

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2023 年 2 月 16 日 (16.02.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/016484 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 413/00 (2006.01) **A61K 31/42** (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/111395

(22) 国际申请日: 2022 年 8 月 10 日 (10.08.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202110913249.1 2021 年 8 月 10 日 (10.08.2021) CN

202111142090.4 2021 年 9 月 28 日 (28.09.2021) CN

202111500231.5 2021 年 12 月 9 日 (09.12.2021) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司(JIANGSU HENGRUI PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。上海恒瑞医药有限公司(SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。

(72) 发明人: 张晓敏(ZHANG, Xiaomin); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。胡伟民(HU, Weimin); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。贺峰(HE, Feng); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。陶维康(TAO, Weikang); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司(GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东三办公楼 10 层程伟(David W. Cheng), Beijing 100738 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,

GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

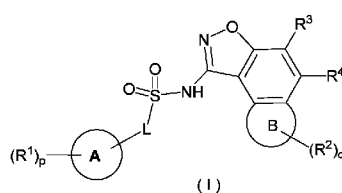
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: SULFONAMIDE DERIVATIVE, PREPARATION METHOD THEREFOR AND MEDICAL USE THEREOF

(54) 发明名称: 磺酰胺衍生物、其制备方法及其在医药上的应用



(57) Abstract: Provided is a sulfonamide derivate represented by the general formula (I), a preparation method thereof, a pharmaceutical composition containing said derivative, and the use thereof as a therapeutic agent, especially as a Lysine Acetyl Transferase (KAT) inhibitor and the use of same in the preparation of a medicament for the treatment and/or prevention of cancer.

(57) 摘要: 提供了一种通式(I)所示的磺酰胺衍生物、其制备方法及其含有该衍生物的药物组合物及其作为治疗剂的用途, 特别是作为赖氨酸乙酰基转移酶(KAT)抑制剂的用途和在制备用于治疗 and/或预防癌症的药物中的用途。



WO 2023/016484 A1

磺酰胺衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

技术领域

5 本公开属于医药领域，涉及一种磺酰胺衍生物、其制备方法及其在医药上的应用。特别地，本公开涉及通式(I)所示的磺酰胺衍生物、其制备方法及其含有该衍生物的药物组合物，以及其作为 KAT 抑制剂在制备治疗和/或预防癌症的药物中的用途。

10 背景技术

赖氨酸乙酰基转移酶(Lysine acetyltransferases; KATs)是一类能够催化乙酰基从乙酰辅酶 A 上转移到蛋白质底物中赖氨酸 ϵ -氨基上的酶。赖氨酸的乙酰化能够对蛋白质的功能产生影响，从而在染色体结构、基因转录调控、DNA 结合能力、酶活性及稳定性、蛋白质相互作用及胞内定位中发挥着重要调节作用。KATs 分为
15 数个亚家族，其中 MYST(MOZ, YBF2/SAS3, SAS2, TIP60)是最大的一个，包括 KAT5(TIP60), KAT6A(MOZ; MYST3), KAT6B(MORF; MYST4), KAT7(HBO; MYST2)和 KAT8(MOF; MYST1)。KAT6A/B 作为 MYST 家族中的主要成员，对发育，造血和免疫系统中的干细胞维持，和肿瘤发生发展及耐药，起着至关重要的作用。

20 TCGA 数据库分析表明，KAT6A 和 KAT6B 在多种肿瘤中均有扩增。其中 KAT6A 位于染色体 8p11-p12 扩增子区域，在 10-15%的乳腺癌中扩增，其拷贝数与 mRNA 表达正相关，且与愈后不良相关。而 KAT6A 和 KAT6B 都在乳腺癌中显著高表达。进一步亚型分析显示，KAT6A/B 高表达和 ER α 表达水平之间有一定的相关性，揭示 KAT6A/B 可能为 ER⁺/HER2⁻乳腺癌的潜在靶点。

25 文献报道，在 KAT6A 扩增的 luminal 型乳腺癌细胞 SUM-52 中敲低 KAT6A，克隆形成相比非成瘤细胞 MCF10A 有明显抑制。而 RNAseq 分析显示，KAT6A 敲低后一些基因发生下调，其中包括 ESR1 和荷尔蒙应激通路相关基因。进一步的研究表明，在 KAT6A 高表达的 ER⁺乳腺癌细胞系 T47D、CAMA1 中，KAT6A 的敲低可以抑制克隆形成，但是在低表达的细胞系 MCF7、SKBR3 中则无此现象。T47D、
30 CAMA1 中敲低 KAT6A 可以下调 ER α 的表达，反之，MCF7、LY2 中过表达野生型 KAT6A 可以上调 ER α ，而 KAT 活性丢失的突变型则无此作用，揭示了 KAT 功能的重要性。在 T47D 中过表达 ER α ，能够逆转 KAT6A 敲低对克隆形成的抑制作用，说明 KAT6A 的功能可能是通过对 ER α 表达的调控介导的。与此一致，在 ESR1 基因的启动子区域发现了 KAT6A 的富集。T47D 模型体内药效实验也看到了
35 KAT6A 敲低的抑瘤效果和对 ER α 的下调。在 T47D 中，KAT6A 和 KAT6B 的敲低都可以使 ER α 表达下调并抑制克隆形成，而且 KAT6A 作用大于 KAT6B，如果两

者同时敲低,则作用更明显,展现了叠加的效果。KAT6A/B 选择性抑制剂 CTx-648 在体外和体内均显示了在 ER⁺乳腺癌中的抗肿瘤活性,且 KAT6A 的表达水平与 CTx-648 的敏感性有一定相关性。在 KAT6A 高表达的 ER⁺乳腺癌细胞中,CTx-648 可以下调 ER α 表达,H3K23Ac 则可作为 KAT6 抑制剂的药效动力学生物标志物。

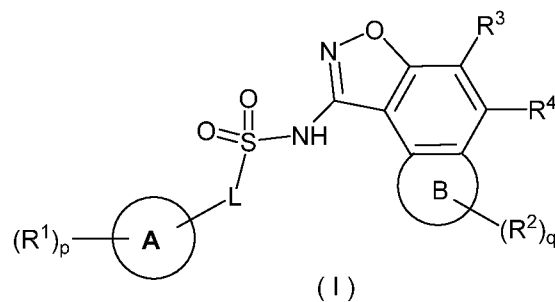
- 5 综上所述,KAT6A/B 抑制剂作为单药或与 ER⁺/HER2⁺乳腺癌现有疗法比如氟维司群、CDK4/6 抑制剂,乃至 SERD、SERCA 等联用,是有临床开发价值的。

除了 ER⁺/HER2⁺乳腺癌之外,KAT6A/B 抑制剂在脑胶质瘤、B 细胞淋巴瘤、肝癌、卵巢癌等瘤种中均具有潜在的应用前景,可作为适应症扩展。

- 公开的 KAT6 的抑制剂专利申请包括 WO2016198507A1、WO2019243491A1、
10 WO2019043139A1、WO2019108824A1、WO2020216701A1、WO2020002587A1、WO2020254946A1 和 WO2020254989A1 等。

发明内容

本公开的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物或其可药用的盐:



15

其中:

环 A 选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

环 B 为环烷基或杂环基;

- L 为化学键、亚烷基或杂亚烷基;其中所述的亚烷基或杂亚烷基各自独立地任
20 选被选自羟基、卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基和卤代烷氧基中的一个或多个取代基所取代;

- 各个 R¹、各个 R²、R³ 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、硝基、氧代基、烯基、炔基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR⁵、-C(O)R⁶、-C(O)OR⁶、-OC(O)R⁶、-NHC(O)OR⁶、-NR⁷R⁸、-C(O)NR⁷R⁸、-S(O)_nR⁶
25 和-S(O)_nNR⁷R⁸;其中所述的烯基、炔基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自羟基、卤素、氰基、氨基、硝基、氧代基、烯基、炔基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基氧基和杂环基氧基中的一个或多个取代基所取代;

- 30 R⁴ 为氢原子或 $-\text{CH}_2-\text{CHR}^0-\text{C}(\text{R}^{4a})_n$;

环 C 选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^0 选自氢原子、羟基、卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基和环烷基；

各个 R^{4a} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、氰基、硝基、氧代基、烯基、炔基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基氧基、杂环基氧基和 $-NR^9R^{10}$ ；

R^5 、 R^6 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烯基、炔基、烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烯基、炔基、烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自羟基、卤素、氰基、氨基、硝基、氧代基、烯基、炔基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基氧基和杂环基氧基中的一个或多个取代基所取代；

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自羟基、卤素、氰基、氨基、硝基、氧代基、烯基、炔基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基氧基和杂环基氧基中的一个或多个取代基所取代；

或者， R^7 和 R^8 与相连接的 N 原子一起形成一个杂环基，或者， R^9 和 R^{10} 与相连接的 N 原子一起形成一个杂环基，所述的杂环基任选被选自羟基、卤素、氰基、氨基、硝基、氧代基、烯基、炔基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基氧基和杂环基氧基中的一个或多个取代基所取代；

p 为 0、1、2、3 或 4；

q 为 0、1、2、3 或 4；

m 为 0、1、2、3 或 4；

n 为 0、1、2、3 或 4；且

r 为 0、1 或 2。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中：

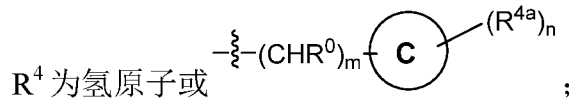
环 A 选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

环 B 选自环烷基或杂环基；

L 为化学键、亚烷基或杂亚烷基；其中所述的亚烷基或杂亚烷基各自独立地任选被选自羟基、卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基和卤代烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

各个 R^1 、各个 R^2 、 R^3 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、

硝基、氧代基、烯基、炔基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^5$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NHC(O)OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_pR^6$ 和 $-S(O)_pNR^7R^8$ ；其中所述的烯基、炔基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自羟基、卤素、氰基、氨基、硝基、氧代基、烯基、炔基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基氧基和杂环基氧基中的一个或多个取代基所取代；



环 C 为芳基或杂芳基；

- 10 R^0 选自氢原子、羟基、卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基和环烷基；

各个 R^{4a} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、氰基、硝基、氧代基、烯基、炔基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基氧基、杂环基氧基和

15 $-NR^9R^{10}$ ；

- R^5 、 R^6 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烯基、炔基、烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烯基、炔基、烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自羟基、卤素、氰基、氨基、硝基、氧代基、烯基、炔基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基氧基和杂环基氧基中的一个或多个取代基所取代；
- 20

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自羟基、卤素、氰基、氨基、硝基、氧代基、烯基、炔基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基氧基和杂环基氧基中的一个或多个取代基所取代；

- 或者， R^7 和 R^8 与相连接的 N 原子一起形成一个杂环基，或者 R^9 和 R^{10} 与相连接的 N 原子一起形成一个杂环基，所述的杂环基任选被选自羟基、卤素、氰基、氨基、硝基、氧代基、烯基、炔基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基氧基和杂环基氧基中的一个或多个取代基所取代；
- 30

p 为 0、1、2、3 或 4；

q 为 0、1、2、3 或 4；

m 为 0、1、2、3 或 4；

- 35 n 为 0、1、2、3 或 4；且

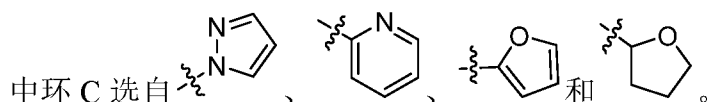
r 为 0、1 或 2。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^3 选自氢原子、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基和 3 至 8 元环烷基；优选地， R^3 为氢原子。

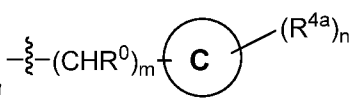
- 5 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中环 C 选自 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；优选地，环 C 为 5 至 10 元杂芳基或 6 至 10 元芳基；更优选地，环 C 为 5 元或 6 元杂芳基；最优选地，环 C 为吡唑基。

- 10 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中环 C 为 5 元或 6 元杂环基、5 元或 6 元杂芳基；优选地，环 C 选自吡唑基、吡啶基、呋喃基和四氢呋喃基；更优选地，环 C 为吡唑基。

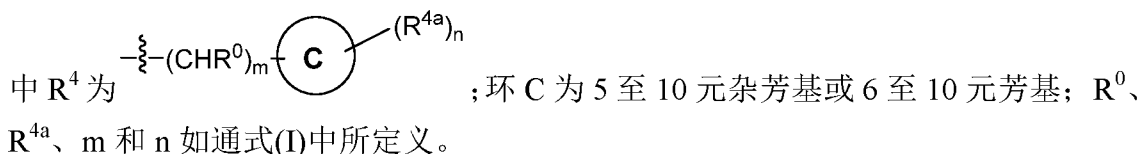
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其



在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其

- 15 中 R^4 为 ；环 C 选自 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基； R^0 、 R^{4a} 、m 和 n 如通式(I)中所定义。

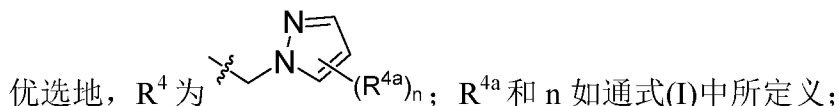
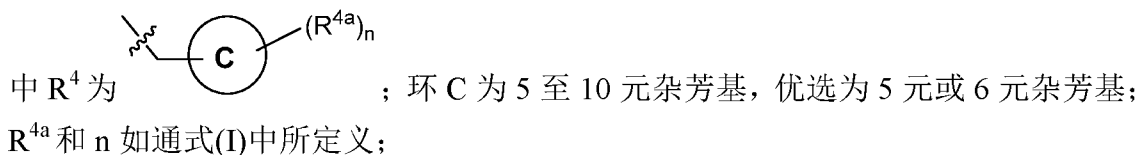
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其

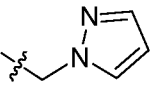


- 20 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^0 选自氢原子、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基和 3 至 8 元环烷基；优选地， R^0 选自氢原子、羟基、卤素和 C_{1-6} 烷基；优选地， R^0 选自氢原子、羟基和 Cl；更优选地， R^0 为氢原子。

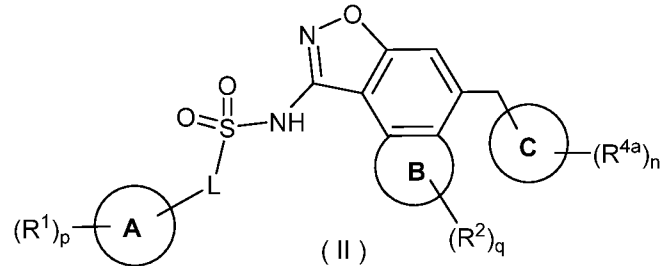
- 25 本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 m 为 0 或 1，优选为 1。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其



更优选地, R^4 为 .

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其为通式(II)所示的化合物或其可药用的盐:

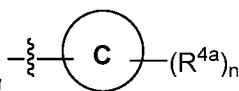


5 其中:

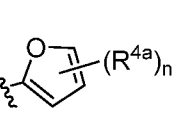
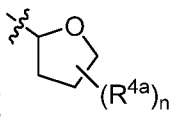
环 C 为 5 至 10 元杂芳基, 优选为 5 元或 6 元杂芳基;

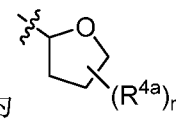
环 A、环 B、L、 R^1 、 R^2 、 R^{4a} 、p、q 和 n 如通式(I)中所定义。

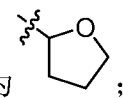
在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其

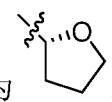
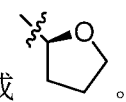
中 R^4 为 ; 环 C 为 3 至 8 元杂环基或 5 至 10 元杂芳基, 优选为 5 元或 6 元杂环基、5 元或 6 元杂芳基; R^{4a} 和 n 如通式(I)中所定义;

10 元或 6 元杂环基、5 元或 6 元杂芳基; R^{4a} 和 n 如通式(I)中所定义;

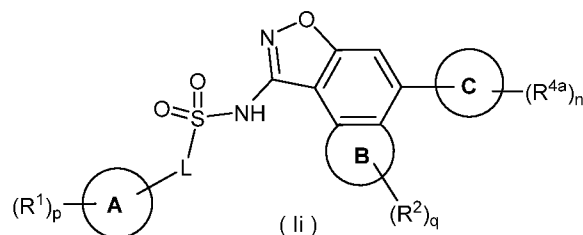
优选地, R^4 为  或 ; R^{4a} 和 n 如通式(I)中所定义;

进一步优选地, R^4 为 ; R^{4a} 和 n 如通式(I)中所定义;

更优选地, R^4 为 ;

更进一步优选地, R^4 为  或 .

15 在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其为通式(II)所示的化合物或其可药用的盐:



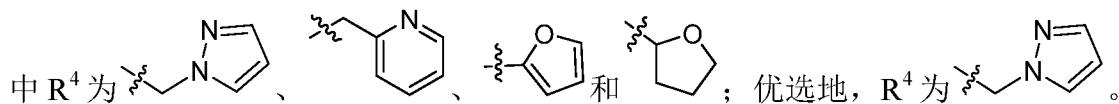
其中:

环 C 为 3 至 8 元杂环基或 5 至 10 元杂芳基, 优选为 5 元或 6 元杂环基、5 元

20 或 6 元杂芳基;

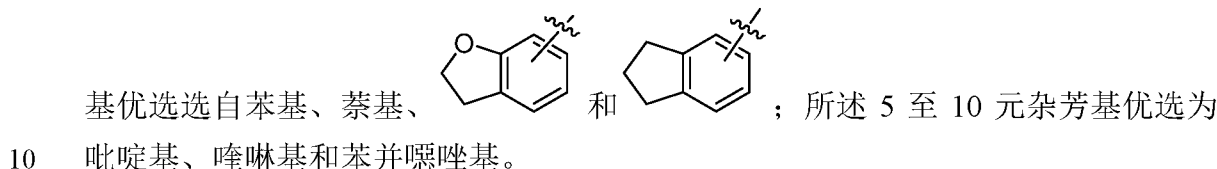
环 A、环 B、L、 R^1 、 R^2 、 R^{4a} 、p、q 和 n 如通式(I)中所定义。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其

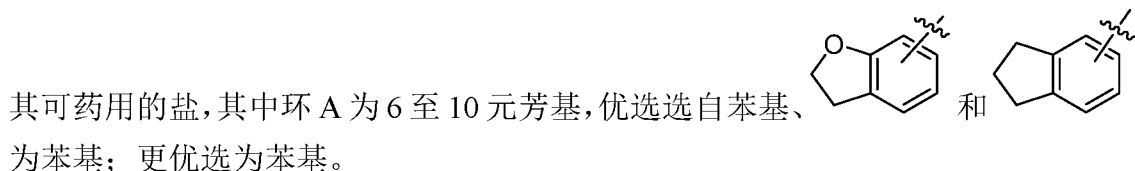


在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)或通式(Ii)所示的化合物或其可药用的盐，其中环 A 为 6 至 10 元芳基或 5 至 10 元杂芳基，所述 6 至 10 元芳基优选为苯基或萘基；所述 5 至 10 元杂芳基优选为吡啶基、喹啉基和苯并噁唑基。

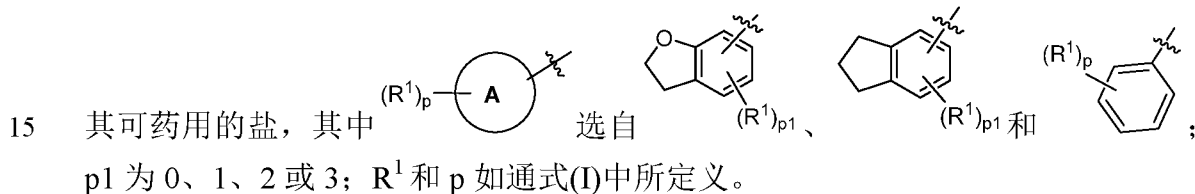
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)或通式(Ii)所示的化合物或其可药用的盐，其中环 A 为 6 至 10 元芳基或 5 至 10 元杂芳基，所述 6 至 10 元芳



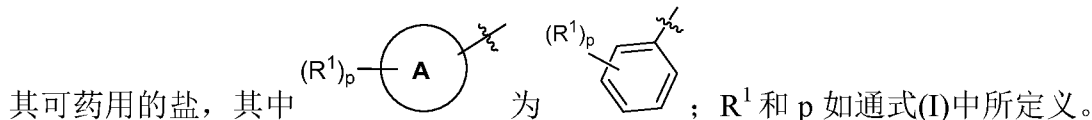
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)或通式(Ii)所示的化合物或



在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)或通式(Ii)所示的化合物或



在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)或通式(Ii)所示的化合物或



在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)或通式(Ii)所示的化合物或其可药用的盐，其中环 B 为 3 至 8 元杂环基或 3 至 8 元环烷基；

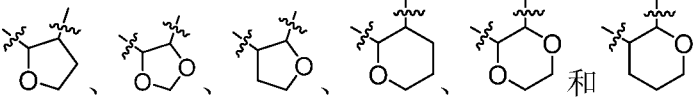
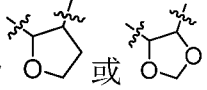
优选地，环 B 为 4 至 7 元杂环基或 4 至 7 元环烷基；

进一步优选地，环 B 为 4 至 7 元杂环基；

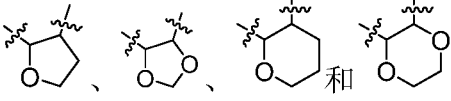
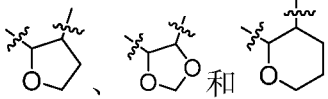
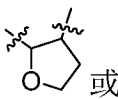
更进一步优选地，环 B 为 4 至 7 元杂环基，其中所述 4 至 7 元杂环基内含有 1-3 个氧原子；

最优选地，环 B 为 5 元或 6 元杂环基，其中所述 5 元或 6 元杂环基内含有 1 或 2 个氧原子。

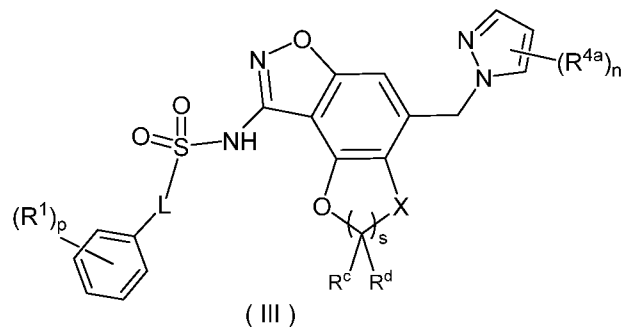
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)或通式(Ii)所示的化合物或

其可药用的盐, 其中环 B 选自 ,
 优选为 ; R^2 可取代在环 B 任意可取代位置。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)或通式(II)所示的化合物或

其可药用的盐, 其中环 B 选自 ; 优选地, 环 B 选
 5 自 ; 更优选地, 环 B 为 ; R^2 可取代在环 B
 任意可取代位置。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)或通式(II)所示的化合物或其可药用的
 的盐, 其为通式(III)所示的化合物或其可药用的盐:



10 其中:

X 选自 O、 CR^aR^b 和 $C=O$;

各个 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、
 氰基、氨基、烯基、炔基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、环
 烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基氧基和杂环基氧基;

15 或者, R^c 、 R^d 与所连碳原子一起形成一个 $C=O$;

s 为 0、1、2 或 3;

L、 R^1 、 R^{4a} 、p 和 n 如通式(I)中所定义。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(III)所示的化合物或其可药用的盐, 其
 中各个 R^c 和 R^d 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、氰基、氨基、
 20 C_{1-6} 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、3 至 8 元环
 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基氧基和 3 至 8 元杂环基氧基; 或者, R^c 、
 R^d 与所连碳原子一起形成一个 $C=O$;

优选地, 各个 R^c 和 R^d 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、
 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基和 C_{1-6} 烷氧基; 或者, R^c 、 R^d 与所连碳原子
 25 一起形成一个 $C=O$;

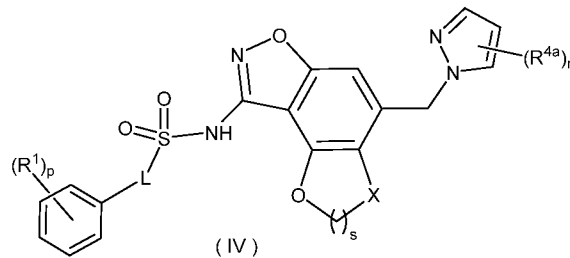
进一步优选地, 各个 R^c 和 R^d 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、

C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基；

再进一步优选地，各个 R^c 和 R^d 相同或不同，且各自独立地为氢原子或卤素；
甚至进一步优选地，各个 R^c 和 R^d 相同或不同，且各自独立地为氢原子或氟原子；

5 最优选地，R^c 和 R^d 均为氢原子。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)或通式(III)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐：



其中：

10 L、X、R¹、R^{4a}、p、n 和 s 如通式(III)中所定义。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(III)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐，其中 X 为 O 或 CR^aR^b；各个 R^a 和 R^b 相同或不同，各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、氰基、氨基、C₁₋₆ 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、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基氧基和 3 至 8 元杂环基氧基；优选地，各个 R^a 和 R^b 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基和 C₁₋₆ 烷氧基；进一步优选地，各个 R^a 和 R^b 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基；最优选地，R^a 和 R^b 均为氢原子。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(III)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐，其中 X 为 O 或 CH₂；优选地，X 为 CH₂。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(III)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐，其中 s 为 1 或 2，优选为 1。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(III)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^c 和 R^d 相同或不同，且各自独立地为氢原子或卤素；和/或 X 为 O 或 CH₂；和/或 s 为 1 或 2。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐，其中 X 为 O 或 CH₂；和/或 s 为 1 或 2。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)或通式(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中 q 为 0、1 或 2；优选地，q 为 0。

30 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)或通式(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中 q 为 1。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(II)、通式(Ii)、通式(III)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐,其中各个 R^1 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、氰基、氨基、 C_{1-6} 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、氧代基、3 至 8 元环烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 $-OR^5$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 和 $-S(O)_rR^6$, r 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 如通式(I)中所定义;优选地,各个 R^1 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、 C_{1-6} 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_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基和 $-C(O)OCH_3$;更优选地,各个 R^1 相同或不同,且各自独立地为 C_{1-6} 烷氧基;最优选地, R^1 为甲氧基。

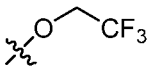
在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(II)、通式(Ii)、通式(III)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐,其中各个 R^1 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、氧代基、3 至 8 元环烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 $-NR^7R^8$ 、 $-OR^5$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 和 $-S(O)_rR^6$, r 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 如通式(I)中所定义;

优选地,各个 R^1 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、 C_{1-6} 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_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)OCH_3$ 和 $-NR^7R^8$; R^7 和 R^8 相同或不同,且各自独立地为氢原子或 C_{1-6} 烷基;

进一步优选地,各个 R^1 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基和 $-NR^7R^8$; R^7 和 R^8 相同或不同,且各自独立地为氢原子或 C_{1-6} 烷基;

更优选地,各个 R^1 相同或不同,且各自独立地为 C_{1-6} 烷氧基。

最优选地,各个 R^1 相同或不同,且各自独立地为甲氧基。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(II)、通式(Ii)、通式(III)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐,其中各个 R^1 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、氟原子、氯原子、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、一甲基氨基、二甲基氨基和 ; 优选地, R^1 为甲氧基。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(II)或通式(Ii)所示的化合物或其可药用的盐,其中各个 R^2 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、氰基、氨基、 C_{1-6} 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、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、氧代基、3 至 8 元环烷基氧基和 3 至 8 元杂环基氧基;优选地,各个 R^2 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基和氧代基;进一步优选地,各个 R^2 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基;更优选

地, 各个 R^2 相同或不同, 且各自独立地为氢原子或卤素; 甚至更优选地, 各个 R^2 相同或不同, 且各自独立地为氢原子或氟原子; 最优选地, R^2 为氢原子。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)、通式(Ii)、通式(III)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中各个 R^{4a} 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、氰基、 C_{1-6} 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、 $-NR^9R^{10}$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基氧基和 3 至 8 元杂环基氧基, R^9 和 R^{10} 如通式(I)中所定义; 优选地, 各个 R^{4a} 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟烷基和 C_{1-6} 烷氧基; 更优选地, R^{4a} 为氢原子。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)、通式(Ii)、通式(III)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 p 为 0、1、2 或 3; 优选地, p 为 1、2 或 3; 更优选地, p 为 2。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)、通式(Ii)、通式(III)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 p 为 0、1 或 2; 优选地, p 为 1 或 2。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)、通式(Ii)、通式(III)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 L 为化学键或 C_{1-6} 亚烷基; 优选选自化学键、 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$, 更优选为化学键和 $-CH_2-$, 最优选为化学键。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)、通式(Ii)、通式(III)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 n 为 1 或 2。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)、通式(Ii)、通式(III)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 n 为 0、1、2 或 3; 优选地, n 为 0。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(III)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中各个 R^{4a} 相同或不同, 且各自独立地选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟烷基和 C_{1-6} 烷氧基, 且 n 为 1 或 2, 或者 R^{4a} 均为氢原子, 且 n 为 3。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(III)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 R^{4a} 均为氢原子, 且 n 为 3。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)、通式(Ii)、通式(III)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 R^5 、 R^6 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 12 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基; 其中所述的 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 12 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基各自独立地任选被选自羟基、卤素、氰基、氨基、硝基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基和 3 至 8 元环烷基中的一个或多个取代基所取代;

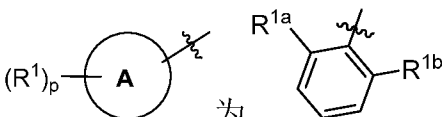
优选地, R^5 、 R^6 相同或不同, 且各自独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 3 至 8 元环烷基。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)、通式(Ii)、通式(III)或通

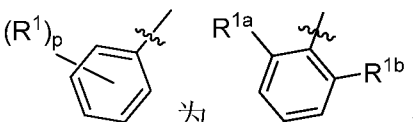
式(IV)所示的化合物或其可药用的盐,其中 R^7 和 R^8 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、3至8元环烷基和3至12元杂环基;优选地, R^7 和 R^8 相同或不同,且各自独立地为氢原子或 C_{1-6} 烷基;更优选地, R^7 和 R^8 为氢原子。

- 5 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(II)、通式(Ii)、通式(III)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐,其中 R^9 和 R^{10} 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、3至8元环烷基和3至12元杂环基;优选地, R^9 和 R^{10} 为氢原子。

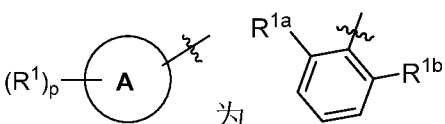
在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(II)和通式(Ii)所示的化合物或

- 10 其可药用的盐,其中  ; R^{1a} 和 R^{1b} 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、氰基、氨基、 C_{1-6} 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、氧代基、3至8元环烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 $-OR^5$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 和 $-S(O)_rR^6$, r 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 如通式(I)中所定义;优选地, R^{1a} 和 R^{1b} 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、
- 15 羟基、卤素、 C_{1-6} 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_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基和 $-C(O)OCH_3$;更优选地, R^{1a} 为 C_{1-6} 烷氧基,和/或 R^{1b} 为 C_{1-6} 烷氧基;最优选地, R^{1a} 和 R^{1b} 均为甲氧基。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(III)或通式(IV)所示的化合物或其可药

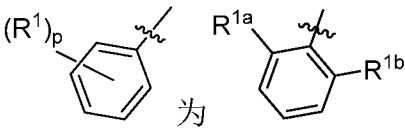
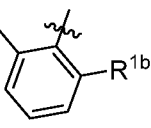
- 用的盐,其中  ; R^{1a} 和 R^{1b} 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、氧代基、3至8元环烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 $-OR^5$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 和 $-S(O)_rR^6$, r 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 如通式(I)中所定义;优选地, R^{1a} 和 R^{1b} 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、 C_{1-6} 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_{1-6} 烷氧基
- 20 C_{1-6} 烷基和 $-C(O)OCH_3$;更优选地, R^{1a} 为 C_{1-6} 烷氧基,和/或 R^{1b} 为 C_{1-6} 烷氧基;
- 25 最优选地, R^{1a} 和 R^{1b} 均为甲氧基。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(II)和通式(Ii)所示的化合物或

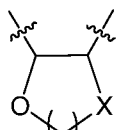
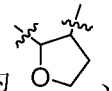
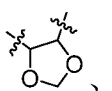
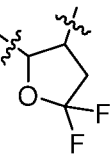
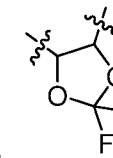
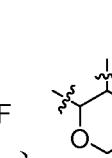
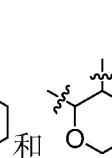
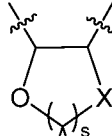
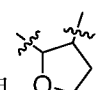
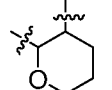
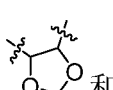
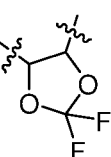
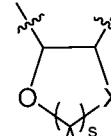
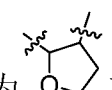
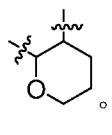
- 其可药用的盐,其中  ; R^{1a} 和 R^{1b} 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、氧代基、3至8元环烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 $-OR^5$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 和 $-S(O)_rR^6$, r 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8
- 30 烷基、 $-OR^5$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 和 $-S(O)_rR^6$, r 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8

如通式(I)中所定义；优选地， R^{1a} 和 R^{1b} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、 C_{1-6} 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_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基和 $-C(O)OCH_3$ ；更优选地， R^{1a} 为氢原子或 C_{1-6} 烷氧基，和/或 R^{1b} 为氢原子或 C_{1-6} 烷氧基；最优选地， R^{1a} 和 R^{1b} 均为甲氧基；或 R^{1a} 为氢原子， R^{1b} 为甲氧基。

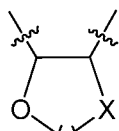
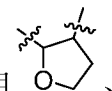
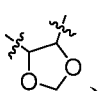
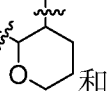
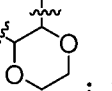
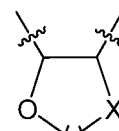
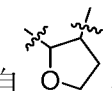
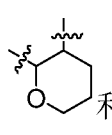
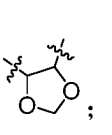
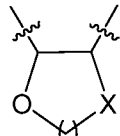
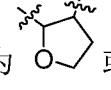
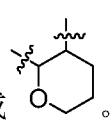
在本公开一些实施方案中，所述的通式(III)或通式(IV)所示的化合物或其可药

用的盐，其中  为 ； R^{1a} 和 R^{1b} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、氰基、氨基、 C_{1-6} 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、氧代基、3至8元环烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 $-OR^5$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 和 $-S(O)_rR^6$ ， r 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 如通式(I)中所定义；优选地， R^{1a} 和 R^{1b} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、 C_{1-6} 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_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基和 $-C(O)OCH_3$ ；更优选地， R^{1a} 为氢原子或 C_{1-6} 烷氧基，和/或 R^{1b} 为氢原子或 C_{1-6} 烷氧基；最优选地， R^{1a} 和 R^{1b} 均为甲氧基；或 R^{1a} 为氢原子， R^{1b} 为甲氧基。

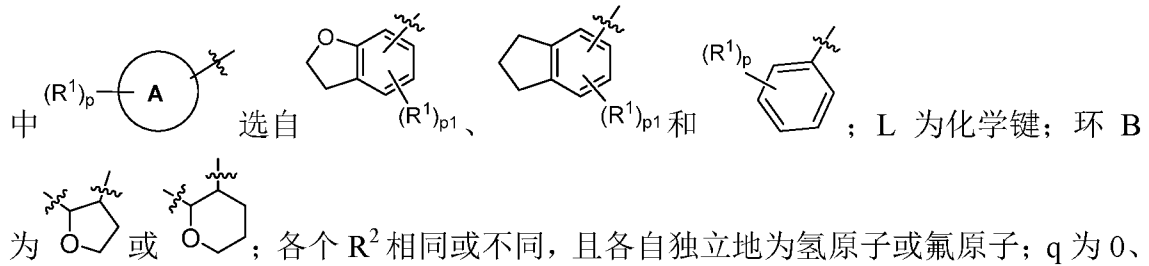
在本公开一些实施方案中，所述的通式(III)所示的化合物或其可药用的盐，

其中  为 、、、、和；优选地，选自、、和；更优选地，为或。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐，

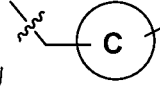
其中 选自、、和；优选地，选自、和；更优选地，为或。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,其



1 或 2; R^3 为氢原子; R^4 为 $-\text{CH}_2-\text{CHR}^0-\text{C}(\text{R}^{4a})_n$; 环 C 为 5 元或 6 元杂环基、5 元或 6 元杂芳基; m 为 0 或 1; n 为 0; R^0 选自氢原子、羟基和 Cl; 各个 R^1 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基和 $-\text{NR}^7\text{R}^8$; R^7 和 R^8 相同或不同,且各自独立地为氢原子或 C_{1-6} 烷基; p 为 0、1 或 2; $p1$ 为 0、1、2 或 3。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,其中各个 R^1 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、 C_{1-6} 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_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基和 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$; p 为 1、2 或 3; 各个 R^2 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤

素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基; q 为 1; R^3 为氢原子; R^4 为  $(R^{4a})_n$; 各个 R^{4a} 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟烷基和 C_{1-6} 烷氧基; n 为 1 或 2; 环 C 为 5 至 10 元杂芳基; 环 A 为 6 至 10 元芳基; 环 B 为 4 至 7 元杂环基; 且 L 为化学键或 $-\text{CH}_2-$ 。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,其中各个 R^1 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、 C_{1-6} 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_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 和 $-\text{NR}^7\text{R}^8$; R^7 和 R^8 相同或不同,且各自独立地为氢原子或 C_{1-6} 烷基; p 为 0、1、2、3 或 4; 各个 R^2 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6}

烷基和 C_{1-6} 烷氧基; q 为 0、1、2、3 或 4; R^3 为氢原子; R^4 为 $-\text{CH}_2-\text{CHR}^0-\text{C}(\text{R}^{4a})_n$; 各个 R^{4a} 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟烷基和 C_{1-6} 烷氧基; n 为 0、1、2、3 或 4; m 为 0 或 1; 环 C 选自 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基; R^0 选自氢原子、羟基、卤素和 C_{1-6} 烷基; 环 A 为 6 至 10 元芳基; 环 B 为 4 至 7 元杂环基; 且 L 为化学键或 $-\text{CH}_2-$ 。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(II)所示的化合物或其可药用的盐,其中各个 R^1 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、 C_{1-6} 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_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基和

-C(O)OCH₃; p 为 1、2 或 3; 各个 R² 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基; q 为 1; 各个 R^{4a} 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 羟烷基和 C₁₋₆ 烷氧基; n 为 1 或 2; 环 A 为 6 至 10 元芳基; 环 B 为 4 至 7 元杂环基; 环 C 为 5 至 10 元杂芳基; 且 L 为化学键或 -CH₂-。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(II)所示的化合物或其可药用的盐, 其中各个 R¹ 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基和 -NR⁷R⁸; R⁷ 和 R⁸ 相同或不同, 且各自独立地为氢原子或 C₁₋₆ 烷基; p 为 0、1、2 或 3; 各个 R² 相同或不同, 且各自独立地为氢原子或卤素; q 为 0、1 或 2; 各个 R^{4a} 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 羟烷基和 C₁₋₆ 烷氧基; n 为 0、1、2 或 3; 环 A 为 6 至 10 元芳基; 环 B 为 4 至 7 元杂环基; 环 C 为 5 元或 6 元杂芳基; 且 L 为化学键。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(II)所示的化合物或其可药用的盐, 其中各个 R¹ 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基和 -NR⁷R⁸; R⁷ 和 R⁸ 相同或不同, 且各自独立地为氢原子或 C₁₋₆ 烷基; p 为 0、1、2 或 3; 各个 R² 相同或不同, 且各自独立地为氢原子或卤素; q 为 0、1 或 2; 各个 R^{4a} 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 羟烷基和 C₁₋₆ 烷氧基; n 为 0、1、2 或 3; 环 A 为 6 至 10 元芳基; 环 B 为 4 至 7 元杂环基; 环 C 为 5 元或 6 元杂环基、5 元或 6 元杂芳基; 且 L 为化学键。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(III)所示的化合物或其可药用的盐, 其中各个 R¹ 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、C₁₋₆ 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、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基和 -C(O)OCH₃; p 为 1、2 或 3; X 为 O 或 CH₂; R^c 和 R^d 均为氢原子; 各个 R^{4a} 相同或不同, 且各自独立地选自卤素、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 羟烷基和 C₁₋₆ 烷氧基, 且 n 为 1 或 2, 或者 R^{4a} 均为氢原子, 且 n 为 3; s 为 1 或 2; 且 L 为化学键或 -CH₂-。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(III)所示的化合物或其可药用的盐, 其中各个 R¹ 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基和 -NR⁷R⁸; R⁷ 和 R⁸ 相同或不同, 且各自独立地为氢原子或 C₁₋₆ 烷基; p 为 0、1、2 或 3; X 为 O 或 CH₂; 各个 R^c 和 R^d 相同或不同, 且各自独立地为氢原子或卤素; R^{4a} 均为氢原子; n 为 3; s 为 1 或 2; 且 L 为化学键。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(III)所示的化合物或其可药用的盐, 其中各个 R¹ 相同或不同, 且各自独立地选为 C₁₋₆ 烷氧基; p 为 2; X 为 O 或 CH₂; 各个 R^c 和 R^d 相同或不同, 且各自独立地为氢原子或氟原子; R^{4a} 均为氢原子; n 为 3; s 为 1 或 2; 且 L 为化学键。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(III)所示的化合物或其可药用的盐,其中各个 R^1 相同或不同,且各自独立地选为 C_{1-6} 烷氧基; p 为 1 或 2; X 为 CH_2 ; 各个 R^c 和 R^d 相同或不同,且各自独立地为氢原子或氟原子; n 为 0; s 为 1 或 2; 且 L 为化学键。

- 5 在本公开一些实施方案中,所述的通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐,其中各个 R^1 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、 C_{1-6} 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_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基和 $-C(O)OCH_3$; p 为 1、2 或 3; X 为 O 或 CH_2 ; 各个 R^{4a} 相同或不同,且各自独立地选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟烷基和 C_{1-6} 烷氧基,且 n 为 1 或 2,或者 R^{4a} 10 均为氢原子,且 n 为 3; s 为 1 或 2; 且 L 为化学键或 $-CH_2-$ 。

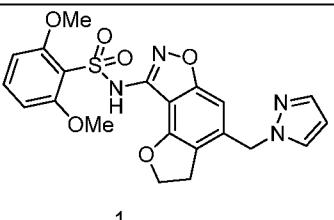
- 在本公开一些实施方案中,所述的通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐,其中各个 R^1 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基和 $-NR^7R^8$; R^7 和 R^8 相同或不同,且各自独立地为氢原子或 C_{1-6} 烷基; p 为 0、1、2 或 3; X 为 O 或 CH_2 ; R^{4a} 均为氢原子; n 为 3; s 15 为 1 或 2; 且 L 为化学键。

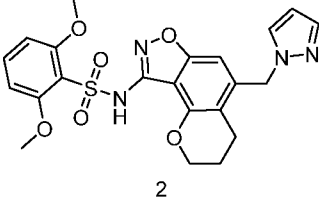
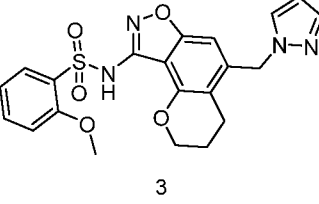
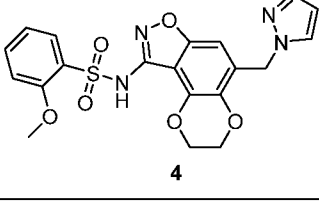
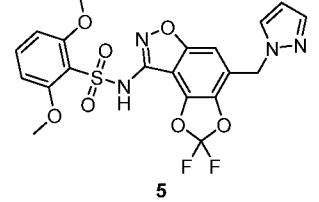
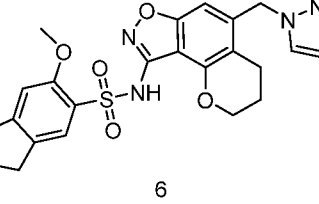
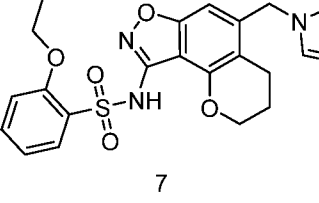
在本公开一些实施方案中,所述的通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐,其中各个 R^1 相同或不同,且各自独立地为 C_{1-6} 烷氧基; p 为 1 或 2; X 为 CH_2 ; R^{4a} 均为氢原子; n 为 3; s 为 1 或 2; 且 L 为化学键。

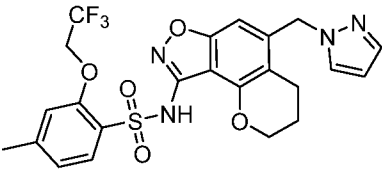
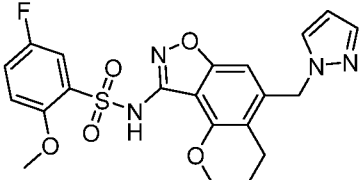
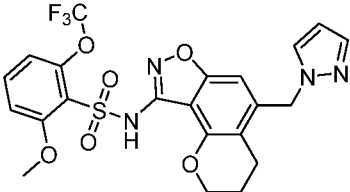
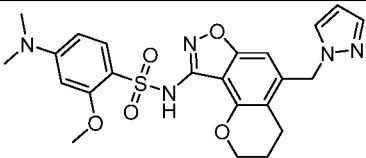
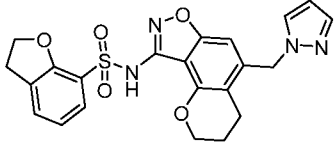
- 在本公开一些实施方案中,所述的通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐,其中各个 R^1 相同或不同,且各自独立地为 C_{1-6} 烷氧基; p 为 2; X 为 O 或 CH_2 ; R^{4a} 20 均为氢原子; n 为 3; s 为 1 或 2; 且 L 为化学键。

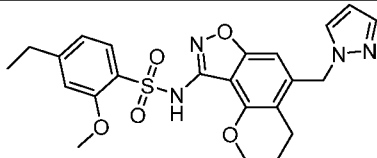
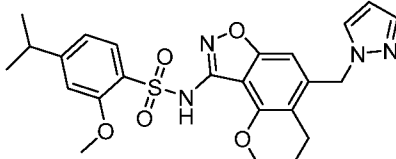
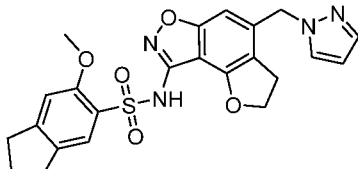
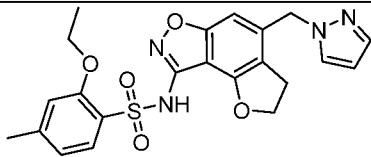
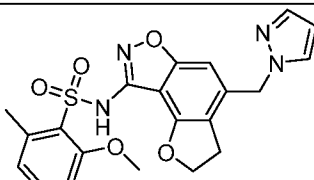
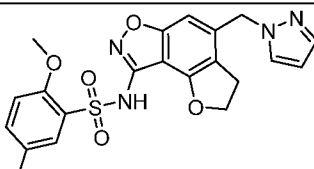
在本公开一些实施方案中,所述的通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐,其中各个 R^1 相同或不同,且各自独立地为 C_{1-6} 烷氧基; p 为 1 或 2; X 为 CH_2 ; n 为 0; s 为 1 或 2; 且 L 为化学键。

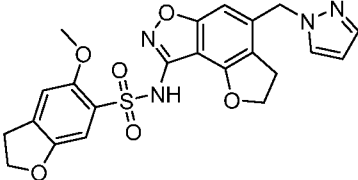
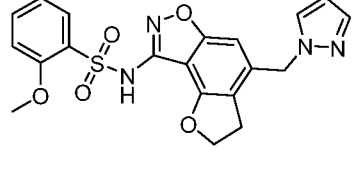
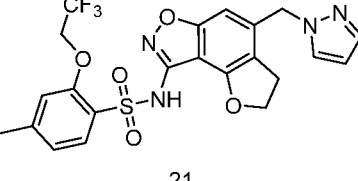
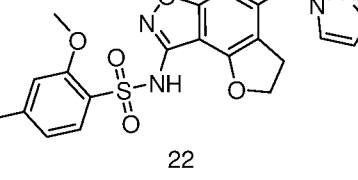
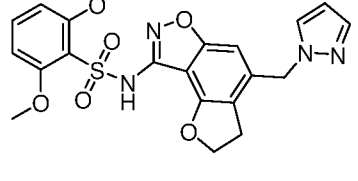
- 25 表 A 本公开的典型化合物包括但不限于:

实施例 编号	化合物结构与命名
1	 1 <i>N</i>-(4-((1<i>H</i>-吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-<i>d</i>]异噁唑-8-基)-2,6-二甲氧基苯磺酰胺 1

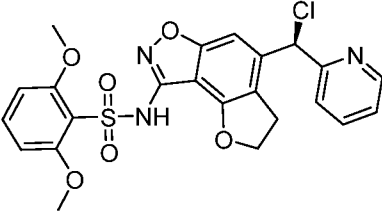
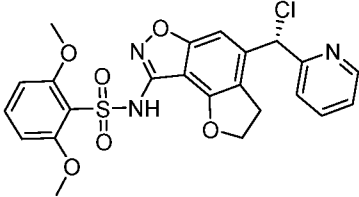
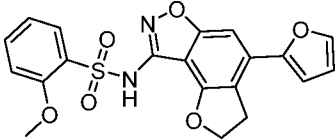
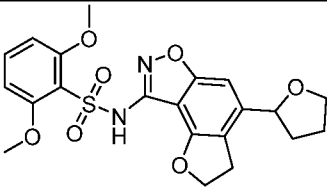
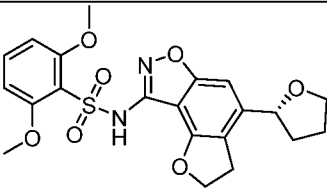
2	 2 <i>N</i>-(5-((1<i>H</i>-吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2<i>H</i>-色烯并[8,7-<i>d</i>]异噁唑-9-基)-2,6-二甲氧基苯磺酰胺 2
3	 3 <i>N</i>-(5-((1<i>H</i>-吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2<i>H</i>-色烯并[8,7-<i>d</i>]异噁唑-9-基)-2-甲氧基苯磺酰胺 3
4	 4 <i>N</i>-(5-((1<i>H</i>-吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2',3':5,6]苯并[1,2-<i>d</i>]异噁唑-9-基)-2-甲氧基苯磺酰胺 4
5	 5 <i>N</i>-(4-((1<i>H</i>-吡唑-1-基)甲基)-2,2-二氟-[1,3]二氧杂戊环并[4',5':5,6]苯并[1,2-<i>d</i>]异噁唑-8-基)-2,6-二甲氧基苯磺酰胺 5
6	 6 <i>N</i>-(5-((1<i>H</i>-吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2<i>H</i>-色烯并[8,7-<i>d</i>]异噁唑-9-基)-6-甲氧基-2,3-二氢-1<i>H</i>-茛-5-磺酰胺 6
7	 7

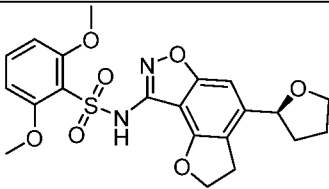
	<i>N</i> -(5-((1 <i>H</i> -吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2 <i>H</i> -色烯并[8,7- <i>d</i>]异噁唑-9-基)-2-乙氧基-4-甲苯磺酰胺 7
8	 8
	<i>N</i> -(5-((1 <i>H</i> -吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2 <i>H</i> -色烯并[8,7- <i>d</i>]异噁唑-9-基)-4-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯磺酰胺 8
9	 9
	<i>N</i> -(5-((1 <i>H</i> -吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2 <i>H</i> -色烯并[8,7- <i>d</i>]异噁唑-9-基)-5-氟-2-甲氧基苯磺酰胺 9
10	 10
	<i>N</i> -(5-((1 <i>H</i> -吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2 <i>H</i> -色烯并[8,7- <i>d</i>]异噁唑-9-基)-2-甲氧基-6-(三氟甲氧基)苯磺酰胺 10
11	 11
	<i>N</i> -(5-((1 <i>H</i> -吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2 <i>H</i> -色烯并[8,7- <i>d</i>]异噁唑-9-基)-4-(二甲氨基)-2-甲氧基苯磺酰胺 11
12	 12
	<i>N</i> -(5-((1 <i>H</i> -吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2 <i>H</i> -色烯并[8,7- <i>d</i>]异噁唑-9-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-磺酰胺 12

13	 13
	<i>N</i> -(5-((1 <i>H</i> -吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2 <i>H</i> -色烯并[8,7- <i>d</i>]异噁唑-9-基)-4-乙基-2-甲氧基苯磺酰胺 13
14	 14
	<i>N</i> -(5-((1 <i>H</i> -吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2 <i>H</i> -色烯并[8,7- <i>d</i>]异噁唑-9-基)-4-异丙基-2-甲氧基苯磺酰胺 14
15	 15
	<i>N</i> -(4-((1 <i>H</i> -吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6- <i>d</i>]异噁唑-8-基)-6-甲氧基-2,3-二氢-1 <i>H</i> -茚-5-磺酰胺 15
16	 16
	<i>N</i> -(4-((1 <i>H</i> -吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6- <i>d</i>]异噁唑-8-基)-2-乙氧基-4-甲基苯磺酰胺 16
17	 17
	<i>N</i> -(4-((1 <i>H</i> -吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6- <i>d</i>]异噁唑-8-基)-2-甲氧基-6-甲基苯磺酰胺 17
18	 18

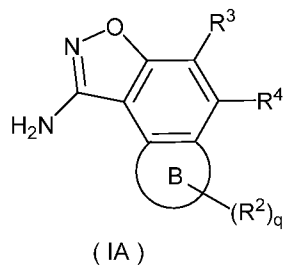
	<i>N</i> -(4-((1 <i>H</i> -吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6- <i>d</i>]异噁唑-8-基)-2-甲氧基-5-甲基苯磺酰胺 18
19	 19
	<i>N</i> -(4-((1 <i>H</i> -吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6- <i>d</i>]异噁唑-8-基)-5-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-6-磺酰胺 19
20	 20
	<i>N</i> -(4-((1 <i>H</i> -吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6- <i>d</i>]异噁唑-8-基)-2-甲氧基苯磺酰胺 20
21	 21
	<i>N</i> -(4-((1 <i>H</i> -吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6- <i>d</i>]异噁唑-8-基)-4-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯磺酰胺 21
22	 22
	<i>N</i> -(4-((1 <i>H</i> -吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6- <i>d</i>]异噁唑-8-基)-2-甲氧基-4-甲基苯磺酰胺 22
23	 23
	<i>N</i> -(4-((1 <i>H</i> -吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6- <i>d</i>]异噁唑-8-基)-2-甲氧基-6-(三氟甲氧基)苯磺酰胺 23

24	24 2,6-二甲氧基-<i>N</i>-(4-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-<i>d</i>]异噁唑-8-基)苯磺酰胺 24
24c	24c (±)-<i>N</i>-(4-(羟基(吡啶-2-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-<i>d</i>]异噁唑-8-基)-2,6-二甲氧基苯磺酰胺 24c
	(<i>R</i>)-<i>N</i>-(4-(羟基(吡啶-2-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-<i>d</i>]异噁唑-8-基)-2,6-二甲氧基苯磺酰胺
	(<i>S</i>)-<i>N</i>-(4-(羟基(吡啶-2-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-<i>d</i>]异噁唑-8-基)-2,6-二甲氧基苯磺酰胺
24d	24d (±)-<i>N</i>-(4-(氯(吡啶-2-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-<i>d</i>]异噁唑-8-基)-2,6-二甲氧基苯磺酰胺 24d

	
	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(4-(氯(吡啶-2-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6- <i>d</i>]异噁唑-8-基)-2,6-二甲氧基苯磺酰胺
	
	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(4-(氯(吡啶-2-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6- <i>d</i>]异噁唑-8-基)-2,6-二甲氧基苯磺酰胺
25	
	<i>N</i> -(4-(呋喃-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6- <i>d</i>]异噁唑-8-基)-2-甲氧基苯磺酰胺 25
26	
	2,6-二甲氧基- <i>N</i> -(4-(四氢呋喃-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6- <i>d</i>]异噁唑-8-基)苯磺酰胺 26
26-1	
	(<i>R</i>)-2,6-二甲氧基- <i>N</i> -(4-(四氢呋喃-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6- <i>d</i>]异噁唑-8-基)苯磺酰胺 26-1

26-2	 26-2
	(S)-2,6-二甲氧基-N-(4-(四氢呋喃-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-d]异噁唑-8-基)苯磺酰胺 26-2

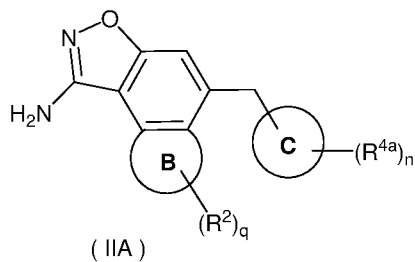
本公开的另一方面涉及通式(IA)所示的化合物或其盐：



其中：

环 B、R²、R³、R⁴ 和 q 如通式(I)中所定义。

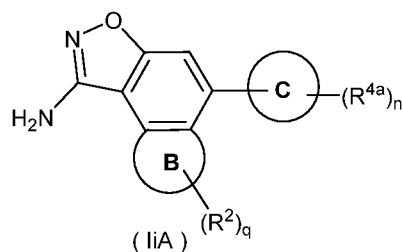
5 本公开的另一方面涉及通式(IIA)所示的化合物或其盐：



其中：

环 B、环 C、R²、R^{4a}、q 和 n 如通式(II)中所定义。

本公开的另一方面涉及通式(IIA)所示的化合物或其盐：

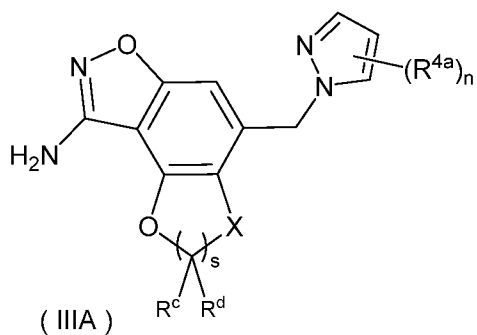


10

其中：

环 B、环 C、R²、R^{4a}、q 和 n 如通式(II)中所定义。

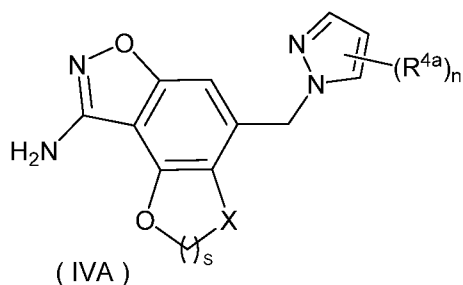
本公开的另一方面涉及通式(IIIA)所示的化合物或其盐：



其中:

X、R^{4a}、R^c、R^d、n 和 s 如通式(III)中所定义。

本公开的另一方面涉及通式(IVA)所示的化合物或其盐:

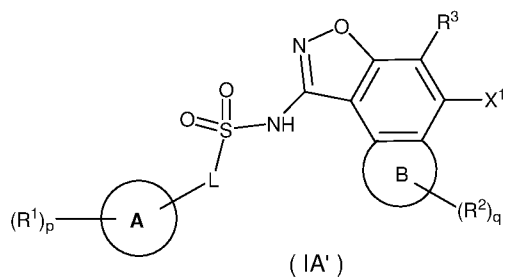


5

其中:

X、R^{4a}、n 和 s 如通式(IV)中所定义。

本公开的另一方面涉及通式(IA')所示的化合物或其盐:



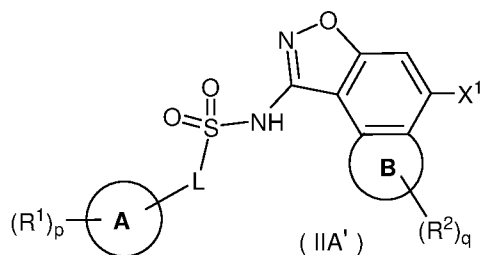
10

其中:

X¹ 为卤素, 优选为溴;

环 A、环 B、R¹、R²、R³、L、p 和 q 如通式(I)中所定义。

本公开的另一方面涉及通式(IIA')所示的化合物或其盐:



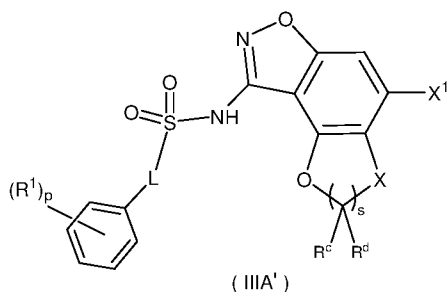
15

其中:

X¹ 为卤素, 优选为溴;

环 A、环 B、R¹、R²、L、p 和 q 如通式(II)中所定义。

本公开的另一方面涉及通式(III A')所示的化合物或其盐:

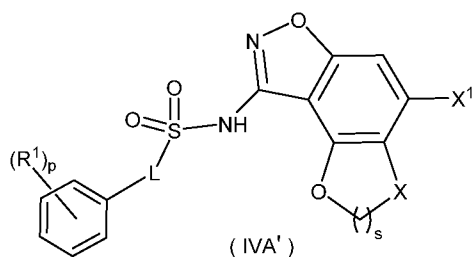


其中:

X¹ 为卤素, 优选为溴;

5 R¹、R^c、R^d、s、p、X 和 L 如通式(III)中所定义。

本公开的另一方面涉及通式(IV A')所示的化合物或其盐:



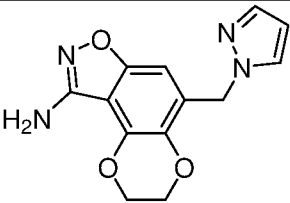
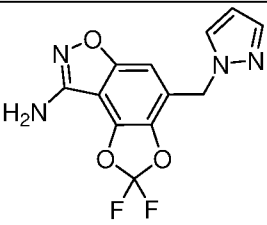
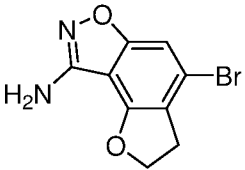
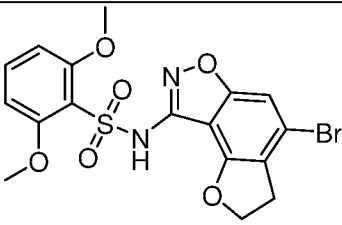
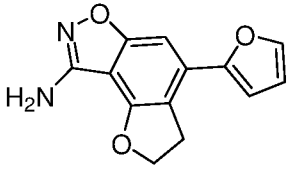
其中:

X¹ 为卤素, 优选为溴;

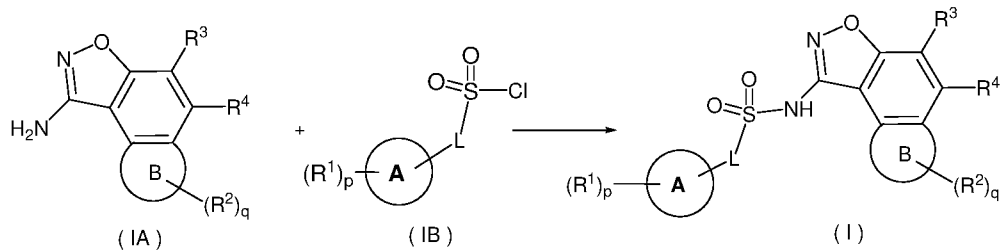
10 R¹、s、p、X 和 L 如通式(IV)中所定义。

表 B 本公开的典型中间体化合物包括但不限于:

化合物 编号	化合物结构与命名
1n	1n
	4-((1 <i>H</i> -吡啶-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6- <i>d</i>]异噁唑-8-胺 1n
2g	2g
	5-((1 <i>H</i> -吡啶-1-基)甲基)-3,4-二氢-2 <i>H</i> -色烯并[8,7- <i>d</i>]异噁唑-9-胺 2g

4h	 4h
	5-((1 <i>H</i> -吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2',3':5,6]苯并[1,2- <i>d</i>]异噁唑-9-胺 4h
5f	 5f
	4-((1 <i>H</i> -吡唑-1-基)甲基)-2,2-二氟-[1,3]二氧杂戊环并[4',5':5,6]苯并[1,2- <i>d</i>]异噁唑-8-胺 5f
24a	 24a
	4-溴-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6- <i>d</i>]异噁唑-8-胺 24a
24b	 24b
	<i>N</i> -(4-溴-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6- <i>d</i>]异噁唑-8-基)-2,6-二甲氧基苯磺酰胺 24b
25c	 25c
	4-(呋喃-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6- <i>d</i>]异噁唑-8-胺 25c

本公开的另一方面涉及一种制备通式(I)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括以下步骤：

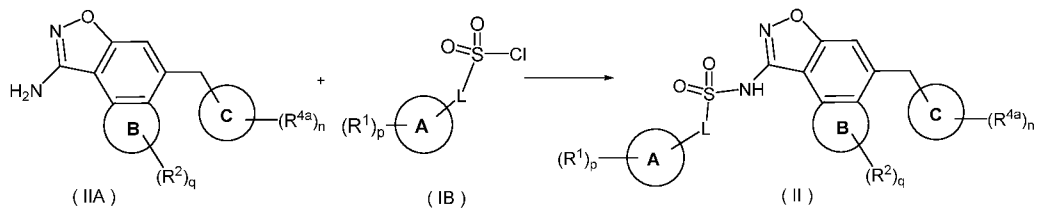


通式(IA)所示的化合物或其盐与通式(IB)所示的化合物或其盐反应，得到通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，

其中：

- 5 环 A、环 B、L、 R^1 至 R^4 、p 和 q 如通式(I)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(II)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括以下步骤：

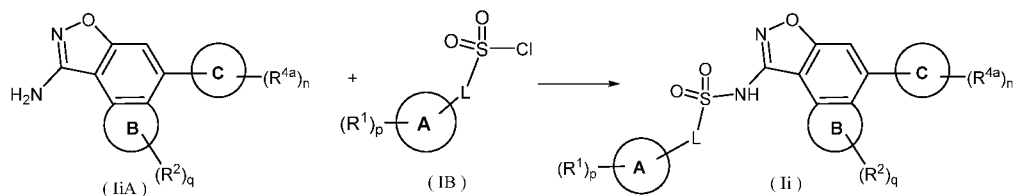


- 10 通式(IIA)所示的化合物或其盐与通式(IB)所示的化合物或其盐反应，得到通式(II)所示的化合物或其可药用的盐，

其中：

环 A、环 B、环 C、L、 R^1 、 R^2 、 R^{4a} 、p、q 和 n 如通式(II)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(Ii)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括以下步骤：

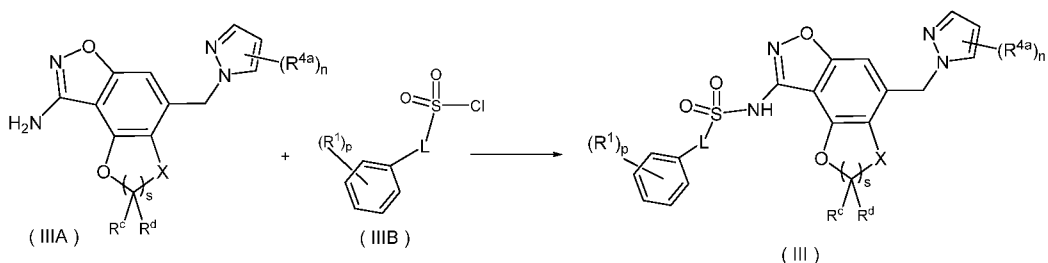


- 15 通式(IiA)所示的化合物或其盐与通式(IB)所示的化合物或其盐反应，得到通式(Ii)所示的化合物或其可药用的盐，

其中：

环 A、环 B、环 C、L、 R^1 、 R^2 、 R^{4a} 、p、q 和 n 如通式(Ii)中所定义。

- 20 本公开的另一方面涉及一种制备通式(III)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括以下步骤：

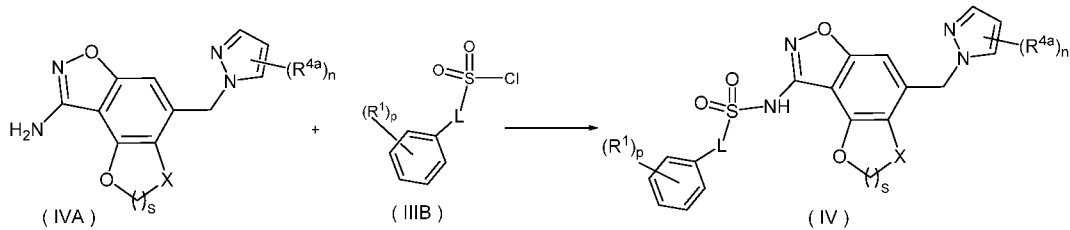


通式(IIIA)所示的化合物或其盐与通式(IIIB)所示的化合物或其盐反应, 得到通式(III)所示的化合物或其可药用的盐,

其中:

L、X、 R^1 、 R^{4a} 、 R^c 、 R^d 、p、n 和 s 如通式(III)中所定义。

- 5 本公开的另一方面涉及一种制备通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括以下步骤:

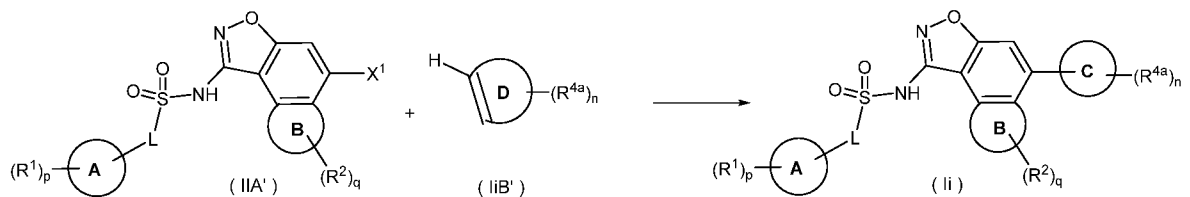


通式(IVA)所示的化合物或其盐与通式(IIIB)所示的化合物或其盐反应, 得到通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐,

- 10 其中:

X、L、 R^1 、 R^{4a} 、p、n 和 s 如通式(IV)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(Ii)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括以下步骤:



- 15

通式(IIA')所示的化合物或其盐与通式(IIB')所示的化合物或其盐发生偶联反应, 得到通式(Ii)所示的化合物或其可药用的盐,

其中:

环 D 为至少含有一个环内双键的 3 至 8 元杂环基, 优选为至少含有一个环内

- 20 双键的 5 元或 6 元杂环基, 更优选为 ;

环 C 为 3 至 8 元杂环基, 优选为 5 元或 6 元杂环基, 更优选为 ;

X^1 为卤素, 优选为溴;

环 A、环 B、L、 R^1 、 R^2 、 R^{4a} 、p、q 和 n 如通式(Ii)中所定义。

- 25 本公开的另一方面涉及一种药物组合物, 所述药物组合物含有本公开通式(I)、通式(II)、通式(Ii)、通式(III)、通式(IV)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐, 以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

本公开进一步涉及通式(I)、通式(II)、通式(Ii)、通式(III)、通式(IV)或表 A 所示

的化合物或其可药用的盐或包括其的药物组合物在制备用于抑制KAT的药物中的用途；其中所述KAT优选为KAT6，更优选为KAT6A和/或KAT6B。

本公开进一步涉及通式(I)、通式(II)、通式(Ii)、通式(III)、通式(IV)或表A所示的化合物或其可药用的盐或包括其的药物组合物在制备用于治疗和/或预防KAT介导的疾病的药物中的用途；其中所述KAT优选为KAT6，更优选为KAT6A和/或KAT6B。

本公开进一步涉及通式(I)、通式(II)、通式(Ii)、通式(III)、通式(IV)或表A所示的化合物或其可药用的盐或包括其的药物组合物在制备用于治疗和/或预防癌症的药物中的用途；其中所述的癌症优选选自肺癌(如NCSLC, SCLC)、间皮瘤、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头颈癌、脑癌、黑色素瘤、肛门癌、肝癌、乳腺癌、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金淋巴瘤、食道癌、结直肠癌、小肠癌、胃癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、阴茎癌、睾丸癌、前列腺癌、白血病、B细胞淋巴瘤、膀胱癌、尿道癌、输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统肿瘤(CNS)、原发性CNS淋巴瘤、脊髓肿瘤、胶质细胞瘤、脑胶质瘤、垂体腺瘤和鳞状细胞癌；优选为乳腺癌、前列腺癌、肺癌(如NCSLC, SCLC)、胰腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌、膀胱癌、脑胶质瘤、B细胞淋巴瘤、肝癌和白血病；其中所述乳腺癌优选为ER⁺乳腺癌或ER⁺/HER2⁺乳腺癌；其中所述肺癌(如NCSLC, SCLC)优选为非小细胞肺癌；其中所述前列腺癌优选为去势抵抗性前列腺癌。

本公开进一步涉及一种抑制KAT的方法，其包括给予所需患者抑制有效量的通式(I)、通式(II)、通式(Ii)、通式(III)、通式(IV)或表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物，其中所述KAT优选为KAT6，更优选为KAT6A和/或KAT6B。

本公开还涉及一种治疗和/或预防KAT介导的疾病的方法，其包括给予所需患者治疗有效量和/或预防有效量的通式(I)、通式(II)、通式(Ii)、通式(III)、通式(IV)或表A所示的化合物或其可药用的盐、或包含其的药物组合物，其中所述KAT优选为KAT6，更优选为KAT6A和/或KAT6B。

本公开进一步涉及一种治疗和/或预防癌症的方法，其包括给予所需患者治疗有效量和/或预防有效量的通式(I)、通式(II)、通式(Ii)、通式(III)、通式(IV)或表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物；其中所述的癌症优选选自肺癌(如NCSLC, SCLC)、间皮瘤、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头颈癌、脑癌、黑色素瘤、肛门癌、肝癌、乳腺癌、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金淋巴瘤、食道癌、结直肠癌、小肠癌、胃癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、阴茎癌、睾丸癌、前列腺癌、白血病、B细胞淋巴瘤、膀胱癌、尿道癌、输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统肿瘤(CNS)、原发性CNS淋巴瘤、脊髓肿瘤、胶质细胞瘤、脑胶质瘤、垂体腺瘤和

鳞状细胞癌；优选为乳腺癌、前列腺癌、肺癌(如 NCSLC, SCLC)、胰腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌、膀胱癌、脑胶质瘤、B 细胞淋巴瘤、肝癌和白血病；其中所述乳腺癌优选为 ER⁺乳腺癌或 ER⁺/HER2⁺乳腺癌；其中所述肺癌(如 NCSLC, SCLC)优选为非小细胞肺癌；其中所述前列腺癌优选为去势抵抗性前列腺癌。

5 本公开进一步涉及一种通式(I)、通式(II)、通式(Ii)、通式(III)、通式(IV)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物，其用作药物。

本公开进一步涉及一种通式(I)、通式(II)、通式(Ii)、通式(III)、通式(IV)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物，其用作抑制 KAT 的药物，其中所述 KAT 优选为 KAT6，更优选为 KAT6A 和/或 KAT6B。

10 本公开进一步涉及一种通式(I)、通式(II)、通式(Ii)、通式(III)、通式(IV)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物，其用于抑制 KAT，其中所述 KAT 优选为 KAT6，更优选为 KAT6A 和/或 KAT6B。

本公开进一步涉及一种通式(I)、通式(II)、通式(Ii)、通式(III)、通式(IV)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物，其用作 KAT 抑制剂，其中所述 KAT 优选为 KAT6，更优选为 KAT6A 和/或 KAT6B。

本公开还涉及通式(I)、通式(II)、通式(Ii)、通式(III)、通式(IV)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包含其的药物组合物，其用于治疗 and/or 预防 KAT 介导的疾病，其中所述 KAT 优选为 KAT6，更优选为 KAT6A 和/或 KAT6B。

本公开进一步涉及一种通式(I)、通式(II)、通式(Ii)、通式(III)、通式(IV)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物，用于治疗 and/or 预防癌症；其中所述的癌症优选选自肺癌(如 NCSLC, SCLC)、间皮瘤、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头颈癌、脑癌、黑色素瘤、肛门癌、肝癌、乳腺癌、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金淋巴瘤、食道癌、结直肠癌、小肠癌、胃癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、阴茎癌、睾丸癌、前列腺癌、白血病、B 细胞淋巴瘤、膀胱癌、尿道癌、输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统肿瘤(CNS)、原发性 CNS 淋巴瘤、脊髓肿瘤、胶质细胞瘤、脑胶质瘤、垂体腺瘤和鳞状细胞癌；优选为乳腺癌、前列腺癌、肺癌(如 NCSLC, SCLC)、胰腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌、膀胱癌、脑胶质瘤、B 细胞淋巴瘤、肝癌和白血病；其中所述乳腺癌优选为 ER⁺乳腺癌或 ER⁺/HER2⁺乳腺癌；其中所述肺癌(如 NCSLC, SCLC)优选为非小细胞肺癌；其中所述前列腺癌优选为去势抵抗性前列腺癌。

在本公开一些实施方案中，所述 KAT6 为 KAT6A 和/或 KAT6B。

在本公开一些实施方案中，所述癌症为乳腺癌。

在本公开一些实施方案中，所述乳腺癌为 ER⁺乳腺癌。

35 在本公开一些实施方案中，所述乳腺癌为 ER⁺/HER2⁺乳腺癌。

在本公开一些实施方案中，所述乳腺癌为局部晚期或转移性 ER⁺/HER2⁻乳腺癌。

在本公开一些实施方案中，所述肺癌(如 NCSLC, SCLC)为非小细胞肺癌。

在本公开一些实施方案中，所述肺癌(如 NCSLC, SCLC)为局部晚期或转移性
5 非小细胞肺癌。

在本公开一些实施方案中，所述前列腺癌为去势抵抗性前列腺癌。

在本公开一些实施方案中，所述前列腺癌为局部晚期或转移去势抵抗性前列腺癌。

为了方便起见，本文可以使用某些众所周知的缩写，包括：雌激素受体阳性
10 (ER⁺)，人表皮生长因子受体 2 阴性(HER2⁻)，非小细胞肺癌(NSCLC)和去势抵抗性前列腺癌(CRPC)。

可将活性化合物制成适合于通过任何适当途径给药的形式，通过常规方法使用一种或多种药学上可接受的载体来配制本公开的组合物。因此，本公开的活性化合物可以配制成用于口服给药、注射（例如静脉内、肌肉内或皮下）给药，吸入或吹入给药的各种剂型。本公开的化合物也可以配制成例如片剂、硬或软胶囊、
15 水性或油性混悬液、乳剂、注射液、可分散性粉末或颗粒、栓剂、锭剂或糖浆等剂型。

作为一般性指导，活性化合物优选是以单位剂量的方式，或者是以患者可以以单剂自我给药的方式。本公开化合物或组合物的单位剂量的表达方式可以是片剂、胶囊、扁囊剂、瓶装药水、药粉、颗粒剂、锭剂、栓剂、再生药粉或液体制剂。
20 合适的单位剂量可以是 0.1~1000mg。

本公开的药物组合物除活性化合物外，可含有一种或多种辅料，所述辅料选自以下成分：填充剂(稀释剂)、粘合剂、润湿剂、崩解剂或赋形剂等。根据给药方法的不同，组合物可含有 0.1 至 99 重量%的活性化合物。

片剂含有活性成分和用于混合的适宜制备片剂的无毒的可药用的赋形剂。这些赋形剂可以是惰性赋形剂、造粒剂、崩解剂、粘合剂和润滑剂。这些片剂可以不包衣或可通过掩盖药物的味道或在胃肠道中延迟崩解和吸收，因而在较长时间内提供缓释作用的已知技术将其包衣。
25

也可用其中活性成分与惰性固体稀释剂或其中活性成分与水溶性载体或油溶媒混合的软明胶胶囊提供口服制剂。
30

水混悬液含有活性物质和用于混合的适宜制备水悬浮液的赋形剂。此类赋形剂是悬浮剂、分散剂或湿润剂。水混悬液也可以含有一种或多种防腐剂、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂。

油混悬液可通过使活性成分悬浮于植物油，或矿物油配制而成。油悬浮液可含有增稠剂。可加入上述的甜味剂和矫味剂，以提供可口的制剂。可通过加入抗氧化剂保存这些组合物。
35

本公开的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油，或矿物油或其混合物。适宜的乳化剂可以是天然产生的磷脂，乳剂也可以含有甜味剂、矫味剂、防腐剂和抗氧化剂。此类制剂也可含有缓和剂、防腐剂、着色剂和抗氧化剂。

本公开的药物组合物可以是无菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒或溶剂有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。无菌注射制剂可以是其中活性成分溶于油相的无菌注射水包油微乳可通过局部大量注射，将注射液或微乳注入患者的血流中。或者，最好按可保持本公开化合物恒定循环浓度的方式给予溶液和微乳。为保持这种恒定浓度，可使用连续静脉内递药装置。这种装置的实例是 Deltec CADD-PLUS. TM. 5400 型静脉注射泵。

本公开的药物组合物可以是用于肌内和皮下给药的无菌注射水或油混悬液的形式。可按已知技术，用上述那些适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该混悬液。无菌注射制剂也可以是在肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中制备的无菌注射溶液或混悬液。此外，可方便地用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。为此目的，可使用任何调和固定油。此外，脂肪酸也可以制备注射剂。

可按用于直肠给药的栓剂形式给予本公开化合物。可通过将药物与在普通温度下为固体但在直肠中为液体，因而在直肠中会溶化而释放药物的适宜的无刺激性赋形剂混合来制备这些药物组合物。

可通过加入水来制备水混悬的可分散粉末和颗粒给予本公开化合物。可通过将活性成分与分散剂或湿润剂、悬浮剂或一种或多种防腐剂混合来制备这些药物组合物。

如本领域技术人员所熟知的，药物的给药剂量依赖于多种因素，包括但不限于以下因素：所用具体化合物的活性、患者的年龄、患者的体重、患者的健康状况、患者的行为、患者的饮食、给药时间、给药方式、排泄的速率、药物的组合、疾病的严重性等；另外，最佳的治疗方式如治疗的模式、化合物的日用量或可药用的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。

术语说明

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（例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）碳原子的直链或带有支链基团（即 C₁₋₂₀ 烷基），优选含有 1 至 12 个（例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 和 12 个）碳原子的烷基（即 C₁₋₂₀ 烷基），更优选为含有 1 至 6 个碳原子的烷基（即 C₁₋₆ 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、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。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点上被取代，取代基优选选自 D 原子、卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“亚烷基”指饱和的直链或支链的脂肪族烃基，其为从母体烷的相同碳原子或两个不同的碳原子上除去两个氢原子所衍生的残基，其具有 1 至 20 个（例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）碳原子（即 C₁₋₂₀ 亚烷基），优选 1 至 12 个碳原子（即 C₁₋₁₂ 亚烷基），更优选 1 至 6 个碳原子（即 C₁₋₆ 亚烷基）。非限制性的实例包括：亚甲基(-CH₂-)、1,1-亚乙基(-CH(CH₃)-)、1,2-亚乙基(-CH₂CH₂-)、1,1-亚丙基(-CH(CH₂CH₃)-)、1,2-亚丙基(-CH₂CH(CH₃)-)、1,3-亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、1,4-亚丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)等。亚烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基优选选自 D 原子、卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“杂亚烷基”指亚烷基中的一个或多个-CH₂-被选自 N、O、S、S(O)和 S(O)₂ 中的一个或多个所替代；其中所述的烷基如上所定义；杂亚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被取代，取代基优选选自 D 原子、卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

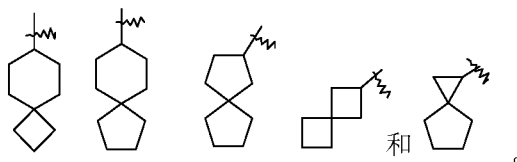
术语“烯基”指分子中含有至少一个碳碳双键的烷基化合物，其中烷基的定义如上所述，其具有 2 至 12 个（例如 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个）碳原子（即 C₂₋₁₂ 烯基）。所述烯基优选具有 2 至 6 个碳原子的烯基（即 C₂₋₆ 烯基）。烯基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选选自烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“炔基”指分子中含有至少一个碳碳三键的烷基化合物，其中烷基的定义如上所述，其具有 2 至 12 个（例如 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个）碳

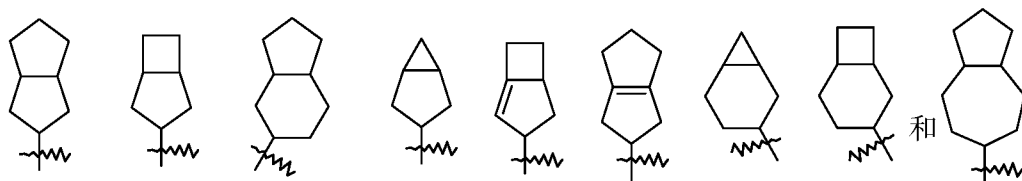
原子（即 C_{2-12} 炔基）。所述炔基优选具有 2 至 6 个碳原子的炔基（即 C_{2-6} 炔基）。炔基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选选自烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

5 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（例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）碳原子（即 3 至 20 元环烷基），优选包含 3 至 12 个（例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个）碳原子（即 3 至 12 元环烷基），优选包含 3 至 8 个（例如 3、4、5、6、7 和 8 个）碳原子（即 3 至 8 元环烷基），进一步优选包含 4 至 7 个（例如 4、5、6 和 7 个）碳原子（即 4 至 7 元环烷基），更优选包含 3 至 6 个（例如 3、4、5 和 6 个）碳原子（即 3 至 6 元环烷基）。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烷基、稠环烷基和桥环烷基。

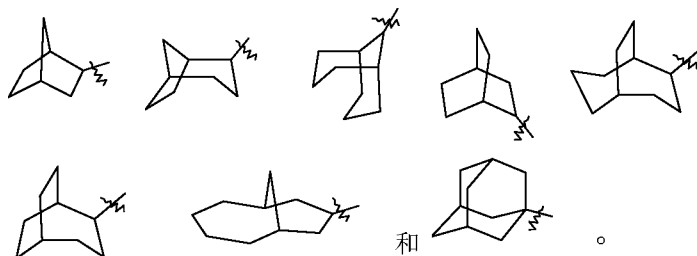
15 术语“螺环烷基”指 5 至 20 元（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个环原子，即 5 至 20 元螺环烷基），单环之间共用一个碳原子（称螺原子）的多环基团，其可以含有一个或多个双键。优选为 6 至 14 元（即 6 至 14 元螺环烷基），更优选为 7 至 10 元（例如 7、8、9 或 10 元，即 7 至 10 元螺环烷基）。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为 3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括：



25 术语“稠环烷基”指 5 至 20 元（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个环原子，即 5 至 20 元稠环烷基），系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键。优选为 6 至 14 元（即 6 至 14 元稠环烷基），更优选为 7 至 10 元（例如 7、8、9 或 10 元，即 7 至 10 元稠环烷基）。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，优选为双环或三环，更优选为 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元和 6 元/6 元的双环稠环烷基。稠环烷基的非限制性实例包括：



术语“桥环烷基”指 5 至 20 元（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个碳原子，即 5 至 20 元桥环烷基），任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，其可以含有一个或多个双键。优选为 6 至 14 元（即 6 至 14 元桥环烷基），更优选为 7 至 10 元（例如 7、8、9 或 10 元，即 7 至 10 元桥环烷基）。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更优选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括：



10 所述环烷基环包括如上所述的环烷基（包括单环环烷基、螺环烷基、稠环烷基和桥环烷基）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 等；

优选为 或 。

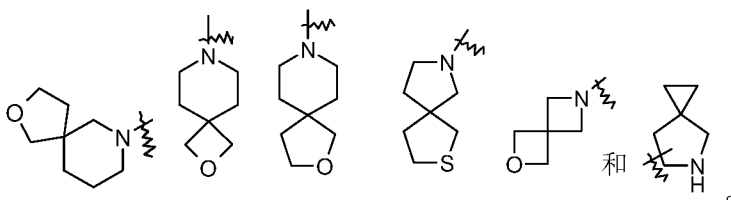
15 环烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点上被取代，取代基优选选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

20 术语“烷氧基”指 -O-(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、丙氧基和丁氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，其优选为一个或多个以下基团，其独立地选自 D 原子、卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。

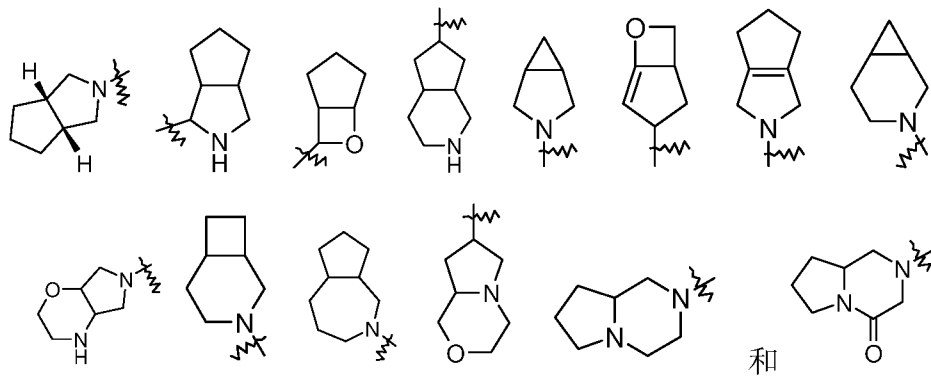
25 术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状取代基，其包含 3 至 20 个环原子（例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个环原子，即 3 至 20 元杂环基），其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子，所述的硫可任选被氧代（即形成亚砷或砷），但不包括 -O-O-、-O-S- 或

-S-S-的环部分，其余环原子为碳。优选包含3至12个（例如3、4、5、6、7、8、9、10、11和12个）环原子（即3至12元杂环基），其中1~4个（例如1、2、3和4个）是杂原子；更优选包含3至8个环原子（例如3、4、5、6、7和8个，即3至8元杂环基），其中1-3个（例如1、2和3个）是杂原子；进一步优选包含4至7个环原子（例如4、5、6和7个，即4至7元杂环基），其中1-3个（例如1、2和3个）是杂原子；更优选包含3至6个环原子（例如3、4、5和6个，即3至6元杂环基），其中1-3个（例如1、2和3个）是杂原子；最优选包含5元或6个环原子（即5元或6元杂环基），其中1-2个（例如1、2个）是杂原子。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、四氢吡喃基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等。多环杂环基包括螺杂环基、稠杂环基和桥杂环基。

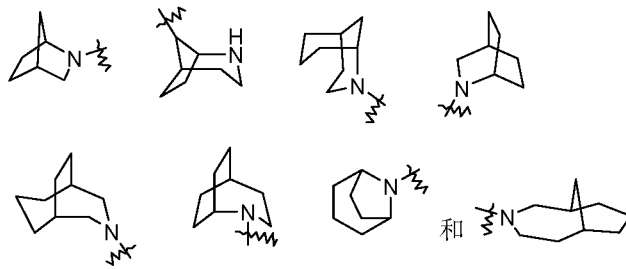
术语“螺杂环基”指 5 至 20 元（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个环原子，即 5 至 20 元螺杂环基），单环之间共用一个原子（称螺原子）的多环杂环基团，其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子，所述的硫可任选被氧代（即形成亚砷或砷），其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键。优选为 6 至 14 元（即 6 至 14 元螺杂环基），更优选为 7 至 10 元（例如 7、8、9 或 10 元，即 7 至 10 元螺杂环基）。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基，优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为 3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实例包括：



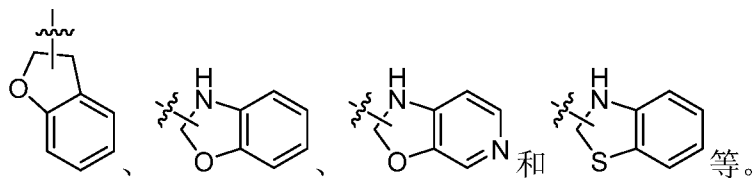
术语“稠杂环基”指 5 至 20 元（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个环原子，即 5 至 20 元稠杂环基），系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子，所述的硫可任选被氧代（即形成亚砷或砷），其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元（即 6 至 14 元稠杂环基），更优选为 7 至 10 元（例如 7、8、9 或 10 元，即 7 至 10 元稠杂环基）。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基，优选为双环或三环，更优选为 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元和 6 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括：



- 术语“桥杂环基”指 5 至 14 元（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个环原子，即 5 至 14 元桥杂环基），任意两个环共用两个不直接连接的原子
- 5 的多环杂环基团，其可以含有一个或多个双键，其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子，所述的硫可任选被氧代（即形成亚砷或砷），其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元（即 6 至 14 元桥杂环基），更优选为 7 至 10 元（例如 7、8、9 或 10 元，即 7 至 10 元桥杂环基）。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，优选为双环、三环或四环，更优选为双环或三环。桥杂环基的非
- 10 限制性实例包括：



所述杂环基环包括如上所述的杂环基（包括单环杂环基、螺杂环基、稠杂环基和桥杂环基）稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，其非限制性实例包括：



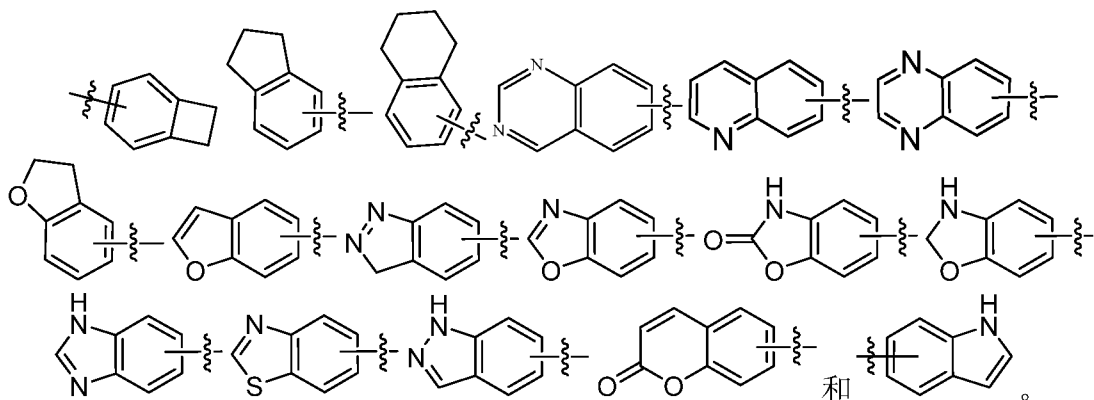
15

杂环基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点上被取代，取代基优选选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

20

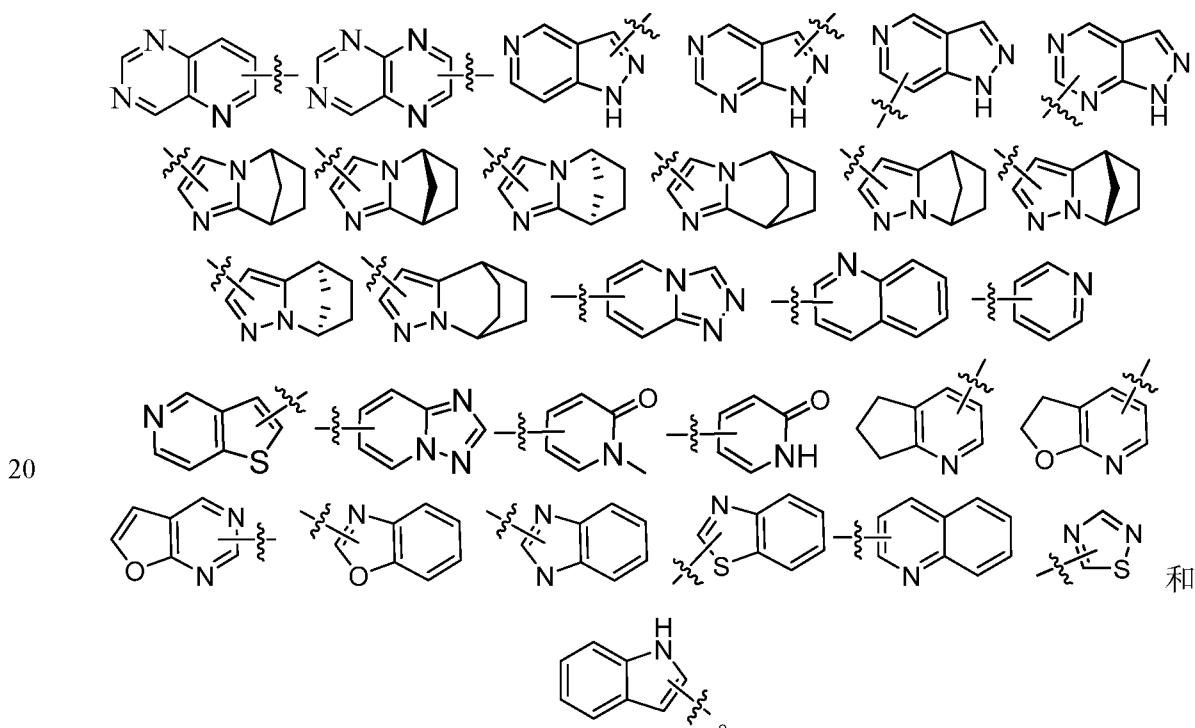
术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的 6 至 14 元（例如 6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个环原子，即 6 至 14 元芳基）全碳单环或稠合多环（稠合多环是共享毗邻碳原子对的环）基团，优选为 6 至 10 元（即 6 至 10 元芳基），例如苯基和萘基。所述芳基环包括如上所述的芳基环稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，

其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，其非限制性实例包括：



- 5 芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点上被取代，取代基优选选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

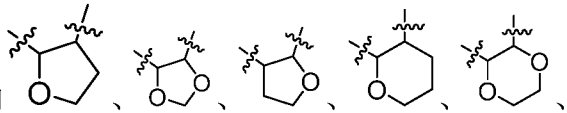
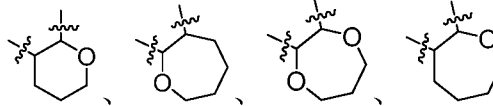
术语“杂芳基”指包含 1 至 4 个（例如 1、2、3 和 4 个）杂原子、5 至 14 个环原子（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个环原子，即 5 至 14 元杂芳基）的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为 5 至 10 元（例如 5、6、7、8、9 或 10 元，即 5 至 10 元杂芳基），更优选为 5 元或 6 元（即 5 元或 6 元杂芳基），例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基等。所述杂芳基环包括如上述的杂芳基稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，其非限制性实例包括：



杂芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接

点上被取代, 取代基优选选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

- 上述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基包括从母体环原子上除去一个氢原子所衍生的残基, 或从母体的相同或两个不同的环原子上除去两个氢原子所衍生的残

基, 即“二价环烷基”、“二价杂环基”(例如 , 等)、“亚芳基”和“亚杂芳基”。

术语“环烷基烷基”指烷基被一个或多个环烷基取代, 其中环烷基和烷基如上所定义。

- 术语“杂环基烷基”指烷基被一个或多个杂环基取代, 其中杂环基和烷基如上所定义。

术语“杂芳基烷基”指烷基被一个或多个杂芳基取代, 其中杂芳基和烷基如上所定义。

术语“环烷基氧基”指环烷基-O-, 其中环烷基如上所定义。

- 术语“杂环基氧基”指杂环基-O-, 其中杂环基如上所定义。

术语“烷基硫基”指烷基-S-, 其中烷基如上所定义。

术语“卤代烷基”指烷基被一个或多个卤素取代, 其中烷基如上所定义。

术语“卤代烷氧基”指烷氧基被一个或多个卤素取代, 其中烷氧基如上所定义。

- 术语“烷氧基烷基”指烷基被一个或多个烷氧基取代, 其中烷基和烷氧基如上所定义。

术语“羟烷基”指烷基被一个或多个羟基取代, 其中烷基如上所定义。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

术语“羟基”指-OH。

术语“巯基”指-SH。

- 术语“氨基”指-NH₂。

术语“氰基”指-CN。

术语“硝基”指-NO₂。

术语“氧代基”或“氧代”指“=O”。

术语“羰基”指 C=O。

- 术语“醛基”指-C(O)H

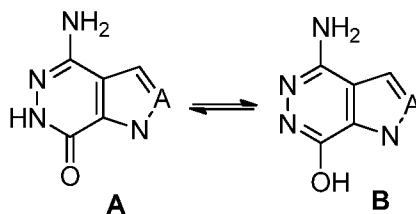
术语“羧基”指-C(O)OH。

术语“羧酸酯基”指 -C(O)O(烷基)、-C(O)O(环烷基)(烷基)C(O)O- 或 (环烷基)C(O)O-, 其中烷基和环烷基如上所定义。

另一方面,本公开化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本公开设想所有的这类化合物,包括顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体,及其外消旋混合物和其他混合物,例如对映异构体或非对映体富集的混合物,所有这些混合物都属于本公开的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物,均包括在本公开的范围之内。可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本公开某化合物的一种对映体,可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备,其中将所得非对映体混合物分离,并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者,当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时,与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐,然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分,然后回收得到纯的对映体。此外,对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的,所述色谱法采用手性固定相,并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。

本公开所述化合物的化学结构中,键“/”表示未指定构型,即如果化学结构中存在手性异构体,键“/”可以为“”或“”,或者同时包含“”和“”两种构型。本公开所述化合物的化学结构中,键“”并未指定构型,即可以为 Z 构型或 E 构型,或者同时包含两种构型。

另外,本公开的化合物和中间体还可以以不同的互变异构体形式存在,并且所有这样的形式包含于本公开的范围之内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可经由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如,质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括经由质子迁移的互变,如酮-烯醇及亚胺-烯胺异构化。内酰胺-内酰亚胺平衡实例是在如下所示的 A 和 B 之间。



本公开中的所有化合物可以被画成 A 型或 B 型。所有的互变异构形式在本公开的范围之内。化合物的命名不排除任何互变异构体。

本公开还包括一些与本文中记载的那些相同的,但一个或多个原子被原子量或质量数不同于自然中通常发现的原子量或质量数的原子置换的同位素标记的本公开化合物。可结合到本公开化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素,诸如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 和 ^{36}Cl 等。

本公开的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如,可用放射性同位素标记化合物,比如氚(^3H),可用重氢取代氢

形成氘代药物，氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固，相比于未氘化药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本公开的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本公开的范围之内。

5 此外，用较重同位素(诸如氘(即 ^2H))取代可以提供某些由更高的代谢稳定性产生的治疗优点(例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求)，并且因此在某些情形下可能是优选的，其中氘取代可以是部分或完全的，部分氘取代是指至少一个氢被至少一个氘取代。

除另有说明，当一个位置被特别地指定为氘(D)时，该位置应理解为具有大于氘的天然丰度(其为 0.015%)至少 1000 倍的丰度的氘(即，至少 10%的氘掺入)。10 示例中化合物的具有大于氘的天然丰度可以是至少 1000 倍的丰度的氘、至少 2000 倍的丰度的氘、至少 3000 倍的丰度的氘、至少 4000 倍的丰度的氘、至少 5000 倍的丰度的氘、至少 6000 倍的丰度的氘或更高丰度的氘。本公开还包括各种氘化形式的式(I)化合物。与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替换。本15 领域技术人员能够参考相关文献合成氘化形式的式(I)化合物。在制备氘代形式的式(I)化合物时可使用市售的氘代起始物质，或它们可使用常规技术采用氘代试剂合成，氘代试剂包括但不限于氘代硼烷、三氘代硼烷四氢呋喃溶液、氘代氢化锂铝、氘代碘乙烷和氘代碘甲烷等。

“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然发生，该说明20 包括该事件或环境发生或不发生的情形。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 1~5 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。本领域技术人员能够在不付出过多努力25 的情况下(通过实验或理论)确定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30 挥生物活性。

“可药用的盐”是指本公开化合物的盐，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。可以在化合物的最终分离和纯化过程中，或通过使合适的基团与合适的碱或酸反应来单独制备盐。通常用于形成药学上可接受的盐的碱包括无机碱，例如氢氧化钠和氢氧化钾，以及有机碱，例如氨。通常35 用于形成药学上可接受的盐的酸包括无机酸以及有机酸。

针对药物或药理学活性剂而言，术语“治疗有效量”、“抑制有效量”或“预防

有效量”是指足以达到或部分达到预期效果的药物或药剂的用量。有效量的确定因人而异，取决于受体的年龄和一般情况，也取决于具体的活性物质，个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

本文所用的术语“药学上可接受的”是指这些化合物、材料、组合物和/或剂型，在合理的医学判断范围内，适用于与患者组织接触而没有过度毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症，具有合理的获益/风险比，并且对预期的用途是有效。

本文所使用的，单数形式的“一个”、“一种”和“该”包括复数引用，反之亦然，除非上下文另外明确指出。

当将术语“约”应用于诸如 pH、浓度、温度等的参数时，表明该参数可以变化 $\pm 10\%$ ，并且有时更优选地在 $\pm 5\%$ 之内。如本领域技术人员将理解的，当参数不是关键的时，通常仅出于说明目的给出数字，而不是限制。

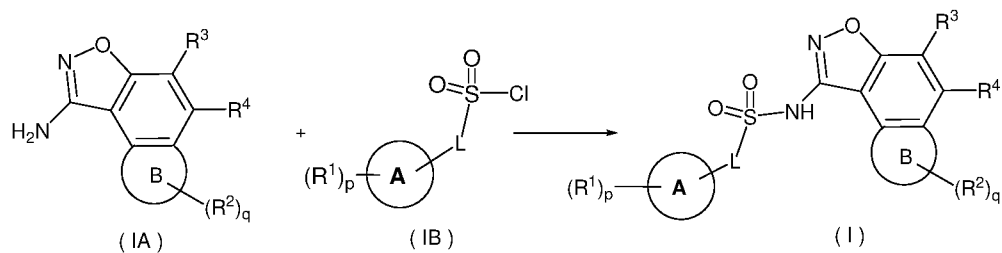
本公开化合物的合成方法

为了完成本公开的目的，本公开采用如下技术方案：

15

方案一

本公开通式(I)所示的化合物，或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：



通式(IA)所示的化合物或其盐与通式(IB)所示的化合物或其盐，在碱的作用下，任选在微波中发生亲核取代反应，得到通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，

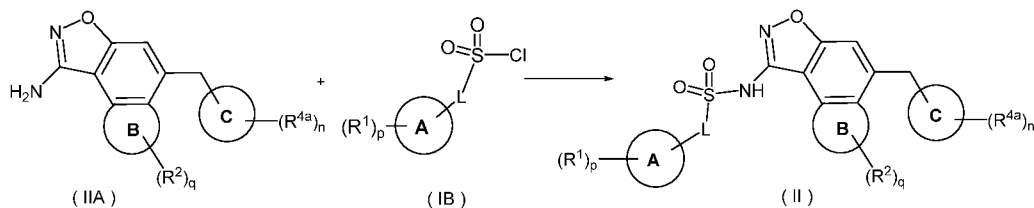
20

其中：

L、环 A、环 B、 R^1 至 R^4 、p 和 q 如通式(I)中所定义。

方案二

本公开通式(II)所示的化合物，或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：



25

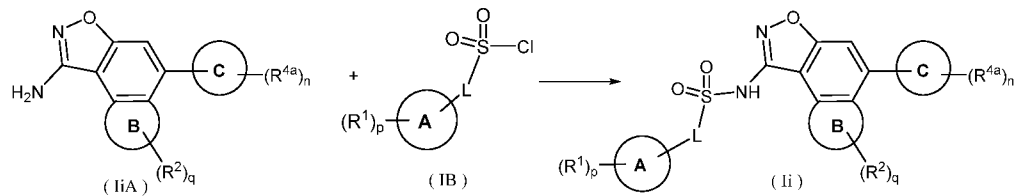
通式(IIA)所示的化合物或其盐与通式(IB)所示的化合物或其盐，在碱的作用下，任选在微波中发生亲核取代反应，得到通式(II)所示的化合物或其可药用的盐，

其中：

环 A、环 B、环 C、L、 R^1 、 R^2 、 R^{4a} 、p、q 和 n 如通式(II)中所定义。

方案二-1

本公开通式(Ii)所示的化合物, 或其可药用的盐的制备方法, 包括以下步骤:

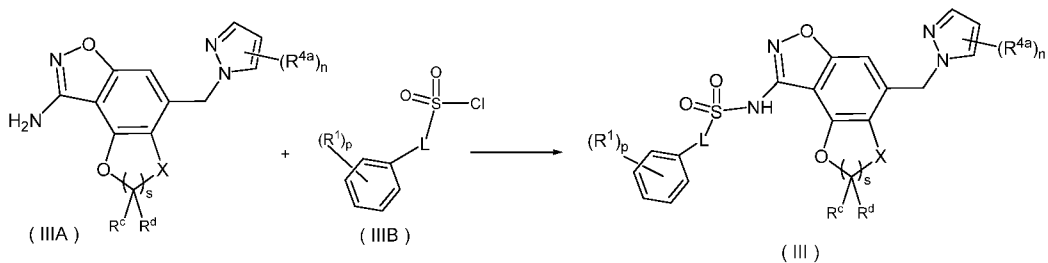


通式(IiA)所示的化合物或其盐与通式(IB)所示的化合物或其盐, 在碱的作用下, 任选在微波中发生亲核取代反应, 得到通式(Ii)所示的化合物或其可药用的盐, 其中:

环 A、环 B、环 C、L、 R^1 、 R^2 、 R^{4a} 、p、q 和 n 如通式(Ii)中所定义。

方案三

本公开通式(III)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法, 包括以下步骤:

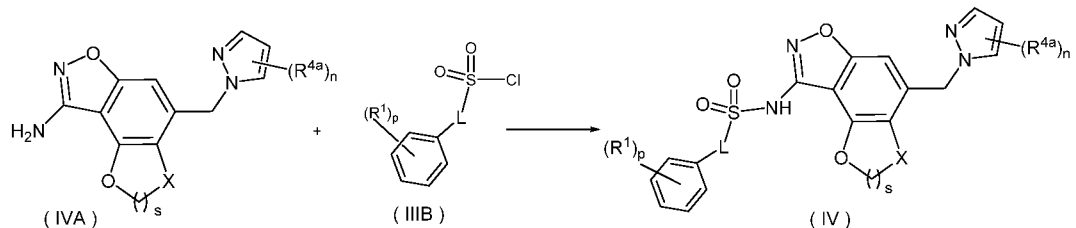


通式(IIIA)所示的化合物或其盐与通式(IIIB)所示的化合物或其盐, 在碱的作用下, 任选在微波中发生亲核取代反应, 得到通式(III)所示的化合物或其可药用的盐, 其中:

L、X、 R^1 、 R^{4a} 、 R^c 、 R^d 、p、n 和 s 如通式(III)中所定义。

方案四

本公开通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法, 包括以下步骤:

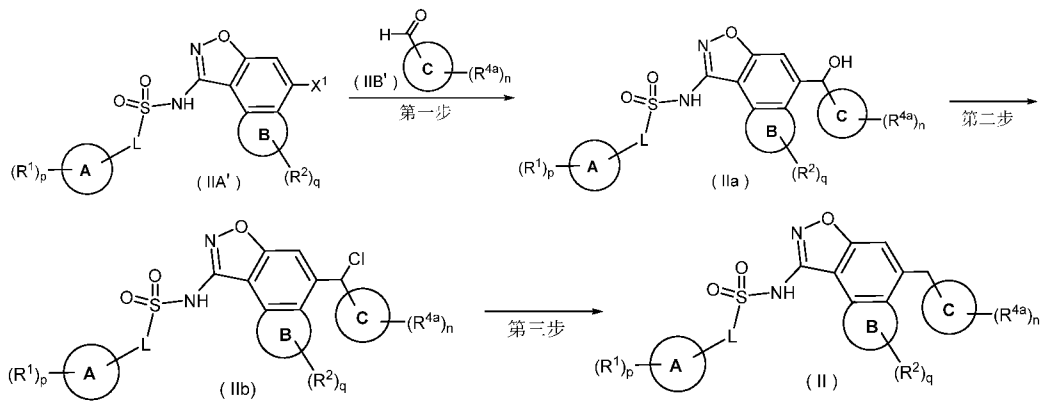


通式(IVA)所示的化合物或其盐与通式(IIIB)所示的化合物或其盐, 在碱的作用下, 任选在微波中发生亲核取代反应, 得到通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中:

X、L、 R^1 、 R^{4a} 、p、n 和 s 如通式(IV)中所定义。

方案五

本公开通式(II)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法, 包括以下步骤:



第一步：通式(IIA')所示的化合物或其盐与通式(IIB')所示的化合物或其盐，在碱的作用下（例如正丁基锂），发生亲核加成反应，得到通式(IIa)所示的化合物或其可药用的盐；

第二步：通式(IIa)所示的化合物或其盐发生氯代反应（例如在 PCl_3 或者 $SOCl_2$ 的作用下），得到通式(IIb)所示的化合物或其可药用的盐；

第三步：通式(IIb)所示的化合物或其可药用的盐在金属作用下（例如锌粉或铁粉）发生还原反应，得到通式(II)所示的化合物或其可药用的盐；

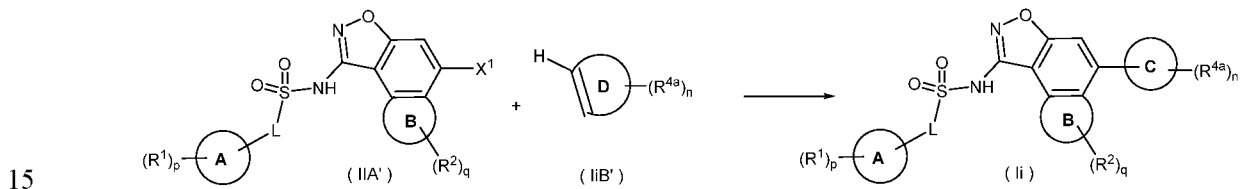
其中：

X^1 为卤素，优选为溴；

环 A、环 B、环 C、L、 R^1 、 R^2 、 R^{4a} 、p、q 和 n 如通式(II)中所定义。

方案六

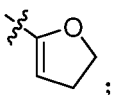
本公开通式(Ii)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：

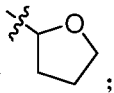


通式(IIA')所示的化合物或其盐与通式(IIB')所示的化合物或其盐，在碱和金属催化剂的作用下，任选加入配体，发生偶联反应，得到通式(Ii)所示的化合物或其可药用的盐，

其中：

环 D 为至少含有一个环内双键的 3 至 8 元杂环基，优选为至少含有一个环内

双键的 5 元或 6 元杂环基，更优选为 ；

环 C 为 3 至 8 元杂环基，优选为 5 元或 6 元杂环基，更优选为 ；

X^1 为卤素，优选为溴；

环 A、环 B、L、 R^1 、 R^2 、 R^{4a} 、p、q 和 n 如通式(Ii)中所定义。

上述方案一至方案六的反应中，所述的碱包括有机碱和无机碱类，所述的有机

碱类包括但不限于三乙胺、吡啶、3,5-二甲基吡啶、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、双(三甲基硅基)胺基锂、醋酸钠、醋酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾或 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯；所述的无机碱类包括但不限于氢氧化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化锂和氢氧化钾；方案一至方案四中所述的碱，优选选自吡啶、双(三甲基硅基)胺基锂和 3,5-二甲基吡啶；方案五中所述的碱，优选为正丁基锂；方案六中所述的碱，优选为碳酸钾。

上述方案六中，所述的金属催化剂包括但不限于醋酸钯、四(三苯基膦)钯、三(二亚苄基丙酮)二钯、1,1'-二(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(II)、双(乙腈)氯化钯(II)和钯/碳，优选为醋酸钯。

上述方案六中，所述的配体包括但不限于三苯基膦、三(邻甲苯基)膦和 1,1'-联萘-2,2'-双二苯基膦 (BINAP)，优选为三苯基膦。

上述方案一至方案四中的反应，任选在催化剂的作用下进行，所述催化剂包括但不限于 4-二甲氨基吡啶和二甲亚砜 (DMSO)。

当在微波中进行上述方案一至方案六的反应时，反应温度为 100~150℃，优选为 120℃。

当在微波中进行上述方案一至方案六的反应时，反应时间为 0.5~6 小时，优选 2~3 小时，更优选 3 小时。

上述方案一至方案六的反应优选在溶剂中进行，所用的溶剂包括但不限于：乙二醇二甲醚、醋酸、甲醇、乙醇、乙腈、正丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、水、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,2-二溴乙烷、吡啶及其混合物。

具体实施方式

以下结合实施例用于进一步描述本公开，但这些实施例并非限制着本公开的范围。

实施例

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE NEO 500M 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO- d_6)、氘代氯仿($CDCl_3$)、氘代甲醇(CD_3OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)。

MS 的测定用 Agilent 1200 /1290 DAD- 6110/6120 Quadrupole MS 液质联用仪(生产商：Agilent，MS 型号：6110/6120 Quadrupole MS)、waters ACQuity UPLC-QD/SQD(生产商：waters，MS 型号：waters ACQuity Qda Detector/waters SQ Detector)、THERMO Ultimate 3000-Q Exactive (生产商：THERMO，MS 型号：THERMO Q Exactive)。

高效液相色谱法 (HPLC) 分析使用 Agilent HPLC 1200DAD、Agilent HPLC

1200VWD 和 Waters HPLC e2695-2489 高效液相色谱仪。

手性 HPLC 分析测定使用 Agilent 1260 DAD 高效液相色谱仪。

高效液相制备色谱法使用 Waters 2767、Waters 2767-SQ Detecor2、Shimadzu LC-20AP 和 Gilson-281 制备型色谱仪。

5 手性制备色谱法使用 Shimadzu LC-20AP 制备型色谱仪。

CombiFlash 快速制备仪使用 Combiflash Rf200 (TELEDYNE ISCO)。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，薄层色谱法 (TLC) 使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm~0.2 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。

10 硅胶柱色谱法一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

激酶平均抑制率及 IC₅₀ 值的测定用 NovoStar 酶标仪(德国 BMG 公司)。

本公开的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买自 ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远科技(上海)有限公司、达瑞化学品、上海泰坦科技、阿拉丁、安耐吉化学、中国医药集团有限公司、阿达玛斯试剂有限公司、西格玛奥德里奇(上海)贸易有限公司、上海毕得医药科技有限公司、上海皓鸿生物医药科技有限公司、赛默飞世尔科技(中国)科技有限公司等公司。

15

实施例若无特殊说明，反应均能够在氩气氛或氮气气氛下进行。

氩气氛或氮气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

20 氢气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

加压氢化反应使用 Parr 3916EKX 型氢化仪和清蓝 QL-500 型氢气发生器或 HC2-SS 型氢化仪。

氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作 3 次。

微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

25 实施例若无特殊说明，溶液是指水溶液。

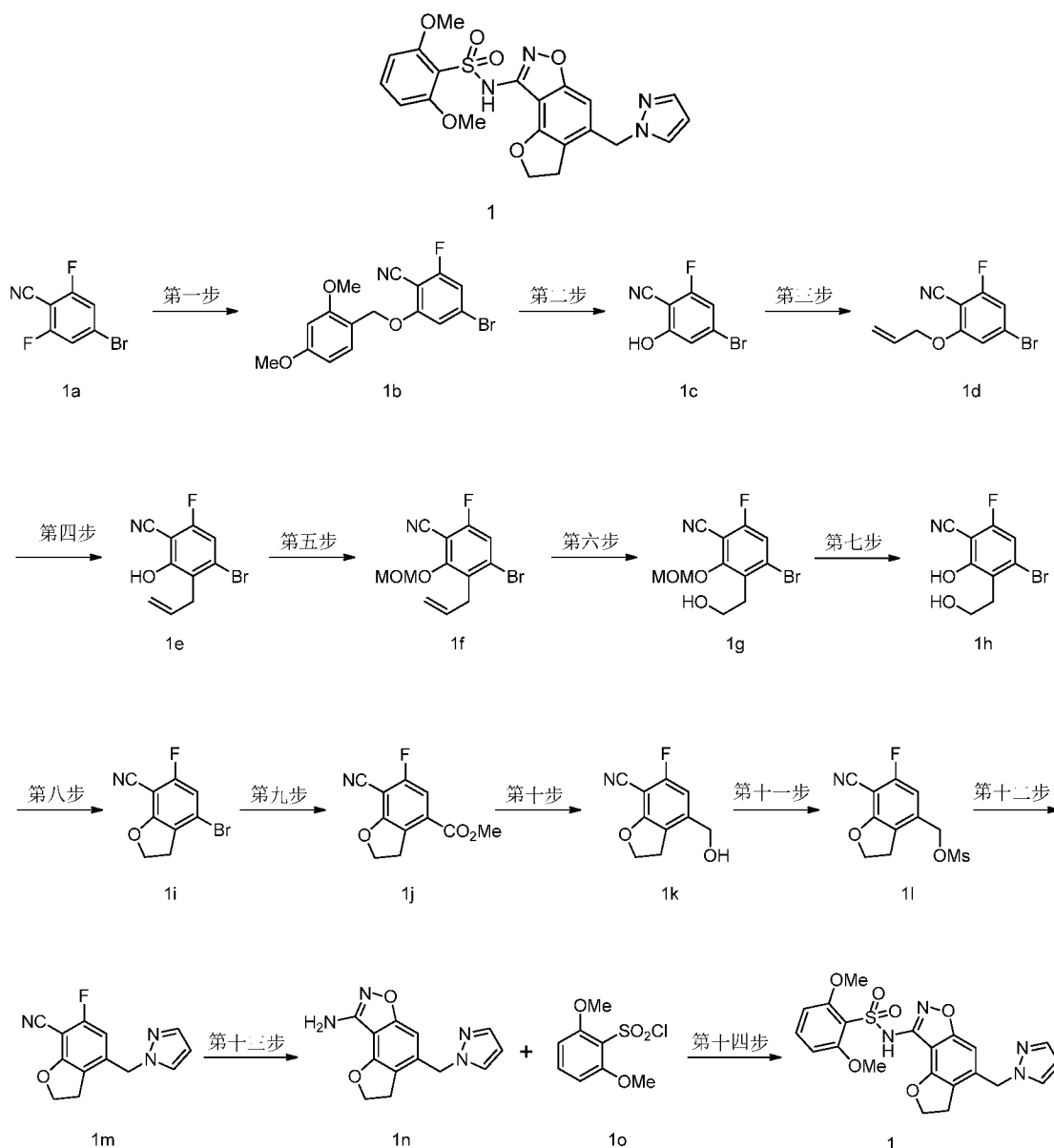
实施例若无特殊说明，反应的温度为室温，为 20℃~30℃。

实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC)，反应所使用的展开剂，纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括：A：正己烷/乙酸乙酯体系，B：二氯甲烷/甲醇体系，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

30

实施例 1

N-(4-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-*d*]异噻唑-8-基)-2,6-二甲氧基苯磺酰胺 **1**



第一步

4-溴-2-((2,4-二甲氧基苄基)氧基)-6-氟苯甲腈 **1b**

- 5 将 4-溴-2,6-二氟苯甲腈 **1a** (22 g, 101 mmol) 和 2,4-二甲氧基苯甲醇 (18.5 g, 110 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (200 mL) 中, 加入碳酸铯 (49 g, 150 mmol)。反应液在 60℃ 下搅拌 16 小时。反应液冷却至室温, 减压抽滤, 滤液加入乙酸乙酯 (500 mL) 稀释, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (30 mL×5), 所得有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题产物 **1b** (36.9 g, 产率: 100%)。该产品不经纯化, 直接
- 10 用于下一步反应。

第二步

4-溴-2-氟-6-羟基苯甲腈 **1c**

- 15 将化合物 **1b** (36.9 g, 100.7 mmol) 溶于二氯甲烷 (250 mL) 中, 冷却至 0℃, 滴加三氟乙酸 (39 g, 342 mmol), 反应液升至室温搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **1c** (9.7 g, 产率:

44.5%)。

第三步

2-(烯丙氧基)-4-溴-6-氟苯甲腈 **1d**

- 将化合物 **1c** (10.7 g, 49.5 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(120 mL)中, 反应液冷却至 0℃, 加入碳酸铯(24 g, 73.7 mmol)和烯丙基溴(11.2 g, 92.6 mmol), 反应液升至室温搅拌 4 小时。反应液减压抽滤, 滤液加入乙酸乙酯(400 mL)稀释, 用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL×3), 所得有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **1d** (11.7 g, 产率: 92%)。
- ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.02 (dt, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.04 (m, 1H), 5.57-5.47 (m, 1H), 5.41 (dt, 1H), 4.75-4.64 (m, 2H)。

第四步

3-烯丙基-4-溴-6-氟-2-羟基苯甲腈 **1e**

- 将化合物 **1d** (3.35 g, 13.1 mmol) 溶于 1,2-二氯苯(80 mL)中, 置换氮气三次, 反应液在 180℃下搅拌 13 小时。反应液冷却至室温, 用硅胶柱色谱法(湿法上样)以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **1e** (2.77 g, 产率: 82.7%)。
- ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.07 (dd, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.90 (dddd, 1H), 5.24-5.10 (m, 2H), 3.68-3.55 (m, 2H)。

第五步

- 20 3-烯丙基-4-溴-6-氟-2-(甲氧基甲氧基)苯甲腈 **1f**

- 将化合物 **1e** (1 g, 3.91 mmol) 溶于乙腈(15 mL)中, 加入碳酸钾(1.07 g, 7.74 mmol)和溴(溴甲氧基)甲烷(MOMBr, 634 mg, 5.08 mmol), 搅拌反应 2 小时。反应液加水(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **1f** (1.11 g, 产率: 94.7%)。
- ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, 1H), 5.89 (ddt, 1H), 5.26 (d, 2H), 5.08-4.98 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.58 (s, 2H)。

第六步

4-溴-6-氟-3-(2-羟乙基)-2-(甲氧基甲氧基)苯甲腈 **1g**

- 30 将化合物 **1f** (1.1 g, 3.66 mmol) 溶于 50 mL 甲醇和四氢呋喃(V:V=1:1)混合溶剂中, 将反应液冷却至-78℃, 通入干燥的臭氧, 通气 1 小时。反应液加入三苯基膦(1.05 g, 4.0 mmol)淬灭, 缓慢升至室温, 搅拌反应 0.5 小时。再将反应液冷却至 0℃, 分批加入硼氢化钠(560 mg, 14.8 mmol), 搅拌反应 1 小时。反应液加水(5 mL)淬灭, 减压浓缩, 加入乙酸乙酯(150 mL)稀释, 用饱和氯化钠溶液洗涤(10 mL×2)。所得有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **1g** (800 mg, 产率: 71.8%)。
- ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.10

(t, 2H), 2.39 (s, 1H)。

第七步

4-溴-6-氟-2-羟基-3-(2-羟乙基)苯甲腈 **1h**

将化合物 **1g** (800 mg, 2.63 mmol)溶于甲醇(25 mL)中, 将反应液冷却至 0℃, 加入盐酸二氧六环溶液(4 M, 24 mmol, 6 mL), 反应液升至室温搅拌 2 小时。反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **1h** (680 mg, 产率: 99%)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.07-6.95 (m, 1H), 4.01 (t, 2H), 3.14 (t, 2H)。

第八步

4-溴-6-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-甲腈 **1i**

将化合物 **1h** (680 mg, 2.61 mmol)溶于四氢呋喃(100 mL)中, 将反应液冷却至 0℃, 加入三苯基膦(2.05 g, 7.81 mmol)和偶氮二甲酸二异丙酯(1.58 g, 7.81 mmol), 反应液升至室温搅拌 2 小时。反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **1i** (570 mg, 产率: 90%)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.84 (dd, 1H), 4.84 (td, 2H), 3.24 (tt, 2H)。

第九步

7-氰基-6-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-羧酸甲酯 **1j**

将化合物 **1i** (615 mg, 2.54 mmol)溶于 20 mL 甲醇和 *N,N*-二甲基甲酰胺的混合溶剂(V:V=1:3)中, 依次加入 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯(185 mg, 252 μmol)和三乙胺(771 mg, 7.62 mmol)。一氧化碳置换 3 次, 一氧化碳保护下, 反应液在 80℃下搅拌 12 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 加入乙酸乙酯(150 mL)稀释, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×3), 所得有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **1j** (289 mg, 产率: 51.4%)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (d, 1H), 4.84 (td, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.57 (td, 2H)。

第十步

6-氟-4-(羟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-甲腈 **1k**

将化合物 **1j** (436 mg, 1.97 mmol)溶于干燥四氢呋喃(10 mL)中, 置换氮气 3 次, 将反应液冷却至 0℃, 加入硼氢化锂(2 M, 5 mmol, 2.5 mL)。反应液升温至 70℃搅拌 2 小时。反应液冷却至室温, 加水(1 mL)淬灭, 加入乙酸乙酯(100 mL)稀释, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2), 所得有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **1k** (350 mg, 产率: 91.9%)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.76 (dd, 1H), 4.81 (td, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.20 (t, 2H)。

第十一步

(7-氰基-6-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲磺酸甲酯 **1l**

将化合物 **1k** (350 mg, 1.81 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 冷却至 0℃, 加入三乙胺(2.2 g, 21.74 mmol)和甲烷磺酰氯(1.24 g, 10.82 mmol)。反应液升至室温搅拌 2 小时。反应液加饱和碳酸氢钠溶液(10 mL)淬灭, 加入乙酸乙酯(100 mL)稀释, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2), 所得有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题产物 **1l** (491 mg, 产率: 99%)。该产品不经纯化, 直接用于下一步反应。

第十二步

4-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-6-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-甲腈 **1m**

将化合物 **1l** (491 mg, 1.81 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(15 mL)中, 加入碳酸钾(1.25 g, 9.04 mmol)和吡唑(369 mg, 5.42 mmol)。反应液在 60℃下搅拌 12 小时。反应液过滤, 所得滤液加入乙酸乙酯(100 mL)稀释, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×3), 所得有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **1m** (361 mg, 产率: 82%)。

MS *m/z* (ESI): 244.0 [M+1]。

第十三步

4-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-*d*]异噻唑-8-胺 **1n**

将化合物 **1m** (361 mg, 1.48 mmol)和乙酰氧肟酸(334 mg, 4.45 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(15 mL)中, 加入碳酸钾(1.0 g, 7.23 mmol)。反应液在 60℃下搅拌 12 小时。反应液过滤, 加入乙酸乙酯(100 mL)稀释, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×3), 所得有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **1n** (189 mg, 产率: 49.7%)。

MS *m/z* (ESI): 257.0 [M+1]。

第十四步

N-(4-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-*d*]异噻唑-8-基)-2,6-二甲氧基苯磺酰胺 **1**

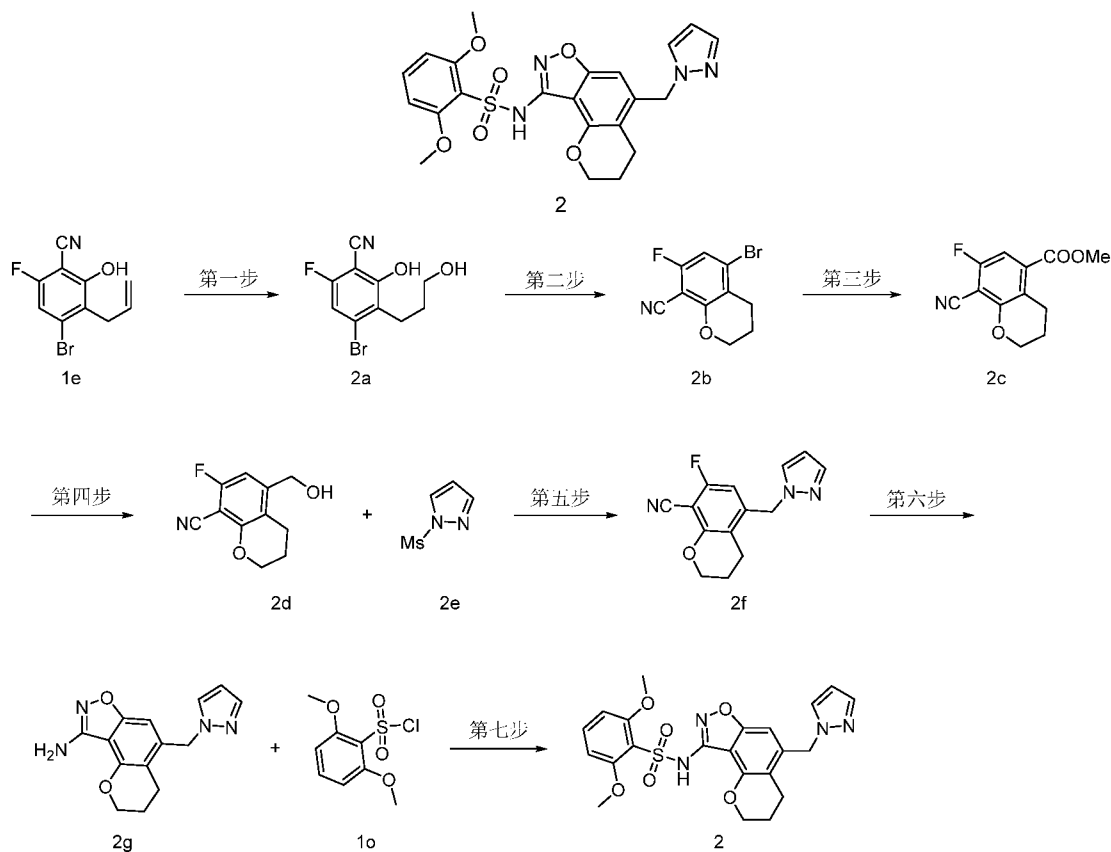
将化合物 **1n** (189 mg, 737 μmol)和 2,6-二甲氧基苯磺酰氯 **1o** (265 mg, 1.12 mmol, 采用专利申请“WO2020254946A1 中说明书第 70 页的方案 15”公开的方法制备而得)溶于吡啶(8 mL)中, 置换氮气 3 次。反应液在 120℃下微波反应 2 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 所得残余物经高效液相色谱法纯化(Welch Xtimate C18 5μm 30×150mm; 流动相: A-水相(0.1%甲酸): B-乙腈=30%-45% (15min), 流速: 30mL/min), 得到标题产物 **1** (44 mg, 产率: 13%)。

MS *m/z* (ESI): 457.0 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.71 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (td, 1H), 6.74 (dd, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.36 (q, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.80 (td, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.10 (t, 2H)。

实施例 2

N-(5-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2*H*-色烯并[8,7-*d*]异噁唑-9-基)-2,6-二甲氧基苯磺酰胺 **2**



5

第一步

4-溴-6-氟-2-羟基-3-(3-羟丙基)苯甲腈 **2a**

将化合物 **1e** (4.8 g, 18.7 mmol) 溶于无水四氢呋喃(100 mL)中, 0℃下, 滴加硼烷四氢呋喃溶液(1.0 M, 22 mL, 22 mmol)。反应液在冰浴下搅拌 2 小时。冰浴下, 先后加入 3M 氢氧化钠水溶液(13 mL, 39 mmol)和 30% 的双氧水(3.0 mL), 加完搅拌 10 min。用 2M 盐酸调节反应液 pH=2, 用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取, 收集有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **2a** (3.5 g, 产率: 68.1%)。

MS *m/z* (ESI): 275.8 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.04 (d, 1H), 3.71 (t, 2H), 3.00-2.98 (m, 2H), 2.01-1.96 (m, 2H)。

15

第二步

5-溴-7-氟色烷-8-甲腈 **2b**

将化合物 **2a** (3.8 g, 13.9 mmol) 溶于无水四氢呋喃(80 mL)中, 将反应液冷却至 0℃, 加入三苯基膦(4.4 g, 16.8 mmol)和偶氮二甲酸二异丙酯(3.4 g, 16.8 mmol), 反应液升至室温搅拌 2 小时。反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **2b** (3.0 g, 产率: 84.5%)。

MS *m/z* (ESI): 257.8 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.03 (d, 1H), 4.33 (t, 2H), 2.77-2.74 (m, 2H), 2.12-2.08 (m, 2H)。

第三步

8-氟基-7-氟色烷-5-羧酸甲酯 **2c**

- 5 将化合物 **2b** (2.6 g, 10.2 mmol)溶于 40 mL 甲醇和 *N,N*-二甲基甲酰胺(V:V=1:3)的混合溶剂中, 依次加入 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯(800 mg, 1.09 mmol)和三乙胺(3.0 g, 2.93 mmol)。一氧化碳置换 3 次, 在 10bar、90℃条件下搅拌 16 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 加入乙酸乙酯(150 mL)稀释, 用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×3), 所得有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **2c** (2.1 g, 产率: 87.9%)。MS m/z (ESI): 235.9 [M+1]。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (d, 1H), 4.38-4.36 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.10-3.07 (m, 2H), 2.08-2.03 (m, 2H)。

第四步

7-氟-5-(羟甲基)色烷-8-甲腈 **2d**

- 15 将化合物 **2c** (2.1 g, 8.93 mmol)溶于干燥四氢呋喃(40 mL)中, 置换氮气 3 次, 将反应液冷却至 0℃, 加入硼氢化锂(2 M, 18 mmol, 9.0 mL)。反应液升温至 70℃搅拌 2 小时。反应液冷却至室温, 加水(1 mL)淬灭, 加入乙酸乙酯(100 mL)稀释, 用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2), 所得有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **2d** (1.84 g, 产率: 99.5%)。MS m/z (ESI): 207.9 [M+1]。

第五步

5-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-7-氟色烷-8-甲腈 **2f**

- 25 将化合物 **2d** (1.8 g, 8.69 mmol)和 1-(甲基磺酰基)-1*H*-吡唑 **2e** (1.5 g, 10.3 mmol, 采用专利申请“WO2020254946A1 中说明书第 63 页方案 8 中间体 13”公开的方法制备而得)溶于乙腈(30 mL)中, 加入碳酸铯(4.2 g, 12.9 mmol), 70℃反应 1 小时。过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **2f** (1.9 g, 产率: 85.0%)。MS m/z (ESI): 258.0 [M+1]。

第六步

5-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2*H*-色烯并[8,7-*d*]异噻唑-9-胺 **2g**

- 35 将化合物 **2f** (1.9 g, 7.39 mmol)和乙酰氧肟酸(1.7 g, 22.2mmol, Adamas)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(30 mL)和水(4.0 mL)中, 加入碳酸钾(6.2 g, 44.9 mmol)。反应液在 70℃下搅拌 24 小时。反应液冷却到室温, 加入水(100 mL), 过滤, 收集滤饼, 干燥, 得到标题产物 **2g** (1.65 g, 产率: 82.7%)。

MS m/z (ESI): 271.0 [M+1].

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.78 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.32 (t, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.25-4.23 (m, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.03-1.98 (m, 2H).

第七步

5 *N*-(5-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2*H*-色烯并[8,7-*d*]异噁唑-9-基)-2,6-二甲氧基苯磺酰胺 **2**

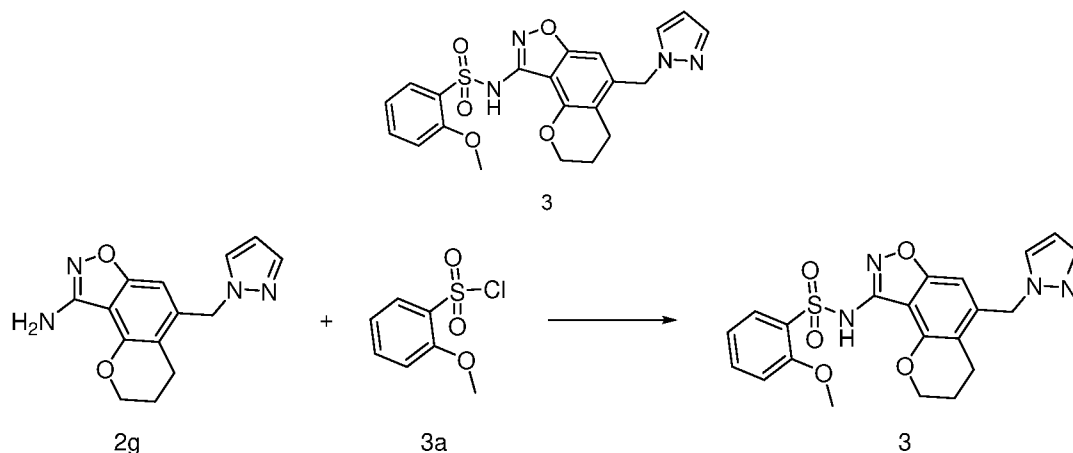
将化合物 **2g** (200 mg, 0.740 mmol) 和化合物 **1o** (300 mg, 1.27 mmol) 溶于吡啶 (5.0 mL) 中, 置换氮气 3 次。反应液在 120°C 下微波反应 3 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 所得残余物经高效液相色谱法纯化(Xtimate phenyl-hexyl Prep C18 5 μm , 30 $\times$ 150mm; 流动相: A-水相(0.1% 氨水): B-乙腈=5%-45% (20min), 流速: 30mL/min), 得到标题产物 **2** (40 mg, 产率: 11.5%)。

MS m/z (ESI): 470.8 [M+1].

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.40 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 6.77 (d, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.32 (t, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.25 (t, 2H), 3.78 (s, 6H), 2.70 (t, 2H), 2.04-1.99 (m, 2H)。

实施例 3

N-(5-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2*H*-色烯并[8,7-*d*]异噁唑-9-基)-2-甲氧基苯磺酰胺 **3**



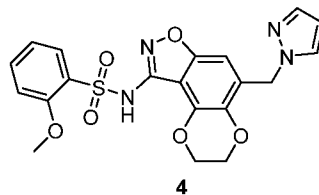
将化合物 **2g** (300 mg, 1.11 mmol) 和 2-甲氧基苯磺酰氯 **3a** (460 mg, 2.22 mmol) 溶于吡啶 (6.0 mL) 中, 置换氮气 3 次。反应液在 120°C 下微波反应 3 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 所得残余物经高效液相色谱法纯化(Sharpsil-T Prep C18 5 μm 30 $\times$ 150mm; 流动相: A-水相(10 mM 碳酸氢铵): B-乙腈=20%-45% (15min), 流速: 30mL/min), 得到标题产物 **3** (100 mg, 产率: 20.5%)。

MS m/z (ESI): 440.8 [M+1].

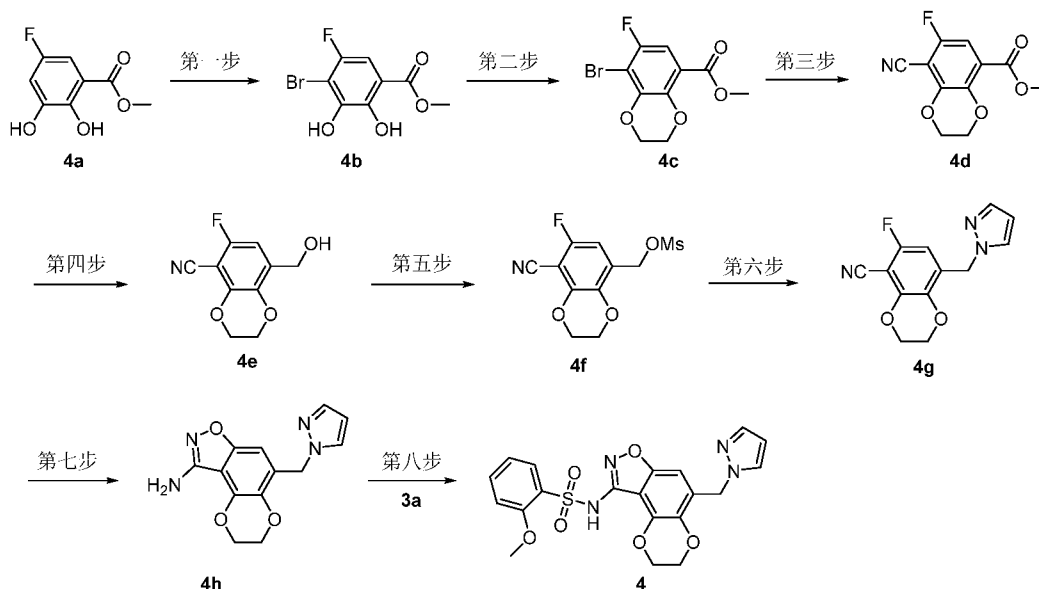
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.96 (s, 1H), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.32 (t, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.69 (t, 2H), 2.01-1.96 (m, 2H)。

实施例 4

N-(5-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2',3':5,6]苯并[1,2-*d*]异噁唑-9-基)-2-甲氧基苯磺酰胺 **4**



5



第一步

4-溴-5-氟-2,3-二羟基苯甲酸甲酯 **4b**

将化合物 5-氟-2,3-二氢苯甲酸甲酯 **4a** (2.26 g, 12.1 mmol, 采用文献“J. Med. Chem. 2010, 53, 7035–7047”公开的方法制备而得)溶于二氯甲烷(60 mL)中, 将反应液冷却至 0℃, 分批加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(2.6 g, 14.6 mmol), 反应液在室温下搅拌 3 天。反应液用饱和亚硫酸氢钠溶液洗涤(30 mL×2), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **4b** (1.8 g, 产率: 55.9%)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.84 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 3.97 (s, 3H)。

第二步

8-溴-7-氟-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-5-甲酸甲酯 **4c**

将化合物 **4b** (1.0 g, 3.77 mmol)与 1,2-二溴乙烷(1.1 g, 5.85 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 加入碳酸铯(2.46 g, 7.55 mmol), 反应液于 80℃搅拌 2 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **4c** (873 mg, 产率: 79.5%)。

MS *m/z* (ESI): 292.9 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (d, 1H), 4.45-4.43 (m, 2H), 4.39-4.36 (m, 2H), 3.91

(s, 3H)。

第三步

8-氰基-7-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-5-甲酸甲酯 **4d**

将化合物 **4c** (708 mg, 2.43 mmol)、氰化锌(714 mg, 6.08 mmol)与甲磺酸(2-
5 二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(306 mg, 0.365 mmol, 毕得)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(15 mL)中, 置换氮气 3 次。反应液在 110°C 下反应 16 小时。反应液冷却至室温, 反应液过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **4d** (503 mg, 产率: 87.2%)。

MS *m/z* (ESI): 238.0 [M+1]。

10 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (d, 1H), 4.51-4.48 (m, 2H), 4.42-4.40 (m, 2H), 3.94 (s, 3H)。

第四步

6-氟-8-(羟甲基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-5-甲腈 **4e**

将化合物 **4d** (500 mg, 2.1 mmol)溶于干燥四氢呋喃(15 mL)中, 置换氮气 3 次,
15 将反应液冷却至 0°C, 加入硼氢化锂(2 M, 4 mmol, 2.0 mL)。反应液升温至 70°C 搅拌 2 小时。反应液冷却至室温, 加水(1 mL)淬灭, 加入乙酸乙酯(30 mL)稀释, 用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL×2), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **4e** (323 mg, 产率: 73.2%)。

20 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.87 (dd, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.46-4.42 (m, 2H), 4.36-4.32 (m, 2H)。

第五步

(8-氰基-7-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-5-基)甲磺酸甲酯 **4f**

将化合物 **4e** (323 mg, 1.54 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 冷却至 0°C, 加入
25 三乙胺(780 mg, 7.71 mmol)和甲烷磺酰氯(355 mg, 3.1 mmol)。反应液升至室温搅拌 2 小时。反应液加饱和碳酸氢钠溶液(5 mL)淬灭, 加入乙酸乙酯(30 mL)稀释, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题产物 **4f** (200 mg, 产率: 45.1%)。该产品不经纯化, 直接用于下一步反应。

30

第六步

8-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-6-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-5-甲腈 **4g**

将化合物 **4f** (200 mg, 0.69 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(7 mL)中, 加入碳酸
钾(240 mg, 1.73 mmol)和吡唑(120 mg, 1.76 mmol)。反应液在 60°C 下搅拌 12 小时。
35 反应液过滤, 所得滤液加入乙酸乙酯(30 mL)稀释, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **4g** (155 mg, 产率: 85.8%)。

MS m/z (ESI): 260.0 [M+1].

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 6.34 (t, 1H), 6.22 (d, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.47-4.42 (m, 2H), 4.38-4.35 (m, 2H)。

第七步

- 5 5-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2',3':5,6]苯并[1,2-*d*]异噁唑-9-胺 **4h**

将化合物 **4g** (155 mg, 0.6 mmol) 和乙酰氧肟酸 (135 mg, 1.8 mmol) 溶于 4 mL *N,N*-二甲基甲酰胺与水的混合溶剂(V:V=7:1)中, 加入碳酸钾(495 mg, 3.58 mmol)。反应液在 70℃ 下搅拌 24 小时。反应液冷却到室温, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **4h** (110 mg, 产率:

10 67.5%)。

MS m/z (ESI): 273.0 [M+1].

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.61-7.55 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.32 (t, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.42 (dd, 2H), 4.37 (dd, 2H)。

第八步

- 15 *N*-(5-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2',3':5,6]苯并[1,2-*d*]异噁唑-9-基)-2-甲氧基苯磺酰胺 **4**

将化合物 **4h** (40 mg, 0.147 mmol) 和化合物 **3a** (152 mg, 0.735 mmol) 溶于吡啶 (3.0 mL) 中, 置换氮气 3 次。反应液在 120℃ 下微波反应 3 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 所得残余物经高效液相色谱法纯化(Sharpsil-T Prep C18 5 μm 30 $\times$ 150mm; 流动相: A-水相(10 mM 碳酸氢铵): B-乙腈=15%-35% (20min), 流速: 30mL/min), 得到标题产物 **4** (25 mg, 产率: 38.4%)。

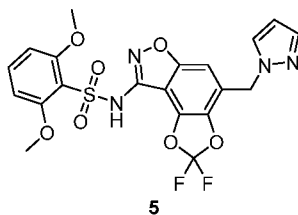
MS m/z (ESI): 443.0 [M+1].

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.33 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.30 (t, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.33 (q, 4H), 3.80 (s, 3H)。

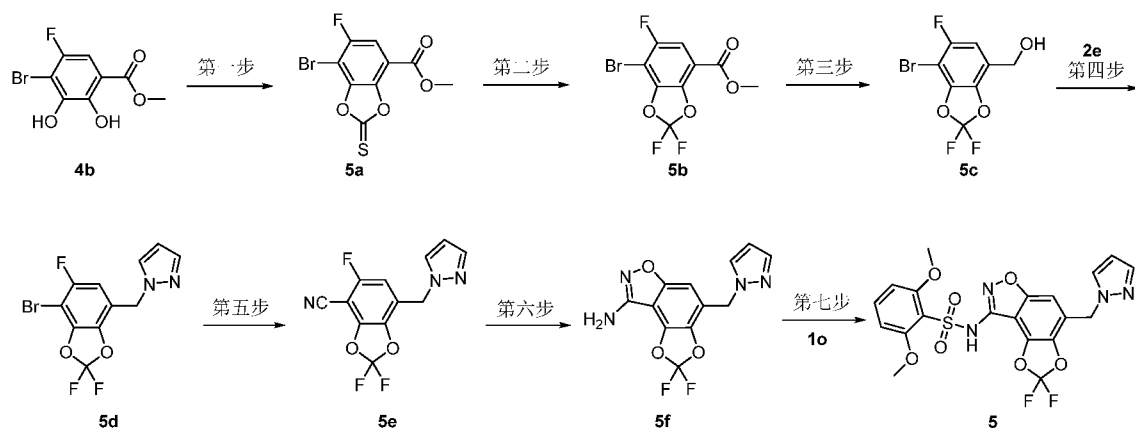
25

实施例 5

N-(4-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-2,2-二氟-[1,3]二氧杂戊环并[4',5':5,6]苯并[1,2-*d*]异噁唑-8-基)-2,6-二甲氧基苯磺酰胺 **5**



30



第一步

7-溴-6-氟-2-硫亚基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-甲酸甲酯 **5a**

将化合物 **4b** (16.7 g, 63 mmol)溶于四氢呋喃(200 mL)中,将反应液冷却至 0℃,分批加入 *N,N'*-硫羰基二咪唑(18 g, 101 mmol),反应液在室温下搅拌 3 小时。反应液减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物,得到标题产物 **5a** (9.1 g, 产率: 47.0%)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, 1H), 4.05 (s, 3H)。

第二步

7-溴-2,2,6-三氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-甲酸甲酯 **5b**

-40℃下将化合物 **5a** (9.1 g, 29.6 mmol)溶于二氯甲烷(160 mL)中,于氮气保护下加入氟化氢吡啶溶液(42.3 g, 427 mmol),反应液在-40℃下反应 5 分钟。随后分批加入 *N*-碘代丁二酰亚胺(20 g, 88.9 mmol),反应液继续在-40℃下反应 30 分钟。反应液加饱和亚硫酸氢钠溶液(20 mL)淬灭,用饱和氯化钠溶液洗涤(60 mL×2),合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物,得到标题产物 **5b** (4.8 g, 产率: 51.7%)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (d, 1H), 4.00 (s, 3H)。

第三步

(7-溴-2,2,6-三氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)甲醇 **5c**

将化合物 **5b** (4.8 g, 15.3 mmol)溶于干燥四氢呋喃(150 mL)中,置换氮气 3 次,将反应液冷却至 0℃,加入硼氢化锂(2 M, 27.6 mmol, 13.8 mL)。反应液升温至 70℃搅拌 2 小时。反应液冷却至室温,加水(5 mL)淬灭,加入乙酸乙酯(60 mL)稀释,用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL×2),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物,得到标题产物 **5c** (3.2 g, 产率: 73.2%)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.04 (d, 1H), 4.76 (d, 2H)。

第四步

1-((7-溴-2,2,6-三氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)甲基)-1*H*-吡唑 **5d**

将化合物 **5c** (3.2 g, 11.2 mmol)和化合物 **2e** (1.8 g, 12.3 mmol)溶于乙腈(55 mL)

中, 加入碳酸铯(5.5 g, 16.9 mmol), 70℃反应 1 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **5d** (2.61 g, 产率: 69.3%)。

MS m/z (ESI): 336.9 [M+1]。

- 5 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.35 (t, 1H), 5.33 (s, 2H)。

第五步

7-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-2,2,5-三氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-甲腈 **5e**

- 10 将化合物 **5d** (1.6 g, 4.77 mmol)和氰化亚铜(3.2 g, 11.2 mmol)溶于 *N*-甲基吡咯烷酮(50 mL)中, 反应液在 200℃反应 1 小时。反应液冷却至室温, 加入二氯甲烷(60 mL)稀释, 用饱和氯化钠溶液洗涤(60 mL×2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **5e** (465 mg, 产率: 34.6%)。

MS m/z (ESI): 282.0 [M+1]。

- 15 第六步

4-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-2,2-二氟-[1,3]二氧杂戊环并[4',5':5,6]苯并[1,2-*d*]异噁唑-8-胺 **5f**

- 20 将化合物 **5e** (1 g, 3.55 mmol)和乙酰氧肟酸(800 mg, 10.66 mmol)溶于 20 mL *N,N*-二甲基甲酰胺与水的混合溶剂(V:V=7:1)中, 加入碳酸钾(2.95 g, 21.33 mmol)。反应液在 70℃下搅拌 30 分钟。反应液冷却到室温, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **5f** (60 mg, 产率: 5.7%)。MS m/z (ESI): 295.0 [M+1]。

第七步

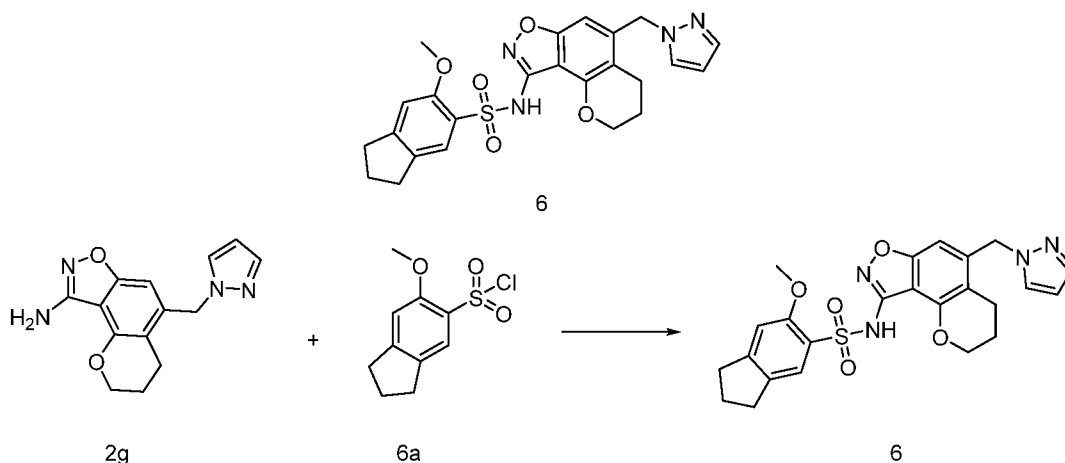
- 25 *N*-(4-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-2,2-二氟-[1,3]二氧杂戊环并[4',5':5,6]苯并[1,2-*d*]异噁唑-8-基)-2,6-二甲氧基苯磺酰胺 **5**

- 30 将化合物 **5f** (60 mg, 0.20 mmol)与化合物 **1o** (144 mg, 0.61 mmol)溶于乙腈(5 mL)中, 加入二甲亚砷(1 mg, 0.01 mmol)与 3,5-二甲基吡啶(87 mg, 0.81 mmol), 反应液在 35℃下反应 2 天。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 所得残余物经高效液相色谱法纯化(welch Prep C18 5μm 30×150mm; 流动相: A-水相(10 mM 碳酸氢铵): B-乙腈=25%-45% (20min), 流速: 30mL/min), 得到标题产物 **5** (55 mg, 产率: 54.5%)。MS m/z (ESI): 495.0 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.65-7.41 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.65 (t, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.99-3.89 (s, 6H)。

- 35 实施例 6

N-(5-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2*H*-色烯并[8,7-*d*]异噁唑-9-基)-6-甲氧基-2,3-二

氢-1*H*-茚-5-磺酰胺 **6**

将化合物 **2g** (50 mg, 0.185 mmol) 和 6-甲氧基-2,3-二氢-1*H*-茚-5-磺酰氯 **6a** (200 mg, 0.811 mmol, 采用专利申请“WO2019243491A1 中说明书第 114 页的中间体 I108”公开的方法制备而得) 溶于吡啶 (2.0 mL) 中, 置换氮气 3 次。反应液在 120°C 下微波反应 3 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 所得残余物经高效液相色谱法纯化 (Sharpsil-T Prep C18 5 μ m 30 $\times$ 150mm; 流动相: A-水相 (10 mM 碳酸氢铵): B-乙腈=20%-45% (15min), 流速: 30mL/min), 得到标题产物 **6** (30 mg, 产率: 33.7%)。

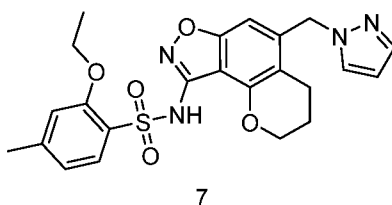
MS *m/z* (ESI): 480.8 [M+1]。

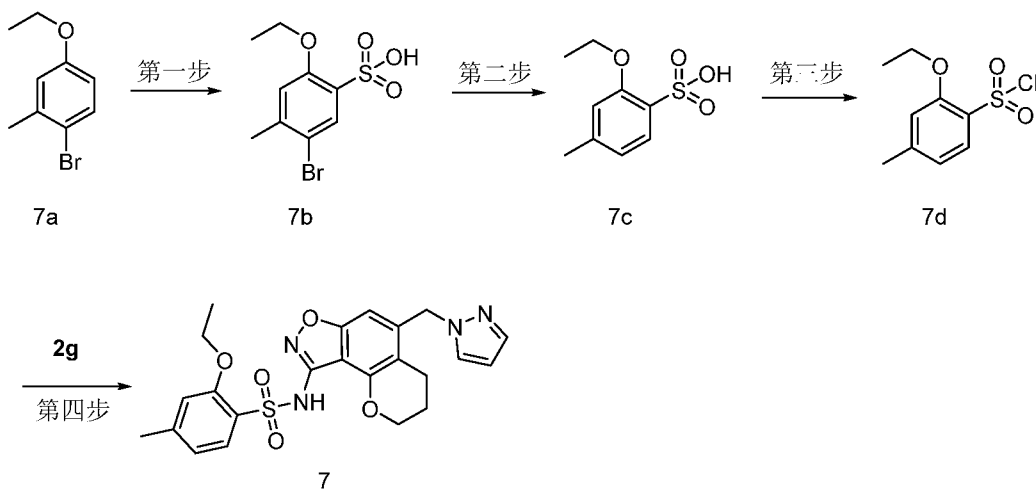
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.59 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.31 (d, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.24 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.89 (t, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.04-1.99 (m, 4H)。

15

实施例 7

N-(5-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2*H*-色烯并[8,7-*d*]异噁唑-9-基)-2-乙氧基-4-甲基苯磺酰胺 **7**





第一步

5-溴-2-乙氧基-4-甲苯磺酸 **7b**

将化合物 1-溴-4-乙氧基-2-甲苯 **7a** (2.0 g, 9.30 mmol)溶于浓硫酸(3.6 mL)中，
5 室温搅拌过夜。将反应液倒入冰水(20 mL)中，减压浓缩除去大部分水，用环己烷
(20 mL)洗涤，过滤，滤饼用乙酸乙酯(20 mL)洗涤，再用乙醚(20 mL)洗涤，收集滤
饼，真空干燥，得到标题产物 **7b** (2.5 g，产率：91.1%)。

MS m/z (ESI): 295.1[M-1]

第二步

10

2-乙氧基-4-甲苯磺酸 **7c**

将化合物 **7b** (2.5 g, 8.47 mmol)溶于甲醇(20 mL)中，加钯碳(226mg, 50%
water)，通入氢气，升温至 70℃反应 16 小时。过滤，滤液减压浓缩，得到标题产
物 **7c** (1.8 g，产率：98.3%)。

MS m/z (ESI): 215.1[M-1]

15

第三步

2-乙氧基-4-甲苯磺酰氯 **7d**

将化合物 **7c** (200 mg, 0.92 mmol)加入到烧瓶中，缓慢滴加二氯亚砷(771mg,
6.48 mmol)，85℃反应 3 小时。反应液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A
纯化所得残余物，得到标题产物 **7d** (200 mg，产率：92.1%)。

20

第四步

N-(5-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2*H*-色烯并[8,7-*d*]异噻唑-9-基)-2-乙氧基-4-甲 苯磺酰胺 **7**

25

将化合物 **2g** (50 mg, 0.185 mmol)和化合物 **7d** (100 mg, 0.426 mmol)溶于吡啶
(2.0 mL)中，置换氮气 3 次。反应液在 120℃下微波反应 3 小时。反应液冷却至室
温，减压浓缩，所得残余物经高效液相色谱法纯化(Sharpsil-T Prep C18 5μm
30×150mm；流动相：A-水相(10 mM 碳酸氢铵)：B-乙腈=20%-45% (15min)，流速：
30mL/min)，得到标题产物 **7**(30 mg，产率：34.6%)。

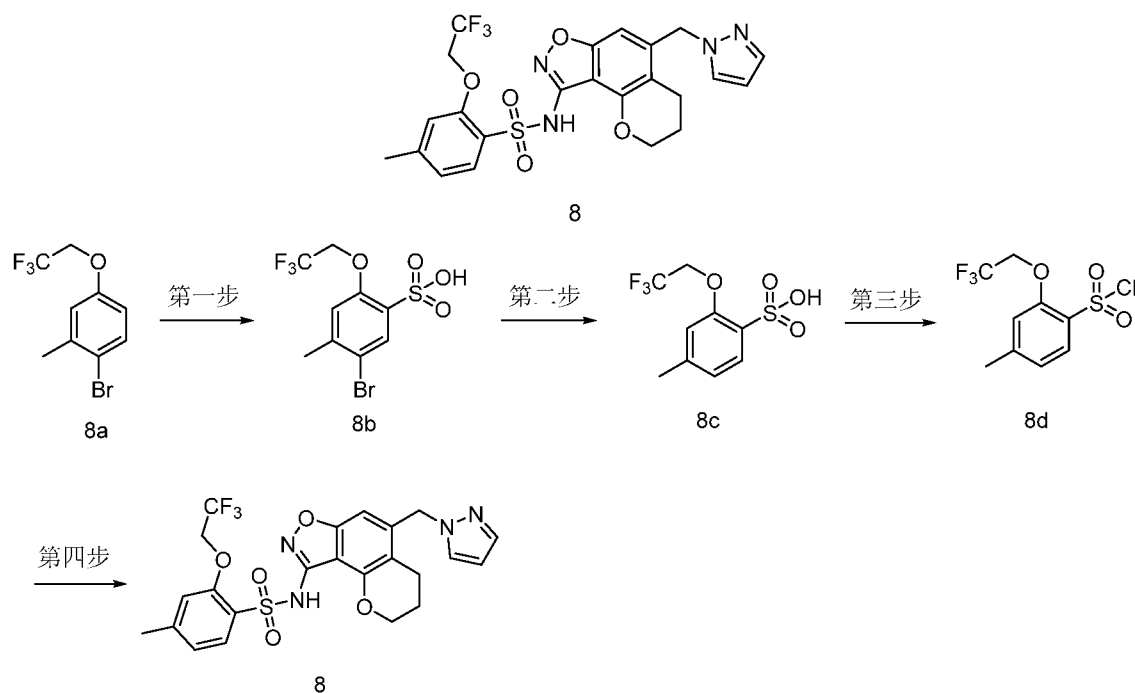
MS m/z (ESI): 468.8 [M+1]。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.32 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.32 (t, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.25-4.19 (m, 2H), 4.10 (q, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.26 (t, 3H).

5

实施例 8

N-(5-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2*H*-色烯并[8,7-*d*]异噁唑-9-基)-4-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯磺酰胺 **8**



10

第一步

5-溴-4-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯磺酸 **8b**

将 1-溴-2-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯 **8a** (1.2 g, 4.46 mmol, 采用专利申请“WO2020069322A1 中说明书第 71 页的中间体 A30”公开的方法制备而得)溶于浓硫酸(2 mL)中, 室温搅拌过夜。将反应液倒入冰水(20 mL)中, 减压浓缩除去大部分水, 用环己烷(20 mL)洗涤, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯(20 mL)洗涤, 再用乙醚(20 mL)洗涤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到标题产物 **8b** (1.5 g, 产率: 96.3%)。

MS m/z (ESI): 349.1[M-1]

第二步

4-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯磺酸 **8c**

将化合物 **8b** (1.7 g, 4.87 mmol)溶于甲醇(10 mL)中, 加钯碳(130mg, 50% water), 通入氢气, 升温至 70℃反应 16 小时。过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题产物 **8c** (1.3 g, 产率: 98.8%)。

MS m/z (ESI): 269.2[M-1]

第三步

4-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯磺酰氯 **8d**

25

将化合物 **8c** (500 mg, 1.85 mmol) 加入到烧瓶中, 缓慢滴加二氯亚砷 (1.55 g, 13.02 mmol), 85℃ 反应 3 小时。反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **8d** (400 mg, 产率: 74.9%)。

MS m/z (ESI): 287.2 [M-1]

5

第四步

N-(5-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2*H*-色烯并[8,7-*d*]异噁唑-9-基)-4-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯磺酰胺 **8**

将化合物 **2g** (50 mg, 0.185 mmol) 和化合物 **8d** (130 mg, 0.450 mmol) 溶于吡啶 (2.0 mL) 中, 置换氮气 3 次。反应液在 120℃ 下微波反应 3 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 所得残余物经高效液相色谱法纯化 (Sharpsil-T Prep C18 5μm 30×150mm; 流动相: A-水相 (10 mM 碳酸氢铵): B-乙腈=20%-45% (15min), 流速: 30mL/min), 得到标题产物 **8** (10 mg, 产率: 10.3%)。

MS m/z (ESI): 522.8 [M+1]。

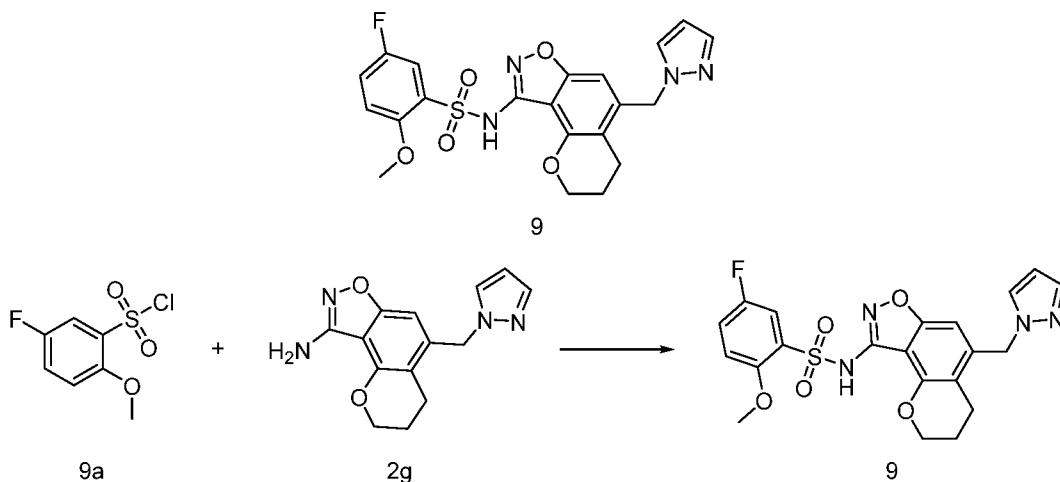
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.39 (s, 1H), 7.79-7.77 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.32 (t, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.89 (d, 2H), 4.21 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.01-1.98 (m, 2H)。

15

实施例 9

N-(5-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2*H*-色烯并[8,7-*d*]异噁唑-9-基)-5-氟-2-甲氧基苯磺酰胺 **9**

20



将化合物 **2g** (50 mg, 0.185 mmol) 和 5-氟-2-甲氧基苯磺酰氯 **9a** (200 mg, 0.890 mmol) 溶于吡啶 (2.0 mL) 中, 置换氮气 3 次。反应液在 120℃ 下微波反应 3 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 所得残余物经高效液相色谱法纯化 (Sharpsil-T Prep C18 5μm 30×150mm; 流动相: A-水相 (10 mM 碳酸氢铵): B-乙腈=30%-45% (15min), 流速: 30mL/min), 得到标题产物 **9** (15 mg, 产率: 17.6%)。

25

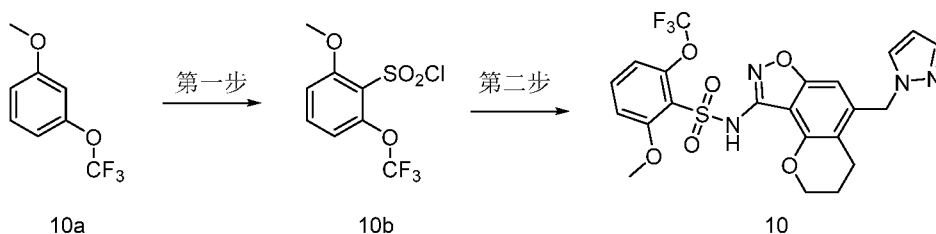
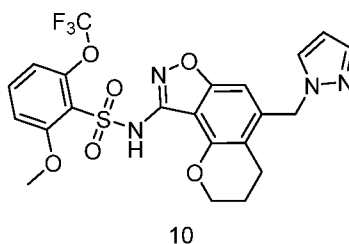
MS m/z (ESI): 458.9 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.45 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.58-7.56

(m, 2H), 7.27 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.32 (t, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.69 (t, 2H), 2.10-1.94 (m, 2H)。

实施例 10

5 *N*-(5-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2*H*-色烯并[8,7-*d*]异噁唑-9-基)-2-甲氧基-6-(三氟甲氧基)苯磺酰胺 10



第一步

10 2-甲氧基-6-(三氟甲氧基)苯磺酰氯 10b

向 100 mL 三口烧瓶中加入 1-甲氧基-3-(三氟甲氧基)苯 **10a** (500 mg, 2.55 mmol)、无水四氢呋喃(10 mL)和四甲基乙二胺(616 mg, 5.30 mmol)，氮气氛围下，冷却到-78℃滴加正丁基锂(1.3 mL, 2.5 M, 3.25 mmol)，加毕，反应在-78℃继续搅拌 1 小时，加入硫酰氯(0.3 mL, 3.71 mmol)，加毕，反应升到室温搅拌 1 小时。

15 加水(20 mL)，乙酸乙酯(20 mL)萃取，浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 **10b** (200 mg，产率：26.9%)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.05 (dt, 1H), 4.10 (s, 3H)。

第二步

20 *N*-(5-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2*H*-色烯并[8,7-*d*]异噁唑-9-基)-2-甲氧基-6-(三氟甲氧基)苯磺酰胺 10

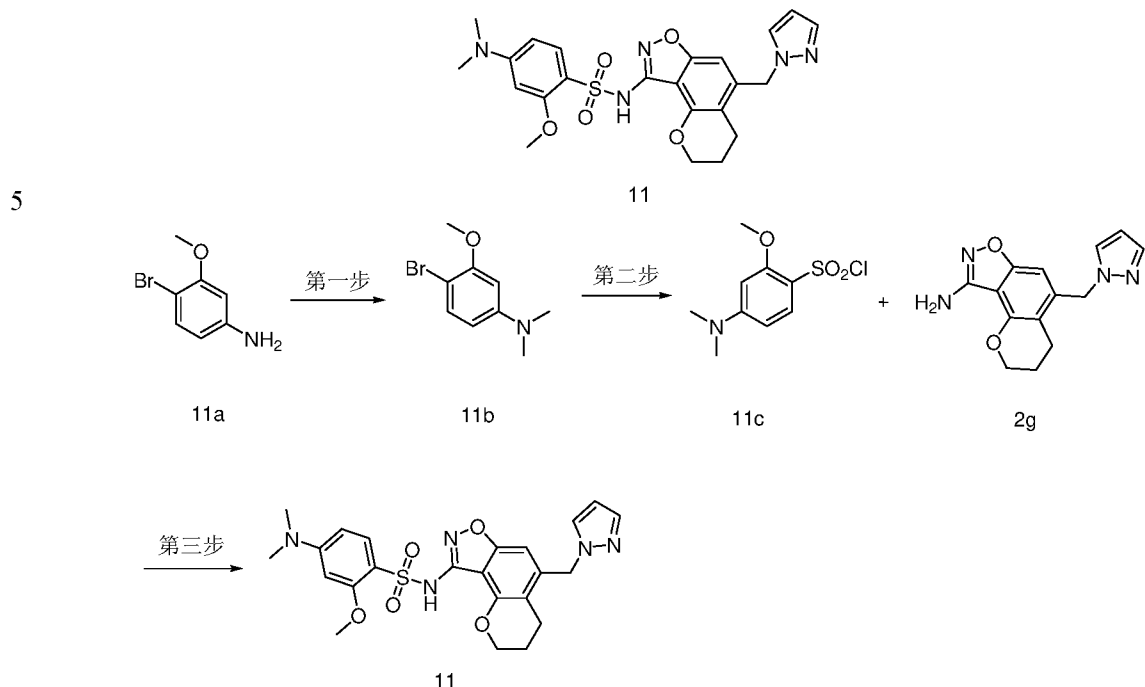
将化合物 **2g** (50 mg, 0.185 mmol)和化合物 **10b** (200 mg, 0.688 mmol) 溶于吡啶(2.0 mL)中，置换氮气 3 次。反应液在 120℃下微波反应 3 小时。反应液冷却至室温，减压浓缩，所得残余物经高效液相色谱法纯化(Sharpsil-T Prep C18 5μm 30×150mm；流动相：A-水相(10 mM 碳酸氢铵)：B-乙腈=20%-45% (15min)，流速：30mL/min)，得到标题产物 **10** (3.0 mg，产率：3.09%)。

MS m/z (ESI): 524.8 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.66 (d, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.40-6.38 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 4.28-4.26 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.69 (t, 2H), 2.12-2.07 (m, 2H)。

实施例 11

N-(5-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2*H*-色烯并[8,7-*d*]异噁唑-9-基)-4-(二甲氨基)-2-甲氧基苯磺酰胺 **11**



第一步

4-溴-3-甲氧基-*N,N*-二甲基苯胺 **11b**

向 100 mL 烧瓶中加入 4-溴-3-甲氧基苯胺 **11a** (2.0 g, 9.90 mmol), 37% 甲醛水溶液 (9.0 g, 97.8 mmol), 乙酸 (9.0 g, 150 mmol), 乙腈 (30 mL), 室温搅拌 30 分钟, 冰浴下, 加入氰基硼氢化钠 (800 mg, 12.7 mmol), 室温搅拌 16 小时。加水 (100 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取, 有机相浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **11b** (930 mg, 产率: 40.8%)。

MS *m/z* (ESI): 230.0 [*M*+1].

15 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.24 (dd, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.97 (s, 6H).

第二步

4-(二甲氨基)-2-甲氧基苯磺酰氯 **11c**

向 100 mL 三口烧瓶中加入 **11b** (900 mg, 3.91 mmol), 无水四氢呋喃 (15 mL), 氮气氛围下, 冷却到 -70°C, 滴加正丁基锂 (2.0 mL, 2.5 M, 5.0 mmol), 加毕, -70°C 继续搅拌 1 小时, 通入自制二氧化硫 10 分钟, 然后搅拌 30 分钟, 再加入 *N*-氯代丁二酰亚胺 (700 mg, 5.24 mmol), 加毕, 升到室温反应 30 分钟。加水 (20 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取, 浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **11c** (50 mg, 产率: 5.11%)。

25 MS *m/z* (ESI): 232.0 [*M*-Cl+OH+1].

第三步

N-(5-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2*H*-色烯并[8,7-*d*]异噁唑-9-基)-4-(二甲氨基)-2-甲氧基苯磺酰胺 **11**

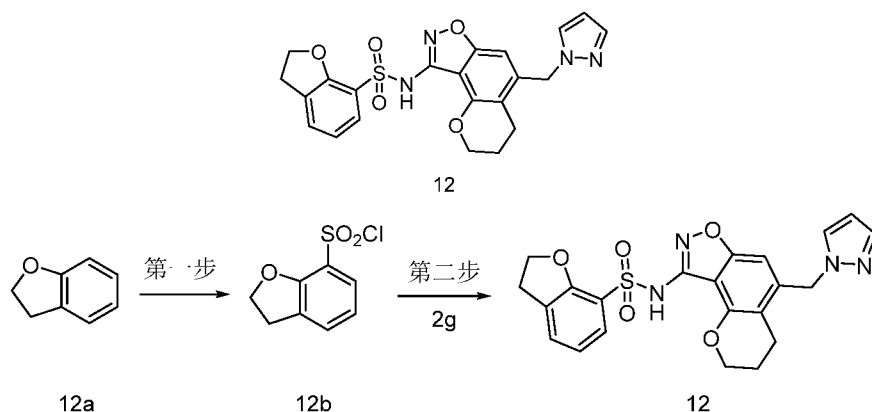
将化合物 **2g** (40 mg, 0.148 mmol) 和化合物 **11c** (50 mg, 0.200 mmol) 溶于吡啶 (2.0 mL) 中, 置换氮气 3 次。反应液在 120℃ 下微波反应 3 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 所得残余物经高效液相色谱法纯化(Sharpsil-T Prep C18 5μm 30×150mm; 流动相: A-水相(10 mM 碳酸氢铵): B-乙腈=10%-45% (15min), 流速: 30mL/min), 得到标题产物 **11** (2.0 mg, 产率: 2.79%)。

MS *m/z* (ESI): 483.9 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.72 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 6.43-6.38 (m, 2H), 6.33 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.38 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.03 (s, 6H), 2.70 (t, 2H), 2.18-2.12 (m, 2H)。

实施例 12

N-(5-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2*H*-色烯并[8,7-*d*]异噁唑-9-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-磺酰胺 **12**



第一步

2,3-二氢苯并呋喃-7-磺酰氯 **12b**

向 100 mL 烧瓶中加入 2,3-二氢苯并呋喃 **12a** (2.0 g, 16.6 mmol), 三氧化硫 *N,N*-二甲基甲酰胺络合物(3.0 g, 19.6 mmol), 1,2-二氯乙烷(10 mL), 反应在 80℃ 搅拌 1 小时。冷却到室温, 滴加氯化亚砷(2.2 g, 18.5 mmol), 加毕, 反应升温至 70℃ 反应 2 小时。然后冷却到室温, 倒入冰水(50 mL), 乙酸乙酯(50 mL)萃取, 浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **12b** (3.2 g, 产率: 87.9%)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.89-7.86 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 4.78 (t, 2H), 3.35 (t, 2H)。

第二步

N-(5-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2*H*-色烯并[8,7-*d*]异噁唑-9-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-磺酰胺 **12**

喃-7-磺酰胺 **12**

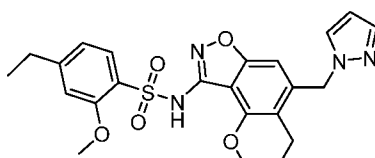
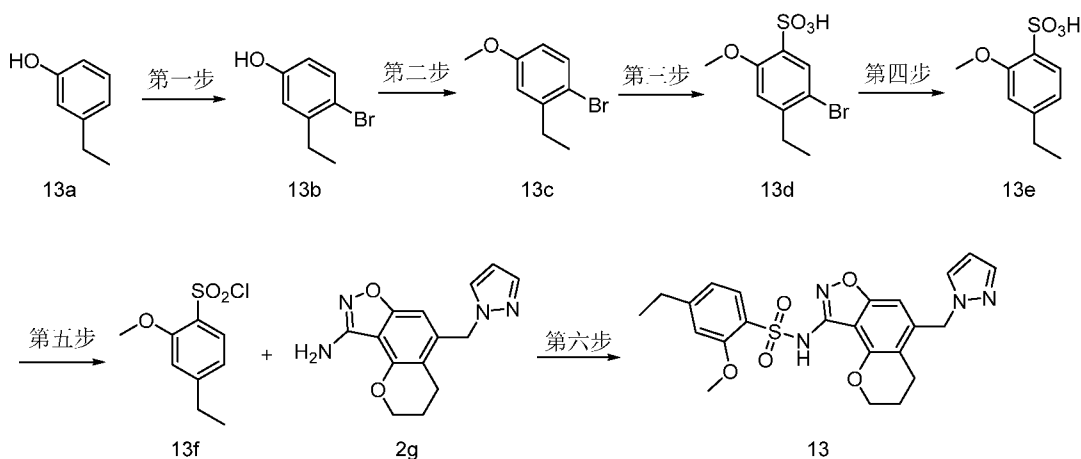
将化合物 **2g** (50 mg, 0.185 mmol) 和化合物 **12b** (200 mg, 0.915 mmol) 溶于吡啶(2.0 mL)中, 置换氮气 3 次。反应液在 120℃ 下微波反应 3 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 所得残余物经高效液相色谱法纯化(Sharpsil-T Prep C18 5μm 30×150mm; 流动相: A-水相(10 mM 碳酸氢铵): B-乙腈=30%-45% (15min), 流速: 30mL/min), 得到标题产物 **12** (20.0 mg, 产率: 23.9%)。

MS *m/z* (ESI): 452.9 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.56 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.32 (t, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.64 (t, 2H), 4.30-4.20 (m, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.17-1.95 (m, 2H)。

实施例 **13**

N-(5-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2*H*-色烯并[8,7-*d*]异噁唑-9-基)-4-乙基-2-甲氧基苯磺酰胺 **13**

**13**

第一步

4-溴-3-乙基苯酚 **13b**

将化合物 3-乙基苯酚 **13a** (4.0 g, 32.7 mmol, adamas) 溶于二氯甲烷(30 mL), 加入四丁基三溴化铵(16.0 g, 33.2 mmol), 室温搅拌 2 小时。反应液分别用 1M 稀盐酸(50 mL)、水、饱和氯化钠水溶液洗涤, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **13b** (6.3 g, 产率: 95.7%)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.58 (dd, 1H), 4.83 (s, 1H), 2.71 (q, 2H), 1.23 (t, 3H)。

第二步

1-溴-2-乙基-4-甲氧基苯 **13c**

将化合物 **13b** (3.0 g, 14.9 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(40 mL)中, 加入碳酸钾(4.1 g, 29.7 mmol)和碘甲烷(2.6 g, 18.3 mmol), 室温反应 16 小时。反应液用乙酸乙酯(100 mL)稀释, 然后分别用水(100 mL)、饱和氯化钠水溶液(100 mL)洗涤, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **13c** (2.5 g, 产率: 77.9%)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.64 (dd, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.74 (q, 2H), 1.24 (t, 3H)。

第三步

5-溴-4-乙基-2-甲氧基苯磺酸 **13d**

冰浴下, 将化合物 **13c** (2.5 g, 11.6 mmol)慢慢加入浓硫酸(6.0 mL)中, 室温搅拌 2 小时。将反应液倒入冰水(90 mL)中, 用 20% 氢氧化钠水溶液调节反应液 pH=3, 过滤, 滤饼用水(100 mL)洗涤, 干燥, 得到标题产物 **13d** (1.5 g, 产率: 43.7%)。MS m/z (ESI): 293.1 [M-1]。

第四步

4-乙基-2-甲氧基苯磺酸 **13e**

将化合物 **13d** (1.5 g, 5.08 mmol)溶于甲醇(20 mL)中, 加钯碳(600 mg, 10%, 50% water), 通入氢气, 反应升温至 60℃搅拌 16 小时。过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题产物 **13e** (1.1 g, 产率: 100%)。

MS m/z (ESI): 215.2 [M-1]。

第五步

4-乙基-2-甲氧基苯磺酰氯 **13f**

将化合物 **13e** (400 mg, 1.85 mmol)加入到烧瓶中, 缓慢滴加二氯亚砷(4.0 mL), 85℃反应 3 小时。反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **13f** (200 mg, 产率: 46.1%)。

MS m/z (ESI): 215.2 [M-Cl+OH-1]。

第六步

N-(5-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2*H*-色烯并[8,7-*d*]异噻唑-9-基)-4-乙基-2-甲氧基苯磺酰胺 **13**

将化合物 **13f** (200 mg, 0.852 mmol)和化合物 **2g** (60 mg, 0.222mmol)溶于吡啶(2.0 mL)中, 置换氮气 3 次。反应液在 120℃下微波反应 3 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 所得残余物经高效液相色谱法纯化(Sharpsil-T Prep C18 5μm 30×150mm; 流动相: A-水相(10 mM 碳酸氢铵): B-乙腈=15%-45% (15min), 流速: 30mL/min), 得到标题产物 **13** (15.0 mg, 产率: 14.4%)。

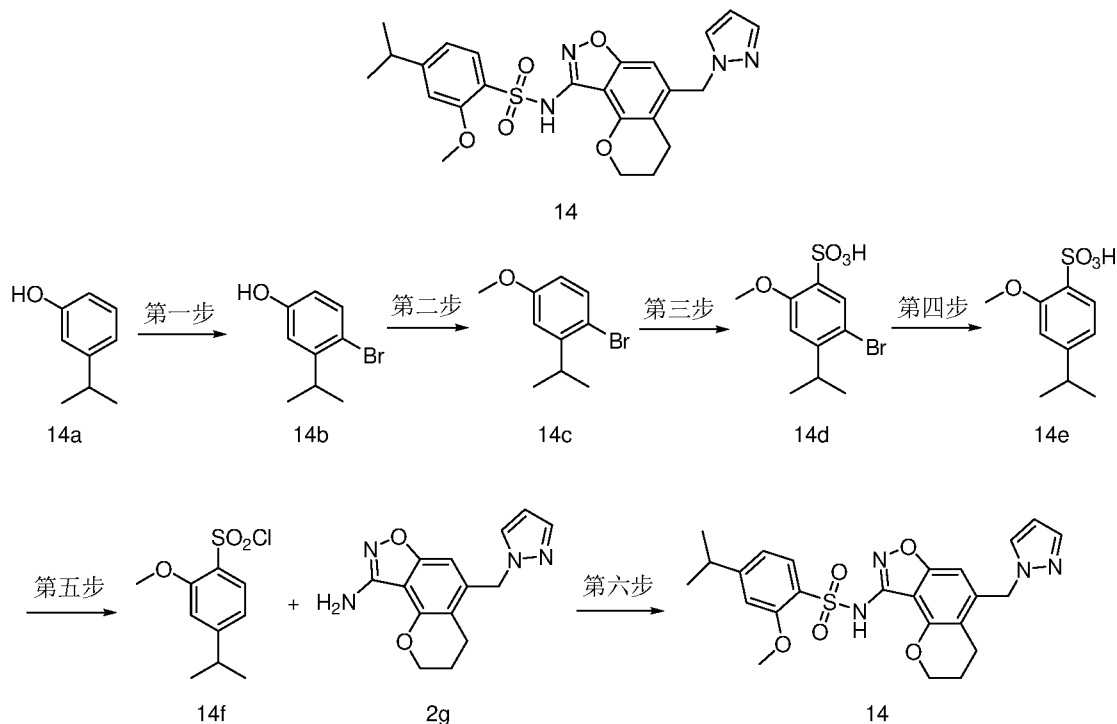
MS m/z (ESI): 468.9 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.77 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.51 (d, 1H),

7.03 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.31 (t, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.24-4.18 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.69 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.01-1.97 (m, 2H), 1.19 (t, 3H).

实施例 14

- 5 *N*-(5-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2*H*-色烯并[8,7-*d*]异噁唑-9-基)-4-异丙基-2-甲氧基苯磺酰胺 **14**



第一步

10

4-溴-3-异丙基苯酚 **14b**

将化合物 3-异丙基苯酚 **14a** (2.0 g, 14.7 mmol)溶于二氯甲烷(30 mL)和甲醇(10 mL), 加入四丁基三溴化铵(7.1 g, 14.7 mmol), 室温搅拌 2 小时。反应液分别用 1M 稀盐酸(50 mL)、水、饱和氯化钠水溶液洗涤, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **14b** (2.9 g, ¹NMR 显示含~20% Br 在异丙基对位的异构体, 总产率: 95.7%, 直接投下一步)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.57 (dd, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.31 (m, 1H), 1.24 (d, 6H)。

第二步

1-溴-2-异丙基-4-甲氧基苯 **14c**

20 将化合物 **14b** (2.9 g, 13.5 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(30 mL)中, 加入碳酸钾(3.7 g, 26.8 mmol)和碘甲烷(2.28 g, 16.1 mmol), 室温反应 16 小时。反应液用乙酸乙酯(100 mL)稀释, 然后分别用水(100 mL)、饱和氯化钠水溶液(100 mL)洗涤, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **14c** (2.4 g, ¹NMR 显示含~10% Br 在异丙基对位的异构体, 总产率: 77.7%, 直接投下一步)。

25 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.64 (dd, 1H), 3.81 (s, 3H),

3.33 (m, 1H), 1.25 (d, 6H)。

第三步

5-溴-4-异丙基-2-甲氧基苯磺酸 **14d**

冰浴下，将化合物 **14c** (2.4 g, 10.5 mmol)慢慢加入浓硫酸(6.0 mL)中，室温
5 搅拌 2 小时。将反应液倒入冰水(90 mL)中，用 20% 氢氧化钠水溶液调节反应液
pH=3, 过滤，滤饼用水(100 mL)洗涤，干燥，得到标题产物 **14d** (2.4 g, 产率: 74.1%)。
MS m/z (ESI): 307.1 [M-1]。

第四步

4-异丙基-2-甲氧基苯磺酸 **14e**

10 将化合物 **14d** (2.4 g, 7.76 mmol)溶于甲醇(30 mL)中，加钯碳(1.0 g, 10%, 50%
water)，通入氢气，升温至 60℃反应 16 小时。过滤，滤液减压浓缩，得到标题产
物 **14e** (1.3g, 产率: 72.7%)。
MS m/z (ESI): 229.2 [M-1]。

第五步

15 4-异丙基-2-甲氧基苯磺酰氯 **14f**

将化合物 **14e** (360 mg, 1.56 mmol)加入到烧瓶中，缓慢滴加二氯亚砷(4.0 mL)，
85℃反应 3 小时。反应液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残
余物，得到标题产物 **14f** (250 mg, 产率: 64.3%)。
MS m/z (ESI): 229.2 [M-Cl+OH-1]。

20 第六步

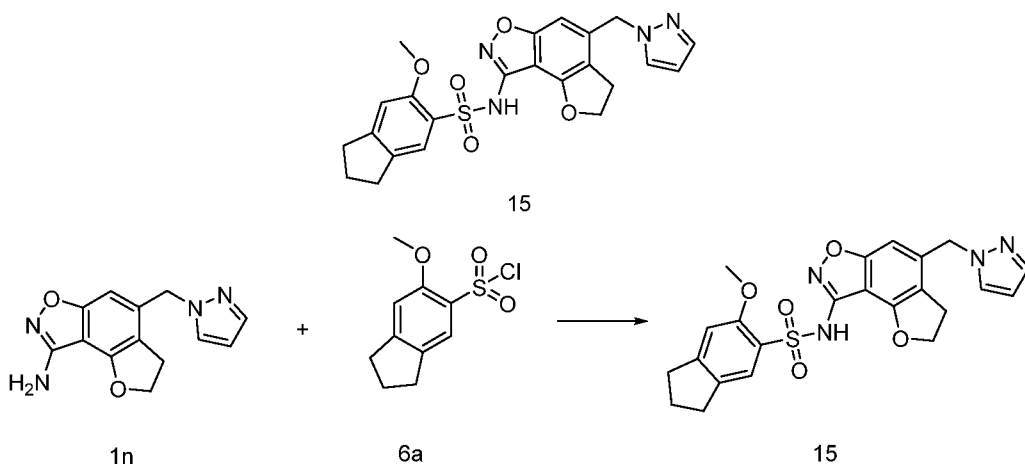
N-(5-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2*H*-色烯并[8,7-*d*]异噻唑-9-基)-4-异丙基-2-甲 氧基苯磺酰胺 **14**

将化合物 **14f** (250 mg, 1.01 mmol)和化合物 **2g** (60 mg, 0.222mmol) 溶于吡啶
(2.0 mL)中，置换氮气 3 次。反应液在 120℃下微波反应 3 小时。反应液冷却至室
25 温，减压浓缩，所得残余物经高效液相色谱法纯化(Sharpsil-T Prep C18 5μm
30×150mm; 流动相: A-水相(10 mM 碳酸氢铵): B-乙腈=15%-45% (15min)，流速:
30mL/min)，得到标题产物 **14** (10.0mg, 产率: 9.34%)。
MS m/z (ESI): 482.9 [M+1]。

1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.94 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.51 (d, 1H),
30 6.94 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.31 (d, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.24-4.16 (m, 2H), 3.77 (s, 3H),
2.91 (m, 1H), 2.67 (t, 2H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.21 (d, 6H)。

实施例 15

35 *N*-(4-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-*d*]异噻唑-8-基)-6-甲氧基-2,3-
二氢-1*H*-茚-5-磺酰胺 **15**



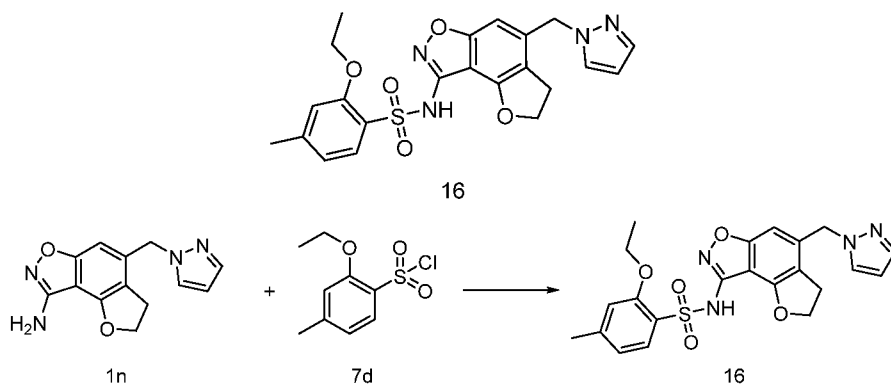
将化合物 **6a** (289 mg, 1.17 mmol) 和化合物 **1n** (150 mg, 0.59 mmol) 溶于吡啶 (5.0 mL) 中, 加入 4-二甲氨基吡啶 (15 mg, 0.12 mmol), 置换氮气 3 次。反应液在 120℃ 下微波反应 3 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 所得残余物经高效液相色谱法纯化 (Xtimate phenyl-hexyl Prep C18 5μm, 30×150mm; 流动相: A-水相 (0.1% 氨水): B-乙腈=5%-45% (20min), 流速: 30mL/min), 得到标题产 **15** (30 mg, 产率: 11.0%)。

MS m/z (ESI): 467.5 [M+1]。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.90 (s, 1H), 7.57-7.56 (d, 1H), 7.42-7.41 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.33-6.32 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.83-4.80 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.09-3.05 (m, 2H), 2.94-2.88 (m, 4H), 2.13-2.07 (m, 2H)。

实施例 16

N-(4-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-*d*]异噁唑-8-基)-2-乙氧基-4-甲基苯磺酰胺 **16**



将化合物 **7d** (92 mg, 0.39 mmol) 和化合物 **1n** (50 mg, 0.20 mmol) 溶于吡啶 (5.0 mL) 中, 加入 4-二甲氨基吡啶 (3 mg, 0.02 mmol), 置换氮气 3 次。反应液在 120℃ 下微波反应 3 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 所得残余物经高效液相色谱法纯化 (Xtimate phenyl-hexyl Prep C18 5μm, 30×150mm; 流动相: A-水相 (0.1% 氨水): B-乙腈=5%-45% (20min), 流速: 30mL/min), 得到标题产 **16** (10 mg, 产率: 11.3%)。

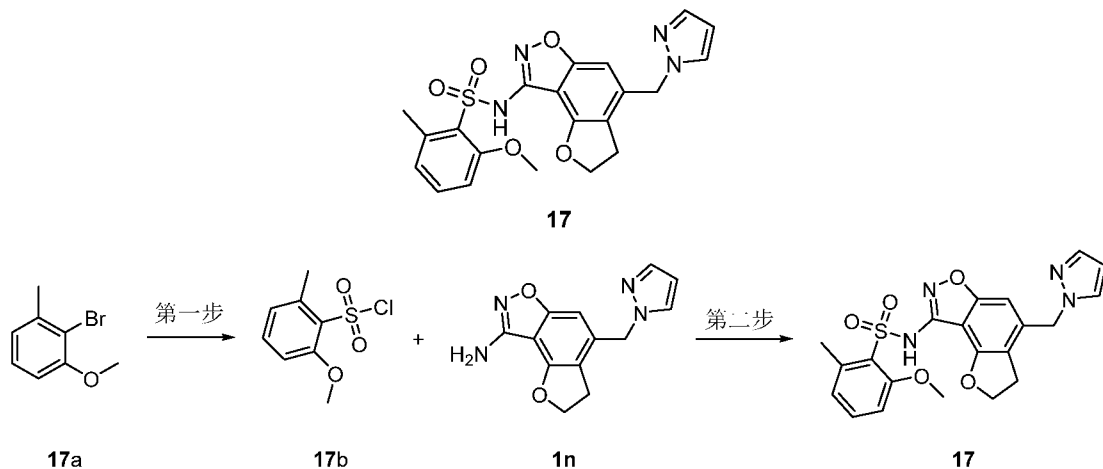
MS m/z (ESI): 455.5 $[M+1]$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.97-7.96 (d, 1H), 7.56-7.55 (d, 1H), 7.42-7.41 (d, 1H), 6.89-6.87 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.33-6.32 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.83-4.79 (m, 2H), 4.19-4.15 (m, 2H), 3.09-3.06 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.53-1.50 (m, 3H)。

5

实施例 17

N-(4-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-*d*]异噁唑-8-基)-2-甲氧基-6-甲基苯磺酰胺 **17**



10

第一步

2-甲氧基-6-甲基苯磺酰氯 **17b**

-70℃下，向 2-溴-1-甲氧基-3-甲基苯 **17a** (500.0 mg, 2.5 mmol) 的无水乙醚(10 mL)溶液中，滴加正丁基锂(1.0 mL, 2.5 mmol, 2.5 M 正己烷溶液)。氮气保护下，-70℃搅拌反应 1 小时。-70℃下，向反应液中通二氧化硫气体 30 分钟。加入 *N*-氯代丁二酰亚胺(496.0 mg, 3.8 mmol)，缓慢升至室温后，室温反应 2 小时。反应液用饱和亚硫酸氢钠溶液(20 mL)和饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 **17b** (390.0 mg, 产率：78.0%)。

20

第二步

N-(4-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-*d*]异噁唑-8-基)-2-甲氧基-6-甲基苯磺酰胺 **17**

-70℃下，向化合物 **1n** (60.0 mg, 0.24 mmol) 无水四氢呋喃(3 mL)溶液中，滴加双(三甲基硅基)胺基锂(0.4 mL, 0.4 mmol, 1 M 四氢呋喃溶液)。氮气保护下，-70℃搅拌 1 小时。-70℃下，滴加化合物 **17b** (78.0 mg, 0.35 mmol) 的四氢呋喃(0.5 mL)溶液。反应体系缓慢升至室温后，室温搅拌反应 16 小时。向反应液中加入饱和氯化铵溶液(5 mL)，用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用高效液相色谱法纯化(Welch Xtimate C18, 5 μm , 30mm*150mm, 洗脱体系：水(10 mM 碳酸氢铵)、乙腈，乙腈在 14 分钟内由 20%(v/v)

25

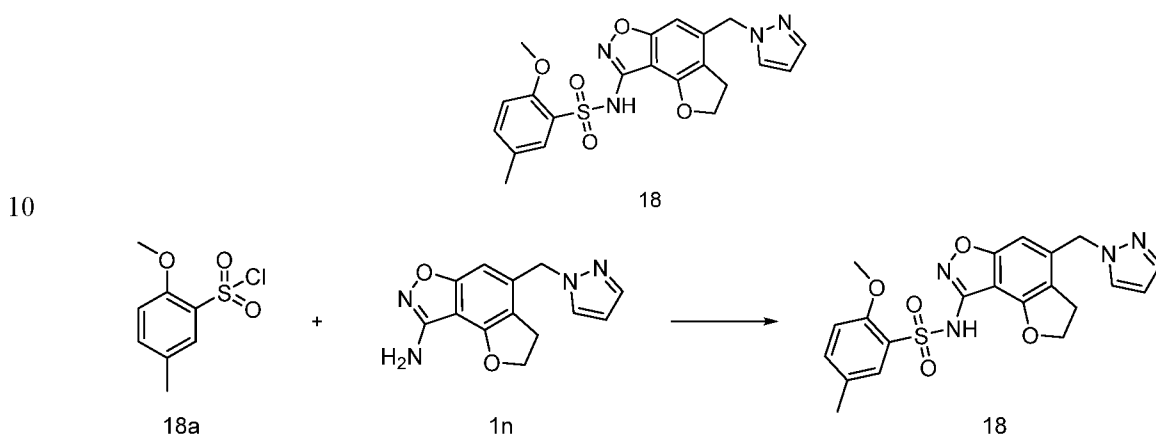
升至 34%(v/v), 检测波长 214&254nm), 得到标题产物 **17** (25.0 mg, 产率: 23.7 %).

MS m/z (ESI): 440.9 [M+1].

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.70 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.36 (t, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.77 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.07 (t, 2H), 2.65 (s, 3H).

实施例 18

N-(4-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-*d*]异噁唑-8-基)-2-甲氧基-5-甲基苯磺酰胺 **18**



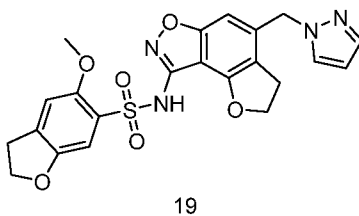
将化合物 2-甲氧基-5-甲基苯磺酰氯 **18a** (130 mg, 0.59 mmol) 和化合物 **1n** (50 mg, 0.20 mmol) 溶于吡啶 (5.0 mL) 中, 加入 4-二甲氨基吡啶 (5 mg, 0.04 mmol), 置换氮气 3 次。反应液在 120℃ 下微波反应 3 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 所得残余物经高效液相色谱法纯化 (Xtimate phenyl-hexyl Prep C18 5μm, 30×150mm; 流动相: A-水相 (0.1% 氨水): B-乙腈=5%-45% (20min), 流速: 30mL/min), 得到标题产 **18** (3 mg, 产率: 3.5%)。

MS m/z (ESI): 441.3 [M+1].

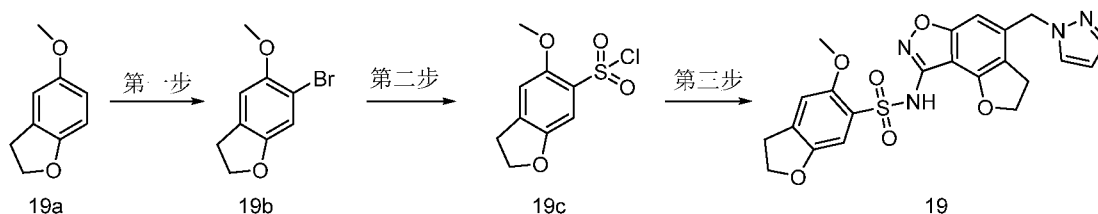
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.80 (s, 1H), 7.57-7.56 (m, 2H), 7.49-7.48 (m, 2H), 6.30-6.29 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.70-4.67 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.09-3.06 (m, 2H), 2.25 (s, 3H).

实施例 19

N-(4-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-*d*]异噁唑-8-基)-5-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-6-磺酰胺 **19**



19



第一步

6-溴-5-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃 **19b**

将 5-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃 **19a** (250 mg, 1.66 mmol, 采用专利申请
5 “WO2017218960A1 中说明书第 65 页的中间体 1D”公开的方法制备而得)加入二氯
甲烷(5 mL)中, 0℃下, 缓慢加入 1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑啉-2,4-二酮 (291mg, 0.67
mmol), 0℃反应 2 小时。反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化
所得残余物, 得到标题产物 **19b** (330 mg, 产率: 86.5%)。

MS m/z (ESI): 229.1 [M+1]。

第二步

5-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-6-磺酰氯 **19c**

将化合物 **19b** (390 mg, 1.70 mmol)溶于乙醚(10 mL)中, -78℃滴加正丁基锂
(0.69 mL, 1.72 mmol, 2.5 M 四氢呋喃溶液), -78℃搅拌 1 小时。向反应液中通二
氧化硫气体 30 分钟, 加入 *N*-氯代丁二酰亚胺(342 mg, 2.56 mmol), 室温搅拌 2 小
15 时, 加入饱和氯化铵溶液(5 mL), 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用饱
和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱
色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **19c**(200 mg, 产率: 47.2 %)。

第三步

N-(4-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-*d*]异噁唑-8-基)-5-甲氧基-2,3- 20 二氢苯并呋喃-6-磺酰胺 **19**

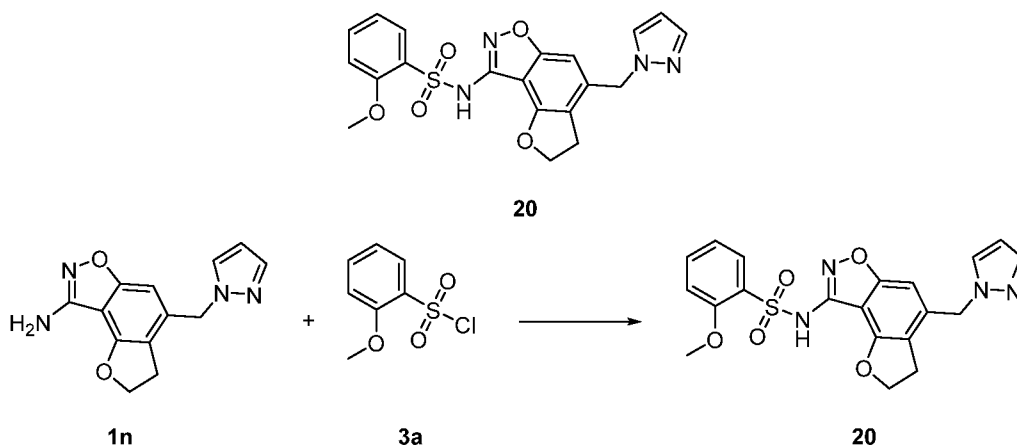
将化合物 **19c** (194 mg, 0.78 mmol)和化合物 **1n** (100 mg, 0.39mmol), 3,5-二甲
基吡啶(168 mg, 1.57mmol), 二甲亚砜(2 mg, 0.03mmol)溶于乙腈(10 mL)中, 反应
液在室温搅拌过夜。减压浓缩, 所得残余物经高效液相色谱法纯化(Xtimate
phenyl-hexyl Prep C18 5μm, 30×150mm; 流动相: A-水相(0.1% 氨水): B-乙腈
25 =5%-45% (20min), 流速: 30mL/min), 得到标题产 **19** (50 mg, 产率: 27.3%)。

MS m/z (ESI): 469.1 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.80 (s, 1H), 7.49-7.48 (m, 1H), 7.09-7.06 (m, 3H),
6.29-6.28 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.70-4.67 (m, 2H), 4.52-4.48 (m, 2H), 3.68 (s, 3H),
3.08-3.07 (m, 2H), 3.06-3.05(m, 2H)。

实施例 20

N-(4-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-*d*]异噁唑-8-基)-2-甲氧基苯磺 酰胺 **20**



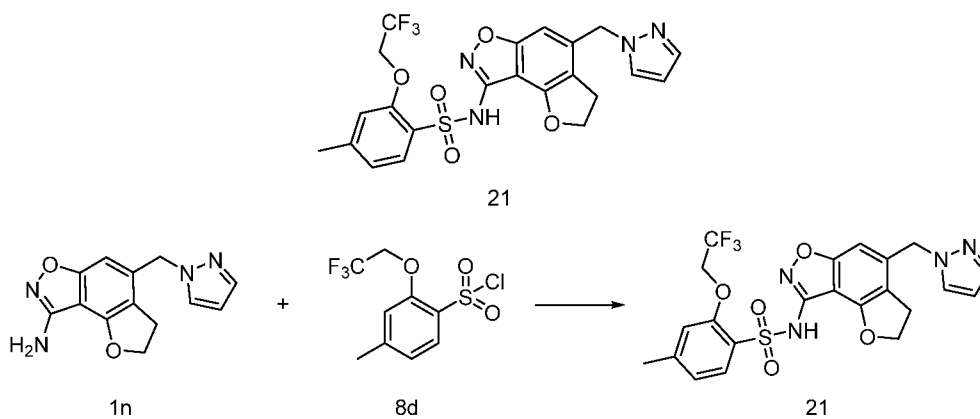
将化合物 **1n** (100 mg, 0.39 mmol) 和化合物 **3a** (120 mg, 0.58 mmol) 溶于吡啶 (5.0 mL) 中, 置换氮气 3 次。反应液在 120℃ 下微波反应 3 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 所得残余物经高效液相色谱法纯化 (Sharpsil-T Prep C18 5μm 30×150mm; 流动相: A-水相(10 mM 碳酸氢铵): B-乙腈=20%-45% (15min), 流速: 30mL/min), 得到标题产物 **20** (19 mg, 产率: 11.4%)。

MS m/z (ESI): 427.1 [M+1]。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.91 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.38 (t, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.78 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.09 (t, 2H)。

实施例 21

N-(4-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-*d*]异噁唑-8-基)-4-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯磺酰胺 **21**



将化合物 **8d** (113 mg, 0.39 mmol) 和化合物 **1n** (50 mg, 0.20 mmol) 溶于吡啶 (5.0 mL) 中, 加入 4-二甲氨基吡啶 (5 mg, 0.04 mmol), 置换氮气 3 次。反应液在 120℃ 下微波反应 3 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 所得残余物经高效液相色谱法纯化 (Xtimate phenyl-hexyl Prep C18 5μm, 30×150mm; 流动相: A-水相(0.1% 氨水): B-乙腈=5%-45% (20min), 流速: 30mL/min), 得到标题产物 **21** (35 mg, 产率: 35.3%)。

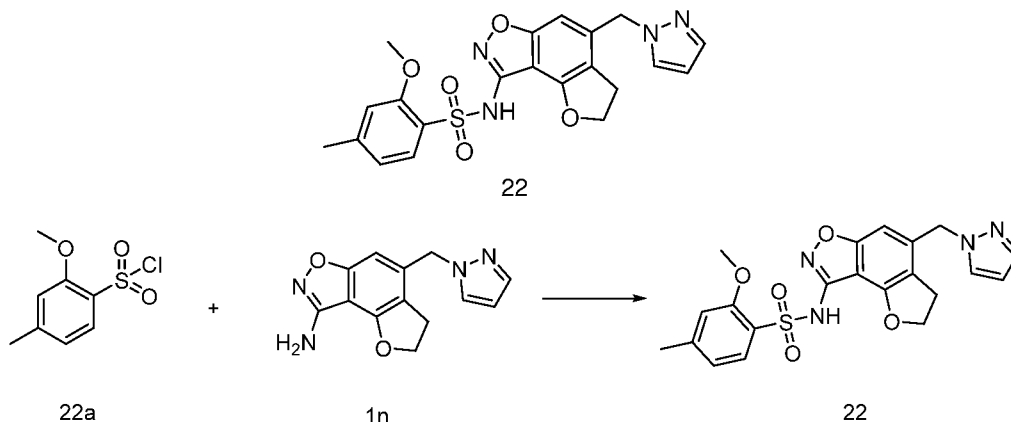
MS m/z (ESI): 509.3 [M+1].

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.07-8.05 (d, 1H), 7.56-7.55 (d, 1H), 7.41-7.40 (d, 1H), 7.06-7.04 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.33-6.32 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.82-4.78 (m, 2H), 4.52-4.48 (m, 2H), 3.08-3.04 (m, 2H), 2.42 (s, 3H)。

5

实施例 22

N-(4-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-*d*]异噁唑-8-基)-2-甲氧基-4-甲基苯磺酰胺 **22**



10

将 2-甲氧基-4-甲基苯磺酰氯 **22a** (78 mg, 35 mmol) 和化合物 **1n** (30 mg, 0.12 mmol) 溶于吡啶 (5.0 mL) 中, 加入 4-二甲氨基吡啶 (3 mg, 0.02 mmol), 置换氮气 3 次。反应液在 120℃ 下微波反应 3 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 所得残余物经高效液相色谱法纯化 (Xtimate phenyl-hexyl Prep C18 5 μm , 30 $\times$ 150 mm; 流动相: A-水相 (0.1% 氨水): B-乙腈 = 5%-45% (20 min), 流速: 30 mL/min), 得到标题产 **22** (5 mg, 产率: 9.7%)。

15

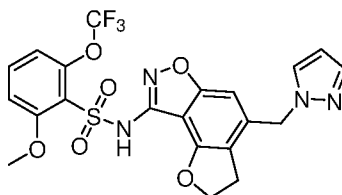
MS m/z (ESI): 441.5 [M+1].

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.82 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.50-7.49 (m, 1H), 6.99-6.97 (m, 1H), 6.84-6.82 (m, 1H), 6.65-6.63 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.73-4.69 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.11-3.08 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)。

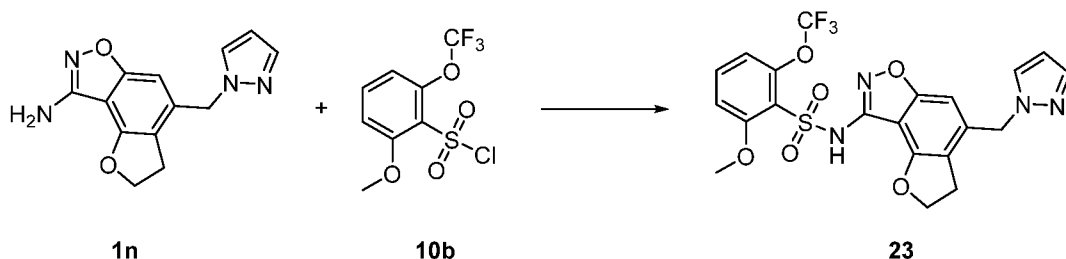
20

实施例 23

N-(4-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-*d*]异噁唑-8-基)-2-甲氧基-6-(三氟甲氧基)苯磺酰胺 **23**



25



将化合物 **1n** (80 mg, 0.31 mmol)与化合物 **10b** (185 mg, 0.63 mmol)溶于乙腈(3 mL)中, 加入二甲亚砜(3 mg, 0.04 mmol)与 3,5-二甲基吡啶(135 mg, 1.26 mmol), 反应液在室温下反应 16 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 所得残余物经高效液

5 相色谱法纯化(Sharpsil-T Prep C18 5 μ m 30 $\times$ 150mm; 流动相: A-水相(10 mM 碳酸氢铵): B-乙腈=20%-40% (10min), 流速: 30mL/min), 得到标题产物 **23** (16 mg, 产率: 10.0%)。

MS m/z (ESI): 511.0 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.79 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.29 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.65 (t, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.05 (t, 2H)。

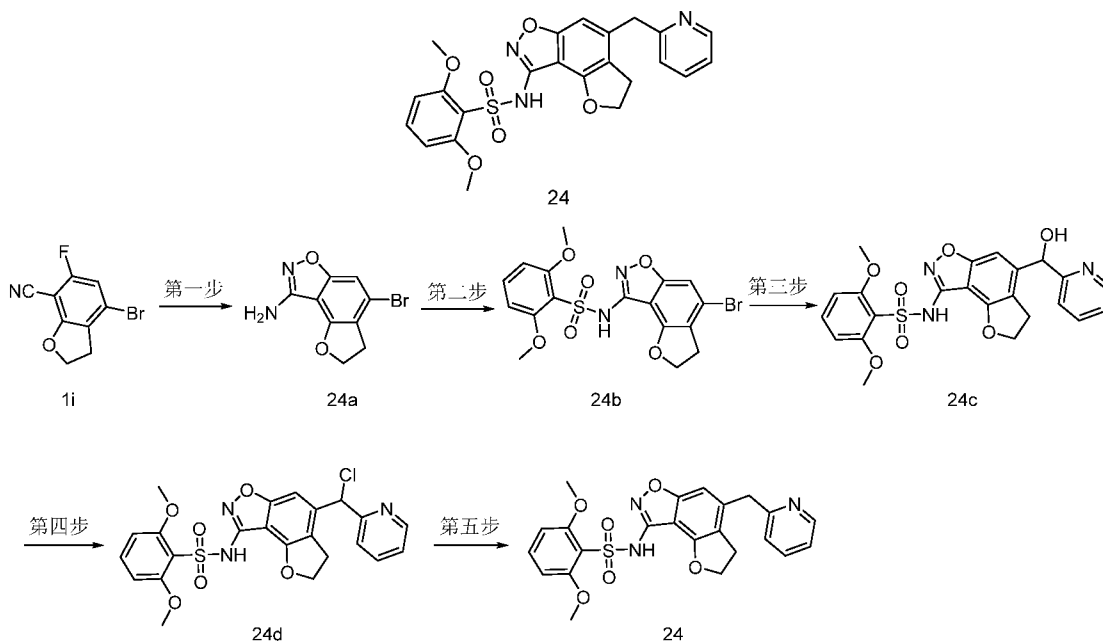
10

实施例 24

2,6-二甲氧基-*N*-(4-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-*d*]异噁唑-8-基)苯磺酰胺

15

胺 24



第一步

4-溴-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-*d*]异噁唑-8-胺 **24a**

将化合物 **1i** (2.3 g, 9.59 mmol)和乙酰氧肟酸(2.2 g, 28.85 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(25 mL)和水(2.5 mL)的混合液中, 加入碳酸钾(7.9 g, 57.54 mmol)。反应液在 65 $^{\circ}$ C下搅拌 16 小时。反应液过滤, 得到标题产物 **24a** (1.7 g, 产率: 67.5%)。

20

MS m/z (ESI): 255.0 [M+1]。

第二步

N-(4-溴-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-*d*]异噻唑-8-基)-2,6-二甲氧基苯磺酰胺 **24b**

将化合物 **24a** (300 mg, 1.18 mmol) 和化合物 **1o** (835 mg, 3.53 mmol) 溶于吡啶 (8 mL) 中, 加入 4-二甲氨基吡啶 (29 mg, 0.24 mmol), 置换氮气 3 次。反应液在 120°C 下微波反应 2 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 所得残余物经高效液相色谱法纯化 (Welch Xtimate C18 5 μ m 30 $\times$ 150mm; 流动相: A-水相(0.1%甲酸): B-乙腈=30%-45% (15min), 流速: 30mL/min), 得到标题产物 **24b** (130 mg, 产率: 24.3%)。MS m/z (ESI): 455.1 [M+1]。

10

第三步

($\pm$)-*N*-(4-(羟基(吡啶-2-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-*d*]异噻唑-8-基)-2,6-二甲氧基苯磺酰胺 **24c**

将化合物 **24b** (30 mg, 0.065 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, -78°C 滴加正丁基锂 (0.06 mL, 0.16 mmol, 2.5 M 四氢呋喃溶液), -78°C 搅拌 1 小时。向反应液中加入吡啶-2-甲醛 (9 mg, 0.084 mmol), 室温搅拌过夜, 向反应液中加入饱和氯化铵溶液 (5 mL), 用乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (20 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **24c** (5 mg, 产率: 15.7 %)。

MS m/z (ESI): 484.3 [M+1]。

20

第四步

($\pm$)-*N*-(4-(氯(吡啶-2-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-*d*]异噻唑-8-基)-2,6-二甲氧基苯磺酰胺 **24d**

将化合物 **24c** (5 mg, 0.01 mmol) 加入到二氯甲烷 (5 mL) 中, 缓慢滴加二氯亚砷 (13 mg, 0.1 mmol), 室温反应 3 小时。反应液减压浓缩, 溶于乙酸乙酯 (20 mL) 中, 用饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到标题产物 **24d** (5 mg, 产率: 96.3%)。

MS m/z (ESI): 502.3 [M+1]。

30

第五步

2,6-二甲氧基-*N*-(4-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-*d*]异噻唑-8-基)苯磺酰胺 **24**

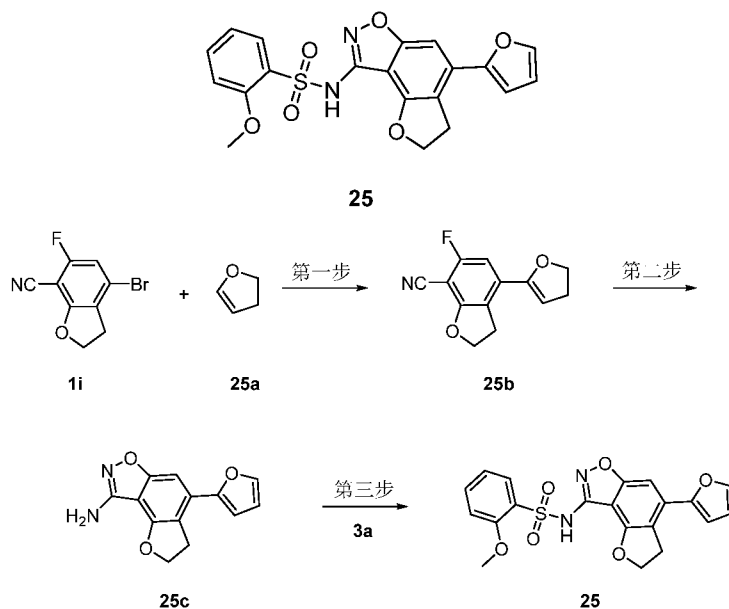
将化合物 **24d** (5 mg, 0.01 mmol) 加入到乙酸 (1 mL) 中, 加锌粉 (1 mg, 0.015 mmol), 60°C 反应 3 小时。反应液减压浓缩, 所得残余物经高效液相色谱法纯化 (Xtimate phenyl-hexyl Prep C18 5 μ m, 30 $\times$ 150mm; 流动相: A-水相(0.1% 氨水): B-乙腈=5%-45% (20min), 流速: 30mL/min), 得到标题产物 **24** (2.5 mg, 产率: 53.7%)。MS m/z (ESI): 468.4 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.49-8.48 (m, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.42 (s, 1H),

7.32-7.28 (m, 2H), 6.72-6.71 (m, 2H), 4.77-4.76 (m, 2H), 4.60 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.13-3.10 (m, 2H)。

实施例 25

5 *N*-(4-(呋喃-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-*d*]异噁唑-8-基)-2-甲氧基苯磺酰胺 **25**



第一步

4-(4,5-二氢呋喃-2-基)-6-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-甲腈 **25b**

10 将化合物 **1i** (300 mg, 1.24 mmol) 和 2,3-二氢呋喃 **25a** (435 mg, 6.20 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 置换氮气 3 次, 加入醋酸钯 (28 mg, 0.12 mmol)、三苯基膦 (65 mg, 0.24 mmol) 与碳酸钾 (345 mg, 2.49 mmol), 反应液在 110℃ 反应 16 小时。反应液冷却至室温, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **25b** (100 mg, 产率: 34.9%)。

15 MS *m/z* (ESI): 232.0 [M+1]。

第二步

4-(呋喃-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-*d*]异噁唑-8-胺 **25c**

20 将化合物 **25b** (100 mg, 0.43 mmol) 和乙酰氧肟酸 (100 mg, 1.33 mmol) 溶于 4 mL *N,N*-二甲基甲酰胺与水的混合溶剂 (V:V=7:1) 中, 加入碳酸钾 (360 mg, 2.60 mmol)。反应液在 70℃ 下搅拌 30 分钟。反应液冷却到室温, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **25c** (22 mg, 产率: 21.0%)。

MS *m/z* (ESI): 243.0 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (dd, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.56 (dd, 1H),

25 4.86 (t, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.49 (t, 2H)。

第三步

N-(4-(呋喃-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-*d*]异噁唑-8-基)-2-甲氧基苯磺酰胺 **25**

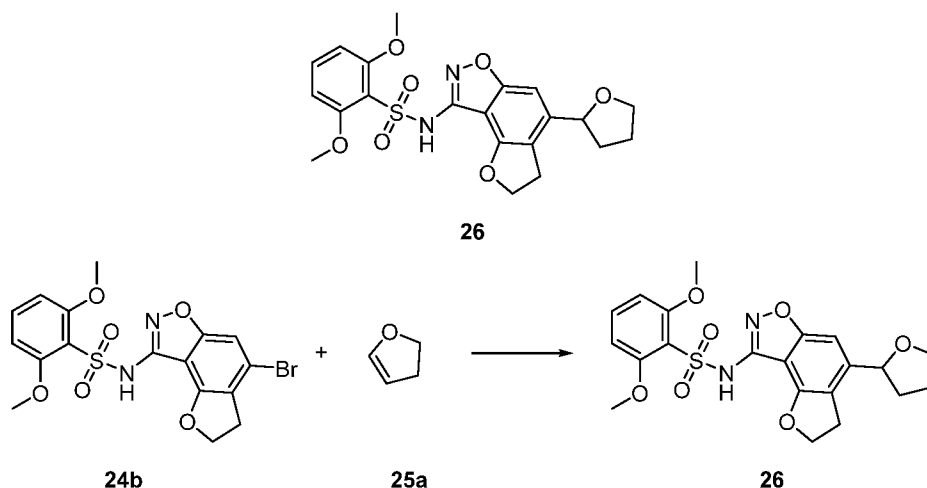
将化合物 **25c** (22 mg, 0.09 mmol)和化合物 **3a** (95 mg, 0.46 mmol)溶于吡啶(1.0 mL)中, 置换氮气 3 次。反应液在 120℃下微波反应 3 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 所得残余物经高效液相色谱法纯化(welch Prep C18 5 μ m 30 $\times$ 150mm; 流动相: A-水相(10 mM 碳酸氢铵): B-乙腈=25%-45% (20min), 流速: 30mL/min), 得到标题产物 **25** (5 mg, 产率: 13.3%)。

MS m/z (ESI): 413.0 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.85 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.70 (dd, 1H), 4.79 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.44 (t, 2H)。

实施例 26

2,6-二甲氧基-*N*-(4-(四氢呋喃-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-*d*]异噁唑-8-基)苯磺酰胺 **26**



将化合物 **24b** (500 mg, 1.09 mmol)和化合物 **25a** (430 mg, 6.13 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 置换氮气 3 次, 加入醋酸钯(30 mg, 0.13 mmol)、三苯基膦(60 mg, 0.22 mmol)与碳酸钾(320 mg, 2.31 mmol), 反应液在 110℃反应 16 小时。反应液冷却至室温, 置换氢气 3 次, 于室温下继续反应 6 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 所得残余物经高效液相色谱法纯化(Sharpsil-T Prep C18 8 μ m 50 $\times$ 250mm; 流动相: A-水相(10 mM 碳酸氢铵): B-乙腈=18%-38% (20min), 流速: 80mL/min), 得到标题产物 **26** (203 mg, 产率: 41.4%)。

MS m/z (ESI): 447.0 [M+1]。

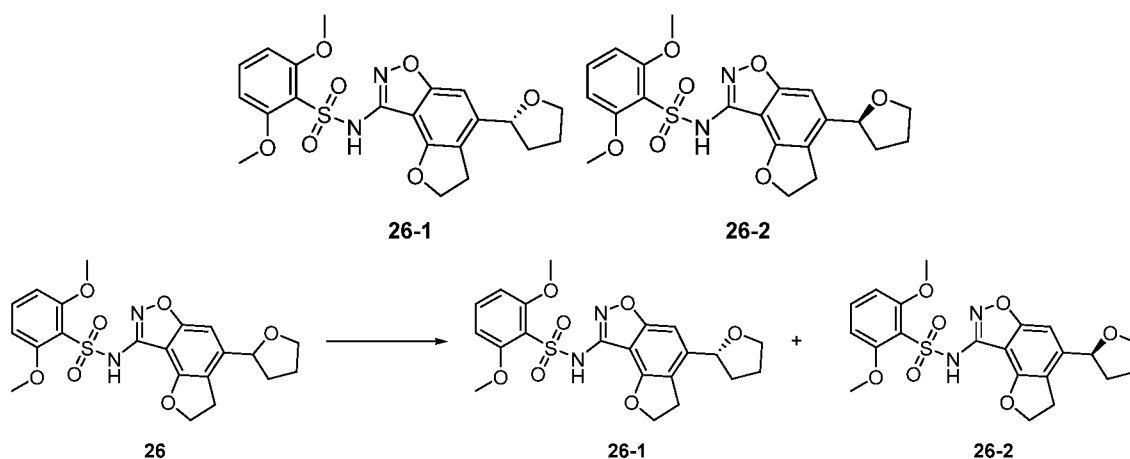
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (t, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.61 (d, 2H), 4.94 (t, 1H), 4.90-4.78 (m, 2H), 4.12 (dt, 1H), 3.96 (dt, 1H), 3.93 (s, 6H), 3.25 (t, 2H), 2.36 (dq, 1H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.76 (dq, 1H)。

实施例 26-1 和实施例 26-2

(*R*)-2,6-二甲氧基-*N*-(4-(四氢呋喃-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-*d*]异噁唑-8-基)苯

磺酰胺 **26-1**

(S)-2,6-二甲氧基-N-(4-(四氢呋喃-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-d]异噁唑-8-基)苯

磺酰胺 **26-2**

将化合物 **26** (203 mg, 0.45 mmol) 进行手性制备(分离条件: CHIRALPAK IE 手性制备柱, 20 mm × 250 mm; 流动相: 正己烷/乙醇/三氟乙酸=60/40/0.1(V/V/V), 流速: 20 mL/min), 收集其相应组分, 减压浓缩, 分别得到标题产物 **26-1** (60 mg) 和 **26-2** (56 mg)。

26-1(较长保留时间, 60 mg):

MS m/z (ESI): 447.0 [M+1]。

手性 HPLC 分析: 保留时间 36.6 分钟, 手性纯度: 100% (色谱柱: CHIRALPAK IE, 20 mm×250mm, 5μm; 流动相: 正己烷/乙醇/三氟乙酸=60/40/0.1(V/V/V))。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (t, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.61 (d, 2H), 4.94 (t, 1H), 4.90-4.78 (m, 2H), 4.12 (dt, 1H), 3.96 (dt, 1H), 3.93 (s, 6H), 3.25 (t, 2H), 2.36 (dq, 1H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.76 (dq, 1H)。

26-2(较短保留时间, 56 mg):

MS m/z (ESI): 447.0 [M+1]。

手性 HPLC 分析: 保留时间 26.3 分钟, 手性纯度: 100% (色谱柱: CHIRALPAK IE, 20 mm×250mm, 5μm; 流动相: 正己烷/乙醇/三氟乙酸=60/40/0.1(V/V/V))。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (t, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.61 (d, 2H), 4.94 (t, 1H), 4.90-4.78 (m, 2H), 4.12 (dt, 1H), 3.96 (dt, 1H), 3.93 (s, 6H), 3.25 (t, 2H), 2.36 (dq, 1H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.76 (dq, 1H)。

生物学评价

以下结合测试例进一步描述解释本公开, 但这些测试例并非意味着限制本公开的范围。

测试例 1 KAT6 酶活性检测 (AlphaScreen 法)

一、试剂与仪器

1. KAT6A (Chempartner 订制)
2. 卵清蛋白 (Sigma-Aldrich, A5378-5G)
3. 2M Tris-HCl 溶液, pH 7.8, 无菌 (生工 B548140-0500)
4. 5M NaCl 溶液 (生工, B548121-0100)
5. EDTA (0.5 M), pH 8.0, RNase-free (Thermofisher, AM9260G)
6. 吐温-20 (生工, A100777-0500)
7. DTT, 1M (Invitrogen, P2325)
8. 乙酰辅酶 A (Ac-CoA, CAYMAN, Cat. No. 16160)
9. 生物素标记重组组蛋白 H3.1 (人) (Recombinant Histone H3.1 biotinylated (Human)) (Active Motif 31696)
10. 384 孔板, 浅灰色 (Perkin Elmer, Cat. No. 6005350)
11. 漆树酸 (MCE, Cat. No. HY-N2020)
12. AlphaScreen 链霉亲和素供体珠 (AlphaScreen Streptavidin Donor beads) 5 mg (PerkinElmer, 6760002)
13. AlphaScreen 蛋白 A 受体珠 (AlphaScreen Protein A Acceptor beads), 5 mg (PerkinElmer, 6760137M)
14. 乙酰化赖氨酸抗体 (Acetylated-Lysine Antibody #9441) (CST 9441S)
15. PHERA star 酶标仪 (BMG labtech)

二、实验方法

1. 试剂准备
 - a. 1 × 检测缓冲液: 100 mM Tris-HCL, PH7.8; 15 mM NaCl; 1 mM EDTA; 0.01% 吐温-20 ; 1mM DTT; 0.01% m/v 卵清蛋白。
 - b. KAT 酶溶液: 1 × 检测缓冲液配制终浓度 1.25 nM。
 - c. Ac-CoA 和 H3 混合底物: 1 × 检测缓冲液配制终浓度 1000 nM 的 Ac-CoA 和终浓度 55 nM 的 H3 的混合底物。
 - d. 化合物: 起始浓度 100 μ M, 3 倍稀释, 10 个浓度梯度。所有浓度化合物用 1 × 检测缓冲液稀释 83 倍, 备用。
 - e. 检测试剂: 1 × 检测缓冲液配制终浓度 8 ng/ μ L 的 AlphaScreen 蛋白 A 受体珠, 8 ng/ μ L 的 AlphaScreen 链霉亲和素供体珠, 乙酰化赖氨酸抗体 1:1500 稀释, 100 μ M 漆树酸。
2. 实验步骤
 - a. 384 孔板, 每孔加入 3 μ L 配制好的酶溶液, 第 23 和 24 列孔 (Min) 加 3 μ L 1 × 检测缓冲液。
 - b. 每孔加 3 μ L 化合物溶液, Min 每孔加入 3 μ L buffer; 第 1 和 2 列 (Max) 每孔加入 3 μ L DMSO 溶液作对照。离心, 混匀震荡 2 分钟; 室温孵育 15 分钟。
 - c. 每孔加入 6 μ L Ac-CoA 和 H3 混合底物, 离心, 混匀震荡 2 分钟, 室温孵育 20 分钟。

- d. 每孔加 6 μ L 检测试剂，离心，混匀震荡 2 分钟，室温孵育 120 分钟，避光。
- e. 酶标仪读板，记录 AlphaScreen 计数的数值。
- f. Graphpad 软件作图，计算化合物 IC₅₀ 值。

5

表 1 本公开化合物对人 KAT6A 酶抑制的 IC₅₀ 值

化合物编号	KAT6A/IC ₅₀ (nM)
1	0.6
2	0.3
3	0.5
4	4.2
5	1.0
6	0.4
7	0.5
8	0.7
9	0.7
10	0.9
11	1.6
12	12.5
13	0.3
15	1.2
16	1.9
17	10.5
18	12.5
19	2.7
20	2.9
21	4.6
22	4.7
23	4.8
26	12.2
26-1	5.2

结论：本公开化合物对 KAT6A 具有很好的抑制作用。

测试例 2 KAT6B 酶活性检测（AlphaScreen 法）

一、 试剂与仪器

10

- 1. KAT6B (718-1008) (ActiveMotif, 81224)
- 2. 牛血清白蛋白 (生工, A500023-0100)
- 3. 2M Tris-HCl 溶液, pH 7.8, 无菌 (生工 B548140-0500)
- 4. EDTA (0.5 M), pH 8.0, RNase-free (Thermofisher, AM9260G)

5. 吐温-20 (生工, A100777-0500)
6. DTT, 1M (Invitrogen, P2325)
7. 乙酰辅酶 A (Ac-CoA, CAYMAN, Cat. No. 16160)
8. 生物素标记重组组蛋白 H3.1 (人) (Active Motif 31696)
- 5 9. 384 孔板, 浅灰色 (Perkin Elmer, Cat. No. 6007290)
10. 漆树酸 (MCE, Cat. No. HY-N2020)
11. AlphaScreen 链霉亲和素供体珠 5 mg (PerkinElmer, 6760002)
12. AlphaScreen 蛋白 A 受体珠, 5 mg (PerkinElmer, 6760137M)
13. 乙酰化赖氨酸抗体 #9441 (CST 9441S)
- 10 14. DMSO (Tansoole, G7592B)
15. PHERA star 酶标仪 (BMG labtech)

二、实验方法

1. 试剂准备
 - a. 1 × 缓冲液 2: 50 mM Tris-HCl, pH7.8; 0.1 mM EDTA; 0.01% v/v 吐温
 - 15 -20; 1mM DTT; 0.01% m/v 牛血清白蛋白。
 - b. KAT6B 酶溶液: 缓冲液 2 配制终浓度 3 nM
 - c. Ac-CoA 和 H3 混合底物: 缓冲液 2 配制终浓度 30 nM Ac-CoA 和 30 nM H3 混合底物。
 - d. 化合物: 起始浓度 10 mM, 4 倍稀释, 10 个浓度梯度。所有浓度化合物用
 - 20 缓冲液 2 稀释 2500 倍, 备用。
 - e. 检测试剂: 缓冲液 2 配制终浓度 8 ng/μL 的 AlphaScreen 蛋白 A 受体珠, 8 ng/μL 的 AlphaScreen 链霉亲和素供体珠, 乙酰化赖氨酸抗体 1:1000 稀释, 100 μM 漆树酸。
2. 实验步骤
 - 25 a. 384 孔板, 每孔加 2 μL 配制好的化合物溶液, Min 和 Max 每孔加入 2 μL 缓冲液 2 (含 0.04% DMSO)作对照, 离心。
 - b. 每孔加入 2 μL 配制好的酶溶液, Min 加 2 μL 缓冲液 2。离心, 混匀震荡 2 分钟; 室温孵育 10 分钟。
 - c. 每孔加入 4μL Ac-CoA 和 H3 混合底物, 离心, 混匀震荡 2 分钟, 室温孵育
 - 30 120 分钟。
 - d. 每孔加 4 μL 检测试剂, 离心, 混匀震荡 2 分钟, 避光室温孵育 120 分钟。
 - e. 酶标仪读板, 记录 AlphaScreen 计数的数值。
 - f. 使用 graphpad prism 软件的 log(抑制剂) vs. 应答, 横坐标为化合物浓度对
 - 35 数值, 纵坐标为计算的酶活性抑制率, 绘制量效曲线并计算 IC₅₀。

表 2 本公开化合物对人 KAT6B 酶抑制的 IC₅₀ 值

化合物编号	KAT6B/IC ₅₀ (nM)
1	1.1
2	0.7
3	1.4
5	1.5

结论：本公开化合物对 KAT6B 具有很好的抑制作用。

测试例 3 U2OS 细胞 H3K23 乙酰化 IF 检测 (Immunofluorescence)

一、试剂与仪器

- 5 1. U-2 OS (ATCC HTB-96)
2. 重组抗组蛋白 H3 (乙酰基 K23) 抗体 (Recombinant Anti-Histone H3 (acetyl K23) antibody) (Abcam, ab177275)
3. 山羊抗兔 IgG (H+L) (Goat anti-Rabbit IgG (H+L)), Superclonal™ 重组二抗 (Superclonal™ Recombinant Secondary Antibody), Alexa Fluor 488 (ThermoFisher, A27034)
- 10 4. Hoechst 33342 (Sigma-Aldrich, B2261-25MG)
5. 96 孔底部透明黑色检测板 (Assay plate, 96 well, Black with clear bottom) (Corning, 3603)
6. 牛血清白蛋白(BSA) (Sangon Biotech, A500023-0100)
- 15 7. 甲醇 (GENMERAL-REAGENT, G75851D)
8. 吐温-20 (生工, A100777-0500)
9. Triton X-100 (Solarbio, T8200)
10. PBS (上海源培生物科技股份有限公司, B320KJ)
11. 20X PBS 缓冲液 (Sangon Biotech, B548117-0500)
- 20 12. McCoy's 5A 培养基(Gibco, 16600082)
13. 0.25% 胰蛋白酶-EDTA (1x) (Gibco, 25200-072)
14. Pen strep (Gibco, 15140-122)
15. DPBS (1x) (Gibco, 14190-144)
16. FBS (Gibco, 10091148)
- 25 17. 自动细胞计数器 (Countstar, IC1000)
18. 恒温培养箱(Thermo, I160)
19. ImageXpress® Micro Confocal (Molecular Device)

二、实验方法

1. 试剂准备
- 30 a. 封闭缓冲液: PBS (上海源培)+BSA (终浓度 1%)+Triton X-100 (终浓度 0.5%)。
- b. 洗涤缓冲液: PBS (20× PBS 稀释为 1×PBS)+吐温-20 (终浓度 0.1%)。

c. 一抗溶液：重组抗组蛋白 H3（乙酰基 K23）抗体按 1:1000 稀释比，用封闭缓冲液稀释。

d. 二抗溶液：山羊抗兔 IgG (H+L), Superclonal™ 重组二抗, Alexa Fluor 488 按 1:1000 稀释比, Hoechst 33342 按 1:5000 稀释比，用封闭缓冲液稀释。

5 e. 化合物：起始浓度 100 μ M，3 倍稀释，9 个浓度梯度。所有浓度化合物用 McCoy's 5A 培养基稀释 500 倍，备用。

2. 实验步骤

2.1 处理细胞（第一天）

a. 显微镜下观察 U-2 OS 细胞状态，确保细胞的融合度在 90%左右。
10 b. 弃去细胞的上清，DPBS 润洗一次，倒去 DPBS。加入适量胰蛋白酶消化细胞，室温或 37°C 静置 5 分钟。

c. 用等体积分含 10% FBS 的培养基终止消化，收集细胞悬液。300g，离心 3 分钟。用适量新鲜培养基悬浮细胞。

d. 取重悬的细胞悬液进行计数。

15 e. 稀释细胞悬液，按 9000 个细胞/50 μ L/孔进行铺板。

f. 100 μ L PBS 封周围孔。

g. 将细胞培养板放在 37°C，5% 二氧化碳的培养箱中培养过夜。

2.2 加药（第二天）

a. 在每孔 50 μ L 的细胞上清中加入 50 μ L 的稀释好的化合物到每个细胞板
20 中。

b. 将加完药的细胞板放置在 37°C，5%二氧化碳的培养箱培养 24 小时。

2.3 免疫荧光染色及检测（第三天至第四天）

a. 取出培养箱培养 24 小时的细胞板，弃去培养基，加入预冷甲醇室温固定
10 分钟。

25 b. 弃去固定液，用洗涤缓冲液快洗 3 次后再慢洗 3 次（5 分钟/次）。

c. 弃去洗涤缓冲液，加入封闭缓冲液室温孵育 60 分钟。

d. 弃去封闭缓冲液，加入配制的一抗溶液 4°C 过夜。

e. 弃去一抗溶液，加入配制的二抗溶液室温孵育 60 分钟。

f. 弃去二抗溶液，用洗涤缓冲液快洗 3 次后再慢洗 5 次（5 分钟/次）。

30 g. 使用 ImageXpress® Micro Confocal 检测。

h. 根据每个细胞的平均荧光强度的数据进行 Graphpad 软件作图，计算化合物 IC₅₀ 值和 I_{max}%。

表 3 本公开化合物对 H3K23 乙酰化抑制的 IC₅₀ 值及最大抑制率

化合物编号	H3K23 ac/IC ₅₀ (nM)	最大抑制率/I _{max} %
1	1.1	101.8
2	0.4	98.5

3	0.9	106.3
4	1.5	105.5
5	0.6	104.2
7	1.4	97.4
8	2.8	99.4
9	0.75	99.5
10	1.2	106.3
11	2.1	103.1
20	4.6	99.4
22	2.9	104.8

结论：本公开化合物对 H3K23 乙酰化具有很好的抑制作用。

测试例 4 ZR-75-1 增殖实验

一. 试剂与仪器

1. ZR-75-1 (ATCC CRL1500)
2. 1640 培养基(Gibco, 22400-089)
3. 0.25% 胰蛋白酶-EDTA (1x) (Gibco, 25200-072)
4. 青霉素-链霉素(Gibco, 15140-122)
5. DPBS (1×) (Gibco, 14190-144)
6. FBS (Gibco, 10091148)
7. 96 孔底部透明黑色检测板 (Corning, 3603)
8. 96 孔圆底配药板 (96 well non-treated round bottom) (JET BIOFIL, TCP-002-096)
9. CellTiter-Glo 缓冲液(Promega, G756B)
10. CellTiter-Glo 底物(Promega, G755B)
11. 自动化细胞计数仪(Countstar, IC1000)
12. 恒温培养箱(Thermo, I160)
13. PHERAstar FS (BMG labtech, PHERAstar FS)

二. 实验方法

1. 细胞铺板 (第 0 天)
 - a. 显微镜下观察细胞状态，确保细胞的融合度在 90%左右。
 - b. 弃去细胞的上清，DPBS 润洗一次，倒去 DPBS。加入适量胰蛋白酶消化细胞，37℃静置 5 分钟。
 - c. 用等体积含 10% FBS 的 1640 培养基终止消化，收集细胞悬液。300g，离心 3 分钟。用适量新鲜培养基悬浮细胞。
 - d. 取重悬的细胞悬液进行计数。
 - e. 用含 10% FBS 的 1640 培养基稀释细胞悬液到 $5 \times 10^4/\text{mL}$ ，50 $\mu\text{L}/\text{孔}$ 。

ZR-75-1 为 2500 个细胞/孔。

f. 将细胞培养板放在 37°C, 5% 二氧化碳的培养箱中培养过夜。

2. 加药 (第 1 天)

a. 用 DMSO 将每个化合物梯度稀释成 9 个浓度点 (起始浓度 100 μ M, 3 倍稀释; 不同化合物根据 IC₅₀ 的不同最高浓度可作相应调整)。例如, 在 96 孔圆底配药板中, 将 3 μ L 化合物依次梯度稀释至 6 μ L DMSO 中。

b. 将每个化合物各浓度点按 500 倍稀释到相应体积 1640 培液中。

c. 向每个细胞板中 50 μ L/孔的细胞上清中依次加入 50 μ L 上述稀释好的化合物溶液。

d. 将加完药的细胞板放置在 37°C, 5%二氧化碳的培养箱培养。

3. 重新消化铺板并加药 (第 7 天)

a. 加药 6 天后, 弃去含药培养液, 然后按 150 μ L/孔加入 DPBS 润洗一次, 立即吸去 DPBS。

b. 加入 50 μ L 胰蛋白酶消化细胞, 37°C 静置 3 分钟, 然后按 150 μ L/孔加入含 10% FBS 的 1640 培养基终止消化。

c. 用排枪吹打混匀细胞, 按照 1:8 的比例进行重新铺板, 即吸取 25 μ L 细胞悬液到新的 96 孔板中 (新板中提前加入 25 μ L 含 10% FBS 的 1640 培养基)。

d. 按照 2 中 a. 到 c. 步骤进行化合物配制和加药, 每孔 50 μ L。

e. 将加完药的细胞板放置在 37°C, 5%二氧化碳的培养箱中培养。

4. CTG 检测 (第 14 天)

a. 使用前将 CellTiter-Glo 缓冲液和冻干的 CellTiter-Glo 底物放置平衡到室温, 两者混合充分混匀配制成 100 mL 的 CellTiter-Glo 试剂 (或将已混好的 CellTiter-Glo 试剂从 -20°C 拿出平衡到室温)。

b. 将待检测的板子从培养箱中取出, 平衡至室温, 每孔加入 50 μ L CellTiter-Glo 试剂。

c. 振荡混匀 2 分钟使细胞充分裂解。

d. 室温放置 28 分钟待信号稳定后在 PHERAstar FS 上进行检测。

表 4 本公开化合物对 ZR-75-1 增殖抑制的 IC₅₀ 值及最大抑制率

化合物编号	ZR-75-1/IC ₅₀ (nM)	最大抑制率/Imax %
1	1.4	96
2	0.4	96
3	1.9	95
5	0.9	98
6	0.6	95.4
7	1.6	95.6

8	2.6	96.3
9	1.6	96.2
10	2.95	94.1
20	8.6	94.9
23	10.9	90.8

结论：本公开化合物对 ZR-75-1 增殖具有很好的抑制作用。

测试例 5 药代动力学评价

一、SD 大鼠试验

5 1、摘要

以SD大鼠为受试动物，应用LC/MS/MS法测定了SD大鼠灌胃(i.g.)给予本公开化合物后不同时刻血浆中的药物浓度。研究本公开化合物在SD大鼠体内的药代动力学行为，评价其药动学特征。

2、试验方案

10 2.1 试验药品

化合物 2、化合物 7、化合物 21 和化合物 23。

2.2 试验动物

SD大鼠16只，雌雄各半，平均分成4组，由维通利华实验动物技术有限公司提供。禁食一夜后分别灌胃给药。

15 2.3 药物配制

分别称取一定量的受试化合物，加5%DMSO+5%吐温80+90%生理盐水，配制成0.2 mg/mL无色澄明溶液。

2.4 给药

给药剂量为2.0 mg/kg，给药体积为10.0 mL/kg。

20 3. 操作

于给药前及给药后0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、11.0、24.0小时，由眼眶采血0.1 mL，置EDTA-K2抗凝试管中，10000 rpm离心1分钟（4℃），1 小时内分离血浆，-20℃保存待测。采血至离心过程在冰浴条件下操作。给药后2小时进食。

测定不同浓度的药物给药后 SD 大鼠血浆中的待测化合物含量：取给药后各时刻的 SD 大鼠血浆样品 25 μ L，每个样品加入 25 μ L 喜树碱(化合物 2 的内标，100ng/mL) 或 50 μ L 甲苯磺丁脲（化合物 7 的内标，100ng/mL）或 50 μ L 维拉帕米（化合物 21, 23 的内标，100ng/mL），并用 200 μ L 乙腈沉淀蛋白质，涡旋混合 5 分钟，并在 3700rpm 下离心 10 分钟。取 120 μ L 上清液，加入 30 μ L 水，涡旋 5 分钟，进样 5 μ L 进行 LC/MS/MS 分析。

30 4、药代动力学参数结果

表 5 本公开化合物的药代动力学参数

编号	给药方式/ 给药剂量 (mg/kg)	血药浓度 C _{max} (ng/mL)	曲线面积 AUC _{0-t} (h*ng/mL)	半衰期 T _{1/2} (h)	清除率 CL/F (mL/min/kg)	表观分布 容积 V _z /F (mL/kg)
化合物 2	i.g. /2.0	8210	43324	2.96	0.8	202
化合物 7	i.g. /2.0	9198	81329	6.71	0.614	250
化合物 21	i.g. /2.0	4306	43693	9.58	0.788	496
化合物 23	i.g. /2.0	6245	61158	13.7	0.431	470

结论：本公开化合物在 SD 大鼠体内血药浓度高，暴露量大，清除率低，具有药代动力学优势。

二、C57 小鼠试验

5 1、摘要

以C57小鼠为受试动物，应用LC/MS/MS法测定了C57小鼠灌胃(i.g.) /静脉注射(i.v.)给予本公开化合物后不同时刻血浆中的药物浓度。研究本公开化合物在C57小鼠体内的药代动力学行为，评价其药动学特征。

2、试验方案

10 2.1 试验药品

化合物 2 和化合物 3。

2.2 试验动物

C57小鼠36只，雌雄各半，平均分成4组，9只一组，每组每个时间点3只小鼠，由维通利华实验动物技术有限公司提供。分别灌胃及静脉注射给药。

15 2.3 药物配制

分别称取一定量的受试化合物，加5%DMSO+5%吐温80+90%生理盐水，配制0.1 mg/mL无色澄明溶液（灌胃给药组）和0.1 mg/mL无色澄明溶液（静脉注射给药组）。

2.4 给药

20 灌胃给药组：给药剂量为2.0 mg/kg，给药体积为0.2 mL/10g。

静脉注射给药组：给药剂量为1.0 mg/kg，给药体积为0.1 mL/10g。

3. 操作

灌胃给药组：于给药前及给药后0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、11.0、24.0小时，由采血0.1 mL，置EDTA-K2抗凝试管中，10000 rpm离心1分钟（4℃），1 小时内分离血浆，-80℃保存待测。采血至离心过程在冰浴条件下操作。

静脉注射给药组：于给药前及给药后5分钟，0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0、11.0、24小时采血，处理同灌胃给药组。

测定不同浓度的药物给药后 C57 小鼠血浆中的待测化合物含量：取给药后各

时刻的 C57 小鼠血浆样品 25 μ L, 每个样品加入 50 μ L 双氯芬酸(化合物 2 的内标, 100ng/mL) 或 25 μ L 甲苯磺丁脲(化合物 3 的内标, 10 μ g/mL, 购自英国 LGC 公司), 并用 200 μ L 乙腈沉淀蛋白质, 涡旋混合 5 分钟, 并在 3700rpm 下离心 10 分钟。取 120 μ L 上清液, 加入 30 μ L 水, 涡旋 5 分钟, 进样 5 μ L 进行 LC/MS/MS 分析。

4、药代动力学参数结果

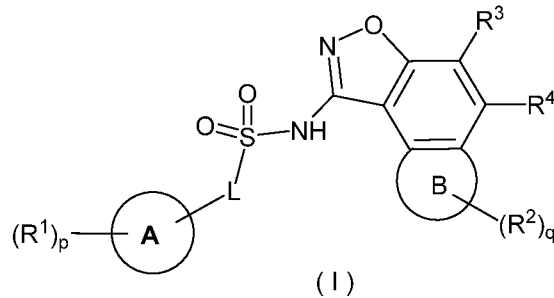
表 6 本公开化合物的药代动力学参数

编号	给药方式/ 给药剂量 (mg/kg)	血药浓度 C _{max} (ng /mL)	曲线面积 AUC _{0-t} (h*ng /mL)	半衰期 T _{1/2} (h)	清除率 CL/F (mL/min/kg)	表观分布 容积 V _{ss} (mL/kg)	生物利 用度 F(%)
化合物 2	i.g. /2.0	40100	404968	29.7	0.0330	-	108
	i.v./1.0	17600	188231	18.4	0.0504	93	
化合物 3	i.g. /2.0	32994	393064	58.3	0.0225	-	94.1
	i.v./1.0	22143	208818	49.0	0.0251	102	

结论: 本公开化合物在 C57 小鼠体内血药浓度高, 暴露量高, 清除率低, 半衰期较长, 具有药代动力学优势。

权利要求书:

1. 一种通式(I)所示的化合物或其可药用的盐:

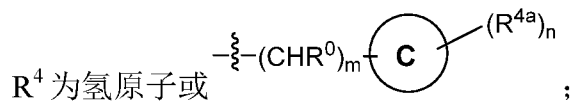


5 其中: 环 A 选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

环 B 为环烷基或杂环基;

L 为化学键、亚烷基或杂亚烷基; 其中所述的亚烷基或杂亚烷基各自独立地任选被选自羟基、卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基和卤代烷氧基中的一个或多个取代基所取代;

10 各个 R^1 、各个 R^2 、 R^3 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、硝基、氧代基、烯基、炔基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^5$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NHC(O)OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_pR^6$ 和 $-S(O)_pNR^7R^8$; 其中所述的烯基、炔基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自羟基、卤素、氰基、氨基、硝基、氧代基、烯基、炔基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基氧基和杂环基氧基中的一个或多个取代基所取代;



环 C 选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

20 R^0 选自氢原子、羟基、卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基和环烷基;

各个 R^{4a} 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、氰基、硝基、氧代基、烯基、炔基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基氧基、杂环基氧基和

25 $-NR^9R^{10}$;

R^5 、 R^6 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、烯基、炔基、烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基; 其中所述的烯基、炔基、烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自羟基、卤素、氰基、氨基、硝基、氧代基、烯基、炔基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基氧基和杂环基氧基中的一个或多个取

30

代基所取代；

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自羟基、卤素、氰基、氨基、硝基、氧代基、烯基、炔基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基氧基和杂环基氧基中的一个或多个取代基所取代；

或者， R^7 和 R^8 与相连接的 N 原子一起形成一个杂环基，或者 R^9 和 R^{10} 与相连接的 N 原子一起形成一个杂环基，所述的杂环基任选被选自羟基、卤素、氰基、氨基、硝基、氧代基、烯基、炔基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基氧基和杂环基氧基中的一个或多个取代基所取代；

p 为 0、1、2、3 或 4；

q 为 0、1、2、3 或 4；

m 为 0、1、2、3 或 4；

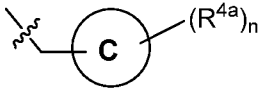
n 为 0、1、2、3 或 4；且

r 为 0、1 或 2。

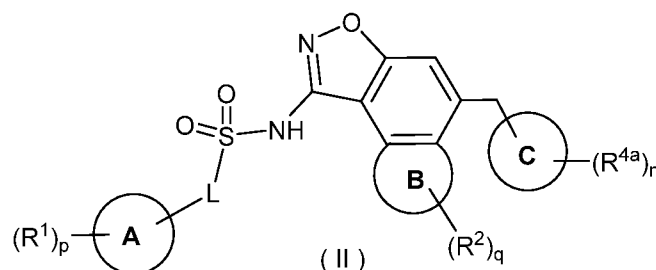
2. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中环 C 为芳基或杂芳基。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^3 为氢原子。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的

盐，其中 R^4 为 ；环 C 为 5 至 10 元杂芳基，优选为 5 元或 6 元杂芳基； R^{4a} 和 n 如权利要求 1 中所定义。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(II)所示的化合物或其可药用的盐：

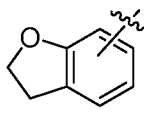
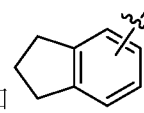


其中：

环 C 为 5 至 10 元杂芳基, 优选为 5 元或 6 元杂芳基;

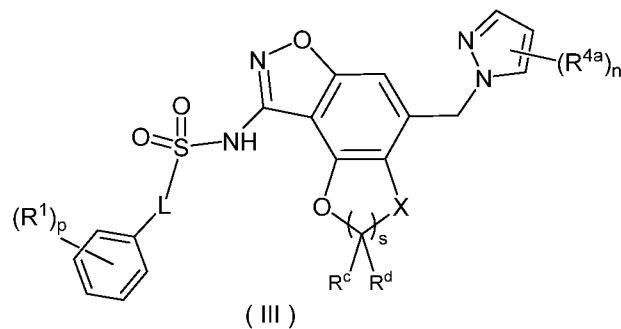
环 A、环 B、L、 R^1 、 R^2 、 R^{4a} 、p、q 和 n 如权利要求 1 中所定义。

6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,

5 其中环 A 为 6 至 10 元芳基, 优选选自苯基、 和 。

7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其中环 B 为 4 至 7 元杂环基。

10 8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其为通式(III)所示的化合物或其可药用的盐:



其中:

X 选自 O、 CR^aR^b 和 $C=O$;

15 各个 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、氰基、氨基、烯基、炔基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基氧基和杂环基氧基;

或者, R^c 、 R^d 与所连碳原子一起形成一个 $C=O$;

s 为 0、1、2 或 3;

20 L、 R^1 、 R^{4a} 、p 和 n 如权利要求 1 中所定义。

9. 根据权利要求 8 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 R^c 和 R^d 相同或不同, 且各自独立地为氢原子或卤素; 和/或 X 为 O 或 CH_2 ; 和/或 s 为 1 或 2。

25

10. 根据权利要求 1 至 9 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其中各个 R^1 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、 C_{1-6} 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_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基和 $-C(O)OCH_3$ 和 $-NR^7R^8$; R^7 和 R^8 相同或不同, 且各自独立地为氢原子或 C_{1-6} 烷基;

30 优选地, 各个 R^1 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6}

卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基和 $-NR^7R^8$; R^7 和 R^8 相同或不同, 且各自独立地为氢原子或 C_{1-6} 烷基; 更优选地, 各个 R^1 相同或不同, 且各自独立地为 C_{1-6} 烷氧基。

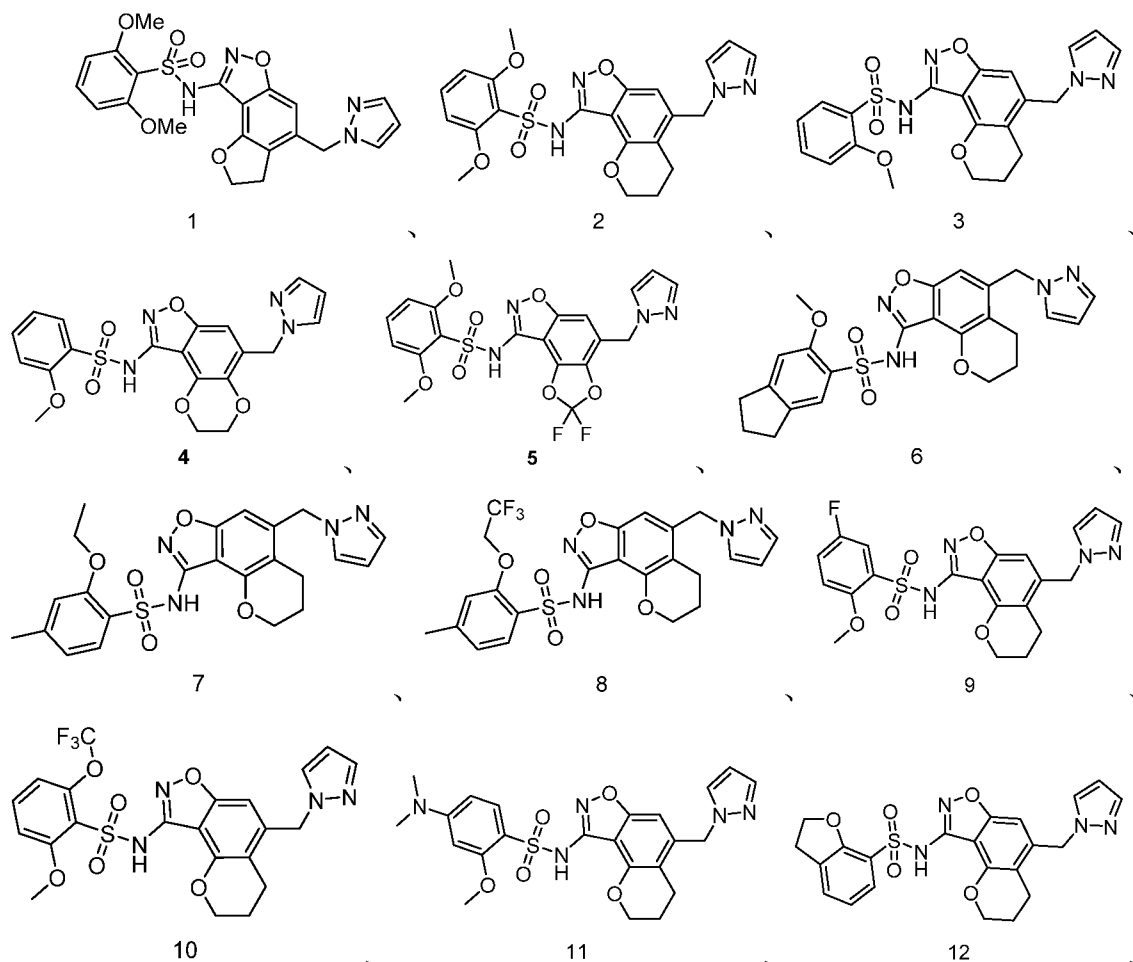
5 11. 根据权利要求 1 至 7 和 10 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其中各个 R^2 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基, 优选为氢原子或卤素。

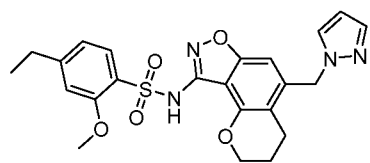
12. 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其中各个 R^{4a} 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟烷基和 C_{1-6} 烷氧基, 优选为氢原子。

13. 根据权利要求 1 至 12 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 L 为化学键或 $-CH_2-$, 优选为化学键。

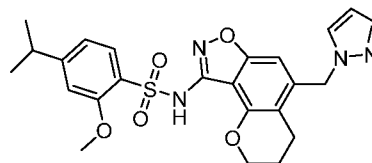
15

14. 根据权利要求 1 至 13 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其选自如下化合物:

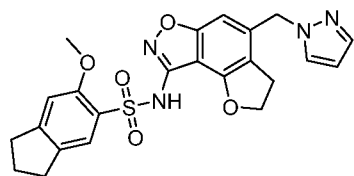




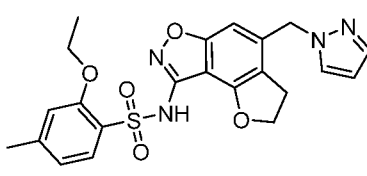
13



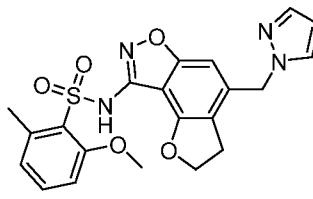
14



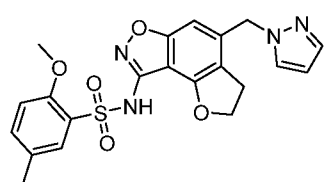
15



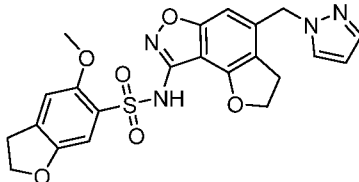
16



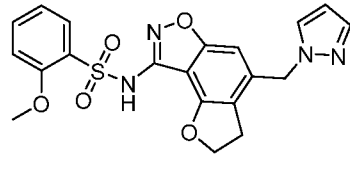
17



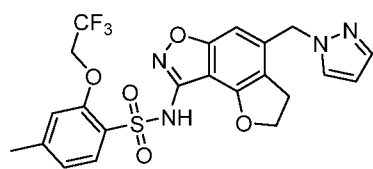
18



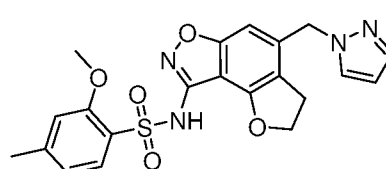
19



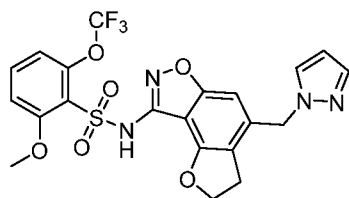
20



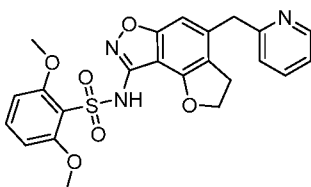
21



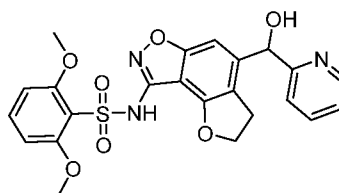
22



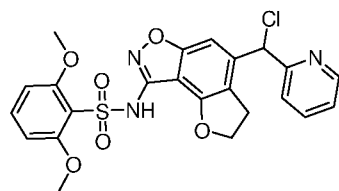
23



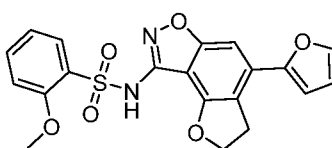
24



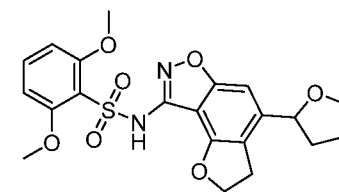
24c



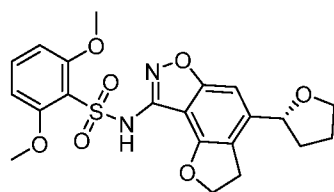
24d



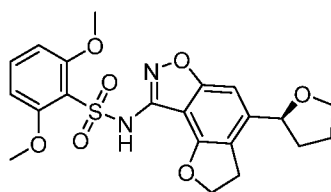
25



26



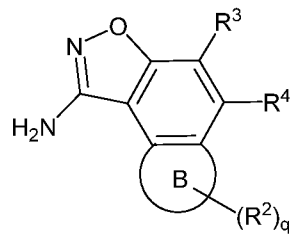
26-1



26-2

和

15. 一种通式(IA)所示的化合物或其盐:

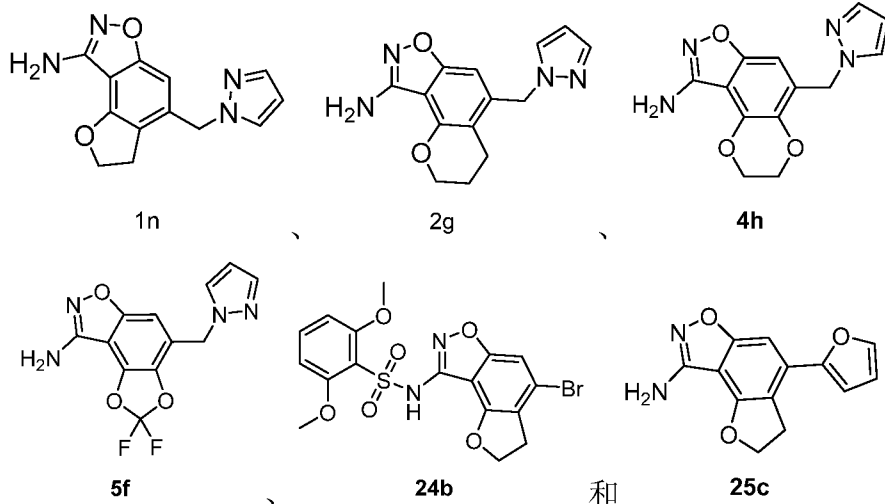


(IA)

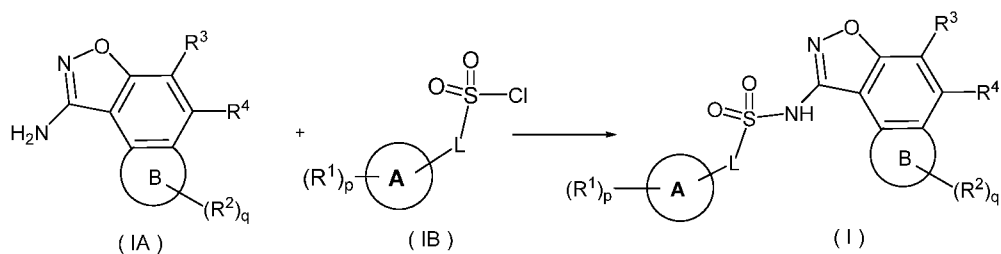
其中:

环 B、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 q 如权利要求 1 中所定义。

5 16. 化合物或其盐, 选自以下化合物或其盐:



10 17. 一种制备根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 所述方法包括:



通式(IA)所示的化合物或其盐与通式(IB)所示的化合物或其盐反应, 得到通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,

其中:

15 环 A、环 B、L、 R^1 至 R^4 、p 和 q 如权利要求 1 中所定义。

18. 一种药物组合物, 所述药物组合物含有根据权利要求 1 至 14 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

19. 根据权利要求1至14中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐或根据权利要求18所述的药物组合物在制备用于抑制KAT的药物中的用途；其中所述KAT优选为KAT6，更优选为KAT6A和/或KAT6B。

- 5 20. 根据权利要求1至14中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐或根据权利要求18所述的药物组合物在制备用于治疗和/或预防癌症的药物中的用途，其中所述的癌症优选选自肺癌、间皮瘤、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头颈癌、脑癌、黑色素瘤、肛门癌、肝癌、乳腺癌、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金淋巴瘤、食道癌、结直肠癌、小肠癌、胃癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、阴茎癌、睾丸癌、前列腺癌、白血病、B细胞淋巴瘤、膀胱癌、尿道癌、输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统肿瘤(CNS)、原发性CNS淋巴瘤、脊髓肿瘤、胶质细胞瘤、脑胶质瘤、垂体腺瘤和鳞状细胞癌；更优选选自乳腺癌、前列腺癌、肺癌、胰腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌、膀胱癌、脑胶质瘤、B细胞淋巴瘤、肝癌和白血病；其中所述
- 10 乳腺癌优选为ER⁺乳腺癌或ER⁺/HER2⁺乳腺癌；其中所述肺癌优选为非小细胞肺癌；
- 15 其中所述前列腺癌优选为去势抵抗性前列腺癌。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/111395

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 413/00(2006.01)i; C07D 413/14(2006.01)i; A61K 31/42(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT, CNKI, EPODOC, WPI, 百度学术, BAIDU SCHOLAR, 谷歌学术, GOOGLE SCHOLAR, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN), CASLINK(STN): 江苏恒瑞, 肿瘤, 癌, KAT6, KAT, cancer?, tumor, tumour?, structural formula search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020048548 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO. LTD. et al.) 12 March 2020 (2020-03-12) embodiments 1-79, experiment 1-5, and claims 1 and 19-23	1-20
A	US 2002028834 A1 (PFIZER) 07 March 2002 (2002-03-07) entire document	1-20
A	CN 1639146 A (BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT) 13 July 2005 (2005-07-13) entire document	1-20
A	CN 101287493 A (GENMAB INC.) 15 October 2008 (2008-10-15) entire document	1-20
A	CN 1065267 A (PRIZER INC.) 14 October 1992 (1992-10-14) entire document	1-20



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 September 2022

Date of mailing of the international search report

26 September 2022

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088, China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/111395

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
WO	2020048548	A1	12 March 2020	CA	3111649	A1	12 March 2020
				AU	2019334065	A1	15 April 2021
				IL	281296	A	29 April 2021
				EP	3848367	A1	14 July 2021
				BR	112021004269	A2	25 May 2021
				CN	112533916	A	19 March 2021
				US	2022119376	A1	21 April 2022
				KR	20210057767	A	21 May 2021
				JP	2021536480	A	27 December 2021
				SG	11202102271 W	A	29 April 2021
US	2002028834	A1	07 March 2002	US	5750542	A	12 May 1998
				US	5538984	A	23 July 1996
				US	6326382	B1	04 December 2001
CN	1639146	A	13 July 2005	AU	2003213219	A1	09 September 2003
				WO	03072561	A1	04 September 2003
				AU	2003215380	A1	09 September 2003
				KR	20100029280	A	16 March 2010
				WO	03072566	A1	04 September 2003
				EP	1478639	A1	24 November 2004
				HK	1080467	A1	28 April 2006
				CO	5611124	A2	28 February 2006
				KR	20040094720	A	10 November 2004
				DE	60307998	D1	12 October 2006
				RU	2004128393	A	10 May 2005
				IL	163027	A	20 July 2009
				MX	PA04007031	A	11 October 2004
				HR	P20040874	A2	31 May 2006
				AT	338036	T	15 September 2006
				KR	20040096600	A	16 November 2004
				CA	2474510	A1	04 September 2003
				US	2009054514	A1	26 February 2009
				JP	2006507215	A	02 March 2006
				US	2005139814	A1	30 June 2005
				HU	0600156	A2	28 June 2006
				NO	20043952	L	22 October 2004
				NZ	534255	A	29 June 2007
				HK	1080466	A1	28 April 2006
				PL	373373	A1	22 August 2005
				IL	163026	A	01 September 2009
				BR	0307905	A	04 April 2006
				MX	PA04007391	A	11 October 2004
				JP	2010229152	A	14 October 2010
				CN	1639145	A	13 July 2005
				PL	372179	A1	11 July 2005
				JP	2005518446	A	23 June 2005
				ES	2271537	T3	16 April 2007
				MA	27111	A1	20 December 2004
				CA	2474511	A1	04 September 2003
				EP	1487813	A1	22 December 2004
				BR	0307894	A	07 December 2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/111395

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	101287493	A	15 October 2008	WO	2007019865	A2	22 February 2007
				JP	2009504690	A	05 February 2009
				CA	2619695	A1	22 February 2007
				DE	602006019977	D1	17 March 2011
				EP	1951303	A2	06 August 2008
				KR	20080039999	A	07 May 2008
				AT	497392	T	15 February 2011
				NZ	566520	A	30 March 2012
				AU	2006281803	A1	22 February 2007
				IL	189452	D0	07 August 2008
				US	2010015134	A1	21 January 2010
				NZ	594784	A	28 June 2013
CN	1065267	A	14 October 1992	AU	1878292	A	02 November 1992
				DE	69232907	D1	27 February 2003
				SG	49055	A1	18 May 1998
				ZA	9202239	B	27 September 1993
				PL	171914	B1	30 June 1997
				CA	2107105	A1	29 September 1992
				HU	9302733	D0	28 December 1993
				NZ	242151	A	26 October 1994
				NZ	248946	A	27 April 1995
				CZ	395892	A3	13 April 1994
				JP	H10158264	A	16 June 1998
				FI	934223	A0	27 September 1993
				PL	170567	B1	31 January 1997
				CA	2195129	A1	29 September 1992
				IL	116122	A	30 October 1998
				AU	2178895	A	07 September 1995
				MX	9201419	A	01 October 1992
				JP	2000154185	A	06 June 2000
				IL	101327	D0	15 November 1992
				PL	171915	B1	30 June 1997
				BR	9205811	A	28 June 1994
				ES	2188584	T3	01 July 2003
				AT	231505	T	15 February 2003
				EP	0646115	A1	05 April 1995
				JP	H06500794	A	27 January 1994
				NZ	250987	A	24 June 1997
				WO	9217475	A1	15 October 1992
				RU	2119920	C1	10 October 1998
				UA	45944	C2	15 May 2002
				PT	100300	A	31 August 1993
				KR	0179054	B1	20 March 1999
				EG	20281	A	30 July 1998
				MY	108885	A	30 November 1996
				NO	933445	L	27 September 1993
				DK	0646115	T3	22 April 2003
				YU	31392	A	28 December 1994
				IE	920980	A1	07 October 1992
				ZA	922239	B	27 September 1993

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/111395

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		IL 116122 D0	31 January 1996

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/111395

A. 主题的分类

C07D 413/00(2006.01)i; C07D 413/14(2006.01)i; A61K 31/42(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D; A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNPAT, CNKI, EP0DOC, WPI, 百度学术, 谷歌学术, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN), CASLINK(STN); 江苏恒瑞, 肿瘤, 癌, KAT6, KAT, cancer?, tumor, tumour?, 结构式检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2020048548 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO. LTD. 等) 2020年3月12日 (2020 - 03 - 12) 实施例1-79, 实验例1-5, 权利要求1、19-23	1-20
A	US 2002028834 A1 (PFIZER) 2002年3月7日 (2002 - 03 - 07) 全文	1-20
A	CN 1639146 A (拜耳药品公司) 2005年7月13日 (2005 - 07 - 13) 全文	1-20
A	CN 101287493 A (根马布股份公司) 2008年10月15日 (2008 - 10 - 15) 全文	1-20
A	CN 1065267 A (美国辉瑞有限公司) 1992年10月14日 (1992 - 10 - 14) 全文	1-20

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2022年9月15日

国际检索报告邮寄日期

2022年9月26日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

康蕾

电话号码 86-(10)-53962326

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/111395

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利		公布日 (年/月/日)	
W0	2020048548	A1	2020年3月12日	CA	3111649	A1	2020年3月12日
				AU	2019334065	A1	2021年4月15日
				IL	281296	A	2021年4月29日
				EP	3848367	A1	2021年7月14日
				BR	112021004269	A2	2021年5月25日
				CN	112533916	A	2021年3月19日
				US	2022119376	A1	2022年4月21日
				KR	20210057767	A	2021年5月21日
				JP	2021536480	A	2021年12月27日
				SG	11202102271W	A	2021年4月29日
US	2002028834	A1	2002年3月7日	US	5750542	A	1998年5月12日
				US	5538984	A	1996年7月23日
				US	6326382	B1	2001年12月4日
CN	1639146	A	2005年7月13日	AU	2003213219	A1	2003年9月9日
				W0	03072561	A1	2003年9月4日
				AU	2003215380	A1	2003年9月9日
				KR	20100029280	A	2010年3月16日
				W0	03072566	A1	2003年9月4日
				EP	1478639	A1	2004年11月24日
				HK	1080467	A1	2006年4月28日
				CO	5611124	A2	2006年2月28日
				KR	20040094720	A	2004年11月10日
				DE	60307998	D1	2006年10月12日
				RU	2004128393	A	2005年5月10日
				IL	163027	A	2009年7月20日
				MX	PA04007031	A	2004年10月11日
				HR	P20040874	A2	2006年5月31日
				AT	338036	T	2006年9月15日
				KR	20040096600	A	2004年11月16日
				CA	2474510	A1	2003年9月4日
				US	2009054514	A1	2009年2月26日
				JP	2006507215	A	2006年3月2日
				US	2005139814	A1	2005年6月30日
				HU	0600156	A2	2006年6月28日
				NO	20043952	L	2004年10月22日
				NZ	534255	A	2007年6月29日
				HK	1080466	A1	2006年4月28日
				PL	373373	A1	2005年8月22日
				IL	163026	A	2009年9月1日
				BR	0307905	A	2006年4月4日
				MX	PA04007391	A	2004年10月11日
				JP	2010229152	A	2010年10月14日
				CN	1639145	A	2005年7月13日
				PL	372179	A1	2005年7月11日
				JP	2005518446	A	2005年6月23日
				ES	2271537	T3	2007年4月16日
				MA	27111	A1	2004年12月20日
				CA	2474511	A1	2003年9月4日
				EP	1487813	A1	2004年12月22日
				BR	0307894	A	2004年12月7日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/111395

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	101287493	A	2008年10月15日	WO	2007019865	A2	2007年2月22日
				JP	2009504690	A	2009年2月5日
				CA	2619695	A1	2007年2月22日
				DE	602006019977	D1	2011年3月17日
				EP	1951303	A2	2008年8月6日
				KR	20080039999	A	2008年5月7日
				AT	497392	T	2011年2月15日
				NZ	566520	A	2012年3月30日
				AU	2006281803	A1	2007年2月22日
				IL	189452	D0	2008年8月7日
				US	2010015134	A1	2010年1月21日
				NZ	594784	A	2013年6月28日
CN	1065267	A	1992年10月14日	AU	1878292	A	1992年11月2日
				DE	69232907	D1	2003年2月27日
				SG	49055	A1	1998年5月18日
				ZA	9202239	B	1993年9月27日
				PL	171914	B1	1997年6月30日
				CA	2107105	A1	1992年9月29日
				HU	9302733	D0	1993年12月28日
				NZ	242151	A	1994年10月26日
				NZ	248946	A	1995年4月27日
				CZ	395892	A3	1994年4月13日
				JP	H10158264	A	1998年6月16日
				FI	934223	A0	1993年9月27日
				PL	170567	B1	1997年1月31日
				CA	2195129	A1	1992年9月29日
				IL	116122	A	1998年10月30日
				AU	2178895	A	1995年9月7日
				MX	9201419	A	1992年10月1日
				JP	2000154185	A	2000年6月6日
				IL	101327	D0	1992年11月15日
				PL	171915	B1	1997年6月30日
				BR	9205811	A	1994年6月28日
				ES	2188584	T3	2003年7月1日
				AT	231505	T	2003年2月15日
				EP	0646115	A1	1995年4月5日
				JP	H06500794	A	1994年1月27日
				NZ	250987	A	1997年6月24日
				WO	9217475	A1	1992年10月15日
				RU	2119920	C1	1998年10月10日
				UA	45944	C2	2002年5月15日
				PT	100300	A	1993年8月31日
				KR	0179054	B1	1999年3月20日
				EG	20281	A	1998年7月30日
				MY	108885	A	1996年11月30日
				NO	933445	L	1993年9月27日
				DK	0646115	T3	2003年4月22日
				YU	31392	A	1994年12月28日
				IE	920980	A1	1992年10月7日
				ZA	922239	B	1993年9月27日

国际申请号
PCT/CN2022/111395

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
IL 116122 D0 1996年1月31日			