

含芳环类生物拮抗剂、其制备方法和应用

技术领域

5 本发明属于生物医药领域，具体涉及一种含芳环类生物拮抗剂、其制备方法和应用。

背景技术

局灶节段性肾小球硬化（FSGS）是肾病综合征的表现形式之一，是终末期肾病主要原因，发病机制复杂，至今尚未完全清楚。目前以糖皮质激素、免疫抑制剂为主的药物治疗，反应均较差，不能理想的控制 FSGS 的发生与进展，并且副作用明显。目前没有经批准的 FSGS 治疗方法，FSGS 治疗完全缓解率不足 30%，三分之一患者五年后进展至慢性肾衰竭，需要长期透析或者肾移植来维持生命，给家庭和社会带来严重的经济负担，探寻新的治疗方案成为重点。

除 FSGS 外，以肾小球损伤为特征的其他肾脏疾病或病症包括 IgA 肾病和特发性膜性肾病。IgA 肾病，也称为 Berger 病，是由肾脏中免疫球蛋白 A(IgA)的累积所引起的。肾脏中 IgA 的存在可能导致炎症、肾脏肾小球受损和肾功能受损，包括蛋白尿。在某些情况下，IgA 肾病患者会进展为 ESRD。IgA 肾病是世界上最常见的肾小球肾炎。在大约 30%的患者中，观察到肾小球滤过率在 10 年内降低约 50%。IgA 肾病患者形成 IgG 自身抗体对抗半乳糖缺乏的 IgA1 抗体。这导致这些抗体在系膜中沉积，并激活补体。对 IgA 肾病患者的基本治疗包括通过阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)来消除危险因素，特别是高血压。各种研究也对免疫抑制进行了研究，但未观察到明显的优势。激素治疗常见的副作用有升高血糖、骨质疏松、感染等。因此，仍然需要用于治疗各种肾脏疾病或病症(例如 FSGS、IgA 肾病和 IMN)的组合物和方法。

25 内源性血管活性肽血管紧张素 II(AngII)和内皮素-1(ET-1)是两种强有力的血管收缩素，且被认为在控制与多种疾病(包括糖尿病肾病、心力衰竭、以及慢性或持续升高的血压)相关的血管张力和病理组织重塑中发挥作用。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)调节血压、液体和钠平衡，过度激活 RAAS 可促进系统性和区域性肾小球毛细血管高压，引起肾小球血流动力学损伤，通过促纤维化和促炎途径导致肾脏损伤和肾纤维化。RAAS 系统药物如血管紧张素受体阻断剂 (ARB)已被用于治疗糖尿病肾病、心力衰竭、慢性或持续升高的血压。此外，越来越多的数据证明了 ETA 受体拮抗剂(ERAs)在高血压和糖尿病肾病中潜在治疗益处。

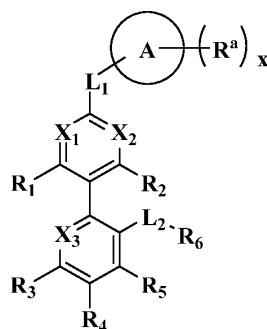
35 研究显示 ARB 和 ERA 的组合产生协同效应，AngII 和 ET-1 在血压控制和病理组织重塑中共同工作。Ang II 水平升高促进 ET-1 合成及血管收缩作用，ETA 阻断 ET 受体可以降低 AngII 诱导的血管收缩，可以降低血浆中的醛固酮。ARB

不但阻断 AngII 对其 AT1 受体的作用，而且还限制 ET-1 的产生。因此，同时阻断 AngII 和 ET-1 活性可能比单独阻断任一种物质提供更好的效力。此外，虽然 ARB 是糖尿病肾病患者的标准治疗，但是在 II 期临床开发中已经报道了双拮抗剂（ARB 和 ERA）可以改善 FSGS 患者蛋白尿变化。所以具有 AT1/ETA 双靶点拮抗机制药物具有潜在的治疗肾病功能，具有药物开发的意义。

国际申请 WO2018071784 报道了 Retrophin 开发的 AT1/ETA 双靶点拮抗剂 Sparsentan 在临床前具有良好的抗肾小球纤维化作用，且在临床 II 期上已证明可以改善 FSGS 患者的蛋白尿水平，并开展了 III 期临床治疗 FSGS 和 IgA 肾病。本项目旨在开发一种 AT1/ETA 双靶点拮抗剂以更好的治疗肾病综合征（包括 FSGS，IgA 肾病，糖尿病肾病等）。

发明内容

本发明的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学



上可接受盐，其结构如下： (I)

其中：

X_1 为 N 或 CR^1 ；

X_2 为 N 或 CR^2 ；

X_3 为 N 或 CR^3 ；

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

L_1 选自 $-(CR_aR_b)_{n1}-$ 、 $-(CR_aR_b)_{n1}O-$ 、 $-O(CR_aR_b)_{n1}-$ 、 $-(CR_aR_b)_{n1}S-$ 、 $-S(CR_aR_b)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_a-$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_aC(O)-$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}NR_a-$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_aS(O)_{m1}-$ 或 $-(CH_2)_{n1}NR_a-$ ；

L_2 选自 $-(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n2}NR_c-$ 、 $-(CH_2)_{n2}C(O)NR_c-$ 、 $-(CH_2)_{n2}C(O)NR_cS(O)_{m2}-$ 、 $-(CH_2)_{n2}NR_cC(O)-$ 、 $-(CH_2)_{n2}S(O)_{m2}-$ 、 $-(CH_2)_{n2}S(O)_{m2}NR_c-$ 、 $-(CH_2)_{n2}S(O)_{m2}NR_cC(O)-$ 、

$-(CH_2)_{n2}S(O)_{m2}NR_cC(O)NR_d-$ 、 $-(CH_2)_{n2}S(O)_{m2}NR_cC(O)O(CH_2)_{n3}-$ 、
 $-(CH_2)_{n2}NR_cS(O)_{m2}-$ 或 $-(CH_2)_{n2}NR_cS(O)_{m2}NR_dC(O)-$;

环 A 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选地可以进一步被取代;

- 5 R^a 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_{n4}C(O)R_{A1}$ 、 $-(CH_2)_{n4}C(O)OR_{A1}$ 、 $-(CH_2)_{n4}C(O)NR_{A1}R_{B1}$ 或 $-(CH_2)_{n4}C(=S)NR_{A1}R_{B1}$, 所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选地可以进一步被取代;

- 10 R_1 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_{n5}R_{A2}-$ 、 $-(CH_2)_{n5}O(CH_2)_{n6}R_{A2}-$ 、 $-(CH_2)_{n5}C(O)R_{A2}$ 、 $-(CH_2)_{n5}NR_{A2}C(O)R_{B2}$ 、 $-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{A2}R_{B2}$ 、 $-(CH_2)_{n5}OC(O)NR_{A2}R_{B2}$ 或 $-(CH_2)_{n5}NR_{A2}C(O)OR_{B2}$, 所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选地可以进一步被取代;

或者, R_1 和 R^a 链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选地可以进一步被取代;

- 20 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选地可以进一步被取代;

- 25 R_6 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选地可以进一步被取代;

- 30 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_{A1} 、 R_{A2} 、 R_{B1} 和 R_{B2} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选地可以进一步被取代;

x 为 0、1、2、3、4 或 5;

$n1 \sim n6$ 为 0、1、2、3、4 或 5; 且

- 35 $m1$ 和 $m2$ 为 0、1 或 2。

本发明的一个实施方式中, R_2 和 R_5 与相邻的原子形成杂环基, 所述的杂环

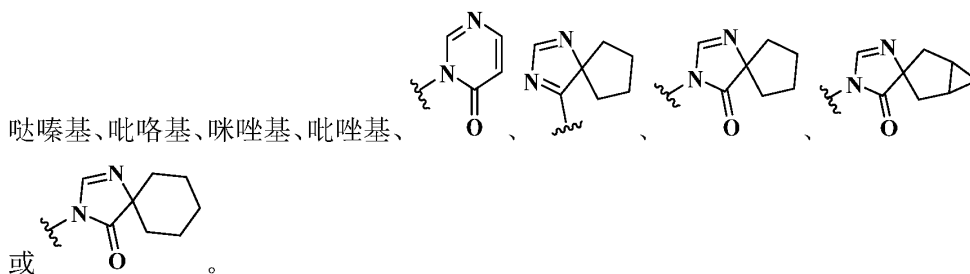
基任选地可以进一步被取代。

- 本发明的优选实施方式中,所述环 A 选自 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基,所述的 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基,任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、
- 5 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

本发明的进一步优选实施方式中,所述环 A 选自 5-10 元杂环基或 5-10 元杂芳基。

- 10 本发明的进一步优选实施方式中,所述环 A 选自 5-6 元含氮单杂环基、6-10 元含氮螺杂环基或 5-6 元含氮杂芳基。

本发明的进一步优选实施方式中,所述环 A 选自吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、



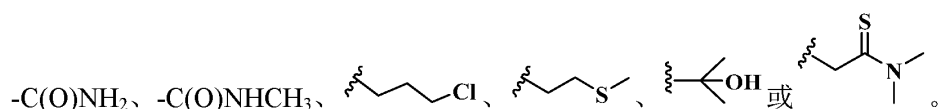
- 15 R^a 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-12 元杂芳基、-(CH₂)_{n4}C(O)R_{A1}、-(CH₂)_{n4}C(O)OR_{A1}、-(CH₂)_{n4}C(O)NR_{A1}R_{B1} 或 -(CH₂)_{n4}C(=S)NR_{A1}R_{B1}, 所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-12 元杂芳基,任选地可以进一步被取代; R_{A1} 和 R_{B1} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-12 元杂芳基,所述的氨基、
- 20 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-12 元杂芳基,任选地可以进一步被取代;
- 25 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-12 元杂芳基,任选地可以进一步被取代;

- 优选地, R^a 独立地选自氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 羟烷基、-(CH₂)_{n4}C(O)OR_{A1}、和 (CH₂)_{n4}C(=S)NR_{A1}R_{B1}; R_{A1} 和 R_{B1} 各自独立地选
- 30 自氢或 C₁₋₆ 烷基;

更优选地, R^a 独立地选自氧代基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₃ 羟烷基、-(CH₂)_{n4}C(O)OR_{A1}、

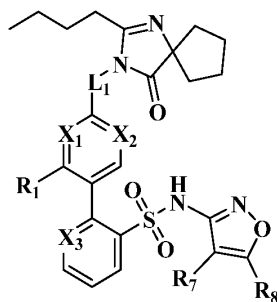
和 $(\text{CH}_2)_{n4}\text{C}(=\text{S})\text{NR}_{A1}\text{R}_{B1}$; R_{A1} 和 R_{B1} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基;

最优选地, R^3 独立地选自氧代基、正丙基、正丁基、羧基、乙基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、



在本发明进一步优选的实施方式中, 所述的化合物、其立体异构体或其药学

5 上可接受盐, 进一步如通式(II)所示:



(II)

X_1 为 N 或 CR^1 ;

X_2 为 N 或 CR^2 ;

X_3 为 N 或 CR^3 ;

10 R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基, 任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

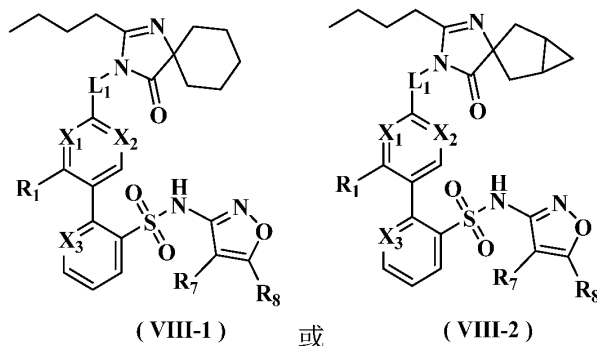
20 L_1 选自 $-(\text{CR}_a\text{R}_b)_{n1}-$ 、 $-(\text{CR}_a\text{R}_b)_{n1}\text{O}-$ 、 $-\text{O}(\text{CR}_a\text{R}_b)_{n1}-$ 、 $-(\text{CR}_a\text{R}_b)_{n1}\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{CR}_a\text{R}_b)_{n1}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_a-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_a\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})_{m1}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{NR}_a-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_{m1}-$ 或 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_a-$;

25 R_1 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_{n5}\text{R}_{A2}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n5}\text{O}(\text{CH}_2)_{n6}\text{R}_{A2}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n5}\text{C}(\text{O})\text{R}_{A2}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n5}\text{NR}_{A2}\text{C}(\text{O})\text{R}_{B2}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n5}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{A2}\text{R}_{B2}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n5}\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{A2}\text{R}_{B2}$ 或 $-(\text{CH}_2)_{n5}\text{NR}_{A2}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{B2}$, 所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6}

- 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；
- 5 R₇ 和 R₈ 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；
- 10 或者，R₇ 和 R₈ 链接形成 C₃₋₈ 环烷基、5-8 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的 C₃₋₈ 环烷基、5-8 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被取代；
- 15 R_a 和 R_b 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；
- 20 R_{A2} 和 R_{B2} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；
- 25 n₁、n₅ 和 n₆ 为 0、1、2 或 3；且
- 30
- 35

m1 为 0、1 或 2。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述的化合物进一步如通式 (VIII-1) 或通式 (VIII-2) 或所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：



5 其中， L_1 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 R_7 和 R_8 的定义，如权利要求 2 所述；

对于通式 (VIII-1)，当 L_1 为 CH_2 ， R_7 和 R_8 均为甲基， R_1 为 ---O--- 时， X_1 、 X_2 、 X_3 至少一个不为 CH 。

本发明的优选实施方式中，所述 L_1 选自 $-CR_aR_b-$ 、 $-CR_aR_bO-$ 、 $-OCR_aR_b-$ 、 $-CR_aR_bS-$ 或 $-SCR_aR_b-$ 。

10 本发明的进一步优选实施方式中，所述 L_1 选自 $-CH_2-$ 、 $-CD_2-$ 或 $-CH_2O-$ ；

所述 R_a 和 R_b 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

20 本发明的优选实施方式中，所述 R_1 与 R_7 链接形成选自 8-20 元杂环基，所述的杂环基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

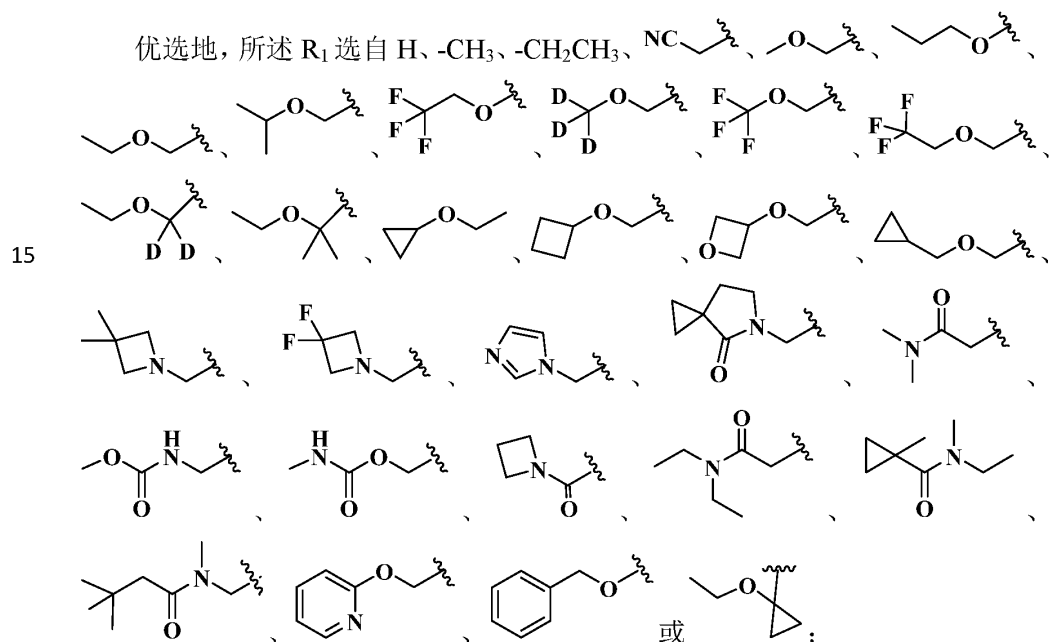
25 本发明的进一步优选实施方式中，所述 R_1 与 R_7 链接形成选自 8-14 元杂环基。

本发明的进一步优选实施方式中， R_1 与 R_7 链接形成选自 8-14 元含氧杂环基。

本发明的优选实施方式中，所述 X_1 、 X_2 和 X_3 均为 CH ；

L_1 选自 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CD}_2-$;

- R_1 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_{n5}\text{RA}_2$ 、
 5 $-(\text{CH}_2)_{n5}\text{O}(\text{CH}_2)_{n6}\text{RA}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n5}\text{C}(\text{O})\text{RA}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n5}\text{NR}_{\text{A}2}\text{C}(\text{O})\text{RB}_2$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{n5}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{\text{A}2}\text{RB}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n5}\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{\text{A}2}\text{RB}_2$ 或 $-(\text{CH}_2)_{n5}\text{NR}_{\text{A}2}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{\text{B}2}$ ，所述的
 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6}
 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基
 和 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、硫
 10 代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6}
 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、
 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；



- R_7 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基、 C_{1-3} 卤代
 20 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基；

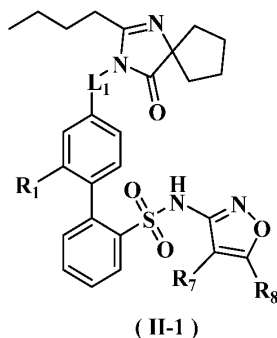
优选地，所述 R_7 选自氘、氟、氯、溴或甲基；

- 所述 R_8 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基、 C_{1-3} 卤代
 25 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基；

优选地，所述 R_8 选自甲基、乙基或环丙基。

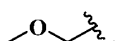
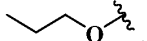
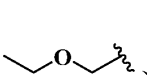
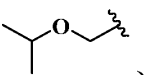
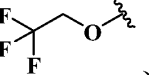
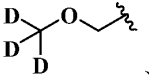
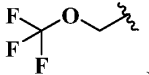
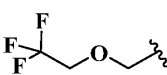
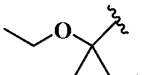
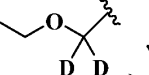
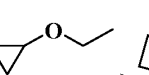
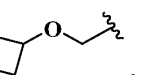
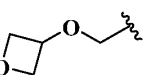
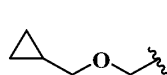
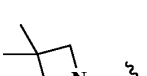
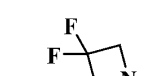
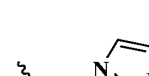
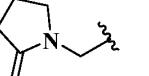
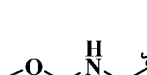
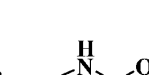
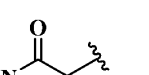
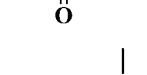
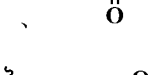
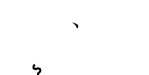
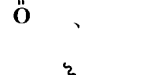
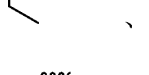
本发明的进一步优选实施方式中，所述的化合物、其立体异构体或其药学上

可接受盐, 进一步如通式(II-1)所示:



L₁ 选自-CH₂-或-CD₂-;

R_1 选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 $-(CH_2)_{n_5}R_{A2}$ 、 $-(CH_2)_{n_5}O(CH_2)_{n_6}R_{A2}$ 、 $-(CH_2)_{n_5}C(O)R_{A2}$ 、 $-(CH_2)_{n_5}NR_{A2}C(O)R_{B2}$ 、 $-(CH_2)_{n_5}C(O)NR_{A2}R_{B2}$ 、 $-(CH_2)_{n_5}OC(O)NR_{A2}R_{B2}$ 或 $-(CH_2)_{n_5}NR_{A2}C(O)OR_{B2}$ ，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

15 进一步地, R_1 优选自 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 NC 、、、
、、、、、、
、、、、、、
、、、、、
、、、、、
、、 或 ; 更优选 ;

20 R_7 选自卤素, 优选氟、氯、溴, 更优选氯;

R_8 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，优选甲基、乙基或环丙基，更优选甲基。

5 本发明的进一步优选实施方式中，所述通式(II-1)中，

L_1 选自 $-CH_2-$ 或 $-CD_2-$ ；

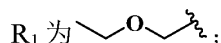
R_1 为 $-(CH_2)_{n5}O(CH_2)_{n6}R_{A2}$ ， n_5 为 1 或 2， n_6 为 0， R_{A2} 选自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基或 C_{1-3} 卤代烷基；

R_7 选自氟、氯、溴，优选氯；

10 R_8 为甲基、乙基或环丙基，优选甲基。

本发明的进一步优选实施方式中，所述通式(II-1)中，

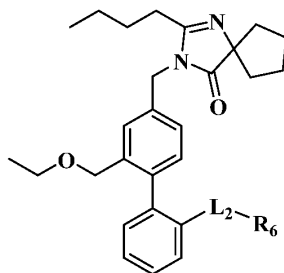
L_1 选自 $-CH_2-$ 或 $-CD_2-$ ；

R_1 为 ；

R_7 选自氟、氯、溴，优选氯；

15 R_8 为甲基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，进一步如通式(III)所示：



(III)

其中：

20 L_2 选自 $-(CH_2)_{n2}C(O)NR_c-$ 、 $-(CH_2)_{n2}C(O)NR_cS(O)_{m2}-$ 、 $-(CH_2)_{n2}NR_cC(O)-$ 、 $-(CH_2)_{n2}S(O)_{m2}-$ 、 $-(CH_2)_{n2}S(O)_{m2}NR_c-$ 、 $-(CH_2)_{n2}S(O)_{m2}NR_cC(O)-$ 、 $-(CH_2)_{n2}S(O)_{m2}NR_cC(O)NR_d-$ 、 $-(CH_2)_{n2}S(O)_{m2}NR_cC(O)O(CH_2)_{n3}-$ 、 $-(CH_2)_{n2}NR_cS(O)_{m2}-$ 或 $-(CH_2)_{n2}NR_cS(O)_{m2}NR_dC(O)-$ ；

25 R_6 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、

C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_c 和 R_d 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

n₂ 和 n₃ 为 0、1、2 或 3；

m₂ 为 0、1 或 2。

本发明的优选实施方式中，所述 L₂ 选自 -C(O)NR_c-、-C(O)NR_cS(O)₂-、-NR_cC(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR_c-、-S(O)₂NR_cC(O)-、-S(O)₂NR_cC(O)NR_d-、-S(O)₂NR_cC(O)OCH₂-、-NR_cS(O)₂-或 -NR_cS(O)₂NR_dC(O)-；

本发明的进一步优选实施方式中，所述 L₂ 选自 -C(O)NH-、-C(O)NHS(O)₂-、-S(O)₂NH-、-S(O)₂NHC(O)-、-S(O)₂NHC(O)NH-、-S(O)₂NHC(O)O-、-S(O)₂NHC(O)OCH₂-、-NHS(O)₂-或 -NHS(O)₂NHC(O)-；

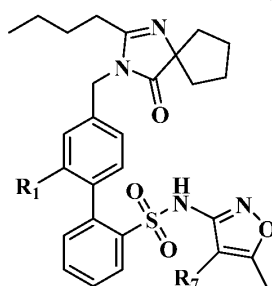
所述 R_c 和 R_d 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

本发明的优选实施方式中，所述 R₆ 选自氨基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟

烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

本发明的进一步优选实施方式中，所述 R_6 选自氨基、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、噁唑基、异噁唑基、三氮唑基、苯基、吡啶基、吡嗪基、四氮唑基、二氢四氮唑基、1,2,4-噁二唑-5(2H)-酮基或 5,6-二氢-4H-环戊[d]异噁唑基，所述的氨基、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、噁唑基、异噁唑基、三氮唑基、苯基、吡啶基、吡嗪基、四氮唑基、二氢四氮唑基、1,2,4-噁二唑-5(2H)-酮基或 5,6-二氢-4H-环戊[d]异噁唑基，任选地进一步被氧代基、甲基、乙基、丙基或环丙基中的一个或多个取代基所取代。

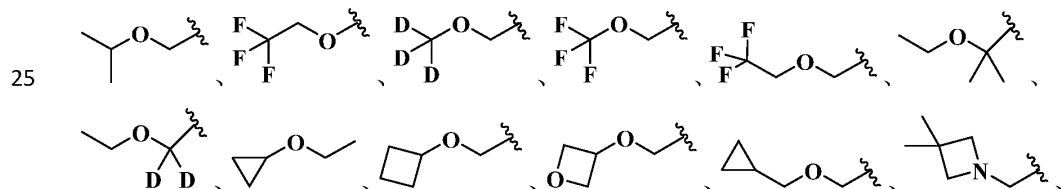
10 本发明的进一步优选实施方式中,所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐,其特征在于,所述化合物进一步如通式(IV)所示:

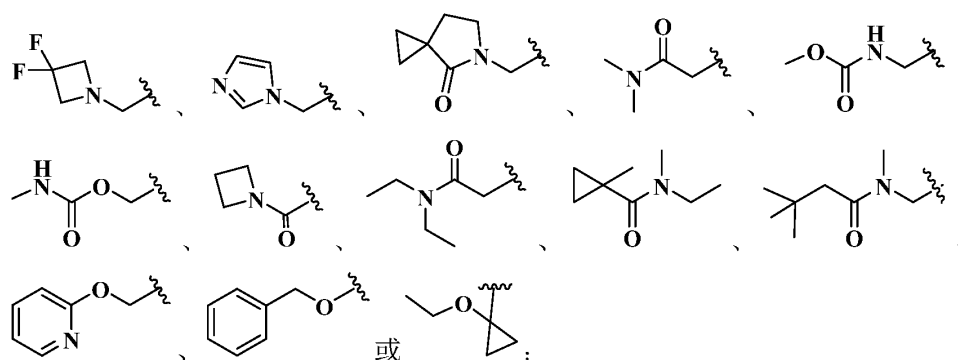


(IV)

R_1 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 $-(CH_2)_{n5}R_{A2}$ 、 $-(CH_2)_{n5}O(CH_2)_{n6}R_{A2}$ 、 $-(CH_2)_{n5}C(O)R_{A2}$ 、 $-(CH_2)_{n5}NR_{A2}C(O)R_{B2}$ 、 $-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{A2}R_{B2}$ 、 $-(CH_2)_{n5}OC(O)NR_{A2}R_{B2}$ 或 $-(CH_2)_{n5}NR_{A2}C(O)OR_{B2}$ ，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代，

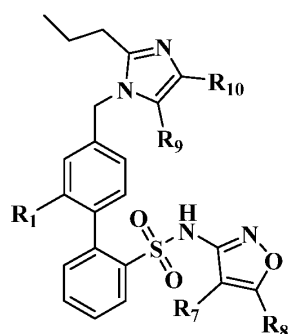
优选氢、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{NC}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2-$ 、





R_7 选自卤素, 优选氟、氯、溴。

- 5 本发明的进一步优选实施方式中, 所述的化合物、其立体异构体或其药理学上可接受盐, 其特征在于, 所述化合物进一步如通式(V)所示:



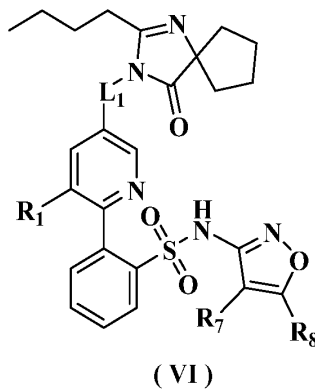
(V)

- R_9 和 R_{10} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-12 元杂芳基、 $-(CH_2)_{n4}C(O)R_{A1}$ 、 $-(CH_2)_{n4}C(O)OR_{A1}$ 、 $-(CH_2)_{n4}C(O)NR_{A1}R_{B1}$ 或 $-(CH_2)_{n4}C(=S)NR_{A1}R_{B1}$, 所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-12 元杂芳基, 任选地可以进一步被取代; R_{A1} 和 R_{B1} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-12 元杂芳基, 所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-12 元杂芳基, 任选地可以进一步被取代,

优选地, 选自氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 $-(CH_2)_{n4}C(O)OR_{A1}$ 、和 $(CH_2)_{n4}C(=S)NR_{A1}R_{B1}$; R_{A1} 和 R_{B1} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基,

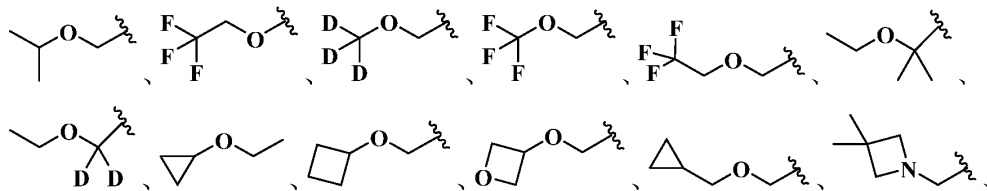
优选甲基、乙基或环丙基。

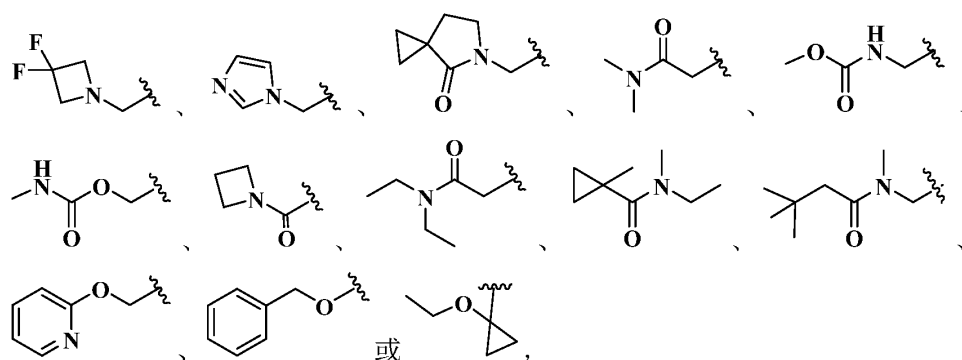
本发明还提供，一种通式(VI)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：

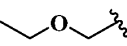


- 5 L_1 选自 $-(CR_aR_b)_{n1}-$ 、 $-(CR_aR_b)_{n1}O-$ 、 $-O(CR_aR_b)_{n1}-$ 、 $-(CR_aR_b)_{n1}S-$ 、 $-S(CR_aR_b)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_a-$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_aC(O)-$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}NR_a-$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_aS(O)_{m1}-$ 或 $-(CH_2)_{n1}NR_a-$ ，
优选 $-CR_aR_b-$ 、 $-CR_aR_bO-$ 、 $-OCRaR_b-$ 、 $-CR_aR_bS-$ 或 $-SCRaR_b-$ ，
更优选 $-CH_2-$ 或 $-CD_2-$ ；
- 10 R_1 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 $-(CH_2)_{n5}R_{A2}$ 、 $-(CH_2)_{n5}O(CH_2)_{n6}R_{A2}$ 、 $-(CH_2)_{n5}C(O)R_{A2}$ 、 $-(CH_2)_{n5}NR_{A2}C(O)R_{B2}$ 、 $-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{A2}R_{B2}$ 、 $-(CH_2)_{n5}OC(O)NR_{A2}R_{B2}$ 或 $-(CH_2)_{n5}NR_{A2}C(O)OR_{B2}$ ，所述的
- 15 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代，
- 20

优选氢、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{NC}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2-$ 、





更优选, 氢、-CH₃、-CH₂CH₃ 或 ;

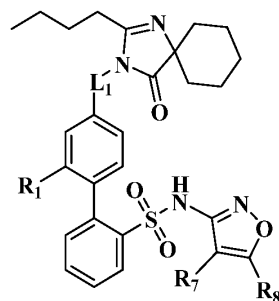
- 5 R₇ 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基,

优选氘、氟、氯、溴或甲基;

- 10 R₈ 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基,

优选甲基、乙基或环丙基。

本发明还提供, 一种通式(VII)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



(VII)

15

L₁ 选自 -(CR_aR_b)_{n1}-、-(CR_aR_b)_{n1}O-、-O(CR_aR_b)_{n1}-、-(CR_aR_b)_{n1}S-、-S(CR_aR_b)_{n1}-、-(CH₂)_{n1}C(O)NR_a-、-(CH₂)_{n1}NR_aC(O)-、-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}-、-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}NR_a-、-(CH₂)_{n1}NR_aS(O)_{m1}-或-(CH₂)_{n1}NR_a-,

优选 -CR_aR_b-、-CR_aR_bO-、-OCR_aR_b-、-CR_aR_bS-或-SCR_aR_b-,

20

更优选 -CH₂-或-CD₂-;

R₁ 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、-(CH₂)_{n5}R_{A2}、-(CH₂)_{n5}O(CH₂)_{n6}R_{A2}、-(CH₂)_{n5}C(O)R_{A2}、-(CH₂)_{n5}NR_{A2}C(O)R_{B2}、

5 $-(\text{CH}_2)_{n5}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{\text{A}2}\text{R}_{\text{B}2}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n5}\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{\text{A}2}\text{R}_{\text{B}2}$ 或 $-(\text{CH}_2)_{n5}\text{NR}_{\text{A}2}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{\text{B}2}$ ，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代，

10 优选氢、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 NC 、、、、
、、、、、、
、、、、、、
、、、、、
、、、、、
、、、
或 、

更优选，氢、-CH₃、-CH₂CH₃或;
15 R₇选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃羟烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷硫基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基，

优选氖、氟、氯、溴或甲基;

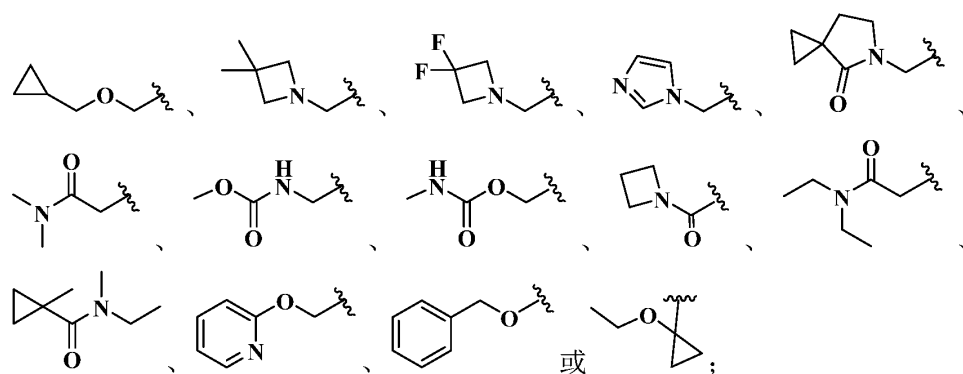
R₈选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、
20 C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃羟烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷硫基、C₁₋₃卤代
烷氧基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基，

优选甲基、乙基或环丙基。

本发明的某些实施方式中，所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受

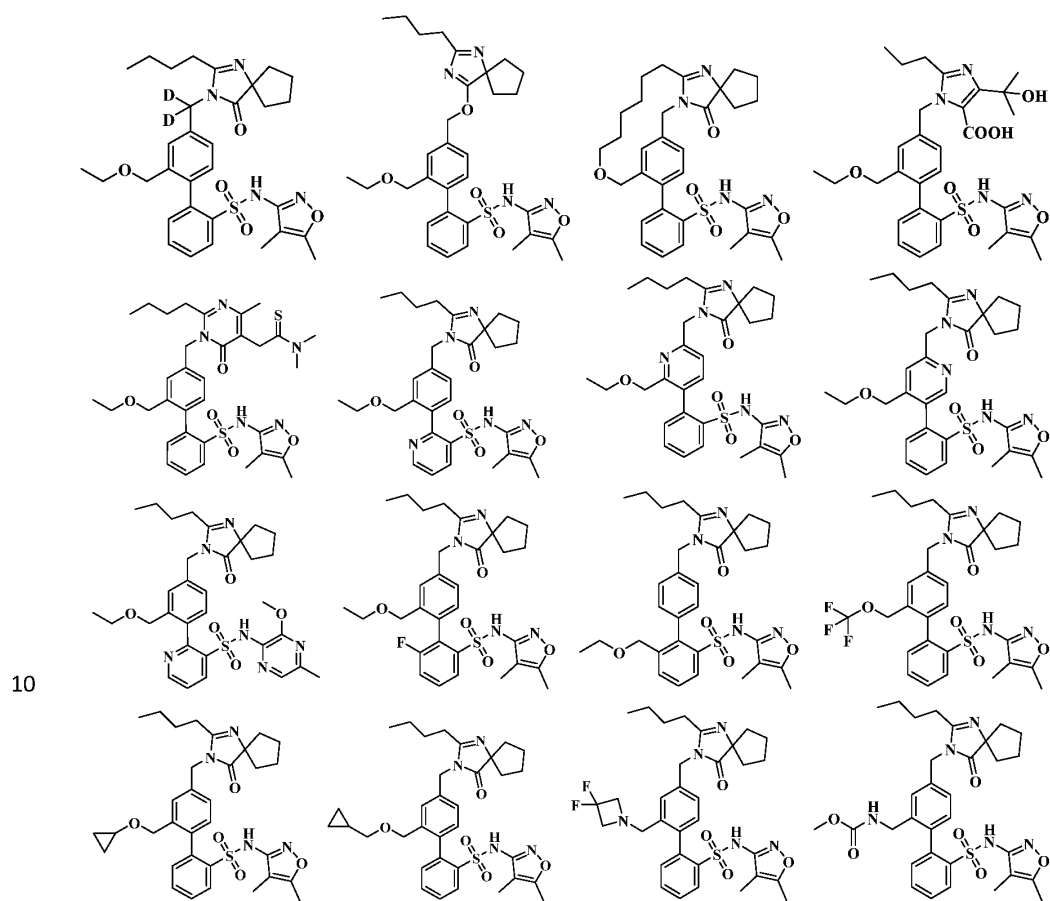
盐,当R₇和R₈均为甲基,R₁不为时,R₁选自

25

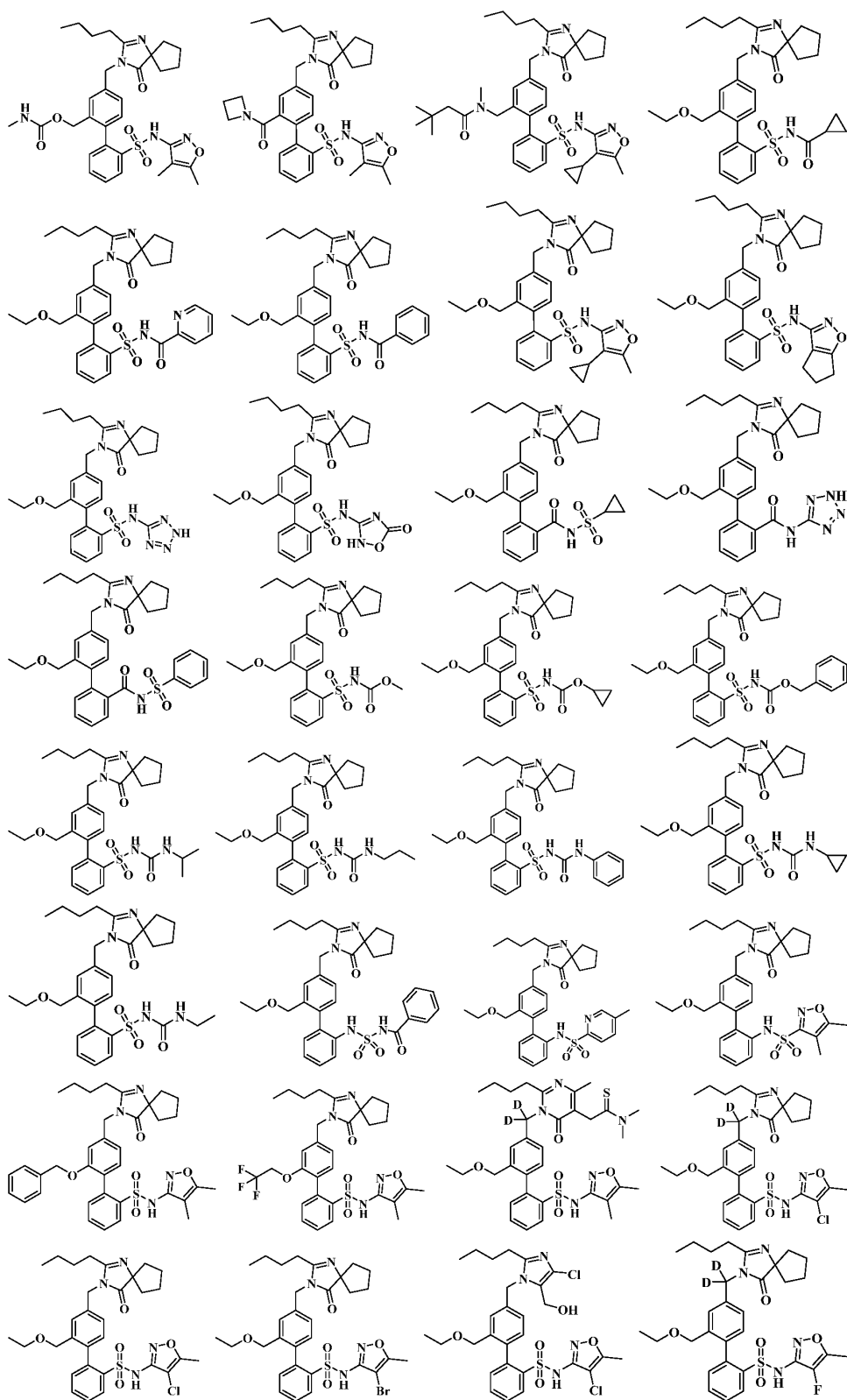


当 R_7 和 R_8 均为甲基, R_1 为 $\text{—O—CH}_2\text{—}$ 时, L_1 中含有氘或 X_1 、 X_2 或 X_3 中至少一个为 N 或 R^3 不为氢。

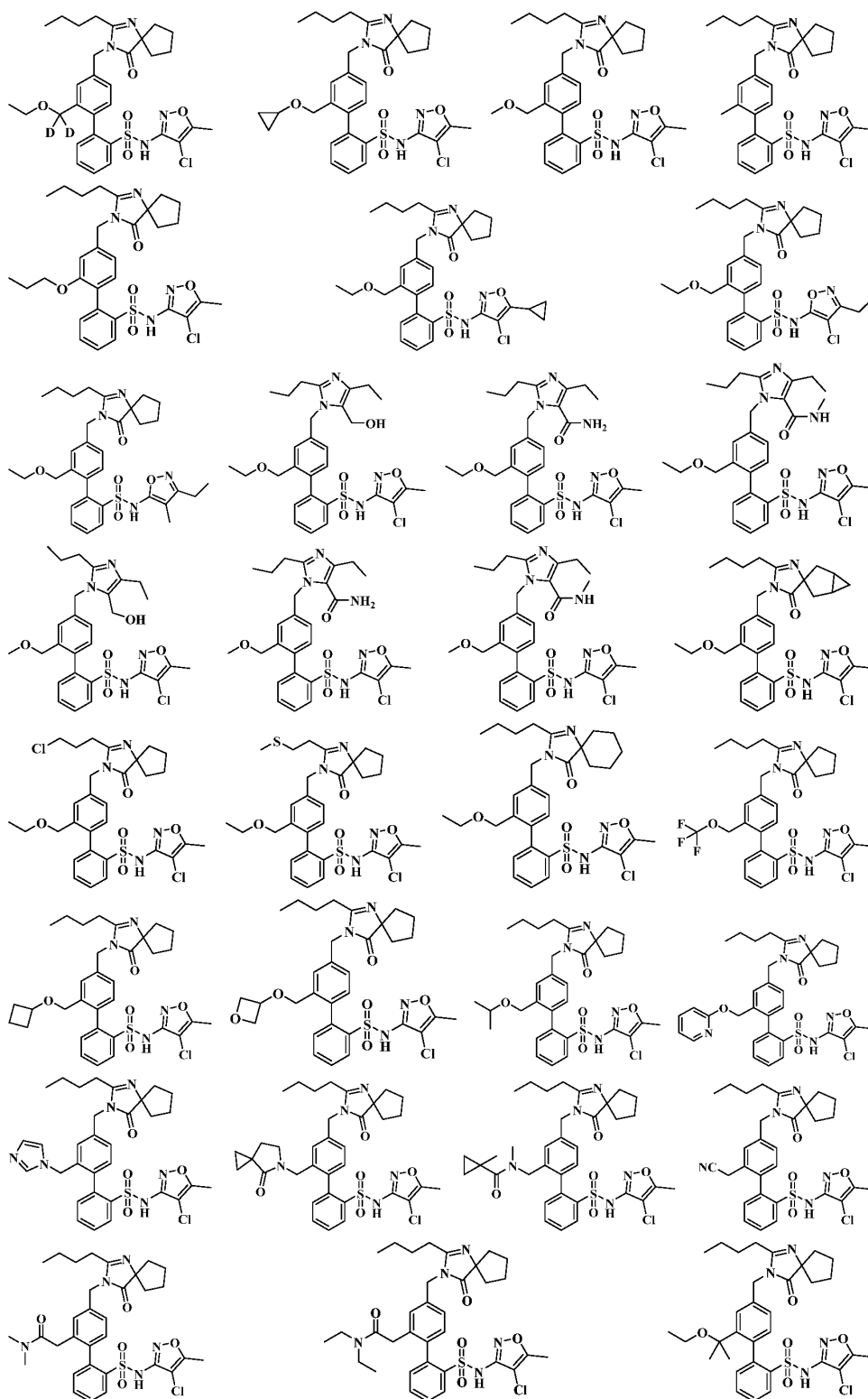
本发明的进一步优选实施方式中,所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,选自如下化合物:

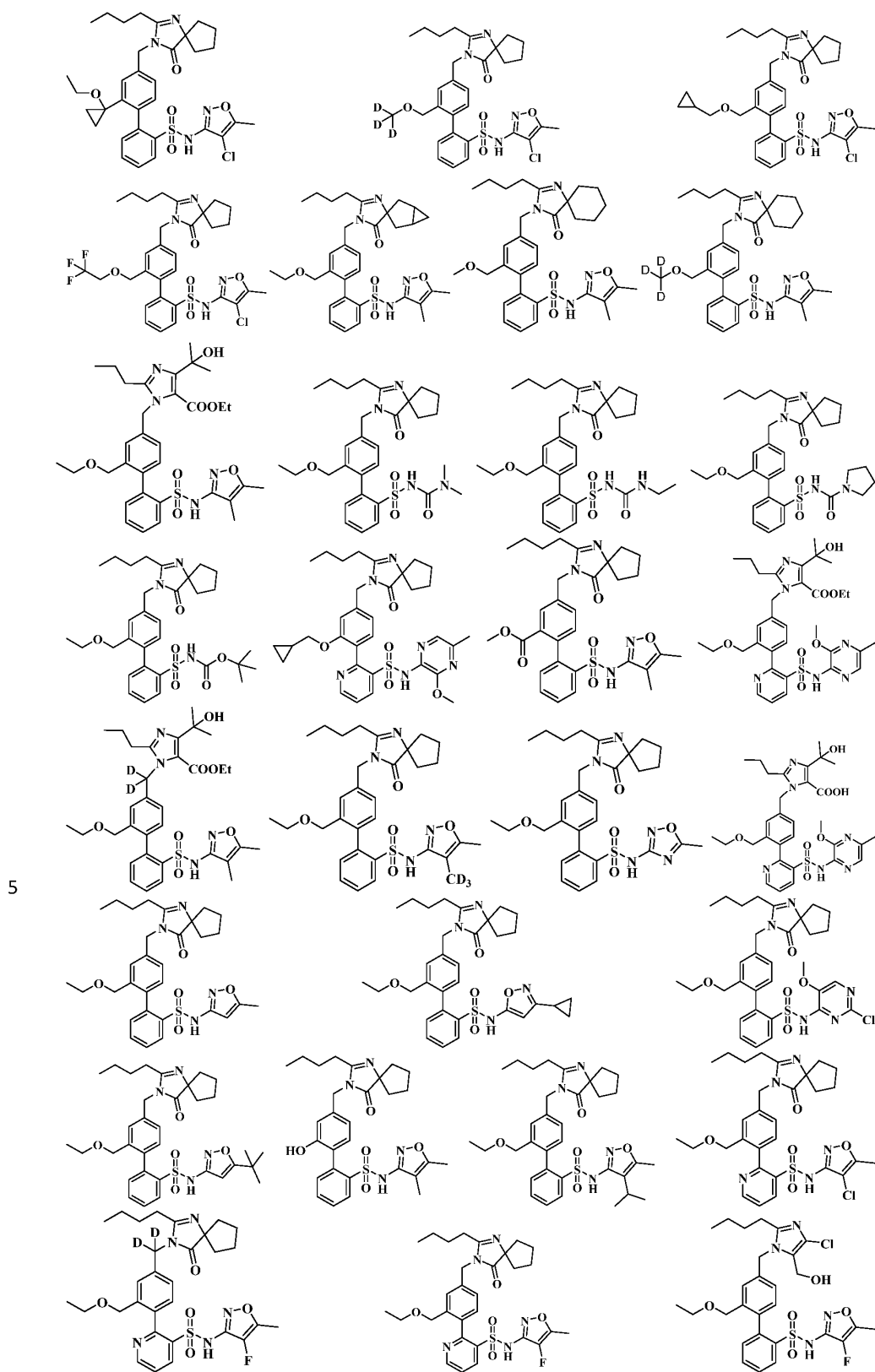


5

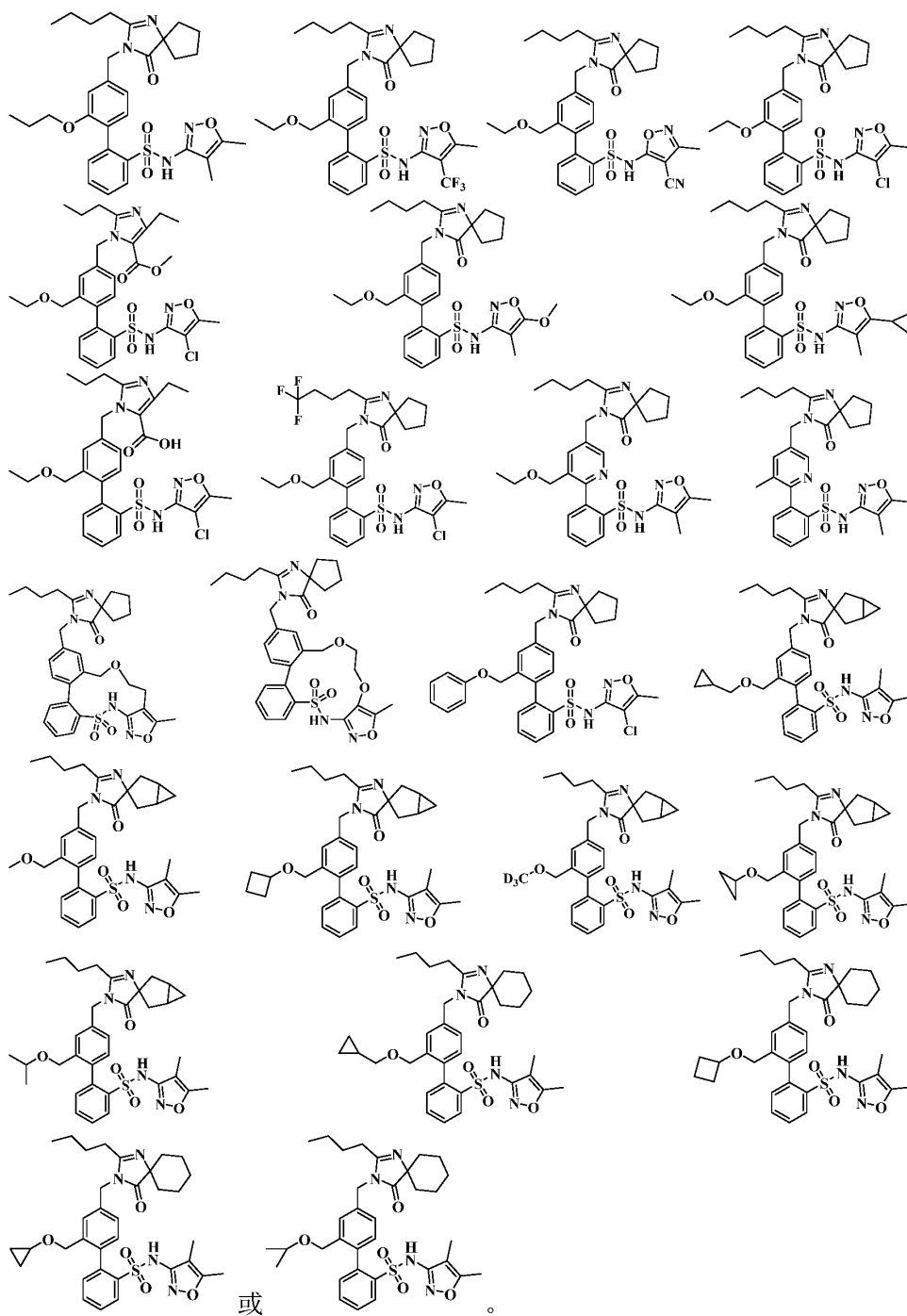


5

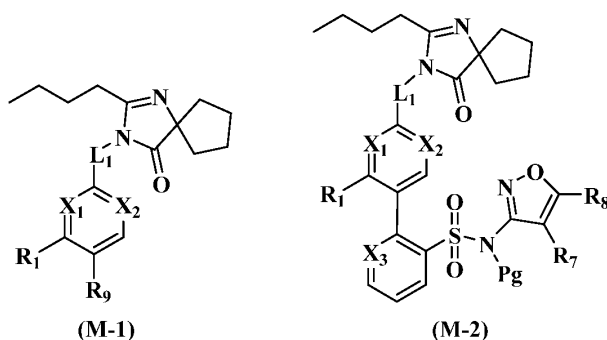




5



本发明进一步提供通式(M-1)或(M-2)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



所述 L_1 , X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_7 , R_8 如前所述;

R_9 选自卤素或 $\text{B}(\text{OR})_2$, 优选溴、氯或 $\text{B}(\text{OR})_2$;

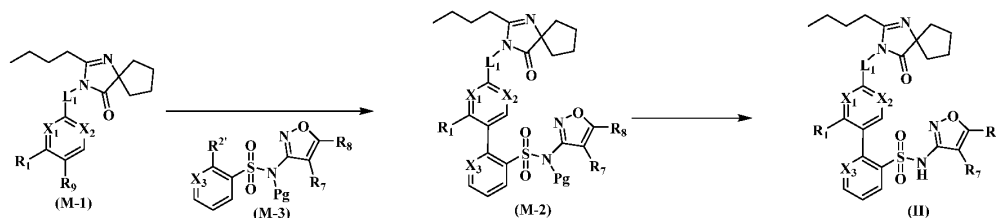
Pg 选自氨基保护基; 优选 (三甲基硅) 乙氧基甲基、甲氧基甲基醚基、烯丙氧羰基、三氟乙酰基、2,4-二甲氧基苄基、硝基苯磺酰基、三苯甲基、苄氧羰基、对甲苯磺酰基、甲酸酯、乙酰基、苄氧羰基、叔丁氧羰基、苄基或对甲氧苯基; 更优选 (三甲基硅) 乙氧基甲基或甲氧基甲基醚基。

在本发明的一个实施方式中, L_1 选自 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CD}_2-$; R_1 为 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

R_9 为 $\text{B}(\text{OR})_2$;

Pg 选自 (三甲基硅) 乙氧基甲基或甲氧基甲基醚基。

本发明进一步提供前述通式(II)化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐的方法, 包含以下步骤:



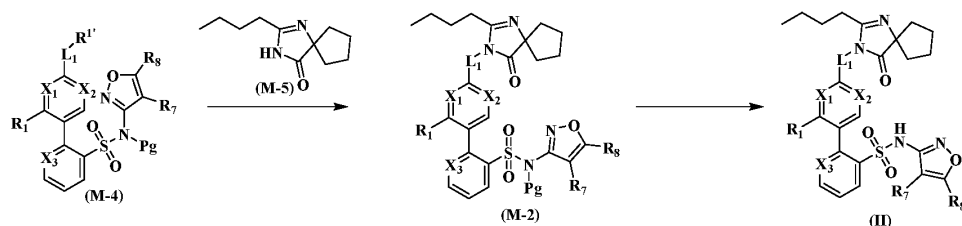
通式(M-1)与通式(M-3)反应得到通式(M-2), 通式(M-2)脱保护得到通式(II); 所述 L_1 , X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_7 , R_8 如前所述;

R_2 选自 $\text{B}(\text{OR})_2$ 或卤素, 优选 $\text{B}(\text{OR})_2$ 、氯或溴;

R_9 选自 $\text{B}(\text{OR})_2$ 或卤素, 优选 $\text{B}(\text{OR})_2$ 、氯或溴;

Pg 选自氨基保护基; 优选 (三甲基硅) 乙氧基甲基、甲氧基甲基醚基、烯丙氧羰基、三氟乙酰基、2,4-二甲氧基苄基、硝基苯磺酰基、三苯甲基、苄氧羰基、对甲苯磺酰基、甲酸酯、乙酰基、苄氧羰基、叔丁氧羰基、苄基或对甲氧苯基; 更优选 (三甲基硅) 乙氧基甲基、甲氧基甲基醚基。

本发明进一步提供前述通式(II)化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐的方法，包含以下步骤：



通式(M-4)与通式(M-5)反应得到通式(M-2)，通式(M-2)脱保护得到通式(II)；

5 所述 L₁，X₁，X₂，X₃，R₁，R₇，R₈ 如前所述；

R^{1'} 选自甲磺酰氧基或卤素，优选甲磺酰氧基或溴；

Pg 选自氨基保护基；优选（三甲基硅）乙氧基甲基、甲氧基甲基醚基、烯丙氧羰基、三氟乙酰基、2,4-二甲氧基苄基、硝基苯磺酰基、三苯甲基、苄氧羰基、对甲苯磺酰基、甲酸酯、乙酰基、苄氧羰基、叔丁氧羰基、苄基或对甲氧苯基；更优选（三甲基硅）乙氧基甲基、甲氧基甲基醚基。

10 本发明进一步涉及一种药物组合物，其包括治疗有效剂量的通式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

15 另一方面，本发明的目的还在于提供一种包含通式(I)所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在制备治疗和/或预防血管紧张素 II（AT）依赖性。

20 另一方面，本发明的目的还在于提供一种包含通式(I)所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在制备治疗和/或预防内皮素（ET）依赖性疾病的药物中的用途。

25 另一方面，本发明的目的还在于提供一种包含通式(I)所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在制备治疗和/或预防双重作用的血管紧张素依赖性和内皮素（DARA）依赖性疾病的药物中的用途。

30 另一方面，本发明的目的还在于提供一种包含通式(I)所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在制备治疗和/或预防疼痛、性功能障碍、缺氧和缺血性疾病、痴呆症、神经疾病、肝脏疾病、癌症、高血压、糖尿病或肾脏疾病等相关疾病的药物中的用途。

本发明的还涉及一种治疗和/或预防疼痛、性功能障碍、缺氧和缺血性疾病、痴呆症、神经疾病、肝脏疾病、癌症、高血压、糖尿病或肾脏疾病等相关疾病的方法。

35 另一方面，本发明的目的还在于提供包含通式(I)所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在治疗和/或预防疼痛、性功能障碍、缺氧和缺血性疾病、痴呆症、神经疾病、肝脏疾病、癌症、高血压、糖尿病

或肾脏疾病等相关疾病中的用途。

在以上技术方案中，所述的肾脏相关疾病选自肾、肾小球或肾小球系膜细胞功能相关疾病或病症，更优选局灶节段性肾小球硬化或 IgA 肾病。

5

发明的详细说明

除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 1 至 12 个碳原子的烷基，更优选含有 1 至 8 个碳原子的烷基，进一步优选 1 至 6 个碳原子的烷基，最优选 1 至 3 个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、4-庚基、1-丙基丁基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。更优选的是含有 1 至 6 个碳原子的低级烷基，非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、正庚基、4-庚基、1-丙基丁基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基，本发明优选甲基、乙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基、氘代烷基、烷氧基取代的烷基和羟基取代的烷基。

术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含 3 至 20 个碳原子，优选包含 3 至 12 个碳原子，更优选包含 3 至 6 个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等；多环环烷基包括螺环、

稠环和桥环的环烷基，优选环丙基、环丁基、环己基、环戊基和环庚基。

所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。

环烷基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧、C(O)或 S(O)_m(其中 m 是整数 0 至 2)的杂原子，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分，其余环原子为碳。优选包含 3 至 12 个环原子，其中 1~4 个是杂原子；更优选包含 3 至 8 个环原子；最优选包含 3 至 8 个环原子；进一步优选包含 1-3 氮原子的 3-8 元杂环基，任选地，被 1-2 个氧原子、硫原子、氧代基取代，包括含氮单环杂环基、含氮螺杂环基或含氮稠杂环基。

单环杂环基的非限制性实例包括氧杂环丁基、氮杂环丁烷基、硫杂环丁基、吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吡啶基、1,4-二氮杂环庚基、吡喃基或四氢噻喃二氧化物基等；优选氧杂环丁基、氮杂环丁烷基、硫杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、四氢噻喃基、四氢噻喃二氧化物基、吡咯烷基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、六氢吡嗪基、六氢嘧啶基、吡啶基、1,4-二氮杂环庚基和哌嗪基；更优选哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基、氮杂环丁烷基、二氢四氮唑基、嘧啶-4(3H)-酮、1,2,4-噁二唑-5(2H)-酮或 5,6-二氢-4H-环戊[d]异噻唑。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基；其中涉及到的螺环、稠环和桥环的杂环基任选与其他基团通过单键相连接，或者通过环上的任意两个或者两个以上的原子与其他环烷基、杂环基、芳基和杂芳基进一步并环连接。

杂环基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的 6 至 14 元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，优选为 6 至 12 元，例如苯基和萘基。更优选苯基。

芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷

氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子、5 至 14 个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为 5 至 12 元，更优选为 5 元或 6 元，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、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基等，优选吡啶基、吡嗪基、噁二唑基、三唑基、四氮唑基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、嘧啶基或噻唑基；更优选吡啶基、噁二唑基、吡唑基、吡嗪基、异噁唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡咯基、噻唑基和噁唑基。

杂芳基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基)，其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基或环己氧基；烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

“卤代烷基”指被一个或多个卤素取代的烷基，其中烷基如上所定义。

“卤代烷氧基”指被一个或多个卤素取代的烷氧基，其中烷氧基如上所定义。

“羟烷基”指被一个或多个羟基取代的烷基，其中烷基如上所定义。

“羟基”指-OH 基团。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。

“氨基”指-NH₂。

“氰基”指-CN。

“硝基”指-NO₂。

“羰基”指-C(O)-。

“羧基”指-C(O)OH。

“THF”指四氢呋喃。

“乙酸乙酯”指乙酸乙酯。

“MeOH”指甲醇。

“DMF”指 N,N-二甲基甲酰胺。

“DIPEA”指二异丙基乙胺。

“TFA”指三氟乙酸。

“TEA”指三乙胺。

“MeCN”指乙腈。

“DMA”指 N,N-二甲基乙酰胺。

“Et₂O”指乙醚。

“DCM”指二氯甲烷。

5 “DMAP”指 4-二甲氨基吡啶。

“DCC”指二环己基碳二亚胺。

“DCE”指 1,2 二氯乙烷。

“DIPEA”指 N,N-二异丙基乙胺。

“NBS”指 N-溴代琥珀酰亚胺。

10 “NIS”指 N-碘代丁二酰亚胺。

“Cbz-Cl”指氯甲酸苄酯。

“Pd₂(dba)₃”指三(二亚苄基丙酮)二钯。

“Dppf”指 1,1'-双二苯基膦二茂铁。

“HATU”指 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯。

15 “KHMDs”指六甲基二硅基胺基钾。

“LiHMDs”指双三甲基硅基胺基锂。

“MeLi”指甲基锂。

“n-BuLi”指正丁基锂。

“NaBH(OAc)₃”指三乙酰氧基硼氢化钠。

20 “SEM”指(三甲基硅)乙氧基甲基。

“MOM”指甲氧基甲基醚基。

“OMs”指甲磺酰氧基。

“X 选自 A、B、或 C”、“X 选自 A、B 和 C”、“X 为 A、B 或 C”、“X 为 A、B 和 C”等不同用语均表达了相同的意义，即表示 X 可以是 A、B、C 中的任意一种或几种。

本发明所述的氢原子均可被其同位素氘所取代，本发明涉及的实施例化合物中的任一氢原子也均可被氘原子取代。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。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(通过实验或理论)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。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

- 5 “可药用盐”是指本发明化合物的盐，这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性，且具有应有的生物活性。

具体实施方式

以下结合实施例进一步描述本发明，但这些实施例并非限制着本发明的范围。

10 实施例

本发明的化合物结构是通过核磁共振 (NMR)或/和液质联用色谱(LC-MS)来确定的。NMR 化学位移(δ)以百万分之一(ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砷 (DMSO- d_6)，氘代甲醇(CD_3OD)和氘代氯仿($CDCl_3$)，内标为四甲基硅烷 (TMS)。

- 15 液质联用色谱 LC-MS 的测定用 Agilent 1200 Infinity Series 质谱仪。HPLC 的测定使用安捷伦 1200DAD 高压液相色谱仪(Sunfire C18 150 $\times$ 4.6 mm 色谱柱)和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪(Gimini C₁₈ 150 $\times$ 4.6 mm 色谱柱)。

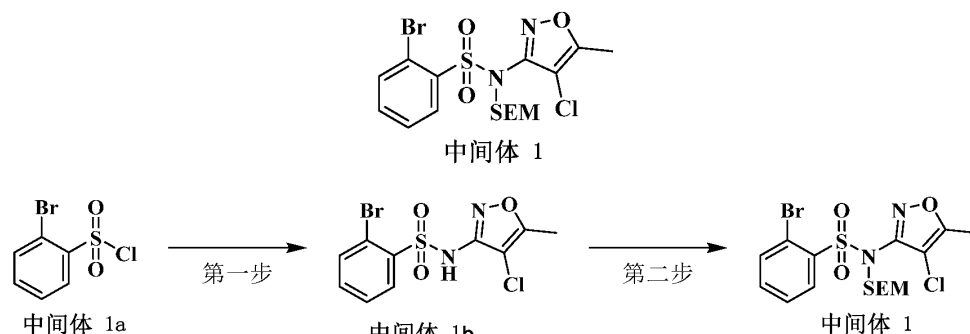
- 薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，TLC 采用的规格是 0.15 mm~0.20 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

本发明实施例中的起始原料是已知的并且可以在市场上买到，或者可以采用或按照本领域已知的方法来合成。

在无特殊说明的情况下，本发明的所有反应均在连续的磁力搅拌下，在干燥氮气或氩气氛下进行，溶剂为干燥溶剂，反应温度单位为摄氏度。

25 中间体 1

2-溴-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)苯磺酰胺



- 30 第一步

2-溴-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）苯磺酰胺的制备

4-氯-5-甲基异恶唑-3-胺（5.0 g, 37.8 mmol）溶解于四氢呋喃（50 mL），反应液冷却至-78℃，随后将叔丁醇钾(8.43 g, 75.3 mmol)加入反应液，反应液于-78℃下搅拌反应 0.5 h。中间体 **1a** (10.0 g, 39.4 mmol) 加入反应液，后反应液于室温下搅拌 1 小时。加水 and 二氯甲烷(3x20 mL)萃取。合并有机层，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到目标产物中间体 **1b** (12.5 g，产率：88.5%)。

MS m/z (ESI): 351.2 [M+1]⁺.

第二步

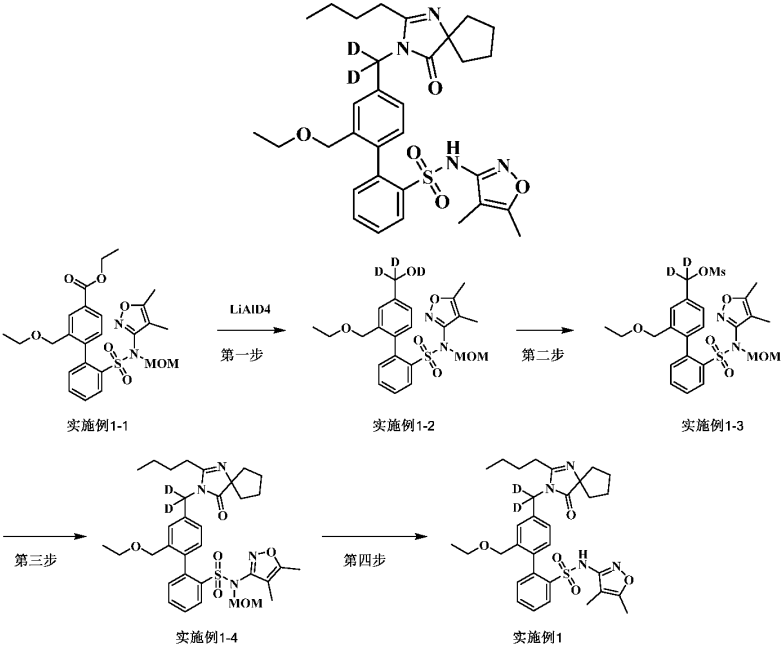
2-溴-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-N-（（2-（三甲基甲硅烷基）乙氧基）甲基）苯磺酰胺的制备

中间体 **1b** (12.5 g, 35.7 mmol) 和碳酸钾（9.8 g, 71.4 mmol）溶解N,N-二甲基甲酰胺（20 mL），随后 2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯（8.9 g, 53.6 mmol）加入反应液，反应于室温下搅拌 16 小时。加水 and 二氯甲烷(3x20 mL)萃取。合并有机层，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系) 得到目标产物中间体 **1** (17.2 g，产率：98.5%)。

实施例 1

4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-重氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基）甲基-d2）-N-（4,5-二甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

20



第一步

N-（4,5-二甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-4'-（（羟基-d）-甲基-d2）-N-

(甲氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

将实施例 1-1 (80 mg, 0.17 mmol) (制备方法参照 WO2010114801A1) 和氘代四氢铝锂 (11 mg, 0.26 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 反应液冷却到 0℃ 搅拌反应 2 h。向反应液中加入饱和的食盐水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (2 x 10 mL) 萃取。有机相合并, 无水硫酸钠干燥后浓缩, 经硅胶色谱柱纯化 (石油醚/乙酸乙酯体系) 得到实施例 1-2 (50 mg, 70%)。

MS m/z (ESI): 464.2 [M+1]⁺.

第二步

(2'- (N- (4,5-二甲基异恶唑-3-基) -N- (甲氧基甲基) 氨磺酰基) -2- (乙氧基甲基) -[1,1'-联苯]-4-基) 甲基-d2 甲磺酸的制备

冰浴条件下, 向实施例 1-2 (50 mg, 0.11 mmol) 的二氯甲烷 (4 mL) 溶液中加入甲基磺酰氯 (14.8 mg, 0.13 mmol) 和二异丙基乙基氨 (41.8 mg, 0.32 mmol), 反应液升至室温搅拌 1 h。反应液浓缩, 得到粗品实施例 1-3 (60 mg, 98%), 直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 541.2 [M+1]⁺.

第三步

4'- ((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基) 甲基-d2) -N- (4,5-二甲基异恶唑-3-基) -2'- (乙氧基甲基) -N- (甲氧基甲基) -[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

将实施例 1-3 (60 mg, 0.11 mmol) 溶于 DMF (4 mL) 中, 冰浴条件下加入碳酸钾 (30.7 mg, 0.24 mmol) 和 2-丁基-1,3-二氮杂螺环-[4,4]壬-1-烯-4 酮 (25.8 mg, 0.13 mmol), 反应液于室温条件下搅拌 2 h。反应液浓缩, 粗品经 HPLC 纯化得到实施例 1-4 (42 mg, 72%)。

MS m/z (ESI): 639.3 [M+1]⁺.

第四步

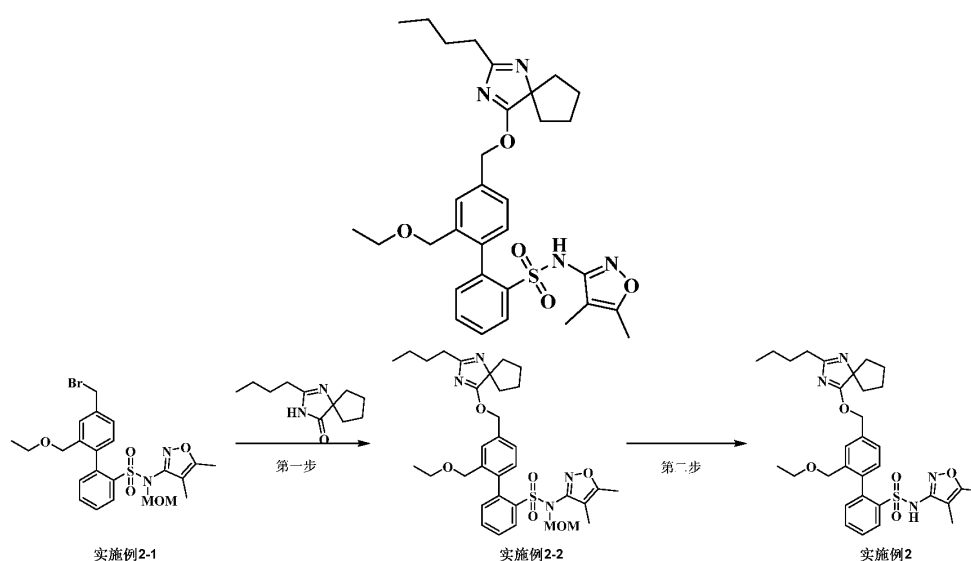
4'- ((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基) 甲基-d2) -N- (4,5-二甲基异恶唑-3-基) -2'- (乙氧基甲基) -[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

将实施例 1-4 (42 mg, 0.07 mmol) 溶于乙醇 (2 mL) 中, 加入 6N 的盐酸, 加热回流 1 h, 用碳酸钠调 pH 8, 然后调 pH 5, 用乙酸乙酯 (2 x 10 mL) 萃取。有机相合并, 经无水硫酸钠干燥后浓缩, 经反向 HPLC 纯化得到实施例 1 (10 mg, 26%)。

MS m/z (ESI): 595.3 [M+1]⁺.

实施例 2

4'- (((2-丁基-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-4-基) 氧基) 甲基) -N- (4,5-二甲基异恶唑-3-基) -2'- (乙氧基甲基) -[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



第一步

4'-(((2-丁基-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1,3-二烯-4-基)氧基)甲基)-N-(4,5-二甲
5 基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-N-(甲氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制
备

将实施例 2-1 (100 mg, 0.19 mmol) (制备方法参照 WO2010114801A1) 溶
于氯仿 (4 mL) 中, 加入氧化银 (47.3 mg, 0.38 mmol) 和 2-丁基-1,3-二氮杂螺
环-[4,4]壬-1-烯-4 酮(44.5 mg, 0.23 mmol), 加热回流 12 h。反应液浓缩, 粗品经
10 反相 HPLC 制备得到实施例 2-2 (56 mg, 46%)。

MS m/z (ESI): 637.3 [M+1]⁺。

第二步

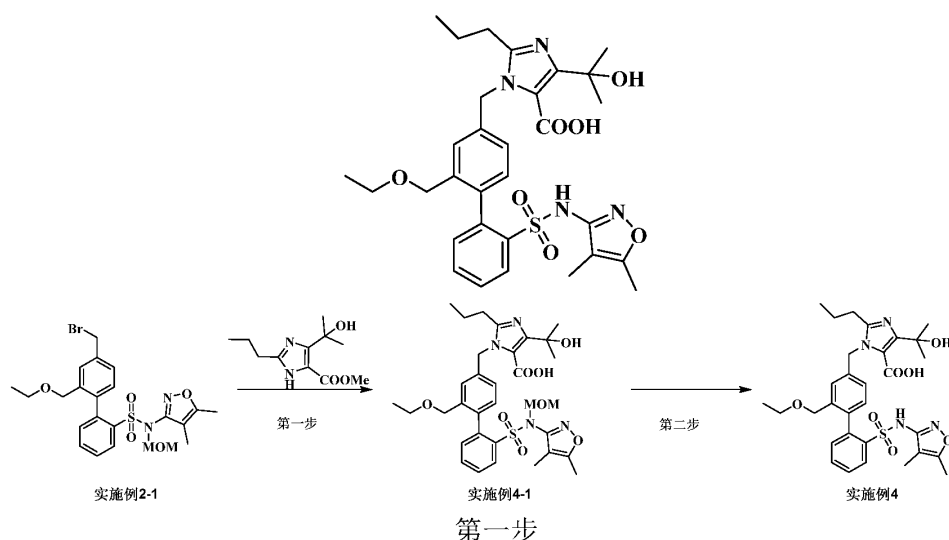
4'-(((2-丁基-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1,3-二烯-4-基)氧基)甲基)-N-(4,5-二甲
基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

15 实施例 2 的合成方法参考实施例 1 的合成方法, 以实施例 2-1 为原料得到实
施例 2 (30 mg, 57%)。

MS m/z (ESI): 593.3 [M+1]⁺。

实施例 4

1-(((2'-(N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)氨磺酰基)-2-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-4-
20 基)甲基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)-2-丙基-1H-咪唑-5-羧酸



5 甲基 1-((2'-((N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)氨磺酰基)-2-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)-4-(2-羟基丙-2-基)-2-丙基-1H-咪唑-5-羧酸酯的制备

将实施例 2-1 (100 mg, 0.19 mmol) (制备方法参照 WO2010114801A1) 溶于乙腈 (4 mL) 中, 加入 4-(2-羟基丙-2-基)-2-丙基-1H-咪唑-5-羧酸甲酯 (51.9 mg, 0.23 mmol) 和碳酸钾 (52.8 mg, 0.38 mmol), 反应液加热回流 6 h。反应液浓

10 缩, 粗品经反相 HPLC 制备得到实施例 4-1 (86 mg, 67%)。

MS m/z (ESI): 655.3 [M+1]⁺。

第二步

1-((2'-((N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)氨磺酰基)-2-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)-2-丙基-1H-咪唑-5-羧酸的制备

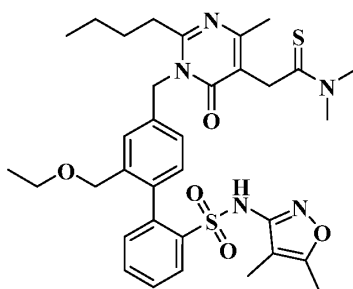
15 实施例 4 的合成方法参考实施例 1 的合成方法, 以实施例 4-1 为原料得到实施例 4 (31 mg, 40%)。

MS m/z (ESI): 611.2 [M+1]⁺。

实施例 5

2-(2-丁基-1-((2'-((N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)氨磺酰基)-2-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)-4-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基)-N,N-二甲基乙硫

20 基酰胺

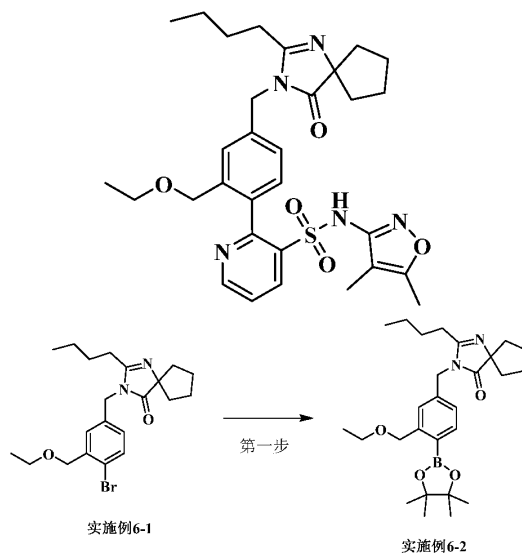


实施例 5 的合成方法参考实施例 4 的合成方法。以 2-(2-丁基-4-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基)-N,N-二甲基乙硫基酰胺替代 4-(2-羟基丙-2-基)-2-丙基-1H-咪唑-5-羧酸甲酯得到实施例 5 (21 mg, 56%)。

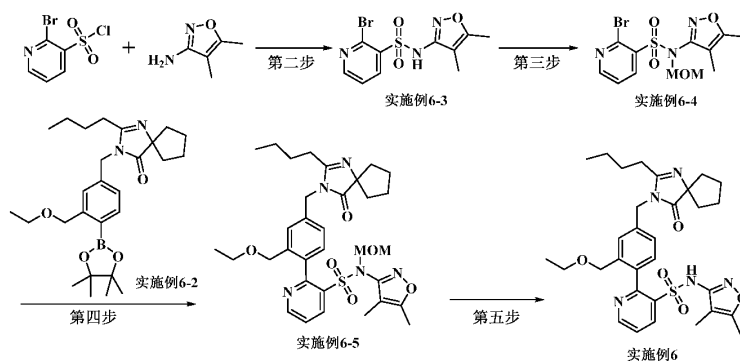
5 MS m/z (ESI): 666.3 [M+1]⁺.

实施例 6

2-(4-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-2-(乙氧基甲基)苄基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)吡啶-3-磺胺



10



第一步

3-(4-硼酸酯-3-(乙氧基甲基)苄基)-2-丁基-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-4-

酮的制备

将实施例 6-1 (4.8 g, 11.6 mmol) (合成方法参考文献 WO2010135350A2) 和双(频哪醇)二硼(4.4g, 17.5mmol)的二氧六环(100 mL)溶液中加入乙酸钾(3.4g, 35mmol)和 Pd(dppf)₂Cl₂ (0.95g, 1.1 mmol)。将混合物用氮气置换并在 85°C 加热过夜。将反应混合物减压浓缩, 得到粗产物, 经柱色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯, 15% v/v) 得到实施例 6-2 (4.3 g, 80 %)。

MS m/z (ESI): 469.3 [M+1]⁺.

第二步

2-溴-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)吡啶-3-磺胺的制备

将 3-氨基-4,5-二甲基异恶唑(264 mg, 2.35 mmol) 溶解在 10 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺(594 mg, 5.88 mmol)和 2-溴吡啶-3-磺酰氯(500 mg, 1.96 mmol), 室温反应 2 小时。加入 50 mL 水, 二氯甲烷萃取(40 mL×2)。合并有机相, 依次用水(40 mL)、饱和氯化钠溶液(40 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯体系)纯化所得残余物, 得到实施例 6-3 (350 mg, 53.8 %)。

MS m/z (ESI): 332.0 [M+1]⁺.

第三步

2-溴-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)吡啶-3-磺胺的制备

将实施例 6-3 (350 mg, 1.05 mmol) 溶解在二氯甲烷中(10 mL), 依次加入三乙胺(319 mg, 3.16 mmol), 4-二甲氨基吡啶(129 mg, 1.05 mmol)和溴甲基甲醚(158 mg, 1.26 mmol), 混合物室温搅拌 2 h。加入 50 mL 水, 二氯甲烷萃取(40 mL×2)。合并有机相, 依次用水(40 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤(40 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法纯化得到将实施例 6-4 (280 mg, 71.1 %)。

MS m/z (ESI): 376.0 [M+1]⁺.

第四步

2-(4-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2-(乙氧基甲基)苯基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)吡啶-3-磺胺的制备

将实施例 6-4 (50 mg, 0.133 mmol) 溶解在 1, 4-二氧六环(2 mL)和水(0.5 mL)中, 加入实施例 6-2 (63 mg, 0.133 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(10 mg, 0.0133 mmol)和碳酸铯(65 mg, 0.200 mmol), 氮气置换三次, 微波 100°C 反应 1 小时。反应液冷却至室温, 加入 30 mL 水, 乙酸乙酯萃取(30 mL×2)。合并有机相, 依次用水(30 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得标题产物粗产品实施例 6-5 (75 mg), 直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 638.3 [M+1]⁺.

第五步

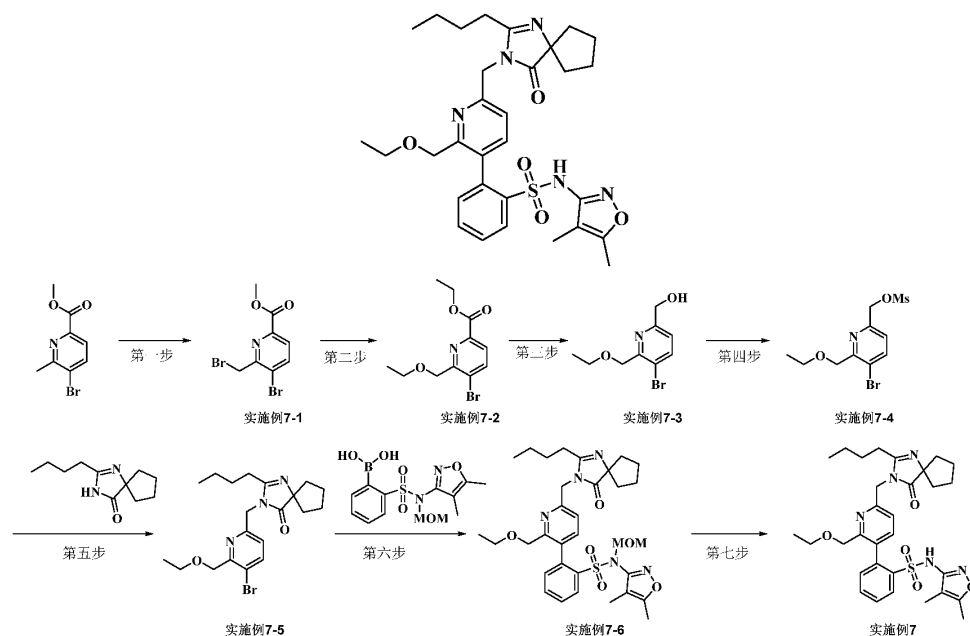
2-(4-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2-(乙氧基甲基)苯基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)吡啶-3-磺胺的制备

将实施例 6-5 (75 mg, 0.118 mmol) 溶解在乙醇 (3 mL) 中, 加入盐酸 (6 M, 1 mL), 80°C 下反应 3 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 残余物用反向 HPLC 制备得标题产物 2-(4-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2-(乙氧基甲基)苯基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)吡啶-3-磺胺 6 (30 mg, 42.8%)。

MS m/z (ESI): 594.3 [M+1]⁺.

实施例 7

2-(6-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2-(乙氧基甲基)吡啶-3-基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)苯磺酰胺



第一步

5-溴-6-(溴甲基)吡啶甲酸甲酯的制备

将 5-溴-6-甲基吡啶甲酸甲酯 (1.0 g, 4.35 mmol) 溶解在四氯化碳 (30 mL) 中, 加入 N-溴代丁二酰亚胺 (851 mg, 4.78 mmol) 和偶氮二异丁腈 (71 mg, 0.435 mmol), 氮气置换三次, 回流反应 5 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩后加入 50 mL 水。乙酸乙酯萃取 (50 mL×2)。合并有机相, 依次用水 (50 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法纯化得到实施例 7-1 (600 mg, 44.9%)。

MS m/z (ESI): 308.9 [M+1]⁺.

第二步

5-溴-6-(乙氧基甲基)吡啶甲酸乙酯的制备

将实施例 7-1 (600 mg, 1.95 mmol) 溶解在乙醇 (20 mL) 中, 加入乙醇钠 (399 mg, 5.86 mmol), 加热回流反应 2 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 加入 50 mL 水, 乙酸乙酯萃取 (50 mL×2)。合并有机相, 依次用水 (50 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法得到实施例 7-2 (520 mg, 92.7%)。

MS m/z (ESI): 288.0 [M+1]⁺.

第三步

(5-溴-6-(乙氧基甲基)吡啶-2-基) 甲醇的制备

将实施例 7-2 (520 mg, 1.80 mmol) 溶解在四氢呋喃 (15 mL) 中, 氮气置换三次, 冷却至 -78°C, 滴加二异丁基氢化铝的甲苯溶液 (1.5 M, 3.6 mL, 5.42 mmol), 然后升至室温反应 5 小时。反应液倒入 100 mL 冰水中, 乙酸乙酯萃取 (80 mL×2)。合并有机相, 依次用水 (80 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤 (80 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法纯化得到实施例 7-3 (260 mg, 58.7%)。

MS m/z (ESI): 246.0 [M+1]⁺.

第四步

(5-溴-6-(乙氧基甲基)吡啶-2-基) 甲基磺酸甲酯的制备

将实施例 7-3 (260 mg, 1.06 mmol) 溶解在二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入三乙胺 (320 mg, 3.17 mmol) 和甲基磺酰氯 (242 mg, 2.11 mmol), 室温反应 2 小时。反应液倒入 50 mL 冰水中, 乙酸乙酯萃取 (50 mL×2)。合并有机相, 依次用水 (50 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得标题产物粗品实施例 7-4 (330 mg), 直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 324.0 [M+1]⁺.

第五步

3-((5-溴-6-(乙氧基甲基)吡啶-2-基) 甲基)-2-丁基-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-4-酮的制备

将实施例 7-4 (330 mg, 1.02 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 加入 2-丁基-1,3-二氮杂螺环-[4,4]壬-1-烯-4 酮 (237 mg, 1.22 mmol) 和碳酸钾 (422 mg, 3.05 mmol), 加热至 80°C 反应 5 小时。反应液冷却至室温, 加入 50 mL 水, 乙酸乙酯萃取 (50 mL×2)。合并有机相, 依次用水 (50 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法纯化得到实施例 7-5 (180 mg, 41.9%)。

MS m/z (ESI): 422.1 [M+1]⁺.

第六步

2-(6-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基) 甲基)-2-(乙氧基甲基)

吡啶-3-基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)苯磺酰胺的制备

将实施例 7-5 (50 mg, 0.118 mmol) 溶解在 1, 4-二氧六环 (2 mL) 和 0.5 mL 水中, 加入 (2-(N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)氨磺酰基)苯基) 硼酸 (48 mg, 0.142 mmol) (制备方法参考 WO2010135350A2), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (8.6 mg, 0.0118 mmol) 和碳酸铯 (58 mg, 0.177 mmol), 氮气置换三次, 微波 100℃ 反应 1 小时。反应液冷却至室温, 加入 30 mL 水, 乙酸乙酯萃取 (30 mL×2)。合并有机相, 依次用水 (30 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法纯化得到实施例 7-6 (35 mg), 直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 638.3 [M+1]⁺.

第七步

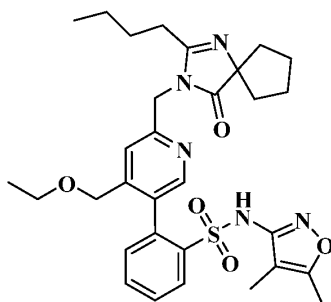
2-(6-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2-(乙氧基甲基)吡啶-3-基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)苯磺酰胺的制备

参考实施例 6 的合成方法将实施例 7-6 脱除保护基得到了实施例 7 (19 mg, 58.3 %).

MS m/z (ESI): 594.3 [M+1]⁺.

实施例 8

2-(6-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-4-(乙氧基甲基)吡啶-3-基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)苯磺酰胺

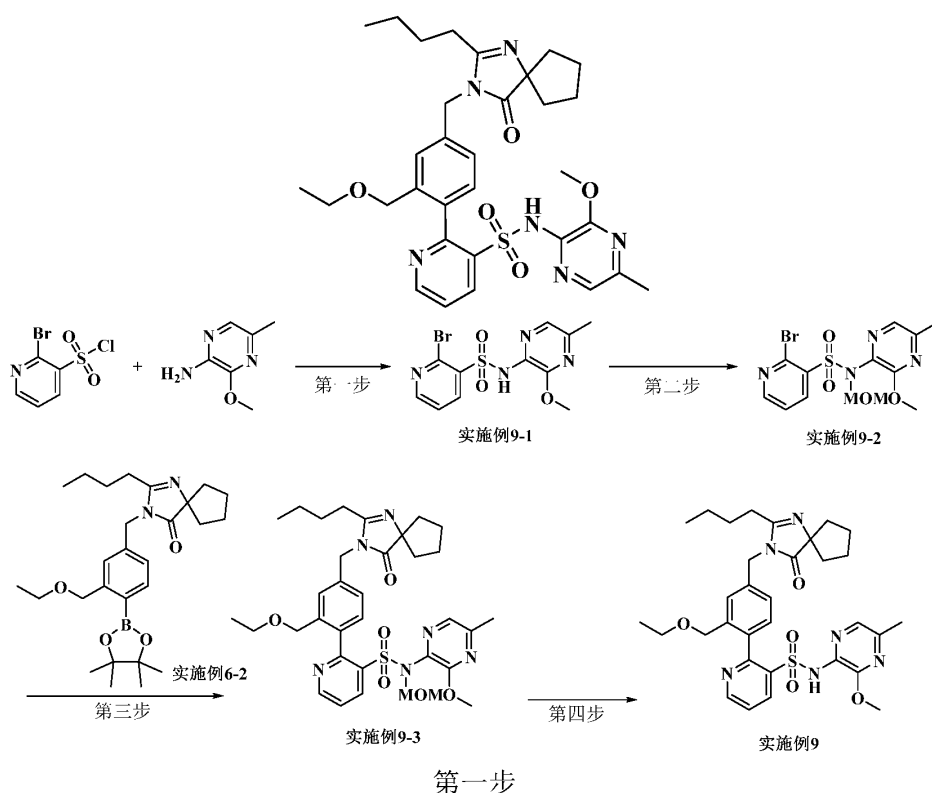


参考实施例 7 的路线和方法, 以 5-溴-4-甲基吡啶甲酸乙酯替代 5-溴-6-甲基吡啶甲酸甲酯作为起始原料, 得到实施 8 (11 mg, 39.4 %).

MS m/z (ESI): 594.3 [M+1]⁺.

实施例 9

2-(4-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2-(乙氧基甲基)苯基)-N-(3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺



第一步

2-溴-N-(3-甲氧基-5-甲基吡啶-2-基)吡啶-3-磺胺的制备

5 将 3-甲氧基-5-甲基吡啶-2-胺(130 mg, 0.938 mmol)溶解在二氯甲烷(5 mL)中,加入三乙胺(237 mg, 2.34 mmol)和 2-溴吡啶-3-磺酰氯(200 mg, 0.781 mmol),室温反应 2 小时。加入 50 mL 水,二氯甲烷萃取(40 mL×2)。合并有机相,依次用水(40 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤(40 mL),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,残余物用硅胶柱色谱法纯化得到实施例 9-1(110 mg, 32.7%)。

10 MS m/z (ESI): 359.0 [M+1]⁺.

第二步

2-溴-N-(3-甲氧基-5-甲基吡啶-2-基)-N-(甲氧基甲基)吡啶-3-磺胺的制备

15 将实施例 9-1(110 mg, 0.306 mmol)溶解在二氯甲烷(5 mL)中,依次加入三乙胺(93 mg, 0.919 mmol),4-二甲氨基吡啶(37 mg, 0.306 mmol)和溴甲基甲醚(46 mg, 0.368 mmol),室温反应 2 小时。加入 50 mL 水,二氯甲烷萃取(40 mL×2)。合并有机相,依次用水(40 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤(40 mL),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,残余物用硅胶柱色谱法纯化得到实施例 9-2(80 mg, 64.9%)。

20 MS m/z (ESI): 403.0 [M+1]⁺.

第三步

2-(4-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-en-3-基)甲基)-2-(乙氧基甲基)

苯基)-N-(3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)-N-(甲氧基甲基)吡啶-3-磺酰胺的制备
以实施例 9-2 为原料参考实施例 6-3 的路线和方法, 得到实施 9-3 (81 mg, 61%)。

MS m/z (ESI): 665.3 [M+1]⁺.

5

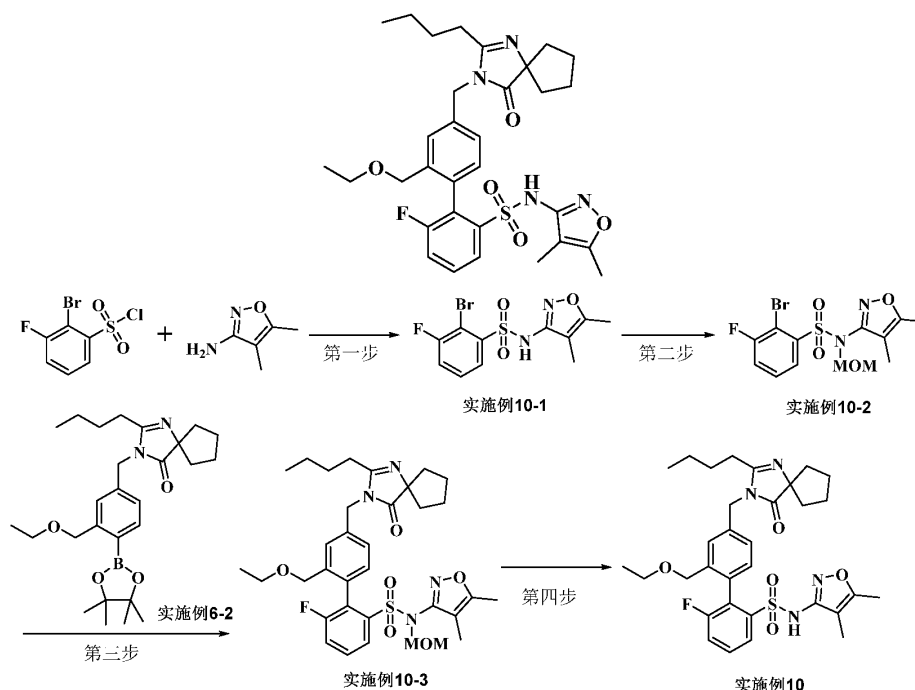
第四步

2-(4-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺并[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2-(乙氧基甲基)苯基)-N-(3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺的制备
以实施例 9-3 为原料参考实施例 6 的路线和方法, 得到实施 9 (30 mg, 40%)。
MS m/z (ESI): 620.3 [M+1]⁺.

10

实施例 10

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-6-氟-[1,1'-联苯]-2-磺胺



15

第一步

2-溴-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-3-氟苯磺酰胺的制备

将 3-氨基-4,5-二甲基异噁唑 (123 mg, 1.10 mmol) 溶解在二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入三乙胺 (222 mg, 2.19 mmol) 和 2-溴-3-氟苯磺酰氯 (200 mg, 0.731 mmol), 室温反应 2 小时。加入 50 mL 水, 二氯甲烷萃取 (40 mL×2)。合并有机相, 依次用水 (40 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤 (40 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法纯化得到实施例 10-1 (120 mg, 31.3%)。

20

MS m/z (ESI): 349.0 [M+1]⁺.

第二步

2-溴-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-3-氟-N-(甲氧基甲基)苯磺酰胺的制备

将实施例 10-1 (120 mg, 0.344 mmol) 溶解在二氯甲烷 (10 mL) 中, 依次加入三乙胺 (104 mg, 1.03 mmol), 4-二甲氨基吡啶 (42 mg, 0.344 mmol) 和溴甲基甲醚 (86 mg, 0.688 mmol), 室温反应 2 小时。加入 50 mL 水, 二氯甲烷萃取 (40 mL×2)。合并有机相, 依次用水 (40 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤 (40 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法纯化得到实施例 10-2 (90 mg, 66.6%)。

MS m/z (ESI): 393.0 [M+1]⁺.

第三步

4'-(((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-6-氟-N-(甲氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

以实施例 10-2 为原料参考实施例 6-3 的路线和方法, 得到实施 10-3 (51 mg, 56%)。

MS m/z (ESI): 655.3 [M+1]⁺.

第四步

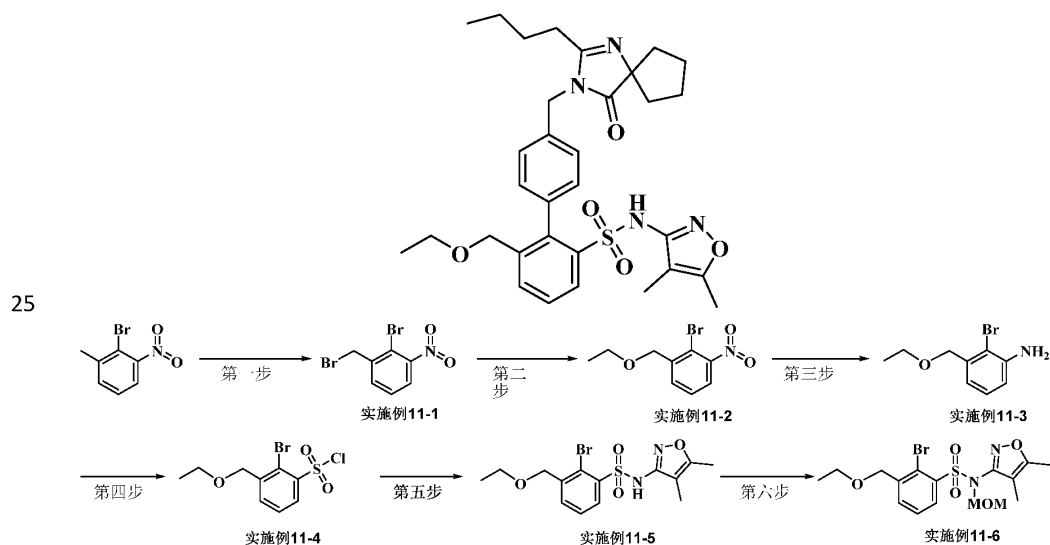
4'-(((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-6-氟-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

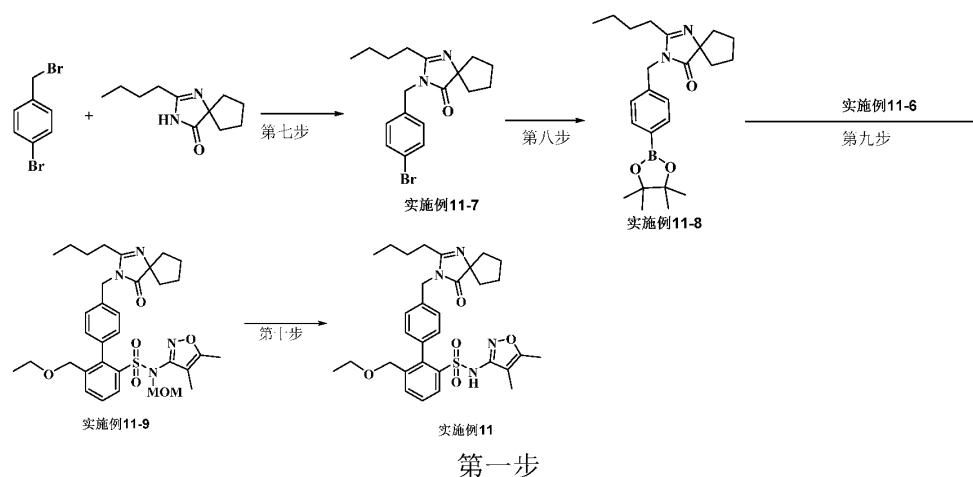
以实施例 10-3 为原料参考实施例 6 第三步和第四步的路线和方法, 得到实施 10 (18 mg, 55.2%)。

MS m/z (ESI): 611.3 [M+1]⁺.

实施例 11

4'-(((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-6-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺





2-溴-1-(溴甲基)-3-硝基苯的制备

- 5 将 2-溴-3-硝基甲苯 (1.0 g, 4.63 mmol) 溶解在四氯化碳 (30 mL) 中, 加入 N-溴代丁二酰亚胺 (988 mg, 5.56 mmol) 和偶氮二异丁腈 (76 mg, 0.463 mmol), 氮气置换三次, 回流反应 5 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩后加入 50 mL 水。乙酸乙酯萃取 (50 mL×2)。合并有机相, 依次用水 (50 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法纯化得到实施例 11-1 (630 mg, 46.4%)。
- 10

MS m/z (ESI): 293.9 [M+1]⁺.

第二步

2-溴-1-(乙氧基甲基)-3-硝基苯的制备

- 将实施例 11-1 (630 mg, 2.15 mmol) 溶解在乙醇 (20 mL) 中, 加入乙醇钠 (419 mg, 6.45 mmol), 40℃ 反应 2 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 加入 50 mL 水, 乙酸乙酯萃取 (50 mL×2)。合并有机相, 依次用水 (50 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗产品实施例 11-2 (410 mg), 直接用于下步反应。
- 15

MS m/z (ESI): 260.0 [M+1]⁺.

第三步

2-溴-3-(乙氧基甲基)苯胺的制备

- 将 20 mL 乙酸加热至 80℃, 加入铁粉 (880 mg, 15.8 mmol), 缓慢分批加入实施例 11-2 (410 mg, 1.58 mmol), 继续在 80℃ 反应 30 分钟。反应液冷却至室温, 过滤, 滤液减压浓缩, 加入 50 mL 水, 乙酸乙酯萃取 (50 mL×2)。合并有机相, 依次用饱和碳酸钠溶液 (50 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到实施例 11-3 (300 mg), 直接用于下步反应。
- 20
- 25

MS m/z (ESI): 230.0 [M+1]⁺.

第四步

2-溴-3-(乙氧基甲基)苯磺酰氯的制备

将实施例 11-3 (300 mg, 1.30 mmol) 溶解在盐酸溶液 (6 M, 5 mL) 中, 冷却至 0°C, 缓慢滴加 1 mL 亚硝酸钠 (108 mg, 1.57 mmol) 溶液, 0°C 继续反应 1 小时。依次加入 3 mL 乙酸, 氯化亚铜 (6.4 mg, 0.0650 mmol), 二水合氯化铜 (22 mg, 0.130 mmol), 然后缓慢滴加氯化亚砷 (774 mg, 6.50 mmol)。混合溶液在 0°C 继续反应 1 小时。加入 50 mL 水, 乙酸乙酯萃取 (40 mL×2)。合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗 (40 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗产品实施例 11-4 (330 mg), 直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 312.9 [M+1]⁺.

第五步

2-溴-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-3-(乙氧基甲基)苯磺酰胺的制备

将 3-氨基-4,5-二甲基异恶唑 (177 mg, 1.58 mmol) 溶解在 5 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺 (319 mg, 3.16 mmol) 和实施例 11-4 (330 mg, 1.05 mmol), 然后室温反应 2 小时。加入 40 mL 水, 二氯甲烷萃取 (40 mL×2)。合并有机相, 依次用水 (40 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤 (40 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法纯化得到实施例 11-5 (350 mg)。

MS m/z (ESI): 389.0 [M+1]⁺.

第六步

2-溴-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-3-(乙氧基甲基)苯磺酰胺的制备

将实施例 11-5 (350 mg, 0.900 mmol) 溶解在二氯甲烷 (10 mL) 中, 依次加入三乙胺 (273 mg, 2.70 mmol), 4-二甲氨基吡啶 (110 mg, 0.900 mmol) 和溴甲基甲醚 (169 mg, 1.35 mmol), 混合物室温反应 2 小时。加入 50 mL 水, 二氯甲烷萃取 (40 mL×2)。合并有机相, 依次用水 (40 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤 (40 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法纯化得到实施例 11-6 (130 mg, 33.4%)。

MS m/z (ESI): 433.0 [M+1]⁺.

第七步

3-(4-溴苯甲酰基)-2-丁基-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-4-酮的制备

将对溴溴苄 (200 mg, 0.800 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入碳酸钾 (221 mg, 1.60 mmol) 和 2-丁基-1,3-二氮杂螺环-[4,4]壬-1-烯-4 酮 (155 mg, 0.800 mmol), 加热至 80°C 反应 4 小时。反应液冷却至室温, 加入 50 mL 水, 乙酸乙酯萃取 (40 mL×2)。合并有机相, 依次用水 (40 mL×2)、饱和氯化钠溶液洗涤 (40 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化得到实施例 11-7 (130 mg, 44.8%)。

MS m/z (ESI): 363.1 [M+1]⁺.

第八步

2-丁基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂萘-2-基)苄基)-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-4-酮的制备

将实施例 11-7 (130 mg, 0.358 mmol) 溶解在 1, 4-二氧六环 (5 mL) 中, 加入联硼酸嘧啶醇酯 (182 mg, 0.716 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡 (26 mg, 0.0358 mmol) 和乙酸钾 (70 mg, 0.358 mmol), 氮气置换三次, 加热至 100℃ 反应 4 小时。反应液冷却至室温, 加入 40 mL 水, 乙酸乙酯萃取 (40 mL×2)。合并有机相, 依次用水 (40 mL)、饱和氯化钠溶液 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法纯化得到实施例 11-8 (90 mg, 61.1%)。

MS m/z (ESI): 411.3 [M+1]⁺.

第九步

4'-(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-6-(乙氧基甲基)-N-(甲氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺胺的制备

将实施例 11-7 (50 mg, 0.122 mmol) 溶解在 1, 4-二氧六环 (2 mL) 和 0.5 mL 水中, 加入实施例 11-8 (53 mg, 0.122 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡 (8.9 mg, 0.0122 mmol) 和碳酸铯 (79 mg, 0.243 mmol), 氮气置换三次, 微波 100℃ 条件下反应 1 小时。反应液冷却至室温, 加入 30 mL 水, 乙酸乙酯萃取 (30 mL×2)。合并有机相, 依次用水 (30 mL)、饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法纯化得到实施例 11-9 (40 mg, 51.5%)。

MS m/z (ESI): 637.3 [M+1]⁺.

第十步

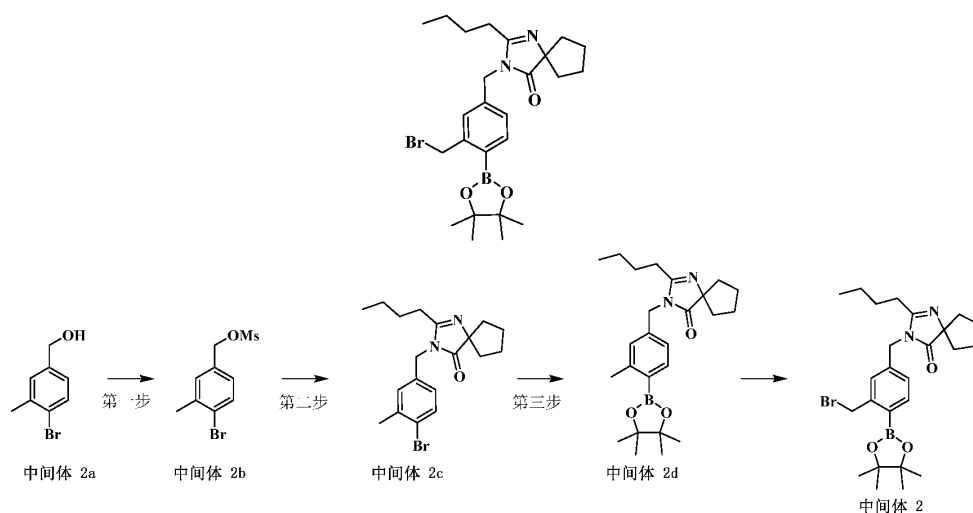
4'-(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-6-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

将实施例 11-9 (40 mg, 0.0628 mmol) 溶解在 3 mL 乙醇中, 加入盐酸 (6 M, 1 mL), 加热至 80℃ 反应 3 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 残余物用反向 HPLC 制备得实施例 11 (25 mg, 67.1%)。

MS m/z (ESI): 593.3 [M+1]⁺.

中间体 2

3-(3-(溴甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苄基)-2-丁基-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-4-酮



第一步

4-溴-3-甲基苄基甲磺酸酯的制备

5 将中间体 **2a** (2.0 g, 10.0 mmol), 三乙胺(1.4 g, 11.0 mmol)溶解于二氯甲烷(5 mL), 冰浴下, 甲基磺酰氯(1.24 g, 11.0 mmol)加入反应液, 反应于室温下搅拌 1 小时。加水和二氯甲烷(20 mL×3)萃取。合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系)得到目标产物 4-溴-3-甲基苄基甲磺酸酯(2.6 g, 产率: 93.8%)。

10 MS m/z (ESI): 278.9 [M+1]⁺.

第二步

3-(4-溴-3-甲基苄基)-2-丁基-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-4-酮的制备

中间体 **2b** (2.0 g, 7.2 mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL), 冰浴下, 氢化钠 (0.34 g, 8.6 mmol) 加入反应液, 反应于冰浴下搅拌 1 小时。2-丁基-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-4-酮(1.63 g, 8.6 mmol)加入反应液, 反应于室温下搅拌 1 小时。加水和二氯甲烷(20 mL×3)萃取。合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系) 得到目标产物 4-溴-3-甲基苄基甲磺酸酯(2.3 g, 产率: 87.8%)。

MS m/z (ESI): 377.1 [M+1]⁺.

20 第三步

2-丁基-3-(3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄基)-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-4-酮的制备

中间体 **2c** (2.0 g, 5.3 mmol), 联硼酸频那醇酯 (1.6 g, 6.4 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钾二氯甲烷络合物(42 mg, 0.05 mmol) 和醋酸钾(1.1 g, 10.6 mmol)溶解于二氧六环(5 mL), 反应液于氮气保护下 80℃搅拌 16 小时。加水和二氯甲烷(20 mL×3)萃取。合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系) 得到目标产物 2-丁基-3-(3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-

二氧硼杂环戊烷-2-基)苄基)-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-4-酮 (1.8 g, 产率: 52.4%)。

MS m/z (ESI): 425.3 [M+1]⁺.

第四步

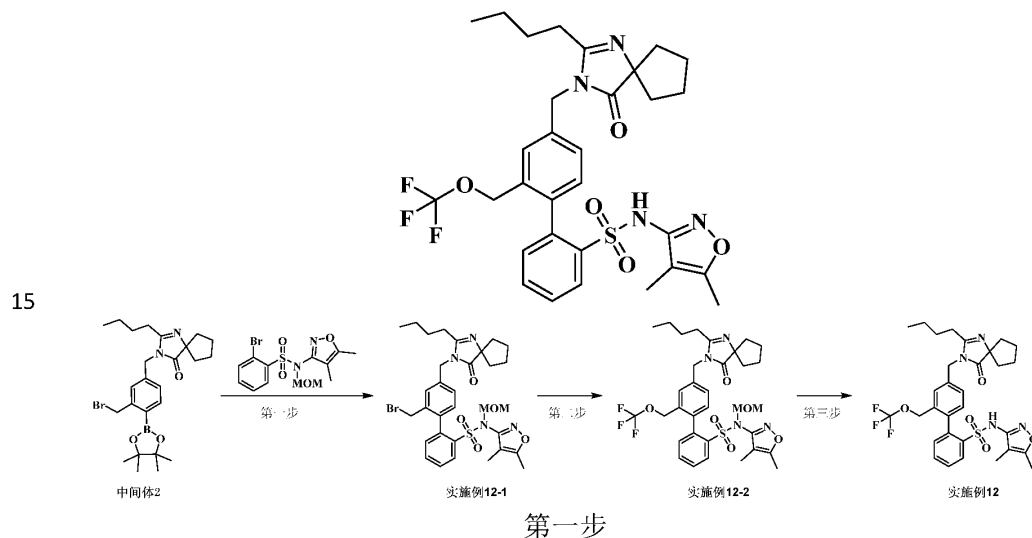
3-(3-(溴甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苄基)-2-丁基-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-4-酮的制备

中间体 **2d** (1.5 g, 3.5 mmol) 溶解于乙腈 (5 mL), 冰浴下, N-溴代丁二酰亚胺 (0.75 g, 4.2 mmol) 加入反应液, 反应于室温下搅拌 1 小时。加水和二氯甲烷 (3x20 mL) 萃取。合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱纯化 (石油醚/乙酸乙酯体系) 得到目标产物 3-(3-(溴甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苄基)-2-丁基-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-4-酮 (1.62 g, 产率: 91.8%)。

MS m/z (ESI): 503.2 [M+1]⁺.

实施例 12

4'-(((2-丁基-4-氧代-1,3-重氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-2'-((三氟甲氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



第一步

2'-(溴甲基)-4'-(((2-丁基-4-氧代-1,3-重氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

20 中间件 **2** (100 mg, 0.2 mmol), (2-(N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)氨磺酰基)苯基)硼酸 (75 mg, 0.2 mmol) (制备方法参考 WO2010135350A2), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (16 mg, 0.02 mmol) 和碳酸铯 (291 mg, 0.9 mmol) 在二氧六环 (4 mL) 和水 (1 mL) 中 100°C 微波搅拌 1 小时。加水和二氯甲烷 (20 mL x 3) 萃取。合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱纯化 (石油醚/乙酸乙酯体系) 得到实施例 **12-1** (110 mg, 产率: 82.5%)。

MS m/z (ESI): 671.2 [M+1]⁺.

第二步

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-重氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)-2'-((三氟甲氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

- 5 将三氟甲烷磺酸三氟甲酯(72 mg, 0.33 mmol), 氟化银(48 mg, 0.33mmol)溶于乙腈(5 mL), 反应液冷却到-30℃搅拌反应2 h, 后将溶于5 mL 乙腈的实施例 12-1 (110 mg, 0.16 mmol) 加入反应液, 反应液于室温条件下搅拌24 h。饱和的食盐水(10 mL)加入反应液, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。有机相合并, 干燥后浓缩, 柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系) 得到实施例 12-2 (85 mg, 77.6%)。
- 10 MS m/z (ESI): 676.3 [M+1]⁺.

第三步

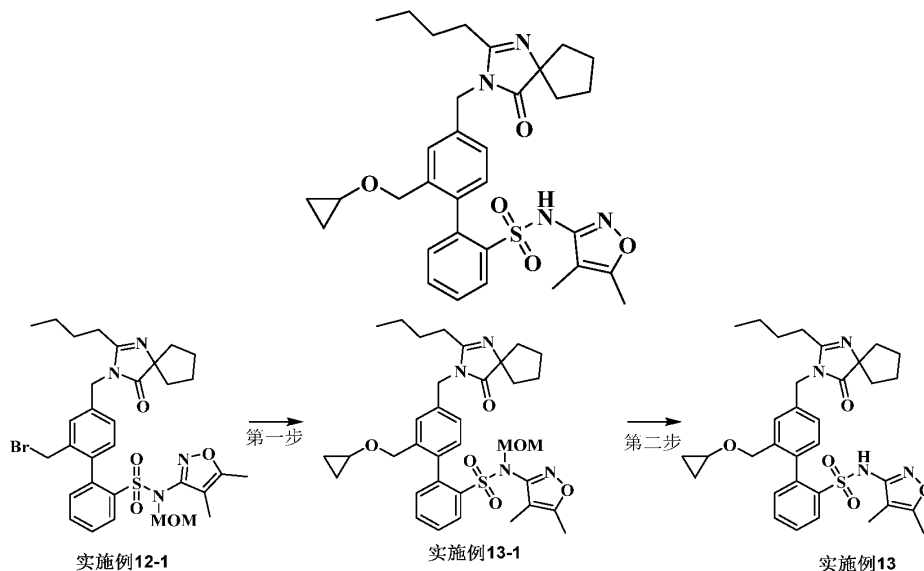
4'-(((2-丁基-4-氧代-1,3-重氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-2'-((三氟甲氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

- 将实施例 12-2 (85 mg, 0.13 mmol) 溶于二氧六环(2 mL), 冰浴条件下将 6mol/L 的盐酸二氧六环溶液(2 mL)加入反应液, 反应液于室温条件下搅拌1 h。反应液浓缩, 制备分离得实施例 12 (32 mg, 40.4%)。
- 15 MS m/z (ESI): 633.2 [M+1]⁺.

实施例 13

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2'-((环丙氧基甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

20



第一步

- 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2'-((环丙氧基甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备
- 25

实施例 12-1 (100 mg, 0.15 mmol), 碳酸钾 (42 mg, 0.3mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 后将环丙醇 (18 mg, 0.3 mmol) 加入反应液, 反应液于室温条件下搅拌 2 h。饱和的食盐水(10 mL)加入反应液液, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。有机相合并, 干燥后浓缩, 柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系) 得到实施例 13-1 (62 mg, 78.6%)。

MS m/z (ESI): 649.3 [M+1]⁺.

第二步

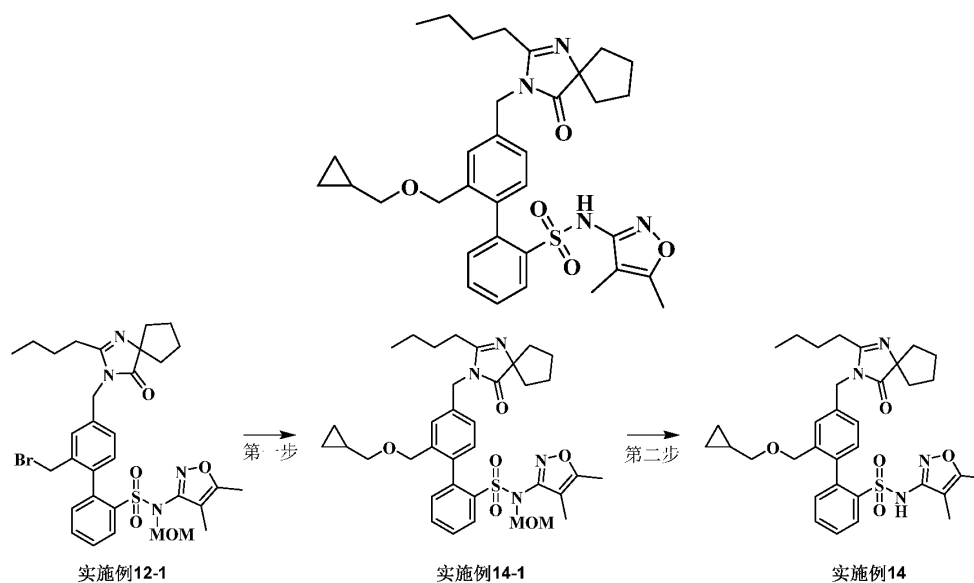
4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基) 甲基) -2'-((环丙氧基甲基) -N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基) -[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

实施例 13 的合成方法, 参考实施例 12 的合成方法, 以实施例 13-1 为原料, 得到标题化合物实施例 13 (22 mg, 52.7%)。

MS m/z (ESI): 605.3 [M+1]⁺.

实施例 14

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基) 甲基) -2'-((环丙基甲氧基) 甲基) -N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基) -[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



第一步

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基) 甲基) -2'-((环丙基甲氧基) 甲基) -N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基) -N-(甲氧基甲基) -[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

实施例 12-1 (100 mg, 0.15 mmol), 碳酸钾 (42 mg, 0.3mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 后将环丙基甲醇 (22 mg, 0.3 mmol) 加入反应液, 反应液于室温条件下搅拌 2 h。饱和的食盐水(10 mL)加入反应液液, 用乙酸乙酯(10 mL×3)

萃取。有机相合并，干燥后浓缩，柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系) 得到实施例 **14-1** (66 mg, 77.5%)。

MS m/z (ESI): 663.3 [M+1]⁺.

第二步

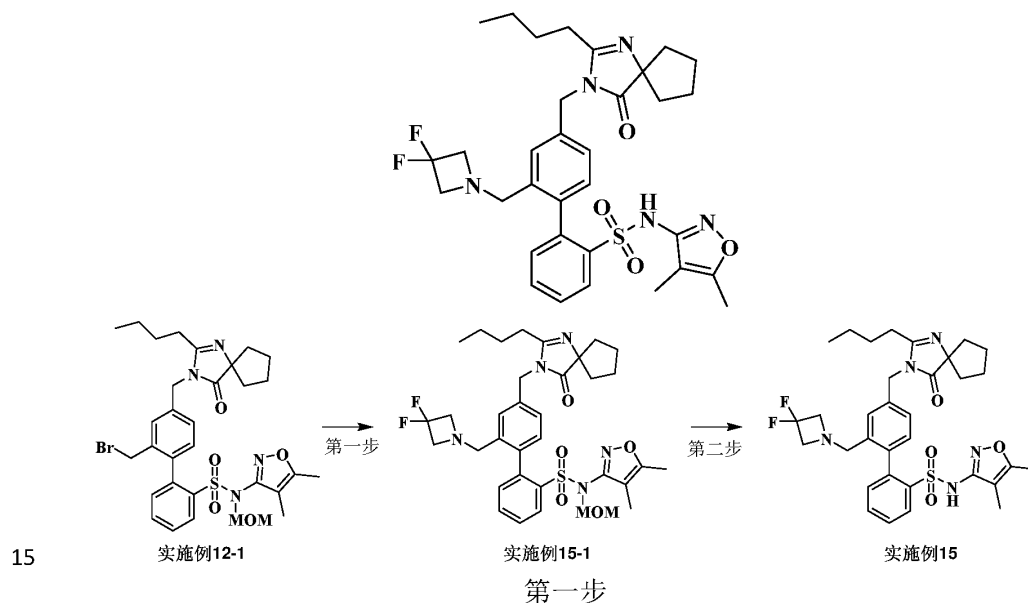
- 5 4'-(((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2'-((环丙基甲氧基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺
- 的制备

实施例 **14** 的合成方法，参考实施例 **12** 的合成方法，以实施例 **14-1** 为原料，得到标题化合物实施例 **14** (28 mg, 48.8%)。

- 10 MS m/z (ESI): 619.3 [M+1]⁺.

实施例 15

4'-(((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2'-(((3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



4'-(((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2'-(((3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

- 20 实施例 **12-1** (100 mg, 0.15 mmol)，碳酸钾 (63 mg, 0.45mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中，后将 3,3-二氟三甲叉亚胺盐酸盐 (39 mg, 0.3 mmol) 加入反应液，反应液于室温条件下搅拌 2 h。饱和的食盐水(10 mL)加入反应液液，用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。有机相合并，干燥后浓缩，柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系)得到实施例 **15-1** (66 mg, 77.5%)。

- 25 MS m/z (ESI): 684.3 [M+1]⁺.

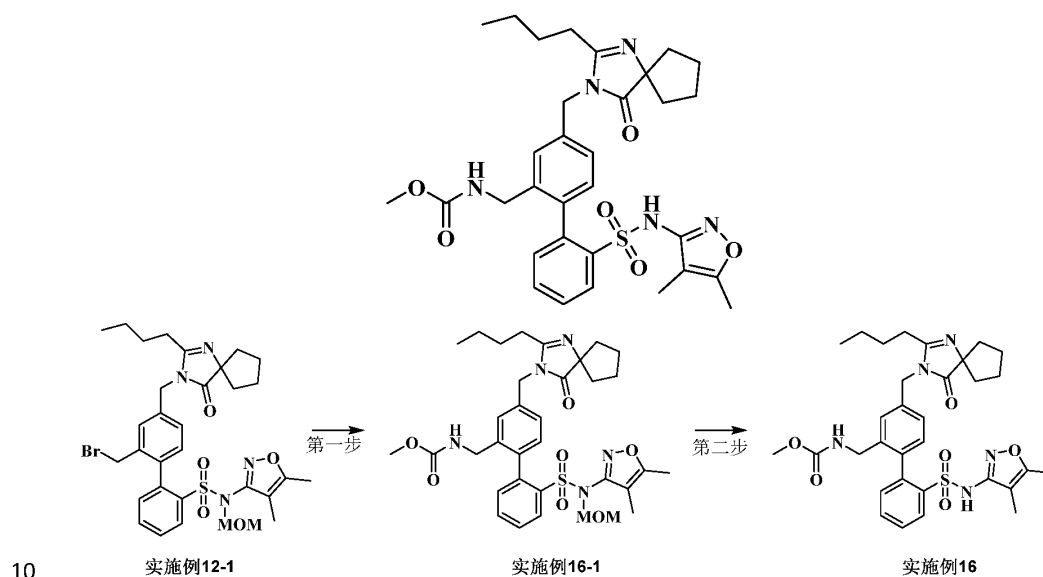
第二步

4'-(((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2'-(((3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备
 实施例 15 的合成方法,参考实施例 12 的合成方法,以实施例 15-1 为原料,得到标题化合物实施例 15 (33mg, 62.8%)。

5 MS m/z (ESI): 640.3 [M+1]⁺.

实施例 16

甲基(((4-(((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-en-3-基)甲基)-2'-(N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)氨磺酰基)-[1,1'-联苯基]-2-基)甲基)氨基甲酸酯



第一步

甲基(((4-(((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-en-3-基)甲基)-2'-(N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)氨磺酰基)-[1,1'-联苯基]-2-基)甲基)氨基甲酸酯的制备

15

实施例 12-1 (100 mg, 0.15 mmol), 碳酸钾 (63 mg, 0.45mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 后将氨基甲酸甲酯 (22 mg, 0.3 mmol) 加入反应液, 反应液于室温条件下搅拌 2 h。饱和的食盐水(10 mL)加入反应液, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。有机相合并, 干燥后浓缩, 柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系) 得到实施例 16-1 (58 mg, 56.5%)。

20

MS m/z (ESI): 666.3 [M+1]⁺.

第二步

甲基(((4-(((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-en-3-基)甲基)-2'-(N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)氨磺酰基)-[1,1'-联苯基]-2-基)甲基)氨基甲酸酯的制备
 实施例 16 的合成方法,参考实施例 12 的合成方法,以实施例 16-1 为原料,

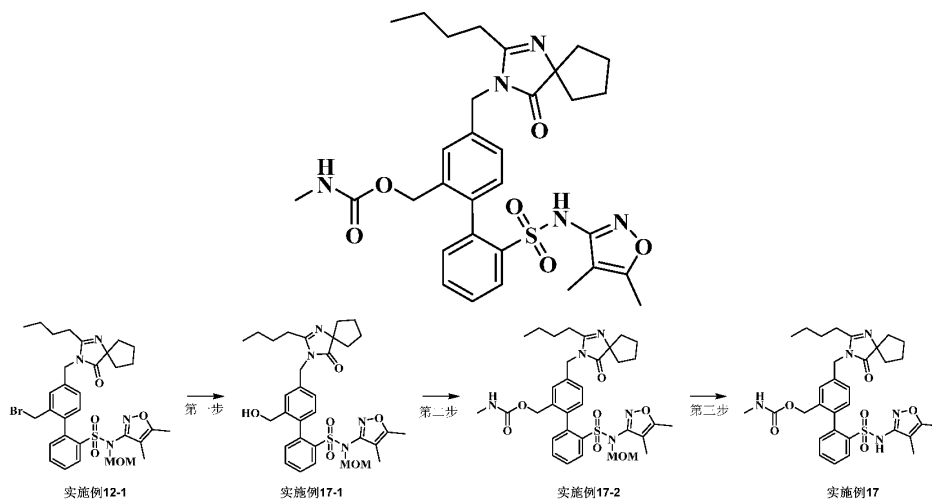
25

得到标题化合物实施例 16 (26mg, 55.8%)。

MS m/z (ESI): 622.3 [M+1]⁺.

实施例 17

5 (4-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2'-(N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)氨磺酰基)-[1,1'-联苯]-2-基)甲基氨基甲酸酯



第一步

4'-(((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异
10 恶唑-3-基)-2'- (羟甲基)-N-(甲氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

实施例 12-1 (100 mg, 0.15 mmol) 溶解于 5 mL 乙醇和 5 mL 水的混和溶液, 随后氢氧化钠 (18 mg, 0.45 mmol) 加入反应液。反应液于室温条件下搅拌过夜。饱和的食盐水 (10 mL) 加入反应液, 用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取。有机相合并, 干燥后浓缩, 柱纯化 (石油醚/乙酸乙酯体系) 得到实施例 17-1 (70 mg, 78.4%)。

15 MS m/z (ESI): 609.3 [M+1]⁺.

第二步

(4-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2'-(N-(4,5-二
20 甲基异恶唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)氨磺酰基)-[1,1'-联苯]-2-基)甲基氨基甲
酸酯的制备

实施例 17-1 (100 mg, 0.16 mmol) 溶解于 5 mL 的二甲基二硫化物中, 随后
异氰酸甲酯 (28 mg, 0.48 mmol) 加入反应液。反应液于 55℃ 条件下搅拌反应 2
h。饱和的食盐水 (10 mL) 加入反应液, 用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取。有机相合并,
干燥后浓缩, 柱纯化 (石油醚/乙酸乙酯体系) 得到实施例 17-2 (110 mg, 62.8%)。

MS m/z (ESI): 666.3 [M+1]⁺.

25 第三步

(4-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2'-(N-(4,5-二
甲基异恶唑-3-基)氨磺酰基)-[1,1'-联苯]-2-基)甲基氨基甲酸酯

的制备

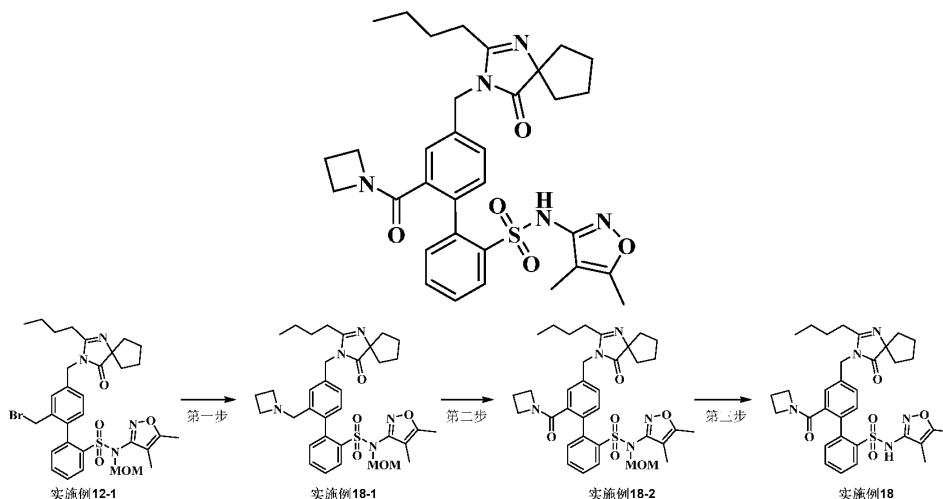
实施例 17 的合成方法, 参考实施例 12 的合成方法, 以实施例 17-2 为原料, 得到标题化合物实施例 17 (42mg, 68.9%)。

MS m/z (ESI): 622.3 [M+1]⁺.

5

实施例 18

2'- (氮杂环丁烷-1-羰基) -4'- (((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基) 甲基) -N- (4,5-二甲基异恶唑-3-基) -[1,1'-联苯] -2-磺酰胺



10

第一步

2'- (氮杂环丁烷-1-羰基) -4'- (((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基) 甲基) -N- (4,5-二甲基异恶唑-3-基) -N- (甲氧基甲基) -[1,1'-联苯] -2-磺酰胺的制备

实施例 12-1 (100 mg, 0.15 mmol), 碳酸钾 (63 mg, 0.45mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 后将环丁胺 (15 mg, 0.2 mmol) 加入反应液, 反应液于室温条件下搅拌反应 2h。饱和的食盐水(10 mL)加入反应液, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。有机相合并, 干燥后浓缩, 柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系) 得到实施例 18-1 (65 mg, 72.6%)。

MS m/z (ESI): 648.3[M+1]⁺.

20

第二步

2'- (氮杂环丁烷-1-羰基) -4'- (((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基) 甲基) -N- (4,5-二甲基异恶唑-3-基) -N- (甲氧基甲基) -[1,1'-联苯] -2-磺酰胺制备

实施例 18-1 (65 mg, 0.1 mmol) 溶解在二氯甲烷(10 mL)中, 十六烷基三甲基溴化铵 (51 mg, 0.14 mmol) 和 KMnO₄ (22 mg, 0.14 mmol) 分别加入反应液。反应液于回流条件下搅拌反应 2h。将反应混合物冷却至室温, 然后在剧烈搅拌下加入饱和亚硫酸钠水溶液(5 mL)。饱和的食盐水(10 mL)加入反应液, 用乙

酸乙酯(10 mL×3)萃取。有机相合并,干燥后浓缩,柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系)得到实施例 18-2 (45 mg, 73.4%)。

MS m/z (ESI): 662.3[M+1]⁺.

第三步

- 5 2'- (氮杂环丁烷-1-羰基) -4'- (((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基) 甲基) -N- (4,5-二甲基异恶唑-3-基) -[1,1'-联苯] -2-磺酰胺制备

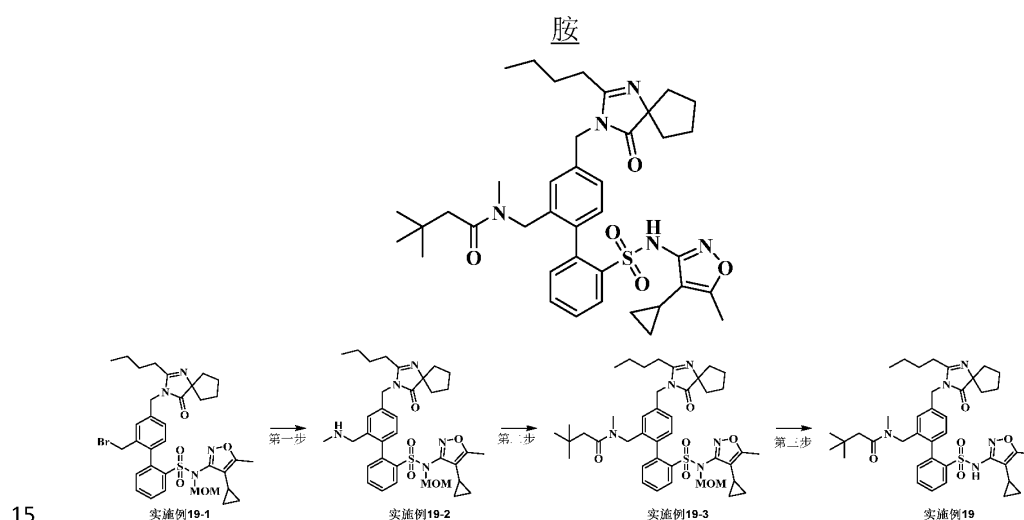
实施例 18 的合成方法,参考实施例 12 的合成方法,以实施例 18-2 为原料,得到标题化合物实施例 18 (22 mg, 48.5%)。

MS m/z (ESI): 618.3[M+1]⁺.

10

实施例 19

N- ((4- ((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基) 甲基) -2'- (N- (4,5-二甲基异恶唑-3-基) 氨磺酰基) -[1,1'-联苯基-2-基) 甲基) -N, 3,3-三甲基丁酰胺



第一步

4'- (((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基) 甲基) -N- (4-环丙基-5-甲基异恶唑-3-基) -N- (甲氧基甲基) -2'- ((甲基氨基) 甲基) -[1,1'-联苯] -2-磺酰胺的制备

- 20 实施例 19-1 (104 mg, 0.15 mmol) (合成方法参照实施例 12-1), 碳酸钾 (63 mg, 0.45mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 后将甲胺盐酸盐 (30 mg, 0.45 mmol) 加入反应液, 反应液于室温条件下搅拌反应 2 h。饱和的食盐水(10 mL)加入反应液, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。有机相合并,干燥后浓缩,柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系) 得到实施例 19-2 (65 mg, 67.0%)。

25 MS m/z (ESI): 648.3[M+1]⁺.

第二步

N- ((4- ((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基) 甲基) -2'- (N- (4-环丙基-5-甲基异恶唑-3-基) -N- (甲氧基甲基) 氨磺酰基) -[1,1'-联苯基-2-基) 甲

基)-N, 3,3-三甲基丁酰胺的制备

实施例 19-2 (65 mg, 0.10 mmol), 3,3-二甲基丁酸 (23 mg, 0.20mmol),
2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (114 mg, 0.30mmol) 溶于
二氯甲烷 (5 mL) 中, 后将三乙胺 (38 mg, 0.30 mmol) 加入反应液, 反应液于
5 室温条件下搅拌 2 h。饱和的食盐水(10 mL)加入反应液, 用乙酸乙酯(10 mL×3)
萃取。有机相合并, 干燥后浓缩, 柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系) 得到实施例 19-3
(55 mg, 73.7%)。

MS m/z (ESI): 746.4 [M+1]⁺。

第三步

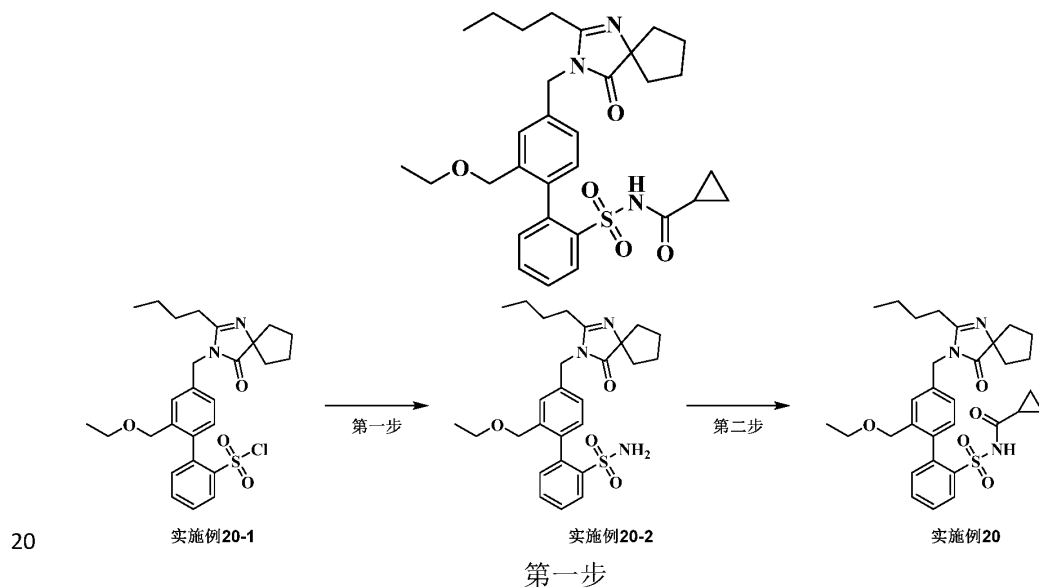
10 N-((4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2'-(N-(4-环
丙基-5-甲基异恶唑-3-基)氨磺酰基)-[1,1'-联苯基]-2-基)甲基)-N,3,3-三甲基
丁酰胺的制备

实施例 19 的合成方法, 参考实施例 12 的合成方法, 以实施例 19-2 为原料,
得到标题化合物实施例 19 (36mg, 58.5%)。

15 MS m/z (ESI): 702.4[M+1]⁺。

实施例 20

N-((4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2'-(乙氧基甲
基)-[1,1'-联苯]-2-基)磺酰基)环丙烷甲酰胺



第一步

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-
联苯]-2-磺酰胺的制备

向实施例 20-1 (2.35 g, 5 mmol)(制备方法参考 WO2010135350A2)的 THF(30
25 mL)溶液中鼓吹氨气直到饱和。混合液 25℃搅拌 12 小时。有机相合并干燥浓缩,
残渣用硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇体系)纯化得到实施例 20-2 (2.05 g, 91%)。

MS m/z (ESI): 498.2 [M+1]⁺.

第二步

N-((4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)磺酰基)环丙烷甲酰胺的制备

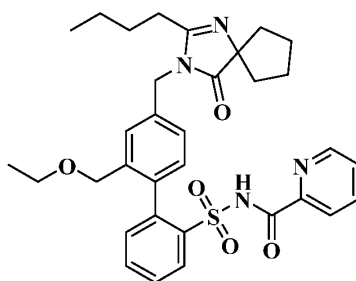
- 5 25℃下向实施例 **20-2** (100 mg, 0.2 mmol)的 DCM (5 mL)溶液中加入环丙基甲酰氯(88.2 mg, 0.84 mmol)和 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(756 mg, 3.01 mmol), 混合物在 50℃下搅拌 2 小时。反应液加 5 mL 水淬灭, DCM 萃取(10 mL×3), 有机相合并干燥, 浓缩后经制备 HPLC 纯化, 得到实施例 **20** (56 mg, 49.1%)。

MS m/z (ESI): 566.3 [M+1]⁺.

10

实施例 21

N-((4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)磺酰基)吡啶酰胺

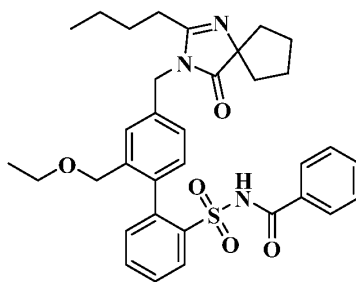


- 15 实施例 **21** 的合成方法, 参考实施例 **20** 的合成方法, 以吡啶基甲酰氯代替环丙基甲酰氯, 得到实施例 **21** (65 mg, 60.4%)。

MS m/z (ESI): 603.3 [M+1]⁺.

实施例 22

N-((4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)磺酰基)苯甲酰胺



20

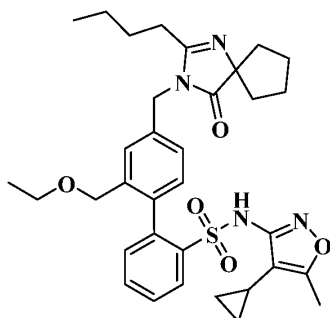
- 实施例 **22** 的合成方法, 参考实施例 **20** 的合成方法, 以苯甲酰氯代替环丙烷酰氯, 得到实施例 **22** (57 mg, 43.2%)。

MS m/z (ESI): 602.3 [M+1]⁺.

实施例 23

- 25 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2'-(乙氧基甲基)-N-

(5-氧代-2,5-二氢-1,2,4-恶二唑-3-基)-[1,1'-联苯]-2-磺胺

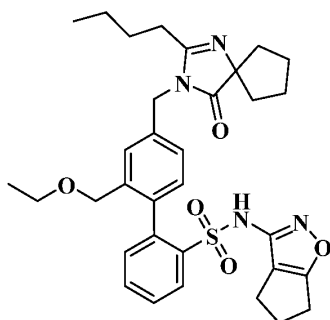


实施例 23 的合成方法, 参考实施例 20-2 的合成方法, 以 4-环丙基-5-甲基异恶唑-3-胺代替氨气, 得到实施例 23 (45 mg, 39.5%)。

5 MS m/z (ESI): 619.3 [M+1]⁺.

实施例 24

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-N-(5,6-二氢-4H-环戊[d]异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺胺



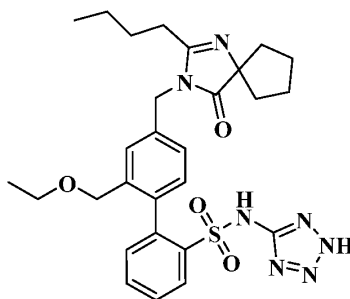
10 实施例 24 的合成方法, 参考实施例 20-2 的合成方法, 以 5,6-二氢-4H-环戊[d]异恶唑-3-胺代替氨气, 得到实施例 24 (36 mg, 40.1%)。

MS m/z (ESI): 605.3 [M+1]⁺.

实施例 25

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2'-(乙氧基甲基)-N-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

15



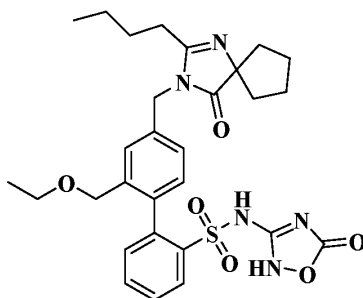
70℃下, 向 1H-四唑-5-胺(16.5 mg, 0.19mmol)和 NaOH(15.5 mg, 0.38 mmol)的水(2 mL)溶液中滴加实施例 20-1 (100 mg, 0.19 mmol)。混合物搅拌 3 小时。

冰浴下, 用浓盐酸酸化混合物, 乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 有机相合并干燥浓缩, 残渣经 HPLC 纯化得到实施例 **25** (26 mg, 23.8%)。

MS m/z (ESI): 566.7 [M+1]⁺.

实施例 26

5 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2'-(乙氧基甲基)-N-(5-氧代-2,5-二氢-1,2,4-恶二唑-3-基)-[1,1'-联苯]-2-磺胺

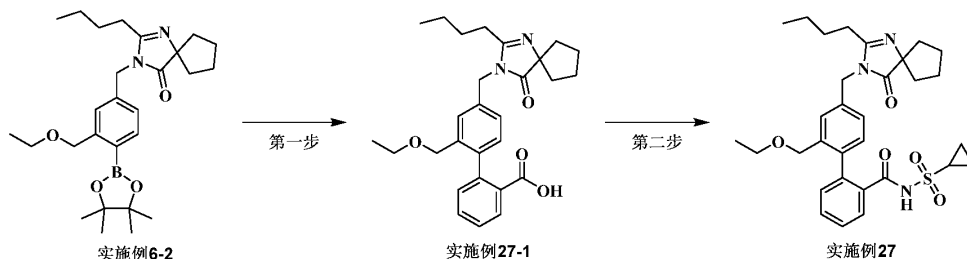
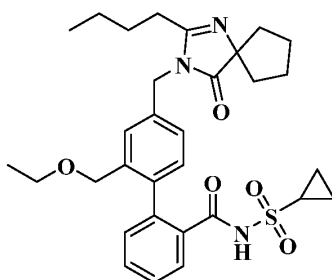


实施例 **26** 的合成方法, 参考实施例 **25** 的合成方法, 以 3-氨基-1,2,4-恶二唑-5(2H)-酮代替 1H-四唑-5-胺, 得到实施例 **26** (36 mg, 33.1%)。

10 MS m/z (ESI): 582.2 [M+1]⁺.

实施例 27

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-N-(环丙基磺酰基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺



第一步

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-羧酸的制备

向圆底烧瓶中加入实施例 **6-2** (2.35 g, 5 mmol), 2-溴苯甲酸 (0.99 g, 5 mmol),
20 Pd(dppf)Cl₂*DCM (200 mg, 0.25 mmol), Cs₂CO₃ (3.26 g, 10 mmol), 1'4-Dioxane (25

mL)和 H₂O (5 mL)。混合物在 N₂ 保护下 80℃ 搅拌 12 小时。反应液加 20 mL 稀盐酸 (1 M) 淬灭, 乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 有机相合并干燥浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯体系) 纯化得到实施例 27-1 (1.69 g, 73.3%)。

MS m/z (ESI): 463.3 [M+1]⁺.

5

第二步

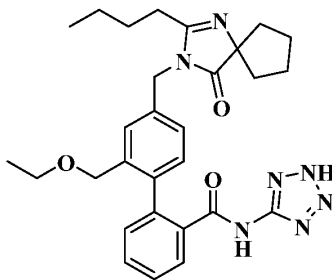
4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-N-(环丙基磺酰基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺的制备

25℃ 下向实施例 27-1 (100 mg, 0.22 mmol), EDCI (58 mg, 0.3 mmol) 和 DMAP (37 mg, 0.3 mmol) 的 DCM (5 mL) 溶液中加入环丙基甲磺酰胺 (36 mg, 0.3 mmol), 混合物在 25℃ 下过夜搅 12 小时。反应液加 5 mL 水淬灭, DCM 萃取 (10 mL×3), 有机相合并干燥, 浓缩后经制备 HPLC 纯化, 得到标题产物实施例 27 (48 mg, 39.2%)。

MS m/z (ESI): 566.3 [M+1]⁺.

实施例 28

15 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2'-(乙氧基甲基)-N-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺



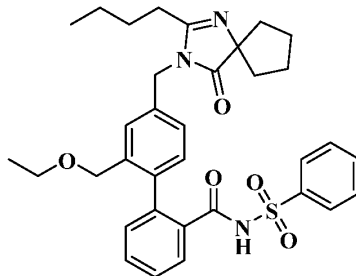
实施例 28 的合成方法, 参考实施例 27 的合成方法, 以 2H-四唑-5-胺代替环丙烷磺酰胺, 得到实施例 28 (62 mg, 58.2%)。

20

MS m/z (ESI): 530.3 [M+1]⁺.

实施例 29

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2'-(乙氧基甲基)-N-(苯磺酰基)-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺



25

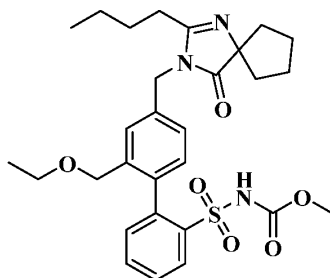
实施例 29 的合成方法, 参考实施例 27 的合成方法, 以苯磺酰胺代替环丙烷

磺酰胺, 得到实施例 29 (62 mg, 58.2%)。

MS m/z (ESI): 602.3 [M+1]⁺.

实施例 30

甲基 ((4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基) 甲基) -2'-(乙氧基
5 甲基) -[1,1'-联苯]-2-基) 磺酰基) 氨基甲酸酯



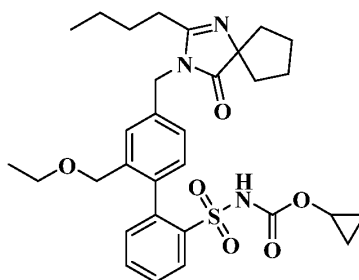
实施例 30 的合成方法, 参考实施例 20 的合成方法, 以氯甲酸甲酯代替环丙
烷酰氯, 得到实施例 30 (66 mg, 52.2%)。

MS m/z (ESI): 556.2 [M+1]⁺.

10

实施例 31

环丙基 ((4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基) 甲基) -2'-(乙氧
基甲基) -[1,1'-联苯]-2-基) 磺酰基) 氨基甲酸酯

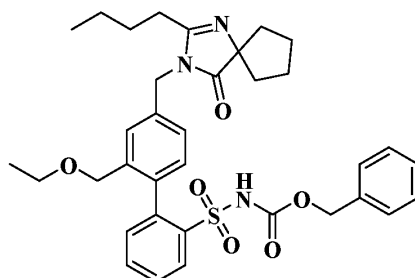


实施例 31 的合成方法, 参考实施例 20 的合成方法, 以氯甲酸环丙酯代替环
15 丙烷酰氯, 得到实施例 31 (45 mg, 41.3%)。

MS m/z (ESI): 582.3[M+1]⁺.

实施例 32

苄基 ((4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基) 甲基) -2'-(乙氧基
甲基) -[1,1'-联苯]-2-基) 磺酰基) 氨基甲酸酯



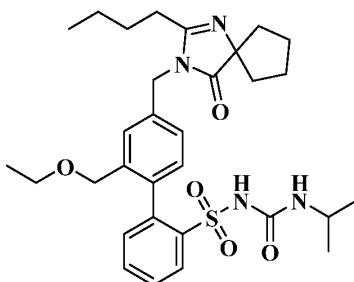
20

实施例 32 的合成方法, 参考实施例 20 的合成方法, 以氯甲酸苄酯代替环丙烷酰氯, 得到实施例 32 (65 mg, 60.5%)。

MS m/z (ESI): 632.3 [M+1]⁺.

实施例 33

5 4'-(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2'-(乙氧基甲基)-N-(异丙基氨甲酰基)-[1,1'-联苯]-2-磺胺



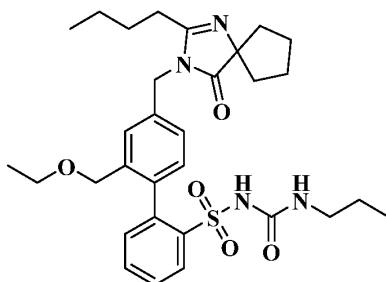
将吡啶 (32 μ L, 0.39 mmol) 和实施例 20-1 (0.1 g, 0.19 mmol) 混合搅拌 5 分钟后加入至氰酸钠 (18.9 mg, 0.29 mmol) 的乙腈 (5 mL) 溶液中。混合物在 10 室温下搅拌 4 小时, 加入异丙胺 (17.2 mg, 0.29 mmol), 室温下搅拌约 1 小时。冰浴下, 将反应液用稀盐酸 (pH 5-6) 酸化, 用乙酸乙酯萃取水层 3 次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤并用无水硫酸钠干燥。减压浓缩并通过 HPLC 纯化得到实施例 33 (59 mg, 52%)。

MS m/z (ESI): 583.8 [M+1]⁺.

15

实施例 34

4'-(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2'-(乙氧基甲基)-N-(丙基氨甲酰基)-[1,1'-联苯]-2-磺胺

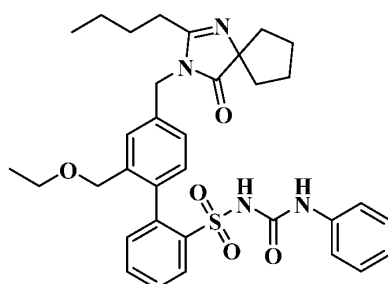


实施例 34 的合成方法, 参考实施例 33 的合成方法, 以正丙基胺替异丙胺, 20 得到实施例 34 (68 mg, 63.1%)。

MS m/z (ESI): 583.3 [M+1]⁺.

实施例 35

4'-(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2'-(乙氧基甲基)-N-(苯基氨甲酰基)-[1,1'-联苯]-2-磺胺



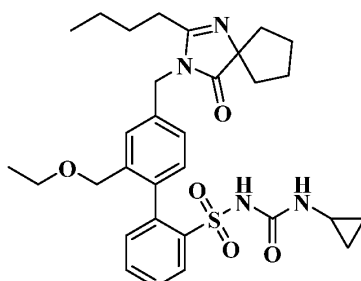
实施例 35 的合成方法, 参考实施例 33 的合成方法, 以苯胺代替异丙胺, 得到实施例 35 (58 mg, 45.2%)。

MS m/z (ESI): 617.3 [M+1]⁺.

5

实施例 36

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2'-(乙氧基甲基)-N-
(环丙基氨甲酰基)-[1,1'-联苯]-2-磺胺



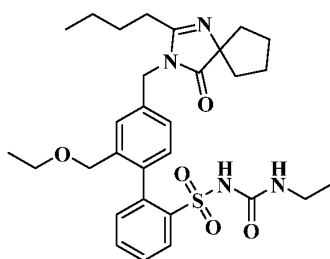
实施例 36 的合成方法, 参考实施例 33 的合成方法, 以环丙胺代替环异丙胺, 得到实施例 36 (53 mg, 48.3%)。

10

MS m/z (ESI): 581.3 [M+1]⁺.

实施例 37

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2'-(乙氧基甲基)-N-
(乙基氨甲酰基)-[1,1'-联苯]-2-磺胺



15

实施例 37 的合成方法, 参考实施例 33 的合成方法, 以乙基异氰酸酯代替环丙烷酰氯, 得到实施例 37 (64 mg, 60.5%)。

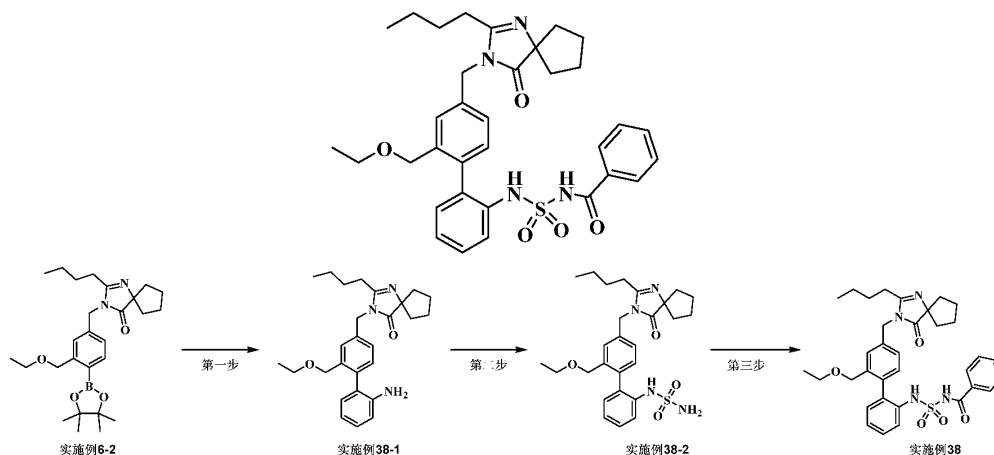
MS m/z (ESI): 569.3 [M+1]⁺.

实施例 38

N-(N-(4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2'-(乙氧基

20

甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)磺胺基)苯甲酰胺



5

第一步

3-((2'-氨基-2-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)-2-丁基-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-4-酮的制备

向圆底烧瓶中加入实施例 **6-2** (2.35 g, 5 mmol), 2-溴苯胺 (0.86 g, 5 mmol), Pd(dppf)Cl₂*DCM (200 mg, 0.25 mmol), Cs₂CO₃ (3.26 g, 10 mmol), 1'4-Dioxane (25 mL)和 H₂O (5 mL)。混合物在 N₂ 保护下 80℃ 搅拌 12 小时。反应液加 30 mL 水淬灭, 30mL 乙酸乙酯萃取三次, 有机相合并干燥浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚)纯化得到实施例 **38-1** (1.61 g, 75.2%)。

MS m/z (ESI): 434.3 [M+1]⁺。

第二步

3-((2'-磺酰脲基-2-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)-2-丁基-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-4-酮的制备

0℃下, 将叔丁醇 (0.85g, 11.48 mmol) 的无水二氯甲烷 (10 mL) 加入至搅拌的氯磺酰基异氰酸酯 (1.62 g, 11.48 mmol) 的无水二氯甲烷 (10 mL) 溶液中。30 分钟后, 在 0℃ 下取所得溶液 (1.75 mL, 0.91 mmol) 缓慢加入到实施例 **38-1** (0.36 g, 0.83 mmol) 的无水二氯甲烷 (5 mL) 溶液中。反应溶液升至室温搅拌 2 h。将反应混合物用二氯甲烷 (30 mL) 稀释。依次用 0.1N 稀盐酸 (20 mL) 和水 (25 mL) 洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥, 真空浓缩。所得粗品在在蒸馏水 (30 mL) 中回流 15-30 分钟。用乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取反应混合物, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 在减压下浓缩后经硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚体系)纯化得到实施例 **38-2** (0.31 g, 72.9%)。

MS m/z (ESI): 513.3 [M+1]⁺。

第三步

N-(N-(4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺并[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2'-(乙氧基

基甲基)-[1,1'-联苯]-2-基) 氮磺酰基 苯甲酰胺的制备

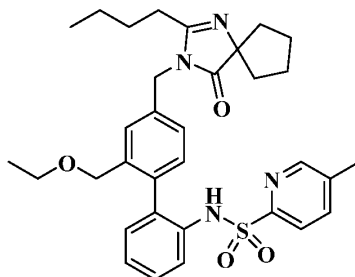
实施例 38 的合成方法, 参考实施例 20 的合成方法, 以苯甲酰氯代替环丙基甲酰氯, 得到实施例 38 (180 mg, 48.4%)。

MS m/z (ESI): 617.3 [M+1]⁺.

5

实施例 39

N-(4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基) 甲基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-基) -5-甲基吡啶-2-磺胺

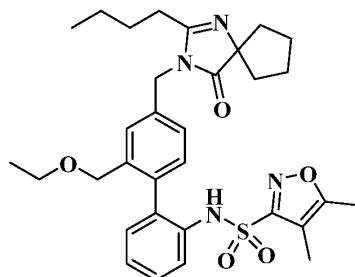


实施例 39 的合成方法, 参考实施例 20 的合成方法, 以实施例 38-1 为原料, 以 5-甲基吡啶-2-磺酰氯代替环丙基甲酰氯, 得到实施例 39 (80 mg, 56.2%)。

MS m/z (ESI): 589.3 [M+1]⁺.

实施例 40

N-(4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基) 甲基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-基) -4,5-二甲基异恶唑-3-磺酰胺



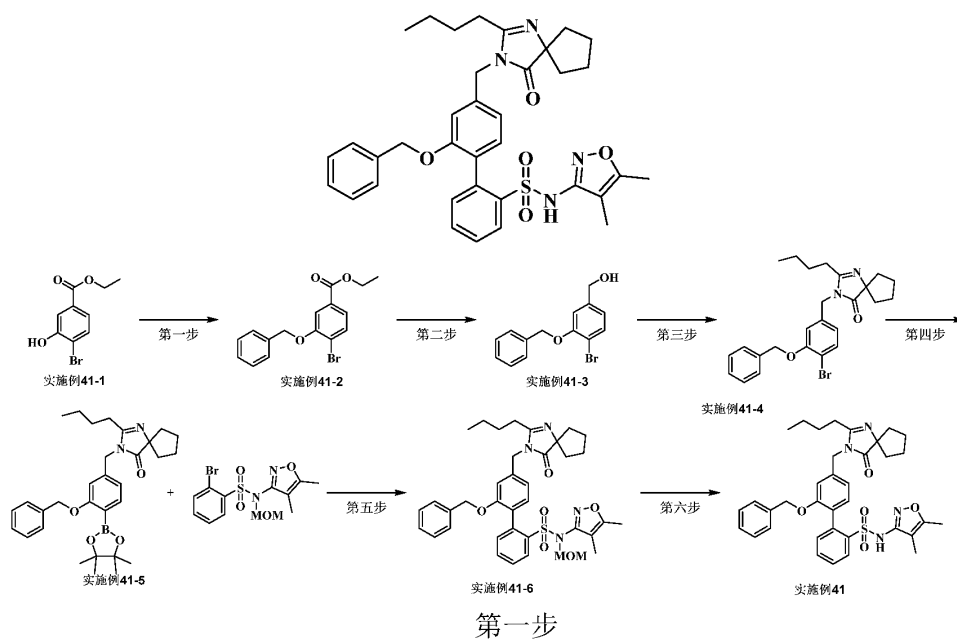
15

实施例 40 的合成方法, 参考实施例 20 的合成方法, 以实施例 38-1 为原料, 以 4,5-二甲基异恶唑-3-磺酰氯代替环丙基甲酰氯, 得到实施例 40 (53 mg, 62.1%)。

MS m/z (ESI): 593.3 [M+1]⁺.

实施例 41

20 2'-(苄氧基)-4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-3-基) 甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



3-（苄氧基）-4-溴苯甲酸乙酯的制备

5 向实施例 41-1 (5 g, 20.40 mmol) 的 DMF (50 mL) 溶液中缓慢加入苄溴 (3.5 g, 20.40 mmol) 和碳酸钾 (5.63 g, 40.80 mmol), 混合物在 80℃ 搅拌 2 小时。反应液冷却后, 加乙酸乙酯 100 mL 稀释, 水洗涤 (50 mL*3), 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题产物实施例 41-2 (6.50 g, 无色液体), 产率: 95.1%。

10 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.51 (dd, J = 9.3, 7.5 Hz, 3H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.37 – 7.31 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).

第二步

(3-（苄氧基）-4-溴苯基) 甲醇的制备

15 氮气保护 0℃ 下向实施例 41-2 (6.5 g, 20.24 mmol) 的 DCM (60 mL) 溶液中缓慢加入 DIBAL-H (1 M, 50.60 mL), 混合物在 25℃ 搅拌 1 小时。反应液加入冰的 5% NaOH (60 mL) 淬灭, 二氯甲烷萃取 (50 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 得到标题产物实施例 41-3 (6.50 g, 无色液体), 直接用于下一步。

第三步

3-（3-（苄氧基）-4-溴苯基）-2-丁基-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-4-酮的制备

20 氮气保护 0℃ 下向实施例 41-3 (5.8 g, 19.78 mmol) 的 DCM (30 mL) 溶液中加入甲基磺酰氯 (4.53 g, 39.57 mmol) 和二异丙基乙基胺 (7.67 g, 59.35 mmol, 10.34 mL), 混合物室温搅拌 1 小时, 随后加入 10 mL 冰水淬灭反应, 取下层有机相溶液室温加入到三丁基甲基氯化铵 (0.4 mL, 75% purity), 2-丁基-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-4-酮盐酸盐 (4.57 g, 19.78 mmol), 氢氧化钠水溶液 (10 M, 13.16 mL) 和 DCM (30 mL) 的混合物中, 反应 2 小时。反应液加水 (30 mL) 淬灭, 二氯

25

甲烷萃取 (30 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题产物实施例 **41-4** (8.60 g, 淡黄色油状物), 产率: 92.6%。

MS m/z (ESI): 469.0 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.41 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 8.3, 6.5 Hz, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 6.72 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 2.26 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.02 – 1.93 (m, 6H), 1.82 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 1.58 – 1.51 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

第四步

3-(3-(苄氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼环-2-基)苄基)-2-丁基-1,3-二氮杂螺环[4.4]壬-1-烯-4-酮的制备

向反应器中加入实施例 **41-4** (1 g, 2.13 mmol), Pd(dppf)Cl₂*DCM (174 mg, 213.03 μmol), 醋酸钾 (626 mg, 6.39 mmol), 频那醇硼酸酯 (650 mg, 2.56 mmol) 和 1'-Dioxane (10 mL)。混合物在氮气保护下 90℃ 搅拌 12 小时。反应液冷却后, 加水 10 mL 淬灭, 乙酸乙酯 (15 mL*3) 萃取, 有机相合并干燥浓缩, 得到标题产物实施例 **41-5** (600 mg, 红棕色油状物), 直接用于下一步。

第五步

2'-(苄氧基)-4'-(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

向反应器中加入实施例 **41-5** (0.6 g, 1.16 mmol), 2-溴-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)苯磺酰胺 (436 mg, 1.16 mmol), Pd(dppf)Cl₂*DCM (94.80 mg, 116.17 μmol), 碳酸钾 (320.63 mg, 2.32 mmol), 1'-Dioxane (10 mL) 和 H₂O (2 mL)。混合物在氮气保护下 100℃ 搅拌 12 小时。反应液冷却后, 加水 8 mL 淬灭, 乙酸乙酯萃取 (10 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题产物实施例 **41-6** (650 mg, 淡棕色固体), 产率: 81.7%。

MS m/z (ESI): 685.1 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 4H), 7.19 – 7.16 (m, 2H), 7.15 – 7.10 (m, 1H), 6.77 – 6.73 (m, 2H), 5.01 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.70 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.34 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.96 (d, J = 10.5 Hz, 6H), 1.89 (s, 3H), 1.83 (s, 2H), 1.58 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 0.90 (s, 3H).

第六步

2'-(苄氧基)-4'-(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

向圆底烧瓶中加入实施例 **41-6** (50 mg, 73.01 μmol) 和 HCl/Dioxane (4 M, 5.00 mL), 混合物 70℃ 搅拌 1 小时。反应液冷却后浓缩, 经制备 HPLC 纯化, 得

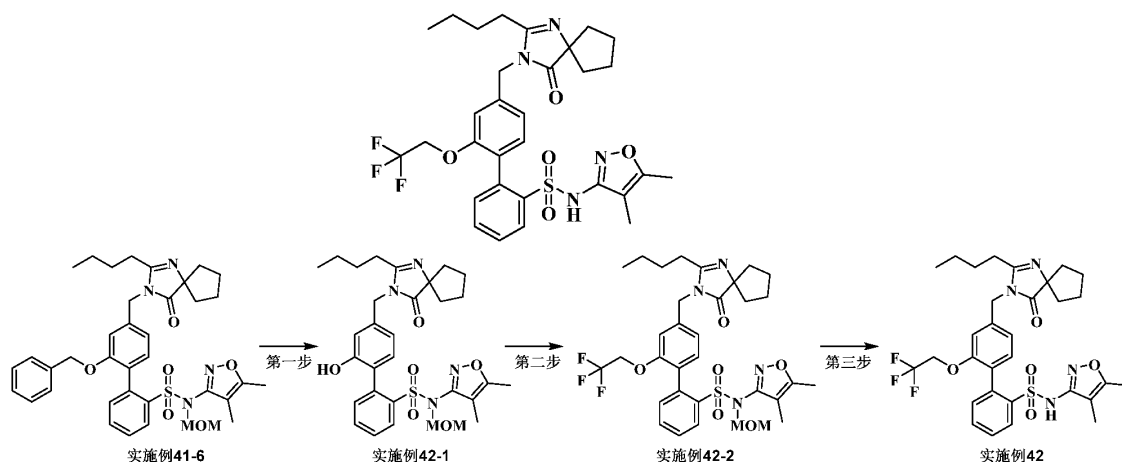
到标题产物实施例 **41** (14 mg, 白色固体), 产率: 29.6%。

MS m/z (ESI): 641.0 $[M+1]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.40 (s, 1H), 8.13 – 8.04 (m, 1H), 7.56 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 7.22 (q, J = 4.8, 4.4 Hz, 4H), 7.15 – 7.06 (m, 2H), 6.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.31 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.83 (d, J = 8.6 Hz, 6H), 1.66 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.48 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.31 – 1.26 (m, 2H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

实施例 42

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-2'-(2,2,2-三氟乙氧基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



第一步

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-2'-羟基-N-(甲氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

向圆底烧瓶中加入实施例 **41-6** (600 mg, 876.11 μ mol), 湿钨碳 (150 mg) 和 MeOH (10 mL)。混合物在氢气氛围下 20 $^{\circ}$ C 搅拌 24 小时。反应液过滤后浓缩, 得到标题产物实施例 **42-1** (600 mg, 淡黄色固体), 产率: 96.0%。

MS m/z (ESI): 595.0 $[M+1]^+$.

第二步

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)-2'-(2,2,2-三氟乙氧基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

向实施例 **42-1** (30 mg, 50.44 μ mol) 的 DMF (1 mL) 溶液中加入碳酸钾 (13.92 mg, 100.89 μ mol) 和三氟甲磺酸三氟乙酯 (58.51 mg, 252.22 μ mol), 混合物 80 $^{\circ}$ C 搅拌 1 小时。反应液冷却后, 加水 5 mL 淬灭, 乙酸乙酯萃取 (6 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题产物实施例 **42-2**

(26 mg, 淡棕色固体), 产率: 73.2%。

MS m/z (ESI): 677.2 [M+1]⁺.

第三步

4'- (2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基) 甲基) -N- (4,5-二甲基
5 异恶唑-3-基) -2'- (2,2,2-三氟乙氧基) -[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

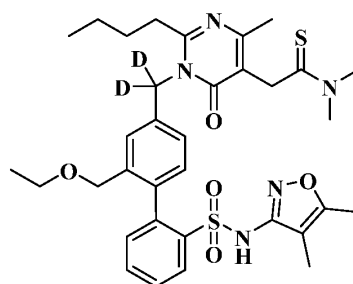
向圆底烧瓶中加入实施例 42-2 (26 mg, 38.53 μmol) 和 HCl/Dioxane (4 M, 5 mL), 混合物 70°C 搅拌 1 小时。反应液冷却后浓缩, 经制备 HPLC 纯化, 得到标题产物实施例 42 (14 mg, 白色固体), 产率: 39.8%。

MS m/z (ESI): 633.1 [M+1]⁺.

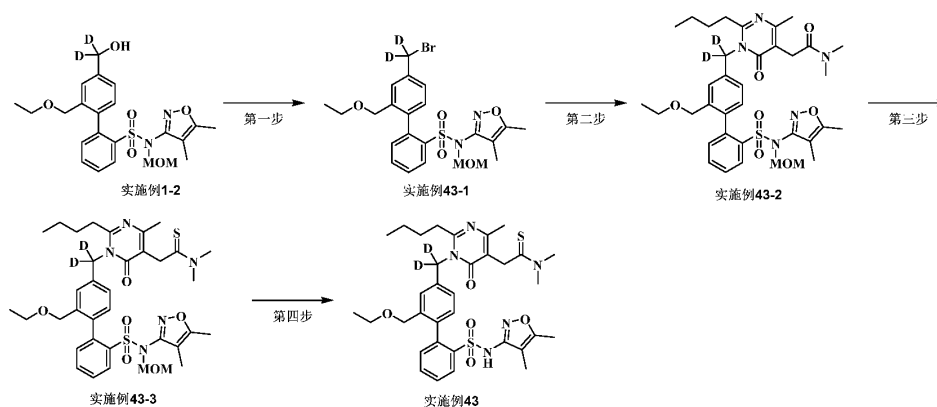
10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 7.21 – 7.16 (m, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.57 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.91 – 1.81 (m, 5H), 1.69 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.53 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.33 – 1.28 (m, 2H), 0.83 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

实施例 43

2- (2-丁基-1- ((2'- (N- (4,5-二甲基异恶唑-3-基) 氨磺酰基) -2- (乙氧基
甲基) -[1,1'-联苯]-4-基) 甲基-d₂) -4-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基) -N, N-二
甲基乙硫酰胺



20



第一步

4'- (溴甲基-d2) -N- (4,5-二甲基异恶唑-3-基) -2'- (乙氧基甲基) -N- (甲氧基甲基) -[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

氮气保护 0℃ 下向实施例 1-2 (900 mg, 1.95 mmol) 的 DCM (20 mL) 溶液中加入四溴化碳 (1.60 g, 4.86 mmol) 和三苯基磷 (1.02 g, 3.89 mmol), 混合物 20℃ 搅拌 1 小时。反应液加水 (30 mL) 淬灭, 二氯甲烷萃取 (30 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题产物实施例 43-1 (1 g, 白色固体), 产率: 97.8%。

MS m/z (ESI): 525.1 [M+1]⁺.

第二步

2- (2-丁基-1- ((2'- (N- (4,5-二甲基异恶唑-3-基) -N- (甲氧基甲基) 氨磺酰) -2- (乙氧基甲基) -[1,1'-联苯]-4-基) 甲基-d2) -4-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基) -N, N-二甲基乙酰胺的制备

向实施例 43-1 (180 mg, 342.56 μmol) 的 MeCN (6 mL) 溶液中加入碳酸钾 (94.55 mg, 685.13 μmol) 和 2- (2-丁基-4-甲基-6-氧代-1H-嘧啶-5-基) -N, N-二甲基乙酰胺 (86.09 mg, 342.56 μmol), 混合物 70℃ 搅拌 1 小时。反应液加水 (20 mL) 淬灭, 二氯甲烷萃取 (20 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题产物实施例 43-2 (80 mg, 淡黄色固体), 产率: 33.6%。

MS m/z (ESI): 696.3 [M+1]⁺.

第三步

2- (2-丁基-1- ((2'- (N- (4,5-二甲基异恶唑-3-基) -N- (甲氧基甲基) 氨磺酰) -2- (乙氧基甲基) -[1,1'-联苯]-4-基) 甲基-d2) -4-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基) -N, N-二甲基乙硫酰胺的制备

向实施例 43-2 (80 mg, 114.97 μmol) 的甲苯 (5 mL) 溶液中加入劳森试剂 (139.34 mg, 344.90 μmol), 混合物氮气保护 70℃ 搅拌 1 小时。反应液冷却后加水 (10 mL) 淬灭, 二氯甲烷萃取 (10 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题产物实施例 43-3 (50 mg, 淡黄色固体), 产率: 61.1%。

MS m/z (ESI): 712.0 [M+1]⁺.

第四步

2- (2-丁基-1- ((2'- (N- (4,5-二甲基异恶唑-3-基) 氨磺酰基) -2- (乙氧基甲基) -[1,1'-联苯]-4-基) 甲基-d2) -4-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基) -N, N-二甲基乙硫酰胺的制备

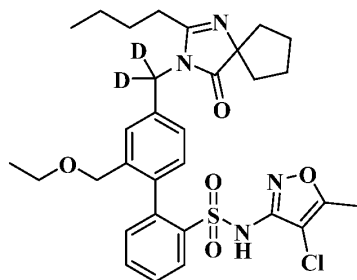
向圆底烧瓶中加入实施例 43-3 (50 mg, 70.23 μmol) 和 HCl/Dioxane (4 M, 5 mL), 混合物 70℃ 搅拌 1 小时。反应液冷却后浓缩, 经制备 HPLC 纯化, 得到标题产物实施例 43 (9 mg, 白色固体), 产率: 18.8%。

MS m/z (ESI): 668.1 [M+1]⁺.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.51 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.02 – 3.93 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.23 – 3.12 (m, 2H), 2.65 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.18 (d, J = 5.1 Hz, 6H), 1.64 (s, 3H), 1.58 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 1.30 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 0.98 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.84 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

实施例 44

4' - ((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基) 甲基- d_2) -N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基) -2' - (乙氧基甲基) -[1,1' -联苯]-2-磺酰胺

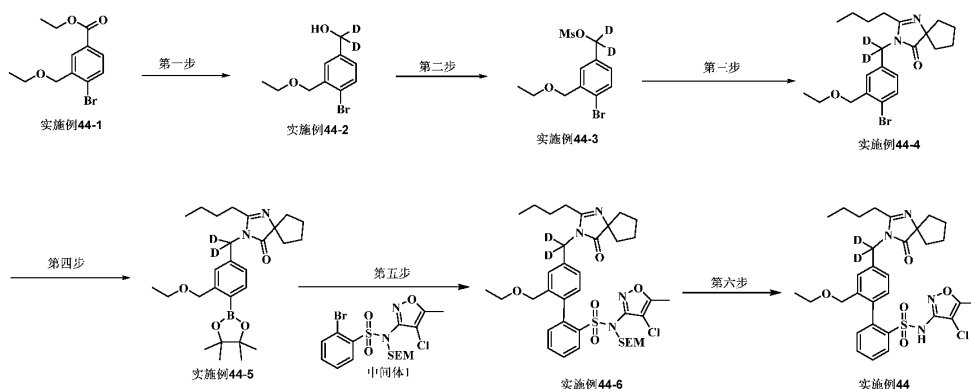


10

方法一:

实施例 44 的合成方法, 参考实施例 1 的合成方法, 以 4-氯-5-甲基异恶唑胺代替 4,5-二甲基异恶唑胺, 得到实施例 44 (51 mg, 白色固体), 产率: 50.3%。

方法二:



15

第一步

(4-溴-3-(乙氧基甲基)苯基)- d_2 甲醇的制备

将实施例 44-1 (1.0g, 3.48 mmol) (制备方法参照 WO2010114801A1) 和氘代四氢铝锂 (219.3 mg, 5.22 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 中, 反应液冷却到 0℃ 搅拌反应 2 h。向反应液中加入饱和的食盐水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (2 x 100 mL) 萃取。有机相合并, 无水硫酸钠干燥后浓缩, 经硅胶色谱柱纯化 (石油醚/乙酸乙酯体系) 得到实施例 44-2 (850 mg, 98%)。

MS m/z (ESI): 248.1 $[M+1]^+$.

第二步

4-溴-3-(乙氧基甲基)苄基-d2 甲磺酸酯的制备

冰浴条件下, 向实施例 44-2 (50 mg, 3.44 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中加入甲基磺酰氯 (433.4 mg, 3.78 mmol) 和二异丙基乙基氨 (1.33 g, 10.32 mmol), 反应液升至室温搅拌 1 h。反应液浓缩, 得到粗品实施例 44-3 (1.1 g, 98%), 直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 326.2 [M+1]⁺.

第三步

3-(4-溴-3-(乙氧基甲基)苄基)甲基-d2)-2-丁基-1,3-二氮杂阿司匹林[4.4]非 1-烯-4-酮的制备

将实施例 44-3 (1.1 g, 3.38 mmol) 溶于 DMF (15 mL) 中, 冰浴条件下加入碳酸钾 (1.03 g, 7.44 mmol) 和 2-丁基-1,3-二氮杂螺环-[4,4]壬-1-烯-4 酮 (858.4 mg, 3.72 mmol), 反应液于室温条件下搅拌 2 h。反应液浓缩, 粗品经 HPLC 纯化得到实施例 44-4 (1.2 g, 86%)。

MS m/z (ESI): 424.4 [M+1]⁺.

第四步

2-丁基-3-((3-(乙氧基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苄基)甲基-d2)-1,3-二氮杂螺[4.4]非 1-烯-4-酮的制备

将化合物 44-4 (1.2 g, 2.86 mmol) 溶于 15 mL 1,4 二氧六环, 加入双联频哪醇硼酸酯 (0.87 g, 3.4 mmol), 1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯 (102.9 mg, 0.14 mmol) 和醋酸钾 (0.84 g, 8.56 mmol)。混合物在氮气保护下加热至 80 °C, 搅拌反应 3 小时。反应液冷却至室温, 加饱和氯化钠溶液 (50 mL), 乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残余物经硅胶层析法以洗脱剂体系 (乙酸乙酯 / 石油醚 = 10~50%) 纯化得实施例 44-5 (1.0 g, 80.0%)。

MS m/z (ESI): 471.5 [M+1]⁺.

第五步

4'-(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非 1-烯-3-基甲基-d2)-n-(4-氯-5-甲基异噁唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-n-(2-三甲基硅基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯基]-2-磺酰胺的制备

将实施例 44-5 (0.5 g, 1.07 mmol) 溶于 20 mL 1,4 二氧六环和水 (2 mL), 加入中间体 1 (0.4 g, 1.07 mmol), 1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯 (0.039 g, 0.053 mmol) 和碳酸钾 (0.3 g, 3.2 mmol)。混合物在氮气保护下加热至 90 °C, 搅拌反应 16 小时。反应液冷却至室温, 加饱和氯化钠溶液 (50 mL), 乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残余物经硅胶层析法以洗脱剂体系 (乙酸乙酯 / 石油醚 = 10~50%) 纯化得实施例 44-6 (0.45 g,

灰色固体), 产率: 66.0%。

MS m/z (ESI): 746.4[M+1]⁺.

第六步

- 5 4'-(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基甲基-d2)-n-(4-氯-5-甲基异噁唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

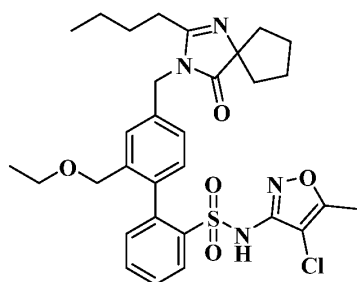
将实施例 44-6 (0.45 g, 0.7 mmol) 溶于 10mL 的 4M HCl/dioxane, 混合物加热至 70 °C, 搅拌反应 2 小时。反应液冷却至室温, 加饱和氯化钠溶液 (50 mL), 乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残余物经硅胶层析法以洗脱剂体系 p-HPLC(FA) 得实施例 44 (0.2 g, 50.0%)。

MS m/z (ESI): 615.2 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 – 7.97 (m, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 6.99 (s, 2H), 4.08 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.21 (ddd, J = 9.4, 7.0, 3.6 Hz, 2H), 2.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.85 (d, J = 8.5 Hz, 6H), 1.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.50 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 1.28 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.01 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

实施例 45

2-[4-[(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基]-2-(乙氧基甲基)苯基]-N-(4-氯-5-甲基-异噁唑-3-基)苯磺酰胺



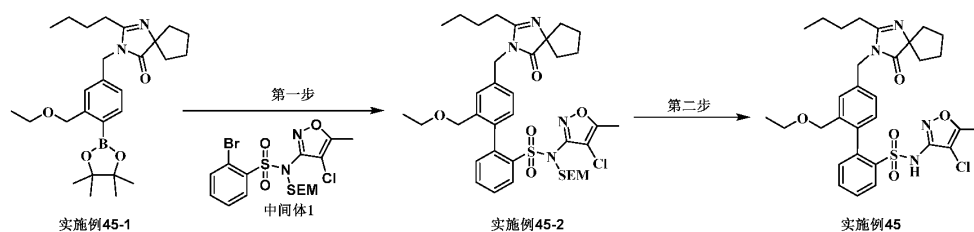
20

方法一:

实施例 45 的合成方法, 参考实施例 1 的合成方法, 以 4-氯-5-甲基异恶唑胺代替 4,5-二甲基异恶唑胺, 得到实施例 45 (56.6 mg, 白色固体), 产率: 45.8 %。

方法二:

25



第一步

4'-(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基甲基)-n-(4-氯-5-甲基
 异噁唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-n-(2-三甲基硅基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯基]-2-
 磺酰胺的制备

将实施例 45-1 (0.3 g, 0.64 mmol) (制备方法参照 WO2010114801A1) 溶于
 5 10 mL 1,4 二氧六环和水(1ml), 加入中间体 1 (0.24 g, 0.64 mmol), 1,1'-二(二
 苯膦基)二茂铁二氯化钯 (0.023 g, 0.032mmol) 和碳酸钾 (0.18g, 1.9 mmol)。
 混合物在氮气保护下加热至 90 °C, 搅拌反应 16 小时。反应液冷却至室温, 加
 饱和氯化钠溶液 (50 mL), 乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取合并有机相, 无水硫酸
 钠干燥, 过滤, 浓缩。残余物经硅胶层析法以洗脱剂体系 (乙酸乙酯 /石油醚
 10 =10~50%) 纯化得实施例 45-2 (0.27 g, 灰色固体), 产率: 66.0%。

MS m/z (ESI): 744.4[M+1]⁺.

第二步

4'-(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基甲基)-n-(4-氯-5-
 15 甲基异噁唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

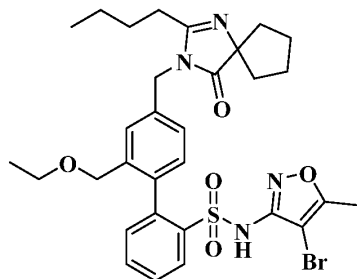
将实施例 45-2 (0.27 g, 0.7 mmol) 溶于 10 mL 的 4M HCl/dioxane, 混合物
 加热至 70 °C, 搅拌反应 2 小时。反应液冷却至室温, 加饱和氯化钠溶液(50 mL),
 乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残余
 物经硅胶层析法以洗脱剂体系 p-HPLC(FA)得实施例 45 (0.12 g, 54.5%)。

20 MS m/z (ESI): 612.8 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 - 7.95 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.09
 (s, 1H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93 - 6.88 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.08 (d, J = 13.2
 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.24 - 3.15 (m, 2H), 2.36 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.12
 (s, 3H), 1.88 - 1.81 (m, 6H), 1.72 - 1.65 (m, 2H), 1.57 - 1.49 (m, 2H), 1.33 - 1.27 (m,
 25 2H), 1.01 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.83 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

实施例 46

2-[4-[(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基]-2-(乙氧基甲基)
 苯基]-N-(4-溴-5-甲基-异恶唑-3-基) 苯磺酰胺



30

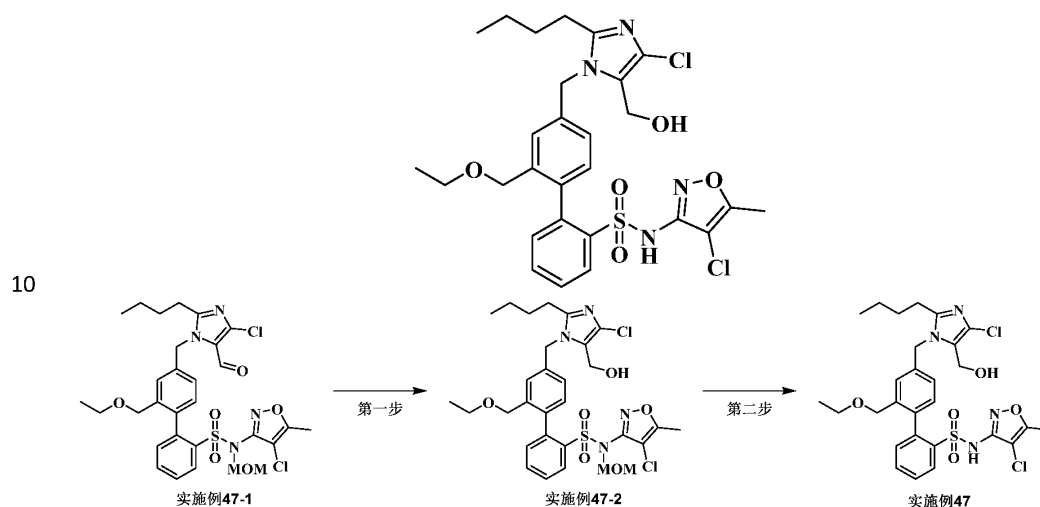
实施例 46 的合成方法, 参考实施例 1 的合成方法, 以 4-溴-5-甲基异恶唑胺
 代替 4,5-二甲基异恶唑胺, 得到实施例 46 (40.8 mg, 白色固体), 产率: 31.1 %。

MS m/z (ESI): 656.8 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.98 - 7.95 (m, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92 - 6.89 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.08 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.22 - 3.17 (m, 2H), 2.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.90 - 1.81 (m, 6H), 1.73 - 1.65 (m, 2H), 1.57 - 1.49 (m, 2H), 1.33 - 1.27 (m, 2H), 1.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

实施例 47

4'-（2-丁基-4-氯-5-（羟甲基）-1H-咪唑-1-基）甲基）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



实施例 47-1 的合成方法, 参考实施例 43-5 的合成方法, 以 2-溴-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-N-（甲氧基甲基）苯磺酰胺代替 2-溴-N-（4,5-二甲基异恶唑-3-基）-N-（甲氧基甲基）苯磺酰胺, 以 2-丁基-4-氯-1H-咪唑-5-甲醛代替 2-（2-丁基-4-甲基-6-氧代-1H-嘧啶-5-基）-N, N-二甲基乙酰胺, 得到实施例 47-1 (50 mg, 白色固体), 产率: 44.1%。

MS m/z (ESI): 615.2 [M+1]⁺.

第一步

4'-（2-丁基-4-氯-5-甲酰基-1H-咪唑-1-基）甲基）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-N-（甲氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

向实施例 47-1 (50 mg, 76.97 μmol) 的 MeOH (6 mL) 溶液中加入硼氢化钠 (6 mg, 153.94 μmol), 混合物 20℃ 搅拌 1 小时。有机相合并干燥浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题产物 47-2 (45 mg, 淡黄色固体), 产率: 90.3%。

25 MS m/z (ESI): 651.1 [M+1]⁺.

第二步

4'-（2-丁基-4-氯-5-（羟甲基）-1H-咪唑-1-基）甲基）-N-（4-氯-5-甲基异恶

唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

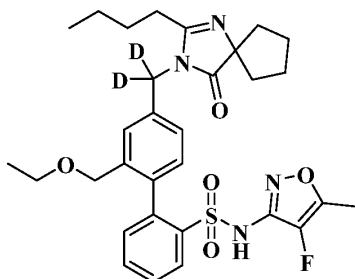
向圆底烧瓶中加入 **47-2** (50 mg, 76.73 μmol) 和氯化氢的二氧六环溶液(4 M, 5 mL), 混合物 70°C 搅拌 1 小时。反应液冷却后浓缩, 经制备 HPLC 纯化, 得到标题实施例 **47** (19 mg, 白色固体固体), 产率: 40.8%。

5 MS m/z (ESI): 607.1 $[\text{M}+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.14 (s, 1H), 8.02 (dd, $J = 7.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.27 (s, 1H), 4.34 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 4.09 – 3.97 (m, 2H), 3.25 – 3.15 (m, 2H), 2.54 (dd, $J = 8.8, 6.4$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.51 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H),
10 1.30 – 1.25 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.83 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

实施例 48

4' - ((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基) 甲基-d2) -N-(4-氟-5-甲基异恶唑-3-基) -2' - (乙氧基甲基) -[1,1' -联苯]-2-磺酰胺



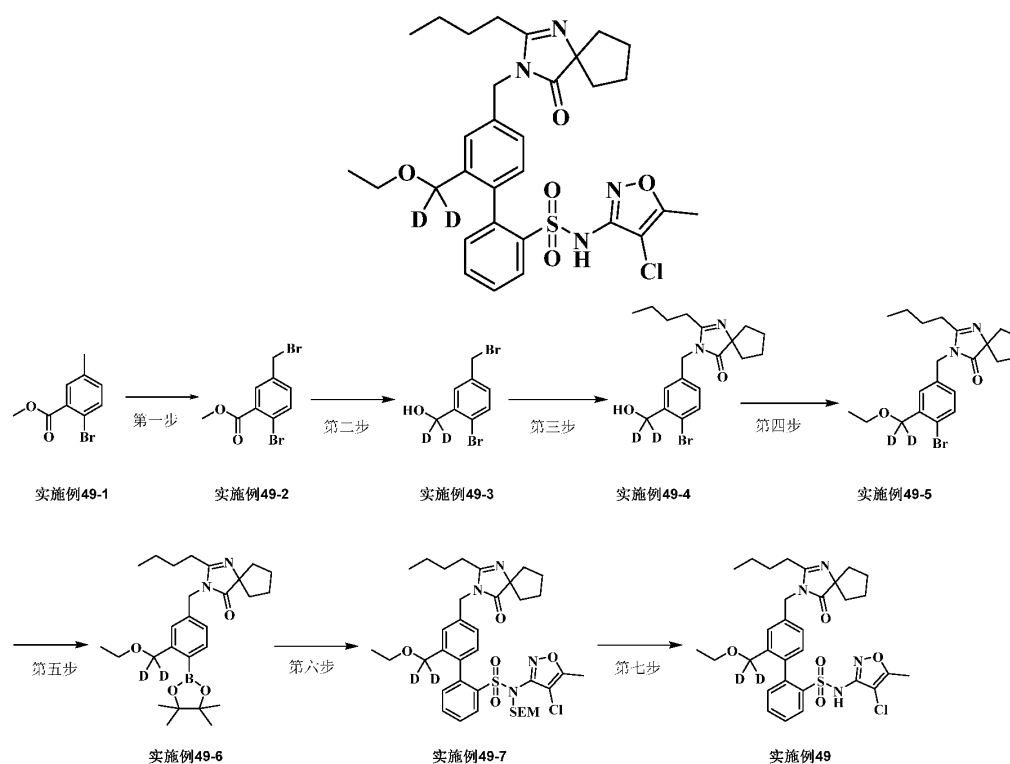
15 实施例 **48** 的合成方法, 参考实施例 **1** 的合成方法, 以 4-氟-5-甲基异恶唑胺代替 4,5-二甲基异恶唑胺, 得到实施例 **48** (11 mg, 白色固体固体), 产率: 40.3%。

MS m/z (ESI): 599.3 $[\text{M}+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 – 7.97 (m, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 6.99 (s, 2H), 4.08 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.21 (ddd, $J = 9.4, 7.0, 3.6$ Hz, 2H), 2.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 6H), 1.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 1.50 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.28 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.01 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.82 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

实施例 49

25 4' - ((2-丁基-4-氧代-1,3-重氮杂螺[4.4]壬-1-烯-3-基) 甲基) -N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基) -2' - (乙氧基甲基) -[1,1' -联苯]-2-磺酰胺



第一步

5

2-溴-5-(溴甲基)苯甲酸甲酯的制备

将 N-溴代琥珀酰亚胺(854.68 mg, 4.80 mmol), 实施例 49-1 (1.0 g, 4.37 mmol) 溶于四氯化碳 (5 mL) 中, 随后将过氧化苯甲酰(105.74 mg, 436.55 μ mol) 加入反应液, 后将反应液于 80 $^{\circ}$ C 条件下搅拌反应 16h. 饱和氯化钠(10 mL) 加入反应液, 二氯甲烷 (10 mL x 3) 萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系)得实施例 49-2 (1.1 g, 3.57 mmol, 81.82% 收率) 目标分子。

第二步

(2-溴-5-(溴甲基)苯基) 氘甲烷-醇的制备

将氘代四氢铝锂 (104.72 mg, 2.44 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中, 随后加入实施例 49-2 (500 mg, 1.62 mmol), 反应液于室温条件下搅拌反应 1 h 水(0.1 mL), 15% 氢氧化钠溶液 (0.1 mL) 和水 (0.3 mL) 依次加入反应液, 搅拌 0.5 h 后过滤, 滤饼用二氯甲烷(10 mL x 3) 洗涤, 滤液干燥, 浓缩得实施例 49-3 (310 mg, 1.10 mmol, 67.72% 收率) 目标分子。

第三步

3-(4-溴-3-(羟甲基的 2) 苄基)-2-丁基-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-4-酮的制备

20 备

将 2-丁基-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-4-酮 (62.01 mg, 319.18 μ mol) 和实施例

49-3 溶于乙腈(2 mL 中, 随后加入碳酸钾(29.36 mg, 212.79 μmol), 反应液于 80°C 条件下搅拌反应 3 h。待反应结束后加入饱和氯化钠 (10 mL) 溶液, 用二氯甲烷(10 mL x 3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系)得实施例 **49-4** (18 mg, 45.53 μmol , 21.40% 收率)目标分子。

5 MS m/z (ESI): 395.2[M+1]⁺.

第四步

3-(4-溴-3-(乙氧基甲基 D2) 苄基)-2-丁基-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-4-酮的制备

将实施例 **49-4** (500 mg, 1.26 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 中, 随后加入氢化钠(151.76 mg, 3.79 mmol, 60% 纯度), 反应液于室温条件下搅拌反应 0.5 h 后加入碘乙烷 (986.30 mg, 6.32 mmol), 反应液于室温条件下搅拌反应 1.5 h。反应结束后加入饱和氯化钠 (10 mL) 溶液, 用二氯甲烷(10 mL x 3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系)得实施例 **49-5** (210 mg, 496.01 μmol , 39.22% 收率)目标分子。

15 MS m/z (ESI): 423.2[M+1]⁺.

第五步

2-丁基-3-(3-(乙氧基甲基-d2)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苄基)-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-4-酮的制备

将实施例 **49-5** (100 mg, 236.19 μmol), 联硼酸频那醇酯 (71.97 mg, 283.43 μmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(19.27 mg, 23.62 μmol) 和醋酸钾 (45.35 mg, 472.39 μmol)溶于二氧六环 (5 mL)中, 反应液于 90°C 条件下搅拌反应 16 h。加入饱和氯化钠 (10 mL) 水溶液, 用二氯甲烷(10 mL x 3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品实施例 **49-6** (105 mg, 223.19 μmol , 94.50% 收率)目标分子。粗品未纯化直接用于下一步。

25 MS m/z (ESI): 471.2[M+1]⁺.

第六步

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基-d2)-N-(((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺)的制备

30 将中间体 1 (93 mg, 235.05 μmol), 实施例 **49-6** (110.58 mg, 235.05 μmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (21.53 mg, 23.51 μmol)和碳酸铯 (229.88 mg, 705.16 μmol)溶于二氧六环和水(2.5 mL, 4:1)中, 反应液于 100°C 条件下搅拌反应 1h。加入饱和氯化钠 (10 mL) 水溶液, 用二氯甲烷(10 mL x 3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系)得实施例 **49-7** (106 mg, 160.79 μmol , 68.41% 收率)目标分子。

35 MS m/z (ESI): 745.3[M+1]⁺.

第七步

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-重氮杂螺[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-N-(4-氯-5-甲基
异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基苄基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

实施例 49 的合成方法, 参考实施例 33 的合成方法, 以实施例 49-7 为原料,

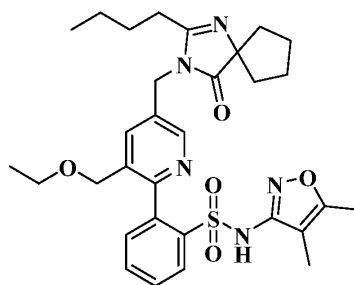
5 得到标题化合物实施例 40 (32mg, 33.5%)。

MS m/z (ESI): 615.2[M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.01 (dd, *J* = 16.0, 14.4 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 29.2
Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 7.00 (s, 2H), 4.83 – 4.66 (m, 2H), 3.28 – 3.13 (m,
2H), 2.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.86 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.71 (d, *J* = 8.0
10 Hz, 2H), 1.52 (dt, *J* = 15.2, 7.5 Hz, 2H), 1.34 – 1.25 (m, 2H), 1.01 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H),
0.88 – 0.75 (m, 3H).

实施例 50

2-(5-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-3-(乙氧基
15 甲基)吡啶-2-基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)苯磺酰胺



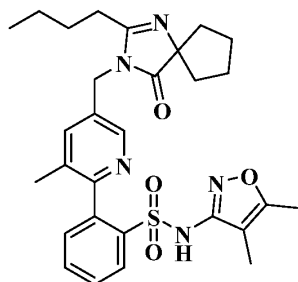
实施例 50 的合成方法, 参考实施例 1 的合成方法, 得到实施例 50 (51 mg, 白
色固体固体), 产率: 50.3%。

MS m/z (ESI): 594.1 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01 – 7.97 (m, 1H),
7.50 (s, 2H), 7.16 (d, *J* = 26.4 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.30 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.05 (d,
J = 14.4 Hz, 1H), 3.25 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.86
(t, *J* = 5.2 Hz, 6H), 1.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.52 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.31
(d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.83 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

实施例 51

2-(5-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-3-甲基吡啶
25 -2-基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)苯磺酰胺



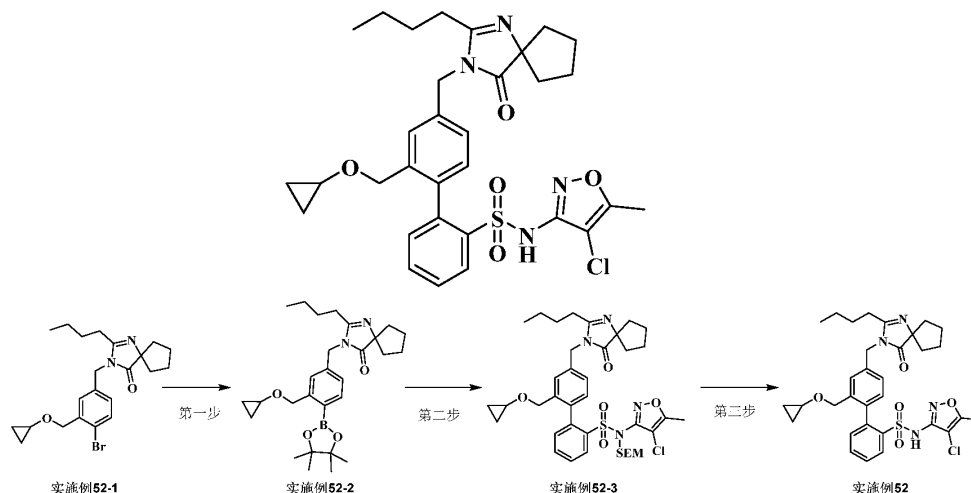
实施例 51 的合成方法, 参考实施例 41 的合成方法, 以 6-溴-5-甲基烟酸甲酯代替 41b, 得到实施例 51 (21 mg, 白色固体固体), 产率: 50.3%。

MS m/z (ESI): 550.2 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (dt, J = 15.1, 7.4 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.74 (s, 2H), 2.40 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.86 (q, J = 6.6 Hz, 6H), 1.68 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.56 – 1.50 (m, 2H), 1.33 – 1.28 (m, 2H), 0.83 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

实施例 52

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(环丙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



15

第一步

2-丁基-3-(3-(环丙氧基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄基)-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-4-酮的制备

将实施例 52-1 (240 mg, 553.79 μmol) (合成方法参考文献 WO2010135350A2), 联硼酸频那醇酯 (168.8 mg, 664.54 μmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (45.19 mg, 55.38 μmol) 和醋酸钾 (162.8 mg, 1.66 mmol) 溶于二氧六环 (5 mL) 中, 反应液于 90℃ 条件下搅拌反应 16 h。加入饱和氯化钠 (10 mL) 水溶液, 用二氯甲烷(10 mLx3)萃取, 有机相合并, 干

干燥, 浓缩得粗品实施例 52-2 (240 mg, 499.54 μmol , 90.2% 收率) 目标分子。粗品未纯化直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 481.2[M+1]⁺.

第二步

5 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-3-基) 甲基) -N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基) - 2'-(环丙氧基甲基) -N-(((2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基) -[1,1'-联苯] -2-磺酰胺

将中间体 1 (240.71 mg, 499.54 μmol), 实施例 52-2 (240 mg, 499.54 μmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(40.76 mg, 49.95 μmol) 和碳酸铯 (488.55 mg, 1.50 mmol)溶于二氧六环/水(2.5 mL, 4:1)中, 反应液于 100°C 微波下搅拌反应 1h。加入饱和氯化钠 (10 mL) 水溶液, 用二氯甲烷(10 mL x 3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系)得实施例 52-3 (210 mg, 277.99 μmol , 55.65% 收率) 目标分子。

MS m/z (ESI): 755.2[M+1]⁺.

15

第三步

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-3-基) 甲基) -N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基) - 2'-(环丙氧基甲基) -[1,1'-联苯] -2-磺酰胺

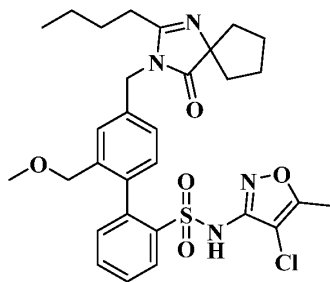
将实施例 52-3 溶于四氢呋喃 (2 mL) 中, 随后加入四丁基氟化胺 (1 M, 2 mL), 反应液于 70°C 条件下搅拌反应 2h, 加入饱和氯化钠 (10 mL) 水溶液, 用二氯甲烷(10 mL x 3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品制备纯化(HCOOH)得实施例 52 (78 mg, 124.76 μmol , 30.40% 收率) 目标分子。

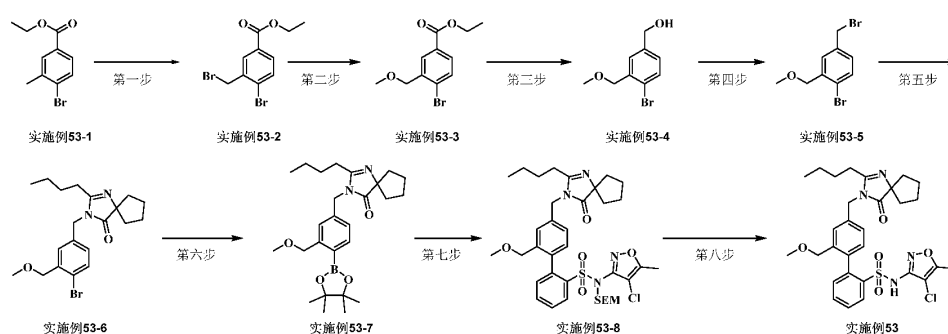
MS m/z (ESI): 625.2[M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.02 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.11 (s, 2H), 6.99 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 44.2, 12.4 Hz, 2H), 3.09 (s, 1H), 2.34 (dd, J = 20.3, 12.7 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.85 (d, J = 7.4 Hz, 6H), 1.69 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.52 (dt, J = 15.2, 7.7 Hz, 2H), 1.29 (dq, J = 14.5, 7.3 Hz, 2H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.45 – 0.11 (m, 4H).

实施例 53

30 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-3-基) 甲基) -N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基) - 2'-(甲氧基甲基) -[1,1'-联苯] -2-磺酰胺





第一步

4-溴-3-(溴甲基)苯甲酸乙酯的制备

将 N-溴代琥珀酰亚胺(854.68 mg, 4.80 mmol) 和实施例 **53-1** (1.0 g, 4.37 mmol) 溶于 四氯化碳 (5 mL) 中, 加入过氧化苯甲酰(105.74 mg, 436.55 μ mol), 反应液于 80 °C 条件下搅拌反应 16 h. 加入饱和氯化钠 (10 mL) 水溶液, 用二氯甲烷 (10 mL x 3) 萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系)得实施例 **53-2** (1.1 g, 3.57 mmol, 81.82% 收率) 目标分子。

第二步

4-溴-3-(甲氧基甲基)苯甲酸乙酯的制备

将实施例 **53-2** (1 g, 3.11 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 和甲醇 (1 mL) 中, 加入甲醇钠 (335.56 mg, 6.21 mmol), 反应液于 50 °C 条件下搅拌反应 16 h. 加入饱和氯化钠 (10 mL) 水溶液, 用二氯甲烷 (10 mL x 3) 萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系)得实施例 **53-3** (610 mg, 2.35 mmol, 75.81% 收率) 目标分子。

第三步

(4-溴-3-(甲氧基甲基)苯基) 甲醇的制备

将实施例 **53-3** (610 mg, 2.35 mmol) 溶于甲苯(4.76 mL)中, 冷却至 -10 °C, 加入二异丁基氢化铝 (1 M, 4.71 mL), 反应液于 -10 °C 条件下搅拌反应 0.5 h, 加入 5% 氢氧化钠水溶液 (5 mL), 用二氯甲烷(10 mL x 3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系)得实施例 **53-4** (480 mg, 2.08 mmol, 88.23% 收率) 目标分子。

第四步

1-溴-4-(溴甲基)-2-(甲氧基甲基)苯的制备

将实施例 **53-4** (480 mg, 2.08 mmol) 和三苯基磷 (817.21 mg, 3.12 mmol) 溶于 二氯甲烷 (3 mL) 中, 随后加入四溴化碳(1.02 g, 3.12 mmol), 反应液于 30 °C 搅拌反应 3 h. 加入饱和氯化钠 (10 mL) 水溶液, 用二氯甲烷(10 mL x 3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系)得实施例 **53-5** (430 mg, 1.46 mmol, 70.42% 收率) 目标分子。

第五步

3-（4-溴-3-（甲氧基甲基）苄基）-2-丁基-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-4-酮的制备

将实施例 53-5 (430 mg, 1.46 mmol) 和 2-丁基-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-4-酮 (312.57 mg, 1.61 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 中, 随后加入碳酸钾 (605.55 mg, 4.39 mmol), 反应液于 80 °C 条件下搅拌反应 16h. 加入饱和氯化钠 (10 mL) 水溶液, 用二氯甲烷(10 mLx3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系)得实施例 53-6 (570 mg, 1.40 mmol, 95.67% 收率) 目标分子。

MS m/z (ESI): 407.2[M+1]⁺.

10

第六步

2-丁基-3-（3-（甲氧基甲基）-4-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基）苄基）-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-4-酮的制备

将实施例 53-6 (570 mg, 1.40 mmol), 联硼酸频那醇酯 (426.41 mg, 1.68 mmol), 醋酸钾 (411.40 mg, 4.20 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钡二氯甲烷络合物 (114.18 mg, 139.93 μmol) 溶于二氧六环 (5 mL) 中, 反应液于 100°C 条件下搅拌反应 16h. 加入饱和氯化钠 (10 mL) 水溶液, 用二氯甲烷 (10 mLx3) 萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品实施例 53-7 (610 mg, 1.34 mmol, 95.93% 收率) 目标分子。粗品未纯化, 直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 455.2[M+1]⁺.

20

第七步

4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-重氮杂螺[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（甲氧基甲基）-N-（（（2-（三甲基甲硅烷基）乙氧基）甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

将中间体 1 (1.23 g, 2.55 mmol), 实施例 53-7 (610 mg, 1.34 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钡二氯甲烷络合物 (109.54 mg, 134.24 μmol) 和碳酸铯 (1.31 g, 4.03 mmol) 溶于二氧六环/水(2.5 mL, 4:1)中, 反应液于 100°C 微波下搅拌反应 1 h. 加入饱和氯化钠 (10 mL) 水溶液, 用二氯甲烷(10 mLx3)萃取 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系)得实施例 53-8 (550 mg, 754.05 μmol, 56.17% 收率) 目标分子。

MS m/z (ESI): 729.2[M+1]⁺.

30

第八步

4'-（（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺并[4.4]壬-1-烯-3-基）甲基）-N-（4-氯-5-甲基异恶唑-3-基）-2'-（甲氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

实施例 53 的合成方法, 参考实施例 33 的合成方法, 以实施例 53-8 为原料, 得到标题化合物实施例 53 (22mg, 48.5%)。

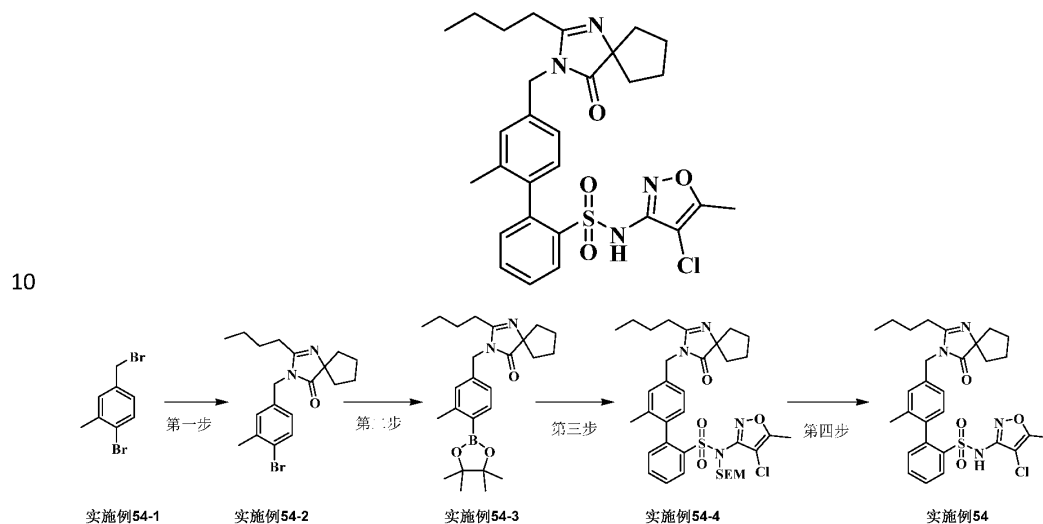
35

MS: m/z (ESI): 599.3[M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.24 (s, 1H), 8.05 – 7.89 (m, 1H), 7.49 – 7.23 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.00 – 6.78 (m, 3H), 4.70 (s, 2H), 4.04 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.85 (d, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.68 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.53 (dt, $J = 15.0, 7.4$ Hz, 2H), 1.36 – 1.17 (m, 2H), 0.83 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

实施例 54

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-重氮杂螺[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



第一步

3-(4-溴-3-甲基苄基)-2-丁基-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-4-酮的制备

将实施列 54-1 (0.5 g, 1.89 mmol) 和 2-丁基-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-4-酮 (404.80 mg, 2.08 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 中, 加入碳酸钾 (784.22 mg, 5.68 mmol), 反应液于 80 °C 条件下搅拌反应 16h. 加入饱和氯化钠 (10 mL) 水溶液, 用二氯甲烷 (10 mLx3) 萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品柱纯化 (石油醚/乙酸乙酯体系) 得实施列 54-2 (0.59 g, 1.56 mmol, 82.55% 收率) 目标分子。

MS m/z (ESI): 377.3[M+1]⁺.

20

第二步

2-丁基-3-(3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄基)-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-4-酮的制备

将实施列 54-2 (590 mg, 1.56 mmol), 联硼酸频那醇酯 (476.49 mg, 1.88 mmol), 醋酸钾 (459.72 mg, 4.69 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (127.60 mg, 156.37 μ mol) 溶于二氧六环 (5 mL) 中, 反应液于 100°C 条件下搅拌反应 16h. 加入饱和氯化钠 (10 mL) 水溶液, 用二氯甲烷 (10

mLx3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品实施例 **54-3** (580 mg, 1.37 mmol, 87.40% 收率) 目标分子。粗品未纯化, 直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 425.3[M+1]⁺。

第三步

5 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-重氮杂螺[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-甲基-N-(((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

将中间体 **1** (613.14 mg, 1.27 mmol), 实施例 **54-3** (540 mg, 1.27 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (103.83 mg, 127.24 μmol) 和碳酸铯 (1.24 g, 3.82 mmol) 溶于二氧六环和水(2.5 mL, 4:1)中, 反应液于 100℃微波下搅拌反应 1h。加入饱和氯化钠(10 mL)水溶液, 用二氯甲烷(10 mLx3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系)得实施例 **54-4** (550 mg, 754.05 μmol, 56.17% 收率) 目标分子。

MS m/z (ESI): 699.2[M+1]⁺。

15

第四步

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-重氮杂螺[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

实施例 **54** 的合成方法, 参考实施例 **33** 的合成方法, 以实施例 **54-4** 为原料, 得到标题化合物实施例 **54** (27mg, 33.5%)。

20

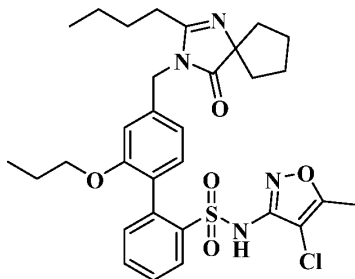
MS m/z (ESI): 569.2[M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.97 (dd, *J* = 6.0, 3.3 Hz, 1H), 7.50 – 7.19 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.92 – 6.83 (m, 2H), 6.76 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 2.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.09 (d, *J* = 15.8 Hz, 3H), 1.84 (d, *J* = 6.0 Hz, 9H), 1.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.53 (dt, *J* = 15.1, 7.4 Hz, 2H), 1.31 (dt, *J* = 7.1, 6.0 Hz, 2H), 0.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。

25

实施例 55

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-丙氧基-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



30

实施例 **55** 的合成方法, 参考实施例 **41** 的合成方法, 以碘丙烷代替苄溴, 以 2-溴-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)苯磺酰胺代替 2-溴-N-(4,5-

二甲基异恶唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)苯磺酰胺, 得到实施例 55 (27 mg, 白色固体固体), 产率: 40.9%。

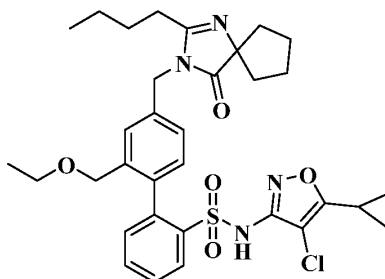
MS m/z (ESI): 613.1 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.90 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.62 – 7.47 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.66 – 6.60 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.70 (dt, J = 12.9, 6.8 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.86 (q, J = 7.7, 6.8 Hz, 6H), 1.73 – 1.65 (m, 2H), 1.52 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.39 (tt, J = 9.6, 4.7 Hz, 2H), 1.29 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 0.83 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.68 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

10

实施例 56

2-[4-[(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基]-2-(乙氧基甲基)苯基]-N-(4-氯-5-环丙基-异恶唑-3-基)苯磺酰胺



实施例 56 的合成方法, 参考实施例 1 的合成方法, 以 4-氯-5-环丙基异恶唑胺代替 4,5-二甲基异恶唑胺, 得到实施例 56 (29.5 mg, 白色固体), 产率: 22.4 %。

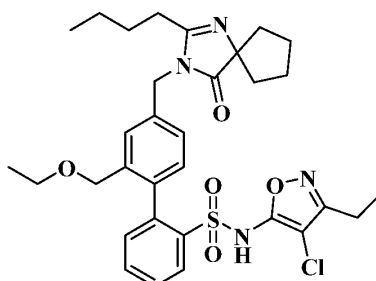
MS m/z (ESI): 638.8 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.96 - 7.94 (m, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93 - 6.89 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.05 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.23 - 3.15 (m, 2H), 2.37 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 7H), 1.73 - 1.64 (m, 2H), 1.57 - 1.49 (m, 2H), 1.33 - 1.27 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 - 0.90 (m, 2H), 0.85 - 0.82 (m, 5H).

20

实施例 57

2-[4-[(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基]-2-(乙氧基甲基)苯基]-N-(4-氯-3-乙基-异恶唑-5-基)苯磺酰胺



25

实施例 57 的合成方法, 参考实施例 1 的合成方法, 以 4-氯-3-乙基异恶唑胺

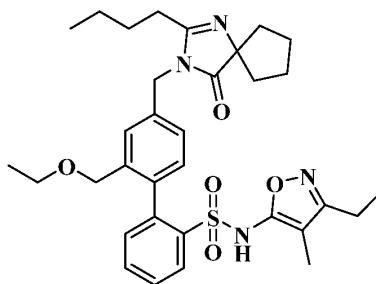
代替 4,5-二甲基异恶唑胺,得到实施例 57 (3.3 mg, 白色固体), 产率: 2.5 %。

MS m/z (ESI): 627.0 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.01 - 7.99 (m, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.00 - 6.96 (m, 2H), 6.93 - 6.91 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.04 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.24 - 3.16 (m, 2H), 2.38 - 3.31 (m, 4H), 1.91 - 1.81 (m, 6H), 1.72 - 1.65 (m, 2H), 1.55 - 1.49 (m, 2H), 1.32 - 1.27 (m, 2H), 1.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

实施例 58

2-[4-[(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基]-2-(乙氧基甲基)苯基]-N-(3-乙基-4-甲基-异恶唑-5-基)苯磺酰胺



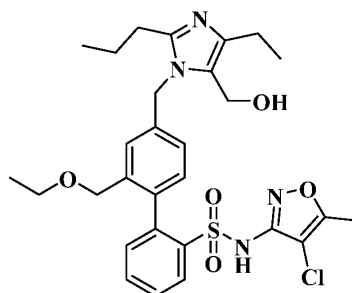
实施例 58 的合成方法, 参考实施例 1 的合成方法, 以 4-氯-3-乙基异恶唑胺代替 4,5-二甲基异恶唑胺,得到实施例 58 (14.1 mg, 白色固体), 产率: 11.1 %。

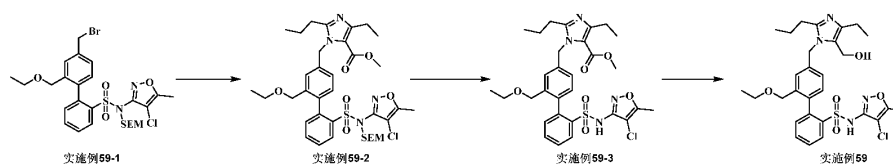
MS m/z (ESI): 607.0 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.00 - 7.98 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.01 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 2.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.28 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.93 - 1.80 (m, 6H), 1.73 - 1.65 (m, 2H), 1.55 - 1.51 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.32 - 1.27 (m, 2H), 1.06 - 0.99 (m, 6H), 0.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

实施例 59

N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-4'-(((4-乙基-5-(羟甲基)-2-丙基-1H-咪唑-1-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺





第一步

甲基 1-((2'-((N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)氨磺酰基)-2-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲基)-4-乙基-2-丙基-1H-咪唑-5-羧酸酯的制备

将实施例 59-1 (500 mg, 0.8 mmol) (制备方法参照 WO2010114801A1) 溶于 MeCN (15 mL), 室温条件下加入碳酸钾 (220 mg, 1.6 mmol) 和 4-乙基-2-丙基-1H-咪唑-5-羧酸甲酯 (156 mg, 0.8 mmol), 反应液于 70°C 条件下搅拌反应 3 h。反应液浓缩, 粗品送制备得到 59-2 (500 mg, 白色固体), 产率: 85.0%。

MS m/z (ESI): 745.2 [M+1]⁺。

第二步

甲基 1-((2'-((N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)氨磺酰基)-2-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)-4-乙基-2-丙基-1H-咪唑-5-羧酸酯的制备

将 59-2 (500 mg, 0.67 mmol), 溶于 HCl/dioxane (10 mL), 反应液在 70°C 下搅拌反应 3 h。浓缩, 得到 59-3 (400 mg, 白色固体), 产率: 97.0%。

MS m/z (ESI): 615.2 [M+1]⁺。

第三步

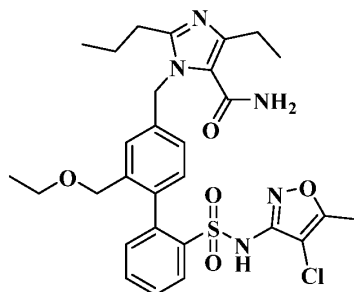
4-氟-5-甲基异恶唑-3-胺-2-溴-N-(4-氟-5-甲基异恶唑-3-基)苯磺酰胺的制备

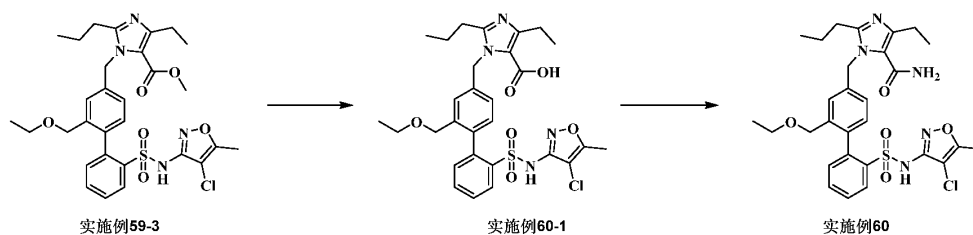
将化合物 59-3 (0.1 g, 0.16 mmol) 溶于 10 mL THF 中, 加入硼氢化锂 (10 mg, 0.48 mmol)。反应混合物在 25°C, 搅拌反应 4 小时。反应液用乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩。粗品送制备得到 59 (50 mg, 白色固体), 产率: 52.0%。

MS m/z (ESI): 587.2 [M+1]⁺。

实施例 60

1-((2'-((N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)氨磺酰基)-2-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)-4-乙基-2-丙基-1H-咪唑-5-羧酰胺





第一步

1-((2'-(N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)氨磺酰基)-2-(乙氧基甲基)-[1,1'-
5 联苯]-4-基)甲基)-4-乙基-2-丙基-1H-咪唑-5-羧酸的制备

实施例 59-3 (200 mg, 0.33 mmol)和氢氧化钠(26 mg, 0.65mmol)溶于 THF(8 mL)和 H₂O(8 mL)的混合溶液中, 30℃搅拌 4 小时。加盐酸水溶液(1M, 14 mL), 用二氯甲烷(2x20 mL)萃取。合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到目标产物 60-1 (120 mg, 白色固体), 产率: 61.0%。

10 MS m/z (ESI): 601.1 [M+1]⁺.

第二步

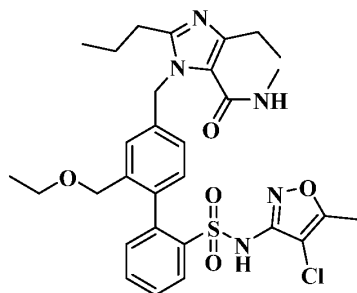
1-((2'-(N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)氨磺酰基)-2-(乙氧基甲基)-[1,1'-
联苯]-4-基)甲基)-4-乙基-2-丙基-1H-咪唑-5-羧酰胺的制备

15 将实施例 60-1 (100 mg, 0.17 mmol) 和氯化铵 (18 mg, 0.34mmol) 溶于 DMF(5 mL), 加入 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯(129 mg, 0.34 mmol) 和二异丙基乙基胺 (44 mg, 0.34mmol), 反应液在 25 °C 下搅拌反应 1 h。加入饱和的食盐水(10 mL), 用乙酸乙酯(2x10 mL)萃取。有机相合并, 干燥后浓缩, 柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系) 得到目标产物 60 (50 mg, 白色固体), 产率: 50.0%。

20 MS m/z (ESI): 600.2 [M+1]⁺.

实施例 61

1-((2'-(N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)氨磺酰基)-2-(乙氧基甲基)-[1,1'-
联苯]-4-基)甲基)-4-乙基-N-甲基-2-丙基-1H-咪唑-5-羧酰胺

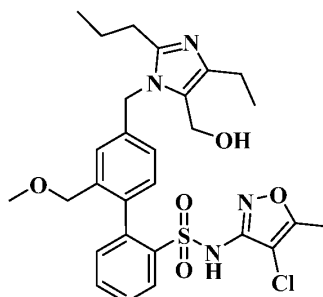


25 实施例 61 的合成方法参考实施例 60 的合成方法,以甲胺替代氯化铵得到实施例 61(15mg, 46.2%收率)。

MS m/z (ESI): 614.2 [M+1]⁺.

实施例 62

N-((4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-4'-((4-乙基-5-(羟甲基)-2-丙基-1H-咪唑-1-基)甲基)-2'-(甲氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



5

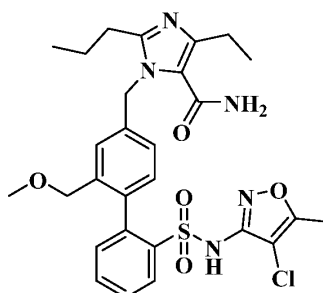
实施例 62 的合成方法参考实施例 59 的合成方法。

MS m/z (ESI): 573.2 [M+1]⁺.

实施例 63

1-((2'-(N-((4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)氨磺酰基)-2-(甲氧基甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)-4-乙基-2-丙基-1H-咪唑-5-羧酰胺

10



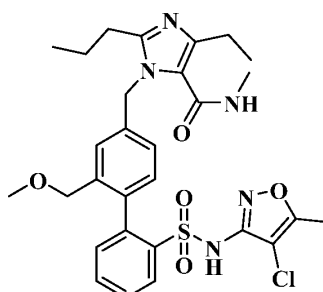
实施例 63 的合成方法参考实施例 60 的合成方法。

MS m/z (ESI): 586.2 [M+1]⁺.

实施例 64

1-((2'-(N-((4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)氨磺酰基)-2-(甲氧基甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)-4-乙基-N-甲基-2-丙基-1H-咪唑-5-羧酰胺

15

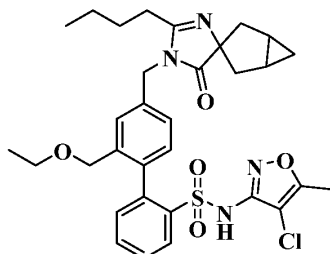


实施例 64 的合成方法参考实施例 60 的合成方法。

MS m/z (ESI): 600.2 [M+1]⁺.

实施例 65

4'-((2'-丁基-5'-氧杂螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-咪唑]-1'(5'H)-基)甲基)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

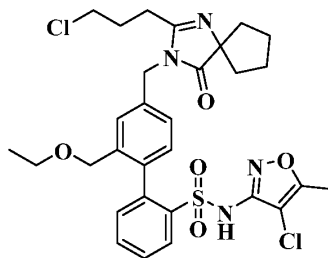


- 5 实施例 65 的合成方法参考实施例 2 的合成方法 2'-丁基螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-咪唑]-5'(1'H)-酮替代 2-丁基-1,3-二氮杂螺环-[4,4]壬-1-烯-4 酮, 合成实施例 65 (14 mg, 产率 46%)。

MS m/z (ESI): 625.22 [M+1]⁺.

实施例 66

- 10 N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-4'-((2-(3-氯丙基)-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

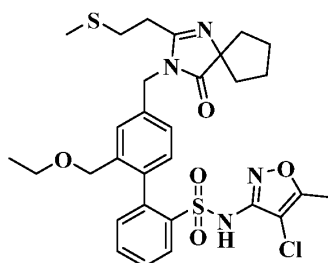


- 15 实施例 66 的合成方法参考实施例 2 的合成方法, 以 2-氯代丁基-1,3-二氮杂螺环-[4,4]壬-1-烯-4 酮替代 2-丁基-1,3-二氮杂螺环-[4,4]壬-1-烯-4 酮, 合成实施例 66 (6mg, 产率 15%)。

MS m/z (ESI): 633.2 [M+1]⁺.

实施例 67

N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-4'-(((2-(2-(甲硫基)乙基)-4-氧-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



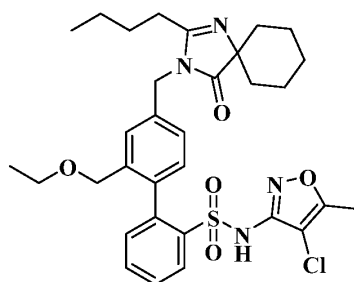
- 20 实施例 67 的合成方法参考实施例 59 的合成方法, 2-(2-(甲硫基)乙基)-1,3-

二氮杂螺环-[4,4]壬-1-烯-4 酮替代 2-丁基-1,3-二氮杂螺环-[4,4]壬-1-烯-4 酮,合成
 实施例 67 (16 mg,产率 21%)。

MS m/z (ESI): 631.2 [M+1]⁺.

实施例 68

5 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.5]dec-1-en-3-基)甲基)-N-(4-氯-5-甲基
异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



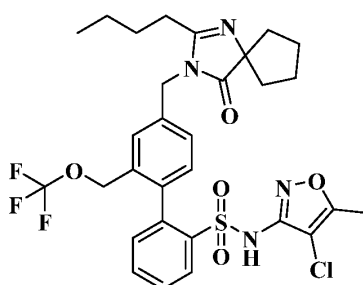
实施例 68 的合成方法参考实施例 59 的合成方法,以 2-丁基-1,3-二氮杂螺
 [4.5]癸-1-烯-4-酮替代 2-丁基-1,3-二氮杂螺环-[4,4]壬-1-烯-4 酮,合成实施例 68
 10 (21 mg,产率 52%)。

MS m/z (ESI): 627.2 [M+1]⁺.

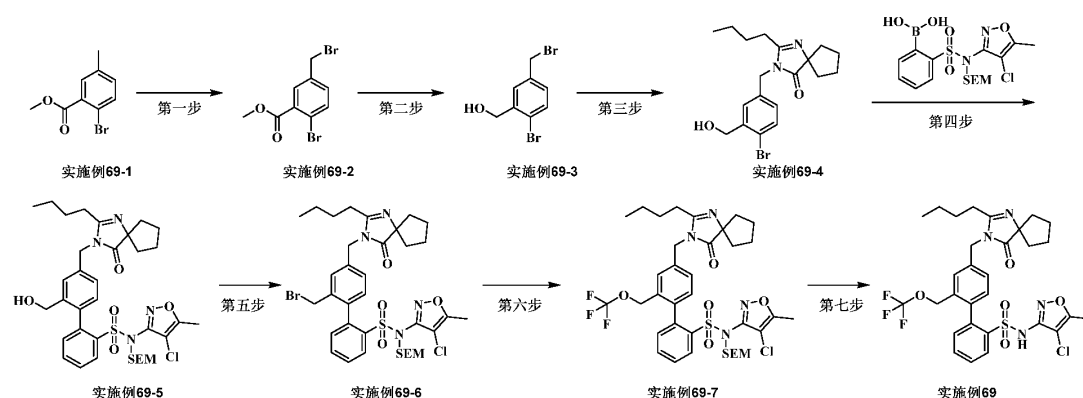
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.03 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.7
 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 7.00 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.04 (q, J = 13.1 Hz, 2H),
 3.26 – 3.16 (m, 2H), 2.35 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.68 (dq, J = 16.3, 8.3, 6.4
 15 Hz, 7H), 1.52 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.40 (d, J = 12.1 Hz, 3H), 1.29 (q, J = 7.4 Hz, 2H),
 1.00 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

实施例 69

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺并[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-N-(4-氯-5-
甲基异恶唑-3-基)-2'-(三氟甲氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



20



第一步

2-溴-5-(溴甲基)苯甲酸甲酯的制备

- 5 氮气保护下向实施例 **69-1** (10 g, 43.65 mmol) 的 MeCN (80 mL) 溶液中加入溴代琥珀酰亚胺 (8.16 g, 45.84 mmol), 混合物 25℃ 过夜搅拌 12 小时。反应液浓缩后用 100 mL 乙酸乙酯稀释, 50 mL 水洗涤三次, 有机相合并干燥浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到实施例 **69-2** (10 g, 无色液体), 产率: 74.3%。

- 10 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.82 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.94 (s, 3H).

第二步

(2-溴-5-(溴甲基)苯基)甲醇的制备

- 15 氮气保护 0℃ 下向实施例 **69-2** (10 g, 31.06 mmol) 的 DCM 溶液中加入二异丁基氢化铝 (1 M, 62.11 mL), 混合物 20℃ 搅拌 1 小时。反应液加冰水 (200 mL) 淬灭, 二氯甲烷萃取 (100 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 得到实施例 **69-3** (6.0 g, 白色固体), 直接用于下一步。

第三步

3-(4-溴-3-(羟甲基)苄基)-2-丁基-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-4-酮的制备

- 20 向实施例 **69-3** (1.25 g, 4.46 mmol) 和 2-丁基-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-4-酮盐酸盐 (1.03 g, 4.46 mmol) 的 MeCN (15 mL) 溶液中加入碳酸钾 (1.23 g, 8.93 mmol), 混合物 80℃ 搅拌 12 小时。反应液加水 (10 mL) 淬灭, 二氯甲烷萃取 (10 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到实施例 **69-4** (1.0 g, 白色固体), 产率: 56.9%。

- 25 MS m/z (ESI): 493.0 $[M+1]^+$.

第四步

4' - ((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基) 甲基) -N- (4-氯-5-甲基异恶唑-3-基) -2' - (羟甲基) -N- (甲氧基甲基) -[1,1' -联苯]-2-磺酰胺的

制备

向反应器中加入实施例 69-4 (400 mg, 1.05 mmol), (2-(N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)氨磺酰)苯基)硼酸(380 mg, 1.06 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨二氯甲烷络合物(85 mg, 105.1 μ mol), K₂CO₃ (285 mg, 2.10mmol), 1'4-Dioxane (5 mL) 和 H₂O (1 mL)。混合物在氮气保护下 100℃ 搅拌 12 小时。反应液冷却后, 加水 8 mL 淬灭, 乙酸乙酯萃取(10 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到实施例 69-5 (500 mg, 淡棕色固体), 产率: 75.3%。

MS m/z (ESI): 715.3[M+1]⁺.

10

第五步

2'-(溴甲基)-4'-(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

氮气保护 0℃ 下向实施例 69-5 (500 mg, 0.79 mmol) 的 DCM (10 mL) 溶液中加入四溴化碳 (525 mg, 1.58 mmol) 和三苯基磷 (310 mg, 1.18 mmol), 混合物 20℃ 搅拌 1 小时。反应液加水 (10 mL) 淬灭, 二氯甲烷萃取 (10 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到实施例 69-6 (520 mg, 淡黄色固体), 产率: 95.3%。

15

MS m/z (ESI): 778.2 [M+1]⁺.

第六步

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺并[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(((三氟甲氧基)甲基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺)的制备

将三氟甲烷磺酸三氟甲酯 (72 mg, 0.33 mmol), 氟化银 (48 mg, 0.33mmol) 溶于乙腈 (5 mL), 反应液冷却到-30℃搅拌反应 2 h, 后将溶于 5 mL 乙腈的实施例 69-6 (125 mg, 0.16 mmol) 加入反应液, 反应液于室温条件下搅拌反应 24h。饱和的食盐水(10 mL)加入反应液液, 用乙酸乙酯(3x10 mL)萃取。有机相合并, 干燥后浓缩, 柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系) 得到实施例 69-7 (85 mg, 69.1%)。

25

MS m/z (ESI): 783.2 [M+1]⁺.

30

第七步

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺并[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(((三氟甲氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺)的制备

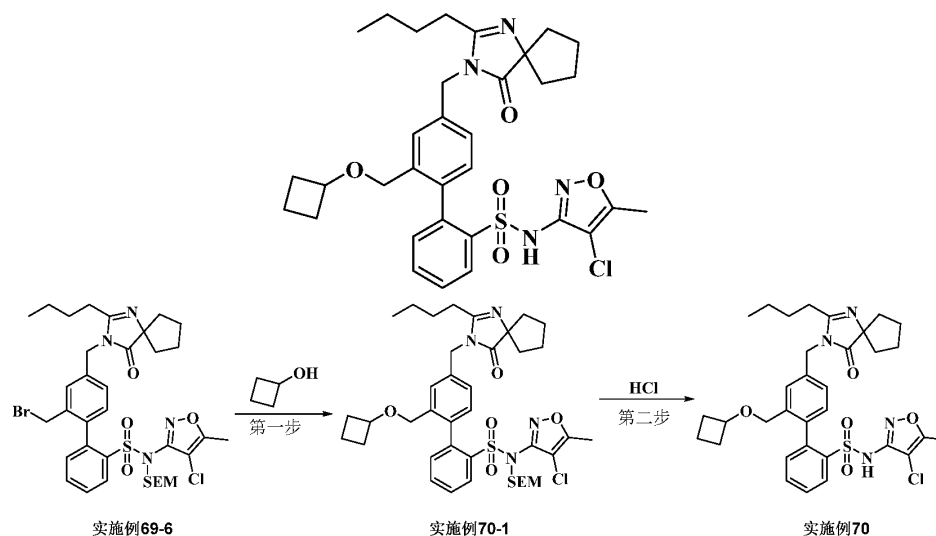
实施例 69 的合成方法, 参考实施例 33 的合成方法, 以实施例 69-7 为原料, 得到标题化合物实施例 69 (27mg, 28.5%)。

35

MS m/z (ESI): 653.2 [M+1]⁺.

实施例 70

2-[4-[(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基]-2-(环丁氧基甲基)苯基]-N-(4-氯-5-甲基-异恶唑-3-基)苯磺酰胺



5

第一步

2-[4-[(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基]-2-(环丁氧基甲基)苯基]-N-(4-氯-5-甲基-异恶唑-3-基)-N-(2-三甲基硅氧基甲基)苯磺酰胺的制备

- 10 将环丁醇 (46 mg, 0.642 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入氢化钠 (25 mg, 60 % w.t., 0.642 mmol), 室温反应 30 分钟。加入实施例 69-6 (100 mg, 0.128 mmol), 室温反应 1 小时。反应液倒入 30 mL 冰水中, 乙酸乙酯萃取 (30 mL*2)。合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到实施例 70-1 (90 mg, 黄色固体), 产率: 91.0 %,
- 15 直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 769.3 [M+1]⁺.

第二步

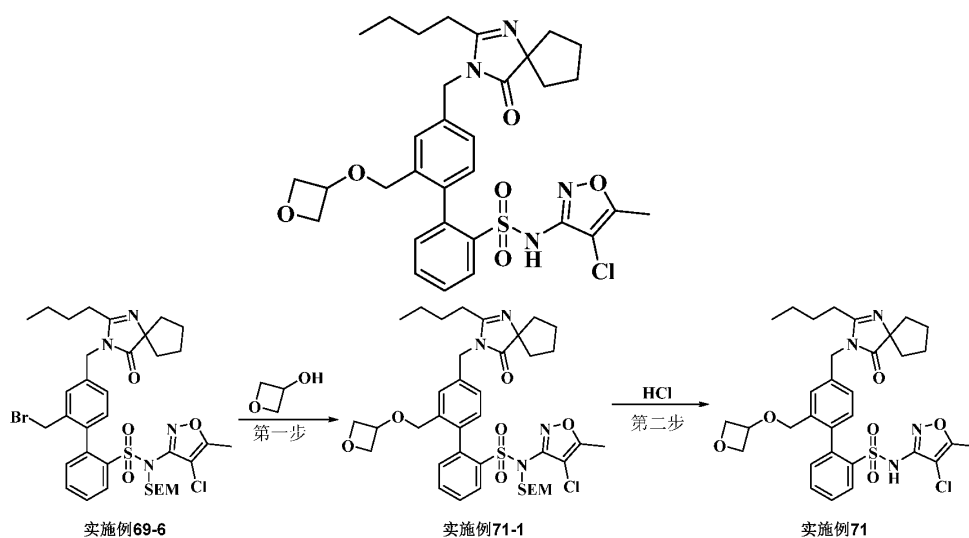
2-[4-[(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基]-2-(环丁氧基甲基)苯基]-N-(4-氯-5-甲基-异恶唑-3-基)苯磺酰胺的制备

- 20 将实施例 70-1 (90 mg, 0.117 mmol) 溶解在 4 M 的盐酸二氧六环溶液 (4 mL) 中, 加热至 60°C 反应 4 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 所得粗产品反向 HPLC 制备, 得到实施例 70 (35.5 mg, 白色固体), 产率: 48.6 %。

MS m/z (ESI): 639.2 [M+1]⁺.

实施例 71

- 25 2-[4-[(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基]-2-(氧代烷-3-氧基甲基)苯基]-N-(4-氯-5-甲基-异恶唑-3-基)苯磺酰胺



第一步

- 5 2-[4-[(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基) 甲基]-2-(氧代烷-3-氧基甲基) 苯基]-N-(4-氯-5-甲基-异恶唑-3-基)-N-(2-三甲基硅氧基甲基) 苯磺酰胺

将氧杂环丁-3-醇 (48 mg, 0.642 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入氢化钠 (26 mg, 60 % w.t., 0.642 mmol), 室温反应 30 分钟。加入实施
 10 例 69-6 (100 mg, 0.128 mmol), 室温反应 1 小时。反应液倒入 30 mL 冰水中, 乙酸乙酯萃取 (30 mL*2)。合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到实施例 71-1 (75 mg, 黄色固体), 产率: 75.7 %, 直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 771.3 [M+1]⁺.

15

第二步

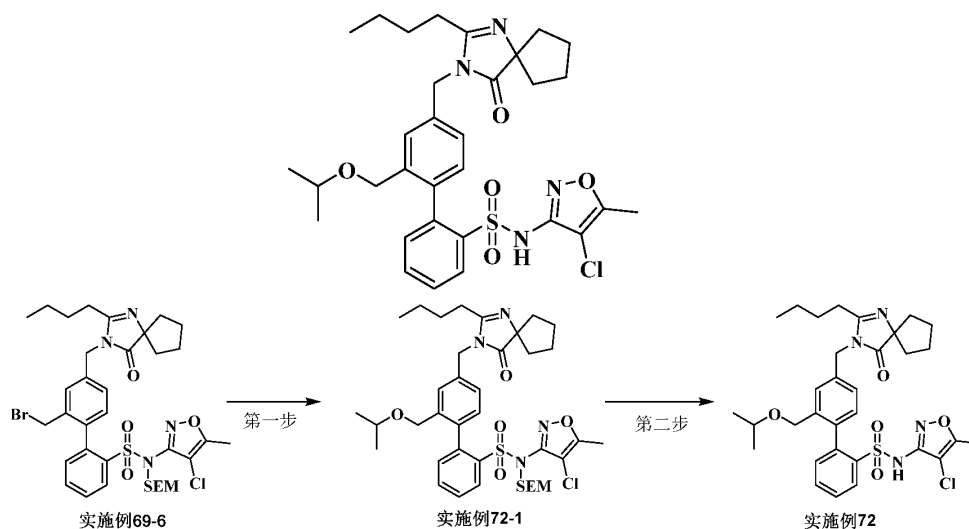
- 2-[4-[(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基) 甲基]-2-(氧代烷-3-氧基甲基) 苯基]-N-(4-氯-5-甲基-异恶唑-3-基) 苯磺酰胺

将实施例 71-1 (75 mg, 0.097 mmol) 溶解在 1 M 的四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液 (4 mL) 中, 加热至 60°C 反应 2 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩,
 20 加入 40 mL 乙酸乙酯。依次用水 (40 mL*2)、饱和氯化钠溶液 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得粗产品反向 HPLC 制备, 得到实施例 71 (12.6 mg, 白色固体), 产率: 20.3 %。

MS m/z (ESI): 641.2 [M+1]⁺.

实施例 72

- 25 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-3-基) 甲基)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(异丙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



第一步

- 5 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-重氮杂螺[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-N-(4-氯-5-甲基
异恶唑-3-基)-2'-(异丙氧基甲基)-N-(((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)
-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

钠氢(13 mg, 0.32 mmol) 加入异丙醇(2 mL)中, 反应液于室温条件下搅拌反
应 1h, 随后将溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 的实施例 69-6(125 mg, 0.16 mmol)
10 加入反应液, 反应液于 50 °C 条件下搅拌反应 16h. 饱和氯化钠 (10 mL) 加入
反应液, 二氯甲烷(10 mLx3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品柱纯化
(石油醚/乙酸乙酯体系)得实施例 72-1 (610 mg, 75.81% 收率)。

MS m/z (ESI): 757.3 [M+1]⁺.

第二步

- 15 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺并[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-N-(4-氯-5-
甲基异恶唑-3-基)-2'-(异丙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

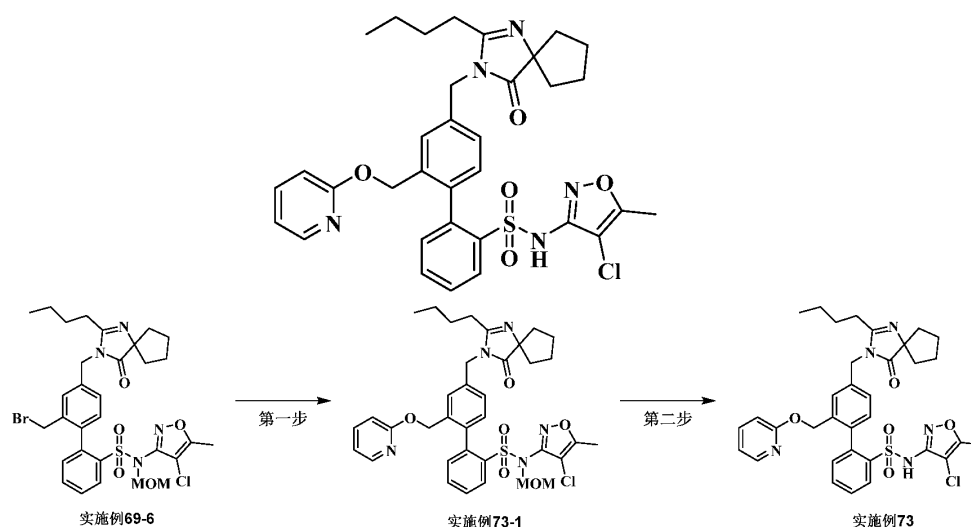
实施例 72 的合成方法, 参考实施例 71 的合成方法, 以实施例 72-1 为原料,
得到标题化合物实施例 72 (31mg, 36.5%)。

MS m/z (ESI): 627.2 [M+1]⁺.

20

实施例 73

N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-4'-((4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)
甲基)-2'-((吡啶-2-氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



第一步

- 5 4' - ((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基) 甲基) -N- (4-氯-5-甲基异恶唑-3-基) -N- (甲氧基甲基) -2' - ((吡啶-2-氧基) 甲基) -[1,1' -联苯]-2-磺酰胺的制备

向实施例 69-6 (100 mg, 144.51 μmol) 的 DMF (2 mL) 溶液中加入碳酸钾 (40 mg, 289.02 μmol) 和 2-羟基吡啶 (27 mg, 289.02 μmol), 混合物 80 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 5 小时。反应液加水 (10 mL) 淬灭, 二氯甲烷萃取 (10 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题产物 73-1 (52 mg, 淡黄色固体), 产率: 50.8%。

MS m/z (ESI): 706.2 $[\text{M}+1]^+$.

第二步

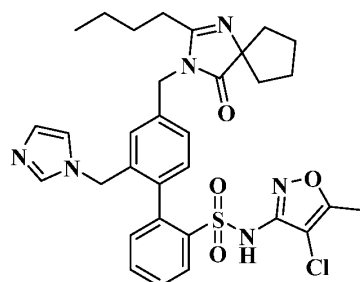
- 15 4' - ((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基) 甲基) -N- (4-氯-5-甲基异恶唑-3-基) -2' - ((吡啶-2-氧基) 甲基) -[1,1' -联苯]-2-磺酰胺的制备

实施例 73 的合成方法, 参考实施例 71 的合成方法, 以实施例 73-1 为原料, 得到标题化合物实施例 73 (18 mg, 白色固体), 产率: 36.9%。

MS m/z (ESI): 662.1 $[\text{M}+1]^+$.

实施例 74

2' - ((1H-咪唑-1-基) 甲基) -4' - ((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基) 甲基) -N- (4-氯-5-甲基异恶唑-3-基) -[1,1' -联苯]-2-磺酰胺



实施例 74 的合成方法, 参考实施例 73-1 的合成方法, 以咪唑代替 2-羟基吡啶, 得到实施例 74 (26 mg, 白色固体固体), 产率: 56.3%。

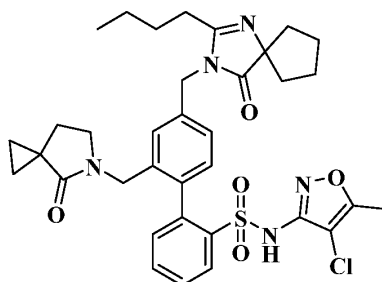
MS m/z (ESI): 635.2 [M+1]⁺.

5

实施例 75

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-((4-氧代-5-氮杂螺环[2.4]庚-5-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-

磺酰胺

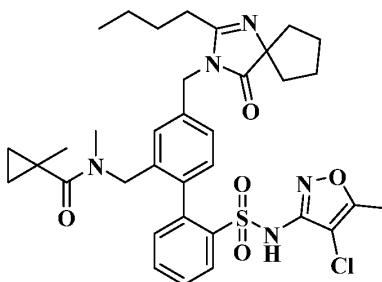


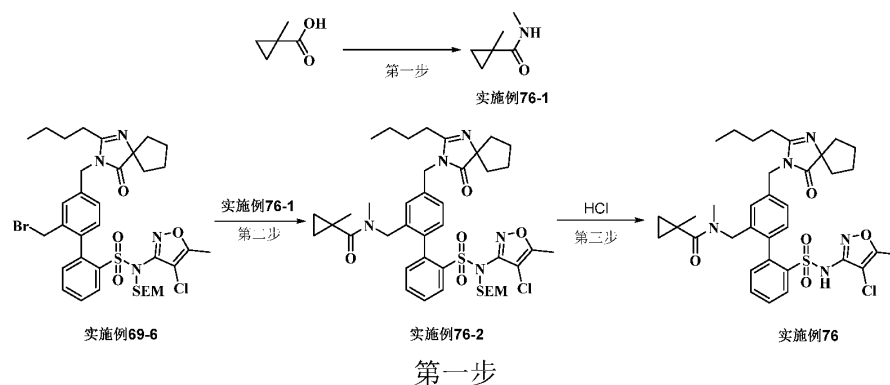
10 实施例 75 的合成方法, 参考实施例 73-1 的合成方法, 以咪唑代替 2-羟基吡啶, 得到实施例 75 (35 mg, 白色固体固体), 产率: 45.2%。

MS m/z (ESI): 678.2 [M+1]⁺.

实施例 76

15 N-[[5-[(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基]-2-[(4-氯-5-甲基-异恶唑-3-基)氨基磺酰]苯基]苯基]甲基]-N, 1,2-二甲基-环丙烷甲酰胺





N,1-二甲基环丙烷甲酰胺的制备

将 1-甲基环丙烷-1-羧酸 (1.0 g, 10.0 mmol) 溶解在无水二氯甲烷 (20 mL) 中, 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (74 mg, 1.0 mmol), 滴加草酰氯 (1.91 g, 15.0 mmol), 室温反应 2 小时。反应液减压浓缩, 用无水二氯甲烷 (20 mL) 再次溶解。加入三乙胺 (3.03 g, 30.0 mmol) 和甲胺盐酸盐 (1.35 g, 20.0 mmol), 室温反应 2 小时。反应液用 50 mL 二氯甲烷稀释, 依次用水 (50 mL)、饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 硅胶柱层析 (甲醇/二氯甲烷 = 0 ~ 10 %), 得到实施例 76-1 (730 mg, 白色固体), 产率: 64.6 %。

MS m/z (ESI): 114.1 [M+1]⁺.

第二步

N-[[5-[(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基]-2-[(4-氯-5-甲基-异恶唑-3-基)-(2-三甲基硅氧基甲基)氨基磺酰]苯基]苯基]甲基]-N, 1-二甲基-环丙烷甲酰胺的制备

将实施例 76-1 (73 mg, 0.642 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入氢化钠 (26 mg, 60 % w.t., 0.642 mmol), 室温反应 30 分钟。加入实施例 69-6 (100 mg, 0.128 mmol), 室温反应 1 小时。反应液倒入 30 mL 冰水中, 乙酸乙酯萃取 (30 mL*2)。合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到实施例 76-2 (105 mg, 黄色固体), 粗产品直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 810.3 [M+1]⁺.

第三步

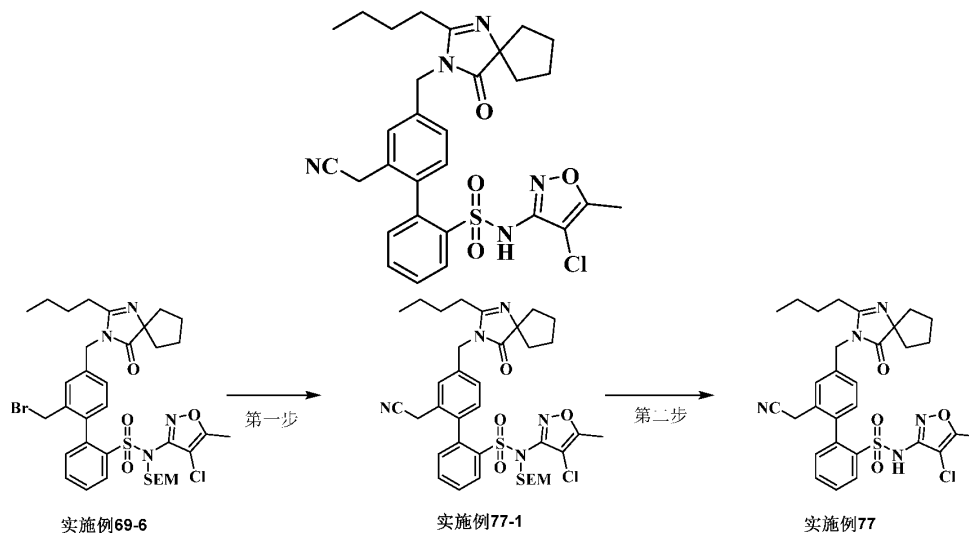
N-[[5-[(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基]-2-[(4-氯-5-甲基-异恶唑-3-基)氨基磺酰]苯基]苯基]甲基]-N, 1-二甲基-环丙烷甲酰胺

将实施例 76-2 (105 mg, 0.130 mmol) 溶解在 4 M 的盐酸二氧六环溶液 (4 mL) 中, 加热至 60℃ 反应 4 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 所得粗产品反向 HPLC 制备, 得到实施例 76 (21.6 mg, 白色固体), 产率: 24.4 %。

MS m/z (ESI): 680.3 [M+1]⁺.

实施例 77

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-重氮杂螺[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-N-(4-氯-5-甲基
异恶唑-3-基)-2'-(氰甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



5

第一步

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-重氮杂螺[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-N-(4-氯-5-甲基
异恶唑-3-基)-2'-(氰甲基)-N-(((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-[1,1'-
联苯]-2-磺酰胺)的制备

10

将三甲基硅氰 (48 mg, 0.48 mmol), 实施例 69-6 (125 mg, 0.16 mmol) 溶
于 CH₃CN (5 mL) 中, 随后将四丁基氟化铵(1 M, 0.48 mL)加入反应液, 后将反
应液于室温条件下搅拌反应 2h. 饱和 氯化钠 (10 mL) 加入反应液, 二氯甲烷(10
mLx3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系)

15

得实施例 77-1 (95 mg, 81.9% 收率) 目标分子。

MS m/z (ESI): 724.2 [M+1]⁺.

第二步

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-重氮杂螺[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-N-(4-氯-5-甲基
异恶唑-3-基)-2'-(氰甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

20

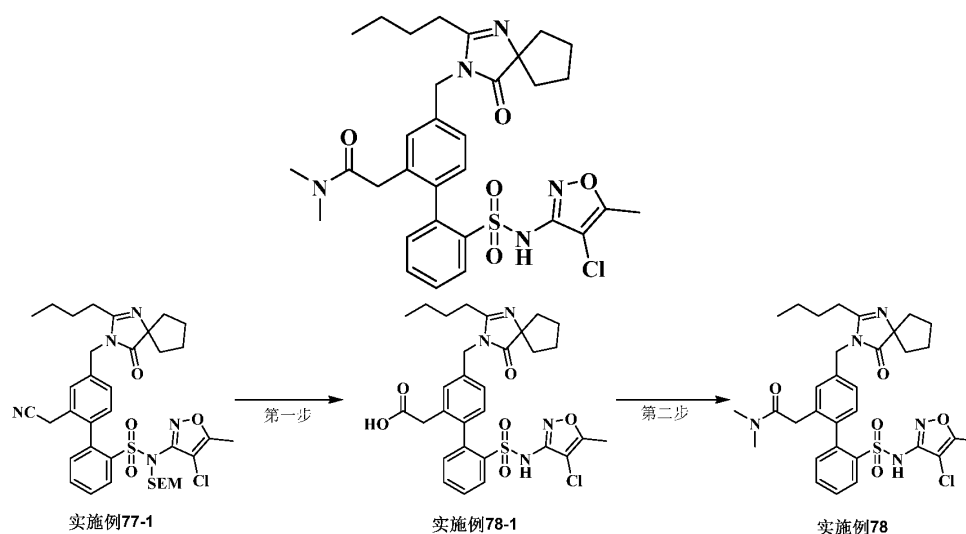
实施例 77 的合成方法, 参考实施例 52 的合成方法, 以实施例 77-1 为原料,
得到标题化合物实施例 77 (22 mg, 28.5%)。

MS m/z (ESI): 594.2 [M+1]⁺.

实施例 78

2-(4-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺并[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-2'-(N-
(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)氨磺酰基)-[1,1'-联苯]-2-基)-N,N-二甲基乙酰胺

25



第一步

5 2-(4-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺并[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-2'-(N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)氨磺酰基)-[1,1'-联苯]-2-基)乙酸的制备

将水 (4 mL), 浓硫酸(4 mL)和冰醋酸(4 mL)添加至实施例 77-1 (200 mg, 0.28 mmol) 中, 随后将反应液于 100 °C 下搅拌反应 1h. 水 (10 mL) 加入反应液, 乙酸乙酯(10 mLx3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系)得实施例 78-1 (82 mg, 48.5% 收率) 目标分子。

MS m/z (ESI): 613.2 [M+1]⁺.

第二步

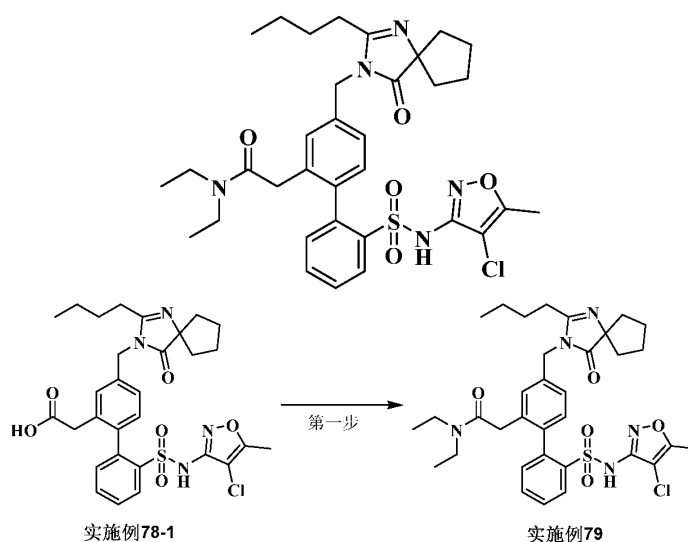
15 2-(4-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺并[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-2'-(N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)氨磺酰基)-[1,1'-联苯]-2-基)-N,N-二甲基乙酰胺的制备

将实施例 78-1 (100 mg, 0.16 mmol), 二甲胺盐酸盐(26 mg, 0.32 mmol)中, 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(122 mg, 0.32 mmol)溶解于二氯甲烷 (5 mL), 随后将三乙胺(33 mg, 0.32 mmol)加入反应液, 反应液于室温下搅拌反应 1h. 水 (10 mL) 加入反应液, 二氯甲烷(10 mLx3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系)得实施例 78 (32 mg, 33.5% 收率) 目标分子。

MS m/z (ESI): 640.2 [M+1]⁺.

实施例 79

25 2-(4-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺并[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-2'-(N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)氨磺酰基)-[1,1'-联苯]-2-基)-N,N-二乙基乙酰胺



第一步

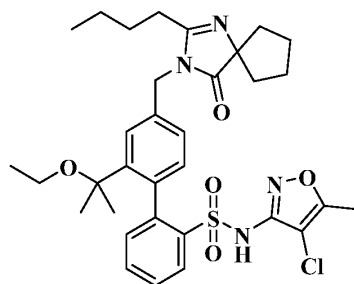
2- (4- ((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺并[4.4] 壬-1- 烯-3-基) 甲基) -2'- (N-
5 (4-氯-5-甲基异恶唑 -3-基) 氨磺酰基) -[1,1'-联苯] -2-基) -N, N-二乙基乙酰胺
的制备

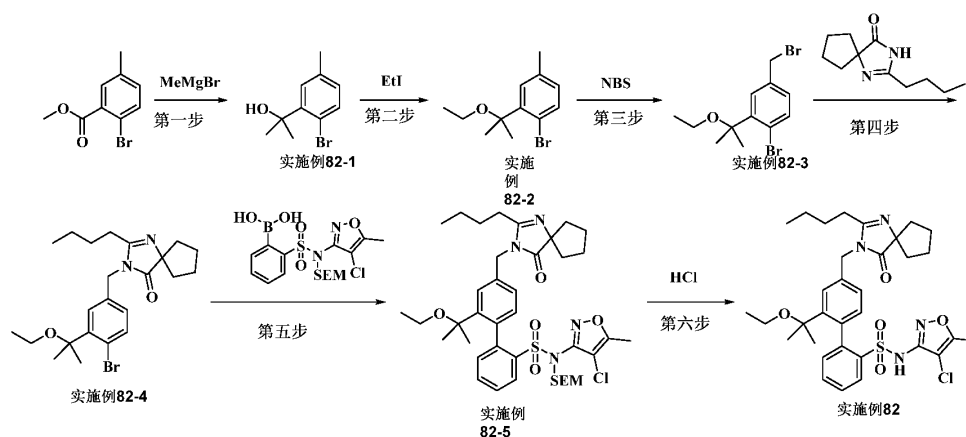
将实施例 78-1 (100 mg, 0.16 mmol), 二乙胺盐酸盐(35 mg, 0.32 mmol)中,
2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(122 mg, 0.32 mmol)溶解于
二氯甲烷 (5 mL), 随后将三乙胺(33 mg, 0.32 mmol)加入反应液, 反应液于室
10 温下搅拌反应 1h. 水 (10 mL) 加入反应液, 二氯甲烷(10 mLx3)萃取, 有机相合
并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系)得实施例 79 (32 mg,
33.5% 收率) 目标分子。

MS m/z (ESI): 668.2 [M+1]⁺.

实施例 82

15 N-[[5-[(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺环[4.4]壬-1-烯-3-基) 甲基]-2-[(4-氯-5-
甲基-异恶唑-3-基) 氨磺酰]苯基]苯基]甲基]-N, 1-二甲基-环丙烷甲酰胺





第一步

2-(2-溴-5-甲基苯基)丙醇的制备

- 5 将 2-溴-5-甲基苯甲酸甲酯 (3.0 g, 13.1 mmol) 溶解在无水四氢呋喃 (50 mL) 中, 氮气保护下冷却至 -78°C , 滴加 3 M 的甲基溴化镁四氢呋喃溶液 (17.5 mL, 52.4 mmol), 缓慢升至室温反应 3 小时。反应液冷却至 0°C , 滴加饱和氯化铵猝灭反应, 乙酸乙酯萃取 (100 mL*2)。合并有机相, 依次用水 (100 mL)、饱和氯化钠溶液 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚 = 0 ~ 30 %), 得到实施例 82-1 (2.2 g, 白色固体), 产率: 73.3 %。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 - 7.48 (m, 2H), 6.96 - 6.91 (m, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。

第二步

- 15 1-溴-2-(2-乙氧基丙烷-2-基)-4-甲苯的制备

将实施例 82-1 (2.2 g, 9.61 mmol) 溶解在无水四氢呋喃 (30 mL) 中, 加入氢化钠 (576 mg, 60 % w.t., 14.4 mmol), 室温反应 1 小时。加入碘乙烷 (2.25 g, 14.4 mmol), 加热至 80°C 反应 4 小时。反应液冷却至室温, 倒入 100 mL 冰水中, 乙酸乙酯萃取 (80 mL*2)。合并有机相, 依次用水 (80 mL)、饱和氯化钠溶液 (80 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚 = 0 ~ 20 %), 得到实施例 82-2 (1.4 g, 白色固体), 产率: 54.9 %。

MS m/z (ESI): 257.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

第三步

1-溴-4-(溴甲基)-2-(2-乙氧基丙烷-2-基)苯的制备

- 25 将实施例 82-2 (1.4 g, 5.47 mmol) 溶解在四氯化碳 (30 mL) 中, 加入偶氮二异丁腈 (90 mg, 0.547 mmol) 和 N-溴代丁二酰亚胺 (1.07 g, 6.02 mmol), 氮气保护下回流反应 4 小时。反应液冷却至室温, 依次用水 (30 mL)、饱和氯化

钠溶液 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗产品硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚 = 0 ~ 30 %), 得到实施例 **82-3** (850 mg, 黄色固体), 产率: 46.5 %。

MS m/z (ESI): 335.0 [M+1]⁺.

5

第四步

3-(4-溴-3-(2-乙氧基丙烷-2-基)苄基)-2-丁基-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-4-酮的制备

将 2-丁基-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-4-酮 (739 mg, 3.81 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 冷却至 0°C, 加入氢化钠 (152 mg, 60 % w.t., 3.81 mmol), 升至室温反应 30 分钟。加入实施例 **82-3** (850 mg, 2.54 mmol), 室温反应 2 小时。反应液冷却至 0°C, 缓慢滴加水猝灭反应, 稀盐酸调 pH 至 6 左右, 乙酸乙酯萃取 (50 mL*2)。合并有机相, 依次用水 (50 mL)、饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗产品硅胶柱层析 (甲醇/二氯甲烷 = 0 ~ 10 %), 得到实施例 **82-4** (680 mg, 黄色固体), 产率: 59.7 %。

15 MS m/z (ESI): 449.2 [M+1]⁺.

第五步

2-[4-[(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基]-2-(1-乙氧基-1-甲基-乙基)苯基]-N-(4-氯-5-甲基-异恶唑-3-基)-N-(2-三甲基硅氧基甲基)苯磺酰胺的制备

20 将实施例 **82-4** (100 mg, 0.223 mmol) 溶解在 1,4-二氧六环 (2 mL) 和水 (0.5 mL) 中, 加入 (2-(N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-N-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)氨磺酰)苯基)硼酸 (149 mg, 0.334 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (16 mg, 0.0223 mmol) 和碳酸钠 (35 mg, 0.334 mmol), 氮气置换三次, 微波 100°C 反应 1 小时。反应液倒入 30 mL 水中, 乙酸乙酯萃取 (30 mL*2)。合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗产品硅胶柱层析 (甲醇/二氯甲烷 = 0 ~ 10 %), 得到实施例 **82-5** (90 mg, 黄色固体), 产率: 52.4 %。

25 MS m/z (ESI): 771.3 [M+1]⁺.

第六步

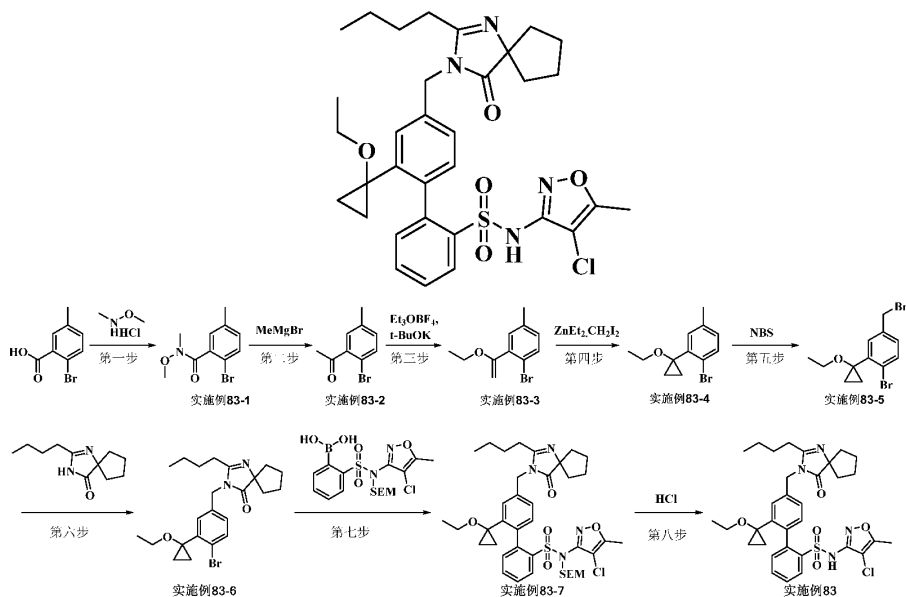
30 N-[[5-[(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基]-2-(4-氯-5-甲基-异恶唑-3-基)氨磺酰]苯基]苯基]甲基]-N, 1-二甲基-环丙烷甲酰胺的制备

将实施例 **82-5** (90 mg, 0.117 mmol) 溶解在 4 M 的盐酸二氧六环溶液 (4 mL) 中, 加热至 60°C 反应 4 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 所得粗产品反向 HPLC 制备, 得到实施例 **82** (39.5 mg, 白色固体), 产率: 52.7 %。

35 MS : m/z (ESI): 641.3 [M+1]⁺.

实施例 83

2-[4-[(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基]-2-(1-乙氧基环丙基)苯基]-N-(4-氯-5-甲基-异恶唑-3-基)苯磺酰胺



5

第一步

2-溴-N-甲氧基-N, 5-二甲基苯甲酰胺的制备

将 2-溴-5-甲基苯甲酸 (3.0 g, 14.0 mmol) 溶解在无水二氯甲烷 (50 mL) 中, 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (103 mg, 1.40 mmol), 冷却至 0℃, 滴加草酰氯 (3.54 g, 27.9 mmol), 室温反应 3 小时。反应液减压浓缩, 用无水二氯甲烷 (50 mL) 再次溶解。加入三乙胺 (4.23 g, 41.9 mmol) 和二甲基胺盐酸盐 (2.72 g, 27.9 mmol), 室温反应 2 小时。反应液倒入 100 mL 水中, 二氯甲烷萃取 (100 mL*2)。合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗产品硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚 = 0~60%), 得到实施例 **83-1** (3.2 g, 白色固体), 产率: 88.6%。

MS m/z (ESI): 258.0 [M+1]⁺.

第二步

1-(2-溴-5-甲基苯基)乙烷-1-酮的制备

将实施例 **83-1** (3.2 g, 12.4 mmol) 溶解在无水四氢呋喃 (50 mL) 中, 氮气保护下冷却至 -78℃, 滴加 3 M 的甲基溴化镁四氢呋喃溶液 (6.2 mL, 18.6 mmol), 升至室温反应 3 小时。反应液冷却至 0℃, 滴加饱和氯化铵溶液猝灭反应, 乙酸乙酯萃取 (60 mL*2)。合并有机相, 依次用水 (60 mL)、饱和氯化钠溶液 (60 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚 = 0~60%), 得到实施例 **83-2** (2.1 g, 白色固体), 产率: 79.5%。

MS m/z (ESI): 213.0 [M+1]⁺.

25

第三步

1-溴-2-(1-乙氧基乙烯基)-4-甲苯的制备

将实施例 83-2 (2.1 g, 9.86 mmol) 溶解在无水四氢呋喃 (30 mL) 中, 加入叔丁醇钾 (1.66 g, 14.8 mmol), 室温反应 1 小时。加入 1 M 三乙基氧鎇四氟硼酸盐的二氯甲烷溶液 (14.8 mL, 14.8 mmol), 室温反应 2 小时。反应液倒入 100 mL 水中, 乙酸乙酯萃取 (60 mL*2)。合并有机相, 依次用水 (60 mL)、饱和氯化钠溶液 (60 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗产品硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚 = 0 ~ 60 %), 得到实施例 83-3 (1.7 g, 白色固体), 产率: 71.5 %。

MS m/z (ESI): 242.1 [M+1]⁺.

10

第四步

1-溴-2-(1-乙氧基环丙基)-4-甲苯的制备

将实施例 83-3 (1.7 g, 7.05 mmol) 和二碘甲烷 (2.83 g, 10.6 mmol) 溶解在二氯甲烷 (30 mL), 氮气保护下冷却至 -78°C, 滴加 1 M 二乙基锌的正己烷溶液 (10.6 mL, 10.6 mmol), -78°C 反应 1 小时, 缓慢升至室温反应 4 小时。反应液缓慢倒入 100 mL 冰水中, 二氯甲烷萃取 (100 mL*2)。合并有机相, 依次用水 (100 mL)、饱和氯化钠溶液 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗产品硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚 = 0 ~ 30 %), 得到实施例 83-4 (800 mg, 白色固体), 产率: 44.5 %。

15

MS m/z (ESI): 255.0 [M+1]⁺.

20

第五步

1-溴-4-(溴甲基)-2-(1-乙氧基环丙基) 苯的制备

将实施例 83-4 (800 mg, 3.14 mmol) 溶解在四氯化碳 (15 mL) 中, 加入偶氮二异丁腈 (51 mg, 0.314 mmol) 和 N-溴代丁二酰亚胺 (670 mg, 3.76 mmol), 氮气保护下回流反应 4 小时。反应液冷却至室温, 依次用水 (30 mL)、饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗产品硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚 = 0 ~ 30 %), 得到实施例 83-5 (620 mg, 黄色固体), 产率: 59.5 %。

25

MS m/z (ESI): 332.9 [M+1]⁺.

第六步

3-(4-溴-3-(1-乙氧基环丙基) 苄基)-2-丁基-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-4-酮的制备

将 2-丁基-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-4-酮 (542 mg, 2.79 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 冷却至 0°C, 加入氢化钠 (112 mg, 60 % w.t., 2.79 mmol), 升至室温反应 30 分钟。加入实施例 83-5 (620 mg, 1.86 mmol), 室温反应 2 小时。反应液冷却至 0°C, 缓慢滴加水猝灭反应, 稀盐酸调 pH 至 6 左右, 乙酸乙酯萃取 (50 mL*2)。合并有机相, 依次用水 (50 mL)、饱和氯化钠溶液 (50 mL)

35

洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗产品硅胶柱层析 (甲醇/二氯甲烷 = 0 ~ 10 %), 得到实施例 **83-6** (430 mg, 黄色固体), 产率: 51.7 %。

MS m/z (ESI): 447.2 [M+1]⁺.

第七步

- 5 2-[4-[(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基) 甲基]-2- (1-乙氧基环丙基) 苯基]-N- (4-氯-5-甲基-异恶唑-3-基) -N- (2-三甲基硅氧基甲基) 苯磺酰胺的制备

将实施例 **83-6** (100 mg, 0.224 mmol) 溶解在 1,4-二氧六环 (2 mL) 和水 (0.5 mL) 中, 加入 (2- (N- (4-氯-5-甲基异恶唑-3-基) -N- ((2- (三甲基硅基) 乙氧基) 甲基) 氨磺酰) 苯基) 硼酸 **xx** (150 mg, 0.336 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (16 mg, 0.0224 mmol) 和碳酸钠 (36 mg, 0.336 mmol), 氮气置换三次, 微波 100°C 反应 1 小时。反应液倒入 30 mL 水中, 乙酸乙酯萃取 (30 mL*2)。合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗产品硅胶柱层析 (甲醇/二氯甲烷 = 0 ~ 10 %), 得到实施

10

15 例 **83-7** (70 mg, 黄色固体), 产率: 40.6 %。

MS m/z (ESI): 769.3 [M+1]⁺.

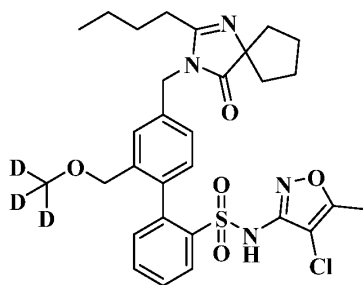
第八步

- 2-[4-[(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]壬-1-烯-3-基) 甲基]-2- (1-乙氧基环丙基) 苯基]-N- (4-氯-5-甲基-异恶唑-3-基) 苯磺酰胺的制备
- 20 将实施例 **83-7** (70 mg, 0.091 mmol) 溶解在 4 M 的盐酸二氧六环溶液 (4 mL) 中, 加热至 60°C 反应 4 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 所得粗产品反向 HPLC 制备, 得到实施例 **83** (15.0 mg, 产率: 25.8 %)。

MS m/z (ESI): 639.3 [M+1]⁺.

实施例 84

- 25 4'- ((2-丁基-4-氧代-1,3-重氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基) 甲基) -N- (4-氯-5-甲基异恶唑-3-基) -2'- (((甲氧基-d3) 甲基) -[1,1'-联苯] -2-磺酰胺



实施例 **84** 的合成方法, 参考实施例 **69** 的合成方法, 以氘代甲醇为原料, 得到实施例 **84** (26 mg, 产率: 56.3%)。

- 30 MS m/z (ESI): 602.2 [M+1]⁺.

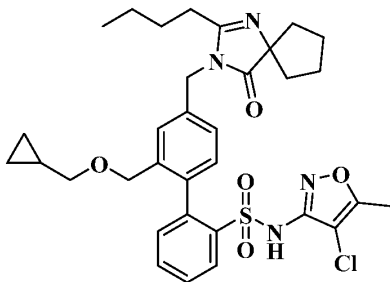
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.09 – 7.93 (m, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.14 (d, J =

21.2 Hz, 2H), 6.98 (dd, J = 16.8, 7.7 Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.00 (dd, J = 31.4, 13.0 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.85 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 1.69 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.52 (dt, J = 15.2, 7.6 Hz, 2H), 1.29 (dt, J = 22.4, 7.5 Hz, 2H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

5

实施例 85

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-重氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-N-(4-氯-5-甲基
异恶唑-3-基)-2'-((环丙基甲氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

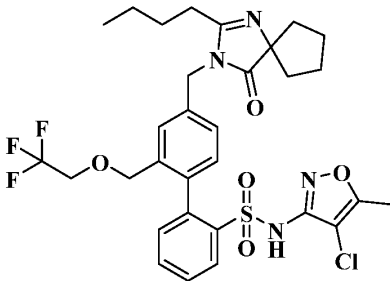


实施例 85 的合成方法, 参考实施例 69 的合成方法, 以环丙基甲醇为原料,
 10 得到实施例 85 (14 mg 产率: 43%)。

MS m/z (ESI): 639.2 [M+1]⁺.

实施例 86

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-重氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-N-(4-氯-5-甲基
异恶唑-3-基)-2'-(((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



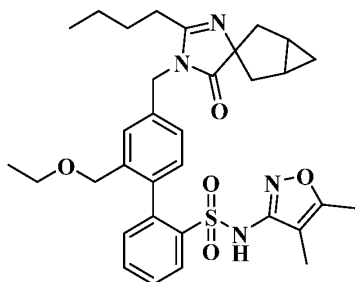
15

实施例 86 的合成方法, 参考实施例 69 的合成方法, 以三氟乙醇为原料, 得
 到实施例 86 (21 mg 产率: 46%)。

MS m/z (ESI): 667.2 [M+1]⁺.

实施例 87

20 4'-((2'-丁基-5'-氧螺环[双环[3.1.0]己烷-3,4'-咪唑]-1' (5'H)-基)甲基)-N-
(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



实施例 87 的合成方法参考实施例 2 的合成方法 2'-丁基螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-咪唑]-5'-(1'H)-酮替代 2-丁基-1,3-二氮杂螺环-[4,4]壬-1-烯-4 酮, 合成实施例 87 (11 mg, 产率 36%)。

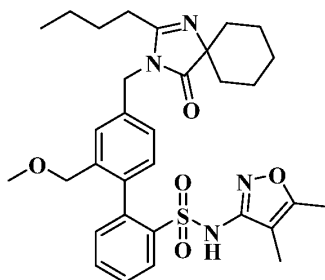
5 MS m/z (ESI): 605.2 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.06 (dd, $J = 7.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 7.03 – 6.92 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.21 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.32 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.20 (s, 4H), 1.86 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.50 (dq, $J = 9.2, 5.5$ Hz, 5H), 1.33 – 1.26 (m, 2H), 1.08 – 0.98 (m, 4H), 0.82 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.56 (q, $J = 4.0$ Hz, 1H).

10

实施例 88

4'-((2-2--4--4-氧-1,3-二氮杂螺[4.5] dec-1-en-3-基) 甲基) -N-(4,5-二甲基
异恶唑-3-基) - 2'-(甲氧基甲基) -[1,1'-联苯] -2-磺酰胺



15

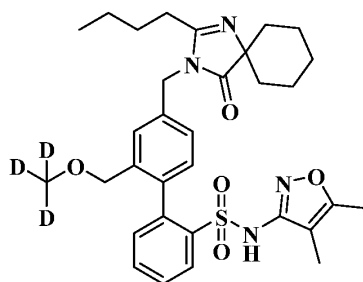
实施例 88 的合成方法参考实施例 54 的合成方法, 以 2-丁基-1,3-二氮杂螺[4.5]癸-1-烯-4-酮替代 2-丁基-1,3-二氮杂螺环-[4,4]壬-1-烯-4 酮, 合成实施例 88 (29 mg, 产率 52%)。

MS m/z (ESI): 593.3 [M+1]⁺.

20

实施例 89

4'-((2-2--4--4-氧-1,3-二氮杂螺[4.5] dec-1-en-3-基) 甲基) -N-(4,5-二甲基
异恶唑-3-基) - 2'-(氘代甲氧基甲基) -[1,1'-联苯] -2-磺酰胺

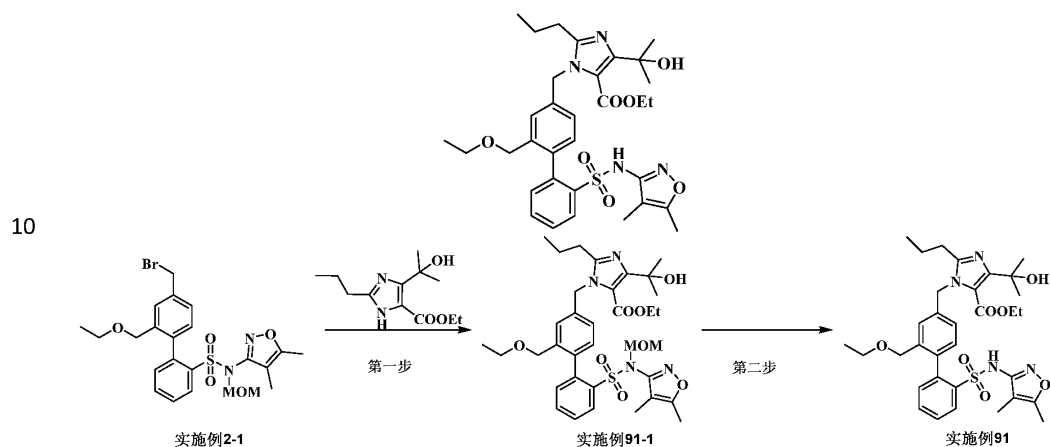


实施例 89 的合成方法参考实施例 69 的合成方法, 以 2-丁基-1,3-二氮杂螺[4.5]癸-1-烯-4-酮替代 2-丁基-1,3-二氮杂螺环-[4,4]壬-1-烯-4 酮, 合成实施例 88 (31 mg, 产率 42%)。

5 MS m/z (ESI): 596.3 [M+1]⁺.

实施例 91

1-((2'-(N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)氨磺酰基)-2-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)-2-丙基-1H-咪唑-5-羧酸乙酯



第一步

15 甲基 1-((2'-(N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)氨磺酰基)-2-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)-4-(2-羟基丙-2-基)-2-丙基-1H-咪唑-5-羧酸乙酯的制备

将实施例 2-1 (100 mg, 0.19 mmol) (制备方法参照 WO2010114801A1) 溶于乙腈 (4 mL) 中, 加入 4-(2-羟基丙-2-基)-2-丙基-1H-咪唑-5-羧酸乙酯 (53 mg, 0.23 mmol) 和碳酸钾 (52.8 mg, 0.38 mmol), 反应液加热回流 6 h。反应液浓缩, 粗品经反相 HPLC 制备得到实施例 91-1 (86 mg, 产率: 66%)。

20

MS m/z (ESI): 683.3 [M+1]⁺.

第二步

1-((2'-(N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)氨磺酰基)-2-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]

-4-基) 甲基) -4-(2-羟基丙烷-2-基) -2-丙基-1H-咪唑-5-羧酸乙酯的制备

实施例 91 的合成方法参考实施例 1 中的第四步的合成方法, 以实施例 91-1 为原料得到实施例 91 (31 mg, 产率: 40%)。

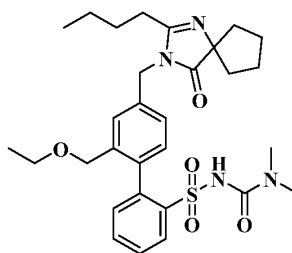
MS m/z (ESI): 639.3 [M+1]⁺.

- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.63 (td, J = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.46 (td, J = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 7.30 (dq, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.00 (dq, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 5.43 (t, J = 1.0 Hz, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.70 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 4.31 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 3.58 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.28 (s, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.73 (s, 6H), 1.76 – 1.65 (m, 2H), 1.36 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 1.01 (t, J = 8.0 Hz, 3H).
- 10

实施例 92

4'-(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]非-1-烯-3-基) 甲基) -N-(二甲基氨基甲酰)-2'-(乙氧基甲基) -[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

15



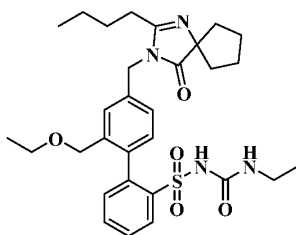
实施例 92 的合成方法, 参考实施例 20 的合成方法, 以二甲氨基甲酰氯代替环丙烷酰氯, 得到实施例 92 (18.8 mg, 产率: 54.8 %).

MS m/z (ESI): 569.3[M+1]⁺.

- 20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.16 (s, 1H), 8.00 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.10 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.30 - 3.21 (m, 2H), 2.61 (s, 6H), 2.37 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.92 - 1.81 (m, 6H), 1.72 - 1.66 (m, 2H), 1.57 - 1.50 (m, 2H), 1.32 - 1.27 (m, 2H), 1.04 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.84 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
- 25

实施例 93

4'-(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]非-1-烯-3-基) 甲基) -2'-(乙氧基甲基) -N-(乙基氨基甲酰) -[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



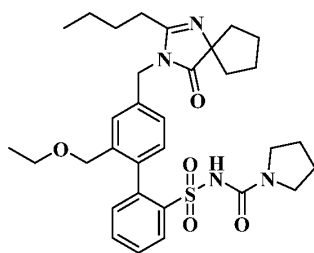
将化合物 **20-2** (30 mg, 0.060 mmol) 溶解在无水四氢呋喃 (2 mL) 中, 加入
 异氰酸乙酯 (86 mg, 1.21 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (39 mg, 0.301 mmol), 加
 热至 70°C 反应 16 小时。减压浓缩, 所得残渣反向 pre-HPLC 色谱法纯化得到实
 5 施例 **93** (9.0 mg, 产率: 25.6%)。

MS m/z (ESI): 569.3[M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H),
 7.17 (s, 1H), 7.11 - 7.00 (m, 3H), 5.94 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.15 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H),
 4.00 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.30 - 3.21 (m, 2H), 2.91 - 2.87 (m, 2H), 2.36 (t, *J* = 7.6 Hz,
 10 2H), 1.93 - 1.79 (m, 6H), 1.72 - 1.65 (m, 2H), 1.56 - 1.48 (m, 2H), 1.33 - 1.24 (m, 2H),
 1.03 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.82 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

实施例 94

N-((4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2'- (乙氧基甲
 15 基) - (1,1'-联苯基) -2-基)磺酰基)吡咯烷-1-甲酰胺



实施例 **94** 的合成方法, 参考实施例 **20** 的合成方法, 以 1-吡咯烷羧酰氯代替
 环丙烷酰氯, 得到实施例 **94** (8.2 mg, 产率: 22.3%)。

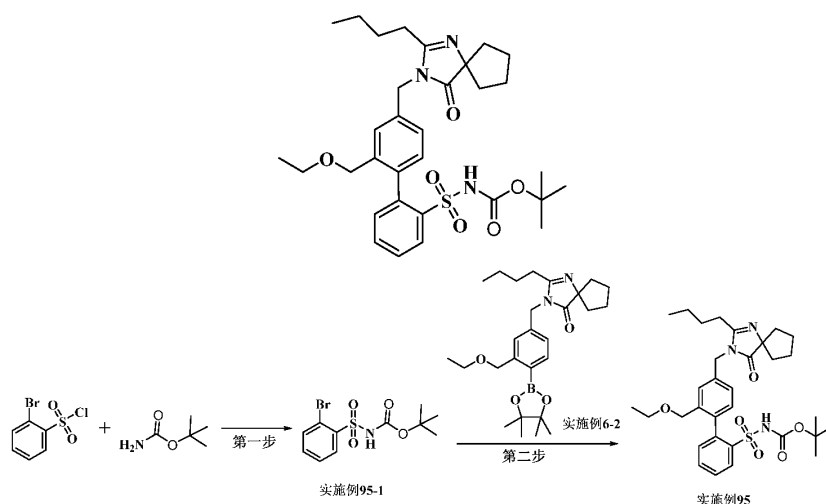
MS m/z (ESI): 595.3 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.14
 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01 - 7.01 (m, 1H), 6.98 - 6.93 (m, 1H), 4.72 (s, 2H),
 4.10 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.29 - 3.25 (m, 2H), 3.11 - 2.78
 (m, 4H), 2.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.91 - 1.82 (m, 6H), 1.72 - 1.61 (m, 6H), 1.58 - 1.50
 (m, 2H), 1.33 - 1.27 (m, 2H), 1.04 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

25

实施例 95

叔丁基((4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-2'- (乙
 氧基甲基) - [1,1'-联苯]-2-基)磺酰基)氨基甲酸酯



第一步

((2-溴苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯的制备

- 5 将氨基甲酸叔丁酯 (26 mg, 2.35 mmol) 溶解在 5 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺 (594 mg, 5.88 mmol) 和 2-溴吡啶-3-磺酰氯 (500 mg, 1.96 mmol), 室温反应 2 小时。加入 50 mL 水, 二氯甲烷萃取 (40 mL×2)。合并有机相, 依次用水 (40 mL)、饱和氯化钠溶液 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯体系) 纯化所得残余物, 得到实施
- 10 例 **95-1** (360 mg, 产率: 45.8%)。

MS m/z (ESI): 336.0 [M+1]⁺.

第二步

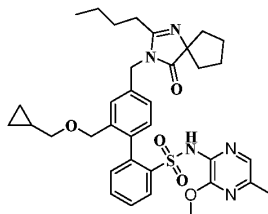
叔丁基 ((4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-2'-((乙氧基甲基) - [1,1'-联苯]-2-基)磺酰基)氨基甲酸酯的制备

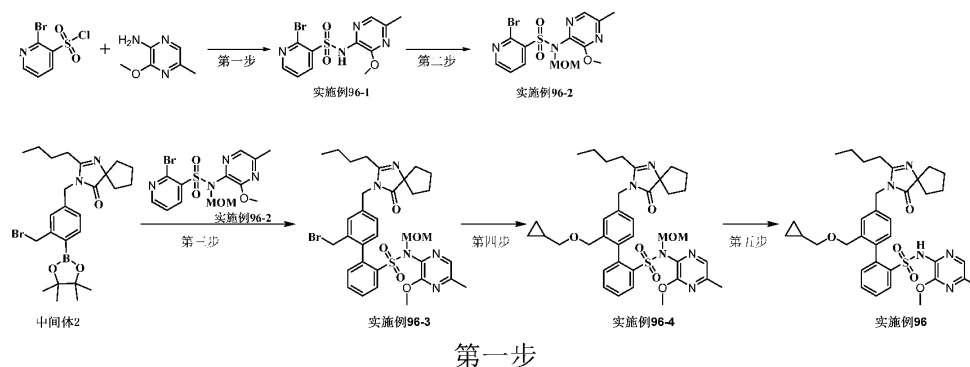
- 15 参考实施例 **6-5** 的合成方法, 以实施例 **95-1** 和实施例 **6-2** 原料, 得到实施 **95** (18 mg, 产率: 29.6%)。

MS m/z (ESI): 598.3 [M+1]⁺.

实施例 96

- 20 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2'-((环丙基甲氧基)甲基)-N-(3-甲氧基)-5-甲基吡嗪-2-基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺





第一步

2-溴-N-(3-甲氧基-5-甲基吡啶-2-基)吡啶-3-磺酰胺的制备

参考实施例 6-3 的合成方法,以 2-溴吡啶-3-磺酰氯和 3-甲氧基-5-甲基吡啶-2-胺原料,得到实施例 96-1 (562mg, 产率: 55.6 %).

MS m/z (ESI): 359.0 [M+1]⁺.

第二步

2-溴-N-(3-甲氧基-5-甲基吡啶-2-基)-N-(甲氧基甲基)吡啶-3-磺酰胺的制备

参考实施例 6-3 的合成方法,以实施例 96-1 和溴甲基甲醚为原料,得到实施例 96-2 (582mg, 产率: 85.6 %).

MS m/z (ESI): 403.0 [M+1]⁺.

第三步

2'-(溴甲基)-4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-N-(3-甲氧基-5-甲基吡啶-2-基)-N-(甲氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

参考实施例 12-1 的合成方法,以实施例 96-2 和中间体 2 为原料,得到实施例 96-3 (380mg, 产率: 65.4 %).

MS m/z (ESI): 698.2 [M+1]⁺.

第四步

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2'-((环丙基甲氧基)甲基)-N-(3-甲氧基)-5-甲基吡啶-2-基)-N-(甲氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

参考实施例 12-2 的合成方法,以实施例 96-3 和环丙基甲醇为原料,得到实施例 96-4 (220mg, 产率: 45.4 %).

MS m/z (ESI): 690.4 [M+1]⁺.

第五步

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2'-((环丙基甲氧基)甲基)-N-(3-甲氧基)-5-甲基吡啶-2-基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

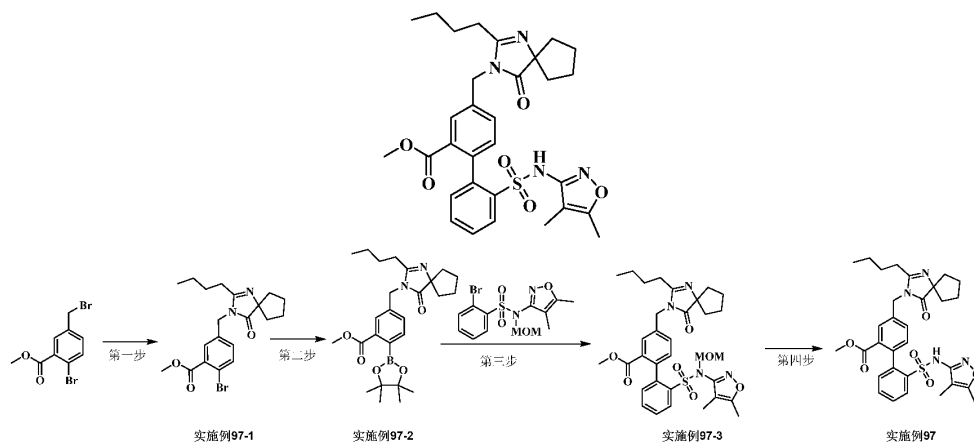
参考实施例 12 的合成方法,以实施例 96-4 为原料,得到实施 96 (22mg, 产率: 15.4 %).

MS m/z (ESI): 646.3 [M+1]⁺.

实施例 97

甲基 4 - ((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-3-基) 甲基) -2' - (N - (4,5-二甲基异恶唑-3-基) -N-(甲氧基甲基)氨磺酰基)-[1,1'-联苯]-2-羧酸酯

5



第一步

2-溴-5-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)苯甲酸甲酯的制备

参考中间体 **2c** 的合成方法, 以 2-溴-5-(溴甲基)苯甲酸甲酯和 2-丁基-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-4-酮原料, 得到实施例 **97-1** (652mg, 产率: 55.6%)。

MS m/z (ESI): 421.0 [M+1]⁺.

第二步

甲基 5 - ((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-3-基) 甲基) -2 - (4,4,5,5-四甲基-1,3- , 2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯甲酸甲酯的制备

参考中间体 **2d** 的合成方法, 以实施例 **97-1** 和联硼酸频那醇酯为原料, 得到实施例 **97-2** (550 mg, 产率: 85.6%)。

MS m/z (ESI): 469.3 [M+1]⁺.

第三步

甲基 4 - ((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-3-基) 甲基) -2' - (N - (4,5-二甲基异恶唑-3-基) -N-(甲氧基甲基)氨磺酰基)-[1,1'-联苯]-2-羧酸酯的制备

参考实施例 **12-1** 的合成方法, 以实施例 **97-2** 为原料, 得到实施例 **97-3** (220 mg, 产率: 35.6%)。

MS m/z (ESI): 637.3 [M+1]⁺.

第四步

甲基 4 - ((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-3-基) 甲基) -2' - (N - (4,5-二甲基异恶唑-3-基) -N-(甲氧基甲基)氨磺酰基)-[1,1'-联苯]-2-羧酸酯的制备

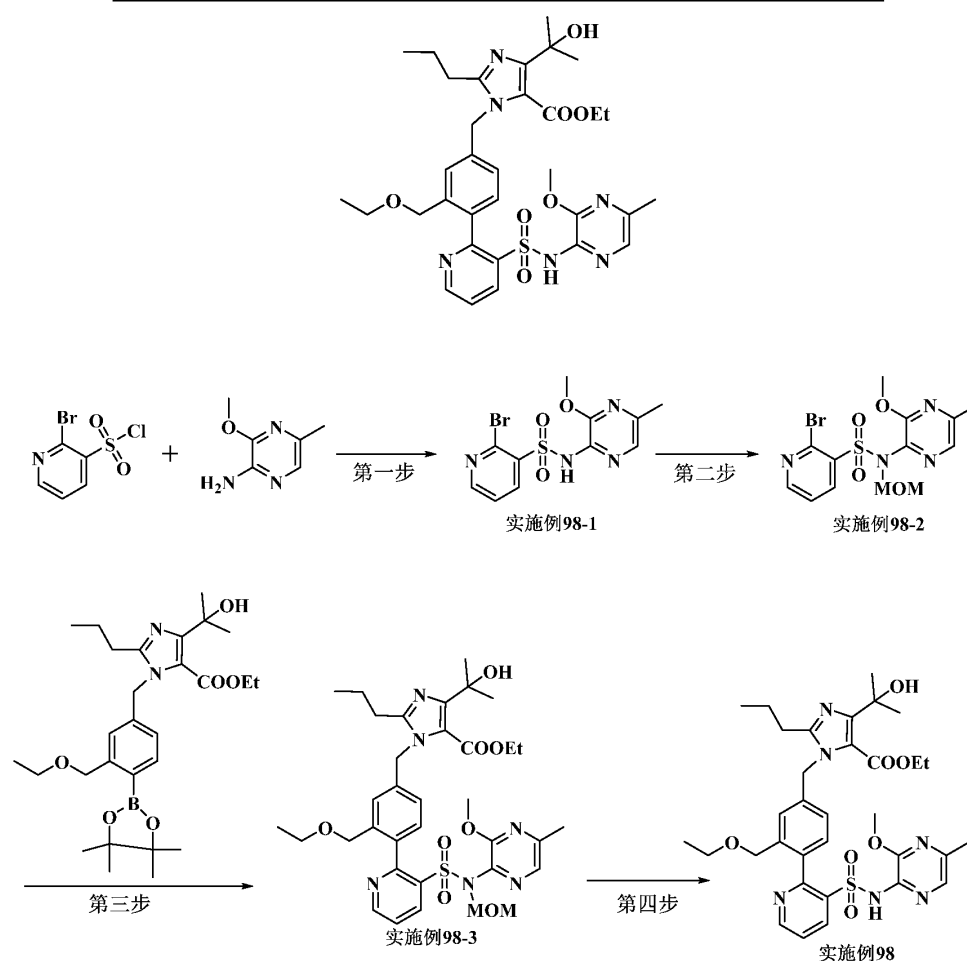
参考实施例 **12** 的合成方法, 以实施例 **97-3** 为原料, 得到实施例 **97** (28 mg, 产率: 22.6%)。

MS m/z (ESI): 593.2 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 6.7, 2.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.31 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.36 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.10 – 1.96 (m, 4H), 1.87 (q, J = 7.2 Hz, 5H), 1.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.52 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.43 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 1.33 – 1.27 (m, 2H), 0.83 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

实施例 98

1- (3- (乙氧基甲基) -4- (3- (N- (3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基) 氨磺酰) 吡啶-2-基) 苄基) -4- (2-羟基丙烷-2-基) -2-丙基-1H-咪唑-5-羧酸乙酯



15

第一步

2-溴-N- (3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基) 吡啶-3-磺酰胺的制备

将 2-溴吡啶-3-磺酰氯 (1.0 g, 3.9 mmol) 溶解在无水二氯甲烷 (20 mL) 和吡啶 (5 mL) 中, 加入 3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-胺 (542 mg, 3.9 mmol), 室温反

应 3 小时。反应液倒入 50 mL 水中,稀盐酸调 pH 至 6,二氯甲烷萃取(50 mL*2)。合并有机相,依次用水(50 mL)、饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,残渣用硅胶柱色谱法纯化得到标题产物实施例 98-1 (1.0 g, 产率: 71.1%)。

5 MS m/z (ESI): 358.9 [M+1]⁺.

第二步

2-溴-N-(3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)-N-(甲氧基甲基)吡啶-3-磺酰胺的制备

10 将 98-1 (1g, 2.78 mmol) 溶解在无水二氯甲烷(10 mL)中,加入吡啶(1ml),冷却至 0°C,缓慢滴加溴甲基甲基醚(365 mg, 2.92 mmol),升至室温反应 2 小时。反应液缓慢倒入 50 mL 水中,二氯甲烷萃取(40 mL*2)。合并有机相,依次用水(40 mL)、饱和氯化钠溶液(40 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,残渣用硅胶柱色谱法纯化得到标题产物实施例 98-2 (1 g, 产率: 89%)。

MS m/z (ESI): 403.0 [M+1]⁺.

15 第三步

2-(4-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2-(乙氧基甲基)苯基)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)吡啶-3-磺酰胺的制备

20 实施例 98-3 的合成方法,参考实施例 6-5 的合成方法,以 98-2 代替 6-4,得到实施例 98-3 (50 mg, 产率: 39.7%)。

MS m/z (ESI): 711.3 [M+1]⁺.

第四步

2-(4-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2-(乙氧基甲基)苯基)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)吡啶-3-磺酰胺的制备

25 实施例 98 的合成方法,参考实施例 6 的合成方法,以 98-3 代替 6-5,得到实施例 98 (20 mg, 产率: 55%)。

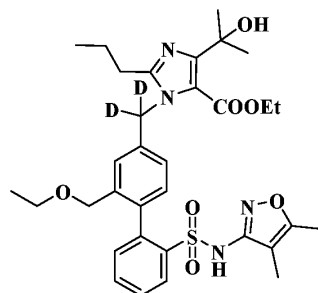
MS m/z (ESI): 667.3 [M+1]⁺

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.11 – 7.02 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.11 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.64 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.98 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.68 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.19 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.98 – 0.92 (m, 5H).

35 实施例 99

乙基 1-((2'-(N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)氮磺酰)-2-(乙氧基甲基)-(1,1'-

联苯基]-4-基) 甲基-d2)-4-(2-羟基丙烷-2-基)-2-丙基-1H-咪唑-5-羧酸乙酯



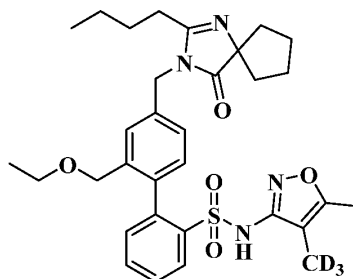
化合物 99 的合成方法参考实施例 1 的合成方法, 得到 **99** (30 mg, 产率: 66%)。

MS m/z (ESI): 641.3 [M+1]⁺

- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.63 (td, J = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.46 (td, J = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 7.30 (q, J = 1.1 Hz, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.70 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 4.31 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 3.58 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.81 (s, 2H), 1.73 (s, 6H), 1.71 (dtd, J = 15.1, 8.0, 7.1 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 8.0 Hz, 3H).

实施例 100

4'-(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]非-1-烯-3-基) 甲基)-2'-(乙氧基甲基)-N-(5-甲基-4-(甲基-d₃) 异恶唑-3-基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



15

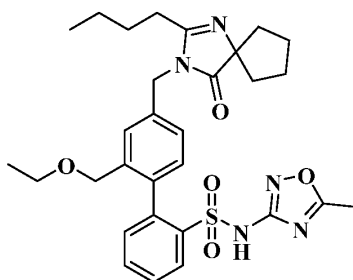
实施例 100 的合成方法, 参考实施例 1 的合成方法, 以 5-甲基-4-(氘代甲基)异恶唑-3-胺代替 4,5-二甲基异恶唑胺, 得到实施例 100 (6.8 mg, 产率: 14.0%)。

MS m/z (ESI): 596.3 [M+1]⁺.

20

实施例 101

4'-(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]非-1-烯-3-基) 甲基)-2'-(乙氧基甲基)-N-(5-甲基-1,2,4-恶二唑-3-基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



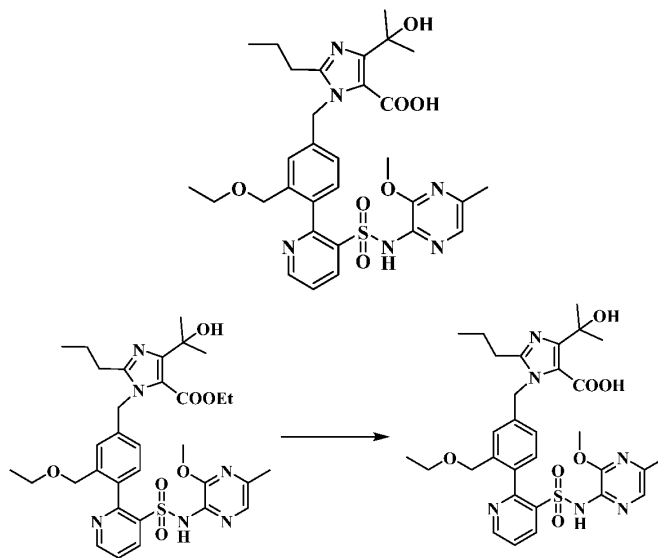
实施例 101 的合成方法, 参考实施例 1 的合成方法, 以 5-甲基-3-氨基-4-氮杂异噁唑代替 4,5-二甲基异恶唑胺, 得到实施例 101 (7.0 mg, 产率: 15.0 %).

MS m/z (ESI): 580.3 $[M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.96 - 7.94 (m, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.94 - 6.91 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.14 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.23 - 3.19 (m, 2H), 2.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.92 - 1.79 (m, 6H), 1.74 - 1.65 (m, 2H), 1.56 - 1.48 (m, 2H), 1.32 - 1.26 (m, 2H), 1.01 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.82 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

实施例 102

1-(3-(乙氧基甲基)-4-(3-(N-(3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)氨磺酰)吡啶-2-基)苄基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)-2-丙基-1H-咪唑-5-羧酸



15

98

102

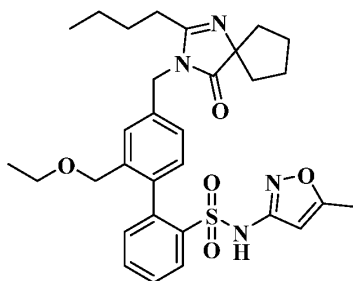
将化合物 98 (100 mg, 0.15 mmol), NaOH (2 M, 1.5 mL) 加入到四氢呋喃 (10 mL) 中。将反应溶液在 25°C 搅拌 4 小时, 加入 1M 的 HCl (10 mL), 再用二氯甲烷 (30 mL * 2) 萃取, 并将合并的萃取物经 Na_2SO_4 干燥, 旋干, 得到的粗品用硅胶柱色谱法纯化得到标题化合物 102 (60 mg, 产率: 63%)。

MS m/z (ESI): 639.3 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94 (s, 1H), 8.79 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.36 (dq, J = 2.1, 1.1 Hz, 1H), 7.05 (dq, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 5.42 (t, J = 1.0 Hz, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.77 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.58 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.51 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.73 (s, 6H), 1.76 – 1.65 (m, 2H), 1.19 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 1.01 (t, J = 8.0 Hz, 3H).

实施例 103

4'- (2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]非-1-烯-3-基) 甲基) -2'- (乙氧基甲基) -N- (5-甲基异恶唑-3-基) -[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



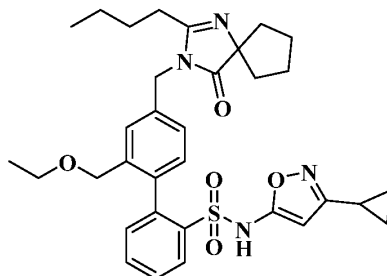
实施例 103 的合成方法, 参考实施例 1 的合成方法, 以 3-氨基-5-甲基异唑代替 4,5-二甲基异恶唑胺, 得到实施例 103 (18.6 mg, 产率: 15.2 %).

MS m/z (ESI): 579.3 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.22 (br s, 1H), 7.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 7.07 - 7.02 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.07 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.28 - 3.16 (m, 2H), 2.35 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.92 - 1.79 (m, 6H), 1.76 - 1.65 (m, 2H), 1.54 - 1.47 (m, 2H), 1.32 - 1.24 (m, 2H), 1.01 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.81 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

实施例 104

4'- (2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]非-1-烯-3-基) 甲基) -N- (3-环丙基异恶唑-5-基) -2'- (乙氧基甲基) -[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



实施例 104 的合成方法, 参考实施例 1 的合成方法, 以(3-环丙基异恶唑-5-

基)胺代替 4,5-二甲基异恶唑胺, 得到实施例 104 (18.4 mg, 产率: 15.2%)。

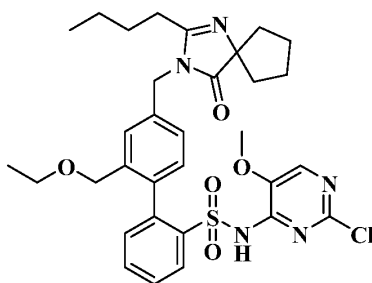
MS m/z (ESI): 605.3 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.03 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.27 - 3.21 (m, 2H), 2.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 6H), 1.83 - 1.79 (m, 1H), 1.75 - 1.68 (m, 2H), 1.55 - 1.47 (m, 2H), 1.31 - 1.24 (m, 2H), 1.01 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.95 - 0.90 (m, 2H), 0.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.66 - 0.60 (m, 2H).

10

实施例 105

4'- (2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]非-1-烯-3-基) 甲基) -N- (2-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基) -2'- (乙氧基甲基) -[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



实施例 105 的合成方法, 参考实施例 1 的合成方法, 以 2-氯-4-氨基-5-甲氧基嘧啶代替 4,5-二甲基异恶唑胺, 得到实施例 105 (26.6 mg, 产率: 21.4%)。

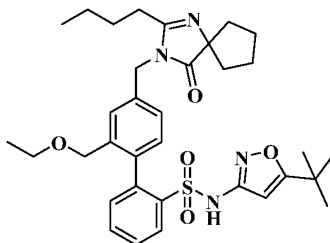
MS m/z (ESI): 640.2 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 2H), 7.02 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.24 - 3.16 (m, 3H), 2.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.92 - 1.82 (s, 6H), 1.76 - 1.66 (m, 2H), 1.55 - 1.47 (m, 2H), 1.32 - 1.24 (m, 2H), 1.00 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

25

实施例 106

N- (5- (叔丁基) 异恶唑-3-基) -4'- (2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]非-1-烯-3-基) 甲基) -2'- (乙氧基甲基) - (1,1'-联苯基) -2-磺酰胺



化合物 106 的合成方法参考实施例 1 的合成方法, 得到 106 (62 mg, 产率: 66%)。

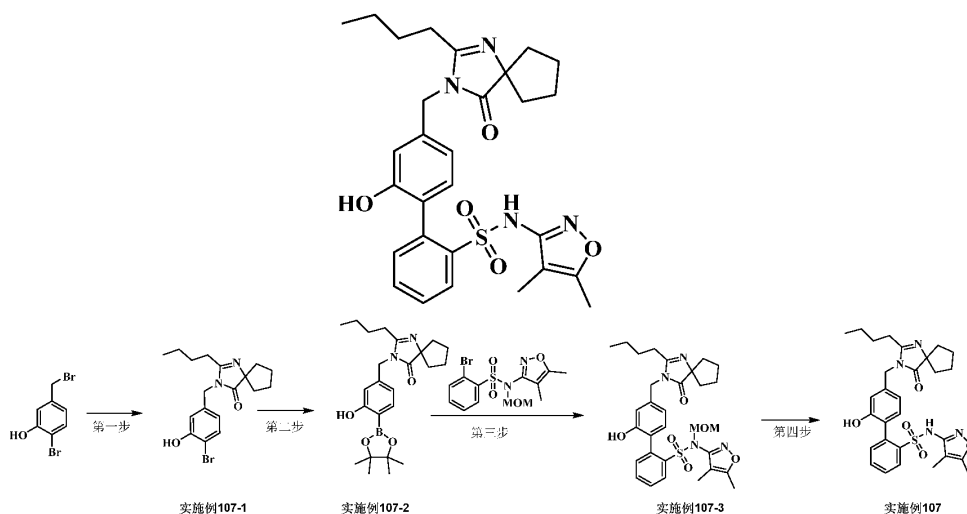
MS m/z (ESI): 621.3 [M+1]⁺

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.23 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 2H), 7.33 – 7.11 (m, 3H), 7.03 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 5.68 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.09 – 3.96 (m, 2H), 3.25 – 3.16 (m, 2H), 2.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.85 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 1.70 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 1.50 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.31 – 1.25 (m, 2H), 1.20 (s, 9H), 1.00 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.80 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

实施例 107

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-2'-羟基-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

10



第一步

3-(4-溴-3-羟基苄基)-2-丁基-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-4-酮制备

参考中间体 **2c** 的合成方法, 以 2-溴-5-(溴甲基)苯酚和 2-丁基-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-4-酮原料, 得到实施例 **107-1** (343mg, 产率: 45.3 %).

MS m/z (ESI): 379.1 $[\text{M}+1]^+$.

第二步

2-丁基-3-(3-羟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄基)-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-4-酮的制备

20

参考中间体 **2d** 的合成方法, 以实施例 **107-1** 和联硼酸频那醇酯为原料, 得到实施例 **107-2** (252 mg, 产率: 65.6 %).

MS m/z (ESI): 427.3 $[\text{M}+1]^+$.

第三步

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-2'-羟基-N-(甲氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

25

参考实施例 12-1 的合成方法,以实施例 107-2 为原料,得到实施例 107-3(120 mg, 产率: 45.6 %).

MS m/z (ESI): 595.3 [M+1]⁺.

第四步

- 5 4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-2'-羟基-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

参考实施例 12 的合成方法,以实施例 107-3 为原料,得到实施例 107(21 mg, 产率: 24.6 %).

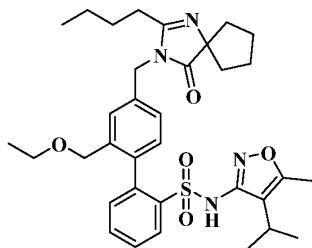
MS m/z (ESI): 551.2 [M+1]⁺.

- 10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.24 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.49 (dt, J = 26.6, 7.1 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 39.8 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 2.28 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.79 (d, J = 6.9 Hz, 5H), 1.71 - 1.54 (m, 5H), 1.46 (dt, J = 15.2, 7.6 Hz, 2H), 1.29 - 1.17 (m, 3H), 0.77 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

15

实施例 108

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2'-(乙氧基甲基)-N-
(4-异丙基-5-甲基异恶唑-3-基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



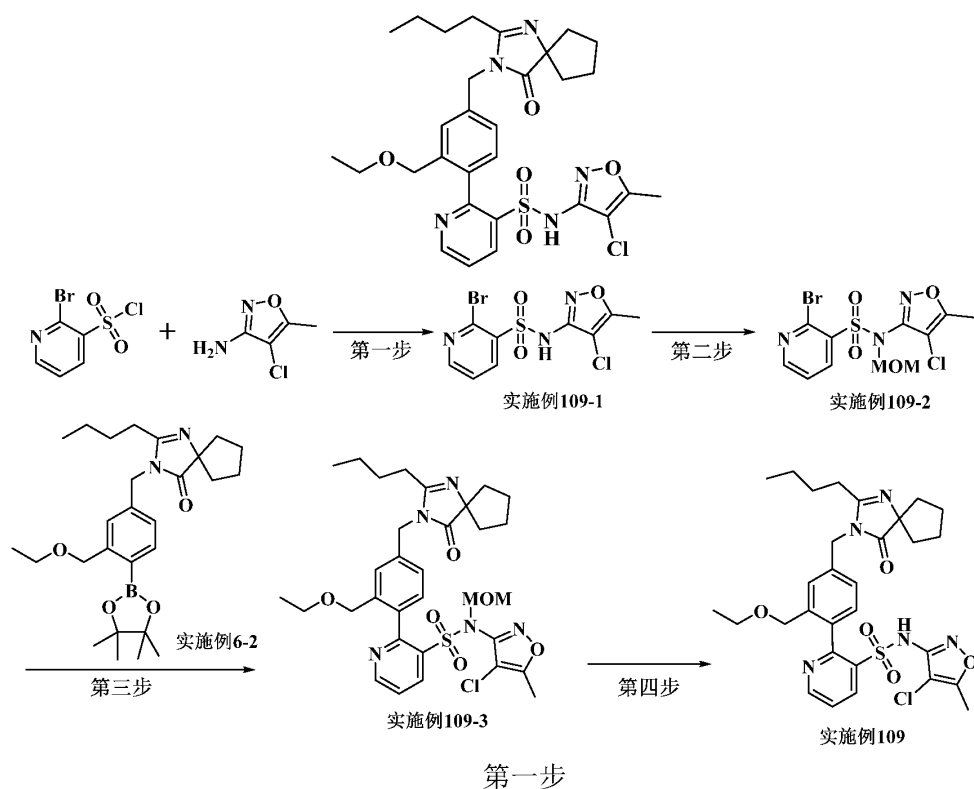
- 20 实施例 108 的合成方法,参考实施例 1 的合成方法,以 4-异丙基-5-甲基异恶唑-3-胺代替 4,5-二甲基异恶唑胺,得到实施例 108 (3.5 mg, 产率: 5.4 %).

MS m/z (ESI): 621.3[M+1]⁺.

- 25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 - 6.86 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.03 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.22 - 3.17 (m, 2H), 2.37 - 2.33 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.89 - 1.81 (m, 6H), 1.72 - 1.65 (m, 2H), 1.55 - 1.49 (m, 2H), 1.33 - 1.27 (m, 2H), 1.07 - 1.00 (m, 9H), 0.83 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

实施例 109

- 30 2-(4-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2-(乙氧基甲基)苯基)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)吡啶-3-磺酰胺



2-溴-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)吡啶-3-磺酰胺的制备

5 将 2-溴吡啶-3-磺酰氯 (1.0 g, 4.72 mmol) 溶解在无水二氯甲烷 (20 mL) 和吡啶 (5 mL) 中, 加入 4-氯-5-甲基异恶唑-3-胺 (625 mg, 4.72 mmol), 室温反应 3 小时。反应液倒入 50 mL 水中, 稀盐酸调 pH 至 6, 二氯甲烷萃取 (50 mL*2)。合并有机相, 依次用水 (50 mL)、饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题产物实施例 109-1 (1.0 g, 产率: 55.1%)。

MS m/z (ESI): 351.9 [M+1]⁺。

第二步

2-溴-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)吡啶-3-磺酰胺的制备

15 将 2-溴-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)吡啶-3-磺酰胺 (600 mg, 1.95 mmol) 溶解在无水二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入吡啶 (770 mg, 9.74 mmol), 冷却至 0℃, 缓慢滴加溴甲基甲基醚 (365 mg, 2.92 mmol), 升至室温反应 2 小时。反应液缓慢倒入 50 mL 水中, 二氯甲烷萃取 (40 mL*2)。合并有机相, 依次用水 (40 mL)、饱和氯化钠溶液 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法纯化得到标题产物实施例 109-2 (500 mg, 产率: 72.9%)。

20 MS m/z (ESI): 395.9 [M+1]⁺。

第三步

2- (4- ((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]非-1-烯-3-基) 甲基) -2- (乙氧基甲基) 苯基) -N- (4-氯-5-甲基异恶唑-3-基) -N- (甲氧基甲基) 吡啶-3-磺酰胺的制备

5 实施例 109-3 的合成方法, 参考实施例 6-5 的合成方法, 以 109-2 代替 6-4, 得到实施例 109-3 (40 mg, 产率: 35.7%)。

MS m/z (ESI): 658.2 [M+1]⁺.

第四步

2- (4- ((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]非-1-烯-3-基) 甲基) -2- (乙氧基甲基) 苯基) -N- (4-氯-5-甲基异恶唑-3-基) 吡啶-3-磺酰胺的制备

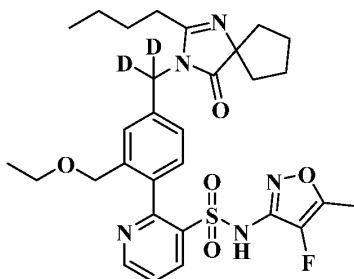
10 实施例 109 的合成方法, 参考实施例 6 的合成方法, 以 109-3 代替 6-5, 得到实施例 109 (18.1 mg, 产率: 48.2%)。

MS m/z (ESI): 614.2 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.72 - 8.66 (m, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H),
15 4.75 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.25 - 3.19 (m, 2H), 2.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.93 - 1.79 (m, 6H), 1.74 - 1.67 (m, 2H), 1.57 - 1.50 (m, 2H), 1.33 - 1.27 (m, 2H), 1.00 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

实施例 110

20 2- (4- ((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]非-1-烯-3-基) 甲基-*d*₂) -2- (乙氧基甲基) 苯基) -N- (4-氟-5-甲基异恶唑-3-基) 吡啶-3-磺酰胺



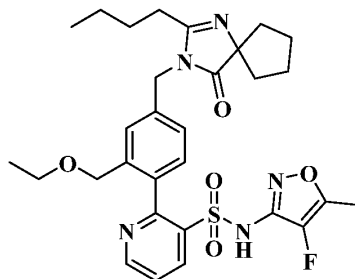
实施例 110 的合成方法, 参考实施例 1 的合成方法, 以 4-氟-5-甲基异恶唑胺代替 4,5-二甲基异恶唑胺, 得到实施例 110 (19 mg, 产率: 50.3%)。

25 MS m/z (ESI): 600.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.79 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.05 (dt, *J* = 42.2, 21.0 Hz, 3H), 4.09 (s, 2H), 3.22 (dd, *J* = 13.9, 7.0 Hz, 2H), 2.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.87 (s, 6H), 1.71 (s, 2H), 1.52 (dt, *J* = 15.2, 7.5 Hz, 2H), 1.30 (dt, *J* = 14.7, 7.4 Hz, 2H), 0.99
30 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.83 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

实施例 111

(2-(4-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2-(乙氧基甲基)苯基)-N-(4-氟-5-甲基异恶唑-3-基)吡啶-3-磺酰胺



5 实施例 111 的合成方法, 参考实施例 1 的合成方法, 以 4-氟-5-甲基异恶唑胺代替 4,5-二甲基异恶唑胺, 得到实施例 111 (29 mg, 产率: 55.6%)。

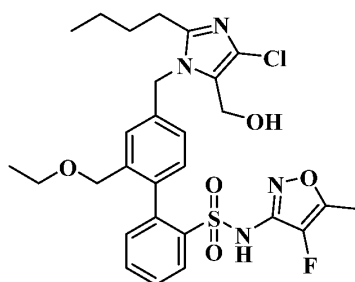
MS m/z (ESI): 598.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (s, 1H), 8.79 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.54 (q, J = 1.1 Hz, 1H), 7.50
10 - 7.43 (m, 2H), 5.00 (t, J = 1.0 Hz, 2H), 4.77 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 3.58 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.30 (s, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 6H), 1.99 - 1.89 (m, 2H), 1.60 (p, J = 7.1 Hz, 2H), 1.40 (dtd, J = 15.1, 7.9, 6.9 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 8.0 Hz, 3H).

15

实施例 112

4'-(2-丁基-4-氯-5-(羟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)-2'-(乙氧基甲基)-N-(4-氟-5-甲基异恶唑-3-基)-(1,1'-联苯基)-2-磺酰胺



20 实施例 112 的合成方法, 参考实施例 1 的合成方法, 以 4-氟-5-甲基异恶唑胺代替 4,5-二甲基异恶唑胺, 得到实施例 112 (25 mg, 产率: 52.6%)。

MS m/z (ESI): 591.2 [M+1]

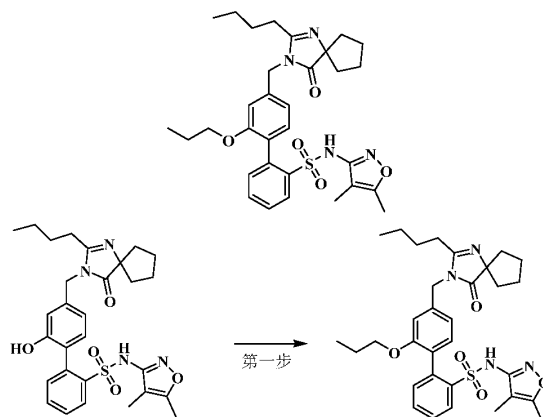
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.63 (td, J = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.46 (td, J = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 7.31 (dq, J = 1.8, 1.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.00 (dt, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H),

5.09 (t, J = 1.0 Hz, 2H), 4.77 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.70 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.58 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.30 (s, 2H), 1.73 – 1.63 (m, 2H), 1.57 – 1.46 (m, 2H), 1.19 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 8.0 Hz, 3H).

5

实施例 113

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-2'-丙氧基-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



实施例107

实施例113

10 实施例 107 (100 mg, 0.18 mmol), 碳酸钾 (45 mg, 0.36mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 后将溴丙烷 (44 mg, 0.36 mmol) 加入反应液, 反应液于室温条件下搅拌 2 h。饱和的食盐水(10 mL)加入反应液液, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。有机相合并, 干燥后浓缩经纯化得到实施例 113 (52 mg, 产率:49.1%)。

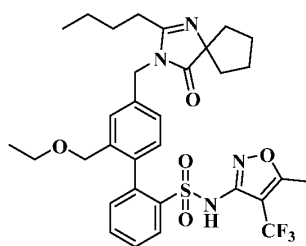
MS m/z (ESI): 593.3 [M+1]⁺.

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.86 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.63 – 7.15 (m, 2H), 7.20 – 6.91 (m, 2H), 6.75 – 6.45 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.75 (dd, J = 36.1, 7.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.29 (dd, J = 25.0, 17.5 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.78 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.62 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.46 (dt, J = 15.2, 7.5 Hz, 2H), 1.22 (ddd, J = 20.5, 14.1, 6.6 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.76 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

20

实施例 114

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2'-((乙氧基甲基)-N-(5-甲基-4-(三氟甲基)异恶唑-3-基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



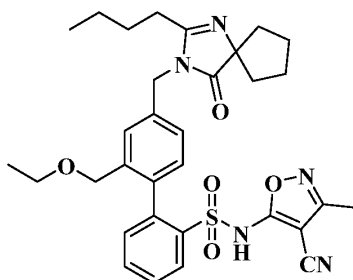
实施例 114 的合成方法, 参考实施例 1 的合成方法, 以 5-甲基-4-(三氟甲基)异恶唑-3-胺代替 4,5-二甲基异恶唑胺, 得到实施例 114 (12.5 mg, 产率: 8.6%)。

MS m/z (ESI): 647.2 $[M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.00 - 7.98 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.94 - 6.91 (m, 1H), 6.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.08 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.23 - 3.18 (m, 2H), 2.37 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.91 - 1.82 (m, 6H), 1.72 - 1.66 (m, 2H), 1.57 - 1.50 (m, 2H), 1.34 - 1.28 (m, 2H), 1.02 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

实施例 115

4'-(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-N-(4-氰基-3-甲基异恶唑-5-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



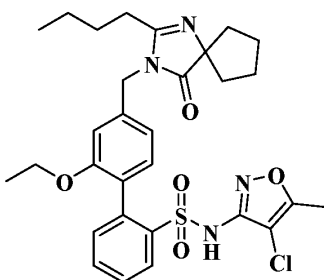
实施例 115 的合成方法, 参考实施例 1 的合成方法, 以 5-氨基-3-甲基异恶唑-4-碳腈代替 4,5-二甲基异恶唑胺, 得到实施例 115 (5.1 mg, 产率: 6.6%)。

MS m/z (ESI): 604.2 $[M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.02 - 7.99 (m, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.07 - 7.05 (m, 1H), 7.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.08 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 2H), 2.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.91 - 1.82 (m, 6H), 1.73 - 1.66 (m, 2H), 1.55 - 1.48 (m, 2H), 1.32 - 1.24 (m, 2H), 1.02 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.83 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

实施例 116

4'-(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



实施例 116 的合成方法, 参考实施例 113 的合成方法, 以碘乙烷代替碘丙烷, 得到实施例 116 (27.0 mg, 产率: 34.5 %).

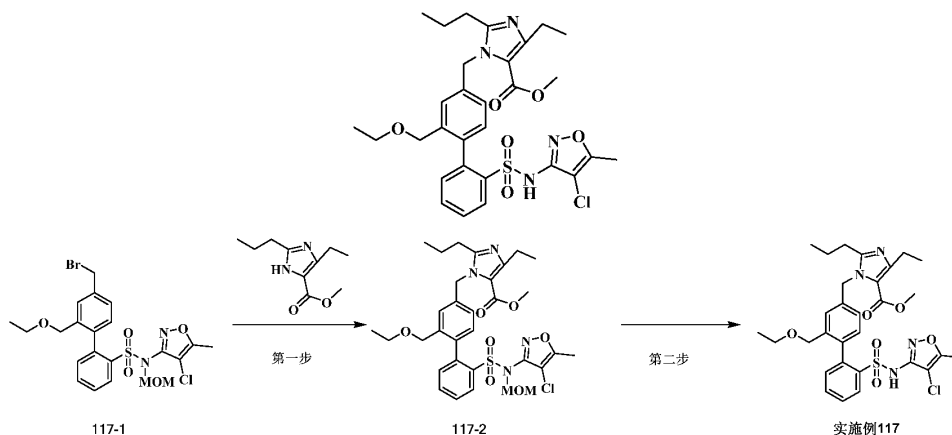
MS m/z (ESI): 599.0 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.91 (br s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 7.20 - 6.97 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.79 - 3.72 (m, 1H), 2.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.92 - 1.82 (m, 6H), 1.71 - 1.65 (m, 2H), 1.56 - 1.49 (m, 2H), 1.33 - 1.27 (m, 2H), 1.01 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

10

实施例 117

甲基 1-((2'-((N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)氨磺酰)-2-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲基)-4-乙基-2-丙基-1H-咪唑-5-羧酸酯



15

将实施例 117-1 (300 mg, 0.55 mmol) (制备方法参照 WO2010114801A1) 溶于乙腈 (15 mL) 中, 加入 4-乙基-2-丙基-1H-咪唑-5-羧酸甲酯 (108 mg, 0.55 mmol) 和碳酸钾 (160 mg, 1.1 mmol), 反应液加热回流 6 h。反应液浓缩, 粗品经反相 HPLC 制备得到实施例 117-2 (300 mg, 产率: 82.5%)。

MS m/z (ESI): 659.2 [M+1]⁺.

20

第二步

甲基 1-((2'-((N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)氨磺酰)-2-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲基)-4-乙基-2-丙基-1H-咪唑-5-羧酸酯的制备

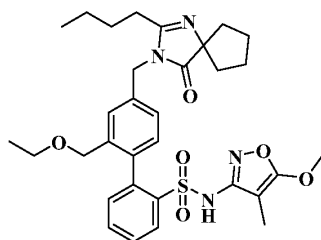
将实施例 117-2 (300 mg, 0.46 mmol) 溶于 4M 的 HCl/dioxane (5 mL) 中, 反应液加热到 70 度 2 h。反应液浓缩, 粗品经反相 HPLC 制备得到实施例 117 (200 mg, 产率: 71.4%)。

MS m/z (ESI): 615.2 [M+1]⁺.

- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 2H), 7.46 (td, J = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 7.30 (dq, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.00 (dq, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 5.43 (t, J = 1.0 Hz, 2H), 4.70 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.58 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 2.99 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.29 (s, 2H), 1.71 (dtd, J = 15.1, 8.0, 7.1 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 8.0 Hz, 3H).

实施例 118

4'-(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-2'-(乙氧基甲基)-N-(5-甲氧基-4-甲基异恶唑-3-基)-(1,1'-联苯基)-2-磺酰胺



15

实施例 118 的合成方法, 参考实施例 1 的合成方法, 以 5-甲氧基-4-甲基异恶唑-3-胺代替 4,5-二甲基异恶唑胺, 得到实施例 118 (11.5 mg, 产率: 8.3%)。

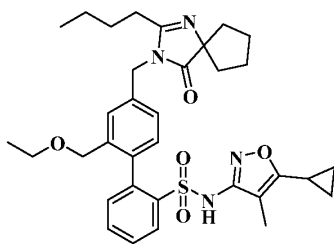
MS m/z (ESI): 609.3 [M+1]⁺.

- 20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 - 7.96 (m, 1H), 7.38 - 7.36 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.03 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.25 - 3.17 (m, 2H), 2.35 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.90 - 1.81 (m, 6H), 1.72 - 1.66 (m, 2H), 1.54 - 1.48 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.32 - 1.26 (m, 2H), 1.01 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.83 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

25

实施例 119

4'-(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-N-(5-环丙基-4-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



实施例 119 的合成方法, 参考实施例 1 的合成方法, 以 5-环丙基-4-甲基异恶唑-3-胺代替 4,5-二甲基异恶唑胺, 得到实施例 119 (13.2 mg, 产率: 9.6%)。

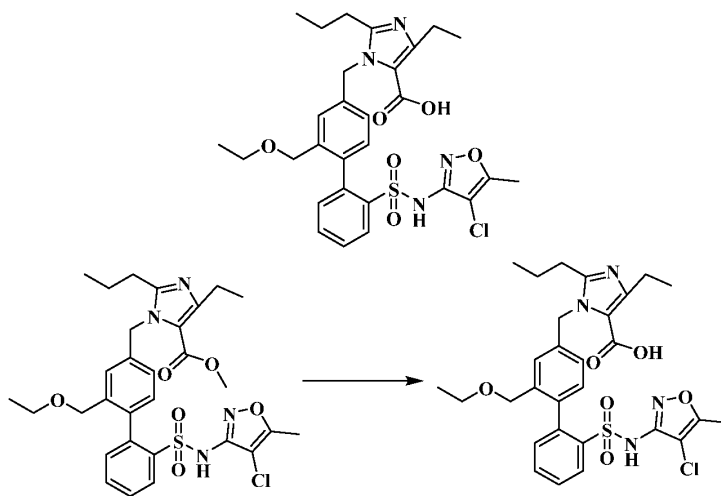
MS m/z (ESI): 619.3 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 - 7.99 (m, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 6.95 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.00 - 3.91 (m, 2H), 3.22 - 3.17 (m, 2H), 2.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.92 - 1.81 (m, 8H), 1.74 - 1.65 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.55 - 1.51 (m, 2H), 1.32 - 1.27 (m, 2H), 1.01 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.89 - 0.86 (m, 2H), 0.83 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.77 - 0.74 (m, 2H).

10

实施例 120

甲基 1-((2'-(N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)氨基磺酰)-2-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲基)-4-乙基-2-丙基-1H-咪唑-5-羧酸



实施例117

实施例120

15

将化合物 117 (100 mg, 0.16 mmol), NaOH (2 M, 1.5 mL) 加入到四氢呋喃 (10 mL) 中。将反应溶液在 25°C 搅拌 4 小时, 加入 1M 的 HCl (10ml), 再用二氯甲烷 (30ml*2) 萃取, 并将合并的萃取物经 Na₂SO₄ 干燥, 旋干, 得到的粗品用硅胶柱色谱法纯化得到标题化合物 120 (60 mg, 产率: 61%)。

MS m/z (ESI): 601.2 [M+1]⁺

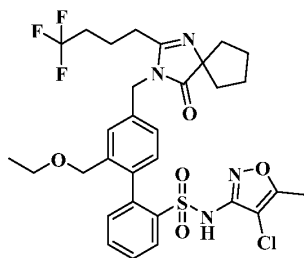
20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.26 (dd, *J* = 7.4, 1.4

Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.63 (td, J = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.46 (td, J = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 7.31 (dq, J = 1.8, 1.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.00 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 5.42 (t, J = 1.0 Hz, 2H), 4.70 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 3.58 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 2.96 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.29 (s, 2H), 1.71 (dtd, J = 15.1, 8.0, 7.1 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 8.0 Hz, 3H).

实施例 121

N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-4'-(4-氧基-2-(4,4,4-三氟丁基)-1,3-二氮螺环[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



10

实施例 121 的合成方法, 参考实施例 1 的合成方法, 以 4-氯-5-甲基异恶唑胺代替 4,5-二甲基异恶唑胺, 得到实施例 121 (27 mg, 产率: 51.5%)。

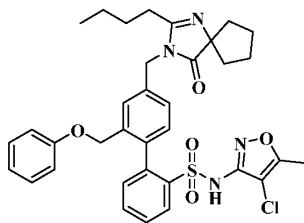
MS: m/z (ESI): 667.2 [M+1]⁺

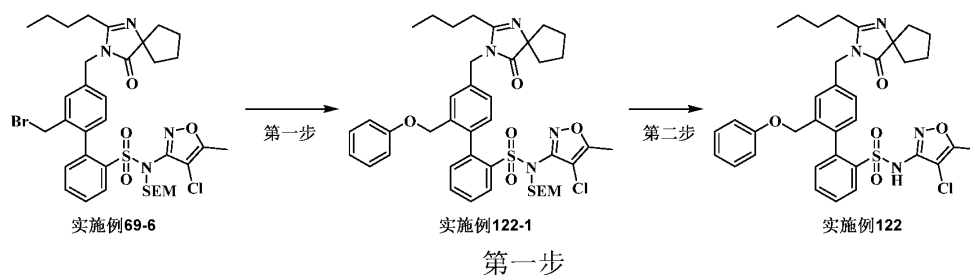
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.63 (td, J = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.33 (dq, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.00 (t, J = 1.0 Hz, 2H), 4.70 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 3.58 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.34 (qt, J = 9.0, 7.1 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.11 – 2.00 (m, 6H), 1.99 – 1.89 (m, 2H), 1.74 (p, J = 7.1 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 8.0 Hz, 3H).

20

实施例 122

4'-(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]非-1-烯-3-基)甲基)-N-(4-氯-5-甲基异恶唑-3-基)-2'-(苯氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺





第一步

4'- (2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]非-1-烯-3-基) 甲基) -N- (4-氯-5-甲基异恶唑-3-基) -2'- (苯氧基甲基) -N- ((2- (三甲基硅基) 乙氧基) 甲基) -[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

将化合物 69-6 (60 mg, 0.077 mmol) 溶解在无水乙腈 (3 mL) 中, 加入苯酚 (22 mg, 0.231 mmol) 和碳酸铯 (75 mg, 0.231 mmol), 加热至 50℃ 反应 2 小时。反应液倒入 30 mL 水中, 乙酸乙酯萃取 (30 mL*2)。合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法纯化得到标题产物 **122-1** (60 mg, 产率: 98.3 %)。

MS: m/z (ESI): 791.3 [M+1]

第二步

4'- (2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.4]非-1-烯-3-基) 甲基) -N- (4-氯-5-甲基异恶唑-3-基) -2'- (苯氧基甲基) -[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

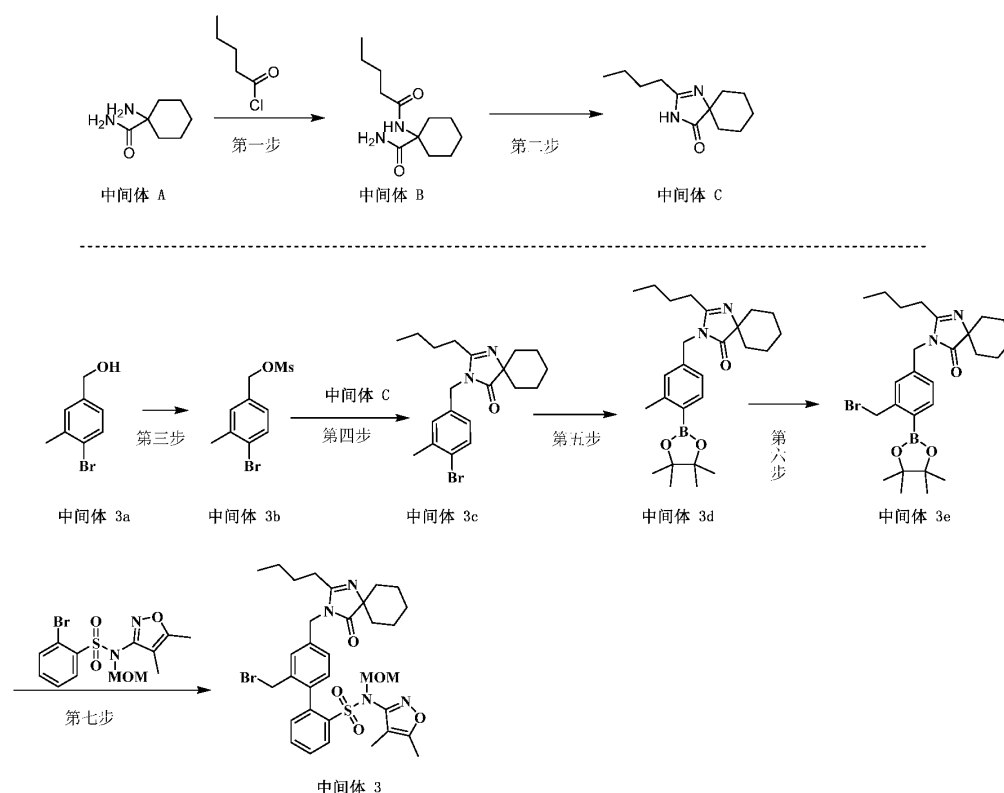
化合物 **122** 的合成方法, 参考实施例 **12** 的合成方法, 以化合物 **122-1** 为原料, 得到标题化合物实施例 **122** (30.3 mg, 产率: 60.1 %)。

MS m/z (ESI): 661.2[M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.70 (br s, 1H), 8.01 - 7.99 (m, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.20 - 7.15 (m, 3H), 7.09 - 7.00 (m, 3H), 6.88 - 6.84 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.73 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.51 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.90 - 1.79 (m, 6H), 1.68 - 1.61 (m, 2H), 1.52 - 1.45 (m, 2H), 1.29 - 1.24 (m, 2H), 0.82 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

中间体 3

2'- (溴甲基) -4'- (2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.5]dec-1-烯-3-基) 甲基) -N- (4,5-二甲基异恶唑-3-基) -N- (甲氧基甲基) -[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



第一步 1-五胺基环己烷-1-甲酰胺的制备

- 冰浴下向 1-氨基-环己烷甲酰胺(8.0 g, 56 mmol)的二氯甲烷(200 mL)溶液中加入戊酰氯(7.2 g, 60 mmol)和三乙胺(17 mL, 120 mmol), 反应于冰浴下继续搅拌 1 小时。待反应完成后, 加入 50 mL 水, 并用 DCM (80 mL×3) 萃取。有机层用 MgSO_4 干燥。过滤后, 在减压下除去溶剂。得到目标产物 1-五胺基环己烷-1-甲酰胺(12 g, 产率: 94.3%)。

MS m/z (ESI): 227.1 $[\text{M}+1]^+$.

- 10 第二步 2-丁基-1,3-二氮杂螺环-[4,5]癸-1-烯-4 酮的制备

向中间体 B (12.0 g, 53 mmol) 的甲醇 (80 mL) 溶液中慢慢加入氢氧化钠 (10 M, 50 ml), 反应于 60℃ 下搅拌 3 小时。待反应结束后, 加水(30 mL)和二氯甲烷(60 mL×3)萃取。合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系) 得到目标产物中间体 C(8 g, 产率: 70.2%)。

- 15 MS m/z (ESI): 209.1 $[\text{M}+1]^+$.

第三步 4-溴-3-甲基苄基甲磺酸酯的制备

将(4-溴-3-甲基苄基)甲醇(2.0 g, 10.0 mmol)和三乙胺(1.4 g, 11.0 mmol)溶解于二氯甲烷(5 mL),冰浴下加入甲基磺酰氯(1.24 g, 11.0 mmol),室温下搅拌1小时。加水和二氯甲烷(20 mL×3)萃取。合并有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系)得到目标产物4-溴-3-甲基苄基甲磺酸酯(2.6 g, 产率: 93.5%)。

MS m/z (ESI): 278.9 [M+1]⁺.

第四步 3-(4-溴-3-甲基苄基)-2-丁基-1,3-二氮杂螺[4.5]癸-1-烯-4-酮的制备

冰浴下向中间体 3b (2.0 g, 7.2 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中加入氢化钠 (0.34 g, 8.6 mmol), 反应于冰浴下搅拌1小时。加入2-丁基-1,3-二氮杂螺[4.5]癸-1-烯-4-酮(1.7 g, 8.2 mmol), 反应液于室温下搅拌1小时。加水和二氯甲烷(20 mL×3)萃取。合并有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系)得到目标产物3-(4-溴-3-甲基苄基)-2-丁基-1,3-二氮杂螺[4.5]癸-1-烯-4-酮(2.3 g, 产率: 82.1%)。

MS m/z (ESI): 391.1 [M+1]⁺.

第五步 2-丁基-3-(3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄基)-1,3-二氮杂螺[4.5]癸-1-烯-4-酮的制备

将中间体 3c (2.07 g, 5.3 mmol), 联硼酸频那醇酯 (1.6 g, 6.4 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(42 mg, 0.05 mmol) 和醋酸钾(1.1 g, 10.6 mmol)溶解于二氧六环(35 mL), 反应液于氮气保护下 80℃ 搅拌16小时。加水和二氯甲烷(50 mL×2)萃取。合并有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系)得到目标产物2-丁基-3-(3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄基)-1,3-二氮杂螺[4.5]癸-1-烯-4-酮 (1.8 g, 产率: 77.6%)。

MS m/z (ESI): 439.3 [M+1]⁺.

第六步 3-(3-(溴甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苄基)-2-丁基-1,3-二氮杂螺[4.5]癸-1-烯-4-酮的制备

冰浴下,向中间体 3d (1.55 g, 3.5 mmol)的乙腈(5 mL)溶液中加入 N-溴代丁二酰亚胺 (0.75 g, 4.2 mmol), 反应液于室温下搅拌1小时。加水和二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合并有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系)得到目标产物3-(3-(溴甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苄基)-2-丁基-1,3-二氮杂螺[4.5]癸-1-烯-4-酮 (1.62 g, 产率: 88.5%)。

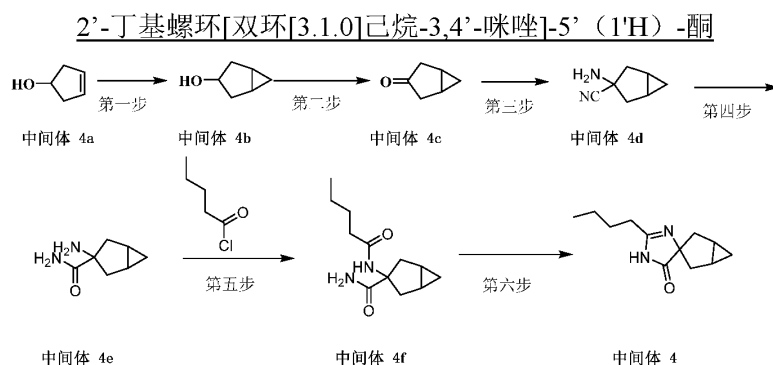
MS m/z (ESI): 517.2 [M+1]⁺.

第七步 2'-(溴甲基)-4'-(((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.5]癸-1-烯-3-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

- 5 将中间体 3e (100 mg, 0.19 mmol), (2-(N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)氨磺酰基)苯基)硼酸(75 mg, 0.2 mmol) (制备方法参考 WO2010135350A2), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(16 mg, 0.02 mmol)和碳酸铯(291 mg, 0.9 mmol)溶于二氧六环(4 mL)和水(1 mL)中, 反应液于 100℃微波搅拌 1 小时。加水 and 二氯甲烷(20 mL×3)萃取。合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系) 得到中间体 3 (110 mg, 产率: 83%)。
- 10

MS m/z (ESI): 685.2 [M+1]⁺.

中间体 4



15

第一步 双环[3.1.0]己烷-3-醇的制备

- 冰浴下, 在氮气保护下将环戊-3-烯-1-醇(2 g, 24 mmol)溶解于 200 mL 二氯甲烷, 加入二乙基锌(5.9 g, 48 mmol)和二碘甲烷(12.7 mL, 48 mmol), 反应于冰浴下搅拌 3 小时。反应完成后, 加入 50 mL 水, 并用 DCM(80 mL×3) 萃取。有机层用 MgSO₄ 干燥。过滤后, 在减压下除去溶剂。得到目标产物
- 20 中间体 4b (2 g, 产率: 86%)。

MS m/z (ESI): 99.1 [M+1]⁺.

第二步 双环[3.1.0]己烷-3-酮的制备

- 将中间体 4b (2.0 g, 20 mmol) 溶解于二氯甲烷 (40 mL), 慢慢加入戴斯-马丁 (10 g, 24 mmol), 反应于 20 度下搅拌 3 小时。加水(30 mL)和二氯
- 25 甲烷(30 mL×3)萃取。合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱纯化(石

油醚/乙酸乙酯体系) 得到目标产物中间体 4c (1.7 g, 产率: 87%)。

MS m/z (ESI): 97.1 [M+1]⁺.

第三步 3-氨基双环[3.1.0]己烷-3-碳腈的制备

将中间体 4c (1.7 g, 17.7 mmol)和氯化铵(1.42 g, 26.5 mmol)溶解于 DMF(5
5 mL)和水(25 mL), 冰浴下加入氰化钾(1.73 g, 26.5 mmol), 反应液于室温下
搅拌 2 小时。加水 and 二氯甲烷(20 mL×3)萃取。合并有机层, 无水硫酸钠干
燥, 过滤, 浓缩, 柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系)得到目标产物中间体 4d(1.5
g, 产率: 69.4%)。

MS m/z (ESI): 123.1 [M+1]⁺.

10 第四步 3-氨基双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺的制备

冰浴下,向中间体 4d (1.5 g, 12.3 mmol) 的二氯甲烷 (15 mL)溶液中加入
硫酸 (5 mL), 反应液于冰浴下搅拌 3 小时。加水 and 二氯甲烷(20 mL×3)
萃取。合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱纯化(石油醚/乙酸乙
酯体系) 得到目标产物中间体 4e (1.6 g, 产率: 93%)。

15 MS m/z (ESI): 141.1 [M+1]⁺.

第五步 3-五酰胺双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺的制备

冰浴下向中间体 4e (1.6 g, 11.4 mmol) 的 30 mL 二氯甲烷溶液中加入
戊酰氯 (1.5 g, 12.55 mmol) 和三乙胺 (2.8 mL, 22.8 mmol), 反应液于冰
浴下搅拌 1 小时。反应完成后, 加入 50 mL 水, 并用 DCM (80 mL×3) 萃
20 取。有机层用 MgSO₄ 干燥。过滤后, 在减压下除去溶剂。得到目标产物
中间体 4f (2.3 g, 产率: 89.8%)。

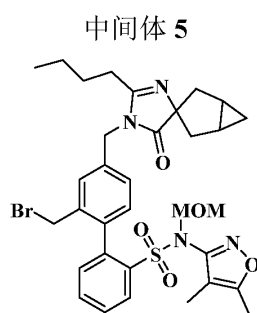
MS m/z (ESI): 225.1 [M+1]⁺.

第六步 2'-丁基螺环[双环[3.1.0]己烷-3,4'-咪唑]-5' (1'H) -酮的制备

向中间体 4f (2.3 g, 10.25 mmol) 的甲醇 (40 mL)溶液中慢慢加入氢氧
25 化钠 (10 M, 30 ml), 反应液于 60℃下搅拌 3 小时。加水(30 mL)和二氯甲
烷(60 mL×3)萃取。合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱纯化(石
油醚/乙酸乙酯体系) 得到目标产物中间体 4(1.3 g, 产率: 61.3%)。

MS m/z (ESI): 207.1 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.30 (s, 1H), 2.71 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.37 (dd, J =
30 14.7, 4.0 Hz, 2H), 2.09 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 1.68 (p, J = 7.6 Hz, 2H), 1.53 (dt, J = 8.5,
4.1 Hz, 2H), 1.33 (dt, J = 14.6, 7.4 Hz, 2H), 0.99 – 0.81 (m, 4H), 0.60 (td, J = 8.3, 4.8
Hz, 1H).



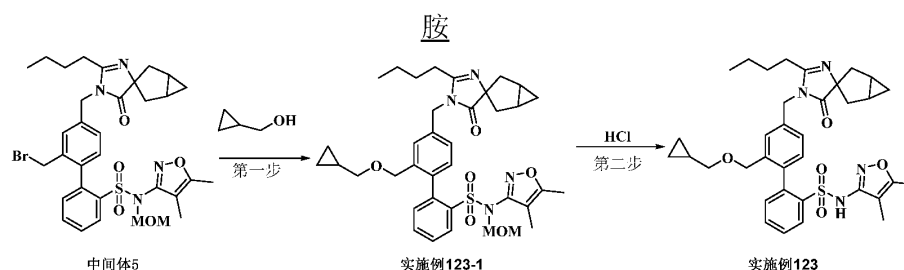
中间体 5

中间体 5 的合成方法, 参考中间体 3 中的第四步到第七步的合成方法, 以 2'-丁基螺环[双环[3.1.0]己烷-3,4'-咪唑]-5'(1'H)-酮代替 2-丁基-1,3-二氮杂螺环-[4,5]癸-1-烯-4 酮, 得到中间体 5 (2g), 产率: 65.8 %。

MS m/z (ESI): 683.2 [M+1]⁺.

实施例 123

4'-((2'-丁基-5'-氧代吡咯[双环[3.1.0]己烷-3,4'-咪唑]-1'(5'H)-基)甲基)-2'-((环丙基甲氧基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



第一步

4'-((2'-丁基-5'-氧代吡咯[双环[3.1.0]己烷-3,4'-咪唑]-1'(5'H)-基)甲基)-2'-((环丙基甲氧基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

将环丙基甲醇 (46 mg, 0.642 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入氢氧化钠 (25 mg, 60 % w.t., 0.642 mmol), 室温反应 30 分钟。加入中间体 5 (88 mg, 0.129 mmol), 室温反应 1 小时。反应液倒入 30 mL 冰水中, 乙酸乙酯萃取 (30 mL*2)。合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到实施例 123-1 (70 mg), 产率: 80.6 %, 直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 675.3 [M+1]⁺.

第二步

4'-((2'-丁基-5'-氧代吡咯[双环[3.1.0]己烷-3,4'-咪唑]-1'(5'H)-基)甲基)-2'-((环丙基甲氧基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

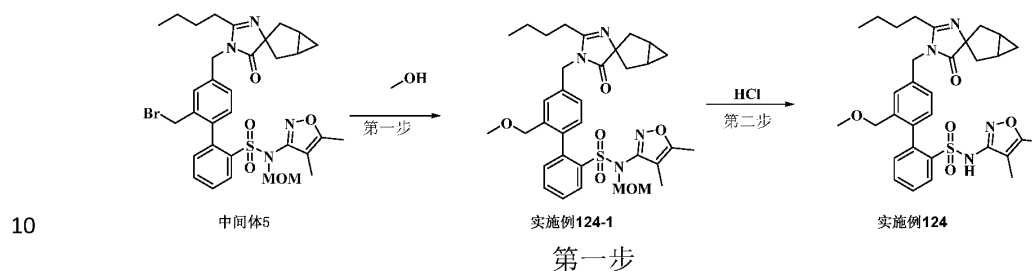
-2'-((环丙基甲氧基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

将实施例 **123-1** (70 mg, 0.104 mmol) 溶解在 4 M 的盐酸二氧六环溶液 (4 mL) 中, 加热至 60°C 反应 4 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 所得粗产品反向 HPLC 制备, 得到实施例 **123** (30 mg), 产率: 45.8 %。

MS m/z (ESI): 631.2 [M+1]⁺.

实施例 124

4'-((2'-丁基-5'-氧代吡咯[双环[3.1.0]己烷-3,4'-咪唑]-1'(5'H)-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-2'-(甲氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



4'-((2'-丁基-5'-氧代吡咯[双环[3.1.0]己烷-3,4'-咪唑]-1'(5'H)-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-N, 2'-双(甲氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

15 将甲醇 (20.5 mg, 0.642 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入氢化钠 (25 mg, 60 % w.t., 0.642 mmol), 室温反应 30 分钟。加入中间休 5 (88 mg, 0.128 mmol), 室温反应 1 小时。反应液倒入 30 mL 冰水中, 乙酸乙酯萃取 (30 mL*2)。合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到实施列 **124-1** (65 mg), 产率: 79.6 %, 直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 635.3 [M+1]⁺.

第二步

4'-((2'-丁基-5'-氧代吡咯[双环[3.1.0]己烷-3,4'-咪唑]-1'(5'H)-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-2'-(甲氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

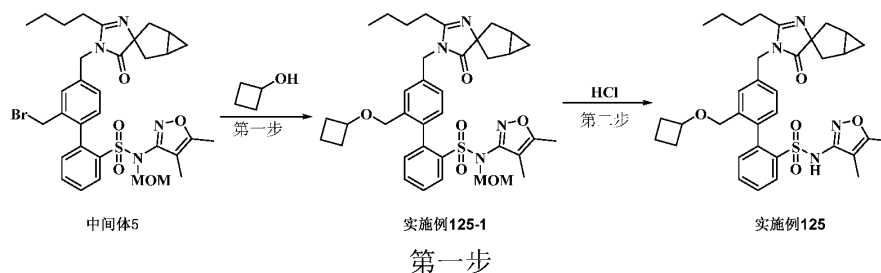
25 将实施列 **124-1** (65 mg, 0.102 mmol) 溶解在 4 M 的盐酸二氧六环溶液 (4 mL) 中, 加热至 60°C 反应 4 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 所得粗产品反向 HPLC 制备, 得到实施列 **124** (38 mg), 产率: 62.8 %。

MS m/z (ESI): 591.2 [M+1]⁺.

实施列 125

4'-((2'-丁基-5'-氧代吡咯[双环[3.1.0]己烷-3,4'-咪唑]-1'(5'H)-基)甲基)

4'-((2'-丁基-5'-氧代吡咯[双环[3.1.0]己烷-3,4'-咪唑]-1'-(5'H)-基)甲基)-2'-((环丁氧基甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



- 4'-((2'-丁基-5'-氧代吡咯[双环[3.1.0]己烷-3,4'-咪唑]-1'-(5'H)-基)甲基)-2'-((环丁氧基甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

将环丁醇(46 mg, 0.642 mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)中,加入氯化钠(25 mg, 60 % w.t., 0.642 mmol),室温反应30分钟。加入中间体系5(88 mg, 0.129 mmol),室温反应1小时。反应液倒入30 mL冰水中,乙酸乙酯萃取(30 mL*2)。合并有机相,用饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得到实施列125-1(70 mg),产率:80.6 %,直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 675.3 [M+1]⁺.

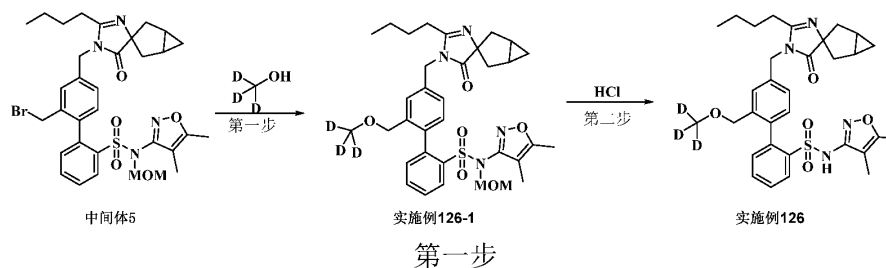
第二步

- 4'-((2'-丁基-5'-氧代吡咯[双环[3.1.0]己烷-3,4'-咪唑]-1'-(5'H)-基)甲基)-2'-((环丁氧基甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备
- 将实施列125-1(70 mg, 0.104 mmol)溶解在4 M的盐酸二氧六环溶液(4 mL)中,加热至60℃反应4小时。反应液冷却至室温,减压浓缩,所得粗产品反向HPLC制备,得到实施列125(40 mg),产率:61.2 %。

MS m/z (ESI): 631.2 [M+1]⁺.

实施列126

4'-((2'-丁基-5'-氧代吡咯[双环[3.1.0]己烷-3,4'-咪唑]-1'-(5'H)-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-2'-((氘代甲氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



25

- 4'-((2'-丁基-5'-氧代吡咯[双环[3.1.0]己烷-3,4'-咪唑]-1'-(5'H)-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-2'-((甲氧基-d3)甲基)-N-(甲氧基甲基)-[1,1'-

联苯]-2-磺酰胺的制备

将氘代甲醇 (22.5 mg, 0.644 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入氢化钠 (26 mg, 60 % w.t., 0.644 mmol), 室温反应 30 分钟。加入中间体 5 (88 mg, 0.129 mmol), 室温反应 1 小时。反应液倒入 30 mL 冰水中, 乙酸乙酯萃取 (30 mL*2)。合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到实施例 126-1 (65 mg), 产率: 79.3 %, 直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 638.3 [M+1]⁺.

第二步

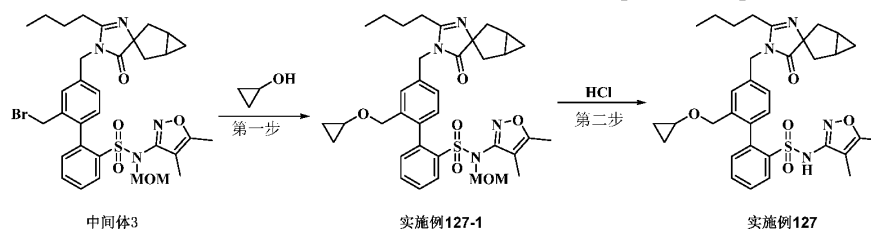
4'-((2'-丁基-5'-氧代吡咯[双环[3.1.0]己烷-3,4'-咪唑]-1'-(5'H)-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-2'-(氘代甲氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

将实施例 126-1 (65 mg, 0.102 mmol) 溶解在 4 M 的盐酸二氧六环溶液 (4 mL) 中, 加热至 60°C 反应 4 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 所得粗产品反向 HPLC 制备, 得到实施例 126 (42 mg), 产率: 69.4 %。

MS m/z (ESI): 594.2 [M+1]⁺.

实施例 127

4'-((2'-丁基-5'-氧代吡咯[双环[3.1.0]己烷-3,4'-咪唑]-1'-(5'H)-基)甲基)-2'-(环丙氧基甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



第一步

4'-((2'-丁基-5'-氧代吡咯[双环[3.1.0]己烷-3,4'-咪唑]-1'-(5'H)-基)甲基)-2'-(环丙氧基甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

将环丙醇 (36 mg, 0.64 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入氢化钠 (24 mg, 60 % w.t., 0.64 mmol), 室温反应 30 分钟。加入中间体 5 (87.5 mg, 0.128 mmol), 室温反应 1 小时。反应液倒入 30 mL 冰水中, 乙酸乙酯萃取 (30 mL*2)。合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到实施例 127-1 (60 mg), 产率: 70.9 %, 直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 661.3 [M+1]⁺.

第二步

4'-((2'-丁基-5'-氧代吡咯[双环[3.1.0]己烷-3,4'-咪唑]-1'-(5'H)-基)甲基)-2'-((环丙氧基甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

将实施例 127-1(60 mg, 0.91 mmol)溶解在 4 M 的盐酸二氧六环溶液(4 mL)中, 加热至 60°C 反应 4 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 所得粗产品反向 HPLC 制备, 得到实施例 127 (37 mg), 产率: 66.1%。

MS m/z (ESI): 617.2 [M+1]⁺.

实施例 128

4'-((2'-丁基-5'-氧代吡咯[双环[3.1.0]己烷-3,4'-咪唑]-1'-(5'H)-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-2'-((异丙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



第一步

4'-((2'-丁基-5'-氧代吡咯[双环[3.1.0]己烷-3,4'-咪唑]-1'-(5'H)-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-2'-((异丙氧基甲基)-N-(甲氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

将异丙醇 (38.5 mg, 0.64 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入氢化钠 (24 mg, 60 % w.t., 0.642 mmol), 室温反应 30 分钟。加入中间体 5 (87.5 mg, 0.128 mmol), 室温反应 1 小时。反应液倒入 30 mL 冰水中, 乙酸乙酯萃取 (30 mL*2)。合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到实施例 128-1 (65 mg), 产率: 76.6 %, 直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 663.3 [M+1]⁺.

第二步

4'-((2'-丁基-5'-氧代吡咯[双环[3.1.0]己烷-3,4'-咪唑]-1'-(5'H)-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-2'-((异丙氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

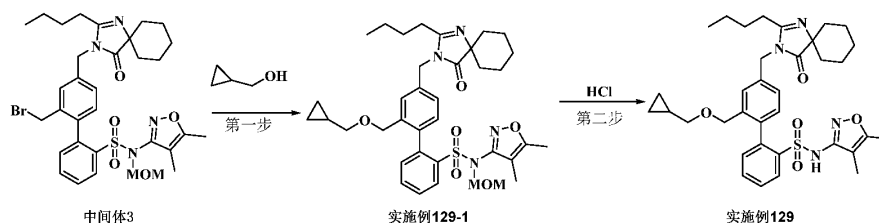
将实施例 128-1(65 mg, 0.098 mmol)溶解在 4 M 的盐酸二氧六环溶液(4 mL)中, 加热至 60°C 反应 4 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 所得粗产品反向 HPLC 制备, 得到实施例 128 (43 mg), 产率: 70.8 %。

MS m/z (ESI): 619.2 [M+1]⁺.

实施例 129

4'-((2'-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.5]癸-1-烯-3-基)甲基)-2'-((环丙基甲

氧基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



第一步

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.5]癸-1-烯-3-基)甲基)-2'-((环丙基甲氧基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

将环丙基甲醇 (46 mg, 0.642 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入氢化钠 (25 mg, 60 % w.t., 0.642 mmol), 室温反应 30 分钟。加入中间体 3 (88 mg, 0.129 mmol), 室温反应 1 小时。反应液倒入 30 mL 冰水中, 乙酸乙酯萃取 (30 mL*2)。合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到实施例 129-1 (70 mg), 产率: 80.6 %, 直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 677.3 [M+1]⁺.

第二步

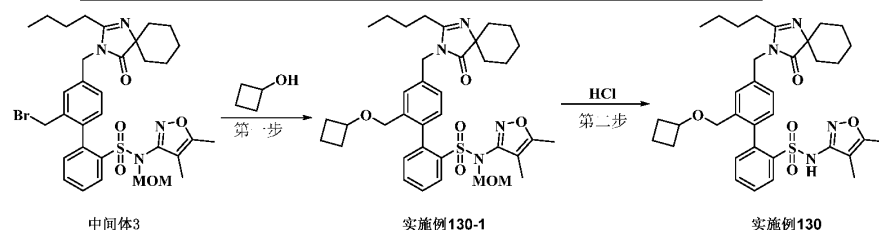
4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.5]癸-1-烯-3-基)甲基)-2'-((环丙基甲氧基)甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

将实施例 129-1 (70 mg, 0.103 mmol) 溶解在 4 M 的盐酸二氧六环溶液 (4 mL) 中, 加热至 60°C 反应 4 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 所得粗产品反向 HPLC 制备, 得到实施例 129 (35.5 mg), 产率: 54.2 %。

MS m/z (ESI): 633.3 [M+1]⁺.

实施例 130

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.5]癸-1-烯-3-基)甲基)-2'-((环丁氧基甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



第一步

4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.5]癸-1-烯-3-基)甲基)-2'-((环丁氧基甲

基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

将环丁醇 (46 mg, 0.642 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入氢化钠 (25 mg, 60 % w.t., 0.642 mmol), 室温反应 30 分钟。加入中间体 **3** (88 mg, 0.129 mmol), 室温反应 1 小时。反应液倒入 30 mL 冰水中, 乙酸乙酯萃取 (30 mL*2)。合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到实施例 **130-1** (70 mg), 产率: 80.6 %, 直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 677.3 [M+1]⁺.

10

第二步

4'-(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.5]癸-1-烯-3-基)甲基)-2'-(环丁氧基甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

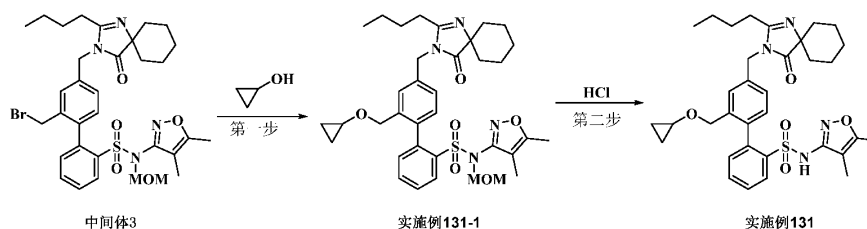
将实施例 **130-1** (70 mg, 0.103 mmol) 溶解在 4 M 的盐酸二氧六环溶液 (4 mL) 中, 加热至 60°C 反应 4 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 所得粗产品反向 HPLC 制备, 得到实施例 **130** (35.5 mg), 产率: 54.3 %。

15

MS m/z (ESI): 633.3 [M+1]⁺.

实施例 131

4'-(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.5]癸-1-烯-3-基)甲基)-2'-(环丙氧基甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



20

第一步

4'-(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.5]癸-1-烯-3-基)甲基)-2'-(环丙氧基甲基)-N-(4,5-二甲基异恶唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

将环丙醇 (37 mg, 0.642 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入氢化钠 (25 mg, 60 % w.t., 0.642 mmol), 室温反应 30 分钟。加入中间体 **3** (88 mg, 0.129 mmol), 室温反应 1 小时。反应液倒入 30 mL 冰水中, 乙酸乙酯萃取 (30 mL*2)。合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到实施例 **131-1** (65 mg), 产率: 75.8%, 直接用于下步反应。

30

MS m/z (ESI): 663.3 [M+1]⁺.

第二步

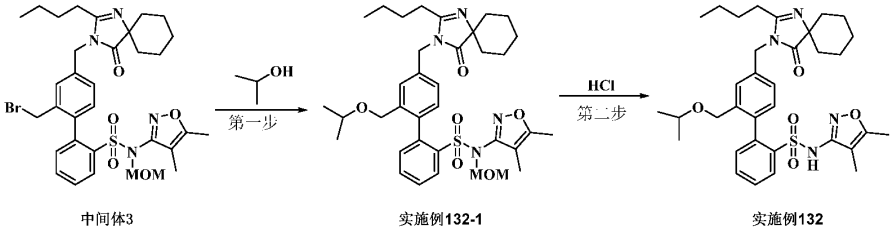
4'-（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.5]癸-1-烯-3-基）甲基）-2'-（环丙氧基甲基）-N-（4,5-二甲基异恶唑-3-基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

将实施例 131-1（65 mg, 0.1 mmol）溶解在 4 M 的盐酸二氧六环溶液（4 mL）中，加热至 60℃反应 4 小时。反应液冷却至室温，减压浓缩，所得粗产品反向 HPLC 制备，得到实施例 131（35 mg），产率：57.7 %。

MS m/z (ESI): 619.3 [M+1]⁺.

实施例 132

4'-（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.5]癸-1-烯-3-基）甲基）-2'-（异丙氧基甲基）-N-（4,5-二甲基异恶唑-3-基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



第一步

4'-（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.5]癸-1-烯-3-基）甲基）-2'-（异丙氧基甲基）-N-（4,5-二甲基异恶唑-3-基）-N-（甲氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

15 将异丙醇（39 mg, 0.642 mmol）溶解在 N,N-二甲基甲酰胺（5 mL）中，加入氢化钠（25 mg, 60 % w.t., 0.642 mmol），室温反应 30 分钟。加入中间物 3（88 mg, 0.129 mmol），室温反应 1 小时。反应液倒入 30 mL 冰水中，乙酸乙酯萃取（30 mL*2）。合并有机相，用饱和氯化钠溶液（30 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到实施例 132-1（65 mg），产率：76.2 %，直接用于下

20 步反应。

MS m/z (ESI): 665.3 [M+1]⁺.

第二步

4'-（2-丁基-4-氧代-1,3-二氮螺环[4.5]癸-1-烯-3-基）甲基）-2'-（异丙氧基甲基）-N-（4,5-二甲基异恶唑-3-基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺的制备

25 将实施例 132-1（65 mg, 0.1 mmol）溶解在 4 M 的盐酸二氧六环溶液（4 mL）中，加热至 60℃反应 4 小时。反应液冷却至室温，减压浓缩，所得粗产品反向 HPLC 制备，得到实施例 132（40 mg），产率：65.9 %。

MS m/z (ESI): 621.3 [M+1]⁺.

生物学测试评价

30 以下结合测试例进一步描述解释本发明，但这些实施例并非意味着限制本发明的范围。

一、细胞功能实验

测试例 1、本发明化合物在稳定表达 AT1 受体细胞对钙流影响的测定

1. 实验目的：

测试化合物对HEK293-AT1细胞活性的拮抗作用

2. 实验仪器和试剂：

2.1 仪器：

384 孔-试验板（Corning: 3764）；

384 孔-Echo 化合物板（Labcyte: LP-0200）；

384 孔-化合物板（PE: 6008590）；

Bravo Tip（Agilent: 10734-202）；

FLIPR Tip（Molecular Device: 9000-0764）；

读板仪 FLIPR Tetra（Molecular Device）；

移液工作站 Bravo（Agilent）；

ECHO 550（LABCYTE）；

液体加样器 Multidrop Combi（ThermoFisher）。

2.2 试剂：

DMEM, high glucose（Gibco: 12100）；

胎牛血清（Biosera: FB-1058/500）；

P/S（Biosera: XC-A4122）；

5X Matrigel（Corning: 354230）；

HBSS（Sigma: H1387）；

HEPES（Invitrogen: 15630080）；

Fluo-8 AM（AAT Bioquest: 21080）；

Probenecid（Sigma: P8761）；

Pluronic F-127（Sigma: P2443-250G）；

Angiotensin III TFA（MCE: HY-113035A）；

Irbesartan（MCE: HY-B0202）；

1000X Fluo-8 AM（2 mM）：Fluo-8 AM溶于DMSO，振荡1-2 min，分装后于-20℃保存；

完全培养基：DMEM + 10% FBS + 1X P/S；

细胞接种培养基：DMEM + 10% FBS + 1X PS；

实验缓冲液1：1X HBSS + 20 mM HEPES + 1 mM Probenecid + 0.025% Pluronic F-127；

实验缓冲液2：1X HBSS + 20 mM HEPES + 0.075% Pluronic F-127；1X

Matrigel：用DMEM稀释5X Matrigel；

细胞株：HDB HEK293-AT1。

3. 实验方法:

1) HEK293-AT1细胞株培养于完全培养基中, 37℃, 5% CO₂至70%~90%融合度。

2) 用1X Matrigel包被384孔-细胞板, 每孔包被5 μL, 室温10~30分钟。

5 3) 将细胞消化处理重悬于细胞接种培养基中, 接种8,000个细胞/孔/20μL至384孔-细胞培养板中, 于37℃, 5% CO₂培养24小时。

4) 将细胞培养板从CO₂培养箱取出, 于室温平衡10分钟。

5) 取出1000X Fluo-8 AM, 用平衡至室温的实验缓冲液1稀释成1X Fluo-8 AM, 浓度2 μM。

10 6) 去除细胞培养板的培养基, 每孔加入20 μL 1X Fluo-8 AM, 室温300 rpm离心60秒后, 于室温避光孵育1小时。

7) 配制阳性对照化合物和待测化合物工作液(3X):

①用仪器Bravo在384孔-Echo化合物板(LABCYTE: LP-0200)上稀释化合物11个浓度点;

15 ②用仪器ECHO转移每孔90nL化合物(化合物储存浓度, 比如最高浓度点10 mM)至384孔-化合物板(PE: 6008590);

③用Multidrop Combi加入30uL 实验缓冲液2至384孔-化合物板(PE: 6008590), 将阳性对照化合物和待测化合物稀释至30 μM (3X), 置于室温待用。

20 8) 用FLIPR Tetra将10 μL稀释的3X化合物加入相应384-孔细胞板的实验孔中, 室温下化合物和细胞孵育10分钟, 再加入10 μL稀释的4X激动剂, 同时读取收集数据。

4. 实验数据处理方法:

FLIPR Tetra读取收集荧光信号值(RFU), 取最大RFU值, 根据Low control (DMSO对照物) 和High control (100 nM阳性化合物) 实验组的读值, 计算百分比激活的数据{ $\% \text{激活率} = (\text{RFU}_{\text{sample}} - \text{RFU}_{\text{low control}}) / (\text{RFU}_{\text{high control}} - \text{RFU}_{\text{low control}}) \times 100$ }, 待测化合物的浓度经过反应体系稀释3倍后的11个浓度为10 uM至0.17 nM, 使用XLFit拟合百分比激活率和11个点浓度数据至参数非线性逻辑公式计算出化合物的IC₅₀值。

5. 实验结果:

30 表 1 化合物在稳定表达 AT1 受体细胞对钙流的 IC₅₀ 值

编号	IC ₅₀ (nM)
实施例 13	10.0
实施例 14	6.9
实施例 44	6.2
实施例 45	3.2

实施例 46	3.9
实施例 49	7.2
实施例 52	8.6
实施例 53	9.1
实施例 55	3.7
实施例 65	4.4
实施例 68	8.8
实施例 72	6.1
实施例 85	5.2
实施例 86	2.2
实施例 87	9.6

6. 实验结论：

从表中数据可以看出，本发明所示的实施例化合物在稳定表达AT1受体细胞对钙流影响实验中显示出良好的拮抗作用。

5

测试例 2、本发明化合物在稳定表达 ETA 受体细胞对钙流影响的测定

1. 实验目的：

测试化合物对HEK293-ETA细胞活性的拮抗作用。

2. 实验仪器和试剂：

10

2.1 仪器：

- 384 孔-试验板（Corning： 3764）；
- 384 孔-Echo 化合物板（Labcyte： LP-0200）；
- 384 孔-化合物板（PE： 6008590）；
- Bravo Tip（Agilent： 10734-202）；
- 15 FLIPR Tip（Molecular Device： 9000-0764）
- 读板仪 FLIPR Tetra（Molecular Device）；
- 移液工作站 Bravo（Agilent）和 ECHO 550（LABCYTE）；
- 液体加样器 Multidrop Combi (ThermoFisher)。

2.2 试剂：

20

- DMEM, high glucose（Gibco： 12100）；
- 胎牛血清（Biosera： FB-1058/500）；
- P/S（Biosera： XC-A4122）；
- 5X Matrigel（Corning： 354230）；
- HBSS（Sigma： H1387）；

- HEPES (Invitrogen: 15630080) ;
Fluo-8 AM (AAT Bioquest: 21080) ;
Probenecid (Sigma: P8761) ;
Pluronic F-127 (Sigma: P2443-250G) ;
5 Endothelin 1 (MCE: HY-P0202) ;
Zibotentan (MCE: HY-10088) ;
1000X Fluo-8 AM (2 mM) : Fluo-8 AM溶于DMSO, 振荡1-2 min, 分装后于-20℃保存;
完全培养基: DMEM + 10% FBS + 1X P/S;
10 细胞接种培养基: DMEM + 10% FBS + 1X PS;
实验缓冲液1: 1X HBSS + 20 mM HEPES + 1 mM Probenecid + 0.025% Pluronic F-127;
实验缓冲液2: 1X HBSS + 20 mM HEPES + 0.075% Pluronic F-127; 1X Matrigel: 用DMEM稀释5X Matrigel;
15 细胞株: HDB HEK293- ETA。
3. 实验方法:
1) HEK293- ETA细胞株培养于完全培养基中, 37℃, 5% CO₂至70%~90%融合度。
2) 用1X Matrigel包被384孔-细胞板, 每孔包被5 μL, 室温10~30分钟。
20 3) 将细胞消化处理重悬于细胞接种培养基中, 接种8,000个细胞/孔/20 μL至384孔-细胞培养板中, 于37℃, 5% CO₂培养24小时。
4) 将细胞培养板从CO₂培养箱取出, 于室温平衡10分钟。
5) 取出1000X Fluo-8 AM, 用平衡至室温的实验缓冲液1稀释成1X Fluo-8 AM, 浓度2 μM。
25 6) 去除细胞培养板的培养基, 每孔加入20 μL 1X Fluo-8 AM, 室温300 rpm离心60秒后, 于室温避光孵育1小时。
7) 配制阳性对照化合物和待测化合物工作液(3X):
①用仪器Bravo在384孔-Echo化合物板(LABCYTE: LP-0200)上稀释化合物11个浓度点;
30 ②用仪器ECHO转移每孔90 nL化合物(化合物储存浓度, 比如最高浓度点10 mM)至384孔-化合物板(PE: 6008590);
③用Multidrop Combi加入30 μL实验缓冲液2至384孔-化合物板(PE: 6008590), 将阳性对照化合物和待测化合物稀释至30 μM (3X), 置于室温待用。
8) 用FLIPR Tetra将10 μL稀释的3X化合物加入相应384-孔细胞板的实验孔中,
35 室温下化合物和细胞孵育10分钟, 再加入10 μL稀释的4X激动剂, 同时读取收集数据。

4. 实验数据处理方法：
- FLIPR Tetra读取收集荧光信号值（RFU），取最大RFU值，根据Low control（DMSO对照物）和High control（100 nM阳性化合物）实验组的读值，计算百分比激活的数据{ $\% \text{激活率} = (\text{RFU}_{\text{sample}} - \text{RFU}_{\text{low control}}) / (\text{RFU}_{\text{high control}} - \text{RFU}_{\text{low control}}) \times 100$ }，待测化合物的浓度经过反应体系稀释3倍后的11个浓度为10 μM至0.17 nM，使用XLFit拟合百分比激活率和11个点浓度数据至参数非线性逻辑公式计算出化合物的IC₅₀值。

5. 实验结果：
- 表2 化合物在稳定表达ETA受体细胞对钙流的IC₅₀值

编号	IC ₅₀ (nM)
实施例 44	15.1
实施例 45	14.9
实施例 49	12.9
实施例 65	7.2
实施例 68	18.7
实施例 86	13.9
实施例 87	8.2

6. 实验结论：
- 从表中数据可以看出，本发明所示的实施例化合物在稳定表达 ETA 受体细胞对钙流影响实验中显示出良好的拮抗作用。

二、大鼠药代动力学评价试验

1. 研究目的：
- 以 SD 大鼠为受试动物，研究本发明化合物，在 5 mg/kg 剂量下口服给药在大鼠体内（血浆）的药代动力学行为。
2. 实验方案：
- 2.1 实验药品：
- 本发明实施例化合物，自制。
- 2.2 实验动物：
- SD 大鼠每组 3 只，雄性，上海杰思捷实验动物有限公司，动物生产许可证号(SCXK（沪）2013-0006 N0.311620400001794)。
- 2.3 制剂处方：
- 0.5%CMC-Na(1%Tween80)，超声溶解，配制为澄清溶液或均一混悬液。
- 2.4 给药：

大鼠禁食一夜后分别 p.o.；
p.o.剂量为 5 mg/kg，给药体积 10 mL/kg。

2.5 样品采集：
大鼠口服给药后 0.25 h，0.5 h，1.0 h，2.0 h，4.0 h 颈静脉采血 0.2 mL，置于 EDTA-2K 试管中，4℃ 6000 rpm 离心 6min 分离血浆，于-80℃保存；给药后 4 h 进食。

2.6 样品处理：
1) 血浆样品 40 μL 加入 160 μL 乙腈沉淀，混合后 3500 × g 离心 5~20 分钟。
2) 取处理后上清溶液进行 LC/MS/MS 分析待测化合物的浓度，LC/MS/MS 分析仪器：AB Sciex API 4000 Qtrap。

2.7 液相分析：

- 液相条件：Shimadzu LC-20AD 泵
- 色谱柱：Agilent ZORBAX XDB-C18 (50×2.1 mm, 3.5 μm)移动相：A 液为 0.1%甲酸水溶液，B 液为乙腈
- 流速：0.4 mL/min
- 洗脱时间：0-4.0 分钟，洗脱液如下：

时间/分钟	A 液	B 液
0.01	90%	10%
0.5	90%	10%
0.8	5%	95%
2.4	5%	95%
2.5	90%	10%
4.0	Stop	

3. 试验结果与分析

药代动力学主要参数用 WinNonlin 6.1 计算得到，大鼠药代实验结果见下表 3 所示：

表 3：本发明化合物的大鼠口服给药药代动力学参数

编号	AUC _{0-∞} (ng/mL*h)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	MRT _{0-∞} (h)
实施例 14	11312	2320	0.5	5.3
实施例 44	10223	1693	0.5	8.4
实施例 45	16024	2140	0.5	8.6
实施例 46	13822	2303	0.5	6.6
实施例 87	9763	2627	0.5	3.8

3.4 实验结论：

表中数据显示，在大鼠药代动力学评价实验中，本发明实施例化合物口服给

药后显示出较高的暴露量。

三、体外 ADMET 评价试验

测试例 1、肝微粒体代谢稳定性试验

- 5
1. 实验目的：
本实验的目的是检测实施例化合物在大鼠、犬和人肝微粒体中的稳定性情况。
2. 实验步骤：
- 2.1 配制化合物工作液
化合物的工作液配制：将化合物储备溶液加入磷酸缓冲液，终浓度为 20 μM。
- 10
- 2.2 配制肝微粒体工作液
用 100 mM 磷酸缓冲液稀释至终浓度为 0.625 mg/mL。
- 2.3 准备 NADPH 和 UDPGA
称取 NADPH（还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸）和 UDPGA（尿苷二磷酸葡萄糖醛酸），加入 100 mM 磷酸缓冲液，终浓度均为 20 mM。
- 15
- 2.4 准备打孔剂
称取 1 mg Alamethicin（丙甲菌素）加入 200 μL DMSO，配制成 5 mg/mL 的溶液。再用磷酸缓冲液稀释至终浓度为 50 μg/mL。
- 2.5 配制反应终止液
终止液：含有 100 ng/mL 的盐酸拉贝洛尔和 400 ng / mL 甲苯磺丁脲为内标的冷乙腈。
- 20
- 2.6 孵育流程
在 96 孔板中依次加入 400 μL 配制好的肝微粒体、25 μL 化合物工作液和 25 μL Alamethicin，于 37℃ 预孵育 10 min。随后加入 50 μL 配制好的 NADPH/UDPGA 启动反应，37℃ 孵育，反应体系的总体积为 500 μL，各成分最终含量如下：
- 25

成分	含量
肝微粒体	0.5 mg/mL
化合物	1 μM
NADPH	2 mM
UDPGA	2 mM
Alamethicin	2.5 μg/mL

2.7 样品分析

2.7.1 色谱条件：

- 仪器：岛津 LC-30 AD；
- 色谱柱：XBridge® C18（50*4.6 mm，5 μm 粒径）；
- 30
- 流动相：A：0.1 % 甲酸溶液，B：甲醇
- 冲洗梯度：0.2~1.6min 5%A 到 95%A，3.0~3.1min 95%A 到 5%A

运行时间：4.0min。

2.7.2 质谱条件：

仪器：API5500 型液相色谱质谱联用仪，AB Sciex 公司；
离子源：电喷雾离子化源（ESI）；
干燥气体：N₂，温度 500℃；
电喷雾电压：5000V；
检测方式：正离子检测；
扫描方式：反应监测（MRM）方式。

3. 实验结果：

10 表 4 实施例化合物肝微粒体代谢稳定性结果

实施例 编号	大鼠		犬		人	
	<i>t</i> _{1/2} (min)	剩余率 (%,60min)	<i>t</i> _{1/2} (min)	剩余率 (%,60min)	<i>t</i> _{1/2} (min)	剩余率 (%,60min)
44	26.3	29.4	29.9	24.6	38.5	33.0
45	29.9	23.3	28.5	23.6	36.5	32.0
46	24.3	17.3	22.2	15.4	28.9	23.8
49	24.0	17.1	29.5	23.9	26.2	30.7

4. 实验结论：

以上数据显示，本发明实施例化合物在大鼠、犬和人的肝微粒体中代谢稳定性良好。

15 测试例 2、CYP 酶单点抑制试验

1. 实验目的

采用人肝微粒体孵育体系，利用单点法快速预测化合物对 CYP450 酶亚型（1A2、2C19、2D6、3A4-M、3A4-T）的抑制情况。

2. 实验步骤

20 2.1 溶液配制

2.5 mM NADPH，称重 4.165 mg NADPH（还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸）加 100 mM 磷酸缓冲液至 2 mL。0.25 mg/mL 微粒体，50 μL 20 mg/mL 微粒体，加 4 mL 100 mM 磷酸缓冲液，混匀。

待测化合物反应液的配制：

25 称取待测实施例化合物，用 DMSO 稀释至 10 mM，再用 100 mM 磷酸缓冲液稀释至 100 μM。

2.2 实验流程：

1.在 96 孔板中，加入 40 μL 肝微粒体、10 μL 底物、10 μL 待测化合物，预

- 孵育 3 min。
- 2.加入 NADPH 40 μL。
- 3.在 20 min 时加入 300 μL 含有内标的乙腈终止液。
- 4.离心进样。

5 3. 实验结果：

表 5 实施例化合物 CYP 酶单点抑制结果

化合物	IC ₅₀ (μM)				
	1A2	2C19	2D6	3A4-M	3A4-T
44	>100	>100	>100	14.7	>100
45	>100	>100	>100	24.9	>100
46	>100	>100	>100	16.7	>100

注：强抑制：IC₅₀<1 μM；中等抑制：1 μM <IC₅₀<10 μM；弱抑制：IC₅₀>10 μM

4. 实验结论：

以上数据显示，本发明实施例化合物对各 CYP 酶亚型没有强抑制，均属于弱抑制，DDI 风险小。

四、化合物对自发性高血压模型大鼠血压的药效评价

1. 实验目的：

本实验采用自发型高血压大鼠 (SHR) 模型，评价待测化合物对其血压和心率的药效影响。

2. 实验主要仪器和材料

Kent Scientific CODA 无创血压系统。

3. 实验动物：

自发性高血压模型大鼠 (Spontaneously Hypertensive Rats, SHR)，北京维通利华实验动物技术有限公司提供，雄性，150-200g，13~15 周龄，50 只。

4. 实验方法：

4.1 适应期：动物到达实验设施后，适应动物设施 5-7 天。4.2 适应期后，动物适应尾套袖保定 3 天，每天尾套袖保定 2 次，最后一次保定适应后检测基础血压，根据基础血压随机分组。每组动物收缩压平均值间无显著性差异，每组动物数符合统计学检验的要求及药效学指导原则的要求。4.3 分组后第 2 天，按实验设计及分组给药 (P.O, 5 mL/kg)，用尾套袖方法测定动物给药前，及给药后 1，2，4，6，8，24 小时的收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、平均动脉压 (MAP) 和心率 (HR)。

5. 数据的处理与分析

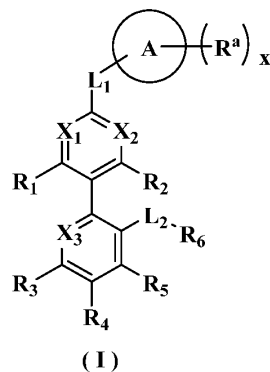
经 Two-way ANOVA 检验进行组与组之间的统计学差异分析。其中， $P < 0.05$ 表示呈现显著的差异， $P < 0.01$ 表示呈现极为显著的差异。

6. 实验结果

结果显示，在自发性高血压模型中，与 vehicle 组比，本发明实施例化合物
5 44, 45 和 49, 30mpk 给药组，给药后 1-8h 血压（收缩压，舒张压，平均动脉压）
显著性降低（ $P < 0.05$ ）；且各给药组未发现对心率有显著性影响，安全性良好。

权利要求书:

1. 一种通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



5 X_1 为 N 或 CR^1 ;

X_2 为 N 或 CR^2 ;

X_3 为 N 或 CR^3 ;

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选地可以进一步被取代;

10 L_1 选自 $-(CR_aR_b)_{n1}-$ 、 $-(CR_aR_b)_{n1}O-$ 、 $-O(CR_aR_b)_{n1}-$ 、 $-(CR_aR_b)_{n1}S-$ 、 $-S(CR_aR_b)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_a-$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_aC(O)-$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}NR_a-$ 、
15 $-(CH_2)_{n1}NR_aS(O)_{m1}-$ 或 $-(CH_2)_{n1}NR_a-$;

L_2 选自 $-(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n2}NR_c-$ 、 $-(CH_2)_{n2}C(O)NR_c-$ 、 $-(CH_2)_{n2}C(O)NR_cS(O)_{m2}-$ 、 $-(CH_2)_{n2}NR_cC(O)-$ 、 $-(CH_2)_{n2}S(O)_{m2}-$ 、 $-(CH_2)_{n2}S(O)_{m2}NR_c-$ 、 $-(CH_2)_{n2}S(O)_{m2}NR_cC(O)-$ 、 $-(CH_2)_{n2}S(O)_{m2}NR_cC(O)NR_d-$ 、 $-(CH_2)_{n2}S(O)_{m2}NR_cC(O)O(CH_2)_{n3}-$ 、
 $-(CH_2)_{n2}NR_cS(O)_{m2}-$ 或 $-(CH_2)_{n2}NR_cS(O)_{m2}NR_dC(O)-$;

20 所述环 A 选自 或 ;

R^a 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_{n4}C(O)R_{A1}$ 、 $-(CH_2)_{n4}C(O)OR_{A1}$ 、

$-(CH_2)_{n4}C(O)NR_{A1}R_{B1}$ 或 $-(CH_2)_{n4}C(=S)NR_{A1}R_{B1}$, 所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选地可以进一步被取代;

R_1 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_{n5}R_{A2}$ 、 $-(CH_2)_{n5}O(CH_2)_{n6}R_{A2}$ 、 $-(CH_2)_{n5}C(O)R_{A2}$ 、 $-(CH_2)_{n5}NR_{A2}C(O)R_{B2}$ 、 $-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{A2}R_{B2}$ 、 $-(CH_2)_{n5}OC(O)NR_{A2}R_{B2}$ 或 $-(CH_2)_{n5}NR_{A2}C(O)OR_{B2}$, 所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选地可以进一步被取代;

或者, R_1 和 R^a 与相邻的原子形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选地可以进一步被取代;

R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选地可以进一步被取代;

或者, R_2 和 R_5 与相邻的原子形成杂环基, 所述的杂环基任选地可以进一步被取代;

R_6 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选地可以进一步被取代;

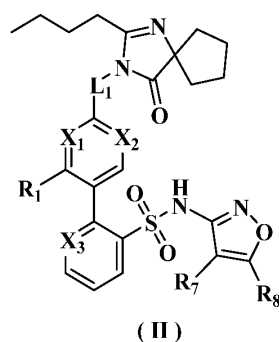
R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_{A1} 、 R_{A2} 、 R_{B1} 和 R_{B2} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选地可以进一步被取代;

x 为 0、1、2、3、4 或 5;

$n1 \sim n6$ 为 0、1、2、3、4 或 5; 且

$m1$ 和 $m2$ 为 0、1 或 2。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 所述化合物进一步如通式 (II) 所示:



X_1 为 N 或 CR^1 ;

X_2 为 N 或 CR^2 ;

X_3 为 N 或 CR^3 ;

- 5 R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

- 15 L_1 选自 $-(CR_aR_b)_{n1}-$ 、 $-(CR_aR_b)_{n1}O-$ 、 $-O(CR_aR_b)_{n1}-$ 、 $-(CR_aR_b)_{n1}S-$ 、 $-S(CR_aR_b)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_a-$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_aC(O)-$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}NR_a-$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_aS(O)_{m1}-$ 或 $-(CH_2)_{n1}NR_a-$ ；

- 20 R_1 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 $-(CH_2)_{n5}R_{A2}$ 、 $-(CH_2)_{n5}O(CH_2)_{n6}R_{A2}$ 、 $-(CH_2)_{n5}C(O)R_{A2}$ 、 $-(CH_2)_{n5}NR_{A2}C(O)R_{B2}$ 、 $-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{A2}R_{B2}$ 、 $-(CH_2)_{n5}OC(O)NR_{A2}R_{B2}$ 或 $-(CH_2)_{n5}NR_{A2}C(O)OR_{B2}$ ，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_7 和 R_8 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6}

烷硫基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

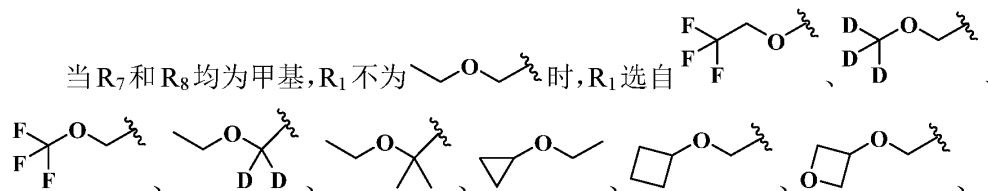
或者，R₇ 和 R₈ 链接形成 C₃₋₈ 环烷基、5-8 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的 C₃₋₈ 环烷基、5-8 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被取代；

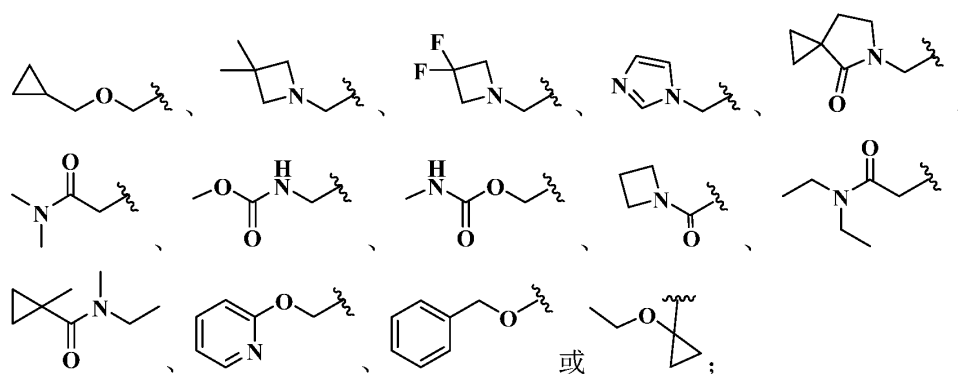
R_a 和 R_b 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{A2} 和 R_{B2} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

n₁、n₅ 和 n₆ 为 0、1、2 或 3；且

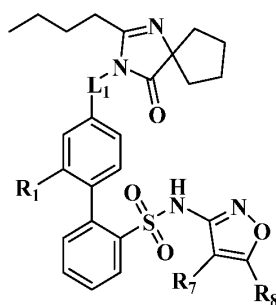
m₁ 为 0、1 或 2；





当 R₇ 和 R₈ 均为甲基, R₁ 为  时, L₁ 中含有氘或 X₁、X₂ 或 X₃ 中至少一个为 N 或 R³ 不为氢。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, 所述化合物进一步如(II-1)所示:



(II-1)

10 L_1 选自 $-CH_2-$ 或 $-CD_2-$;

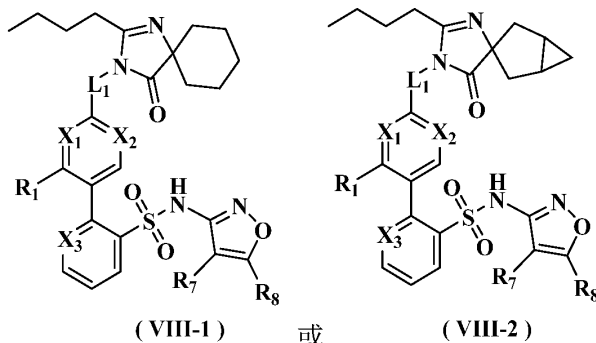
R_1 选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 $-(CH_2)_{n_5}R_{A2}$ 、 $-(CH_2)_{n_5}O(CH_2)_{n_6}R_{A2}$ 、 $-(CH_2)_{n_5}C(O)R_{A2}$ 、 $-(CH_2)_{n_5}NR_{A2}C(O)R_{B2}$ 、 $-(CH_2)_{n_5}C(O)NR_{A2}R_{B2}$ 、 $-(CH_2)_{n_5}OC(O)NR_{A2}R_{B2}$ 或 $-(CH_2)_{n_5}NR_{A2}C(O)OR_{B2}$ ，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R₇选自卤素, 优选氟、氯、溴;

R₇和R₈各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃羟烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃

烷硫基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，优选甲基、乙基或环丙基。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，所述化合物进一步如通式 (VIII-1) 或通式 (VIII-2) 或所示：



其中，L₁、X₁、X₂、X₃、R₇ 和 R₈ 的定义，如权利要求 2 所述；

对于通式 (VIII-1)，当 L₁ 为 CH₂，R₇ 和 R₈ 均为甲基，R₁ 为 $\text{—O—CH}_2\text{—}$ 时，X₁、X₂、X₃ 至少一个不为 CH。

10

5. 根据权利要求 1-4 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，

L₁ 选自 -CR_aR_b-、-CR_aR_bO-、-OCR_aR_b-、-CR_aR_bS- 或 -SCR_aR_b-，

- R_a 和 R_b 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的 C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，L₁ 选自 -CH₂-、-CD₂- 或 -CH₂O-；

更优选地，L₁ 选自 -CH₂-。

25

6. 根据权利要求 1-5 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，

X₁、X₂ 和 X₃ 均为 CH；

L₁ 选自 -CH₂- 或 -CD₂-；

R_1 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 $-(CH_2)_{n_5}R_{A2}$ 、 $-(CH_2)_{n_5}O(CH_2)_{n_6}R_{A2}$ 、 $-(CH_2)_{n_5}C(O)R_{A2}$ 、 $-(CH_2)_{n_5}NR_{A2}C(O)R_{B2}$ 、 $-(CH_2)_{n_5}C(O)NR_{A2}R_{B2}$ 、 $-(CH_2)_{n_5}OC(O)NR_{A2}R_{B2}$ 或 $-(CH_2)_{n_5}NR_{A2}C(O)OR_{B2}$ ，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代，

R₇选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃羟烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷硫基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基；

15 R₈选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃羟烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷硫基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基。

7. 根据权利要求 6 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其
20 特征在于，

L₁ 选自-CH₂;

R_1 选自 C_{1-3} 烷基或 $-(CH_2)_{n5}O(CH_2)_{n6}R_{A2}$, 所述 C_{1-3} 烷基任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基中的一个或多个取代基所取代;

R_{A2}选自自 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-7 元杂环基、C₃₋₆ 环烷基 C₁₋₃ 烷基或 4-7 元杂环基 C₁₋₃ 烷基；

R₇选自氖、氟、氯、溴或C₁₋₃烷基;

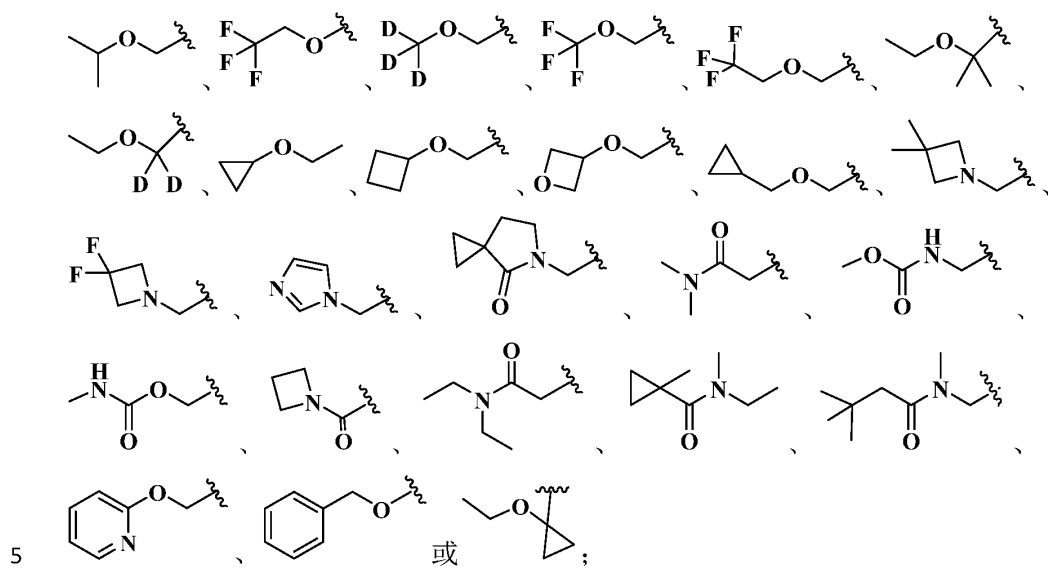
R₈选自C₁₋₃烷基;

30 n5 为 0、1、2 或 3；且

n6 为 0、1 或 2。

8、根据权利要求 7 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，

35 R₁ 选自氢、-CH₃、-CH₂CH₃、、、、、

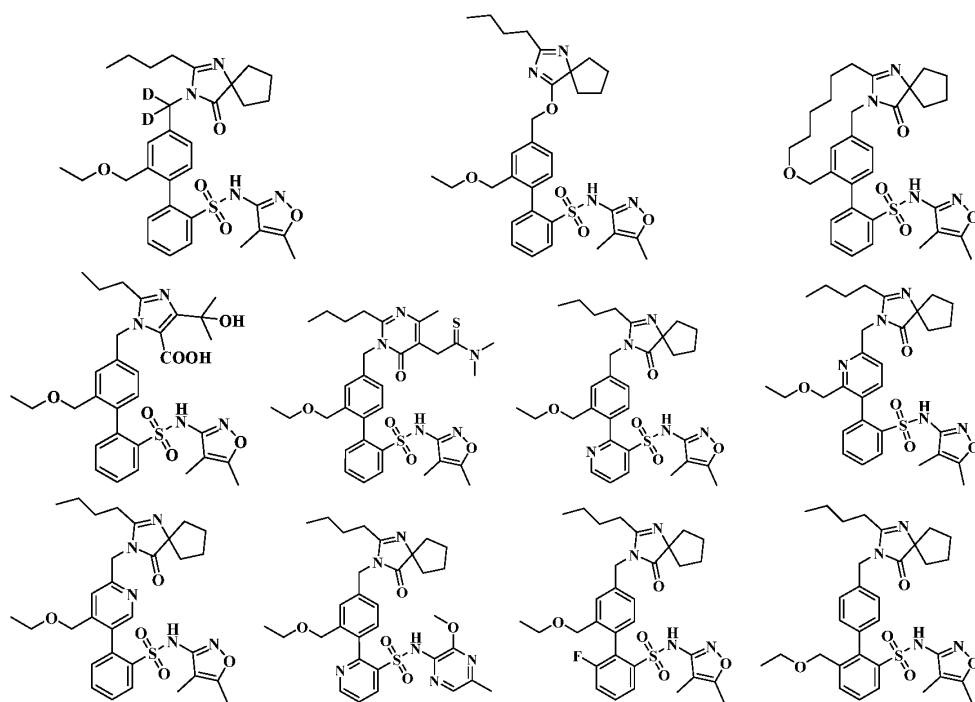


R₇ 选自氟、氯、溴或甲基；

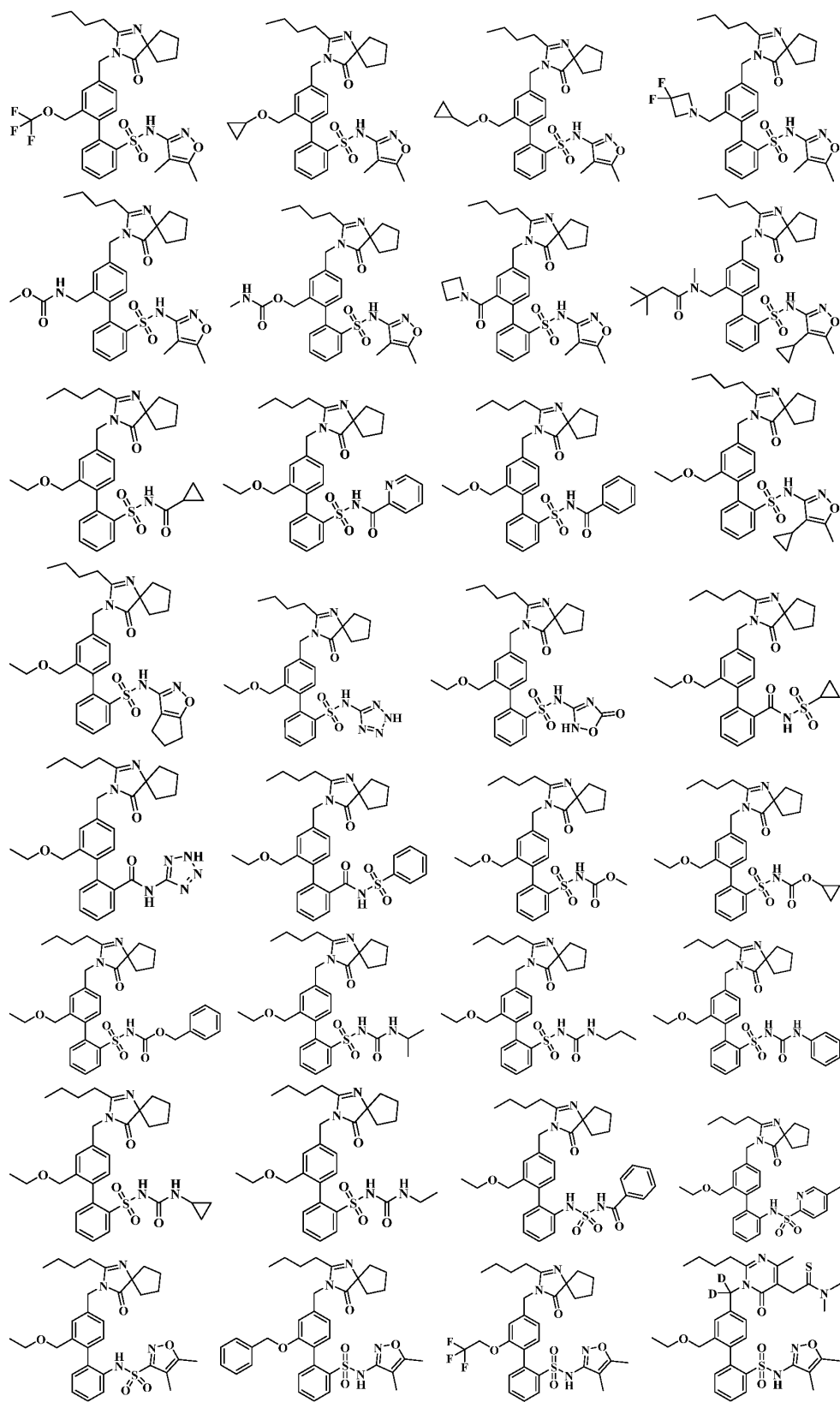
R₈ 为甲基。

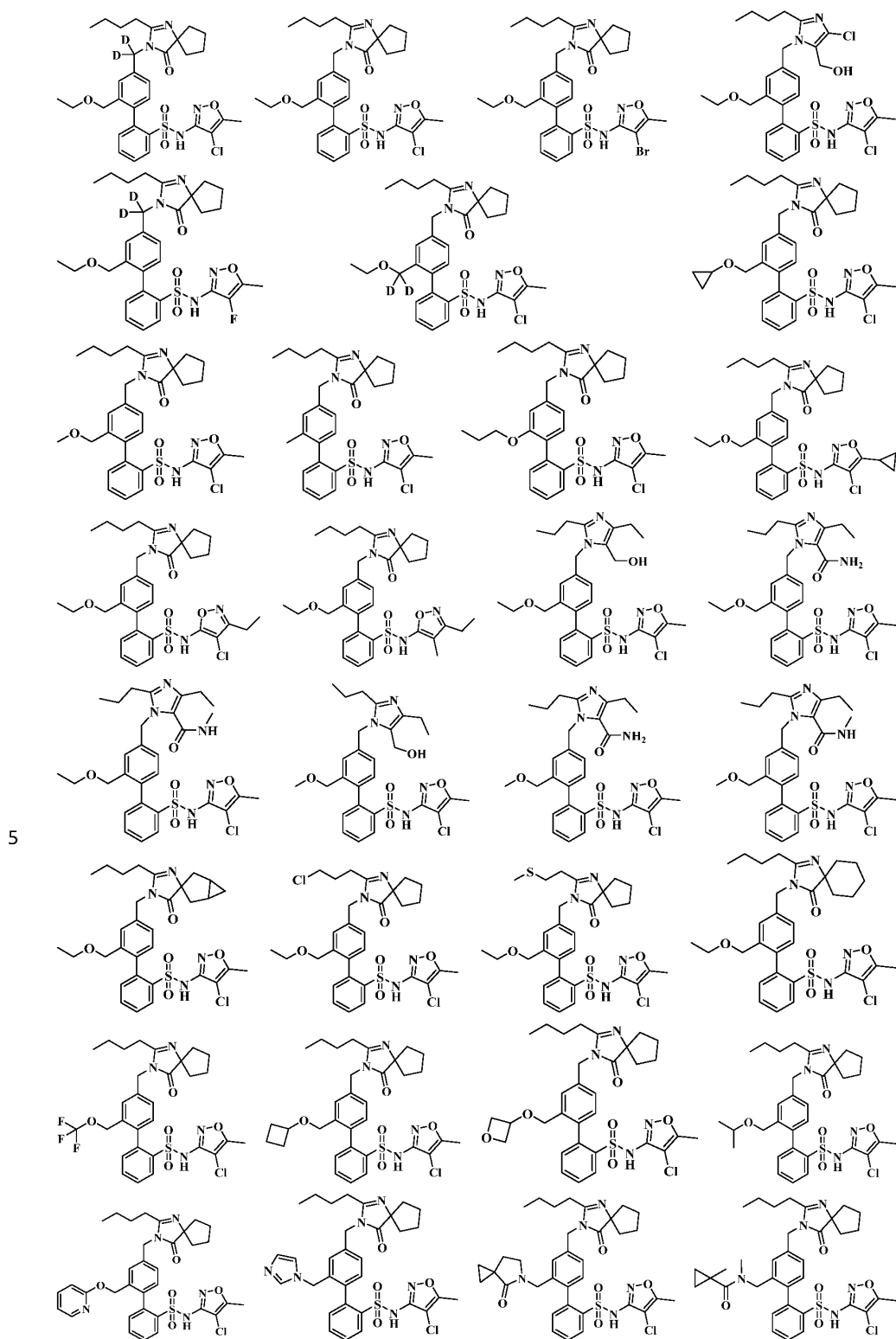
9. 如下所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：

10

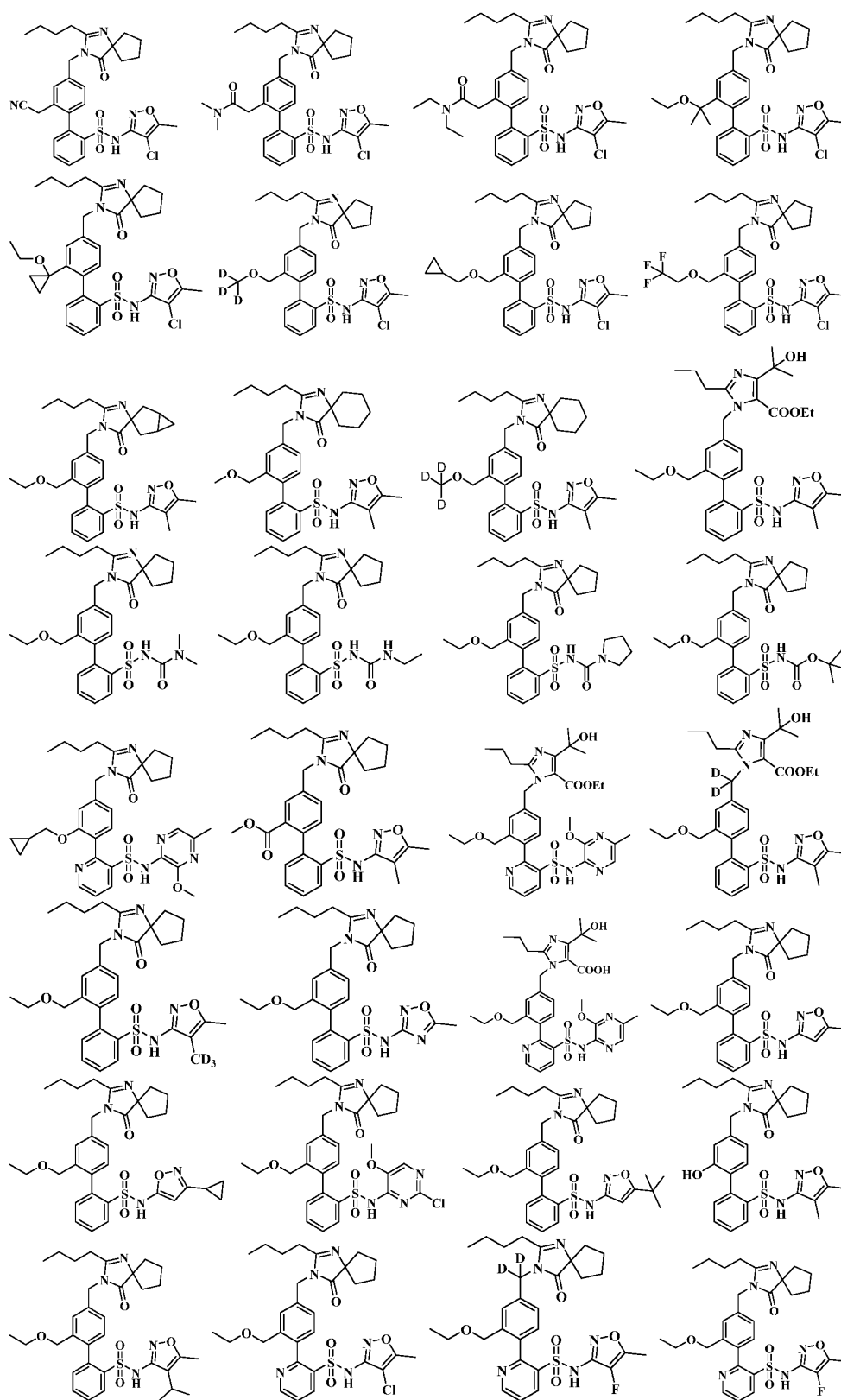


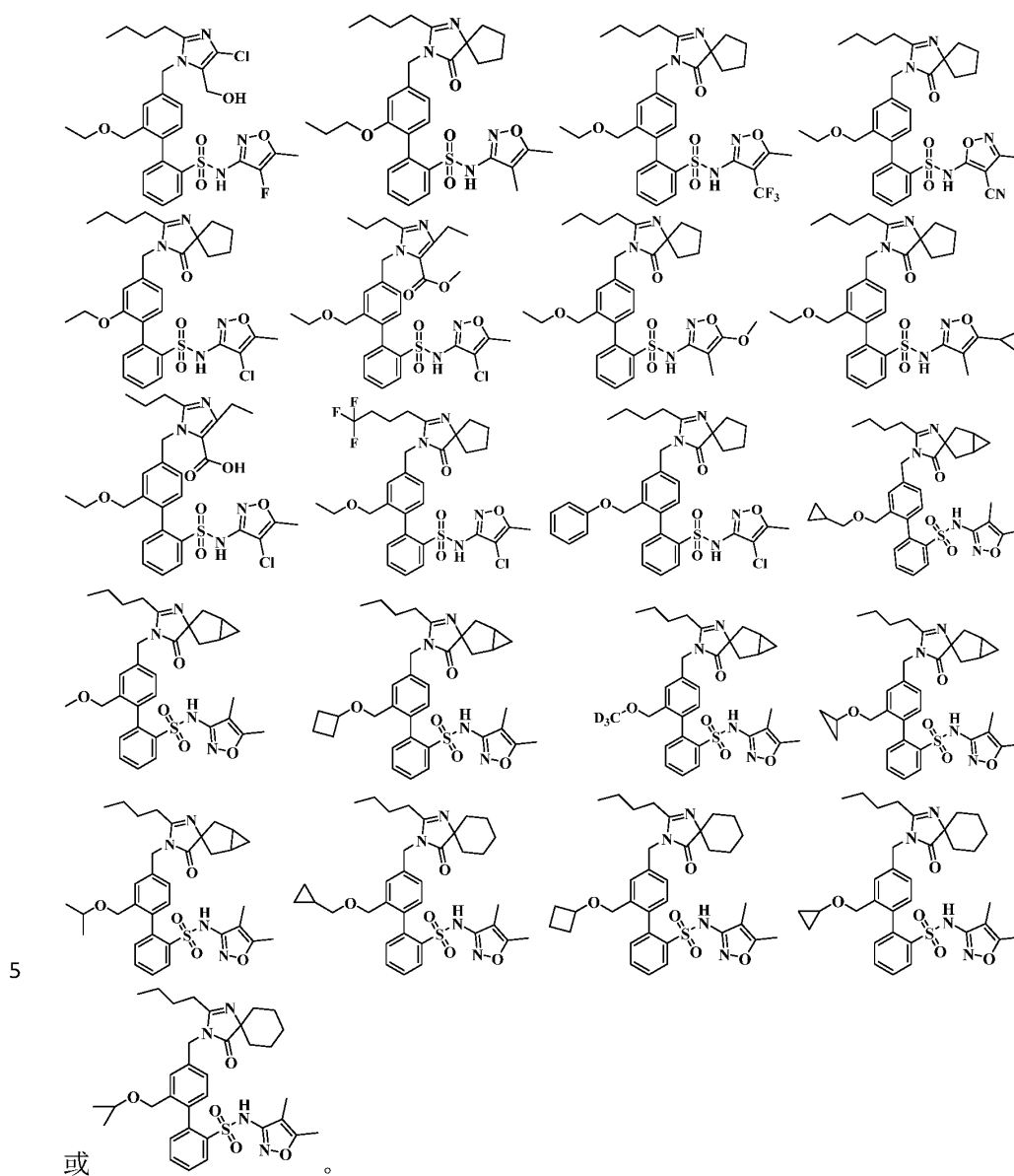
5



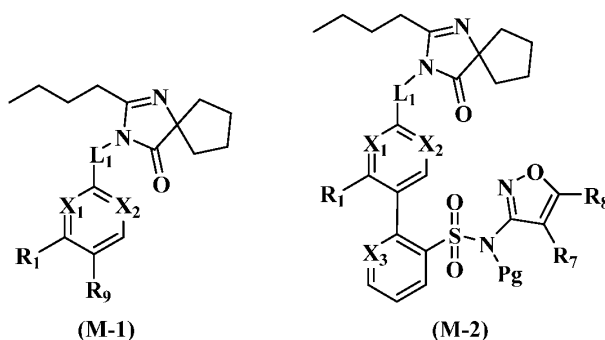


5





10. 一种通式(M-1)或(M-2)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:

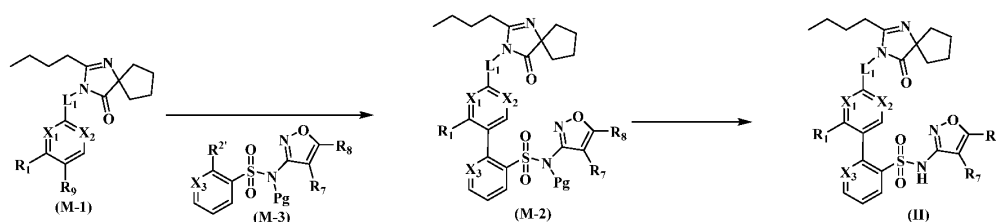


所述 L_1 , X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_7 , R_8 如权利要求 2 所述;

R_9 选自卤素或 $\text{B}(\text{OR})_2$, 优选溴、氯或 $\text{B}(\text{OR})_2$, 更优选 $\text{B}(\text{OR})_2$;

Pg 选自氨基保护基, 优选 (三甲基硅) 乙氧基甲基、甲氧基甲基醚基、烯丙氧基、三氟乙酰基、2,4-二甲氧基苄基、硝基苯磺酰基、三苯甲基、苄氧基、对甲苯磺酰基、甲酸酯、乙酰基、苄氧基、叔丁氧基、苄基或对甲氧基, 更优选 (三甲基硅) 乙氧基甲基或甲氧基甲基醚基。

11. 一种制备权利要求 2 所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐的方法, 其特征在于, 包含以下步骤:



通式(M-1)与通式(M-3)反应得到通式(M-2), 通式(M-2)脱保护得到通式(II);

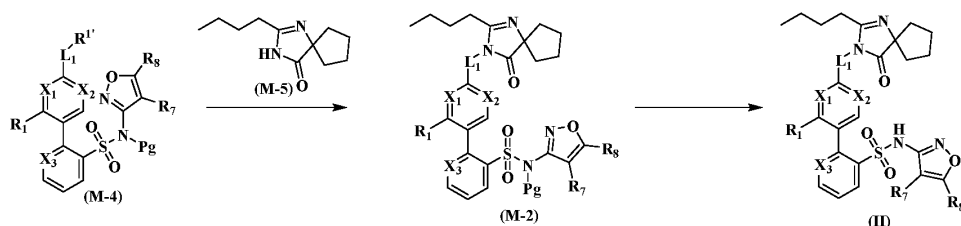
所述 L_1 , X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_7 , R_8 如权利要求 2 所述;

15 $R^{2'}$ 选自 $\text{B}(\text{OH})_2$ 或卤素, 优选 $\text{B}(\text{OH})_2$ 、氯或溴;

R_9 选自 $\text{B}(\text{OR})_2$ 或卤素, 优选 $\text{B}(\text{OR})_2$ 、氯或溴;

Pg 选自氨基保护基, 优选 (三甲基硅) 乙氧基甲基、甲氧基甲基醚基、烯丙氧基、三氟乙酰基、2,4-二甲氧基苄基、硝基苯磺酰基、三苯甲基、苄氧基、对甲苯磺酰基、甲酸酯、乙酰基、苄氧基、叔丁氧基、苄基或对甲氧基, 更优选 (三甲基硅) 乙氧基甲基或甲氧基甲基醚基;

20 或者,



通式(M-4)与通式(M-5)反应得到通式(M-2)，通式(M-2)脱保护得到通式(II)；

所述 L_1 , X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_7 , R_8 如权利要求 2 所述；

$R^{1'}$ 选自甲磺酰氧基或卤素，优选甲磺酰氧基或溴；

- 5 Pg 选自氨基保护基，优选（三甲基硅）乙氧基甲基、甲氧基甲基醚基、烯丙氧羰基、三氟乙酰基、2,4-二甲氧基苄基、硝基苯磺酰基、三苯甲基、苄甲氧羰基、对甲苯磺酰基、甲酸酯、乙酰基、苄氧羰基、叔丁氧羰基、苄基或对甲氧苄基，更优选（三甲基硅）乙氧基甲基或甲氧基甲基醚基。

- 10 12. 一种药物组合物，其包括治疗有效剂量的权利要求 1~9 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

- 15 13. 根据权利要求 1~9 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、权利要求 12 所述的药物组合物在制备治疗血管紧张素 II 依赖性 or 内皮素依赖性疾病的药物中的用途；特别地，在制备治疗双重作用的血管紧张素依赖性和内皮素依赖性疾病的药物中的用途。

- 20 14. 根据权利要求 1~9 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、权利要求 12 所述的药物组合物在制备治疗疼痛、性功能障碍、缺氧和缺血性疾病、痴呆症、神经疾病、肝脏疾病、癌症、高血压、糖尿病或肾脏疾病药物中的用途；所述的肾脏疾病选自肾、肾小球或肾小球系膜细胞功能相关疾病或病症。

- 25 15. 根据权利要求 14 所述的用途，所述的肾脏疾病选自局灶节段性肾小球硬化或 IgA 肾病。