

## 含二氮杂亚基磺酰结构化合物的药物组合物在治疗贫血相关疾病中的用途

### 技术领域

本发明属于医药技术领域，具体涉及一种含二氮杂亚基磺酰结构化合物的药物组合物在治疗贫血相关疾病中的用途。

### 背景技术

正常生理条件下，人体通过成熟红细胞的血红蛋白携带和传递氧到达组织器官。糖酵解在维持红细胞(RBC)寿命，形态和功能中发挥了重要作用。

$\beta$ -地中海贫血是一种常染色体隐性遗传疾病，由于  $\beta$ -链基因的点突变或缺失， $\beta$ -链的合成受到部分或完全抑制， $\alpha$ -链与  $\beta$ -链比例失衡， $\alpha$ -链聚集在细胞膜附近形成不溶性半色素，导致 RBC 携氧总量减少，同时游离血红素和铁增多，使得活性氧 (ROS) 水平增加，氧化细胞膜蛋白和脂质，导致细胞溶解和过早凋亡，并抑制 RBC 分化和成熟阶段。因此， $\beta$ -地中海贫血患者 RBC 消耗更多的 ATP，这是 RBC 寿命缩短和溶血增加的关键因素 (Int J Mol Sci 22, 7229 (2021))。 $\beta$ -地中海贫血患者临床表现各异，从无症状、非输血依赖型  $\beta$ -地中海贫血 (NTDT)、到输血依赖型  $\beta$ -地中海贫血 (TDT)，主要与  $\beta$ -链缺失程度有关，TDT 患者几乎不产生 HbA，通常在 HbF 转变为 HbA 后出现贫血。据估计，世界约 5% 的人口有至少一个  $\beta$ -地中海贫血基因变异，全球约有 300,000 名  $\beta$ -地中海贫血患者，分布在地中海沿岸和整个东南亚地区 (N Engl J Med 371, 1908-1916 (2014))，我国主要分布于长江以南地区。2017 年，一项 Meta 分析结果显示， $\beta$ -地中海贫血在中国内地发病率为 2.21% (Sci Rep 7, 920 (2017))。

镰刀型细胞贫血 (SCD) 是一种常染色体遗传血红蛋白病，由于  $\beta$ -肽链第 6 位的谷氨酸被缬氨酸替代，使血红蛋白 S (HbS) 脱氧时易聚合形成镰刀形红细胞。临床表现为慢性溶血性贫血、慢性局部缺血导致的器官组织损害、脾梗塞、易感染和血管闭塞危象 (VOCs) (Lancet 376, 2018-2031 (2010))。SCD 突变基因分布于世界各地，包括非裔美国人 (约 7%-10%)、撒哈拉以南非洲 (30%)、地中海国家 (尤其是希腊)、中东 (0.2% -27%) 和印度 (13%) 等地区 (J Neonatal Screen 4,31 (2018))。总体而言，估计 SCD 在全球流行率约为 3 亿人 (Engl J Med 375, 435-442 (2016))。 $\beta$ -地中海贫血和 SCD 患者中， $\alpha$ -/非  $\alpha$ -链比例失衡导致无效红细胞生成 (ineffective erythropoiesis, IE)，引发红细胞前体凋亡，导致贫血、脾肿大，同时肝铁调素 (hepcidin) 的产生减少，从而导致全身铁过载。IE 是  $\beta$ -地中海贫血的主要发病机制和病理特征，在  $\beta$ -地中海贫血患者骨髓中，红细胞前体含量约为正常人的 6 倍，细胞凋亡率约为 4 倍 (Int J Mol Sci 22, 7229 (2021))。此外，SCD 患者循环红细胞的寿命缩短，体内也出现晚期成红细胞死亡。

丙酮酸激酶缺乏症 (PKD) 是一种遗传性红细胞糖酵解酶功能性缺失的疾病，引起非球形红细胞溶血性贫血。以上都属于常染色体隐性遗传病，均引起血红蛋白 (Hb) 降低，携氧功能改变，红细胞寿命缩短，引发先天性贫血。

骨髓增生异常综合症 (MDS) 是起源于造血干细胞的一组异质性髓系克隆性疾病，特点是髓系细胞分化及发育异常，表现为无效造血、进行性血细胞减少、造血功能衰竭，其中，低风险骨髓增生异常综合症 (LR-MDS) 患者的主要症状是贫血，以造血功能异常、向高风险性急性髓系白血病 (AML) 转化为特征。

针对  $\beta$ -地中海贫血、镰刀型细胞贫血 (SCD)、丙酮酸激酶缺乏症 (PKD) 和低风险骨髓增生异常综合症 (LR-MDS) 等贫血相关疾病，造血干细胞 (hematopoietic stem cell, HSC) 移植是目前唯一治愈性措施，但受到供体可用性和移植后免疫抑制及相对较高治疗费用的限制，

适合该疗法的患者占比很小。支持性治疗包括输血、补充叶酸、脾切除和施用铁螯合剂减少铁过载等，针对改善  $\alpha$ -/非  $\alpha$ -链比例失衡引起的 IE，目前正在研究的治疗手段包括基因、蛋白、小分子化合物治疗这三方面。

在基因治疗方面，2018 年报道了 22 例 TDT 患者使用编码 T87Q 变异型 Lenti Globin BB305 载体的自体 HSC，临床获益显著，但无法完全治愈 (N Engl J Med 378, 1479-1493 (2018))。另外，基于 CRISPR-Cas9 技术，用 CTX001 抑制 BCL11A 来诱导 HbF，在严重 SCD 患者中可以减少其输血次数 (N Engl J Med 384, 252-260 (2021))。

重组融合蛋白 Luspatercept (ACE-536)，2019 年获批用于 TDT 成人患者的治疗，Luspatercept 能与转化生长因子 TGF  $\beta$  超家族配体结合，抑制 SMAD2/3 通路，促进 RBC 成熟，减少患者的输血次数 (J Cell Mol Med 24, 6162-6177 (2020))。FDA 已批准的针对 P-选择素的单克隆抗体 Crizanlizumab，用于通过减少内皮细胞和循环血细胞之间的相互作用来降低 VOCs 发生频率，但不能改变 HbS 聚合 (J Pain Res 14, 849-856 (2021))。

尽管目前有以上多种治疗选择，但造血干细胞移植、基因治疗、重组融合蛋白治疗、输血配合铁螯合剂治疗，这些治疗方式普遍存在手术并发症风险、经济负担高、影响患者生活质量等不足，仍有大量需求未得到满足。相比较下，化学小分子药物治疗具有独特的临床优势。

小分子化合物中，Janus 激酶 2 抑制剂 Ruxolitinib 在  $\beta$ -地中海贫血小鼠模型上可以改善 IE、减小脾脏肿大 (Blood 131, 263-265 (2018))。Bitopertin (RO-4917838)，是一种可口服的强效、高选择性的甘氨酸转运蛋白 1 抑制剂，能改善  $\beta$ -地中海贫血患者的贫血和溶血，提高 RBC 体内存活率 (Br J Haematol 194, 474-477 (2021))。具有口服活性的小分子铁转运蛋白抑制剂 VIT-2763，通过抑制 hepcidin 与铁转运蛋白结合，阻滞铁外流 (J Clin Invest 130, 491-506 (2020))。诱导 HbF 的持续产生可以缓解  $\beta$ -链异常患者的临床症状，如羟基脲 (HU)，临床上用于 SCD 治疗，能刺激 HbF 产生、减少 HbS 聚合，但 HU 会抑制骨髓功能。IMR-687，一种磷酸二酯酶 (PDE9) 抑制剂，通过抑制 PDE9，增加细胞内 cGMP 水平并刺激 HbF 产生，在 SCD 临床前模型中疗效明显 (Haematologica 105, 623-631 (2020))。

丙酮酸激酶 (pyruvate kinase, PK) 是糖酵解的一个关键酶，催化磷酸烯醇式丙酮酸转化为烯醇式丙酮酸，并产生三磷酸腺苷 (ATP)。ATP 有效的生成可以维持红细胞功能和膜完整性以及满足清除多余的珠蛋白链的能量需求，当 ATP 供应无法满足地中海贫血红细胞代谢需求时，会引起细胞过早死亡，最终导致红细胞生成无效和溶血。因此，通过激发 PKR 以增加红细胞中的 ATP，有望在 PKR 缺乏的  $\beta$ -地中海贫血、镰刀型细胞贫血 (SCD)、丙酮酸激酶缺乏症 (PKD) 和低风险骨髓增生异常综合症 (LR-MDS) 等血红蛋白病患者治疗中发挥积极作用。

目前以 PKR 为作用靶点的小分子药物研究文献相继被披露，但相比于其他热门靶点，其研究相对仍然较少，主要如下：

Mitapivat (AG-348)，一种口服小分子变构激动剂，其在 PKR 缺乏患者的临床试验中显示出有效性和安全性 (N Engl J Med 381, 933-944 (2019))。Mitapivat 于 2022 年 2 月被美国 FDA 批准上市，用于治疗 PK 缺乏的成年人贫血。目前正在进行针对地中海贫血和镰刀型细胞贫血症的临床 III 期研究。已完成的临床 II 期研究显示药效良好，第 12 周时，92.3% 的患者实现 HGB 增加 1.0 g/dL，平均增加 1.34 g/dL，溶血性和红细胞生成标志物改善。有研究表明 LR-MDS 患者的糖酵解功能障碍和获得性 PK 缺乏，PK 激活可以提高红细胞能量并解决无效的红细胞生成问题，第二代化合物 AG-946 对于 LR-MDS 患者贫血症状的临床 II 期研究正在进行中。

FORMA Therapeutics Inc 在 WO2018175474、WO2020061255 公开了一种作为 PKR 激动剂的吡咯并吡咯化合物。

Global Blood Therapeutics Inc 在 WO2021202796 中公开了一种作为丙酮酸激酶激活剂的吡咯烷并吡啶化合物。

Agios Pharmaceuticals Inc 在 WO2012083246、WO2011002817、WO2012092442、WO2014139325 等中公开了作为丙酮酸激酶调节剂的氮杂环丁烷芳基磺酰胺衍生物化合物。

## 发明内容

本发明的申请人在先的国际申请 PCT/CN2022/140731(国际申请日 2022 年 12 月 21 日)中提供了一种新颖的含二氮杂亚基磺酰结构的化合物。该在先的国际申请 PCT/CN2022/140731 的全部内容在此引入本发明中，作为本发明的一部分。

在 PCT/CN2022/140731 所提供的新颖化合物的基础上，本发明人进行了进一步的扩展研究，提供了含有所述新颖化合物的药物组合物在贫血相关疾病的治疗和预防方面的新应用。

虽然在先的国际申请 PCT/CN2022/140731 已通过引述方式将全部内容纳入本发明，但出于更清楚完整的角度考虑，本发明中还通过下文结构描述以及后文具体实施例制备和表征对所述新颖化合物进行详细记载。所述国际申请 PCT/CN2022/140731 中所记载的通式化合物以及具体实施例的化合物在本申请中被称为“本发明化合物”。

正如本申请的生物活性试验所证实的，本发明化合物在体外酶学试验中对 PKR 有较好的激动活性，在 *ex vivo* 试验中也能够明显激活健康人、 $\beta$ -地中海贫血患者红细胞中的 PKR 活性，且显著提高生物标志物 ATP 的浓度，降低 2,3-DPG 浓度。进一步的在野生型小鼠体内试验中也观察到同样的药效作用。此外，在贫血小鼠模型中，也可提高血红蛋白含量、提高 ATP 浓度，降低 2,3-DPG 浓度，并在大鼠、小鼠、犬中口服吸收良好。由此，预期本发明化合物在  $\beta$ -地中海贫血、镰刀型细胞贫血(SCD)、丙酮酸激酶缺乏症(PKD)、骨髓增生异常综合征(MDS)等贫血相关疾病的治疗或预防方面具有重要的开发价值和应用潜力。

因此，第一方面，本发明提供了用作 PKR 激动剂的包含本发明化合物和药学上可接受赋形剂的药物组合物。

第二方面，本发明提供了用于预防或治疗贫血相关疾病的包含本发明化合物和药学上可接受赋形剂的药物组合物。

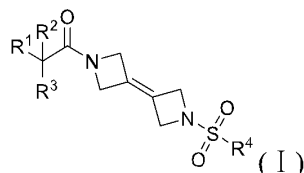
第三方面，本发明提供了包含本发明化合物和药学上可接受赋形剂的药物组合物在制备用于预防或治疗贫血相关疾病的药物中的用途。

第四方面，本发明提供了预防或治疗贫血相关疾病的方法，所述方法包括向有需要的个体施用有效量的包含本发明化合物和药学上可接受赋形剂的药物组合物。

特别地，以上所述的贫血相关疾病包括丙酮酸激酶缺乏症(PKD)、骨髓增生异常综合征(MDS)、血红蛋白病、镰刀型细胞贫血(SCD)、 $\beta$ -地中海贫血、遗传性非球形细胞溶血性贫血、溶血性贫血、遗传性球形红细胞增多症、遗传性椭圆形红细胞增多症、无  $\beta$  脂蛋白血症、阵发性夜间血红蛋白尿症、获得性溶血性贫血、先天性贫血或慢性病贫血；优选地，所述的贫血相关疾病为丙酮酸激酶缺乏症(PKD)、骨髓增生异常综合征(MDS)、镰刀型细胞贫血(SCD)或  $\beta$ -地中海贫血，所述的骨髓增生异常综合征(MDS)可进一步为低风险骨髓增生异常综合征(LR-MDS)。

## 发明详述:

在一个实施方案中, 本发明第一方面、第二方面、第三方面和第四方面所述的本发明化合物选自式 I 的化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物:



其中:

$R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  独立地为-H、卤素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、-(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)环烯基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-14 元杂芳基、含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元稠合环基、-OR<sup>b</sup>、-SR<sup>b</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-S(O)R<sup>e</sup>、-S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>e</sup>、-C(O)R<sup>f</sup> 或 -C(O)OR<sup>g</sup>, 其中各烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: =O、卤素、-CN、-R<sup>a</sup>、-OR<sup>b</sup>、-SR<sup>b</sup>、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-S(O)R<sup>e</sup>、-S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>e</sup>、-C(O)R<sup>f</sup> 和 -C(O)OR<sup>g</sup>;

或者,  $R^1$  和  $R^2$ 、 $R^1$  和  $R^3$  或者  $R^2$  和  $R^3$  连同它们所附接的原子任选的可结合以形成-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基、-(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)螺环基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5 至 8 元螺杂环基、含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元稠合环基或含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-14 元的杂芳基;

$R^4$  为-NH<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、-(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)环烯基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-14 元杂芳基、含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元稠合环基、-OR<sup>b</sup>、-SR<sup>b</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-S(O)R<sup>e</sup>、-S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>e</sup>、-C(O)R<sup>f</sup>、-C(O)OR<sup>g</sup> 或 -NR<sup>c</sup>(CR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>a</sup>, 其中各烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: =O、卤素、-CN、-R<sup>a</sup>、-OR<sup>b</sup>、-SR<sup>b</sup>、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-S(O)R<sup>e</sup>、-S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>e</sup>、-C(O)R<sup>f</sup> 和 -C(O)OR<sup>g</sup>;

$t$  为 0、1、2 或 3;

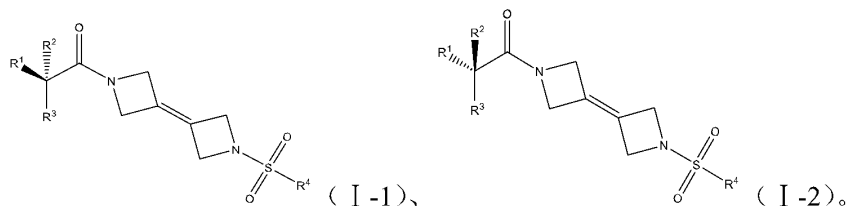
$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 、 $R^h$  和  $R^i$  在每次出现时独立地为-H、卤素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、-(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)环烯基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-14 元杂芳基、含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元稠合环基、-SH、-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)H、-S(O)NH<sub>2</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>H、-NHS(O)H、-C(O)H 或 -C(O)OH, 其中各烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: =O、卤素、-CN、-OH、-SH、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)H、-S(O)NH<sub>2</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>H、-NHS(O)H、-C(O)H、-C(O)OH、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基和含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基, 或者其中各烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: -S(O)<sub>2</sub>OH、-S(O)OH、-NHS(O)<sub>2</sub>OH 或 -NHS(O)OH; 或者,



$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 、 $R^h$  和  $R^i$  在每次出现时独立地为  $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)OH$ 、 $-NHS(O)_2OH$  或  $-NHS(O)OH$ ;

或者, 在相邻原子上的任意两个选自  $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 、 $R^h$  和  $R^i$  的基团连同它们所附接的原子任意的可结合形成任意的被一个或多个  $R^a$  取代的  $C_6$ - $C_{14}$  芳基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-14 元杂芳基、 $(C_3$ - $C_8)$  环烷基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基。

在一些实施方案中, 本发明第一方面、第二方面、第三方面和第四方面所述的本发明化合物选自上述式 I 的特定异构体化合物, 具有式 I-1 或 I-2,



在一些实施方案中, 本发明的前述式 I、式 I-1 或 I-2 所示的化合物中,  $R^1$  和  $R^2$  可独立的进一步作如下选择:

在一实施方案中,

$R^1$  和  $R^2$  独立的为-H、卤素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、 $-(C_1$ - $C_6)$  烷基、 $-(C_2$ - $C_6)$  烯基、 $-(C_2$ - $C_6)$  炔基、 $-(C_3$ - $C_8)$  环烷基、 $-(C_4$ - $C_8)$  环烯基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基、 $C_6$ - $C_{14}$  芳基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-14 元杂芳基、含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元稠合环基、-OR<sup>b</sup> 或 -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, 其中各烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环基任意的被一个或多个选自以下的取代基取代: =O、卤素、-CN、-R<sup>a</sup>、-OR<sup>b</sup>、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

或者,  $R^1$  和  $R^2$  连同它们所附接的原子任意的可结合以形成  $-(C_3$ - $C_8)$  环烷基或含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基;

$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$  和  $R^d$  在每次出现时独立地为-H、卤素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、 $-(C_1$ - $C_6)$  烷基、 $-(C_2$ - $C_6)$  烯基、 $-(C_2$ - $C_6)$  炔基、 $-(C_3$ - $C_8)$  环烷基、 $-(C_4$ - $C_8)$  环烯基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基、 $C_6$ - $C_{14}$  芳基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-14 元杂芳基或含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元稠合环基, 其中各烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环基任意的被一个或多个选自以下的取代基取代: =O、卤素、-CN、-OH、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、 $-(C_1$ - $C_6)$  烷基、 $-(C_3$ - $C_8)$  环烷基和含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基。

在另一实施方案中,

$R^1$  和  $R^2$  独立的为-H、卤素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、 $-(C_1$ - $C_6)$  烷基、 $-(C_3$ - $C_6)$  环烷基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-6 元杂环基、 $C_6$ - $C_8$  芳基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-8 元杂芳基、含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元稠合环基、-OR<sup>b</sup> 或 -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, 其中各烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环基任意的被一个或多个选自以下的取代基取代: =O、卤素、-CN、-R<sup>a</sup>、-OR<sup>b</sup>、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

或者,  $R^1$  和  $R^2$  连同它们所附接的原子任意的可结合以形成  $-(C_3$ - $C_8)$  环烷基或含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-6 元杂环基;

$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$  和  $R^d$  在每次出现时独立地为-H、卤素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-6 元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> 芳基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-8 元杂芳基或含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元稠合环基，其中各烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：=O、卤素、-CN、-OH、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基和含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-6 元杂环基。

在另一实施方案中，

$R^1$  和  $R^2$  独立的为-H、-F、-Cl、-Br、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)直链烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)支链烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-6 元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> 芳基、含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元二环或三环稠合环基、-OR<sup>b</sup> 或 -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>，其中各烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：-F、-Cl、-Br、-CN、-R<sup>a</sup>、-OR<sup>b</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>；

或者， $R^1$  和  $R^2$  连同它们所附接的原子任选的可结合以形成-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基或含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-6 元杂环基；

$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$  和  $R^d$  在每次出现时独立地为-H、-F、-Cl、-Br、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-6 元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> 芳基或含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-8 元杂芳基，其中各烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：-F、-Cl、-Br、-CN、-OH、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub> 和-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。

在另一实施方案中，

$R^1$  和  $R^2$  独立的为-H、-F、-Cl、-Br、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)直链烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)支链烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基或含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-6 元杂环基，其中各烷基、环烷基或杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：-F、-Cl、-Br、-CN、-R<sup>a</sup>、-OR<sup>b</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>；

或者， $R^1$  和  $R^2$  连同它们所附接的原子任选的可结合以形成-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基或含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-6 元杂环基；

$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$  和  $R^d$  在每次出现时独立地为-H、-F、-Cl、-Br、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基或含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-6 元杂环基，其中各烷基、环烷基或杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：-F、-Cl、-Br、-CN、-OH、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub> 和-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。

在另一实施方案中，

$R^2$  为-H、-F、-Cl 或-Br；

$R^1$  为-H、-F、-Cl、-Br、-OH、-NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OH、-CH(OH)(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>、-C(OH)((CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、HO-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N((CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、含有 1 个 N 原子的 3-6 元杂环烷基、被含有 1 个 N 原子的 3-6 元杂环烷基所取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；

q 在每次出现时独立的为 0、1、2、3 或 4；

或者， $R^1$  和  $R^2$  连同它们所附接的原子任选的可结合以形成环丙烷环、环丁烷环、环戊烷环、环己烷环、四氢呋喃、四氢吡喃、吗啉、二噁烷或 2,3-二氢苯并呋喃环；或者， $R^1$  和  $R^2$  连同它们所附接的原子任选的可结合以形成环丙烷环、环丁烷环、环戊烷环、环己烷环、四氢呋喃、四氢吡喃、吗啉、二噁烷、2,3-二氢苯并呋喃环或四氢-2H-吡喃。

在另一实施方案中，

$R^2$  为-H、-F、-Cl 或-Br;

$R^1$  为-H、-F、-Cl、-Br、-OH、-NH<sub>2</sub>、、、、、、、

或;

或者,  $R^1$  和  $R^2$  连同它们所附接的原子任选的可结合以形成; 或者,  $R^1$  和  $R^2$  连同它

们所附接的原子任选的可结合以形成。

在另一实施方案中,

$R^2$  为-H、-F、-Cl 或-Br;

$R^1$  为-H、-F、-Cl、-Br、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CH(OH)CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OH、-CH(OH)(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>、-C(OH)((CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(OH)(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)、-C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、、、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>F、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>Cl、-CHCl<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>Cl、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CHCl<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHCH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N((CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N(CH<sub>3</sub>)((CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N((CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、含有 1 个 N 原子的 3-6 元杂环烷基、被含有 1 个 N 原子的 3-6 元杂环烷基所取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

q 在每次出现时独立的为 1、2、3 或 4;

或者,  $R^1$  和  $R^2$  连同它们所附接的原子任选的可结合以形成环丙烷环、环丁烷环、环戊烷环、环己烷环、氧杂环丁烷、四氢呋喃、四氢吡喃、吗啉、二噁烷、2,3-二氢苯并呋喃环或四氢-2H-吡喃。

在另一实施方案中,

$R^2$  为-H、-F、-Cl 或-Br;

$R^1$  为-H、-F、-Cl、-Br、-OH、-NH<sub>2</sub>、、、、、、、、

、、或;

或者,  $R^1$  和  $R^2$  连同它们所附接的原子任选的可结合以形成或; 或者,  $R^1$  和

$R^2$  连同它们所附接的原子任选的可结合以形成。

在一些实施方案中, 本发明的前述式 I、式 I-1 或 I-2 所示的化合物中,  $R^1$  和  $R^2$  独立的作前述任意选择组合的基础上,  $R^3$  可独立的进一步作如下选择:

在一实施方案中，

R<sup>3</sup> 为-H、卤素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-14 元杂芳基或含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元稠合环基，其中各烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：=O、卤素、-CN、-R<sup>a</sup>、-OR<sup>b</sup>、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>；

R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup> 和 R<sup>d</sup> 在每次出现时独立地为-H、卤素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、-(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)环烯基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-14 元杂芳基或含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元稠合环基，其中各烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：=O、卤素、-CN、-OH、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基和含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基。

在另一实施方案中，

R<sup>3</sup> 为-H、卤素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-6 元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> 芳基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-8 元杂芳基或含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元二环或三环稠合环基，其中各烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：=O、卤素、-CN、-R<sup>a</sup>、-OR<sup>b</sup>、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>；

R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup> 和 R<sup>d</sup> 在每次出现时独立地为-H、卤素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-6 元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> 芳基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-8 元杂芳基或含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元稠合环基，其中各烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：=O、卤素、-CN、-OH、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基和含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-6 元杂环基。

在另一实施方案中，

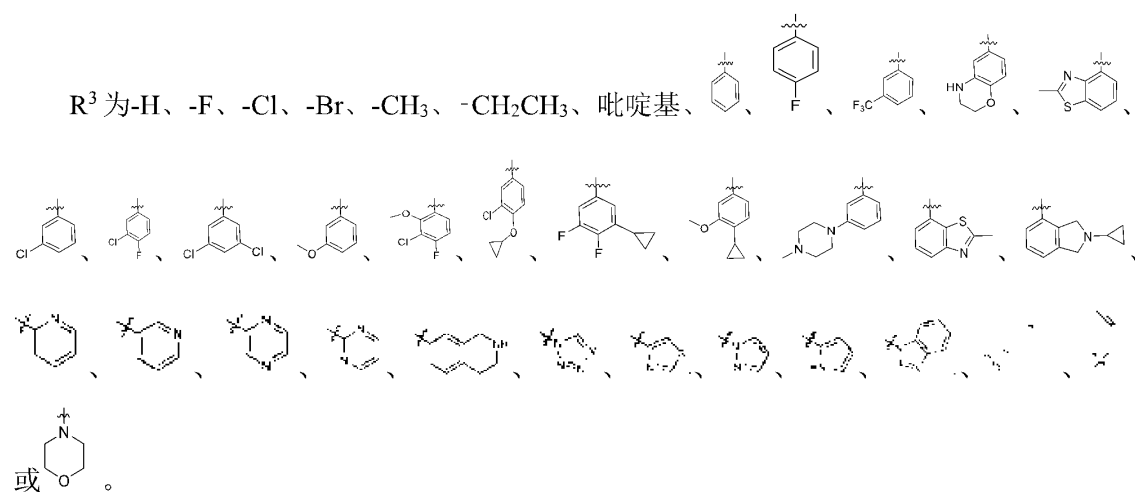
R<sup>3</sup> 为-H、-F、-Cl、-Br、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> 芳基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-8 元杂芳基或含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元二环稠合环基，其中各烷基、环烷基、芳基、杂芳基或稠合环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：-F、-Cl、-Br、-CN、-R<sup>a</sup> 和 -OR<sup>b</sup>；

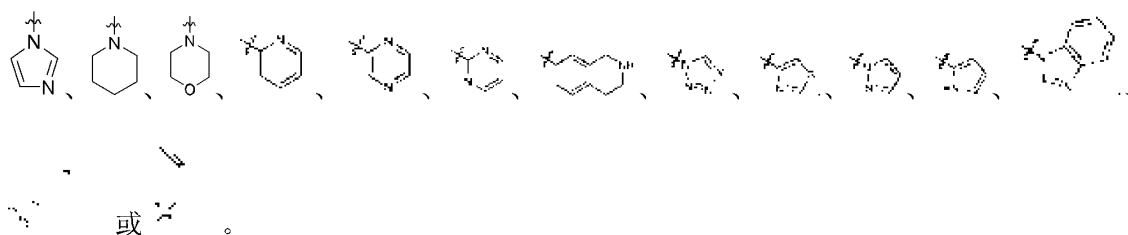
R<sup>a</sup> 和 R<sup>b</sup> 在每次出现时独立地为-H、卤素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基或含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-6 元杂环基，其中各烷基、环烷基或杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：-F、-Cl、-Br、-CN、-OH、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub> 和 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。

在另一实施方案中，

R<sup>3</sup> 为-H、-F、-Cl、-Br、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、吡啶基、苯基、苯并噻唑基、苯并吗啉基或苯并吡咯烷基，其中吡啶基、苯基、苯并噻唑基、苯并吗啉基、苯并吡咯烷基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：-F、-Cl、-Br、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-O-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、哌嗪基、被任意数量卤素或-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基取代的哌嗪基。

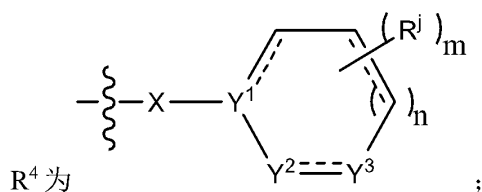
在另一实施方案中，





在一些实施方案中，本发明的前述式 I、式 I-1 或 I-2 所示的化合物中， $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  独立的作前述任意选择组合的基础上， $R^4$  可进一步作如下选择：

在第一类实施方案中：



X 为化学键、 $-(CR^hR^i)_t-$ 、 $-NR^c(CR^hR^i)_t-$  或  $-O-$ ；其中  $R^c$ 、 $R^h$ 、 $R^i$  和  $t$  任选如本发明中任意出现处所定义的；

===== 代表单键或双键；

$Y^1$  为 N、C 或 CH；

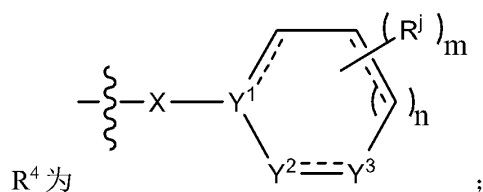
$Y^2$  和  $Y^3$  各自独立的为 N、 $CH_2$  或 CH， $Y^2$  和  $Y^3$  不同时为 N；

各个  $R^j$  独立的为-H、卤素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、-(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)环烯基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-14 元杂芳基、含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元稠合环基、-SH、-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)H、-S(O)NH<sub>2</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>H、-NHS(O)H、-C(O)H 或 -C(O)OH，其中各烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：-H、=O、卤素、-CN、-OH、-SH、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)H、-S(O)NH<sub>2</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>H、-NHS(O)H、-C(O)H、-C(O)OH、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基或含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-14 元杂芳基，或者其中各烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：-S(O)<sub>2</sub>OH、-S(O)OH、-NHS(O)<sub>2</sub>OH 或 -NHS(O)OH；或者，各个  $R^j$  独立的可选为-O-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、-S(O)<sub>2</sub>OH、-S(O)OH、-NHS(O)<sub>2</sub>OH 或 -NHS(O)OH；

m 为选自 0、1、2、3、4、5 或 6；

n 为 0、1 或 2。

在第一类的一些实施方案中，



X 为化学键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$  或  $-\text{O}-$ ;

===== 代表单键或双键;

$Y^1$  为 N、C 或 CH;

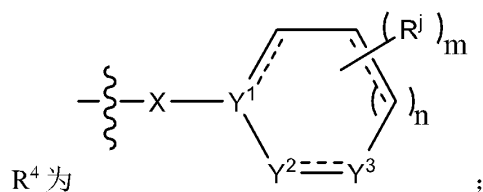
$Y^2$  和  $Y^3$  各自独立的为 N、 $\text{CH}_2$  或 CH,  $Y^2$  和  $Y^3$  不同时为 N;

各个  $R^j$  独立的为-H、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷氧基、任意数量卤素取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基或 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷氧基、噁唑基、噻唑基和三唑基;

m 为选自 0、1、2、3、4、5 或 6;

n 为 0、1 或 2。

在第一类的一些实施方案中,



X 为化学键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$  或  $-\text{O}-$ ;

===== 代表单键或双键;

$Y^1$  为 N、C 或 CH;

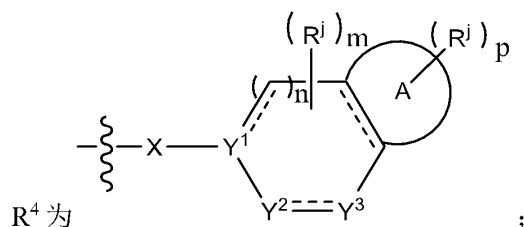
$Y^2$  和  $Y^3$  各自独立的为 N、 $\text{CH}_2$  或 CH,  $Y^2$  和  $Y^3$  不同时为 N;

各个  $R^j$  各自独立的为-H、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 环烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷氧基、 $-\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 环烷基、任意数量卤素取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、任意数量卤素取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷氧基、任意数量卤素取代的 $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 环烷基、任意数量卤素取代的 $-\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 环烷基、噁唑基、噻唑基和三唑基;

m 为选自 0、1、2、3、4、5 或 6;

n 为 0、1 或 2。

在第二类实施方案中,



X 为化学键、 $-(CR^hR^i)_t-$ 、 $-NR^c(CR^hR^i)_t-$ 或 $-O-$ ；其中  $R^c$ 、 $R^h$ 、 $R^i$  和  $t$  任选如本发明中任意出现处所定义的；

=====代表单键或双键；

$Y^1$  为 N、C 或 CH；

$Y^2$  和  $Y^3$  各自独立的为 N、 $CH_2$  或 CH， $Y^2$  和  $Y^3$  不同时为 N；

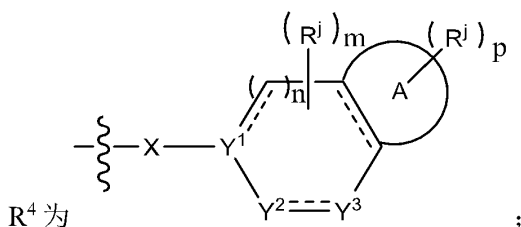
各个  $R^j$  独立的为-H、卤素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、-(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)环烯基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-14 元杂芳基、含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元稠合环基、-SH、-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)H、-S(O)NH<sub>2</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>H、-NHS(O)H、-C(O)H 或 -C(O)OH，其中各烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：=O、卤素、-CN、-OH、-SH、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)H、-S(O)NH<sub>2</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>H、-NHS(O)H、-C(O)H、-C(O)OH、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基或含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-14 元杂芳基，或者其中各烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：-S(O)<sub>2</sub>OH、-S(O)OH、-NHS(O)<sub>2</sub>OH 或 -NHS(O)OH；或者，各个  $R^j$  独立的可选为=O、-S(O)<sub>2</sub>OH、-S(O)OH、-NHS(O)<sub>2</sub>OH 或 -NHS(O)OH；

m、p 独立的为选自 0、1、2、3、4、5 或 6；

n 为 0、1 或 2；

环 A 为(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)环烯基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-14 元杂芳基或含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元稠合环基。

在第二类的一些实施方案中，



X 为化学键、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-NHCH_2CH_2-$ 或 $-O-$ ；

=====代表单键或双键；

$Y^1$  为 N、C 或 CH；

$Y^2$  和  $Y^3$  各自独立的为 N、 $CH_2$  或 CH， $Y^2$  和  $Y^3$  不同时为 N；

各个  $R^j$  独立的为-H、卤素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、任意数量卤素取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、噁唑基、噻唑基或三唑基；

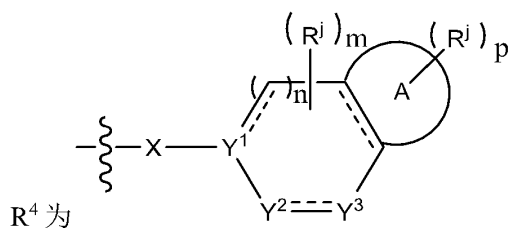
m、p 独立的为选自 0、1、2、3、4、5 或 6；

n 为 0、1 或 2；

环 A 为呋喃、噻吩、噁唑、噻唑、三唑、哌啶、吡啶、吡喃、噻喃、吗啉、1,4-二氧环己烷、哌嗪、吡嗪或三嗪。



在第二类的一些实施方案中，



X 为化学键、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-NHCH<sub>2</sub>-、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-或-O-;

====代表单键或双键:

Y<sup>1</sup> 为 N、C 或 CH;

$Y^2$  和  $Y^3$  各自独立的为 N、 $CH_2$  或 CH,  $Y^2$  和  $Y^3$  不同时为 N;

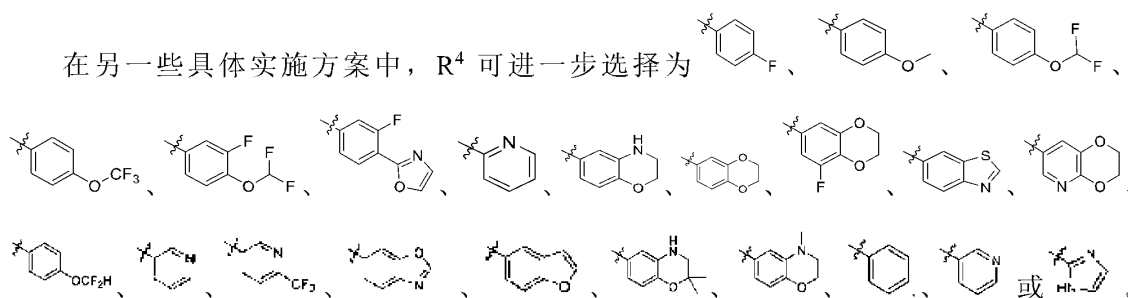
各个 R<sup>j</sup> 各自独立的为-H、卤素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、=O、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、任意数量卤素取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、任意数量卤素取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、噁唑基、噻唑基或三唑基；

m、p 独立的为选自 0、1、2、3、4、5 或 6;

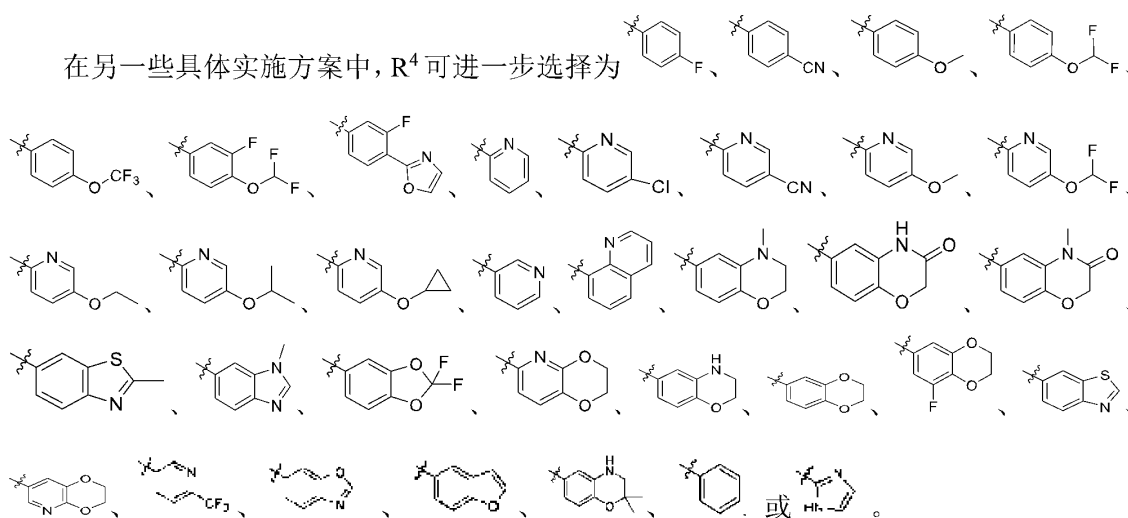
n 为 0、1 或 2:

环 A 为呋喃、噻吩、噁唑、噻唑、三唑、哌啶、吡啶、吡喃、噻喃、吗啉、1,4-二氧环己烷、哌嗪、吡嗪、三嗪、4,5-二氢-1H-咪唑或 1,3-二氧戊环。

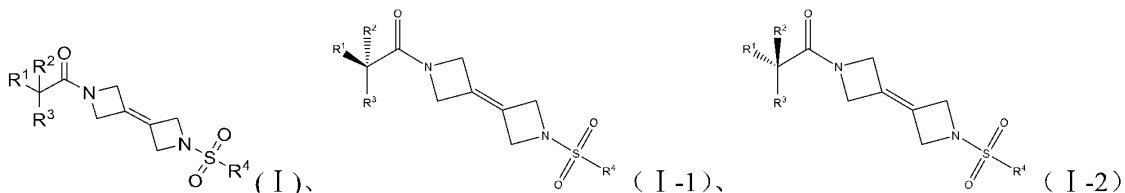
在另一些具体实施方案中， $R^4$  可进一步选择为



在另一些具体实施方案中,  $R^4$  可进一步选择为



作为优选之一, 在一些实施方案中, 本发明第一方面、第二方面、第三方面和第四方面所述的本发明化合物选自式 I、式 I-1 或 I-2 所示的化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物:



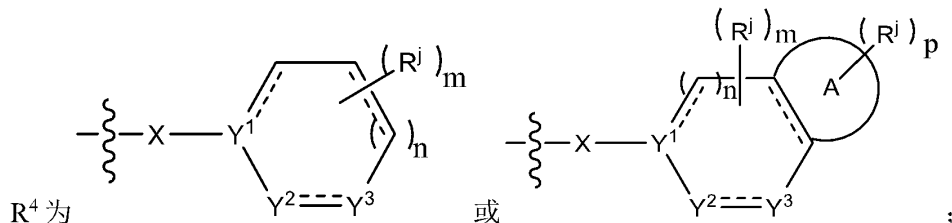
其中,

$R^1$  和  $R^2$  独立的为-H、-F、-Cl、-Br、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)直链烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)支链烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基或含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-6 元杂环基, 其中各烷基、环烷基或杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: -F、-Cl、-Br、-CN、-R<sup>a</sup>、-OR<sup>b</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

或者,  $R^1$  和  $R^2$  连同它们所附接的原子任选的可结合以形成-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基或含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-6 元杂环基;

$R^3$  为-H、-F、-Cl、-Br、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、-(C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>)芳基或含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元二环稠合环基, 其中各烷基、环烷基、芳基或稠合环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: -F、-Cl、-Br、-CN、-R<sup>a</sup> 和 -OR<sup>b</sup>;

$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$  和  $R^d$  在每次出现时独立地为-H、-F、-Cl、-Br、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基或含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-6 元杂环基, 其中各烷基、环烷基或杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: -F、-Cl、-Br、-CN、-OH、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub> 和-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;



X 为化学键、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-NHCH<sub>2</sub>-、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-或-O-;

====代表单键或双键;

$Y^1$  为 N、C 或 CH;

$Y^2$  和  $Y^3$  各自独立的为 N、CH<sub>2</sub> 或 CH,  $Y^2$  和  $Y^3$  不同时为 N;

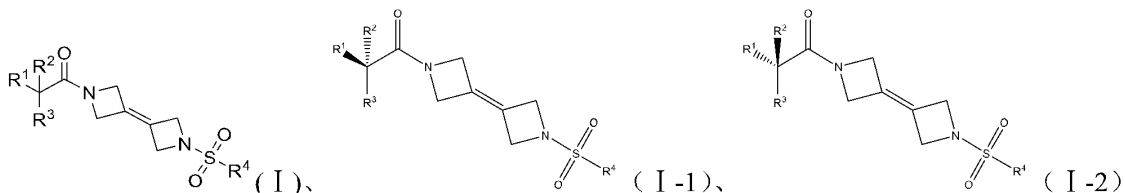
各个  $R^j$  独立的为-H、卤素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、任意数量卤素取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、任意数量卤素取代的-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、噁唑基、噻唑基或三唑基; 或者, 各个  $R^j$  还可以进一步独立地选自=O、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、-O-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、任意数量卤素取代的-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、任意数量卤素取代的-O-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基;

m、p 独立的为 0、1、2、3、4、5 或 6;

n 为 0、1 或 2;

环 A 为呋喃、噁吩、噁唑、噻唑、三唑、哌啶、吡啶、吡喃、噻喃、吗啉、1,4-二氧环己烷、哌嗪、吡嗪或三嗪; 或者, 环 A 为 4,5-二氢-1H-咪唑或 1, 3-二氧戊环。

作为优选之二, 在一些实施方案中, 本发明第一方面、第二方面、第三方面和第四方面所述的本发明化合物选自式 I、式 I-1 或 I-2 所示的化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物:



其中,

$R^2$  为-H、-F、-Cl 或-Br;

$R^1$  为-H、-F、-Cl、-Br、-OH、-NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OH、-CH(OH)(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>、-C(OH)((CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、HO-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N((CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、含有 1 个 N 原子的 3-6 元杂环烷基、被含有 1 个 N 原子的 3-6 元杂环烷基所取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基; 或者,  $R^1$  为 HO-, -CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>F、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>Cl、-CHCl<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>Cl 或-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CHCl<sub>2</sub>;

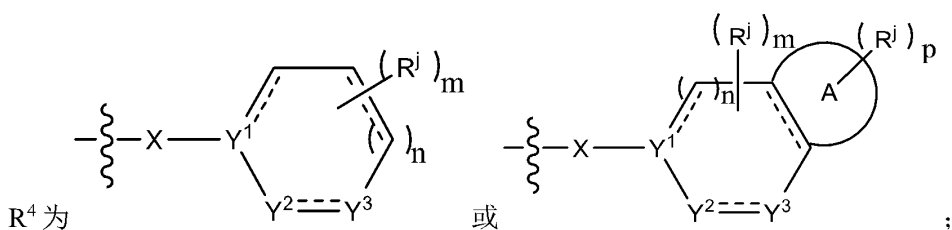
$q$  在每次出现时独立的为 0、1、2、3 或 4;

或者,  $R^1$  和  $R^2$  连同它们所附接的原子任意的可结合以形成环丙烷环、环丁烷环、环戊烷环、环己烷环、四氢呋喃、四氢吡喃、吗啉、二噁烷或 2,3-二氢苯并呋喃环; 或者,  $R^1$  和  $R^2$  连同它们所附接的原子任意的可结合以形成四氢-2H-吡喃或氧杂环丁烷。

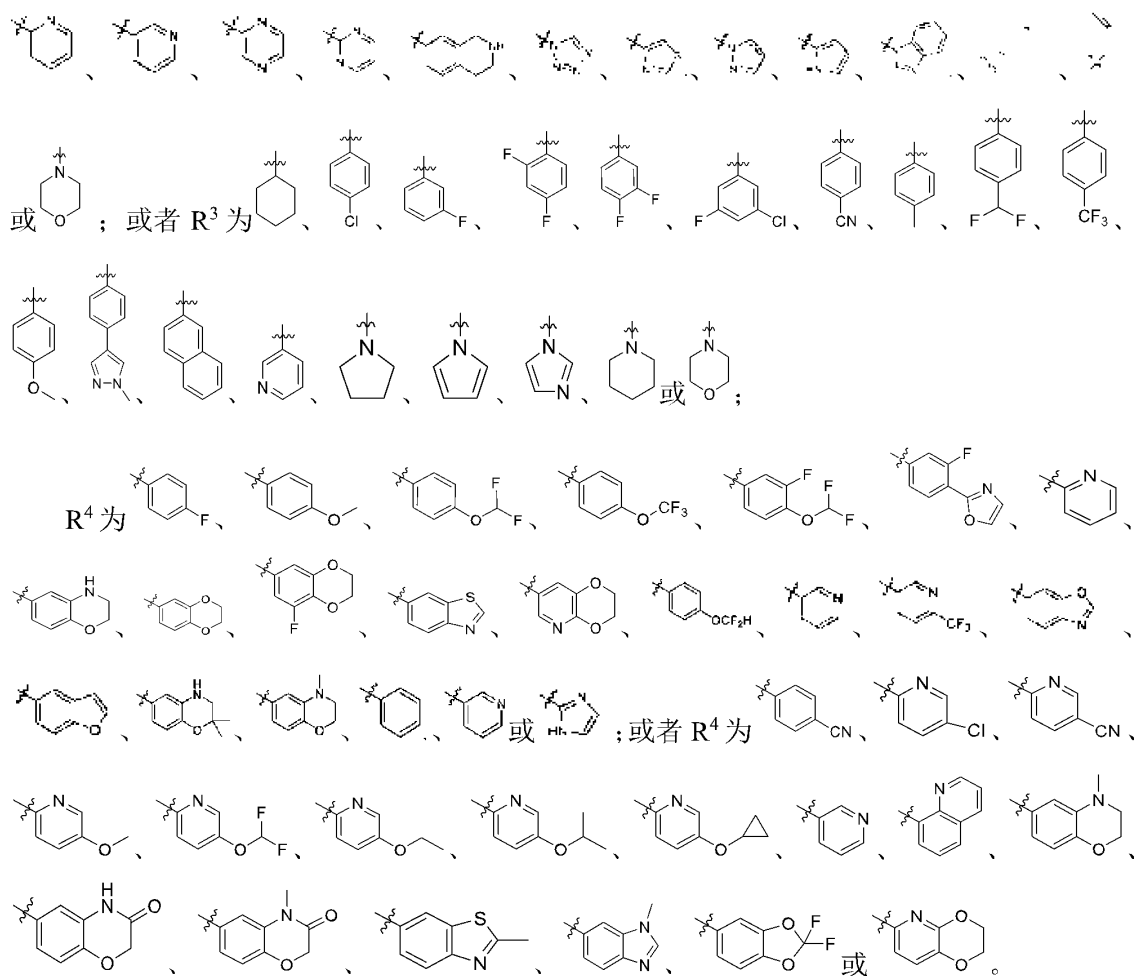
$R^3$  为-H、-F、-Cl、-Br、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、吡啶基、苯基、苯并噻唑基、苯并吗啉基或苯并吡咯烷基, 其中吡啶基、苯基、苯并噻唑基、苯并吗啉基、苯并吡咯烷基任意的被一个或多个选自以下的取代基取代: -F、-Cl、-Br、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-O-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、哌嗪基、被任意数量卤素或-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基取代的哌嗪基; 或者,

$R^3$  为 , 其中环 为通过 N 原子连接的 3-6 元饱和或不饱和含 N 杂环基, 所述杂环基除

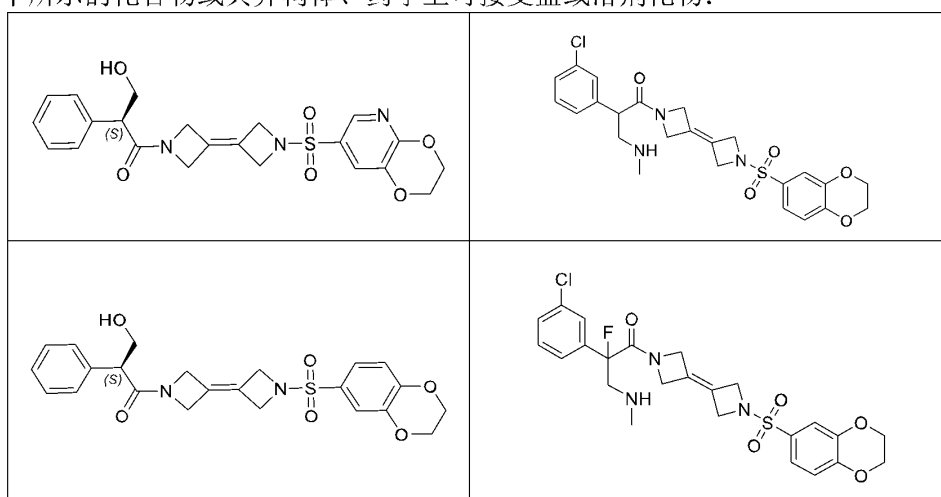
N 原子外还任意的包含 1-2 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子, 并且 任意的被一个或多个选自以下的取代基取代: -F、-Cl、-Br、-CN、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-O-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)卤代环烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基、-O-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)卤代环烷基、吡啶基、被任意数量卤素或-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基取代的吡啶基、哌嗪基、被任意数量卤素或-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基取代的哌嗪基。

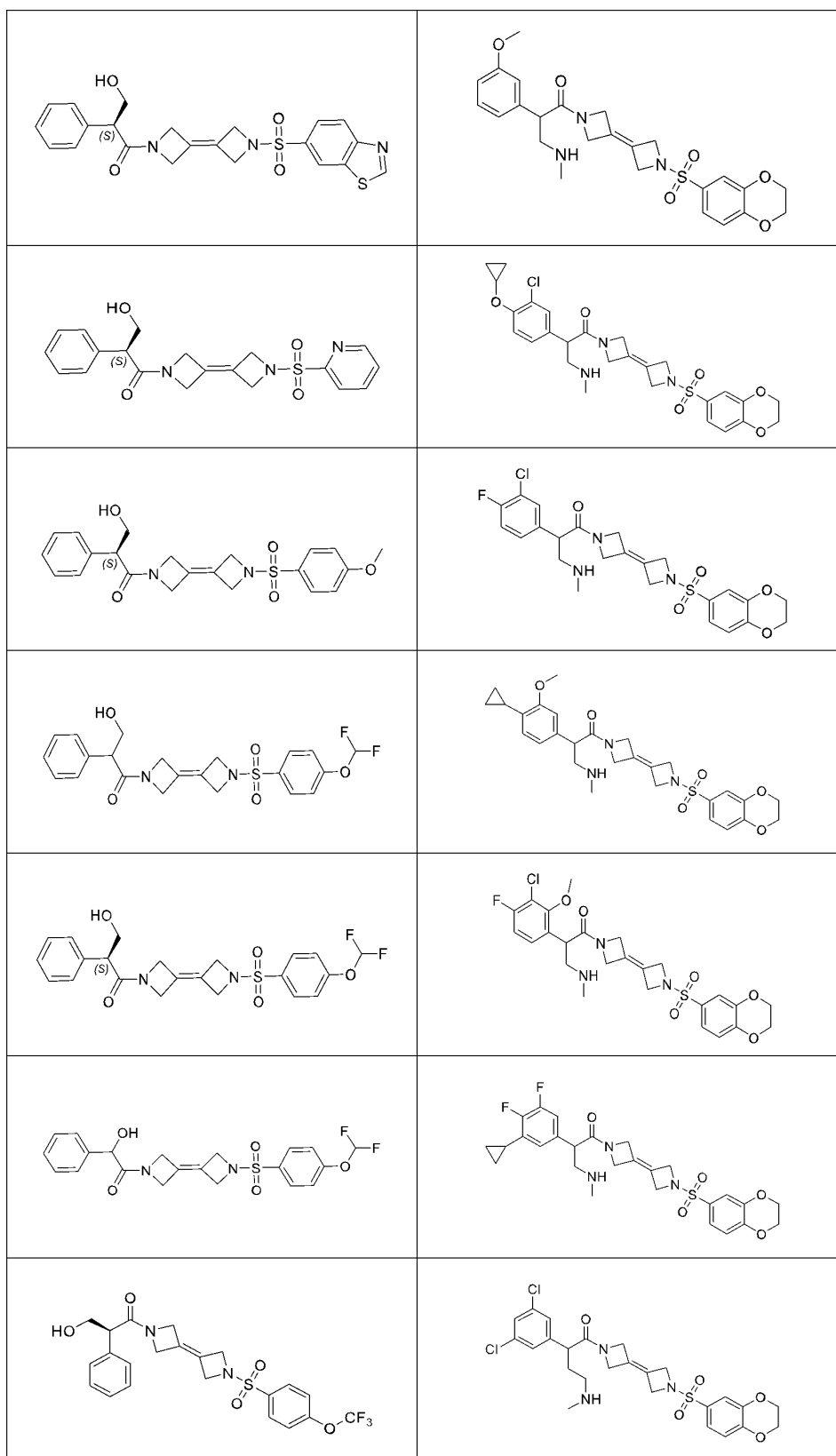


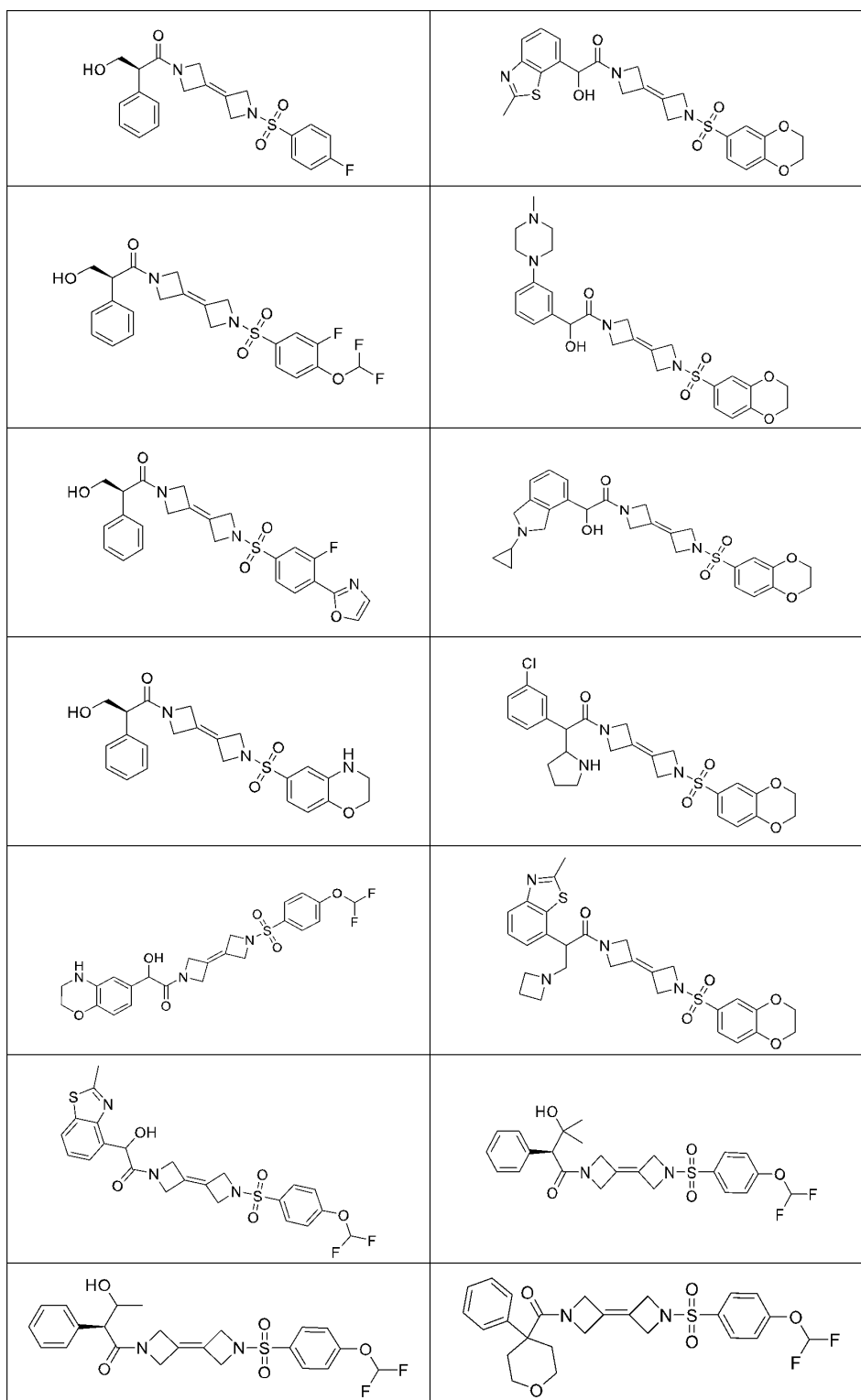


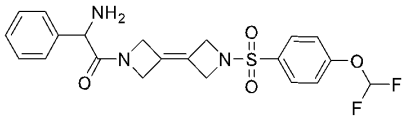
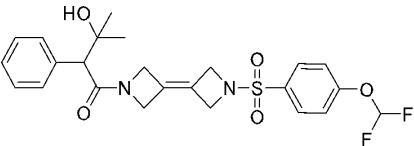
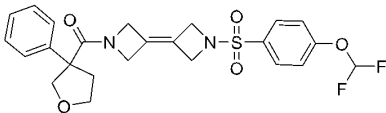
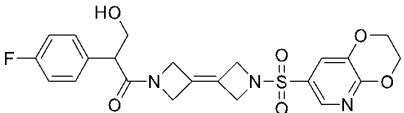
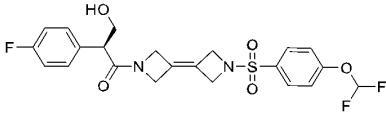
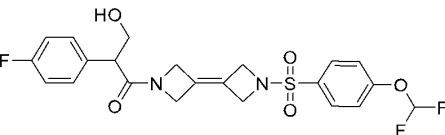
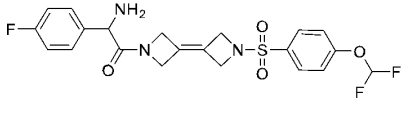
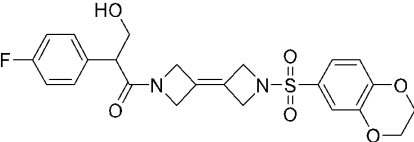
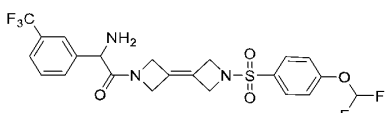
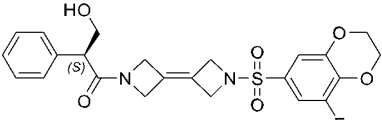


作为优选，本发明第一方面、第二方面、第三方面和第四方面所述的本发明化合物选自如下表中所示的化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物：

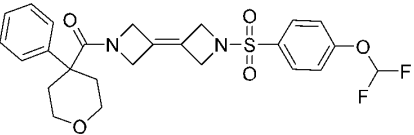
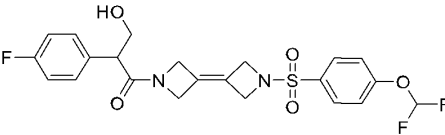
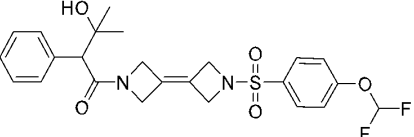
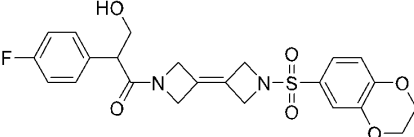
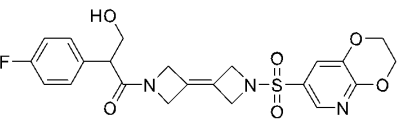
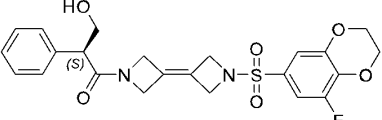






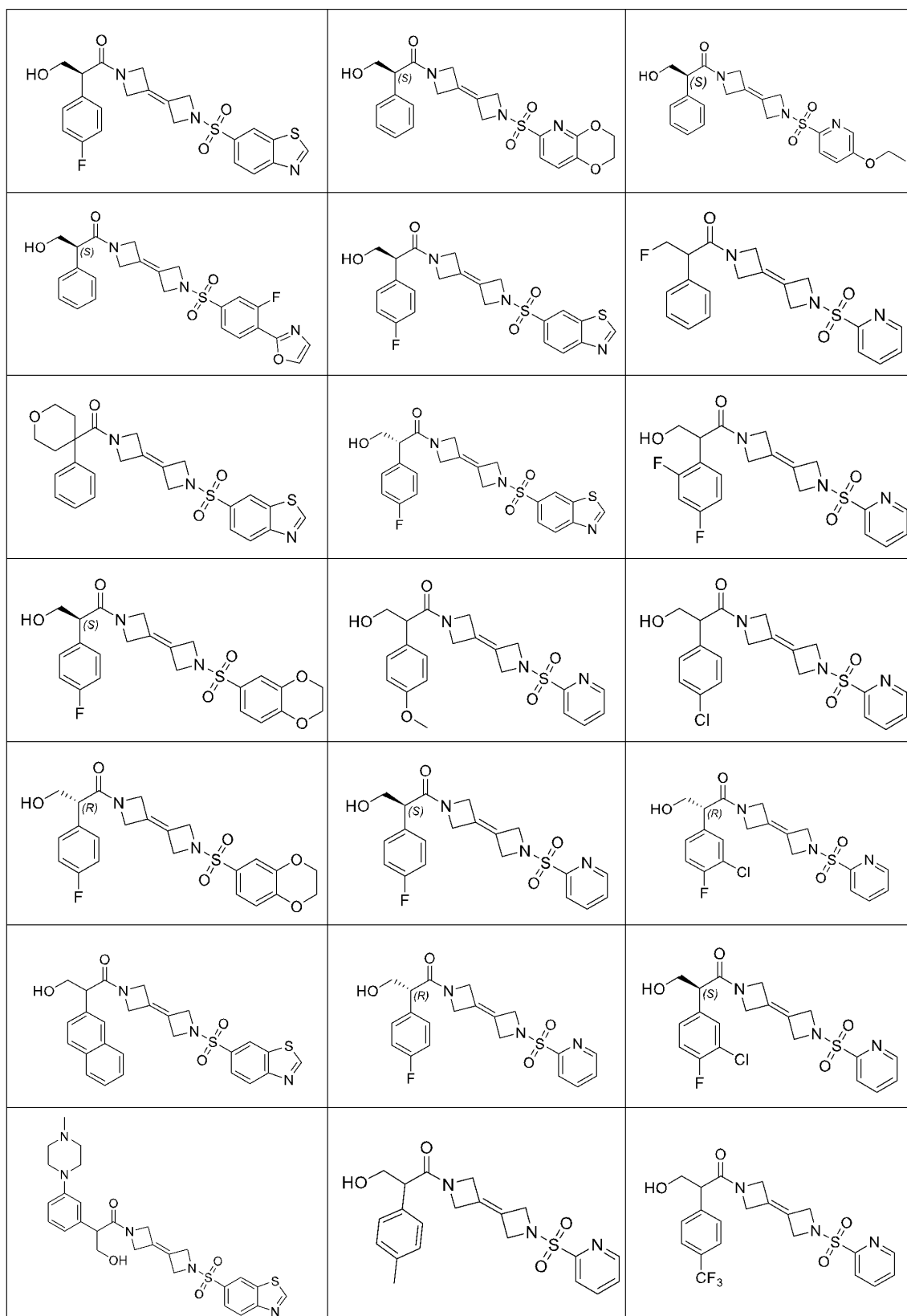
|                                                                                    |                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|   |   |
|   |   |
|   |   |
|   |   |
|  |  |

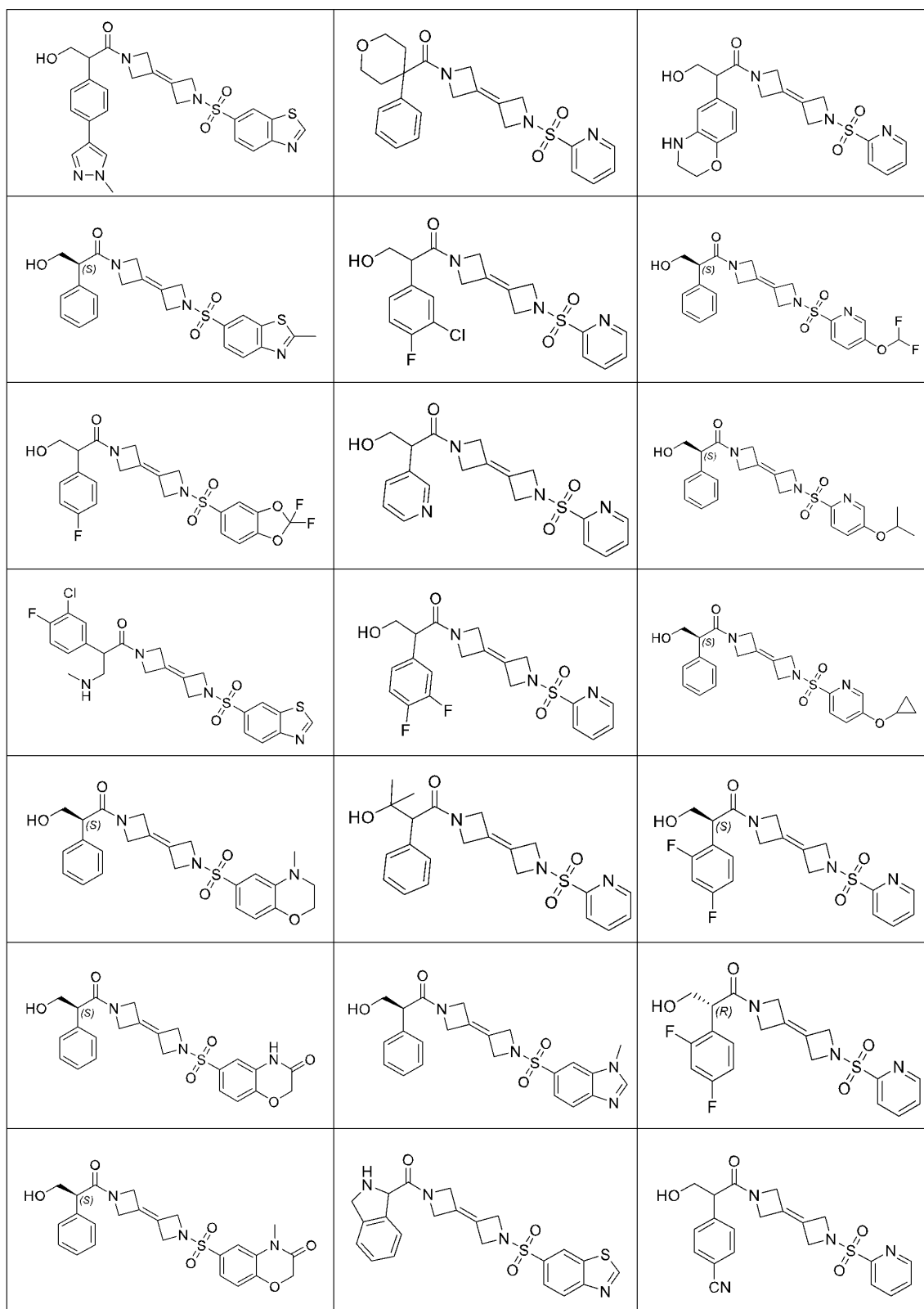
作为优选，用于本发明第一方面、第二方面、第三方面和第四方面的本发明化合物选自如下表中所示的化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物：

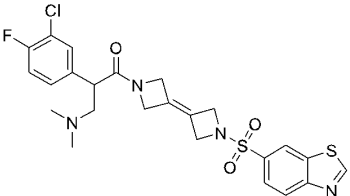
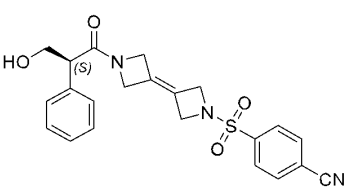
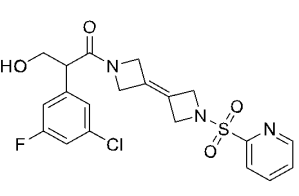
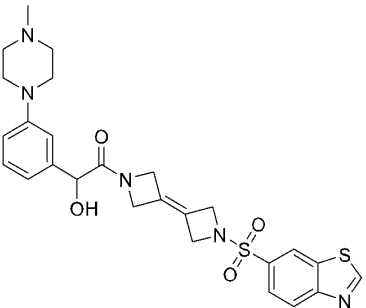
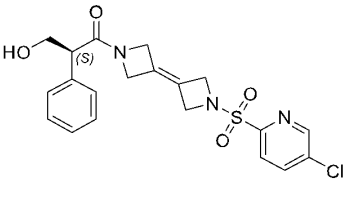
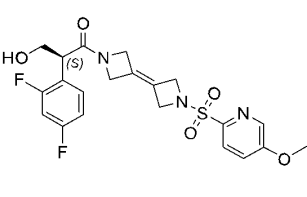
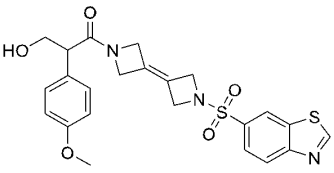
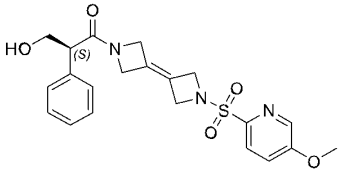
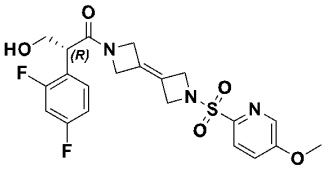
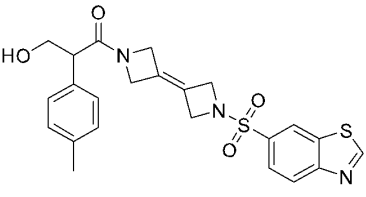
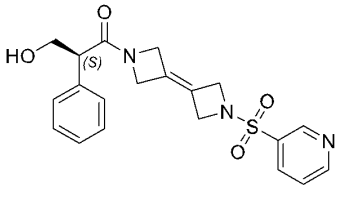
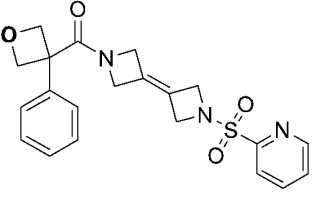
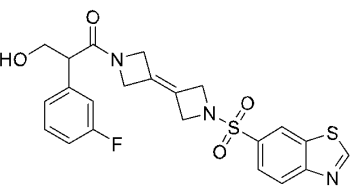
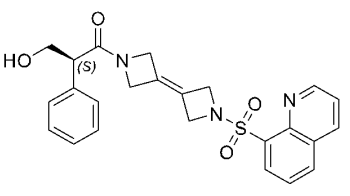
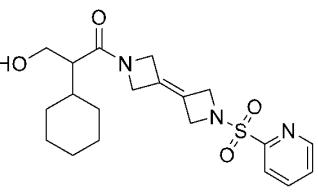
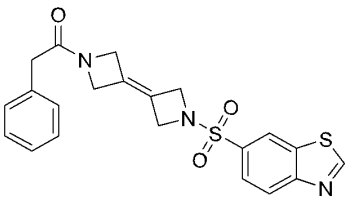
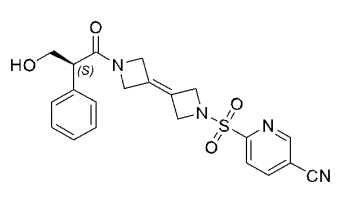
|                                                                                     |                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |
|  |  |
|  |  |

作为优选，本发明第一方面、第二方面、第三方面和第四方面所述的本发明化合物选自如下表中所示的化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物：



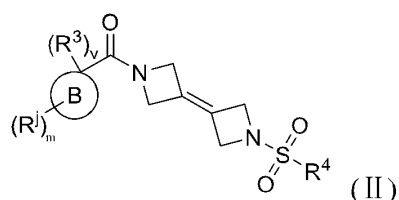




|                                                                                     |                                                                                      |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|    |    |    |
|    |    |    |
|   |   |   |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |                                                                                       |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

在另一个实施方案中，本发明第一方面、第二方面、第三方面和第四方面所述的本发明化合物选自下式 II 的化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物：



式 II 中：

$R^3$  和  $R^4$  如前述式 I、I-1 或 I-2 化合物中任一相应  $R^3$  和  $R^4$  所涉及的定义；

各个  $R^1$  独立的为-H、卤素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、=O、-NO<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、-(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)环烯基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-14 元杂芳基、含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元稠合环基、-SH、-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)H、-S(O)NH<sub>2</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>H、-NHS(O)H、-S(O)<sub>2</sub>OH、-S(O)OH、-NHS(O)<sub>2</sub>OH 或 -NHS(O)OH、-C(O)H 或 -C(O)OH，其中各烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：-H、=O、卤素、-CN、-OH、-SH、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)H、-S(O)NH<sub>2</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>H、

-NHS(O)H、-S(O)<sub>2</sub>OH、-S(O)OH、-NHS(O)<sub>2</sub>OH 或 -NHS(O)OH、-C(O)H、-C(O)OH、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基或含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-14 元杂芳基；

m 独立的为选自 0、1、2、3、4、5 或 6；

v 为 0 或 1；

环 B 为(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)环烯基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-14 元杂芳基或含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元稠合环基。

在另一些具体实施方案中，

各个 R<sup>j</sup> 独立的为-H、卤素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、=O、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、任意数量卤素取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、任意数量卤素取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、噁唑基、噻唑基和三唑基；

环 B 为(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-14 元杂芳基或含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元二环或三环稠合环基。

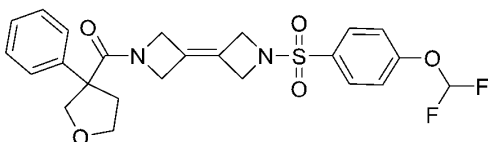
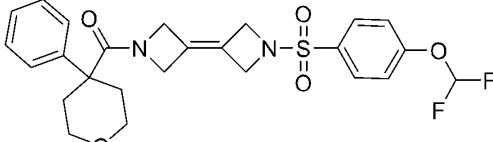
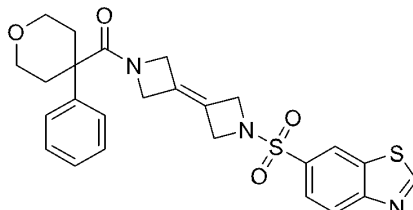
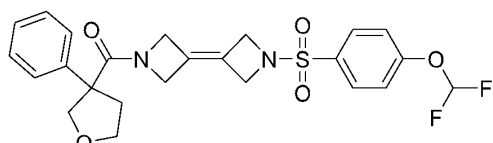
在另一些具体实施方案中，

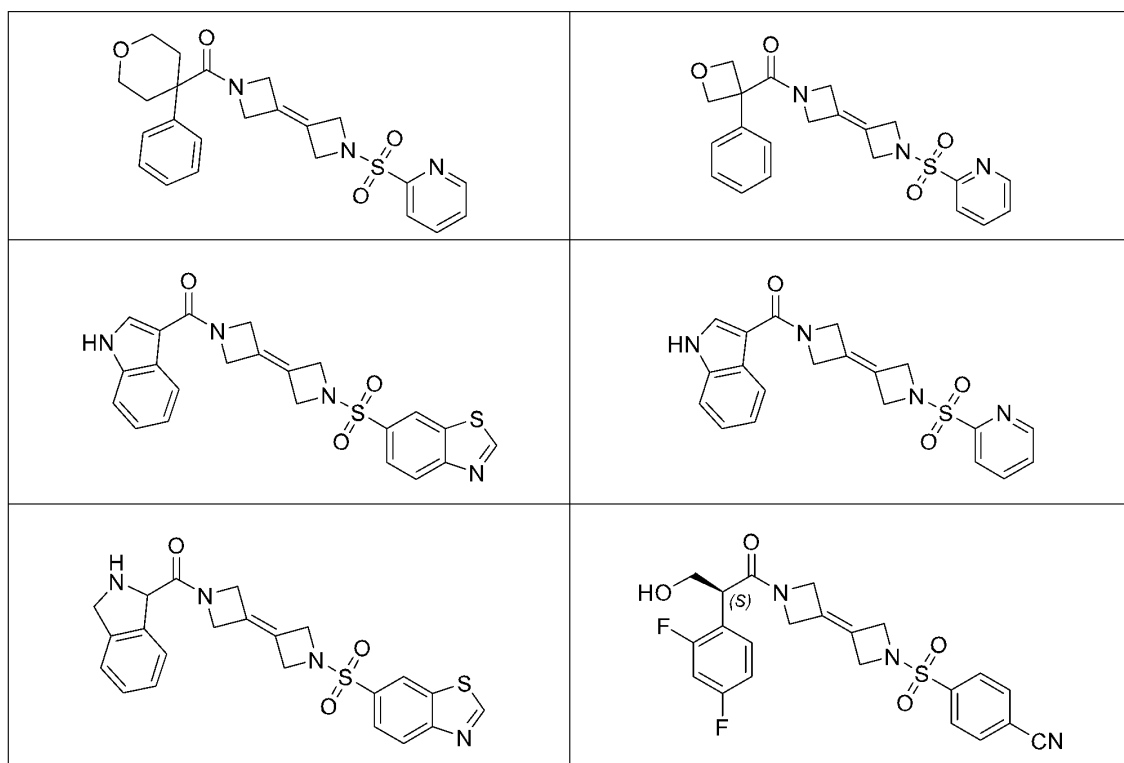
环 B 为 3-7 元氧杂环烷基或 8-10 元氮杂二环稠合杂芳基。或者，环 B 为氧杂环庚烷、氧杂环己烷、四氢呋喃、氧杂环丁烷、氧杂环丙烷、1H-吲哚或异吲哚啉。

在另一些具体实施方案中，

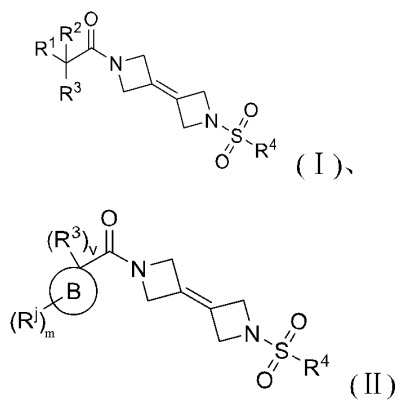


作为优选，本发明第一方面、第二方面、第三方面和第四方面所述的本发明化合物选自如下表中所示的化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物：

|                                                                                     |                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |
|  |  |



在又一个实施方案中，本发明第一方面、第二方面、第三方面和第四方面所述的本发明化合物选自前述式 I 或 II 的氘代化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物：

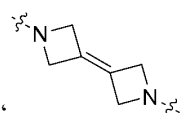


其中， $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^j$ 、 $m$ 、 $v$  和环 B 如前述式 I 或 II 化合物中任一相应  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^j$ 、 $m$ 、 $v$  和环 B 所涉及的定义；

式 I 或 II 的化合物中的任意 1 个以上的 H 被 D 所取代。

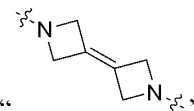
在另一些具体实施方案中，

式 I 或 II 的化合物中的结构“



”中的任意 1 个以上的 H 被 D 所取代, 或者

R<sup>4</sup> 中的任意 1 个以上的 H 被 D 所取代。或者, 式 I 或 II 的化合物中的结构“  
中的所有 H 均被 D 所取代。



在另一些具体实施方案中,

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 或 R<sup>3</sup> 选择为 H 时, 其独立的任选被 D 所取代。

作为优选, 本发明第一方面、第二方面、第三方面和第四方面所述的本发明化合物选自如下表中所示的化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物:

|  |  |
|--|--|
|  |  |
|  |  |

在一个实施方案中, 本发明第一方面、第二方面、第三方面和第四方面中所述的药物组合物中本发明化合物的含量为 0.05mg~1000mg, 特别是所述药物组合物的单位剂量中本发明化合物的含量为 0.05mg~1000mg, 其中单位剂量是指药物组合物或药物组合物制成的药物的最小计量单元规格产品。

在一些实施方案中, 包含本发明化合物的所述药物组合物可以以药学上任意可接受的剂型和给药途径形式呈现。可接受的剂型包括但不限于片剂、胶囊剂、颗粒剂、丸剂、糊剂、散剂、酏剂、膜剂、贴剂、涂剂、植入剂、注射剂、锭剂、滴剂、喷雾剂、气雾剂、雾化吸入剂、凝胶剂、栓剂、膏剂等。可接受的给药途径包括但不限于: 口服、静脉内、直肠、肠胃外、局部、经皮、眼、鼻、颊或肺(吸入)给药等。

本发明中, 在后的技术方案对在前的技术方案进一步限时, 可能仅对部分技术特征进行了进一步限定, 此时未限定的技术特征可选具有在前技术方案或者本发明中任意出现处所定义。

## 定义

除非有相反陈述，否则下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

“烷基”是指脂肪族烃基团，指饱和烃基，其可以是取代或非取代的。烷基部分可以是直链烷基，亦可以是支链烷基。例如， $-(C_1-C_6)$ 烷基或 $-(C_1-C_3)$ 烷基。 $-(C_1-C_6)$ 烷基指具有 1 至 6 个碳原子的烷基，例如具有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子、6 个碳原子的烷基。烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、新戊基、正己基等。所述烷基可以是非取代的或被一个或多个取代基所取代，所述取代基包括但不限于烷基、烷氧基、氰基、羟基、羰基、羧基、芳基、杂芳基、胺基、卤素、磺酰基、亚磺酰基、膦酰基等。

“烯基”是指结构中含有碳碳双键的不饱和烃基，其可以是取代或非取代的。烯基部分可以是直链烯基，亦可以是支链烯基。例如， $-(C_2-C_6)$ 烯基或 $-(C_2-C_4)$ 烯基。 $-(C_2-C_6)$ 烯基指具有 2 至 6 个碳原子的烯基，例如具有 2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子、6 个碳原子的烯基。烯基的非限制性实例包括乙烯基、正丙烯基、异丙烯基、正丁烯基、异丁烯基、正己烯基等。所述烯基可以是非取代的或被一个或多个取代基所取代，所述取代基包括但不限于烷基、烷氧基、氰基、羟基、羰基、羧基、芳基、杂芳基、胺基、卤素、磺酰基、亚磺酰基、膦酰基等。

“炔基”指结构中含有碳碳三键的不饱和烃基，其可以是取代或非取代的。炔基部分可以是直链炔基，亦可以是支链炔基。例如， $-(C_2-C_6)$ 炔基或 $-(C_2-C_4)$ 炔基。 $-(C_2-C_6)$ 炔基指具有 2 至 6 个碳原子的炔基，例如具有 2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子、6 个碳原子的炔基。炔基的非限制性实例包括乙炔基、正丙炔基、异丙炔基、正丁炔基、异丁炔基、正己炔基等。所述炔基可以是非取代的或被一个或多个取代基所取代，所述取代基包括但不限于烷基、烷氧基、氰基、羟基、羰基、羧基、芳基、杂芳基、胺基、卤素、磺酰基、亚磺酰基、膦酰基等。

“环”是指任意的共价封闭结构，包括例如碳环(例如芳基、环烷基或环烯基)、杂环基(例如杂芳基、杂环烷基或杂环烯基)、芳香基(如芳基或杂芳基)、非芳香基(如环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基)，其可以是取代或非取代的。环可以是任选取代的，可以是单环或多环。典型的多环一般包括二环、三环。本申请的环通常具有 3-20 个环原子，例如 3 个环原子、4 个环原子、5 个环原子、6 个环原子、7 个环原子、8 个环原子、9 个环原子、10 个环原子、11 个环原子、12 个环原子、13 个环原子、14 个环原子、15 个环原子、16 个环原子、17 个环原子、18 个环原子、19 个环原子或 20 个环原子。

“元”是表示构成环的骨架原子的个数。典型的 5 元环包括例如环戊基、吡咯、咪唑、噻唑、呋喃和噻吩等；典型的 6 元环包括例如环己烷基、环己烯基、吡啶、吡喃、吡嗪、噻喃、哒嗪、嘧啶、苯等。其中，骨架原子中含有杂原子的环，即为杂环。

“杂原子”是指除了碳或氢以外的原子。本申请的杂环中的一个或多个杂原子可独立地选自 O、S、N、Si 和 P，但不限于此。

“芳香基”指具有共轭的  $\pi$  电子体系的环状基团，包括构成环的骨架原子均为碳原子的芳基和构成环的骨架原子含有杂原子的杂芳基。“芳基”优选指具有共轭的  $\pi$  电子体系的具有 6 至 14 个碳原子(6 至 14 元)的单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，优选具有 6 至 10 个原子，例如苯基和萘基，其可以是取代或非取代的。更优选苯基。“杂芳基”优选指包含 1 至 4 个(例如 1、2、3 或 4 个)杂原子、5 至 14 个环原子(例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 个)的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮，其可以是取代或非取代的。杂芳基优选为 5 至 10 元，含 1 至 3 个杂原子；更优选为 5 元或 6 元，含 1 至 2 个杂原子；优选例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、吡啶



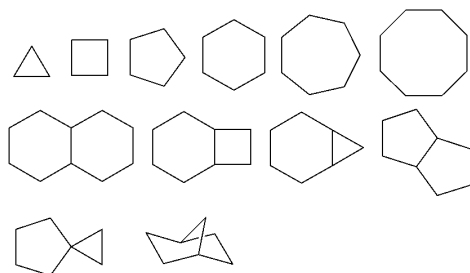
基、吡喃基、噻喃基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基、三嗪基等，优选为咪唑基、噻唑基、吡唑基或嘧啶基、噻唑基；更优选吡唑基例如 1H-吡唑-4-基或噻唑基。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环烷基、环烷基环或另外的杂芳基上，从而形成稠杂芳基。稠杂芳基优选为 8-10 元稠杂芳基，包括但不限于：吡啶基例如 1H-吡啶-5-基、2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑基例如 2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基、或 1H-苯并[d]咪唑基例如 1H-苯并[d]咪唑-6-基。

“非芳香基”指不具有共轭的  $\pi$  电子体系的环状基团，其不具有芳香性，一般也称为脂环族基团即脂环基，包括构成环的骨架原子均为碳原子的环烷基、环烯基和构成环的骨架原子含有杂原子的杂环烷基、杂环烯基。

“稠合”指共享毗邻碳原子对的环，其一般为二环稠合或三环稠合。

“稠合环基”包括“稠合非芳香基”、“稠合芳香基”，“稠合非芳香基”包括“稠合环烷基”、“稠合杂环烷基”、“稠合环烯基”和“稠合杂环烯基”，“稠合芳香基”包括“稠合芳基”和“稠合杂芳基”，其均可以是取代或非取代的。

“环烷基”是指饱和的包含 1-3 个环的环状烃取代基，其包括单环烷基、双环烷基以及三环烷基，其包含 3-20 个可形成环的碳原子，优选 3-10 个碳原子(即 3-10 元环烷基，也可称为  $-(C_3-C_{10})$  环烷基)，例如 3 至 8 个，3 至 7 个，3 至 6 个，5 至 6 个碳原子。优选地，环烷基选自自由以下环得到的单价环烷基：

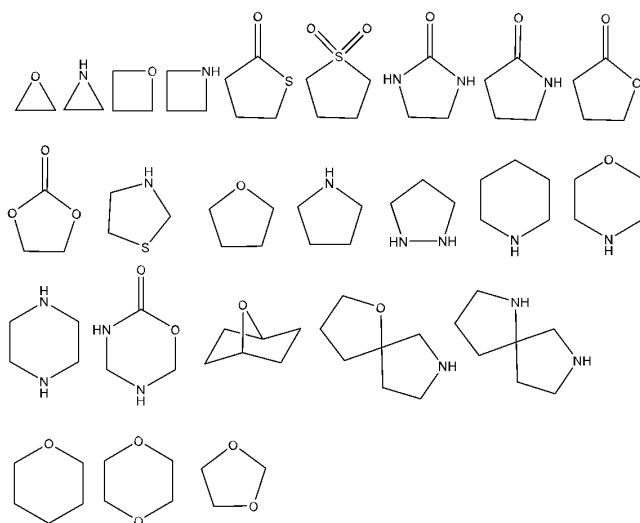


，优选环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基或环辛烷基。环烷基其可以是取代或非取代的。

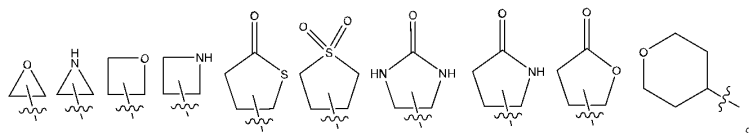
应当理解，当根据结构或上下文，环烷基与两个基团进行连接时，该环烷基是二价基团，即有两个连接位点。此时，也可将其称为亚环烷基。优选的亚环烷基的实例包括但不限于单环结构，如亚环丙烷基、亚环丁烷基、亚环戊烷基(例如环戊-1,2-二基、环戊-1,3-二基)、亚环己烷基(例如环己-1,2-二基、环己-1,3-二基、环己-1,4-二基)、亚环庚烷基或亚环辛烷基等。

“杂环烷基”和“环杂烷基”可互换使用，指饱和的非芳香性的含一个或多个(例如，1 个、2 个、3 个或 4 个)杂原子的单环、稠合环、桥环和螺环。其中所述杂原子可为 N、O、S

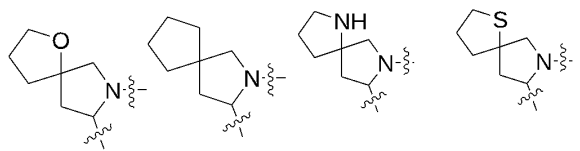
或  $SO_2$  ()，优选 N、O 和/或 S。杂环烷基可为 3 元至 10 元(例如，3 元、4 元、5 元、6 元、7 元、8 元、9 元、10 元，即包含 3 个、4 个、5 个、6 个、7 个、8 个、9 个或 10 个环原子)的单环或双环或三环基团。典型的杂环烷基包括但不限于由以下环得到的单价基团：



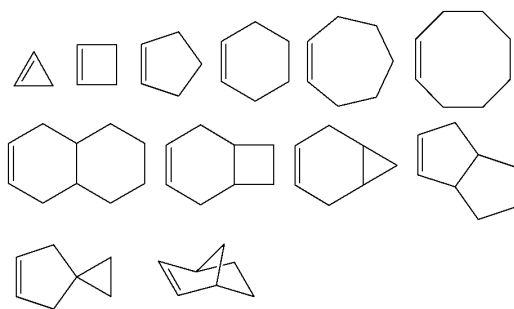
的结构式方式表示，例如：



应当理解，当根据结构或上下文，杂环烷基与两个基团进行连接时，该杂环烷基是二价基团，即有两个连接位点。此时，也可将其称为亚杂环烷基。亚杂环烷基的实例包括但不限于由上述基团形成的二价基团，例如：



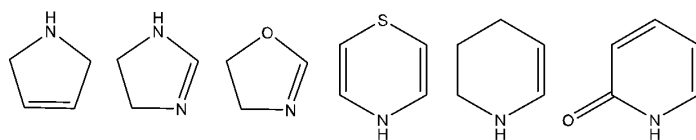
“环烯基”指包含一个或多个双键，但其没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子体系，不具有芳香性的包含 1~3 个环的环状烃取代基，其包括单环烯基、双环烯基以及三环烯基，其包含 3-20 个可形成环的碳原子，优选 3-10 个碳原子(即 3-10 元环烯基，也可称为-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)环烯基)，例如 3 至 8 个，3 至 7 个，3 至 6 个，5 至 6 个碳原子。优选地，环烯基选自自由以下环得到的单价环烯基：



，优选环丙烯基、环戊烯基、环己烯基。环烯基可以是取代或非取代的。应当理解，当根据结构或上下文，环烯基与两个基团进行连接时，该环烯基是二价基团，即有两个连接位点。此时，也可将其称为亚环烯基。

“杂环烯基”指不饱和的非芳香性的含一个或多个(例如，1个、2个、3个或4个)杂原

子的单环、稠合环、桥环和螺环。其中所述杂原子可为N、O、S或 $\text{SO}_2$ ()，优选N、O和/或S。杂环烯基可为3元至10元(例如，3元、4元、5元、6元、7元、8元、9元、10元，即包含3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或10个环原子)的单环或双环或三环基团。典型的杂环烯基包括但不限于由以下环得到的单价基团：



。这些杂环烯基也可用通常理解的化学式表示，例如：

解，当根据结构或上下文，杂环烯基与两个基团进行连接时，该杂环烯基是二价基团，即有两个连接位点。此时，也可将其称为亚杂环烯基。

“氧代”指碳上的氢被=O取代。

“卤素”或“卤”是指氟、氯、溴或碘。

“卤代烷基”是指烷基中至少一个氢被卤素原子置换，例如 $\text{CF}_3$ 。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多5个(例如1、2、3、4、5个)，更优选为1~3个氢原子可彼此独立地被相应数目的取代基所取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过试验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

“抑制剂”，是指使酶活性下降的物质。

“激动剂”，是指使酶活性上升的物质。

“任选地”意味着随后所描述地事件或环境可以但不必然发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生。

术语“取代或非取代的”在本发明中是指任何基团由指定取代基单取代或多取代至这种单取代或多取代(包括在相同部分的多重取代)在化学上允许的程度，每个取代基可以位于该

基团上任何可利用的位置,且可以通过所述取代基上任何可利用的原子连接。“任何可利用的位置”是指通过本领域已知的方法或本发明教导的方法可化学得到,并且不产生过度不稳定的分子的所述基团上的任何位置。当在任何基团上有两个或多个取代基时,每个取代基独立于任何其它取代基而定义,因此可以是相同或不同的。

“立体异构”本发明所述的“立体异构体”是指当本发明的化合物含有一个或者多个不对称中心时,其可作为外消旋体和外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构体混合物和单一非对映异构体的形式存在。本发明的化合物可具有不对称中心,并由此导致存在两个光学异构体。本发明的范围包括所有可能的光学异构体和他们的混合物。本发明的化合物若含有烯烃双键,则除非特别说明,本发明的范围包括顺式异构体和反式异构体。本发明的化合物可以以互变异构体(官能团异构体的一种)形式存在,其通过一个或多个双键位移具有不同的氢的连接点,例如,酮和他的烯醇形式是酮-烯醇互变异构体。各互变异构体及其混合物都在本发明的范围内。所有化合物的对映异构体、非对映异构体、外消旋体、内消旋体、顺反异构体、互变异构体、几何异构体、差向异构体及其混合物等均在本发明的范围内。

本发明所用的术语“本发明的化合物”意欲涵盖如本发明所定义的通式(I)和(II)的化合物或其任一优选或具体的实施方案(包括式(I-1)、(I-2)等化合物及实施例化合物)、它们的立体异构体、药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂合物。

本发明所用的术语“药学可接受的”意指由各个国家的相应机构批准的或可由其批准,或列于用于动物且更具体地人类的一般公认药典中,或当向动物例如人类适量施用不会产生不利、过敏或其它不良反应的分子实体和组合物。

本发明所用的术语“药学可接受的盐”意指药学上可接受且具有母体化合物所需药理学活性的本发明化合物的盐。具体地,此类盐无毒,可为无机酸加成盐或有机酸加成盐及碱加成盐。

如本发明所使用的术语“个体”包括人或非人动物。示例性人个体包括患有疾病(例如本发明所述的疾病)的人个体(称为患者)或正常个体。本发明中“非人动物”包括所有脊椎动物,例如非哺乳动物(例如鸟类、两栖动物、爬行动物)和哺乳动物,例如非人灵长类、家畜和/或驯化动物(例如绵羊、犬、猫、奶牛、猪等)。

本发明所述的“药物组合物”,指包含一种或多种式(I)、式(I-1)、式(I-2)或式(II)化合物或者其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂合物和在本领域中通常接受的用于将生物活性化合物输送至有机体(例如人)的载体或赋形剂的组合物。

本发明所用的术语“药物组合”是指本发明化合物可与其它活性剂组合用于实现本发明的目的。所述其他活性剂可以是一种或多种另外的本发明化合物,或可以是与本发明化合物相容即不会相互不利影响、或具有互补活性的第二种或另外的(例如第三种)化合物,例如 Luspatercept (ACE-536)、Ruxolitinib、Bitopertin (RO-4917838)、羟基脲、IMR-687、Mitapivat (AG-348)等。这类活性剂以达到预期目的的有效量适宜地组合存在。所述其他活性剂可以与本发明化合物在单一药物组合物中共同施用,或与本发明化合物处于不同的离散单元中分别施用,当分别施用时可以同时或相继进行。所述相继施用在时间上可以是接近或隔远的。

应当理解,本发明的化合物结构中各基团进行选择时,相互之间具有连接、配合或影响的基团应在符合化学价键规则的前提下进行相应选择。

本发明中的“预防”是指避免、或减轻、或减少疾病的发生和发展的风险;“治疗”是指采用人工干预手段消除、阻碍、减轻、减弱、限制、抑制或遏制疾病的症状或者疾病症状的发展、进程或进展。

根据本发明的内容，按照本领域的普通技术知识和手段，在不脱离本发明上述基本技术思想前提下，还可以做出其他多种形式的修改、替换或变更。

### 具体实施方式

为了进一步说明本发明，下面结合实施例对本发明化合物及其制备方法和应用进行详细描述。

下面的缩写或术语具有如下所示的意义：

Grubb's 2 表示 Grubbs 二代催化剂

DMF 表示 N,N-二甲基甲酰胺；

DMSO 表示二甲基亚砜；

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

DIPEA 表示 N,N-二异丙基乙胺；

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  表示三(二亚苄基丙酮)二钯；

Xantphos 表示 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽；

-Cbz 表示苄氧基羰基保护基；

-Boc 表示叔丁氧羰基保护基；

-Fmoc 表示 9-芴基甲氧基羰基保护基；

-PMB 表示对甲氧基苄基保护基；

-Bn 表示苄基保护基；

-Trt 表示三苯甲基保护基；

-Tos 表示对甲苯磺酰基保护基；

-PhI 表示邻苯二甲酰基保护基；

-Alloc 表示烯丙氧羰基保护基；

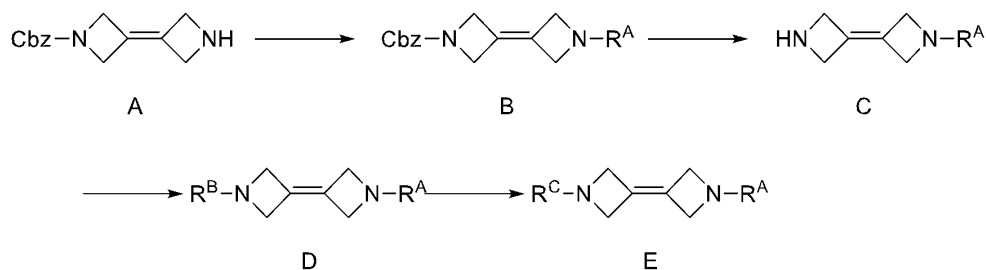
Tris 缓冲液表示三羟甲基氨基甲烷缓冲液。

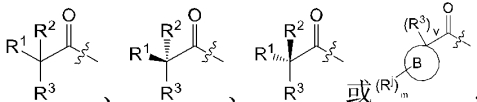
-TBS 表示叔丁基二甲基硅基；

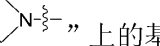
-TBDPS 表示叔丁基二苯基硅基。

本发明还提供了本发明化合物的合成方法，本发明的合成方法主要从化学文献中报道的制备方法或者以市售化学试剂为起始物料进行相关合成。

方法：



上述反应式中，“R<sup>A</sup>”指 ，其中R<sup>4</sup>如本发明中任意一处出现时所定义；“R<sup>C</sup>”指 ，其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>j</sup>、m、v和环B如本发明中任意一处出现时所定义；“R<sup>B</sup>”指由保护基保护的R<sup>C</sup>，R<sup>B</sup>脱去保护基后即成为R<sup>C</sup>，所述保护基包括但不限于-TBS或-TBDPS。

下述步骤涉及化合物Z-R<sup>A</sup>、化合物Z-R<sup>B</sup>，其中“Z”为能够与氨基发生缩合反应，以将R<sup>A</sup>或R<sup>B</sup>连接在“”上的基团，所述缩合反应优选为磺酰氯与氨基发生的缩合反应或羧基与氨基发生的缩合反应，“Z”在不同的化合物中可独立的选择实施基团包括但不限于-Cl、-F、-Br、-OH，化合物Z-R<sup>A</sup>优选为Cl-R<sup>A</sup>，化合物Z-R<sup>B</sup>优选为OH-R<sup>B</sup>。

步骤1:

化合物A溶于四氢呋喃溶液中，然后加入三乙胺和化合物Z-R<sup>A</sup>，反应在25℃下进行。反应完全后用乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后通过层析柱分离纯化得到化合物B。

步骤2:

化合物B溶于三氟乙酸中，反应在60℃下进行，反应完毕后，浓缩干后通过层析柱分离纯化得到化合物C。

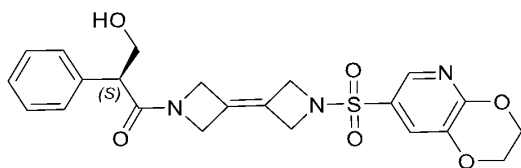
步骤3:

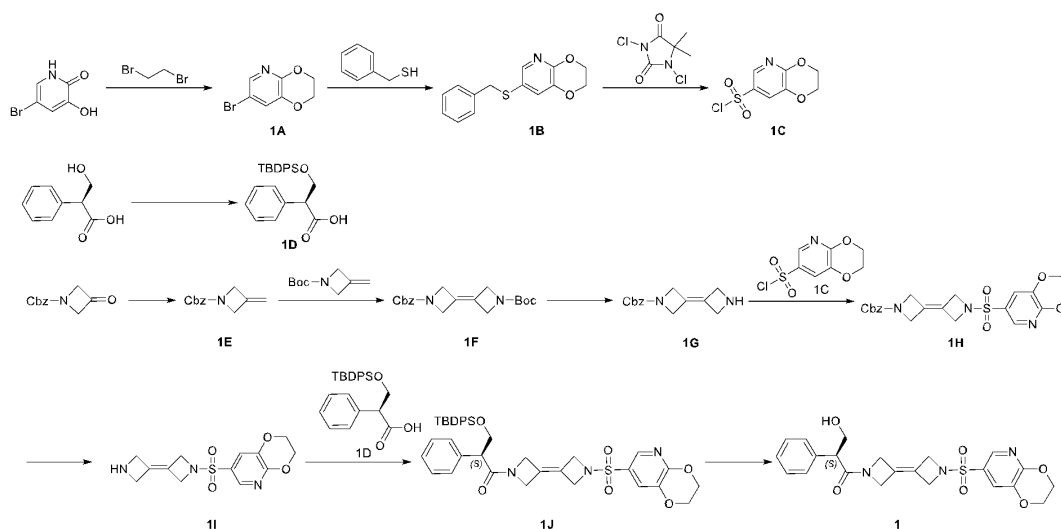
化合物C溶于DMF溶液中，然后依次加入化合物Z-R<sup>B</sup>、HATU和DIPEA在25℃下进行缩合反应，反应完全后将反应液倒入水中，用乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩后通过层析柱分离纯化得化合物D。

步骤4:

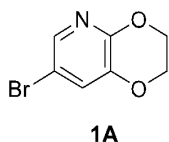
化合物D溶于四氢呋喃溶液中，然后加入四丁基氟化铵，进行脱掉保护反应最终得到化合物E。

**实施例 1:** (S)-1-(1'-((2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-b]吡啶-7-基)磺酰基)-1',4'-二氢-2H,2'H-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4H)-基)-3-羟基-2-苯丙烷-1-酮(化合物1)的制备合成步骤如下所示:





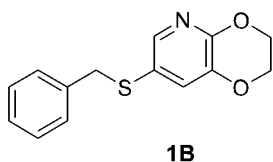
**步骤 1: 7-溴-2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶(化合物 1A)的制备**



将 5-溴吡啶-2,3-二醇(13.0 g, 68.4 mmol)溶于 DMF(130 mL)中, 然后加入 1,2-二溴乙烷(19.3 g, 102.6 mmol)和碳酸钾(28.3 g, 205 mmol), 反应体系在 100℃下搅拌过夜, 反应完全后。反应液减压浓缩干, 残余物通过硅胶柱分离纯化得化合物 1A。

MS (ESI)  $m/z$  216.0 (M+H)<sup>+</sup>

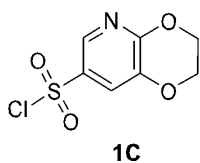
**步骤 2: 7-(苄硫基)-2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶(化合物 1B)的制备**



在氩气保护下, 将 7-溴-2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶(1.0 g, 4.6 mmol)溶于 1,4-二氧六环溶液(20 mL)中, 随后加入苯甲硫醇(570 mg, 4.6 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(240 mg, 0.23 mmol)、Xantphos(270 mg, 0.46 mmol)和 DIPEA(1190 mg, 9.3 mmol)。反应体系在 80℃下搅拌过夜。反应完全后, 反应液减压浓缩干, 残余物通过硅胶柱分离纯化得化合物 1B

MS (ESI)  $m/z$  260.1 (M+H)<sup>+</sup>。

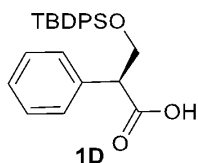
**步骤 3: 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯(化合物 1C)的制备**



将 7-(苄硫基)-2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶 (800 mg, 3 mmol), 二氯海茵(820 mg, 6 mmol)溶于乙腈(30 mL),乙酸(0.75 mL),水(0.5 mL)的混合溶液中,反应体系在 25℃下搅拌过夜。反应完全后,反应液减压浓缩干,残余物通过硅胶柱分离纯化得化合物 **1C**。

MS (ESI)  $m/z$  236.0 (M+H)<sup>+</sup>。

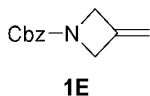
**步骤 4:** (*S*)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸(化合物**1D**)的制备



将(*S*)-3-羟基-2-苯丙酸(900 mg, 5.4 mmol), 4-二甲氨基吡啶(1.32 g, 10.8 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 然后加入叔丁基二苯基氯硅烷(1.64 g, 6 mmol), 反应体系 25℃下搅拌过夜, 反应完全后, 将反应液浓缩干, 粗品经 C-18 柱分离纯化得化合物 **1D**。

MS (ESI)  $m/z$  405.2 (M+H)<sup>+</sup>。

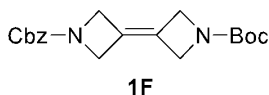
**步骤 5:** 3-亚甲基氮杂环丁烷-1-羧酸苄酯(化合物**1E**)的制备



将 3-氧代氮杂环丁烷-1-羧酸苄酯(86.6 g, 268 mmol)和甲基三苯基溴化磷(50 g, 243.5 mmol)溶于四氢呋喃(500 mL)中, 然后加入叔丁醇钾(40.9 g, 365.5 mmol), 将混合物在 25℃下搅拌过夜。反应完全后, 将反应液浓缩干, 残余物通过硅胶柱分离纯化得化合物 **1E**。

MS (ESI)  $m/z$  204.1 (M+H)<sup>+</sup>。

**步骤 6:** 1-苄基1'-(叔丁基)2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1,1'(4*H*,4'*H*)-二羧酸酯(化合物**1F**)的制备

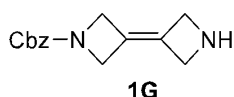


将 3-亚甲基氮杂环丁烷-1-羧酸苄酯(39 g, 191.9 mmol)、3-亚甲基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(32.47 g, 191.9 mmol)溶于二氯乙烷(2000 mL)中, 然后加入 Grubb's 2(16.29 g, 19.19 mmol), 将混合物在 50℃下搅拌 48 小时。反应完全后, 将反应液浓缩干, 残余物通过硅胶柱分离纯化得化合物 **1F**。

MS (ESI)  $m/z$  345.2 (M+H)<sup>+</sup>。

**步骤 7:** 苄基1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-羧酸酯(化合物**1G**)的制备

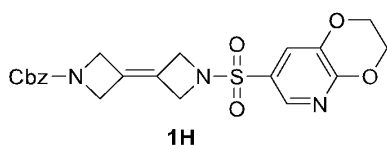




将 1-苄基 1'-(叔丁基)-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1,1'-(4*H*,4'*H*)-二羧酸酯(3.2 g, 9.29 mmol)溶于乙酸乙酯(32 mL)中, 然后加入对甲苯磺酸(1.6 g, 9.29 mmol), 反应体系在 50℃下搅拌 6 小时。反应完全后, 将反应液浓缩干, 残余物通过硅胶柱分离纯化得化合物 **1G**。

MS (ESI) m/z 245.1 (M+H)<sup>+</sup>

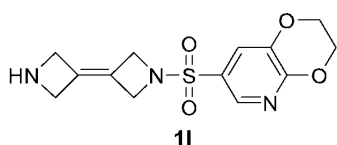
**步骤 8:** 苄基1'-((2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-羧酸酯(化合物1*H*)的制备



将苄基 1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-羧酸酯(100 mg, 0.41 mmol)和三乙胺(82.5 mg, 0.82 mmol)溶于四氢呋喃(4 mL)中, 随后加入 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯(96.5 mg, 0.41 mmol)将混合物在 25℃下搅拌 2 小时。反应完全后, 将反应液浓缩干, 残余物通过硅胶柱分离纯化得化合物 1H。

MS (ESI)  $m/z$  444.1 (M+H)<sup>+</sup>

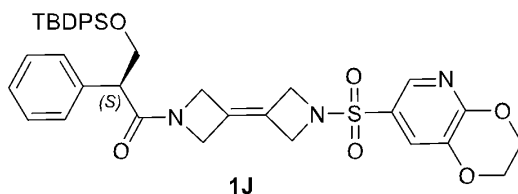
**步骤 9:** 7-((1',4'-二氢-2*H*,2'-*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基磺酰基)-2,3-二氢-[1,4-二噁并[2.3-*b*]吡啶)(化合物11)的制备



将苄基 1'-((2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-b]吡啶-7-基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-羧酸酯(120 mg, 0.27 mmol) 溶于三氟乙酸(5 mL)中, 反应体系在 60℃下搅拌过夜。反应完全后, 将反应液浓缩干, 残余物通过硅胶柱分离纯化得化合物 **II**。

MS (ESI)  $m/z$  310.1 (M+H)<sup>+</sup>

**步骤 10:** (S)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-1-(1'-((2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*:[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1-(4*H*)-基)-2-苯丙烷-1-酮(化合物1J)的制备

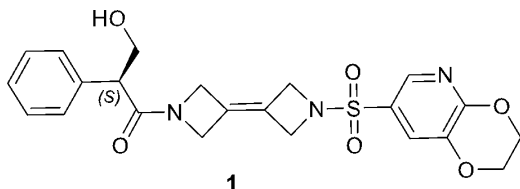


将(S)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸(80 mg, 0.2 mmol)和 7-((1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基磺酰基)-2,3-二氢-[1.4]二噁并[2.3-*b*]吡啶) (61 mg, 0.2 mmol)溶 DMF(5 mL)中, 再加入 HATU(112 mg, 0.3 mmol)和 DIPEA(77 mg,

0.6 mmol), 反应体系在 25℃下搅拌 3 小时。反应完全后, 将反应液浓缩干, 通过反相高压液相制备得化合物 1J。

MS (ESI)  $m/z$  695.3 (M+H)<sup>+</sup>

**步骤 11:** (S)-1-(1'-((2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*, 2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-3-羟基-2-苯丙烷-1-酮(化合物1)的制备

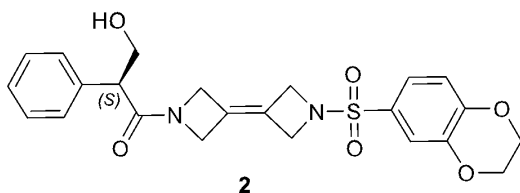


将(S)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-1-(1'-((2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-2-苯丙烷-1-酮(50 mg, 0.087 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)中, 然后加入四丁基氟化铵(45.5 mg, 0.17 mmol), 反应体系在 25℃搅拌 3 小时。反应完全后, 将反应液浓缩干, 通过反相高压液相制备得实施例 1 的化合物 1。

MS (ESI)  $m/z$  458.2 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.23 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.51-7.20 (m, 5H), 4.87 (s, 1H), 4.80-4.72 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.50-4.30 (m, 8H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.75-3.55 (m, 2H).

**实施例2:** (S)-1-(1'-((2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二恶英-6-基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-3-羟基-2-苯丙烷-1-酮(化合物2)的制备:

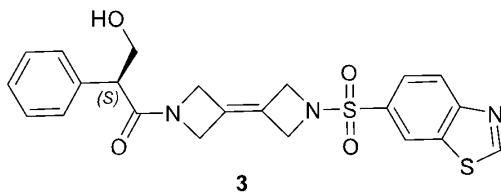


在实施例 1 的步骤 8 中用 2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二恶英-6-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 2 的化合物 2。

MS (ESI)  $m/z$  457.1 (M+H)<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.35 - 7.20 (m, 7H), 7.13 - 7.11 (m, 1H), 4.85 - 4.7 (m, 2H), 4.40 - 4.20 (m, 11H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.75 - 3.70 (m, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 1H).

**实施例3:** (S)-1-(1'-((苯并[*d*]噻唑-6-基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-3-羟基-2-苯丙烷-1-酮(化合物3)的制备:

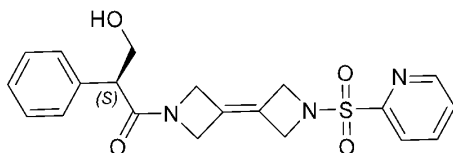


在实施例1的步骤8中用苯并[*d*]噻唑-6-磺酰氯替代2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 采用与实施例1相同的制备方法得到实施例3的化合物3。

MS (ESI)  $m/z$  456.1 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.64 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.35-8.24 (m, 1H), 7.90 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 7.21 (d,  $J$  = 14.2 Hz, 5H), 4.64 (d,  $J$  = 12.5 Hz, 2H), 4.34-4.10 (m, 7H), 3.81 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 3.61-3.50 (m, 1H), 3.40 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H).

**实施例4:** (S)-3-羟基-2-苯基-1-(1'-(吡啶-2-基磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)丙烷-1-酮 (化合物4) 的制备:



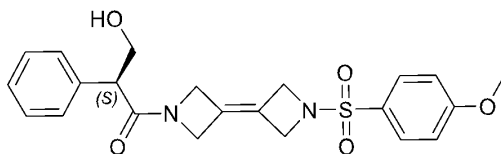
4

在实施例1的步骤8中用吡啶-2-磺酰氯替代2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 采用与实施例1相同的制备方法得到实施例4的化合物4。

MS (ESI)  $m/z$  400.0(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.76 (s, 1H), 8.11 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.28-7.19 (m, 5H), 4.68 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 4H), 4.37-4.23 (m, 2H), 4.17 (d,  $J$  = 14.6 Hz, 1H), 3.85 (q,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 3.58 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H)

**实施例5:** (S)-3-羟基-1-(1'-(4-甲氧基苯基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-2-苯丙烷-1-酮 (化合物5) 的制备:



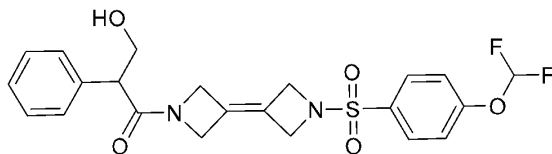
5

在实施例1的步骤8中用对甲氧基苯磺酰氯替代2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 采用与实施例1相同的制备方法得到实施例5的化合物5。

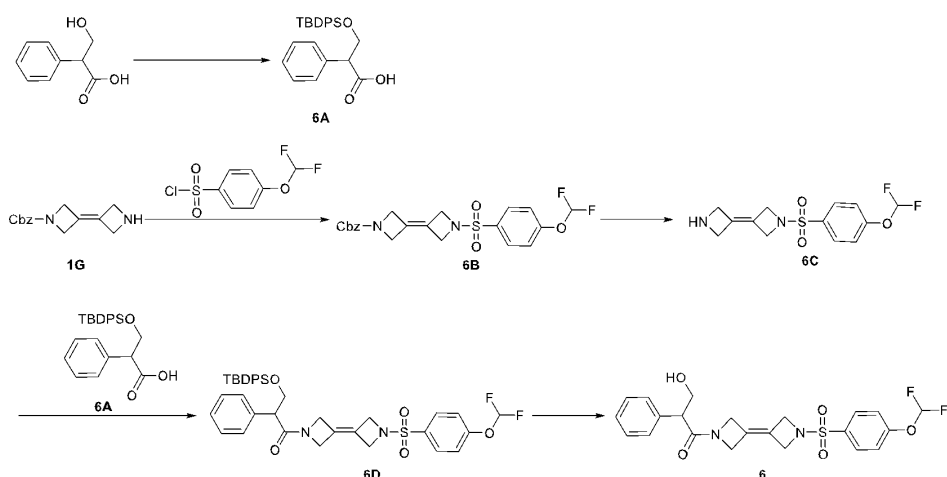
MS (ESI)  $m/z$  429.5(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.80-7.65 (m, 2H), 7.20 (m, 7H), 4.83-4.60 (m, 2H), 4.24 (d,  $J$  = 30.9 Hz, 7H), 3.82 (s, 4H), 3.60-3.54 (m, 1H), 3.41 (d,  $J$  = 10.1 Hz, 1H).

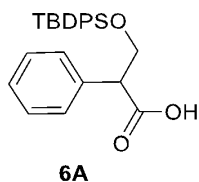
**实施例6:** 1-(1'-(4-(二氟甲氧基)苯基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-3-羟基-2-苯丙烷-1-酮 (化合物6) 的制备:



6



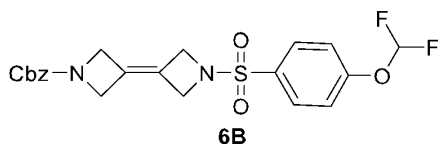
**步骤 1： 3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸 (化合物6A)的制备**



将 3-羟基-2-苯丙酸(1.0 g, 6.0 mmol), 4-二甲氨基吡啶(1.47 g, 12 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 然后加入叔丁基二苯基氯硅烷(1.54 g, 9 mmol), 反应体系 25℃下搅拌过夜。反应完全后, 将反应液浓缩干, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 6A。

MS (ESI)  $m/z$  405.2 (M+H)<sup>+</sup>。

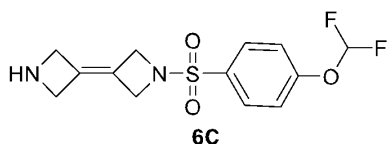
**步骤 2： 苄基 1'-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺酰基)-1',4'-二氢-2H,2'H-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4H)-羧酸酯(化合物6B)的制备**



将 3-(氮杂环丁烷-3-亚基)氮杂环丁烷-1-羧酸苄酯(500 mg, 2.05 mmol)和三乙胺(413 mg, 4.1 mmol)溶于四氢呋喃溶液中 (20 mL), 随后加入 4-(二氟甲氧基)苯磺酰氯(500 mg, 2.05 mmol), 反应体系在 25℃搅拌 3 小时。反应完全后, 反应液减压浓缩干, 残余物通过硅胶柱分离纯化得化合物 6B。

MS (ESI)  $m/z$  451.1 (M+H)<sup>+</sup>。

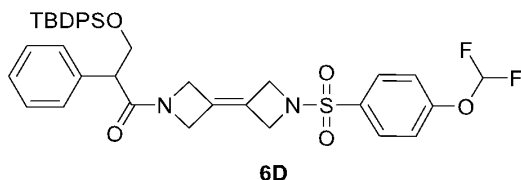
**步骤 3： 1-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺酰基)-1',4',4'-四氢-2H,2'H-3,3'-二联氮杂环丁烷亚基(化合物6C)的制备**



将苄基 1'-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-羧酸酯(750 mg, 1.66 mmol)溶于三氟乙酸(5 mL)中, 混合物在40℃搅拌16小时。反应完全后, 反应液浓缩干, 残余物通过硅胶柱分离纯化得化合物**6C**。

MS (ESI)  $m/z$  317.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

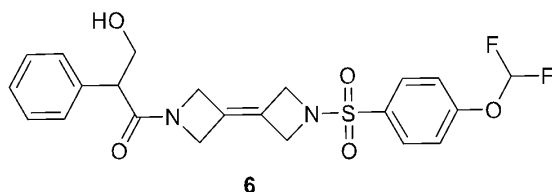
**步骤 4:** 3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-1-(1'-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-2-苯丙烷-1-酮(化合物**6D**)的制备



将 3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸(109 mg, 0.3 mmol), 1'-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺酰基)-1,1',4,4'-四氢-2*H*,2'*H*-3,3'-二联氮杂环丁烷亚基 (85 mg, 0.3 mmol)溶于 DMF(5 mL)中, 再加入 HATU(157 mg, 0.4 mmol)和 DIPEA(104 mg, 0.8 mmol), 反应体系在 25℃下搅拌 3 小时。反应完全后, 将反应液浓缩干, 通过反相高压液相制备得化合物 **6D**。

MS (ESI)  $m/z$  703.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**步骤 5:** 1-(1'-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-3-羟基-2-苯丙烷-1-酮(化合物**6**)的制备

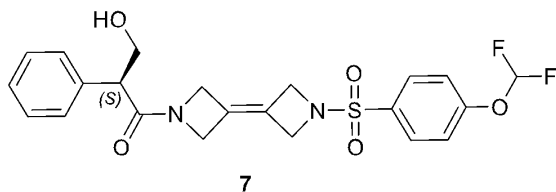


将3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-1-(1'-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-2-苯丙烷-1-酮 (100 mg, 0.14 mmol), 四丁基氟化铵 (37 mg, 0.14 mmol) 溶于四氢呋喃(5 mL) 中, 反应体系在25℃搅拌3小时。反应完全后, 将反应液浓缩干, 通过反相高压液相制备得实施例6的化合物**6**。

MS (ESI)  $m/z$  465.2( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.91 - 7.88 (m, 2H), 7.45 - 7.43 (m, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 5H), 4.72 - 4.69 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.36 - 4.15 (m, 7H), 4.95 - 4.85 (m, 1H), 3.65 - 3.60 (m, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 1H).

**实施例7:** (*S*)-1-(1'-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-3-羟基-2-苯丙烷-1-酮 (化合物**7**)的制备:

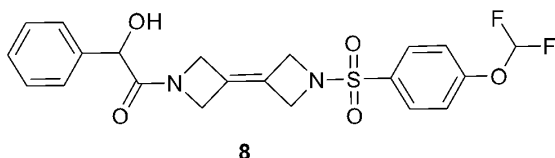


在实施例6的步骤4中用(*S*)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸替代3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例6相同的制备方法得到实施例7的化合物7。

MS (ESI)  $m/z$  465.1( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.91 - 7.88 (m, 2H), 7.45 - 7.43 (m, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 5H), 6.06 (s, 1H), 4.72 - 4.69 (m, 1H), 4.36 - 4.15 (m, 7H), 4.95 - 4.85 (m, 1H), 3.65 - 3.60 (m, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 2H).

**实施例8:** 1-(1'-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-2-羟基-2-苯基乙烷-1-酮(化合物8)的制备:



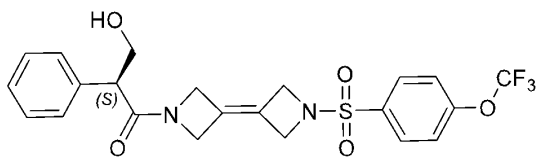
8

在实施例6的步骤4中用2-羟基-2-苯乙酸替代3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸采用与实施例6相同的制备方法得到实施例8的化合物8。

MS (ESI)  $m/z$  451.1( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.47 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.30 (d,  $J = 21.5$  Hz, 5H), 5.85 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.65 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1H), 4.52 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 4.29 (s, 6H).

**实施例9:** (*S*)-3-羟基-2-苯基-1-(1'-((4-(三氟甲氧基)苯基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)丙烷-1-酮(化合物9)的制备:



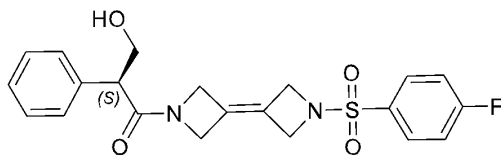
9

在实施例1的步骤8中用4-(三氟甲氧基)苯磺酰氯替代2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 采用与实施例1相同的制备方法得到实施例9的化合物9。

MS (ESI)  $m/z$  483.1( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.99-7.96(m, 2H), 7.67-7.65 (d,  $J = 0.8$  Hz, 2H), 7.30-7.22 (m, 5H), 4.81-4.69 (m, 2H), 4.36-4.18 (m, 7H), 3.90-3.86 (t,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 3.63-3.60 (m, 1H), 3.47-3.43 (m, 1H).

**实施例10:** (*S*)-1-(1'-((4-氟苯基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-3-羟基-2-苯丙烷-1-酮(化合物10)的制备:



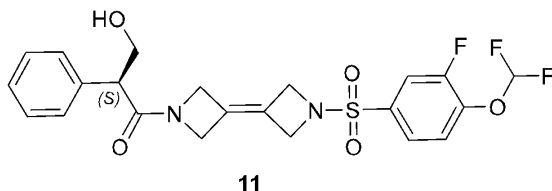
10

在实施例1的步骤8中用4-氟苯磺酰氯替代2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 采用与实施例1相同的制备方法得到实施例10的化合物10。

MS (ESI)  $m/z$  417.1(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.99-7.96(m, 2H), 7.67-7.65 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 2H), 7.30-7.22 (m, 5H), 4.81-4.69 (m, 2H), 4.36-4.18 (m, 7H), 3.90-3.86 (t,  $J$  = 0.8 Hz, 1H), 3.63-3.60 (m, 1H), 3.47-3.43 (m, 1H).

**实施例11:** (*S*)-1-(1'-(3-氟-4-二氟甲氧基苯基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-3-羟基-2-苯丙烷-1-酮(化合物11)的制备:

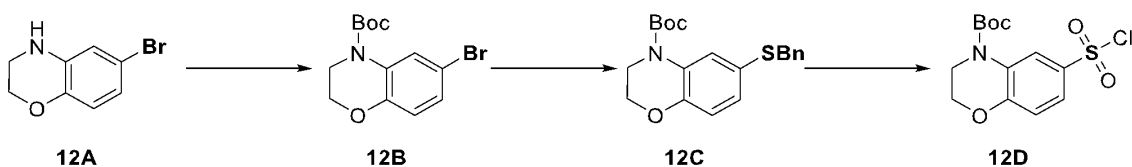
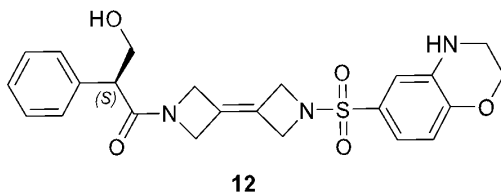


在实施例1的步骤8中用3-氟-4-二氟甲氧基苯磺酰氯替代2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 采用与实施例1相同的制备方法得到实施例11的化合物11。

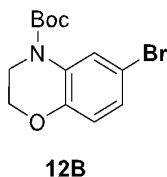
MS (ESI)  $m/z$  483.1(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.92-7.89 (m, 1H), 7.89-7.62 (m, 2H), 7.44-7.22 (m, 6H), 4.82-4.79 (m, 1H), 4.72-4.69 (d,  $J$  = 28.0 Hz, 1H), 4.34-4.20 (m, 7H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.47-3.43 (m, 1H).

**实施例12:** (*S*)-1-(1'-((3,4-二氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]恶嗪-6-基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-3-羟基-2-苯丙烷-1-酮(化合物12)的制备:



**步骤 1:** 6-溴-2,3-二氢-4*H*-苯并[*b*][1,4]恶嗪-4-羧酸叔丁酯(化合物12B)的制备

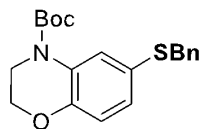


将 6-溴-3,4-二氢-2*H*-1,4-苯并恶嗪(2 g, 9.34 mmol), 4-二甲氨基吡啶 (114 mg, 0.93 mmol) 和三乙胺 (1.42 g, 14 mmol)溶于四氢呋喃(40 mL)中, 然后加入二碳酸二叔丁酯 (2 g, 9.34 mmol), 反应体系 40℃下搅拌 16 小时。反应完全后, 将反应液倒入水中, 用乙酸乙酯 (60mL\*3)

萃取，合并有机相并用饱和食盐水洗涤后通无水硫酸钠干燥。通过硅胶柱分离纯化得化合物**12B**。

MS (ESI)  $m/z$  314.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

**步骤 2:** 6-(苄基硫基)-2,3-二氢-4*H*-苯并[*b*][1,4]恶嗪-4-羧酸叔丁酯(化合物**12C**)的制备

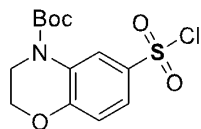


**12C**

将 6-溴-2,3-二氢-4*H*-苯并[*b*][1,4]恶嗪-4-羧酸叔丁酯 (500 mg, 1.59 mmol)，苄硫醇 (236.8 mg, 1.91 mmol)，4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (92 mg, 0.16 mmol)，三(二亚苄基丙酮)二钯 (73 mg, 0.07 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (617 mg, 4.77 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中，将反应体系置于 40℃ 搅拌 16 小时。反应完全后，将反应液倒入水中，水相用乙酸乙酯 (40 mL\*3) 萃取，合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。有机相减压浓缩干后，残余物通过硅胶柱分离纯化得化合物**12C**。

MS (ESI)  $m/z$  358.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

**步骤 3:** 6-(氯磺酰基)-2,3-二氢-4*H*-苯并[*b*][1,4]恶嗪-4-羧酸叔丁酯(化合物**12D**)的制备



**12D**

将 6-(苄基硫基)-2,3-二氢-4*H*-苯并[*b*][1,4]恶嗪-4-羧酸叔丁酯 (500 mg, 1.39 mmol) 溶于混合溶剂 (乙腈:醋酸:水=40:1.5:1, 25 mL) 中，在 0℃ 搅拌下加入 1,3-二氯-5,5-二甲基乙内酰脲 (547.6 mg, 2.78 mmol)。然后在室温下搅拌 3 小时。反应完全后，将反应液倒入水中，用乙酸乙酯 (60 mL\*3) 萃取，合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。有机相浓缩干，残余物通过硅胶柱分离纯化得化合物**12D**。

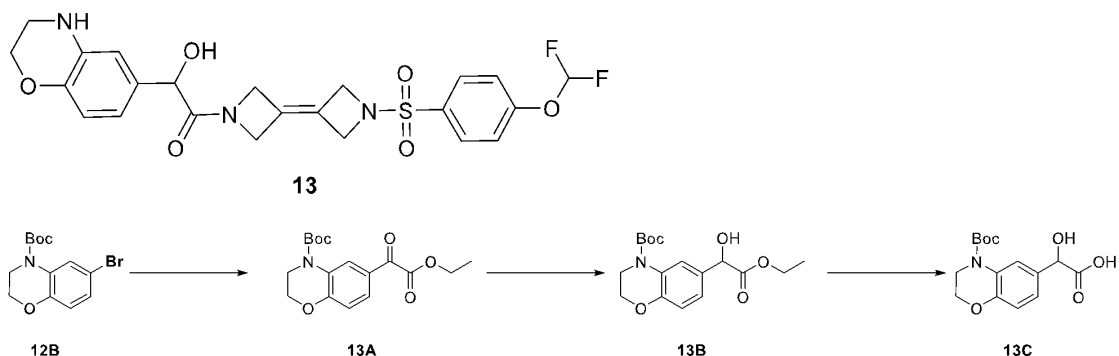
在实施例 1 的步骤 8 中用 6-(氯磺酰基)-2,3-二氢-4*H*-苯并[*b*][1,4]恶嗪-4-羧酸叔丁酯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯，采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 12 的化合物**12**。

MS (ESI)  $m/z$  456.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

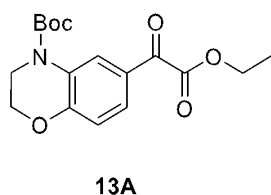
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.34-7.21 (m, 6H), 7.0 (s, 1H), 6.89-6.84 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.82-4.79 (t,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 4.73-4.70 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 4.38-4.21 (m, 10H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.63-3.59 (m, 1H), 3.47-3.43 (m, 1H).

**实施例 13:** 1-(1'-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-2-(3,4-二氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]恶嗪-6-基)-2-羟基乙烷-1-酮(化合物**13**)的制备:





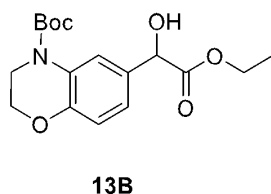
**步骤 1:** 6-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)-2,3-二氢-4*H*-苯并[*b*][1,4]恶嗪-4-羧酸叔丁酯(化合物**13A**)的制备



将 6-溴-2*H*-苯并[*b*][1,4]恶嗪-4(3*H*)-羧酸叔丁酯 (500 mg, 1.59 mmol)加入干燥的四氢呋喃 (10 mL)中, 将反应体系置换氮气三次后保持氮气体系, 降温至-78℃下, 搅拌下缓慢滴加正丁基锂 (122 mg, 1.91 mmol), 完毕后-78℃搅拌 0.5 小时, 将草酸二乙酯 (256 mg, 1.75 mmol)滴加至反应液中, 滴加完毕后升温至室温搅拌 1 小时。反应完全后, 将反应液倒入水中, 水相用乙酸乙酯(40 mL\*3)萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。有机相浓缩干后通过硅胶柱分离纯化得化合物**13A**。

MS (ESI)  $m/z$  336.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

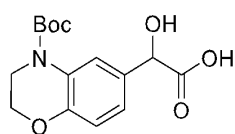
**步骤 2:** 6-(2-乙氧基-1-羟基-2-氧代乙基)-2,3-二氢-4*H*-苯并[*b*][1,4]恶嗪-4-羧酸叔丁酯(化合物**13B**)的制备



将 6-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)-2,3-二氢-4*H*-苯并[*b*][1,4]恶嗪-4-羧酸叔丁酯 (170 mg, 0.50 mmol)加入四氢呋喃 (8 mL)中, 在 0℃搅拌下, 加入硼氢化钠 (29 mg, 0.76 mmol)。然后在室温下搅拌 0.5 小时。反应完全后, 将反应液倒入水中, 用乙酸乙酯 (30 mL\*3)萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。有机相减压浓缩干后, 残余物通过硅胶柱分离纯化得化合物**13B**。

MS (ESI)  $m/z$  338.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

**步骤 3:** 2-(4-(叔丁氧羰基)-3,4-二氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]恶嗪-6-基)-2-羟基乙酸(化合物**13C**)的制备

**13C**

将 6-(2-乙氧基-1-羟基-2-氧代乙基)-2,3-二氢-4*H*-苯并[*b*][1,4]恶嗪-4-羧酸叔丁酯 (170 mg, 粗品) 和氢氧化锂水合物 (106 mg, 2.52 mmol) 加入四氢呋喃 (3 mL) 和水 (3 mL) 的混合溶液中, 室温下搅拌 16 小时。反应完全后, 反应液在冰浴下用 2N 盐酸溶液调 pH 至 4-5, 加水稀释后用乙酸乙酯 (20 mL\*3) 萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。有机相浓缩干, 残余物通过硅胶柱分离纯化得化合物 **13C**。

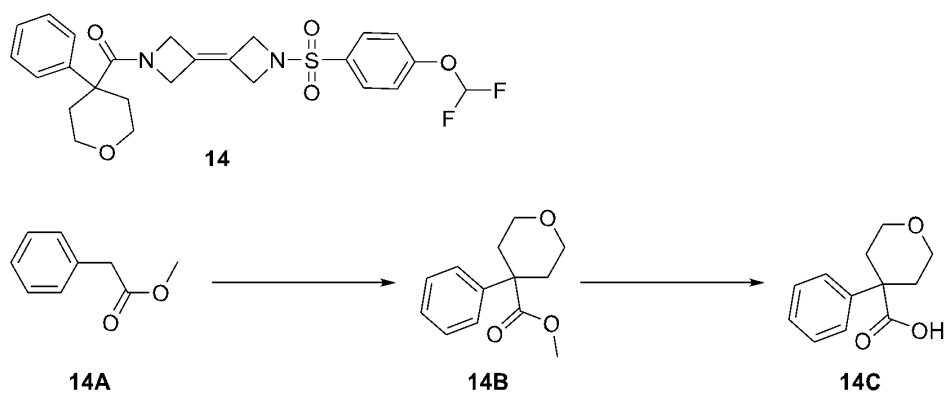
MS (ESI)  $m/z$  310.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

在实施例6的步骤4中用2-(4-(叔丁氧羰基)-3,4-二氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]恶嗪-6-基)-2-羟基乙酸替代3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例6相同的制备方法得到实施例13的化合物 **13**。

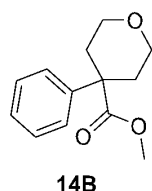
MS (ESI)  $m/z$  508.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.95-7.88 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H), 7.49-7.43 (d,  $J$  = 8 Hz, 3H), 6.56-6.51 (m, 2H), 6.41-6.39 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.49-5.48 (d,  $J$  = 4 Hz, 1H), 4.81-4.79 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 4.61-4.57 (d,  $J$  = 16 Hz, 1H), 4.42-4.38 (d,  $J$  = 16 Hz, 1H), 4.27 (s, 6H), 4.07-4.05 (m, 2H), 3.22 (s, 2H)。

**实施例 14:** (1'-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)(4-苯基四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲酮(化合物 **14**)的制备:



**步骤 1:** 4-苯基四氢-2*H*-吡喃-4-羧酸甲酯(化合物**14B**)的制备

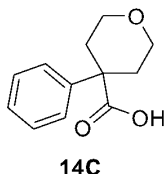
**14B**

将 2-苯乙酸甲酯 (2.0 g, 13.32 mmol) 溶于四氢呋喃 (40.0 mL) 中, 将反应体系温度降至 0℃, 随后分批慢慢加入氢化钠 (1.06 g, 26.64 mmol)。反应液在 0℃ 搅拌 30 分钟之后滴加 2-碘乙醚

(3.47 g, 10.65 mmol)。滴加完毕后反应体系在 0℃下搅拌 10 分钟后缓慢升至室温。随后将反应体系升温至 50℃下搅拌 18 小时。反应完全后加水淬灭反应，水相用乙酸乙酯 (50 mL\*3) 萃取，合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。通过硅胶柱分离纯化得化合物 **14B**。

MS (ESI)  $m/z$  221.1 (M+H)<sup>+</sup>。

**步骤 2:** 4-苯基四氢-2H-吡喃-4-羧酸(化合物**14C**)的制备



将 4-苯基四氢-2H-吡喃-4-羧酸甲酯 (1.0 g, 4.54 mmol) 溶于甲醇 (10.0 mL) 和水 (10.0 mL) 中，随后加入氢氧化钠 (544.8 mg, 13.62 mmol)，反应液在 50℃搅拌 3 小时。反应完全后，反应体系用 1N 盐酸调 pH 至 2，用二氯甲烷 (50 mL\*3) 萃取，合并有机相用饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。有机相减压浓缩干后，残余物通过硅胶柱分离纯化得化合物 **14C**。

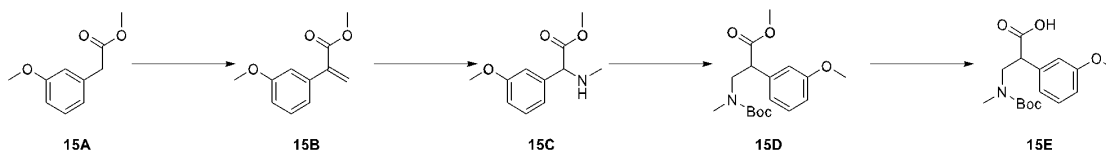
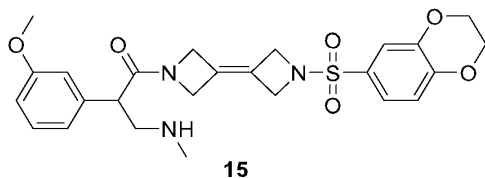
MS (ESI)  $m/z$  338.1 (M+H)<sup>+</sup>。

在实施例6的步骤4中用4-苯基四氢-2H-吡喃-4-羧酸替代3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸，采用与实施例6相同的制备方法得到实施例14的化合物**14**。

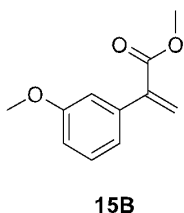
MS (ESI)  $m/z$  505.1 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.88-7.84 (m, 2H), 7.46-7.23 (m, 8H), 4.30-4.10 (m, 6H), 3.97 (s, 2H), 3.78-3.63 (m, 2H), 3.52 (t,  $J$  = 11.0 Hz, 2H), 2.15 (d,  $J$  = 13.5 Hz, 2H), 1.91-1.72 (m, 2H).

**实施例 15:** 1-(1'-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶英-6-基)磺酰基)-1',4'-二氢-2H,2'H-[3,3']-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4H)-基)-2-(3-甲氧基苯基)-3-(甲氨基)丙烷-1-酮(化合物**15**)的制备:



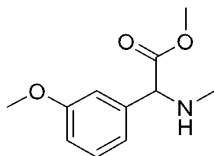
**步骤 1:** 2-(3-甲氧基苯基)丙烯酸甲酯(化合物**15B**)的制备



将 2-(3-甲氧基苯基)乙酸甲酯 (2.00 g, 11.10mmol)加入 *N,N*-二甲基甲酰胺(20.0 mL)中, 随后依次加入碳酸钾 (3.83 g, 27.75 mmol), 三聚甲醛 (1.19 g, 13.32mmol)以及四丁基碘化铵 (410.0mg, 1.11 mmol)。反应液在 80℃下反应半小时。反应完全后。通过硅胶柱分离纯化得化合物 **15B**。

MS (ESI)  $m/z$  193.1 (M+H)<sup>+</sup>。

**步骤 2:** 2-(3-甲氧基苯基)-2-(甲氨基)乙酸甲酯(化合物**15C**)的制备

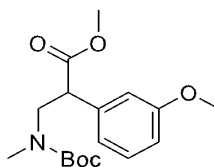


**15C**

将 2-(3-甲氧基苯基)丙烯酸甲酯 (2.02 g, 10.5mmol)加入甲氨四氢呋喃溶液 (20.0 mL)中, 室温下反应 4 小时。通过硅胶柱分离纯化得化合物 **15C**。

MS (ESI)  $m/z$  224.1 (M+H)<sup>+</sup>。

**步骤 3:** 3-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(3-甲氧基苯基)丙酸甲酯(化合物**15D**)的制备

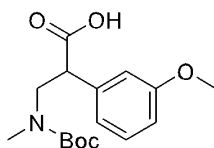


**15D**

将 2-(3-甲氧基苯基)-2-(甲氨基)乙酸甲酯 (2.00 g, 8.96 mmol)和 4-二甲氨基吡啶溶于二氯甲烷 (10.0 mL)中, 加入三乙胺 (1.81 g, 17.92 mmol)、二碳酸二叔丁酯 (1.95 g, 8.96 mmol)。常温下反应两小时, 反应完全后, 向反应体系中加水淬灭并用 2N 盐酸水溶液调节 pH 至 5-6。然后用乙酸乙酯 (20.0 mL\*3)萃取。合并有机层用饱和氯化钠 (20.0 mL)洗涤后用无水硫酸钠干燥。有机相减压浓缩干后, 残余物通过硅胶柱分离纯化得化合物 **15D**。

MS (ESI)  $m/z$  324.2 (M+H)<sup>+</sup>。

**步骤 4:** 3-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(3-甲氧基苯基)丙酸(化合物**15E**)的制备



**15E**

将 3-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(3-甲氧基苯基)丙酸甲酯 (669.0mg, 2.07 mmol)溶于四氢呋喃 (5.0 mL)和水 (5.0 mL)中, 加入氢氧化锂 (99.1 mg, 4.14 mmol)。常温下反应 16 小时, 反应完全反应后, 有机相减压浓缩干后, 残余物通过硅胶柱分离纯化得化合物 **15E**。

MS (ESI)  $m/z$  310.2 (M+H)<sup>+</sup>。

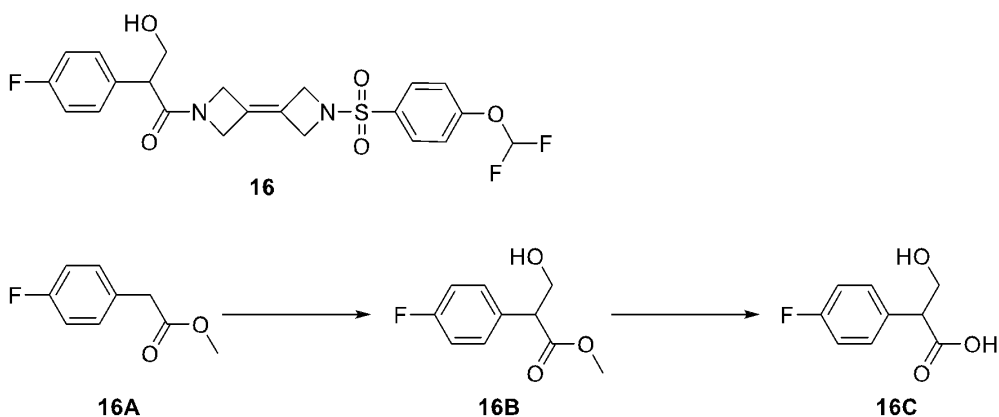
在实施例 1 的步骤 8 中用 2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶英-6-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 3-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(3-甲氧基苯基)丙酸替代(*S*)-

3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 15 的化合物 15。

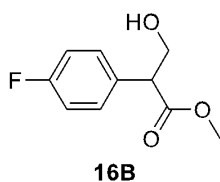
MS (ESI)  $m/z$  500.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.28-7.22 (m,3H),7.06-7.04 (m,1H), 6.85-6.81 (m,3H), 4.34-4.30 (m,6H), 4.10-3.81 (m,9H), 3.71 (s,3H), 3.15-3.04 (m,1H), 2.28 (s,3H)。

**实施例 16:** 1-(1'-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-2-(4-氟苯基)-3-羟基丙烷-1-酮(化合物 16)的制备:



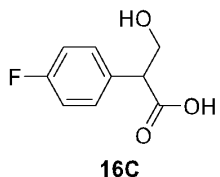
**步骤 1:** 2-(4-氟苯基)-3-羟基丙酸甲酯(化合物16B)的制备



将 4-氟苯基乙酸甲酯 (1.0 g, 5.95 mmol)和多聚甲醛 (562.5 mg, 6.24 mmol)溶于二甲基亚砜 (40.0 mL), 随后加入甲醇钠 (16.1 mg, 0.30 mmol)。反应液在室温下反应 4 小时。反应完全, 向反应体系中加入水淬灭, 水相用乙酸乙酯 (50 mL\*3)萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。有机相减压浓缩干后, 残余物通过硅胶柱分离纯化得化合物 16B。

MS (ESI)  $m/z$  199.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

**步骤 2:** 2-(4-氟苯基)-3-羟基丙酸(化合物16C)的制备



将 2-(4-氟苯基)-3-羟基丙酸甲酯 (600.0 mg, 3.03 mmol)溶于甲醇 (9.0 mL)和水 (6.0 mL)中, 随后加入氢氧化钠 (242.2 mg, 6.05 mmol), 反应液在 50℃搅拌 3 小时。反应完全后, 反应液用 1N 的盐酸水溶液调 pH=2, 用二氯甲烷 (50 mL\*3)萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。浓缩得白色固体化合物残余物通过硅胶柱分离纯化得化合物 16C。

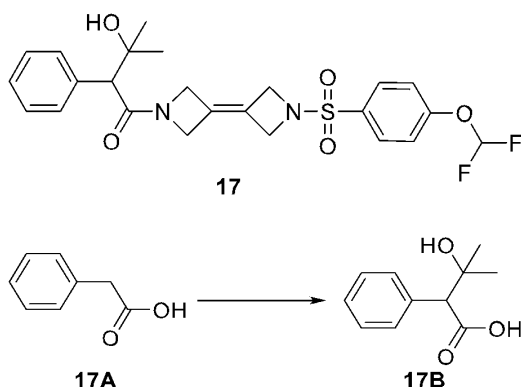
MS (ESI)  $m/z$  185.1 (M+H)<sup>+</sup>。

在实施例 6 的步骤 4 中用 2-(4-氟苯基)-3-羟基丙酸替代 3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 6 相同的制备方法得到实施例 16 的化合物 16。

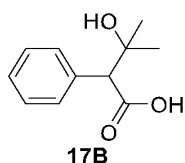
MS (ESI)  $m/z$  483.1 (M+H)<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.91-7.89 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.63-7.29 (m, 5H), 7.12-7.09 (m, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.70 (d,  $J$  = 12.7 Hz, 1H), 4.39-4.22 (m, 7H), 3.85-3.83 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.51-3.41 (m, 1H)。

**实施例 17:** 1-(1'-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-3-羟基-3-甲基-2-苯基丁烷-1-酮(化合物 17)的制备:



**步骤 1:** 3-羟基-3-甲基-2-苯基丁酸(化合物17B)的制备



将 2-苯乙酸 (0.7 g, 5.14 mmol)溶于四氢呋喃 (11.0 mL)中, 室温下滴加异丙基氯化镁 (1.06 g, 10.28 mmol, 2M), 滴加完后将反应液在 40℃下搅拌 1 小时。随后加入丙酮 (328.5 mg, 5.66 mmol), 反应液在 40℃下继续搅拌 1 小时。用 3N 盐酸将反应液调至 pH=2, 水相用二氯甲烷 (50mL\*3)萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。浓缩得白色固体化合物残余物通过硅胶柱分离纯化得化合物 17B。

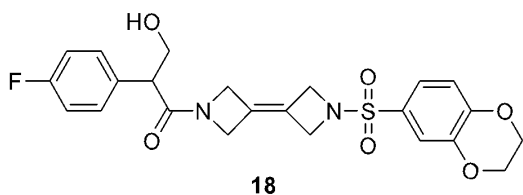
MS (ESI)  $m/z$  195.1 (M+H)<sup>+</sup>。

在实施例 6 的步骤 4 中用 3-羟基-3-甲基-2-苯基丁酸替代 3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 6 相同的制备方法得到实施例 17 的化合物 17。

MS (ESI)  $m/z$  493.2 (M+H)<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.90-7.88 (m, 2H), 7.63-7.19 (m, 8H), 4.91 (s, 1H), 4.75-4.72 (d,  $J$  = 13.3 Hz, 1H), 4.28-4.22 (m, 7H), 3.50 (s, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.98 (s, 3H)。

**实施例 18:** 1-(1'-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶英-6-基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-2-(4-氟苯基)-3-羟基丙烷-1-酮(化合物 18)的制备:

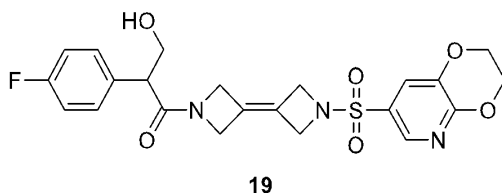


在实施例 1 的步骤 10 中用 3-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(3-甲氧基苯基)丙酸替代(*S*)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 15 的化合物 **18**。

MS (ESI)  $m/z$  475.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.34-7.24 (m, 4H), 7.14-7.10 (m, 2H), 7.06 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 4.83-4.81 (m, 1H), 4.31-4.30 (m, 5H), 4.00-3.85 (m, 8H), 3.52-3.39 (m, 2H).

**实施例 19:** 1-(1'-((2,3-二氢-[1,4]二氧戊环[2,3-*b*]吡啶-7-基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-2-(4-氟苯基)-3-羟基丙烷-1-酮(化合物 **19**)的制备:

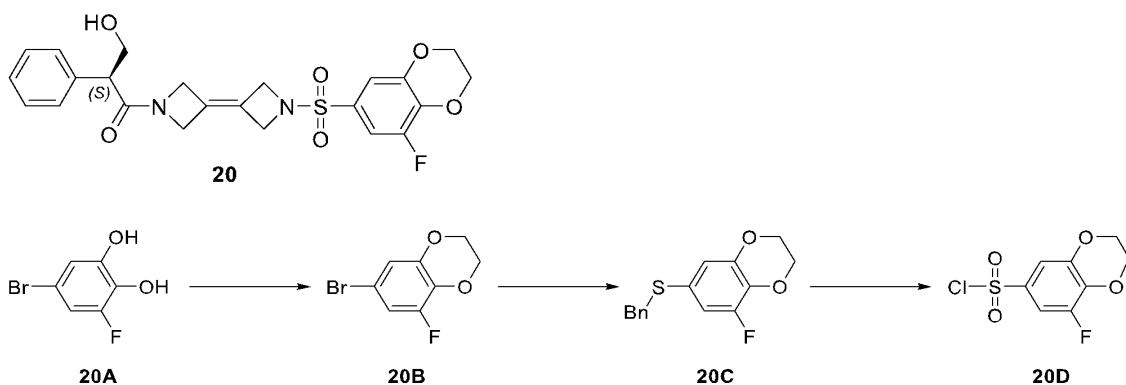


在实施例 1 的步骤 10 中用 2-(4-氟苯基)-3-羟基丙酸替代 3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 6 相同的制备方法得到实施例 19 的化合物 **19**。

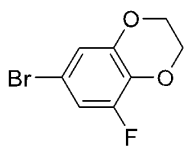
MS (ESI)  $m/z$  476.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.28(s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 4.87 - 4.85 (m, 1H), 4.75 - 4.68 (m, 1H), 4.55-4.53 (m, 2H), 4.40 - 4.21 (m, 9H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.70 - 3.55 (m, 2H).

**实施例 20:** (*S*)-1-(1'-((8-氟-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二恶英-6-基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-3-羟基-2-苯丙烷-1-酮(化合物 **20**)的制备:



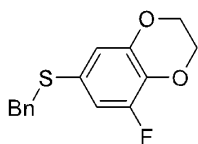
**步骤 1:** 7-溴-5-氟-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二恶英(化合物**20B**)的制备

**20B**

将 5-溴-3-氟苯-1,2-二醇 (500 mg, 2.42 mmol), 1,2-二溴乙烷 (680.67 mg, 3.62 mmol), 碳酸钾 (1.0 g, 7.25 mmol) 加入到 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 最后将反应体系在 100℃ 下搅拌 16 小时。反应完全后, 将反应液减压浓缩干, 残余物通过硅胶柱分离纯化得化合物 **20B**。

MS (ESI)  $m/z$  233.0 (M+H)<sup>+</sup>。

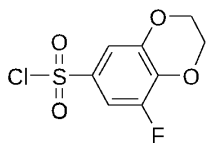
**步骤 2:** 7-(苄基硫基)-5-氟-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二恶英(化合物**20C**)的制备

**20C**

将 7-溴-5-氟-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二恶英 (330 mg, 1.42 mmol), 苄基硫醇 (175.88 mg, 1.42 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (365.35 mg, 2.83 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯-氯仿加合物 (64.84 mg, 70.81 μmol), 4,5-双二苄基磷-9,9-二甲基氧杂蒽 (81.94 mg, 141.61 μmol) 加入到 1,4-二氧六环 (6 mL) 中, 最后将反应体系置于 80℃ 搅拌 16 小时。反应完全后, 将反应液减压浓缩干, 残余物通过硅胶柱分离纯化得化合物 **20C**。

MS (ESI)  $m/z$  277.1 (M+H)<sup>+</sup>。

**步骤 3:** 8-氟-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二恶英-6-磺酰氯(化合物**20D**)的制备

**20D**

将 7-(苄基硫基)-5-氟-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二恶英 (200 mg, 723.78 μmol), 二氯海茵 (285.20 mg, 1.45 mmol) 加入到乙腈 (7.5 mL), 乙酸 (0.19 mL), 水 (0.13 mL), 加毕反应体系 25℃ 下搅拌 16 小时, 反应完全后。反应液减压浓缩干, 残余物通过硅胶柱分离纯化得化合物 **20D**。

MS (ESI)  $m/z$  253.0 (M+H)<sup>+</sup>。

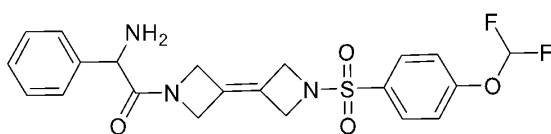
在实施例 1 的步骤 8 中用 8-氟-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二恶英-6-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 20 的化合物 **20**。

MS (ESI)  $m/z$  475.1 (M+H)<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.31-7.15 (m, 7H), 4.73- 4.70 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.42 -4.30 (m, 12H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.47-3.44 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 1H)。

**实施例 21:** 2-氨基-1-(1'-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-2-苄基乙-1-酮(化合物 **21**)的制备:



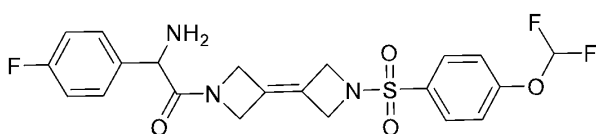
**21**

在实施例 6 的步骤 4 中用 2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-苯乙酸替代 3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 6 相同的制备方法得到实施例 21 的化合物 **21**。

MS (ESI)  $m/z$  450.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.91-7.89 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 3H), 7.32-7.22 (m, 5H), 4.72-4.69 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1H), 4.37-4.19 (m, 8H), 2.12 (s, 2H).

**实施例 22:** 2-氨基-1-(1'-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-2-(4-氟苯基)乙-1-酮(化合物 **22**)的制备:

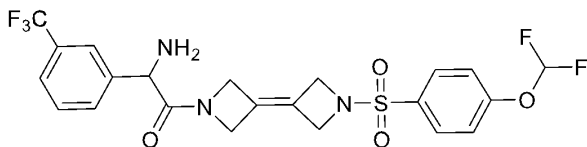
**22**

在实施例 6 的步骤 4 中用 2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(4-氟苯基)乙酸替代 3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 6 相同的制备方法得到实施例 22 的化合物 **22**。

MS (ESI)  $m/z$  468.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.91-7.89 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.46-7.27 (m, 5H), 7.14-7.10 (m, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.40-4.22 (m, 8H), 2.34-2.32 (m, 2H).

**实施例 23:** 2-氨基-1-(1'-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮(化合物 **23**)的制备:

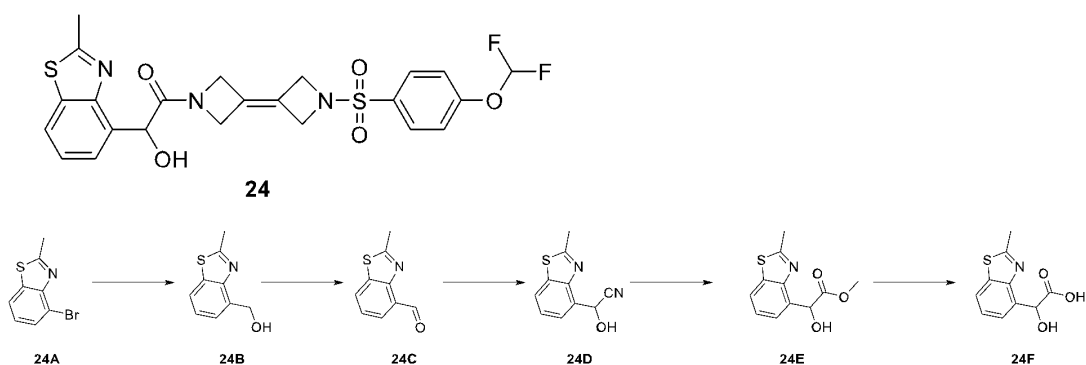
**23**

在实施例 6 的步骤 4 中用 2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酸替代 3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 6 相同的制备方法得到实施例 23 的化合物 **23**。

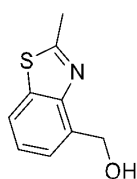
MS (ESI)  $m/z$  518.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.92-7.90 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.67-7.51 (m, 4H), 7.46-7.44 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 4.80-4.75 (d,  $J$  = 13.7 Hz, 1H), 4.53-4.21 (m, 8H), 2.33-2.27 (d,  $J$  = 24.7 Hz, 2H).

**实施例 24:** 1-(1'-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-2-羟基-2-(2-甲基苯并[d]噻唑-4-基)乙烷-1-酮(化合物 **24**)的制备:



**步骤 1:** 2-甲基-4-羟甲基苯并[d]噻唑(化合物 24B)的制备:

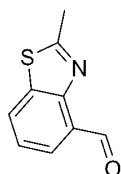


**24B**

将 4-溴-2-甲基-1,3-苯并噻唑 (200 mg, 876.77  $\mu\text{mol}$ )和三丁基甲锡甲醇 (430 mg, 1.34 mmol)溶于 1,4-二氧六环(5 mL)中, 在室温下加入四(三苯基膦)钯 (100 mg, 86.58 $\mu\text{mol}$ ), 所得混合物在氮气保护下在 100℃搅拌 16 小时。冷却至室温后, 反应混合物用饱和氯化铵水溶液淬灭, 水相用乙酸乙酯 (10 mL\*3)萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。通过硅胶柱分离纯化得化合物 24B。

MS (ESI)  $m/z$  180.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

**步骤 2:** 2-甲基苯并[d]噻唑-4-甲醛(化合物 24C)的制备:

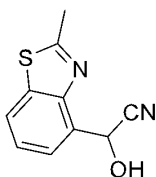


**24C**

在-78℃下, 向二甲基亚砜 (65 mg, 831.91 $\mu\text{mol}$ ) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液缓慢滴加草酰氯 (70 mg, 551.50  $\mu\text{mol}$ ), 所得混合物在-78℃在氮气保护下搅拌 0.5 小时。随后在相同温度下加入 2-甲基-4-羟甲基苯并[d]噻唑 (50 mg, 278.96  $\mu\text{mol}$ )的二氯甲烷(2 mL)溶液, 并将所得混合物在此温度下搅拌 1 小时, 随后加入三乙胺(0.3mL)并将所得混合物继续搅拌 0.5 小时后升到室温再搅拌 0.5 小时。反应完全后。用 10 mL 盐水淬灭反应混合物。水相用乙酸乙酯(10 mL\*3)萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。通过硅胶柱分离纯化得化合物 24C。

MS (ESI)  $m/z$  178.0( $M+H$ )<sup>+</sup>

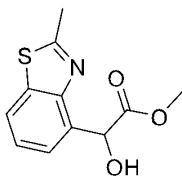
**步骤 3:** 2-羟基-2-(2-甲基苯并[d]噻唑-4-基)乙腈(化合物 24D)的制备:

**24D**

将 2-甲基-1,3-苯并噻唑-4-甲醛 (110 mg, 620.69  $\mu\text{mol}$ ) 溶于二氯甲烷(3 mL)中, 室温下加入三甲基氰硅烷 (180 mg, 1.82 mmol) 和碘化锌(100 mg, 313.48  $\mu\text{mol}$ )。所得混合物在氮气保护下室温搅拌 2 小时。用 10 mL 盐水淬灭反应混合物。水相用乙酸乙酯(10 mL\*3)萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。通过硅胶柱分离纯化得化合物 **24D**。

MS (ESI)  $m/z$  205.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

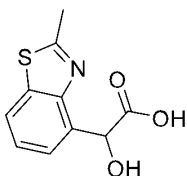
**步骤 4:** 2-羟基-2-(2-甲基苯并[d]噻唑-4-基)乙酸甲酯(化合物 **24E**)的制备:

**24E**

将 2-羟基-2-(2-甲基-1,3-苯并噻唑-4-基)乙腈 (110 mg, 538.56  $\mu\text{mol}$ ) 溶于甲醇(3 mL)中, 随后滴加浓盐酸 (3 mL), 将所得混合物在氮气保护下 60°C 搅拌 2 小时。反应结束将反应混合物浓缩并用饱和碳酸氢钠水溶液将溶液的 pH 值调节至 7-8。水相用乙酸乙酯(10 mL\*3)萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。通过硅胶柱分离纯化得化合物 **24E**。

MS (ESI)  $m/z$  238.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**步骤 5:** 2-羟基-2-(2-甲基苯并[d]噻唑-4-基)乙酸(化合物 **24F**)的制备:

**24F**

将 2-羟基-2-(2-甲基-1,3-苯并噻唑-4-基)乙酸甲酯 (125 mg, 526.82  $\mu\text{mol}$ ) 溶于四氢呋喃(3 mL)和水 (3 mL) 的混合溶液中, 随后加入氢氧化锂的一水合物 (100 mg, 2.44 mmol), 将所得混合物在室温下搅拌 16 小时。将反应混合物浓缩并用 2N 稀盐酸将溶液的 pH 值调节至 5-6。水相用乙酸乙酯(10 mL\*3)萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。通过硅胶柱分离纯化得化合物 **24F**。

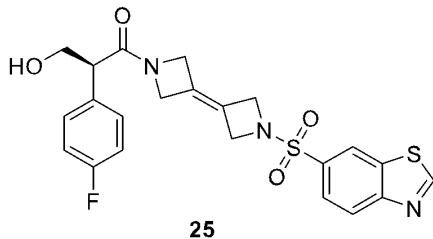
MS (ESI)  $m/z$  224.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

在实施例 6 的步骤 4 中用 2-羟基-2-(2-甲基苯并[d]噻唑-4-基)乙酸替代 3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 6 相同的制备方法得到实施例 24 的化合物 **24**。

MS (ESI)  $m/z$  522.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.96 - 7.90 (m, 3H), 7.65 - 7.29 (m, 5H), 5.88 - 5.78 (m, 2H), 4.85 - 4.59 (m, 2H), 4.31 - 4.23 (m, 6H), 2.77 (s, 3H).

**实施例 25:** (*S*)-1-(1'-(苯并[d]噻唑-6-基磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-2-(4-氟苯基)-3-羟基丙-1-酮(化合物 **25**)的制备:

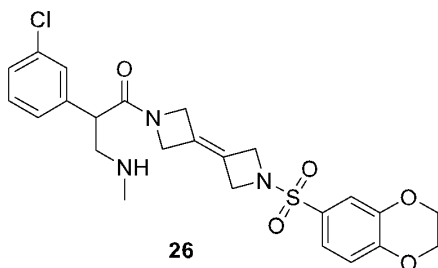


在实施例 1 的步骤 8 中用苯并[d]噻唑-6-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 2-(4-氟苯基)-3-羟基丙酸替代(*S*)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 25 的化合物 **25**。

MS (ESI)  $m/z$  474.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.69 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.35-8.33 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.96-7.94 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.13-7.08 (m, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.69-4.66 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.35-4.16 (m, 8H), 3.83 (s, 1H), 3.64-3.61 (m, 1H)

**实施例 26:** 2-(3-氯苯基)-1-(1'-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶英-6-基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-3-(甲氨基)丙-1-酮(化合物 **26**)的制备:

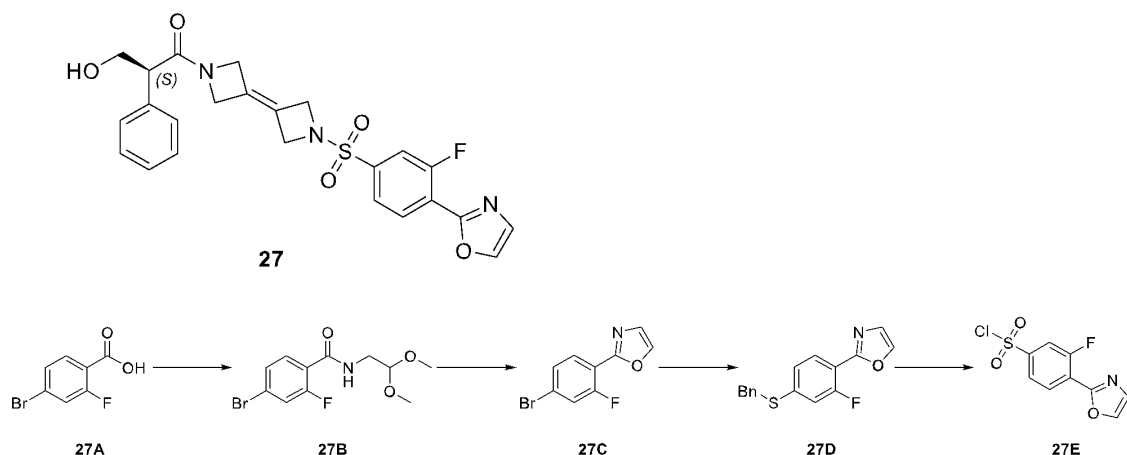


在实施例 1 的步骤 10 中用 3-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(3-氯苯基)丙酸替代 3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 6 相同的制备方法得到实施例 26 的化合物 **26**。

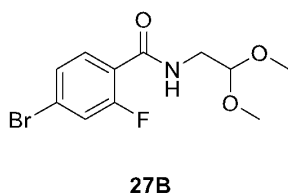
MS (ESI)  $m/z$  504.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.36-7.24 (m, 6H), 7.07-7.05 (d,  $J = 26.1$ , 1H), 4.40-4.30 (m, 4H), 4.02-3.92 (m, 8H), 3.34 (s, 5H), 3.07-3.05 (m, 1H), 1.23 (s, 1H)

**实施例 27:** (*S*)-1-(1'-((3-氟-4-(恶唑-2-基)苯基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-3-羟基-2-苯基丙烷-1-酮(化合物 **27**)的制备:



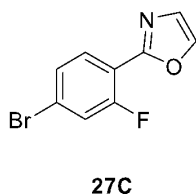
**步骤 1:** 4-溴-*N*-(2,2-二甲氧基乙基)-2-氟苯甲酰胺(化合物 27B)的制备:



将 4-溴-2-氟-苯甲酸 (3 g, 13.70 mmol)溶于二氯甲烷 (40 mL)溶液中, 随后添加加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (3.53 g, 27.40 mmol)、*N,N*-羰基二咪唑 (2.17 g, 15.07 mmol)。将反应在 25℃ 搅拌 30 分钟。再向上述混合物中加入 2,2-二甲氧基乙胺 (1.58 g, 15.07 mmol)并在 25℃再搅拌 4 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 27B。

MS (ESI)  $m/z$  306.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

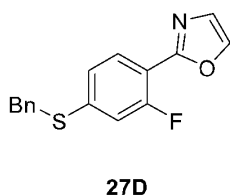
**步骤 2:** 2-(4-溴-2-氟苯基)恶唑(化合物 27C)的制备:



将 4-溴-*N*-(2,2-二甲氧基乙基)-2-氟-苯甲酰胺 (2.1 g, 6.86 mmol)加入多聚磷酸 (20 mL)中 90℃ 反应 5 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 27C。

MS (ESI) $m/z$  243.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

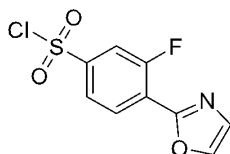
**步骤 3:** 2-(4-(苄硫基)-2-氟苯基)恶唑(化合物 27D)的制备:



向 2-(4-溴-2-氟苯基)噁唑 (0.8 g, 3.31 mmol) 的 1,4-氧六环 (10 mL) 溶液中加入苯甲硫醇 (410.51 mg, 3.31 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (1.07 g, 8.26 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (342.09 mg, 330.52  $\mu$ mol) 和 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (382.74 mg, 661.04  $\mu$ mol) 并在氮气保护下于 90°C 下搅拌 3 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 **27D**。

MS (ESI)  $m/z$  286.3 (M+H)<sup>+</sup>

步骤 4: 3-氟-4-(恶唑-2-基)苯磺酰氯(化合物 **27E**)的制备:



**27E**

将 2-(4-苄基硫烷基-2-氟-苯基)噁唑 (0.7 g, 2.45 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 溶液、水 (176.63 mg, 9.81 mmol) 和冰醋酸 (735.98 mg, 12.27 mmol) 的混合溶液中, 然后在 0°C 滴加磺酰氯 (1.32 g, 9.81 mmol)。将所得混合体系在 20°C 搅拌 5 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 **27E**。

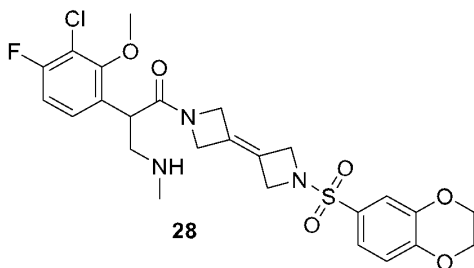
MS (ESI)  $m/z$  262.0 (M+H)<sup>+</sup>

在实施例 1 的步骤 8 中用 3-氟-4-(恶唑-2-基)苯磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 27 的化合物 **27**。

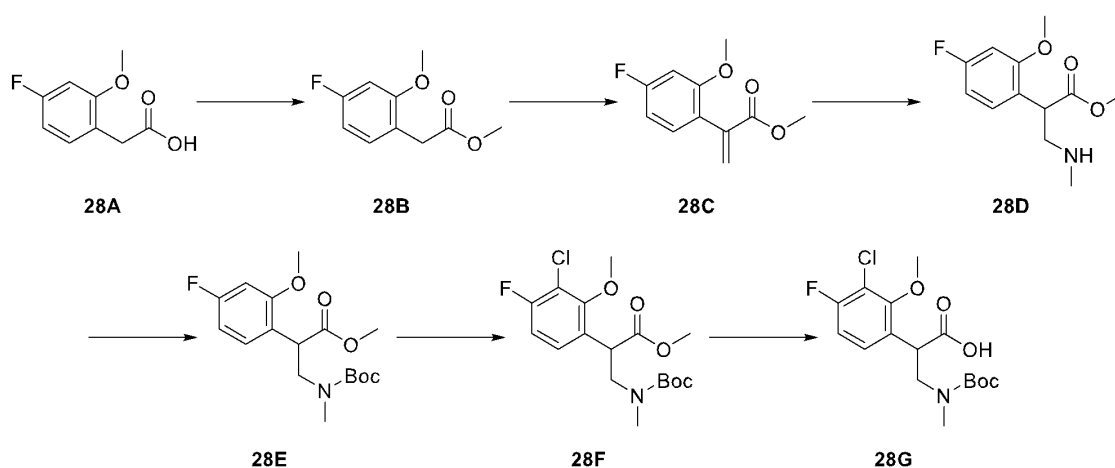
MS (ESI)  $m/z$  484.1 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.41 (s, 1H), 8.37-8.35 (m, 1H), 8.02-8.01 (m, 1H), 7.74-7.73 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.27-7.21 (m, 5H), 4.81-4.79 (t, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.71-4.68 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.35-4.21 (m, 7H), 3.88-3.87 (m, 1H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 1H).

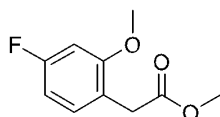
实施例 28: 2-(3-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)-1-(1'-(2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二恶英-6-基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-3-(甲氨基)丙-1-酮(化合物 **28**)的制备:



**28**



**步骤 1:** 2-(4-氟-2-甲氧基苯基)乙酸甲酯(化合物 **28B**)的制备:

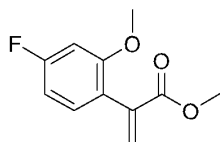


**28B**

将 2-(4-氟-2-甲氧基苯基)乙酸 (1.0 g, 5.43 mmol)溶于无水甲醇 (100 mL), 随后缓慢加入氯化亚砷 (1.29 g, 10.8 mmol)。反应液在 70℃下反应 3 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 **28B**。

MS (ESI)  $m/z$  199.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**步骤 2:** 2-(4-氟-2-甲氧基苯基)丙烯酸甲酯(化合物 **28C**)的制备:

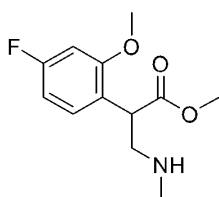


**28C**

将 2-(4-氟-2-甲氧基苯基)乙酸甲酯 (900.0 mg, 4.54 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(100.0 mL)中, 随后加入碳酸钾 (1.57 g, 11.4 mmol), 多聚甲醛 (518.3 mg, 5.76 mmol), 四丁基溴化铵 (167.7 mg, 0.45 mmol)反应液在 60℃搅拌 1 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 **28C**。

MS (ESI)  $m/z$  211.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

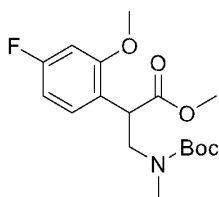
**步骤 3:** 2-(4-氟-2-甲氧基苯基)-3-(甲氨基)丙酸甲酯(化合物 **28D**)的制备:

**28D**

将 2-(4-氟-2-甲氧基苯基)丙烯酸甲酯 (515.0 mg, 2.45 mmol)溶于甲胺的四氢呋喃溶液中 (20 mL)中, 反应液在室温搅拌 16 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 **28D**。

MS (ESI)  $m/z$  242.1 (M+H)<sup>+</sup>

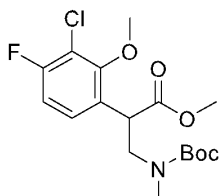
**步骤 4:** 3-(叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(4-氟-2-甲氧基苯基)丙酸甲酯(化合物 **28E**)的制备:

**28E**

将 2-(4-氟-2-甲氧基苯基)-3-(甲氨基)丙酸甲酯 (406 mg, 1.68 mmol)溶于二氯甲烷中(50 mL), 随后加入三乙胺(340 mg, 3.37 mmol), 反应体系降至 0°C, 二碳酸二叔丁酯 (440 mg, 2.02 mmol)缓慢加入体系, 反应液在室温搅拌 16 小时。反应完全后, 反应液加水稀释, 水相用乙酸乙酯(100 mL\*3)萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。通过硅胶柱分离纯化得化合物 **28E**。

MS (ESI)  $m/z$  342.1 (M+H)<sup>+</sup>

**步骤 5:** 3-(叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(3-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)丙酸甲酯(化合物 **28F**)的制备:

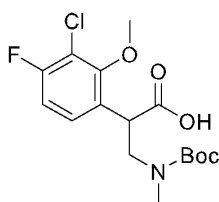
**28F**

将 3-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-2-(4-氟-2-甲氧基苯基)丙酸甲酯 (393 mg, 1.15 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(100.0 mL)中, 随后加入 *N*-氯代丁二酰亚胺 (461.3 mg, 3.45 mmol), 反应液室温下反应 16 小时。反应完全后, 反应液加水稀释, 水相用乙酸乙酯(100 mL\*3)萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。通过硅胶柱分离纯化得化合物 **28F**。

MS (ESI)  $m/z$  376.1 (M+H)<sup>+</sup>

**步骤 6:** 3-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-2-(3-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)丙酸(化合物 **28G**)的制备:



**28G**

将 3-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(3-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)丙酸甲酯 (302 mg, 0.81 mmol)溶于四氢呋喃 (50 mL)和水 (50 mL)中, 随后加入氢氧化锂 (38.6 g, 1.61 mmol)。反应液在室温下反应 16 小时。反应完全后, 反应液加水稀释, 水相用乙酸乙酯(100 mL\*3)萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。通过硅胶柱分离纯化得化合物 **28G**。

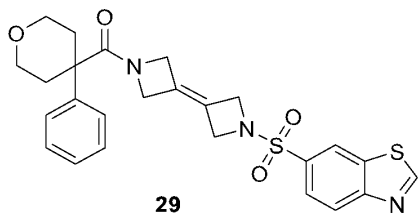
MS (ESI)  $m/z$  362.1 (M+H)<sup>+</sup>

在实施例 1 的步骤 8 中用 2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶英-6-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-b]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 3-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(3-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)丙酸替代(S)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 28 的化合物 **28**。

MS (ESI)  $m/z$  552.1 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.25-7.21 (m, 3H), 7.13-7.10 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.04-7.02 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 4.45-4.15 (m, 6H), 3.98 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 2.96-2.94 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 2.20 (s, 2H), 1.41-0.82 (m, 4H)

**实施例 29:** (1'-(苯并[d]噻唑-6-基磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)(4-苯基四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲酮(化合物 **29**)的制备:

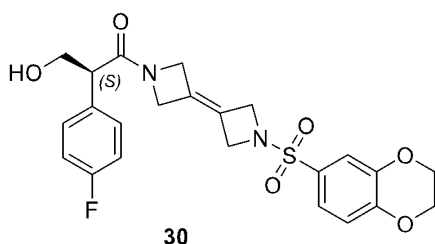
**29**

在实施例 1 的步骤 8 中用苯并[d]噻唑-6-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-b]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 4-苯基四氢-2*H*-吡喃-4-羧酸替代(S)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 29 的化合物 **29**。

MS (ESI)  $m/z$  496.2 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.68 (s, 1H), 8.78-8.75 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 8.32-8.29 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.92-7.87 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.28-7.19 (m, 3H), 4.31-4.16 (m, 6H), 3.97-3.87 (m, 2H), 3.71-3.67 (m, 2H), 3.56-3.44 (m, 2H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 2H).

**实施例 30:** (S)-1-(1'-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶英-6-基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-2-(4-氟苯基)-3-羟基丙-1-酮(化合物 **30**)的制备:

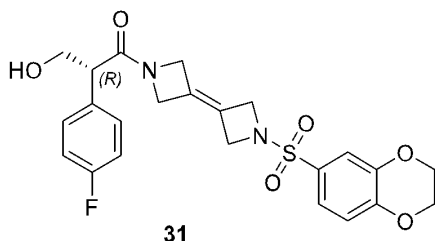


在实施例 1 的步骤 8 中用 2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶英-6-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-b]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用(S)-2-(4-氟苯基)-3-羟基丙酸替代(S)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 30 的化合物 **30**。

MS (ESI)  $m/z$  475.1 (M+H)<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.34-7.24 (m, 4H), 7.14-7.10 (m, 2H), 7.06 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 4.83-4.81 (m, 1H), 4.31-4.30 (m, 5H), 4.00-3.85 (m, 8H), 3.52-3.39 (m, 2H)。

**实施例 31:** (R)-1-(1'-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶英-6-基)磺酰基)-1',4'-二氢-2H,2'H-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4H)-基)-2-(4-氟苯基)-3-羟基丙-1-酮(化合物 **31**)的制备:

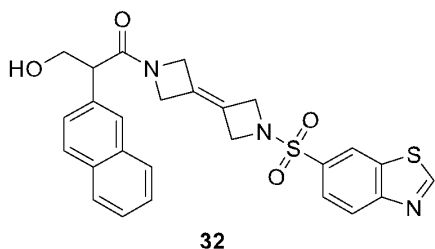


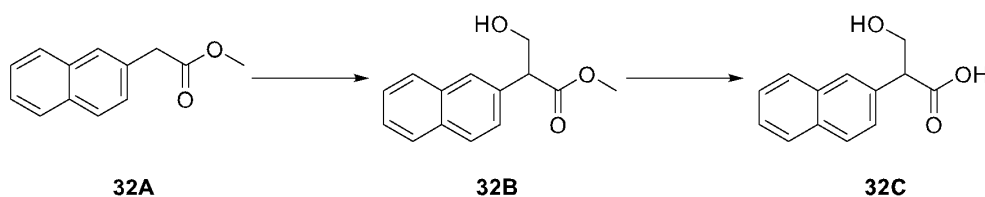
在实施例 1 的步骤 8 中用 2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶英-6-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-b]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用(R)-2-(4-氟苯基)-3-羟基丙酸替代(S)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 31 的化合物 **31**。

MS (ESI)  $m/z$  475.1 (M+H)<sup>+</sup>。

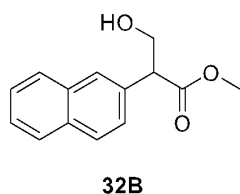
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.34-7.24 (m, 4H), 7.14-7.10 (m, 2H), 7.06 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 4.83-4.81 (m, 1H), 4.31-4.30 (m, 5H), 4.00-3.85 (m, 8H), 3.52-3.39 (m, 2H)。

**实施例 32:** 1-(1'-(苯并[d]噻唑-6-基磺酰基)-1',4'-二氢-2H,2'H-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4H)-基)-3-羟基-2-(萘-2-基)丙-1-酮(化合物 **32**)的制备:





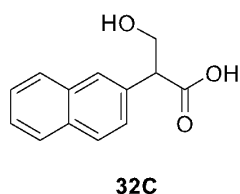
**步骤 1:** 3-羟基-2-(萘-2-基)丙酸甲酯(化合物 **32B**)的制备:



将 2-(萘-2-基)乙酸甲酯 (1.0 g, 4.99 mmol) 和多聚甲醛 (449.9 mg, 4.99 mmol) 溶于二甲基亚砜 (40.0 mL), 随后加入甲醇钠 (27.0 mg, 0.50 mmol)。反应液在室温下反应 4 小时。反应完全后, 反应液加水稀释, 水相用乙酸乙酯 (10 mL\*3) 萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。通过硅胶柱分离纯化得化合物 **32B**。

MS (ESI)  $m/z$  231.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**步骤 2:** 3-羟基-2-(萘-2-基)丙酸(化合物 **32C**)的制备:



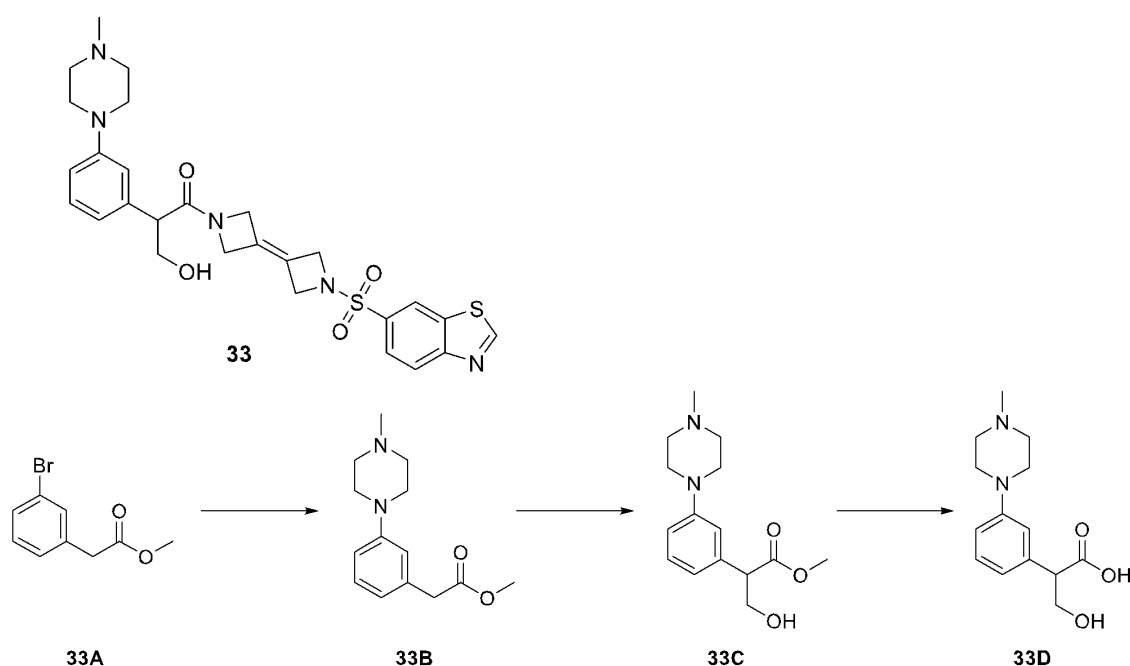
将 3-羟基-2-(萘-2-基)丙酸甲酯 (260.0 mg, 1.13 mmol) 溶于四氢呋喃 (60.0 mL) 和水 (40.0 mL) 的混合溶液中, 随后加入氢氧化钠 (45.2 mg, 1.13 mmol), 反应液在室温搅拌 5 小时。反应完全后, 反应液用 1N 盐酸调 pH 至 2, 用二氯甲烷 (100 mL\*3) 萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。浓缩后直接用于下一步反应。

在实施例 1 的步骤 8 中用苯并[d]噻唑-6-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 3-羟基-2-(萘-2-基)丙酸替代(S)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 32 的化合物 **32**。

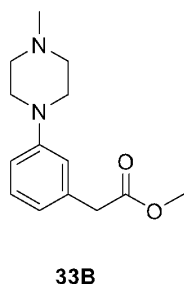
MS (ESI)  $m/z$  506.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.64 (s, 1H), 8.78-8.77 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.31-8.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.85-7.80 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 1H), 4.80-4.78 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.34-4.26 (m, 6H), 4.19 (s, 1H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.57-3.53 (m, 1H)

**实施例 33:** 1-(1'-(苯并[d]噻唑-6-基磺酰基)-(-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-3-羟基-2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙-1-酮(化合物 **33**)的制备:



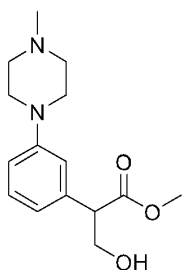
**步骤 1: 2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 33B)的制备**



将 2-(3-溴苯基)乙酸甲酯 (5.0 g, 21.83 mmol), 1-甲基哌嗪 (3.3 g, 32.74 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (1.3 g, 2.18 mmol) 和碳酸铯 (10.7 g, 32.74 mmol) 溶于甲苯中 (100.0 mL) 中, 随后加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (399.8 mg, 0.44 mmol)。加料完成后将反应体系置于氮气保护环境下升至 110℃ 搅拌 16 小时。反应完全后, 反应液加水稀释, 水相用乙酸乙酯 (150.0 mL\*3) 萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。通过硅胶柱分离纯化得化合物 33B。

MS (ESI)  $m/z$  249.2 (M+H)<sup>+</sup>

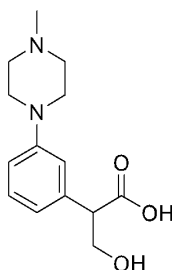
**步骤 2: 3-羟基-2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙酸甲酯(化合物 33C)的制备**

**33C**

将 2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)乙酸甲酯 (1.8 g, 7.25 mmol)和多聚甲醛 (685.6 mg, 7.61 mmol)溶于二甲基亚砜 (90.0 mL), 随后加入甲醇钠 (39.2 mg, 0.72 mmol)。反应液在 50℃ 下反应 4 小时。反应液加水稀释, 水相用二氯甲烷 (100 mL\*3)萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。通过硅胶柱分离纯化得化合物 **33C**。

MS (ESI)  $m/z$  279.2 (M+H)<sup>+</sup>

**步骤 2:** 3-羟基-2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙酸(化合物 **33D**)的制备

**33D**

将 3-羟基-2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙酸甲酯 (90.0 mg, 0.32 mmol)溶于甲醇 (2.5 mL)和水 (2.5 mL)中, 随后加入氢氧化钠 (25.9 mg, 0.64 mmol), 反应液在室温搅拌 3 小时。反应完全后, 反应液用 1N 盐酸调 pH 至 2, 浓缩后直接用于下一步反应。

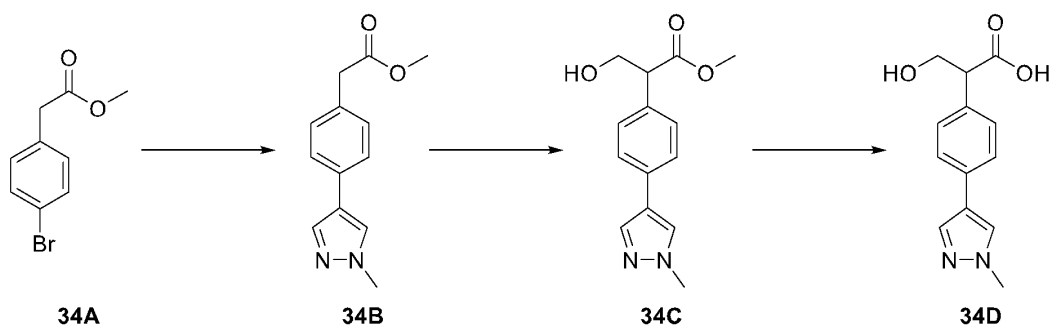
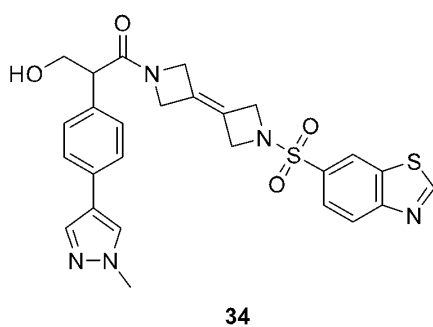
MS (ESI)  $m/z$  265.2 (M+H)<sup>+</sup>

在实施例 1 的步骤 8 中用苯并[d]噻唑-6-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-b]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 3-羟基-2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙酸替代(S)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 33 的化合物 **33**。

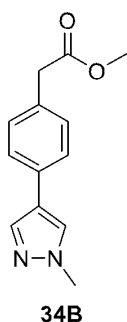
MS (ESI)  $m/z$  554.2 (M+H)<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.68 (s, 1H), 8.81-8.80 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 8.33-8.31 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.5-7.94 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 6.78-6.76 (m, 2H), 6.64-6.62 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 4.71-4.63 (m, 2H), 4.42-4.11 (m, 7H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.54-3.49 (m, 1H), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.17-2.97 (m, 4H), 2.47-2.38 (m, 4H), 2.21 (s, 3H)。

**实施例 34:** 1-(1'-(苯并[d]噻唑-6-基磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-3-羟基-2-(4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基)丙-1-酮(化合物 **34**)的制备:



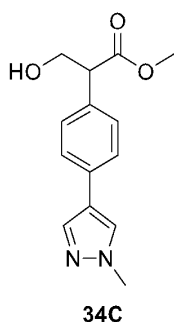
**步骤 1:** 2-(4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 **34B**)的制备



将 2-(4-溴苯基)乙酸甲酯 (1.0 g, 4.37 mmol), (1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)硼酸 (604.7 mg, 4.80 mmol) 和碳酸钾 (1.2 g, 8.74 mmol) 溶于二氧六环和水的混合溶液中 (4:1, 20.0 mL) 中, 随后加入四(三苯基膦)钯 (504.5 mg, 0.44 mmol)。加料完成后将反应体系置于氮气保护环境下升至 80℃ 搅拌 16 小时。反应完全后, 反应液加水稀释, 水相用乙酸乙酯 (50.0 mL\*3) 萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。通过硅胶柱分离纯化得化合物 **34B**。

MS (ESI)  $m/z$  231.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

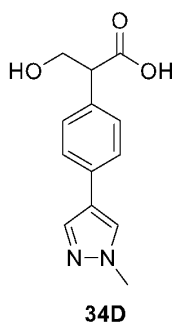
**步骤 2:** 3-羟基-2-(4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基)丙酸甲酯(化合物 **34C**)的制备



将 2-(4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基)乙酸甲酯 (800.0 mg, 3.47 mmol)和多聚甲醛 (313.0 mg, 3.47 mmol)溶于二甲基亚砜 (50.0 mL), 随后加入甲醇钠 (62.6 mg, 0.35 mmol)。反应液在室温下反应 4 小时。反应完全后, 反应液加水稀释, 水相用乙酸乙酯 (50mL\*3)萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。通过硅胶柱分离纯化得化合物 **34C**。

MS (ESI)  $m/z$  261.2 (M+H)<sup>+</sup>

**步骤 3:** 3-羟基-2-(4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基)丙酸(化合物 **34D**)的制备



将 3-羟基-2-(4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基)丙酸甲酯 (200.0 mg, 0.77 mmol)溶于甲醇 (6.0 mL)和水 (4.0 mL)的混合溶液中, 随后加入氢氧化钠 (61.5 mg, 1.54 mmol), 反应液在室温搅拌 16 小时。反应完全后, 反应液用 1N 盐酸调 pH 至 2, 浓缩后直接用于下一步反应。

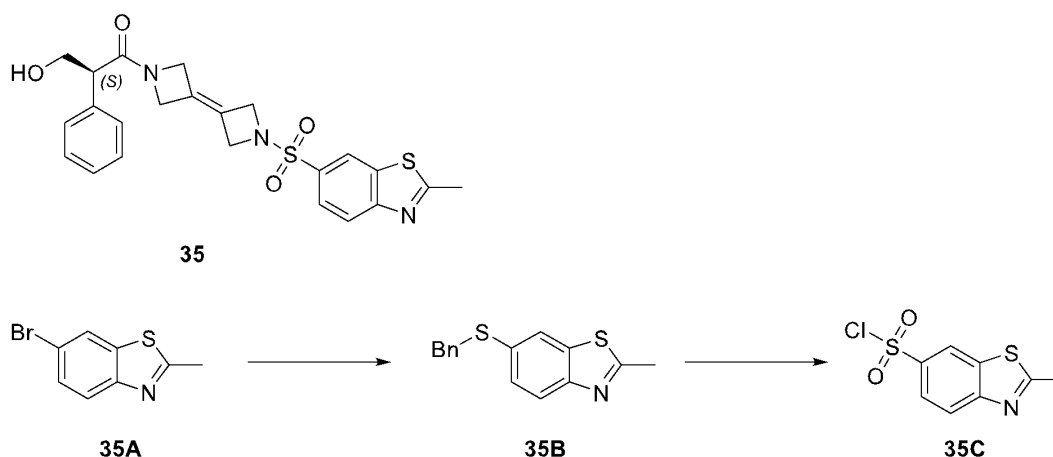
MS (ESI)  $m/z$  267.1 (M+H)<sup>+</sup>

在实施例 1 的步骤 8 中用苯并[d]噻唑-6-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 3-羟基-2-(4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基)丙酸替代(*S*)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 34 的化合物 **34**。

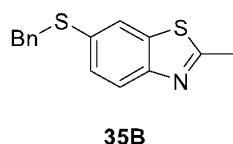
MS (ESI)  $m/z$  536.1 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.67 (s, 1H), 8.81-8.80 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 8.32-8.31 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95-7.92 (d,  $J$  = 8.6, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.45-7.43 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.20-7.18 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 4.77-4.74 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.44-4.12 (m, 7H), 3.90-3.81 (m, 4H), 3.60-3.54 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 1H).

**实施例 35:** (*S*)-3-羟基-1-(1'-((2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-2-苯基丙烷-1-酮(化合物 **35**)的制备:



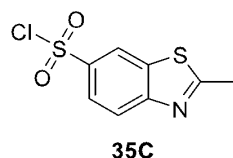
**步骤 1: 6-(苄硫基)-2-甲基苯并[d]噻唑(化合物 35B)的制备**



将 6-溴-2-甲基苯并[d]噻唑 (2.0 g, 8.77 mmol), 苄硫醇 (1.3 g, 10.52 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (0.5 g, 0.88 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (3.4 g, 26.30 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (50.0 mL) 中, 随后加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (401.4 mg, 0.44 mmol)。加料完成后将反应体系置于氮气保护环境下升至 100℃ 搅拌 16 小时。反应完全后, 反应液加水稀释, 水相用乙酸乙酯 (150.0 mL\*3) 萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。通过硅胶柱分离纯化得化合物 **35B**。

MS (ESI)  $m/z$  272.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**步骤 2: 2-甲基苯并[d]噻唑-6-磺酰氯(化合物 35C)的制备**



将 6-(苄硫基)-2-甲基苯并[d]噻唑 (1.0 g, 3.68 mmol) 溶于乙腈 (40.0 mL), 醋酸 (1.5 mL) 和水 (1.0 mL) 的混合溶液中, 随后反应体系在 0℃ 下加入二氯海茵 (1.5 g, 7.37 mmol)。加毕反应液在室温下反应 4 小时。反应完全后, 反应液加水稀释, 水相用乙酸乙酯 (50 mL\*3) 萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。通过硅胶柱分离纯化得化合物 **35C**。

MS (ESI)  $m/z$  248.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

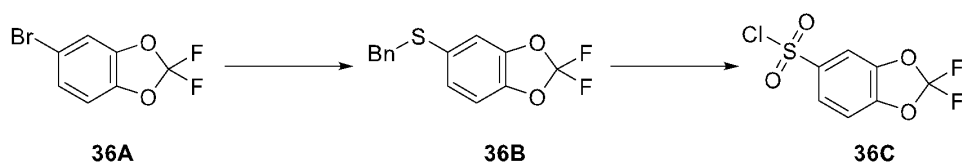
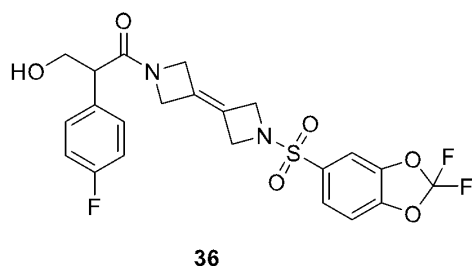
在实施例 1 的步骤 8 中用 2-甲基苯并[d]噻唑-6-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 35 的化合物 **35**。

MS (ESI)  $m/z$  470.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

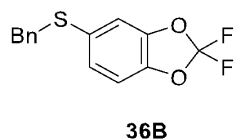


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.66-8.65 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.15-8.13 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.89-7.86 (d,  $J = 8.5$ , 1H), 7.29-7.19 (m, 5H), 4.79-4.76 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 4.69-4.65 (m, 1H), 4.33-4.15 (m, 7H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.47-3.42 (m, 1H), 2.87 (s, 3H)

**实施例 36:** 1-(1'-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)磺酰基)-1',4'-二氢-2H,2'H-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4H)-基)-2-(4-氟苯基)-3-羟基丙烷-1-酮(化合物 36)的制备:



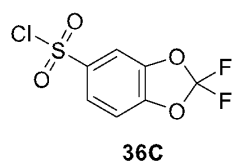
**步骤 1:** 5-(苄硫基)-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧戊环(化合物 36B)的制备



将 5-溴-2,2-二氟-1,3-苯并二氧戊环 (400 mg, 1.69 mmol) 和苯甲硫醇 (280 mg, 2.25 mmol) 溶于二氧六环 (10 mL) 中, 随后加入叔丁醇钠 (400.00 mg, 4.16 mmol) 和醋酸钯 (40.00 mg, 178.57  $\mu\text{mol}$ ), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (100 mg, 160.60  $\mu\text{mol}$ ), 加料完成后将反应体系置于氮气氛围 100 $^{\circ}\text{C}$  搅拌 16 小时, 反应结束冷却至室温后, 反应液用加水稀释, 水相用乙酸乙酯(30.0 mL\*3)萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。通过硅胶柱分离纯化得化合物 **36B**。

MS (ESI)  $m/z$  280.1( $\text{M}+\text{H}$ ) $^{+}$

**步骤 2:** 2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧戊环-5-磺酰氯(化合物 36C)的制备



将 2,2-二氟-5-苄硫基-1,3-苯并二氧戊环 (270 mg, 963.29  $\mu\text{mol}$ ) 溶于乙腈 (20 mL), 醋酸 (0.75 mL) 和水 (0.5 mL) 中, 在 0 $^{\circ}\text{C}$  下加入 5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮 (380 mg, 1.93 mmol), 加料完成后将反应体系置于氮气氛围室温搅拌 2 小时, 反应结束后, 反应液浓缩并用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 值至 6-7, 水相用乙酸乙酯 (30.0 mL\*3) 萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。通过硅胶柱分离纯化得化合物 **36C**。

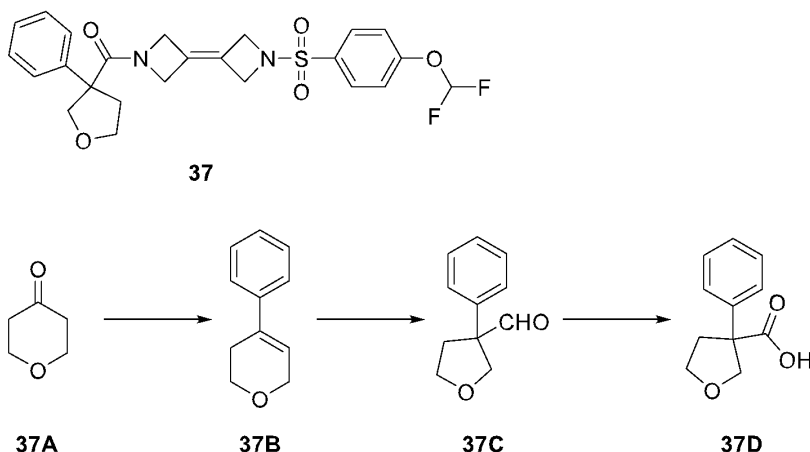
MS (ESI)  $m/z$  257.0( $\text{M}+\text{H}$ ) $^{+}$

在实施例 1 的步骤 8 中用 2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧戊环-5-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 2-(4-氟苯基)-3-羟基丙酸替代(*S*)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 36 的化合物 36。

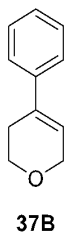
MS (ESI) *m/z* 497.1 (M+H)<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.92 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.11 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.83 - 4.80 (m, 1H), 4.70 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.38 - 4.19 (m, 7H), 3.87 - 3.81 (m, 1H), 3.66 - 3.63 (m, 1H), 3.47 - 3.42 (m, 1H)

**实施例 37:** (1'-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)(3-苯基四氢呋喃-3-基)甲酮(化合物 37)的制备:



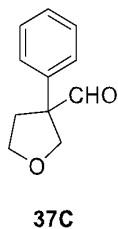
**步骤 1:** 4-苯基-3,6-二氢-2*H*-吡喃(化合物 37B)的制备



将芳基溴化镁溶液 (2.8 N, 12.86 mL, 36 mmol) 在 -78°C 下缓慢添加到四氢-4*H*-吡喃-4-酮 (3.0 g, 29.97 mmol) 的四氢呋喃 (300 mL) 溶液中。将反应混合物在室温氮气氛围搅拌 2 小时。通过硅胶柱分离纯化得化合物 37B。

MS (ESI) *m/z* 161.1 (M+H)<sup>+</sup>。

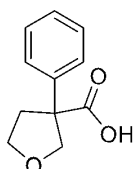
**步骤 2:** 3-苯基四氢呋喃-3-甲醛(化合物 37C)的制备



将 4-苯基-3,6-二氢-2H-吡喃 (1 g, 6.24 mmol) 和碳酸钠 (1.7 g, 16.04 mmol) 溶于二氯甲烷 (150 mL), 在 0℃ 下加入间氯过氧苯甲酸 (2.4 g, 13.95 mmol), 随后在室温氮气氛围下搅拌 3 小时。反应完全后。向体系中加入饱和碳酸钠水溶液 (50 mL), 加入乙酸乙酯 (50 mL\*3) 至将反应混合物和有机层分离。有机萃取液经无水硫酸镁干燥。通过硅胶柱分离纯化得化合物 37C。

MS (ESI)  $m/z$  177.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

**步骤 3:** 3-苯基四氢呋喃-3-羧酸(化合物 37D)的制备



37D

将 3-苯基四氢呋喃-3-甲醛 (250 mg, 1.42 mmol) 和 2-甲基丁-2-烯 (2.25 mL) 溶于正丁醇 (45 mL) 和 2-甲基丁-2-烯 (2.25 mL) 中, 室温下加入亚氯酸钠 (520 mg, 4.62 mmol) 和磷酸二氢钾 (440 mg, 3.24 mmol), 所得混合物室温氮气氛围下搅拌 0.5 小时。反应完全后, 乙酸乙酯 (10 mL\*3) 萃取, 合并有机相。通过硅胶柱分离纯化得化合物 37D。

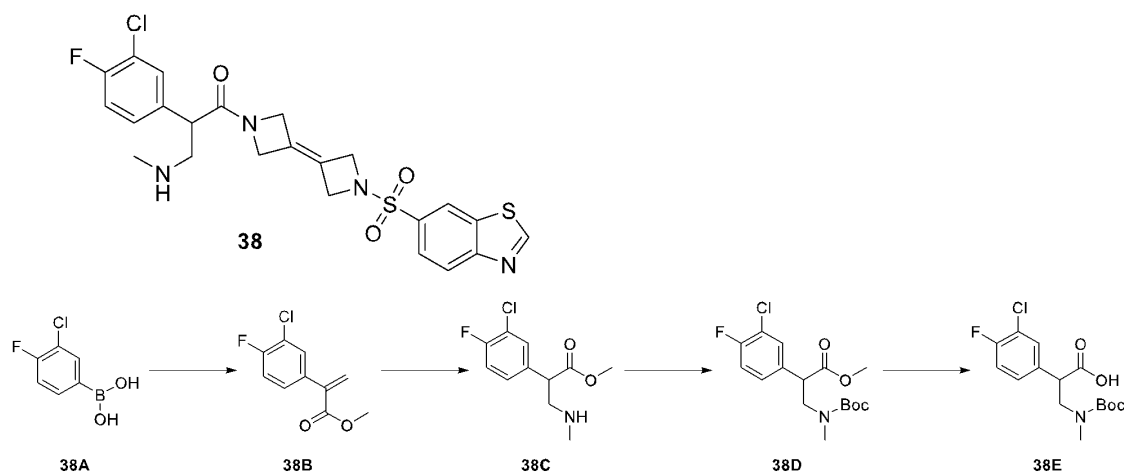
MS (ESI)  $m/z$  193.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

在实施例6的步骤4中用3-苯基四氢呋喃-3-羧酸替代3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例6相同的制备方法得到实施例37的化合物37。

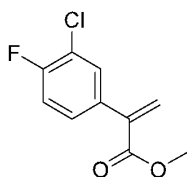
MS (ESI)  $m/z$  491.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.88 - 7.84 (m, 2H), 7.63 - 7.21 (m, 8H), 4.27 - 4.17 (m, 7H), 3.99 (s, 2H), 3.83 - 3.77 (m, 3H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.23 - 2.16 (m, 1H)

**实施例 38:** 1-(1'-(苯并[d]噻唑-6-基磺酰基)-1',4'-二氢-2H,2'H-[3,3'-二联氮杂环丁烷基]-1(4H)-基)-2-(3-氯-4-氟苯基)-3-(甲氨基)丙-1-酮(化合物 38)的制备:



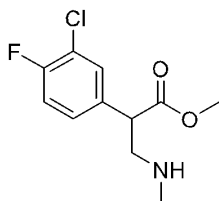
**步骤 1:** 2-(3-氯-4-氟苯基)丙烯酸甲酯(化合物 38B)的制备

**38B**

将(3-氯-4-氟苯基)硼酸 (1.0 g, 5.74 mmol), 2-溴丙烯酸甲酯 (860.2 mg, 32.74mmol), 和磷酸钾 (2.2 g, 10.43 mmol)溶于二氧六环和水 (4:1)的混合溶液中 (25.0mL)中, 随后加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (378.5 mg, 0.52 mmol)。加料完成后将反应体系置于氮气保护环境下升至 80℃搅拌 16 小时。反应完全后, 反应液加水稀释, 水相用乙酸乙酯(150.0 mL\*3)萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。通过硅胶柱分离纯化得化合物 **38B**。

MS (ESI)  $m/z$  215.2 (M+H)<sup>+</sup>

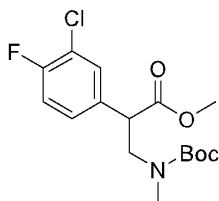
**步骤 2:** 2-(3-氯-4-氟苯基)-3-(甲氨基)丙酸甲酯(化合物 **38C**)的制备

**38C**

将 2-(3-氯-4-氟苯基)丙烯酸甲酯(395.0 mg, 1.84 mmol)溶于甲胺的四氢呋喃溶液(8.0 mL)中。反应液在室温下反应 16 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 **38C**。

MS (ESI)  $m/z$  246.1 (M+H)<sup>+</sup>

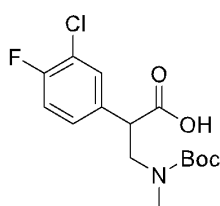
**步骤 3:** 3-(叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(3-氯-4-氟苯基)丙酸甲酯(化合物 **38D**)的制备

**38D**

将 2-(3-氯-4-氟苯基)-3-(甲氨基)丙酸酯 (276.0 mg, 1.12 mmol), *N,N*-二甲胺基吡啶 (13.7 mg, 0.11 mmol), 三乙胺 (227.4 mg, 2.25 mmol)溶于二氯甲烷 (5mL)中, 随后加入二碳酸二叔丁酯 (244.9 mg, 1.12 mmol), 反应液在室温搅拌 16 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 **38D**。

MS (ESI)  $m/z$  346.1 (M+H)<sup>+</sup>

**步骤 4:** 3-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(3-氯-4-氟苯基)丙酸(化合物 **38E**)的制备

**38E**

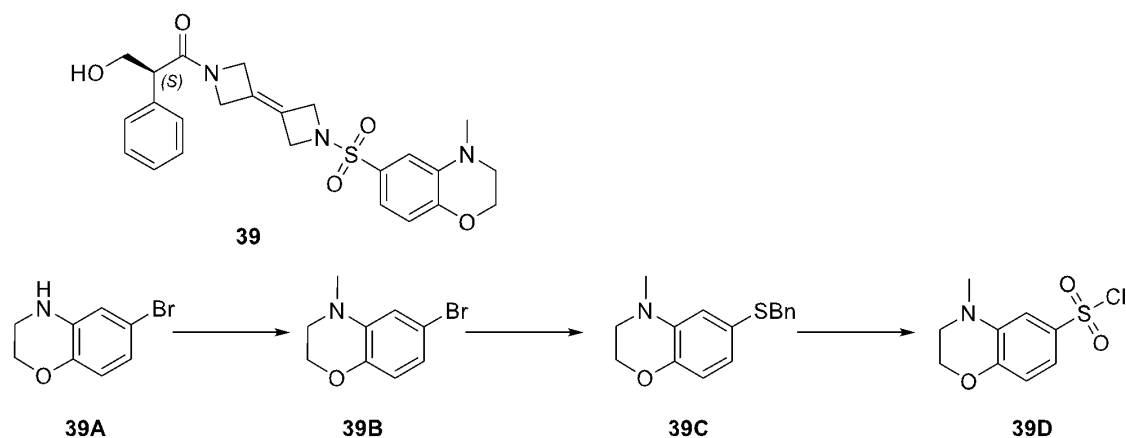
将 3-(叔丁氧羰基)(甲基氨基)-2-(3-氯-4-氟苯基)丙酸甲酯(245.0 mg, 0.71 mmol)溶于甲醇 (5.0 mL)和水 (5.0 mL)的混合溶液中, 随后加入一水合氢氧化锂 (59.5 mg, 1.42 mmol)。反应液在室温搅拌 3 小时, 反应完全后, 反应液用 1N 盐酸调 pH 至 2, 用二氯甲烷 (100 mL\*3)萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。浓缩得白色固体化合物直接用于下一步反应。

在实施例 1 的步骤 8 中用苯并[d]噻唑-6-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-b]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 3-((叔丁氧羰基)(甲基氨基)-2-(3-氯-4-氟苯基)丙酸替代(S)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 38 的化合物 **38**。

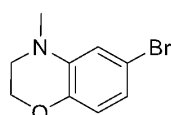
MS (ESI)  $m/z$  521.1 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.69 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.37-8.31 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.98-7.91 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.49-7.42 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.37-7.21 (m, 2H), 4.70-4.61 (m, 1H), 4.43-4.13 (m, 7H), 3.73-3.64 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 3.00-2.89 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.21 (s, 3H).

**实施例 39:** (S)-3-羟基-1-(1'-((4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)磺酰基)-1',4'-二氢-2H,2'H-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4H)-基)-2-苯基丙-1-酮(化合物 **39**)的制备:



**步骤 1:** 6-溴-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(化合物 **39B**)的制备

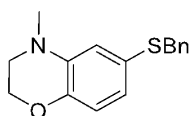
**39B**

将 6-溴-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪 (0.5 g, 2.34 mmol)、多聚甲醛 (140.3mg, 4.67 mmol)和氰基硼氢化钠 (234.8mg, 3.74 mmol)溶于乙腈溶液 (30 mL)中, 加料完成后将反应体系置于室温下搅拌 0.5 小时后, 加入冰醋酸 (0.5 mL)。反应完全后, 反应液加水稀释, 水相用乙酸乙

酯(60 mL\*3)萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。通过硅胶柱分离纯化得化合物 **39B**。

MS (ESI)  $m/z$  228.0 (M+H)<sup>+</sup>

**步骤 2:** 6-(苄硫基)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(化合物 **39C**)的制备

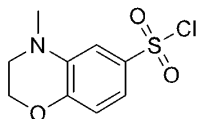


**39C**

将 6-溴-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪 (0.45 g, 1.77 mmol), 苄硫醇 (0.26 g, 3.54 mmol), 三(二苄基丙酮)二钯 (0.09 g, 0.09 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(0.1 g, 0.18 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺 (686 mg, 5.31 mmol)溶于甲醇 (7.0 mL)和水 (3.0 mL)的混合溶液中, 加毕反应体系置于室温下搅拌过夜。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 **39C**。

MS (ESI) $m/z$  272.3(M+H)<sup>+</sup>

**步骤 3:** 4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-磺酰氯(化合物 **39D**)的制备



**39D**

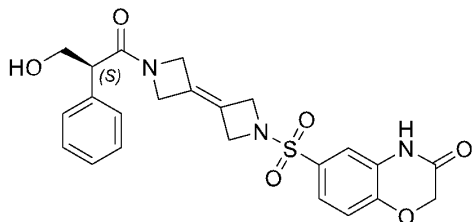
将 6-(苄硫基)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(375 mg, 1.38 mmol)加入混合溶剂(乙腈:醋酸:水=40:1.5:1) (25 mL)中, 在 0℃搅拌下, 加入 1,3-二氯-5,5-二甲基乙内酰脲 (545 mg, 2.76 mmol)。然后在室温下搅拌 3 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 **39D**。

在实施例 1 的步骤 8 中用 4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 39 的化合物 **39**。

MS (ESI)  $m/z$  470.2(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.29-7.21 (m, 5H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.92-6.87 (m, 2H), 4.79-4.76 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.73-4.70 (t, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.31-4.24 (m, 9H), 3.89-3.88 (m, 1H), 3.62-3.60 (m, 1H), 3.48-3.47 (m, 1H), 3.28 (s, 2H), 2.89 (s, 3H).

**实施例 40:** (S)-6-((1'-(3-羟基-2-苯基丙酰基)-1',4'-二氢-2H,2'H-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4H)-基)磺酰基)-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮 (化合物 **40**)的制备:



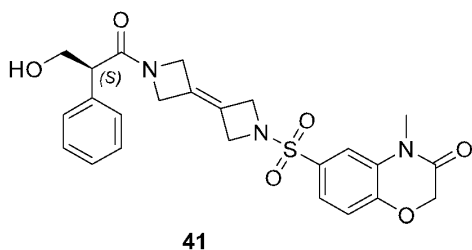
**40**

在实施例 1 的步骤 8 中用 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 40 的化合物 **40**。

MS (ESI)  $m/z$  470.1(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.92 (s, 1H), 7.38-7.17 (m, 8H), 4.81-4.79 (m, 1H), 4.78-4.70 (m, 3H), 4.29-4.26 (m, 7H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.63-3.61 (m, 1H), 3.46-3.42 (m, 1H).

**实施例 41:** (S)-6-((1'-(3-羟基-2-苯基丙酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)磺酰基)-4-甲基-2*H*-苯并[*b*][1,4]恶嗪-3(4*H*)-酮(化合物 41)的制备:

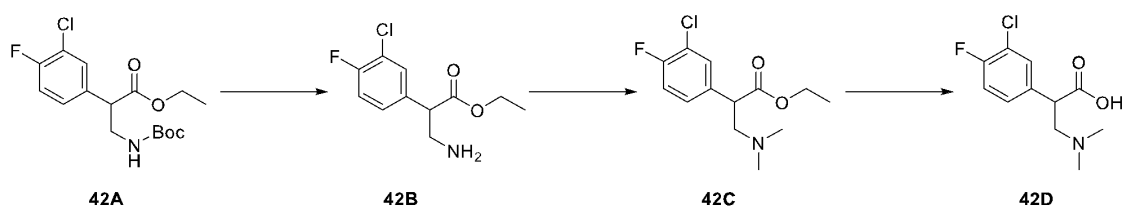
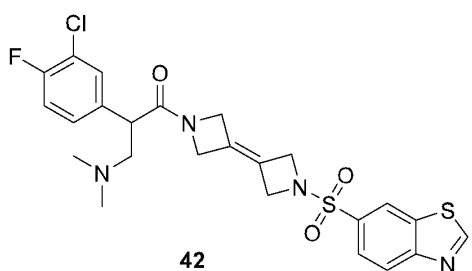


在实施例 1 的步骤 8 中用 4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]恶嗪-6-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 41 的化合物 41。

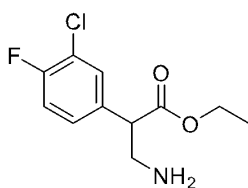
MS (ESI)  $m/z$  484.2(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.48-7.46 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.30-7.23 (m, 6H), 4.81-4.70 (m, 4H), 4.31-4.19 (m, 8H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.63-3.60 (m, 1H), 3.51-3.43 (m, 2H).

**实施例 42:** 1-(1'-(苯并[*d*]噻唑-6-基磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-2-(3-氯-4-氟苯基)-3-(二甲氨基)丙-1-酮(化合物 42)的制备:



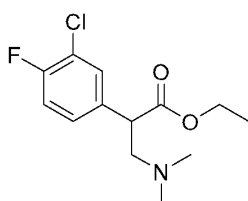
**步骤 1:** 3-氨基-2-(3-氯-4-氟苯基)丙酸乙酯(化合物 42B)的制备

**42B**

将 3-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(3-氯-4-氟苯基)丙酸乙酯 (1 g, 2.89 mmol)溶于盐酸-1,4-二氧六环 (200 mL)中, 随后将反应体系置于氮气氛围室温搅拌 6 小时, 反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 **42B**。

MS (ESI)  $m/z$  246.1 (M+H)<sup>+</sup>

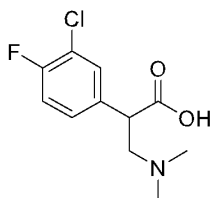
**步骤 2:** 2-(3-氯-4-氟苯基)-3-(二甲氨基)丙酸乙酯(化合物 **42C**)的制备

**42C**

将 3-氨基-2-(3-氯-4-氟-苯基)丙酸乙酯 (801 mg, 3.26 mmol)溶于甲醇 (30 mL), 在室温下加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (842.74 mg, 6.52 mmol)和多聚甲醛 (587.39 mg, 6.52 mmol), 加料完成后将反应体系置于氮气氛围 25℃搅拌 6 小时, 反应结束后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 **42C**。

MS (ESI)  $m/z$  274.1 (M+H)<sup>+</sup>

**步骤 3:** 2-(3-氯-4-氟苯基)-3-(二甲基氨基)丙酸(化合物 **42D**)的制备

**42D**

将 2-(3-氯-4-氟-苯基)-3-(二甲基氨基)丙酸乙酯 (391mg, 1.43 mmol)溶于乙醇 (7 mL)和水 (7 mL)中, 在室温下加入氢氧化锂 (119.99 mg, 2.86 mmol), 加料完成后将反应体系置于氮气氛围 50℃搅拌 16 小时, 反应结束后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 **42D**。

MS (ESI)  $m/z$  246.2 (M+H)<sup>+</sup>

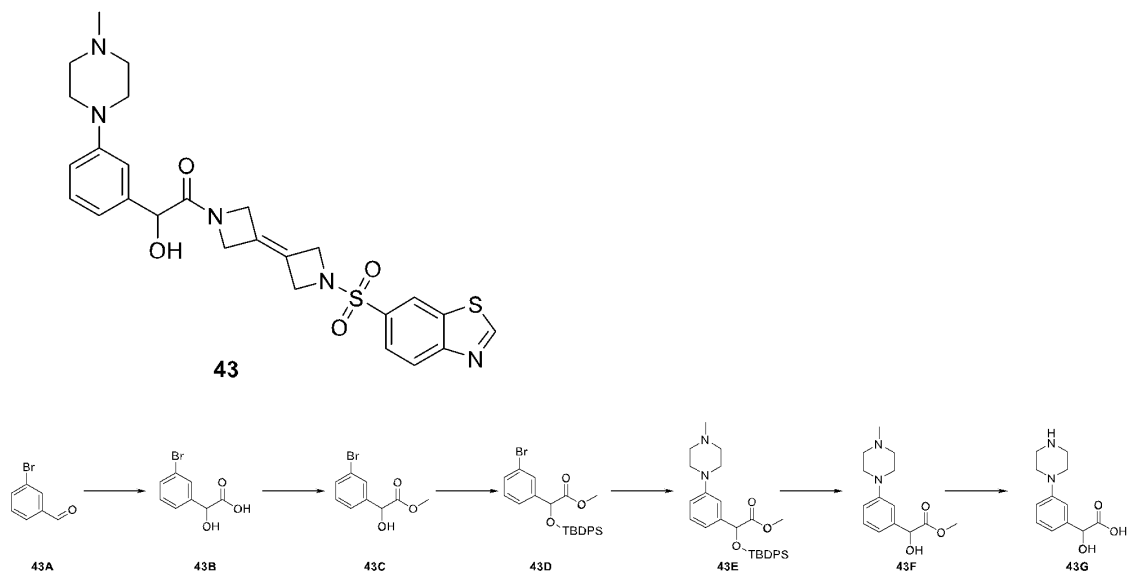
在实施例 1 的步骤 8 中用苯并[d]噻唑-6-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 2-(3-氯-4-氟苯基)-3-(二甲基氨基)丙酸替代(*S*)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 42 的化合物 **42**。

MS (ESI)  $m/z$  535.1 (M+H)<sup>+</sup>

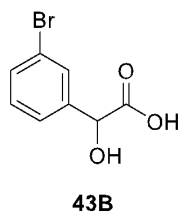


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.68 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.35-8.33 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.96-7.94 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.49-7.47 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 4.68-4.65 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 4.48 - 4.15 (m, 7H), 3.74 - 3.71 (m, 1H), 2.78 - 2.67 (m, 1H), 2.37-2.33 (m, 1H), 2.09 (s, 6H)

**实施例 43:** 1-(1'-(苯并[d]噻唑-6-基磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-2-羟基-2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)乙-1-酮(化合物 43)的制备:



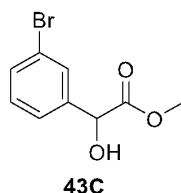
**步骤 1:** 2-(3-溴苯基)-2-羟基乙酸(化合物 43B)的制备



将 3-溴苯甲醛 (1.85 g, 10.0 mmol) 加入四氢呋喃 (40 mL) 中, 向溶液中加入三甲基甲硅烷基氧化物 (1.1 g, 11.0 mmol), 并滴入 1 滴 1N 的四丁基氟化铵四氢呋喃溶液。反应液在室温下搅拌 1 小时后, 减压旋蒸除去溶剂。向残余油状物中加入 6N 盐酸水溶液 (10 mL), 加热回流 3 小时。将反应混合物冷却至 0°C 并滴加 10N 氢氧化钠溶液调节 pH 至 1, 反应完全后, 用乙酸乙酯 (60 mL\*3) 萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。通过硅胶柱分离纯化得化合物 43B。

MS (ESI) $m/z$  230.1 (M-H) $^+$

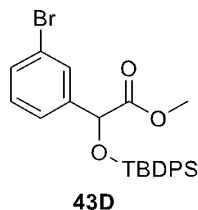
**步骤 2:** 2-(3-溴苯基)-2-羟基乙酸甲酯(化合物 43C)的制备



将(3-溴苯基)羟基乙酸 (500 mg, 2.16 mmol)加入甲醇 (10 mL)中, 在室温下将二氯亚砷 (773 mg, 6.49 mmol)滴加至反应液中, 滴加完毕后将反应体系置于 60℃搅拌 3 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 43C。

MS (ESI)m/z 268.1 (M+Na)<sup>+</sup>

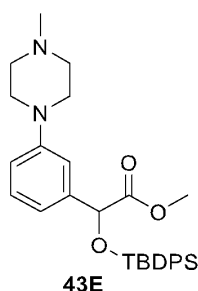
步骤 3: 2-(3-溴苯基)-2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙酸甲酯(化合物 43D)的制备



将 2-(3-溴苯基)-2-羟基乙酸甲酯 (400 mg, 1.63 mmol), 叔丁基氯代二苯基硅烷 (539 mg, 1.96 mmol), 咪唑 (278 mg, 4.08 mmol)加入四氢呋喃 (8 mL)中, 在 40℃搅拌 16 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 43D。

MS (ESI)m/z 507.2 (M+Na)<sup>+</sup>

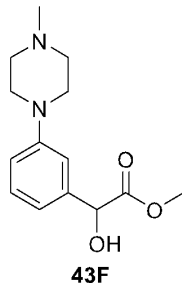
步骤 4: 2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 43E)的制备



将 2-(3-溴苯基)-2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙酸甲酯(400 mg, 0.83 mmol), 1-甲基哌嗪(124 mg, 1.24 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (48 mg, 0.08 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (43 mg, 0.04 mmol)和碳酸铯 (540 mg, 1.65 mmol)加入 1,4-二氧六环 (10 mL)中, 置换氮气三次后, 100℃下搅拌过夜。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 43E。

MS (ESI)m/z 542.6 (M+Na)<sup>+</sup>

步骤 5: 2-羟基-2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 43F)的制备

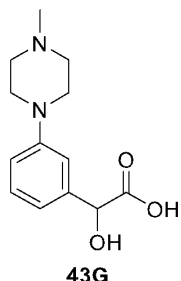


将 2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)乙酸甲酯 (350 mg, 0.74 mmol)溶于四氢呋喃 (10 mL)中, 加入四丁基氟化铵 (386 mg, 1.48 mmol)并将反应体系置于

50℃搅拌过夜。反应完全后,加入 50 mL 水稀释后,用乙酸乙酯 (50 mL\*3)与水萃取,合并有机相用无水硫酸钠干燥,通过硅胶柱分离纯化得化合物 **43F**。

MS (ESI)m/z 256.3 (M+H)<sup>+</sup>

**步骤 6:** 2-羟基-2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)乙酸(化合物 **43G**)的制备



将 2-羟基-2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)乙酸甲酯 (150 mg, 0.56 mmol)、氢氧化钠 (45 mg, 1.12 mmol)溶于甲醇 (3 mL)和水 (3 mL)的混合溶液中,随后将反应体系置于 25℃下搅拌 3 小时。反应完全后,通过硅胶柱分离纯化得化合物 **43G**。

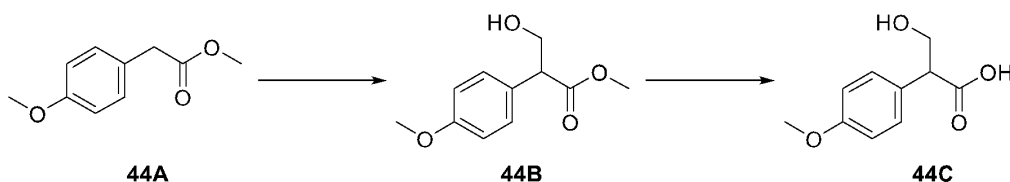
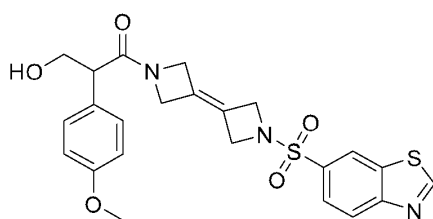
MS (ESI) m/z 249.2(M-H)<sup>+</sup>

在实施例 1 的步骤 8 中用苯并[d]噻唑-6-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-b]吡啶-7-磺酰氯,步骤 10 中用 2-羟基-2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)乙酸替代(S)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸,采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 43 的化合物 **43**。

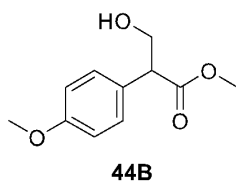
MS (ESI) m/z 540.2(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.68 (s, 1H), 8.80 - 8.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.34-8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.14-7.10 (t, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.86-6.69 (m, 3H), 5.69-5.67 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.93-4.92 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.62-4.22 (m, 8H), 3.09-3.06 (t, *J* = 10 Hz, 4H), 2.43-2.41 (t, *J* = 9.6 Hz, 4H), 2.21 (s, 3H).

**实施例 44:** 1-(1'-(苯并[d]噻唑-6-基磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-3-羟基-2-(4-甲氧基苯基)丙-1-酮(化合物 **44**)的制备:



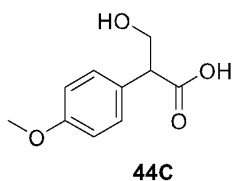
**步骤 1:** 3-羟基-2-(4-甲氧基苯基)丙酸甲酯 (化合物 **44B**)的制备



将 2-(4-甲氧基苯基)乙酸甲酯 (1.0 g, 5.55 mmol), 多聚甲醛 (524.4 mg, 5.83 mmol) 和甲醇钠 (15 mg, 0.28 mmol) 溶于二甲基亚砜溶液 (10 mL) 中, 加料完成后将反应体系置于室温下搅拌 3 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 **44B**。

MS (ESI)  $m/z$  211.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**步骤 2:** 3-羟基-2-(4-甲氧基苯基)丙酸(化合物 **44C**)的制备



将 3-羟基-2-(4-甲氧基苯基)丙酸甲酯 (0.49 g, 2.33 mmol) 和氢氧化锂一水合物 (0.2 g, 4.66 mmol) 溶于甲醇 (7.0 mL) 和水 (3.0 mL) 的混合溶液中, 加料完毕后反应体系置于室温下搅拌过夜。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 **44C**。

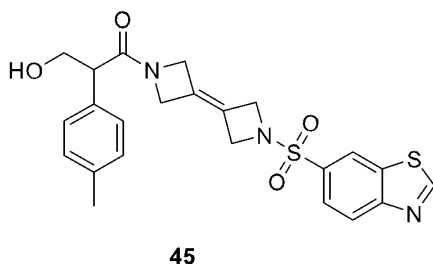
MS (ESI)  $m/z$  197.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

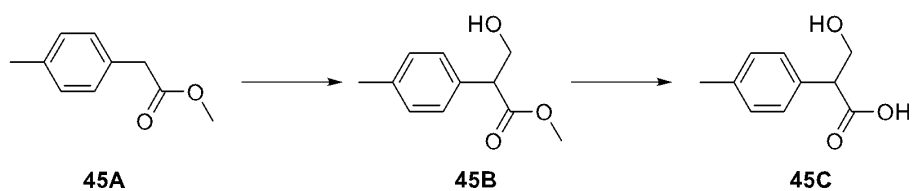
在实施例 1 的步骤 8 中用苯并[d]噻唑-6-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-b]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 3-羟基-2-(4-甲氧基苯基)丙酸替代(S)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 44 的化合物 **44**。

MS (ESI)  $m/z$  486.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

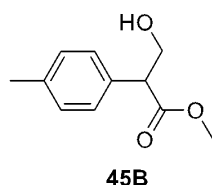
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.67 (s, 1H), 8.81-8.80 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H), 8.34-8.32 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.14-7.12 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.83-6.81 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 4.73-4.63 (m, 2H), 4.34-4.23 (m, 6H), 3.83-3.80 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.54-3.50 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 2H).

**实施例 45:** 1-(1'-(苯并[d]噻唑-6-基磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-3-羟基-2-(对甲苯基)丙-1-酮(化合物 **45**)的制备:





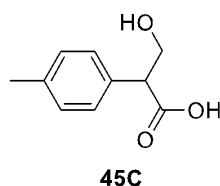
**步骤 1: 3-羟基-2-(对甲苯基)丙酸甲酯(化合物 45B)的制备**



将 2-(对甲苯基)乙酸甲酯 (0.5 g, 3.05 mmol) 和多聚甲醛 (287.8 mg, 3.20 mmol) 溶于二甲基亚砜 (2.0 mL), 随后加入甲醇钠 (8.2 mg, 0.31 mmol)。反应液在室温下反应 4 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 **45B**。

MS (ESI)  $m/z$  195.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**步骤 2: 3-羟基-2-(对甲苯基)丙酸(化合物 45C)的制备**



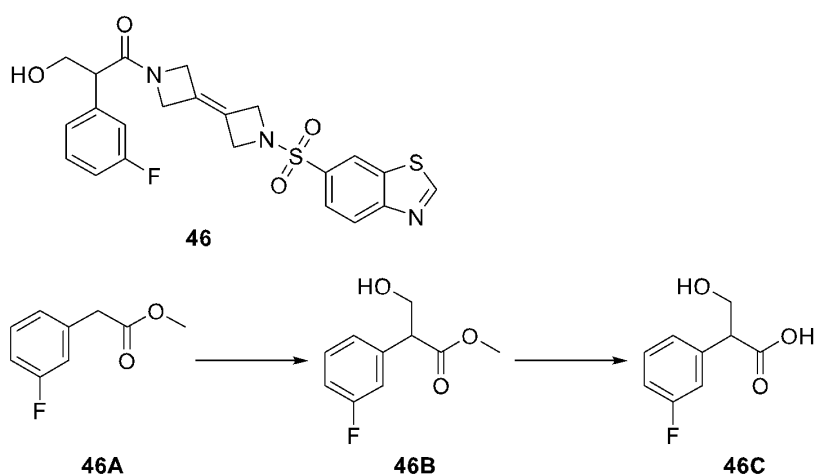
将 2-(对甲苯基)乙酸甲酯 (380.0 mg, 1.96 mmol) 溶于甲醇 (9.0 mL) 和水 (6.0 mL) 的混合溶液中, 随后加入氢氧化钠 (156.5 mg, 3.91 mmol), 反应液在 25℃ 搅拌 16 小时。反应完全后, 反应液用 1N 盐酸调 pH 至 2, 用二氯甲烷 (50 mL\*3) 萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。浓缩直接用于下一步反应。

在实施例 1 的步骤 8 中用苯并[d]噻唑-6-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 3-羟基-2-(对甲苯基)丙酸替代 (*S*)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 45 的化合物 **45**。

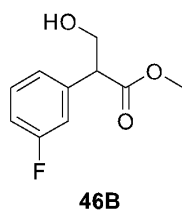
MS (ESI)  $m/z$  470.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.68 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.34-8.32 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 7.95-7.93 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.09-7.08 (m, 4H), 4.73 -4.60 (m, 2H), 4.34 - 4.07 (m, 7H), 3.85-3.84 (m, 1H), 3.54-3.52 (m, 1 H), 3.40- 3.38 (m, 1H), 2.23 (s, 3H).

**实施例 46: 1-(1'-(苯并[d]噻唑-6-基磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-2-(3-氟苯基)-3-羟基丙烷-1-酮(化合物 46)的制备:**



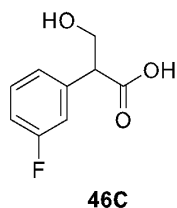
**步骤 1:** 2-(3-氟苯基)-3-羟基丙酸甲酯(化合物 **46B**)的制备



将 2-(3-氟苯基)乙酸甲酯 (1.0 g, 5.95 mmol) 溶于二甲基亚砜 (10 mL) 中, 随后室温下加入甲醇钠 (100 mg, 1.85 mmol) 和多聚甲醛 (535 mg, 5.94 mmol), 加料完成后将反应体系置于氮气氛围室温搅拌 3 小时, 反应液用加水稀释, 水相用乙酸乙酯 (10.0 mL\*3) 萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。通过硅胶柱分离纯化得化合物 **46B**。

MS (ESI)  $m/z$  199.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**步骤 2:** 2-(3-氟苯基)-3-羟基丙酸(化合物 **46C**)的制备



将 2-(3-氟苯基)-3-羟基丙酸甲酯 (610 mg, 3.08 mmol) 溶于甲醇 (6 mL) 和水 (6 mL) 中, 在室温下加入氢氧化锂 (650 mg, 27.14 mmol), 加料完成后将反应体系置于氮气氛围 60℃ 搅拌 3 小时, 反应结束后, 反应液浓缩并用 1N 盐酸溶液调节 pH 值至 3-4, 水相用乙酸乙酯 (10.0 mL\*3) 萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。通过硅胶柱分离纯化得化合物 **46C**。

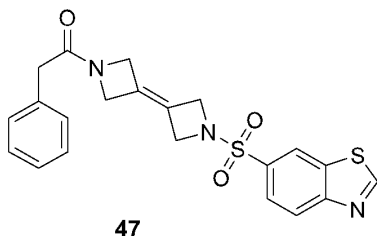
MS (ESI)  $m/z$  183.1 ( $M-H$ )<sup>-</sup>

在实施例 1 的步骤 8 中用苯并[d]噻唑-6-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-b]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 2-(3-氟苯基)-3-羟基丙酸替代(S)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 46 的化合物 **46**。

MS (ESI)  $m/z$  474.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.68 (s, 1H), 8.81-8.80 (m, 1H), 8.34 - 8.32 (m, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 3H), 4.38-4.16 (m, 8H), 3.86 - 3.81 (m, 1H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.51- 3.44 (m, 1H)

**实施例 47:** 1-(1'-(苯并[d]噻唑-6-基磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-2-苯基乙-1-酮(化合物 47)的制备:

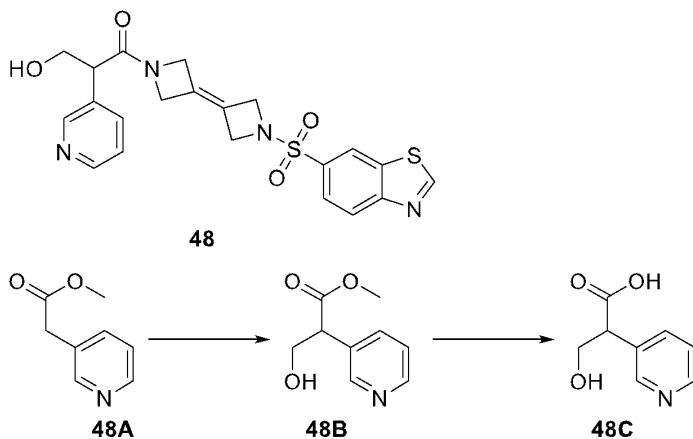


在实施例 1 的步骤 8 中用苯并[d]噻唑-6-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用苯乙酸替代(*S*)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 47 的化合物 47。

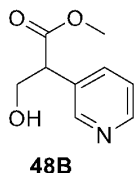
MS (ESI)  $m/z$  426.1( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.69 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.35-8.33 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.96-7.94 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.27-7.15 (m, 5H), 4.54-4.22 (m, 8H), 3.44 (s, 2H).

**实施例 48:** 1-(1'-(苯并[d]噻唑-6-基磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-3-羟基-2-(吡啶-3-基)丙烷-1-酮(化合物 48)的制备:



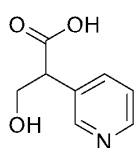
**步骤 1:** 3-羟基-2-(吡啶-3-基)丙酸甲酯(化合物 48B)的制备



将 2-(3-吡啶基)乙酸甲酯 (1.0 g, 6.62 mmol)溶于二甲基亚砜 (10 mL)中, 随后室温下加入甲醇钠 (120 mg, 666.67  $\mu\text{mol}$ )和多聚甲醛 (600 mg, 6.67 mmol), 加料完成后将反应体系置于氮气氛围室温搅拌 3 小时, 反应液用加水稀释, 水相用乙酸乙酯 (30.0 mL\*3)萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。通过硅胶柱分离纯化得化合物 48B。

MS (ESI)  $m/z$  182.1 (M+H)<sup>+</sup>

**步骤 2:** 3-羟基-2-(吡啶-3-基)丙酸(化合物 48C)的制备



48C

将 3-羟基-2-(2-吡啶基)丙酸甲酯 (140 mg, 772.68  $\mu\text{mol}$ )溶于甲醇 (2 mL)、水(2 mL)和四氢呋喃(2 mL)的混合溶液中, 在室温下加入氢氧化锂(350 mg, 8.33 mmol), 加料完成后将反应体系置于氮气氛围 60℃搅拌 3 小时, 反应结束后, 反应液浓缩并用 1N 盐酸溶液调节 pH 至 3-4, 水相用乙酸乙酯(10.0 mL\*3)萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。通过硅胶柱分离纯化得化合物 48C。

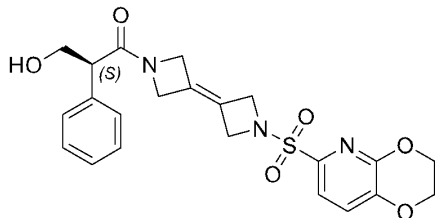
MS (ESI)  $m/z$  168.1 (M+H)<sup>+</sup>

在实施例 1 的步骤 8 中用苯并[d]噻唑-6-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-b]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 3-羟基-2-(吡啶-3-基)丙酸替代(S)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 48 的化合物 48。

MS (ESI)  $m/z$  457.1(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.67 (s, 1H), 8.81- 8.79 (m, 1H), 8.43- 8.42(m, 2H), 8.37- 8.32 (m, 1H), 7.96 - 7.93 (m, 1H), 7.68 -7.66 (m, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 4.91 - 4.88 (m, 1H), 4.75 - 4.67 (m, 1H), 4.44 - 4.17 (m, 7H), 3.88 - 3.82 (m, 1H), 3.68 - 3.64 (m, 1H), 3.53 - 3.48 (m, 1H)

**实施例 49:** (S)-1-(1'-((2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-b]吡啶-6-基)磺酰基)-1',4'-二氢-2H,2'H-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4H)-基)-3-羟基-2-苯基丙烷-1-酮(化合物 49)的制备:



49

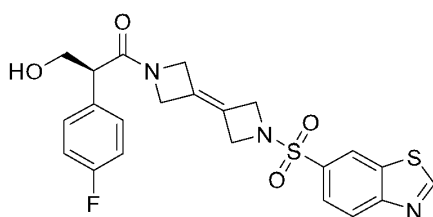
在实施例 1 的步骤 8 中用 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-b]吡啶-6-磺酰氯(合成方法同实施例 20D)替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-b]吡啶-7-磺酰氯, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 49 的化合物 49。

MS (ESI)  $m/z$  458.1(M+H)<sup>+</sup>

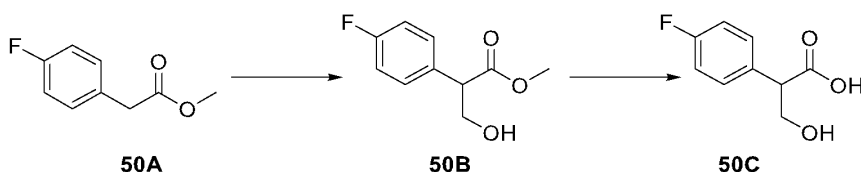
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.54-7.50 (t, *J* = 1.6 Hz, 2H), 7.32-7.21 (m, 5H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.37-4.30 (m, 11H), 3.91-3.86 (t, *J* = 1.0 Hz, 1H), 3.64-3.61 (m, 2H), 3.48-3.44 (m, 1H).

**实施例 50:** (S)-1-(1'-(苯并[d]噻唑-6-基磺酰基)-1',4'-二氢-2H,2'H-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4H)-基)-2-(4-氟苯基)-3-羟基丙烷-1-酮(化合物 50)的制备:





50

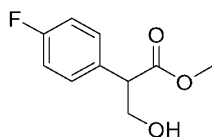


50A

50B

50C

**步骤 1:** 2-(4-氟苯基)-3-羟基丙酸甲酯(化合物 50B)的制备



50B

将 2-(4-氟苯基)乙酸甲酯 (2.0g, 11.89 mmol)溶于二甲基亚砜 (20.0 mL), 随后加入多聚甲醛 (1.2g, 12.49 mmol), 后缓慢加入甲醇钠溶液 (32.1 mg, 594.66  $\mu\text{mol}$ )。反应液在室温下反应 4 小时。反应完全后, 反应液加水稀释, 水相用乙酸乙酯(50.0 mL\*3)萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。通过硅胶柱分离纯化得化合物 50B。

MS (ESI)  $m/z$  199.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**步骤 2:** 2-(4-氟苯基)-3-羟基丙酸(化合物 50C)的制备

将 2-(4-氟苯基)-3-羟基丙酸甲酯 (1.5 g, 7.47mmol)溶于甲醇 (15.0 mL)和水(10.0 mL)的混合溶液中, 随后加入氢氧化钠 (597.4 mg, 14.94mmol)。反应液在 50℃下反应 3 小时。TLC 显示反应完全, 反应液用 1N 盐酸调节 pH 至酸性, 水相用乙酸乙酯 (20mL\*3)萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 50C。

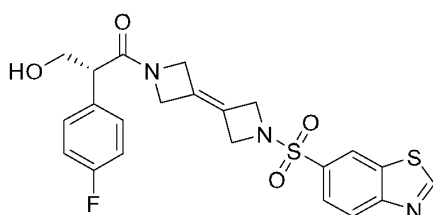
MS (ESI)  $m/z$  185.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

在实施例 1 的步骤 8 中用苯并[d]噻唑-6-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-b]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 2-(4-氟苯基)-3-羟基丙酸替代(S)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法后通过手性分离得到实施例 50 的化合物 50。

MS (ESI)  $m/z$  474.1( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.68 (s, 1H), 8.81-8.80 (d,  $J=4.0$  Hz, 1H), 8.34-8.32 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 2H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.34-4.25 (m, 7H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.62-3.60 (m, 1H), 3.44-3.40 (m, 2H).

**实施例 51:** (R)-1-(1'-(苯并[d]噻唑-6-基磺酰基)-1',4'-二氢-2H,2'H-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4H)-基)-2-(4-氟苯基)-3-羟基丙烷-1-酮(化合物 51)的制备:



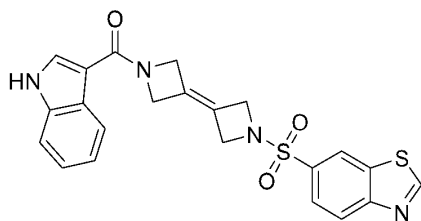
51

在实施例 1 的步骤 8 中用苯并[d]噻唑-6-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-b]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 2-(4-氟苯基)-3-羟基丙酸替代(S)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法后通过手性分离得到实施例 51 的化合物 51。

MS (ESI)  $m/z$  474.1(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.68 (s, 1H), 8.81-8.80 (d,  $J=4.0$  Hz, 1H), 8.34-8.32 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 2H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.34-4.25 (m, 7H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.62-3.60 (m, 1H), 3.44-3.40 (m, 2H).

**实施例 52:** (1'-(苯并[d]噻唑-6-基磺酰基)-1',4'-二氢-2H,2'H-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4H)-基)(1H-吡啶-3-基)甲酮(化合物 52)的制备:



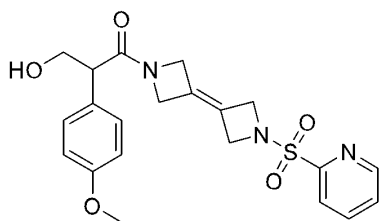
52

在实施例 1 的步骤 8 中用苯并[d]噻唑-6-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-b]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 1H-吡啶-3-羧酸替代(S)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 52 的化合物 52。

MS (ESI)  $m/z$  451.1(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.68 (s, 1H), 9.73-9.63 (t,  $J=4$  Hz, 1H), 8.85-8.84 (d,  $J=0.4$  Hz, 1H), 8.36-8.34 (d,  $J=0.8$  Hz, 1H), 8.05-8.03 (d,  $J=0.8$  Hz, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.69-7.68 (d,  $J=0.4$  Hz, 1H), 7.42-7.40 (d,  $J=0.8$  Hz, 1H), 7.16-7.06 (m, 2H), 5.9-4.40 (m, 8H).

**实施例 53:** 3-羟基-2-(4-甲氧基苯基)-1-(1'-(吡啶-2-基磺酰基)-1',4'-二氢-2H,2'H-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4H)-基)丙-1-酮(化合物 53)的制备:



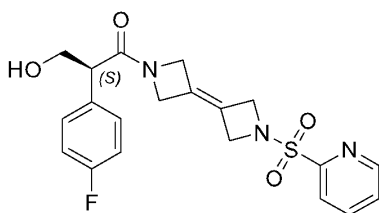
53

在实施例 1 的步骤 8 中用吡啶-2-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯，步骤 10 中用 3-羟基-2-(4-甲氧基苯基)丙酸替代(*S*)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸，采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 53 的化合物 53。

MS (ESI)  $m/z$  430.1( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.81-8.79 (m, 1H), 8.17-8.13 (m, 1H), 7.99-7.97 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 2H), 6.87-6.83 (m, 2H), 4.76-4.68 (m, 2H), 4.53 (s, 4H), 4.35-4.18 (m, 3H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H).

**实施例 54:** (*S*)-2-(4-氟苯基)-3-羟基-1-(1'-(吡啶-2-基磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)丙烷-1-酮(化合物 54)的制备:



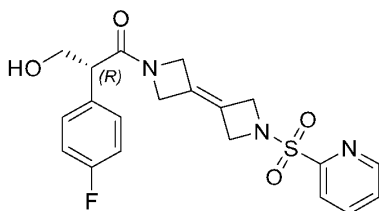
54

在实施例 1 的步骤 8 中用吡啶-2-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯，步骤 10 中用 2-(4-氟苯基)-3-羟基丙酸替代(*S*)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸，采用与实施例 1 相同的制备方法后用手性分离得到实施例 54 的化合物 54。

MS (ESI)  $m/z$  418.1( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.81-8.80 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 8.17-8.13 (m, 1H), 7.99-7.97 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 2H), 4.83-4.70 (m, 2H), 4.54-4.19 (m, 7H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.46-3.42 (m, 1H).

**实施例 55:** (*R*)-2-(4-氟苯基)-3-羟基-1-(1'-(吡啶-2-基磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)丙烷-1-酮(化合物 55)的制备:



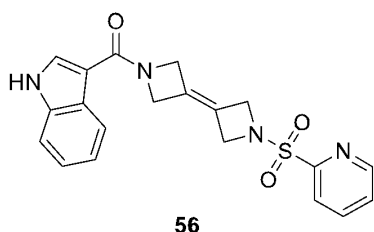
55

在实施例 1 的步骤 8 中用吡啶-2-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯，步骤 10 中用 2-(4-氟苯基)-3-羟基丙酸替代(*S*)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸，采用与实施例 1 相同的制备方法后用手性分离得到实施例 55 的化合物 55。

MS (ESI)  $m/z$  418.1( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.81-8.80 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 8.17-8.13 (m, 1H), 7.99-7.97 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 2H), 4.83-4.70 (m, 2H), 4.54-4.19 (m, 7H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.46-3.42 (m, 1H).

**实施例 56:** (1*H*-吲哚-3-基)(1'-(吡啶-2-基磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)甲酮(化合物 56)的制备:

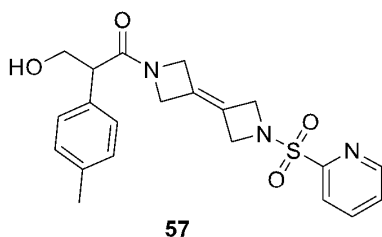


在实施例 1 的步骤 8 中用吡啶-2-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 1*H*-吲哚-3-羧酸替代(*S*)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 56 的化合物 56。

MS (ESI)  $m/z$  395.1( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.71 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.19-8.16 (t,  $J$ =1.2 Hz, 1H), 8.08-8.06 (d,  $J$ =0.8 Hz, 1H), 8.02-8.00 (d,  $J$ =0.8 Hz, 1H), 7.77-7.73 (d,  $J$ =1.6 Hz, 2H), 7.43-7.41 (d,  $J$ =0.8 Hz, 1H), 7.17-7.08 (m, 2H), 4.60(s, 8H).

**实施例 57:** 3-羟基-1-(1'-(吡啶-2-基磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-2-(对甲苯基)丙-1-酮(化合物 57)的制备:

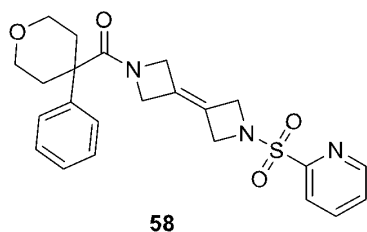


在实施例 1 的步骤 8 中用吡啶-2-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 3-羟基-2-(对甲苯基)丙酸替代(*S*)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 57 的化合物 57。

MS (ESI)  $m/z$  414.1( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.80-8.79 (m, 1H), 8.17-8.13 (m, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 4H), 4.77-4.68 (m, 2H), 4.53 (s, 4H), 4.35-4.18 (m, 3H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.44-3.39 (m, 1H), 2.25 (s, 3H).

**实施例 58:** (4-苯基四氢-2*H*-吡喃-4-基)(1'-(吡啶-2-基磺酰基)-(1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)甲酮(化合物 58)的制备:

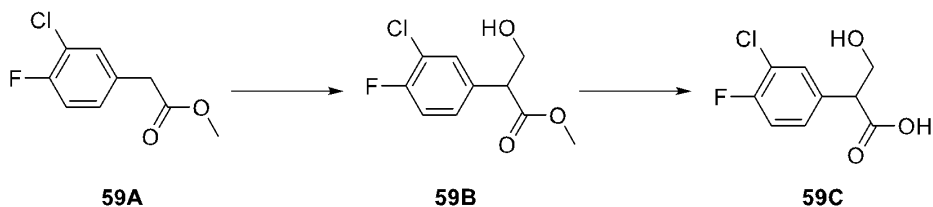
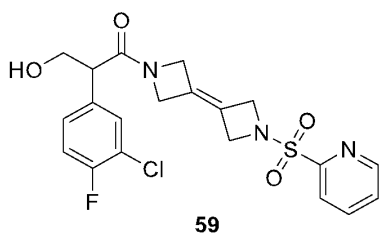


在实施例 1 的步骤 8 中用吡啶-2-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 4-苯基四氢-2*H*-吡喃-4-羧酸替代(*S*)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 58 的化合物 58。

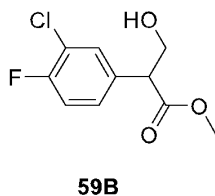
MS (ESI)  $m/z$  440.2( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.78-8.76 (m, 1H), 8.16-8.11 (m, 1H), 7.95-7.93 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.40-7.25 (m, 5H), 4.46-3.99 (m, 8H), 3.73-3.70 (m, 2H), 3.56-3.51 (m, 2H), 2.18-2.15 (d,  $J$  = 13.5 Hz, 2H), 1.85-1.78 (m, 2H).

**实施例 59:** 2-(3-氯-4-氟苯基)-3-羟基-1-(1'-(吡啶-2-基磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)丙-1-酮(化合物 59)的制备:



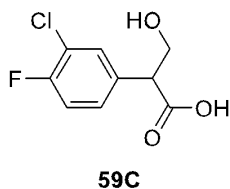
**步骤 1:** 2-(3-氯-4-氟苯基)-3-羟基丙酸甲酯(化合物 59B)的制备



将 2-(3-氯-4-氟苯基)乙酸甲酯 (2.2 g, 10.61 mmol)和多聚甲醛 (477.9 mg, 5.31 mmol)溶于二甲基亚砜 (40.0 mL), 随后加入甲醇钠 (191.1 mg, 1.06 mmol, 30%)。反应液在室温下反应 4 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 59B。

MS (ESI)  $m/z$  233.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**步骤 2:** 2-(3-氯-4-氟苯基)-3-羟基丙酸(化合物 59C)的制备



将 2-(3-氯-4-氟苯基)-3-羟基丙酸甲酯 (2.0 g, 8.60 mmol)溶于四氢呋喃 (60.0 mL)和水 (40.0 mL)中, 随后加入氢氧化钠 (687.8 mg, 17.19 mmol), 反应液在室温搅拌 5 小时。反应完

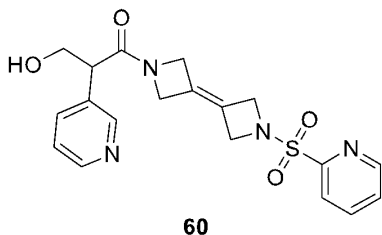
全后, 反应液用 1N 盐酸调 pH 至 2, 用二氯甲烷 (100 mL\*3) 萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。浓缩得黄色油状化合物直接用于下一步反应。

在实施例 1 的步骤 8 中用吡啶-2-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 2-(3-氯-4-氟苯基)-3-羟基丙酸替代(*S*)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 59 的化合物 59。

MS (ESI)  $m/z$  452.1(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.82-8.81 (m, 1H), 8.19-8.14 (m, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 4.94-4.87 (m, 1H), 4.78-4.40 (m, 6H), 4.38-4.19 (m, 2H), 3.87-3.77 (m, 2H), 3.55-3.43 (m, 1H).

**实施例 60:** 3-羟基-1-(1'-(吡啶-2-基磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-2-(吡啶-3-基)丙-1-酮(化合物 60)的制备:



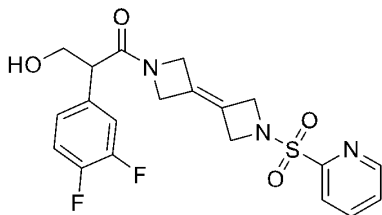
60

在实施例 1 的步骤 8 中用吡啶-2-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 3-羟基-2-(吡啶-3-基)丙酸替代(*S*)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 60 的化合物 60。

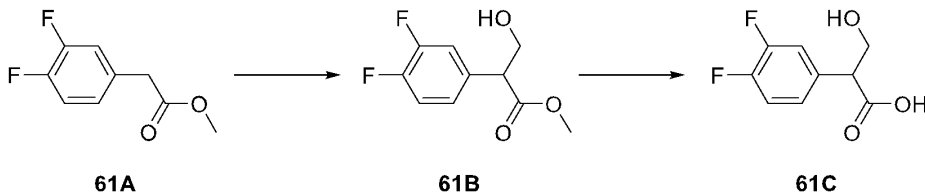
MS (ESI)  $m/z$  401.1(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.81-8.79 (m, 1H), 8.47-8.44 (m, 2H), 8.18-8.13 (m, 1H), 7.99-7.97 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.77-7.69 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 1H), 4.94-4.92 (m, 1H), 4.76-4.73 (d,  $J$  = 12.6 Hz, 1H), 4.55-4.46 (m, 5H), 4.35-4.21 (m, 2H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 1H)

**实施例 61:** 2-(3,4-二氟苯基)-3-羟基-1-(1'-(吡啶-2-基磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)丙-1-酮(化合物 61)的制备:



61

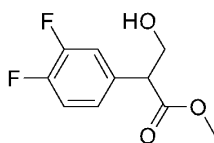


61A

61B

61C

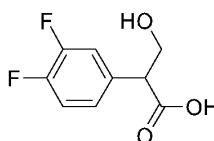
**步骤 1:** 2-(3,4-二氟苯基)-3-羟基丙酸甲酯(化合物 61B)的制备

**61B**

将 2-(3,4-二氟苯基)乙酸甲酯 (0.5 g, 2.69 mmol) 和多聚甲醛 (241.9 mg, 2.69 mmol) 溶于二甲基亚砜 (10.0 mL), 随后加入甲醇钠 (48.4 mg, 0.27 mmol, 30%)。反应液在室温下反应 4 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 **50C**。

MS (ESI)  $m/z$  217.2 (M+H)<sup>+</sup>

**步骤 2:** 2-(3,4-二氟苯基)-3-羟基丙酸(化合物 **61C**)的制备

**61C**

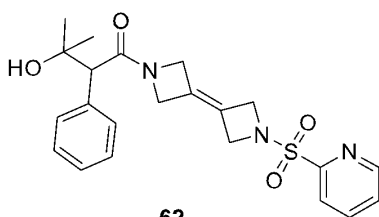
将 2-(3,4-二氟苯基)-3-羟基丙酸甲酯 (320.0 mg, 1.48 mmol) 溶于甲醇 (15.0 mL) 和水 (10.0 mL) 中, 随后加入氢氧化钠 (118.4 mg, 2.96 mmol), 反应液在 50℃ 搅拌 3 小时。反应完全后, 反应液用 1N 盐酸调 pH 至 2, 用二氯甲烷 (50mL\*3) 萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。浓缩后直接用于下一步反应。

在实施例 1 的步骤 8 中用吡啶-2-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 2-(3,4-二氟苯基)-3-羟基丙酸替代(*S*)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 61 的化合物 **61**。

MS (ESI)  $m/z$  436.1 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.82-8.78 (m, 1H), 8.18-8.14 (m, 1H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 1H), 4.90-4.87 (m, 1H), 4.73-4.69 (m, 1H), 4.55-4.44 (m, 5H), 4.34-4.21 (m, 2H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.50-3.45 (m, 1H).

**实施例 62:** 3-羟基-3-甲基-2-苯基-1-(1'-(吡啶-2-基磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)丁-1-酮(化合物 **62**)的制备:

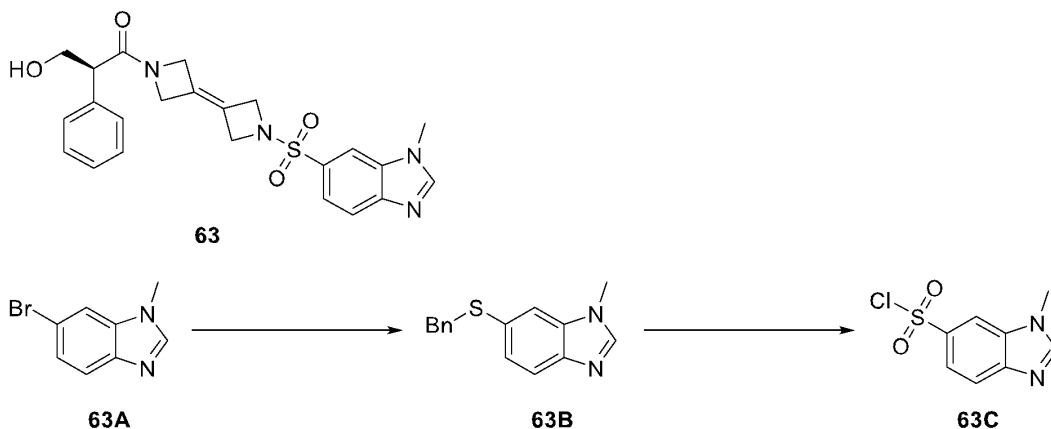
**62**

在实施例 1 的步骤 8 中用吡啶-2-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 3-羟基-3-甲基-2-苯基丁酸替代(*S*)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 62 的化合物 **62**。

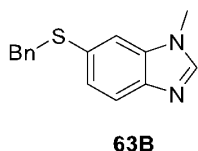
MS (ESI)  $m/z$  428.2 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.79-8.77 (m, 1H), 8.17-8.12 (m, 1H), 7.98-7.96 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.38-7.22 (m, 5H), 4.89 (brs, 1H), 4.77-4.73 (m, 1H), 4.60-4.45 (m, 4H), 4.35-4.19 (m, 3H), 3.51 (s, 1H), 1.15 (s, 3H), 0.98 (s, 3H).

**实施例 63:** (S)-3-羟基-1-(1'-((1-甲基-1*H*-苯并咪唑-6-基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-2-苯丙烷-1-酮(化合物 63)的制备:



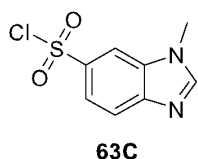
**步骤 1:** 6-(苄硫基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑(化合物 63B)的制备



将 6-溴-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑 (1 g, 4.74 mmol)溶于 1,4-二氧六环溶液中, 随后依次加入苄硫醇 (588 mg, 4.74 mmol), DIPEA (1.22 g, 9.48 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$  (485 mg, 0.47 mmol)和 xantphos (548 mg, 0.95 mmol)。加料完毕后反应在氮气环境下置换 3 次后升温至  $80^\circ\text{C}$  下搅拌 16 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 63B。

MS (ESI)  $m/z$  255.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

**步骤 2:** 1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-磺酰氯(化合物 63C)的制备



将 6-(苄硫基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑 (560 mg, 2.20 mmol)溶于乙腈中。随后依次加入乙酸 (661 mg, 11.01 mmol), 水 (397 mg, 22.02 mmol)和 1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮 (868 mg, 4.40 mmol), 加料完毕后反应在室温下搅拌 16 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 63C。

MS (ESI)  $m/z$  231.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

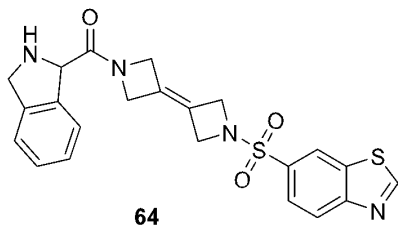
在实施例 1 的步骤 8 中用 1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 63 的化合物 63。

MS (ESI)  $m/z$  453.2( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.48 (s, 1H), 8.17 – 8.04 (m, 1H), 7.90 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.70 – 7.59 (m, 1H), 7.25 (dt,  $J$  = 13.8, 7.2 Hz, 5H), 4.77 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 4.67 (d,  $J$  = 12.5 Hz, 1H), 4.28 (d,  $J$  = 21.7 Hz, 6H), 4.17 (d,  $J$  = 14.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.86 (td,  $J$  = 9.4, 5.5 Hz, 1H), 3.59 (dd,  $J$  = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 3.45 (dd,  $J$  = 9.8, 4.9 Hz, 1H).

**实施例 64:** (1'-(苯并噻唑-6-基磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)(异二氢吡啶-1-基)甲酮(化合物 64)的制备:

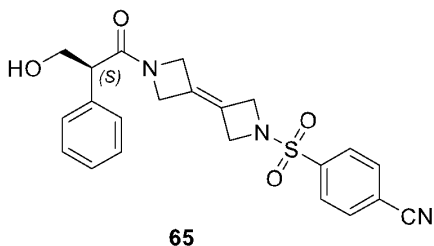


在实施例 1 的步骤 8 中用苯并[d]噻唑-6-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 2-(叔丁氧基羰基)异二氢吡啶-1-羧酸替代(*S*)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 64 的化合物 64。

MS (ESI)  $m/z$  453.1( $M+H$ ) $^+$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.69 (s, 1H), 8.82 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (dd,  $J$  = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.27 – 7.17 (m, 4H), 4.82 (m, 2H), 4.49 (m, 1H), 4.32 (m, 7H), 4.20 – 4.04 (m, 2H).

**实施例 65:** (*S*)-4-(1'-(3-羟基-2-苯丙酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基磺酰基)苯甲腈(化合物 65)的制备:

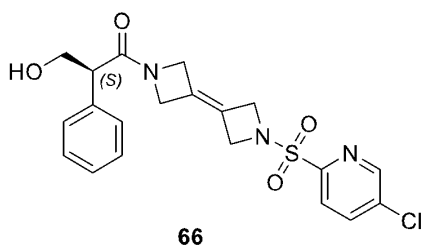


在实施例 1 的步骤 8 中用 4-氰基苯磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 65 的化合物 65。

MS (ESI)  $m/z$  424.1( $M+H$ ) $^+$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.19 – 8.13 (m, 2H), 8.03 – 7.98 (m, 2H), 7.32 – 7.18 (m, 5H), 4.79 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 4.70 (d,  $J$  = 12.5 Hz, 1H), 4.33 (d,  $J$  = 15.0 Hz, 6H), 4.19 (d,  $J$  = 14.4 Hz, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.61 (dd,  $J$  = 8.8, 5.5 Hz, 1H), 3.45 (m, 1H).

**实施例 66:** (*S*)-1-(1'-(5-氯吡啶-2-基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-3-羟基-2-苯丙烷-1-酮(化合物 66)的制备:

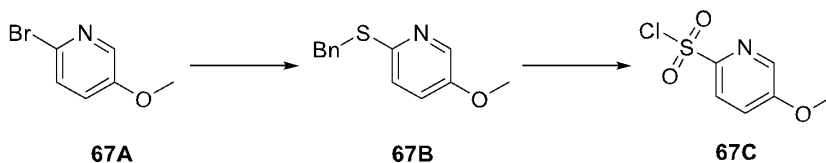
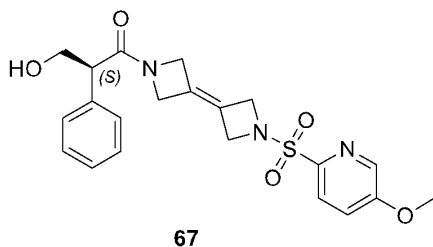


在实施例 1 的步骤 8 中用 5-氯吡啶-2-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯，采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 66 的化合物 **66**。

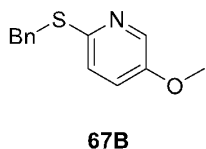
MS (ESI)  $m/z$  434.1(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.93 – 8.84 (m, 1H), 8.28 (dd,  $J$  = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.99 (dd,  $J$  = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 5H), 4.82 – 4.67 (m, 2H), 4.54 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 4H), 4.39 – 4.21 (m, 3H), 3.89 (m, 1H), 3.63 (dd,  $J$  = 8.9, 5.4 Hz, 1H), 3.46 (m, 1H).

**实施例 67:** (*S*)-3-羟基-1-(1'-((5-甲氧基吡啶-2-基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-2-苯基丙烷-1-酮(化合物 **67**)的制备:



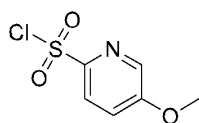
**步骤 1:** 2-(苄基硫基)-5-甲氧基吡啶(化合物 **67B**)的制备



将 2-溴-5-甲氧基吡啶 (1 g, 5.32 mmol)溶于 1,4-二氧六环溶液中，随后依次加入苄硫醇 (660 mg, 5.32 mmol)，DIPEA (1.37 g, 10.64 mmol)，Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub> (544 mg, 0.53 mmol)和 xantphos (615 mg, 1.06 mmol)。加料完毕后反应在氮气环境下置换 3 次后升温至 80℃下搅拌 16 小时。反应完全后，通过硅胶柱分离纯化得化合物 **67B**。

MS (ESI)  $m/z$  232.1(M+H)<sup>+</sup>

**步骤 2:** 5-甲氧基吡啶-2-磺酰氯(化合物 **67C**)的制备

**67C**

将 2-(苄基磺基)-5-甲氧基吡啶 (1.3 g, 5.62 mmol) 溶于乙腈中。随后依次加入乙酸 (1.69 g, 28.1 mmol), 水 (1.01 g, 56.2 mmol) 和 NCS (1.5 g, 11.24 mmol), 加料完毕后反应在室温下搅拌 16 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 **67C**。

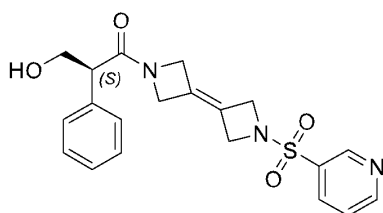
MS (ESI)  $m/z$  208.0 (M+H)<sup>+</sup>

在实施例 1 的步骤 8 中用 5-甲氧基吡啶-2-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 67 的化合物 **67**。

MS (ESI)  $m/z$  430.1 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.48 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H), 7.94 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.33 – 7.20 (m, 5H), 4.80 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 4.72 (d,  $J$  = 12.8 Hz, 1H), 4.54 – 4.42 (m, 4H), 4.41 – 4.27 (m, 2H), 4.25 – 4.16 (m, 1H), 3.93 (s, 4H), 3.62 (m, 1H), 3.46 (m, 1H).

**实施例 68:** (*S*)-3-羟基-2-苯基-1-(1'-(吡啶-3-基磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)丙烷-1-酮(化合物 **68**)的制备:

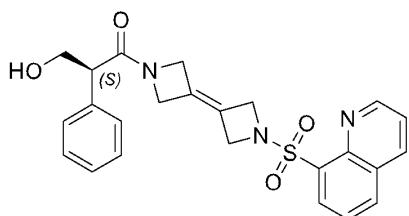
**68**

在实施例 1 的步骤 8 中用吡啶-3-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 68 的化合物 **68**。

MS (ESI)  $m/z$  400.1 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.99 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 8.92 (dd,  $J$  = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.72 (dd,  $J$  = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 7.33 – 7.18 (m, 5H), 4.76 – 4.64 (m, 1H), 4.44 – 4.25 (m, 6H), 4.19 (d,  $J$  = 13.4 Hz, 1H), 3.88 (t,  $J$  = 9.5 Hz, 1H), 3.61 (dd,  $J$  = 8.8, 5.5 Hz, 1H), 3.45 (dd,  $J$  = 10.1, 5.5 Hz, 2H).

**实施例 69:** (*S*)-3-羟基-2-苯基-1-(1'-(喹啉-8-基磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)丙烷-1-酮(化合物 **69**)的制备:

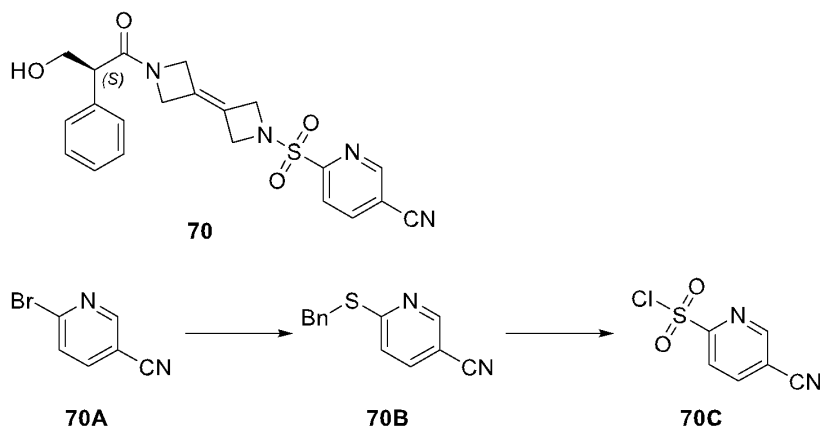
**69**

在实施例 1 的步骤 8 中用喹啉-8-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 69 的化合物 **69**。

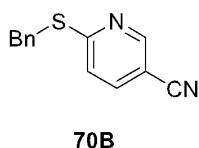
MS (ESI)  $m/z$  450.1(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.08 (dd,  $J$  = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.56 (dd,  $J$  = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.35 (m, 2H), 7.78 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J$  = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.33 – 7.19 (m, 5H), 4.92 – 4.59 (m, 6H), 4.40 – 4.28 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.89 (t,  $J$  = 9.5 Hz, 1H), 3.62 (dd,  $J$  = 8.8, 5.5 Hz, 1H), 3.46 (dd,  $J$  = 10.1, 5.5 Hz, 1H).

**实施例 70:** (S)-6-((1'-(3-羟基-2-苯基丙酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)磺酰基)烟腈(化合物 70)的制备:



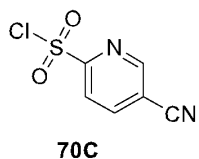
**步骤 1:** 6-(苄硫基)烟腈(化合物 70B)的制备



将 2-溴-5-氰基吡啶 (2 g, 14.44 mmol)溶于 DMF 中, 随后依次加入苄硫醇 (1.79 g, 14.44 mmol)和碳酸铯 (5.65 g, 17.33 mmol)。加料完毕后反应升温至 60℃下搅拌 6 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 70B。

MS (ESI)  $m/z$  227.1 (M+H)<sup>+</sup>

**步骤 2:** 5-氰基吡啶-2-磺酰氯(化合物 70C)的制备



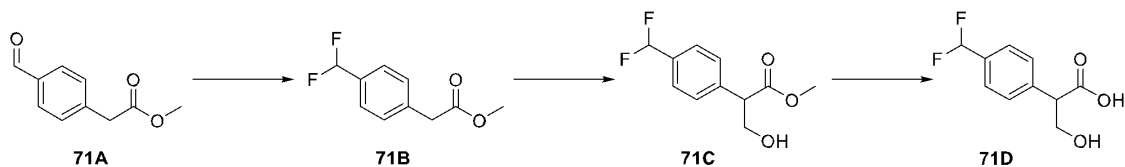
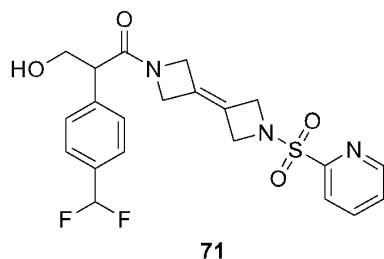
将 6-(苄硫基)烟腈 (1 g, 4.42 mmol)溶于二氯甲烷和水的混合溶液中。将反应体系降温至 0℃后缓慢滴加浓盐酸, 滴加完毕后反应在 0℃下搅拌 10 分钟后缓慢滴加次氯酸钠水溶液。滴加完毕后保持反应体系在 0℃下搅拌 10 分钟后快速的分液。有机相直接进行下一步反应。

在实施例 1 的步骤 8 中用 5-氰基吡啶-2-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 70 的化合物 70。

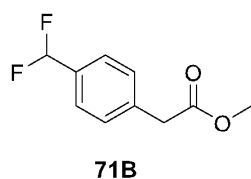
MS (ESI)  $m/z$  425.1 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.25 (dd,  $J = 2.1, 0.9$  Hz, 1H), 8.67 (dd,  $J = 8.2, 2.1$  Hz, 1H), 8.14 (dd,  $J = 8.1, 0.9$  Hz, 1H), 7.33 – 7.20 (m, 5H), 4.80 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.63 – 4.52 (m, 4H), 4.34 (dd,  $J = 21.7, 8.2$  Hz, 2H), 4.27 – 4.18 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.63 (dd,  $J = 8.9, 5.5$  Hz, 1H), 3.47 (m, 1H).

**实施例 71:** 2-(4-(二氟甲基)苯基)-3-羟基-1-(1'-(吡啶-2-基磺酰基)-1',4'-二氢-2H,2'H-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4H)-基)丙-1-酮(化合物 71)的制备:



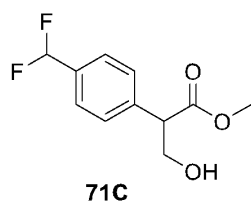
**步骤 1:** 2-(4-(二氟甲基)苯基)乙酸甲酯(化合物 71B)的制备



向二氯甲烷 (10.0 mL) 中的 2-(4-甲酰基苯基)乙酸甲酯 (2.0 g, 11.22 mmol) 溶液中添加二乙胺基三氟化硫 (3.62 g, 22.45 mmol), 将混合物在氮气保护下 50℃ 搅拌 3 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 71B。

MS (ESI)  $m/z$  201.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

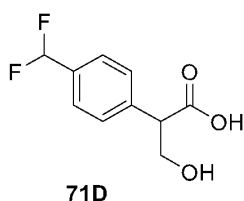
**步骤 2:** 2-(4-(二氟甲基)苯基)-3-羟基丙酸甲酯(化合物 71C)的制备



将 2-(4-(二氟甲基)苯基)乙酸甲酯 (1.5 g, 7.49 mmol) 溶于二甲基亚砜 (10.0 mL), 随后加入多聚甲醛 (681.13 mg, 7.57 mmol), 后缓慢加入甲醇钠溶液 (136.23 mg, 756.81  $\mu\text{mol}$ , 30% 纯度)。反应液在室温下反应 3 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 71C。

MS (ESI)  $m/z$  231.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

**步骤 3:** 2-(4-(二氟甲基)苯基)-3-羟基丙酸(化合物 71D)的制备



将 2-[4-(二氟甲基)苯基]-3-羟基-丙酸甲酯 (300 mg, 1.30 mmol) 溶于水 (3.0 mL)、甲醇 (3.0 mL) 和四氢呋喃 (3.0 mL) 的混合溶液中, 随后加入氢氧化锂 (156.05 mg, 6.52 mmol)。将混合物在 50℃ 搅拌 3 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 **71D**。

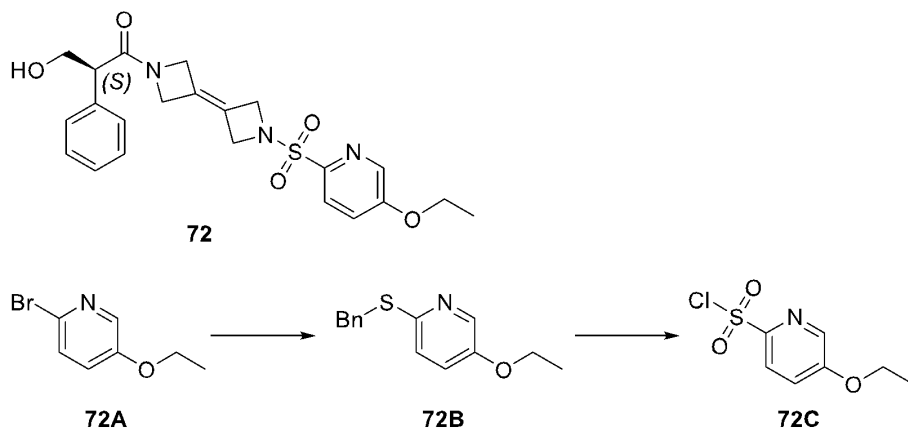
MS (ESI)  $m/z$  217.0 (M+H)<sup>+</sup>

在实施例 1 的步骤 8 中用吡啶-2-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 2-(4-(二氟甲基)苯基)-3-羟基丙酸替代 (*S*)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 71 的化合物 **71**。

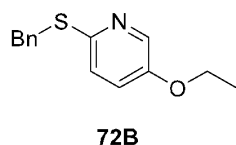
MS (ESI)  $m/z$  450.0 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.80 (s, 1H), 8.17-8.13 (t, 1H), 7.98-7.97 (m, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.51-7.49 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 7.42-7.40 (m, *J*=6.8 Hz, 2H), 7.113-6.85 (t, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.75-4.72 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 4.54 (s, 4H), 4.40-4.19 (m, 3H), 3.88 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.49 (s, 1H).

**实施例 72:** (*S*)-1-(1'-((5-乙氧基吡啶-2-基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-3-羟基-2-苯基丙烷-1-酮(化合物 **72**)的制备:



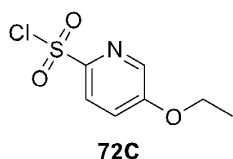
**步骤 1:** 2-(苄基硫基)-5-乙氧基吡啶(化合物 **72B**)的制备



将 2-溴-5-乙氧基吡啶 (2 g, 9.9 mmol) 溶于 1,4-二氧六环溶液中, 随后依次加入苄硫醇 (1.23 g, 9.9 mmol), DIPEA (3.28 mL, 19.8 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub> (1.02 g, 0.99 mmol) 和 xantphos (1.15 g, 1.98 mmol)。加料完毕后反应在氮气环境下置换 3 次后升温至 80℃ 下搅拌 16 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 **72B**。

MS (ESI)  $m/z$  246.1 (M+H)<sup>+</sup>

步骤 2: 5-乙氧基吡啶-2-磺酰氯(化合物 72C)的制备



将 2-(苄基磺基)-5-乙氧基吡啶 (2.3 g, 9.37 mmol) 溶于乙腈中。随后依次加入乙酸 (2.81 g, 46.85 mmol), 水 (1.69 g, 93.7 mmol) 和 1,3-二氯咪唑烷-2,4-二酮 (3.69 g, 18.74 mmol), 加料完毕后反应在室温下搅拌 16 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 72C。

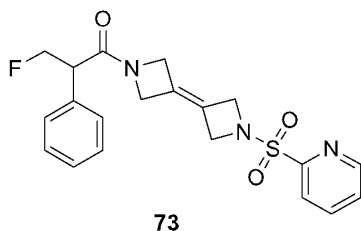
MS (ESI)  $m/z$  221.9 (M+H)<sup>+</sup>

在实施例 1 的步骤 8 中用 5-乙氧基吡啶-2-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 72 的化合物 72。

MS (ESI)  $m/z$  444.1 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.46 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 7.92 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J$  = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.39 – 7.11 (m, 5H), 4.80 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 4.72 (d,  $J$  = 13.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 4H), 4.40 – 4.26 (m, 2H), 4.22 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 3.89 (m, 1H), 3.62 (dd,  $J$  = 8.9, 5.5 Hz, 1H), 3.46 (m, 1H), 1.37 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 3H).

实施例 73: 3-氟-2-苯基-1-(1'-(吡啶-2-基磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)丙-1-酮(化合物 73)的制备:

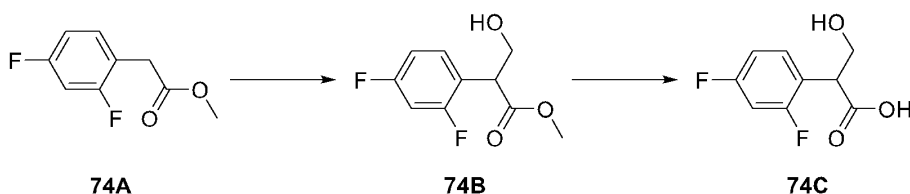
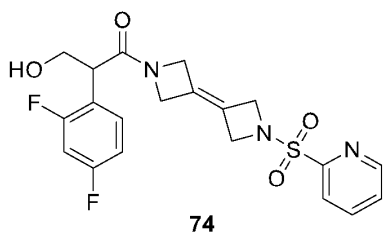


在实施例 1 的步骤 8 中用吡啶-2-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 3-氟-2-苯基丙酸替代(*S*)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 73 的化合物 73。

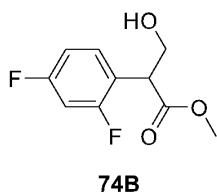
MS (ESI)  $m/z$  402.1 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.79-8.78 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.17-8.12 (m, 1H), 7.98-7.96 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 3H), 4.89-4.72 (m, 2H), 4.56-4.52 (m, 4H), 4.44-4.21 (m, 4H), 4.06-3.99 (m, 1H)

实施例 74: 2-(2,4-二氟苯基)-3-羟基-1-(1'-(吡啶-2-基磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)丙-1-酮(化合物 74)的制备:



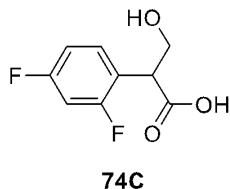
**步骤 1:** 2-(2,4-二氟苯基)-3-羟基丙酸甲酯(化合物 **74B**)的制备



将 2-(2,4-二氟苯基)乙酸甲酯 (0.8 g, 4.30 mmol)和多聚甲醛 (387.1 mg, 4.30 mmol)溶于二甲基亚砜 (5.0 mL), 随后加入甲醇钠 (77.4 mg, 0.43 mmol, 30%)。反应液在室温下反应 4 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 **74B**。

MS (ESI)  $m/z$  217.2 (M+H)<sup>+</sup>

**步骤 2:** 2-(2,4-二氟苯基)-3-羟基丙酸(化合物 **74C**)的制备



将 2-(2,4-二氟苯基)-3-羟基丙酸甲酯 (440.0 mg, 2.04 mmol)溶于甲醇(15.0 mL)和水(10.0 mL)中, 随后加入氢氧化钠(162.8 mg, 4.07 mmol), 反应液在 50℃搅拌 3 小时。反应完全后, 反应液用 1N 盐酸调 pH 至 2, 用二氯甲烷 (50 mL\*3)萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。浓缩后直接用于下一步反应。

在实施例 1 的步骤 8 中用吡啶-2-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 2-(2,4-二氟苯基)-3-羟基丙酸替代(*S*)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 74 的化合物 **74**。

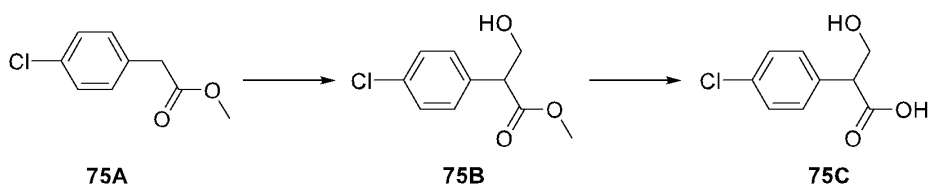
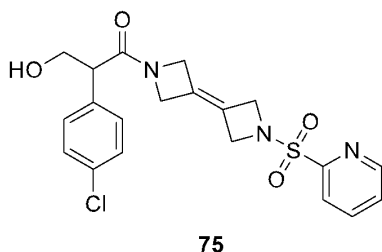
MS (ESI)  $m/z$  436.1(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.81-8.80 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 8.18-8.13 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.99-7.97 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.77-7.74 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 1H), 7.45-7.39 (q,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.23-7.17

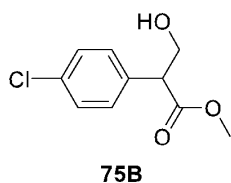


(t,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 7.07-7.02 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.92-4.89 (m, 1H), 4.74-4.71 (m, 1H), 4.60-4.48 (m, 4H), 4.40-4.19 (m, 3H), 3.92-3.82 (m, 2H), 3.55-3.48 (m, 1H)

**实施例 75:** 2-(4-氯苯基)-3-羟基-1-(1'-(吡啶-2-基磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)丙-1-酮(化合物 75)的制备:



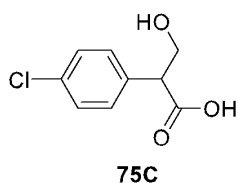
**步骤 1:** 2-(4-氯苯基)-3-羟基丙酸甲酯(化合物 75B)的制备



将 2-(4-氯苯基)乙酸甲酯 (2.0 g, 10.83 mmol)和多聚甲醛 (975.9 mg, 10.83 mmol)溶于二甲基亚砜(50.0 mL), 随后加入甲醇钠 (195.1 mg, 1.08 mmol, 30%)。反应液在室温下反应 4 小时。反应完全后, 反应液加水稀释, 水相用乙酸乙酯 (50 mL\*3)萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 75B。

MS (ESI)  $m/z$  215.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**步骤 2:** 2-(4-氯苯基)-3-羟基丙酸(化合物 75C)的制备



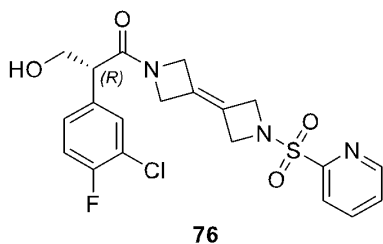
将 2-(4-氯苯基)-3-羟基丙酸甲酯 (1.3 g, 6.06 mmol)溶于甲醇 (45.0 mL)和水 (30.0 mL)中, 随后加入氢氧化钠 (484.5 mg, 12.11 mmol), 反应液在 50℃搅拌 3 小时。反应完全后, 反应液用 1N 盐酸调 pH 至 2, 用乙酸乙酯 (50 mL\*3)萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。浓缩后直接用于下一步反应。

在实施例 1 的步骤 8 中用吡啶-2-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 2-(4-氯苯基)-3-羟基丙酸替代(*S*)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 75 的化合物 75。

MS (ESI)  $m/z$  434.1( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.81-8.80 (m, 1H), 8.17-8.12 (m, 1H), 7.99-7.97 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 2H), 4.86-4.83 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 4.73-4.20 (m, 8H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.49-3.44 (m, 1H)

**实施例 76:** (*R*)-2-(3-氯-4-氟苯基)-3-羟基-1-(1'-(吡啶-2-基磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)丙-1-酮(化合物 76)的制备:

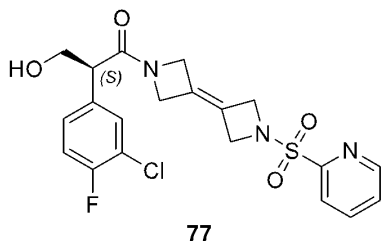


在实施例 1 的步骤 8 中用吡啶-2-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 2-(3-氯-4-氟苯基)-3-羟基丙酸替代(*S*)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法后用手性分离得到实施例 76 的化合物 76。

MS (ESI)  $m/z$  452.1( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.82-8.81 (m, 1H), 8.19-8.14 (m, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 4.94-4.87 (m, 1H), 4.78-4.40 (m, 6H), 4.38-4.19 (m, 2H), 3.87-3.77 (m, 2H), 3.55-3.43 (m, 1H).

**实施例 77:** (*S*)-2-(3-氯-4-氟苯基)-3-羟基-1-(1'-(吡啶-2-基磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)丙-1-酮(化合物 77)的制备:

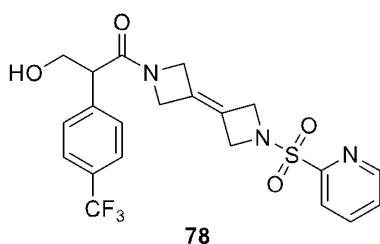


在实施例 1 的步骤 8 中用吡啶-2-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 2-(3-氯-4-氟苯基)-3-羟基丙酸替代(*S*)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法后用手性分离得到实施例 77 的化合物 77。

MS (ESI)  $m/z$  452.1( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.82-8.81 (m, 1H), 8.19-8.14 (m, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 4.94-4.87 (m, 1H), 4.78-4.40 (m, 6H), 4.38-4.19 (m, 2H), 3.87-3.77 (m, 2H), 3.55-3.43 (m, 1H).

**实施例 78:** 3-羟基-1-(1'-(吡啶-2-基磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)丙-1-酮(化合物 78)的制备:

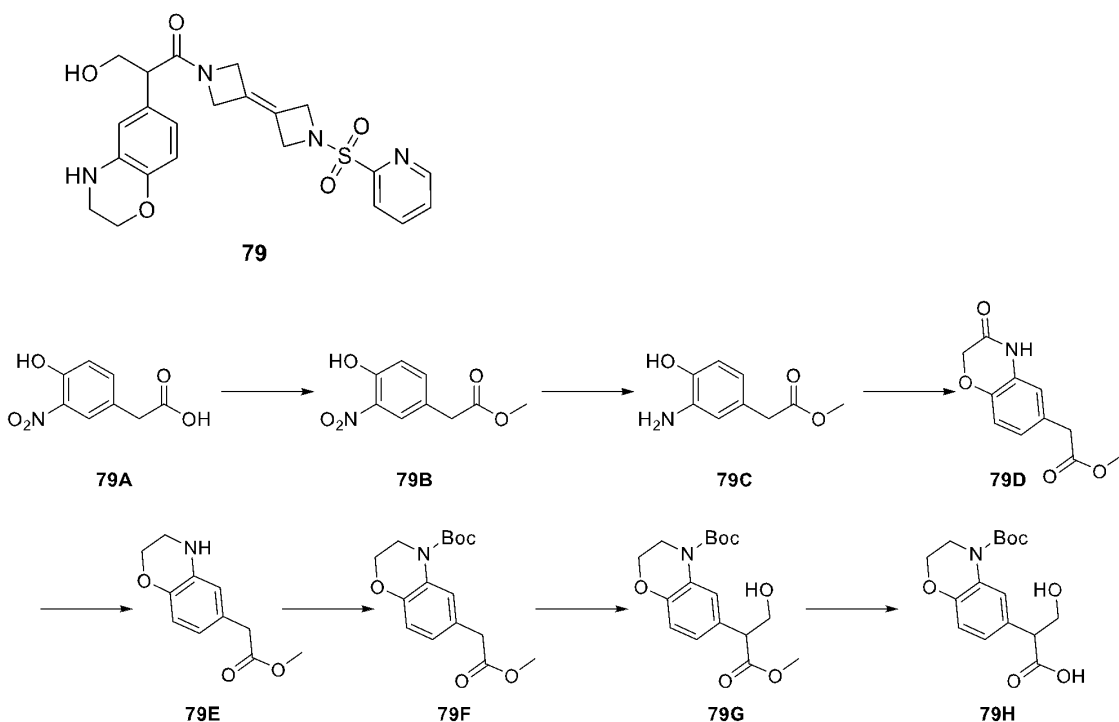


在实施例 1 的步骤 8 中用吡啶-2-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 3-羟基-2-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸替代(*S*)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 78 的化合物 **78**。

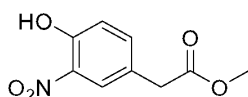
MS (ESI)  $m/z$  468.1(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.81-8.79 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 8.18-8.13 (m, 1H), 7.99-7.97 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.67-7.65 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.52-7.50 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 4.76-4.73 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 1H), 4.54 (s, 4H), 4.43-4.39 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 1H), 4.34-4.31 (d,  $J$  = 13.7 Hz, 1H), 4.24-4.21 (d,  $J$  = 12.9 Hz, 1H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.54-3.50 (m, 1H), 2.67-2.65 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H)

**实施例 79:** 2-(3,4-二氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]恶嗪-6-基)-3-羟基-1-(1'-(吡啶-2-基磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)丙-1-酮(化合物 **79**)的制备:



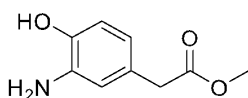
**步骤 1:** 2-(4-羟基-3-硝基苯基)乙酸甲酯(化合物 **79B**)的制备

**79B**

将 2-(4-羟基-3-硝基苯基)乙酸 (5.0 g, 25.36 mmol) 溶于无水甲醇 (100 mL), 随后缓慢加入氯化亚砷 (6.03 g, 50.72 mmol)。反应液在室温下反应 3 小时。反应完全后, 反应液加水稀释, 水相用乙酸乙酯(100 mL\*3)萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。通过硅胶柱分离纯化得化合物 **79B**。

MS (ESI)  $m/z$  212.1 (M+H)<sup>+</sup>

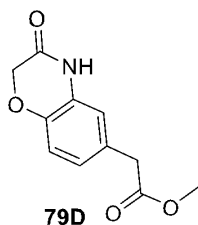
**步骤 2:** 2-(3-氨基-4-羟基苯基)乙酸甲酯(化合物 **79C**)的制备

**79C**

将 2-(4-羟基-3-硝基苯基)乙酸甲酯 (4.7 g, 22.3 mmol) 溶于无水乙醇 (100.0 mL) 中, 随后加入钯碳 (470 mg, 2.23 mmol), 反应液在室温下搅拌 16 小时。反应完全后, 反应液加水稀释, 水相用乙酸乙酯 (100 mL\*3) 萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。通过硅胶柱分离纯化得化合物 **79C**。

MS (ESI)  $m/z$  182.1 (M+H)<sup>+</sup>

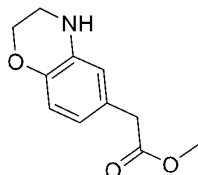
**步骤 3:** 2-(3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)乙酸甲酯(化合物 **79D**)的制备

**79D**

将 2-(4-氟-2-甲氧基苯基)丙烯酸甲酯 (3.5 g, 19.3 mmol) 溶于乙酸乙酯 (100 mL) 和水 (100 mL) 中, 随后加入碳酸钠 (4.19 g, 38.6 mmol), 2-氯乙酰氯 (2.16 g, 19.3 mmol) 反应液在室温搅拌 4 小时。反应完全后, 用乙酸乙酯 (200 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 **79D**。

MS (ESI)  $m/z$  222.1 (M+H)<sup>+</sup>

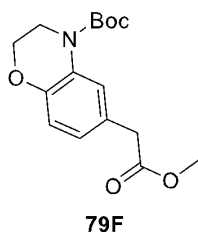
**步骤 4:** 2-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)乙酸甲酯(化合物 **79E**)的制备

**79E**

将 2-(3-氧代-3,4-二氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-6-基)乙酸甲酯 (2.4 g, 10.9 mmol)溶于四氢呋喃 (100.0 mL)中, 随后加入硼烷的四氢呋喃溶液 (1.87 g, 21.7 mmol), 反应液在 60℃搅拌 12 小时。反应完全后, 反应液加水稀释, 水相用乙酸乙酯(100mL\*3)萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。通过硅胶柱分离纯化得化合物 **79E**。

MS (ESI)  $m/z$  208.1 (M+H)<sup>+</sup>

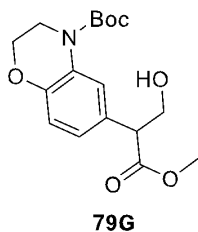
**步骤 5:** 6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2,3-二氢-4*H*-苯并[*b*][1,4]恶嗪-4-羧酸叔丁酯(化合物 **79F**)的制备



将 2-(3,4-二氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-6-基)乙酸甲酯 (1.2 g, 5.45 mmol)溶于二氯甲烷中(100 mL), 随后加入三乙胺 (1.18 g, 10.9 mmol), 4-二甲氨基吡啶 (662.7 mg, 5.45 mmol), 反应体系降至 0℃, 二碳酸二叔丁酯 (1.77 g, 8.14 mmol)缓慢加入体系, 反应液在室温搅拌 16 小时。反应完全后, 反应液加水稀释, 水相用乙酸乙酯 (100 mL\*3)萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。通过硅胶柱分离纯化得化合物 **79F**。

MS (ESI)  $m/z$  308.1 (M+H)<sup>+</sup>

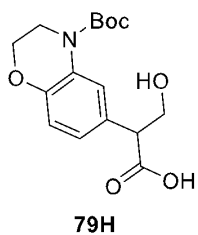
**步骤 6:** 6-(3-羟基-1-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)-2,3-二氢-4*H*-苯并[*b*][1,4]恶嗪-4-羧酸叔丁酯(化合物 **79G**)的制备



将 6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-4(3*H*)-羧酸叔丁酯 (576 mg, 1.87 mmol)和多聚甲醛 (168.9 mg, 1.87mmol)溶于二甲基亚砜 (50.0 mL), 随后加入甲醇钠 (10.1 mg, 0.19 mmol)。反应液在室温下反应 4 小时。反应完全后, 反应液加水稀释, 水相用乙酸乙酯(10 mL\*3)萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。通过硅胶柱分离纯化得化合物 **79F**。

MS (ESI)  $m/z$  338.4 (M+H)<sup>+</sup>

**步骤 7:** 2-(4-(叔丁氧羰基)-3,4-二氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]恶嗪-6-基)-3-羟基丙酸(化合物 **79H**)的制备



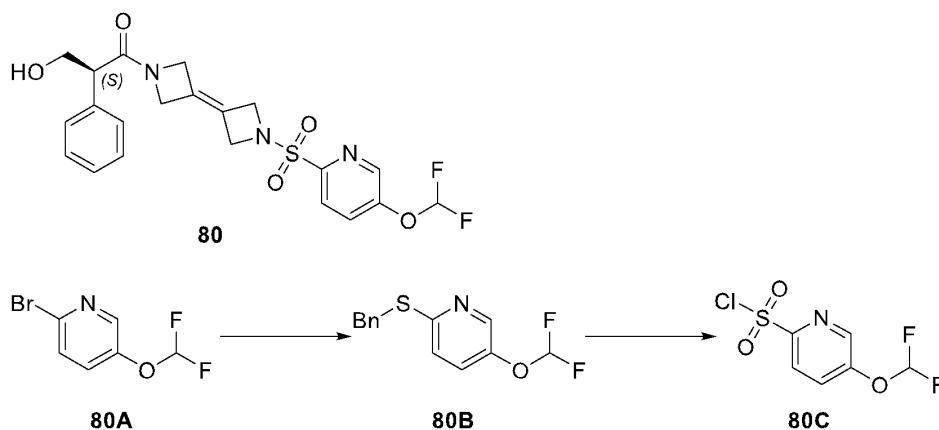
将 3-羟基-2-(萘-2-基)丙酸甲酯 (235.0 mg, 0.69 mmol) 溶于无水甲醇 (60.0 mL) 和水 (40.0 mL) 中, 随后加入氢氧化钠 (27.8 mg, 0.69 mmol), 反应液在室温搅拌 5 小时。反应完全后, 反应液用 1N 盐酸调 pH 至 2, 用二氯甲烷 (100 mL\*3) 萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。浓缩得黄色油状化合物直接用于下一步反应。

在实施例 1 的步骤 8 中用吡啶-2-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 2-(4-(叔丁氧羰基)-3,4-二氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]恶嗪-6-基)-3-羟基丙酸替代(*S*)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 79 的化合物 79。

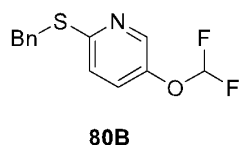
MS (ESI)  $m/z$  457.2(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.82-8.81 (m, 1H), 8.17-8.14(m, 1H), 8.00-7.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 6.55-6.31 (m, 3H), 5.75 (s, 1H), 4.70-4.67 (m, 2H), 4.55 (s, 4H), 4.33-4.20 (m, 3H), 4.08-4.06 (m, 2H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.41-3.38 (m, 2H), 3.24 (s, 2H)

**实施例 80:** (*S*)-1-(1'-((5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-3-羟基-2-苯基丙烷-1-酮(化合物 80)的制备:



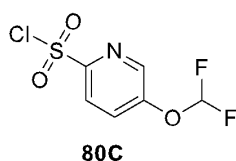
**步骤 1:** 2-(苄硫基)-5-(二氟甲氧基)吡啶(化合物 80B)的制备



将 2-溴-5-二氟甲氧基吡啶 (2 g, 8.93 mmol) 溶于 1,4-二氧六环溶液中, 随后依次加入苄硫醇 (1.11 g, 8.93 mmol), DIPEA (2.31 g, 17.86 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub> (913 mg, 0.89 mmol) 和 xantphos (1.03 g, 1.79 mmol)。加料完毕后反应在氮气环境下置换 3 次后升温至 80° C 下搅拌 16 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 80B。

MS (ESI)  $m/z$  268.1 (M+H)<sup>+</sup>

**步骤 2:** 5-(二氟甲氧基)吡啶-2-磺酰氯(化合物 80C)的制备



将 2-(苄基磺基)-5-二氟甲氧基吡啶 (1.0 g, 3.74 mmol) 溶于乙腈中。随后依次加入乙酸 (1.12 g, 18.71 mmol), 水 (674 mg, 37.41 mmol) 和 1,3-二氯-5,5-二甲基海因 (1.47 g, 7.48 mmol), 加料完毕后反应在室温下搅拌 16 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 **80C**。

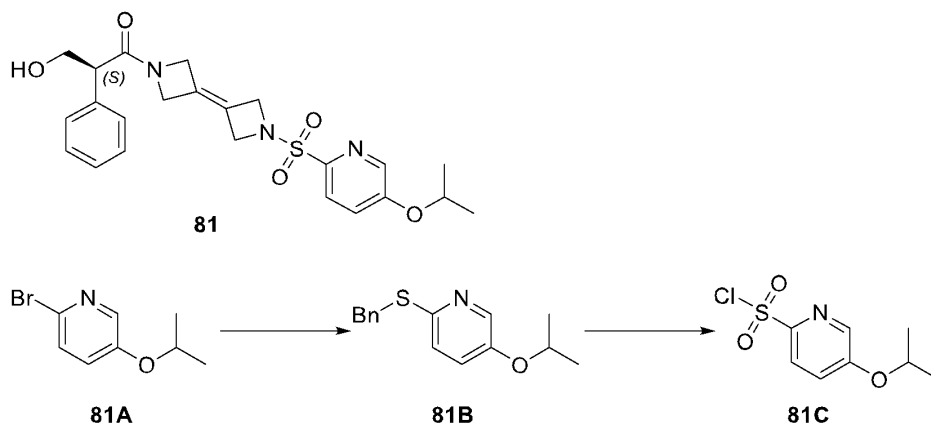
MS (ESI)  $m/z$  244.0 (M+H)<sup>+</sup>

在实施例 1 的步骤 8 中用 5-(二氟甲氧基)吡啶-2-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 80 的化合物 **80**。

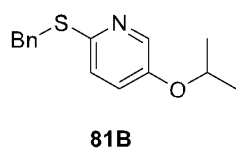
MS (ESI)  $m/z$  466.1 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.71 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 8.07 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.95 (dd,  $J$  = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.34 – 7.19 (m, 5H), 4.80 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 4.73 (d,  $J$  = 13.3 Hz, 1H), 4.53 (s, 4H), 4.42 – 4.27 (m, 2H), 4.22 (d,  $J$  = 15.0 Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.63 (dd,  $J$  = 8.8, 5.5 Hz, 1H), 3.46 (m, 1H)。

**实施例 81:** (S)-3-羟基-1-(1'-((5-异丙氧基吡啶-2-基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-2-苯基丙烷-1-酮(化合物 **81**)的制备:



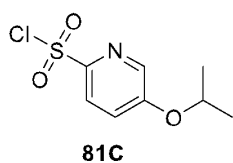
**步骤 1:** 2-(苄基磺基)-5-异丙氧基吡啶(化合物 **81B**)的制备



将 2-溴-5-异丙氧基吡啶 (2 g, 9.26 mmol) 溶于 1,4-二氧六环溶液中, 随后依次加入苄硫醇 (1.15 g, 9.26 mmol), DIPEA (2.39 g, 18.51 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub> (947 mg, 0.93 mmol) 和 xantphos (1.07 g, 1.85 mmol)。加料完毕后反应在氮气环境下置换 3 次后升温至 80°C 下搅拌 16 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 **81B**。

MS (ESI)  $m/z$  260.1 (M+H)<sup>+</sup>

**步骤 2:** 5-异丙氧基吡啶-2-磺酰氯(化合物 **81C**)的制备



将 2-(苄基磺基)-5-异丙氧基吡啶 (1.0 g, 3.86 mmol) 溶于乙腈中。随后依次加入乙酸 (1.16 g, 19.28 mmol), 水 (695 mg, 38.56 mmol) 和 1,3-二氯-5,5-二甲基海因 (1.52 g, 7.71 mmol), 加料完毕后反应在室温下搅拌 16 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 **81C**。

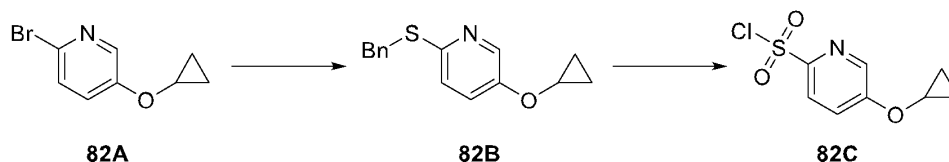
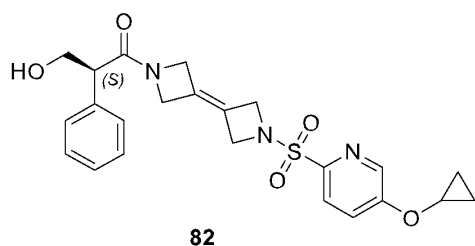
MS (ESI)  $m/z$  236.0(M+H)<sup>+</sup>

在实施例 1 的步骤 8 中用 5-异丙氧基吡啶-2-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 81 的化合物 **81**。

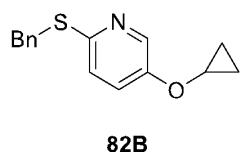
MS (ESI)  $m/z$  458.2(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.42 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 7.90 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J$  = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.26 (m, 5H), 4.82 (m, 2H), 4.72 (d,  $J$  = 13.3 Hz, 1H), 4.47 (s, 4H), 4.42 – 4.26 (m, 2H), 4.21 (d,  $J$  = 14.6 Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.62 (dd,  $J$  = 8.9, 5.5 Hz, 1H), 3.46 (m, 1H), 1.32 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 6H).

**实施例 82:** (S)-1-(1'-((5-环丙氧基吡啶-2-基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-3-羟基-2-苯基丙烷-1-酮(化合物 **82**)的制备:



**步骤 1:** 2-(苄基磺基)-5-环丙氧基吡啶(化合物 **82B**)的制备

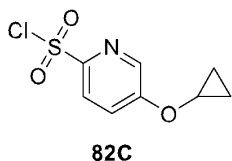


将 2-溴-5-环丙氧基吡啶 (3.98 g, 18.59 mmol) 溶于 1,4-二氧六环溶液中, 随后依次加入苄硫醇 (2.31 g, 18.59 mmol), DIPEA (7.21 g, 55.77 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub> (1.92 g, 1.86 mmol) 和 xantphos (2.15 g, 3.72 mmol)。加料完毕后反应在氮气环境下置换 3 次后升温至 80℃ 下搅拌 16 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 **82B**。

MS (ESI)  $m/z$  258.1 (M+H)<sup>+</sup>

**步骤 2:** 5-环丙氧基吡啶-2-磺酰氯(化合物 **82C**)的制备





将 2-(苄基磺基)-5-环丙氧基吡啶 (2.0 g, 7.78 mmol) 溶于乙腈中。随后依次加入乙酸 (2.33 g, 38.9 mmol), 水 (1.40 g, 77.8 mmol) 和 1,3-二氯咪唑烷-2,4-二酮 (3.06 g, 15.56 mmol), 加料完毕后反应在室温下搅拌 16 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 **82C**。

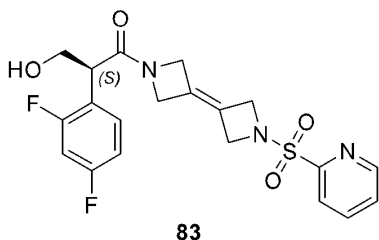
MS (ESI)  $m/z$  233.9 (M+H)<sup>+</sup>

在实施例 1 的步骤 8 中用 5-环丙氧基吡啶-2-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 采用与实施例 1 相同的制备方法得到实施例 82 的化合物 **82**。

MS (ESI)  $m/z$  456.2 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  8.46 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 7.93 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J$  = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 3H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 4.50 (d,  $J$  = 29.8 Hz, 7H), 4.19 – 3.92 (m, 2H), 3.86 (m,  $J$  = 6.4, 2.9 Hz, 1H), 3.71 (dd,  $J$  = 11.2, 4.4 Hz, 1H), 3.65 (dd,  $J$  = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 0.97 – 0.79 (m, 4H).

**实施例 83:** (*S*)-2-(2,4-二氟苯基)-3-羟基-1-(1'-(吡啶-2-基磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)丙-1-酮(化合物 **83**)的制备:

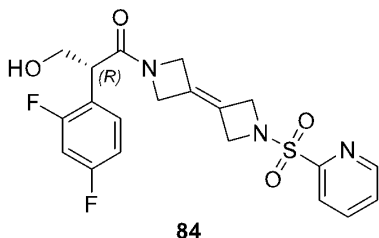


在实施例 1 的步骤 8 中用吡啶-2-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 2-(2,4-二氟苯基)-3-羟基丙酸替代(*S*)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法分离后通过手性分离得到实施例 83 的化合物 **83**。

MS (ESI)  $m/z$  436.1 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.81-8.80 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 8.18-8.13 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.99-7.97 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.77-7.74 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 1H), 7.45-7.39 (q,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.23-7.17 (t,  $J$  = 9.8 Hz, 1H), 7.07-7.02 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 4.92-4.89 (m, 1H), 4.74-4.71 (m, 1H), 4.60-4.48 (m, 4H), 4.40-4.19 (m, 3H), 3.92-3.82 (m, 2H), 3.55-3.48 (m, 1H)

**实施例 84:** (*R*)-2-(2,4-二氟苯基)-3-羟基-1-(1'-(吡啶-2-基磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)丙-1-酮(化合物 **84**)的制备:

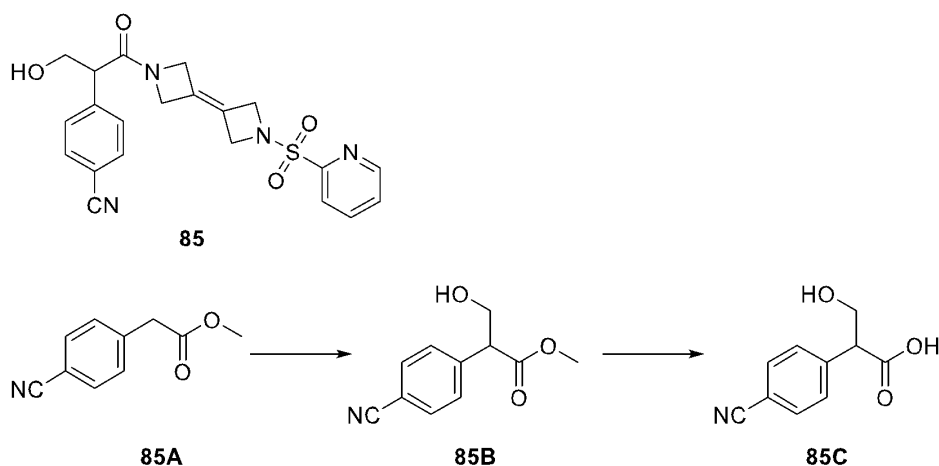


在实施例 1 的步骤 8 中用吡啶-2-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 2-(2,4-二氟苯基)-3-羟基丙酸替代(*S*)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法分离后通过手性分离得到实施例 84 的化合物 **84**。

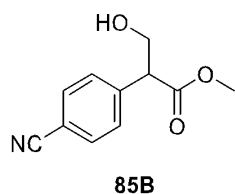
MS (ESI)  $m/z$  436.1( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.81-8.80 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 8.18-8.13 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.99-7.97 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.77-7.74 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 1H), 7.45-7.39 (q,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.23-7.17 (t,  $J$  = 9.8 Hz, 1H), 7.07-7.02 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 4.92-4.89 (m, 1H), 4.74-4.71 (m, 1H), 4.60-4.48 (m, 4H), 4.40-4.19 (m, 3H), 3.92-3.82 (m, 2H), 3.55-3.48 (m, 1H)

**实施例 85:** 4-(3-羟基-1-氧代-1-(1'-(吡啶-2-基磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)丙-2-基)苯甲腈(化合物 **85**)的制备:



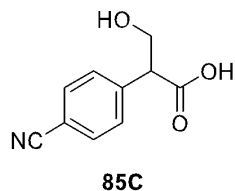
**步骤 1:** 2-(4-氰基苯基)-3-羟基丙酸甲酯(化合物 **85B**)的制备



将 2-(4-氰基苯基)乙酸甲酯 (1.0 g, 5.71 mmol), 多聚甲醛 (257 mg, 2.85 mmol)和碳酸氢钠 (14 mg, 0.17 mmol)溶于二甲基亚砜溶液 (10 mL)中, 加料完成后将反应体系置于室温下搅拌 3 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 **85B**。

MS (ESI)  $m/z$  206.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**步骤 2:** 2-(4-氰基苯基)-3-羟基丙酸(化合物 **85C**)的制备



将 3-羟基-2-(4-氰基苯基)丙酸甲酯 (0.2 g, 0.97 mmol) 和氢氧化锂一水合物 (82 mg, 1.95 mmol) 溶于甲醇 (3.0 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶液中, 加毕反应体系置于室温下搅拌过夜。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 **85C**。

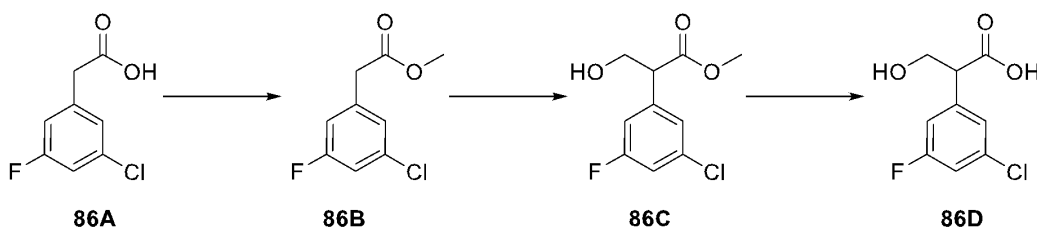
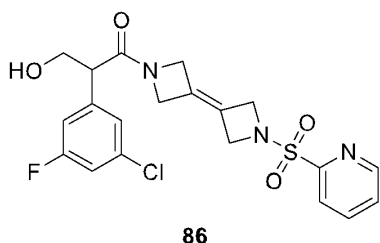
MS (ESI)  $m/z$  192.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

在实施例 1 的步骤 8 中用吡啶-2-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 2-(4-氰基苯基)-3-羟基丙酸替代(*S*)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法分离得到实施例 85 的化合物 **85**。

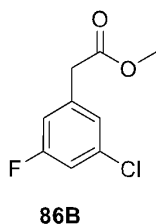
MS (ESI)  $m/z$  425.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.82-8.81 (m, 1H), 8.17-8.14 (t,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 8.00-7.98 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 7.79-7.77 (m, 3H), 7.51-7.48 (d,  $J = 1.2$  Hz, 2H), 4.94-4.92 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 4.75-4.72 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 4.55-4.25 (m, 6H), 3.91-3.81 (m, 1H), 3.79-3.77 (t,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 3.56-3.38 (m, 2H)。

**实施例 86:** 2-(3-氯-5-氟苯基)-3-羟基-1-(1'-(吡啶-2-基磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)丙-1-酮(化合物 **86**)的制备:



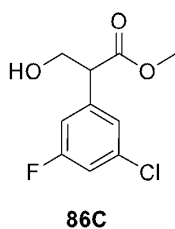
**步骤 1:** 2-(3-氯-5-氟苯基)乙酸甲酯(化合物 **86B**)的制备



将 2-(3-氯-5-氟苯基)乙酸 (1 g, 5.30 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 中, 随后 0℃ 下加入氯化亚砷 (1.25 g, 10.59 mmol), 加料完成后将反应体系置于氮气氛围 60℃ 搅拌 3 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 **86B**。

MS (ESI)  $m/z$  201.2 ( $M-H$ )<sup>-</sup>

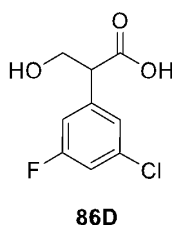
**步骤 2:** 2-(3-氯-5-氟苯基)-3-羟基丙酸甲酯(化合物 **86C**)的制备



将 2-(3-氯-5-氟苯基)乙酸甲酯 (1.01 g, 4.98 mmol) 溶于二甲基亚砜 (10 mL) 中, 随后室温下加入甲醇钠 (90 mg, 500.00  $\mu$ mol) 和多聚甲醛 (220 mg, 2.44 mmol), 加料完成后将反应体系置于氮气氛围室温搅拌 1 小时, 反应液用加水稀释, 水相用乙酸乙酯 (10.0 mL\*3) 萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 **86C**。

MS (ESI)  $m/z$  233.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**步骤 3:** 2-(3-氯-5-氟苯基)-3-羟基丙酸(化合物 **86D**)的制备



将 2-(3-氯-5-氟苯基)-3-羟基丙酸甲酯 (200 mg, 859.71  $\mu$ mol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 和水 (3 mL) 中, 在室温下加入氢氧化锂 (72 mg, 1.71 mmol), 加料完成后将反应体系置于氮气氛围室温搅拌 2 小时, 反应结束后, 反应液浓缩并用 1N 盐酸溶液调节 pH 值至 3-4, 水相用乙酸乙酯 (10.0 mL\*3) 萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 **86D**。

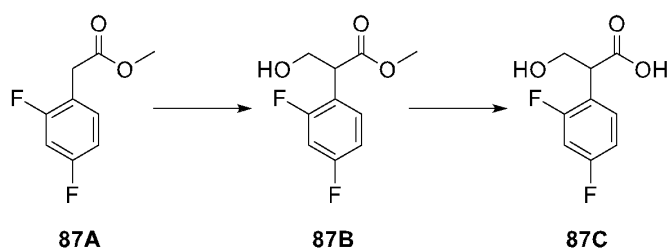
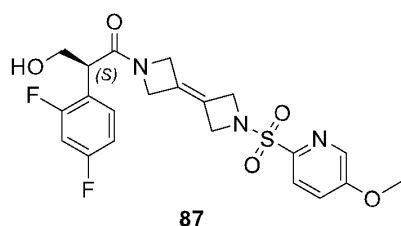
MS (ESI)  $m/z$  217.1 ( $M-H$ )<sup>-</sup>

在实施例 1 的步骤 8 中用吡啶-2-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 2-(3-氯-5-氟苯基)-3-羟基丙酸替代 (*S*)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法分离得到实施例 86 的化合物 **86**。

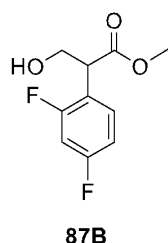
MS (ESI)  $m/z$  452.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.82-8.81 (m, 1H), 8.16-8.14 (m, 1H), 8.00-7.98 (m, 1H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 4.94 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.74-4.70 (m, 1H), 4.55-4.50 (m, 5H), 4.35-4.23 (m, 2H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.73-3.70 (m, 1H), 3.54-3.49 (m, 1H).

**实施例 87:** (*S*)-2-(2,4-二氟苯基)-3-羟基-1-(1'-((5-甲氧基吡啶-2-基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*, 2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)丙-1-酮(化合物 **87**)的制备:



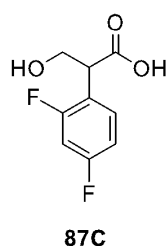
**步骤 1:** 2-(2,4-二氟苯基)-3-羟基丙酸甲酯(化合物 **87B**)的制备



将 2-(2,4-二氟苯基)乙酸甲酯 (820 mg, 4.40 mmol)溶于二甲基亚砜 (8 mL)中, 随后室温下加入甲醇钠 (80 mg, 444.44  $\mu\text{mol}$ , 30 % 纯度)和多聚甲醛 (200 mg, 2.22 mmol), 加料完成后将反应体系置于氮气氛围室温搅拌 3 小时, 反应完全后反应液加水稀释, 水相用乙酸乙酯(30.0 mL\*3)萃取, 合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。通过硅胶柱分离纯化得化合物 **87B**。

MS (ESI)  $m/z$  217.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**步骤 2:** 2-(2,4-二氟苯基)-3-羟基丙酸(化合物 **87C**)的制备



将 2-(2,4-二氟苯基)-3-羟基-丙酸甲酯 (260 mg, 1.20 mmol)溶于水 (3 mL)和四氢呋喃 (3 mL)中, 在室温下加入氢氧化锂 (100 mg, 2.38 mmol), 加料完成后将反应体系置于氮气氛围 25℃搅拌 2 小时, 反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 **87C**。

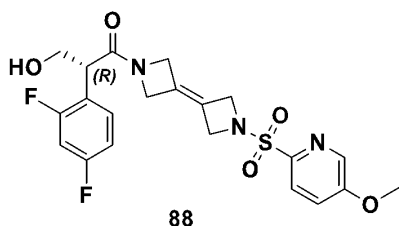
MS (ESI)  $m/z$  201.0 ( $M-H$ )<sup>-</sup>

在实施例 1 的步骤 8 中用 5-甲氧基吡啶-2-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 2-(2,4-二氟苯基)-3-羟基丙酸替代(*S*)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法分离得到实施例 87 的化合物 87。

MS (ESI)  $m/z$  466.1(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.49-8.48 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 7.96-7.34 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 4.74-4.4.71 (d,  $J$  = 12.9 Hz, 1H), 4.48 (s, 4H), 4.36-4.21 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.89-3.83 (m, 2H), 3.55-3.48 (m, 1H).

**实施例 88:** (*R*)-2-(2,4-二氟苯基)-3-羟基-1-(1'-((5-甲氧基吡啶-2-基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*, 2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)丙-1-酮(化合物 88)的制备:

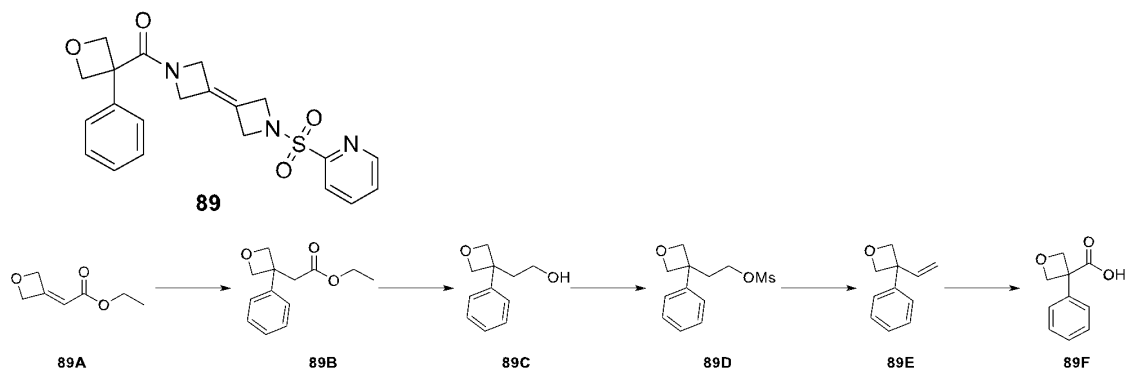


在实施例 1 的步骤 8 中用 5-甲氧基吡啶-2-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 2-(2,4-二氟苯基)-3-羟基丙酸替代(*S*)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法分离后通过手性分离得到实施例 88 的化合物 88。

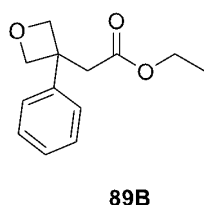
MS (ESI)  $m/z$  466.1(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.49-8.48 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 7.96-7.34 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 4.74-4.4.71 (d,  $J$  = 12.9 Hz, 1H), 4.48 (s, 4H), 4.36-4.21 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.89-3.83 (m, 2H), 3.55-3.48 (m, 1H).

**实施例 89:** (3-苯基氧杂环丁烷-3-基)(1'-(吡啶-2-基磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)甲酮(化合物 89)的制备:



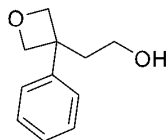
**步骤 1:** 2-(3-苯基氧杂环丁烷-3-基)乙酸乙酯(化合物 89B)的制备



将 2-(氧杂环丁烷-3-亚基)乙酸乙酯 (5 g, 35.17 mmol)溶于 1,4-二氧六环中, 随后依次加入氢氧化钾 (2.57 g, 1.5N, 45.72 mmol)的水溶液, 苯硼酸 (6.43 g, 52.76 mmol)和(1,5-环辛二烯)氯铈(I)二聚体 (1.73 g, 3.52 mmol)。加料完毕后反应在室温下搅拌 16 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 **89B**。

MS (ESI)  $m/z$  221.1 (M+H)<sup>+</sup>

**步骤 2:** 2-(3-苯基氧杂环丁烷-3-基)乙-1-醇(化合物 **89C**)的制备

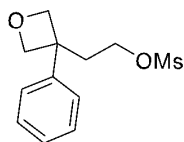


**89C**

将 2-(3-苯基氧杂环丁烷-3-基)乙酸乙酯 (3 g, 13.62 mmol)溶于四氢呋喃溶液中, 将反应体系降温至 0℃, 随后缓慢加入四氢铝锂(0.52 g, 13.62 mmol)。加料完毕后反应自然升温至室温下搅拌 2 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 **89C**。

MS (ESI)  $m/z$  179.1 (M+H)<sup>+</sup>

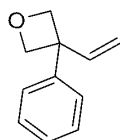
**步骤 3:** 2-(3-苯基氧杂环丁烷-3-基)乙基甲磺酸酯(化合物 **89D**)的制备



**89D**

将 2-(3-苯基氧杂环丁烷-3-基)乙-1-醇 (2.43 g, 13.63 mmol)溶于二氯甲烷中。将反应体系降温至 0℃后加入三乙胺 (2.48 g, 24.54 mmol), 随后缓慢滴加甲基磺酰氯 (2.81 g, 24.54 mmol), 加料完毕后反应自然升至室温下搅拌 2 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 **89D**。

**步骤 4:** 3-苯基-3-乙烯基氧杂环丁烷(化合物 **89E**)的制备

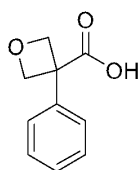


**89E**

将 2-(3-苯基氧杂环丁烷-3-基)乙基甲磺酸酯 (3.4 g, 13.26 mmol)溶于二甲亚砜中。随后分批加入叔丁醇钾 (1.64 g, 14.59 mmol)。加料完毕后将反应体系在室温下搅拌 16 小时。反应完全后, 向反应体系中加入饱和的碳酸氢钠水溶液并用乙酸乙酯(200mL\*3)萃取, 合并有机相后通过硅胶柱分离纯化得化合物 **89E**。

MS (ESI)  $m/z$  161.1 (M+H)<sup>+</sup>

**步骤 5:** 3-苯基氧杂环丁烷-3-羧酸(化合物 **89F**)的制备

**89F**

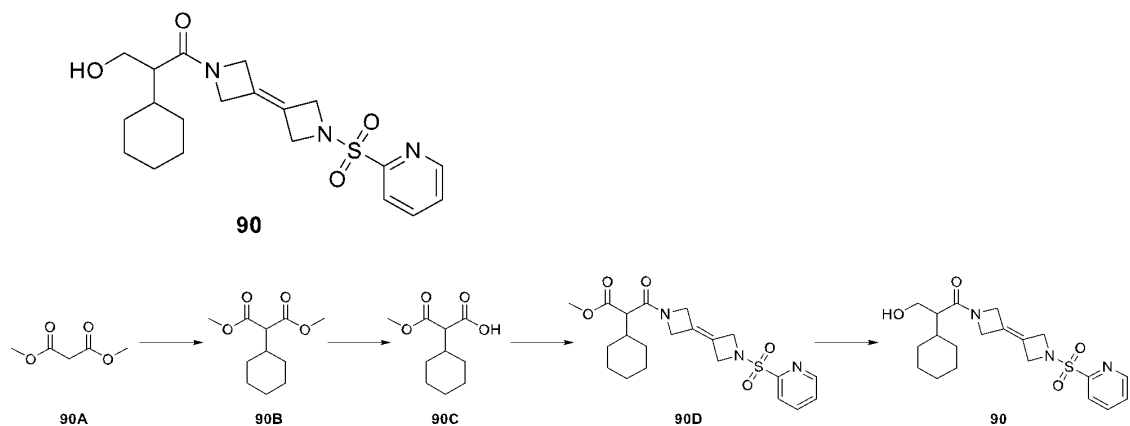
将 3-苯基-3-乙烯基氧杂环丁烷 (1.4 g, 8.74 mmol) 溶于乙酸乙酯, 乙腈和水的混合溶液中。将反应体系降温至 0℃ 下加入三氯化钨 (91 mg, 0.43 mmol), 加料完毕后反应在 0℃ 下搅拌 10 分钟后缓慢分批加入高碘酸钠 (7.17 g, 33.21 mmol)。加料完毕后反应保持 0℃ 下搅拌 30 分钟。反应完全后将反应体系通过硅藻土过滤, 水相用乙酸乙酯(200mL\*3)萃取, 合并有机相浓缩后加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取一次。水相缓慢滴加 1N 盐酸水溶液调节 pH 至 1 并旋干后得化合物 **89F**。

在实施例 1 的步骤 8 中用吡啶-2-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 步骤 10 中用 3-苯基氧杂环丁烷-3-羧酸替代(*S*)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-苯丙酸, 采用与实施例 1 相同的制备方法分离后通过手性分离得到实施例 89 的化合物 **89**。

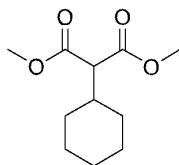
MS (ESI)  $m/z$  412.1( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.79 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.96 (dd,  $J = 7.9, 1.2$  Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.43 (dd,  $J = 8.2, 6.8$  Hz, 2H), 7.35 (m, 3H), 5.09 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 4.69 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 4.48 (m, 4H), 4.41 – 4.33 (m, 2H), 4.12 – 4.03 (m, 2H).

**实施例 90:** 2-环己基-3-羟基-1-(1'-(吡啶-2-基磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)丙-1-酮(化合物 **90**)的制备:



**步骤 1:** 2-环己基丙二酸二甲酯(化合物 **90B**)的制备

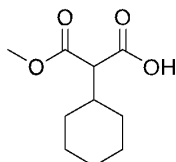
**90B**



将钠 (1.6 g, 71.41 mmol)在冰浴下分批缓慢加入到无水甲醇 (100.0 mL)中,待钠丝溶解完全后加入丙二酸二甲酯 (6.3 g, 47.61 mmol)和碘代环己烷 (10.0 g, 47.61 mmol)。反应液在 70℃ 下反应 18 小时。反应完全后,通过硅胶柱分离纯化得化合物 **90B**。

MS (ESI)  $m/z$  215.3 (M+H)<sup>+</sup>

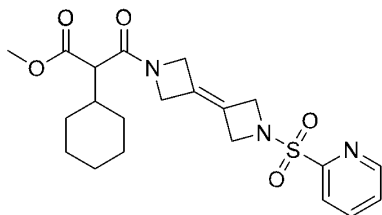
**步骤 2:** 2-环己基-3-甲氧基-3-氧代丙酸(化合物 **90C**)的制备



**90C**

将 2-环己基丙二酸二甲酯 (100.0 mg, 0.47 mmol)溶于甲醇 (3.0 mL)和水 (1.0 mL)中,随后加入氢氧化钾 (26.2 mg, 0.47 mmol)的水溶液 (1.0 mL),反应液在室温搅拌 3 小时。LCMS 显示反应基本完全,反应液用 1N 盐酸调 pH 至 5,用乙酸乙酯 (50 mL\*3)萃取,合并有机相饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。浓缩得黄色油状化合物直接用于下一步反应。

**步骤 3:** 2-环己基-3-氧代-3-(1'-(吡啶-2-基磺酰基)-1',4'-二氢-2H,2'H-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4H)-基)丙酸甲酯(化合物 **90D**)的制备

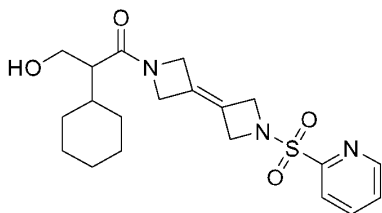


**90D**

将 2-环己基-3-甲氧基-3-氧代丙酸 (93.4 mg, 0.46 mmol), 1-(吡啶-2-基磺酰基)-1',4'-二氢-2H,2'H-3,3'-二联氮杂环丁烷亚基 (94.78 mg, 0.26 mmol), HATU (197.3 mg, 0.52 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺 (134.1 mg, 1.04 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5.0 mL)中,反应液在室温搅拌 3 小时。反应完全后,通过硅胶柱分离纯化得化合物 **90D**。

MS (ESI)  $m/z$  434.2 (M+H)<sup>+</sup>

**步骤 4:** 2-环己基-3-羟基-1-(1'-(吡啶-2-基磺酰基)-1',4'-二氢-2H,2'H-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4H)-基)丙-1-酮(化合物 **90**)的制备



**90**

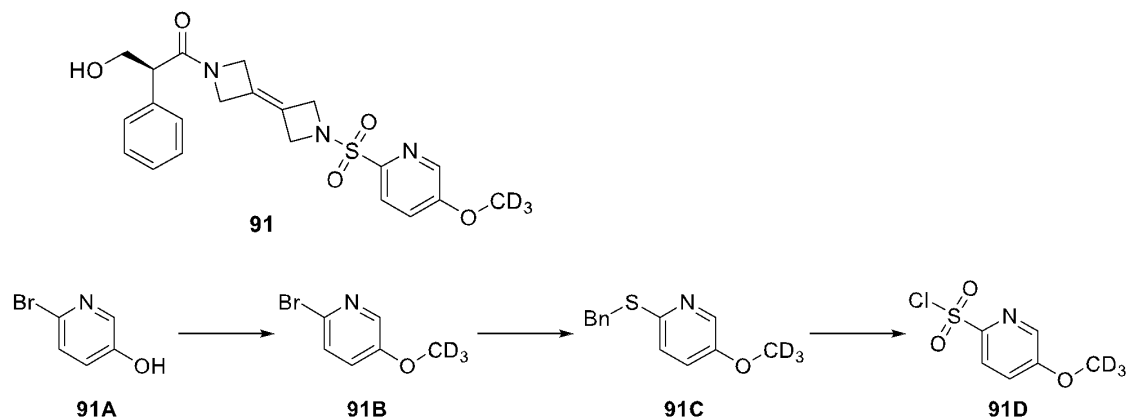
将 2-环己基-3-氧代-3-(1'-(吡啶-2-基磺酰基)-1',4'-二氢-2H,2'H-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4H)-基)丙酸甲酯(60.0 mg, 0.14 mmol)溶于甲醇(6.0 mL)和四氢呋喃(6.0 mL)中,随后加入硼

氢化钠(52.4 mg, 1.38 mmol), 反应液在 80℃搅拌 72 小时。反应完全后, 通过反相高压液相制备分离纯化得化合物 **90**。

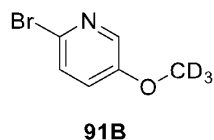
MS (ESI)  $m/z$  406.2 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.83-8.82 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.19-8.17 (m, 1H), 8.00-7.98 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 4.63-4.46 (m, 8H), 4.30-4.25 (m, 2H), 3.52-3.36 (m, 2H), 2.16-2.14 (m, 1H), 1.65-1.58 (m, 4H), 1.52-1.32 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H), 1.00-0.81 (m, 2H)

**实施例 91:** (*S*)-3-羟基-1-(1'-((5-(甲氧基-*d*<sub>3</sub>)吡啶-2-基)磺酰基)-1',4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)-2-苯基丙烷-1-酮(化合物 **91**)的制备:



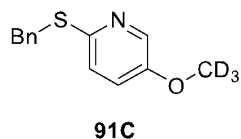
**步骤 1:** 2-溴-5-(甲氧基-*d*<sub>3</sub>)吡啶(化合物 **91B**)的制备



将 2-溴-5-羟基吡啶 (3 g, 17.24 mmol)溶于 1,4-二氧六环溶液中, 随后依次加入氘代甲醇 (3.11 g, 86.20 mmol), 三苯基膦 (4.97 g, 18.96 mmol)和 DIAD (3.83 g, 18.96 mmol)。加料完毕后反应在室温下搅拌 16 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 **91B**。

MS (ESI)  $m/z$  191.0 (M+H)<sup>+</sup>

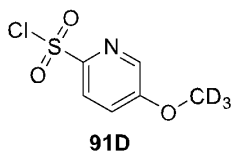
**步骤 2:** 2-(苄硫基)-5-(甲氧基-*d*<sub>3</sub>)吡啶(化合物 **91C**)的制备



将 2-溴-5-(甲氧基-*d*<sub>3</sub>)吡啶 (2.53 g, 13.24 mmol)溶于 1,4-二氧六环溶液中, 随后依次加入苄硫醇 (1.64 g, 13.24 mmol), DIPEA (3.42 g, 26.49 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub> (1.35 g, 1.32 mmol)和 xantphos (1.53 g, 2.65 mmol)。加料完毕后反应在氮气环境下置换 3 次后升温至 80℃下搅拌 16 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 **91C**。

MS (ESI)  $m/z$  235.1 (M+H)<sup>+</sup>

**步骤 3:** 5-(甲氧基-*d*<sub>3</sub>)吡啶-2-磺酰氯(化合物 **91D**)的制备



将 2-(苄硫基)-5-(甲氧基-d<sub>3</sub>)吡啶 (1.1 g, 4.69 mmol)溶于乙腈中。随后依次加入乙酸 (1.41 g, 23.47 mmol), 水 (846 mg, 46.94 mmol)和 1,3-二氯-5,5-二甲基海因 (1.85 g, 9.39 mmol), 加料完毕后反应在室温下搅拌 16 小时。反应完全后, 通过硅胶柱分离纯化得化合物 **91D**。

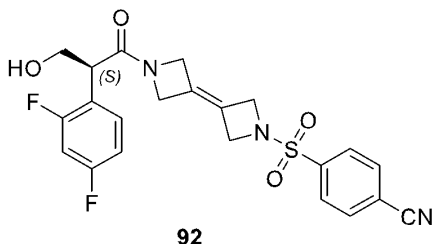
MS (ESI)  $m/z$  211.0 (M+H)<sup>+</sup>

在实施例 1 的步骤 8 中用 5-(甲氧基-d<sub>3</sub>)吡啶-2-磺酰氯替代 2,3-二氢-[1,4]二噁并[2,3-*b*]吡啶-7-磺酰氯, 采用与实施例 1 相同的制备方法分离得到实施例 91 的化合物 **91**。

MS (ESI)  $m/z$  433.2(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.48 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H), 7.94 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J$  = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.27 (m, 5H), 4.80 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 4.72 (d,  $J$  = 13.4 Hz, 1H), 4.48 (s, 4H), 4.41 – 4.27 (m, 2H), 4.21 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.62 (dd,  $J$  = 8.9, 5.4 Hz, 1H), 3.46 (m, 1H).

**实施例 92:** (S)-4-((1'-(2-(2,4-二氟苯基)-3-羟丙基)-1'-,4'-二氢-2*H*,2'*H*-[3,3'-二联氮杂环丁烷亚基]-1(4*H*)-基)磺酰基)苯甲腈(化合物 **92**)的制备:



在实施例 35 的步骤 3 中用 4-氰基苯磺酰氯替代 2-甲基苯并[*d*]噻唑-6-磺酰氯, 步骤 5 中用(S)-2-(2,4-二氟苯基)-3-羟基丙酸替代(S)-3-羟基-2-苯基丙酸, 采用与实施例 35 相同的制备方法分离得到实施例 92 的化合物 **92**。

MS (ESI)  $m/z$  460.1(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.17 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 8.01 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 4.91 (t,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 4.70 (d,  $J$  = 12.5 Hz, 1H), 4.40 – 4.27 (m, 6H), 4.21 (d,  $J$  = 13.4 Hz, 1H), 3.85 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 2H), 3.61 – 3.46 (m, 1H).

## 生物测试数据

如无特别说明, 以下活性实施例中所用的试验材料、试剂、操作和方法均可从市售渠道获得或基于现有技术容易地获知或制备。

### 试验例 1: 丙酮酸激酶 (PKR) 活性试验

#### 1. 实验目的

测试本发明化合物对重组人 PKR 酶的激活作用。

#### 2. 实验材料及仪器

试剂及耗材：

| 试剂名称                      | 供货商           | 货号        |
|---------------------------|---------------|-----------|
| PKLR Var2 active human    | Sigma-Aldrich | 9001-59-6 |
| DMSO                      | 西亚试剂          | 20190701  |
| Pyruvate Kinase Assay Kit | Abcam         | ab83432   |

仪器：

| 仪器名称   | 厂家  | 型号             |
|--------|-----|----------------|
| 多功能酶标仪 | BMG | PHERASTAR® FSX |

3. 试验步骤：

3.1 配制重组人 PKR 酶溶液，浓度为 60 ng/孔（20 μL 反应体系），于黑色透明底 384 孔板中每孔加入 5 μL。

3.2 配制不同浓度化合物溶液，终浓度为 1000/300/100 nM（含有 1% DMSO），于步骤 3.1 中制备的孔板中加入 5 μL 化合物，混匀。室温孵育 10 min。

3.3 按照试剂盒说明书配制反应体系（如下表），于 384 孔板中每孔加入 10 μL，与步骤 3.2 中的溶液混匀。

| Item                           | μL   |
|--------------------------------|------|
| OxiRed™ Probe                  | 0.08 |
| HRP Enzyme Mix (Lyophilized)   | 0.2  |
| PK Substrate Mix (Lyophilized) | 0.4  |
| PK Assay Buffer                | 9.32 |

3.4 将 384 孔板置于酶标仪检测荧光值，540/590 nm 处检测荧光，每 2 分钟读值一次，连续测定 1 小时。

3.5 计算测定时间内的 Slope 值，以 1% DMSO 孔为对照孔，计算化合物激活率。

激活率% = (化合物孔 Slope / 对照孔 Slope) × 100%

3.6 拟含量效曲线

以化合物浓度的 log 值作为 X 轴，百分比激活率为 Y 轴，采用分析软件 GraphPad Prism 5 的 log(激动剂)vs.响应-可变斜率(Variable slope)拟含量效曲线，从而得出各个化合物对 PKR 活性的 AC<sub>50</sub> 值。

计算公式：Y = min + (max - min) / (1 + 10<sup>^((LogAC<sub>50</sub> - X) × Hillslope))</sup>。

4. 试验结果：

本发明化合物对 PKR 酶激活作用通过以上的试验进行测定，测得的 AC<sub>50</sub> 值如下(A 表示 0~100 nM，B 表示 101~300 nM，C 表示 300~1000 nM)。

| 化合物 | AC <sub>50</sub> | 化合物 | AC <sub>50</sub> | 化合物 | AC <sub>50</sub> |
|-----|------------------|-----|------------------|-----|------------------|
| 1   | C                | 32  | A                | 63  | B                |
| 2   | A                | 33  | C                | 64  | C                |
| 3   | A                | 34  | C                | 65  | B                |
| 4   | B                | 35  | A                | 66  | B                |

|    |   |    |   |    |   |
|----|---|----|---|----|---|
| 5  | A | 36 | C | 67 | A |
| 6  | A | 37 | A | 68 | C |
| 7  | B | 38 | C | 69 | A |
| 8  | C | 39 | A | 70 | C |
| 9  | B | 40 | B | 71 | A |
| 10 | B | 41 | C | 72 | A |
| 11 | B | 42 | C | 73 | B |
| 12 | A | 43 | C | 74 | A |
| 13 | A | 44 | A | 75 | B |
| 14 | B | 45 | A | 76 | C |
| 15 | C | 46 | A | 77 | A |
| 16 | B | 47 | C | 78 | C |
| 17 | C | 48 | B | 79 | A |
| 18 | A | 49 | A | 80 | A |
| 19 | B | 50 | A | 81 | B |
| 20 | B | 51 | C | 82 | A |
| 21 | C | 52 | C | 83 | A |
| 22 | C | 53 | C | 84 | C |
| 23 | C | 54 | A | 85 | C |
| 24 | C | 55 | C | 86 | C |
| 25 | A | 56 | C | 87 | A |
| 26 | A | 57 | B | 88 | C |
| 27 | C | 58 | B | 89 | B |
| 28 | C | 59 | B | 90 | B |
| 29 | A | 60 | C | 91 | A |
| 30 | A | 61 | C |    |   |
| 31 | C | 62 | C |    |   |

试验例 2：ex vivo 丙酮酸激酶（PKR）活性试验

1.试验目的

测试本发明化合物对健康人/地中海贫血患者离体红细胞 PKR 的激活作用。

2.试验材料及仪器

主要试剂及耗材

| 试剂名称       | 供货商/来源  | 货号 |
|------------|---------|----|
| 健康人外周血     | 健康志愿者   |    |
| 地中海贫血患者外周血 | 地中海贫血患者 |    |

|                           |            |             |
|---------------------------|------------|-------------|
| EDTA-K2 抗凝管               | BD         | 367525      |
| 红细胞裂解液                    | 碧云天生物技术    | C3702       |
| DMSO                      | Sigma      | D8418       |
| Fetal Bovine Serum        | Excell Bio | FSP500      |
| 1×PBS                     | gibco      | C10010500CP |
| 10×PBS                    | Solarbio   | P1022       |
| 腺嘌呤                       | Sigma      | A2786       |
| D-甘露糖醇                    | Sigma      | M1902       |
| D-葡萄糖（无水）                 | 阿拉丁        | D274366     |
| Percoll 细胞分离液             | solarbio   | P8370       |
| Penicillin-Streptomycin   | HyClone    | sv30010     |
| Pyruvate Kinase Assay Kit | Abcam      | ab83432     |

仪器

| 仪器名称                | 厂家         | 型号             |
|---------------------|------------|----------------|
| 多功能酶标仪              | BMG        | PHERASTAR® FSX |
| CO <sub>2</sub> 培养箱 | Thermo     | 371            |
| 离心机                 | Effpendorf | 5430           |

3. 试验步骤

- a) AGAM 培养基配制
- i. 称取 5g 葡萄糖、85 mg 腺嘌呤、2.625g 甘露醇至 50 mL 离心管中，加入 40 mL PBS 溶解（超声 30 min 至完全溶解），0.22 μm 滤头过滤后加入 460 mL 无菌 PBS 中，混匀。
- b) 红细胞的分离、纯化和保存
- i. 采集新鲜人外周血，用 K<sub>2</sub>EDTA 作为抗凝剂，以 1 份抗凝剂+9 份血液进行混合，室温 500 g 离心 10 min，去除血浆。
- ii. 压积红细胞：加入 1.5 倍体积 PBS，离心 2000 ×g，5 min，RT，离心后去除上清，该步骤重复 2 次。
- iii. 稀释红细胞：压积后的红细胞加入 1.5 倍体积 PBS，重悬，混匀。
- iv. 将稀释后红细胞缓慢加入 0.5 倍体积的 70%等渗液中（例如：7.5 mL 稀释后的红细胞 + 3 mL Percoll 70%等渗液），离心 4000×g，20 min，4℃。
- v. 去除上清液，下层红细胞用 4-5 mL PBS 洗脱 Percoll 胶粒 1 次，离心 2000×g，5 min，RT。
- vi. 去除上清液，下层红细胞计数后用含 10%FBS 的 AGAM 培养基稀释至密度为 2×10<sup>8</sup> 个/mL，于 4℃中保存。
- c) 激动活性测试
- i. 将红细胞接种于 96 孔板中，密度均为 1×10<sup>7</sup> 个/mL，100 μL/孔。待测化合物（DMSO 溶解）稀释后加入到细胞培养液中，化合物终浓度为 3000/1000/300/100/10/3/1nM

(1%DMSO)。细胞与化合物在 37℃、5 % CO<sub>2</sub> 孵箱中培养 3 h 后，2000 g 离心 20 min，弃上清液。在细胞沉淀中加入 100 μL 红细胞裂解液，涡旋震荡 20 min，4000 g 离心 5 min，取上清液进行检测。

- ii. 按照试剂盒说明书配制反应体系（如下表），于 384 孔板中每孔加入 10 μL，取 10 μL 红细胞裂解液混匀（20 μL 反应体系）

| Item                           | μL   |
|--------------------------------|------|
| OxiRed™ Probe                  | 0.08 |
| HRP Enzyme Mix (Lyophilized)   | 0.2  |
| PK Substrate Mix (Lyophilized) | 0.4  |
| PK Assay Buffer                | 9.32 |

- iii. 将黑色透明底 384 孔板置于酶标仪检测荧光值，540/590 nm 处检测荧光，每 2 分钟读值一次，连续测定 1 小时。

d) 数据分析

- i. 计算测定时间内的 Slope 值，以 1%DMSO 孔为对照孔，计算化合物激活率。激活率%=（化合物孔 Slope/对照孔 Slope）×100%
- ii. 以化合物浓度的 log 值作为 X 轴，百分比激活率为 Y 轴，采用分析软件 GraphPad Prism 5 的 log(激动剂)vs.响应-可变斜率(Variable slope)拟合量效曲线，从而得出各个化合物对 PKR 活性的 AC<sub>50</sub> 值。

计算公式：Y=min+(max-min)/(1+10^((LogAC50-X)×Hillslope))。

本发明化合物对上述健康人/地中海贫血患者离体红细胞 PKR 激动作用通过以上的试验进行测定。其中，健康人离体红细胞测得的 AC<sub>50</sub> 值如下(A 表示 0~100 nM，B 表示 101~300 nM，C 表示 300~1000 nM)：

| 化合物 | AC <sub>50</sub> | 化合物 | AC <sub>50</sub> | 化合物 | AC <sub>50</sub> |
|-----|------------------|-----|------------------|-----|------------------|
| 1   | B                | 32  | A                | 63  | C                |
| 2   | C                | 33  | C                | 64  | C                |
| 3   | B                | 34  | C                | 65  | A                |
| 4   | A                | 35  | A                | 66  | A                |
| 5   | B                | 36  | A                | 67  | A                |
| 6   | B                | 37  | C                | 68  | B                |
| 7   | A                | 38  | C                | 69  | A                |
| 8   | A                | 39  | A                | 70  | B                |
| 9   | A                | 40  | C                | 71  | B                |
| 10  | A                | 41  | A                | 72  | A                |
| 11  | A                | 42  | C                | 73  | B                |
| 12  | C                | 43  | B                | 74  | A                |
| 13  | A                | 44  | A                | 75  | B                |
| 14  | B                | 45  | A                | 76  | C                |

|    |   |    |   |    |   |
|----|---|----|---|----|---|
| 15 | C | 46 | A | 77 | A |
| 16 | A | 47 | C | 78 | C |
| 17 | C | 48 | C | 79 | B |
| 18 | A | 49 | A | 80 | A |
| 19 | C | 50 | A | 81 | C |
| 20 | C | 51 | C | 82 | B |
| 21 | A | 52 | C | 83 | A |
| 22 | A | 53 | B | 84 | C |
| 23 | C | 54 | A | 85 | C |
| 24 | C | 55 | C | 86 | C |
| 25 | C | 56 | C | 87 | A |
| 26 | C | 57 | A | 88 | C |
| 27 | C | 58 | B | 89 | A |
| 28 | C | 59 | A | 90 | C |
| 29 | A | 60 | C | 91 | A |
| 30 | A | 61 | B |    |   |
| 31 | C | 62 | C |    |   |

地中海贫血患者离体红细胞测得的 AC<sub>50</sub> 值如下：

| 化合物 | AC <sub>50</sub> (nM) |      |       |       |
|-----|-----------------------|------|-------|-------|
|     | 患者 A                  | 患者 B | 患者 C  | 患者 D  |
| 65  | 250.7                 | 84.4 | 139.6 | 144.8 |
| 83  | 21.8                  | 20.9 | 24.8  | 11.7  |

试验数据表明本发明化合物对健康人/地中海贫血患者离体红细胞 PKR 有激动活性。

试验例 3：野生型小鼠体内药效试验

1.试验目的

通过检测小鼠全血中 HGB 以及 ATP、2,3-DPG 浓度评估化合物对野生型小鼠的作用。

2.试验动物

| 品系       | 性别/周龄      | 来源           |
|----------|------------|--------------|
| C57BL/6J | 雌性/雄性/8 周龄 | 成都药康生物科技有限公司 |

3.试验步骤

a) 药物配制

i. 给药当天，称取化合物后加入溶媒配制给药溶液：

溶媒：5% DMSO+10% Solutol+85% saline



b) 分组与给药

i. 野生型小鼠根据动物体重随机分组，每组 8 只。按照下表方案给药。

| 动物品系     | 分组    | 剂量(mg/kg) | 给药途径 | 给药频率 | 给药天数 |
|----------|-------|-----------|------|------|------|
| C57BL/6J | 化合物65 | 2.5       | 灌胃   | 每天两次 | 14天  |
|          |       | 7.5       |      |      |      |
|          |       | 25        |      |      |      |
|          | 化合物83 | 15        |      |      |      |
|          |       | 50        |      |      |      |
|          |       | 75        |      |      |      |

c) 小鼠 HGB 含量测定

i. 试验动物末次给药 2-3h 后取全血进行 HGB 检测。

d) 小鼠全血中 ATP 和 2,3-DPG 含量测定

i. 建立 LC-MS/MS 方法，试验动物末次给药 2-3h 后取全血进行 ATP 和 2,3-DPG 含量测定。

本发明化合物通过以上的试验进行测定，测得给药后野生型小鼠中血红蛋白 ATP、2,3-DPG 浓度见下表。

结果表明本发明化合物可提高野生型小鼠全血中 ATP 浓度并降低 2,3-DPG 浓度。

| 动物品系     | 分组              | 剂量(mg/kg) | HGB (g/dL) | ATP (μg/mL) | 2,3-DPG (μg/mL) |
|----------|-----------------|-----------|------------|-------------|-----------------|
| C57BL/6J | Vehicle control | 0         | 14.9       | 452.0       | 1727.8          |
|          | 化合物65           | 2.5       | 15.1       | 481.5       | 1417.4          |
|          |                 | 7.5       | 14.9       | 486.5       | 1417.4          |
|          |                 | 25        | 14.9       | 475.9       | 1363.0          |
|          | 化合物83           | 15        | 15.3       | 476.9       | 1454.1          |
|          |                 | 50        | 15.4       | 472.1       | 1444.5          |
|          |                 | 75        | 14.6       | 474.1       | 1441.8          |

测试例 4：小鼠、大鼠、犬药代动力学特性试验

1.试验目的

通过测定小鼠、大鼠、犬静脉和灌胃给药后的血浆药物浓度，研究本发明化合物在不同种属动物体内的药代动力学特性。

2.试验动物

| 品系/级别        | 性别 | 来源               |
|--------------|----|------------------|
| ICR 小鼠/SPF 级 | 雄性 | 上海必凯科翼生物科技有限公司   |
| SD 大鼠/SPF 级  | 雄性 | 上海西普尔-必凯实验动物有限公司 |
| 比格犬/普通级      | 雄性 | /                |

3.试验步骤

a) 药物配制与给药

- i. 称取化合物后加入溶媒 5% DMSO+10% Solutol+85% saline 配制给药溶液。
- ii. 试验前一天，口服给药组动物给药前禁食过夜（10-14 h），给药 4 h 后给食。
- iii. 试验当天，按下表方案给药。给药后各组动物在各时间点，由合适位置静脉采血约 30  $\mu$ L，置于肝素钠抗凝管中。血液样本采集后置于冰上，并于 1 h 之内离心分离血浆(离心条件：6800 g，6 min，2-8℃)。血浆样本在分析前存放于-80℃冰箱内。

| 动物品系       | 剂量 (mg/kg) | 体积 (mL/kg) | 浓度 (mg/mL) | 给药途径 | 给药频率 | 是否禁食 | 样品采集时间点                      |
|------------|------------|------------|------------|------|------|------|------------------------------|
| ICR小鼠/SD大鼠 | 1          | 5          | 0.2        | 静注   | 单次   | 是    | 给药后 5、15、30 min、1、2、4、8、24 h |
| ICR小鼠/SD大鼠 | 10         | 10         | 1          | 灌胃   | 单次   | 是    | 给药后 5、15、30 min、1、2、4、8、24 h |
| 比格犬        | 2          | 2          | 1          | 静注   | 单次   | 是    | 给药后 5、15、30 min、1、2、4、8、24 h |
| 比格犬        | 5          | 5          | 1          | 灌胃   | 单次   | 是    | 给药后 5、15、30 min、1、2、4、8、24 h |

- b) 建立测定小鼠、大鼠、犬血浆中化合物浓度的 LC-MS/MS 分析方法，用于测定本试验获得的生物样品中化合物的浓度。
- c) 数据分析

通过不同时间点的血药浓度数据，运用 Phoenix WinNonlin7.0 计算药代动力学参数。  
本发明化合物通过以上的试验进行测定，测得不同种属动物药代动力学参数见下表。

结果表明，本发明化合物在大鼠、小鼠、犬中口服吸收良好。

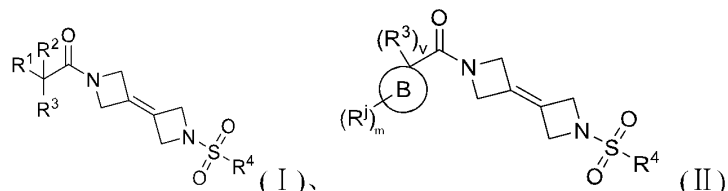
| 化合物 | 种属     | 剂量 (mg/kg) | T <sub>1/2</sub> (h) | T <sub>max</sub> (h) | C <sub>max</sub> (ng/mL) | AUC <sub>0-t</sub> (h*ng/mL) | MRT <sub>0-t</sub> (h) | V <sub>ss</sub> (mL/kg) | CL (mL/h/kg) |
|-----|--------|------------|----------------------|----------------------|--------------------------|------------------------------|------------------------|-------------------------|--------------|
| 65  | ICR 小鼠 | 1          | 1.30                 | 0.08                 | 945                      | 679                          | 0.91                   | 1,497                   | 1,507        |
|     |        | 10         | 1.75                 | 0.33                 | 4,226                    | 7,880                        | 1.89                   | /                       | /            |
|     | SD 大鼠  | 1          | 0.64                 | 0.08                 | 688.54                   | 394.05                       | 0.58                   | 1562.40                 | 2529.58      |
|     |        | 10         | 1.53                 | 0.25                 | 993.26                   | 1730.79                      | 2.24                   | /                       | /            |
|     | 比格犬    | 2          | 5.81                 | 0.14                 | 1,766                    | 8,571                        | 5.53                   | 1552                    | 223          |
|     |        | 5          | 4.47                 | 1.33                 | 2,480                    | 19,480                       | 5.28                   | /                       | /            |
| 83  | ICR 小鼠 | 1          | 2.44                 | 0.08                 | 570                      | 260                          | 1.33                   | 6,296                   | 3,772        |
|     |        | 10         | 2.03                 | 0.25                 | 1,439                    | 2,011                        | 1.71                   | /                       | /            |

|  |       |    |      |      |         |         |      |         |         |
|--|-------|----|------|------|---------|---------|------|---------|---------|
|  | SD 大鼠 | 1  | 4.91 | 0.08 | 730.85  | 536.70  | 2.12 | 5105.06 | 1793.23 |
|  |       | 10 | 3.43 | 0.25 | 1737.38 | 3302.95 | 3.20 | /       | /       |
|  | 比格犬   | 2  | 3.72 | 0.08 | 1,594   | 3,110   | 2.79 | 1931    | 670     |
|  |       | 5  | 5.21 | 0.67 | 3,305   | 12,192  | 4.51 | /       | /       |

本发明不局限于上述可选的实施方式，任何人在本发明的启示下都可得出其他各种形式的产品。上述具体实施方式不应理解成对本发明的保护范围的限制，本发明的保护范围应当以权利要求书中界定的为准，并且说明书可以用于解释权利要求书。

## 权 利 要 求

1、药物组合物在制备预防或治疗贫血相关疾病的药物中的用途，所述药物组合物包含活性成分和药学上可接受赋形剂，所述活性成分为下式 I 或 II 的化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物，所述药物组合物中活性成分的含量为 0.05mg~1000mg：



其中：

$R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  独立地为-H、卤素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、-(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)环烯基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-14 元杂芳基、含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元稠合环基、-OR<sup>b</sup>、-SR<sup>b</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-S(O)R<sup>e</sup>、-S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>e</sup>、-C(O)R<sup>f</sup> 或 -C(O)OR<sup>g</sup>，其中各烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：=O、卤素、-CN、-R<sup>a</sup>、-OR<sup>b</sup>、-SR<sup>b</sup>、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-S(O)R<sup>e</sup>、-S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>e</sup>、-C(O)R<sup>f</sup> 和 -C(O)OR<sup>g</sup>；

或者， $R^1$  和  $R^2$ 、 $R^1$  和  $R^3$  或者  $R^2$  和  $R^3$  连同它们所附接的原子任选的可结合以形成-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)螺环基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5 至 8 元螺杂环基、含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元稠合环基或含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-14 元的杂芳基；

$R^4$  为-NH<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、-(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)环烯基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-14 元杂芳基、含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元稠合环基、-OR<sup>b</sup>、-SR<sup>b</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-S(O)R<sup>e</sup>、-S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>e</sup>、-C(O)R<sup>f</sup>、-C(O)OR<sup>g</sup> 或 -NR<sup>c</sup>(CR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>a</sup>，其中各烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：=O、卤素、-CN、-R<sup>a</sup>、-OR<sup>b</sup>、-SR<sup>b</sup>、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-S(O)R<sup>e</sup>、-S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>e</sup>、-C(O)R<sup>f</sup> 和 -C(O)OR<sup>g</sup>；

$t$  为 0、1、2 或 3；

$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 、 $R^h$  和  $R^i$  在每次出现时独立地为-H、卤素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、-(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)环烯基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-14 元杂芳基、含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元稠合环基、-SH、-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)H、-S(O)NH<sub>2</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>H、-NHS(O)H、-S(O)<sub>2</sub>OH、-S(O)OH、-NHS(O)<sub>2</sub>OH、-NHS(O)OH、-C(O)H 或 -C(O)OH，其中各烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：=O、卤素、-CN、-OH、-SH、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)H、-S(O)NH<sub>2</sub>、

-NHS(O)<sub>2</sub>H、-NHS(O)H、-C(O)H、-C(O)OH、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基和含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基；

或者，在相邻原子上的任意两个选自 R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>、R<sup>f</sup>、R<sup>g</sup>、R<sup>h</sup> 和 R<sup>i</sup> 的基团连同它们所附接的原子任选的可结合形成任选地被一个或多个 R<sup>a</sup> 取代的 C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-14 元杂芳基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基；

式 II 中：

各个 R<sup>i</sup> 独立的为-H、卤素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、=O、-NO<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、-(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)环烯基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-14 元杂芳基、含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元稠合环基、-SH、-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)H、-S(O)NH<sub>2</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>H、-NHS(O)H、-S(O)<sub>2</sub>OH、-S(O)OH、-NHS(O)<sub>2</sub>OH、-NHS(O)OH、-C(O)H 或 -C(O)OH，其中各烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：-H、=O、卤素、-CN、-OH、-SH、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)H、-S(O)NH<sub>2</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>H、-NHS(O)H、-S(O)<sub>2</sub>OH、-S(O)OH、-NHS(O)<sub>2</sub>OH、-NHS(O)OH、-C(O)H、-C(O)OH、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基或含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-14 元杂芳基；

m 独立的为选自 0、1、2、3、4、5 或 6；

v 为 0 或 1；

环 B 为(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)环烯基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-14 元杂芳基或含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元稠合环基。

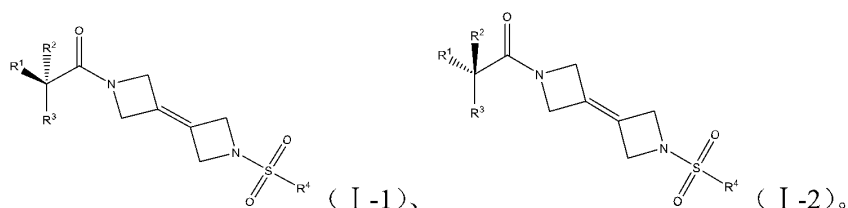
2、根据权利要求 1 所述的用途，所述贫血相关疾病为丙酮酸激酶缺乏症(PKD)。

3、根据权利要求 1 所述的用途，所述贫血相关疾病包括骨髓增生异常综合征(MDS)、血红蛋白病、镰刀型细胞贫血(SCD)、β-地中海贫血、遗传性非球形细胞溶血性贫血、溶血性贫血、遗传性球形红细胞增多症、遗传性椭圆形红细胞增多症、无 β 脂蛋白血症、阵发性夜间血红蛋白尿症、获得性溶血性贫血、先天性贫血或慢性病贫血。

4、根据权利要求 1 所述的用途，所述贫血相关疾病为镰刀型细胞贫血(SCD)、β-地中海贫血或低风险骨髓增生异常综合征(LR-MDS)。

5、根据权利要求 1 所述的用途，所述药物组合物的单位剂量中含有 0.05mg~1000mg 的活性成分。

6、根据权利要求 1 所述的用途，所述式 I 化合物具有式 I-1 或 I-2 所示结构：



7、根据权利要求 1 所述的用途，其中：

$R^1$  和  $R^2$  独立的为-H、卤素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、-(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)环烯基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-14 元杂芳基、含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元稠合环基、-OR<sup>b</sup> 或 -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>，其中各烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：=O、卤素、-CN、-R<sup>a</sup>、-OR<sup>b</sup>、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>；

或者， $R^1$  和  $R^2$  连同它们所附接的原子任选的可结合以形成-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基或含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基；

$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$  和  $R^d$  在每次出现时独立地为-H、卤素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、-(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)环烯基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-14 元杂芳基或含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元稠合环基，其中各烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：=O、卤素、-CN、-OH、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基和含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基。

8、根据权利要求 7 所述的用途，其中：

$R^1$  和  $R^2$  独立的为-H、卤素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-6 元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> 芳基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-8 元杂芳基、含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元稠合环基、-OR<sup>b</sup> 或 -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>，其中各烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：=O、卤素、-CN、-R<sup>a</sup>、-OR<sup>b</sup>、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>；

或者， $R^1$  和  $R^2$  连同它们所附接的原子任选的可结合以形成-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基或含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-6 元杂环基；

$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$  和  $R^d$  在每次出现时独立地为-H、卤素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-6 元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> 芳基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-8 元杂芳基或含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元稠合环基，其中各烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：=O、卤素、-CN、-OH、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基和含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-6 元杂环基。

9、根据权利要求 8 所述的用途，其中：

$R^1$  和  $R^2$  独立的为-H、-F、-Cl、-Br、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)直链烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)支链烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-6 元杂环基、

C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>芳基、含有0-4个独立地选自O、N和S的杂原子的7-14元二环或三环稠合环基、-OR<sup>b</sup>或-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>，其中各烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：-F、-Cl、-Br、-CN、-R<sup>a</sup>、-OR<sup>b</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>；

或者，R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>连同它们所附接的原子任选的可结合以形成-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基或含有1-4个独立地选自O、N和S的杂原子的3-6元杂环基；

R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>在每次出现时独立地为-H、-F、-Cl、-Br、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、含有1-4个独立地选自O、N和S的杂原子的3-6元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>芳基或含有1-4个独立地选自O、N和S的杂原子的5-8元杂芳基，其中各烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：-F、-Cl、-Br、-CN、-OH、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>和-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。

10、根据权利要求9所述的用途，其中：

R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>独立的为-H、-F、-Cl、-Br、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)直链烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)支链烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基或含有1-4个独立地选自O、N和S的杂原子的3-6元杂环基，其中各烷基、环烷基或杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：-F、-Cl、-Br、-CN、-R<sup>a</sup>、-OR<sup>b</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>；

或者，R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>连同它们所附接的原子任选的可结合以形成-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基或含有1-4个独立地选自O、N和S的杂原子的3-6元杂环基；

R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>在每次出现时独立地为-H、-F、-Cl、-Br、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基或含有1-4个独立地选自O、N和S的杂原子的3-6元杂环基，其中各烷基、环烷基或杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：-F、-Cl、-Br、-CN、-OH、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>和-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。

11、根据权利要求10所述的用途，其中：

R<sup>2</sup>为-H、-F、-Cl或-Br；

R<sup>1</sup>为-H、-F、-Cl、-Br、-OH、-NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OH、-CH(OH)(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>、-C(OH)((CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、HO-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N((CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、含有1个N原子的3-6元杂环烷基、被含有1个N原子的3-6元杂环烷基所取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；

q在每次出现时独立的为0、1、2、3或4；

或者，R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>连同它们所附接的原子任选的可结合以形成环丙烷环、环丁烷环、环戊烷环、环己烷环、四氢呋喃、四氢吡喃、吗啉、二噁烷、2,3-二氢苯并呋喃环或四氢-2H-吡喃。

12、根据权利要求9所述的用途，其中：

R<sup>2</sup>为-H、-F、-Cl或-Br；

R<sup>1</sup>为-H、-F、-Cl、-Br、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CH(OH)CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OH、-CH(OH)(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>、-C(OH)((CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(OH)(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)、-C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、HO-、HO-、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>F、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>Cl、-CHCl<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>Cl、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CHCl<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHCH<sub>3</sub>、-

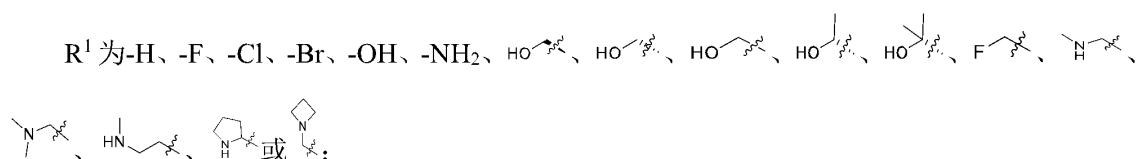
$(\text{CH}_2)_q\text{NH}(\text{CH}_2)_q\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}((\text{CH}_2)_q\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{N}(\text{CH}_3)((\text{CH}_2)_q\text{CH}_3)$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{N}((\text{CH}_2)_q\text{CH}_3)_2$ 、含有 1 个 N 原子的 3-6 元杂环烷基、被含有 1 个 N 原子的 3-6 元杂环烷基所取代的 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基；

$q$  在每次出现时独立的为 1、2、3 或 4；

或者， $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  连同它们所附接的原子任选的可结合以形成环丙烷环、环丁烷环、环戊烷环、环己烷环、氧杂环丁烷、四氢呋喃、四氢吡喃、吗啉、二噁烷、2,3-二氢苯并呋喃环或四氢-2H-吡喃。

13、根据权利要求 7 所述的用途，其中：

$\text{R}^2$  为-H、-F、-Cl 或-Br；



或者， $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  连同它们所附接的原子任选的可结合以形成、或.

14、根据权利要求 1~13 任一所述的用途，其中：

$\text{R}^3$  为-H、卤素、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 环烷基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基、 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$  芳基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-14 元杂芳基或含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元稠合环基，其中各烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代： $=\text{O}$ 、卤素、-CN、- $\text{R}^a$ 、- $\text{OR}^b$ 、- $\text{NO}_2$ 、- $\text{NR}^c\text{R}^d$ ；

$\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^c$  和  $\text{R}^d$  在每次出现时独立地为-H、卤素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 炔基、 $-(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 环烷基、 $-(\text{C}_4\text{-C}_8)$ 环烯基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基、 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$  芳基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-14 元杂芳基或含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元稠合环基，其中各烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代： $=\text{O}$ 、卤素、-CN、-OH、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 环烷基和含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基。

15、根据权利要求 14 所述的用途，其中：

$\text{R}^3$  为-H、卤素、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 环烷基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-6 元杂环基、 $\text{C}_6\text{-C}_8$  芳基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-8 元杂芳基或含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元二环或三环稠合环基，其中各烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代： $=\text{O}$ 、卤素、-CN、- $\text{R}^a$ 、- $\text{OR}^b$ 、- $\text{NO}_2$ 、- $\text{NR}^c\text{R}^d$ ；

$\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^c$  和  $\text{R}^d$  在每次出现时独立地为-H、卤素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 环烷基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-6 元杂环基、 $\text{C}_6\text{-C}_8$  芳基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-8 元杂芳基或含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元稠合环基，其中各烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环



基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代： $=O$ 、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基和含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-6 元杂环基。

16、根据权利要求 15 所述的用途，其中，

$R^3$  为  $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基、 $C_6-C_8$  芳基或含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元二环稠合环基，其中各烷基、环烷基、芳基或稠合环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-R^a$  和  $-OR^b$ ；

$R^a$  和  $R^b$  在每次出现时独立地为  $-H$ 、卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基或含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-6 元杂环基，其中各烷基、环烷基或杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$  和  $-(C_1-C_6)$ 烷基。

17、根据权利要求 14 所述的用途，其中，

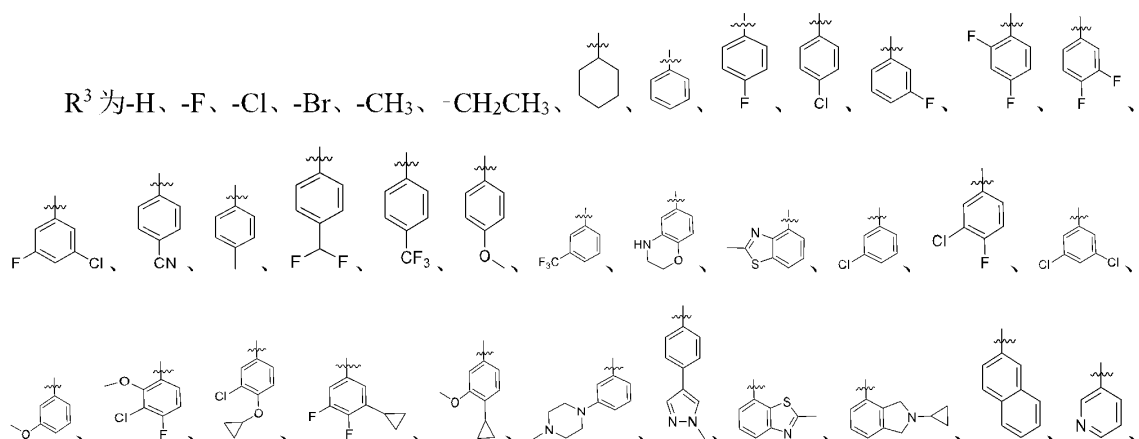
$R^3$  为  $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基、吡啶基、苯基、萘基、苯并噻唑

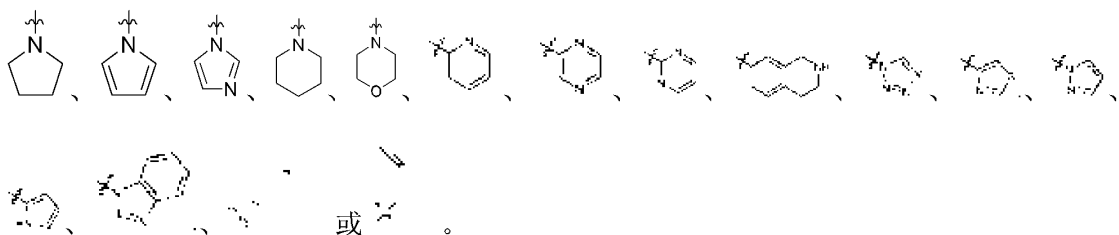
基、苯并吗啉基、苯并吡咯烷基或 ，其中吡啶基、苯基、苯并噻唑基、苯并吗啉基、苯并

吡咯烷基、任选地被一个或多个选自以下的取代基取代： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O-(C_3-C_6)$ 环烷基、 $-(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $-(C_3-C_6)$ 卤代环烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $-O-(C_3-C_6)$ 卤代环烷基、吡唑基、被任意数量卤素或  $-(C_1-C_6)$ 烷基取代的吡唑基、哌嗪基、被任意数量卤素或  $-(C_1-C_6)$ 烷基取代的哌嗪基；

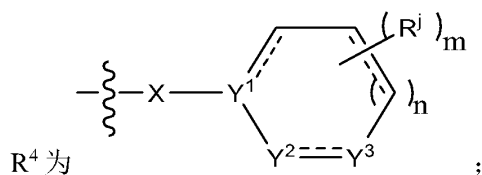
环为通过 N 原子连接的 3-6 元饱和或不饱和含 N 杂环基，所述杂环基除 N 原子外还任选地包含 1-2 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子。

18、根据权利要求 14 所述的用途，其中，





19、根据权利要求 1~18 任一所述的用途，其中：



R<sup>4</sup> 为

X 为化学键、-(CR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>)<sub>l</sub>-、-NR<sup>c</sup>(CR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>)<sub>l</sub>-或-O-；

===== 代表单键或双键；

Y<sup>1</sup> 为 N、C 或 CH；

Y<sup>2</sup> 和 Y<sup>3</sup> 各自独立的为 N、CH<sub>2</sub> 或 CH，Y<sup>2</sup> 和 Y<sup>3</sup> 不同时为 N；

各个 R<sup>i</sup> 独立的为-H、卤素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、-O-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、-(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)环烯基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-14 元杂芳基、含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元稠合环基、-SH、-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)H、-S(O)NH<sub>2</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>H、-NHS(O)H、-S(O)<sub>2</sub>OH、-S(O)OH、-NHS(O)<sub>2</sub>OH、-NHS(O)OH、-C(O)H 或-C(O)OH，其中各烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：-H、=O、卤素、-CN、-OH、-SH、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)H、-S(O)NH<sub>2</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>H、-NHS(O)H、-S(O)<sub>2</sub>OH、-S(O)OH、-NHS(O)<sub>2</sub>OH、-NHS(O)OH、-C(O)H、-C(O)OH、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基或含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-14 元杂芳基；

m 为选自 0、1、2、3、4、5 或 6；

n 为 0、1 或 2，

R<sup>c</sup>、R<sup>h</sup>、R<sup>i</sup> 和 t 如权利要求 1-18 任一项中所定义。

20、根据权利要求 19 所述的用途，其中，

X 为化学键、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-NHCH<sub>2</sub>-、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-或-O-；

===== 代表单键或双键；

Y<sup>1</sup> 为 N、C 或 CH；

Y<sup>2</sup> 和 Y<sup>3</sup> 各自独立的为 N、CH<sub>2</sub> 或 CH，Y<sup>2</sup> 和 Y<sup>3</sup> 不同时为 N；

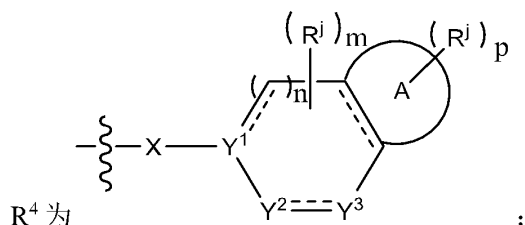
各个 R<sup>i</sup> 各自独立的为-H、卤素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、-O-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、任意数量卤素取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、任意数量卤素取代的-(C<sub>1</sub>-

C<sub>6</sub>)烷氧基、任意数量卤素取代的-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、任意数量卤素取代的-O-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、噁唑基、噻唑基和三唑基；

m 为选自 0、1、2、3、4、5 或 6；

n 为 0、1 或 2。

21、根据权利要求 1~18 任一所述的用途，其中：



X 为化学键、-(CR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>)<sub>t</sub>-、-NR<sup>c</sup>(CR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>)<sub>t</sub>-或-O-；

-----代表单键或双键；

Y<sup>1</sup> 为 N、C 或 CH；

Y<sup>2</sup> 和 Y<sup>3</sup> 各自独立的为 N、CH<sub>2</sub> 或 CH，Y<sup>2</sup> 和 Y<sup>3</sup> 不同时为 N；

各个 R<sup>j</sup> 独立的为-H、卤素、-OH、=O、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、-(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)环烯基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-14 元杂芳基、含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元稠合环基、-SH、-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)H、-S(O)NH<sub>2</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>H、-NHS(O)H、-S(O)<sub>2</sub>OH、-S(O)OH、-NHS(O)<sub>2</sub>OH、-NHS(O)OH、-C(O)H 或 -C(O)OH，其中各烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：=O、卤素、-CN、-OH、-SH、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)H、-S(O)NH<sub>2</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>H、-NHS(O)H、-C(O)H、-C(O)OH、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基或含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-14 元杂芳基；

m、p 独立的为选自 0、1、2、3、4、5 或 6；

n 为 0、1 或 2；

环 A 为(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)环烯基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-14 元杂芳基或含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元稠合环基；

R<sup>c</sup>、R<sup>h</sup>、R<sup>i</sup> 和 t 如权利要求 1-18 任一项中所定义。

22、根据权利要求 21 所述的用途，其中，

X 为化学键、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-NHCH<sub>2</sub>-、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-或-O-；

-----代表单键或双键；

Y<sup>1</sup> 为 N、C 或 CH；

Y<sup>2</sup> 和 Y<sup>3</sup> 各自独立的为 N、CH<sub>2</sub> 或 CH，Y<sup>2</sup> 和 Y<sup>3</sup> 不同时为 N；

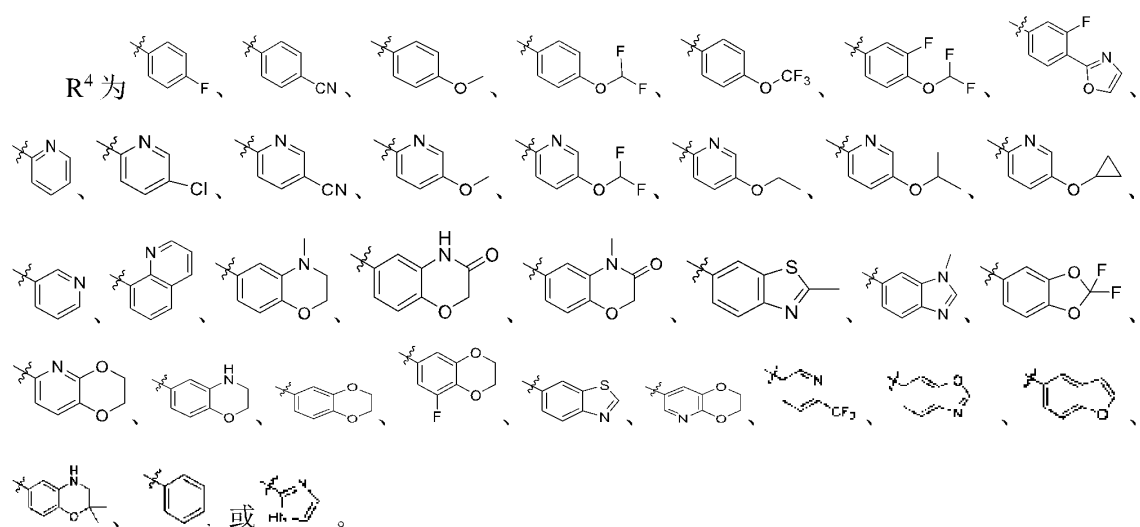
各个  $R^j$  各自独立的为-H、卤素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、=O、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、任意数量卤素取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、任意数量卤素取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、噁唑基、噻唑基或三唑基；

m、p 独立的为选自 0、1、2、3、4、5 或 6；

n 为 0、1 或 2；

环 A 为呋喃、噻吩、噁唑、噻唑、三唑、哌啶、吡啶、吡喃、噻喃、吗啉、1,4-二氧环己烷、哌嗪、吡嗪、三嗪、4,5-二氢-1H-咪唑或 1,3-二氧戊环。

23、根据权利要求 1 所述的用途，其中，



24、根据权利要求 1 所述的用途，式 II 中：

各个  $R^j$  独立的为-H、卤素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、=O、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、任意数量卤素取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、任意数量卤素取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、噁唑基、噻唑基或三唑基；

环 B 为(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-14 元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基、含有 1-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-14 元杂芳基或含有 0-4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-14 元二环或三环稠合环基。

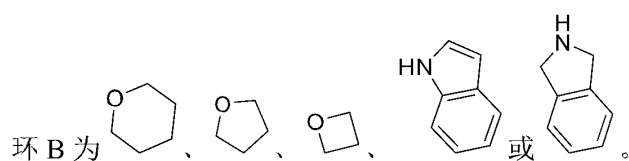
25、根据权利要求 24 所述的用途，式 II 中：

环 B 为 3-7 元氧杂环烷基或 8-10 元氮杂二环稠合杂芳基。

26、根据权利要求 25 所述的用途，式 II 中：

环 B 为氧杂环庚烷、氧杂环己烷、四氢呋喃、氧杂环丁烷、氧杂环丙烷、1H-吡啶或异吡啶。

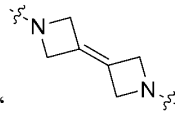
27、根据权利要求 26 所述的用途，式 II 中：



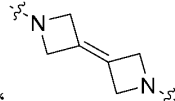
28、根据权利要求 1~27 任一所述的用途，其中：

式 I 或 II 的化合物中的任意 1 个或以上的 H 被 D 所取代。

29、根据权利要求 28 所述的用途，其中：

式 I 或 II 的化合物中的结构“”中的任意 1 个或以上的 H 被 D 所取代，或者 R<sup>4</sup> 中的任意 1 个或以上的 H 被 D 所取代。

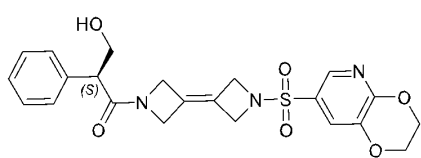
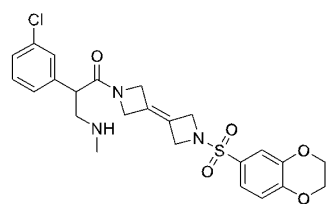
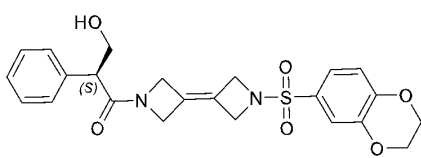
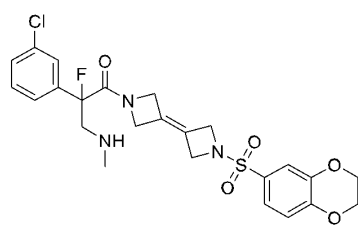
30、根据权利要求 29 所述的用途，其中：

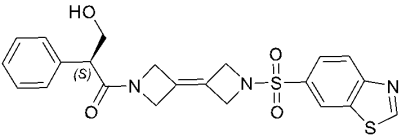
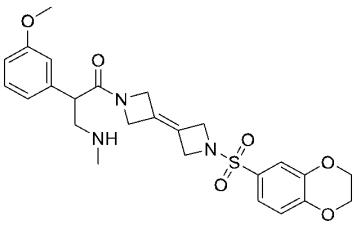
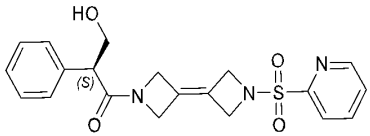
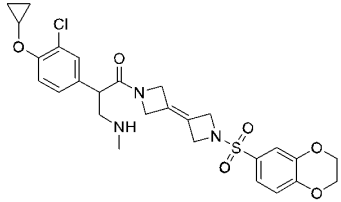
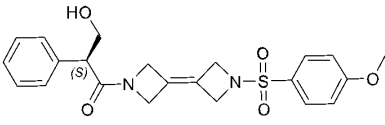
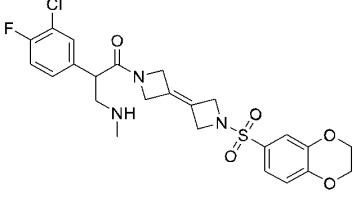
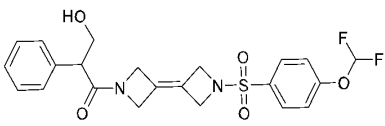
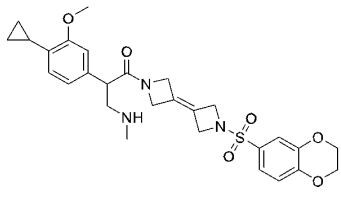
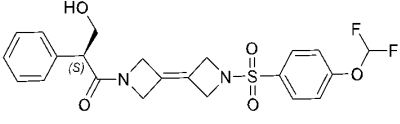
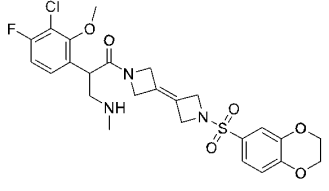
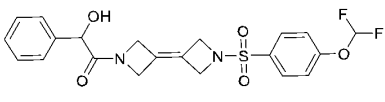
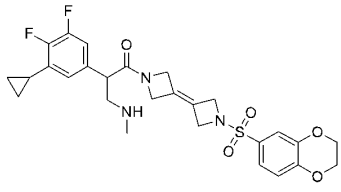
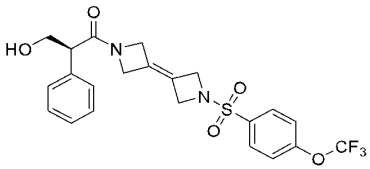
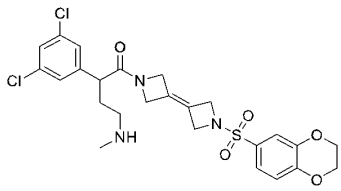
式 I 或 II 的化合物中的结构“”中的所有 H 均被 D 所取代。

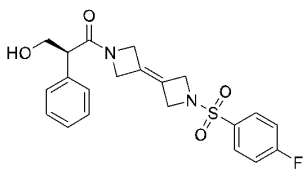
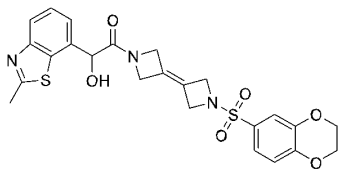
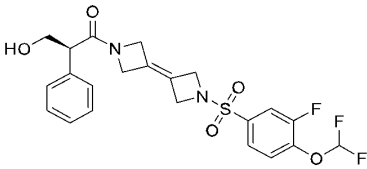
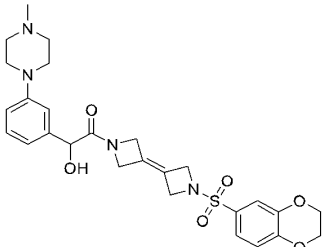
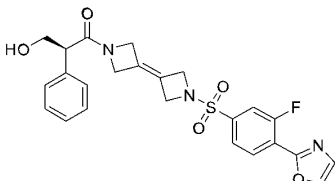
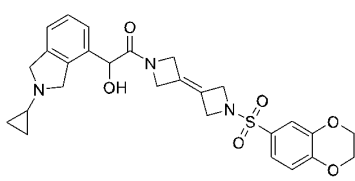
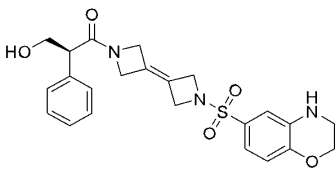
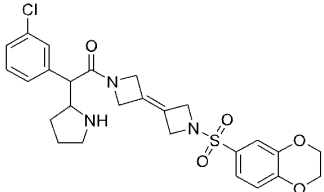
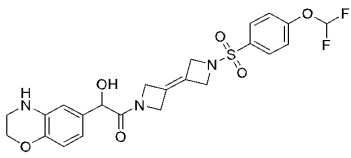
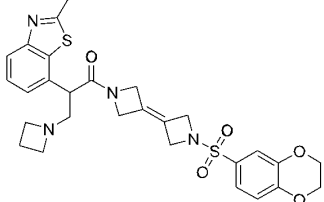
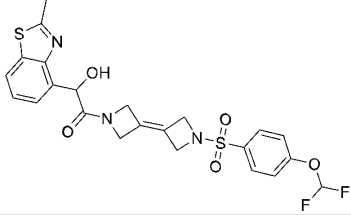
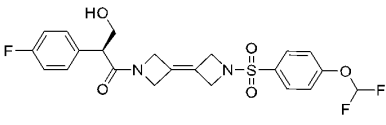
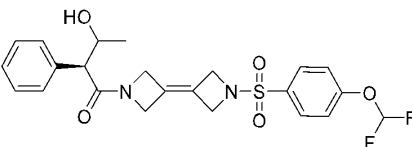
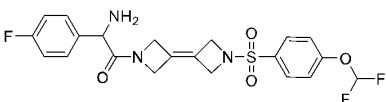
31、根据权利要求 28 所述的用途，其中：

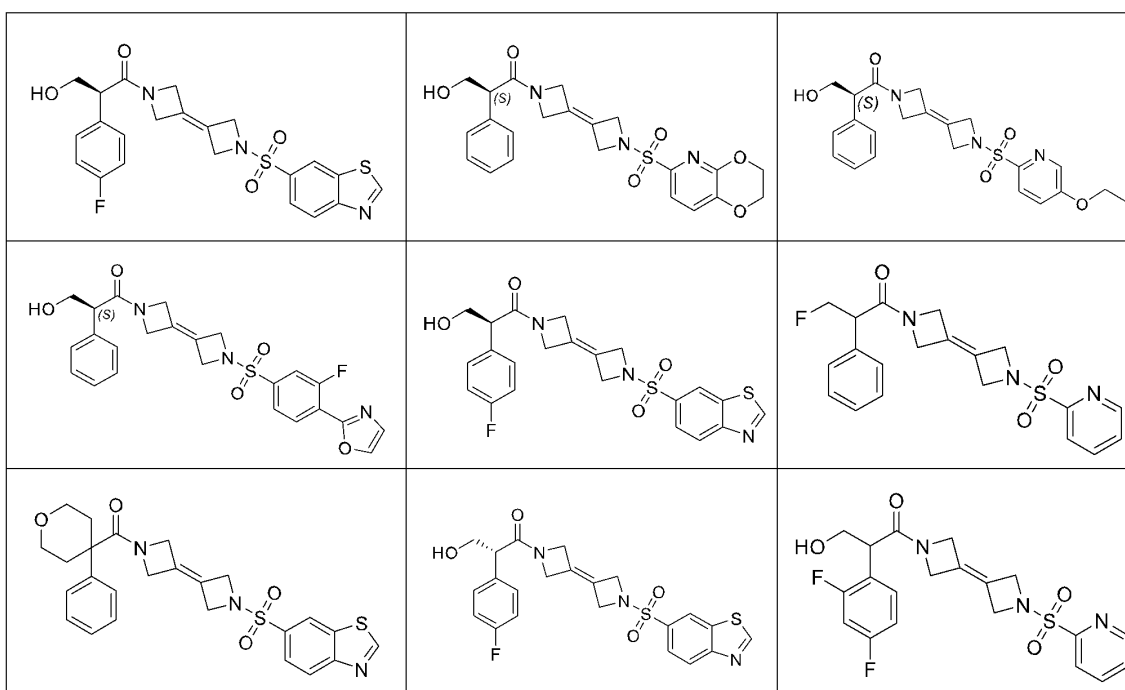
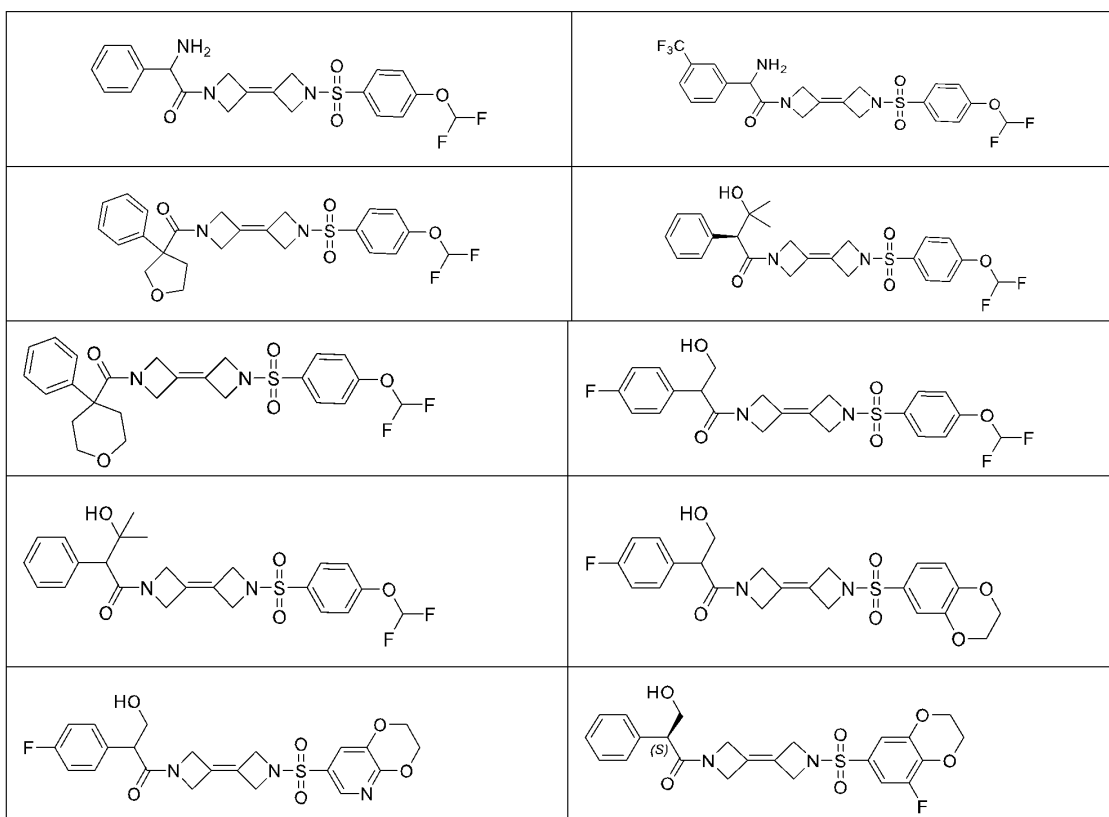
R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 或 R<sup>3</sup> 选择为 H 时，其独立的任选被 D 所取代。

32、根据权利要求 1 所述的用途，其中，所述化合物选自：

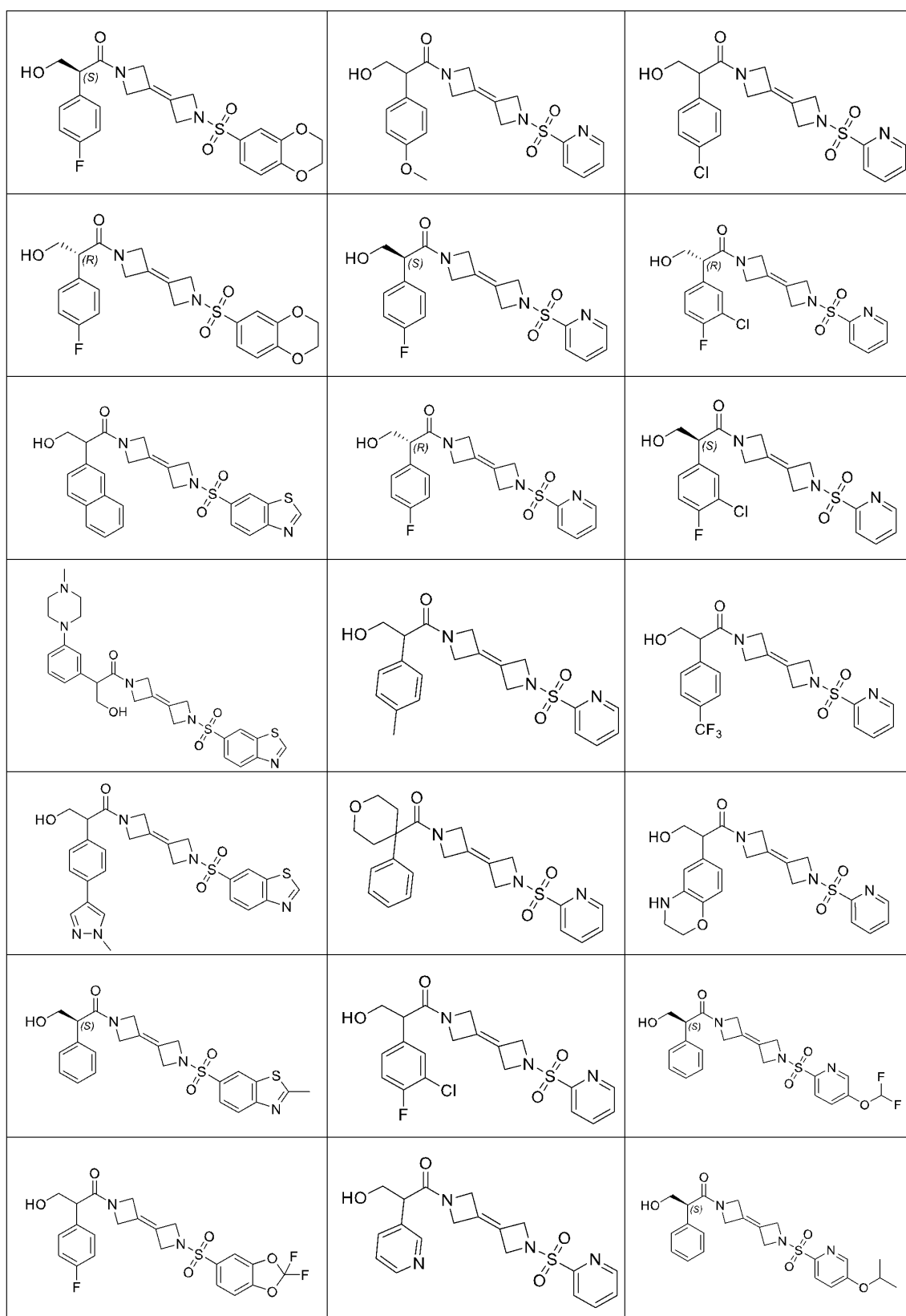
|                                                                                     |                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |
|  |  |

|                                                                                     |                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|    |    |
|    |    |
|    |    |
|  |   |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

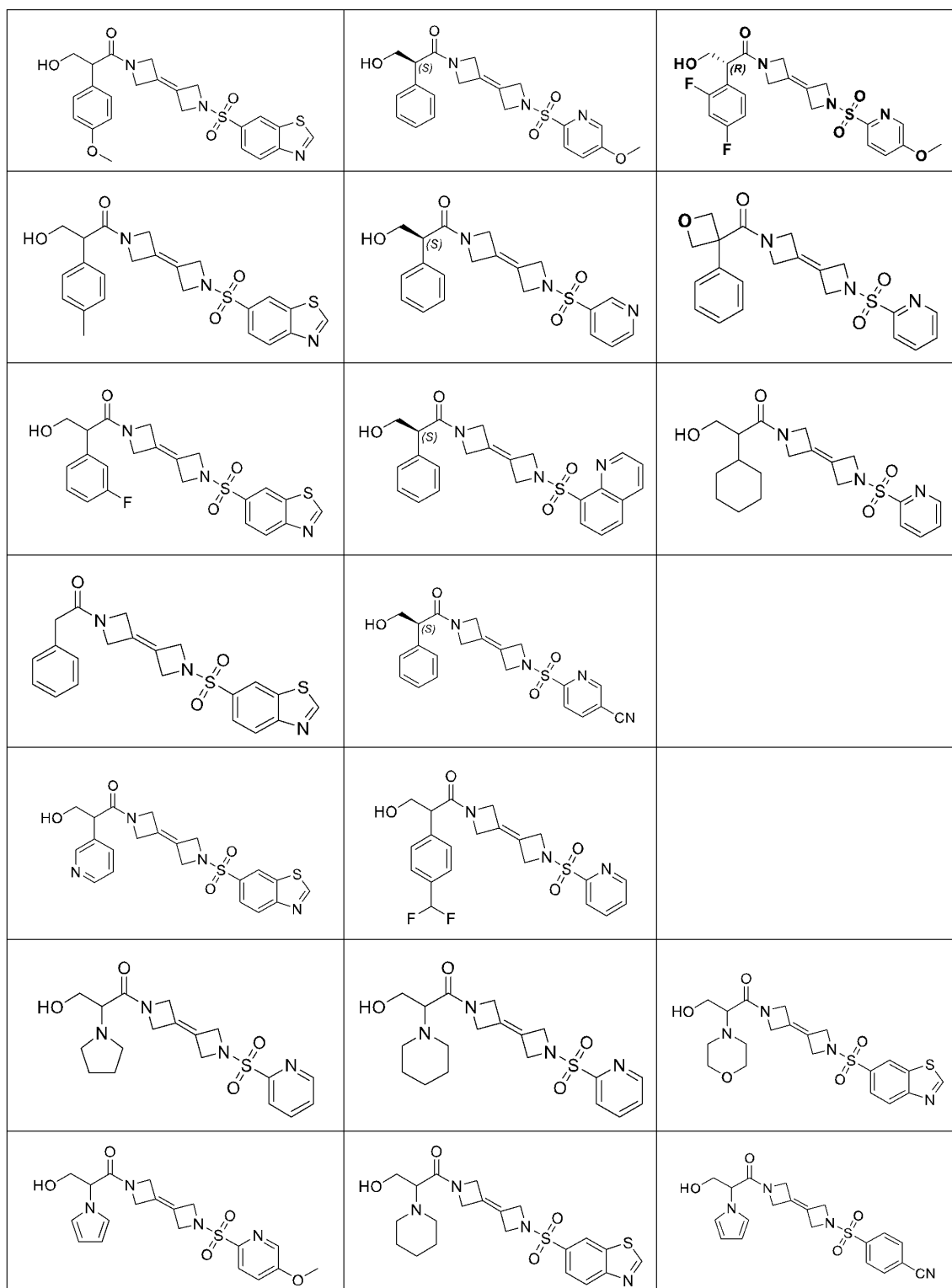
|                                                                                     |                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|    |    |
|    |    |
|    |    |
|   |   |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

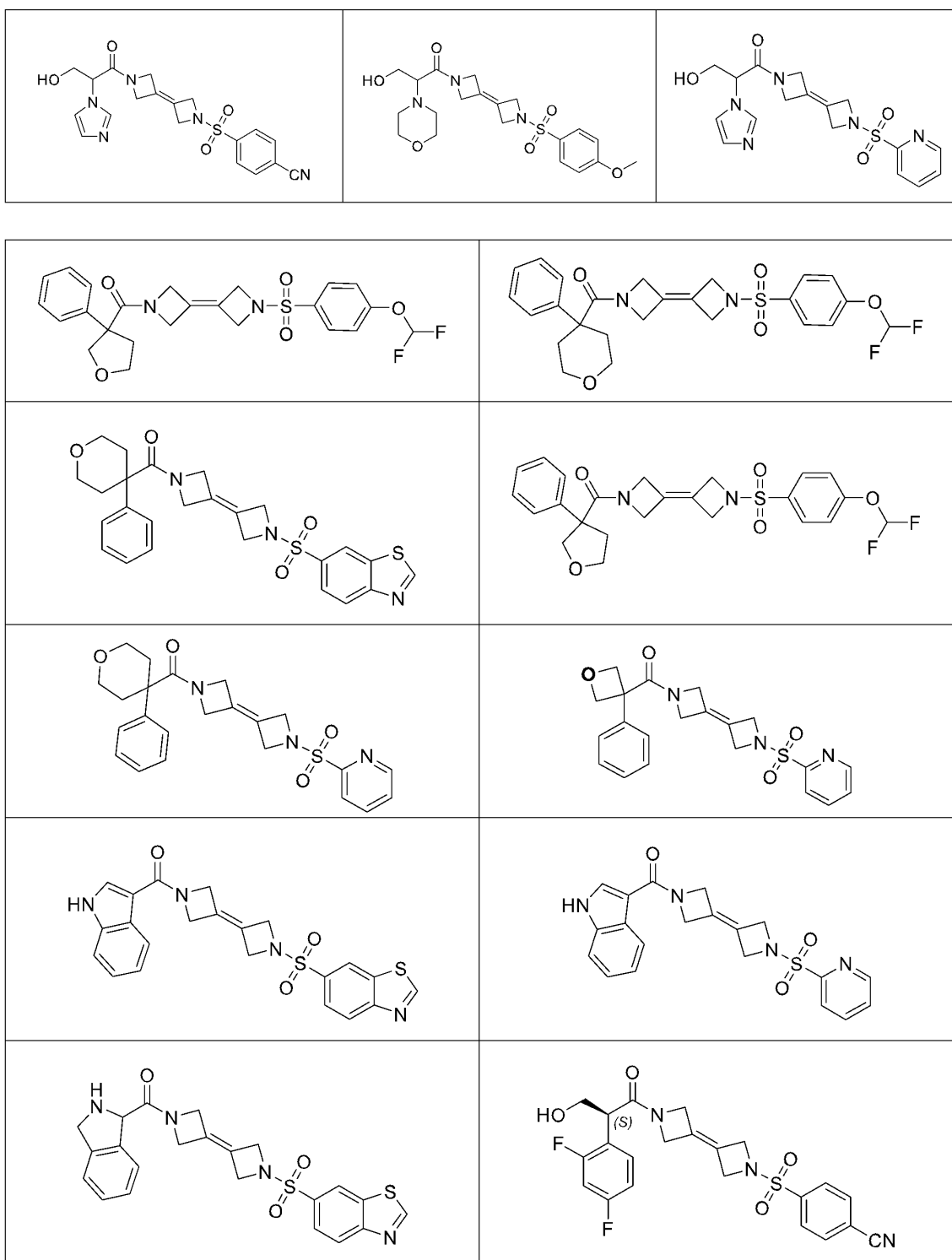


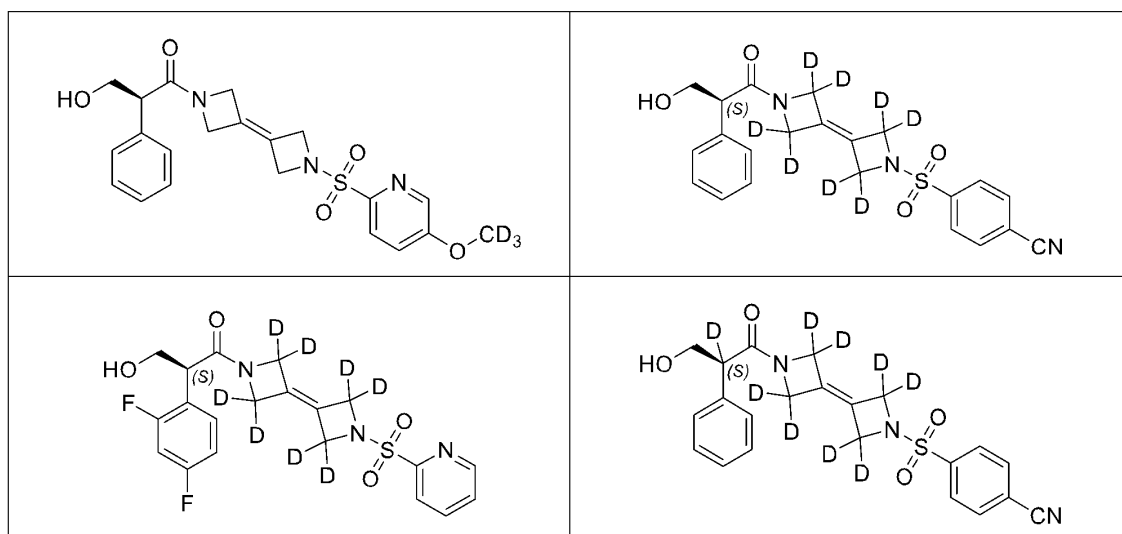












33、根据权利要求 1 至 32 任一项所述的用途，其中所述药物组合物以片剂、胶囊剂、颗粒剂、丸剂、糊剂、散剂、酏剂、膜剂、贴剂、涂剂、植入剂、注射剂、锭剂、滴剂、喷雾剂、气雾剂、雾化吸入剂、凝胶剂、栓剂、膏剂的剂型呈现。

34、根据权利要求 1 至 32 任一项所述的用途，其中所述药物组合物以口服、静脉内、直肠、肠胃外、局部、经皮、眼、鼻、颊或肺(吸入)的给药途径给药。

35、根据权利要求 34 所述的用途，其中所述药物组合物以口服的给药途径给药。

36、一种治疗或预防贫血相关疾病的方法，包括给予 0.05mg~1000mg 的活性成分，所述活性成分为权利要求 1~32 任一用途中的活性成分，所述贫血相关疾病为权利要求 1~4 任一用途中所述的疾病。