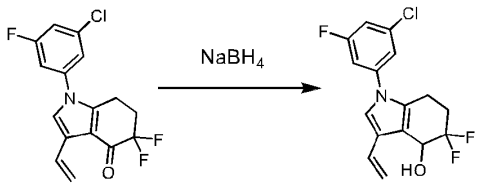
步骤 3：化合物 A29-3 的合成

在氮气保护下，将化合物 A29-2（80 mg）溶解于二氯甲烷中（4 mL），冰浴下加入 DAST（98 mg），滴加完毕后恢复至室温搅拌过夜。饱和碳酸氢钠淬灭，用乙酸乙酯萃取，有机层用盐水洗涤，经 $Na_2SO_4$ 干燥，浓缩得粗产物，粗产物经 Prep-TLC(EA/PE=1:4）纯化，得目标化合物 A29-3（45 mg）。ESI-MS m/z: 350.05$[M+H]^+$。

步骤 4：化合物 A29 的合成

将化合物 A29-3（45 mg）溶解于 THF（5 mL）和 $H_2O$（5 mL）的混合溶剂中，冰浴下加入 $NaBH_4$（20 mg），90℃下反应半小时，用乙酸乙酯萃取，有机层用盐水洗涤，经 $Na_2SO_4$ 干燥，浓缩得粗产物，粗产物经 Prep-TLC(EA/PE=1:3）纯化，得目标化合物 A29（30 mg）。ESI-MS m/z: 334.04$[M+H-H_2O]^+$。

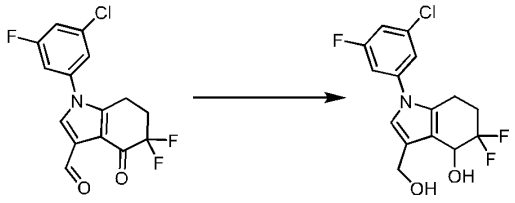
实施例 66 1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-乙烯基-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-4-醇（化合物 D12）的合成




A29-1 D12

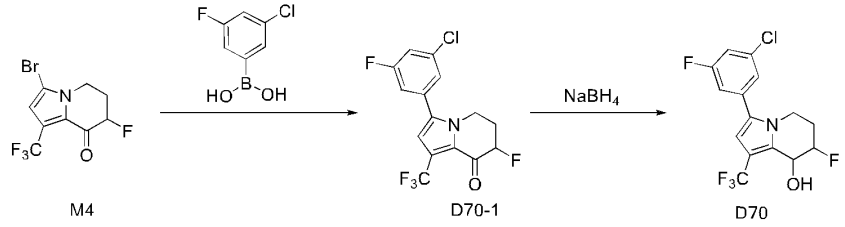
采用与化合物 A2 相似的制备方法，硼氢化钠还原 A29-1 即得化合物 D12。ESI-MS m/z: $[M+H-H_2O]^+$：310.17。

实施例 67 1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-(羟甲基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-4-醇（化合物 D20）的合成




采用与化合物 A2 相类似的制备方法，硼氢化钠还原 A29-2 制备可得到化合物 D20。ESI-MS m/z: $[M+H-H_2O]^+$：314.00。

实施例 68 3-(3-氯-5-氟苯基)-7-氟-1-(三氟甲基)-6,7-二氢吲哚嗪-8(5H)-酮（化合物 D70）的合成



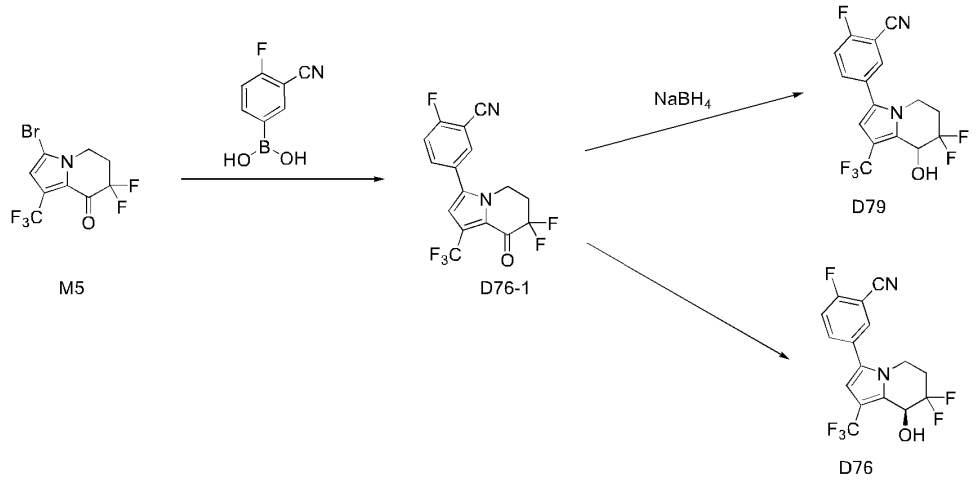

步骤 1：化合物 D70-1 的合成

氮气保护下，将化合物 M4（300 mg）和（3-氯-5-氟苯基）硼酸（260 mg）溶于 1,4-二氧六环中（5 mL）和水（1 mL）的混合溶剂中，加入 $Pd(PPh_3)_4$（110 mg）和碳酸钾（276 mg），反应混合物在油浴 90℃搅拌 0.5 小时，反应液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=1:2）纯化，得目标化合物 D70-1（185 mg）。ESI-MS m/z: 350.09$[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 D70 的合成

将化合物 D70-1（120 mg）溶解于甲醇中（4 mL），冰浴下加入 $NaBH_4$（76 mg），0℃搅拌 1 小时后, 加入冰水，用乙酸乙酯萃取，有机层用盐水洗涤，经 $Na_2SO_4$ 干燥，浓缩得粗产物，粗产物经 Prep-TLC(EA/PE=1:2）纯化，得目标化合物 D70（96 mg）。ESI-MS m/z: 334.01$[M+H]^+$。

实施例 69 和实施例 70 5-（7,7-二氟-8-羟基-1-（三氟甲基）-5,6,7,8-四氢吲哚嗪-3-基）-2-氟苯甲腈（化合物 D79）和 (S)-5-（7,7-二氟-8-羟基-1-（三氟甲基）-5,6,7,8-四氢吲哚嗪-3-基）-2-氟苯甲腈（化合物 D76）的合成




步骤 1：化合物 D76-1 的合成

氮气保护下，将化合物 M5（317 mg）和（3-氰基-4-氟苯基）硼酸（248 mg）溶于 1,4-二氧六环中（5 mL）和水（1 mL）的混合溶剂中，加入 $Pd(PPh_3)_4$（110 mg）和碳酸钾（276 mg），反应混合物在油浴 90℃搅拌 0.5 小时，反应液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=1:2）纯化，得目标化合物 D76-1（215 mg）。ESI-MS m/z: 358.45$[M+H]^+$。

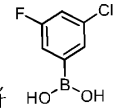
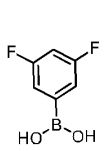
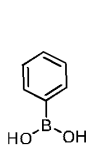
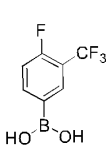
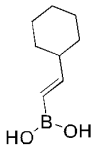
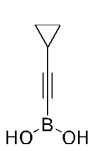
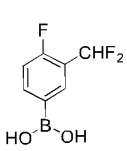
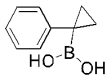
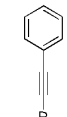
步骤 2：化合物 D79 的合成

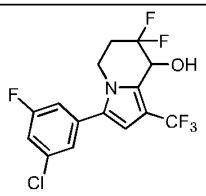
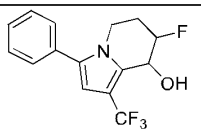
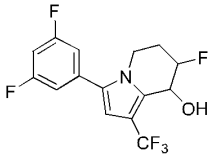
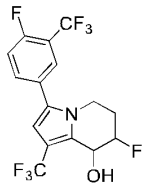
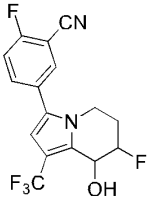
将化合物 D76-1（100 mg）溶解于甲醇中（4 mL），冰浴下加入 $NaBH_4$（38 mg），0℃搅拌 1 小时后, 加入冰水，用乙酸乙酯萃取，有机层用盐水洗涤，经 $Na_2SO_4$ 干燥，浓缩得粗产物，粗产物经 Prep-TLC(EA/PE=1:3）纯化，得化合物 D79（72 mg）。ESI-MS m/z: 343.11$[M+H-H_2O]^+$。

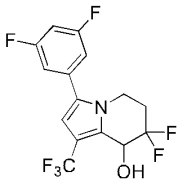
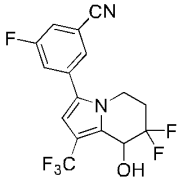
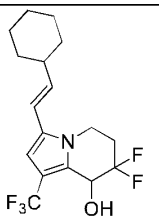
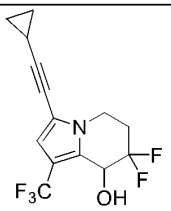
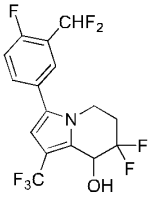
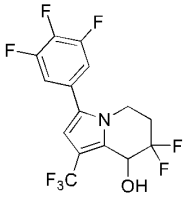
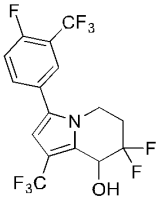
步骤 3：化合物 D76 的合成

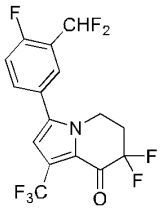
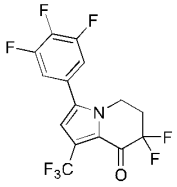
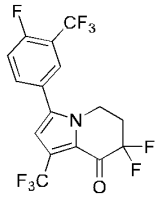
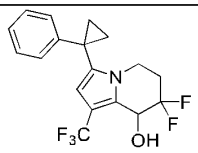
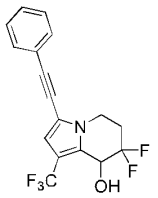
将化合物 D76-1（100 mg）溶解于二氯甲烷中（5 mL），加入甲酸（0.03 mL）和三乙胺（1.05 mL），将反应混合物氮气鼓泡，加入[(R,R) -Ts-DPEN]RuCl(p-cymene)（12 mg）氮气保护室温搅拌过夜，浓缩，粗产物经 Prep-

TLC(EA/PE=1:3）纯化，得目标化合物 D76（68 mg）。LC-MS m/z:343.09$[M+H-H_2O]^+$。

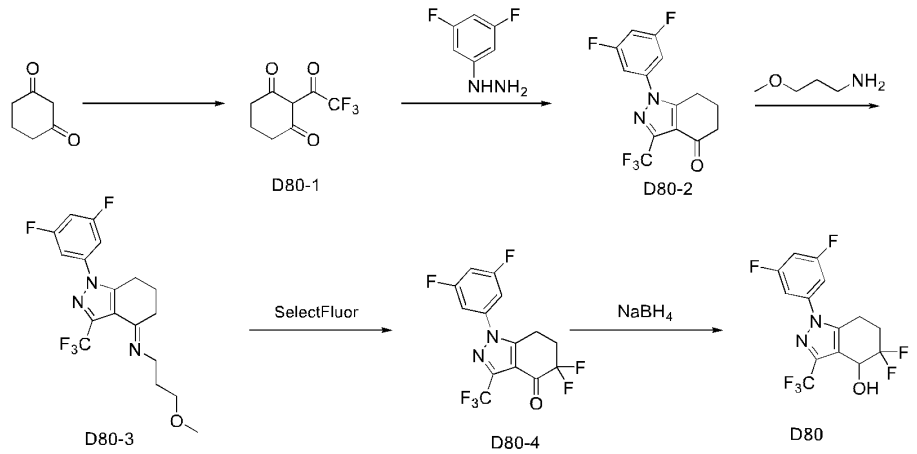
采用与实施例 1-实施例 70 相似的制备方法，例如将  替换为         等，获得如下实施例。

| 实施例编号 | 结构式 | 化合物名称 | ESI-MS |
|---|---|---|---|
| 71 |  | 3-（3-氯-5-氟苯基）-7,7-二氟-1-（三氟甲基）-5,6,7,8-四氢吲哚基-8-醇 | $[M+H-H_2O]^+$：352.03 |
| 72 |  | 7-氟-3-苯基-1-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢吲哚嗪-8-醇 | $[M+H-H_2O]^+$：282.04 |
| 73 |  | 3-(3,5-二氟苯基)-7-氟-1-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢吲哚嗪-8-醇 | $[M+H-H_2O]^+$：318.08 |
| 74 |  | 7-氟-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢吲哚嗪-8-醇 | $[M+H-H_2O]^+$：368.23 |
| 75 |  | 2-氟-5-(7-氟-8-羟基-1-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢吲哚嗪-3-基)苯甲腈 | $[M+H-H_2O]^+$：325.00 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 76 |  | 3-(3,5-二氟苯基)-7,7-二氟-1-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢吲哚嗪-8-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：335.97 |
| 77 |  | 3-(7,7-二氟-8-羟基-1-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢吲哚嗪-3-基)-5-对氟苯甲腈 | [M+H-$H_2O$]$^+$：343.13 |
| 78 |  | (*E*)-3-(2-环己基乙烯基)-7,7-二氟-1-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢吲哚嗪-8-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：332.16 |
| 79 |  | 3-(环丙基乙炔基)-7,7-二氟-1-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢吲哚嗪-8-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：228.08 |
| 80 |  | 3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-7,7-二氟-1-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢吲哚嗪-8-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：368.16 |
| 81 |  | 7,7-二氟-1-(三氟甲基)-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢吲哚嗪-8-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：354.03 |
| 82 |  | 7,7-二氟-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢吲哚嗪-8-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：386.15 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 83 |  | 3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-7,7-二氟-1-(三氟甲基)-6,7-二氢吲哚嗪-8(5*H*)-酮 | $[M+H-H_2O]^+$：383.02 |
| 84 |  | 7,7-二氟-1-(三氟甲基)-3-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氢吲哚嗪-8(5*H*)-酮 | $[M+H]^+$：370.05 |
| 85 |  | 7,7-二氟-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(三氟甲基)-6,7-二氢吲哚嗪-8(5*H*)-酮 | $[M+H]^+$：402.06 |
| 86 |  | 7,7-二氟-3-(1-苯基环丙基)-1-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢吲哚嗪-8-醇 | $[M+H-H_2O]^+$：358.14 |
| 87 |  | 7,7-二氟-3-(苯基乙炔基)-1-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢吲哚嗪-8-醇 | $[M+H-H_2O]^+$：324.13 |

实施例 88 1-(3,5-二氟苯基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-4-醇（化合物 D80）的合成



步骤 1: 化合物 D80-1 的合成

氮气保护下，将羰基二咪唑（32.4 g）溶于 100 mL 氯仿中，冰浴下缓慢滴入三氟乙酸酐（32.4 g）的氯仿溶液（50 mL），升温至室温，加入环己烷-1,3-二酮（11.2 g）和咪唑（6.8 g）混合物的氯仿溶液（50 mL），继续搅拌 2 小时，分别用 1M 的稀释盐酸溶液和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩得粗产物，粗产物经柱层析（EA/PE=1:4）纯化，得目标化合物 D80-1（13.3 g)。ESI-MS m/z:209.15$[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 D80-2 的合成

氮气保护下，将化合物 D80-1（2.08 g）溶于乙醇（100 mL）中，加入（3,5-二氟苯基）肼（1.44 g），回流 3 小时后将反应液浓缩得粗产物，粗产物经柱层析（EA/PE=1:3）纯化，得到目标化合物 D80-2（1.9 g）。ESI-MS m/z: 317.45 $[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 D80-3 的合成

在氮气保护下，将化合物 D80-2（316 mg）、3-甲氧基丙胺（534 mg）和特戊酸（21 mg）溶于甲苯（20 mL）和环己烷（10 mL）的混合溶液中，回流过夜，将反应液旋干得粗品目标化合物 D80-3（326 mg），无需纯化直接用于下一步反应。ESI-MS m/z: 388.41 $[M+H]^+$。

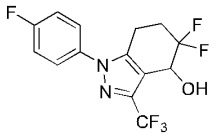
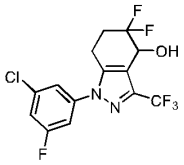
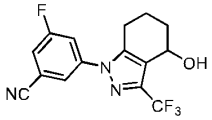
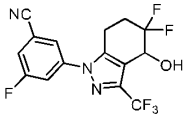
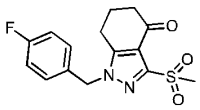
步骤 4：化合物 D80-4 的合成

将化合物 D80-3（326 mg）溶于乙腈（20 mL）中，加入 SelectFlour（656 mg）反应回流 6 小时，冷却至室温，反应混合物用 1M 稀盐酸（20 mL）处理，并在室温下搅拌 1 小时，减压浓缩并使残余物在乙酸乙酯和水之间分配，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=1:3）纯化，得到目标化合物 D80-4（213 mg）。ESI-MS m/z: 353.10 $[M+H]^+$。

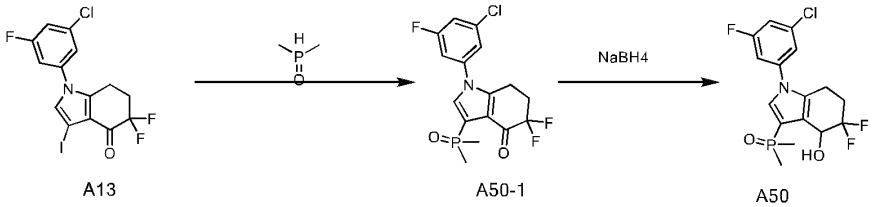
步骤 5：化合物 D80 的合成

将化合物 D80-4（100 mg）溶解于甲醇中（4 mL），冰浴下加入 $NaBH_4$（42 mg），0℃搅拌 1 小时后, 加入冰水，用乙酸乙酯萃取，有机层用盐水洗涤，经 $Na_2SO_4$ 干燥，浓缩得粗产物，粗产物经 Prep-TLC(EA/PE=1:3）纯化，得目标化合物 1（81 mg）。ESI-MS m/z:337.23$[M+H-H_2O]^+$。

采用与实施例 88 相似的制备方法，替换不同的芳香肼，获得如下实施例。

| 实施例编号 | 结构式 | 化合物名称 | ESI-MS |
|---|---|---|---|
| 89 |  | 5,5-二氟-1-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲唑-4-醇 | $[M+H]^+$：337.05 |
| 90 |  | 1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲唑-4-醇 | $[M+H]^+$：371.03 |
| 91 |  | 3-氟-5-(4-羟基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲唑-1-基)苯甲腈 | $[M-H]^+$：322.04 |
| 92 |  | 3-(5,5-二氟-4-羟基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲唑-1-基)-5-氟苯甲腈 | $[M+H]^+$：361.95 |
| 93 |  | 1-(4-氟苄基)-3-(甲磺酰基)-1,5,6,7-四氢-4*H*-吲唑-4-酮 | $[M+H]^+$：323.18 |

实施例 94 （1-（3-氯-5-氟苯基）-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-基）二甲基氧膦（化合物 A50）的合成




A13 A50-1 A50

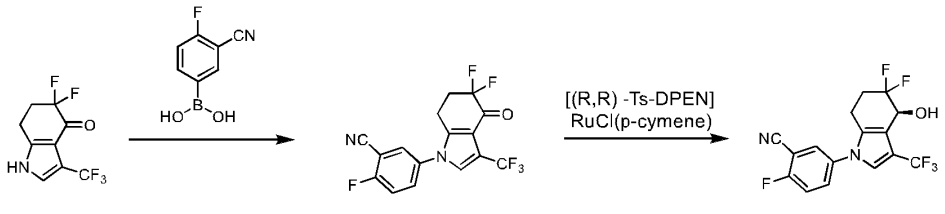
步骤 1：化合物 A50-1 的合成

将化合物 A13（864 mg），二甲基氧膦（200 mg），$K_3PO_4$（520 mg），Xantphos（118 mg）和醋酸钯（46 mg）加入 DMF（15 mL），反应混合物在氮气保护下，150 度加热搅拌过夜，反应完毕，冷却，加入水中，乙酸乙酯萃取，有机相饱和食盐水洗涤，硫酸钠干燥，浓缩，柱层析得目标产物 A50-1（300 mg）。

步骤 2：化合物 A50 的合成

采用与化合物 A2 相类似的制备方法，硼氢化钠还原即可制得。ESI-MS m/z: 360.05 $[M+H-H_2O]^+$。$^1H$ NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.57 – 7.43 (m, 4H), 6.21 (d, $J$ = 4.8 Hz, 1H), 4.84 (q, $J$ = 7.1 Hz, 1H), 2.87 – 2.73 (m, 2H), 2.34-2.14 (m, 2H), 1.68 (d, $J$ = 13.6 Hz, 6H)。

实施例 95 (S)-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-氟苯甲腈（A61）的合成




M2 A61-1 A61

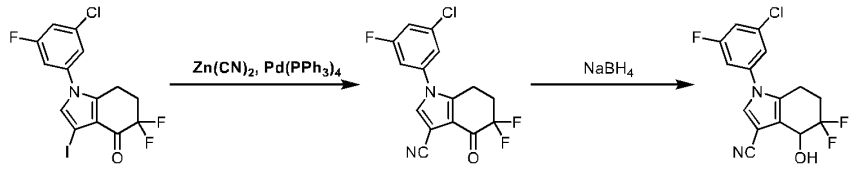
步骤 1：化合物 A61-1 的合成

将化合物 M2（214 mg）溶解于 DCM 中（10 mL），加入醋酸铜（108 mg），4-氟-3-氰基苯硼酸（100 mg），TEA（0.25 mL），氧气氛围下搅拌过夜，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，柱层析（EA/PE=1:3）得目标化合物 A61-1（120 mg）。ESI-MS m/z: 359.05 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 A61 的合成

将化合物 A61-1（120 mg）溶解于二氯甲烷中（3 mL），加入甲酸（0.04 mL）和三乙胺（0.1 mL），将反应混合物氮气鼓泡，加入[(R,R) -Ts-DPEN]RuCl(p-cymene)（22 mg）氮气保护室温搅拌过夜，浓缩，粗产物经 Prep-TLC(EA/PE=1:3）纯化，得目标化合物 A61（90 mg，ee>96%）。ESI-MS m/z: 343.05 $[M+H-H_2O]^+$。

实施例 96 1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲腈的合成（化合物 A73）




A13 A73-1 A73

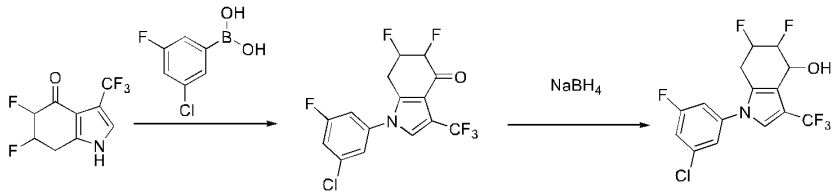
步骤 1：化合物 A73-1 的合成

在氮气保护下，将化合物 A13（212 mg）溶于 DMF（5 mL）中，加入 $Zn(CN)_2$（117 mg）和 $Pd(PPh_3)_4$（58 mg），120℃搅拌 2 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=1:3）纯化，得目标化合物 A73-1（137 mg）。ESI-MS m/z: 325.08 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 A73 的合成

将化合物 A73-1（100 mg）溶解于 THF（2 mL）和 $H_2O$（1 mL）的混合溶剂中，冰浴下加入 $NaBH_4$（18 mg），0℃搅拌 1 小时。向反应液中加入冰水，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，粗产物通过 Prep-TLC(EA/PE=1:3）纯化，得目标化合物 A73 (13 mg)。ESI-MS m/z: 309.12 $[M+H-H_2O]^+$。

实施例 97 1-(3-氯-5-氟苯基)-5,6-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-4-醇（A90）的合成




M6 A90-1 A90

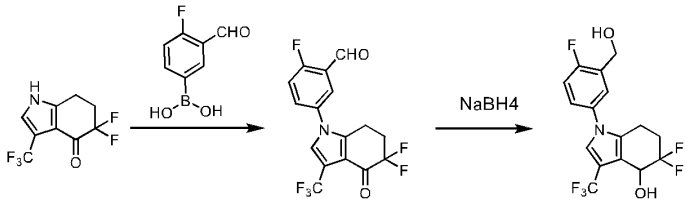
步骤 1：化合物 A90-1 的合成

将化合物 M6（214 mg）溶解于 DCM 中（10 mL），加入醋酸铜（108 mg），3-氯-5-氟基苯硼酸（105 mg），TEA（0.25 mL），氧气氛围下搅拌过夜，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，柱层析（EA/PE=1:3）得目标化合物 A90-1（83 mg）。ESI-MS m/z: 368.07 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 A90 的合成

将化合物 A90-1（104 mg）溶解于甲醇中（4 mL），冰浴下加入 $NaBH_4$（42 mg），0℃搅拌 1 小时后，加入冰水，用乙酸乙酯萃取，有机层用盐水洗涤，经 $Na_2SO_4$ 干燥，浓缩得粗产物，粗产物经 Prep-TLC(EA/PE=1:3）纯化，得目标化合物 A90（63 mg）。ESI-MS m/z: 352.07 $[M+H-H_2O]^+$。

实施例 98（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（化合物 D37）的合成



M2 D37-1 D37

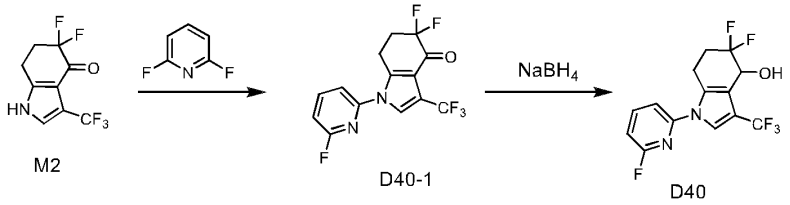
步骤 1：化合物 D37-1 的合成

将化合物 M2（2.14 g）溶解于 DCM 中（20 mL），加入醋酸铜（1.08 g），4-氟-3-醛基苯硼酸（1.0 g），TEA（2.48 mL），氧气氛围下室温搅拌过夜，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，柱层析（EA/PE=1:3）得目标化合物 D37-1（1.1 g）。ESI-MS m/z: 362.08 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 D37 的合成

将化合物 D37-1（350 mg）溶解于 MeOH 中（5 mL），分批加入硼氢化钠（0.15 g），室温搅拌 6 小时，LC-MS 和 TLC 监控，反应完毕，反应液倒入水中，乙酸乙酯萃取，干燥旋干，粗产物经层析得 D37（100 mg）。ESI-MS m/z: 348.05 $[M+H-H_2O]^+$。

实施例 99 5,5-二氟-1-(6-氟吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-4-醇（化合物 D40）的合成



M2 D40-1 D40

步骤 1：化合物 D40-1 的合成

室温下，将碳酸钾（866 mg），2,6-二氟吡啶（481 mg）加入到化合物 M2（500 mg）的 DMF（10 mL）溶液中，然后升温到 100°C 搅拌过夜，反应混合液加水淬灭，乙酸乙酯稀释，浓缩得粗产物，粗产物经柱层析（EA:PE=17%）纯化，得到目标化合物 D40-1（400 mg）。ESI-MS m/z: 335.05 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 D40 的合成

采用与化合物 A2 相似的制备方法，硼氢化钠还原即可制得。ESI-MS m/z: 319.25 $[M+H-H_2O]^+$。

实施例 100 5-(5,5-二氟-4-羟基-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-1-基)-2-氟苯甲腈（化合物 D46）的合成

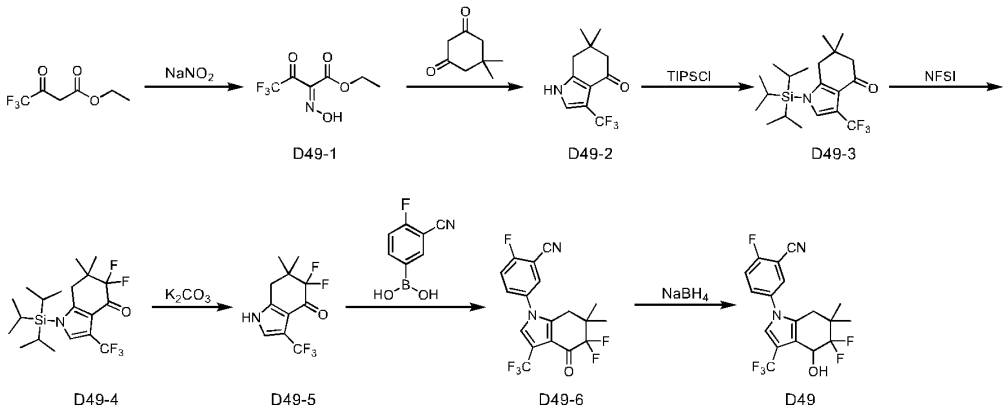


A61-1 D46

步骤 1：化合物 D46 的合成

氮气保护下，将化合物 A61-1（36 mg）溶于四氢呋喃中（5 mL），冰浴下滴入 3.0 M 甲基氯化镁（0.3 mL），0℃下搅拌 3 小时后，用 1M 稀盐酸淬灭，反应液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 Pre-TLC（EA/PE=1:3）纯化，得目标化合物 D46（13 mg）。ESI-MS m/z: 357.18[M+H-$H_2O$]$^+$。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.20-8.17 (m, 1H), 7.94-7.91 (m, 1H), 7.69 (t, $J$ = 9.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 2.83 – 2.59 (m, 2H), 2.45 – 2.16 (m, 2H), 1.53 (s, 3H)。

实施例 101 5-(5,5-二氟-4-羟基-6,6-二甲基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-1-基)-2-对氟苯甲腈（化合物 D49）的合成



D49-1 D49-2 D49-3 D49-4 D49-5 D49-6 D49

步骤 1：化合物 D49-1 的合成

冰浴下将三氟乙酰乙酸乙酯（25.02 g）溶于冰醋酸（38mL）中，分批加入亚硝酸钠（9.37 g）的水溶液（25 mL），加毕 20℃反应 2 小时，减压浓缩后加

入水和乙酸乙酯，分液，有机层用盐水洗涤，经 $Na_2SO_4$ 干燥，浓缩得目标化合物 D49-1（22 g）。ESI-MS m/z: 212.03 $[M-H]^-$。

步骤 2：化合物 D49-2 的合成

将5,5-二甲基-1,3-环己二酮（6.0 g）溶于冰醋酸（30 mL）中，加热升温至60 ℃后加入化合物D49-1（9.12 g）的水溶液（20 mL），然后分批缓慢加入锌粉（5.59 g），加毕升温至90℃反应16小时，向反应体系中加入水和乙酸乙酯，分液，将水相用乙酸乙酯萃取两次，将合并的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液洗两次，经$Na_2SO_4$干燥，浓缩得粗产物，粗产物经柱层析纯化（EA/PE=1:3），目标化合物D49-2 (2.2 g，22.2%）。ESI-MS m/z: 232.10$[M+H]^+$ 。

步骤 3：化合物 D49-3 的合成

在氮气保护下，将化合物D49-2（2.2 g）溶于四氢呋喃（30mL）中，冰浴下分批加入氢化钠（0.457 g），0℃下反应0.5小时，然后加入三异丙基氯硅烷（2.75 g）的四氢呋喃溶液（5 mL），继续反应1 小时。将反应液倒入冰水中淬灭反应，用乙酸乙酯萃取，水洗，经$Na_2SO_4$干燥，浓缩得粗产物，粗产物经柱层析纯化（EA/PE=1:3），目标化合物D49-3（2.93 g，79.5%）。ESI-MS m/z: 388.10$[M+H]^+$ 。

步骤 4：化合物 D49-4 的合成

在氮气保护下，将化合物D49-3（1.05 g）溶于四氢呋喃（20mL）中，冷却至-78 ℃， 缓慢滴入1.0 M的LiHMDS四氢呋喃溶液（7.33 mL），搅拌半小时后，滴入NFSI（1.79 g）的四氢呋喃溶液（10 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D49-4（0.73 g，55.2%）。ESI-MS m/z: 424.05$[M+H]^+$。

步骤 5：化合物 D49-5 的合成

将粗品化合物 D49-4（0.73 g）溶于 THF（20 mL）/水（20 mL）的混合溶剂中，室温下加入 $K_2CO_3$（0.48 g），继续搅拌三小时。反应混合物用乙酸乙酯萃取，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（DCM =100%）纯化，得到目标化合物 D49-5（402 mg）。ESI-MS m/z: 268.12$[M+H]^+$。

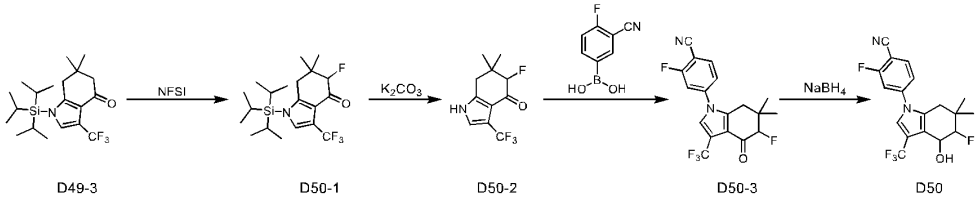
步骤 6：化合物 D49-6 的合成

将化合物 D49-5（402 mg）溶解于 DCM 中（20 mL），加入醋酸铜（275 mg），3，5-二氟苯硼酸（494 mg），TEA 化合物（304 mg），室温搅拌过夜，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，柱层析（EA/PE=1:3）得目标化合物 D49-6（512 mg）。ESI-MS m/z: 387.08$[M+H]^+$。

步骤 7：化合物 D49 的合成

将化合物 D49-6（50 mg）溶解于甲醇中（4 mL），冰浴下加入 $NaBH_4$（15 mg），0℃搅拌 1 小时后，加入冰水，用乙酸乙酯萃取，有机层用盐水洗涤，经 $Na_2SO_4$ 干燥，浓缩得粗产物，通过 Prep-TLC（EA/PE=1:4）纯化得目标化合物 D49（37 mg，73.7%）。ESI-MS m/z: 371.10$[M+H-H_2O]^+$。

实施例 102 2-氟-5-(5-氟-4-羟基-6,6-二甲基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-1-基)苯甲腈（化合物 D50）的合成




步骤 1：化合物 D50-1 的合成

在氮气保护下，将化合物D49-3（1.0 g）溶于四氢呋喃（20mL）中，冷却至-78 ℃，缓慢滴入1.0 M的LDA四氢呋喃溶液（3.9 mL），搅拌半小时后，滴入NFSI（895 mg）的四氢呋喃溶液（10 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D50-1（550 mg）。ESI-MS m/z: 406.12$[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 D50-2 的合成

将粗品化合物 D50-1（550 mg）溶于 THF（10 mL）/水（10 mL）的混合溶剂中，室温下加入 $K_2CO_3$（375 mg），继续搅拌三小时。反应混合物用乙酸乙酯萃取，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（DCM =100%）纯化，得到目标化合物 D50-2（208 mg）。ESI-MS m/z: 250.06$[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 D50-3 的合成

将化合物 D50-2（208 mg）溶解于 DCM 中（15 mL），加入醋酸铜（150 mg），3，5-二氟苯硼酸（206 mg），TEA 化合物（168 mg），室温搅拌过夜，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，柱层析（EA/PE=1:3）得目标化合物 D50-3（217 mg）。ESI-MS m/z: 369.10$[M+H]^+$。

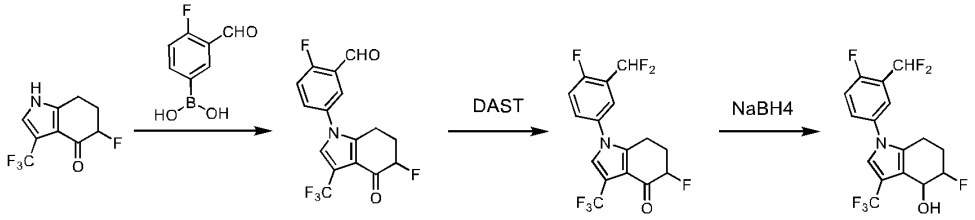
步骤 4：化合物 D50 的合成

将化合物 D50-3（100 mg）溶解于甲醇中（4 mL），冰浴下加入 $NaBH_4$（21 mg），0℃搅拌 1 小时后，加入冰水，用乙酸乙酯萃取，有机层用盐水洗涤，经 $Na_2SO_4$ 干燥，浓缩得粗产物，通过 Prep-TLC（EA/PE=1:4）纯化得目标化合物 D50（82 mg）。ESI-MS m/z: 353.12$[M+H-H_2O]^+$。

实施例 103 (4S,5S)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5-氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-4-醇和(4R,5R)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5-氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-4-醇的混合物（化合物 D51-A，假定结构）的合成

实施例 104 (4S,5R)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5-氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-4-醇（化合物 D51-B，假定结构）的合成

实施例 105 (4R,5S)-1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5-氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-4-醇（化合物 D51-C，假定结构）的合成




M3 D51-1 D51-2 D51

D51-A (第一个洗脱峰)
D51-B (第二个洗脱峰)
D51- C(第三个洗脱峰)

步骤 1：化合物 D51-1 的合成

将化合物 M3（147 mg）溶解于 DCM 中（15 mL），加入醋酸铜（120 mg），4-氟-3-醛基苯硼酸（167 mg），TEA（136 mg），室温搅拌过夜，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，柱层析（EA/PE=1:3）得目标化合物 D51-1（152 mg）。ESI-MS m/z: 344.08$[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 D51-2 的合成

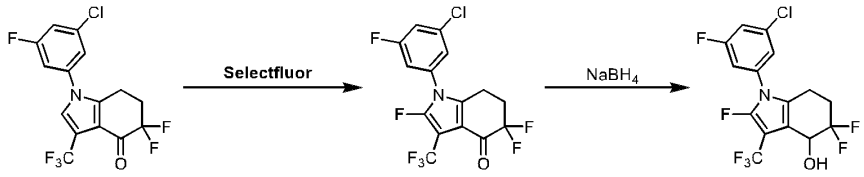
将化合物 D51-1（152 mg）溶解于 DCM 中（10 mL），冰浴下加入 DAST（214 mg），0℃搅拌 3 小时后，二氯甲烷稀释，饱和食盐水洗涤两次，干燥，过滤，浓缩得粗产物，柱层析（EA/PE=1:3）得目标化合物 D51-2（129 mg）。ESI-MS m/z: 344.08$[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 D51 的合成

将化合物 D51-2（350 mg）溶解于 MeOH 中（5 mL），分批加入硼氢化钠（0.15 g），室温搅拌 6 小时，LC-MS 和 TLC 监控，反应完毕，反应液倒入水中，乙酸乙酯萃取，干燥旋干，粗产物经层析得 D51（ 300 mg）。将 D51 通过手性制备分离（柱型号:Daicel CHIRALPAK® IF 250*20 mm, 5μm；流动相 A：正己烷，流动相 B：乙醇；流动相 A:流动相 B=90:10（V/V）；检测波长：254 nM；流速：15 mL/min；柱温：RT；运行时间：25 min；柱压力：35 Bar）得到三个洗脱峰。

D51-A（10 mg）为第一个洗脱峰，Rt=7.5 min，ESI-MS m/z: 350.12$[M+H-H_2O]^+$，$^1$H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.77 – 7.67 (m, 2H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.23 (t, $J$ = 53.9 Hz, 1H), 5.44 (d, $J$ = 6.7 Hz, 1H), 4.80 (d, $J$ = 47.3 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 2.64 – 2.54 (m, 1H), 2.48 – 2.51 (m, 1H), 2.18 – 1.94 (m, 2H)。D51-B（70 mg）为第二个洗脱峰，Rt=11 min，ESI-MS m/z: 350.12$[M+H-H_2O]^+$，$^1$H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.71 (dd, $J$ = 5.7, 2.8 Hz, 2H), 7.62 – 7.49 (m, 2H), 7.23 (t, $J$ = 53.9 Hz, 1H), 5.19 (d, $J$ = 6.1 Hz, 1H), 4.92 – 4.69 (m, 2H), 2.77 – 2.60 (m, 1H), 2.60 – 2.51 (m, 1H), 2.26 – 2.07 (m, 1H), 1.85 – 1.90 (m, 1H)。 D51-C（80 mg）为第三个洗脱峰，Rt=14.5 min，ESI-MS m/z: 350.12$[M+H-H_2O]^+$，$^1$H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.71 (dd, $J$ = 5.7, 2.8 Hz, 2H), 7.62 – 7.49 (m, 2H), 7.23 (t, $J$ = 53.9 Hz, 1H), 5.19 (d, $J$ = 6.1 Hz, 1H), 4.92 – 4.69 (m, 2H), 2.77 – 2.60 (m, 1H), 2.60 – 2.51 (m, 1H), 2.26 – 2.07 (m, 1H), 1.85 – 1.90 (m, 1H)。

实施例 106 1-(3-氯-5-氟苯基)-2,5,5-三氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-4-醇（化合物 A41）的合成




1-2 A41-1 A41

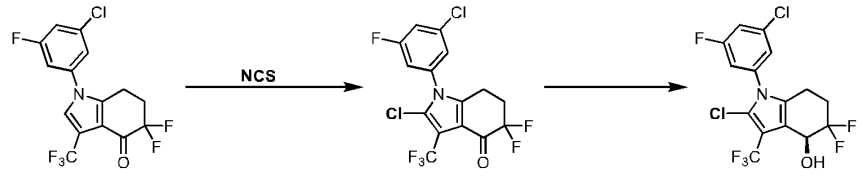
步骤 1：化合物 A41-1 的合成

在氮气保护下，将化合物 1-2（106 mg）溶于乙腈（5 mL）中，加入 Selectfluor（133 mg），80℃搅拌 2 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 Prep-TLC(EA/PE=1:3）纯化，得目标化合物 A41-1（79 mg）。

步骤 2：化合物 A41 的合成

将化合物 A41-1（79 mg）溶解于 THF（2 mL）和 $H_2O$（1 mL）的混合溶剂中，冰浴下加入 $NaBH_4$（16 mg），0℃搅拌 1 小时。向反应液中加入冰水，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，粗产物通过 Prep-TLC(EA/PE=1:3）纯化，得目标化合物 A41 (45 mg)。ESI-MS m/z: 370.02$[M+H-H_2O]^+$。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.72-7.67 (m, 2H), 7.66-7.62 (m, 1H), 6.22 (d, $J$ = 6.4 Hz, 1H), 4.55 (q, $J$ = 6.6 Hz, 1H), 2.61-2.57 (m, 2H), 2.41-2.24 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 1H)。

实施例 107 (S)-2-氯-1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-4-醇（化合物 A75）的合成




1-2 A75-1 A75

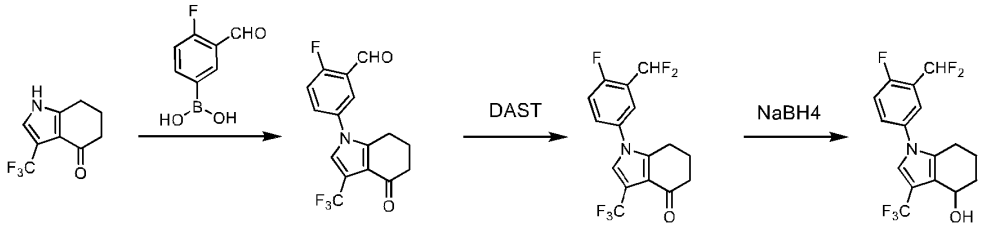
步骤 1：化合物 A75-1 的合成

在氮气保护下，将化合物 1-2（106 mg）溶于乙腈（5 mL）中，加入 NCS（50 mg），80℃搅拌 2 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 Prep-TLC(EA/PE=1:3）纯化，得目标化合物 A75-1（81 mg）。ESI-MS m/z: 401.9$[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 A75 的合成

将化合物 A75-1（40 mg）溶解于溶解于二氯甲烷中（3 mL），加入甲酸（0.01 mL）和三乙胺（0.03 mL），将反应混合物氮气鼓泡，加入[(R,R) -Ts-DPEN]RuCl(p-cymene)（12 mg）氮气保护室温搅拌过夜，浓缩，粗产物经 Prep-TLC(EA/PE=1:3）纯化，得目标化合物 A75（15 mg）。ESI-MS m/z: 387.85$[M+H-H_2O]^+$。

实施例 108 1-（3-（二氟甲基）-4-氟苯基）-3-（三氟甲基）-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-4-醇（化合物 D95）的合成




M3-1 D95-1 D95-2 D95

步骤 1：化合物 D95-1 的合成

将（4-氟-3-甲酰基苯基）硼酸（2.0 g），化合物 M3-1（3.63 g），醋酸铜（2.16 g）和三乙胺（4.97 mL）分别加入二氯甲烷（40 mL），氧气氛围下，室温搅拌过夜，反应完毕，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，柱层析（EA/PE=1:3）得目标化合物 D95-1（2.1 g）。ESI-MS m/z: 326.10$[M+H]^+$。

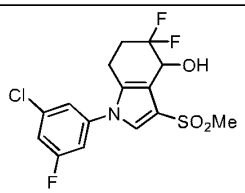
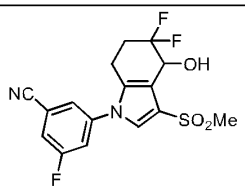
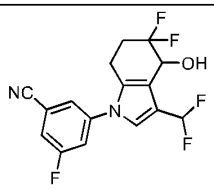
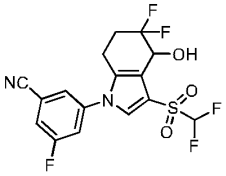
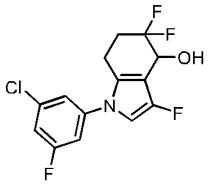
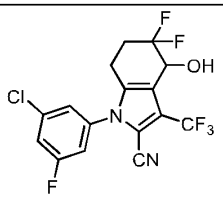
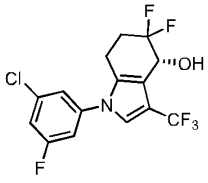
步骤 2：化合物 D95-2 的合成

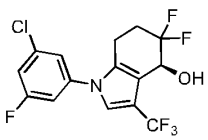
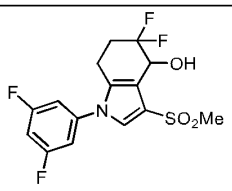
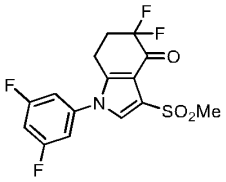
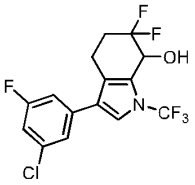
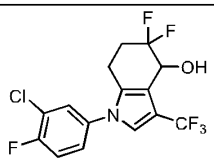
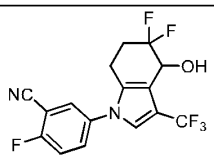
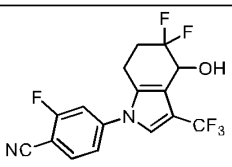
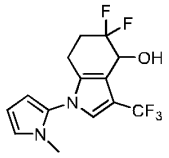
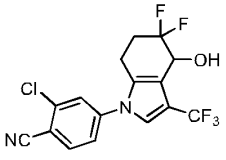
将化合物 D95-1（500 mg）加入二氯甲烷（10 mL），加入 DAST（520 mg），室温搅拌，反应完毕，二氯甲烷稀释，饱和碳酸氢钠淬灭，有机相水洗，干燥，过滤，浓缩得粗产物，柱层析（EA/PE=1:3）得目标化合物 D95-2（163 mg）。ESI-MS m/z: 348.05$[M+H]^+$。

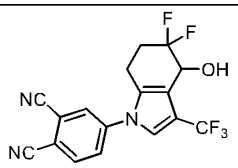
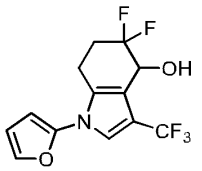
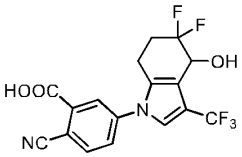
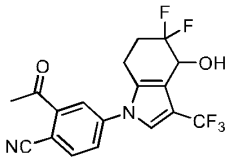
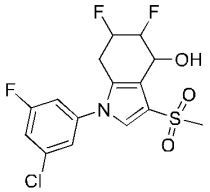
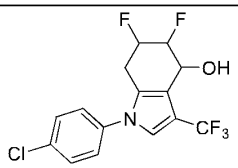
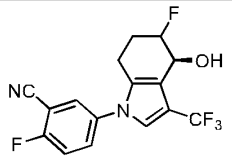
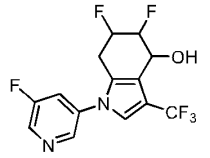
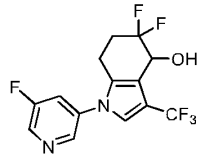
步骤 3：化合物 D95 的合成

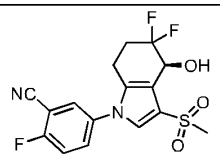
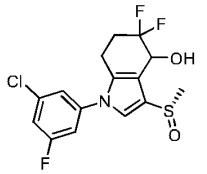
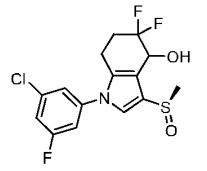
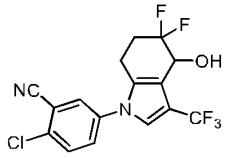
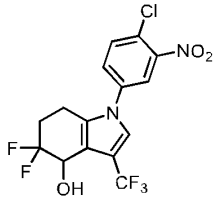
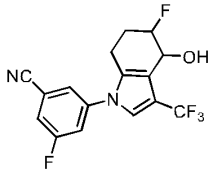
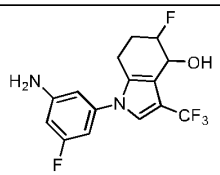
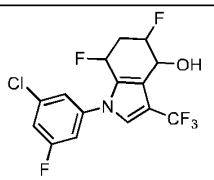
将化合物 D95-2（100 mg）加入四氢呋喃（2 mL）和水（1 mL）的混合溶液中，冰水浴，加入硼氢化钠（80 mg），室温搅拌过夜，乙酸乙酯稀释，饱和食盐水洗涤，干燥有机相，HPLC 制备纯化得目标产物 D95（50 mg）。ESI-MS m/z: 350.10$[M+H]^+$。

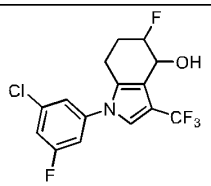
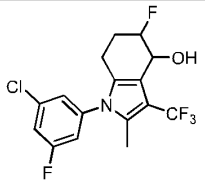
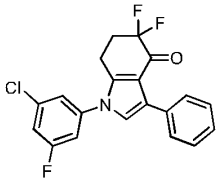
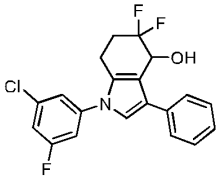
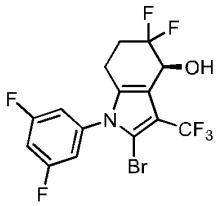
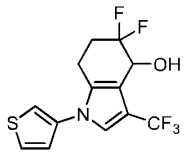
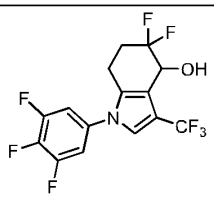
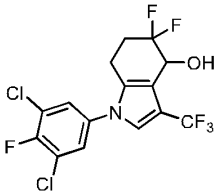
经由不同的原料和/或中间体，采用与实施例 1-实施例 108 相似的制备方法，获得如下实施例。

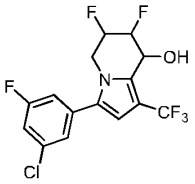
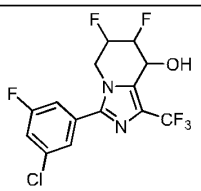
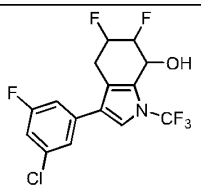
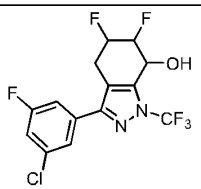
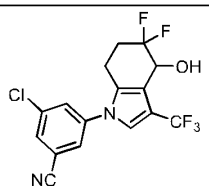
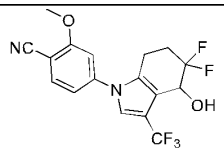
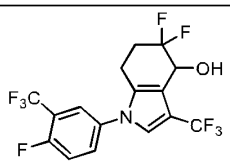
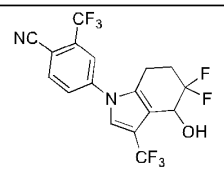
| 实施例编号 | 结构式 | 化合物名称 | ESI-MS |
|---|---|---|---|
| 109 |  | 1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-(甲磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：362.02 |
| 110 |  | 3-(5,5-二氟-4-羟基-3-(甲磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-5-氟苯甲腈 | [M+H-$H_2O$]$^+$：353.06 |
| 111 |  | 3-(3-(二氟甲基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-5-氟苯甲腈 | [M+H-$H_2O$]$^+$：325.10 |
| 112 |  | 3-(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)-5-氟苯甲腈 | [M+H-$H_2O$]$^+$：389.06 |
| 113 |  | 1-(3-氯-5-氟苯基)-3,5,5-三氟-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：302.4 |
| 114 |  | 1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-2-氰 | [M+H-$H_2O$]$^+$：377.03 |
| 115 |  | （*R*）-1-（3-氯-5-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-$H_2O$]$^+$：352.00 |

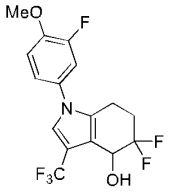
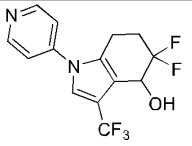
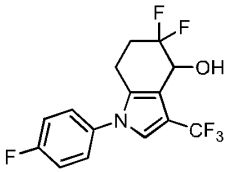
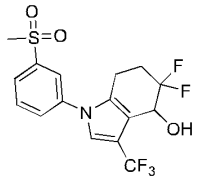
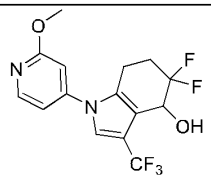
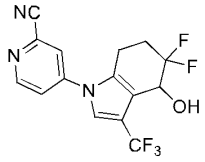
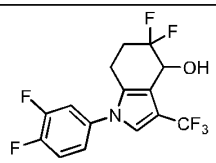
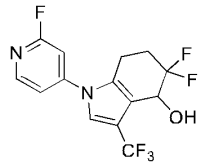
| | | | |
|---|---|---|---|
| 116 |  | （*S*）-1-（3-氯-5-氟苯基）-5,5-二氟-3-（三氟甲基）-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：352.00 |
| 117 |  | 1-（3,5-二氟苯基）-5,5-二氟-3-（甲磺酰基）-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：346.20 |
| 118 |  | 1-（3,5-二氟苯基）-5,5-二氟-3-（甲磺酰基）-1,5,6,7-四氢-4*H*-吲哚-4-酮 | [M+H]$^+$：362.18 |
| 119 |  | 3-（3-氯-5-氟苯基）-6,6-二氟-1-（三氟甲基）-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-7-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：352.10 |
| 120 |  | 1-(3-氯-4-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-$H_2O$]$^+$：352.00 |
| 121 |  | 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-氟苯腈 | [M+H-$H_2O$]$^+$：343.05 |
| 122 |  | 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-氟苯腈 | [M+H-$H_2O$]$^+$：342.95 |
| 123 |  | 5,5-二氟-1-(1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：303.09 |
| 124 |  | 2-氯-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)苯甲腈 | [M+H-$H_2O$]$^+$：358.95 |

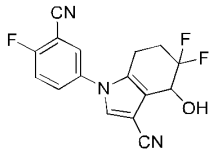
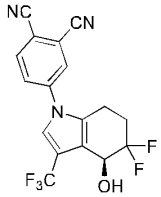
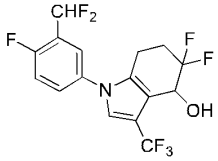
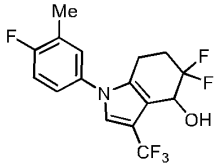
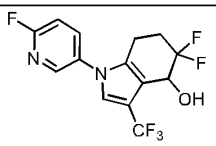
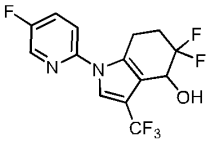
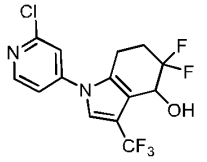
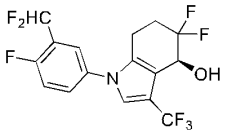
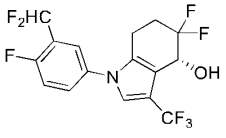
| | | | |
|---|---|---|---|
| 125 |  | 4-(5,5-二氟-4-羟基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)邻苯二甲腈 | [M+H-$H_2O$]$^+$：350.00 |
| 126 |  | 5,5-二氟-1-(呋喃-2-基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：290.06 |
| 127 |  | 2-氰基-5-(5,5-二氟-4-羟基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)苯甲酸 | [M+H-$H_2O$]$^+$：369.07 |
| 128 |  | 2-乙酰基-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)苯甲腈 | [M+H-$H_2O$]$^+$：367.09 |
| 129 |  | 1-(3-氯-5-氟苯基)-5,6-二氟-3-(甲磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：362.02 |
| 130 |  | 1-(4-氯苯基)-5,6-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：334.04 |
| 131 |  | 2-氟-5-((4*S*)-5-氟-4-羟基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)苯甲腈 | [M+H-$H_2O$]$^+$：325.17 |
| 132 |  | 5,6-二氟-1-(5-氟吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：319.00 |
| 133 |  | 5,5-二氟-1-(5-氟吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：318.95 |

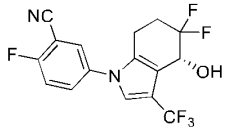
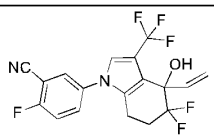
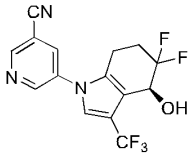
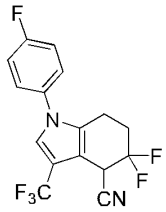
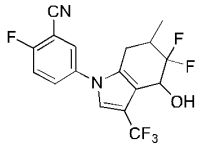
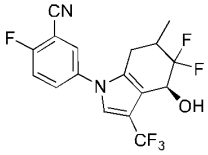
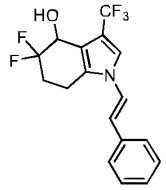
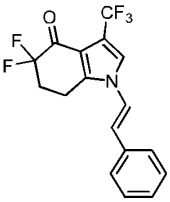
| | | | |
|---|---|---|---|
| 134 |  | (*S*)-5-(5,5-二氟-4-羟基-3-(甲磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-氟苯腈 | [M+H-$H_2O$]$^+$：352.95 |
| 135 |  | 1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-((S)-甲基亚砜基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H]$^+$：364.16 |
| 136 |  | 1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-((R)-甲基亚砜基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H]$^+$：364.13 |
| 137 |  | 2-氯-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)苯甲腈 | [M+H-$H_2O$]$^+$：359.04 |
| 138 |  | 1-(4-氯-3-硝基苯基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4- | [M+H-$H_2O$]$^+$：379.00 |
| 139 |  | 3-氟-5-(5-氟-4-羟基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)苯甲腈 | [M+H-$H_2O$]$^+$：325.00 |
| 140 |  | 1-(3-氨基-5-氟苯基)-5-氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：315.09 |
| 141 |  | 1-(3-氯-5-氟苯基)-5,7-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：352.03 |

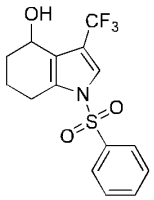
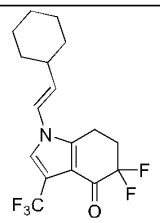
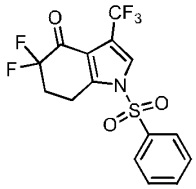
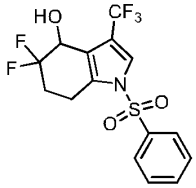
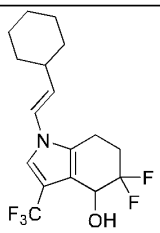
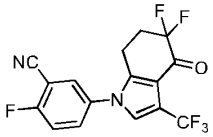
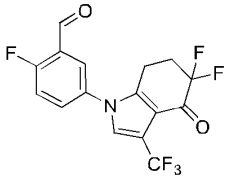
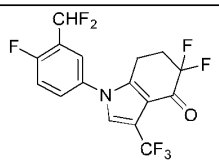
| | | | |
|---|---|---|---|
| 142 |  | 1-(3-氯-5-氟苯基)-5-氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | $[M+H-H_2O]^+$：334.11 |
| 143 |  | 1-(3-氯-5-氟苯基)-5-氟-2-甲基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | $[M+H-H_2O]^+$：348.06 |
| 144 |  | 1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-苯基-1,5,6,7-四氢-4*H*-吲哚-4-酮 | $[M+H]^+$：376.23 |
| 145 |  | 1-(3-氯-5-氟苯基)-5,5-二氟-3-苯基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | $[M+H-H_2O]^+$：360.17 |
| 146 |  | (*S*)-2-溴-1-(3,5-二氟苯基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | $[M+H-H_2O]^+$：433.93/431.94 |
| 147 |  | 5,5-二氟-1-(噻吩-3-基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | $[M+H-H_2O]^+$：306.08 |
| 148 |  | 5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1-(3,4,5-三氟苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | $[M+H-H_2O]^+$：354.15 |
| 149 |  | 1-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | $[M+H-H_2O]^+$：386.00 |

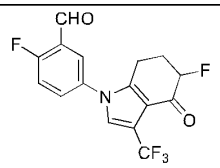
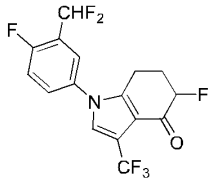
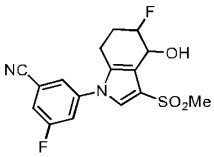
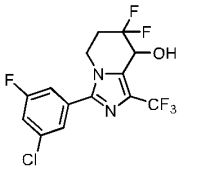
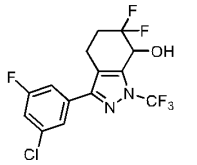
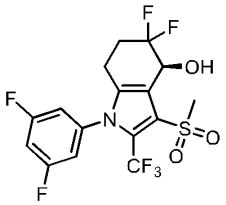
| | | | |
|---|---|---|---|
| 150 |  | 3-（3-氯-5-氟苯基）-6,7-二氟-1-（三氟甲基）-5,6,7,8-四氢吲哚基-8-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：352.03 |
| 151 |  | 3-（3-氯-5-氟苯基）-6,7-二氟-1-（三氟甲基）-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡啶-8-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：353.03 |
| 152 |  | 3-（3-氯-5-氟苯基）-5,6-二氟-1-（三氟甲基）-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-7-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：352.03 |
| 153 |  | 3-（3-氯-5-氟苯基）-5,6-二氟-1-（三氟甲基）-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哒唑-7-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：353.03 |
| 154 |  | 3-氯-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)苯甲腈 | [M+H-$H_2O$]$^+$：359.00 |
| 155 |  | 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-甲氧基苯甲腈 | [M+H-$H_2O$]$^+$：354.95 |
| 156 |  | 5,5-二氟-1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：386.12 |
| 157 |  | 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-(三氟甲基)苯甲腈 | [M+H-$H_2O$]$^+$：392.05 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 158 |  | 5,5-二氟-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：348.18 |
| 159 |  | 5,5-二氟-1-(吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：319.00 |
| 160 |  | 5,5-二氟-1-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：318.02 |
| 161 |  | 5,5-二氟-1-(3-(甲磺酰基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：378.00 |
| 162 |  | 5,5-二氟-1-(2-甲氧基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：349.35 |
| 163 |  | 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)吡啶甲腈 | [M+H-$H_2O$]$^+$：344.00 |
| 164 |  | 1-(3,4-二氟苯基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：336.23 |
| 165 |  | ,5-二氟-1-(2-氟吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：337.00 |

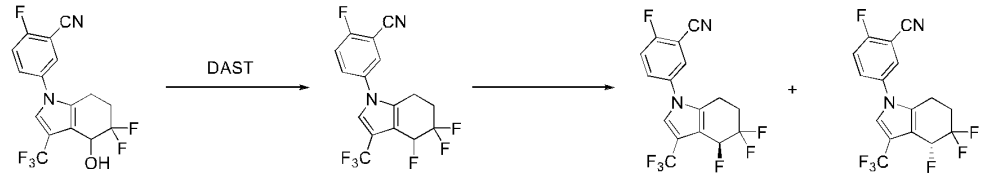
| | | | |
|---|---|---|---|
| 166 |  | 1-(3-氰基-4-氟苯基)-5,5-二氟-4-羟基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-3-腈 | [M+H-$H_2O$]$^+$：299.95 |
| 167 |  | (*S*)-4-(5,5-二氟-4-羟基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)邻苯二甲腈 | [M+H-$H_2O$]$^+$：350.00 |
| 168 |  | 1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：368.00 |
| 169 |  | 5,5-二氟-1-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：332.30 |
| 170 |  | 5,5-二氟-1-(6-氟吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：319.15 |
| 171 |  | 5,5-二氟-1-(5-氟吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：319.15 |
| 172 |  | 1-(2-氯吡啶-4-基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：335.00 |
| 173 |  | (*S*)-1-(3-(二氟甲基)-4-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+HCOOH -H]$^-$：430.05 |
| 174 |  | (*R*)-1-(3-(二氟甲基)-4-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+HCOOH -H]$^-$：430.2 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 175 |  | (*R*)-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-对氟苯甲腈 | [M+HCOOH -H]$^-$：405.07 |
| 176 |  | 5-(5,5-二氟-4-羟基-3-(三氟甲基)-4-乙烯基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-对氟苯甲腈 | [M+H-$H_2O$]$^+$：369.20 |
| 177 |  | (*S*)-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)烟腈 | [M+H]$^+$：344.07 |
| 178 |  | 5,5-二氟-1-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-甲腈 | [M+H]$^+$：345.06 |
| 179 |  | 5-(5,5-二氟-4-羟基-6-甲基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-对氟苯甲腈 | [M+H-$H_2O$]$^+$：357.00 |
| 180 |  | 5-((4*S*)-5,5-二氟-4-羟基-6-甲基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-对氟苯甲腈 | [M+H-$H_2O$]$^+$：357.02 |
| 181 |  | (*E*)-5,5-二氟-1-苯乙烯基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | [M+H-$H_2O$]$^+$：326.09 |
| 182 |  | (*E*)-5,5-二氟-1-苯乙烯基-3-(三氟甲基)-1,5,6,7-四氢-4*H*-吲哚-4-酮 | [M+H]$^+$：342.12 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 183 |  | 1-(苯磺酰基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | $[M+H]^+$：346.03 |
| 184 |  | (*E*)-1-(2-环己基乙烯基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1,5,6,7-四氢-4*H*-吲哚-4-酮 | $[M+H]^+$：348.13 |
| 185 |  | 5,5-二氟-1-(苯磺酰基)-3-(三氟甲基)-1,5,6,7-四氢-4*H*-吲哚-4-酮 | $[M+H]^+$：380.03 |
| 186 |  | 5,5-二氟-1-(苯磺酰基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | $[M+H-H_2O]^+$：364.04 |
| 187 |  | (*E*)-1-(2-环己基乙烯基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-4-醇 | $[M+H-H_2O]^+$：332.15 |
| 188 |  | 5-(5,5-二氟-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-对氟苯甲腈 | $[M+H]^-$：359.05 |
| 189 |  | 5-(5,5-二氟-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)-2-氟苯甲醛 | $[M+H]^-$：362.06 |
| 190 |  | 1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1,5,6,7-四氢-4*H*-吲哚-4-酮 | $[M-H]^-$：382.06 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 191 |  | 2-氟-5-(5-氟-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)苯甲醛 | $[M+H]^+$：344.06 |
| 192 |  | 1-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5-氟-3-(三氟甲基)-1,5,6,7-四氢-4*H*-吲哚-4-酮 | $[M-H]^-$：364.07 |
| 193 |  | 3-氟-5-(5-氟-4-羟基-3-(甲磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哚-1-基)苯甲腈 | $[M+H-H_2O]^+$：335.07 |
| 194 |  | 3-（3-氯-5-氟苯基）-7,7-二氟-1-（三氟甲基）-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡啶-8-醇 | $[M+H-H_2O]^+$：353.07 |
| 195 |  | 3-（3-氯-5-氟苯基）-6,6-二氟-1-（三氟甲基）-4,5,6,7-四氢-1*H*-吲哒唑-7-醇 | $[M+H-H_2O]^+$：353.07 |
| 204 |  | (*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-1*H*-吲哚-4-醇 | $[M+H-H_2O]^+$：414.04 |

实施例 196 和实施例 197（S）-2-氟-5-（4,5,5-三氟-3-（三氟甲基）-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-1-基）苯甲腈（化合物 D54，假定）和（R）-2-氟-5-（4,5,5-三氟-3-（三氟甲基）-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-1-基）苯甲腈（化合物 D55，假定）的合成



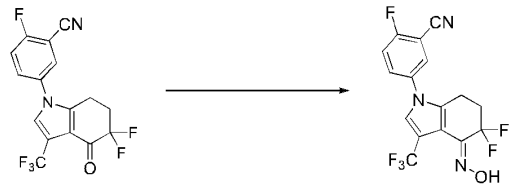

步骤 1: 化合物 D54-1 的合成

氮气保护下，将 A58（360 mg）溶于 20 mL 二氯甲烷中，冰浴下缓慢滴入 DAST（412 mg），0℃下反应 2 小时，加入冰水淬灭，依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩得粗产物，粗产物经柱层析（EA/PE=1:3）纯化，得目标化合物 D54-1（285 mg)。ESI-MS m/z:362.30$[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 D54 和 D55 的合成

化合物 D54-1 经化合物 D54-1 经手性制备柱分离（柱型号 Daicel CHIRALPAK® IF 250*20 mm, 5μm，流动相 A：正己烷，流动相 B：乙醇；流动相 A:流动相 B=85:15（V/V），检测波长 254 nm；流速：15 mL/min；柱温：RT；运行时间：28 min）分离纯化，得到实施例 D54 为第一个洗脱峰，Rt=16.5min，ESI-MS m/z: 325.00 $[M+H-H_2O]^+$；$^1$H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.14 – 8.16 (m, 1H), 7.89-7.92 (m, 1H), 7.73 – 7.67 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.23 (d, $J$ = 6.0 Hz, 1H), 4.88 – 4.70 (m, 2H), 2.56 – 2.76 (m, 2H), 2.23 – 2.13 (m, 1H), 1.85 – 1.92 (m, 1H)；实施例 D55 为第二个洗脱峰，Rt=20 min，ESI-MS m/z: 325.00 $[M+H-H_2O]^+$。

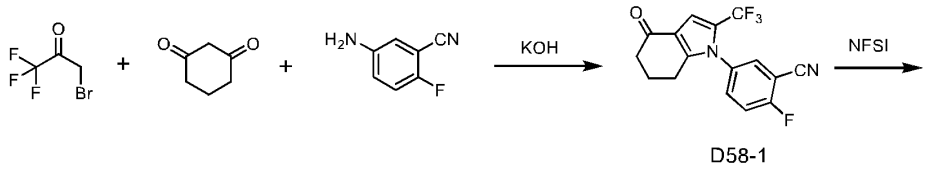
实施例 198（Z）-5-（5,5-二氟-4-（羟基亚氨基）-3-（三氟甲基）-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-1-基）-2-氟苯甲腈（化合物 D56）的合成

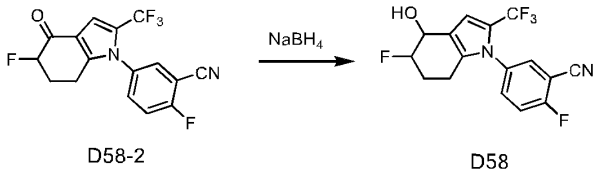



步骤 1：化合物 D56 的合成

将化合物 A58（36 mg）和盐酸羟胺（14 mg）溶于 10 mL 乙醇中，回流 5 小时后浓缩得粗产物，粗产物经 Pre-TLC（EA/PE=1:3）纯化，得目标化合物 D56（16 mg)。ESI-MS m/z:392.08 $M+H-H_2O]^+$。

实施例 199 2-氟-5-（5-氟-4-羟基-2-（三氟甲基）-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-1-基）苯甲腈（D58）的合成




步骤 1：化合物 D58-1 的合成

冰浴下将 1,3-环己烷二酮（1.10 g）溶于氢氧化钾（0.57 g）的水溶液（4 mL）中，滴入 3-溴-1,1,1-三氟丙酮（1.84 g）的甲醇（10 mL）溶液，搅拌 2 小时后将甲醇旋干，加入水（5 mL）和 2-氟-5-氨基苯腈 （1.2 g）调节 pH 至 0 回流 14 小时。将反应液旋干用乙酸乙酯萃取，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=1:3）纯化得目标化合物 D58-1（254 mg , 8%）。ESI-MS m/z: 323.07$[M+H]^+$。$^1H$ NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (dd, *J* = 14.2, 11.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 2.57-2.44 (m, 4H), 2.22-2.12 (m, 2H)。

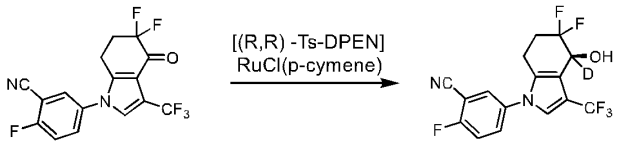
步骤 2：化合物 D58-2 的合成

在氮气保护下，将化合物 D58-1（60 mg）和 NFSI （90 mg）溶于四氢呋喃（2.00 mL），降温至-78 ℃加入二异丙基氨基锂（0.20 mL , 2.00 mol/L）搅拌 2 小时。饱和氯化铵淬灭，乙酸乙酯萃取，浓缩得粗产物，粗产物经柱层析纯化（EA/PE=1:2），得目标化合物 D58-2（40 mg , 59%）。ESI-MS m/z: 341.06$[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 D58 的合成

将化合物 D58-2（40 mg）溶解于甲醇（1 mL）和四氢呋喃（1 mL）的混合溶剂中，冰浴下加入加入硼氢化钠（10 mg）后室温搅拌 2 小时。加入水和乙酸乙酯，有机相浓缩得粗产物，粗产物经柱层析纯化（EA/PE=1:2），得目标化合物 D58（20 mg）。ESI-MS m/z: 336.20$[M+H-H_2O]^+$。

实施例 200 (S)-5-(5,5-二氟-4-羟基-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-1-基-4-d)-2-对氟苯甲腈（化合物 D74）的合成

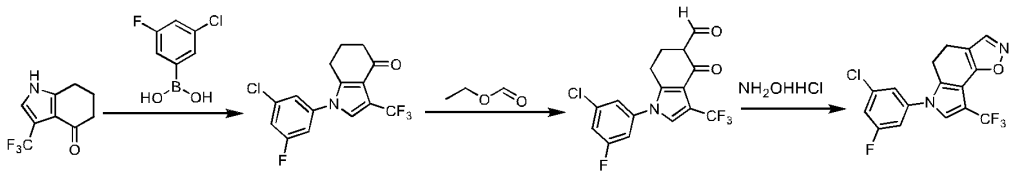



A61-1 D74

步骤 1：化合物 D74 的合成

将化合物 A61-1（120 mg）溶解于二氯甲烷中（3 mL），加入氘代甲酸（0.04 mL）和三乙胺（0.1 mL），将反应混合物氮气鼓泡，加入[(R,R) -Ts-DPEN]RuCl(p-cymene)（22 mg）氮气保护室温搅拌过夜，浓缩，粗产物经 Prep-TLC(EA/PE=1:3）纯化，得目标化合物 D74（70 mg，ee>96%）。ESI-MS m/z: 406.07$[M+HCOOH-H]^-$。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.22 (dd, $J$ = 5.4, 2.7 Hz, 1H), 8.02 – 7.85 (m, 1H), 7.80 – 7.49 (m, 2H), 6.16 – 5.82 (m, 1H), 2.86 – 2.60 (m, 2H), 2.42 – 2.26 (m, 1H), 2.26 – 2.06 (m, 1H)。

实施例 201 6-(3-氯-5-氟苯基)-8-(三氟甲基)-5,6-二氢-4H-异恶唑并[5,4-e]吲哚（化合物 D100）的合成




M3-1 D100-1 D100-2 D100

步骤 1：化合物 D100-1 的合成

将化合物 M3-1（203 mg）溶于 DCM 中（20 mL），加入醋酸铜(180 mg），3-氯-5-氟苯硼酸（261 mg）和 TEA（202 mg），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 Pre-

TLC（EA/PE=1:3）纯化，得目标化合物 D100-1（275 mg）。ESI-MS m/z: 332.05[M+H]$^+$。

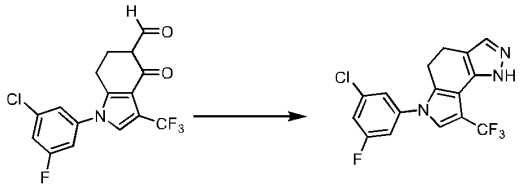
步骤 2：化合物 D100-2 的合成

在氮气保护下，将化合物D100-1（100 mg）溶于乙醇（5 mL）中，冷却至 0 ℃，加入乙醇钠（20 mg ）搅拌10分钟后滴加甲酸乙酯（23 mg），去掉冰浴室温搅拌过夜。反应液旋干用乙酸乙酯稀释，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=1:3）纯化，得目标化合物D100-2（35 mg）。ESI-MS m/z: 360.17[M+H]$^+$。

步骤 3：化合物 D100 的合成

将化合物 D100-2（100 mg）溶于乙酸中（5 mL），加入盐酸羟胺（23 mg）室温下搅拌 5 小时。反应液倒入水中用乙酸乙酯萃取，饱和食盐水洗涤两次，干燥，浓缩得粗产物，粗产物经 Pre-TLC（EA/PE=1:3）纯化，得目标化合物 D100（42 mg）。ESI-MS m/z: 357.12[M+H]$^+$。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.49 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.67 – 7.56 (m, 3H), 2.96 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 8.5 Hz, 2H)。

实施例 202 6-(3-氯-5-氟苯基)-8-(三氟甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯[2,3-*g*]吲唑（化合物 D101）的合成




D100-2 D101

步骤 1：化合物 D101 的合成

将化合物 D100-2（100 mg）溶于乙酸中（5 mL），加入水合肼（30 uL）室温下搅拌 5 小时。反应液倒入水中用乙酸乙酯萃取，饱和食盐水洗涤两次，干燥，浓缩得粗产物，粗产物经 Pre-TLC（EA/PE=1:3）纯化，得目标化合物 D101（30 mg）。ESI-MS m/z: 356.12[M+H]$^+$。

**部分示例性化合物的 $^1$H NMR 数据如下所示：**

$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.13-8.11 (m, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.74 – 7.62 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.89 (d, $J$ = 6.4 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H),4.31-4.27 (m, 1H), 2.84 – 2.77 (m, 1H), 2.80 – 2.74 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.12 (s, 1H) （实施例 5）。

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.94 – 4.88 (m, 1H), 2.85 – 2.78 (m, 1H), 2.74 – 2.67 (m, 1H), 2.63 – 2.40 (m, 2H), 2.26 – 2.16 (m, 1H) （实施例 7）。

$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.67 (s, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 3H), 6.07 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.59 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 2.91 – 2.69 (m, 2H), 2.44 – 2.23 (m, 1H), 2.17 – 2.12 (m, 1H) （实施例 8）。

$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.59-7.42 (m, 6H), 6.01 (d, J = 6.8 Hz, 1H),4.59(q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.81-2.60 (m, 2H), 2.46-2.29 (m, 1H), 2.16-2.09 (m, 1H) （实施例 9）。

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.25 (dt, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.88 – 4.82(m, 1H), 2.80 – 2.70 (m, 1H), 2.66 – 2.59 (m, 1H), 2.55 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 2.51 – 2.12 (m, 2H) （实施例 12）。

$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.96 (s, 1H), 7.62 – 7.47 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.09 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.69 – 2.58 (m, 2H) （实施例 15）。

$^1$H NMR (500 MHz, DMSO) δ7.33 – 7.17 (m, 3H), 7.07 (d, $J$ = 2.9 Hz, 1H), 6.23 (d, $J$ = 3.0 Hz, 1H), 5.69 (d, $J$ = 6.6 Hz, 1H), 4.61 – 4.53 (m, 1H), 2.92 – 2.75 (m, 2H), 2.41 – 2.24 (m, 1H), 2.20 – 2.08 (m , 1H) （实施例 34）。

$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.14-8.13 (m, 1H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.69 (t, $J$ = 9.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.78 (d, $J$ = 6.3 Hz, 1H), 4.70-4.68 (m, 1H), 2.50 – 2.38 (m, 1H), 1.92 – 1.85 (m, 1H), 1.82 – 1.68 (m, 2H), 1.71 – 1.63 (m, 1H) （实施例 46）。

$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.53 – 7.45 (m, 3H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.33 (d, $J$ = 3.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, $J$ = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.01 (d, $J$ = 6.5 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.60 (d, $J$ = 6.2 Hz, 1H), 2.90 (ddd, $J$ = 17.0, 11.3, 6.3 Hz, 1H), 2.80 (dd, $J$ = 16.2, 6.4 Hz, 1H), 2.19 – 2.11 (m, 1H) （实施例 48）。

$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.53 – 7.45 (m, 3H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.33 (d, $J$ = 3.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, $J$ = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.01 (d, $J$ = 6.5 Hz, 1H), 5.75 (s,

1H), 4.60 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.90 (ddd, *J* = 17.0, 11.3, 6.3 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 16.2, 6.4 Hz, 1H), 2.19 – 2.11 (m, 1H) （实施例 59）。

$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.67 (s, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 3H), 6.07 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.67 – 4.52 (m, 1H), 2.93 – 2.69 (m, 2H), 2.44 – 2.27 (m, 1H), 2.19 – 2.10 (m, 1H) （实施例 64）。

$^1$H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.30 – 8.24 (m, 1H), 8.04 – 7.98 (m, 1H), 7.81 – 7.68 (m, 2H), 6.13 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.70 – 4.60 (m, 1H), 2.89 – 2.70 (m, 2H), 2.50 – 2.31 (m, 1H), 2.25 – 2.13 (m, 1H) （实施例 95）。

$^1$H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.75 – 7.58 (m, 3H), 6.22 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.58 – 4.50 (m, 1H), 2.70 – 2.52 (m, 2H), 2.43 – 2.24 (m, 1H), 2.20 – 2.10 (m, 1H) （实施例 106）。

$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.69 (s, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 3H), 6.37 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.82 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.85 – 2.79 (m, 1H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.29 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.16 (s, 1H) （实施例 109）。

$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.68 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.60 – 7.40 (m, 3H), 6.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.59 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.88 – 2.81 (m, 1H), 2.84 – 2.70 (m, 2H), 2.42 – 2.38 (m, 1H)，2.17 – 2.12 (m, 1H) （实施例 115）。

$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.96 (s, 1H), 7.62 – 7.47 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.09 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.69 – 2.58 (m, 2H) （实施例 118）。

$^1$H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.88– 7.84(m, 1H), 7.67 – 7.48 (m, 3H), 6.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.62 – 4.55 (m, 1H), 2.84 – 2.62 (m, 2H), 2.44 – 2.26 (m, 1H), 2.20 – 2.10 (m, 1H) （实施例 120）。

$^1$H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.88– 7.84(m, 1H), 7.67 – 7.48 (m, 3H), 6.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.62 – 4.55 (m, 1H), 2.84 – 2.62 (m, 2H), 2.44 – 2.26 (m, 1H), 2.20 – 2.10 (m, 1H) （实施例 124）。

$^1$H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.83 – 7.70 (m, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 2H), 7.36 – 7.42 (m, 1H), 6.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.52 – 4.55 (m, 1H), 2.80 – 2.60 (m 2H), 2.45 – 2.26 (m, 1H), 2.20 – 2.05 (m, 1H) （实施例 137）。

$^1$H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.59 – 7.49 (m, 3H), 7.37 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.62 – 4.53 (m, 1H), 2.76 – 2.59 (m, 2H), 2.44 – 2.27 (m, 1H), 2.18 – 2.08 (m, 1H) （实施例 160）。

$^1$H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.83 – 7.70 (m, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 2H), 7.36 – 7.42 (m, 1H), 6.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.52 – 4.55 (m, 1H), 2.80 – 2.60 (m 2H), 2.45 – 2.26 (m, 1H), 2.20 – 2.05 (m, 1H) （实施例 164）。

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (m, 7.56-7.54, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.04-6.82 (m, 1H), 4.93 (q, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.78 – 2.72 (m, 1H), 2.66 – 2.61(m, 1H), 2.55 – 2.42 (m, 2H), 2.25 – 2.17 (m, 1H) （实施例 168）。

$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.10 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 9.05 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.63 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.60 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.86-2.72 (m, 2H), 2.16 (s, 1H) （实施例 177）。

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 – 7.45 (m, 2H), 7.32 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.92 (q, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.55 – 2.43 (m, 2H), 2.38-2.28(m, 1H), 2.24 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 0.02 (d, *J* =34.9 Hz, 3H) （实施例 179）。

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.35 (m, 5H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.96 – 2.80 (m, 2H), 2.63 – 2.46 (m, 1H), 2.45 – 2.41 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 1H) （实施例 181）。

$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.30-8.28 (m, 1H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.71-5.61 (m, 1H), 2.92 – 2.76 (m, 2H), 2.43 – 2.36 (m, 2H) （实施例 196）。

## 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 $IC_{50}$＞1.5μM。

表 1

| 实施例编号 | $IC_{50}$（μM） | 实施例编号 | $IC_{50}$（μM） |
|---|---|---|---|
| 5 | B | 109 | A |
| 6 | B | 116 | 0.0277 |
| 7 | 0.0307 | 120 | 0.0389 |
| 12 | 0.0675 | 121 | 0.031 |
| 13 | A | 122 | 0.0426 |
| 15 | 0.0188 | 124 | 0.0085 |
| 19 | A | 125 | 0.034 |
| 20 | A | 130 | A |
| 22 | 0.0554 | 131 | A |
| 24 | A | 132 | A |
| 29 | C | 133 | B |
| 37 | A | 134 | A |
| 41 | B | 137 | 0.0421 |
| 48 | 0.0456 | 139 | A |
| 51 | B | 141 | A |
| 53 | A | 142 | A |
| 54 | B | 145 | C |
| 64 | A | 148 | A |
| 68 | A | 154 | A |
| 69 | 0.0442 | 156 | 0.0156 |
| 70 | 0.0454 | 160 | 0.0461 |
| 71 | 0.0138 | 164 | A |
| 75 | A | 167 | A |
| 76 | A | 168 | 0.0084 |
| 77 | 0.0162 | 170 | B |
| 88 | D | 173 | 0.0178 |
| 90 | D | 174 | B |
| 92 | D | 178 | A |
| 93 | D | 179 | B |
| 95 | 0.0145 | 180 | B |
| 96 | A | 181 | C |
| 97 | A | 190 | B |
| 100 | A | 193 | A |
| 103 | 0.0441 | 196 | A |
| 104 | 0.0062 | 197 | A |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 106 | A | 200 | 0.0056 |
| 107 | A | 201 | D |
| 108 | A | 202 | D |

**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，链霉素清洗细胞终止消化。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 $IC_{50}$≤0.5μM；B 表示 0.5 μM＜$IC_{50}$≤ 1.5μM；C 表示 1.5μM＜$IC_{50}$≤10μM，D 表示 $IC_{50}$＞1.5μM。

表 2

| **实施例编号** | **$IC_{50}$（μM）** | **实施例编号** | **$IC_{50}$（μM）** |
|---|---|---|---|
| 7 | 0.0577 | 106 | A |
| 12 | A | 116 | 0.0532 |
| 15 | A | 120 | 0.0757 |
| 19 | A | 121 | 0.0985 |
| 20 | A | 124 | A |
| 37 | A | 125 | A |
| 48 | A | 131 | A |
| 64 | A | 148 | A |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 69 | 0.067 | 156 | 0.0705 |
| 70 | 0.0842 | 167 | 0.0699 |
| 75 | A | 168 | 0.0305 |
| 95 | 0.0376 | 173 | 0.0159 |
| 103 | A | 196 | A |
| 104 | 0.0220 | 200 | 0.0335 |

**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 处眼眶取血。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。